

第 55 回日本神経学会学術大会

一般演題

会 期：平成 26 年 5 月 21 日（水）～5 月 24 日（土）

会 場：福岡国際会議場・福岡サンパレス・福岡国際センター

大会長：九州大学大学院医学研究院神経内科学 吉良 潤一

(日本語抄録)

AO-1-1

優秀候補演題

心房細動の病型による脳梗塞の重症度の差異についての検討-Fukuoka Stroke Registry-

1国立病院機構九州医療センター脳血管・神経内科, 2九州大学大学院医学研究院病態機能内科学, 3九州大学大学院医学研究院医療経営・管理学
○三浦聖史1, 桑城貴弘1, 矢坂正弘1, 前田亘一郎1, 上床武史1, 湧川佳幸1, 吾郷哲朗2, 鴨打正浩3, 岡田 靖1, 北園孝成2

【目的】心房細動は脳梗塞の重大なリスクファクターである。心房細動の病型(発作性あるいは持続性)によらず脳梗塞の発症率は同等でありながら、抗凝固療法の施行率は発作性で低いとの報告がある。今回我々は、心房細動の病型と脳梗塞発症時の重症度の関係について検討を行った。

【方法】2007年6月から2012年5月にかけてFukuoka Stroke Registry (FSR) に登録された非弁脈症性心房細動を有する心房性脳塞栓症初発患者連続601例を対象とした。心房細動の病型により、発作性心房細動群、持続性心房細動群に分類し、その臨床背景および入院時重症度について検討を行った。心房細動病型不明のものは除外した。

【結果】601例中、発作性心房細動は273例、持続性心房細動は127例であった。発症前の抗凝固療法施行率は、発作性心房細動群で有意に低かった(発作性 vs. 持続性, 18.3 % vs. 36.2 %, P = 0.0001)。発作性心房細動群は平均年齢75.3±10.0歳、男性58.2%であり、持続性心房細動群は74.9±10.6歳、男性62.6%で、年齢および性別に有意差は認めなかった。その他の危険因子についても、糖尿病(17.3 % vs. 31.1 %, P = 0.4211)、高血圧症(71.4 % vs. 73.2 %, P = 0.7090)、脂質異常症(32.6 % vs. 29.9 %, P = 0.5920)で両群に有意差は認めなかった。入院時NIHSSスコアは、発作性心房細動群で中央値7 (IQR: 2 - 16)、持続性心房細動群で中央値9(IQR: 3 - 16)と有意差を認めなかった(P = 0.1580)。発症前抗凝固療法施行率、年齢、性別、糖尿病、高血圧症、脂質異常症の有無で多変量調整を行ったが、入院時NIHSSスコアに有意差は認めなかった(P = 0.3948)。

【結論】心房性脳塞栓症において、発症時の重症度は、心房細動の病型に影響をうけない。

AO-1-2

優秀候補演題

一過性脳虚血発作発症後の血圧管理と脳卒中再発の関係 -Fukuoka Stroke Registry-

1九州医療センター 脳血管・神経内科, 2九州大学大学院医学研究院病態機能内科学, 3九州大学大学院医学研究院医療経営・管理学
○脇坂佳世1, 桑城貴弘1, 吾郷哲朗2, 矢坂正弘1, 前田亘一郎1, 上床武史1, 湧川佳幸1, 鴨打正浩3, 岡田 靖1, 北園孝成2

【目的】一過性脳虚血発作に対する急性期治療については、未だエビデンスは無く、特に血圧に関しては報告が無い。一過性脳虚血発作を発症した症例での、急性期血圧とその後発症との関連について検討を行う。

【方法】2007年6月から2012年5月にかけてFukuoka Stroke Registry (FSR) に登録された脳卒中6336症例のうち、発症24時間以内の一過性脳虚血発作連続606例(男性373例、女性233例、年齢69.3±13.1歳)を対象とした。発症後急性期3日間、7日間の平均収縮期血圧を5分位に分け(Q1, Q2, Q3, Q4, Q5)、各群における、一過性脳虚血発作発症後1年間での脳卒中再発危険度について検討した。

【結果】脳卒中再発は79例(13.1%)に認められた。3日間Q1: SBP≤125mmHg, 3日間Q5: 153mmHg≤SBP, 7日間Q1: SBP≤121mmHg, 7日間Q5: 147mmHg≤SBPであった。年齢、性別調整を行ったCox比例ハザードモデル法による1年間の脳卒中再発危険度は、3日間Q5: Hazard ratio[HR]2.03, 95% confidence interval[CI]1.12-3.82(vs. Q1, p = 0.020), 7日間Q5: [HR]2.60, 95%[CI]1.37-5.19(vs. Q1, p = 0.003)であった。年齢、性別に、脳梗塞危険因子、一過性脳虚血発作の症候および持続時間を加えた調節においても、3日間Q5: [HR]1.93, 95%[CI]1.06-3.66(vs. Q1, p = 0.032), 7日間Q5: [HR]2.53, 95%[CI]1.33-5.08(vs. Q1, p = 0.004)であった。

【結論】一過性脳虚血発作発症例において、急性期の血圧高値はその後発症の脳卒中再発の危険度を高める。

AO-1-3

優秀候補演題

世界初の日本人肥厚性硬膜炎全国臨床疫学調査二次調査159例の解析結果報告

1九州大学大学院医学研究院神経内科学, 2北里大学医学部脳神経外科, 3九州大学大学院医学研究院神経治療学, 4愛知医科大学加齢医学研究所神経病理部門, 5近畿大学医学部神経内科, 6岩手医科大学医学部公衆衛生学
○米川 智1, 村井弘之1, 宇津木聡2, 松下拓也1, 眞崎勝久1, 磯部紀子1, 山崎 亮3, 吉田真理4, 楠 進5, 坂田清美6, 藤井清孝2, 吉良潤一1

【目的】肥厚性硬膜炎(HPI)は散発的な症例報告のみで、世界的に見ても全国疫学調査の報告はなく、原因や実態は明らかになっていない。私たちは世界初の肥厚性硬膜炎全国臨床疫学調査の解析から、病因と病型による病像の差異を明らかにすることを目的とした。

【方法】2005年1月1日から2009年12月31日までに全国の医療機関を受診したHP患者で、MRIでの硬膜肥厚、または硬膜生検での炎症細胞浸潤を伴う硬膜の線維性肥厚を確認した症例を対象とし、低髄液圧症候群や腫瘍性の硬膜肥厚は除外した。眼科の内科、神経内科、脳神経外科、整形外科、小児科、小児神経科、耳鼻咽喉科、眼科を標榜する病院を病床数毎に階層化し、階層別に送付対象病院数を決定し無作為に抽出した後に、一次および二次調査表を送付し、症例の収集と解析を実施した。

【結果】粗有病率は0.949/10,000人であった。二次調査により159例が集積された。平均発症年齢は58.3±15.8歳であった。頭蓋HPは137例、脊髄HPは15例、頭蓋・脊髄HPは7例だった。70例(44.0%)が特発性であり、抗好中球抗体(ANCA)関連HPは48例(30.2%)、IgG4/多臓器線維症(MFS)関連HPは14例(8.8%)であった。また双方が合併した症例も2例(3.8%)存在した。ANCA関連HPは特発性と比較し女性に多く、高齢発症であった。臨床像としては、耳鼻科関連の症状で発症し、炎症反応の上昇を認め、特発性と比較して視機能が少なかった。IgG4/MFS関連HPは男性に多く、脊髄HPはなく、感覚障害を呈した例もなかった。

【結論】日本人のHPではANCA関連疾患とMFS・IgG4関連疾患が二大原因である。ANCA関連HPやIgG4/MFS関連HPは特異な病像を呈しており、治療方針を選択する際の参考となる可能性がある。

AO-1-4

優秀候補演題

脳脊髄根末梢神経炎(EMRN)患者血清中に見出された新規抗中性糖脂質抗体

1藤田保健衛生大学脳神経内科学, 2順天堂大学環境医学研究所
○鳥さゆり1, 石川等真1, 植田晃広1, 新美芳樹1, 岩瀬和久2, 武藤多津郎1

【目的】EMRNは脳、脊髄、神経根、末梢神経が同時あるいは前後して広範に障害される重篤な疾患である。既報の症例数は少なく、未だ詳細な分子病態は不明であった。当教室で経験したEMRN 4症例に対し、種々の臨床的検査と生化学的・免疫学的検査によりその病態・臨床像を明らかにする。又、患者血清から病勢と関連する抗糖脂質抗体を検索する。

【方法】対象血清として、EMRN患者4例、他の類縁神経疾患患者47例、age- and sex-matched control 28例を用いた。方法はFar-Eastern blot法、Surface plasmon resonance法で中性糖脂質であるlactosylceramide(LacCer)、glucosylceramide(GlcCer)、galactosylceramide (GalCer)及び各種ガングリオシドに対する抗体活性を測定した。本症患者血清では治療前後の比較も行った。

【結果】患者4例全ての血清から抗LacCer抗体が検出され、2例には抗GalCer抗体も弱いながら検出された。これら抗中性糖脂質抗体は治療後には検出されなかった。対照血清では、抗中性糖脂質抗体はすべて陰性であった。抗ガングリオシド抗体は全例陰性。

【結論】抗中性糖脂質抗体は、神経類縁疾患では検出されず、EMRNの病勢に相関したことから、本症の診断・治療のbiomarkerとして世界初と考えられた。既に、抗LacCer抗体は炎症調節作用を有している事が明らかになっており、本症発症あるいは病態修繕に関与する可能性が示唆された。

AO-2-1

優秀候補演題

[11C]PBB3 PETで推定したタウ蓄積量はアルツハイマー病の認知症重症度を反映する

1放射線医学総合研究所 分子イメージング研究センター 分子神経イメージング研究プログラム, 2神経内科千葉, 3千葉大学大学院医学研究院 神経内科学, 4放射線医学総合研究所 分子イメージング研究センター 分子認識研究プログラム, 5放射線医学総合研究所 分子イメージング研究センター 先端生体計測研究プログラム
○島田 斉1, 篠遠 仁1, 平野成樹1, 古川彰吾1, 江口洋子1, 高畑圭輔1, 木村泰之1, 小高文聰1, 丸山将浩1, 高野晴成1, 佐原成彦1, 山田真希子1, 生駒洋子5, 張 明榮4, 伊藤 浩5, 樋口真人1, 桑原 聡3, 須原哲也1

【目的】[11C]PBB3はタウイメージング用の新規PETリガンドであり、タウ蛋白病変への高い親和性と選択性が認められることがこれまでの研究でわかってきている。本研究では[11C]PBB3 PETによるタウイメージングの特徴と臨床症状との関連を検討するために、[11C]PBB3 PETを用いて各種認知機能障害患者及び健康高齢者の脳内タウ蛋白病変の評価を行った。

【方法】対象はAlzheimer病(AD)17例、軽度認知機能障害(MCI)15例、健康高齢者17例。本研究の実施にあたり、所属施設の倫理委員会より承認を得た。また全被験者に口頭と書面による説明を行い、本人ないしは家族から研究に参加する旨の同意を書面を得た。[11C]PBB3 PETならびに[11C]PIB PETを施行し、小脳皮質を参照領域とした標準化取り込み値の比 (standardized uptake value ratioSUVR) の画像を作製し、PBB3集積の特徴と認知機能障害との関連について検討した。

【結果】AD群の全例とMCI群の15例中9例で大脳皮質に有意なPIB集積を認めた。PIB陽性のADおよびMCI症例において、PIB集積の乏しい側頭葉内側面にPBB3の強い集積を認めた。PBB3の集積は、認知機能障害の程度が強くなるに従い、辺縁系から新皮質に及んでいた。PIB集積を認めない健康高齢者およびMCI症例においても、側頭葉内側面にPBB3集積を認める症例では、傍海馬領域に軽度の萎縮を認めた。認知症の重症度 (CDR sum of boxes) はアミロイド蓄積量 ([11C]PIBの大脳皮質平均SUVR) とは有意な相関を認めず、タウ蓄積量 ([11C]PBB3の大脳皮質平均SUVR) と有意な正の相関を認めた。

【結論】[11C]PBB3 PETは[11C]PIB PETとは全く異なる集積パターンを呈し、タウ蛋白病変の分布を反映していると考えられた。さらにPBB3の結合は、Braakのタウステージの進展と類似し、病期を反映していると考えられた。

AO-2-2

優秀候補演題

日本人多発性硬化症・視神経脊髄炎患者を対象としたゲノムワイド関連解析

1九州大学大学院医学研究院神経内科学, 2九州大学生体防御医学研究所 トランスオミクス医学研究センター, 3カリフォルニア大学サンフランシスコ校 神経内科
○松下拓也1, 佐藤真也1, 山本 健2, Pierre Gouraud3, Sergio Baranzini2, Jorge Oksenberg2, 吉良潤一1, 日本多発性硬化症遺伝コンソーシアム

【背景】多発性硬化症 (MS) の発症には環境的・遺伝的要因の双方が関連していることが知られている。遺伝的要因についてはヨーロッパ人種を対象としたゲノムワイド関連解析 (GWAS) により多数のSNPがリスク因子として報告されている。日本人を含むアジア人種においてはMSの頻度はヨーロッパ人種より低く、何らかの遺伝的特徴の影響が考えられる。またアジア人に比較的多発性視神経脊髄炎 (NMO) については、HLAをのぞいた遺伝的リスクはほとんど不明である。

【目的】特徴的な遺伝的発症リスクを特定するため、日本人MS、NMO患者を対象としたゲノムワイド関連解析を行った。

【方法】クオリティチェック後、discovery cohortとしてMS 261名、NMO 129名、健康者 843名、replication cohortとしてMS 292名、NMO 75名、健康者 905名についてゲノムワイドにSNPの関連解析を行った。

【結果】MSについては、MHC領域以外ではヨーロッパ人種でリスクとして報告されているCD58のSNP、およびヨーロッパ人種では報告されていないZBTB20のSNPとの関連が認められた。MHC領域ではC6orf10のSNPに最も高い相関が認められた。現在ヨーロッパ人種で報告されているリスクSNPのうち、5つのSNPについては日本人においてもリスクが再確認された。一方NMOについては、MHC領域のHLA-DRA、DRB1、DQB1近傍のSNPのみ関連が認められた。また対象患者中のMS 509名、NMO 193名、健康者334名についてHLA-DRB1、DPB1との相関を解析し、MSについてはDRB1*04:05、15:01が有意なリスク因子、09:01、01:01、13:02が保護因子であった。NMOについてはDRB1*08:02、16:02、DPB1*05:01が有意なリスク因子、DRB1*09:01が保護因子であった。

【結論】日本人MSの遺伝的リスクとして、ヨーロッパ人種と共有される部分と特有の要因が認められた。

AO-2-3

優秀候補演題

Genetic and infectious burdens affect CSF IgG abnormality in Multiple Sclerosis

¹Department of Neurology, Fukuoka-Higashi Medical Center, ²Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, ³Department of Neurology, Neuro-Muscular Center, National Omuta Hospital, ⁴Department of Molecular and Genetic Medicine, Ehime University Graduate School of Medicine
 ○Satoshi Yoshimura¹, Noriko Isobe², Takuya Matsushita², Katsuhisa Masaki², Shinya Sato², Yuji Kawano³, Hirofumi Ochi⁴, Jun-ichi Kiria²

Objective: To clarify influence of genetic and common infectious backgrounds on CSF IgG abnormality in Japanese MS patients.

Methods: We analyzed *HLA-DRB1* alleles, and IgG antibodies against *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, Epstein-Barr virus nuclear antigen, and varicella zoster virus in 94 MS patients and 367 healthy controls (HCs). We defined CSF IgG abnormality as the presence of CSF OBs and/or increased IgG index (>0.658).

Results: CSF IgG abnormality-positive patients had a significantly higher frequency of brain MRI lesions meeting the Barkhof criteria compared with abnormality-negative patients. Compared with HCs, CSF IgG abnormality-positive MS patients showed a significantly higher frequency of *DRB1*1501* whereas CSF IgG abnormality-negative patients had a significantly higher frequency of *DRB1*0405*. CSF IgG abnormality-positive MS patients had a significantly higher frequency of anti-*C. pneumoniae* IgG antibodies compared with CSF IgG abnormality-negative patients. Compared with HCs, anti-*H. pylori* IgG antibodies were detected significantly less frequently in the total MS patients, especially in CSF IgG abnormality-negative MS patients.

Conclusions: CSF IgG abnormality is associated with Western MS-like brain MRI features. *DRB1*1501* and *C. pneumoniae* infection confer CSF IgG abnormality while *DRB1*0405* and *H. pylori* infection are positively and negatively associated with CSF IgG abnormality-negative MS, respectively, suggesting that genetic and environmental factors differentially contribute to MS susceptibility according to the CSF IgG abnormality status.

AO-2-4

優秀候補演題

エクソーム解析で見出された本邦SCA5一家系の臨床・分子遺伝学的検討

¹山梨大学 神経内科, ²秋山脳外科
 ○高 紀信¹, 王 穎¹, 三輪道然¹, 新藤和雅¹, 秋山 巖², 瀧山嘉久¹

【目的】 本邦の優性遺伝性脊髄小脳失調症(ADSCA)のうち1割程度はまだ原因が未同定である。今回我々は、これまでSCA1, 2, MJD, 6, 7, 8, 12, 17, 31, 36, DRPLAが否定されていた純粋小脳型ADSCAの一家系について原因遺伝子の解析を行った。

【方法】 2世代8名(発症者5名, 健常者3名)の家系内メンバーについて神経学的所見(8名)と頭部MRI所見(3名)を検討した。分子遺伝学的検討では全員のDNAサンプルを収集した後、親子2名の発症者についてのエクソーム解析より候補遺伝子抽出した。得られた候補遺伝子について家系内での共分離を検討した。

【結果】 臨床的に発症者に共通して構音障害, 四肢・体幹失調を認め、発症年齢は全員50歳代と均一でありanticipationは認めなかった。頭部MRIでは発症者に共通して小脳萎縮を認めた。親子2名のエクソーム解析ではSCA5の原因遺伝子である*SPTBN2*のエクソン14のin-frame 3bp deletionが共通して認められた。Sanger法にてin-frame 3bp deletionの共分離を確認した。

【結論】 SCA5はこれまでアメリカ, フランス, ドイツ, ノルウェー出身の教家系が報告されている。本邦では、昨年の本学会での1例報告のみであるが、今回我々はSCA5と考えられる一家系を見出した。本邦の純粋小脳型ADSCAにおいてはSCA6, 31に加えてSCA5の遺伝子解析が必要であると考えられた。

AO-2-5

優秀候補演題

Evidence of a link between ubiquilin 2 and optineurin in ALS/FTD

Department of Neurology, School of Medicine, Keio University
 ○Mayuko Osaka, Daisuke Ito, Takuya Yagi, Yoshihiro Nihei, Norihiro Suzuki

Objectives: A mutation in the *ubiquilin (UBQLN) 2* gene was recently identified as a cause of X-linked amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/frontotemporal dementia (FTD). ALS-linked mutations in *UBQLN2* are clustered in a unique proline-X-X repeat region, reportedly leading to impairment of the ubiquitin proteasome system. However, the molecular properties of mutant *UBQLN2* remain unclear. **Methods:** To gain insight into the pathogenesis of *UBQLN2*-linked ALS/FTD, we examined the cellular characteristics of mutant *UBQLN2* *in vitro*. **Results:** *UBQLN2* localized in Rab11-positive endosomal vesicles formed by the ALS-linked molecule, optineurin (OPTN). These vesicles are colocalized with an initiator of the autophagic process, ULK1 and also drastically increased in *ATG5(-/-)* cell, indicating the association with autophagy. An ALS-mutation (E478G) in OPTN abolished vesicle formation. ALS-mutations in *UBQLN2* enhanced aggregation and formation of inclusion bodies, resulting in mislocation from OPTN-vesicles. Furthermore, *UBQLN2* was found to be a potent regulator of the levels of OPTN and the FTD-linked secretory factor, progranulin, and ALS-linked mutations disturbed these functional consequences. **Interpretation:** This study demonstrates first evidence that ALS-linked mutations in both OPTN and *UBQLN2* interfere with the constitution of specific endosomal vesicles, suggesting that these vesicles are involved in protein homeostasis and both mutants affect common pathological processes. These data suggest a novel disease spectrum and provide new pathological insights into OPTN and *UBQLN2*.

AO-2-6

優秀候補演題

筋強直性ジストロフィーにおけるスプライシングバイオマーカーの確立

¹大阪大学大学院 医学系研究科 神経内科学, ²ロチェスター大学 神経学
 ○中森雅之^{1,2}, 高橋正紀¹, 望月秀樹¹, Charles Thornton²

【目的】 筋強直性ジストロフィー症 (DM) では、異常RNAをターゲットとする治療研究がすすみ、臨床治験も目前に迫っている。こうした治験において効果を正確に評価するためには、重症度や治療反応性を反映する優れたバイオマーカーの確立が急務である。DMの病態は異常RNAによる選択的スプライシングの障害であり、その異常はバイオマーカーとなりうる。今回われわれは、DM筋においてバイオマーカーとして最適なスプライシング異常を探索した。

【方法】 これまでDM骨格筋で報告されていない新規スプライシング異常を同定するため、DM1型(DM1), DM2型(DM2), 顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー各8例の骨格筋由来RNAを用いてエクソアンレイ解析をおこなった。新規スプライシング異常はRT-PCRにて確認した。次にDM1患者50例の前脛骨筋筋力を徒手筋力検査で判定し、同筋より針生検を行った。得られた骨格筋よりRNAを抽出し、スプライシング異常を解析した。また骨格筋のCTGリピート長はサザンブロットにて測定した。治療反応性については、DMモデルマウスをアンチセンス核酸で治療後、マウス骨格筋でのスプライシング異常を解析した。

【結果】 マイクロアレイ解析により、DM1骨格筋において73の新規スプライシング異常を同定した。既報のものも含む50のスプライシングイベントのうち、20のスプライシング異常が筋力低下と強く相関した。また、5つのスプライシングイベントは、筋力低下のみみられないDM1ですでに異常がみられた。疾患対照群との比較により、これらのスプライシング異常はDM特異的であり、モデルマウスでは治療により正常化することも確認された。スプライシング異常や筋力低下は、DM1骨格筋のCTGリピート長とは相関しないことも判明した。

【結論】 DM1骨格筋でみられるスプライシング異常の一部は、重症度や治療反応性を示す優れたバイオマーカーとなることが示唆された。

(英語抄録)

AO-1-1★

Type of atrial fibrillation influences severity of stroke?
the Fukuoka Stroke Registry

¹Department of Cerebrovascular Medicine and Neurology, Cerebrovascular Center and Clinical Research Institute, National Hospital Organization Kyushu Medical Center. ²Department of Medicine and Clinical Science, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University. ³Departments of Health Care Administration and Management, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University. ⁴Seiji Miura¹, Takahiro Kuwashiro¹, Tetsuro Ago², Masahiro Yasaka¹, Koichiro Maeda¹, Takeshi Uwatoko¹, Yoshiyuki Wakugawa¹, Masahiro Kamouchi², Yasushi Okada¹, Takanari Kitazono²

Background and Purpose: Previous studies have indicated that incidence of ischemic stroke does not differ between patients with paroxysmal atrial fibrillation (PAF) and those with chronic atrial fibrillation (CAF). However, whether the severity of ischemic stroke differs between PAF and CAF remains contentious. We therefore investigated stroke severity at onset in patients with PAF and in those with CAF.

Methods: We examined 601 cardioembolic stroke patients with non-valvular atrial fibrillation (AF) registered to the Fukuoka Stroke Registry (FSR) from June 2007 to May 2012. According to the type of AF, stroke patients were divided into a PAF group and a CAF group, and clinical characteristics and stroke severity on admission were compared. Cases with unknown-type AF were excluded.

Results: Of the 601 patients, 273 (58.2% male; mean age, 75.3 ± 10.0 years) had PAF, and 127 (62.6% male; mean age, 74.9 ± 10.6 years) had CAF. Frequency of anticoagulation therapy was lower in PAF (18.3%) than in CAF patients (36.2%, P=0.0001). Concerning risk factors, no significant differences were found between the PAF and CAF groups in frequency of diabetes mellitus (17.3% vs. 31.1%, P=0.4211), hypertension (71.4% vs. 73.2%, P=0.7090), or dyslipidemia (32.6% vs. 29.9%, P=0.5920). No significant difference was seen in National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score on admission between the PAF and CAF groups (median, 7 (interquartile range, 2-16) vs. 9 (interquartile range, 3-16), P=0.1580). After adjusting for age, sex, pre-stroke anticoagulation therapy, diabetes mellitus, hypertension and dyslipidemia, no significant difference was evident between groups in NIHSS score on admission (P=0.3948). **Conclusions:** In cardioembolic stroke, severity at onset is unaffected by the type of AF.

AO-1-2★

Blood Pressure Control and Stroke Recurrence after Transient Ischemic Attack: the Fukuoka Stroke Registry

¹Department of Cerebrovascular Medicine and Neurology, Cerebrovascular Center and Clinical Research Institute, National Hospital Organization Kyushu Medical Center. ²Department of Medicine and Clinical Science, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University. ³Departments of Health Care Administration and Management, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University. ⁴Kayo Wakasaka¹, Takahiro Kuwashiro¹, Tetsuro Ago², Masahiro Yasaka¹, Koichiro Maeda¹, Takeshi Uwatoko¹, Yoshiyuki Wakugawa¹, Masahiro Kamouchi², Yasushi Okada¹, Takanari Kitazono²

Background and purpose: Transient ischemic attack (TIA) confers a high risk of subsequent ischemic stroke. Therefore, early treatment of TIA provides an ideal opportunity for prevention of stroke. However, there is limited evidence for treating TIA patients in the acute phase, especially in relation to blood pressure control. We therefore investigated whether blood pressure in acute phase TIA patients affects subsequent stroke recurrence.

Methods: Of 6336 stroke patients registered in the Fukuoka Stroke registry from June 2007 to May 2012, 606 TIA patients (673 males, 233 females; 693±131 years old) who sought medical attention within 24 hours of onset were evaluated. The clinical characteristics of patients were assessed on admission, and the clinical course of all patients was subsequently followed. In regards to blood pressure, we divided the patients into five quintiles (Q1, Q2, Q3, Q4 and Q5 in ascending order) according to their mean systolic blood pressure (mSBP) during the 3 days or 7 days after TIA onset, and examined the risk of stroke recurrence in each group within one year after TIA.

Results: Of the 606 patients, 79 (13.1%) suffered a recurrence of stroke during the first year after TIA. Each group had the following mSBP during the 3 days after TIA: Q1, mSBP ≤ 125 (mmHg); Q2, 125 < mSBP ≤ 134; Q3, 134 < mSBP ≤ 142; Q4, 142 < mSBP ≤ 152; and Q5, mSBP > 152. mSBP in the 7 days after TIA were: Q1, mSBP ≤ 121 (mmHg); Q2, 121 < mSBP ≤ 130; Q3, 130 < mSBP ≤ 137; Q4, 137 < mSBP ≤ 146; and Q5, mSBP > 146. The age- and sex-adjusted Cox proportional hazards model showed that the risk of stroke recurrence in the first year after TIA for patients in Q5 vs. those in Q1 was indicated by hazard ratios (HR) of 2.08 (95% confidence interval [CI] 1.12-3.82, p = 0.020), and 2.60 (95% CI 1.37-5.19, p = 0.003) for mSBP measured in the 3-day and 7-day periods, respectively. After adjustments for multiple confounding factors (risk factors for stroke, TIA symptom, and duration), the HR for patients in Q5 vs. those in Q1 were 1.93 (95% CI 1.06-3.66, p = 0.032) and 2.53 (95% CI 1.33-5.08, p = 0.004) for mSBP measured in the 3-day and 7-day periods, respectively.

Conclusions: There is a significant relationship between blood pressure during the acute phase of TIA and subsequent recurrence of stroke. A high blood pressure in the acute phase increases the risk of stroke recurrence.

AO-1-3★

A nationwide survey of hypertrophic pachymeningitis in Japan

¹Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan. ²Department of Neurosurgery, Kitasato University School of Medicine, Sagami, Japan. ³Department of Neurological Therapeutics, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan. ⁴Department of Neuropathology, Institute for Medical Science of Aging, Aichi Medical University, Nagakute, Japan. ⁵Department of Neurology, School of Medicine, Kinki University, Osaka, Japan. ⁶Department of Hygiene and Preventive Medicine, Iwate Medical University School of Medicine, Morioka, Japan. ⁷Tomomi Yonekawa¹, Hiroyuki Murai¹, Satoshi Utsuki², Takuya Matsushita¹, Katsuhisa Masaki¹, Noriko Isobe¹, Ryo Yamasaki³, Mari Yoshida⁴, Susumu Kusunoki⁵, Kiyomi Sakata⁶, Kiyotaka Fujii⁷, Jun-ichi Kira¹

Objectives: There is no nationwide epidemiological survey on hypertrophic pachymeningitis (HP). Therefore, we conducted a nationwide survey of HP in Japan to clarify clinico-epidemiological features.

Methods: Cases with HP diagnosed from January 1, 2005 to December 31, 2009, were collected from all over Japan. HP was defined as a condition with thickening of the cranial or spinal dura mater with inflammation, evidenced by MRI or histology. We excluded HP cases associated with malignancy and those with intracranial hypotension, and was followed by a questionnaire survey for clinical and laboratory findings.

Results: Crude HP prevalence was 0.949/100,000 population. The mean age at onset was 58.3±15.8 years. Among 159 cases for whom detailed data were collated, anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-related HP was found in 54 cases (34.0%) and IgG4/multifocal fibrosclerosis (MFS)-related HP in 14 cases (8.8%). Seventy cases (44.0%) were classified as idiopathic HP. ANCA-related HP cases showed a female preponderance, a higher age of onset, and higher frequencies of otological symptoms, but lower frequencies of diplopia compared with idiopathic HP. IgG4/MFS-related HP cases showed a marked male predominance; all had cranial HP, and there was no cases that had isolated spinal HP or decreased sensation.

Conclusions: HP is not extremely rare. ANCA-related HP and MFS-IgG4-related disease are two major cause of Japanese secondary HP. Both forms have unique features, which may useful to differentiate background causes and decide the treatment principles.

AO-1-4★

Anti-neutral glycolipid antibodies in encephalomyeloladuloneuropathy

¹Department of Neurology, Fujita Health University School of Medicine. ²Institute for Environmental and Gender Specific Medicine, Juntendo University Graduate School of Medicine. ³Sayuri Shima¹, Tomomasa Ishikawa¹, Akihiro Ueda¹, Yoshiaki Niimi¹, Kazuhisa Iwabuchi², Tatsuro Mutoh¹

Objective: Encephalomyeloladuloneuropathy (EMRN) is a severe disease that brain, spinal cord, nerve roots, and peripheral nerves are broadly affected. The aim of this study was to review 4 patients with EMRN and assessed for autoantibodies against neutral glycolipids (lactosylceramide: LacCer, glucosylceramide: GlcCer, galactosylceramide: GalCer) and gangliosides.

Methods: We studied the progression of clinical, radiologic, neurophysiologic, and cerebrospinal fluid (CSF) findings, as well as anti-neutral glycolipid antibodies in sera and CSF by Far-Eastern blot and Surface plasmon resonance analyses. We analyzed sera of 4 patients with EMRN before and after treatment, 47 age-matched patients with other neurologic disorders (8 with multisystem atrophy, 4 with neuromyelitis optica, 20 with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, and 15 with multiple sclerosis) and 28 age-matched healthy volunteers.

Results: All patients developed acute or subacute motor weakness and impaired consciousness levels. Their CSF showed pleocytosis and high immunoglobulin G concentrations. Magnetic resonance imaging (MRI) revealed lesions in the brain and spinal cord. Neurophysiologic examinations indicated dysfunction of the spinal cord, nerve roots, and peripheral nerves. Steroid pulse immunotherapy and/or high dose of intravenous immunoglobulin replacement therapy resulted in clear and often dramatic clinical improvements. Reactivity to anti-LacCer antibody was positive in both sera and CSF from all patients with acute EMRN, and anti-GalCer antibody was positive weakly in two patients sera. Anti-neutral glycolipid antibodies were not detected in all patients with EMRN at the recovery phase. Anti-gangliosides antibodies were negative in all EMRN cases. 47 age-matched patients with other neurologic disorders and 28 age-matched healthy volunteers were negative for anti-neutral glycolipid antibodies.

Conclusions: The resolution of radiologic and neurologic abnormalities and altered autoantibody titers against neutral glycolipids after immunotherapy suggest that EMRN is caused by an immune-mediated mechanism. Furthermore, these autoantibodies may be used as a useful biomarker for EMRN.

AO-2-1★

Tau tangles estimated by PET reflect a dementia severity in Alzheimer's disease

¹Molecular Neuroimaging Program, Molecular Imaging Center (MIC), National Institute of Radiological Sciences (NIRS), Chiba, Japan. ²Neurology Chiba, Chiba, Japan. ³Department of Neurology, Chiba University, Chiba, Japan. ⁴Molecular Probe Program, MIC, NIRS, Chiba, Japan. ⁵Biophysics Program, MIC, NIRS, Chiba, Japan. ⁶Hitoshi Shimada¹, Hitoshi Shinotoh^{1,2}, Shigeki Hirano^{1,3}, Shogo Furukawa^{1,4}, Yoko Eguchi¹, Keisuke Takahata¹, Yasuyuki Kimura¹, Fumitoshi Kodaka¹, Masahiro Maruyama¹, Harumasa Takano¹, Naruhiko Sahara¹, Makiko Yamada¹, Yoko Ikoma⁵, Ming-Rong Zhang⁴, Hiroshi Ito⁶, Makoto Higuchi¹, Satoshi Kawabara², Tetsuya Suhara¹

Objectives: [¹¹C]PBB3 is a novel tau imaging PET ligand, showing high affinity and selectivity for tau deposits. The aim of the present study was to investigate characteristics of [¹¹C]PBB3 binding and its relation with clinical aspects in cognitively healthy subjects and patients with cognitive impairments.

Methods: Participants included 17 AD patients, 15 mild cognitive impairments (MCI) patients and 17 age and gender matched cognitively healthy controls (HCs). The PET study was approved by the institutional review board. Written informed consent was obtained from all subjects. PET scans with [¹¹C]PBB3 and an amyloid radioligand, [¹¹C]PIB, and T1-weighted MRI were performed for each individual. Standardized uptake value ratio (SUVR) was calculated for PET images using the cerebellar cortex as reference region. Tau and amyloid deposits were visually assessed using SUVR images for [¹¹C]PBB3 and [¹¹C]PIB, respectively. Correlation between clinical dementia rating scale (CDR) sum of boxes and mean cortical [¹¹C]PBB3 or [¹¹C]PIB SUVR was analyzed among [¹¹C]PIB-positive MCI and AD patients.

Results: All HCs and 6 MCI patients were [¹¹C]PIB-negative, and all AD patients and 9 of 15 MCI patients were [¹¹C]PIB-positive. [¹¹C]PBB3 was highly accumulated in the medial temporal cortex of all AD and [¹¹C]PIB-positive MCI patients in contrast to the modest binding of [¹¹C]PIB in the corresponding region. Distribution of [¹¹C]PBB3 accumulation observed in [¹¹C]PIB-positive MCI patients was restricted within the temporal cortex, while AD patients showed [¹¹C]PBB3 accumulation extending to the neocortex. Some HCs showed accumulation of [¹¹C]PBB3 in the temporal cortex, despite no increase in cortical [¹¹C]PIB binding. Dementia severity (CDR sum of boxes) among AD and [¹¹C]PIB-positive MCI patients showed significant positive correlation with mean cortical [¹¹C]PBB3 binding, but no association with [¹¹C]PIB binding measures.

Conclusions: Distribution of [¹¹C]PBB3 binding observed in AD and [¹¹C]PIB-positive MCI patients extended from the temporal area to the entire limbic system and subsequently to the neocortex as a function of disease severity. Some HCs showed noticeable [¹¹C]PBB3 binding in the limbic system, implying that tau deposition may be initiated in a manner independent of amyloid accumulation.

AO-2-2★

Genome-wide SNP association study for Japanese multiple sclerosis and neuromyelitis optica

¹Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University. ²Division of Genome Analysis, Research Center for Genetic Information, Medical Institute of Bioregulation, Kyushu University. ³Department of Neurology, University of California, San Francisco. ⁴Takuya Matsushita¹, Shinya Sato¹, Ken Yamamoto², Pierre Gourraud³, Sergio Baranzini⁴, Jorge Oksenberg³, Jun-ichi Kira¹, the Japan Multiple Sclerosis Genetics Consortium

[Background] Multiple sclerosis (MS) is a relatively common disease in Northern European descent and the susceptibility is thought to be influenced by both environmental and genetic factors. In addition to the well-documented effect of certain human leukocyte antigen (HLA) alleles, genome-wide association studies (GWAS) carried out in European MS shown that DNA polymorphisms at 110 non-MHC loci influence MS susceptibility. On the other hand, MS is rare in Asia and genetic risk in Japanese MS has not been known except for HLA allele. Neuromyelitis optica (NMO) is also CNS demyelinating disease and relatively frequent in Asia, but the genetic risk has not been clarified.

[Objective] To clarify genetic risk loci in Japanese MS and NMO, GWAS was carried out in Japanese population.

[Method] Genome-wide SNPs were genotyped in 261 MS, 129 NMO patients, and 893 healthy controls for a discovery cohort, and 297 MS, 76 NMO patients and 905 controls were genotyped for a replication cohort. Odds ratio and the p-value of each SNP were estimated by using a logistic regression model.

[Results] In pooled population, 26 non-MHC loci associated with MS susceptibility (FDR corrected P value < 0.05). All but two loci were novel. Among reported 110 risk SNPs for European MS, thirteen SNPs were replicated in Japanese population. HLA-DRB1*04:05 and 15:01 were risk and DRB1*09:01, 01:01, and 13:02 were protective for MS. In NMO, there were no significantly associated loci except for MHC region. HLA-DRB1*08:02, 16:02 and DPB1*05:01 were risk and DRB1*09:01 was protective factor for Japanese NMO.

[Conclusion] Risk SNPs were found in Japanese MS. Some of them were common with European MS and others were specific for Japanese population.

AO-2-3★

Genetic and infectious burdens affect CSF IgG abnormality in Multiple Sclerosis

¹Department of Neurology, Fukuoka-Higashi Medical Center, ²Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, ³Department of Neurology, Neuro-Muscular Center, National Omuta Hospital, ⁴Department of Molecular and Genetic Medicine, Ehime University Graduate School of Medicine
 ○Satoshi Yoshimura¹, Noriko Isohe², Takuya Matsushita², Katsuhisa Masaki², Shinya Sato², Yuji Kawano³, Hirofumi Ochi⁴, Jun-ichi Kira²

Objective: To clarify influence of genetic and common infectious backgrounds on CSF IgG abnormality in Japanese MS patients.

Methods: We analyzed *HLA-DRB1* alleles, and IgG antibodies against *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, Epstein-Barr virus nuclear antigen, and varicella zoster virus in 94 MS patients and 367 healthy controls (HCs). We defined CSF IgG abnormality as the presence of CSF OBs and/or increased IgG index (>0.658).

Results: CSF IgG abnormality-positive patients had a significantly higher frequency of brain MRI lesions meeting the Barkhof criteria compared with abnormality-negative patients. Compared with HCs, CSF IgG abnormality-positive MS patients showed a significantly higher frequency of *DRB1*1501* whereas CSF IgG abnormality-negative patients had a significantly higher frequency of *DRB1*0405*. CSF IgG abnormality-positive MS patients had a significantly higher frequency of anti-*C. pneumoniae* IgG antibodies compared with CSF IgG abnormality-negative patients. Compared with HCs, anti-*H. pylori* IgG antibodies were detected significantly less frequently in the total MS patients, especially in CSF IgG abnormality-negative MS patients.

Conclusions: CSF IgG abnormality is associated with Western MS-like brain MRI features. *DRB1*1501* and *C. pneumoniae* infection confer CSF IgG abnormality while *DRB1*0405* and *H. pylori* infection are positively and negatively associated with CSF IgG abnormality-negative MS, respectively, suggesting that genetic and environmental factors differentially contribute to MS susceptibility according to the CSF IgG abnormality status.

AO-2-4★

A clinical and genetic study of a Japanese SCA5 family revealed by whole exome sequencing

¹Department of Neurology, Interdisciplinary Graduate School of Medicine and Engineering, University of Yamanashi, ²Akiyama Neurosurgery Clinic
 ○Kishin Koh¹, Ying Wang¹, Michiaki Miwa¹, Kazumasa Shindo¹, Iwao Akiyama², Yoshihisa Takiyama¹

[Aim] In Japan, approximately 10% of autosomal dominant cerebellar ataxia (ADSCA) cases are not diagnosed on usual molecular testing. In the present study, we attempted to identify the pathogenic gene and analyze the clinical features in a Japanese family with ADSCA. Molecular analysis of the proband had already excluded SCA1, SCA2, MJD, SCA6, SCA7, SCA8, SCA12, SCA17, SCA31, SCA36, and DRPLA.

[Methods] We analyzed the clinical features of five patients and the brain MRI findings in three. Moreover, we collected DNA from five patients and three unaffected family members in two generations. We performed whole exome sequencing in the proband and the affected father to investigate the causative gene. We checked whether or not a mutation of the causative gene is co-segregated with the disease in the family.

[Results] Clinically, dysarthria, and limb and truncal ataxia were common in the patients. The age of onset ranged from 48 to 60, and showed no anticipation. Brain MRI revealed cerebellar atrophy in all patients examined. Genetically, we found a novel 3-nucleotide in-frame deletion mutation (c.2608_2610delGAG) in exon 14 of the *SPTBN2* gene in all patients, and the mutation was co-segregated with the disease in the family.

[Conclusion] To date, four families with spinocerebellar ataxia type 5 with four mutations in the *SPTBN2* have been reported in American, French, German, and Norwegian kindred. In the present study, we identified the first Japanese family with SCA5. In Japan, gene analysis of SCA5 would be required in late-onset pure ADSCA in addition to that of SCA6 and SCA31.

AO-2-5★

Evidence of a link between ubiquilin 2 and optineurin in ALS/FTD

Department of Neurology, School of Medicine, Keio University
 ○Mayuko Osaka, Daisuke Ito, Takuya Yagi, Yoshihiro Nihei, Norihiro Suzuki

Objectives: A mutation in the *ubiquilin (UBQLN) 2* gene was recently identified as a cause of X-linked amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/frontotemporal dementia (FTD). ALS-linked mutations in *UBQLN2* are clustered in a unique proline-X-X repeat region, reportedly leading to impairment of the ubiquitin proteasome system. However, the molecular properties of mutant *UBQLN2* remain unclear. **Methods:** To gain insight into the pathogenesis of *UBQLN2*-linked ALS/FTD, we examined the cellular characteristics of mutant *UBQLN2* *in vitro*. **Results:** *UBQLN2* localized in Rab11-positive endosomal vesicles formed by the ALS-linked molecule, optineurin (OPTN). These vesicles are co-localized with an initiator of the autophagic process, ULK1 and also drastically increased in *ATG5(-/-)* cell, indicating the association with autophagy. An ALS-mutation (E478G) in OPTN abolished vesicle formation. ALS-mutations in *UBQLN2* enhanced aggregation and formation of inclusion bodies, resulting in mislocation from OPTN-vesicles. Furthermore, *UBQLN2* was found to be a potent regulator of the levels of OPTN and the FTD-linked secretory factor, progranulin, and ALS-linked mutations disturbed these functional consequences. **Interpretation:** This study demonstrates first evidence that ALS-linked mutations in both OPTN and *UBQLN2* interfere with the constitution of specific endosomal vesicles, suggesting that these vesicles are involved in protein homeostasis and both mutants affect common pathological processes. These data suggest a novel disease spectrum and provide new pathological insights into OPTN and *UBQLN2*.

AO-2-6★

Splicing biomarkers of disease severity in myotonic dystrophy

¹Department of Neurology, Osaka University Graduate School of Medicine, ²Department of Neurology, University of Rochester Medical Center
 ○Masayuki Nakamori^{1,2}, Masanori Takahashi¹, Hideki Mochizuki¹, Charles Thornton²

Backgrounds: Misregulated alternative splicing due to toxic RNA is a molecular hallmark of myotonic dystrophy (DM). Recently, promising therapeutic strategies have been established to target the toxic RNA in animal models of DM. As these treatments advance to clinical trials, there is a pressing need for biomarkers to assess disease severity and therapeutic response. The goal of this study is to develop RNA splicing biomarkers in myotonic dystrophy type 1 (DM1) and type 2 (DM2).

Methods: In a discovery cohort we used microarrays to perform global analysis of alternative splicing in DM1 and DM2. The newly identified splicing changes were combined with previous data to create a panel of 50 putative splicing defects. In a validation cohort of 50 DM1 subjects we measured the strength of ankle dorsiflexion (ADF) and then obtained a needle biopsy of tibialis anterior (TA) to analyze splice events in muscle RNA. The specificity of DM-associated splicing defects was assessed in disease controls. The CTG expansion size in muscle tissue was determined by Southern blot. The reversibility of splicing defects was assessed in transgenic mice by using antisense oligonucleotides (ASOs) to reduce levels of toxic RNA.

Results: Forty-two splicing defects were confirmed in TA muscle in the validation cohort. Among these, 20 events showed graded changes that correlated with ADF weakness. Five other splice events were strongly affected in DM1 subjects with normal ADF strength. Comparison to disease controls and mouse models indicated that splicing changes were DM-specific, and reversible in mice by targeted knockdown of toxic RNA. Splicing defects and weakness were not correlated with CTG expansion size in muscle tissue.

Conclusion: Alternative splicing changes in skeletal muscle may serve as biomarkers of disease severity and therapeutic response in myotonic dystrophy.

AP-001-1

優秀候補演題

脳アミロイド血管症関連脳出血の臨床・画像所見と病理診断に関する検討

¹社会医療法人財団慈恵会 相澤病院 脳卒中・脳神経センター 神経内科, ²社会医療法人財団慈恵会 脳画像研究所, ³社会医療法人財団慈恵会 相澤病院 脳卒中・脳神経センター 脳神経外科
○道傳 整^{1,2}, 佐藤宏匡¹, 笹原悦子¹, 村田貴弘³, 八子武裕³, 北澤和夫³, 小林茂昭³, 橋本隆男^{1,2}

【目的】開頭血腫除去術が施行された脳皮質下出血のうち、脳アミロイド血管症 (CAA) が疑われ、病理学的にCAA関連出血と診断された群 (CAA陽性群) とアミロイド沈着が確認されなかった群 (CAA陰性群) における臨床・画像所見の違いを検討する。
【方法】対象は2006年1月から2013年7月までに当院脳卒中・脳神経センターに入院した脳皮質下出血例で、Boston診断基準に基づいてpossibleまたはprobable CAAと診断でき、開頭血腫除去術が施行され、血腫または脳実質の病理学的検索がなされた31例。それらを病理診断に基づきCAA陽性群とCAA陰性群に分類した。各評価項目 (手術時年齢, CAA術前診断 (possible or probable), 高血圧症, 抗血栓薬, 認知症, 推定血腫量, 再出血, 微小出血, 脳室内出血, くも膜下出血, 脳表へモジテロシス, 白質病変) に関して両群間で比較した。また、検体採取部位とアミロイド陽性部位についても検討した。

【結果】31例中22例がCAA陽性群, 9例がCAA陰性群であった。微小出血の個数を部位別に検討すると、小脳, 脳幹, 基底核では有意にCAA陰性群の方が多かった ($p < 0.05$)。皮質・皮質下の微小出血の個数およびその他の評価項目で両群間に有意差はなかった。血腫と脳実質の両者を採取されていたのは12例で、うち5例は両者でアミロイド陽性, 5例は脳実質のみ, 1例は血腫のみで陽性で、CAA陰性群は1例のみであった。一方、血腫のみ採取した6例のうちCAA陽性群は3例あった。

【結語】CAAの確定診断には病理診断が必須であるが、血腫の検索だけではアミロイドを検出できない場合 (偽陰性) が比較的多い。CAAと非CAAの鑑別に脳深部での微小出血の個数が有用である。

AP-001-2

優秀候補演題

左紡錘状回における漢字・仮名の脳内処理の違い：脳磁図による検討

¹九州大学大学院医学研究院神経内科学, ²九州大学大学院医学研究院臨床神経生理
○稲水佐江子^{1,2}, 山崎貴男², 堀江 静², 廣永成人², 吉良潤一¹, 飛松省三²

【目的】左紡錘状回中部の損傷では漢字, 後部の損傷では仮名の純粋失読を生じる。本研究では、時空間分解能が高い脳磁図 (MEG) を用いて、健康成人の左紡錘状回における漢字・仮名の脳内処理の違いについて検討する。

【方法】対象は右利き健康成人9名。漢字 (易, 1-2年生で学習), 漢字 (難, 5-6年生で学習), 仮名 (語), 仮名 (非語) の4種類をランダムに呈示 (800 ms) し、被験者が黙読している際の脳活動を306チャンネル全頭型MEG (NeuroMag) にて記録した。関心領域を左紡錘状回に設定し、二乗平均平方根 (RMS) にて活動の頂点潜時, 振幅を求めた。また、最小ノルム推定法にて活動部位の中心座標を求め、グループ間解析を行うため標準脳に変換し中心座標を評価した。

【結果】すべての刺激で、約170-180 msの時間帯に左紡錘状回で活動がみられた。頂点潜時は、仮名 (語, 非語) が漢字 (易, 難) に比べて有意に潜時が短かった。振幅強度は刺激間で有意差はなかった。活動部位の中心座標についても刺激間で差はみられなかった。

【結論】左紡錘状回内では漢字と仮名が処理される脳部位に差はないが、仮名が漢字よりも速く処理されることが分かった。漢字と仮名間で純粋失読が生じる脳部位が異なることは、左紡錘状回内で処理される部位が異なるためではなく、左紡錘状回と他の言語関連領域間の脳内ネットワークの違いによる可能性がある (Horie et al. Neuroimage, 2012)。

AP-001-3

優秀候補演題

TGF β 1過剰発現マウスは脳小血管壁細胞の異常をきたす

¹新潟大学 脳研究所 神経内科, ²新潟大学 脳研究所 動物資源解析学分野, ³新潟大学 脳研究所 分子神経疾患資源解析学分野
○関根有美¹, 加藤泰介¹, 野崎洋明¹, 廣川祥子¹, 佐藤俊哉², 志賀 篤¹, 笹岡敏邦², 西澤正豊¹, 小野寺理³

【目的】CARASIL (cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy) は常染色体劣性遺伝性の脳小血管病であり、原因遺伝子Htra1 (*high-temperature requirement A serine peptidase 1*) の変異による機能喪失により発症する。Htra1 knockout (KO) マウスの脳小血管では、血管拡張や、壁細胞に属する血管平滑筋細胞・周皮細胞の変性が見られる。病態の背景にはHTRA1の基質であるTGF β (transforming growth factor- β) シグナルの亢進が想定されており、患者脳血管ではTGF β 1の異常蓄積が認められる。そこで我々は、HTRA1機能喪失で想定されるTGF β シグナルの亢進により、脳小血管障害が生じうるか検討を行った。【方法】24ヶ月齢のTGF β 1 transgenic (Tg) マウスの固定脳サンプルを採取した。軟膜血管の障害は、血管平滑筋マーカー (α -smooth muscle actin) による免疫染色を行い検討した。毛細血管の障害は、血管内皮細胞マーカー (lectin) と周皮細胞マーカー (CD13) による蛍光2重染色を行い、レーザー共焦点顕微鏡と画像解析ソフトを用いて3D画像を取得し、周皮細胞被覆率 (CD13陽性領域 / lectin陽性領域) を測定した。【結果】TGF β 1 Tg マウスの脳軟膜血管は平滑筋細胞が脱落し、拡張傾向を示した。毛細血管の周皮細胞被覆率は、wild type の0.61と比べて0.49 ($p = 0.012$) と有意な低下を示した。【結論】TGF β 1 Tg マウスの脳小血管では壁細胞の形態異常を認めた。このことは、TGF β のシグナル亢進がCARASIL発症の原因である傍証になり得る。

AP-001-4

優秀候補演題

BMP-4 expression by immature pericytes correlates with white matter damage.

¹Department of Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine, ²Department of Human Health Sciences, Kyoto University Graduate School of Medicine, ³Department of Stroke and Cerebrovascular Diseases, National Cerebral and Cardiovascular Center Hospital, ⁴Laboratory of Neurogenesis and CNS Repair, Institute for Advanced Medical Sciences, Hyogo College of Medicine
○Maiko Uemura^{1,2}, Masafumi Ihara³, Takayuki Nakagomi¹, Tomohiro Matsuyama⁴, Ayae Kinoshita², Ryosuke Takahashi¹

【Introduction】Signaling abnormalities in transforming growth factor β 1 (TGF β 1) are thought to play a detrimental role in CARASIL, a hereditary vascular cognitive impairment (VCI). Other members of the TGF β superfamily are bone morphogenic proteins (BMPs), among which BMP-4 is known to promote atherogenic changes, induce white matter (WM) damage in neonatal hypoxia-ischemia, and suppress differentiation of oligodendrocyte progenitor cells (OPCs). However, the precise role of BMPs in sporadic VCI still remains unknown.

【Methods】We evaluated post-mortem frontal lobe tissue from 7 VCI, 6 Alzheimer's disease (AD), and 6 age-matched disease controls. Brain sections were immunostained for TGF β 1 and brain-expressed BMPs (BMP-2, BMP-4, BMP-6, BMP-7, and BMP-9), two pericytes markers, platelet derived growth factor receptor β (PDGFR β) and α smooth muscle actin (α SMA), and an OPC marker PDGFR α . Besides, luxol fast blue staining was conducted to estimate myelin attenuation.

【Results】The expression of BMP-4 was significantly upregulated in VCI compared to AD or disease controls specifically in the WM. BMP-4 preferentially colocalized with PDGFR β than α SMA, suggesting the BMP-4 expression in immature pericytes. The greater expression of BMP-4 was associated with severe myelin loss and loss of OPCs in the WM.

【Conclusions】Our neuropathological findings suggest that cerebral hyperperfusion induces BMP-4 expression in immature pericytes and thereby suppresses OPC differentiation and myelination in VCI. Regulation of BMP-4 signaling has the potential as treatment strategy for VCI.

AP-001-5

優秀候補演題

Cerebrovascular distribution of the Notch3 ectodomain and GOM in CADASIL

¹Department of Regenerative Medicine and Tissue Engineering, National Cerebral and Cardiovascular Center, ²Institute for Ageing and Health, Newcastle University, ³Laboratory of Research Advancement, National Center for Geriatrics and Gerontology, ⁴Department of Stroke and Cerebrovascular Diseases, National Cerebral and Cardiovascular Center
○Yumi Yamamoto¹, Lucinda Craggs², Atsushi Watanabe³, Masafumi Ihara⁴, Raj Kalaria²

CADASIL is the most common form of vascular dementia (VaD) associated with deposition of granular osmiophilic material (GOM). Due to its localization and the vast amount of deposits in the vasculature, its involvement in CADASIL pathogenesis has been speculated. However, the composition of GOM remains largely unknown.

Aims: The aim of the study was to verify the previous reports by identifying the location of Notch3 ectodomain (N3ECD) accumulation in the CADASIL cerebrovasculature. Further, we tested the existence of other Notch-related proteins in GOM in order to provide an insight into its formation mechanism.

Methods: For the screening of Notch 3 accumulation specificity, the following cases were used: 9 CADASIL, 8 young controls, 6 old controls, 7 young VaD and 7 old VaD cases. Brain sections were immunohistochemically stained with an antibody against N3ECD, Jagged-1, Delta-1, Delta-4 and ubiquitin. The detailed localization of the proteins was further examined by immunogold electron microscopy.

Results: Granular N3ECD immunoreactivity was exclusively found in the wall of capillaries, arterioles, arteries and meninges in CADASIL but not in controls. We also observed several perivascular cells with vacuoles containing N3ECD-positive GOM. Neither Jagged-1, Delta-1, Delta-4 nor ubiquitin were located within GOM.

Conclusion: The extensive distribution of N3ECD-GOM complexes within cerebrovasculature of CADASIL patients suggests that NOTCH3 fragments are major components of GOM deposits, which may be eliminated via perivascular routes.

AP-001-6

優秀候補演題

神経生検連続70例の組織像と、臨床診断および電気生理検査との対応の検討

¹信州大学脳神経内科, ²諏訪赤十字病院神経内科
○加藤修明¹, 木下通亨², 木下朋夫¹, 東城加奈¹, 池田修一¹

【目的】末梢神経生検は原因の明らかでないニューロパシーの診断と治療方針決定に重要である。当科では原因不明の末梢神経障害に対し積極的に神経生検を行っている。その有効性を評価するため、生検組織像と、臨床診断および電気生理検査との対応を検討した。【方法】2008年12月から2013年11月までの5年間に当科および関連病院にて生検を施行され、当科にて組織診断された末梢神経生検例連続70例の組織像と、臨床診断および電気生理検査との対応を後方視的に検討した。【結果】生検時平均年齢は60.2歳。男女比は46:26。生検前臨床診断はCIDPが最も多かった。生検組織病理診断は、脱髄性29例(41.4%)、軸索障害性14例(20.0%)、血管炎性7例(10.0%)、原因不明の神経脱髄9例(12.9%)、異常所見なし5例(7.1%)、その他6例(8.6%)。HNPP 1例、リンパ腫1例、ALアミロイドニューロパシー1例、他) である。組織像と臨床診断の対応に関しては、生検前臨床診断が明らかであった33例においては、27例(81.8%)で臨床診断を補強する組織診断が、残りの6例(18%)においては臨床診断を覆す組織診断 (例:臨床診断CIDP→組織診断血管炎) が得られて、その後の治療選択に有用であった。生検前臨床診断が困難であった37例においては、21例(56.8%)で生検後も診断確定が困難であったが、16例(43.2%)では治療選択につながる組織診断 (例:組織診断「脱髄性ニューロパシー」→IVIg治療など) が得られ、有用であった。組織診断と電気生理検査の対応に関しては、組織学的所見に対する電気生理学的所見の一致率は40~55.2%。電気生理学的所見に対する組織学的所見の一致率は61.9~64%であった。【結論】生検後も特定の疾患同定が困難であった21例を除き、残りの49例においては臨床に有益な情報が得られ、神経生検は有効であったと考えられた。組織学的診断と電気生理学的診断はどちらも完全ではなく相補的であり、総合的な判断が重要と考えられた。

AP-001-7

優秀候補演題

本邦初かつ新規変異を有するSepiapterin reductase(SPR)欠損症の1例

1国立精神・神経医療研究センター病院 神経内科, 2徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 臨床神経科学分野, 3国立精神・神経医療研究センター病院 精神科, 4広島大学 原爆放射線医学研究所 分子疫学研究分野, 5大阪市立大学大学院医学研究科 発達小児医学分野
○金井雅裕¹, 宮本亮介², 村田佳子³, 向井洋平¹, 山本敏之¹, 和泉唯信², 梶 龍児², 森野豊之⁴, 川上秀史⁴, 新宅治夫⁵, 坂本 崇¹, 村田美穂¹

【目的・方法】 Sepiapterin reductase(SPR)欠損症は世界で約50例の報告のみのまれな疾患で、本邦での報告はない。精神発達遅滞とdopa responsive dystonia(DRD)を認めたSPR欠損症患者の臨床経過を検討した。【結果】患者は29歳男性。両親はいとご婚。姉は精神発達遅滞のみあり。兄は精神発達遅滞が重度のため有意識を話さず、嘔吐後の窒息で28歳時に死亡した。この兄には明らかな運動障害や嚥下障害はほとんど動を認めた。患者は生来精神発達遅滞があった。身体的異常を認めなかったが、14歳から歩行時にふらつきが出現、転倒を繰り返した。17歳から構音障害、20歳から頸部後屈が出現・進行した。26歳から嚥下障害が出現した。29歳受診時、全身性のジストニア、パーキンソンズを認めた。摂食困難で7年間に70kgから45kgまで体重が減少したため、胃瘻造設が検討された。トリヘキスフェニジル8mg/日、L-dopala100mg/日の内服で、ジストニアやパーキンソンズはほぼ消失した。嚥下障害が改善したため1年で体重は65kgまで増加した。遺伝子検査でSPR遺伝子のpC171Y(新規変異)のホモ接合を認めた。血清フェニアラニン正常、髄液5-HIAA, HVA, BH4低値、髄液biopterin高値であり、皮膚線線芽細胞SPR活性は6.5%と著明に低下していた。SPR欠損症と診断した。【結論】本例は精神発達遅滞、進行するジストニア、パーキンソンズ、嚥下障害を特徴とし、体重減少のため胃瘻造設まで考慮された。トリヘキスフェニジル、L-dopaで身体症状はほぼ消失し体重は増加した。ジストニアなどの身体症状の出現時期が遅い点や睡眠障害、症状の日内変動、注視クレーゼといった既報告では高頻度に出現する症状を認めない点特徴であった。SPR欠損症はDRDを認める治療反応性のある疾患なので、本例のような非典型例でも遺伝子検査を実施すべきと考えた。遺伝子変異の報告はexon2の点変異が最も多く、本例もexon2内の新規点変異であった。

AP-002-1

優秀候補演題

病理診断されたレヴィ小体病の心臓交感神経変性の程度とMIBG集積の程度は相関する

1関東中央病院 神経内科, 2関東中央病院 病理部, 3東京都神経科学総合研究所 脳病理形態研究室, 4弘前大学 神経病理, 5新潟大学 脳研病理, 6愛知医大加齢研, 7中野総合病院 神経内科
○高橋 真¹, 大塚 十里¹, 吾妻玲玖¹, 北園久雄¹, 稲葉 彰¹, 織茂智之¹, 池村雅子², 岡 輝明², 内原俊記³, 若林孝一⁴, 柿田明美⁵, 高橋 均⁶, 吉田眞理⁷, 融 樂太⁷

【目的】 パーキンソン病やレヴィ小体型認知症などのレヴィ小体病(LBD)では、病早期より心臓交感神経に变性・脱落が起こり、MIBG心筋シンチグラフィでの集積低下を認める。しかしこれまで病理学的に確定診断されたLBDにおける心臓交感神経の变性とMIBG集積の関連についての多数例での検討は、昨年の我々の報告以外にはない。今回、我々は病理学的に確定診断されたLBDの心臓交感神経軸索を定量し、MIBG集積の程度との相関を調べた。【方法】 対象：6施設で1999年から2011年の12年間に、生前MIBG心筋シンチグラフィを施行し、病理学的に確定診断されたLBD連続23例(男性17例、死亡時平均年齢77.5±6.9歳、全経過平均10.8±5.7年)、多系統萎縮症1例、アルツハイマー病1例をコントロールとした。方法：剖検で得られた左心前壁の連続切片を用い、カテコールアミン作動性神経の軸索の染色に抗tyrosine hydroxylase (TH)抗体を、全神経軸索の染色に抗リソ酸化神経末梢抗体(SMI31)を使用し免疫染色した。それぞれの検体について光学顕微鏡下で心外膜の神経束の面積に対する神経軸索の面積が占める割合を測定し、MIBG集積の程度との相関を調べた。【結果】 抗TH抗体での染色では、MIBG早期像で相関係数0.57、優位差 p<0.01、後期像で相関係数0.54、優位差 p<0.01で相関を認めた。SMI31による染色でもMIBG早期像で相関係数0.63、優位差 p<0.01、後期像で相関係数0.58、優位差 p<0.01で相関を認めた。TH陽性の軸索面積/SMI陽性の軸索面積はコントロールで25%以上であったが、MIBG集積が低下するLBDではほとんどが10%未満であった。【結論】 心臓交感神経に残存する軸索の面積とMIBGの集積低下に強い相関を認め、特にMIBG集積が低下するLBDではカテコールアミン作動性神経の脱落が強いことが示唆された。MIBG心筋シンチグラフィはLBDの心臓交感神経変性の良いマーカーとして、臨床診断の補助診断として有用であると思われる。

AP-002-2

優秀候補演題

両側視床下核脳深部刺激術後のパーキンソン病患者における言語障害の解析

1名古屋大学神経内科, 2名古屋大学脳神経外科, 3名古屋大学耳鼻咽喉科
○坪井 崇¹, 田中康博¹, 大塚いづみ¹, 原 一洋¹, 中村亮一¹, 渡辺はづき¹, 千田 謙¹, 熱田直樹¹, 伊藤瑞規¹, 渡辺宏久¹, 藤本保志², 梶田泰一², 祖父江元¹

【背景】 パーキンソン病 (PD) において、視床下核脳深部刺激術(STN-DBS)の運動機能障害改善に対する有効性は確立されている。一方で、STN-DBS後に言語障害が出現もしくは悪化する例があることが報告されているが、その病態は未だ解明されていない。【方法】 対象は当院脳神経外科で両側のSTN-DBSを受けたPD患者76例と手術を受けていないPDコントロール群33例である。言語機能として標準ディサコースリア検査、GRABS尺度、吃音尺度、発声持続時間、声のハンディキャップ指数を評価し、合わせて運動機能 (UPDRS III, IV)、高次脳機能検査 (MMSE, MoCA-J, 語想起, Digit Span, Stroop test, Line orientation), 喉頭鏡による喉頭観察を施行した。また、術後の頭部CTと術前のMRIをfusionすることにより、DBS電極の位置を特定した。同意の得られた42例ではDBS off時の言語機能の評価を追加で行った。【結果】DBS群の言語機能はコントロール群より劣る不良であった。DBSは声の大きさや声の震えを改善しようものの、語の明晰性の改善は得られず、むしろ20.0%の症例においては語の明晰性を有意に悪化させていた。因子分析、クラスター解析により、DBS群の言語障害は言語機能良好群、吃音群、氣息性嘔声群、努力性嘔声群、慢性構音障害群の5群に分類された。喉頭観察では氣息性嘔声は声帯閉鎖不全と、努力性嘔声は喉頭筋群の過剰収縮と関連していた。DBS on 時とoff時の比較において、言語機能良好群、吃音群、氣息性嘔声群では言語機能の変化が小さかったのに対して、努力性嘔声群、慢性構音障害群ではDBS off時に有意に言語機能が改善する症例が多かった。また、電極位置の解析の結果から、努力性発声障害群、慢性構音障害群は錐体路障害が原因である可能性が示唆された。【結論】STN-DBS後のPD患者の言語障害は複数の病型が示唆され、それぞれに治療法が異なる可能性があり、病態に応じた治療法の開発が求められる。

AP-002-3

優秀候補演題

自己ペース運動と外的ペース運動では異なる皮質基底核回路が関わる

1名古屋市立大学大学院医学研究科 神経内科学, 2京都大学大学院医学研究科 脳機能総合研究センター, 3京都大学大学院医学研究科 臨床神経学
○小栗卓也^{1,2}, 澤本伸克^{2,3}, 榊 勇人^{2,3}, 松川則之¹, 高橋良輔³, 福山秀直²

【目的】 ヒトの随意運動は、自己ペース運動 (self-initiated movement, SI) と外的ペース運動 (externally triggered movement, ET) とに大別される。この2つの随意運動について、それぞれの遂行に関わる皮質-基底核間の神経結合に相違があるかどうかを、fMRIおよびprobabilistic tractographyを用いて調べた。【方法】 1.右利き健康者25名を対象に、左手によるSI / ETタスク遂行中のBOLD-fMRIと安静時の81方向DWI-MPRAGEを、3T-MRI装置を用いて撮像した。2.各タスク遂行中の運動皮質-線条体の賦活領域を、SPM解析で同定した。3.運動皮質の賦活領域から補足運動野 (SMA)・一次運動野 (M1)・外側運動前野 (lateral PM) を抽出し、各々が線条体と形成する神経結合を、probabilistic tractography (FSL) にて調べた。さらにSMA・M1・lateral PMとの神経結合が確からしい領域を線条体上にマッピングし、それらの領域の大きさ、重複領域の割合、最も神経結合が確からしい位置 (座標) を求め、SI / ET間で比較した。【結果】SI / ET間では、SMA・M1・lateral PMとの神経結合が確からしい領域の大きさ、その重複領域の割合に差はなかった。最も神経結合が確からしい位置 (座標) は、M1・lateral PMでは相違を認めなかったが、SMAでは有意な相違を認め (p<0.05)、SIではETに比べてより背側に位置していた。【結論】SIとETでは、その制御に関わる皮質-基底核神経回路が異なる可能性が示唆された。この所見によって、パーキンソン病の運動障害がSIでより著明となる病態を説明できる可能性がある。

AP-002-4

優秀候補演題

パーキンソン病の認知症と扁桃体連絡路との関係：MRI拡散係数値による検討

宇多野病院 神経内科, 臨床研究部
○梅村敦史, 大江田知子, 林隆太郎, 富田 聡, 高坂雅之, 朴 貴瑛, 山本兼司, 杉山 博, 澤田秀幸

【目的】 パーキンソン病における認知症と関連する脳部位を特定する。【方法】 パーキンソン病患者111例 (認知症あり53例(以下PDD群)、なし58例(以下PD群))のADC値を、脳に疾患のない対照群85例と比較した。ADC値はパーキンソン病の認知症との関連が指摘されている扁桃体およびその連絡部位(海馬、側坐核、黒質、無名質、外包、帯状回前部、前頭前野、視床)、線条体(尾状核、被殻)で計測した。【結果】 認知症に関連している部位を特定するため、111例に多変量ロジスティック回帰モデルをあてはめ、各部位のADC値と認知症の有無との関連の強さを、年齢、性別、罹病期間、UPDRS-IIIで補正したオッズ比として推定した。【結果】 対照群に比して、PD群、PDD群ともに、扁桃体、海馬、黒質、帯状回前部、前頭前野および視床でADC値が高値で、側坐核、無名質、外包、尾状核、被殻では、対照群に比してPDD群で高値であった。回帰モデルからは、扁桃体、外包が認知症と関連し、オッズ比はそれぞれ13.7 (95%CI 2.72-68.7), 4.39 (1.10-17.5)であった。【考察】 パーキンソン病では中脳辺縁系および大脳皮質のADC値が上昇し、このうち、扁桃体および外包のADC値上昇が認知症に関連していることが示された。認知症のあるパーキンソン病では扁桃体およびその出力路である大脳コリン作動系に変性が及んでいることが示唆された。

AP-002-5

優秀候補演題

老化における一次感覚ニューロンのレビー小体病理の検討

1東京都健康長寿医療センター 老年病理学研究室, 2国立精神・神経医療研究センター 臨床検査部, 3大阪大学大学院医学系研究科 神経内科
○隅藏大幸^{1,3}, 齋藤祐子², 初田裕幸², 中野雄太¹, 内野彰子¹, 野上 茜¹, 高尾昌樹¹, 望月秀樹³, 村山繁雄¹

【目的】 老化に伴う一次感覚ニューロンのレビー小体病理を検討した。【方法】 当施設の2003年1月~2013年7月の連続開頭前例で、脳・脊髄ともに採取された791例を対象に、脊髄(仙・腰・胸髄)、大脳、末梢組織の全系統に抗リソ酸化αシヌクレイン(αSyn)抗体免疫染色を行い、陽性所見が得られた症例(n=265)は腰仙髄レベルの後根神経節(DRG)、頸髄を含め追加で検討を行った。DRG(n=265), S2(n=787), S1(n=128), L5(n=787), L2(n=649), Th8(n=791), C8(n=264)を評価対象とした。【結果】 無症候期におけるDRG、腰仙髄(S2-L2)レベルの後根、後角のαSyn陽性率はそれぞれ4.9% (205/1010)、平均43.2±3.1%、17.0±7.8%である。症候期ではそれぞれ65%(60例中39例)、100%、86.3±5.8%である。特に後角にはレビー小体は認めないがαSyn免疫染色でのみ陽性構造物と認められる初期から陽性所見が出現する(腰仙髄の平均陽性率11.1±1.5%)。DRG陽性所見はneurite様構造物が多く、神経細胞質内陽性所見は顆粒状が多く、凝集した封入体、レビー小体の形成は少数である。DRG陽性例は全例、脊髄後根・後角がαSyn陽性であり、後根陽性例は全例、後角がαSyn陽性である。また後根陰性例は全例、DRGがαSyn陰性であり、後角陰性例は全例。DRG・後根がαSyn陰性である。脊髄4区(頤・胸・腰・仙髄)における後角のαSyn蓄積量の半定量スコアの平均は、頸髄1.2±0.4(n=134)、胸髄1.3±0.5(n=135)、腰髄1.5±0.7(n=147)、仙髄1.7±0.8(n=151)で、腰仙髄とくに仙髄に有意に高値(p<0.001)。αSynが脊髄またはDRGに限定する症例は認めない。【結論】 後角にはごく初期からαSynは蓄積するが、DRGは無症候期には殆ど蓄積しない。αSynは下部脊髄に蓄積しやすいこと、また感覚神経伝導路におけるαSynの進展は、後角>後根>DRGの順に出現する傾向が示唆された。LBDにおける感覚障害の背景病理として、DRGから脊髄後根・後角の病変も重要な部位の一つと考えられる。

AP-002-6

優秀候補演題

ラマン分光法によるポリグルタミン凝集タンパク質の非染色・非標識での検出法の開発

¹東京大学神経内科, ²東京大学分子脳病態科学
○長島 優¹, 岩田 淳^{1,2}, 辻 省二¹

【目的】細胞内での凝集タンパク質の蓄積は神経変性疾患の病理学的特徴の一つである。凝集タンパク質の細胞内での動態をリアルタイムに把握する事は疾患病態研究において重要だが、これに従来用いられてきた抗体や蛍光タンパクによる分子標識法には、標識分子が生理的な凝集過程を攪乱・改変してしまう可能性を排除することができない方法論上の限界があった。ラマン分光法は非標識下に分子の存在判定を行えるため、凝集タンパク質に特異的なラマンスペクトルを同定すれば、その情報のみを用いて凝集タンパク質の細胞内局在を決定する事が原理的に可能であり、その可能性を検討した。

【方法】HeLa細胞にgreen fluorescent protein (GFP)標識した変異Huntingtin exon-1(98残基ポリグルタミン鎖を含む)を強制発現させ、細胞内に封入体を形成した。レーザーラマン顕微分光装置を用いて封入体のGFP蛍光と共局在する特徴的なラマンスペクトル波形を検索し、解析した。コントロールとしてGFP単独のラマンスペクトル波形を検索した。

【結果】封入体内部のラマンスペクトル測定により623/642/878/1168/1549/1600cm⁻¹に特徴的なピークを観測した。これら封入体に特徴的な波形と観測信号の相関係数は、GFPの蛍光信号と同等の空間分布を示した。GFP単独のラマンスペクトル波形と観測信号の相関は封入体の局在を再現せず、上述の特徴的ピークは封入体由来と考えられた。

【考察】ラマンスペクトルは分子固有の化学官能基の振動情報を内包し、その測定には外因性標識を必要としない。またラマン散乱光は強度が物質に比例し、蛍光色素のような褪色も起こらない。本研究で提案した手法は、分子特異的ラマンスペクトルを分子内因性標識として用い、ポリグルタミン鎖の細胞内局在を決定できる。これにより、標識分子の混在しない生理的条件下で、ポリグルタミン鎖の凝集過程における厳密な物質量の時空間分布を定量できる可能性が示唆された。

AP-002-7

優秀候補演題

筋萎縮性側索硬化症の腰仙髄領域における針筋電図所見と錐体路徴候の相関

¹東京医科歯科大学大学院 脳神経病態学, ²東京医科歯科大学医学部附属病院 検査部, ³千葉大学大学院医学研究院 神経内科, ⁴京都府立医科大学大学院医学研究科 神経内科学, ⁵武蔵野赤十字病院 神経内科, ⁶関東中央病院 神経内科, ⁷中野総合病院 神経内科

○関口輝彦¹, 叶内 匡², 澁谷和幹³, 能登祐一⁴, 八木洋輔⁵, 稲葉 彰⁶, 阿部圭輔⁷, 三澤園子³, 織茂智之⁶, 小林高義⁷, 鎌田智幸⁵, 中川正法⁴, 桑原 聡³, 水澤英洋¹, 横田隆徳¹

【目的】筋萎縮性側索硬化症(ALS)の自然歴において、身体の一部に症状が初発し、連続した部位に順に拡大する可能性が指摘されている。しかし我々は、上半身発症のALSにおいて針筋電図検査(nEMG)を用いて検討し、中間髄節をスキップしてまずL5髄節に非連続的に下位運動ニューロン(LMN)障害を来し、そこから周囲の髄節に障害が広がることを昨年報告した。一方でALSの病態において上位運動ニューロン(UMN)の異常が先行するとする仮説もある。仮にL5髄節以下に投射するUMNが選択的に障害されれば、このnEMG異常パターンは単にUMN・LMNの連続性で説明できる。そこで今回、nEMGの結果と検査時の錐体路徴候を比較し、UMN障害によってこのnEMG異常パターンを説明可能か検討した。

【方法】球・呼吸症状や上肢に初発してnEMGを施行し、改訂El Escorial基準を満たした孤発性ALS患者36名を対象とした。初発側のT10・L3・L5傍脊柱筋、内側広筋(L3/4支配)、大腿直筋(L3/4)、前脛骨筋(L5)、大腿二頭筋(S1)、腓腹筋(S1)で安静時nEMGを施行。脱神経電位・線維束電位のいずれかが再現性を持って出現した場合に異常と判定した。検査時に同側の上腕二頭筋反射、上腕三頭筋反射、腕橈骨筋反射、手指屈筋反射、膝蓋腱反射、アキレス腱反射、足底筋反射を観察した。

【結果】36例中14例のnEMGにおいて、T10ないしL3髄節をスキップし、より尾側の支配筋に異常を認めた。これらスキップ型のパターンをとった症例のうち3例では下肢に錐体路徴候を認めなかった。さらに14例全てで膝蓋腱反射(L3/4レベル)とアキレス腱反射(S1)の程度に明確な差はなかった。

【考察・結論】錐体路徴候を伴わない症例を複数認めること、L3/4とS1レベルの錐体路徴候に差がないことから、UMN・LMNの連続性によってスキップ型のnEMG異常パターンを説明することは不可能であった。ALSにおいては多発性にLMN障害を生じる機序が存在すると考えられる。

AP-002-8

優秀候補演題

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

¹旭川医科大学神経内科, ²東京医科大学神経内科, ³東京大学神経内科, ⁴東京大学疾患生命工学センター, ⁵国際医療福祉大学臨床医学研究センター

○澤田 潤¹, 相澤仁志², 浅野日明日香¹, 高橋佳恵¹, 齋藤 司¹, 片山隆行¹, 山下雄也^{3,4}, 郭 伸^{3,4,5}, 長谷部直幸¹

【目的】孤発性筋萎縮性側索硬化症(ALS)の脊髄運動ニューロンでは、グルタミン酸受容体のうちAMPA受容体のサブユニットであるGluA2のグルタミン(Q)/アルギニン(R)部位のRNA編集率が疾患特異的・部位選択的に低下し、ALSの運動ニューロン細胞死の病態に深く関与している。同部位のRNA編集率を回復する薬剤はALSの治療に使用しうると考え、薬剤のスクリーニングを行った。

【方法】In vitroでの薬剤負荷によるGluA2 Q/R部位のRNA編集率の変化について検討するために、同部位の編集率を人為的に50%程度に調節したTet-HeLa G2m細胞にUS drug collectionに収載されている薬剤を24時間負荷した後、そのRNA編集率を測定した。

【結果】現在まで約390種の薬剤をスクリーニングし、21薬剤がGluA2 Q/R部位のRNA編集率の有意に上昇させることを見出した。

【結論】市販薬剤の中にはGluA2 Q/R部位の編集率を上昇させるものがあり、孤発性ALSの特異的治療に応用できる可能性が示唆された。

SJ-O-1-2

優秀候補演題

HDLSはCSF-1Rの機能喪失で生じるシグナル伝達障害とハプロ不全-

1新潟大学医学部医学科, 2新潟大学脳研究所神経内科, 3新潟大学脳研究所病理学, 4大阪赤十字病院神経内科, 5水戸医療センター神経内科, 6大阪府済生会中津病院神経内科, 7新潟大学脳研究所分子神経疾患資源解析学, 8新潟大学脳研究所遺伝子機能解析学

○勇重衣子1, 今野卓哉2, 他田正義2, 他田真理3, 小山哲秀2, 野崎洋明2, 金田大太1, 田代裕一5, 山本 徹6, 高橋 均6, 西澤正豊2, 小野寺理7, 柿田明美2, 池内 健8

【目的】 Hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids (HDLS) は、若年発症の認知症を主症状とする白質脳症であり、2012年に原因遺伝子としてcolony stimulating factor-1 receptor (CSF-1R) が同定された。われわれは、HDLS患者に見出した変異型CSF-1Rでは自己リン酸化が障害されることを示し、フレームシフト変異をもつ症例の解析からハプロ不全が病態機序となることを報告した。本研究では、HDLSの病態機序解明を進めるため、新たな症例のCSF-1R遺伝子解析と、患者脳におけるCSF-1R発現解析を行った。【方法】 臨床的にHDLSが疑われた2例と、病理学的にHDLSの診断が確定している2例についてCSF-1R遺伝子解析を行った。また、病理診断例2例の凍結脳組織におけるCSF-1Rの発現を免疫プロットにより解析した。変異型CSF-1RをHEK293T細胞に発現させ、リガンド (CSF-1, IL34) 添加による変異型CSF-1Rのリン酸化の有無を検討した。【結果】 臨床的にHDLSが疑われた2例に、それぞれ新規ミスセンス変異を同定した。これらの変異は健康コントロール122名 (244染色体) には認めなかった。病理診断された2例では、1例に既報のミスセンス変異を同定したが、1例には変異を認めなかった。同定した変異はいずれもチロシキナーゼドメイン内に位置していた。野生型CSF-1Rはリガンド添加により自己リン酸化が誘導されたが、変異型CSF-1Rではリン酸化が欠いていた。病理診断例の凍結脳組織を用いた免疫プロット解析では、2例ともコントロールに比べてCSF-1Rの発現が低下していた。【結論】 新たに見出した変異型CSF-1Rでは自己リン酸化が障害されており、CSF-1R依存性シグナル伝達不全が生じていることが考えられた。また、HDLS患者脳におけるCSF-1R蛋白質量は、変異の種類によらず低下することが示された。HDLSの病態には、CSF-1Rシグナル不全とCSF-1R蛋白質量減少によるCSF-1Rの機能低下が本質的に関与していると考えられた。

SJ-O-1-3

優秀候補演題

中枢神経サルコイドーシスにおける再燃関連因子の検討

東京医科歯科大学 大学院脳神経病態学(神経内科)
○佐野達彦, 大久保卓哉, 横田隆徳, 水澤英洋

【目的】 サルコイドーシスは初期治療に反応する場合も再燃する可能性が知られている。再燃の関連因子について当院で加療した中枢神経サルコイドーシス症例に関して検討する。

【方法】 硬膜、脳または脊髄に病変を有し、中枢神経サルコイドーシスと診断、加療された患者のうち、2年以上の経過を追跡しえた全8例の病変部位、発症から治療までの期間、髄液所見、血清学的所見、他臓器病変、治療および予後を比較検討した。

【結果】 対象は男性7例、女性1例であり脳病変3例、脊髄病変4例、脳脊髄病変1例であった。再燃群は4例 (脳病変3例、脊髄病変1例)、非再燃群は4例 (脊髄病変3例、脳脊髄病変1例) であった。再燃群では全例で髄液細胞数増多および糖低値を認め、2例でIgG index上昇を認めた。また、非再燃例と比較して初回治療時の髄液蛋白およびβ2ミクログロブリン高値を認めた。血清学的所見では非再燃例と比較し初回治療時の可溶性IL-2レセプターはむしろ軽度上昇にとどまる傾向にあった。発症から治療までの期間および他臓器病変は再燃群と非再燃群で有意差は見られなかった。初回治療としてメチルプレドニゾン(mPSL)パルス療法を施行した5例中4例では再発を認めず、プレドニゾン(PSL)経口投与を施行した3例ではいずれも再発が認められた。非再燃例のうち2例はPSL経口投与しており、1例はPSLおよびメソトレキセートを併用、1例は初期治療後、無治療で寛解維持された。

【結論】 中枢神経サルコイドーシスの再燃関連因子として、脳病変の存在、初回治療時の髄液蛋白およびβ2ミクログロブリン高値、血清可溶性IL-2レセプターの軽度上昇が考えられた。初期治療でmPSLパルスを施行した方が再発率は低く、PSL内服と比較して寛解導入効果が高いことが示唆された。

SJ-O-1-4

優秀候補演題

Hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids; persistence of dark ADC over a year.

1Department of Neurology, Graduate school of Medical Science, Kyoto Prefectural University of Medicine, 2Department of Clinical Research, National Hospital Organization Maizuru Medical Center, 3Department of Neurology, North Medical Center, Kyoto Prefectural University of Medicine
○Daiki Takewaki1, Fukiko Morii1, Takashi Kasai1, Kei Tomonaga1, Kozo Saito1, Ikuko Mizuta1, Akira Yoshioka2, Masanori Nakagawa3, Toshiki Mizuno1

[Introduction] Hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids (HDLS) is a young-adult-onset autosomal dominant white matter disease characterized by progressive cognitive dysfunction. HDLS is definitely diagnosed by pathological examination showing loss of myelin sheaths and neuroaxonal spheroids until colony stimulating factor 1 receptor (CSF1R) was identified as a causing gene. [Case] A 20-year-old left-handed Japanese woman developed right spastic hemiplegia without cognitive impairment that had started 5 months before admission. Brain magnetic resonance imaging (MRI) revealed increased bilateral T2 signal intensity and bright diffusion-weighted imaging (DWI) signal with a low apparent diffusion coefficient (ADC) within the frontoparietal white matter, and the lesion gradually expanded for over a year. She was initially diagnosed with multiple sclerosis but did not respond to immunosuppressive therapy. DNA sequencing showed a heterozygous c.2381T>C mutation in CSF1R. [Discussion] DWI imaging continued to show high signal with low ADC over one year in our case. As far as we know, no reports have shown decreased ADC values in the same lesion for a long period. Restricted diffusion is speculated by high viscosity of proteinaceous fluid and a high concentration of cells. Axonal spheroids filled with neurofilaments and organelles may cause diffusion restriction in HDLS. [Conclusion] We report an adult-onset HDLS case characterized by progressive spastic paraplegia preceding mental impairment and persisted low ADC values expanded gradually over one year. Long restricted diffusion of brain MRI may be a cue for a diagnosis of HDLS.

SJ-O-1-5

優秀候補演題

覚醒下皮質マッピングにおいて文法変化を呈した日本語・仏語バイリンガルの一例

1千葉大学医学部附属病院神経内科, 2千葉大学医学部附属病院リハビリテーション部, 3千葉大学医学部附属病院脳神経外科
○中村圭吾1,2, 古賀俊輔1,2, 山中義崇1,2, 岩立康男3, 桑原 聡1

【目的】 日本語・仏語のバイリンガルに対して覚醒下手術を施行したところ、電極刺激により病的な言語切替え (pathological language switching:pLS)に加え、仏語の影響を受けたと考えられる日本語の文法変化を認めたため、機能解剖学的考察を加えて報告する。【方法】 症例は46歳、右利きの日本人男性。39歳時に左前頭葉腫瘍に対し全身麻酔下開頭腫瘍全摘術が施行され、術後化学療法を受け後遺症なく経過していた。46歳時、左前頭葉皮質下の運動性言語野に近接した部位に残存腫瘍の増大を認め、二カ国言語の機能温存を目的として覚醒下手術の方針となった。全身麻酔下で開頭し、脳表を露出後、覚醒させ電極刺激による大脳皮質マッピングを施行した。課題は日本語でのpicture naming taskを用いた(術中にてんかん発作を生じたため、仏語は未実施)。また、腫瘍切除に際して日本語と仏語による自由会話を行い、皮質下モニタリングを行った。【結果】 picture naming taskにおいて、ブローカ野への刺激で発話停止を認めた。下前頭回の弁蓋部および中前頭回の一部への刺激では、日本語から仏語へのpLSを認めた。また、中前頭回の一部への刺激では、発話開始困難に続く日本語の文法変化が見られた。術前検査では「目的語+述語」の形であったが「主語+目的語+述語」となり、主語が加わる形であった。【結論】 pLSの機序は不明な点が多いが、正常なLSを制御しているネットワークが障害されることにより生じると考えられている。一方、このような文法変化はこれまで同様の報告がなく、本症例で特徴的な所見と考えられた。前述のネットワークの機能低下により仏語への抑制が不十分となり、日本語の文法が仏語の文法に影響を受けたことが推察された。

SJ-O-1-6

優秀候補演題

脳静脈洞血栓症をきたした4症例に関する検討

地方独立行政法人 福岡市立病院機構 福岡市民病院
○水野裕理, 芥川宣子, 貞島祥子, 長野祐久, 由村健夫, 平川勝之, 吉田喜賢

【背景】 平成21年~平成25年の間に、当院で脳静脈洞血栓症と診断、加療された4症例について検討した。【症例1】 40歳男性。喫煙歴なし。発症13年前に性転換手術を行い、発症1か月前より中用量ビルを内服していた。左眼痛から始まる頭痛で発症。両横静脈洞および下矢状静脈-Galen静脈部の閉塞を認め、局所溶解療法後ヘパリンとワーファリンにて治療。入院15日目に梗塞巣より出血を来し血腫除去術施行。【症例2】 74歳女性。発症2か月前に肝転移を伴う大腸癌と診断された。左上肢の痙攣発作で発症。上矢状静脈洞、横静脈洞の閉塞と、それに伴う出血性脳梗塞とともに膜下出血を認めた。ヘパリンで治療。【症例3】 47歳女性。喫煙歴20本/日。発症2日前より低用量ビルを内服。右眼痛から始まる頭痛で発症。右横静脈洞の閉塞を認め、ヘパリンとワーファリンで治療。【症例4】 41歳男性。喫煙歴なし。頭痛と右上肢の痙攣発作で発症。上矢状静脈洞の閉塞とともに膜下出血をみとめ、ヘパリンとワーファリンで治療。【考察】 当院では4例中3例が40代だった。4例中3例に悪性腫瘍や経口ピル内服等の原因を認めたが、1例は原因不明だった。全例で頭痛もしくは痙攣発作等何らかの症状を認め、D-ダイマーは全例で上昇した。また4例中3例で出血性合併症を来した。画像上は4例中2例に頭部単純CTで血栓を認めたが、全例でMRIでは特徴的所見がなかった。一方、全例MRVで閉塞を認めた。4例中2例はMRVで初めて診断された。【まとめ】 脳静脈洞血栓症の発症率は5人/10万/年と推定され、全脳卒中に占める割合は0.5~1.0%に過ぎない。症状が多様なため診断が遅れがちで、頭痛や痙攣等の鑑別として重要である。診断方法として造影CTやMRIが挙げられるが、MRVまで行わないと診断出来ない症例も多く、有用な方法である。

SJ-O-1-7

優秀候補演題

筋サルコイドーシス5例の病理所見・画像所見パターンに関する検討

1東京医科歯科大学大学院脳神経病態学(神経内科), 2東京医科歯科大学大学院病因・病理学分野, 3東京都立墨東病院神経内科
○山口純司1, 三條伸夫1, 市野瀬慶子1, 石原正一郎1, 大久保卓哉1, 江石義信2, 藤ヶ崎浩人3, 横田隆徳1, 水澤英洋1

【目的】 症候性筋サルコイドーシス (筋サ症) は全身性サルコイドーシスの0.5~2.3%とされており、①腫瘍型、②急性~亜急性筋炎型、③慢性ミオパチー型の3型に分類される。自験例につき画像・病理所見を中心に臨床的特徴について検討した。

【方法】 2000年~2013年に当科入院し、筋生検で確定診断に至った筋サ症患者5例につき、発症年齢、合併症、血液所見、電気生理所見、MRI所見、病理所見、治療経過を比較検討した。

【結果】 男性1例、女性4例。発症年齢平均66.6歳であった。筋炎型1例、慢性ミオパチー型3例、結節型1例、いずれも他臓器合併症を認めた。全例で血清ACE、リゾチーム上昇、3例でCK値の上昇を認め、針筋電図で4例中3例で筋原性変化、1例で神経原性変化を認めた。筋MRI施行4例全てにT2WI/STIR高信号病変を認め、うち2例はび漫性高信号を主体とした所見で、病理所見上は筋内膜に肉芽腫と著明な炎症細胞浸潤を認め、広範な筋線維破壊を伴っていた。残りの2例中1例は多数の小結節状高信号、1例はdark star signを有する腫瘍影の所見で、前者、およびMRI非撮影例は病理上筋内膜に肉芽腫が限局し、後者は筋周膜・内膜の肉芽腫と周囲筋内膜の僅かな炎症細胞浸潤を認めたが、いずれも筋線維の破壊は目立たなかった。病理上筋線維の破壊を伴っていた群ではPSL内服開始後16日以上の経過でMMT0.5-1の改善を認めたのに対し、筋線維の破壊が目立たなかった3例は平均10日でMMT0.5-1の改善を認めた。【考察】 結論】 従来3型は臨床経過を主体に分類されている。本解析では臨床病型とMRI画像所見は一致していたが、針筋電図所見や病理所見では、臨床病型との差異があり、ステロイド反応性に関しては、むしろ病理所見との関連性が強く、治療反応の予測因子となる可能性が示唆された。今後、更なる症例の蓄積が必要である。

SJ-P-1-1

優秀候補演題

球麻痺型筋萎縮性側索硬化症様の症状を呈したHTLV-1関連脊髄症の1例

愛媛大学附属病院 薬物療法・神経内科

○安藤利奈, 岩城寛尚, 辻井智明, 西川典子, 永井将弘, 野元正弘

【症例】50歳女性【主訴】構音障害と歩行障害【現病歴】母親も40代より構音障害があったが69歳時に心疾患で死亡しており、詳細は不明。本人は40歳頃から呂律困難が出現して緩徐に進行した。50歳頃より誤嚥が時折出現し、平地での転倒も増えてきたため、2012年9月当科受診した。【神経所見】中等度の顔面筋麻痺、舌萎縮や線維束性収縮を認めた。四肢筋力は遠位優位にMMT 4/V程度に低下し、筋萎縮を認めていたが、腱反射は下顎反射を含めて亢進し、パピンスキー反射は両側で陽性であった。感覚系では、振動覚が両下肢で軽度低下していた。また、頻尿や便秘も認めた。【検査所見】血液検査では一般血算、生化学に明らかな異常はなかった。血清抗HTLV-1抗体が51200倍と高値で可溶性IL-2Rは712U/mLであったが、その他に免疫学的な異常はなかった。髄液検査では蛋白30mg/dL、細胞数1個/μLで抗HTLV-1抗体は128倍、ネオプテリンが143 pmol/mLであった。神経伝導検査で伝導速度遅延は認めず、針筋電図では上下肢で神経原性変化を認めた。頭部・頸椎のMRIは正常範囲だった。【経過】家族性筋萎縮性側索硬化症も鑑別に挙がったが、感覚障害や自律神経障害、髄液所見などからHTLV-1関連脊髄症と診断し、ステロイドによる加療を行ったところ、筋力や頻尿に改善が見られた。【考察】通常HTLV-1関連脊髄症では胸髄レベルの側索を中心とした炎症細胞浸潤を認めるが、脊髄前角や脳幹への病巣の拡大のため、筋萎縮や線維束性収縮、球症状が見られることがある。ALS様の症状を呈する患者において、治療可能な疾患としてHAMを考慮し、血清抗HTLV-1抗体を測定することの意義は大きい。

SJ-P-1-2

優秀候補演題

細菌性髄膜炎様症状を呈し血清および髄液interleukin-6が高値となった下垂体卒中の2例

¹J Aとりで総合医療センター神経内科, ²東京医科歯科大学大学院脳神経病態学(神経内科), ³J Aとりで総合医療センター脳神経外科, ⁴J Aとりで総合医療センター病理診断科

○板谷早希子¹, 富浦弘之¹, 沼沢洋行², 平田浩聖², 鈴木基弘¹, 堀匠¹, 赤座実穂¹, 小林 禪¹, 上田泰弘³, 稲留征典⁴, 新谷周三¹

【背景】細菌性髄膜炎に類似した下垂体卒中の報告は複数があるが、病態を考察した報告は少ない。【方法】2012年4月~2013年11月に髄膜炎様の症状で発症した下垂体卒中の2症例の臨床像を検討した。

【結果】2例とも50歳代男性で、発熱、頭痛、項部硬直、炎症反応高値、髄液細胞数・蛋白の上昇を認めた。

症例1では、採血上WBC 10700 /μL, CRP 6.67 mg/dLで、髄液は血性、細胞数2435 /μL(多核球94%)、蛋白153mg/dL、糖54 mg/dL(血糖117 mg/dL)であった。頭部CTにて下垂体に高吸収域を認め、出血が考えられた。血清IL-6 6.2 pg/ml(基準値<4.0)、髄液IL-6 20600 pg/ml(基準値<4.0)いずれも高値であった。

症例2は、採血でWBC 17600 /μL, CRP 9.99 mg/dL、髄液所見は細胞数2056 /μL(多核球67%)、蛋白152 mg/dL、糖60mg/dL(血糖138 mg/dL)だった。頭部MRIにて下垂体にDWI高信号、ADC低値を示す病変を認め、梗塞が考えられた。血清IL-6 147 pg/ml、髄液IL-6 10600 pg/ml どちらも高値であった。入院3週間後に施行したMRIにて下垂体および左前頭葉の硬膜に造影増強効果を認め、肥厚性硬膜炎が考えられた。硬膜から血管への炎症などが下垂体卒中を引き起こしたと考えられた。

【考察・結論】下垂体卒中において、組織崩壊によるchemical meningitisをきたすことがあり、髄膜炎の鑑別疾患として本疾患を念頭に置く必要がある。今回、原因の異なる2例の下垂体卒中で、血清および髄液IL-6が著明に増加していることを初めて報告し、IL-6上昇は本病態に大きく関与していると考えられた。

SJ-P-1-3

優秀候補演題

Fabry病における無汗と疼痛の機序について

埼玉医科大学

○岡田真里子, 二宮充喜子, 中里良彦, 田村直俊, 荒木信夫

【目的】Fabry病はX連鎖性遺伝の糖脂質代謝異常症で、全身性無汗や四肢末端の疼痛が生じることが知られているが発汗障害・疼痛の詳細は不明である。本研究の目的は本症の無汗と疼痛の機序を検討することである。

【対象・方法】Fabry病の1家系(母、息子1人)において発汗検査(温熱発汗試験、軸索反射性発汗(QSART)、精神性発汗検査、サーモグラフィ)、皮膚生検による組織検査(HE染色、AChM3受容体染色、電顕)を検討した。【結果】症例1(息子):21歳、男性、幼小児期から無汗、13歳頃から手指のジンジンするしびれと手掌に限局した暑熱時の灼熱痛、寒冷時の発作性疼痛が出現。疼痛は数十分から1日持続した。症例2(母親):45歳頃から四肢末端に持続性のしびれが出現。発汗低下の自覚はない。52歳時に脳梗塞を発生。母子ともに神経所見、電気生理検査に異常なし。ともに血漿αGalA活性低値、α-Gal遺伝子変異を認めた。発汗検査:症例1では温熱発汗は全身無汗、精神性発汗は消失、QSARTは前腕、下腿で消失、手指の皮膚血管反応は正常。サーモグラフィ検査で一部の手指が高度低値を認めた。症例2では温熱性発汗精神性発汗は正常、QSARTは下腿で低反応、皮膚生検:両者ともHE染色では汗腺構造は正常、リンパ球浸潤は認めなかったが、汗腺AChM3受容体発現はなかったことから脂質沈着物蓄積による汗腺障害が主体であると考えた。疼痛の機序は小径線維ニューロパチーを基盤として、①軸索の興奮性増加による自発痛、②αδ fiberの変性による侵害受容器の脱抑制で生じる寒冷暴露による激痛、③C-fiberの変性とNGF放出による末梢神経の感作で生じた暑熱による灼熱痛という異なる複数の神経因性疼痛の機序が存在すると考えた。

SJ-P-1-4

優秀候補演題

患者QOLの改善に向けた患者レジストリの満足度調査

¹聖マリアンナ医科大学 医学部 第3学年, ²聖マリアンナ医科大学 予防医学教室, ³聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター 病因病態解析部門○菊池崇之¹, 有福厚孝¹, 木村未祐奈¹, 佐藤健太郎¹, 本橋隆子², 木村美也子², 網中雅仁², 高田礼子², 八木下尚子³, 山野嘉久³

【目的】患者レジストリは、全国に散在する希少疾病患者を登録することで、医師・患者間での円滑な情報伝達を可能にするシステムである。その長期運用を成功させるには、登録者の満足度を高めることで関心を維持していく必要がある。しかし、患者レジストリにおける満足度調査はこれまで十分に行われてこなかった。そこで我々はHAMの患者レジストリ「HAMねっと」をモデルに満足度調査を行い、患者のニーズを把握して運用上の課題を探ることとした。【方法】HAMねっと登録患者372名を対象にアンケートを送付。結果を集計した。内容は①属性、②登録の動機、③電話での聞き取り調査、④広報誌「HAMねっと通信」、⑤「HAMねっと」Webサイトの5項目に大別し、各活動内容の利用状況や満足度を調査した。【結果】アンケートは255名(68.5%)から回収された。属性は50歳以上が9割を占め、登録動機は「研究への貢献」「治療の情報が欲しい」等が多かった。また、「HAMねっと」のWebサイトについては、「利用していない」という回答が約6割を占めた。さらに、今後扱ってほしい内容は「治療情報」「国の難病対策の動向」などが上位を占めた。さらに事務局が1年1回実施している電話調査は、患者の不安軽減や研究への貢献の実感につながる効果があることが判明した。【結論】HAMねっと登録患者への情報提供手段は、Webサイト閲覧状況の低さを踏まえ、広報誌等での提供がより重要と判明した。また、患者の登録動機とこれまでの活動内容の比較解析から、今後取り組むべき課題として治療やりほり、国の難病対策についての情報提供の優先度が高いと判明した。以上より、患者レジストリの運営において満足度調査は、より多くの患者へ情報を提供できる方法の改善や、優先度の高い情報の把握に有用であり、登録患者のQOL改善に結びつく患者レジストリの構築につながると考えられた。

SJ-P-1-5

優秀候補演題

対麻痺を併発したprogressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonusの1例

長岡赤十字病院神経内科

○諏訪部達也, 小池佑佳, 梅田麻衣子, 梅田能生, 小宅陸郎, 藤田信也

【目的】progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus (PERM)はStiff-person症候群の亜型であり、亜急性の経過で生じる筋硬直・ミオクローヌスを伴う脳脊髄炎を特徴とする。PERMでは抗GAD抗体をはじめ、各種自己抗体との関連が指摘されている。今回、1型糖尿病治療中、対麻痺でPERMを発症した1例を経験した。PERMの概念はまだ本邦では広く認知されておらず、特に対麻痺を併発した既報はなく、貴重な症例と考え報告する。【方法】当科に入院したPERMの62歳女性例に関して、臨床所見や治療経過を既報と比較、検討した。【結果】症例は23年前に抗TPO抗体陽性慢性甲状腺炎、1年前に抗GAD抗体陽性1型糖尿病と診断されている62歳女性。約1週間の経過で、発熱、身体のこわばり、両下肢筋力低下、尿閉を呈し、当科に入院した。入院時は脳脊髄炎症状に加え、頸部・上肢筋固縮と上肢ミオクローヌスを認めた。髄液検査では細胞数69 /μL(単核球66 /μL)と増加を認め、オリゴクローナルバンド陽性であった。頭部、脊髄MRIで異常所見を認めなかった。末梢神経伝導速度検査では、左脛骨神経、左腓骨神経はcMAP、SNAP導出が不能であった。抗GAD抗体陽性であり、上記臨床症状を呈したことからPERMと診断した。本例はステロイド治療(2回のステロイドパルス療法、PSL 60mg/日で後療法)が著効し、対麻痺、排尿障害は経時的に改善した。第31病日には髄液細胞数が正常化した。第54病日の末梢神経伝導速度検査では左脛骨神経、左腓骨神経のcMAP、SNAPが導出されるようになった。PSL 15mg/日中で漸減したが症状再燃なく、第94病日に杖歩行で退院した。【結論】PERMの1例を報告した。対麻痺で発症した点とステロイド治療への反応性が良好であった点が特徴的である。

SJ-P-1-6

優秀候補演題

病初期に同側性模倣性連合運動を呈したCreutzfeldt Jacob病の62歳男性例

¹筑波大学附属病院水戸地域医療教育センター 水戸協同病院 総合診療科, ²筑波大学附属病院水戸地域医療教育センター 水戸協同病院 神経内科, ³筑波大学 医学医療系 臨床医学域 神経内科

○船井明日香¹, 辻 浩史², 徳田直美³, 川島夏希¹, 鎌田一宏¹, 大脇倫子¹, 熊谷 亮¹, 金井貴夫¹, 鈴木 諭¹, 徳田安春¹, 織田彰子², 石井亜紀子³, 玉岡 晃³

【目的】模倣性連合運動(SI)は一般の随意運動と同様の運動が他肢に出現する不随意運動の一つであり、視床、頭頂葉、基底核などの障害で出現すると報告されている。我々はCreutzfeldt Jacob病(CJD)で経過中に同側SIを呈した症例を経験し、その発現機序について検討する。【方法】CJDはほぼ確実に診断した62歳男性について、臨床経過、神経徴候、各種検査結果を報告する。【結果】生来健康で手術歴、輸血歴、特別な海外渡航歴や家族歴はない。3週間前より飲酒で増悪する歩行障害が出現し、道路が歪んで見え自動車運転ができなくなった。その後数日のうちに、動作が緩慢となり、携帯電話の操作が間違ってしまうこと、衣類を誤って着るようになった。頭部MRIにて右後頭葉皮質、基底核に拡散強調画像で高信号病変を認め、精査のため入院した。入院時、変視症、左顔面・上下肢の軽度筋力低下、gegenhalten、失調性歩行、驚愕反応がみられた。ミオクローヌスや雑音性路徴候はなかった。また下肢運動時に左手が不随意に動くという連合運動を認めた。認知機能はMMSE 25点、書字や自力での食事も可能だったが、着衣失行を認めた。血液・尿検査、髄液一般検査では異常なく、髄液の各種感染症・細胞診も陰性だった。髄液中T-Tau蛋白と14-3-3蛋白が高値で、プリオン蛋白遺伝子はcodon129Met/Met, codon 219 Glu/Gluであった。脳波では基礎波は徐波化し、周期性同側性放電を認め、脳血流SPECTでは右側位に両側後頭葉で血流が低下していた。以上より古典型CJDはほぼ確実に診断した。第13日以後はMMSE 8点、自分の名前を書けなくなり、食事に介助が必要となり、歩行も不可能となった。左上肢にミオクローヌスが出現するとともにSIは消失した。本例は同側性SIを認めたことが特徴的であった。同側性SIは、視床・頭頂葉・大脳基底核病変を有する血管障害で多く報告されており、同部位の運動プログラム系内の脱抑制が考えられている。本例においても画像検査上、頭頂葉、視床、基底核病変を認めており責任病巣と考えた。【結論】同側性SIはCJDの経過中に認められる神経徴候である。

SJ-P-1-7

MELAS症例の脳卒中様発作急性期のL-アルギニン治療の検討

優秀候補演題

東京医科歯科大学大学院脳神経病態学(神経内科)

○三浦 愛, 三條伸夫, 能勢裕里江, 西季依子, 石橋 哲, 水澤英洋

【目的】MELAS症例において、脳卒中様発作急性期の治療効果が指摘されているL-アルギニン投与による治療効果を評価する。

【方法】2000年4月から2013年12月までに当院入院歴のあるMELAS患者の発症年齢、ミトコンドリア遺伝子検査結果、入院時脳MRI画像、髄液所見、痙攣発作の有無、臨床症状、脳以外の症状の有無、L-アルギニン投与の有無と入院期間、modified Rankin Scale(mRS)の変化、脳MRI病変消失までの期間を比較検討した。

【結果】症例は全4例で、男性3、女性1であり、平均初発年齢は24.8で、脳卒中発作発症の平均年齢は38.7歳であった。ミトコンドリア遺伝子検査では3例で3243変異を認め、2例で筋生検が施行され2例ともragged red fiberを認めた。脳MRIではいずれの症例でも血管支配領域に一致しない分布で大脳皮質に、拡散強調画像で高信号、拡散係数(ADC)値の高値、あるいは低値、T2強調画像、FLAIR画像で高信号の病変を認めた。脳卒中様発作急性期にL-アルギニンを投与した患者は3人であった。入院時の髄液所見では、細胞数はいずれの症例も正常、蛋白は1例で軽度高値、平均の乳酸値は35.3mg/dl、平均のビルビン酸値は1.3mg/dlであった。3例で入院時に痙攣発作を認めた。DWI高信号病変が消失するまでの平均期間、平均入院期間、mRS変化はそれぞれ、37日、58.0日、-0.625で、L-アルギニン投与例では46日(1例)、72.7日、-0.5であった。1例でL-アルギニン投与中に代謝性アシドーシス、脳血流増加によると考えられる新たな脳卒中様発作、特発性気腹症を認めた。L-アルギニン投与群と非投与群の比較ではいずれの因子でも有意な差を認めなかった(Mann-Whitney)。

【結論】少数例であるが、今回解析したいずれの因子においてもL-アルギニン投与による有効性は確認できなかった。安全性に関しては1例でL-アルギニン投与によると考えられる血流増加による脳卒中様発作と代謝性アシドーシスを認めた。有効性、安全性の評価において、更なる症例の蓄積が必要である。

SJ-P-1-8

APTTクロスミキシングテストが早期治療に有用であった多発性脳塞栓症

優秀候補演題

天理よろづ相談所病院神経内科

○山中治郎, 田中寛大, 和田一孝, 奥宮太郎, 島 淳, 神辺大輔, 新出明代, 景山 卓, 末長敏彦

【背景】APTTクロスミキシングテストでは、患者血漿と正常血漿の混合血漿でAPTTを測定し、患者血漿のAPTTがいくかに補正されるかを調べる。脳梗塞で抗血栓療法を開始して重篤な出血を合併し、後天性血友病と判明した報告があり、APTT延長を伴う脳梗塞では抗血栓療法を行う前に、抗リン脂質抗体症候群(APS)と後天性血友病を鑑別することが重要である。本テストは両者の鑑別に有用で、数時間で施行可能である。【症例】66歳男性。発作性心房細動に対する抗凝固療法を受けていなかった。入院2か月前からめまいと嘔気・嘔吐を繰り返し、1か月前から急に視野の一部が欠けて、数分で元に戻るという症状を繰り返した。入院前日に視野欠損が出現し緊急入院した。神経学的には右下四半盲を認めた以外、特記所見を認めなかった。頭部MRIで両側小脳・後頭葉に新鮮梗塞巣を多数認めたが、主幹動脈の広狭不整は明らかでなかった。Hb 14.2 g/dl, MCV 91 fL, Plt 13.8 x 10⁴ / μ l, WBC 6,300 / μ l, PT-INR 1.03, APTT 65.4秒, D-dimer 1.0 μ g/ml。出血性疾患の家歴はなく、皮下血腫も認めなかった。APTTクロスミキシングテストでルーブスアンチコアグラント(LA)の存在が示唆されたが、VIII因子インヒビターの存在は示されなかった。APSによる多発性脳塞栓症と診断し、速やかにワーファリン投与を開始した。後日LA陽性が判明した。新たな症候は出現せず入院14日目に自宅へ退院した。約2か月経過観察しているが病状は安定している。【考察】本例では、APTTクロスミキシングテストによりAPSと後天性血友病を鑑別でき、早期に治療を開始した。LAやVIII因子インヒビターの存在の証明には数日かかるため、脳梗塞急性期でAPTT延長を伴う場合、本テストは有用と考えられる。

SJ-P-2-1

治療が奏功した急性一酸化炭素中毒症間欠型3例の臨床的検討

¹市立札幌病院 神経内科, ²北海道大学 神経内科○佐藤智幸¹, 水戸泰紀¹, 矢口裕幸¹, 田島康敬¹, 矢部一郎², 佐々木秀直²

【目的】急性一酸化炭素中毒症間欠型は免疫学的機序を介した脱髄によって発症する可能性が示唆されている。またその治療法としてステロイドパルス療法が有効との報告も散見される。しかしながら一定の治療法はいまだ確立されておらず、かつ1施設で複数例を検討した報告は少ない。今回私たちは急性一酸化炭素中毒症間欠型を発症した3例について治療法とその効果について検討した。【方法】以下の3例について治療前後でMini-Mental State Examination, 頭部MRI所見などを指標に治療効果について検討した。症例1: 29歳男性, X年5月30日練炭自殺から急性一酸化炭素中毒を発症した(暴露時間9時間, 搬入時JCS200・CO-Hb 13.6%)。高圧酸素療法を4回施行し症状は改善したが、22日後から異常言動が出現し、ステロイドパルス療法と高圧酸素療法(21回)を実施した。症例2: 32歳男性, X年3月30日誤って排気ガスに暴露され急性一酸化炭素中毒を発症した(暴露時間7時間, 搬入時JCS200・CO-Hb 37.5%)。高圧酸素療法を3回施行し症状は改善したが、34日後から異常言動が出現し、ステロイドパルス療法と高圧酸素療法(14回)を実施した。症例3: 51歳男性, X年12月31日練炭自殺から急性一酸化炭素中毒を発症した(暴露時間6時間, 搬入時JCS100・CO-Hb 25.6%)。高圧酸素療法を3回施行し症状は改善したが、21日後から異常言動が出現し、ステロイドパルス療法と高圧酸素療法(70回)を実施した。【結果】いずれの3例とも治療により症状とMini-Mental State Examinationのスコア、頭部MRI所見が改善した。【結論】ステロイドパルス療法と高圧酸素療法は急性一酸化炭素中毒症間欠型の治療として有効と考えられたので、その作用機序も含め文献的考察を加え報告する。

SJ-P-2-2

人工呼吸器管理が必要となったPickwick症候群の一例

¹九州大学病院, ²九州大学大学院医学研究院神経内科学○安達利昭¹, 藤田篤史², 山口浩雄², 重藤寛史², 村井弘之², 吉良潤一²

症例: 71歳女性。主訴: 息苦しい。現病歴: X年1月頃より息がしにくい感じを自覚し徐々に増悪。ま歩行困難も出現し徐々に進行。2か月後は早い歩きになっていた。肥満があるためポリソムノグラフィー検査を行われ、AHI 43.4, 覚醒時平均SpO₂ 83%, 睡眠時平均SpO₂ 81.2%, 平均経皮的二酸化炭素分圧84mmHgと高度の睡眠時無呼吸症候群と診断されたが積極的治療は行わず経過観察されていた。X年3月には坐位でしか入眠できないようになっていた。言葉の聞き取りにくさや動作緩慢などもあり、変性疾患を疑われ神経内科紹介された。X年4月1日に歩行困難、呼吸困難が重症性に増悪したため当院に救急搬送された。入院時所見: 身長146cm, 体重74kg, BMI 34.7, 収縮期血圧60mmHg, 拡張期血圧測定不能, 脈拍120回/分(整), SpO₂ 40%台。神経学的には意識混濁(JCS200), 両上肢の軽度筋強剛を認めたが、錘体路障害や小脳失調は認めなかった。検査結果: 血液ガス分析(10Lリザーバー酸素投与下)でpH 7.210, pO₂ 33.6mmHg, pCO₂ 141.9mmHg, HCO₃ 55.5mmHg, BE 19.8mmHgと呼吸性アシドーシスを認めた。心機能異常なし。頭部MRIおよびCTにて異常所見を認めなかった。経過: 気管挿管・人工呼吸器管理を行った。換気改善, 体重減少と伴に自発呼吸も改善し, 呼吸補助程度も軽減した。また上肢筋強剛も消失した。考察: 背景に軽度のパーキンソン病があったが, 自発換気量の減少は無く, 換気障害の主な原因は肥満に伴う肺泡低換気(Pickwick症候群)と考えられた。換気改善とともに筋強剛も消失した。呼吸困難を来す様々な神経変性疾患の存在が知られており, 鑑別も含めて文献的考察を行う。

SJ-P-2-3

顔面・頭部の特異な不随意運動を呈した慢性肝障害の1例

¹湘南鎌倉総合病院, 総合内科, ²湘南鎌倉総合病院, 神経内科○上原幸治¹, 川田純也²

【目的】肝不全における羽ばたき振戦は有名であるが、今回、顔面頸部を中心とした特異な不随意運動を呈した慢性肝障害の患者を経験したのでその病因と治療について発表する。【方法】症例は30年ほど前に胆管切除の既往のある70歳代後半の女性。数年前より自己免疫性肝炎による肝硬変との診断で近医にて治療されていた。来院2~3週間前から首を前後に動かしたり、しかも顔をしたり、舌を突出したりとなり、四肢の不随意運動も出現し歩行も困難となったため来院した。飲酒歴や抗精神病薬の既往なし。顔面、舌を中心とする運動過多な不随意運動が認められた。典型的な羽ばたき振戦はなかった。血液検査では軽度の肝機能障害と血中アンモニアの高値が認められたが、腎機能や電解質は正常で、凝固機能も比較的良好に保たれていた。MRIでは、前頭、側頭葉の軽度の萎縮のみで基底核の異常はなかった。【結果】腹部造影CTにて、著明な脾腎シャントが認められ、不随意運動は薬物治療には十分反応せず。下大静脈経路の血管内治療による脾腎シャント閉鎖により症状は消失し血中アミノ酸の変化も正常化した。【結論】慢性肝障害患者において、顔面・頭部を含む運動過多な不随意運動を呈する場合は、門脈大循環シャントによる脳血流が示唆され、肝機能に余力があればシャント閉鎖により一時的にせよ治癒しうるものと推察される。ビデオ画像を含めて提示する。

SJ-P-2-4

当院で経験したReversible cerebral vasoconstriction syndrome; RCVSの2症例

国家公務員共済組合連合会 浜の町病院神経内科

○板野晋也, 松山友美, 佐竹真理恵

【背景・目的】可逆性脳血管攣縮症候群(reversible cerebral vasoconstriction syndrome: RCVS)は、突然発症する雷鳴様頭痛の再発と可逆性の多発性脳血管攣縮を特徴とする疾患で、稀に脳卒中の併発および重篤な後遺症を生じるとも報告されている。今回当施設でRCVSの2症例を経験したので報告する。【方法】RCVS2症例について臨床症状、誘発因子、検査所見、画像、治療、予後について検討する。【結果】症例1は44歳の女性。44歳の3月初めごろ、ヒト・ブラセンタ・エキスパ下注を2週間で計6回投与された。3月中旬ごろ突然頭を殴られたような雷鳴様頭痛が出現。NSAIDsの効果は乏しく痛みのピークは発症時であり、その後は徐々に軽度改善を認めるものの完全には消失しなかった。4病日、6病日には両眼の奥をえぐるような激しい頭痛が出現し来院。発熱、項部硬直認めず。髄液も正常。頭部CTで頭蓋内出血は認めなかったが6病日の頭部MRAで右中大脳動脈、両側前大脳動脈に分節状、多果性の狭窄を認めた。12病日には自然軽快。頭部MRAの再検で多発脳血管狭窄はほぼ消失。その後の経過は良好で再発はなかった。症例2は57歳女性。57歳の1月6日急に頭を割るような激しい頭痛、嘔吐が出現。1病日の頭部MRAで異常を認めなかった。その後1週間以内に排便、洗髪の時などに計3回緩解増悪を認める激しい頭痛が出現し来院。発熱、項部硬直認めず。髄液も正常。頭部CTで頭蓋内出血は見られなかったが4病日の頭部MRAで両側中大脳動脈領域、右内頸動脈に分節状、多果性の狭窄を認めた。安静、NSAIDsにて頭痛の改善は認めなかったがベラパミル投与にて徐々に頭痛の改善を認めその後再発はなかった。23病日の頭部MRAでは脳血管狭窄は軽度改善。発症3か月の頭部MRAでは脳血管狭窄は完全消失した。【結論】重篤な雷鳴様頭痛が繰り返し再発する時はRCVSを念頭に置き、脳血管攣縮およびその合併症の有無の確認が必要とともに臨床的に厳密な経過観察が必要である。

SJ-P-2-5

起立性頭痛を呈して学生保健管理室から神経内科へ紹介された本学医大生の3症例

¹埼玉医科大学神経内科, ²埼玉医大保健管理センター

○三浦 雄¹, 光藤 尚¹, 石澤圭介¹, 糸川かおり^{1,2}, 柴崎智美², 中里良彦¹, 山元敏正¹, 田村直俊¹, 荒木信夫¹

【目的】起立性調節障害を認める児童・生徒が頭痛を訴えて、不登校に陥ることがある。起立性調節障害では頭を挙げると頭痛が出現し、臥位になると改善する起立性頭痛を呈することが知られている。大学生の起立性頭痛の検討はない。医大生の起立性頭痛を後方視的に検討した。【方法】2010年10月から2013年9月まで起立性頭痛を主訴に学生保健管理室を受診し、神経内科へ紹介された本学の医学生を後方視的に検討した。【結果】該当の症例は3例で、6年生1例(25歳男性),1年生2例(19歳男性,19歳女性)だった。6年生の1例は交通外傷後の脳脊髄液減少症,1年生の2例は起立性調節障害だった。起立性調節障害の2例は片頭痛の既往を認めた。起立性調節障害を認めた2例のうち、19歳男性は大学生になってからの発症で、19歳女性は高校生での発症だった。転帰は6年生の1例は休学したものの、末梢輸液と経口テオフィリンの内服で改善し、1年生の1例(19歳男性)は補中益気湯の内服で改善した。1年生の1例(19歳女性)は睡眠相後退症候群を合併し、午前中の授業に出席できない状態が続き、外来継続中である。【考察】起立性調節障害は小児科のcommon diseaseであるが、国家試験の出題基準にはなく、小児科以外の診療科では届けやうつと間違えられることがある。起立性調節障害の2例は小児期に症状を認めなかったことから、神経内科医も起立性頭痛の鑑別診断として認識すべきである。脳脊髄液減少症についても一般には認知されておらず、神経内科医が広く認識する必要がある。今回の3例は不登校に至らなかったことから、学校関係者への啓発が重要だと考えた。頭痛診療では、器質的異常がないことで診療が終了する場合も多いが、QOLやADLを阻害する場合があります。神経内科医を含む医療従事者への啓発が必要である。【結論】起立性頭痛は起立性調節障害、脳脊髄液減少症で起こることから、神経内科医は両疾患を認識すべきである。

SJ-P-3-1

肺腺癌に肺動静脈瘻を合併し、奇異性脳塞栓症を繰り返した86歳男性例

東京慈恵会医科大学 神経内科

○中田正裕, 坂本悠記, 中原淳夫, 宮川晋治, 小松鉄平, 荒井あゆみ, 三村秀毅, 河野 俊, 上山 勉, 井口保之

【症例】86歳男性。突然の右不全片麻痺、非流暢性失語を主訴に発症から195分後に当院搬送された。来院時運動性失語、構音障害、右不全片麻痺、右表在感覚低下を認め、NIHSSスコアは16点であった。頭部MRI DWIで左MCA領域に淡い高信号域を認め、MRAでは左M2起始部からの閉塞を認めた。また、無症候と考えられたが、右後頭葉、右小脳にも時相の異なる亜急性期脳梗塞を認めた。明らかな禁忌事項を認めないため発症から252分までrt-PA投与を開始した。投与後から症状は徐々に改善し、rt-PA投与1時間後のNIHSSスコアは7点、MRAで左M2の完全再開通を認めた。胸部レントゲン上、右肺野中核側を中心とした浸潤影を認め、胸部CTでは右下葉中核側に腫瘍影、また右上葉の無気肺、胸水貯留を認めた。その後、胸水細胞診から、肺腺癌と診断した。入院12時間後の経頭蓋超音波を用いたパルテラストでバルサルバ手技を施行せずともhigh intensity transient signalsを認め、また両側ヒラメ静脈に可動性を有するDVTを認めた。胸部造影CTでは左肺下葉に肺動静脈瘻を認めた。Holter心電図、経胸壁心エコー上、明らかな塞栓源を認めなかった。本症例は、肺腺癌による凝固機能亢進によりDVTが形成され、肺動静脈瘻を介して奇異性脳塞栓症を繰り返したと考えた。【結論】進行癌を有し全身の凝固機能亢進状態にあると考えられる症例に肺内シャント疾患を合併した場合、奇異性脳塞栓のリスクが非常に高まると考えた。経頭蓋超音波検査はベッドサイドで簡便・非侵襲的に施行でき左右シャントの検出に有用であった。

SJ-P-3-2

Pharyngeal-Cervical-Brachial type neuropathy 3症例の検討

東京都立墨東病院

○浅見裕太郎, 工藤俊介, 渡邊陸房, 大谷木正貴, 藤ヶ崎浩人

【目的】頸部上肢筋力低下、球症状を呈する疾患であるPharyngeal-cervical-brachial(PCB) type neuropathy 3症例を経験し、臨床的特徴を検討した。【方法】当院に入院しPCBと診断した3症例の臨床経過、検査所見などを比較した。【結果】症例1:47歳、男性。先行感染後の両側外眼筋麻痺、運動失調、腱反射消失、四肢遠位異常感覚の他、構音・嚥下障害、上肢遠位の筋力低下も伴った。また経過中に顔面筋麻痺、頸部筋力低下を認めた。髄液検査にて蛋白細胞乖離を認め、血清IgG抗GQ1b, 抗GT1a, 抗GD1a, 抗GD3, 抗GT1b抗体陽性であった。気道閉塞のため挿管管理とし、免疫グロブリン大量静注療法にて症状は改善した。症例2:37歳、女性。胃腸炎症状から1週間後に四肢遠位の異常感覚、運動失調、構音障害で発症し、翌日には両側外眼筋麻痺、腱反射低下、上肢優位の筋力低下、顔面筋麻痺を生じた。また下肢異常反射と意識障害を伴ったが、免疫グロブリン大量静注療法にて筋力の改善を認めた。症例3:73歳、男性。頸部上肢筋力低下、構音・嚥下障害、腱反射低下、四肢の異常感覚の他、膀胱直腸障害を認めた。MRI T2強調画像でC3からC7に高信号域を認め、抗ガングリオシド抗体陰性で血清抗SS-A・SS-B抗体陽性であった。気道閉塞のため挿管管理となった。血漿交換は効果なく、ステロイドパルス療法を行い進行を抑制できたが筋力低下は持続した。3例とも電気生理学的検査でF波が著減していた。【結論】今回経験した3例のPCB type neuropathyのうち2例は免疫グロブリン大量静注療法が著効した。いわゆるGuillain-Barre syndromeの亜型であり、産生される抗体によってはFisher syndromeなどもオーバーラップし多彩な臨床症状を呈することがわかった。3例目は抗ガングリオシド抗体は陰性であったが抗SS-A・SS-B抗体が陽性で、前2例とはetiologyの異なる疾患が想定された。

SJ-P-3-3

多発性脳梗塞を合併した肺炎球菌性髄膜炎の臨床像：自験例と既報告例の検討

¹山形大学医学部附属病院第三内科, ²山形県立中央病院神経内科

○公平瑠奈¹, 永沢 光², 山川達志², 加藤丈夫¹

【目的】多発性脳梗塞を発症し、重篤な経過をとる肺炎球菌性髄膜炎の臨床像と治療法について検討する。【方法】自験例について既報告例と検討して報告する。【結果】<自験例>62歳女性。意識障害と発熱を主訴に入院した。体温38.7℃, JCS 30, 右共同偏視と項部硬直, 左上肢の筋緊張亢進と右上下肢の弛緩性麻痺を認めた。血液検査で炎症所見とDICの所見を認め、髄液検査で細胞数71/μl(多核球79%), 糖0 mg/dl, 培養陽性であり肺炎球菌性髄膜炎と診断。脳MRIで両大脳白質, 右視床内包後脚, 被殻にFLAIR, T2WI高信号病変を認め多発性脳実質炎の併発が考えられた。デキサメタゾン, MEPMで加療し感染徴候は改善したが意識状態の改善に乏しく、入院後16日にMRIを再検。前述の病変の不明瞭化と右基底核, 中脳右側, 左小脳, 左扁桃体の急性期梗塞を認めた。細菌性髄膜炎に伴う血管炎と考えPSLを投与し、意識レベル, 右Weber症候群は徐々に改善した。3D-CTAで明らかな血管炎の所見は得られなかった。PSL漸減後に血管炎症状が再燃, ステロイドパルス療法で改善した。MRIでは左尾状核の急性期梗塞と脳萎縮の進行を認めた。簡易な模倣が可能となるも重度の高次脳機能障害が残存し全介助状態であった。<既報告>肺炎球菌性髄膜炎に伴う脳梗塞発症の原因として炎症の波及やサイトカインの影響, 血栓形成などが挙げられ、脳動脈の可逆性狭窄をMRAや剖検で確認した報告が散見された。また、ステロイドの効果を示唆する報告, 入院時の意識レベルの低さと髄液中白血球の少なさを脳梗塞の予測要因とする報告がある。【結論】本症例と既報告例の検討より、本邦においても発症時の髄液中細胞数の増加が軽度である重篤な肺炎球菌性髄膜炎では脳梗塞を発生しやすいと示唆される。今後、類似症例に対してのステロイド投与期間の延長の必要性および至適投与量について更なる検討が求められる。

SJ-P-3-4

抗ガングリオシド抗体陽性を呈したTTR-FAPの孤発例

¹神戸大学医学部附属病院神経内科, ²神戸大学医学部附属病院病理診断科, ³国立病院機構南京都病院内ハビリテーション科, ⁴近畿大学医学部神経内科, ⁵熊本大学アミロイドーシス診療体制構築事業, ⁶熊本大学大学院生命科学研究部神経内科学分野

○藤堂紘行¹, 上田健博¹, 野田佳克¹, 本岡里英里¹, 上中 健¹, 関口兼司¹, 南部順一², 山崎 隆², 西井康裕², 岡 伸幸³, 楠 進⁴, 大林光念⁵, 安東由喜雄⁶, 刈田典生¹, 戸田達史¹

【目的】トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー(TTR-FAP)は、TTR遺伝子の点変異や欠損が原因となり全身の諸臓器にアミロイド沈着をきたす常染色体優性の遺伝性疾患である。本疾患は遺伝性が高く、国内にも複数の集積地が存在するが、近年では高齢発症で孤発性のTTR-FAP患者も日本各地で報告されている。今回、我々は抗ガングリオシド抗体陽性を呈した、集積地出身のFAPATTR V30M患者を経験したので報告する。【方法】患者は受診時77歳の男性。出身地は石川県だが家族内に類症はなかった。数年前より立ち眩みや歩きにくさを自覚するようになった。神経学的所見としては四肢遠位筋優位のびまん性筋萎縮と筋力低下及び四肢遠位部位優位の全感覚障害と四肢の腱反射低下を認めた。tilt試験では収縮期血圧に約70mmHgの低下を認め、神経伝導検査で軸索障害型のポリニューロパチーを認めた。加えて心臓超音波検査で左室のびまん性壁肥厚を認めたことから、アミロイドーシスを疑い、精査を行った。【結果】腓腹神経生検では、有髄線維脱落と軽度の軸索変性を認め、脱髄の所見は認めなかった。同組織に明らかなアミロイド陽性部位を検出することはできなかったが、胃粘膜、皮膚からの生検では、組織内にアミロイドの沈着を認めた。専門施設に依頼したTTR遺伝子解析でVal30Met型のヘテロ接合性変異を認め、FAPATTR V30Mと診断した。一方で、本例ではGM1 IgM(2+), GM2 IgM(1+), GalNAc-GD1a IgM(1+)といった複数の抗ガングリオシド抗体が陽性を呈した。【結論】高齢発症で孤発性のポリニューロパチーにおいてTTR-FAPと遺伝子診断した症例を経験した。本症例では抗ガングリオシド抗体が陽性であり、その意義についても検討した。

RS-O-1-1

優秀候補演題

脳卒中様発作のないミトコンドリアDNA A3243G変異保因者の脳萎縮と脳波異常

1名古屋第二赤十字病院神経内科, 2名古屋大学リハビリテーション療法学専攻
○辻河高陽1, 伊藤大輔1, 服部 誠1, 両角佐織1, 安井敬三1, 寶珠山稔2, 長谷川康博1

【目的】ミトコンドリアDNA A3243G変異 (A3243G) 保因者の一部は脳卒中様発作を起し、ミトコンドリア筋病の亜型であるmitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS)と診断される。近年、我々は脳卒中様発作が目立たず進行性脳萎縮を特徴としたA3243GのMELASの剖検例を報告し、大脳皮質に局所的な囊胞状壊死はなく層状壊死がびまん性に拡がっていた点から、A3243G保因者において脳卒中様発作に依存しない神経変性の存在を推測した。そこで本研究では脳卒中様発作の発症歴がないA3243G保因者において脳形態や脳機能の異常を明らかにする。【方法】2012年12月から2013年12月に当科に受診した脳卒中様発作を発症していないA3243G保因者 (A3243G carrier) 5例を対象に、神経診察、高次脳機能評価、脳波、頭部CTおよびMRI (VSRAD解析を含む) の結果を前向きに収集した。また疾患対照として自験例4例のA3243Gが明らかなMELASと比較した。【結果】5例のA3243G carrier (年齢46±18歳, 男女比4:1) の内訳は3例がミトコンドリア糖尿病, 1例がミトコンドリア心筋症, 1例がMELAS患者の妹であった。全例に片頭痛、てんかん、筋萎縮、運動失調等は認めず、MMSE, HDS-R, CDT, ADAS, FABIは全て正常であった。頭部CTでは4例に基底核や小脳に石灰化沈着を認めた。頭部MRIでは2例に小脳萎縮を認めた。3例において、VSRAD解析により鳥距溝周囲に軽度の脳萎縮が示され、脳波では基礎波が主に9-10Hzであるものの不規則に8Hzが混入した。なお、MELAS 4例では全例に鳥距溝周囲により高度な萎縮を認め、脳波はびまん性に徐波化し、高次脳機能障害を認めた。【結論】A3243G carrierでは臨床的に神経症候はなくても、軽度の脳萎縮、石灰化沈着、徐波の混入を認める症例が多い。A3243G carrierの神経細胞は、急性発症する脳卒中様発作とは無関係に慢性的に変性萎縮していると考えられる。

RS-O-1-2

優秀候補演題

パーキンソン病での嗅覚障害と脳血流の関連について

1国立精神・神経医療研究センター 神経内科診療部, 2国立精神・神経医療研究センター 脳病態統合イメージングセンター (IBIC), 3国立精神・神経医療研究センター病院 放射線科診療部
○三橋佳奈1, 今林悦子1, 千葉悠平1, 古澤嘉彦1, 佐藤典子2,3, 村田美穂1

【目的】パーキンソン病 (PD) では、嗅覚障害の合併頻度が高いことはよく知られている。嗅覚障害を有するPD患者では、将来の認知症発症のリスクが高いことと頭部FDG-PET検査で頭頂-側頭-後頭葉領域に糖代謝低下を認めることが報告されている。しかし、嗅覚障害を有するPD患者において脳血流を検討した報告は少ない。今回、我々はPD患者における嗅覚障害と脳血流の関連を検討した。【方法】2012年3月-2013年11月に当院入院したPD患者64人を対象として、T&Tオルファクトメーターで嗅覚度を測定した。この結果から、嗅覚正常群9人、軽度・中等度障害群: 障害群① 41人、高度障害・脱失群: 障害群② 14人の3群に分けた患者背景として、年齢、性別、罹病期間、Yahr, UPDRS-III, L-dopa換算量、MMSEおよびMoCA-Jの得点について、3群間で統計学的に有意差がないことを確認した。次に対象患者の脳血流ECD-SPECT検査の画像からSPM8を用いて画像解析を行った。3群間の各群でF検定を行い有意差が確認されたので、嗅覚正常群と嗅覚障害群 (障害群①+障害群②) の差、また、障害群①と障害群②との差を比較検討した。【結果】正常群と比べ嗅覚障害群 (障害群①+障害群②) では、頭頂-後頭葉領域の脳血流は有意に低下していた。また、嗅覚障害群での比較において、障害群①と比べ障害群②では、頭頂葉-後頭葉領域の脳血流は有意に低下していた。【結論】PD患者における嗅覚障害と頭頂葉-後頭葉領域の血流低下の関連が示唆された。

RS-O-1-3

優秀候補演題

脳腫瘍様病変を呈したCerebroretinal Vasculopathyの一例 (本邦第一例)

1広島市立広島市民病院, 2広島市総合リハビリテーションセンター, 3鹿児島大学大学院 神経内科・老年病学
○六車一樹1, 原 直之1, 上利 大1, 野村栄一1, 山脇健盛1, 早田美和2, 郡山達男2, 袁 軍輝2, 高嶋 博2

【症例】49歳 男性。【現病歴】2005年から視野障害出現し、網膜毛細血管拡張症と診断された。その後網膜動脈の閉塞と出血を繰り返した。2010年に頭部MRIにて右側脳室前角と左頭頂葉白質にT2高信号病変を認め、徐々に拡大したが神経学的異常は見られなかった。2013年6月よりふらつきが出現したため、精査加療目的に入院した。【家族歴】母方の叔父がpseudotumorにより46歳時死亡。母は38歳時自死。【所見】神経学的所見としては両側の視力低下、軽度の失語を認め、右上下肢の軽度筋力低下、両下肢の腱反射亢進、ふらつきを認めた。その後、右上下肢の筋力低下が急速に進行した。血液検査では腎機能・肝機能障害は認めず、各種自己抗体は陰性。Dダイマー 1.8μg/ml, vWF 374%と凝固系検査異常を認めた。髄液検査では細胞数は正常であったが蛋白138mg/dl、MBP 107pg/ml、IL-6 263pg/mlと上昇していた。頭部MRIでは左頭頂葉のT2高信号病変が著明に拡大しており、その中心部はDWI高信号で造影効果を認めた。経過や画像所見よりcerebroretinal vasculopathyを疑い遺伝子検査を行ったところ、TREX1遺伝子異常を確認した。【治療経過】ステロイドパルス療法を3コース行ったところ筋力低下及び失語は改善した。頭部MRIではT2高信号病変の縮小を認めたが中心部の造影効果は不変であった。その後IVIg療法を行ったところ、不変であった造影効果が縮小した。髄液検査では蛋白67 mg/dl、MBP 524 pg/ml、IL-6 98.7 pg/ml と低下を認めた。1ヶ月後の頭部MRIでは病変のさらに縮小しており、その後3ヶ月間寛解を維持している。【考察】本邦においてTREX1遺伝子異常が判明したcerebroretinal vasculopathyの症例報告は本症例が一例目である。過去、免疫療法の効果は乏しいと報告されているが、本症例はステロイドパルス療法、IVIg療法で症状や画像所見、髄液所見の改善を認め、一定の効果が認められた。大脳と網膜に小血管病変あるいは脳腫瘍様病変を呈する症例では本症の鑑別が重要である。

RS-O-1-4

優秀候補演題

Prognosis Prediction of Clinically Isolated Syndrome; How to Follow Up after the First Attack

Kameda Medical Center department of Neurology
○Hajime Yano, Yuki Yamamoto, Seiji Kaji, Yusuke Namba, Fumiaki Katada, Susumu Sato, Hidehiro Shibayama, Toshio Fukutake

【Purpose】The recognition of clinically isolated syndrome (CIS) and the early use of disease-modifying therapies are considered to be of great prognostic importance in the Western population. However, there is no consensus on the prognostic evaluation, follow-up method and treatment of CIS among the Asian population, including Japanese. 【Methods】The study was based on the medical records of patients diagnosed with CIS using 2010 Revised McDonald Diagnostic criteria between November 2008 and October 2013. They were divided into two groups according to whether they developed MS (progressive CIS) or not (non-progressive CIS). The age of onset, symptoms, Expanded Disability Status Scale (EDSS) and findings in cerebrospinal fluid (CSF) were compared. We also reviewed relapse-free interval of progressive CIS patients, and investigated the follow-up period as well as the frequency of follow-up MRI in non-progressive CIS patients. 【Results】Fourteen patients were diagnosed with CIS of which 7 developed MS (50%). The mean age at onset and follow-up period for progressive and non-progressive CIS patients were 33.5±13.0 vs 31.8±9.5 year-old and 26.4±15.3 vs 25.1±14.9 months respectively. Comparison of the status on first attack revealed a tendency of worse EDSS and abnormal CSF findings in patients with more progressive CIS at onset. After the first attack, the average relapse-free interval of progressive CIS patients was 7.1± 8.1 months. The average interval of follow-up MRI performed for non-progressive CIS patients was 3.4±3.9 months. 【Conclusions】In our study, we continued performing follow-up MRI every 3.4 months on average in non-progressive CIS patients for more than 2 years, although all progressive CIS cases developed MS within 20 months from the first attack. Considering the substantial difference in incidence rate of MS compared with the Western population, we need to develop the appropriate follow-up frequency and methods for Asian CIS patients.

RS-O-1-5

優秀候補演題

高力価抗gAChR抗体陽性自己免疫性自律神経ニューロパシーにおけるIVIgの効果

防衛医科大学校内科学神経・抗加齢血管内科
○和田大司, 角谷真人, 尾上祐行, 池脇克則, 海田賢一

【目的】自己免疫性自律神経ニューロパシー (AAG)は抗ganglionic AChR抗体が半数に陽性で免疫療法が有効とされるが、単独療法で奏功せず複合免疫療法を要する症例も少なくない。今回抗gAChR抗体が著明高値であるが単独免疫グロブリン療法 (IVIg) が奏功したAAG例について、その治療効果と抗体価の関連を検討する。【症例】45歳男性。X-1年6月に左精巣上体炎を発生。抗菌薬治療後も胸焼け、発汗低下を認めた。7月より下痢、便秘を繰り返し徐々に便秘傾向となり、8月には唾液量低下、味覚異常、勃起力低下も認め、目の前が真っ白になることもあった。12月より胃内視鏡で大量の食物残渣を指摘され、排尿困難・残尿感の出現。立ちくらみの頻度も増加した。X年5月、起立性失神を生じ、同年6月当科に入院した。検査にてCVR-R低下、シュロンク試験、起立負荷カテコラミン試験、0.1%ピロカルピン点眼試験、シルマー試験、ガム試験はいずれも陽性で、排尿機能低下、温熱発汗試験での発汗低下を認めた。抗gAChR抗体著明高値、多彩な自律神経障害からAAGと診断した。IVIg施行後より勃起障害、起立性低血圧、排尿障害、便秘の改善を認めたが、射精障害や起立性低血圧の残存に対して半年後に再度IVIgを行ったところ、発汗低下や起立性低血圧はさらに改善し、抗gAChR抗体価も低下した。【考察】AAGにみられる抗gAChR抗体はその抗体価が自律神経障害の重症度と相関を示すとされ、高力価に複合免疫療法を要する可能性が高い。本例は著明な高力価例であったがIVIg単独で症状改善・抗体価低下を長期に示した。抗gAChR抗体価に関わらずIVIgは試みられるべき治療であり、残存症状に対しても再度の投与が有効なことがある。また治療反応性の予測には抗gAChR抗体力価以外の因子も検討する必要がある。【結論】抗gAChR抗体価は著明高値であったがIVIgが奏功し、同抗体価は症状の改善とともに低下した。残存症状に対してIVIg再投与は有効であった。

RS-O-1-6

優秀候補演題

当院での急性大動脈解離に伴う脳梗塞11症例の検討

名古屋医療センター
○渡部真志, 榎原健二, 若林由佳, 高谷美和, 林 直毅, 原田祐三子, 久保あゆ香, 小林 麗, 岡田 久, 奥田 聡

【目的】急性大動脈解離 (AAD) は5-10%に脳梗塞を合併する致死性の疾患である。脳梗塞超急性期患者にrt-PAの早急な投与が求められる中で、AADによる脳梗塞患者のrt-PA投与後の死亡例が散見され、神経内科医は迅速かつ的確なAAD診断能力が必要である。当院で経験したAADに伴う脳梗塞症例の特徴を検討した。【方法】2009年1月から2013年11月の5年間で発症時に脳梗塞を合併したStanford A型のAAD 11例の疫学、症状、所見、検査結果をRetrospectiveに分析し、AADを伴わない脳梗塞例や脳梗塞を伴わないAAD例と異なる点について文献やデータベースと比較検討した。【結果】AADを伴う脳梗塞は11例 (AAD症例中21%) で、年齢は48.92歳 (平均68歳)、男5例、女6例だった。既往では高血圧症が6例 (55%) と最も多く、他血管リスクは全て3例以下だった。全例が突然発症で、胸痛が3例 (27%)、背部痛1例 (9%) だった。全例で失神 (3例) か意識障害 (8例) が認められ、失神例には意識障害が全例で見られた。収縮期血圧は50-118 (平均89) mmHg、左右上肢の血圧差は3-54 (平均29.5) mmHgで、血圧差20mmHg以上は75%を占めた。心拍数は50-84 (平均62) 回/分で、不整脈は1例 (9%) のみで見られた。左麻痺が10例 (91%) で、共同偏視は6例 (55%) で見られた。胸部単純写真で上縦隔の拡大は7例 (64%) に見られた。心電図でST上昇は2例 (18%) のみだが、共に下壁梗塞を示唆した。心エコーではARを7例 (64%) に認めた。神経内科医が診察した6例中4例で頸動脈エコーが実施され、全例で脳梗塞の解離腔を確認できた。他5例で頸動脈エコーは未実施だった。8例で頭部MRI DWIが施行され、4例でMCA領域に梗塞像があり、うち2例でPCA領域にも梗塞像が認められた。【結論】胸痛や背部痛はAADの脳梗塞例では稀である。失神か意識障害を伴う血圧低値の脳梗塞例ではAADを疑う必要がある。頸動脈エコーはAAD検索に有用である。

RS-P-1-1

脛骨神経SEPによる視神経髄炎と多発性硬化症の比較

優秀候補演題

帝京大学附属病院

○伊藤達哉, 畑中裕己, 河村保臣, 北國圭一, 塚本 浩, 小川 剛, 園生雅弘

【目的】体性感覚誘発電位(SEP)は多発性硬化症 (MS) 患者の病変を検出するための有用な検査法であるとされている。近年、アクアポリン4 (AQP4) 抗体陽性の視神経髄炎 (NMO) は、古典的MSとは異なった病態として確立された。MSとNMOで誘発電位所見を比較した報告はこれまでひとつあるのみだが、それではVEPでは無反応はNMOに、遅延はMSに多く、病理学的差異に対応した所見が得られたが、SEPについては遅延や無反応の所見について両群で有意差は認められなかったとされている。本研究では、NMOとMS患者における脛骨神経SEP所見について、我々の確立した精緻な正常値を用いて比較検討することを目的とした。

【方法】対象は2009年から2013年の間に脛骨神経SEPが施行された、NMOないしMS患者で、下肢の感覚障害の存在と脊髄MRI病変の存在をエントリー基準として後ろ向きに抽出した。AQP4陽性患者をNMO、陰性患者をMSに分類した。脛骨神経SEPのN21潜時、N21-P38潜時差、およびP38振幅を評価項目とした。身長、年齢、性別を考慮した正常値からZスコアを計算し、Zスコアの絶対値が2.5を超えるものを異常とした。

【結果】NMO 7例、MS 10例がエントリーされた。N21潜時は全例で正常であった。N21-P38潜時差は、NMOでは全例正常であったが、MSでは10例中5例で延長を認めた。Z-scoresは、NMOでは 0.30 ± 1.05 、MSでは 3.90 ± 3.28 であり、MS群で有意な高値であった。P38振幅はNMOでは全例正常範囲、MS群では10例中2例で低振幅であった。

【考察】脱髄を示唆する中枢伝導の遅延はNMOよりもMSで明確であり、既知の病理所見に対応していた。一方、感覚障害と脊髄MRI異常がある症例を選んだにも関わらずNMO例でP38振幅の減少を認め、NMOでの軸索性の障害はつかまらなかった。これはSEPのamplifying effectにより代償されたものと考えられた。

RS-P-1-2

腓腹神経生検における超音波検査を用いた神経同定補助: 技術報告

優秀候補演題

1天理よろづ相談所病院 神経内科, 2天理よろづ相談所病院 臨床検査部

○奥宮太郎¹, 太田奈津子², 松下陽子², 田中寛大¹, 和田一孝¹, 島 淳¹, 神辺大輔¹, 新出明代¹, 景山 卓¹, 末長敏彦¹

【背景】腓腹神経生検手技の習得は本邦の神経内科卒後研修到達目標の一つである。腓腹神経生検では、時に神経を同定することが困難な場合がある。超音波を腓腹神経と誤って分離する、不要な剥離操作にいたる等の危険性がある。超音波検査を用いて生検前に腓腹神経の位置を把握できれば、生検手技において腓腹神経の同定を補助すると予想される。【目的】腓腹神経生検前に超音波検査を施行し、その経験を報告する。【方法】後方視的症例検討。2012年6月から2013年12月の間に当院で腓腹神経生検を施行した成人例を対象とした。生検前に、GE社製Logic 7または東芝製Aplio XGと、12MHzリニア型トランスデューサーを用いて、下腿背面を走査した。腓腹神経と並走する小伏在静脈を確認し、腓腹神経直上の皮膚に油性ペンにてマーキングをした。検査は超音波技師が施行し、術者が同席した。生検前の超音波検査所見と手技中に確認した腓腹神経の走行を比較した。【結果】15例(男性3例)が対象となった。年齢は38歳から84歳(中央値68歳)であった。診断は軸索変性3例、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎1例、家族性アミロイドポリニューロパチー1例であった。超音波検査では、全例で腓腹神経の描出が可能であった。生検手技で、全例とも腓腹神経はマーキングに沿って走行していた。小伏在静脈との位置関係は、生検前の超音波検査と同様であった。合併症は1例(創離解)で認められた。【結論】腓腹神経生検前の超音波検査によって、腓腹神経の走行を把握できる。超音波検査は、腓腹神経生検において腓腹神経の同定を補助する可能性がある。

RS-P-1-3

Kinectを用いた3次元歩行解析システムの開発

優秀候補演題

1森之宮病院神経リハビリテーション研究部, 2森之宮病院リハビリテーション部,

3玉川大学大学院工学研究科, 4玉川大学工学部

○乙宗宏範¹, 服部恵明¹, 前田 彬³, 森 正志², 工藤俊介², 藤田暢一², 藤本宏明¹, 河野徳司¹, 長廻倫子¹, 吉岡知美¹, 畠中めぐみ¹, 矢倉 一¹, 大森隆司⁴, 宮井一郎¹

【目的】歩行は基本的な移動手段であるだけでなく、様々な日常生活動作 (ADL) の自立や社会参加の基盤になる重要な能力である。安定した歩行は多くの筋肉および関節の協調動作を必要とする複雑な過程であるが、その評価や解析は、研究室で高価な3次元解析装置を用いるか、対照的に、臨床では歩行速度やケータンズ (歩行率) の計測などの単純なものが主に用いられてきた。今回、我々はMicrosoft社のKinectを用いた低コストで簡便な3次元歩行解析システムを開発し、健常者での有用性を検討した。【方法】Kinectをセンサーとし、Yujin Robot社のKobukiを駆動部として測定ロボットを作成した。被験者の手前2.5mの距離を保って自走するようプログラミングし、被験者の歩行中のデータを収集した。対象は健常若利き男性4名で平均年齢27.3歳、平均身長171.3cmであった。約10mの歩行を3回行い歩行周期や歩幅を解析した。なお、測定ロボットの最大速度が42m/minであることから、これにスピードを合わせてゆっくり歩行するよう指示した。【結果】歩行周期、重複歩、歩行速度、ケータンズの平均値(標準偏差)は、それぞれ、1.45(0.05) sec, 0.97(0.04) m, 40.0(1.2) m/min, 41.3(1.5) steps/minで、各被験者のデータの再現性も良好であった。【結論】本システムは日常生活場面での任意の距離の歩行のデータを簡便に正確に収集することができ、今後、3次元データを活用し各関節の動きなどの歩行解析に用いられる運動学的パラメータも追加検討することで、歩行障害を呈する種々の疾患において病態の評価や治療効果の判定に応用が可能と考えられた。

RS-P-1-4

脳アミロイドアンギオパチー関連炎症の臨床症状、画像、バイオマーカーの多様性の検討

優秀候補演題

1新潟大学脳研究所神経内科, 2白根健生病院神経内科, 3長岡赤十字病院神経内科, 4長岡中央総合病院神経内科, 5三島病院, 6新潟大学脳研究所遺伝子機能解析学

○笠原 壮¹, 徳武孝允¹, 春日健作¹, 須貝章弘¹, 赤岩靖久¹, 本間 篤², 小池佑佳³, 藤田信也³, 大野 司⁴, 田中 晋⁵, 西澤正豊¹, 池内 健⁶

【目的】脳アミロイドアンギオパチー関連炎症(cerebral amyloid angiopathy-related inflammation:CAAri)は、脳血管に蓄積するβアミロイド(Aβ)を基盤として生じる炎症反応により、非対称性の白質病変を呈する疾患である。脳MRI T2*/SWI撮影の普及により、本症の臨床的診断の頻度が高まっている。本研究では、CAAriの臨床像、画像、バイオマーカーを検討し、本疾患の臨床的多様性を明らかにすることを目的とした。

【方法】頭部MRIで非対称性の白質病変を呈し、T2*強調画像で皮質型・多発微小出血を認め、Chungらが提唱する診断基準(Chung K, et al. JNNP 2011)にてCAAriと臨床診断した8例(発症年齢は72±10歳(52-86歳)男性6例、女性2例)を対象とした。APOE多型を決定し、ELISA法で血中Aβの測定を行った。また8例中3例で免疫沈降法を用いて血清抗Aβ抗体を測定した。

【結果】白質病変は頭頂葉、後頭葉、側頭葉を主体とし、左優位5例、右優位3例であった。5例は認知障害の程度が比較的軽度でADLがほぼ自立、3例は高度の認知機能障害を呈した。4例においてステロイド治療を行い、症状、画像の改善を認めた。APOE多型は4*4例2例、3*3例3例、2*4、2*3が各1例であったCAAri3例において血清中の抗Aβ自己抗体を検討したところ、対照と比較して抗Aβ自己抗体が増加していた。

【考察】今回の検討では、既報と比較して、軽症例が多くみられ、CAAriの臨床像は従来考えられていた以上に多彩である可能性がある。CAAri患者では抗Aβ抗体の増加傾向があり、CAAriの病態機序に抗Aβ抗体が関与する可能性が示唆された。

RS-P-1-5

肢帯型筋ジストロフィー1Dの1家系にみられた特徴的な筋萎縮分布

優秀候補演題

1京都府立医科大学 神経内科, 2京都府立医科大学 総合医療・医学教育学, 3京都府立医科大学 北部医療センター

○小島雄太¹, 徳田直輝¹, 滋賀健介², 濱野 愛¹, 水田依久子¹, 能登祐一¹, 村西 学¹, 笠井高士¹, 中川正法³, 水野敏樹¹

発端者は41歳・男性。主訴は両下肢の筋萎縮。25歳頃より走るのが遅くなり、37歳頃より階段が上りにくくなった。38歳頃より両下腿筋のやせを自覚し、その後、大腿部・臀部にもやせを自覚するようになった。41歳時、精査のために当科入院となった。兄・母・母の同胞・母方祖母の同胞に類症の家族歴があった。神経学的所見では、上肢には異常所見を認めず、両股帯筋・大腿筋・下腿筋に筋萎縮・筋力低下を認めた。血清CKは533U/Lと高値であった。針筋電図では上腕二頭筋・大腿二頭筋・腓腹筋に急性脱神経所見を認めた。筋エコーでは腓腹筋内側にエコー輝度上昇を認めた。筋CTでは股部から下腿にかけて背側の筋が低濃度となり脂肪変性の所見を認めた。上腕二頭筋で施行した筋生検で、筋線維の大小不均・変性筋線維・緑取り空胞や細胞質内封入体を伴う筋線維を認めた。以上の所見から臨床診断は肢帯型筋ジストロフィーの一種であるLGMD type1D(LGMD1D)と考えた。LGMD1Dの原因遺伝子DNAJB6の遺伝子解析を行ったところ、既報告のp.Phe93Leuのヘテロ接合変異を認めた。同様の症状を持つ母親にも同一の変異が認められた。以上の結果、本症例はLGMD1D家系であると確定診断した。LGMD1Dは1999年に進行性の下肢筋力低下をきたすフィンランド1家系として最初に報告され、2012年に原因遺伝子が同定されて以降、本邦でも注目されている成人発症の肢帯型筋ジストロフィーである。本症例では特徴的な萎縮筋分布が診断の手がかりとなり、母親においても下腿背側を主とした萎縮筋分布を認め、両者の筋CT所見は類似した障害筋の筋選択性を持つ点が特徴的であった。遺伝子診断が実施されたLGMD1D家系内における筋CTの報告は少数であり、貴重な例であると考えられるため、臨床的特徴を交えて報告する。

RS-P-1-6

当科での再発性髄膜炎の臨床的検討。

優秀候補演題

済生会福岡総合病院 神経内科

○佐野 謙, 中里祐毅, 田口智之, 園田和隆, 難波 徹, 中垣英明, 川尻真和, 山田 猛, 近藤大祐

目的: 当施設での再発性髄膜炎の臨床的特徴を明らかにした。

方法: 2011年5月から2013年10月の期間に当科に入院となった無菌性髄膜炎患者58名を対象とした。再発性髄膜炎群をR群、非再発性髄膜炎群をC群とした。年齢、性別、発症から入院までの期間、入院時体温、髄膜刺激徴候、皮疹、炎症マーカー(CRP, WBC)、髄液細胞数、髄液蛋白、髄液HSV PCR、血清HSV IgM抗体を評価項目とした。統計はMann-Whitney検定とχ²乗検定を用いた。

結果: R群が5名、C群が53名であった。無菌性髄膜炎患者では、年齢R群/C群: 47歳/34歳(p = 0.035)、性別(男性の割合)R群/C群: 30%/40%、入院までの期間R群/C群: 2.4日/5.6日(p = 0.014)、入院時体温R群/C群: 37.0度/37.2度、髄膜刺激徴候R群/C群: 75%/44%、CRP (mg/dL)R群/C群: 0.15/0.67、WBC (μL)R群/C群: 7100/8269、皮疹R群/C群: 0%/17%、髄液細胞数(μL)R群/C群: 146/177、髄液蛋白(mg/dL)R群/C群: 138/76 (p = 0.001)、髄液HSV PCR陽性R群/C群: 67%/23%(p = 0.052)、血清HSV IgM陽性R群/C群: 33%/20%であった。R群のHSV PCR陽性の2名は、HSV-2であった。

結論: 再発性の無菌性髄膜炎患者では、非再発性に比べ発症年齢が高く、来院が早く、髄液蛋白が高く、HSV PCR陽性率が高い傾向にあり、HSV-2感染が多かった。初回の単純ヘルペス髄膜炎では20~30%が再発するとの報告があり、再発予防目的に持続的抗ウイルス薬の内服を推奨する報告もあるが、今のところ確立された急性期治療法や予防方法はない。初回の単純ヘルペス髄膜炎患者でもアシクロピルによる治療を行うことで再発を低下できるかどうかはさらなる検証が必要である。

RS-P-1-7

優秀候補演題

Mefloquineが奏功し、症状改善を認めたnon HIV-PML症例の検討

神戸市立医療センター中央市民病院, 神戸大学病院

○十河正弥¹, 川本未知¹, 村瀬 翔¹, 石井淳子¹, 玉木良高¹, 東田京子¹, 関谷博顕², 吉村 元¹, 河野智¹, 星 拓¹, 藤堂謙一¹, 幸原伸夫¹

【目的】2009年にmefloquineのJCV増殖抑制効果が報告されて以降、PMLに対するmefloquineの有効性を示す報告が続いている。自験例を通じてmefloquine有効例の臨床的特徴を検討する【方法】mefloquineが有効であったnon-HIV PML2症例の臨床経過を提示し、他施設からの報告を含めた有効症例10例における臨床的特徴について後方視的に検討を行った。【結果】症例1は67歳男性、SLEに対してprednisolone, methotrexateを内服中、髄液中のJCV-DNAは陰性であったが頭部MRI、脳生検でPMLと診断し、発症6か月目からmefloquine内服を開始した。症例2は66歳男性で肝細胞癌に対して生体肝移植後tacrolimus, rapamycinを内服中、髄液中のJCV-DNA PCRによりPMLと診断。免疫抑制剤中止したが、3か月経過しても症状の進行が止まらないために発症4か月目からmefloquine内服を開始した。2症例とも開始後2週間ほどで神経症状の進行は停止し、その後増悪はなくMRI画像上も進行は認めなかった。症例1は神経症状の悪化はなかったが、SLEの増悪のためmefloquine内服開始13か月後に敗血症で死亡した。症例2は発症1年半経過後の現在もmefloquine内服中であり神経症状の増悪は認めない。本症例を含めたmefloquine有効例10例の発症年齢は平均57歳で、男性は5例。背景疾患は臓器移植後3例、血液疾患3例、自己免疫疾患2例、基礎疾患のない症例も2例認められた。CD4は419~787/μl、髄液中JCV-DNA量は1387~9110000/mlであり、症例差が大きかった。発症から治療開始までの期間は平均41か月で7か月以上経過した症例でも改善を認めている。全ての症例でmefloquine内服による副作用は認めなかった。【結論】non HIV-PMLにおいてmefloquineは髄液中JCV-DNA量や発症から治療期間までの期間にかかわらず有効であると考えられる。mefloquineは副作用の少ない薬剤であり、non HIV-PMLに対して積極的に使用するべきである。

RS-P-1-8

優秀候補演題

重症筋無力症における術後クリーゼ発症予防の検討

筑波大学医学医療系神経内科

○野原誠太郎, 石井亜紀子, 寺田 真, 山本詞子, 保坂孝史, 柳葉久実, 富所康志, 中馬越清隆, 詫間 浩, 石井一弘, 渡邊雅彦, 玉岡 晃

重症筋無力症 (MG) の胸腺摘除術は、胸腺腫合併例はもちろんのこと非胸腺腫MG患者に対しても行われる治療法の1つである。また、患者数の増加、高齢化によりMG患者が胸腺摘除術以外の手術を行う機会も増加している。我々は安全に全身麻酔手術を行うべくMG患者の術後クリーゼの予測因子を解析し、予防対策を検討した。

対象は2012~2013年に当科に入院し、全身麻酔による手術を行ったMG患者14例(平均年齢50.6歳、男女比8:6、胸腺腫摘除術6例、拡大胸腺摘除術6例、卵巣の腫瘍摘出術1例、腸管穿孔1例、子宮全摘術1例)。後方視的にクリーゼの有無と臨床症状及びQMGスコア、肺活量、術前治療、挿管室息、抗Aセチルコリン受容体抗体価の変動などについて統計学的に検討した。

結果:術後クリーゼ有無で比較検討した場合、QMGスコア、%VC、術前のPSL量についての有意差はなかった。術前に球症状があり、術前の抗体価やwaningの改善率が低い症例ではクリーゼをおこしやすい傾向が認められた。重症例でも術前に免疫吸着療法や大量ガンマグロブリン療法を追加治療し、さらに挿管室息とした症例ではクリーゼの発症に有意差はなかった。

考察:MGの術後クリーゼについては有病期間、抗Aセチルコリン受容体抗体価、球症状、手術・麻酔時間などとの関連性が報告されているが、術前予測と異なる経過をとる症例もあり、完全に予防することは困難である。本研究でも既報告と同様に球症状や抗Aセチルコリン受容体抗体価の減少率が予測因子として使用可能であるという結果が得られた。さらに、術前に免疫吸着療法や大量ガンマグロブリン療法を追加治療し、さらに挿管室息とすることで術後クリーゼの確率を減少させることが明らかになった。今後さらに症例数を増やし検討を続ける予定である。

RS-P-1-9

優秀候補演題

当院におけるWernicke-Korsakoff症候群16例の臨床像の検討

トヨタ記念病院

○守吉秀行, 小倉 礼, 中井紀嘉, 西田 卓, 伊藤泰広, 安田武司

【目的】Wernicke-Korsakoff症候群(以下W-K症候群)はビタミンB1欠乏症による代謝性脳症である。主要因はアルコール多飲だが、その他にも様々な要因で発症することが指摘されている。W-K症候群の背景、臨床症状、画像所見、転帰を明らかにする。

【方法】2003年9月から2013年12月まで、当院で加療したW-K症候群16症例について背景、臨床症状、血液生化学的所見、頭部MRI所見、転帰を検討した。

【結果】発症年齢は2歳から80歳(小児2例・2才, 15才)で成人の平均年齢は59.7歳、男性12例女性4例であった。背景(重複含む)は日常的アルコール摂取歴12例、食事摂取不良例15例、胃切除4例、慢性腎不全による蛋白制限食摂取例4例であった。小児2例は食事摂取不良と下痢嘔吐が原因だった。典型的な3徴候(意識障害、眼球運動障害、失調)を全て呈したものは6例であった。血中ビタミンB1濃度は測定感度(5ng/ml)以下~25ng/ml、平均13.4ng/mlであった。7例に葉酸欠乏症を、2例でビタミンB12欠乏症が確認された。頭部MRI/FLAIR上、12例で上丘・視床に高信号を認め3例ではさらに大脳・小脳にも病変を認めた。診断後直ちにビタミンB1大量投与による治療を行ったが、16例中13例で意識障害、見当識障害や失調などの後遺症が残存した。退院時mRS-1の症例は2例、自宅退院は4例のみであった。3例は退院後1-3年で死亡していた。

【結論】W-K症候群はアルコール多飲の他、様々な要因で発症しうる。また小児で食事摂取不良からW-K症候群を発症しうるのに注意が必要である。治療介入後も機能的な転帰は一般的に不良であるため、発症予防が重要である。

RS-P-1-10

優秀候補演題

抗NMDA受容体抗体脳炎における臓器特異的・臓器非特異的自己抗体の検討

新潟大学脳研究所神経内科

○若杉尚宏, 佐治越爾, 河内 泉, 西澤正豊

【目的】抗NMDA受容体抗体脳炎(NMDAR-E)は卵巣奇形腫などを合併する傍腫瘍性神経症候群として報告されてきたが、近年、腫瘍非合併例の報告が約半数に及ぶことが明らかとなっている。さらに単純ヘルペスウイルス(HSV)感染がNMDAR-Eの発症に関与する可能性が指摘されている。そこでNMDAR-Eにおける臓器特異的・非特異的自己抗体を検討することで、腫瘍やHSV感染以外の発症誘因を明らかにすることを目的とした。【方法】NMDAR-E 12例(腫瘍合併9例、非合併3例)を対象とし、臨床経過、各種血清自己抗体、髄液IgG index・オリゴクロナルバンド・サイトカインを後方視的に検討した。【結果】対象全症例は、(1)ラット大脳組織を使用したimmunohistochemistryと(2)NMDA受容体NR1サブユニットを発現したHEK293細胞を使用したcell-based assayで抗NMDA受容体抗体陽性であった。合併腫瘍は奇形腫(8例)と胸腺腫(1例)であった。血清自己抗体は、抗核抗体8% (腫瘍合併1例、非合併0例)、抗SSA抗体8% (腫瘍合併1例、非合併0例)、抗サイログロブリン抗体25% (腫瘍合併2例、非合併1例)、抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体17% (腫瘍合併2例、非合併0例)で陽性であった。尚、抗Hu抗体、抗Yo抗体、抗Ri抗体、抗CV2抗体、抗amphiphysin抗体、抗Ma1抗体、抗Ma2抗体は陰性であった。既往や経過でHSV脳炎を認めなかった。【結論】NMDAR-Eに甲状腺自己抗体を含めた多彩な自己抗体を持つ症例が存在することから、奇形腫などの腫瘍、HSVなどの感染だけでなく、自己免疫素因もNMDAR-Eの発症と経過を修飾する可能性がある。

RS-P-2-1

日本人では新しいFUS遺伝子変異が認められた家族性筋萎縮性側索硬化症の1例

山梨大学大学院医学工学総合研究部神経内科学講座, 市立甲府病院神経内科,

東北大学大学院神経内科学講座

○小野原亜希子¹, 羽田貴礼², 小林史和¹, 小尾公美子¹, 新藤和雅¹, 加藤昌久², 青木正志³, 瀧山嘉久¹

症例は19歳男性。主訴は筋肉痛。既往歴には幼少期からの知的発達障害があったが自立した生活をしてきた。現病歴では18歳時に右手の筋肉痛を自覚し、その後右上肢上肢困難も加わり、頸部筋力低下し保持が困難となった。19歳時に精査目的に当科へ入院した。家族歴では、母親が当院でALSと診断され、27歳時に両下肢筋力低下で発症し、28歳時に人工呼吸器管理となり、31歳で死亡している。母親の姉もALSと診断されており、40歳で発症し、人工呼吸器管理を経て48歳で死亡している。入院時神経学的所見では、頸部・右上肢優位の四肢筋力低下、右上肢を主体とした著明な筋萎縮、四肢fasciculation、腱反射亢進を認めた。神経伝導検査では異常なく、針筋電図では脳神経領域も含め神経原性変化が認められ、家族歴と身体所見より家族性ALS (FALS) と診断した。その後は自宅療養生活を送っていたが、発症9ヶ月後、呼吸苦があり再入院となった。再入院時の血液ガス分析ではPaCO₂ 52.7mmHg, PaO₂ 86.3 mmHgであり、炭酸ガスの貯留傾向を認めたが、家族との話し合いにより、人工呼吸器等使用しなかった。呼吸障害は急速に進行し、発症13ヶ月後に永眠した。全経過1年1ヶ月であった。生前に行われた遺伝子検査ではFUS遺伝子変異を認めた(c.1485delA, p.G497AfsX527)。この遺伝子変異はスペインでの1家系でのみの報告であり、これまで日本人家系での報告はない。スペインで報告されている1家系3名では全員に知的発達障害が報告されており、FUS遺伝子変異を有するFALSは他のFALSと比較し、発症年齢が若く、進行が早いという報告が多く、本症例の経過と一致する。日本人家系でははじめてのFUS遺伝子変異であり、この変異はALS症状に知的発達障害という特徴的な臨床像を呈すると考えられた。

RS-P-2-2

突発性睡眠にて発症した視床下部病変を伴う抗AQP4抗体陽性の41歳女性例

帝京大学付属病院神経内科

○大熊彦彦, 小川 剛, 畑中裕己, 園生雅弘

目的:視神経脊髄炎関連疾患(NMOSD)が視床下部病変を伴い、このために過度の眠気などの睡眠障害を呈することが近年報告されているが、NMOSDでの突発性睡眠の報告はない。我々は、突発性睡眠を初発症状としたNMOSD患者を経験したので報告する。

症例呈示:患者は41歳の女性。3ヶ月前からの突発性睡眠を主訴として来院。精査入院した。この間、彼女は運転中に突然眠ってしまったための交通事故を2回起こしていた。これらの事故の直前には眠気の自覚は全くなかった。また、食事中にお箸を持ったまま寝てしまうこともあった。それ以外には、仕事などで軽度の眠気を自覚することはあったが、通常の居眠りをしてしまっただけでほとんどなかった。神経学的検査では特に異常は認めなかった。脳脊髄液検査では細胞数7/mm3、蛋白20 mg/dlで軽度の細胞上昇を認め、血中アクアポリン4(AQP4)抗体が陽性であった。頭部MRI FLAIR画像で両側視床下部に高信号域を認めた。以上より視床下部病変を呈するNMOSDと診断し、メチルpredニゾロバール療法を施行した。その後は突発性睡眠の症状も眠気も消失し、退院後も再発は見えない。

結論:突発性睡眠はパーキンソン病治療薬の非変角系ドパミン agonist の副作用としてよく知られているが、それ以外の疾患による報告は稀である。NMOSDについては、視床下部に病変のあるAQP4抗体陽性のNMOSD患者13人中12人で過眠症や日中の過度の眠気を呈したという報告はあるが、我々が調べた限りではNMOSDで突発性睡眠を呈したとする報告はなかった。突発性睡眠は眠気の兆候がないために、本患者でそうであったように、自動車運転中に生ずると事故を起こしてしまう、非常に危険な病態であり、単なる過眠症とは厳密に区別されるべきである。NMOSDは突発性睡眠を呈し得る疾患であると認識することが重要であると考えられる。

RS-P-23

当院における固形癌を有する癌性髄膜炎の臨床的特徴および転帰に関する検討

天理よろづ相談所病院 神経内科

○和田一孝, 田中寛大, 奥宮太郎, 島 淳, 神辺大輔, 新出明代, 景山 卓, 末長敏彦

【目的】固形癌を有する症例の中で2~6%に癌性髄膜炎を合併すると報告がされている。癌性髄膜炎は予後が悪く、早期診断や有効な治療の検討が望まれる。臨床的特徴、予後に関する検討することは意義があると考えた。【方法】2006年から2013年に癌性髄膜炎と診断された症例で、年齢、性別、症状、臨床経過、髄液所見、造影MRIの所見、治療内容、原発巣、転帰を後方的に検討した。【結果】対象は固形癌を合併する14例(男性8例、女性6例)で、年齢の中央値は71歳であった。原発は、肺癌8例(57.1%)、胃癌3例(21.5%)、皮膚癌2例(14.3%)、乳癌1例で、病理学的分類は腺癌9例(64.3%)、小細胞癌1例、扁平上皮癌1例、悪性黒色腫が1例、原発巣不明癌が2例であった。10例で全身の多発転移があった。症状は体幹失調9例(64.3%)、頭痛は8例(57.1%)、嘔気・嘔吐は8例(57.1%)で、経過中発熱を2例(14.3%)、項部硬直を7例でみとめた。診断は、造影MRI検査と髄液細胞診で確定されていたが、髄液検査では細胞増多と蛋白上昇に加えて、糖の低下が3例で、乳酸上昇が12例でみとめられた。症状出現から癌性髄膜炎の診断まで1か月以上要している症例は12例であった。治療は、抗がん剤の全身投与に加えて、抗がん剤とステロイドの髄注を行った症例が4例あり、そのうち3例が症状軽快しADLの改善につながったが生命予後は改善しなかった。【結論】本検討での癌性髄膜炎では、従来の報告通り肺癌、胃癌に合併し、病理学的には腺癌が多かった。頭痛や嘔気・嘔吐と体幹失調が多く、項部硬直があるものの、診断に時間を要する傾向にあった。頭部造影MRIと髄液検査が有用であったが、髄液の乳酸上昇も有用な所見であると考えられた。ステロイドと抗癌剤の髄注により症状の緩和が得られ、生命予後に大きな変化はないが、ADL向上に繋がる可能性があり、考慮すべき治療であると考えられた。

RS-P-24

インフリキシマブ投与中に発症し、治療に難渋した多巣性運動ニューロパチーの一例

京都府立医科大学神経内科, 京都府立医科大学附属北部医療センター

○沼宗一郎¹, 小泉 崇¹, 能登祐一¹, 村西 学¹, 笠井高士¹, 中川正法^{1,2}, 水野敏樹¹

症例は33歳男性。X-2年に潰瘍性大腸炎と診断され、X-1年10月からインフリキシマブの投与が開始された。X年5月3日に腹痛、下痢、発熱を認め、C、jejuni腸炎と診断された。X年5月23日に6回目のインフリキシマブを投与された。X年5月28日に左足関節の底屈困難。6月6日に右上肢の筋力低下を自覚し、ギラン・バレー症候群の疑いにて6月10日に当科に入院した。6月11日から免疫グロブリン大量静注療法を施行したところ症状は一時的に改善したが、7月初旬には左上肢の筋力低下を自覚したため、2度目の免疫グロブリン大量静注療法を施行した。この時点で神経伝導検査で右橈骨神経、左脛骨神経、左尺骨神経で伝導ブロックを認めた。8月にはさらに右下肢の筋力低下を自覚した。また、IgM型抗GMI抗体陽性を認めた。1か月以上の経過で進行する非対称性の四肢の筋力低下、他覚的な感覚障害を欠くこと、2本以上の神経での伝導ブロック、IgM型抗GMI抗体陽性を認めたことから多巣性運動ニューロパチーと診断し、病歴からインフリキシマブにより誘発された可能性を考えた。その後も四肢の筋力低下は進行したため、免疫グロブリンの1~2週間おきの分割投与、血漿交換療法を併用したところ、10月初旬(発症から約4か月後)から症状の進行は停止し、上下肢の筋力は改善傾向に転じた。さらにはIgM型抗GMI抗体の陰性化も認めた。インフリキシマブ投与中に発症した多巣性運動ニューロパチーについてはこれまで多数の症例報告があるがその多くはインフリキシマブの中止のみ、または中止後の1クール免疫グロブリン大量静注療法により比較的速やかに寛解している。しかし本症例ではインフリキシマブ投与中に発症した多巣性運動ニューロパチーとしては治療に難渋した症例であり、文献的考察を加えて報告する。

RS-P-25

1回のIVIgで長期的に寛解できた遠位型CIDPの2例

山口大学大学院医学系研究科神経内科学

○佐藤亮太, 清水文雄, 佐野泰照, 小笠原淳一, 古賀道明, 川井元晴, 神田 隆

【目的】四肢遠位部の感覚障害を主徴とするCIDP 亜型として、distal acquired demyelinating symmetric neuropathy (DADS) という概念があるが、DADSは主として抗MAG抗体関連ニューロパチーの臨床像であり、免疫学的治療の効果があざしい症候群とされている。しかし既報告の中には抗MAG抗体陰性例やM蛋白血症を伴わない例が含まれ、免疫学的治療に良好な反応を示す例が散見される。今回IVIgのみで著効した遠位型CIDP2例の臨床的特徴を検討した。

【方法】症例1は46歳男性、症例2は55歳女性。2例とも四肢遠位側の異常感覚で発症した。神経学的には四肢遠位側の感覚障害が主徴で、MMTで近位筋力低下はなかった。血液検査ではIgGκ型のM蛋白血症を症例2に認めたが、ELISAで抗MAG抗体は陰性であった。脳脊髄液検査で蛋白が軽度上昇し、末梢神経伝導検査で感覚神経の頂点潜時の延長や速度低下がみられ、運動神経でも遠位潜時の延長と時間的分散およびCMAP低下を認めた。2例とも初期治療にIVIgを選択し、臨床症状と末梢神経伝導検査所見は改善した。症例1はIVIg1クール施行後にPSL60mg/dayを4週間内服した後漸減中止し、2年以上上維持療法なく寛解状態を維持している。症例2はIVIg1クール施行後に維持療法なく6ヶ月間寛解状態を維持している。

【結果】2例とも発症年齢が既報の抗MAG抗体陰性DADSの発症年齢と比べて若年であり、IVIgで臨床症状と末梢神経伝導検査所見が著明に改善した点が特徴的であった。また1例はIVIg単独で長期的な寛解を維持できていることが新たな知見であった。【結論】遠位型CIDPには1回のIVIgのみで長期的な寛解状態が維持できる単相性の経過を示す症例が存在する。特に発症年齢が比較的若く、感覚障害が主体の臨床像を呈する場合にはIVIgが著効する可能性がある。

RS-P-26

Adalimumab投与中に慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチーを発症した一例

¹東京慈恵会医科大学附属第三病院神経内科, ²東京慈恵会医科大学附属病院神経内科

○猪川祐子¹, 豊田千純子¹, 梅原 淳¹, 岡 尚省¹, 井口保之²

【症例】41歳男性。【主訴】右上下肢の筋力低下と両手指のしびれ、左上肢の感覚低下。【現病歴】13歳時発症の尋常性乾癬を有する患者。Adalimumab(ADM)40mg隔週投与開始1年後に明らかな先行感染なく右上下肢遠位優位の筋力低下が出現し増悪した。第14病日よりADMを休薬したが、右上下肢の筋力低下は増悪し、両手指のしびれと左上肢の感覚低下、右下肢の筋力低下が加わった。脳脊髄液検査では蛋白49 mg/dl、細胞数1.0 / μl、IgG index 0.61であり、末梢神経伝導検査にて両側正中神経、橈骨神経のF波出現率の低下、右橈骨神経の運動神経伝導速度(MCV)低下、複合筋活動電位(CMAP)低下を認めたことから慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチーと診断した。第62病日から免疫グロブリン大量療法(IVIg 400mg/kg/日×5日間)を施行したところ、第64病日頃より両手指のしびれ・左上肢の感覚低下が軽減、右上下肢筋力低下も著明に改善し、末梢神経伝導検査上も改善を認めた。尚、本症例では抗GMI IgM抗体が陽性であった。【考察】病態生理学的機序は判明していないが、既存の症例報告からTNF-α阻害薬に対する免疫応答が脱髄過程のtriggerとなり免疫介在性脱髄疾患発症のリスクとなる可能性が指摘されている。抗TNF-α療法中の患者の脱髄疾患発症率は一般人口に比し有意に高く、末梢神経障害合併例における抗脂質抗体陽性率は不明だが、多くがTNF-α阻害薬の休薬やIVIgにて改善している。詳細の解明には更なる症例の分析や蓄積を要するが、近年、抗TNF-α療法の適応は著しく拡大しており、抗TNF-α療法中の患者が末梢神経障害を呈した場合には薬剤誘発性の可能性も考慮し、休薬やIVIgを含めた治療を検討すべきと考える。

RS-P-27

CIDP類似の脱髄性ニューロパチーが先行した悪性リンパ腫による傍腫瘍性症候群の1例

京都大学医学部附属病院 臨床神経学, 京都大学医学研究科でんかん・運動異常生理学講座, 京都大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科

○前田和彦¹, 後藤和也¹, 松本理器², 山崎寛章³, 錦織桃子³, 北野俊行³, 澤本伸克¹, 高折晃史³, 高橋良輔¹

症例は73歳男性。X-1年10月に両足関節に遠位のしびれ感、脱力が出現。その後、両手指先に脱力、しびれ感が出現し緩徐に増悪した。X年1月より四肢のしびれ感・手関節、膝関節に遠くに拡大したため精査・加療目的に当科入院した。2ヶ月以上緩徐に進行する四肢の脱力、感覚障害を認め、神経伝導速度検査で脱髄を示唆する所見を認めた。各種自己抗体、腫瘍マーカーは陰性。胸部腹部単純CT正常であった。EFNS/PNS基準に基づきdefinite CIDPと診断した。IVIgを施行し寛解に至ったが、4~5週程度で再発するためIVIg療法を繰り返し行った。X年7月より約4週毎のIVIgに加えてPSL20 mg/日を開始し、以後はPSLを漸減していく方針であったが、次第に再発までの期間が1週に短縮しIVIgへの反応性も悪化した。再度全身検索を行った結果、血清可溶性IL-2受容体抗体の上昇、FDG-PETにて小腸に異常集積を認め、生検でdiffuse large B cell lymphoma (DLBCL)と判明した。以上から悪性リンパ腫による傍腫瘍性症候群と診断した。またCV2抗体は陰性であった。Cyclophosphamide、rituximabでリンパ腫の治療を開始したところ、rituximab投与2クール終了時点で、腫瘍サイズの縮小、神経症状の改善を認めた。

DLBCLではneurolymphomatosisによる神経根・末梢神経障害を呈する症例が報告されているが、本症例のようにCIDPが発症前に年余にわたり先行する例はきわめて稀である。本症例では、治療経過からは傍腫瘍性症候群としてCIDPがDLBCLに先行したと考えられた。CIDP治療効果不良例においては、傍腫瘍性症候群を念頭に定期的な血液検査や画像検査が重要と考えられた。

RS-P-28

当院で経験した結核性髄膜炎4例の診断・治療予後について

¹川口市立医療センター, ²日本大学医学部

○秋本高義¹, 荒木俊彦¹, 三木健司¹, 長沼朋佳¹, 菅野 陽¹, 石川晴美², 亀井 聡²

【はじめに】結核性髄膜炎(以下TBM)は肺外結核の約5%に合併し非典型的な例も稀でなく早期診断が困難でもある。当院でのTBM4例について報告する。【症例①】63歳女性。関節リウマチにて免疫抑制剤内服中。1ヶ月前からの顔面痛で整形外科を受診。発熱、嘔吐、髄液検査にて細胞数・蛋白上昇、髄液中ADA 15.0IU/lでTBMと診断。【症例②】75歳男性。陳旧性肺結核、糖尿病の既往。以前からふらつき、1週間前から発熱・易怒性を主訴に受診。髄液検査で細胞数・蛋白上昇、髄液中ADA 9.9IU/lでTBMと診断。【症例③】55歳男性。既往歴なし。泌尿器科にて精巣上体炎のため精巣摘出術予定であったが、体動困難で救急搬送。頭部MRIで右海馬周囲に異常信号、髄液検査で単核球優位の細胞数上昇を認め、精巣腫瘍による辺縁系脳炎も考えステロイド治療と精巣摘出を行ったが水頭症を併発V-Pshunt施行し、精巣の結核菌PCRが陽性でTBMと診断。【症例④】24歳男性。2002年にA病院で結核性髄膜炎と診断。抗結核薬の治療を約1年続けたが、その後の治療に関しては詳細不明。2009年に嘔気、意識レベル低下しB病院の頭部CTで小脳に腫瘍影を認め、当院脳外科に紹介され当科も並診となる。頭部MRIで脳腫瘍と診断。髄液検査で細胞数上昇、内服抗結核薬と髄液検査でTBMと診断。髄液より結核菌PCR陽性となりTBMと診断。【治療経過】4症例とも抗結核薬の多剤併用療法を施行開始し、①は自宅退院。②はリハ病院に転院。③はシャント術後にリハ病院に転院し社会復帰となった。④は初発7年後に水頭症、臍腸の増悪を認めドレナージ等を行ったが死亡。【考察】症例①から③は十分な抗結核薬の治療およびドレナージにて予後は良好であったが、症例④は不全治療で経過したとも考えられ、TBMでは早期診断治療および十分な治療が予後に関与すると考えられた。

RS-P-2-9

神経ペーチェット病との鑑別が困難であった結核性髄膜炎の1例

小倉記念病院 神経内科

○藤井敬之, 古田興之介, 田中公裕, 椎 裕章

【目的】結核性髄膜炎は、早期診断と治療を要し、致死率の高い疾患である。一方、神経ペーチェット病において急性髄膜炎症状を呈する例がある。両者は臨床症状が類似し、鑑別は時に困難である。今回我々は、神経ペーチェット病との鑑別が困難であった結核性髄膜炎の1例について検討した。【方法】HLA A-26, B-51陽性の36歳男性におけるぶどう膜炎合併急性髄膜炎の臨床経過を検討した。【結果】某日より頭痛と発熱が出現し、発症2日目に前医受診。意識清明で、髄液検査では単核球優位の細胞増多、蛋白上昇、糖正常であり、無菌性髄膜炎の診断で入院治療が行われた。入院後、意識障害、左外転神経麻痺が出現し、発症14日目に当院へ転院となった。転院時の神経所見は、JCS10、項部硬直を認め、左外転神経麻痺、構音障害、四肢失調、排尿障害を認めた。頭部造影MRIでは異常所見を認めなかった。髄液検査では単核球優位の細胞増多、蛋白上昇、糖低下を認めたため、直ぐに抗結核薬を開始した。眼科診察では、両側ぶどう膜炎を認めたが、口腔内アプタ性潰瘍・皮膚所見・陰部潰瘍は認めず、針反応陰性、ツベルクリン反応は弱陽性であった。発症17日目に髄液ADA高値を確認し、結核性髄膜炎と診断し、ステロイド併用を開始した。その後、神経所見ならびにぶどう膜炎は改善した。髄液中の結核菌の塗末・培養・DNA PCR陰性、QFT陰性であった。【結論】本例では結核菌の証明ができなかったが、髄液ADA高値より結核性髄膜炎を考え、抗結核薬とステロイドの併用で効果を示した。一方で、HLAやぶどう膜炎の存在からは神経ペーチェット病が疑われたが、過去に神経ペーチェット病での髄液ADAを検討した報告はなく、現時点での結核性髄膜炎の診断は妥当と考えた。しかし、ペーチェット病にて血中ADAが上昇することが報告されており、今後髄液ADAについても検討の必要がある。

RS-P-2-10

視神経脊髄炎に類似する脊髄長大病変を伴った一次進行型多発性硬化症の42歳女性例

昭和大学藤が丘病院神経内科

○飯塚奈都子, 岩波弘明, 大中洋平, 清水裕樹, 板谷一宏, 杉江正行, 神谷雄己, 市川博雄

【目的】進行型の多発性硬化症 (MS) はその経過から、一次進行型 (PPMS) と二次進行型に分類される。一方、脊髄中心部を占め、3椎体以上にわたる脊髄長大病変 (LCL) は、抗アQP4 (AQP4) 抗体とともに視神経脊髄炎 (NMO) に特徴的とされる。今回、我々は、LCLを伴ったPPMSと推定される。治療に苦慮した1例を経験したので報告する。【方法】LCLを伴うPPMSの1例を対象に、1. 文献例をもとに本病態に関する臨床的検討を加え、2. 治療方針に関して検討を行った。対象は42歳女性。3年前から増悪する歩行障害と下肢しびれ感で入院した。神経学的には腱反射亢進、両下肢の錐体路徴候と感覚性運動失調を認めたが、視神経病変はみられなかった。血清の抗AQP4抗体は陰性で、髄液オリゴクローナルバンドは陽性。IgG indexは増加していた。頭部MRIでは、多数のplaqueがあるが、造影効果は明らかでなかった。脊髄MRIでは、頸～胸髄の中心部を主としてびまん性に拡がる高信号病変がみられ、最長4.5椎体であった。治療はステロイドを選択した。【結果】1. 各所見から、本例をPPMSと診断したがLCLを伴う点の特徴であった。文献的には、PPMSの発症年齢は40歳前後で、慢性対麻痺を主とした進行性のミエロパチーが特徴とされ、本例との合致点が多い。一方、LCLは古典的MSでも見ることがあるが、NMOと異なり脊髄中心には位置しないことが多い。本例では脊髄中心部の比較的明瞭な連続性病変であることから、NMOに近似的な病態が推定された。2. NMOやPPMSでは病態修飾療法の有効性が乏しく、ステロイドを選択したが、明らかな効果はみられていない。【結論】NMOに類似したLCLを伴うPPMSと推察された症例を経験した。NMOとPPMS両者の病態が推定される症例では治療が限定されるため、更なる知見の蓄積が望まれた。

RS-P-3-1

Chronic Lymphocytic Inflammation with Pontine Perivascular Enhancement Responsive to Steroidsの一例

済生会福岡総合病院 神経内科

○中里祐毅, 佐野 謙, 田口智之, 園田和隆, 雑賀 徹, 中垣英明, 川尻真和, 山田 猛, 近藤大祐

【目的】Chronic Lymphocytic Inflammation with Pontine Perivascular Enhancement Responsive to Steroids (CLIPPERS) の日本人例の長期経過の報告は少なく、自験例を紹介する。【症例】26歳女性。1年前より3か月の経過で徐々に進行する歩行障害と排尿障害を来した。初回入院時著明な痙性歩行、両膝以下の感覚低下を認めた。髄液検査で細胞数24/μl、蛋白92mg/dlであった。MRIで脳幹(橋)を中心に小脳、大脳白質、全脊髄に造影増強効果に伴うT2延長を示す点状・斑状病変が多発し、Th3-7/T2延長長大病変を認めた。CLIPPERSと診断し、ステロイドパルス療法(メチルプレドニゾン1g/日×3日間)を2クール施行し、後療法としてプレドニゾン(PSL)50mg/日を内服し、アザチオプリン50mg/日を併用の上、PSLを漸減した。痙性歩行は徐々に改善し、感覚障害、排尿障害はほぼ消失した。WAIS IQ72点から85点へ改善した。髄液細胞数3、蛋白30mg/dlと正常化した。MRIで点状病変は著明に減少し、胸髄長大病変も消失した。経過中の視覚誘発電位検査では、P100 15分刺激(右/左)130.8ms/130.8ms、30分刺激(右/左)119.4/124.2と潜在的な視神経障害を認めた。8か月間の経過でPSL漸減終了としたが、4か月後より徐々に痙性歩行が増悪し、再度排尿障害を来した。2回目入院時、下肢筋力低下、両足の異常感覚を認めた。髄液検査で細胞数12/μl、蛋白65mg/dlであった。MRIで前回の病変の再発に加え、新たに左前頭葉・頭頂葉にT2延長を示す線状病変を認めた。CLIPPERSの再燃と診断し、ステロイドパルス療法を2クール施行し、PSL50mg/日の内服による後療法を追加し、PSLを漸減した。痙性歩行、排尿障害、両下肢異常感覚は軽快傾向となり、WAIS 78点から91点と改善した。髄液細胞数3、蛋白32mg/dlと正常化した。MRIで点状病変はほぼ消失したが、前頭葉・頭頂葉の線状病変は軽度縮小にとどまった。【結論】CLIPPERSでは高次脳機能障害や視神経障害を合併することがある。ステロイド治療によく反応するが、再発予防が課題である。

RS-P-3-2

高度の脳幹浮腫を呈したCLIPPERSの1例

大阪医科大学内科学I・神経内科、大阪医科大学脳神経外科

○谷 裕基¹, 山根一志¹, 大西宏之², 石田志門¹, 中嶋秀人¹, 木村文治¹

【目的】Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS)は2010年に提唱された脳幹を病変の主座とする炎症性中枢神経疾患である。われわれはMRIにて血管性浮腫による高度の脳幹浮腫を呈し、脳生検病理所見にてCLIPPERSと診断した1例を経験した。【症例】症例は66歳女性。1ヶ月前から歩行不安定、動作緩慢が進行し意識障害が出現。JCS10、両側注視方向性眼振あり、運動麻痺はないが体幹運動失調のため歩行不能であった。一般血液検査異常なし。髄液検査は細胞数2/mm³、蛋白65mg/dl。頭部MRI FLAIRで脳幹は浮腫性に腫大し、中脳、橋、右小脳、右後頭葉に高信号域を認め、拡散強調画像では脳幹に極程度の高信号変化を認めたが、ADC値の低下はなく血管性浮腫と考えられた。造影MRIでは橋を中心に多発する点状の増強効果を認め、また右後頭葉皮質下白質にも造影病変を認めた。ベタメサゾン16mgとグリセオール投与により臨床症状と画像所見は急速に改善したがベタメサゾン減量後に再燃し、腫瘍性疾患を考慮して右後頭葉の造影病変より生検を施行。血管周囲と実質内にT細胞を主体とする細胞浸潤と少数のB細胞とマクロファージの浸潤を認めたが、悪性リンパ腫や血管炎の所見はなくCLIPPERSと診断した。ベタメサゾン16mg増量により病変縮小し、漸減後2.5mg/日の維持量により再発は認めなかった。【考案・結論】CLIPPERSは眩暈や小脳性運動失調などの脳幹症状を生じ、MRIで脳幹に造影効果を有する多発する点状の散在性病変を示し、病理所見では血管周囲へのT細胞を主体とする細胞浸潤が認められ、ステロイド反応性を示すも減量により再燃することが特徴である。本例はこれらの所見に加え、血管性浮腫による高度の脳幹浮腫性変化が特徴的であった。過去には同様の報告はないが、MRIで高度脳幹浮腫を呈する疾患としてCLIPPERSを考慮する必要があると考えられた。

RS-P-3-3

PPOX遺伝子変異(C167W)を認め維持透析中に発症した異型ポルフィリン症の1例

岐阜大学医学部附属病院神経内科・老年内科、弘前大学大学院医学研究科皮膚科学講座、松波総合病院内科

○竹腰 顕¹, 林 祐一¹, 中野 創², 古賀正一³, 吉倉延亮¹, 瀬川 一¹, 原田斉子¹, 香村彰宏¹, 木村暁夫¹, 犬塚 貴¹

【目的】維持透析中に発症した異型ポルフィリン症の1例を報告する【方法】症例：27歳男性。主訴：腹痛。家族歴：なし。既往歴：慢性腎不全にて維持透析中。2010年、2011年に閉閉塞にて入院した。2013年2月に偽性腸閉塞、意識障害、幻覚、四肢筋力低下のため前医入院。ステロイド治療にて症状改善を認めた。6月に血圧上昇、痙攣があり、抱水クロラールを使用したところ、再び四肢・呼吸筋の筋力低下を認め、人工呼吸器管理となり転院。転院時神経学的所見として四肢・呼吸筋筋力低下、四肢腱反射消失、自律神経障害(麻痺性イレウス、排尿障害、頻脈)、顔面の色素沈着を認めた。生化学所見では、血液でProtoporphyrin(136μg/dL RBC)、赤血球遊離Protoporphyrin(146μg/dL RBC)、部分尿でCoproporphyrin(993μg/g CRE)、Uroporphyrin(2704μg/g CRE)の上昇を認めた。便中ではProtoporphyrin (36319μg/24h)、Coproporphyrin III (12364μg/24h)の著明な上昇を認めた。【結果】急性ポルフィリン症と診断。単純血漿交換療法を施行したが、四肢近位筋筋力の軽度改善を認めるのみでADLの改善は乏しかった。ヘムアルギニン酸(125mg/日、4日間投与)により、腸蠕動改善を認め腹式呼吸が可能となり、呼吸器離脱した。PPOX遺伝子c.501C>G(p. C167W)変異を認め、異型ポルフィリン症と診断した。【結論】維持透析患者では血中ポルフィリン濃度が上昇し、12~18%の例で晩発性皮膚ポルフィリン症様の皮膚病変を合併する。そのため本例の皮膚病変や血中、尿中ポルフィリン分画の解釈が難しかった。透析患者のポルフィリン症の診断に遺伝子診断が必須と考えた。またポルフィリン症の神経症状に対して急性発作時のヘムアルギニン酸療法が有効であるが、本例では急性発作期を過ぎていてもヘムアルギニン酸療法の効果があった。

RS-P-3-4

A case of posterior spinal artery infarction involving lower medulla and cervical cord

Department of Neurology and Stroke Medicine, Yokohama City University

○Jun Ikezawa, Yosuke Kudo, Shun Kubota, Noriko Hayashi, Kenichi Tanaka, Mikiko Tada, Yume Suzuki, Fumiaki Tanaka

We report a case of the posterior spinal artery (PSA) infarction in the lower medulla and cervical cord due to vertebral artery (VA) dissection. A 44 years old man suddenly developed right-sided paralysis and dizziness following neck and right shoulder pain. Neurological examination revealed right-sided hemiparesis sparing face, decreased sensation in the right side of face and the left side of body, diminished position sense and paresthesia and hyperalgesia in the right side body, left-beating horizontal nystagmus, right-sided Babinski and Chaddock reflex, constipation, and transient bradycardia. Magnetic Resonance Imaging (MRI) showed hyperintensity lesion in T2 weighted image (T2WI) and diffusion weighted image (DWI) ranging from the right-sided lower medulla to posterolateral C2 spinal cord accompanied by hypointensity signal in apparent diffusion coefficient map (ADC map). Double lumen sign and initial flap were found in the right VA by Magnetic Resonance Angiography (MRA). Taken together, we diagnosed this case as right PSA infarction including lower medulla associated with right VA dissection and treated him using heparin. Posterior unilateral infarct syndrome in the cervical cord extending to dorsal medulla due to PSA infarction is extremely rare, and this is just only the third report worldwide. It showed interesting symptoms such as Wallenberg or Dejerine syndrome different from typical PSA syndrome.

RS-P-3-5

筋緊張状態の緩和にバクロフェン持続髄腔内投与療法が有効であったstiff person症候群の1例

¹国立病院機構旭川医療センター脳神経内科, ²医療法人社団杏仁会 大雪病院脳神経外科

○野村健太¹, 吉田巨佑¹, 油川陽子¹, 岸 秀昭¹, 鈴木康博¹, 黒田健司¹, 木村 隆¹, 程塚 明¹, 箭原 修¹

【症例】61歳 男性【主訴】両下肢のつっぱり【現病歴】X-17日頃より両下肢が硬くなり動かしづらさを自覚。X-10日、仕事中に両下肢の痛性筋痙攣を起し転倒。随意運動で痛性筋痙攣が頻発し、歩行困難となった。精査目的にX日当科入院。入院時の神経学的所見は下肢優位の腱反射亢進、四肢体幹の筋固縮状態を認め、随意運動は不可能だった。Babinski反射, Chaddock反射は認めなかった。軽微な音刺激や皮膚刺激で驚愕反射及び筋痙攣が容易に誘発され、睡眠で筋固縮状態は改善した。採血で抗グルタミン酸テカルボキシラーゼ抗体及び腫瘍マーカーは陰性(抗amphiphysin抗体及び抗gephyrin抗体は検索中)。脳及び脊髄MRIでは責任病変は認めず、PET-CTで悪性腫瘍を示唆する所見は認めなかった。表面筋電図で拮抗筋の持続的な収縮を認め、ジアゼパム静注にて速やかに改善し随意運動が可能となった。Dalakasの診断基準の5項目中4項目を満たしstiff person症候群と診断した。高用量ヒト免疫グロブリン静注療法で体幹及び両下肢の痛性筋痙攣は消失したが筋固縮状態は残存した。呼吸筋の固縮状態による混合性換気障害を認めた。ステロイドパルス療法を追加したが改善を認めなかった。バクロフェンの内服を60mg/日まで増量したところ、四肢の筋固縮状態が改善し介助歩行が可能となった。X+84日にバクロフェン持続髄腔内投与 (ITB) 療法を開始。120 μ g/日で四肢の筋固縮状態が著明に改善し、自力歩行と自立した日常生活が可能となった。呼吸筋の筋固縮状態も改善し換気障害は消失。明らかな呼吸抑制は認めなかった。【考察】本症候群では髄液中GABA濃度の低下が報告されており、GABA誘導体の補充療法が有効性が示唆されている。国外の報告ではITB療法の有効性が示されているが、国内でのITB療法の報告は少ない。本疾患による全身の筋固縮状態と呼吸筋の筋固縮状態による換気障害に対しITB療法が有効であると考えられた。

RS-P-3-6

当院における抗グルタミン酸受容体抗体陽性脳炎の臨床的検討

東京都立墨東病院

○大谷木正貴, 工藤俊介, 渡邊陸房, 藤ヶ崎浩人

【目的】抗グルタミン酸受容体抗体 (GluR抗体) 陽性脳炎の臨床的特徴の多様性を検討する。【方法】2009年から2013年までに当科に入院加療した抗GluR抗体陽性脳炎の5症例において、その臨床的特徴を後方視的に解析した。【結果】年齢は18-87歳。全例が女性であった。1例はDalmauにより抗NMDA受容体抗体を、4例は国立静岡てんかん・神経医療センターにより抗GluR抗体を確認された。抗GluR抗体陽性例のうち2例は $\epsilon 2 \cdot \delta 2$ いずれも陽性、2例は $\delta 2$ のみ陽性であった。卵巣奇形腫合併は2例であった。腫瘍非合併例のうち1例は橋本病、1例はアトピー性皮膚炎を合併し、1例は水痘・帯状疱疹ウイルス (VZV) 髄膜脳炎の診断であった。頭部MRI異常はVZV髄膜脳炎症例で認めたが、他4例に脳MRI異常所見は認めなかった。髄液細胞数は $6-1,180 / 3 \mu L$ 、いずれも単核球優位であった。3例で痙攣重積発作のため静脈麻酔、人工呼吸器管理を要した。卵巣奇形腫合併例のうち1例は腫瘍摘除により精神症状は軽快したが認知機能障害が残存した。他の1例はステロイド治療と単純血漿交換療法により軽快したが2年後に卵巣奇形腫が明らかとなり摘除された。橋本病合併例ではステロイド治療・単純血漿交換療法・エンドキサンパルス治療が行われ症状は軽快した。VZV髄膜脳炎症例はアシクロビル投与により軽快した。他1例は未治療で軽快した。【結論】当院での抗GluR抗体陽性脳炎は臨床経過や治療法・治療反応性も多彩であったが、多くは長期予後が良好であった。抗GluR抗体陽性脳炎の臨床像はより広いスペクトラムである可能性が考えられた。

RS-P-3-7

同種骨髄移植後に視神経、大脳白質、脊髄病変を示した36歳男性例

¹横浜市立大学附属病院神経内科, ²神奈川県立がんセンター血液内科, ³横浜市立大学附属病院血液内科

○林 紀子¹, 池澤 淳¹, 窪田 瞬¹, 田中健一¹, 多田美紀子¹, 工藤洋祐¹, 山本 渉², 立花崇孝³, 鈴木ゆめ¹, 田中章景¹

【目的】同種骨髄移植後に視神経、大脳白質、脊髄病変を示した一例を経験したので報告する。【症例】36歳男性。X-9年 フィラデルフィア陽性急性リンパ球性白血病 (Ph陽性ALL) を発症し、臍帯血移植で寛解した。X-1年10月 Ph陽性ALLを再発し、X年5月 非血縁同種骨髄移植を施行した。免疫抑制剤を漸減していたが、X年9月から視力低下、頭髄レベル以下の疼痛、感覚障害、両上肢振戦、尿閉が出現した。眼科的診察、VEPより左優位の両側視神経炎と診断した。MRIでは大脳白質と頭髄にT2WI, FLAIR高信号を示す病変を認め、大脳白質病変は強い造影効果を伴った。抗AQP4抗体を含む各種自己抗体陰性、薬剤性白質脳症や感染症、白血病中枢神経浸潤も否定され、骨髄移植後に発症する免疫介在性中枢神経病変を疑い免疫治療を行った。大量免疫グロブリン療法 (IVIg) を5日間施行し、神経症状は改善傾向となり造影病変は縮小した。さらにステロイドパルス療法を2クール施行し、神経症状と造影病変は消失した。後療法として経口ステロイド内服を継続している。【考察】造血幹細胞移植後に発症する中枢神経病変については、慢性Graft-versus-host disease (GVHD) との関連が議論される一方で、明らかな他臓器の慢性GVHDを伴わない症例も報告されている。いずれもステロイドを中心とした免疫治療が有効とされているが、本症例のようにIVIgの有効性を示した報告は少ない。感染症合併例やPMLなどの中枢神経感染症除外診断前の治療には、IVIgが選択肢となりうると考えられた。

RS-P-3-8

Restless legs syndromeが多発性硬化症急性増悪の初発症状となった1症例

帝京大学医学部附属病院 神経内科

○神林隆道, 神谷久雄, 大熊秀彦, 北國圭一, 畑中裕己, 園生雅弘

【目的】Restless legs syndrome (RLS) は多発性硬化症に合併する頻度が高いと以前から言われているが、急性増悪期の初発症状としてRLSを呈したという報告は非常に稀である。また、原因となる病変部位についても明らかにされていない。今回我々はRLSが多発性硬化症急性増悪の初発症状となった1症例を報告する。【症例呈示】40歳、女性。3ヵ月前には右視神経炎で眼科に入院し、ステロイド投与にて症状の改善を認めた。その時に撮影した頭部、脊椎MRIでは特記すべき所見は認めなかった。1週間前より、日中よりも夕方から夜間にかけて増悪する両下腿のむずむず感が出現し、外来受診した。症状はInternational RLS Study Group (IRLSSG) の診断基準4項目すべてに該当し、その他の神経学的所見に異常は認めなかった。採血では、血清鉄およびフェリチンは正常範囲内であった。中等症のRLSと診断し、治療としてドパミン受容体作動薬の内服を開始した。その数日後より歩行困難が出現し、再度外来受診。神経学的所見として、左下肢の筋力低下、T11レベル以下の右側温痛覚障害、左前腕遠位以遠の感覚障害を認め、排尿困難感があった。両下腿のむずむず感も改善を認めず残存していた。MRIでは、延髄、脊髄C1-2, T1-2, T10レベルにT2強調画像にて高信号病変を認め、大脳深部白質にも微小な病変を認めた。頸胸髄病変はGd造影で淡い増強効果を認めた。多発性硬化症の診断で、入院後よりメチルプレドニゾンパルス療法を開始。症状は徐々に改善し寛解。両下腿のむずむず感も治療開始後より著明に改善消失した。【結論】過去には、RLS単独発症が多発性硬化症増悪と推測された1例の報告があるだけで、他の明確な神経症状を呈した発作の前兆としてRLSが記載された例はない。RLSを急性に発症した患者では、鑑別診断の一つとして多発性硬化症の急性増悪を考慮する必要がある。また、RLSの責任病変としては、頸胸、胸髄病変が考えられた。

RS-P-3-9

無動性無言状態を呈した抗GluR抗体陽性辺縁系脳炎の1例

¹塚原病院, ²国立静岡てんかん・神経医療センター

○迫田礼子¹, 高瀬敬一郎¹, 高嶋伸幹¹, 立石貴久¹, 金藤秀治¹, 有田行正¹, 進村光規¹, 前田教寿¹, 高橋幸利²

症例は32歳女性。特記すべき既往歴はない。X年12月1日より感冒症状が出現。39℃の発熱と頭痛を伴った。12月6日に当院受診。髄膜刺激徴候を認めなかったが、髄液所見は細胞数233 mm³(単核球100%)、蛋白57 mg/dlと軽度上昇していた。ウイルス性髄膜炎として当院に入院し、CTR_X 4 g/日、アシクロビル750 mg/日を開始した。しかし37℃台の微熱が持続し9日夜(第1病日)より不安症状が出現。翌日には不穏となり意思疎通が困難になったため当科紹介となった。髄液検査を再検査したところ細胞数67 mm³(単核球99%)、蛋白26 mg/dlと改善傾向であり、頭部MRIや脳波にも明らかな異常所見を認めなかったが、てんかん重積の可能性も考慮しPHT 300 mg/日を開始した。しかしその後も精神症状は増悪し、第4病日には顕著な興奮状態となり、第12病日頃より無動性無言の状態となった。頭部MRIや脳波の再検査を繰り返したが異常所見を認めず、提出したウイルス抗体や髄液HSV-PCRも陰性であったが、抗グルタミン酸受容体抗体(GluR $\epsilon 2$)が陽性であった。CT、経膈エコー上腫瘍性病変を認めなかった。自己免疫介在性脳炎としてステロイドパルスを計3クール施行したところ自発性や発語量が著明に改善し、軽程度の短期記憶障害を残すのみとなった。また、治療後(第89病日)に抗GluR抗体陽性を再検査したところ、ほぼ半減していた。本症例では検査所見上の異常に乏しく腫瘍の合併も認めなかったため辺縁系脳炎としての治療開始が遅れたが、ステロイドパルス療法が著効した。本症例について文献的考察を加えて報告する。

RS-P-3-10

Chemical shift imagingが卵巣奇形腫の診断に有用であった抗NMDA受容体脳炎の1例

¹岐阜大学神経内科・老年学分野, ²岐阜大学放射線科, ³岐阜大学生育医療・女性科

○瀬川 一¹, 香村彰宏¹, 加藤博基², 矢野竜一郎³, 原田斉子¹, 竹腰 顕¹, 吉倉延亮¹, 林 祐一¹, 木村暁夫¹, 森重健一郎³, 大塚 貴¹

【目的】抗NMDA受容体脳炎患者において、高い感度で卵巣奇形腫を診断する方法を明らかにする。【方法】【症例】16歳女性【主訴】意識障害【既往】特記事項なし【病歴】生来健康であったが、上気道炎様症状に引き続き、異常行動を生じ、意思疎通が困難となったために近医精神科に入院。入院後数日で無言無動の状態となり、急性の精神病としては非典型的で当科へ転入院。神経学的には、意識障害 JCS I-3、四肢の筋強剛、中枢性低換気あり。脳MRI、髄液検査は正常で、膠原病関連抗体も陰性。入院第8病日に左下肢、顔、舌の不随意運動が出現。臨床経過並びに髄液中の抗NMDA受容体抗体陽性が判明したことから、抗NMDA受容体脳炎と診断。【結果】ステロイドパルス療法、単純血漿交換療法、大量免疫グロブリン療法にて、意識状態はかなり改善。奇形腫の合併を疑い、骨盤部MRI、婦人科領域エコーを施行、左卵巣に嚢胞性病変を認めた。当初内部の脂肪組織や骨組織は認められず、奇形腫として典型的な所見は得られなかった。chemical shift imaging法を用いて、再度MRIを撮影したところ、嚢胞性病変の脂肪成分が明らかになり、成熟嚢胞奇形腫と診断。直ちに摘出術を施行し、1週間後精神症状は全快。内服所見は成熟嚢胞奇形腫であった。【結論】一般的なMRI撮影では卵巣奇形腫を診断できず、chemical shift imaging法が有効であった。本法は抗NMDA受容体抗体脳炎に合併した奇形腫の検索に有用であると思われる。

RS-P-41

前頭葉性認知症を呈した球脊髄性筋萎縮症の一例

国立病院機構 宇多野病院

○東郷一行, 梅村敦史, 大江田知子, 杉山 博, 澤田秀幸

【症例】69歳男性。「人の言うことを聴かない」性格、5年以上前に軽度の鼻声が出現。65歳時、左優位両上肢筋力低下のため、警備の仕事に支障をきたした。66歳時、左上肢挙上不能となり整形外科受診。麻痺性亜脱臼を指摘され原因検索のため当初初診。易怒性のため診察、検査への協力は乏しいものの、舌萎縮、近位筋優位の筋萎縮、線維束萎縮を認め、電気生理学的検査では急性脱神経所見が確認された。認知症を伴う筋萎縮性側索硬化症(ALS-D)を疑いフォロー開始したが、その後の進行は緩徐であった。69歳時、嚥下性肺炎のため再入院。神経学的所見では、球麻痺、上肢近位筋優位の筋力低下はやや進行し、深部腱反射消失、両上肢姿勢時振戦を認めた。強制把握反射陽性、Mini-Mental State Examination 22/30点、Frontal Assessment Battery 6/18点であった。上位運動ニューロン徴候、女性化乳房はなかった。アンドロゲンレセプター(AR)遺伝子のCAGリピート延長(リピート数:45回)が確認され、球脊髄性筋萎縮症(SBMA)と診断した。脳MRIでは、前頭葉優位のびまん性脳萎縮、脳血流SPECTでは前頭葉を中心に取り込み低下を認めた。【考察】本例では病初期より前頭側頭型認知症類似の脱抑制、前頭葉機能低下を呈した点が特徴的であった。SBMAは通常認知症を呈さないとされてきたが、近年、前頭葉の萎縮、糖代謝の低下、遂行機能障害が潜在することが報告されている。またAdachiらは、異常ARに特異的な抗体を用いた免疫染色によるSBMA11例の病理学的検索を行い、異常ARは中枢神経の広範囲に蓄積していることを報告している。【結論】SBMA患者には前頭葉機能障害を呈する症例があり、ALS-Dとの鑑別に注意を要する。

RS-P-42

進行性核上性麻痺における123-MIBG心筋シンチグラフィ集積低下例の臨床像に関する検討

独立行政法人国立病院機構川医療センター

○岸 秀昭, 吉田巨佐, 野村健太, 油川陽子, 鈴木康博, 黒田健司, 木村 隆, 箭原 修

【目的】進行性核上性麻痺(PSP)と特発性パーキンソン病(PD)の鑑別に123-MIBG心筋シンチグラフィ(MIBG)は有用である。しかしPSPにおいても集積低下を示す症例が存在する。臨床的にPSPと診断しMIBGを施行された症例での臨床像を検討する。

【方法】2000年1月1日から2013年10月30日に当院でPSPと診断しMIBGを施行した63例(男性41例,女性22例)を対象とした。心臓縦隔比(H/M比)が後期像で1.80以下を集積低下とした。臨床症候のうち診断年齢、罹病期間、安静時振戦の有無、筋強剛の左右差、頸部の筋強剛、認知機能障害の有無、L-DOPAの反応性などについて後方的に検討した。また、中脳の変容について画像的に定量的評価を行い、MIBG集積低下との関係を検討した。

【結果】PSP症例63症例中、MIBG集積低下は21例(33%)で認めた。MIBG集積低下例では、安静時振戦(12%)や認知機能障害(33%)を呈する例が多い傾向にあった。H/M比の後期像と診断年齢や罹病期間に有意な相関関係は認めなかった。【結論】PSP症例においてMIBG集積低下を示す症例が存在する。そのような症例では、安静時振戦や認知機能低下を呈する場合が多い。今後は前方向的な検討および剖検例での検討が必要である。

RS-P-43

DWI thermometryを用いた頸部局所脳低温療法の有効性についての検討

¹京都府立医科大学大学院医学研究科 神経内科学, ²京都府立医科大学大学院医学研究科 放射線診断治療学, ³京都大学医学研究科 人間健康科学系専攻情報理工医療学講座, ⁴京都府立医科大学附属北部医療センター 神経内科
○徳田直輝¹, 笠井高士¹, 藤並 潤¹, 赤澤健太郎², 山田 恵², 酒井晃二³, 中川正法⁴, 水野敏樹¹

【目的】頸部局所脳低温療法は簡便で合併症の少ない低温療法として、国外では病院前での使用が普及しつつあるが、本療法で実際に脳温を低下させることができているかは明らかになっていない。DWI thermometryは水分子拡散係数から脳温(脳室温)を推定する、近年考案された方法であり、非侵襲的に脳室温を測定できる点に長所を有している。本研究では、健常ボランティアに対して頸部局所脳低温療法をおこない、本療法で実際に脳室温を低下させることができているかをDWI thermometryを用いて検討した。【方法】健常ボランティア5例に対して、5℃の設定で60分間の頸部局所脳低温療法(メディカルMC-1000マックエイト社)をおこなった。冷却開始後、脳室温と鼓膜温を経時的に測定し、冷却前後に拡散強調画像を3回連続で撮影した。脳室温は、水分子の拡散係数(D)から温度(T)を $T(°C) = 2256.74 \cdot \ln(4.39221 \cdot D) - 273.15$ の関係式を用いて推定し、冷却前後での脳室温、鼓膜温、脳室温を比較検討した。また、冷却終了後15分で再度、脳室温と鼓膜温を測定した。5例のうち2例で冷却開始後5分毎に血圧と脈拍を記録した。【結果】1例で脳室温が40℃を超える値となったため除外し、残りの4例で検討をおこなった。4例の年齢中央値(範囲)は28歳(26-29歳)、男性は4例であった。冷却直後より鼓膜温は低下し、30分後以降はほぼ横ばいとなった。60分間の冷却にて、脳室温は36.68℃から36.55℃(-0.13℃)、鼓膜温は36.58℃から36.03℃(-0.55℃)に低下した。脳室温は37.24℃から36.91℃(-0.33℃)に低下した。冷却終了後15分の時点で、脳室温は36.58℃、鼓膜温は36.08℃とほぼ上昇はみられなかった。冷却開始後、血圧や脈拍の変動が多少みられたが、一定の傾向は示さなかった。【結論】頸部局所脳低温療法にて脳室温以上に鼓膜温、脳室温が下がっている可能性が示唆された。

RS-P-44

IVIg療法を施行したステロイド抵抗性皮膚筋炎/多発筋炎の3症例

済生会福岡総合病院 神経内科

○山口智之, 中里祐毅, 佐野 謙, 園田和隆, 雑賀 徹, 中垣英明, 川尻真和, 山田 猛, 近藤大祐

【目的】IVIg療法はステロイド抵抗性皮膚筋炎/多発筋炎(DM/PM)の治療選択肢である。IVIg療法適応として嚥下障害,重症度があるが,治療効果予測は困難である。今回当院でIVIg療法施行したDM/PM3症例を報告,有用性を検討する。【症例】症例1は29歳女性,半年前より四肢近位筋脱力,嚥下困難増悪2ヶ月前より歩行困難,四肢近位筋MMT2,CK5959IU/L(顔面・頸部に紅斑あり,筋病理で筋内膜に著明なリンパ球,形質細胞浸潤,筋繊維変性,壊死,萎縮あり,DMと診断,ステロイドパルス療法(SP)(メチルプレドニゾロン1g/日×3日)2クール,プレドニゾロン(PSL)1mg/kg/日内服,治療4週後CK782となったが症状改善乏しく,CK1038と再上昇,IVIg療法(免疫グロブリン0.4g/kg/日×5日)でCK660となり,下肢筋力は軽度改善した。症例2は53歳女性,2ヶ月前より四肢近位筋脱力悪化,四肢近位筋MMT3,CK8303,間質性肺炎合併,筋病理で筋繊維の変性,壊死,筋内膜へのリンパ球浸潤が広範囲にあり,PMと診断,PSL内服したがCK3000前後が続く,治療4週後アザチオプリン50mg/日併用,SP施行,CK1500前後が続いたため,IVIg療法施行,症状改善,CK低下した。症例3は60歳女性,2年前より四肢近位筋脱力悪化,四肢近位筋MMT4,CK1402,筋病理で筋内膜に極軽度リンパ球浸潤あり,PMと診断,SP,PSL内服,症状改善,CK266となったが,再度脱力増悪とCK688となり,IVIg療法施行,症状改善,CK正常範囲,PSL漸減中止,約3ヶ月後に症状再燃,CK700となり,PSL再開,CK1352となり,IVIg療法施行,CK642に低下したが,症状改善乏しく,CK1079と再上昇,SP施行,症状改善,CK284と低下,シクロフォスファミド50mg/日併用しCK正常範囲となった。【結論】IVIg療法は炎症所見が強い症例に効果的と考える。

RS-P-45

脳底動脈におけるsusceptibility vessel signの臨床的特徴

¹東京慈恵会医科大学 神経内科, ²東京慈恵会医科大学 放射線科, ³東京都健康長寿医療センター 神経内科○小松鉄平¹, 松島理士², 中原淳夫¹, 池田雅子¹, 宮川晋治¹, 坂本悠記¹, 平井利明¹, 仙石錬平¹, 三村秀毅¹, 河野 優¹, 上山 勉¹, 井口保之¹

【目的】MRI susceptibility-weighted imagingにおけるsusceptibility vessel sign(SVS)は前方循環の心原性脳塞栓症(CE)での報告が多く、再開通現象と関連がある。しかし後方循環の脳梗塞での意義は確立していない。脳底動脈に血管病変を有する急性期脳梗塞例のSVSの臨床的特徴を明らかにする。【方法】発症48時間以内に当院に入院した急性期脳梗塞連続例を対象とした。MRIで上下のスライスと比較し、同領域の正常血管径を超える連続性のない結節状の低信号を脳底動脈SVSの定義とし、神経内科医と放射線科医が独立して評価した。脳底動脈の狭窄・閉塞については血管造影,CT angiographyもしくはMRAで判断した。SVSを認める症例の臨床的特徴を検討した。【結果】2013年11月1日から2013年11月31日までの入院患者の内、脳底動脈に50%以上の狭窄もしくは閉塞を認めた7例(男性4例,年齢中央値74歳,CE:4例,アテローム血栓性脳梗塞:3例)中2例(29%)にSVSを認めた。症例1:CE,入院時NIHSSは3,rt-PA投与後に血管内治療を施行,再開通を認めた。発症6日後出血性梗塞なし,退院時modified Rankin scaleは3。症例2:CE,入院時NIHSSは1,再灌流療法の適応なく抗凝固療法を実施,SVSは経時的に末梢脳動脈へ移動した。発症9日後出血性梗塞あり,退院時modified Rankin scaleは1。【結論】SVSは脳底動脈病変を有する急性期脳梗塞例の29%に認められた。再開通したSVSの経時的な移動を確認した。SVSは前方循環系脳梗塞と同様に再開通現象と関連があるか,今後の検討を重ねたい。

RS-P-46

前頭側頭葉変性症を合併した筋萎縮性側索硬化症2症例の臨床症候に関する検討

天理よろづ相談所病院 神経内科

○島 淳, 和田一孝, 田中寛大, 奥宮太郎, 神辺大輔, 新出明代, 景山 卓, 末長敏彦

【背景】前頭側頭葉変性症及び運動ニューロン疾患の合併は臨床病型として前頭側頭型認知症のみならず意味性認知症(以下SD)や進行性非流暢性失語症(以下PNFA)といった失語症を主とする症例も報告されつつある。【方法】当科で経験した前頭側頭葉変性症を合併した筋萎縮性側索硬化症(以下ALS)2症例の臨床症候及び経過における症候の変化に関して報告する。【結果】症例1は78歳女性,2009年より言葉の数が減少し書字が判読困難となった2011年4月より下肢筋力低下が出現し精査からALSと診断した。発話は非流暢で,2語文が主体であった。言語理解は良好であった。書字では字性錯語や失文法が目立った。IMP-SPECTでは左前頭葉の血流低下を認め臨床症候からPNFAと考えた。1年間の経過ではほぼ自発語は消失し言語理解も障害された。しかしながら書字については内容の理解は困難であったが可能であり発話に比して機能が保持された。症例2は70歳男性,2010年よりよく知る人や物の名前が浮かびにくくなった。また、話の内容の理解が困難となり聞き返しが増えた。2013年より右上下肢筋力低下と構音障害が出現し精査結果からALSと診断した。発話は流暢で概ね言語理解は保持されたが物品呼称は困難であり物品の名前が理解できず会話が理解困難となることがあった。書字には特記すべき所見は無かった。IMP-SPECTでは左側頭極の血流低下を認め臨床症候からSDと考えた。6か月の経過で発話は構音障害が増悪し評価困難となった。書字は、字性錯語を認める点に変化したが機能は保持された。【考察】ALSの背景があると発話のみでの失語症の評価は構音障害などの背景から評価困難となるが書字での評価も並行することでは機能評価に有用であると考えられた。また、非流暢性失語を伴った場合には発話に比して書字での流暢性は保たれた。この乖離は会話が返答までに長い時間をかけられない,など様々な制約が生じることが非流暢性を加速させた可能性を考えた。

RS-P-4-7

1型筋強直性ジストロフィー (DM1)における体脂肪量の検討

¹独立行政法人 旭川医科大学 内科学講座 循環・呼吸・神経病態内科学分野、
²独立行政法人 国立病院機構 旭川医療センター
 ○鹿野耕平¹、吉田巨佐²、岸 秀昭²、野村健太²、油川陽子²、鈴木康博²、
 黒田健司²、木村 隆²、筋原 修、片山隆行¹、長谷部直幸¹

【目的】DM1では筋症状に加え、耐糖能異常・脂質異常が合併しやすく、その機序は必ずしも解明されていない。今回我々は体脂肪量を測定し、耐糖能異常や脂質異常等との関連について検討した。

【方法】当院に入院または通院しているDM1患者15例に対し、DEXA(Dual-energy X-ray Absorptiometry:二重エネルギーX線吸収測定法)を施行した。四肢・体幹別に脂肪量と非脂肪量を測定し、体重・BMIとの相関についてPearson積率相関係数検定およびSpearmanの順位相関係数検定を用いて検討した。各種血液検査パラメーターとも比較検討した。

【結果】対象15例の平均年齢は51.2歳(±10.6)、平均体重は55.1kg(±7.40)だった。平均全身脂肪量は22864.4g(±6433.4)、平均四肢脂肪量は8633.3g(±1900.8)、平均BMIは22.20(±4.00)だった。

全身の脂肪量と体重の間に相関が認められた($r=0.637$, $p=0.011$)。一方、全身脂肪量とBMIには相関がなかった($r=0.506$, $p=0.054$)が、四肢の脂肪量とBMIには相関を認めた($r=0.539$, $p=0.038$)。血中AST・ALT・LDH・ALP・ γ -GTP・総コレステロール・空腹時血糖・HbA1cでは有意な相関はなかった。

【結論】DM1では全身の脂肪量と体重が相関し、体重が脂肪量の指標となる。また、BMIは四肢の脂肪量の指標となることから明らかとなった。脂肪量と血液パラメーターとの間には有意な相関がみられないことから、DM1の耐糖能異常や脂質異常が通常とは異なる機序で生じていると推察された。

RS-P-5-1

Dropped Head Syndrome That Preceded the Onset of Dementia with Lewy Bodies

Department of Neurology, Tenri Hospital

○Kanta Tanaka, Ikko Wada, Taro Okunomiya, Atsushi Shima, Daisuke Kambe, Akiyo Shinde, Takashi Kageyama, Toshihiko Suenaga

[INTRODUCTION] Dropped head syndrome (DHS) results from neck extensor weakness or dystonia, and is associated with various neuromuscular and extrapyramidal disorders. [CASE REPORT] A 67-year-old female developed DHS over a week. During follow-up, her neck was severely flexed, with prominent cervical paraspinal muscles. The right levator scapulae muscle showed marked hypertrophy. She did not have neck muscle weakness or parkinsonism. Head and cervical MRI did not show significant findings. We considered dystonia as a cause of her DHS. She started to take trihexyphenidyl and experienced slight improvement. Since then, we could not reveal significant progression of DHS or emergence of parkinsonism. After 10 years' follow up, remarkable psychotic symptoms, including hallucination of insects, appeared. After discontinuing trihexyphenidyl, the psychotic symptoms decreased but remained. Her primary caregivers noted daytime sleepiness lasting over hours to days. The MMSE score was 24 of 30, with more deficits in attentional processing than those in memory. We diagnosed this patient as dementia with Lewy bodies (DLB). [DISCUSSION] DHS in extrapyramidal disorders with hypertrophy of the levator scapulae muscle is reported to be caused by dystonia. In a report, DHS with dystonic features preceded Parkinson's disease (PD) onset. Both PD and DLB are within the spectrum of disorders associated with Lewy bodies. Therefore, although no similar cases have been reported, we assumed that the preceding DHS would be associated with DLB in our patient. [CONCLUSION] DHS may occur before clinical features of DLB become evident.

RS-P-5-2

線維束性攣縮で発症し約4年の経過でMorvan症候群と診断した77歳男性例

慶應義塾大学医学部神経内科

○谷川万里子、関 守信、鈴木重明、鈴木則宏

【目的】近年、電位依存性Kチャネル抗体 (Voltage-gated potassium channel抗体) は末梢神経症状から中枢神経症状まで多彩な病態に関与することが知られている。我々は約4年間の経過で診断し得たMorvan症候群を経験した。世界的にも症例数が少なく貴重な症例と考えられるため報告する。

【症例】X-4年より四肢体幹の線維束性攣縮、CK高値を認めていた。徐々に歩行障害、体重減少が進み精査のためX-4年11月に入院となった。膠原病、悪性腫瘍を疑ったが否定的であった。低Na血症を認め、塩分摂取・水制限で補正したところ線維束性攣縮は著明快し、CKも正常化、筋力の軽度回復を認めた。呼吸機能検査で軽度の拘束性換気障害を認め、抗AChR抗体が弱陽性(0.6nM)であった。退院後に抗VGKC抗体が強陽性(621pM)であったことが判明した。

X年1月より幻視・幻聴が始まり、REM睡眠行動異常や失神も認めるようになった。労作時呼吸苦や嚥下障害も出現し、ADLは徐々に低下した。X年6月、意識障害のため近医へ救急搬送されCO2ナルコシスと診断された。精査のため当院へ転院となり呼吸不全に対し人工呼吸器管理とした。入院時、四肢と体幹の線維束性攣縮は著明であった。症状の組み合わせから抗VGKC抗体関連疾患の中でもMorvan症候群と診断した。ステロイドパルス療法施行後、単純血漿交換を3回行ったところ、まもなく線維束性攣縮はほぼ消失し、呼吸状態も徐々に改善した。経過中、血圧の乱高下があるなどの自律神経障害も認められた。治療後も夜間の無呼吸を認めたため夜間のみ人工呼吸器装着とした。幻視・幻聴はなかったものの退院時まで病識には乏しいままであった。

【結語】末梢神経障害(線維束性攣縮)の後に、約4年の経過で中枢神経症状(幻視・幻聴)、自律神経症状(加わりMorvan症候群)と診断し得た症例である。抗VGKC抗体関連疾患のつながりを考える上で貴重な症例である。

RS-P-5-3

頸部ジストニアを合併した脊髄小脳失調症8型の18歳女性例

横浜市立大学 神経内科

○小林絵礼奈、齊藤麻美、山崎舞子、東山雄一、釘本千春、上木英人、土井 宏、田中景章

【症例】18歳女性【主訴】首が右を向いて戻らない【既往歴】特記事項なし【生活歴】出生発達に異常なく、3歳時には補助輪なしの自転車に乗っていた。運動能力、勉強は人並みで小学校低学年までは徒競走はクラスの中で真ん中くらいであった。【家族歴】類症、近親婚なし【内服薬】なし【病歴】小学校中学年の頃から走るスピードが遅くなった。12歳時、右手の脱力感を自覚し、字が書きづらくなり、13歳頃から徐々に転倒するようになった。また、体育の成績も落ち、運動が苦手になった。同時期に呂律不良を指摘された。15歳時には、腕の力が弱くなったと感じた。18歳時、首が右へ向いて戻らなくなるこがあり、精査目的で入院した。経過中、学業成績に変化はなかった。また、時折お茶などでむせむことがあった。【一般内科所見】特記事項なし【神経学的所見】発語はゆっくりで不明瞭。頸部を除く体幹・四肢の筋緊張低下を認め、四肢協調運動は左優位に拙劣。歩幅はやや広く、Mann試験が陽性であった。また、頸部は右に回旋し、右頭板状筋・僧帽筋と左胸鎖乳突筋が持続収縮を示していた。認知機能は保たれていた。【入院後経過】脳MRIでは小脳萎縮、脳血流SPECTでは小脳の血流低下を認めた。表面筋電図では頸部ジストニアの所見を認めた。全身CTでは異常はみられず、言語性IQは81、動作性IQは70であった。 β -ガラクトシダーゼや β -ヘキササミンターゼを含め、血液検査に異常なく、遺伝子検査の結果から脊髄小脳失調症8型(SCA8)(CTA/CTGリピート=204)と診断した。頸部ジストニアに対して抗コリン薬、チアプリド塩酸塩、L-dopaは無効だった。ジストニアの合併はSCA1, 2, 3, 7, 12, 17, 歯状核核淡蒼球ルイ体萎縮症において報告されているが、SCA8での報告は稀で貴重な症例と考えられた。

RS-P-5-4

慢性GVHD関連多発筋炎に遺伝性脊髄小脳変性症を合併した一例

横浜市立大学医学部 神経内科学・脳卒中医学

○齊藤麻美、小林絵礼奈、山崎舞子、東山雄一、上木英人、釘本千春、鈴木ゆめ、田中景章

【症例】症例は、徐々に進行する下肢の脱力、歩行障害を主訴に受診し入院精査を行った40歳男性。母方に常染色体優性遺伝の脊髄小脳変性症の家歴があった。22歳時に急性骨髄性白血病と診断され同種骨髄移植をうけ、シクロスポリン(CyA)とメトトレキサート(MTX)を減量する過程で全身の紅斑、肝機能障害、口や目の乾燥症状が出現しGraft versus host disease(GVHD)と診断された。24歳頃から四肢のこわばり感、把握痛が出現しCK 5000 U/Lと高値であった。ステロイドやCyA、MTX、タクロリムス(FK506)の投与と漸減中止を繰り返したが高CK血症や症状の改善はみられず徐々に筋力低下が進行した。28歳時に筋生検を施行したが免疫抑制剤の影響のため診断困難であり、その後は30歳頃から免疫抑制剤を自己中断していた。【神経学的所見】入院時(40歳)の神経学的診察では、近位筋優位の筋萎縮、上肢近位筋徒手筋力テスト4レベル、下肢近位筋徒手筋力テスト2レベルの筋力低下を認め、動揺性歩行であった。また滑動性眼球運動障害、構音障害(不明瞭言語)を認め小脳性運動失調があると考えた。【検査所見】CKは2500U/Lと依然高値で再度施行した筋生検では筋線維間質にリンパ球を主体とした炎症細胞浸潤を認め、慢性GVHD関連多発筋炎と診断した。脳MRIでは年齢に比して目立つ小脳萎縮がみられた。【考察】家歴や小脳性運動失調の存在と脳MRI所見と合わせて脊髄小脳変性症を発症していると考えた。慢性GVHD関連筋炎の発症は稀であり、これに遺伝性脊髄小脳変性症が合併することで病像が複雑化し診断に難渋した症例であった。

RS-P-5-5

全身痙攣後に不穏・幻覚を認めた3症例

¹京都市立病院神経内科、²京都博愛会病院神経内科

○林 紗葵¹、大井長和²、中谷嘉文¹、藤竹純子¹

【目的】全身痙攣後に不穏と幻視・幻聴を認めた3症例の臨床的解析。

【対象と方法】対象は、X年11-12月に当院へ救急搬送された3症例。症例1は25歳男性。11月10日頃からめまいがあり、同月17日に辻褄の合わない会話あり。その後数分間の初発全身痙攣で救急搬送。入院後38度の発熱、興奮、幻視幻聴、異常行動を認めた。画像検査、髄液検査は正常であったが、脳炎に準じた治療を開始。入院3日目の起床時より症状は消失し、治療終了。以後痙攣や精神症状の再発は認めないも、倦怠感やめまい、痺れ感などの体調不良は続いている。不穏時の脳波検査でparadoxical α 、両前頭頂葉にbeta波を認め、てんかんの可能性も否定はされなかった。症状消失後の脳波検査では右前頭部に局所異常を示す所見を認めた。

症例2は81歳女性。12月7日に夫が他界。翌日の納骨中に、突然「あー、あー」と叫んだ後15秒ほど初発全身強直間代性痙攣あり。1分以内に同様の痙攣を20秒ほど認め、救急搬送。来院時JCS3.0。手足をばたつかせるような不随意運動あり。意識障害と不穏が続くためphenytoinとhaloperidolを点滴投与。入院翌日症状は改善消失し、この時の脳波検査では明らかかな異常を認めず、12日退院。退院後も症状再発無し。

症例3は62歳男性。X年12月12日、職場で血まみれになって倒れているところを発見され当院に救急搬送。X5年にてんかんと診断されcarbamazepine内服中。しかし、来院時の血中濃度は1.5 μ g/mlと低値。来院後興奮、幻視が強く昼夜逆転。4日後に症状消失しcarbamazepineの血中濃度調整で退院。睡眠中の脳波検査では明らかでないかん波を認めず。【結果】3症例共に全身痙攣後に数日間、異常行動や幻覚を認めた。

【結論】postictal stateでは、脳細胞の電気活動の低下から意識レベルが低下することが典型的だが、上記3症例では興奮状態が数日間続いた。これらの徴候はnon-convulsive seizureの神経候であった可能性があり、その検討には長時間脳波モニタリングや有症状時の脳血流検査が必要であると考えた。

RS-P-5-6

当院での院内発症脳梗塞における遅延要因の検討

東京慈恵会医科大学附属病院 神経内科

○中原淳夫, 小松鉄平, 池田雅子, 宮川晋治, 坂本悠記, 平井利明,
三村秀毅, 河野 優, 上山 勉, 井口保之

【目的】 院内発症脳梗塞に対するrt-PA静注療法の問題点は診療開始から治療開始までの時間を要することである。院内発症脳梗塞症例における治療開始までの遅延要因を明らかにする。

【方法】 他科入院中に院内発症脳梗塞のため当科に転科し、rt-PA静注療法を施行した連続例を対象とした。診療開始から神経内科コンサルトまでの時間、診療開始からrt-PA静注療法開始までの時間を評価し、遅延の要因を検討した。

【結果】 2012年3月から2013年12月までに9例(男性7例:年齢中央値73.4歳(範囲57-88))が院内発症脳梗塞のため当科転科した。この中で発症3時間以内にコンサルトされたのは6例で、5例でrt-PA静注療法が施行された。1例は禁忌項目に該当した。5例中4例でコンサルト後に頭部MRI画像が撮像されたが、1例のみ画像が撮像された後にコンサルトされ、rt-PA静注療法が施行されていた。画像撮像後にコンサルトされた1例に注目してみると、診療開始からコンサルトまでの時間は105分とrt-PA静注療法を施行された他の4例(中央値42.0分(範囲30-60))と比較して長かった。コンサルトを受けてからrt-PA静注療法までの時間は53分と他の4例(中央値76.75分(範囲64-95))より撮像時間がないため短時間であった。診療開始からrt-PA静注療法までの合計時間は158分と他の4例(中央値118.75分(範囲94-140))と比較して長かった。

【結論】 画像が先に撮像された1例と他症例で、コンサルトを受けてからrt-PA静注療法までの時間は診療開始からコンサルトまでの時間に比べて時間差は少ないと考えられ、遅延要因としてコンサルトまでの時間が挙げられた。頭部画像撮像後ではなく脳梗塞を疑った時点でのコンサルトの必要性を啓蒙することが、院内発症脳梗塞治療を早期に行うために重要である。

RS-P-5-7

軽度のパーキンソニズムを伴った特徴的な反り返り姿勢を呈した2症例の検討

東京慈恵会医科大学附属病院 神経内科, 東京都健康長寿医療センター 神経内科

○池田雅子¹, 小松鉄平¹, 中原淳夫¹, 宮川晋治¹, 坂本悠記¹, 平井利明¹,
仙石錬平², 三村秀毅¹, 河野 優¹, 上山 勉¹, 井口保之¹

【目的】 反り返り姿勢は、進行性筋ジストロフィーや脊髄性筋萎縮症などで腹筋や傍脊柱起立筋の低下のため生じることが知られている。dropped head, 歩行障害を主訴に精査した2症例で、特徴的な反り返り姿勢を経験したため報告する。【結果】 症例1は83歳女性。5ヶ月の経過で緩徐に進行。Dropped headと頸部ジストニアは明らかでなく、反り返り姿勢と円背を認めた。臥位で異常姿勢は改善した。傍脊柱起立筋筋力低下、軽度の運動緩慢、後方への姿勢反射障害、軽度認知症(MMSE21点)を認めた。頸椎症、腰椎症。第3, 5腰椎陈旧性圧迫骨折を認めた。MIBG心筋シンチグラフィーの脱神経所見と起立性低血圧はなかった。針筋電図で神経原性変化、筋原性変化はなく、骨粗鬆症による腰椎多発骨折に伴う仙骨傾斜角の顕著な低下が反り返り姿勢の原因と考えた。L-dopa 600mg/日内服とネックカラーを装着したが姿勢の改善はなかった。症例2は77歳女性。1年半の経過で緩徐に進行。明らかなdropped headはないが頸部ジストニア、反り返り姿勢を認めた。症例1と異なり、円背と傍脊柱起立筋筋力低下はなかった。軽度の運動緩慢、後方への姿勢反射障害を認めたが、認知症はなかった(MMSE26点)。著明な起立性低血圧を認めたが尿閉はなく、MIBG心筋シンチグラフィーの脱神経所見を認めた。針筋電図で神経原性変化、筋原性変化はなかった。軽度のパーキンソニズムを伴う自律神経不全症と診断し、レビー小体病によるジストニアと考え、L-dopa300mg、バクロフェン5mg内服により姿勢の改善を認めた。症例1, 2ともに両上肢を股関節前方に置く特徴的な姿勢を呈した。反り返り姿勢により重心が後方へ変位したことを代償するためと考えた。どちらも軽度のパーキンソニズムを認め診断に苦慮した。

【結論】 軽度のパーキンソニズムを伴い、両上肢を股関節前方に置く特徴的な反り返り姿勢を2例経験した。

O-01-1

延髄梗塞における難治性吃逆責任病巣の検討

川崎医科大学病院 脳卒中科

○植村順一, 坂井健一郎, 下山 隆, 山下眞史, 小林和人, 青木淳哉, 佐佐直樹, 松本典子, 芝崎謙作, 木村和実

目的: 急性期延髄梗塞患者で難治性吃逆の頻度を求め、その責任病巣を頭部MRI DWIで検討することである。**方法:** 2007年4月から2012年12月まで川崎医科大学付属病院脳卒中科に入院した発症2週間以内の頭部MRI DWI像で責任病変を特定しえた急性期延髄梗塞患者を難治性吃逆群と吃逆なし群の2群に分けて2群間で病変部位を比較・検定した。さらに、難治性吃逆があり頭部MRI像で責任病巣が確認し得た症例をPubMedで検索し、その責任病巣を検討した。**結果:** 対象は90例(男性64例, 平均64±1歳, 右側48例, 左側33例, 両側9例)で、難治性吃逆は5例(5.5%)だった。2群間でDWI病巣を右側, 左側, 両側に分類して、比較すると難治性吃逆群が有意に右側で頻度が高く(71% vs 49%, p=0.048), 特に延髄右側中部内側に多かった(60% vs 4%, p<0.001)。PubMedで検索し得た論文に難治性吃逆があり、頭部MRI像で責任病巣が確認し得た症例は自験例を含めて16例あり、その責任病巣は延髄中部内側に11例が多かった。**結論:** 難治性吃逆の責任病巣は中部延髄の疑核, 大縫線核と推定されているが、延髄中部右側内側が発症機序に関係している可能性がある。

O-01-2

呼吸機能障害を呈した延髄梗塞患者の臨床放射線学的検討

東邦大学医療センター大森病院 神経内科

○高澤隆紀, 池田 憲, 石川裕一, 長岡哲郎, 平山剛久, 澤田雅裕, 花城里依, 柳橋 優, 村田貴代子, 三浦 健, 川辺清一, 狩野 修, 岩崎泰雄

目的: 延髄病巣を有する患者で呼吸障害を発症することが経験される。今回、我々は延髄梗塞患者の中で、呼吸障害を呈した症例の頻度と臨床放射線学的所見について検討した。**方法:** 2007年から2012年までに当科に連続して入院した急性脳梗塞患者1233例の臨床所見と頭部MRI所見を分析し、延髄梗塞を呈した患者を選出した。呼吸障害を発症した延髄梗塞患者における神経学的所見と頭部MRIを含めた放射線学的所見を探索し、その臨床放射線学的特徴を検討した。本研究では、脳幹部や後方循環域に広範な梗塞や脳ヘルニアを併発した患者は除外した。**結果:** 延髄患者は55名(男性27名, 女性28名)であった。うち、呼吸機能障害を発症した患者は3名(男性1名, 女性2名)で、頻度は5.5%(男性3.7%, 女性7.1%)であった。生命予後では1例は外科的処置を施行して良好であった。2例は死亡した。各症例の神経学的所見と延髄梗塞巣の分布は、症例1は78歳女性。吃逆後に数十秒間の咳嗽失神、脈脈と血圧低下を同時に認めた。覚醒時と睡眠時のHolter心電図で65回/日の無症候性の洞停止が確認された。MRIで上・中部延髄の両側内側と右側被蓋に梗塞巣が描出された。頭部MRAと脳血管造影で両側椎骨動脈に高度の動脈硬化所見が確認された。症例2は78歳女性。排尿障害, 呼吸困難, 顔面以下のジンジン感を認めた。MRIは下部延髄に右側優位な広範な梗塞巣が描出された。脳血管造影で硬膜動脈静脈瘤が確認された。症例3は38歳男性。過呼吸, 球麻痺, 感覚障害を呈し、MRIで下部延髄に左側の外側と被蓋に梗塞巣が描出された。MRAで椎骨動脈解離を認めた。**結論:** 延髄梗塞で呼吸障害を発症する頻度は5.5%で、症候学的には延髄の呼吸中枢に近接する咳嗽, 吃逆, 排尿や循環の中枢にも障害が波及していた。延髄病巣は両側性と片側性があり、被蓋を含めた特異な分布を呈していた。特異な延髄梗塞の要因としては椎骨動脈の動脈硬化, 解離, 血管奇形が示唆された。

O-01-3

左頭頂葉損傷における言語症候

¹北海道大学大学院保健科学研究所, ²北海道医療大学心理学部, ³北海道脳神経外科記念病院 脳神経外科, ⁴北海道脳神経外科記念病院 神経内科, ⁵市立札幌病院神経内科

○大槻美佳¹, 中川賀嗣², 吉野雅美³, 緒方昭彦⁴, 田島康敬⁵

【目的】 左頭頂葉損傷によって、音韻性錯語やいわゆる言語性短期記憶(STM)障害が出現することが知られているが、その他の神経心理学的所見や神経基盤は充分明らかではない。そこで、本研究では左頭頂葉損傷患者における種々の神経心理学的所見および画像を比較検討することで、左頭頂葉損傷によって出現する音声聴覚言語の局在症候を検討することを目的とした。**【方法】** 対象は左頭頂葉に病巣の首座を持つ右利き患者10名(38-89歳: 平均67.3歳; 男性3名, 女性7名)。方法は発症後1週間~1カ月の間に、種々の神経心理学的検査(WAB失語症検査, 数唱, 音韻判断検査:「か」がありますか課題)等を施行し、失語型, 音韻性錯語の有無, 数唱障害の有無, 復唱障害の有無, 音韻判断障害の有無, 喚語障害の有無などを判断した。病巣はMRIで検討した。**【結果】** 1) 全例で数唱は低下したが、文レベルの復唱や理解は、低下する患者としない患者がいた。2) 2例は音韻性錯語はみられず数唱の低下のみ(純粹STM症候群)を呈し、この群の病巣は線上回(およびその皮質下)から中心後回までのごく限局した病巣であった。その他の8例では音韻性錯語がみられた。この群の病巣は、線上回を中心に中心後回, あるいは、角回, 上側頭回などを含んでいた。3) 3例に喚語障害が見られたが、この群では病巣が角回にも及んでいた。4) 10例中7例に音韻判断課題を施行したが、全例で障害がみられた**【結論】** 1. 数唱能力の低下と文レベルの復唱障害, 理解障害は相関しない。2. 左頭頂葉損傷では、言語理解に大きな問題がなくとも、音韻判断能力が低下していることが示され、この検査は頭頂葉の局在症候として有用である可能性が示唆された。3. 喚語障害は、頭頂葉損傷においては角回病巣を介する局在症候である。4. いわゆる言語性STM障害は音韻処理障害を反映している可能性が示唆された。

O-01-4

脳卒中後てんかんの再発に関する検討

¹国立循環器病研究センター 脳神経内科, ²国立循環器病研究センター脳血管内科 ○田中智貴¹, 山上 宏¹, 本山りえ¹, 福岡一樹¹, 西村寿貴², 宮城哲哉², 猪原匡史¹, 豊田一則², 長東一彰¹

【目的】 脳卒中後てんかんは脳卒中の約5~15%程度に起こると報告されており、抗てんかん薬投与にもかかわらず、てんかん発作を繰り返す難治性の症例も少なくない。本研究の目的は、脳卒中後てんかん症例の再発に寄与する因子を明らかにすることである。

【方法】 2011年1月~2013年7月までに当院に入院した脳卒中後てんかん連続症例161例の内、退院後追跡調査が可能であった68例を対象とした。診療録を元に、患者背景、入院時神経学的所見、頭部MRI, 脳SPECT, 脳波検査所見、服薬内容等を後ろ向きに調査し、退院後てんかん再発群と非再発群と比較した。

【結果】 対象症例は男性48例(71%), 平均年齢70.1±11.7歳であった。入院期間は中央値11.5(IQR:8-15)日であり、初発発作が34例(50%)であった。基礎疾患(重複例あり)は脳梗塞 41例(60.3%), 脳出血25例(36.8%), くも膜下出血5例(7.4%)で、51例(75%)に皮質病変を認めた。退院後に59例(86.8%)が抗てんかん薬を服用(バルプロ酸単剤15例, フェニトイン単剤9例, カルバマゼピン単剤9例, 2剤以上併用18例)していた。退院後平均追跡期間は中央値357.0(IQR:177-514)日であり、23例(33.8%)がてんかん発作再発して再入院した。再発群では非再発群よりも、2回以上のてんかん発作既往, 前頭葉皮質病変がある例が有意に多かった(各p<0.05)。入院時神経所見や頭部MRI, 脳SPECT, 脳波検査の所見では差は認めなかった。年齢, 病型, 皮質病変の有無で補正した多変量解析において、2回以上のてんかん発作既往(オッズ比9.3, 95%CI1.8~75.6), バルプロ酸単剤治療(オッズ比19.6, 95%CI2.3~262.9), 退院時mRS5-5(オッズ比6.8, 95%CI1.4~48.2)が有意に関連していた。

【結論】 脳卒中後てんかん再発例は難治性であり、バルプロ酸単剤でのコントロールが困難であった。再発例における治療法の確立のためにはさらなる検討が必要である。

O-02-1

筋萎縮性側索硬化症の初発部位における障害進行と他身体領域への障害進展の關係

¹東京医科歯科大学病院 検査部, ²東京医科歯科大学大学院 脳神経病態学

○叶内 匡¹, 関口輝彦², 水澤英洋², 横田隆徳²

【目的】 神経変性疾患の進行に異常蛋白の神経細胞間での伝播が関与するという仮説(Prion-like propagation)が注目されている。筋萎縮性側索硬化症(ALS)は運動症状が体の一部に初発しその後他の体領域に広がることが多いが、もし初発部位からそうした機序で病因因子が周囲の運動ニューロンにドミノ倒しに伝播して疾患が進行するのであれば(single seed and simple spread), 初発運動ニューロンプールでの障害進行速度(local progression speed)と他の体領域に障害の広がる速度(regional spread speed)には正相関があるはずであり、その有無を検査する。**【方法】** 対象は、上肢に初発し次に下肢に症状の進展したALS患者21例。発症肢手内筋のCMAP振幅が発症時からどのくらいの速度で低下したかを正常平均からの標準偏差(SD)換算で推定, local progression speedの指標とした。Regional spread speedは初発から下肢発症までの期間(1st-2nd interval)を指標とし、両者間で回帰分析を行なった。各データは診療録などから後方視的に収集した。**【結果】** CMAP振幅低下速度はAPB 0.15-4.39(平均1.11)SD/月, ADM 0.14-5.43(平均1.04)SD/月で、1st-2nd intervalは0-24(平均6.0)月だった。CMAP振幅低下速度と1st-2nd interval間には、APB, ADMのいずれも有意な相関はなかった(各々 $r = 0.41$ 及び 0.046)。**【結論】** 初発部位の進行速度と他身体領域への進展速度とは相関しない可能性が高い。

O-02-2

筋萎縮性側索硬化症におけるエネルギー代謝亢進: 総消費熱量推定のための回帰分析

¹都立神経病院 脳神経内科, ²国立健康栄養研究所 栄養教育研究部, ³国立病院機構高松医療センター, ⁴国立病院機構医務病院

○清水俊夫¹, 高田和子², 市原典子³, 長岡詩子¹, 石田千穂⁴, 中野今治¹

【目的】 筋萎縮性側索硬化症(ALS)では低栄養が生命予後予測因子の一つであり、疾患特異的なエネルギー代謝の亢進が存在すると言われているが、本邦においてはエビデンスがなく、また必要エネルギー量はいまだ不明である。ALS患者の総消費熱量を二重標識法により測定し、必要エネルギー量の推定のための回帰式を確立することにより適切な栄養療法の指針とする。**【対象】** 気管切開・呼吸器装着に至っていないALS患者23例(男性8例, 女15例, 平均年齢64歳)。**【方法】** 二重標識水(重酸素水と重水の混和物)を被験者に経口・経管投与し、その後14日間で計8回の採尿を施行した。尿中の同位体比(^{18}O , 2H)を測定することにより、二酸化炭素の排出量を求め、総消費エネルギー量を算出した。また、Harris-Benedict式から計算される基礎代謝量(RMR)およびALS機能評価スケール(ALSFRS)を用い、消費エネルギー量推定のための重回帰分析を行った。**【結果】** 患者の体格指数(BMI)は平均 $19.8\text{kg}/\text{cm}^2$ ($14.0\sim 24.7$)であった。一日消費エネルギー量(TEE)は平均 $1540\text{kcal}/\text{day}$ ($885\sim 2155$)、体重あたりの消費エネルギー量(TEE/BW)は $31.6\text{kcal}/\text{kg}/\text{day}$ ($24.5\sim 40.5$)であった。患者の活動係数は平均 $1.2(1.1\sim 1.4)$ であるが、ALS患者のTEE/BWは、健康人において活動係数を1.2として計算した場合のTEE/BWよりも高いことが確認された。またALSFRSや罹病期間とTEE/BWとの間には相関はなく、病期が進行しても代謝亢進が続いていることが確認された。重回帰分析より、予測 $TEE = 1.57 \times RMR + 25.9 \times ALSFRS6 - 595.2$ の式が推定された($p < 0.0001$, $R^2 = 0.76$)。**【結論】** 二重標識法によりALSの代謝亢進が示唆された。得られた回帰式を参考に、症例ごとに適切な栄養療法を行うことが必要である。

O-02-3

筋萎縮性側索硬化症での経皮内視鏡的胃瘻造設術における呼吸機能評価法

千葉東病院 神経内科

○磯瀬沙希里, 小出瑞穂, 伊藤喜美子, 吉山容正, 新井公人

【目的】筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の経皮内視鏡的胃瘻造設術 (胃瘻造設) においては、嚥下機能のみならず呼吸機能がその重要な判断項目となる。米国神経学会のALS診療指標では、努力性肺活量 (% FVC) が唯一の胃瘻造設時呼吸機能評価基準として提唱されているが、いつ造設するかという点に関してALS固有の研究は少ない。今回我々は、適切な胃瘻造設時期を判断するための術前評価として、呼吸機能指標・評価法について検討を行った。【方法】過去4年間に胃瘻造設を行ったALS患者56名を対象に、背景因子、術前の呼吸機能検査(FVC, VC)・血液ガス検査・神経生理検査(横隔神経)等による呼吸機能評価および胃瘻造設後(死亡もしくはTPPV装着)の検討を行った。【結果】胃瘻造設時年齢は平均64歳で、発症から胃瘻造設までの期間は平均27ヶ月、胃瘻造設時呼吸機能は% FVC平均66% (38-115%)、呼吸障害は拘束性障害を呈していた。胃瘻造設前後不良群(6ヶ月未満)20名では、予後良好群36名と比較し、背景因子として胃瘻造設時年齢が高齢であったが、初発症状・胃瘻造設もしくは診断までの罹病期間等に有意差はなかった。呼吸機能評価では、予後不良群において有意に% FVC・横隔神経振幅低下、動脈血二酸化炭素分圧・重炭酸イオン上昇等を認めた。また、予後不良群20名のうち9名は、術前呼吸機能がガイドライン推奨基準(% FVC50%以上)を満たしていたが、予後良好群と比較して重炭酸イオンの上昇傾向やFVC・VCミスマッチを認め、これらは呼吸筋障害の初期徴候を示唆する可能性があると考えられた。【結論】ALSにおける胃瘻造設に関して、努力性肺活量のみでは潜在的な呼吸筋疲労等の初期変化を見逃す可能性があり、術前呼吸評価には努力性肺活量のみならず他のパラメーターも含めた複合的指標を用いて判断することが必要である。

O-02-4

脳容積・拡散テンソル測定を用いた筋萎縮性側索硬化症の症状進行予測

¹名古屋大学医学部神経内科, ²名古屋大学医学部放射線科, ³名古屋大学脳とこころの研究センター

○千田 謙¹, 陸 雄一¹, 榊田道人¹, 坪井 崇¹, 原 一洋¹, 中村亮一¹, 渡辺はづき¹, 伊藤瑞規¹, 熱田直樹¹, 渡辺宏久^{1,3}, 長縄慎二², 祖父江元^{1,3}

【目的】Voxel Based Analysis (VBA)による脳容積 (Voxel Based Morphometry: VBM)・拡散テンソル(Diffusion Tensor Imaging: DTI)を用い、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の症状進行との関係を検討した。【対象・方法】対象は発覚性ALS86例と年齢・性別を一致させた健常例28例、全例3T-MRI (Siemens Trio)を用い3D-T1強調像と拡散テンソルを撮影した。MRI画像解析については、脳容積はSPM/VBMを用い、T1強調像を標準化し灰白質・白質を抽出した後平滑化したものを、群間比較した。DTIはBO-map (T2強調像), Fractional Anisotropy (FA) mapを作成した後、T2強調像の標準化パラメーターを用いFA mapを標準化・平滑化した後、群間比較した。全例MRI撮影時と半年後のALSFRS-Rを測定した。脳容積・DTIと臨床スコアの相関解析には、Multiple Regression Modelを使用した。【結果】ALS群は健常群に比べ、灰白質は中心前回を中心に一部前頭葉に萎縮を認めた(p<0.001)、白質は錐体路・特に大脳脚での容積低下を認めた(p<0.001)。拡散テンソル像では、前頭葉と錐体路周囲にFA値の有意な低下を認めた(p<0.001)。症状進行との検討では、年齢性別をマッチングした上で、MRI撮影時ALSFRS-Rが40点以上であり半年後に6点以上の低下もしくは死亡した症状進行群 (n=18) は、同条件で半年後に2点以内の低下に留まった群(n=16)に比べ、白質の中心前回と前頭葉の有意な萎縮、前頭葉白質と錐体路周囲の有意なFA値低下を認めた(p<0.001)。【結論】VBAによる脳容積・DTIは、ALSの大脳構造を検出可能だけでなく、大脳障害が広範なALSは初回MRI撮影時に運動機能が保たれていても、その悪化は速いことが判明し、脳容積・DTIを用いることでALSの症状進行を予測できる可能性が示唆された。

O-03-1

MRI DIXON法を用いた後方視的骨格筋肉量測定

¹横浜労災病院 神経内科, ²国立病院機構鈴鹿病院 神経内科

○中山貴博¹, 今福一郎¹, 久留 聡²

【目的】神経筋疾患において、骨格筋量は病状の進行や治療効果の判定の指標である。我々は、筋ジストロフィー患者の骨格筋量測定について、2006年度より検討を行ってきた。筋ジストロフィーの進行に伴い患者大腿部のCT値ヒストグラムの形状が変化することに着目し、大腿中央部におけるヒストグラムを用いた骨格筋推定量算出方法を考案し、経年的に評価可能なツールとして報告した。(Nakayama T, et al. Estimation of net muscle volume in patients with muscular dystrophy using muscle CT for prospective muscle volume analysis: observation study. BMJ Open 2013; doi:10.1136) 続いてDixon MRIはCTとはほぼ同様の骨格筋量を計算できることを報告した。本方法を用いて、CTと同様に経年的な検討が可能であることを報告する。

【方法】対象は、顔面肩甲型筋ジストロフィー2名(46歳, 44歳男性)、分類不能型筋ジストロフィー1名(55歳男性)、炎症性筋疾患(封入体筋炎)1名(64歳女性)、神経原性筋萎縮症 (72歳男性)合計5名、10歳の大腿CTおよびMRIを1年の間隔で2回撮像した。MRI測定に際し、大転子・膝蓋骨上縁および腓骨頭・足関節外顆上縁の区間中央部に脂肪を含んだ鉛をマーカーとして設置した。厚さ1 cmの3D CT画像、2 point 3D DIXON法画像から算出した水および脂肪画像を、大腿中央14 cm区間、下腿中央10 cm区間で撮影した。Muscle (%) = DIXON_Water / (DIXON_Water + DIXON_Fat)の換算式を用いた。

【結果】CT骨格筋肉量とMRI Dixon法での骨格筋肉量は、相関係数 0.90と相関がよかった。また両者ともに、骨格筋肉量の減少を示すことができた。

【結論】CT同様にDIXON法画像でも経年的評価が可能であることが示され、CTとMRIは同様の検査であることが示された。

O-03-2

DMD/BMDのナショナルレジストリー - Remudyの役割と展望

¹国立精神・神経医療研究センター, ²東京医科大学, ³東京女子医科大学, ⁴国立病院機構東埼玉病院

○木村 円¹, 林由起子^{1,2}, 中村治雅¹, 竹内美実¹, 米本直裕¹, 森まどか¹, 清水玲子^{1,3}, 小牧宏文¹, 西野一三¹, 川井 充¹, 武田伸一¹

目的: 国際協調を進めるTREAT-NMD allianceを中心に、神経・筋疾患の診断や患者ケアの均てん化と新たな治療法開発のための研究基盤として患者情報登録が推進されている。本患者登録は日本における臨床研究の基盤整備と開発研究促進を目的とする。

方法: 2009年7月よりTREAT-NMD global patient registryの一員として、日本におけるnational registryとして神経・筋疾患患者登録Remudyを運用している。登録データの解析結果を報告する。

結果: 2013年11月30日現在、全国293の臨床医 (184施設) の協力を得、1,214名の登録依頼を受けている。診断のための遺伝子解析サービスを提供し、国内外の研究者・臨床開発企業に対してTREAT-NMDなども通じて情報開示を行い、登録者に対して臨床開発研究や医療等にかかる情報提供を継続的に実施している。登録データの解析から、ステロイド薬のDMDに対する有効性など診療のために有用な情報をも提供しつつある。また筋疾患を中心に対象疾患の拡大を検討し、筋ジストロフィー臨床試験ネットワーク等を通じ臨床研究の基礎的なデータを提供する準備をすすめている。

結語: 希少疾患の治療開発を促進するためには国際的な観点から患者・支援団体・医療者・研究者・開発企業・規制当局等の関係者の協力が必要である。疾患レジストリーはこのために極めて重要なツールであり、Remudyはこのモデルとなるプロトタイプを提供している。

O-03-3

ネマリニンミオパチーの臨床遺伝学的多様性

¹東京医科大学神経生理学, ²国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 疾病研究第一部, ³国立精神・神経医療研究センター トランスレーショナルメディカルセンター 臨床開発部, ⁴横浜市立大学大学院医学研究科 遺伝学

○林由起子^{1,2,3}, 後藤加奈子², 宮武聡子⁴, 奥水江里子⁴, 松本直通⁴, 塾中征哉², 西野一三^{2,3}

【目的】ネマリニンミオパチーは先天性ミオパチーのなかで最も頻度の高い疾患で、筋生理学的にネマリニン小体の存在を特徴とする。臨床症状は、生後まもなく重篤な呼吸障害を示す乳児重症型から成人期以降に発症する軽症例まで様々である。これまでに複数の原因遺伝子が同定されているが、原因不明のものも多い。本邦におけるネマリニンミオパチーの病因・病態を明らかにすることを目的とする。【方法】原因不明のネマリニンミオパチー280例について、次世代シーケンサーを活用した遺伝子変異解析を行い、その臨床病理学的所見を検討した。

【結果】1) ACTA1変異が最も高頻度で、乳児重症型が多いが、常染色体優性の遺伝形式をとる良性型も存在した。2) 乳児重症型の原因遺伝子を新たに3つ同定した。3) 巨大遺伝子であるNEBの変異例は臨床的に多様であり、遺伝子変異と臨床症状との詳細な対応検討が必要である。4) ネマリニンミオパチー以外の既知疾患原因遺伝子の変異が筋生理学的にネマリニンミオパチーを呈しうる。5) 原因不明のネマリニンミオパチーが半数以上を占め、今後、さらに病因を明らかにしていく必要がある。

【結論】ネマリニン小体は様々な病因・病態で出現しうる筋病理変化であり、ネマリニンミオパチーの診断基準の作成には十分な検討が必要である。

O-03-4

ネマリニンミオパチーの新規原因遺伝子KLHL40の同定

¹横浜市立大学大学院医学研究科遺伝学, ²国立精神・神経医療研究センター神経研究所 疾病研究第一部, ³東京医科大学神経生理学講座, ⁴西オーストラリア大学, ⁵神奈川県立病院機構神奈川県立こども医療センター神経内科, ⁶自治医科大学小児科, ⁷横浜市立みなと赤十字病院小児科, ⁸横浜市立大学附属市民総合医療センター, ⁹水産総合研究センター中央水産研究所, ¹⁰横浜市立大学大学院医学研究科生化学

○宮武聡子¹, 林由起子^{2,3}, 奥水江里子¹, Gianina Ravenscroft⁴, 三宅紀子¹, 土井 宏¹, 鶴崎美徳¹, 才津浩智¹, 小坂 仁^{5,6}, 山下純正⁵, 大宅 喬⁷, 増澤祐⁸, 今村伸太郎⁹, 山下倫明⁹, 椎名政昭¹⁰, 緒方一博¹⁰, Nigel Laing⁴, 西野一三², 松本直通¹

【目的】ネマリニンミオパチーは先天性ミオパチーの中で頻度が高い、いくつかの原因遺伝子が特定されているが、原因未同定のものも存在する。私たちは、常染色体劣性遺伝形式が想定される乳児重症型の一疾患を解析する機会を得て、次世代シーケンサーを用いた原因遺伝子同定を試みた。【方法】罹患同胞2人、非罹患同胞1人、非罹患両親の5人から成る1家系を対象に、連鎖解析で原因遺伝子座を絞り、全エクソーム解析で候補遺伝子座上の変異検索を行った。次に日本、アメリカ、フィンランド、オーストラリアとの国際研究によって、ネマリニンミオパチーの多数症例での変異検索と臨床症状の調査を行った。結果構造モデルを使った病原性の予測、Western blotting及び免疫組織染色を用いたヒト筋線維内でのタンパク質の発現と局在の検証、ゼブラフィッシュ疾患モデルによる病態の再現性の確認を行った。【結果】連鎖解析と全エクソーム解析から、KLHL40遺伝子の複合ヘテロ接合性変異を同定した。国際研究によって重症ネマリニンミオパチーの43家系中28家系 (19.6%) に本遺伝子変異が同定された。日本人では創始者変異により本遺伝子変異の検出率はさらに高頻度だった。臨床像は非常に重症で、胎児無動、羊水過多、出生時からの高度の筋力・筋緊張低下、呼吸・嚥下障害が高頻度であり、平均死亡月齢は5か月だった。結果構造モデルでは、変異ミノ/酸は化学結合を不安定化させドメイン構造の維持に関わると予測された。本遺伝子はヒトでは主に骨格筋で発現しKLHL40は筋線維においてA帯に局在した。患者筋線維では、KLHL40はほとんど消失していた。ゼブラフィッシュにおいても筋前部筋細胞や骨格筋で本遺伝子が発現し、モルフォリンアンチセンスオリゴによってノックダウンすると、筋線維の構造異常が確認された。【結論】KLHL40の劣性変異は、乳児重症型ネマリニンミオパチーの高頻度の原因の一つである。

O-04-1

抗糖脂質抗体陰性Guillain-Barre syndromeにおける抗neurofascin抗体の検索

1防衛医科大学校神経・抗加齢血管内科, 2近畿大学医学部神経内科
 ○森口幸太¹, 高崎 寛¹, 桑原 基², 楠 進², 尾上祐行¹, 池脇克則¹, 海田賢一¹

【目的】 Guillain-Barre syndrome(GBS)における標的抗原として糖脂質の重要性が示されているが、発症に関わる蛋白抗原は報告されていない。今回、髄鞘蛋白であるneurofascin(NF)がGBSにおける標的抗原である可能性を検証するため抗糖脂質抗体陰性GBSを対象に抗NF抗体を検索し、陽性例の臨床的解析を行った。
【方法】2008年2月～2012年10月に抗糖脂質抗体測定依頼のあったGBS例の血清について、10種の糖脂質抗原(GM1・GM2・GM3・GD1a・GD1b・GD3・GT1b・GQ1b・GalC・GalNAc-GD1a)、これらの各糖脂質抗原にphosphatidic acidを加えた複合抗原、及びGD1a/GD1b複合体に対する抗体を検索し、これらの抗体がすべて陰性である39例(抗体陰性GBS群)を対象とした。対照群は正常対照10例、疾患対照30例(自己免疫疾患8例、変性疾患等22例)である。臨床情報はアンケート、添付サマリーより収集した。抗体測定はrat recombinant NF155を抗原としてELISA、Western blotによりIgG抗体を測定した。IgG抗NF155抗体陽性例の臨床情報を解析した。
【結果】ELISA法により得られた各群の補正OD値±SDは正常対照群0.037 ± 0.038、GBS群0.18 ± 0.29、疾患対照群0.10 ± 0.086であった。対照群における抗NF155抗体の最大補正吸光度をcut offとしOD値>0.5を陽性とした。ELISA陽性例をWestern blot法を用いてsignalが得られることを確認した。GBS群は4/39(10%)が陽性であり、AIDP3例、AMAN1例であった。先行感染は発熱のみ1例、呼吸器感染2例、消化器感染1例、平均F-score 4.0。脳神経障害合併1例、呼吸筋障害による人工呼吸器装着例が1例であった。抗体測定依頼時点CVIIG施行例は2例、うち有効例は1例、もう1例はIVIg中に呼吸筋麻痺が進行し、人工呼吸器を装着した。
【結論】Neurofascin155は抗糖脂質抗体陰性GBSにおいて標的抗原である可能性が示唆された。

O-04-2

IgM型の抗糖脂質抗体はギラン・バレー症候群の診断に有用か？

1山口大学大学院医学系研究科神経内科, 2東京都健康安全研究センター
 ○古賀道明¹, 高橋正樹², 神田 隆¹

【背景・目的】ギラン・バレー症候群(GBS)の急性期血清に検出される抗糖脂質抗体は、通常IgG型である。病的意義が曖昧なまま日常検査として測定されているIgM型抗体に関して、測定意義を明らかにすることが本研究の目的である。
【方法】GBS 122例、カンピロバクター腸炎22例を対象に、各種ガングリオシドに対する抗体(IgM/IgG)を測定した。IgM型抗体のみ陽性の症例では、未知のガングリオシドに対するIgG抗体が存在する可能性につき検討した。
【結果】IgG抗体陰性かつIgM抗体陽性の症例はGBS 122例中4例(3.3%)であった。4例全例が小児ないし若年で、カンピロバクター腸炎の先行が確認された(2例は菌分離)。TLC免疫染色による検討で、菌分離例の血中IgGが、分離菌株のリポオリゴ糖(LOS)上のガングリオシドエピトープと反応することが示唆された。GBSを合併していないカンピロバクター腸炎22例中6例(27%)でもIgM抗ガングリオシド抗体が検出された。
【結論】IgM型抗糖脂質抗体は、GBSの続発に関係なくカンピロバクター腸炎のみでも誘導され、GBSの診断マーカーとしての有用度は低いことが明らかとなった。カンピロバクター以外にも、サイトメガロウイルス感染やマイコプラズマ感染でもGBSの続発の有無に関係なくIgM型抗体(GM2やgalactocerebroside)が検出されることが既に報告されている。これらの病原体には小児期に感染する頻度が高く、特に小児例ではIgM型の抗糖脂質抗体が検出されてもGBSの診断を積極的に示唆する所見ではない。また、既知の糖脂質に対するIgG抗体はいずれも陰性であるにも関わらず、カンピロバクター分離株上のガングリオシドエピトープと反応していると考えられるIgG型抗LOS抗体を検出した。この結果は、日常の抗糖脂質抗体検査でIgM型抗体のみが検出される症例でも、未同定のガングリオシドに対するIgG抗体が存在し、IgG抗体がGBS発症に関与していることを示す所見である。

O-04-3

インフルエンザウイルス感染後のGuillain-Barré症候群及びFisher症候群

近畿大学 神経内科
 ○桑原 基, 寒川 真, 濱田征宏, 高田和男, 楠 進

【目的】Guillain-Barré症候群(GBS)では高頻度に先行感染を認め、急性期患者血清中に糖脂質に対する自己抗体が検出されることがある。インフルエンザウイルス感染が先行する症例は稀でありその特徴は明らかになっていない。そこで今回インフルエンザウイルス感染後のGBS及びその他の神経疾患について、その臨床的特徴と抗糖脂質抗体の有無について調べた。
【方法】2009年9月から2012年6月の間で当科に抗糖脂質抗体の測定依頼があった症例の中で、インフルエンザ感染後のGBS、Fisher症候群(FS)、Bickerstaff脳幹脳炎(BBE)、及びその他の神経疾患と最終的に診断された症例について、臨床的特徴とGM1、GM2、GM3、GD1a、GD1b、GD3、GT1b、GQ1b、GalCに対するIgG抗体の有無を調べた。
【結果】インフルエンザウイルス感染後の神経疾患は46例(GBS25例、FS8例、BBE1例、脳炎・脳症7例、脳神経障害5例)であった。先行感染から発症までの期間は中央値が10日、先行感染はA型が25例、B型が9例、不明が12例であった。抗糖脂質抗体は46例中19例で検出されGQ1bに対する抗体が11例(GBS2例、FS7例)、BBE1例、脳症1例)と最も多く検出された。インフルエンザ感染後の神経疾患と抗糖脂質抗体の動向として、特に2011年3月以降に抗GQ1b抗体陽性のFSが多くみられるようになった。また、インフルエンザウイルス感染後GBSの特徴として脱髄型が多かった。
【結論】インフルエンザウイルスはヒト気道細胞表面のシアル酸にヘマグルチニン(HA)が結合して感染が起こる。インフルエンザウイルスを先行感染とするGBSまたはFS(BBE)は比較的に稀であるが、発症メカニズムのひとつとして、感染によって惹起される抗原抗体反応の結果として抗糖脂質抗体が産生され神経障害を引き起こす可能性が考えられる。また、インフルエンザウイルスは毎年変異を繰り返す、このことが抗糖脂質抗体の動向と関係している可能性がある。

O-04-4

Fisher症候群の臨床経過・Guillain-Barré症候群・Bickerstoff型脳幹脳炎への移行

千葉大学病院神経内科
 ○関口 縁, 三澤園子, 渋谷和幹, 三津間さつき, 岩井雄太, 渡辺慶介, 別府美奈子, 磯瀬沙希里, 大森茂樹, 桑原 聡

【目的】 Fisher症候群(FS)はGuillain-Barre症候群(GBS)の子後良好な重型であり、免疫治療は必須ではないとされる。一方で、四肢筋力低下や呼吸筋麻痺を生じGBSへ進展する例(FS/GBS)または意識障害を生じBickerstoff型脳幹脳炎へ進展する例(BBE)が存在し、速やかな治療介入が必要であるとされる。本研究はFSがFS/GBSまたはBBEに進展するリスク・時期を明らかにする事を目的とする。
【方法】1990年から2012年の期間に、発症14日以内に当院で診療した、外眼筋麻痺または失調を初期の主徴とするFS及びFS関連疾患57例を対象とした。複視・失調・腱反射低下が消失の3徴を呈した例をFS、明らかな四肢筋力低下または呼吸筋力低下を合併した例をFS/GBS、意識障害を呈した例をBBEと定義し、それぞれの臨床症状・経過を比較検討した。
【結果】157例の内訳は、FS 39例、FS/GBS 12例、BBE 6例であり、約3割の症例がFS/GBSまたはBBEに進展した。FS/GBS、BBEではFSと比較し、顔面神経麻痺・感覚障害を初診時に有する頻度が有意に高かった。FS/GBSにおける筋力低下の出現時期は第1-8病日(中央値:第3病日)、BBEにおける意識障害の出現時期は第1-5病日(中央値:第3病日)であった。免疫グロブリン療法は、FS6例(15%)、FS/GBS8例(67%)、BBE6例(100%)に行われ、極期までの期間、症状消失までの期間に各群で有意差はなく、全例で回復経過は良好であった。
【結論】外眼筋麻痺・失調を主徴としたFSの疑われる症例において、初診時の顔面神経麻痺・感覚障害はFS/GBS・BBEへの移行の可能性を示唆しうるリスク因子である。FS/GBS・BBEへの進展は発症から約1週以内に生じる可能性が高く、免疫治療の適応に関して慎重な経過観察を要する。

O-05-1

MMSE高得点者の記憶障害: リバーミード行動記憶検査(RBMT)を用いた検討

静岡赤十字病院 神経内科
 ○田崎美博, 小張昌宏, 矢野真梨子, 八木宣泰, 黒田 龍, 今井 昇, 芹澤正博

【目的】MMSEは認知症のスクリーニング検査として有用であるが、簡便なために軽度認知障害(MCI)や健常者の判定に使用されることがある。一方、MMSE高得点者の中にMCIが相当数含まれることが指摘されている。MMSE高得点者の記憶障害の有無をリバーミード行動記憶検査(RBMT)を用いて検討した。
【方法】対象はもの忘れ等のため高次脳機能検査を施行した65歳以上の1105症例中、MMSEが高得点(27-30点)を示した224例(74.9±5.3歳、男100女124例)である。同時に施行したHDS-R、RBMTスクリーニング点(ScrS、5点以下で低下)・標準プロフィール点(ProS、15点以下で低下)およびWAIS-IIIの結果と比較した。
【結果】MMSE30点群(41例)では、HDS-R 29.2±1.2、WAIS-III 106.4±11.3と高値も、RBMT ScrSで7例(17.1%)、ProSでは10例(24.4%)で低値を認めた。MMSE29点群(57例、HDS-R 27.3±2.2、WAIS-III 98.5±12.7)では、RBMT ScrSで18例(31.6%)、ProSでは19例(33.3%)が低値であった。MMSE28点群(57例、HDS-R 26.7±2.2、WAIS-III 98.5±14.4)では、RBMT ScrSで30例(52.6%)、ProSでは36例(63.2%)と過半数で低下していた。MMSE27点群(69例、HDS-R 24.9±3.2、WAIS-III 95.7±11.2)では、RBMT ScrSで42例(60.9%)、ProSでは52例(75.4%)と大半が低値を示した。
【結論】健忘症を訴える高齢者では、MMSEが高得点であっても高率に記憶障害(30点群の24.4%、29点の33.3%、28点の63.2%、27点の75.4%)を認めた。健忘型MCIの診断にはMMSEやHDS-Rのみでは不十分で、記憶検査が必須である。RBMTは生活場面に即した記憶を30分程度で検査することが可能であり、健忘型MCIの早期診断に有用と考える。

O-05-2

アルツハイマー型認知症における初診時のapathy: NPI apathyでの検討

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

【目的】初診時のアルツハイマー型認知症(AD)におけるapathyを、the Neuropsychiatric Inventory(NPI)で評価し、関連する因子および脳機能部位を明らかにする。
【方法】2010年1月1日～2013年9月30日に物忘れ外来を受診した初診患者141例中、NIA-AA診断基準でprobable AD dementiaと診断、apathyの評価指標であるNPI apathyで評価したAD 59例について、年齢、罹病期間などの臨床的特徴、認知機能評価の指標であるMMSE、HDS-R、認知症の行動・心理症状(BPSD)の評価指標であるうつ状態自己評価尺度(SDS)、やる気スコア、そのほかのNPI下位項目との関連を解析した。頭部画像評価には頭部MRI、¹⁸F-MP SPECTを施行し、SPECTデータは3DSSPで統計解析を行った。
【結果】AD 59例中、男性は17例、平均年齢80.6±5.4歳、平均罹病期間26±21年、MMSE(n=57)20.2±4.5点、HDS-R(n=57)18.4±5.3点、NPI総得点10.7±14.6点、NPI apathy 2.6±3.3点、やる気スコア(n=54)15.4±6.3点であった。NPI apathy得点群37例(62.7%)は非得点群22例と比較し、年齢、認知機能、学歴で有意差はなかったが、罹病期間が優位に長く(p=0.029)、SDS(p=0.0054)、やる気スコア(p=0.013)が高得点であった。NPI下位項目では、攻撃性(p=0.0031)、脱抑制(p=0.0077)、異常行動(p=0.044)が有意に高得点だった。多変量解析では、NPI apathyと罹病期間、学歴、SDS、NPI下位項目中妄想、攻撃性、抑うつ、不安、異常行動、家族評価生活健忘チェックリストが関連した。SPECTデータの統計画像解析から、NPIの点数は両側傍中心小葉、左前頭葉内側面、左前頭葉背外側面の脳血流低下と相関した。
【結論】初診時、ADでは62.7%でNPI apathyが得点し、apathyの頻度は高いといえる。認知機能と関連しないことから、傍中心小葉、両側傍中心小葉、左前頭葉内側面、左前頭葉背外側面と比較機能とは別の脳機能の低下を反映していることが示唆された。

O-05-3

わが国で開発した新しいBPSD評価(阿部式BPSDスコア=ABS)の有用性

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 脳神経内科学

○阿部康二, 菱川 望, 山下 徹, 河野祥一郎, 佐藤恒太, 出口健太郎

【目的】日本社会の超高齢化に伴って認知症患者数そのものと、認知症患者と家族を取り巻く社会的、家庭的環境が大きく変化してきている。認知症の行動心理症状 (Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: BPSD) には、生活・社会・家族環境に左右される因子が大きく、我が国の社会環境や習慣・文化に則したBPSDの評価方法が必要である。今回我々は、認知症患者をもつ家族からの調査をもとに新しいBPSDのスコアを作成し、既存のスコアと比較し、BPSDの評価に資するかを検討した。【目的】岡山県内の「認知症の人と家族の会」会員129名にアンケート表を郵送し、認知症患者のBPSDの頻度と介護者として介護困難度、介護者自身の身体的および心理的問題など45項目について調査を行った。そのデータをもとに新しいBPSDスコア(阿部式BPSDスコア=ABS)を試作し、認知症患者168例で評価し、また同時に既存のNPI (Neuropsychiatry inventory) と比較した。【結果】129名へのアンケート調査は複数回答によるBPSDの10項目の頻度としては、食行動異常・排泄行動異常が43.6%と最も多く、次いで徘徊、幻覚・妄想、意欲低下、攻撃性・暴言、昼夜逆転の順であった。この結果をもとに、BPSDの頻度(0.45%)と介護困難重症度(0.30%)を座用軸として各々項目をプロットし、0.9点まで配点した。この試作版BPSDスコア(ABS)は合計44点満点で、実際のスコアはこの範囲に比較的よく分散していた。またABSはNPIともよく相関していた($R=0.7037$)。さらに、ABSの所要時間はNPIの約1/2であった。【結論】現代日本の認知症介護者から得られたデータをもとに、頻度と重症度に応じて重み付けをした新しいBPSDスコアを試作したが、既存のNPIスコアとの良い相関があり、日常診療の認知症の評価や治療効果判定に有用性があると考えた。

O-05-4

軽度認知障害と健常高齢者を対象としたPiB-PETおよびバイオマーカーの検討

大分大学医学部神経内科学講座

○石橋正人, 木村成志, 佐々木雄基, 天野優子, 木村有希, 近澤 亮, 戴内健一, 竹丸 誠, 麻生泰弘, 中村憲一郎, 平野照之, 松原悦朗

【目的】軽度認知障害(MCI)、健常高齢者のPiB-PET陽性者における血液・脳脊髄液バイオマーカーの変化を明らかにする。

【方法】65歳以上85歳未満のMCI 47例(男:女=16:31, 平均年齢76.7歳)および健常高齢者(男:女=14:11, 平均年齢74.8歳)を対象とした。全例に神経心理検査(MMSE, ADAS, WMS-R)、血液・脳脊髄液バイオマーカー測定、[C-11]PiB-PET、FDG-PETを施行した。さらに、MCIでは脳脊髄液中のA β 42、タウ蛋白、リン酸化タウ蛋白を測定した。バイオマーカーは、MultiPlex assay systemにより炎症性サイトカイン48分子、糖尿病・脂質異常症に関連する12分子、A β 42、タウ蛋白、リン酸化タウ蛋白を測定した。PiB-PET陽性群と陰性群に分けて神経心理検査、血液・脳脊髄液バイオマーカーを比較検討した。

【結果】健常高齢者の6例(24%)、MCIの30例(64%)がPiB陽性であった。FDG-PETでは、MCI症例の16例(34%)に後部帯状回または頭頂葉に代謝低下を認めた。MCIおよび健常者のPiB陽性群と陰性群でMMSE、ADAS、WMS-Rに有意差はなかった。血液バイオマーカーは、健常者のPiB陽性群でIL-1 α 、IL-12、IL-17、FGF、VEGFが高値であった。髄液バイオマーカーは、MCIのPiB-PET陽性群でA β 42が低値であり、タウ蛋白、リン酸化タウ蛋白、LIFが高値であった。

【結論】当施設におけるアミロイドPETの検討では、健常高齢者の24%、MCIの64%が陽性を示した。認知機能検査ではPiB陽性例を識別することは出来なかった。PiB陽性群では、炎症反応に関連する分子が早期から異常を示すことが明らかとなった。

O-06-1

MAPTの新規挿入変異を認めたFTDP17の2家系

¹広島大学原爆放射線医学研究所 分子疫学、²広島大学大学院医歯薬保健学研究院 脳神経内科学、³徳島大学大学院 臨床神経化学分野、⁴和歌山県立医科大学 神経内科学

○森野豊之¹, 平木啓子¹, 倉重毅之², 和泉唯信³, 山崎 雄², 高橋哲也², 丸山博文², 伊東秀文⁴, 川上秀史¹

【目的】同一家系内にパーキンソン病(PD)や進行性核上性麻痺(PSP)といったパーキンソンニズムと同頭頸型認知症(FTD)の発症者が認められる遺伝性神経疾患の原因遺伝子としてMAPTやLRRK2, GRN, C9orf72が知られている。われわれは2世代にわたりPSPとPD、FTDの発症者を認める家系において、病因変異を同定するために遺伝的解析を行った。【方法】対象は本家系の発症者3名(PSP, PD, FTD各1名)と非罹患同胞2名で、全員に高密度SNPタイピングを行い、発症者3名にexome sequencingを行った。SNPタイピングの結果から連鎖解析とHomozygosity Haplotypingを行い、exome sequencingの結果をBWA, Samtools, GATKなどで解析し、公開されているデータベースなどと照合することによりフィルタリングを行った。得られたvariantによる分岐はcapillary sequencingによって確認した。また、同様の症状を認める他の症例に対して候補変異のスクリーニングを行った。【結果】連鎖解析では6, 9, 14, 17, 20番染色体にLODが1程度長い領域を認め、Homozygosity Haplotypingでは13, 17番染色体に発症者のみでハプロタイプが共通する領域を認めた。Exome sequencingでは発症者に共通する特異的なvariantが50個得られ、機能変化予測や家系内分岐などを行うことで2個に絞り込まれた。そのうちの1つが17番染色体上のMAPTに存在し、2番目の微小管結合ドメインに位置していた。この変異は別のPD1家系2名においても認められ、その周囲12.6 Mbpにわたり発端変異と共通のハプロタイプを有していた。【結論】今回同定したMAPTの新規変異はパーキンソンニズムを主体とする2つの家系で確認されたことから病因変異と考えられる。既報の変異が集簇する場所に位置していたが、挿入により1アミノ酸追加される変異はこれまでにない特徴的なものであった。今後、変異に伴う生化学的変化や画像診断を用いて病態メカニズムをさらに明らかにしていく予定である。

O-06-2

Glucocerebrosidase 遺伝子変異キャリアパーキンソン病患者の臨床像

¹宇野野病院 神経内科 臨床研究部、²刀根山病院 神経内科、³東京都病院 神経内科

○大江田知子¹, 梅村敦史¹, 富田 聡¹, 林隆太郎¹, 高坂雅之¹, 朴 貴瑛¹, 長谷川浩史², 井上貴美子², 藤村晴俊², 杉山 博¹, 澤田幸幸¹

【目的】Glucocerebrosidase 遺伝子(GBA)のヘテロ変異はパーキンソン病(PD)発症のリスク遺伝子である。本研究では、GBA変異のPD臨床経過に及ぼす影響を明らかにする。

【方法】PD191例および性別年齢をマッチした健常者106例について、GBA全exon配列を決定し、GBA変異のPD発症に関するオッズ比(OR)を求めた。また、GBA変異の各臨床症候に対する調整ORを求めた。さらに、GBA変異群と非変異群で、運動合併症、認知症および精神症状をきたすまでの期間を、生存時間解析を用いて比較し、Cox比例ハザードモデルによる調整ハザード比(HR)を推定した。

【結果】Gaucher病関連GBA変異を5種類、計13例に同定した。いずれも患者群のみ(6.8%)に見出され、発症ORは16.11 ($p=0.0052$)と推定した。変異群は、認知症、精神症状の既往、運動症状の重症度(Hoehn&Yahr stages)と有意に関連し、ORはそれぞれ、9.29($p=0.003$), 3.91($p=0.049$), 6.57($p=0.026$)であった。変異群の認知症、精神症状、wearing-off出現までの期間は非変異群に比して有意に短かく、調整HRはそれぞれ7.71($p<0.001$), 2.79($p=0.001$), 2.30($p=0.046$)と推定された。

【結論】Gaucher病関連GBAヘテロ変異は運動および非運動症状の進展に関与している。

O-06-3

FIG4はピック小体、レヴィ小体と核内封入体に局在する

¹青森県立中央病院 神経内科、²弘前大学大学院医学研究科 脳神経病理、³新潟大学脳研究所 病理学、⁴新潟大学脳研究所 生命科学リソースセンター 脳疾患標本資源解析学、⁵愛知医科大学 加齢医学研究科、⁶北海道大学大学院医学研究科 神経内科

○今 智矢^{1,2}, 森 文秋², 丹治邦和², 三木康生², 豊島靖子³, 柿田明美⁴, 吉田眞理⁵, 佐々木秀直⁶, 高橋 均⁶, 富山誠彦¹, 馬場正之¹, 若林孝一²

【目的】Factor-Induced-Gene 4(FIG4)遺伝子がコードするタンパク質はエンドソーム・リソソーム系において細胞内小胞の移動に関するリン酸化酵素である。FIG4は神経系の発達に関与し神経変性を抑制することが推測されている。FIG4の遺伝子変異によりCharcot-Marie-Tooth病(CMT4J; MIM 611228)及び筋萎縮性側索硬化症(ALS11; MIM 609390)が発症することが知られているが、ヒト神経系におけるFIG4の局在に関する報告はない。そこで、ALSを含む種々の神経変性疾患の剖検脳組織を用い、FIG4の局在について免疫組織化学的検討を行った。【対象と方法】孤発性ALS5例、TDP43封入体を伴う前頭側頭葉変性症5例、アルツハイマー病5例、ピック病4例、進行性核上性麻痺4例、大脳皮質基底核変性症4例、嗜銀顆粒性認知症4例、パーキンソン病5例、レヴィ小体型認知症5例、多系統萎縮症5例、歯状核赤核淡室球状ルイ体萎縮症(DRPLA)3例、ハンチントン病5例、脊髄小脳変性症1型3例、脊髄小脳変性症2型1例、脊髄小脳変性症3型(SCA3)5例、核内封入体病(INBD)5例、正常対照6例のホルマリン固定パラフィン包埋切片を作成し、抗FIG4抗体を用い免疫染色し、光顕観察した。【結果】正常対照では、神経細胞の細胞質がびまん性にFIG4陽性を示し、グリア細胞の細胞質も淡く染色された。末梢神経系では神経節細胞、衛星細胞、シュワン細胞の細胞質が陽性であった。神経変性疾患では、TDP43 proteinopathyの封入体はFIG4陰性であったが、ピック小体、脳幹型及び皮質型レヴィ小体、ポリグルタミン病(DRPLA, SCA3)、INBDの神経細胞核内封入体はFIG4陽性であった。さらに正常対照および神経変性疾患のマリネスコ小体、平野小体もFIG4陽性であった。【考察】FIG4は神経変性疾患に認められる種々の封入体(ピック小体、レヴィ小体、ポリグルタミン病とINBDの核内封入体)に局在することが明らかとなり、封入体形成に関与することが示唆された。

O-06-4

パーキンソン病感受性遺伝子 α -synuclein SNPとnoncoding RNA

¹神戸大学神経内科/分子脳科学、²京都府立医大神経内科、³東京都健康長寿医療センター研究所神経病理学、⁴大阪大学生体システム薬理学、⁵香川県立中央病院神経内科、⁶順天堂大脳神経内科、⁷国立精神・神経医療研究センター病院神経内科、⁸京都府立医大北部医療センター

○水田依久子^{1,2}, 佐竹 渉¹, 村山繁雄³, 金川 基¹, 小林千浩¹, 高藤和輝⁴, 永森政志⁴, 山本光利⁵, 服部信孝⁶, 村田美穂⁷, 金井好克⁸, 水野敏樹², 中川正法^{2,8}, 戸田達史¹

【目的】パーキンソン病(PD)の病態には α -synuclein高発現が深く関わり、遺伝統計学的にも α -synucleinは確実なPD感受性遺伝子である。しかしながら、 α -synuclein多型がPD感受性に影響するメカニズムは解明されていない。我々は第51回大会にて、 α -synuclein 3' flanking regionに位置するSNP rs356219が人間間で共通してPDに強く関連し、そのSNPのprotective alleleに結合する蛋白の存在と転写刺激作用を示唆する実験結果を報告した。本研究では、前回の解析を進めて、 α -synuclein SNPの機能を解明することを目的とした。【方法】rs356219結合蛋白の同定は質量分析による、SH-SY5Y細胞、剖検脳における遺伝子発現レベル定量にはrealtime RT-PCRを用いた。なお、rs356219は α -synucleinの3' flanking regionに存在するantisense noncoding RNA (ncRNA)のintronに位置するので、このncRNAも発現解析対象に含めた。【結果】rs356219結合蛋白は転写因子YY1であった。YY1はSHSY-5Yに強制発現すると、 α -synuclein発現量は殆ど変化しないがncRNA発現は強く刺激された。剖検脳では α -synucleinとncRNAの発現レベルは正の相関を示し、両者の相互作用が示唆された。SH-SY5YでこのncRNAをknockdownすると、 α -synuclein発現量は有意に増加した。従って、このncRNAは α -synuclein発現抑制作用を持つと考えられる。【結論】antisense ncRNAによる α -synucleinの発現抑制が α -synuclein SNPのPD感受性に関与する可能性がある。

O-07-1

成人細菌性髄膜炎におけるメロペネム(MEPM)の髄液移行性について

¹日本大学医学部 内科学系神経内科学分科、²旭川赤十字病院 神経内科、³国立大学法人東北大学 東北大学病院 神経内科、⁴独立行政法人国立病院機構仙台医療センター 神経内科、⁵埼玉医科大学病院 神経内科、⁶山形大学 神経内科、⁷東邦大学医療センター大森病院 内科学講座神経内科、⁸独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター 神経内科、⁹名古屋掖済会病院 神経内科、¹⁰愛知医科大学病院 感染制御部、¹¹愛知医科大学病院 神経内科、¹²財団法人 倉敷中央病院 神経内科、¹³社会医療法人 雪の聖母会 聖マリア病院 脳血管内科、¹⁴独立行政法人国立病院機構 熊本医療センター 神経内科、¹⁵日本住友製薬株式会社 臨床開発第2部、¹⁶財団法人広南会広南病院 神経内科、¹⁷愛知医科大学大学院医学研究科 感染制御学、¹⁸慶應大学医学部 感染制御センター
¹⁹森田昭彦¹, 亀井 聡², 南 正之¹, 吉田一人², 河端 聡³, 黒田 宙⁴, 鈴木靖士⁴, 荒木信夫⁵, 岩崎泰雄⁶, 小林 麗⁷, 林 直毅⁸, 平山哲之⁹, 落合 淳⁹, 上田美紀⁸, 山岸由佳⁹, 丹羽淳一¹⁰, 進藤克郎¹¹, 福島由尚¹², 田北智裕¹³, 佐藤 滋¹⁴, 佐藤 滋¹⁴, 三嶋廣繁¹⁶, 若田 敏¹⁷

【目的】高用量のメロペネム (MEPM) は、penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* (PRSP) や beta-lactamase-negative ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* (BLNR) による細菌性髄膜炎に対する治療薬として用いられている。1994年にDaganらが小児例を対象としてMEPMの髄液移行性について報告しているが、成人の細菌性髄膜炎患者を対象としてMEPMの髄液移行性を検討した報告はない。このため、髄液検査を含めた同意取得がなされた、日本人成人細菌性髄膜炎患者を対象としMEPM 2gを8時間ごとに静脈内投与した際の髄液中のMEPM濃度を検討した。【方法】書面での同意が得られた成人細菌性髄膜炎患者を対象とし、MEPM 2gを8時間ごとに14日間静脈内投与し、髄液中のMEPM濃度を測定した。【結果】成人細菌性髄膜炎患者5名 (平均年齢60.6歳) が登録され、全ての患者で14日間MEPMによる治療が行われた。治療期間の平均は22.6日であった。全ての患者で髄液から起炎菌が同定され、その内訳は *Streptococcus pneumoniae* (3患者)、*Staphylococcus aureus* (1患者)、*Streptococcus salivarius* (1患者) であった。髄液中のMEPM濃度は0.27~6.40 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、4/5患者でMEPM投与3時間後の髄液中濃度は1 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。全ての患者において、MEPM投与3時間後の髄液中のMEPM濃度は起炎菌に対する最小発育阻止濃度を上回っていた。【結論】成人細菌性髄膜炎患者を対象として、初めて、MEPMの髄液移行性を確認した。

O-07-2

MALDI-TOF MSを用いた細菌性髄膜炎の起炎菌迅速同定

¹千葉大学医学部附属病院 検査部、²千葉大学医学部附属病院 神経内科、³麻布大学 生命環境科学部 食品生化学研究室、⁴千葉大学医学部附属病院 脳神経外科
⁵別府美奈子^{1,2}, 澤井 稔^{1,2}, 瀬川俊介¹, 渡邊正治¹, 村田正太¹, 曾川一幸³, 西村 基¹, 氷室圭一², 小林正芳⁴, 岩立康男¹, 佐伯直勝⁴, 桑原 聡², 野村文夫¹

【目的】近年、質量分析計を用いた細菌同定法が開発され、細菌の迅速同定が可能となった。我々はMatrix Assisted Laser Desorption/Ionization Time of Flight Mass Spectrometry (MALDI-TOF MS) を使用し細菌性髄膜炎症例の起炎菌の同定を行い、その有用性を検討することを目的とした。【方法】細菌性髄膜炎2症例の髄液を対象に、質量分析計はmicroflex LT、解析ソフトはMALDI Biotyper 3.1 (Bruker Daltonics社製) を用い細菌同定を行った。【結果】症例1: 57歳女性、悪寒・発熱・意識障害をきたし当院を受診。意識障害、頭痛、項部硬直をみとめ細菌性髄膜炎が疑われた。髄液細胞数は977 / μl (多核球98%)、髄液糖は0mg/dlであり、グラム染色で痰膿を有したグラム陽性双球菌を認め、尿中肺炎球菌抗原検査キットによる検査も陽性であった。質量分析計による同定結果は *Streptococcus pneumoniae* であった。症例2: 43歳女性、脳腫瘍摘出術後14日目に頭痛と発熱があり、髄膜炎が疑われた。髄液細胞数951 / μl (多核球99%)、髄液糖1mg/dlであった。グラム染色ではグラム陰性桿菌をみとめたが菌種の特定は困難だった。質量分析計による同定結果は *Klebsiella pneumoniae* であった。いずれの症例も質量分析計による菌名同定は検体提出から約30分で行うことができ、後日判明した髄液培養検査結果において同一の菌種であることが確認された。【結論】細菌性髄膜炎は死亡率が高く重篤な後遺症を残すことも多い。その理由は早期診断と初期治療が難しいためであり、迅速に起炎菌を同定することは極めて重要である。従来の細菌同定法では培養したコロニーから菌名を同定するまで通常2~4日を要するが、本研究で用いたMALDI-TOF MSによる細菌同定法では検体提出から約30分で菌名の同定が可能であった。MALDI-TOF MSを併用した細菌の迅速同定は、細菌性髄膜炎の初期治療に貢献すると考えられる。

O-07-3

MPO-ANCA関連肥厚性硬膜炎の臨床・免疫・病理学的特徴

¹新潟大学脳研究所神経内科、²新潟大学脳研究所病棟、³新潟大学脳研究所脳神経外科、⁴新潟脳外科病院神経内科、⁵佐渡総合病院神経内科、⁶帝京大学医学部内科、⁷北里大学病院膠原病・感染内科、⁸新潟大学医歯学総合病院医療情報部
⁹横関明子¹, 河内 泉¹, 佐治越爾¹, 荒川武蔵¹, 穂刈万李¹, 豊島靖子², 小坂崇幸², 岡本浩一郎³, 武田茂樹³, 三瓶一弘³, 菊池弘敏⁴, 廣畑俊成⁷, 赤澤宏平⁸, 柿田明美², 高橋 均², 西澤正豊¹

【目的】肥厚性硬膜炎 (hypertrophic pachymeningitis: HP) は硬膜を病変の主座とする慢性炎症性疾患である。これまでHPの中にはanti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) 陽性症例の一群が報告されているが、多数例の解析は現在までなされていない。そこで今回、我々はANCA陽性HPの臨床・免疫・病理学的特徴を解析した。【方法】当院および関連病院を受診した自己免疫性HP36例の臨床像、免疫学的および病理学的解析を後方視的にを行った。【結果】自己免疫性HP36例は、myeloperoxidase (MPO)-ANCA陽性HP 17例 (47%)、proteinase 3 (PR3)-ANCA陽性HP 4例 (11%)、特発性HP 9例 (25%)、その他の自己免疫性HP 6例 (18%) で構成されていた。MPO-ANCA陽性HPは、(1) 高齢者に多い・中央値66 (46-81) 歳・74%が女性である、(2) 80%以上で中耳炎か副鼻腔炎の合併が見られる、(3) 病変は硬膜や上気道に局限する症例が多く、肺や腎などの全身臓器に及ぶ症例は少ない、(4) 髄液CXCL10、CXCL8、interleukin-6の上昇が見られる、(5) 生検・剖検硬膜は肥厚し、多核巨細胞、壊死、血管炎を伴う炎症性肉芽腫、濾胞樹状細胞を含むB細胞濾胞構造を認める、(6) prednisoloneとcyclophosphamide併用療法がprednisolone単独療法と比較し有効である、(7) ANCA関連血管炎の新しい診断アルゴリズムであるWatts分類を用いると、MPO-ANCA陽性HPはその82%がgiant cell arteritis with polyangiitis (GPA) に分類されるといった特徴を有していた。【結論】MPO-ANCA陽性HPは中枢神経限局型のANCA関連血管炎 (GPA) の一型と考えられた。

O-07-4

高齢者に生じる水痘・帯状疱疹ウイルス性脳炎

神戸市立医療センター中央市民病院 神経内科

○吉村 元、村瀬 翔、十河正祐、玉木良高、東田京子、石井淳子、河野智之、星 拓、藤堂謙一、川本未知、幸原伸夫

【背景と目的】水痘・帯状疱疹ウイルス (以下VZV) は宿主の免疫能の低下に伴って再活性化し、中枢神経系ではHIV感染者や造血幹細胞移植後患者に脳炎をきたすことが報告されている。しかし、このような特殊な基礎疾患を持たない患者に生じるVZV脳炎の臨床的特徴に関する報告は少ないためこれを明らかにする。【対象と方法】2003年1月から2013年12月の間に当科で治療したHIV感染や造血幹細胞移植の既往のないVZV脳炎連続12例 (男性9例、女性3例) の臨床的特徴を後方視的に調査した。【結果】年齢は平均77.6±8.0歳 (66-94歳) で、糖尿病や悪性腫瘍など易感染性を生じる基礎疾患を10例 (83.3%) に認めた。全例で脳炎発症時もしくは前に帯状疱疹の合併があり、7例 (58.3%) は抗ヘルペス薬内服中の発症であった。4例 (33.3%) に脳神経障害の合併を認めた。頭部MRIを施行した11例のうち、2例に髄膜の肥厚と異常な造影効果、1例に脳実質内の信号変化を認めた。入院時GCSの中央値は13 (6-15) と意識障害は軽度で、全例で入院日よりアシクロピルの経静脈投与が開始され、意識障害が改善するまでの日数の中央値は4日 (1-13日) であった。入院前と退院時のADLは、7例 (58.3%) で不変、3例 (25.0%) で悪化し、2例 (16.7%) が死亡した。ADL低下の原因は後遺症としての高次脳機能障害が1例で、他の2例は廃用に伴うものであった。また、死亡例はいずれも脳炎改善後に基礎疾患 (悪性リンパ腫、慢性腎不全) が増悪したことが死因であった。【結論】易感染性を生じる基礎疾患を持つ高齢者には、帯状疱疹とともに抗ヘルペス薬内服中であっても脳炎を生じることがある。この場合、意識障害は軽度で、抗ヘルペス薬に対する治療反応性も良好だが、廃用によるADL低下や基礎疾患の増悪により死亡することもあるため注意が必要である。

O-08-1

S1P1受容体を標的とした虚血部位選択的に作用する脳軟膜動脈発達促進治療の検討

¹東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 脳神経病態学分野、²東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 血管内治療学分野
 ○一條真彦¹, 李 富堂¹, 三木一徳², 水澤洋洋¹

【目的】脳軟膜動脈を介した側副血行路が発達した脳梗塞症例では機能予後が良いことが知られており、側副血行路として機能する軟膜動脈の拡張には脳血流の変化によって生じるずり応力が関連していると考えられている。今回我々は、マウス慢性低灌流モデルにずり応力関連蛋白であるスフィンゴシン1-リン酸受容体 (S1P1受容体) の選択的アゴニスト(SEW2871)を投与し、S1P1受容体賦活による治療効果を検討した。【方法】雄C57BL/6マウスの左総頸動脈を結紮し、慢性脳低灌流モデルを作成した (対照群 n = 12, 慢性低灌流群 n = 50)。非接触型レーザープローブを用い、皮質血流(CBF)を経時的に測定し、1, 4, 7, 14日後に軟膜動脈のS1P1受容体の発現を免疫組織学的に解析した。更に慢性低灌流群は、SEW2871投与群(5mg/kg/day)と非投与群に分け、虚血14日後にcarbon ink/LaTeX灌流固定法により脳表動脈を可視化し、脳軟膜動脈吻合部の動脈径と吻合数を定量化した。【結果】慢性低灌流群では同側大脳半球のCBFが閉塞前と比較して66.3±6.0%に低下した。慢性低灌流群では対照群と比較し虚血側脳軟膜動脈血管内皮細胞のS1P1受容体発現亢進を認め、4及び7日後に最も強く発現していた。慢性低灌流群では、SEW2871投与群では非投与群と比較しCBF回復が有意に早く(77.3±7.7% vs. 90.2±6.7%, $P<0.004$, Day14)、虚血側脳軟膜動脈で有意に血管径の拡張(42.9±2.6 μm vs. 27.6±5.7 μm , $P<0.0001$)及び吻合数の増加(8.8±0.75 vs. 5.9±1.2 $P=0.0043$)を認めた。側副脳軟膜動脈の血管径(28.3±2.8 μm)及び吻合数(6.2±1.0)は非投与群と同等であった。【結論】慢性低灌流に伴い脳血流低下をトリガーとして動脈新生が生じるが、ずり応力関連蛋白であるS1P1受容体を賦活することで虚血側選択的に脳軟膜動脈吻合の発達を認めた。S1P1受容体シグナル解析と側副血行路発達メカニズム解明により虚血側選択的に作用する新たな治療法の開発に結びつくことが期待される。

O-08-2

マウス脳梗塞モデルにおけるS1P1受容体発現と血管内皮細胞分裂能の検討

¹東京医科歯科大学大学院脳神経病態学(神経内科)、²東京医科歯科大学血管内治療科
 ○石橋 哲¹, 一條真彦¹, 李 富堂¹, 三木一徳², 水澤洋洋¹

【目的】脳軟膜動脈を介した側副血行路が発達した脳梗塞症例では機能予後が良いことが知られており、脳血流の変化によって生じるずり応力により発達すると言われている。我々はずり応力関連受容体であるスフィンゴシン1-リン酸受容体(S1P1)の選択的アゴニスト投与により軟膜動脈の拡張が賦活化されることを見いだした。本研究では、急性期脳梗塞への治療の可能性を検討するために、マウス脳梗塞モデルにおけるS1P1発現の変化と軟膜動脈内皮細胞の細胞分裂能を検討した。【方法】C57BL/6マウス (n = 36) の左中大脳動脈を永久閉塞することにより局所脳虚血モデル (MCAO) を作成し、非閉塞群と比較した。非接触型レーザープローブにより皮質血流を経時的に測定し、分裂細胞を標識する目的でBrdUを5日間腹腔内に投与した。虚血12時間後、2.7, 14日後に組織学的検討を行った。【結果】MCAO群では同側大脳半球の血流が閉塞前と比較して18.3±6.8%へ低下し、虚血側大脳皮質中大脳動脈領域に梗塞病変が出現した。EDG-1(endothelial differentiation gene 1)陽性のS1P1は虚血12時間後から14日後まで持続して虚血側脳軟膜動脈の血管内皮細胞に発現を認めた。また、虚血24時間、2日後には梗塞巣内に残存した神経細胞、7, 14日後には梗塞巣周囲のアストロサイトにS1P1の発現が見られた。軟膜動脈のBrdU陽性細胞は対象群と比較して有意に多く認められ(3.9 ± 3.9 vs. 19.8 ± 7.4/slice, $p<0.01$)、多くは血管内皮細胞であった。【結論】マウス脳梗塞モデルでは、S1P1受容体が虚血早期から血管内皮細胞に主に発現し血管内皮細胞及び平滑筋細胞の分裂が活性化されていた。選択的アゴニスト投与により側副血行路発達を促す治療法は急性期脳梗塞にも応用できる可能性がある。また、慢性脳低灌流モデルでは見られなかった虚血病変の神経細胞、アストロサイトにもS1P1の発現が見られたことから、S1P1の脳保護作用の有無を検討する必要がある。

O-08-3

2型糖尿病では脳軟膜動脈吻合の発達に障害される

大阪大学大学院医学系研究科神経内科学(脳卒中センター)

○由上登志郎, 八木田佳樹, 渡邊彰弘, 佐々木勉, 望月秀樹, 北川一夫

【目的】脳軟膜動脈吻合の発達(arteriogenesis)は脳梗塞の重症度を規定する因子である。2型糖尿病は重要な動脈硬化危険因子であるが、脳血管のarteriogenesisに対する影響については十分に検討されていない。そこで2型糖尿病モデルマウスを用いて脳慢性低灌流状態における脳軟膜動脈吻合の発達を評価し、糖尿病が脳血管arteriogenesisに与える影響を検討した。またインスリン抵抗性病態で中心的な役割を果たし、arteriogenesisにも関与が報告されているTNF α の動態についても検討を行った。【方法】2型糖尿病モデルマウスとして雄性db/dbマウス、対照としてdb/+マウス、および高血糖モデルマウスとしてstreptozotocin(STZ)誘発糖尿病マウスを用いた。対象動物をそれぞれ左総頸動脈(CCA)閉塞術群と左CCA sham術群に割り付け、術後14日後に左側脳軟膜動脈吻合血管径を評価した(n=5)。同様の割り付けで14日後に左中大脳動脈(MCA)永久閉塞術を施行し、脳梗塞体積をTTC染色で評価した(n=7)。また左CCA閉塞後の脳軟膜動脈吻合を含む大脳皮質におけるTNF α 発現量の変化をリアルタイムPCRにて経時的に検討した。【結果】db/+マウスでは左CCA閉塞により左側脳軟膜動脈吻合血管径は有意に増加し(CCA閉塞 $33.7 \pm 1.2 \mu\text{m}$ vs sham $26.5 \pm 1.0 \mu\text{m}$, $P < 0.01$)。脳梗塞体積の縮小効果を認めた。一方db/dbマウスでは血管径も梗塞体積も有意差を認めず、arteriogenesisは障害されていた。STZ誘発糖尿病マウスでは高血糖状態にも関わらず血管径の増加($29.1 \pm 1.1 \mu\text{m}$ vs $23.6 \pm 0.7 \mu\text{m}$, $P < 0.01$)を認めた。大脳皮質におけるTNF α のmRNA発現量はdb/+マウスではCCA閉塞7日目に有意な上昇を認めたのに対し、db/dbマウスでは有意な上昇を認めなかった。【結論】2型糖尿病モデルマウスでは脳軟膜動脈吻合のarteriogenesisが障害されていた。arteriogenesisの障害には単に高血糖状態であることではなく、TNF α シグナルの異常が関連している可能性が考えられた。

O-08-4

AT2受容体欠損マウスにおける脳虚血再灌流後の脳軟膜血管での血小板動態の検討

埼玉医科大学国際医療センター 神経内科・脳卒中内科

○福岡卓也, 林 健, 平山真紀子, 丸山 元, 棚橋紀夫

【目的】アンジオテンシンII(ANGII)は脳虚血再灌流後における脳微循環での白血球や血小板のrolling/adhesionに影響を及ぼすことが知られている。これまでアンジオテンシンII type 1レセプター(AT1)アゴニストを投与することでマウス脳虚血再灌流後に脳微小血管で白血球や血小板のrolling/adhesionが増加することは報告されているが、AT2ノックアウトモデルマウス(AT2R KO)を用いた検討はされていない。今回我々はAT2R KOを用いて脳虚血再灌流後のマウス脳軟膜血管における血小板のrolling/adhesionを検討した。【方法】実験動物としてAT2R KO 17匹を用いた。シャム群として5匹、虚血再灌流群(15分間両側総頸動脈虚血後に再灌流)として12匹を用い実験に際して放水クローラールで麻酔を行った。工學用ドリルを用いて右頭頂葉に頭窓を作成した。頭窓は骨と硬膜のみを剥離しクモ膜、軟膜、脳実質は温存している。ドナーマウスより血小板を分離し血小板の染色はcarboxyfluorescein iodoacetate succinimidyl esterで染色した。染色した血小板を脳虚血再灌流後3時間後、6時間後に観察用マウスに大脳動脈から注入し脳軟膜血管と血小板の動態(rolling/adhesion)を生体用蛍光顕微鏡を用いて観察し、脳軟膜動脈の単位面積当たりのrolling/adhesion数をカウントした。マウス一匹につき1~3血管を観察した。【結果】AT2欠損マウスの脳虚血再灌流後3時間後、6時間後の脳軟膜静脈への血小板のrolling/adhesion数はシャム群と比較して有意に増加していた($P < 0.05$)。【結論】マウスの脳虚血再灌流後にはマウス脳軟膜静脈の血小板のrolling/adhesionにはAT2が重要な役割をもっている。

O-09-1

Fisher症候群における自律神経機能

千葉大学 神経内科

○山中義崇, 朝比奈正人, 荒木信之, 藤沼好克, 片桐 明, 澤井 撰, 三澤園子, 森 雅裕, 桑原 聡

【目的】Fisher症候群(FS)における自律神経機能について検討する。【方法】対象はFS患者7例(男4例, 女3例, 年齢 54 ± 16 歳, 罹病期間 13 ± 5.7 日)と健常者7例(男4例, 女3例, 年齢 57 ± 16 歳, 最重症時Hughes grade(HG) 3.1 ± 1.2 , 検査時Hughes grade 1.7 ± 1.0 , 3例でGuillain-Barre 症候群を合併した。評価項目として、FS発症後に出現した自律神経症状(起立症状, 排尿症状, 便秘, 発汗障害, 陰萎)を問診した。次に自律神経機能検査としてR-R間隔変動係数(CV_{RR})、70° head up tilt試験(HUT)、手掌部交感神経性発汗反応(SSWR)、手掌部皮膚血管運動反射(SkVR)を施行した。【結果】立ちくらみ1例(14%)、排尿異常は2例(29%)、便秘は3例(43%)、陰萎は1例(25%)でみられた。発汗異常は認められず、4例ではいずれの自律神経症状もみられなかった。検査では、CV_{RR}は2群間で有意差はなかった(FS群 $2.5 \pm 2.2\%$, 健常群 $2.9 \pm 0.8\%$)。FS群でHUTに異常がなかったのは1例のみで、2例で起立性低血圧(OH)、3例で30分以上の脈拍増加、1例で血管迷走神経性失神がみられた。HUT時の収縮期血圧変化(FS群 -13 ± 15 mmHg, 健常群 7.7 ± 9.0 mmHg)と拡張期血圧変化(FS群 0.7 ± 9.0 mmHg, 健常群 2.1 ± 2.0 mmHg)は2群間で有意差を認めなかったが、FS群におけるHUT時の脈拍増加(21 ± 14 /分)は健常群(8.1 ± 4.8 /分)に比べ大きい傾向を示した($P = 0.07$)。SSWRとSkVRは6症例で誘発され、SSWR振幅(FS群 0.27 ± 0.28 mg/cm²/min, 健常群 0.28 ± 0.15 mg/cm²/min)とSkVR振幅(FS群 $61 \pm 19\%$, 健常群 $61 \pm 27\%$)は2群間で有意差を認めなかった。自律神経機能と最重症時HGまたは検査時HGの間に相関関係はなかった。【結語】FS患者における自律神経障害は注目されていないが、急性期における自律神経症状の出現頻度は少なく、検査上もOHや起立時頻脈などの異常が高頻度に認められる。

O-09-2

血圧受容器感受性の加齢に伴う変化 Beat-to-Beat Blood Pressureを用いた検討

1日高病院 神経内科, 2メイヨークリニック

○和田直樹¹, 木原幹洋¹, J.D. Schmelzer², P.A. Low²

【目的】高齢者では血圧変動が大きくなり、起立性失神などの発症率が増加する事が指摘されている。Beat-to-Beat Blood Pressure(BBBP)を用いてValsalva 手法を行うと血圧は第I相~第IV相の変化をすることが知られている。(Mayo Clin Proc 1993;68:748-752)今回我々は血圧受容器の加齢に伴う感受性変化を、交感神経の機能指標として広く用いられる第II相早期あるいは第IV相の血圧下降期ばかりでなく第III相から第IV相の血圧上昇期にも着目し解析を行った。【方法】対象は健常成人166名(男性73, 女性93, 年齢 $18 \sim 81$)で非視血圧の連続血圧測定計(FinapresR)を装着させて十分な安静を保ち、血圧・心拍数の安定を確認した後、Valsalva法を行った。そして、得られたBBBP変化の第IIIからIV相への血圧上昇変化と心拍数の変化baroreflex sensitivity up(BRSU)と、早期II相の血圧下降変化と心拍数変化baroreflex sensitivity down(BRSD)を、解析対象区間における血圧と心拍R-R間隔の回帰直線の傾きを用い検討した。【結果】BRSUは、年齢と有意の負の相関関係($r = -0.521$)があったが、性差は見られなかった。BRSUとBRSDの間には有意な正の相関($r = 0.472$)が存在した【結論】血圧受容器の感受性は加齢とともに低下する。この機序として従来から指摘されている液性要因に加え、自律神経系の加齢的变化が関与している可能性が示唆された。BRSUは今後、自律神経障害解析の有効な指標になると考えられた。

O-09-3

後天性寒冷誘発性発汗過多症

埼玉医科大学 神経内科

○中里良彦, 二宮充喜子, 吉丸公子, 山元敏正, 田村直俊, 荒木信夫

【目的】温熱性発汗は気化熱によって体温を低下させるヒトの優れた体温調節機構である。したがって、運動や暑い環境下でのみ発汗が生じるはずである。しかし、先天性に寒冷暴露によって発汗が誘発される寒冷誘発性発汗症候群が存在することが知られている。一方、我々は後天性に生じる寒冷誘発性発汗過多症(acquired cold-induced hyperhidrosis: ACH)という特異な発汗異常が存在することを報告した(神経内科 2012;77:145)。本研究の目的は過去の報告例をもとにACHの基礎疾患、病態を明らかにすることである。【対象・方法】対象はACHの5症例で、自験例3例:①64歳(発症年齢58歳)、②62歳(同55歳)、③80歳(同70歳)、文献例2例:④76歳(同66歳)、⑤76歳(同66歳)ですべて男性であった。この5症例について発汗障害の内容、発汗以外の自律神経症状の有無、基礎疾患、治療について検討した。【結果】寒冷誘発性発汗部位は全例で、頸部から前胸部、背部、胸部に認められた。温熱性発汗試験では、2症例(③、④)で両下肢または頭部・顔面・体幹の発汗消失を認めた。この2症例では起立性低血圧を認めたが、ほかの3症例はACH以外には自律神経症状を認めなかった。軸索反射性発汗検査は2例(①、③)で施行し異常はなかった。脳MRIは全例で施行され特異な所見はなかった。心筋MIBGシンチは施行した2例(③、⑤)でびまん性取り込み低下を認めた。脳血流SPECTは1例(③)で施行し、後頭葉の血流低下を認めた。基礎疾患はdementia with Lewy bodies(DLB)(③)、pure autonomic failure: PAF(④/incidental Lewy body disease: ILBD(⑤))、不明(①、②)であった。治療(clonidine, またはclonidine + amitriptyline)は4例(①、②、③、⑤)に行われ、すべて有効であった。【結論】ACHはLewy小体病(DLB, PAF, ILBD)を基礎疾患とした中枢性自律神経障害の部分症状の可能性がある。

O-09-4

抗ganglionicアセチルコリン受容体抗体陽性症例の検討

1長崎川柳医療センター 臨床研究部, 2長崎川柳医療センター 神経内科, 3長崎大学 第一内科

○中根俊成^{1,2}, 樋口 理¹, 向野見弘³, 酒井和香², 松尾秀徳²

【背景】抗ganglionicアセチルコリン受容体(gAChR)抗体は自己免疫性自律神経節障害(AAG)の病態において主たる役割を担っていると推測されている。各症例の臨床的特徴と抗gAChR抗体測定の結果に関する解析を進めている。【目的】抗gAChR抗体陽性症例の臨床的特徴を明らかにする。臨床診断別抗体陽性頻度を検討し、さらにその臨床的特徴を把握する。【対象】抗gAChR抗体測定依頼のあった自律神経障害を呈する161症例(219検体)。【方法】本研究では生物発光を利用したカイアシルシフェラーゼ免疫沈降(GLIP)を応用した検出法にて抗gAChR抗体(a3サブユニット, b4サブユニット)測定を行った。臨床像解析としては臨床診断に加え、疫学的項目、経過、自律神経症状、自律神経機能検査、合併症、治療内容などの項目について調査した。臨床診断については送付された書類中の担当医の記載によった。【結果】現在までに抗gAChR抗体陽性症例は32症例存在した(19.9%)。抗gAChR抗体陽性症例の頻度は臨床診断別にみると、AAGで42.4%(14/33症例)、acute pandysautonomia (APD)では50.0%(3/6症例)であり、慢性偽性腸閉塞でも陽性例を1例認めた。抗gAChR抗体陽性AAG/APDは起立性低血圧で発症するケースが多く、消化管障害や排尿障害を高率に認めた。また内分泌障害や発作性咳嗽を呈した症例もそれぞれ5症例、4症例みられた。【考察・結論】抗gAChR抗体陽性AAG/APDの臨床的多様性が示された。今後は本症や部分的自律神経障害を来す疾患、他の自律神経障害を呈しうる免疫介在性の病態に関する啓蒙を行い、さらに症例の蓄積を図る。

O-10-1

岩手県の在宅重症神経難病患者災害時支援体制整備の推進策

NHO岩手病院

○千田圭二, 高野里菜, 佐藤智彦

【目的】私たちは昨年の本学会で、岩手県の神経難病患者災害時支援体制整備の進捗が頭打ちになったと報告した。頭打ちの主因は、保健所の指導・調整機能、市町村の個別支援計画策定への習熟、および関連機関間の連携が不十分なことから考えられた。解決策として県は平成25年に、在宅重症難病患者災害時個別避難支援プラン作成モデル事業を企画した。本報告の目的は、モデル事業の効果を検証し、支援体制整備の推進策を提言することにある。【方法】①モデル事業：平成25年1~9月に、各保健所において管内の在宅重症神経難病患者を1人以上選定し、モデル的に保健所主導で災害時個別避難支援プランを作成する。②岩手県の在宅重症神経難病患者災害時支援体制の現状調査：県内10保健所の難病担当者を対象に、気管切開下または気管切開+人工呼吸器装着下に在宅療養していた神経難病患者に関する支援の現状を調査した。調査は、平成25年9月現在の「策定指針」の「平常時から準備しておくべき難病患者支援体制」の保健所の章を網羅する18項目の実施状況とした。実施度、低実施度(≤0.25)、高実施度(≥0.75)、総合実施度を算出し、比較検討した。【結果】①モデル事業：7保健所がモデル事業に取組み、2保健所で支援プランの作成にまで至った。②現状調査：対象患者は最近1年間で31人から41人へと増加した。'13年9月の保健所の担当する支援体制は、全県における総合実施度として、'12年9月のそれより12%進んだ(7.8 → 9.1)。その主な要因は、低実施度項目数の減少であった。【結論】モデル事業は、実施が不十分ではあったが、保健所の指導・調整機能向上、市町村の個別支援計画策定の習熟、および関連機関の連携強化において、災害時支援体制整備に有効と考えられた。今後、モデル事業を全保健所で実施し、その成果を既存のシステムに組み込み、機能後退しないような歯止めを掛ける必要がある。

O-10-2

岩手県沿岸における東日本大震災と頭痛の関連(2)震災前に頭痛があった群の検討

¹岩手医科大学 神経内科・老年科, ²岩手医科大学 衛生公衆衛生, ³岩手医科大学 形成外科, ⁴岩手医科大学

○石橋靖宏¹, 工藤雅子¹, 米澤久司¹, 寺山靖夫¹, 横山由香里², 坂田清美², 小林誠一郎³, 小川 彰⁴

【目的】東日本大震災前に頭痛を持っていた群において頭痛の有無の変化を検討する。【方法】厚生労働科学研究費補助金「岩手県における東日本大震災被災者の支援を目的とした大規模コホート研究」班では被災地区において被災者の健康に関する追跡調査を行っている。この研究の一環として、同意が得られた住民(2011年度18歳以上)に頭痛に関する問診を行い、頭痛に関連する因子を検討した。対象地域は岩手県で最も被害が大きかった山田町、陸前高田市、釜石市下平田地区である。調査時期は2012年9月から11月である。回答が得られた5958名(問診対象者は6009名)のうち震災以前に頭痛を持っていた者は1347名であった。これを調査時点で頭痛をもつ「震災後頭痛あり群」と、頭痛を持たない「震災後頭痛なし群」とに分け、2群間で①精神的因子(ストレス、精神的緊張、易疲労感、睡眠障害、抑うつと不安の尺度であるK6)、②身体因子(メタボリック症候群、高血圧症、糖尿病、脂質異常症、脳卒中の既往、BMI、運動習慣、飲酒率、喫煙率)、③震災関連因子(心的外傷後ストレス障害(PTSD)関連因子、就業関連因子、住居関連因子)について検討した。【結果】震災後頭痛あり群と震災後頭痛なし群はそれぞれ1117例、230例で、震災後頭痛なし群はより高齢で男性の頻度が高かった。①精神的因子として、ストレスと易疲労感を感じる頻度、K6点数が有意に震災後頭痛なし群で低かった。②身体因子では震災後頭痛なし群でBMI、メタボリック症候群、高血圧症、糖尿病の頻度が高かった。③震災関連因子では震災の記憶を思い出すと身体症状が起きる割合と震災後新たに仕事を始めた割合が震災後頭痛なし群で低かった。【結論】震災後に頭痛が消失した群は継続して頭痛を持つ群に比べ高齢で男性の頻度が高かった。また精神的、身体的因子、PTSDの影響が軽く、就業変化が少なかった。

O-10-3

岩手県沿岸における東日本大震災と頭痛の関連(1)震災前に頭痛がなかった群の検討

¹岩手医科大学病院 神経内科・老年科, ²岩手医科大学 衛生公衆衛生, ³岩手医科大学 形成外科, ⁴岩手医科大学

○工藤雅子¹, 石橋靖宏¹, 米澤久司¹, 寺山靖夫¹, 横山由香里², 坂田清美², 小林誠一郎³, 小川 彰⁴

【目的】東日本大震災被災者における震災前後の頭痛の変化と関連因子を検討する。【対象と方法】厚生労働科学研究費補助金「岩手県における東日本大震災被災者の支援を目的とした大規模コホート研究」班では被災地区において被災者の健康に関する追跡調査を行っている。この研究の一環として、2012年9月から11月に同意が得られた住民(2011年度18歳以上)に頭痛に関する問診を行い、頭痛に関連する因子を検討した。対象地域は岩手県で最も被害が大きかった山田町、陸前高田市、釜石市下平田地区である。回答が得られた5958名(問診対象者は6009名)のうち震災以前には頭痛がなかった4611名を調査時点で頭痛をもつ「震災後頭痛あり群」と、頭痛を持たない「震災後頭痛なし群」とに分け、2群間で①精神的因子(ストレス、精神的緊張、易疲労感、睡眠障害、抑うつと不安の尺度であるK6)、②身体因子(メタボリック症候群、高血圧症、糖尿病、脂質異常症、脳卒中の既往、BMI、運動習慣、飲酒率、喫煙率)、③震災関連因子(心的外傷後ストレス障害(PTSD)関連因子、就業関連因子、住居関連因子)について検討した。【結果】震災後頭痛あり群と震災後頭痛なし群はそれぞれ394例、4217例で、震災後頭痛あり群はなし群と比較して、より低年齢で女性の頻度が高かった。①精神的因子として、ストレス・緊張と易疲労感を感じる頻度、睡眠障害、K6点数が震災後頭痛あり群で有意に高かった。②身体因子では震災後頭痛あり群でメタボリック症候群と飲酒歴の頻度が低かった。③震災関連因子では震災の記憶を思い出すと身体症状や精神的動揺があると答えた割合が震災後頭痛あり群で有意に高かった。【結論】震災前には頭痛がなく震災後に頭痛を自覚した群では震災後も頭痛が無い群と比較して睡眠障害や緊張、不安、いろいろな感などの症状との関連が高いことがわかった。

O-10-4

初期臨床研修医が考える神経内科学研修の在り方

岩手県立中央病院 神経内科

○高橋弘明, 小田桃世, 高橋 賢, 小原大治, 大澤宏之, 菊池貴彦

【目的】平成16年から必修化された医師臨床研修制度により、卒後2年間は将来専門とする分野にかかわらず、基本的な診療能力を身に付ける研修を行うことになっている。その中で臨床研修医は神経内科研修をどの程度選択するのか、神経内科研修に期待することは何なのか、自己アンケートで確認した。【方法】対象は当院初期臨床研修医37名。調査内容は将来の志望科、神経内科医が扱うべき疾患と初期研修医が経験すべき疾患、2年間に神経内科研修を選択するか否か、選択しない場合の理由は何か、必要な研修期間等を尋ねた。アンケートは無記名で収集し、本検討に使用することを承諾する場合に提出するよう文書で示した。【結果】32名の研修医から回答を得た。回収率は86%。その中で神経内科を志望する医師は3名(9%)であった。3名を含めた内科系志望者は15名、17名は他科志望であった。当院では自由選択である神経内科研修を70%の研修医が選択した。神経内科研修を選択しない理由は、自由選択の期間が少ないため選択できないという回答が多かった。研修医が初期研修中に経験すべき神経疾患を3つ選択指示したところ、全員が脳血管障害をあげ、次いで髄膜炎等の感染症、てんかんと救急で遭遇する可能性の高い疾患が挙げられた。一方、神経内科医が扱うべき疾患には、脳血管障害、変性疾患、てんかん他、多彩な疾患群を挙げ、初期研修医が経験すべきと考える疾患とは差異が見られた。【結論】初期研修医の志望科は種々であっても、神経内科領域の研修が必要と考える当院研修医は2/3以上存在した。彼らは神経内科領域の疾患を重視しており、自身が経験すべき疾患として救急疾患を挙げていた。臨床研修を行う基幹型病院の診療科に神経内科部門がない病院も少なくない。神経学の浸透、あるいはその研修環境を提供するためには協力型施設等との連携による卒後神経学教育の充実が望まれる。

O-11-1

脳卒中ホットラインシステムの導入の効果

1順天堂大学医学部附属浦安病院 脳神経内科, 2順天堂大学医学部附属浦安病院 救急診療科, 3順天堂大学医学部 脳神経内科
○渡邊雅男1, 井上貴昭2, 上野祐司1, 宮元伸和1, 志村秀樹1, 田中 裕2, 卜部貴夫1, 服部信孝3

【背景、目的】急性期虚血性脳血管障害に対するアルテプラゼ(t-PA)静注療法が2005年に認可されてから脳卒中診療のシステムは大きく変化している。当院では従来、救急搬送患者は「応答救命士」が一括に管理しており、患者搬送後のプライマリーケアの後に各専門科の診療が開始されていたためt-PA治療開始までの時間にロスが生じていた。この、時間的ロスを改善させる方法として脳卒中ホットラインシステム(以下本システム)を構築し、その効果を検証した。

【方法】心肺停止や多発外傷患者で使用されているホットラインシステムを脳卒中患者に応用した。管轄の消防本部と連携を取ってキーワードを設定し、「突然発症」で「半身脱力、または感覚障害」、「意識障害」、「言語障害」、「視力障害」、「歩行障害」、「頭痛」を呈している傷病者を搬送する場合には応答救命士を介さずに搬送を開始し、傷病者が搬入された時点で救急診療科と脳神経科が同時に診察を開始する事とした。更に、従来はCT firstで検査を行っていたが、MRI firstにした。

【結果】本システムを2013年4月より導入し、t-PA静注療法施行件数は2012年度が77件であったのに対して、2013年度は25件と3倍以上に増加した。更に脳卒中患者が救急外来搬入時より入院決定に至るまでの時間が2012年度が195±102分であったのに対して、2013年度は96±65分と有意に(p<0.0001)短縮した。

【結論】病院前脳卒中救護と連携してキーワードを設定した脳卒中ホットラインシステムの導入は、治療方針の決定を迅速にし、t-PA静注療法の施行件数の増加という形にも現れており、超急性期脳卒中診療において有用なシステムである。

O-11-2

telestrokeの有効性-Hub-Spokeモデルでの経験例に基づいた検討

1聖マリアンナ医科大学病院 神経内科, 2川崎市立多摩病院 神経内科, 3聖マリアンナ医科大学 東横病院 脳卒中科, 4裾野赤十字病院 内科
○伊佐早健司1, 櫻井謙三2, 吉江智秀3, 今井 健1, 徳山承明1, 加藤貴之4, 清水高弘1, 山田浩一1, 清水 真4, 長谷川泰弘1

【背景/目的】脳卒中医療の均質化策として脳卒中診療に特化した遠隔医療(telestroke:以下TS)が欧米で実用化されている。わが国においてもTSネットワーク構築の必要性は高いと考えられる。我々は1Hub-1SpokeモデルのTSネットワークを構築した。診断、治療方針決定までの時間的阻害要因について検討した。

【方法】聖マリアンナ医科大学をHub、S病院をspokeとしたTSネットワークを、テレビ会議システム(Life sizeHxpress)を用いて構築した。S病院へ搬送される発症4.5時間以内の脳卒中患者を対象とした。対象期間は2013年4月1日から2013年12月1日までとした。Spokeへの救急隊からの第一報を受けてからHubへ連絡し、TSを用いて診察が可能な体制を作った。第一報から診察開始までの時間、TSを用いたNIHSSの評価時間、画像診断時間、TS支援合計時間を測定した。

【結果】対象期間中に発症4.5時間以内に来院した脳卒中患者は6例であった。第一報から診察開始までは平均25分であった。NIHSSの評価時間は5分から10分と症例により差が認められた。画像診断の時間は症例ごとの差は認められなかった。NIHSSの評価では注視や視野、感覚、言語の項目にてspokeでのベッドサイドでの診察介助が必要であり、これらの項目で時間がかかることがあった。顔面麻痺や眼球運動の項目ではギャップアップの角度により評価が困難な場合があった。

【結論】TSを用いた急性期脳卒中診療は安全かつ確実に行える。TSによるNIHSS評価にはHub、SpokeともにTS特有の注意点があり、これらを学習することで遅滞ないTSによる診療が可能になると考えられる。今後TSが普及していく中でTSのための教育システムの構築が必要と考えられる。

O-11-3

脳梗塞に対するrt-PA療法の開始可能時間が発症4.5時間以内へ延長されたことによる影響

1国立循環器病研究センター 脳卒中集中治療科, 2同 脳血管内科, 3同 脳神経内科
○古賀政利1, 佐藤祥一郎2, 山上 宏3, 長東一行3, 峰松一夫1,2,3, 豊田一則2

【背景】ECASS 3試験で発症3.4-5時間の、2010年の統合解析で発症4.5時間以内の脳梗塞に対する静注血栓溶解療法(rt-PA療法)の有効性と安全性とが示された。わが国では2012年8月31日にrt-PA療法開始可能時間が発症4.5時間以内まで延長された。

【目的】治療開始可能時間延長前後の各々1年間にrt-PA療法を受けた脳梗塞患者を延長前群と延長後群に分け、脳梗塞全体のうちrt-PA療法施行した割合を比較した。また、2群間で患者背景、来院時NIHSS、症候性頭蓋内出血(sICH)発生頻度、退院時modified Rankin Scale(mRS)0-1の割合を比較検討した。

【結果】延長前1年間に入院した急性期脳梗塞638例中68例(11%;女性25例, 75±11歳;延長前群)にrt-PA療法が実施された。延長後1年間では585例中85例(15%, p=0.041;女性42例, 77±13歳;延長後群)となり、1年間で17例(25%)増加した。性別、年齢、血管危険因子、合併症、入院時NIHSSや病型診断に明らかな群間差はなかった。延長後群では、26例(31%)が発症3時間以降にrt-PA療法を受けた。rt-PA療法後の血管内治療追加施行率は13%から34%まで増加した(p=0.003)。発症治療開始時間[延長前群137.5(108-160.75)分 対 延長後群133(99.5-196), p=0.564]および来院治療開始時間[56.5(48-69.75)分 対 53(43.5-66.5)分, p=0.358]に差はなかった。sICHは延長前群で0例、延長後群1例(1.2%)であった(p=1.0)。退院時mRS 0-1の割合は延長前群40%、延長後群41%であった(p=0.914)。

【結論】治療開始時間延長により、rt-PA療法実施は約1.3倍に増加した。来院治療開始時間の延長はなく、転帰にも差がみられなかった。

O-11-4

発症時間不明かつNegative FLAIRである脳梗塞例に対するtPA療法～閉塞血管別の検討～

川崎医科大学 脳卒中医学
○青木淳哉, 長井弘一郎, 小林和人, 植村順一, 佐治直樹, 松本典子, 芝崎謙作, 木村和美

【目的】約25%の脳梗塞例は発症時間が不明であるためtPA療法の対象とならない。我々の施設では、発症時間が不明かつMRI FLAIR画像で信号変化を認めない(Negative FLAIR)症例に対しtPA療法を臨床試験として行っている。今回、Negative FLAIRに基づいたtPA療法の安全性と有効性を閉塞血管別に検討した。

【方法】Negative FLAIRに基づいたtPA療法を施行した発症時間不明の脳梗塞連続例が対象。tPA療法は1)前方循環系の脳梗塞例, 2)内頸動脈(ICA)閉塞又は中大脳動脈(M1, M2)閉塞例, 3)広範囲の早期虚血性変化を認めない症例(DWI-ASPECTS 5点以上)に対し発症4.5時間以内に開始した。安全性は症候性頭蓋内出血で評価した。有効性は7日後の神経症候の著効はNIHSSスコア10点以上の改善又は0-1点、転帰良好は3ヶ月後mRS 0-2と定義した。早期再開通現象はtPA療法終了後1時間以内のMRAで評価した。【結果】24例(年齢 83[68-90]歳, 男性 8人 [33%])が登録。ICA閉塞は8例, MCA閉塞は16例であった。最終無事時間から来院までの時間はICA閉塞群で5.9時間(5.0-12.4), MCA閉塞群で5.6時間(4.2-12.9)であった(p=0.602)。NIHSSスコアはICA閉塞群で高い傾向(18点 [17-20] vs. 16点 [10-20], p=0.085)であった。DWI-ASPECTSはICA閉塞群で9点(8-10), MCA閉塞群で8点(6-9)であった(p=0.086)。症候性頭蓋内出血は、両群共に例であった(p=1.000)。早期再開通現象はICA閉塞群の1例(13%)でMCA閉塞群の7例(44%)で認めた。7日後に神経症候が著効した頻度はICA閉塞群で13%, MCA閉塞群では63%であった(p=0.033)。発症前mRS 0-2であった17例の検討では、3ヶ月後の転帰良好例はICA群で0例(0%), MCA閉塞群で8例(62%)であった(p=0.082)。

【結論】MCA閉塞例は発症時間が不明であってもNegative FLAIRであればtPA療法が有効かもしれない。一方、ICA閉塞例に対してはtPA療法は奏功しない可能性が高い。

O-12-1

軽度認知機能障害の青斑核におけるMRIニューロメラニンイメージの検討

1岩手医科大学病院 神経内科・老年科, 2岩手医科大学 医薬学総合研究所 超高磁場MRI診断・病態研究部門
○高橋純子1, 柴田俊秀1, 佐々木真理2, 米澤久司1, 工藤雅子1, 小原智子1, 鈴木真純子1, 石塚直樹1, 藤澤 豊1

【目的】アルツハイマー病や軽度認知障害では病理学的に青斑核の変性が認められているが、MRのニューロメラニンイメージを用いて青斑核を画像化することによって生体でもその変性を確認することが可能である。すでに我々はアルツハイマー病と軽度認知障害の青斑核を3Tesla MRIを用いたニューロメラニンイメージで撮像し、その信号強度が対象健常例と比較して低下していることを発表した。今回、更に症例数を増やし、軽度認知障害をAD移行例とAD非移行例に分けて、比較検討したので報告する。【方法】アルツハイマー病22例、軽度認知障害41例、健常対照例26例について3Tesla MRIを用いたニューロメラニンイメージを撮像した。軽度認知障害については2年間の間をおいて2回撮像し、アルツハイマー病移行例と非移行例に分けて比較検討した。青斑核(LC)の信号強度は、近傍白質の信号強度に対する信号強度相対値を計算し、検討した。【結果】青斑核の信号強度相対値はアルツハイマー病(1.80-16.09% [中央値9.30%])、軽度認知障害移行例(3.45-14.84% [中央値6.87%])、軽度認知障害非移行例(3.01-19.19% [中央値9.46%])であり、健常対照例(6.24-20.94% [中央値14.35%])と比較すると有意に低下していた(p<0.0001)。感度は86.4%、特異度は71.4%であった。アルツハイマー病・軽度認知障害移行例・非移行例の3者の間には有意な差は認められなかった。【結論】軽度認知障害では青斑核のニューロメラニンの信号強度相対値が正常例と比較してすでに低下しており、その程度はアルツハイマー病と同程度に顕著であった。

O-12-2

多発性の脳葉型微小出血を呈したアルツハイマー病患者の有病率と臨床的特徴

東邦大学医療センター大森病院 神経内科
○池田 憲, 澤田雅裕, 花城里依, 柳橋 優, 高澤隆紀, 平山剛久, 村田貴代子, 石川裕一, 三浦 健, 川辺清一, 狩野 修, 岩崎泰雄

【目的】アルツハイマー病(AD)患者では脳アミロイド血管症(CAA)を示唆する病理学的所見を高頻度に併発している。今回、脳微小出血(CMB)を有するアルツハイマー病(AD)患者の中で、多発性の脳葉(L型)CMBを有する有病率と臨床所見の特徴を検討した。【方法】DSM-IVに準じてprobable ADと診断した患者を対象に臨床所見と頭部MRI所見を検討した。CBMは1.5テスラのT2強調像ないし磁化率強調像で脳実質内に直径10 mm以下の円形な低信号域と定めた。CMBは局在分布によりL型と深部/テント下(D/I)型に分類した。多発性CMBはL領域とD/I領域において、それぞれ8個以上のCMBの描出と定義した。臨床放射線学的所見は1年間以上の認知症や精神行動変化などの臨床経過と大脳白質病巣の評価を含めたMRI所見の変化を観察した。【結果】AD患者は550名(男性238名, 女性312名)であった。患者の平均年齢(SD)は78.4(7.7)歳, 男性78.3(8.1)歳, 女性78.6(7.5)歳であった。1個以上のCMBを有した患者は133名(男性55名, 女性78名)で、CMBの有病率は24.0%(男性23.1%, 女性25.0%)であった。多発性L型CMBの有病率は49名(8.9%), 男性15名(6.3%), 女性34名(10.9%)であった。多発性D/I型CMBの有病率は44名(8.0%), 男性23名(9.7%), 女性21名(6.7%)であった。多発性L型CMB患者の臨床的特徴は認知症の急激な悪化や進行、高血圧の欠如、CAAとの関連を示唆する皮質下出血ないし白質脳症を発症した。多発性L型CMB患者の放射線学的変化ではCMBの数とサイズの増加、無症候性皮質下出血、高度の大脳白質病巣が描出された。多発性D/I型CMB患者の臨床的特徴は高血圧の有病率が高く、大脳白質病巣の程度は多様であった。【結語】AD患者におけるCMBの有病率は24.0%で、多発性L型CMBの有病率は8.9%であった。臨床的特徴は脳出血や白質脳症を併発し、認知機能の予後も不良な患者が多かった。多発性L型CMBがあるAD患者では重度CAAの合併が強く示唆され特に注意を要する。

O-12-3

当院メモリークリニックを受診した患者における脳微小出血についての検討

済生会横浜市東部病院 神経内科

○村松和浩, 大澤慶成, 長島康洋, 笠井陽介, 小倉直子, 丸山淳子, 後藤 淳, 丸山路之

【目的】脳微小出血CMBsはアルツハイマー病ADで多く認められ、認知症のリスクとの関連で注目されている。そこで、当院メモリークリニックを受診した患者においてCMBsを中心に認知機能関連因子を検討する。【方法】対象は2012年7月から2013年8月の間に当院メモリークリニックを受診した連続235例(男87例, 女148例, 平均78.4歳)である。外来で施行した神経心理テスト(MMSE, HDS-R, リバーミード行動記憶試験RBMT), 血液検査, 頭部MRI・VSRAD, 脳血流シンチ(ECT-SPECT・eZIS)をカルテから後方視的に検討した。CMBsは頭部MRI・T2*強調画像で検討し, 5mm未満の低信号域とした。【結果】235例の内訳は多い順にAD107例(男39例, 女68例, 平均79.8歳), 軽度認知障害MCI50例(男14例, 女36例, 平均79.2歳), 正常44例(男22例, 女22例, 平均74.6歳), 脳血管性認知症VaD8例, 混合型認知症Mix8例, レビエ小体型認知症DLB6例, 前頭側頭葉変性症FTLD4例, その他8例であった。神経心理テストでは, AD, MCI, 正常群ではそれぞれ平均MMSE18.3, 24.4, 27.4であった。VSRADの海馬傍回のZscoreでは, AD, MCI, 正常群ではそれぞれ平均2.26, 1.66, 1.08であった。SPECT・eZISのSeverityでは, AD, MCI, 正常群ではそれぞれ平均1.79, 1.30, 1.13であった。CMBsはAD群では21.5% (皮質・皮質下65.2%, その内後頭葉・頭頂葉86.7%), MCI群では24% (同41.7%, 同80%), 正常群では11.4% (同40%, 同50%)に認められた。【考察】AD群とMCI群は認知機能, 海馬傍回の萎縮の程度, 脳血流パターンからは鑑別可能な群であるが, CMBsの出現頻度からは鑑別できないと考えられる。しかし正常群は何れの観点から見ても鑑別できる考えられる。【結論】メモリークリニックを受診するAD, MCI患者においては正常者と比べCMBsが多く認められる。

O-12-4

多発型または混合型の脳微小出血(cerebral microbleeds)と認知症発症の関連

大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学(脳卒中センター)

○三輪佳織, 田中真希子, 岡崎周平, 八木田佳樹, 坂口 学, 望月秀樹, 北川一夫

【目的】脳小血管病(SVD)の脳微小出血(CMBs)は、他のSVDと同様に認知機能低下の関連が報告されている。CMBsは解剖学部位で病態が異なるが(基底核deep)高血圧性細動脈症, 皮質[lobar]アミロイド血管症), 部位別に認知症発症を検討した縦断研究は少ない。本研究は認知症発症, また分類別(Alzheimer病AD), 血管性認知症 [VaD]へのCMBsの関与を明らかにすることを目的とした。

【方法】2001年から継続中の当院当科の縦断研究から, 登録時脳MRI(T2)検査施行例で, 認知機能がMMSE \geq 24かつCDR=0で正常内と診断された524名(年齢68歳, 男性57%, 教育歴12.8年, 脳卒中既往歴29%)を解析対象とした。MRIでCMBsは部位別と数別(0,1, \geq 2)を, さらに他のSVD(白質病変, ラクナ梗塞)や脳萎縮(頭頂葉内側, 皮質下)を評価した。共変量は年齢, 性別, 教育歴, ApoE4, 登録時MMSE, 血管性危険因子, 脳卒中既往歴とした。2011年6月までの新規の認知症を評価した。

【結果】登録時110名(21%)にCMBsを認めた(strictly lobar:33名, strictly deep:42名, mix(deep and lobar):35名)。追跡期間中(7.5年), 全認知症は44名(AD:20名, VaD:21名, 他:3名)に発症した。Kaplan-Meier法解析では, CMBs群で全認知症発症に有意な関連を認めた。年齢, 性別, 教育歴, ApoE4, 脳卒中既往歴やMMSEで調整したCox比例ハザード解析では, 全認知症発症にCMBsは2.18倍, mix CMBsは2.54倍, 多発型(2個以上)CMBsは2.43倍とそれぞれ独立した関連を認めた。しかし, 他のMRI所見を含む多変量解析では, CMBsの関連性は消失したが, mix CMBsは2.37倍と多発型CMBsは2.22倍と有意な関連を認めた。VaD発症には他のMRI所見を含む多変量解析でも, CMBsは2.67倍, mix CMBsは3.36倍と多発型CMBsは2.73倍と有意な関連を認めた。AD発症にはいずれのCMBsと関連性を認めなかった。

【結論】mix CMBsや多発型(2個以上)CMBsは全認知症やVaD発症に他のSVDから独立した危険関与が示された

O-13-1

パーキンソン病患者におけるすくみ足と遂行機能障害との関連についての検討

日本脳医学部内科学系神経内科学分野

○寺本絃子, 森田昭彦, 亀井 聡

【目的】パーキンソン病 (PD) の主要な運動症状の一つであるすくみ足は、遂行機能障害との関連が指摘されている。以前、我々はPD患者の遂行機能の評価にBehavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome (BADS) が有用であることを報告した。BADSは様々な要素の遂行機能を評価する6つの下位項目で構成され、鋭敏な遂行機能評価が可能である。今回、自施設のPD患者のすくみ足とBADSを用いた遂行機能障害の関連について検討した。【方法】対象は当科でUK Parkinson Disease Brain Bank criteriaに準じPDと診断されていた一連の患者。Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) PartIIの歩行中のすくみ足の評価項目を用いて、服薬の効果がある時間 (On時) における歩行中のすくみ足の重症度をすくみ足「なし」から順に5段階で評価した。従属因子をすくみ足の有無として、独立因子をBADSの年齢補正標準化得点, 年齢, 罹病期間, Hoehn-Yahr stage (HY), Mini-Mental State Examination (MMSE) とLSPPSを用いて多変量ロジスティック解析を行った。さらに、BADSの下位項目についてMann-Whitney U testを用いて比較した。解析は有意水準 $\alpha=0.05$ とした。【結果】すくみ足「ある」群 (n=39) ではすくみ足「ない」群 (n=20) と比較してBADS年齢補正標準化得点は有意に低かった。すくみ足「ある」群で有意に罹病期間が長く、HYはより重症であった。両群で年齢, MMSEスコアに有意な差はなかった。BADSの下位項目では、問題解決や計画性を評価する動物園地図検査のみにおいてすくみ足「ある」群で有意に点数が低かった。【結論】BADSを用いてPD患者におけるすくみ足と遂行機能障害の関連を初めて検討した。すくみ足と遂行機能障害の関連が示唆され、BADS下位項目の評価から、特に問題解決や計画性と関連がある可能性が示唆された。

O-13-2

パーキンソン病のすくみ足と転倒：携帯歩行計によるすくみ足インデックス算出法の検討

¹順天堂大学附属静岡病院 脳神経内科, ²東京医科大学 医学教育学, ³三菱化学 科学技術センター

○大熊泰之¹, 三苦 博², 米山 満³

【目的】パーキンソン病(PD)のすくみ足と転倒は、QOLを低下させる大きな要因である。我々は進行期PD患者における6ヶ月間の前方視的検討を行ない、すくみ足が転倒の最も重要な原因であることを明らかにした。さらに携帯歩行計による客観的な記録も行ってきた。今回はすくみ足インデックスを2種類の手法で算出し、転倒のリスク状態であるすくみ足を定量化できるかを検討した。【方法】(1)携帯歩行計(3軸加速度計)を用いて健康人が模擬転倒を行い、すくみ足転倒による加速度変化を記録。すくみ足インデックスを算出した。(2)転倒が頻回にみられるPD患者5名において、携帯歩行計による日常生活における40時間連続記録を行い、患者レポートによる転倒状況と上記パラメーターの対比を行った。(3)すくみ足が強い患者2名において、病院で歩行とターンを行い、ビデオ記録によるすくみ足とすくみ足インデックスが合致するか検討した。【結果】(1)模擬すくみ足転倒は、転倒の前に特徴的な加速度変化が観察された。Mooreらの方法(3.8Hzのパワーを0.5-3Hzのパワーで除する)では、3軸のうちどの加速度を用いるかですくみ足インデックス上昇のタイミングが異なった。パターンマッチング法では、加速度閾値を設定すると上昇がわかりやすくなった。(2)PD患者の日常生活中の転倒においても、すくみ足転倒では、knee tremblingによる加速度変化を検出することが可能であった。(3)Turning hesitation時には、パターンマッチング法でもMooreらの方法でも同じようにすくみ足インデックスが上昇した。【結論】携帯歩行計による加速度記録は、PD患者の日常生活におけるすくみ足と転倒の検出に有用である。すくみ足インデックスの算出方法を工夫することで、さらに精度が上がることを期待される。

O-13-3

パーキンソン病 (PD) における QoL の日米比較

¹山形大学医学部附属病院 第三内科, ²メリーランド大学医学部神経内科

○丹治治子¹, 小山信吾¹, 和田 学¹, 川並 透¹, 加藤丈夫¹, Lisa Shulman²

【目的】パーキンソン病 (PD) 患者とその配偶者におけるQuality of life (QoL) について、日本の一地域(J)とアメリカのメリーランド (MD) で比較する。【方法】JとMDにおいて、PD患者及び配偶者は、健康関連QoL, 精神状態, 合併症について自己評価を行った。PDの重症度についてはUnified Parkinson's Disease Rating Scale等により評価した。J及びMDでの結果をt検定により比較し、QoLと患者及び配偶者の因子との関係は相関分析により解析した。多重比較については補正により $p<0.03$ を有意とした。

【結果】178組 (Jでは82組, MDでは96組)の夫婦が参加した。健康関連QoLの中で、総合的な健康認識と活力が、PD患者及び配偶者共に、JでMDより有意に低かった。患者の認知機能, ADL, 疾患重症度, 合併症, うつ徴候は、両地域において、患者の身体的QoLと有意な関連を示した。患者の精神的QoLは、両地域において、患者自身のうつ徴候と負の相関を示した。患者の症状の中で、転倒, すくみ足, 歩行障害, 姿勢反射障害は、両地域において、強く患者の身体的QoLと関連した。振戦, ジスキネジア, 固縮は、患者の身体的QoLと有意な相関を示さなかった。配偶者の精神的QoLは、両地域において、介護負担と配偶者のうつ徴候と強く関連していた。MDにおいてのみ、患者のうつ徴候が、患者の身体的QoL及び介護者の精神的QoLとも負の相関を示した。

【結論】JとMDにおいて、PD患者及び配偶者のQoLに関連する因子は共通するものが多かった。患者のうつ徴候については、MDにおいて、Jより多くのQoLの指標と関連した。PD患者及び配偶者のQoL向上に向けて、地域の特性や社会的背景に応じた取り組みが望まれる。

O-13-4

パーキンソン病における運動症状と随意運動における運動制御器の定量的指標との関係

¹東京都医学総合研究所 運動失調プロジェクト, ²関東中央病院 神経内科

○寛 慎治¹, 李 鍾昊¹, 吾妻玲玖², 高橋 真², 坂本昌己², 稲葉 彰², 織茂智之²

【目的】パーキンソン病 (PD) 患者の運動症状と随意運動中の運動制御器の定量的指標との関係を分析した。

【方法】PD患者9名 (58-77歳, 平均66.1歳; Yahr分類1-4, 平均2.3; 発症後1-10.5年, 平均4.6年) で、手関節マニピュレーションにより手関節の視覚誘導性追跡運動を記録し、直後に運動症状の指標としてUPDRS Part 3の評価を行った。本実験系は、目標の動きに手関節の動きを連動させる予測制御成分 (0.0-5Hz) と、目標位置と実際の手関節位置の誤差を修正するフィードバック制御成分 (0.5-3.0Hz) およびPD患者で増加する追跡運動中の不随意的微小運動 (microsteps) (3.0-8.0Hz) の3成分を周波数の違いで分離できるようデザインされている。

【結果】1)UPDRS Part 3のスコアと予測制御の誤差は明瞭な正の相関 ($R^2=0.73$) を示し、UPDRS Part 3が脳内の予測制御機能の状態を総合的に反映していることが示された。2)対照的に、同スコアとフィードバック制御の誤差の間には相関が認められなかった。3)同様に、同スコアと第3の運動成分である微小運動成分 (microsteps) の量の間にも相関は認められなかった。

【考察】我々が分析した追跡運動の3成分: 予測制御成分, フィードバック制御成分, microstepsは運動制御機能の異なる側面を抽出し、PD患者の運動機能を多面的に定量的評価できると考えられる。UPDRS Part 3とフィードバック制御成分およびmicrosteps成分の間に有意な相関が見られなかったことは、同じスコアを示すPD患者が、2つの成分に関しては複数のサブグループに分かれており、PD患者の病態の多様性を示している可能性が示唆された。

O-14-1

傍腫瘍性小脳変性症を合併したLambert-Eaton筋無力症候群では血液脳関門が破綻する

1山口大学大学院医学系研究科 神経内科学, 2長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 内科学第一, 3長崎総合科学大学 医療電子コース
○清水文崇1, 本村政勝2, 中田るか2, 白石裕一2, 佐野泰照1, 神田 隆1

【目的】 Lambert-Eaton筋無力症候群(LEMS)では小脳失調症を合併しやすいことが報告されており, 傍腫瘍性小脳失調症を合併したLEMS (PCD-LEMS)と名付けられている。この小脳症状の発症機序については, (1) PCD-LEMS患者の脳脊髄液で抗P/Q型VGCC抗体が陽性となること, (2) PCD-LEMS剖検症例では小脳分子層のP/Q型VGCC量が減少していること, (3) マウスの脳内に抗VGCC抗体を受動免疫すると小脳失調症状が出現することから, 「LEMS症状を引き起こしている抗P/Q型VGCC抗体が血液脳関門(BBB)を通して, 小脳の分子層に高密度で分布するP/Q型VGCCに作用し小脳失調を呈する」という仮説が考えられている。今回, ヒトBBB構成内皮細胞にPCD-LEMS患者とLEMS患者のIgG,あるいは血清を作用させ, 細胞生物学的見地からこの仮説を検討した。
【方法】 我々が樹立したヒトBBB構成内皮細胞株(TY09)を用いた。臨床症状と電気生理検査によりLEMSと診断され, 抗P/Q型VGCC抗体陽性が確認されたPCD-LEMS患者 4例とLEMS患者 5例のIgGと血清をTY09に作用させ, バリアー機能の指標となるclaudin-5蛋白質と電気抵抗値を測定した。さらに, IgG濃度を変化させ, 濃度依存的な変化を検討した。【結果】 PCD-LEMS患者からの精製IgGまたは血清を作用させるとTY09のclaudin-5蛋白質と電気抵抗値が濃度依存的に低下したが, LEMS患者からのIgG, 血清とも効果はみられなかった。
【考察】 PCD-LEMS患者由来IgGはBBBを破綻させたが, LEMS患者由来IgGでは変化がなかった。BBBの破綻様式の相違がPCD-LEMSとLEMSの臨床病型を規定している可能性が考えられた。PCD-LEMS血清中に存在するBBB破綻に関与する自己抗体が, 抗P/Q型VGCC抗体そのものであるか, あるいはBBB構成内皮に対する未知の自己抗体であるかについての検証を今後進めていく予定である。

O-14-2

筋特異的なTDP-43発現によるIBMモデルマウス作製と病態解析

熊本大学大学院 神経内科学
○山下 賢, 川上賢祐, 西上 朋, 俵 望, 安東由喜雄

【目的】 近年孤発性封入体筋炎 (sIBM) の変性筋に, TAR DNA-binding protein of 43 kDa (TDP-43)が高頻度に凝集することが報告された。しかしsIBMにおけるTDP-43蓄積が, 疾患発症のトリガーであるのか, 筋変性の二次性変化であるのかは未解明である。本研究の目的は, 筋線維におけるTDP-43の過剰発現が筋変性をもたらすかを解明することである。
【方法】 1) C2C12細胞に野生型TDP-43を過剰発現し, 細胞毒性の有無をMTS法により解析した。2) 大腸菌組み換えTDP-43蛋白を未処理あるいは攪拌, 酸処理によって凝集形成後にC2C12細胞に添加し, 細胞毒性の有無を同様に解析した。3) 野生型TDP-43を筋特異的CK8プロモーターを用いて過剰発現するトランスジェニックマウスを作製し, 生化学的および筋病理学的解析を行った。
【結果】 1) 野生型TDP-43を過剰発現することにより, C2C12細胞の増殖が抑制された。2) 電顕的に凝集形成が確認された酸処理後のTDP-43蛋白を添加すると, C2C12細胞の増殖が抑制された。3) 筋特異的野生型TDP-43発現マウスでは, 18月齢において血清クレアチンキナーゼや乳酸脱水素酵素などの筋逸脱酵素の上昇と, 筋線維の大小不同, 壊死再生像を伴うミオパチー所見に加えて, 空胞変性とTDP-43の凝集形成を認めた。一方, アミロイドβの筋筋質内蓄積はみられなかった。
【結論】 野生型TDP-43の過剰発現は, アミロイドβの筋筋質内蓄積と無関係に, 筋線維に空胞変性やTDP-43の凝集形成を伴う筋変性所見をもたらす。一次的な筋毒性を有する可能性が示された。筋特異的TDP-43発現マウスは, sIBMにおける筋病理の一部を再現しており, TDP-43 プロテノパチーの病態解明に有用なツールとなることが期待される。

O-14-3

封入体筋炎筋組織におけるp62/sequestosomeの発現と核貪食

1大阪市立総合医療センター 神経内科, 2関西医科大学 神経内科
○中野 智1, 中村聖香1, 西川敦子1, 神吉理枝1, 森畑宏一1, 日下博文2

【目的】 封入体筋炎の筋線維に異常蓄積する蛋白質封入体の中で, 自己貪食に関わるp62/sequestosomeは感度, 特異性が優れたマーカーである。一方, 封入体筋炎では, 核の障害が筋変性過程と密接に関与していることが推定されている。p62と核障害の関係を免疫組織化学的に検討した。
【方法】 封入体筋炎患者8例の生検筋のクリオスタット切片を, アセトンと4%パラホルムアルデヒドで固定し, 抗p62抗体を一次抗体として蛍光免疫組織化学染色を行い, 核二本鎖DNAに結合するDAPI染色との関係を蛍光顕微鏡にて観察した。また, DNA障害のマーカーのγ-H2AXに対する抗体を用い, 蛍光免疫多重染色を行った。
【結果】 DAPIで標識される核の大部分で, 表面に接したり, 内部に侵入しているようなp62陽性凝集体を認めた。核表面を, 投網のようにp62陽性凝集体が取り囲む像も観察された。一方, 核に隣接なく, 円形や環状あるいは不整形をなすp62凝集体が細胞質にみられた。p62凝集体陽性筋線維の核, なかでもp62凝集体が接している核はほぼすべてγ-H2AX陽性であった。
【考察】 細胞には障害を受けた核の成分の一部, あるいは全体を貪食作用により分解処理する機構があり, nucleophagyとよばれている。p62はその機構に関与している。今回の検討により, 封入体筋炎において, 障害を受けた筋細胞の核をターゲットとしてnucleophagyが誘導されていることが推定された。近年, 核酸代謝に関わる cytoplasmic 5'-nucleotidase 1Aに対する抗体が封入体筋炎患者血清で陽性であることが報告された。この酵素はDNA障害修復に関与することが示唆されている。今後自己抗体と核障害の関係をさらに追及する必要がある。一方, 核と関係なく認められたp62凝集体は, 崩壊した核成分などをターゲットにしている可能性があるが, 今後の検証が必要である。
【結論】 封入体筋炎の異常筋線維では, 核を標的とする自己貪食 (nucleophagy) が亢進している。

O-14-4

Kir3.4変異はKir2.1に対する抑制作用を通してAndersen-Tawil症候群を引き起こす

1大阪大学大学院医学系研究科神経内科学, 2名古屋大学大学院医学系研究科神経経遺伝情報学, 3大阪大学大学院医学系研究科統合生理学, 4滋賀医科大学呼吸器内科, 5国立循環器病医療研究センター不整脈科, 6国立病院機構鹿兒島医療センター小児科, 7倉敷中央病院神経内科, 8大阪医科大学法医学教室, 9倉敷中央病院循環器内科, 10日本医科大学循環器内科
○古田 充1, 穀内洋介1, 中田智彦2, 坂田宗平3, 木村紘美4, 相庭武司5, 吉永正夫6, 大崎裕亮7, 中森雅之1, 伊藤英樹1, 佐藤貴子8, 久保田智哉1, 門田一繁9, 進藤克郎7, 望月秀樹1, 清水 渉5,10, 堀江 稔1, 岡村康司3, 大野欽司2, 高橋正紀1

【目的】 周期性四肢麻痺の原因遺伝子として, 骨格筋型NaおよびCaチャネルのほかに, 内向整流性Kチャネルサブユニット(Kir2.1,Kir2.6)をコードするKCNJ2やKCNJ18が同定されている。なかでもKCNJ2の変異は, 周期性四肢麻痺・不整脈・骨格奇形3徴を呈するAndersen-Tawil症候群の原因となる。われわれは周期性四肢麻痺をはじめとする骨格筋チャネル病の遺伝子診断を行っているが, これらに変異を認めない例も多いことから, 新規原因遺伝子の同定を試みた。【方法・結果】 低K性周期性四肢麻痺発作と心電図上QU延長, U波を認め, 優性遺伝と思われる不整脈の家系歴があり, Andersen-Tawil症候群を疑った。既知原因遺伝子には病的変異を認めなかった。SureSelect Human All Exon v2でゲノムから全エクソームを濃縮, ライブラリ調整し, SOLiD4システムで配列情報を取得した。162のイオンチャネル関連遺伝子を候補として解析し, Gタンパク共役型内向整流性Kチャネルを構成するKir3.4サブユニットをコードするKCNJ5にミスセンス変異 (p.G387R) を認めた。ImmunoblottingによってKir3.4タンパクが心筋・骨格筋においても発現していることを確認した。ツマガエル卵母細胞にcRNAを注入し, チャネル電流を二電極膜電位固定法で解析した。Kir2.1との共発現ではKir3.4は内向整流電流を抑制し, 変異タンパクより強い抑制を認めた。KCNJ2変異のない21例のAndersen-Tawil症候群コホートで1例にKCNJ5の変異を認めた。【結論】 KCNJ5はAndersen-Tawil症候群の新たな原因遺伝子と考えられ, Kir2.1に対する抑制作用は心臓・骨格筋両者の病態をうまく説明できる。また, Kir2Xの電流量の調整というKir3.4の骨格筋における新たな生理作用が示唆された。

O-15-1

アンチセンス核酸を用いた球脊髄性筋萎縮症の病態, 治療研究

1名古屋大学神経内科, 2Isis Pharmaceuticals
○佐橋健太郎1, 勝野雅央1, Gene Hung2, 足立弘明1, 近藤直英1, 飯田 円1, 中辻秀朗1, 宮崎 雄1, 藤内玄規1, C. Frank Bennett2, 祖父江元1

【目的】 球脊髄性筋萎縮症(SBMA)は, アンドロゲン受容体(AR)遺伝子のCAG繰返し配列の延長により発症する。変異ARがリガンドであるアンドロゲンと結合し核内に蓄積し細胞毒性をおこすが, ほかにリガンド非依存性の病態や, 変異AR RNAの毒性に伴う病態の可能性も指摘されている。本研究ではアンチセンス核酸(ASO)を用いて, 病態のより上流にある変異AR RNAの, SBMAモデルマウスにおける特異的ノックダウンを通して新規治療法の開発を目指し, 病態の中心を担う臓器とAR下流のシグナル伝達経路も含めた分子病態ネットワークを解明する。【方法】 ASOを中核神経内あるいは末梢投与によりSBMAモデルマウスに投与し, 臓器別変異ARのノックダウン効率, 表現型に対する治療効果を解析する。最終的にSBMAの病態解明と, 最適のASO投与方法, 治療標的臓器を明らかにする。【結果】 ASOの側室内(ICV)投与により, 用量依存的に中枢神経の変異AR発現を抑制し, モデルマウスの表現型および運動ニューロンにおける変異ARの核内集積などの病理所見を改善した。現在SBMAの主な分子病態とされている変異ARによる転写障害から細胞変性による経路を解明するために, モデルマウス病変部の網羅的遺伝子発現解析を行っている。【結論】 ASOはSBMAモデルマウス中枢神経において変異ARを効率的にノックダウンし, それが病態の改善につながった。ICV投与ASOの組織移行性によりSBMAの運動ニューロンを中心とする中枢神経病態が示されたが, 骨格筋など末梢病態の可能性も考え, さらに末梢投与の治療効果の検討もしている。低分子化合物などを用いた, 変異ARタンパク質を標的にした治療介入はAR以外にも作用することから, ARの毒性を特異的に解析することが困難である。生体内で安定なASOは, 治療, 病態研究ツールとして注目されており, その変異AR RNAノックダウンは特異的な標的治療を可能にし, 病因タンパク質の生体内での毒性の解析に有用である。

O-15-2

分子病態に基づいた孤発性ALSの遺伝子治療法の開発

1東京大学 医学系研究科 疾患生命科学センター 臨床医工学部門, 2国際医療福祉大学 臨床医学研究センター, 3東京大学病院 神経内科, 4自治医科大学 脳神経外科, 5自治医科大学 神経内科
○郭 伸1,2, 山下雄也1, 蔡 慧玲1, 寺本さやか1, 辻 省次3, 崎崎久仁子4, 村松隆一5

【目的】ALSの進行に関与する分子病態の正常化による治療法を開発する。【方法】血管投与型Aデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターにRNA編集酵素であるヒトADAR2を組み込み (AAV-hADAR2), 孤発性ALSの分子病態モデルマウスであるコンディショナルADAR2ノックアウト (AR2) マウス (n=16, 9-16週齢) の尾静脈に単回投与する。AAV投与量は2x10^12vgとする。AR2マウスの進行性運動機能低下, 運動ニューロンにおけるRNA編集活性, 運動ニューロンの変性, TDP-43病理性を指標として, 運動ニューロンにおけるADAR2発現の治療効果を36週齢で判定する。対照として生理食塩水を投与した同週齢のAR2マウス, 同じストレーンの野生型マウスを同様の方法で解析する。【結果】AAV-hADAR2の尾静脈投与により, AR2マウスの進行性運動機能低下は阻止された。同様の効果は発症後に投与したAR2マウスにもみられ, 投与時点以降の運動機能低下はみられなかった。脊髄の運動ニューロンに有意なADAR2遺伝子の発現が確認され, グリア細胞での発現や異常なグリア細胞の増勢はみられなかった。運動ニューロン数は対照群AR2に比し有意に多く, ADAR2の発現は1.5倍に増加し, RNA編集活性は有意に上昇した。TDP-43陽性運動ニューロン数は有意に増加し, ヒトADAR2を発現する運動ニューロンではTDP-43の細胞内局在は野生型マウス同様核内に局在し, 正常化していた。【結論】孤発性ALS運動ニューロンにおける, 神経細胞死を引き起こす疾患特異的分子異常を再現するモデルマウスAR2で, ADAR2の遺伝子導入により症状の進行を止め, 運動ニューロン死を阻止するレベルのADAR2 発現が得られ, ADAR2 活性が欠失している運動ニューロンにも経静脈経路からの遺伝子送達で, 治療可能なレベルの遺伝子発現が, 有意な副作用なく得られることが明らかになった。この方法は, 同様の分子異常が疾患特異的に生じている孤発性ALSの分子標的治療法に応用できると考えられる。

O-15-3

新規化合物WN1316はALS-SOD1マウスの神経炎症反応の抑制と病態進行の遅延に有効である

¹東部オンタリオ小児病院・ARC・分子遺伝, ²オタワ大・医・小児科学, ³北里大・医・分子神経, ⁴(株)ニュージェン・ファーマ, ⁵湧永製薬, ⁶東海大・医・分子生命
○池田稜衛^{1,2,3}, 田中一則⁴, 菅野拓也⁴, 安武かおり⁴, 井上 敏⁵, 平山令明⁶

【目的】新規化合物WN1316の非臨床*in vitro*および*in vivo*薬効を検証し, 新規ALS用薬を開発することを目的とした。【方法】新規ALS用薬開発のために, 我々は酸化ストレス抑制因子NAIPを指標にした新規*in silico* drug デザインおよびスクリーニング系を確立した。同システムを用いて新規低分子化合物WN1316を開発し, 血液脳関門透過性などの特性を分析した。次に, WN1316の*in vitro* 薬効評価として, 神経培養細胞でのWN1316の酸化ストレス性細胞死抑制活性ならびに抗酸化ストレス因子群発現への影響について生化学的手法を用いて解析した。一方,*in vivo* 薬効を評価するために, ALSマウスモデル(SOD1^{HL68} (n = 104) およびSOD1^{G93A} (n = 15) マウス) へのWN1316の発症後反復経口投与 (1~100 μg/kg/day) が実施された。【結果】WN1316は溶解性ならびに血液脳関門透過性に優れた化合物であった。*In vitro*解析結果から, WN1316は抗酸化ストレス因子Nrf2の活性化とその関連因子の発現誘導およびNAIP発現上昇を介して, 酸化ストレスにより誘導される細胞死を選択的に抑制した。*In vivo*薬効に関しては, 2つの異なるALS-SOD1マウスモデルへの発症後WN1316投与により, 両モデルでの運動機能保全効果および発症後の延命効果を認めた。また, SOD1^{HL68}マウスの腰髄前角領域の免疫組織化学解析から, WN1316非投与マウスと比較して, WN1316投与マウスでは炎症性因子 (IL-1β およびiNOS) の産生低下に伴う炎症反応の抑制, 神経細胞の保護効果やDNA酸化抑制がみられた。さらに, 軸索変性の抑制や骨格筋の維持もWN1316投与マウスで認められた。【結論】本研究によりWN1316のpreclinical proof-of-conceptの確証が得られ, WN1316はALS治療における有望な用薬として考えられた。すでにWN1316の非臨床安全性試験が完了しており, 現在, 健康人でのWN1316の安全性試験 (Phase I) 実施に向けた準備を進めている。

O-15-4

脊髄組織特異的結合ペプチドの同定と新規分子治療法の開発「ALS治療をめざして」

¹滋賀医科大学 内科学講座 糖尿病・腎臓・神経内科, ²滋賀医科大学 生化学・分子生物学講座 再生・修復医学部門
○寺島智也¹, 小川暢弘¹, 小島秀人², 浦部博志¹, 杉原芳子¹, 山川 勇¹, 大井二郎¹, 金 一暁¹, 川合寛道¹, 前川 聡¹

【目的】我々は, 現在までに脊髄後根神経節細胞に対する特異的結合ペプチドを同定し, 遺伝子治療への応用を行ってきた。今回, この手法を難治性である筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の治療に応用できないかと考え, 脊髄組織特異的結合ペプチドの同定を試みるとともにALSの新規治療法の開発を行うこととした。【方法】①ファージディスプレイ法を用いて, 脊髄組織特異的結合ペプチドのスクリーニングを行う。②スクリーニングにて得られた2つのペプチド候補を含むファージおよび合成ペプチドを用いて, その組織特異性について検討する。③特異性の確認された2つの候補とsiRNAなど短鎖ナオリゴとの結合安定性について検討する。④ALSモデルマウス(hSOD1(G93A))を用いて, 候補ペプチドとsiRNA-SOD1を用いて, 組織特異的結合ペプチドの治療有効性について検討する。【結果】ファージディスプレイ法にて我々は, 脊髄特異的結合ペプチドを2種類同定した。また, それらは, 他の全身臓器に比し, 脊髄への親和性が高く, 組織内分布は異なったパターンを示した。モデル動物を用いた分子治療の検討では, 目的の遺伝子と脊髄組織へ輸送できることが確認された。現在, 症状を改善できる容量と投与頻度を検討中である。【結論】脊髄組織特異的結合ペプチドを同定した。そのペプチドを用いることにより, 組織特異的分子治療への応用が可能であり, ALSの新規治療法への応用が期待された。

O-16-1

多発性硬化症を対象とした免疫調節薬OCHの医師主導治験

¹国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 免疫研究部, ²国立精神・神経医療研究センター病院 多発性硬化症センター, ³国立精神・神経医療研究センター病院 神経内科, ⁴順天堂大学医学部 免疫学講座
○能登大介¹, 荒木 学², 佐藤和貴郎¹, 岡本智子³, 村田美穂³, 三宅幸子^{1,4}, 山村 隆^{1,2}

【目的】NKT細胞の合成糖脂質リガンドであるOCHIは, マウスNKT細胞の活性化に際して, IL-4の選択的な産生を誘導する。OCHをマウスに経口投与すると, NKT細胞の選択的IL-4産生を介したTh1細胞免疫応答の抑制が起こり, 多発性硬化症 (MS) の動物モデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) は抑制される。我々はOCHの多発性硬化症治療薬としての実用化を目指し, 2012年11月よりOCH First in Human試験 (OCHの経口単回投与試験) を医師主導治験として開始した。【方法】成人健康者を対象としたSTEP1試験においては, A~Eの5コホート各3例, 計15例を対象とした。OCHを最小投与量から段階的に漸増し, 経口単回投与を行った。OCHの薬効に関するバイオマーカーを探索するため, フローサイトメーターを用いて末梢血中のリンパ球亜集団について, OCH投与の影響を検討した。また, 全血サンプルよりRNAを抽出し, マイクロアレイ解析を行い, OCH投与前後での遺伝子発現変化について, 解析を行った。【結果】マウスやカンクイザルを用いた前臨床試験に基づく予想とは異なり, 初回用量であるAコホートにおいてOCH血中濃度の測定が可能であり, ヒトではOCHの経口吸収効率がきわめて高い事が示唆された。またフローサイトメーター解析の結果, CD4陽性メモリーT細胞およびCD8陽性T細胞において, 炎症性サイトカインであるGM-CSF産生分画およびIFN-γ産生分画が, 投与前値に比べて減少する傾向を認めた。また, マイクロアレイ解析を行ったところ, 炎症や自己免疫反応に関与すると考えられる遺伝子発現の低下を認めた。【結論】健康人に対するOCH投与によって, 多発性硬化症病態に関与すると考えられているGM-CSF産生T細胞の抑制や, 自己免疫反応に関与すると考えられる遺伝子群の発現変化が認められた。

O-16-2

日本人多発性硬化症でのFingolimodの効果と安全性：使用前2年から使用6年迄の観察

¹関西多発性硬化症センター, ²京都民医連中央病院神経内科, ³入野医院めまいセンター, ⁴京都博愛会病院
○齋田孝彦^{1,2,3}, 郝 琦¹, 森 信人², 四方祐子², 中村慎一², 山内三智子¹, 齋田恭子⁴

【目的】日本人多発性硬化症(MS)患者でFingolimod (FIN)投薬2年前から投薬6年間で効果と安全性を評価した。【対象】FINの6月間偽薬対照試験に参加し6月以降の実薬投与延長試験に参加した35人で, 平均罹病期間11年, IFN治療歴有りが49%を占めた。【方法】治験開始2年前から開始後6年以上の全期間, 3ヶ月毎に造影MRI撮影し臨床再発, 重症度, 有害事象を記録した。治験開始1年前から3年間は4週毎にMRI I評価した。【結果】脳造影病巣出現頻度は1, 2月目と急速に段階的に減少し, 3月から6月目までさらに減少し, 7月目以後は低頻度で安定持続している。臨床再発頻度は1-3月目, 4-6月目と段階的に減少するが, 造影病巣減少の速度より遅れて減少し, 7月目以降は低頻度が持続し, 4年以後はさらに減少する。EDSSの変化はFIN服用開始時の平均値が1.8であったが, 1年毎の評価集団に対応するベアライン集団に比し低値となり, 4年目には0.91(57%) (p=0.0002)と高度に有意な低下が続いている。IFN治療で年1回以上の再発があった患者でも同様の高い有効性が示された。【安全性】延長試験開始後FINに基づく有害事象により投薬を中止した例は無い。重篤な感染症も発生していない。FIN服用3年で脳原発大型細胞悪性リンパ腫を発症し投与中止した。投与4年目の1名に乳癌腫が発生しFINを中止し, 術後再開している。発がんについては全世界でのデータでFINとの関連性は否定されている。2人が妊娠希望により投薬を中止した。【結論】FINは日本人MS患者で高い有効性を示すが, 活動性抑制効果の十分な発現には3~6月を要する。障害度は5年目までに40%以上の有意な低下を示すことが証明された。FIN 0.5mgの長期投与で安全性のために投薬を中止した症例は無かった。

O-16-3

One year extension study of natalizumab (NAT) in Japanese MS patients

¹National Center of Neurology and Psychiatry (NCNP), Tokyo Japan, ²Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, ³Kansai Multiple Sclerosis Center, ⁴Hakusui Hospital, Chiba, Japan, ⁵Biogen Idec, Inc. Japan, ⁶Biogen Idec, Inc. Cambridge, MA, USA, ⁷Kyoto Min-iren Center Hospital, Kyoto, Japan
○Takashi Yamamura¹, Jun-ichi Kira², Takahiko Saïda^{3,7}, Shuji Kishida⁴, Kazuya Iwamoto⁵, Nisha Lucas⁶, Meena Subramanyam⁶

Objective: NAT is a humanized anti-α4 integrin monoclonal antibody (Ab). In a 6 month placebo controlled Japanese pivotal study, NAT reduced the development of new active lesions by 83% (0.35 for P and 0.06 for NAT (p<0.001)) and annualized relapse rate (ARR) by 69% (1.73 for P and 0.53 for NAT (p<0.001)). In this study, we have further evaluated the long-term efficacy and safety of NAT in Japanese relapsing-remitting MS (RRMS) patients. Methods: In this multicenter, 1 year open-label extension study, a total of 97 RRMS patients from the PK/PD open label and 6-month pivotal study were enrolled and received 1 year NAT treatment. Evaluations included ARR, EDSS, and adverse event (AE). Results: 47 cases (87%) from previous NAT group (N-N) and 34 cases (79%) from previous placebo group (P-N) completed the 1 year study. 21 cases discontinued treatment (9 in N-N and 12 in P-N). ARR over 52 weeks was lower in N-N compared to P-N (0.302 and 0.451, respectively). Mean EDSS score change from baseline to Week 48 was -0.02, -0.19, and -0.09 in N-N, P-N, and overall group, respectively. Common AEs (>5% reported) were nasopharyngitis, MS relapse, insomnia, eczema, influenza, diarrhea, rash and dental caries. Other AE included thyroiditis, meningitis and uterine cancer. Main SAE was MS relapse. No deaths or PML were reported during 1.5 year period. Total 5 cases (12%) were positive for anti-NAT Ab. Seropositivity for anti-JCV Ab was 63% (65 out of 103 cases). Conclusions: The findings for efficacy and safety in this study were consistent with the profile from the 6 month pivotal study.

O-16-4

視神経脊髄炎に対する抗IL-6受容体抗体トシリズマブ治療の有効性の検討

¹国立精神・神経医療研究センター病院多発性硬化症センター, ²国立精神・神経医療研究センター神経研究所免疫研究部, ³近畿大学医学部神経内科, ⁴国立精神・神経医療研究センター病院神経内科
○荒木 学¹, 松岡貴子², 宮本勝一³, 楠 進³, 岡本智子^{1,4}, 村田美穂⁴, 三宅幸子^{1,2}, 荒浪利昌^{1,2}, 山村 隆^{1,2}

【目的】Neuromyelitis Optica (NMO) は中枢神経系の免疫疾患であり, 疾患特異的に検出される抗Aquaaporin-4 (AQP4) 抗体が病態に深く関与する。過去に我々はPlasmablast (CD19⁺CD27^{high}CD38^{high}CD180⁻) を抗AQP4抗体産生細胞と同定し, Plasmablastは再発時に増加し, その増殖維持にIL-6が重要であること明らかにした。これらの結果に基づき臨床研究として抗IL-6受容体抗体トシリズマブ (tocilizumab, TCZ) の有効性と安全性を評価した (UMIN000005889, UMIN000007866)。【方法】臨床研究の同意が得られた抗AQP4抗体陽性のNMOまたはNMO関連疾患患者8名に対して1回TCZ 8 mg/kg点滴静注を行った。臨床効果は, 治療開始1年間の再発回数 (Annualized relapse rate: ARR), Expanded disability status scale (EDSS), 疼痛・疲労評価尺度 (Numerical rating scale: NRS) を用いて検討した。免疫学的パラメーターとして末梢血Plasmablast頻度, 血清抗AQP4抗体価を測定した。【結果】女性7名, 男性1名で初回投与時の平均年齢39.5歳 (23-62歳), 平均再発回数は11.1回 (3-20回) であった。ARRは2.8±1.0から0.4±0.7 (p<0.001), EDSSは4.9±1.7から4.1±1.5 (p<0.05) に改善した。慢性疼痛と疲労はNRSで各々3.5±2.0から1.6±2.4 (p<0.05), 6.0±1.9から3.3±1.5 (p<0.005)に改善した。抗AQP4抗体価もTCZ投与前に比して全患者で低下した。有害事象は感染症 (急性胃腸炎, 上気道炎, 急性腎盂腎炎), 白血球・リンパ球減少, 貧血を認めたが, いずれも重篤ではなかった。【結論】TCZはNMOの再発を著明に抑制し, 更に治療抵抗性の慢性疼痛や疲労にも効果を認めた。

O-17-1

iPatax : 小脳性運動失調の新たな定量評価法

¹新潟大学脳研究所神経内科, ²新潟大学脳研究所分子神経疾患資源解析学分野
 ○徳永 純¹, 他田正義², 永井貴大¹, 小野寺理², 西澤正豊¹

【目的】本研究は敏感で信頼性の高い小脳性運動失調の定量的評価法開発を目的とする。私たちはOS6.0/iPadを用いた定量的検査システム*iPatax*を開発し、既存の小脳性運動失調の評価尺度SARAと本システムの検査課題の測定値の中で速度の変動係数(CV)が高い相関を示すことを昨年報告した。本年度は検査課題の至適条件や、健常群と疾患群、疾患重症群と軽症群、疾患別の相違を明らかにすることを目的とした。**【方法】**本システムの検査課題は、視標追跡法による等速直線反復運動試験(15cmの直線上を3~5cm/秒の等速で反復移動する視標を利き手第1指で1分間追跡し、視標と指の空間的ずれ、速度、加速度的CVを測定)および視標追跡法による等速曲線反復運動試験(直径10cmの円周上を1周/3~6秒の等速で周回・反転移動する視標について同様)とした。健常者36例、小脳失調患者51例を対象に、SARA、*iPatax*検査項目の測定値を解析した。

【結果】課題の至適条件としては、比較的ゆっくり(曲線では6秒/周、直線では3秒/15cm)、非連続で(周回より反復の)、より複雑な(直線より曲線の)視標追跡課題が小脳性運動失調を検出するのに適していた。運動学習の効果では、健常群、疾患群ともに、時間経過に伴い速度のCVの減少を認め、運動学習を反映していた。学習効率[Δ%CV=(%CV P1-%CV P3)/%CV P1, P1は60秒を3期に分けた最初の20秒間、P3は最後の20秒間]は疾患群で低く、かつ疾患群ではSARAの増加に伴い学習効率が有意に低下した。

【考察】小脳は、指標とのずれを修正するフィードバック制御のほか、比較的早い運動においては予め軌跡を計算し指令を出す予制御にも関わる。ゆっくりとした課題では重症例ほど頻繁にフィードバック制御による修正が必要になって運動の円滑さが損なわれ、速度のCVに鋭敏に反映されと考えられる。また小脳障害の進行に伴い学習障害も増悪することが示唆された。

O-17-2

脊髄小脳変性症における運動学習障害の評価

¹横浜市立大学病院 神経内科学, ²済生会横浜市南部病院 神経内科, ³横浜市立大学附属市民総合医療センター 神経内科, ⁴帝京大学医学部附属溝口病院 神経内科
 ○上田直久¹, 波木井靖², 兄矢野繁³, 釘本千春¹, 土井 宏¹, 岸田日帯³, 上木英人¹, 工藤洋祐¹, 東山雄一¹, 鈴木ゆめ¹, 黒岩義之¹, 田中章景¹

【目的】Marr-Ito-Albus理論に代表されるように運動学習には小脳皮質のシナプス伝達可塑性が重要であることが示されている。運動の長期記憶に関する研究報告は、動物実験による眼球反射、ヒトではSRTTによるmotor sequence課題、特殊な機器によるreaching task課題などを用いて、一般的な運動ではない。今回簡便な運動モデルを用いて、短時間での、より実際の運動の学習効果を検討した。**【方法】**対象は脊髄小脳変性症(SCD)30例(MSA-C, 遺伝性小脳失調症、孤発性小脳失調症)、パーキンソン病(PD)30例、正常対照(NC)30例。課題1:検査紙上のアルキメデス渦巻きをサインペンでなぞる作業を片手ずつ6回連続で行い、渦巻きの基準線からのずれ面積を算出した。課題2:9 hole peg testを片手ずつ6回連続で行い、その所要時間を測定した。各課題の結果の前3回に対する後半3回を計算し、運動学習効果の指標とした。SCDではICARSを測定し臨床重症度として用いた。**【結果】**いずれの検査でもPD、NCでは前半に比べて後半の結果が改善する、つまり運動学習効果が見られたが、SCDでは前半と後半での差が有意に乏しく、運動学習効果は低下していた。SCDにおいて運動学習障害度はICARSとは相関しなかった。**【結論】**これまでの研究よりもより現実的な運動で、小脳障害による運動学習障害がみられる可能性を示唆した。基底核も運動記憶に必須な神経部位であることが知られており、運動学習の前半は小脳、後半は基底核が重要な役割を果たしているという報告もある。今回は短時間の運動タスクを用いたため、PDよりSCDでの運動学習障害がより明らかであった可能性が考えられる。ICARSによるSCDの臨床重症度と運動学習障害度は相関しなかったが、今後は運動学習障害と関連する因子を抽出すべく解析を進めたい。

O-17-3

多系統萎縮症における排尿症状の発症時期-病型別の検討

¹千葉大学大学院 医学研究院 神経内科学, ²千葉大学大学院 医学研究院 泌尿器科学, ³東邦大学医療センター 佐倉病院 神経内科学, ⁴獨協医科大学 排泄機能センター 神経内科学
 ○山本達也¹, 朝比奈正人¹, 内山智之^{1,4}, 平野成樹¹, 山中義崇¹, 杉山淳比古¹, 柳澤 亮², 柳原隆次³, 桑原 聡¹

【目的】多系統萎縮症(MSA)は進行期において高度の排尿症状を認めることはよく知られているが、排尿症状の出現時期についてはよくわかっていない。病初期から排尿症状が目立つ例や、運動症状発症後しばらくしてから排尿症状が顕在化する例など様々である。そこで我々は100例のMSA患者について、病型別の排尿症状発症時期を後方的に検討した。

【方法】2008年1月から2013年9月までの間でGilmanのsecond consensus criteriaでpossible or probableと診断された100例のMSA患者について、診療記録をもとに初発症状、排尿症状発症時期を調査し、病型別の排尿症状発症時期・残尿量を検討した。**【結果】**MSA-Cが59例、MSA-Pが41例で平均罹病期間は両群とも3.1年であった。初発症状はMSA-Cでは自律神経症状初発12例(排尿症状初発、起立性低血圧3例、性機能障害1例)、小脳症状初発47例(構音障害7例、上肢2例、下肢3例)で、MSA-Pでは自律神経症状初発14例(排尿症状10例、起立性低血圧2例、性機能障害2例)、錐体外路症状初発:27例(上肢14例、下肢13例)であった。運動症状初発例における排尿症状発症時期は小脳症状初発例では平均1.6±1.5年、最大6年で、錐体外路症状初発例では平均1.8±1.4年、最大4.7年で両群間に有意差を認めなかった。診察時の平均残尿量はMSA-C:149ml、MSA-P:152mlで両群間に有意差を認めなかった。

【考察】MSA-C・MSA-Pともに自律神経症状初発の症例では排尿症状が発症する例が多かった。また、運動症状初発でも16~18年後に何らかの排尿症状を呈し得ることが多いが、運動症状初発から排尿症状発症まで47年~6年かかる症例もあり、このような症例では他疾患との鑑別が難しいため、排尿症状の有無については長期にわたって観察する必要がありと考えられた。**【結論】**MSAにおける排尿症状出現時期は病型によらず多様であり、排尿症状の有無については長期にわたって観察する必要がある。

O-17-4

脊髄小脳失調症31型の自然史

¹信州大学 脳神経内科, ²リウマチ・膠原病内科, ³信州大学 神経難病学講座分子遺伝学部門, ⁴伊那中央病院 神経内科, ⁵諏訪赤十字病院 神経内科, ⁶長野赤十字病院 神経内科, ⁷NHOまつもと医療センター 信松本病院 神経内科, ⁸富士見高原病院 神経内科, ⁹健和会病院 神経内科, ¹⁰佐久総合病院 神経内科, ¹¹長野県立木曾病院 神経内科
 ○中村勝哉¹, 吉田邦広¹², 清水雄策³, 兼子一真⁴, 佐藤俊一⁵, 矢野沢裕之⁵, 森田 洋¹, 大原慎司⁶, 矢澤正信⁷, 牛山雅夫⁸, 佐藤充人⁹, 宮崎大吾¹⁰, 井上 敦¹⁰, 池田修一¹

【目的】脊髄小脳失調症31型(SCA31)は、常染色体優性遺伝性の純粋小脳型を呈する脊髄小脳変性症(SCD)の一病型である。本研究は、SCA31患者の臨床像を前向きに調査し、その自然史を明らかにすることを目的とする。**【方法】**遺伝学的検査にて診断が確定しているSCA31患者44名を対象に、登録時(2011年7月9日),1年後(2012年7月9日)および2年後(2013年7月9日)にScale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA) score, およびBarthel Index (BI)を多施設共同で調査した。

【結果】44名の登録時年齢73.6±8.5歳(mean±SD),発症年齢58.5±10.3歳,罹病期間15.1±9.6歳であった。登録時から現在までに2名が死亡(肺炎, 窒息),2名が転居のため脱落した。観察期間中に4名(計9回)入院を要する併発症がみられた。SARA scoreは、登録時に16.6±6.9であり、1年後には17.8±7.7, 2年後に18.7±7.4と平均値で1.2 p/year増悪した。SARA scoreの低位項目の2年間の変化は、1)歩行4.50→5.13 (0.31 p/year), 2)立位2.80→3.08 (0.14 p/year), 3)座位0.50→0.67 (0.09 p/year), 5)指追試験0.90→1.01 (0.06 p/year), 6)指鼻試験1.21→1.35 (0.07 p/year), 7)内回・外回運動1.53→2.14 (0.30 p/year), 8)踵距試験2.35→2.57 (0.11%)と増悪した。4)言語障害はほぼ変りなかった。BIは登録時82.5±21.4であり、1年後には79.9±22.8, 2年後には78.6±24.2と平均値で2.1 p/year増悪した。

【結論】2年前の前向き研究により、SCA31患者ではSARA scoreで平均1.2 p/year, BIで平均2.1 p/year増悪していた。低位項目の検討では、歩行・立位の失調症状より重症な傾向がみられ、2年間の増悪率は内回・外回運動より顕著であった。SCA31は、患者が高齢であるために死亡などによる脱落リスクは高いが、一方で、定住率が高く、地域に密着した医療機関での同一医師による継続的な診療が可能である等、自然史調査に適した要件を備えている。

O-18-1

急性期脳梗塞におけるBNPと関連因子の検討

¹鳥取大学医学部脳神経内科, ²鳥取県立中央病院神経内科, ³松江赤十字病院神経内科, ⁴山陰労災病院神経内科
 ○河瀬真也¹, 古和久典¹, 周藤 豊², 福田弘毅³, 楠見公義⁴, 中安弘幸², 中島健二¹

【目的】心原性脳塞栓症(CEI)に対する脳性ナトリウム利尿薬(brain natriuretic peptide: BNP)の有効性が報告されている一方で、非心原性脳梗塞(non CEI)においてもBNP高値を呈する例がある。今回、急性期non CEIにおけるBNPの意義を明らかにするために、各種因子との関連性について検討した。**【方法】**当院および関連病院に入院し、CTまたはMRIで病巣が確認された脳梗塞患者の内、入院時にBNP(pg/ml)を測定された患者530例を対象とし、BNPと年齢、性別、臨床病型、各種因子(BMI, 飲酒, 喫煙, 血圧, 血糖, 脂質, クレアチニンクリアランス(Cler), 梗塞サイズ)との関連を検討した。臨床病型はNINDS CVD IIIに則った。梗塞サイズは、S; 15mm未満, M; 15mm以上40mm未満, L; 40mm以上に群分けした。**【結果】**平均年齢74.0歳、男性328例、臨床病型の内訳は、CEI167例, non CEI363例(アテローム血栓性脳梗塞168例, ラクナ梗塞60例, その他11例, 分類不能の脳梗塞124例)であった。BNP平均値はCEI286.8, non CEI100.9で、有意にCEIで高値であった。non CEIにおけるBNPと各因子との関連性の検討では、梗塞サイズが正の相関、中性脂肪, LDLコレステロール, Clerで負の相関を示した。多変量解析では血圧, 入院時血糖, HbA1c(NGSP), Cler, 梗塞サイズがBNPと有意に関連した。non CEIにおける梗塞サイズ毎のBNP平均値は、S: 88.4, M: 83.6, L: 172.9で、L群で有意に高かった。**【結論】**non CEIにおけるBNP上昇は、梗塞サイズの大きさと関連し、脳梗塞による交感神経系の活性化状態を間接的に表している可能性が考えられた。

O-18-2

認知機能低下を伴う大脳白質病変及びその進行における活性化血小板機能の解析

¹京都府立医科大学医学部 地域保健医療疫学, ²京都府立医科大学医学部 神経内科学, ³同志女子大学薬学部 臨床病態生化学, ⁴京都府立医科大学医学部 放射線診断治療学, ⁵京都工場保健会

○栗山長門^{1,2}, 水野敏樹², 安池博美², 松野浩之², 河下映里³, 田邑愛子², 尾崎悦子¹, 松井大輔¹, 渡邊 功¹, 近藤正樹², 徳田隆彦², 大島洋一², 吉田誠克⁴, 村西 学², 赤澤健太郎⁴, 高田明浩⁵, 武田和夫⁵, 山田 恵⁴, 中川正法², 渡邊能行¹

【背景と目的】大脳白質病変は、様々なリスク因子が報告されているが、血小板活性化を含む、的確に把握できる臨床指標はまだ明らかではない。一方、生活習慣病における易血栓性を含め、活性化血小板機能も測定する意義について報告がなされている。(Araki S, Matsuno H, et al. Diabetes Care 2009) 今回、新規規格化血小板機能の評価法を用いて、深部白質病変についての検討を行った。

【方法】平成15年から開始し、同20年、同25年の計3回10年間にわたり同意が得られたコホート受診者143名(男89名、女56名, 70歳)。頭部MRIの深部白質病変の評価は、FLAIR-T2画像でのFazekas分類(Grade)を用いた。神経心理学的検査・質問紙調査を実施するとともに、蛍光標識抗血小板モノクローナル抗体で二重染色し、フローサイトメトリーによる血小板表面のPAC1-CD62Pを定量的に測定した。**【結果】**Grade0群: 55名, G1: 55名, G2: 19名, G3: 14名であった。CD62Pは、G0群: 2.6%, G1: 3.1, G2: 4.1, G3: 4.8であり、gradeの進行に伴い有意に高値であった(p<0.01)。PAC1は、同様に高値傾向を認めたが、有意ではなかった。頭部MRのgradingが連続的な増加を認めた11例は、CD62P(4.9), PAC1 値(4.1)とも高値を示した。MMSEおよびWord fluency testは、gradeの進行に伴い有意に低値を示した(p<0.05)。Grade2&3群のCD62P高値は、Grade1&2群に比して、年齢・性その他の血管リスクや抗血小板薬での多因子調整後も有意であった(オッズ比=3.03)。

【結論】白質病変のGrade群間で、CD62P値、MMSE値、Word fluencyに有意差が認められた。血小板機能活性化を反映するこのCD62P上昇は、認知機能低下を伴う白質病変と関連していた。以上より、大脳白質病変では、持続的な血小板機能低下に伴い、持続的な血小板活性化を亢進させる病態の存在が推察される。CD62P値は、血管性認知障害の臨床指標として有用である可能性がある。

O-18-3

非弁膜症性心房細動による心原性脳塞栓症患者の予後に影響する因子の検討

¹東京女子医科大学 神経内科, ²東京女子医科大学 循環器内科
 ○丸山健二¹, 志賀 剛², 飯嶋 陸¹, 内山真一郎¹

【目的】急性虚血性脳卒中 (AIS) を発症した非弁膜症性心房細動 (NVAF) 患者において血清BNP値の上昇が注目されており, 最近の報告では血清BNP値は予後予知因子になることも報告されている。そこで予後に関連する因子としてのBNPの意義について検討を行った。

【方法】2010年4月から2013年3月の3年間にAISで入院したNVAF患者連続100例について検討した。脳梗塞の病型は, TOAST分類を用いた。BNPを含め, 一般的な脳梗塞の危険因子の他, D-dimer, 経胸壁心エコーの左房径, ejection fraction, CHADS₂ score, 入院時のNIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) の退院時mRS (modified Rankin Scale score) に及ぼす影響について重回帰分析を行った。

【結果】平均年齢は, 75.9 ± 9.6 歳, 男性が63.7%であった。重回帰分析を行った結果, 入院時の収縮期血圧(p<0.02), 血清BNP値(p<0.001)およびNIHSS (p<0.001)が退院時のmRSと有意に関係していた。

【結論】AISで入院したNVAF患者では入院時の収縮期血圧とNIHSSとともにBNPが退院時の転帰と関連していた。

O-18-4

虚血性脳卒中患者における脳波位相同期と臨床指標の関連

¹森之宮病院 神経リハビリテーション研究部, ²理化学研究所・BSIトヨタ連携センター
 ○河野徳司¹, 服部憲明¹, 宇野 裕², 北城圭一², 畠中めぐみ¹, 矢倉 一¹, 藤本宏明¹, 吉岡知美¹, 長廻倫子¹, 乙宗宏範¹, 宮井一郎¹

【目的】脳活動は神経ネットワークに依存している。脳卒中を発症すると局所の機能のみならずネットワーク全体の機能も低下し機能障害やADL低下が起こる。脳波はこのネットワーク機能を評価できるモダリティの一つであるが, 脳卒中患者での脳波とADLとの関係に関する知見は充分なものではない。本研究の目的は, 新規な脳波解析手法である半球間位相同期 (interhemispheric phase synchronization:IHPS) と虚血性脳卒中患者のADLとの関係を検討することである。

【方法】2012年9月から2013年3月までに回復期リハビリテーション目的で当院に入院した虚血性脳卒中患者のうち, 文章で同意を得られた者を対象とした。被験者数は20名 (男性/女性: 14/6), 平均年齢68.9±9.9歳, 発症からの平均日数は50.4±36.9日であった。脳波測定後, wavelet解析によりIHPSを評価した。うち6名については, 退院時の脳波も評価した。ADL指標としてFIM (Functional Independence Measure) を用い, IHPSとの相関を解析した。(相関係数: Spearmanのρ)

【結果】IHPSはFIMの運動, 認知の各サブスコアおよび総スコアと有意な相関を示した。運動FIMではα帯 (8~13Hz) および中間速波帯 (14~17z) で有意な相関を認めた。(α帯: ρ=0.635 p<0.01, 中間速波帯: ρ=0.603 p<0.01)。認知FIMでも同様に相関を認めた。(α帯: ρ=0.552 p<0.05, 中間速波帯: ρ=0.628 p<0.01)。総スコアとの相関も同様であった(α帯: ρ=0.625 p<0.01, 中間速波帯: ρ=0.648 p<0.01)

退院時に測定を実施した症例では, FIM, IHPSともに入院時より増加する傾向を認めた。【結論】安静時脳波のIHPSは, 虚血性脳卒中患者においてADL指標であるFIMと有意に相関することが明らかとなった。これまでに脳波位相同期とADLについての報告はなされておらず, 病態の評価に有用な新規指標となりうると考える。

O-19-1

LC-MS/MSを用いた TTR 型 FAP におけるアミロイド構成成分の解析

¹熊本大学大学院生命科学研究部神経内科学分野, ²熊本大学大学院生命科学研究部保健学系生体情報解析学分野, ³熊本大学医学部附属病院中央検査部アミロイド病診療体制構築事業
 ○北川敬資¹, 田崎雅哉^{1,2}, 植田光晴¹, 大嶋俊範¹, 荻 泰裕¹, 三隅洋平¹, 大林光念³, 山下太郎¹, 安東由喜雄¹

【目的】トランスサイレチン (TTR) 型家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP) は遺伝的に変異のある TTR が重合しアミロイド繊維となり, 諸臓器に沈着することで臓器障害を引き起こす予後不良の疾患である。FAP は同一の TTR 遺伝子変異を有しているにもかかわらず, 発症時期に違いがみられる。発症時期により臨床症状やアミロイド沈着様式が異なり, 高齢発症は男性に多いことが知られているが, そのメカニズムはほとんど明らかとなっていない。

本研究では FAP 患者の組織沈着アミロイドの解析を行い, 加齢および性差がもたらすアミロイド構成成分の変化を明らかにすることを目的とした。

【方法】FAP ATTR Val30Met 剖検患者 23 例の心筋固有層, 腎糸球体, 末梢神経, 消化管のホルマリン固定組織切片をコングロッド染色し, アミロイド沈着部位をレーザーマイクログラフィにより採取した。採取したサンプルからペプチドを抽出, LC-MS/MS で測定し, 異型 TTR および野生型 TTR の比率を解析した。また, 抗 TTR 抗体による免疫組織化学染色を施行し, 心筋固有層および腎糸球体におけるアミロイド沈着量を半定量した。

【結果】FAP 患者 23 例の死因は, 13 例 (56.5%) は心不全, 9 例 (39.1%) は腎不全であった。50 歳以上の高齢発症男性においては 85.7% が心不全であった。

心筋固有層において, 加齢に伴い野生型 TTR の比率が有意に増加していたが, 腎糸球体と末梢神経, 消化管においては年齢と TTR 比率に相関はなかった。心筋固有層におけるアミロイド沈着量は, 男性では加齢に伴い増加していたが, 女性においては高齢になるにつれて減少していた。腎糸球体におけるアミロイド沈着量は男性に比べ女性が増加していた。【結論】FAP において, 加齢および性差が TTR アミロイドの沈着様式に影響を与える。

O-19-2

家族性アミロイドポリニューロパチーの病因における線維芽細胞の機能についての解析

¹熊本大学 神経内科, ²熊本大学附属病院 中央検査部
 ○三隅洋平¹, 植田光晴¹, 大林光念², 山下太郎¹, 安東由喜雄¹

【目的】トランスサイレチン (TTR) 関連家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP) において細胞外マトリックス (ECM) はアミロイド線維形成において重要な組織環境である。また, 肝臓移植後の患者組織の解析により, ECM において TTR アミロイドがクリアランスされることが示されている。本研究では, ECM の維持およびリモデリングにおいて主要な役割を果たす線維芽細胞が FAP の病態において果たす機能を明らかにすることを目的とした。【方法】*In vitro* で作成した TTR 凝集体を線維芽細胞株に添加し, 細胞内への取り込みおよび分解能を共焦点顕微鏡およびイムノプロットング法により解析した。TTR 凝集体を野生型マウスの皮下に投与し, 経時的に皮膚を採取し組織からの TTR 凝集体のクリアランスを免疫染色法により定量化した。ヒト異型 TTR Val30Met を発現するトランスジェニックマウスおよび FAP ATTR Val30Met 患者の生検皮膚組織における線維芽細胞を組織学的に解析した。【結果】培養線維芽細胞は TTR 凝集体を細胞内に取り込み, 経時的に分解した。マウス皮下に TTR 凝集体を投与すると, いったん細胞外に沈着した TTR 凝集体は経時的に線維芽細胞およびマクロファージ内に取り込まれ分解された。ヒト異型 TTR Val30Met を発現するトランスジェニックマウスおよび FAP ATTR Val30Met 患者の生検皮膚組織において, TTR 免疫染色陽性の線維芽細胞が認められ, その数は病期の進行とともに増加傾向が認められた。【結論】線維芽細胞は TTR 凝集体の細胞内への取り込みおよび分解をもつことから, 線維芽細胞は ECM におけるアミロイド沈着および分解に深く関わっていると考えられる。

O-19-3

FAP ATTR Val30Met の末梢神経病変の超微形態学的検討

名古屋大学病院 神経内科

○小池春樹, 高橋美江, 大山 健, 橋本里奈, 川頭祐一, 飯島正博, 祖父江元

【目的】近年, 高齢で発症し, 集積地との関連を認めない FAP ATTR Val30Met が報告され, 若年発症の多い集積地の例とは異なる臨床像を呈することが明らかになっている。今回, 集積地の若年発症例と非集積地の高齢発症例の末梢神経病変を電子顕微鏡を用いて比較検討したので報告する。

【方法】遺伝子診断で FAP ATTR Val30Met と確定した 39 例の生検腓腹神経病理所見を検討した。5 例 (男性 3 例, 女性 2 例) は集積地出身であり, 生検時年齢は 36.2 ± 4.6 (mean ± SD) 歳であったのに対し, 34 例 (男性 31 例, 女性 3 例) は集積地と関連がなく, 生検時年齢は 67.2 ± 7.1 歳であった。

【結果】大径有髄線維密度は若年群で 1305 ± 1063 本/mm², 高齢群で 312 ± 339 本/mm²であり, 若年群に比して高齢群で有意な減少を認めた (p < 0.05)。小径有髄線維密度は若年群が 761 ± 677 本/mm², 高齢群が 710 ± 689 本/mm²であった。無髄線維密度は若年群が 1573 ± 1528 本/mm², 高齢群が 6356 ± 5594 本/mm²であり, 若年群で有意な減少を認めた (p < 0.05)。若年群ではアミロイドに隣接したシュワン細胞の基底膜および細胞膜は不明瞭になり, 無髄線維の脱落を認めたが, 有髄線維は髄鞘・軸索ともに保たれる傾向があり, 小径線維優位の神経線維脱落に矛盾しない所見であった。高齢群のアミロイドに隣接した部位では, シュワン細胞および有髄線維は比較的保たれていたが, 血管内皮細胞の連続性の消失と有髄線維の脱髄が目立った。

【結論】若年群のシュワン細胞が高齢群のものよりアミロイド沈着に対して脆弱であることが小径線維優位の神経線維脱落と関連していると考えられた。また, 高齢群の神経線維脱落には blood nerve barrier の破綻などのアミロイド沈着以外の因子が関与している可能性が示唆された。

O-19-4

家族性アミロイドポリニューロパチーの遺伝子治療におけるヘテロ二重鎖核酸の作用機序

¹東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科 脳神経病態学分野, ²大阪大学大学院 薬学研究科 生物有機化学分野

○仁科一隆¹, 朴 文英¹, 田中規恵¹, 仁科智子¹, 桑原宏哉¹, 小比賀聡², 横田隆徳², 水澤英洋¹

【目的】核酸医薬を用いた遺伝子治療は, 難治性神経疾患における新規治療法として期待されている。我々は今までにビタミン E (Toc) を核酸医薬に結合させたデリバリー法を確立してきており, 特に従来のアンチセンス核酸 (ASO) とその相補鎖 RNA (cRNA) を基に我々が新規開発した核酸医薬であるヘテロ二重鎖核酸 (HDO) に Toc を結合させた Toc-HDO が肝における有効性を格段に向上させることに報告した。変異ヒトトランスサイレチン (hTTR) トランスジェニックマウスに対して hTTR を抑制する Toc-HDO を静注することで肝における hTTR 遺伝子の発現抑制と血清における hTTR の低下を確認しており, 家族性アミロイドポリニューロパチーに対する臨床応用が期待される。しかし HDO のメカニズムについては未だに不明な点が多く, HDO の細胞内挙動を調べることで HDO に特異的なメカニズムを解明することを目的とした。【方法】異なる濃度の Toc-HDO を各群 3 匹のマウスに静注して, 投与 3 日後の肝における標的遺伝子発現量と, 肝における Toc-HDO 濃度をそれぞれ定量的 RT-PCR 法で測定し, その関連性を調べた。次に cRNA を検出するノザンプロットで Toc-HDO 投与後の cRNA の鎖長を測定した。またヒト肝細胞癌の培養細胞系に対して標的遺伝子のイントロン配列に対する HDO を投与し, 投与翌日の標的遺伝子発現量を測定した (n=4)。【結果】肝における有効性と核酸濃度との相関から, Toc-HDO は ASO と比較して単位核酸当りの標的遺伝子抑制効率が高いことが示された。ノザンプロットから cRNA は肝で完全に切断されてヘテロ核酸構造が分解していると考えられた。培養細胞に対する核酸投与実験から, ASO では無効だったのに対して HDO は用量依存的に有効性を示し, HDO 特有の核内で有効性が示唆された。【結論】有効性の極めて高い HDO には, ASO と異なる細胞内プロセッシング機構があると考えられた。今後これらの知見を基に, より安全かつ有効な HDO の開発が期待される。

O-20-1

次世代シーケンサーを用いたミトコンドリア遺伝子変異の高感度定量的解析

東京大学病院 神経内科

○田中真生, 石浦浩之, 三井 純, 後藤 順, 辻 省次

【目的】次世代シーケンサーを用いて、ミトコンドリア遺伝子変異の有無について高感度かつ定量的な解析を行い、診断における有用性および問題点について検討する。

【方法】臨床的にミトコンドリア異常症が疑われ、当科へミトコンドリア遺伝子解析の依頼があった症例20例について、次世代シーケンサー (150塩基ペアエンド) で解析を行った。サンプルの調整に関しては、血液もしくは筋肉から抽出したDNAを使用し、PCR法を用いてミトコンドリア遺伝子のみを増幅した後、キットを用いてライブラリを作成した。

【結果】20症例中7例においてミトコンドリア病を示す病的変異を認め、塩基置換変異が4例、大欠失変異が3例で認められた。塩基置換変異については、筋由来のDNAを用いた解析では高い割合で病的変異が認められたが、血液由来のDNAを用いた解析では病的変異の割合が低く、筋肉と比較して1/20程度の割合でしか病的変異を有さない症例もあった。大欠失変異については、3例のうち1例で、血液由来のDNAを用いた解析でも大欠失に伴う異常な組み換え配列が1~2%と低頻度ながら検出された。また、前記の7症例以外に、血液由来のDNAを用いた解析で病的変異を認めず、筋由来のDNAを用いた解析でごく低頻度の病的変異を認める症例があったが、臨床症状を説明する病原変異と考えるとよく判断が困難であった。【結論】次世代シーケンサーによるミトコンドリア遺伝子解析は、塩基置換変異・大欠失変異のいずれについても、低頻度のもも含めて高感度かつ定量的に検出が可能であり、診断上の有用性は高いと考えられる。ただし、本解析法を用いることでのみ検出可能な非常に低頻度の病的変異の解釈については、正常コントロール例を含めたデータの蓄積や、解析手法のさらなる検討が必要であり、今後の課題と考えられる。

O-20-2

嚥下障害を呈したdiffuse idiopathic skeletal hyperostosisの4症例の臨床的検討

東京都立神経病院 脳神経内科, 多摩総合医療センター 整形外科

○稲石佳子¹, 小出玲爾¹, 小澤忠嗣¹, 近藤公一¹, 木村英紀¹, 高橋一司¹, 吉富洋樹², 永井一郎², 中野今治¹

【目的】Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH) は脊椎前縦帯の骨化を特徴とする疾患であり、60歳以上の高齢者が多い。骨化の好発部位は胸椎であり、通常は無症候性である。しかし、骨化が頸椎レベルで生じ、その程度が顕著であった場合には、頸椎可動域制限や前頸部腫瘍などを呈することがある。さらに高度の骨化により食道が圧迫されると嚥下障害を呈することがある。本疾患は治療可能な病態であり、整形外科、頭頸部外科領域では比較的良く知られているが、嚥下障害の鑑別疾患としては見逃されやすい疾患である。今回、我々は、嚥下障害を呈したDISHの4症例について臨床像や画像所見を検討した。

【方法】2011年1月1日~2013年12月4日の期間に嚥下障害を主訴として、当院に入院したDISHは4症例存在した。各症例の臨床像、画像所見、治療について検討し、過去に報告された論文を用いて考察した。

【結果】DISH患者4症例の主訴は全例、嚥下障害であり、全例男性であった。症状出現時の年齢は70歳~74歳と高齢であった。骨化はいずれの症例でも頸椎から上部胸椎に及んでおり、特にC4、C5椎体で目立っていた。治療として、1例は骨髄切除術を行い症状は軽快し、1例は術後(前縦帯切除術)も症状の改善に乏しく誤嚥性肺炎を繰り返して死亡した。2例は手術希望が得られず、経鼻経管栄養により保存的に加療されている。

【結論】高齢者の嚥下障害では、様々な領域の神経・筋疾患の鑑別が必要となるが、DISHは神経内科医にとってはpitfallとなりうる疾患である。DISHは手術療法により治療可能な疾患であるが、進行期の症例では手術による改善も乏しくなる。また基本的に高齢者に多く、手術に伴う合併症などのリスクもあるため、迅速な診断と、すみやかな治療方針の決定が重要である。

O-20-3

Danon病の臨床病理学および遺伝学的解析と診断基準作成の試み

奈良県立医科大学 神経内科, 国立精神・神経医療研究センター

○杉江和馬^{1,2}, 小牧宏文², 江浦信之¹, 上野 聡¹, 西野一三²

【目的】Danon病は希少な自己食空胞性ミオパチーの代表疾患で、ライソゾーム関連膜蛋白2型 (LAMP2) の原発性欠損により引き起こされる。病態や発症機序は未解明な部分が多く、疾患概念確立に向けて診断基準作成を試みた。また全国での実態調査を行い、Danon病患者の診療状況を明らかにする。

【方法】これまでに解析してきた海外例を含むDanon病 17家系51例の臨床病理学的特徴をもとに診断基準を作成した。また全国2,617の神経内科、循環器科、小児神経科の専門施設に実態調査を行い、臨床的特徴や合併症、治療法を明らかにした。新たに見出した患者を含め生検筋の筋病理学的解析を行った。

【結果】全国実態調査から、Danon病13家系28例 (男性16例、女性12例) を確認した。Danon病はX連鎖性優性遺伝で、発症年齢は男性10代、女性30代で、死亡年齢は男性20代、女性40代であった。男性患者ではミオパチー、知的遅滞、心筋症を3主徴とするが、女性では心筋症のみを呈した。発症年齢の早い男性では大半が肥大型、一方発症の遅い女性では拡張型が多かった。男女とも原因はほとんどであった。心電図ではWPW症候群が高頻度に見られ、その他異常Q波、AVブロックを認めた。βブロッカーを中心とした投薬治療は多くの症例で行われ、ベースメカ埋込 6例、心臓移植 1例で施行された。生検筋で筋鞘膜の性質を有する特異な自己食空胞 (AVSF) がみられた。遺伝子解析ではLAMP2変異を示し、発端者の約1/3がde novo変異であった。

【結論】Danon病の臨床病理学および遺伝学的解析を行い、世界で初めて診断基準を作成した。本邦で初めてDanon病患者の実態を調査し、新規を含め患者 28例を確認した。心筋症は予後を規定する重要な因子であった。Danon病は超稀少疾患であり、今後、診療ガイドライン作成を目指す。

O-20-4

Schwartz-Jampel 症候群の原因遺伝子、パールカンの機能部分欠損変異の機能解析

順天堂大学医学部 脳神経内科, 順天堂大学大学院医学系研究科 老研センター,

名古屋大学大学院医学系研究科 神経遺伝情報学

○平澤恵理^{1,2}, 岩田 哲³, 野中里紗², 服部信孝¹, 中田智彦³, 伊藤美佳子³, 大野欽司³

【目的】基底膜型ヘパラン硫酸プロテオグリカン、パールカンの機能部分欠損により、Schwartz-Jampel症候群を発症する。機能完全欠損により発症する致死性軟骨異栄養症 (DDSH) に比べ、Schwartz-Jampel症候群は良性的経過をとる。我々は、両者の違いは、パールカタンパク質が細胞外に分泌され、細胞外マトリックスとして機能するかによると推察した。【方法】SJS患者初代線維芽細胞をドメイン特異的抗体で染色し、細胞外での局在を確認した。エキソソームリシークエンシング解析によりパールカンをコードするHSPG2遺伝子の変異を解析した。パールカンのドメインIIIの2nd laminin type Bだけをcloningして細胞外分泌シグナルをつなげて、変異パールカンの細胞外分泌能を解析した。【結果および考察】パールカンドメイン特異的抗体による初代線維芽細胞染色ではドメインI, IV, Vに対する特異的抗体により細胞外パールカタンが染色されたが、ドメインIIIに対する抗体では染色されなかった。エキソソームリシークエンシング解析でドメインIIIの2nd laminin type B にp.Leu1088Proヘテロ変異を認め、サンガー法にて確認を行った。Leu1088はオボソサムを除く哺乳類で高度に保存されていた。ドメインIIIの2nd laminin type Bに細胞外分泌シグナルを付加しHEK293細胞に発現させたところ、細胞内にも培養液中にも組み換えパールカンの発現を認めた。p.Leu1088Proを導入したところ細胞内の組み換えパールカンの発現が減弱した。この変異組み換えパールカンの細胞外分泌を全く認めなかった。プロテアーゼ阻害剤MG132を加えたところ変異組み換えパールカンの細胞内発現が正常化し、変異組み換えパールカタンがプロテアーゼによって分解されていることが示唆された。

O-21-1

CAS直前・直後の採血法 OEF値とCAS直後過灌流現象の関係

湘南鎌倉総合病院 脳卒中診療科

○岩田智則, 森 貴久, 宮崎雄一, 青柳慶彦, 丹野雄平, 笠倉至言, 吉岡和博

目的

Stage II hemodynamic failure でoxygen extraction fraction (OEF) が上昇しているCAS直後に過灌流現象が出現する可能性が高いと考えられる。PET装置がなくても採血法でOEFを測定可能なため、CAS前後 OEF値とCAS直後過灌流現象との関係をretrospectiveに検討した。

方法

1) 調査期間は2010年から2012年まで、2) 期待のCASを施行、3) 脳血流SPECTと採血法OEF測定をCAS前後に施行した患者。採血により頸動脈O2濃度(CaO2)と頸静脈O2濃度(CjO2)を測定しOEFを計算した(OEF=(CaO2-CjO2)/CaO2)。CAS前後SPECTで対小脳比を求め(対小脳比=病側MCA領域CBF/病側小脳半CBF x100)、CAS後値からCAS前値を減じた(対小脳比差)。対小脳比差が10%以上であれば過灌流現象と診断した。

結果

条件に合った92症例中、17症例に過灌流現象が起きた。CAS直前OEFは過灌流現象と相関がなかったが、CAS直後OEF過灌流現象と有意な相関があった(r=0.27, p<0.01)。過灌流現象群は非過灌流現象群に比べ術後OEFが有意に高かった(0.46 vs 0.41, p<0.01)。過灌流現象発症を予測するCAS直後OEFのcut-off値は0.45であり(p<0.01)、感度71%、特異度83%であった。

結論

CAS直後OEF高値はCAS直後過灌流現象の重要な予測因子であった。

O-21-2

脳梗塞の血栓除去術におけるrunning aspiration techniqueの有用性

京都第一赤十字病院 脳神経・脳卒中科, 京都第一赤十字病院 救急科, 京都府立医科大学 神経内科,

東京厚生年金病院 脳神経血管内治療科

○今井啓輔¹, 濱中正嗣¹, 山田丈弘¹, 山崎英一¹, 木本敦史¹, 傳 和真¹, 竹上徹郎², 徳田直輝³, 武澤秀理⁴, 池田栄人²

【目的】超急性期脳梗塞に対する緊急脳血管内血行再建術 (ENER) において、当施設では、2006年4月からballoon guide-catheter (BGC) を用いた血栓除去術を実施してきた。2009年4月からはBGCとインナーカテーテル (INC) を用いたrunning aspiration technique (RAT)を導入した。さらにはINCを、2011年10月からはPenumbraのreperfusion catheter (PRC) に、2013年6月からはPenumbra-MAXのreperfusion catheter (MAX) に変更してきた。今回われわれは、INC, PRC, MAXによるRATの有用性を明らかにする。【方法】2006年4月から2013年7月まで当施設で実施したENER連続181例中、血栓除去術でRATを用いた例を対象とした。対象をINC群, PRC群, MAX群に分類し、その背景因子と成績を検討した。【結果】RATを用いた例は32例であり、INC群14例, PRC群10例, MAX群8例であった。背景因子に関しては、INC群, PRC群, MAX群の各群において、平均年齢は75.6歳, 76.5歳, 75.4歳、平均NIHSSは22.6, 19.9, 23.6と同様であった。閉塞部位 (ICA/MCA/VA-BA) は、各群において12/0/2, 8/1/1, 4/4/0例であり、MAX群でMCA閉塞が多かった。成績に関しては、完全再開通 (TICI2B-3) と重篤な合併症は、各群において、11, 7, 7例と0, 0, 0例であり差はなかった。平均手術時間は、68.2, 94.5, 69.0分であり、INC群とMAX群で短い傾向がみられた。良好な予後 (MRS0-2) は、9, 7, 5例であり、全ての群で半数以上を占めていた。【結論】脳梗塞の血栓除去術においてRATは有用であった。MAXに変更後は、MCA閉塞が治療対象に拡大し、手術時間が短縮してきている。

O-21-3

非心原性虚血性脳卒中患者におけるクロビドグレルの反応性と喫煙との関係

埼玉医科大学国際医療センター 神経内科・脳卒中内科

○丸山 元, 福岡卓也, 出口一郎, 大江康子, 加藤裕司, 堀内陽介, 瀬原吉英, 長嶺唯斗, 佐野博康, 林 健, 棚橋紀夫

【目的】非心原性虚血性脳卒中中の再発予防にはクロビドグレルが用いられており、クロビドグレルの反応性には個人差がある。虚血性脳卒中中の危険因子である喫煙は薬物動態に影響を及ぼすことが知られているが、クロビドグレルの反応性との関係については明らかにされていない。今回我々は、非心原性虚血性脳卒中患者におけるクロビドグレルの反応性と喫煙との関係について検討した。【方法】2009年10月から2013年10月の間に当院脳卒中センターを受診した非心原性虚血性脳卒中患者で、クロビドグレル75mg/日を1週間以上内服していた209名(男性168名, 女性41名, 年齢65.6±9.6歳)を対象とした。臨床病型は、アテローム血栓性脳梗塞140名, ラクナ梗塞46名, 一過性脳虚血発作23名であった。VerifyNow P2Y12 Assayを用いてADP 20 μMによる血小板凝集能を測定し、喫煙群70名と非喫煙群139名の血小板凝集能とクロビドグレル不応性の頻度を比較した。P2Y12 Reaction Units (PRU) >230 and/or %inhibition <20%をクロビドグレル不応性と定義した。【結果】PRUは喫煙群128.3±85.5, 非喫煙群167.7±86.6であった(p=0.002)。PRU >230の頻度は喫煙群9名(12.9%), 非喫煙群36名(25.9%)であった(p=0.033)。%inhibitionは喫煙群48.6±30.7%, 非喫煙群36.9±27.6%であった(p=0.009)。%inhibition <20%の頻度は喫煙群17名(24.3%), 非喫煙群48名(34.5%)であった(p=0.155)。【結論】喫煙している非心原性虚血性脳卒中患者では、クロビドグレルの反応性が亢進してクロビドグレル不応性の頻度が少なく、その理由として薬物代謝酵素CYP1A2の誘導が関与している可能性が示唆された。

O-21-4

無症候性頸動脈狭窄を有する症例に生じる脳梗塞の原因

1) 広南病院 脳血管内科, 2) 広南病院 脳神経外科

○古井英介¹, 板橋 亮², 矢澤由加子¹, 川田健太¹, 梁 成勲¹, 重富裕也¹, 藤原 悟²

【目的】薬物療法の進歩もあり、無症候性頸動脈狭窄に対する頸動脈内膜剥離術(CEA)など血行再建術の適応に関しては議論が続いている。無症候性頸動脈狭窄と同側に脳梗塞が生じたとしても、その原因の45%は頸動脈狭窄によらないという報告もある。無症候性頸動脈狭窄の経過観察中に生じた脳梗塞の原因を検討することを目的とした。

【方法】当科外来で施行された頸動脈エコーの前向きデータベースを用い、標準的内科治療が行われている、2009年1月以降の狭窄率50%以上の無症候性頸動脈狭窄105例(男性89例, 年齢76.2 ± 10.3歳)を対象とした。狭窄側のTIA, 虚血性脳卒中中の既往がある症例は除外した。脳梗塞の部位および原因を検討した。

【結果】観察期間は738.1 ± 163.5日、脳梗塞は9例に生じた。9例の内訳は、頸動脈狭窄と同側のアテローム血栓性脳梗塞3例、頸動脈狭窄領域以外のアテローム血栓性脳梗塞2例、ラクナ梗塞2例、心原性脳塞栓症1例、大動脈原性脳塞栓症1例であった。

【考察】無症候性頸動脈狭窄に生じる脳梗塞の2/3は、頸動脈狭窄によらず、無症候性頸動脈狭窄による脳梗塞の危険は比較的小さい結果であった。頸動脈狭窄以外のアテローム血栓性脳梗塞およびラクナ梗塞、心原性脳塞栓症は頸動脈内膜剥離術(CEA)によって予防出来ず、この点からも無症候性頸動脈狭窄に対するCEAの効果は少ないと考えられる。

O-22-1

1H-MRSを用いたAD/aMCIの右前部白質代謝物濃度は遂行機能検査(TMT)の成績と相関する

1) 宇治武田病院 神経内科, 2) 滋賀医科大学 脳神経センター, 3) 滋賀医科大学 MR 医学総合センター, 4) 武田病院 神経脳血管センター

○渡辺俊之^{1,2}, 椎野顯彦^{2,3}, 秋口一郎^{1,4}, 三宅あかり¹

【目的】演者らはaMCIとADの患者にproton MRSを施行し、発症の比較的早期から両側海馬においてneuroan markerとされるN-acetylaspartate(NAA)濃度が低下、glial markerとされるmyo-inositol濃度が上昇し、また両者の濃度変化が記憶課題の成績と相関することを報告してきた。その研究過程において、NAAおよびCholine(Cho)濃度と遂行機能検査(TMT)の成績との間に注目すべき相関を見いだしたので報告する。【被験者】AD71名(平均年齢73.6歳, MMSEの平均値21.1), aMCI32名(平均年齢72.7歳, MMSEの平均値27.2)。【方法】MRIおよびproton MRSの測定には1.5T装置(Signa GE)を用い、TR2000ms, TE30msに設定した。Single Voxel法によって得られたMRSデータの解析にはLCmodelを援用し絶対値(mmol/L)を算出した。測定関心領域は左右前後の脳室周囲深部白質、両側海馬、後部帯状回、および後頭葉とした。proton MRS施行前後のヶ月以内に、TMT AおよびBを施行した。代謝物濃度とTMT所要時間との相関についてはSpearmanの順位相関係数を算出し、p<0.05を有意とした。【結果】右前部白質のNAA濃度とCho濃度はTMT AおよびBの所要時間と有意な負相関を示した。いっぽう、左前部白質の代謝物のなかではNAA濃度のみがTMT Aの所要時間と有意な負相関を認めた。その他の部位の代謝物濃度とTMT所要時間との相関は乏しかった。【結論】右前部白質のNAAおよびCho濃度はaMCIやAD患者の遂行機能、特にTMTの遂行を反映している可能性がある。

O-22-2

アルツハイマー病におけるin vivo脳内アミロイド蓄積とニコチン性α4β2受容体結合

1) 浜松医科大学 生体機能イメージング研究室, 2) 浜松ホトニクス 中央研究所, 3) 浜松医療センター 神内

○尾内康臣¹, 寺田達弘¹, 吉川悦次², 大星有美¹, 坂本政信³

【目的】ニコチン性α4β2受容体(nAChR)は脳内に広く分布し、記憶や意欲などの認知活動に重要であるとされている。前回、α4β2 nAChRに選択的に結合する2-[18F]F-A-85380 ([18F]2FA)とPETを用いてアルツハイマー病(AD)で[18F]2FA結合が低下していることを発表した。今回はAD患者脳内のアミロイド蓄積とα4β2 nAChR密度との関係を調べた。【方法】高齢者25人と初期AD患者20人に対して、複数の神経心理学的評価(MMSE, FAB, RVMT, WMS遅延記憶, SDS)を行い、[18F]2FA結合能へのPET測定簡便法と[11C]PIBの小脳参照法を用いて、α4β2 nAChR密度とアミロイド蓄積を半定量的に測定した。[18F]2FA結合と[11C]PIB集積との関係や、両トレーサー結合と各種臨床パラメーターとの関連について、関心領域法と統計画像解析法を用いて検討した。【結果】ADでは視床、マイネルト基底核領域(NBM)、前頭葉、側頭葉で[18F]2FA結合の有意な低下を示したが、特に前頭前野とNBMの[18F]2FA結合と前頭前野の[11C]PIB集積との間に有意な逆相関が示された。[11C]PIB集積と神経心理学スコアとの間には有意な相関は見られなかったが、NBMと前頭前野での[18F]2FA結合がFABスコアと相関していた。【結論】ADでは全脳でα4β2 nAChR密度が低下し、特にコリン系の投射領域で顕著な障害が生じていると考えられた。コリン神経系の投射領域でのアミロイド集積が同投射領域のα4β2 nAChR密度と逆相関を示したことから、アミロイド集積によるコリン神経系障害特にα4β2 nAChR機能の障害がADの認知機能障害の病態に重要であると推察された。

O-22-3

新たなPETプローブを用いたアルツハイマー病のタウイメージング

1) 東北大学加齢医学研究所 老年医学分野, 2) 東北大学医学系研究科機能薬理学分野, 3) 東北大学サイクロトロンRIセンター, 4) 東北大学臨床研究推進センター

○古川勝敏¹, 岡村信行², 石木愛子¹, 富田尚希¹, 田代 学³, 谷内一彦², 工藤幸司⁴, 荒井啓行¹

【目的】認知症の診断や重症度評価、予後予測、治療評価のため、タウに選択的なPETプローブを用いたタウイメージングが求められている。我々はタウ蛋白検出用PETプローブとして[18F]THK-5117を開発した。本プローブはアルツハイマー病(AD)のタウ蛋白病理に選択的に結合することを確認している。今回、本プローブの臨床的有用性を確認するため、[18F]THK-5117を用いたPET検査をアルツハイマー病患者で実施した。【方法】健康高齢者6名, AD患者8名の計14名の被験者を対象に、185MBqの[18F]THK-5117投与後、90分間の撮像を行った。プローブ集積の指標として投与60-80分後のSUV対小脳比を算出した。また同一被験者でアミロイドβを検出する[11C]PIB-PETを併せて施行した。海馬容積の測定にはFreeSurferを使用した。【結果】AD患者における[18F]THK-5117の集積は海馬および側頭葉領域を中心に認められ、タウ蛋白病理像(神経原線維変化)の分布と一致していたが、[11C]PIBの集積分布とは異なっていた。側頭葉における[18F]THK-5117集積量は認知症重症度(MMSEスコア)と有意に相関していた。また[18F]THK-5117集積量とAD患者の海馬萎縮との相関も有意であった。健康高齢者の一部でも側頭葉内側領域に[18F]THK-5117集積を認め、同部位の脳萎縮が確認された。【結論】[18F]THK-5117は脳内タウ病理像を検出するPETプローブとして有用であると考えられた。

O-22-4

アルツハイマー病の新たな臨床病型“Preclinical AD”の進展

1) 湘南厚木病院 神経内科, 2) 湘南厚木病院 放射線科

○畑下鎮男¹, 山崎英智¹, 分部大地²

【目的】NIA-AAより新たな診断基準に基づくアルツハイマー病(AD)発症前の“Preclinical AD”が示された。我々はアミロイドPETとFDG PETを用い、Preclinical ADの進展について検討した。

【方法】アミロイドPETバイオマーカー陽性のPreclinical ADと陰性の健常者(HC)で、最長5年間の経過観察し得た36例を対象とした。認知機能検査はMMSE, CDR, WMS-R論理記憶を用い、ApoE遺伝子を測定した。アミロイドPET検査は[11C]PIBを用い経時的に測定し、定量値はMRIで大脳皮質に関心領域を設定し、小脳灰白質を参照部位としてSUVR値を算出した。FDG PET検査は[18F]FDGを用い、同じ関心領域でSUVR値を算出し、3D-SSP画像を作成し検討した。【結果】Preclinical ADは18例にみられ(年齢:70.3 ± 5.6, MMSE:29.0 ± 0.8, CDR:0)、診断時のPIB SUVR値(1.66 ± 0.22)はHC群(1.14 ± 0.08, n=18)に比べ有意に増加した。Preclinical ADの軽度認知障害(MCI)への進展は6例にみられ(MMSE:26.3 ± 0.8, CDR:0.5)、1年経過後0%, 2年後6.6%, 3年後7.6%, 4年後18.1%, 5年後33.3%と指数関数的に増加した。診断時のamyloid beta peptide (Aβ)蓄積量では、高いPIB SUVR値(SUVR ≥ 1.8)を示した7例中4例は早期(4.5年以内)にMCIへ進展し、低いPIB SUVR値(SUVR < 1.8)の11例中2例が最も長い経過(5.3年後)で進展した。診断時のAβ蓄積量はMCIに進展するまでの期間と逆相関がみられた(r = -0.69, n = 6)。81歳の最高齢例ではPIB SUVR値は1.8であったが最長2年後にMCIに進展した。一方局所βド糖代謝は18例中3例に外側側頭葉、頭頂葉や後部で低下し、1例がMCIに進展した。またApoE4キャリア7例中1例がMCIに進展した。HC群では18例中全例でMCIへの進展はみられなかった。【結論】Preclinical ADのMCI進展には、診断時のAβ蓄積量と年齢、経過期間が相対的に関与している。

O-23-1

パーキンソン病における痛みの検討

横浜神経内科・内科クリニック
○山田 志

【目的】パーキンソン病 (PD) 患者はしばしば痛みを訴えるが、痛みのパターンは多彩である。他疾患の合併によるか、PD特有の痛みかは不明である。そこでPD患者の痛みの頻度、性質、強さ、部位、L-ドーパの反応を調査し、PD特有の痛みの存在の有無や機序を検討する。**【方法】**対象はPD患者214 (男90, 女124, 平均年齢72.0±7.7歳, 罹病期間8.9±5.7年, 重症度Yahr3.0±0.6) 例と神経疾患のない対照者152 (男73, 女79, 平均年齢72.1±9.6歳) 例。痛みの部位、強さ、頻度などの8項目からなる痛みの調査をした。**【結果】**痛みの頻度はPDで77.5%, 対照で47.6%とPDに有意に多かった。腰と下肢の痛みはPD (46%と37%) は対照 (37%と7%) より多くみられた。上肢、背部、胸腹部の痛みは対照にはほとんどなく、PDに特異的にみられた。痛みの強さは肩、膝、下肢の痛みは対照よりPDに強く、膝の痛みは対照とPDで差はなかった。上肢、背部、胸腹部の痛みに対してL-ドーパは46から64%に有効だった。一方、肩、膝、腰、下肢の痛みに対してL-ドーパは20から30%に有効だった。**【結論】**PDは対照より痛みを有する頻度は高かった。痛みの部位は腰と下肢に多く見られた。上肢、背中、胸腹部の痛みはPDに特異的にみられ、その多くはジストニアが関与していると思われた。PDにおける痛みの原因は、1.無動や筋強剛による筋肉痛や関節痛やジストニア、2.春暁後角の侵害受容神経の障害による痛みの促進、3.下行性疼痛抑制系の障害による痛みの促進あるいは閾値の低下、4.ドーパミン低下による痛みの伝達障害などが考えられた。

O-23-2

パーキンソン病の無症候性CRP上昇は幻覚・錯覚と関連している

宇多野病院 臨床研究部

○澤田 秀幸, 大江田 知子, 梅村 敦史, 富田 聡, 高坂 雅之, 林隆 太郎, 朴 貴瑛, 山本 兼司, 須藤 慎司, 杉山 博

【背景・目的】感染は精神症状と関連することが示されているが、パーキンソン病(PD)における幻覚が無症候性の炎症と関連しているかを明らかにする。

【方法】感染症の臨床症候を呈していないPD患者にParkinson Psychosis Questionnaire(PPQ)を実施し、幻覚・錯覚、妄想の有無を評価した。PPQ-B(幻覚・錯覚)またはPPQ-C(妄想)が1ポイント以上のものをケース、そのほかをコントロールとして幻覚・錯覚、妄想と臨床因子 (C-reactive protein (CRP), 年齢, 性, 罹病期間, UPDRS-3, MMSE, 睡眠障害 (PPQ-Aスコア), パーキンソン病治療薬の投与量) との関連を検討した。関連の強さを、多変量ロジスティック回帰分析によるオッズ比として推定した。変数選択は、変数減少尤度比により統計的に決定した。

【結果】111名のPD患者のデータを収集した。CRPは0.1mg/L未満から6.0mg/Lに分布し、log2CRPは正規分布した。幻覚・錯覚、妄想は、28例(25.2%)にみられた。CRP、年齢、UPDRS-3、MMSE、PPQ-A、ドーパ投与量、アゴニスト投与量は、ケース群とコントロール群とで有意な違いが見られた。多変量ロジスティック回帰分析では、UPDRS-3とCRPが幻覚・錯覚、妄想と関連しており、オッズ比はUPDRS-3 10ポイントあたり1.96 (95%信頼区間1.20-3.20)、CRPが2倍あたり1.57 (1.13-2.16)であった。PD患者をCRP値より3群に分けた場合、幻覚・錯覚、妄想の割合は、13.2%, 21.6%, 41.7%とCRP値が高くなるほど高くなった (p=0.012)。**【結論】**無症候性CRP上昇は、PD重症度を補正しても幻覚・錯覚、妄想と関連しており、独立した危険因子である可能性がある。

O-23-3

L-dopa治療とジスキネジア

弘前小野病院 神経内科

○布村 仁一, 松永 宗雄

【背景・目的】L-dopa (LD)はパーキンソン病(PD)の運動症状を最もよく改善するが、長期LD治療によりジスキネジア等の運動合併症が高頻度に生ずる。一方でLDはPDと鑑別困難な運動症状を呈する疾患に対しても投与されるが、運動合併症が問題にされることは少ない。今回LDが投与されているPD患者及びパーキンソンズムを呈する他の疾患患者(OP)において、ジスキネジアの発症頻度、ジスキネジア発現に関与する因子について検討する。

【対象・方法】LDが投与されているPD患者58例(男20, 女38)、およびOP患者24例(男9, 女15)を対象に後方視的に診療録等から、原疾患の発症年齢、ジスキネジアの有無、LD投与量、治療期間等について調査した。

【結果・考察】OD患者の内訳はレビー小体型認知症(DLB)11例、進行性核上性麻痺7例、多系統萎縮症2例、その他4例。ジスキネジアはPD群の6例(10.3%)に認められたがOD群には認めなかった。発症年齢はPD群平均70.2歳、OP群平均67.1歳。LD投与量はPD群で平均386mg/日、OP群は平均325mg/日と年齢、LD投与量に差はなかった。LD投与期間はPD群で平均7.4年、OP群で平均4.4年と有意な差を認めた。PD群では、LD投与期間が10年未満の例にジスキネジアを認めず、発症年齢が70歳以上の例にも認めなかった。LD投与量との関連はなかった。以上の結果より、ジスキネジア発症がPD患者においては発症年齢、LD投与期間と関連する事が確認された。また、ジスキネジアはOP群には認められなかったが、PDと類似の病理背景をもつDLB患者においても認めなかった事が注目される。LD投与期間の影響が考えられるが、今後DLB等PD以外の疾患での長期LD投与とジスキネジア発症についてさらなる検討が必要である。

【結論】PD患者ではジスキネジアの発症はPD発症年齢とLD投与期間と関連した。DLBをはじめPD以外の疾患ではLDが投与されてもジスキネジアの発症は認めなかったが、その背景についての検討が必要である。

O-23-4

ドーパ反応性ジストニア剖検脳におけるセロトニン系の検索：ドーパミン系との比較検討

¹順天堂大学東京東高齢者医療センター 脳神経内科, ²トロント大学, ³ウィーン大学

○古川 芳明¹, Junchao Tong², 中原 登志樹¹, 三笠 道太¹, Oleh Hornykiewicz³, Stephen Kish²

【目的】ドーパ反応性ジストニア(DRD)症例の多くは、チロシン酸化酵素(TH)及びトリプトファン酸化酵素(TPH)の補酵素であるtetrahydrobiopterin (BH4)生合成経路の律速酵素であるGTP cyclohydrolase I (GTPCH)の遺伝子に異常を有しているが、DRD剖検脳におけるセロトニン系検索の報告はなく症状との関連も不明である。今回我々はGTPCH-deficient DRD剖検脳(Ann Neurol, 2002)を用いてセロトニントランスポーター (SERT)蛋白質・TPH蛋白質を世界で初めて定量し、ドーパミントランスポーター (DAT)・TH蛋白質の変化と比較した。**【方法】**GTPCH-deficient DRD2例(19歳・68歳)の線条体におけるSERT蛋白質及びTPH蛋白質を最近開発したWestern blotting (Brain, 2008)で測定し、それぞれ年齢の一致した正常対照9例・11例と比較検討した。**【結果】**GTPCH-deficient DRDの被殻におけるSERT蛋白質量(正常対照の89%・121%)とTPH蛋白質量(118%・92%)は正常であった。DAT (117%・150%)は保たれていたが、TH蛋白質量(<1.5%・3%)は著明に低下していた。19歳のGTPCH-deficient DRD症例における被殻を用いて神経伝達物質自体を測定し、年齢の一致した正常者6例と比較したところ、セロトニン(79%)は保たれていたが、ドーパミン(8%)は著しく減少していた。**【結論】**GTPCH-deficient DRD被殻のドーパミン欠乏はニューロンの変性脱落によるものではなく、補酵素BH4の不足によるTH活性低下とTH蛋白質量減少によりTHの機能が二重に障害された結果生じるものであるが、BH4によるニューロン終末部の酵素蛋白質安定化作用はTHとTPHで異なり、この作用はGTPCH-deficient DRDのTPHでは障害されていない事が示唆された。TPH蛋白質量が正常に保たれている事は、GTPCH-deficient DRDでセロトニンの低下が認められない原因の一つと考えられる。

O-24-1

重症筋無力症患者の過形成胸腺ではハッサル小体が増加している

徳島大学病院 神経内科

○松井 尚子, 古川 貴大, 梶 龍兒

【目的】重症筋無力症 (Myasthenia Gravis, MG) 患者の胸腺において、なぜ自己寛容の破綻がおこるのか、ハッサル小体に注目した。

【方法】対象は胸腺摘出術を施行されたMG非合併24例 (小児胸腺8例, 成人胸腺8例, 胸腺腫8例) とMG合併25例 (正常胸腺9例, 過形成7例, 胸腺腫9例)。これらの胸腺凍結組織切片を用いCD4, CD8に加え、involucrinに対する抗体を用いた免疫染色の後、共焦点レーザー顕微鏡にて多重蛍光解析を行った。Involucrin陽性細胞をハッサル小体として、1體質の大きさとその中にあるハッサル小体の数ならびにハッサル小体の大きさをImageJを用いて定量化した。さらに、HE染色、Involucrin/Ki-67の免疫染色により、ハッサル小体の形態的变化について観察した。次に、RT-PCRにより、胸腺組織のmRNA (CCL19, CCL21, CHRNA1) を測定した。またInvolucrin/CCL21/Ki4の免疫染色を行った。

【結果】1) 體質内でのハッサル小体の数は、MG非合併の成人胸腺に比べ、MGの過形成胸腺で有意に増加していた。ハッサル小体の大きさは、各群間で有意差を認めなかった。

2) HE染色において、MGの過形成胸腺では、ハッサル小体の辺縁部に石灰化を認めた。4) Ki-67はハッサル小体に発現していなかった。

3) CCL21のmRNAは、MGの過形成胸腺で有意に上昇していた。CCL21のシグナルはハッサル小体を含む體質領域に多く発現しており、MGの過形成胸腺では、より顕著であった。

【結論】ハッサル小体は體質上皮細胞の最終分化を反映し、CCL21は胸腺細胞の誘導に関与する。MG患者の過形成胸腺では、ハッサル小体が増加しており、何らかの理由で體質上皮細胞の最終分化が変調をきたし、CCL21の発現が亢進することで、自己寛容の破綻をきたしている可能性がある。

O-24-2

重症筋無力症の血清サイトカインプロファイル

¹千葉大学大学院医学研究院 神経内科学, ²医療法人同和会神経研究所・神経内科 千葉

○鶴沢 顕之¹, 川口 直樹^{1,2}, 水室 圭一¹, 金井 哲也¹, 桑原 聡¹

【目的】重症筋無力症 (myasthenia gravis : MG) の動物モデルであるEAMGの検討では、筋細胞からのIL-15分泌が亢進し病態に関与していること、Th1・Th17が病態を悪化させる一方で、Th2・Tregは病態に保護的に働くことなどが報告されている。しかしMG患者を対象としたサイトカインの検討は十分に行われてはいない。そこで、抗アセチルコリン受容体 (AChR) 抗体陽性MG患者の血清サイトカインプロファイルを検討し、MGの免疫病態に迫ることを目的として本研究を行った。

【方法】無治療の抗AChR抗体陽性MG患者47例 (眼筋型:全身型 = 12例:35例;男:女=21例:26例;胸腺腫合併:非合併 = 14例:33例;平均年齢 57.1歳;平均罹病期間162.6ヶ月, 正常対照20例(normal control: NC;男:女=9例:11例;平均年齢48.5歳)を対象として、バイオプレックスサスペンションピーズアレイシステムを用いて血清中の27種類のサイトカインを同時に測定し、MG患者で優位に変化していたサイトカイン濃度と臨床パラメーター (抗AChR抗体価, MGFA分類・MGADLなどの重症度)との相関を検討した。

【結果】測定した27種類のサイトカインのうち、MG患者ではNCと比較してVEGF (p=0.010), IL-15 (p=0.035) が有意に上昇し、IL-4 (p=0.016) は有意に低下していた。これらサイトカインの変化は眼筋型と比較して全身型でより顕著の傾向を認めたが、各サイトカイン濃度と抗AChR抗体価、重症度との間には有意な相関は認められなかった。また胸腺腫合併MGではNCと比較してIL-8, IL-15, eotaxin, MIP-1 α , MIP-1 β , IL-1 β , VEGFが有意に高値であった。

【結論】抗AChR抗体陽性MG患者ではIL-15, VEGF, IL-4が病態に関与している可能性がある。また胸腺腫合併MG患者は胸腺腫非合併MG患者と免疫病態が異なることが示唆された。

O-24-3

胸腺非摘除MGとステロイド非抵抗性MGを対象としたタクロリムスの安全性と有効性の検討

¹金沢大学 保健管理センター, ²アステラス製薬株式会社
○吉川弘明¹, 桑本佳奈², 若杉直子²

【目的】タクロリムスは、2000年9月に「全身型重症筋無力症 (MG) (胸腺摘出後の治療においてステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合)」の効能・効果を取得、その後2009年10月に「重症筋無力症 (MG)」の効能・効果を追加取得し、幅広く全てのMG患者に対して使用が可能となった。新しく効能・効果が追加された患者集団である胸腺非摘除MG患者あるいはステロイド非抵抗性MG患者における製造販売後調査 (Post Marketing Surveillance) の結果を解析し、タクロリムスの安全性と有効性を調べることを目的とした。

【方法】製造販売後調査 (Post Marketing Surveillance) への協力が得られた全国52施設より、2010年3月～2012年5月の間に中央登録方式で症例登録が行われた。最大観察期間を1年とし、有害事象発現状況、MG-ADLスコア、ステロイド投与量等などの事項について、日常診療下での情報を収集した。

【結果】安全性解析対象症例として174例が収集され、そのうち、胸腺非摘除症例は109例、眼筋型症例は49例であった。重篤な副作用は、帯状疱疹、糖尿病、腎機能障害が各2例 (1.1%) であった。MG-ADLスコアはタクロリムス投与開始4週後より有意に改善しており、投与開始1年後まで減少が認められた (平均スコア: 投与開始時5.0→4週後3.3→1年後1.9)。ステロイド投与量についても有意な減量が認められた (平均投与量 [mg/日]: 投与開始時9.2→28週後7.4→1年後6.0)。

【結論】全国的調査 (Post Marketing Surveillance) により、胸腺非摘除MG患者及びステロイド非抵抗性MG患者 (眼筋型MG含む) におけるタクロリムスの安全性と有効性が確認された。

O-24-4

全身型重症筋無力症に対する免疫グロブリン定期補充療法の有用性

¹香川大学神経難病講座, ²香川大学消化器神経内科, ³香川大学健康科学
○池田和代¹, 出口一志², 國土曜平², 高田忠幸², 久米広大², 鎌田正紀¹, 峠哲男³, 正木 勉²

【目的】免疫グロブリン大量静注療法は、重症筋無力症(MG)の初期治療や再増悪時の治療として有効である。今回、MG症状の寛解維持および経口ステロイド(PSL)の減量を目的に免疫グロブリン定期補充療法を行い、有用性について検討した。

【方法】対象: PSL量が5mg/日以上で、次の2つ以上に該当した7症例。①血清IgG 800mg/dL以下の例, ②クワリゼの既往がある例, ③PSL減量中に再増悪した例, ④糖尿病, 骨粗鬆症, 易感染性などPSLを減量すべき合併症がある例。投与方法: 免疫グロブリン製剤600mg/kg/日を4週間に1回点滴静注。評価項目: 治療開始前および毎投与時に以下の項目を評価した。①MG症状: MG-ADLスケール, QMGスコア, ②血液検査: 抗AChRまたは抗MuSK抗体価, 投与前後の血清IgG値, HbA1c, 脂質系, ③PSLおよび免疫抑制剤の投与量, ④副作用の有無, ⑤感染症罹患の有無。

【結果】症例: 7例 (抗AChR抗体陽性6例, 抗MuSK抗体陽性1例)。年齢62±13歳。男性3例/女性4例。罹病期間8±8(0.8-24)年。MG-ADL 2.6±1.8(0-6), QMG 7.3±5.3(1-17)。免疫抑制剤併用2例。有害事象のため中止となった2例 (間質性肺炎と重症皮疹) を除く5例の観察期間は12±1(8-13)カ月。全例でPSLを漸減したが、MG症状は悪化しなかった。PSL投与量は16.6(5-25)mg/日から9.3(0-17.5)mg/日となり、54%(11-100%)の減量が可能であった。抗AChR抗体価は53(24-86)%, 抗MuSK抗体価は26%低下した。補充直前の血清IgG値は、治療前の782(515-1158)mg/dLから982(819-1158)mg/dLへ上昇した。

【結論】免疫グロブリン定期補充療法は、全身型MGの寛解維持およびPSL減量のための併用療法として有用な可能性が示唆された。

O-25-1

運動ニューロン疾患でみられるELP3陽性封入体の検討

¹群馬大学 脳神経内科, ²老年病研究所, ³公立七日市病院
○藤田行雄¹, 岡本幸市², 藤田清香³, 池田佳生¹

【目的】近年ALSの病因としてRNAの関与が注目されている。Elongator complex protein (ELP)はRNA polymerase IIIによる転写を促進する蛋白として発見された。その6個のsubunitのうちの1つであるELP3は微小管のαチューブリンのアセチル化の促進やトランスファーRNAの転写後のプロセッシングに関与するとされる。これらことから我々はELP3抗体を用いたALSの神経病理学的検討を施行した。【方法】非ALS5例, TDP-43陽性神経細胞内封入体(NCI)を有する孤発性ALS(SALS)10例, FUS陽性NCIが多数みられた運動ニューロン疾患(FUS-MND)2例の脊髄切片に対してELP3抗体を用いて免疫組織染色を施行した。一部はTDP-43抗体, FUS抗体, ユビキチン抗体を用いてミラー切片による検討と蛍光2重染色を施行した。【結果】対照例ではELP3抗体は主に細胞質を顆粒状に染色した。SALSでは前角細胞の細胞質内ELP3抗体陽性の円形, 糸くず状の陽性構造物が認められた。蛍光2重染色による検討ではELP3陽性NCIとTDP-43陽性NCIは神経細胞内で共存していた。一方でTDP-43陽性の神経細胞内の顆粒状構造物とTDP-43陽性グリア細胞内封入体(GCI)はELP3抗体では染色されなかった。FUS陽性NCIはELP3抗体で明瞭に染色されたが、多数みられるFUS陽性GCIはELP3抗体で染色されなかった。【考察】ELP3がALS, FUS-MNDにおいてNCIの形成に関与している可能性があるが、TDP-43陽性GCI, FUS陽性GCIは両者ともELP3抗体に対して全く染色性がみられないことから、NCIとGCIの構成成分には違いがあるものと考えた。

O-25-2

筋萎縮性側索硬化症モデルマウスの病態における末梢性炎症細胞の機能解明

¹九州大学大学院医学研究院神経治療学, ²九州大学大学院医学研究院神経内科学
○山崎 亮¹, 吉良潤一²

【目的】筋萎縮性側索硬化症(ALS)患者脊髄では、病変部に一致したマクロファージの活性化がみられるが、これまでは神経細胞変性に伴う反応性の変化と考えられてきた。しかしながら近年モデルマウスを用いた解析により、末梢性炎症細胞は発症30日以前から脾臓で既に活性化していることが報告され、病因として末梢性炎症がALSの病態機序に関与している可能性が考えられている。今回我々は、ALSモデルマウス脊髄病変における末梢性炎症細胞が疾患進行にどのように関わっているかを解明することを目的とした。

【方法】変異SOD1G93Aトランスジェニックマウス(mSOD1Tg)をCCR2RFP/RFPマウスと交配し、mSOD1Tg-CCR2RFP/+マウスを作成した。本マウスでは、中枢神経系ではケモカイン受容体CCR2が発現していないことを利用して、脊髄病変における末梢性炎症細胞をRFPでラベリングすることで、従来の免疫染色では困難であった中枢ミクログリアと末梢血単球(マクロファージ)との明確な区別が可能である。本マウスを用い、末梢性炎症細胞の動態を経時的に評価した。また、mSOD1Tg-CCR2RFP/RFPマウスを作成することで炎症細胞の浸潤を抑制し、疾患進行の修飾を試みた。

【結果】疾患末期(18週齢)のmSOD1Tg-CCR2RFP/+マウス脊髄では、著明な末梢性炎症細胞の浸潤がみられた。これらの炎症細胞浸潤部位は内在性ミクログリアの活性化部位とは異なっていた。これらの細胞種類、機能およびmSOD1Tg-CCR2RFP/RFPマウスの臨床経過などは現在解析中である。

【結論】mSOD1Tgマウスの脊髄病変では、末梢性炎症細胞の著明な浸潤がみられた。これらの末梢性炎症細胞は、本マウスの病態形成に深く関わっており、将来の治療標的になりうると考えられた。

O-25-3

筋萎縮性側索硬化症モデル成体脊髄における潜在的neurogenic niche

¹東北大学神経内科, ²旭川医科大学教育研究推進センター, ³国立精神・神経医療研究センター病院

○割田 仁¹, 水野秀紀¹, 加藤昌昭¹, 井泉瑠美子¹, 西山亜由美¹, 鈴木直輝¹, 船越 洋², 糸山泰人³, 青木正志¹

【目的】成体脊髄の内在性神経幹/前駆細胞は中心管周囲上衣細胞層の一部に存在することが示されている。その多くは生理的状态で休止期にあり、組織損傷や培養条件下でようやく活発な増殖能と多分化能を示す。一方、慢性進行性の系統的神経変性における脊髄内在性神経幹/前駆細胞の挙動は十分明らかになっていない。今回我々は運動ニューロン変性をもたらす脊髄中心管周囲の内在性再生機軸を探索した。【方法】家族性ALSで見出されているヒト変異SOD1遺伝子を導入したラットALSモデル (Tg) を発症前・発症早期・後期の3群に分け、週齢一致正常同腹仔 (Wt) を対照とした (各群n=5)。あらかじめチミジンアナログ持続投与により新生細胞核を標識し、腰髄を採取して灌流固定後凍結切片を作成した。各種選択的細胞マーカーを用いた多免疫蛍光組織化学を行い、共焦点レーザー顕微鏡画像上で半定量、統計学的解析を加えた。脊髄中心管 (central canal, 以下CC) 周囲に設定した5.0×10⁵ μm²の関心領域における新生細胞の内訳と、CC周囲細胞群の表現形質を詳細に解析した。さらに、発症早期のTgラット髄腔内に再生誘導因子を持続投与して同様に解析した。【結果】Wt群ではごく少数の新生細胞がCC上衣細胞層, CC周囲灰白質に観察された。それに対してTg群のCC周囲では進行性かつ有意な新生細胞の増加を認めた。それらは主にグリア系細胞, グリア前駆細胞, 上衣細胞, 血管内皮細胞, 未分化神経前駆細胞であった。CC周囲細胞群は不均一な表現形質を示し、その一部は未分化神経前駆細胞マーカーを発現していた。再生誘導因子投与により、未分化神経前駆細胞が有意に増加した。【結論】運動ニューロン変性による内在性神経幹/前駆細胞の増殖誘導が示唆された。内在性の神経再生促進をねらうにあたり、潜在的neurogenic nicheとして脊髄中心管周囲の神経幹/前駆細胞とその微小環境は重要な治療標的となる可能性がある。

O-25-4

Lower motor neuron syndrome associated with IgG anti-GM1 antibodies revisited

¹National University of Singapore, ²Dokkyo Medical University
○Nobhiro Yuki¹, Koichi Hirata²

Objective: Some patients who are initially diagnosed as having amyotrophic lateral sclerosis (ALS) or motor neuron disease (MND) have high titers of IgM antibodies to GM1 or GM2, which are treatable with immunotherapy. A patient, who developed an ALS-like disorder subsequent to ganglioside treatment, had IgM antibodies to GM2 as well as to minor gangliosides X1 and X2 containing GM2 epitope. X1 and X2 have been synthesized. We aim to find an immune-mediated and treatable condition in patients who were tentatively diagnosed with ALS or MND.

Methods: IgG and IgM antibodies to gangliosides GM1, GM2, X1 and X2 were tested in sera obtained from patients who were suspected of having ALS or MND (n = 655). Intravenous immunoglobulin was tested *in vitro* to find out if it inhibited activated complement component deposition mediated by anti-ganglioside antibodies.

Results: Three patients had high titers of IgG anti-GM1 antibodies, but no IgM anti-GM1 antibodies. One of the patients also had IgG anti-X2 antibodies. The patients, being diagnosed with having lower motor neuron syndrome, had neither upper motor neuron signs nor multifocal conduction block. On microtiter plates, intravenous immunoglobulin inhibited complement deposition mediated by IgG anti-GM1 antibodies in the patients.

Conclusion: Both IgM and IgG anti-GM1 antibodies should be tested in patients who have lower motor neuron syndrome. Further studies are required to elucidate the clinical features of the patients and response to intravenous immunoglobulin.

O-26-1

多発性硬化症患者における認知機能障害とMRIでの大脳皮質、白質萎縮部位との相関解析

¹東京医科歯科大学医学部神経内科, ²滋賀医科大学 MR医学総合研究センター, ³国立精神・神経医療研究センター 脳病態統合イメージングセンター
○馬嶋貴正¹, 三條伸夫¹, 椎野顯彦², 松田博史³, 横田隆徳³, 水澤英洋¹

【目的】MSの認知機能障害は、ADLや仕事へ影響がある重要な症候である。脳MRI解析による大脳の白質と皮質の萎縮部位と認知機能の関連性を詳細に検討した。

【方法】当院通院中のMS患者(2010McDonald Criteria)のうち21例の、脳MRI画像の同年代健常者との比較をVoxel-Based Specific Regional Analysis System for Alzheimer's Disease (VSRAD-advance)とBrain Anatomical Analysis using DARTEL(BAAD)を用いて行いWechsler Memory Scale-Revised (WMS-R)・MMSE結果との単回帰分析を行った。

【結果】男10例、女11例で、平均年齢は37.0歳。平均罹患期間は8.7年(1.22-22)年。1例が二次進行型、20例が再発寛解型であった。VSRAD-Advanceでは、Zスコアで2以上の萎縮が認められる領域(ボクセル数は、灰白質では5.3%であり、白質では6.6%であった。BAADでは、全灰白質のうちのZスコアで2以上の萎縮が認められるボクセルは平均5.93%であった。全灰白質を48対の領域に分けて分析した結果、萎縮Zスコアが1以上だったのは、中部帯状回(6例)、後部帯状回(5例)、補足運動野(7例)で、左淡蒼球の萎縮は軽度で有意ではなかった。WMS-Rでは、言語記憶(6例)、視覚記憶(4例)、一般的記憶(7例)、注意・集中力(2例)、遅延再生(6例)に低下を認めたが、いずれもMMSE26点以上であった。言語記憶と一般的記憶の低下が、白質・中部帯状回・後部帯状回・左淡蒼球の萎縮と相関し、注意・集中力の低下が補足運動野の萎縮と相関した。

【考察・結論】MS患者において、深部灰白質の萎縮は認知機能障害との関連が報告されており(Batistaら2012)、補足運動野の萎縮と疲労の関連が報告されている(Gomezら2013)が、白質萎縮との関連を示すデータは少ない。

大脳白質全体の萎縮と認知機能障害の相関を認め、特定領域の灰白質の萎縮は関連の深い認知機能へ影響を与えていることが推測された。淡蒼球萎縮は軽度でも認知機能障害と相関する可能性がある。

O-26-2

11C-acetate PETは多発性硬化症の画像バイオマーカーとして有用である

¹大阪大学医学部 神経内科, ²大阪大学医学部 核医学, ³大阪大学医学部 免疫制御学
○中辻裕司¹, 高田和城¹, 加藤弘樹², 下瀬川恵久², 奥野龍植¹, 甲田 亨¹, Joseph Honorat¹, 木下 允², 多田 智¹, 畑澤 順², 望月秀樹¹

【目的】アストロサイトは中枢神経系(CNS)で最も多い細胞であり、様々なCNS疾患病態への関与が報告されている。病理組織学的研究からアストロサイトが多発性硬化症(MS)の病態に関与していることが推測されているが、これまでin vivoでのアストロサイトの機能評価を行えるバイオマーカーは無かった。今回アストロサイト特異的に代謝される¹¹C-acetateを用いてMSの診断・病態評価を目的として¹¹C-acetate PETを施行した。

【方法】寛解期MS患者6名、健常者6名において、¹¹C-acetate PET検査を施行した。また同時に施行した頭部MRIにおける病巣との比較検討を行った。

【結果】健常者群と比較し、MS群では白質、灰白質共に有意に¹¹C-acetateの取り込み増加を認めた(p<0.01)。さらに白質/灰白質の取り込み比ではMS群6例全例において健常者群より高値を示した(p<0.01)。また視床との取り込み比を検討すると、MS群において頭頂葉、側頭葉、後頭葉皮質下白質で有意に高値を認め、tract-based analysisにおいても上縦束、後視床放線など病変好発部位で取り込みの増加を認めた。頭部MRI病巣との関連では病巣数と¹¹C-acetateの取り込み比に有意な相関を認め、T1 black hole数と白質の取り込み比で最も強い相関が認められた(R²=0.50, p<0.01)。

【結論】MS脳において白質、灰白質ともにアストロサイトの活性化を進進を認めた。頭部MRI病巣数との正の相関はCNS組織障害・アストログリオシスを反映していると考えられる。¹¹C-acetate PETはMSの病態評価および診断に有用な新規画像バイオマーカーとなりうる。

O-26-3

NMO spectrum disordersの妊娠・出産に伴う再発因子の検討

¹東京女子医科大学 神経内科, ²東北大学医学部 神経内科, ³東京女子医科大学 八千代医療センター 神経内科, ⁴東北大学医学部 多発性硬化症治療学, ⁵順天堂大学 脳神経内科
○清水優子¹, 中島一郎², 大橋高志³, 横山和正⁵, 高橋利幸², 藤原一男⁴, 内山真一郎¹

【目的】Neuromyelitis optica spectrum disorders(NMOSD)は、抗アクアポリン4(aquaporin-4:AQP4)抗体陽性であることが特徴であることから、多発性硬化症(multiple sclerosis: MS)とは異なる病態であると示唆されている。MS患者では、妊娠中は再発率が有意に低下し、出産後早期に再発率が上昇する。以前、我々は日本人NMOの妊娠・出産に伴う再発は、海外の報告と同様にMSより出産後早期に再発リスクが有意に高くなることを報告した。今回、我々はNMOSD妊婦における妊娠・出産時の再発因子について検討した。【対象と方法】対象は、妊娠前に診断が確定しているNMOSDのうち、妊娠・出産に伴う再発があった9例と、再発がなかった2例である。発症年齢、妊娠中の再発の有無、治療の有無を比較検討した。また妊娠・出産に伴う再発があった1例、再発がなかった1例において、妊娠・出産経過中の抗AQP4抗体、末梢血CD8+Th1/Th2関連性ケモカインを検討した。【結果】妊娠前にNMOSDと診断し、妊娠出産に伴って再発した9例と、再発しなかった2例の平均発症年齢はそれぞれ30.2±8.07歳、29.0±5.31歳で有意差がなかった。また、妊娠前1年間の再発群と、非再発群を比較したところ、再発群では、有意に妊娠・出産に伴う再発を起こしていた(p<0.05)。妊娠中のステロイド、免疫抑制薬による治療群と未治療群では妊娠・出産にともなう再発との有意差なし。妊娠・出産に伴い再発したNMOSD症例は、非再発の症例と比較し、抗AQP4抗体は上昇、CD8+Th1/Th2関連性ケモカインはより高値であった。【結論】今回の検討から、NMOSD妊婦では妊娠前1年間の再発が、妊娠出産に伴う再発のリスク因子となっていた。自己抗体である抗AQP4抗体が発症機序に関与するNMOSDでは、妊娠前に疾患活動性を安定させることが妊娠・出産に伴う再発予防に重要であることが示唆された。

O-26-4

中枢・末梢連合脱髄症における特異性の高い抗neurofascin抗体測定法の開発

¹九州大学大学院医学研究院神経内科学, ²河村病院, ³九州大学大学院医学研究院神経治療学
○緒方英紀¹, 松瀬 大¹, 河村信利², 松下拓也¹, 山崎 亮³, 吉良潤一¹

【目的】私たちは以前に中枢・末梢連合脱髄症(Combined central and peripheral demyelination, CCPD)と考えられる症例で、中枢・末梢神経に共通して存在するneurofascin(NF)155に対する血清抗体価が高いことを報告した。今回新たに、flow cytometryを用いたcell-based assayおよびヒトリコンビナント蛋白を用いたELISA法で抗NF155抗体を測定し、その精度を確認する。

【方法】対象はCCPD患者7例、健常対照(HC)10例。ヒトリコンビナントNF155蛋白を強制発現させたHEK293細胞と患者血清(20倍希釈)を反応させ、Alexa 647抗ヒトIgG抗体で標識した後にフローサイトメトリーで平均蛍光強度(MFI)を求めた。NF蛋白非発現HEK293細胞のMFIと比べ、もしくは差を評価項目とした。また、以前使用したラットリコンビナントNF蛋白(R&D Systems)ではなく、ヒトリコンビナントNF155蛋白(OriGene)を用いたELISAにより、血清中(100倍希釈)の抗NF抗体価を測定した。

【結果】HCのcell-based assayにおけるMFIの差、MFI比の平均はそれぞれ0.91±2.63、1.21±0.39で、ELISAにおける450nm吸光度の平均は0.106±0.026であった。CCPD 7症例のうち2例(29%)はflow cytometry、ELISAいずれにおいても強陽性であったが、その他の症例はいずれも有意な上昇を認めなかった。

【結論】flow cytometryを用いたcell-based assayおよびヒトリコンビナント蛋白を用いたELISA法を開発した。これらの方法では非特異反応による偽陽性を除外することができ、より正確な判定が可能となった。

O-27-1

北海道における多系統萎縮症の疫学的実態：HoRC-MSAプロジェクト

¹北海道大学神経内科, ²北海道大学病院高度先進医療支援センター, ³札幌医科大学公衆衛生
○佐久嶋輝¹, 西本尚樹², 野島正寛³, 松島理明¹, 矢部一郎¹, 佐藤典宏², 森 満³, 佐々木秀直¹

【目的】多系統萎縮症(MSA)はパーキンソンズム、小脳失調、自律神経障害を呈する予後不良の神経変性疾患である。難病対策として、特定疾患治療研究事業の対象となっており、申請を行うことで医療費公費負担を受給することができる。今回、特定疾患臨床調査個人票データを基礎データとして、北海道におけるMSAの疫学的実態を調査した。

【方法】平成18年度から平成23年度までの臨床個人調査票データに基づき、平成25年2月に特定疾患個人調査票を作成した担当医を対象として、郵送調査を行った。調査項目は調査時点での最終確認年月、転帰、主たる症状、ADL(日常生活動作)、神経内科医による診断の有無とした。

【結果および考察】MSAの臨床個人調査票データに基づき、1092例が調査対象となり、郵送調査にて885例について返送が得られた(回収率81%)。無効な回答及び臨床的にMSAではないと判断された回答を除いた839例を解析対象とした。男女比は男性413例、女性426例でほぼ等しかった。調査時点での最終確認年月における平均年齢(SD)は70.3(9.3)歳であった。診断は神経内科によるものが746例(89%)であった。調査時点での転帰は通院中が382例(46%)、死亡が264例(31%)、転医が150例(18%)、不明が43例(5%)であった。平成23年度の北海道の人口に基づく多系統萎縮症特定疾患保有率は11.7/100,000であり、平成18年度から平成23年度の平均新規申請率は1.8/100,000であった。

【結論】北海道におけるMSAの疫学的実態を特定疾患臨床個人調査票データに基づき調査した。このような試みはMSAでは初めてであり、詳細な分析を進め今後の研究発展の基礎資料とする予定である。

O-27-2

多系統萎縮症の自然経過とリファンピシンの効果

東京医科歯科大学病院 神経内科

○石川欽也, 水澤英洋

【背景】多系統萎縮症(multiple system atrophy; MSA)ではαシヌクレイン蛋白がオリゴドンドロリアや神経細胞を中心に凝集・沈着することが病態の重要な一面を現わしている。抗結核薬として広く用いられているリファンピシンは、試験管内ではαシヌクレイン蛋白の異常な凝集を溶解し、再凝集を阻止する効果を示す。αシヌクレインを過剰発現するTg_αウズ(J Neurosci 2005; 25: 10689-99)などの腹腔に注射すると、脳内のαシヌクレイン凝集が著明に減少することが2008年に報告された(NeuroReport 2008; 19: 1271-6)。

【目的】MSA患者の自然経過を確認し、リファンピシンによってそれがどの程度改善するかを明らかにすること。

【対象と方法】対象は当該施設の倫理審査で承認を受け、2009年1月から2013年12月までにエンテリしたMSA患者35名。臨床症状をICARS、UPDRS、Barthel Index、歩行距離測定などのスケールで評価し、リファンピシンは毎日450mg朝食前1回服用で、6か月間服用とした。自然歴は、全員の服用開始時点での臨床評価スケールから得た横断像を自然歴として表し、リファンピシンの効果判定は6か月服用後の、同スケールでの評価結果と自然歴との差で判定した。

【結果と考察】自然歴では、ICARSと6分間歩行距離測定が経過と高い相関性を示し、UPDRSは相関性が低かった。これは小脳症状が主体の患者が多いためと考察した。リファンピシンの服用は、23%の症例に血液検査で肝機能異常を認めたが、同剤の中止や経過観察で軽快・消失し、服用試験は安全に行えた。効果の点では、6か月間服用で全体評価としては自然歴を変化させる改善は得られなかったが、ICARSや歩行距離値が変化しなかった症例が11%存在した。

【結論】MSAの自然歴評価にはICARSと歩行距離が有用である。リファンピシンの有効性は一部の症例で否定できなかった。今後、非服用群の設定や長期・多数例の観察などの検討が必要である。

O-27-3

遺伝性脊髄小脳変性症10病型の遺伝学的検査の確立と遺伝カウンセリング

¹千葉大学 分子病態解析学, ²千葉大学医学部附属病院 検査部・遺伝子診療部, ³千葉大学 神経内科
 ○澤井 撰^{1,2,3}, 石毛崇之^{1,2}, 糸賀 栄², 宇津野恵美², 別府美奈子^{1,2,3}, 新川裕美², 桑原 聡³, 野村文夫^{1,2}

【目的】 遺伝性の脊髄小脳変性症 (SCD) には数多くの病型が存在するため、臨床症状や画像検査だけで病型を診断するのは困難な場合があり、遺伝学的検査が必要である。本研究では、SCDの遺伝学的検査について、複数の病型の遺伝子を一度に解析する検査手法を確立し、その検査結果と臨床的特徴から今後のSCDに対する遺伝カウンセリングに活かすという視点から考察した。

【方法】 多項目のPCRを一度に行うマルチプレックスPCRとDNAフラグメント解析を用い、SCA1, 2, 3, 6, 7, 8, 12, 17, DRPLAの9病型における遺伝学的検査を確立し、さらにRepeat-Primed PCRを用いたSCA31の遺伝学的検査を確立した。この検査法を用いて、2003年から2012年に遺伝性SCDが疑われた168症例について解析を行い、検査結果と臨床的特徴をまとめた。

【結果】 遺伝学的検査の結果、病型別の頻度は、SCA3, SCA6, SCA31, DRPLAの順で多くみられた。SCA31の頻度も高いことから、遺伝性SCDのタイプ検査には必須の項目であることが確認された。検査前には明らかな家族歴を認めないかったが、遺伝子診断の結果により、遺伝性SCDと確定診断されたケースがみられた。検査を行う際には、家族歴がないケースであっても、検査結果が陽性となる可能性があることを患者に伝える必要がある。また、確定診断を目的に検査を行った症例の中で、発症者が陽性と診断されたことで at risk の非発症血縁者の発症前診断につながったケースがみられた。

【結論】 遺伝性SCD10病型の遺伝学的検査手法を確立した。遺伝学的検査が臨床検査の中で一般的な検査となるべく、検査前遺伝カウンセリング体制など、遺伝学的検査における環境整備の充実が必要である。

O-27-4

延髄前部のMRI異常信号は成人期発症アレキサンダー病の特徴的な所見である

¹京都府立医科大学大学院 神経内科, ²大阪大学大学院医学系研究科 神経内科, ³埼玉医科大学 神経内科, ⁴小倉記念病院 神経内科, ⁵国立病院機構 宇多野病院 神経内科, ⁶国立病院機構 岡山医療センター 神経内科, ⁷京都府立医科大学附属北部医療センター 神経内科
 ○吉田誠克¹, 水田依久子¹, 齋藤光象¹, 木村康義², 伊藤康男³, 椎 裕章⁴, 朴 貴瑛⁵, 高橋義秋⁶, 中川正法⁷, 水野敏樹¹

【目的】 成人期発症アレキサンダー病の頭部MRIは延髄・頸髄の萎縮あるいは異常信号が特徴的である。特に“ladpole appearance”を呈するほどの延髄・頸髄の萎縮所見を認めればアレキサンダー病を疑うことは難しくない。しかし、延髄・頸髄の萎縮に明確な基準はないため、それが軽度の症例に対しては本病を疑うことが困難となる。今回、われわれは延髄萎縮以外の特徴的な所見を探るために成人期発症アレキサンダー病の頭部MRIを再検討した。

【方法】 当施設にGFAP遺伝子解析の依頼があった症例のうち、依頼医が放射線学的に「延髄・頸髄の萎縮あるいは信号異常」と判定した成人期発症11例(GFAP遺伝子変異陽性例、陰性5例)を対象に頭部MRIを検討した。【結果】GFAP遺伝子変異陽性6例のうち3例は50歳以上の発症で、延髄・頸髄の萎縮は比較的軽度であったが、すべてにおいて延髄前部および背外側部の信号異常を認めた。また、残りの陽性例3例は18歳から39歳での発症で、視覚的に明らかな延髄・頸髄萎縮を認め、さらに延髄前部の信号異常も認めた。一方、同様の所見は陰性例では1例も認めなかった。GFAP遺伝子変異陽性例の大脳白質病変に関しては、1例で前頭葉優位の空洞化を伴う著明な白質病変を認めたが、その他5例では大脳白質病変は非特異的かつ明らかでなかった。【結論】Namekawaら(2002)が成人期発症アレキサンダー病例のKB染色にて延髄髄体と背外側部の着白化が認められたと報告している。さらにこれまで50歳以上で延髄前部において延髄前部の信号異常を指摘している症例報告が散見されるが、複数例における検討はなされていない。われわれの検討から延髄前部および背外側部のMRI異常信号は成人期発症アレキサンダー病の特徴的な所見の1つと考えられ、特に延髄・頸髄萎縮が軽度の症例においては本病を疑う有用な所見と考える。

O-28-1

心臓弁置換術後の脳出血の特徴、治療および転帰

¹国立循環器病研究センター 脳血管内科, ²国立循環器病研究センター 脳神経外科, ³国立循環器病研究センター 脳神経内科, ⁴国立循環器病研究センター 心臓血管外科
 ○西村寿貴¹, 古賀政利¹, 森田健一², 片岡大治², 長東一行³, 小林順二郎⁴, 峰松一夫¹, 豊田一則¹

【目的】 心臓弁置換術後患者は通常抗血栓療法を受けるが、その合併症としての脳出血発症についての研究はほとんどない。今回我々は心臓弁置換術後に発症した脳出血患者の特徴、治療および転帰を明らかにする。【方法】 2003年1月から2013年11月までに当院に入院した心臓弁置換術後の脳出血連続例を、後方視的に検討した。【結果】連続38例の入院例(男性71%、年齢73歳(中央値, IQR66-78歳))で検討した。弁置換部位は僧帽弁置換8例・大動脈弁置換22例・両弁置換8例で、26例が機械弁であった。併存症は高血圧症が25例(66%)、心房細動が20例(53%)であった。脳出血発症時、抗血栓療法は33例(87%)に行われていた(ワルファリン22例、抗血小板剤+ワルファリン9例、抗血小板剤2例)。弁置換手術から発症までの期間の中央値は5.7年(IQR2.9-9.5年)で、入院時GCSの中央値は13(IQR10-14)だった。出血量の中央値は22.8ml(IQR4.1-41.6ml)で、出血部位は皮質下出血19例(50%)、視床出血11例(29%)であった。ワルファリン内服31例の入院時PT-INRの中央値は2.05(IQR1.37-2.58)で、PT-INR補正は23例(PCC/FFP+VitK 13例、PCC/FFP4例、VitK6例)で施行された。14例(37%)が入院24時間以内に脳神経外科的手術を受けた。抗血栓療法は28例/33例(84%)で再開され、入院後中央値2.5日(IQR1.5-5日)で開始されていた。入院中の脳卒中再発は、脳梗塞1例(うち1例は抗凝固療法再開後発症)、脳出血4例(うち2例は抗凝固療法再開後発症)であった。退院時転帰はmRS0-1が7例(18%)、mRS4-5が15例(40%)、mRS6が11例(29%)であった。死亡原因は感染症6例、脳出血3例だった。【結論】 弁置換術後の脳出血は皮質下ならびに視床に多く、また発症2.5日後に抗血栓療法が再開されており、見報より早かった。退院時の神経学的予後良好は2割しかおらず、死亡退院が3割だった。

O-28-2

アンギオポエチン1による血栓溶解療法に伴う脳出血合併症の予防効果

¹新潟大学脳研究所 神経内科, ²新潟大学脳研究所 統合脳機能研究センター
 ○金澤雅人¹, 川村邦雄¹, 高橋哲哉¹, 五十嵐博中², 中田 力², 西澤正豊¹, 下畑享良¹

【目的】 血管新生因子アンギオポエチン1 (Ang1) は、血管内皮細胞の生存や血管安定化に関与し、脳虚血後の血液脳関門 (BBB) の血管透過性亢進を抑制することが知られている。本研究では、組織プラスミノゲンアクチベーター (tPA) による血栓溶解療法に伴う脳出血合併症や脳浮腫に対するAng1の効果を検証した。

【方法】 自家血栓によるラット脳塞栓モデルを使用し、脳虚血後1時間でtPA療法を行うtPA 1h群、4時間で行うtPA 4h群、tPA療法を行わない永久閉塞群 (PMCAO) 群を作成した。虚血24時間後の中大脳動脈領域の大脳皮質を試料として、抗Ang1抗体を用いたウエスタンブロット (WB) および免疫染色を行った。またtPA療法後の脳出血や脳浮腫に対するAng1の効果を検証するため、tPA 4h群に対し、組み替えAng1蛋白 (COMP-Ang1) 30 μgないし偽薬 (COMP蛋白30 μg) を経脈脈的に投与し、虚血24時間後の脳出血量、脳浮腫および脳梗塞体積、神経学的予後について検討した。

【結果】 WBでは、Ang1蛋白発現量はSham 群と比較し、いずれの群においても低下した (P < 0.05)。一方、Ang1陽性血管数はtPA 4h群、PMCAO 群ではSham群、tPA 1h群と比較し有意に低下した (いずれもP < 0.05)。さらにtPA 4h群においてCOMP-Ang1を投与したところ (N=11)、周皮細胞における取り込みが認められ、偽薬群 (N=9) と比較して脳出血量および脳浮腫が抑制された (P = 0.005および0.007)。また、有意差は認めなかったが、脳梗塞神経機能予後は改善の傾向が見られた。

【結論】 血管でのAng1発現低下が、治療可能時間を越えたtPA療法後の出血合併症に関与する可能性が考えられた。tPA療法後のBBBにおけるAng1発現の低下を補うCOMP-Ang1の投与は、脳出血と脳浮腫を抑制する可能性が示唆された。Ang1はtPA療法後のBBB破綻に対する血管保護療法の標的分子として有望と考えられた。

O-28-3

脳出血急性期における発症前抗血栓療法と急性期血圧管理 - Fukuoka Stroke Registry -

¹九州医療センター 脳血管神経内科, ²九州大学大学院医学研究院病態機能内科学, ³九州大学大学院医学研究院医療経営・管理学
 ○松津世絵良¹, 桑城貴弘¹, 吾郷哲朗¹, 矢坂正弘¹, 前田亘一郎¹, 上床武史¹, 湧川佳幸¹, 鴨打正浩³, 岡田 靖¹, 北園成²

【目的】 脳出血急性期における血圧コントロールと予後に関しては多くの報告があるが、抗血栓療法施行中の発症例については少ない。発症前に抗血栓療法を施行していた症例において、急性期血圧が機能予後に及ぼす影響について検討を行う。【方法】 対象は2007年6月から2012年5月までにFukuoka Stroke Registry (FSR) に登録された脳卒中6336症例のうち、発症24時間以内の急性期脳出血症例524例(年齢68.6±13.6歳、男性303例、女性221例)。脳出血発症後72時間における収縮期血圧の平均値を5分位5群に分類し (Q1 ~ Q5)、更に各群において抗血栓薬内服の有無 [Q1(+), (-) ~ Q5(+), (-)] を調査した。3ヶ月後のmodified Rankin Scale (mRS) でmRS = 3 - 6を予後不良と定義した。【結果】 発症後72時間での平均収縮期血圧による5分位は、Q1: SBP≤134 mmHg, Q2: 135≤SBP≤141, Q3: 142≤SBP≤146, Q4: 147≤SBP≤154, Q5: 155≤SBPであった。各群において、抗血栓薬内服症例 [Q1(+ ~ Q5(+)) は非内服症例 [Q1(-) ~ Q5(-)] に比べて予後が悪い傾向にあった (p < 0.1)。年齢、性別、NIHSSスコアを調節因子として多変量解析を行ったところ、Q5(+群)の予後不良危険度は、Odds Ratio (OR) 5.5, 95% Confidence Interval (CI) 1.2 - 22.2 [vs.Q1(-), p = 0.024] であった。また、年齢、性別、NIHSSスコア、脳出血部位での多変量調節においても、OR 5.0, 95% CI 1.2 - 21.8 [vs.Q1(-), p = 0.026] と同様の結果であった。【結論】 急性期脳出血症例において、72時間の血圧管理は機能予後に影響し、発症前抗血栓薬内服例では、より予後不良となる危険度が高まる。

O-28-4

POEMS症候群における脳血管障害の特徴

千葉大学大学院医学研究院神経内科学

○島田慶一郎, 三澤園子, 瀧谷幹朗, 関口 縁, 三津間さつき, 岩井雄太, 渡辺慶介, 別府美奈子, 杉山淳比古, 仲野義和, 桑原 聡

【目的】 POEMS症候群は末梢神経障害を中核症状とし、浮腫・胸腹水・内分泌異常・皮膚異常等の多彩な症状をきたす全身性疾患である。その基盤には形質細胞の単クローン性増殖とVEGF (血管内皮増殖因子) の上昇が存在するとされる。POEMS症候群では脳血管障害の合併が多いことが知られており、その特徴について検討する。【方法】 POEMS症候群72例を対象とし、脳血管障害の頻度・病型について検討した。また、脳血管障害の既往のない25例を対象に頭部MRI・MRA検査及び頸動脈エコー検査による血管病変の評価を行った。【結果】 8例で脳梗塞、1例で脳出血を発症した。脳梗塞合併・脳出血合併の9例全例で、発症時の病勢は不良であった。脳梗塞合併の8例全例で高度の主幹動脈狭窄/閉塞を認めた。脳血管障害の既往のない例においても、25例中5例で主幹動脈有意狭窄を認め、潜在的な動脈硬化性変化の存在が示唆された。脳梗塞症例と主幹動脈狭窄を有する症例例は、主幹動脈病変を有しない症例群と比較し、経過中の血清VEGF値(極期)、血小板数(極期)が有意に高かった。【結論】 POEMS症候群は潜在的な動脈硬化性変化を有する例が多く、脳血管障害の合併頻度も高い。VEGFは動脈硬化を進展させる可能性が指摘されており、原疾患との関連が示唆される。POEMS症候群の増悪期にはVEGFの高度上昇に基づく血管透過性亢進から血管内脱水を呈するため、脳梗塞を生じる可能性がさらに高まる。疾患管理において、高度の脱水の予防、抗血小板薬の投与などを適宜検討する必要がある。

O-29-1

FAP発症年齢に影響するTTR断片化生成機構の解析

¹熊本大学病院 神経内科, ²インディアナ大学臨床検査医学, ³富山大学 構造生物学, ⁴熊本大学 アミロイドーシス診療体制構築事業

○植田光晴¹, Barbara Kluge-Beckerman², Juris Liepnieks², 大嶋俊範^{1,4}, 水口峰之³, 三隅洋平¹, 大林光念¹, Merrill Benson², 安東由喜雄¹

【目的】FAPはTTR変異が原因となり生じる代表的な遺伝性アミロイドニューロパチーであるが、同じ遺伝子変異でも患者の出身地により発症年齢や浸透率が大きく異なることが知られている。本研究では、組織に沈着したアミロイドから検出される断片化TTRが発症に与える影響を検証するとともに、TTR断片化の生じる機構をin vitroで解析した。【方法】若年発症である集積地FAP患者21名と高齢発症である非集積地FAP患者8名の病理組織からアミロイド前駆蛋白を抽出し断片化TTRを検出する抗TTR50-127抗体を用いたウエスタンブロット法反応性を検証した。また、各臓器由来の細胞株を用いたTTRの断片化が生じるか検証した。【結果】非集積地FAP患者の組織からは断片化TTRが検出されたが、集積地FAP患者からは断片化TTRが検出されない傾向が認められた。断片化由来の細胞株にTTRアミロイドを加えるとTTRの断片化が生じた。TTRの断片化部位はトリプシンの切断部位と類似していた。また、試験管内でトリプシンとTTRアミロイドをインキュベーションしたところTTRの断片化が生じたが、未変性TTRとトリプシンをインキュベーションしても、TTRの断片化は検出されなかった。【結論】断片化TTRは本症の発症に関連する。TTRの断片化はアミロイド線維形成後に生じ、トリプシンがTTR断片化に関与していると考えられる。TTR断片化を促進することで、沈着したアミロイドのクリアランスが亢進する可能性が考えられ、本症の新たな治療法の開発に発展する可能性がある。

O-29-2

肝移植後長期経過したTTR型家族性アミロイドポリニューロパチーの病態解析

¹熊本大学大学院生命科学部神経内科学分野, ²熊本大学医学部附属病院中央検査部アミロイドーシス診療体制構築事業, ³熊本大学大学院生命科学部移植小児外科分野

○大嶋俊範¹, 川原理美¹, 植田光晴¹, 川上祐史¹, 田中里奈¹, 岡崎浩広¹, 山下太郎¹, 大林光念², 三隅洋平¹, 田崎雅義¹, 神力 悟², 大矢雄希³, 阿曾沼克弘³, 猪股裕紀洋³, 安東由喜雄¹

【目的】トランスポサイレン(TTR) 遺伝子変異によって生じるTTR型家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP) は、全身臓器にアミロイド沈着が生じる予後不良の遺伝性疾患である。肝移植はTTR型FAPに有効な治療法だが、一部の症例で肝移植後も野生型TTRのアミロイド形成による病態の進行が報告されている。本研究の目的は、肝移植後に長期生存したFAP Val30Met 4例の剖検例を中心に、病理組織学的、生化学的な検討を行い、移植後の病態変化を検証することである。【方法】肝移植を受け、長期生存後に死亡したFAP Val30Met 4例と、肝移植を受けずに死亡したFAP Val30Met 7例の剖検組織を用い、病理組織学的にアミロイド沈着様式を検証した。また、各組織のアミロイド中TTRを抽出し、変異型TTRと野生型TTRの全身各臓器における構成比率について質量分析装置を用いて解析した。さらに、FAP Val30Met 2症例についてアミロイドを構成しているTTRの分解を示す断片化(50-127)の有無について解析した。【結果】肝移植後の症例では、心臓、脊髄髄膜など一部の臓器に重度のアミロイド沈着を認めたが、末梢神経、腎臓、甲状腺など大部分の臓器のアミロイド沈着は、肝移植未施行の症例と比べて著しく軽度であった。各組織のアミロイドの変異型TTRと野生型TTRの構成比率は、肝移植未施行の症例では心臓など一部の臓器で野生型TTRの割合が高い傾向であった。一方、肝移植後に長期経過した症例では、脊髄髄膜以外の臓器で野生型TTRが主体であり、肝移植前とは異なる病態が生じているものと考えられた。アミロイドを構成しているTTRの断片化は、肝移植の有無やTTRの性質、臓器の違いによる影響は低く、非集積地の症例でその検出を有意に認めた。【結論】肝移植後長期経過したTTR型FAPは、心臓など一部の臓器で野生型TTRによるアミロイド沈着が進行するもの、断片化TTRは肝移植とは関連はなく、非集積地の症例で有意に認められた。

O-29-3

ヘルパー依存型アデノウイルスベクターによる神経因性疼痛に対する遺伝子治療法

¹滋賀医科大学内科学講座糖尿病内分秘・腎臓・神経内科, ²滋賀医科大学学生化学分子生物学講座再生修復医学部門, ³ペイラー医学内科

○小川暢弘¹, 寺島智也¹, 金 一暎¹, 大井二郎¹, 浦部博志¹, 山川 勇¹, 杉原芳子¹, 中江由希¹, 樫美和子¹, Kazuhiro Oka³, Chan Lawrence³, 小島秀人², 川合寛道¹, 前川 聡¹

【目的】神経因性疼痛(NP)は様々な疾病に起因し、患者のADLおよびQOLを著しく低下させる。様々な薬物療法が試みられているが、その効果は不十分であり新規治療法の開発が望まれている。疼痛抑制の生理機構として下行性のγ-アミノ酪酸(GABA)作動性ニューロンの賦活化があり、また、脊髄後根神経節(DRG)におけるグルタミン酸脱炭酸酵素(GAD67)の発現がGABA作動性ニューロンを賦活化することが報告されている。そこで、我々は、臨床的应用が期待されているヘルパー依存型アデノウイルス(HDA)を用いて、DRGにおけるGAD67の過剰発現を介したNPに対する新規遺伝子治療法を検討した。【方法】①マウス脳組織より、GAD67のcDNAを精製、HDAベクターシステムへ組み込み、GAD67過剰発現HDAベクター(HDA-GAD67)を作製した。②8-9週齢雄性マウスに対する脊髄神経および髄腔内にHDA-GAD67を投与し、DRGにおけるGAD67の発現を免疫組織化学法にて検討した。③NPモデルであるL5脊髄神経切断(SNT)マウスを作製し、術中、脊髄神経切断部にHDA-GAD67を投与し、機械的痛覚過敏の改善の有無を検討した(治療群、コントロール群ともにn=5)。④SNT術後7日目にHDA-GAD67を髄腔内投与し機械的痛覚過敏を評価した(治療群、コントロール群ともにn=5)。【結果】①GAD67過剰発現HDAベクターの作製に成功した。②治療ベクター投与によりDRGニューロンでのGAD67の発現が亢進した。③、④HDA-GAD67投与群において、SNTにより誘発された機械的痛覚過敏が軽減傾向となった。【結論】DRGを標的としたGAD67の過剰発現はNPの有効な遺伝子治療候補であり、慢性期においても効率的な治療法となる可能性がある。

O-29-4

Wntシグナル阻害薬投与により神経因性疼痛発症は抑制される

¹大阪大学大学院医学系研究科 分子神経科学, ²京都大学大学院医学研究科 臨床神経学

○糸数隆秀^{1,2}, 早野泰史¹, 高橋良輔², 山下俊英¹

【目的】神経因性疼痛に対しては未だ根本的な治療法が無く、病態解明・新規治療標的の探索が急務である。今回我々は発生期の神経回路形成に重要な役割を果たすWnt/ β カテニンシグナル経路に注目し、神経因性疼痛発症における役割につき検討した。【方法】神経因性疼痛の動物モデルとして、齧歯類の坐骨神経部分結紮モデルが確立されており、本研究でもこれを用いた。坐骨神経損傷作成後、疼痛発症の病態形成に重要な役割を果たすとされる脊髄後角においてWnt阻害薬の発現変化をウエスタンブロット法により確認した。次いで同モデルにおいてWnt/ β カテニン経路阻害薬を腰髄レベルで持続的に髄腔内投与することにより疼痛発症が緩和されるかどうかを確認した。【結果】坐骨神経損傷後、病態形成期に損傷側の脊髄後角でWnt3aならびに活性型 β カテニンの発現上昇がみられ、本シグナル経路が活性化している可能性が示唆された。そこで損傷モデル作成と同時にあらかじめ留置しておいた髄腔内カテーテルからWnt阻害薬の持続投与を開始したところ、症状は有意に抑制された。逆に、損傷を作成していない動物に、同様の方法でWnt3aを投与したところ、疼痛様症状を呈することが明らかとなった。【結論】齧歯類神経因性疼痛モデルにおいて、病態形成期に脊髄後角でWnt/ β カテニン経路が活性化していること、および本経路を薬剤により阻害すること疼痛発症が著明に抑えられることを見出した。以上の知見から本経路が神経因性疼痛の発症に中心的役割を果たしている可能性が示唆され、新たな治療標的として今後より詳細な検討を行う価値があると考えられた。

O-30-1

POEMS症候群におけるサリドマイド・デキサメタゾン療法長期予後

千葉大学大学院医学研究科 神経内科学

○三澤園子, 澁谷和幹, 関口 緑, 三津間さつき, 岩井雄太, 渡辺慶介, 別府美奈子, 桑原 聡

【目的】POEMS症候群は形質細胞異常を基盤として、末梢神経障害をはじめとする多彩な症状を呈する稀少疾患である。骨髄腫治療の応用により新規治療の開発が進められ、移植療法、サリドマイド・デキサメタゾン(TD)療法が試みられている。当施設では2006年より本症候群に対して、サリドマイド・デキサメタゾン療法を行っており、その長期成績について明らかにする。【方法】移植療法を目的としないTD療法を行ったPOEMS症候群患者23例(男性16例、平均年齢64歳)を対象とし、臨床経過・血清VEGF値の推移等について検討した(医師主導試験に参加中の症例は除外)。1サイクルを4週とし、サリドマイドは100-300mgをday 1-28まで連日、デキサメタゾンは12mg/m²をday 1-4まで計4日間投与した。【結果】TD療法の継続期間中央値は30ヶ月間(1-81ヶ月)であった。TD療法による5年後生存率は61%であった。生存群(16例)と比較して死亡群(7例)では、治療開始前の神経学的重症度が有意に高く、performance statusも不良であった。VEGFの正常化は59%に認められ、治療開始6ヶ月時点までに達成された。治療開始3年時点で、60%の症例がVEGF正常化とTD療法の休止に至ることができ寛解に近い状態と考えられた。【結論】POEMS症候群において、TD療法は長期的にも有効である。しかし、約4割の難治例が存在し、その内訳は重症例とサリドマイド抵抗例であると考えられた。本症候群の予後のさらなる改善には、発症早期の治療開始とサリドマイド抵抗例に対する次期新規治療が必要であると考えられた。TD療法により寛解・休業に至れる症例も存在し、休業時期及びその目安を明らかにすることも、より適切な治療戦略を立てる上での今後の課題と考えられた。

O-30-2

血液悪性腫瘍加療中にGBSを合併した6例の臨床的特徴

¹神戸市立医療センター中央市民病院 神経内科, ²神戸市立医療センター中央市民病院 血液内科, ³国立病院機構南宮都病院

○村瀬 翔¹, 川本未知¹, 十河正弘¹, 石井淳子¹, 玉木良高¹, 東田京子¹, 河野智之¹, 吉村 元¹, 星 拓¹, 藤堂謙一¹, 松下章子², 岡 伸幸³, 幸原伸夫¹

【目的】血液悪性腫瘍加療中に生じたGuillain-Barre症候群(GBS)の特徴を明らかにする。【方法】2001年1月-2013年12月に当院で入院加療を行ったGBSの診断基準を満たす72例中、血液悪性腫瘍加療中であった6例を検討した。症例①32歳男、4年前CMLと診断、骨髄移植(BMT)・膈帯血移植(CBT)を施行し寛解導入にdasatinibを使用。移植片対宿主病(GvHD)、CMV腸炎を合併。感覚運動性のポリニューロパチー(PN)、進行停止時のFunctional grade scale(FG) 4。症例②25歳男、1年前AMLと診断しBMTを施行。GvHD、HHV-6脳炎を合併。運動優位のPN、FG4。症例③47歳男、6年前DLBCLと診断、末梢血幹細胞移植およびBMTを施行。GvHD、CMV腸炎を合併。運動優位のPN、FG5。症例④78歳男、3か月前DLBCLと診断、R-CHOP療法後。運動優位の運動優位のPN、FG4。症例⑤43歳女、5か月前AMLと診断、CBTを施行後再発。GvHDを合併。運動優位のPN、FG4。症例⑥66歳男性、3か月前ALLと診断、寛解導入にdasatinibを使用。運動優位のPN、FG4。症例⑦⑧は回復に1年以上を要し、③④⑤は改善がみられず臥床状態が遷延する中で原疾患が増悪し死去。⑥は発症1ヶ月で歩行可能となり転院。【結果】全例歩行不能となり重症であった。6例中4例はGvHDとウイルス感染を併発していた時期に発症し、2例はdasatinibを使用していた。抗ガングリオシド抗体は全例で陰性。神経伝導検査では全例に脱髄+高度軸索変性を認め、感覚神経の障害も著明であった。症例①の腓腹神経生検では軸索変性所見が主体で上膜内、内鞘にTリンパ球が浸潤していた。全例にIVIGを行ったが症例⑥を除き明らかな効果はなく、神経学的予後は不良であった。【考察】臨床的にはGBSと判断されるが、治療抵抗性・抗ガングリオシド抗体陰性の点で、移植や生物学的製剤による免疫複雑状態を土台とした通常とは異なる病態を有すると考えられる。IVIG以外の治療法も含めた今後の更なる検討が必要であろう。

O-30-3

神経サルコイドーシスと中枢原発悪性リンパ腫を鑑別可能な髄液microRNA

¹東京医科歯科大学大学院 脳神経病態学, ²土浦協同病院 神経内科
 ○大久保卓哉¹, 宮田 悠¹, 町田 明², 水澤英洋¹, 横田隆徳¹

【目的】 近年体液中のmicroRNA (miRNA)は癌を中心としたバイオマーカーとして注目されているが、神経疾患における髄液中miRNAの解析はまだ報告が少ない。中枢原発悪性リンパ腫(PCNSL)に関しては、患者髄液miR-21, miR-19, miR-92aの組み合わせにより、感度95.7%、特異度96.7%で診断できると報告されている (Baraniskin A, Blood 2010)。我々はしばしばPCNSLとの鑑別診断に苦慮することもある中枢神経サルコイドーシスにおいて、これらのmiRNAがどのような挙動を示すかをRT-PCR法にて解析した。

【方法】 PCNSL 5例、神経サルコイドーシス5例 (中枢1例、末梢4例) の患者髄液を対象として、細胞成分を除去した0.5mLの検体に、spike-inとして0.1nM syn-cel-miR-39を10 μ lを加え、総RNAを抽出した。TaqMan miRNA KitおよびmiRNA assay Primerを用いて、hs-miR-24, hs-miR-let-7aをinternal markerとし、hs-miR-21, hs-miR-19b, hs-miR-92aのCp値を測定した。サンプル毎に3点のCp値を測定し、その平均値をinternal controlの平均値で減算し、相対値をとってlog指数で発現の増減を評価した。

【結果および考察】 既報告とは異なりhs-miR-let-7aをinternal controlにおいた際に、中枢原発悪性リンパ腫5例において、髄液miR-21は4例、hs-miR-19b, hs-miR-92aは5例全例で上昇を認めた (cut off値はそれぞれ8.0, 1.4, 2.5)。一方、神経サルコイドーシス5例においては、中枢1例についてはすべてcut off値以下、末梢4例についてはhs-miR-21で2例、hs-miR-92aで1例はごく軽度の上昇を認めるものの、それ以外はcut off値以下であった。以上より、3つのmiRを組み合わせることにより、感度80%、特異度100%と両疾患は鑑別可能と考えられた。

【結論】 神経サルコイドーシスでは、PCNSLとは異なるmiRNAが挙動しており、髄液hs-miR-21, hs-miR-19b, hs-miR-92aの組み合わせは両疾患鑑別のバイオマーカーになる可能性がある。

O-30-4

神経膠芽腫において低酸素環境はCYLDの低下を介して炎症応答を誘導する

¹熊本大学生命科学研究部神経内科学分野, ²熊本大学医学部附属病院中央検査部 アミロイドーシス診療体制構築事業, ³熊本大学大学院薬学研究部臨床薬物動態学分野, ⁴熊本大学大学院生命科学研究部顎口腔病態学分野, ⁵熊本大学大学院生命科学研究部乳腺・内分泌外科学分野
 ○郭建エイ¹, 神力 悟², 蘇 宇¹, 城野博史³, 中村拓哉⁴, 林 光博⁵, 山下 賢¹, 大林光念², 安東由喜雄¹

【目的】 神経膠芽腫(Glioblastoma: GBM)は最も悪性度が高い神経膠腫であり、その進展・再発には低酸素環境が極めて重要であると考えられている。近年、GBM治療として新たに導入されたヒト化抗VEGF抗体ベバシマブ (Bev) は、がんの成長に必須である血管新生を阻害するもので、無再発生存期間を有意に延長するが、全生存期間の延長には至っていない。その原因は明らかではないが、血管新生の阻害が低酸素環境を増加させることが報告されている。一方、炎症性微小環境はがんの発生、進展を促進するということが広く知られている。本研究は、低酸素環境と炎症との関係、およびBev治療におけるその意義を解明することを目的とした。

【方法】 ヒト GBM由来U87MG細胞株を用い、1% O₂酸素下における炎症関連因子とNF- κ Bの阻害因子である Cylindromatosis (CYLD) の発現をリアルタイムPCRにて検討した。またU87MG細胞移植マウス(n=58)へBev 投与を行い、炎症関連因子の発現、生存期間を解析した。さらに、CYLD強制発現が上記に与える影響を検討した。

【結果】 低酸素環境では、U87MG細胞におけるCYLDの発現は減少するとともに、多くの炎症性関連因子の発現は上昇した。そのような炎症関連因子の発現誘導は、CYLD 強制発現により阻害された。マウスへのBev 継続投与によりU87MG腫瘍組織における各種炎症関連因子の発現は上昇したが、CYLD強制発現では阻害された。Bev投与後の炎症関連因子の発現変動パターンは、低酸素培養時の結果と同様であった。さらに、CYLD 過剰発現によりBev投与によるマウス生存延長効果は有意に向上した。

【結論】 低酸素環境における CYLD の発現低下は炎症応答を誘導することで、GBM の進展やBev への治療抵抗性に関与していると考えられる。

O-31-1

脱髄性疾患におけるグルコース・乳酸トランスポーター発現の神経病理学的検討

1九州大学大学院医学研究院神経内科学, 2九州大学大学院医学研究院神経病理学, 3九州大学大学院医学研究院神経治療学寄附講座
○真崎勝久1, 鈴木 諭2, 山崎 亮2, 宇根隼人1, 渡邊 充1, 佐藤真也1, 岩城 徹2, 吉良潤一1

【背景】これまで私たちは多発性硬化症(MS)や, 視神経髄膜炎(NMO), Balo病の急性期病巣で広汎なコネキシン(Cx)の脱落を認めることを報告した。Cxは細胞間でギャップ結合を形成するため, 早期からのグリア細胞間連絡障害(グリアシンシチウムの破綻)が脱髄の進展に重要である可能性を指摘した。しかし, グリアシンシチウムの破綻がどのような機序で脱髄や軸索障害を起こすかは不明である。この点を解明するため, 脳内エネルギー代謝に重要なglucose transporter (GLUT)とmonocarboxylic acid transporter (MCT)に着目した。

【目的】中枢神経系におけるGLUTやMCTの発現パターンを評価し, MS病巣における変化を検討する。

【方法】MS6例, 重症筋無力症(MG)1例, 脳梗塞1例, 脳炎1例の剖検を用い, GLUT1, GLUT3, GLUT5およびMCT1, MCT2, MCT4の免疫染色を施行した。

【結果】MG症例では, GLUT1とMCT1は血管内皮細胞に, MCT2とGLUT3は神経細胞や軸索に発現を認めた。MCT4はアストロサイトに発現を認めた。GLUT5はミクログリアに認められた。脳梗塞病巣ではGLUT1, MCT1の発現は低下し, 障害された軸索にGLUT3の染色性が強く認められた。MCT4は病巣内では発現が低下し, 周囲の反応性アストロサイトで染色性が認められた。マクローファージや活性化ミクログリアはGLUT5を強く発現していた。脳炎症例では, 反応性アストロサイトにおけるMCT4の発現亢進が認められた。MS急性期病巣においては, perivascular cuffingを認める血管においてもGLUT1とMCT1は比較的保持されていた。一方, 血管周囲足突起におけるMCT4は低下していた。GLUT3は障害された軸索で一部染色性が増強していた。GLUT5は, 病巣内マクローファージで強い染色性が認められた。慢性期病巣ではMCT4の発現亢進を認めた。

【結論】脱髄性疾患では急性期からGLUTやMCTの発現パターンの変化が生じており, グリアを介した軸索までの栄養供給が障害されている可能性が示唆された。

O-31-2

Th1細胞によるアストロサイトのコネキシン発現抑制作用

1九州大学大学院医学研究院神経内科学, 2九州大学大学院医学研究院神経治療学, 3名古屋大学環境医学研究所神経免疫分野
○渡邊 充1, 真崎勝久1, 山崎 亮2, 川ノ口潤3, 竹内英之3, 錫村明生3, 吉良潤一1

【目的】私たちはBalo病や視神経髄膜炎患者の剖検脳の病理学的検討で, 急性期脱髄巣での広汎なコネキシン(Cx)43の脱落を報告した。さらに多発性硬化症においては, 病巣におけるCx43の広汎な脱落が, 急速な疾患進行と関連することを明らかにした。このことから, 中枢神経系脱髄性疾患において, グリア細胞のCx脱落に伴うギャップジャンクションチャンネルの破綻が, 病変の形成・拡大に寄与していることが示唆される。しかし, 中枢神経系脱髄性疾患におけるCxの発現に影響を与える因子については検討されていない。中枢神経系脱髄性疾患では病態形成にT細胞が関与することから, T細胞がグリア細胞のCx発現に影響を与えるとの仮説を立て, 実験的に検証する。【方法】C57BL/6マウスの脾臓からCD4陽性ナイーブT細胞を分離し, Th1/Th17/Th2/Treg等の各種ヘルパー T細胞へ分化・誘導し, その培養上清を回収した。C57BL/6新生仔マウス脳から分離した初代培養アストロサイトを, 各種T細胞培養上清で刺激し, アストロサイトのCx発現の変化を評価した。【結果】GFAP免疫染色により, 単離した初代培養アストロサイトを確認した。Th1培養上清刺激により, アストロサイトのCx43発現がmRNAレベルで低下することを, リアルタイムPCRで見出した。【結論】Th1細胞の産生する低下因子がアストロサイトのCx43発現を低下させ, オリゴデンドロサイトとの細胞間伝達が破綻し, 中枢神経系脱髄性疾患の病巣形成・拡大につながりうることが示唆された。今後, さらに鍵となる因子の検索を行う予定である。

O-31-3

腸管のミエリン反応性T細胞は実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE)を制御する

1国立精神・神経医療研究センター 免疫研究部, 2大阪大学大学院神経内科, 3順天堂大学免疫学講座
○門脇 淳1,2, 三宅幸子1,3, 千葉麻子1,3, 山村 隆1

【目的】多発性硬化症(Multiple sclerosis; MS)の罹患者は, 近年日本で急激に上昇している。我々は日本人の食習慣の変化により, 人体最大の免疫系である腸管免疫系が変化していることが重要な要因ではないかと推定した。そこでMSの動物実験モデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE)を用いて腸管免疫系による自己免疫調整についての研究を行った。特に腸管免疫系の髄鞘ミエリン反応性T細胞を調節することが重要と考えた。【方法】Myelin oligodendrocyte glycoprotein(MOG)反応性T細胞受容体(TCR)トランスジェニックマウスである2D2マウスを用いた。腸管リンパ球を分離し, フローサイトメーターを用いて表面抗原の解析やソートニングを行った。EAEはMOG(35-55) ペプチドをC57BL/6マウスに免疫して誘導した。【結果】2D2マウスの小腸上皮リンパ球(intraepithelial lymphocytes; IEL)には, 2D2 TCRの発現が高い細胞集団(TEIHL)と発現がやや低い集団(TIEL)の二つの細胞集団が存在し, 各々IELのサブタイプであるCD27+CD5- induced IEL, CD27-CD5+ natural IELの性質を有していた。2D2マウス腸管からTEIHL細胞, TIEL細胞を分離採取し, C57BL/6マウスに細胞移入を行い, EAEを誘導して病態を比較した。TIEL細胞移入群では病態が変化しなかったが, TEIHL細胞移入群で病態が軽症化した。TEIHL細胞移入群では, 中枢神経系へのTEIHL細胞の浸潤がみられた。浸潤したTEIHL細胞ではLag3などの免疫抑制性分子の発現が上昇していた。TEIHL細胞は, in vitroでeffector T細胞の増殖を抑制し, プロセッシング抗体を用いた実験より抑制機序としてLAG3, CTLA-4, TGFβが関与することが明らかとなった。【結論】腸管のミエリン反応性T細胞はMSに対する制御能があることが示唆された。腸内環境をコントロールすることで疾患発症予防や再発抑制につながる事が期待される。

O-31-4

食餌成分(酵母)の腸管免疫を介した多発性硬化症病態への影響

1大阪大学病院 神経内科, 2大阪大学免疫制御学, 3杏林製薬株式会社, 4国立病院機構刀根山病院 神経内科
○高田和城1, 中辻裕司1, 木下 允2, 奥野龍禎1, 甲田 亨1, 富田貴之3, 武井雅也3, 萩原幸一郎3, 佐古田三郎1, 望月秀樹1

【目的】食餌成分により腸内細菌叢・腸管免疫の変化を介して, 全身の免疫系が影響を受けることが明らかとなってきた。我が国では多発性硬化(MS)の有病率が急増しているが, 食習慣の変化が一因と考えられる。我々は発酵食品中の乳酸菌が制御性T細胞を誘導しMSのモデル動物EAEの症状を改善することを報告した。MSの発症に影響を及ぼしうる他の様々な食餌成分探索の過程で得られた, 発酵食品に含まれる酵母に関する知見を報告する。

【方法】C57BL/6マウスEAEにおいて, 各種酵母の経口摂取による効果を解析した。検討株の内, 症状改善効果のあったCandida, 増悪効果のあったSaccharomycesにおいて作用機序の解析を遂行した。

【結果】Candida投与群ではrecall assayで炎症性サイトカインの産生低下が認められ, 腸管explantではIL-6の産生低下, リンパ節におけるFoxp3陽性T細胞, 抑制性CD103陽性樹状細胞の増加を認め, これらによるEAEの抑制が考えられた。Saccharomyces投与群では炎症性サイトカインの産生増加を認めた。腸内細菌叢解析ではCandida投与群でBacteroides/Prevotella比の減少を認め, 一方Saccharomyces投与群では同比の増加を認めた。さらにCandida投与群の腸内細菌叢(糞便)を移入することでEAEが抑制された。

【結論】発酵食品に含まれるCandida経口摂取およびその腸内細菌叢の移入によりEAEの改善を認めた。Candida投与によるBacteroides/Prevotella比を減少させる腸内細菌叢の変化が抗炎症性細胞を誘導しEAEの改善に寄与した可能性が推測される。

O-32-1

脳白質病変におけるCerebral Microbleedsの脳循環代謝病態への影響

1国立循環器病研究センター 脳血管内科, 2国立循環器病研究センター 放射線部, 3国立循環器病研究センター 画像診断医学部, 4国立循環器病研究センター脳卒中統合イメージングセンター
○橋本哲也1, 横田晶1, 越野一博3, 上原敏志1, 森田奈緒美2, 下村 怜1, 中川原讓二4, 峰松一夫1, 飯田秀博3, 豊田一則1

【目的】脳白質病変例では, 脳MRI上の微小脳出血(cerebral microbleeds;CMBs)が多く見られるが, CMBsが脳循環代謝病態に与える影響に関しては不明である。本研究の目的は, CMBs数と脳白質体積および脳循環代謝諸量との関連を明らかにすることである。【方法】対象は頭蓋内外の主要脳動脈に高度狭窄性病変を有さず非心原性脳梗塞の既往をもつ10例(70±6歳, 男/女:6/4例)である。CMBsの評価には, 頭部MRI T2*画像を用い, 白質病変体積の評価にはFLAIR画像より全脳の白質病変体積を算出した。15O-gas-PET(迅速法)にて脳血流量(CBF), 脳血流量(CBV), 酸素代謝量(CMR02), 酸素摂取率(OEF)を測定した。頭部MRI magnetization-prepared rapid gradient-echo(MPRAGE)画像上の皮質・皮質下・基底核・半卵円中心に関心領域を全36個設定し, PET画像との重ね合わせにより各領域の脳循環代謝諸量を計測した。【結果】CMBsは10例中6例に存在した(範囲0-39)。CMBs数と白質病変体積に有意な相関はなかった。CMBs数により, I群(<5), II群(≥5)に分けた。2群間で年齢, 白質病変体積に有意差はなかった。皮質・皮質下, 基底核では両群で各脳循環代謝諸量に有意差はなかった。半卵円中心ではII群はI群に比してCBF, CMR02とも有意に低かった(CBF, 13.1±2.8 vs 17.6±2.2ml/100g/min, p=0.014;CMR02, 1.12±0.17 vs 1.51±0.22ml/100g/min, p=0.025)。【結論】主要脳動脈狭窄病変を伴わない白質病変例におけるCMBs数の増加は, 深部白質における脳虚血病態を示している可能性がある。

O-32-2

急性脳梗塞患者での頭蓋内血流動態画像を用いた側副血路の灌流時間の検討

1東京医科歯科大学大学院脳神経病態学(神経内科), 2東京医科歯科大学大学院血管内治療学(血管内治療科)
○藤田恭平1, 三木一徳2, 石橋 哲1, 有村公一2, 吉野義一2, 根本 繁2, 水澤英洋1

【目的】中大脳動脈(MCA)や内頸動脈(ICA)閉塞等の主要脳動脈閉塞による脳梗塞患者では, Willis動脈輪及び前大脳動脈(ACA)や後大脳動脈(PCA)からの脳軟膜動脈(LMA)を介した側副血路により血流を維持する機序が働き, MRI FLAIR画像ではHyperintense Vessel sign(HV sign)が認められ, 側副血路の「遅い血流」を反映した画像所見と推定されている。今回の検討では, 主要脳動脈閉塞による脳梗塞症例に対して血管内治療施行症例での側副血路の血流評価を行った。

【方法】2012年から2013年にICAまたはMCA閉塞で当院に入院して血管内治療による血行再建を施行した急性期脳梗塞症例を対象とし, 後方視的に臨床情報, 画像情報を取得した。また, 血管造影を基に頭蓋内血流動態画像(syngo iFlow; SIEMENS社)を用いて, M2/M3移行部までの平均到達時間は健側が平均4.47±0.55秒に対し, 患側は平均6.9±1.52秒と有意に延長(p<0.01)し, 順行性・逆行性側副血路群のどちらも到達時間が延長していた。9例中6例で再開通を認めた。ASPECTS-DWIで評価した最終梗塞体積は, 順行性2.5±0.71点 vs 逆行性3.2±1.1点で有意差は無かったが, 発症翌日のNIHSSは順行性群で低下した(p<0.05)。FLAIR画像のHV signは閉塞側M2/M3移行部周辺に全例で認められた。

【結論】血管造影データをsyngo iFlowで解析することにより, 側副血路を介した虚血病巣までの経路や到達時間が定量解析できた。側副血路を介した血流の到達時間は延長しており, FLAIR画像のHV signはslow flowを反映している可能性が示唆された。

O-32-3

ロバスタチンによる頸動脈内膜中膜複合体厚の退縮効果の検討

¹東京都保健医療公社 大久保病院 神経内科, ²東京女子医科大学 神経内科
 ○堤由紀子^{1,2}, 眞壽田充代^{1,2}, 白井優香², 水野聡子², 内山真一郎²

目的: スタチン製剤による内腔膜複合体厚の退縮効果と虚血性脳卒中発症の予防効果が報告されているが, 本邦における虚血性脳卒中患者での検討の数は限られているのが現状である。そこで, 本研究では当院における高LDL-C血症合併の虚血性脳卒中患者に対するロバスタチン投与によるIMTへの影響を検討した。

方法: 2009年4月~2013年6月に外来受診した, ロバスタチンを投与されている高LDL-C血症合併の虚血性脳卒中患者23名を対象とした。調査項目は, 血清脂質パラメータ [LDL-C, HDLコレステロール (HDL-C)] の変化, 経頸動脈IMTの最大値 (IMT-Cmax), 左右平均のIMTの変化, 経過観察中の平均血圧とした。IMTは5名の検査技師により測定しており, IMT計測ソフトとして, ソフトメディカル社のIntima Scopeを使用した。

結果: ロバスタチン開始時の患者背景は, 男性13名女性10名であり, 平均年齢は68.9±10.5歳, ロバスタチンの平均投与量 (平均追跡期間) は31mg/日 (11.2ヵ月) であった。ロバスタチンの投与により, 血清脂質パラメータは, 有意なLDL-C低下効果を示した ($p<0.001$) が, HDL-Cは上昇を示すものの統計的に有意差を認めなかった。なお, 投与前後の血圧の値に大きな変動はみられていない。同様に, IMT-Cmax値は, 1.167±0.42mmから1.061±0.39mmへと有意な低下を示した ($p=0.0005$)。左右平均IMTにおいても, 1.057±0.33mm から0.995±0.31mmへと有意な低下を示した ($p=0.0036$)。LDL-C変化率とIMT-Cmax変化率との関係において, やや正の相関が認められた ($R=0.3564$)。また, ロバスタチン投与後のLDL-C値とIMT-Cmax変化率およびIMT-Cmax変化量においても, 正の相関が認められた (それぞれ, $R=0.3585$, $R=0.3267$)。なお, 本調査に参加した症例において安全性面で特筆すべき事項はない。

結論: 日本人では欧米人にくらべて, ロバスタチンにおけるIMT縮小効果が高い可能性がある。

O-32-4

橋傍正中中部梗塞における脳底動脈壁在ブラークと動脈彎曲の関連性

¹翠清会 梶川病院 脳神経内科, ²翠清会 梶川病院 脳神経外科, ³広島大学 脳神経内科

○向井智哉¹, 片岡 敏¹, 内藤かさね¹, 櫛谷聡美¹, 今村栄次¹, 大下智彦¹, 若林伸一², 松本昌泰³

目的: 脳底動脈狭窄・閉塞を伴わない橋傍正中中部梗塞の発症機序を究明することを目的として, 脳底動脈壁在ブラークの形状, 局在, 程度と脳底動脈彎曲の有無, 程度との関連性について検討した。

対象・方法: 脳底動脈狭窄・閉塞を伴わない橋傍正中中部梗塞16例 (男性9例, 女性7例; 平均年齢65.1歳) に高磁場MRI(3 Tesla MRI)を用い, T2強調画像水断で脳底動脈内壁の壁在ブラークの有無, 性状を評価した。MRAでは脳底動脈の形状, 特に彎曲の有無, 程度について検討した。そして脳底動脈壁在ブラークの形態, 局在と虚血性病変との関連性, 脳底動脈彎曲と壁在ブラークの局在, 虚血性病変との関連性について検討した。

結果: 1) 脳底動脈内壁在ブラーク: 16例中8例に三日月状 (crescent) ブラーク (CP) を認め, 3例に一部壁肥厚を認めた。5例には壁在ブラークを認めなかった。2) 梗塞の病型と脳底動脈壁在ブラーク: 脳底動脈のbranch atheromatous disease (BAD)型梗塞10例でCPを7例に認め, 一部壁肥厚は2例, 1例は壁在ブラークであった。橋ラナク梗塞6例では5例において壁在ブラークはなく, CPは1例であった。3) 脳底動脈彎曲と壁在ブラークの局在: 脳底動脈右彎曲10例では7例に左内壁に壁在ブラークを認めた。4) 脳底動脈彎曲と虚血性病変: 右彎曲10例では左側病変が9例で両側病変が1例であった。左彎曲4例では右側病変は3例, 両側病変1例であった。彎曲なし2例では左側病変が2例であった。脳底動脈彎曲の対側に虚血性病変を生じたのは16例中14例であった。

結論: 脳底動脈BAD型梗塞は脳底動脈内壁のCPにより生じることが多く, 脳底動脈彎曲の対側に虚血性病変を高率に生じる。脳底動脈彎曲は血管内壁在ブラーク形成や局在性に影響する可能性があり, 虚血性病変の発症機序に関わると推察される。

O-33-1

PDEIII A阻害薬シロスタゾールによるAβのクリアランス促進と組織内Aβ沈着量の減少

¹国立循環器病研究センター, ²Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, ³京都大学医学研究科大学院

○岡本洋子¹, 眞木崇州², 齋藤 聡^{1,3}, 猪原匡史¹

【目的】脳内の老廃物クリアランスシステムとして, 血管周囲リンパ液排出路の存在が最近注目されており, アミロイドβ (Aβ) の一部もこの経路により排泄される。この経路による排泄は動脈拍動を駆動力とするため, 血管作動薬であるホスホジエステラーゼIII A (PDEIII A) 阻害薬シロスタゾールがAβのクリアランスを促進するという仮説を立て, 脳アミロイド血管症 (CAA) モデルマウス (Tg-SwDI) を用いて検討を行った。

【方法】15~15ヶ月齢まで0.3%シロスタゾール含有餌または通常餌を投与されたTg-SwDIを作成した。蛍光標識したAβを定位脳手術的に線条体に注入し, 30分後に脳を摘出し連続凍結切片を作成した。皮質および脳表髄膜血管壁内にクリアランス途上にある蛍光Aβが確認でき, 注入部位からの距離を計測しクリアランス効率の指標とした。またマウス脳内Aβ沈着量を免疫組織化学的に評価した。さらに, 様々な重症度 (Vonsattelによる4段階) のCAAを伴ったヒト剖検脳でCongo Red染色とAβ/PDEIII Aに対する免疫染色を行った。

【結果】Aβクリアランス距離はシロスタゾール投与群では平均2783±234 μm (n=3) に対し通常餌群では2395±186 μm (n=4) であり, シロスタゾール群では有意に遠方までクリアランスされており ($p<0.05$), 同時に脳実質へのAβ沈着量が前頭葉 ($p=0.033$) や海馬 ($p=0.023$) で有意に少なかった (各n=4)。ヒト剖検脳組織では, 髄膜血管のCongo Red染色やAβ沈着量に相関して, PDEIII A発現量が増加していた (n=14, 各100血管の観察)。
 【結論】PDEIII A阻害薬であるシロスタゾールはAβのクリアランスを促進し, 脳組織へのAβ沈着量を減少させる。ヒト脳ではCAA血管でPDEIII Aの発現が上昇しており, シロスタゾールにより血管壁のPDEIII Aを阻害することでAβ沈着の改善につながる可能性がある。

O-33-2

神経原線維変化内にはラフト由来の小胞が集簇している

広島大学大学院 脳神経内科学

○西川智和, 高橋哲也, 中森正博, 山崎 雄, 倉重毅志, 永野義人, 丸山博文, 松本昌泰

【目的】我々は神経原線維変化 (NFT) に伴って病理学的に観察される顆粒空胞 (GVD body) がCHMP2B陽性であることを見出し, GVD bodyがmultivesicular bodyに関連した異常な構造物であることを示した (Yamazaki, Neurosci Lett. 2010)。また脂質ラフトの脂質成分であるホスファチジルイノシトール4,5-二リン酸[PtdIns(4,5)P2]がGVD bodyのみならず, NFTにも存在することを明らかにした (Nishikawa, Neuropathol Appl Neurobiol. 2013)。今回NFTにおけるラフト由来成分の存在様式を検討した。【方法】AD群5例 (74.2±6歳), 他の神経変性疾患群17例 (67.8±9歳), 正常対照群4例 (64.0±13歳) の剖検脳海馬 (ホルマリン固定パラフィン切片) を用いて検討した。一次抗体には抗PtdIns(4,5)P2抗体を用い, ABC法でDAB発色した。また抗CHMP2B抗体, 抗RD3抗体, 抗RD4抗体, ラフトマーカーとして抗flotillin-1抗体を用いた二重染色とガリアスブランク (GB) 染色により観察した。さらにGVD stage毎に海馬CA1領域におけるGVD bodyの顆粒数とPtdIns(4,5)P2陽性の面積について比較検討した。【結果】免疫組織学的検討によりNFT内にラフト由来と考えられる多数のPtdIns(4,5)P2陽性小胞がタウと併存していることが明らかになった。また二重染色とGB染色により, このラフト由来小胞の一部はpretangleに相当するものと考えられた。統計学的検討によりGVD stageの進行に伴いGVD bodyの顆粒数とPtdIns(4,5)P2陽性の面積は逆相関する傾向を示した。【結論】NFTやpretangle内における未知のラフト由来小胞の存在が示唆された。

O-33-3

加齢による慢性脳虚血後白質損傷の差異, 修復メカニズムについての検討

¹順天堂大学医学部附属浦安病院 脳神経内科, ²順天堂大学医学部附属順天堂医院 脳神経内科, ³マサチューセッツ総合病院/ハーバード医科大学

○宮元伸和¹, 荒井 健³, 早川和秀³, 徳川貴夫², D.Pharm³, 松崎肅統³, Ji Hae Seo³, Eng H. Lo³, 田中亮太², Loc-Duyen D. Pham³, 服部信孝²

【目的】脳卒中や血管性認知症など, 白質病変を引き起こす疾患は加齢とともに発症リスクが高まり, 年齢の高い患者ほど予後が悪くなることも知られている。今回我々は, 加齢による慢性脳虚血後の白質損傷の差異, その修復メカニズムに関して検討を行った。

【方法】2, 8ヵ月齢 (各若年, 中年群) 雄性C57BL/6を用い (各群n=60), 両側頸動脈狭窄をもちいた慢性脳虚血モデルを作成 (BCAS)。白質の障害に関してはミエリン染色, optical coherence tomographyを用いて検討。認知機能においてはY-mazeテストを行い, 細胞新生の評価にはBrdUを使用した。さらにはラットオリゴデンドロサイト初代培養系も用い検討を行った。

【結果】正常状態においては若年, 中年群に脳梁のミエリンには差を認めなかったが, 虚血後14日で中年群において白質の粗造化, 認知機能の低下を認めた ($P<0.05$)。若年群において, オリゴデンドロサイト前駆細胞 (OPC) は虚血後一過性に増加したが, 中年群においてはその反応が低下していた ($P<0.05$)。オリゴデンドロサイト系の成熟にはCREB系の関与が報告されており, 検討を行ったところ中年群で有意に低下していた ($P<0.05$)。培養系ではCoCl2を用いた軽度低酸素負荷においてOPCの成熟は抑制され, 同様にCREBの活性も低下していた。PDE3阻害薬ももちいCREBを活性化すると低酸素下においてもOPCの成熟は回復し, 中年群でも白質の粗造化は軽度となった。

【結論】加齢によりoligodendrogenesisは低下しており, CREBを活性化することで改善することが示唆された。OPCの新生, 成熟を促すような治療が虚血性白質障害, 血管性認知症の加療に有用である可能性が示唆された。

O-33-4

ROCK阻害薬のタウ蛋白リン酸化・重合に及ぼす影響

¹福井大学病院 第二内科, ²Mayo Clinic Jacksonville, ³福井県済生会病院 神経内科, ⁴藤田白内科病院 神経内科, ⁵安川病院 神経内科, ⁶大田記念病院

○濱野忠則¹, 白藤法道¹, Shu-Hui Yen², 林 浩嗣³, 松永晶子¹, 山村 修¹, 藤田祐之⁴, 安川善博⁵, 栗山 勝⁶, 中本安成¹

【目的】アルツハイマー病 (AD) の主たる病理所見は, 老人斑 (SP) と神経原線維変化 (NFT) である。NFTの主たる構成要素は高度にリン酸化された, 重合したタウ蛋白である。タウ蛋白は微小管に結合し, 安定化させるという重要な生理的作用を有するが, GSK3βをはじめとするタウのリン酸化酵素の働きにより, リン酸化が亢進すると, タウの重合が促進し, NFT形成を促進し, 神経細胞死に結びつく。また, カスパーゼが活性化することにより, タウのC末端が切断し, タウの重合が開始する。我々はTetOff誘導系により野生型タウ蛋白を発現する細胞モデルを用いた検討から, 脂質異常症治療薬pitavastatinがタウ蛋白の重合, リン酸化を抑制することを示してきた (Hamano et al, Neurobiol Aging 2012)。さらに, この効果は, pitavastatinのRhoキナーゼ (ROCK) の阻害を介するものであることが推察された。今回我々は, RhoキナーゼROCK阻害薬がタウ蛋白の重合・リン酸化に及ぼす影響につき詳細に検討した。【方法】TetOff誘導系を導入し, 野生型タウ蛋白を発現する神経芽細胞腫細胞 (MIC) に対し, ROCK阻害薬 (H1152; Calbiochem) を0.1から10 μM投与し, タウ蛋白のリン酸化, および重合についてウエスタンブロット法, ならびに免疫組織化学法により検討した。【結果】ROCK阻害薬投与によりリン酸化タウの減少がウエスタンブロット法, ならびに免疫組織化学法により示された。また, タウリン酸化酵素GSK3βの不活性化が示された。AKTの活性化も示された。さらに免疫組織化学法により, C末端の切断したタウ分子種の減少が示された。Cleaved caspase3の減少, およびIFNγの減少も示された。ATPアッセイを用いた検討では, 0.1~10 μMの濃度のROCK阻害薬は細胞死を惹起しなかった。【結論】ROCK阻害薬はGSK3βの不活性化, およびcaspaseの不活性化を介したタウのリン酸化, および重合を阻害することが示唆された。

O-34-1

ゾニサミドのパーキンソン病患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験の併合解析

¹国立精神・神経医療研究センター病院 神経内科, ²大日本住友製薬(株)メディカルアフェアーズ部, ³大日本住友製薬(株)データサイエンス部
 ○村田美穂¹, 村橋 豊², 島津利英子², 中村将俊³

【目的】 進行期パーキンソン病 (PD) 患者を対象としたゾニサミドのプラセボ対照二重盲検試験はこれまでに4試験実施された。探索試験を除く3試験 (P2b/3試験及びP3-A, B試験) を併合し, ゾニサミドの効果と安全性の特徴を検討した。【方法】有効性ではベースラインと最終評価時のスコアがいずれも0の患者を除外し, 群と試験を要因, ベースライン値を共変量とするANCOVAを用い, 試験×群の交互作用を追加したモデルを用いてheterogeneityを評価した。安全性では有害事象の発現割合とリスク差を算出し, 検定にはFisher's exact testを用いた。【結果】解析対象は有効性が886名 (プラセボ群(以下P): 274, 25 mg; 263, 50 mg; 267, 100 mg; 82), 安全性が908名 (各277, 272, 276, 83) となった。Part II合計スコア変化量はON時では各用量ともPと有意差はなかったが, OFF時は50 mgでPより有意に改善した (変化量-1.88 ± 0.26 vs. -1.04 ± 0.26 (LS Mean ± SE))。Part IIの項目のうちPより改善したはON時ではItem 16(ふるえ) 50, 100 mg, OFF時はItem 11(入浴・トイレ) 50 mgとItem 16の全用量であった。Part III合計スコア変化量はheterogeneityが高く, 評価に適さなかった。Part IIIの項目のうち, 固縮, 無動に関連するItem 22-26はいずれもheterogeneityが高く評価不能であったが, Item 20(安静時振戦) は25 mgで, Item 21(手の動作時または姿勢時振戦) は全用量でPより有意に改善した。有害事象の発現割合はP 57.8%, 25 mg 61.0%, 50 mg 64.5%, 100 mg 79.5%で, 100 mgで有意に高かった (リスク0.22)。事象別では傾眠のリスク差は25 mgで0.00だったが50 mgは0.06, 100 mgは0.13と有意に高かった。ジスキネジアは全用量で0.00かマイナスの値であった。【結論】3試験の併合解析によりゾニサミドは一般にドパミン系薬剤が効きにくいとされる振戦に特に効果が高く, 一方でジスキネジアが出現しにくいことが示された。

O-34-2

Parkinson病の早朝と日中のoffに対するドパミンアゴニストの速放剤と徐放剤の併用療法

埼玉医科大学 神経内科

○山元敏正, 三宅晃史, 光藤 尚, 木村俊紀, 二宮充喜子, 田村直俊, 荒木信夫

【目的】 Parkinson病における早朝のoff症状に対して, ドパミン受容体作動薬(DA)の速放性製剤 (IRD) から徐放性製剤(SRD)の夕食後服用に切り替えると, 早朝のoff症状は改善しても日中のoff症状が増悪することがある。今回, DAのIRDとSRDの併用により, 早朝のoff症状が改善しただけでなく, 日中のoff症状は増悪せず, ADLが改善した3症例を報告する。

【方法】 早朝と日中のoff症状を有するPDに対して, DAのIRDとSRDの併用をおこなった。

【結果】 症例1: 65歳男性, 61歳時に左上肢の無動で発症, 3年後に起床時と午後におff症状を認め, 4年目以降は起床時に洗顔, 歯磨き, 髭剃りが出来なくなった。ロビニロールのIRD12mgから朝・昼各2mgとSRDを夕に8mg投与した。症例2: 73歳男性, 67歳時に四肢の無動で発症し, 4年後に早朝と午後は無動を認め, 寝返りや朝の食事ができなくなった。プラミベキソールIRD3mgから朝1mg・昼0.5mg, SRD1.5mgを夕に投与した。症例3: 67歳男性, 右手のふるえを認めて発症, 6年後には日中にoff症状を認め, 10年目から起床時のoff症状が出現し, 朝の散歩や体操ができなくなった。プラミベキソールIRD3mgから朝0.5mg, 昼1.0mg, SRDを夕に1.5mg投与した。いずれの症例も早朝のoff症状が改善しただけでなく, 日中のoff症状は増悪しなかった。

【結論】 早朝と日中のoff症状を有するParkinson病患者では, DAのSRDの夕食後服用とIRDの日中の服用により, 早朝のoff症状が改善しただけでなく, 日中のoff症状は増悪せず, 患者のADL改善に有効であることが示唆された。

O-34-3

パーキンソン病における視床下核刺激療法の予後予測因子について

¹日本福祉大学健康科学部, ²名古屋市立大学大学院医学研究科神経病態学, ³名古屋市立大学病院脳神経外科, ⁴名古屋市立大学リハビリテーション部, ⁵順天堂大学運動障害疾患病態研究・治療講座

○宮田美和子^{1,2}, 岡 雄一³, 梅村 淳⁵, 坪井理佳⁴, 藤井園子⁴, 清水陽子⁴, 松川則之²

【目的】 パーキンソン病(PD)における両側視床下核刺激療法(STN DBS)の予後予測について術前のデータから検討することである。

【方法】 STN DBSが施行されたPD患者60名を対象に, 術後5年の評価が実施できた群を予後良好群, PDの進行により評価できなかった群を予後不良群とし, 2群間の術前の基礎情報, UPDRS Part1~4, 高次脳機能評価としてMMSE, FAB, 抑うつ気分評価としてCES-Dを比較した。

【結果】 予後良好群は39名, 予後不良群は21名であった。6名は他疾患による影響のため除外した。基礎情報では, 予後不良群の年齢が有意に高齢であった(良好群: 61.3±8.1歳, 不良群: 68.7±7.8歳)。術前の罹患者数, 内服薬量には2群間に有意な差は認めなかった。UPDRSのトータルスコアでは, Part2のオン時とPart3のオン時のみ2群間に有意な差を認め, 予後不良群でスコアが高かった(良好群: Part2 6.4±4.8, Part3 20.5±8.4, 不良群: Part2 12.3±4.4, Part3 28.7±10.0)。Part2, Part3のオン時の下位項目を比較した結果, Part2では, 流涎, 着衣, 入浴, 寝返り, Part3では, 言語, 顔の表情, 頸部固縮, 指タップ(左右), 手の回内回外運動(左右), 下肢の敏捷性(左右), 動作緩慢の項目で予後不良群のスコアが悪かった。MMSEは予後不良群で有意な成績低下を認めた(良好群: 26.9±3.0, 不良群: 22.7±3.8)。FAB, CES-Dでは2群間に有意な差は認めなかった。

【結論】 高齢, 術前のオン時の運動機能, 日常生活活動の低下, 知的機能の低下している対象者は, STN DBSの長期的効果が得られにくいと考えられた。

O-34-4

パーキンソン病の遺伝子治療: AADC発現の5年間の評価

¹自治医科大学病院 神経内科, ²宇都宮セントラルクリニック, ³自治医科大学病院 病理診断部, ⁴東京都立神経病院

○小野さやか¹, 村松慎一¹, 藤本健一¹, 斉藤純二², 佐藤俊彦³, 福嶋敬宜³, 中野今治⁴

【目的】 パーキンソン病(PD)では, 症状発現時に線条体の芳香族アミノ酸脱炭酸酵素(AADC)活性は5-20%に減少しており線条体背外側で著しい。AADC遺伝子を被殻に導入することにより局所でのドパミン産生能の回復が期待できる。PDに対するAADC遺伝子治療においてAADCの長期発現をpositron emission tomography (PET)と剖検組織で確認する。

【方法】 対象は特発性PDの患者6名(51-68歳, 男性4名, 女性2名, H&M IV)とした。AADC遺伝子を発現するアデノ随伴ウイルス(AAV)ベクターを一人あたり総量 3×10^{10} vector genome/200 μ l, 両側被殻へ100 μ lずつ注入した。術前, 術後4週, 6か月, 24か月, 60か月にAADCのトレーサーである6-¹⁸Ffluoro-*m*-tyrosine (FMT)を使用してPET計測を行った。関心領域を被殻に設定し後頭葉を対照としてFMTの集積を経時的に解析した。遺伝子導入41か月後に心不全で亡くなった1例の脳組織を解析した。

【結果・考察】 遺伝子治療前には両側被殻のFMT集積は高度に低下していたが, 遺伝子導入4週後にはベクターの注入部位を中心として集積が増加し, 6か月後には平均56%, 24か月後には59%の増加が認められた。60か月にも計測した5人では集積の増加が持続していた。剖検組織では被殻に多数のAADC陽性細胞とともに *in situ* hybridizationでベクターゲノムが検出され導入した遺伝子が発現していると考えられた。

【結論】 AAVベクターによる被殻へのAADC遺伝子導入は長期間遺伝子発現が持続する。

O-35-1

Utility of non-conventional MRI in evaluating WM damage after CO poisoning

¹Department of Neurology, Tohoku University Graduate School of Medicine, ²Department of Multiple Sclerosis Therapeutics, Tohoku University Graduate School of Medicine, ³Division of Emergency Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine

○Hiroshi Kuroda¹, Kazuo Fujihara², Shigeki Kushimoto³, Masashi Aoki¹

OBJECTIVE: To clarify the utility of non-conventional MRI including MR spectroscopy (MRS) and diffusion tensor imaging (DTI) in evaluating white matter (WM) damage after carbon monoxide (CO) poisoning

METHODS: In patients with acute CO poisoning, ¹H-MRS and DTI were performed within 1 week and at 1 month after poisoning. In MRS, choline/creatine (Cho/Cr), N-acetylaspartate/creatine (NAA/Cr), and NAA/Cho ratio were calculated. In DTI, fractional anisotropy (FA) and apparent diffusion coefficient (ADC) were calculated. Delayed encephalopathy (DE) was defined as relapsed neurological deficits after lucid interval.

RESULTS: Twenty-three patients [78% male; median age 45 (range 24-83); DE = 8, Non-DE = 15] completed the sequential MRI acquisitions. At 1 month, Cho/Cr in Non-DE group [median 1.48 (range 1.36-1.99)] were significantly higher than those in DE group [1.20 (0.88-1.41)] ($p < 0.001$). NAA/Cr and NAA/Cho [1.40 (0.43-1.75) and 1.01 (0.22-1.25)] in DE group were significantly lower than those in Non-DE group [1.97 (1.44-2.77) and 1.54 (1.21-2.63)] ($p < 0.001$). FA indexes, defined as (FA at 1 month) / (FA within 1 week), in DE group [0.87 (0.69-0.98)] were significantly lower than those in Non-DE group [1.08 (0.88-1.25)] ($p = 0.001$). ADC indexes, defined similarly, in patients without recovery from DE [0.86 (0.53-0.89)] were significantly lower than those in patients with transient symptoms of DE [1.0 (0.90-1.04)] ($p < 0.05$). **CONCLUSIONS:** Non-conventional MRI is useful for evaluating the metabolic alteration, cumulative damage, and latent damage in WM after CO poisoning.

O-35-2

除草剤の成分glufosinate による恐怖記憶の長期逆行性健忘

自治医科大学病院 神経内科

○池口邦彦, 静岡奈美

【目的】 Glufosinateを含有する除草剤の中毒で逆行性健忘が惹起されたと考えられる症例報告がある。我々はマウスにglufosinateを投与し恐怖記憶の逆行性健忘を伴わない逆行性健忘が惹起されることを報告し, さらにその作用が蛋白合成阻害剤anisomycinの投与によって抑制されることを確認した。PTSDなどの神経精神疾患の病態には恐怖記憶が関与している。今回, 我々は学習から長期間経過した後でもglufosinate投与による恐怖記憶の消去が可能かを確認することを目的とした。Glufosinateによる恐怖記憶の消去研究は恐怖記憶が関与した疾患の治療法に新たな展望を与える可能性がある。【方法】8週齢C57BL6マウスを使用した。恐怖学習としてのcontextualおよびcued fear conditioning(CoFC, CuFC)を行ったのち, 学習曲線に差が出ないようにglufosinate投与群, 生食投与群 (対照群) の2群に分けた。Conditioning 28日後にそれぞれの群にglufosinate (ammonium salt)50mg/kg, 対照群には生食をip投与した。glufosinateまたは生食投与後から2週間後に恐怖記憶の保持を評価した。記憶はCoFCとCuFCのそれぞれでの平均freezing response時間% (FRTR)で評価した。【結果】学習後にglufosinateを投与された群では, 生食を投与した対照群と比べ有意にCoFCの恐怖記憶の消去(6.4 ± 14.1; 44.2 ± 19.4, $p < 0.001$, Student-t), およびCuFCの恐怖記憶の消去(10.1 ± 12.4; 28.8 ± 14.2, $p < 0.001$)が認められた。【結論】今回, 恐怖学習28日後のglufosinateの投与でも恐怖記憶の消去が認められたことから, 恐怖記憶形成から長期間経過後でもglufosinateは作用し得ることが示された。これまで比較的困難であった恐怖記憶の消去がglufosinateの投与によって可能となる可能性が示された。これに基づいた恐怖記憶が関与する神経精神疾患の治療方法の開発が期待される。

O-35-3

ジフェニルアルシド(DPAA)曝露者の長期脳血流変化の検討

¹筑波大学医学医療系臨床医学域神経内科, ²筑波大学医学医療系臨床医学域精神医学, ³茨城県立医療大学小児科, ⁴筑波大学医学医療系臨床医学域放射線診断学
○石井一弘¹, 根本清貴², 岩崎信明³, 南 学⁴, 玉岡 晃¹

ジフェニルアルシド(DPAA)の経口曝露による中毒症状は小脳脳幹症状(複視, 振振, ミオクローヌス, 振戦, 四肢失調, 歩行障害)と側頭葉, 後頭葉症状(記憶障害, 睡眠障害, 視覚異常)である。これまで脳血流SPECTで定性的, 半定量的に小脳, 側頭葉, 海馬, 側頭-後頭葉の血流低下を示してきた。本研究ではDPAA曝露者の経時的脳血流変化をStatistical Parametric Mapping(SPM)で定量的に解析することを目的とした。【方法】DPAA高濃度曝露者(A地区)23名(男/女:9/14, 平均年齢±SD:平均34.6歳±11.7), A地区以外の曝露者(非A地区)100名(男/女:52/48, 平均年齢±SD:平均45.9歳±15.6)の脳血流SPECTデータをDPAA曝露中止直後, 1年後, 3年後, 5年後, 8年後, 10年後で任意募集した健常対照者群53名(男/女:20/33, 平均年齢±SD:35.2歳±10.8)と比較した。脳血流SPECTは¹²³I-IMP(222MBq)静注後に15分でE-camにて撮像した後, 脳血流SPECTのDICOMデータをMRI convert でNiftiデータに変換した後, SPM8で標準化かつ平滑化して, voxel to voxelで解析した。T検定またはANOVAにてp<0.05の確率で有意に血流低下している脳部位を脳座標上に描画した。【結果】A地区にて曝露直後から小脳, 後頭葉の血流低下が見られ, 経時的に緩やかな血流回復がみられた。非A地区はA地区と同様の脳部位に血流低下がみられたがA地区より血流低下は軽度であった。同様に回復がみられた。【結論・考察】DPAA曝露者の脳血流SPECTは症状・症候の責任脳部位に一致した小脳, 側頭-後頭葉で有意な脳血流低下を曝露中止直後から認め, 緩徐な脳血流の回復がみられた。A地区曝露者は非A地区曝露者と比較して血流低下部位が広汎であり, 遷延していた。カナクイザルへのDPAA投与実験では脳からのDPAA排出は緩徐であり, 曝露は長期に亘る糖代謝低下及び血流低下などDPAAの影響を受けることから, 曝露者の長期に亘る脳血流低下はDPAAの長期脳内蓄積を反映していると思われる。

O-35-4

低血糖脳症におけるMRI所見の検討

¹新潟大学病院 神経内科, ²独立行政法人国立病院機構新潟病院
○池田哲彦^{1,2}, 高橋哲哉¹, 金澤雅人¹, 西澤正豊¹, 下畑享良¹

【目的】低血糖脳症の頭部MRI所見と予後の関係を明らかにする。
【方法】2005年から2011年までの間に, 低血糖脳症と診断した症例のうち, 頭部MRIを1回以上撮像している症例を対象とした。診療録を用いて, 年齢, 性別, 低血糖の原因, 入院時神経学的所見, 体温, 最低血糖値, 低血糖持続時間, 補正後血糖値, 乳酸値, 頭部MRI所見, および予後(GOS: Glasgow outcome scale)を後方視的に検討した。
【結果】165名のうち, 頭部MRIを撮像した症例は44名(27.6%)であった。拡散強調画像(DWI)で高信号病変を認めたのは26名(59.6%)で, 予後不良症例(GOS1~4)は25名(56.8%)であった。DWI高信号病変を認める症例は, 認めない症例と比較し, 予後不良の傾向があった(P=0.084)。病変部位は, 大脳皮質18名, 大脳白質15名, 内包10名, 基底核5名, 海馬8名, 脳梁膨大部2名, 前記の部位を複数重複して認めた症例が16名であった。DWI高信号病変が片側のみに認められた症例は8名(30.8%)で, 片側のみの症例と両側性の症例で予後に有意差を認めなかった(P=0.272)。病変の部位と予後の関係では, 内包に病変を認めた症例の1名(10%)が予後不良であるのに対し, 基底核や海馬に病変を認めた症例は全てが予後不良であった。また病変を白質のみに認める4名のうち1名(25%)が予後不良であったのに対し, 白質と皮質に病変を認めた10名では9名(90%)が予後不良であった。さらに高体温はDWI高信号病変の出現に関与する可能性が考えられた(P=0.066)。
【結論】DWI高信号病変の出現は予後不良を示唆し, その出現部位と予後に関連がみられた。また高体温はDWI高信号病変の出現に関与する可能性がある。

O-36-1

後根神経節炎における脛骨神経刺激体性感覚誘発電位(SEP)の検討

¹大阪市立大学病院 老年科・神経内科, ²帝京大学医学部付属病院, ³杏林大学医学部付属病院
○田村暁子¹, 園生雅弘², 大石知端子³, 三野俊和¹, 武田景敏¹, 山本圭一¹, 山川義弘¹, 正木秀樹¹, 安宅鈴香¹, 伊藤和博¹, 葛田強司¹, 嶋田裕之¹

【目的】後根神経節炎は種々の原因により後根神経節の感覚神経細胞が変性し, 四肢体幹に失調を伴う非対称性の感覚障害をきたす末梢神経疾患の一群である。神経伝導検査(NCS)で感覚神経活動電位(SNAP)が消失または低下, かつ運動神経の伝導は正常であることが特徴である。我々は, 末梢神経近位部~神経根の障害を鋭敏に検出できる脛骨神経刺激体性感覚誘発電位(SEP)を行い, 後根神経節炎と考えられた症例の非侵襲的な病変の所在の可能性について検討した。【方法】対象は15例(50~81歳, 64±14歳, 男1, 女4)。原疾患はシェーグレン症候群4例, ANCA関連血管炎1例, 罹病期間は1~10年, 失調を伴う非対称性の四肢の感覚障害と深部腱反射の低下~消失を認め, NCSでは運動神経伝導検査およびF波はほぼ正常で, 感覚神経伝導検査では臨床症状に合致してSNAPは高度低下~消失していた。以上から, 原疾患に伴う後根神経節炎と診断した5症例に対し, 脛骨神経刺激SEPを4chで施行。N8o, P15, N21, P38の各潜時, 潜時差を測定し, 末梢神経~中樞伝導を4分間で評価した。【結果】LIS-ICc誘導でP15から2.3ms遅れて陽性波が4例で見られ, 1例でN21消失, 3例ではN21の高度遅延, 1例でN21は通常ピーク以外に高度遅延したピークがあり, 二峰性を呈した。これらの所見は, CIDPで見られる根の脱髄を反映すると考えられる所見に類似していた。また, 各分節の潜時, 潜時差のZ-scoreをプロットすると, 特にN8oとN8o-N21の遅延において, 全例で近位側位の障害を認めた。5例中2例で, 脊髄~中樞伝導の軽度の遅延も認められた。【結論】後根神経節炎と考えられた症例において, 脛骨神経SEPで根の脱髄を示唆する特徴を認め, 末梢神経近位側位の障害を認めた。いずれもCIDPに特徴的な所見に類似していた。後根神経節炎と考えられる症例でも, neuronal/axonalな障害だけでなく, CIDP類似の神経根の脱髄の機序が関与している可能性がある。

O-36-2

一次運動野の反復単相性4連発経頭蓋磁気刺激QPSによる対側一次運動野への可塑性誘導

¹東京大学 神経内科, ²福島県立医科大学 神経内科
○堤 涼介¹, 花鳥律子¹, 寺尾安生², 代田悠一郎¹, 清水崇宏¹, 田中知行¹, 宇川義一²

【目的】反復経頭蓋磁気刺激(rTMS)を用いた脳卒中のリハビリテーションなどでは, 大脳半球間抑制の変化を基盤としている。一次運動野(MI)への反復単相性4連発経頭蓋磁気刺激(QPS)により, 刺激されたMIに促進性・抑制性の長期効果が誘導されることが知られているが, MIへのQPSにより対側MIに可塑性変化が誘導されるかを検討する。
【方法】対象は健常者12人。QPSは, 4連発の単相性経頭蓋磁気刺激バーストを5秒ごとに計30分間施行し, 全体で360バースト, 計1440発の刺激をおこなった。4発の刺激間隔は5ms(QPS-5)と50ms(QPS-50)の2条件とし, 左MIに90%AMT(収縮時運動閾値)の強度でQPSを与えた。第一背側骨間筋の表面筋電図からMIの単発磁気刺激による運動誘発電位(MEP)を記録し, QPS前とQPS終了後30分での変化を解析した。また同様に, QPS前後の運動閾値と2発刺激による皮質内抑制・促進, 半球間抑制・促進の変化も測定した。
【結果】左MIへのQPS後に, 右MIの単発刺激によるMEPは, QPS-5により増大したが(p=0.01), QPS-50では不変であった(p=0.84)。左MIの単発刺激によるMEPは, QPS-5により増大し(p=0.007), QPS-50により減少した(p<0.001)。運動閾値, 皮質内抑制・促進はQPS前後で不変であった。左半球から右半球への大脳半球間抑制(HI)は, QPS-5により増強したが(p=0.006), QPS-50では不変であった(p=0.95)。左半球から右半球への大脳半球間促進(HIF)も, QPS-5により増強したが(p=0.03), QPS-50では不変であった(p=0.99)。
【結論】MIに対するQPSにより, 刺激対側のMIに対しても促進性の長期効果が誘導された。MEPの変化に伴い, 皮質内抑制・促進が変化しない一方, 半球間抑制・促進が変化したことから, 脳梁を介した半球間の線維連絡が可塑性変化の誘導に関与していることが考えられた。rTMSの臨床応用にあたっては, これまで知られていた半球間抑制のほか, 半球間促進も重要であることが示唆された。

O-36-3

QPSによる運動野intrinsic plasticityの誘導

¹福島県立医科大学病院 神経内科, ²東京大学 神経内科
○榎本博之¹, 寺尾安生², 門脇 傑¹, 榎本(中谷)雪¹, 小林俊輔¹, 宇川義一¹

【目的】我々はquadripulse stimulation(QPS)を用いて, ヒトにおける運動野皮質可塑性の検討してきた。これは経頭蓋磁気刺激(TMS)によって誘発される筋電図(MEP)をその指標とすることで, 主としてsynaptic plasticityを評価していると考えている。しかしながら, nonsynaptic plasticityとaxonal modulationの形でintrinsic plasticityが存在することも知られており, これまで評価されたものはsynaptic, nonsynapticの総和としての運動野皮質可塑性である。そこで, 今回我々はintrinsic plasticityの部分に焦点をあて, 皮質内ではsynapseを介さないと考えられる経頭蓋電気刺激(TESt)によって誘発されるMEPを評価することでQPSがintrinsic plasticityに与える影響を検討した。【方法】健常成人5名を対象とし, 文書による同意を得た。運動野皮質興奮性を増強するとされる, 運動野に対する刺激間隔5msのQPSを30分間行い(QPS05)。その後, 第一背側骨間筋のMEPを30分間測定した。その後, 運動野皮質興奮性を抑圧するとされる, 50msのQPSを30分間行い(QPS50)。同様にMEPを測定した。各々刺激前との振幅比を計算し, 運動野皮質興奮性の評価とした。TEStによるMEPとTMSによるMEPでの結果を比較した。【結果】TMSによるMEPはQPS05によって増強し, QPS50によって抑圧された。一方, TEStによるMEPはTMSによるMEPの変化に比して弱いの, QPS05によって抑圧され, QPS50によって増強された。【結論】一つの刺激法が, synaptic plasticityとnonsynaptic plasticityに対して逆方向性の効果を示しうる事が示唆された。

O-36-4

視覚誘発電位を用いたパーキンソン病の幻視の病態解明と予測因子の検討

国立病院機構 宇野野病院 神経内科, 臨床研究部
○高坂雅之, 大江田知子, 山本兼司, 梅村敦史, 富田 聡, 林隆太郎, 朴 貴瑛, 杉山 博, 澤田秀幸

【目的】先行研究で幻視を呈するパーキンソン病(PD)患者は, バターン反復視覚誘発電位(PR-VEP)のP100潜時が有意に延長することを示した。本研究ではPR-VEPのN75, P100潜時を用いて, PDの幻視に関与する視覚経路の部位を明らかにし, またP100潜時はPD患者の幻視出現の予測因子となりうるかを検討する。【方法】対象はPD患者48例。PR-VEP施行前4週以内の幻視の有無により, 幻視あり群13例と幻視なし群35例に分け, N75, P100の潜時, N75, P100潜時差を2群間比較した。また過去に1度も幻視を呈したことのない27例については, P100潜時中央値により2群に分け, 幻視が出現するまでの期間につき生存時間分析を用いて比較した。【結果】P100潜時は, 幻視あり群(121.8±10.6 ms)は, 幻視なし群(109.7±8.4 ms)に比べ有意に延長していた(p<0.0001)。N75, P100潜時差においても, 幻視あり群(34.2±2.1 ms)は, 幻視なし群(26.4±1.2 ms)に比べ有意に延長していた(p=0.002)。しかしN75潜時は2群間には有意差は認めなかった。生存時間分析では, P100潜時延長群は, 幻視出現までの期間が有意に短いことが示された(p=0.018)。【結論】幻視とN75潜時との間に関連は乏しく, N75, P100潜時差, P100潜時との関連がみられた。N75, P100ともに一次視覚野(V1)を起源とするが, N75はV1の4層, P100は2・3層を起源とすることから, 幻視にはV1の2・3層への投射経路の障害が関与すると推定した。またPR-VEPのP100潜時の延長は, PDにおける幻視出現の予測因子となりうる。

0-37-1

バルプロ酸による片頭痛発作抑制療法の大規模前向き臨床研究

¹富永病院 神経内科・頭痛センター, ²興和株式会社
○竹島多賀夫¹, 新本直樹², 栗原雄司², 郡司良治²,
Selenica-R Study Group²

【目的】バルプロ酸は片頭痛予防薬として承認され、慢性頭痛の診療ガイドラインでもレベルAで推奨されている。わが国の実地臨床におけるバルプロ酸ナトリウム(セレンカR)の安全性および有効性を把握することを目的として、全国多施設特定使用成績調査を実施した。

【方法】対象は月2回以上の片頭痛発作を繰り返し、急性期治療のみでは日常生活に支障をきたしている患者である。症例の登録は中央登録方式で行い、観察期間12週間のプロスペクティブ調査とした。調査項目は、片頭痛発作日数、片頭痛発作強度(数値評価スケール)、片頭痛発作持続時間等である。

【結果】登録された患者1,222名(169施設)のうち、本剤未投与および初回以降来院がなかった患者を除いた1,072名を解析対象とした。平均年齢は40.9歳、性別は女性が82.7%であった。全片頭痛患者のうち前兆のある片頭痛患者は22.2%であった。本剤投与開始前4週間の片頭痛発作日数は平均10.2日、初回投与量は400mgの患者が多かった(76.7%)。本剤投与後、片頭痛発作日数は5.0日となり、46.3%減少した。50%以上減少した患者の割合は59.0%、完全消失した患者の割合は11.8%であった。片頭痛発作強度および持続時間が軽減が認められた。担当医の評価で、「著しく改善」または「改善」と判定された患者の割合は79.4%であった。分散分析等の手法を用いて、部分集団の有効性を検討したところ、前兆のある片頭痛、片頭痛罹病期間が短い患者等より高い改善が認められた。副作用は6.3%で認められ、主な症状は傾眠(2.2%)、悪心(0.7%)であった。

【結論】徐放性バルプロ酸(セレンカR)は実地臨床において、片頭痛発作抑制療法に有用な選択剤になりうる。前兆のある片頭痛、片頭痛罹病期間が短い患者ほど、高い有効性が期待できることが示唆された。

0-37-2

片頭痛における頭痛発作頻度とbody mass index (BMI)に関する検討

鳥取大学病院 脳神経内科
○瀧川洋史, 古和久典, 中野俊也, 中島健二

【目的】片頭痛発作の慢性化は、患者の日常生活に多大な影響を与える。頭痛慢性化の病態を明らかにすることは、頭痛診療において重要な課題である。欧米においては肥満が慢性化の危険因子となることが報告されている。今回、本邦における頭痛の慢性化とBMI、および、糖尿病や脂質異常症との関連について検討した。【方法】当科頭痛専門外来を受診し、国際頭痛分類第2版に従って片頭痛と診断した131例(前兆のある片頭痛17例、前兆のない片頭痛114例)、女性104例、年齢(平均±標準偏差)43.2±14.0歳について検討した。受診の直近1ヶ月間の頭痛発作回数、身長と体重より算出したBMI、血液検査データとして血漿HbA1c(NGSP)、血清総コレステロール(TC)、血清中性脂肪(TG)、血清HDLコレステロール(HDL-C)、血清LDLコレステロール(LDL-C)値を検討した。頭痛の発作回数によって8回未満/月群73例(女性56例、年齢43.2±13.1歳)、9-14回/月群30例(女性26例、年齢43.8±14.8歳)、15回以上/月群28例(女性22例、年齢42.6±15.8歳)の3群に区分し、BMI、各血液検査データとの関連を検討した。【結果】頭痛発作の頻度が8回未満/月、9-14回/月、15回以上/月の各群において、年齢と性別に有意差はなく、BMI(平均±標準偏差)は、それぞれ21.9±4.6 kg/m²、21.9±3.7 kg/m²、25.0±6.7 kg/m²であり、15回以上/月群では、8回未満/月群と9-14回/月群に比較して有意に高値であった(p=0.0187)。HbA1c、TC、TG、HDL-C、LDL-Cについては、各群間に有意差は認めなかった。また、片頭痛の生活障害度スコアである頭痛インパクトテスト(HIT-6)について確認し得た症例について検討した。重回帰分析で、HIT-6に有意な影響を及ぼす因子としてBMIとTGが認められた(p<0.0001)。【結論】片頭痛の発作頻度や生活障害度にはBMIが関与していることが示唆された。片頭痛診療においては、体重管理にも留意する必要があると考えられた。

0-37-3

片頭痛におけるEPA/AA比の臨床的検討

鳥取大学医学部脳神経内科
○古和久典, 瀧川洋史, 中野俊也, 中島健二

【目的】片頭痛の病態に関する最近の仮説では、皮質拡張性抑制(cortical spreading depression: CSD)が前兆に関与し、三叉神経血管系の神経原性(無菌性)炎症や血管拡張が頭痛と関与していると考えられている。われわれは、発作間歇期の片頭痛患者において血中MMP-9の上昇を報告し、頭痛発作準備状態の反映あるいは発作反復の結果であると考えた。今回、MMP-9の改善作用を有するエイコサペンタエン酸(EPA)に着目して検討を行った。【方法】対象は、国際頭痛分類第2版(ICHD-2)に基づいて診断した片頭痛患者74例(女性62例:17.79歳、平均年齢43.4歳;前兆のある片頭痛13例)で、血漿脂肪酸分画を測定し、EPA/アラキドン酸(AA)比を検討した。片頭痛の発作頻度は、8回未満/月、9~14回/月、15回以上/月の3群に分類した。薬物乱用頭痛の診断基準を満たさず、あるいは、疑われた症例をMOHありとした。【結果】EPA/AA比の平均値±SDは、0.232±0.149であった。年齢と強い相関関係を示すことより、高齢者を除いた55歳未満の58例でさらなる検討を行った。EPA/AA比は、片頭痛発作頻度8回未満/月(31例)で0.23、9~14回/月(13例)で0.18、15回以上/月(14例)で0.14となり、15回以上/月で有意に低値であった。MOHありとの関連性は認められなかった。【結論】片頭痛患者の頭痛発作頻度とEPA/AA比との有意な関連性が認められた。EPA/AA比が低値であることが、頭痛発作頻度を修飾している可能性が示唆された。EPA/AA比の改善が片頭痛治療の選択剤となり得るか、今後さらなる検討が必要である。

0-37-4

片頭痛発症機序におけるビタミンD結合タンパクの役割

¹東海大学医学部内科学系神経内科, ²国立遺伝学研究所人類遺伝学部門, ³東海大学医学部基礎医学系分子生命科学, ⁴東北大学 東北メディカル・メガバンク機構 人材育成部門 遺伝疫学研究支援分野, ⁵千葉大学大学院公衆衛生学, ⁶東海大学医学部教育研究支援センター, ⁷東海大学医学部基盤診療学系法医学
○永田栄一郎¹, 藤井奈津子¹, 細道一喜², 光永滋樹³, 鈴木洋一⁴, 真下陽一⁵, 塚本秀雄⁶, 佐藤忠⁶, 大澤資樹⁷, 井ノ上逸朗², 羽田 明⁵, 瀧澤俊也¹

片頭痛発症機序にサイトカインの関与が報告されているが、未だ明らかではない。我々は、幼少時に四肢末端に激痛がおり、成人期には軽快する特異的な一家系を発見した(突発性四肢筋痛症)。患者は、四肢の痛みと共に片頭痛を合併していた。今回この家系につき、遺伝学的、生化学的に片頭痛との関連を検討した。

方法: 突発性四肢筋痛症の症状を示す3世代4例の患者とその家系につき、原因遺伝子を同定するために網羅的遺伝子解析を行った。患者の頭痛診断には、国際頭痛分類(第2版)を用い、片頭痛と診断した。その結果、GCグロブリン(ビタミンD結合タンパク)の遺伝子異常を発見した。この変異GCグロブリンと血中サイトカインとの関連をサイトカイン・アレイキットを用いて検討した。また、in vitroの実験として同じ遺伝子変異を持ったプラスミドを作成し、HEK293細胞に過剰発現させて、産生された変異GCグロブリンタンパクとサイトカインとの結合能につき検討した。

結果: GCグロブリンは、血清中のサイトカインでは、MCP-1とRANTESに多く結合することが明らかとなった。また、患者血清で、GCグロブリンが健常者と比較して結合能が低下しており、血清中のMCP-1濃度は、健常者より上昇していた。一方、RANTESに関しては、健常者と比較し明らかな差異はなかった。さらに、in vitroでの実験では、変異GCグロブリン結合能が、患者血清と同様に低下していることが明らかとなった。また、患者において血清中ビタミンDの代謝産物である25(OH)D、1,25(OH)₂DやCGRPは健常者と比較し明らかな差異はなかった。

結論: 突発性四肢筋痛症および片頭痛病態生理にビタミンD結合タンパク(GCグロブリン)とサイトカイン、特にMCP-1が重要な役割をはたしていると考えられる。

0-38-1

糖尿病患者における脳梗塞発症後の予後(前向き観察研究PROTECT4.5の中間集計より)

¹埼玉医科大学国際医療センター 神経内科・脳卒中内科, ²国立循環器病センター, ³田辺三菱製薬株式会社 メディカルアフェアーズ部, ⁴田辺三菱製薬株式会社 安全性データ部
○棚橋喬夫¹, 山口武典², 栗野秀人³, 松田博明⁴

【目的】糖尿病は脳梗塞の確立された危険因子であるが、脳梗塞後の予後への影響は十分検討されていない。発症後4.5hrs以内にエタラボンを投与する脳梗塞急性期の前向き観察研究PROTECT4.5(Post-marketing registry on treatment with edaravone in acute cerebral infarction by the time window of 4.5 hours : UMIN000009227)にて、脳梗塞後の予後と合併症との関連を検討した。【方法】2013年6月にデータロックした11,004例中、発症3ヵ月後の予後が観察された6,548例を解析対象とし、合併症なし(NC)、糖尿病のみ合併(DM)、高血圧のみ合併(HT)、心疾患のみ合併(HD)、糖尿病と高血圧合併(DM+HT)、糖尿病と心疾患合併(DM+HD)、高血圧と心疾患合併(HT+HD)、3疾患合併(3D)の8グループに分けて比較した。発症3ヵ月後のmodified Rankin Scale(mRS)は0又は1を予後良好とし、その割合を計算した。【結果】患者の内訳はNCが21%(n=1,352)、DMが3%(n=199)、HTが28%(n=1,806)、HDが14%(n=892)、DM+HTが8%(n=538)、DM+HDが2%(n=105)、HT+HDが19%(n=1,236)、3Dが5%(n=341)であった。平均年齢はNC(67歳)で最も低く、HT+HD(76歳)で最も高かった。DMとDM+HTでは男性の割合(83-84%)が高かった。心疾患を合併したグループで心原性脳塞栓の割合(72-89%)が高く、他はアテローム性血管性の割合が高かった(36-45%)。投与前NIHSS中央値と予後良好の割合は、NCが8、56%、DMが7、40%、HTが8、48%、HDが14、40%、DM+HTが6、47%、DM+HDが12、31%、HT+HDが12、39%、3Dが13、28%と、糖尿病を合併したグループでは投与前NIHSSが低かつたにも関わらず、転帰不良であった。重症例の多いrt-PA併用患者集団では、投与前NIHSS中央値と予後良好の割合は、DMが11、25%、DM+HTが10、35%、DM+HDが14、27%、3Dが15、25%と転帰不良であった。【結論】糖尿病を合併した脳梗塞患者の転帰は不良であり、他の疾患の併発が悪化することが明らかとなった。

0-38-2

椎骨動脈解離の発症と飲酒の関連性について

¹福岡大学病院 神経内科, ²福岡大学病院 脳神経外科
○福岡康介¹, 緒方利安¹, 松本順太郎², 合馬慎二¹, 深江治郎¹, 井上 亨², 坪井義夫¹

【目的】椎骨動脈解離の発症と飲酒の関連性について検討した。【方法】対象は2007年9月から2012年12月にかけて、当院脳神経センターに入院して椎骨動脈解離を疑われ、精査・加療を行った症例のうち、発症時の状況が明確であった62例(年齢53.4歳、男性41例、女性21例)である。普段の飲酒量を、飲酒なし、機会飲酒、少量(日本酒1合相当)、大量(同2合以上相当)の4群に分類し、椎骨動脈解離における患者背景や発症時の症状、画像診断がどのように関連するかについて統計学的検討を行った。また、飲酒中もしくは飲酒後の睡眠中に椎骨動脈解離を発症した症例を直前飲酒あり群として、直前飲酒なし群と比較した。なお、画像はSpontaneous Cervicocranial Arterial Dissections Study(SCADS)の診断基準に基づき、①解離確実、②解離強疑、③解離可能性ありと分類した。【結果】対象となった症例で、飲酒なしは22例、機会飲酒は19例、少量は9例、大量は12例であった。普段の飲酒量は患者背景や発症時の症状、画像診断と有意な関連は見られなかった。直前飲酒あり群は8例だった。直前飲酒あり群は、直前飲酒なし群と比べ、発症平均年齢が若く(直前飲酒あり群vs直前飲酒なし群:44.0歳vs53.9歳、P=0.038)、SCADSにおける解離確実症例が有意に多かった(直前飲酒あり群:7例、直前飲酒なし群:24例、P=0.024)。【結論】普段の飲酒量は椎骨動脈解離の発症と明らかな関連はみられなかった。椎骨動脈解離発症の直前に飲酒した群は、若年で椎骨動脈解離確実例が有意に多かった。発症直前の飲酒は、若年の椎骨動脈解離において危険因子となる可能性があり、飲酒に関する詳細な病歴聴取が重要と考えられた。

O-38-3

無症候性脳病変に対する慢性腎障害および危険因子重畳の影響

¹ 島根大学病院 神経内科, ² 島根県立中央病院 神経内科, ³ 島根大学病院 臨床検査医学
 ○ 食見花子¹, 豊田元哉², 三瀧真悟¹, 小野田慶一¹, 小黒浩明¹, 長井 篤³, 下蔵浩和², 山口修平¹

【目的】慢性腎障害 (CKD) と症候性・無症候性の脳血管障害はいずれも予後不良因子であることが指摘されており, 両者の関係が注目されている。我々はCKDに複数の危険因子が重畳した時の無症候性脳血管障害 (SBL) に対する影響につき, 脳ドック受診者において検討した。

【方法】2001年1月から2008年12月の間に, 県内で脳ドックを受けた総計1938名を対象とした。脳卒中既往者は除外した。MRI画像にて無症候性脳梗塞 (SBI), 脳室周囲高信号域 (PVH), 無症候性皮質下白質病変 (SWML), 微小出血 (MBs) を含むSBLを評価し, CKD, 高血圧, 糖尿病, 脂質異常症等の危険因子との関連につき検討した。蛋白尿陽性またはeGFR < 60ml/min/1.73m²をCKDありとした。

【結果】CKDの有病率は8.7%で, 年齢はCKD有り群が無し群に比し有意に高かった。CKDは男性に多く, 高血圧, 糖尿病, 脂質代謝異常のいずれの危険因子とも関連していた。いずれのSBLの出現率もCKD有り群で無し群より有意に高かった (P < 0.0001)。ロジスティック回帰分析にて年齢と性別を補正したのちも, CKDの存在は常にすべてのSBLに対し, 独立して有意なリスク因子であった。高血圧はもっとも強いSBIのリスク因子であるが, 他のSBLに関しては高血圧よりもCKDの存在がより強く影響していた。さらに複数の危険因子とCKDの重なりは, 個々のSBLのオッズ比を上昇させた。特にSBIとMBsの出現に関しては, CKD, 高血圧, 糖尿病の合併でその上昇が顕著であった (オッズ比: 6.67および10.3)。

【結論】今回の包括的研究で, 無症候性脳病変に対するCKDおよび他の危険因子の相乗的な影響が示された。腎機能の保護と危険因子の総合的管理が脳卒中の一次予防に対する重要な戦略であると考えられる。

O-38-4

脈波伝播速度 (PWV) と認知機能, 無症候性脳虚血病変の関連

¹ 島根大学病院 神経内科, ² 島根大学病院 臨床検査医学
 ○ 小黒浩明¹, 三瀧真悟¹, 中川知憲¹, 高吉宏幸¹, 長井 篤², 山口修平¹

【目的】血管が硬くなるとその速度が上昇する脈波伝播速度 (Pulse Wave velocity: PWV) はアテローム硬化症の指標と考えられている。PWVと認知機能検査および無症候性脳虚血病変が関連するかどうか脳ドック受診者について検討した。

【方法】脳ドックを受診し, 脳疾患の既往のない健康成人355例 (年齢65±9歳) を対象とした。認知機能検査として岡部スコア (言語性IQ), Kohs IQ (動作性IQ), FAB (前頭葉機能) を施行した。PWV (cm/s) を両側四肢において測定した。頭部MRIで無症候性脳虚血病変である無症候性脳梗塞 (SBI) の有無および脳室周囲高信号域 (PVH: 0~3度) を評価した。

【結果】年齢を補正した結果, 左右のPWVはKohs IQと負相関した (p < 0.05, r = -0.12)。岡部スコアとFABはPWVと関連がみられなかった。SBI有り群はSBI無し群に比較して有意にPWVが速く (p < 0.001), またPVH2~3度はPVH0度に比して有意にPWVが速かった (p < 0.01)。SBI有り群ではSBI無し群に比較して有意にKohs IQが低く (p < 0.01), PVH2~3度ではPVH0度に比して有意に岡部スコア (p < 0.01), Kohs IQ (p < 0.0001), FAB (p < 0.0001) のいずれも低かった。

【結論】PWVの測定は末梢動脈硬化の評価に加え, 認知機能や無症候性脳虚血病変の評価にも有用である。

O-39-1

多系統萎縮症および常染色体優性遺伝性脊髄小脳変性症におけるCOQ2遺伝子解析

¹ 近畿大学医学部堺病院 神経内科, ² 近畿大学医学部 神経内科
 ○ 平野牧人^{1,2}, 中村雄作², 阪本 光², 上野周一^{1,2}, 三井良之², 西郷和真², 楠 進²

【目的】多系統萎縮症 (MSA) は, 小脳失調, パーキンソンニズム, 自律神経障害が合併する予後不良の神経変性疾患である。孤発性疾患と考えられているが, 少数の家族例も報告されている。最近, 本邦の研究において, COQ2の遺伝子変異がMSAの約10%の症例に認められると報告された。現時点では, この遺伝子異常が他の疾患へどのような影響を及ぼすかの報告はない。本研究では近畿地方在住で遺伝歴のない多系統萎縮症および常染色体優性遺伝性脊髄小脳変性症を対象にCOQ2遺伝子のシーケンシング解析を行った。

【方法】近畿在住のMSA25例 (MSA-C 17, MSA-P 8) およびSCA3 7例, SCA6 10例, SCA8 3例のゲノムDNAを用いて, COQ2遺伝子の全エクソン, エクソン/イントロン接合部をPCR-sequencingにより解析した。

【結果】SCA6の1例に新規のミスセンス変異を認めた。この変異は, 正常対照200例には見られなかった。MSA4例 (MSA-C2, MSA-P2) に既報告のp.V343A遺伝子変異を同定した (16%)。この変異は正常者200例の4%にみられたが, 統計的にMSAで有意に多かった (p < 0.05, Fisher直接確率法)。また, SCA8 1例にも同じ変異を認めた。遺伝子変異陽性のSCA6の症例では, 尿失禁や腱反射の高度亢進などMSA様の症状がみられた。SCA8の症例ではピサ徴候などのパーキンソンニズムがみられた。

【考察】SCA6に新規変異, SCA8に既知変異が同定され, また, それぞれMSA様の症状がみられたことは, COQ2遺伝子変異がSCAの臨床症状に影響を与えている可能性を示すものである。既報告においても, MSAでp.V343Aが正常者に比べ優位に多い (9% vs 3%) と報告されており, 本研究でも確認された。

O-39-2

多系統萎縮症の疾患関連遺伝子の探索

¹ 東京大学病院 神経内科, ² JAMSAC, ³ 東京都健康長寿医療センター 神経内科, ⁴ 鹿児島大学神経内科, ⁵ 北海道大学神経内科
 ○ 三井 純¹, 松川敬志¹, 石浦浩之¹, 市川弥生子¹, 後藤 順¹, JAMSAC², 村山繁雄³, 高嶋 博⁴, 佐々木秀直⁵, 辻 省次¹

【目的】我々は, 多系統萎縮症 (MSA) を対象に家系に対する連鎖解析と患者・対照者群に対する関連解析の2つのアプローチによる疾患関連遺伝子探索を行った。最近, COQ2遺伝子のホモ接合性変異および複合ヘテロ接合性変異を2家系の発症者で同定した。これまでに行ってきた, ①. COQ2遺伝子を対象とする候補遺伝子アプローチに基づく関連解析と, ②. エクソーム解析によるゲノムワイドアプローチに基づく関連解析について述べる。

【方法】①. 日本 (患者363例, 対照者520例), 欧州 (患者223例, 対照者315例), 北米 (患者172例, 対照者294例) からのサンプル群に対してCOQ2遺伝子の全エクソン配列解析を行った。同定された変異に対して機能解析を行い, 機能障害性変異の関連を検定した。②. 日本 (患者602例, 対照者374例) からのサンプル群に対してエクソーム解析を行い, 変異毎に関連を検定した。

【結果】①. 13種類の変異が同定された。V343Aは日本からのサンプル群にのみ認められ, 患者群に有意に関連した (オッズ比3.05, p値1.5×10⁻⁴)。9種類の機能障害性変異は, 患者群に有意に関連した (オッズ比11.97, p値0.004)。②. 189,659個の変異が同定された。いくつかの仮定に基づく条件 (MAF 5%以下の変異, 患者群に頻度が高い, in silico機能予測で機能障害性など) を設定し, 10,664個の変異に絞り, 変異毎に関連を検定したところ, 最大でp値10⁻⁹オーダーの変異をはじめとする候補変異を得た。

【結論】ゲノムワイドアプローチによる仮定に基づかない疾患関連遺伝子探索は, 遺伝子解析の全容解明に必須だが, さらに大規模のサンプルサイズを必要とする。サンプルサイズのいっそうの大規模化を目指すと共に, 疾患バリエーションなど, 候補や仮定に基づくアプローチを併用することで検討を続ける必要がある。

O-39-3

常染色体劣性遺伝が疑われた遺伝性痙攣性対麻痺104例の遺伝子解析

¹ 東京大学 神経内科, ² 山梨大学 神経内科, ³ 自治医科大学 神経内科, ⁴ 東京大学新領域創成科学研究科, ⁵ 国立国際医療研究センター 神経内科, ⁶ 国立病院機構下志津病院 神経内科, ⁷ 山形大学第三内科, ⁸ 鹿児島大学神経内科・老年病学, ⁹ 東京女子医科大学神経内科, ¹⁰ 北海道大学神経内科
 ○ 石浦浩之¹, 高 紀信², 嶋崎晴雄³, 三井 純¹, 高橋祐二¹, 後藤 順¹, 吉村 淳⁴, 土井晃一郎⁵, 森下真一⁴, 新井憲俊⁵, 三方崇嗣⁶, 佐藤裕康⁷, 高嶋 博⁸, 佐々木彰一⁹, 佐々木秀直¹⁰, 瀧山嘉久¹, 辻 省次¹, JASPAC²

【目的】遺伝性痙攣性対麻痺 (HSP) は遺伝学的にheterogeneousな疾患である (SPG157)。特に常染色体劣性HSP (AR-HSP) については病因遺伝子が多く, 網羅的な遺伝子解析は多大な労力を有することから, 分子疫学については未解明の点が多かった。今回exome解析による大規模遺伝子解析を加え, AR-HSPの分子疫学の解明を目指した。

【方法】対象はJASPACで収集された92例と当院に解析依頼された22例の計114例。両親に近親婚あり同胞発症のある20例, 両親に近親婚のある31例, 同胞発症などで上下の世代の発症者が確認されていない30例と複合型もしくは脳萎縮を伴う孤発例33例, 44例については最大16個の遺伝子に対してResequencing microarray, aCGH, 直接塩基配列決定法による解析を行い (解析1), 未診断例と残りの計104症例についてはSureSelect V5+UTRとHiSeq2500を用いてexome解析を行った (解析2)。

【結果】解析1では9例のSPG11と1例のSPG21が見出された。解析2では26例についてSPGと番号のつく遺伝子に病的と考えられる変異が見出された。合わせてSPG11 (14例), SPG28 (5例), SPG46 (4例), SPG15 (3例) が見出された。SPG28は純粋型とされたのが, 本邦の症例は全て網膜色素変性症を伴った。SPG46は小脳失調を合併しているのが特徴的であった。3例はSPG4やSPG12と診断され, 常染色体劣性遺伝性脊髄小脳変性症などの理由による常染色体劣性疾患に見えたと考えられた。その他11例については家族性アルツハイマー病, スフェロイドを伴う遺伝性びまん性白質脳症, ALS2, ARSACS等の病因遺伝子に病的と考えられる変異が見出された。

【結論】114例の解析で47例 (41.2%) において病的と考えられる変異を見出し, 本邦において頻度の高い病型が判明した。SPGと名のつく疾患以外にも鑑別を広げることは重要である。遺伝子解析の結果常染色体劣性疾患と判明することがあり, 遺伝カウンセリング上の配慮が必要である。

O-39-4

Early neuroinflammatory response in SCA6 mouse models.

¹ The Center for Brain Integration Research, Tokyo Medical and Dental Univ., ² CREST, JST, ³ Information Center for Medical Sciences, Tokyo Medical and Dental Univ., ⁴ Dept Neurology and Neurological Science, Tokyo Medical and Dental Univ
 ○ Tomonori Aikawa^{1,2}, Kaoru Mogushi², Kumiko Iijima³, Hirorshi Tanaka³, Hidehiro Mizusawa^{1,2,4}, Kei Watase^{1,2}

[Background] SCA6 is one of dominantly inherited neurodegenerative disorders caused by a CAG repeat expansion, that encodes a polyQ of Ca2.1 channel in SCA6. Although Ca2.1 is expressed widely in the brain, the mutation causes selective degeneration of Purkinje cells (PC), possibly through a toxic gain-of-function mechanism. **[Methods]** We hypothesized that gene expression profiling in the cerebellum of SCA6 models could reveal the molecular pathways that could be targeted to modulate the pathogenesis. To this end, here we performed microarray analysis of two knockin models, *Scab-MPI180Q* and *Scab84Q*. **[Results]** In the cerebellum of 6-wks-old MPI180Q/180Q, 376 genes were upregulated while 394 genes were downregulated in comparison with WT littermates (fold change > 1.5, p < 0.01). Among them, 167 alterations were replicated in the cerebellum of 20-month-old *Scab84Q/84Q*. Interestingly, these shared changes include several genes involved in neuroinflammation. In fact, activated microglia, including those expressing Tlr-2 and 7, were found to be infiltrated into the cerebellum of 6-wks-old MPI180Q/180Q. We also compared the data with those obtained from *Scat154Q/28Q* and *Scat726Q/70Q* to discover the common molecular changes shared among different types of SCAs. Only three probe sets, however, were commonly misregulated among models and none of them appeared to be directly involved in the neuroinflammation. **[Conclusion]** These results suggest neuroinflammatory response may be a unique early event occurring in SCA6 cerebellum and an important target for modifying the pathogenesis of SCA6.

O-40-1

HTLV-1遺伝子およびサイトカイン発現抑制効果を指標としたHAM治療薬・抗体医薬の検討

川崎医科大学 微生物学教室
○齊藤峰輝, 塩浜雄雄, 後川 潤

【目的】HTLV-1関連脊髄症 (HAM) に対しては副腎皮質ホルモン剤やインターフェロン- α による治療が行われているが、長期投与における副作用の問題があり、より安全な薬剤が切望されている。免疫修飾、神経保護効果が報告されている各種薬剤および新規に作製した単クローン抗体について、HTLV-1遺伝子、サイトカイン・ケモカイン発現抑制効果を指標にHAM治療薬としての可能性を検討した。【方法】HAM患者の末梢血単核球 (PBMC) を分離後に短時間培養してウイルス遺伝子発現を一過的に解除・再活性化させる系に各種薬剤を添加して、HTLV-1 Tax蛋白およびサイトカイン発現に対する効果をFACSで解析した。さらに、薬剤添加前後のPBMCからゲノムDNAとcDNAを抽出し、HTLV-1プロウイルス量、Tax, HBZ mRNA発現量を比較した。【結果】ある種の免疫抑制剤はサイトカインおよびウイルス遺伝子発現を転写レベルで濃度依存的に抑制したが、サイトカイン発現を抑制する一方でウイルス遺伝子発現を増強する免疫抑制剤もあった。一方、検討したHDAC阻害薬、神経保護薬、ケモカイン発現阻害薬については、ウイルス遺伝子発現抑制効果、感染細胞減少効果を認めなかった。長期の使用実績がある安全性の高い薬の中に、サイトカイン発現抑制効果があるものを見出した。HTLV-1中和単クローン抗体、HAM患者血清IgGおよびHTLV-1感染細胞特異的細胞表面抗原に対する単クローン抗体は、NK細胞をエフェクターとするADCCにより感染細胞自体を減少させた。【結論】サイトカインおよびウイルス遺伝子発現を転写レベルで抑制する薬剤、HTLV-1感染細胞を減少させる単クローン抗体は、いずれもHAMの新規治療薬候補と考えられる。また、長期の使用実績があり安全性が確立した薬剤の中に、サイトカイン産生阻害効果があるものを見出した。長期投与可能な病態修飾薬となる可能性がある。

O-40-2

樹状細胞を介したHTLV-1感染モデルの構築

1関西医科大学 微生物学講座, 2関西医科大学附属枚方病院 神経内科
○竹之内徳博^{1,2}, 上野孝治¹, 手塚健太¹, 田中正和¹, 藤澤順一¹

【目的】HAMは根治的な治療法がないため、発症予防と症状の進行防止が重要である。HTLV-1感染細胞数の上昇がHAM発症・進行の大きなリスクであり、感染細胞体内でのHTLV-1感染拡大の抑制が必要と考えられている。一方で、治療候補薬のスクリーニングに資する至的なHTLV-1感染モデルは存在しないため、有効な対策は困難となっている。感染者体内では樹状細胞が感染リザーバーとして働いている可能性が示唆されている。よって本研究では、樹状細胞を介したHTLV-1感染モデルの構築と作製されたモデルをHTLV-1の感染阻止実験に応用することで、HAMの治療や予防に有用な薬剤のスクリーニングに資することを目的とした。【方法】①ヒト臍帯血由来造血幹細胞を移植されたNOGマウスへHTLV-1を感染させ、脾臓よりHTLV-1感染樹状細胞(HTLVDC1)を抽出した。②ヒト臍帯血より単球を分離し、サイトカインを用いて樹状細胞へ分化させた後、HTLV-1 molecular cloneをelectroporationすることでHTLV-1産生樹状細胞(HTLVDC2)を作製した。作製されたHTLVDC1 or HTLVDC2とLTR(U3)-Lucを安定的に組み込んだJurkat細胞(JUL)を共培養し、ルシフェラーゼ活性を測定することでHTLVDCからJULへのHTLV-1感染の評価を行った。【結果】HTLVDC1とHTLVDC2のいずれにおいても、ルシフェラーゼ活性は陰性対照に比べて、3~5倍と上昇していた。【結論】ルシフェラーゼ活性の上昇は、HTLVDCからJULへのHTLV-1感染を示している。樹状細胞を介したT細胞系へのHTLV-1感染モデルが樹立出来たと考えられたので、今後はこの系を薬剤のスクリーニングに応用可能か検証していく予定である。

O-40-3

HAMにおけるHTLV-1 HBZ特異的CTLの検出

1鹿児島大学難治ウイルス病態制御研究センター, 2鹿児島大学神経内科
○久保田龍二¹, 松崎敏男², 高嶋 博², 出雲周二¹

【目的】HTLV-1特異的細胞傷害性Tリンパ球(CTL)は、HAMの発症および生体内でのウイルスのコントロールに重要である。近年、HTLV-1遺伝子のマイナス鎖にコードされるHTLV-1 HBZ遺伝子が同定され、感染細胞内でHBZ mRNAはtax mRNAより恒常的に発現していることが報告された。今回HBZエピトープを同定し、HAMとHTLV-1キャリア(AC)でHBZ特異的CTLの検出を行った。【方法】インターネット上の4つのエピトープ予測プログラムを用いて、HLA-A*0201に強く結合するHBZ蛋白の9 merのアミノ酸をエピトープ候補とした。6個の候補ペプチドを合成しHBZ1からHBZ6と名付けた。HLA-A*0201陽性の11例のHAM患者および10例のACの末梢血リンパ球(PBMC)を用いて、各ペプチド存在下で6時間培養し、IFN- γ 陽性細胞を検出した。主要エピトープ決定後エピトープ/HLAテトラマーを合成し、HTLV-1 HBZ特異的CTLを検出した。【結果】IFN- γ 検出実験より、HBZ1とHBZ6が主要なCTLエピトープであることがわかった。次にこの2つのエピトープが結合したクラスIテトラマーを合成し、HAMおよびACでのHTLV-1 HBZ特異的CTLの頻度を検討した。HLA-A*0201拘束性HBZ1, HBZ6, Tax11-19特異的CTLのCD8陽性細胞中の頻度は、12例のHAMおよび11例のACでそれぞれ、 0.38 ± 0.50 vs 0.14 ± 0.07 ($P=0.02$), 0.46 ± 0.94 vs 0.16 ± 0.08 ($P=0.12$), 1.56 ± 1.95 vs 0.27 ± 0.32 ($P=0.08$)であった。また、HAM患者でのTax11-19特異的CTLの頻度は、HBZ1特異的CTLの頻度より高値であった($P=0.047$)。【結論】生体内でHBZ蛋白の発現があることが示された。HLA-A*0201に関連すると思われる主要なHBZエピトープが2つ同定された。HBZ特異的CTLの頻度はHAMでACより高値であった。今後、HBZ特異的CTL細胞が、HAM患者のPBMC中の新鮮感染細胞を殺傷するかにつき検討が必要である。

O-40-4

HTLV-1感染細胞のウイルスアセンブリーはN-アセチルラクトサミンとガレクチン-3である

1鹿児島大学病院 難治ウイルス疾患研究センター分子病理, 2医療法人三州会大勝病院神経内科, 3鹿児島大学大学院医歯学総合研究科神経病学
○児玉大介¹, 出雲公子¹, 久保田龍二¹, 松崎敏男², 高嶋 博³, 出雲周二¹

【目的】HTLV-1感染細胞はTaxトランス活性化によりガレクチン3を産生し、バイオフィーム様ウイルス・アセンブリー (BVA) でのcell-to-cell伝播で役割を果たす。しかし感染細胞上のレクチン糖鎖を形成する糖鎖は未特定である。我々はHAM患者CD4+T細胞で特異的に発現する糖鎖を探索した。【方法】CD4+T細胞由来膜蛋白でレクチンアレイとN-グリカンのMALDI-TOF MSを行った。次に特異的グリカン担体蛋白の推定のため、CD4+T細胞の細胞溶解液でSDS-PAGE, レクチンプロット, 質量分析(PMF)を行った。またレクチン染色を含む免疫組織化学とレクチン・フローサイトメトリーを行った。【結果】レクチンアレイではN-グリカンであるN-アセチルラクトサミン (LacNAc) を特異的に認識するSTL (ジャガイモレクチン), UDA (セイヨウイラクサレクチン) がHAM患者CD4+T細胞でAC (無症候性キャリア), NC (陰性対照) に比べ特異的に高信号だった (各群N=4での比較, One-way ANOVA)。ガレクチン-3はLacNAc特異的リガンドであり、BVAの一部はガレクチン-3-LacNAc格子が疑われた。N-グリカンのMALDI-TOF MSではLacNAcのシグナルは得られなかった。HAMとNC各3例の細胞溶解液を用いてSDS-PAGEとレクチンプロットで共通のバンドでPMF, MASCOTデータベースによりLacNAcの担体蛋白候補C6ORF25を発見した。レクチン染色・免疫組織化学, レクチン・フローサイトメトリーではHAMの方がCD4+T細胞におけるLacNAc陽性細胞の割合が多かった。N-グリカン合成阻害剤ツコマイシン処理すると、HAM由来、NC由来PBMCともガレクチン-3陽性率、LacNAc陽性率とも著明に低下し、感染細胞上にはLacNAcが存在し、ガレクチン-3はLacNAcを認識、結合すると推測された。【結論】STLおよびUDAレクチンが認識するN-グリカン, LacNAcはHAM患者のHTLV-1感染CD4+T細胞上で特異的に高発現し、BVAの一部としてcell-to-cell伝播で役割を果たしているのかもしれない。

O-41-1

急性期脳梗塞患者における発作性心房細動の予測スコアの作成と多施設での検証

1東京医科歯科大学 神経内科, 2横浜市立みなと赤十字病院, 3独立行政法人国立病院機構災害医療センター
○吉岡耕太郎¹, 渡邊耕介², 伊藤陽子³, 銭谷怜史², 日詰正樹², 金澤俊郎², 石橋 哲¹, 三明裕知³, 田中宏明², 横田隆徳¹, 水澤英洋¹

【目的】発作性心房細動(PAF)は原因不明の脳梗塞における主要因であり、PAFの診断の向上は重要な課題である。一方で、PAFの検査は検出期間が短く感度が低いものが多く、バイオマーカーの報告も散見されるが前向き、多施設で検証されたものはない。そこで我々は急性期脳梗塞患者でのPAFのリスク因子を前向きに検討し、PAFを予測する簡便な臨床スコアを作成した。加えて、その診断能の検討を世界で初めて外部施設で検証した。【方法】2010年から2013年における導出施設及び外部施設での急性期脳梗塞連続665症例において、PAF検出のため全例でHolter心電図・心電図モニターを行った。導出施設において臨床データから多変量解析によりPAFの独立危険因子を導出し、PAF予測スコアを作成した。また、ROC(Receiver operating characteristic)解析を用いて外部施設でのスコアの検証を行った。【結果】対象665例から持続性心房細動やPAF既往例等を除外した449例が参加し、80例(18%)にPAFを認め、多変量解析から導出されたPAFの独立危険因子を用いてスコア(不整脈歴及び抗不整脈薬歴3点, 左房径拡大(40mm以上)1点, BNP上昇(140pg/ml以上)3点, 90 pg/ml以上)2点, 50pg/ml以上)1点, 合計0-7点)を作成した。作成したiPABスコア (identified by Past history of arrhythmia or antiarrhythmic agent use, Atrial dilation, and BNP elevation)のPAF予測能は、導出施設と外部施設施設の両者で有意に高く、合計スコア2点以上で感度93%、特異度71%、4点以上で感度60%、特異度95%と優れた予測能であった。また、ROC解析でも他のバイオマーカーや臨床スコアよりも有意に優れていた($P < 0.05$)。【結論】iPABスコアは原因不明の急性期脳梗塞症例において、PAFの予測や治療方針決定に有用なツールである。

O-41-2

小脳梗塞における脳梗塞機序と臨床背景の検討

1京都第二赤十字病院 神経内科, 2京都府立医科大学 神経内科
○芦田真士¹, 森井美貴子², 永金義成¹, 牧野雅弘¹, 友永 慶¹, 畠田直輝¹, 山本康正¹

【目的】脳梗塞機序の病変分布と発症機序を検討した報告があるが、経食道心エコー (TEE) を含めた精査により発症機序を明確にした報告は稀である。今回、Holter心電図やTEEを含めた徹底した塞栓源精査を行うことにより、小脳梗塞の発症機序を同定し、背景因子、臨床症状、病変分布との関係を検討した。【方法】2007年1月から2013年3月まで当科に入院した急性期脳卒中連続例より、小脳に梗塞巣が限局した62例を選出した。脳幹やテント上に梗塞巣を伴う症例は除外した。入院時の画像を用いて、急性期病巣の血管支配領域を上小脳動脈 (SCA), 前下小脳動脈 (AICA), または後下小脳動脈 (PICA) について同定した。脳梗塞発症機序は、心原性塞栓 (CE), アテローム血栓性 (ATBI), 奇異性塞栓 (PDX), 椎骨動脈解離 (VBD), 大動脈原性塞栓 (AAE), その他 (塞栓源不明あるいは二つ以上の原因のあるもの) (Other) に分類した。【結果】病変分布は、SCA: 17例, AICA: 5例, PICA: 35例, SCA+PICA: 5例であった。脳梗塞機序は、CE: 18例, ATBI: 11例, PDX: 9例, VBD: 5例, AAE: 3例, Other: 16例であった。PICA群とSCA群を比較すると、年齢はSCA (平均73歳) に比べて、PICA (平均63歳) で若かった ($p=0.0041$)。入院時神経症状は、PICA (NIHSS中央値) よりSCA (同2) で重症であった ($p=0.0147$)。CEは、PICAでは6例 (17%), SCAでは8例 (47%) に認め、SCAで有意に多かった ($p=0.0429$)。また、ATBIは、PICAでは4例 (11%), SCAでは5例 (29%) に認め、SCAに多い傾向にあった ($p=0.1327$)。PDXは9例全例がPICAであり、うち1例がSCAを合併した。VBDは5例すべてがPICAであった。【結論】CEはSCAで有意に多く、ATBIでもSCAに多い傾向にあった。PDXとVADはすべてPICA梗塞を示した。塞栓機序による小脳梗塞の領域分布に差があることを念頭に原因検索を行うことが重要である。

O-41-3

透析患者における脳血管障害(CVD)の臨床的特徴

脳神経センター大田記念病院 脳神経内科

○竹島慎一, 姫野洋, 音成秀一郎, 吉本武史, 齊藤明子, 岡本美由紀, 高橋幸治, 下江 豊, 高松和弘, 栗山 勝

【目的】透析患者におけるCVDの臨床的分析を行い、特徴を明らかにする。【方法】2004年4月から2013年11月にCVDと診断した10151例を対象とした。臨床病型は梗塞・出血・クモ膜下出血に分類し、再発率、治療内容も検討した。また入院時のNIHSSおよび退院時のmRSで重症度、転帰を解析した。【結果】10151例のうち、透析群が127例(1.3%)であり、年齢は69.2±11.8歳。男性が63.8%で、非透析群10026例(71.0±13.1歳、男性57.2%)と年齢(P=0.270)、性差(P=0.134)ともに有意差はなかった。CVD全体における透析群の占める割合は、この10年で1.0%から3.2%に増加しており、透析群におけるDM合併の割合は53.5%で、非透析群(34.7%)より高率であった(P<0.001)。病型は、脳梗塞、脳出血、くも膜下出血が透析群でそれぞれ55.9%、40.9%、3.1%であり、非透析群では71.8%、20.8%、7.4%で、透析群で有意に脳出血が多かった(P<0.001)。透析群脳出血患者の49.9%は抗血栓療法を行っていた。再発率は透析群(9.4%)と非透析群(10.7%)で有意差(P=0.662)はなかった。DM透析患者では脳出血としての再発が6.4%を占めていた。入院時NIHSSは脳梗塞、脳出血ともに、透析群が非透析群に比べ重症度であり(P<0.001)。退院時mRSは脳梗塞、脳出血ともに透析群で転帰不良(mRS4-6)が多かった(P<0.001)。【考察】透析患者のCVDがこの10年で3倍に増加し、病型では脳出血が高率であった。DM透析患者が半数を占め脳出血としての再発が多かった。抗血栓療法に対する注意が必要である。脳梗塞・脳出血ともに透析群において、入院時重症度であり、転帰も不良であった。

O-41-4

連続症例にみる脊髄梗塞の病因と治療：脊髄病変の関与と早期治療の可能性について。

¹星ヶ丘医療センター 脳卒中センター 脳神経内科、²星ヶ丘医療センター 脳卒中センター 脳卒中内科、³星ヶ丘医療センター 脳卒中センター 脳血管内治療科、⁴星ヶ丘医療センター 脳卒中センター リハビリテーション科、⁵星ヶ丘医療センター 脳卒中センター 脳神経外科
○吉川健治^{1,2}, 西村拓哉^{2,3}, 田中真希子², 杉浦史郎^{2,3}, 清水義臣², 高橋 務², 伊藤泰司^{2,4}, 山本直樹⁵, 本田雄二⁵, 早崎浩司^{3,5}, 森川和要⁵

【目的】脊髄梗塞(SI)は全脳卒中の約1%を占める、比較的稀な脳血管障害である。確立された診断・治療法がなく、予後は概して不良とされてきた。我々はSI連続症例を過去の報告と検討し、その病態を検討した。

【方法】2010年9月から連続する40ヶ月間の急性期脳卒中症例よりSI例を前向きに収集。各種脊髄炎を除外し、MRI拡散強調画像(DWI)にて虚血性病変を確認した。病変はNovryrの方法(2006)で分類した。線維軟骨性塞栓症(FCE)の診断はMateenらの基準(2011)を用いた。重症度はAISと改訂ランキンスケールで評価。禁忌例を除外した上で、確定診断前に抗血栓薬(アルゴロタン60mg・シロスタゾール200mg・リマゾール30μg)とステロイド(mPSLL1000mg)を投与開始した。急性期および院内回復期病棟におけるADLをRobertsonらの慢性期SI連続例(2012)と比較した。統計学的評価にはフィッシャー正確率検定を用いた。

【結果】当該期間中の急性期脳卒中患者2011名中、9名のSIを認めた(0.45%)。病因は5例(56%)が血管要因(大動脈病変2・椎骨動脈閉塞1・椎骨動脈解離1・全身性低血圧1)、2例(22%)が脊髄要因(線維軟骨性塞栓症2名)、1名(11%)がそれぞれ複合要因および不明であった。発症から治療開始までの時間中央値は12時間(6時間-10日)。病初期のAIS A・B群および車椅子と導尿の使用率はそれぞれ44・78・78%で過去の報告と同等だが、3ヵ月後の車椅子使用率は有意に低かった(11%)(p<0.05)。

【結論】SIの発症に大動脈病変や全身性低血圧下等の血管要因だけでなく、椎間板の軟骨片の血管内侵入(FCE)などの脊髄疾患要因が関与することが確認された。各種脊髄炎の除外を確実にを行うとともに、DWIによる診断と複数の抗血栓薬・ステロイドの早期併用がSIの機能予後を改善する可能性が示された。今後はrt-PA経静脈投与などの新規治療法の導入が必要となるだろう。

O-42-1

抗アクアポリン4抗体結合特性がアクアポリン4の内在化及び細胞障害に及ぼす影響

¹東北大学病院 神経内科、²慶應義塾大学医学部 薬理学教室、³東京大学 先端科学技術研究センター 計量生物医学、⁴東北大学大学院医学系研究科 多発性硬化症治療学寄附講座

○高井良樹^{1,2}, 黄 嫻², 阿部陽一郎², 新井 修³, 岩成宏子³, Ramadhanti Julia², 宮内崇行², 合田和香美², 今村愛枝², 岡田瑞紀², 宮崎 馨², 先浜俊子³, 浜窪隆雄³, 藤原一男⁴, 青木正志¹, 安井正人²

【背景】視神経脊髄炎(Neuromyelitis optica: NMO)は、アクアポリン4(AQP4)の細胞外構造を認識する特異的な自己抗体、NMO-IgGによって特徴づけられる疾患である。AQP4は細胞膜上で特徴的な格子状構造(orthogonal arrays of particles: OAPs)を構築することが知られており、NMO-IgGはこのOAPsを形成したAQP4に親和性が高いとされる。また、AQP4は中枢において主にアストロサイトに発現しており、多くの報告からNMO-IgGは補体介在性にアストロサイト障害を引き起こし、その病態に深く関わっていることが認識されるようになった。しかし、抗体単独の作用については不明な点が多く、その中で、NMO-IgGによるAQP4の内在化については報告により結論が異なり、一定の見解が得られていない。

【目的】NMO-IgGの結合特性の差異が、AQP4の内在化に及ぼす影響を明らかにする。

【方法】AQP4の細胞外構造を認識し、AQP4のOAPsに対して親和性の異なる、マウス由来のモノクローナル抗AQP4抗体(mAb-A: OAPs非依存的結合抗体, mAb-B: OAPs依存的結合抗体)を作成。各抗体をマウス胎児由来のアストロサイト初代培養細胞に反応させた上で、細胞膜上のAQP4を経時的に観察し、その蛋白質量を解析した。また、各抗体と一定時間反応させたアストロサイトに、ウサギ補体を添加する時間を変化させ、生じる細胞障害程度を比較検討した。

【結果】mAb-Aを反応させたアストロサイトのAQP4は内化を起し、ライゾソームで処理されたのに対し、mAb-Bを反応させたアストロサイトではAQP4の変化は少なかった。また、長時間抗体を作用させた場合、mAb-Aでは細胞障害が軽減したのに対し、mAb-Bではほとんど軽減されなかった。

【結論】NMO-IgGの結合特性が、NMOにおけるアストロサイト障害に寄与する可能性が示唆された。

O-42-2

抗AQP4抗体が血液脳関門を越えるメカニズムの解析

山口大学大学院医学系研究科 神経内科学

○前田敏彦, 佐野泰照, 安部真彰, 清水文崇, 大石真莉子, 佐野宏徳, 西原秀昭, 田崎彩子, 神田 隆

【目的】NMOの発症には、高分子量の抗AQP4抗体がBBBを越えて脳実質に侵入する必要があるがそのメカニズムは不明である。ヒト脳微細血管由来内皮細胞株(TY10)のBBBモデルを用いてIgGがBBBを通過するメカニズムを検討した。

【方法】実験1 TY10をcell culture insertに単層培養し、上室に、急性期NMO患者血清を添加し、48時間培養後に下室に移行したIgG量をウエスタンブロット(WB)法を用いて定量した。

実験2 炎症性サイトカインがIgGの透過性へ与える影響を検討するため、上室にヒトIgGと共にTNF α またはIL-6を添加してIgGの透過性を検討した。IgGのBBB通過経路を明らかにするため、ヒトIgG(146-170kDa)と分子量(180kDa)が近いが、ヒトFc受容体には結合できないニトリ由来免疫グロブリン(IgY)の透過性をIgGと比較した。また、TY10に取り込まれるIgGおよびIgY量をWB法で定量した。TY10がIgG輸送担体である胎児性Fc受容体(FcRn)を保持するかを遺伝子、蛋白レベルで検討した。

【結果】実験1 下室内にIgGは検出されなかった。実験2 TNF α , IL-6添加により初めて下室へのIgG移行が検出され、炎症性サイトカインの濃度依存性にIgGの透過性と、内皮細胞に取り込まれるIgG量が増加した。炎症性サイトカイン存在下でもIgYはTY10を通過せず、TY10内へのIgYの取り込みもみられなかった。TY10はFcRn遺伝子・蛋白を保持し、TNF α , IL-6の作用によりFcRnの遺伝子・蛋白量が增加した。免疫染色では、添加したヒトIgGはTY10の細胞質と細胞境界にドット状の分布として観察され、その一部がFcRnの発現部位と一致した。

【結論】ヒトBBBはIgGに対し極めて強固なバリア機能を示し、抗AQP4抗体が単独でBBBを越えるのは困難である。IgGは炎症性サイトカインによる刺激により、IgG受容体を介したtranscellular pathwayの経路でBBBを超えると考えられた。

O-42-3

視神経脊髄炎ではautocrineに放出されるMMP-2/9が血液脳関門を破綻させる

¹山口大学大学院医学系研究科 神経内科学、²東北大学大学院医学系研究科 神経内科学

○田崎彩子¹, 清水文崇¹, 佐野泰照¹, 高橋利幸², 安部真彰¹, 春木明代¹, 前田敏彦¹, 神田 隆¹

【目的】Neuromyelitis optica spectrum disorder(NMOSD)での血液脳関門(BBB)破綻の分子メカニズムを検討した。

【方法】AQP4抗体陽性急性期NMOSD10例(definite NMO7例, longitudinally extensive transverse myelitis (LETM)3例), 安定期NMOSD5例, 健常者10例の血清をヒトBBB由来内皮細胞株(TY10)と、ヒト血液脳関門由来血管内皮細胞株(FH-BNBs)に作用させた。(1)各血清をTY10/FH-BNBsに作用させ、BBB/BNBsにおけるtight junction破綻への関与を検討した。(2)MMPs広域活性阻害剤, MMP-2/9の各選択的阻害剤を各血清に併せてTY10に作用させ、BBB機能の変化を解析した。(3)急性期NMOSD血清と正常血清のMMP-2/9濃度を測定した。(4)各血清をTY10に作用させ、MMP-2/9の変化を解析した。(5)急性期NMOSD血清由来IgGをTY10に作用させBBB破綻への関与を検討した。

【結果】(1)急性期definite NMO血清, 急性期LETM血清のいずれも作用させても、TY10のclaudin-5蛋白質・電気抵抗値が低下したが、両者のBBB破綻の程度に有意な差はなかった。また、急性期NMOSD血清をFH-BNBsに作用させてもclaudin-5蛋白質に変化はなかった。(2)急性期NMOSD血清にMMPs広域阻害剤, 各選択的阻害剤を加えると、いずれもTY10のclaudin-5蛋白質・電気抵抗値が回復した。(3)急性期NMOSD血清と正常血清でMMP-2/9濃度に有意差はなかった。(4)急性期NMOSD血清を作用させるとTY10のMMP-2/9蛋白質が増加した。(5)急性期NMOSD血清由来IgGをTY10に作用させてもclaudin-5, MMP-2/9蛋白質に変化はなかった。

【考察】急性期definite NMO, LETM血清いずれもBBBを破綻させた。急性期NMOSD血清中に存在するIgG以外のなんらかの液性因子が血管内皮からautocrineに放出されるMMP-2/9の増加を介してBBBを破綻させると考えた。

O-42-4

Neuromyelitis optica脊髄炎局所におけるTH1細胞の役割

¹新潟大学 脳研究所 神経内科学分野、²新潟大学 脳研究所 病理学分野

○穂坊万李子¹, 河内 泉¹, 佐治越爾¹, 荒川武蔵¹, 横関明子¹, 豊島靖子², 柿田明美², 高橋 均², 西澤正豊¹

【目的】Neuromyelitis optica (NMO)におけるアクアポリン4(AQP4)抗体の発見は、液性免疫機構がNMOの病態形成に重要な役割を果たすことを明らかにした。一方、髄液サイトカインの動態からは髄腔内において盛んな炎症性細胞の集積が推測されるものの、細胞性免疫機構の実態は明らかではない。そこで髄腔形態と脊髄炎病変局所の炎症細胞浸潤パターンからNMO病態を明らかにすることを目的とした。【方法】NMO剖検9例(完全型7例, 限局型2例)の脊髄病変と髄膜形態を病理学的に解析した。さらにNMOと疾患対照の剖検脊髄凍結組織を用い、脊髄病変に浸潤する炎症細胞のサイトカイン産生能をRT-qPCR法で解析した。【結果】NMO全例でNMOに特異的な病理像pattern-specific loss of AQP4を脊髄病変に認めた。NMOのactive stage病変には、CD45RO陽性T細胞, CD20陽性B細胞の他に、MHC class II陽性抗原提示細胞の盛んな増生を髄腔に認めた。尚、NMOの髄腔にはCD35陽性CD21陽性濾胞樹状細胞を含む異所性浸潤が推測された。【結論】NMOではAQP4抗体に代表される液性免疫機構の他に、Th1細胞, 好中球, マクロファージを含めた細胞性免疫機構も重要な役割を果たしている可能性がある。髄膜のリンパ類似濾胞構造の検討から、自己免疫病態の形成と維持においてNMOとMSは異なるスペクトラムを有する疾患である可能性が示唆された。

O-43-1

脳梗塞発症時刻推定におけるDWI-FLAIR mismatchとFLAIR血管高信号の有用性

¹国立循環器病研究センター 脳血管内科, ²国立循環器病研究センター 脳卒中集中治療科, ³国立循環器病研究センター 脳神経内科
 ○本間一成¹, 佐藤祥一郎¹, 古賀政利², 関賢太¹, 長束一行³, 豊田一則¹

【目的】急性期脳梗塞におけるDWI-FLAIR mismatch (DFM) は、発症時刻の推定に有用とされ、FLAIR画像における血管高信号 (FLAIR vascular hyperintensity [FVH]) は、急性期の灌流障害の存在を示唆すると報告されている。本研究では、脳梗塞の発症時刻推定における、これら2所見の臨床的意義を明らかにすることを目的とした。

【方法】対象は2012年10月1日から2013年8月31日までに当院SCUに入院し、発症から12時間以内に頭部MRIが撮影された前方循環の急性期脳梗塞連続例である。DWIのみみられる病変がFLAIRではみられないものをDFMと定義した。発症からMRI撮影までの時間によって4.5時間未満, 4.5時間以上2分し, 年齢, 性別, 危険因子, 臨床病型, 入院時NIHSS, DWI-ASPECTS, DFMの有無, FVHの有無を含めた比較検討を行った。

【結果】対象症例は100例で、女性43名, 年齢73±11歳であった。4.5時間未満の症例では、DFMを有する例が多く (43% 対 17%; p=0.018), FVHを有する例が多い傾向があり (84% 対 69%; p=0.074), 入院時NIHSSが高かった (中央値7.0対3.5; p=0.030)。調整因子にNIHSSを含めたい多変量解析では、DFM (オッズ比 5.54; 95%信頼区間 1.74-22.18), FVH (オッズ比 3.35; 95%信頼区間 1.21-10.28)とも発症4.5時間未満に独立して関連した。DFMとFVHの両方を認める13例 (13%) は、全例が発症から4.5時間未満であり、発症4.5時間未満の予測に関する感度は17%、特異度は100%であった。

【結論】DFMとFVHを組み合わせることで、発症4.5時間未満の症例をより正確に同定できる可能性がある。

O-43-2

急性期脳梗塞における発症-MRI時間とFLAIR陽性所見: 1.5T, 3.0T MRIの比較

¹国立循環器病研究センター 脳血管内科, ²国立循環器病研究センター 脳卒中集中治療科, ³国立循環器病研究センター 脳神経内科
 ○関賢太¹, 古賀政利², 佐藤祥一郎¹, 本間一成¹, 長束一行³, 豊田一則¹

【目的】急性期脳梗塞におけるFLAIR陽性所見は、発症から数時間以上経過した病変を示唆し、再灌流療法の臨床試験における患者選択時の除外基準にも用いられている。多くの報告が1.5T装置を用いており、3.0T装置を用いた報告はほとんどない。本研究では、磁場の異なるMRI装置間において、FLAIR陽性所見の検出率に差があるかどうかを明らかにする。

【方法】2012年10月1日から2013年8月31日に当院SCUに入院した急性期脳梗塞症例で、発症から12時間以内に来院し、DWI, FLAIRを含めた頭部単純MRIが撮像された連続例を対象とした。MRI装置により1.5T群, 3.0T群に2分し、FLAIRの陽性率を含めた比較検討を行った。

【結果】136例(女性52例[59%], 73±11歳)中83例(61%)でFLAIR陽性所見を認めた。1.5T群 (n=77) と3.0T群 (n=59) との比較では、1.5T群でFLAIR陽性率がよく(69% 対 51%, p=0.036), 年齢, 性別, 発症-MRI時間を調整因子に含めた多変量解析でも、1.5T装置での撮像がFLAIR陽性に独立して関連していた(OR 2.47, 95%CI 1.16-5.38)。4.5時間以内にMRIを撮像した99例でもFLAIR陽性率は1.5T群で高かった(37% 対 17%, p=0.028)。FLAIR陽性に関連する発症-MRI時間のカットオフは1.5T群で2.75時間(感度 51%, 特異度25%, AUC 0.653), 3.0T群で4.5時間 (感度 43%, 特異度 83%, AUC 0.569)であった。**【結論】**発症12時間以内の脳梗塞連続例においては、3.0T装置と比較し1.5T装置でFLAIR陽性率が高く、3.0T装置では必ずしも1.5T装置と同等の病変コントラストが得られない可能性が示された。しかしながら、発症-MRI時間のカットオフは両者とも4.5時間以内であり、MRI装置の磁場強度に関わらずFLAIR陽性所見は発症数時間以上経過した症例の同定に有用であると考えられた。

O-43-3

後下小脳動脈解離と椎骨動脈解離の比較

¹福岡大学病院 神経内科学教室, ²福岡大学病院 脳神経外科
 ○緒方利安¹, 松本順太郎², 安部洋², 東登志夫², 井上亨², 福原康介¹, 坪井義夫¹

【目的】近年、画像診断の発達により、脳卒中中で発症せず、頭痛のみで診断される脳動脈解離が多く報告されるようになってきている。本邦では椎骨動脈の解離が多く経験されるが、時折、後下小脳動脈のみに解離を有する症例を経験する。後下小脳動脈の解離に関して、その患者背景や画像所見に関しての報告は少ない。今回我々は自験例をもとに後下小脳動脈解離と椎骨動脈解離の患者背景と画像所見、臨床経過を比較した。

【方法】2007年2月から2013年1月の間に福岡大学病院で診断された108例の脳動脈解離症例のうち、後方循環の解離で、頭痛や脳卒中などの症状を有さない75例、90血管を対象とした(両側解離15例を含む)。DSAもしくはMRIで解離の診断を行い、椎骨動脈解離群と後下動脈解離群に分け、その患者背景や画像所見、発症形式や予後に関して比較検討を行った。治療については、脳神経センター内でカンファランスを行い、より患者にとってより最適と思われる治療を選択した。

【結果】67例が椎骨動脈のみの解離、8例が後下小脳動脈のみの解離と診断された。後下小脳動脈解離群と椎骨動脈解離群では、動脈硬化リスクファクターや生活習慣には有意差を認めなかった。画像所見上、後下小脳動脈解離群は瘤形成を伴っている傾向があり(p=0.08)、有意にクモ膜下出血に罹患していた(p=0.01)。治療については、椎骨動脈の解離に対して保存的治療を多く行っている一方、後下小脳動脈の解離症例で後頭動脈-後下小脳動脈バイパス術が多く行われていた(p=0.003)。予後については後下小脳動脈解離の患者がより悪い傾向にあった(modified Rankin Scale 0-1の割合: 椎骨動脈解離vs後下小脳動脈 82.0% vs 50.0%, P=0.06)。

【結論】椎骨動脈解離と比較して、後下小脳動脈の解離は瘤形成が多く、結果有意にクモ膜下出血を発症していた。治療として後頭動脈-後下小脳動脈バイパス術が行われていた。

O-43-4

皮質下梗塞の運動機能回復過程における赤核脊髄路の微小構造の変化

¹京都大学大学院医学研究科附属脳機能総合研究センター, ²国立循環器病研究センター 脳神経内科, ³理化学研究所 ライフサイエンス技術基盤研究センター 機能構築イメージングユニット, ⁴関西労災病院 脳神経内科, ⁵千里中央病院 神経内科

○武信洋平^{1,2}, 林拓也^{1,3}, 森脇博^{2,4}, 長束一行², 成富博章^{2,5}, 福山秀直¹

【背景と目的】脳梗塞後の機能回復において、神経ネットワークの再構築が提唱されているがその詳細は未解明である。本研究は、脳梗塞後の運動機能回復過程における微小構造の変化およびその時間的経過を明らかにすることを目的とした。

【対象と方法】前方視的縦断的観察研究。片麻痺を呈する初発皮質下梗塞10例(男性9例/年齢73±6歳)に対し、発症2週間後、1ヵ月後、3ヵ月後の3回、3T-MRIを用いて拡散テンソル画像を撮影した。経時的および患側-健側間のFractional Anisotropy (FA)の変化、運動機能回復と相関するFAの変化を、Tract-based spatial statistics (TBSS)を用いて統計的に解析した。TBSSにて検出された有意なvoxelを関心領域(ROI)として、経時的、患側-健側のFA変化および運動機能回復との関連のROI解析を行った。

【結果】TBSS解析にて、発症3ヵ月後の患側の赤核および橋背側に有意なFA上昇が見られた。3回の撮影全てにおいて梗塞内部の内包後脚から放射冠のFAは低下し、3ヵ月後にはFA低下は大脳脚および脳梁膝部へ拡大していた。脳梁膝部および帯状束に運動機能回復と正の相関を示すFAの変化がみられ、ROI解析では、赤核、橋背側のFA上昇は運動機能回復と正相関していた。

【結論】皮質下梗塞後の運動機能回復過程において、赤核脊髄路を含む代替運動路の微小構造の変化および脳梁を介する半球間連絡の変化が重要な役割を果たしている。

O-44-1

肥満による持続的高レプチン血症はアストロサイトを介し神経炎症を誘導する

¹千葉東病院 神経内科, ²千葉大学大学院 神経内科
 ○吉山容正¹, 古賀俊介², 伊藤喜美子¹, 磯瀬沙希里¹, 小出瑞穂¹, 新井公人¹, 桑原 聡²

【目的】生活習慣とアルツハイマー病(AD)の関連が注目されている。いわゆる生活習慣病の中核症状は肥満であり、かつ肥満自体が単独のADのリスクファクターとされているが、ADの病態との関連は不明である。われわれはタウ病理を形成するトランスジェニックマウスPS19に高カロリー食を与え、肥満であるが明らかなインスリン耐性のない、持続的高レプチン血症をしめす状態を作成した。このマウスにおいてタウ病理の増強とグリア細胞の活性化を確認した。このマウスにおいて炎症が病態に重要な役割を演じていることを報告してきた。今回は高レプチンがグリア細胞を介して炎症誘導している可能性を考えた。

【方法】肥満マウスの脳内のレプチンレセプターの発現を免疫染色で確認した (n = 4)。RT-PCRを用いてアストロサイトのレプチンレセプターのサブタイプの解析を行った。2種類の初代培養アストロサイト(野生型からレプチンレセプターb欠損マウスから)にレプチンを添加し、炎症性サイトカインのmRNAの変化をReal-time PCRにより定量化した(n = 5)。**【結果】**肥満PS19のアストロサイトには食欲コントロールに関連するレプチン受容体bではなくaが顕著に発現していた。アストロサイトのレプチンレセプターのサブタイプではaが主体であった。レプチンの添加によりIl-1βとTNFのmRNAの増加が認められた。興味深いことにレプチン受容体b欠損アストロサイトでも増加がみられ、おそらくレプチン受容体aを介して炎症性サイトカインの増加が生じると考えられた。**【結論】**肥満において持続性高レプチン血症がアストロサイトを介して神経炎症を増強しタウ病理を強めた可能性がある。軽度の運動がこの高レプチンを改善する可能性があり、予防としての意義が考えられる。

O-44-2

神経系細胞分化過程の遺伝子解析によるアルツハイマー病病態制御遺伝子の検索

¹神戸大学病院 神経内科, ²長崎大学 大学院医歯薬学総合研究科 薬品生物工学研究室, ³京都大学 iPS細胞研究所, ⁴藤田保健衛生大学 解剖学第一講座, ⁵科学技術振興機構 CREST

○関恒慶^{1,5}, 小林千浩^{1,5}, 八幡直樹^{3,4,5}, 浅井将^{2,5}, 岩田修永^{2,5}, 井上治久^{3,5}, 戸田達史^{1,5}

【目的】アルツハイマー病では脳内にAβの蓄積がみられ、アルツハイマー病発症に深く関係していると考えられている。特にAβ42は凝集能および神経細胞毒性が特に高く、家族性アルツハイマー病の変異PS1では、Aβ42の産生量が増え、Aβ42/40比が著明に上昇することが知られている。今回、iPS細胞由来神経系細胞でのAβ42/40比の変化が確認された。(Yahata et al 2011 Plos one) その細胞の遺伝子解析を行うことで、Aβ代謝制御、アルツハイマー病病態制御因子・遺伝子の検索を行った。**【方法】**iPS細胞由来神経系細胞として、Aβ42/40比の変化した3系統(正常36歳白人女性より2系統、アルツハイマー病若年発症の50歳代男性より1系統)を解析対象とした。解析はmicroarrayを用い、Aβ42/40比の変化前後で、遺伝子発現の変化を確認した。解析方法としてGSEA (gene set enrichment analysis)を使用した。**【結果】**neurotransmitter binding, negative regulation of endothelial cell proliferation, glutaminase activityなど15種類 (FDR<0.05)のgene setが挙げられた。**【結論】**多数のgene setが結果として出てきており、Aβ42/40比の変化を制御する遺伝子の候補が多数リストされた。更なる解析を加えて、遺伝子の絞り込みを行い、絞り込まれた遺伝子の解析を行っていく必要がある。

O-44-3

タウオパチーモデルマウスにおいて切断タウは微小管重合能の加齢変化をひきおこす

¹順天堂大学医学部大学院 認知症診断・予防・治療講座, ²順天堂大学医学部 脳神経内科, ³東京都総合医学研究所 病態細胞生物学研究室

○本井ゆみ子^{1,2}, 松本信英¹, 石黒幸一², 神戸泰紀², 亀谷富由樹³, 長谷川成人³, 服部信孝^{1,2}

目的>タウ蛋白はリン酸化により生理的機能である微小管重合能が失われ神経原線維変化の構成成分となるとされているが、他の生化学的修飾も受ける。本研究では我々が作成した野生型ヒトタウトランスジェニックマウス(Tg601)を用い、加齢による微小管重合能低下に伴う翻訳後修飾を明らかにする。

方法>(1)微小管重合能: 8ヶ月齢(成獣群)および20ヶ月齢(高齢群)のTg601およびコントロールマウス(N = 3)脳からタウを分離・濃縮し豚チューブリンと混和し37℃で反応させ微小管形成に伴う濁度350 nmの増加を測定した。(2)軸索膨化の定量: 抗ニューロフィラメント抗体(SMI32)で染色した成獣および高齢Tg601マウス(N = 3)の中隔核内の軸索膨化の数を定量した。(3)タウ断片の解析: 抽出したタウについて、HT7, tau5, tau-N, Tau-C, Exon3, Exon4-5, Exon9-11, Exon 11-12, Exon12-13の抗タウ抗体を用いてウェスタンブロット(WB)を行った。加齢に伴い顕著に増加する約50kDaのタウ(tau50)をゲルより切り出しマスペクトロスコピーにより配列決定後、リコンビナントタウを作成微小管重合実験を行った。

結果>(1)高齢群の微小管重合能は成獣群より低下しており、脱リン酸化処理しても回復しなかった。(2)正常では認められないSMI32陽性の軸索膨化の数は成獣群より高齢群で有意に増加していた。(3)加齢に伴い増加するtau50はtau-C, Exon11-12, Exon12-13抗体では陰性だが、HT7, tau-5, tau-N, Exon3, Exon4抗体で陽性であり、切断部位はExon11よりC末端であると推測された。Tau50のトリプシン処理後のマスペクトロスコピー解析結果から311-319断片が検出されExon11内の切断に一致した。リコンビナントtau319のWBではtau50とはほぼ同じMWでありtau319の微小管重合能は全長tau441よりも顕著に低下していた。

結論>Tg601マウスで加齢に伴い微小管結合ドメインが減少した切断タウが増加し微小管重合能低下に寄与すると考えた。

O-44-4

FUSの機能喪失はタウisoformの制御を介してFTLDの高次機能異常に関与する

¹名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科, ²東京都医学総合研究所神経分化プロジェクト

○石垣診祐¹, 藤岡祐介¹, 岡戸春生², 渡辺宏久¹, 勝野雅央¹, 祖父江元¹

【目的】FUSを海馬特異的に抑制するマウスを用いて、タウisoformの変化の関与を明らかにする。【方法】マウス(6週齢)海馬に、FUSに対するshRNA (shFUS)をAAVにより導入し、海馬特異的FUS抑制マウスモデルを樹立し、さらに同時に4-repeat タウ(RD4)に対するshRNA (shRD4)を導入することで、FUSによるタウisoform変化を正常に戻す試みを行い、マウスの行動解析、組織学解析などを行った。【結果】FUS発現を抑制したマウスは情動を中心とした高次機能異常を呈しておりFTLDモデルマウスとして妥当であると考えた。既報の初代培養神経細胞の解析と同様に、FUSの発現減少に一致してRD4の発現増加、RD3の発現の減少を認めた。RD4の増加が海馬の軸索や樹状突起を中心に認められるのに対して、RD3は元来強く発現しているSGZ(海馬歯状回顆粒細胞下層)の幼稚な神経細胞での発現の消失が目立った。神経新生のマーカーであるdoublecortin (DCX)やcalretinin陽性の神経細胞も減少しており、FUS抑制により神経新生が障害されることが示唆された。次にRD4/RD3の比の正常化をはかるために、RD4を特異的にノックダウンするshRD4をshFUSとともにAAVによりマウス海馬へ導入すると、FUS抑制で認められた高次機能異常が改善(レスキュー)された。また、RD3陽性神経細胞数も増加し、これらはDCX, calretininでも陽性となることから、神経新生の低下についてもレスキューされていることが明らかとなった。【結論】FUS抑制マウスはタウisoformの制御、神経新生を介してFTLD様の高次機能異常に関与する。

O-45-1

パーキンソン病における脳内 α -シヌクレイン蛋白凝集体のPETによる画像化

¹東北大学病院 神経内科, ²東北大学病院 高次脳機能障害科, ³東北大学医学部 機能薬理学, ⁴東北大学 サイクロトロニクス医学研究部, ⁵東北大学 未来医学治療開発センター, ⁶国立精神・神経医療研究センター病院, ⁷仙台西多賀病院 神経内科

○菊池昭夫¹, 馬場 徹^{1,2}, 長谷川隆文¹, 菅野直人¹, 今野昌俊¹, 三浦永美子¹, 大嶋龍司¹, 岡村信行³, 古本祥三³, 谷内一彦³, 田代 学⁴, 工藤幸司⁵, 糸山泰人⁶, 武田 篤⁷, 青木正志¹

【目的】パーキンソン病のレベール小体の主たる構成成分である α -シヌクレイン蛋白凝集体は病態を理解する上で重要なマーカーである。そこで、¹¹C]BF-227 PETによる α -シヌクレイン蛋白凝集体の可視化・画像化が可能であるかどうかを検討する。

【方法】パーキンソン病患者19例、正常健常者10例に¹¹C]BF-227投与後60分間のPETダイナミック撮像を行った。eZISソフトを用いて小脳を関心領域に設定し正常群と個々のパーキンソン病例を比較した。集積亢進があった症例のうち2例に¹¹C]PIB PETを施行し、 β アミロイド蛋白の集積の有無についても検討した。

【結果】正常健常者群と比較して、ほとんど集積亢進がみられない症例(5例)と大脳辺縁系(扁桃体や帯状回)などに集積亢進がみられる症例(軽度5例, 中等度7例, 高度2例)に大別された。中等度集積がみられた2例に対して施行した¹¹C]PIB PETでは、1例がBF-227で集積亢進がみられた部位に一致して集積亢進を認め、他の1例では集積亢進がみられなかった。

【考察】PIBは β アミロイド蛋白のみに、BF-227は α -シヌクレイン蛋白と β アミロイド蛋白の両方に結合する。パーキンソン病における¹¹C]BF-227集積亢進の症例の一部は、 α -シヌクレイン蛋白以外に β アミロイド蛋白の集積亢進をみている可能性は否定できなかった。一方で、 β アミロイド蛋白の集積亢進がみられていない症例もあり、 α -シヌクレイン蛋白凝集体の生体内での可視化・画像化はパーキンソン病でも可能であることが示唆された。

O-45-2

パーキンソン症候群の鑑別診断における[¹⁸F]-FDDNP-PETの有用性の検討

¹京都府立医科大学分子脳病態解析学(神経内科併任), ²京都府立医科大学神経内科学, ³京都府立医科大学放射線診断・治療学, ⁴京都府立医科大学付属北部医療センター ○徳田隆彦¹, 近藤正樹², 松島成典³, 水野敏樹², 中川正法⁴

【目的】近年、生体脳において神経変性疾患の異常凝集蛋白を可視化する分子イメージングが臨床に応用されつつある。[¹⁸F]-FDDNPはカリフォルニア大学の研究グループが開発したPET用のprobeで、すでにヒトに応用した研究が報告されており、脳に蓄積したタウ蛋白を検出できることが示されている。しかし、FDDNPは α βアミロイドにも結合してタウ蛋白に対する結合選択性が乏しいこと、および生体用probeとしての親和性が不足していることが指摘されている。今回我々は、FDDNPがパーキンソン症候群の鑑別診断に有用であるか否かを検討した。【方法】パーキンソン病(PD, n=2)、進行性核上性麻痺(PSP, n=3)、大脳皮質基底核症候群(CBS, n=1)、アルツハイマー病(AD, n=2)、特発性正常圧水頭症(NPH, n=3)の患者および健常者(n=1)で[¹⁸F]-FDDNP PETを施行した。PET検査は[¹⁸F]-FDDNP 6.48MBq/kgを静注し、70分間のdynamic scanを行った。関心領域については脳各部位に設定した。50-70分の撮影画像からStandardized uptake value(SUV)を算出し画像化した。【結果および考察】健常者では大脳にFDDNPの集積は認めなかった。AD患者では大脳皮質にFDDNPの集積が認められたが、アミロイド沈着が少ない領域である海馬においてもFDDNPの集積を認め、この部位の集積はタウ病変に起因すると考えられた。PD患者では脳幹部および基底核部にFDDNPの集積は認めなかったが、PSP患者およびCBS患者ではこれらの部位にFDDNPの集積が認められた。PSP患者における脳幹部のFDDNP集積の評価には矢状断画像が有用であった。【結論】認知症を伴わないPDのような純粋なシヌクレイン/オパチーではFDDNPの集積は認めないが、タウオパチーであるPSP/CBS患者では疾患特異的な脳領域におけるFDDNPの集積を認めた。FDDNP-PETによって疾患特異的な集積パターンを検出することは、パーキンソン症候群の鑑別診断および早期診断に有用である可能性がある。

O-45-3

レム睡眠行動異常症患者の被殻ドーパミントランスポーター結合能の評価

¹放射線医学総合研究所 分子イメージング研究センター 分子神経イメージング研究プログラム, ²千葉大学大学院医学研究科 神経内科学, ³神経内科千葉, ⁴放射線医学総合研究所 分子イメージング研究センター 先端生体計測研究プログラム, ⁵睡眠総合ケアクリニック代々木

○古川彰吾^{1,2}, 島田 齊^{1,5}, 篠達 仁^{1,3}, 平野成樹^{1,2}, 山田真希子¹, 川口拓之⁴, 伊藤 浩⁴, 西田慎吾⁴, 小林美奈⁵, 笹井妙子⁵, 中村真樹⁵, 桑原 聡², 井上雄一², 須原哲也¹

【目的】レム睡眠行動異常(RBD)患者とパーキンソン(PD)病患者および健常対照(HC)の脳内ドーパミントランスポーター結合能を[¹⁸F]FE-PE2Iを用いて測定し、ドーパミン神経系の障害を評価し、その特徴をあきらかにする。

【方法】対象はRBD患者13名(男性13名, 平均年齢69.2±7.3歳), PD病患者9名(男性5名, 女性4名, 平均年齢69.8±4.2歳), HC7名(男性6名, 女性1名, 平均年齢69.3±7.0歳)である。各群間で年齢に有意差はなかった。[¹⁸F]FE-PE2Iを静脈内投与し、ECAT EXACT HR+にてPET画像の撮像をおこなった。画像解析ソフトウェアPMODを用いて頭部MRI画像をもとにPET画像を標準化し、被殻に関心領域を設定、小脳を参照領域として、simplified reference tissue model法に基づきドーパミントランスポーター結合能を求めた。群間比較には、統計解析ソフトウェアSPSSを使用しOne-way ANOVAおよびBonferroni法を用いた。

【結果】RBD患者における被殻のドーパミントランスポーター結合能は1.31±0.26, PD患者においては0.77±0.16, HCでは1.92±0.33であった。群間比較にて、いずれの群間においても統計学的な有意差[F(2,25) = 37.9, P<0.05]を認めた。

【結論】RBD患者の被殻におけるドーパミントランスポーターの結合能は、HCよりは低下しており、PD患者よりは高かった。RBDはPDの前駆状態であることが示唆された。

O-45-4

脳磁図(MEG)を用いたパーキンソン病患者の運動習慣と症状との関係の検討

¹兵庫医科大学大学院, ²財団法人甲南病院神経内科, ³財団法人甲南病院リハビリテーションセンター, ⁴大阪電気通信大学医療福祉工学部治療法学科, ⁵医療法人瑞穂会小川病院, ⁶医療法人藤田会藤田神経内科クリニック

○阿部和夫¹, 小倉 純², 北村重和², 横田一郎², 河野奈美¹, 内田 豊³, 木村大輔⁴, 前田朱里⁵, 木村祐子⁵, 布谷高大⁵, 林 義孝⁵, 高坂美智⁶, 秋山尚之⁶, 山本雅也⁶, 藤田真佐之⁶

【目的】変性疾患に対して、運動療法を行うことで症状の改善や進行の抑制が得られる可能性があるが、機序は不明である。我々は、パーキンソン病(PD)患者での運動習慣と脳磁図(MEG)での計測した前頭葉機能との関係を検討した。【対象および方法】対象は、厚生労働省の診断基準を満たした外来パーキンソン病(PD)患者32名(男性15名, 女性17名, 平均年齢73±5.9歳)。PDの重症度はHoehn-Yahr Stage, 認知症の有無はMini Mental State Examination (MMSE)およびFRO assessment battery (FAB)で評価した。Odd ball課題には、持続時間100msで1.0kHzの純音を標準音とし、持続時間100msで2.0kHzの純音を標的音として用いた。両耳から標的音を全刺激の20%与え、標準音を全刺激の80%与えることを1セクションとして2回繰り返した。標準音と標的音の順番は無作為に設定し、刺激音の間隔は100msで設定した。MEGによる測定は、藤田神経内科クリニックに設置された前頭型20チャンネルシステム装置(Neuromag社製)を用いた。運動習慣の確認には、Stel VS Rの開発されたthe LASA physical activity questionnaire (LAPAQ)の日本語版を使用した。【結果】LAPAQの結果から、PD患者を運動群(G群)と非運動群(N群)とに分類した。N群では、G群と比較して、年齢、重症度、MMSEの総点での有意差は認められなかったが、MEGのOdd ball課題でのMMNmの潜時延長がみとめられ、運動習慣を有しないPD患者では、注意機能障害がより認められる傾向にあった【考察】運動により、PDでの注意機能障害などの高次脳機能障害が予防される可能性があり、PDの特性に沿った適当な運動療法をおこなうことで、運動症状だけではなく、非運動症状の改善を目指すべきである。

O-46-1

Posterior reversible encephalopathy syndromeの脳幹病変有無による臨床的特徴の差異

¹安城更生病院 神経内科, ²安城更生病院 血液内科, ³安城更生病院 健康管理センター

○井汲一尋¹, 原田陽平¹, 安藤哲朗¹, 川上 治¹, 杉浦 真¹, 加藤博子¹, 加藤隼康¹, 横井克典¹, 都築雨佳¹, 宮尾康太郎², 豊嶋英明³

【目的】 Posterior reversible encephalopathy syndrome(PRES)の脳幹病変は、脳幹型PRESをはじめ、通常のPRESにおいても認めることがあり、その有無に関する臨床的特徴の違いは未だ明確でない。我々は、脳幹を含むPRESと含まないPRESの臨床的特徴の違いについて検討した。【方法】 2002年6月から2013年11月の間に当院で入院治療を行った29例(うち、8例男性)のPRESを後方視的に解析した。症例は、①急性発症の頭痛、視覚異常、痙攣、レベル低下、果症状のいずれかがあり、②PRES発症の危険因子を持ち、③L15撮像のMRIでPRESに合致する血管性浮腫主体の病変があるという3条件に基づき、神経内科医または産婦人科医により診断された。我々は脳幹を含むPRESをgroup1、含まないPRESをgroup2とし、両群の基本属性、発症から退院までの日数、主要危険因子、及び脳血管障害合併の差異等をMann-Whitney検定または χ^2 検定を用い評価した。【結果】 group1 (n=11, うち7例男性)とgroup2 (n=18, うち1例男性)の年齢中央値はそれぞれ44.0歳 (range: 24-75), 31.5歳 (range: 19-86) (P=0.09)、発症から退院までの日数の中央値はそれぞれ18日 (range: 8-39), 11日 (range: 6-38) (P=0.03)であった。また、group1のgroup2に対するOdds比は、男性29.8 (P=0.001)、高血圧の既往21.3 (P=0.001)、慢性腎不全の既往14.0 (P=0.01)、子癇0.08 (P=0.02)、脳梗塞の合併 20.4 (P=0.006)であった。【結論】 本検討では、脳幹を含むPRESと含まないPRESの間に臨床的特徴の差異を認めた。今後症例の蓄積により、両者の差異について更なる検討を要する。

O-46-2

妊娠・産褥期のRPLSおよびRCVSの臨床的・画像的特徴

トヨタ記念病院 神経内科

○伊藤泰広, 守吉秀行, 小倉 礼, 中井紀嘉, 西田 卓, 安田武司

【目的】 RPLS(可逆性後部白質脳症候群)およびRCVS(可逆性脳血管収縮症候群)は最近概念が確立した症候群で、両者は共に痙攣、頭痛などを主症候とし、画像上、前者は主に血管原性浮腫が後者は脳血管収縮が出現する。妊娠・産褥期はRPLSやRCVSの好発時期である。妊娠・産褥期はRPLSやRCVSの特徴を明らかにする。【方法】 RPLSやRCVSを呈した妊産婦24例の臨床像と神経放射線学的特徴について検討した。【結果】 24例は臨床的には子癇15例、妊娠高血圧症候群3例、PPA (post partum angiopathy) 6例である。急性期画像上はRPLS5例、RCV3例、両者合併16例で大部分は合併例だった。初発症状は頭痛67%、意識障害20%、痙攣75%、視覚障害29%だったが、雷鳴頭痛2例(8%)のみだった。またRCVやRPLSの所見以外に脳出血1例、皮質下くも膜下出血1例、硬膜下血腫1例、脳梗塞5例、可逆性脳梁膨大部病変1例を認めた。RPLS/RCV合併16例中6例では、血管原性浮腫が改善・消失した頃に脳血管収縮所見が顕在化し、数日~数か月持続した。臨床的転帰は3ヵ月後mRSは0:19例、3.1例、5.1例と概ね良好だったが3ヵ月後の画像所見では陈旧性脳出血1例、梗塞5例と21%に非可逆的変化を認めた。【結論】 妊娠・産褥期RPLS/RCVでは両者は合併することが多い。臨床的には頭痛、痙攣、意識障害、視覚障害が警戒すべき症状だが、RCVSの臨床的特徴である雷鳴頭痛で発症することは少ない。またRPLSもRCVSは必ずしも「可逆性」ではなく、画像上は出血や梗塞など非可逆的所見を呈する場合が少なくない。

O-46-3

思春期/成人大脳型副腎白質ジストロフィーに対する造血幹細胞移植の臨床的効果の検討

¹東京大学医学部神経内科, ²東京大学医学部血液・腫瘍内科

○松川敬志¹, 山本知孝¹, 篠原明仁², 市川 幹², 高橋祐二¹, 石浦浩之¹, 三井 純¹, 田中真生¹, 後藤 順¹, 黒川峰夫², 辻 省次¹

【目的】 発症早期の小児大脳型副腎白質ジストロフィー(ALD)に対する造血幹細胞移植(HSCT)の有効性は確認されているが、思春期/成人大脳型ALDに対するHSCTの報告は2症例のみである。思春期/成人大脳型ALDに対するHSCTの効果を検討する。【方法】 発症早期の思春期/成人大脳型ALDに対し、大脳症状を早期に検出し、迅速なHSCT施行を可能とするため、ALD21症例(思春期大脳型1, 非大脳型から大脳型への移行例9, 小脳脳幹型2, Adrenomyeloneuropathy(AMN)8, Addison単独型1)の経過観察を36ヶ月毎に行っている。平均経過観察期間は5.1年。HSCT適応基準は大脳症状発症早期、脳MRI上造影効果を伴う白質病変の検出、ALD disability rating scale I以上とした。治療・評価プロトコルを作成し、HSCT前後の評価(神経所見、認知機能検査、ADL評価、血液学的検査、画像検査、電気生理検査)を行った。症例1(思春期大脳型)17歳時に意欲低下の出現、18歳時に小脳性失調、構音障害が出現、症状の進行を認めた。発症12ヶ月後にHLA完全一致非血縁者間HSCTを施行。症例2(AMNから大脳型への移行例)30歳時より両下肢痙攣を進行性に認めた。35歳時脳MRI上造影効果を伴う両側側頭葉白質病変を認め、病変の拡大を認めた。大脳病変出現11ヶ月後にHLA完全一致非血縁者間HSCTを施行。【結果】 症例1: HSCT後5.5年の経過で臨床経過は安定しており、構音障害の軽度改善を認める。HSCT後49日の時点で脳MRI上造影効果は消失し、小脳脳幹の軽度萎縮性変化を認めるのみである。症例2: HSCT後22ヶ月の経過で臨床経過は安定しており、脳MRI上病変は縮小傾向であり、造影効果も徐々に消失。2症例共にHSCT後血漿sphingomyelin中の極長鎖飽和脂肪酸の値は安定している。【結論】 思春期/成人大脳型ALDに対するHSCTは有効であると認められる。今後思春期/成人大脳型ALDに対するHSCTの有効性を確認するには症例の前向き経過観察と早期の大脳病変の診断が重要である。

O-46-4

新規遺伝子変異を認めた同一家系内副腎白質ジストロフィー2症例の臨床的検討

¹神戸大学大学院医学研究科神経内科学, ²東京大学医学部附属病院神経内科

○本岡里英子¹, 関谷博顕¹, 土田健博¹, 鷲田和夫¹, 佐竹 渉¹, 久我 敦¹, 関口兼司¹, 古和久朋¹, 松川敬志², 辻 省次², 畑田典生¹, 戸田達史¹

【目的】 副腎白質ジストロフィー(adrenoleukodystrophy:以下 ALD)は、家系内で異なる表現型を呈する例が多いことが知られる。当院で経験した新規遺伝子変異を有する従兄弟2症例それぞれの臨床的特徴を明らかにした。【方法】 ALDの従兄弟2症例について、臨床症状、神経放射線学的に検討し、遺伝子診断を行った。【結果】 症例1(49歳): 35歳時より痙攣性歩行で発症、進行は極めて緩徐であり、49歳の時点でもしゃがみ立ちに困難だが歩行は自立していた。下肢振動覚が低下していた。頭部MRIで、右中心後皮質下白質に限局した、造影効果を伴わない病変を認めた。臨床像から、副腎脊髄ニューロパチー(adrenomyeloneuropathy:以下 AMN)と診断した。症例2(48歳、症例1の母方伯母の息子): 32歳時に痙攣性歩行で発症、歩行障害は比較的急速に進行し、35歳時に杖歩行、40歳時に車椅子使用となった。48歳時より会話や意思疎通が困難となり、ほほ寝たきりとなった。頭部MRIで造影効果を伴う大脳白質病変を認め、AMNから大脳型ALDへ進展した症例と考えた。両者の遺伝子検査において、原因遺伝子ABCD1上に、新規フレームシフト変異p.Glu439fs (c.1316_1317insC)を認めた。【結論】 ALDにおいては、遺伝子変異と表現型の相関は認められておらず、同じ遺伝子変異を有していても様々な表現型を呈するとされている。また、AMNからALDへの進展も予測は困難とされる。今回経験した、新規遺伝子変異を持つ2症例も、発症年齢は類似していたがその後の経過は大きく異なっていた。

O-47-1

ヒトiPS細胞由来のアストロサイトをを用いたALSモデルマウスの脊髄移植治療

¹京都大学 iPS細胞研究所, ²京都大学医学部医学研究科 臨床神経学, ³CREST, ⁴PRESTO, ⁵京都大学 物質細胞統合システム拠点, ⁶慶應義塾大学医学部 整形外科, ⁷国立病院機構村山医療センター 整形外科, ⁸慶應義塾大学医学部 理学教室

○近藤孝之^{1,2,3}, 舟山美里^{1,3}, 月田香代子^{1,3}, 堀田秋津^{1,3,4,5}, 安田明正⁶, 金子慎二郎^{6,7}, 中村雅也⁶, 高橋良輔², 岡野栄之⁸, 山中伸弥¹, 井上治久^{1,3}

【目的】 筋萎縮性側索硬化症(ALS)は、運動神経細胞を中心として神経変性が進行する。近年、アストロサイトを含む脊髄の環境が、運動神経細胞の遺伝性と疾患の進行を修飾することが、変異ヒトsuperoxide dismutase 1(SOD1)遺伝子を導入したマウスモデル(TgSOD1 ALS mice)で示されてきた。また、マウス細胞を用いたALSモデルマウスの細胞移植治療の有用性が示されているが、臨床試験に向けたヒト細胞での評価が必要である。今回我々は、TgSOD1 ALS miceを標的として、ヒトiPS細胞由来のアストロサイトをを用いた脊髄移植治療の有用性を検討した。【方法】 GFP遺伝子導入し恒常的に発現させたヒト健康人由来のiPS細胞を、神経幹細胞に分化誘導させた。さらにアストロサイトへの分化誘導をBMP4・LIPを用いて促進し、アストロサイトを得た。このアストロサイトを、既に運動症状を発症した後のTgSOD1 ALS miceの腰髄に移植し、シャム手術群・細胞移植群の臨床運動スコアを評価した。【結果】 移植前と移植24時間後における運動症状スコア比較では、移植手術後による運動機能の低下を認めなかった。TgSOD1 ALS miceの症状進行期では、細胞移植群における運動機能脱落の進行抑制をみとめた。移植細胞は病終末期においても脊髄内で生着しており、ほとんどがアストロサイトのマーカーを発現していた。また、移植細胞による肉眼的腫瘍形成や、顕微鏡観察での髄内腫瘍性細胞増殖像を認めなかった。【結論】 ヒトiPS細胞由来アストロサイトをを用いた、ALSモデルマウスの脊髄移植治療の有効性を示した。

O-47-2

多能性幹細胞由来樹状細胞を利用した実験的自己免疫性脳脊髄炎に対する細胞療法

¹熊本大学大学院生命科学部臨床研究支援センター, ²熊本大学大学院生命科学部免疫識別学分野, ³熊本大学大学院生命科学部神経内科学分野

○池田徳典^{1,2}, 高松孝太郎^{2,3}, 西村泰治², 安東由喜雄³, 千住 寛²

【目的】 近年、自己免疫疾患の治療は様々な免疫抑制剤、分子標的薬の開発によって、治療法の選択肢が増えている。一方で、これらの薬剤の使用により、免疫応答能が全般性に低下し感染症誘発等の危険性が高まる懸念は現在でも変わらない。我々は全身的な免疫抑制状態に陥らせることなく、免疫抑制を誘導する手法の開発に取り組んでおり、その手法としてES細胞から樹状細胞(ES-DCs)を分化誘導し利用する方法を開発している。今回、ES-DCsを用いて、実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE)に対する細胞治療を試みた。【方法】 EAEに対して、臨床症状が発症した後に(EAE誘導10日目)、ES-DCsの静脈投与(1~3×10⁶/匹)を行い、その後の臨床症状の解析や脊髄浸潤細胞、そのサブセットの解析を行った。また*in vitro*において、OT2マウス由来ナイーブ細胞から分化誘導したTh1, Th17, iTreg細胞をOT2ペプチド存在下で放射線照射した抗原提示細胞と共培養し、そこにES-DCsを種々の細胞数で加え、ES-DCsの各々のThサブセットに対する増殖抑制効果について3H-Thymidineの取り込みにて検討した。【結果】 ES-DCs投与群では投与後の臨床症状の増悪が抑制され、総脊髄浸潤細胞数の減少やCD11b陽性細胞、Th1細胞数の減少が確認された。また*in vitro*の実験から、ES-DCsはTh1細胞に対して主に抑制効果を発揮し、*in vivo*においても脊髄に浸潤したTh1細胞はES-DCsを投与することによって、その増殖性が低下することが判明した。さらにES-DCsを投与したEAE誘導マウスでは、肺組織内でのTh1細胞におけるVLA-4の発現が低下しており、このことにより脊髄へのTh1細胞の移行が阻害されている可能性が示唆された。【結論】 ES-DCsは中枢神経自己免疫疾患モデルであるEAEに対して、Th1細胞を抑制することでその臨床症状の増悪を抑制した。我々は、将来的に自己免疫疾患の治療に多能性幹細胞由来樹状細胞の臨床応用を目指している。

O-47-3

骨髄由来間葉系細胞は筋再生を促進させる新規治療法となる

熊本大学病院 神経内科

○前田 寧, 米持康寛, 日高秀昭, 安東由喜雄

【目的】骨髄間質細胞 (MSC) は多能性間葉系幹細胞で、再生治療用の細胞ソースとして期待されている。我々は、この細胞には筋変性をコントロールする新たな能力が存在することを筋ジストロフィーモデルマウスへの移植実験にて見出し、新規治療法として昨年の本学会で発表した。本年は、メカニズムを明らかにするためにMSC移植モデルマウス骨格筋の解析、筋衛星細胞とMSCの共培養を行い、再生過程に焦点をあて解析した。

【方法】筋ジストロフィーモデルマウス (ジストロフィン/ユートロフィン2重欠失マウス: dko) 骨髄由来のMSC (Bm-MSC) をdkoマウス腹腔に移植し、dko/MSC群とした。未移植dko群、野生マウス群も含めた3群マウスの下腿筋より筋線維を酵素処理にて単離し、形態を観察し、更に抗Pax7抗体染色にて単離筋線維上の衛星細胞数を観察した。

共培養実験では、野生型マウス下腿筋より単離した筋線維とBm-MSCを、培養インサートをを用い互いに非接触状態で共培養を行った。経時的なPax7, MyoD, ミオシンに対する抗体染色にて筋分化度を同定し、再生筋形態や分化に対するBm-MSCの影響を解析した。また抗オステオポンチン抗体を加え、オステオポンチン作用を中和し、その影響を調べた。

【結果】モデルマウスへのBm-MSC移植にて、再生筋線維の形態は正常に近づき、衛星細胞数もdko群との比較にて増えていた。共培養実験では、長い再生筋管が生じ、この効果はオステオポンチンの抗体による中和にて消失した。

【結論】再生筋線維形態の改善、筋衛星細胞の増加、更に培養再生筋管の形態変化は、Bm-MSCが筋再生過程を促進することを意味する。我々はBm-MSCが複数の成長因子を産生していることも確認しているが、これらが筋衛星細胞の静止状態の維持や自己複製の活性化、筋管の融合・成長に影響を及ぼしていると考えられた。

O-47-4

遺伝性パーキンソン病のiPSC細胞を用いた病態解析

¹北里大学 細胞デザイン研究開発センター、²北里大学 免疫学、³北里大学 神経再生医療学講座、⁴慶應義塾大学 生理学、⁵北里大学 神経内科学、⁶慶應義塾大学 皮膚科学、⁷大阪大学 神経内科学

○太田悦朗^{1,2}, 仁平友子³, 今泉陽一⁴, 赤松和士⁴, 永井真貴子⁵, 大山 学⁶, 天谷雅行⁶, 水野美邦³, 望月秀樹⁷, 小幡文弥^{1,2}, 岡野栄之⁴

【目的】Leucine-Rich Repeat Kinase 2 (LRRK2) は、優性遺伝性パーキンソン病の1つであるPARK8の原因分子である。我々は以前に日本のPARK8家系 (相模原家系) の発症原因がLRRK2のキナーゼドメイン内のI2020T変異であることを明らかにし、I2020T変異LRRK2に関する解析を進めてきた。本研究では、I2020T変異LRRK2をもつ相模原家系内PD患者2名の人工多能性幹細胞(iPSCs)を樹立して神経細胞死機構について解析した。

【方法】I2020T変異LRRK2-iPSC細胞の樹立とcharacterization: I2020T変異LRRK2をもつ相模原家系内PD患者2名の皮膚線維芽細胞を採取培養後、山中4因子を導入しiPSC細胞を樹立した。その後、樹立iPSC細胞のcharacterizationを行った。神経細胞への分化誘導効率の解析: iPSCsから分化誘導させた神経細胞について、Beta-III Tubulin抗体、GFAP抗体、TH抗体を用いた免疫化学染色を行い、分化誘導効率を評価した。また、HPLCを用いて患者と健常者のiPSCs由来神経細胞のドーパミン産生について調べた。アポトーシスの解析: 短期培養と長期培養における患者と健常者のiPSCs由来神経細胞に過酸化水素を添加培養後、Caspase-3抗体を用いた免疫化学染色を行い、アポトーシスの量的差異を調べた。

【結果】患者2名の皮膚線維芽細胞からI2020T変異LRRK2-iPSC細胞の樹立に成功した。また、神経細胞への分化誘導効率は80-90%を示した。HPLCの解析から、患者と健常者のiPSCs由来神経細胞にドーパミン産生の差異はみられなかったが、ドーパミン放出能に差異がみられた。活性化Caspase-3によるアポトーシス解析から、患者のiPSCs由来神経細胞が健常者のiPSCs由来神経細胞よりも細胞死を起こしやすいことが明らかとなった。

【結語】I2020T変異LRRK2-iPSC細胞を樹立し、iPSCs由来神経細胞が細胞死を誘発しやすいことを明らかにした。

O-48-1

皮質性拡張性抑制後の大脳皮質におけるHMGB1発現誘導

慶應義塾大学医学部 神経内科

○滝沢 翼, 柴田 護, 萱間洋平, 海老根妙子, 佐藤 仁, 黄 杏里, 島海春樹, 清水利彦, 鈴木則宏

【目的】皮質性拡張性抑制(Cortical Spreading Depression; CSD)は片頭痛前兆の原因と考えられている。炎症性メディエーターであるhigh-mobility group box 1(HMGB1)は、脳虚血など様々な中枢神経疾患の病態に重要な役割を果たしていることが明らかとなっている。最近、CSD後に大脳皮質ニューロンで核内から核外へ放出されると報告されたが、CSDがHMGB1の発現レベルに与える影響はこれまで検討されていない。本研究ではCSDが大脳皮質のHMGB1 mRNAの転写レベルに与える影響を*in situ hybridization*で検討した。【方法】雄性C57BL/6マウスに、左頭頂葉(Bregmaより外側2mm, 尾側4mm)に1M KClを滴下によりCSDを誘発し、3時間後に灌流固定を行い、凍結切片を作成した。CSD発生はDCボテンシャルの変化により確認した。CSDを1回、5回誘発したマウスにおいて大脳皮質のHMGB1 mRNA発現を*in situ hybridization*で検討し、無処置マウスを対照として比較を行った。関心領域をCSD誘導側の頭頂葉皮質に設定し、HMGB1陽性細胞数とシグナル強度を計測した。またニューロン、アストロサイトのマーカーであるNeuN、GS6の免疫染色を近接切片で施行し、HMGB1陽性細胞の同定も行った。【結果】CSD1回、5回誘発群では対照群と比較して有意にHMGB1陽性細胞数が増加していた(対照493±111, 1回誘発1162±284, 5回誘発1453±407, mean±SD cells/mm², n=3, p<0.05)。HMGB1シグナル強度はCSD1回誘発群では対照群と比較して有意な変化はみられなかったが、5回誘発群では有意なHMGB1発現上昇がみられた(p<0.05)。また免疫染色結果からHMGB1陽性細胞はNeuNの免疫染色パターンとの比較からニューロン主体と考えられた。【結論】HMGB1はCSDによって大脳皮質ニューロンにおいて転写誘導が促進し、しかもその程度はCSD回数を依存していることが明らかとなった。CSDはHMGB1発現レベル上昇を介して大脳皮質ニューロンの機能に影響を及ぼしている可能性が示唆された。

O-48-2

SUNCT/SUNAの治療薬の検討

富永病院 神経内科

○菊井祥二, 宮原淳一, 柏谷嘉宏, 竹島多賀夫

【目的】SUNCTは一側性の痛みからなる短期持続性発作を特徴とし、頭痛側の涙液および目の充血を伴う疾患である。一方、SUNAは、結膜充血と涙流のどちらか一方を有していればよく、SUNCTはSUNAのサブタイプと考えられている。SUNCT/SUNAの頭痛発作はきわめて難治性であるが、症例数が少なく対照研究は行われていない。症例報告でラモトリギン、ガバペンチン、トピラマートおよびリドカイン静注の有効性が報告されている。当院でのSUNCT/SUNAの治療薬について検討した。

【対象と方法】当院頭痛センターを受診し、ICHD-3βにより診断されたSUNCT5例とSUNA4例である。カルテ調査による後方研究で治療薬とその効果につき検討した。【結果】SUNCT/SUNA9例(男女=5:4)で、受診時年齢は58.1±19.4歳であった。3例で発作性片側頭痛との鑑別のためにインドメタシン75mg/日を使用し、無効であった。1例は自然寛解し、1例はカルバマゼピン200mg/日が有効であった。2例はガバペンチン600mg/日および1400mg/日、3例はプレガバリン150mg/日で7日以内に寛解した。1例はプレガバリン300mg/日、スマトリプタン皮下注射、トラマドール/アセトアミノフェン配合錠のいずれも無効で、後頭神経ブロックと星状神経節ブロックでやや改善した。1例はプレガバリン150mg/日、ガバペンチン900mg/日、トラマドール/アセトアミノフェン配合錠のいずれも無効であったので、リドカイン持続静注(2mg/分)を使用したところ、直後から頭痛の改善が見られた。リドカイン持続静注終了後、ラモトリギン50mg/日の投与で頭痛の再発はなかった。

【考察と結論】プレガバリンまたはガバペンチンの使用により8例中5例(63%)で速やかに改善した。2例は抵抗を示し、リドカイン持続静注や神経ブロックを必要とした。難治例が多いSUNCT/SUNAの治療に、欧米ではラミクタールとリドカイン静注が推奨されており、本邦でも使用経験を増やしていく必要があると考えられた。

O-48-3

発作時に同側三叉神経起始部の血流増加を認め電気刺激で頭痛が誘発されたSUNAの一家系

¹静岡赤十字病院 神経内科、²国立精神・神経医療研究センター病院 小児神経科、³静岡市立清水病院 口腔外科、⁴間中病院 脳神経外科○今井 昇¹, 斎藤義朗², 井川雅子³, 間中信也⁴

【目的】頭部自律神経症状を伴う短時間持続性片側神経痛様頭痛発作 (SUNA) は稀な三叉神経・自律神経性頭痛 (TACs) であり、家族例の報告はない。発作後に同側の顔面・上肢に紅潮を伴うSUNAの一家系を経験したので精査した。【方法】発端者は5歳女児。1歳4か月より連日数回1-2分持続する片側の角膜炎、流涙、鼻漏、鼻閉、伴う強度～激痛発作が出現。激痛発作後は数時間顔面・上肢に紅潮が出現。頭部MRI、脳波は異常なく、国際頭痛分類よりSUNAと診断。症状はカルバマゼピンで軽減。同様な発作は同胞3人中兄と妹にあり、母、叔母、曾祖父にも幼少期の同様な発作があった。7歳時に兄 (8歳)、妹 (3歳) と3人で精査のため入院。【結果】発端者と妹はカルバマゼピンを服用していたが同意を得て1週間前から中止。妹は発作中にSPECTを行うことが出来、発作時SPECTでは発作間欠期に比べ同側三叉神経起始部の血流が増加していた。兄はSSEP施行中右および左上肢を5Hzで刺激中に左前頭部に頭痛が誘発された。3人の血液検査、頭部MRI・末梢神経伝導速度、発端者の発作間欠期のSPECT、発端者と妹の長時間ビデオ脳波、兄の睡眠時脳波は特記すべき異常はなかった。【結論】検査し得た範囲ではSUNA家系の報告はなく、本例は世界初と思われる。家族歴より遺伝子異常が疑われ解析予定である。TACsの発生源は中枢が推定されているが、近年群発頭痛に対する翼口蓋神経節の電気刺激療法の有効性および翼口蓋神経節の低頻度刺激 (5Hz) による群発頭痛の誘発が報告され、群発頭痛の発作には末梢神経が深く関与することが推定されている。本研究は発作中のSPECTで発作間欠期と比べ同側三叉神経起始部に血流増加を認めたこと、上肢を5Hzで刺激中に頭痛が出現したことより、SUNAの発作にも末梢神経が深く関与していることが推定される。持続する同側の顔面・上肢の紅潮はHarlequin Syndromeに類似しており上頭神経節の機能不全が推定された。

O-48-4

Crowned Dens Syndrome (CDS) 30 症例の臨床的解析

¹長岡西病院 神経内科、²長岡西病院 整形外科、³日本大学医学部 神経内科○高橋輝行¹, 田村正人^{1,3}, 長部敬一², 三木健司^{1,3}, 亀井 聡³, 高須俊明^{1,3}

【目的】Crowned Dens Syndrome (CDS) は、1985年に Bouvet 等により初めて提唱された疾患概念で、軸椎の歯状突起 (Dens) を囲む十字韌帯である環椎横帯にピロリン酸カルシウム等の結晶が沈着し、急性の激しい頸部痛を来す症候群である。本研究にて我々は、CDS における環椎横帯の石灰化の半定量的評価法を新たに提唱し、その有用性を検討した。

【方法】2010-13年の間に激しい後頸部痛を主訴に当院を受診し、頸椎単純 CT にて環椎横帯の石灰化を認め、CDS と診断した 30 症例を対象とした。環椎横帯の石灰化を、その部位と分布 (形状) を反映した Stage と、CT 値を基にその程度を反映した Grade に分類し、両者をスコア化して半定量的に評価した。加えて、後頸部痛も表情評価法 (FRS) で半定量的に評価し、炎症反応マーカー (CRP 等) との相関や治療効果について統計的に解析した。

【結果】30 症例の男女比は7:8で男女共に80歳代が最も多かった。頸椎単純 CT の所見から環椎横帯の石灰化を半定量的に評価したところ、Stage と Grade を合計した総合スコアが Stage・Grade 単独よりも、有意に強く、且つ直線的に CRP 値と相関した (R²=0.817, *p<0.001)。また、非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) と副腎皮質ステロイドの治療前後で CRP 値と後頸部痛の FRS スコアをそれぞれ比較したところ、両者共に、副腎皮質ステロイドの治療後で著明に優位な低下 (改善) を認めた (*p<0.001)。

【結論】CDS における環椎横帯の石灰化は、その部位・分布 (形状) と程度を総合的に評価すべきである。本研究にて、環椎横帯の石灰化と CRP 値は有意に相関しており、我々が新規に提唱した半定量的評価法が有用である事が示された。加えて、CDS の治療においては、NSAIDs よりも副腎皮質ステロイドの方が有意に優れており、今後、副腎皮質ステロイドを第一選択とする事が強く勧められる。

O-49-1

一過性脳虚血発作・軽症脳梗塞の早期再発に関与する、梗塞メカニズムと画像パターン

京都第二赤十字病院 脳神経内科

○山本康正, 永金義成, 牧野雅弘, 芦田真士, 友永 慶, 蒔田直輝

【目的】一過性脳虚血発作 (TIA), 軽症脳梗塞 (MS) の早期再発が問題となっているが, 脳梗塞メカニズムと急性期拡散画像パターン (DWI) がどのように関与しているかを検討する。【方法】前向きに登録した, 発症24時間以内入院の1806症例より475例のTIAまたはMS症例 (入院時NIHSSが3以下) を選出した。イベントは90日以内に, 脳梗塞またはTIA再発, 脳梗塞症状の進展 (NIHSSが2以上) のいずれかが生じた場合とした。脳梗塞メカニズムは, 頭蓋内外動脈由来のアテローム血栓性梗塞 (AT) 87例, 心原性脳塞栓 (CE) 85例, 穿通枝領域梗塞 (PA) 167例, その他の塞栓性 (UE) 93例 (大動脈原性31例, 奇異性塞栓22例, 不明塞栓40例) であった。DWIは, 皮質・皮質下梗塞 (C) 67例, 多発小梗塞 (M) 109例, 穿通枝領域梗塞 (P) 209例, 病変なし (N) 90例。【結果】84例 (17.6%) にイベントがみられた。55例 (11.5%) が症状の進展, 22例 (4.6%) に脳梗塞再発, 7例にTIA再発がみられた。メカニズム別に見た脳梗塞の再発は, AT: 14.5%, CE: 5.9, PA: 3.5, E: 2.2。進展は, AT: 23.9%, CE: 9.4, PA: 16.0, E: 3.2。であった。DWIパターンよりみた脳梗塞の再発は, C: 3.0%, M: 6.4, P: 3.8, N: 5.6。進展は, C: 7.5%, M: 12.8, P: 17.2, N: 0。であった。結果をまとめると, 脳梗塞再発は, アテローム血栓性梗塞でDWI上多発性小病変を示すものに多い, 大動脈原性, 奇異性, および不明の塞栓では再発が少ない, 症状の進展は, アテローム血栓性梗塞, 次に穿通枝梗塞であった。DWI上多発性小病変は症状の進展も多い。【結論】頭蓋内外アテロームプラークに由来する梗塞で多発小病変型を示すものは, 再発・進展共に多くみられる。穿通枝梗塞も, 進展を示しbranch atheromatous disease型の梗塞となる場合が多く, 主幹動脈病変が明らかでない場合もラクナ症候群や穿通枝梗塞には注意深い観察が必要である。

O-49-2

一過性脳虚血発作の診断における脳虚血の傍証について

富山大学附属病院 神経内科

○高嶋修太郎, 田口芳治, 道具伸浩, 温井孝昌, 平野恒治, 小西宏史, 吉田幸司, 林 智宏, 山本真守, 田中耕太郎

【目的】一過性脳虚血発作 (TIA) は, 脳虚血に起因して一過性に神経症状が現れる疾患である。脳虚血の傍証を確認することが診断上重要である。そこで, TIAであると症候学的に推定出来る症例を対象にして, 脳虚血の傍証を明らかにする。

【方法】24時間以内に症状が消失した心原性TIA患者7例と同一症状を繰り返したTIA患者12例を対象とし, 画像所見 (MRI: DWI・FLAIR, MRA, 脳血管造影, 脳血流SPECT) を解析し, TIA症例における脳虚血の傍証となりうる検査所見を検討した。

【結果】心原性TIAでは7例中5例に神経症状が消失後に施行されたMRIのDWIで微小な高信号域を認めた。DWIで病巣を認めない例を含め2例において脳血流SPECTで高集積域を認め, post-ischemic hyperperfusionと評価した。4例ではhyperperfusionの所見が認められ, FLAIR画像でhyperintense MCA signも確認された。一方, 再発性TIAでは, 12例中10例において神経症状に合致する動脈 (中大動脈: 6例, 内頸動脈: 3例, 椎骨脳底動脈: 1例) に有意な狭窄病変を認めた。DWIでは, 12例中8例に小さな高信号領域を認めた。また, 脳血流SPECTを施行した9例中7例において, 神経症状に合致する領域にhyperperfusionの所見を認めた。【結論】神経症状に合致する領域における, 1) DWIでの小さな高信号域, 2) 脳血流SPECTでのhyperperfusionあるいはhyperperfusionの所見, 3) FLAIR画像でのhyperintense MCA sign, 4) 動脈の狭窄病変, などの検査所見は, TIAにおける脳虚血の傍証と評価できる。したがって, TIAの診断においては, 疑似TIAと鑑別するために, 上記の脳虚血の傍証を検索することが肝要である。

O-49-3

TIA症例における心房細動有無の影響 -Fukuoka Stroke Registry-

¹国立病院機構九州医療センター脳血管・神経内科, ²九州大学大学院医学研究科病態機能内科学, ³九州大学大学院医学研究科医療経営・管理学

○中西泰之¹, 桑城貴弘¹, 吾郷哲朗², 矢坂正弘¹, 前田亘一郎¹, 上床武史¹, 湧川佳幸¹, 鴨打正浩³, 岡田 靖¹, 北園孝成²

【目的】一過性脳虚血発作(TIA)は, 様々な病態により発症する。なかでも, 心房細動は治療法選択のうえで重要な因子となる。TIA症例における心房細動の有無とその臨床背景, 脳卒中再発に対する影響を検討する。【方法】2007年6月から2012年5月にかけてFukuoka Stroke Registry(FSR)に登録された発症7日以内の脳卒中6336症例のうち, TIA連続770症例(男性476例, 女性294例, 年齢69.1±12.7歳)を対象とした。心房細動の有無により2群(AF群, 非AF群)に分け, 背景因子, 脳卒中再発について検討を行った。【結果】770症例のうち148例(19.2%)に心房細動を認めた。平均年齢(AF群: 72.5歳, 非AF群: 67.8歳)はAF群で, 脂質異常症(46.6%, 58.0%), スタチン内服(15.5%, 24.8%), 喫煙歴(46.6%, 54.8%)は非AF群でそれぞれ有意に高かった(p<0.05)。発症前の治療は, β -blocker(18.2%, 9.3%), 利尿剤(25.7%, 9.7%), 抗血小板薬(81.8%, 67.7%), 抗凝固薬(35.8%, 17.7%)が, いずれもAF群で高かった(p<0.05)。麻痺の有無, 症状持続時間, ABCD2スコアは両群間に有意差を認めなかったが, 拡散強調画像(DWI)陽性率はAF群: 56.8%, 非AF群: 42.0%とAF群で有意に高かった(p<0.01)。1年間の再発はAF群: 15.4%, 非AF群: 14.2%と有意差なく(p=0.70)。年齢, 性別, 高血圧症, 糖尿病, 脂質異常症, 喫煙歴の有無で調整したCox比例ハザードモデル法による解析においても, 再発危険度はHazard ratio(HR) 1.09, 95% confidence interval(CI) 0.67-1.73(p=0.71)と両群間に有意差を認めなかった。【結論】心房細動の有無とTIA後脳卒中再発に明らかな関連は認めなかったが, TIA発症時の拡散強調画像陽性率は心房細動群で有意に高かった。

O-49-4

脳梗塞に対する抗血栓療法に伴う筋内血腫

¹千葉労災病院 神経内科, ²千葉労災病院 外科○平賀陽之¹, 中川陽子¹, 上司都男¹, 鈴木 大²

【目的】脳梗塞に対する抗血栓療法の副作用として脳出血や消化管出血はよく知られているが一方で筋内血腫についてはそうとは言えず, また発症頻度の詳細は不明である。抗血栓療法に伴う筋内血腫の臨床像を検討することを目的とした。

【方法】2010年4月から2013年9月までの3.5年間に当科に入院した急性期脳梗塞の694例 (男性436例女性258例, 平均年齢72歳) のうち筋内血腫をきたした例について臨床所見・検査結果・経過を検討した。また同期間に当科外来にて抗血栓療法を施行中に筋内血腫をきたした例について同様に検討した。

【結果】筋内血腫は急性期脳梗塞のうち3例 (0.4%) で外来例は1例であった。腸腰筋血腫と腹直筋鞘血腫がそれぞれ2例ずつであった。急性期脳梗塞の病型は2例がラクナ梗塞で1例がbranch atheromatous diseaseであり, 抗血栓療法の内容はヘパリンナトリウム, オザグレナナトリウム点滴が全3例で使用されており抗血小板薬内服は2例がアスピリン単剤で1例は冠動脈形成術の既往のためにアスピリンとチクロピジンとの2剤を併用していた。外来の1例はワルファリン内服であった。筋内血腫の初発症状は3例が疼痛で1例が失神であった。初発症状から血腫確定診断までの期間は平均2日であった。初発症状から皮下血腫出現には平均3日かかり発症当初は他覚的な局所所見に乏しかった。ヘモグロビンは入院時(外来例は前値)と比して平均6.8g/dLの低下をきたして2例で赤血球輸血を必要とした。入院3例の退院時modified Rankin Scaleは1,2,5であった。

【結論】筋内血腫は発症初期には体表からわからないことが多く貧血も高度になりやすい。抗血栓療法中の急性疼痛の際は局所所見を伴わなくても常に筋内血腫の可能性を考慮する必要がある。

O-50-1

2光子in vivoイメージング解析によるSCA1マウスにおけるシナプス異常の解明

国立精神・神経センター 神経研 疾病四部

○永井義隆, 畑中悠佑, 和田圭司

【目的】近年, ポリグルタミン (PolyQ) 病など多くの神経変性疾患において, 神経症状は最終的な神経細胞死に至る前の神経機能障害の段階で出現し, それが可逆的であることが示唆されている。しかしながら, 異常蛋白質のミスフォールディング・凝集の下游で引き起こされる可逆性神経機能障害のメカニズムについてはこれまで未解明であった。本研究では, 神経変性疾患の可逆性神経機能障害におけるシナプス異常の詳細を明らかにすることを目的として, *in vivo*タイムラプスイメージング解析に適した2光子レーザー顕微鏡を用いて, PolyQ病モデルマウスにおけるシナプス形態・動態異常の解析を行った。

【方法・結果】ヒト患者での遺伝子異常が忠実に保存されているため部位特異的な神経ネットワーク障害が再現されている脊髄小脳失調症1型 (SCA1) ノックアウトマウスSCA1-154Q/2Qを用いた。まず, 固定脳切片の組織学的解析の結果, SCA1マウス海馬CA1錐体ニューロンのシナプスは, 発症後の8から12週齢と徐々に密度が減少し, 狭小化していた。一方, 2光子レーザー顕微鏡を用いた*in vivo*タイムラプスイメージング解析の結果, SCA1マウスでは発症前の明らかなシナプス形態異常は認めない4週齢 (シナプス発達期) においても, 既にシナプス足膜蛋白質Homer1b/c, Shankなどの発現が有意に減少し, 大脳皮質ニューロンシナプスの新生・消失を示すターンオーバー率が有意に亢進していることが明らかになった。さらに, ターンオーバー率の亢進は, シナプス成熟期でも持続していた。

【結論】以上の結果から, PolyQ病などの晩発性神経変性疾患の神経機能障害の根底に発達期のシナプス成熟障害が寄与する可能性があると考えられた。

O-50-2

ポリグルタミン病モデルショウジョウバエの神経変性は過栄養摂取により増悪する

国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 疾病研究第四部

○鈴木マリ, 藤掛伸宏, 和田圭司, 永井義隆

【目的】近年, 大規模な疫学調査で糖尿病および耐糖能異常がアルツハイマー病 (AD) の発症リスクとなることが示され, 食餌やエネルギー代謝異常が神経変性疾患の発症・進行に関与することが示唆された。しかし, AD以外の神経変性疾患における食餌の影響やその分子メカニズムは不明である。本研究では多数の神経変性疾患モデルが確立され遺伝学的解析に優れたショウジョウバエを用いて, 食餌が神経変性に及ぼす影響とその分子メカニズムを検討した。【方法・結果】ADおよびポリグルタミン (polyQ) 病モデルショウジョウバエを, ショ糖およびyeastの濃度を変えた低栄養食または高栄養食で飼育し, それらの表現型を評価した。その結果ADおよびpolyQ病の両モデルにおいて, 運動機能障害, 寿命短縮および複眼変性が高栄養食飼育により増悪した。アポトーシス誘導蛋白質Grimの発現による複眼変性は栄養条件の影響を受けなかったことから, 高栄養食の影響は凝集性タンパク質による神経変性に特異的であったと考えられた。また高栄養食で飼育したpolyQ病モデルショウジョウバエではpolyQ蛋白質凝集体が顕著に増加していたが, その発現量は影響を受けていなかったことから, 蛋白質の凝集促進が症状増悪の原因であることが示唆された。続いて食餌が神経変性に及ぼす影響の分子メカニズムを明らかにするため遺伝学的解析を行った結果, 疾患モデルショウジョウバエの複眼変性および運動機能障害の増悪が哺乳類insulin receptor substrate (IRS) のホモログである*chico*遺伝子変異により軽減することを見出した。【結論】高栄養食摂取により蛋白質凝集が促進し, AD およびpolyQ病モデルショウジョウバエの神経変性が増悪することが明らかとなった。また高栄養食摂取による神経変性の増悪には, 全身エネルギー代謝調節に重要であるインスリン様シグナルの関与が示唆された。

O-50-3

ポリグルタミン病モデルにおいてp62はオートファジー分解系を介して保護的に作用する

国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 疾病研究第四部
○齊藤勇二, 藤掛伸宏, 岡本佑馬, 和田圭司, 永井義隆

【目的】多くの神経変性疾患は異常蛋白質の凝集・蓄積に起因すると考えられるため、このような異常蛋白質を生体がもつ分解システムで除去することは神経変性疾患全般に共通する治療法の一つとなりうる。一方、このような異常蛋白質の凝集・蓄積物は解くはくしが困難であり、プロテアソーム分解系ではなくオートファジー分解系を活用する必要がある。p62はユビキチン化蛋白質を選択的にオートファジー分解に誘導するアダプター分子と考えられており、p62を利用することで神経変性疾患の原因蛋白質を選択的にオートファジー分解に誘導できる可能性がある。しかし、神経変性疾患の病態においてp62が生体内でどのように機能しているかは不明な点が多い。本研究はポリグルタミン(PolyQ)病態におけるp62の役割を、生体モデルであるショウジョウバエを用いて解明することを目的とする。【方法・結果】PolyQ病モデルショウジョウバエMJD-Q78 flyと、p62に対するdsRNAを発現するショウジョウバエを交配してp62を遺伝学的に機能喪失させたところ、MJD蛋白質に起因する複眼変性は悪化し、組織学的には本来p62と共局在する細胞質内のMJD蛋白質凝集体が増加していた。他方、オートファジー分解系の関連分子を同様の方法で遺伝学的に機能喪失させたところ、p62と同様に複眼変性が悪化し、細胞質内のMJD蛋白質凝集体が増加していた。次に、PolyQ病態におけるp62とオートファジー分解系の関連性を調べるため両者を同時に遺伝学的に機能喪失させたところ相対的な変性悪化は認められなかった。【結論】PolyQ病態において、p62はオートファジー分解系を介してPolyQ蛋白質の毒性に対する保護的機能を発揮している。

O-50-4

脊髄小脳失調症1型におけるDNA損傷修復異常のコアネットワークの解析

1東京医科歯科大学・難治疾患研究所, 2インベリアル・カレッジ・ロンドン, 3東京大学医学部, 4東京大学理学部

○田村拓也¹, Sam Barclay², 伊藤日加瑠¹, 藤田慶大¹, 田川一彦¹, 島村徹平³, 勝田明寿香⁴, 塩飽裕樹¹, 曾根雅紀⁴, 井元清哉³, 宮野 悟³, 岡澤 均¹

【目的】我々はこれまでに神経変性疾患の共通病態としてのDNA損傷修復異常を提唱してきた。しかし、脊髄小脳失調症1型(SCA1)において数あるDNA損傷修復のメカニズムのうちのどの経路が重要であるかは不明であった。そこで、DNA修復因子の中で病態への影響の大きい遺伝子を同定することで、この問題の解明を試みた。

【方法】本解析において我々はSCA1原因遺伝子、変異型Ataxin1を運動ニューロンに発現するモデルショウジョウバエの寿命短縮を指標に利用し、*in vivo*スクリーニングを行った。国立遺伝学研究所にストックされているUASプロモーターのランダム挿入系統(GS系統)を掛け合わせることで、寿命短縮を改善・悪化させる遺伝子を探索した。GS系統の中からヒトのDNA修復関連遺伝子のホモログを発現する39の系統をテストし、その結果をIPA (Ingenuity Inc)ソフトウェアによるネットワーク解析に供することで特に重要と思われる遺伝子を推定した。

【結果および考察】スクリーニングの結果、寿命を回復する8遺伝子と寿命をさらに短縮する12遺伝子を特定した。ネットワーク解析の結果、延長群ではRpA1が、短縮群ではChk1が特に重要な役割を果たしていることが推定された。推定通りRpA1は寿命延長と共にDNA損傷も抑制した。Ataxin1は変異によってRpA1とより強く結合するようになり、RpA1のDNA損傷部位への集積を妨げた。さらに、Chk1のノックダウンや阻害剤はモデルショウジョウバエの症状改善に効果があった。

【結論】今回、SCA1におけるDNA損傷の原因の一部が明らかになった。ショウジョウバエを用いた推定により、哺乳類の細胞でも機能し得る経路を同定できたと考えている。今後はモデルマウスへの治療効果を確認することを経て治療につなげていきたい。

O-51-1

HAMの炎症慢性化におけるastrocyteを介した炎症悪性ループの重要性

1聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター 病因病態解析部門, 2北海道大学大学院医学研究科 病理学講座分子病理学分野, 3愛知医科大学 加齢医学研究センター, 4聖マリアンナ医科大学 神経内科

○山野嘉久¹, 安藤 仁¹, 佐藤知雄¹, 外丸詩野², 吉田眞理³, 新谷奈津美¹, Coler-Reilly Ariela¹, 山内淳司¹, 國友康夫¹, 高橋克典¹, 八木下尚子¹, 長谷川泰弘⁴

【目的】HAMは、HTLV-1感染者の一部に発症する脊髄の慢性炎症性疾患であるが、炎症の慢性化機構の詳細は不明である。近年、HAM患者髄液において特定のケモカイン濃度の高値が報告されたことから、我々はケモカインを介した炎症ループが脊髄病変形成に重要と考え、その主軸となるケモカインと産生細胞の同定により炎症慢性化機構を明らかにすることを目的とした。

【方法】HAM患者(n=32)から同意取得した検体を用いて、髄液・血清のCXCL9, CXCL10, CCL5濃度をcytometric bead array法で測定。また髄液細胞におけるCXCR3発現をFACSで解析した。次にHAM患者(n=4)および対照群(n=6)の脊髄病変における免疫組織学解析でケモカイン産生細胞を同定。さらに、ヒトastrocyte細胞株とHAM患者CD4⁺細胞を共培養して上清中のCXCL10濃度を測定し、抗IFN- γ ・TNF- α 抗体によるCXCL10産生阻害効果を検討した。

【結果】CXCL10のみが髄液で血清よりも高い濃度勾配を示し、その濃度は髄液細胞数と相関した。CXCL10の受容体であるCXCR3発現細胞が髄液細胞の92.4 \pm 7.0%を占め、またCXCR3⁺CD4⁺細胞の一部にHTLV-1感染を認め、また脊髄病変における主要なCXCL10産生細胞はGFAP陽性astrocyteと判明。さらにastrocyte細胞株は患者由来CD4⁺T細胞との共培養によりCXCL10を過剰産生し、その産生は抗IFN- γ 抗体で阻害された。

【結論】HAM脊髄の慢性炎症病変形成には持続的な細胞浸潤が重要であり、本研究でその遊走にCXCL10が重要であることが示された。CXCL10により遊走するCXCR3⁺細胞はその一部にHTLV-1感染を認め、HTLV-1感染細胞の脊髄への遊走にもCXCL10が重要であることが示された。また、患者脊髄病変部でIFN- γ の刺激を受けたastrocyteがCXCL10を過剰産生することを明らかにした。以上よりHAMでは、免疫系とastrocyteの相互作用によるIFN- γ ・CXCL10・CXCR3ループが、炎症慢性化機構の主軸であることを初めて明らかにした(Brain, 2013)。

O-51-2

岩手県におけるHTLV-1関連神経筋疾患の1次実態調査

岩手医科大学病院 神経内科・老年科

○藤澤 豊, 米澤久司, 大浦真央, 石塚直樹, 工藤雅子, 寺山靖夫

【目的】東北地方にはHTLV-1感染者が約10万人いると推察されているが、盛岡赤十字のデータでは献血・妊婦検診でのHTLV-1抗体陽性者は0.4%前後と報告されている。岩手県の人口は131万人であり、HTLV-1関連ミエロパチー (HAM) の予測数は11人程度となるが、岩手県のHAM有病率については十分な調査がなされていない。今回我々は岩手県におけるHTLV-1陽性の神経筋疾患についてその実態把握を目的として調査を行った。

【対象と方法】岩手県を行政区別(内陸部3地区・沿岸部4地区)に分け、各地区の岩手医大関連の神経内科施設(中規模病院15施設)・当神経内科の開業医院(6医院)に通院する診療録に基づいてHTLV-1陽性神経・筋疾患通院者について調査を行った。

【結果】今回の調査では合計26例のHAM患者を認めた。26例中22例は沿岸部在住であり、内陸部の病院への通院者の中にも沿岸出身者がみられた。最も多かったのは釜石・大槌地区、大船渡・気仙地区の両者で全体の58%と高率であった。一方内陸部は15%で、明らかな地域性が認められた。また釜石・大槌地区、大船渡・気仙地区にはその他に4例のHTLV-1抗体陽性の多発筋炎の発症例が認められた。【結論】岩手県ではHAM発症者は沿岸部に集簇していることが分かった。またHTLV-1関連神経筋疾患のうち、約10%が多発筋炎を発症していることが分かった。

O-51-3

本邦における進行性多巣性白質脳症発症者の近年の傾向について一厚労省PML研究班報告

1都立駒込病院 脳神経内科, 2初石病院 神経内科, 3国立感染症研究所, 4金沢大学大学院 脳老化・神経病態学, 5東京医科歯科大学大学院脳神経病態学
○三浦義浩¹, 岸田修二², 中道一生³, 西條政幸³, 山田正仁⁴, 水澤英洋⁵

【目的】最近の本邦におけるPML発症者の特徴を明らかにする。【方法】2010年6月より2013年6月まで国立感染症研究所へ髄液JCV-PCR検査依頼のあった39症例(髄液中JCV-PCR陽性例)に関して症状、画像、検査、基礎疾患、薬剤誘発因子を中心に検討した。【結果】男性20例、女性19例(合計39例)、平均57.7歳で、症状と脳画像検査、基礎疾患や日和見感染と髄液中JCV-PCR陽性からPMLと診断した。症状は39例中17例(43.6%)で意識障害と構音障害、15例(38.5%)で片麻痺、11例(28.2%)で失語、9例で小脳症状(23.1%)、視力障害(8例、20.5%)、深部腱反射亢進(7例、17.9%)、不随意運動(6例、15.4%)、無言無動(5例、12.8%)、嚥下障害(5例)、精神症状(5例)、振戦(4例、10.3%)を認めた。また、脳MRI病変は大脳白質が33例(84.6%)、小脳白質が12例(30.8%)、脳幹部が10例(25.6%)であり、またその分布は両側左右非対称性が31例(79.5%)であった。さらに大脳萎縮は13例(33.3%)、ガドリニウム造影効果を示したのが4例(10.3%)であった。髄液検査では、髄液蛋白増加が18例(46.2%)、細胞増加が13例(33.3%)であった。基礎疾患としては悪性腫瘍が17例、膠原病・自己免疫疾患が13例、HIV感染10例(25.6%)であった。日和見感染では、サイトメガロウイルス合併が6例(15.4%)、帯状疱疹ウイルス合併が4例、真菌感染症合併が3例であった。誘発薬剤では、ブドニプロン使用16例、ビンクリチン11例、シクロフォスファミド9例、ドキシルビシン5例、リツキサン5例であった。メフロキン投与治療症例は12例であった。【結論】最近の日本国内でのPML発症者の特徴は、MRI画像では大脳萎縮を呈し、髄液異常を呈する頻度が高く、基礎疾患では非HIV-PMLが多い傾向があった。抗がん剤、生物学的製剤や免疫抑制剤の使用増加に伴って新しい特徴を持ったPML症例が増加してきていると考えられた。

O-51-4

免疫抑制剤の中止により良好な転帰をたどったHIV陰性移植後PMLの臨床学的検討

1奈良県立医科大学附属病院 神経内科, 2国立感染症研究所ウイルス第一部 第三室
○小原啓弥¹, 形岡博史¹, 中道一生², 西條政幸², 上野 聡

【目的】進行性多巣性白質脳症(PML)は免疫機能低下により惹起されたJC-virus(JCV)が潜感染し、中枢神経系に重篤な脱髄を来す疾患である。一方、腎移植は肺や心臓など他臓器に比べ早くから行われ、移植腎の拒絶反応に対する免疫抑制剤の進歩とともに、より安全で確立した治療法となっている。しかし、免疫抑制剤の使用により生命や機能予後が悪くなる症例が少なからずあり、この移植後PMLもあげられる。我々は、腎移植後HIV陰性PMLで免疫抑制剤の中止により転帰良好であった自験1例(51歳、女性)と既報告6例(PML発症年齢33 \pm 16.5歳、11-52歳、男5例)を検討し、臨床学的特徴を明らかにする。

【対象と方法】免疫抑制剤を中止し、転帰が良好であった腎移植後HIV陰性PML 7例(PML発症年齢33 \pm 16.5歳、男5、自験1例)を臨床学的に検討した。

【結果】移植前からPML発症までの期間は5.14 \pm 4.11年(1ヶ月-10年)であり、その確定診断法は脳病理4、脳画像1、血清JCV PCR1例、そして本例で行った髄液nested PCR 1例であった。頭部画像異常(n=5)は、テント上7(頭頂葉4、前頭葉3、後頭葉2、側頭葉1例)、脳幹1、錐体外路系1例に認められた。腎移植後に使用した免疫抑制剤は、PSL 7、MMF 5、CyA 2、FK506 2、AZP 1、rapamycin 1、basiliximab 1例であり、5例が免疫抑制剤を重複使用していた。免疫抑制剤の中止(MMF 5、CyA 2、FK506 2、basiliximab 1例)とPSL減量あるいは中止(n=4)により、平均14.3週(4-44週)後に臨床症状あるいは頭部画像の改善を認めた。JCV-DNAウイルス量は既報告1例で血清4012 copies/ml、自験例で髄液1.26 \times 10⁶ copies/mlであった。

【結論】移植前からPML発症までの期間は様々であるが、免疫抑制剤を止め1年以内にPMLが改善し、その多くはMMFの中止であった。

O-52-1

TAG-1ノックアウトによる再髄鞘化機軸への影響と軸索脆弱性の解析

名古屋大学大学院 神経内科

○飯島正博, 高橋美江, 大山 健, 橋本里奈, 川頭祐一, 小池春樹, 祖父江元

【目的】 軸索および髄鞘のjuxtaparanodeに分布するTAG-1の末梢神経における役割を解析する。

【方法】 8-16週齢のTAG-1ノックアウト (10匹, すべてオス) と野生型 (10匹, すべてオス) でノックアウトのlittermate control) マウスに対し, P0ペプチド (180-199, SSKRGRQTPVLYAMLDHSRS) による脱髄を誘導後, 経時的な運動機能を解析した。評価項目は体重, rotarod, cage activity, foot printing, sciatic nerveにおける病理所見 (HE, エボン包埋トルイジンブルー染色, ときほぐし)。マウスの系統はC57BL/6。また生後20週前後より慢性進行性の末梢神経炎をきたし得るB7-2ノックアウトNODマウスの, 経時的な運動機能とsciatic nerveにおける病理学的変化を解析する (進行中)。さらに本マウスとTAG-1ノックアウトマウスの交配からdouble knockoutマウスを作成し, TAG-1交配による運動機能障害と軸索脆弱性顕在化の有無を解析する。

【結果】 野生型と比べてTAG-1ノックアウトマウスは出生直後より体格が小さい上, 顕著な体重増加不良を持続的に示した。またヘテロ交配から得た受精卵の体外受精によるTAG-1ノックアウトマウスの出生率は期待値より低下を示した。

EAN誘導前のTAG-1ノックアウトマウスと野生型との間に運動機能の差異は認められず, EAN誘導後数週間で両者に運動機能障害と体重減少が認められた。さらにその後は野生型で運動機能と体重の回復が認められたのに対し, TAG-1ノックアウトは運動機能障害と体重減少, さらに後肢の筋萎縮が顕在化した。EAN誘導後のsciatic nerveのときほぐし病理所見では, TAG-1ノックアウトのみで軸索変性像が顕著であった (B7-2ノックアウトとdouble knockoutマウスの解析は進行中)。

【結論】 TAG-1ノックアウトマウスでは選択的脱髄の誘導後の再髄鞘化機軸が阻害され, 軸索障害が顕在化する可能性が示唆された。

O-52-2

脱髄性ニューロパチーにおけるランビエ絞輪部周辺のチャネル, 接着分子の分布異常

名古屋大学大学院 神経内科

○川頭祐一, 小池春樹, 高橋美江, 大山 健, 橋本里奈, 飯島正博, 祖父江元

【目的】 有髄神経は, Ranvier絞輪部, paranode, juxtaparanode, internodeの4つの機能ドメインに分かれ, 部位特異的にチャネルや接着分子が分布することが明らかとなっている。これらの接着分子は, CIDPをはじめとする自己免疫性脱髄性ニューロパチーの標的抗原の可能性が指摘されている。脱髄性ニューロパチーにおけるこれらの役割を解明することは, 病態解明や治療反応性を説明する鍵となりうる。

【方法】 対象はCIDP4例, 抗MAG抗体陽性ニューロパチー12例, Charcot-Marie-Tooth disease(CMT)2例, NaチャネルやContactin-associated protein(Caspr), Neurofascin (NF)などの分布異常について, ときほぐし標本を用いた免疫染色を行った。神経疾患以外で死亡した剖検例を正常コントロールとした。

【結果】 脱髄のない線維では, Naチャネルや絞輪部NFに分布異常はみられなかったが, paranodeのcasprはいずれのニューロパチーでも発現が亢進していた。脱髄に伴い絞輪部のNaチャネルとNFは分布が広がり, 脱髄の進行とともに消失した。抗MAG抗体陽性ニューロパチーで脱髄が著明な線維では, Naチャネルは髄鞘に接した両端に分布する特徴があり, 同部位にはNFの集積も認められた。今回の結果からチャネルや接着分子は, 形態学的な変化がみられる前から障害されていると考えられた。Casprの過剰発現はCIDPで報告があるが, 抗MAG抗体陽性ニューロパチーやCMTでも発現が亢進しており, CIDP特有の変化ではないと考えられた。抗MAG抗体陽性ニューロパチーでは, 脱髄のない線維でparanodeのNFが延長しており, 脱髄初期からみられるミエリン終末部の形態異常が関係していると考えられた。

【結論】 チャネルや接着分子が免疫性脱髄性ニューロパチーの病態に深く関わっている可能性があり, 各疾患ごとにこれらの障害を明らかにすることは病態や治療を考える上で重要であると考えられた。

O-52-3

慢性炎症性脱髄性多発神経炎におけるCCR5陽性CCR6陽性ヘルパーT細胞に関する研究

¹国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 免疫研究部, ²東京女子医科大学 病院 神経内科, ³国立精神・神経医療研究センター 神経内科

○池口亮太郎^{1,2}, 佐藤和貴郎¹, 岡本智子³, 村田美穂³, 山村 隆¹

【目的】 慢性炎症性多発神経炎 (CIDP) は, 末梢神経の炎症性脱髄性疾患であり, 末梢神経髄鞘を標的とした自己免疫機序が想定され, CD4陽性T細胞の関与が示唆されている。中でもTh1細胞, Th17細胞の病原性が指摘されている。Th細胞はサブセット毎に特徴的なケモカイン受容体を発現し, Th1細胞はCCR5, Th17細胞はCCR6を高発現する。今回ケモカイン受容体をマーカーとして, CIDP患者のTh1細胞, Th17細胞の解析を行った。

【方法】 対象は年齢と性別をマッチさせたCIDP患者18名と健康者17人。末梢血単核球細胞を分離し, CD4陽性メモリーT細胞のCCR5, CCR6の発現をフローサイトメトリーで解析した。CCR5, CCR6の発現の有無により亜分画を分離し, 刺激して産生されたIFN γ , IL-17などの炎症性サイトカインをELISA法で測定した。また定量的RT-PCR法を用いて, Th1, Th17細胞と関連する転写因子T-bet, RORC, cMafの発現を解析した。さらにnCounter[®]を用いて免疫関連遺伝子の網羅的解析を行った。また患者血清中のサイトカイン・ケモカイン濃度をBioplex[®]を用い解析した。

【結果】 CCR5陽性CCR6陽性メモリーCD4陽性T細胞の頻度が, CIDP患者では健康者と比較し有意に増加していた。CD8陽性細胞, 制御性T細胞 (Foxp3陽性細胞), CCR6単独陽性T細胞の頻度は差がなかった。同細胞はIFN γ ・IL-17・GM-CSF・IL-21の高い産生能を示した。遺伝子発現解析では, CCR5陽性CCR6陽性メモリーCD4陽性T細胞はT-bet, RORCの高い発現を認めたが, cMafは低発現であった。サイトカイン産生・転写因子発現パターンは, Th17細胞の中で病原性が高いといわれている細胞集団の特徴と一致していた。患者血清中のサイトカイン・ケモカイン定量分析の結果は, GM-CSFが健康者と比較し有意に増加を認めたが, IFN γ やIL-17は差がなかった。

【結論】 CIDPの病態への病原性Th17細胞の関与が示唆された。病型や疾患活動性, 治療との関連について今後検討したい。

O-52-4

DNAマイクロアレイを用いた血液脳関門, 血液神経関門構成内皮細胞の比較

¹山口大学医学部 地域医療推進学, ²山口大学大学院神経内科○安部真彰^{1,2}, 佐野泰照², 西原秀昭², 大石真莉子², 佐野宏徳², 清水文崇², 前田敏彦², 神田 隆²

【はじめに】 血液脳関門 (BBB) と血液神経関門 (BNB) は共に神経系のバリアとして各々の内部環境を維持している。視神経脊髄炎やギラン・バレー症候群といった免疫性神経疾患では, バリアが破綻することで神経障害を惹起すると考えられており, これらのバリアの相違点を明らかにすることで, 免疫性神経疾患での分子レベルの病態解明が期待できる。今回, 我々は当教室で確立したヒトBBB, BNB構成内皮細胞株のバリア関連蛋白の遺伝子発現を比較検討した。

【方法】 ヒト脳微小血管内皮細胞株 (TY10) 及びヒト末梢神経内皮細胞株 (FH-BNB) を用いた。TY10とFH-BNBを用いてin vitro BBB, BNBモデルを作成し, 電気抵抗値を指標としてバリア機能を比較した。次に, それぞれの細胞を37℃で72時間培養した後にRNAを抽出し, GeneChip[®] (Affymetrix社) を用いて網羅的に遺伝子発現を解析した。得られた結果はパスウェイ解析を行うと共に, tight junction関連分子やトランスポーター等は, 個々の遺伝子の発現を比較した。またDNAマイクロアレイで発現量に差がある遺伝子は, RT-PCR, リアルタイムPCRでも検証を行った。

【結果】 TY10とFH-BNBでは電気抵抗値 (TY10: 36.3 \pm 4.0 vs FH-BNBs: 38.0 \pm 4.4 Ω ·cm²) に有意な差はみられなかった。RT-PCRではTY10のみ claudin-2, 6, 7, 8が発現していた。リアルタイムPCRではFH-BNBでclaudin-5の発現量が有意に増加していた。

【考察】 BBB, BNB構成内皮単独のバリア機能は同等であるが, バリアを構成するtight junction moleculesの発現は異なっていた。BBBとBNBでは, バリア機能の維持に関与するmoleculeが異なる可能性がある。

O-53-1

NVAFを有する脳梗塞/TIA患者への抗凝固薬の再発予防効果：SAMURAI-NVAF研究 中間解析

1国立循環器病研究センター 脳血管内科/脳神経内科, 2神戸市立医療センター中央市民病院 神経内科・脳卒中センター, 3川崎医科大学 脳卒中医学, 4杏林大学 脳神経外科, 5中村記念病院 脳神経外科, 6熊本赤十字病院 神経内科, 7国立病院機構九州医療センター 脳血管内科, 8京都第二赤十字病院 脳神経内科, 9みやぎ県南中核病院 神経内科, 10東海大学 神経内科
○有廣昇司1, 藤堂謙一2, 山上 宏1, 木村和美3, 塩川芳昭4, 上山憲司5, 寺崎修司6, 岡田 靖7, 永金義成8, 望月 廣9, 瀧澤俊也10, 佐藤祥一郎1, 古賀政利1, 豊田一則1, SAMURAI研究班1

【目的】非弁脈性心房細動 (NVAF) を有する急性期脳梗塞・TIA患者を対象とした抗凝固療法を選択と治療成績に関する多施設前向き観察研究 (SAMURAI-NVAF研究) における退院後のイベントについて中間解析を行う。

【方法】参加18施設から2011年9月~2013年11月に登録された891例のうち、退院時に抗凝固療法をうけ登録3ヶ月時点の追跡調査が終了している624例 (76.8±9.8歳, 女性41%) を対象とした。抗凝固薬の選択状況と、退院後の追跡期間中に生じた虚血イベント (脳梗塞/TIA再発, 急性冠症候群など)、出血イベント (国際血栓止血学会基準での大出血) についてその発症率を含めて検討した。

【結果】624例のうち、退院時にワルファリンが407例 (W群) に、新規経口抗凝固薬が217例 (NOAC群: ダビガトラン135例, リバロキサパン82例) に選択された。NOAC群はW群と比較して, CHADS2 (中央値 [IQR]: 3[3,4] vs 4[3,5], p<0.001), HAS-BLED [3(2,4) vs 3(3,4), p=0.032], 退院時mRS [1(0,2) vs 3(1,5), p<0.001] がいずれも低かった。観察期間 (中央値95日) における虚血イベントは17例 (W群14例, NOAC群3例, p=0.1339) で、その発生率はW群6.31%/年, NOAC群2.81%/年であり(log-rank χ^2 2.01, p=0.156)。出血イベントは18例 (W群15例, NOAC群3例) で、W群6.56%/年, NOAC群2.74%/年であった(log-rank χ^2 2.39, p=0.122)。脳イベントについては再発脳梗塞が10例 (W群8例, NOAC群2例)、出血性脳卒中が3例 (すべてW群) であった。

【結論】NOACはワルファリンと比較してリスクスコアの低い軽症例に選択され、観察期間中の虚血・出血イベントも少なかった。本研究は2016年3月まで追跡調査を行う予定である。

O-53-2

腎機能別にみたNVAFを有する脳梗塞/TIA患者の特徴と抗凝固薬の選択 SAMURAI-NVAF研究

1国立循環器病研究センター 脳血管内科・脳神経内科, 2神戸市立医療センター中央市民病院 脳卒中センター, 3川崎医科大学 脳卒中医学, 4杏林大学 脳神経外科, 5中村記念病院 脳神経外科, 6国立病院機構九州医療センター 脳血管内科, 7聖マリアンナ医科大学 神経内科, 8自治医科大学 循環器内科, 9国立病院機構名古屋医療センター 神経内科, 10広南病院 脳血管内科
○松木孝之1, 古賀政利1, 有廣昇司1, 藤堂謙一2, 木村和美3, 塩川芳昭4, 上山憲司5, 岡田 靖6, 長谷川泰弘7, 菊尾七臣8, 奥田 聡9, 古井英介10, 山上 宏1, 豊田一則1

【目的】非弁脈性心房細動(NVAF)を有する脳梗塞/TIAの患者における腎機能別の特徴と抗凝固薬の選択を明らかにする。【方法】2011年9月から2013年10月の期間に、NVAFを有する発症7日以内の急性期脳梗塞/TIA多施設共同研究(SAMURAI-NVAF研究)に登録された813例のうちクレアチニンクリアランス(CCr)値の得られた787例を対象とした。患者をCCrの値により軽度(CCr≥250mL/min, n=466)、中等度(30<CCr<50, n=205)、高度(CCr<30, n=116)腎障害に分類し検討した。【結果】CCr低下に伴い、高齢(程度73±9歳, 中等度83±7歳, 高度85±9歳, p<0.0001, 以下同順)や女性が増加した(64%, 59%, 62%, p<0.0001), CHADS2スコアは高くなり(中央値[IQR] 2[1,3], 2[2,3], 3[2,4])、そのうちうち虚血心不全(18%, 25%, 29%)、高血圧(68%, 68%, 84%)、75歳以上(44%, 92%, 87%)が高頻度であった(全てp<0.05)。HAS-BLEDスコアも同様に高値で(2[2,3], 2[2,3], 3[2,3], p<0.001), うち高血圧、65歳以上(81%, 99%, 97%)の割合が高く(全てp<0.05)。アルゴリズム採取(27%, 12%, 7%, p<0.001)の頻度が低下した。入院時T[2(1,6)], 1[1(2,0)], 1[1(2,1)]と7日目[2(0,12), 5(1,16), 5(2,19)]のNIHSSは高値であった(全てp<0.0001)。MR T2WIでの微小出血を有する割合(30%, 38%, 42%, p<0.01)が増加した。CCrが低下するほど、退院時抗凝固薬にワルファリン(WF)を選択する割合が多かった(51%, 68%, 83%, p<0.001)。一方でダビガトラン(29%, 11%, 1%)リバロキサパン(10%, 11%, 4%)は低下するほど使用頻度が低下し(いずれもp<0.01), 退院時mRSは2[1,4], 4[1,5], 4[2,5]と高値になった(p<0.0001)。【結論】腎機能障害が高度になるほど高齢者、女性が多く、CHADS2スコア、HAS-BLEDスコアが高かった。また退院時転帰は不良であった。抗凝固薬として、腎機能障害が高度なほどWFが選択されており、Ccr≥50でも半数以上でWFが選択されていた。

O-53-3

急性期脳出血に対する降圧達成時間とその転帰-SAMURAI-ICH研究-

1神戸市立医療センター中央市民病院 神経内科, 2国立循環器病研究センター 脳血管内科・脳神経内科, 3国立病院機構九州医療センター 脳血管・神経内科, 4川崎医科大学 脳卒中医学, 5杏林大学 脳神経外科, 6中村記念病院 脳神経外科, 7広南病院 脳血管内科, 8聖マリアンナ医科大学 神経内科, 9自治医科大学 循環器内科, 10国立病院機構名古屋医療センター 神経内科
○藤堂謙一1, 古賀政利2, 山上 宏1, 岡田 靖3, 木村和美4, 塩川芳昭5, 上山憲司6, 中川原謙二6, 古井英介7, 長谷川泰弘8, 菊尾七臣9, 奥田 聡10, 有廣昇司2, 佐藤祥一郎2, 長束一行2, 豊田一則2

【目的】急性期脳出血では降圧治療の至適域は不明である。我々はニカルジピンによる降圧療法開始後2時間の平均血圧が低い場合に転帰が良好であると報告した(Sakamoto Y, et al Stroke 2013)。今回、降圧達成まで時間と転帰との関連について検討した。

【方法】対象は国内10施設で発症3時間以内に治療開始可能であった、搬入時血圧180mmHg以上のテント上脳出血症例で、SAMURAI-ICH研究に登録された症例である。収縮期血圧(SBP)が120-160mmHgとなるよう、全ての症例でニカルジピン点滴投与が行われた。発症時刻からSBP150, 145, 140mmHgへの降圧達成までの時間と、神経学的悪化 (72時間以内のGCS2以上またはNIHSS4以上の悪化または外科手術)、血腫拡大 (33%以上拡大)、転帰不良 (3ヶ月後mRS4-6) の有無との関連を、既知の関連因子 (年齢、性別、抗血栓薬内服、初回血圧、搬入時NIHSS、血腫量、血糖値) で補正して検討した。

【結果】症例は211例(女性81例)、年齢中央値および四分位値、以下同じは65歳(58-74)、入院時NIHSSは13(8-17)、初回SBPは200mmHg(189-213)であった。発症からSBP150, 145, 140mmHgまでの到達時間は、それぞれ145(115-190)分, 165(125-210)分, 170(135-235)分であった。神経学的悪化は17例、血腫拡大は36例、転帰不良は87例であった。SBP145mmHgまでの到達時間と神経学的悪化との間に正の関連が見られた(OR/10分遅延1.065, 95%CI 1.005-1.107)。到達時間を四分位で区別すると、150mmHgまでの到達時間が115分以内の場合に190分以上に比べ血腫拡大の頻度が少なかった(OR 0.268, 95%CI 0.075-0.955)。降圧達成時間と転帰不良との関連は示されなかった。【結論】降圧達成が早い場合、3か月後転帰とは関連しなかったが、72時間以内の神経学的悪化が少なく、搬入後早期に降圧を図ることが重要である。

O-53-4

レンズ核線条体動脈領域梗塞における急性期梗塞薬増大と症状進行についての検討

1京都第二赤十字病院 脳神経内科, 2東京都市生会中央病院 神経内科, 3慶應義塾大学 神経内科, 4脳手医科大学 神経内科, 5埼玉医科大学国際医療センター 神経内科, 6富山大学 神経内科, 7済生会富山病院 神経内科, 8名古屋第二赤十字病院 神経内科, 9秋田県立脳血管研究センター 脳卒中診療部
○永金義成1, 山本康正1, 高木 誠2, 鈴木則宏3, 寺山靖夫4, 棚橋紀夫5, 田中耕太郎6, 田口芳治7, 安井敬三8, 中瀬泰然9

【目的】穿通枝領域のBranch Atheromatous Disease (BAD)型梗塞では、しばしば急性期に神経症状進行とともに梗塞増大がみられる。一方、症状進行を伴わない梗塞増大を認めることもあり、これらの病態は明らかでない。BADの臨床的特徴を明らかにする目的で行われた共同研究(BAD Prospective Registry)に、全国施設から前向きに登録された急性期脳梗塞例について、梗塞増大と症状進行に関する因子を解析する。

【方法】発症48時間以内に入院したレンズ核線条体動脈(LSA)領域梗塞を対象とした。入院時および入院1週間後に撮像されたMRI拡散強調画像を用いて梗塞薬を評価し、水平断でのスライス数または最大径の増加を認めた場合に梗塞増大ありとした。梗塞増大、および治療開始後の症状進行(NIHSS 1点以上の増加の有無により、増大進行(NS群)、増大+進行(GP群)、増大+進行(GS群)、増大+進行(NP群)の4群に分類し、NS群を対照として背景因子および臨床所見を比較した。

【結果】LSA領域梗塞135例中、入院時および1週間後のMRIを撮像された122例(平均71.5歳, 男性75例)を解析した。梗塞増大は70例(57%)、症状進行は45例(37%)に認め、NS群43例, GP群36例, GS群34例, NP群9例であった。年齢、性、危険因子、心・血管疾患の既往、入院時NIHSS、頭蓋内・外の血管病変、陳旧性梗塞、Microbleeds、PvHは、各群間で差を認めなかった。入院時梗塞薬の最大径はGP群で有意に大きく(最大径平均: GP 13.9, NS 10.9 mm; P=0.0463)。NP群(11.4 mm)、NP群(11.5 mm)では有意差を認めなかった。退院時転帰はGP群とNP群で不良であった(mRS中央値: GP 3, NP 3, NS 1; P=0.0001, P=0.0017)。【結論】急性期LSA領域梗塞の約6割に梗塞増大を認めるが、その半数は神経症状進行を伴わない。梗塞増大や症状進行の有無で背景因子に差はなかった。梗塞増大と症状進行を伴う群でのみ入院時の梗塞サイズが有意に大きかった。

O-54-1

多発性硬化症におけるフィンゴリモド投与によるTh17および制御性T細胞の変化

1東北大学医学部神経内科, 2東北大学多発性硬化症治療学
○中島一郎2, 佐藤ダグラス1, 三須建郎2, 西山修平1, 黒田 宙1, 青木正志1, 藤原一男2

【目的】フィンゴリモドはスフィンゴシンリン酸受容体に作用し、二次リンパ組織から血中へのリンパ球の移行を阻害することで血中のリンパ球数を減少させる。フィンゴリモドが多発性硬化症 (MS) において、安定した効果を発現するまでには数ヶ月かかることが知られており、投与後数ヶ月以内に再発する症例は少なくない。投与開始4週間以内での末梢血CD4陽性T細胞を解析し、投与初期の再発に関わる要因を検討した。

【方法】21名のMSにおいて、フィンゴリモド投与前、投与2日後、投与2週後、投与4週後に採血を行い、末梢血リンパ球をフローサイトメーターで解析した。各時期におけるT細胞サブセットの比率、CD4陽性リンパ球中のTh1細胞、Th2細胞、Th17細胞、制御性T細胞の比率を算出した。

【結果】フィンゴリモド投与後はCCR7陽性のナイーブT細胞およびセントラルメモリーT細胞の比率は投与2週後から低下し、CCR7陰性のエフェクターT細胞の比率は相対的に増加していた。制御性T細胞の比率は投与2週後から増加し、4週後も高い比率を維持していた。Th17細胞の比率は投与前後で差が認められなかったが、投与1ヶ月後および3ヶ月後に2回再発が見られた症例において、フィンゴリモド投与後のTh17細胞比率の増加を認めた。また、本症例の再発時にはTh17とTh1の両者の特徴を持つTh17/Th1細胞の比率の著明な増加が認められた。【結論】フィンゴリモド投与後4週間<MS末梢血中の制御性T細胞の相対的比率の増加を認めた。フィンゴリモド投与後にTh17細胞比率が上昇した症例で投与後早期の再発を認め、病態との関連が疑われた。

O-54-2

多発性硬化症における末梢血単核球からのサイトカイン産生におけるビタミンDの影響

1北海道医療センター, 2さっぽろ神経内科クリニック
○新野正明1, 深澤俊行2, 宮崎雄生1, 南 尚哉1, 網野 格1, 藤木直人1, 土井静樹1, 菊地誠志1

【目的】多発性硬化症 (MS) 患者においては血中ビタミンD濃度が低下しているとの報告が多く見られるが、MSにおけるビタミンDによる免疫細胞への影響に関しては不明である。本研究では、末梢血単核球 (PBMC) からのサイトカイン産生におけるビタミンDによる影響を検討した。

【方法】対象はMS患者35名並びに健康者26名。採血後、PBMCを分離し、phytohemagglutinin (PHA) やlipopolysaccharide (LPS) で刺激し、活性型ビタミンDであるcalcitriolを加えたサンプルと加えないサンプルでIL-6, IL-10, IL-12/IL-23(p40), IFN-gamma, tumor necrosis factor, lymphotxin産生をELISAで測定した。その後、calcitriolを加えたサンプルのサイトカイン値をcalcitriolを加えないサンプルのサイトカイン値で除し、relative unitを計算した。

【結果】PHA刺激サンプルでは、IL-10のrelative unitがMS患者群で健康者群に比し有意に低下しており、LPS刺激サンプルではIL-12/IL-23(p40)のrelative unitがMS患者群で健康者群に比し有意に高い値を示した。また、EDSSとの相関を見たところ、PHA刺激サンプルでのIL-10のrelative unitとExpanded Disability Status Scale (EDSS) 値が逆相関を認めた。

【考察】MS群ではビタミンDによる抗炎症性サイトカインであるIL-10の産生抑制効果が強く、炎症性サイトカインであるIL-12/IL-23(p40)の抑制が低下している可能性があり、特にIL-10産生を抑制しすぎると重症化を引き起こしやすい可能性が考えられた。このことは、MSでは単にビタミンD濃度が低下しているだけでなく、免疫細胞に対する機能も健康者と異なっている可能性を示唆している。

O-54-3

再発寛解型多発性硬化症病態におけるIL-6依存性プラズマブラストの関与

1国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 免疫研究部, 2国立精神・神経医療研究センター病院 多発性硬化症センター, 3国立精神・神経医療研究センター病院 神経内科, 4国立精神・神経医療研究センター病院 放射線診療部, 5順天堂大学医学部 免疫学講座

○中村雅一1, 松岡貴子1, 荒木 学2, 林 幼偉1,2,3, 佐藤和貴郎1,2, 岡本智子2,3, 村田美穂3, 下地啓五4, 佐藤典子4, 三宅幸子1,2,5, 荒浪利昌1,2, 山村 隆1,2

【目的】再発寛解型多発性硬化症 (RRMS) の約30%はインターフェロン・ベータ (IFN-β) ノンレスポンスである。一方、IFN-β抵抗性を特徴とする視神経脊髄炎 (NMO) ではIL-6依存性プラズマブラスト (PB) による自己抗体産生と末梢血PBの増加が認められ (Chihara, et al. PNAS 2011)、抗IL-6受容体抗体治療が有効である (Araki, et al. Mod Rheumatol 2013)。そこで、RRMS病態におけるIL-6依存性PBの関与を検討した。【方法】2010年McDonald基準を満たすRRMS 65例を対象として、臨床データ解析、及びフローサイトメトリー、nCounter (nanoString Technologies) による寛解期末末梢血PB解析を行った。健康人 (n = 14) の平均末梢血PB頻度 (B細胞に占めるPBの割合) + 2SDをカットオフ値としてRRMSをPB-low、及びPB-high MSIに分類した。【結果】末梢血PB頻度は、IFN-βレスポンス (n = 19) に比してノンレスポンス (n = 17) で有意に高く (p < 0.05)、各々、PB-low、及びPB-high MSIに収束した。年齢、罹病期間をマッチさせたPB-low (n = 25)、及びPB-high (n = 17) MSの脳MRI FLAIR画像での病変局在はほぼ同等である一方、病変確率分布マップでは後者が病変範囲が広がった。nCounter解析では、両亜群由来PB (各n = 3) の免疫関連遺伝子発現 (CDKN1A, TNFAIP3など) に相違を認めた。末梢血PBでのIL-6受容体 (n = 26)、gp130 (n = 15) の発現はPB-high MSで有意に高く (p < 0.05)、IL-6存在下 (n = 15) では両亜群由来PB (n = 8) のみ生存率延長を示した (p = 0.0142)。血清培養中の末梢血単核細胞における抗IL-6受容体抗体によるPB頻度減少は両亜群で認められたが (p < 0.05)、PB-high MS (n = 8) でのみ抗BFAFF, APRIL、またはIFN-β抗体より有効であった (p < 0.05)。【結論】PB-high MSIはIL-6依存性PB介在性病態を有するIFN-βノンレスポンス群と推測され、抗IL-6受容体抗体治療の有効性が期待される。

O-54-4

fingolimodがヒト血液脳関門構成血管内皮細胞株に与える影響の検討

山口大学大学院医学系研究科神経内科学

○西原秀昭, 清水文崇, 佐野泰照, 安部真彰, 前田敏彦, 大石真莉子, 佐野宏徳, 神田 隆

【目的】fingolimodの多発性硬化症(MS)に対する再発防止効果は、主にリンパ球表面のSIP受容体に作用し、二次リンパ球組織から血中へのリンパ球移出を抑制することで、副次的に病的リンパ球の中樞神経系への浸潤を減少させることによると考えられているが、近年、血液脳関門(BBB)構成血管内皮細胞にSIP受容体が発現していることが報告され、fingolimodはBBBに直接的に作用する可能性が示されている。fingolimodがヒトBBB構成血管内皮細胞に与える影響を細胞生物学的に検討した。【方法】当教室で樹立したヒト脳由来微小血管内皮細胞株(TY10株)を用い、fingolimod/リン酸化fingolimodを作用させ、tight junction関連蛋白(claudin-5, occludin)と細胞接着分子(ICAM-1, MeCAM)の蛋白量をwestern blot法で解析した。次に、MS患者血清に併せてリン酸化fingolimodを作用させ、TY10のtight junction関連蛋白(claudin-5)、細胞接着分子(VCAM-1)蛋白量変化をwestern blot法で解析した。【結果】fingolimod/リン酸化fingolimodを作用させると、TY10のclaudin-5蛋白量が増加したが、occludin/ICAM-1/MeCAM蛋白量に変化はなかった。MS患者血清に併せてリン酸化fingolimodを作用させるとTY10のclaudin-5蛋白量が増加し、VCAM-1蛋白量が減少した。【結論】fingolimod/リン酸化fingolimodはBBB構成血管内皮細胞のclaudin-5蛋白量を増加させ、MS血清を作用させることで増加するVCAM-1蛋白量を低下させた。fingolimodはBBB構成内皮細胞に直接的に作用し、tight junction関連蛋白の発現増加を介してBBB機能を高め、細胞接着分子の発現低下により病的リンパ球の中樞神経内侵入を抑制することでMSの再発抑制効果を示す可能性が考えられた。

O-55-1

辺縁系に頭部画像異常を示す急性辺縁系脳炎と抗NMDA受容体脳炎の予後の検討

奈良県立医科大学病院 神経内科

○形岡博史, 小林恭代, 桐山敬生, 江浦信之, 小原啓弥, 正島良悟, 澤 信宏, 泉 哲石, 杉江和馬, 上野 聡

【目的】急性辺縁系脳炎(ALE)は、辺縁系を中心にウイルスや自己免疫により感染、炎症が起こり、それに応じて記憶障害、情動異常、行動異常が出現する脳炎である。辺縁系に画像異常があっても多くは病因が同定しえず、治療に難渋し予後の予測も困難である。一方、近年報告されている自己免疫性ALE、抗NMDAR脳炎は、免疫療法で良好な転帰をとることが報告されている。我々は、これらのALEの予後決定因子について検討した。【対象と方法】急性辺縁系脳炎を発症時あるいは経過で示し、頭部T2強調画像とFLAIR画像で、海馬や扁桃、島回、帯状回に異常高信号を示したALE31例(起因ウイルス同定12例)を対象に、発症時年齢やステロイド治療の有無などの10因子がALE 31例予後決定因子かをロジスティック解析で検討した。抗NMDAR脳炎6例(腫瘍合併女3例、非腫瘍合併女1例と男2例、頭部画像異常0例)を後向きに検討した。【結果】多変量ロジスティック解析で、アシクロビル投与開始日の意識レベル (p = 0.045, OR = 1.592, 95% CI = 1.01-2.509) が有意に検出された。ROC曲線を用いたGCSスコアのカットオフ値12.5 (AUC 0.7, p=0.065)では、感受性58.3%、特異度73.7%であった。腫瘍合併抗NMDAR脳炎女3例のmRSは発症後19-27ヶ月で0点であった。非腫瘍合併男2例は0.5-2年でmRS0点であったが、1例は重度の腸炎を呈し集中治療を要し、もう1例で精神症状のみを呈し発症後2年で抗精神病薬を必要としている。非腫瘍合併女1例は約3年にわたり大量の全身麻酔薬と人工呼吸器を必要とし、発症後5年のmRS15点であった。【結論】辺縁系に頭部MRI画像異常を示すALEで意識レベルが予後の決定因子になりうる。ステロイド、IVIg、血漿交換といったファーストライン治療に効果が乏しい非腫瘍合併抗NMDAR脳炎例の転機は不良であった。

O-55-2

急性の精神症状を呈した症例における抗NMDA受容体抗体陽性率についての多施設共同研究

1自治医科大学 神経内科, 2自治医科大学 精神医学講座, 3栃木県立岡本台病院 精神科, 4佐藤病院, 5上都賀総合病院 精神科, 6小山富士見台病院, 7金沢医科大学 神経内科

○安藤喜仁1, 嶋崎晴雄1, 塩田勝利2, 中尾紘一1, 島田達洋3, 倉田和美3, 黒田仁一3, 山下晃弘4, 佐藤 守5, 衛藤進吉5, 大西康則6, 小林勝司6, 田中恵子7, 加藤 敏7, 松浦 徹1

【目的】NMDA受容体脳炎は精神症状で発症し不随意運動、呼吸抑制などを示す重症の脳炎/脳症であり、当初単形奇形腫を合併した若年女性に多いとされた。その後、男性や小児でも報告され、軽症例も存在するなど、臨床的に多様性があることが明らかとなった。最近では、少数であるが急性の精神症状のみを呈した血清・髄液中の抗NMDA受容体抗体陽性率も報告されている。今回我々は、急性の精神症状のみを呈し、精神科などで治療を受けている患者にどの程度本抗体陽性患者が存在するかを前向きに多施設共同研究を行い検討した。【対象】本学附属病院および共同研究機関の神経内科・精神科に、初発および増悪期の急性精神症状を呈して入院し、家族に同意を得られた患者を対象とした。これまで合計50名 (男性22名、女性28名) が集積されており、平均年齢は41.6±14.0歳で、精神症状初発は16例、再発は33例 (2回目2例、3回目3例、4回目2例、5回目以上9例) 不明1例であった。【方法】入院時に採血し血清分離し、金沢医科大学神経内科にて抗NMDA受容体抗体をHEK293細胞による cell-based assayで測定した。髄液が入手可能な場合は髄液で測定した。臨床症状アンケートを主治医に記入してもらい集計した。【結果】抗体陽性は6例 (12%) 存在し、臨床診断は統合失調症4例、大うつ病障害1例、未確定1例であった。初発例が4例で、2例は再発例であり、いずれも10年以上の通院歴を有しており3回目と5回目の症状再燃であった。陰性例との比較を行ったが、年齢、性別、バイタルサイン、先行感染の有無に差はなかった。症状についても、不安、躁状態、統合失調様症状の有無においても差が見られなかった。それらの症状の詳細でも有意な差を認めなかった。【結論】急性精神症状発症時もしくは再燃時に12%の症例で血清中の抗NMDA受容体抗体陽性であることが明らかとなったが、その臨床症状や患者背景から陰性例との鑑別は困難と考えられた。

O-55-3

抗NMDA受容体抗体の至適検出法の確立

1秋田大学付属病院 精神科, 2金沢医科大学 神経内科

○筒井 幸1, 清水徹男1, 田中恵子2

【目的】抗NMDA受容体抗体はNR1, NR2の両subunitを細胞に共発現させて形成される受容体に対する抗体として確立されたが、その後、抗体認識部位がNR1の細胞外に存在することが報告されたことからNR1のみを発現させた細胞を抗原とする検出法が多用されている。NR1単独では細胞表面に受容体を形成しないことから、抗NMDA受容体脳炎患者に生じる抗体が、中樞神経系で実際にどのような抗原を認識するのか不明である。我々は、NR1+NR2ヘテロマーとNR1subunit単独を抗原とした場合で、本症患者抗体の結合特性を検討した。【方法】NR1, NR2を共発現させたHEK293細胞およびNR1のみをtransfectした同細胞を使用し、cell-based assayにて抗NMDA受容体抗体の抗体測定を行った。検体は抗NMDA受容体脳炎の患者髄液(N=24)を用いた。FITCをラベルした抗ヒトIgGを二次抗体として反応させ、任意の10視野にある陽性細胞の数をそれぞれカウントし、比較検討を行った。【結果】NR1のみをトランスフェクトさせたものより、NR1, NR2B双方がトランスフェクトされた方がより陽性細胞の数が多く、優位差を認めた。(P=0.002) 【結論】抗NMDA受容体抗体の検出には、NR1, NR2を共発現させたHEK293細胞で立体的な受容体構造を保つ抗原を用いた場合に最も検出率が高かった。

O-55-4

抗VGKC複合体抗体関連脳炎の脳液の特徴

1京都大学医学研究科 臨床神経学, 2京都大学医学研究科 てんかん・運動異常生理学, 3京都大学医学研究科 呼吸管理睡眠制御学, 4京都大学医学研究科 臨床病態検査学

○木下久徳1, 松本理器2, 金澤恭子1, 下竹昭寛1, 井内盛遠3, 人見健文1, 澤本伸克1, 池田昭夫2, 高橋良輔1

【目的】中高年発症の抗VGKC複合体抗体関連脳炎患者に特徴のある脳液所見を明らかにする。【方法】当施設で2008年以降に入院検査した抗VGKC複合体抗体陽性のくすぶり型辺縁系脳炎6例(男性3例、平均発症年齢60歳、範囲50-66歳)のルーチン及び長時間ビデオ脳波モニタリング(VEEG)の脳液所見を後方視的に検討した。【結果】5例でルーチン脳液検査が計39回(1例あたり平均7.8回、範囲2-13回)施行された。3患者の初診から3か月以内の連続3回の脳液で、両側頭部の60.6%男性放電の陽性所見は20.20%と漸増し、片側異常を加えた陽性所見は60.60%であった。さらに不規則徐波を加えた両側頭部異常所見は40.80.100%と高値であった。4例の計10回の検査で無症状の発作時脳波パターン(subclinical EEG seizure pattern)が側頭部に出現し、うち1例4回の検査では両側頭部に独立して認められた。4例で短期(1-2泊)のVEEGが8回(1例あたり平均2.0回、範囲1-3回)施行され、うち4例6回の検査で臨床発作あるいは無症状の発作時脳波パターンを頻回(1検査あたり平均21回、範囲9-52回)に認めた。1年以上の経過観察4例においては、初診後半年から4年9か月(平均3.0年)まで無症状の発作時脳波パターンを認めた。【結論】本疾患の脳液特徴として、両側頭部の高率異常、さらに頻発・長期にわたり遷延化して出現する無症状の発作時脳波パターンがあげられた。後者は本疾患の炎症がくすぶり続けている可能性を示唆した。連続3回のルーチン脳液検査で両側頭部に異常を認めた場合、本疾患などのくすぶり型辺縁系脳炎を鑑別に画像検査等を進めることが肝要である。

O-56-1

血清アルブミンTau複合体濃度はbvFTDで低下し、ADとの鑑別に有用である

大阪市立大学医学部附属病院 老年科神経内科

○山本圭一, 嶋田裕之, 安宅鈴香, 三野俊和, 江村俊也, 山川義宏, 武田景敏, 田村暁子, 伊藤和博, 葛田強司, 三木隆己

【目的】アルツハイマー型認知症(AD)は臨床症状が多様で有り、その一部は性格・行動異常がめだつ前頭側頭型認知症(bvFTD)とoverlapし、鑑別が困難なことがある。そこで近年、probable bvFTDと診断するには、CSF バイオマーカーやPIB-PETで、ADを否定することが必要との診断基準が提唱されたが、侵襲性や高コストにより、すべての患者には適応できない(Brain 2011)。CSFバイオマーカーを用いた研究では、髄液中TauはADで高値だが、bvFTDでは病理に関係なく健常人と同レベルとする報告がある(JNPN 2011)。一方Aβに関して、我々は最近、血清アルブミンAβ複合体がADで減少していることを発見し、ADで血中へのAβ排出低下により脳内にAβが蓄積するとの仮説を報告した(GGI 2013)。

ADではTauはリン酸化され脳内に蓄積するが、bvFTDにおいて脳内にTauが蓄積する原因は不明である。しかしTauもAβと同様に考えると、血中への排出低下が、脳内への蓄積をもたらしているのかもしれない。ただし、単独のTauはADやbvFTDで血中での存在は確認されていない。そこで我々は、血清中にアルブミンTau複合体が存在することを確認し、複合体濃度と疾患の関連について、横断的に検証した。

【方法】当院に入院し、PIB-PETを行った58例(非認知症疾患16, AD 27, bvFTD15)を対象に、複合体濃度を測定した。

【結果】既知の通り、CSFのTauは、コントロールとbvFTDで差はなく、ADで上昇していた。しかし、髄液、血清中複合体は、コントロールやADに比べ、bvFTDで有意に低下し、多変量解析では血清複合体の低下と、bvFTDの有病率の上昇に関連が認められた。ROC解析では、血清複合体測定で感度93%、特異度96%とADと鑑別できることが分かった。

【結論】bvFTDの複合体濃度は、ADやコントロールより優位に少なく、脳内のTau蓄積については血中への排出低下が原因となっている可能性がある。また血清複合体測定で、簡易にbvFTDとADを鑑別できる可能性が示唆された。

O-56-2

早期ADではAChE阻害薬投与により後部帯状回の血流は増加する

結核予防会複十字病院 神経内科, 慶応大学 放射線診断科

○飯塚友道¹, 龜山征史²

【目的】脳血流SPECTのZ score summation analysisを用いてAChE阻害薬の脳血流に与える影響を検討する。

【方法】53人のmildおよびmoderate ADに対し、AChE阻害薬(donepezil, rivastigmine)投与前後で¹²³IIMP脳血流SPECTを施行した。Z score summation analysisを用いて後部帯状回・楔前部、頭頂連合野、前頭葉に設定したROIにおけるsummed Z scoresの変化を比較検討し、間接的にregional CBFの変化を評価した。また、各ROIにおける血流変化の相関についても検討した。

【結果】mild ADのresponder群では有意に後部帯状回・楔前部・前頭葉の血流増加を認めた。頭頂連合野では有意な変化を認めなかった。moderate ADのresponder群では前頭葉の血流増加は認められたが、後部帯状回・楔前部・頭頂連合野の血流は減少していた。moderate ADのnon-responder群では設定したROIのすべてで血流減少を認めた。また、mild ADのresponder群では後部帯状回・楔前部と同側の前頭葉との血流の変化に有意な相関がみられた。対側の相関関係については、右前頭葉と左後部帯状回・楔前部では弱い相関がみられたが、左前頭葉と右後部帯状回・楔前部では有意な相関を認めなかった。

【結論】mild ADではAChE阻害薬によるcholinergic enhancementにより前頭葉と後部帯状回の血流が増加するが、moderate ADでは前頭葉の血流が増加しても後部帯状回の血流は増加しない。これらの結果には、後部帯状回と大脳皮質との間のreciprocal fiber connectionがADの進行に伴って減少することが関与しているものと考えられる。

O-56-3

Posterior cortical atrophyを呈したアルツハイマー病患者の11C PiB-PETと髄液の検討

¹群馬大学医学部附属病院 神経内科, ²独立行政法人国立病院機構 水戸医療センター 神経内科, ³独立行政法人国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 神経内科, ⁴群馬大学医学部附属病院放射線科, ⁵群馬大学医学部放射線診断核医学, ⁶公益財団法人 老年病研究所

○池田将樹¹, 田代裕一^{1,2}, 荒木邦彦³, 黒瀬佐知子¹, 高井恵理子¹, 普神直子¹, 津田和寿⁴, 嶋田博孝⁴, 岡本幸市⁶, 樋口徹也³, 池田佳生¹, 対馬義人⁵

【目的】Posterior cortical atrophy(PCA)は視空間機能障害を主徴とし、頭頂後頭葉の萎縮を呈する変性疾患の総称である。我々は視覚認知機能障害を示し、¹¹C PiB-PETにてβアミロイドの蓄積を確認したADの3症例を報告する。【方法】物の見えにくさと記憶障害を主訴として受診した3症例(症例1:60歳女性、症例2:65歳男性、症例3:62歳女性)。幻視などの幻覚、妄想、異常興奮、パーキンソンズムはみられない。MMSE, MOCA-J, FAB, GDS, リバーミード行動記憶検査, WAIS-III, 標準高次視覚検査(VPTA)を行った。頭部MRI, 脳血流^{99m}Tc ECD-SPECT, ¹¹C PiB-PET, FDG-PETを行い、髄液のAβ1-42, ptau-181を測定した。【結果】症例1と症例2は立体構成障害、物体・画像および視空間の認知障害、地誌的失見当、失算、左右失認を認めた。症例3は立体構成障害と視空間認知障害、失算を認めた。3症例ともMRIにて後頭葉から頭頂葉の萎縮を示し、脳血流^{99m}Tc ECD-SPECTとFDG-PETでは同部位の血流低下と糖代謝低下を認めた。¹¹C PiB-PETにて主として前頭葉皮質、後部帯状回から頭頂後頭葉皮質にPiB集積が確認された。3症例とも髄液にてAβ1-42低下とptau-181増加を示した。【結論】立体構成障害、視空間認知障害を認めたPCAの3症例を報告した。¹¹C PiB-PETと髄液所見より3症例はPCA発症にはアルツハイマー病が関与していると考えられた。

O-56-4

アルツハイマー病の末梢インスリン抵抗性と認知機能の解析

¹九州大学大学院医学研究院神経内科学, ²九州大学大学院医学研究院神経治療学

寄附講座, ³福岡市認知症疾患医療センター

○柳原由記¹, 大八木保政², 中村憲道¹, 川村有希子³, 吉良潤一¹

【目的】最近、糖尿病(DM)患者におけるアルツハイマー病(AD)の発症リスクが注目されているが、非DMのAD患者において末梢インスリン抵抗性の関与は不明である。もの忘れ外来を受診した非DMの認知症関連疾患患者において、末梢インスリン抵抗性の影響をきらかにする。【方法】2013年4月より10月までの九州大学病院もの忘れ外来受診者のうち、非DMの40名(男性17名、女性23名)において、空腹時のHbA1c、血糖(FBS)、インスリン(IRI)を測定し、HOMA-IRを算出した(HOMA-IR=IRI×FBS÷405)。認知症タイプ別の相違、およびAD患者における認知機能とインスリン抵抗性との相関を解析した。【結果】各疾患群間でHbA1cおよびFBSの平均値では差がみられなかったが、IRIおよびHOMA-IRがADおよびMCI群で他のFTD、DLB、VD群などよりも高かった。さらに、AD群(n=13)において、MMSEやHDS-RのスコアとIRI(R=-0.26[MMSE], -0.29[HDS-R])およびHOMA-IR(R=-0.35[MMSE], -0.42[HDS-R])で負の相関傾向が示された。現在、引き続き対象患者数を増やしなが、他の認知テストスコアとの相関も解析中である。【結論】非DMのADおよびMCI患者では末梢のインスリン抵抗性が上昇しており、インスリン抵抗性上昇は認知障害進行に関連していることが示唆された。近年、AD患者やADマウスの神経細胞のインスリン抵抗性が報告されており、欧米ではADは3型DMとも言われている。従って、血液中インスリンレベルがADのインスリン抵抗性に相関するとすれば、AD治療の代用マーカーの一つとなる可能性も考えられる。

O-57-1

PLA2G6遺伝子欠損マウスの線条体における変性軸索の形態学的解析

¹大阪大学大学院医学系研究科神経内科学, ²大阪大学大学院医学系研究科遺伝子学

³鳥取大学医学部医学科脳神経医学講座脳病態医学分野, ⁴国立病院機構 刀根山病院

○隅 寿恵¹, 別宮豪一¹, 伊藤朝子¹, 新沢康英², 加藤信介³, 辻本賀英², 佐古田三郎⁴, 望月秀樹¹

【背景】PLA2G6はドーパ反応性の家族性パーキンソン病(PARK14)や乳児軸索ジストロフィーの原因遺伝子である。昨年、我々は本学会において遺伝子欠損(KO)マウス脳において、シロシンヒドロキラーゼ(TH)強陽性の異常構造物の形成が経時的に増加し分布も拡大することを示した。

【目的】PLA2G6遺伝子欠損(KO)マウス線条体におけるTH陽性の異常構造物と軸索変性との関係を病理学的に明らかにする。

【方法】KOマウス15週齢(n=3)、55週齢(n=4)、100週齢(n=7)と同年齢の野生型(WT)マウス(各n=3)の脳を用い、TH及びβリン酸化ニューロフィラメント(SMI31)に対する免疫組織学的染色を施行し、Luxol Fast Blue(LFB, 髄鞘染色)を重染色した。隣接切片において、THとSMI31の染色性を比較した。

【結果】WTマウスの線条体では、ニューロビルではTHにて顆粒状あるいは小胞状にびまん性に染まった。KOマウスの線条体における染色パターンは、15週齢ではWTと似ていたが小胞の頻度が増加した。KOマウス1年令では大小様々なTH陽性の小胞が観察され、内部に膜様物を伴うTH強陽性の円形構造物が多数認められた。神経束内ではTH陽性の小胞が数珠状に並んだ。2年令ではTH強陽性の円形構造物が増加し、一部ではそれ自身が変形した膜様構造物となった。免疫染色とLFBの重染色において、KOマウス線条体の神経束内で数珠状に並んだTH陽性小胞はLFB陽性のミエリン様構造物で覆われ、変形した膜様構造物はLFB陽性であった。隣接切片において、SMI31陽性となる類似の円形構造物は明らかでなかった。

【結論】KOマウスの線条体におけるTH陽性の小胞・円形構造物は腫大した変性軸索(スフェロイド)と考えられた。軸索末端の膜変性のためにシナプスでの分泌機能不全が引き起こされ、代償性にTHが高発現している可能性が示唆された。

O-57-2

α-シヌクレインの転写を標的としたパーキンソン病治療薬の探索

京都大学大学院医学研究科 臨床神経学

○山門徳高, 浅野剛史, 高橋良輔

【目的】α-シヌクレイン(α-syn)は孤発性パーキンソン病(PD)におけるレベী小体の主要構成成分であり、またα-syn遺伝子重複による発現量増加により、家族性PD(PARK4)を発症する。さらに近年のGWASの結果からは、α-synの発現量増加が孤発性PDの発症にも重要であると推測される。このため、α-synの発現量を低下させる薬剤は、パーキンソン病の治療薬となる可能性がある。本研究ではα-synの発現量を低下させる化合物の探索を目的とした。【方法】α-syn遺伝子とその遺伝子発現領域を含む約190kbのヒトα-syn細菌人工染色体(BAC: Bacterial Artificial Chromosome)に、分泌型luciferase遺伝子を挿入し、α-synの発現量をモニターできるレポーター神経細胞株を作製し、化合物ライブラリーを用いた薬剤screeningを施行する。同時に、薬剤効果検証のためのin vivoモデルとして、同一のヒトα-syn BAC constructを用いて、ヒトα-syn固有の遺伝子発現調整領域によりヒトα-synを過剰発現する、ヒトα-syn BACトランスジェニック(Tg)マウスを作製する。【結果】分泌型luciferase遺伝子を挿入した安定株から細胞外に分泌されたluciferaseをプレートリーダーで定量することにより、ヒトα-synの発現量を低下させるヒット化合物をいくつか取得した。またヒトα-syn BAC Tgマウスは神経変性を示さずPDモデルとはならなかったが、不安の低下という行動異常を認めた。【結論】分泌型luciferase遺伝子を組み入れたBACを用いたscreeningシステムは、転写を標的とした薬物screeningに有用である。またヒトα-syn BAC Tgマウスの表現型はin vivoにおけるα-synの遺伝子量効果を反映している可能性があり、創薬におけるin vivoモデルとして有用と考えられた。現在、薬剤screeningにおけるヒット化合物のvalidationを施行中であり、今後は作製したTgマウスにヒット化合物を投与し、in vivoでの評価を行うことを計画している。

O-57-3

GBA変異メダカは脳にalpha-synuclein凝集体を形成する

¹京都大学大学院医学研究科臨床神経学, ²大阪大学大学院医学研究科放射線基礎医学, ³京都大学大学院農学研究科応用生物科学専攻海洋生物機能学分野, ⁴京都大学大学院医学研究科放射線遺伝学, ⁵宮崎大学医学部機能制御学講座統合生理学分野, ⁶順天堂大学大学院医学研究科神経機能構造学
○上村紀仁¹, 石川智子², 木下政人³, 小池正人⁶, 松井秀彰⁵, 山門徳高¹, 植村健吾¹, 内山安男¹, 藤堂 剛², 武田俊一⁴, 高橋良輔¹

【目的】 GBA (glucocerebrosidase gene) はゴーシェ病の原因遺伝子であるが、近年疫学研究からGBAのヘテロ接合型変異がパーキンソン病の強い危険因子であると報告された。しかし、GBA変異がパーキンソン病に繋がる機序は未だ不明な点が多く、その解明を目的とした。【方法】 TILLING (targeted induced local lesions in genomes) 法にてGBA 変異メダカを作成し、表現型を解析した。また、神経細胞特異的なGrowth-associated protein 43 (GAP-43) プロモーター下にGBAを発現するトランスジェニックメダカを作成し、レスキュー実験を行った。【結果】 TILLING法にてGBAナンセンス変異メダカが得られた。このホモ接合型GBA変異メダカはglucocerebrosidase酵素活性を完全に欠損していた。ヒトマウスにおいてglucocerebrosidase酵素活性を欠損している出生後間もなく致死的となるが、同変異メダカは月単位で生存し、病態の進行を観察することが可能であった。同変異体は出生後2か月で行動異常を示し、5か月までに死亡した。病理学的解析では、脳においてalpha-synuclein凝集体の形成、p62蛋白の凝集体形成、ライソソームの異常、また神経型ゴーシェ病に類似した異常が認められた。透過型顕微鏡による観察で、オートファゴソームの蓄積を伴う軸索の腫脹 (スフェロイド) を認め、免疫電顕法にて同部位にalpha-synucleinの蓄積を認めた。以上の表現型はGAP-43プロモーター下にGBAを発現するトランスジェニックラインとの掛け合わせで改善された。【結論】 ホモ接合型GBA変異メダカは月単位で生存し、当研究目的に対するモデル動物として有用であると考えた。同変異体におけるalpha-synuclein凝集体形成の一因としてオートファジー・ライソソーム経路の障害が挙げられ、この病態機序がGBA変異とパーキンソン病の関連性において重要であると考えた。

O-57-4

PINK1によるParkin機能制御の分子基盤と神経機能への影響

¹順天堂大学医学研究科 パーキンソン病病態解明研究講座, ²順天堂大学医学研究科 神経学講座
○今居 諫^{1,2}, 柴佳保里², 井下 強¹, 服部信孝^{1,2}

【目的】 若年性パーキンソン病原因遺伝子PINK1とparkinは、それぞれプロテインキナーゼとユビキチンリガーゼをコードする。我々はショウジョウバエの分子遺伝学的解析により、両遺伝子が遺伝的相互作用をすること、ミトコンドリアの品質管理に重要な役割をもつことを発見した。酸化ストレス環境にあるミトコンドリアの品質管理は、生体内の様々な機能を維持する上で重要な問題となる。ミトコンドリアの膜電位が低下するとミトコンドリア上のPINK1の活性化および細胞質に局在するParkinのミトコンドリアへのリクルートが起こる。Parkinは、ミトコンドリアタンパク質の分解やミトコンドリアの選択的オートファジー (マイトファジー) に関与することが示唆されている。昨年度、Parkinが活性化したPINK1によりリン酸化されることを本学術大会で報告したが、今回その生体内、特にドーパミン神経活動における生理的意義を検討した。【方法】 リン酸化不活性型、活性型parkin遺伝子を導入したショウジョウバエモデルを作成し、筋肉およびドーパミン神経ミトコンドリアへの影響、ドーパミン分泌への影響を検討した。【結果】 Parkinは通常不活性型で存在すること、PINK1によるParkinのリン酸化はParkinのユビキチンリガーゼ活性を活性化することを見出した。Parkinが常に活性化した状態では、組織ミトコンドリアの過剰な断片化、機能低下および神経細胞死が起こった。さらに、Parkinのリン酸化サイクルがドーパミン神経前シナプスにおいてのドーパミン分泌を抑制している可能性を見出した。【結論】 PINK1が必要な時のParkinを活性化する巧妙な分子メカニズムが明らかとなった。Parkinの活性化メカニズムおよびその調節機構の解明は、パーキンソン病のみならず加齢後の健全なミトコンドリアの維持、すなわち抗老化のために貢献すると期待される。

O-58-1

Duchenne 型筋ジストロフィーに対するエクソン53スキップ治療薬の早期探索的臨床試験

¹国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 遺伝子疾患治療研究部, ²国立精神・神経医療研究センター センター病院 小児神経科, ³国立精神・神経医療研究センター トランスレーショナル・メディカルセンター
○永田哲也¹, 齊藤 崇¹, 清水玲子², 青木吉剛¹, 谷端 淳¹, 小牧宏文², 武田伸一^{1,3}

【目的】 アンチセンス核酸を用いたエクソン・スキップはDuchenne 型筋ジストロフィー (DMD) の治療法として期待されており、現在、エクソン51に対する臨床試験が欧米を中心に進行している。今回我々は、エクソン51スキップに次いで対象患者の多いエクソン53スキップに対して臨床試験を計画し、開始したので報告する。

【方法】 初めにジストロフィンエクソン52欠損マウス (*mdx52*) を用いてエクソン53スキップの有効性を検討した。さらに患者細胞等を用いてエクソン53スキップに最適と思われる配列を探索した。また臨床試験を行うに当たって、医薬品医療機器総合機構の薬事戦略対面助言を活用しつつ、下記を参考に非臨床試験、治験実施計画書等の内容について検討した。1.エクソン51スキップの論文等 2.他疾患に対するアンチセンスを用いた臨床試験 3.ICHガイドライン/製薬協の提言等。【結果】 はじめに*mdx52*マウスを用いてエクソン53スキップの有効性を実証した。その後、患者細胞等を用いてエクソン53スキップに最適と思われる塩基配列を決定し、治療薬 (NS-065/NCNP-01) を合成した。これを用いて非臨床試験を実施した。この結果をもとに、類薬の臨床試験成績や対面助言を参考にしながら、用量や公比を決定し、また選択基準等を策定し、治験実施計画書を作成した。その後、院内の治験審査委員会を経て、治験届を提出し、2013年6月より臨床試験を開始した。現在、コホート1の患者に、治療薬を投与中である。【結論】 日本で創製されたアンチセンス核酸医薬品としては国内初である。

O-58-2

MRL創傷治癒形質によるデュシェンヌ型筋ジストロフィー改善機構の解析

川崎医科大学 神経内科学

○大澤 裕, 深井雄太, 村上龍文, 砂田芳秀

【背景】 MRL創傷治癒促進マウスは個体識別のための耳穴が自然閉鎖するというユニークな表現型によって発見された自然変異マウスであり劣性遺伝形式を示す。心筋や角膜などの創傷治癒促進が報告されてきたが責任遺伝子は同定されていない。【目的】 このマウスとジストロフィン欠損マウスを交配しMRL創傷治癒形質導入による筋ジストロフィー改善効果とその分子機構について検討する。【方法】 (1) MRLマウスとmdxマウスを交配してF2世代のマウスの耳穴閉鎖表現型とジストロフィン遺伝子型によって野生型、mdxマウス、MRL導入mdxマウス、MRLマウスの4種類のマウスを作成(n=20)。 (2) MRL導入mdxマウスの四肢筋及び横隔膜を採取し筋ジストロフィーの改善効果を解析。【結果】 (1) 6週齢MRL導入mdxマウスの四肢筋では、mdxマウスで認められる筋細胞の壊死・壊死の減少を認め、血清CK値も低下。 (2) 16週齢及び24週齢MRL導入mdxマウスの横隔膜は、mdxマウスで認められる筋細胞壊死の減少、再生線維の増加を認めた。 (3) 四肢筋及び横隔膜の線維化は減少し骨格筋ヒドロキシプロリン含有量の減少。 (4) MRL導入mdxマウスの四肢筋及び横隔膜の筋力はmdxマウスと比較して改善した。 (5) mdxマウス骨格筋ではp21 (cdkn1A) 遺伝子発現が上昇し、一方、MRLマウス及びMRL導入mdxマウスでは低下を認めた。【結論】 MRL創傷治癒形質によってジストロフィン欠損筋ジストロフィーマウスの筋壊死が減少し筋再生が促進され、線維化が抑制された。p21を介する創傷治癒機構から筋ジストロフィー治療が可能かもしれない。

O-58-3

レスベラトロールは線維化を軽減し先天性筋ジストロフィーモデルの症状を改善する

¹帝京大学神経内科, ²帝京科学大学医療科学部○萩原宏毅^{1,2}, 齊藤史明¹, 真先敏弘^{1,2}, 松村喜一郎¹, 園生雅弘¹

【目的】 レスベラトロールは天然由来のポリフェノールの一種で、ヒストン脱アセチル化酵素で長寿関連遺伝子として知られる SIRT1 (サーチュイン1) の特異的活性化剤である。私たちは、このレスベラトロールの筋ジストロフィーに対する効果を、laminin $\alpha 2$ chainに異常がありメロシン欠損型先天性筋ジストロフィー (MDC1A) のモデルとされる *dy-2j* マウスを用いて検討している。昨年は、20週齢の時点で、レスベラトロールを投与した群は対照群 (通常食餌) と比較して、体重、筋力とも維持されていたことを示した。本年は、レスベラトロールの長期的な効果とその作用機序について検討した。【方法】 *dy-2j* マウスに、レスベラトロール4g/kgを離乳直後から食餌に混ぜて投与し、1年以上にわたりその体重、筋力、活動量、寿命に対する長期的な効果を見た。また、生検筋の病理組織学的解析を行った。さらに、レスベラトロール摂取が遺伝子発現に与える影響を、マイクロアレイ法を用いて網羅的に解析した。これらの解析から、レスベラトロールの作用機序の検討を行った。【結果】 レスベラトロールを投与した群は、対照群と比較して寿命が長かった (投与群=58週, 対照群=42週, n=8, each)。また、投与群では、20週齢以降の体重、筋力、活動量の低下が軽度であった。骨格筋組織学的検討では、投与群は対照群に比較して細胞が大きく、線維化の軽減がみられた。マイクロアレイでは、Sirt1関連遺伝子や筋原性制御因子 (MRFs) の発現に大きな変動はなかった。一方、線維化に関連する遺伝子に大きな変動が認められた。さらに、酸化ストレスや糖脂質代謝にも変化がみられた。【考察】 レスベラトロールが線維化を改善し、筋ジストロフィー症状の進行を抑制する可能性が示唆された。今後、さらに詳細な作用機序の検討を進めていく予定である。

O-58-4

Fukutin ヲックアウトマウスにおけるLARGEの過剰発現 - 治療応用へ向けた課題 -

¹帝京大学医学部 神経内科, ²神戸大学医学部 神経内科/分子脳科学, ³帝京科学大学 医療科学部, ⁴帝京大学医療技術学部○齊藤史明¹, 金川 基², 萩原宏毅^{1,3}, 真先敏弘^{1,3}, 池田美樹¹, 清水輝夫¹, 園生雅弘¹, 戸田達史², 松村喜一郎¹

【目的】 山型先天性筋ジストロフィーを始めとする先天性筋ジストロフィーや肢帯型筋ジストロフィーの一部において *a*-dystroglycan (*a*-DG) の機能低下が明らかとなり *a*-dystroglycanopathy と総称されている。一方、糖転移酵素であるLARGEが *a*-DGの機能を著明に亢進させることが明らかになった。本研究ではこのLARGEによる *a*-DG機能亢進作用を *a*-dystroglycanopathy の治療へ応用することを目指している。

【方法】 LARGEトランスジェニックマウス (LARGE Tgマウス) と *a*-dystroglycanopathy のモデルマウスであるMCK-Cre/fukutin欠損コンディショナルノックアウトマウス (Fukutin cKOマウス) との交配を行い、Fukutin cKOマウスにおけるLARGE過剰発現の影響を検討するとともに (N-10), C2C12筋芽細胞にLARGE遺伝子を導入し筋管細胞への分化能について解析を行った。またDNAマイクロアレイ解析の結果をもとに、LARGE TgマウスおよびLARGE高発現C2C12筋管細胞におけるinsulin-like growth factor 1 (IGF 1) の発現を検討した。

【結果】 Fukutin cKOマウスにLARGEを過剰発現させた結果、筋再生が抑制され筋ジストロフィーは予想に反して悪化傾向を示した。一方LARGEを遺伝子導入したC2C12では筋管細胞への分化が抑制された。またLARGEの過剰発現によりLARGE TgマウスやLARGE高発現C2C12筋管細胞においてIGF 1の発現が低下することが明らかとなった。

【考察】 LARGEの発現は骨格筋の再生に不可欠であることが示されている。しかしその過剰発現は何らかの細胞内シグナルを介してIGF-1の発現を低下させることが明らかとなった。このIGF 1の発現低下によりFukutin cKOマウスの筋再生が抑制され筋ジストロフィーが悪化したものと推測される。LARGEを *a*-dystroglycanopathy の治療へ応用するためには克服すべき課題が残されているものと考えられた。

O-59-1

内側側頭葉てんかんでの言語・意味処理機能：てんかん手術例での検討

¹京都大学大学院医学研究科臨床神経学, ²京都大学大学院医学研究科てんかん・運動異常生理学講座, ³京都大学大学院医学研究科脳神経外科, ⁴札幌医科大学脳神経外科, ⁵福井赤十字病院神経内科
○下竹昭寛¹, 松本理器², 今村久司³, 國枝武治³, 三國信啓⁴, 宮本 享⁵, 高橋良輔¹, 池田昭夫²

【目的】近年、言語優位側の側頭葉てんかん患者において、内側側頭葉の切除と術後の言語・意味処理機能障害の関わりが注目されている。当院における内側側頭葉てんかん手術症例について術後の言語・意味処理機能を評価した。

【方法】対象は、術前評価のため優位半球側の側頭葉外側・底面領域に硬膜下電極を留置した難治側頭葉てんかん患者10名（海馬硬化は7名）。56種の言語・意味処理関連課題を用いた高頻度皮質刺激による機能マッピングにて、側頭葉底面言語野を同定した。手術は全例で側頭下アプローチによる選択的海馬扁桃体切除術を施行し、5例で追加の皮質切除を行った。切除術前後でWMS-Rを全例で施行し、5例でWAB失語症検査を行った。側頭葉底面言語野の中核領域を切除した1例については術後の意味記憶関連課題（類義語判断課題、呼称課題など）を追加した。【結果】各症例2-11電極の側頭葉底面言語野を同定した（側頭葉先端から平均41mm）。前部紡錘状回の中核の言語電極を切除した1例では術後から、呼称障害、漢字読み困難を呈した。術後1年後のWABは失語指数100まで改善し、術後3年で日常生活に不自由がない程度まで言語機能は回復したが、意味処理機能検査では、類義語判断課題の特に抽象語（低心象）の正答率が低下し、意味処理機能障害の残存が示唆された。非中核の言語電極（海馬傍回）皮質を切除した3例においては術後の明らかな呼称障害はなかった。残り6例については側頭葉底面言語野・周辺物質は温存し術後の言語機能も認めなかった。7症例で術後のWMS-Rの言語記憶が改善した。

【結論】優位半球側の側頭葉底面言語野の中核領域を切除後に言語・意味処理が障害され、同部位が特に意味記憶・意味処理に特化した可能性を示唆した。内側側頭葉切除術において、側頭幹・言語野を温存すると、術後の言語記憶が改善することが示された。

O-59-2

高齢発症の側頭葉てんかんの臨床・神経画像・脳波の特徴

¹京都大学医学研究科 臨床神経学, ²京都大学医学研究科 てんかん・運動異常生理学, ³京都大学医学部附属病院 放射線診断科, ⁴京都大学 脳機能総合研究センター, ⁵京都大学医学研究科 呼吸管理睡眠制御学, ⁶京都大学医学部附属病院 検査部
○武山博文¹, 松本理器², 井上岳司¹, 金澤恭子¹, 下竹昭寛¹, 井内盛彦⁵, 人見健文⁶, 澤本伸克¹, 岡田知久³, 福山秀直⁴, 高橋良輔¹, 池田昭夫²

【目的】側頭葉てんかんで、高齢で発症する一群が近年増加し、その臨床・神経画像・脳波の特徴の詳細は未だ明らかでない。当施設で入院精査した本患者群の特徴を明らかにする。

【方法】当施設に2000年以降に入院精査した、60歳以上で発症の側頭葉てんかん患者群の臨床・画像・脳波を後方視的に解析した。

【結果】対象患者は31例で、男性が22例（71%）と多かった。発作型は、複雑部分発作が23例（74%）、単純部分発作が8例（26%）であった。脳MRIでの海馬・扁桃体の軽度腫大・T2高信号を16例（52%）、FDG-PETでの内側側頭葉の糖代謝尤進を8例（26%）に認めた。MRI・PET所見から両側性異常と判断した症例は7例（23%）で、脳波の両側性てんかん性放電は9例（29%）にみられた。抗VGKC複合体抗体、抗Glu ϵ 2受容体抗体、抗GAD抗体のいずれかの陽性例は7例（23%）であった。Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R)で記憶機能を評価できた28例のうち、14例（50%）に記憶力障害（特に遅延再生）を認めた。MQが正常範囲であった14症例においても、病歴上は記憶に関する症状が6例（43%）にみられ、transient epileptic amnesiaを5例（36%）、自発的記憶の障害を3例（21%）に認めた。治療上、5例（16%）が薬剤抵抗性であった。

【結論】1) 本検査の高齢発症の側頭葉てんかん群の側頭葉は、両側性のてんかん性異常が29%、両側性画像異常が23%あり、最終的にくすぶり型辺縁系脳炎の関与が13例（42%）と多くて疑われた。2) 本群では、標準的記憶検査のWMS-Rで検出困難な記憶障害が少なくないことが示唆された。

O-59-3

側頭葉てんかん患者の側頭葉内側の高周波活動およびδ活動と海馬硬化の関連

¹九州大学大学院医学研究科神経内科学, ²九州大学大学院医学研究科臨床神経生理学, ³九州大学大学院医学研究科脳神経外科, ⁴九州労災病院脳神経外科, ⁵飯塚病院脳神経外科, ⁶九州大学大学院医学研究科神経病理学
○重藤寛史¹, 廣永成人², 上原 平¹, 進村光規¹, 萩原綱一², 茶谷 裕^{1,2}, 稲水佐江子^{1,2}, 森岡隆人^{3,4}, 橋口公章⁵, 鈴木 諭⁶, 飛松省三², 吉良潤一¹

目的：海馬硬化を有する側頭葉てんかん患者の海馬・海馬傍回の高周波活動およびδ活動を脳磁図（magnetoencephalography: MEG）を用いて計測し、海馬硬化側と対側で違いがあるか検討する。また、摘出標本上の海馬硬化の程度との相関を検討する。

方法：対象は標準的前側頭葉・海馬切除術を行い、海馬硬化が病理学的に確認され、良好な術後結果（Engel class 1）を得た側頭葉てんかん患者14名（女性7人、29.2±8.9歳）。術前に全頭型MEG（NeuroMag, Elekta）を用いサンプリングレート1K Hzにて各患者1セッションあたり3.5分、3.5セッション記録。マグネットメーターで得られた記録のδ成分（0.5-3 Hz）および高周波成分（80-300 Hz）成分に対し、Second order blind identificationを用いた独立成分分析を行い、各セッションで最も強度の強い独立成分を抽出。最小ノルム法を用いて各患者MRI画像の海馬・海馬傍回内の電流強度を算出し、①海馬硬化側と対側での比較（paired t-test）、②ワトソンの海馬組織グレードとの比較（相関比）を行った。

結果：①海馬硬化側で高周波成分は強度が有意に低下（ $p=0.032$ ）。δ成分は有意に強度が増加していた（ $p=0.014$ ）。②海馬硬化の程度と高周波成分およびδ成分に有意な相関は無かった（0.151および0.105）。

結論：海馬硬化側の海馬・海馬傍回では対側に比しδ成分の強度が増加し、高周波成分の強度が低下していた。これらの成分と病理上の海馬硬化の程度に有意な相関は認めなかった。

O-59-4

てんかん原性ネットワークにおける自発的脳活動のネットワーク解析

¹九州大学大学院医学研究科神経内科学, ²九州大学病院 検査部, ³九州大学大学院医学研究科 臨床神経生理学
○上原 平¹, 進村光規¹, 渡邊恵利子², 板倉朋子², 酒田あゆみ², 茶谷 裕^{1,3}, 萩原綱一³, 重藤寛史¹, 飛松省三³, 吉良潤一¹

【目的】発作起始時の低振幅速波活動は、てんかん原性領域に特異的な放電と考えられているが、時に離れた複数の脳領域からほぼ同時に出現する（てんかん原性ネットワーク）。その機序は未解明であるが、正常の脳機能ネットワークとの関連性が推察されている。近年、脳機能ネットワークは、特定の活動に従事しない安静状態でもネットワークを構成していることが明らかになった（自発的ネットワーク）。本研究では、皮質脳波記録を用いて非発作時脳活動の解析を行い、てんかん原性ネットワークも、脳機能ネットワーク同様に、自発的ネットワークを形成するかを検証した。【方法】2010年～2012年に手術前検査として頭蓋内電極留置を行った難治性てんかん患者18名の発作時記録を精査し、離れた3領域以上からなるてんかん原性ネットワークを有する患者2名を選択した。第1回目の発作出現前5分間の自発的活動を解析対象とした。ガンマ波の振幅変動を抽出してネットワーク解析を行い、独立した複数の自発的ネットワークを同定し、てんかん原性ネットワークとの関連性を検討した。【結果】発作起始時には、患者1で5/70電極（3領域）、患者2で7/65電極（4領域）でほぼ同時に低振幅速波活動を認めた。両患者とも、低振幅速波活動を認める電極は全て、発作前の自発的活動において、同一の自発的ネットワークを構成していた。【結論】てんかん原性ネットワークは、正常の機能的ネットワーク同様、自発的活動においてもネットワークを構成していた。正常の脳機能においては、自発的ネットワークは神経活動が迅速に伝播するための準備状態として重要であることが明らかになってきている。今回の結果は、てんかん性放電の伝播においても自発的ネットワークが関与している可能性を示唆する。

O-60-1

2光子レーザー顕微鏡を用いた慢性脳低灌流モデルにおけるNeurovascular Unitの観察

三重大学病院 神経病態内科学
○矢田健一郎, 冨本秀和

【目的】神経細胞、血管内皮細胞、グリア細胞、細胞外マトリックスが1つのユニット（neurovascular unit: NVU）として協調して働くことにより、脳機能の恒常性は維持される。それぞれの細胞のストレス応答に関しては、解明が進んできたが、NVUとしての応答反応に関しては、ほとんど解明されていない。今回、2光子励起レーザー顕微鏡（2PLSM）を用い、慢性脳低灌流モデルにおけるNVUの変化を経時的に観察を行った。

【方法】Actin promoter 領域にGFPを遺伝子導入したgreen mouseにSR101 plasma labelingすることにより蛍光化を行った。慢性脳低灌流はBCAS (bilateral carotid artery stenosis) により作成した(sham群4例, BCAS群5例)。2PLSMを用いて術前から低灌流後2週間までのNVUの状態を観察した。

【結果】sham群ではアストロサイト、ペリサイト、白血球、血小板、内皮細胞はGFP陽性細胞として、またPlasma labelingにより蛍光欠損影となる赤血球の動態から血管内の微小循環の観察が可能であった。慢性脳低灌流群では、アストロサイトやペリサイトの形態や血管構造などNVUの形態としては明らかな変化が認められなかった。微小循環に関しては、血小板活性は認められなかったが、毛細血管での白血球のcapillary plugging、脳表の細血管での白血球のrolling, adhesionがsham群と比較して統計学的に有意に遷延性に認められた。

【結論】2PLSMを用いたin vivo imagingは、NVUの観察方法として有用な方法で考えられた。慢性脳低灌流の微小循環変化として白血球の活性化が特徴的であった。

O-60-2

脳梗塞モデルマウスにおけるヒト血管内皮前駆細胞(EPC)の効果について

¹東海大学医学部内科学系神経内科学, ²東海大学医学部基盤診療学系再生医療科学
○中山 平¹, 小原さおり¹, 永田栄一郎¹, 増田治史², 浅原孝之², 瀧澤俊也¹

【目的】血管内皮前駆細胞（Endothelial Progenitor Cell: EPC）は、虚血性脳疾患において再生・修復能が示すが、そのEPCの量・質が重要な課題である。今回我々は、独自に開発した末梢血ヒト培養EPC法を用いて、マウス脳梗塞に対する効果を検討した。

【方法】生後10週齢のノドマウス中大脳動脈永久閉塞モデルを作成した（ $n=27$ ）。健康人の末梢血よりヒトEPCを独自の分離・培養法で培養し(Masuda et al. 2011)。閉塞24時間後にヒト末梢血EPCないしヒト培養EPCをマウス外頸動脈より動注した。2週間後にレーザードップラーにて脳血流を測定後、脳組織の病理学的・免疫組織化学的検討を行った。

【結果】①中大脳動脈閉塞control群（ $n=7$ ）、ヒト末梢血EPC投与群（ $n=12$ ）、ヒト培養EPC投与群（ $n=8$ ）の3群間の比較では、脳梗塞巣の容積に有意差を認めなかった。②梗塞巣の脳血流はヒト培養EPC動注マウス群においてのみ、中大脳動脈閉塞直後と2週間後の比較で有意に改善した。③免疫組織化学的検討においてCD31・VEGF陽性細胞がヒト培養EPC動注マウスにおいてペナンプラ領域で増加していた。

【結論】ヒト培養EPCを動注したマウスの脳梗塞巣において脳血流が有意に改善し、CD31・VEGFの発現がペナンプラ領域において増加していることより、ヒト培養EPCそのものの血管新生または液性免疫を介した既存のマウスEPCの血管新生を促進し、脳梗塞巣の修復に寄与している可能性が示唆された。

O-60-3

Survivinは転写因子STAT3を介し、虚血後脳のエストロゲンによる神経保護をもたらす

¹埼玉医科大学国際医療センター 神経内科, ²アルバートアインシュタイン医科大学 神経科学部門

○瀬原吉美¹, Suzanne Zukin², 長嶺唯斗¹, 佐野博康¹, 堀内陽介¹, 丸山 元¹, 大江康子¹, 福岡卓也¹, 出口一郎¹, 加藤裕司¹, 林 健¹, 棚橋紀夫¹

【目的】今回、我々はエストロゲンによる神経保護効果がどのような機序でもたらされるかについて、JAK/STAT経路とその下流の標的遺伝子であるsurvivinに注目した。**【方法】**6週齢のSDラット雄に10分間の全脳虚血を行った。再灌流直後にエストラジオール $2\mu\text{g}$ もしくはvehicleの脳室内注射を行った。低分子干渉RNAは虚血2週間前に海馬CA1領域に直接投与した。虚血後3, 24, 48, 72時間後に断頭し、海馬CA1領域のみを顕微鏡下に切り分け、ウエスタンと定量的PCRを行った。もしくは、7日後に断頭し海馬CA1領域の神経細胞数を計測した。**【成績】**ウエスタンによるリン酸化STAT3の定量において、Sham手術群では検出しなかった。対して、虚血群では虚血侵襲による核内移行を反映し、虚血3時間後で細胞質分画のピークを迎え、虚血24時間後で核分画のピークを迎えた ($P<0.001$)。さらに、虚血のみの群に比し、虚血+エストロゲン群で有意なリン酸化STAT3増加を認めた ($P<0.01$)。虚血7日後、虚血のみの群でSham群に比して92%のCA1神経細胞が死滅したが、虚血+エストロゲン群では52%の神経細胞が保たれた ($P<0.001$)。この神経保護効果は、選択的STAT3阻害剤やSTAT3低分子干渉RNAの投与で消失した。次に、STAT3が転写因子として作用するsurvivinについて検討したところ、ウエスタン・定量的PCRでは48時間後から増加を認め、72時間後さらに増加した ($P<0.001$)。虚血のみの群に比し、虚血+エストロゲン群ではsurvivinの上昇を認め、この上昇はSTAT3阻害剤の投与で消失した ($P<0.001$)。また、survivin低分子干渉RNAを投与したところ、CA1神経細胞におけるエストロゲン神経保護効果は消失した。**【結論】**これらの結果から、我々はエストロゲンの神経保護効果がJAK/STAT経路を介したsurvivinによりもたらされていると考えた。

O-60-4

脳虚血耐性時におけるCRTC-PGC-1 α の動態について

¹大阪大学大学院医学系研究科神経内科学, ²医薬基盤研究所代謝疾患関連タンパク探索プロジェクト

○佐々木勉¹, 北川一夫¹, 渡邊彰弘¹, 由上登志郎¹, 八木田佳樹¹, 竹森 洋², 望月秀樹¹

【目的】CREB転写調節において、新規CREB coactivator として同定されたCRTC familyの重要性が知られている。他方、PGC-1 α はCREBの標的因子であり、PPAR α をはじめとする核内受容体と複合体を形成し、転写調節、又ミトコンドリア機能において重要な役割を果たしている。今回、脳虚血耐性時におけるCRTC family、PGC-1 α の動態について検討した。

【方法】(培養系)E16ラット初代神経細胞培養系を作成、培養後10-12日後に実験に供した。in vitro ischemia としてOGDを施行。CRTC1/CRTC2, CRTC2(p171), CREB, pCREB(Ser133), PGC-1 α 抗体を用いたウエスタンブロットを施行、免疫組織にてCRTCの細胞内分布、加えて直接的なCRTC及びPGC-1 α 動態検査のため各種GAL4-CRTC, GAL4-PGC-1 α , PGC-1 α を作成し、Luciferase assayにて各々活性を測定。次にCREBに加えて、その他のPGC-1 α 上流シグナルについても検討した。又、マウス脳血管由来内皮細胞株b.end.3におけるCREB-CRTC-PGC-1 α の動態についても検討を加えた。

PGC-1 α を亢進させる薬剤としてicariinによる神経保護効果を検討した。**【結果】**脳虚血耐性時において、CRTC1活性上昇並びにCREB転写活性は相関していた。またGAL4-PGC-1 α , PGC-1 β は有意に亢進し、特にPGC-1 α 活性にはCRTC1が関与していた。細胞種によりPGC-1 α と複合体を形成する、核内受容体が異なることが示唆された。また、icariinによる神経保護効果には、PGC-1 α 活性化も関与することが示唆された。

【結論】脳虚血耐性時においては、CRTC-PGC-1 α シグナルが、多様なシグナルを介して神経保護効果に関与していることが示唆された。

O-61-1

薬剤誘導性神経特異的TDP-43ノックアウトマウスはFTLD/ALSの表現型を呈する

¹名古屋大学環境医学研究所 神経免疫学, ²名古屋大学環境医学研究所 近未来環境シミュレーションセンター, ³ペンシルベニア大学附属病院 神経変性疾患研究センター

○竹内英之¹, 金 世杰¹, 溝口博之², 堀内 浩¹, 水野哲也¹, 錫村明生¹, John Trojanowski³, Virginia Lee³

【目的】TDP-43が前頭側頭型認知症/筋萎縮性側索硬化症(FTLD/ALS)の原因タンパクの一つとして同定されたが、TDP-43による神経変性の機序として、toxic gain-of-functionあるいはloss-of-functionによるものかは未だ判然としない。そこで、本研究では、TDP-43のloss-of-functionによる神経変性の機序解明のため、神経特異的かつタモキシフェン誘導性TDP-43コンディショナルノックアウトマウスを作成し、その表現型を解析した。

【方法】TDP-43 floxホモマウスとThy1.2-Cre-ERT2マウスの交配によって、Thy1.2-Cre-ERT2/TDP-43 floxホモマウスを作成し、 $5\mu\text{mol/kg}$ のタモキシフェンを5日間経口投与することで、任意のタイミングで内因性のTDP-43のノックアウトを行った。体重、生存率、運動機能(Rotarod, Wire hanging), 病理学的解析を1週間毎に試行した。認知機能(営巣, open field, NOR)は3週目に試行した。

【結果】マウスの週齢に関わらず、TDP-43のノックアウト後、約2週間から振戦、claspngといった運動異常が顕在化し、次いで認知機能の低下を認めた。4週目からは麻痺と筋萎縮が顕著となり、約5週間で衰弱死した。病理学的には海馬、脊髄の軽度の神経細胞脱落と高度のグリオシスを認めた。

【結論】本モデルがFTLD/ALSの表現型を再現することから、TDP-43のloss-of-functionがTDP-43による神経変性の一機序を担うと考えられる。

O-61-2

核内TDP-43減少は細胞質内TDP-43 mRNA増加をもたらす

¹新潟大学脳研究所神経内科, ²新潟大学研究推進機構超域学術院, ³新潟大学脳研究所分子神経疾患資源解析学分野

○須貝章弘¹, 小山哲秀², 加藤泰介¹, 今野卓哉¹, 石原智彦¹, 西澤正豊¹, 小野寺理³

【背景】筋萎縮性側索硬化症(ALS)関連蛋白であるTDP-43は、正常細胞において一定量に制御される。一方、TDP-43の過剰発現系では神経細胞死がもたらされる。このことは、TDP-43の量の異常に神経細胞が脆弱である可能性を示唆している。我々はこれまでに、TDP-43の増加時には、TDP-43が自己pre-mRNA3'UTRへ結合し、遠位polyA付加部位の使用を誘導し、さらにexon6内で複数のスプライシングを惹起することにより、ナンセンス依存性mRNA分解機構(NMD)を介した自己mRNAの分解を引き起こし、発現量を低下させることを明らかにしている。しかし、ALS病理ではTDP-43は核内で減少している状態にある。この自己mRNAを介した協調的な自己制御機構がALS病理にどのような関与しているのかは明らかではない。今回、我々は、TDP-43減少時におけるTDP-43 mRNAの動態を明らかにすることを目的とした。**【方法】**TDP-43 exon6を含むミニジーンを作成し、HEK293T細胞にトランスフェクションした。siRNAにより内在性TDP-43をノックダウンし、これに伴うミニジーン由来のmRNAを、ノザンプロベティングおよび定量リアルタイムPCRにより解析した。**【結果】**内在性TDP-43と同様に、ミニジーン由来の転写産物においても、遠位polyA付加部位を使用したmRNAが核内に存在する割合が多かった。TDP-43減少時には、この核内のmRNAが細胞質へ移行した。さらにこのとき、近位polyA付加部位を使用したmRNAの割合が増加することを示した。これに伴いexon6内で複数のスプライシングを受けてNMDにまわるmRNAの減少を認めた。**【結論】**核内TDP-43が減少すると、核内に保持されている遠位polyA付加部位を使用したTDP-43 mRNAが細胞質へ移行する。これに加え、新しく転写されるmRNAは、近位polyA付加部位を使用し、exon6内のスプライシングが抑制される。この2段階の細胞質内TDP-43 mRNAを増加させる量的制御機構が、核内TDP-43の継続的な減少を阻止している。

O-61-3

TDP-43コンディショナルノックアウトマウスにおける血液脊髄関門の変化

¹東京女子医科大学病院 神経内科, ²名古屋大学医学部神経内科

○佐々木彰一¹, 井口洋平², 勝野雅史², 祖父江元²

【目的】ALSのモデルマウスであるTDP-43コンディショナルノックアウト(TDP CKO)マウスの脊髄を免疫組織学的に、またウエスタンブロットおよび電顕で観察し、TDP-43蛋白のlossが血液脊髄関門の変化に関与しているかを検討する。**【方法】**TDP CKOマウス(前発症期前期:20週齢, 前発症期後期:36週齢, 発症期前期:50週齢, 発症期後期:100週齢, それぞれn=2), および年齢を適合させたwild typeマウス(それぞれn=2)の腰髄を光顕、免疫組織学(抗MAC-2抗体)および電顕で観察した。さらに、claudin-5, occludinおよびZO-1の各抗体を用いて脊髄前角をウエスタンブロットで解析した(TDP CKOマウスおよび年齢を適合させたwild-typeマウス, 20, 50および70週齢)。**【結果】**免疫組織学的検索で、50週齢以降のTDP CKOマウスの脊髄前角にmacrophage/microgliaの免疫活性の増加がみられた。ウエスタンブロットでは、wild-typeマウスに比較していずれの週齢のTDP CKOマウスにも免疫活性の低下は認められなかった。電顕では、50週齢のTDP CKOマウスの血液脊髄関門に種々の変化がみられた。すなわち、毛細血管の内皮細胞では、細胞質の浮腫状変化による膨化や細胞質の一部の血管腔への突出がみられたが、癒着帯はよく保たれていた。周皮細胞はときに増生して毛細血管の周囲を取り巻き、細胞質がときに肥厚あるいは膨化し、異常構造物を含んでいた。毛細血管の周囲腔はしばしば浮腫状あるいは空腔化して拡大していた。発症期前期以外のTDP CKOマウスおよび対照例では、前角の血液脊髄関門はよく保たれていた。

【結論】発症期前期のTDP CKOマウスでは、前角の血液脊髄関門に漏出あるいは透過性亢進を伴う一過性かつ可逆性の形態学的異常がみられた。脊髄運動ニューロンにおけるTDP-43蛋白のlossにより毛細血管の損傷が誘導され、それがさらにTDP CKOマウスにおける運動ニューロン変性に寄与している可能性が示唆される。

O-61-4

DCTN1依存的輸送の障害はTDP-43のオリゴマー形成を促進する

¹国立精神・神経医療研究センター 疾病四部, ²長寿研・認知症先進医療開発, ³国立精神・神経医療研究センター 疾病五部, ⁴新潟大・脳研

○藤掛伸宏¹, 木村展之², 長野清一³, 斉藤勇二³, 横関明男⁴, 小野寺理⁴, 和田圭司¹, 永井義隆¹

【目的】多くの神経変性疾患では、それぞれ異なる蛋白質が異常なオリゴマー・凝集体を形成し、最終的に神経変性を惹き起こすと考えられている。筋萎縮性側索硬化症(ALS)では、近年、運動ニューロン内に凝集・蓄積する蛋白質としてTDP-43が発見された。我々はTDP-43を発現するALSモデルショウジョウバエ(TDP-43 Fly)を用いた遺伝学的な解析を行い、微小管輸送に関わるdynein 1(DCTN1)遺伝子の機能低下がTDP-43 Flyの凝集を増加し神経変性を増悪することを明らかにした。本研究ではDCTN1の機能低下によるTDP-43神経変性増悪のメカニズムの解明を目的とした。

【方法・結果】DCTN1がTDP-43の動態に及ぼす影響を検討するため、Neuro2a細胞にEGFP-TDP-43を一過性に過剰発現させ、タイムラプス解析を行った。その結果、DCTN1ノックダウンにより細胞質内におけるTDP-43輸送が遅滞することが明らかとなった。さらに長時間培養した結果、DCTN1の機能低下によりTDP-43の凝集体形成が促進された。蛍光相関分光法によりTDP-43分子の動態を解析した結果、培養細胞内におけるTDP-43オリゴマーの検出に成功し、さらにはDCTN1の機能低下によりオリゴマー形成が促進されることを明らかにした。そして試験管内で作製したTDP-43オリゴマーを細胞培養液に添加した結果、TDP-43オリゴマーが毒性を発揮することが明らかとなった。さらに、TDP-43 Flyに微小管輸送活性化剤を経口投与した結果、TDP-43のオリゴマーが減少し、神経変性が有意に改善されることを明らかにした。

【結論】DCTN1依存的なTDP-43細胞内輸送の低下がオリゴマー形成を誘発して神経変性を引き起こし、さらに微小管輸送の活性化が新規ALS治療法となる可能性を示した。

O-62-1

皮膚生検により診断したNeuronal intranuclear inclusion disease 18例の臨床的特徴

¹名古屋大学大学院 医学系研究科 神経内科, ²厚生中央病院 神経内科, ³横浜医療センター 神経内科, ⁴札幌山の上病院 神経内科, ⁵中津川市民病院 神経内科, ⁶神戸市立医療センター中央市民病院 神経内科, ⁷小山田記念温泉病院 神経内科, ⁸愛知医科大学 加齢医学研究所, ⁹横浜市立大学 神経内科学・脳卒中医学
○曾根 淳¹, 北川尚之², 菅原恵梨子³, 違口正明⁴, 稲垣智則⁵, 吉村 元⁶, 石井淳子⁶, 川本未知⁶, 森 恵子⁷, 岩崎 靖⁸, 吉田真理⁹, 田中章景⁹, 祖父江元¹

【目的】Neuronal intranuclear inclusion disease (NIID) は、エオジン好性に染色される核内封入体があり、神経細胞および一般臓器の細胞で広く認められる事を病理学的な特徴とする神経変性疾患である。それぞれの症例毎に、主要な臨床症候に大きな差が見られるため、臨床症候のみでの生前診断は困難とされてきたが、皮膚生検によりNeuronal intranuclear inclusion disease (NIID)が診断可能であるとの報告がされて以降、生前にNIIDと診断される症例の報告が相次いでいる。我々の施設で病理学的に診断し得たNIID例について、家族例、孤発例それぞれについて考察し、NIIDの疾患概念を確立するとともに、病態の解明、治療法の開発を目指す。【方法】書面にて同意を得た上で、NIIDが疑われた患者に対して皮膚生検を行った。皮膚生検組織をホルマリン固定、パラフィン包埋切片を作成し、抗ユビキチン抗体をもちいた免疫蛍光染色を行い、脂肪細胞、線維芽細胞、汗腺細胞に核内封入体を認めた症例をNIIDと診断した。また、グルタル固定、エポソ包埋後に電子顕微鏡標本を製作し検討した。【結果】当教室で経験した家族性NIID例については、ニューロパチーを呈した家系を2家系経験したが、高次脳機能障害は認められなかった。一方、孤発例については、認知症にて発症し、頭部MRI画像にて白質脳症を呈している例が多かった。また、白質脳症を呈した症例では、DWI画像にて、皮髄境界に沿った高信号域を認め、特徴的であると考えられた。【結論】高齢発症の認知症患者を呈する場合には、NIIDを鑑別する必要がある。皮膚生検を用いてNIID診断例を蓄積し、NIIDの臨床像をより明らかにして行く必要がある。

O-62-2

腹壁脂肪吸引での診断も有用であった神経核内封入体病の検討

熊本大学大学院生命科学部 神経内科学分野
○奥村幸祐, 植田明彦, 加藤勇樹, 植田光晴, 山下 賢, 前田 寧, 安東由喜雄

【目的】神経核内封入体病(Neuronal intranuclear inclusion disease)は、神経細胞をはじめとした全身の体細胞の核内に好酸性硝子様封入体形成される稀な神経変性疾患である。生前診断は困難とされているが、頭部MRI(DWI)の特徴的な所見から近年報告が増加している。今回、自験2例をもとに、本疾患の臨床的特徴、画像所見、病理所見を検討する。【方法】2013年5月から12月までに神経核内封入体病と診断した2例を対象とした。【結果】症例1は58歳男性。2013年から物忘れが出現した。MMSE、HDS-Rはともに27点、FABは14点で、わずかな運動失調を認めた。頭部MRIで脳室拡大とDWIで両側前頭葉皮質直下を中心に高信号を認めた。腹壁脂肪吸引、皮膚生検で脂肪細胞の核内に好酸性の封入体を認めた。症例2は65歳男性。2013年から物忘れが目立つようになった。MMSE 22点、HDS-R 16点、FAB 11点で、軽度の運動失調を認めた。頭部MRIで脳室拡大とFLAIRで両側白質に高信号、DWIで両側前頭葉から頭頂葉の皮質直下に高信号を認めた。腹壁脂肪吸引、皮膚生検で脂肪細胞の核内に好酸性の封入体を認めた。【結論】両症例は50歳以降の発症で、ともに軽度の認知機能低下と運動失調を呈した。頭部MRIの所見も類似しており、特にDWIの皮質直下の遷延する高信号では本疾患の画像的な特徴のひとつと考えられ、さらに、より低侵襲的な腹壁脂肪吸引での診断も可能であった。認知障害の鑑別に神経核内封入体病をあげ、頭部MRI(DWI)で特徴的な高信号を認める場合には、腹壁脂肪吸引を含めた病理検査を施行すべきである。

O-62-3

特有の精神症状と眼咽頭型筋ジストロフィーを示した核内封入体病の一家系

¹国立病院機構 大牟田病院 神経内科, ²九州大学大学院 医学研究院 神経病理学
○荒畑 創¹, 菅原三和¹, 渡邊暁博¹, 河野祐治¹, 笹ヶ迫直一¹, 岩城 徹², 藤井直樹¹

【症例】発症者は女性で8歳より学業不振、12歳頃より問題行動を認め精神科受診。このうち眼瞼下垂、難聴、構音嚥下障害、四肢及び顔面筋の筋力低下が進行し、26歳時に筋生検でミトコンドリア脳筋症もしくは、眼咽頭型筋ジストロフィー(OPMD)の疑いと診断。ミトコンドリア遺伝子の多重欠失も認めた。嚥下不全のため35歳時喉頭全摘手術を施行。42歳時突然の呼吸停止にて死亡。病理解剖を実施した。家族歴で同様の症状及び経過、転帰、画像を母と妹2名、計4名に認めた。妹も筋生検での病理では、発症者と同じく、縁取り空胞及びragged red fiber様構造物は認めるものの、複数回の検討でも、核内封入体はみられなかった。【結果】MRI検査で大脳の瀰漫性萎縮、U-fiber領域を含む白質病変を認めた。剖検にて脳重量は1050gと減少し、円蓋部にクモ膜下出血がみられた。脳脊髄の神経細胞およびグリア細胞に好酸性核内封入体を広範に認めた。封入体は免疫染色でユビキチンとp62に陽性で、同様の封入体をも、腎、副腎で高頻度に認めた。筋病理では萎縮した筋線維に縁取り空胞を認めたが、核内封入体病やミトコンドリア病を示す所見に乏しかった。【考察】剖検においては、筋組織では、神経核内封入体は、見られず神経核内封入体病の診断においては、採取組織によっては、神経核内封入体の存在が少ないことがあり得ると考えられた。診断目的の採取組織は、選択する必要がある)と考えられた。常染色体優性ないし母系遺伝の形式をとり、縁取り空胞を伴うOPMDの所見と脳をほはじめ諸臓器に好酸性核内封入体を認めた事、核内封入体の分布が臓器により差があることが特徴的であった。

O-62-4

神経核内封入体病における急性発作は低灌流後の過灌流を伴う

¹徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 臨床神経科学, ²東京都健康長寿医療センター 神経病理学, ³近森病院 神経内科
○大崎裕亮¹, 隅藏大幸², 武内俊明¹, 宮本亮介¹, 島谷佳光¹, 藤田浩司¹, 葛目大輔³, 山崎正博³, 村山繁雄², 和泉唯信¹, 梶 龍児¹

【目的】神経核内封入体病(neuronal intranuclear inclusion disease: NIID)では「てんかん発作様」あるいは「一過性脳虚血発作様」と称される急性発作が特徴的であるとされる。この発作の病態機序は不明であるが、今回NIID3例の急性発作を紹介しその機序について検討する。【方法】対象は2012年4月～2013年9月に入院した孤発性NIID 3例である。診断は拡散強調画像における大脳皮質下白質の高信号を参考所見とし、皮膚生検検体の汗腺細胞・線維芽細胞・脂肪細胞におけるubiquitin・p62陽性の核内封入体によって確定した。3例の急性発作を比較し、1例についてMR灌流画像、脳血流SPECT、脳波を用いて発作期の脳血流・活動を検討した。【結果】3例はいずれも初発時に脳卒中を疑わせる急性発作を呈した。症例1は63歳男性。60歳時に遂行機能障害を発症。某日に失語・右片麻痺の脳卒中様症状を急性発症し緊急入院。MRIで急性期梗塞巣を認めず、左大脳半球において灌流強調画像で低灌流、脳波で低活動を認めてかんかん性放電は伴わなかった。翌日には症状が寛解し、脳血流SPECTは左大脳半球の過灌流を示し、脳波の左右差は消失した。以後2ヵ月間に同様の発作を3回生じたが、levetiracetam投与後は消失した。症例2は73歳男性。某日に左下肢麻痺を急性発症。3ヵ月後に同様の発作を1回生じ、levetiracetam投与後は消失した。症例3は71歳女性。68歳時に遂行機能障害を発症。某日に右下肢麻痺を急性発症。尿閉を伴った。【結論】NIIDの急性発作は、てんかん発作または一過性脳虚血発作とは症状・画像所見の経過が異なっていた。片麻痺発作時に灌流低下、回復期に灌流亢進を示した点はむしろ、片麻痺性片頭痛の所見に類似した。

O-63-1

サルコイドーシスによる末梢神経障害の病理学的特徴

名古屋大学 神経内科学
○高橋美江, 小池春樹, 飯島正博, 大山 健, 橋本里奈, 川頭祐一, 祖父江元

【目的】サルコイドーシスでは約5%に神経症状を認めるが、末梢神経障害に関する報告は少ない。今回、腓腹神経生検にて確定診断した症例の検討を行った。【方法】当院にて実施した腓腹神経生検にて非乾酪性類上皮細胞肉芽腫形成を認めた10症例の臨床症状、血清生化学的所見、神経伝導検査所見、末梢神経病理所見等を検討した。【結果】平均年齢68.4歳(52-84)。履病歴は平均25.6ヶ月(2-84)。初発症状として末梢神経障害を呈した例が5例、呼吸器症状が2例、眼症状が2例、脊髄症状が1例であった。他臓器障害を肺病変4例、眼病変6例、皮膚病変2例で認めた。両側脚門リンパ節の腫脹を7例、肺胞洗浄液CD4/8比上昇を4例、血清ACE上昇を6例、血清Ca値の上昇を2例で認めた。ツ反は3例で実施され全て陰性であり、髄液細胞数の上昇を3例で認めた。他臓器に肉芽腫を認めた例では、脊髄病変が1例、皮膚病変が1例、肺病変が3例であった。神経学的所見では四肢筋力低下は脊髄病変を認めた1例を除き軽度であり、感覚障害は6例で多発性単ニューロパチー、4例で多発ニューロパチーの分布を呈した。神経伝導速度検査では軸索障害主体の多発性単ニューロパチーの所見であったが、一部伝導速度の低下、遠位遷延の延長を認めた。腓腹神経生検では有髄神経密度の低下を軽度から中重度認められたが、多くは軽度であった。また全例で神経周膜周囲に類上皮細胞肉芽腫を認め、1例で神経周膜から神経内鞘に連なる類上皮細胞肉芽腫を認めた。【結論】サルコイドーシスによる末梢神経障害では、類上皮細胞肉芽腫は神経周膜周囲に出現する傾向にあり、神経周膜から血管壁に沿って肉芽腫が浸潤していく可能性が示唆された。

O-63-2

ニューロパチーの病態におけるIgG4の意義

名古屋大学神経内科
○大山 健, 小池春樹, 飯島正博, 高橋美江, 橋本里奈, 川頭祐一, 祖父江元

【目的】近年、組織におけるIgG4陽性形質細胞浸潤および線維化、血清IgG4高値を特徴とするIgG4-related disease(IgG4-RD)が種々の臓器において報告されている。この病理所見は末梢神経でも観察され、IgG4-related neuropathyとして報告した。しかしながら、血管炎発症候群や他の炎症性細胞浸潤を伴う末梢神経障害でのIgG4陽性形質細胞の意義は明らかになっておらず、今回、多数例での検討を行った。【方法】生検腓腹神経にて炎症性細胞浸潤を認める86例で、血清IgG4値およびIgG4陽性形質細胞浸潤を評価した。【結果】IgG4-RDの組織学的診断基準に合致するIgG4形質細胞浸潤を26例で認めた。平均年齢は67.2歳(49-86)、男性10名、女性16名であった。血管炎の基準から分類すると、顕微鏡的多発血管炎・非全身性血管炎性ニューロパチー(MPA/NSVN)が12名、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(EGPA)10名、膠原病に伴うニューロパチーが2名、これらの分類に属さないものが2名であった。運動感覚障害を呈する多発単神経炎を発症し、筋力低下・感覚障害は下肢の遠位に強く認めた。神経伝導速度でも、CMAP、SNAPの低下が下肢遠位にみられた。血液検査上は、血清IgG4値の上昇に加え、IgG、CRPの上昇や血沈の遷延を認めた。腓腹神経生検では、有髄神経の低下とともに軸索神経の出現を認めた。【結論】血管炎性ニューロパチーの一部症例およびEGPAでは、IgG4-RDの組織学的診断基準に合致するIgG4陽性形質細胞の浸潤を認め、神経上膜の線維化を伴っていた。多発単神経炎の臨床症状を呈し、炎症細胞浸潤による血管の閉塞や線維化による絞扼が障害の原因と考えられた。EGPAでは他臓器でのIgG4陽性形質細胞浸潤の既報告があるが、腓腹神経でも同様の所見が得られた。MPAとIgG4-RDの関連性は明らかになっていないが、これまでMPA/NSVNとされてきた症例に、IgG4-RDの特徴を持つ一群が含まれている可能性があることが示唆された。

O-63-3

糖尿病性末梢神経障害における骨髄細胞由来TNFαの関与

1滋賀医科大学 内科学講座(糖尿病・腎臓・神経内科), 2滋賀医科大学 再生修復医学

○浦部博志¹, 寺島智也¹, 山川 勇¹, 小川暢弘¹, 杉原芳子¹, 大井二郎¹, 金 一暎¹, 川合寛道¹, 小島秀人², 前川 聡¹

【目的】我々は糖尿病 (DM) モデルでプロインスリン陽性の骨髄由来細胞が後根神経節DRGに融合し、炎症性サイトカインTNFαを介して、アポトーシスを及ぼす糖尿病性末梢神経障害(DN)を起こすことを報告してきた。またTNFαノックアウトマウスではDM下でもDNが発症せず、抗TNFα抗体投与によりDNが改善することを報告した。今回、我々はDM下で認められる骨髄細胞由来のTNFαがDNの発症に関与しているかどうかノックアウトモデルを用いて検討した。【方法】①TNFαノックアウトマウスの骨髄細胞を移植したマウスをSTZ (Streptozotocin) にてDMモデルを作製した。TNFαノックアウトマウスの骨髄細胞を移植したDM群とwild typeのマウスの骨髄細胞を移植したDM群の神経伝導検査を比較した。②次にTNFα floxedマウスとインスリンプロモーター RIP-Creマウスを交配させたコンディショナルノックアウトマウス (インスリンを発現すればTNFαがノックダウンされるシステム) を作製し、このマウスの骨髄細胞を移植させたマウスを同様にSTZにてDMにした。プロインスリン陽性細胞特異的TNFαノックアウトマウスにおいて神経伝導検査を行った。さらにTUNEL染色にてアポトーシスが起きているかどうかを確認した。【結果】①TNFαノックアウトマウスの骨髄細胞を移植したDM群の神経伝導速度はコントロール群と比較して速度の悪化は抑制された。②プロインスリン陽性細胞特異的TNFαノックアウトマウスの骨髄細胞を移植したDM群においてもコントロール群と比較して神経伝導速度の悪化は抑制された。アポトーシスも抑制されていた。【結論】骨髄細胞由来のTNFαがDNの病因となっている可能性が示唆され、新たな治療の手がかりになると考えられた。

O-63-4

関節リウマチに伴うニューロパチーの臨床病理学的検討

名古屋大学大学院 神経内科

○橋本里奈, 高橋美江, 大山 健, 川頭祐一, 飯島正博, 小池春樹, 祖父江元

【目的】関節リウマチに伴うニューロパチーの臨床病理像について明らかにする。【対象と方法】1987年ACRおよび2010年ACR/EULAR 関節リウマチ分類基準を満たし、腓腹神経生検を施行した関節リウマチに伴うニューロパチー10例(男性6例, 女性4例, 67.0±11.9歳, mean±SD歳)を対象とした。罹病期間, 血液検査, 電気生理学的検査, 神経学的診察および病理学的所見について後方視的に検討を行った。【結果】関節リウマチの罹病期間は比較的長期例が多く(125.0±155.1ヶ月, 3か月-37年), 末梢神経障害の出現から腓腹神経生検までは2.9±2.5ヶ月であった。末梢神経障害は全例とも急性もしくは亜急性に発症し, 多発単ニューロパチー型が8例, 多発ニューロパチー型が2例であった。関節外症状として発熱, 体重減少, 皮疹, 間質性肺炎, 胸膜炎などの合併を認めた。リウマトイド因子およびCRPは全例で上昇を認めた。神経伝導検査は下肢優位の軸索障害型ニューロパチーの所見を呈し, 腓腹神経の感覚神経活動電位は全例で誘発不可能であった。腓腹神経生検病理所見は全例で軸索変性を認め, 有髄神経線維密度は中等度から高度に低下していた。神経膜下の細胞層を主座とした壊死性血管炎を認めた。【結論】今回検討した症例の特徴は, 細胞膜の壊死性血管炎による軸索障害型ニューロパチーであった。ニューロパチーは関節リウマチの長期罹患例に生じる傾向があった。障害される血管は, 細静脈や毛細血管も障害される顕微鏡的多発血管炎や好酸球性多発血管炎内芽腫症などのANCA関連血管炎と比較して, 細胞膜に目立ち, これらの血管炎とは発症機序が異なる可能性が示唆された。

O-64-1

脳梗塞患者における高血糖と蛋白尿の影響 - Fukuoka Stroke Registry -

1九州医療センター 脳血管神経内科, 2九州大学大学院医学研究院病態機能内科学, 3九州大学大学院医学研究院医療経営・管理学

○芝原友也¹, 桑城貴弘¹, 吾郷哲朗², 坂正弘¹, 前田亘一郎¹, 上床武史¹, 湧川佳幸¹, 鴨打正浩³, 岡田 靖¹, 北園孝成²

【目的】入院時高血糖と蛋白尿は, それぞれが脳梗塞患者の機能予後に関連することが報告されている。そこで, 高血糖と尿蛋白を合併した症例での機能予後について検討を行った。

【方法】2007年6月から2013年3月までにFukuoka Stroke Registry (FSR) に登録された脳卒中7518症例のうち, 発症前の日常生活機能が良好であり (modified Rankin Scale = 0.1), 発症24時間以内に入院した初発脳梗塞3482症例 (男性2212例, 女性1270例, 平均70±12歳) を対象とした。症例を入院時血糖レベルと蛋白尿の有無で6グループに分け, G1[血糖 < 140 mg/dl, 蛋白尿(-)], G1p[血糖 < 140, 蛋白尿(+)], G2[140 ≤ 血糖 < 200, 蛋白尿(-)], G2p[140 ≤ 血糖 < 200, 蛋白尿(+)], G3[200 ≤ 血糖, 蛋白尿(-)], G3p[200 ≤ 血糖, 蛋白尿(+)]とした。発症3ヶ月後のmRSにおいて, 3 - 6を機能予後不良と定義し, 入院時高血糖と蛋白尿の関連を多変量解析により検討した。

【結果】年齢, 性別, 発症時NIHSSスコアを用いて調整を行うと, 蛋白尿の有無に関わらず, 血糖が上昇するにつれて機能予後不良の危険度は増加した(p < 0.05)。さらに蛋白尿を認める群(G1p, G2p, G3p)は蛋白尿を認めない群(G1, G2, G3)に比べて, それぞれ機能予後がより不良であった(p < 0.05)。年齢, 性別, 発症時NIHSSスコアに, その他の危険因子を加えた多変量解析を行った場合も同様の結果が得られ, G3p群では, Odds Ratio 4.03, 95% Confidence Interval 2.64 - 6.20 (vs. G1, p < 0.001) で, 予後不良の危険度が高かった。

【結論】脳梗塞症例において, 入院時高血糖に蛋白尿を合併した症例では, より機能予後が不良となる。

O-64-2

脳梗塞患者におけるBMIと長期予後の関係 - Fukuoka Stroke Registry -

1九州中央病院 脳血管内科, 2国立病院機構九州医療センター脳血管・神経内科, 3九州大学大学院医学研究院病態機能内科学, 4九州大学大学院医学研究院医療経営・管理学

○由比智裕¹, 桑城貴弘², 吾郷哲朗³, 竹迫仁則¹, 古森元浩¹, 鴨打正浩¹, 岡田 靖², 北園孝成³

【目的】肥満は, 脳梗塞を含む心血管病の独立した危険因子である。一方で, 心筋梗塞, 心不全において肥満患者の生命予後がよいとの報告がある(obesity paradox)。脳梗塞においてもobesity paradoxが存在するか否かについては確かな知見は得られていない。本研究では, 肥満が脳梗塞の長期予後に及ぼす影響について検討する。【方法】2007年6月から2012年5月までにFukuoka Stroke Registry(FSR)に登録された, 発症7日以内の初発脳梗塞患者2686例を対象とした。入院時のBody Mass Index(BMI)で, 低体重群(BMI < 18.5 kg/m²), 標準体重群(18.5 ≤ BMI < 23.0 kg/m²), 過体重群(23.0 ≤ BMI < 25.0 kg/m²), 肥満群(25.0 kg/m² ≤ BMI)の4群に分類した。4群間での, 脳梗塞発症後の死亡及び脳卒中再発危険度, 多変量Cox回帰分析法を用いて検討した。【結果】年齢71±13歳, 男性1536名(57%), BMIは22.9 ± 3.8 kg/m²。病型の内訳は, アテローム血栓性脳梗塞461例(17%), ラクナ梗塞605例(23%), 心原性脳塞栓症680例(25%), 分類不能948例(35%)であった。追跡期間は844±555日であり, 追跡期間中の脳卒中再発は553例(21%), 死亡は702例(26%)であった。年齢, 性別, 危険因子を用いた多変量Cox比例ハザード解析で, 標準体重群に対する, 死亡および脳卒中再発のハザード比は, 肥満群で0.80(95%CI 0.65-0.98, P=0.034), 過体重群で1.06(95%CI 0.88-1.30, P=0.52), 低体重群で1.39(95%CI 1.13-1.69, P=0.002)と, obesity paradoxを認めた。【結論】脳梗塞発症後の長期予後について, 肥満群で良好, 低体重群では不良というobesity paradoxの傾向がみられた。

O-64-3

心原性脳塞栓症患者の発症前CHADS2スコアと入院時重症度の関連-脳卒中データベース-

1広島大学大学院 脳神経内科学, 2島根大学, 3脳卒中患者登録研究グループ

○椛津智久¹, 細見直永¹, 近藤啓太¹, 青木志郎¹, 松本昌泰¹, 小林祥泰², 脳卒中患者登録研究グループ³

【目的】心房細動患者における抗凝固療法の適応を吟味するうえで, 脳梗塞発症を予測するCHADS2スコアが広く普及している。一方, 脳梗塞患者の転帰には入院時重症度が大きく影響することから, 心房細動患者における抗凝固療法の適応は, 発症率のみならず発症した際の重症度の見込みも考慮すべきである。心原性脳塞栓症患者の入院時重症度と発症前CHADS2スコアの関連について後方視的に検討した。

【方法】脳卒中データベースに2000年から2007年に登録された9184例の心原性脳塞栓症患者のうち, 心房細動を有しており, 発症前のmodified Rankin Scaleが1以下で, CHADS2スコアの全項目が登録されていた2368例(74±10歳, 女性932例)を対象とし, 入院時NIHSSとCHADS2スコアの関連を検討した。また, 発症前CHADS2スコア0-1点の脳梗塞発症低リスク患者1056例, 65歳未満の患者422例を個別に解析した。

【結果】発症前CHADS2スコア(中央値2, 4分位1-3)は入院時NIHSS(中央値0, 四分位[3-19])と正に相関した(p<0.001)。全体の466例(18.8%)で発症前に抗凝固療法が施行されており, 抗凝固療法の有無はCHADS2スコアと関連した(p<0.001)。多変量解析では発症前CHADS2スコア(β 4.56, p<0.001), 女性(β 6.25, p<0.001), 脂質異常症(β -3.01, p=0.003)が入院時NIHSSと独立して関連し, 抗凝固療法の有無は関連しなかった。同様に多変量解析で, 発症前CHADS2スコア0-1点の1056例では女性(β 2.29, p=0.023), 65歳以上(β 2.53, p=0.012)が独立して入院時NIHSSに関連したが, 65歳未満の422例では入院時NIHSSと関連する因子は認めなかった。【結論】CHADS2スコアは心原性脳塞栓症の入院時重症度と関連する。CHADS2スコア0-1点の低リスク患者では, CHA2DS2-VASの項目である女性, 65歳以上が入院時重症度と関連する。

O-64-4

バイオマーカーを用いた急性期穿通枝梗塞の神経症状進行に関する前向き登録研究

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

3財団法人先端医療振興財団 先端医療センター 再生医療研究部, 4協和会千里中央病院, 5京都第二赤十字病院 神経内科, 6中村記念病院 脳神経外科, 7国立病院機構岡山医療センター 神経内科, 8神戸市立医療センター中央市民病院 神経内科, 9弘前脳卒中・リハビリテーションセンター 内科, 10新潟大学医学総合病院 神経内科, 11山野友裕¹, 宮下光太郎¹, 豊田一則², 田口明彦³, 成富博章^{3,4}, 山本康正⁵, 上河原司⁶, 真邊泰宏⁷, 藤堂謙一⁸, 日持典文⁹, 赤岩靖久¹⁰, 長東一行¹¹

【目的】急性期穿通枝梗塞の神経症状進行と各種バイオマーカーとの関連を明らかにする。本研究は「循環器病研究開発」による多施設登録前向き研究である。

【方法】発症2日以内に入院した穿通枝系に責任病巣を有する脳梗塞患者を対象に, 入院24時間以内と1週間以内の2回静脈採血を行い各種バイオマーカー(高感度CRP(hsCRP), インターロイキン6(IL-6), 高感度TNF-α, CD40, Th1/Th2, 可溶性LOX-1, フォンヒルブランド因子, CD34など)の測定を行い, 神経症状進行(NIHSSスコアで1点以上増加)との関連性を検証した。【結果】2011年11月から2013年8月までに61例(男性41例, 平均70.0歳)が登録され, 神経症状進行は11例(18%)で認められた。症状進行群では非進行群に対して入院時年齢(平均79 vs 68歳), 入院時NIHSSスコア(中央値5 vs 2), 入院時収縮期血圧(176.5 vs 158.9mmHg)と責任血管とは関連のない頭蓋内主幹動脈病変を有する割合(3/11(27%) vs 2/50(4.6%))が有意に高かった。入院24時間以内の血液検査でhsCRP(中央値2760 vs 800ng/ml, p=0.077)とIL-6(3.3 vs 2.2pg/ml, p=0.066)は症状進行群で高い傾向を認めた。入院1週間目の血液検査では, 症状進行群でhsCRP(中央値6310 vs 2030ng/ml, p=0.039)は有意に高く, CD34(中央値0.40 vs 0.84/μL, p=0.020)は有意に低値であった。

【結論】穿通枝梗塞の症状進行には高齢, 入院時神経症状の重症度, 発症早期の血圧高値および脳動脈硬化が関与し, バイオマーカー測定から顕著な炎症性変化や内皮機能低下との関連が示唆された。

O-65-1

アストロサイトのAQP4蛋白発現を制御する因子の解析

山口大学大学院医学系研究科神経内科学

○大石真莉子, 佐野泰照, 清水文崇, 安部真彰, 前田敏彦, 西原秀昭, 古賀道明, 神田 隆

【目的】NMO病巣ではAQP4の脱落が確認され、AQP4蛋白の減少と液性免疫因子によるアストロサイト(AST)の障害がNMOの初期に生じる重要な病態であると考えられており、AQP4減少に伴う水移動の異常が重篤化に関与していることが推察される。このためASTでのAQP4発現の制御が可能となればNMO病変部位での水の出納が改善され、治療へ繋がる可能性がある。今回我々は、ASTとともに血液脳関門を構成しているペリサイトや脳微細血管内皮細胞を介したASTのAQP4蛋白発現制御について検討した。

【方法】当科で樹立したヒトアストロサイト株(hAST)、ヒト脳微細血管内皮細胞株(TY09)、ヒト脳由来ペリサイト株(HB-PCT)を用い、TY09とHB-PCTがhASTのAQP4蛋白の発現に与える影響について検討した。TY-09, HB-PCTそれぞれの細胞株とhASTとの共培養の実験系(co-culture)と、TY-09, HB-PCTそれぞれの培養上清(CM: condition medium)をhAST株に作用させる実験系の兩者を用いて解析した。両者とも一定期間の培養後hAST株のmRNAと蛋白抽出を行い、AQP4発現量についてreal time-PCR, Western Blotで解析を行った。また対照として血液脳関門由来の内皮細胞株(FH-BNB)、ヒト末梢神経由来ペリサイト株(HP-PCT)を用いて同様の実験を行った。

【結果】TY09とHB-PCTそれぞれの細胞株とhASTとの共培養系、CMいずれも対照群に比べAQP4発現はmRNAおよび蛋白レベルともに増加していた。一方でFH-BNB, HP-PCTはいずれもAQP4の発現に影響を与えなかった。

【結論】血液脳関門由来内皮細胞および脳ペリサイトから放出される液性因子により、ASTのAQP4 発現が増加することが示された。

O-65-2

NMO-IgGによる細胞内シグナル伝達への作用

藤田保健衛生大学病院 脳神経内科学

○朝倉邦彦, 福井隆男, 廣田政古, 村手健一郎, 植田見広, 島さゆり, 松本慎二郎, 伊藤信二, 武藤多津郎

【目的】これまでAQP4M1とM23同時発現細胞では、AQP4のほとんどが脂質ラフトに局在し、薬剤投与により脂質ラフトを障害するとその局在が変化し、NMO-IgGによる細胞障害が軽減された。今回は、NMO-IgGの細胞内リン酸化シグナル反応に及ぼす影響を、脂質ラフトに着目して検討した。【方法】AQP4 M1/M23発現細胞に、正常血清またはNMO患者血清を添加し、添加後経時的に全細胞蛋白を回収し、抗チロシンリン酸化抗体、抗セリン・スレオニンリン酸化抗体でウェスタンブロットを行い、各リン酸化の変化を調べた。細胞内シグナル伝達の下流に存在するMAPKのリン酸化についても検討した。また、AQP4 M1/M23発現細胞をmethyl-β-cyclodextrinで処理した後、同様の実験を行った。【結果】正常血清では、分子量40kDa付近に添加後5分からチロシンリン酸化の亢進が認められ、添加30分後まで持続した。NMO患者血清を加えると、同じく分子量40kDa付近に添加後5分から添加後60分程度まで、正常血清よりも強いチロシンリン酸化反応が認められた。一方薬剤で処理し脂質ラフトを障害した場合、NMO患者血清添加によるチロシンリン酸化亢進は減弱し、正常血清との差はなかった。MAPKのリン酸化も、NMO患者血清を加えると、正常血清を加えた場合よりも強いリン酸化の亢進が認められた。脂質ラフトを障害した場合、NMO患者血清添加によるリン酸化の亢進は減弱し、正常血清との差は消失していた。セリン・スレオニンリン酸化反応は正常血清とNMO患者血清で差は認められなかった。【結論】NMO-IgGにより、分子量約40kDaの蛋白のチロシンリン酸化が亢進し、薬剤で脂質ラフトを減少させると、この亢進が消失した。MAPKも同様の変化を呈した。このことから、分子量約40kDaの蛋白を同定するか、このチロシンリン酸化反応を抑制する薬剤を見出すことにより、NMO-IgGによるアストロサイト細胞障害を軽減させる可能性が示唆された。

O-65-3

多発性硬化症および視神経脊髄炎におけるT細胞受容体遺伝子領域のコピー数多型の同定

¹九州大学大学院医学研究院神経内科学, ²九州大学大学院医学研究院神経治療学, ³九州大学生体防御医学研究所トランスオミクス医学研究センターゲノミクス分野
○佐藤真也¹, 山本 健³, 松下拓也¹, 磯部紀子¹, 河野祐治¹, 吉村 怜¹, 飯沼今日子¹, 渡邊 秀¹, 米川 智¹, 眞崎勝久¹, 山崎 亮², 吉良潤一¹, the Japan Multiple Sclerosis Genetics Consortium

【背景・目的】コピー数多型(copy number variant: CNV)は一塩基多型(single nucleotide polymorphism: SNP)と同様、表現型や疾患感受性に影響を与える。最近我々は、多発性硬化症(MS)と視神経脊髄炎・同関連疾患(NMO/NMOSD)の日本人コホートにおいて、高密度SNPアレイを用いたCNVのゲノムワイド相関解析を実施した。その結果、 $p < 0.01$ かつOdds ratio(OR) > 1を満たす候補CNVをMSで約170個、NMO/NMOSDで約250個まで絞り込んだ(Discovery study)。このうち、T細胞受容体(T cell receptor: TCR)遺伝子の特定の領域に、両疾患と特に相関の強い欠失型の疾患関連CNVを同定した。本研究ではこれらの結果の再現性を評価する。

【対象・方法】Discovery studyと独立したコホートであるMS患者296例、NMO/NMOSD患者76例、健常者790例において、Discovery studyと同様に、SNPアレイを用いてCNV相関解析を実施した(Replication study)。さらに、TaqMan[®]プローブおよびリアルタイムPCR法を用いて当該CNVの定量評価を行った。

【結果】Replication studyで再現性が確認できた候補CNVは、MSで約35個、NMO/NMOSDで約25個であった。このうち、蛋白コード領域を含むCNVに関して、MSにおいては7番染色体T細胞受容体(T cell receptor: TCR)ガンマ鎖および14番染色体TCRアルファ鎖をコードする遺伝子領域に疾患と相関の強い欠失型CNVを認め、NMO/NMOSDにおいても、TCRアルファ鎖の遺伝子領域にMSと共通する欠失型CNVを認めた。このCNVは定量PCR法でも再現性を確認できた。さらに、NMO/NMOSDでは上記CNVを保有する亜群は保有しにくい亜群と比較して血清抗アクアリン抗体価が陰性または有意に低力価であり、また、Barkhof基準を満たす脳病巣を有する割合が当該CNVを保有する亜群が保有しにくい亜群よりも有意に多かった。【結論】MSとNMO/NMOSDにおいて、TCRアルファ鎖およびガンマ鎖の遺伝子の特定の領域に欠失型の疾患関連CNVを同定した。

O-65-4

次世代シーケンサー ChIP-SeqデータによるゲノムワイドNF-κB p65標的遺伝子群の解析

明治薬科大学 バイオインフォマティクス

○佐藤準一, 川名夏生, 山本洋司, 紀 嘉浩

【目的・方法】Nuclear factor-kappa B(NF-κB)は、多数の免疫・ストレス・発癌遺伝子群の発現を制御する中心的な転写因子で、RelA(p65), RelB, c-Rel, NF-κB1(p105), NF-κB2(p100)を含む。NF-κBは多発性硬化症(multiple sclerosis; MS)再発に密接に関連している(Dis Markers 25:27-35, 2008)¹が、MS発症におけるNF-κB標的遺伝子群の役割は明らかではない。本研究では、TNFαで刺激したヒトBリンパ球における次世代シーケンサーNF-κB p65 ChIP-Seqデータ(SRP007993; Illumina GAI)を用いて、NF-κB p65結合部位をBowtieでmapping(Hg19), MACSでpeak検出, GenomeJACKでgenome上の位置を同定した。

【結果】Peakが主としてpromoterおよびintronに位置する918遺伝子を同定した。MEME-ChIPでNF-κB consensus sequence: 5GGG(A/G)N(A/T)(C/T)(C/T)CC3の集積を認めた。918遺伝子はMS risk alleleの10遺伝子(Nature 476: 214-9, 2011), MS脳病巣プロテオームの49遺伝子(Nature 451:107-81, 2008)を含んでいた。分子ネットワーク解析では、T cell activation pathway, B cell receptor signaling, Toll-like receptor signaling, apoptosis signalingと密接に関連していた。【結論】ゲノムワイドなNF-κB p65標的遺伝子群の制御異常は、T・B細胞活性化に重大な影響を及ぼし、MSにおける自己免疫応答を誘導し得ると思われる(Mult Scler Relat Disord 3:94-106, 2013)。

O-66-1

Febrile infection-related epilepsy syndrome(FIRES) 成人例に対する免疫療法の検討

近畿大学病院 神経内科

○鈴木秀和, 加藤来里, 市橋珠里, 森川みゆき, 岡崎真央, 寒川 真, 西郷和真, 三井良之, 楠 進

【目的】FIREsは主に小児科領域で報告される疾患で、高熱で発症する。その後、痙攣が出現し、短時間で痙攣重積に至り、重度の後遺症を残すことが多い。遺伝的背景や、免疫異常が病因として考えられているが未解明の部分が多い。我々はFIREsの成人男性の2例に対する積極的な免疫調整療法の有効性を検討した。

【方法】FIREsと診断した成人男性の2例(症例1:32歳, 症例2:72歳)について各種免疫療法を施行した。

【結果】症例1とともに39度台の高熱が、数日間継続後、意識障害、痙攣発作が出現した。いずれの症例も来院後数時間で痙攣重積に至り、抗てんかん薬投与、経静脈麻酔を行ったが痙攣発作は持続した。脳波で全般性徐波と局所性棘波を観察した。血液検査、脳脊髄液一般検査で陽性所見はなかった。HSVなどの各種ウイルス関連検査などの感染症検査も陰性であった。2例とも入院時の頭脳MRIでは脳実質病変は認めなかったが、約1週後の再検で、線状性、島、内側側頭葉などに異常信号が出現した。抗VGKC複合体抗体、抗NMDAR抗体、抗AMPAR抗体、抗GABA_A受容体抗体、抗Hu抗体、GAD抗体などの自己抗体は陰性で、臨床経過よりFIREsと診断した。難治性の経過にたいし、ステロイドパルス療法、単純血漿交換療法を実施した。プレドニゾン漸減療法を経て、発症後約2ヶ月で経静脈麻酔管理より離脱できた。回復過程で、近時記憶障害、性格変化、幻覚を認めたが、症例1は第95病日、症例2は第123病日に退院となった。症例1は、3剤の抗てんかん薬投与下、部分発作～全般化を1回/週の頻度で認めているが、職場復帰を果たした。症例2は、3剤の抗てんかん薬投与下、部分発作～全般化を1回/月の頻度で認めるのみである。

【結論】FIREsは成人にも発症する。積極的な免疫調整療法にて良好な経過が得られる可能性があり、的確な診断が重要である。

O-66-2

2D-DIGE法を用いた小脳失調型橋本脳症患者血清添加によるプロテオーム変化

¹福井大学医学部附属病院 神経内科, ²山口大学医学部 神経内科, ³福井県立大学 看護福祉学部

○松永晶子¹, 岸谷 融¹, 亀 朋美¹, 村松倫子¹, 井川正道¹, 山村 修¹, 濱野忠則¹, 佐野泰照², 神田 隆², 米田 誠³

【目的】橋本脳症の10%が小脳失調型を呈するが、本症に特異的に見出される抗N末端α-enolase(NAE)抗体の病態機序への関与は不明である。最近、小脳失調型橋本脳症患者の髄液添加により小脳プルギンエ細胞のシナプス伝達が障害されることが三苦らとの研究から明らかとなった。今回、患者血清の培養ヒト脳血管内皮細胞への添加によるプロテオーム変化を網羅的に解析し、病態の解明をめざす。【方法】対象は、抗NAE抗体陽性の小脳失調型橋本脳症患者2例(症例1:66歳、女性、抗NAE抗体価 x2560倍、症例2:63歳、女性、抗NAE抗体価 x1280倍)と正常コントロールで、それぞれの320倍希釈血清を培養ヒト脳血管内皮細胞株(TY10細胞)(J Cell Physiol 2010; 山口大学 神田ら)に添加し、37℃で24時間培養後、各々の蛋白を回収。蛍光標識二次元ディメンショナル電気泳動解析システム(2D-DIGE)法(Amersham Bioscience社)によりプロテオーム変化を比較検討した。画像解析ソフトProgenesis(PerkinElmer社)を用い、t検定、ANOVA検定で $p < 0.01$ を有意なスポットとした。【結果】症例1:正常コントロールと比較し、患者血清添加後、有意に上昇した蛋白のスポットを8ヶ所認め、逆に有意に減少したスポットは認めなかった。症例2:正常コントロールと比較し、患者血清添加後、有意に上昇した蛋白のスポットを7ヶ所認めた。逆に有意に減少したスポットは認めなかった。症例1と2で共通して上昇した蛋白スポットを1ヶ所認めた。【結論】小脳失調型橋本脳症患者血清添加により共通に変化する脳血管内皮細胞のプロテオームがあり、病態解明につながる可能性がある。

O-66-3

中枢神経ループスにおける中枢神経内での抗NR2抗体産生と脳血液関門の障害

1北里大学病院 膠原病感染内科, 2自治医科大学内科学講座アレルギー-膠原病学部門 ○廣畑俊成¹, 吉尾 卓²

【目的】中枢神経病変はSLEの約半数の患者に出現する難治性病態である(NP-SLE)。これまでに髄液中の抗NMDAR(NR2)抗体が高位脳機能異常を示すdiffuse psychiatric/neuropsychological syndromes (diffuse NP-SLE)患者で上昇し、特にその重症型のacute confusional stateにおいてより高値を示す事が明らかになっている。本研究においては、この髄液中の抗NR2抗体の上昇においてその中枢神経内での産生と脳血液関門の障害が如何に関与するかについて検討した。【方法】1982年のアメリカリウマチ学会の診断基準を満たし何らかの神経症状をきたしたSLE患者85例(NP-SLE)および非炎症性神経疾患(control)を呈した非SLE患者26例より採取された血清・髄液について、albuminと抗NMDAR(NR2)抗体をELISAにて測定し、Q albuminとCSF anti-NR2 indexを算出した。【結果】NP-SLE患者85例中59例は精神症状を示すdiffuse NP-SLEであり、26例は局所神経症状を主体とするneurologic syndromes (focal NP-SLE)であった。髄液抗NR2抗体はdiffuse NP-SLEにおいてfocal NP-SLE やcontrolに比し有意に高値を示した。さらに、髄液抗NR2抗体はdiffuse NP-SLEの中では重症型のacute confusional state (ACS)において、他の精神症状群 (cognitive disorder, mood disorder, anxiety disorder and psychosis)に比し有意に上昇していた。一方、CSF anti-NR2 indexはACSと他の精神症状群の間で有意差がなかったが、Q albuminはACSで有意に高値を示していた。さらに、髄液抗NR2抗体はQ albuminと有意の正の相関を示した(r=0.3628, p=0.0083)。【結論】以上の結果より、重症のdiffuse NP-SLEでは、中枢神経内での産生ではなく脳血液関門の障害により髄液中の抗NR2抗体の上昇をきたす事が病態形成に関与していると考えられた。

O-66-4

孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病 Forme Fruste

1国立病院機構千葉東病院 神経内科, 2千葉大学大学院医学研究院 神経内科学 ○小出瑞穂¹, 磯瀬沙希里¹, 伊藤喜美子¹, 吉山容正¹, 新井公人¹, 鶴沢顕之², 桑原 聡²

【目的】近年、認知症のスクリーニングで撮影したMRIによりプリオン病の疑われる症例が散見される。当院入院患者の中に、WHOの診断基準を満たさないが画像所見から孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病 (sCJD)が疑われる一群 (Forme Fruste: FF) が存在する。そこで、家族性プリオン病 (V180I), sCJDに比しFFの特徴を抽出する。【方法】2011年以降3年間のプリオン病入院22例のうちV180I変異例5例、sCJDに比し確実例8例、FF 7例計20例を対象とし、臨床症状、経過、MRI画像所見の出現時期と周期性同相性放電 (PSD) の出現期間を比較した。【結果】ミオクロウスの出現率はV180I変異例60%、sCJDに比し確実例88%、FF 43%であった。その出現時期に関して、V180I変異例は発症から9ヵ月、sCJDに比し確実例は2ヵ月、FFは1年11ヵ月で認められた。PSDの出現率はV180I変異例0%、sCJDに比し確実例88%、FF 43%であった。PSDはsCJDに比し確実例では発症から2ヵ月、FFでは1年2ヵ月で認められた。MRI拡散強調画像の大脳皮質高信号はすべての症例で認められた。MRI信号異常は、V180I 変異例とsCJDに比し確実例は発症から2ヵ月、FFは4ヵ月で認められた。経過に関して、入院までの平均期間はV180I変異例5ヵ月、sCJDに比し確実例3ヵ月、FF 1年5ヵ月であった。全経過 (死亡まで)の平均期間はV180I 1年7ヵ月、sCJDに比し確実例1年6ヵ月、FF 3年3ヵ月であった。またFFの遺伝子検査結果については、codon129の多型はメチオニンのホモ接合 (MM) が6例 (86%)、バリンとのヘテロ接合 (MV) が1例 (14%) であった。【結論】Forme Frusteの特徴は、進行様式が非常に緩徐で、進行性認知症以外の臨床症状の出現率が低く、ミオクロウスや脳波異常の出現時期が遅い点である。MRI拡散強調画像の異常所見は早期より認められるため、CJD診断能の向上に有効と考えられた。

O-67-1

大脳皮質基底核変性症の臨床診断基準の検討

1新潟大学脳研究所 神経内科, 2秋田赤十字病院神経内科, 3新潟大学脳研究所病理学, 4長岡赤十字病院神経内科, 5国立病院機構新潟病院神経内科, 6長崎北病院神経内科 ○下畑享良¹, 大内東香^{1,2}, 豊島靖子³, 他田真理³, 小宅睦郎⁴, 会田 泉⁵, 富田逸郎⁶, 佐藤 聡⁶, 辻畑光宏⁶, 高橋 均³, 西澤正豊¹

【目的】大脳皮質基底核変性症 (CBD) の典型的臨床像 (corticobasal syndrome; CBS) を呈する背景病態としては、CBDのほか、進行性核上性麻痺 (PSP) やアルツハイマー病 (AD) など多彩であることが知られている。そのためCBDは病理診断名、CBSは臨床診断名として使われるようになった。一方、CBSの臨床診断基準としてMayo基準や改訂Cambridge基準が用いられている。また2013年、CBDの臨床診断基準がArmstrongらにより提唱されたが、その感度や特異度は不明である。本研究はCBDの臨床診断基準の感度、特異度を検討することを目的とした。【方法】対象は上記いずれかのCBSの臨床診断基準を満たし、かつ病理診断名が確定している症例とした。全経過および発症後2年以内において、各症例がCBDの臨床診断基準を満たすか検討した。【結果】対象は10例 (67.9 ± 9.3歳, 男:女=6:4) で、病理診断はCBD 3例、PSP 3例、AD 3例、いずれにも該当しない非典型的4リベート・タウオパチーが1例であった。全経過では5例 (CBD 3例、PSP 1例、AD 1例) がclinical criteria for possible CBD (p-CBD) を満たし、1例 (AD 1例) がclinical research criteria for probable sporadic CBD (cr-CBD) を満たした。発症後2年以内に限ると、p-CBDを1例 (AD 1例) で、cr-CBDを1例 (AD 1例) で満たすのみであった。一方、全経過ではCBD 3例全例がCBDの臨床診断基準を満たしたが、発症後2年以内に限ると1例も満たさなかった。背景病理がCBDでない3例 (PSP 1例、AD 2例) も全経過において診断基準を満たした。【結論】CBDの臨床診断基準の発症早期の感度は低く、また特異度も高くない可能性が示唆された。今後、前方視的な検討にて検証を行う必要がある。

O-67-2

進行性核上性麻痺と臨床診断された症例の背景病理

1国立病院機構 東名古屋病院 神経内科, 2愛知大学 加齢医学科学研究所 ○饗場郁子¹, 齋藤由扶子¹, 後藤敦子¹, 横川ゆき¹, 見城昌邦¹, 片山泰司¹, 田村拓也¹, 神原聡子¹, 犬飼 晃¹, 辰己新水², 三室マヤ², 若崎 靖², 吉田真理²

【目的】進行性核上性麻痺様の典型的臨床像 (以下PSPsとする) を呈する例の背景病理としてPSP以外に大脳皮質基底核変性症(CBD)をはじめ様々な疾患が報告されている。PSPsの背景病理予測に有用な臨床症候について検討した。【方法】いずれかの時期にNINDS-SPSPの診断基準を満たし、病理診断が確定している20例。背景病理からPSPとnon-PSP, 4R tauopathy (PSP, CBD, atypical 4R tauopathy) とnon-4R tauopathyに分け、発症2年以内および全経過における臨床症候について、カイ二乗検定/Fisher検定を行い、有意な所見について感度と陽性的中率 (PPV) を算出した。【結果】対象は20例 (男性11例, 女性9例)。発症年齢66.6 ± 8.1歳, 罹病期間7.1 ± 2.9年, 死亡時年齢73.6 ± 7.9歳。病理診断はPSP13例, Non-PSPはCBD2例, Atypical 4R tauopathy 2例, アルツハイマー病 (AD) 1例, Alexander病 1例, Senile dementia with NFT predominant type (SD-NFT) 1例。発症2年以内の症候では、PSP, 4R tauopathyで有意にみられる症候はなかった。全経過を通じた症候では、slurred speech (P=0.034, 感度60%, PPV100%), 言語障害 (P=0.021, 感度100%, PPV81.2%), face-touching sign (P=0.029, 感度66.7%, PPV100%), 異常言動がないこと (P=0.046, 感度84.6%, PPV84.6%) はPSPを示唆する所見であった。また言語障害 (P=0.018, 感度94.1%, PPV100%), 自発的な眼球運動の障害 (P=0.018, 感度94.1%, PPV100%) は4R tauopathyで有意に認められた。SD-NFT, ADでは画像上NPHの合併が示唆され、アレクサンダー病では延髄の萎縮が認められた。【結論】PSPsの背景疾患はPSPが65%, 4R tauopathyが85% であった。PSPsの中でslurred speech, 言語障害, face-touching sign, 異常言動の欠如はPSPを予測する所見であった。4R tauopathy以外の疾患では言語障害や自発的な眼球運動障害がなく、画像上NPHあるいは延髄の萎縮の合併が認められたが、病初期には鑑別は困難と考えられた。

O-67-3

Autopsy-proven progressive supranuclear palsyの臨床病理学的検討

1富山大学附属病院 神経内科, 2富山大学大学院医学薬学研究部法医学講座 ○吉田幸司¹, 畑由紀子², 西田尚樹², 田中耕太郎¹

【目的】生前神経変性疾患の診断が付されておらず剖検で初めて確定診断された進行性核上性麻痺 (PSP) 症例の臨床病理学的特徴を検討する。【方法】PSPの診断定義として、淡着球, 視床, 黒質の全てで抗リソ酸化タウ抗体 (tau) 陽性構造物が存在し、かつtufted astrocyte (TA) を認めた症例とした。2007年8月から本学で神経病理学的検索を施行した連続司法解剖801例を対象とし、年齢・性別・生前の症状の有無・死因のほか、PSP以外の変性疾患の合併を含めた神経病理学的所見を検討した。【結果】上記の基準を満たす症例は14例 (男性9例, 女性5例), 平均年齢88.8才であった。生前認知症8例 (57%), 歩行障害5例 (36%) を認めたが、全例でQOLはほぼ保たれていた。死因は転倒事故8例 (57%), 自殺6例 (43%) であった。神経病理所見では神経細胞, 線維のtau陽性像を上記の部位で断片的に認めたが、その出現程度には症例間で差異があり、辺縁系, 黒質線状体系, 脳幹小脳系優位位に分かれる傾向にあった。いずれの例でも神経細胞脱落は軽度であった。TAは大脳皮質14例 (100%), 淡着球6例 (43%), 視床核5例 (36%), 黒質3例 (21%), 青斑核1例 (7%), 橋核1例 (7%), 下オリーブ核4例 (29%), 小脳歯状核3例 (21%) で認められた。また嗜銀顆粒性認知症8例 (57%), アルツハイマー病2例 (14%), レヴィー小体病1例 (7%) の合併が認められた。【考察】平均年齢は一般的なPSPの発症年齢と比較して高かったが本症例群はPSPの臨床症状の発現が明らかでない症例や軽微な症状の状態を見ている可能性が高く、PSP病理理解のために非常に有用な症例群と考えられる。認知症や精神症状が前立に立っている症例が多いことに加え、転倒や自殺例が多いことから加齢, 運動器疾患, 精神疾患と診断されている高齢者の中に本例のような形態所見を呈する症例が含まれている可能性がある。今後PSP典型例との異同, 加齢性変化である可能性の検証も重要になると考えられる。

O-67-4

本邦における特発性大脳基底核石灰化症の臨床的・遺伝学的検討

1岐阜大学神経内科・老年科, 2東京大学神経内科, 3岐阜薬科大学薬物治療学, 4札幌医科大学神経精神科, 5富山大学神経内科, 6香川大学神経内科, 7東京都健康長寿医療センター神経内科, 8名古屋大学神経内科, 9岐阜大学生命科学総合研究支援センターゲノム研究分野 ○山田 恵¹, 田中真生², 高木麻里³, 小林清樹⁴, 田口芳浩⁵, 高嶋修太郎⁵, 田中耕太郎⁵, 峠 哲男⁶, 初田裕幸⁷, 村山繁雄⁷, 林 祐¹, 金子雅幸³, 石浦浩之², 三井 純², 熱田直樹⁸, 祖父江元⁸, 下澤伸行⁹, 犬塚 貴¹, 辻 次丈², 保住 功³

【目的】本邦における、特発性大脳基底核石灰化症 (idiopathic basal ganglia calcification: IBGC) の臨床所見, 神経放射線学的所見, 遺伝子学的所見につき明らかにする。【方法】全国の神経内科医, 小児科医へ情報・検体提供を依頼した。集まったIBGC症例69例 (家族例10家系, 孤発例46人) につき、臨床的検討・頭部CTによる神経放射線学的検討を行った。さらにIBGCの原因遺伝子であるSLC20A2の検索を行った。【結果】6つのSLC20A2の新規変異を見出した。家族例の4家系, 孤発例の2例で変異が発見され、4つはmissense変異, nonsense変異, frameshift変異がそれぞれ一つずつであった。SLC20A2変異の頻度は家族性の50%のほかに、これは過去の報告と同程度であった。SLC20A2変異をもつ例の臨床所見は多様性を呈していたが、同じ遺伝子変異をもつ2つの異なる家系の発端者では、臨床経過・症状・神経所見・頭部CT所見は類似していた。SLC20A2変異例全例で基底核石灰化をみとめており、同遺伝子が石灰化の出現に強く関連することを示唆するが、症状や神経所見には一定の傾向はみとめなかった。また、SLC20A2変異例と変異をもたない例の間で、臨床所見・画像所見に特徴的な差異は見だせなかった。【結論】SLC20A2変異は本邦の家族性IBGCにおいて主要な原因遺伝子である。同じ変異をもつ家系の発症者は、類似した臨床経過・症状・神経所見, 頭部CT所見を呈していた。

O-68-1

ミトファジーに対する内因性パーキンの関与

徳島病院 神経内科, 徳島病院 臨床研究部

○三ツ井貴夫^{1,2}, 牧由紀子², 十河正子², 藤本美希², 川村和之¹, 乾 俊夫¹

目的: 近年, ミトコンドリアのオートファジー (ミトファジー) に過剰発現したパーキンは重要な役割を有していることが知られている。しかしながら内因性パーキンがミトファジーにどの程度関与しているかは明らかではない。我々はパーキンが細胞内ミトコンドリアにおいて糖化されていることを見出した。本研究では, ミトファジーにおける内因性パーキン蛋白の細胞内局在について検討した。

対象と方法: COS-1細胞およびHeLa細胞において, GFP-パーキンを導入した場合と導入していない場合について, 内因性パーキン局在がCCCP処理によってどのように変化するかを検討した。抗パーキン抗体として非糖化型パーキンのみに反応するAb2132を使用した。さらに細胞をSialidase A と O-glycosidase により脱糖鎖した場合の変化についても検討した。

結果: Ab2132で染色された内因性パーキンは, 両細胞において核および細胞質にびまん性に弱いシグナルとして検出された。CCCP処理された細胞においては, 同じシグナルはミトファジーをきたしたミトコンドリアに一致していた。この現象は導入されたGFP-パーキンにおいても同様に認められた。一方, 細胞を脱糖鎖した場合には, Ab2132シグナルはCCCP処理をしないときにはミトコンドリアに一致していた。さらにCCCP処理を行うと, 同じシグナルは一部はミトコンドリアに一致し, 一部はミトコンドリア外に検出された。

結論: 内因性パーキンは糖鎖が付加されたものと, 付加されていないものが存在すること, ミトファジーには糖鎖の付加されていないパーキンが関与することが示唆された。

O-68-2

遺伝性パーキンソン病PARK9(ATP13A2)の分子病態とリソソームの障害

順天堂大学医学部 脳神経内科, 順天堂大学医学部 老研センター, 順天堂大学医学部 神経生物学形態学, 国立病院機構 千葉東病院

○佐藤栄人¹, 小池正人², 船山 学², 金井数明³, 新井公人⁴, 内山安男³, 服部藤孝¹

【目的】 若年発症遺伝性パーキンソン病の病態としてオートファジー-リソソーム系の関与が有力であり, PINK1/Parkinの機能不全によるミトコンドリア品質管理の破綻もその一端である。一方で, 我々は本邦における若年発症遺伝性パーキンソン病PARK9(ATP13A2)のF182L変異の家系を見出してきた(Ning et al. Neurology 2008, Kanai K, et al. Mov Disord 2009)。その原因遺伝子産物ATP13A2がリソソームに局在することから, 同様にタンパク分解系の異常が関与しているであろうとの仮説のもと若年発症遺伝性パーキンソン病に共通の病態を明らかにする。

【方法】 培養細胞にATP13A2変異体を一過性に発現させることにより局在の変化を観察した。さらには安定抑制細胞を採取し, リソソームの機能を生化学的に評価するとともに, 電顕により微細構造物の蓄積を検討した。さらにATP13A2コンディショナルノックアウトマウスにて同様な解析を行った。

【結果】 ATP13A2は本来リソソームに局在するが, 変異タンパク質は小胞体からリソソームに輸送されないことによりリソソームの機能異常をきたすことが推測された。そこでATP13A2遺伝子を抑制すると, 神経系細胞特異的に細胞死を誘発することが明らかとなった。ノックダウン細胞には膜様構造物や異常なリソソームが多数存在し, カテプシンD活性が有意に低下した。同様な膜様構造物はノックアウトマウスにも観察された。これらの現象はリソソームの機能不全による二次的な変化と考えられた。

【結論】 若年発症遺伝性パーキンソン病の病態としてオートファジー-リソソーム系の異常が示唆された。

O-68-3

ChPFによるパーキンの糖化に及ぼす影響

徳島病院 臨床研究部, 徳島大学大学院臨床神経科学

○牧由紀子¹, 三ツ井貴夫¹, 藤本美希¹, 十河正子¹, 川村和之¹, 梶 龍児²

目的: 私達はパーキンが細胞内のミトコンドリアに局在し, そのbiogenesisを促進することを報告した。またパーキンと結合しミトコンドリアまで運搬する新規蛋白Kloklin 1の存在も報告した。Kloklin 1はChondroitin Polymerizing Factor (ChPF) のスプライズン変異体であった。さらにパーキンを精製する段階で2つの分子量を持つことが分かった。本研究では2つの分子量をもつパーキンの細胞内局在およびその機能解析について検討した。

方法: Hisパーキンを培養細胞に導入し種々の抗体を用いて, イムノブロット法で2つの分子量を検出した。また免疫染色法を用いて細胞内局在を検討した。さらに2つの分子量をもつパーキン蛋白の機能について生化学的検討を行った。

結果: 細胞にHisパーキンを導入すると52kDaと58kDaの2つの分子量を有しており, 58kDaパーキンはレクチンが染色された。またKloklin 1に結合しているパーキンは58kDaであった。さらにChPFを過剰発現した細胞はO-GluNAcが強く発現していた。さらにin vitroの系でChPFを添加していくと濃度依存的に52kDaパーキンから58kDaパーキンへシフトされるようになった。そして58kDaパーキンのE3活性はin vivoの系でChPFを過剰発現させると抑制され, in vitroの系でE3活性は52kDaに比べて58kDaパーキンのほうが低下していた。

結論: ChPFはO-GluNAc 転移を促進していることが示唆された。また52kDaパーキンはChPFによりO型糖鎖が付加されKloklin 1と結合してミトコンドリアへ運搬されていることが示唆された。さらに糖化された58kDaパーキンは52kDaパーキンに比べてE3活性が抑制されていることが示唆された。

O-68-4

パーキンソン病の病態とドパミンによるアストロサイトの抗酸化ストレス作用の制御機構

慶應義塾大学医学部 神経内科

○馬島恭子, 高橋慎一, 飯泉琢矢, 安部貴人, 鈴木則宏

【目的】 ドパミン (DA) の一部は, グルタミン酸 (GA) と同様の機構で線条体のアストロサイトによって回収され, その解糖系代謝を活性化して酸化ストレスを軽減する可能性がある。パーキンソン病 (PD) の病態におけるアストロサイトの抗酸化ストレス作用を検討するため, DAとGAがglucose代謝と酸化ストレス応答に与える影響を検討した。

【方法】 SDラット由来の培養ニューロン (N: 線条体) とアストログリア (A: 大脳皮質または線条体) を用いた。DA/GAの急性 (60min) /慢性 (15h) 暴露後のglucose消費率, 酸化ストレス応答の指標であるペントースリン酸経路 (PPP) fluxを[¹⁴C]deoxyglucose, [l-¹⁴C]/[6-¹⁴C]glucoseで定量 (pmol/μg/60min, %control) した。PPP流速酵素であるG6PDHの転写因子Nrf2の核移行を免疫染色で, ROS産生率を蛍光色素H2DCFDAで検討した。

【成績】 DA (10.100 μM) 急性暴露は用量依存性にAのglucose消費を増加させた (123.3 ± 6.0, 108%および130.4 ± 11.5, 115%)。不均衡なPPP flux尤進 (2.9 ± 0.4, 166%および120.7 ± 3.4, 687.3%) を惹起した。GA (500 μM) はglucose消費の活性化 (163.5 ± 7.0, 144%) とPPP flux尤進 (7.1 ± 1.3, 299%) を惹起した。DA慢性暴露後のAではNrf2核移行を伴うPPP尤進 (2.0 ± 0.1, 118%および2.7 ± 0.1, 163%) とROS産生率抑制 (86.75%) が観察されたが, Nでは認めなかった。Cell free環境のDAは持続的なROS産生増加を来し, AのNrf2活性化のトリガーと推測された。GA慢性暴露はAのPPP尤進を惹起しなかった。

【結論】 黒質DAニューロンの自律活動は線条体のDA濃度を維持する。細胞外DAの自動酸化により生じるdopamine quinoneは酸化ストレスから細胞障害を惹起する。DA慢性暴露はアストロサイトのPPP活性化による抗酸化作用からDAニューロンへの保護効果をもたらす可能性を示唆した。DA急性暴露によるPPP活性化はglucose消費に比して著しく, これらの制御はPDの新規治療戦略となり得る。

O-69-1

6'-シアリル乳糖は高齢発症GNEミオパチーマウスの筋症状を回復する

国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 疾病研究第一部, 山梨大学大学院 医学工学総合教育部, 国立精神・神経医療研究センター トランスレーショナルメディカルセンター 臨床開発部, 4Medical Genetics Branch, National Human Genome Research Institute, National Institutes of Health, 5東京医科大学医学部医学科 神経生理学講座, 6日本たばこ産業 糖鎖ビジネスユニット

○米川貴博^{1,2}, 野口 悟^{1,3}, Christine V. Malicdan May⁴, 林由起子^{1,3,5}, 中田征哉¹, 峯 利喜⁶, 山本 浩⁶, 西野一三^{1,2,3}

【背景】 GNEミオパチー (GM) は, シアル酸合成に関わる酵素をコードするGNE遺伝子の変異によって起こる。初期から前脛骨筋が侵され, 発症から平均12年で歩行不能となる比較的早い経過をとる。我々は, 本症モデルマウス (GMマウス) を作成し, 未発症GMマウスにシアル酸 (NeuAc) またはその前駆体を発症期まで投与することによって, GMの発症予防に成功した。しかし, すでにミオパチーを発症したGMマウスに対するシアル酸化合物投与の有効性は明らかでない。

【目的】 発症した高齢GMマウスへのNeuAcまたは6'-シアリル乳糖 (6'SL) 投与試験を行い, 各投与化合物の治療効果を明らかにする。

【方法】 50週齢の発症したGMマウスを6'SL高容量 (HD) 群 (10g/kg/日, n=8) 及び低容量 (LD) 群 (0.1g/kg/日, n=10), NeuAc群 (10g/kg/日, n=11), 無投与 (NT) 群 (n=18) に分け, 80週齢まで自由飲水で経口投与した。治療効果判定は, 自発運動量, 単離腓骨筋の収縮力, 筋病理性, 骨格筋シアル化, 骨格筋βアミロイド (Aβ) レベルで行った。

【結果】 自発運動量は, LD, NeuAc, NT群では経時的に低下したが, HD群では維持された。単離腓骨筋収縮力と筋線維径は, HD群では正常マウスと同程度でNT群に対し有意に大きく, LD, NeuAc群はNT群と同程度であった。HD群の筋病理性では, 線取り空胞はほとんど認められなかった。骨格筋シアル化は, HD, NeuAc群ではNT群より有意に高かった。骨格筋Aβは全治療群で正常マウス程度まで減少した。

【考察】 GMマウスの筋萎縮, 筋力低下は可逆的である。6'SLは, 発症後の高齢マウスの筋萎縮, 筋力低下, シアル化を正常マウス程度まで回復させた。体内動態解析では, 6'SLはNeuAcより体内循環時間が長く, より多くのシアル酸が組織に取り込まれると考えた。

【結論】 我々は, GMマウスの組織シアル酸レベルを効率的に上げる薬剤特性, シアル酸補充によるGMの治療可能性を明らかにした。

O-69-2

GNEミオパチー患者登録事業

国立精神・神経医療研究センター 神経内科, 国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 疾病研究第一部, 東京医科大学 神経生理学教室, 国立精神・神経医療研究センター トランスレーショナルメディカルセンター, 国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 遺伝子疾患治療研究部

○森まどか¹, 林由起子^{2,3}, 村田美穂¹, 西野一三^{2,4}, 武田伸一^{4,5}, 木村 円⁴

目的: GNEミオパチーはGNE遺伝子 (Glucosamine (UDP-N-acetyl)-2-epimerase/N-acetylmannosamine kinase) 変異により生じる, 常染色体劣性遺伝形式を取るミオパチーである。GNEミオパチー患者は国内に300人程度, 世界でも1000人程度と考えられる希少疾病であり, 治療促進に患者登録制度が有用と予想される。我々はGNEミオパチー登録事業を世界で初めて開始した。

方法: 過去のNCNPの医療記録や論文報告等から, 治験に必要と予測される項目を検討した。神経筋疾患患者登録Registry of Muscular dystrophies (REMUDY) を事務局とし, 主治医が患者の持参した登録用紙に医療情報を, 患者が個人情報記載し遺伝子検査結果の原本のコピーとともにREMUDYに送付する。患者自身による登録とした。遺伝子変異を遺伝子キュレーター, 臨床データを臨床キュレーターが確認した上で登録した。

結果: 患者記載項目として氏名・年齢・性別・連絡先・治験への参加意志・患者会等への参加, 医師記載項目として発症年齢と初発症状・合併症と既往歴・家族歴・身長体重・筋生検情報・握力・歩行機能・心肺機能・CK値を採用した。2013年10月末までに121人が登録を, 22人が更新を終えた。平均発症年齢は27.7 ± 9.6歳, 18%が独歩可能, 2名が夜間非侵襲的人工呼吸器を使用して治療促進活動として東北大学で予定されている追加第1相試験候補者募集をアナウンスした。欧米で開始されるTREAT-NMD GNE myopathy 国際登録と協調して活動することが決定した。

結論: GNEミオパチー患者登録は治験促進ツールとして有効である。今後も治験や治療情報提供, 自然歴研究, 啓発活動, 国際協調を行ってゆく予定である。

O-69-3

MUC1/KL-6はGNE-mycopathyの病態を反映する。

1'広島大学大学院医歯薬保健学研究院脳神経内科学, 2'奈良県立医科大学医学部神経内科学, 3'国立病院機構広島西医療センター神経内科
○倉重毅志1, 高橋哲也1, 永野義人1, 杉江和馬2, 渡辺千種3, 越智一秀1, 丸山博文1, 上野 聡2, 松本昌泰1

【目的】GNE-mycopathyは、臨床的には遠位筋優位の筋力低下を示し、筋病理では線取り空胞(RV)形成を特徴とする遺伝性筋疾患である。シアル酸合成酵素群をコードするGNE (UDP-N-acetylglucosamine 2-epimerase / N-acetylmannosamine kinase)の変異によるシアル酸生成の減少が基本的な病態である。昨年、我々は、GNE-mycopathyでは、シアル酸などにより糖鎖修飾されるムチン(一種であるMUC1)のsarcolemmaへの発現が減少していることを報告した。そこで、MUC1や、MUC1の糖鎖であるKL-6について、より詳細に検討した。

【方法】筋生検・遺伝子検査により確定診断されたGNE-mycopathy(GNE群)6例、および対照群として封入体筋炎(sIBM群)7例、正常対照(NC群)7例の筋生検標本を用い、免疫組織化学、Western blotで検討した。また、患者由来線維芽細胞でMUC1/KL-6の発現を検討した。

【結果】GNE群ではMUC1陽性のRVを認めたが、sarcolemmaにはMUC1/KL-6の染色性は見られなかった。これに対し、sIBM群ではRVとsarcolemmaいずれもMUC1/KL-6陽性であり、NC群ではsarcolemmaに淡いMUC1/KL-6陽性所見を認めた。Western blotでは、GNE群で有意なMUC1/KL-6の減少が見られた(p<0.01)。線維芽細胞では、GNE群でMUC1/KL-6の発現が低下しており、N-アセチルノイロミン酸投与により改善した。

【結語】MUC1は細胞周期やautophagy、exocytosis等を調節していることから、MUC1/KL-6の減少はGNE-mycopathyでのシアル酸代謝を反映していると考えられた。KL-6はMUC1の糖鎖切断により生成される抗原であり、KL-6が治療のバイオマーカーとなる可能性がある。

O-69-4

Sanger法によってスクリーニングした日本人dysferlin遺伝子変異の特徴

1'国立病院機構仙台西多賀病院神経内科, 2'東北大学医学部神経内科, 3'国立病院機構仙台西多賀病院臨床検査科, 4'国立精神・神経医療研究センター病院
○高橋俊明1, 井泉瑠美子2, 加藤昌昭2, 鈴木直輝2, 堅山真輝2, 八木沼智香子3, 鳥倉奈緒子2, 田中洋康1, 吉岡 勝1, 今野彦彦2, 武田 篤1, 糸山泰人2, 青木正志2

【目的】Dysferlinは常染色体劣性遺伝形式で高CK血症をきたす3型型遠位型筋ジストロフィー(MMD)、肢帯型筋ジストロフィー-2B型(LGMD2B)およびdistal anterior compartment myopathy (DACM)の原因遺伝子であり、dysferlinopathyという概念が確立した。Sanger法により検出した日本人同遺伝子変異の特徴を解析した。

【方法】インフォームドコンセントを得た後に、ゲノムDNAを55個のエクソンごとに近傍のイントロンを含めたPCR産物をSanger法にて直接塩基配列決定した。ストップコドンの出現する変異以外は正常100染色体に存在しないことを確認した。

【結果】136家系に53種類の変異を見出した。70家系がホモ接合、55家系が複合ヘテロ接合だった。11家系の発端者では1アレルの変異を見出せなかった。遺伝子変異が確定した71人がMMD、60人がLGMD2B、1人がDACM、7人が高CK血症の表現型を呈していた。変異は遺伝子全体に広く分布し、15種類のナンセンス変異、13種類のフレームシフトをきたす微小欠失や挿入、17種類のミスセンス変異、10種類のスプライス部位の変異だった。c.2997G>T (p.W999C)変異が65アレル(24.8%)、c.1566C>G (p.Y522X)変異が29アレル(11.1%)、c.4497delT変異が24アレル(9.2%)、c.3373delC変異が18アレル(6.9%)と日本人に多い変異だった。c.2997G>T変異はMMDよりLGMD2Bに多く見られ、ホモ接合はMMDでは1人のみだった。一方c.3373delC変異はLGMD2Bには1アレルしか認めなかった。

【結語】当初変異検出のスクリーニングに用いたSSCP法ではc.1566C>G変異の検出率が低かったように、他の見落としの可能性もある。また大きな欠失や重複も検出できない、イントロン内やプロモーター領域も見えていない。スプライス異常の確認はRNAの解析も必要である。労力およびコストの面も考慮する必要があるが、今後も次世代シーケンサーを含めた他の方法を合わせた同遺伝子変異検出法の検討を行いたい。

O-70-1

てんかん発作periictal-stateでのarterial spin labeling画像の有用性およびその特徴

1'鈴鹿回生病院 神経内科, 2'三重大学 放射線科, 3'紀南病院 検査科, 4'鈴鹿回生病院 脳神経外科, 5'桑名西医療センター 脳神経外科, 6'三重大学 神経内科
○松浦慶太1, 前田正幸2, 岡本忠助3, 荒木朋浩4, 濱田和秀2, 三浦洋一4, 北野詳太郎4, 金丸憲司4, 富本秀和6

【目的】てんかん発作においてarterial spin labeling画像(ASL)の血流増加を認めたとの報告がある。ASL検査の有用性を確認する目的で、periictal-stateにおいてMRIを撮影した連続症例について臨床、脳波所見と比較検討する。【方法】てんかん発作にて入院しperiictal-stateに3T MRIにてASL撮影を行った症例について検討した。症例の発作型は問わず、2012年4月から2013年9月まで当院神経内科、脳外科に入院しASL撮影を行った連続15例を対象とした。臨床経過、脳波の結果などと比較検討を行った。【結果】15例中10例にASLにてhot spotが確認された。拡散強調画像(DWI)の高信号は11例に認められた。DWIで異常なく、ASLにて異常を確認できた症例が1例あった。一方、ASLでhot spotのない5例中、2例でDWI高信号認めた。これらは全脳におよぶ広範な異常であった。【考察】てんかん焦点の存在する発作の場合、periictal-stateにおいては高頻度でASLで異常を確認できた。1例だけだがDWI異常出現前の血流増加を捉えたと思われる例も存在した。また、DWI異常例では、ASLで血流増加を確認できれば、虚血との鑑別にも有用であり、またてんかん焦点の同定にも有用であると考えられた。DWIで脳全体の異常を認めた症例に関してはASL異常を認めなかった。これは、ASL自体が相対的な血流評価であるため、局所的異常が検出不能となるものと考えられた。ASLは焦点をもつてんかん発作の診断に有用であるが、主幹動脈閉塞時に見かけ上の血流増加などを示す事例も存在し、検査のpitfallに留意して解釈を行うことが重要である。

O-70-2

SCARB2変異を認めた進行性ミオクローヌスてんかん 2剖検例の臨床病理・生化学的解析

1'新潟大学脳研究所 神経内科, 2'新潟大学脳研究所 病理学分野, 3'新潟大学脳研究所 分子神経疾患資源解析学分野, 4'新潟病院神経内科, 5'新潟脳外科病院 病理部, 6'松浜病院 精神科

○他田正義1, 付 永娟2, 会田 泉4, 他田真理2, 武田茂樹2, 豊島靖子2, 中島 孝4, 内藤明彦6, 高橋 均2, 小野寺理3, 西澤正豊1

【目的】Action Myoclonus-Renal Failure syndrome (AMRF)は劣性遺伝性の進行性ミオクローヌスてんかんで、思春期発症、小脳失調、腎不全を特徴とする。2008年に原因遺伝子としてβ-glucocerebrosidase (βGC)の結合蛋白であるSCARB2が同定されたが、剖検例の報告は乏しく、臨床・病理像は十分明らかでない。本研究ではAMRF 2剖検例の臨床・病理・遺伝・生化学的特徴を明らかにする。【方法】臨床像は診察録を後方視的に解析した。脳・脊髄、一般内臓器の病理学的検索、SCARB2の免疫組織化学的解析を行った。凍結脳組織由来のDNA、蛋白を用い、遺伝子解析、生化学的解析を行った。【結果と考察】臨床所見: 症例1は両親がいとこ婚で、45歳発症、進行性小脳失調、動作性ミオクローヌス、認知症を呈し、全経過14年で死亡(58歳)、症例2は20歳発症、けいれん発作、進行性小脳失調、動作性ミオクローヌス、認知症を呈し、全経過85年で死亡(28歳)、両症例とも腎不全なし、認知機能障害を伴った点、症例1の発症年齢が高い点(既報14-23歳)が既報と異なる特徴であった。病理所見: 小脳上葉、橋被蓋、淡蒼球の軽度萎縮を認めた。光顕では、神経変性を小脳皮質、淡蒼球、橋被蓋に認め、系統的神経変性の存在を初めて示した。本症に特徴的な所見として、小脳・大脳皮質、基底核、黒質に広汎に褐色顆粒の出現を認めた。遺伝子変異: SCARB2の新規遺伝子変異(フレームシフト変異(症例1)、ナンセンス変異(症例2))をホモ接合性に認めた。生化学的特徴: SCARB2 mRNA・蛋白はナンセンス変異例において高度に、フレームシフト変異例において中等度に減少し、これに一致してβGCの減少と糖鎖修飾異常を認めた。ヒト剖検脳においてSCARB2の減少、βGCの減少・糖鎖修飾異常を初めて示し、これら異常が中枢神経病態に関与することが示唆された。

O-70-3

80歳以上の超高齢てんかん患者の臨床的問題点

脳神経センター大田記念病院

○音成秀一郎, 吉本武史, 姫野隆洋, 竹島慎一, 斉藤明子, 岡本美由紀, 高橋幸治, 下江 豊, 高松和弘, 栗山 勝

【目的】80歳以上のてんかん患者が増加している。80歳以上の超高齢てんかん患者の臨床的問題点を明らかにする。

【方法】2009年～2013年11月に痙攣で入院した80歳以上の患者から臨床的にてんかんとして診断した患者を対象とし、年齢/性別、てんかん重積の有無、既往、脳波所見、在院日数、抗てんかん薬(AED)の服薬状況などの項目を検討した。またてんかん発作の再発および全死亡を後方視的に確認し、AEDの服薬状況、AEDの種類、重積との関連をLog Rank検定を用いて検討した。外来で経過観察していない患者には電話で確認した。

【結果】全痙攣患者は424例で、80歳以上痙攣患者は92例(21.7%)、そのうちてんかんとして診断したのは50例(54.3%)、平均年齢85.2±3.8歳、男性21例(42.0%)であった。痙攣重積が36例(72.0%)、頭蓋内疾患の既往は心原性脳塞栓症が29例(58.0%)、脳出血が5例(10.0%)、脳波異常は14例(28.0%)であった。AED内服は入院時に既に10例(20.0%)投与され、入院中処方追加され退院時総数47例(94.0%)であった。平均在院日数は全痙攣患者13.9±18.0日、80歳以上てんかん患者17.1±12.1日で、重積症例は16.7±11.2日、非重積症例は18.4±15.6日であった。退院後に再発を14例(28.0%)に認め、再発までの期間は平均283.8±38.9日だった。全死亡は10例(20.0%)で認めた。再発および全死亡に関して、病型間、頭蓋内疾患、AEDにおいて関連性はなかった。

【結語】80歳以上のてんかん患者は、痙攣重積症例が多く在院日数は長い傾向にある。再発率と全死亡に関しては、病型間、AED間での差を認めなかった。AED投与に関わらず再発率が高く、問題点と思われた。

O-70-4

方向交代性向上性眼振の鑑別: 小脳病変と良性発作性頭位めまい症の違い

1'塚本共済病院 神経内科, 2'横浜市立大学 神経内科

○城倉 健1, 中江啓晴1, 山本良央1, 土橋裕一1, 田中章景2

【背景】良性発作性頭位めまい症(外側半規管型クプラ結石症)に特徴的な持続性の方向交代性向上性眼振は、小脳病変でも出現することが知られており、両者の鑑別は難しい。【目的】小脳病変による方向交代性向上性眼振と良性発作性頭位めまい症による方向交代性向上性眼振の違いを明らかにする。【方法】方向交代性向上性眼振を呈した小脳病変患者10例および良性発作性頭位めまい症患者12例を対象とした。ビデオ眼振計を用いて眼振の線徐相速度、振幅、頻度(周波数)、出現様式を測定し、原疾患別に比較した。【結果】良性発作性頭位めまい症の眼振と比べ、小脳病変による眼振の方が緩徐相速度が遅く(p=0.01)、振幅が小さい(p=0.002)傾向を認めたが、明らかなカットオフ値は得られなかった。一方、右(左)下から左(右)下へ頭位を変換すると、小脳病変では、変換直後からそれまでの左(右)向き眼振成分が消失し、右(左)向き眼振成分が出現したのに対し、良性発作性頭位めまい症では、変換後数秒間はそれまでの左(右)向き眼振が継続し、右(左)向き眼振が出現するまでに平均5.2秒を要した。【結語】方向交代性向上性眼振は、"方向交代"が頭位変換直後であれば小脳病変が原因であり、頭位変換から数秒後であれば良性発作性頭位めまい症が原因である。他に、小脳病変の眼振は振幅が小さく、良性発作性頭位めまい症の眼振は振幅が大きいことも鑑別の参考になる。

O-71-1

全身投与による中枢神経系へのドラッグデリバリーシステムの開発

東京医科歯科大学大学院 脳神経病態学

○桑原宏哉, 仁科一隆, 田中規恵, 仁科智子, 朴 文英, 水澤英洋, 横田隆徳

【目的】血液脳関門は多くの薬剤の中枢神経系へのデリバリーを阻害し、中枢神経疾患がしばしば難治性であることの大きな要因となっている。薬剤そのものまたは薬剤のキャリアに血液脳関門への接着を指向したリガンドを結合することで、全身投与による中枢神経系への効率的なドラッグデリバリーシステムを開発する。【方法】コレステロールなどの内在性分子を結合した様々な薬剤および薬剤を包含するキャリアを設計した。マウスの静脈内に投与して脳へのデリバリーを組織学的・生化学的に評価するとともに、遺伝子欠損マウスを用いてデリバリー機序の解明を試みた。【結果】コレステロールを結合した蛍光標識small interfering RNAを内在性リポ蛋白と混合して静脈内に投与すると、血液脳関門の主体を成す脳血管内皮細胞にデリバリーされることが組織学的に示された。Northern blottingにて脳の微小血管分画にsmall interfering RNAのアンチセンス鎖を検出し、RT-PCRでは血管内皮細胞における標的遺伝子のノックダウンを確認した(n=4)。また、このデリバリーはアポリポ蛋白Eとリポ蛋白受容体が介在することを明らかにした。その他の内在性分子をリガンドとして用いた場合にも、中枢神経系にデリバリーされる結果が得られ始めている。【結論】内在性分子をリガンドとして用いることで、生理学的な輸送経路を利用した血液脳関門そのものへのドラッグデリバリーが可能となった。リガンドや薬剤キャリアを改良するとともに、生体側のコンディショニングを導入することでさらなる発展が見込まれ、血液脳関門を通過する効率的なドラッグデリバリーシステムが実現できる可能性がある。

O-71-2

脳卒中易発症高血圧ラット(SHR-SP)におけるシロスタゾールの神経血管保護作用

岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科 脳神経内科学

○表 芳夫, 出口健太郎, 河野祥一郎, 劉 文涛, 菱川 望, 倉田智子, 山下 徹, 阿部康二

背景:本研究は脳梗塞に対して一般的に使用されている抗血小板薬の脳梗塞抑制効果について神経血管保護効果を中心に血管新生とベリサイトの増殖などに注目して検討した。

方法:8週齢の脳卒中易発症高血圧ラット(SHR-SP)に対しアスピリン、クロビドグレル、シロスタゾールの投与を10週齢まで行った。また、脳切片において免疫組織学的染色による自然発症の脳梗塞体積、虚血周囲における脂質および蛋白、DNAに対する酸化ストレスマーカーの評価を行った。Neurovascular Unitや血管内皮細胞増殖因子受容体2(VEGFR2)、ベリサイトに関しては免疫二重染色を用いて評価した。さらに、MMP-9の活性についてはゼラチンゼイモグラフィを用いて検討した。

結果:これらの抗血小板薬の中でシロスタゾールとクロビドグレルはアスピリンと比較して自然発症の脳梗塞体積を有意に減少させた。シロスタゾールはアストロサイトやベリサイトの脱落を抑制することでNeurovascular Unitを保護していると考えられ、その機序としてMMP-9の過剰な活性を抑制していることが考えられた。さらに、シロスタゾールはVEGFR2の発現とベリサイトの増殖を亢進させ、血管新生を促進していると考えられた。

結論:本研究においてシロスタゾールの抗酸化作用の他に神経血管保護作用、血管新生促進作用、ベリサイト増殖作用などを認めており、これら多面的効果により自然発症の脳梗塞体積が減少したと考えられた。

O-71-3

霊長類動物運動野損傷モデルにおける運動機能回復と赤核の微小構造変化

1独)理学研究所ライフサイエンス技術基盤研究センター生命動的イメージング部門イメージング機能研究グループ、2独)産業技術総合研究所ヒューマニライテックテクノロジー研究部門システム脳科学研究グループ、3つくば国際大学医療保健学部理学療法学科

○林 拓也¹, 肥後範行², 合瀬恭幸¹, 山本竜也^{2,3}, 村田 弓², 尾上浩隆¹

【背景】脳卒中後の運動機能障害は生活機能予後に関わる重要な因子であるがその回復に関わる神経機構は不明からではない。今回、運動野損傷モデル動物における運動機能回復の神経機構を調べるため、拡散テンソル画像法を用いて神経線維構築に関連する微小構造を評価した。【方法】3頭のアカゲサルを用い第II指による精密運動を行う餌取り訓練を行ったのち皮質内微小電極刺激法(ICMS)により左手指運動関連領域を同定。同部位にイボテン酸を注入して局所的な皮質損傷を行った。その後約2か月間にわたって餌取り訓練を継続した。摂食前か損傷後2か月間にわたり拡散テンソル画像法を収集した。拡散テンソル画像法は3次元MRI装置(MAGNETOM Allegra, Siemens, Erlangen)及びカスタムRFコイルを用いて撮像し、経過観察中繰り返し画像を取得した。撮像は2D-EPI法により収集し、空間解像度は0.9x0.9x0.9mm。拡散強調磁場強度1000ms/s。撮像磁場方向は内方向とした。画像データに拡散テンソルモデルを適用し拡散異方向性(FA)画像を算出した。FA画像の解析に拡散テンソル画像に最適化した空間的標準化を行い線維束空間統計法(Tract-Based Spatial Statistics, TBSS)を行った。機能回復との関連性が示唆された部位にテトロドキシンを注入し、回復運動機能の再脱落が生じるか調べた。

【結果・考察】経過中FA値の低下は損傷側側の皮質脊髄路(皮質下~半卵円中心~内包後脚~大脳脚)に見られ、FA値の上昇は損傷側側の皮質脊髄路、視床、運動野~前運動野~感覚運動野、両側の赤核で見られた。FA値と餌取り課題の成功率との相関性も両側の赤核に見られ赤核へのテトロドキシン注入後に精緻運動障害が再現した。よって損傷側半球運動関連回路および赤核の神経線維性の変化が運動機能回復に寄与することがわかった。今後赤核を中心とした神経回路再構築が新規治療法の標的になると示唆される。

O-71-4

ラット慢性脳虚血においてL-carnitineは軸索再生を促進させ、脳白質を保護する

1順天堂大学附属浦安病院 脳神経内科、2順天堂大学医学部 神経生物学・形態学講座、3順天堂大学医学部 脳神経内科
○上野祐司¹, 小池正人², 島田佳明³, 志村秀樹¹, 内山安男², 卜部貴夫¹, 服部信孝³

【目的】ラット慢性脳虚血モデルの白質では、酸化ストレス障害や炎症反応が惹き起こされ、脳白質病変を来し、個体の認知機能が障害される。軸索再生は、脳梗塞により損傷された組織の修復において重要であるが、慢性脳虚血での軸索再生は詳細には検討されていない。抗酸化薬であるL-carnitineを慢性脳虚血ラットに投与し、軸索再生の分子病態機構を検証した。【方法】10-12週齢の雄性ラットに両側総頸動脈閉塞術(LBCCA)を施行し、Sham群、LBCCA後Vehicle群、LBCCA後L-carnitine 600mg/kg/day経口投与群で比較検討した。LBCCA後7, 14, 21, 28日目でMorris water maze(MWM)やRota-Rodによる行動障害を評価し、免疫組織染色やウェスタン・ブロットで脳白質におけるタンパクの発現を解析した。【結果】MWMにおける逃避時間はLBCCA後Vehicle群では延長したが、L-carnitineは21, 28日において逃避時間を短縮させた(P<0.05)。LBCCA後28日目のL-carnitine投与群では、Vehicle群に比して軸索マーカーであるリン酸化NFHの発現が上昇し、神経発芽因子であるSemaphorin3Aの発現が低下した(P<0.05)。同時に、L-carnitine投与群ではリン酸化PTENの発現が低下し、リン酸化AktとmTORの発現が上昇した(P<0.05)。LBCCA後、L-carnitineはオリゴデンドロサイトにおけるHNEや8-OHdGの発現を減少させ(p<0.01)、MBPの発現やミエリン径を増加させた。L-carnitine投与下ではリン酸化NFH陽性軸索は著しく有随化されていた。【結論】慢性脳虚血の脳白質において、L-carnitineはPTEN/Akt/mTORシグナル経路やSemaphorin3Aを介して軸索再生を促進させ、酸化ストレス障害を軽減させる事によりオリゴデンドロサイトの発現を増強し、軸索を有随化させる。L-carnitineは慢性脳虚血ラットの脳白質を保護し、認知機能障害を改善させる。

O-72-1

筋萎縮性側索硬化症の新規原因遺伝子ERBB4 (ALS19)の同定

1国立精神・神経医療研究センター 神経内科、2東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻神経内科学、3国立遺伝学研究所比較ゲノム解析研究室、4東京大学新領域創成科学研究科情報生命科学専攻、5Department of Medical Biochemistry and Genetics, University of Turku、6愛媛大学大学院医学系研究科薬物療法・神経内科学、7Research Centre, Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine, Universite de Montreal、8Japanese Consortium for Amyotrophic Lateral Sclerosis research、9名古屋大学医学部神経内科、10新潟大学脳研究所神経内科

○高橋祐二¹, 福田陽子², 豊田 敦³, 日笠幸一郎⁴, 吉村 淳⁴, Kurppa Kari⁵, 森轟浩代⁶, Belzil Veronique V.7, 石浦浩之², 三井 純², Japanese Consortium for Amyotrophic Lateral Sclerosis Research⁸, 祖父江元一⁹, 西澤正豊¹⁰, 野元正弘¹⁰, Elenius Klaus⁵, Guy A. Rouleau⁷, 藤山秋佐夫², 森下真², 後藤 順², 辻 省次²

【背景】筋萎縮性側索硬化症(ALS)は、5-10%が家族性ALS (FALS)、90-95%が孤発性ALS (SALS)といわれており、FALSの30-40%は依然原因遺伝子未同定である。FALSの病因遺伝子同定のためには、大家系の収集が困難である。遺伝的異質性が高い多くの課題を克服する必要があり、次世代シーケンサーを用いた病原性変異の同定、国内外の大規模施設共同研究に基づく、病因遺伝子としての検討が必要である。【目的】FALSの新規病因遺伝子同定。【対象と方法】既知原因遺伝子変異陰性の、常染色体優性遺伝性FALSの一家系において、SNP タイピングを行い連鎖解析による候補領域の探索を行った。発症者、発症者(親)、非発症者(親)に対して、Illumina GA IIxを用いた全ゲノム配列解析を施行した。公的データベース及びIn-houseのデータベースを用いたフィルタリングにより見出された新規の非同義置換の中で、浸透率を考慮した連鎖領域の結果とあわせて疾患特異的な塩基置換を有する遺伝子の探索を行った。得られた候補遺伝子に対して、FALS 364例、SALS 818例の変異解析を施行した。同定された塩基置換については、培養細胞(COS7細胞)を用いた発現実験による機能解析を施行した。【結果】全ゲノム配列解析及び連鎖解析により、ERBB4における新規非同義置換c.2820G>A (p.Arg272Gln)を同定した。大規模変異解析により、カナダ人家系で同一変異を、また日本人孤発例でde novo変異c.3823C>T (p.Arg327Trp)を同定した。機能解析では、Neuregulin (NRG)によるErbB4自己リン酸化が、変異特異的に低下していた。【考察及び結論】ERBB4はFALSの新規原因遺伝子である(ALS19)と命名[MIM 615515]。既報告におけるErbB4のノックアウトマウスの表現型及び本研究の成果より、ErbB4の機能低下が運動神経細胞死を引き起こすと考えられる。これらの結果は、NRGやアゴニストによるErbB4の刺激がALSの治療につながる可能性を示唆する。

O-72-2

ALSの進行を規定する因子の探索同定

1名古屋大学、2徳島大学神経内科、3自治医科大学神経内科、4順天堂大学脳神経内科、5三重大学神経内科、6静岡富士病院、7東京大学大森病院神経内科、8岡山大学神経内科、9東京都立神経病院、10理学研究所ゲノム医学科学研究センター
○熱田直樹¹, 渡辺はづき¹, 中村亮一¹, 平川晃弘¹, 中枋昌弘¹, 渡辺宏久¹, 伊藤瑞規², 千田 謙³, 和泉唯信², 梶 龍児², 森田光哉², 富山弘幸⁴, 谷口 彰⁵, 溝口功一⁶, 狩野 修⁷, 阿部康二⁸, 中野今治⁹, 池川志郎¹⁰, 飯田有俊¹⁰, 祖父江元一¹

【目的】ALSの根治的治療法開発のためには、治療標的となり得る病態関連遺伝子、分子を同定することが重要である。ALS患者の症状進行は極めて多様であることが知られており、進行を左右する遺伝子、分子を同定できると治療介入の直接的な標的になることが期待される。多施設共同ALS患者コホートであるJaCALSにおいて蓄積された、ALS患者の経時的重症度推移情報とゲノム遺伝子を用いて、ALSの進行に関連する遺伝子多型の同定を試みた。

【方法】2006年2月から2012年10月までにJaCALSに登録され、孤発性で、改訂El Escorial診断基準でpossible以上、登録時呼吸器未装着まで、発症から5年までのALSFRS-R推移データが得られたALS患者465例を対象とした。70万SNPs+25万exome chipを用いて全ゲノム遺伝子多型タイプングを行った。混合分布モデルを用いた解析により、ALSFRS-Rの経時的変化パターンを分類を行い、得られた分類と発症年齢、性別、発症部位および遺伝子多型との関連解析を行った。

【結果】混合分布モデルにより、ALSFRS-Rの経時的変化は急速進行型、シグモイド型、単調減少型、緩徐型4型に分類された。これらの分類と発症年齢、性別、発症部位との関連に有意差は認めなかった。遺伝子多型との関連解析の結果、急速進行型へのなりやすさと関連し、p値が10⁻⁶ (2.7×10⁻⁶~6.4×10⁻⁶)を示す7つの遺伝子多型を認めた。7つはいずれもマイナーアレルホモが急速進行型へのなりやすさと関連し、Odds比は5.6~6.0、ALS患者以下の頻度は12~14%であった。【結論】ゲノムワイド関連解析で有意とされるp値10⁻⁶以下の水準を満たし、かつ高いオッズ比でALSの進行に関連する遺伝子多型が存在することを示した。

O-72-3

変異型SOD1の運動神経毒性におけるシステイン残基の役割

国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第五部, 国立精神・神経医療研究センター神経研究所実験動物管理室, 京都大学大学院医学研究科脳病態生理学講座臨床神経学
○長野清一¹, 山本和弘², 漆谷 真³, 荒木敏之¹

【目的】 家族性ALSでみられるsuperoxide dismutase(SOD)1遺伝子変異による運動神経変性の発現機構として、我々は変異型SOD1蛋白質のダイマー形成面近傍にあるシステイン残基(Cys111)の酸化修飾とそれによる同蛋白質のモノマー化・異常凝集性が関与する可能性を指摘してきた。今回我々はこの仮説のin vivoにおける意義を検証するため、ヒト変異型SOD1発現マウスを用いた解析を行った。【方法】 H46R変異もしくはH46R, C111S変異を持つヒトSOD1を過剰発現するトランスジェニックマウスをそれぞれ作成し、運動麻痺出現の有無を経時的に観察するとともに、脊髄組織を用いた病理学的、生化学的解析を行った。【結果】 両者のSOD1発現マウスにおいてヒトSOD1蛋白質の発現量は同等であった。H46R SOD1マウスと比較してH46R, C111S SOD1マウスでは有意に発症時期の遅延、寿命の延長がみられた。H46R SOD1マウスの症状進行期にみられた脊髄でのSOD1陽性封入体の出現、運動神経細胞数の減少、グリオシスは同時期のH46R, C111S SOD1マウスでは明らかでなかった。両マウスとも症状発現に伴って脊髄で不溶性SOD1高分子量複合体が同様に出現し、これらは還元剤に抵抗性であった。【結論】 変異型SOD1によるALSの発症には同蛋白質のCys111が重要な役割を果たしていることが示唆された。Cys111は変異型SOD1の凝集過程よりも初期の高次構造の変化やモノマー化に関与することが示唆された。今後同残基の修飾阻害を介した変異型SOD1のモノマー化の抑制が新たな治療戦略として期待される。

O-72-4

リンパ球抽出RNAを用いたALS関連遺伝子検査の有用性の検討

国立病院機構松江医療センター 臨床研究部, 国立病院機構松江医療センター神経内科
○足立芳樹¹, 下山良二²

【目的】 筋萎縮性側索硬化症(ALS)の原因遺伝子は数多くあり、それぞれ多くのエクソンを持つため、ゲノムDNAを用いた変異スクリーニングは手間と時間がかかり容易ではない。我々は、ALS関連遺伝子の中で、SOD1, TDP-43, optineurin(OPTN)が、末梢血リンパ球にて発現していることを確認した。当院にて治療を行っているALS患者25人の中で、遺伝子検査に同意した11人を対象として、リンパ球よりRNAを抽出し、これらの遺伝子変異のスクリーニングを行った。【方法】 家族性ALS 5人(4家系)、孤発性ALS 6人を対象とした。末梢血よりリンパ球を分離し、RNAおよびDNAを抽出した。SOD1, TDP-43, optineurinをRT-PCR法にて増幅し、直接シーケンシング法にて遺伝子変異の有無について調べた。【結果】 家族性ALSのうち、2人(1家系)でSOD1遺伝子L126Sヘテロ変異を認め1人で同じ126番コドンの2塩基(T)ヘテロ欠失を認めた。別の1人で、OPTN遺伝子E478Gホモ変異を認めた。これらの変異は、症例のゲノムDNAでも確認された。残りの家族性ALS 1人、孤発性ALS 6人では、これらの遺伝子には変異を認めなかった。【結論】 SOD1遺伝子は5つのエクソンを持ち、ゲノムDNA解析ではそれぞれのエクソンをPCRする必要がある。今回のRNAを用いた解析では、1組のプライマーで翻訳領域をすべて増幅解析することができた。TDP-43やOPTNもゲノムDNAよりもRNAの方が、効率的に遺伝子検査を行うことができた。リンパ球RNAを用いたALS関連遺伝子検査は遺伝子変異スクリーニング検査として有用である。

O-73-1

Neuronal intranuclear inclusion disease(NIID)孤発例における末梢神経障害の検討

神戸市立医療センター中央市民病院 神経内科, 神戸市立医療センター中央市民病院 臨床病理科, 国立病院機構京都病棟 リハビリテーション科, 名古屋大学大学院医学系研究科神経内科
○川本未知¹, 石井淳子¹, 吉村 元¹, 村瀬 翔¹, 十河正弥¹, 東田京子¹, 玉木良高¹, 河野智之¹, 星 拓¹, 藤堂謙一¹, 幸原伸夫¹, 今井幸弘², 岡 伸幸³, 曾根 淳⁴, 祖父江元⁴

【目的】 NIIDは進行性の神経変性疾患であり、エオジン好性核内封入体が神経細胞のみならず体細胞に広く認められる。症状は、錐体路・錐体外路障害、小脳失調、認知機能障害、痙攣、末梢神経障害、自律神経障害等多岐にわたる。孤発例が多いが家族例もみられ、発症も小児から高齢まで幅がある。従来は生前診断が困難であったが、近年、特徴的なMRI拡散強調画像や皮膚生検の有用性が報告され、早期診断が可能となった。NIIDにおける末梢神経障害については過去に家族例での報告が散見されるのみで、孤発NIID症例についての報告は調べた限りではなく、自験例3例について報告する。【方法】 成人発症かつ孤発NIID症例3名(症例①74歳女性②62歳男性③68歳女性)の末梢神経障害について検討した。全例頭部MRIで大脳皮質下白質に特徴的なDWI高信号域を認め、皮膚生検でユビキチン陽性の核内封入体を確認した。症例①、②は直腸、神経生検も行った。【結果】 全例で緩徐進行性の認知症状と深部感覚障害を主体とする体幹失調を認めた。症例①及び②では腱反射減弱がみられ、歩行は困難、尿閉も認めた。神経伝導検査では症例①及び②で運動感覚神経の伝導速度低下が全長にわたってみられ、F波潜時の著明な延長を認めた。伝導ブロックや時間的分散は認めず、腓腹神経SNAP振幅は減少、正中神経刺激SEPでは末梢及び中枢伝導時間の遅延を認めた。症状が軽微な症例③ではF波潜時の延長のみがみられ、腓腹神経SNAP振幅低下は認めなかった。神経生検では症例①、②はいずれも有髄神経密度の低下と薄い髄鞘の線維増加がみられ、シュワン細胞内にユビキチン染色陽性の核内封入体を認めた。これら伝導検査及び病理所見は末梢神経における髄鞘化の障害を示唆すると考えられた。【結論】 孤発性成人発症NIIDにおいて、末梢神経伝導速度の遅延は重要な所見と考えられ、髄鞘化の障害が示唆された。

O-73-2

筋萎縮性側索硬化症と前頭側頭型認知症はMRIにて共通の皮質・皮質下病変を有する

名古屋大学脳とこころの研究センター, 名古屋大学 神経内科, 名古屋大学 放射線科
○渡辺宏久^{1,2}, 千田 謙², 榊田道人², 陸 雄一², 勝野雅史², 石垣詠祐², 熱田直樹², 伊藤瑞規², 中村亮一², 渡辺はづき², 原 一洋², 坪井 崇², 米山典孝², 長縄慎二³, 祖父江元²

【目的】 筋萎縮性側索硬化症(ALS)と前頭側頭型認知症(FTD)の頭部MRIを多数例で解析し、両疾患に共通する皮質と皮質下構造異常について検討した。【方法】 対象は孤発性ALS 44例、認知症を伴うALS(FTD-MND) 22例、FTD 22例、健常コントロール24例。FTDは髄液検査でAβ42とリン酸化タウの正常例を選択した。ALSは、ADASの再認修正点と再認素点、数唱、語想起「か」、語想起「動物」、FABのスコアを用いて因子分析を行った後、クラスター解析を行い認知機能良好なALS(ALS-NC) 19例、軽度の認知機能障害を伴うALS(ALS-CD) 25例に分類した。3T MRIを用い、VBMは3D-MPRAGE、拡散強調画像を撮影し、SPM8/VBM8(with DARTEL)を用いて標準化して解析した。また拡散テンソルではFractional Anisotropy (FA) マップ作成後にSPM8を用いて標準化して解析した。【結果】 ALS-CD, FTL-MND, FTLDではコントロールに比べて皮質では眼窩前頭皮質、弁蓋部、側頭葉棘、下側頭回、背外側頭前野、運動前野、島回腹側に、皮質下では尾状核に共通した萎縮を認め、ALS-CD, FTL-MND, FTLDの順に萎縮範囲の拡大を認めた。またALS-NC群との比較でも同様の部位に萎縮を認めた。FAの有意な低下はALS-CD, FTL-MND, FTLDにおいて尾状核周囲、視床、側脳室前角腹側白質に共通して認めた。【結論】 ALS&FTDでは、眼窩前頭皮質、弁蓋部、側頭葉棘、下側頭回、背外側頭前野、運動前野、島回腹側、尾状核に萎縮を認めた。共通した萎縮部位は、遂行機能、社会的意欲疎通能力、社会性、情動処理、記憶等と密接な関連が指摘されている部位であった。今回の結果はALS&FTDの病態の連続性を示すとともに、特定の部位の萎縮パターンが画像診断やバイオマーカーとしても有用である可能性が示された。また、ALSにおいても早期から社会脳に関する臨床評価が必要であると思われる。

O-73-3

複合Pick球を伴うFUS陽性FTLD-ALSの臨床病理学的検討

東京大学病院 神経内科, 東京都健康長寿医療センター研究所神経病理学研究所, 国立精神・神経医療研究センター病院 神経内科
○中元ふみ子¹, 高尾昌樹², 林 俊宏¹, 石浦浩之¹, 高橋祐三³, 辻 省次¹, 村山繁雄²

【目的】 複合Pick球(Compound Pick Body)は、好酸性核を有する球状の封入体であり、これまでFTLDまたはFTLD-ALS症例の一部で報告されている。しかしその病態的役割は議論されていない。今回複合Pick球を伴うFUS陽性FTLD-ALSの臨床病理学的所見の特徴を検証する。【方法】 複合Pick球を伴うFUS陽性FTLD-ALSの2症例の臨床経過と神経病理所見を報告し、複合Pick球を認めた既報告をreviewする。【結果】 <症例1> 発症時60歳代女性。左上肢の筋力低下で発症し、2年後歩行障害を来し、構音障害、嚥下障害、後方突進現象を認めた。3年後垂直方向性眼球運動障害を認め、次第に無動無言となり、経過5年で肺炎のため死亡した。<症例2> 発症時60歳代女性。呂律障害で発症し、1年後仮性球麻痺性構音障害、前頭葉機能障害を認めた。2年後嚥下障害が出現し発症がなくなった。寡動、筋強剛、核上性眼球運動障害を認め、5年後無動無言となり、経過7年で肺炎のため死亡した。<神経病理所見>2症例とも中心前回を含む前頭葉優位の皮質萎縮、白質の淡明化、尾状核頭部の強い変性、海馬の萎縮が著明であった。中心前回には著明な細胞脱落を認めた。海馬には複合Pick球を多数認め、FUS陽性であった。延髄錐体、脊髄側索の著明な変性を認めた。脊髄前角にはグリオシスを認めFUS陽性封入体を認めた。FUS陽性封入体はTPNIおよびEWS陽性であった。【結論】 我々の2症例と既報告3例の間で、パーキンソンズムと眼球運動障害が臨床的特徴と考えられた。全例で尾状核の著明な萎縮を認め、複合Pick球を海馬に認めた。我々の症例からFUS陽性が示されていない既報告症例もFUS沈着症であった可能性が考えられ、「複合Pick球を伴うFTLD-ALS」というFUS沈着症の新たな病型が示唆された。

O-73-4

もの忘れを主訴として来院した患者におけるてんかん性脳波異常の検討

九州大学大学院医学研究院神経内科学, 九州大学医学部附属病院 検査部, 九州大学大学院医学研究院脳臨床神経生理, 九州大学大学院医学研究院 寄附講座 神経治療学
○進村光規¹, 上原 平¹, 渡邊恵利子², 板倉朋子², 酒田あゆみ², 茶谷 裕³, 中村憲道³, 萩原綱一¹, 鎌田崇嗣³, 重藤寛史³, 大八木保政⁴, 飛松省三³, 吉良潤一¹

【目的】 高齢者では認知症、てんかんと罹患率が増加し、てんかんを合併した認知症患者も少なくない。一方、高齢者のてんかんの発作症状は非けいれん性が多く、軽微かつ多形なため見過されていることも多い。そのため、認知症診療においては痙攣発作の対応から診断、特に認知症による他症とてんかんによる他症を鑑別する必要がある。そのためには脳波所見が重要であるが、てんかん症状が無くてもてんかん性脳波異常が出現したり、たとえ異常があっても一度の脳波検査で捕捉できないこともあって、診断を困難にしている。そこで、もの忘れを主訴に当院神経内科を受診した患者におけるてんかん性異常の頻度と臨床像の検討を行った。【方法】 2006年3月から2013年11月までに、もの忘れを主訴に外来受診し、脳波検査を施行した連続277人(78±10.8歳、男性309人、女性418人)を対象に、初診時脳波で突発性異常波(棘波、鋭波)を認めた患者の臨床像を後ろ向きに検討した。【結果】 脳波で突発性異常波を認めた患者は35名(4.8%)であった。そのうち30名(アルツハイマー型認知症13名、脳血管型認知症5名、混合型認知症3名、軽度認知機能障害5名、その他4名)では、てんかん症状を認めず、もの忘れの模式からもてんかん性ではないと判断されていた。5名でてんかん症状を認めたが、抗てんかん薬投与にて他症症状が改善した患者は1名のみであり、他の4名では他症症状は併存疾患(アルツハイマー型認知症1名、軽度認知機能障害1名、うつ状態1名、脳出血後遺症1名)によるものと判断された。【結論】 初診時の脳波検査で突発性異常波は、もの忘れを主訴とする患者の約5%に認められたが、てんかんによる他症と考えられたのは1名のみであった。認知症の進行とともにてんかんを合併する場合もあり、てんかんによる他症や非痙攣性てんかんの合併の診断には、病歴や画像所見なども加味した総合的なアプローチが重要であることが示唆された。

O-74-1

急性期脳血管障害患者に対する嚥下機能評価・リハビリテーションによる医療効果の検討

¹山口県立総合医療センター 神経内科, ²山口県立総合医療センター リハビリテーション科, ³山口県立総合医療センター 歯科口腔外科
 ○春木明¹, 志賀裕², 廣重美和¹, 竹井幸子², 中原美奈子², 岡藤正樹³, 福迫俊弘¹

【目的】2011年度の邦邦死因統計では、脳血管障害は第4位に後退し、代わりに肺炎が悪性腫瘍、心疾患に次いで第3位となった。しかし、これは脳卒中急性期の死亡が減少し、合併症である誤嚥性肺炎で亡くなる患者が増加したことを意味しており、脳梗塞急性期に誤嚥性肺炎を併発すると、最終的なADL低下、在院日数延長、医療費増加などの問題点がある。このため、急性期脳梗塞患者における積極的な嚥下機能への介入による誤嚥性肺炎の予防は重要であると考え、その効果を検証した。

【方法】当院では2009年から、歯科口腔外科の協力を得て急性期脳梗塞患者に対する積極的な嚥下機能評価およびリハビリテーションによる、誤嚥性肺炎防止の取り組みを開始した。取り組み開始前に入院した2007年から2年間の急性期脳梗塞患者359例(男性206例;平均71.8歳、女性153例;平均77.4歳)と、2009年から4年間積極的に嚥下機能に介入した237例(男性134例;平均76.0歳、女性103例;平均81.7歳)につき、入院後の誤嚥性肺炎の発症頻度、在院日数、医療費を比較検討した。

【結果・結論】嚥下機能への介入前、肺炎は男性14例;平均74.6歳、女性13例;平均82.7歳に発症し、男性3例が死亡した。平均在院日数は男性32日、女性29日で平均医療費は男性86,564円、女性74,506円だった。嚥下機能への介入後、肺炎は男性18例;平均80.3歳、女性1人;平均91歳に発症し、男性1人が死亡した。平均在院日数は男女とも28日で、平均医療費は男性85,980円、女性105,928円だった。積極的な嚥下機能への介入後、肺炎による死亡者数は減少し、入院日数は男女とも短縮を認めた。医療費は男性で減少した。女性例は1例のみであり、今後さらなる症例の蓄積を要すと考えた。急性期脳梗塞患者に対する、早期からの嚥下機能評価・リハビリテーションは、誤嚥性肺炎予防、在院日数の短縮、医療費削減に寄与すると考えられた。

O-74-2

多施設共同研究による筋萎縮性側索硬化症患者に有効な理学療法プログラムの検証

¹村上華林堂病院 リハビリテーション科, ²北里大学医療衛生学部, ³吉野内科 神経内科 医院 リハビリテーション科, ⁴狭山神経内科病院 リハビリテーション科, ⁵東京都立神経病院 リハビリテーション科, ⁶国立国際医療センター国府台病院 リハビリテーション科, ⁷美原記念病院 神経難病リハビリテーション科, ⁸国立精神・神経医療研究センター病院 リハビリテーション科, ⁹箱根病院神経筋・難病医療センター 神経内科
 ○北野晃祐¹, 上出直人², 浅川孝司³, 芝崎伸彦⁴, 笠原良雄⁵, 玉田良樹⁶, 菊地 豊⁷, 寄本恵輔⁸, 小林庸子⁸, 小森哲夫⁹

【目的】筋萎縮性側索硬化症(ALS)患者に対して有効な理学療法プログラムを多施設共同研究により検証した。【方法】対象は、日本国内6施設で2001-2011年の間にALSと診断され、理学療法が処方されたALS患者。調査は、診療録より後方視的に、年齢、性別、発症部位、罹患期間、気管切開の有無、非侵襲的陽圧換気療法の有無、球麻痺の有無、理学療法介入時と6ヶ月後のALS Functional Rating Scale-Revised(ALSFRS-R)の点数を抽出した。理学療法プログラムは、ストレッチ・筋力運動・自転車エルゴメータ運動・起立運動・歩行運動・ADL練習・呼吸理学療法の実施の有無を調査した。解析は、気管切開がない患者を対象に、ALSFRS-Rの点数を基に機能障害軽度例と中等度～重度例に分類し、各理学療法プログラムと6ヶ月間におけるALSFRS-Rの得点変化との関連を重回帰分析にて分析した。【結果】分析対象は、軽度例156例、中等度～重度例44例であった。軽度例は、平均62±0.8ヶ月の間に理学療法を平均34.6±25.6回実施され、ALSFRS-Rの点数が6.7±7.2点低下した。重回帰分析の結果、ADL練習の実施およびADL練習と歩行運動の実施が、有意にALSFRS-Rの点数低下を小さくした(p<0.05)。中等度～重度例は、平均6.5±0.8ヶ月の間に理学療法が平均44.2±30.1回実施され、ALSFRS-Rの点数が5.9±5.0点低下した。重回帰分析の結果、自転車エルゴメータ運動の実施が、有意にALSFRS-Rの点数低下を小さくした(p<0.05)。【結論】ALS患者に対して有効な理学療法プログラムは、機能障害が軽度な場合が、ADL動作や歩行などの動作主体の運動であり、中等度以上の場合が、自転車エルゴメータ運動であることが示唆された。

O-74-3

小脳変性症患者に対する短期集中リハビリ効果には大脳皮質の機能的再構成が関与する

¹大阪大学大学院 医学系研究科 神経内科, ²特定医療法人大道会 森之宮病院 神経リハビリテーション研究部
 ○三原雅史^{1,2}, 藤本宏明², 服部憲明², 島中めぐみ², 矢倉 一², 河野佛司², 宮井一郎², 望月秀樹¹

【目的】近年、脊髄小脳変性症患者に対する短期集中リハビリテーション(集中リハ)の効果複数の施設から報告されている。これらの疾患では運動学習において重要な役割を果たす小脳の機能が低下することから、リハ効果をもたらす神経機構としては大脳皮質の関与が推察される。今回我々は脊髄小脳変性症患者に対する集中リハ効果に関する大脳皮質の機能的再構成の関与を明らかにするために、機能的脳画像手法を用いた検討を行った。

【方法】集中リハ目的に入院した小脳変性症患者13名(59.2±13.9才, 平均罹病期間8.8±5.8, MF=6:7)を対象に、集中リハ前後でのADL能力(Functional Independence Measure:FIM)、失調の程度(Scale for the Assessment and Rating of Ataxia:SARA)、バランス能力(Berg Balance Scale:BBS)、歩行能力(10m walk test:10MWT)の変化と立位バランス課題に伴う大脳皮質活動を評価し、集中リハに伴う機能改善、特に立位歩行能力の変化と大脳皮質活動との関連を検討した。大脳皮質活動は近赤外分光法(NIRS)を用いて評価し、課題として間歇的に前後に揺動するプラットフォーム上での立位保持課題を用いた。訓練は最大180分/日×7日/週の頻度で34.2±14.9日施行した。

【結果】脊髄小脳変性症患者に対する集中リハはその他の疾患と同様に安全に施行できた。集中リハの前後で、FIM, SARA, BBS, 10MWTのすべての項目で改善が認められ、また、NIRSによる測定では、バランス課題に伴う補足運動野を中心とした内側頭頂葉領域の活動亢進が認められた。さらに、集中リハ前後での補足運動野活動の変化量と、10MWTにおけるストライド長の変化との間に有意な相関関係が認められた。

【結論】既報の通り、小脳変性症患者に対する集中リハは安全性も高く、ADLを含めた機能改善に有用であった。集中リハにおける立位歩行障害改善には、補足運動野を中心とした大脳皮質の機能的再構成の関与が示唆された。

O-74-4

パーキンソン病の歩行解析：携帯歩行計を用いたすくみ足の自動検出

¹順天堂大学附属浦安病院 リハビリテーション科・脳神経内科, ²順天堂大学附属浦安病院 リハビリテーション科, ³順天堂大学附属浦安病院 脳神経内科, ⁴三菱化学科学技術センター, ⁵東京医科大学医学教育学
 ○林 明人¹, 相場彩子², 志村秀樹³, 下部貴夫³, 米山 満⁴, 三苦 博⁵

【目的】歩行障害はパーキンソン病患者(PD)の運動症状として頻度が高く難治性である。PDの歩行状態は患者によって変動が大きく、その重症度を正確に評価することは難しかった。そこで本研究では、携帯歩行計を用いた歩行解析を実施することで、新規かつ正確な歩行評価方法の確立を目的とした。さらにすくみ足の自動検出を行い、すくみ足係数(Freezing index)を客観的に数値化することを目的とした。

【方法】対象は歩行障害を有するPD患者49例と年齢をマッチさせた対照者50名とし、5メートル歩行テストを実施した。次に、3D加速度および歩行リズムを比較した。また、27例のPD患者では携帯歩行計による3日間の連続記録を行った。【結果】5m歩行の分析では、PDの歩行速度は対照者に比べて有意に遅く、歩幅は小さかった。また、加速度解析の結果、PD患者の歩行強度(加速度)は対照者に比べて顕著に弱く、歩幅や歩行率とも比例していた。体の中心に装着した携帯歩行計のゆれはPDでは特徴的であり、歩行速度が遅い症例ほど左右の軌道幅が大きくなっていった。さらに、PD患者の歩行リズムの連続変化とすくみ足の関連性を評価したところ、すくみ足がビデオで確認された時の歩行リズムは急速に変化し、3~4Hz(歩調:180~240歩/分)を超えた。3日間連続記録では、1日での生活パターン、歩行率、加速度の変化、服薬との関連性、睡眠パターン(睡眠時間、夜間トイレの歩行回数)、1日のすくみ足回数、すくみ指数(freezing index)などがより詳細に把握できた。【結論】以上の検討から、携帯歩行計による歩行解析によってPDの歩行の特徴が明らかになった。さらに、本方法はすくみ足の自動分析を含めたPDの歩行状態や生活パターンをより客観的に評価することが可能であり、患者の様子を直接には観察できない場合においても症状日誌のみでない歩行状態の重症度の把握、治療効果の判定に役立つと考えられた。

P-001-1

延髄外側症候群における中枢性呼吸障害の検討

東京都健康長寿医療センター リハビリテーション科
○加藤貴行

【目的】延髄外側症候群のうち中枢性呼吸障害を合併する症例の特徴を検討する
【方法】当科で経験した中枢性呼吸障害を合併した延髄外側症候群3例の症候学、MRI画像所見等について、中枢性呼吸障害の無い延髄外側症候群症例と比較検討する。

【結果】3症例が抽出された。症例1は80歳男性で、左側の眼瞼下垂、縮瞳、Horner徴候、顔面温痛覚鈍麻、左咽頭麻痺（カーテン徴候）、左声帯麻痺、体幹失調、頸部以下右半身温痛覚脱失、嚥下障害を認めた。発症1週間目に嚥下性肺炎を発生し、NPPV(非侵襲的陽圧換気)治療を必要とした。肺炎治療後はNPPV不要となったが、嚥下障害が残存し経鼻胃管栄養継続下で、発症6か月後に嚥下性肺炎を再発し、その後はNPPVを施行し離脱不能となった。特に夜間にCO2貯留傾向が顕著となり、発症1年時点で夜間NPPVを必要とした。症例2は38歳男性で、延髄外側症候群を発生後2日目に呼吸状態が悪化し、気管内挿管人工呼吸器管理となった。約1ヶ月後には人工換気から離脱できたが、気管切開を必要とした。嚥下障害は重度で発症1年後に嚥下機能改善手術を施行した。症例3は延髄外側症候群を発生後数日で呼吸状態が悪化し気管内挿管、一時的に人工呼吸器管理を要した。嚥下機能改善手術を必要とした。頭部MRI所見はいずれも延髄背外側に脳梗塞が存在し、疑核・孤束核を含む病変であった。【考察】3例とも重度の嚥下障害を合併していた。病変部位は延髄の呼吸中枢である、背側呼吸ニューロン群、腹側呼吸ニューロン群の部位を含む病変である可能性があり、中枢性呼吸障害の責任病変と考えられた。

P-001-2

両側視床内側梗塞3例の臨床的検討

都立駒込病院 脳神経内科
○松村 謙, 田中こずえ, 三浦義治

【目的と方法】視床を構成する諸核は運動系や感覚系、意識、記憶、情動などそれぞれ異なる機能に関与している。また視床内側部を流流する修正中視床動脈の起始部はバリエーションが多く、一側の脳底交通動脈から出て左右に分岐している場合があり起始部の閉塞により両側の病変を呈しうる。今回、比較的稀である両側視床内側梗塞を3例経験し、その病変分布と病態について文献的考察を加え報告する。【結果】(症例1)36歳女性。特記すべき既往歴なし。突然の重度意識障害が出現し救急要請、JCSⅢ-200。頭部MRIで両側視床内側に新鮮梗塞あり、MRAは主要血管に狭窄や途絶なし。発症6時間後には指示動作可能にまで意識障害は改善。24時間後には意識は清明となり、軽度の傾眠傾向のみ残存した。プロテインS低下あり、その他原因となりうるような有意な異常検査所見なし。(症例2)73歳男性。頭頂部痛、閉塞性黄疸、胆管炎あり、入院中に傾眠傾向が出現。翌日JCSⅢ-200となり、頭部CTで両側視床内側と中脳に低吸収域を認めた。7日後のMRIでは梗塞部位に出血と周囲の浮腫を認めた。MRAは主要血管に狭窄や途絶なし。意識障害は1週間程度でJCSⅢ-3まで改善するも傾眠傾向は強く、見当識障害、垂直性眼球運動障害、構音障害も残存した。(症例3)52歳女性。高脂血症あり、子宮頸癌で放射線治療のため入院中、突然の重度意識障害が出現、JCSⅢ-200、瞳孔不同、対光反射消失、除脳硬直あり。MRIで両側視床内側、両側中脳～橋に新鮮梗塞を認めた。経過中改善傾向なく、1ヶ月後のMRIでは脳幹部の梗塞は拡大あり、MRAで左椎骨、脳底動脈、両後大脳動脈は描出されず。【結論】両側視床内側梗塞3例において、その大きさ、出血の合併、脳底動脈閉塞の有無により予後に違いが見られた。また原因として心原性塞栓や動脈解離等が報告されているが、今回の3例中2例では、担癌患者の凝固機能異常の関与が考えられた。

P-001-3

当院での小脳小節に局限した梗塞(Isolated Nodular Infarction)の臨床的検討

災害医療センター 神経内科
○大林正人, 伊藤陽子, 宇野佳孝, 三明裕知

【目的】小脳小節は小脳の前葉と後葉に挟まれて存在する原始小脳の虫部に当たる部分であり、同部位に局限した梗塞は稀と言われている。当院で経験した症例に関してその特徴を検討する。【方法】2009年7月から2013年11月までに入院した脳梗塞患者のうち小脳小節に局限した梗塞について臨床像を評価した。【結果】前記期間に入院した脳梗塞患者は875例であった。そのうち小脳梗塞が36例(4.1%)、小脳小節に局限した梗塞は2例(0.23%)で、小節の右側と右片葉のみの梗塞が1例認められた。小節に局限した症例は、頭位変換によって増悪する回転性めまいが主症状であり、体動困難で入院していた。眼振は目立たず、四肢の失調症状は認められなかった。症状は4.5日で改善し、入院期間も7日、12日と小脳梗塞全体の平均19日に比べて短かった。小節の右側と右片葉梗塞例も、頭位変換によって増悪する回転性めまいが主症状であり5日で症状改善し12日間で退院していたが、右向き眼振と右上半肢に軽度の失調を伴っていた。3例中2例は発作性心房細動、1例は慢性心房細動があり、いずれも心原性脳梗塞と考えられた。小節に局限した梗塞のうち1例は、退院まで末梢性めまいと判断されており、後日心原性脳塞栓症再発で再入院となっていた。【結論】小脳小節に局限した脳梗塞は、末梢性めまい症に類似した症状を呈しており、めまい患者を見たときには同部位の梗塞の可能性を念頭に置いた画像読影が必要と考えられる。

P-001-4

めまいを主訴とした小脳梗塞の8例

名鉄病院 神経内科
○内田 圭, 高野明美, 宮尾眞一, 八木孝雄

【目的】来院時にめまいや嘔吐・吐気を訴えるのみで、他覚的神経症状に乏しい「isolated vertigo」と呼ばれる小脳梗塞に関する臨床的な検討。頭部CTや血液検査で異常がなく、めまいとして経過観察入院となる症例は多く経験する。これらの症例に関して、どのような臨床的特徴があるのか。【方法】当院で経験した来院時にめまい症状のみで神経学的失調を認めなかった小脳梗塞の連続8例。平成22年4月から平成25年5月までの約3年2か月間の症例に関して、責任血管・脳梗塞の病型分類・リスクファクター・予後に関して検討した。【結果】8例中3例がアテローム血栓性梗塞、5例が心原性あるいは塞栓源不明の出血性梗塞であった。責任血管は7例で後下小脳動脈、4例で前下小脳動脈、2例で上小脳動脈。リスクファクターは高血圧が4例、心房細動が3例で脳卒中の既往があるものが2例。予後は4例がもとのADLとはほぼ変わらない状態、3例が車いすのADL、1例が死亡(心不全による)。【結論】神経学的失調の不明瞭なめまいのみの小脳梗塞は、後下小脳動脈領域の梗塞によるものが多い。文献的には前下小脳動脈領域の梗塞も多いとされる。上小脳動脈領域では失調を伴うことが多いとされている。病型としては心原性を含む出血性梗塞が多く、次いでアテローム血栓性梗塞となり、ラクナ梗塞はなかった。予後に関しては1例のみ死亡例が存在するが、これは脳梗塞による死亡ではなく、2例のリハビリ病院転院患者もその後独歩で在宅退院された。出血性梗塞やアテローム血栓性梗塞が多い割に予後良好な疾患群と言える。

P-001-5

中脳単独梗塞5例についての検討

埼玉医科大学国際医療センター 神経内科
○長嶺唯斗, 佐野博康, 堀内陽介, 丸山 元, 出口一郎, 福岡卓也, 大江康子, 加藤裕司, 瀬原吉英, 林 健, 棚橋紀夫

【目的】中脳単独の急性期梗塞について検討した。
【方法】2007年4月から2013年9月までに当院に入院した脳梗塞患者2317人中、中脳単独の急性期脳梗塞5例(男性4例、女性1例、年齢48~77)歳を対象とした。TOAST分類に準じた病型を分類した。MRI画像所見では中脳を支配血流ごとに、anterioromedial group arteries, anterolateral group arteries, lateral group arteries, posterior groupに分類した。リスク因子(高血圧、糖尿病、脂質異常症、心房細動)、神経症状、予後(退院時mRS)について検討した。
【結果】病型は小血管性脳梗塞3例、その他の原因2例であった。支配血流は、anterioromedial group arteriesは3例、anterolateral group arteriesは1例、lateral group arteriesは1例であった。基礎疾患については、高血圧は3例、糖尿病、脂質異常症、心房細動は2例ずつ認められた。神経症状としては、眼球運動障害を4例、眼瞼下垂を2例、中枢性顔面麻痺を2例、眼振を2例、片麻痺を1例で認めた。退院時mRSでは1は2例、2、3、4は1例ずつ認められた。
【結論】中脳梗塞は、支配血流はanterioromedial group arteriesの領域が多く、臨床症状は眼球運動障害や片麻痺など多彩であり、退院時mRSは軽症であった。

P-001-6

頭頂葉梗塞による眩暈: 3症例での検討

昭和大学内科学講座神経内科学部門
○二村明徳, 山岸慶子, 杉本あずさ, 黒田岳志, 栗城綾子, 石垣征一郎, 河村 満

【目的】Critchley(1953)は頭頂葉病変による運動失調を"Parietal ataxia"と呼び、深部感覚障害を伴う"Sensory ataxia"と、運動失調のみを呈する"Pseudocerebellar ataxia"に分けた。頭頂葉性運動失調の病巣の1つとして中心後回(Brodmann3野)が考えられるが、同部位は大脳における前庭-皮質路の投射部位の1つであり眩暈中枢としても注目されている。この度、頭頂葉性運動失調に眼振を伴う眩暈と体幹の側方偏倚を呈した3例を経験したので比較検討し考察する。
【方法】急性のめまいを自覚し頭頂葉に急性期脳梗塞を認めた3例の1)発症時の自覚症状、2)神経学的所見、3)画像検査を比較検討した。
【結果】1)3中2例は突然の浮動性めまい、3例中1例は突然の回転性めまいと嘔吐を自覚していた。2)1)3例のいずれも運動麻痺を認めず筋トーンは正常であった。2)2)感覚障害は1症例のみ認め、半身の軽度表在感覚低下と上下肢の深部感覚障害を認めた。2)3)3例中2例に病巣と反対側に急速相を持つ水平性または混合性眼振を認めた。3例中2例に病巣と反対側への体幹の側方偏倚を認めた。2)4)3例とも病巣と反対側の上下肢または上下肢に運動失調を認めた。3)1) MRI画像検査では、3例中2例が右中心溝直下皮質下白質から中心後回深部白質にかけての小梗塞、1例が左放線冠と左頭頂溝皮質・皮質下白質に急性期梗塞を認めた。【結論】頭頂葉性運動失調に伴い眼振を伴うめまいや体幹の側方偏倚が出現する。

P-001-7

Isolated shoulder palsyを呈した大脳皮質梗塞の3例

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

【諸言】 Isolated shoulder palsy(ISP)は、錐体路の障害により一側の肩に限局した筋力低下を呈し、その他の神経学的異常所見を伴わない症候である。大脳皮質運動野の体性局在で、肩を支配する領域は極めて狭い。ゆえに、大脳皮質梗塞によるISPは極めて稀であり、同部位の血行支配は未解明である。今回は、ISPを呈した大脳皮質梗塞の自験3例を提示し、その発症機序と責任血管について検討した。【症例】 症例1は75歳、男性。既往歴：脂質異常症。現病歴：突然、左側にISPが発症した。頭部MRIで、右中心前回に微小急性期梗塞が検出された。症例2は71歳、男性。既往歴：脂質異常症。現病歴：突然、左側にISPが発症した。頭部MRIで、右中大脳動脈の皮質枝梗塞が検出された。症例3は85歳、男性。既往歴：糖尿病・本態性高血圧症。現病歴：突然、右側にISPが発症した。頭部MRIで、左前大脳動脈の皮質枝梗塞が検出された。3例とも、心電図・心臓超音波検査・頭部MRAで異常所見はなく、抗血小板薬投与とリハビリテーションにより、脳梗塞発症から10日以内に無症状となった。【考察】 大脳皮質梗塞によるISPの既報告は3例のみである。Komatsuの報告(Neurology 2003)では、梗塞巣と同側の内頸動脈が狭窄しており、前大脳動脈と中大脳動脈の分水嶺梗塞と推定された。Nah (J Clin Neurol 2006)・Kawasaki (Cerebrovasc Dis 2013)の報告では、脳梗塞の責任血管・発症機序は確定されていない。今回の症例1では、脳梗塞の責任血管・発症機序は特定できなかった。症例2の責任血管は右中大脳動脈の皮質枝であり、発症機序はアテローム血栓または動脈性塞栓と推定された。症例3の責任血管は、左前大脳動脈の皮質枝であった。頸動脈超音波検査で左内頸動脈に粥腫が検出されたことから、発症機序は動脈性塞栓と考えられた。【結語】 大脳皮質運動野で肩を支配する領域には、中大脳動脈と前大脳動脈の両方から、それぞれの皮質枝が灌流している。

P-001-8

橋梗塞により対側の小脳性運動失調を呈した5症例の検討

帝京大学ちば総合医療センター 神経内科
 ○桶田善彦, 東田和博, 尾野精一

【目的】 同側の小脳性運動失調を呈する橋梗塞はしばしばみられるが、対側の運動失調を呈した橋梗塞の報告はきわめてまれである。そこで橋梗塞により対側の小脳性運動失調を呈した5症例を検討した。【結果】 症例1は40歳代男性。主訴は歩行障害。既往歴はなく、喫煙歴あり。症例2は70歳代男性。主訴はめまい、構音障害。高血圧の既往と喫煙歴あり。症例3は50歳代男性。主訴はめまい、高血圧、糖尿病の既往と喫煙歴あり。症例4は60歳代男性。主訴は左上肢の感覚障害。高血圧、糖尿病の既往と喫煙歴あり。症例5は70歳代女性。主訴は構音障害。既往歴なし。入院時神経学的所見はいずれの症例も意識清明、脳神経、運動系は正常。症例3, 4を除き、感覚系は正常。症例1で反復拮抗運動、指鼻試験、膝踵試験はいずれも左側拙劣であった。症例2は構音障害のみみられ、膝踵試験が右側拙劣であった。症例3は左上肢の表在感覚低下のみみられた。反復拮抗運動、指鼻試験、膝踵試験はいずれも右側拙劣であった。症例4は反復拮抗運動、指鼻試験、膝踵試験はいずれも左側拙劣であった。症例5は反復拮抗運動で左側拙劣であった。頭部MRI拡散強調画像で症例1は右橋上部底部傍正中。症例2は左橋上部底部・被蓋の傍正中。症例3は右橋中部底部・被蓋傍正中。症例4は右橋上部底部・被蓋傍正中。症例5は右橋上部底部傍正中に高信号域が認められた。しかし5症例いずれにおいても、小脳脚、中小脳脚をほじめる部位には病変は認めず。協調運動障害の責任病巣として橋傍正中部の病変が考えられた。【結論】 本症例にみられた小脳性運動失調の責任病巣は頭部MRI所見より小脳脚、中小脳脚とは考えにくく、皮質橋小脳路と考えられた。病変と反対側の小脳症状の出現は、交叉前の橋横走線維が関与していると考えられ、橋梗塞の病態を考察する上で興味ある症例と考えられた。

P-001-9

内包後脚病変により構音障害のみを呈した4症例の検討

帝京大学ちば総合医療センター 神経内科
 ○野村 誠, 尾野精一

【目的】 内包後脚病変では多くの症例で片麻痺を合併するため構音障害のみを呈した報告はきわめてまれである。そこで構音障害のみを呈した内包後脚梗塞4例について検討した。【結果】 症例1は60歳代男性。主訴は構音障害。既往歴は高血圧、糖尿病。現病歴は平成22年10月買い物をするとき店員より構音障害を指摘され入院となった。神経学的所見では構音障害を認めるのみであった。頭部MRIでは拡散強調画像で右内包後脚に一致して高信号域が認められた。症例2は60歳代男性。既往歴は高血圧、糖尿病。現病歴は平成24年2月に自宅で妻と会話中に突然呂律が回らないことを自覚。翌日に当院入院となった。神経学的所見では構音障害を認めるのみであった。頭部MRIでは拡散強調画像で左内包後脚に一致して高信号域が認められた。症例1〜4での構音障害の原因は内包後脚に限局した脳梗塞によるものと考えられた。【結論】 構音障害は皮質延髄路が障害されることにより生じることが知られており、解剖学的に皮質延髄路は内包後脚部を走行するといわれている。しかし、症例1〜4ともに内包後脚の障害により構音障害が認められており、本4例にみられた構音障害の発症メカニズムとして皮質延髄路は内包後脚部のみならず内包後脚内も走行し、その部分に限局された障害により構音障害のみを呈したと考えられた。

P-001-10

初期診断が困難であった延髄外側梗塞の特徴

¹横浜市立大学 附属市民総合医療センター 神経内科, ²国立病院機構 横浜医療センター 神経内科, ³横浜市立大学 大学院医学研究科 神経内科学・脳卒中医学
 ○菅原恵梨子^{1,2}, 島村めぐみ¹, 高橋竜哉², 田中章景³

【目的】 延髄外側梗塞は、特に発症早期には脳MRIで梗塞巣を指摘し得ず、診断に難渋することも多い。その特徴に関して検討する。【方法】 2005年7月〜2012年12月に当院および関連2病院に急性期脳梗塞で入院し、在院中に実施した脳MRIで延髄外側に限局する梗塞を指摘し得た30例(男性21例、女性9例)に関して臨床的特徴を検討した。【結果】 対象30例は平均年齢57.2(34〜80)歳。来院時血圧平均は164/97mmHg。NIHSS中央値は3(0〜8)点であった。入院時の症状として小脳性運動失調症が24例、顔面感覚障害22例、頸部以下の対側痛覚障害が17例、悪心嘔吐・眼振、嚥下障害、構音障害がそれぞれ16例、Horner症候群、頭頸部痛は15例ずつであった。平均在院日数は24(6〜51)日、退院時mRS中央値は2で、15例が自宅退院していた。診断に難渋し非脳卒中として一旦帰宅後に延髄外側梗塞で入院となったのは4例であった。うち3例で初回受診時に脳MRIが実施されており、後方視的検討を行ったところ、2例で初回画像上は梗塞巣を指摘し得なかった。4例における他の特徴として発症から数時間〜1日半と初回来院は早期であり、3例で非神経内科の医師が対応していた。初回来院時の主訴は頭痛、ふらつき、嚥下障害、歩行障害などで、のちの入院時と比較して、延髄外側梗塞に典型的な神経学的異常所見に乏しかった。3例で原因として脳動脈解離が疑われた。退院時mRSの中央値は3で、3例が回復期リハビリテーション病院へ転院となっていた。【結論】 延髄外側梗塞のなかでも初回診察時に非特異的な症状しかきたさず、初回脳MRI陰性例では診断が困難と予想される。診断難渋例では初回来院時は軽症であるにもかかわらず回復期転院を要している例が多く、留意が必要と考えられる。

P-002-1

MRIにおける脳小血管病(SVD)と軽度パーキンソン徴候(MPS)の関連の検討

大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学

○旗手 淳, 三輪佳織, 八木田佳樹, 佐々木勉, 坂口 学, 望月秀樹, 北川一夫

【目的】 パーキンソニズムの運動機能評価で用いられているPDRS Part IIIにて、パーキンソニズムの徴候は満たさないものの全く無症状ではない症例について、軽度パーキンソン徴候(MPS)と呼ばれている。頭部MRIでの小血管病(SVD)のうち、白質病変(WMH)とラクナ梗塞(LI)はMPSと関連を示す報告がある。本研究は脳髄出血(CMB)も含めたSVDとMPSの関連について検討した。【方法】 2012年10月〜2013年11月に外来受診した356例に対しUPDRS Part IIIにてMPSを、頭部MRIにてCMB(Deep[基底核・視床・テント下], Lobar[皮質]), WMH(PVH[側脳室周囲高信号域], DWMH[深部白質高信号域]), LIを評価した。年齢50歳未満、パーキンソン病等の神経変性疾患と診断された症例、MMT3/5以下の筋力低下を呈した症例は除外し、281例(年齢71.3±7.8歳、男性62.3%、脳卒中既往39.5%)を解析対象とした。【結果】 281例のうち、CMBは61例(21.7%)、LIは112例(39.9%)で認め、MPSを呈したのは142例(50.5%)であった。脳血管性パーキンソニズムを呈したのは、3例(1.1%)であった。MPS(+群)とMPS(-群)を比較すると、年齢(P<0.001)、脳卒中既往(P=0.007)、CMBの存在と数(各P<0.001, P=0.021)、LIの数(P=0.008)、WMLの重症度(P<0.001)について有意差を認めた。解剖学的部位別検討では、Deep CMBの存在と数(各P=0.003, P=0.01)、視床のLIの存在と数(各P=0.014, P=0.007)、PVH(P<0.001)、DWMH(P=0.021)が有意差を認めた。年齢・性別・脳卒中既往を調整後も、PVH(P<0.001, OR1.33)、DWMH(P=0.029, OR1.10)とMPSとの関連は有意であったが、Deep CMBの存在と数(P=0.056, P=0.099)、視床のLIの存在と数(P=0.097, P=0.065)とMPSとの間には有意な関連を認めなかった。【結論】 SVDのうちPVH・DWMHの重症度について、MPSと独立した関連が示された。Deep CMBと視床のLIについても、その傾向は認められた。

P-002-2

出血性変化を呈した脳梗塞の臨床像

¹鳥根大学医学部大田総合医療センター, ²大田市立病院神経内科, ³大田シルバークリニック
 ○山形真吾¹, 河野直人², 橋本朋子², 橋本昌典², 武田文徳², 岡田和悟³

【目的】 出血性脳梗塞の臨床像について検討する。脳梗塞の経過中に生じる出血性変化によって、治療の変更を余儀なくされることも少なくない。出血性変化の特徴を明らかにするため、発生に関わる要因、状況や予後について後方視的に検討した。【方法】 対象は、2006年11月1日から2013年11月30日まで7年11ヶ月間に虚血性脳血管障害のため当院へ入院となった症例1164例の内、出血性脳梗塞を生じた66例である。出血性変化は、ECASS分類に従い、小さな点状出血が梗塞辺縁に散在するもの(HI1)、梗塞巣内に融合性点状出血を呈するが占拠性効果効果を伴わないもの(HI2)、梗塞巣の30%以下の血腫で軽度の圧排効果を伴うもの(PH1)、梗塞巣の30%以上の血腫で高度の圧排効果を伴うもの(PH2)の4種類に分類した。出血性変化のタイプと脳梗塞病型、リスク、出血性変化への移行時期、予後について検討した。【結果】 男性28例、女性38例、平均年齢は82.7才である。虚血性脳血管障害の病型は、アテローム血栓性脳梗塞18例(27.3%)、心原性脳塞栓46例(69.7%)、ラクナ梗塞1例(1.5%)、病型の確定できない脳梗塞1例(1.5%)であった。出血性変化は、HI1 14例、HI2 33例、PH1 10例、PH2 9例であり、症状の顕著な増悪を来した症例は、HI typeで2例、PH typeで7例に認められた。HI1, HI2, PH1では、アテローム血栓性梗塞が約3割、心原性脳塞栓が約7割を呈したが、PH2では心原性脳塞栓が約9割を占め高率であった。虚血発作発症から出血性梗塞移行までの期間は、発症2日以内(30例、45.5%)と発症6-9日内(14例、21.2%)に多く2峰性の分布をとった。また、症状の増悪を伴う出血性変化は、比較的早期に多く認められた。入院前の抗血小板薬または抗凝薬の服用と出血による症状増悪との有意な関連は認められなかった。【結論】 出血性変化の発生を的確に診断するためには、発症早期の詳細な観察が重要である。

P-002-3

脳出血における抗血栓薬内服との関連

東京都済生会中央病院 神経内科

○足立智英, 星野晴彦, 荒川千晶, 此枝史恵, 深谷純子, 関根真悠, 杉村勇輔, 高木 誠

【目的】近年、脳出血症例において抗血栓薬内服が増加していることが報告されている。また、抗血栓薬と出血部位の関係についても小脳出血が多いことなどが指摘されている。そこで急性期脳出血例における抗血栓薬内服、出血部位などの関連について検討した。【対象・方法】2006年から2013年9月末までの約8年間に、当院脳卒中センターにて入院治療した急性期脳出血例を対象とした。脳卒中センターデータベースおよび診療録から年齢、出血部位、病型、抗血栓薬内服状況についてのデータを抽出した。8年間を2年毎4期に分け、各因子の関連、また経年的変化について検討した。【結果】症例数379例：64.7才、男性289例：62.3才、女性90例：72.7才。全体では17.2%が抗血栓薬を内服しており、1期～4期：9.3%、19.8%、15.6%、21.2%と推移していた。抗血小板薬、抗凝固薬とも増加傾向にあった。各期の年齢分布に差はないが、抗血栓薬内服例に占める80才以上の割合が1期～4期：20%、26%、14%、40%と推移し、有意差はないが第4期で特に増加していた。70才代も20%、39%、42%、28%と推移していた。出血部位は抗血栓薬内服例では被殻24%、皮質下24%、小脳10%、非内服例では被殻38%、皮質下15%、小脳5%だったが、部位に有意な差はなかった。高血圧性脳出血症例に限ると抗血栓薬内服例15.6%、1～4期：9%、18%、16%、16%であり、抗血小板薬・抗凝固薬の割合、高齢者の割合については同様の傾向を示していた。出血部位は抗血栓薬内服例で被殻31%、皮質下4%、小脳15%、非内服例で被殻44%、皮質下7%、小脳5%だった。抗血栓薬内服例で小脳出血の割合は増加していたが有意差はなかった。【結論】脳出血における抗血栓薬内服例は近年、若干増加傾向にあり、高齢者の割合が増加しつつあると考えられる。出血部位は小脳出血が多かったが有意差はなかった。

P-002-4

脳出血の転帰不良と発症前抗血小板二剤併用療法との関連

国立循環器病研究センター 脳神経内科, 国立循環器病研究センター 脳血管内科

○本山りえ¹, 山上 宏¹, 佐藤祥一郎², 豊田一則², 長束一行¹

【背景】脳内出血(ICH)発症前の抗血小板療法(AP)は転帰不良に関連することが知られているが、ICH発症前の抗血小板薬二剤併用が転帰に与える影響についての報告は少ない。【方法】対象は2011年1月1日から2013年8月31日に、発症7日以内に当院に入院したICH 560例(男性322例、平均年齢71±13歳)。発症前の抗血栓薬療法、既往症、出血部位、入院時推定血腫量と退院時modified Rankin Scale(mRS)を調査し、発症前の抗血小板療法と入院中の死亡、退院時転帰不良(mRS 5-6)との関連を検討した。【結果】ICHの原因は高血圧性482例(86%)、アミロイド血管症22例(3.9%)、その他・原因不明56例(10%)であった。発症前の抗血栓薬療法は161例(29%)で行われており、抗血小板薬単剤(mono AP) 105例(18.8%)、抗血小板薬二剤併用(dual AP) 16例(2.9%)、抗凝固薬73例(13%)であった。Dual APの理由はPCI後7例、脳梗塞4例、閉塞性動脈硬化症3例、その他2例であった。死亡退院は65例(12%)、転帰不良は198例(35%)でみられた。発症前の抗血小板薬が多いほど死亡退院(APなし9.6%、mono AP 15.2%、dual AP 37.5%、P=0.001)および転帰不良(31.8%、43.8%、68.8%、P=0.001)は増加した。年齢、性別、入院時血圧、推定血腫量、抗凝固療法の有無で調整した多変量解析ではdual APは死亡退院(OR:8.97, 95%CI:2.51-32.1, p=0.001) および転帰不良(OR:4.82, 95%CI:1.43-16.3, p=0.01)と関連していたがmono APとの関連はいずれも有意ではなかった。【結論】発症前の抗血小板薬療法はICH発症後の転帰不良に関連する。

P-002-5

急性脳内出血における抗血栓薬法中発症例の割合の年次推移に関する検討

九州医療センター 脳血管センター臨床研究センター脳血管・神経内科, 九州医療センター 脳血管センター脳神経外科, 札幌医科大学神経内科

○外山祐一郎¹, 湧川佳幸¹, 矢坂正弘¹, 前田亘一郎¹, 桑城貴弘¹, 詠田眞治², 齊藤正樹³, 下濱 俊³, 岡田 靖¹

【目的】抗血栓薬法中の脳内出血は大出血、血腫増大、転帰不良で特徴づけられる。近年、高齢化社会の中で心房細動症例の増加、脳血栓療法に関するガイドラインの敷衍、頭蓋内出血のリスクの低い抗血栓薬の登場が注目されている。今回、急性脳内出血における抗血栓薬法中発症例の占める割合とその内訳の年次推移を調査した。【方法】2006年、2009年、2012年それぞれ1年間において、急性脳内出血で当院へ入院した症例を対象とし、発症前における抗血栓薬内服の有無とその種類を調べた。【結果】2006年、2009年、2012年における急性脳内出血症例数はそれぞれ90例、92例、68例、全体で250例であった。抗血栓薬は全体で70例(28.0%)に投与され、それぞれの年で20例(22.2%)、33例(35.8%)、17例(25.0%)と2009年をピークに割合が減少に転じていた。抗血栓薬法例の中でそれぞれワルファリンは11例(55.0%)、19例(57.6%)、11例(66.7%)で、アスピリンは11例(55.0%)、18例(54.5%)、7例(46.7%)を占めていた。ワルファリンかアスピリンを内服していた症例は67例(95.7%)にも達したが、新規経口抗凝固薬に伴う脳出血は1例も見られず、他の小脳薬内服例は少なかった。【結論】ワルファリンやアスピリン療法中には脳内出血の発症に注意が必要である。2011年から相次いで登場しつつある新規経口抗凝固薬やアスピリン以外の抗血小板薬の投与が、抗血栓薬法中の脳内出血の割合減少に寄与している可能性がある。

P-002-6

無症候性微小脳出血は脳ネットワークの機能的分離を悪化させる

¹高根大学医学部附属病院 神経内科, ²高根大学医学部附属病院臨床検査部○門田勝彦¹, 小野田慶一¹, 中川知憲¹, 高吉宏幸¹, 長井 篤², 小黒浩明¹, 山口修平¹

【目的】脳画像診断に進展により、無症候性の脳出血や脳梗塞を発見できるようになり、これらの無症候性脳病変が認知機能低下のリスクとなる可能性が示された。しかし、無症候性脳病変が認知機能を低下させるメカニズムは明らかではない。本研究では安静時fMRIによる機能的結合を指標として、無症候性脳出血が脳機能へ及ぼす影響を検討した。

【方法】神経疾患の既往歴がなく無症候性微小脳出血をもつ高齢者14名(男性5名、女性9名、平均年齢67.7±10.4歳、MBs群)と、年齢・性別をマッチングした無症候性脳出血のない14名(男性5名、女性9名、平均年齢67.7±10.4歳、no-MBs群)を研究対象とした。被験者は通常のMRI検査に加え、安静時fMRI測定、各種認知機能検査を施行した。安静時fMRIでは、被験者は閉眼して眠らないように指示され、5分間の測定が行われた。測定されたBOLD信号からautomatic anatomical labelingに基づく90領域の時系列信号を抽出し、相関係数マトリックスを算出し、群間比較を行った。またグラフ理論に基づき、機能的分離の指標であるクラスタリング係数及びモジュラリティ、機能的統合の指標である特徴的パス長、またスモールワールド性を評価し、群間比較を行った。

【結果】認知機能検査では、MBs群とno-MBs群に有意な差異は認められなかった。機能的結合マトリックスを比較したところ、有意な違いを示した機能的結合は認められなかった。一方でグラフ理論解析ではMBs群におけるクラスタリング係数がno-MBs群より低く(p=0.01)、モジュラリティも低下する傾向にあった(p=0.06)。特徴的パス長とスモールワールド性には差が認められなかった。

【結論】small vessel diseaseの指標と考えられる微小脳出血は、無症候性で認知機能に影響のないレベルであっても脳の機能的分離の程度を低下させることが明らかとなった。またグラフ理論解析が脳機能評価の鋭敏な指標を提供する可能性が示唆された。

P-002-7

脳アミロイド・アンギオパチー症例における臨床病型の検討

東京大学医学部附属病院

○鶴沼 敦, 佐々木拓也, 寺尾安生, 清水 潤, 岩田 淳, 辻 省次

【目的】脳アミロイド・アンギオパチー(CAA)は高齢者において、非高血圧性に脳表側優位に脳葉型出血や脳内微小出血(CMB)を起こす疾患と一般的にされている。しかし近年、脳葉型出血やCMBを伴わないCAAや、亜急性白質脳症の形態をとるCAAの症例が報告されてきており、CAAの病態は必ずしも一律ではない。当院症例からCAAの病態について検討した。【方法】2010年以降の精査目的の入院症例で、The Boston criteriaにおいてprobable CAAと診断された6例について後方視的に検討を行った。【結果】6例のうち、4例がCMBを伴うCAA、1例がCAA関連炎症(CAA-I)、1例が円蓋部クモ膜下出血(cSAH)を広範に認める一方でCMBを伴わない症例であった。男性が2例で女性が4例であった。2例が高血圧の既往を有していた。診断時平均年齢は77歳、診断時は5例がアルツハイマー型認知症と診断されていた。6例の入院時血圧の平均値は収縮期血圧が134mmHg、拡張期血圧が73mmHgであった。改訂長谷川式簡易認知検査スケールでは、施行不可能であった1例を除き、平均で13点であった。CAA-Iの症例では遺伝子検査を行い、APOEについては、ε4/ε4の遺伝子型であった。アミロイドPETは3例で施行されており、いずれも集積を認めた。CMBは5例、cSAHはCAA-Iを除く5例で認められた。治療は5例では対症療法を行ったが、CAA-Iの症例ではステロイドパルス療法が有効であった。【結論】CAAではCMBを伴う症例が多いが、cSAHを単独で認めるCAA症例も近年報告されつつある。本検討でも見られたように、cSAHを認めた際にCAAを鑑別に含める必要がある。また、CAA-Iではステロイドによる積極的な治療が可能であり、亜急性白質脳症を認めた際にもCAAを鑑別に含める必要がある。

P-002-8

出血性脳卒中における血清エイコサペンタエン酸(EPA)についての検討

¹新潟大学医学部総合病院, ²立川総合病院, ³新潟大学脳研究所○赤岩靖久¹, 高野弘基², 荒川博之¹, 二宮 格¹, 上村昌寛¹, 鳥谷部真史³, 下畑享良³, 西澤正豊³

【目的】エイコサペンタエン酸(EPA)などのω3系高度不飽和脂肪酸(ω3-PUFA)の摂取は、虚血性脳卒中を含む様々な疾患に保護的に働くことが報告されている。しかしながら、出血性脳卒中に対するω3-PUFAの影響については報告が少ない。今回我々は、出血性脳卒中と血清EPAとの関係について検討した。【方法】2009年から2012年の入院患者のうち、全脂質中脂肪酸分画を測定した。急性期脳卒中212例と非脳卒中27例を対象とした。40歳以下は除外した。虚血性脳卒中は、TOAST分類に準じCES(Cardio Embolic Stroke), LAA(Large Artery Atherosclerosis), SVD(Small Vessel Disease), O/U(Other/Undetermined)に分類した。出血性脳卒中は血腫部位でlober(葉状)/non-lober(非葉状)に分類した。くも膜下出血および血管奇形、硬膜下血腫などは除外した。それぞれの群について、EPA/アラキドン酸(AA)比、および血中脂質値などについて検討した。【結果】虚血性脳卒中157例(平均72.9歳)のうち、CES 62, LAA 25, SVD 22, O/U 48例であった。出血性脳卒中55例(女性23,平均71.0歳)のうち、lober 21, non-lober 34例であった。各病型におけるEPA/AA比は、CES 0.67±0.42, LAA 0.70±0.30, SVD 0.65±0.45, O/U 0.62±0.38, lober 0.51±0.30, non-lober 0.64±0.33で、群間での有意差は認めなかった(p=0.53)。非葉状脳出血患者のEPA/AA比は、それ以外の群(0.65±0.39)に比べ有意に(p=0.033)低く、虚血性脳卒中(0.67±0.40)と比べ有意に(p=0.003)低かった。また、非葉状脳出血は、虚血性脳卒中に比べ、入院時血圧も有意に高かった(195±37/107±25 vs 159±35/82±19mmHg, p<0.001)が、多変量解析では、EPA/AA比は血圧とは独立した予測因子であった。【結論】今回の我々の検討では、出血性脳卒中のうち非葉状脳出血患者においてEPA/AA比が有意に低下していた。血清EPAの低下が、非葉状脳出血の発症に寄与している可能性が考えられた。

P-002-9

脳出血におけるEPA/AA比の検討

¹国立病院機構横浜医療センター 神経内科, ²横浜市立大学医学部 神経内科学・脳卒中医学
 ○岡本光生¹, 古宮裕泰², 國井美紗子¹, 田中章景², 高橋竜哉¹

【目的】イコササント酸(EPA)とアラキドン酸(AA)はともに不飽和脂肪酸の一種で、特に心疾患においてはEPAが虚血性心疾患の一次予防や二次予防に有効であることが疫学調査・大規模臨床試験で示されている。また虚血性脳血管障害についてもEPAが再発予防に有効である可能性が言われているが、脳出血発症とEPAとの関連を検討した報告は調べた限りでは存在しない。今回脳出血患者のEPA/AA比を測定し、虚血性脳血管障害と比較・検討を行った。【方法】当院に脳出血で入院した9症例についてEPA/AA比を測定し、脳梗塞で入院した115症例(ラクナ梗塞26症例、アテローム血栓性脳梗塞64症例、心原性脳塞栓症25症例)と比較した。動脈硬化の指標となるABI・CAVIについても併せて解析を行った。【結果】脳出血患者のEPA/AA比は0.24±0.13で、ラクナ梗塞(0.38±0.27)・アテローム血栓性脳梗塞(0.37±0.25)と比較して低い傾向が認められ、心原性脳塞栓症(0.42±0.21)との比較では有意に低かった。一方でABIとCAVIでは脳出血患者と脳梗塞患者では差が認められなかった。【結論】今回の検討ではEPA/AA比が低値であることが脳出血発症の有力なリスクファクターとなる可能性が示唆された。今後さらなる症例の蓄積とEPA製剤による脳出血の予防効果について検討が必要と考えられる。

P-002-10

t-PA治療後の症候性頭蓋内出血例の検討

¹横浜市立大学市民総合医療センター 神経内科, ²横浜市立大学医学部 神経内科, ³済生会横浜市南部病院 神経内科
 ○島村めぐみ^{1,3}, 池田真悟¹, 菅原恵理子¹, 遠藤雅直¹, 桃尾隆之¹, 岸田日帯¹, 田中章景²

【背景】近年、t-PA投与適応時間の延長や虚血性血管イベントに対する二次予防の啓蒙によりt-PA後の出血性合併症の増加が危惧される。今回我々はt-PA後に致死的な出血性合併症をきたした症例の臨床背景について検討した。【対象】2006年から2013年末まで当院にt-PAを施行した67例(男性38例、女性29例)。【結果】36時間以内全頭蓋内出血は27例(40.3%)で内訳は、致死性出血群が6例(9.0%)、そうでない脳内出血群は21例(31.3%)であった。致死性出血群の予後は1例が内科的治療、2例が開頭血腫除去術にて救命しえたが、2例は脳ヘルニアにより死亡した。致死性出血群はそうでない群と比較し、平均年齢73±12.6 vs 70.4±12.6歳、来院時NIHSS 17.3±5.2 vs 14.0±6.4点、発症から治療開始までの時間151.5±31.2 vs 137.8±27.3分と有意差はなかった。しかし症候性頭蓋内出血においては女性の占める率(50% vs 42.6%; p=0.005)と抗血栓治療薬を内服していた率(83.3% vs 39.3%; p=0.012)はそうでない群に比し有意に高かった。【考察】2005年本邦にてt-PA治療が導入されて以来8年が経過し様々な検討がなされてきた。2005-2008年までのわが国の代表的な脳卒中センター10施設における600例のSAMURAI研究における36時間以内全頭蓋内出血119例(19.8%)、SITS-MOST定義による症候性脳内出血8例(1.3%)に比べ当院の結果は高頻度であった。世界的な大規模の報告をもとめた抗血栓治療法トリアルデータベースにおける症候性頭蓋内出血の頻度もSITS-MOST定義で平均3.25±2.27%であり、当センターより低頻度であったため、その他の要因についても検討が必要と考えられた。

P-003-1

当院におけるt-PA静注療法の治療成績-発症後4.5時間以内への適応拡大前後の比較-

脳神経センター大田記念病院 神経内科
 ○高松和弘, 竹島慎一, 音成秀一郎, 吉本武史, 姫野隆洋, 岡本美由紀, 斎藤明子, 高橋幸治, 下江 豊, 大田泰正, 栗山 勝

【目的】2012年9月超急性期脳梗塞患者に対するt-PA静注の適応が発症後3時間以内から4.5時間以内に拡大された。今回我々は発症3時間以内t-PA施行例(以下A群)と4.5時間以内t-PA施行例(以下B群)を比較検討した。【方法】対象は2005年10月~2013年8月にt-PA施行した204例のうち、A群は166例、B群は38例である。両群の患者背景、t-PA施行推移(月平均、全脳梗塞に対する割合)、発症-来院時間、来院-t-PA開始時間、血管内治療併用、頭蓋内出血に関して比較した。【結果】年齢はA群:73.3±12.1歳 B群:72.7±16.8歳、性別(男/女性)はA群:59.0% B群:44.7%、t-PA施行推移はA群:1.9/月 B群:3.2/月、全脳梗塞に対するt-PA施行率はA群:2.1%~4.4%(各年) B群:5.3%、開始時NIHSSはA群:14.3±7.7 B群:11.8±7.2、発症-来院時間はA群:2時間15分 B群:2時間49分、来院-t-PA開始時間はA群:1時間14分 B群:1時間27分、血管内治療併用はA群:16.3% B群:21.1%、頭蓋内出血はA群:17.5%(内症候性:2.4%) B群:26.4%(内症候性:5.3%)であった。【考察および結論】t-PA静注療法の適応が発症後4.5時間以内へ拡大された後、t-PA施行推移は月平均および全脳梗塞に対する割合共に増加傾向だが、来院-t-PA開始時間が13分延長、頭蓋内出血が増加傾向であり、従来強調されている来院-t-PA開始時間が延長しないt-PA治療体制の再確認が重要である。

P-003-2

頸動脈内膜剥離術を行った頸動脈狭窄症例の病理学的所見-線維性被膜破綻とびらん-

¹川崎医科大学 脳卒中医学, ²川崎医科大学 脳神経外科, ³川崎医科大学 病理学
 ○松本典子¹, 木村和美¹, 宇野昌明², 西村広健³, 小林和人¹, 青木淳哉¹, 佐治直樹¹, 植村順一¹, 芝崎謙作¹

<背景と目的>頸動脈病変を原因とする脳梗塞の発症には、頸動脈粥腫(プラーク)の線維性被膜破綻(fibrous cap rupture)が関与することが知られている。一方、内皮細胞と内膜表層部の脱落部位に一致して血栓付着が認められる所見であるプラークびらん(endothelial erosion)も、脳梗塞の発症に関与する病態として知られている。これらの2つの所見の発症には、頸動脈病変の狭窄度や血管内皮に加わるストレスなどが関与することなどが報告されている。冠動脈血栓症では、その原因として線維性被膜破綻が60%、びらんが40%と言われているが、頸動脈病変ではあまり検討されていない。今回、我々は頸動脈内膜剥離術(CEA)を行った頸動脈狭窄症例の病理学的所見について、線維性被膜破綻とびらんに注目して検討した。<対象と方法>CEAを施行した連続50例(男性47例、年齢69.2±7.5歳)を対象とした。対象を狭窄度により50%以上群(n=37)、50%未満群(n=13)に分けて検討した。CEAにより得られたプラークをホルマリン固定後、3mm幅で切片を作成した。線維性被膜破綻およびびらんの頻度、狭窄度との関連、2つの所見が見られた部位を検討した。<結果>50例中、線維性被膜破綻は、50%以上群において50%未満群よりも多く認められた(59.5% vs. 23.1%, p=0.024)が、プラークびらんなは2群間で有意差を認めなかった(29.7% vs. 30.8%, p=0.944)。また、線維性被膜破綻はプラークの近位側(up stream)に多く認められ、プラークびらんなは遠位側(down stream)に多く認められた(77.4% vs. 85.7%, p<0.0001)。<結論>頸動脈内膜剥離術(CEA)を行った頸動脈狭窄症例において、線維性被膜破綻はとびらんと比べ、狭窄度が高い症例に多く、プラークの近位側に多く見られた。これらの2つの所見の発症には、頸動脈病変の狭窄度や血管内皮に加わるストレスなどが関与することなどが推察されており、文献的考察を加えて報告する。

P-003-3

急性期脳血管内治療直後の単純頭部CTにおける高吸収領域の意義に関する検討

済生会福岡総合病院 神経内科・脳血管内科

○中垣英明, 中里祐統, 田口智之, 佐野 謙, 園田和隆, 雑賀 徹, 川尻真和, 山田 猛

近年、脳梗塞急性期の血管内治療が増加している。治療直後のCTにおいてhyperdense area(HDA)をしばしば認めるがその意義はよくわかっていない。当院における血管内治療後のCT、MRI所見とその変化、臨床的転帰について検討する。【対象と方法】2010年10月から2013年11月までの間に当院で前方循環の急性期脳梗塞に対して血管内治療を行った連続23例を対象とした。行った手技は局所線溶療法3例、Merci2例、Penumbra2例、頭蓋内PTA3例、頭蓋内ステント留置術1例、頸動脈ステント留置術1例であった(重複あり)。11例(47%)でt-PA静注療法を併用した。18例がMCA閉塞で5例がICA閉塞だった。Fisherの直接確率計算で関連性を検定した。【結果】IVR直後のCTで15例(65%)にHDAを認めた。内訳は基底核9例(39%)、くも膜下腔7例(30%)、両者の合併1例(4%)だった。この内13例で翌日T2WIを撮像可能であり7例で低信号領域を認めた。2例では直後のCTでHDA認めたがT2WIでは低信号領域を認めなかった。再検したCTで出血性梗塞を11例(47%)で認め、HDAとの関係があった(P=0.001)。症候性出血は術中血管損傷によるくも膜下出血をきたした1例のみであった。TICI 2a以上の再開通とHDAに関連はなかったが(P=0.51)、t-PA静注療法とHDA(P=0.037)、HDAとT2WI低信号(P=0.020)には有意な関連を認めた。HDAと90日後の転帰不良(mRS3以上)に有意な関係はなかった(P=0.36)。【結論】IVR直後のHDAは造影剤の漏出、出血または両者の合併を見ているものと考えられ、HDAが存在すると出血性梗塞をきたすことが多いが臨床的転帰は悪化しない。

P-003-4

Merci retrieverで再開通を得るための条件の検討

関西医科大学附属枚方病院 神経内科

○三宅浩介, 國枝武伸, 飯田 慎, 井谷公美, 森勢 諭, 神田 綾, 朝山真哉, 中村正孝, 藤田賢吾, 金子 鋭, 日下博文

【目的】複数の血栓回収デバイスを用いることができるようになり、各デバイスの特徴を把握しデバイス選択を行うことが重要である。そのなかでMerci retrieverで再開通を得やすい条件はどのようなものか、自験例および文献から考察した。【対象・結果】対象症例はMerci retrieverを用いた4例、症例1)51歳女性、右中大脳動脈閉塞、症例2)84歳女性、右中大脳動脈閉塞、症例3)59歳男性、右総頸動脈閉塞、症例4)73歳女性、左中大脳動脈閉塞、病型はいずれも心原性脳塞栓症、NIHSSは症例順に17、27、20、22。IV t-PA同時併用は1例。他の血管内治療との併用は行わなかった。症例3)はTICI 3)の完全再開通を得た。最終的には内頸動脈閉塞となったが、この際サイズは小さめから選択、回収された核となっていた血栓はデバイス先端のコイル内に収まる大きさであった。閉塞血管に狭窄は全く直線的な解剖であった。他の症例はTICI 2A以下であった。再開通を得た症例は回の手技で血栓が回収され、その他は3回以上の手技を繰り返したが再開通に至らなかった。3ヶ月後mRS3以下の予後良好例は1例であった。症候性合併症はなかった。【結論】本検討および過去の報告からMerci retrieverで再開通を得やすい条件として、Merci retrieverのサイズ(小さめの選択)、閉塞血管の解剖的要素、そして核となる血栓の大きさ、があげられた。治療導入前にこれら条件を十分に検討することで的確なデバイス判断ができ、再開通率が向上する可能性があると考えられる。

P-003-5

症候性狭窄に対する頸動脈ステント留置術の治療成績

関西医科大学附属枚方病院 神経内科

○國枝武伸, 三宅浩介, 藤田 慎, 井谷公美, 森勢 諭, 神田 綾, 朝山真哉, 中村正孝, 飯田賢吾, 金子 鏡, 日下博文

【目的】CREST (Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial)の結果を受け、頸動脈ステント留置術(CAS)に対するAHA(American Heart Association)のガイドラインが改訂された。症候性狭窄に対するCASの適応が拡大される一方で、周術期の脳卒中や死亡は6%以下に抑えるべきとの見解が示された。そこで今回われわれは、症候性狭窄に対するCASの治療成績について検討を行った。【方法】2009年4月から2013年10月の間に、症候性狭窄に対してCASを行った症例を対象とした。EPD(embolic protection device)は、filter型EPD(F)、distal balloon型EPD(D)、flow reversal system(FRS)のいずれかを選択し、30日以内の脳卒中および死亡の発症率とDWI陽性率に関する検討を行った。症候性狭窄は、180日以内に一過性脳虚血発作や脳梗塞を発生し、血管造影にてNASCET 50%以上の狭窄が確認された症例、と定義した。【結果】期間中に待機的CASを施行した連続62例のうち22例が対象となった。男性19例、年齢74.1歳(平均値)、狭窄率81.8%(平均値)、Plaque/Muscle比1.38(平均値)、発症からCAS施行までの期間は6週間(中央値)であった。EPDには、F11例、D6例、FRS5例が用いられた。30日以内の脳卒中は1例(4.5%)に認められ、死亡例はなかった。また、DWI陽性は9例(40.9%)に認められた。【考察】CASの適応は拡大されたが、それでも現時点では限定的な適応に留まっていることを改めて認識する必要がある。われわれはMRIや頸動脈エコーなどを用いて総合的なCASのリスク判断を行っており、周術期の脳卒中や死亡を6%以下に抑えることが可能であった。頸動脈狭窄病変に対する治療としては、CAS以外にも頸動脈内膜剥離術や強化内科的治療など様々な選択肢があり得る。今後も症例毎に的確なリスク判断を行い、最良の治療法を選択する取り組みが必要と考えられた。

P-003-6

急性期脳梗塞に対しブリッジング療法を行った症例のSVSの有無と予後の検討

¹佐賀大学病院 神経内科, ²佐賀大学病院 脳神経外科

○井手俊宏¹, 江里口誠¹, 緒方敦之², 松島俊夫², 原 英夫¹

【目的】Gradient echo susceptibility vessel sign(以下SVS)は、急性期脳梗塞においてMRI T2*で血栓が低信号域として描出されるというものである。このSVSが認められた場合、急性期脳梗塞にrt-PA投与を行っても予後不良であることが本邦で報告されている。急性期脳梗塞に対しrt-PA療法と血管内治療の双方(ブリッジング療法)を行った症例においてSVSの有無と予後の関連性について検討した。【方法】2012年12月から2013年8月までの間、急性期脳梗塞患者21例にrt-PAを投与した。rt-PA投与後のMRAで再開通の所見がなく、ASPECTS DWI 5/11以上であった7症例に対してrt-PA投与後に血管内治療を行った(33%)。この7症例において病型、閉塞血管、onset to needle time、SVSの有無、神経所見、予後を評価した。なお神経所見はNIHSS 10以上改善あるいは完全回復をdramatic recovery、4以上改善をgood improvement、4以上悪化あるいは死亡をworseningと定義した。またmRS 2以下を予後良好と定義した。【結果】7例中5例でNIHSSの改善を認め、2例は不変であった。また血管内治療後に粗大な頭蓋内出血など合併症を生じた症例はなく、症状の悪化、死亡に至った症例は認めなかった。ただし神経脱落所見の改善を認めるもの、mRS 2以下であった症例は7例中3例に留まった。7例中3例でSVSを認め(1例でT2*なし)、3例中2例で神経所見の改善を認まず、かつmRS 4と予後不良であった。【結論】急性期脳梗塞患者にブリッジング療法を行った症例のうちSVS陽性例では予後不良である可能性が示唆された。しかし症例数が少なく、今後も症例の蓄積が必要である。

P-003-7

主幹動脈急性閉塞に対するt-PA静注療法と血管内治療併用療法の治療成績

¹神戸市立医療センター中央市民病院 神経内科, ²神戸市立医療センター中央市民病院 脳神経外科

○河野智之¹, 藤堂謙一¹, 村瀬 翔¹, 十河正弥¹, 玉木良高¹, 東田京子¹, 石井淳子¹, 吉村 元¹, 星 拓¹, 川本未知¹, 今村博敏², 足立秀光², 坂井信幸², 幸原伸夫¹

【目的】脳主幹動脈急性閉塞に対するt-PA静注療法の治療効果は限定的である。本研究では内頸動脈(ICA)および中大脳動脈(MCA)起始部閉塞症例に対するt-PA静注療法と血管内治療併用療法の有効性を後方視的に調査した。【方法】対象は2005年10月から2013年9月までにt-PA静注療法を施行した211例中、t-PA投与前のMRAにてICA閉塞またはMCA起始部閉塞(起始部から閉塞断端が5mm未満)を認めた56症例とした。原則的にt-PA静注療法単独で治療していた前期群(2009年8月まで)19例とt-PA無効例に対し血管内治療を併用して後期群37例に分類し、主要評価項目を24±8時間後の再開通(modified Mori grade 2-3)、発症36時間以内の全ての頭蓋内出血、3ヶ月後の日常生活自立度(3M mRS)とした。【結果】患者背景は年齢中央値74.5(41.94)、女性17例(30%)、治療前NIHSS中央値16(4-30)、ICA閉塞27例(48%)で両群間に有意差は認めなかった。後期群のIVR施行例は25例(68%)であった。再開通率(前期群47%、後期群60%、p=0.37)、頭蓋内出血(前期群37%、後期群32%、p=0.74)、3M mRS 0-2(前期群21%、後期群32%、p=0.36)に差はなかった。3M mRS 5-6(前期群47%、後期群19%、p<0.05)は後期群で少なかった。ICA閉塞症例で検討すると再開通率(前期群27%、後期群63%、p=0.07)と後期群で高い傾向にあり、頭蓋内出血(前期群36%、後期群19%、p=0.31)に差はなく、3M mRS 0-2(前期群0%、後期群37%、p=0.05)、3M mRS 5-6(前期群73%、後期群12%、p=0.001)と後期群で良好な結果であった。【結論】ICAおよびM1起始部閉塞例に対するt-PA静注療法無効例に対してはt-PA投与後可及的速やかに血管内治療を行うことにより予後を改善する可能性が示唆された。

P-003-8

内頸動脈急性閉塞症に対して緊急脳血管内血行再建術を施行した7例の検討。

東京厚生年金病院 脳神経血管内治療科

○武澤秀理, 飯島 明

【目的】内頸動脈急性閉塞(ICA)に対しする組織プラスミノゲンアクチベータ静注療法(IV-tPA)は再開通率が低く、予後が不良であると報告されている。ICAに対しては緊急脳血管内血行再建術(ENER)の有効性が期待される。ICAに対するENERの当院での現状を報告する。【方法】2013年4月~11月にICAに対してENERを当院で施行した7例を対象とした。ICAに対するENERの適応は、発症8時間以内、NIHSSスコア 8以上、ASPECTS 5点以上、IV-tPA禁忌例または無効例を対象とした。全例、家族から文書による同意を得た。再開通率とその急性期予後を評価した。【結果】年齢中央値は76(72-89)才で男性は5例であった。CT-ASPECTS(10点満点)中央値は9(7-10)点であった。ASPECT-DWI(11点満点)中央値は8(6-9)点であった。治療前のNIHSSスコア中央値は22(8-26)であった。IV-tPA無効例が3例、IV-tPA禁忌例が4例であった。発症から穿刺までと発症から再開通までの中央値はそれぞれ、257(112-465)分と331.5(215-563)分であった。再開通についてThrombolysis in cerebral infarction (TICI) で評価すると、TICI3が4例、TICI2bが2例、TICI0 が1例であった。7例全例で機械的血栓回収術を施行し、3例が緊急頸動脈ステント留置術を併用した。発症24時間後NIHSS中央値は7(4-37)であった。症候性頭蓋内出血は2例で、そのうち1例は死亡した。【考察】有効な再開通をTICI2b以上とすると6例(86%)で有効な再開通を得て、24時間後にNIHSSスコア 4以上の改善を認めた。ICAに対するENERは、再開通をさせることができると有効である可能性がある。

P-003-9

MRAで検出される頭蓋内内頸動脈閉塞を伴う急性虚血性脳卒中の臨床と緊急再開通治療

¹立川総合病院 循環器・脳血管センター 神経内科, ²立川総合病院 循環器・脳血管センター 脳神経外科

○高野弘基¹, 神保康志², 大野秀子², 阿部博史²

【目的】最近では脳卒中の第一の画像診断にMRIが用いられ、MRAで頭蓋内主幹動脈を評価できる。内頸動脈(ICA)閉塞を伴う虚血性脳卒中では、Willis動脈輪等の側副血行効果で、梗塞完成の速度や梗塞範囲は様々である。本研究は、頭部MRAで検出されるICA閉塞を伴う急性虚血性脳卒中の臨床パターンを明らかにし、緊急再開通治療について考察する。【方法】2010年1月から3年間で、発症48時間以内に評価した虚血性脳卒中で、一側頭蓋内ICAの一部または全ての信号が欠如し、その灌流域の症候を呈する例を対象とした。【結果】921連続例から41例が同定され、同側の中大脳動脈(MCA)信号も欠如する27例をM(-)群、MCA信号がある14例をM(+群)とした。ASPECTS+DWI中央値はM(-)群6点、M(+群)10点(P<0.01)、発症3時間以内にMRIが撮像された例は、M(-)群の59.3%(16/27)、M(+群)の21.4%(3/14) (P=0.03)。しかし、M(-)群では発症3時間以内であってもASPECTS+W>5は50.0%(8/16)のみであった。NIHSS中央値はM(-)群21点、M(+群)4点(P<0.01)。M(+群)ではNIHSS<5は57.1%(8/14)であったが、中4例は初期評価後に急性悪化を呈した。再開通治療はM(-)の16例で施行し(2例は増悪で施行)、経静脈的血栓溶解療法のみ(IVtPA only)は4例、血管内治療(EVT)は12例(3例がCAS)で施行した。M(+群)では7例で再開通治療を施行し(4例は増悪で施行)、IVtPA onlyは2例、EVTは5例(2例がCAS)を施行。完全再開通は、EVTで10/19(52.6%)、IVtPA onlyで0/6(0%)であった。また、全EVT17例でCASは5例(5/17=29%)で施行されていた。【結論】M(-)群は発症3時間以内に約50%で広範梗塞が完成しており再開通治療の適応に成り難い。M(+群)は、発症時に軽症であっても、約半数で引き続き急性増悪が生じる。再開通治療においてはIVtPA単独の効果は極めて乏しく、EVT(およそ30%でCASを含む手技)が必要である。

P-003-10

中大脳動脈水平部(M1)遠位部急性閉塞に対する血管内治療の問題点

¹新潟市民病院 循環器病・脳卒中センター, ²新潟市民病院 脳神経内科

○新保淳輔¹, 石黒敬信², 佐藤大介², 関谷可奈子², 佐藤 晶², 五十嵐修一²

【目的】M1遠位部閉塞への再開通療法は、tPA静注療法の良好な治療成績が報告されているが、血管内治療について検討した報告はない。M1遠位部閉塞に対する血管内治療の現状を検討し、問題点を明らかにすることを目的とする。【方法】2010年4月から2013年9月に血管内治療を行ったM1遠位部急性閉塞22例を対象とした。第一選択手技(局所線溶解療法LIF, MerciM, Penumbra:P)ごとに、年齢、治療前NIHSSスコア、MRI所見(DWI-ASPECTS+W)、穿刺~再開通時間(PRT)、再開通(TICI≥2b)、合併症(SAH, 出血性梗塞)、90日後転帰良好(mRS≤2)を評価した。【結果】第一選択手技はLIF 9例、M 9例、P 4例で、年齢/治療前NIHSSスコア/DWI-ASPECTS+W(いずれも中央値)は、LIF 72歳/21/8、P 70歳/18/5、P 77歳/14/6だった。第一選択手技でTICI≥2bを達成したのはLIF 6例(67%)、M 0(0%)、P 2例(50%)だった。第一選択手技不成功14例の主な理由は、LIF:M2閉塞残存3例、M:M2閉塞残存5例と中大脳動脈屈曲3例、P:内頸動脈屈曲2例、追加治療を11例に行った。PRT中央値/最終TICI≥2b/転帰良好は、LIF 60分/8例(89%)/5例(56%)、M 120分/3例(33%)/3例(33%)、P 88分/2例(50%)/1例(25%)だった。SAHをM 5例(56%)、出血性梗塞をLIF 3例(33%)、M 2例(22%)に認めた。血管内治療全体でPRT中央値80分、転帰良好41%だった。PRTと予後が相関し(r=0.43, p=0.04)、転帰良好と総PRTのカットオフは80分だった。TICI≥2bと転帰には有意な関連はなかった。【結論】M1遠位部閉塞への血管内治療は、近位部主幹動脈閉塞と比較し、アクセスルートが長く蛇行していることや、M2閉塞を伴う点で困難であり、新しいデバイスが有用とは限らない。一方、再開通の程度と転帰には必ずしも関連はなく、部分再開通でも機能的に重要な部位の再灌流が得られれば転帰に反映される可能性がある。以上を考慮し、短時間で安全に再開通を目指す必要がある。

P-004-1

急性期虚血性脳卒中中の血小板機能モニタリングにおける血液像自動分析装置の有用性

東海大学神経内科

○大貫陽一, 小原さおり, 清水美衣, 瀧澤俊也

【目的】脳梗塞再発予防で抗血小板療法を行う際、抗血小板薬のモニタリングの必要性が注目されている。既存の方法としては、透過光法、散乱光法による血小板凝集能があるが、測定には遠心分離でplatelet rich plasma作成し、惹起物質を加えるなどの操作の必要がある。活性化血小板、白血球・血小板複合体の測定も行えるが、いずれも煩雑であり結果の分析には時間がかかる。我々は血液像自動分析装置で比較的簡便に血小板凝集塊を測定することに成功しており、今回はそれぞれの検査法による抗血小板薬の作用の評価について検討した。方法：非心原性急性期虚血性脳卒中例のうち、抗血小板薬クロビドグレル投与前後で散乱光法を用いた血小板凝集能（コラーゲン、ADP凝集）CD62P、PAC1抗体を用いた活性化血小板、CD41、CD45抗体を用いた白血球・血小板複合体、血液像自動分析装置（CELL-DYN Sapphire アポットジャパン(株)）血小板凝集塊を測定し得た症例について、クロビドグレルの効果を検討するとともに、血小板凝集塊の測定結果とその他の検査結果との相関関係を検討した。結果：対象は28例で、年齢は70±13歳、初回の採血は発症後3±2日に行った。クロビドグレルの抗血小板作用に関しては、投与前後で血小板凝集塊とADP惹起血小板凝集を有意に抑制していた（ $p<0.01$ ）。血小板凝集塊と他の血小板機能検査との相関はADP、コラーゲン惹起凝集、CD62P抗体による活性化血小板とそれぞれ相関係数0.61, 0.44, 0.32で正の相関を認めた。結論：急性期非心原性虚血性脳卒中例において、クロビドグレルの抗血小板効果はADP惹起血小板凝集能検査、血液像自動分析装置での血小板凝集塊の検出により評価し得た。血小板凝集塊測定とADP、コラーゲン惹起血小板凝集能検査、CD62P抗体での活性化血小板検査の間には正の相関を認めた。血液像自動分析装置での血小板凝集塊の測定は簡便であり、抗血小板薬のモニターに有用であると考えられた。

P-004-2

脳梗塞患者における血清プログランリニン濃度の検討

新潟大学脳研究所 神経内科

○鳥谷部真史, 高橋哲哉, 二宮 格, 上村昌寛, 赤岩靖久, 西澤正豊, 下畑享良

【目的】プログランリニン（progranulin: PGRN）は組織修復や炎症などに関与する分泌型成長因子である。中枢神経系では神経栄養活性や神経炎症への関与が指摘され、PGRN遺伝子変異を有する前頭側頭型認知症患者では血清PGRN濃度が低下することが報告されている。本研究では脳梗塞が血清PGRN濃度に与える影響を明らかにすることを目的とした。【方法】当院に入院した脳梗塞患者のうち、中大脳動脈ないし頸動脈閉塞を来した症例（大梗塞群）、長径2cm以下の梗塞を呈した症例（小梗塞群）を対象とした。発症翌日、および7日後に採血を行い、ELISA法にて血清PGRN濃度を測定した。対照として健康成人の血清を使用した。【結果】対象は大梗塞群が13例（男性5例）、小梗塞群が12例（男性8例）であり、対照は13例（男性9例）であった。対照と比較し、大梗塞群では発症翌日および7日後の血清PGRN濃度は高値であり（158.1 vs 117.5 ng/ml: $P=0.035$, 178.6 vs 117.5 ng/ml: $P=0.005$ ）、小梗塞群では7日後で高値であった（170.1 vs 117.5 ng/ml: $P<0.001$ ）。しかし大梗塞群と小梗塞群では血清PGRN濃度に有意差を認めず、入院2週間後のNIHSSとPGRN濃度の間に相関を認めなかった。【結論】脳梗塞の急性期から亜急性期にかけて血清PGRNが上昇することを初めて示した。しかし梗塞サイズによる差はなく、発症2週間後の重症度との間にも相関を認めなかった。今後、多数例で検討を行うこと、ならびに動物モデルを用いてPGRNの脳虚血における役割を明らかにする必要がある。

P-004-3

ピタバスタチン服用脳梗塞患者のホモシステイン値と血小板分子マーカーの関係について

東邦大学医療センター大橋病院 神経内科

○杉本英樹, 紺野晋吾, 野本信篤, 中空浩志, 村田眞由美, 北園久雄, 今村友美, 井上雅史, 佐々木美幸, 布施彰久, 萩原 渉, 藤岡俊樹

【目的】高コレステロール血症は脳梗塞の危険因子であり、LDL/HDL値が高値になると血小板が活性化され、血栓傾向が高まることが知られている。一方、独立した動脈硬化促進因子であるホモシステインは早期より動脈硬化の進展度を反映するマーカーである。LDL/HDL値とホモシステイン値は動脈硬化において一般的にはスパイラルの関係にあり、LDL/HDL値を改善することで動脈硬化の進展が抑制されることが期待される。前回、ピタバスタチンが早期より血小板分子マーカーを改善することを報告したが、動脈硬化の進展度により薬剤効果が異なるかは不明である。今回、ホモシステイン中央値(8.6 μ mol/L)を高値群・低値群に分け、脳梗塞患者におけるピタバスタチン服用患者の血清脂質および血小板分子マーカーの推移について検討を行った。

【方法】高コレステロール血症合併脳梗塞症59名（男性35名、平均年齢66±11歳）の対象群をホモシステイン中央値(8.6 μ mol/L)で高値群・低値群に分け、ピタバスタチン平均投与期間2年（最大6年）において、血清脂質および血小板分子マーカー、hsCRP、頸動脈IMTを投与前後で測定し、検討を行った。

【結果】血清脂質(TC, HDL-C, TG, LDL-C, LDL/HDL, non HDL-C)および血小板分子マーカー(β -TG, PF4)は、ピタバスタチン投与前後においてホモシステイン高値群・低値群ともに改善傾向を示した。一方、ホモシステイン高値群・低値群での血小板分子マーカー等の改善作用には有意差はなく、動脈硬化の進展度合いに依らず、一定した改善作用が確認された。

【結論】ピタバスタチン長期投与における血小板分子マーカー改善作用は動脈硬化の進展度を反映するホモシステイン値に依らないことが確認された。脳梗塞再発リスクのより高いと考えられるホモシステイン高値群において、ピタバスタチン投与がLDL/HDL値を改善し、ホモシステイン値との負のスパイラルを抑制する方向に導くと考えられた。

P-004-4

高齢者における高アディポネクチン血症は深部白質病変の危険因子である

藤田神経内科病院 神経内科

○藤田祐之, 豊本高史, 佐考知美, 藤田長久

【目的】高齢の認知機能低下症における大脳白質病変と血清アディポネクチンとの関係を明らかにする。

【方法】認知機能低下を主訴に受診、または認知症に関して評価目的に受診した52名（男性20名、女性32名）を対象とした。血清アディポネクチンと高分子量アディポネクチン濃度測定はエスアールエル社に委託し、大脳白質病変、年齢、性別、BMI、糖尿病、高血圧、血清クレアチニン値、総コレステロール値、簡易知能評価スケール（HDS-R, MMSE）との関係について検討した。大脳白質病変は頭CTを用い、側脳室周囲の病変（PVL）と深部白質病変（DWML）を区別しFazekas分類で評価した。

【結果】平均年齢は男性79.2歳、女性79.8歳。血清アディポネクチン濃度は平均19.1 μ g/ml、男性16.5 μ g/ml、女性20.7 μ g/mlであり女性で有意に高かった。PVHの有無、DWMLの有無を従属変数とした多項ロジスティック解析を行うと、年齢がPVHと、アディポネクチンがDWMLと有意に関連していた。高血圧や糖尿病にはこのような関連は認められなかった。

【結論】認知機能低下を伴う高齢者における高アディポネクチン血症は深部白質病変の危険因子である。高アディポネクチン血症が白質病変に対して代償性に血管保護的に働いている可能性や、アディポネクチン受容体以降のシグナルが低下したアディポネクチン抵抗性といえる病態が深部白質病変形成に寄与している可能性が示唆される。

P-004-5

急性期脳梗塞におけるACE2

¹済生会福岡総合病院 神経内科, ²愛媛大学医学部 分子心血管生物・薬理学○川尻真和¹, 茂木正樹², 中里祐毅¹, 田口智之¹, 佐野 謙¹, 園田和隆¹, 雑賀 徹¹, 中垣英明¹, 佃 架奈², 堀内正嗣², 山田 猛¹

【背景・目的】レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系（RAAS）は、血圧の調節だけでなく様々な臓器障害に関与することが明らかになってきた。近年、RAASにおけるprotective armとして、ACE2/アンジオテンシン(1-7)/Mas受容体軸が注目され、その心血管および腎保護作用が報告されている。今回我々は、前回より症例数を増やして脳梗塞急性期における血清ACE2の変化を検討した。【対象】2008年10月から2010年3月までに当科入院治療した脳出血を除く急性期脳血管障害連続症例中、同意を得て入院時血清が得られ、病型の確定した239例。男性149例、女性90例、年齢69.7±12.8歳、心原性脳塞栓60例、アテローム血栓性脳梗塞94例、ラクナ梗塞85例。【方法】ELISA法にて来院時の血清中のACE2値を測定し、臨床データとの関連を検討した。【結果】血清ACE2値は、心原性脳塞栓12.7±9.6 ng/ml、アテローム血栓性脳梗塞15.5±26.6 ng/ml、ラクナ梗塞11.5±17.9 ng/mlであり、ラクナ梗塞に比して、心原性脳塞栓と、アテローム血栓性脳梗塞では有意な上昇がみられた（ $p<0.05$ ）。また、ACE2とPWV、およびBNPとの間に相関が認められた（ $p<0.05$ ）。さらに、ACE2と重症度（NIHSS）との間に相関傾向がみられた（ $p=0.08$ ）。【考察】脳梗塞急性期において、ACE2が病型や重症度、PWVおよびBNPと関連していた。急性期脳梗塞において、ACE2/アンジオテンシン(1-7)/Mas受容体軸の関与が示唆される。今後このメカニズムを検討し、臨床応用を進めたい。

P-004-6

CADASIL診断における皮膚凍結組織の免疫染色の有用性

熊本大学大学院生命科学研究部 神経内科学分野

○永利聡仁, 植田明彦, 植田光晴, 安東由喜雄

【目的】Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) の確定診断には、NOTCH3の遺伝子変異、または電子顕微鏡によるgranular osmiophilic material (GOM) の検出が必要とされる。しかしNOTCH3の遺伝子変異はexon 2-24の広範にわたっており、全ての変異の検出には時間を要する。また、電子顕微鏡によるGOMの検出では、視野によってはGOMの観察に適した血管の特定が困難なこともある。本研究の目的は、Notch3の細胞外ドメインの免疫染色が、本症の診断に有用であるか検討することである。

【方法】対象は2003年9月から2013年9月までの10年間に臨床的にCADASILが疑われた185例で、174例はNOTCH3の遺伝子解析を行うとともに、34例（うち2例は遺伝子検査も施行）は皮膚凍結組織を用いたNotch3の細胞外ドメインの免疫染色で病理学的解析を行った。

【結果】exon 3, 4に遺伝子変異を検出した症例は174例中46例（26.4%）であった。exon 3, 4に遺伝子変異を認めなかった128例（73.6%）のうち、免疫染色を施行した23例中6例（26%）で血管壁内に陽性の凝集体を確認できた。これらの症例については、NOTCH3遺伝子の他のexonを用いた解析し、変異が検出された。皮膚凍結組織を用いた皮膚血管のNotch3細胞外ドメインに対する免疫染色を追加することで、CADASILであるか否かの診断率は185例のうち80例（43.2%）まで向上した。

【結論】皮膚凍結組織を用いたNotch3細胞外ドメイン免疫染色は、遺伝子検査に加えてCADASILの診断に有用であると考えられる。

P-004-7

AT1a-KOでの脳虚血再灌流負荷時の脳内NO・OH変化とARB経口負荷の比較

埼玉医科大学 神経内科

○西岡亮治, 山里将瑞, 伊藤康男, 三宅見史, 平山真紀子, 佐々木貴浩, 荒木信夫

【目的】脳虚血・再灌流負荷時におけるアンジオテンシンⅡ受容体ノックアウトマウス(AT1a-KO)での脳内一酸化窒素(NO)変化およびヒドロキシラジカル(OH)代謝を検討した。今回は、同じコントロール群に対するARB経口負荷との比較を試みた。【方法】雄性アンジオテンシンⅡ受容体ノックアウトマウス(AT1a-KO群, n=8)を用い、雄性C57BL/6マウスをコントロール(Control群, n=10)として用いた。比較としてC57BL/6マウスにイルベサルタン10mg/kg/dayを7日間経口投与した群(Irbesartan群, n=7)を用いた。両側線条体に微小透析プローブを刺入し*in vivo* microdialysisを施行。NO₂とNO₃濃度はGriess反応で測定。OH代謝は、サリチル酸をトラップした2,3-DHBAおよび2,5-DHBA濃度として測定した。両側頸動脈をクリッピングし約10分間の前脳虚血を負荷した。

【結果】血圧: 虚血前の平均血圧で、Control群(71.0±8.0mmHg)に比して、AT1a-KO群(50.0±8.0mmHg)およびIrbesartan群(52.1±16.6mmHg)で有意に低かった。NO₂濃度: 3群間に有意差なし。NO₃濃度: 再灌流後60~90分のNO₃産生量平均値がベースラインと比べてControl群(1.49±0.68倍)、AT1a-KO群(1.57±0.41倍)、Irbesartan群(2.25±0.60倍)のピークを示したが有意差はなかった。2,3-DHBA濃度: ベースラインと再灌流後60分値を比較したところ、Control群(1.02±0.52pg→0.92±0.31pg)に比べ、AT1a-KO群(0.57±0.21pg→0.57±0.20pg)では有意に低く推移し、Irbesartan群(1.28±0.23pg→1.19±0.19pg)では有意に高く推移した。

【結論】AT1a-KOにおけるNO代謝およびOH代謝を、経口負荷のARB(イルベサルタン)でのNO代謝およびOH代謝と比較したところ、NO₂濃度およびNO₃濃度では似たパターンを示したが、2,3-DHBA濃度ではAT1a-KO群では低く、ARB経口負荷群では高かった。

P-004-8

Long term expression of periostin in the chronic stage of ischemic brain in mice

¹Division of Vascular Medicine and Epigenetics, Osaka University, ²Department of Clinical Gene Therapy, Osaka University, ³Department of Advanced Clinical Science and Therapeutics, the University of Tokyo

○Munehisa Shimamura¹, Yoshiaki Taniyama², Hironori Nakagami¹, Naoyuki Sato², Kouji Wakayama³, Ryuichi Morishita²

Background: Periostin is an extracellular matrix glycoprotein, which exerts various effects on cells. Previously, we demonstrated the neuroprotective effects of periostin in the acute stage of cerebral ischemia, but its expression in the chronic stage is still unknown. In the present study, we examined the expression up to 28 days after cerebral ischemia.

Methods: Expression of full length periostin (periostin 1; Pn1) and its splicing variant lacking exon 17 (periostin 2; Pn2) were examined by realtime RT-PCR (n = 4 in each time point) and immunohistochemical staining in male C57BL/6/J mice.

Results: Pn2 mRNA was dramatically up-regulated from day 3 to day 28 and the strongest expression was observed on day 7. The expression of Pn1 mRNA was also increased but delayed compared to Pn2. Periostin protein was weakly expressed in reactive astrocyte, microglia/macrophage, and peri-endothelium in peri-infarct regions on day 3 and 7. Periostin was also expressed in sub-ventricular zone on day 3 and 7. Sox-2 positive cells also expressed periostin on day 7. The strong immunoreactivity of periostin was co-localized with collagen I and fibronectin in peri-infarct region from day 7 to day 28.

Conclusions: The expression pattern of periostin mRNA is dependent on the splicing variant and continued to be expressed up to 28 days after cerebral ischemia. Considering that periostin was expressed in reactive astrocytes/microglia and neuroprogenitor cells and co-localized with type I collagen and fibronectin, periostin might have roles in neuroinflammation, neurogenesis, and neurogenesis.

P-004-9

リゾホスファチジルコリンは培養ミクログリアのMCP-1産生を誘導する

¹東京女子医科大学 神経内科, ²東京女子医科大学 第一病理

○猪瀬悠理^{1,2}, 柴田亮行², 内山真一郎¹

【目的】脳梗塞後ペナンプラ相当領域では、ニューロンとグリアの相互作用がニューロンの生死を決定づける実験的証拠が集積されつつある。この領域では酸化ストレスと炎症活動が亢進しているためホスホオリパーゼA2 (PLA2) が誘導されている。PLA2は、グリセリン脂質を加水分解することにより炎症性メディエーターの性格をもつリゾホスファチジルコリン (LPC) を産生する。我々は、ペナンプラ相当領域においてミクログリアがLPCに曝露されると炎症反応を生じるという作業仮説のもとに、培養ミクログリアを用いて分子病理学的解析を行った。【方法】マウスミクログリア培養株 (BV2) を20万個 / 3.5 cm dishで培養し、20 mM LPCを24時間添加後に抽出した総RNAを用いてRT-qPCR法によりMCP-1 mRNAの発現レベルを調べた。また、Rho kinase, IKK, PI3K, p38, MEK, JNKの各々に対する阻害薬で前処理した影響についても調べた。【結果】ミクログリアにおけるMCP-1 mRNAの発現レベルは、LPC非添加群と比較して添加群で有意に上昇し、Rho kinase inhibitorまたはIKK inhibitorよってのみ有意に抑制された。【結論】ミクログリアにおいて、LPCはRho kinaseならびにIKK経路を介してMCP-1の産生を促すことが明らかになった。

P-004-10

ラット脳の血液脳関門は内皮から外側に向かって形成される

東京都医学総合研究所 脳病理形態研究室

○吉野和子, 中村綾子, 内原俊記

【目的】血管内皮細胞・ペリサイト・アストロサイトは、血液脳関門(BBB)の異なる構成要素で、その機能に重要な役割を果たしている。発達段階のラット中枢神経系において各々のマーカーであるclaudin-5(脳の血管内皮細胞のtight junctionの構成蛋白)・PDGFRβ(ペリサイトに発現する成長因子受容体)・AQP4(アストロサイトの終足に発現する水チャンネル)の発現変化の違いを経時的に観察し、その役割について考察する。【方法】対象は、胎生15日・20日および生後2日・4日・7日・14日・21日・100日のWistarラット脳で、各発達段階3例以上についてパラフィン包埋切片を作製した。抗claudin-5抗体・抗PDGFRβ抗体・抗AQP4抗体を用いて免疫染色を行い、各々の免疫原性を半定量的に評価した。また、胎生期から成熟期のラット脳からの抽出蛋白について抗claudin-5抗体・抗AQP4抗体を用いてWestern blotし、その発現量を比較した。【結果】免疫染色では、三者とも発達に伴い発現が増加していた。胎生15日の段階で、AQP4が血管周囲に発現する以前に、claudin-5・PDGFRβはすでに髄膜および脳実質内の血管および血管周囲に発現していた。一方AQP4は、生後、脳表や脳室上衣服細胞下から発現し始め、脳実質や血管周囲に発現していった。Western blotでは、AQP4の発現が見られない胎生期からclaudin-5が発現しており、発達に伴い両者とも発現量が増加していた。【結論】ラット中枢神経系のBBBが形成される過程で、内皮のclaudin-5に引き続き血管周囲のペリサイトのPDGFRβ、さらにその周囲をとりまくアストロサイト終足のAQP4と血管の内側から外側に向かって順に発現が増加していた。血管内皮細胞・ペリサイト・アストロサイトの密接な相互作用がBBBの成熟に重要な役割を果たしていることが示唆された。

P-005-1

全国で脳卒中の地域連携に関連して活動している団体の取り組み

¹青梅市立総合病院 神経内科, ²青梅市立総合病院 地域医療連携室, ³大久野病院 地域連携課, ⁴大久野病院 訪問看護ステーション, ⁵公立福生病院 医療連携室, ⁶羽村三慶病院 看護部, ⁷西多摩医師会
○高橋真冬¹, 岡部百合子¹, 田尾 修¹, 佐藤いず美², 等松春美², 草野華世², 中野美由起², 伊藤正一³, 柚木祐子⁴, 今瀬律子⁵, 新井絹子⁶, 小机敏昭⁷

【目的】地域完結型の医療の推進に伴い、脳卒中に関連して活動している地域連携のための団体を通して地域の医療福祉資源の有効な活用を考える。

【方法】全国で脳卒中に関連して多職種で質の良い連携を念頭に置いて活動している団体のうち、行政主体のものや、および医療情報通信の運用のためのものを除いたものについて、活動の内容、取り扱われている連携用クリティカルパス等について調査する。

【結果】調査した103団体の活動内容は①診療報酬に関連した仕組みづくり(45団体)②講演会や研修といった教育的なもの(32団体)③クリティカルパス等のツールの開発や業務改善の提示(調査報告・研究発表)(30団体)④広報活動(ニュース・地域資源情報の収集と提供)(10団体)⑤意見交換(シンポジウム・カンファレンス)(18団体)⑥その他(12団体)に分類された。

【結論】調査した団体では定期的な講演会や講習会、広報が行われ、とくに医師会や民間団体が主体のもの10団体は診療報酬に関連した活動が、地域の中核病院が主体の11団体では業務改善のためのツールの開発、病院の連携室が主体の29団体では幅広い職種が参加する傾向があった。さらに診療報酬業務の効率化、業務を標準化するため新たなツールを作成し地域の各種団体を統合して広域の連携業務の標準化も検討されている(5団体)。しかし在宅療養を推進するための療養環境を整備する方法や、多職種でチーム医療を行うための用語の共有化を検討するものは少なく、今後連携室の機能を強化し、医療者ばかりでなく医療ソーシャル・ワーカーによる資源の利用の標準化についても検討していかなければならないと考えられた。

P-005-2

群馬県内で共通化された脳卒中地域連携パスの報告

¹前橋赤十字病院リハビリテーション科, ²前橋赤十字病院神経内科, ³前橋赤十字病院脳神経外科

○大竹弘智¹, 関根彰子², 水島和幸², 針谷康夫², 朝倉 健³, 群馬県脳卒中医療連携の会^{1,2,3}

【目的】平成23年度より県内で共通化された脳卒中地域連携クリティカルパス(以下、脳パス)での運用状況を報告する。【方法】23年と24年度に脳パスを適応させた計画管理病棟(以下、急性期)から2段階目の病棟(以下、回復期)に転院した脳出血、脳梗塞ととも膜下出血の症例数を、ADLの評価スケールFIMの点数に従って3つの重症度に分けて計算し、回復期からの退院先を集計した。更に2か所の急性期での24年度の脳バス適応例154例において、バリエーション分析を行った。【結果】24年度から急性期が1か所増え12となり、33の回復期、236の3段階目の施設が参加した。23年度のバス適応者716例、回復期終了者488例が、24年度はそれぞれ858例、639例に増えた。主に脳梗塞の患者が増えている。脳梗塞は重症度にも増えた偏りは無く、脳出血は23年度で重症群が多く、24年度に軽症群が増えた。24年度のくも膜下出血は重症群が過半数を占めていた。回復期からの退院先は純粋な自宅復帰の割合は、23年度に65.4%、24年度に63.8%であった。2つの急性期からの解析では、軽症群の回復期の入院期間が2か月間の規定の枠を超えていた。急性期からの延長バリエーションは、回復期のいわゆる空床待ちが65%を占め、合併症や手術、誤嚥性肺炎などの治療に伴う例は24%に留まっていた。【結論】本県における脳バス適応例は増加傾向にあり、重症度の振り分け方など運用方法の見直しが必要と考えられた。

P-005-3

脳卒中患者における回復期リハビリテーション病院からの退院先

¹横浜医療センター 神経内科, ²横浜市立大学医学部 神経内科, ³横浜医療センター医療ソーシャルワーカー
 ○高橋竜哉¹, 高瀬昌浩², 古宮裕泰¹, 國井美紗子¹, 岡本光生¹, 田中章景²

【はじめに】平成22年度から回復期リハビリテーション病棟をもつ病院(回リハ病院)から登録医への脳卒中地域連携クリティカルパス(パス)に診療報酬がついた。そこで回リハ病院を退院した患者の実際の動向を調査し、効率的なパス運用に向けた問題点を明らかにすることを目的とした。

【方法】当科主催の脳卒中地域連携の会(急性期管理病院6, 回リハ病院8, かかりつけ医4, 当時)に所属賛同を得られた回リハ病院において、回リハを行い平成24年6月1日から同年8月31日の間に退院した脳卒中患者を前向きに調査した。調査項目は、年齢、性別、病型、日常生活機能評価点数、退院時の認知機能、バス使用の有無、転帰、退院時における紹介先とした。【結果】患者総数は259例、男性157例、女性102例で、脳梗塞143例(55%)、脳出血64例(25%)、クモ膜下出血14例(47%)、その他38例であった。退院後の転帰は、自宅退院183例(71%)、有料老人ホーム20例、介護老人保健施設19例、急性期病院17例、療養型病院6例、特別養護老人ホーム2例、その他施設入所2例、回リハ病院1例、転帰8例、不明1例であった。退院時の紹介先は、紹介元病院130例(47%)、新規医療機関51例、かかりつけ医23例であった。パスは脳梗塞や脳出血で認知機能が良い場合に発行され、ADLもよく自宅に退院となることが多かった。しかし、高齢の脳梗塞では入院中に再発し急性期病院へ転院となる場合が多くみられた。認知機能が良い場合でも自宅に帰れないケースでは有料老人ホームへ移ることが多かった。一方、認知機能が悪いと急性期病院へ転院する例が多くみられた。退院後の外来通院先として、バスを使用しているとかかりつけ医に戻ることが多かったが、脳梗塞では紹介元病院が多い傾向があった。【結論】かかりつけ医に戻ることが少ない点が問題である。紹介元に戻ってしまいう脳梗塞患者には積極的にバスを発行してかかりつけ医へ繋げるようにするべきである。

P-005-4

急性期病院間の連携を要した急性期脳梗塞症例の検討

¹名古屋市立東部医療センター 神経内科, ²名古屋市立東部医療センター 脳神経外科, ³大同病院 神経内科
 ○山田健太郎¹, 大村真弘¹, 大野貴之², 服部 学³, 匂坂尚史³, 多田昌史¹, 阿南知世¹, 山田剛平¹, 佐藤千香子¹, 橋本信和², 金井秀樹², 紙本 薫¹

【背景】脳梗塞の急性期治療の問題点として、tPA治療が行える施設を増やすこととともに、24時間365日の体制でtPA治療とともに血管内治療や血行再建の手術を行うことができるcomprehensive stroke centerを作っていくことが必要と考えられている。また、それに伴って、急性期病院間の連携の重要性も指摘されてきており、「Drip, Ship, and Retrieve」などのキャッチフレーズも使われるようになってきている。

【目的と方法】急性期病院間の連携における問題点と関係構築のための調整をあらかじめするために当院の入院データベースから急性期病院間の転院搬送例を抽出し、その状況を個別に検討した。

【結果】2011年12月～2013年11月までの急性期病院間の転送症例は8例であった。搬送元は、tPA治療が可能な施設が3施設、不可能な施設が1施設であった。搬送元の満床による転送が3例、治療を目的とする転送例が5例であった。治療目的の転送例は、大別すると、内頸動脈狭窄や閉塞による進行性脳梗塞に対する急性期の血行再建目的が2例、tPA・血管内治療目的が1例、tPA後での脳血管内治療目的の転送が2例であった。治療目的で転送された症例の退院時の転帰はmRS \geq 2と良好であった。tPA後の追加治療目的での紹介例では、初期の例では、tPA終了を待って転送していたが、最近の例ではDrip-Shipを行なった症例もあった。

【結論】脳梗塞の急性期病院間の連携のひとつの形として、当院の現状を報告した。治療目的の転送により、急性期の血行再建ができる症例を増やすことが重要と考えられた。

P-005-5

脳卒中患者における自宅退院介護不要患者数の検討

¹横浜労災病院 神経内科, ²横浜労災病院 地域医療連携室, ³横浜労災病院 救命救急センター 救急災害医療部
 ○北村美月¹, 戸田千亜紀², 中山貴博¹, 中森知毅³, 今福一郎¹

【目的】2008年に地域連携バスが使用開始され、横浜市北東部地域では急性期施設とリハビリテーション施設で共通のバスを使用して、円滑な診療移行ができるようになってきた。自宅退院介護不要患者数を指標とし、入院日数中央値等から、今後の対策を検討した。

【方法】脳卒中入院患者、2009年度289例(脳梗塞239例、脳出血50例)、2010年度287例(脳梗塞230例、脳出血57例)、2011年度295例(脳梗塞225例、脳出血70例)について、入院日数中央値、最終的な転帰(自宅退院介護不要群(mRS 2以下)、自宅退院要介護群(mRS 3以上)、回復期リハビリテーション病院(回復期リハ病院)転院群、療養型病床転院群、死亡数)を調査した。

【結果】入院日数中央値は2009年度20.0日、2010年度23.0日、2011年度23.0日。自宅退院介護不要群は2009年度164例(脳梗塞149例、脳出血15例:以下同様)、2010年度164例(146例、18例)、2011年度167例(141例、26例)。自宅退院要介護群は2009年度23例(18例、5例)、2010年度19例(16例、3例)、2011年度17例(15例、2例)。回復期リハ病院転院群は2009年度44例(31例、13例)、2010年度35例(26例、9例)、2011年度55例(31例、24例)。療養型病床転院群は2009年度27例(21例、6例)、2010年度36例(28例、8例)、2011年度28例(23例、5例)。死亡数は2009年度20例(14例、6例)、2010年度20例(11例、9例)、2011年度26例(14例、12例)であった。

【結論】回復期リハ病院転院群が増加したのは、地域連携バスの浸透と円滑化で多くの患者を回復期病床へリハビリ転院できるようになったためと思われる。そして、脳出血が増加、ラクナ梗塞が減少し、患者が重症化したにも関わらず、自宅退院介護不要群の増加につながったと思われる。入院日数中央値が減少しなかったのは、患者が重症化したためと思われる。回復期病床への円滑な転院が患者全体の良好な転帰につながることが可能である。

P-005-6

脳梗塞患者の急性期病院から回復期リハ病院への転院が早い熊本における現状と課題

¹熊本機能病院 神経内科, ²熊本市民病院 神経内科
 ○徳永 誠¹, 渡邊 進¹, 橋本洋一郎²

【目的】調査とアンケートにより、熊本における脳梗塞患者の急性期病院から回復期リハビリテーション(リハ)病院への転院時期の現状と、早期転院のメリットとデメリットを明らかにする。

【方法】対象は、急性期病院に入院し熊本脳卒中地域連携バス电子版に登録された脳梗塞患者2,606例。転院時期と回復期リハ病院の入院時日常生活活動(ADL)・死亡と急性期病院への転院割合との関連について調査した。次に、急性期5病院と回復期3病院に早期転院のメリットとデメリットについてアンケートした。

【結果】急性期病院の在院日数は平均18.3±9.3日(中央値16日)であった。転院時期が遅いほど有意に、回復期リハ病院の入院時ADLが低く、死亡と急性期病院への転院割合が高かった。早期転院のメリットは、①急性期病棟のベッドコントロールが容易になり急性期医療を維持できる、②早期に回復期リハを開始することで合併症予防や機能予後改善につながる、③急性期病棟スタッフの負担軽減であり、デメリットは、①危険因子管理や合併症チェックが不十分、②診断群分類包括評価(DPC)では在院日数が短いとコストを回収できない、③患者・家族の理解が得られにくいことがある、④回復期リハ病院のスタッフに負担をかけるという回答が多かった。

【結論】急性期病院は、脳梗塞患者の全身状態やADLに応じて回復期リハ病院への転院時期を判断していること、急性期病院と回復期リハ病院が考える早期転院のメリットとデメリットが明らかになった。

P-005-7

当院の脳卒中地域連携バスからみた急性期脳卒中患者の予後について

愛知医科大学 神経内科・脳卒中センター

○泉 雅之, 桑原千秋, 安藤宏明, 湯浅知子, 安本明弘, 中島康自, 田口宗太郎, 比嘉智子, 田邊奈草, 角田由華, 藤掛彰史, 福岡敬晃, 徳井啓介, 丹羽淳一, 中尾直樹, 道勇 学

【目的】当院では、2008年10月より脳卒中地域連携バスを運用している。今回、バスを運用した急性期脳卒中患者の予後を検討した。

【方法】2008年10月から2013年9月までの過去5年間に、当院に入院して脳卒中連携バスを運用し、連携している回復期リハビリテーション病院(リハ病院)退院時までの経過報告書を回収できた症例のうち、バス離脱例や予後の調査に必要な項目の記載不備例を除いた184例(男性95例、女性89例、年齢39～95歳、平均72.4±11.3歳)を対象とした。予後の調査項目として、当院では入院時NIH Stroke Scale(NIHSS)および退院時modified Rankin Scale(mRS)を、リハ病院では退院時mRSと転帰(自宅、施設、転院)を用いた。そして、当院入院時とリハ病院退院時の予後との関連性を解析した。

【結果】脳卒中の内訳は、脳梗塞131例(アテローム血栓性76例、心原性36例、ラクナ13例、その他6例)、脳出血52例、脳静脈洞血栓症1例であった。当院入院退院時のNIHSSの平均は、各々9.4±6.6、5.8±4.6と、入院中に改善が認められた。また、当院とリハ病院の退院時mRSの平均は、各々3.4±1.0、2.9±1.1とリハ病院に連携することによりさらに改善が認められた。なお、当院退院時のmRSが3～5の患者は151例であったが、そのうちリハ病院退院時にmRSが0～2に改善したのは51例(33.8%)であった。リハ病院の転帰は、自宅125例、施設45例、転院14例であり、転帰が自宅のmRSは、施設や転院よりも有意に低値であった。

【結論】当院の脳卒中地域連携バスを運用して、急性期脳卒中患者をリハ病院に連携することにより、予後の改善が期待されることが確認された。

P-005-8

脳卒中地域連携バス参加の回復期リハ病院における診療の均てん化

¹熊本機能病院, ²熊本市民病院
 ○福永貴美子¹, 徳永 誠¹, 渡邊 進¹, 橋本洋一郎²

【目的】脳卒中地域連携クリティカルパス(地域連携バス)の効果の1つとして、診療の均てん化(医療技術等の格差を是正を図ること)があるが、このような調査は稀である。本研究は、患者数の違いによって回復期リハビリテーション(リハ)病院の診療レベルに差があるのかを明らかにすることを目的とした。【方法】対象は熊本脳卒中地域連携バス电子版に登録された脳卒中患者2,325例。回復期リハ30病院を、患者数の多い病院、中等度の病院、少ない病院の3群に分け、「Functional Independence Measure(FIM)・や転帰の記載割合」と「記載の正確性」を3群間で比較した。次にFIM利得(退院時FIM-入院時FIM)や自宅退院率を標準重症度分布で補正した「調整FIM利得」と「調整自宅退院率」を3群間で比較した。【結果】入院時FIMの記載割合には3群間で有意差があり、患者数が少ない病院と患者数が多い病院(どちらも92.7%)、患者数が中等度の病院(73.2%)の順に高かった。退院時FIMが記載された割合、FIM入力の割合、転帰の記載割合には有意差がなかった。3群間での入院時FIMの12.3点の差(68.9点-56.6点)は、調整入院時FIMでは1.2点の差(67.2点-66.0点)に補正された。調整FIM利得は、患者数が多い病院(20.8点)、患者数が中等度の病院(19.1点)、患者数が少ない病院(18.2点)の順に高かった。調整自宅退院率は、患者数が中等度の病院(69.2%)、患者数が少ない病院(66.3%)、患者数が多い病院(65.5%)の順に高かった。【結論】熊本では回復期リハ病院の診療レベルには、患者数で分けた3群間で著明な違いがなく、診療の均てん化が図られていた。

P-005-9

日常生活機能評価表の信頼性について脳卒中地域連携バス参加の病院における調査

¹熊本機能病院 神経内科, ²熊本市立熊本市市民病院 神経内科
○渡邊 進¹, 徳永 誠¹, 橋本洋一郎²

【目的】各病院における日常生活機能評価表 (NSKH) 0~19点を1点刻みで20段階に層別化した患者数 (患者分布) が全病院における患者分布と大きく異なる場合は、患者数が少ないためにデータがばらついた場合と、採点の信頼性に問題がある場合が考えられる。十分な患者数で患者数をそろえて各病院の患者分布や利得分布を調査し、特定の病院で全病院の結果と大きく異ならないかを明らかにする。【方法】対象は、熊本脳卒中地域連携クリティカルバス電子版に登録された脳卒中中患者987例。急性期病院は、患者数の多い4病院を順に、A病院 (406例)、B病院 (257例)、C病院 (175例)、D病院 (149例) とし、回復期リハビリテーション病院は、患者数の多い4病院を順に、E病院 (392例)、F病院 (244例)、G病院 (192例)、H病院 (159例) とした。A病院とB病院の患者数をそろえて退院時患者分布を2病院間で比較した。E病院とF病院の患者数をそろえてNSKH利得分布を2病院間で比較した。【結果】退院時NSKHが10点の患者数は、9点の患者数の92% (46例/50例) に相当した。B病院の方がA病院よりもわずかに群間でばらつきが少なく全病院の患者分布と類似していた。NSKHが10~19点の重症患者で、3点以上改善した割合は51.1% (157例/307例)。4点以上改善した割合は45.3% (139例/307例) であった。E病院の方がF病院よりもわずかに群間でばらつきが少なく全病院の利得分布と類似していた。【結論】患者数が十分あれば、患者数をそろえて各病院の患者分布や利得分布を全病院と比較するという手法で、NSKH採点の信頼性を評価できるだろう。

P-005-10

脳卒中地域連携バスの運用による入院期間やリハビリ指標の推移について

¹医療法人公仁会姫路中央病院神経内科, ²兵庫県立リハビリテーション西播磨病院リハビリテーション科, ³製鉄記念広畑病院リハビリテーション科, ⁴医療法人仁寿会石川病院リハビリテーション科, ⁵兵庫県立姫路循環器病センター神経内科
○東 靖人¹, 田畑昌子¹, 鎌田 寛¹, 加藤順一², 臼井雅宣³, 寺本洋一⁴, 喜多也志⁵, 寺澤英夫⁵

【目的】脳卒中地域連携バス(以下、バス)導入後の全参加病院における入院期間と全連携病院でのFIM利得等の変化を検討しバス導入の効果を検証する。【方法】当地域で当研究会により脳卒中地域連携バスが運用開始された平成20年度から平成24年度までのバス適用症例のデータを事務局に蓄積されたデータベースを用いて解析した。主な分析項目は期間関連データとして、利用者数、発症-紹介の期間、発症-転院の期間、管理病院入院日数、総入院日数、入院待機日数、連携病院入院期間を用いた。またリハビリ効率データとして連携病院での入院時FIM、退院時FIM、FIM利得、FIM効率、在宅復帰率、急性増悪率を用いた。【結果】バス利用者は平成20年度は396名であったが平成24年度には528名と増加した。期間関連データでは総入院日数が平成20年度には139.4日から平成24年度には131.6日に短縮した。連携病院での入院日数は103.8日から96.3日に短縮していた。これ以外の期間データは明らかに変化はなかった。リハビリ効率データでは連携病院のFIM利得が平成20年度は18.22から平成22年度には20.54、平成24年度には19.75へ改善し、同様にFIM効率は17.55%から20.51%に改善した。在宅復帰率は70.0%から77.0%に改善し、急性増悪率も改善傾向がみられた。なお当地域内での回りハ病床数は111床から343床に増加した。【結論】バスは病院間連携や転院を促進させる効果を持つ。当地域でのバス利用例の解析では総入院期間は短縮がみられたが、これは回りハ病棟での入院期間短縮によるものが主で、転院時期の促進によるものではなかった。またリハビリ効率の指標は改善傾向が明らかであった。これらの効果は回りハ病棟でのバス連携システム整備と並行して、脳卒中医療を改善する努力によるものと思われた。

P-006-1

軽度認知障害(MCI)のアルツハイマー病(AD)へ進行群と非進行群の経年的認知機能変化

東京女子医科大学附属成人医学センター 神経内科
○松村美由起

目的: 以前TMT-Bは、MCI患者においてADへの進行群では非進行群に比して初診時の高次脳機能検査で唯一統計学的に有意差を認め、ADへの進行を予測し得ると報告した。今回、MCI患者でADへの進行群と非進行群の経年的高次脳機能検査の変化から両群の認知機能の推移を検討した。
対象と方法: 対象は、健忘型MCI35例のうち、ADへ進行した79例(進行群)と進行しなかった群(非進行群)15例。年齢は進行群69~89(平均79±4.8)歳、非進行群68~88(平均79±5.3)歳。認知機能検査としてMini-Mental State Examination(MMSE)、Wechsler記憶検査(Wechsler Memory Scale-Revised, WMS-R)の論理的記憶課題(LM)の即時再生(LM-I)、遅延再生(LM-II)、Trail Making Test(TMT) Part A(TMT-A)、Part B(TMT-B)を施行し、初診時と2年後のスコアを比較検討した。統計解析にはStudent dependent t-testを用いた。結果: 非進行群においては、すべての認知機能検査で2年間に統計学的に有意な変化を認めなかったが、進行群では初診時に比して2年後にMMSEは26±2.4点から24±4.0点と低下、TMT-Bは203±107.8秒から309±108.4秒と延長し、いずれも統計学的に有意差を認めた。
考察と結語: TMT-Bはinferior fronto-occipital fasciculus (IFOF) の機能を反映するとされる。AD進行群では、MMSEとTMT-Bの経年的変化が、MCIの段階で認められたIFOFの変性の進行とより広範な病巣の広がりを反映したと考えられた。

P-006-2

リバーミード行動記憶検査を用いた地域在住高齢者の記憶低下に関連する因子の検討

¹肥前精神医療センター 臨床研究部, ²埼玉医科大学国際医療センター画像診断科
○高島由紀¹, 橋本 学¹, 村川 亮¹, 内野 晃², 杠 岳文¹, 八尾博史¹

【目的】リバーミード行動記憶検査 (Rivermead Behavioral Memory Test (RBMT)) は日常生活場面での記憶能力(everyday memory)を観察・評価する神経心理検査で、アルツハイマー病を始めとする認知症における記憶障害の検出に有効とされる。今回我々は、RBMTの評価項目である標準プロフィールスコア(Standard Profile Score(SPS))の低下に関連する因子特にMRI所見との関連について検討したので報告する。

【方法】対象は脳MRI健診を受診した60歳以上の地域在住健常者211名(男性101例、女性110例、平均年齢69.2歳)で、SPS16/17をカットオフポイントとしSPS16以下を低下群とし従属変数とした。年齢、性、教育歴、MRI所見(脳梗塞、深部白質病変、脳室周囲高信号域、微小脳出血)、VSRAD(Zスコア)を独立変数としSPS低下に関連する因子をロジスティック解析で求めた。

【結果】年齢 P=0.001, OR 2.412, 95%CI1.469 - 3.959, VSRADのZスコア (P=0.006, OR 3.006, 95%CI1.366 - 6.615)がSPS低下と有意な相関があった。一方、ミニメンタルテストや前頭葉機能検査(Stroop test, Trail Making Test)ではVSRADのZスコアとの関連は見出せなかった。

【結論】地域在住高齢者の日常生活場面での記憶低下の原因として、加齢と海馬傍回の萎縮があることが示唆された。

P-006-3

アルツハイマー病における相対音感の検討

獨協医科大学 神経内科

○川崎亜紀子, 岩波久威, 橋本謙一, 平田幸一

【目的】アルツハイマー病における相対音感を調査し、正常対象とパーキンソン病とくらべての程度障害されているかを検討する。【対象】難聴がなく質問の内容を理解できるアルツハイマー病17例(女性11例、男性6例、年齢79.2±7.9歳、MMSE17.8±4.8点)、難聴がなく、MMSE 21点以上のパーキンソン病患者20例(男性8例、女性12例、年齢68.2±11.5歳、UPDRS22.5±13.8、H-Y2.6±0.9)。正常対象は難聴がなく、義務教育以外の音楽経験と基礎疾患のない20例(女性11例、男性9例、年齢38.8±8.4歳)と音楽経験のある20例(女性13例、男性7例、年齢36.9±16.8歳)。【方法】まず被験者にGを聞かせ、A、Fの音程がGに対し高いか低いかを判断できることを確認。その後Cの基準音を聞かせ、Cであると知らせたうえで、D、E、F、G、A、Bのいずれかの音を計5回聞かせ、正解率をもとめる。【結果】正解率はアルツハイマー病10.6±12.5%、パーキンソン病38±19.4%、音楽経験のない正常対象39.0±28.6%、音楽経験のある正常対象72.0±33.3%であった。音楽経験のある正常対象はパーキンソン病、アルツハイマー病、音楽経験のない正常対象にくらべ正解率が有意に高かった。パーキンソン病は音楽経験のない正常対象と差はなく、アルツハイマー病は音楽経験のない正常対象、パーキンソン病に比べ有意に正解率が低かった(P<0.01)。【結論】音程は横側頭頭で知覚され、周波感を感知し上頭頂小葉で分析、この後前頭前野で正誤判定される。今回の検討ではアルツハイマー病の相対音感も正常対象、パーキンソン病にくらべて有意に低下していた。アルツハイマー病の脳血流シンチグラム所見は側頭頂葉、後部帯状回で血流が低下し、進行するにつれて前頭葉の連合野野質も低下する。この経路は音程の中核に近いので、相対音感も障害されることが推測された。相対音感個人差が大きいのが、認知症診療における補助診療に有用である可能性がある。

P-006-4

アルツハイマー病におけるバランス機能の検討について

¹筑波大学 医学医療系 神経内科, ²筑波大学 医学医療系 神経生理, ³平久愛和病院 神経内科
○中馬越清隆¹, 藤宮 克¹, 小金澤慎史², 塚藤 捺¹, 清水彩音¹, 上野友之¹, 門前達哉³, 玉岡 晃¹

【目的】認知症の高齢者は、健常者と比較して転倒傾向があるという報告や、アルツハイマー病では健常者と比較してバランス障害が存在するという報告がある。転倒骨折によるQOLの低下は、認知症の進行にも著しく悪影響を与えるため、易転倒傾向の原因究明が重要となる。今回はアルツハイマー病のバランス機能について調べるために閉眼足踏み試験、温度眼振による前庭機能検査を用いて検討した。

【方法】アルツハイマー病群 (AD群) 12名と、非認知症高齢者群 (コントロール群) 21名を比較した。アルツハイマー型認知症の診断は、神経学的診察やMMSE、頭部MRI検査を実施して確定した。閉眼足踏み試験は偏倚を足踏み角度と移行距離で評価した。温度眼振の前庭刺激はエア・カロリック装置を用い、visual suppression(VS) testにおける眼球運動を電気眼振計に記録した。誘発された眼振のパラメータとして振幅 (急速相および緩徐相)、平均速度 (急速相および緩徐相) を計測した。また緩徐相平均速度よりVS test前に対するVS test中の抑制率 (VS%) を算出した。

【結果】AD群とコントロール群を比較した結果、閉眼足踏み試験ではAD群で異常を認めた。また温度眼振検査においてVS test前における急速相と緩徐相それぞれの振幅および平均速度は全て有意差が認められず、一方VS%はAD群で有意に小さくなった。

【結論】AD群ではコントロール群と比較して閉眼足踏み試験の異常を認めたことにより、バランス障害が存在することが示された。VS test前パラメータには2群間で有意差なく、また脳血流SPECT検査において小脳・脳幹障害は認められていないため、AD群では末梢およびそれらの機能が保たれていることが推測された。よって今回示されたアルツハイマー型認知症におけるvisual suppression障害は、前庭神経回路の中でも頭頂葉などの前庭中枢障害によるものが考えられ、バランス障害に寄与していることが推測された。

P-006-5

アルツハイマー病患者における歩行と認知機能の関連

¹東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病態学, ²東京医科大学 医学教育講座
 ○日熊麻耶¹, 三條伸夫¹, 伊藤陽子¹, 三苦 博², 水澤英洋¹

【目的】我々は、アルツハイマー病（以下AD）患者では、重症度に応じ24時間の運動量（以下運動量）の減少が目立ってくることを以前に報告した。今回、この運動量の変化が、認知機能のどの部分にかかわるのか、また逆に運動量の低下が認知機能の悪化に影響を及ぼしているのかを検討した。

【方法】AD患者7名（男4名、女3名、平均年齢76.9歳、平均MMSE23.5）について、携帯歩行計による24時間歩行検査、および認知機能検査としてWMS-Rを施行し、約1年後にWMS-Rを再検査した。初回認知機能検査から歩行解析までは平均2.4か月、認知機能検査の間隔は平均13.1か月であった。歩行検査で得られる24時間の加速度データから、24時間の運動量の指標を計算し、その運動量に対して、WMS-Rの各指標、下位検査粗点、および各項目の一年間での変化との関連を単回帰分析により解析した。

【結果】初回のWMS-Rにおいて、視覚記憶の指標と、下位検査の視覚記憶範囲が、運動量と正の相関を示した。1年後の認知機能の変化量のうち、視覚記憶の指標と、下位検査では図形の記憶の項目が、有意ではないが運動量と負に相関する傾向があった。

【考察】患者の一日運動量は、今回の検討では視覚記憶にかかわる検査と関連を示した。また視覚記憶範囲は注意・集中力にかかわる項目でもある。言語による記憶よりも、目に見える周囲の環境に対する記憶や注意がどれだけ保たれているかが、AD患者の活動度に関与するとも考えられる。日常の運動量が認知機能障害の進行の速さにかかわるかどうかに関しては、今回は明らかな相関を示す項目はなかった。運動量の多い患者でもむしろ1年後の視覚記憶が大きく低下していた点に関しては、今後例数を増やして検討する必要がある。

P-006-6

重度の認知症患者の股関節機能に関する検討

八幡大蔵病院 精神科・内科・神経内科
 ○石川和彦

【目的】重度の認知症患者の四肢は拘縮や痙性、固縮、可動域制限などあり種々の障害を示す。特に股関節機能を調査し認知症の程度による差の検討をする。

【方法】ミニメンタルテスト(MMSE)測定不能の程度で重度の認知症患者および測定可能であるが20点以下の患者につき股関節の拘縮、可動域などを調査し、また日本整形外科学会の股関節機能評価尺度(JOAスコア)を算出し検討した。MMSE測定不能の患者34名と20点以下だが測定可能な患者15名につきJOAスコアを測定し比較した。意思疎通困難な患者が多く疼痛は評価不能、歩行能力、日常生活動作は0点がほとんどで主に関節可動域の点数で評価した。多少とも意思疎通のできる後者の群では満点である40点が多かった。統計的分布が特に後者の群で右に切断を持つ非正規分布だったのでノンパラメトリック検定であるWilcoxon法を用いて検定した。

【結果】検定の結果はP=0.0000005、危険率1%以下で有意であった。ミニメンタルテストが測定不能かどうかで股関節機能の障害程度が大きく異なることが示された。平均年齢は前者が86.1歳、後者が81.5歳であった。統計的には有意でなかったが年齢に伴い進行していることも考えられる。またMMSE測定不能者の関節の変形は屈曲拘縮位が多く除脳除背直位など伸展位をとるものは34名中3名のみだった。

【結論】認知症の進行に伴って起こる関節可動域などの関節障害は介護の上でも障害となっており他関節の障害や関節変形の解析など研究するべきことが多く残っている。測定可能群のカットオフ値をたとえば5点など下げて有意差が得られそうな印象をうけた。わずかな疎通性の残存にも大きな機能差を生じることがうかがわれた。屈曲拘縮が多いのは中枢障害や脊髄二重屈曲反射などで屈曲傾向にあったものが廃用性の筋肉や末梢神経の障害で固定化しているのではないかと考えられた。

P-006-7

認知症外来受診患者における変形性関節症の検討

¹熊本大学医学部附属病院 神経内科, ²熊本大学大学院生命科学研究部 神経内科分野, ³熊本大学大学院生命科学研究部 神経精神医学分野
 ○軸丸美香¹, 植田光晴², 安東由喜雄², 石川智久³, 橋本 衛³, 池田 学³

【目的】アルツハイマー病はアミロイドβを主体とする老人斑が疾患病理を形成するとされ、アミロイド沈着に関しては、全身性の炎症が促進因子であるという報告もある。また、アルツハイマー病は男性よりも女性に多く(1.3-2.5倍)、とりわけ女性の罹患者は閉経後に増加することが知られている。同様に閉経後の女性に多く見られる骨粗鬆症やそれに関連する変形性関節症も局所での炎症反応がその病態の本体と報告されている。本研究では各認知症患者における変形性関節症の合併の頻度を比較検討することを目的とする。

【方法】当院精神神経科物忘れ外来の認知症患者に神経心理検査、MRI、脳血流シンチグラフィ等を用いて認知症の病型分類を行うとともに、膝X線検査および破骨細胞マーカーであるI型コラーゲン架橋ペプチド血中濃度測定を行い各種認知症と変形性関節症の相関を検討した。

【結果】検査できた患者18名中、アルツハイマー病は6名(男性1名、女性4名)、血管性認知症は3名(男性2名、女性1名)であった。両者の合併は3名にみられた(男性1名、女性2名)。その他アルツハイマー病に正常圧水頭症の合併が1名(女性)、正常圧水頭症が1名(女性)、レイビ小体型認知症が1名(男性)であった。X線検査によるアルツハイマー病群における関節変形は50%に認められ、全例が女性であった。アルツハイマー病と血管性認知症の合併例では33%、血管性認知症群では100%に認められた。各群間での発症年齢および平均罹病期間には有意差を認めなかった。I型コラーゲン架橋ペプチドの上昇はいずれの群の変形性関節症群でも認められバイオマーカーになる。

【結論】アルツハイマー病において関節変形を伴う群は女性に多く、両者の病態発現に対する因果関係が示唆された。また、関節症の進行はADへの影響も大きい。認知症のみならず関節評価も重要である。

P-006-8

アルツハイマー型認知症患者における認知機能と運動機能の相関について

¹日本鋼管病院 神経内科, ²東京慈恵会医科大学内科学講座 神経内科
 ○吉井康裕¹, 坊野恵子²

【目的】アルツハイマー型認知症(AD)患者では認知機能の治療介入に加えて、介護状態に至らないための運動器障害の予防も非常に重要である。しかしながら認知機能と運動機能の関連については十分なデータが存在しないため最適な運動介入の方法は不明のままである。AD患者の認知機能と骨密度、歩数、活動量等との相関について統計解析を行い明らかにした。【方法】もの忘れ外来を受診した連続76名のAD患者においてMMSE、HDS-R、骨密度、骨代謝マーカー(血清Ca, intact-PTH, オステオカルシン, カルシトニン, 尿中NTX, TRACP-5b, intactPINP, 骨ALP)を測定し、介護者のサポートを得られた患者にオムロン活動量計(Calori Scan 307IT)を配布し連続10日間の歩数、活動カロリーを記録してもらった。各々の数値をSPSS statistics 17を用いて統計解析を行った。【結果】患者の背景は平均年齢82.3歳、女性67%、男性33%、平均MMSE 18.8±5.3、平均HDS-R 16.5±6.6、平均BMI 22.5であった。大腿骨頸部の若年成人平均値(YAM)70%未満の患者は43%であり、2011年版骨粗鬆ガイドラインの基準で治療適応となる患者は47%であった。37名で活動量計の測定ができた。平均歩数は2053歩/日、平均活動量は299.8kcal/日であった。MMSEに相関するものは、平均歩数(Pearsonの相関係数0.391, P=0.024)とintact-PTH(Pearsonの相関係数-0.325, P=0.018)であり、骨密度は相関を認めなかった。有意差はないが最大活動量は相関する傾向があった(Pearsonの相関係数0.420, P=0.051)。【結論】AD患者では治療適応がある骨粗鬆症を47%と高頻度に認めた。しかし骨密度そのものは認知機能との相関を認めなかった。Intact-PTH高値であるとMMSEが低くなるという相関を認めたが、日光照射時間不足からのビタミンD欠乏症に関連している可能性が考えられた。AD患者において屋外で日光を浴びながら歩行することが認知機能の保持に有用な可能性がある。

P-007-1

アルツハイマー型認知症におけるmicrobleedと臨床所見との関連性の検討

岐阜大学神経内科 老年学分野

○吉倉延亮, 木村暁夫, 瀬川 一, 竹腰 顕, 原田斉子, 香村彰宏, 林 祐一, 犬塚 貴

【目的】近年、脳小血管病変と認知機能障害との関連性を示唆する報告が多数なされている。またアルツハイマー型認知症(AD)における脳小血管病変が病態を修飾する因子として注目されている。今回、ADおよび軽度認知機能障害(MCI due to AD)患者におけるmicrobleed(MB)と臨床所見との関連性を検討した。【方法】AD患者24名とMCI due to AD患者9名において頭部MRI検査、神経心理検査(HDS-R, MMSE, FAB, CDR)、脳血流シンチグラフィ検査を行った。脳小血管病変に関しては、頭部MRI画像を用いて、T2*におけるMBの有無、T1およびT2WIにおけるラクナ梗塞の有無、FLAIR画像におけるFazekas分類を用いた白質病変(PVH, DSWMH)のスコアで評価した。【結果】大脳皮質・皮髄境界のMB(C-MB)を33名中9名(27%)、基底核領域のMBを3名(9%)、ラクナ梗塞を9名(27%)に認めた。Fazekas分類を用いたPVH、DSWMHのスコアはそれぞれ1.5±0.9、1.5±1.3であった。MBと臨床所見との関連性の検討では、CAA群とnon CAA群との比較において年齢、性別、DSWMHのスコアに関して有意差は認めなかった。一方でCAA群はnon CAA群と比較し、有意にHDS-Rの得点が低値となり(17.9±5.6 vs 22.3±4.4, P<0.05)、PVHのスコアは有意に高値であった(2.1±0.9 vs 1.2±0.5, P<0.05)。また、CAA群においてPVHのスコアとC-MBの数には正の相関関係が見られた(r=0.7, P<0.05)【結論】CAA群では、Fazekas分類におけるPVHのスコアが有意に高く、認知機能低下との関連性が推察された。今後より多数例での検討を行い、アルツハイマー型認知症においてmicrobleedが病態へどのように影響を及ぼすのかについて明らかにしていく必要がある。

P-007-2

認知症の重症度と血管因子との連関 - 画像的血管病変及び血清脂肪酸組成 -

¹自治医科大学附属さいたま医療センター 神経内科, ²希望病院 のぞみ高次脳機能研究所

○崎山快夫¹, 大塚美恵子¹, 植木 彰²

【目的】アルツハイマー病と生活習慣病の関連については多数の疫学研究があり、脳血管性認知症(VaD)のみならずアルツハイマー病(AD)においても血管因子の関与が注目されている。画像上の大脳白質病変は脳卒中および認知症の高リスク群とされる一方、脳微小出血(BMBs)はADの5分の1に合併すると言われているがその意味づけは明らかではない。これらが認知症の発症に関わる因子になり得るか総合的に検討した。【対象・方法】非認知症群53例(F27, M26, 75.6±6.17歳)、ADもしくはVaDと診断され脳アミロイド血管症を除外した認知症群59例(F26, M33, 76.0±6.26歳、AD47例、VaD12例)の自験例を対象とし、CDR、糖尿病、脂質異常症、高血圧、慢性腎臓病、高尿酸血症、血清脂肪酸組成について検討した。頭部MRI施行し大脳白質病変をFazekas scaleで、T2*画像にて微小出血を薬性、深部、頭蓋蓋窩に分類し計測した。【結果】BMBsの出現率は非認知症群17.0%、AD23.4%、VaD 66.7%とVaDで有意に高かった。非認知症群では年齢とFazekas scale(r=0.25)、AD群では年齢とFazekas scale(r=0.37)、CDRとBMBs総数(r=0.028)、VaD群ではCDRとHbA1c(r=0.57)、尿酸値(r=0.65)、eGFR(r=-0.49)、BMBs総数(r=0.68)に相関を認めた。群間で比較すると、高血圧、糖尿病はVaD群で有意に多く、高尿酸血症、慢性腎臓病はVaDに高い傾向があった。HbA1cはVaD群で有意に高く、EPA/AA比、DHAは非認知症群で高い傾向にあった。【結論】動脈硬化因子は脳血管性認知症の重症度に、微小出血の数は認知症の重症度に関与している可能性があった。

P-007-3

アルツハイマー病における皮質微小梗塞: 3T-MRIによる検討

¹三重大学大学院医学系研究科 神経病態内科学, ²三重大学大学院医学系研究科放射線医学, ³三重大学大学院医学系研究科 認知症医療学
 ○伊井裕一郎¹, 前田正幸², 木田博隆³, 佐藤正之³, 谷口 彰¹, 富本秀和¹

【目的】アルツハイマー病 (AD) と脳小血管病変との関連が注目されている。微小出血や白質病変は従来のMRI撮影法で検出可能であったが、皮質微小梗塞の検出は困難であった。われわれは、本学会において3T-MR装置での3D-FLAIR, double inversion-recovery (DIR) 画像による皮質微小梗塞の描出の可能性について報告してきた。これらの撮影法を用いて、AD患者における皮質微小梗塞と脳小血管病変 (微小出血, ラクナ梗塞および白質病変) の関連性について検討した。【方法】Probable AD患者 103例 (男性33例, 平均年齢76.6歳, 平均MMSE20.5点) を対象とし、3T-MR装置で撮影した3D-FLAIR, DIR画像およびsusceptibility-weighted images (SWI) で皮質微小梗塞, 微小出血, ラクナ梗塞および白質病変との関連を検討した。微小出血の分布はmicrobleeds anatomical rating scale (MARS) により評価し、白質病変はage-related white matter changes (ARWMC) scaleにより評価した。【結果】54例 (52.4%) に微小出血を認めた。そのうち29例 (28.2%) が脳葉限局型, 4例 (3.9%) が深部限局型, 21例 (20.4%) が混合型 (脳葉型+深部型) であった。また、40例 (38.8%) にラクナ梗塞を認めた。一方、11例 (10.7%) に皮質微小梗塞を認めた。皮質微小梗塞陽性群における微小出血の分布は、混合型が6例 (54.5%), 脳葉限局型が3例 (27.3%), 微小出血陰性が2例 (18.2%) で深部限局型では皮質微小梗塞は認めなかった。混合型6例における微小出血は全例で脳葉型優位であった。また、皮質微小梗塞陽性群では9例 (81.8%) にラクナ梗塞を認めるとともに、陰性群に比べて白質病変スケール (ARWMC) の値が高かった。血管リスクでは高血圧と脂質異常症が皮質微小梗塞陽性群で頻度が高い傾向にあった。【結論】AD患者における皮質微小梗塞は、脳葉型微小出血と関連するとともに、皮質下小血管病変であるラクナ梗塞および白質病変とも関連する。

P-007-4

物忘れ外来患者を対象にした微小出血と脳血流の検討

¹広島赤十字・原爆病院 神経内科, ²九州大学大学院医学研究科神経内科学
 ○土井 光¹, 稲水佐江子², 齊藤万有¹, 村井裕之², 荒木武尚¹, 吉良潤一²

【目的】脳葉微小出血の出現部位とECD-SPECTを用いた脳血流低下部位との間に関連があるかを検討する。【方法】当院物忘れ外来を受診した192例中、MRI(T2*あるいはSWAN)を用いた脳葉微小出血の評価及びECD-SPECTによる脳血流評価を施行した122例を対象とした。ECD-SPECTを用いたeZIS解析画像によるZ-score 2≦を脳血流低下部位と想定し、微小出血部位における脳血流低下の有無を視察法により同定した。1患者につき左右の前頭葉・側頭葉・頭頂葉・後頭葉の8領域に分類して評価を行った。【結果】微小出血は36例に認められ、非微小出血群86例と比較し有意に年齢は高く罹病期間は長かった ($p < 0.05$)。36例中23例に脳葉型あるいは混合型微小出血を認めた。23例の初期診断は、アルツハイマー病18例 (血管性認知症合併3例)、レビー小体型認知症3例、血管性認知症1例、自覚的な物忘れ1例であった。部位別検討では、後頭葉に最も多く19/46領域 (41.3%) に認め、そのうち14/19領域 (73.7%) では脳血流低下を伴っていた。数別検討では、微小出血を1領域あたり5か所以上認める群では、1か所のみ認める群と比較し有意に脳血流低下を認める割合が多かった (5か所以上: 20/24, 83%, 1か所のみ: 5/20, 25%; $p < 0.0005$)。さらに、微小出血に脳血流低下を伴う17例は、血流低下を伴わない6例と比較し、eZIS-SVAによるseverity, extentが有意に高値であった (1.2 ± 0.3 vs 1.0 ± 0.2 , 1.42 ± 9.3 vs 6.7 ± 5.5 , $p < 0.05$)。また、レビー小体型認知症と初期診断した3例全員が脳葉の多発性微小出血を認め、さらに同部位の血流低下を伴っていた。【結論】脳葉における微小出血数が多い領域ほど脳血流低下を伴うことが多いことを明らかにした。また、その分布は後頭葉優位であり、アルツハイマー病における既報と矛盾しなかった。一方、レビー小体型認知症で血流低下を伴う多発性微小出血が認められたことは、症例数が少ないためその解釈に注意が必要である。

P-007-5

アルツハイマー病患者における海馬萎縮の左右差に関する検討

¹香川県立中央病院・神経内科, ²香川県立中央病院・放射線科, ³滋賀医科大学・MRI医学総合センター, ⁴岡山大学医歯薬学総合研究科・脳神経内科学
 ○森本展年¹, 影山康彦¹, 赤木史郎², 椎野顯彦³, 阿部康二⁴

【目的】左右差の目立つアルツハイマー病 (AD) をしばしば経験する。今回我々は臨床的にADと診断した患者における海馬萎縮の左右差に注目した分析を試みた。【方法】2012年10月から2013年9月に、もの忘れを主訴に当院神経内科外来を受診した患者のうち、①DSM-IVのAD診断基準に合致、②MMSEまたはHDS-Rが22点以下、③VSRAD advanceで側頭葉内側灰白質の選択的萎縮を認める、④右利きのすべての条件を満たす患者を対象とした。海馬の左右差は、VBM診断支援ソフトBAAD (Brain Anatomical Analysis using DARTEL) にて海馬ROIにおけるz-scoreを左右別々に算出した。【結果】対象患者は19人 (男性10, 女性9)、平均年齢 82.4 ± 5.8 歳、MMSEの平均は 19.1 ± 2.7 であった。z-scoreは右海馬 2.44 ± 1.03 (平均 \pm SD) vs. 左海馬 2.69 ± 0.89 , $p > 0.05$ で有意差はなかったが、萎縮は左に強い傾向を認めた。z-scoreの左右差が1.0以上と海馬萎縮に明らかな左右差を認めたのは5人 (右優位1, 左優位4) であった。MMSEおよびHDS-Rと海馬萎縮には相関性を認めなかったが、即時・近似言語記憶の点数を抽出し比較したところ、左海馬萎縮と負の相関を認めた ($r = -0.48$, $p < 0.05$)。【結論】BAADを用いた画像解析にて、AD患者においても海馬萎縮に左右差が強い症例が存在する可能性が示された。また、左海馬の萎縮は言語記憶と関連している可能性が示唆された。

P-007-6

アルツハイマー病患者における認知機能障害とMRI線維追跡が指摘する線維損傷の関連

¹秋田県立脳血管研究センター 神経内科, ²京都大学大学院工学研究科 電気工学専攻 生体工学講座 生体機能工学分野
 ○山崎貴史¹, 長田 乾¹, 小林哲生², 高野大樹¹, 藤巻由実^{1,2}, 佐藤雄一¹, 前田哲也¹

【目的】アルツハイマー病患者 (AD) における認知機能障害の進行を定量的な画像パラメータで捉えることを目的に、形態画像と機能画像の組み合わせにより認知機能評価との関係を解析した。【対象と方法】物忘れ外来に通院する高齢アルツハイマー病患者34例 (中等度AD群17例, 軽度AD群17例) と年齢と性別が対応した認知機能が正常の健康対照17例を対象に、全例に血液生化学検査, 神経心理学検査, MRI, SPECTを行った。白質病変の定量的評価にはMR-Diffusion Tensor Image (MR-DTI) を用いて、各関心領域の線維本数・曲率, 拡散異方向性の強さ, 平均拡散能の各々の平均と標準偏差を比較した。線維追跡部位は、大脳半球ごとに130か所の局在化画像 (Parcellation Map) を用いて設定した。^{99m}Tc-ECD SPECTで測定した脳血流画像をStatistical Parametric Mapping (SPM) により統計画像解析した。 $p < 0.05$ を有意とした。【結果】MR-DTI解析結果では、認知機能障害が高度となるにつれて前部放線冠における平均拡散能が上昇する傾向がみられ、軽度AD群は健康対照群と比較して平均拡散能が上昇する傾向にあった。上部放線冠の拡散異方向性は、中等度AD群で軽度AD群よりも有意に強かったため、上部放線冠の線維変化は中等度以上に進行したADにおいて出現する傾向にあった。SPM解析では、ADが高度になるに従って優位半球の側頭・頭頂連合野における低灌流域の拡大が明らかとなった。【結論】高齢AD患者において、MR-DTI解析から得られた線維損傷を反映するパラメータは、認知機能障害の進行を反映する可能性が示唆された。

P-007-7

当院における非アルツハイマー型認知症 (非AD型認知症) の診断の現状と問題点

川口工業総合病院 神経内科
 ○松本 卓, 五十川孝志, 古屋徳郎

【目的】非AD型認知症には多種類の疾患が含まれるが、いずれも早期障害のみでなくパーキンソンズム, 歩行障害等を呈する。非AD型認知症の初期診断は、治療方針を決定し患者の予後やQOLを高める上で重要であるが、実際には決して容易ではない。今回我々は、これまでに非AD型認知症と診断した102症例につき、Retrospectiveにその診断の妥当性と疾患の多様性について検討した。【方法】200X年から200X+5年までの5年間に当院で非AD型認知症と診断した104症例を臨床的診断基準に基づいてPDD群 (10例) DLBD群 (24例) PSP群 (11例) CBD群 (2例) FTD群 (10例) VaD群 (37例) NPH群 (8例) 分類不能群 (2例) に疾患分類した。また診断のための客観的補助検査として①長谷川式簡易知能スケール (HDS-R) ②頭部MRI画像③頭部T1P血流シンチ (SPECT) ④MIBG心筋シンチを施行した。診断基準に基づいた臨床的診断と上記客観的補助検査の所見を照合し、臨床的診断の妥当性につき比較検討した。【結果】104症例中84症例は診断基準による診断と補助検査の所見がほぼ合致した。しかし20症例においてはそれらが必ずしも合致せず、非典型的な症例も比較的多く存在することが判明した。また2症例は診断不能であり、経過観察が必要な症例も存在することが判明した。【結論】非AD型認知症の予後は各疾患により異なり、早期診断により適正な治療の導入が望まれるが、今回の検討から各疾患群は決して均一ではなく、非典型例の存在も多く、多様性をもつ可能性が示唆された。そのため臨床診断は難しく、客観的に正しい診断をするためには、より多くのパラメーターやバイオマーカーで包括的に診断を進める必要があることが示唆された。

P-007-8

Presenilin 1変異家系の頭部MRI画像の検討

¹神純病院 神経内科, ²嶺井病院 神経放射線診断部
 ○中地 亮¹, 大山徹也¹, 藤崎なつみ¹, 吉田 剛¹, 城戸美和子¹, 諏訪園秀吾¹, 末吉健志², 末原雅人¹

【目的】家族性アルツハイマー病 (FAD) の病因遺伝子の1つであるpresenilin 1 (PSEN1) は、第14番染色体長腕q24.3にあり、FADの原因として最も頻度が高いとされている。多くは30~50歳代に発症し、浸透率はほぼ100%である。認知症症状に加え、ミオクロームスや痙攣性対麻痺を呈する症例もある。発症から比較的早期のPSEN1変異患者の頭部MRI画像についての検討は文献では少ない。当院受診歴のあるPSEN1変異を有する1家系で比較的発症早期の3症例の頭部MRI画像の特徴について検討した。【方法】PSEN1変異 (P284L) と診断された痙攣性対麻痺が認知症に先行した異父兄弟の子供の1世代である3症例において、当院で2012年から2013年に撮影された頭部MRI画像 (1.5T) を比較検討した。症例1は33歳男性。HDS-R28点, 痙攣は目立たないが、深部髄反射亢進を認めた。症例2は44歳女性。HDS-R12点, 下肢痙攣は認められた。症例3は38歳男性。HDS-R27点, 下肢痙攣を認めた。3症例とも高血圧, 糖尿病, 脂質異常症などの脳血管障害のリスクファクターは認めなかった。【結果】3症例とも大脳半球や脳幹の萎縮は目立たないが, Periventricular hyperintensity (PVH) や深部白質, 皮質直下を中心にアミロイドアンギオパチーによる虚血と思われるFLAIR画像で高信号域を認めた。また, MR angiographyでは主幹動脈の閉塞や狭窄は認めなかった。【結論】PSEN1変異患者の発症早期の頭部MRIの画像の特徴として、白質を中心にアミロイドアンギオパチーによる虚血が脳萎縮に先行することが示唆された。家族性痙攣性対麻痺症例やMRIで上記所見を認めた若年者症例では、PSEN1変異について検討すべきと思われる。

P-007-9

脳動脈狭窄とアミロイド血管症の存在についての横断的検討

国立国際医療研究センター国府台病院 神経内科
○本田和弘

【目的】脳内のアミロイドクリアランスについて、動脈拍動の関与が提唱されているが、ヒトでの検討は行われていない。脳動脈の拍動減弱がアミロイド血管症の存在に関係するかを、「脳動脈の高度狭窄はアミロイド血管症の存在を促進する」という仮説をたて検討した。【方法】対象は平成25年1月1日から平成25年7月31日までの期間に当院にて脳MRIとMRAを同日に撮影した患者のうち、MRAにて左右一方の内頸動脈あるいは中大脳動脈水平部起始部より末梢の描出が無く、かつ拡散強調画像による急性期脳梗塞を認めない症例。ただし狭窄側または非狭窄側に陈旧性大脳皮質梗塞を認める症例は除外した。脳動脈狭窄以外の患者背景を一致させるため、動脈狭窄側をケース、非狭窄側をコントロールとして同一患者内でマッチングさせたペアとし、MRI T2*強調画像にて動脈狭窄側および非狭窄側の中大脳動脈流域における大脳皮質の微小出血を計数した。症例毎に狭窄側と非狭窄側のどちらに微小出血が多いかを求め、その頻度に差があるかサイン検定にて統計学的検討を行った。【結果】10例が対象となった。平均年齢は69.3歳で40代2例、60代3例、70代2例、80代2例、90代1例で、男性7人、女性3人であった。狭窄側は左右各5例ずつで、無描出血管は中大脳動脈6例、内頸動脈4例でそのうち2例は非狭窄側よりの灌流による中大脳動脈描出を認めた。陈旧性脳梗塞は狭窄側にて2例に、白質病変は3例に認められた。微小出血は2例に認め、狭窄側/非狭窄側でそれぞれ4個/6個および1個/0個であり、統計的有意差を認めなかった。【結論】少数例での検討だが、脳動脈狭窄はアミロイド血管症の発症を促進しているとは言えなかった。今後症例数を増やして検討する必要がある。

P-008-1

進行性核上性麻痺はiNPHの主たる原因疾患であり、部分症としてiNPHを呈する

滋賀県立大学 人間看護学部、²松下記念病院 神経内科
○森 敏¹、櫛村由紀恵²、藤原康弘²

【目的】特異性正常圧水頭症 (iNPH) は、ガイドライン発刊後、多くの医師が取り組む疾患となった。神経内科医からの臨床報告も増加し、海外のブレインバンクからは剖検例も報告された。今回、「共存症 (comorbidity)」の視点からこれらの報告を概観し、iNPHと進行性核上性麻痺 (PSP) の関係を考察した。【方法】本会におけるiNPH・PSP・大脳皮質基底核変性症 (CBD) の臨床報告 (2012年以降)、NPHの剖検報告と関連論文を対象とした。【結果】①iNPHとPSP/CBDが高率に共存 (iNPHと鑑別が問題となったCBDの臨床的検討)「神経変性疾患患者に見られたiNPHの画像所見の検討」「NPHとPSPにおける類似性」「iNPHの画像所見を呈したCBD/PSPの脳血流SPECT」: PSP/CBDにおいて、iNPHに特徴的な画像所見 (脳室拡大・円蓋部も膜下腔狭小化・シルビウス裂開大) が高率に認められる。これらの症例は、タックテスト陽性/シャント術有効例も多く、iNPHと同様の病態を伴っていると考えられる。②NPHの剖検所見は大半がPSP (「NPH or PSP? A clinico-pathological case series」: 生前に、脳外科医によりNPHと診断されシャント術が有効であった症例の病理は、大半がPSPであった。このことは、NPHの主たる原因疾患 (primary disease) はPSPであることを示している。③PSPにも一時的だがshunt術が有効: 一方、PSP症例は、円蓋部も膜下腔狭小化の有無にかかわらず、シャント術で改善したと報告されている。このようにPSPがシャント反応性をもつことは、本症が髄液循環障害を伴い、部分症としてiNPHを呈していることを示している。【結論】PSPはiNPHの主たる原因疾患であり、部分症としてiNPHを呈すると考えられる。

P-008-2

特異性正常圧水頭症における反応抑制能力の障害に関連する大脳白質の障害部位

¹みやぎ県南中核病院 神経内科、²東北大学大学院医学系研究科高次機能障害学
○菅野重範^{1,2}、森 悦朗²

【目的】特異性正常圧水頭症 (iNPH) における反応抑制 (ある特定の刺激に対する正しい反応を維持するために、誤った反応を抑制する) 能力の障害は、特異性正常圧水頭症における認知機能障害に認められる特徴の一つである。本研究の目的は、拡散テンソル画像 (DTI) を用いてiNPHにおける反応抑制能力の障害に関連する大脳白質の障害部位を同定することである。【方法】脳脊髄液 (CSF) シャント術により症状の改善が得られた20人のiNPH患者が本研究に参加した。大脳白質の構造完全性はfractional anisotropy (FA) を指標として用い、反応抑制能力の障害の重症度はStroop Color-Word Test (SCWT) の誤反応率を指標として用いた。これらの指標はCSFタックテストかつシャント術前のデータを使用して導出した。Voxel-based multiple regression analysis を使用し、反応抑制能力の障害と白質障害の程度との間に有意な相関が認められる大脳白質部位を同定した。【結果】SCWTの誤反応率とFA値との間に正の相関が認められた部位は、右背外側前頭前野と右内側前頭前野、右頭頂葉の皮質下白質であった。【結論】機能画像研究や損傷研究の多くが、内側前頭前野と頭頂葉が刺激のモニタリングに重要な全般的注意の維持に関連し、背外側前頭前野が誤った反応を抑制する能力に関連することを指摘しており、本研究で同定された反応抑制能力の障害に関連する部位も、先行研究と一致する結果となった。iNPHにおける反応抑制能力の障害は、前頭前野と頭頂葉の機能低下に起因しているのかも示れない。

P-008-3

正常圧水頭症患者と健常被験者における安静状態機能結合MRIの比較検討

¹国立精神・神経医療研究センター 脳病態統合イメージングセンター、²大阪府済生会中津病院 神経内科、³国立精神・神経医療研究センター病院、⁴国立精神・神経医療研究センター 神経研究所
○緒方洋輔¹、尾崎彰彦²、太田深秀^{1,3,4}、佐藤典子^{1,3,4}、花川 隆^{1,4}

【目的】突発性正常圧水頭症 (idiopathic normal pressure hydrocephalus; iNPH) は、認知障害・歩行障害及び排尿障害を病状とし、脳脊髄液の循環障害に起因する脳室拡大を伴う病態である。診断基準としては画像所見やCSFタックテストの所見を用いるが、特に画像所見のみでは確定診断が難しいのが現状である。本研究では、様々な疾患を鑑別するためのバイオマーカーとして注目されている安静状態機能結合MRI (resting-state functional connectivity MRI; rsfcMRI) に着目し、正常圧水頭症患者と健常被験者のrsfcMRIデータを比較することで、正常圧水頭症の画像診断に対するrsfcMRIの可用性を検討した。【方法】フリップス社製3T MRIを用いて健常被験者12名と正常圧水頭症患者9名に対し、閉眼安静時のrsfcMRIの撮像を行った。得られた画像に対して、脳機能結合ネットワークの分離・抽出を行う独立成分分析を行った。また、様々な疾患の鑑別の可用性が報告されている、デフォルトモードネットワーク関連領域である内側前頭前野と後部帯状皮質、先行研究で脳脊髄液ドレナージの効果を反映した脳活動を示すという報告がある補足運動野を関心領域とするSeed-based解析を行った。【結果】独立成分分析の結果、デフォルトモードネットワークや、体性感覚・運動関連領域ネットワークは正常圧水頭症患者群でも健常被験者群と同様に抽出された。Seed-based解析の結果からは、補足運動野をSeed領域とした際に、体性感覚連合野にあたるブロードマン領域の7野において、健常被験者群に比べて正常圧水頭症患者群では機能的結合が減少しているという結果が得られた。【結論】本研究の結果、正常圧水頭症の画像診断に対し、rsfcMRIを用いた脳領域間機能結合の評価が新たな鑑別基準と成り得る可能性が示唆された。

P-008-4

VSRAD advanceを用いた特異性正常圧水頭症患者の灰白質、白質容積の検討

¹NHO舞鶴医療センター 神経内科、²NHO舞鶴医療センター 臨床研究部
○結城奈津子¹、大道卓摩¹、安田 怜¹、吉岡 亮²

【目的】特異性正常圧水頭症 (iNPH) の画像的特徴として、高位円蓋部の脳溝および半球間裂の狭小化を伴った脳室拡大、シルビウス裂の拡大などが挙げられる。このような所見をVSRAD advanceで評価し、アルツハイマー型認知症 (SDAT)、レヴィ小体型認知症 (DLB)、血管性認知症 (VaD) 患者の所見と比較検討した。【方法】iNPH10例 (definite iNPH5例, probable iNPH3例, possible iNPH with MRI support1例, Evans index0.3未満でタックテスト陽性1例, 75.3 ± 5.0歳)、SDAT10例 (79.5 ± 4.8歳)、DLB8例 (78.0 ± 4.2歳)、VaD4例 (視床梗塞3例、被殻梗塞1例, 70.8 ± 3.4歳) でVSRAD advanceによる解析を行い、Zスコア2以上の灰白質、白質の容積増加および低下領域を評価した。全例でLMP-SPECTを行い、脳血流を評価した。【結果】1)MRI所見: iNPH全例で高位円蓋部の脳溝および半球間裂の狭小化が認められたが、SDAT、DLB、VaD例では認められなかった。2)灰白質容積: iNPH10例、SDAT7例、DLB6例、VaD1例で高位円蓋部の灰白質容積増加、iNPH6例で半球間裂の灰白質容積増加が認められた。iNPH9例、SDAT1例、DLB2例、VaD2例でシルビウス裂の容積低下が認められた。3)白質容積: iNPH5例では白質抽出が不良であった。白質抽出が良好であったiNPH5例、SDAT6例、DLB7例、VaD2例で脳室周囲白質の容積増加が認められた。白質抽出が良好であったiNPH5例、DLB3例、VaD1例で高位円蓋部の白質容積低下が認められた。4)脳血流所見: iNPH6例で頭頂葉もしくは後部帯状回、楔前部の血流低下が認められ、8例で帯状回周囲の血流増加が認められた。【結論】VSRAD advanceにおける半球間裂の灰白質容積増加所見、高位円蓋部の白質容積低下を伴う灰白質容積増加所見、シルビウス裂の灰白質容積低下所見はiNPHに特徴的であり、脳室およびシルビウス裂拡大に伴う灰白質、白質への圧排所見を反映していると考えられた。

P-008-5

パーキンソン病合併が疑われる特異性正常圧水頭症の臨床・画像的特徴についての研究

¹東北大学 高次機能障害学、²東北大学 脳神経外科、³東北大学 放射線診断科
○馬場 徹¹、小田桐逸人¹、岩崎真樹²、金田朋洋³、菅野重範¹、飯塚 統¹、松田 実¹、森 悦朗¹

特異性正常圧水頭症 (以下、iNPH) の診断に際しては他の神経変性疾患の除外が必須とされているが、当研究グループではパーキンソン病 (以下、PD) の合併を強く疑うdefinite iNPH症例を多数経験している。このような症例はPDと診断されiNPHの存在に気付かれない危険もあるため、その臨床的特徴を明らかにすべく今回の研究を行なった。

対象は、2006年~2013年の間に当科でdefinite iNPHの診断となった症例のうち、臨床症状からPDの合併が疑われ術前にMIBG心筋シンチが行なわれた21例。このうちMIBG心筋シンチでのH/M比が1.8未満でPDの合併が強く疑われた2例 (n=7)、MIBG心筋シンチでのH/M比が1.8以上であった群 (n=14) について、認知機能障害・運動障害・排尿障害の程度を比較した。またSPM8を用いた脳血流シンチ (IMP) データの解析も行なった。

その結果、MIBG低下群では認知機能障害の程度に比して歩行障害が強く、シャント手術後にこの歩行障害が改善していた。逆にMIBG正常群では認知機能障害が強い傾向があった。画像解析ではMIBG低下群で小脳の血流が低下している傾向が有り、MIBG正常群ではMMSEスコアと相関する両側頭頂葉の血流低下が認められた。

MIBG低下からPDの合併が疑われてもシャント手術で改善する症例は存在し、歩行障害が強く小脳の血流が低下しているという特徴があった。今後更なる症例の蓄積が望まれる。

P-008-6

特異性正常圧水頭症におけるPIB集積の特徴についての検討

¹京都府立医科大学大学院神経内科学, ²京都府立医科大学大学院分子脳病態解析学, ³京都府立医科大学大学院脳部医療センター, ⁴京都府立医科大学大学院地域保健医療学, ⁵京都府立医科大学大学院放射線医学, ⁶西陣病院放射線科
○近藤正樹¹, 徳田隆彦², 五影昌弘¹, 中川正法³, 栗山長門⁴, 松島成典⁵, 中西裕智⁶, 水野敏樹¹

【目的】 シャント術による改善の乏しい特異性正常圧水頭症 (iNPH) は、アルツハイマー病 (AD) を合併していることがあり、予後を考える上でAD合併の評価は重要とされている。近年、アミロイドβ (Aβ) の蓄積を可視化したPittsburg Compound B-positron emission tomography (PIB-PET) がADの診断に利用されているが、iNPHにおけるAD合併の評価にPIB-PETを利用するためには、臨床的にADを合併していないと考えられるiNPH症例のPIB-PETの所見を検討する必要がある。本研究では、臨床的にiNPHおよびADと診断された症例においてPIB集積の程度や分布の相違を検討する。
【方法】 ADを示唆する症状を示していないprobable iNPH 12例, definite iNPH 2例 (男/女 9/5, 79.1±5.2歳, MMSE 25.3±12.2) と9例のAD (男/女 5/4, 71.0±11.3歳) のPIB-PETの所見を比較した。
【結果】 iNPH 14例中3例(21.4%)でPIBの大脳皮質集積が確認された。SUV (standardized uptake value) はADと同等であったが、分布は高位円蓋部の傍矢状部に限られていた。PIBの皮質集積例中の2例は、髄液中のAβがiNPH例の中で最も低い値を示しており、iNPHにおけるPIBの集積は単なる停滞ではなく、実際に皮質にAβが蓄積していることが示唆された。また、シヤント術後にPIB-PETを再検査できた症例が2例あり、1例は皮質集積例、1例は皮質非集積例であった。皮質集積例では術前と同様に高位円蓋部の傍矢状部に集積を認めた。皮質非集積例では同様に集積を認めなかった。
【結論】 iNPHは大脳皮質にPIBの集積する疾患の一つであり、特徴的なPIBの分布はiNPHとADの鑑別に有用である可能性が示唆された。

P-008-7

特異性正常圧水頭症における脳内アミロイド沈着とシヤント術による治療反応性の関連

¹東北大学サイクロトロン・RIセンター サイクロトロン核医学研究部, ²東北大学医学部 高次機能障害学, ³東北大学医学部 機能薬理学, ⁴東北大学医学部 老年医学, ⁵東北大学サイクロトロン・RIセンター 核薬学研究部
○平岡宏太¹, 成田 渉², 菊池大^{1,2}, 馬場 徹², 菅野重範², 飯塚 統², 田代 学¹, 岡村信行³, 古川勝敏⁴, 荒井啓行¹, 岩田 鎌⁵, 森 悦朗², 谷内一彦^{1,3}

【背景】 特異性正常圧水頭症(idiopathic normal-pressure hydrocephalus, 以下iNPH)の18.5-67.6%においてアミロイド病変を認めたとの病理報告があり、アルツハイマー病やレビー小体型認知症との鑑別もしくは合併がiNPHの診断時に問題となることがある。
【目的】 本研究の目的は、iNPHにおいて脳脊髄液シヤント術前にアミロイドPETイメージングを行い、脳内アミロイド沈着と脳脊髄液シヤント術による治療反応性の関連をみることである。
【方法】 脳脊髄液シヤント術を予定しているprobable iNPH 11例 (平均年齢78.1歳, 男女比4/7) に対し、¹¹C-BF227-PETを用いた脳アミロイドイメージングを行い、小脳を参照領域とした大脳皮質の標準取込値 (Standard Uptake Value) の比SUV ratio(以下SUVR)をアミロイド沈着の指標とした。iNPHの大脳皮質SUVRと、これまで¹¹C-BF227-PETの撮像を行った健常高齢者群10例 (平均年齢70歳, 男女比6/4), アルツハイマー病患者群10例 (平均年齢69.9歳, 男女比1/9) の大脳皮質SUVRと比較した。iNPH例についてはPET撮像後脳脊髄液シヤント術を行い、3か月後にiNPHグレードディングスケール, 3m起立歩行試験, ミニメンタルステート試験などにより治療効果を評価した。
【結果】 iNPH群のSUVRは1.13±0.073, 健常高齢者群は1.09±0.035, アルツハイマー病患者群は1.24±0.053であった。iNPHにおいて大脳皮質SUVRとシヤント術による認知機能スケールの改善に有意な相関を認め (教育歴を制御変数に入れた層相関, p<0.05), アミロイドの蓄積量が多いほど、シヤント術による認知機能の改善は小さかった。
【結論】 ¹¹C-BF227-PETをシヤント術前に行うことによって、手術によってどの程度認知機能が改善するかを予測できる可能性がある。

P-008-8

特異性正常圧水頭症の危険因子の探索

山形大学医学部内科学第三講座

○高橋賛美, 公平留奈, 猪狩龍佑, 山口佳剛, 佐藤秀則, 佐藤裕康, 丹治治子, 小山信吾, 荒若繁樹, 和田 学, 川並 透, 加藤丈夫

【背景】 2000年から2004年に山形県高島町・寒河江市の61歳, 70-72歳の全住民1142人に対し脳MRI検診受診を呼びかけ、参加した790人のうちEvans indexが0.3より大きかったのは51人。そのうち、高位円蓋部の脳溝・くも膜下腔の狭小化が認められた12人のうち、4人が特異性正常圧水頭症 (iNPH) であり、8人がAVIM (asymptomatic ventriculomegaly with the iNPH features on MRI) であった。2013年までにAVIMであった3人が新たにiNPHを発症した。
【目的】 地域住民コホートでiNPHを発症した症例について危険因子を解析する。
【対象】 2000年から2004年の地域住民コホートで、脳室拡大および高位円蓋部の脳溝・くも膜下腔の狭小化を認めた12人。
【方法】 2013年までにiNPHを発症した症例 (iNPH群) 7人と発症していない症例 (AVIM群) 5人について、性別, 各種血液検査項目, 血管危険因子, 高次脳機能検査, 遺伝的素因 [SFMBT1, CES1P1のCopy Number Variation (以下, CNV)の有無]について比較検討した。
【結果】 iNPH群は男性5人, AVIM群は男性2人であった。iNPH群でCNVを一つ以上有するのは同意を得て検査できた6人のうち5人であったが、AVIM群では検査しえた2人にはCNVを認めなかった。
【考察】 iNPH群でCNVを一つ以上有している人数が多くなり、これまで多くが孤発性の発症を示しているiNPHは、多因子疾患と予想され、発症に関連する環境因子や遺伝素因が探索されている。今回の検討では遺伝素因が重要な役割を演じている可能性が示唆された。

P-008-9

神経内科初診で来院した正常圧水頭症患者の治療実態について

金沢医科大学病院 神経内科

○長山成美, 井上 穰, 藤田充世, 中西恵美, 富岳 亮, 田中恵子, 松井 真

【目的】 神経内科初診で正常圧水頭症 (以下NPH) と診断された患者の治療実態を明らかにする。
【方法】 2010年6月から2013年11月の3年半においてNPHと診断された入院患者について、患者の臨床的特徴・検査所見・治療内容について後方視的に解析した。
【結果】 NPH入院患者は8名 (うち1人は2回入院), 男女比5:3, 平均年齢75.3歳。初診時主訴は歩行障害7例・もの忘れ1例・尿失禁0例。主訴出現から入院までの平均期間は9.5ヶ月 (最長18ヶ月)。他院からの紹介は5例で、NPHを疑われていた3例はいずれも神経内科からの紹介であった。入院後の診察で三徴は全例で認められた。治療前の長谷川式簡易スケールは平均18/30, Mini Mental Scale 平均22/30, 前頭葉機能検査は平均10/18, Trail Making Test A平均165秒, Up&Go test平均25.6秒, 頭部MRIでは平均Evans Index0.35, 高位円蓋部狭小化6例, Tap Testは7例で施行, 髄液圧平均115mmH₂OでUp&Go testを中心とした改善を認めた。脳槽シンチは7例で施行, 48時間後の脳室内・脳表停滞は2例のみ, 最終診断はpossible iNPH1例, probable iNPH3例, definite iNPH2例, secondary NPH2例, 4例で腰部クモ膜下腔・腹腔シヤントを行い, 歩行障害と認知症は全例で、尿失禁は1例で改善した。手術未施行例の理由は患者・家族の拒否が3例であった。
【結論】 iNPH患者は、他医療機関より同疾患を疑われて紹介される割合は少なかった。またtap testで歩行を中心とした改善を認めても、本人や家人が希望せず、手術治療まで至らない症例が多かった。Treatable diseaseとしての同疾患を神経科以外の医師や一般市民へ啓蒙する必要があると考えられた。

P-009-1

パーキンソン病における臥位性高血圧と関連諸因子の検討

東京慈恵会医科大学附属第三病院 神経内科

○梅原 淳, 猪川祐子, 豊田千純子, 岡 尚吾

【目的】 起立性低血圧を持つパーキンソン病患者ではしばしば臥位性高血圧(SH)を合併する。そこで臥位性高血圧と起立性低血圧の関連性と臥位性高血圧に影響する諸因子を検討する。
【方法】 50名の早期パーキンソン病患者を対象に、tilt tableを用いた起立負荷試験およびMIBG心筋シンチグラフィを評価した。起立負荷試験では20分間の安静臥位後の血圧(SBP_{baseline})および血中ノルエピネフリン値(NE)を評価した後、tilt tableを60°まで傾け10分間の起立負荷中の血圧変化を1分間毎に評価し、最大血圧低下値と20分間の安静臥位後の血圧との差を起立時血圧低下値(ΔSBP)とした。MIBG心筋シンチグラフィでは¹²³I-MIBGの取り込み率(心胸部比(H/M))の15分後の早期像(Early)と3時間後の後期像(Delayed)と洗い出し率を評価した。
SBP_{baseline} ≥ 140のものSH(+)とした。
【結果】 SH(+)の群ではSH(-)の群に比較して有意にΔSBP値が大きく(p = 0.01), SBP_{baseline}とΔSBPとの間には正の相関を認めた(r = 0.344, p < 0.01)。また、SBP_{baseline}はMIBG心筋シンチグラフィにおける取り込み率と負の相関をもった(Early; r = -0.320, p < 0.05, Delayed; r = -0.290, p < 0.05), 洗い出し率およびNEとは無関係であった。一方でΔSBPはNEと負の相関(r = -0.446, p < 0.01)を示した。SBP_{baseline}とMIBG取り込み率の相関関係は年齢, 性別, motor phenotype, UPDRS motor scoreを用いた重回帰分析にても保たれた。
【結論】 パーキンソン病における臥位性高血圧は起立時血圧低下値と正の相関を示し、心臓の脱交感神経所見と独立した負の相関関係を持つ。一方で起立時血圧低下値とNEの負の相関関係は、臥位性高血圧と起立性低血圧を持つ患者群ではNE値が低いことを示唆する。この事は起立性低血圧を持つパーキンソン病患者における臥位性高血圧の発症機序に心迷走神経の圧反射障害が関与する事を示唆した。

P-009-2

動作時振戦で発症したパーキンソン病の臨床的特徴

東邦大学医療センター大橋病院 神経内科

○萩原 渉, 野本信篤, 佐々木美幸, 布施彰久, 今村友美, 井上雅史, 北園久雄, 村田真由美, 紺野晋吾, 中空浩志, 杉本英樹, 藤岡俊樹

【目的】 パーキンソン病(PD)は、静止時振戦を特徴とするが、動作時振戦から発症する場合もある。我々は動作時振戦が初発のPDの臨床的特徴を検討した。
【方法】 動作時振戦で発症したPD患者(AT群)7人, 静止時振戦で発症したPD患者(RT群)25人を対象とし、発症年齢, 経過, 初診時のMMSE, H&Y stage, UPDRSⅢ, early H/M ratio, Delayed H/M ratioについて解析した。
【結果】 AT群/RT群の平均年齢73.4歳/71.9歳, 動作時振戦発症53.4歳/なし, PD診断時年齢71.6歳/65.0歳, MMSE 28.6/26.4, H&Y 2.6/2.5, UPDRSⅢ 22/14.7, Early H/M ratio 1.77/1.80, Delayed H/M ratio 1.37/1.58であった。F検定の結果, MMSEで有意な差があり(p<0.05), PD診断時年齢で有意な傾向があった(p<0.1), 年齢, 経過, H&Y stage, UPDRSⅢ, early H/M ratio, Delayed H/M ratioに有意な差異はなかった。
【結論】 動作時振戦があり、その後筋強剛, 無動, 姿勢反射障害が出現してPDと診断されるまでに平均18年経過していた。AT群はRT群と比較してMMSEが有意に高かった。またPDと診断された年齢も高い傾向を示した。このことはAT群では、PDDなどの認知症に進行しにくい傾向を示していると考えられる。しかしMIBG心筋シンチでは有意な差異は認められず、Lewy小体の心臓交感神経内での蓄積や交感神経機能障害の進展には有意な差がないと言える。ATに対して投与された内服薬がPDの発症に影響を及ぼした可能性や、本来、異なる病態が存在する可能性がある。

P-009-3

パーキンソン病の運動機能と認知機能に対するレボドパ内服の即時効果の検討

¹兵庫中央病院 神経内科, ²兵庫中央病院 リハビリテーション科
 ○山崎 浩^{1,2}, 尾崎浩², 宮原正宣², 辻佑木生¹, 安藤真理子¹, 中川智広¹,
 西田勝也¹, 宮脇統子¹, 安藤竜起¹, 藤本康之², 二村直伸¹, 舟川 格¹,
 陣内研二¹

【目的】パーキンソン病患者の立位バランス能力や柔軟性などの運動機能および注意などの認知機能が、レボドパ内服により即時的な改善や悪化を認めるかどうかを検討した。
 【方法】パーキンソン病の可能性を疑われ精密加療目的に当院神経内科に入院しacute levodopa challenge testを施行した患者18名を対象とした。レボドパとカルビドパ配合剤内服前後の運動能力の変化を、Unified Parkinsonian's Disease Rating Scale (UPDRS) Part3, 10m歩行テスト歩数および秒数, 3m Timed Up and Go test, 握力, Functional Reach Test (FRT), 指床間距離テスト (finger-floor distance, FFD) を用いて評価した。認知機能の変化を、Trail Making Test-A/B (TMT-A/B), 数字の順唱および逆唱, 言語流暢性課題の意味カテゴリー課題および語頭音文字課題を用いて評価した。【結果】退院時に他疾患と診断した4名(本態性振戦2名, 進行性核上性麻痺1名, 多系統萎縮症1名)ならびにレボドパ内服後に嘔吐を認めた1名を解析対象外とし, 13名(男性6名, 女性7名, 平均年齢73.8歳)のデータを解析した。TMT-Bに関しては完遂できなかった2名を解析対象外とし, 11名のデータを解析した。UPDRS part3, 10m歩行テスト歩数および秒数, FRT, FFD, 語頭音文字課題の言語流暢性課題で内服前後で有意差を認めたが, 他の評価では認められなかった。【結論】10m歩行テストでもレボドパ内服により歩行能力の改善が確認されることが示された。FRTおよびFFD結果から, レボドパ内服により, 少なくとも即時的には立位バランス能力と柔軟性の改善が認められることが示された。語頭音文字課題の言語流暢性課題が改善したことから, レボドパ内服により即時的には前頭葉機能が改善する可能性が示唆されたが, 意味カテゴリー課題の言語流暢性課題やその他の認知機能検査では改善が確認されなかったことから, 慎重な解釈と研究の継続が必要と考えられた。

P-009-4

首下がり症候群 パーキンソン病と多系統萎縮症を対象とした後ろ向き解析

順天堂大学 脳神経内科
 ○中村亮太, 西岡健弥, 山城一雄, 服部信孝

【目的】首下がり症候群は種々の疾患を背景に発症する。その原因, 臨床的特徴について定量的解析を行った。
 【方法】当科にて過去5年間の入院患者4789名の中から後ろ向きに解析を行った。カルテ内に首下がりと記載してある症例を抽出し, 各項目の定量化を行った。Student t検定, Fisher exact検定にて2群比較を行った。
 【結果】4789人中55名に首下がりを呈していた(1.1%)。背景は多系統萎縮症: MSA17(MSAp 16,MSAc 1)名, パーキンソン病: PD 15(PD12, PDD 3)名, 重症筋無力症 14名, 筋萎縮性側索硬化症 2名, 進行性核上性麻痺 1名, その他6名であった。約60%をパーキンソン病関連疾患が占めていた。これらの内, 首下がり群(PD 12名, MSA 14名)が解析可能であり, 年齢を適合させた首下がりなし群(PD 15名, MSA 15名)を比較対照とした。パーキンソンズム発症から首下がり発症までの期間はMSA 1.79±1.85(±SD), PD 7.27±1.85 (p<0.01)であり, UPDRS part IIIにおいて首下がり群はPD, MSA両者とも対象群と比較し低い傾向を呈していた。認知機能障害, 嗅覚障害, 精神症状はいずれもPD群に高く, MSA群に低く, 首下がりとの関連は認められなかった。Total daily Levodopa equivalent doseはPD群で高く, MSA群で低く, これらは疾患特異的なものと考えられた。
 【結論】首下がりとは様々な疾患を背景に発症するが, 当院ではその多くをPD, MSAが占めていた。MSAは発症早期から首下がりを合併し, 臨床型ではMSApが大部分を占める。PDは発症から7年前後経過した後に合併する。病初期に首下がりを併発したパーキンソンズム症例ではMSAの可能性が高い。

P-009-5

パーキンソン病のいびいに関連するリスク因子解析

宇多野病院 神経内科 臨床研究部
 ○朴 貴瑛, 大江田知子, 林隆太郎, 梅村敦史, 富田 聡, 高坂雅之,
 杉山 博, 澤田秀幸

【目的】一般人口と同様, パーキンソン病 (PD) 患者においてもBMI低値は生命予後と関連すると報告されている。PD患者は一般人口の同年齢との比較でいびい (BMI<18.5) の割合が多く, PD患者のBMIを低下させる因子について検討する。【方法】2012年5月9日から2013年9月5日までに当院で診察したUK brain bank Parkinson's disease diagnostic criteriaのstep 1およびstep 2を満たすPD患者111名のうち診療録からBMIが算出でき, 1年以内の感染症, 甲状腺疾患, 悪性腫瘍合併, 慢性閉塞性肺疾患合併例を除外した93名をBMI低下群 (BMI<18.5), BMI非低下群 (BMI≥18.5) の2群に分けた。2群間で性別, 年齢, 罹病期間, H-Y重症度, UPDRS-3スコア, 振戦, 筋固縮, wearing off, ジスキネジア, MMSE, FAB, 精神症状, うつ, 嚥下障害の有無を2群間で比較検討した。さらにロジスティック回帰分析を用い, BMI低下との関連の強さを性別, 振戦, 筋固縮, 嚥下障害, ジスキネジアで調整したオッズ比として算出した。【結果】93人中BMI低下群は22人 (23.7%) で, 女性, 罹病期間, Wearing off, ジスキネジアがBMI非低下群に比して有意に多かった。ロジスティック回帰分析にて, PDの運動症状のうちBMI低下にもっとも有意に関連する臨床症候はジスキネジアで, オッズ比は4.07 (95%CI 1.35-12.32) であった。【結論】運動症状の中で, ジスキネジアが最もPD患者のいびいに関連していた。

P-009-6

パーキンソン病患者の肺炎発症には低栄養が関連する。

公立甲賀病院 内科
 ○小河秀郎, 中島敦史, 小橋修平

【目的】明らかな嚥下障害のないパーキンソン病患者における肺炎発症のリスクを明らかにする。
 【方法】対象は明らかな嚥下障害のないパーキンソン病患者74名。嚥下障害の有無は問診および水飲みテストにより診断した。肺炎の入院歴を後向きに抽出した。臨床マーカーとして年齢, 性別, パーキンソン病罹病期間, Hohen and Yahr重症度, BMI, UPDRS part 3, MMSEを抽出し, 検査マーカーとしてVSRADによる海馬萎縮Zスコア, アルブミン (Alb), 総コレステロール (T-cho), コリンエステラーゼ (ChE), 亜鉛を抽出した。肺炎歴のある群とない群を比較し, カイ二乗検定および検定を行った。P値0.05以下で有意差があった項目を抽出しロジスティック回帰分析を用いて肺炎の関連因子を調べた。【結果】123例に肺炎歴があった。2.肺炎群は有意に高齢であり (78歳:71歳) 罹病期間が長く (10.1年:6.1年), MMSEが低く (25.6点:29.7点)UPDRS part 3が高値 (20.4点:17.4点)だった。3.肺炎群は有意にAlb (3.7g/dl :4.1g/dl), T-cho (170mg/dl :193mg/dl), ChE (227U/l :296U/l), 亜鉛 (63 μg/dl :79 μg/dl) がいずれも低値だった。4.性別, BMIは有意差がなかった。5.VSRADのZスコアは肺炎群で優位に高値だった。6.年齢, 罹病期間, Alb, UPDRS part 3を独立変数としたロジスティック回帰分析では罹病期間, Albが肺炎の独立した説明因子だった。【結論】明らかな嚥下障害のない長期罹病パーキンソン病患者では, 低栄養が肺炎発症に強く関連しており予防的な介入が必要である。

P-009-7

GBA遺伝子変異を伴う家族性パーキンソン病の臨床遺伝学的検討

¹順天堂大学医学部脳神経内科, ²順天堂大学大学院医学研究科老年性疾患病態・治療研究センター, ³順天堂大学医学部神経変性疾患病態治療探索講座
 ○李 元哲¹, 船山 学^{1,2}, 李 林¹, 吉野浩代¹, 西岡健弥¹, 富山弘幸^{1,3}, 服部信孝^{1,2,3}

【目的】家族性パーキンソン病(FPD)におけるGBA遺伝子変異の頻度と変異有無による臨床神経学的特徴を明らかにする。【方法】FPD144家系 (平均発症年齢50.8±13.9歳, 優性遺伝性85家系/劣性遺伝性59家系) および非血縁健康者100例 (平均検査年齢56.8±16.3歳) についてGBA遺伝子のタンパク質コード領域をサンガー法でシーケンシングした。GBA遺伝子変異陽性群・陰性群間でパーキンソン病(PD)の運動症状および非運動症状の合計19項目について比較検討した。【結果】31家系 (21.5%) からGBA遺伝子変異を同定した。同定した変異合計8種類のうち6種類は既報であり2種類 (G64VおよびW393X) は新規変異だった。GBA遺伝子変異の頻度は健康群と比べ有意に高く (オッズ比27.2, P<0.0001), 劣性遺伝性PD群 (8.5%) より優性遺伝性PD群 (25.9%) で有意に高かった (P=0.009)。GBA遺伝子変異陽性患者は陰性患者と比べ発症年齢に差は無かったが, 認知機能障害および精神症状 (幻覚・妄想など) の合併率が有意に高かった。また, GBA遺伝子変異陽性患者は検査した13例全例でMIBG心筋シンチでの取り込み低下を認めた。【結論】孤発性PDのみならずFPD, 特に優性遺伝性PDやLewy小体型認知症の症状を呈する患者においてGBA遺伝子検査を積極的に行うべきである。

P-009-8

PARK9臨床像の経時的検討

¹国立病院機構 千葉東病院 神経内科, ²千葉大学大学院医学研究院 神経内科学, ³順天堂大学医学部附属順天堂医院 脳神経内科
 ○新井公人¹, 小出瑞穂¹, 磯瀬沙希里¹, 伊藤喜美子¹, 吉山容正¹, 桑原 聡², 金井数明³, 富山弘幸³, 服部信孝³

【目的】PARK9 (Kufur-Rakeb syndrome) は若年発症の常染色体劣性遺伝性疾患で, l-dopa反応性のパーキンソンズム, 認知症に加えミオクロウズス, 核上性眼球運動障害等多彩な臨床症状を呈することが知られている。世界でも11家系程度と稀な疾患であり, 本邦での長期間の経時的検討が未だないため報告する。
 【方法】若年発症 (50才以下) のパーキンソンズム患者117名にハプロタイプ解析を行い, PARK9 locusのhomozygosityを示した28例の直接シーケンシングで1例の陽性例を得た。この1例 (22才時歩行障害で発症した50代前半, 女性) に関して詳細な臨床症状の経時的解析 (ほぼ3か月毎の頭部MRI, 脳血流SPECT, MIBG心筋シンチ, 随時高次機能検査を含む) を行った。
 【結果】身長150cm, 体重54→37Kg (10年間), 入院時, 寝動が主体のパーキンソンズム・認知症・ミオクロウズス・下肢主体の錐体路障害・核上性眼球運動障害を認めたが, 徐々に自発語が減少しmutelに近くなった。指示動作は可。両母指球, 小指球, 背側骨間筋に筋萎縮, 両足尖足位。幻覚, ミオクロウズス, 振戦は消失した。睡眠, 呼吸困難なし。UPDRS III 46 高次機能検査ではMMSEは15→8 (7年間), FAB 9/18, ADAS 34/60, Word Fluency Testは頭文字, カテゴリーとも1個のみ表出。うつ評価尺度はBDI 7, SDS 42, Epworth睡眠尺度 10点。Head-up tilt試験では20mmHg以上の収縮期血圧低下はなく正常。頭部MRIは通院当初から第三脳室, 第四脳室の拡大と大脳・小脳萎縮を認め, 経過とともに増強した。T2*画像で基底核 (特に淡着球) に低信号域を認めた。脳血流SPECTでは両側後頭葉の相対的血流低下が全期間に共通した所見であった。MIBG心筋シンチH/M比はほぼ保たれていた。【結論】PARK9は寝動が主体のパーキンソンズム・認知症に加え, 発語および体重の減少を呈する。自律神経障害はあっても軽度で既存のレビー小体病とは異なる。

P-009-9

異染性白質ジストロフィー患者の家族に発症したパーキンソン病2症例の検討

順天堂大学医学部附属順天堂医院 脳神経内科

○金井教明, 李元哲, 中谷光良, 藤巻基紀, 船山学, 西岡健弥, 服部信孝

【目的】最近パーキンソン病 (PD) の発症リスクにゴーシェ病の責任遺伝子であるGBAの変異が重要な役割を果たしていることが報告されている。ゴーシェ病はライソゾーム病の一種であるが、これまでライソゾームの機能異常と関連するものとして、家族性PDの責任遺伝子としてはATP13A2などが報告されている。このため、他のライソゾーム病もライソゾームの機能障害などを通じPD発症と関連する可能性がある。

【方法】異染性白質ジストロフィー (MLD) と診断された32歳女性例の父方家系に2世代3名のパーキンソン病ないしその疑いの患者が認められた。その臨床的検討を行った。

【結果】MLD患者の父と父方の伯父がPDと診断され抗パーキンソン病薬により治療を受けており、父方の祖母が老年期に振戦、寡動、歩行障害を認めていた。MLD患者の父及び伯父は共に50歳後半発症の振戦と寡動が前景となるパーキンソン病を示しており、また60歳代で軽度の認知障害を示していた。SPECTでは2例とも側頭葉あるいは後頭葉の血流低下を示した。心筋MIBGシンチグラフィは発症後の経過が長い1例は取り込み低下を示し、発症後経過2年の1例では取り込みは正常であった。この2例では寡動が目立ち早期から認知障害が出現するという共通の表現型が認められたが、GBA変異を伴うPDでは認知症合併が多いことが報告されており、類似の病態機序が存在する可能性が示唆された。

【結論】ゴーシェ病以外のライソゾーム病もPD発症リスクと関連している可能性がある。

P-009-10

Parkinホモ変異にPINK1ヘテロ変異が併発した若年性パーキンソン病の病態解析

¹熊本大学 神経内科, ²熊本大学 脳神経外科, ³城南病院 神経内科

○中原圭一¹, 植田光晴¹, 山田和慶², 小出達也³, 森麗¹, 安東由喜雄¹

【目的】遺伝性パーキンソン病は単一遺伝子の変異で生じるパーキンソン病である。Parkin変異によるPARK2とPINK1変異によるPARK6は、ミトコンドリア機能障害を介した共通した病態があることが報告されている。Parkinホモ変異とPINK1ヘテロ変異を併発した若年性パーキンソン病の症候を報告すると共に、治療として実施した視床下核深部刺激療法 (STN-DBS) の有効性などに関して考察する。

【方法】対象は若年性パーキンソン病の60歳男性。15歳時に発症し若年性パーキンソン病の診断のもと各種の抗パーキンソン病薬の処方を受けてきたが、発症後45年の経過で徐々にコントロール不良となり当院入院となった。両親は血族婚で、姪2人も同様の症状を呈し若年性パーキンソン病の診断を受けている。

【結果】遺伝子解析で、姪と同様のParkinのホモ変異とPINK1のヘテロ変異を認めた。15歳発症と若年発症であった。L-DOPAの反応性は良好であったが、オン/オフ現象やウェアリング・オフ現象、ピークドーズジスキネジアを認め、内服薬調整による症候のコントロールが困難であったためSTN-DBSを実施した。STN-DBS後に、オフ期のUPDRS Part2が72%低下、Part3が63%低下と著明に改善した。また、L-DOPA等の抗パーキンソン病薬の減量も可能であり、ジスキネジアの消失とオフ時間の短縮も認めた。

【結論】Parkinホモ変異にPINK1ヘテロ変異が加わったことにより、発症が若年化した可能性がある。本症例は発症後45年と長期経過後ではあったがSTN-DBSが著効し、運動機能の改善と共に抗パーキンソン病薬の減量とジスキネジアの改善が得られた。長期経過後の若年性パーキンソン病であっても、L-DOPAの反応性が保たれていれば、DBSは有力な選択肢となり得ることが示された。

P-010-1

Parkinson's disease sleep scale-2日本語版のカットオフ値の検討

¹獨協医科大学病院 神経内科, ²獨協医科大学越谷病院 神経内科, ³Department of Neurosurgery, University of Göttingen

○鈴木圭輔¹, 宮本智之², 宮本雅之¹, 渡邊由佳¹, 鈴木紫布¹, 辰元宗人¹, 沼尾文香¹, 作田英樹¹, 渡邊悠児¹, 藤田裕明¹, 岩波正興¹, 定翼¹, 門脇太郎¹, 橋本謙一¹, Claudia Trenkwalder³, 平田幸一¹

【目的】Parkinson's disease sleep scale (PDSS)-2はPDに関連した夜間症状の評価のために最近開発された質問票である (Trenkwalder C et al. 2011年)。本質問票は15項目の質問からなり、高得点ほど夜間症状が強い。我々はPDSS-2日本語版を作成し、その妥当性、信頼性を検証し、報告した (Suzuki K et al. 2012年)。しかし、夜間症状の有無に関するカットオフ値の検討はされていない。そこで今回我々はPDSS-2日本語版のカットオフ値について検討した。

【方法】PD 146例と健康者100例にPDSS-2およびピットバーク睡眠質問票 (PSQI) を施行した。PSQI > 5点を不眠ありと定義し、ROC曲線を用いてPDSS-2のカットオフ値を検討した。

【結果】PDSS-2≥14点は感度82.0%、特異度70.6%で、PDSS-2≥15点は感度72.1%、特異度72.9%で不眠の有無を識別可能であった。夜間症状はPD群で健康群より有意に多くみられた (PDSS-2 ≥14点, 51.4% vs. 20.0%; PDSS-2 ≥15点, 45.9% vs. 19.0%)。PDSS-2 >30点は健康群では0%、PDの7.5%であった。夜間症状はHoehn and Yahr重症度、Unified Parkinson's Disease Rating Scale part III (運動スコア)、生活の質の障害、日中の眠気、抑うつ症状と関連がみられた。

【結論】PDの夜間症状の検出と評価に最適なPDSS-2のカットオフ値は15点と考えられる。

P-010-2

パーキンソン病の夜間症状: PDSS-2日本語版の有用性

¹横浜栄済病院 脳卒中診療科・神経内科, ²横浜市立大学 神経内科・脳卒中科 ○宮地洋輔¹, 川端雄一¹, 上木英人¹, 田中章景²

【目的】パーキンソン病患者の夜間症状は外来では観察することができず問診により評価する他ない。しかし限られた外来診療時間の中で評価は困難であり見過ごされやすい。夜間症状の評価尺度としてChaudhuriらはParkinson's disease sleep scale (PDSS) を、TrenkwalderらはPDSS-2を、SuzukiらはPDSS-2日本語版を作成しその有用性を報告している。本研究ではPDSS-2日本語版を中心としたアンケートを用いパーキンソン病患者の夜間症状につき検討する。【方法】2013年9~11月にパーキンソン病の診断で外来通院中の全86例を対象とし、外来受診の待ち時間に本人または付添者が記入したPDSS-2日本語版の各項目を評価した。またカルテを後方視的に参照し検討した。【結果】年齢77.2±6.2歳。罹病期間5.1±3.7年。治療期間3.8±3.7年。Hoehn and Yahr stage 2.9±1.0。L-Dopa換算量508.7±285.6mg/日。外来カルテ上では睡眠障害は20例(23.3%)、睡眠薬内服は11例(12.8%)。PDSS-2日本語版の回答は74例(86.0%)から得られ、スコアの平均は14.1±9.3。中途覚醒と夜間頻尿が最多で、週4日以上ある例が半数を超えていた。夜間症状について外来で普段から相談しているかとの質問には42例(56.8%)がめったにしないまたはしたことがないと回答し、PDSS-2日本語版の実施により新たな発見があったかとの質問には31例(41.9%)から肯定的な回答が得られた。外来カルテにPDSS-2日本語版の8つの下位項目(睡眠障害、下肢静止不能症候群、REM睡眠行動異常症、夜間幻覚、夜間頻尿、夜間運動症状、日中過眠、睡眠時無呼吸症候群)全てにつき記載のあったものはなく、平均0.7±0.8項目の記載に留まった。【結論】パーキンソン病患者の外来診療において、夜間症状は十分に把握できていない。PDSS-2日本語版は、外来受診の待ち時間の中で容易に施行でき、パーキンソン病患者の夜間症状を医療従事者のみでなく本人、家族も把握し、治療していく上で有用である。

P-010-3

パーキンソン病における睡眠呼吸障害 -PSGによる検討-

刀根山病院 神経内科

○猪山昭徳, 木村紀久, 遠藤卓行, 山寺みさき, 藤村晴俊, 佐古田三郎

【目的】パーキンソン病 (PD) においては、睡眠呼吸障害 (sleep-disordered breathing: SDB) を合併する頻度が高いことが知られている。本研究では、終夜睡眠ポリグラフ (以下PSG) により、SDBの病態について詳細に調べた。【方法】簡易型睡眠時呼吸モニターによるスクリーニングに引き続いて、SDBの可能性のある15例についてPSGを実施した (年齢: 68.6±8.0歳, 男/女: 10/5、罹病期間: 1.9年)。PSGのモニタージュ・解析はAASM2007基準に準拠した。胸部・腹壁運動のセンサーには、高精度RIP方式のベルトを使用した。PSGで同定された低呼吸イベント出現時における、気流 (カニューラ) と胸部・腹壁運動の波形特徴に注目し、各患者における呼吸イベントが、以下のA, Cのパターンのいずれに該当するかを決定した。A.非典型的閉塞型:反復する気流制限(flow limitation, 以下FL)がみられるが、呼吸にともなう胸部・腹壁運動の位相のずれがない。B.典型的閉塞型:FLがみられ、胸部・腹壁運動の位相は逆転。C.混合型:上記1, 2のPSG波形をあわせもつ。【結果】その結果、呼吸イベントの頻度は、軽症(AHI, 5-15/hr)なし、中等症 (AHI, 15-30/hr) 6例、重症 (AHI, 30/hr以上) 9例であった。15例のPD患者における、低呼吸の波形は、A: 2例, B: 9例, C: 4例に分類された。【結論】15例のうち6例 (A, C) において、気流、胸部・腹壁運動の波形は閉塞型としては非定型な特徴を示した。従来よりPDに合併するSDBにおいては、咽頭筋の筋固縮など、上気道閉塞機序が関与するものと考えられていた。本研究の結果は、上気道抵抗の亢進ばかりでなく、病的な胸部・腹壁運動もまた、呼吸イベント (低呼吸) の発現に関与している可能性を示唆するものと考えた。

P-010-4

パーキンソン病に対する高照度光療法(第一報)-Night-time problemsへの効果

¹刀根山病院 神経内科, ²プロノウスキー行動神経科学研究所

○遠藤卓行¹, Gregory L Willis², 猪山昭徳¹, 豊岡圭子¹, 松村剛¹, 藤村晴俊¹, 佐古田三郎¹

【目的】サーカディアンリズムの障害は、睡眠障害やうつ病の原因として主要なものであり、高照度光療法=Bright Light Therapy(以下、BLT)は、概日リズム睡眠障害、冬季うつ病の治療法として確立されてきた。一方で、パーキンソン病におけるサーカディアンリズムの障害についても近年報告が相次いでおり、不眠や夜間頻尿といったNight-time problemsの原因となっている可能性が高い。本研究ではパーキンソン病患者に対するBLTの効果を検証する。

【方法】自覚的な不眠があり、夜間睡眠時間が7時間未満のパーキンソン病患者14例、および夜間トイレ回数が1回以上のパーキンソン病患者18例に対して、BLTを12週間施行した。両眼(鼻根部)とライトの距離は0.6mから1.0m (2000 - 5000 LUX)、照射時間は19時から22時の間の1時間とし、BLT施行前後での夜間睡眠時間、日中の睡眠時間、夜間トイレ回数の変化を患者が記入した症状日誌より抽出した。

【結果】BLTの前後で夜間睡眠時間が1時間以上延長した例が14例中9例、夜間トイレ回数が平均0.5回以上減少した患者が18例中11例であり、いずれも60%以上の改善率を示した。夜間トイレ回数が減少した患者の中には日中の昼寝時間が減少した例もあり、睡眠の量と質の両方に改善がみられた。本研究で12週間の観察を行ったすべての患者がBLTの継続を希望するなど、患者満足度も高かった。

【結論】BLTはパーキンソン病患者の不眠、夜間頻尿に対して有効であることが示唆された。内服治療に比べ禁忌や副作用が少ないため、パーキンソン病患者のNight-time problemsに対する代替療法となりうる。

P-010-5

質問表を用いたParkinson病における夜間・早朝の症状の評価

¹岩手県立二戸病院 神経内科, ²岩手医大内科学講座 神経内科・老年科分野
 ○村田隆彦¹, 川嶋雅浩¹, 米澤久司², 寺山靖夫²

パーキンソン病(PD)では、運動症状のほかに、非運動症状であるうつ、認知機能障害、睡眠障害、嗅覚障害が高率に合併する。睡眠障害の評価方法としては、ベッドサイドで施行可能であるParkinson's disease sleep scale (PDSS) やその改訂版であるPDSS-2が広く用いられている。

【目的】PDSS-2を参考に15項目からなる簡易な質問表を作成し、Parkinson病における夜間・早朝の症状について検討した。

【対象・方法】2013年1月より2013年12月の間に当科外来を受診した、睡眠障害に対する投薬治療を行っていないPD患者31例(平均年齢74.9±7.1歳、罹病期間4.3±2.4年、Hoehn and Yahr's stage 3.0±0.5)と神経疾患を有さない正常対照群39例(平均年齢73.6±4.7歳)を対象とし、質問表を用いてParkinson病における夜間・早朝の症状について検討した。

【結果】1) 何らかの夜間・早朝の症状を正常対照群39例中27例(75.0%)に認めたのに対して、PD患者群では全例に夜間・早朝の症状が見られた($P<0.003$)。2) 15項目のうち10項目で夜間・早朝の症状が正常対照群に比してParkinson病患者群で有意に多く見られた($P<0.05$)。3) PD患者群ではHoehn and Yahr's stage 4度で1-3度のPD患者群に比して有意に夜間・早朝の症状を認めたが、UPDRS(III)とは有意な相関見られなかった。

【結論】Parkinson病の診療においては、比較的早期より夜間・早朝の症状に十分に留意する必要があると考えられる。

P-010-6

パーキンソン病と睡眠時無呼吸症候群の関連性

相模原病院 神経内科

○中村聖悟, 堀内恵美子, 横山照夫, 長谷川一子

【目的】パーキンソン病(PD)の非運動症状として睡眠障害を合併する患者は多い。PD患者では睡眠障害の中で睡眠時無呼吸症候群(SAS)が認められることが示唆されており、突然死の原因としても重要である。今回はPD進行とSAS重症度の関連性を検討した。

【方法】2012年6月から2013年12月までの当院に病状評価、リハビリなどで入院した59歳から85歳までのPD患者78名(Yahr分類II 4名, III 31名, IV 31名, V 8名)を対象とした。評価項目は睡眠1時間あたりの無呼吸低呼吸指数(apnea hypo index:AHI)、最長無呼吸時間、SpO2低下値に関するもので男性34名、女性44名ごとにYahr分類、年齢、経過年数、BMI(Body Mass Index)との関連性を検討した。

【結果】全症例78例中39例(50%)でAHI5以上の無呼吸症候群を認めた。AHIはYahr2.3(中央値5.9)とYahr4.5(中央値10.3)と比較したところ統計学的に有意差を認めなかった($P=0.038$)。性別、年齢、経過年数、BMIに関しては統計学的に有意差はみられなかった。AHI5以上の中等度以上のSASはYahr4以上に多い傾向があった。

【結論】一般的にSASはBMIの増加とともに発症するが、今回の結果からPDのSASは肥満との関連性に乏しいことが分かった。PDの進行とともに舌筋、咽頭筋の固縮が悪化するため閉塞性睡眠時無呼吸症候群Obstructive SAS(OSAS)が増悪し、同様に脳幹機能の低下により中枢性睡眠時無呼吸症候群(Central SAS(CSAS))が増悪する可能性がある。

P-010-7

パーキンソン病における睡眠時呼吸パラメータとMIBG心筋シンチグラフィの相関

¹札幌山の上病院 神経内科/臨床脳神経研究施設, ²札幌山の上病院 臨床検査課

○古山裕康¹, 田中法祐¹, 森アツティラ¹, 中里哲也¹, 大西幸代¹, 伊藤規哉¹, 田中真悟¹, 大久保由希子¹, 小林信義¹, 千葉進¹, 井上聖啓¹, 巖 建夫²

【目的】パーキンソン病 (PD) における睡眠時呼吸パラメータとMIBG心筋シンチグラフィ (MIBG) のパラメータとの相関関係について検討する。【方法】後方視的臨床研究として施行。2009年10月より2013年12月にMIBGを施行された全1147例から、MIBGの前後2週間以内にポリソムノグラフィー (PSG) も施行された389例を抽出し疾病毎に群分けを行った。PD群は135例であった。各群について、無呼吸低呼吸指数 (AHI)、3%酸素飽和度低下指数 (3%ODI) とMIBGの早期心臓隔 (Heart/Mediastinum : H/M) 比 (Early), 後期H/M比 (Delay), 洗い出し率 (Washout) の相関を検討した。各項目はShapiro-Wilkの正規性検定にて正規性仮説が棄却されたため、ノンパラメトリックな検定としてSpearmanの順位相関係数 (ρ) を算出した。【結果】PDにおいて3%ODI \geq 10の重症群 (n=49) で、Early/Washout/AHIと3%ODIとの間でそれぞれ $\rho=0.2383$ ($P=0.0992$) / $\rho=0.3171$ ($P=0.0264$) / $\rho=0.3020$ ($P=0.0349$)。また3%ODIとの間で $\rho=0.3361$ ($P=0.0182$) / $\rho=0.3795$ ($P=0.0072$) / $\rho=0.3494$ ($P=0.0139$) と有意な相関が認められた。一方で、PDでも3%ODI<10の軽症群 (n=86) や、また多系統萎縮症群においてはこのような相関は認められなかった。【考察】PDにおける睡眠時無呼吸症候群 (SAS) では上気道における閉塞性機転の関与が想定されているが、今回の検討から、自律神経障害の関与も示唆された。PDにおいてはPSGの呼吸パラメータと日中運動症状の重症度との間には相関が認められない事は既に報告した所であり、これらの知見はPDにおけるSASがBraak仮説における自律神経徴候の先行性に包含される可能性を示している。また、PDのSASに対してロチゴニン貼付剤によってPSGの呼吸パラメータを改善することも先だてて報告したが、今後、SASとの相関が示唆される他の自律神経徴候に対する効果も検証すべきであろう。

P-010-8

パーキンソン病患者におけるレム期睡眠行動異常症、認知障害、精神症状

筑波大学 医学医療系, 神経内科

○渡邊雅彦, 玉岡 晃

【目的】パーキンソン病患者においてレム期睡眠行動異常症(RBD)と認知機能障害を高頻度に認める。レム期睡眠行動異常症は病初期から、場合によっては運動症状発現以前から観察されることがある。近年、パーキンソン病患者におけるレム期睡眠行動異常症の合併は認知機能障害や幻覚・妄想などの精神症状のリスク因子になりうるものが報告されている。本研究は日本人患者集団においてもこのような相関があることを検証することを目的としている。

【方法】対象は本院パーキンソン病外来通院中の患者46名。文書によるアンケート調査に同意が得られた伴侶32名を対照群とした。パーキンソン病の臨床診断はブレインバンク診断基準による。RBDはRBDSQならびにMQ1を用い、RBDSQ7点以上もしくはMQ1陽性例をPD-RBD、その他をPD-NRBDとした。認知機能はMMSE、精神症状についてはPPRSならびにSCOPA-PCを用いて評価した。統計解析にはSPSS20を用いた。

【結果】患者群と対照群の間に平均年齢、性別の有意差は無かった。RBDの頻度は患者群において46例中13例(うちMQ1陽性11例)、対照では32例中0例で、患者群で有意に高かった。MMSEとRPDSQの間には有意な相関は認めなかった。PPRSならびにSCOPA-PCとRBDSQの間には有意な相関を認めた。

【結論】パーキンソン病患者集団において高頻度にRBD合併を認めることが改めて確認された。RBDと認知機能の間には有意な相関は認めなかったが、精神症状との間には有意な相関が本コホートにおいても確認された。明らかな認知症を伴わない患者におけるRBDと精神症状の関連は、両者がその病理学的基質として脳幹病変を共有する可能性を示唆する。

P-010-9

The changes in prevalence of REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease

¹Department of Neurology, Keio University School of Medicine, ²Keio Parkinson's Disease Database

○Yoshihiro Nihei^{1,2}, Norihiro Suzuki^{1,2}, Atsuo Koto², Masahiro Kobari², Ban Mihara², Yoko Morita², Kazuo Isozumi², Kouichi Ohta², Kazuhiro Muramatsu², Toshitaka Shirai², Kazushi Takahashi², Hiroyuki Nozaki², Jun Gotoh², Keiji Yamaguchi², Yutaka Tomita², Hideki Sato², Daisuke Yasutomi², Takashi Osada², Morinobu Seki^{1,2}, Satoko Iwasawa²

[Background] REM sleep behavior disorder (RBD) is observed more frequently in patients with an alpha-synucleinopathy such as Parkinson's disease (PD) than in the general population. Sometimes we experience cases whose RBD disappear later in their lives. [Purpose] To clarify the chronological changes in the prevalence of RBD with progression of PD. [Methods] A prospective multi-center study by 13 institutions. On Japanese PD patients without the medication of clonazepam, clinical/neurological features and the Japanese version of the RBD screening questionnaire (RBDSQ-J) were investigated twice at an interval of 1.6 years. We diagnosed the patient with RBDSQ-J score >4 points as the probable or possible RBD (pRBD) patient. [Results] The subjects were 282 PD patients (age 71.6 ± 8.3 years, H&Y stage 2.9 ± 0.9, mean ± SD). The prevalence of pRBD increased from 28.7% (81 of 282 patients) at the baseline to 37.9% (107 patients) after 1.6 years. Forty eight (23.9%) of 201 non-pRBD patients at the baseline developed pRBD after 1.6 years (de novo-pRBD). On the other hand, 22 (27.2%) of 81 patients with pRBD at the baseline lost RBDSQ-J score to <5 points after 1.6 years (ex-pRBD). This happened without clonazepam treatment. The ex-pRBD patients had longer disease duration at the baseline compared to the persisted pRBD patients. [Conclusions] The prevalence of pRBD increases (+9.2% in 1.6 years) with progression of PD. On the other hand, about a quarter of pRBD patients may lose pRBD after 1.6 years. This tends to happen more frequently in the patients with longer disease duration.

P-011-1

尿中8-OHdGを用いたパーキンソン病における酸化的ストレスの変化の検討

¹名古屋大学大学院医学研究科 医療技術学専攻, ²名古屋大学大学院医学研究科 神経内科

○平山正昭¹, 後藤沙絵¹, 中村友彦², 水谷泰彰², 鈴木淳一郎², 渡邊久久², 祖父江元²

【目的】尿中8-hydroxy-2'-deoxyguanosine(8-OHdG)は、酸化的ストレスに対する細胞傷害の指標として用いられている。パーキンソン病 (PD) では尿中8-OHdGは年齢、罹病期間重症度によって上昇することが知られ、重症度や罹病期間、特に幻覚を有する例に8-OHdGが増加することを我々は報告した (Parkinsonism Relat Disord 2011)。臨床症状悪化の指標として尿中8-OHdGを用い、その経時的変化と各種薬剤による修飾効果を検討した。【対象】1年毎に測定し2年連続で8-OHdGを測定し得たPD患者101名。女性60名男性41名。年齢65.2±9歳Yahr2.6±0.9。【方法】重症度の指標としてYahr、バイオマーカーとして尿中8-OHdGの変化を解析した。さらに各種薬剤による8-OHdGへの影響を対応のあるt検定、重回帰分析にて解析した。【結果】尿中8-OHdGは、Yahr重症度、罹病期間、年齢で有意な相関が見られた。全患者群では、1年の経過で尿中8-OHdGは、11.4±4.3 sinkei ng/mlから12.4±5.8 ng/mlと上昇傾向を示した。Yahrは2.6±0.9から2.8±0.9に有意に増加した。L-dopa, MAO-B, COMT阻害薬, ロピニロール, プラミベキソール, ゾニサミドの投与の有無による8-OHdGの変化では、ゾニサミド投与の有無のみ8-OHdG上昇の抑制効果が見られた。【考察】PDでは、症状の進行に伴い酸化的ストレスが増加する可能性が考えられた。ゾニサミドには、小胞体ストレスの神経細胞死の抑制などが報告されており、今回の結果はゾニサミドの臨床的酸化的ストレスを抑制効果の可能性が考えられた。

P-011-2

パーキンソン病患者のL-Dopa内服後のL-Dopa血中濃度の変動

国立精神・神経医療研究センター 神経内科

○滝澤歩武, 山本敏之, 松本千尋, 田港朝也, 金井雅弘, 川添僚也, 三橋佳奈, 佐野輝典, 古澤嘉彦, 坂本 崇, 村田美穂

【目的】パーキンソン病 (PD) 患者がL-Dopa製剤を内服した後のL-Dopa血中濃度の時間変化を検討した。

【方法】2011年10月から2013年5月までに当院に入院したPD患者のうち、L-Dopaテストと嚥下造影検査(VF)を実施した53人(男24人, 女29人, 年齢中央値 71歳, 罹病期間中央値 8年, Hoehn & Yahr(H&Y)分類 stage 3)を対象とした。L-Dopaテストでは、早朝空腹時に対象にL-Dopa製剤100mg 1錠を内服させ、内服前から240分まで7回L-Dopa血中濃度を測定した。そして、L-Dopa吸収量の目安となる血中濃度面積(AUC)(nmol・min/ml)を算出した。また、VFでは、液体バリウム10ml嚥下後の食道でのバリウム残留を評価した。

【結果】L-Dopaテストでは全例が内服後にパーキンソンズが改善した。L-Dopa血中濃度の時間推移は3つのパターンがあった。内服30分後までに血中濃度がピークになり、単峰性に減衰するパターン(単峰群) 33人(62%)、内服60分以降に血中濃度のピークがあるパターン(遅延群) 10人(19%)、血中濃度のピークが二峰性のパターン(二峰群) 10人(19%)。年齢、罹病期間、H&Y重症度はいずれも3群に有意差はなかった。AUCが単峰群と有意に違った時間は、遅延群は内服15分後(p<0.01), 30分後(p<0.01), 60分後(p<0.01), 二峰群は内服30分後(p=0.03), 60分後(p<0.01), 120分後(p=0.04)であった(Tukeyの方法)。内服180分後, 240分後のAUCは3群に有意差がなかった。VFで食道内残留を認めた患者は、単峰群 24%、遅延群 10%、二峰群 50%で、頻度に有意差はなかった。

【結論】PD患者が早朝空腹時にL-Dopa製剤を内服した場合、30分後までにL-Dopa血中濃度はピークに達するパターンが多く、60分以降の血中濃度のピークや二峰性のピークもそれぞれ二割程度いることを示した。内服180分以降のL-Dopaの吸収量は血中濃度の変化パターンと有意差がなく、L-Dopaの吸収は錠剤の胃までの輸送や胃から小腸への排出速度が影響すると考えた。

P-011-3

パーキンソン病における髄液中キヌレニンおよび代謝物の検討

1岩手医科大学医学部内科学講座 神経内科・老年科, 2あべ神経内科クリニック

○加藤可奈子¹, 大塚千久美¹, 紺野可奈子¹, 阿部隆志², 寺山靖夫¹

【目的】キヌレニン経路はトリプトファン代謝経路のひとつであり、キヌレニン経路の酵素や中間代謝物またはその生成物は生物活性を有するものが多く、これらの酵素活性や中間代謝物および生成物の不均衡と様々な疾患との関連が報告されている。前回我々は、キヌレニン経路の主要な代謝産物であるキヌレニン(KYN)がパーキンソン病 (PD)患者髄液中で上昇し、PDの病態にキヌレニン経路が関与している可能性を報告した。今回我々は、PD患者髄液中のKYNと、その代謝物であり神経毒性を有する3-ヒドロキシキヌレニン(3-HK)およびキノリン酸(QUIN)、また神経保護作用を有するキヌレニン酸(KYNA)を測定し、PDの病態とキヌレニン経路との関係を検討した。【方法】PD患者30例(年齢42.0-79.0歳(中央値65.0歳)、罹病期間1.3-4.0年(中央値2.0年))および正常対照群10例(年齢42.0-75.0歳(中央値69.0歳))を対象とし、脳脊髄液中のKYN, 3-HK, QUINおよびKYNA濃度を高速クロマトグラフィー(HPLC)-クーロケム電気化学検出器法、またはHPLC-蛍光検出器法を用いて測定した。【結果】PD群では正常対照群に比し、髄液中KYN濃度および3-HK濃度が有意に高値であった(ともにp<0.05)。またPD群では正常対照群に比し、髄液中KYNA濃度の平均値は低値であり、さらに髄液中QUIN濃度の平均値は高値であったが、両群間で有意差を認めなかった。【結論】PD患者髄液中では、キヌレニン経路において神経毒性を有する代謝物である3-HK濃度が有意に高値であり、PDの病態に関与している可能性が示唆された。

P-011-4

パーキンソン病症状例における血中不飽和脂肪酸の検討

横浜南共済病院 神経内科

○岡田雅仁, 橋口俊太, 川本裕子, 城村裕司

【目的】血管系、神経系に対して疾患予防的な効果が知られているω3系不飽和脂肪酸については、アルツハイマー病での研究が知られているが、他変性疾患については、十分な検討がなされていない。今回、パーキンソン病症状例 (PD) についてω3系不飽和脂肪酸のエICOSAペンタエン(EPA)、デキサヘキサエン酸(DHA)とω6系不飽和脂肪酸のアラキドン酸(AA)、ジホモ-γ-リノレン酸(DHLA)の血中濃度、EPA/AA比を調査し、その傾向を分析した。

【対象・方法】対象は、同地域に在住し、自力で食事摂取ができ、外来通院するPD群(平均年齢72.3±7.6歳, 男6名女11名)17名と軽度の脂質異常を認める一般群20名(平均69.8±8.6歳, 男7名女13名)である。両群に対して、同じ条件で採血にて脂肪酸4分画(GC法)を検査した。

【結果】PD群についての各脂肪酸血中濃度の平均値は、それぞれEPA61.8±23.8 μg/mL, DHA126.7±26.0 μg/mL, AA157.6±32.4 μg/mL, DHLA27.7±13.6 μg/mL, EPA/AA比0.41±0.19であった。一方、一般群については、EPA81.0±26.2 μg/mL, DHA149.3±32.5 μg/mL, AA155.9±35.0 μg/mL, DHLA29.8±7.6 μg/mL, EPA/AA比0.50±0.14であった。ω3系脂肪酸群のDHA, EPAについては、PD群は一般群と比較して、有意に低下していた(p<0.05)が、ω6系脂肪酸群のAA, DHLAについては、明らかな差がなかった。また、EPA/AA比は、PD群で低下傾向を示した。

【結論】PDにおいて血中のEPA及びDHA濃度が有意に低下していることは、EPAやDHAの脳内機能の低下が病態に関与している可能性も考えられる。PD症例に特徴的であるのか、摂取量もしくは代謝系の異常を示唆することであるのかは不明であり、今後様々な角度から検証する必要がある。

P-011-5

パーキンソン病症状例における糞便中有機酸の分析

1柳井医療センター 神経内科, 2柳井医療センター小児科

○村田芳夫¹, 大森啓充², 村岡吾吾¹, 六車朋子¹, 山崎雅美¹, 福場浩正¹, 宮地隆史¹, 上利美智子¹

【目的】パーキンソン病 (PD) は便秘など消化器症状を高率に合併する神経変性疾患であるが、本症における腸内(糞便中)有機酸を分析することで、その変化と臨床症候との関連を検討し、症状改善のためのより良い治療法を考えることを目的とした。

【対象と方法】経口摂取可能(普通食)PD4例(男性1例, 女性3例; 平均年齢74.8歳; 平均罹病期間10.3年, Hoehn and Yahrの重症度分類4度および5度)、経腸栄養管理下PD6例(男性3例, 女性3例; 平均年齢70.5歳, 平均罹病期間11.5年, Hoehn and Yahrの重症度分類5度)、健常対照者16例(平均年齢73.8歳)を対象とした。被験者の糞便中有機酸(コハク酸, 乳酸, 酢酸, 酪酸, プロピオン酸, イソ酪酸, n-酪酸, イソ吉草酸, n-吉草酸)濃度を高速液体クロマトグラフィー法により測定し、疾患群と健常群との間でtwo-tailed unpaired t-testを用いて有意差検定を行った(p<0.05を有意とした)。

【結果】経口摂取PD群では、健常群と比べてイソ酪酸濃度が有意に高く、イソ吉草酸濃度が高い傾向を認めた。経腸栄養管理下PD群では、健常群と比べてn-酪酸濃度が有意に低く、酢酸・プロピオン酸濃度は低い傾向を認めた。また、経腸栄養PD全例で乳酸濃度が検出限界以下であった。

【結論】経口摂取PD群では分岐鎖有機酸濃度と便秘など消化器症状との関連は推測された。経腸栄養管理下PDでは乳酸や酢酸を増やす有効なプレバイオティクスの工夫が必要と考えた。

P-011-6

パーキンソン病関連疾患における血清尿酸値と臨床徴候との関連

1獨協医科大学病院 神経内科, 2獨協医科大学越谷病院 神経内科

○作田英樹¹, 鈴木圭輔¹, 沼尾文香¹, 宮本雅之¹, 宮本智之², 渡邊悠児¹, 藤田裕明¹, 平田幸一¹

【目的】パーキンソン病 (PD) や多系統萎縮症 (MSA) では健常群に比べ血清尿酸値の低下が報告されている。血清尿酸値の低下とPD発症リスクの増加を示す報告もある。本検討ではPD, 多系統萎縮症 (MSA), 進行性核上性麻痺 (PSP) において、血清尿酸値と臨床徴候との関連性について比較検討した。

【方法】PD 72例 (68.1±9.5歳; 男性31例/女性41例; 罹病期間5.8±5.8年), MSA 27例 (66.3±9.0歳; 男性13例/女性14例; 罹病期間3.5±2.9年), PSP 17例 (72.6±7.7歳; 男性9例/女性8例; 罹病期間2.8±1.3年)、健常群47例 (66.6±8.7歳; 男性30例/女性17例) を対象とした。血清尿酸値とmini-mental state examination (MMSE), Hoehn Yahr (HY) 重症度, UPDRS III, UMSARS II (MSAのみ施行) との関連性について検討した。

【結果】血清尿酸値(平均±標準偏差)は健常群(6.2±1.2mg/dl)に比べ、PD(4.5±1.2mg/dl), MSA(6.0±1.1mg/dl), PSP群(4.2±1.0mg/dl)で有意に低下していた。PD, MSA, PSP群において、血清尿酸値は、MMSE, HY重症度、罹病期間、UPDRS IIIやUMSARS IIとは相関しなかった。

【結論】PD関連疾患では健常群に比べ血清尿酸値の低下がみられた。血清尿酸値の変化に関与する臨床因子についてはさらなる検討が必要である。

P-011-7

パーキンソン病患者における血中ビタミン濃度について

愛媛大学病院 薬物療法・神経内科

○辻井智明, 岩城寛尚, 西川典子, 永井将弘, 菅能麻梨子, 久保 円, 野元正弘

【目的】パーキンソン病患者は健常人に比べて、血中ビタミンB12 (VB12) 値の低下が見られるという報告がある。また、L-dopa投与量が増えるに連れて、VB12値が低下すると報告されており、L-dopa代謝によって低下すると考えられている。今回、我々は、当科入院患者において、血中VB12値やそれに関連する血中homocysteine(Hcy) 値、葉酸値などと、L-dopa投与量や罹病期間との関連について検討した。

【方法】当科入院患者の中から入院前の全身状態が不良の患者、脚気などの低栄養による神経障害を発生している患者、ビタミン剤の処方を受けている患者などは除外した。

【結果及び考察】PD群と非PD群との群間比較では、VB12, Hcy, 葉酸, VB12と比較したが、いずれも有意差を認めなかったが、VB12はPD群で低下傾向を示した。PD群において、L-dopa投与量はVB12と有意に負の相関を示し、Hcyとは正の相関を示した。しかしながら、大球性貧血やニューロパチーを発生した症例はなかった。又、一般にVB12とHcyは逆相関となると言われており、本検討でも非PD群では逆相関であったが、PD群では見られなかった。これはPDの病態やL-dopa代謝が何らかの影響を与えていると考えられた。さらに、パーキンソン病では血中尿酸値が有意に低下しているという既報告があり、今回併せて検討したところ、PD群において、上記4つに加え、L-dopa, 年齢Creを変数に加え重回帰分析を行うと、L-dopa投与量と負の関連がみられた。尿酸は抗酸化物質であり、パーキンソン病においても神経保護作用が期待されており、今後検討して行く必要があると思われた。

【結論】L-dopa投与量が増加するに連れて、血中VB12値、尿酸値が低下し、Hcy値が上昇することが示されたが、実際にニューロパチーや大球性貧血を発生した症例はなかった。

P-011-8

パーキンソン病における血清ホモシチン値と認知機能・骨粗鬆症との関係

東邦大学医療センター大橋病院 神経内科

○野本信篤, 萩原 渉, 佐々木美幸, 井上雅史, 村田真由美, 中空浩志, 杉本英樹, 藤岡俊樹

【目的】高ホモシチン血症は、認知症、アルツハイマー病(AD)、脳血管障害、骨粗鬆症の危険因子として知られている。パーキンソン病(PD)治療において用いられるL-Dopa製剤は血清ホモシチン(Hcy)を上昇させることが報告されている。我々はPDにおいて血清Hcy値が認知症と骨粗鬆症に影響を及ぼしているか検討した。

【方法】L-Dopa製剤を内服しているPD患者(Dopa群)22人、L-Dopa+Entacapone群(D+E群)5人、DA群(L-Dopa未使用群)5人を対象とした。認知機能の評価としてMMSEを用いた。またHcyとHcyに影響を及ぼすビタミンB12(VB12)、葉酸を測定し、骨粗鬆症のマーカーとしては骨型ALPと血中NTXを測定した。HcyがMMSE、骨型ALP、血中NTXに影響を及ぼしたか重回帰解析を行った。

【結果】Dopa群における平均値はHcy: 12.6 μg/ml, VB12: 430pg/ml, 葉酸: 6.6ng/ml, 骨型ALP: 13.6U/L, 血中NTX: 15.7nmol/Lであった。重回帰解析ではHcyとMMSE, Hcyと血中NTXとの関連性はなかった(P>0.05)がHcyと骨型ALPとの関連は統計学的に有意であった(P<0.01)。

【結論】高Hcy血症とMMSEとの間に有意な関連はないことからPD治療において高Hcy血症を認めても認知症に影響はないと思われる。しかしながらHcyと骨型ALPに関連があり骨粗鬆症には影響を及ぼしていると考えられる。L-Dopa製剤治療によって高Hcy血症が助長された場合には早期から骨粗鬆症の治療を導入する必要があると考えられた。

P-011-9

パーキンソン病における血清インスリン様成長因子1と認知機能、運動機能との関連

¹獨協医科大学病院 神経内科, ²獨協医科大学越谷病院 神経内科

○沼尾文香¹, 鈴木圭輔¹, 宮本雅之¹, 宮本智之², 作田英樹¹, 渡邊悠兒¹, 藤田裕明¹, 平田幸一¹

【目的】血清インスリン様成長因子1 (IGF-1) はパーキンソン病 (PD) の早期において増加し、疾患進行により減少することが報告されている。しかし、血清IGF-1とPDの認知機能などの臨床症状や検査所見との関連性については明らかにされていない。

【方法】PD 79例 (年齢 (平均±標準誤差), 68.1±1.1歳; 男性35例/女性44例; 罹病期間 5.4±0.6年) を対象にmini-mental state examination (MMSE), Hoehn-Yahr (HY) 重症度, UPDRS III (運動機能), カード型の嗅覚同定検査, MIBG心筋シンチグラフィ検査と血清IGF-1値などの関連性について検討した。血清IGF-1, 成長ホルモン(GH)の採血は早期空腹時に施行した。

【結果】患者背景はMMSE 26.0±0.5, HY重症度 3.1±1.0, UPDRS III 26.9±1.8であった。血清IGF-1値はMMSEと正の相関を示し、年齢, HY重症度, UPDRS-IIIとは負の相関を示した。血清IGF-1値とMIBG心筋シンチグラフィ検査の早期像と後期像のH/M比, 嗅覚機能との間にそれぞれ相関はみられなかった。

【結論】PDでは認知機能や運動機能の悪化とともに血清IGF-1値は低下する可能性が示唆された。今後、縦断研究による追跡が必要である。

P-011-10

パーキンソン病における低血糖の検討

聖マリアンナ医科大学病院 神経内科

○水上平祐, 眞木二葉, 白石 眞, 佐々木直, 柳澤俊之, 秋山久尚, 長谷川泰弘

【目的】進行期パーキンソン病患者では、体重減少に加えて、食欲不振で入院する症例が多い。最近、パーキンソン病患者の中に低血糖が原因で痙攣を引き起こした症例や、低血糖が改善せずに死亡に至った症例を経験したため、パーキンソン病患者の血糖について検討した。

【方法】薬剤調整および合併症の加療のため入院となったパーキンソン病群12例(PD群)、脳梗塞で入院となった患者群12例(NPD群)を対象とした。全例、糖尿病の既往はなく、血糖降下薬を使用していないものを対象とした。血糖に影響する内分泌疾患の既往があるものについては、除外とした。入院中に罹病期間, Hoehn-Yahr分類, 抗パーキンソン病薬の種類, 身長・体重・BMI, 一日摂取カロリー量, 一日血糖測定, HbA1c値, 自律神経障害の有無を調査した。

【結果】PD群では、平均年齢72.0±9.9歳, Hoehn-Yahr分類 中央値4, 平均体重41.2±12.2kg, 平均HbA1c 値(NGPS) 5.6±0.4%であった。PD群では、最低血糖値80mg/dL未満が7例, 70mg/dL未満が5例, 60mg/dL未満が3例であった。

【考察】既往に糖尿病がなく、血糖降下薬の使用歴もなく、インスリンノーマなど低血糖となる誘因が見いだせないにも関わらず、進行期パーキンソン病では、最低血糖値が低い傾向にあり、疾患との関係が示唆された。進行期パーキンソン病患者の診察において、既知の関連性が知られている体重減少の他に、低血糖についても留意する必要がある。

P-012-1

PD治療におけるアデノシンA2A受容体拮抗薬(イストラデフィリン)の位置付け

¹聖マリアンナ医科大学病院 神経内科, ²北柏リハビリ総合病院

○佐々木直¹, 眞木二葉¹, 白石 眞¹, 秋山久尚¹, 今井 健¹, 平山俊和¹, 清水高弘¹, 鶴岡 淳¹, 水上平祐¹, 芳賀吉輝¹, 小倉 英¹, 杉原 浩¹, 長谷川泰弘¹

【はじめに】抗パーキンソン病薬の歴史は古く、大脳基底核の直接路に作用するドーパミン製剤が中心となり、ドーパミン agonist (DA) 製剤の開発などにより、パーキンソン病治療に大きな変化をもたらしてきた。近年ではCDS (continuous dopaminergic stimulation) を想定したDA徐放剤が登場し、ここ数年間で大きな躍進を遂げている。さらに本年、大脳基底核の間接路に作用するアデノシンA2A受容体拮抗薬 (イストラデフィリン) が、世界に先駆け本邦で開発、使用可能となった。今回われわれは、イストラデフィリンを使用した症例の臨床的効果を調査した上で報告する。【目的】新規抗パーキンソン病薬であるイストラデフィリンの使用状況と効果を評価する。【対象】2013年8月~12月まで当科外来受診ならび入院治療されたパーキンソン病患者27例 (男性: 13例, 女性: 14例, 年齢: 73.0±9.2歳, 罹病期間: 11.6±7.6 (yr), H&Y: 3.5 (range 2.0-5.0)) を対象とした。【結果】イストラデフィリン投与に際して、臨床的効果目標は、全例で運動症状 (off時間の短縮, best-on) の改善を期待し投与されていた。また非運動症状も加えて治療効果を期待する割合も29.6%であった。イストラデフィリン投与後、改善を認めると判断された例は13例 (59.1%) で、運動症状に改善を認めた例は10例 (45.6%)、非運動症状に改善を認めた例は6例 (27.3%) であった。また非運動症状の改善では、予測外の改善例 (抑うつ傾向, 気分障害, 不安感, 日中の傾眠) が4例認められた。【考察】イストラデフィリンは、運動症状の改善のみではなく、非運動症状の改善効果も期待できる新規抗パーキンソン病薬の可能性がある。特に非運動症状において、今後の症例の蓄積と治療評価を行い、その位置付けが必要と思われる。

P-012-2

パーキンソン病に対するイストラデフィリンの使用経験

¹医療法人社団 高邦会 柳川リハビリテーション病院 神経内科, ²医療法人社団 高邦会 柳川リハビリテーション病院 脳神経外科, ³医療法人社団 高邦会 柳川リハビリテーション病院 薬剤部

○小池文彦¹, 村岡藤裕¹, 津上可奈¹

【目的】イストラデフィリンはwearing offを有するパーキンソン病に有効とされる新規の非ドーパミン系アデノシンA2A受容体拮抗薬である。自験例について、offの短縮に関する有効性とその効果に影響を与える因子について検討した。【方法】外来及び入院中のwearing offを有するパーキンソン病患者18例を対象とした。年齢66.7±6.9歳 (57~77歳), 発症年齢55.1±10.0歳 (38~70歳), 罹病期間11.6±5.5年 (3~27年), 男5人・女13人, Yahr III~V, 全例L-DOPA またはドーパミン agonist を服用しており、L-DOPA換算量では764±311mg/日であった。イストラデフィリンは初回投与量20mgを1日1回で開始し、offの短縮に関する効果は本人及び家族より聞き取り調査にて判定した。効果に影響する因子としては、性別・年齢・発症年齢・罹病期間・服用中の抗パーキンソン剤 (L-DOPA換算量)・抗精神病薬の有無について検討し、Fisherの直接確率計算法などで検定した。【結果】18例中10例にoff短縮の効果を認めた。効果のあるものは1週間以内に認めるものが多かった。性別・年齢・発症年齢・罹病期間には有効群と無効群において有意な差を認めなかった。L-DOPA換算量では、900mg/日以上服用している群 (5例) とそれ未満の群 (13例) で検討した。前者では5例全例にoff短縮の効果があり、後者では13例中5例しか効果がなく、有意な差を認めた (p<0.05)。抗精神病薬服用者は3例。統計的有意差には至らなかったが、3例とも効果を認めなかった。【結論】イストラデフィリンはL-DOPA換算量で900mg/日以上服用している患者にoff短縮の効果を認めやすいことが示唆された。また抗精神病薬はイストラデフィリンの作用に負の影響を与える危険性が疑われ、症例を積み重ねていく検討が必要であると思われる。

P-012-3

パーキンソン病に対するイストラデフィリンの投与目的と治療効果

産業医科大学若松病院 神経内科

○魚住武則, 武井崇展, 岩中行己男

【目的】イストラデフィリンは世界初のアデノシンA2A受容体拮抗薬であるが生理学的作用も十分解明されてなく、使用経験も少ないことからどのような患者に用いるべきかまだ確立していない。アデノシン受容体の作用やこれまでの治験成績などを考慮してある程度の投与目的を決め、その臨床的効果を検討した。【方法】投与開始から1か月以上経過した症例20例 (男11例, 女9例, 52-85歳) の臨床効果, 満足度などを検討した。主な投与目的は①ジスキネジアの軽減 (6例) ②日中の傾眠, 注意障害の改善 (6例) ③他剤ではジスキネジアや精神症状の悪化がある症例の運動症状の改善やオフ時間の短縮 (5例) ④DBS施行例において副作用などで十分刺激強度を上げられない症例に対する相乗効果 (3例) である。【結果】①ジスキネジアの軽減は全例で認められたが、一部の症例で動きが悪くなったと満足されない場合があった。②6例中4例で日中の覚醒度の改善があり、表情が明るくなったり、発語が明瞭となる効果が認められた。また注意が払えるようになった症例もあった。③5例中3例で運動障害の改善とオフ時間の短縮が認められた④DBS施行例3例ともさらなる運動症状の改善が認められ、満足度は高かった。

有害事象としては不眠, 頻尿, 幻覚悪化があった。【結論】ジスキネジアは重度でなければ本剤の投与で軽減する可能性がある。カフェインと類似した覚醒作用も期待できる。側坐核にも作用していることが推測されるが、注意障害などに対してどのような効果があるのかは今後の課題である。長期使用例でどのような有害事象が生じるのかも注意すべきである。イストラデフィリンは従来の薬物にない臨床効果が期待され、他剤あるいはDBSに追加投与することでさらなる追加効果が期待されており、今後の症例の蓄積が待たれる。

P-012-4

パーキンソン病治療におけるイストラデフィリンの有用性

¹塩田病院 脳神経内科, ²日本医科大学付属病院 神経内科学
 ○片野雄大^{1,2}, 野村浩一¹, 片山泰朗²

【目的】 2013年にアデノシンA2A受容体拮抗薬であるイストラデフィリンが発売されたことで、パーキンソン病治療の選択幅がさらに広がった。当科におけるイストラデフィリンの使用経験に基づき、その有用性を文献的報告を含めて考察する。

【方法】 当科に通院中の6例のパーキンソン病事例に、イストラデフィリンを投与した。症例はいずれも罹病期間3~5年でYahr3レベルであり、もともと治療としてはL-Dopaに加えて、ドパミンアゴニストを併用している。それらの薬剤への反応は良好であり、筋強剛や安静時振戦等の運動症状は大きく改善しているが、その後も動作緩慢や歩行障害については症状が一部残存した。そこで今回イストラデフィリン20mgを投与して、UPDRS PartIIIのスコアの変化を前後で比較した。**【結果】** 5例に20mg、1例に40mgを投与した。UPDRS PartIIIのスコアは、歩行障害の項目が平均1.2減少し、臨床症状的にも改善を認めた。またジスキネジア等の副作用はいずれの症例においても認めなかった。

【結論】 イストラデフィリンはウェアリングオフの改善効果のみならず、非ドパミン系の作用機序を持つ薬剤の一つとして、運動合併症をおこしにくいという観点から、パーキンソン病治療の補助的な薬剤として有用である可能性が考慮された。

P-012-5

イストラデフィリンの臨床的有用性に関する検討

¹鹿児島大学 神経内科・老年病学, ²薬元メディカルシステム 薬元総合病院
 ○大窪隆一¹, 西郷隆二², 田代雄一², 橋口昭大¹, 野妻智嗣¹, 高嶋博¹, 藤元登四郎²

<背景>イストラデフィリンは、大脳基底核回路内の線条体-淡蒼球経路に特異的に発現するアデノシンA2A受容体に作用し、過剰興奮にある間接系路を抑制的に制御することでパーキンソン病の運動障害を改善するとされている。2013年5月に日本で初めて本邦で発売された。オフ時間の短縮に有効とされるが、運動障害以外への影響が示唆されている。

<目的>イストラデフィリンの臨床的有用性について、当科の使用患者に基づき検討を行った。
 <対象・方法>外来通院中でイストラデフィリンを4週間以上使用中的PD 13例(男2:女11 年齢66.8 ± 3.3)を対象。発症年齢、罹病期間、重症度、治療状況などの患者背景と運動障害について検討した。副作用、特にジスキネジアの合併頻度と非運動症状への影響についても検討を加えた。

<結果>対象者:罹病期間 11.1 ± 1.5年、ヤールステージ 3.5 ± 0.3、L-dopa投与量 455.8 ± 61.6 mgであった。投与期間:64.3 ± 6.1日で、全例で20mgを使用。オフ時間の短縮を認めた有効7例、中止および無効4例であった。副作用としてジスキネジアの合併を1例、眠気と倦怠感を4例に認めた。有効の3/7例で投与前からジスキネジアの合併を認めた。効果発現には2~4週間が必要で、副作用は1週間以内であった。非運動症状への効果は、抑うつ改善を2/7例に認めた。

<考察>運動障害への効果については、治験の結果とほぼ同様で、罹病期間や重症度、L-dopa投与量との相関は認められなかった。有効例でジスキネジアの合併が多く、L-dopaへの反応性が残っている症例で有効である可能性が示唆された。気分障害の改善が2例で認められ、家族の介護負担が軽減するなどの状況も加わっていた。イストラデフィリンはラットにおいて感情や認知機能への作用が指摘されている。

<結論>イストラデフィリンは、非ドパミン系の治療薬として、罹病期間や重症度に関わらず有効であり、非運動症状にも効果を認める可能性がある。

P-012-6

PD患者におけるイストラデフィリンの非運動症状および生活の質に対する効果の検討

公益財団法人 田附興風会 医学研究所 北野病院 神経内科
 ○齋木英資, 松本慎之

【目的】 パーキンソン病(PD)患者におけるアデノシンA2A受容体拮抗薬イストラデフィリンの非運動症状及び生活の質に対する効果を評価し、運動症状に対する効果との関連を検討する

【方法】 対象は2013年9月以降に新たにイストラデフィリンを追加服用したwearing off症状を有するPD患者。全例で文書同意を得て症状ダイアリーによるオン時間(問題のあるジスキネジアあり/なし)、beck depression inventory-II (BDI) による抑うつ症状、epworth sleepiness scale (ESS) による眠気、Parkinson's disease sleep scale - 2 (PDSS-2) による睡眠障害、the Parkinson's disease questionnaire (PDQ-39) による生活の質を服用前後で評価し、PD症状をMDS-UPDRSにて評価した。

【結果】 4例(男女各2例、平均年齢54.3歳、平均罹病期間12.8年、オン時平均Hoehn-Yahr重症度2.3) での結果では、問題のあるジスキネジアを伴わないオン時間は平均1.3時間延長、問題のあるジスキネジアを伴うオン時間は0.5時間短縮していた。BDI-IIは平均して投与前19.0、投与後19.5、ESSは同11.3と11.5、PDSS-2は同17.0と18.0、PDQ-39は同45.0と41.0であった。MDS-UPDRSはpart 1が同9.8と12.0、part 2が同13.0と14.5、part 3が同21.3と23.5、part 4が同7.8と7.5であった。

【考察】 4例での集計ではイストラデフィリンの主な効果であるオフ時間の短縮傾向がみられ、生活の質もやや改善傾向が示唆されるものの、非運動症状には変化がなかった。また、MDS-UPDRSには改善が見られなく、変化の傾向が乖離している。少数例での検討では不十分と考えられ、更に症例数を増やして結果を集積し、統計学的検討を加えて報告する。

P-012-7

パーキンソン病におけるイストラデフィリン錠の臨床的抗うつ作用についての検討

聖マリアンナ医科大学病院 神経内科

○秋山久尚, 山田浩史, 眞木二葉, 白石 眞, 佐々木直, 柳澤俊之, 長谷川泰弘

【目的】 うつはパーキンソン病でよくみられる非運動症状のひとつで、Quality of lifeを規定する重要な因子である。近年、動物モデルにおいて、アデノシンA2A受容体を阻害することで抗うつ作用を示すことが報告されている。今回、アデノシンA2A受容体拮抗薬であるイストラデフィリン(ノウリアストR)が、臨床的にパーキンソン病のうつ症状を改善するか否かを検討することを目的とした。**【対象】** うつ症状を認めるパーキンソン病患者5例(男性2例・女性3例、46~84歳の平均68.8 ± 13.4歳)を対象とし、イストラデフィリン投与前後におけるUPDRS(Unified Parkinson's Disease Rating Scale)およびSRQ-D(Self-Rating Questionnaire for Depression)のスコア変化を検討した。**【結果】** うつ症状を認めるパーキンソン病患者の背景はYahr重症度分類3が4例、Yahr重症度分類4が1例であった。パーキンソン病の罹病期間は7~17(平均12.4 ± 3.8)年、脳深部刺激療法が4例(治療開始後平均4.4 ± 3.3年)に施行されていた。イストラデフィリン投与開始時のL-dopa投与量は400~500(平均420 ± 40)mgで、抗うつ薬は全例で投与されなかった。効果判定時までのイストラデフィリンの内服期間は3~4(平均3.4 ± 0.5)か月で、20mg錠内服が4例、40mg錠内服が1例であった。UPDRS Part 1のスコア変化はイストラデフィリン投与前5.8 ± 2.2、後5.0 ± 2.7と有意差はなかったが(p=0.177)、SRQ-Dスコア変化は前22.6 ± 3.6、後15.6 ± 3.8と有意に改善していた(p=0.008)。**【結論】** 少数例かつ短期間投与での検討であったが、イストラデフィリンは動物モデル同様にhypothalamic-pituitary-adrenal系調節機序のためか、臨床的に抗うつ作用を有する可能性が示唆された。今後、同様の症例蓄積および大規模臨床研究が必要と考えられた。

P-012-8

パーキンソン病の無動に対するcaffeineとistradefyllineの比較

北海道大学 神経内科

○北川まゆみ, 矢部一郎, 加納崇裕, 佐々木秀直

【背景】 アデノシン受容体は大脳基底核の直接路、間接路において、ドパミン受容体と拮抗し、アデノシンA2A受容体阻害薬であるistradefyllineは日内症状を呈したパーキンソン病(PD)患者のオフ時間を短縮する。CaffeineはアデノシンA1受容体とA2A受容体に対する非特異的な阻害薬であり、PDの運動症状に有効であるという報告がなされている。

【目的・方法】 Caffeineが無動型すくみに対して有効だった2症例にistradefyllineを使用し、caffeineとistradefyllineの効果を比較した。

【結果】 症例1は70歳代男性で、8年前に歩行開始時に数分以上動けない無動型のすくみが生じ、caffeine 100 mg / 日で治療を行っていた。すくみの持続はcaffeine内服中が3-10秒、caffeine中止後3週が11-30秒、istradefylline 40mg内服後3ヶ月で30秒以上となった。UPDRS IIIもcaffeine内服時13点から26点に悪化した。3ヶ月の傾眠や自発性低下も悪化した。症例2は70歳代男性でcaffeine内服中の無動型すくみの持続は11-30秒であったが、caffeine中止後30秒以上となり、istradefylline内服で改善しなかった。

【考察】 無動型すくみでは、起居や歩行の開始が障害される。Caffeineがこれを改善し、istradefyllineが無効であったことから、大脳基底核直接路のA1受容体が無動型すくみに関与している可能性がある。また、caffeineは覚醒や自発性に対する効果がistradefyllineより強く、パーキンソン病の治療に有効と思われる。

P-012-9

高齢進行期パーキンソン病患者に対するイストラデフェリンの使用経験

旭川赤十字病院 神経内科

○吉田一人, 河端 聡, 黒島研美, 倉内麗徳, 浦 茂久

【目的】 高齢進行期パーキンソン病でウェアリングオフ現象に加えて認知症を併発したり、抗パーキンソン病薬による幻覚など副作用が出現し、治療に難航する症例に対してアデノシンA2A受容体拮抗薬であるイストラデフェリンを使用し、有効性と安全性を検討した。

【方法】 対象は高齢進行期パーキンソン病患者13名(男性2名、女性11名)年齢75.9 ± 9.7歳とした。発症年齢66.3 ± 12.1歳、罹病期間9.9 ± 4.9年 HY (Hohen Yahr) 3.31 ± 0.75であり、本剤による治療開始時の使用抗パーキンソン病薬数は3.3 ± 1.4剤で使用薬剤延べ数の内訳はL-Dopa13例(使用量 380 ± 107mg)、ドパミンアゴニスト8例、エンタカポン8例、ゾニサミド5例、セレジリン4例、L-Dops4例、アマタジン1例であった。対象症例で過去に使用した全ての薬剤を対象とする使用薬剤数は3.8 ± 1.5剤であり、平均0.5剤の薬剤が経過中に中断された。中断原因は幻覚等の副作用出現か認知症症状の出現・増悪であり、中止薬剤はセレジリン、ドーパミンアゴニストが各々3例であった。これら対象にイストラデフェリン20mgを1日1回投与し、症状日誌及び外来診察時の聞き取り調査により効果を評価した。

【結果】 著効1例、有効7例、無効又は効果判定困難5例であった。副作用は1例にジスキネジア出現、1例にジストニアの増悪を認め、他の抗パーキンソン病薬の減量が必要であった。イストラデフェリン投与中断が必要な副作用は見られなかった。

【考察】 イストラデフェリンは、幻覚等の重篤な副作用が少なく、高齢者や認知症を伴いウェアリングオフ現象を有する進行期パーキンソン病に有用な薬剤と考えられた。しかし、新規薬で、経験症例数が少なく今後の症例蓄積が必要である。

P-012-10

イストラデフィリンの効果が期待できる患者群とは？

青森県立中央病院 神経内科

○富山誠彦, 今 智矢, 船水章央, 上野達哉, 羽賀理恵, 西島春生, 鈴木千尋, 新井 陽, 村上千恵子, 馬場正之

【目的】イストラデフィリンの治験では無効例が4割あり, どのようなパーキンソン病患者にイストラデフィリンを投与すべきか不明な点が多い当院における治験参加患者ではオン時の症状が軽度の患者に有効なことが多かったことから, 本研究では「ベストオン時のUPDRS-III が低値」の進行期パーキンソン病患者へのイストラデフィリンの有用性を検証した。【方法】明確なウェアリング・オフがあり, ベストオン時のUPDRS-IIIが20以下, 直前1ヶ月は内服の変更がない, 症状日誌が記載できる, MMSEが26点以上, の進行期パーキンソン病患者16名にイストラデフィリン20mgを投与し, ベストオンのUPDRS-III, 3日間のオフ時間を, 投与前投与2, 4, 8週後に評価し, また投与8週後にアンケート調査を行った。【結果】2例が副作用のために内服を中止, 14例(女8例, 男6例)の結果を解析した。平均年齢は62歳, 平均罹病期間は11年, 若年発症が5例, DBS施行が3例含まれ, 平均3.5種類の抗パーキンソン薬を服用していた(全例がL-Dopaを内服)。投与前に, ジスキネジアは8例に(うち3例には生活に支障のあるジスキネジアあり), 幻視は4例であった。UPDRS-IIIの平均は投与前9.8から8週後6.6に, 1日あたりの平均オフ時間は投与前6.0時間から8週後4.0時間に有意に改善した。新規にジスキネジアが生じた症例はなかったが, ジスキネジア時間が延長した患者がいた。アンケート調査では「とてもよく効いた」が1名, 「よく効いた」が6名, 「少し効いた」が7名, 「効かなかった」はいなかった。14例中13例が内服の継続を希望した。【結論】多剤が併用されていて, 明確なウェアリング・オフがあり, オン時の症状の軽い進行期の患者はイストラデフィリン治療のよい対象と考えられる。新規にジスキネジアを発生させる危険性は低いと考えられるが, ジスキネジアがある患者にはその悪化に留意する必要がある。

P-013-1

ポリフェノールのDOPA脱炭酸酵素阻害作用に関する研究

¹和歌山県立医科大学病院 神経内科, ²和歌山県工業技術センター

○阪田麻友美¹, 長島康洋¹, 阪井幸宏², 細田朝夫², 伊東秀文¹

【目的】パーキンソン治療に用いられるL-DOPAは, 末梢でDOPA脱炭酸酵素(DDC)によりDAMPAへ代謝されるため, 末梢性DDC阻害薬配合の製剤を使用することが多い。DDC阻害作用は, 薬剤以外に真菌等から分離された一部のポリフェノールにも報告されている。そこで我々は身近な食品に含まれるポリフェノールのDDC阻害作用を検討した。【方法】使用したポリフェノールは, クロロゲン酸・カフェエール・フェルラ酸の3種類である。具体的には, 試験管にL-DOPA, 補酵素のリドキサルリル酸, MAO阻害薬のイプロニアジド, pH 6.9リン酸バッファ, 各ポリフェノールを混合し, DDCを含むラット肝抽出液を加え, 37°Cで25分間反応させた。反応後のサンプルに含まれるDA量をHPLCで測定した。ポリフェノールを加えず反応させた際のDA量を基準として, DA産生が抑制された比率(%)を算出し, DDC阻害率とした。各濃度のポリフェノールでDDC阻害率を検討した。【結果】クロロゲン酸・カフェエールの濃度とDDC阻害率は, シグモイド型最大効果モデルの関係性を示した。前者では 1×10^3 Mで, 後者では 1×10^2 Mでほぼ完全にDDC作用を抑制した。またDDC作用を50%阻害するに, 前者では 1×10^5 M $\sim 1 \times 10^6$ M, 後者では 1×10^4 Mの濃度が必要であった。一方, フェルラ酸ではDDC作用をほとんど阻害しなかった。【結論】In vitro試験で, 一部のポリフェノールでDDC阻害作用を認めた。我々はL-DOPAを多量に含む八升豆の臨床効果を研究しているが, 八升豆服用時のL-DOPA薬物動態は高純度のL-DOPA単剤を服用した際のもの異なるため, 八升豆の何らかの成分がL-DOPA代謝経路に影響していると考えられている。豆類にもポリフェノールが含まれることから, 今回の結果より八升豆にもDDC阻害作用を持つポリフェノールが含まれる可能性が示唆された。しかし生体内で同様の作用を有するかは不明であり, 今後の検証が必要である。

P-013-2

リバスチグミンはパーキンソン病を伴う認知症患者の幻覚を改善する

¹市立四日市病院 脳神経内科, ²市立四日市病院 リハビリテーション部

○家田俊明¹, 石原哲郎¹, 杉浦加奈子², 岩出展行¹, 鎗田 文¹

【目的】パーキンソン病患者における幻覚は, 認知症とともにADL, QOLの低下をきたす病態であり, 看護, 介護に及ぼす影響も大きい。今回, 我々は, 幻覚が出現したパーキンソン病を伴う認知症(以下PDD)の患者にリバスチグミンを投与し, 幻覚の改善を認めたので報告する。【方法】当科外来でパーキンソン病として5年以上経過観察し, 認知機能の低下と幻覚の出現をきたした24例を対象に, リバスチグミンを4か月にわたって投与し, 投与前後に①MDS-UPDRS日本語版(以下UPDRS), ②MMSE, ③陽性・陰性症状評価尺度(以下FPANSS)を用いて評価した。リバスチグミンは4.5mgで開始し, 原則として4週ごとに4.5mgずつ増量し, 最大用量18mgで4か月にわたって観察した。経過中, 副作用を認めない場合は投与を中止した。【結果】13例(男性:5例, 女性:8例, 平均年齢:75±8歳, Hoehn & Yahrの臨床重症度分類:4±1, L-Dopa投与量:342±100 mg)は副作用などにより脱落することなく, リバスチグミン投与前後の評価を行うことができた。幻覚の改善は比較的早期からみられ, 最も早い症例では投与後数日で効果がみられ, 改善した10例のうち8例では4.5mgの投与量で改善がみられた。13例のうち3例では改善を認めなかったが, これらの3例はいずれも高度の認知症をきたしていた。①では, パートII, パートIII, パートIVのいずれも投与前後での変化は認められなかった。パートIIにおいても全体としての変化はなかったが, 項目ごとにも, 「1.2 幻覚と精神症状」では3±1から1±1に改善した。②MMSEでは投与前後に変化はみられなかった。③PANSSでは陽性尺度, 陰性尺度, 総合精神病理評価尺度それぞれの領域ごとに変化はなかったが, 項目ごとにも, 「P3.幻覚による行動」では4±1から3±1に改善した。【結論】軽度から中等度のPDDにおける幻覚はリバスチグミンの投与によって比較的速やかに改善する可能性が示唆された。

P-013-3

パーキンソン病における体幹の動作緩慢に対するリドカイン治療の有用性の検討

¹国立精神・神経医療研究センター病院 神経内科, ²国立精神・神経医療研究センター病院 リハビリテーション科, ³国立精神・神経医療研究センターパーキンソン病運動障害疾患センター

○古澤嘉彦¹, 藍原由紀², 川端康寿³, 小林 恵³, 滝澤歩武¹, 三橋佳奈¹, 坂本 崇¹, 村田美穂¹

【目的】パーキンソン病(以下PD)に伴う体幹の筋強剛や寡動は体軸症状の一つであり, 四肢の症状が薬剤治療で良好にコントロールされているにもかかわらず, 寝返り動作や起居動作に支障をきたし, 患者のQOLを低下させることが少なくない。我々は上腹部型腰曲がりに対する外腹斜筋へのリドカイン投与の有効性を示してきたが, 姿勢の改善だけではなく, 動作緩慢が改善する患者を経験した。本研究は体幹のパーキンソニズムによる動作緩慢へのリドカイン治療の有用性について検討する。【方法】四肢のパーキンソニズムは軽度であるが, 体幹の筋強剛や寡動による動作緩慢が目立つPD患者(男性5名, 女性1名, 平均年齢60.0±13.7歳, PD経過7.3±2.9年)を対象とした。両側外腹斜筋へ1%リドカイン10mlずつ4.5日間連続投与を行い, 治療前後で寝返り所要時間, 歩行時間(10m up and go), UPDRS part II, IIIを比較した。寝返りおよび歩行は3回行い平均化した。治療前後でWilcoxon順位検定を行った。【結果】寝返りおよび歩行時間は全員で有意差をもって改善した(寝返り時間:16.6±6.7秒→10.6±3.9秒, 歩行時間:14.4±2.6秒→12.6±2.0秒(p=0.028), UPDRS part II, part IIIはともに5人中4人で有意差をもって改善した(part II:15.5±5.5→11.8±5.0, part III:21.7±6.4→13.8±8.3)(p=0.043), part IIでは入浴・トイレ, 寝返りの項目で, part IIIでは頸部の固縮, 動作緩慢・運動減少の項目で改善が多かった。【結論】体幹のパーキンソニズムによる動作緩慢が目立つ患者に対して, 両側外腹斜筋へのリドカイン治療で寝返りおよび歩行動作が改善した。体軸症状は内服治療にしばしば抵抗性であるが, 体幹の動作緩慢が目立つ患者に対する治療として有用である可能性が示された。

P-013-4

開眼失行とジスキネジアにaripiprazoleが著効したパーキンソン病の2症例

熊本機能病院 神経内科

○時里 香, 福永貴美子, 桂 賢一, 徳永 誠, 渡邊 進, 中西亮二, 山永裕明

【目的】aripiprazoleはD2受容体および5HT_{1A}に対するパーシャルゴニストで, かつ5HT_{2A}に対しアンタゴニスト作用のある非定形抗精神病薬である。パーキンソン病とパーキンソン症候群の精神症状に対するaripiprazoleの使用の関しては十分な知見が蓄積されておらず, 一定の見解が得られていない。われわれはパーキンソン病に対しaripiprazoleを使用し, 開眼失行とジスキネジアが著明に改善した症例を経験したので報告する。【方法】パーキンソン病あるいはパーキンソン症候群と診断された4例(年齢62~78歳, 男性1名, 女性3名, 罹病期間4~25年, Yahr III~IV)に対しaripiprazole 3mg~9mgを投与した。【結果】発端となった1例はパーキンソン病の治療経過中に生じた幻覚・妄想状態に対して使用したところ, 開眼失行とジスキネジアの改善及びon時間の延長が認められた。2例目はパーキンソン病の開眼失行に対し使用し, 開眼失行, ジスキネジアとすくみ足が改善した。他に開眼失行を有するパーキンソン病1例とパーキンソン症候群1例にもaripiprazoleを使用した。しかし, パーキンソン病では幻覚の増強が認められて中止した。パーキンソン症候群では開眼失行には効果が無かったが, 自覚的に不安・興奮が軽減して3mgを継続している。4例とも錐体外路症状の悪化は認められなかった。【結論】開眼失行やジスキネジアは, パーキンソン病の併発症状として治療に難渋することが多い。今回われわれは, aripiprazoleが両者に著効した2症例を経験した。これらの知見に関する報告は皆無であり, 今後症例を集積して実態を明らかにする必要がある。

P-013-5

神経変性疾患における清肺湯の反復性誤嚥性肺炎の発症予防効果

¹医王病院 神経内科, ²金沢大学附属病院 神経内科, ³医王病院 内科

○野崎一朗¹, 本崎裕子¹, 池田篤平¹, 田上敦朗³, 高橋和也¹, 石田千穂¹, 駒井清暢¹

【目的】神経変性疾患では長期経過中に誤嚥性肺炎を繰り返すようになり, 治療に難渋することがしばしばある。清肺湯は脳血管障害, 反回神経麻痺における反復性誤嚥性肺炎予防に有効性が示されている。神経変性疾患患者に対する清肺湯の誤嚥性肺炎発症予防効果について検討する。【方法】少なくとも2回誤嚥性肺炎を起こした場合を反復性誤嚥性肺炎とし, 胃瘻造設後で経腸栄養のみを行っている患者を対象とした。2012年4月から2013年11月までに入院した神経変性疾患患者に対し, 清肺湯を投与し, 清肺湯投与前後の反復性誤嚥性肺炎発症の状況を検討した。【結果】対象となった神経変性疾患患者は, 筋萎縮性側索硬化症(ALS) 1例(68歳, 男), 進行性核上性麻痺(PSP) 2例[PSP1(67歳, 男), PSP2(78歳, 男)], 多系統萎縮症(MSA) 1例(77歳, 男)であった。清肺湯投与前の誤嚥性肺炎の発症回数は, 投与前10ヶ月間でALS 11回, PSP1 2回, PSP2 9回, MSA 9回であった。清肺湯投与後の誤嚥性肺炎発症回数はALS 0回/2か月, PSP1 1回/8か月, PSP2 1回/9か月, MSA 8回/5か月であった。【結論】2例(PSP1, PSP2)に誤嚥性肺炎の回数減少が認められたが, 1例(MSA)では改善は見られなかった。1例(ALS)についてはもうしばらく経過観察期間が必要である。清肺湯は神経変性疾患患者の反復性誤嚥性肺炎の発症予防に有効となる可能性があるが, 一部では無効であった。疾患ごとに清肺湯の誤嚥性肺炎の発症予防効果に差があるのかは今後の検討が必要である。

P-013-6

携帯歩行計によるパーキンソン病患者の定量的歩行解析

東京女子医科大学病院 神経内科
○戸田晋史, 飯嶋 陸, 内山真一郎

【目的】 パーキンソン病(Parkinson disease; PD)患者における歩行を携帯歩行計により定量的に評価した。
【方法】 対象はPD 23例 (52~80歳, 男性 15人, 女性8人) で, 罹病期間が1~11年, Hoehn & Yahr (HY)重症度がII度10例, III度13例であった。内服薬は抗PD薬内服19例, 未治療 4例であった。年齢, 性別を合致させた非PD 13例を対照群とした。歩行測定は携帯歩行計(三菱メディエンス)を腰に装着し, 前後に2mの加速・減速区間を設け, 10 mの距離を, 通常歩行, 計算負荷の2条件で行った。専用解析ソフトウェアにより, 換算歩数(歩), 歩行周期(秒), 歩行率(歩/分), 力強さ(G), 速度(m/分), 歩幅(cm)を解析し, 各成分をPD群と非PD群間で比較した。
【結果】 通常歩行において, PD群では非PD群に比し, 力強さ(平均±標準偏差:0.246±0.016 vs. 0.337±0.021; p<0.001), 歩幅(47.30±2.62 vs. 63.08±3.48; p<0.001), 歩行速度(54.40±3.10 vs. 75.50±4.12; p<0.001)の有意な低下, 換算歩数は有意な増加(23.01±1.20 vs. 16.30±1.59; p<0.001)を認めたが, 歩行率(115.07±2.40 vs. 119.73±3.19; P=0.13)や歩行周期(1.06±0.02 vs. 1.01±0.03; P=0.08)には有意差を認めなかった。計算負荷では両群間で, すべての項目に有意差を認めなかった。PD群においてHY重症度間で, 歩行項目に有意差を認めなかった。
【結論】 PD群の歩行は, 力が小さく, 狭い歩幅で歩行速度が遅いことを, 携帯歩行計を用いて定量的に証明した。

P-013-7

パーキンソン病の歩行リズムと運動障害の関連: リズム変動幅とゆらぎ特性による検討

東京工業大学 総合理工学研究所, 関東中央病院 神経内科
○太田玲央¹, 内富寛隆¹, 小川健一郎¹, 織茂智之², 三宅美博¹

【目的】 歩行においては, リズムが重要である。パーキンソン病(PD)患者では運動障害がよく見られるが, その歩行リズムは大きく変動し, 不規則にゆらぐ。しかし, その歩行リズムと運動障害との関連は十分明らかでない。本研究では, 歩行リズムの変動幅を歩行周期の変動係数(CV), リズムのゆらぎ特性をスケールリング指数 α で分析し, CVと α を組み合わせて歩行リズムの評価プラットフォームを構築し, PDの運動障害との関連を明らかにする。
【方法】 対象: 45名のPD患者(改変Hoehn-Yahr重症度H-Y:1-3)と, 17名の健常高齢者。方法: 患者は両足の靴の下に圧力センサを装着した状態で約3分間廊下を歩行し, 足の接地情報を用いて歩行周期を約150個ずつ算出し, 歩行周期のCVとスケールリング指数 α を求めた。PDの運動障害として姿勢反射障害に注目し, その症状から被験者を3群に分け, CVと α を組み合わせて線形判別し, 判別率を求めた。さらに判別関数の傾きからCVと α の分類を与える寄与を比較した。具体的には次の二つの分類を行った。分類1)姿勢反射障害が無いH-Y2以下の群(n=36)と障害があるH-Y2.5以上の群(n=26)を分類した。分類2)障害のあるPD患者の中で軽度の異常があるH-Y2.5(n=11)と明らかな異常があるH-Y3(n=15)を分類した。
【結果】 姿勢反射障害の症状に関する二つの分類ができた。姿勢反射障害の有無の分類(分類1)では判別率が71%であり, 主にCVによって分類された。姿勢反射障害がある中でH-Yの軽重の分類(分類2)では判別率が69%であり, 主に α によって分類された。以上よりPDの進行において姿勢反射障害が起こるとCVが増大して, その後に α が低下することが示唆された。
【結論】 歩行リズムのCVと α によってPDの姿勢反射障害の有無と姿勢反射障害がある中で重症度の軽重の分類が行え, 歩行リズムと姿勢反射障害との関連が明らかになった。歩行リズム分析がPD患者の運動障害の進行に関する評価に有用であることが示唆された。

P-013-8

パーキンソン病患者の歩行周期と歩行加速度の変動幅に関する検討

東京医科大学 神経内科, 東京医科大学 医学教育学講座, 社会保険蒲田総合病院
○赫 寛雄¹, 石村洋平¹, 高澤朋子¹, 小林万希子¹, 永倉 玲¹, 内海裕也³, 相澤仁志¹, 三苦 博²

【目的】 我々はこれまで, 携帯型歩行分析計 (PGR) を用いてパーキンソン病 (PD) 患者の歩行の定量的解析を試みてきた。今回, PD患者の1日の歩行周期と歩行加速度の変動幅に注目し, その特徴について検討を行った。
【方法】 対象はHoehn & Yahr ≤stage 3, 運動合併症のないPD患者連続57例 (男性 34例, 女性23例, 平均年齢70.0±6.6)。被験者の腰にPGRを装着し, 自由歩行下での24時間の連続測定を行った。PGRによって記録された加速度ベクトルの波形からパターンマッチングにより歩行加速度のみを識別分離して歩行加速度と歩行周期を求め, 1日の平均歩行周期と平均歩行加速度を算出した。また1日の歩行周期と歩行加速度の変動幅の指標として, 各例ごとにそれぞれの変動係数を求め, 平均歩行周期との間に関係を調べた。同時に健常者15例についても同様の測定を行った。
【結果】 1) 平均歩行周期はPD患者と健常者との間に有意な相関は認められなかった。平均歩行加速度は, PD患者では健常者に対して有意に低下していた (p<0.01)。2) 健常者における歩行周期の変動係数と平均歩行加速度との間には明らかな関連性は認められなかった。一方, PD患者の歩行周期の変動係数は平均歩行加速度が低い例では減少しており, 両者の間には有意な正の相関が認められた (R=0.43, p<0.01)。3) 健常者における歩行加速度の変動係数は, 平均歩行加速度が低い例では高く, 両者の間には有意な負の相関が認められた (R=-0.57, p<0.05)。一方, PD患者の歩行加速度の変動係数は, 平均歩行加速度が低下している例では逆に減少しており, 両者の間には有意な正の相関が認められた (R=0.47, p<0.01)。
【結論】 PDでは病期の進行とともに歩行周期と歩行加速度の変動幅が減少し, 歩行の随意的, 或いは自動的な調節能が低下している可能性が示唆された。

P-013-9

磁気コイル型指タッピング計測装置によるパーキンソニズムの協調運動障害の検討

順天堂大学医学部附属順天堂医院 脳神経内科, 日立製作所中央研究所
○上野真一¹, 奥住文美¹, 波田野琢¹, 下 泰司¹, 佐野佑子², 神島明彦², 服部信孝¹

【目的】 パーキンソン病 (PD) の上肢における動作緩慢を検出する際に指タッピングは良い指標となる。この運動は振幅, 速度, リズム等の要素から構成されるが定量化は困難であった。今回我々は磁気コイル型指タッピング解析装置で両手の協調運動, 片手タッピング, 両手タッピングに関して定量的に評価した。
【方法】 2013年10月から12月の間に当院を受診したPD22名, 進行性核上性麻痺2名(67±11歳, 男性13例), 及び正常コントロール6名 (74±7.4歳, 男性4例) を対象とした。条件は, オン時間に母指と示指の指タッピング課題を10秒ずつ, 片手タッピング, 両手タッピング(in phase/anti phase)で行い, 日立製UB-1を用いて解析した。Anti phaseに関しては前頭葉機能低下の有無で2群に行い位相差の比較検討を行った。その他に関しては距離, 速度, 加速度, インターバル周期のパラメータをpaired-t検定で比較検討した。
【結果】 前頭葉機能低下群では位相差が217度であるのに対して, 正常群では170度と有意に差を認めた(p=0.03)。コントロール群では174度とより180度に近い傾向があった。片手タッピングと両手タッピングの比較では障害側・非障害側いずれの場合もタッピング間隔(Hz)が3.2±1.2から3.5±1.0, 3.1±1.1から3.4±1.0へ有意に改善した(p<0.05)。単独でタッピングを行った場合と検査にあわせてタッピングを行った場合の比較では, 片手課題と両手課題いずれにおいても距離, 速度, 加速度に有意な改善を認めた(p<0.05)が, コントロール群での改善はなかった。
【結論】 両手協調運動に関しては前頭葉機能との相関が示唆された。両手では片手で行うよりもインターバル周期が改善し, 検査とあわせて行うといずれのパラメータも改善した。指タッピングを正確に評価する場合, 片手かつ単独で行わせる必要がある。片手で行うよりもインターバル周期が改善し検査とあわせて行うといずれのパラメータも改善した。指タッピングを正確に評価する場合, 片手かつ単独で行わせる必要がある。

P-013-10

パーキンソン病におけるMyerson徴候についての検討(第四報)

済生会横浜市南部病院 神経内科, 横浜国立大学医学部付属病院神経内科・脳卒中心科, 帝京大学医学部附属溝口病院神経内科
○植松絵里¹, 吉田 環¹, 上田直久², 馬場泰尚³, 見矢野繁², 鈴木ゆめ², 黒岩義之²

【目的】 パーキンソン病患者 (PD) におけるMyerson徴候の特徴について, 圧感知モニターを応用しトリガーを用いた方法で眼輪筋の表面筋電図を測定し, 電気生理学的に観察する。
【方法】 対象は, PD群16名 (男: 8人, 女: 8人, 平均年齢71.5±5.5歳) と正常コントロール (NC) 群9名 (男: 4人, 女: 5人, 平均年齢71.0±3.3歳)。PD群, NC群それぞれの特徴について眼輪筋の表面筋電図を用いて評価した。圧感知モニターを被験者の眉間に貼付し, モニターを検査者が指で叩くことでトリガーがかかり, その都度眼輪筋の表面筋電図の測定が開始される仕組みとなっている。叩打部位は3か所とし (鼻根部を0, その上方2cm地点を+2部位, 4cm上方を+4部位と定義), それぞれの部位を叩打した際の眼輪筋の表面筋電図を測定した。また, 刺激を20回繰り返した際に同期して出現する波形をR1・R2・R3と順に定義し, 今回, 主にR3成分の出現を認めた症例数, 潜時等について評価を行った。
【結果】 PD群のR3成分の出現は0部位で4例, +2部位で4例, +4部位で1例で認めた。NC群では0部位で1例のみに認めた。また, R3の潜時は約34~37msであった。
【結論】 瞬目反射におけるR1, R2成分については一般的によく知られているが, R3成分については知られていないことが多い。R3成分はR2成分に比較し出現の閾値が高く, 侵襲性刺激に対して応答する成分であるとされている。R3成分について考察することはすなわち, Myerson徴候の評価の手法をより深く追究することにつながると思われる。

P-014-1

臨床的にPSP-Cと診断した3症例の臨床的, 画像的特徴

東京慈恵会医科大学葛飾医療センター 神経内科, 東京慈恵会医科大学葛飾医療センター 放射線科, 東京慈恵会医科大学附属病院 神経内科
○大本周作¹, 橋本昌也¹, 崎本芳大², 村上舞子¹, 川崎敬一¹, 井口保之³, 鈴木正彦¹

【目的】 近年, 進行性核上性麻痺 (PSP) の一亜型として小脳失調が目立つ症例 (progressive supranuclear palsy with predominant cerebellar ataxia: PSP-C) が報告され注目されている。しかしその特徴について詳細に検討された報告は少ない。今回我々は臨床的にPSP-Cと診断した3症例について臨床的, 画像的特徴を検討した。
【方法】 当院にて臨床的にPSP-Cと診断した3症例について臨床的特徴, および脳MRI, 脳血流検査 (¹⁵OIMP SPECT) 結果を解析した。
【結果】 平均年齢は74.3歳, 経過は1例が1年, 2例が5年であった。全症例で四肢・体幹失調, 失調性構音障害, 核上性垂直眼球運動障害, 易転倒性, 前頭葉徴候を認めた。2例に姿勢反射障害, および軽度の動作緩慢を認めたが, 静止時振戦や筋強剛は認めなかった。また, いずれの症例においても自律神経障害を認めなかった。全症例においてFrontal Assessment Battery (FAB)は低得点を示し, 2例で軽度性認知機能低下を認めた。頭部MRIでは全例に中脳被蓋の萎縮を認め, 2例で全症例の小脳萎縮がみられた。SPECTでは1例で小脳の血流低下, 2例で前頭葉の血流低下を認めた。
【結論】 高齢発症, 四肢体幹失調, 早期からの易転倒性, 核上性垂直眼球運動障害の存在に加え, 自律神経障害がないことなどがPSP-Cを示唆する所見として重要と考えられた。画像的には中脳被蓋の萎縮を認めたが, 小脳萎縮やSPECTでの小脳血流の所見は一定でなかった。

P-014-2

進行性核上性麻痺における認知機能障害と脳血流の関連

大分大学病院 神経内科学講座

○木村成志, 佐々木雄基, 天野優子, 石橋正人, 木村有希, 近澤 亮, 齋内健一, 竹丸 誠, 麻生泰弘, 中村憲一郎, 平野照之, 松原悦朗

【目的】これまで我々は、進行性核上性麻痺 (PSP) では帯状回前部と視床の血流低下が特徴的であることを報告した。今回はPSPの認知機能障害と関連する脳血流低下部位を明らかにする。

【方法】2006年から2013年までに当施設でPSPと診断し、頭部MRIおよび脳血流SPECTを施行された28例 (男:女=22:6, 平均年齢 73.4歳, 平均履病期間2.5年) を対象とした。全例にMMSE又はHDS-R, UPDRSを施行した。認知症の診断にはNIA-AAの臨床診断基準を用いた。脳血流SPECTの解析はSPM8を用いて施行した。年齢, 性別を合わせた健常者を対象群とし、認知症(+群)と(-群)の脳血流低下部位を検討した。

【結果】PSP28例中18例に認知症を伴っていた。認知症(+群)と(-群)で年齢, 罹病期間, UPDRSに有意差はなかった。MMSE及び全脳血流量は認知症(+群)で有意に低下していた ($p < 0.0001$, $p = 0.0087$)。全PSP症例では、対照群に比して帯状回前部, 視床, 下前頭回, 上側頭回の血流低下を認めた。認知症(-群)では、対照群に比して下前頭回, 尾状核, 帯状回の血流低下を認めた。これに対して認知症(+群)では、視床, 下前頭回, 帯状回前部, 上側頭回に血流低下を認めた。PSPに認知症を伴うと全脳血流量, 特に前頭葉内側面および側頭葉の血流が低下する。

【結論】PSPの認知機能低下には前頭葉内側面と側頭葉の機能低下が影響している可能性がある。

P-014-3

DARTELによるRichardson症候群の視床体積減少の検討

¹慈恵医大葛飾医療センター神経内科, ²慈恵医大神経内科○鈴木正彦¹, 大本周作¹, 村上舞子¹, 橋本昌也¹, 川崎敬一¹, 井口保之²

【目的】Richardson症候群 (PSP-RS) の視床体積は罹病期間に応じて減少することが報告されたが、本研究ではPSP-RSとパーキンソン病 (PD) において視床体積の比較検討を行い鑑別診断に有用かを検討した。【方法】各種臨床診断基準を満たしたPSP-RS11例 (77.9 ± 7.1y), PD21例 (73.4 ± 8.0y), 健常者12例 (69.6 ± 7.0y) を対象とし、Volumetric Interpolated Breath-hold Examinationシーケンスで撮影したT1コントラスト3D-MRI画像に対して画像統計解析ソフトStatistical Parametric Mapping (SPM8)とDARTELを用いて各群の視床体積の比較を行った。【結果】PSP-RS群の視床体積は、健常者群ならびにPD群に比し統計学的に有意な減少を認めた。一方PD群対健常者群では視床体積に有意差はなかった。【結論】DARTELによる視床体積評価はPSP-RSとPDとの鑑別に有用であり、パーキンソン徴候発症早期における鑑別診断にも応用できる可能性が示唆された。

P-014-4

進行性核上性麻痺の臨床亜型

¹高知大学病院神経内科, ²鳥取大学医学部脳神経内科○大崎康史¹, 瀧川洋史², 森田ゆかり¹, 古谷博和¹, 中島健二²

【目的】進行性核上性麻痺 (PSP) の臨床亜型を検討すること。

【方法】2009年から2013年までに、2つの大学病院と各々の近隣医療機関において、進行性核上性麻痺 (PSP) 患者を抽出し、PSPの臨床亜型を分類した。

【結果】最終の臨床診断がPSPである症例が合計55例であった。この55例の臨床亜型は、Richardson症候群40例, PSP-parkinsonism (PSP-P) 7例, PSP-pure akinesia with freezing (PSP-PAGF) 2例, PSP-corticobasal syndrome (PSP-CBS) 2例, PSP-progressive non-fluent aphasia (PSP-PNFA) 1例, PSP with predominant cerebellar ataxia (PSP-C) 1例, possible PSP2例であった。

【結論】臨床亜型としては70%以上がRichardson症候群であり、Richardson症候群とPSP-Pは約6:1であった。その他に、PSP-PAGF, PSP-CBS, PSP-PNFA, PSP-Cの臨床亜型も少数例が該当した。

P-014-5

進行性核上性麻痺の発声障害：吃音を呈した7例の検討

徳島病院

○谷口百合, 宮田 七, 川道久美子, 乾 俊夫, 有井敬治, 川村和之, 三ツ井貴夫

【目的】進行性核上性麻痺 (以下PSP) はパーキンソンズム, 認知症に加え、易転倒性を特徴とする神経変性疾患である。我々は吃音を併発したPSPを経験したことから、その発声障害に関する検討を行った。

【対象と方法】対象はPSP13例で年齢は70.6 ± 5.5, 男性10名, 女性3名, これらの患者について、発声障害の有無を検討し、さらに神経学的所見, 認知機能, 並びにMRI, 脳血流シンチグラフィの検査を施行した。

神経学的には全患者に無動を中心としたパーキンソンズムが認められ、歩行障害, 易転倒性が顕著であった。また、このうち4例は著明なすくみ足がみられ、発話において語頭音の繰り返しを主とし、語頭音の引き伸ばしやブロックなどの吃音症状を認めた。また、そのうち1例においては、吃音症状に加え、発話の無声化などの顕著な発声障害を認めた。

【結果】吃音を呈した7例の認知機能は、MMSE27.4 ± 1.9, FAB13.1 ± 2.1であり、吃音のみられなかった6例はMMSE23.3 ± 4.9, FAB11.6 ± 2.3は正常または軽度低下の範囲であった。音響分析では、語頭音の繰り返し, 語頭音の引き伸ばし, ブロック, 語句の繰り返し, 言い直しなどの吃音症状がみられた。その中でも、吃音症状が重症であった患者では適切な音声キューを与えることで発話を開始することが可能であった。脳血流シンチグラフィでは、帯状回, 楔前部, 頭頂葉などの血流低下が認められた。吃音症状を呈した1名の患者では両側下前頭回付近 (Broca野) の血流低下がみられた。

【結論】すくみ足を主徴とした13名のPSP患者のうち、発声障害は3名で認められ、この患者はすくみ足も著明であった。その病態には、すくみ足と同様の運動開始プログラムの障害の存在が示唆された。

P-014-6

小脳失調を呈した進行性核上性麻痺の臨床的特徴の検討

¹東京大学医学部神経内科, ²東京大学医学部放射線科, ³福島県立医科大学医学部神経内科○新見 淳¹, 濱田 雅¹, 寺尾安生¹, 代田悠一郎¹, 花島律子¹, 百瀬敏光², 宇川義一³, 辻 省次¹

【目的】The National Institute of Neurological Disorders and Stroke and the Society for PSP (NINDS-SPSP) における進行性核上性麻痺 (PSP) の診断基準では、「病初期からの著明な小脳症状」は診断の除外項目であるが、近年、小脳性運動失調を呈する非典型例 (PSP with cerebellar ataxia) が存在することが知られるようになってきた。本研究の目的は小脳失調を伴うPSPの臨床的特徴を明らかにすることである。【方法】2004年から2013年に診療し、臨床的にPSPが強く疑われた43症例を、小脳性運動失調を伴う群11症例 (男性6症例, 女性5症例, 平均年齢66.9歳) と伴わない群32症例 (男性19症例, 女性13症例, 平均年齢70.5歳) に分け、神経学的所見および脳血流SPECT画像について比較検討した。【結果】神経学的所見では四肢の筋強剛 (induced rigidityを含む) について、小脳性運動失調を伴う群で11症例中1症例, 小脳性運動失調を伴わない群では32症例中24症例に認めた。また脳血流SPECTを撮像した39症例において、小脳性運動失調を伴う群で11例中9例, 小脳性運動失調を伴わない群で28例中4例に小脳の血流低下を認めた。【結論】小脳性運動失調を伴うPSPでは、四肢の筋強剛が比較的目的に多く、脳血流SPECTで小脳の血流が低下する傾向があった。小脳失調症を伴うPSPで筋強剛が見られにくいのは、小脳障害による筋緊張低下が合併している可能性がある。

P-014-7

顔面の発汗過多を呈した進行性核上性麻痺の3例

¹徳島病院 神経内科, ²徳島病院 臨床研究部○川村和之¹, 有井敬治¹, 乾 俊夫¹, 三ツ井貴夫^{1,2}

【目的】進行性核上性麻痺 (PSP) は、易転倒性, 核上性注視麻痺, パーキンソンズム, 認知機能低下を主要徴候とする神経変性疾患である。PSPは自律神経障害の合併が知られているが、その病態は十分に解明されていない。特に発汗過多については全く注目されていない。我々は顔面を中心とした著しい発汗過多を呈したPSPを3症例経験したので、その病態についての若干の考察を加えて報告する。【方法】顔面の発汗過多を呈したPSPの自験例3症例について、病歴と検査 (心電図R-R間隔, Schellong起立試験, 薬物点眼試験等) から、発汗障害以外の自律神経障害の有無を検討した。さらに、温熱性発汗試験とアセチルコリンによる発汗誘発試験を実施し、発汗障害のメカニズムについて検討した。【結果】患者1はRichardson typeの男性で、56歳で発症し、59歳時に発汗異常が出現した。患者2はparkinsonian typeの男性で、72歳で発症し、77歳時に発汗異常が出現した。患者3はRichardson typeの女性で、70歳で発症し、75歳時に発汗異常が出現した。全患者とも、周期性に、顔面を中心とした大粒の汗がしたたるほどの発汗過多を呈した。患者1, 2では発汗過多は体幹と両上肢におよび、患者3では体幹にも軽度認められた。全患者で、下半身の発汗は消失していた。持続はいずれも1時間から数時間であった。他の自律神経症状として起立性低血圧はなかったが、膀胱直腸障害を認めた。心電図R-R間隔はいずれも正常範囲内であった。【結論】本例では、脊髄髄節レベルの交感神経中枢の変性により下半身の発汗低下がおこり、代償性に顔面を中心とした上半身の発汗亢進がもたらされたと考えられた。

P-0148

臨床的に非典型型進行性核上性麻痺(PSP)が疑われた3症例の電気眼振図(ENG)検討

¹天草病院 神経内科, ²順天堂大学・脳神経内科, ³銀座内科・神経内科クリニック, ⁴東京臨海病院・神経内科
○横田淳一^{1,2,3}, 霜田里絵^{2,3}, 今井壽正^{2,4}, 本井ゆみ子²

【目的】進行性核上性麻痺(PSP)は、発症1年以内の著明な易転倒性や垂直性核上性眼球運動障害などを主徴とし頸部後屈、仮性球麻痺、認知機能障害などの症状を伴う緩徐進行性の変性疾患とされる。しかし、その後、そうした典型例とは明らかに臨床症状の異なる非典型例も種々報告されるようになった。今回、そうした非典型例の中で病初期から小脳症状が目立った1例(PSP-C), corticobasal syndromeに類似した1例(PSP-CBS), 前頭側頭葉型認知症を呈した1例(PSP-FTD)など経験し電気眼振図(ENG)検査から責任病巣中心に検討を行ったので報告する。
【方法】当科外来受診時に易転倒性、垂直性運動障害、左右注視眼振とも認められたPSP-C型1例(73歳経過2年), PSP-CBS型1例(75歳経過3年), PSP-FTD型1例(82歳経過7年)につきENG検査を行った。【結果】3例とも共通して水平・垂直注視眼振 square wave jerks, saccadic pursuit, 視運動性眼振(OKN)解発不良, 温度眼振不良, visual suppression不良であった。【結論】今回の3症例は経過・臨床症状は全く異なっていたが、ENG所見に関しては共通した特徴がみられた。また、自覚的な眼症状の顕著でない時期から、ENG検査では急速眼球運動のみならず緩徐眼球運動や前庭眼反射などにも種々の障害が認められた。病理学的には、視床下核・淡蒼球・黒質・上丘・歯状核など中心に多彩な病変が認められるが、少なくとも眼球運動障害に関しては共通した神経回路に障害が生じたと考えられた。しかも、その責任病巣は、従来から指摘されている基底核・上丘・中脳被蓋部以外にも橋核・室頂核など、より広範な部位の神経回路にも病初期から病巣が波及していると推察された。

P-0149

進行性核上性麻痺に対する3系統神経伝達物質補充療法による歩行・起居動作能力評価

¹新さっぽろ脳神経外科病院 神経内科, ²鎌ヶ谷総合病院千葉神経難病医療センター
○濱田恭子¹, 岸本利一郎¹, 湯浅龍彦²

【目的】私共は2011年、当院に進行性核上性麻痺(PSP)患者12例に対する3系統神経伝達物質(ドパミン・ノルアドレナリン・アセチルコリン)段階的補充療法が中長期的な症状改善に有効であったことを報告し、2012年純粋無動症患者4例に対しては同治療が有効であったこと、2013年PSP患者3例に同時に補充を開始し長期にわたり症状改善状態を維持できたことを報告した。今回、新規発症PSP患者6名に3系統神経伝達物質補充療法を行い、治療前後の歩行・起居動作の計測を行い、治療効果を検討した。
【方法】National Institute of Neurological disorders and Strokeのクライテリアによりprobable PSPと診断した6名の新規発症患者6名を、患者の同意の下に本研究に参加登録した。1名はレボドパ+ドロキシドパ+リバスチグミン、5名はレボドパ+ドロキシドパ+ガラントミンを同時投与を開始した。治療前・1ヶ月後・2ヶ月後の10m歩行・Timed up and go test(TUG), 歩行耐久性を計測し評価した。
【結果】10m歩行は治療前平均15.4秒/32.6歩, 1ヶ月後平均12.8秒/28.0歩, 2ヶ月後平均12.5秒/25.7歩。
TUGは治療前平均36.3秒, 1ヶ月後平均16.4秒, 2ヶ月後平均14.4秒。
歩行耐久性は治療前平均125m, 1ヶ月後平均316m, 2ヶ月後平均483m。
平均して治療開始から1ヶ月後には計測項目の改善が認められ、2ヶ月後も維持されていた。
特に副作用は出現しなかった。
【結論】進行性核上性麻痺患者に対する3系統神経伝達物質(DA・NA・ACh)補充同時開始は、歩行・起居動作において治療上の有用性が高い。

P-014-10

進行性核上性麻痺類似の臨床症状を呈する遺伝性神経疾患家系の遺伝子解析研究

¹北海道大学神経内科, ²市立稚内病院
○矢部一郎¹, 白井慎一¹, 高橋育子¹, 中野史人¹, 佐藤和則¹, 廣谷 真¹, 加納崇裕¹, 國枝保幸², 佐々木秀直¹

【背景と目的】進行性核上性麻痺はパーキンソンズを呈する疾患のなかではパーキンソン病、多系統萎縮症に次いで頻度の高い疾患である。孤発性疾患ではあるが、まれに家系内に複数の発症者をみた家系も報告されている。われわれは最近、進行性核上性麻痺類似の臨床症状を呈する遺伝性神経疾患家系を経験した。本疾患の原因遺伝子の同定を目指し遺伝子解析を行った。
【臨床像】発症者は61歳男性、43歳頃よりもの忘れが出現し、徐々に増悪。近医精神神経科で若年性認知症と診断され経過観察されていた。52歳頃より動作緩慢や易転倒性が出現し、53歳時に当科初診。認知機能障害(MMSE 12/30)、垂直性核上性眼球運動障害、頸部に強い筋強剛、強度の姿勢反異常、両側把握反射、吸引反射が認められた。脳MRIでは側頭葉萎縮に加えて脳幹部特に中脳被蓋部の萎縮が顕著であり、加えて橋にhot cross bun徴候を認めた。脳血流SPECTでは前頭葉内側、側頭葉、脳幹の血流低下が顕著であった。問診上、同様の家族歴を母と兄について認め、診察することができた。兄は現在64歳で発症者とはほぼ同様の臨床経過と神経徴候を認めていた。母は現在87歳で80歳頃よりパーキンソンズで発症しており、認知機能障害の程度は子等のそれより軽度であった。
【遺伝子解析結果】インフォームドコンセントを得た後、発症者3名および非発症者4名の血液からDNAを抽出し、MAPT遺伝子を含む50遺伝子を候補遺伝子として解析したが、それらの遺伝子には原因となる変異を認めなかった。
【考察】本症は既知の遺伝性疾患とは異なる原因により発症する神経変性疾患の可能性がある。臨床像は進行性核上性麻痺に類似するが、画像所見には他の神経変性疾患に類似する点もある。原因遺伝子同定のためには発症者および非発症者のエクソーム解析および家系を対象とした連鎖解析を行うと共に、同様の症例を蓄積する必要がある。

P-015-1

小脳失調症のリズム解析評価の試み(第2報)

¹鳥取大学病院 脳神経内科, ²信州大学医学部第三内科
○安井建一¹, 田尻佑喜¹, 吉田邦広², 中島健二¹

【目的】小脳失調症の評価はSARA, ICARSなどが用いられているが、定量性、短期変化の側面から十分な評価法とは言えない。われわれは発語、反復運動で認められる小脳失調症のリズム障害に着目し、評価に用いることが出来るか、昨年度に引き続き検討した。【評価法】自己ペースでリズム、音量を一定にするよう指示し、単音節、手掌で大腿を叩く運動(左・右)、足底で床を踏み鳴らす運動(左・右)の5つの課題を行わせ、発する音を録音し、運動速度の変動係数(CV)を算出した。【方法1】信頼性の評価として、9例のSCA患者を対象に同一日に2人の神経内科評価者が評価(評価者間評価)、1か月間隔を空けて同一評価者が評価(評価者内評価)を行い、 α 係数、ICCを算出した。【結果1】両評価とも、上肢で0.8以上、総タスク、四肢タスクでは0.9以上と高値であった。【方法2】当施設および共同研究施設で治療中のSCA患者35名(SCA6:20名, SCA31:15名)と健常対照者22名に対して単回評価を検討した。【結果2】健常対照の総タスクCV、四肢タスクCVは16.1, 12.3%であった。SCAは23.8, 32.5%と有意に高値であった。総タスクCV(R=0.69)、四肢タスクCV(R=0.68)はSARAと高い相関が得られ、特にSCA31はSCA6に比してSARAと良い相関(それぞれR=0.84, R=0.82)があった。【方法3】当施設のSCA患者12例に対して、6ヵ月、12ヵ月の経時的変化を検討した。【結果3】6ヵ月ごとの評価結果を比較すると、一定の再現性は認められたが、ばらつきが強く、経時的な悪化を有意に捕らえることは出来なかった。【まとめ】SCA患者の運動リズム解析を行い、その評価に用いることができるか検討した。評価者内、評価者間の信頼性は総タスク、四肢タスクで高いICC、 α 係数が得られた。総タスクCV、四肢タスクCVはSARAと相関を示し、特にSCA31が良い相関を示した。6ヶ月ごとに行った3回の検査では病状変化を捕らえる検査値の変化は確認できなかった。

P-015-2

携帯歩行計を用いた小脳性歩行障害の解析

筑波大学医学医療系神経内科学

○保坂孝史, 石井一弘, 柳葉久実, 山本詞子, 寺田 真, 山口哲人, 中馬越清隆, 富所康志, 詫間 浩, 石井亜紀子, 渡邊雅彦, 玉岡 晃

【目的】歩行障害を伴う疾患の歩行状態を記録できる小型で簡便な携帯歩行計が開発され、パーキンソン病では定量的歩行解析が試みられているが、小脳性歩行障害で携帯歩行計を用いて定量的に検討された報告はない。本研究では小脳性歩行障害の患者で、携帯歩行計で定量的解析を行い、小脳性歩行障害の特徴や失調の重症度との関係について検討した。【方法】対象は2013年5月~10月までに当科を受診した小脳失調症を有する9症例で、男性6例、女性3例であった。背景疾患は、多系統萎縮症(MSA-C)7例、遺伝性脊髄小脳変性症2例であった。年齢は51歳~66歳(平均59.7歳)であり、小脳失調の評価指標であるSARAスコアは6~13点(平均8.6点)であった。9例中7例に神経伝導検査が施行され、いずれの症例でも末梢神経障害は認められなかった。全症例で10m歩行を2回施行し、腰に装着した携帯歩行計(見守りゲイトR)を用いて、平均加速度、歩行速度、歩幅、上下変動量、左右変動量などのパラメータを解析し、SARAスコアとの各パラメータとの相関を調べた。【結果】小脳性歩行障害は正常人と比べて左右変動量が大きく、SARAスコアと左右変動量には正の相関を認めた。また、SARAスコアと歩行速度には負の相関を認めた。一方でSARAスコアと歩幅、SARAスコアと平均加速度には相関認められなかった。【結論】小脳性歩行障害は体幹の前後左右の動揺が増え、左右変動量は大きくなる。また体幹動揺を安定させるため、代償性に開脚歩行を行い、歩行速度は遅くなる。本研究ではSARAスコアと左右変動量および歩行速度に相関が認められており、携帯歩行計で小脳性歩行障害を定量化できることが示めされた。小脳性歩行障害に対する治療介入の効果判定に携帯歩行計は有用である。

P-015-3

脊髄小脳変性症における高次機能の検討

東邦大学医療センター佐倉病院

○館野冬樹, 榊原隆次, 露崎洋平, 尾形 剛, 岸 雅彦

目的: 脊髄小脳変性症(遺伝性・孤発例)における高次機能障害を検討する。
対象: 2008~2011年に当院神経内科を受診した患者の内、診察・遺伝子検査を含む検査により脊髄小脳変性症と診断された21名(男性11名、女性10名、SCA1:1名, SCA3:1名, SCA6:5名, SCA8:1名, 平均年齢65.4年, 平均罹病期間5.6年)を対象としてMini-Mental State Examination(MMSE)・Frontal Assessment Battery (FAB)・Alzheimer's Disease Assessment Scale(ADAS)を施行した。全ての患者は3年間以上フォローアップされており診断確定としている。
結果: 平均MMSE: 26.1(正常<24), FAB13.4(正常<16), ADAS8.6(正常<10)と前頭葉型の認知機能障害を呈していることが認められた。
考察: 脊髄小脳変性症における高次機能障害の報告は極めて少なく現在SCA1・SCA36の報告があり全体的認知機能低下を来さず、前頭葉型認知機能障害を呈することが報告されて、責任病巣は小脳と前頭葉と考えられている。今回の検討においても同様の小脳・前頭葉障害より生じていると考える。発表においては、FAB内容の検討・文献的考察を加え発表する。
結語: 脊髄小脳変性症は前頭葉型認知機能障害を来す可能性が示唆される。

P-015-4

孤発性小脳性運動失調症の遺伝子解析

¹東邦大学医療センター佐倉病院内科学神経内科, ²東邦大学医療センター佐倉病院内放射線科, ³千葉大学大学院医学研究院分子病態解析学
 ○榎原隆次¹, 館野冬樹¹, 露崎洋平¹, 岸 雅彦¹, 寺田一志², 野村文夫³, 澤井 撰³

(目的)本邦での脊髄小脳変性症(SCD)の内訳は孤発例(spSCD)が70%, 家族例(fSCD)が30%と報告されている。spSCDのうち自律神経障害を来す多系統萎縮症(MSA)が多い。最近MSA以外のspSCDでfSCD遺伝子異常がみられたとの報告がある。我々はこの点について検討した。

(対象および方法)5年間に受診したSCDは140名(spSCD [3世代で同病が見られないものとした] MSA73名, その他36名, fSCD31名)で, このうちMSA以外のspSCDで遺伝子検査を希望した29名(81%)についてSCA1,2,3,6, 7,8,12,17,31,DRPLAを検討した。

(結果) spSCDの臨床型は純粋小脳型(C)24名, 合併型(C-plus: 錐体路徴候, ミオクローヌス, MRIでの軽度脳幹萎縮など)5名であった。C型の50%(SCA6が11名, SCA8 homo接合型が1名), C-plus型の全例(SCA1が2名, SCA2が1名, SCA3が1名, DRPLAが1名)に遺伝子異常が認められた。発症年齢はC型(平均67歳)がC-plus型(57歳)より高かった。spSCA6とfSCA6(7名)の発症年齢は平均69歳,59歳; 罹病期間は17年,13年と前者が大きく, CAG repeat数は23,25と前者が小さかったが有意差はなかった。

(考察・結語) spSCDで比較的高頻度にSCA6などのfSCD遺伝子異常がみられた。その理由としてSCA6で発症年齢が高齢なこと, 浸透率の差異などが考えられた。

P-015-5

SCA1の1家系3名の臨床的考察

自治医科大学 神経内科

○滑川道人, 本多純子, 直井為任, 嶋崎晴雄, 松浦 徹

【背景および目的】本邦における常染色体優性遺伝性脊髄小脳変性症のうちSCA1は地域差があるものの, 約2%と稀である。本施設で唯一のSCA1家系の臨床症状, 画像所見について検討した。【対象および方法】対象はspastic ataxiaを呈する母および兄弟の2世代3例。臨床症状および画像所見を検討した。また書面で同意を得た上で末梢血からDNAを抽出し, 患者のataxin-1遺伝子のCAGリピート数を検討した。【症例】症例1: 症例2, 3の母。38歳時, 歩行時ふらつきで発症。48歳より呂律緩慢, 50歳時より介助歩行, 51歳より嚥下障害が出現。体幹・四肢運動失調, 眼振, 呂律緩慢, 嚥下障害に加え, 腱反射は亢進していたが痙縮はなかった。さらに認知機能障害, slow eye movement, 左優位の四肢末梢に舞踏様運動がみられた。53歳時, 肺炎で死亡。全経過15年。症例2: 37歳男性。32歳より歩行時ふらつきで発症。緩徐進行し, 36歳から車椅子使用。多幸的でMMSE 23点。小脳失調, 呂律緩慢, 眼振に加え, 腱反射亢進, 足クローヌス, 両側Babinski反射は陽性だったが, 下肢の痙縮はなかった。頭部MRIでは小脳・脳幹の萎縮に加え, 橋に“hot cross bun” sign (HCBS) がみられた。症例3: 36歳男性。34歳時より歩行時ふらつきで発症。程度は軽度だが兄の神経所見と基本的には同様であった。頭部MRIではやはり橋にHCBSがみられた。なおataxin-1遺伝子のCAGリピート数は症例1: 53/25, 症例2: 52/26, 症例3: 51/25。【考察】1) 母親でみられた四肢の舞踏様運動は子供たちにはみられず, これは病期が進行してから出現する可能性がある。2) 小脳失調に舞踏様運動を伴う場合, 家族歴が不明でも積極的に関与性SCAを考慮すべきである。3) 腱反射は亢進し, 足クローヌスやBabinski反射といった錐体路徴候は陽性にもかかわらず, 下肢痙縮がみられないのが特徴的であった。4) HCBSがみられたSCA1の報告はごくまれである。

P-015-6

脊髄小脳変性症3型(SCA3)における抗精神病薬投与について

○医王病院 神経内科, ²医王病院 内科○本崎裕子¹, 池田篤平¹, 野崎一朗¹, 高橋和也¹, 田上敦朗², 石田千穂¹, 駒井清暢¹

[目的]脊髄小脳変性症3型(SCA3)における抗精神病薬の投与率について調査する。[方法]本人または家族の遺伝子検査によって確定診断され, X年~X+4年に特定疾患申請を行ったSCA3における, 抗精神病薬の投与率とその特徴について, 後方視的に診療録および臨床調査個人票を用いて調査した。抗精神病薬投与群と非投与群で, 評価時年齢, 発症年齢, 経過年数, 運動失調症状, 認知症の有無について解析した。運動失調については, Brief ataxia rating scale (BARS)を用いて評価した。

[結果]SCA3は計35例(男性17例, 女性18例)で, 評価時年齢は54.7±15.8歳(26歳~86歳), 発症年齢は39.6±13.6歳(17歳~71歳), 経過年数は15.2±7.4年(2~34年), BARSは14.8±4.8(4~20点)であった。このうち14例に抗精神病薬の投与歴があり, うち3例は全身状態悪化などにより投与が中止されていた。抗精神病薬投与群と非投与群では, 評価時年齢, 発症年齢, 経過年数は有意差を認めなかったが, BARSは抗精神病薬投与群で有意に高く(Mann-Whitney U-test, p<0.05), 運動失調症状はより重篤であった。認知症を有する例は抗精神病薬投与群で5例, 非投与群で4例であり, 認知症出現率に有意差は認めなかった(Fisher exact probability)。

[結語]SCA3では, 抗精神病薬投与を要する症状が出現し, それは運動失調症状の重症度と関連し, 重篤な認知機能低下とは関連しないことが示唆された。

P-015-7

DRPLA患者における, 臨床経過と頭部MRIの進展との関連についての検討

○西新潟中央病院 神経内科, ²西新潟中央病院 小児科○長谷川有香¹, 黒羽泰子¹, 谷 卓¹, 赤坂紀幸², 遠山 潤², 松原奈絵¹, 小池亮子¹

[目的] 歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症(DRPLA)では, 発症年齢や臨床病型, 頭部MRI所見に多様性がある。DRPLA患者における, 臨床経過と頭部MRI所見の進展との関連について検討した。

[方法]DRPLA患者20名の, 臨床経過と頭部MRI所見を評価した。更に, 経時的に頭部MRIを評価してきた症例を中心に検討を加えた。頭部MRIは, 大脳白質のT2-WI高信号と, 小脳・脳幹, 大脳の萎縮の程度を各々5段階で評価し, 橋・中脳・淡蒼球・視床の異常高信号の有無も評価した。

[結果] 対象20例の平均発症年齢30.8歳(2-77)で, 若年型7例, 早期成人型5例, 遅発成人型8例だった。頭部MRIは, 15例で複数回撮影され, 全43回を対象に評価した。全撮影時年齢の平均は40.7歳(7-80), 撮影時罹病期間の平均は11.9年(6-38)だった。

頭部MRI T2-WIの大脳白質高信号は, 高齢群ほど年齢が高く, 加齢と有意に相関していた(p<0.001)。しかし, 小脳失調症状と認知機能低下または学力低下が出現してからの期間とは相関しなかった。遅発成人型では, 初発時にすでに広範な大脳白質高信号を認める例や発症前よりごく軽微な変化があり約10年のうちに高度に進展した例もあった。大脳白質の高信号が高度な例が多く, 橋, 中脳, 脳幹にも高信号を認める例があった。

若年型では, 小脳・脳幹・大脳萎縮が進行するが, 大脳白質の高信号病変の進展は20年の経過で初めて出現した1例以外には明らかではなかった。

早期成人型では, 臨床経過がより長期にわたり, うち1例は, 小脳・脳幹・大脳萎縮の進行に加え, 発症21年後には失外套状態になった頃に白質高信号が出現し, 5年後には高度に進展した。

[結論] DRPLAでは臨床経過と頭部MRI所見は多様である。頭部MRI所見のうち, 小脳・脳幹, 大脳の萎縮が全例で経過に伴って進行するのに対し, 大脳白質高信号の伸展の仕方は異なる。大脳白質高信号の変化は, 加齢と相関して増強するが, 必ずしも臨床症状を反映していないことが示唆された。

P-015-8

遺伝性脊髄小脳変性症SCA6とSCA31の臨床的特徴の検討

神戸大学大学院医学研究科神経内科

○関谷博顕, 上田健博, 安井直子, 本岡里英子, 遠藤浩信, 野田佳克, 大崎理史, 徳岡秀紀, 鷲田和夫, 佐竹 渉, 久我 敦, 関口兼司, 古和久明, 菊田典生, 戸田達史

【目的】常染色体優性遺伝性脊髄小脳変性症のうちSCA6, SCA31は純粋小脳型とされる。しかし, 実際には孤発例に見える症例や小脳失調以外の症候を認めることがあり, 他の神経変性疾患との鑑別が必要となることも少なくない。そこで, われわれはSCA6とSCA31の臨床的特徴を明らかにするために, その臨床情報の解析を行った。

【方法】遺伝学的に診断されたSCA6の13例とSCA31の9例を対象とした。発症年齢や罹病期間, 臨床徴候, 家族歴の有無を後方視的に検討した。

【結果】発症年齢はSCA6が54.6±11.6歳, SCA31が59.8±6.6歳で, 受診までの罹病期間はそれぞれ6.3±4.7年, 5.7±3.9年であった。SCA6の9例(69.2%)とSCA31の5例(55.6%)では初発症状が歩行時のふらつきであった。両病型ともに全例で進行性の小脳失調を認め, SCA6の9例(69.2%)とSCA31の6例(66.7%)に眼振がみられた。SCA6の8例(61.5%)とSCA31の6例(66.7%)に錐体路徴候がみられ, そのうちSCA6の3例(23.1%)とSCA31の4例(44.4%)では錐体路徴候の原因となるような脳血管障害や頸椎症は明らかでなかった。錐体外路徴候はSCA6の4例(30.8%)とSCA31の3例(33.3%)にみられた。また, SCA6の5例(38.5%)とSCA31の4例(44.4%)では家族歴の取調べで家系内に類症を確認できなかった。

【結論】進行性の小脳失調を有する場合, 家族歴のない症例や, 小脳失調以外の神経学的異常を認める症例であっても, SCA6やSCA31を鑑別疾患に挙げる必要があると思われる。

P-015-9

眼球運動失行と低アルブミン血症を伴う早期発症型失調症-脂質異常症の検討

社会福祉法人聖母の騎士会 恵の聖母の家 小児科

○長倉智和, 佐藤圭右

【目的】眼球運動失行と低アルブミン血症を伴う早期発症型失調症(EAOH/AOA1)は, 常染色体劣性遺伝性の脊髄小脳変性症である。本症は幼児期に眼球運動失行, 歩行障害で発症し, 進行期に, 末梢神経障害, 低アルブミン血症, 脂質異常症が顕著となる。我々には, EAOH/AOA1の1例を経験。合併する脂質異常症のプロファイルを検討した。【症例】73歳女性。乳幼児期の精神運動発達は正常。4歳時, 眼球運動異常および微細運動拙劣に気づかれる。8歳時, 失調のため歩行困難となり, 以後, 在宅介護を受ける。末梢神経障害, 筋力低下が徐々に進行し, 30歳頃に立位不可, 40歳頃に座位保持不可となる。日常生活に全介助を要し, 45歳時に当施設入院。【結果】入院時現症: 顔面および四肢の浮腫著明。水平性眼振あり。四肢筋緊張低下, 筋力低下が著明。深部腱反射消失。四肢遠位筋萎縮, 指趾拘縮あり。筋力と四肢を呈した。入院時検査所見: 血算, 肝機能, 腎機能異常なし。血清総蛋白4.4g/dl, アルブミン2.2g/dl, 総コレステロール414mg/dl, 中性脂肪265mg/dl, HDL56mg/dl, LDL117mg/dl, VLDL469mg/dl。さらに, リポ蛋白分画にて broad β バンドをみとめた。神経伝導速度: 運動神経(正中神経28.1m/秒, 尺骨神経22.6m/秒)と著しく遅延。頭部CT: 小脳萎縮および虫部低形成。遺伝子検査: APTX 遺伝子のc.689_690insTホモ接合変異にてEAOH/AOA1と確定診断した。経過: 低アルブミン血症はさらに進行し, 70歳頃より1.0g/dlを下回った。脂質異常症に対してHMG-CoA還元酵素阻害薬を投与したが改善しなかった。73歳時に胆石症・胆嚢炎による敗血症を併発し死亡した。【考察】神経変性疾患の発症機序の一つとして酸化ストレスの関与が考えられている。本症例では, 著明な高LDL血症に加えて, リポ蛋白分画で broad β バンドをみとめ, 変性LDLの存在が疑われた。これらの脂質異常が慢性的な酸化ストレスの原因となり, 病態を修飾した可能性が示唆された。

P-015-10

REEPI1にp.Lys32Asn変異を認めた遺伝性痙攣性対麻痺の2家系例

¹横浜市立大学医学部 神経内科学・脳卒中医学, ²済生会横浜市南部病院, ³横浜市立大学医学部 遺伝学
○土井 宏¹, 吉田 環², 釘本千春¹, 松本直通³, 田中章景¹

【背景・目的】我々はこれまで主に常染色体劣性遺伝性小脳失調症・遺伝性形成対麻痺 (ARHSP) 例のエクソーム解析を行ってきた。今回、同解析から常染色体優性遺伝性HSP (ADHSP) の原因となるREEPI1変異を持つ、SPG31と考えられる家系例を同定したことで報告する。

【方法】血族婚家系のHSP例 (発端者) からゲノムDNAを抽出し解析に使用した。患者DNA3μgをAgilent社, SureSelect Human All Exon 51Mb Kitを用いてエクソームキャプチャーを行い, Illumina社HiSeq2000を用いた配列解析を行った。得られた結果の中から既知のAD/ARHSP原因遺伝子の変異を検索した。

【結果】発端者にADHSPであるSPG6の責任遺伝子NPIA1とSPG31の責任遺伝子REEPI1にヘテロ接合性ミスセンス変異 (それぞれp.Thr31Ile, p.Lys32Asn), ARHSPをきたしうる脳髄黄色腫症の責任遺伝子であるCYP27A1にヘテロ接合性ナンセンス変異 (p.R188X) を認めたが、既知のARHSP責任遺伝子にホモ接合性変異は認めなかった。日本人エクソームにおける変異頻度はNPIA1変異で16/408, REEPI1変異, CYP27A1変異ではともに0/408であった。罹同胞のゲノムDNAのサンガー法による解析ではREEPI1変異のみ共有していた。また、発端者家系と血縁関係不明な他家系のADHSP患者1名においてもREEPI1にp.Lys32Asnを認めることを確認した。

【考察・結論】日本人で稀なp.Lys32Asn 変異が類似の症状を呈する2家系でみられたこと、2家系3症例はSPG31と矛盾しない純粋型痙攣性対麻痺を呈していること、p.Lys32Asn 変異はSPG31患者において変異が集中している部位に存在する変異であることから、上記2家系はSPG31である可能性が高い。しかしSPG31では脳梁非薄化の報告がなく、発端者は脳梁非薄化を認めている点がこれまでの報告と異なり、その他の遺伝子変異が寄与している可能性や表現型の多様性がある可能性が示唆された。

P-016-1

ALS患者における筋力と疼痛との関係

¹狭山神経内科病院 リハビリテーション科, ²狭山神経内科病院 神経内科, ³文京学院大学大学院 保健医療学研究所
○芝崎彦彦¹, 沼山貴也², 望月 久³

【目的】ALS末期においては40~73%の患者が疼痛を経験するとされている。しかし臨床では、病態が進行し随意的な筋収縮が見られなくなると、疼痛が消失する症例を経験する。そこで本研究では、随意的な筋収縮の有無によって疼痛の有無に差があるのかを検討した。

【方法】対象は単語レベル以上でコミュニケーション可能なTPPV管理下のALS患者15名であった。患者からの聞き取りにより疼痛の有無と疼痛部位を調査した。疼痛部位は身体を頭部・体幹・肩・肘・手・股・膝・足の8部位に分けて調査した。筋収縮は疼痛部位に対応する52の筋群について、徒手筋力検査 (MMT) を用いて理学療法士が評価した。MMT評価の「0」を「筋収縮なし」、MMT「1」以上を「筋収縮あり」とした。部位別に筋収縮の有無と疼痛の有無との関連性をFisherの直接確率法を用いて検討した。

【結果】身体8部位のうち1つでも疼痛がある場合を「疼痛あり」とし、「疼痛あり」は53.3%、「疼痛なし」は46.7%で内13.3%の患者は過去に疼痛の経験があった。疼痛の部位は全身に及び一貫した傾向はみられなかった。15名の部位別の合計をみると、「疼痛あり」で「筋収縮あり」は48部位、「疼痛なし」で「筋収縮なし」は59部位、「疼痛あり」で「筋収縮あり」は10部位、「疼痛あり」で「筋収縮なし」は3部位であった。「疼痛あり」で「筋収縮なし」の部位は、体幹 (背部2, 胸部1) であった。「疼痛あり」は「筋収縮あり」の部位に多く、Fisherの直接確率法で有意な差が認められた (p<0.01)。

【結論】疼痛の発生率は53% (過去にありも含めると67%) で先行研究とほぼ同様だった。疼痛部位は筋収縮力が残されている事が多く、運動ニューロン障害の進行に伴い筋収縮力が低下する過程で疼痛を生じている可能性が推察された。今回の研究からは、疼痛の原因追及までには至っていないが、筋収縮力との関連性も考慮してALSの疼痛に対応すべきと思われる。

P-016-2

たこつぼ型心筋症を併発した筋萎縮性側索硬化症の検討

河北総合病院 神経内科
○片山真樹子, 鈴木 均, 海野佳子, 清水秀昭

【目的】高カテコラミン血症との関与が指摘されているたこつぼ型心筋症は、交感神経機能亢進状態にあるといわれている筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 患者に合併することがあり、注意すべき合併症と考えられるが、これまでの報告は少ない。そこで、たこつぼ型心筋症を併発したALSの臨床的特徴を明らかにする。【方法】ALSの経過中にたこつぼ型心筋症を併発した合併した自験例2例と、PubMedで検索し得た文献例5例について、年齢、性別、ALS発症からの期間、症状、たこつぼ型心筋症発症時の状況等の臨床的特徴について検討した。【結果】自験例1: 58歳女性。55歳時に上肢筋力低下で発症。球麻痺症状が重度になり、食事摂取困難で入院。入院中、突然の呼吸停止。その後、心電図でST上昇あり、心エコー、冠動脈造影でたこつぼ型心筋症と診断。胸部症状なし。たこつぼ型心筋症は約10日で改善したが、発症約1か月後で永眠。自験例2: 66歳女性。63歳時に上肢筋力低下で発症。球麻痺症状が重度で嚥下が困難になった。倒れているところを発見され入院。入院時の心電図で陰性T波あり、心エコーでたこつぼ型心筋症と診断。胸部症状はなし。約2週間で改善。文献例5例を加えた7例では、平均年齢は61.5歳、女性が5例、ALS発症からの期間は平均3.5年、たこつぼ型心筋症発症前に全例に球麻痺または呼吸筋麻痺がみられた。発症時の状況は、3例が排痰困難による呼吸困難後、1例が突然の呼吸停止後、1例は肺炎合併時と、呼吸に関する急なトラブルと関連している傾向があった。胸部症状の訴えがあったのは2例だった。たこつぼ型心筋症発症前に頸脈があったのは2例だった。1か月以内の死亡は3例だった。【結論】球麻痺または呼吸筋麻痺を伴うALS患者では、排痰困難など急激な呼吸状態悪化が誘因となり、たこつぼ型心筋症を発症する可能性が示唆され、ALSの合併症の一つとして、念頭に置く必要があると考えられた。

P-016-3

下位運動ニューロン障害を主症状としSOD1遺伝子exon1内に重複変異を認めた1家系

¹信州大学医学部脳神経内科, リウマチ・膠原病内科, ²国立病院機構鈴鹿病院神経内科
○中村昭則¹, 久留 聡², 日根野見代¹, 小林千夏¹, 木下朋実¹, 宮崎大吾¹, 池田修一¹

【目的】緩徐進行性の下位運動ニューロン障害を示す3世代1家系について、臨床的特徴および原因遺伝子について検討する。【方法】家系内患者5名 (男性1名, 女性4名) の臨床的特徴について検討した。また、遺伝子検査の同意を得た患者2名について脊髄性筋萎縮症及び筋萎縮性側索硬化症の既知原因遺伝子について検索を行った。【結果】患者の発症年齢は平均55.6±6.3歳 (47-66歳) で緩徐進行性の経過であったが、1名は発症4年後に心疾患で、2名は各々発症3年及び10年後に脳卒中で死亡した。残りの2名は発症して14年及び8年を経過しているが、現在も生存している。初発症状は4名が両下肢筋力の低下, 1名が労作時呼吸困難であった。1名で両側のBabinski反射を認めたが頸髄症を併発していた。電気生理学的検査は3名で施行され、針筋電図で多相性・高振幅電位を、末梢神経伝導速度検査で軽度の感覚及び運動神経障害を認めた。1名で腓腹神経生検が施行され、中等度の有髄神経線維の脱落と軽度の軸索変性を認めた。また、1名で排尿困難, 2名で頻尿が見られた。労作時呼吸困難で発症した1名は発症6年目でNIPPVが導入され3年を経過しているが、呼吸障害は進展していない。遺伝子検索を施行した2名の患者でSOD1遺伝子exon1内にフレームシフトを伴わない18塩基対の重複変異を認めた。【考察】本家系内患者は、緩徐進行性の経過を示す下位運動ニューロン障害を主症状とし、末梢神経障害及び膀胱障害を呈したことが特徴であった。SOD1遺伝子変異はミスセンス変異が多数報告されているが、本家系以外に重複変異は報告されていない。本変異はフレームシフトを伴わないためにSOD1タンパク質の構造変化が起こっていると予想され、臨床所見に関連していると考えられる。緩徐進行性の下位運動ニューロン疾患の診断にはSOD1遺伝子の検索が重要である。

P-016-4

HNPPに球症状を伴うLower motor neuron syndromeを併発した一例

大阪赤十字病院 神経内科
○峠 理絵, 篠藤裕也, 永井涼子, 中村 毅, 金田太夫, 鈴木 聡, 高橋牧郎

【目的】遺伝性圧脆弱性ニューロパチー (HNPP) はPMP22の遺伝子欠失を呈する常染色体優性遺伝性疾患で、圧迫や絞扼による単神経障害が容易に誘発される。HNPPに運動ニューロン病を併発した症例は極めて稀であり、2例のみ報告されている。今回、HNPPに球症状を伴うLower motor neuron syndromeを併発した一例を経験したため、臨床的特徴を提示し、文献的に考察する。【方法】自験例の臨床的特徴を検討し、既報告例との比較、その病態について文献的に考察する。【結果】症例は73歳男性。兄、姉、姪 (兄の娘)、姪の息子に一過性筋力低下の既往あり。14歳頃と22歳に突然右上肢の挙上困難あり、1ヶ月かけて改善した。2年前から呂律困難を自覚。1年前に重い荷物を持って長距離を歩いた後に右下肢の脱力が出現したが改善。その後徐々に液体嚥下時のむせが出現した。半年前より両側近位筋優位の筋力低下を認め徐々に悪化した。神経学的に、構音障害、嚥下障害、舌萎縮とfasciculation、三角筋、上腕二頭筋の筋萎縮、同部と腸腰筋の筋力低下、四肢腱反射消失を認めた。遺伝子検査にてPMP22欠失を認め、HNPPと診断したが、神経伝導検査にて、全般的に振幅、速度の低下、手根管症候群、肘部管症候群の所見に加え、正中神経、尺骨神経にてrepeater F waveを認めた。針筋電図では、傍脊柱筋、胸鎖乳突筋、第1背側背骨間筋、前脛骨筋にて安静時電位、慢性神経原性変化を認め、Lower motor neuron syndromeの合併が考えられた。【結論】HNPP症例において、球症状や進行する筋力低下を認めた場合、運動ニューロン病の合併に留意する。また、本症例において、今後上位運動ニューロン徴候が出現するかどうか注意深く観察する必要がある。

P-016-5

筋萎縮性側索硬化症の診断を変更し治療可能な病態を呈した2症例

倉敷中央病院 神経内科
○森 仁, 裏手美彩子, 細川恭子, 西田 聖, 藤井大樹, 進藤克郎

【目的】筋萎縮性側索硬化症の診断基準を満たしても、筋萎縮性側索硬化症とは限らない。診断基準にあてはめられる際に客観性が損なわれる余地がある。筋萎縮性側索硬化症と似た症状・診察所見をある時点で呈しても、経時的に追うと多巣性運動ニューロパチーあるいは慢性炎症性脱髄性多発神経炎の病態を考えて対応した方がよい症例がある。

【方法】筋萎縮性側索硬化症と当初診断されたが、経過中に診断が変更となった2例について報告する。

【結果】症例1は、54歳女性。1年半前から始まる四肢筋力低下がある。通常の神経伝導検査では伝導ブロックなし。筋力に日内変動・日差変動がある点、下脱力感がある点から、神経伝導検査の範囲を近位部まで拡大すると伝導ブロックの所見を認めた。免疫グロブリン大量静注療法を施行すると速やかに筋力の回復と伝導検査の改善を認めた。治療後、再度悪化することがあったが自然経過で改善した。症例2は、61歳女性。5年前から始まる四肢筋力低下がある。複数の施設で痙攣性対麻痺あるいは筋萎縮性側索硬化症の診断を受けた。通常の神経伝導検査では伝導ブロックがない。神経伝導検査の範囲を広げると一部に伝導ブロックの所見があり、経過中に排尿障害も呈しており、筋力の左右差や日内変動があることから、免疫グロブリン大量静注療法を施行した。四肢筋力や神経伝導検査での部分的な一時的な改善を認めた。

【結論】四肢筋力の左右差・日内日差変動があれば、多巣性運動ニューロパチーや慢性炎症性脱髄性多発神経炎の病態を考え、当初筋萎縮性側索硬化症の診断基準を満たしても診断を見直すべき病態が存在し、治療の機会が奪われないように留意すべきである。

P-016-6

球脊髄性筋萎縮症におけるlaryngospasmの言語聴覚学的・音響学的検討

1愛知学院大学大学院 心身科学研究科, 2名古屋大学医学部附属病院 神経内科
 ○田中誠也¹, 坂野晴彦², 勝野雅史², 鈴木啓介², 須賀徳明², 橋詰 淳², 眞野智生², 荒木 周², 山本正彦², 祖父江元²

【目的】球脊髄性筋萎縮症 (SBMA) は四肢、顔面、口腔咽頭の筋力低下・筋萎縮を呈する遺伝性の緩徐進行性下位運動ニューロン疾患である。疾患特有の症状の1つに laryngospasm が報告されている。SBMA患者における喉頭機能の詳細な評価は臨床に重要であるが、これまで喉頭の機能障害に対する詳細な定量的評価は行われていない。本研究では、音声言語の聴覚判定および音響分析を用いて喉頭機能の特徴を明らかにした。【方法】対象は遺伝子診断にて確定した39例 (平均年齢56.9 ± 11.4歳)。発声機能評価として聴覚判定にはGRBAS評価を、音響分析にはMulti-Dimensional Voice Program (MDVP) を用いて定量化し、laryngospasmとの関連を検討した。発症から評価時までに発作的に呼吸困難、または発声困難を自覚した症例をspasm+群、自覚しなかった症例をspasm-群とした。【結果】聴覚判定よりspasm+群・spasm-群ともに唝声は軽度であり、両群間でGRBAS評価の比較において有意な差は認められなかった。音響学的評価では声帯振動の周期のゆらぎ、声門下圧 (声帯振動の動力源) のゆらぎ、および雑音に関するパラメータが有意に低値を示した。ROC曲線により音声に含まれる雑音成分(NHR) がlaryngospasmと最も関連のあるパラメータであることが示された (AUC=0.767, p=0.007)。【結論】音響学的評価により、聴覚的評価では抽出することができなかったlaryngospasmを経験した患者の喉頭機能にsubclinicalな異常が検出された。雑音成分は声門閉鎖の強度を反映し、その増加に伴い値は低下する。発声時に声帯の過剰回転が生じ、誤嚥時の咳反射などの刺激が加わることに伴い、さらに強力な痙攣性の声門閉鎖laryngospasmが生じると考えられた。

P-016-7

球脊髄性筋萎縮症の女性発症例の臨床的特徴

金沢大学大学院脳老化・神経病態学

○山口浩輝, 池田芳久, 坂井健二, 浜口 毅, 岩佐和夫, 山田正仁

【目的】球脊髄性筋萎縮症(BSMA)の女性発症例の臨床的特徴を明らかにする。
 【方法】BSMAの女性発症例について、詳細に報告するとともに、これまで論文に報告された症例と併せ、発症年齢や臨床症状、アンドロゲン受容体遺伝子のCAGリピート数、検査所見について検討した。
 【結果】今回報告したBSMAの女性例は55歳頃に発症し、68歳時に受診した。アンドロゲン受容体遺伝子のCAGリピート数は47であった。下肢筋力低下で初発し、経過で上肢にも筋力低下を呈したが、筋痙攣や球症状は認めなかった。下肢筋MRIでは両側大腿にびまん性の筋萎縮と脂肪変性を認め、左外側広筋筋生検では著明な慢性萎縮とタイプI優位の筋線維タイプ群化を認めた。女性発症者の既報告は28例であった。発症年齢は24歳から63歳、受診時年齢は26歳から83歳で、両者には有意な相関を認めなかった(R=0.98)。アンドロゲン受容体遺伝子のCAGリピート数は42から49であり、経過中に認められた症状は、筋痙攣が20例、振戦が4例、顔面筋力低下や球症状を呈した症例が9例、四肢筋力低下は7例で認めた。筋MRIや筋病理を詳細に評価した報告はなかった。受診時年齢とCAGリピート数の検討では、両者には有意な相関はなかった。受診時年齢を59歳以下と60歳以上で分けて筋力低下の有無について検討したところ、高齢群で筋力低下を呈する危険度が高かった(OR 19.2, 95%CI 1.8-199.9, p<0.013)。
 【結論】BSMAの女性発症例では、発症年齢とアンドロゲン受容体遺伝子のCAGリピート数との関連はないと推定された。高齢受診者で筋力低下を呈する危険度が高かった。

P-016-8

球脊髄性筋萎縮症患者における呼吸機能の解析

1名古屋大学病院 神経内科, 2名古屋大学 高等研究院

○須賀徳明¹, 勝野雅史¹, 鈴木啓介¹, 坂野晴彦², 橋詰 淳¹, 荒木 周¹, 土方靖浩¹, 祖父江元¹

【目的】球脊髄性筋萎縮症 (SBMA) は緩徐進行性の四肢筋力低下及び球麻痺を主症状とする遺伝性下位運動ニューロン疾患である。本疾患における呼吸障害は臨床的に問題となることは稀であると考えられており、まともな報告はない。本研究では患者の呼吸機能検査によって得られた各指標の特徴を明らかにし、運動・嚥下機能との相関を検討する。【方法】2003年10月から2013年12月までの期間に当院を受診したSBMA患者のうち、遺伝子検査にて診断が確定し、臨床研究参加の同意を得た上で呼吸機能検査を行った連続53例 (平均年齢54.0 ± 8.4歳、平均CAGリピート数48.4 ± 3.5、平均罹患期間10.4 ± 6.7年; 平均 ± 標準偏差) における各種呼吸機能とALSFRS-Rのスコア、定量的運動機能との相関を検討した。【結果】ALSFRS-R総点41.41 ± 3.2、%VC(肺活量)95.8 ± 14.9%、%FVC(努力性肺活量)94.5 ± 15.1%、1秒率(Gaensler)80.8 ± 8.6、%PEF(最大呼気速度)72.4 ± 19.0%であった。拘束性・閉塞性の換気障害は目立たず、%FVCは保たれる一方、%PEFは低下する傾向がみられた。また、フローボリューム曲線ではピーク値をとった後、下凸のパターン、すなわち低肺量位での呼気速度低下を示すケースが多く、V50/V25 (努力性肺活量50%時の呼気速度を同25%時の呼気速度で除した値: 正常値は3以下) は3.2 ± 1.3であった。呼吸機能と運動機能との関連では、%PEFはALSFRS-R総点及び体幹関連項目、下肢関連項目とよい相関を示したが (相関係数 0.48, 0.46, 0.45)、他の項目とはいずれも相関を示さなかった。また%PEFとTimed walk (15分) は相関し (相関係数 0.44)、握力とは相関しなかった。【結論】球脊髄性筋萎縮症患者における呼吸障害は、外来通院が可能なステージにおいてはフローボリューム曲線で下凸のパターンを示すこと、また最大呼気速度の低下を示すケースが多く、最大呼気速度の低下は体幹や下肢の運動機能とよく相関することが明らかになった。

P-016-9

球脊髄性筋萎縮症患者の運動機能における左右差の検討

1名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科, 2名古屋大学 高等研究院, 3岡崎市民病院 神経内科

○鈴木啓介¹, 勝野雅史¹, 坂野晴彦^{1,2}, 須賀徳明¹, 橋詰 淳¹, 眞野智生^{1,3}, 荒木 周¹, 土方靖浩¹, 祖父江元¹

【目的】球脊髄性筋萎縮症 (SBMA) は成人発症の遺伝性運動ニューロン疾患であり、病変の首座は脊髄や脳幹の下位運動ニューロンである。同じ運動ニューロン疾患である筋萎縮性側索硬化症 (ALS) では、上肢発症型の64%で利き手と発症側が一致するとの報告がある。パーキンソン病におけるメタ解析でも、約60%の患者で利き手と発症側が一致する既報告がある。またALSでは、運動負荷による発症リスクの増加が示唆された疫学調査も報告されており、神経変性における運動負荷の関与が注目されている。そこでSBMA患者における運動機能を左右差の観点から評価した上で、利き手に関する検討も行った。【方法】遺伝子検査で診断が確定している55例のSBMA患者 (平均年齢51.2歳) を対象とした。運動機能は握力の他、徒手筋力テストやQMGスコアを用いて左右で評価した。下位運動ニューロンの評価のため、運動単位推定数 (MUNE) を左右の上肢で測定した。またDEXA法で左右上下肢の筋肉量も計測した。20例の健常コントロール (平均年齢52.8歳) でも握力やMUNEを評価した。【結果】SBMA患者55例中52例 (94.5%) が右利きで、健常コントロールの右利きの割合 (20例中19例, 95.0%) とほぼ同等であった。SBMA患者の握力を健常コントロールの平均値と比較したところ、右利きの患者では右握力が健常の47.3%、左握力が健常の51.2%であり、右の握力低下がより優位であった (p = 0.001)。また、右利きの健常コントロールでは15例 (78.9%) で右の握力が優位であった一方、右利きのSBMA患者で右の握力が優位だったのは25例 (48.1%) にとどまり、カイニ乗検定で有意差を認めた (p = 0.02)。握力の左右差とMUNEの左右差には有意な関連は認めなかった。徒手筋力テストやQMGスコアでは左右同値となる例が多く、左右差を検出することが困難であった。【結論】右利きのSBMA患者において、利き手側の運動機能が障害されやすい可能性が示唆された。

P-016-10

球脊髄性筋萎縮症患者の進行に対する各種薬剤の影響

名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科

○勝野雅史, 鈴木啓介, 坂野晴彦, 須賀徳明, 橋詰 淳, 荒木 周, 土方靖浩, 祖父江元

【目的】球脊髄性筋萎縮症 (SBMA) 患者は高血圧や高脂血症などの生活習慣病を合併していることが多いが、それらの疾患や治療が病状の進行にどのような影響を与えているかは不明である。SBMA患者における運動機能の経時的変化と各種合併症の有無およびその治療の有無との関連を解析した。【方法】SBMAに対するリウプロレリン酢酸塩の医師主導治験 (JASMITT) のプラセボ群99例における48週間の運動機能 (ALSFRS-Rおよび6分間歩行距離) の変化について、高血圧・高脂血症・糖尿病・高尿酸血症の有無による相違、およびCa拮抗剤・アンギオテンシンII受容体拮抗剤・HMGCoA阻害剤の内服の有無による相違をunpaired t-testにより解析した。また、ベースラインの運動機能や罹病期間についても、上記の要因の有無による相違を同様解析した。【結果】高血圧・高脂血症・糖尿病・高尿酸血症の有無により、罹病期間、ベースラインの運動機能および48週間の運動機能変化には相違が見られなかった。HMG-CoA阻害剤の内服の有無によるベースラインの運動機能の相違はみられなかったが、HMG-CoA阻害剤を内服していた患者 (12例) における48週間のALSFRS-Rの変化が1.2 ± 2.3であったのに対し、内服していなかった患者 (87例) の変化量は-0.3 ± 2.4であり、HMG-CoA阻害剤を内服していた患者で疾患の進行が有意に抑制されていた (p < 0.05)。同様にHMG-CoA阻害剤を内服していた患者における48週間の6分間歩行距離の変化は-6.2 ± 27.7であったのに対し、同剤を内服していなかった患者の変化量は-15.1 ± 48.8であり、統計学的に有意ではないものの、ALSFRS-Rと類似の傾向が示された。高脂血症を有する患者のみに絞って解析した場合でも、有意差はないがHMG-CoA阻害剤を内服していた患者でALSFRS-Rや6分間歩行距離の悪化が抑制されている傾向が示された。【結論】HMG-CoA阻害剤の内服はSBMAの進行に影響を与える可能性がある。

P-017-1

変性型認知症の経過中に筋萎縮性側索硬化症を合併した三剖検例

1国立病院機構大牟田病院 神経内科, 2九州大学大学院医学研究院 神経病理学教室, 3高知大学 神経内科

○島山敬祐¹, 菅原三和¹, 渡邊暁博¹, 荒畑 創^{1,2}, 河野祐治¹, 笹ヶ迫直一¹, 古谷博和^{1,3}, 藤井直樹¹, 本田裕之², 岩城 徹²

【目的】変性型認知症の経過中に筋萎縮性側索硬化症(ALS)を合併した三剖検例について臨床的・病理学的特徴をまとめ検討を行う。【方法】一例目は死亡時年齢80歳男性72歳時に物忘れが出現しアルツハイマー病(AD)と診断。79歳時に構音障害・筋線維束性収縮を認め、その後肺炎で死亡。二例目は死亡時年齢83歳女性73歳頃より物忘れが出現しADと診断。81歳時より右下肢脱力が出現し徐々に増悪しALSと診断。誤嚥性肺炎で死亡。三例目は死亡時年齢80歳女性71歳時より歩行障害を自覚し76歳時に小刻み歩行、すくみ足が出現。78歳頃より上肢の筋力低下と筋線維束性収縮が認められパーキンソン症候群+運動ニューロン疾患と臨床診断した。以上三例に病理解剖を施行した。いずれも家族歴なし。【結果】病理所見一例目、典型的なADの病理所見に加えて、脊髄前角細胞の脱落とスケイン様封入体を認めALSを合併していた。二例目は典型的なADの病理所見に加えて中心前回巨細胞の高度脱落、錐体路の変性、脊髄前角の神経細胞脱落、変性がありブニナ小体も認めた。ADの経過末期にALSを合併したと考えられた。三例目は淡蒼球視床下核、黒質に著明な神経細胞脱落とグリオシスがあり、同部位に多数の神経原線維変化やグリアのタウ陽性構造物を認め進行性核上性麻痺(PSP)と診断した。加えて上位、下位運動ニューロンの変性所見と舌下神経核、疑核、脊髄前角神経細胞に多数のスケイン様封入体を認めALSの所見であった。さらに大脳皮質に老人斑を高頻度に認めNFTを海馬、海馬傍回、大脳皮質に認めADの病変も合併していた。【結論】三例例とも70歳代前半に発症したADないLPSPで、7-8年の経過にALSを合併し、1-2年で死亡している。高齢発症の変性型認知症ではALSが合併して神経症状が悪化するものが存在することに注意すべきである。

P-017-2

紀伊半島のALS/パーキンソン認知症複合における脳内ニトロ化ストレスの解析

1三重大学大学院地域イノベーション学研究所 紀伊難病研究センター, 2三重大学大学院医学系研究科 腫瘍病理学, 3鈴鹿医療科学大学 保健衛生学部
○小久保康昌1, 森本 悟2, 米田 操2, 葛原茂樹3, 馬 寧3

目的: 紀伊ALS/PDC脳内におけるニトロ化ストレスについて免疫組織学的に検討する。

対象と方法: 対象は、7例の紀伊ALS/PDC患者(ALS 3例, ALS-D 2例, PDC 2例, 男性3名, 女性4名, 死亡時年齢63歳から81歳, 平均70.7歳, 罹病期間2年から13年, 平均 6年)の海馬を含む側頭葉切片, 以下の抗体を用いて免疫組織学的に検討を行った。AT8 (Innogenetics, 1/500), Anti 8-nitroguanine antibody (provided by 馬寧, 1/400), Anti 8-OHdG monoclonal antibody (日本老化制御研究所, 1/300)。結果: ほとんどの海馬神経細胞の細胞質で8-NG が陽性であった, 多くのtau陽性細胞で8-NGが共存している。さらに, 多数の8-NG 陽性, tau 陰性神経細胞を認めた。

考察: 海馬では, 多数の8-NG 陽性, tau 陰性神経細胞を認めたことから, 紀伊ALS/PDC ではニトロ化ストレスがtau蓄積に先行している可能性がある。今後, 他のtauopathy での検討が必要である。

P-017-3

孤発性ALS剖検脊髄におけるOptineurin陽性封入体の検討

北里大学医学部神経内科学
○川浪 文, 永井真貴子, 仁平友子, 荻野美恵子, 西山和利

【目的】近年, OptineurinはALSの原因遺伝子のひとつとして同定され, 孤発性ALS, 家族性ALSの脊髄にみられるTDP-43, SOD1陽性封入体, Optineurin免疫反応性に陽性を示すことから, ALSの病態生理に広く関わっていることが示唆されている。一方, TDP-43はALSに特徴的なユビキチン陽性封入体の構成成分として発見され, RNA代謝に関わる蛋白で, 通常は核に存在するが, ALSの残存ニューロンでは細胞質に分布するといった変化がみられると報告されている。Optineurin, TDP-43ともにALSの病態に及ぼす機序はまだ解明されていない。今回我々は, 孤発性ALS剖検脊髄においてOptineurinおよびTDP-43の免疫染色と臨床症状の関係を検討した。【方法】当院で過去8年間に行ったALS剖検例25例の頸髄および腰髄を抗TDP-43抗体, 抗Optineurin抗体で免疫染色し病理学的検討を行った。対照として計5例の脳梗塞, 重症筋無力症の患者脊髄を使用した。【結果】孤発性ALS患者の臨床病型は認知症を伴ったALS(ALS-D)3例, 球麻痺発症型(PBP)5例, 四肢発症型17例であった。死亡時年齢は64.1±10.0歳, 罹病期間は33.0±19.0ヶ月であった。抗TDP-43抗体による免疫染色では76%の症例の運動ニューロンにTDP-43陽性の核外封入体あるいは細胞質にTDP-43陽性顆粒が散在する細胞が認められ, 核はTDP-43で染色されなかった。抗Optineurin抗体による免疫染色では31%の症例で運動ニューロンにOptineurin陽性の細胞内封入体を認めた。球麻痺発症型のALS症例では脊髄運動ニューロンにOptineurin陽性封入体を認めなかった。またOptineurin陽性封入体を認めた症例ではTDP-43陽性封入体が認められた。【結論】孤発性ALSにおける脊髄に認められるOptineurin陽性封入体について検討した。

P-017-4

孤発性筋萎縮性側索硬化症脊髄におけるGroup X sPLA2の発現

東京女子医科大学病理学第一講座
○柴田亮行, 猪瀬悠理, 新井田素子, 廣井敦子, 山本智子, 澤田達男

【目的】ホスホリパーゼA2 (PLA2; EC 3.1.1.4) はグリセロリン脂質のsn-2位にあるエステル結合を加水分解することにより, 炎症性メディエーターの性格をもつ遊離脂肪酸 (FFA) とリノソファチジルコリン (LPC) を産生する酵素である。我々は以前に, 筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 剖検脊髄において細胞質型PLA2 (cPLA2) の発現亢進を報告した。今回我々は, 分泌型PLA2 (sPLA2) のアイソフォームの一つGroup X sPLA2 (sPLA2-G10) に注目した。sPLA2は酸化ストレスにより誘導され, 細胞膜を外側から消化し, FFAとLPCを細胞外腔に放散するとともに, 電位依存性Caチャンネル (L-VDCC) を活性化して細胞内へのCaイオン流入を促進する。以上を踏まえ, 剖検脊髄におけるsPLA2-G10の発現様式を, 免疫組織化学的手法を用いて, ALS例と対照例とで比較した。【方法】孤発性ALS (n = 6) と年齢一致対照例 (n = 6) の剖検脊髄から作製したホルマリン固定パラフィン包埋切片に, 免疫組織化学染色を施した。一次抗体はウサギ抗ヒトsPLA2-G10 IgG (Atlas Antibodies社製) であり, 免疫反応産物はポリマー免疫複合法により可視化した。免疫反応産物の局在は, 隣接切片または同一切片での細胞マーカー免疫組織化学染色像と比較することにより同定した。【結果】sPLA2-G10免疫活性は, 前角から後角にかけてのニューロンとアストロサイトおよび側索のアストロサイトに局在しており, 対照例と比較してALS例で, 明らかな陽性細胞の増加と染色性の増強が観察された。【結論】孤発性ALS脊髄において, 酸化ストレス亢進を背景としたsPLA2-G10の発現亢進による炎症反応とアラキドン酸毒性ならびに細胞質Caイオン濃度上昇に起因する細胞傷害の関与が示唆された。

P-017-5

免疫細胞群からみた孤発性筋萎縮性側索硬化症の脊髄白質変性機序の再検討

1九州大学大学院医学研究院神経内科学, 2九州大学大学院医学研究院神経治療学講座, 3老年病研究所
○林信太郎1, 山崎 亮2, 眞崎勝久1, 村井弘之1, 大八木保政2, 岡本幸市3, 吉良潤一1

【目的】 孤発性筋萎縮性側索硬化症 (SALS) では約70%の症例で, 錐体路のみでなく脊髄前・側索 (ALF) の全域にミクログリア/マクロファージ (Mi/MΦ) の増加がみられた (Hayashi S et al. 2013)。この所見は, 本疾患の脊髄変性に自然・獲得免疫が関与する可能性を示す。近年, 細胞表面マーカーによりMi/MΦの由来が免疫組織学的に区別可能となった。今回, SALS脊髄白質に出現する免疫細胞群の特徴の検出を試みた。

【方法】 SALS7名, コントロール 5名の剖検胸髄切片をKB染色, Mi/MΦ (CD68, Iba-1), 樹状細胞 (CD11c), 末梢血単球 (CCR2), 常在性Mi (CX3CR1), T細胞 (CD45RO), B細胞 (CD20), CCL2, CX3CL1に対する抗体を用いて免疫組織化学的に検討した。ALFは錐体路 (CST) とCSTを除いた前・側索 (ALFoc) に区別し, 定量評価した。【結果】 SALS全例で, ALF全域にびまん性の髄鞘淡明化を認めた。ALFocとCSTに出現する免疫細胞群は, 症例内, 症例間で程度に差があるものの, 3パターンに分類出来た。1) ALFocよりCSTで増加: CCR2 (5例), CCR45R0 (5例), CD68 (5例), 2) ALFocとCSTで同程度: CCR2 (2例), CD11c (4例), CD45R0 (2例), CD68 (2例), Iba-1 (7例), 3) CSTよりALFocで増加: CD11c (4例), CCL2陽性顆粒はSALS全例のALFに加えて後索でも認められ, アストロサイトに発現している可能性が考えられた。CD20, CX3CR1, CX3CL1では有意な所見はなく, SALSの脊髄後索とコントロールでは全マーカーについて陰性結果であった。統計解析の結果T細胞はCSTで, 樹状細胞はALFocで有意な増加を認めた。

【考察・結論】1) SALS脊髄白質に出現するMi/MΦは主に末梢血単球由来であり, CSTのみに限局しない。2) CSTではT細胞と末梢血由来MΦが, ALFocでは樹状細胞の浸潤が強い。3) CCL2はCCR2陽性骨髄系樹状細胞, 単球, 活性化T細胞の走化性因子であるため (Henkel JS et al. 2004), ALS脊髄白質の細胞浸潤についてCCL2発現との関連性が示唆された。

P-017-6

高齢発症の運動ニューロン疾患の臨床病理と重複脳病変

1大牟田病院 神経内科, 2九州大学大学院医学研究院神経病理学
○藤井直樹1, 菅原三和1, 渡邊暁博1, 荒畑 創1, 河野裕治1, 笹ヶ迫直一1, 本田裕之2, 鈴木 諭2, 岩城 徹2

【目的】 運動ニューロン疾患 (MND) を高齢で発症する患者が増えてきているのではないかと注目されている。高齢発症のMND患者の中核神経系を病理学的特徴を検討する。【方法】 当院で2001年から2012年の12年間に剖検を行った31例のMND患者を対象とし, 65歳以上で発症した群 (高齢発症群) と65歳未満で発症した群 (非高齢発症群) との間で臨床的, 病理学的差異を検討した。【結果】 1) 発症年齢の分布: 高齢発症群20例 (内訳65歳~74歳発症9例, 75歳~84歳発症10例, 85歳以上発症1例), 非高齢発症群11例 (内訳45歳~54歳発症7例, 55歳~64歳発症4例)。2) 罹病期間: 人工呼吸器未使用者では死亡までの, また人工呼吸器装着者では呼吸器装着までの平均罹病期間は, 高齢発症群では26.3ヶ月 (4ヶ月~48ヶ月), 非高齢発症群では47.7ヶ月 (6ヶ月~180ヶ月)。3) MNDの病理: 筋萎縮性側索硬化症 (ALS) と脊髄性筋萎縮症 (SMA) の頻度は, 高齢発症群ではALS17例・SMA3例, 非高齢発症群ではALS10例・SMA1例であった。4) MND以外の病理像を中枢神経系に同時に呈した重複病理 (+) 症例は全部で7例 (22.6%) であった。高齢発症群で6例 (アルツハイマー病5例, 嗜銀顆粒性認知症1例), 非高齢発症群で1例 (アルツハイマー病) であった。重複病理を合併する率は, 高齢発症群で30.0%, 非高齢発症群で9.1%であった。【結論】 高齢発症のMND患者は経過が速く, また中枢神経系の重複病理を有する症例の頻度が高い。重複する病理像としては認知症をきたす変性疾患, ことにアルツハイマー病が多い。

P-017-7

パーキンソン病と筋萎縮性側索硬化症併発例の臨床症状および神経病理所見

1徳島大学病院 神経内科, 2東京都健康長寿医療センター 神経病理学, 3伊月病院 神経内科, 4国立病院機構徳島病院 神経内科
○和泉唯信1, 隅蔵大幸2, 藤田浩司1, 島谷佳光1, 宮本亮介1, 宮崎由道1, 西田善彦2, 川村和之4, 村山繁雄2, 梶 龍兒1

【目的】 筋萎縮性側索硬化症 (ALS) とパーキンソン病 (PD) 合併例での臨床症状および神経病理所見を明らかにする。【方法】 対象は2007年4月から2012年12月に受診したALS患者のうちPDを合併した3例。臨床的には神経学的所見, 脳MRI, SPECT, MIBG心筋シンチで評価した。死亡した2例については神経病理学的検討を行った。【結果】 3例とも女性だった。3例に血縁関係はなく神経疾患の家族歴もなかった。3例ともパーキンソン病が先行しており, PDとALSの平均発症年齢はそれぞれ65, 68歳だった。侵襲的人工呼吸器装着をおこない経過が長くなっている1例に発動性低下を認めた。脳MRIとSPECTに一定の傾向はなかった。MIBG心筋シンチは全例で低下していた。3例ともパーキンソン病はlevodopa抵抗性であった。ALS発症から呼吸不全をきたすまでは平均11.7カ月で2例は死亡し剖検を行った。2例の神経病理所見で共通するのは以下の通りである。1) レビュー小体を左室前壁・食道・脊髄・脳幹・辺縁系・新皮質に認めた。2) 多系系統萎縮症の神経病理所見は認めなかった。3) 両側皮質背髄路の変性。4) 脊髄前角の神経細胞脱落とグリア増生を認めるが, 後角・Clarke柱・仙髄中間外側核・Onuf核は保たれている。5) 脊髄前角・脳神経諸核にBunina小体や抗pTDP43抗体陽性構造物を多数認めた。6) 海馬や中脳被蓋部に強調される神経原線維変化を認めない。非運動ニューロン領域における抗pTDP43抗体陽性所見については, 1例は橋核・網様体・扁桃核・下オリーブ核・淡蒼球外層・視床に限局していたが, 1例は海馬歯状回を含む広い領域で多量に認めた。【結論】 3例とも臨床的にはALSとPDの合併と考えられるがパーキンソン病に対してlevodopaが無効であった。2例の神経病理学的診断はALS, PDであり, うち1例は広汎性ALSだった。紀伊半島ALS-PDCとは臨床所見と神経病理学所見ともに異なった。

P-017-8

パーキンソニズムを呈した筋萎縮性側索硬化症の臨床病理学的検討

横浜市立大学附属病院 神経内科

○多田美紀子, 見矢野繁, 土井 宏, 鈴木ゆめ, 田中章景

【目的】筋萎縮性側索硬化症(ALS)にパーキンソニズムを合併する症例を経験することがある。しかしその病理学的背景は不明である。我々はALSの経過中にパーキンソニズムを呈した症例について臨床病理学的に検討した。【方法】対象は臨床的にALSと診断され、経過中にパーキンソニズムを呈した剖検例2例である。それぞれの症例の臨床経過、画像所見、病理所見について検討した。【結果】症例1は死亡時69歳女性。X年9月に構音障害、嚥下障害で発症。経過2ヶ月で動作緩慢、前傾姿勢、易転倒傾向が出現。経過3ヶ月で右手先の脱力が出現。X+1年2月入院精査し、上位運動ニューロン(UMN)症状が強いが下位運動ニューロン(LMN)症状も認めALSと診断。また動作緩慢、核上性眼球運動障害、右上肢筋強剛も認めた。NIPPV導入と胃瘻造設を行うも3月に全経過約7ヶ月で呼吸停止し死亡。病理学的検討ではLMN所見として、前角細胞や舌下神経核細胞の脱落を認め、残存神経細胞にはBunina小体を認めた。UMN所見は中心前回、錐体路の変性を認めた。中脳黒質は軽度のmelanophagiaを認めたがLewy小体はみられなかった。症例2は死亡時72歳男性。50歳頃から抗パーキンソン病薬で改善する上肢の粗大な振戦を認めた。70歳頃から無気力、抑うつつとなった。Y年(72歳)3月に転倒したことをきっかけに右上肢拳上困難となり、5月に入院精査した。入院時はUMN優位の運動ニューロン症状を認め、認知機能低下と左下肢にrigospasticityもみられた。ALSと診断した後、呼吸筋筋力低下が急激に進行し、6月に経過約3ヶ月で死亡した。病理学的所見は、下位運動ニューロンの神経細胞脱落、残存神経細胞にはTDP-43陽性の細胞質内封入体を認めた。黒質は軽度のmelanophagiaを認めるもののLewy小体はみられなかった。【結論】パーキンソニズムを呈するALS症例2例はいずれも非常に早期に進行が早いこと、上位運動ニューロン症状が強いことが共通点として挙げられた。

P-017-9

SOD1遺伝子変異(C111Y)を有する家族性ALS患者3名の脊髄病変の違

独立行政法人国立病院機構 まつもと医療センター、²信州大学医学部脳神経内科、リウマチ・膠原病内科

○武井洋一¹, 腰原啓史¹, 小口賢哉¹, 日根野見代², 中村昭則², 大原慎司¹

【目的】同一家系内で異なる臨床経過を辿ったSOD1遺伝子変異(C111Y)を有する家族性ALS (FALS)患者3名の脊髄前角、前根病変を組織定量的に解析し比較検討する。【方法】SOD1遺伝子変異(C111Y)が確定し、剖検が施行された同一家系内の3名について検討した。患者1: 20歳時上肢筋力低下で発症し、極めて緩徐に進行し、脳梗塞を繰り返しながら89歳肺炎で死亡。患者2: 49歳右手の脱力で発症し、53歳呼吸不全で死亡(全経過4年)。患者3: 51歳時下肢脱力で発症し、53歳呼吸不全で死亡(全経過1年2か月)。いずれも下位運動ニューロン障害を呈した。頸髄、腰髄膨大部より横断パラフィン切片を作成し、100 μ m毎に10 μ m厚、計10枚についてKB染色を行った。前角の面積および核小体を指標とした前角細胞の総数と細胞密度を計測した。さらに患者1, 3についてはトウジンブルー染色エポソ切片で前根有髄線維密度を計測した。同様の方法を用いて、対照例5例の頸髄と腰髄前角、4例の前根の計測を行い、FALS 3例と比較検討した。【結果】剖検組織では、患者2, 3では前角神経細胞が脱落し、残存細胞にLewy body like inclusionを認めたが、患者1では光顕的な変性所見は明らかではなかった。患者1では、頸髄の神経細胞数と前角面積が著明に減じていたが、細胞密度としては保たれていた。一方、腰髄では前角細胞数、面積ともに保たれていた。患者2, 3では前角面積は保たれたが細胞数、細胞密度ともに減少。患者1, 3の前根有髄線維密度は保たれていた。【結論】患者1では、頸髄から始まった前角細胞の変性脱落が極めて緩徐に進行もしくは停止して変性が腰髄には及ばなかった可能性が示唆され、臨床経過と符合すると考えられた。一方、患者2, 3は活動性の神経細胞変性を反映した結果と考えられた。

P-017-10

AMBRA1のALS脊髄での分布について

¹都立神経病院 脳神経内科、²東京都医学総合研究所、³都立神経病院 検査科

○長尾雅裕¹, 渡部和彦², 小森隆司³, 中野今治¹

【目的】ALS運動神経の細胞死のメカニズムはまだ不明であるが、オートファジーまたはアポトーシスあるいはその相互の影響が考えられる。Activating molecule in Beclin1-regulated autophagy (AMBRA1)の活性化はオートファジーの活性化と同時にアポトーシスを抑制すると考えられている。今回AMBRA1のALS脊髄での発現分布について検討した。(対象及び方法)ALS6例、コントロール2例の剖検脊髄より5 μ mパラフィン切片を作成し、AMBRA1, GFAPおよびpTDP-43に対する一次抗体を用い、免疫組織化学により、視覚化して光学顕微鏡で観察した。(結果)AMBRA1はコントロールで運動神経細胞質に瀰漫性に存在した。ALSではAMBRA1は多くの運動神経で軽度低下する一方、一部の萎縮した運動神経では増加した。封入体にはAMBRA1は存在しなかったが封入体の存在する運動神経では他の運動神経よりAMBRA1は低下した。しかし低下の程度は軽度であった。またAMBRA1は前角、側索の反応性アストロサイトにも存在した。GFAP陽性アストロサイトとの比較ではAMBRA1陽性アストロサイトは一部のアストロサイトにとどまった。(結語)AMBRA1は反応性アストロサイトの誘導に何らかの関わりがあると考えられた。一方、AMBRA1のALS運動神経での変化は比較的軽度で、かつ封入体には存在しないことからALS運動神経の細胞死はAMBRA1によるオートファジー、アポトーシスのコントロールに依存しない可能性がある。

P-018-1

プロスタグランジンI2 アゴニストであるONO-1301はALSモデル動物の神経変性を抑制する

¹大阪大学 神経内科、²大阪大学 微生物病研究所 分子免疫制御分野、³大阪大学 心臓血管外科、⁴国立病院機構刀根山病院 神経内科

○多田 智^{1,2}, 奥野龍祺¹, 安居輝人², 中辻裕司¹, 酒井芳紀³, 宮川 繁³, 澤 芳樹³, 菊谷 仁², 佐古田三郎⁴, 望月秀樹¹

【目的】ONO-1301は新規に発見・合成されたプロスタグランジンI2アゴニストであり、マウス生体内で肝細胞増殖因子(HGF)や血管内皮細胞増殖因子(VEGF)の産生を促進することが知られている。これらの成長因子は筋萎縮性側索硬化症(ALS)のモデルマウスにおいて神経保護作用を有することがすでに示されているので、今回我々はALSモデルマウス(mSOD1マウス)を用い、ALS新規治療薬としてのONO-1301の可能性を検討した。

【方法】mSOD1マウスに対し、ONO-1301PLA-MS製剤(徐放剤)50mg/kg(n=14)及びコントロール薬剤(n=13)を生後63日齢に単回皮下投与した。症状評価目的で体重測定とrotarod testを週2回実施し、発症時期と重症度を評価した。両群の寿命については、 Kaplan-Meier 曲線によって比較した。ONO-1301投与マウスとコントロール投与マウス(120日齢)の脊髄からRNAを採取し、VEGFを始めとする分子の発現を定量的PCRにて評価した。

【結果】ONO-1301PLA-MS製剤投与群は、コントロール製剤投与群と比較して生後17週齢及び20週齢において運動機能の有意な改善を認めたが、生存期間については有意な生存期間の延長を認めなかった。予想に反してONO-1301投与群の脊髄ではVEGFの発現レベルの低下が認められた。

【考察】ONO-1301はmSOD1マウスにおける神経変性に対し部分的な神経保護作用を持つことが明らかとなり、この作用はVEGF以外の分子によってもたらされている可能性が示唆された。

P-018-2

ALSでのStasimonヒトホモログ mRNAのスプライシング異常の検討

¹新潟大学 脳研究所 神経内科、²新潟大学 脳研究所 生命科学リソース研究センター、³新潟大学 脳研究所 病理学、⁴新潟大学 脳研究所 脳疾患標本資源解析学

○石原智彦^{1,2}, 志賀 篤³, 小山哲秀², 柿田明美⁴, 西澤正豊¹, 高橋 均³, 小野寺理²

【目的】変性疾患の細胞選択性は解明されていない謎である。筋萎縮性側索硬化症(ALS)においても、明確な解答は得られていない。近年運動神経細胞の選択性を解明する手がかりが、脊髄性筋萎縮症(SMA)モデル動物にて報告された。SMAではU12 snRNA依存性スプライシング異常が報告されていたが、Stasimon mRNA のU12 snRNA依存性スプライシング異常が、脊髄運動神経細胞の介在ニューロンにて起こることが、選択的運動神経変性を来すとされた。我々はALS罹患組織にてU12 snRNAの低下を報告してきた (Ishihara et al. HMG 2013)。また、従来ALSでも介在ニューロンの異常が運動神経細胞死に関与することが唱えられていた。そこで、我々はALSの運動神経細胞選択性にStasimonのスプライシング異常が関与する可能性を考え検討した。【方法】TDP-43発現低下細胞およびALS罹患組織由来のmRNAを用い、StasimonのヒトホモログであるTMEM41bについて検討した。①TDP-43発現抑制培養細胞mRNAを用いて逆転写PCRを行い、TMEM41b mRNAのスプライシングについて検討した。②TDP-43発現抑制細胞およびALS罹患組織由来mRNAを用いて逆転写定量PCRを行い、TMEM41b mRNAの発現量について検討した。【結果】①由来培養細胞(HeLa細胞、U87-MG細胞)ではTMEM41b U12 snRNA依存性スプライシング異常は認めなかった。②U12 snRNA発現低下条件下、TDP-43発現抑制U87-MG細胞(n=3)の検討では正常対照と比較してTMEM41b mRNAの28%の発現低下を認めた。ALS患者脊髄由来mRNAでは対照群と比較して変化は認めなかった。【結論】TDP-43の発現低下はTMEM41bの発現低下を来す。今後はヒト介在ニューロンでの検討が必要である。

P-018-3

ALSモデルマウスにおける低酸素ストレスセンサーの機能異常

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学

○佐藤恒太, 菱川 望, 倉田智子, 山下 徹, 出口健太郎, 阿部康二

【目的】我々はG93A変異を有するヒトSOD1遺伝子を導入したALSモデルマウスでは神経症状の発現に先立って脊髄の血流低下とグルコース代謝の亢進(血流・代謝のアンカップリング)を示した。低酸素ストレスセンサーであるHIF-1 α は、低酸素ストレス下では細胞内濃度が低下し、低酸素ストレスに対して細胞保護的に作用する各種の蛋白(VEGF, HO-1, EPO)の発現を促進すると考えられている。そこで我々は低酸素ストレスセンサー蛋白であるHIF-1 α およびそれらの下流蛋白であるVEGF, HO-1, EPOについてALSモデルマウスの脊髄での検討を行い、野生型のマウスとの比較検討を行った。

【方法】ALSモデルマウスとしてSOD1(G93A変異)トランスジェニック(Tg)マウスおよびコントロールとして同週齢の野生型(WT)を用いた。Tgマウスは10週齢をALS発症前モデル、14週を発症初期モデル、18週をALS末期モデルとした。各団体から採取した腰髄の切片の免疫組織染色を行い(n=5)、HIF-1 α , VEGF, HO-1, EPOの発現量を検討した。また腰髄でのウエスタンブロット解析を行い(n=5)、発現量の変化を調べた。

【結果】HIF-1 α はWTマウスに比べてTgマウスでは強染性で、大型運動ニューロンでの発現数は病期が進むに連れて有意に増加していた。HIF-1 α はTgマウスではGFAPおよびIba-1と二重陽性となる細胞が晩期で有意に増加していた。VEGFとHO-1はグリア細胞では発症晩期に有意な増加がみられた。一方で、EPOは、グリア様細胞においては晩期のTgにおいて、陽性グリア様細胞の有意な減少を認めた。HIF-1 α は運動ニューロンでも反応がみられていたがむしろグリア様細胞での反応が強く、その下流蛋白も反応がグリア様細胞で強く、しかも晩期である18週まで反応が乏しかった。

【結論】これらの結果から、ALSモデルマウスにおいては、低酸素ストレスに対する神経細胞保護作用を示すHIF-1 α の機能障害が、潜在的にALSの発症に関連していると示唆された。

P-018-4

NF- κ B経路を介したOptineurinのノックダウンによる神経細胞死

¹京都大学大学院医学研究科 神経内科, ²広島大学 原爆放射線医学研究所
 ○秋月真由美¹, 山下博史¹, 植村健吾¹, 丸山博文², 川上秀史², 伊東秀文¹, 高橋良輔¹

【目的】Optineurin(OPTN)を介した細胞死のメカニズムを解析する。
【方法】マウスの神経細胞 (Neuro2a) を使って, siRNAの手法を用いてOPTNをノックダウンし, 細胞の変化やNF- κ B活性の変化を測定する。
【結果】筋萎縮性側索硬化症(ALS)は, 脳および脊髄の運動ニューロンの進行性変性を特徴とする成人発症の神経変性疾患である。孤発性ALSの原因は不明であり, 有効な治療法は存在しない。10以上の遺伝子変異が家族性ALSを引き起こすと報告されているが, これらの遺伝子うち, OPTNは機能喪失によって典型的なALSを引き起こすと考えられている唯一の遺伝子である。野生型OPTNはNF- κ B活性を抑制するが, ALSを引き起こす変異OPTNは, 転写因子であるNF- κ Bの活性を抑制することができないことが知られている。これは, 異常なNF- κ Bの活性化がOPTNの変異に関連したALSの病原性機序である可能性を示しているが, 細胞死に直接関与しているかはこれまで分かっていなかった。
 そのため我々は, 神経細胞でOPTNをノックダウンし, NF- κ Bの活性と表現型を調べた。まずOPTNノックダウン細胞においてNF- κ B活性を調べたところ, 活性が増加したことが分かった。またOPTNノックダウンは, 細胞死を引き起こした。そしてその細胞死は, withaferin A投与により薬理的にNF- κ B活性を抑制することにより, 抑制された。
 次に我々はNF- κ Bの下流分子を調べたところ, p53やBax, TNF- α など一部の分子でmRNAの上昇を認めた。このことは, OPTNの機能喪失から, NF- κ Bが活性化し, ミトコンドリアを介したアポトーシスによる細胞死がもたらされることを示唆する。
【結論】我々の研究によってNF- κ Bの活性化が, OPTN変異によるALS発症の重要な要素であり, その抑制が治療のターゲットになり得る可能性が示唆された。

P-018-5

ALSマウスモデルにおけるミトコンドリア動態の解析

¹北里大学 神経内科, ²北里大学 分子神経学
 ○永井真貴子¹, 川浪 文¹, 仁平友子¹, 西山和利¹, 池田穰衛²

【目的】これまで筋萎縮性側索硬化症 (ALS) における運動ニューロン障害の機序において, ミトコンドリアの輸送障害や機能障害の関与が示唆されてきた。本研究では, 神経細胞のミトコンドリアに蛍光標識し, 変異SOD1導入ALSモデルマウスにおけるミトコンドリア障害について検討する。
【方法】神経細胞特異的に発現を誘導するThy-1プロモーターの下流に, ミトコンドリア発現サイトを付属した赤色蛍光蛋白cDNAを配置した遺伝子を作成した。この遺伝子をマウス胚に導入し, トランスジェニックマウスを作成した(Thy1-MtRedマウス)。Thy1-MtRedマウスは変異SOD1トランスジェニックマウスと交配し, ダブルトランスジェニックマウスを作成した。Thy1-MtRedマウスをコントロールとし, 後肢麻痺の発症前(生後12週および16週), 発症後(20週)のダブルトランスジェニックマウス各群3匹ずつ計12匹を4%パラホルムアルデヒドで還流固定後, 脳および脊髄を取り出し, クライオスタットで凍結切片を作成し蛍光顕微鏡で観察した。
【結果】Thy-1プロモーターを用いたトランスジェニックマウスは広く神経細胞への発現が期待されるが, ラインに依って発現部位が異なることが知られている。今回作製したThy1-MtRedマウスでは, 大脳皮質の錐体細胞を含む神経細胞, 脳幹の脳神経核, 脊髄の皮質脊髄路, 前角運動神経細胞においてミトコンドリアに赤色蛍光蛋白の発現が認められた。ダブルトランスジェニックの脊髄前角細胞の軸索において, 発症前はコントロールと同様に軸索上に線状の長いミトコンドリアが分布したが, 発症後は短い点状に分布し, また密度も低下していた。
【結論】運動神経細胞のミトコンドリアを可視化したマウスを作製した。発症した変異SOD1トランスジェニックマウスの運動神経細胞でミトコンドリアの分布異常が認められた。

P-018-6

FUS関連ALSにおけるグリア細胞の間-FUS機能喪失グリア細胞の神経細胞に対する効果

¹名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科学, ²独立行政法人 医薬基盤研究所
 ○藤岡祐介¹, 石垣祐祐¹, 白水 崇², 宇田川剛¹, 横井 聡¹, 本田大祐¹, 池田健介¹, 朝長 毅², 勝野雅史¹, 祖父江元¹

【目的】変異SOD1関連筋萎縮性側索硬化症(ALS)ではグリア細胞の病態進行への能動的関与(非細胞自律性)が知られているが, FUS関連ALSにおけるグリア細胞の病態への関与に対する知見は乏しい。FUS機能喪失グリア細胞の神経細胞への影響を明らかにすることでFUS関連ALSにおける非細胞自律性を検討した。
【方法】マウスC57BL/6j胎児(胎生15日目)の大脳皮質からグリア細胞の初代培養を確立し, FUSに対するshRNAを発現するレンチウイルスを用いてFUSをノックダウンした。インサートウェルを用いて同様に確立した初代大脳皮質神経細胞と共培養させ, 皮質神経細胞の神経突起総長および神経突起分岐数をオートメーションライザーで解析した。次に, グリア細胞培養上清を回収しFUSノックダウン時にグリア細胞培養上清に特異的に発現が上昇する蛋白を, in-gel digestionによる質量分析法を用いて同定した。
【結果】FUSノックダウングリア細胞との共培養は, 非ノックダウングリア細胞との共培養に比して神経突起総長および神経突起分岐数の有意な増加効果を認め, FUS抑制によりグリア細胞が神経保護効果を発揮することを確認した。また, 質量分析法でFUSノックダウングリア細胞の培養上清内で特異的に発現が上昇するタンパク質を網羅的に同定し, リスト内に複数の神経栄養因子を確認した。
【結論】FUS機能喪失グリア細胞は神経栄養因子の発現を介し, ALSの病態進行に対し能動的かつ抑制的に関与する可能性が示唆された。

P-018-7

ALSマウス脊髄運動ニューロンではAsidan関連遺伝子NOP56蛋白は発病初期から減少する

岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科 脳神経内科学
 ○山下 徹, 宮崎一徳, 佐藤恒太, 倉田智子, 阿部康二

【目的】筋萎縮性側索硬化症(ALS)は選択的運動ニューロン変性により呼吸筋麻痺を来し死に至る致死的な疾患である。一方, 脊髄小脳変性症(SCA)は小脳の神経細胞が変性・脱落することにより小脳失調を来す疾患の総称である。近年我々が報告したALS/SCA crossroad mutation Asidanは, SCAに特徴的な小脳障害に加え, ALS類似の運動ニューロン障害を呈する新たなタイプの遺伝性神経変性疾患である。その原因は20番染色体上に存在するNOP56遺伝子のイントロン上にあるGGCCTGの6塩基の繰り返し配列が数千個に増えていることが分かっている。このNOP56はFALS原因遺伝子として注目を集めているTDP43やFUSなどと同様RNAプロセッシングと関与していることが知られている。そこで今回我々はALSモデルマウス脊髄運動ニューロンにおけるNOP56蛋白の発現を検討したので報告する。
【方法】実験にはALSモデル動物であるG93ASOD1トランスジェニックマウス(計24匹)を用いた。10週を運動障害発症前, 14週を発症初期, 18週を発症末期のモデルとし, 各週齢での頸髄, 腰髄, 舌下神経核, 大脳皮質, 小脳皮質を免疫組織学的検討ならびにウェスタンブロット法によりNOP56蛋白発現を検討した。
【結果】免疫組織学的検討の結果, 野生型マウス脊髄ではNOP56蛋白は大型運動神経細胞の核に強く発現, 細胞質は弱い発現が認められた。その一方, ALSモデルマウスの頸髄, 腰髄では, 発症初期14週齢で残存運動ニューロンあたりのNOP56陽性率の有意な減少を認めた。しかしながら, 大脳皮質ならびに小脳皮質ではこのようなNOP56蛋白の減少は認めなかった。ウェスタンブロット法での検討でも同様の結果が確認された。
【結論】ALSモデルマウスの脊髄ではAsidan関連遺伝子NOP56は発病初期から発現量が減少してきており, またこの減少はALSで障害が強い部位ほど顕著であらうことから, NOP56がALS病態メカニズムになんらかの関与していることが示唆された。

P-018-8

組換えウイルスの逆行輸送による成体マウス運動ニューロンへのALS関連遺伝子導入

¹東京都医学総合研究所 神経変性病理, ²東京都医学総合研究所 神経細胞分化,
³日本医科大学 生化学・分子生物学, ⁴福島県立医科大学 生体機能研究部門,
⁵慶應義塾大学薬学部 薬理学
 ○渡部和彦¹, 石井智裕^{1,5}, 秋山けい子¹, 河上江美子¹, 柳澤比呂子¹, 三五一憲¹, 岡戸晴生², 三輪昭子², 三宅弘一³, 加藤成樹⁴, 小林和人⁴, 三澤日出巳⁵

【目的】筋萎縮性側索硬化症(ALS)関連遺伝子TDP43, FUS cDNAや蛋白分解系を阻害するshRNAを発現する組換えアデノウイルスをラット, マウス末梢神経に混合接種すると, ウイルスの軸索内逆行輸送により運動ニューロンに細胞内凝集体を形成させることができる。しかし組換えアデノウイルスによる外来遺伝子発現は接種後1週間をピークに急速に減衰していく。今回我々はより長期間安定した遺伝子導入発現が期待できる組換えアデノ随伴ウイルス9型(AAV9)または組換えレンチウイルス(LxFuGB2)の軸索内逆行輸送による成体マウス運動ニューロンへのALS関連遺伝子導入を検討した。【方法】ヒト正常またはC末断片(208-414) TDP43, 正常または変異(P525L) FUSをDsRedとともに発現する組換えAAV9およびLxFuGB2, プロテアソーム(PSMCl), オートファジー(ATG5)に対するshRNAをEGFPとともに発現する組換えAAV9およびLxFuGB2をそれぞれ作製し, 成体マウス(n=3)の顔面神経または坐骨神経に注入接種した。【結果】組換えAAV9, 組換えLxFuGB2ともに顔面神経または坐骨神経からの逆行輸送により注入後2-4週間後顔面神経核, 腰髄前角運動ニューロンに局限してTDP43, FUS, shRNA導入遺伝子の発現を認めた。【結論】組換えAAV9およびLxFuGB2の軸索内逆行輸送によって運動ニューロン局所的なTDP43, FUSやshRNAの長期にわたる遺伝子導入が可能であることが示された。これら組換えウイルスの混合感染により凝集体が形成されれば, 当初は運動ニューロンに局限するこの凝集体が伝播していく可否を経時的に観察できる可能性がある。

P-018-9

dynactin-1ノックアウトマウスを用いた孤発性ALSの病態解析

¹名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科学, ²横浜市立大学大学院医学研究科 神経内科学・脳卒中医学
 ○河合香里¹, 池中建介¹, 勝野雅史¹, 井口洋平¹, 勝又 竜¹, 田中章景², 祖父江元¹

【目的】孤発性ALS患者の運動ニューロンを用いた網羅的な遺伝子発現解析により, 発病期から患者の広汎にわたり発現変動する遺伝子として, 逆行性輸送に関わるdynactin-1(DCTN1)を同定した。先行して開発した運動ニューロン特異的dynactin-1ノックダウン線虫モデルでは, 逆行性の運動ニューロン障害, 軸索輸送系, オートファジー経路の障害が認められ, 孤発性ALSの病態を非常に良くシミュレートしていた。さらなる病態解明とヒトへの治療応用に向けて, 運動ニューロン特異的DCTN1ノックアウト(DCTN1 CKO)マウスを作成し, 病態解析を行った。
【方法】DCTN1 CKOマウスにおける生存率, Rotarod, Grip strengthによる運動機能評価, 抗CHAT免疫染色による残存運動ニューロン数の評価, トリジンブルー染色による軸索の病理学的解析を行った。神経変性の程度や機序を明らかにするために, ユビキチンやニューロフィラメントの免疫組織学的解析を行った。
【結果】DCTN1 CKOマウスでは脊髄前角運動ニューロンの脱落, リン酸化ニューロフィラメントの蓄積, ユビキチン化封入体の形成がみられ, 孤発性ALSで見られる病理学的所見に合致していた。一方で, 神経脱落(30週齢)と運動機能障害の開始時期(40週齢)に乖離があることや, 通常約50%であるVAcHt-CreマウスでのCre発現よりも多くの運動ニューロンが脱落していることから, 残存正常ニューロンに対して何らかの神経毒性因子が関与している可能性が見出された。【結論】DCTN1の運動ニューロン特異的なノックアウトにより, 運動ニューロン変性に基づく神経症候を示す孤発性ALSモデルマウスを作成した。今後, グリア細胞などに着目した残存正常ニューロンに対する毒性因子の探索を行い, DCTN1 CKOマウスにおける病態進行の機序について検討する予定である。

P-018-10

FUS-ALSモデルショウジョウバエの表現型を修飾する因子の探索

¹京都府立医科大学 神経内科学, ²京都府立医科大学分子脳病態解析学, ³京都工芸繊維大学応用生物学部, ⁴京都工芸繊維大学昆虫バイオメダイカルセンター, ⁵京都府立医科大学北部医療センター, ⁶国立精神・神経医療研究センター神経研究所
 ○東裕美子¹, 徳田隆彦², 京谷 茜^{3,4}, 吉田誠克¹, 水田依久子¹, 水野俊樹¹, 中川正法^{1,5}, 藤掛伸宏⁶, 上山盛夫⁶, 永井義隆⁶, 山口政光^{3,4}

【目的】我々は、家族性筋萎縮性側索硬化症(FALS)の原因遺伝子FUSのショウジョウバエホモログであるCabeza(以下Caz)のknockdown(KD)ショウジョウバエを作成し、それが運動ニューロン(MN)障害をきたすことを世界で初めて報告した。今回は、ALSの根本治療法の開発のために、このCaz-KDモデルを用いて、その表現型を修飾する因子の探索を行った。

【方法】GAL4-UAS標的発現システムを用いて、複眼原基特異的にCazをKDして複眼の形態異常を観察し、また神経特異的にKDしてCazの発現量、運動機能、神経筋接合部におけるMNの形態を評価した。これらの複眼・神経特異的Caz-KDによる表現型を指標に、その増強・抑圧因子を探索した。

【結果】複眼原基特異的Caz-KDでは個眼の融合や剛毛の欠失など成虫複眼の形態異常(rough eye表現型)が観察され、神経特異的Caz-KDでは運動能力の低下、中枢神経系でのCaz発現量の低下、MNのsynaptic branchの短縮が観察された。FALSの原因遺伝子に変異を有するショウジョウバエ系統との交配では、ヒトVCPのショウジョウバエホモログter94の変異系統は、Caz-KDショウジョウバエの表現型を増強し、ter94過剰発現系統はCaz-KDによる表現型を抑制した。

【結論】Cazとter94は遺伝学的相互作用があり、ter94は発現量依存的にCaz-KDの表現型を変化させた。また、ter94はpolyQモデルに対してはCaz-KDと逆の効果(変異系統が抑圧、過剰発現系統が増強)を有することが報告されており、今回の結果と併せて、VCPのMN障害緩和効果の分子機序としてnucleoplasmic shuttlingが考えられた。

P-019-1

頭部MRIで両側錐体路に異常信号を呈した急性散在性脳脊髄炎2症例の臨床的検討

¹公立昭和病院 神経内科, ²東京女子医科大学神経内科, ³蒲田リハビリテーション病院

○菅沼美沙¹, 章 早¹, 人見 秀¹, 続 陽子¹, 戸田晋央², 深尾絵里¹, 中原広明¹, 堀内 泉¹, 本間 温¹, 内湯雅信^{1,3}

【目的】頭部MRIで両側錐体路に異常信号を呈した急性散在性脳脊髄炎(ADEM)の臨床的特徴を明らかにする。【対象・方法】当科で経験したADEMのうち、頭部MRIで両側錐体路に異常信号を呈した2症例の臨床経過、検査所見、治療効果について比較検討した。【結果】[症例1]頭痛、発熱を主訴に他院を受診し、無菌性髄膜炎が疑われ入院。抗ウイルス薬を投与されたが治療に反応せず対麻痺、意識障害、呼吸障害、下肢腱反射の消失、尿閉が出現。見当識障害から昏睡に至り脳炎と診断。呼吸状態が悪化し気管挿管となった。MRIで脳、胸髄、腰髄、円錐の髄膜に異常増強効果認め、両側錐体路、脳梁にも異常信号を認めた。髄液ミエリン塩基性タンパク(MBP)の上昇あり。ステロイドパルス療法(SP療法)および免疫吸着療法、免疫グロブリン大量静注療法(IVIg)の追加で意識障害、呼吸障害、対麻痺の改善を認めた。[症例2]排尿障害を主訴に来院。その後頭痛、発熱が出現。左不全片麻痺、失調が出現し入院。頭部MRIで両側錐体路・中脳脚に異常信号を認めた。髄液MBP上昇。SP療法を2回施行し左不全片麻痺は改善したが、Lhermitte徴候が出現。企図振戦が残存し髄液細胞数の再上昇を認めた。IVIgを施行し症状の改善を認めた。【結論】頭部MRIで両側錐体路に異常信号を呈する症例は陣内ら(神経内科,65(6):583,2006), Kawashima Sら(Journal of the Neurological Sciences, 280(2009)123-126)の3例の報告に留まっていた。ADEMの治療としてステロイド治療は有効とされるが、自験2例とこれら3例は共通してステロイド抵抗性があると考えられ、さらなる免疫療法を要する可能性が示唆された。なお、症例1に関しては第198回日本神経学会関東・甲信越地方会で発表された。

P-019-2

視神経脊髄炎関連疾患と多発性硬化症における無症候性大脳白質病変の検討

国際医療福祉大学病院 神経内科

○田川朝子, 小川朋子, 橋本律夫, 加藤宏之

【目的】抗Aquaporin-4(AQP4)抗体陽性の視神経脊髄炎関連疾患(NMOs)の大脳病変は、視床下部や第三脳室周囲、脳梁などAQP4の豊富に分布する部位に一致して認められることが多い。しかし一方で、多発性硬化症(MS)に類似した無症候性の大脳白質病変を認め、BarkhofのMRI診断基準を満たすような症例もあり、この場合大脳病変は両者の鑑別が必ずしも容易でないことがある。我々は、当院におけるNMOsとMS患者の、大脳白質における無症候性のMRI病変を比較検討した。【方法】当院病院内の抗AQP4抗体陽性のNMOs 3症例(症例1~3)とMS 3症例の大脳MRI病変を比較検討した。【結果】症例1は28歳女性。再発性の一側性球後性視神経炎をきたし、ステロイドパルス治療が著効した。症例2は50歳女性。難治性吃逆とめまいをきたし、延髄背側の脳幹脳炎を発生。ステロイドパルス治療で回復し、プレドニンとアザチオプリンの内服を行い、再発はなし。症例3は62歳女性。6年前に左視神経炎と胸髄炎(4椎体の長大病変)を発生。ステロイドパルス治療後にプレドニンの内服を行い、再発はなし。症例1~3とも脳MRIは、側脳室周囲と周辺、大脳深部白質に不規則に散在するT2, FLAIR高信号を認めた。一方、MSの3症例(44歳女性, 40歳女性, 28歳男性)の脳MRIでは、全例で側脳室周囲にDawson finger型の病変を認め、この病変は脳室に沿って並列して分布する傾向が強かった。さらに、MS 3症例ともFLAIR画像で皮質下のU-fiber部位における散在性の高信号域を認めた。【結論】症例1は、球後性視神経炎を呈しステロイド治療が著効したことから、当初MSを疑ったが、抗AQP4抗体を測定してNMOsと診断した。このように、大脳白質に無症候性の散在性病変を伴う症例では、その特徴を詳細に検討し、病初期の段階で血清抗AQP4抗体の検索も行ったうえで、慎重に鑑別を行う必要がある。

P-019-3

Tumefactive demyelinating disease : 7症例の臨床的特徴

¹国立精神・神経医療研究センター病院 神経内科, ²国立精神・神経医療研究センター神経研究所 免疫研究部

○佐野輝典¹, 岡本智子¹, 林 幼偉^{1,2}, 山村 隆², 村田美穂¹

【目的】当院にて加療したTumefactive demyelinating disease 7例について検討する。【方法】2011年1月から2013年12月当院にTumefactive demyelinating diseaseの診断で受診歴がある全7例について、検査結果、経過、診断、治療法について検討した。【結果】男性1例、女性6例だった。3例で脳生検が施行された。発症年齢15-61歳(平均36歳)、罹病期間2-14年(平均7.2年)だった。髄液は蛋白上昇を2例で認めたが、IgG index上昇例やoligoclonal band陽性例はなかった。myelin basic proteinは2例で上昇していた。発症から治療開始までの期間は20-104日(平均59日)であり、一般的に多発性硬化症(MS)に比較すると長かった。EDSSは平均1.4(ピーク時のEDSSは平均3.5)、再発回数の平均は1.9回だった。再発時期は、全7例中5例が発症2年以内に再発を1-2回起こしたのを最後に寛解に至った。脳生検を施行した例は施行しなかった例に比べて、発症から治療開始までの期間が長くなったが、治療反応性や予後に大きな違いはなかった。脳生検を施行しなかった例は、臨床経過に加えてMRI画像やメチオニンPET, FDG-PETを用いた精査からTumefactive demyelinating diseaseと診断して治療に入ることができた。7例全例でステロイド治療が施行された。インターフェロンβ導入例はなかった。ステロイドパルス治療後の経口ステロイド治療のみで、7例中6例が寛解し、そのうち3例はステロイド内服が不要な状態になった。治療反応性不良な1例はアザチオプリンを導入して寛解状態を得た。【結論】自験例の検討で、一般のMSに比べて予後良好で、IgG indexやoligoclonal bandの異常はなく、7例全例においてインターフェロンを用いずに寛解に導くことができた。Tumefactive demyelinating diseaseはMSの亜型とされるが、MSとは異なる特徴を示していた。

P-019-4

NMO・NMOSDの脳病変に関する検討

東京都保健医療公社荏原病院 神経内科

○野原千洋子, 田久保秀樹

【目的】NMO・NMOSD患者にとって、症候性脳病変が典型的な視神経炎や脊髄炎に先行してどの程度出現するかは診断・再発予防治療等を考える上で重要な意味をもつ。そこで今回我々はNMO・NMOSD患者の脳病変に関して臨床経過・MR画像で解析を行った。【対象と方法】抗AQP4抗体陽性NMO・NMOSD患者8名、抗AQP4抗体陰性NMO・NMOSD患者4名の計12名(男性2名女性10名、平均発症年齢45.7±15.0)を臨床経過及びMR画像で解析した。【結果】症候性脳病変は抗AQP4抗体陽性群で62.5%、陰性群で25%にみられ、その発現時期は初回発作が67%、2回目発作が33%であった。NMO・NMOSD患者のMR画像では、多発性硬化症(MS)でよく見られるU-fiber shaped subcortical lesionとperiventricular ovoid lesionは全例で認めなかった。又NMO・NMOSD患者の脳梁病変は、MSと異なり病変が大きく、marbled patternを呈しているものもみられた。一方でNMO・NMOSDに特徴的と言われる視床下部病変や延髄病変、大脳巨大病変等の頻度は少ないものが多かったが、基底核病変は67%と比較的多くみられた。【結論】症候性脳病変から発症するNMO・NMOSD患者がある一定の割合で存在することが分かった。この場合確定診断が困難な事も多く、実際当初の診断はMS、脳腫瘍、ADEM、シェーグレン症候群などとなっており、再発予防にIFN療法を行い増悪した症例もみられた。頭部MR画像ではNMO・NMOSDに特徴的な脳病変のみではなく、MSに典型的とされる病変が見られないという陰性の画像所見も診断に有効である事が分かった。脱髄疾患と思われる脳病変を初発で認めた場合には抗AQP4抗体測定は必須であり、さらに無症候性脳病変の特徴や髄液検査など総合して慎重かつ確実に確定診断する必要があると考えた。

P-019-5

Tumefactive demyelinating lesionsにおけるAQP4抗体陽性例と陰性例の比較

奈良県立医科大学病院 神経内科

○桐山敬生, 小原啓弥, 江浦信之, 杉江和馬, 形岡博史, 降矢芳子, 上野 聡

背景: 多発性硬化症(MS)では稀に腫瘍との鑑別を要する2cm以上の大きな脱髄病変(tumefactive demyelinating lesions: TDL)を伴うことがある。一方、視神経脊髄炎の病変がastrocytopathyで、MSとは異なる病態であることが近年報告され、AQP4抗体陽性例でも時に大きな脳病変が出現することが知られるようになっている。AQP4抗体陽性で巨大な脳病変を伴った症例とAQP4抗体陰性のTDLとの相違点を臨床的に検討した。方法: AQP4抗体陽性患者のうち4cm以上の脳病変を伴う患者2症例(positive TDL)と、TDLを伴った14症例のうちAQP4抗体陰性を確認した9症例2病変(negative TDL)を対象とし、脳MRI画像の特徴、臨床的特徴を後ろ向きに調べた。結果: 病変の大きさはpositive TDLで最大径が49.3mmと53.1mmで、negative TDL(最大径平均49.95mm, 25.6-81.7mm)と比べて差はなかった。negative TDLでは9例全例で視神経炎、6例で脊髄炎を伴い、positive TDLの1例は視神経炎も脊髄炎も認めず脳病変のみであった。positive TDLでは急性の経過で意識障害が強く、大病変は側脳室に隣接し、脳幹、脳梁病変も目立ったが、negative TDLで脳幹病変があったのは2例のみで意識障害も少なかった。リング状造影効果はnegative TDLでは6病変(50%)であったのに対し、positive TDLではみられず造影効果も乏しかった。positive TDLでは後のT1Wで脳梁中間層の線状の低信号と側脳室周囲のT1 black holeが見られた。positive TDLではIL-6の上昇があり、1例は光線過敏を伴い、抗SSA-B抗体陽性であった。positive TDLの1例はステロイド、免疫抑制剤を使用していたが、1例はステロイドのみで長期再発予防ができていた。

結論: 抗AQP4抗体陽性の大病変と陰性のTDLはよく似た脳白質病変を呈するが、陽性例では急性の経過で重症化しやすい。脳MRI所見では脳幹病変、リング状造影効果、脳梁中間層の低信号の有無が鑑別に有用であった。

P-019-6

視神経脊髄炎患者における認知機能と脳萎縮の関連性

東京医科歯科大学大学院脳神経病態学(神経内科)
○能勢裕里江, 三條伸夫, 横田隆徳, 水澤英洋

【目的】視神経脊髄炎患者(NMO)においては、約半数に注意・集中力・記憶力の障害が指摘されており、大脳白質や皮質の萎縮との関連性が指摘されている。NMO患者の認知機能と脳萎縮の関連性を検討した。

【方法】2009年3月から2013年11月までに当院にて入院加療したNMO患者のうち6例で認知機能をWechsler Memory Scale-Revised (WMS-R)・Mini-Mental State Examination (MMSE)で評価し、脳MRI画像をVoxel-based Specific Regional Analysis for Alzheimer's Disease advancedR (VSRAD)を用いて、同年代健常者と比較し、解析データを単回帰分析した。

【結果】男性2例、女性4例で、平均54.7歳。平均罹病期間は4.2年。3例で脊髄に10以上の再発を認めていた。1例で脳内病変、全例で視神経炎を認め、2例で視野異常が残存していた。WMS-Rは質問が理解できなかった1例を除き、全ての被験者が全項目で年齢別平均 ± 1.5 標準偏差以上であった。VSRADでは、1例で白質と関心領域内灰白質で有意な脳萎縮を認めた。相関を認めた因子は、大脳灰白質・白質と注意・集中力、脊髄病変の長さと同大脳灰白質の萎縮領域の割合、大脳白質の萎縮領域と同大脳灰白質の萎縮領域の割合であった。認知機能、脳萎縮の程度は、発症年齢、罹病期間、再発回数と相関はなく、DMTの有無、EDSS等と関連はなかった。

【結論】これまでNMOでは、認知機能障害と白質、あるいは灰白質の萎縮との関連性について複数の説が考えられてきた。今回の解析では、NMO患者の注意・集中力は健常人平均 ± 1.5 SD以内ではあるものの、大脳病変の有無とは無関係に白質・灰白質両方の全脳萎縮領域の割合との相関性が認められ、NMOスペクトラム疾患における大脳病変が白質、灰白質の両者に分布していることが推測された。

P-019-7

急性中枢神経脱髄性疾患における抗MOG抗体

¹NHO宇多野病院 多発性硬化症センター、²金沢医科大学神経内科
○田中正美¹, 田中恵子²

背景：実験的アレルギー性脳脊髄炎を動物で作製できるミエリン蛋白として、ミエリン塩基性蛋白(MBP)とともにMyelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG)が知られている。MBPとは異なり、MOGはミエリン表面に発現しており、抗体が結合している環境にある。cell-based assayの確立により正確な抗体検査が可能となり、小児の急性播種性脳脊髄炎(ADEM)患者などで抗MOG抗体が見い出された。目的：急性脱髄性中枢神経疾患日本人成人患者で抗MOG抗体を検索し、抗MOG抗体が陽性となる病態を明らかにするとともに、seronegative NMOの新たな抗体の可能性についても検討する。

方法：当院通院中の連続63例を対象に血中の抗MOG抗体について検討した。全長のヒトMOG cDNAをDr. Reindl M (Innsbruck Medical University, Austria)から給与を受けた。HEK293細胞に発現させ、免疫抗体法で検索した。結果：4例の抗MOG抗体陽性例を見い出した。抗体価は50から3200倍であった。全例男性(発症年齢は19から49歳)であった。2例は視神経炎で、他は脊髄炎であるが、うち1例ではsubclinicalな視神経障害が認められた。

結論：抗MOG抗体はseronegative NMO日本人患者では見い出されず、視神経障害との関連が示唆された。

P-019-8

視神経脊髄炎におけるEpstein-Barrウイルス感染の関与

千葉大学大学院医学研究院神経内科学

○増田芽子, 森 雅裕, 鶴沢顕之, 武藤真弓, 内田智彦, 橋田大生, 桑原 聡

【目的】視神経脊髄炎 (NMO) は多発性硬化症 (MS) 同様、環境因子として感染の関与が想定されるが、NMOと感染症に関する報告は少ない。今回、特にEpstein-Barrウイルス (EBV) に注目し、NMO・MS患者のEBV抗体価を測定することにより、NMOとEBV感染の関与について明らかにすることを目的とした。【方法】NMO患者50人、MS患者51人の急性期血清、および健常対照 (HC) 52人の血清を用いてEBVに関する各種抗体 (抗VCA IgM, 抗VCA IgG, 抗EA IgM, 抗EA IgG, 抗EBNA-1 IgG抗体) をELISA法で測定した。血清中で抗EA IgG抗体高値を認めた患者に関しては、急性期髄液および寛解期血清中の抗EA IgG抗体測定、寛解期全血でのreal-time PCR法によるEBV DNAの検出を行った。さらに、1例の抗EA IgG陽性NMO患者の剖検組織を用いて病理学的検討を行った。

【結果】血清中抗EA IgG抗体はNMO群でMS群・HC群に比して陽性率が有意に高く (NMO群52.0%, MS群25.5%, HC群25.0%)、抗体価は群間の比較においてNMO群で有意に高かった。髄液中抗EA IgG抗体価はNMO群でMS群に比して有意に高く、その値は血清中抗体価と有意な相関を示した。血清中抗EA IgG陽性患者の抗体価は寛解期でも高値を認めた。また、寛解期全血でNMO患者2/12人 (16.7%)、MS患者1/8人 (12.5%) からreal-time PCR法でEBV DNAが検出された。さらに、1例の抗EA IgG陽性NMO患者の剖検脳・脊髄において、*in situ* hybridizationでEBV RNAが検出され、免疫染色でもEBVに特異的な蛋白が検出された。

【結論】NMO患者ではEBVのウイルス増殖の指標とされる抗EA IgG抗体が有意に上昇していた。NMOではEBVの持続的なウイルス増殖、再活性化が起きており、NMOの病態形成に関与している可能性が示唆された。

P-019-9

軸索スフェロイドを伴う遺伝性びまん性白質脳症と一次性進行型多発性硬化症の画像比較

¹九州大学大学院医学研究院神経内科学、²信州大学医学部神経内科

○斎藤万有¹, 林信太郎¹, 吉田邦弘², 山崎 亮¹, 村井弘之¹, 池田修一², 吉良潤一¹

【目的】Colony stimulating factor 1受容体 (CSF1R) の遺伝子異常が見出された軸索スフェロイドを伴う遺伝性びまん性白質脳症(HDLS)は、一次進行型多発性硬化症(PPMS)と臨床像が近似する。そこでHDLSとPPMSのMRI所見を比較し、両者の差異を明らかにする。

【方法】改訂版McDonald基準を満たし、CSF1R遺伝子異常がないことが確認できたPPMS16例 (男性6例、女性10例、平均発症年齢33.7歳) とCSF1R遺伝子異常を有することが確認できたHDLS2例 (女性2例、平均発症年齢25歳) を対象に、MRI (T1, T2, FLAIR, DWI, ADC) で白質病変 (WML) と萎縮の分布を加算法により得点化し (Sundal C, et al. 2012)、両者で比較した。

【結果】PPMS全例で脳室周囲WMLを認め、頭頂葉、前頭葉優位の分布を示した。皮質下病変は63% (10例)、テント下病変は脳幹背側部75% (12例)、小脳19% (3例) であった。脊髄病変は81% (13例) に認め、92% (12例) が頸髄主体であった。脳梁病変は94% (15例) でびまん性ないし前方 (膝部) 優位の分布を示した。造影病変は6% (1例) でみられた。DWIを施行した6/9例 (67%) で病変部の拡散上昇を認め、拡散制限は全例でみられなかった。WMLスコアは経時的に低下する傾向を示し、若年発症例ほど顕著であった。一方HDLS2例はPPMSと比べより短期間に進行し、脳室周囲より深部白質でWMLスコアが高値であった。脳室周囲WMLスコアは側頭葉と後頭葉では低かった。脳梁病変は後方 (体部、膨大部) 優位の分布を示し、1例で拡散制限を認めた。【考察】脳室周囲と脳梁前方の病変はPPMSをより示唆する一方、深部白質や脳梁後方の病変、さらに病変部の拡散制限や短期間でWMLスコアが上昇する場合はHDLSを示唆し、両者の鑑別に有用な可能性がある。

P-019-10

視神経脊髄炎と多発性硬化症における誘発電位検査

産業医科大学病院 神経内科
○大成圭子, 岡田和将, 赤松直樹

【目的】多発性硬化症 (multiple sclerosis: MS) において誘発電位検査の報告は多くあるが視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica: NMO) においては少ない。両者で病態が異なることが報告されているため、誘発電位検査における違いに関してMSとNMOの比較をおこなった。【方法】再発寛解型多発性硬化症 (relapsing-remitting MS:RRMS) 患者30人とNMO spectrum disorder (NMOSD) 患者21人を対象とした。初診時に視覚誘発電位 (visual evoked potential VEP)・聴覚脳幹誘発電位 (brainstem auditory evoked potential BAEP)・体性感覚誘発電位 (somatosensory evoked potentials SEP)・運動誘発電位 (motor evoked potentials MEP) を行い、臨床症状との比較をした。【結果】VEPにおいてP100潜時の延長をRRMSの56%、NMOSDの21.4%に認めた。一方NMOSDの19%、RRMSの2%でP100の誘発はされず有意差を認めた。ABRではRRMSにおいて16%に異常を認めたがNMOSDではすべて正常所見であった。SEP、MEPの異常所見率はRRMSとNMOSDにおいて有意差はなかった。Subclinicalな異常所見をRRMSではVEP30%、上肢SEP13.3%、下肢SEP 15.5%、上下肢MEP10%に認めたが、NMOSDでは少数のみみられるのみで両者に有意差がみられた。今回対象とならなかった一次進行型多発性硬化症 (primary progressive MS: PPMS) 二次進行型多発性硬化症 (secondary progressive MS: SPMS) においてはRRMSと比べて異常検出率が高く、今までの報告に一致していた。【結論】誘発電位検査の結果からもNMOはMSと異なる病態であることが推測された。

P-020-1

当院におけるフィンゴリモドの使用経験：リンパ球減少による脱落は予測できるか？

石川県立中央病院 神経内科
○松本泰子, 山口和由

【背景】多発性硬化症のフィンゴリモドの再発予防の有効性は高く、当院でも使用症例の増加している。副作用としてのリンパ球減少に注意が必要であるが、患者層が若年であり、できるだけ効率的な外来診療が望まれる。【目的】同剤投与後のリンパ球減少の時間経過と高度減少を予測する因子の有無を調べ、リスクに応じた外来通院調整が可能か検討する。【対象および方法】当科外来にて同剤投与中の5例 (男性3名、女性2名、20~33歳、平均25.6歳) に関して、同剤投与開始前から投与後半年までの白血球および分画の推移を後方的に調査する。nadirとなる時期、リンパ球減少の程度と性別、年齢、白血球数と分画比率との関連を見る。【結果】5例中女性1例は投与70日目にリンパ球数80/mm³となり、投与継続困難、残りの4例は脱落しなかった。5例とも投与開始2~3週間で投与前の20~30%に低下し、1.5ヶ月から2ヶ月にリンパ球最低値をとり、その後軽度上昇もしくは不変で推移した。継続困難となった1例の特徴として、リンパ球のみでなく、白血球数の低下 (2000台) が目立ち、投与2ヶ月後に急激にリンパ球減少に至っていた。【考察】5例中の女性2例は、1例は継続困難、もう1例も比較的高度のリンパ球減少が正常範囲であった場合には、使用指針のごとく、その後1ヶ月ごとの血液検査でよいが、それに該当しない場合には、2ヶ月以降も、適宜血液検査が望ましくと考えられた。【結論】リンパ球減少のピークは投与後1.5~2ヶ月であるが、女性、白血球総数の低値が、更なるリンパ球の高度低下のリスク因子の可能性があり、その後も注意が必要である。

P-020-2

フィンゴリモドが安全かつ有効であった自己抗体陽性多発性硬化症の2例

武蔵野赤十字病院 神経内科

○横手裕明, 八木洋輔, 渡辺有希子, 網野猛志, 鎌田智幸

【目的】インターフェロンβ (IFN-β) は多発性硬化症 (MS) の病態修飾薬 (DMD) として古くから使用され、その有用性と安全性については多くのエビデンスがあるが、自己抗体陽性例ではI型IFNが増悪因子となる可能性があり、IFN-βの使用については慎重に判断することが求められている。

一方、近年、MS治療薬として承認されたフィンゴリモドは、再発寛解型MSにおける再発頻度、病状進行及びMRIにおける新規病変の出現を有意に抑制することが示されているものの、抗アクアポリン4 (AQP4) 抗体を保持する視神経脊髄炎 (NMO) に対してはtumefactive lesionを伴う早期再発が報告されており、やはり自己抗体陽性例において液性自己免疫を増幅、増悪させる可能性が示唆されていた。

我々は、このようなジレンマをかかえた自己抗体陽性MS2例に対するフィンゴリモド投与を経験したので、文献的考察を交えて報告する。

【方法】フィンゴリモドを投与した自己抗体陽性MS2例の臨床症状の変化、頭部MRI画像の変化を外来にて注意深く観察した。

【結果】症例1は、49歳女性。抗アクアポリン4 (AQP4) 抗体は陰性。DMDとしてIFN-β投与が開始されたが、再発を繰り返した歩行ととなった。血液検査にて抗ミトコンドリア抗体陽性が判明。原発性胆汁性肝硬変の合併はなく、MSの病態としてB細胞系の活性化があるものと判断し、IFN-βは中止。フィンゴリモド内服を開始したところ、現在まで21か月間の寛解を得ている。

症例2は、43歳女性。41歳時に胸髄病変で発症し、翌年MSと診断。抗核抗体160倍であったが、抗AQP4抗体は陰性。液性免疫活性化の懸念及び本人の希望からIFN-βは使用せず、フィンゴリモド開始。以後、現在まで6か月間の寛解を得ている。

【結論】フィンゴリモドは、通常の再発寛解型MSと同様に、自己抗体陽性MSに対しても安全に使用でき、再発予防効果も期待できる。

P-020-3

フィンゴリモド導入における問題点

脳神経疾患研究所 総合南東北病院 神経内科、²下地脳神経内科○土屋真理夫¹, Norshalena Shakespear¹, 金子知香子¹, 久保 仁¹, 下地真哉², 山本梯司¹, 片山宗一¹

【目的】2011年10月より再発寛解型多発性硬化症(RRMS)の再発予防薬としてフィンゴリモドが我が国においても必要可能になった。その有用性が期待される一方、副作用に対しては十分に注意が必要薬剤でもあるため、これまで導入した22例の問題点について検討する。【方法】2012年2月18日～2013年9月11日にRRMS患者にフィンゴリモドを導入した22例の副作用とその対処、再発の有無について検討した。【結果】ほぼ全ての症例においてリンパ球減少、心拍低下を認めた。リンパ球減少が原因で用量調節もしくは中止に至ったのは4例、徐脈が原因で中止に至ったのは1例であった。肝機能異常は3例で、内2例が中止に至った。全身倦怠感により中止に至ったのも1例あった。ヘルペス感染症、黄斑浮腫は認めなかった。半年以上継続(用量調節を含む)できた全ての症例で再発は認めなかった。【考察】フィンゴリモドはリンパ球表面の51P受容体と結合し、リンパ節からの遊離を阻害する。したがって末梢血中のリンパ球減少は必発である。当院では著しいリンパ球減少を認めたとき、リンパ球が200/mm³を下回らないように投与日数を1～7回/週で調節して継続した(用量調節群)が、通常用量群と用量調節群のどちらにおいても再発は認めなかった。1例ではHR30bpmとなりアトロピンを使用した。また多くの症例で夜間に最低HRを記録したため、翌朝までの入院モニター管理は必須と考えられた。フィンゴリモド中止によって再導入時に徐脈が出現するリスクが生じるが、6日間の投与では徐脈は生じなかった。フィンゴリモドは有用性が期待される一方、副作用が懸念されるため、採血データ(リンパ球数、肝機能など)、脈拍、自覚症に応じて用量調節をして継続することが望ましい。また、用量調節が容易な用量設定(0.25mg/cap)が望まれる。

P-020-4

進行型多発性硬化症とフィンゴリモド治療第1報

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

【目的】フィンゴリモドは再発寛解型多発性硬化症(RRMS)への効果が明らかであり我が国でもすでに2000人を超える患者に投与されている。今回我々は当院で1年にわたってフィンゴリモド治療を受けたMS患者の中で進行型患者に着目し、患者背景、効果、副作用頻度について検討する。

【方法】当院でフィンゴリモド治療を一年間連続して受けた二次性進行型MS (SPMS) 7名 (男性3名、女性4名)、一次性進行型MS (PPMS) 4名 (男性1名、女性3名) 患者をretrospectiveに解析した。解析内容は年齢、性、初発症状、罹病期間、治療前と治療後のEDSSの変化、フィンゴリモド治療後のSPMS、進行の有無、MRI変化の有無である。

【結果】年齢構成はPPMS 41.5±8.7、SPMS 45.1±6.7と差はなかった。フィンゴリモドによる肝障害出現はPPMSで明らかが多かった。発症年齢はPPMS34.8±7.8、SPMS29.1±8.1と差はなかった。臨床キャラクターではSPMSでは歩行障害の発症が多く視神経の障害で発症する症例はまれであった。罹病期間はPPMSで7±1.8、SPMS16.1±7.4とSPMSは経過が長い症例が多かった。フィンゴリモド使用前のVEPに関してはSPMSでlatencyが延長していたが有意差はなかった。フィンゴリモド投与前のIFN治療は多くのSPMSで試みられていたが効果が少ない、もしくは皮膚潰瘍など副作用が多かった。フィンゴリモド投与後の再発はSPMS群で多かった。フィンゴリモド投与前後のEDSS、MRI変化に関しては両群で大きな差はなく高EDSS例での短期間での治療反応性の判定は困難であった。

【結論】フィンゴリモドによる進行型MSの治療効果については既存の指標1年では判定できなかった。神経細胞グリアに対する直接作用が期待され欧米ではPPMSへの治療が行われているが、今後VEPの変化やOCTでの神経細胞層の変化、MRIでの脳萎縮進行、脊髄萎縮の変化を含めたVEPの判定の指標の選択、さらには進行型MSの初期マーカーを見いだし早期治療を行うことが求められる。

P-020-5

ナタリツマブからフィンゴリモドへ薬剤変更した2症例

岩手医科大学病院 内科学講座神経内科老年科、²埼玉医科大学総合医療センター 神経内科○水野昌宣¹, 鈴木真紗子¹, 米澤久司¹, 寺山靖夫¹, 深浦彦彰²

【目的】ナタリツマブ(現在治験中)は、α4β1インテグリンに対するヒトモノクローナル抗体で、再発寛解型多発性硬化症に対する再燃予防効果が高いことで知られる。一方、長期使用症例(特に抗JCVC抗体陽性)における進行性多巣性白質脳症(PML)の報告が増加している。さらに、ナタリツマブ中止により多発性硬化症の再燃、免疫再構築症候群(IRIS)の発症も問題となる。ナタリツマブからフィンゴリモドへの薬剤変更に関しては、現在具体的な指針は示されていない。今回我々はナタリツマブからフィンゴリモドへの変更をした2症例を経験したので、当科での薬剤変更方法や変更後の経過に関して報告する。

【方法】2症例とも約2年間ナタリツマブの使用している。フィンゴリモドの薬効は数か月から半年かかるため、ナタリツマブ中止1ヵ月後よりフィンゴリモド0.5mg/日隔日投与を開始した。また、多発性硬化症の再燃ないしIRISの予防を期待しナタリツマブ中止2ヵ月～4ヵ月後毎月1回のコルメドロール1g/日を投与した。5ヵ月後よりフィンゴリモド0.5mg/日連日投与に移行することとした。

【結果】2症例とも臨床上一旦MRI上新たな再燃は認めなかった。IRISも認めなかった。

【結論】今後ナタリツマブから他剤への切り替えが問題になるとと思われる。症例数は少ないが、当科では早期にフィンゴリモドを導入しステロイドパルス併用することで多発性硬化症の再燃なく導入することが出来た。

P-020-6

フィンゴリモド導入症例の再燃抑制効果および有害事象に関する検討

筑波大学病院 神経内科

○柳葉久実, 石井一弘, 保坂孝史, 山本詞子, 寺田 真, 山口哲人, 中馬越清隆, 詫間 浩, 石井亜紀子, 玉岡 晃

【目的】フィンゴリモドはリンパ球がリンパ組織から移出する過程で重要な役割を果たすフィンゴリン-1リン酸受容体に機能的アタゴニストとして作用し、リンパ球の末梢への移出を抑制することで多発性硬化症 (MS) の再発を予防する経口薬である。本研究では当院でフィンゴリモドを導入したMS患者の再発抑制効果と有害事象、継続性につき検討した。【方法】2013年12月までに当院でフィンゴリモドを導入したMS患者18例に対し、患者背景、導入の契機、再発抑制効果、有害事象につき、後方視的検討を行った。【結果】導入時年齢は24～59歳 (平均38.8歳) であり、平均罹病期間は11.8年 (1.8年～38.8年) であった。導入の契機はインターフェロンβ (IFN) の効果不十分例が5例、IFNの有害事象による中止 (抑うつ症状、頭痛・発熱) が8例、初回導入が5例であった。フィンゴリモド投与期間において、再発頻度は減少 (n=18, 7.8回/年→3.4回/年) し、IFN効果不十分例でも高い再発抑制効果も認めた (n=5, 7.9回/年→3.1回/年)。再発抑制期間は導入者全体で3.5ヶ月 (n=18) であり、IFN効果不十分例では2.4ヶ月延長 (n=5, 1.5ヶ月→3.9ヶ月) した。継続率は77.7%で、継続期間は平均20ヶ月であった。中止症例は5例で、再発抑制効果不十分2例、頭痛2例、肝機能障害1例であった。減量や一時中止が必発な有害事象はリンパ球数減少 (<200/mm³) が6例と最も多かった。1例ではステロイドパルス療法を施行し、重症感染症をきたした。【結論】当院でのフィンゴリモド導入例は、従来の治療で継続が困難または再燃頻度が高いコントロール不良例であり、加えてフィンゴリモド導入期間も短期であったことから、既報告より再発頻度が高率で再発抑制期間も短期になった。有害事象として高率にリンパ球減少を認めるが、隔日投与による減量で継続可能な場合が多い。フィンゴリモドはIFN使用困難例でも高い再発抑制効果を示し、継続して使用出来る薬剤である。

P-020-7

多発性硬化症患者におけるフィンゴリモド投与に関する検討

国立精神・神経医療研究センター 病院 神経内科、²国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 免疫研究部○岡本智子¹, 林 幼偉¹, 荒木 学¹, 佐藤和貴郎², 村田美穂¹, 山村 隆²

【目的】当院でフィンゴリモド (FTY) を投与した多発性硬化症 (MS) 患者について、臨床経過、副作用について検討する。

【対象と方法】2012年2月～2013年9月の間に当院でFTYを投与したMS患者46人について、臨床的背景、FTY投与前の治療、投与後の臨床経過、副作用等について後方視的に検討した。

【結果】FTY投与患者は46人 (男性18人、女性28人)、平均年齢42.9歳、平均罹病期間12.4年であった。FTY導入前は未治療5人、インターフェロンβ 36人、経口ステロイド薬34人、免疫抑制剤21人、その他の薬剤を9人が使用していた。46人のうちFTY継続例は31人 (67%)、中止例は15人 (33%)、中止理由は効果なし、肝機能悪化、関節痛、易疲労、リンパ球減少、痙攣重責、不整脈 (導入時にII度房室ブロック) などであった。また、14人 (30%) は副作用等のためFTYの投与量を減量し継続した。減量理由としては、リンパ球減少、肝機能障害、帯状疱疹、ふらつきなどであった。FTY服用前後6か月の平均リンパ球数を比較した場合、50%以下に低下した患者は36人 (78%) だった。FTY投与前、感冒、帯状疱疹、口唇ヘルペス、麦粒腫などの感染症状が出現した患者は18人 (40%) であった。感染症のある群と無い群は、平均リンパ球数に差はなかった。46人中FTY投与中にステロイドパルス治療や血漿交換療法を施行されたのは6人であった。

【結論】FTY46人投与患者のうち33%が中止、67%は継続可能で30%が減量して継続されていた。継続可能な患者は経過良好であり、副作用などのモニタリングを確実にいえば有用な薬剤と考えられた。

P-020-8

二次進行型多発性硬化症に対するfingolimodの臨床効果と免疫学的活動性指標との関連

1(独)国立精神・神経医療研究センター 病院 神経内科診療部, 2(独)国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 免疫研究部
○林 幼偉1,2, 村田美穂1, 山村 隆2

【目的】 再発寛解型多発性硬化症 (以下RR-MS) に比べ、二次進行型多発性硬化症 (以下SP-MS) に対する治療手段は限られている。RR-MSに対し認可されたフィンゴリドがSP-MSに対してどのような症例に有効かを検討した。
【方法】 McDonaldの診断基準(2010)を満たし、IFNβ製剤や各種免疫抑制剤あるいは抗腫瘍剤を使用しても効果を認めなかったSP-MS患者8名に対し、フィンゴリドを導入し、年齢・EDSS、罹病期間、臨床効果と副作用、導入以前の免疫学的指標との関連を調べた。臨床効果はEDSS・FSと自覚的改善度で評価し、免疫学的指標は末梢血細胞におけるCD4+CD25+ T細胞の分画 (CD25highとCD25low) の分布とその比 (CD25high/CD25low) を使用した。
【結果】 1) 2名が多発性関節痛と腎機能障害を来し、筋力低下などによる起立歩行障害の悪化を呈し、1名はてんかん重篤の遷延を認め、4~6ヶ月で漸減中止した。1名は血圧上昇のため効果判定前に中止した。4名が副作用なく経過し、内3名は1~3ヶ月で歩行距離の延長または歩容の改善を認めたが、1名は変化しなかった。
2) 臨床的に有効だった3例では進行期の罹病期間が2~7年で比較的早期であり、導入前のCD25highとCD25lowが高く、CD25high/CD25lowの変動が大きかった。臨床的に無効だった4例では進行期の罹病期間が5~8年であり、導入前のCD25highとCD25lowが低く、CD25high/CD25lowの変動が少なかった。
【考察】 SP-MSにおいては増悪期に主にCD25lowが増えCD25high/CD25lowが下がる (過去の本学会で提示)。フィンゴリド導入前のCD25highとCD25lowの値やCD25high/CD25lowの変動が高い症例では免疫学的活動性の関与が大きく、それらが低い症例では免疫学的活動性の関与が少なく想定される。長期的作用は不明だが、フィンゴリドの効果は免疫学的作用に依る方が大きく、SP-MSでも進行期への移行後早期で免疫学的活動性が高い症例には使用してよと思われる。

P-020-9

多発性硬化症に対するFingolimod療法の副作用と再発予防効果に関する後方視的検討

千葉大学大学院医学研究院 神経内科学
○内田智彦, 森 雅裕, 鶴沢顕之, 増田冴子, 武藤真弓, 榊田大生, 桑原 聡

【背景】 Fingolimodは再発寛解型多発性硬化症において優れた再発予防効果を示す一方で徐脈をはじめとする種々の副作用をきたしうるとされている。
【目的】 多発性硬化症に対するFingolimod療法の①副作用の詳細、および②再発予防効果を明らかにすること。
【方法】 対象は当科でFingolimod療法を導入された再発寛解型および二次進行型多発性硬化症32例(男8例、女性24例)。評価項目は、投与前後の白血球数、リンパ球数、肝酵素値、再発回数とし、21例に関しては内服開始6時間までの毎時血圧、脈拍を測定。7例については投与前日および投与日の血圧、脈拍を24時間血圧計により30分ごとに測定し解析した。さらに年間再発率の改善/増悪した患者の臨床的特徴を解析した。
【結果】 白血球減少を23例 (71.8%)、リンパ球減少を全例 (特に200/mm3以下のリンパ球減少は2例 [6.2%])、肝機能障害を5例 (15.7%) で認めた。内服6時間の毎時血圧、脈拍に関しては9例 (42.8%) で徐脈を認めた。24時間のモニターリングでは脈拍は7時間後一旦nadirとなるが、夜間に二回目のnadirを認め、投薬前日と服薬日の比較で、各最低値は有意に服薬日が低値であった。中止例は9例で、肝障害2例、低血圧1例であった。重篤な感染症を示す症例は認めなかった。治療後再発を8例で認めたが、年間再発率は治療前1.0回/年→治療後0.36回/年と低下した。
【結論】 今回の検討では内服7時間目で脈拍は一旦nadirになり、さらに夜間睡眠中に2回目のnadirを迎えることから、内服後6時間までのモニターでは不十分で、その後も血圧、脈拍を含め慎重にモニターする必要があると考えられた。

P-020-10

Fingolimodは末梢神経軸索興奮性を増大させる

千葉大学病院 神経内科
○澁谷和幹, 三澤園子, 森 雅裕, 関口 緑, 三津間さつき, 別府美奈子, 岩井雄太, 渡辺慶介, 桑原 聡

【目的】 Fingolimodは多発性硬化症(MS)の再発予防薬として、広く用いられている薬剤である。その作用機序としては、S1P受容体を介して様々な細胞内シグナル伝達を起こすことが想定されている。S1P受容体の活性化は、マウス心筋では向き整流性Kチャネル阻害による膜電位の過分極側偏倚、ラット感覚神経では外向きKチャネル阻害やTTX-R Na電流増大をきたすと報告がなされている。しかし、ヒト末梢神経でどのように作用するかは不明である。そこで我々は、末梢神経軸索機能検査を用いてFingolimodの軸索興奮性に対する作用を検討した。
【方法】 MS患者10名を対象として、Fingolimodの内服前および内服6時間後に末梢神経軸索興奮性測定を行った。具体的には、正中神経運動・感覚軸索の強さ・時間曲線時定数、threshold electrotonus、recovery cycleを内服前後と比較した。
【結果】 運動・感覚神経共に、内服後にRelative refractory period、Supernormality、TEd(10-30)の増大を認めたが、有意差があったのは運動神経のみであった。
【結論】 この結果は、Fingolimodの内服により末梢運動神経で一過性Na電流増大、fast K電流低下といった、軸索興奮性が増大する変化が生じていることを示唆するものと考えられた。今回の検討は末梢神経における検討であるが、Fingolimodは中枢神経においても軸索興奮性を増大させることで神経伝導を改善させる可能性があると思われる。Fingolimodは免疫学的機序以外に、軸索興奮性を増大させる薬理効果が存在する可能性があり、MS以外の神経疾患にも応用できる可能性がある。

P-021-1

DPCデータを用いた細菌性髄膜炎におけるステロイド併用治療の検討

1産業医科大学大学院医学研究科公衆衛生学, 2産業医科大学神経内科
○小堀伸一郎1,2, 久保達彦1, 村松圭司1, 藤野善久1, 松田晋哉1, 赤松直樹2

【目的】 細菌性髄膜炎の死亡率は依然として15~30%と高く、重篤な後遺症率も10~30%と高い。ガイドラインでは、治療初期の副腎皮質ステロイド併用が推奨されている。今回我々は、DPCデータを用いて、細菌性髄膜炎におけるステロイド治療に関する現状の分析を行った。【方法】 対象は、2010年の1年間に、DPC対象病院1388施設にて「細菌性髄膜炎」と診断された入院患者1513例。患者の臨床的特性を、デキサメタゾン投与群/非投与群とで比較・検討した。ステロイド治療に関するガイドライン遵守度を、院内死亡あり群/なし群とで比較・検討した。また、院内死亡率および平均在院日数(LOS)を目的変数に、ガイドライン遵守度等を説明変数とし、多変量解析を行った。【結果】 主要な起炎菌別内訳は、年齢<15歳群ではインフルエンザ菌167例(24.1%)、肺炎球菌63例(9.09%)が最も多く、年齢>15歳群では肺炎球菌117例(4.3%)、黄色ブドウ球菌(MRSA含む)54例(6.59%)が最多であった。デキサメタゾン投与群は905例、非投与群は608例であった。院内死亡率は、投与群/非投与群とで有意差は認めなかった(5.59% vs 5.19%, p=0.74)。ガイドライン遵守項目のうち、デキサメタゾン・抗菌薬を同日投与開始した群において、死亡なし群に比べ、死亡あり群の割合が有意に低かった(96.4% vs 3.63%, p=0.002)。ロジスティック回帰分析では、年齢>15歳(OR 27.6, p<0.001)、入院時JCS≧100(OR 3.91, p=0.001)が、有意に死亡率との関連を認めた。重回帰分析では、特定機能病院(β =-0.182, p<0.001)、年齢>15歳(β =0.164, p<0.001)、高ガイドライン遵守度 (β =0.088, p=0.039)が、有意に対数変換後LOSとの関連を認めた。【結論】 今回の解析では、院内死亡率は5.35%と他の報告に比べ低い傾向であった。デキサメタゾン・抗菌薬の同日投与開始と、死亡率低下との関連が示唆された。

P-021-2

基礎疾患を背景とした細菌性髄膜炎成人例の起炎菌と転帰影響要因

1日本大学医学部 内科学系 神経内科学分野, 2川口市立医療センター 内科, 3日本大学医学部 病態病理学系 臨床検査医学分野
○高橋恵子1, 石川晴美1, 菅野 陽2, 長沼朋佳2, 三木健司2, 荒木俊彦2, 中山智祥1,3, 亀井 聡1

【目的】 これまで我々は、本邦における市中および基礎疾患を有する細菌性髄膜炎(BM)成人例の多変量解析による転帰影響要因・起炎菌について報告している。今回、我々は関連病院内の転帰影響要因と起炎菌について検討し、大学病院である自施設との比較を行った。【方法】 2002~2013年の関連病院における16歳以上のBM 46例について後方視的検討を行った。①3か月以内に侵襲的処置または頭部外傷の既往 ②慢性消耗性疾患 ③基礎疾患なしに分類し、起炎菌について検討した。また、基礎疾患を有する①②③5例を対象とし、ステップワイズ多変量ロジスティック回帰分析を行った。転帰を従属要因とし、①、②、性別、50歳以上、発症から治療開始までの日数、治療開始時の意識障害、発症前の抗菌薬使用、急性期のステロイド投与、初回髄液中の細胞数・蛋白・糖、血清WBC・CRP、痙攣、敗血症、DIC、耐性菌、Staphylococcus属、Streptococcus属を独立要因として解析した。
【結果】 背景疾患を有する35例の内訳として①20例②4例③併存は11例であった。また、③は11例であった。基礎疾患を有する例におけるステップワイズ多変量ロジスティック回帰分析では、50歳以上が予後不良因子(p<0.009)であった。一方、自施設においては、敗血症、治療開始時の意識障害、DIC、痙攣が有意な要因であった。①では黄色ブドウ球菌、グラム陰性桿菌、コアグラーゼ陰性ブドウ球菌が主要起炎菌であり、肺炎球菌はなかった。基礎疾患例全体の死亡率は22.9%であり、③の9%、自施設の28.2%と比較し有意差は認められなかった。
【結論】 大学病院である自施設と関連病院では予後不良因子は異なった。関連病院では②が少なく背景疾患の相違が関連したと考えられる。基礎疾患を有する例の主要起炎菌は自施設と同様であった。

P-021-3

基礎疾患を背景に発症した細菌性髄膜炎小児例の2施設における検討

1日本大学医学部内科学系神経内科学分野, 2川口市立医療センター小児科, 3川口市立医療センター脳神経外科, 4川口市立医療センター内科, 5日本大学医学部小児科系小児科学分野, 6日本大学医学部脳神経外科学系脳神経外科学分野, 7日本大学医学部病態病理学系臨床検査医学分野
○齋藤磨理1, 石川晴美1, 下平雅之2, 古市 眞3, 荒木俊彦4, 藤田之彦5, 片山容一6, 中山智祥7, 亀井 聡1

【目的】 これまで我々は、自施設の市中感染および基礎疾患を有する細菌性髄膜炎成人例における起炎菌と転帰影響要因を報告している。今回、我々は基礎疾患を背景に発症した自施設及び関連病院の細菌性髄膜炎小児例について検討した。
【方法】 自施設(2005~2012年)、関連病院(2001~2012年)の基礎疾患を有する15歳以下の起炎菌を同定し得た細菌性髄膜炎について後方視的検討を行った。ただし、子宮内感染例と免疫学的に最も未熟な時期である4ヶ月~5歳の基礎疾患がない正常発達歴例は対象外とした。起炎菌および耐性菌割合、転帰、抗菌薬、ステロイド使用の有無、髄液細胞数、蛋白濃度、糖、敗血症、痙攣について検討を行った。
【結果】 自施設では9人18例、男/女比0.64。年齢分布は平均1歳3ヶ月(1ヶ月~13歳8ヶ月、中央値8ヶ月)。関連病院では9人11例、男/女比1.25。年齢分布は平均4歳2ヶ月(1歳7日~15歳、中央値3歳3ヶ月)であった。自施設では侵襲的処置後(脳神経外科によるドレナージ、シャント含む)が13例、髄液漏漏、痙攣、Sotos症候群、遷延性黄疸が各1例であった。関連病院では、侵襲的処置後が9例、免疫不全、先天性心奇形が各1例と両施設共に侵襲的処置後例が多かった。起炎菌は、自施設ではStaphylococcus属が15例4菌、Streptococcus属が0例、その他4例3菌であった。関連病院ではStaphylococcus属が7例2菌、Streptococcus属が1例1菌、その他3例3菌であった。自施設での耐性菌割合は94%、関連病院では73%といずれも高値であった。両施設とも発症早期より治療が開始されており、髄膜炎による死亡・後遺症例はなかった。
【結論】 成人例では、慢性消耗性疾患と侵襲的処置後例の割合はほぼ同等であったが、小児では両施設共に侵襲的処置後例が多かった。起炎菌はStaphylococcus属の割合が高く、耐性菌が高率である点で自施設の成人例と同様であったが、成人の死亡率28%に比し、小児では予後良好であった。

P-021-4

当院における細菌性髄膜炎と脊椎硬膜外膿瘍の検討

¹福井大学医学部付属病院 神経内科, ²福井赤十字病院 神経内科, ³福井総合病院 リハビリテーション科, 神経内科, ⁴福井県立大学 看護福祉学部 看護学科
○村松倫子¹, 山村 修¹, 齋藤有紀^{1,2}, 榎本崇一¹, 山手康司¹, 岸谷 融^{1,3}, 白藤法道¹, 上野亜佐子¹, 松永晶子¹, 井川正道¹, 米田 誠^{1,4}, 濱野忠則¹

【目的】細菌性髄膜炎(SM)と硬膜外膿瘍(SEA)は稀に合併することがある。当院でのSMおよびSEAの症例を検討し、その特徴を明らかにすることを目的とする。【方法】2008年1月より2013年11月までに当院にてSMまたはSEAで加療された成人例について、後方視的に危険因子・起因菌・治療・後遺症・SMとSEAの合併について検討した。【結果】SM10例, SEA13例。SMは、初療が神経内科7例, 脳外科3例(全て術後)。神経内科が初療7例, 易感染性等リスク6例, 意識障害3例。3例は髄液から肺炎球菌を検出し, 1例で血液からGroup C Streptococcusを検出した。治療は、メロペム+バンコマイシン+ステロイドが多く、他にアンピシリン+セフトリアキソンが使用された。7例とも最終的にADL自立で自宅退院した。1例は頸椎と腰椎にSEAが併存, 1例は項部硬直でない頸部痛を認め、頸椎硬膜外膿瘍の可能性があった。SEAについては、初療が神経内科2例, 整形外科10例, 救急部1例。危険因子は、糖尿病2例, 悪性腫瘍2例, 慢性腎不全と硬膜外チューブ留置が各1例, 2例は尿路感染による菌血症であった。意識障害2例, 背部痛8例, 麻痺や感覚障害8例, 膀胱直腸障害3例。膿から, Staphylococcus 3例, Streptococcus 2例, 大腸菌1例検出し, 血液からStaphylococcus 2例, インフルエンザ菌1例, 肺炎球菌1例を検出した。保存的加療で3例は膿瘍消失, 1例は縮小, 9例は外科的処置を要した。9例自宅退院(うち2例は意識障害あり), 1例リハビリ転院, 3例は療養型や紹介元病院へ転院した。救急部が初療の1例について、意識障害は敗血症によるのかSMの合併であったか判断困難であった。【結論】SMの診断で加療中の症例でも、背部痛を伴う場合、SEAを合併している可能性があり、注意を要する。外科的処置を要することもあり、整形外科などとの連携が重要である。

P-021-5

髄液の異常所見が遷延する細菌性髄膜炎の背景と臨床経過の検討

聖隷浜松病院

○杉山崇史, 内山 剛, 武内智康, 山本大介, 佐藤慶史郎, 清水貴子, 大橋寿彦

【目的】頭部MRIに注目して髄液の異常所見が遷延する細菌性髄膜炎の特徴を検討した。【方法】対象は2008年1月から2013年12月までに入院した細菌性髄膜炎19例(男性12例, 女性7例, 年齢60±20歳), 治療開始1ヶ月後の髄液多形核球数が $5/\mu\text{l}$ 以上の症例を遷延群, それまでに治癒した症例を改善群とした。予後は治療開始3か月後のGlasgow outcome scale (GOS)で評価した。【結果】<遷延群におけるMRIの検討>遷延群は3例, 起炎菌はそれぞれリステリア菌, 緑膿菌, サルモネラ菌であった。リステリア菌例では、側脳室下角にDWIで高信号域があり, 側脳室壁には造影効果を見た。緑膿菌例では、硬膜下腔にも造影効果があり硬膜炎の合併が示唆された。サルモネラ菌例では、壁の造影効果がある動脈瘤と、側脳室壁の造影効果を伴う側脳室下角のDWIの高信号域を認めた。<改善群におけるMRIの検討>改善群は16例, 肺炎球菌 9例, リステリア菌が1例, 黄色ブドウ球菌が1例, 起炎菌不明が5例だった。肺炎球菌例のうち8例で側脳室下角にDWIの高信号域を認めたが、側脳室壁の造影効果は認めなかった。他の起炎菌では同様の所見はなかった。<予後の検討>肺炎球菌9例(全例改善群)のうち6例は3か月後のGOSは5 (good recovery)だったが、3例は4 (moderately disabled)以下だった。リステリア菌2例(遷延群1例, 改善群1例)は、ともにGOS 4以下で、髄液多形核球数の推移やMRI所見に関係なく予後が悪かった。緑膿菌1例(遷延群)とサルモネラ菌1例(遷延群), 黄色ブドウ球菌1例(改善群)と起炎菌不明5例(全例改善群)は全てGOS 5だった。【結論】髄液多形核球数増多の遷延には脳実質外に造影効果を伴う病変がある傾向があったが、必ずしも予後には直接関連しないと考えられた。脳室炎を示唆すると言われる側脳室下角のDWIの高信号域は、側脳室壁の造影効果を伴わなければ、多形核球数増多の遷延や予後には寄与していない可能性があった。

P-021-6

細菌性髄膜炎における予後不良例の検討

¹京都第一赤十字病院 脳神経・脳卒中心科, ²京都第一赤十字病院 救急科

○山田丈弘¹, 今井啓輔¹, 濱中正嗣¹, 山崎英一¹, 傳 和真¹, 山本敦史¹, 池田栄人²

【目的】細菌性髄膜炎ではガイドラインによる診断と治療の標準化がなされてきた。しかし適切な治療を行っても、未だに予後不良例がみられる。当施設での細菌性髄膜炎における予後不良に関連する因子を明らかにする。【方法】2011年4月から2013年10月に当科で入院治療した細菌性髄膜炎連続例を対象とした。退院時の重症度をGlasgow outcome scale(GOS)にて評価し、予後不良群(P群: GOS=1~4)と予後良好群(G群: GOS=5)に分類した。両群で患者背景, 臨床像, 髄液所見, 起炎菌, 合併症を後方視的に比較した。【結果】対象は17例であり, P群8例(死亡3例), G群9例であった。P/G群で年齢中央値は64歳(52-84)/66歳(25-95), 男性は5/4例であった。他院からの紹介例は3/3例であり, 基礎疾患がない例は1/2例であった。入院時の意識障害(GCS中央値)は10.5/13であり, 局所神経症状は2/1例にみられた。初回の髄液検査に関しては初圧200/210(mmHg), 細胞 数898/1446(個/mm³), タンパク633/334(mg/dl), 糖10/26(mg/dl)であり, グラム染色で菌体を確認できたのは4/2例, 培養で菌を検出したのは5/5例であった。起炎菌が同定されたのは7/6例, そのうち肺炎球菌は3/2例であった。ガイドラインに準拠した抗菌薬使用は全例であり, 抗真菌薬以外の抗微生物薬(抗ウイルス薬, 抗真菌薬, 抗結核薬)を併用されたのが3/1例であり, ステロイド使用は3/7例であった。併存症として, P群に硬膜下膿瘍, 心内膜炎, 眼内炎を, G群に脳膿瘍, 肺炎を各1例ずつみとめた。合併症はP/G群において, 痙攣2/3例, 敗血症性ショック4/0例, DIC 5/1例であった。【結論】過去の報告と同様に入院時の意識障害, 全身合併症(特に敗血症性ショックとDIC), 髄液タンパク上昇, 髄液糖低下は予後不良に関連する因子であった。予後不良例の転帰改善には、全身合併症を予防するための集学的治療が重要である。

P-021-7

細菌性髄膜炎の診療ガイドラインに基づいた院内クリニカルパスの試み

¹筑波大学病院 神経内科, ²筑波記念病院 内科, ³筑波大学神経内科

○白岩伸子¹, 星野幸子¹, 服部 愛², 小島栄治², 田岡謙一², 間宮 孝², 榎本強志², 池澤和人², 佐藤祐二², 長澤俊郎², 玉岡 晃³

【目的】細菌性髄膜炎は、neurological emergencyといわれ、診断と治療開始は時間単位の対応が求められるが、その初期対応の大半は神経関連の専門医以外の一般臨床医が行っている現状がある。当院においても、初期対応はほとんど救急当番医が行う為、当科では神経治療学会の細菌性髄膜炎診療ガイドラインに基づいたクリニカルパスを作成し、救急の場での利用を推奨してきた。2010年~2013年の細菌性髄膜炎6症例について、ガイドラインに基づく治療の標準化を検討した。【対象・方法】2010年~2013年の細菌性髄膜炎6症例の臨床経過を検討した。全例とも神経治療学会細菌性髄膜炎の診療ガイドラインに基づいたクリニカルパスを利用した診断, 治療を施行した。【結果】発症年齢は52~85歳(平均68.5±13歳), 初回の腰椎穿刺(LP)前に脳CTまたはMRI検査を行い, LPの可否の検討を施行。起因菌は, PSSP, MSSA, インフルエンザ菌等だった。全例にデキサメサゾン投与を行い(投与量0.22~0.48mg/Kg/日X3~4日間), 培養結果同定以前の抗菌薬の選択は, 年齢や免疫能低下例か否かで決定した。投与期間は, 臨床症状改善, CRP陰性化, 髄液細胞数 $80/\mu\text{l}$ 以下達成後, 1週間継続して中止とした。転帰は, 1例は後遺障害なく治癒し, 職場復帰した。その1例を除き5例で脳MRI異常所見が見られ, その5例は, 自宅退院3例, 老健施設入所1例, 誤嚥性肺炎合併による死亡1例だった。【考察】細菌性髄膜炎の予後は不良であることが多く, 致死率20~30%と言われている。当院6症例から, 院内の診療の標準化としてのクリニカルパスの作成・導入について検討したが, 転帰は, 死亡例は6例中1例(17%), 後遺障害(知的機能障害, 難聴, 神経因性膀胱等)も高度ではなく, 自宅退院や老健施設入所が可能な程度にとどまったことから, クリニカルパスの有効性を示唆する結果と推察された。

P-021-8

腰椎穿刺前の臨床パラメータは頭痛と発熱のある患者の髄液細胞数増多を予測できるか?

東邦大学医療センター大橋病院 神経内科

○佐々木美幸, 紺野晋吾, 萩原 渉, 布施彰久, 井上雅史, 今村友美, 北岡久雄, 村田真由美, 中空浩志, 野本信篤, 杉本英樹, 藤岡俊樹

【背景】髄膜炎の診断に腰椎穿刺(LP)は必須であるが低髄圧などの合併症が一定確率で起こるためその施行は慎重であるべきであるLP前に観察される髄膜刺激症状(MIS)や他の臨床的パラメータから髄液細胞数増多(CSF-P)を予測できればLP施行のinformed consentの際に重要な情報となりうる。【対象と方法】過去2.5年間で発熱, 頭痛の症状に対し腰椎穿刺(LP)を行った59名, 年齢 34.1 ± 11.7 歳, 男女比23:26, 神経内科医の初回診察時に項部硬直, Kernig徴候, jolt accentuation of headacheのいずれかが陽性のときMISあり(+)とした臨床的パラメータとして年齢, 発熱または頭痛の発症からLPまでの日数, 発熱の程度, LP直前の末梢血WBC数, CRP濃度を検討した。CRP濃度は $0.30\text{mg}/\text{ml}$ 未満を(-), $0.30\text{mg}/\text{dl}$ 以上を(+), 髄膜細胞数 $5/\mu\text{l}$ 以上をCSF-P(+)と定義した。【結果】CSF-Pは32/59例(54%)にみられ(MIS(+)-CRP(-)2例: MIS(+)-CRP(+13例: MIS(+)-CRP(+4例: MIS(+)-CRP(-)13例)で30/32例が髄膜炎として加療されていた(無菌性:細菌性:結核性:27:2:1名)CSF-P(+)群はCSF-P(-)群より年齢は高く(37.4 ± 13.7 歳vs. 30.1 ± 8.4 歳, $p < 0.05$), 発熱または頭痛発症からLPまでの日数が長く(3.7 ± 2.7 日vs. 2.3 ± 2.1 日, 3.8 ± 3.1 日vs. 1.7 ± 1.4 日, $p < 0.05$, $p < 0.01$)CRPが低値であったが($2.67 \pm 5.1\text{mg}/\text{dl}$ vs. $4.54 \pm 5.16\text{mg}/\text{dl}$, $p < 0.01$)末梢血WBC数の差はなかった。またMIS(+)-CRP(-)例でのCSF-Pの陽性的中率は13/15名(87%)で全MIS(+)-CRP(-)例のCSF-P陽性率26/41(63%)を上回っていた。【考察・結論】CRP(-)でもMIS(+)のときはCRP(+)-例の場合より高率にCSF-P(+)であった。これは検討例の多くが無菌性髄膜炎もしくはウイルス性)であり、感染巣である髄腔内から血中に炎症性サイトカインが流出しにくい病態を反映している。一方CRP(+)-MIS(+)-例ではCSF-P(-)のことも多く、全身性感染症による頭痛も念頭に検索を行う必要がある。MISとCRP濃度の組み合わせによりCSF-P(+)-例の存在を予測することが可能である。

P-021-9

感染性髄膜炎による二次性脳梗塞の臨床病理学的検討

¹久留米大学病院 呼吸器神経膠原病内科, ²久留米大学医学部病理学

○野田和仁¹, 杉田保雄², 貴田浩志¹, 森慎一郎¹, 頼田章子¹, 山下謙一郎¹, 三浦史郎¹, 綾部光芳¹, 谷脇考恭¹

【目的】感染性髄膜炎脳脊髄液検出にて二次性脳梗塞の臨床病理像を明らかにする。【方法】当院にて1999年9月から2010年10月の間に剖検を行い、髄膜炎の病理所見を認めた10例にて検討を行った。性別, 年齢, 入院時GCS, 基礎疾患, 髄液細胞数・蛋白・糖, 原発感染巣, ステロイド治療の有無, 死因, 画像(MRI)及び病理像に関して評価を行った。【結果】男性7例, 女性3例, 年齢は11歳-74歳, 入院時GCS:軽度(13-15)4名, 中等度(9-12)3名, 重度(3-8)3名, 罹病期間は、2-280日, 基礎疾患:糖尿病3名, SLE, OPLL, 腎不全, アルコール性肝硬変各1名, なし3名, 原発感染巣:慢性副鼻腔炎2名, 右蜂窩織炎, 骨髄炎, 痔瘻, 肺炎各1名, 入院時神経所見:髄膜炎の病型:細菌性8名(肺炎球菌3名, 黄色ブドウ球菌1名, 不明4名), 真菌性(クリプトコッカス1名), 不明1名, 髄液細胞数:34-27741/ μl , ステロイドは5/10名で使用(脳梗塞合併3/6名, 非合併例2/4名), 脳梗塞を発症していたのは10例中6例。脳梗塞発症例の全例にて血管炎の所見を認めた。また、血管内に塞栓を認めたのは、2例。髄膜から大脳皮質への直接浸潤例は4例。直接浸潤4例中, 脳梗塞発症例は1例のみであった。【考察】病理学的に髄膜炎を認めた剖検例の10例中6例に脳梗塞像を認めた。脳梗塞形成に3つの機序(Vasculitis, Infiltration, Thrombosis)の関与が疑われた。特に本検討では、全例で血管炎を認め、二次性脳梗塞の発症に影響している可能性がある。

P-021-10

髄膜炎患者における頭部ガドリニウム造影FLAIR法の有用性に関する検討

¹東京慈恵会医科大学病院 神経内科, ²東京慈恵会医科大学病院 放射線科
 ○坂本悠記¹, 中原淳夫¹, 宮川晋治¹, 小松鉄平¹, 平井利明¹, 三村秀毅¹, 河野 優¹, 上山 勉¹, 松島理士², 井口保之¹

【目的】髄膜炎患者において、ガドリニウム (Gd) 造影頭部MRIで髄膜炎に造影効果を有する症例の頻度を明らかにする。また、髄膜炎患者におけるGd造影FLAIR法の有用性を明らかにする。【方法】対象は2011年6月～2013年10月に当科入院した患者のうち、病歴、診察所見、血液/髄液検査、画像所見から髄膜炎として加療された患者のうち、Gd造影MRIを撮像された患者。髄膜炎の造影効果を認めた群と認めなかった群の2群に分類し、2群間で臨床症状、検査所見に関して比較した。Gd造影T1強調画像とGd造影FLAIR画像を比較し、髄膜炎の造影効果の感度を検討した。【結果】該当期間に当科入院した髄膜炎患者連続例25例のうち、Gd造影MRIを撮像した14例【女性7例、年齢中央値37歳、ウイルス性7例、細菌性2例、結核性3例、薬剤性2例 (いずれも疑いを含む)】に関して検討した。Gd造影T1強調画像で髄膜炎に造影効果を認めたのは50% (ウイルス性29%、細菌性50%、結核性66%、薬剤性100%)、Gd造影FLAIRで造影効果を認めたのは57% (ウイルス性29%、細菌性50%、結核性100%、薬剤性100%) であった。髄膜炎の造影効果に関する感度はT1とFLAIRとでは差はなかったが、Gd造影FLAIRはコントラストが明瞭で、所見が容易に確認できた。造影効果を認めた群と認めなかった群に臨床所見上の差異は認めなかったが、ウイルス性髄膜炎患者で造影効果を認め難い傾向があった。【結論】髄膜炎患者のうち、約半数例でGd造影MRIで髄膜炎に造影効果を有していた。Gd造影FLAIRは、感度はGd造影T1と著変ないが、髄膜炎の造影効果を明瞭に描出することができた。

P-022-1

Guillain-Barré syndromeにおける予後の検討

兵庫県立リハビリテーション中央病院 神経内科
 ○一角朋子¹, 高野 真¹, 上野正夫¹, 奥田志保¹

【はじめに】 Guillain-Barré syndrome (以下GBS)の予後は良好とされているが、実際は約1割の症例で発症1年後も自立歩行が不可能な症例があるとされている。GBSの長期的な経過や予後について詳細に検討した報告は少なく、今回、我々はリハビリ専門病院に入院したGBS患者の予後について検討した。
 【対象と方法】対象は2009年4月から2013年12月までに入院したGBS20例で男性14例、女性6例、平均年齢は43.0±19.1歳。入院時のGBS disability scoreがGrade1-2を予後良好、Grade3-4を予後不良とし、臨床症状、検査結果と予後との関連を後ろ向きに検討した。
 【結果】予後良好群は18例(90%)で、男性13例、女性5例、平均年齢は42.0±19.9歳。神経伝導検査では軸索型12例、脱髄型2例、混合型1例、正常3例。急性期病期から当院入院までに要した期間は88.9±77.0日、入院期間は125.0±73.7日、入院時MRC Sumscoreは44.4±9.2点、入院時運動FIMは54.2±20.9、入院時GBS disability scoreはGrade2が5例、3が6例、4が7例であった。退院時運動FIMは78.3±12.8、運動FIM利得は23.1±14.9で、退院時GBS disability scoreはGrade0が1例、1が4例、2が13例であった。予後不良群は2例(10%)で、男性1例、女性1例、平均年齢は51.5歳、軸索型1例、混合型1例。急性期病期から当院入院までに要した期間は865.0日、入院期間は125.0日、入院時MRC Sumscoreは29.5点、入院時運動FIMは15.5、入院時と退院時ともにGBS disability scoreはGrade4で、退院時運動FIMは19.5、運動FIM利得3.5であり、予後良好群に比較し、当院入院までの日数が長く、高齢で、入院時のMRC Sumscore、入院時と退院時運動FIM、運動FIM利得は低い傾向を認めた。
 【結論】①退院時自立歩行不可な症例が10%であった。②退院時も自立歩行不可な症例は高齢で入院時重症であった。③発症から少なくとも1年以内のGBSは軸索型を含め、全例で歩行可能となっており、集中的なリハビリが有効である。

P-022-2

当院におけるGuillain-Barré症候群関連疾患再発例の臨床的特徴の検討

¹神戸市立医療センター中央市民病院 神経内科, ²シンガポール国立大学医学部内科
 ○石井淳子¹, 吉村 元¹, 川本未知¹, 玉木良高¹, 東田京子¹, 十河正弥¹, 村瀬 翔¹, 河野智之¹, 星 拓¹, 藤堂謙一¹, 結城伸泰², 幸原伸夫¹

【目的】 Guillain-Barré症候群 (GBS) 及び、その亜型であるFisher症候群 (FS), Bickerstaff脳幹脳炎 (BBE) は基本的には単相性の疾患であるが、時に再発を認める。これまでに再発例について一施設でのまとまった報告は少ない。当院におけるGBS, FS, BBE再発例の臨床的特徴を検討した。【方法】2001年Van der Meche FG Rの診断基準に基づきGBS, FSを決定し、FSでH₂O意識障害を合併したものをBBEと定義した。2001年1月から2013年3月の12年間に当院に入院したGBS関連疾患全例を上記3群に分類し、各々の群における再発例の割合を比較した。また、各群を初発群、再発群に分け、両群における発症年齢、性別、先行感染の有無、発症から症状のピークまでの日数、入院日数を比較検討した。再発例については、初発時と再発時の比較も行った。【結果】GBS関連疾患全96例中、GBS 54例 (56%)、FS 34例 (35%)、BBE 8例 (8%) であり、再発例はGBS 54例中2例 (4%)、FS 34例中4例 (12%)、BBE 8例中2例 (25%) であった。再発例が多かったFSについて初発群、再発群を比較したところ、発症年齢は初発群39.5±18.0歳、再発群23.0±2.8歳で、再発群で有意に若かった (p<0.001)。その他の項目は初発群、再発群で有意差を認めなかった。抗GQ1b抗体は、FS再発群4例全例で陽性、初発群では30例中22例 (73%) 陽性、BBE再発群2例とも陽性、初発群は6例中3例 (50%) 陽性であった。GBS再発2例、FS再発4例、BBE再発2例では、いずれにおいても、初発時より再発時の方が入院期間は短かった。【結論】FS/BBEの再発例の割合は、GBSより高かった。FSの再発例は初発例と比べて、発症年齢が若かった。GBS, FS, BBE再発例個々においては、初発時より再発時の方が入院日数は短く、重症度が低い可能性が考えられた。

P-022-3

自律神経障害を呈するGuillain-Barré症候群の臨床的特徴と抗糖脂質抗体の解析

¹防衛医科大学校 内科3 神経抗加齢血管内科, ²近畿大学医学部神経内科
 ○高崎 寛¹, 海田賢一¹, 森口幸太¹, 桑原 基², 楠 進², 尾上祐行¹, 池脇克則¹

目的: 自律神経障害はGuillain-Barré症候群(GBS)の死因ともなる重要な症候である。今回GBSにおける自律神経障害の病態を明らかにするため、自律神経障害をもつGBSの臨床的特徴と抗糖脂質抗体の相関を解析する。
 方法: 2011年2月から2012年10月の間に近畿大学に抗ガングリオシド抗体測定依頼のあったGBS症例のうち自律神経症状が認められた49例を対象とした。各症例で先行感染、functional score(FS)、脳神経障害、感覚障害、運動麻痺、自律神経障害を評価・解析した。各患者血清についてガングリオシド単独抗原、ガングリオシド複合体抗原(GSC)に対する抗体をELISA法で測定し、臨床症状との相関を解析した。
 結果: 49例 (男31, 女18例)の平均年齢は45.8±23.3歳で、ピーク時のFSの平均は4.1であった。脳神経障害は71%にみられ、外眼筋麻痺27%、球麻痺43%であった。自律神経障害の内訳は血圧変動61%、直腸膀胱障害 51%、不整脈29%、発汗障害13%であった。抗糖脂質抗体は19例(39%)で陽性で、抗GQ1b抗体(20%)・抗GD1b抗体(4%)・抗GT1a抗体(4%)、抗GSC抗体では抗GA1/GQ1b抗体(12%)・抗GA1/GT1a抗体(12%)・抗GM1/GT1a抗体(10%)・抗GM1/GQ1b抗体(10%)が高頻度であった。各々の自律神経障害の種類と抗糖脂質抗体との明らかな相関は認めなかった。
 結論: 自律神経障害をきたすGBSは重症度が高く、球麻痺・外眼筋麻痺が高頻度であることが特徴である。自律神経障害では血圧変動・膀胱直腸障害が高頻度である。GQ1b, GT1aに対する抗体、これらを含む複合体に対する抗体が自律神経障害と関連する可能性がある。

P-022-4

急性口咽頭筋麻痺と急性外眼筋麻痺の臨床的関連

¹獨協医科大学病院 神経内科, ²Department of Medicine, Yong Loo School of Medicine, National University of Singapore, Singapore
 ○永島隆秀¹, 平田幸一¹, 結城伸泰²

【目的】ギラン・バレー症候群 (GBS) の亜型である、急性口咽頭筋麻痺 (Acute pharyngeal palsy: APW) は急性の口咽頭筋麻痺による嚥下障害をきたし、四肢脱力を示さない表現型であり、口咽頭・頸部・上肢型GBS (Pharyngeal-cervical brachial weakness: PCB) との関連が示されている。一方、急性外眼筋麻痺 (Acute ophthalmoparesis: AO) は急性の外眼筋麻痺を呈する表現型であり、Fisher症候群 (FS) との関連が示されている。APWとAOは併存することも多いがその関連性は明らかでなく、これを明らかとすることを本研究の目的とした。
 【対象と方法】対象は1999年8月から2006年8月に当科へ抗ガングリオシド抗体検査依頼のあった各種神経疾患9,700例である。臨床的APWと考えられる35例のうち、外眼筋麻痺を伴う15例 [APW/AO(+)]、伴わない20例 [APW/AO(-)]、また口咽頭筋麻痺を伴わないAO [AO/APW(-)]5例の3型で、臨床像、抗ガングリオシド抗体の分析をおこなった。
 【結果】APW/AO(+)群は年齢中央値24.5歳 (範囲6-68) とAPW/AO群 (47歳 (15-95)) より有意に発症年齢が若かったが、AO/APW(+)群 (43歳 (6-54)) とは有意差がみられなかった。顔面麻痺はAPW/AO(+)群で35%、APW/AO群で47%にみられたが、AO/APW(+)群ではみられなかった。同様に、頸部筋力低下はMedical research council scaleで4までであるが、各々15%、13%、0%でみられた。上肢腱反射減弱もしくは消失は、APW/AO(+)群25%、APW/AO群で20%に対し、AO/APW(+)群で60%であった。一方で、顔面感覚障害は各々5%、13%、0%に、上肢感覚障害が40%、60%、20%にみられた。髄液蛋白細胞数解離は同様に20%、0%、20%で確認された。抗GT1a抗体は35%、53%、60%でみられた。抗GQ1b抗体は30%、60%、100%でみられ、APW/AO(+)群とAO/APW(+)群の間に有意差があった。
 【結論】APWとAOとは臨床的にoverlapする症候群であり、PCBとFS同様に関連をもつ病態であることが示唆された。

P-022-5

髄液UCH-L1蛋白質量の増加はギラン・バレー症候群の重症化を示唆する

¹都立神経病院 脳神経内科, ²国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 疾病研究第四部
 ○長嶺聖史¹, 林田智弘², 藤原悠紀², 清水俊夫¹, 和田圭司², 中野今治¹

【目的】ユビキチン分解酵素Ubiquitin Carboxy-terminal Hydrolase-L1 (UCH-L1) は、神経細胞の細胞体や軸索には豊富に存在するが、グリア細胞にはほとんど存在しない。そこで我々は、ギラン・バレー症候群 (GBS) 患者の髄液中のUCH-L1蛋白質量が神経軸索の破壊を反映するとの仮説を立て、実際に患者の臨床経過との相関がみられるか検討を行った。【対象】2006年～2011年に当院に入院したGBS患者24名 (23～85歳・平均47.9歳、男性15名、女性9名)、および疾患対照としての正常圧水頭症 (NPH) 患者13名 (62～87歳・平均75.7歳、男性9名、女性4名)。【方法】保存髄液10μL中のUCH-L1蛋白質量、抗UCH-L1抗体を用いたWestern blotで解析し、精製蛋白を標準として定量した。髄液UCH-L1蛋白質量と、重症度 (Hughes functional grading scale), subtype (AIDP or AMAN), 髄液所見などとの相関を検討した。【結果】髄液UCH-L1蛋白質量は、GBS患者で203.1±22.5 ng/mL (平均±標準誤差) であり、NPH患者の118.3±9.0 ng/mLより有意に高値であった。AIDP (16名) とAMAN (8名) で重症度およびUCH-L1蛋白質量に有意差を認めなかった。臨床経過における病期および最終フォロー時の重症度により分類してUCH-L1蛋白質量を比較したところ、有意な変化は認められなかった。NPH患者のUCH-L1蛋白質量を元に参考値を設定し、GBS患者をUCH-L1上昇群 (9名) とUCH-L1非上昇群 (15名) に分類したところ、UCH-L1上昇群の極期における重症度 (4.22±0.32) はUCH-L1非上昇群 (3.00±0.39) よりも有意に高値であった。GBS患者のUCH-L1蛋白質量を元に参考値を設定し、GBS患者をUCH-L1上昇群 (9名) とUCH-L1非上昇群 (15名) に分類したところ、UCH-L1上昇群の極期における重症度 (4.22±0.32) はUCH-L1非上昇群 (3.00±0.39) よりも有意に高値であった。GBS患者のUCH-L1蛋白質量を元に参考値を設定し、GBS患者をUCH-L1上昇群 (9名) とUCH-L1非上昇群 (15名) に分類したところ、UCH-L1上昇群の極期における重症度 (4.22±0.32) はUCH-L1非上昇群 (3.00±0.39) よりも有意に高値であった。【結論】髄液UCH-L1蛋白質量は、GBS患者の極期における重症度の指標となる可能性がある。

P-022-6

経時変化を踏まえたGuillain-Barré症候群の電気診断

¹獨協医科大学病院 神経内科, ²シンガポール国立大学 内科
○國分則人¹, 永島隆秀¹, 平田幸一¹, 結城伸泰²

【目的】 Guillain-Barré症候群(GBS)の各神経における電気診断パラメータの経時変化を検討した。【対象と方法】1999年から2013年までに入院し、経時的に電気診断を行った74例のGBS患者を抗ガングリオシド抗体の有無で分け、その神経伝導所見を後方視的に検討した。【結果】53例(73%)が抗体陽性であった。初回の電気診断は抗体陽性群は発症後平均5.2日、陰性群は9.2日と有意に抗体陽性群が早期に検査を受けた。初回電気診断時、正中・尺骨神経の遠位潜時は抗体陰性群で有意に延長していた。発症後平均22日のフォローアップでは抗体陰性群ではさらに延長したのに対し、陽性群では差を認めなかった。遠位刺激CMAP durationでも同様の結果がみられた。運動神経伝導速度は抗体陽性・陰性群で差がなかった。正中・脛骨神経のF波は初回診断時50-60%の異常検出率であったが、潜時延長は30%未満にとどまった。感覚神経伝導は抗体陰性群の90%以上が異常、抗体陽性群では20%程度が異常を示したのみだった。両群とも腓腹神経が温存される傾向があった。【考察】GBSの電気診断は経時変化を念頭に行う必要がある。遠位潜時では、抗体陽性群が病初期に延長を示しフォローアップで潜時が短縮するreversible conduction failureを示した例が多かったのに対し、抗体陰性群では初回診断で脱髄域に達しなくても、フォローアップで脱髄所見がはつきりする例が多かった。【結論】従来の電気診断パラメータに加え、経時変化を加えることで、サブタイプ診断が確かになると考えられた。

P-022-7

Guillain-Barré症候群および関連疾患における神経根のGd増強効果と疼痛

¹名古屋第二赤十字病院神経内科, ²社会福祉法人仁至会認知症介護研究・研修大府センター
○遠藤邦幸¹, 大岩康太郎¹, 宮嶋真理¹, 辻河高陽¹, 伊藤大輔¹, 服部 誠¹, 平山哲之¹, 両角佐織¹, 安井敬三¹, 長谷川康博¹, 柳 務²

【目的】 Guillain-Barré症候群および関連疾患における腰椎造影MRIで神経根のガドリニウム (Gd) 増強効果と疼痛の関係につき明らかにする。【方法】当院にて2010年1月1日から2013年12月末日までにGuillain-Barré症候群 (GBS), Miller-Fisher症候群 (MFS), Bickerstaff型脳幹脳炎 (BBE) と診断した患者のうち、腰椎造影MRIを施行した症例の画像所見と臨床的特徴を後方視的に検討した。【結果】当期間中に診断された42例 (GBS 32例, MFS 7例, BBE 3例) のうち17例 (GBS 15例, MFS 1例, BBE 1例) で腰椎造影MRIが施行された。5例 (GBS 4例, MFS 0例, BBE 1例) で馬尾にGd増強効果を認めた。GBSの3例は前根のみに、GBSとBBEのそれぞれ1例で前根後根の両者にGd増強効果を認めた。馬尾前根のみにGd増強効果を認めたGBSの3例は、前根痛あるいはmyalgic painと考えられる激痛を四肢筋肉に認めた。これら3例はいずれも軸索型GBSであり、このうちLaségue徴候が陽性であった2例ではステロイドパルス療法を追加した後に疼痛が緩和された。Gd増強効果を認めたBBEの症例では疼痛の訴えはなかった。【結論】神経根におけるGd増強効果の分布は、疾患特異性は高くないと推定できるが、既報告と合わせて、GBSでは前根優位でGd造影効果がみられ、MFSやBBEでは前根後根ではほぼ同等か後根優位であるという傾向が伺える。また、軸索型GBSの神経根障害を腰椎造影MRIで検出できる可能性がある。

P-022-8

免疫性神経疾患における抗糖脂質抗体クラススイッチの検討

近畿大学病院 神経内科
○寒川 真, 桑原 基, 上野莉乃, 濱田征宏, 高田和男, 三井良之, 楠 進

目的

Guillain-Barré症候群 (GBS) において抗糖脂質抗体は発症時にはIgGクラスであることが多く、診断価値が高いと考えられている。GBSを含む免疫性神経疾患において発症時にIgMクラスの抗糖脂質抗体のみが検出されることがあるが、IgGへのクラススイッチの有無についての検討はなされていない。今回、我々は発症時にIgM抗糖脂質抗体のみが検出された免疫性神経疾患の免疫グロブリンクラススイッチについて検討した。

方法

2009年5月から2013年10月の間に当科に抗糖脂質抗体検査依頼があり、IgM抗糖脂質抗体 (抗GM2抗体 / 抗GalNAc-GD1a抗体両者あるいはどちらか一方) または抗Gal-C抗体) のみが2+以上で陽性であった免疫性神経疾患において抗体の追跡 (初回検査から4週以降) を行った。

結果

IgM抗GM2抗体 / 抗GalNAc-GD1a抗体が陽性であった症例は20例認められた。そのうち15例 (男:女 = 3:12, 年齢36.2±19.86歳, 内訳: GBS 11例, Fisher症候群1例, CIDP 2例, その他1例) で抗体の追跡ができ、いずれもクラススイッチは認めなかった。一方、IgM抗Gal-C抗体が陽性であった症例は9例認められた。そのうち3例 (男:女 = 1:2, 年齢11±0歳, 内訳: 脳炎, 両側線条体壊死, 脳炎+末梢神経障害) で抗体の追跡ができ、全例でクラススイッチが認められた (2例がIgG1, 1例がIgG3)。クラススイッチが確認できた時点ではいずれの症例も回復期であった。

結論

今回の検討でIgM抗GM2抗体 / 抗GalNAc-GD1a抗体はクラススイッチせず、IgM抗Gal-C抗体にのみクラススイッチがみられたが、年齢の違いもクラススイッチの有無に関連する可能性がある。クラススイッチの臨床的意義についてはさらなる検討が必要であると考えられた。

P-022-9

当科におけるギラン・バレー症候群の治療状況

岩手医科大学病院 神経内科・老年科
○大浦真央, 水野昌宣, 米澤久司, 寺山靖夫

【目的】ギラン・バレー症候群(以下、GBS)は、急性発症の運動優位の多発神経根ニューロパシーであり、早期診断・早期治療が必要である。今回我々は当科のこれまでのGBS症例の治療状況を調査し問題点を検討した。

【方法】2007年4月から2013年11月まで当科に入院歴のあるGBSについて臨床病型分類、治療開始までの時間、治療内容などについて後ろ向きに検討した。

【結果】GBS症例14例(AIDP 8, AMAN 6), 男性:女性=8:6, 平均年齢52±17歳。発症から治療開始まで平均12±4日(AIDP 5±2, AMAN 9±4), 全例で大量静注免疫グロブリン療法(1クール0.4g/kg/日5日間)を試行(2クール5例, 3クール2例, ステロイドパルス併用7例, 免疫吸着併用6例うち先行5例)。退院時ADLは、自力歩行9, 杖歩行1, 歩行器1, 寝たきり2であった。自宅退院は、9例であった。寝たきり患者の病型と発症から治療開始時間は、AMANで3日, AIDP14日であった。

【結論】AIDPは、症状の進行がAMANに比し緩やかであり発症から診断治療までに時間を要する危険がある。AMANは、治療に関わらず明らかに予後の良い症例と悪い症例が存在する。

P-022-10

ギラン・バレー症候群に対するIVIg前後の血清IgG値の変動と治療効果

徳島大学病院 神経内科
○宮崎由道, 松井尚子, 藤田浩司, 大崎裕亮, 森 敦子, 丸山恵子, 島谷佳光, 野寺裕之, 梶 龍兒

【目的】GBS患者に対するIVIg治療における再投与の適応やその投与時期、投与量の指標の一つとして、IVIg治療前後の血清IgG値の測定が有効と検討する。

【対象】当施設にてIVIgを施行されたGBS13例とFisher症候群(FS)4例。

GBSについては電気生理学的診断をもとにAcute motor axonal neuropathy (AMAN) とAcute inflammatory demyelinating polyneuropathy (AIDP) に分類した。

【方法】IVIg治療前、治療後(治療開始より2週後)の血清IgG値を測定し、その上昇(ΔIgG値:IVIg治療後IgG値と治療前IgG値との差)を測定した。重症度評価としてMRC sum score, Hughes functional grade, 人工呼吸器使用の有無などを用い、治療効果について評価した。

【結果】

- 1) 全GBS/FS症例のΔIgG値は平均1132.8mg/dlであり、報告されている健常者での推定値1500-1600mg/dlと比較し低下していた。
- 2) ΔIgG値を1000mg/dlをカットオフ値とし2群比較を行ったところ、ΔIgG値1000mg/dl未満群(n=5)では人工呼吸器使用例が2例(40%)であったのに対し、1000mg/dl以上群(n=12)では0例であった。またΔIgG値1000mg/dl未満群ではピーク時の重症度が全例でHughes functional grade 4以上と寝たきりであったのに対し、1000mg/dl以上群ではピーク時も歩行可能な症例が3例(25%)でみられた。
- 3) 治療予後としては、ΔIgG値1000mg/dl以上群では治療後2週間の評価で70%以上の症例が歩行可能であったのに対し、1000mg/dl未満群では治療後8週間の評価でも半数以上が歩行不能のままであった。
- 4) 治療前の髄液蛋白値とΔIgG値とのあいだに相関関係は見られなかった。
- 5) AMANにおいては神経伝導検査で伝導ブロックを示唆する所見が見られる群でΔIgG値が高値となる傾向があった。またAIDPでは、CMAPの低下と関連してΔIgG値が低値となる傾向があった。

【結論】GBS/FS患者に対するIVIg治療前後の血清IgG値は、ピーク時の重症度や予後と相関がみられた。

P-023-1

当院における高齢発症重症筋無力症患者の臨床的検討

広島市立広島市民病院 神経内科
○原 直之, 六車一樹, 上利 大, 野村栄一, 山脇健盛

【目的】高齢発症の重症筋無力症(MG)患者の臨床像と治療を検討した。【方法】2006年から2013年5月までの間に当科に入院しMGと診断した患者は102例だった。そのうち、発症年齢が65歳以上の患者を高齢群として検討した。【結果】高齢群は28例だった。入院時の臨床分類では眼筋型14例、全身型14例だった。全経過中に眼筋型から全身型への移行は10例だった。1例はステロイドパルスによる初期増悪で一時的に全身症状を呈した。抗AChR抗体陽性は23例、抗MuSK抗体陽性は1例だった。胸腺腫合併は4例だった。ステロイドパルス(メチルプレドニゾン1g/日×3日間)は22例で施行された。球麻痺症状・呼吸不全の有無や、年齢を考慮して7例ではhalf doseで施行、また5例はhalf doseから開始し2クール目からは通常量で投与した。1例ではquarter doseから開始し、2クール目はhalf dose、3クール目からは通常量と増量して行い、1例では初日250mg投与し、2・3日目500mg投与、1例では通常量で1クール施行したが、初期増悪がひどかったため、2・3クール目はhalf doseで施行した。ステロイドパルス後にクリーゼをきたした例はなかった。転帰は抗MuSK抗体陽性例をのぞくすべての例で良好だった。19例で免疫抑制剤の導入を行い、副作用で中止したのは1例のみだった。【結論】高齢発症のMGにおいて、ステロイドパルスを臨床症状に応じて投与量を調節して積極的に施行し、良好な治療成績を得た。また後療法として症状コントロール用ステロイド内服量を減量する目的で免疫抑制剤の導入を積極的に行なった。

P-023-2

重症筋無力症患者における有痛性筋痙攣の検討:第二報

¹東京医科大学病院 神経内科, ²東京薬科大学 臨床薬理学教室, ³東京医科大学八王子医療センター 神経内科, ⁴国際医療福祉大学塩谷病院 神経内科
○増田眞之¹, 伊藤 傑¹, 井上 文¹, 井戸信博¹, 鈴木友里愛¹, 上田優樹³, 菊野宗明¹, 田中祥子², 平野俊彦², 内海裕也¹, 相澤仁志¹

【目的】一昨年の本学会で我々は重症筋無力症(MG)患者における有痛性筋痙攣(クランプ)に関し検討し報告した。その際にかリシュニユリン阻害剤(CNIs)と高用量抗コリンエステラーゼ(ChE)剤併用が有病率を増加させる点を指摘した。今回さらに治療状況による有病率の変化、バイオマーカーの検討及びクオリアティブ(QOL)への影響を検討した。**【方法】**2013年5月から9月までに外来で同意が得られたMG患者81名を対象に過去一年間に関して横断的検討を行った。QOLはMG-QOL15日本語版(MG-QOL15-J)及び36-Item Short-Form Health Survey日本語版version 2 (SF-36v2)により検討した。**【結果】**年齢、MG-ADL、MGcomposite、抗ChE剤投与量、MGFA postinertention statusが正の相関をもってクランプの有病率を増加させていた。Pharmacological remission(PR)以上の改善でクランプは消失していたがMinimal manifestations(MM)以上に改善した群とそれ以下の群間に統計的有意差は無かった。バイオマーカーは、血中Ca濃度が正常値内であっても有病率と負の相関がみられ9.4mg/dlを下回ると多い傾向がみられた。血中Mg、Na、K濃度の関連は無かった。QOLはクランプがあるとSF-36v2下位尺度の八項目中、"社会的生活機能"以外七項目で低下し、"体の痛み"で最も低下していた。サマリスケールでは、身体、精神共に低下していた。また疾患特異的QOLスケールであるMG-QOL 15(総得点の検討でも、クランプがあるとQOLは低下していた。**【結論】**クランプはMG患者のQOLを低下させ、MG症状が強いほど増加しPR以上の改善で消失するが、低めの血中Ca濃度、CNIs阻害剤と高用量抗ChE剤(Pyridostigmine 180mg/day以上)併用で有病率が増える傾向が有る。そのためMMまたはそれ以下のstatusのMG患者においては、治療方法を工夫することでクランプは減らせる可能性が有り、日常臨床において注意すべき症状であると考えられる。

P-023-3

抗MuSK抗体陽性重症筋無力症の臨床的検討

東京大学医学部附属病院 神経内科
○佐藤奈穂子, 永迫友規, 中元ふみ子, 石浦浩之, 清水 潤, 山本知孝, 寺尾安生, 辻 省次

【目的】抗MuSK抗体陽性重症筋無力症(MuSKMG)症例の臨床像を解析し治療上の問題点を明らかにする。**【方法】**当科入院歴のあるMuSKMG5例(男性1例,女性4例, 22-53歳;平均56.3歳, 観察期間5-261ヶ月;平均100ヶ月)と抗Aセチルコリン受容体抗体陽性重症筋無力症(AChRMG)93例(男性43例,女性50例, 18-82歳;平均54.1歳, 観察期間1-328ヶ月;平均86ヶ月)を対象とした。MuSKMG群とAChRMG群で臨床像を調査し比較した。統計学的検討にはFisherの正確検定を用いた。**【結果】**MuSKMG群の初発症状は4例で複視・眼瞼下垂, 1例で球症状, 1例で両上肢易疲労性を認めた。気管切開施行例が2例, 人工呼吸器使用例が2例であった。治療は全例でステロイド(PSL)投与, 4例で免疫抑制剤(タクロリムス(TCR)3例, シクロスポリン(CyA)+アザチオプリン(AZA)1例)の併用を要した。3例で二重膜ろ過血漿交換療法(DFP)を行った。うち1例は症状の増悪を繰り返し, リツキシマブ投与を行った。AChRMG群と比しMuSKMG群は気管切開を要し(p=0.0034), 血漿交換療法を要した(p=0.005), 胸腺腫合併はMuSKMGで0例, AChRMGで40例(43%)でMuSKMGは胸腺腫合併率が低い傾向にあった。治療反応はMyasthenia Gravis Foundation of America postinertention statusでImprovementより効果のある例がMuSKMGは3例(60%), AChRMGは92例(98.9%), MuSKMGは治療反応に乏しかった(p=0.00062)。**【結論】**当科におけるMuSKMGはAChRMGと比較し球症状を認めやすいが, 免疫抑制療法の治療反応は既報告に比し乏しい傾向があり, 更なる検討が必要である。

P-023-4

筋萎縮性側索硬化症との鑑別が困難であった抗MuSK抗体陽性重症筋無力症の3例

¹群馬大学大学院医学系研究科脳神経内科学, ²財団法人老年病研究所
○古田夏海¹, 石澤邦彦¹, 柴田 真¹, 塚越設貴¹, 長嶺 俊¹, 牧岡幸樹¹, 藤田行雄¹, 池田将樹¹, 岡本幸市², 池田佳生¹

【目的】筋萎縮性側索硬化症(ALS)との鑑別が困難であった, 抗MuSK抗体陽性重症筋無力症(MG)症例の臨床的特徴について検討する。**【方法】**首下がりや嚥下障害で発症し, 改訂El Escorial基準でpossible ALSの診断基準を満たしたが, 最終的に抗MuSK抗体陽性MGと診断された3例の臨床像について検討を行った。**【結果】**症例1は63歳女性, 首下がりて発症し, 構音障害, 嚥下障害, 舌萎縮などの球症状, II型呼吸不全, 両上肢の腱反射亢進および筋力低下を認めClinically possible ALSの基準を満たしたが, 最終的に発症4ヶ月後に抗MuSK抗体陽性重症筋無力症(MG)と診断された。治療は単純血漿交換療法(PE)を行い症状が改善した。症例2は62歳女性, 嚥下障害で発症し, 構音障害, 下顎反射亢進, 四肢の腱反射亢進を認めClinically possible ALSの基準を満たしたが, 最終的に発症7ヶ月後に抗MuSK抗体陽性MGと診断された。治療はPEを行い症状が改善した。症例3は73歳女性, 首下がりて発症し, 眼輪筋・三角筋の筋力低下, 顔面・四肢に線維束性収縮, 両下肢の病的反射陽性を認めClinically possible ALSの基準を満たしたが, 最終的に発症7ヶ月後に抗MuSK抗体陽性MGと診断された。治療は二重膜ろ過療法を行い症状が改善した。3症例ともエドトロピウム試験は陰性で, 反復刺激誘発筋電図で異常所見なく, 症状の日内変動は明らかではなく, MGを積極的に疑う所見に乏しかったが, ALSとしては進行が早い印象があった。**【結論】**抗MuSK抗体陽性MGはALSとの鑑別が困難な症例があり, 積極的に抗MuSK抗体を測定することが重要であると考えられた。

P-023-5

抗MuSK抗体陽性重症筋無力症における一過性呼吸困難に関する臨床的検討

東京大学病院 神経内科
○安田 勉, 小玉 聡, 土田剛行, 川辺美穂, 八坂京子, 大崎雅史, 寺尾安夫, 清水 潤, 辻 省次

【目的】抗MuSK抗体陽性重症筋無力症(MG)患者におけるエドトロピウム試験や誤嚥を契機にした一過性の呼吸困難の病態を明らかにする。**【方法】**一過性呼吸困難を認めた抗MuSK抗体陽性MG 2例における臨床像と喉頭内視鏡所見を検討し文献的考察を含めて考察する。**【結果】**症例1: 中年女性, 約6年の経過で複視, 顔面・頸部・四肢近位筋力低下と易疲労性(MGFA IIIa)を認めた。抗AChR抗体陰性, 喉頭内視鏡にて両側声帯の外転障害を認めた(吸気時4mm程度開大)ため, 内視鏡で観察しながらエドトロピウム10mg投与したところ50秒後に呼吸困難と喘鳴, 声門閉鎖を認めた。2分後に観察したとき声門は元の状態に戻っていた。後に抗MuSK抗体10.22nmol/Lと陽性であることが判明した。**【結論】**エドトロピウム試験と誤嚥を契機に喉頭痙攣を発症した抗MuSK抗体陽性MG 2例を経験した。神経筋接合部におけるMuSKはAChEをつなぎとめる役割を持っていることから, 抗MuSK抗体陽性MGではAChEが充分に作用せず過剰な過活動性を獲得したと考えられる。抗MuSK抗体陽性MGにおいて反復刺激試験でrepetitive dischargeを認めたとする報告もこのことを支持する。

P-023-6

重症筋無力症・中枢神経炎症性疾患の合併症例の検討

¹京都大学大学院医学研究科 臨床神経学, ²京都府立医科大学大学院医学研究科 神経内科学, ³田附興風会医学研究所北野病院 神経内科, ⁴東北大学大学院医学系研究科 神経内科, ⁵天理よろづ相談所病院 神経内科
○木村公俊^{1,2}, 岡田洋一郎^{1,3}, 藤井ちひろ², 松本禎之³, 高橋利幸⁴, 景山 卓⁵, 高橋良輔¹, 近藤誉之^{1,3}

【目的】重症筋無力症(MG)には, 時に視神経脊髄炎(NMO)を含めた中枢神経炎症性疾患が合併することがある。こうした合併症例の頻度と臨床的特徴を明らかにする。**【方法】**演者の一人が2009年に経験したMG 44症例の, 後方視的研究。**【結果】**上記の合併は, 合計6症例(男性3例, 女性3例)に認めた。中枢神経炎症性疾患の内訳は, NMO 1例, NMOSD 2例, CIS 2例, 抗NMDA受容体抗体関連脳炎1例であった。NMO/NMOSDの2例およびCISの1例で, 抗アクトリン4抗体が陽性であった。MGの内訳は, 全身型5例, 眼筋型1例であり, 抗Aセチルコリン受容体抗体では5例で陽性であった。6例中4例でMGが先行し, 中枢神経炎症性疾患の発症までの期間は1-23年(中央値10年)であった。MGに先行した中枢神経炎症性疾患は, NMOSD 1例とCIS 1例(いずれも抗アクトリン4抗体陽性)であり, MG発症までの期間は, 各々11ヶ月と4年であった。MGが先行した症例では, 全例で合併前に胸腺摘出術が施行されており, 組織学的には胸腺腫1例, 過形成1例, 正常2例であった。MGが先行した4例のうち3例では, 中枢神経炎症性疾患の発症時点で, プレドニゾンに加えて免疫抑制剤を使用していた(タクロリムス2例, シクロスポリン1例), 他の1例では, ビロドスタグミンのみを使用していた。MGが先行した4例のうち2例では, 中枢神経炎症性疾患の発症時点で, MGの疾患コントロールは良好であった。**【結論】**MGと中枢神経炎症性疾患の合併は, 従来考えられているよりも頻度が高い可能性がある。また, 既報告では少ないとされていた, 中枢神経炎症性疾患が先行する症例も2例あり, 日常診療において注意が必要である。今後の症例の蓄積と, これらの疾患に共通する病態の解明が望まれる。

P-023-7

覚醒時に仰臥位でのexpiratory flow limitationを呈した重症筋無力症の検討

¹東京慈恵会医科大学附属柏病院 神経内科, ²東京慈恵会医科大学神経内科
○山口 洋¹, 平井利明², 須田真千子¹, 山崎幹大¹, 栗田 正¹, 井口保之²

【目的】仰臥位での呼気における気道閉塞(expiratory flow limitation: EFL)は睡眠時無呼吸症候群で知られているが, 睡眠時だけでなく覚醒時でもEFLを認めるとする報告が散見される。同症状を重症筋無力症において認めたとする報告は過去にない。今回我々は覚醒時に仰臥位でのEFLを呈した重症筋無力症を経験したので, 喉頭内視鏡を用いてその病態を検討して報告する。**【方法】**対象は球症状と仰臥位でのEFLを呈した重症筋無力症の2例(66歳男性, 67歳男性)。MGFA分類はいずれもclass IIIbであった。覚醒時に喉頭内視鏡で軟口蓋運動, 声帯運動, 唾液の貯留や誤嚥の有無を観察した。1例は内視鏡検査中に塩酸エドトロピウム試験を施行した。**【結果】**発声や嚥下時の軟口蓋の挙上は良好で鼻咽腔閉鎖不全は認めなかった。唾液は下咽頭に少量のみ貯留していたが, 唾液の喉頭後へ誤嚥は認めなかった。座位での呼吸は異常を認めなかったが, 仰臥位での呼吸と併せて軟口蓋が受動的に挙上して気道が閉塞してしまうEFLを認めた(動画供覧)。塩酸エドトロピウム試験を施行した1例では, 同剤の投与により仰臥位でのEFLが改善した。ステロイド療法により1例はEFLの速やかな改善を認めた。しかし, 1例ではステロイド療法に経静脈的免疫グロブリン療法や免疫抑制剤を追加したがEFLが遷延し, 非侵襲的陽圧換気療法を導入した。**【結論】**一般的に重症筋無力症における仰臥位での呼吸困難は呼吸筋麻痺, 舌根沈下, 下咽頭の唾液貯留を疑うが, 軟口蓋レベルでのEFLも鑑別が必要である。その際には鼻から吸気が可能だが呼気が困難であるという病歴を聴取することが重要である。また, 喉頭内視鏡検査は座位で施行されることが多いが, 仰臥位でも評価する必要がある。

P-023-8

胸腺摘出術後に呼吸不全を来す重症筋無力症患者の特徴

山口大学大学院医学系研究科 神経内科

○小笠原淳一, 清水文景, 尾本雅俊, 古賀道明, 川井元晴, 神田 隆

【目的】胸腺摘出術後に呼吸不全を来した重症筋無力症 (MG) 患者の特徴を明らかにする。

【方法】2004年から2013年に当科に入院し、MGと診断され、胸腺摘出術を受けた17例 (男5例, 女性12例, 年齢52.8±18.8歳) を対象に、手術前の臨床症状, 呼吸機能, 血液ガス検査所見, 手術前の治療, 術式を手術後に呼吸不全を来した例と来さなかった例と比較した。

【結果】病型は眼筋型2例, 全身型15例であった。発症から手術までの期間は13.3±5.6ヶ月。手術前治療は14例で抗コリンエステラーゼ薬が, 2例でプレドニゾロンが投与されていた。免疫吸着療法は1例, IVIgは1例で施行されていた。術式は胸腔鏡下胸腺摘出術10例, 拡大胸腺摘出術5例, 胸腺腫摘出術2例であった。摘出胸腺は胸腺腫5例, 胸腺癌1例, ICUの在室は3.8±3.2日, 最長で16日。手術後に呼吸不全を来した例は4例, 長期人工呼吸器使用例は1例のみで, 離脱に26日を要した。3例では人工呼吸器は必要ではなかったが, 3-8日間の酸素投与を要した。手術後に呼吸不全を来した4例はすべて全身型で, 術前のQMGスコアは15~20, 呼吸機能検査では%VCが54.1~118.3, FEV1.0%は71.2~95.3, 血液ガス検査ではPaO₂が62.4~92.5 (mmHg), PaCO₂は38.9~50.5 (mmHg), HCO₃は27.1~29.3 (mmol/L) であった。呼吸不全を来さなかった13例は11例が全身型で, QMGスコアは9~29, 呼吸機能検査では%VCが54.4~129.8, FEV1.0%は68.2~107.5, 血液ガス検査ではPaO₂が62.6~98 (mmHg), PaCO₂は30.1~47.7 (mmHg), HCO₃は23.6~27.8 (mmol/L) であった。【結論】呼吸不全例では呼吸不全を来さなかった例に比較して術前のHCO₃値が有意に高値であった。呼吸機能, PaO₂, PaCO₂に一定の傾向はなく, 有意差も認めなかった。術前治療, 術式にも一定の傾向は認めなかった。MG患者に対する胸腺摘出術の手術後呼吸不全の予測にはHCO₃値に注目する必要がある。

P-023-9

重症筋無力症に合併する呼吸器症状の解析

東邦大学医療センター大橋病院 神経内科

○紺野晋吾, 萩原 渉, 布施彰久, 佐々木美幸, 井上雅史, 今村友美, 北園久雄, 村田真由美, 中空浩志, 野本信篤, 杉本英樹, 藤岡俊樹

【背景】重症筋無力症 (MG) 患者が呼吸苦を訴えるときはクリーゼや呼吸器感染症を念頭に置いて診察を行うが, 確かな治療法選択のためには, 原因の確定が必要である。一方でMGに合併する呼吸器系疾患の傾向や頻度は不明である。【対象と方法】対象は過去13年間に当科で呼吸器症状について治療を受けたMG患者81名, 年齢54.3±23.6歳, 男女比は32:49例。診療録をもとに呼吸器症状の発生状況, 原因疾患について検討した。【結果】頻度は以下の順であった。(1) 換気量低下に伴うもの: クリーゼまたは前クリーゼ状態4例

(2) 精神的不安: 過換気症候群3例, パニック発作1例, (3) 低酸素血症: 細菌性肺炎1例, 特発性間質性肺炎1例, (4) 発熱や交感神経亢進による呼吸数増加: インフルエンザ1例, 甲状腺機能亢進症1例, 無痛性心筋梗塞1例, (5) 胸腺摘出術に関連するもの: 横隔神経麻痺1例, 術後疼痛症候群1例, 予後は(1)はMGの治療, (3)と(4)は原因疾患の治療で改善した。(2)はMGの症状が不良かつ高用量の副腎皮質ステロイド剤を服用していた時期に一致して出現していたが, 症状の改善に伴い出現しなくなった。(4)の術式は胸腔鏡下胸腺摘出術であったが改善は乏しかった。

【結論】MG患者における呼吸苦の原因は多彩で, MG自体の影響以外に治療に関連するものもあり注意を要する。また胸腔鏡下胸腺摘除術は低侵襲な手術とされているものの合併症は皆無ではないためその適応には慎重である必要がある。

P-023-10

胸腺腫関連重症筋無力症にびまん性汎細気管支炎を合併した2症例

¹東京通信病院 神経内科, ²東京通信病院 呼吸器内科, ³慶應義塾大学病院 神経内科, ⁴北里大学北里研究所病院 呼吸器内科

○前川理沙¹, 澁谷英樹², 鈴木重明³, 鈴木則宏³, 竹下 啓⁴, 日出山拓人¹, 椎尾 康¹

【目的】胸腺腫は, 重症筋無力症(MG)をはじめ免疫不全症や味覚障害など, 胸腺腫由来の自己反応性T細胞を原因とした様々な自己免疫異常を合併することが知られる。びまん性汎細気管支炎(DPB)は, 呼吸細気管支領域を炎症の主座とし, 呼吸器感染を繰り返して徐々に増悪する副鼻腔気管支症候群である。今回我々は, 胸腺腫関連MGにDPBを合併し死亡した2例を経験したので報告する。【方法】対象は, 死亡時58歳男性(症例1)と62歳女性(症例2)。【結果】症例1)40歳時に複視を自覚。43歳時に嚥下障害と開鼻声が出現し浸潤性胸腺腫・全身型MGと診断。拡大胸腺摘出術と放射線治療を施行しステロイドを開始した。53歳時に胸腺腫再発。54歳時にMG増悪のためタクロリムスを開始した。55歳時に慢性副鼻腔炎と喘鳴が出現しDPBを発症。マクロライド少量療法を施行するも呼吸器感染を繰り返し, 呼吸不全のため58歳で死亡した。DPBのほか脱毛症と味覚障害, 自己免疫性胆管炎, 筋炎を合併した。(症例2)57歳時に背部痛が出現。胸部異常陰影を指摘され浸潤性胸腺腫と診断。化学療法と放射線治療を施行した。58歳時に複視が出現。MGと診断しステロイドを開始。60歳時にMG増悪のためシクロスポリンを開始した。61歳時に胸腺腫再発。62歳時に慢性咳嗽と副鼻腔炎が出現し, DPBを発症した。マクロライド少量療法導入するも, 呼吸器感染を繰り返しDPB発症8ヶ月で死亡した。DPBのほか, 味覚障害と肝障害を合併した。文獻的に胸腺腫にDPBを伴った既報例は8例であった。【結論】胸腺腫の再発後に発症したDPBによる呼吸不全で死亡したMG2例を報告した。DPBは, 末梢気道領域の過剰反応性を素因とし, 反復性の気道感染が加わることで進行増悪する。2例はいずれも低γグロブリン血症を合併しなかったが, 胸腺腫に関連した免疫不全が繰り返す気道感染を惹起しDPB発症に関与したと推察した。胸腺腫関連MGの重篤な合併症としてDPBが発症しうることに注意が必要である。

P-024-1

皮膚筋炎4例の解析

J A とりて総合医療センター 神経内科

○富満弘三, 板谷早希子, 鈴木基弘, 堀 匠, 赤座実穂, 小林 禪, 新谷周三

【目的】皮膚筋炎症例を後方視的に解析して, 今後の診療に役立たせる。【対象・方法】2012年4月以降に入院した4例で, 臨床記録から身体所見, 検査所見, 治療経過を解析した。【結果】4例とも女性で, A: 60歳, B: 74歳, C: 72歳, D: 71歳と高齢発症であった。A, B, Dは経過中に血清クレアチンキナーゼ, ミオグロビン値の上昇を認めなかったが, アルドラーゼ値はAとBで上昇していた (Dは未検)。またAとBは顔面の脂漏性皮膚炎様紅斑, Dは皮膚潰瘍と皮下異所性石灰化と, クレアチンキナーゼ上昇を認めない3例はいずれも皮膚病変が顕著であった。Cは喉頭癌, Dは子宮頸癌の術後で, BとCは間質性肺炎を合併していた。全例とも副腎皮質ステロイド治療で皮膚症状は改善したが, Cは筋症状, クレアチンキナーゼ値の改善が悪くガンマグロブリン大量静注療法を要した。BとCでは間質性肺炎にタクロリムス内服治療を追加したが, 2症例とも口腔内潰瘍がびまん性に出現し, Bはその後急激に呼吸状態が悪化して死亡, Cの口腔内潰瘍も治療に抵抗性であったが, タクロリムスを中止すると速やかに消退した。【結論】(1)血清クレアチンキナーゼが上昇せずにアルドラーゼのみ上昇する症例が存在すること, (2)脂漏性皮膚炎様紅斑は注意すべき皮膚症状であること, (3)皮膚潰瘍, 異所性石灰化の治療は原病の皮膚筋炎のコントロールが大切であること, (4)タクロリムス治療中に口腔内潰瘍が出現した場合は, 感染だけでなく薬剤性の可能性もあること, これらの点が今回の解析で重要と考えられた。

P-024-2

間質性肺炎合併の有無における多発性筋炎・皮膚筋炎の検討

¹公立陶生病院 神経内科, ²公立陶生病院 呼吸器・アレルギー内科

○間所佑太¹, 加藤秀紀¹, 湯浅浩之¹, 三竹重久¹, 近藤康博²

【目的】多発性筋炎/皮膚筋炎(PM/DM)症例において, 間質性肺炎(IP)合併の有無が与える治療方法の選択, 治療効果, 予後について検討する。【方法】過去5年間に当院で診断されたPM/DM患者をIP合併群19例, 非合併群7例に分け, 患者背景, 治療法, modified Rankin Scale(mRS)の推移, 筋炎再燃率, 感染症合併率を検討。【結果】患者背景として, IP合併群の方が有意に診断時KL-6, SP-Dが高値であり, CK, %VCが低値であった。治療法では, IP合併群で有意にプレドニゾロン初回投与量が少なく, ステロイドパルスの併用率, 免疫抑制薬の併用率が高かった。CK正常化までの期間, 治療開始時・1ヶ月後・3ヶ月後のmRS, CK累積再燃率, 感染症合併率は両群で有意差がなかった。また, 初診時CK 1000U/L以上の症例のみ抽出した解析でも, CK正常化までの期間, mRS, CK累積再燃率に両群間で有意差はなかった。【結論】PM/DM治療の明確なガイドラインは存在しないが, プレドニゾロン1-1.5mg/kg/dayの経口投与を行い, それから漸減していく方法が基本的治療とされており, 当院でもIP非合併例には同様の治療を行っている。これに対して, 当院におけるIP合併PM/DM症例は, ステロイドパルス療法後にプレドニゾロン10mg/dayと免疫抑制薬の併用に有意に維持治療が行われているケースが多かった。しかしIP非合併群と比較して, 筋炎鎮静化までの期間, 機能予後, 筋炎再燃率, 感染症合併率に有意差は認めなかった。ステロイドパルス療法に低容量プレドニゾロンと免疫抑制薬の併用療法を行った場合でも, 高容量プレドニゾロンで治療した場合と同様の効果が期待できる可能性がある。

P-024-3

amyopathic/hypomyopathic dermatomyositisにおける筋病理診断に関する検討

¹京都府立医科大学 総合医療・医学教育学, ²京都府立医科大学 神経内科学, ³京都府立医科大学 北部医療センター

○滋賀健介¹, 濱野 愛², 能登祐一², 中川正法³, 水野敏樹², 山脇正永¹

【目的】筋症状を認める皮膚筋炎(myopathic DM:m-DM)と筋症状を認めない皮膚筋炎 (amyopathic/hypomyopathic DM:a/h-DM)における筋病理診断感度の違いを明らかにする。【方法】対象は, 2010年4月~2013年12月にかけて当施設で筋病理診断を行った症例のうち, Bohan&Peter診断基準 (以下B&P基準) でprobable PM/DM以上を満たした35例。ここでは, 神経学的診察で筋力低下があるものをm-DM, 筋力低下のないものをa/h-DMとした。生検筋に対して, 通常の組織化学染色とともにCD4/CD8/CD20/CD65/C5b9/MHCIの免疫染色を行い, European Neuromuscular Centre(ENMC)診断基準の筋病理分類に基づき, DM/PMの最終診断を行った。【結果】B&P基準では, DM 26例 (m-DM 20例, a/h-DM 6例), PM 9例であった。ENMC筋病理分類では, DM 27例 (definite DM 19例, probable DM 8例), PM 2例 (definite PM 2例) となった。その他の診断は, 壊死性ミオパチー2例, サルコイドミオパチー1例, 非特異的所見3例であった。また, B&P基準でPMと診断された9例のうち4例が, ENMC分類でDMと診断されていた。診断感度に関する検討では, m-DM 20例のうちprobable/definite DMは18例 (90.0%), a/h-DM 6例のうちprobable/definite DMは5例 (83.3%) と, はほぼ同等の診断感度であった。【結論】a/h-DMにおいても, m-DMと同様, DMに特徴的な病理変化 (筋束周囲萎縮, 筋束周囲優位のMHC I の沈着, 血管へのC5b9沈着) を認めた。臨床的には筋力低下がない皮膚筋炎(a/h-DM)であっても, 定型的皮疹などからDMが疑われた場合, 積極的に筋生検を施行する意義があると考えた。

P-0244

皮膚筋炎患者血清が微小血管構成細胞に与える影響

山口大学大学院医学系研究科 神経内科学
○佐野宏徳, 佐野泰照, 清水文崇, 大石真莉子, 尾本雅俊, 神田 隆

【目的】皮膚筋炎(DM)では、筋内の間質に存在する小血管が免疫反応の標的のひとつになっていると考えられており、筋束内の毛細血管の減少、残存毛細血管の拡張、毛細血管周囲の基底膜の肥厚などが報告されている。今回われわれは、ヒト血液脳関門由来血管内皮細胞株(TY10)とヒト末梢神経内微小血管由来ペリサイト株(HPPCT)の2つの細胞を用い、DM患者血清が微小血管モデルに与える影響について検討した。【方法】当教室で樹立したTY10とHPPCTに急性期DM患者3例(37歳男性、62歳女性、58歳女性)の血清を37℃で24時間作用させた。対照として健康者血清を用いた。血清を作用させた後、TY10細胞株からRNAを抽出し、タイトジャンクション(TJ)構成分子(claudin-5, occludin, Zonula Occludens(ZO-1))の発現をreal time PCRを用い解析した。また、血清作用後のHPPCTからRNAを抽出し、基底膜の構成因子(collagen type IV及びfibronectin)の発現をreal time PCRで解析した。【結果】DM患者血清を作用させたTY10細胞では、健康者血清を作用させたTY10細胞に比べclaudin-5のmRNA発現レベルに有意差はなかったが、occludin及びZO-1のmRNA発現が低下した。一方、DM患者血清はHPPCTのcollagen type IV及びfibronectinのmRNA発現レベルには有意な影響を及ぼさなかった。【考察・結論】筋束内の毛細血管の内皮細胞どうしはTJを介して密に結合していることが知られているが、DMではこのTJが消失することが報告されている。DM患者の血清に含まれる液性因子により筋内微小血管のoccludinとZO-1の発現が低下し、TJが破壊することがDMの病態に関与していることが推察された。一方、DM患者血清は、ペリサイトの基底膜構成分子のmRNA発現には影響を及ぼさなかったが、基底膜を分解する酵素であるMMP9やそれを阻害するTIMP-1の発現なども合わせて解析する必要があると考えられた。

P-0245

炎症性筋疾患における骨格筋FDG-PET所見の検討

1東北大学病院 神経内科, 2東北大学病院 放射線診断科
○堅山真規1, 藤原一男1, 金田朋洋2, 青木正志1

背景 FDG-PETは種々の炎症性疾患における有用性が報告されているが、炎症性筋疾患での報告は少ない。炎症性筋疾患及び種々の神経疾患における骨格筋のFDG-PET, FDG-PET/CT所見を検討した。

方法 当科入院し悪性腫瘍検索目的FDG-PETあるいはFDG-PET/CTを受け、糖尿病及び検査前高血糖を呈していなかった症例を抽出した。(1)炎症性筋疾患(IM)34例と他の疾患152例(脳疾患(56)、脊髄疾患(25)、末梢神経疾患(29)、ALS(23)、非炎症性筋疾患(7) その他(12))について視覚的に評価し、肝臓と同等の取り込みを陽性所見とし、取り込みを有する骨格筋部位の有無を検討した。(2)IM 33例とALS 22例の大脳筋SUV値を比較した。(3)IM 33例の四肢近位筋のSUV値を測定し、臨床組織所見との比較、部位毎の比較を行った。

結果 (1)IM88.2%、他疾患34.9%で骨格筋への取り込みを認めた。複数の部位での取り込み症例はIMで73.5%、他疾患では9.2%であった。IMでは取り込み部位数0-1箇所、他疾患では2箇所以上を認める症例の方が血清CK値は高かった(<0.05)。他疾患で頸部体幹筋に認めた症例は22.4%、上肢7.9%、大腿3.3%。一方IMでは頸部体幹筋64.7%、上肢50%、大腿55.9%の症例で認めた。大腿は非特異的取り込みを呈しづらいと考えられた。他疾患で大腿に取り込みを認めたのは、横紋筋融解症、悪性症候群などであった。(2)IMはALSと比較して両側の大脳筋SUV値は有意に高かった(p<0.001)。(3)皮膚筋炎では多発筋炎、膠原病に伴う筋炎よりもSUV値が高い傾向があった。罹病期間、血清CK値とSUV値に有意な相関は認めなかった。組織所見の程度と生検筋のSUVmax値に相関を認めた(r=0.52, p=0.0050)。大腿四頭筋と大腿屈筋、左右の大脳四頭筋、左右の大脳屈筋のSUVmax値はそれぞれ相関があり、左右でより強い相関を認めた(p<0.0001)。結論 FDG-PET, FDG-PET/CTは炎症性筋疾患の病変分布や活動性の把握に有用であることが示唆された。

P-0246

筋炎と悪性腫瘍との関連に関する疫学的検討

1東京大学医学部神経内科, 2東京大学医学部国際保健政策学, 3東京大学医学部疾患生命科学センター臨床工学部門, 4虎の門病院神経内科
○肥田あゆみ1, 井上真奈美2, 前田明子1, 山下雄也3, 郭 伸3, 辻 省次1, 清水 潤1

【目的】筋炎と悪性腫瘍の関連性について、筋炎の病態に基づく分類を考慮し、疫学的に検討を行う。

【対象】1985年～2013年に組織学的に炎症性筋疾患と診断した症例で、生検後の経過が追跡可能であった連続520例。

【方法】臨床チャートを後方視的に解析し、筋炎発症以前の悪性腫瘍の既往及び筋炎診断と同時に発症後の悪性腫瘍診断の有無を調査した。全例で免疫染色を含めた筋病理評価を施行し、筋生検と同時期の血清が入手できた353例で抗体測定を施行した。症例を①Bohan & Peterの基準による分類、②出現する筋炎特異抗体による分類(抗ARS抗体、抗Mi-2抗体、抗SRP抗体、抗TIF1-γ抗体、抗MDA5抗体)、③筋病理組織的特徴に基づく分類(CD8/MHC I complex, PFA, MACの血管沈着、壊死性筋炎例の3つの視点から分類)、筋炎診断と同時に診断後の悪性腫瘍発生の標準化罹患比(SIR)を算出した。SIR>1.1かつ、95%信頼区間の下限値>1である場合に、悪性腫瘍の発生は標準人口と比較して統計学的有意に高いと判定される。

【結果】悪性腫瘍合併例は129例(24.8%)。筋炎の診断前後3年以内に悪性腫瘍を合併した症例は101例(19.4%)であった。各分類のSIR(95%信頼区間)は以下の通り。①PM5(7.39～8.1)、DM12(4.85～17.5)、②抗TIF1-γ抗体67.6(42.9～101.4)、抗ARS抗体群7(7.40～13.4)、抗SRP抗体1.9(0.1～10.6)、抗Mi-2抗体4.5(0.5～16.1)、抗MDA5抗体0、③CD8/MHC I complex 1.5(0.2～5.3)、PFA9.4(4.3～17.8)、MACの血管沈着25(1.68～37.8)。壊死性筋炎9.6(3.5～20.9)。

【結論】多数の筋炎症例を対象とし、筋炎と悪性腫瘍の関係について疫学的に検討を行った。筋炎診断前後3年以内に悪性腫瘍を合併した症例は全体の2割を占めた。また、病態機序に基づいた群ごとく悪性腫瘍発生のリスクは異なることが明らかとなった。抗TIF1-γ抗体陽性群、筋病理でMACの血管沈着を認める群において悪性腫瘍のリスクが特に高いことが明らかとなった。

P-0247

炎症性筋疾患における針筋電図と病理所見の関係に関する検討

1東京大学医学部附属病院 神経内科, 2帝京大学医学部附属病院 神経内科
○柴田頌太1, 清水 潤1, 寺尾安生1, 花鳥律子1, 畑中裕己2, 園生雅弘2, 辻 省次1

【背景】筋炎の針筋電図所見の特徴は線維自発電位及び陽性鋭波を伴う筋原性変化であるがその病理学的背景に関する十分な検討はなされていない。筋炎の病理所見と針筋電図所見の対応検討は、針筋電図所見に基づく生検筋部位の選択、筋炎の筋電図所見の理解に有用な情報が得られると考えられる。【方法】臨床的、筋病理所見から筋炎と診断された連続生検症例34例を対象とした。半定量的に評価した筋電図所見：生検前の対側肢の線維自発電位及び陽性鋭波の程度(F/P=0～3.5)と筋病理所見：筋束内壊死再生線維の頻度(NR=0～3)、組織内の炎症細胞浸潤の程度(INF=0～3)、MHC-class I抗原の筋線維上の発現亢進の程度(MHC I=0～4)の関係解析した。【結果】筋電図所見はF/P=0：6例、0.5：4例、1：9例、1.5：1例、2：6例、2.5：3例、3：3例存在した。病理所見はNR=0：8例、1：10例、2：3例、3：13例、INF=0：13例、1：6例、2：3例、3：12例、MHC I=0：0例、1：6例、2：5例、3：3例、4：20例であった。筋電図所見と筋病理所見の関係解析では、線維自発電位及び陽性鋭波の頻度とNR、INF、MHC Iの程度に一定の関係はなかったが、筋電図所見を認めない(F/P=0)でもNR 3例、INF 3例、MHC I 6例を認めた。【結論】線維自発電位及び陽性鋭波を認めない場合でも筋炎所見を認めることがあり、生検部位の選択は筋電図所見を含め総合的に判断して行う必要がある。生検前の針筋電図における線維自発電位及び陽性鋭波の程度は、筋病理所見の程度と明らかな相関関係は示さなかった。筋炎における針筋電図所見の出現機序に関してはさらなる検討を要する。

P-0248

抗ミトコンドリア抗体陽性筋炎で下肢MRIに大内転筋に特徴的なSTIR高信号を認めた3例

1京都大学医学部附属病院 神経内科, 2京都大学医学部附属病院 免疫膠原病内科
○上田紗希帆1, 南山素三雄1, 山門徳高1, 山下博史1, 中嶋 衛2, 細川祐司2, 山川範之2, 湯川高一郎2, 澤本伸克1, 漆谷 真1, 三森隆克2, 高橋良興1

目的と方法：抗ミトコンドリアM2抗体(AMA2)は原発性胆汁性硬化症(PBC)に特異的な抗体であるが、炎症性筋疾患の一部で陽性となる。AMA2陽性筋炎の臨床的特徴を明らかにする目的で、当院で経験した3例を検討した。結果：症例1は56歳女性。2年前にAMA2陽性を指摘された。1年前よりCK高値を認め半年前より緩徐進行性の下肢近位筋優位の筋力低下を自覚した。症例2は44歳女性。1年半前より下肢優位の筋力低下を、半年前から両上肢近位筋の筋力低下を自覚した。2か月前にAMA2陽性を指摘された。症例3は61歳女性。1年半前より下肢近位筋の筋力低下を自覚し、1年前にAMA2陽性を指摘された。

全例緩徐進行性で皮膚・関節症状を伴わず、軽度～中等度CK値高値(1200-2000 IU/L)。抗Jo-1抗体(免疫沈降法)陰性であった。軽度肝酵素高値を認めたが、AST優位でステロイド治療に反応し筋炎に伴う上昇と考えられた。慢性進行性の肝機能障害は認めなかった。針筋電図で筋原性変化を認め、症例1,2ではfibrillation potential/positive sharp waveを認めた。全例下肢MRIにおいて両側大殿筋と大内転筋に特徴的なSTIR高信号を認めた。筋生検では筋線維の大小不同、壊死・再生像に加えCD4陽性リンパ球優位の炎症細胞浸潤を認めたが軽度であった。間質性肺炎・悪性腫瘍の合併認めなかった。プレドニゾン1mg/kg・日の投与を開始し、症例1,3では開始4日後、症例2では開始1週間後に自覚・他覚的な筋力の改善を認め、CK値、赤沈も速やかに低下した。結論：3例は、臨床像、検査所見、病理像に類似点が多くみられ、抗ミトコンドリア抗体関連筋炎として一つの独立した疾患群であることが示唆される。AMA2陽性例では、PBCの臨床像を呈さなくても筋炎をきたし得る。また、下肢MRIで共通して見られた大内転筋、大殿筋のSTIRの高信号は特徴的であり、鑑別の一助となる可能性がある。

P-0249

抗PL-7抗体陽性ミオパチーの臨床病理学的検討

奈良県立医科大学病院 神経内科学
○江浦信之, 杉江和馬, 小原啓弥, 形岡博史, 上野 聡

【目的】抗PL-7抗体は、抗アミノアシルRNA合成酵素(ARS)を標的とする筋炎特異的自己抗体の一つで、その検出頻度は低い。今回、抗PL-7抗体陽性ミオパチーの臨床病理学的特徴について検討した。

【方法】筋生検を施行した炎症性ミオパチー97例(多発筋炎(PM)68例、皮膚筋炎(DM)29例)から、血清抗PL-7抗体陽性例を抽出し、臨床経過、筋病理所見、治療反応性について検討した。

【結果】炎症性ミオパチー97例のうち、3例(3.1%)が抗PL-7抗体陽性であった。(症例1)71歳男性。悪急性型のDMで、血清CK値は1,154IU/Lであった。手指の皮膚硬化を特徴とするmechanic's handsを認め、軽度の間質性肺炎を合併していた。筋病理では筋線維の大小不同、perifascicular atrophyがみられた。ステロイドの反応性は良好であった。(症例2)71歳女性。慢性型のDMでCK 2,086 IU/Lであった。Mechanic's handsを認めた。筋病理では筋線維の大小不同、perifascicular atrophyがみられた。ステロイドの増量により筋症状は改善した。(症例3)55歳女性。悪急性型のPMで、CK 8,105 IU/Lであった。関節リウマチを合併し、手指関節の腫脹を認めた。軽度の間質性肺炎を合併していた。筋病理では壊死線維が多数存在し、壊死性ミオパチーの像を呈していた。PM発症前から関節リウマチに対して、ステロイド、メトトレキサートが投与されていたが、ステロイドの増量により筋症状は改善した。以上の全例で悪性腫瘍の合併は認めなかった。【結論】今回の研究で、抗PL-7抗体陽性ミオパチーは、他施設からの既報告と同様に、mechanic's handsや間質性肺炎を呈し、ステロイド反応性は良好であった。一方で、病理学的に壊死性ミオパチー像を呈するPM例も認められ、今後、抗PL-7抗体陽性症例の蓄積が必要である。

P-024-10

GVHD関連筋炎の臨床病理学的特徴

名古屋大学医学部神経内科

○中西浩隆, 小池春樹, 飯島正博, 野田成哉, 前嶋伸哉, 野田智子, 木村正剛, 祖父江文

【目的】造血幹細胞移植が広く行われるようになり、神経系が移植片対宿主病 (graft versus host disease; GVHD) の標的臓器になることも増加しているが、筋肉が標的とされることは少なく臨床像や筋病理像については未知の部分が多い。そこで我々は、過去のGVHD関連筋炎の臨床像や病理像について検討し特徴を明らかにすることを目的に解析を行った。

【方法】対象は1993年から2012年の間に名古屋大学病院、および関連病院で血液疾患に対して造血幹細胞移植を施行されその後、GVHD関連筋炎を発生した症例のうち臨床所見や病理像の詳細な検討が可能だった症例12例である。各症例の臨床所見や検査結果を後方視的に検討し、臨床像の検討を行った。各症例の生検凍結筋組織を10μmに薄切し、HE, Gomori, ATP, NADH, MHC class I, MHC class II染色を施行し、病理学的特徴について検討した。

【結果】男性は4例、女性は8例であり、筋炎発症時の平均年齢は38.5歳 (25~69歳) だった。造血幹細胞移植から筋炎発症までは平均17.8ヶ月 (2~32ヶ月) だった。初発症状は下肢の筋力低下が7例と最も多く、その他に上肢の筋力低下が1例、全身の筋痛が4例だった。筋以外には10例で皮膚症状を合併しており、2例で肺病変を、1例で肝病変を合併していた。筋病変のみだった症例は2例であった。筋病理像では細胞浸潤が目立つ症例は少なく、少数の壊死再生像や局所的な浸潤細胞像を認めるのみだった。MHC class Iは広範に発現しており、MHC class IIは筋束辺縁で発現していた。

【結論】GVHD関連筋炎では筋力低下とともに、疼痛を併発することが多く、筋膜病変を合併している可能性が高いと思われる。病理学的には炎症細胞浸潤が目立たず、筋束辺縁でのMHC強発現が目立った。

P-025-1

発症年齢によるてんかんの臨床像の比較検討

協立総合病院 神経内科

○田中 久

【目的】高齢者でのてんかんは若年者と異なる臨床像を呈することが指摘されている。高齢発症てんかんの臨床的特徴を明らかにするため、40歳以上のてんかん症例について、発症年齢による臨床像の違いを比較検討した。【方法】過去1年間に当院神経内科に通院していた40歳以上のてんかん129例を、65歳以上に初発したA群37例、64~40歳発症のB群27例、39歳以下発症のC群65例に分け、背景因子、基礎疾患、発作型、発作頻度、薬物治療の効果を比較検討した。【結果】1. 平均発症年齢は、A群73.8歳 (65~93歳)、B群53.3歳 (40~64歳)、C群16.7才 (1~37歳) であった。2. A群では男性23例62%、B群では男性21例78%、C群36例55%で、いずれも男性が多かった。3. 病因として、A群では明らかな器質脳疾患を有するものが32例86% (脳血管障害24例、脳腫瘍3例、認知症2例、他3例) と多いのに対し、B群14例52% (脳血管障害8例、外傷3例、他3例)、C群28例43% (周産期異常11例、外傷6例、感染3例、他8例) であった。4. 臨床病型は、A群では局在関連性てんかん36例、分類未決定1例、B群では局在関連性てんかん26例、分類未決定1例に対して、C群では局在関連性てんかん52例、全般てんかん8例、分類未決定5例であった。5. A群では単剤治療32例、多剤治療5例に対して、B群では、単剤治療17例、多剤治療10例、C群では単剤治療24例、多剤治療41例であった。6. 最近1年間の発作消失例は、A群33例89%に対して、B群18例67%、C群32例49%であった。【結論】3群を比較すると、高齢発症てんかん群ほど、器質脳疾患を有する頻度が高く、単剤での治療反応性が良好な例が多くみられた。一方、若年発症で高齢化した症例では多剤治療で難治な例が含まれていた。

P-025-2

当院に入院した高齢発症てんかん患者の臨床的特徴

相澤病院 神経内科

○佐藤宏匡, 道傳 整, 橋本隆男

【目的】高齢発症てんかん患者が増加傾向にある。当院に入院した高齢発症てんかん患者の臨床的特徴と治療経過を検討した。【方法】平成24年4月から平成25年9月の間にてんかんの診断で入院した60歳以上の31例(男性:13例、女性:18例)について検討した。【結果】平均発症年齢は78.8歳(60-100歳)、男性は75.3歳(71-92歳)、女性は81.3歳(68-100歳)。60代:16.1%、70代:32.3%、80代:38.7%、90代:9.7%、100歳:3.2%。てんかん発作分類では部分発作から全般性強直性間代性痙攣に移行するものが23例、複雑部分発作が8例。てんかんの原因疾患は脳血管障害15例、変性疾患7例、脳腫瘍6例、脳挫傷1例、ヘルペス脳炎1例、Sturge-Weber症候群1例であった。退院時の抗てんかん薬内服状況は単剤投与が20例、2剤投与が11例、単剤で最も多く使用されていた薬剤はバルプロ酸の25例であり、2番目はフェニトインの5例であった。併用薬で最も多い薬剤はレベチラセタムで7例であった。3例に1年以内の再発を認めた。痙攣重積は5例であった。平均在院日数は21日。意識障害と認知機能障害は数日間かけて徐々に改善する例が多かった。経口摂取を再獲得できる例が多かったが、4例で経管栄養導入となった。【結論】当院ではバルプロ酸の導入率が高く、発作の抑制が困難であった場合にレベチラセタムが併用される傾向にあった。痙攣重積の頻度が高く、てんかんで低下した脳機能の改善に数日間かかる例が多かった。

P-025-3

高齢者てんかんと認知症との関連についての検討

昭和大学医学部内科学講座神経内科学部門

○石垣征一郎, 杉本あずさ, 二村明徳, 黒田岳志, 村上秀友, 河村 満

【目的】認知症患者の増加は周知のとおりである。さらに、てんかんの年齢別年間発症率は60歳以上で増加し、てんかん発症率は高齢者で高いことが明らかになっている。てんかんに発症する認知症患者が増加していることが予測されているが、本邦における詳細な検討はなく、その傾向や特徴を検討した。

【方法】2007年1月1日から2012年12月31日(6年)間に、当院神経内科に入院したてんかん患者、およびてんかん発作を主訴に入院した患者279名を対象に、年齢、性別、てんかん発作型、基礎疾患、抗てんかん薬、認知症の病型を、退院要約を用いて後方視的に調査した。また、65歳以上群と65歳未満群に分類し比較した。

【結果】1) 高齢者でのてんかん患者数は年々増えている傾向にあり、65歳以上群において初発例が多く、高齢者になるほどその割合は高くなっていった。2) 発作型は、二次性全般化を含む全般発作の割合が高く、65歳以上群で非けいれん性の発作の割合が高かった。3) 基礎疾患は、脳血管障害が最も多く、65歳以上群においては認知症も多かった。4) 認知症の病型は、アルツハイマー型認知症(AD)が約6割で、その他には脳血管性認知症、レビイ小体型認知症、前頭側頭型認知症も認められた。5) 抗てんかん薬は、65歳以上群で単剤治療を受けている割合が高かった。使用薬剤は、バルプロ酸、カルバマゼピンの使用頻度が高く、また、レベチラセタムの使用頻度が近年増えていた。

【結論】高齢者てんかんでは認知症を基礎疾患にもつ患者が多く、ADの割合が高い。しかし、認知症の中でADは最も多く、ADがてんかんを起しやすいい認知症であるか否かの検討が今後必要である。高齢者に抗てんかん薬の反応は良好で、新規抗てんかん薬は高齢者にも使いやすいといえる。

P-025-4

高齢者てんかん重積発作の臨床的検討

兵庫県立姫路循環器病センター 神経内科

○寺澤英夫, 清水洋孝, 喜多也寸志

【目的】高齢社会により高齢者てんかん患者の重積発作が増加している。今回、高齢者でのてんかん重積発作の臨床的特徴を明らかにする。

【対象と方法】2009年5月から2013年3月までに当センターに入院した患者で、てんかん発作症状が10分以上持続した例を重積発作例として、てんかん重積発作時の年齢が65歳以上を対象とした。てんかん重積発作の発症経過(初発か再発か)、基礎疾患の内訳、MRIや脳波所見、合併症や予後について後向き調査した。

【結果】①対象患者は26例(うち男性9例)で、重積発作時の平均年齢は78歳、うち高齢期でのてんかん初発例は20例であった。②てんかん初発時が重積発作12例、てんかん再発作で未治療の重積発作5例、治療経過中の重積発作9例でみとめた。③主な基礎疾患は、脳梗塞7例、脳出血4例、変性認知症3例であり、基礎疾患が不詳・なしを7例でみとめた。④てんかん重積発作に伴うMRI異常は3例でみとめた。⑤主な脳波異常として、PSD 1例、PLEDS 4例、全般性徐波律動に高頻度の突発波混入7例、全般性徐波律動に少量の突発波混入を5例で認めた。⑥合併症や予後では、急性期死亡3例、PEG導入4例、肺炎合併5例、骨折合併1例でみとめた。

【結論】高齢者てんかんでは、初回発作時が重積発作となる例が多く、基礎疾患では脳血管障害が最多であった。MRIや脳波で高度異常所見を伴う例は予後不良で、PEG導入や肺炎など嚥下障害関連合併症の頻度が高かった。

P-025-5

てんかん重積状態の実態と臨床像-第3報-

¹国際医療福祉大学熱海病院 神経内科、²広南病院 脳血管内科○梁 成勲^{1,2}, 永山正雄¹, 塩澤全司¹

【目的】近年、非痙攣性てんかん重積状態(NCSE)に関する知見が急速に集積されつつある。本研究の目的は、NCSEに関する知見の進歩を受けた現在におけるてんかん重積状態(SE)の実態と臨床像を明らかにすることである。【方法】平成18年5月~同25年3月の当科入院連続1025例から、SE例を抽出し、その実態と臨床像を解析した。【結果】対象期間中の該当例は計30例(全入院例の2.9%、年齢64±14歳、男性17例、女性13例)、65歳以上の高齢初発てんかん17例(56%)。SEの病型は、全身痙攣重積状態(GCSE)5例、NCSE15例、両者混在10例。基礎疾患は、SEで脳血管障害14例、中枢神経系感染症4例、急性脳症3例、頭部外傷2例、アルコール関連2例、パーキンソン病1例、アルツハイマー型認知症1例、血管内悪性リンパ腫1例、基礎疾患なし2例。NCSEでは脳血管障害8例、急性脳症4例、中枢神経系感染症2例、Parkinson病2例、頭部外傷1例、基礎疾患なし1例。転帰は、SEで完治12例、消失8例、死亡6例、難治2例、反復2例。NCSEでは完治10例、消失3例、死亡2例であった。【結論】SEでは、NCSE例がGCSE例よりも多く、両者混在例も多く見られ、半数以上が高齢初発であった。NCSEの基礎疾患は必ずしも急性期疾患とは限らず、基礎疾患を欠く例もある。

P-025-6

脳梗塞後のてんかんにおける臨床検討

亀田総合病院 神経内科

○田島和江, 佐藤 進, 藤澤恵津子, 矢野 祖, 山本雄貴, 梶 誠児, 西田大輔, 難波雄亮, 三戸部扶美, 片多史明, 柴山秀博, 福武敏夫

【目的】脳梗塞後のてんかんにおける臨床検討。【方法】2003年9月1日から2013年8月31日までに初回の脳梗塞で当院に入院加療となった患者で、その後てんかん発作を生じた34例の臨床所見を検討した。【結果】脳梗塞発症からてんかんまでの期間で、早発性(14日以内)5例、遅発性29例に分けて検討した。早発性では、心原性脳塞栓症3例、アテローム血栓性脳梗塞1例、血管炎からの疑いが1例であった。そのうちけいれん発作にて受診し脳梗塞と診断されたのは、血管炎からの疑い1例のみであった。遅発性では、脳梗塞発症からてんかんまでの期間は21~1790日、平均で427日であった。29例中、心原性脳塞栓症18例、アテローム血栓性脳梗塞8例、ラクナ梗塞2例、その他1例であった。部位は右MCA領域が(のべ)12例、左MCA領域11例、左ACA領域(のべ)3例であった。てんかん発作の症状は、複雑部分発作は17例(うち、意識減損のみのは6例)、全般化したものは8例、単純発作が4例であった。重複発作で呼吸管理が必要となる例はなかった。明らかな脳波異常は9例で、うち症候性てんかんに矛盾しないものは4例であった。最終的にコントロール可能となった内服薬は、VPA12例、CBZ11例、PHT1例、新規抗てんかん薬使用は3例であった。抗てんかん薬の導入のないものは2例であった。新規抗てんかん薬使用の3例は、標準的な抗てんかん薬で副作用を生じた2例(ZNS+LEV投与例、LEV投与例)と、VPA単剤でコントロール不良のためGBPを追加投与された1例であった。2例でのみ2剤投与され、他は単剤でコントロール可能であった。【結論】脳梗塞後の遅発性てんかんは心原性脳塞栓症で発症しやすく、出現までの期間は平均427日であった。てんかん発作は複雑部分発作が多く、脳梗塞後の二次性てんかんに矛盾しない脳波異常を呈するものは少なく、多くは単剤の抗てんかん薬でコントロール可能であった。

P-025-7

扁桃体腫大を伴う側頭葉てんかん患者の発作症状の検討

静岡てんかん・神経医療センター

○松平敬史, 松田一己, 荒木邦彦, 荒木保清, 杉浦 明, 白井直敬, 馬場好一, 鳥取孝安, 白井桂子, 寺田清人, 小尾智一, 井上有史

【目的】内側側頭葉てんかん(mTLE)において海馬硬化(HS)はてんかん原性焦点とされるが、近年、HSを伴わない扁桃体腫大(AE)とmTLEの関連が報告されている。一方、AEを伴う患者の特徴に関しては限られたデータしかない。今回、我々はAE患者の発作症状などについて検討を行った。

【方法】2007年から2013年に当院に入院し、長時間脳波で発作が捕捉され、側頭葉てんかんと診断した18歳以上の患者の中で、MRIで視覚的にHSや腫瘍を伴わずAEが疑われた26名を抽出した。対照の健常人28名を含む全例にSPGR法(1.4mm以下)によるMRIを施行しFreeSurfer software(ver 5.1.0)を用いて扁桃体の容積、容積比、側化指数を算出した。上記数値のいずれもが健常人平均値より+2SD以上となる患者を、AEを伴うてんかん患者(AE群)と定義し、AE群の病歴、発作症状の検討を行った。

【結果】健常人の結果は、平均扁桃体容積1392mm³(SD 147mm³)、容積比 1.07 (SD 0.05)、側化指数 0.033 (SD 0.023)であった。上記数値より+2SDとなるAE群は14名(男性9名、女性5名)であった。AEの側化性は、右11例、左3例であった。MRI-FLAIR画像で腫大側は軽度の高信号域を認めた。発作の初発年齢は平均24歳(5-58歳)、家族歴で熱性けいれんやてんかんが5例(35.7%)、既往歴で精神疾患が3例(21.4%)と熱性けいれんが2例(14.3%)を認めた。発作症状は前兆は11例(78.6%)で認め、epigastricが5例(35.7%)、experimentalな前兆はaffective 5例(35.7%)、mnemonic 4例(28.6%)で認め、発作症状は自動症が9例(64%)、dystonic肢位が5例(35.7%)を認めた。二次性全般化の既往例は11例(78.6%)であった。【結論】扁桃体腫大を認めた症例は発症年齢が高く、熱性けいれんの既往が少なく、MRIで腫大側が軽度の高信号域を呈していた。発作症状はexperimentalな前兆や自動症を多く認め、二次性全般化が多い傾向があった。今後、HSを伴うmTLEとの違いなどの検討を行う必要がある。

P-025-8

てんかんは日本人における睡眠呼吸障害の危険因子とはならない

¹東北大学大学院神経内科学分野, ²東北大学大学院てんかん学分野, ³東北大学大学院神経外科学分野

○加藤量広^{1,2}, 神 一敬², 中村美輝², 横田恵理², 岩崎真樹², 柿坂庸介², 青木正志¹, 中里信和²

【目的】睡眠呼吸障害(SDB)の一般人口における有病率は男24%、女9%であり、肥満は最も影響のある危険因子である。日本人には肥満が少ないが、顔顔面の解剖学的因子から非肥満でもSDBを発症する可能性があるため、SDB有病率に日米間での大きな違いはない。一方、米国ではてんかんがSDBの危険因子であることが知られ、てんかん患者のSDB有病率は男60%、女40%とされる。日本ではてんかんもSDBの関わりについて報告がない。本研究では日本人てんかん患者におけるSDB有病率を調査した。【方法】2011年6月から2013年8月までの間に東北大学病院でてんかんモニタリングユニットへ精査目的に入院しビデオ脳波と終夜ポリグラフィの同時記録を行った連続症例85人を対象とした(男41人、年齢:13歳-75歳)。肥満度指数(BMI)は男性24.5±4.4、女性21.9±3.4であった(平均±SD)。ポリグラフィ記録から睡眠段階と呼吸状態を解析し、無呼吸、低呼吸指数(AHI)を求めた。てんかんの内訳は全般てんかん17人、局在関連てんかん68人(側頭葉てんかん37人、側頭葉外てんかん5人、局在を特定できない例26人)であった。てんかん発作頻度は、日単位25名、週単位24人、月単位32人、年単位以下17人であった。抗てんかん薬(AED)の服用剤数は2.2±1.4。抗てんかん薬以外の内服薬は、ベンゾジアゼピン系の抗不安薬・睡眠薬14人、抗精神病薬2人、抗うつ薬6人であった。【結果】男41人のうち14人(34%)がAHI>5であった。てんかん焦点の局在、発作頻度、AEDの服用剤数とは相関を認めなかった。女にAHI>5の症例はなかった。【結論】日本人てんかん患者におけるSDB有病率は白人よりも低い。てんかん患者におけるSDBでは人種差を考慮する必要がある。白人においてはてんかんがSDB危険因子となるが、日本人では危険因子とはならない。

P-025-9

成人発症のてんかん性スパスムスの2例:帯状異所性灰白質との関連性

¹京都大学大学院医学研究科 臨床神経学, ²同 てんかん・運動異常生理学講座,

³京呼吸管理睡眠制御学, ⁴京都大学医学部附属病院 検査部

○井上岳司¹, 松本理器², 櫻井健士², 下竹昭寛¹, 井内盛遠³, 人見健文⁴, 高橋良輔¹, 池田昭夫²

【目的】てんかん性スパスムス(epileptic spasm:ES)は、乳児期発症のWest症候群の特徴とされてきたが、幼児期以降の発症、部分起始の発作症候を示唆する症例、部分発作とESの併存など多様であり、2010年ILAEの発作分類では分類不明とされている。成人発症のESは稀であり、その臨床特徴を明らかにする。【方法】帯状異所性灰白質を呈し、成人期以降にESを認めた難治てんかんの2例を検討した。【結果】症例①24歳男性、6歳時意識減損し、頸部が右方へ回旋する複雑部分発作(CPS)で発症、17歳からCPSに加え、シリーズ形成する一瞬頸部が前屈する発作が出現、多剤併用に難治に経過した。頭部MRIで両側後頭葉白質内に帯状異所性灰白質あり、発作間欠期脳波で、全般性棘徐波と両側半球後方に多焦点棘波を認めた。発作時ビデオ脳波記録では、左半球後方起始のCPS以外に、頸部前屈、体幹・四肢近位筋に生じる対称性の瞬間的な屈曲発作を記録した。後者は全般性高振幅徐波と表面筋電図でスパスムスの筋放電が確認でき、ESと判断した。症例②34歳男性、一卵性双生児で低出生体重児、熱性けいれんなし、24歳時右腕が外転挙上し、頸部が右方へ回旋するCPSが発症。頭部MRIで両側後頭葉白質内に帯状異所性灰白質あり、多剤併用も発作は月単位で難治であった。経過中にシリーズ形成する一瞬の頸部前屈、両上肢挙上する発作が出現し、難治に経過。発作間欠期脳波では、全般性棘徐波と両側半球後方に多焦点棘波あり。発作時ビデオ脳波記録では、明らかな左右差のないシリーズ形成するESに左半球後方起始の部分発作が挿入された。【結論】本2例は帯状異所性灰白質を呈し、CPSで初発後から数年以上経過してESを発症した。二次的にESが出現した経過から、皮質下構造の機能的興奮性変容が発現に関与した可能性が示唆された。

P-026-1

Vidarabineによる脳症をきたした血液透析患者3例の臨床的検討

¹横須賀共済病院 神経内科, ²東京医科歯科大学大学院脳神経病態学(神経内科)

○東 美和¹, 曾我一将², 新美祐介¹, 五十嵐奨¹, 馬嶋貴正¹, 入岡 隆¹

【目的】慢性腎不全や肝機能障害など代謝能が低下する病態をもつ患者では、薬物やその代謝産物が蓄積することにより薬剤性脳症をきたすことがある。血液透析患者におけるVidarabineによる脳症の特徴と病態に関して検討を行う。【方法】帯状痲疹に対してVidarabineの投与を行い、脳症をきたした血液透析患者3例(76~84歳、男性1名、女性2名)の臨床像、脳波、髄液所見、画像所見を検討した。【結果】3例とも投与開始後日前後で振戦が出現し、続いて意識障害を呈した。1例で構音障害、1例で幻視を認めた。Vidarabineの投与量は、日本腎臓病薬物治療学会で推奨される量(投与量を75%に減量し血液透析後に投与する)と比較して、2例で逸脱し、1例では低用量が投与されていたが、3例とも連日投与であった。脳波検査を行った2例ではびまん性徐波を認めた。髄液検査では3例とも細胞数増多は見られず、蛋白がわずかに上昇していた。頭部MRIではいずれも有意な所見を認めなかった。Vidarabineの投与中止により、5-15日と期間に差はあるものの、いずれの症例も症状改善を認めた。3例ともまず意識レベルが改善し、振戦は残存する傾向にあった。【結論】Vidarabineはヘルペスウイルス属感染に対して使用される薬剤であるが、稀に脳症をきたすことが知られている。今回の検討で、神経学的所見として振戦のみみられること、脳波でびまん性徐波を示すこと、頭部MRIで特記すべき所見がなく、髄液検査で細胞数増多が見られないことが、ウイルス感染との鑑別有用と思われた。Vidarabineの投与量を減量しても脳症をきたす例が見られたことから、血液透析患者においては、減量と同時に投与間隔を延ばす必要があることが示唆された。

P-026-2

メトロニダゾール脳症を来した脳膿瘍の1例 既報54例を加えた考察

¹福井大学医学部付属病院 神経内科, ²福井大学医学部付属病院 脳脊髄神経外科

○山手康司¹, 神澤朋子¹, 井川正道¹, 松永晶子¹, 山村 修¹, 木戸口正宗², 根石弘之², 菊田健一郎², 濱野忠則¹

【目的】メトロニダゾール脳症の1例を経験したので報告する。また、既報告例を加え、検討する。【方法】症例は82歳女性、両側真珠腫性中耳炎術後、X年3月下旬、言葉が通じないことを主訴に近医精神科より当院紹介受診された。左側頭葉にring enhancementを伴う直径2cmの多房性の腫瘍性病変を認め、脳膿瘍と診断し、セフトリアキソン、バンコマイシンの投与を開始した。しかし、失語症の増悪、嘔吐、脳膿瘍の増大を認めたため、第12病日、第17病日に穿頭膿瘍ドレナージ術を施行、メロベネム、バンコマイシンの投与を継続した。症状は改善したが、第30病日より多形紅斑を認めた。薬疹を疑いメロベネム、バンコマイシンを中止し、第50病日よりメトロニダゾール1500mg分3を開始し、第71病日、自宅退院となった。第80病日頃より転倒を繰り返すようになり、第97病日、起き上がれないことを主訴に当院救急受診した。不明瞭発語、体幹失調、四肢失調を認め、頭部MRI FLAIRで脳膿瘍大部に高信号を認め、メトロニダゾール脳症と診断し、休薬した(47日間投与、総投与量70.5g)。第100病日には会話は正常となり、第110病日には歩行可能となった。第116病日の頭部MRIでは脳膿瘍大部のFLAIR高信号は消失した。第120病日、自宅退院となった。【結果】既報告54例(症例報告35報、会議録8報)のうち、中枢性感染症13例、腸炎8例、腹腔内膿瘍・腹膜炎5例、肝膿瘍4例、骨髄炎3例であった。予後不良は3例だった。肝硬変、透析患者12例を除外した42例では、90%の症例で1日投与量が1500mg以上で、88%の症例で総投与量が30g以上だった。また、肝硬変、透析患者では、少量の投与量(750mg×7日)でも発症の報告が認められた。【結論】メトロニダゾール脳症は休薬により改善する疾病である。その発症には1日投与量と総投与量が関連しており、注意を要する。

P-026-3

カルシウム拮抗剤diltiazemとパーキンソン症候群-症例提示と手首固く化徴候による検討

1)松戸神経内科 神経内科, 2)熊本大学神経内科

○高橋宏和¹, 堀 寛子^{1,2}, 金坂俊秀¹, 村上泰夫¹, 山田由紀子¹, 北野邦孝¹

【目的】カルシウム拮抗剤 diltiazem の服用により発症した薬剤性パーキンソン症候群の症例を提示すると同時に、他の同剤服用者では高率に潜在性錐体外路徴候が証明されることを報告する。【症例】65歳男性。原因不明の胸痛に対し他院循環器科でdiltiazem100mg/dayが投与され、その後200mg/dayに増量後、自力で寝返りが打てない、起き上がれないなどの症状が出現。薬剤性パーキンソン症候群を疑いdiltiazemを中止したところ、中止6日後には寝返りが打てるようになり症状は急激に改善した。【方法】上記症例の経験を契機に、当院外来通院中で①パーキンソン症候群のないdiltiazem内服患者、②他のカルシウム拮抗剤服用患者、③カルシウム拮抗剤非内服患者の3群に分けて手首固く化徴候の有無を検討した。手首固く化徴候の有無は主治医と病歴・薬歴情報を知らされていない神経内科専門医が評価を行った。①diltiazem内服群15例(63歳-85歳、平均75.4歳、男:女=4:11)のうち14例(93%)で手首固く化徴候が明らかに陽性であった。②他のカルシウム拮抗剤服用患者群16例(65歳-86歳、平均72.7歳、男:女=6:10)では3例で(18.7%)で陽性。③カルシウム拮抗剤非内服患者群17例(63歳-83歳、平均73.1歳、男:女=3:14)では4例(23.5%)のみ陽性であった。【結論】カルシウム拮抗剤diltiazem(ヘルベッサ)は高血圧症や不整脈、狭心症の治療に用いられるが、極めてまれではあるが薬剤性パーキンソン症候群を起こすことがあり少数例の報告がある。今回の検討でdiltiazem服用患者では軽微な錐体外路徴候が高率に潜在していることが明らかとなりパーキンソン症候群の発症の可能性について神経内科医の他、循環器科医や内科医にも広く注意を促す必要があると考え報告した。

P-026-4

糖尿病の病期による末梢性多発神経障害の有病率の検討

1)和歌山県立医科大学病院紀北分院 内科, 2)和歌山県立医科大学 第1内科

○山根木美香¹, 小河健一¹, 栗栖清悟², 浦木進丞², 佐々木秀行¹, 中西一郎¹, 田中寛人¹, 上谷光作¹, 佐藤博明¹, 古田浩人², 西 理宏², 赤水尚史², 有田幹雄¹

【目的】健康診断を受診した非糖尿病(DM)者と治療中のDM患者で、糖尿病多発神経障害類似の末梢神経障害(PN)の有病率を比較した。

【方法】検討1. 地域の健康診断受診者413例からDMを指摘されたことがある32例を除いた381例(男性137, 女性244, 平均年齢62.2歳)を対象とした。HbA1cと空腹時血糖により正常(N)群(HbA1c6.0%未満かつ空腹時血糖100mg/dl未満)292例, 新たに診断された糖尿病(NDM)群(HbA1c6.5%以上, 空腹時血糖126mg/dl以上の1個以上)20例, それ以外をpreDM群65例の3群に分け、末梢神経症状(両側の足のシビレ, 痛み, 異常感覚のいずれか)の聴取, 両側内踝振動覚検査(VT:アルミ製C128音叉), 両アキレス腱反射(ATR)検査により診断したPN(上記の2項目以上)の有病率を比較した。

検討2. DM治療中で「糖尿病性多発神経障害の簡易診断基準」によるスクリーニング検査を実施したKDM患者193例(男性109, 女性84, 平均年齢60.6歳, 平均罹病期間10.6年)を対象とし、検討1と同様に神経症状, VT異常, ATR異常, PNの有病率を検討した。

統計学的検討にはカイニ検定を用いた。

【結果】検討1. N, preDM, NDM群の神経症状は75.5%, 6.2%, 10.0% (P=0.839), VT異常(両側10秒以下)は23.4%, 32.3%, 20.0% (P=281), ATR異常(両側低下/消失)は10.6%, 16.9%, 4.0% (P=0.001), PNの有病率は35.5%, 7.7%, 40.0% (P=0.038)でATR異常とPN有病率はpreDMで軽度上昇傾向となりNDM群で有意な上昇がみられた。

検討2. KDM群の神経症状は32.1%, VT異常は45.1%, ATR異常は50.8%, PNの有病率は45.1%で検討1のNDM群よりもさらに高値であった。

【結論】PNの有病率はpreDMでは有意な上昇を示さず, NDMで有意に上昇し, 治療中DMではその頻度はさらに高かった。一方, 日常臨床で検出できるPNの頻度はpreDMでは有意な増加はなかった。

P-026-5

糖尿病患者の自律神経障害の経年的推移-総合的自律神経機能評価法(CASS)による検討-

河村病院 神経内科

○中島弘幸, 富田明夫, 河村真美, 河村信利, 河村保男

目的: 糖尿病患者の自律神経障害は、生命予後と関連し重要と考えられている。今回、糖尿病患者のCASSの経年的推移と、血糖コントロール状態、CKD等合併症との関連を検討した。対象: CASSによる自律神経機能を経年的に3回以上施行し得た2型糖尿病患者12例。年齢40-77歳。男性6例、女性6例。方法: CASSに基づき1)呼吸性洞性不整脈試験、2)立位負荷試験、3)バルサルバ試験、4)定量的軸索反射性発汗試験を行い、Cardiovagal(CA), Adrenergic(A), Sudomotor(S)の各subscoreおよびtotal scoreを算出した。結果: 1) CASS初回時の自律神経障害度は軽度7例(平均年齢59.0±9.3歳、中等度5例(平均年齢61.4±8.2、重度0例)、2) 初回時のsubscore別の異常者は12例中CA 9例、A 2例、S 10例とCA、Sで高頻度であった。3) CASS total scoreの初回時と最終施行時の比較では、改善例、不変3例、悪化3例、4) Total scoreの推移とヘモグロビンA1Cによる血糖コントロール評価(日本糖尿病学会編: 糖尿病治療ガイド2012-2013)との関連では、Total score改善例6例中、血糖コントロール優1例、良〜可1例、不可1例、コントロール改善例3例、Total scoreが悪化した3例の血糖コントロールは不可の状態1例、優1例、可〜不可1例、5) Total scoreの推移とCKD stageとの関連では、Total score改善6例中CKD stage不変(stage1-2) 2例、悪化2例、改善1例、Total score悪化3例中CKD stage悪化例2例、不変1例。結論: 1) 糖尿病患者の自律神経障害の推移に血糖コントロール状態の関与が示唆された。2) 血糖コントロール良好の症例でもCASS scoreの悪化をみる例が認められ、合併症との関連等さらに検討が必要と考える。

P-026-6

糖尿病性多発神経障害の評価は下肢で行うと良い

横浜市立大学市民総合医療センター 総合診療科

○長谷川修, 奈良典子

【目的】糖尿病で生じる末梢神経障害の神経ごとの違いを知り、多発神経障害のスクリーニング検査に適した神経を提案する。【対象および方法】糖尿病患者2,011名の運動・感覚各4神経で行った神経伝導検査結果をもとに、複合筋ないし感覚神経活動電位(CMAP, SNAP)異常の神経差を比較した。対象者は、年齢60.1±14歳、糖尿病診断後の罹病期間10.9±9.2年であった。【結果】糖尿病患者のCMAP振幅平均は健常者値に比べて、正中神経0.79、尺骨神経0.81、腓骨神経0.51、脛骨神経0.64であった。SNAP振幅平均は正中神経0.51、尺骨神経0.67、腓骨神経0.56、浅腓骨神経0.52となった。単独神経障害は運動神経では腓骨神経に最も多くみられ、感覚神経では浅腓骨神経と正中神経が多かった。伝導速度低下とともにCMAP振幅が低下するが、その変化は脛骨神経でもっとも大きかった。伝導速度低下に伴うSNAP振幅低下は、4神経とも大差なかった。運動神経伝導速度とF波潜時(身長160cm換算)とを比較すると、脛骨神経は遠位で測定するMCVが先に落ちる。腓骨神経は症例ごとのばらつきが大きく、遠位で測定するMCVが先に落ちる。尺骨神経もMCVが先に落ちるが、正中神経のみはF波潜時が先に落ちた。【考察および結論】糖尿病性多発神経障害の本質は軸索変性、すなわち神経本数の減少であり、これはSNAP振幅低下で表現される。CMAP振幅の低下はこれにやや遅れる。伝導速度は軸索変性に加えて血糖値など様々な影響を受ける。運動神経では腓骨神経に、感覚神経では浅腓骨神経と正中神経に単独障害が多くみられる。神経障害の程度は尺骨神経が最も軽い。以上を勘案して糖尿病神経障害の評価には、変動が大きく単独障害の少ない脛骨運動神経と腓腹感覚神経の使用が勧められる。

P-026-7

糖尿病神経障害重症度診断における前脛骨筋誘発筋電位測定の有用性

青森県立中央病院 神経内科

○馬場正之, 鈴木千恵子, 新井 陽, 西島春生, 上野達哉, 羽賀理恵, 今 智矢, 船水章史, 鈴木千尋, 鈴木聡子, 山崎啓史, 畠山誠彦

【目的】足関節背屈力低下は糖尿病神経障害(DN)の重症化を示唆する徴候である。しかし、その主働筋である前脛骨筋の複合筋電位(TA-CMAP)とDN進行度との関係は知られていない。DN重症度診断におけるTA-CMAP測定の意義を検証する。【方法】糖尿病(DM)患者96名(32歳~69歳, 平均59±11歳)で脛骨運動・腓腹感覚・腓骨運動の各神経伝導検査(NCS)に加え、膝窩腓骨神経刺激・TA記録(G1:脛骨粗面4横指遠位, G2:小趾基部)を行い、TA-CMAP振幅と他神経伝導検査所見とくに脛骨神経刺激母趾外転筋CMAP(AH-CMAP)振幅および腓腹神経SNAP振幅との関係を検討した。下肢障害のない手根管症候群など30名(31歳~70歳, 平均年齢53±13歳)を対照とした。【結果】対照群のTA-CMAPは4.6±1.3mVで3.1~8.9mVに分布。DM群のTA-CMAPは3.8±1.1mV(分布1.7~10.5mV)で、対照群に対し有意に低下(p<0.05)。対照群TA-CMAPの最低値3.1mV未満(3mV以下)のDM患者24名(振幅低下群)における腓腹SNAPとAH-CMAPは各々1.7±2.0uV, 4.7±2.7mVで、3.1mV以上の72名(振幅保持群)における6.3±4.3uV, 9.3±3.8mVに比して、両電位とも半減レベルの低下であった。TA-CMAP振幅低下群患者24名中、腓腹SNAPが5uV以下であった患者は1名のみ、5mV以上のAH-CMAPは7名のみであった。また、TA-CMAPが2.5mV以下の患者11名のAH-CMAPは全員が5.5mV以下であった。【考察】DM患者の80%以上は神経学的に無症状で、DN重症度の客観的把握法確立は喫緊の課題である。TA-CMAP3.1mV以下の患者にAH-CMAPや腓腹SNAP低下者は少なく、3mV以下では腓腹SNAP低下者が著増し、2.5mV以下ではAH-CMAPも低下することが示された。【結論】TA-CMAP振幅低下は神経障害が近位側に及んだことを示す客観的指標で、重症障害DPNを示唆する簡便かつ有用なパラメータである。

P-026-8

子宮頸がんワクチン接種後の女性における自律神経障害の検討

信州大学病院 脳神経内科, リウマチ・膠原病内科

○木下朋実, 阿部隆太, 日根野晃代, 池田修一

【目的】子宮頸がん予防HPV(human papilloma virus)ワクチン接種後に何らかの症状で日常生活、学校生活を送ることが困難となっている女性の報告がある。それらの女性では頭痛、全身倦怠感、朝の起床困難等の訴え多く、診察上、手足の冷感を認めている。このことから症状の原因には自律神経障害の存在が関連するのではないかと推察し検討を行った。

【方法】対象は12-17歳の17人。皮膚温、指尖容積脈波、カテコラミンの測定を併用した起立試験、MIBG-¹²³(meta-iodobenzylguanidine)心筋シンチグラフィを施行した。

【結果】皮膚温は14人で測定を行い第2指では平均の温度は30.1±2.3℃、第1趾は27.7±3.2℃と特に下肢で低い傾向があった。指尖容積脈波は13人に測定を行い12例で波高が減少していた。起立試験、カテコラミンの測定は14人に行った。起立性低血圧の診断を満たした者は3人、血圧低下は伴わないが体位性頻脈症候群の基準を満たす者が3人いた。健常人では血漿Norepinephrine(NE)は立位では安静時の60-120%の増加がある。本研究では9人でNEの増加率が小さく、立位の際のNE分泌の反応性が低下していると考えた。カテコラミン測定・起立試験の結果では14人中12人で異常所見を捉えられた。MIBG-I²³は4人で施行し、1人でWith out rateの亢進を認めた。

【結論】HPVワクチンとの関連は不明であるがADL低下をきたす症状の背景には末梢性交感神経障害が存在するのではないかと考察した。

P-026-9

子宮頸がんワクチン接種後の副反応としての神経症状の検討

信州大学病院 脳神経内科, リウマチ・膠原病内科
○阿部隆太, 木下朋実, 日根野見代, 池田修一

【目的】近年、本邦では子宮頸癌予防のHPV(human papilloma virus) ワクチン接種後に出現した副反応の報告が社会問題となっている。このような多彩な神経症状の原因を明らかにすることを目的とした。【方法】12-19歳の女性計31例において、自覚症状の内容と他覚的神経学的所見、神経生理検査の結果を検討した。【結果】症状は頭痛20/31例(65%)が最多で、全身倦怠感 15/31例(48%)、筋力低下13/31例(42%)、手足の疼痛 13/31例(42%)、歩行困難 13/31例(42%)、睡眠障害13/31例(42%)、起立性調節障害(OD) 12/31例(39%)、嘔気 12/31例(39%)、下肢冷感 12/31例(39%)、学習障害 11/31例(35%)、不随意運動 10/31例(32%)、関節痛 10/31例(32%)、めまい 9/31例(29%)、月経異常 7/31例(23%)であった。下肢冷感やOD以外にのみ発汗異常 3/31例(10%)や失神 5/31例(16%)、動悸・呼吸困難 6/31例(19%)など自律神経機能障害を示唆する所見を1つ以上伴う症例が3例存在した。不随意運動は羽ばたき振戦や顔面・四肢の筋攣縮、ミオクロームス様の不随意運動を認め、一部の症例では脳波で異常なく、表面筋電図での筋収縮が非同期の自動運動を示唆する所見を伴った。他にはむずむず足症候群や四肢の感覚障害、失声、眼振を認めた症例や、脳幹・小脳萎縮を伴う協調運動障害や眼振、失語を伴った1例も経験した。なお31例中2例でSLEの診断基準を満たし、他の1例ではSLEを疑い精査中である。【結論】HPVワクチン接種後の副反応の臨床症状をまとめたが、特に神経症状は多彩であり、他覚的所見を見出せない場合もあるが、一部自律神経の異常を確認した。HPVワクチンとの因果関係は明確ではないが、これらの症状をまとめた。

P-026-10

子宮頸がんワクチン副反応による頭痛

寺本神経内科クリニック 神経内科, 八重洲痛みの診療室
○寺本 純

【目的】子宮頸がんワクチン副反応で複合性局所疼痛症候群が知られているが、頭痛も2番目に多いが解析されていない。
【症例1】18歳の女性。投与日より注射部の痛み、翌日より左右移動性で2~3回/日反復し、1回当たり2~4時間持続し、2年続く。非典型的な群発頭痛を疑いペラパミル投与したが数カ月で効力低下。当初はイミグラン点鼻液がやや有効。ポトックスで2割くらい頭痛が低下したのみだった。酸素吸入によって痛みが半減以下となるので継続中。
【症例2】17歳の女性。2年前のワクチン投与2日後より主に左前頭部に激しい痛みを数回/日反復。キアロ奇形による脊髄空洞症を指摘され2回手術。2回目の手術後1カ月のみ頭痛が軽かった。各種薬剤は無効。この2年は若干の強弱はあるが登校困難。
【症例3】注射翌日より注射部に痛みが現れ2年で左半身に、最近では右にも波及。左の上下肢の運動困難。持続性頭痛もあり左側頭部で軽~中等度。側頭動脈圧迫中は軽減。
【結論】子宮頸がんワクチンについては、多くの論点があるが副反応の症状については高抗原性を示すアジュバンドが問題視されている。副反応報告の結果では頭痛は、複合性疼痛症候群に次いで多く約40%に存在する。自験例の頭痛はいずれも中枢性血管炎の存在を考慮すると説明がつく。また一連の副反応では自己免疫異常との関連が強く論じられたり、外国での剖検例では頭部の血管炎が証明されていることも傍証と言える。これらの副反応例の頭痛は改善傾向がなく、血管内腔の狭小化によって将来血管障害の発生が強く懸念され、長期的な対応が重要と考える。

P-027-1

正中神経刺激体性感覚誘発電位は呼吸サイクルによって変動する

1青森県立保健大学 健康科学部理学療法学科, 2広島大学脳神経外科, 3国立病院機構青森病院神経内科
○尾崎 勇¹, 岩部達也¹, 橋詰 顕², 高田博仁³, 小山慶信³

【目的】深呼吸やヨガなどゆっくりとした呼吸が脳の活動性に影響を与えることは良く知られているものの、呼息と吸息の間で脳活動が変わるかどうかに関してはほとんど検討されていない。そこで本研究では呼息と吸息に合わせて正中神経刺激を行い、呼吸サイクルが体性感覚誘発電位(SEP)に影響を与えるか否かを検証することを目的とした。【方法】健康者10例。各個人の自然な呼吸において、呼気CO₂濃度が20 mmHgを下回る急激な低下(吸息時)と20 mmHgを上回る急激な上昇(呼息時)をtriggerとして、正中神経へ電気刺激を与え脳波を記録した。一被験者当たり500~600回の呼吸について、オフラインで呼息/吸息に分けて加算平均したSEPを解析した。SEPの呼吸性変動が自発呼吸に基づく現象であることを確認するために、人工呼吸下のMSA患者2例でも同様のSEP記録を行った。【結果】刺激後100 msまでの短潜時・中潜時SEP成分では、呼息/吸息刺激で潜時・振幅ともに差はなかった。後期成分(100~300 ms)は呼息刺激で振幅が大きく平均のP220頂点振幅は8.6 ± 0.9 μV (mean ± SE)で、吸息刺激(6.7 ± 1.1 μV)よりも有意に大きかった。sLORETA解析では呼息刺激の場合、刺激後180~280 msで両側の前帯状皮質、上・中前頭回に吸息刺激よりも大きな活動がみられた。人工呼吸下ではSEPの呼吸性変動はなかった。【結論】大径有髄線維を伝播する正中神経刺激体性感覚誘発電位では、呼息刺激の方が前頭葉起源のP220成分は大きく、我々が昨年報告した痛覚刺激のP2あるいはP400反応が呼息刺激で減弱する現象と相反的であった。人工呼吸下では呼息と吸息でSEPに変動がみられなかったことから、P220成分の呼吸性変動は、肺伸張受容器や頸/大動脈圧受容器からのフィードバックに起因するとは考えられず、呼吸中枢からのefference copy の影響がびまん性に前頭葉へ作用したためと推測される。

P-027-2

定量表面筋電図“Clustering index”法における、前脛骨筋での最適window幅の検討

1札幌麻生脳神経外科病院 神経内科, 2帝京大学 神経内科, 3東京都健康長寿医療センター 神経内科, 4ウツハラ大学病院 臨床神経生理部門, 5札幌麻生脳神経外科病院 脳神経外科
○上杉春雄¹, 園生雅弘², 東原真奈³, 小川 剛², Stalberg Erik⁴, 飛騨一利⁵, 斎藤久寿⁵

【目的】Clustering index (CI)法は神経筋疾患の診断を目的とした表面筋電図定量解析法である。表面筋電図波形で適切な時間的window幅を設定し、その個々のwindow内のareaを計算することにより、1秒間の表面筋電図のtotal areaが個々のMUPに集中しているかという割合を示す。前脛骨筋を用いた最初の報告では、神経原性で見られるような大きな運動単位電位 (MUP) をほぼ包含するようにということwindow幅を15 msに設定した。しかし、小指外転筋における検討では、window幅を様々に変えて感度を検討した所、7.5 msが最適であった。本研究では前脛骨筋データについて、様々なwindow幅を変えて、診断感度を検討し、前脛骨筋における最適のWindow幅を求めることを目的とした。
【方法】正常群65人、神経原性群13人、筋原性群20人を対象に、様々な強度における1秒間の前脛骨筋表面筋電図から、5 msから27.5 msまで2.5ms刻みで変化させた10のwindow幅で、それぞれのCIとtotal area[μV・s]を計算。正常群全体のCI-areaプロットから正常クラウドと回帰直線を作成し、各被検者ごとにCIの残差平均を計算した後、正常群での平均とSDを元に、各患者のZ-scoreを計算。上記10のwindow幅における各々疾患群のZ値を算出して、比較した。
【結果】神経原性群・筋原性群それぞれにおけるZ-scoreの平均値の絶対値の合計は、window幅17.5 msにおいて最大 (7.65, 神経原性4.31±1.34, 筋原性3.33±1.84) となった。これはそのwindow幅においてもっと診断感度が高いことを示唆する。Z-score=25を正常とした時、Window幅15 msと17.5 msでの診断感度を比較すると、筋原性群ではともに65%と変化はなかったが、神経原性群ではwindow幅15 msの時の92%から100%と感度が向上した。特異度も15 msの98%から、17.5 msでは100%に向上した。
【結論】前脛骨筋における、CI法の最適window幅は17.5 msと考えられる。

P-027-3

下肢末梢神経伝導検査における所謂「50%ルール」の妥当性について

1杏林大学病院 神経内科, 2帝京大学病院 神経内科
○大石知瑞子¹, 園生雅弘², 千葉厚郎¹

【目的】末梢神経伝導検査 (NCS) において、複合筋活動電位 (CMAP) ないし、感覚神経活動電位 (SNAP) の振幅の左右差が50%を超えるると異常であると有する、所謂「50%ルール」が広く用いられている。しかし、このルールが妥当性を有しているのかを実際に各神経において検討した報告はほとんどない。以上に我々は、外側前腕皮神経では50%ルールが必ずしも適用できないことを報告した。本研究では、下肢の各神経で50%ルールが適用できるかどうかについて検討した。
【方法】30例 (男17人, 女13人, 25歳~93歳) の健康人を対象とし、左右両側で末梢神経伝導検査を施行した。被検神経として、運動神経は脛骨神経、腓骨神経 (短趾伸筋記録と前脛骨筋記録)、感覚神経は腓腹神経 (順行, 逆行), 浅腓骨神経, 内側足底神経を選択した。CMAPもしくはSNAPの頂点間振幅を測定し、その左右差を検討した。
【結果】運動神経では、脛骨神経 (左右差最大35%) と腓骨神経前脛骨筋記録 (最大32%) では全例で左右差50%以内であったが、腓骨神経短趾伸筋記録では50%を超える左右差が7/30例で見られた (最大95%)。感覚神経では、50%を超える左右差が見られたのは、腓腹神経順行法で2例 (最大69%)、逆行性で1例 (73%)、浅腓骨神経で6例 (最大83%、1例は一足で導出不能)、内側足底神経で1例 (69%) で2例では両足導出不能であった。
【結論】下肢神経で振幅左右差が全例で50%以下なのは、脛骨神経と腓骨神経前脛骨筋記録のCMAPのみであり、腓骨神経短趾伸筋記録CMAPと、調べたすべての感覚神経では、左右差50%以上の例があった。このことから下肢神経の異常判定においては、50%ルールの適用には十分な注意が必要であると考えられた。特に、浅腓骨神経と内側足底神経においては、健康人でも、SNAPが導出できないこともあることを念頭に置く必要がある。

P-027-4

鎖骨上神経の感覚神経伝導検査測定法

川崎医科大学病院 神経内科
○逸見祥司, 黒川勝己, 永井太士, 村上龍文, 砂田芳秀

【目的】鎖骨上神経はC3,4脊髄神経に由来し、鎖骨表層を通過し、広頭筋のすぐ深層を通り、大胸筋の上外側面に至る感覚神経である。鎖骨骨折や手術の侵襲によって鎖骨上神経が損傷すると前胸部の広範囲な領域に感覚障害を来す。鎖骨上神経の感覚神経伝導検査 (SCS) 測定法は確立しておらず、臨床的に鎖骨上神経障害が疑われても客観的評価ができなかった。本研究の目的は、鎖骨上神経のSCS測定法を開発し、健康者を対象に正常値を求めることである。【方法】SCSは表面電極を用いた順行性刺激法で行った。刺激は胸鎖関節より鎖骨下縁に沿って4.5cm外側の部位で、記録は胸鎖関節より胸鎖乳突筋外縁に沿って2cm上方の部位で行った。接地電極は刺激部と記録部の間に配置した。皮膚温は32℃以上に設定した。感覚神経活動電位 (SNAP) は少なくとも2回記録し、再現性を確認した。
【結果】年齢29.5 ± 9.1歳の健康者15名で、両側のSCSを行った。全被検神経 (30神経) でSNAPの記録が可能だった。潜時1.0 ± 0.2 ms, SNAP振幅 5.8 ± 2.0 μV。感覚神経伝導速度 60.7 ± 6.4 m/sだった。SNAP振幅は個人間の差が大きかった (3.0~10.7 μV)。SNAP振幅の左右差は13.2 ± 12.4%だった。【結論】健康者の全被検神経でSNAPの記録が可能であり、鎖骨上神経SCSの有用性が認められた。SNAP振幅は個人差が大きく、異常の判断にはSNAP振幅の左右差の確認が大切と考えられた。

P-027-5

神経反復刺激法による筋萎縮性側索硬化症と頸椎性筋萎縮症の鑑別

¹帝京大学 神経内科, ²東京都健康長寿医療センター
 ○畑中裕己¹, 千葉隆司¹, 小川 剛¹, 東原真奈², 園生雅弘¹

【目的】筋萎縮性側索硬化症(ALS)の早期診断に汎用されている針筋電図は、痛みが強く侵襲的であるという欠点がある。ALSにおいて、神経反復刺激法(RNS)で漸減現象(Decr)が見られることは古くから知られているが、そのALS診断における有用性はこれまで検討されていない。我々はこれまで、ALS患者で三角筋、僧帽筋などの近位筋でDecrが高頻度に見られることを報告し、またALSと頸椎性筋萎縮症(CSA)との鑑別に、僧帽筋の針筋電図が有用であることを報告した。これらに基づき、本研究では僧帽筋を含むRNSのALS診断、特にCSAとの鑑別における有用性について検討した。

【方法】1年間のエントリー期間中に当院および関連施設で経験されたALS及びCSAの連続症例において、短母指外転筋(APB)、僧帽筋(Trap)、三角筋(Dec)の筋についてRNS検査を施行した。3 Hz反復刺激を行い、4発目の頂点間振幅の減衰率を評価した。5%を超える減衰を異常なDecrと判定した。

【結果および考察】ALS 44例、CSA 32例がエントリーされた。ALSについては、臨床的に確信できた症例を選択したもので、診断基準におけるカテゴリーは様々であった。有意なDecrは、ALS症例ではAPBで29%、Trapで36%、Delで59%に認められたが、CSA症例ではAPBで3%、Trapで0%、Delで12%にとどまった。

【結論】ALSとCSAとの鑑別において、RNSでのDecrの存在はALSを示唆する所見となる。特に僧帽筋でのDecrは、感度は36%にとどまるが、特異度が100%であり、僧帽筋におけるDecrの存在はALSを強く示唆する所見となる。侵襲の少ないRNSはALSにおける下位運動ニューロン障害の検出手段として針筋電図を代替できる可能性が示唆された。例えば、上肢の他筋の針筋電図で安静時活動+随意収縮時異常の神経原性の基準が満たされる時、Awaji基準の考え方を援用して、もう1筋として僧帽筋RNSを調べて、それが異常であれば、上肢の基準を満たすとする方法などが考えられる。

P-027-6

筋萎縮性側索硬化症における末梢神経伝導遅延についての検討

広島西医療センター 神経内科
 ○牧野恭子, 渡邊千種, 檜垣雅裕, 田路浩正

背景: 筋萎縮性側索硬化症(ALS)では末梢神経の軸索変性を反映して神経伝導検査(NCS)で運動神経の複合活動電位(CMAP)振幅が低下する。軸索変性が高度になると二次的に伝導遅延も生じて、NCSで遠位潜時(DL)延長や伝導速度(MCV)の低下も出現する。しかしCMAP低下が軽度でも伝導遅延が目立ち、初期診断が困難な症例がみられる。

目的: ALSでの末梢神経の伝導遅延について病態を明らかにするため、NCSを用いて評価・検討を行った。

方法: ALS患者44例(男性21例, 女性23例, 平均年齢67.8歳, 平均罹病期間17.0か月)にNCSを施行し、正中神経、尺骨神経で運動神経のDL, CMAP振幅, MCV, 遠位および近位感覚神経活動電位(SNAP)振幅, 感覚神経伝導速度(SCV)を測定した。

結果: 正中神経ではDL延長26例, CMAP振幅低下21例, MCV低下11例, 遠位SCV低下9例, 近位SCV低下1例を、尺骨神経ではDL延長12例, CMAP振幅低下16例, MCV低下6例, 遠位SCV低下5例, 近位SCV低下5例を認めた。正中神経では10例がCMAP低下を伴わないDL延長のみを呈し、尺骨神経では3例がDL延長のみみられた。また4例では手根管症候群のNCS所見を、2例で肘部管症候群を認めた。手根管症候群を呈した2例で手根管エコーを実施したが、面積がいずれも0.1cm²未満と肥大を認めなかった。

結果: ALSでは初期から伝導遅延を呈する症例がある。entrapment様の所見を呈することも少なくないが、通常の手根管症候群などの病態とは異なると思われる。

P-027-7

筋萎縮性側索硬化症での、神経生理学的検査異常の出現率および他の臨床的指標との関連

¹ひたちなか総合病院神経内科, ²ひたちなか総合病院内科
 ○柴垣泰郎¹, 山口哲人¹, 坂本 愛¹, 山内孝義²

<目的>筋萎縮性側索硬化症(ALS)の診断に際し神経生理学的検査は有用であるが、その発現率あるいは他の臨床的指標との関連に関して検討した報告は非常に少ない。今回我々はALSにおける神経伝導検査での複合筋活動電位(CMAP)低下、針筋電図検査での神経原性運動単位電位(N-MUP)の出現率に関し検討したので報告する。<方法>対象はEl Escorial改訂Airlie House診断基準でclinically probable ALSを満たした16例(男:8例, 女性:8例, 平均年齢70才)である。各症例に対し、神経伝導検査では右側の正中、尺骨、脛骨、総腓骨神経のCMAP低下、針筋電図検査では、各症例毎に適切と判断した被検筋でのN-MUP発現に関し検討した。<結果>CMAP低下は、被検総数64神経中45.4%に存在し、脳神経症候が主体のALSでは12.5%に、四肢の症状が主体のALSでは50%に認められ、総腓骨神経のCMAP低下は、前脛骨筋の筋力がMMT \leq 3+の症例では83.3%に、 \geq 4では14.3%に、脛骨神経のCMAP低下は、腓腹筋の筋力がMMT \leq 3+の症例では80.0%に、 \geq 4では25.0%に認められた。CMAP低下と罹病期間あるいは腱反射との間には、一定の関係は認められなかった。針筋電図検査でのN-MUP出現は、被検総数52筋中82.4%に確認され、上腕二頭筋筋力 \leq 4では当該筋に85.7%の頻度で、 \geq 4では57.1%の頻度で認められ、前脛骨筋筋力 \leq 4では当該筋に100%の頻度で、 \geq 4では66.7%の頻度で認められた。N-MUP出現と罹病期間、腱反射、ALSが脳神経症候が主体であるか否か、との間には一定の関係は認められなかった。また、CMAP低下とN-MUP出現との間にも、有意な相関は存在しなかった。<結論>CMAP低下とN-MUP出現に影響を与える臨床的因子はいくつかは確認できたが、reinnervation発現の強弱など未だ解明されていない点は残されていると考える。

P-027-8

筋萎縮性側索硬化症(ALS)診断における反復刺激試験の有用性の検討

熊本大学 神経内科
 ○森 麗, 山下 賢, 堀 寛子, 俵 明恵, 中原圭一, 高松孝太郎, 三隅洋平, 安東由喜雄

【目的】筋萎縮性側索硬化症(ALS)患者において、反復神経刺激によりcompound muscle action potentials(CMAP)が有意な漸減を示すと報告されている。また、ALSの短母指外転筋(APB)が小指外転筋(ADM)よりも高頻度に萎縮することが知られており、split handと呼ばれている。以前我々は、ALS患者の反復刺激試験によるCMAP漸減の程度は、尺骨神経より正中神経において有意に大きいことを報告した。ALSにおける本所見の特異性を明らかにするために、疾患コントロールとの比較を行った。

【方法】38人のALS患者と19人の疾患コントロールを用い、反復刺激試験をAPB、ADMで施行し、臨床症候との関連性を含めた比較を行った。

【結果】ALS患者では、正中神経の反復刺激によるCMAP漸減は、疾患コントロールと比較して大きくなる傾向が確認された。

【結論】ALS患者の反復神経刺激によるCMAP漸減の程度がより正中神経において大きいことは、APB/正中神経がより優先的に障害されること、あるいは、APB/正中神経とADM/尺骨神経の生物学的特性の相違に由来することが示唆された。本所見は他疾患とALSを鑑別する際に、有用な検査方法となる可能性があり、今後向きな臨床研究が必要と考えられる。

P-027-9

筋萎縮性側索硬化症患者におけるF波振幅: 正中神経、尺骨神経間での比較検討

都立神経病院 脳神経内科
 ○木村英紀, 清水俊夫, 山崎寿洋, 木田耕太, 中野今治

【目的】筋萎縮性側索硬化症患者(ALS)においては短母指外転筋(APB)、第一背側骨間筋が萎縮する一方で同一腕節に支配を受ける小指外転筋(ADM)が保たれるsplit-hand syndromeが知られている。この現象をF波を通じて検討した。【対象】連続新規ALS症例17例(男性7名, 女性10名, 平均年齢66.0歳)。24側の神経伝導検査における正中神経(APB)、尺骨神経(ADM)のM波振幅に対するF波最大振幅の比を両神経間で比較した。

【結果】正中神経刺激でF波が観察できなかった症例が6例。尺骨神経刺激では1例であった。両神経共にF波が観察できない症例はなかった。M波振幅に対するF波の最大振幅の比は、正中神経 0.086 ± 0.067 (平均 \pm S.D.)、尺骨神経 0.035 ± 0.023 であり正中神経で有意に増大していた($p=0.0034$)。被検肢における上肢運動ニューロン徴候(UMNS)の有無で2群わけでの検討では、UMNSなしの群では正中神経 0.110 ± 0.076 、尺骨神経 0.082 ± 0.101 、UMNSありの群では正中神経 0.056 ± 0.035 、尺骨神経 0.045 ± 0.039 であった。いずれも正中神経でF波最大振幅比が有意に増大していた。(それぞれ $p=0.0195$, 0.0469)

【結論】APBとADMにてF波最大振幅比に差を認めたことは、運動単位数の減少と再支配による運動単位の増大がAPBにおいて起きやすいことを示しており、split-handを支持する現象であると考えられる。

P-027-10

筋萎縮性側索硬化症の初期には、線維束自発電位が脱神経電位よりも多く観察される

¹東京都健康長寿医療センター 神経内科, ²帝京大学医学部神経内科, ³横浜労災病院神経内科, ⁴亀田メディカルセンター神経内科
 ○東原真奈¹, 園生雅弘², 今福一郎³, 福武敏夫⁴, 畑中裕己², 村山繁雄¹

【目的】線維束自発電位(FPs)はALSの電気診断に有用な安静時活動であり、病初期から観察されることから、ALSの早期診断における意義が論じられてきた。一方で、筋電図所見と被検筋の筋力を直接比較することにより、FPsの出現時期について検討した報告は少ない。今回我々は、被検筋の筋力と筋電図所見を直接比較することにより、ALSの早期診断におけるFPsの有用性を検討した。

【方法】対象は先行研究において針筋電図を施行したALS患者139例。上腕二頭筋(BB)、上腕三頭筋(TB)、第一背側骨間筋(IOD)、内側広筋(VM)、前脛骨筋(TA)におけるMRCスケールと針筋電図所見を後ろ向きに評価した。MRCスケールの評点をもとに、被検筋を筋力低下の程度によって分類し、それぞれの群におけるFPsと、線維束自発電位および陽性鋭波(Fib/PSWs)の出現率を比較・検討した。

【結果】先行研究において針筋電図所見を検討した被検筋のうち、MRC scaleの情報が得られたものは、BB 103筋、TB 98筋、IOD-1 59筋、VM 93筋、TA 75筋であった。BBにおける出現率は、MRC5の筋でFPs 61%、Fib/PSWs 35%であったが、MRC3では、それぞれ55%と100%であった。同様の傾向は他の筋でも認められ、FPsは、MRC5の筋においても豊富に観察され、さらにBB、IOD-1、TAにおいてはMRC \leq 3の筋において、MRC4以上の筋よりもFPsの出現率が低い傾向が認められた。一方で、Fib/PSWsでは、筋力低下が強いほど出現頻度が高くなる傾向が明らかであった。

【結論】FPsは筋力低下を認めない筋においても豊富に観察され、筋力低下が強いほど出現頻度が高くなるFib/PSWsとは異なる傾向を示した。以上からFPsはFib/PSWsよりもALSの早期診断に有用であると考えられる。

P(e)-001-1

CHADS2 and CHA2DS2-VASc scores in cardioembolic TIA and stroke

Saitama Medical University International Medical Center

○Takeshi Hayashi, Ichiro Deguchi, Yoshihide Sehara, Yuji Kato, Takuya Fukuoka, Yasuko Ohe, Hajime Maruyama, Yohsuke Horiuchi, Hiroyasu Sano, Yuito Nagamine, Norio Tanahashi

BACKGROUND and PURPOSE: Although still in controversy, CHADS2 and CHA2DS2-VASc scores, which are well known stroke risk stratification tools for nonvalvular atrial fibrillation (NVAF), could predict clinical outcome of cardiogenic cerebral embolism (CE). It could thus be supposed that transient ischemic attack (TIA) patients associated with NVAF had lower CHADS2 and CHA2DS2-VASc scores than CE patients. In the present study, we compared those scores and each risk factor between NVAF associated TIA and CE.

METHODS: All NVAF associated TIA and CE patients who admitted to our hospital between April 2007 and July 2013 were retrospectively reviewed. Age, sex, hypertension, diabetes, heart failure, prior stroke, and vascular disorder(s) were compared. CHADS2 and CHA2DS2-VASc scores were also investigated and compared between the two groups.

RESULTS: There were 22 NVAF associated TIA and 546 NVAF associated CE patients. Mean ages were 73.50 ± 11.73 and 75.78 ± 10.01 for TIA and CE respectively. 45.5% and 59.3 % of TIA and CE patients were men. There were no significant differences in morbidities of hypertension (77.3% vs. 68.7%), diabetes (22.7% vs. 21.8%), heart failure (18.2% vs. 23.1%), prior stroke (27.3% vs. 20.9%), and vascular disorder(s) (18.2% vs. 10.1%) between TIA and CE patients. CHADS2 and CHA2DS2-VASc scores showed similar distribution, with no significant differences.

CONCLUSION: CHADS2 and CHA2DS2-VASc scores could not indicate whether the ischemic brain attack became permanent or not.

P(e)-001-2★

CHA2DS2-VASc Score and Heart Rate Predict Stroke Outcomes in Atrial Fibrillation

Wan Fang Hospital

○Chih-Shan Huang, Chin-I Chen, Ya-Ting Liu, Jen-Hung Huang, Yi-Jen Chen

Purpose: To evaluate the factors determining the severity and outcome of ischemic stroke in patients with atrial fibrillation (AF).

Method: Our study examined 210 patients with AF and acute ischemic stroke to investigate the relative risks of age, gender, comorbidities, CHADS2 and CHA2DS2-VASc scores, warfarin use, heart rate, and blood pressure on stroke severity, hospitalization duration, and mortality rate.

Results: Patients with poor outcomes [n = 109, National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) scores of 8 or more] had elevated CHA2DS2-VASc scores and were older with a female predominance, less prior warfarin use, and a higher heart rate in the emergency department, with a longer duration of hospitalization and a higher mortality rate than those with better outcomes (n = 101, low NIHSS scores of 7 or fewer). Patients who died (n = 12) were older and had a higher NIHSS, CHADS2, or CHA2DS2-VASc scores than patients who survived. The multivariate analysis showed that female gender, no prior warfarin use, and heart rate were independent predictors of stroke severity.

Conclusion: Our results showed that CHADS2 and CHA2DS2-VASc scores, and heart rate were useful parameters for predicting outcomes in AF patients with stroke.

P(e)-001-3★

Cerebral autoregulation is heterogeneous in different types of ischemic stroke

¹Department of Neurology, the First Norman Bethune Hospital of Jilin University, ²Shenzhen Institutes of Advanced Technology, Chinese Academy of Sciences, ³Center for Neurovascular ultrasound, the First Norman Bethune Hospital of Jilin University

○Yi Yang¹, Zhen-Ni Guo¹, Jia Liu², Yingqi Xing³, Shuo Yan¹, Cunling Lv¹, Hang Jin¹

Objective: To study the pattern of dynamic cerebral autoregulation (dCA) in large-artery atherosclerosis and small-artery occlusion.

Methods: Forty-one patients with acute unilateral middle cerebral artery (MCA) territory stroke (15 with ipsilateral large-artery atherosclerosis and 26 with small-artery occlusion) and 20 healthy volunteers were enrolled. Non-invasive continuous cerebral blood flow velocity and arterial blood pressure were recorded simultaneously from each subject in supine position using transcranial Doppler on MCA bilaterally and servo-controlled plethysmograph on the middle finger, respectively. Transfer function analysis was applied to derive autoregulatory parameters, gain, phase difference (PD), and slope of step response.

Results: In the large-artery atherosclerosis group, PD in affected hemisphere was 42.9 ± 18.5 degree, which is significantly lower than the unaffected hemisphere (72.4 ± 29.9 degree, $P < 0.01$), and the healthy group ($P < 0.01$). However, PD is similar in the unaffected hemisphere and healthy group ($P > 0.1$). In the small-artery occlusion group, PD in the affected hemisphere was similar to that in the contralateral hemisphere (33.8 ± 17.9 vs. 32.6 ± 21.1 degree, $P > 0.1$), both sides were significantly lower than the healthy group (all $P < 0.001$). The results of the slope of step response agree with the findings in PD.

Conclusions: DCA in different subtypes of acute ischemic stroke is heterogeneous, which might be attributed to the varied pathologic changes of cerebral blood vessels.

P(e)-001-4

Predicting mortality of patients with malignant MCA infarction using SWI MRI

¹Department of Neurology, Wan Fang Hospital, Taipei Medical University, Taipei, Taiwan, ²Department of Radiology, Wan Fang Hospital, Taipei Medical University, Taipei, Taiwan, ³Department of School of Medicine, Taipei Medical University, Taipei, Taiwan, ⁴Medical Image Research Center, Taipei Medical University, Taipei, Taiwan
○Shu-Ping Chao¹, Chia-Yuan Chen^{2,3}, Fong-Yong Tsai⁴, Wing-Pong Chan^{2,3}, Chin-I Chen¹

Background and Purpose: "Malignant" MCA infarctions are defined as hypodensity in more than 50-75% of the MCA territory on CT. These infarctions have been associated with high mortality rate. SWI can depict deoxyhemoglobin and has been shown to predict stroke evolution. The aim of this study was to evaluate malignant MCA infarction patients and correlate the images with clinical outcome using prominent vessel signs (PVSs) on SWI and DWI.

Methods: We retrospectively analyzed patients with large MCA infarction who were admitted to Wanfang Hospital during the previous 3 years. One neurologist and one neuroradiologist interpreted the patients' DWI data and PVSs on SWI lesions obtained within 7 days after stroke. Infarct area and PVSs were semi-quantified by using the Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS).

Results: Sixteen malignant MCA infarction patients are enrolled into this study and were divided into a mortality group (n=6) and survival group (n=10). The patients' clinical profiles and stroke risk factors were documented. Although the DWI-ASPECTS and clinical profiles were similar in both groups. The SWI-ASPECTS in the mortality group was significantly lower than that in the survival group ($p < 0.001$).

Conclusions: The extent of de-oxygenation area shown by SWI in malignant MCA infarction patients can predict mortality. Lower SWI-ASPECTS is potentially a better parameter than DWI-ASPECTS for predicting poor outcome. Further prospective study and more cases are needed to clarify the role of SWI and guide intervention therapy.

P(e)-001-5

Elevated plasma levels of CD137L in patients with acute atherothrombotic stroke

¹Peking University People's Hospital, ²Beijing Fuxing Hospital, ³Karolinska Institute

○Guang-Zhi Liu¹, Yang He¹, Ting-Ting Yang¹, Hong Jiang¹, Li-Bo Fang², Peter Hjelmstrom³, Xu-Guang Gao¹

Purpose CD137 ligand (CD137L) is expressed by a variety of immune cells and exists in membrane-bound and soluble forms. Recently, CD137L was found to be localized to macrophages in human atherosclerotic lesions and CD137L levels were much higher in atherosclerotic lesions than in normal arteries. However, the role of CD137L with different forms in atherothrombotic stroke remains unclear. **Methods** The soluble CD137L (sCD137L) protein and CD137L expression on monocytes were analyzed by an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and flow cytometry in peripheral blood of patients with acute ischemic atherosclerotic stroke. **Results** During the initial 24h after onset, the stroke patients had an elevated plasma sCD137L levels and CD137L expression on monocytes as compared with normal controls. **Conclusion** The dysregulation of CD137L expression may reflect a persistent chronic inflammatory response that may have been induced during early stages of the disease. Our results strongly suggest that the abnormal expression of CD137L on monocytes may lead to dysregulated CD137L/CD137 signaling and consequently form part of a positive-feedback, inflammation-promoting circuit in stroke, while the elevated sCD137L protein levels may function as a self-regulatory mechanism of CD137L/CD137L interaction and costimulation.

P(e)-002-1★

Thrombolysis Prevents Stroke Evolution in Anterior Choroidal Artery Infarcts

National Taiwan University Hospital

○Meng-Chen Wu, Li-Kai Tsai, Shin-Joe Yeh, Sung-Chun Tang, Jiann-Shing Jeng

Purpose Large anterior choroidal artery (AChA) infarcts are frequently associated with stroke evolution. This study aimed to investigate the major determinants for stroke evolution in patients with large AChA infarcts.

Methods We studied 118 consecutive adult patients with acute large AChA infarcts in a medical center and a general hospital. The diagnosis was confirmed as abnormal hyperintensities in three or more rostra-caudal MRI slices (5 mm thickness) using diffusion weighted imaging within typical AChA vascular regions. Stroke evolution was defined as neurological deterioration with an increase in National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score by at least 4 or an increase of NIHSS score in motor function by at least 2 in seven days after stroke onset.

Results Forty-seven (39.8%) patients developed stroke evolution. Thrombolytic therapy was inversely associated with the occurrence of stroke evolution ($P = 0.004$). Using multivariate analysis, thrombolytic therapy was the only protective determinant for stroke evolution (adjusted odds ratio, 0.08; 95% confidence intervals, 0.01 to 0.67). Patients with large AChA infarcts receiving thrombolytic therapy had less unfavorable long-term functional outcome than those not receiving thrombolytic therapy (adjusted odds ratio, 0.11; 95% confidence intervals, 0.02 to 0.75).

Conclusion Two-fifth of patients with large AChA infarct got stroke evolution. Thrombolytic therapy is an only determinant factor for stroke evolution in large AChA infarcts, which reduced the risk of stroke evolution and improved functional outcome.

P(e)-002-2

Stroke Code Significantly Improved Intravenous Thrombolysis Administration

¹National Taiwan University Hospital, ²Far-Eastern Memorial Hospital
 ○Chih-Hao Chen^{1,2}, Sung-Chun Tang¹, Li-Kai Tsai¹, Shin-Joe Yeh¹,
 Kuang-Yu Huang¹, Jiann-Shing Jeng¹

Purpose Timely intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke is associated with better clinical outcomes. "Stroke Code" implementation in acute stroke care can enhance intravenous tissue plasminogen activator (IV-tPA) administration. Since August 2010, we introduced "Stroke Code" in acute stroke care. The present study aimed to investigate the quality of "Stroke Code" protocol, as well as its impact on door-to-needle time (DTN) and clinical outcome. **Methods** All patients who had acute ischemic stroke and admitted to our hospital were registered. We separated the period into "pre-Stroke Code" era (Jan 2006 to Jul 2010) and "Stroke Code" era (Aug 2010 to Jul 2013). The time points (symptom onset, hospital arrival, neuroimaging, and thrombolysis) and clinical outcomes were compared between the two eras.

Results During the study periods, there were 5957 admitted acute ischemic stroke patients, including 1301 (21.8%) arrived within 3h of stroke onset, and 307 (5.2%) receiving IV-tPA. Of those arrival within 3h, the number and frequency of IV-tPA administration increased significantly from pre-Stroke Code (n=91, 13.9%) to Stroke Code (n=216, 33.3%) era ($p<0.001$). Since the Stroke Code era, there were 71.3% of patients reaching the goal of DTN <60 min, and a 37-min reduction in the median DTN (88 min vs 51 min, $p<0.001$). Stroke Code group tended to have more patients with good outcome (mRS \leq 1 at discharge) (33.8% vs 23.1%, $p=0.06$).

Conclusion Our study showed that "Stroke Code" protocol significantly increased acute ischemic stroke patients receiving IV-tPA, and decreased DTN.

P(e)-002-3

Factors Associated with Outcome in AF with Ischemic Stroke after Thrombolytic

¹division of neurology, department of medicine, faculty of medicine, khon kaen university, ²Clinical Epidemiology Unit, Faculty of Medicine, KhonKaen University, KhonKaen, Thailand, ³Division of Ambulatory Medicine, Internal Medicine Department, Faculty of Medicine, KhonKaen University, KhonKaen, Thailand
 ○Somsak Tiampak¹, Kannikar Kongbunkiatmd¹,
 Suporn Travanichakul¹, Kawjai Thepsuthammarat²,
 Narongrit Kasemsap¹, Kittisak Sawanyawisuth³

Background: Ischemic stroke patients with atrial fibrillation (AF) have a higher risk of symptomatic intracerebral hemorrhage (ICH) after intravenous thrombolytic therapy (tPA). Limited data to explore a predictor factors effect post thrombolytic therapy outcome.

Methods: Clinical data were retrieved from the national reimbursement databases from the universal health coverage schemes during the fiscal year 2004-2012 (26th Dec 2003 till 29th Jan 2013). The stroke and atrial fibrillation diagnosis code was based on the ICD 10 system including I63-cerebral infarction and I48-atrial fibrillation. The prevalence and outcomes were calculated from these coded data.

Results: The total number of ischemic stroke in in-patients who received tPA was 2,276 patients and 490 (21.53%) patients had atrial fibrillation (AF). Mortality rate in AF group was significant higher than non-AF group (8.8% vs 5.3%; $p<0.001$) and also had worse outcome (intubation 27.4% vs 11.7, decompressive craniotomy/craniectomy 5.9% vs 1.7, tracheostomy 5.7% vs 2.1, hemorrhagic transformation 12% vs 4.8%, p value <0.001). Factor associated with hemorrhagic transformation in AF group was age ($p=0.005$). Factor associated with mortalities in AF group were pneumonia ($p=0.018$), septicemia ($p=0.006$) and intracerebral hemorrhage ($p=0.023$). The expenditure per patient in AF group was significant higher than non-AF group (43,200 bath (864 Euros) vs 24,000 bath (480 Euros); $p<0.001$).

Conclusion: Factor associated with mortalities in AF group was complication especially infection and intracerebral hemorrhage.

P(e)-002-4

Thrombolysis treatment may hasten fatal brain edema in acute ischemic stroke

¹Department of Neurology, Taipei Medical University Hospital, Taipei, Taiwan, ²Department of Neurology, Chang Gung Memorial Hospital at Chiayi, Chiayi, Taiwan
 ○Ting-Chun Lin¹, Rey-Yue Yuan¹, Jau-Juan Sheu¹, Jia-Ming Yu¹,
 Chun-Sum Ho¹, Jiann-Der Lee², Yen-Chu Huang²

Purpose In patients with recombinant tissue plasminogen activator (t-PA) treatment, the symptomatic infarct swelling of the original infarct defined as significant neurological deterioration accompanied by brain swelling is increased. However, the timing of symptomatic swelling following rt-PA treatment was less investigated. We hypothesize that rt-PA might hasten the timing of cerebral herniation related to cerebral edema in large infarction.

Methods We retrospectively analyzed 9038 patients with acute ischemic stroke, including 355 patients with rt-PA treatment. For patients with age between 18 and 80 years old, only those with massive middle cerebral artery (MCA) infarction and subsequent herniation within the first week were included. Patients with hematoma or hemorrhagic transformation were excluded.

Results A total of 15 patients with rt-PA treatment and 46 patients without rt-PA treatment were included. The age between two groups was not different ($p=0.92$) and the ratio of coronary artery disease was higher in patients without rt-PA treatment (43.5% vs 6.7%, $p=0.01$). Stroke severity at admission was lower in rt-PA group (NIHSS score=19.3 \pm 6.8 vs 24.5 \pm 8.8; $p=0.04$). However, the mean time interval between symptom onset and initiation of brain swelling was significantly shorter in rt-PA group (33.2 \pm 12.5 vs 53.4 \pm 31.1 hours; $p=0.001$). Mortality at discharge was identical between two groups ($p=0.95$).

Conclusion The intravenous rt-PA may hasten the speed of cerebral edema and subsequent cerebral herniation in large MCA territory infarction.

P(e)-002-5

Incidence of Symptomatic Intracerebral Hemorrhage After Thrombolysis at SLMC

St. Luke's Medical Center
 ○Remy Margarete M. Berroya

Purpose: To determine the incidence of symptomatic intracerebral hemorrhage following thrombolytic therapy for acute ischemic stroke in our institution from January 2008 to May 2013. **Background:** Intravenous thrombolysis is the first and only proven therapy for acute ischemic stroke. While there are several factors limiting its utility, fear surrounding hemorrhagic complications has undoubtedly played a significant role in limiting the clinical use of rtPA. To date, there are no published local data regarding the incidence of SICH after rTPA. **Method:** This is a retrospective descriptive study that will utilize chart review of brain attack patients who were thrombolized in our institution from January 2008 to May 2013. Comparison of profile of patients at baseline was done using Mann Whitney U Test and Fisher Exact Test. Pearson's χ^2 test was used to compare populations between groups. **Results:** There was a total of 1,153 brain attack calls from 2008 until May of 2013. 65 were eligible for rTPA. Only 33 of these patients underwent thrombolysis due to various reasons. Among these patients, 8 or 24.2% had intracerebral hemorrhage. Only one (3%) among these eight patients had *symptomatic ICH*. **Conclusion:** In the local setting, the risk of symptomatic and asymptomatic ICH is low, compared with published clinical trials. We can use these data to help estimate the risk of hemorrhagic complications, thereby overcoming our fear of thrombolysis.

P(e)-003-1

Comparison of Sensitivity and Specificity of Revised McDonald Criteria in Thais

Siriraj Hospital, Mahidol University
 ○Chanjira Satukijchai, Sasithorn Siritho, Naraporn Prayoonwiwat

Background: New McDonald Criteria had been proposed in 2010. However, there are many different aspects between Asian and Caucasian MS patients. Therefore it is essential to known accuracy of diagnostic criteria in our country.

Purpose: To compare the sensitivity and specificity of the Revised McDonald criteria 2005 and 2010 for the diagnosis of multiple sclerosis (MS) in Thai patients. **Methods:** Retrospective chart review of 103 patients with clinical isolated syndrome who attended the MS clinic in Siriraj Hospital, Bangkok, Thailand during the period of July, 2000 - November, 2012 was performed. Medical records and magnetic resonance imaging were reviewed. Revised McDonald 2005 and 2010 criterion were applied in diagnostic of MS. The sensitivity and specificity were calculated by SPSS version 17.

Results: Of a total of 76 CIS patients, 83% were female with the mean age at onset of 31 years. The Revised McDonald 2005 criteria showed a sensitivity of 95.2%, specificity of 64.5%, positive and negative predictive value of 76.9% and 91.7%, respectively; whereas the Revised McDonald 2010 criteria showed a sensitivity, specificity, PPV and NPV of 97.6%, 61.8%, 75.9%, and 95.5%, respectively.

Conclusions: Both the Revised McDonald 2005 and 2010 criterion have high sensitivity and moderate specificity, which can enable earlier diagnosis of MS in CIS patients. However, neither diagnostic criterion can perfectly exclude neuromyelitis optica (NMO) from MS in Thai patients. Clinical correlation and AQP4 antibody testing have an important role in CIS patients in areas where NMO is prevalent.

P(e)-003-2

Myelin Map: Imaging myelin by a novel MRI sequence in multiple sclerosis

¹Department of Neurology, Keio University School of Medicine, ²Department of Orthopaedic Surgery, Keio University School of Medicine, ³Department of Physiology, Keio University School of Medicine, ⁴Department of Radiology, Keio University School of Medicine
 ○Jin Nakahara¹, Kanehiro Fujiyoshi², Keigo Hikishima³,
 Shinichi Takahashi¹, Suketaka Momoshima⁴, Hideyuki Okano³,
 Masaya Nakamura², Norihiro Suzuki¹

[Purpose] Pathological studies showed that remyelination is evident in a subset of multiple sclerosis (MS) patients. The individual difference in their capacity to remyelinate may be related to the heterogeneous nature of its clinical course. Conventional MRI methods such as T2-weighted images (T2WI) are powerless to detect remyelination. We have recently developed a novel q-space imaging-based MRI method named "Myelin Map", which utilizes non-Gaussian diffusion distribution of water molecules confined to myelin sheaths. In the current study, we have conducted a pilot clinical study to utilize Myelin Map in MS patients.

[Methods] Myelin Map, along with T2WI were initially utilized in one healthy volunteer and three MS patients using 3-tesla MRI equipment. Myelin Map data was compared with T2WI counterpart. Furthermore, a longitudinal Myelin Map follow-up study is currently on-going in 30 MS patients.

[Results] Myelin Map had superior sensitivity than T2WI for the detection of myelinated area in a healthy human brain. In MS, Myelin Map revealed presence of myelin (i.e. remyelination) in some but not all T2-lesions. In a patient with an acute relapse, Myelin Map detected rapid remyelination after pulsed corticosteroid therapy, which correlated well with her clinical recovery. Some longitudinal Myelin Map follow-up data will also be presented.

[Conclusion] Myelin Map only required additional 5 minutes to obtain raw images, and our preliminary experience suggests that Myelin Map is a useful clinical tool to detect demyelination as well as remyelination in MS patients.

P(e)-003-3

Observation of MS Relapses with Different Glucocorticoid Pulse Treatment

Department of Neurology, Jiangxi Provincial People's Hospital, Nanchang, China
 ○Liu Shimin, Wu Xiaomu, Hu Fan, Cai Wen, Yang Yun, Zhang Kunnan

Purpose Observe the *Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS)* patient in the acute phase after different methods of methylprednisolone (MP) pulse therapy.

Methods 42 of RRMS patients staying at our Hospital in acute phase were collected from 2005 to 2010, among which, 15 cases of IV methylprednisolone without a tapering dose(1.0g×5d, Short-term group), 27 case were tapered slowly over 28 days(IV MP 1g/0.5g/250mg/120mg/60mg×3d, followed by oral 32mg/16mg/8mg×3d, 4mg×4d,Decreasing group).

Results 15 patients in the short-term group (m/f, 4/11), mean age 40.1±10.0y, 27 patients in the decreasing group (m/f, 8/19), mean age 38.6±12.2y. The annual relapse rate of two groups have no significant difference.(short-term group 1.28, decreasing group 1.36). Two groups were no serious drug side effects, except slight excitement, insomnia, anorexia (short-term group 2, decreasing groups 5).

Conclusions MP for relapsing forms of RRMS is safe and effective. At present,the double-blind, randomized, controlled trials and comparing MP treatment of MS are scarce and evidence-based medicine is limited. Glucocorticoid administration, dosage and withdrawal methods still remain controversial. This article only to simple retrospective analysis glucocorticoid pulse therapy of two kinds of withdrawal, thus the conclusion has certain limitations. For more evidence-based medicine and a more rational clinical medication, glucocorticoid treatment of RRMS deserves more clinical studies.

P(e)-003-4

Withdrawn

P(e)-004-2

Interim Analysis Results from Post-marketing Surveillance of Fingolimod in Japan

¹Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, ²Novartis Pharma K.K., ³Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation

○Jun-ichi Kira¹, Kengo Ueda², Makoto Ueno³, Takumi Tajima³, Saori Shimizu²

Objectives: Fingolimod 0.5 mg is the first oral disease-modifying therapy approved in Japan for multiple sclerosis. The post-marketing surveillance (PMS) has started since its launch in November 2011. We report interim analysis results.

Methods: 1234 patients were assessed in the PMS by August 31, 2013. Safety assessments were type and incidence of adverse drug reactions (ADRs). Efficacy assessments included annualized relapse rate (ARR) and EDSS scores.

Results: ADRs occurred in 44.3% of 1215 patients. The most frequent ADRs were decreased lymphocyte count (14.7%), decreased leukocyte count (7.0%), and abnormal liver function (5.1%). ARR was improved from 1.03 to 0.31. The mean EDSS scores at baseline, 6 and 12 months were 2.96, 2.82 and 2.86, respectively.

Conclusions: ADRs were in line with those seen in the Japanese clinical trial. This is the interim report and further long-term data will be analysed.

P(e)-004-3

Long-term Safety and Efficacy of Fingolimod with Multiple Sclerosis in Japan

¹Novartis Pharma KK, Tokyo, Japan, ²Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan, ³National Centre Hospital, National Centre of Neurology and Psychiatry, Tokyo, Japan, ⁴Hokkaido Medical Centre, National Hospital Organization, Sapporo, Japan, ⁵Institute of Neurotherapeutics, Kyoto, Japan, ⁶Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation, Osaka, Japan, ⁷Department of Neurology, Kyoto Min-Iren-Central Hospital, Kyoto, Japan, ⁸Kyoto University Hospital, Kyoto, Japan

○Saori Shimizu¹, Jun-ichi Kira², Yasuto Itoyama³, Seiji Kikuchi⁴, Qi Hao⁵, Takayoshi Kurosawa¹, Kengo Ueda¹, Kazuo Nagato⁶, Takahiko Saida^{5,7,8}

[Objectives]We present extension (3 years) results of Phase II study of fingolimod in Japanese patients with multiple sclerosis.

[Methods]In Phase II study, patients were randomly assigned to receive fingolimod 1.25 or 0.5 mg or placebo. In the extension (M7-36) phase, placebo-treated patients were re-randomized to receive 1.25 or 0.5 mg. After switching to open-label, all patients received 0.5 mg. Efficacy and safety were assessed.

[Results]In the placebo switched to fingolimod group, the annualized relapse rate decreased (M0-6: 1.13, M24-36: 0.16), and the mean EDSS score was stable (M6: 2.20, M36: 1.89). The most common adverse events were nasopharyngitis (58.7%), abnormal liver function (21.0%), and lymphopenia (13.3%). In 72.3% of patients on continuous 0.5 mg treatment, lymphocyte count did not drop below $0.2 \times 10^9 / L$.

[Conclusions]Long-term fingolimod treatment showed sustained efficacy and no new safety concerns.

P(e)-004-1

Oral fingolimod in Taiwanese patients with multiple sclerosis

Department of Neurology, National Taiwan University Hospital
 ○Jen Jen Su, Chih Chao Yang

In Taiwan, there are now over 1000 patients diagnosed as Multiple sclerosis and there are many patients receiving disease-modify therapy at medical institute. Fingolimod is an sphingosin-phosphate (SIP) receptor agonist. Down regulates the expression of SIP1 receptors on the surface of lymphocytes and this in turn prevents their egress from lymphoid tissues. The first Taiwanese patient using Fingolimod was on July, 2012 in National Taiwan University hospital and there are over 70 patients in experience of Fingolimod. Till now, there are 25 patients with Fingolimod in our hospital.

15 patients showed heart rate reduction during observation. The nadir heart rate reduction was 16.6 beats (range 5-26; 21.33% from baseline). The lowest heart rate occurred 3.6 hours (range 2-6) after dosing. The lowest heart rate was 47/minute. One patient developed Mobitz 1 second degree AV block at 6 hours and recovered at 6.5 hours.

Mean total white blood cell dropped 36.3%. The lowest WBC count was 2220/mcl. One patient with WBC count to 2410/mcl stopped medication due to flu-like symptom. One patient developed herpes zoster. No serious infection was documented.

Two patient with liver dysfunction, one is up to 3 times to the base line and another one is 5 times to his baseline.

Three patients had relapse during Fingolimod usage; one withdrawal due to 3 relapses during 3 months after Fingolimod and held; another one is found accompanied with brain tumor.

To our patients of Multiple sclerosis, Fingolimod is still considered another choice for other disease modify therapy.

P(e)-004-4

Chemokine receptor blockade for the treatment of EAE

¹Department of Neurology, Kinki University School of Medicine, ²Department of Internal Medicine 3, National Defense Medical College, ³Department of Biology, Kinki University School of Medicine

○Katsuchi Miyamoto¹, Rino Ueno¹, Kota Moriguchi², Osamu Yoshie³, Susumu Kusunoki¹

[Purpose] Chemokines play an important role in the regulation of the immune system by controlling the tissue invasion and migration of leukocytes. Chemokine receptor (CCR) has become a therapeutic target, including treatment with anti-CCR4 antibody to adult T cell leukemia lymphoma. We have reported that CCR4 and CCR6 are important in the pathogenesis of experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE), an animal model of multiple sclerosis (MS). In this study, we investigate the therapeutic effect of antibody against chemokine receptors in EAE.

[Methods] We generated CCR4 and CCR6 deficient mice (DKO) by crossing CCR4-KO and CCR6-KO, that are backcrossed to C57BL/6. DKO, CCR4-KO, CCR6-KO, and wild-type (Wt) mice (n=10 per each genotype) were immunized EAE with myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG)₃₅₋₅₅. Anti-CCR antibody or control IgG was administered on day 0, 7, 14, 21, and 28 after induction EAE. Clinical symptoms (EAE score) and pathological findings were evaluated. Recall response of MOG-reactive T cells was evaluated by cell proliferative response and cytokine production.

[Results] Antibodies against chemokine receptor, CCR4 and CCR6 ameliorated the severity of EAE (p>0.05). It was speculated that these antibodies effected in the induction phase of EAE.

[Conclusion] The chemokine receptor may be a new therapeutic target of MS.

P(e)-004-5★

NDGA attenuates the development of EAE by antagonizing oxidative stress in mice

¹Department of Neurology, the Second Hospital of Hebei Medical University, ²Key Laboratory of Hebei Neurology
○Bin Li^{1,2}, Gao-Ning Wang¹, Jue-Qiong Wang¹, Xue Yang¹, Li Guo^{1,2}

Purpose Inflammation and oxidative stress both contribute to the pathogenesis of multiple sclerosis (MS) and experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE). Nordihydroguaiaretic acid (NDGA) is extracted from *Larrea tridentata* and has potent anti-oxidant and anti-inflammatory activities. This study was aimed at investigating the effect of treatment with NDGA on the development of EAE, and the potential mechanisms underlying the action.

Methods C57BL/6 mice were immunized with MOG35-55 in complete Freund's adjuvant to induce EAE. Individual EAE mice with a clinical score equal to or greater than 1 were randomly treated with NDGA or vehicle alone to determine the therapeutic effect of NDGA on the progression of EAE in mice.

Results Treatment with NDGA significantly inhibited the development and severity of EAE mice, accompanied by extenuating inflammatory infiltration and demyelination in the spinal cord of mice. NDGA obviously mitigated the extravasation of Evans blue and IgG, indicating the improved blood-brain barrier integrity, which was associated with decreased levels of MMP-9 expression. In addition, NDGA significantly decreased the contents of MDA in the brains of mice by enhanced Nrf2 activation and up-regulated HO-1 expression.

Conclusion Our data indicated that NDGA may inhibit the development and progression of EAE by its potent anti-oxidant activity. The results suggest that NDGA and its analogues may be potential reagents for intervention of multiple sclerosis or other autoimmune diseases.

P(e)-005-1

Reduced gray matter correlated with frontal dysfunction in Parkinson's disease

¹Department of Neurology, Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders, ²Department of Biofunctional Imaging, Medical Photonics Research Centre, Hamamatsu University School of Medicine, ³Department of Psychiatry, Graduate School of Medicine, Kyoto University, ⁴First Department of Medicine, Hamamatsu University School of Medicine (neurology)
○Tatsuhiko Terada^{1,2}, Tomokazu Obi¹, Jun Miyata³, Manabu Kubota³, Miho Yoshizumi³, Toshiya Murai³, Akira Sugiura⁴, Kinya Yamazaki¹, Hirotsugu Takashima⁴, Makiko Sakao⁴, Yasushi Hosoi⁴, Takashi Konishi⁴, Satoshi Kono⁴, Hiroaki Miyajima⁴, Yasuomi Ouchi², Kouichi Mizoguchi¹

[Background] Several studies have indicated frontal lobe dysfunction is present in Parkinson's disease (PD). We examined the association between brain volume and frontal lobe dysfunction in PD.

[Methods] Forty PD patients (mean age 65.7 ± 8.0, Hoehn&Yahr stage 3, MMSE > 23, RBMT and SDS were normal) and ten age-matched controls underwent MRI. Frontal lobe dysfunction was assessed using Frontal Assessment Battery (FAB) and the Frontal Systems Behavioral Scale (FrSBe). We applied voxel-based morphometry (VBM) to investigate the correlation between regional gray matter volume and FAB or FrSBe, and assessed the relationship between brain volume and UPDRS. The regional brain volume of PD was compared to controls.

[Results] FrSBe was significantly higher after PD onset than before, notably in apathy. FAB was significantly lower in PD compared to controls. There was correlation between FAB and FrSBe. The left middle frontal gyrus and right inferior parietal lobe volume in PD was correlated with FAB, and significantly lower to controls. The right paracentral gyrus and lentiform nucleus volume was correlated with FrSBe, and significantly lower. There was no correlation between those regional brain volume and UPDRS.

[Conclusions] These results suggest gray matter atrophy related to frontal lobe dysfunction was independent of motor impairment. Although reduction of FAB tended to coexist with progression of behavioral dysfunction, it was thought reduction of FAB is associated with degeneration of prefrontal cortex and behavioral dysfunction is linked to frontostriatal circuit impairment.

P(e)-005-2

Neural networks of the brain in Parkinson's disease: A resting state fMRI study

¹Department of Neurology, Wakayama Medical University, ²Department of System Neurophysiology, Wakayama Medical University, ³Wakayama-minami Radiology Clinic
○Jinsoo Koh¹, Yoshiki Kaneoke², Tomohiro Donishi², Megumi Mori¹, Yoshiaki Nakayama¹, Mayumi Sakata¹, Ken-Ya Murata¹, Masaki Terada³, Hidefumi Ito¹

[Objective] Symptoms in Parkinson's disease (PD) patients may arise from the abnormal function of neural networks in the brain and the function of these networks may also be altered by anti-Parkinsonian drugs. We conducted functional connectivity (FC) analysis using resting-state functional MRI (rs-fMRI) to investigate neural network functions in the PD patient brain and the effect of anti-parkinsonian drugs. [Methods] We conducted rs-fMRI using 3T MRI to examine 41 PD patients and 23 age-matched healthy controls (HCs). We calculated the regional global connectivity (rGC) as an index of each region's mean FC between the region and all other regions using cross correlation function to examine relationships between rGC and PD symptom scores (MDS-UPDRS, MMSE, FAB, Stroop, OSIT-J) and drug doses at each region. [Results and Conclusion] The rGC values in PD patients were significantly larger than those for HCs in the anterior cingulate gyrus, posterior cingulate gyrus, precuneus, and lingual gyrus. The rGC values were significantly smaller in bilateral temporal poles in PD patients compared to that in HCs. In the bilateral caudate nuclei, posterior lobes and lingual gyri, rGC was related to the dose of pramipexole, while other parameters showed no significant correlation with rGC. These results suggest that PD causes the neural network dysfunction outside the basal ganglia and that anti-parkinsonian drugs affect the neural networks in wide brain regions.

P(e)-005-3

Grey and white matter volume loss in progressive supranuclear palsy

¹Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Chiba University, ²Molecular Imaging Center, National Institute of Radiological Sciences, ³Neurology Chiba
○Shigeiki Hirano^{1,2}, Hitoshi Shimada², Hitoshi Shinotoh^{2,3}, Shogo Furukawa^{1,2}, Makiko Yamada², Harumasa Takano², Satoshi Kuwabara¹, Makoto Higuchi², Tetsuya Suhara²

[Background] Atrophy of the midbrain and relatively unaffected pontine volume is characteristic of progressive supranuclear palsy (PSP), and is detectable by MRI as "humming bird" or "penguin" sign. Meanwhile, local volume reduction may also occur in other brain areas. Voxel-based morphometry (VBM) offers nonbiased, observer-independent morphometric MRI analysis. The aim of the current study is to elucidate changes of grey and white matter volumes in PSP using VBM with Diffeomorphic Anatomical Registration using Exponentiated Lie algebra (DARTEL) algorithm (VBM-DARTEL).

[Methods] Nine patients with PSP (age: 70.1 ± 7.2 years, 2 females, unified Parkinson's disease rating scale motor subscale: 38.1 ± 17.8) and 15 age-matched healthy control (HC) subjects (age: 67.3 ± 7.0 years, 7 females) [mean ± SD] participated in this study. SPM8 was used for VBM-DARTEL. Group analysis between HC and PSP was performed by two-sample t-test. Statistical significance was defined as p < 0.05 corrected for the false discovery rate (FDR) with extent threshold of 500 voxels.

[Results] Grey matter volume loss in PSP was observed in the bilateral putamen, bilateral thalamus and right dorsomedial frontal region (Brodmann's area 6). In addition, white matter volume in PSP was decreased in the midbrain, bilateral thalamus, frontal subcortical white matter.

[Conclusion] VBM can be a useful clinical tool for identification of grey and white matter areas with volume loss in PSP, besides well-known midbrain atrophy in this disorder. Our finding accordingly points to potential diagnostic features of PSP.

P(e)-005-4

Lymphocyte vitamin C level is associated with Parkinson's disease progression

¹Department of Drug Evaluation and Informatics, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka, ²Department of Neurology, Shizuoka General Hospital, ³National Institute of Health and Nutrition, ⁴Department of Clinical Laboratory Medicine, Shizuoka General Hospital
○Kazuki Ide¹, Hiroshi Yamada^{1,2}, Keizo Umegaki³, Katsuki Mizuno¹, Nobuko Kawakami², Yuka Hagiwara², Mizuki Matsumoto², Hidefumi Yoshida², Kang Kim², Emi Shiosaki¹, Tsunehiro Yokochi¹, Kiyoshi Harada²

[Objective] Parkinson's disease (PD) is a progressive neurodegenerative disease. One potential cause is increased oxidative stress in the brain. Oxidative stress occurs as a result of an imbalance between reactive oxygen species and antioxidants. However, the number of oxidative stress markers used in clinical practice is limited. Vitamin C (VC) is a major antioxidant detected in blood, but progression dependent changes in PD have not been reported. In this study, we investigated the association between plasma/lymphocyte VC levels and the severity of PD.

[Methods] Sixty-two patients (71 ± 88 year) with PD were enrolled, and severity was classified by Hoehn and Yahr stages (stage I, n = 7; II, n = 28; III, n = 16; IV, n = 11). After informed consent was obtained, fasting blood samples were collected. Then, plasma and lymphocyte VC levels were measured by HPLC. Association between severity of PD and VC levels was estimated by ordinal logistic regression.

[Results] Lymphocyte VC levels in severe PD patients were significantly lower (OR, 0.87; 95% CI, 0.80-0.97; P < 0.01). Plasma VC levels also tended to be lower, but not significant (OR, 0.98; 95% CI, 0.96-1.00; P = 0.09).

[Conclusions] Lymphocyte VC levels may be useful as a biomarker for the progression of PD. Compared with plasma, lymphocyte VC levels tend to be higher and not to be affected by transient food consumption. These two factors may be influencing the difference between the levels. Further investigation into complications and medication is required before lymphocyte VC level can be applied to clinical practice.

P(e)-006-1

Nedd4 regulates internalization and endosomal targeting of alpha-synuclein

¹Division of Neurology, Department of Neuroscience & Sensory Organs, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai, Japan, ²Division of Cancer Biology and Therapeutics, Miyagi Cancer Center Research Institute, Natori, Japan, ³Laboratory of Membrane Trafficking Mechanisms, Department of Developmental Biology and Neurosciences, Graduate School of Life Sciences, Tohoku University, Sendai, Japan, ⁴Department of Pediatrics, Kumamoto University School of Medicine, Kumamoto, Japan, ⁵Department of Medical Cell Biology, Institute of Molecular Embryology and Genetics, Kumamoto University, Kumamoto, Japan, ⁶Laboratory of Functional Neurogenetics, Department for Neurodegenerative Diseases, Hertie Institute for Clinical Brain Research, University of Tübingen, German Centre for Neurodegenerative Diseases (DZNE), Tübingen, Germany, ⁷Department of Neurology, National Hospital Organization Sendai-Nishitaga Hospital, Sendai, Japan
○Takafumi Hasegawa¹, Naoto Sugeno¹, Ryuji Oshima^{1,2}, Nobuyuki Tanaka², Mitsunori Fukuda³, Tadashi Anan⁴, Mitsuoyoshi Nakao⁵, Sven Geisler⁶, Masatoshi Konno¹, Emiko Miura¹, Akio Kikuchi¹, Toru Baba¹, Atsushi Takeda^{1,7}, Masashi Aoki¹

Objectives: Intraneuronal aggregation of misfolded alpha-synuclein (αS) is a pathological hallmark of Parkinson's disease (PD). Increasing evidence suggests that both monomer and oligomer αS can be secreted into the extracellular milieu, thereby affecting the physiological state of neighboring cells. In this study, we explored the molecular mechanism by which the ubiquitination by Nedd4 regulates the cellular internalization and endosomal targeting of αS.

Methods: wild-type (wt) or functionally dead mutant Nedd4 was expressed in HEK293 cells using FuGENE HD. Recombinant Nedd4 including ΔPR1, ΔC, and ΔPR2, all of which lack the recognition site by αS, were expressed in BL21 *E. coli* and purified by glutathione 4B affinity column. *In vitro* ubiquitination assay for recombinant αS was performed using immunoprecipitated Nedd4 as E3 ligase. Subcellular fractionation, Western blotting and immunostaining were performed by the methods described elsewhere. Results: We showed that wt but not ΔPR1, ΔPR2, nor ΔC αS was modified by K63-linked ubiquitin chain by Nedd4. Compared to mutants lacking PR motif, wt-αS preferentially internalized and translocated into endosomes. The exogenous expression of Nedd4 substantially increased αS in the endosome while the silencing of Nedd4 decreased endo-lysosomal αS.

Conclusion: Nedd4-linked K63 ubiquitination specifies the fate of internalized αS by facilitating its targeting to endosomal compartment.

P(e)-006-2

HDAC inhibitor compound X confers protection against MPP⁺-induced cytotoxicity¹Osaka University, ²Kansai University○Chi-Jing Choong¹, Toru Yasuda¹, Tsutomu Sasaki¹, Shinichi Uesato², Hideki Mochizuki¹

[Purpose] Histone deacetylase (HDAC) inhibitors have been proven to be efficacious in neurodegenerative disease. Yet the mechanism of how histone acetylation is transferred to neuroprotection still remains elusive. In this study, we investigated the mechanism underlying neuroprotection conferred by a specific HDAC inhibitor, compound X in *in vitro* Parkinson's Disease (PD) model. [Methods] We treated retinoic acid-differentiated human neuroblastoma SH-SY5Y cells with 1-methyl-4-phenylpyridinium (MPP⁺), a mitochondrial complex I inhibitor and examined the effect of compound X co-treatment.

[Results] Cotreatment with compound X attenuated MPP⁺-induced cytotoxicity, as validated by lactate dehydrogenase assay and immunostaining for active caspase 3. Apoptotic array further provided us insights into the mechanisms that led to protective effect of compound X. Compound X treated cells were found to maintain high level of X-linked inhibitor of apoptosis (XIAP) and livin after MPP⁺ addition, thereby decreased cell death. Downregulation of p53 upregulated modulator of apoptosis (PUMA) and p53 and reduced p53 phosphorylation upon compound X treatment were also observed. Furthermore, the protective effect of compound X was mediated by inactivation of SAPK/JNK and Raf-MEK-ERK mitogen-activated protein kinase cascades.

[Conclusion] In brief, inhibition of HDACs by compound X reduces the deacetylation of histones which is thought to lead to chromatin relaxation and activation of multiple gene products conducive to neuroprotection.

P(e)-006-3

MICROGLIAL & MEF2 RESPONSE ON MEDIUM SPINY NEURONS IN THE PARKINSONIAN BRAIN

¹Abia State University, Uturu, Nigeria., ²Okinawa Institute of Science and Technology Graduate University, Japan.○Chidinma C. Nwigwe¹, Gordon W. Arbuthnott²

The microglial has been recognized as the brains intrinsic system. In neuroinflammation, there is chronic sustained injury and the responses of microglial cells contribute to and expand the neuro destructive effect thereby worsening disease process. In Parkinson's disease (PD), the resulting loss of striatal dopamine increases the activity of indirect striatofugal neurons and decreases the striatal output along the direct route.

AIM: More recently, it has been shown that a loss in striatal dopamine levels alters the density of spines and synapses. This research aims at exploring the effect of reduction of myocyte enhancer factor-2 (MEF-2) on medium spiny neurons (MSN).

METHODS: Mouse models of PD were made by injecting 1 μ l of 6 hydroxydopamine into the right substantia nigra of 20 day old DRD1 Swiss webster anaesthetized transgenic mice. Two weeks after the injection, tryptophan hydroxylase immunostaining was used to verify the degree of lesion in the mice. Coronal and sagittal section of the mice that were made were immunostained with MEF-2 antibody. The sections were washed with phosphate buffered saline (PBS) and then incubated with PBSTriton X-100 (PBSTX) after which they were incubated overnight. Positively stained 44/80 expressing cells confirmed Microglial activation. RESULTS We noted that microglial reaction was more on the lesioned site compared to the normal. MSN was elevated in the lesion free site compared to the lesioned site. We conclude that may be an inhibition of the microglial activation may salvage dopamine cells from more loss and neuronal damage.

P(e)-006-4

Activation of ALDH protects against neurodegeneration in PD

¹Department of Neurology, Chang Gung Memorial Hospital and Chang Gung University, ²Neuroscience Research Center, Chang Gung Memorial Hospital, ³Department of Physiology & Pharmacology, College of Medicine, Chang Gung University, ⁴Department of Molecular Pharmacology, Stanford University, School of Medicine, ⁵Human Molecular Genetics Laboratory, Chang Gung Memorial Hospital at Linkou Medical Center and Chang Gung University○Tu-Hsueh Yeh^{1,2}, Ching-Chi Chiu², Hung-Li Wang³, Szu-Chia Lai^{1,2}, Che-Hong Chen⁴, Daria Mochly-Rosen⁴, Yah-Huei Wu-Chou^{2,5}, Chin-Song Lu^{1,2}

Purpose: Parkinson's disease (PD) is the second common neurodegenerative disorder. Several lines of evidence suggest possible involvement of aldehyde dehydrogenase (ALDH) in the pathogenesis of PD, including the requirement of ALDH for development of mesencephalic DA neurons, essential for degradation and detoxify the DA metabolites, and reduced ALDH expression in substantia nigra of PD patients. The present study investigated the neuroprotective effect of ALDH in PD models.

Methods: Firstly, we examine the protective effect in the toxic model of PD by overexpression of wild-type or mutant ALDH2. Secondly, we test the protective effect of ALDH activator (Alda) in cell culture and mouse models for PD. Thirdly, we investigate the molecular mechanism by using immunoblotting assay and immunofluorescence imaging analysis for mitochondrial dysfunction.

Results: Overexpression of wild-type ALDH2 could reduce Rotenone-induced cell death. Application of aldehyde dehydrogenase activator (Alda) effectively protects against Rotenone-induced cell death in cell culture and DA neurons in mouse substantia nigra. The molecular mechanisms of Alda include decreasing ROS accumulation, reversal of mitochondrial membrane potential depolarization, and regulating the activation of mitochondrial apoptotic pathway. Conclusion: The present study demonstrated that activation of ALDH could ameliorate mitochondrial dysfunction and protect against neuronal death in PD models. These results indicate that Alda could be a therapeutic target for PD.

P(e)-006-5★

Human FGF1B promoter is active in dopaminergic neurons in transgenic mice

National Health Research Institutes

○Mei-Shu Chen, Hua-Kuo Lin, Hsueh-Chiu, Don-Ching Lee, Yu-Fen Chung, Ing-Ming Chiu

Purpose: FGF1 is involved in multiple biological functions and exhibits the importance in neuroprotective effects. However, the exact function and regulation of FGF1 in brain is still unclear. Therefore, establishment of an applicable animal model is necessary for further investigations.

Methods: We generated F1B-GFP transgenic mice that expressed the GFP reporter gene under the control of human FGF1B promoter (-540 to +31). To define the distribution and characteristics of F1B-GFP⁺ cells in mouse brain, various cell markers were detected by immunohistochemistry.

Results: The results of immunohistochemistry showed that two distinct populations of F1B-GFP⁺ cells existed in the brains of F1B-GFP transgenic mice. Using ependymal cell markers (Vimentin and S100 β) and mature neuron marker (NeuN), we demonstrated that one population of F1B-GFP⁺ cells was ependymal cells, which distributed along the entire ventricles. The second population of F1B-GFP⁺ cells was neuronal cells. The F1B-GFP⁺/NeuN⁺ cells were projected their long processes into multiple directions in specific areas of the brain. Importantly, we found that a subpopulation of F1B-GFP⁺-neuron cells was dopaminergic neurons. The F1B-GFP⁺/TH⁺ cells were distributed in the main dopaminergic neuron groups including hypothalamus, VTA and raphe nucleus.

Conclusion: The F1B-GFP transgenic mice provide an animal model not only for studying FGF1 regulation *in vivo* but also for understanding the role of FGF1 contribution in neurodegenerative disorders such as Parkinson's disease.

P(e)-007-1

Interictal epileptiform discharges of late-onset epilepsy

¹Department of Neurology, University of Occupational and Environmental Health School of Medicine, ²Department of Neurology, Kyoto prefectural University of Medicine, ³Central Japan Railway Company, Shizuoka Health Care Center, ⁴Department of Medical Science Technology, International University of Health and Welfare, Fukuoka School of Health and Welfare○Tomoko Toyota¹, Naoki Akamatsu¹, Akihiro Tanaka^{1,2}, Mitsuhiro Yamano^{1,3}, Sadatoshi Tsuji⁴

Purpose: In September 2013, the population of elderly in Japan was 31.86 million. The proportion of the total population represented by those age 65 or older (the aging rate) reached 25 %, the highest in the world. The incidence of epilepsy is high in older patients and rises with age, however there are few reports of interictal epileptiform discharges (IEDs) of late-onset epilepsy. We investigated the rate of IEDs in patients with late-onset epilepsy.

Method: We reviewed interictal electroencephalographic features of late-onset epilepsy patients treated between April 2005 and December 2011 in our hospital. Both outpatients and inpatients were included in this study. We defined late-onset epilepsy patients as the patients who have epilepsy at the age of 65 or older. Epilepsy was diagnosed on the basis of clinical history, physical finding, scalp-recorded electroencephalogram, 3.0-T magnetic resonance imaging / computed tomography. The classification of epilepsy and seizures, age of onset were also reviewed.

Results: One hundred twelve patients (fifty-eight males, 54 females) were included in this study. The mean age of seizure onset was 73.5 \pm 6.7 years (mean \pm SD). IEDs were detected in 82 patients (73.2 %). Temporal lobe epilepsy (OR = 6.3, P = 0.004) and complex partial seizure (OR = 8.0, P = 0.033) were correlated with IEDs.

Conclusion: IEDs in late-onset epilepsy were 73.2% in our cohort, higher than the rate reported previously. Temporal lobe epilepsy was most frequent in the IEDs positive patients.

P(e)-007-2

Sphenoid electrodes and daytime sleep evoking apply to the diagnosis of TLE

Department of Neurology, Jiangxi Provincial People's Hospital, China

○Xufang Xie, Yingqiong Xiong, Dongqin Zou, Xueqin Zou, Kunnan Zhang

Purpose To evaluate the effect of sphenoid electrodes and daytime sleep evoking test in the diagnosis of temporal lobe epilepsy. Methods Recording the conventional EEG, sphenoid electrodes EEG, daytime sleep EEG of 62 clinical temporal lobe epilepsy patients, and the EEG results were analyzed. Results Detection rate of epileptic wave using sphenoid electrodes EEG and the conventional EEG was higher than that of the conventional EEG ($P < 0.01$). Abnormal positive rate and the detection rate of epileptic wave in daytime sleep EEG were significantly higher than those in the conventional EEG ($P < 0.01$). Epilepsy waves occurred in NREM sleep stage I-II in 37 cases of all the 45 patients in which sleep evoking epileptic waves were detected, accounting for 82.2%. Conclusion Intractable temporal lobe epilepsy is the most common type of epilepsy, with complex clinical manifestations, EEG plays a very important role for its diagnosis. Routine EEG has a low detection rate for temporal lobe epilepsy, while sphenoid needle electrode can increase the detection rate. Sleep EEG can not only increase abnormal discharge rate of temporal lobe epilepsy, but also discover focal abnormalities very well. Epileptiform discharges occur mainly in NREM sleep stage I and II, and daytime sleep EEG can detect epileptic waves in this period to make sure the diagnosis of epilepsy. So sphenoid electrodes EEG and daytime sleep EEG should be used as necessary items to confirm the diagnosis of temporal lobe epilepsy.

P(e)-007-3

Slow cortical potentials by vagus nerve stimulation for seizure suppression

¹Department of Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine, ²Department of Epilepsy, Movement Disorders and Physiology, Kyoto University Graduate School of Medicine, ³Department of Neurosurgery, Kinki University School of Medicine, ⁴Human Brain Research Center, Kyoto University Graduate School of Medicine, ⁵Research and Educational Unit of Leaders for Integrated Medical System, Kyoto University, ⁶Department of Neurosurgery, Kyoto University Graduate School of Medicine
 ○Borgil Bayasgalan¹, Riki Matsumoto², Naoki Nakano³, Masao Matsuhashi^{4,5}, Akihiro Shimotake¹, Tomoyuki Fumuro⁵, Takeharu Kunieda⁶, Amami Kato³, Ryosuke Takahashi¹, Akio Ikeda²

Introduction: The purpose of this research is to study mechanism of vagus nerve stimulation (VNS) for seizure reduction by analyzing slow cortical potentials (SCP), and to evaluate plausibility of SCP as a biomarker for predicting good responders of VNS in advance.

Materials and Methods: Routine digital EEGs from 11 patients with intractable epilepsy, treated with VNS were analyzed.

Results: In 6 of the 7 patients, who at the time of the last visit had seizure reduction >50%, when compared with off-time, VNS on-time showed SCP positivity. The remaining 1 patients' EEG during VNS showed SCP shift to negativity. On the other hand, in the 4 patients with seizure reduction of <50%, SCP shift to positivity or negativity was not observed. VNS could make positive scalp EEG in patients selectively with good response, but not in patients with poor response (Fisher's exact test: p=0.015).

Conclusion: Positive polarity of SCP associated with VNS could represent the inhibitory activity induced by VNS on the seizure control. SCP could be a biomarker to select the good responders before VNS surgery by means of transient, noninvasive methods such as transcutaneous VNS.

P(e)-007-4

HIGH PREVALENCE OF SYMPTOMATIC EPILEPSY DUE TO CENTRAL NERVOUS SYSTEM INFECTION

University City of São Paulo, Brazil

○Isabella Ventura G. Martins, Raphaela M. Pandolfo, André Augusto C. Andrade, Aline B. Moura, Aline S. Nunes, Bernardo P. Hime, Giovana Quarente B. Brancher, Guilherme Cavalca M. Reis, Guilherme Silva M. Gaia, Gustavo R. Gonçalves, Luiz Martiniano A. Júnior, Nelson S. Junior, Pedro Loredano Araújo M. Souza, Arnaldo J. Godoy

Purpose: Epidemiological characterization of patients with epileptic seizures at a neurology outpatient clinic in a university in Sao Paulo, Brazil.

Methods: Analysis of 245 medical records of patients seen during the 4 years that this clinic has been in operation - 120 days per year - 2 to 3 new patients per day plus several other "old" patients. The quantitative study recorded the gender, age group (with average, medium and standard deviation), ethnicity and types of epileptic seizures, during which the qualitative findings highlighted the complementary examinations and the physicians suggested treatment.

Results: Out of 245, 20 suffered from seizures, being 60% women and 40% men. The age of the first one varied between 9 months and 53 years old, being 19 years and 1 month old the average and 15 years old the medium. The patients age of the last seizure ranged from 16 to 53 years old, the average of 33 years and 4 months old and a medium of 33 years old. Seven cases had generalized tonic-clonic seizures, the others partial ones. Four EEG were requested and carbamazepine was the most prescribed antiepileptic drug.

Conclusion: Our data shows that most of the epileptic patients had partial seizures. That finding, added to the relatively old age of the patients when the first ictus happened point to the high number of individuals with symptomatic epilepsy, mainly due to infection of the central nervous system.

P(e)-007-5

TCD application in Localization of Epileptogenic Focus of Rasmussen Encephalitis

Capital medical University

○Huang Guang, Junfang Wang, Yu Tang, Xiaowei Wu, Kingzhou Liu

Aim Rasmussen encephalitis (RE) is a childhood-onset special disease, clinically characterized by intractable epilepsy. Early surgical operation is the only effective treatment method. The accurate localization of epileptogenic focus is crucial for surgical operation. We analyzed the relationship between RE epileptiform attacks and the cerebral blood flow speed change. **Method** We used transcranial doppler (TCD) technology to monitor blood flow speed in the middle cerebral artery (MCA) of 8 cases of RE in the interictal and ictal. Continuous detection was performed from the time when there is no clinical epilepsy seizure, to SPS or GTCS, until the disappearance of the convulsion symptoms. Their mean velocity (Vm) of blood was observed. **Result.** The bilateral blood flow velocity of MCA has no obvious difference in interictal. The Vm of MCA has obvious increaser in lesion side than contralateral in ictal. The Vm of MCA has obvious increaser in lesion in ictal than in interictal. **Conclusion** The results indicated that, during the clinical occurrence of SPS of RE, the MCA blood supply area at the focus side could become a high velocity perfusion area with abnormally increase blood velocity. The significant increase of blood velocity in the epileptogenic feeding artery at the focus side during seizures deserves our attention, and this may be conducive to the lateral localization of epilepsy.

P(e)-008-1★

Risk of epilepsy after traumatic brain injury: a nationwide cohort study

School of Medicine, Taipei Medical University

○Chien-Chang Liao, Ta-Liang Chen

Purpose

To investigate the associated risk of epilepsy after traumatic brain injury in a nationwide retrospective cohort study.

Methods

Using Taiwan's National Health Insurance Research Database of reimbursement claims, we conducted a retrospective cohort study of 19336 TBI patients and 540322 participants without TBI aged 15 years and older as reference group. Data on newly developed epilepsy after TBI with 5 to 8 years of follow up during 2000 to 2008 were collected. Adjusted hazard ratios and 95 percent confidence intervals for the risk of epilepsy associated with TBI were analysed with multivariate Cox proportional hazards regressions.

Results

Compared with the non-TBI cohort, the adjusted HRs of developing epilepsy among TBI patients with skull fracture, severe or mild brain injury were 10.6 with CI 7.14 to 15.8, 5.05 with CI 4.40 to 5.79 and 3.02 with CI 2.42 to 3.77, respectively. During followup, men exhibited higher risks of epilepsy after TBI. Patients who had mixed types of cerebral hemorrhage were at the highest risk of epilepsy compared with the cohort without TBI, HR 7.83 and CI 4.69 to 13.0. The risk of epilepsy after TBI was highest within the first year after TBI, HR 38.2, CI 21.7 to 67.0.

Conclusion

The risk of epilepsy after TBI varied by patient gender, age, latent interval and complexity of TBI. Integrated care for early identification and treatment of epilepsy were crucial for TBI patients.

P(e)-008-2

Stroke risk and outcomes in patients with traumatic brain injury

¹School of Medicine, Taipei Medical University, ²Health Policy Research Center, Taipei Medical University Hospital

○Chien-Chang Liao^{1,2}, Ta-Liang Chen^{1,2}

Purpose: To investigate whether patients with traumatic brain injury (TBI) have an increased risk of stroke or poststroke mortality.

Methods: Using Taiwan's National Health Insurance Research Database, we conducted a retrospective cohort study of 30,165 patients with new TBI and 120,660 persons without TBI between 2000 and 2004. The risk of stroke was compared between 2 cohorts through the end of 2008. To investigate the association between in-hospital mortality after stroke and history of TBI, we conducted a case-control study of 7751 patients with newly diagnosed stroke between 2005 and 2008.

Results: The TBI cohort had an increased stroke risk (hazard ratio [HR], 1.98; 95% CI, 1.86-2.11). In the TBI cohort, factors associated with stroke were history of TBI hospitalization (HR, 3.14; 95% CI, 2.77-3.56), emergency care for TBI (HR, 3.37; 95% CI, 2.88-3.95), brain hemorrhage (HR, 2.69; 95% CI, 2.43-2.99), skull fracture (HR, 3.00; 95% CI, 2.42-3.71), low income (HR, 2.65; 95% CI, 2.16-3.25), and high medical expenditure for TBI care (HR, 2.26; 95% CI, 2.09-2.43). In the case-control study, stroke patients with a history of TBI had a higher risk of post-stroke mortality compared with those without TBI (odds ratio, 1.57; 95% CI, 1.13-2.19). The severity of TBI was also correlated with post-stroke mortality.

Conclusion: TBI was associated with risk of stroke and post-stroke mortality. However, the relationship between TBI and post-stroke mortality does not seem to transcend all age groups.

P(e)-008-3

Risk and mortality of traumatic brain injury in stroke patients: cohort studies

¹Department of Physical Medicine and Rehabilitation, China Medical university Hospital, ²School of Medicine, Taipei Medical University

○Yi-Chun Chou¹, Chien-Chang Liao², Ta-Liang Chen²

Purpose

Our study is to investigate the risk of traumatic brain injury (TBI) and the mortality after TBI in patients with stroke.

Methods

Using reimbursement claims from Taiwan's National Health Insurance Research Database, we conducted a retrospective cohort study of 7622 patients with stroke and 30 488 participants without stroke aged 20 years and older as reference group. Data were collected on newly developed TBI after stroke with 5 to 8 years of follow up during 2000 to 2008. Another nested cohort study including 7034 hospitalized patients with TBI was also conducted to analyze the contribution of stroke to in-hospital mortality after head injury.

Results

Compared with the cohort without stroke, the adjusted hazard ratio 95 percent confidence interval (CI) of TBI risk among patients with stroke was 2.80 (CI 2.58 to 3.04) during the follow up period. Patients with stroke had higher mortality after TBI than those without stroke with an adjusted relative risk (RR) of 1.46 (CI 1.15 to 1.84). Recurrent stroke (RR 1.60), hemorrhagic stroke (RR 1.68), high medical expenditure for stroke (RR 1.80), epilepsy (RR 1.79), neurosurgery (RR 1.94), and hip fracture (RR 2.11) were all associated with significantly higher mortality after TBI among patients with stroke.

Conclusion

Patients with stroke have an increased risk of TBI and in-hospital mortality after TBI. Various characteristics of stroke severity were all associated with higher mortality after TBI. Special attention is needed to prevent head injury among these populations.

P(e)-008-4

Discomfort glare from brake lamps in patients with migraine

¹Department of Neurology, Dokkyo Medical University, ²Dokkyo Medical University of Nursing, ³Education Center of Medical Informatics, International University of Health and Welfare, ⁴Department of Research and Development, Koito Manufacturing Co., Ltd., ⁵Department of Advanced Interdisciplinary Sciences, Graduate School of Engineering, Utsunomiya University
 ○Muneto Tatsumoto¹, Naoko Kajiyama², Tetsuya Eda³, Shoko Kaneko², Shoji Kobayashi⁴, Miyoshi Ayama⁵, Koichi Hirata¹

[Introduction] Car brake lamps may produce photostimulation, possibly resulting in headaches. Light emitting diodes (LEDs) have been widely used for car brake lamps because they have higher directionality than halogen lamps, thereby increasing easily the occurrence of headaches. However, the amount of light emitted from LED brake lamps that induces headache in migraine has not been investigated. Therefore, we studied discomfort glare from LED brake lamps in migraine. [Methods] We investigated the threshold for uncomfortable glare created by photostimulation from LED brake lamps. The subjects were migraine (n = 21) and normal controls (n = 20). The observation car and 3 experimental LED lamps were set up in the parking. After sunset, the subjects were asked to look into LED brake lamps and discomfort glare was evaluated. Three brake lamp types [types A and B are LED heterogeneously and type C is LED homogeneously] have seven levels of luminous. [Results] All participants felt that the LED brake lamps heterogeneously (types A and B) were more glaring than those homogeneously (type C). Moreover, migraine felt more frequent uncomfortable glare from all brake lamps than the normal controls. [Discussion] We found that migraine experienced discomfort glare to LED brake lamps even during attack-free periods. LED brake lamps homogeneously (type C) would reduce photostimulated headache for migraine. These results demonstrate that when LEDs are used for brake lamps, they should be designed in a way that the luminous part is as homogeneous (type C) as possible.

P(e)-008-5★

Migraine is Associated with a Higher Risk of TGA: A Nationwide Cohort Study

¹Department of Medicine, Taipei Veterans General Hospital, Taoyuan Branch, Taoyuan, Taiwan, ²School of Medicine, National Yang-Ming University, Taipei, Taiwan, ³Department of Medicine, Taipei City Hospital Heping Fuyou Branch, Taipei, Taiwan, ⁴Department of Neurology, Neurological Institute, Taipei Veterans General Hospital, Taipei, Taiwan, ⁵Division of Nephrology, Department of Medicine, Taipei Veterans General Hospital, Taipei, Taiwan, ⁶Department of Family Medicine, Taipei Veterans General Hospital, Taipei, Taiwan, ⁷Institute of Brain Science, National Yang-Ming University, Taipei, Taiwan, ⁸Institute of Clinical Medicine, National Yang-Ming University, Taipei, Taiwan, ⁹School of Health Care Administration, Taipei Medical University, Taipei, Taiwan
 ○Kuan-Hsiang Lin^{1,2,4}, Yung-Tai Chen^{2,3,5}, Jong-Ling Fuh^{2,4,7}, Szu-Yuan Li^{5,8}, Tzeng-Ji Chen^{2,6}, Chao-Hsiun Tang⁹, Shuu-Jiun Wang^{2,4,7}

Purpose: The association between migraine and transient global amnesia (TGA) is not determined. Only two clinic-based studies showed that TGA patients had a higher frequency of migraine history. Our population-based study aimed to investigate whether migraine patients were associated with a higher risk of developing TGA.

Methods: We identified patients with migraine aged more than 18 years from the Taiwan National Health Insurance Research Database (NHIRD) between 2005 and 2009. Each migraine patient was randomly matched to one subject without migraine or other headache disorders based on age, sex, and cardiovascular comorbidities. Patients with antecedent stroke, epilepsy, or TGA were excluded. Both cohorts were followed up until the end of 2010. We compared the incidence rates of TGA and identified risk factors.

Results: A total of 158,301 patients in the migraine cohort and 158,301 patients in the matched control cohort were enrolled. During a mean follow-up of 30 years (range 0-6 years), the migraine cohort had a greater risk of developing TGA than the control cohort (7.39 vs. 3.06 per 100,000 person-years, incidence rate ratio (IRR)=2.48, p=0.002). Compared with the matched cohort, only female migraine patients aged 40-60 years showed a significantly higher risk of TGA (IRR=3.18(1.31-8.82), p=0.005). Of note, the incidence rates did not differ between migraine patients with and without aura.

Conclusions: This population-based study demonstrates that migraine is associated with an increased risk of TGA, particularly in female patients aged 40-60 years.

P(e)-009-1

Cerebral vessel involvement in late-onset Pompe Disease

Qilu Hospital of Shandong University

○Yuying Zhao, Chuanzhu Yan, Bing Wen, We Li

Purpose: We report three cases of late-onset pompe disease with cerebral vessel involvement. **Methods:** We summarized the clinical and genetic data of 3 patients complicating with cerebral vessel involvement, diagnosed in our lab in recent 10 years. **Results:** Two patients among the three patients are siblings. They had progressive limbs weakness from young adult and later developed stroke of posterior circulation. The 28-years-old brother, had multiple aneurysms in vertebrobasilar arteries and atherosclerotic stenoses of rigid-running cerebral arteries. Otherwise, his younger sister was found to only have multiple beaded stenoses of cerebral arteries. The third patient was a 29-years-old female, who was diagnosed as Pompe disease at her 19 years old due to limb weakness. Her cranial CTA showed a huge globular aneurysm of basilar artery. Finally she died from SAH. A compound heterozygous mutations of GAA gene, 19 bp-deletion (c.1388-c.1406) in exon 9 and two point mutations (c.1726G>A in exon 12 and c.2238G>C in exon 16) were found in the two siblings. But interestingly, in the third patients, we have found the same two point mutations as the siblings besides the 19 bp-deletion (c.827-c.845) in exon 5 of GAA gene. **Conclusions:** Cerebrovascular disease is an uncommon phenotype of this disease. Meanwhile, both dilative and atherosclerotic stenotic cerebral angiopathy could coexist in late-onset Pompe disease. Pompe disease should be considered for the young adult stroke. The relationship between the GAA gene mutations and the rare clinical phenotype is uncertain.

P(e)-009-2★

c.2238G>C is the most frequent GAA mutation in Mainland Chinese Pompe patients

¹Department of Neurology, Peking University First Hospital, ²Respiratory Department of Internal Medicine, Peking University First Hospital, ³Peking University Center of Medical Genetics

○Xiao Liu¹, Zhao Xia, Wang¹, Wei Na, Jin¹, He Lv¹, Wei Zhang¹, Cheng Li, Que², Hai Yan, Tang², Yu Huang³, Yun Yuan¹

ABSTRACT: Purpose Pompe disease is an autosomal recessive lysosomal glycogen storage disorder caused by mutations of acid alpha-glucosidase (GAA) gene. The GAA mutation pattern in mainland Chinese patients with Pompe disease is still not well understood. Method We study the GAA gene in 29 mainland Chinese Pompe patients (2 infantile-onset and 27 later-onset) from 26 families. Results 30 mutations have been found in present series, including 11 novel mutations (c.241C>T, c.323G>A, c.503G>C, c.1562A>T, c.1993G>A, c.2161G>T, c.827_845del, c.1355delC, c.1315_1317delATG, c.2431delC, c.1551+3_c.1551+6delAAG). The frequency of c.2238G>C (p.W746C) was 26.92% in this patients group, which is also most common one in Taiwanese patients. Conclusion Novel mutations found in this study expanded the genetic spectrum of Pompe disease. Since there were too many private mutations in Chinese patients, whole GAA gene analysis is needed for diagnosis of Pompe disease.

P(e)-009-3★

Exome sequencing identifies causative genes in Dystroglycanopathy

¹Department of Neuromuscular Research, National Institute of Neuroscience, NCNP, ²Department of Neurology, China-Japan Friendship Hospital, Beijing, China, ³Department of Clinical Development, Translational Medical Center, NCNP, ⁴Department of Neurophysiology, Tokyo Medical University
 ○Mingrui Dong^{1,2}, Satoru Noguchi^{1,3}, Yukiko K. Hayashi^{1,4}, Ikuya Nonaka^{1,3}, Ichizo Nishino^{1,3}

Purpose: Dystroglycanopathies are autosomal recessive disease characterized by hypoglycosylation of α-dystroglycan. So far 17 causative genes, which are thought to be involved in the glycosylation of α-DG, have been identified. The purpose of this study is to identify mutations in previously reported or unreported causative genes for α-dystroglycanopathy.

Methods: Whole exome sequencing analysis was performed in genomic DNA from 20 patients, among who 17 are Japanese, who had been diagnosed as α-dystroglycanopathy by muscle immunohistochemistry but without the 3-kb retrotransposon insertion in *FKTN* which is associated with Fukuyama congenital muscular dystrophy. Sanger sequencing was also performed to confirm the identified mutations.

Results: Eleven patients, including 8 Japanese, had mutations in previously reported causative genes *DAG1*, *GTDC2*, *ISPD*, *GMPPB*, *FKRP*, and *FKTN*. Nevertheless, this is the first report of Japanese patients with mutations in *DAG1*, *GTDC2*, *ISPD*, and *GMPPB*. Among them, 3 Japanese patients had *GTDC2* mutations. Interestingly, p.P253L was found in 5 of 6 alleles in these 3 patients. All 3 patients in our cohort had high CK level with only minimal or even no muscle weakness.

Conclusion: We identified Japanese α-dystroglycanopathy patients with mutations in *DAG1*, *GTDC2*, *ISPD*, and *GMPPB*, for the first time. Three Japanese patients with mild limb-girdle phenotype share a common *GTDC2* mutation. Whole-exome sequencing analysis is helpful to identify causative mutations in α-dystroglycanopathy at least in half of the patients.

P(e)-009-4

The p. D176V of GNE gene was the hot spot mutation in 33 Chinese DMRV patients

¹Department of Neurology, Peking University First Hospital, Beijing, China, ²Department of Neurology, Nanchang University First Hospital, Nanchang, China
 ○Zhaoxia Wang¹, Juan Zhao¹, He Lv¹, Wei Zhang¹, Nanjuan Chen¹, Daojun Hong², Yun Yuan¹

Purpose: Distal myopathy with rimmed vacuoles (DMRV) is an autosomal recessive myopathy. The causative genetic basis has been identified as mutations in the GNE gene, which encodes for a bifunctional enzyme in the sialic acid synthetic pathway. There is great genetic heterogeneity of DMRV among different ethnic descents, with M712T and V572L/D176V most commonly seen in Middle Eastern descent and Japanese patients, respectively. **Methods:** We performed genetic and clinical analysis in 33 unrelated mainland Chinese patients with DMRV. **Results:** Molecular analysis revealed GNE mutations in all 33 unrelated Chinese patients with DMRV. Totally, 25 mutations have been identified, including 16 novel mutations (IVS 2+1G>A, p.R177C, p.A186H, p.H509Y, p.V512M, p.C520Y, p.G548S, p.F66I, p.F233S, p.G47D, p.Q173A, p.R263X, p.A366D, p.G545R, p.A638P and p.V622G) and 9 known (p.R8X, p.D176V, p.R246L, p.A524V, p.V572L, p.L587T, p.L508S, p.C13S and p.V696M). Notably, the p.D176V mutation was detected in 54.5% (18/33) of this patients group, and its allelic frequency was found to be 30.3% (20/66). Clinically, 29 patients presented with classic DMRV phenotype, i.e. preferential involvement of anterior tibial muscles and sparing of quadriceps, 4 patients presented with limb-girdle weakness, and 1 patient with limb-girdle myopathy with leukoencephalopathy. **Conclusions:** The p.D176V mutation of GNE gene, the second common mutation in Japanese DMRV, was the most hot spot mutation in this group of Chinese patients with DMRV. There is phenotypic heterogeneity in these patients with GNE mutations.

P(e)-009-5

c.250G>A in ETFDH is pathogenic for multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency

¹Department of Pediatrics, Kaohsiung Medical University Hospital, Kaohsiung Medical University, Kaohsiung, Taiwan. ²Graduate Institute of Medicine, School of Medicine, Kaohsiung Medical University, Kaohsiung, Taiwan. ³Department of Neuromuscular Research, National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry, Tokyo, Japan
○Wen-Chen Liang¹, Yen-Fong Lin¹, Ding-Eun Liu², Ichizo Nishino³, Yuh-Jyh Jong^{1,2}

Purpose: Multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MADD) is caused by the defects in electron transfer flavoprotein (ETF) or ETF-ubiquinone oxidoreductase (ETF-QO). Later-onset MADD presents with episodic muscle weakness, intracellular lipid storage and often responsiveness to riboflavin. c.250G>A in *ETFDH*, encoding ETF-QO, has been reported to be the most common mutation in southern Chinese population. Herein, we show the pathogenesis of this mutation.

Methods: With the cells overexpressing mutant ETF-QO, we performed oil red O staining with quantification assay to assess the intracellular lipid accumulation, glutathione assay to determine ROS production, LC/MS/MS to detect the elevation of acylcarnitines and direct measurement to evaluate the neurite length.

Results: Increased intracellular lipid accumulation and ROS production were observed in C2C12 cells overexpressing mutant ETF-QO, compared with the cells overexpressing wild type ETF-QO. The NSC34 cells overexpressing mutant ETF-QO grew with much shorter neurite length (44.74 μ m, SD: 34.34), compared with wild type (164.77 μ m, SD: 66.14). LC/MS/MS analysis revealed elevated concentrations of acylcarnitines. These results recapitulate the pathological and biochemical phenotypes in human.

Conclusion: c.250G>A proves to be pathogenic in our study. Screening this mutation for Chinese patients clinically suspected to have MADD would be helpful for early diagnosis and treatment. In addition, this *in vitro* system may be also useful for screening potential therapeutic strategies and further exploring the pathomechanism of MADD.

P(e)-010-1

Corticosteroids induced muscle atrophy and omega 3

¹Faculty of Medicine of Marilia, Brazil. ²Sao Paulo University. ³University City of Sao Paulo

○Tiago S. Godoy¹, Alan Fappi², Jessica R. Maximino², Vanessa R. Rizatto³, Juliana C. Neves², Gerson Chadi², Arnaldo J. Godoy³, Edmar Zanoteli²

Purpose: Corticosteroids cause muscle atrophy by acting on proteasomal and lysosomal systems. Omega-3 fatty acid (n-3, PUFA) has been used beneficially to attenuate muscle atrophy; however, its effect on dexamethasone-induced muscle atrophy has not been evaluated. We evaluated whether n-3 supplementation could mitigate the development of dexamethasone-induced muscle atrophy. **Methods:** Two groups of 12 Wistar rats were orally supplemented with EPA and DHA in vehicle solution, or with only vehicle solution, for 40 days. These animals were divided into four groups that subsequently received or did not receive dexamethasone for 10 days: control, dexamethasone (DX), n-3, and DX+n-3. The cross-sectional areas of muscle fibers (fiber types 1, 2A, and 2B); gene expression of MyoD, Myogenin, MuRF-1, and Atrogin-1; and protein expression of Akt, GSK3 β , FOXO3a, and mTOR were assessed. **Results:** Dexamethasone induced a significant loss in body and muscle weight, atrophy in type 2B fibers, and decreased expression of P-Akt, P-GSK3 β , and P-FOXO3a. Supplementation with n-3 did not attenuate the alterations produced by dexamethasone; instead, it caused muscle atrophy in type 1, 2A, and 2B fibers, reduced the expression of Myogenin, and increased the expression of Atrogin-1 and MuRF-1. The administration of n-3 alone increased MyoD gene expression. **Conclusion:** Supplementation with n-3 did not attenuate the muscle atrophic response to dexamethasone. Food supplements, usually considered healthful, may potentiate some of the side effects of medications like glucocorticoids.

P(e)-010-2

Fatty infiltration pattern in muscle MRI and related risk factors of DMD

¹Department of Neurology, First Hospital, Peking University. ²Department of Radiology, First Hospital, Peking University

○Wenzhu Li¹, Yiming Zheng¹, Jing Du², Wei Zhang¹, He Lv¹, Zhaoxia Wang¹, Jiangxi Xiao², Yun Yuan¹

Purposes To evaluate the magnetic resonance imaging (MRI) changes of fatty infiltration in the thigh muscles of Duchenne muscular dystrophy (DMD) and related risk factors. **Methods** MRI was performed in the thigh muscles in 48 patients with DMD. Analysis of T1 images enabled us to describe muscle fatty infiltration and short inversion time inversion recovery (STIR) images to describe muscle edema. The relationships between muscle fatty infiltration and body mass index, age, disease course and severity of muscle dystrophin loss were investigated. **Results** 47 cases presented with muscle fatty infiltration and 30 cases presented with muscle edema. The mean fatty infiltration scores were over 1.5 in the adductor magnus, gluteus maximus, quadriceps and biceps femoris, which were mainly related to standing. The scores were between 1.0-1.5 in the semimembranosus and semitendinosus, which were mainly related to flexing knees. The scores were below 1 in the sartorius, adductor longus and gracilis, which were related to adduction of hip joints. The severity of fatty infiltration in muscles was significantly correlated with body mass index ($r=0.395$, $P=0.013$), age ($r=0.693$, $P=0.000$) and disease course ($r=0.517$, $P=0.000$), but not with the degree of muscle edema and dystrophin loss in muscles. **Conclusions** The differences between fatty infiltration in the thigh muscles might depend on the motor development process from stand-up to walking in the affected children. In addition to age and disease course, adiposity is a risk factor for muscle fatty infiltration in DMD.

P(e)-010-3

Muscle MRI of thigh and correlation with clinical evaluation in dysferlinopathy

Peking university first hospital, China.

○Suqin Jin

Purpose To study muscle fatty infiltration and edema-like changes of thighs in Chinese patients with different phenotypes of dysferlinopathy.

Methods Thirty two patients were enrolled (13 limb-girdle muscular dystrophy 2B, 13 Miyoshi myopathy, 4 proximal distal myopathy and 2 with hyperCKamia). Clinical symptoms were evaluated using Modified Gardner-Medwin and Walton scale (GM-W scale). Muscle MRI was performed in thighs including T1WI and T2-SPAIR series. Muscle fatty infiltration (0-5) and edema-like changes (0-5) were evaluated using semi-quantitative methods and were correlated with clinical assessments.

Results Fatty degeneration appeared predominantly in the posterior thigh and edema-like changes was predominant in the anterior-lateral compartment. Fatty infiltration appeared in 30/32 cases with a mean cumulative scores of 28.20 ± 12.86 (28.50 ± 13.03 in LGMD2B and 29.00 ± 12.63 in MM patients respectively). Edema-like changes appeared in 26/32 cases with a mean cumulative scores of 18.36 ± 13.60 (22.88 ± 11.59 in LGMD2B and 16.77 ± 13.80 in MM patients respectively). There is no significant difference in age of onset, disease duration, GM-W scale, muscle fatty infiltration and edema scale between LGMD2B and MM patients. Muscle fatty infiltration score correlated well with GM-W scale ($P=0.000$, $r=0.737$) and disease duration ($P=0.000$, $r=0.637$), but not muscle edema score.

Conclusions The main subtypes of dysferlinopathy had similar muscle MRI changes and GM-W scale. Muscle fatty infiltration and edema are very common. The former might be used to predict functional status.

P(e)-010-4

Hypokalemic Myopathy in Primary Aldosteronism: Do Antihypertensives Have Impact?

Department of Neurology, National Taiwan University Hospital

○Kang-Chen Hsu, Jen Jen Su

Purpose: To review hypokalemic myopathy as the key manifestation before diagnosis of secondary hypertension in primary aldosteronism, and discuss on the possible role of antihypertensive medications.

Method: Starting with presenting a case of hypokalemic myopathy, articles on related topics are reviewed.

Results: A 33 year-old man came to neurology clinic for periodic weakness. He was having amlodipine and carvedilol for his difficult hypertension. Laboratory tests revealed hypokalemia and elevated serum level of creatinine phosphokinase. A hypokalemic myopathy was impressed. During hospitalization, work-up on hypokalemia suggested an etiology of renal loss. Primary aldosteronism was highly suspected due to previous history. Further high-resolution abdominal CT showed a right adrenal adenoma. The patient was discharged with oral potassium supplement and adjustment of antihypertensives. Laparoscopic excision of the right adrenal adenoma was performed 2 months later, and serial follow-up tests showed normal level of potassium, creatinine phosphokinase, and aldosterone. In reviewing articles, cases with similar history were discussed.

Conclusion: Although relatively rare, hypokalemic myopathy is well described as one presentation before a primary aldosteronism due to adrenal adenoma can be diagnosed. However, the mechanism of hypokalemia in primary aldosteronism, and the relation between antihypertensives and worsening hypokalemia are elusive and need further investigation.

P(e)-010-5

EEG evaluation of mucopolysaccharidosis type II after enzyme replacement therapy

¹Department of Neurology, Utano National Hospital, National Hospital Organization, ²Department of Pediatrics, Okayama Medical Center, National Hospital Organization

○Masako Kinoshita¹, Mahoko Furujo², Toshihide Kubo²

Objective: To evaluate clinical and electroencephalographic features of mucopolysaccharidosis type II (MPS II), an X-linked disorder characterized by glycosaminoglycans accumulation due to deficient iduronate 2-sulfatase, undergoing enzyme replacement therapy (ERT).

Methods: Reported is a male with MPS II, who started showing developmental delay at the age of 3 years, was diagnosed as having deficient iduronate 2-sulfatase enzyme activity at the age of 5 years, became bed-ridden in his childhood, and was introduced ERT at the age of 20 years. We evaluated clinical features and electroencephalographic findings before and after the commencement of ERT.

Results: After the introduction of ERT, he improved in alertness and responsiveness to auditory stimuli, however, developed generalized tonic seizures for several seconds needing additional antiepileptic therapy with valproate. Electroencephalography before ERT showed lack of posterior dominant rhythm, very rare fast waves, continuous generalized irregular theta and delta waves maximum in bilateral fronto-central areas, and sharp waves regional left frontal and anterior-temporal areas. After starting ERT, the amount and amplitude of fast waves increased, however, sharp waves became more frequent.

Conclusions: In this patient with MPS II, ERT produced an improvement of cortical function but aggravated epileptogenic activities as well.

P-028-1

睡眠障害と無症候性脳病変の関連

島根大学病院 神経内科

○三瀬真悟, 中川知恵, 高吉宏幸, 小黒浩明, 山口修平

目的

睡眠障害は高血圧や糖尿病, 心血管疾患などさまざまな疾患との関連性が指摘されている。脳卒中患者において不眠は一般的な合併症であり関連性が示唆されるが, 症候性, 無症候性を含めた脳卒中病変と睡眠障害との関連性はまだ確立していない。そこで今回我々は, 無症候性脳梗塞および微小出血, 白質障害と睡眠障害との関連性を検討した。

方法

2009年1月から2013年1月に当院附属施設で脳ドックを受診した健康成人のうち, データが確認可能な667人(女性:258人, 男性409人, 平均年齢60.9±12.3歳)を対象とした。問診にて睡眠障害の有無を確認し, 2群に分類した。脳室周囲高信号および深部白質障害はMRIのFLAIR画像を用い, Fazekasの基準をもとに分類した。脳梗塞は3mm以上のT2高信号およびT1低信号病変とし, 微小出血はT2*画像を用いて評価した。認知機能は簡式およびFrontal assessment battery (FAB)で評価し, やる気スコアおよびself-rating depression scale (SDS)を用いて, アパシーおよびうつ状態を評価した。

結果

単変量解析では, 睡眠障害のある群がより高齢 ($p<.0001$)であり, 高血圧をもち頻度が高かった ($p<.0001$)。また脳室周囲高信号 ($p=0.02$)および深部白質病変 ($p=0.006$)は有意に高度であり, 深部白質 ($p=0.04$), 基底核 ($p=0.0006$)および小脳 ($p=0.005$)の無症候性梗塞および微小出血と有意に関連していた。認知機能との関連では, 簡式 ($p=0.003$)およびFAB ($p=0.0002$)が有意に低く, やる気スコア ($p=0.01$)およびSDS ($p<.0001$)は有意に高値であった。ロジスティック解析で睡眠障害に独立して関連する因子は, 高齢 ($p=0.01$), 高血圧 ($p=0.001$), 基底核の無症候性病変 ($p=0.02$)およびうつ状態 ($p<.0001$)であった。

結論

睡眠障害と基底核領域の無症候性梗塞および微小出血病変との関連性が示唆された。

P-028-2

急性期脳梗塞における純粋構音障害と構音障害・顔面麻痺症候群の検討

¹九州大学大学院医学研究院神経内科学, ²済生会福岡総合病院 神経内科・脳血管内科, ³福岡市民病院 神経内科, ⁴飯塚病院 神経内科
○田中弘二¹, 山田 猛², 鳥居孝子¹, 由村健夫³, 高瀬敬一郎⁴, 村井弘之¹, 吉良潤一¹

【背景と目的】純粋構音障害(pure dysarthria; PD)や構音障害・顔面麻痺症候群(dysarthria-facial paresis syndrome; DFP)はいずれもdysarthria-clumsy hand syndromeの二型とされているが, 両者の違いはまだよくわかっていない。

【方法】九州大学神経内科と関連病院による広域ネットワーク型臨床研究推進事業のデータベースであるQISS(Q-dai ischemic stroke surveillance)に2009年9月1日から2011年8月31日までに登録された症例を対象とした。発症7日以内の初発の脳梗塞症例で, 四肢の麻痺や他の皮質症状を伴わず, 構音障害と片側の顔面麻痺で発症した群(DFP群)と, 構音障害のみで発症した群(PD群)の間で臨床的特徴を比較検討した。

【結果】対象1132例中, 41例(3.6%)がDFP群, 38例(3.4%)がPD群に分類された。DFP群で指背異常症を有する頻度が高かった(84.2% vs. 56.1%, $p=0.008$)が, 年齢, 性別, 他の血管危険因子に差はなかった。拡散強調画像高信号域の大きさはDFP群の24例(63%), PD群の26例(65%)で15mm以下であった。病変の分布は, 皮質, 皮質下の病変はDFP群9例(22%), PD群8例(22%)とほぼ同数にみられ, 内包, 放線冠, 視床などテント上の深部領域の病変はPD群17例(42%)に対しDFP群は27例(73%)と有意に多く ($p=0.006$)。逆にテント下の病変はDFP群3例(8%)に対しPD群は15例(37%)と有意に多かった ($p=0.003$)。頭部ならびに頭蓋内血管の狭窄病変の頻度には差はなかった。DFP群の1例(2.6%), PD群の5例(12.2%)に入院時嚥下障害の合併がみられたが, 入院期間, 入院中の肺炎発症の有無, NIHSSスコア2点以上の増悪や再発の頻度には差がなかった。

【結論】DFP, PDいずれも深部領域の小梗塞に由来することが多いが, DFPではテント上に, PDではテント下に病変を有する頻度が高いことが示唆された。

P-028-3

脳梗塞急性期における症候性てんかん発作の検討

飯塚病院 神経内科

○高瀬敬一郎, 迫田礼子, 金藤秀治, 立石貴久, 高嶋伸幹

【目的】脳梗塞急性期には希にてんかん発作, 特に強直間代けいれんが合併することが知られているが, その割合は非常に少なく, 詳細はほとんど知られていない。今回我々の施設での脳梗塞急性期症候性てんかんの症例に関して後ろ向きに検討した。

【方法】2010年4月から2013年3月まで強直間代けいれんで救急を要請し, 当院到着後脳梗塞と診断された症例を抽出した。それぞれの年齢, 性別, 脳梗塞の原因, MRI所見, 神経所見, 発作所見, 脳波所見, 治療に関して詳細に検討した。

【結果】全脳梗塞症例1224例に対し, てんかん群は11例であった(0.9%)。平均年齢は76.5±13.4歳。初発てんかん症状は強直性けいれん18.1%, 間代性けいれん72.7%, 失語発作0.09%であった。MRI所見での脳梗塞は頭頂葉1例, 側頭葉1例, 後頭葉2例, 頭頂後頭葉1例, 島1例, 前頭頭頂葉1例, 視床1例, 前頭頭頂葉1例, 脳梁1例, 多発性1例と多形であり一定しなかった。脳波所見は6症例で検査され全散性徐波が多かったが, 陽性陰性鈍波やsuppression-burstもみられた。典型的なPLEDSを認めなかった。てんかん発作の治療は急性期のジアゼパムやフェニトイン静注点滴で消失し, 重責発作となることはなかった。

【考察】脳梗塞急性期にてんかん発作は希であり, 間代性けいれんでの発症が多かった。病変は前頭葉とは限らず多形であった。重責発作となることはなく, 治療にて速やかに消失した。

P-028-4

脳卒中亜急性期の麻痺手の浮腫や痛みと皮膚温との関連 ~肩手症候群の病態~

厚地リハビリテーション病院

○山中弘子

【目的】CRPStype1に属する脳卒中後の肩手症候群は肩の痛みの後に発症するが(Braus), その機序はまだ明らかでない。また, CRPStype1はsmall-fiber neuropathyであるとの報告がある(Oaklander)。我々は, 脳卒中後の肩手症候群では肩甲下筋前面と腕神経叢神経束との癒着と剝離による軽微な外傷が無髄神経(交感神経節後線維・温覚神経)障害をきたしているという仮説をたて, この研究を行った。【方法】脳卒中亜急性期96例の示指や耳朶の皮膚温および鼓膜温と示指MP-PIP間での浮腫や手指・手関節の痛覚過敏の有無とを調べ, それらの関係を患側健側および室温で快温(22.2-25.6°C)45例(浮腫なし群14例, 浮腫群20例, 浮腫・痛み群11例)と暖かい(25.7-30°C)51例(浮腫なし群16例, 浮腫群21例, 浮腫・痛み群14例)に分けて検討した。【結果】鼓膜温に差はなかった。浮腫・痛み群の示指皮膚温の左右差は浮腫なし群のそれより大きかった($p<0.05$)。左右差は快温な室温の方が暖かい室温より大きく, 健側ののみが後神経を凌いだ。また, 浮腫・痛み群は健側示指皮膚温が患側より低く患側耳朶皮膚温が健側以下である例が半数を占め他の群より多かった。浮腫群の示指皮膚温は快温な室温で健側が低い例もみられるが, 有意な左右差を認めなかった。【結論】浮腫・痛み群の健側示指皮膚温の低下は, 患側神経束交感神経節後線維の伝導遮断で浮腫部から熱を喪失feedbackで健側の交感神経が亢進している可能性と, 患側手の侵害受容器を介して健側手の皮膚血管が収縮している可能性を示唆する。浮腫・痛み群の耳朶皮膚温低下は患側神経束での温覚神経の遮断を示唆する。浮腫群の示指皮膚温に左右差がないことは, 無髄神経障害が正中神経になく橈骨神経にあることを示唆する。これらは肩手症候群の軽症(浮腫のみ)が後神経束の無髄神経遮断, 重症が全神経束の無髄神経遮断と神経性炎症であるという連続した病態を示唆する。

P-028-5

脳血管障害に伴い幻視・変形視を生じた5例

¹名古屋医療センター神経内科, ²愛知県済生会リハビリテーション病院神経内科○原田祐三子¹, 高谷美和¹, 小林 麗¹, 奥田 聡¹, 向井榮一郎²

【目的】脳血管障害に伴う幻視・変形視の臨床的特徴について検討する。【方法】当院で経験した脳血管障害に伴い幻視を生じた4例・変形視を生じた1例について検討する。【結果】平均年齢は70歳であり, 幻視を生じた4例はすべて女性, 変形視を生じた1例は男性であった。幻視を生じた2例は脳梗塞(原因どちらもアテローム血栓性), 2例は脳出血(高血圧性1例, 外傷性1例)が原因であり, 変形視を生じた1例は抗リン脂質抗体症候群が原因の脳梗塞であった。病変部位は, 幻視を生じた3例は後頭葉・1例は側頭葉に病変を認め, 変形視を認めた1例は両側後頭葉と視床に認めた。病変部位は幻視を生じた4例のうち, 右半球の病変2例・左半球2例であり, 変形視の症例は左右両側の病変を認めた。変形視・幻視を認めた5症例のうち, 3例は視野障害を認め, 1例は明らかな視野障害を認めなかった(1例は未検)。視野障害を認めた3症例のうち2例は視野欠損部に幻視を認めた。幻覚の性状としては様々であるが, 4例とも有形性幻視を認め, そのうち2例は要素性幻視も伴った。幻視患者のうち3例の患者は幻視の病識があり, 恐怖感はなかったが, 1例は病識に乏しく恐怖心があった(この例では糖尿病性網膜症による視力障害も伴っていた)。いずれの例も幻視は徐々に減衰するか消失した。変形視の1例も病識があり徐々に消失した。【結論】脳血管障害に伴う幻視・変形視では, 多彩な症状を認めるが, 急性発症であり, 一般に病識があり恐怖心は少なく, 視野障害を伴う事が多く, 症状は徐々に減衰する事が多い。

P-028-6

血圧変動性とcerebral small vessel diseaseの進行および認知機能低下についての検討

¹山形大学病院 第三内科, ²山形県立中央病院 神経内科○山口佳剛¹, 和田 学¹, 佐藤秀則¹, 岡田弘明¹, 猪狩龍佑¹, 高橋謙美¹, 佐藤裕康¹, 小山信吾¹, 永沢 光², 丹治治子¹, 荒若繁樹¹, 川並 透¹, 加藤丈夫¹

【目的】血圧変動性とcerebral small vessel disease(SVD)との関連について報告は少ない。我々は地域住民における健診事業において, ambulatory blood pressure monitoring (ABPM)における血圧変動性とSVDの進行および認知機能低下について縦断研究を行った。【方法】山形県寒河江市の70-72歳の地域住民210名を対象に, 問診・診察, 血液・尿検査, 糖負荷試験, ABPM, 脳MRI, 頸動脈エコー, MMSEを行い, 初回健診から4年後に2回目の脳MRIとMMSEを行った。2回目の脳MRIで箇所以上SVDが増加した群をSVD進行群, 2回目のMMSEの点数が1回目と比べて1点以上の減少した群を認知機能低下群と定義した。血圧変動性の指標は, 標準偏差(SD), weighted SD, coefficient of variation(CV), average real variability(ARV)を用い, 各指標を中央値で低値と高値の2群に分けた。初回脳MRIで1個以上のラクナ梗塞を有する, またはFazekas grade≥1の群をSVD groupと定義した。【結果】SVD進行群では, 収縮期weighted SD, 収縮期ARV, 拡張期weighted SDが有意に高値であり($p<0.05$), 対象をSVD groupに限定すると, 拡張期CVも有意に高値であった($p<0.05$)。収縮期CV, 拡張期weighted SD, 拡張期CVの高値は交絡因子で補正してもSVD進行の有意な危険因子であった(それぞれOR 2.01(95%CI 1.13-3.58, $p<0.05$), OR 1.97(95%CI 1.06-3.64, $p<0.05$), OR 2.01(95%CI 1.10-3.69, $p<0.05$)。対象をSVD groupのみに限定すると, 収縮期ARVも有意であった(それぞれOR 2.05 (95% CI 1.04-4.03, $p<0.05$), OR 2.21(95%CI 1.07-4.53, $p<0.05$)。認知機能低下群では非低下群と比べ, 収縮期ARVが有意に高値であり($p<0.05$), 収縮期ARVの高値は交絡因子で補正しても認知機能低下の有意な危険因子であった(OR 2.71(95%CI 1.44-5.07, $p<0.01$)。【結論】血圧変動性はSVDの進行および認知機能低下にとって独立した危険因子である可能性が示唆された。

P-028-7

脳梗塞後認知機能障害におけるASCO分類スコアの役割

¹神戸大学大学院医学研究科神経内科学, ²北播磨総合医療センター神経内科, ³神戸大学大学院医学研究科分子脳科学
○鷲田和夫¹, 濱口浩敏², 上田健博¹, 佐竹 渉³, 久我 敦¹, 関口兼司¹, 古和久朋¹, 菊田典生¹, 戸田達史¹

【目的】 脳梗塞の新規病型分類であるASCO分類スコアと脳梗塞後の認知機能との相関を検討した。

【方法】 当院に通院中の脳梗塞後患者60例のASCO分類スコアによる脳梗塞病型分類と認知機能の相関について後方視的検討を行った。対象は当院に通院中の脳梗塞後患者60例(男性40例, 女性20例)。平均年齢は69.4歳で, 平均教育年数は12.3年であった。全例に対してASCO分類による脳梗塞病型分類を行い, 脳梗塞重症度をNIHSSとmRSで評価した。ASCO分類は項目A:Atherosclerosis, 項目S:Small vessel disease, 項目C:Cardiac source, 項目O:Other causesの各項目を診断の確からしさによってそれぞれ0, 1, 2, 3の4段階にグレード化した。認知機能評価としてMoCA-J, MMSEを施行し, うつ傾向・意欲低下の評価をGDS-J, やる気スコアで行った。

【結果】 認知機能の平均値はMoCA-J19.8点, MMSE24.9点, GDS-J5.4点, やる気スコア16.6点であった。ASCO分類による病型分類と認知機能との相関を相関分析したところ, ASCO合計スコアはMoCA-J, やる気スコアと負相関したが, MMSE, GDS-Jとの相関は有意でなかった。一方, ASCO合計スコアとmRSは正相関したが, NIHSSとの相関は有意でなかった。

【結論】 新規脳梗塞分類であるASCO分類スコアは脳梗塞の病型診断に有用であるに加え, 脳梗塞後患者の認知機能障害と有意に相関する。

P-028-8

脳梗塞患者のMoCA-Jによる認知機能の経時的変化

順天堂大学医学部附属順天堂医院 脳神経内科

○山城一雄, 中島 翔, 田中亮太, 黒木卓馬, 島田佳明, 服部信孝

【目的】 脳梗塞を発症後, 特に高齢者では認知症を発症するリスクが高いことが報告されている。そこで我々は脳梗塞患者における認知機能の経時的推移をMini-Mental State Examination (MMSE) および日本語版Montreal Cognitive Assessment (MoCA-J) を用いて比較検討し, その有用性について評価した。【方法】 当施設に急性期脳梗塞の診断で入院した患者を対象にMMSEとMoCA-Jを施行した。意識障害, 言語障害 (NIHSS項目9 最良の言語 >1, 項目10 構音障害 >1), によりテストの施行が困難な例, 既に認知症と診断されている患者, うつ病や精神疾患, パーキンソン病などの変性疾患の既往を有する患者は除外した。脳梗塞発症3ヶ月後に再度, MMSEおよびMoCA-Jを施行し, 認知機能の推移について評価をおこなった。【結果】 脳梗塞患者17名を対象に解析し, 平均年齢は70歳, 男性12人(71%)であった。脳梗塞発症時と3ヶ月後の平均点数はMMSEで27.2点と27.4点, MoCA-Jで23.5点と25.1点であった。70歳未満と70歳以上でわけた場合, 脳梗塞発症時と比較した3ヶ月後の平均点数はMMSEで0.3点, 0.1点上昇し, MoCA-Jで1.6点, 1.1点上昇した。【結論】 脳梗塞発症3ヶ月後では認知機能に改善傾向を認めた。しかしながら年齢で分けた場合, 高齢の脳梗塞患者では改善度が小さく, MoCA-Jにおいてその差がより明確であった。引き続き長期間での観察が必要である。

P-028-9

急性期脳卒中患者における経鼻胃管から半固形栄養剤投与の安全性に関する検討

¹三宿病院 神経内科, ²東邦大学医療センター大森病院 神経内科○長澤潤平¹, 山田立子¹, 仲村敬和¹, 岩本康之介¹, 清塚鉄人¹, 池田 憲², 岩崎泰雄²

【はじめに】 脳卒中診療において意識障害や嚥下障害に起因する経口栄養摂取困難な症例を経験する機会が多い。その際, 経鼻胃管から液体栄養剤の投与が一般的であるが, 胃食道逆流に伴う誤嚥性肺炎や投与時間が半固形栄養剤に比べ長いなど種々の問題も存在する。一方, 半固形栄養剤は胃瘻からの投与が一般的であるが, 胃瘻は侵襲的な処置でもあり家族や本人からの同意が得られない場合もある。そこで当院では経鼻胃管から半固形栄養剤を投与する試みを行い, 安全かつ良好な経過を得たので報告する。【方法】 2011年4月1日から2013年3月31日までに入院した急性期脳卒中患者のうち経口摂取困難であった135名に経鼻胃管から半固形栄養剤を投与し, 経管栄養に起因する合併症および栄養状態について検討をした。全例とも経鼻胃管は16Fr, 半固形栄養剤はテルミールPGソフト®を使用した。栄養状態は投与前と退院時もしくは経鼻胃管栄養終了時の血清アルブミン値で評価した。【結果】 全例とも経鼻胃管からの半固形栄養剤の投与は可能であり, 1回の投与時間は15分以内であった。デバイス関連合併症としてチューブ閉塞, 破損は認めなかった。投与期間中の誤嚥性肺炎の発生は26人(19.2%)であり, 肺炎により永続的に経鼻胃管から半固形栄養剤の投与を断念するようなケースはなかった。血清アルブミン値(mg/dl)は投与前2.96±0.54で投与後2.98±0.51でほぼ不変であった。【考察】 テルミールPGソフト®は粘度20,000mPa・sと市販の他の半固形栄養剤と比べ粘度は高いが, 16Frの経鼻胃管から安全に投与可能であった。半固形栄養剤は液体栄養剤より胃食道逆流は少ないことが知られており, 経鼻胃管から投与が可能なのは脳卒中患者の誤嚥性肺炎の発生リスクを軽減し, 身体機能向上に寄与する可能性が示唆された。

P-028-10

MNA-SFを用いた急性期脳梗塞患者における栄養評価と転帰の関係

¹三宿病院 神経内科, ²東邦大学医療センター大森病院○清塚鉄人¹, 長澤潤平¹, 山田立子¹, 仲村敬和¹, 岩本康之介¹, 池田 憲², 岩崎泰雄²

【目的】 脳卒中診療において栄養管理の重要性は知られており, 栄養状態は予後を左右する因子である。また初期栄養状態の適切な評価は急性期治療を行う上でも重要である。MNA-SF(Mini Nutritional Assessment Short Form)は高齢者の栄養状態を簡便に判定することができる実用的な栄養評価法である。MNA-SFを用いた高齢者の急性期脳卒中患者の転帰との関係を検討した。【方法】 2012年10月1日より2013年8月31日までの間に当科へ入院した65歳以上の急性期脳梗塞のうち, MNA-SFの評価が可能であった38人(男性17名, 女性21名, 平均年齢79.6±8.0歳)を対象とした。評価項目は入院時のMNA-SF, mRS, 退院時mRSとし, それぞれMNA-SFの点数に応じて低栄養群(0~7点), 低栄養の恐れがある群(at risk群)(8~11点), 栄養良好群(12~14点)にわけて検討した。【結果】 MNA-SF低栄養群は11名, at risk群は17名, 栄養良好群は10名であった。各群の入院時の平均mRSは低栄養群で4.2, at risk群で3.5, 栄養良好群で2.6であり, このうち低栄養群は栄養良好群(P<0.01), at risk群(P<0.05)に比べ有意に重い傾向があった。また, 各群の入院時のmRSの比較は低栄養群では栄養良好群に比べ有意に改善が乏しかった。(P<0.05)【考察】 MNA-SFを用いた入院時の栄養状態評価は急性期病院退院時の機能予後を推測する上で有用である可能性が示唆された。低栄養が疑われた場合はより早期に積極的に栄養管理を行い予後改善を図る必要がある。

P-029-1

無症候性頸動脈狭窄症における狭窄度進行に関連する因子の検討

熊本大学大学院生命科学部 神経内科学分野

○渡邊聖樹, 中西俊人, 本多由美, 加藤勇樹, 松原崇一郎, 井上泰輝, 奥村幸祐, 高松孝太郎, 平原智雄, 植田明彦, 中島 誠, 安東由喜雄

【目的】 無症候性頸動脈狭窄症において狭窄が進行することがあるが, 関連する因子に関しては明らかとなっていない。本研究では本症患者における頸動脈狭窄度進行に関連する因子を明らかにすることを目的とした。【方法】 当院において頸部血管超音波で6ヶ月以上経時的に観察している無症候性頸動脈狭窄症患者を対象とした。頸動脈狭窄は, 頸部血管超音波にて European Carotid Surgery Trial (ECST)法にて50%以上と定義した。狭窄度進行は, ECST法にて経時的に10%以上進行した非進行群と定義した。進行群と非進行群間で, 年齢, 性別, 狭窄率 (ECST法), 糖尿病, 高血圧, 脂質異常症, 慢性腎疾患, 末梢動脈疾患, 冠動脈疾患, 喫煙歴, 対側病変, 抗血小板薬の併用, 抗凝固薬の併用について群間比較を行った。【結果】 全22例のうち6例(27.2%)に狭窄進行を認めた。うち2例で頸動脈内臓動脈瘤が実施された。その他は, 高齢, 狭窄率80%以下などの理由で薬物治療が継続された。経過中に症候化した症例は1例のみであり(4.5%), プラーク内出血により高度な狭窄進行を認め, 一過性黒内障症を発症した抗凝固療法中の患者であった。進行群および非進行群にて各因子に明らかな統計学的有意差は認められなかったが, 進行群では非進行群に比して対側病変 (50% vs 18.8%, p = 0.15), 抗凝固薬の併用 (33.3% vs 12.5%, p = 0.10)が多い傾向にあった。【結論】 無症候性頸動脈狭窄において狭窄進行を認める例は少なくない。特に両側病変や抗凝固療法中の患者においては注意が必要である。

P-029-2

脳梗塞患者におけるABIと退院時mRSの検討

山口県立総合医療センター 神経内科

○志賀裕二, 廣重美和, 春木明代, 福迫俊弘

【目的】 足関節-上腕血圧比 (ABI : Ankle Brachial Pressure Index) は末梢性動脈疾患の有無ならびに粥状硬化の進行度を評価する上で簡便な検査である。ABIを測定された脳梗塞患者において, ABI値が予後予測因子となりうるかを検討する。【方法】 2010年7月1日から2013年6月30日の間に当院を受診され, 脳梗塞あるいはTIAにて当科に入院となった673例のうち, ABIを施行された470例に対して, ABIが0.9未満と0.9以上で分類し, mRSで退院時の予後評価をおこない両群間の比較検討をおこなった。ABIの測定には2010年7月から2011年2月までは血圧脈波検査装置 BP-203RPE (OMRON) を使用し, 移行期間を経て, それ以降は血圧脈波検査装置 BP-203RPEIII (OMRON) を使用した。脳梗塞は病型毎に分類し, 高血圧・糖尿病・脂質異常症などの血管リスクの有無を調べた。mRSは2以下を予後良好群とし, 3以上を予後不良群とした。【結果】 男性294例, 女性176例, 年齢内訳は39歳~97歳で, 臨床病型はATBI237例, 心原性脳塞栓84例, ラクナ梗塞89例, その他13例, TIA47例であった。その他の内訳としては悪性腫瘍に伴う塞栓症, 椎骨動脈解離に伴う脳梗塞などであった。血管リスクでは高血圧を指摘されている患者が一番多く, 272例であった。ABI低値群は41症例で全体の8.7%であった。脳梗塞の病型ごとに評価した際にmRS3以上の割合が高かった病型は, 多い順に心原性, ATBI, ラクナの順であった。さらにABI低値と高値で分類した場合, ABI低値群ではATBI, 心原性, ラクナの順であり, ABI高値群では心原性, ATBI, ラクナの順であった。ABI高値群に比べてABI低値群ではmRS3以上の割合が高かった。【結論】 脳梗塞の病型による差はあるがABI低値の場合予後不良なる可能性が高い。特にATBI群においては予後不良の予測因子となる可能性がある。ABIは施行簡便な検査であり, 侵襲も少ないため脳梗塞患者において積極的検査が望まれる。

P-029-3

ソナゾイドを用いた造影頸動脈エコー検査はより正確に内頸動脈狭窄を評価可能である

川崎医科大学脳卒中医学教室

○坂井健一郎, 江畑琢矢, 佐藤貴洋, 長井弘一郎, 作田健一, 下山 隆, 山下真史, 小林和人, 青木淳哉, 佐治直樹, 植村順一, 松本典子, 芝崎謙作, 木村和美

【背景と目的】ソナゾイドを用いた造影頸動脈エコー検査は頸動脈の内腔を鮮明に描出することが可能である。今回の目的は、従来の頸動脈エコー検査と比較して、造影頸動脈エコー検査がどの程度正確に内頸動脈狭窄を評価できるかを調査した。【方法】2012年11月から2013年、7月の間で、脳血管造影検査(DSA)を施行した患者を前向きに登録した。対象患者は脳血管造影検査から1週間以内に、パワードプラを用いた従来の方法を行い、次に造影頸動脈エコー検査を行った。造影頸動脈エコー検査は、造影剤はフルフルブタン;ソナゾイドを用い、経静脈的に1.5ml投与し生食10mlで後押しを行った。内頸動脈の狭窄はDSAでNASCET法を用いて狭窄率を算出した。従来の方法とCEUSも同様の方法で内頸動脈狭窄を算出した。DSAでのNASCET法による狭窄率を基準値として、従来の方法とCEUSとそれぞれについての狭窄度を比較した。

【結果】対象となった患者は42例(平均年齢62.4±9.07, 男性68.7%)で、対象となった血管は84血管であった。内頸動脈の平均狭窄率はDSAで19.4%±27.9, 従来の方法で40.9%±30.7, CEUSで26.8%であった。従来の方法とDSAとの相関関係は $r=0.869$, $p<0.001$ であった。CEUSとDSAとの相関関係は $r=0.947$, $p<0.001$ とより強い相関関係にあった。Figure2.ではDSAに対するCEUS(赤○)と従来の方法(青△)の散布図と近似曲線をそれぞれ示した。近似線はCEUSの方が従来の方法と比較してよりDSAに近かった(CEUS vs. 従来の方法: $R^2=0.90$ vs. $R^2=0.75$)。

結語

CEUSは、ドブラー法より正確に狭窄度を診断することが可能であった。

P-029-4

A Role of Transesophageal Echocardiography in Elderly with Cerebral Infarction

¹Neurology, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital, ²Cardiovascular Medicine, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital, ³Clinical laboratory department, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital
○Satoru Morimoto¹, Jun Tanaka², Chieko Sakurayama³, Tadashi Komiyama¹, Yasushi Nishina¹, Kazumasa Harada², Kazutomi Kanemaru¹

【Aim】The aim of our study was to estimate the accurate etiology of cerebral infarction (CI) and determine appropriate treatments as antiplatelet and anticoagulant in elderly with CI.

【Methods】A series of 22 consecutive patients (mean age 74±8 years, gender 8 females) was diagnosed CI by neurological examinations and head MRI. All the patients underwent ultrasonography of the carotid artery or cervical 3D-CT angiography, transthoracic echocardiography (TTE), transesophageal echocardiography (TEE) with micro bubble contrast under valsalva maneuver, and ECG. The etiology of CI was classified into two types, 1) atherosclerosis including aortic or cervical artery embolism and 2) cardiogenic or paradoxical embolism due to patent foramen ovale (PFO) with right-left shunt (RLS).

【Results】Atrial fibrillation (Af) was detected in 8 of 22 patients. Left atrial thrombus was detected in 3 patients with Af and PFO with RLS was also diagnosed in 3 patients without Af. Furthermore, a half of Af patients had mobile and ulcerative plaque in descending aorta to arch. Not TTE but TEE showed these findings. Additionally there were no complications by TEE.

【Conclusions】Our study revealed by using TEE that the two types of etiology co-existed in elderly with CI. TEE was useful to estimate accurate etiology of CI, which may be important to decide appropriate medications as antiplatelet and anticoagulant.

P-029-5

椎骨動脈平均血流速度の低下と脳底動脈狭窄との検討-第2報-

¹獨協医科大学病院 神経内科 脳卒中部門, ²獨協医科大学病院 神経内科
○岡村 穂¹, 岡部龍太¹, 竹川英宏¹, 鈴木圭輔², 岩崎晶夫¹, 西平崇人¹, 浅川洋平¹, 石井悠子¹, 平田幸一²

【目的】頸動脈エコー図における椎骨動脈(vertebral artery: VA)の閉塞、狭窄診断は、血流速度や血管径を使用した診断基準が多用されているが、両側VAの平均血流速度が18cm/s未満の詳しい検査は報告されていない。前回われわれは、両側VAの平均血流速度が18cm/s未満となった症例を対象に、脳底動脈(basilar artery: BA)狭窄および閉塞の有無を検討し報告した。今回症例数を増やし、再検討を行ったので報告する。【方法】頸動脈エコー図にて、両側VAの平均血流速度(TAMV)が18cm/s未満の90例を対象とした。BA狭窄および閉塞診断はMR Angiography(MRA)または脳血管撮像(cerebral digital subtraction angiography: DSA)で行い、狭窄群と非狭窄群の血流速度(拡張末期決流速: EDVおよびTAMV)の差異をMann-Whitney U検定で検討した。なお本研究は当院倫理委員会承認された。【結果】対象の平均年齢は73.3歳。患者背景は、脳梗塞52例、脳出血3例、その他はスクリーニング目的であった。BAに狭窄や閉塞が認められたのは31例(34.4%)であった。BA狭窄群と非狭窄群の血流速度は、TAMVが狭窄群で12.4cm/sec、非狭窄群の14.6cm/secと比較し有意に低下していた($p<0.001$)。一方EDVも狭窄群6.1cm/sec、非狭窄群8.0cm/secと前者で有意に低値を示した($p<0.01$)。【結論】BA閉塞とVAの血流波形に相関がないとする報告もあるが、本検討では関連が示された。TAMVおよびEDVは狭窄群でより低下するため、BAの狭窄または閉塞診断の一助になると考えられた。

P-029-6

脳血栓症の病態形成因子である左心房機能低下の経胸壁心エコーでの検討

名古屋第一赤十字病院 神経内科

○満岡典雅, 長谷川愛, 水野遼子, 蛭薙智紀, 安藤孝志, 北村久美子, 馬淵直紀, 後藤洋二, 真野和夫

【目的】脳梗塞患者の急性期においては心機能の低下が予想され、特に左心房機能の低下が脳梗塞発症に関連している可能性が考えられている。我々はこれまで経胸壁心エコーで計測されるeおよびE/Aで計測される早期の左心房拡張機能の低下が血栓性脳梗塞の病態形成に関与している可能性を示した。今回我々は新たに検討因子として左心房容積を加えて、経胸壁心エコーでルーチンとして計測される左心房機能と頸動脈エコーで計測されるブラークスコア、および線溶系活性との関係を脳梗塞急性期患者で検討した。【方法】2012年4月から2013年11月の間に脳梗塞急性期にて入院し、血栓性脳梗塞と確定診断された患者280名の、急性期の経胸壁心エコー検査結果を検討した。経胸壁心エコーの計測値一般との検討の他に、左心房機能および拡張機能の評価の指標として拡張早期波速度(E)、心房収縮期波速度(A)、拡張早期僧帽弁輪運動速度(e)の計測値およびE/A値、E/e'値、左心機能の指標として左室駆出率(EF)をこれまでの研究と同様に検討するとともに、3D経胸壁心エコーにより左心房容積を計測した患者43名についてこれも検討した。これらのパラメータを、動脈硬化の指標である頸動脈エコーのブラークスコアおよび線溶系活性のマーカーである入院時採血のD-dimer値と比較検討した。【結果】早期の左心房機能低下の指標であるeおよびE/Aは脳梗塞急性期のブラークスコアと負の相関を示した($p<0.05$)が、D-dimerとは統計的に有意な相関を示さなかった。一方進行した左心房機能低下を反映する左心房容積はブラークスコアともD-dimerとも有意な相関を示さなかったが、症例数が少なく今後の検討を要する。【結論】早期の左心房機能低下がeおよびE/Aに反映される事を考えると、左心房機能低下は早期から脳梗塞患者における頸動脈硬化の悪化および血栓形成性につながり、脳梗塞発症の危険因子となる可能性が考えられた。

P-029-7

12誘導心電図のP波最大幅および胸部X-Pの血管脚幅と心原性脳塞栓症との関連性について

昭和大学藤が丘病院 脳神経内科

○杉江正行, 飯塚孝都子, 岩波弘明, 大中洋平, 板谷一宏, 清水裕樹, 神谷雄己, 市川雄雄

【背景】12誘導心電図におけるP波最大幅が110msを超える症例では、左右心房間における刺激伝導系の障害が示唆され、近年、新たな心原性脳塞栓症の危険因子である可能性が報告されている。一方、血管脚幅(VPW:vascular pedicle width)は、胸部X線写真上の縦隔における大血管シルエット幅のことで、血管内容量の推定に利用される。今回、我々は、入院時に洞リズムであった急性期脳梗塞症例に対し、P波最大幅とVPWを用いることで、心原性脳塞栓症の診断精度が向上するか検討した。【対象・方法】急性期脳梗塞のうち、入院時心電図で洞リズムであった223例を対象として次の検討を行った。1. 入院時心電図におけるP波最大幅をもとに、A群:80ms(n=45), B群:90ms以上~120ms未満(n=111), C群:120ms以上(n=64)の3群に分け、最終診断が心原性脳塞栓症である頻度を検討した。2. C群全例における血管脚幅を測定し、最終診断とした心原性脳塞栓症と非心原性脳塞栓症と比較した。なお、血管脚幅は、入院時の胸部X-Pにおける左鎖骨動脈の大動脈分岐部と上大静脈の右気管支交差部との距離とした。【結果】1. 最終診断が心原性脳塞栓症であったのはA群4例(9.0%), B群8例(7%), C群24例(36%)であり、C群で有意に高率であった($p<0.05$)。2. C群を対象に測定した血管脚幅は、心原性脳塞栓症群(n=24)で平均65.5mm、非心原性脳塞栓症群(n=40)で平均53.0mmであり、心原性脳塞栓症群で有意に拡大していた($p<0.01$)。【結論】入院時心電図で洞リズムを呈する急性期脳梗塞において、12誘導心電図でのP波最大幅が120ms以上で、かつ、血管脚幅が大きい症例は、心原性脳塞栓症である可能性が高いことが示唆された。

P-029-8

急性期心原性脳塞栓症を合併した発作性心房細動患者の洞調律時心拍数変動解析

長崎大学病院 脳卒中センター

○辻野 彰, 立石洋平, 濱邊順平

【目的】心房細動による心原性脳塞栓症(CES)は、近年、増加の一途であるが、発作性心房細動(PAF)は持続性と比較しても脳塞栓症の発症リスクに差がないとされている。しかし、心拍数のリズム変動が塞栓症発症に及ぼす影響について十分な検討がなされていないのが現状である。今回は、急性期心原性脳塞栓症を合併したPAF患者において洞調律時の心拍数変動解析を行った。【方法】TOASTの分類で心原性脳塞栓症(CES)と診断され、発症から2週間以内にホルター心電図を装着して心電図解析を行なって洞調律であった症例6名(現在症例蓄積中)に対して心拍数変動解析を行った。さらに心不全マーカーや凝固・線溶系マーカー、頭MRIにおける再発の有無などのパラメータで検討を加えた。心拍数解析には、時間領域解析の評価指標として、RR間隔の平均値(RR)、RR間隔の標準偏差(SDNN)、隣り合ったRR間隔の差の二乗の平均値の平方根(RMSSD)などを用いた。周波数領域解析の評価指標としては、最大エントロピー法を用いたスペクトル解析から算出されるパワースペクトルの総和(TF:0.0001~0.5Hz)、高周波成分のパワー(HF:0.15~0.4Hz)、高周波成分と低周波成分(LF:0.04~0.15Hz)のパワー比(LF/HF)を用いた。【結果】急性期CESを合併したPAF患者における洞調律時の心拍変動の各指標は、塞栓再発群においてSDNN、HF、TFが減少しLF/HFが上昇する傾向にあった。ほか、塞栓再発群<D-dimerが低下傾向にあった。【結論】塞栓再発群では交感神経機能優位になっていることが予測された。

P-029-9

経頭蓋Color Duplex Sonographyによる椎骨・脳底動脈の血流自動調節能の連続評価

¹恵心会 京都武田病院 脳神経科診療科, ²恵心会 京都武田病院 放射線科, ³星ヶ丘厚生年金病院 脳卒中科, ⁴京都府立医科大学 大学院医学研究科 神経内科学, ⁵京都府立医科大学附属北部医療センター 神経内科学
○塩貝敏之¹, 山本真佑実¹, 有馬有香¹, 小山真理¹, 山坂大地², 井上 圭², 吉川健治³, 水野敏樹⁴, 中川正法⁵

【目的】椎骨・脳底動脈(VBA)系の脳血流自動調節能(AR)を、経頭蓋Color Duplex Sonography (TCDS)を用いて体位変換時のモニタリングからVBA血流動態を連続評価し、その意義を明らかにする。

【方法】健康成人5例、疾患7例: 降圧薬内服中の高血圧(HT)2例、糖尿病を伴うラクナ梗塞(LI)1例、脊髄小脳変性症(SCD)を含むその他のめまい4例を対象とした。TCDSは、SonoS5500 (Philips)のS3探触子で固定装置(Sonopod)に装着、BA又はVA (V4)の血流動態を連続モニタリングし、同時にベッドサイドモニターにて、上腕血圧、心拍、呼吸酸素飽和度を1分毎モニタリングした。体位変換は、臥位又は座位3-5分、立位3-5分(症状出現で中止)を、2回繰り返した。評価は、a)臨床症状(めまい、たちくらみ、失神など)、b)血圧: 収縮期・平均・拡張期血圧(SBP, MBP, DBP), c) TCDS: Time-averaged maximum velocity (Vmax)とPulsatility index (PI), d) Estimated Cerebrovascular Resistance (eCVR) = MBP/VmaxとAutoregulation Index (ARI) = (ΔeCVR/ΔMBP), ΔeCVR = (eCVR2-eCVR1)/eCVR1, ΔMBP = (MBP2-MBP1)/MBP1にて行った。

【結果】a)臨床症状: LIとSCD例で、起立中めまいのため継続不能であった。b)血圧: 全例DBP \geq 10mmHgの変化を認め、うち正常3例と疾患群CI1例を除く全例でSBP \geq 20mmHg変化し、SCD例で起立時に低下した。c)TCDS: 起立時の症状出現例では、ΔPIとΔeCVR高かった。e)ARIは、疾患例のみならず正常例でも、起立時毎に変動した。【結論】TCDSによる体位変換時の血流動態連続モニタリングは、VBAにおける自律神経機能状態とも関連したARの変化の連続的評価が可能である。

P-029-10

脳卒中患者の外来診療における脈拍触診および頸部聴診の有用性に関する検討

¹京都府立医科大学病院 神経内科, ²済生会滋賀県病院神経内科
○藤並 潤¹, 藤井明弘², 水野敏樹¹

【目的】脳卒中患者の外来診療における脈拍触診および頸部聴診の有用性を検討する。

【方法】2013年7月1日～11月30日に京都府にある三施設の神経内科外来を受診した脳卒中の既往がある患者に対して、外来診察時に脈拍触診と頸部聴診を行った。

【結果】259例の脳卒中既往患者(脳梗塞219例, TIA 26例, 脳出血14例)に対して433回の脈拍触診と343回の頸部聴診を行った。対象患者の年齢は71 \pm 7歳、男性は183例(70.7%)で、過去10年以内に259例中158例は頸部血管超音波検査を、122例はHolter心電図検査を各施設で評価していた。

過去に心房細動を指摘されたことがない患者220例中6例(2.7%)に脈拍の不整を検出し、うち2例は心電図検査で心房細動と診断した。過去に心房細動と診断された患者に対する脈拍触診は72回行い、うち37回(51.4%)で脈拍は不整であった。

頸部で血管雑音を聴取したもののうち両側性は17例で、既知の弁膜症が4例、新たに弁膜症を指摘したものが2例、既知の両側性血管病変が1例、新たに両側性血管病変を指摘したものが1例、不明/精査中が9例であった。また、片側性は11例で、既知の血管病変が5例、不明/精査中が6例であった。過去に頸部血管病変を指摘され、外科治療を受けていない患者23例の頸部聴診で血管雑音を聴取したのは9例(39.1%)であった。

【結論】脳卒中患者は心房細動や血管病変の高リスク群であり、感度は高くはないものの、外来診察時に脈拍触診および頸部聴診を行うことで、非侵襲的に発作性心房細動や経年的に出現してきた血管病変、弁膜症などを診断することが可能である。

P-030-1

睡眠中発症の脳梗塞例の約30%はNegative FLAIRを用いるとtPA静注療法の恩恵を得られる

川崎医科大学附属病院 脳卒中医学教室
○長井弘一郎, 青木淳哉, 木村和美

背景と目的: 睡眠中発症の脳梗塞患者(Wake-up stroke)の多くは、発症時間が不明であるためtPA静注療法を使用することができない。我々は、以前にFLAIRで脳虚血性変化を認めない場合(Negative-FLAIR)、発症4.5時間以内と推定でき、tPA静注療法を安全かつ有効に行えると報告した。

本研究の目的は1)睡眠中発症の脳梗塞患者の頻度と臨床的特徴を明らかにし、2) Negative-FLAIRという所見を用いた場合何%の睡眠中発症例がtPA静注療法の対象となり得るか推定することである。

方法: 発症12時間以内に来院した急性期脳梗塞患者を対象とした。初診時に頭部MRI DWI及びFLAIRを撮像した。神経学的重症度はNIHSSスコアを用いて評価した。広範囲な早期虚血変化はDWI-ASPECTSで3点以下と定義した。

結果: 816例(年齢75歳(66-83)、男性464例(57%))が登録された。WUS群は163例(20%)で、非WUS群は653例(80%)であった。NIHSSスコアの中央値はWUS群で7点、非WUS群で8点であった(p=0.313)。DWI-ASPECTSはWUS群、非WUS群のいずれも9点であった(p=0.795)。tPA静注療法施行例は非WUS群で183例(28%)であったのに対し、WUS群ではわずか8例(5%)であった(p<0.001)。Negative FLAIRを呈したのは、WUS群で67例(41%)であった。67例のうちtPA静注療法の診断基準から19例が除外された。(ASPECTS \leq 3の広範囲な梗塞: 8例、来院時血圧>185/110mmHg: 8例、血小板10万以下: 2例、PT-INR 1.7以上: 0例、2週間以内の手術の既往: 1例)、即ち、WUS群163例のうち48例(29%)がtPA静注療法の投与基準を満たした。

結論: 睡眠中発症の脳梗塞例のうち約30%は、Negative-FLAIRを使用するとtPA静注療法の恩恵を受けることができるかもしれない。

P-030-2

主幹動脈閉塞に伴う虚血性脳卒中における3T-MR T2*-weighted image所見とその変化

¹徳島大学病院 神経内科, ²徳島大学病院 脳神経外科

○山本伸昭¹, 寺澤由佳¹, 藤田浩司¹, 森垣龍馬², 里見淳一郎², 和泉唯信¹, 永廣信治², 梶 龍児¹

背景: 急性期虚血性脳卒中患者において、3T-MR T2*-weighted imageではhypointensity lesionが虚血部位に描出されることがある (Ischemic vessel sign, IVS)。tPA、もしくは血管内治療で再開通が得られた患者と再開通が得られなかった患者の間でIVS所見の違いを比較することで、自然歴及び血行再建に伴う変化を調べた。

対象、方法: 2009年1月から2012年12月までに当院に入院した急性期脳梗塞患者でtPAまたは血管内治療を行い完全再開通が得られ、治療前後でMRIが施行された患者 (Group 1, n=17, 男性 12名)、および上記期間にtPAを施行され再開通が得られなかった患者で、治療前後にMRIが施行された患者 (group 2, n=9, 男性 3)を対象とした。治療前後のIVSを比較し自然歴や血行再建による変化を調べた。IVSを比較しやすくなるために、IVS scoreを作成し、そのScoreを比較した。IVS scoreは中大脳動脈領域を9分割しIVSが各領域で陽性であれば1点を与えることとした。(IVS score: 0-9)

結果: 治療前のIVS scoreはgroup 1は5(中央値)、group 2は4であった。Group 1の再開通直後のIVS scoreはgroup 2に比べて有意に減少した。(group 1 vs. group 2, 1 vs. 3, p = 0.005) また、治療2時間後のIVS scoreはgroup 1, 2ともに0であった。

結論: 本研究からIVSは可逆性変化であることが示唆された。IVS出現にBOLD効果が関与していると考えられ、脳代謝も反映していると考えられる。IVSは虚血に伴い出現し、再開通に伴い消失する。また、自然歴としては脳梗塞の完成とともに消失する傾向があると考えられた。

P-030-3

急性期脳梗塞におけるhyperintense vessel signの頻度と臨床的意義に関する検討

¹諏訪赤十字病院 神経内科, ²諏訪赤十字病院 脳神経外科

○兼子一真¹, 木下通亨¹, 安出卓司¹, 和田直道², 小林辰也²

【目的】Hyperintense vessel sign(HVS)或いは, intraarterial high signalは主幹血管閉塞による急性期脳梗塞症例において、MRI-FLAIR撮像法で見られる所見として知られる。末梢血管内の血流速度遅延に伴う所見とされ、予後不良因子であるとの指摘もあるが、正確な臨床的意義については解明されていない。本研究では、急性期脳梗塞患者における本所見の頻度を明らかにし、病態と比較することにより臨床的意義を解明することを試みた。

【方法】2012年1月～12月までの1年間に当院に入院した脳梗塞例のうち、MRI-FLAIRを撮像し得た例について、発症から撮像までの時間、HVSの有無、脳梗塞病型(TOAST分類による)、閉塞血管、重症度(Barthel Index: BIによる身体機能評価)の推移を調査し、比較検討する。

【結果】1年間で全脳梗塞222例中、208例でMRA-FLAIRが施行されていた。病型別内訳はアテローム血栓性脳梗塞 (A群) 65例 (HVS+19例, HVS-46例)、心原性あるいは塞栓性脳梗塞 (E群) 59例 (HVS+29例, HVS-30例)、ラクナ梗塞: 70例 (HVS+2例, HVS-68例)、TIA: 14例 (HVS+1例, HVS-13例)であった。内頸動脈、中大脳動脈閉塞例にHVS陽性の頻度が高く、発症後6時間以内によく見られた。BIによる身体機能評価はHVS陽性症例数の多いA群とE群とにおいて、A群では入院時と退院時のBI点数で、HVS陽性者で改善しづらい傾向があり、E群では逆にHVS陽性者でBI点数が改善する傾向であった。

【結論】脳梗塞の病型を塞栓性に限れば、HVS陽性例で陰性例に比べ機能予後が良好である可能性が示唆された。

P-030-4

脳塞栓症における陳旧性皮質小梗塞の検出: 3T-MRIによる検討

¹三重大学大学院医学系研究科 神経病態内科学, ²三重大学大学院医学系研究科放射線医学

○伊藤 愛¹, 伊井裕一郎¹, 谷口 彰¹, 前田正幸², 富本秀和¹

【目的】皮質小梗塞の原因の一つとして微小塞栓があり、特に動脈-動脈塞栓症による小梗塞の可能性が指摘されている。われわれは一昨年の本学会において、3T-MR装置を用いたdouble inversion recovery (DIR)法で急性期および慢性期の脳塞栓症の皮質小梗塞を描出し、脳アミロイド血管症に伴う皮質微小梗塞との鑑別点について報告した。今回同じ方法を用いて、初発の急性期脳塞栓症患者における無症候性の陳旧性皮質小梗塞の頻度を検討した。

【方法】7例 (41.2%)の急性期脳塞栓症患者で3T-MR装置でDIR画像を撮像した。脳塞栓症の機序は、11例が動脈-動脈塞栓症、2例が心原性塞栓症、2例が奇異性塞栓症で2例が原因不明であった。

【結果】7例 (41.2%)に陳旧性の皮質小梗塞を認めた。そのうち5例が動脈-動脈塞栓症、2例が奇異性塞栓症であった。動脈-動脈塞栓症の5例では全例で急性期梗塞巣と同側の脳皮質に陳旧性小梗塞を認めた。奇異性脳塞栓症2例では、急性期梗塞巣と反対側の脳皮質内に陳旧性小梗塞を認めた。

【結論】3T-MRI DIR法によって、脳塞栓症患者の初発発作以前の無症候性皮質小梗塞を検出できる。急性期脳塞栓症の塞栓源の推定や、慢性期における皮質小梗塞の無症候性再発の検出に有用と考えられた。

P-030-5

SE法を用いた頸動脈MRプラークイメージングの臨床的検討

横浜労災病院 神経内科

○小玉 聡, 松野博優, 近田彩香, 北村美月, 中山貴博, 今福一郎

【目的】頸動脈狭窄性病変の画像診断として、MRプラークイメージングが注目されている。通常のSE法でも比較的良好なコントラストと汎用性を有し、プラークの性状を出血成分、脂質成分、繊維成分に良好に区別する事が可能であると報告されている。当院でSE法を用いて施行したMRプラークイメージングについて、画像所見と臨床像との対比をまとめ、この検査の臨床的意義を検討した。【方法】2012年10月から2013年10月まで、頸部MRAもしくは頸動脈超音波検査で頸動脈狭窄を疑われた患者24名(男性23名, 女性1名, 平均年齢72.8±8.5歳)を対象とした。頸動脈分岐部の脂肪抑制SE法T1強調画像(TR 600ms, TE 13ms), T2強調画像(TR 4500ms, TE 90ms)を撮像し、頸部血管エコーでの輝度および狭窄率、脳梗塞の有無を集計した。【結果】24例中、脳梗塞もしくは一過性脳虚血発作を起こした症候性は10例、無症候性は14例だった。T1強調画像で高信号、T2強調画像で等～高信号を示し、プラーク内出血をきたしていると考えられたものは10例(41.7%)で、これらの頸部血管エコーでの狭窄率(area法)は平均81.6%だった。T1強調画像、T2強調画像ともに等信号を示し、線維化プラークと考えられるものは11例(45.8%)で、頸部血管エコーでの狭窄率(area法)は平均75.6%だった。症候性の患者のうち、70.0%(7名)がプラーク内出血を疑う画像所見を示した一方で、無症候性の患者のうち、85.7%(12名)が線維化プラークを疑う画像所見を示した。狭窄率80%以上の高度狭窄を示した例のプラークの性状は様々だった。【結論】SE法によるMRプラークイメージングで出血が見られるものは、脳梗塞の危険因子と考えられ、既報告と一致した。狭窄率の高いプラークの性状は様々であり、頸部血管エコーも組み合わせる必要がある。

P-030-6

頭部MRアンギオグラフィーで描出される内頸静脈逆流の超音波学的検討

金沢医療センター 神経内科

○坂尻顕一, 新田水俊

【目的】内頸静脈逆流は、正常圧水頭症や一過性全健忘との関連で注目されている。我々は、頭部MRアンギオグラフィー(MRA)で描出される内頸静脈の病的意義につき、両疾患を視野に入れた頸静脈エコーにて検討した。【対象と方法】2011年12月～2013年11月までの2年間に頭部MRAで内頸静脈が描出された13名、男性7名、女性6名(70.4±9.1歳)。症状や疾患、頭部MRAで描出された頭蓋内静脈の部位、また内頸静脈血流の体位性変動を検討した。頭部MRAは1.5T Tesla、3D-TOF法を用い、頸静脈エコーはカラドップラー法とパルスドップラー法を用いた。2例で左上肢から静脈造影を施行した。【結果】回転性眩暈や身体浮遊感を含め種々の症状が、また脳卒中や頸椎症など種々の疾患がみられた。1例のみ水頭症が疑われたが、一過性全健忘はなかった。頭部MRAでは全例で左のみで静脈が描出され、S状静脈洞5例、下頸体静脈3例、(S状+下頸体静脈)4例、内頸静脈のみは1例だった。2例を除き臥位で逆流性、座位で順行性の血流を示した。静脈造影を施行した2例とも、鎖骨胸骨上の側副血行路を経由し対側の血流を有した。【結論】頭部MRAで描出される左内頸静脈や頭蓋内静脈は、ほとんどが臥位時の同静脈の逆流を示すことが確認された。また、臥位時の左内頸静脈逆流は、座位時には順行性を呈する例がほとんどである。これらに伴う特異的な症状はなく、病的意義は乏しいと考えた。

P-030-7

発症24時間以内にMRI-CASL画像を撮像した心原性脳塞栓症例の検討

福井大学医学部附属病院 神経内科, 福井大学医学部 放射線科

○山村 修¹, 神澤朋子¹, 榎本崇一¹, 山手康司¹, 白藤法道¹, 村松倫子¹, 松永晶子¹, 濱野忠則¹, 山元龍哉², 木村浩彦²

【目的】心原性脳塞栓症(cardioembolic stroke, CES)急性期における脳出血や脳浮腫の合併は、治療法の選択に大きな影響を与える。我々はMRIの脳血流画像法であるContinuous arterial spin labeling(CASL)画像を用い、CES発症早期の灌流低下域と頭蓋内合併症の関係について検討した。【対象】2011年12月1日から2013年11月30日までの期間で、発症24時間以内に頭部MRIの拡散強調画像(diffusion weighted image, DWI)とCASL画像を撮像し、発症10日以内に頭部CTを撮像しえたCES連続7例(男性4名, 女性3名, 79.9±9.0歳)を対象とした。対象は中大脳動脈閉塞症(middle cerebral artery occlusion, MCAO)例で初回のMRI画像で出血を伴わない症例に限り、急性期における脳出血及び著明な脳浮腫合併の有無を比較した。DWIにおける梗塞領域はAlberta Stroke Programme Early CT Score(ASPECTS)WI法を用いて評価した。CASL画像における灌流低下域の評価はASPECT法(10点)を適用したが、尾状核(C)、レンズ核(L)、内包(IC)を分離して判定することは困難であることから一括3点で加算した。【結果】無症候性出血の合併は3例、症候性出血は1例、著明な脳浮腫が2例、出血なしが1例であった。ASPECTS+WIは無症候性出血例が7.7±1.2点、出血なし例が7点、症候性出血例が6点、著明な脳浮腫例が0.5±0.7点であった。CASL画像におけるASPECTSは症候性出血例が6点、無症候性出血例が4.0±1.0点、出血なし例が4点、著明な脳浮腫例が0点であった。【結論】MCAOを呈する急性期CES例において、広範な梗塞領域を有する場合と脳灌流低下域と梗塞領域の差異が乏しい場合は、重篤な合併症の併発を念頭に治療法を選択する必要がある。

P-030-8

鎖骨下動脈狭窄・閉塞における頭頸部MRAに関する検討

¹伊那中央病院 脳卒中センター 神経内科, ²伊那中央病院 脳卒中センター 脳外科○清水雄策¹, 小山淳一², 永松清志郎¹, 吉田拓弘¹, 花岡吉亀², 沼沼勝彦¹, 佐藤 篤²

【目的】左鎖骨下動脈狭窄・閉塞は、鎖骨下動脈盗血症候群を起こすことが知られている。今回、我々は当該患者の頭頸部MRAに関して検討した。【対象・方法】2011年4月～2013年11月までに最終的に鎖骨下動脈狭窄あるいは閉塞を認めた患者の頭頸部MRA所見に関して分析した。患者は8例で男性6例、女性2例で、平均年齢は男性68.5歳、女性73.5歳であった。MRI施行の対象病名は、左鎖骨下動脈狭窄が1例、急性期脳梗塞4例、一過性全健忘1例、認知症1例、耳鳴り1例であった。【結果】軽度の鎖骨下動脈狭窄で椎骨動脈to and flowの1例を除き、頭部MRAでは両側椎骨動脈が描出され、頸部MRAでは正常側の椎骨動脈のみが描出されていた(Subclavian Steal Sign)。【考察】Subclavian Steal Signが出現する理由は、MRA施行の際に上部から入ってくる血流を消すように撮像されているためである。頭部MRAの左椎骨動脈は、右椎骨動脈からの流れであり、それがスラブ内であればスラブの上からの流れでないで消えないと考えられる。頸部MRAで大動脈弓まで撮像する場合もあるが、呼吸性変動でartifactが入りやすく、病巣が同定できないことも多々ある。また、脳ドックなどでは頸動脈分岐部が中心で、胸部まで撮像することは少ない。これらから、Subclavian Steal Signは有用であると考えられる。【結論】Subclavian Steal Signは鎖骨下動脈狭窄・閉塞の可能性を考えるのに有用である。今後、症例数を増やし検討していきたい。

P-030-9

延髄外側症候群のT1強調画像における椎骨動脈内信号変化と椎骨動脈解離との関係の検討

¹横浜市立みなと赤十字病院 神経内科, ²東京医科大学大学院 脳神経病態学○岩澤絵梨¹, 銭谷恰史¹, 金澤俊郎¹, 石橋 哲², 田中宏明¹, 水澤英洋²

目的: 脳動脈解離において脳MRIではT1強調画像で急性期に動脈壁内血腫が高信号病変として描出されることが知られている。延髄外側症候群の病因と、椎骨動脈内のT1強調画像の信号強度の関連を調べる。方法: 2006年12月～2013年11月に当院で診断した急性期延髄外側症候群20例の臨床情報およびMRI(BPAS(Basiparallel Anatomical Scanning)頭頸部MRA画像を分析した。病因についてはMRAやBPAS画像で椎骨動脈解離所見が得られた場合突然発症の頭痛がありアテローム血栓性あるいは心原性の危険因子がない場合は動脈解離と診断した。解離の画像所見がなく心原性の原因を有する場合は心原性アテローム血栓の危険因子があり他の原因がない場合はアテローム血栓性とした。T1強調画像の患側椎骨動脈内の信号強度を大脳白質と比較して①低信号、②等信号、③高信号(斜台と同程度の高信号を③、それ未満を②)に分類した。対照群として脳梗塞以外の原因で脳MRIを撮影した年齢性別の一致する20例を用いた。結果: 20例のうち椎骨動脈解離が8例アテローム血栓性が10例心原性が1例分類不能が1例であった。椎骨動脈T1信号は対象20例では①低信号7例(35%)、②等信号6例(30%)、③高信号7例(35%)で対照群では各1(5%)、9(45%)、0例であった。解離8例中の6例では患側椎骨動脈内にT1高信号を認め、うち2例は初回MRI(発症から平均3日後)でT1高信号が認められ、4例では初回のMRI(同1.3日)では認められなかったが再検したMRI(同37.5日)で出現した。高信号を確認できなかった解離のうち1例はMRIの再検がなかった頭痛で発症したが画像的に解離が得られなかった分類不能の1例で高信号を認めた。アテローム血栓性及び心原性では高信号は見られなかった。結論: 延髄外側症候群では特に椎骨動脈解離が原因の場合には経時的にMRIを施行することにより発症1ヶ月以内に椎骨動脈のT1強調画像高度高信号が認められることが多く、診断に有用である。

P-030-10

脳虚血の血管再開通後のMRAにおける血管拡張像の有無の検討

国立病院機構 京都医療センター 神経内科

○端祐一郎, 安田 謙, 吉永健二, 村瀬永子, 大谷 良, 中村道三

【目的】臨床的に一過性の巣症状を認めた際、てんかん発作と一過性脳虚血発作(TIA)の鑑別が時に問題となる。てんかん重症状態では、MR angiography(MRA)で焦点部位の血管拡張像を認める事が知られており、焦点部位での血流上昇を反映していると考えられている。同様に、脳虚血の血管再開通後に虚血部位の過灌流を認める事が報告されている。従って、理論的には脳虚血の血管再開通後も、てんかん重症状態の時と同様に、MRAでの血管拡張像を認める可能性があるが、実際にそのような事象が存在するのかが検討した。【方法】脳虚血の血管再開通後にMRIが撮影される臨床的状況として、血栓溶解療法(経静脈的tPA投与)が施行された症例を選択した。当施設で2008年から2012年に経静脈的にtPAを投与した症例において、投与後のMRAで血管再開通後の血管拡張像を認めた症例がないか、検討した。血管拡張像は、対側の血管との比較、時間経過後の血管拡張像の消失を基準に、3名の神経内科医で判断した。【結果】全74症例のうち、経過中に再開通を認めたのは35症例で、そのうち20例はtPA投与後48hr以内の早期再開通であった。MRAでの血管拡張像を認めたのは1症例のみで、発症6日後のMRAであった。この症例のMRIでは広範な梗塞を伴っていた。早期再開通症例では血管拡張像を認めた症例はなかった。【結論】早期再開通を認めた20症例で血管拡張は認められず、脳虚血の血管再開通後にMRAで血管拡張像を認めるのは稀と考えられる。また、我々の検討では、血管拡張所見は広範な完成された梗塞を伴っている場合に限られた。てんかん発作と一過性脳虚血発作(TIA)の鑑別が問題になるような状況では、MRAでの血管拡張像はてんかん発作を示唆する所見と考えられる。

P-031-1

活動性悪性腫瘍に合併した脳梗塞の臨床像と治療の検討

東京医科歯科大学 大学院 脳神経病態学(神経内科)
○丸岡浩之, 石橋 哲, 横田隆徳, 水澤英洋

【目的】活動性悪性腫瘍に伴う脳梗塞には血液凝固亢進状態にあるものとなることがあり、前者はTrousseau症候群として知られている。活動性悪性腫瘍に伴う脳梗塞症例に対して臨床的特徴、治療法とその効果を検討した。
【方法】2007年から2013年に当科で診療された活動性悪性腫瘍に脳梗塞を合併した症例を後方視的に収集した。初診時の血液凝固亢進状態に関して、A群(FDP \geq 15.0 or D-dimer \geq 10.0)とB群(FDP $<$ 15.0 and D-dimer $<$ 10.0)の2群に分けた。両者の臨床像を比較し、A群内での治療法による効果の差を検討した。
【結果】20例(平均 69.7歳, 男性9例)が解析の対象となった(A群 13例, B群 7例)。凝固亢進状態を伴ったA群は卵巣癌, 膵臓癌の合併が多く、多臓器への転移(12例(92%) vs. 3例(43%))が多く、他の血管塞栓症の合併(6例(46%) vs. 1例(14%))が多く、3ヶ月以内の子後不良(7例(64%) vs. 0例)であった。脳MRIで複数の動脈支配領域に急性期病変を認めた症例も多かった(11例(85%) vs. 2例(29%))。A群内で急性期治療としてheparinを投与し、投与終了後に行われた抗凝固療法はdabigatranが2例, warfarinが1例, heparin皮下注が1例であった。warfarin例ではD-dimerが上昇し、開始1週間後に深部静脈血栓症を発症(PT-INR 1.69)した。dabigatran2例の開始2週間後のD-dimer値は発症時と比べてそれぞれ7.17 μ g/ml, 9.92 μ g/mlと低下していた。heparin皮下注でも開始2週間後のD-dimer値は1.91 μ g/ml(APTT 31.9s)とコントロール良好であった。
【結論】悪性腫瘍に脳梗塞を合併した症例中、凝固亢進状態となっていた症例ではそうでなかった症例に比べてより多くの血管領域に多発脳梗塞で発症し、転移癌の合併が多く、他の血管塞栓症を多く合併し、予後は不良だった。Trousseau症候群に伴う凝固異常に対する経口抗凝固薬の投与例ではdabigatranで一定の効果が見られたが、今後より多くの症例による検討が必要と考えられる。

P-031-2

担癌患者の脳梗塞14例の臨床的検討

三重県立総合医療センター 神経内科
○古田智之, 三木章子, 高橋 雄, 鈴木賢治

【目的】当院において経験した担癌患者の脳梗塞で14例の臨床的特徴を検討した。
【方法】2010年12月10日から2013年12月10日までの3年間に入院した脳梗塞患者471例中、担癌患者の脳梗塞患者14例(3.0%)を対象とした。各々の臨床症状および特徴について検討し、文献的考察を加えた。
【結果】平均年齢は70.1歳(47~85歳)、男性5例, 女性9例と年齢には幅があり女性に多く認めた。癌の種類は、肺癌3例, 食道癌1例, 胃癌1例, 胆管癌1例, 結腸癌3例, 乳癌1例, 子宮頸癌1例, 卵管癌1例, 卵巣癌1例, 子宮体癌1例と、婦人科系の固形癌が多く、次いで消化器科系が多かった。梗塞部位では、皮質のみが4例, 皮質を含む病変は7例, 皮質下のみは3例であり、皮質を含む病変が多かった。梗塞数は、10個以上は4例, 2~5個は8例, 1個は2例であった。複数の血管領域にわたり多発し、塞栓によるものが考えられた。出血性梗塞は1例あった。枕質は、経胸壁心臓エコーでは1例のみ検出された。全例においてD-Dimerの上昇あり、7例では著明な上昇を認めていた。
【結論】今回検討した症例はTrousseau 症候群の病態によるものと考えられた。血液凝固マーカーの上昇は他の脳梗塞でも生じ特異性は乏しいが、陽性率が高く、また上昇の程度も著明な症例が多かった。D-dimer 高値の症例では担癌患者であることも考慮し、全身の癌検索が必要である。

P-031-3

担癌患者における急性期脳卒中の臨床的検討

新潟大学脳研究所 神経内科
○上村昌寛, 赤岩靖久, 二宮 格, 下畑享良, 西澤正豊

【背景】担癌患者が経過中に急性期脳卒中を呈することは以前より知られている。一般的に担癌患者においては血栓症が多いと考えられるが、梗塞部位の分布や出血性脳卒中の頻度などについては詳しく分かっていない。
【目的】急性期脳卒中症例における担癌患者の頻度や臨床病型などについて明らかにする。
【方法】2007年1月から2013年11月までの間に当科に入院した連続687例の脳卒中症例の中で、担癌状態にあった症例を抽出し、後方視的に検討を行った。担癌状態とは未治療もしくは治療中の悪性腫瘍が存在している場合と定義した。脳卒中の病型はTOAST分類を使用し、各種危険因子、悪性腫瘍の性状、病変の分布などについて検討した。
【結果】687例中64例の担癌症例を認めた(9.3%)。64例中57例は虚血性脳卒中(89.0%)であり、残る7例は脳出血症例(11.0%)であった。虚血性脳卒中を呈した57例のうち8例はCES (14.0%)、9例はLAA (15.8%)と診断された。また28例(49.1%)で後方循環系の梗塞所見を認めた。3例はTIAと診断され、画像検査で明らかな病変は認めなかった。脳出血7例の出血部位は視床が3例, 皮質下が3例, 被殻が1例であった。今回の検討では悪性リンパ腫1例を除いて、残る全例が固形癌であった。
【結論】担癌患者における脳卒中は虚血性脳卒中の頻度が高く、後方循環系の梗塞を伴いやすい。

P-031-4

抗リン脂質抗体症候群における脳梗塞病型の検討

北里大学医学部 神経内科学
○阿久津二夫, 井島大輔, 金子淳太郎, 北村英二, 増田 励, 滝山容子, 飯塚高浩, 西山和利

【目的】抗リン脂質抗体症候群の患者に脳血管障害が合併しやすいことは知られているが、その病型は確定しにくい症例も多い。今回検討の目的は抗リン脂質抗体症候群患者に生じる血管障害の病型を明らかにすることである。
【対象・方法】対象は2007年以降、脳梗塞で当科に入院した患者のうち抗リン脂質抗体症候群の診断基準である札幌基準のシドニー改変を満たした症例とした。すなわちループスアンチコアグラント、もしくは中等度の力価以上の抗カルジオリピン抗体(以下抗CL抗体)または β 2グリコプロテインI-抗CL抗体が \geq 12週以上の間隔で2回以上陽性の場合、抗リン脂質抗体症候群と診断した。これらの患者に対して後方視的に発症様式・画像(MRI・MRA)・生体機能検査(頰動脈及び心臓超音波・ABI)・血管合併症などの検討を行った。
【結果】抗リン脂質抗体症候群は8例(女性7例)平均年齢43.6 \pm 6.3歳で6例にSLE合併を認めた。急性期脳梗塞・TIAは14回認められ、突発発症は7回、不詳5回、進行2回であった。閉塞血管として総頸動脈閉塞1回, 内頸動脈閉塞1回, 中大脳動脈水平部狭窄1回, 中大脳動脈分枝閉塞1回, 明らかな閉塞血管なし8回(ラクナ2回, 微小梗塞3回, 皮質微小梗塞3回)その他TIAと病巣拡大が各1回あり、総頸動脈閉塞の症例は頸部痛を伴い動脈硬化所見がなく動脈解離が疑われた。血管合併症としては下肢動脈閉塞2例, 狭心症・心筋梗塞2例, 上行大動脈解離1例, 肺塞栓1例, 腎不全1例を認めた。突発発症例で心房細動やもやもやエコー・左房内血栓を認めた症例はなかったが、心機能低下しBNPが480と心不全を示した例が認められた。
【結論】抗リン脂質抗体症候群に伴う血管障害の病型は突発するものが多いが、責任血管としては大血管から穿通枝・微小血栓とは広く認められ、一部には大血管の解離を疑わせる症例もあり注意を要する病態であると考えられた。

P-031-5

敗血症性DICに伴う脳梗塞の検討

藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院神経内科
○巨杉義蔵, 加子哲治, 野倉一也

【目的】重症感染や敗血症に伴いDICを基礎にもつ脳梗塞の臨床特徴を明らかにする。
【方法】過去3年間に当院で経験した感染性心内膜炎や悪性腫瘍を除く、上記病態を電子カルテ上で検索し臨床経過、炎症凝血学的マーカー、頭部画像を検討した。
【結果】症例は11例, 男性7例, 女性4例, 平均年齢81.4歳。基礎疾患は様々であった。敗血症, DICの原因は肺炎7例, 尿路感染症2例, 心不全1例, 不詳(反復性剖検あり)1例, 頭部CTまたはMRI撮影のきっかけとなった初発神経症状は麻痺(1例は嚥下障害)8例, 3例は意識障害であった。画像上の特徴は単発病変が4例でいずれも皮質性の中等大病変, 中等大病変+小梗塞多発の組み合わせ5例, 中等大病変+2カ所組み合わせが1例, 散在性微小梗塞が1例。発症時の血液検査では(以下平均値)はFDP 156.30-4.9mL, D-dimer 33.5(0-0.9)g/mL, 白血球数14018, CRP 14.9, LDH 532.2(119-229)U/L。予後では死亡6例であり、5例は生存した。DICが慢性化して再発を繰り返した剖検例(病理でもDICの原因は特定できなかった)があった。
【結論】敗血症性DICに伴う脳梗塞 11例を検討し、基礎病態としては肺炎が最も多かった。高齢者が多く半数以上が死亡した。画像上の特徴としては単独皮質領域梗塞も見られたが単独皮質領域梗塞+多数の小梗塞の組み合わせが多かった。機序としてFDP, D-dimerは当初から著明高値であり、高LDH血症を伴うことから、DICの全身臓器症状のなかでの脳という臓器における多発凝固を考えた。脳梗塞症状が先行する(初発症状が麻痺)症例があることに注意を要する。

P-031-6

全身性血管炎合併の脳梗塞に関する検討

熊本大学大学院生命科学研究部 神経内科学分野
○松原崇一朗, 渡邊聖樹, 中西俊人, 井上泰輝, 植田明彦, 中島 誠, 安東由喜雄

【目的】全身性血管炎合併の脳梗塞が増加しているが、その予後など詳細な検討はこれまでなされていない。当院に於ける、血管炎合併の脳梗塞に対する治療的アプローチと予後について検討する。
【方法】平成19年4月から平成25年11月までに当科で入院加療を行った脳卒中患者のうち、血管炎(好酸球性多発血管炎性肉芽腫症, 顕微鏡的多発血管炎など)を合併している症例に関して、症状, 発症機序, 基礎疾患, 治療, 予後などを後方視的に調査した。
【結果】上記期間内に於いて当科入院した脳卒中215症例のうち、7症例(3.25%)に血管炎の合併を認めた。血管炎の内訳はそれぞれ、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(EPGA)1例, 顕微鏡的多発血管炎(MPA)3例, 全身性エリテマトーゼス(SLE)2例, 悪性関節リウマチ(MRA)2例であった。全て虚血発症で、うち1例が過性脳虚脱発作, 1例が内頸動脈解離, 1例がラクナ梗塞, 3例が脳塞栓症であった。血管炎の増悪と考えられたEPGAの1例は、ステロイド治療であったが、その他の症例はそれぞれの機序に合わせた治療が行われた。退院時のmodified Rankin Scale (mRS)の平均値は3.4であった。特に塞栓性機序で発症した3例に関しては、いずれも初診時でNIHSS 20点以上と重症であり、治療抵抗性であった。またその3例とも退院時のmRS 5以上であり、特にrt-PAを投与したMRAの症例は、脳出血を来し不幸な転帰を辿った。
【結論】今回7症例のうち、1例は血管炎増悪であったが、それ以外は一一般的な脳卒中の機序が原因であった。一般に血管炎の合併は抗血小板薬・血栓溶解療法・血管内治療の禁忌ではないが、それら治療を行った群に関して、予後は良いとは言えず、出血の合併例も認めた。血管炎は脳卒中の危険因子と共に治療抵抗性、予後不良因子である。

P-031-7

中年女性の脳梗塞患者における子宮筋症の関与

順天堂医院 脳神経内科

○平健一郎, 山城一雄, 田中亮太, 黒木卓馬, 島田佳明, 服部信孝

【目的】子宮筋症は子宮内膜が子宮の筋層内で増殖し、月経痛や過多月経、子宮の増大などの症状を呈する疾患である。我々は子宮筋症を合併した中年女性の脳梗塞患者を経験し、その関与について検討した。【方法】2009年8月から2011年3月までに順天堂大学静岡病院および浦安病院の脳神経内科に入院した脳梗塞患者を対象に解析した。さらに2013年9月までの経過について調査をおこなった。【結果】521名の脳梗塞患者のうち4名(0.8%)に子宮筋症の合併を認めた。全例で皮質および皮質下に多発性脳梗塞がみられ、3例は多血管支配領域に脳梗塞を認めた。血液検査では3例で急性期に凝固線溶系の亢進、3例でCA125値の上昇がみられた。子宮筋症に対してホルモン療法のみ施行された2症例は、ホルモン療法終了後に脳梗塞の再発を認めた。一方で子宮摘出術を施行した2症例においては脳梗塞の再発を認めなかった。【結論】子宮筋症は中年女性において脳梗塞発症の危険因子である可能性がある。そのメカニズムとして、ムチン蛋白であるCA125や子宮内の組織因子の発現増加、あるいは月経などに伴う凝固異常症の関与が推測されるが、今後さらなる検討が必要である。

P-031-8

貧血を合併した急性期脳梗塞症例の年齢・性別・原因疾患の検討

埼玉医科大学総合医療センター 神経内科

○給前まや, 田島孝士, 原 渉, 山里将瑞, 田中 覚, 古谷真由美, 宮内敦生, 石塚慶太, 鈴木理人, 齋藤あかね, 久保田昭洋, 成川真也, 伊崎祥子, 小島美紀, 吉田典史, 三井隆男, 深浦彦彰, 野村恭一

【目的】急性期脳梗塞症例における貧血合併の頻度・年齢・性別・原因疾患を検討する。【方法】2012年9月から2013年8月の1年間に当院へ入院した発症48時間以内の急性期脳梗塞連続162例(男性109例・女性53例, 年齢68.8±12.7歳, 12~95歳)のうち、血色素量(ヘモグロビン値)が年齢性別補正された基準値以下であった症例を「貧血合併」と定義した。また、50歳以下の症例を「若年性」と定義した。各種統計学的検討を行い、 $p<0.05$ を統計学的有意差ありと判定した。

【結果】・貧血合併は33例(男性23例・女性10例, 年齢72.7±13.9歳, 46~95歳)に認められた。このうち若年性症例は4例(男性0例・女性4例, 年齢46.8±0.96歳, 46~48歳)であった。・貧血合併群の平均年齢は貧血非合併群に比して高齢であった(72.7±13.9歳 vs. 67.8±12.2歳, $p=0.04$)。

・貧血の原因疾患は、慢性腎臓病による腎性貧血8例(うち2例は血液透析導入)、悪性腫瘍8例(消化管がん4例, 前立腺がん2例, 卵巣がん1例, 白血病1例)、子宮筋腫5例, 血尿2例, 消化管出血1例, 腸腰筋血腫1例, 薬剤性1例, 原因不明7例であった。・貧血合併群のうち若年性症例群と非若年性症例群間の女性比率に有意差を認めた(100% vs. 20.7%, $p=0.001$)。

・貧血合併群のうち若年性症例は4例で、全例女性。原因疾患は全例子宮筋腫であった。【結論】

・当院に入院した急性期脳梗塞連続162症例の20.4%に貧血合併を認めた。・若年性の貧血合併脳梗塞症例は、全例女性であり、子宮筋腫が原因疾患であった。・非若年性の貧血合併脳梗塞症例では男性比率が高く、原因疾患としては慢性腎臓病および悪性腫瘍の割合がいずれも27.6%であった。

P-031-9

精神疾患患者における脳梗塞診断困難例の特徴

¹国立病院機構横浜医療センター 神経内科, ²横浜市立大学大学院医学研究科 神経内科学・脳卒中医学

○國井美紗子¹, 古宮裕泰¹, 岡本光生¹, 田中章景², 高橋竜哉¹

【目的】精神疾患を有する患者が脳梗塞を発症した場合、受診までに時間を要したり初診時に正確な診断がつかないことがある。そこで、どのようなケースで診断に遅れや誤診が起りやすいかを検討した。【方法】2010年から2013年10月までに当院に入院した脳卒中患者のうち、精神疾患(うつ病, 神経症, 統合失調症)を有する患者の特徴を後方視的に解析した。精神疾患への罹患は当院あるいは他院にて診断され加療中であることで判断した。【結果】26名の患者のうち、初診時に画像検査を施行され脳梗塞の診断がつかない診断容易群は14名、発症から画像検査までに時間を要した。あるいは初診時に脳梗塞を疑われなかった診断困難群が12名であった。困難群の初診時診断は、転換性障害, パニック症状, うつ病身体化, パーキンソン症候群の出現, 水頭症, 脳腫瘍などであった。容易群では発症から脳梗塞の確定診断に至るまでの平均日数は1.1日, 困難群では4.3日であった。また脳梗塞の病型は、困難群の66.7%がアテローム血栓性であり、症状に動揺性や緩徐進行性の経過をたどるものが多かった。容易群では心原性脳塞栓症が42.9%と困難群に比して高く、既往に心房細動があると初診時に高率に脳梗塞が疑われていた。初診時のNIHSSは困難群で5.3, 容易群で12と重症であるほど正診率が高かった。【結論】基礎疾患に精神疾患を有する患者は脳梗塞による症状が出現した際に器質性ではなく心因性の症状と判断される場合が少なくない。特にアテローム血栓性脳梗塞において症状変動や緩徐進行性の経過をたどる際にその傾向がある。逆に心原性脳塞栓症では突発完成型で比較的症状も重い場合が多く、本人及び周囲が異常に気づきやすいと考えられた。一方脳梗塞による症状に心因性の症状が加わることで果症状を明確に呈さない場合がある。その際には身体症状のみからでは正確に脳梗塞の診断を下すことは困難であり、積極的に画像診断を行う必要があると考えられる。

P-031-10

一過性全健忘の発症と、臨床背景および神経画像との関連性の検討

¹済生会松阪総合病院 神経内科, ²三重大学 神経内科○坂井利行¹, 近藤昌秀¹, 川名陽介¹, 富本秀和²

【目的】一過性全健忘(TGA)の発症と、臨床背景および神経画像との関連性を検討する。【対象・方法】対象: 3.0 Tesla脳MRI拡散強調画像(3T DWI)において急性期に海馬CA1領域に高信号域を認めたTGA 13例, 男性4例/女性9例, 年齢38~81歳。方法: 発症状況(前駆因子の有無)を聴取し, DWI, 頸部MRA/MRV, 頸動脈エコーと頸静脈エコー所見を検討した。頸静脈エコーでは安静時と4秒間のValsalva最大負荷時の頸静脈逆流持続時間を観察した。【結果】1. 発症状況, 活動時発症(前駆因子・有)12例/起床時発症(前駆因子・無)1例, 前駆因子・有(Valsalva様負荷)12例の内訳: 労作性運動7例, 口論・会話中2例, 性交後1例, 食事中1例, 咳き込み時1例, 健忘持続時間: 6~24時間。2. 神経画像所見, DWI高信号域: 右側海馬CA1領域6例, 左側海馬CA1領域3例, 両側海馬CA1領域4例, 頸部MRA: 異常所見0例, 頸部MRV: 脳静脈洞低形成6例/無形成2例, 内頸静脈低形成1例/無形成(あるいは閉塞)2例, 腕頭静脈狭窄1例/無形成(あるいは閉塞)2例, 頸動脈エコー: 異常所見0例, 頸静脈エコー: 頸静脈逆流 安静時0例, Valsalva最大負荷時4例(逆流持続時間: 0.908~2.7秒)。【結論】TGAでは、従来の報告と同様に活動時の発症がほとんどであり, Valsalva様負荷動作を伴っていると捉えられ, Valsalva様負荷動作が発症の誘因になっている可能性がある。脳静脈洞の低形成や無形成が多くみられ, 内頸静脈と腕頭静脈の低形成や無形成(あるいは閉塞)も散見され, さらにTGAの一部の症例ではValsalva負荷時に頸静脈逆流がみられることから、脳静脈逆流不全を背景に海馬CA1領域の静脈性虚血を生じTGAが発症することが推定される。

P-032-1

NVAFを有する急性期虚血性脳血管障害患者におけるNOACの安全性と有用性に関する検討

川崎医科大学 脳卒中医学教室

○江畑琢矢, 芝崎謙作, 青木淳哉, 佐治直樹, 木村和美

・背景と目的

非弁膜症性心房細動(nonvalvular atrial fibrillation: NVAF)に対する新規経口抗凝固薬(novel oral anticoagulants: NOAC)が開発され、日常診療に用いられている。しかしながら、急性期虚血性脳血管障害におけるNOACに関するデータは乏しい。我々は、NVAFを有する急性期虚血性脳血管障害に関するNOACの安全性と有用性について検討した。

・方法

2011年3月から2013年8月の期間に入院したNVAFを有する急性期虚血性脳血管障害の患者で、発症から2週間以内にNOACを開始した症例を検討した。症候性頭蓋内出血(Symptomatic intracerebral hemorrhage: SICH), T2STIR上の出血性変化(hemorrhagic transformation: HT)の有無、虚血性脳血管障害の再発、全身性塞栓症について検討した。

・結果

86例(男性51例, 平均年齢76歳)が登録され、脳梗塞79例(92%), TIA 7例(8%)であった。ダビガトラン(67%), リバロキサパンは28例(33%)に使用された。APTTの著明な延長と、腎機能障害のため2例がダビガトランの投与を中止された。また、血管イベントのため3例がリバロキサパンの投与を中止された。症候性頭蓋内出血はリバロキサパンで2例みとめられ、いずれもSICHであった。無症候性含むHTは入院時のT2*と新規HTはfollow upのT2*で確認した。HTは7例(8%)/86例, 新規HTは16例/79例(20%)であった。HT変化の有無について多変量解析を行った結果、入院時のNIHSSスコア ≥ 5 Odds ratio, 8.7; 95% Confidence Interval, 1.8-42.8 $P=0.008$)であることが独立して関係する因子であった。リバロキサパン(10mg/day)を内服していた患者2例に脳梗塞の再発が認められたが、ダビガトランでは認められなかった。全身性の塞栓症は認められなかった。

・結論

NVAFを有する急性期虚血性脳血管障害に対するNOACを用いた抗凝固療法は安全かつ有用かもしれない。

P-032-2

至適量ワルファリン内服中に発症した心原性脳塞栓症の検討

兵庫東立姫路循環器病センター 神経内科

○清水洋孝, 寺澤英夫, 喜多也寸志

【目的】非弁膜症性心房細動(NVAF)に対して至適量のワルファリン投与下に発症した心原性脳塞栓症症例の臨床的特徴について検討する。【方法】2012年1月~2013年11月に当センターにて入院加療を行ったNVAFによる急性期心原性脳塞栓症症例144例を対象とした。入院時のPT-INR値が脳卒中治療ガイドラインによる治療域内もしくは以上であった17例(A群)とワルファリン投与下でありながら入院時PT-INR値が治療域未満であった例および抗凝固療法がなされていない例の計127例(B群)の2群間で性別, 年齢, 危険因子(高血圧, 脂質異常症, 糖尿病, 脳梗塞既往, 心不全既往), 入院前CHADS2スコア, 入院時NIHSS, 入院時検査値(血糖, BNP, Dダイマー), 閉塞血管, 退院時mRSについて検討した(検討1)。さらにA群において、入院時NIHSS, 入院時PT-INR, BNP, Dダイマー, 退院時mRSの相関を検討した(検討2)。【結果】検討1: 入院時NIHSSはA群が 2.15 ± 0.82 , B群が 1.18 ± 0.07 であった。退院時mRSの平均はA群 2.2 ± 1.8 , B群 3.5 ± 2.0 であり, A群でより良好であった($p<0.02$)。A群では死亡例はみられなかった。他の項目では両群間で有意差はみられなかった。検討2: 入院時PT-INRと入院時NIHSS, BNP, Dダイマー, 退院時mRSの間には有意な相関はみられなかった。入院時NIHSSとDダイマー値には有意に正の相関を認め($p<0.02$), 入院時NIHSSとBNP値には正の相関傾向を認めた。退院時mRSとBNP, Dダイマーとは有意な相関はみられなかった。【結論】至適量ワルファリン内服中に発症した心原性脳塞栓症はより軽症であった。またワルファリンが治療域内にある症例では、Dダイマー値に注意を要する可能性が示唆された。

P-032-3

脂質異常症合併脳梗塞患者に対するrosuvastatinの血清脂質および動脈硬化に及ぼす影響

埼玉医科大学国際医療センター

○出口一郎, 林 健, 瀬原吉英, 加藤裕司, 福岡卓也, 丸山 元, 堀内陽介, 佐野博康, 長嶺唯斗, 棚橋紀夫

【目的】脂質異常症を合併する脳梗塞患者に対して、HMG-CoA還元酵素阻害薬であるrosuvastatinを投与し、血清脂質および動脈硬化に及ぼす影響について検討した。

【方法】脂質異常症 (LDL-C ≥ 140 mg/dL) を合併する非心原性脳梗塞患者24例を対象とし、rosuvastatin (5mg/日) の経口投与を行い、血清脂質、高感度CRP (hs-CRP) をrosuvastatin投与開始時、投与開始後3か月後および1年後、Cardio-vascular index (CAVI)、Intima-Media Thickness (IMT)、プラークスコア (PS) の測定を投与開始時、投与開始1年後に行った。

【結果】24例中17例が解析対象となった。TC, LDL-C, non-HDL-Cは投与前 [mean (SD) TC: 232.8 (29.7) mg/dL, LDL-C: 162.2 (21.2) mg/dL, non-HDL-C: 183.0 (27.7) mg/dL] と比較し投与3か月後 [TC: 149.4 (20.4) mg/dL, LDL-C: 78.7 (18.6) mg/dL, non-HDL-C: 94.6 (21.7) mg/dL], 投与12か月後 [TC: 154.9 (27.2) mg/dL, LDL-C: 82.5 (23.3) mg/dL, non-HDL-C: 100.2 (28.8) mg/dL] とともに有意に低下した。hs-CRP [mean (SD)] は、投与前 [1053.1 (818.8) ng/mL], 投与3か月後 [575.2 (481.8) ng/mL], 投与12か月後 [488.1 (357.7) ng/mL] と投与前と比較し投与12か月後で有意に低下した。TG, HDL-Cに有意な変化は認めなかった。CAVI [mean (SD)] は投与前 [右9.1 (1.1), 左9.0 (1.1)], 投与12か月後 [右8.7 (0.9), 左8.6 (1.0)] と低下した有意差は認めなかった。max-IMT [mean (SD)] は投与前 [右2.11 (0.97) mm, 左2.01 (0.75) mm], 投与12か月後 [右2.18 (0.82) mm, 左2.06 (0.79) mm], PS [mean (SD)] は投与前 [8.93 (4.33) mm], 投与12か月後 [9.61 (4.79) mm] と有意な変化は認めなかった。【結論】脂質異常症を合併する脳梗塞患者に対するrosuvastatin 5mg/日の投与は、TC, LDL-C, non-HDL-C, hs-CRPを有意に低下させた。動脈硬化指標であるCAVI, max-IMT, PSIに関して有意な変化は認めなかった。

P-032-4

NOAC登場前後における心房細動合併脳梗塞/TIAの発症前抗血栓薬内服状況について

順天堂大学医学部附属順天堂医院 脳神経内科, 順天堂大学医学部附属浦安病院 脳神経内科

○栗田尚英¹, 田中亮太¹, 山城一雄¹, 高田佳明¹, 黒木卓馬¹, 卜部貴夫², 服部信孝¹

【目的】心房細動合併脳梗塞患者においては発症前の抗凝固薬の服用率が低いことが指摘されている。新規経口抗凝固薬(NOAC)発売以来、発症前抗凝固薬の服薬状況に変化の有無について後ろ向きに検討した。【方法】本邦においてNOACが発売された2011年3月～2013年3月までに順天堂大学医学部附属順天堂医院に急性期脳梗塞で入院した連続例を対象とした。非弁膜症性心房細動合併脳梗塞/一過性脳虚血発作(TIA) 95例に対する発症前抗血栓薬服薬状況について検討した。【結果】発症前抗凝固薬を内服していたのは44.1%、抗血小板薬を内服していたのは12.9%、抗血栓薬を服用していなかったのは43%であった。順天堂大学医学部附属浦安病院の過去のデータでは、NOAC発売前2年間の抗血栓薬の発症前服薬状況は、抗凝固薬が23.9%、抗血小板薬が27.4%、抗血栓薬を服用していなかったのが48.7%であった。【考察】NOAC発売以降、心房細動合併脳梗塞/TIA症例においてワルファリンも含めた抗凝固薬の適切な使用が増加し、一方で抗血小板薬の内服が減少していた。実臨床において非弁膜症性心房細動に対する適切な抗凝固薬使用の増加を反映した結果と考えられた。今後抗凝固薬服薬の増加が脳梗塞発症後の予後改善にもつながっているかを合わせて検討していく。

P-032-5

当科における心原性脳塞栓症に対する経口抗凝固療法選択の現状

埼玉医科大学総合医療センター 神経内科

○田島孝士, 原 渉, 山里将輝, 田中 寛, 古谷真由美, 宮内敦生, 石塚慶太, 鈴木理人, 齋藤あかね, 久保田昭洋, 成川真也, 伊崎祥子, 小島美紀, 吉田典史, 三井隆男, 深浦彦彰, 野村恭一

【目的】当科の心原性脳塞栓症に対する経口抗凝固療法選択の現状を検討する。

【方法】2012年9月から2013年8月の1年間に当科入院した発症48時間以内の急性期脳梗塞連続162例のうち、心原性脳塞栓症 (以下CE群) と診断した49例 (うち女性16例, rt-PA施行6例, 在院日数32.3 \pm 20.4日, 死亡転帰9例) を対象とした。各種統計学的検討し、 $p < 0.05$ を統計学的有意差ありと判定。【結果】CE群の入院前治療内容は、抗血小板療法単独12例、経口抗凝固療法単独7例、両者併用6例、両者とも未使用24例。経口抗凝固療法を行った13例は全例ワルファリンを使用。入院時PT-INRは1.23 \pm 0.23(0.99~1.71)。日本循環器学会の心房細動ガイドラインで推奨された年齢別のワルファリン治療域に達していたのは13例中2例。

・生存退院したCE群40例のうち、退院時内服による抗凝固療法は38例に実施。内訳はワルファリン25例(うち10例は胃瘻または経鼻胃管から投与)、新規経口抗凝固薬(以下NOAC)13例。ワルファリンと抗血小板療法併用は2例で、いずれも冠動脈ステント留置。

・ワルファリン使用群とNOAC使用群間の各種因子を比較すると、女性の割合(13.0% vs. 46.2%, $p=0.01$)、発症7日以内に経口からの抗凝固療法を開始した割合(47.8% vs. 84.6%, $p=0.03$)がNOAC使用群で高率。在院日数(42.1 \pm 16.9日 vs. 24.3 \pm 14.8日, $p=0.002$)、退院時mRS (3.61 \pm 1.62 vs. 1.93 \pm 0.92, $p=0.003$)、退院時BI (37.2 \pm 39.5 vs. 80.4 \pm 16.7, $p=0.003$)に群間差を認めた。年齢, eGFR, AST, ALTには群間差なし。

【結論】CE群のうち26%は入院前からワルファリンによる経口抗凝固療法を受けていた。そのうち脳梗塞発症時にワルファリンが治療域に達していた割合は15.4%。

・生存退院したCE群の95%に内服による抗凝固療法を施行。内訳はワルファリン65.8%、NOAC34.2%。
・NOACを選択した症例の傾向として、女性、早期経口内服可能、在院日数短期、退院時転帰良好が見られた。

P-032-6

慢性期脳梗塞患者に対するイコサペント酸エチル投与の効果の検討

日本医科大学付属病院 神経内科, 美原記念病院 神経内科, 美原記念病院 脳神経外科

○鈴木健太郎^{1,2}, 須田 智¹, 高山洋平^{1,2}, 木村浩晃², 高橋里史³, 狩野忠滋³, 赤路和則³, 神澤孝夫², 片山泰朗¹, 美原 盤²

【目的】n-3系多価不飽和脂肪酸摂取による心血管イベント発症抑制効果が疫学、介入試験に報告されているが、詳細なメカニズムは明らかにされていない。

高感度CRPやIL-6、IL-18などの血清炎症マーカーは、心血管イベント発症予測因子としてだけでなく、イベント発症後の予後規定因子や動脈硬化進展との関連が報告されている。本研究では、慢性期脳梗塞患者におけるEPA製剤投与による血清炎症マーカーの変化および頸動脈内膜肥厚に与える影響を検討した。

【対象及び方法】2012年7月から外来通院中の脳梗塞発症より3ヶ月以上経過した慢性期脳梗塞患者 (アテローム血栓性脳梗塞及びラクナ梗塞) のうち、本研究の同意を取得でき、かつ6ヶ月後のフォローまで終了した69名を対象とした。EPA製剤投与群と非投与群の2群に分け、投与前と投与6か月後の脂肪酸分画(EPA, DHA, DGLA, AA)、血清炎症マーカー (高感度CRP, IL-6, IL-18)、頸動脈内膜中膜複合体厚(Max-IMT)を評価した。

【結果】EPA製剤非投与群では、脂肪酸分画、血清炎症マーカー (高感度CRP, IL-6, IL-18)の有意な変化は認められなかったが、EPA製剤投与群では、EPA/AA比の上昇及び高感度CRP及びIL-18が有意に低下したが、頸動脈硬化の進展抑制効果は認められなかった。

【考察】EPA製剤投与によりEPA/AA比が上昇し、血清炎症マーカーの低下を認めた。EPA製剤投与による頸動脈硬化の進展抑制効果は認めなかったが、今後さらに観察期間を延長し効果を検討したい。

P-032-7

心原性脳塞栓に対する五苓散の脳浮腫への効果の検討

名古屋掖済会病院 神経内科

○落合 淳, 上田雅道, 吉田有祐, 上田美紀, 濱 哲夫, 加賀友雄, 竹内有子, 馬淵千之

【目的】五苓散はアポクリン4を阻害することが知られており、脳浮腫を抑制する可能性がある。今回心原性脳塞栓症の浮腫に対する五苓散の予防効果について検討することを目的とした。

【方法】当院に心原性脳塞栓で急性期に入院し、内頸動脈あるいは中大脳動脈主幹及び分枝の閉塞に伴う脳梗塞の症例で、急性期に五苓散を投与した28例(平成24年9月より平成25年9月入院)を対象とし、その対照に同様の心原性脳塞栓症例35例(平成22年1月より平成23年1月)と、脳浮腫の状態、中心偏位CT, MRIでの横断像での梗塞が最大に見えるスライスにおける梗塞面積、予後について検討をした。五苓散を経口あるいは経管で投与した。対照群では、五苓散を投与しないこと以外は、五苓散群と同様の治療をした。結果:五苓散投与群は28例平均年齢78.6 \pm 10.9歳(男性10例女性18例)で中大脳動脈閉塞 (MCA) 20例、分枝部閉塞例 (BA) 8例であった。シフトを認めたものは11例であり、MCA閉塞例であった。また梗塞範囲が30cm²を越えるとシフトが見られた。対照群は、平均年齢76.6 \pm 10.6歳 (男性16例女性19例) で内頸動脈閉塞 (IC) 2例, MCA19例BA14例であった。IC/MCAで21例中16例にシフトを認め、BAで14例中5例にシフトを認めた。梗塞面積が20cm²を越えるとシフトが見られた。五苓散群での死亡は4例、対照群では9例の死亡であった。転院時のmRSは五苓散群で2, 2例, 3, 1例, 4, 2例, 5, 19例であった。対照群では、mRSが0, 1例, 1, 3例, 2, 2例, 3, 0例, 4, 2例, 5, 17例であった。五苓散群では死亡が少ない結果であった。

【結論】急性期心原性脳塞栓に対する五苓散の投与は脳浮腫が少なく、死亡する症例が対照に比してより少なかった。また梗塞面積が多くてもシフトをする症例が少なく浮腫の予防効果を反映した物と考えられた。しかし心原性の梗塞の予後は厳しく生命予後は改善するが、機能的予後にはより多数例での検討が必要であると考えられた。

P-032-8

新規経口抗凝固薬使用下発症脳梗塞の臨床的特徴

済生会熊本病院 神経内科, 熊本大学大学院生命科学研究部脳神経科学講座神経内科学分野

○永沼雅基¹, 三浦正智¹, 森由紀子^{1,2}, 松尾圭将¹, 池野幸一¹, 稲富雄一郎¹, 米原敏郎¹, 安東由喜雄²【目的】新規経口抗凝固薬 (Direct oral anticoagulant, DOAC) 内服中に虚血性脳卒中を発症した症例の臨床的特徴を明らかにする。【方法】対象は、2012年2月から2013年11月までに単施設に入院した虚血性脳卒中 (TIAを含む) 連続1357例中、発症前に抗凝固薬 (DOACもしくはワルファリン) を内服していた症例132例 (DOAC[D群]12例, ワルファリン[W群]120例) である。2群間での患者背景、転帰の違いについて調査した。【結果】D群は、W群と比較して年齢、性別、発症前mRSに差はなかった。脳卒中危険因子としての糖尿病 (D群 50% vs W群 19%, $p=0.024$) 合併率が有意に高かったが、その他の因子に差はなかった。脳梗塞臨床病型 (心原塞栓性 67% vs 68%, $p=1.000$)、入院時NIH Stroke Scale score (14 vs 14, $p=1.000$)には差はなかった。血液検査ではW群でPT-INRが高値 (1.26 \pm 0.40 vs 1.59 \pm 0.52, $p=0.035$) であり、D群でHbA1cが高値 (6.45 \pm 0.97 vs 5.96 \pm 0.75, $p=0.038$) であった。入院中の出血性梗塞 (25% vs 36%), 退院NIH Stroke Scale score (12 vs 12, $p=0.883$)、3ヶ月後mRS (3 vs 4, $p=0.639$)に差はなかった。【結論】D群は、W群より糖尿病既往、HbA1c高値が多い傾向が見られた。理由として糖尿病下ではDOACの有効性が不十分である、あるいはそれ以前にDOAC導入例に糖尿病が多い可能性などが考えられた。

P-032-9

血小板凝集能結果に基づく抗血小板薬選択による年間脳梗塞再発率の検討

東海大学病院 神経内科

○植杉 剛, 小原さおり, 清水美衣, 湯澤公子, 大貫陽一, 瀧澤俊也

【目的】虚血性脳血管障害における再発予防に対して、抗血小板薬の選択に関しては明確な指標は確立されていない。我々は、血小板凝集能の結果に基づいて至適な抗血小板薬を選択し、年間脳梗塞再発率に与える抗血小板薬選択の有用性について検討した。【方法】2004年から2012年の期間に当科に入院した虚血性脳血管障害を対象とした。外科的治療を必要としないと判断し、心原性血栓症を除いた虚血性脳血管障害症例に対し、ADP、コラーゲン、アラキドン酸(AA)に対する血小板凝集能をPA200での透過度で評価した。この血小板凝集能の結果に基づいて抗血小板薬を選択することが再発などの臨床転帰に及ぼした影響を及ぼしたかを追跡調査した。対象は当院入院後から当科外来に定期通院している患者のうち、無作為に選択した211人である。【結果】211人(男性130人, 女性81人, 平均年齢66歳)のうち、4人(男性0人, 女性4人, 平均年齢70歳)が出血を起こし、20人(男性13人, 女性7人, 平均年齢67歳)が虚血性脳血管障害を再発した。年間の虚血性脳卒中の再発率は5.11%であった。【結論】血小板凝集能結果に基づいた抗血小板薬選択による治療は、従来の報告である日本人を対象とした久山町研究よりも再発率を低く抑えることができたが、EVERESTとほぼ同等、REACH Registryよりも再発率が高いという結果であった。今後更なる詳細な検討を加えて、血小板凝集能の結果に基づく至適な抗血小板薬の選択の意義を確立してゆきたい。

P-032-10

新規経口抗凝固薬発売後の非弁膜症性心房細動による心原性脳塞栓症の診療変化について

富山大学病院 神経内科

○田口芳治, 高嶋修太郎, 道具伸浩, 温井孝昌, 小西宏史, 吉田幸司, 林 智宏, 山本真寿, 田中耕太郎

【目的】2011年3月に新規経口抗凝固薬 (NOAC) が発売された以降、現在3剤のNOACが使用可能となっている。NOACはワルファリンに比べ使用利便性が高く、NOACの発売により非弁膜症性心房細動 (NVAF) に対する抗凝固療法の実施率の向上が期待される。今回、NOAC発売後のNVAFによる心原性脳塞栓症 (CE) の診療変化について検討した。【方法】2005年8月から2013年11月に当科に入院したNVAFによるCE患者111例 (平均年齢75±11歳, 男性66例) を対象とした。入院日よりCE患者をNOAC発売前後に分け、年齢、性別、危険因子、CHADS2 score、CE発症前の抗血栓療法の内容、入院時NIHSS、退院時mRSについて検討した。また、NOAC発売後に入院した症例について、退院時の抗血栓療法の内容と入院期間の関係についても検討した。【結果】CE患者はNOAC発売前91例、発売後20例で、年齢、性別、脳梗塞の危険因子、入院時NIHSS、退院時mRSに両群間で有意差はなかった。CE発症前の抗血栓療法については、NOAC発売前後でワルファリン服用例 (33.0% vs 33.3%; NS)、抗血小板薬服用例 (33.0% vs 9.5%; p<0.05)、抗血栓療法未施行例 (44.0% vs 38.1%; NS) でNOAC発売後において抗血小板薬服用例は有意に減少した。また、NOAC服用下でのCE発症は3例 (14.3%) であった。NOAC発売後に入院したCE例の退院時抗血栓療法は、ワルファリン8例 (40%)、NOAC8例 (40%)、なし4例 (20%) で、入院期間については、ワルファリン例は27.9±17.0日に対しNOAC例は17.5±6.5日と有意差はみとめなかったが、短縮していた。【結論】NOACが使用可能になり入院期間は短縮する傾向にあるが、未だCE発症前の抗血栓療法未施行例は多い現状にある。また、NOAC服用下でのCE発症例も経験しており、今後それらの特徴を検討する必要がある。

P-033-1

当院における認知症診療の現状と動向

¹近江八幡市立総合医療センター 神経内科, ²京都府立医科大学 神経内科○松尾宏俊¹, 森井美貴子^{1,2}, 小泉 崇^{1,2}, 五影昌弘^{1,2}, 田中章浩^{1,2}, 小泉英貴^{1,2}, 藤井ちひろ^{1,2}, 田原美喜¹, 孫 明子¹, 宮田清典¹

【目的】当院での外来診療における認知症の全体像を把握し、現状の評価と課題を検討する。【対象】2006年10月1日から2013年9月30日までの7年間に、もの忘れを主訴として当科に初診で来訪した患者連続411例(男性206例, 女性205例, 初診時平均年齢77.8歳)を対象とした。既往歴、スクリーニング検査の成績、頭部画像検査の所見、認知症としての分類、受診回数、治療薬の使用状況などを解析した。【結果】患者年代の分布としては、70歳代と80歳代とで340例(82.7%)であった。発症から受診に至るまでの期間は1年以内が194例(47.2%)であった。スクリーニング検査としては312例(75.9%)でmini-mental state examinationが実施され、平均点は22.0点であった。初診時にアルツハイマー型老年期認知症と診断されるケースが159例(38.7%)あり、その比率は検査後の診断でもあまり変わらなかった。頭部CTまたはMRIは372例(90.5%)で撮影され、このうち海馬に優位な萎縮を認めたのは106例(撮影分28.5%)であった。認知症に対する治療薬は146例(35.5%)に投与され、そのうち塩酸ドネペジルの単剤投与が132例(投与群全体の90.4%)であった。【考察・結論】当院での認知症の診療について、その現状と動向の一端を明らかに出来た。ただ、当院に定期通院する症例は少なく、長期的な追跡が困難な症例が多いため、最終的な臨床診断の確定や予後の把握については不十分であった。また、鑑別診断が困難であった症例の割合がなく、病理学的な検索が出来ていないことも問題であった。今後は症例の蓄積とともに、双方向性の病診連携の推進を通じて、診断の質的な向上と、より詳細な分析が課題と考えられた。

P-033-2

認知症外来を受診した独居高齢者の臨床的特徴

汐田総合病院 神経内科

○瀧瀬康洋, 菊池雷太, 廣瀬真次, 佐野正彦, 南雲清美

我が国の独居高齢者と認知症患者はともに増加傾向にあるが、独居の認知症患者の特性を研究した報告は少ない。【目的】認知症外来を受診した独居患者と非独居患者の臨床的特徴を検討する。【方法】対象：2012年5月から2013年11月までに認知症外来を受診した105名(男性30名, 女性75名, 平均年齢80.1±7.8歳)。対象をA.独居者とB.非独居者に分け、以下の項目について検討した。検討項目：①人数・性別・年齢、②臨床診断(アルツハイマー病(AD), mild cognitive impairment (MCI), 脳血管性認知症(VD), レビー小体型認知症(あるいは認知症を伴うParkinson病 (DLB/PDD)), その他の認知症(その他, 正常)), ③MMSE(/30点), ④FAB(Frontal Assessment Battery)(/18点), ⑤血圧, ⑥HbA1c値(NGSP), ⑦LDLコレステロール値。【結果】①A群は23%(24名; 男性7名, 女性17名, 平均年齢79.1±7.2歳), B群は77%(81名; 男性23名, 女性58名, 平均年齢80.4±8.0歳)であった。②A群の95.8%、B群の82.7%が認知症(あるいはMCIと診断された(p=0.11))。両群ともAD(あるいはMCI)が多く、A群の79%、B群の66%を占めた。疾患構成は、A群はAD 50%、MCI 29%、VD 8.3%、DLB/PDD 4.2%、その他 4.2%、正常 4.2%であった。B群はAD 43%、MCI 23%、VD 4.9%、DLB/PDD 6.2%、その他 5.0%、正常 14%であった。③MMSEはA群：18.1±4.8、B群：19.4±6.8(p=0.63)で有意差はなかった。④FABはA群：9.5±3.7、B群：10.2±3.7(p=0.38)であった。⑤血圧はA群：149.9±26.0/79.4±16.2mmHg、B群：134.8±21.2/73.0±13.1mmHgであり、A群はB群に比べ収縮期血圧が15mmHgほど有意に高かった(p<0.05)。⑥HbA1c値(NGSP)はA群：5.7±0.6%、B群：5.8±0.8%(p=0.70)であった。⑦LDLコレステロール値はA群：105.0±28.8mg/dl、B群：120.6±34.4mg/dl(p=0.06)であった。【結論】初診時のMMSEは独居者と非独居者で有意差はなく、他の報告と比べても同程度であった。また、独居高齢者は初診時から血圧が有意に高かった。

P-033-3

精神科療養病棟にて糖尿病急性期加療を行った認知症と2型糖尿病の合併例3例の報告

¹福井県立すこやかシルバー病院, ²福井赤十字病院○中野葉子¹, 伊藤達彦¹, 中野雅子²

【目的】疫学上糖尿病は認知症発症の危険因子であることは知られているが、実臨床の場においては、両者の合併例では治療が難渋することがある。また、合併例に対する統一した治療見解はまだなく、合併症の治療ができる条件を満たす医療施設は限られている。今回私たちは精神科療養病棟環境を利用して重症糖尿病を治療した3例を報告し、糖尿病と認知症の合併における問題を考察した。【症例】症例1、レビー小体型認知症と2型糖尿病の合併。MMSE21点。食事療法、服薬療法が維持できず、高血糖昏睡を繰り返す。症例2、レビー小体型認知症と2型糖尿病の合併。MMSE8点。食事療法が維持できず、高血糖、多尿、失禁のために在宅療養維持が困難。症例3、独居。MMSE23点。初期アルツハイマー型認知症と2型糖尿病の合併。高血糖が持続するが、入院加療を拒否。【結果】いずれも糖尿病急性期治療が必要であるにもかかわらず、認知症の合併のために糖尿病治療病棟での加療が困難であった。当院の精神科閉鎖病棟にて糖尿病専門医と密に連携しつつ、全例に強化インスリン療法を行った。糖毒性解除後に内服療法に切り替え、良好な血糖値を得られた。血糖の安定後に認知症の周辺症状も改善した。【結論】患者の理解と意欲が前提である糖尿病治療は認知症の合併により難渋しやすい。精神科療養病棟という特殊な環境にて食事療法の遵守と適切な強化インスリン療法を行なったことで、難渋していた治療が可能になった糖尿病と認知症の合併例を報告した。

P-033-4

認知症と全身に広がる慢性疼痛を合併した症例の解析

¹順天堂大学医学部脳神経内科, ²順天堂大学医学部放射線科, ³順天堂大学医学部麻酔科ペインクリニック, ⁴東京医科大学医学総合研究所○林 徹生¹, 西岡健弥¹, 鈴木通真², 李 元哲¹, 本井ゆみ子¹, 井関雅子³, 西岡久寿樹⁴, 服部信孝¹

【目的】全身に慢性疼痛を合併した認知症の9例に対して、その臨床的特徴を解析し、その発症メカニズムを検討した。【方法】認知症に慢性の全身痛を併発した症例に対し、疼痛評価スケール、HDS-R、MMSE、頭部MRI、末梢神経伝導速度、頭部MRIにて評価を行った。【結果】9例中、臨床診断として前側頭葉型認知症4例、アルツハイマー型認知症4例、びまん性レビー小体型認知症1例であった。全身痛の発症年齢は71.0±8.60(average±SD)、認知症の発症年齢は72.2±8.83であった。HDS-R 15.3±6.86、MMSE 18.4±6.25、Widespread pain index: 14.8±5.52、Face rating scale: 8.00±1.79、Visual analogue scale: 7.67±2.25であり疼痛は強度であり、広範囲に認められた。末梢神経伝導速度では末梢神経障害は否定的であった。いずれの症例もNSAIDsやpregabalinといった鎮痛剤には治療効果を示していなかった。【結論】認知症発症前に疼痛が先行する症例や、認知症発症後に疼痛を訴える症例が散見され、慢性の難治性疼痛と認知症発症メカニズムとの関連性が疑われた。今後、さらに症例を増やし詳細を検討する予定である。

P-033-5

前回の東京オリンピックを覚えてますか？-遠隔記憶における時間距離判断について-

亀田メディカルセンター 神経内科

○福武敏夫, 難波雄亮, 片多史明, 佐藤 進, 柴山秀博

【背景】デメンチア患者の逆行性健忘の評価は、個人史の事項と社会的事項に分けてなされる。社会的事項では太平洋戦争終戦や東日本大震災などが用いられるが、前者はもはや不適であり、後者は経験の差が大きくや不適である。9月にニュースが流れた「東京オリンピック」開催決定という話題は、予定（展望）事象の近時記憶と共に、遠隔記憶を評価できる（記憶のランドマーク）。

【対象と方法】2013年9月から11月末までの期間に、筆頭演者の外来を再診・初診した65歳以上のデメンチア〜軽度認知障害MCI患者に対し、①東京オリンピックが開催されるというが、何年後か？、②前の東京オリンピックは何年前か？、③前のときに印象に残った種目や選手は何か？、④その頃、何をしていたか？と質問した。前回時に国内不在の例や失語やデメンチア、精神症状、難聴が高度の例は除外した。結果を年齢、性別、デメンチアのタイプや重症度（改訂版長谷川式HDS）で比較検討した。

【結果】総数は54例、年齢は67-93歳、男女比は22:32、疾患の内訳はAlzheimer病が18例、血管性デメンチアが11例、Parkinson病デメンチア/Lewy小体型デメンチアが4例、前頭側頭葉型デメンチアが1例、MCIが20例（Parkinson病MCI 5例、血管性MCI3例を含む）、重症群17例（HDS:5-15）では①②③全て無答/誤答で、④1例（6%）であった。中等群18例（HDS:16-22）では①正答7例+1年違い1例（44%）、②10年以内誤差1例（6%）、③6例（33%）、④6例（33%）であり、軽症群19例（HDS:23-）では①正答15例+1年違い2例（89%）、②正答2例+10年以内誤差4例（32%）、③11例（58%）、④10例（53%）であった。年齢や性別、病型では差がなかった。

【考察】①〜④とも重症度に関連していた。②と③④を比較すると、中等・軽症でも、遠隔記憶における当該事項と時間距離判断の間に解離がみられた。

P-033-6

初診時スクリーニング検査におけるアルツハイマー病とレビー小体型認知症の比較

川崎医科大学附属病院 神経内科

○久徳弓子, 片山禎夫, 砂田芳秀

【目的】レビー小体型認知症(DLB)はアルツハイマー病(AD)と異なり、幻視、パーキンソニズム、妄想などの精神症状や薬剤過敏性、自律神経障害により治療や介護に難渋することもある。また、運動症状を欠く場合はADとの鑑別が困難なことがある。ADとDLBにおける初診時の認知機能検査結果を比較し、鑑別に有用な方法を考察する。

【方法】2010年9月から2013年7月に当科外来を受診した、教育歴9年以上12年以下の70代の患者のうち、初診時スクリーニング検査、血液検査、頭部MRI、¹²⁵I-MIBG SPECT、¹²⁵I-MIBG心筋シンチグラフィを施行し、改訂NINCDS-ADRDA診断基準を満たすAD 18例、運動症状を欠くがDLB診断基準を満たす9例、および健常群16例を対象とした。初診時スクリーニング検査としてMini-mental state examination(MMSE)、改訂長谷川式簡易知能評価スケール(HDS-R)、日本語版Test Your Memory(TYM-J)を施行し、これらの下位項目を比較検討した。

【結果】MMSE、HDS-R、TYM-Jの総得点ではADとDLBに有意な差は認めなかった。MMSE、HDS-R、TYM-Jいずれも時間の見当識、遅延再生でADが有意に低得点であった。HDS-Rの逆唱で、DLBが有意に低得点であった。TYM-Jのアリアベットの描画では、DLB>AD>健常群で有意に低得点であった。TYM-Jの時計描画では、DLBのみが有意に低得点であった。

【結論】DLBでは前頭葉機能・視空間認知・構成の障害が目立った。TYM-Jはclock drawing testなどの視空間認知・構成課題が多く含まれており、初診時のスクリーニング検査にTYM-Jを加えることでADとDLBを鑑別し、患者家族が早期に「病気を知る」ことができる可能性が示唆された。

P-033-7

物忘れ外来での生活習慣病の検討、特に高齢女性糖尿病とAlzheimer病の合併

¹武田病院 神経脳血管センター、²宇治武田病院 高次脳機能センター、³国立病院機構 神奈川病院 神経内科

○川崎照晃¹, 白樫義弘¹, 渡邊裕子¹, 仲嶋勝喜¹, 浅沼光太郎¹, 八木英雄¹, 秋口一郎¹, 三宅あかり², 渡辺俊之², 重松一生³, 岡 伸幸³

【目的】近年、生活習慣病が認知症の危険因子として取り上げられ、特にAlzheimer病(AD)と2型糖尿病との関係が注目されている。そこで物忘れ外来における生活習慣病、特に糖尿病と認知症との関連について調査した。

【対象および方法】演者関連クリニックの3つの物忘れ外来を平成24年・25年上半年期に受診した患者299名について、認知症各病型の頻度、性別、高血圧症・糖尿病・脂質異常症・慢性腎臓病(CKD)の合併の有無などについて検討した。病型区分と診断基準はDSM-IV、NIA/AA勧告に準拠した。

【結果】1)平均年齢は77.6才で、病型の内訳は、AD/MCI due to AD(以下AD群)190名、血管性認知症(VaD)25名、VaD+AD 16名、MCI 50名、レビー小体型認知症14名、前頭側頭型認知症、その他が4名であった。2)299名中、高血圧症は58.5%、脂質異常症 37.1%、CKD 17.7%、糖尿病は15.1%に認められた。病型との関係では、①高血圧とCKDはVaDに多く、②糖尿病はAD群に多く、③脂質異常症では有意差を認めなかった。糖尿病合併例の70%をAD群が占め、そのうち1/3はインスリン治療者であった。3)性別とAD・糖尿病との関係では、①物忘れ外来の68%が女性、AD群の80%が女性であった。②AD群における糖尿病合併は21%あり、男性の合併13%に対して女性の合併は24%で、糖尿病合併AD群の88%は女性であった。

【結論】物忘れ外来では高齢女性のADが多く、その1/4が糖尿病を合併していた。認知症と高齢者糖尿病については、低血糖反復や血糖変動の影響、サルコペニック肥満とインスリン抵抗性、脳低インスリン・低IDEとAβ蓄積との関係が注目されている。しかしVaDにおける高血圧管理に比べ、ADにおける糖尿病・脳インスリン不全対策は遅れており、今後の重要な課題である。

P-033-8

緑茶摂取と認知症および軽度認知障害の罹患リスク：前方視的縦断研究

¹金沢大学大学院医薬保健学総合研究科 脳老化・神経病態学(神経内科)、²金沢大学大学院医薬保健学総合研究科 理学療法学、³国立病院機構 医王病院、⁴金沢大学大学院医薬保健学総合研究科 環境生態医学・公衆衛生学

○篠原もえ子¹, 柚木颯穂¹, 堂本千晶¹, 池田芳久¹, 佐村木美晴¹, 岩佐和夫¹, 横川正美², 駒井清暢³, 中村裕之⁴, 山田正仁¹

【目的】地域住民における、緑茶摂取習慣と認知症および軽度認知障害(MCI)発症との関連を前方視的縦断研究で明らかにする。

【方法】60歳以上の地域住民について、2007年、2008年度に認知機能検査および緑茶、コーヒー、紅茶摂取習慣に関するアンケートを実施した(ベースライン調査)。2011年、2012年度に認知機能のフォローアップ調査を実施し、緑茶、コーヒー、紅茶摂取習慣と認知症およびMCI発症との関連について検討した。

【結果】ベースライン時正常認知機能と判定された773名中、55名は死亡、4名は転居、232名は認知機能のフォローアップ調査ができなかった。また、15名はベースラインのアンケート調査に不備があり解析から除外した。フォローアップ調査が終了した467名について解析をおこなった。解析に用いた467名と追跡調査ができなかった291名との間でベースライン時のデータに差はなかった。平均4.5年のフォローアップ期間中に3.6%が認知症を、7.2%がMCIを発症した。緑茶摂取習慣に関するアンケートの結果、毎日摂取するが33.6%、週に1-6日摂取するが38.8%、全く摂取しないが27.6%であった。多変量解析の結果、毎日緑茶を摂取する習慣および週に1-6日緑茶を摂取する習慣のある方の、緑茶摂取習慣のない方に対する認知機能低下(認知症またはMCIの発症)のオッズ比(95%信頼区間)はそれぞれ、0.38(0.18-0.81)および0.48(0.24-0.94)であった。コーヒー、紅茶の摂取習慣と認知症およびMCI発症に有意な関連は認めなかった。

【結論】緑茶摂取は認知症およびMCI発症抑制に関連していることが示唆された。

P-033-9

高齢者の認知機能と白質病変および生命予後の検討

山形大学医学部 第三内科

○猪狩龍佑, 和田 学, 高橋賛美, 岡田弘明, 山口佳剛, 佐藤裕康, 丹治治子, 小山信吾, 荒若繁樹, 川並 透, 加藤丈夫

【目的】高齢者の認知機能低下と白質病変および生命予後の関係について明らかにすることを目的とした。【方法】70歳の地域住民264名を対象とした前向き観察研究で、70歳時にMMSEおよび脳MRIを含めた健診を行い、その後、約13年間にわたって追跡調査を行った。70歳時のMini Mental State Examination(MMSE) 24点未満を認知機能低下群、24点以上を認知機能正常群として、各群間での比較検討を行った。【結果】70歳時の認知機能低下群は、認知機能正常群と比較して、有意に総死亡の割合が多かった。また、認知機能低下群では、有意に糖尿病の割合が多かった。認知機能低下群では、認知機能正常群と比較して、累積生存率においても有意な低下が認められた。また、認知機能低下は、性別、高血圧、高コレステロール血症、飲酒、喫煙、教育歴、白質病変などで補正しても死亡に影響を与える有意な因子であった。【結論】高齢者の認知機能低下は生命予後の悪化と関係する。死因の分析からは認知機能低下が直接の生命予後の悪化を引き起こす原因は明らかではなかった。今後、死因が明らかになっていない群の検討が必要と思われる。

P-034-1

「アルツハイマー病治療薬の臨床評価方法に関するガイドライン」(中間とりまとめ)

¹東京大学病院 早期・探索開発推進室、²独立行政法人医薬品医療機器総合機構 新薬審査第二部、³東京大学病院 神経内科、⁴独立行政法人医薬品医療機器総合機構 新薬審査第五部、⁵東京大学病院 薬剤部、⁶東京大学病院 薬理動態学

○森豊隆志¹, 本橋慧樹¹, 大坪泰斗², 井原涼子³, 坂中千恵⁴, 本間 雅⁵, 植坂章博⁶, 荒川義弘¹, 鈴木洋史⁵, 岩坪 威¹

【目的】平成24年度から厚生労働省の「革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業」が開始された。我々は「アルツハイマー病(AD)治療薬の臨床評価方法に関するガイドライン」の策定を目標とし、医薬品医療機器総合機構(PMDA)と連携したレギュラトリーサイエンス研究の実施体制を構築した。この度、研究成果の中間とりまとめとして「AD治療薬の臨床評価及び臨床開発における留意点と課題」を作成し公表したので報告する。

【方法】(1)バイオマーカーを活用したAD治療薬の臨床評価基準策定のための調査研究と、(2)モデリリング・シミュレーション(M&S)を活用したADの臨床効果予測モデルの構築を本レギュラトリーサイエンス研究の二大研究課題とした。研究実施体制としては、当施設内にAD治療薬臨床評価基準策定プロジェクトチームを立ち上げるとともに、PMDA内にもプロジェクト実施チームが設けられた。更に人材交流として、PMDAとの間で双方に人材を派遣し、人事交流を密にすることでレギュラトリーサイエンスを世界的にリードする人材の育成をも目指す体制として構築し、実施した。

【結果】研究成果としてとりまとめた内容は、I.緒言、II.臨床試験の選択基準、III.臨床試験に用いる有効性評価項目、IV.各開発段階において実施する臨床試験に関する留意事項からなる。平成25年11月8日から当施設とPMDAのホームページ上で内容を公開し、製薬企業、認知症疾患関連学会に依頼して、内容に関するアンケート調査を実施している。今後、アンケート調査結果をとりまとめ、最終的なガイドライン作成に供する予定である。

【結論】本研究の成果により薬事審査における新規AD治療薬の評価基準の確立ならびに開発促進が図られること、また、本事業における研究体制構築がモデルとなり、他の疾患についてもアカデミア、審査側双方の協力によるレギュラトリーサイエンス研究の推進されることが期待される。

P-0342

アルツハイマー病患者のn-3系多価不飽和脂肪酸とガラタミン治療効果に及ぼす影響

¹岡山大学病院 脳神経内科学, ²刈谷豊田総合病院 神経内科
○奥川 望^{1,2}, 山下 徹¹, 出口健太郎¹, 阿部康二¹

【目的】近年、アルツハイマー病の発症に生活習慣病や心血管系危険因子が関与するとの見方が強くなってきており、食習慣の重要性についても注目されている。魚油に多く含まれるn-3系多価不飽和脂肪酸によるアルツハイマー病の予防・改善効果については確立したものはない。今回、アルツハイマー病の治療としてガラタミンを導入した症例について、その治療効果を検討するとともに、治療導入前の血清中EPA、DHAの濃度との関連について後方視的に検討したので報告する。【対象・方法】対象はアルツハイマー病にてガラタミンを6か月以上継続して内服している外来通院患者18例、年齢78.2±5.87歳。高次脳機能についてはMMSEを用いて、ガラタミン導入前と6か月後に評価した。血中脂肪酸分画は初診時に測定したものを使用し、EPA、DHAのサプリメント摂取者は除外した。【結果】ガラタミン導入前のMMSEの平均は19.6点、6か月後は平均22.7点で、主に「注意」「想起」「言語」で改善がみられた。さらに6か月後のMMSEの変化により「変化なし(A群):n=3」、「軽度改善(B群):n=8」、「改善(C群):n=7」の3群に分け血中EPA/AA、DHA/AA濃度を比較したところ、A群ではそれぞれ0.26、0.63、B群では0.34、0.80、C群では0.57、0.83と、MMSEの改善値が大きいのほど、治療前のEPA/AA、DHA/AAが高値である傾向がみられた。【結語】アルツハイマー病患者におけるガラタミンの治療効果は、治療前の血中EPA/AA、DHA/AAが高いものほど得られる可能性が示唆され、治療前にそれらの値が低い症例については、n-3系多価不飽和脂肪酸による補助療法を介入することにより、認知症の進行抑制効果が得られるのではないかと考えた。

P-0343

認知症高齢者における六君子湯の食欲改善効果の検討

¹日立製作所ひたちなか総合病院, ²筑波大学神経内科
○山口哲人^{1,2}, 坂本 愛^{1,2}, 柴垣泰郎¹, 玉岡 晃²

【目的】認知症高齢者において、内科的合併症による入院を契機に意欲、認知機能が低下し、経口摂取不良となる患者がしばしば見られる。欧米では認知症患者に対して胃ろう造設は適応外とするガイドラインが発表されているが、本邦では胃ろう造設の禁忌事項に認知症は含まれていない。そのため予測外の内科的合併症を契機に胃ろう造設に至る症例もある。漢方薬の六君子湯は近年、外科手術後や抗がん剤治療中の食欲不振に対しての有効性が確立されている。今回、認知症高齢者の食欲不振に対する、六君子湯の食欲改善効果に関して検討した。【方法】肺炎や尿路感染などの内科的合併症を来した認知症高齢者において、合併症改善後、ST介入の上2週間摂食リハビリテーションを行ったにも関わらず、経口摂取不良が持続したものを対象とした。認知症の原疾患は問わず、高度の意識障害・嚥下障害を伴う患者は除外した。六君子湯7.5g 3×を投与開始し経口摂取カロリー、血清アルブミン・プレアルブミンを4週間観察した。【結果】症例数は9例(アルツハイマー病3例、脳血管性認知症3例、混合型認知症2例、レビイ小体型認知症1例)で、Functional Assessment Stagingは5-6であった。六君子湯を投与した3例では、1週間の平均経口摂取カロリーが投与前45 kcal/dayであったのに対し、投与1週後は168 kcal/day、4週後は787 kcal/dayであった。血清プレアルブミン値は3例とも増加(平均3.6 mg/dl)し、4週後の血清アルブミン値はいずれの症例においても3.0 g/dl以上であった。六君子湯非投与の6例では、胃ろう造設に至った例が3例(50%)であり、摂食量が増加した3例ではST介入後3週の時点(六君子湯投与群での投与1週後に相当)で1週間の平均経口摂取カロリーが637 kcal/dayと良好であった。【結語】六君子湯により食欲改善を認めた3例を経験した。4週後の栄養状態改善に寄与し、一時的に胃ろう造設を予防できる可能性が示唆された。

P-0344

認知機能に対するドネペジルと加味帰脾湯の併用効果

¹海老名総合病院附属海老名メディカルサポートセンター 内科, ²新潟医療福祉大学
○石田和之¹, 佐藤 弘²

【目的】加味帰脾湯(KKT)は不眠・不安・焦燥感などの精神症状に対する漢方薬である。また、古来より認知症にも用いられてきた。今回、ドネペジル(DPZ)を投与中の認知症の症例に、精神症状を目標にKKTを追加併用した場合の認知機能に対する影響を検討した。

【方法】物忘れ外来においてアルツハイマー病と診断し、DPZ 5mgを投与中の患者の中で、治療前あるいは治療開始後に不安・焦燥感など精神症状を訴えた患者に対して治療3ヶ月後からKKT 7.5gを併用投与した。物忘れ外来における認知機能検査はMinimalist state examination(MMSE)を治療前・治療3ヶ月後・6ヶ月後・12ヶ月後に、Rivermead behavioral memory test(RBMT)とKohs block design test(KBDT)を治療前・治療6ヶ月後に施行した。

【結果】KKTを併用し、6ヶ月後にRBMT、KBDTを施行した症例は11名で、この11名中アルコール過飲歴のある1名を除く10名(平均年齢77.8歳)を対象として解析した。RBMT(標準プロフィール)は治療前47、6ヶ月後34 (p=0.013)、KBDT(IQ)は治療前76.9、6ヶ月後78.6 (p=0.62)で、記憶検査の悪化を認めた。12ヶ月後にMMSEを施行できた症例はこの10名中7名で、MMSEの経時的変化は治療前22.8、3ヶ月後23.7、6ヶ月後24.2、12ヶ月後25.1と漸増傾向があったが、統計学的に有意ではなかった。KKT併用前(治療3ヶ月後)とKKT併用9ヶ月後(治療12ヶ月後)のMMSEを比較し、スコアが不変または改善したものを維持症例、悪化したものを悪化症例とし、DPZ単独治療であった症例(7例)と比較すると、維持症例はKKT併用の場合は6例、DPZ単独の場合は3例で、統計学的に有意ではないもの(p=0.13)、KKTを併用した場合に維持症例が多かった。【結語】DPZの認知改善効果は一過性で、治療9ヶ月程度で基線レベルに戻るとされている。しかし、KKTを併用すると治療12ヶ月後も認知機能が悪化せず、DPZの効果が延長される可能性が推察された。

P-0345

鶏肉由来ジペプチド、カルノシンによる高齢者認知症に対する介入研究の試み

¹国立長寿医療研究センター 脳機能診療部, ²国立長寿医療研究センター 加齢健康脳科学研究部, ³介護老人保健施設 ルミナス大府
○山岡朗子¹, 永井雅代², 南山 誠², 長屋政博³, 鷺見幸彦¹, 丸山和佳子²

【目的】認知機能障害を示す神経変性疾患の最大リスクファクターは加齢であり、ヒトの全身性加齢性変化を規定する液性因子は炎症性因子による酸化ストレスと防御因子である神経栄養因子例えばBrain derived neurotrophic factor (BDNF)のバランスであると考えられる。今回我々は、食品由来成分を中心とした低分子化合物により脳神経の老化に伴う機能障害と細胞死を抑制し、神経変性疾患を予防、治療する可能性について検討した。

【対象・方法】老人保健施設に入所している70歳以上の高齢者認知症11名にイミダゾールペプチドであるカルノシン500mg含むチキンスープを4週間毎日1回経口投与し、4週間の空白期間をおいた後プラセボの鶏ガラスープを4週間経口投与した。2種類のスープ投与前後で認知機能検査としてMini-Mental State Examination (MMSE)、運動機能測定として腸腰筋筋力測定を行い、血漿内BDNFを測定した。

【結果】11名中3名が脱落となり8名(男性3名、女性5名)の結果を検討した。カルノシン投与により高齢者の血漿内BDNFレベルは1例を除き上昇し、MMSEスコアは全例で上昇し平均値は14.4±6.3から17.3±5.7となった。また腸腰筋筋力も上昇がみられた。

【結論】施設入所高齢者に対するcross-over studyでカルノシン投与後の認知機能の改善、血漿BDNFの増加を認めた。これによりカルノシンがBDNF増加作用を介して高齢者の認知機能を改善すること、さらには神経保護作用をもっている可能性が示唆された。

P-0346

アルツハイマー病患者における「プラズマローゲン」含有食品の認知機能改善効果の検討

¹福岡大学病院 神経内科, ²レジオロジー機能食品研究所, ³医療社団法人ブックス
○合馬慎二¹, 馬渡志郎², 藤野武彦², 斉藤和之³, 若菜智香子³, 坪井義夫¹

【目的】アルツハイマー病(AD)の病態においてリン脂質の一種であるプラズマローゲン(Pls)が重要な役割を果たしていることが基礎研究で証明されており、臨床的にもAD患者の脳、血液ではPlsが減少していることが報告されている。我々の先行研究でもAD患者の臨床重症度と血中Pls濃度の相関性が明らかになった。今回、我々は、Pls含有食品を持続的に経口摂取することによる認知機能レベル(MMSE)及び血中Pls動態の変化について検討した。【方法】軽度及び中等度のAD患者37名(平均年齢77.9歳、平均MMSE19.5)を対象とした。プラセボ群、Pls含有食品低用量群、中用量群、高用量群の4群に分けて28週目までの評価を行った。評価項目としては、MMSE及び血中Plsその他のリン脂質を用いた。【結果】Pls低用量群において投与前と比較して投与後で有意なMMSEの改善が認められた(MMSE 前19.25、後21.38±2.56, p<0.05)。またPls中用量群、高用量群においては有意な認知機能の改善は認められなかった(中用量群 MMSE 前19.4、後19.9, p=0.72、高用量群 MMSE 前19.5、後20.2, p=0.531)【結論】今回の研究は、AD患者がPls含有食品摂取によって、認知機能の改善を示した初めての報告である。Pls低用量群においてのみ、優位な改善を示した理由は今後検討課題であるが、Plsは脳の酸化ストレスの軽減やAβの蓄積を抑制する可能性が指摘されており、今後、大規模な臨床研究が期待される。

P-0347

高用量ヒト免疫グロブリン静注療法を行ったアルツハイマー患者の血漿メタボローム解析

¹京都府立医科大学大学院 病態分子薬理学, ²脳病態解析学, ³神経内科学, ⁴京都府立医科大学附属北部医療センター 神経内科
○大島洋一¹, 徳田隆彦², 笠井高士³, 水野敏樹³, 中川正法⁴, 矢部千尋¹

アルツハイマー病(AD)は認知症の原因疾患として最も頻度が高く、その治療法の開発は急務となっている。近年、ADに対する高用量ヒト免疫グロブリン静注療法(IVIg)の有効性が報告されている。今回AD患者の認知機能障害に対するIVIgの効果を解析し、治療有効群と無効群における代謝産物の変化についてメタボローム解析を行った。【方法】対象はAD患者5例。男性3名、女性2名、平均年齢60.8歳、治療前平均Mini-Mental State Examination(MMSE)18.6点、IVIgは0.4g/kg3日間を4週間ごとに合計3クール施行した。評価は各クール最終日にMMSEなど神経心理検査、血液検査を行った。

【結果・考察】1例がIVIg第1クール終了後に全身痙攣を発症し以後の投与を中止した。4例中3例でMMSEの点数が治療6ヶ月~1年後の時点を改善がみられた。治療前後での血漿メタボローム解析では、ペタインが治療前より治療3クール後で有意に低下(Ratio 0.8, p<0.05)した。また治療無効群と比較し治療有効群ではペタイン、クレアチニンが低下、チロシンが上昇傾向を示した。ペタインはコリン異化代謝の生成産物である。ADはコリン作動性ニューロンの変性・脱落が原因の一つとされており、ADの治療薬であるコリンエステラーゼ阻害薬はアセチルコリンの分解を抑制する。今回IVIg後のペタイン低下はコリン異化代謝の低下を示し、アセチルコリンの分解が抑制されている可能性(原文:コリンからアセチルコリンへの生成を賦活化させる可能性)を示した。またチロシンはカテコールアミン系神経伝達物質の前駆物質であることから、治療有効群でのチロシン上昇はカテコールアミン代謝経路への影響も示唆している。

【結語】今回IVIgによるAD患者の代謝動態について、コリン/カテコールアミン代謝への寄与の可能性が示された。今後症例数を増やしこの知見を確認する必要がある。

P-034-8

アルツハイマー型認知症治療薬の脈拍数に関する影響の検討

山口大学大学院医学系研究科 神経内科学

○川井元晴, 小笠原淳一, 佐野泰照, 古賀道明, 神田 隆

【目的】アルツハイマー型認知症治療薬であるコリンエステラーゼ (ChE) 阻害薬には心循環器系の副作用がみられることが知られているが、その出現頻度が低い事に加え、個々の症例について心機能悪化や不整脈と薬剤との関連性が明確に認識出来ないことが少なくない。ChE阻害薬が血圧や脈拍および心疾患に及ぼす影響を検討する。

【方法】2013年1月～12月の間にもの忘れ外来を受診し治療継続されたアルツハイマー型認知症38例 (男性16例, 女性22例, 平均年齢80.3歳, CDR 0.5～3.) 高血圧症を伴うものが18例, 心不全を持つものが3例, 弁膜症を持つものが1例含まれていた。

投与されたChE阻害薬の内訳はドネペジル30例, ガランタミン4例, リバスタグミン4例であった。外来受診時に測定した血圧・脈拍を各内服薬群で比較した。また、治療経過中の心疾患に関する2010年以降のイベントを後方視的に検索した。

【結果】各群で血圧, 脈拍に明らかな相違はみられなかったが高用量になると脈拍数が減少する傾向にあった。重篤なイベントとして、心不全の悪化および房室ブロックが確認されたためペースメーカー植込み術を施行されたものが1例みられた。

【結論】心疾患の既往あるいは治療中の軽症AD症例に対してChE阻害薬を使用する際には少量から慎重に投与すべきである。

P-034-9

Alzheimer病患者における抗認知症薬の体重減少への影響

1奈良県立医科大学病院 神経内科, 2平成記念病院

○降矢芳子¹, 大庭直樹², 上野 聡¹

【目的】体重減少は認知症リスクを高め、認知症の進行を助長させる可能性が示唆されている。一方、抗認知症治療薬であるコリンエステラーゼ阻害薬は食欲低下の副作用があり、また非競合的NMDA受容体拮抗薬であるmemantineは、視床下部に作用し食欲を抑制し抗肥満作用を有するとの報告がある。Alzheimer病 (AD) 患者における抗認知症薬の体重減少に及ぼす影響を各種adipocytokinの変動と共に検討した。

【方法】対象はDMS-IV分類にて診断した軽症から中等症以上 [長谷川式簡易認知症スケール(HDS) 19.1±7.3点, Mini mental statement examination (MMSE) 20.6±7.2点]のAD患者 33名(男:女=16:17 平均77.1歳), memantineおよびdonepezilを内服開始し, 1年間継続のち, 身体計測 (体重, 腹囲, BMI), 4時間以上絶食後の静脈採血で血清adiponectin値, leptin値を測定, 認知機能はHDSおよびMMSEで評価し, 内服前と比較した。【結果】投与前/後の体重変化は donepezil内服群 56.1±7.7/57.4±9.7kg, memantine内服群 60.5±9.7/58.1±10.2kgであったが, memantine内服群のうち非進行例では体重減少の傾向があったのに対しむしろ進行例では体重増加がみられた。投与前/後の認知機能の変化は, donepezil内服群 HDS 21.2±4.9/16.6±6.9点, MMSE 22.5±5.6/19.5±5.3点, memantine内服群 HDS 14.2±9.7/11.5±10.0点, MMSE 14.9±10.6/12.2±10.3点と両群で同様であった。血清adiponectin値, leptin値は, 内服前後で一定の変化は認めなかった。【考察】抗認知症薬の投与による認知機能の悪化は, memantineの投与による認知機能の悪化よりもADの進行度により異なる可能性がある。認知症患者において症状進行を助長させる体重減少は, 抗認知症薬内服がその一因となる事もあり, 抗認知症薬の食欲に影響するそれぞれの薬剤の特性を考慮して使い分ける必要があると考えられた。

P-034-10

アルツハイマーモデルマウスに対する骨髄単核球移植の認知機能改善効果-第2報-

1日本医科大学大学院 医学研究科 神経内科学分野, 2日本医科大学大学院 医学研究科 加齢科学系専攻 細胞生物学分野, 3アステラス製薬株式会社 薬理研究所
○金丸拓也^{1,2}, 上村尚美², 井内勝哉², 西植貴代美², 横田 隆², 高見新也³, 赤芝洋紀³, 志鷹義嗣³, 桂研一郎¹, 太田成男², 片山泰朗¹

【目的】骨髄幹細胞移植は、脳梗塞において麻痺の改善がみられる等、既に臨床での応用も進められつつある。アルツハイマー病(AD)に関しては、骨髄細胞の頭蓋内直接投与による脳へのアミロイドβ沈着の減少効果や認知機能の改善効果等が言われているが、血管内投与による認知機能改善や神経細胞脱落予防に関する報告は少ない。昨年、我々は骨髄単核球の静脈投与がADモデルマウスの認知機能に及ぼす効果について報告したが、今回は更に病理学的検討を加えて報告する。

【方法】ADモデルマウスとして、アミロイドβを過剰発現するAPPトランスジェニックマウス(Tg2576マウス)および酸化ストレスが亢進したアルデヒド脱水素酵素2(ALDH2)活性欠損マウス(DAL101マウス)を用いた。4週齢のEGFPマウスの大脳胼と胼脊から骨髄単核球を取り出して精製し、認知機能障害発症直前と考えられる6ヶ月齢Tg2576マウスおよび9ヶ月齢DAL101マウスに眼窩静脈より静脈投与した。投与3か月後にY迷路試験を行い認知機能を評価し、脳組織切片を作成した。(各群 n=8~10)

【結果】9ヶ月齢のTg2576マウスおよび12ヶ月齢のDAL101マウスは、どちらのモデルにおいても骨髄単核球を投与した群の方が、Vehicleのみを投与した群よりもY迷路試験において有意に認知機能改善の成績を示した。また、Tg2576マウスでは骨髄単核球静脈投与による脳内アミロイドβ沈着の抑制効果が、DAL101マウスでは海馬における神経細胞脱落の抑制効果がみられた。

【結論】骨髄単核球の静脈投与は、ADモデルマウスの認知機能を改善させる可能性があり、臨床応用されればアルツハイマー病の発症予防や症状改善につながる画期的な治療法となりうるだろう。今後は、作用メカニズムの解明など更なる検討を進めたい予定である。

P-035-1

DNA保存高齢者連続剖検2000例におけるアルツハイマー型老年性変化の検討

1東京都健康長寿医療センター 高齢者ブレインバンク・神経病理, 2東京都健康長寿医療センター 病理診断科, 3国立精神・神経医療研究センター 臨床検査部, 4新潟大学脳研究所 附属生命科学リソース研究センターバイオリソース研究部門
○初田裕幸^{1,2}, 高尾昌樹¹, 中野雄太¹, 内野彰子¹, 野上 茜¹, 隅蔵大幸¹, 齊藤祐子³, 新井富生², 宮下哲典⁴, 桑野良三⁴, 池内 健¹, 村山繁雄¹

【目的】ヒト中枢神経系の老化におけるアルツハイマー型老年性変化 (AD変化) を検索し, Braak stageにより定量化することで, それに至る一連の過程を明らかにする。

【方法】高齢者専門急性期病院における1995~2012年のDNA保存開頭連続剖検例2000例 (50歳以下を除く; 男:女=1898:902, 年齢81.1±8.8歳) を対象とした。全例にGallyas-Braak鍍銀染色, 抗アミロイドβ(Aβ11-28)抗体および抗リン酸化タウ(AT8)抗体による免疫染色を施行し, Braak amyloid stageおよびneurofibrillary stageを決定した。また凍結組織よりDNAを抽出し, ApoE遺伝子多型を同定した。

【結果】内訳はBraak amyloid stage 0: 519例, A: 679例, B: 376例, C: 426例, neurofibrillary stage 0: 68例, I: 894例, II: 448例, III: 290例, IV: 147例, V: 108例, VI: 45例, ApoE22: 2例, 23: 151例, 24: 4例, 33: 1488例, 34: 323例, 44: 32例であった。Braak amyloid stageは程度が強い程平均年齢も上昇するが, neurofibrillary stageはIVをピーク(87.9歳)に, V(86.1歳), VI(84.2歳)になるにつれ低下した。

【結論】本邦の平均寿命よりやや若い集団の剖検例の検討で, 軽度認知障害を含む認知障害を呈しうる可能性のあるBraak neurofibrillary stage III以上の症例を29.5%に認めた。Braak neurofibrillary stageにより分けられた各群を年齢で比較すると, 進展仮説の途中にピークを認め, 発症時期やスピードの要素を除いても老化におけるAD変化は均一ではないことを示唆した。

P-035-2

神経変性疾患におけるアクアポリンと内向き整流性カリウムチャンネル4.1の解析

1福島医科大学病院 神経内科, 2新潟大学脳研究所 神経内科, 3新潟大学脳研究所 病理

○星 明彦¹, 角田綾子¹, 宇川義一¹, 西澤正豊², 他田真理³, 柿田明美³, 高橋 均³

【目的】我々は代表的な神経変性疾患であるアルツハイマー病 (AD) およびパーキンソン病 (PD) 剖検脳におけるアクアポリン (AQP) に関する研究で, アストロサイトのアQP4発現が有意に変化するのを見出した。一方, AQP4の発現や機能と関与する内向き整流性カリウムチャンネル (Kir4.1) についてAD, PDでの研究は少なく, 今回我々はAD, PDにおけるKir4.1の発現様式について解析した。

【方法】AD (n = 5), PD (n = 6), Control (n = 5) 剖検例の側頭葉皮質におけるKir4.1の発現を免疫組織学的に検討した。PDはdementia with Lewy bodies (DLB) の組織病型分類でアストロサイトーシス像が顕著なNeocortical 3例とアストロサイトーシス像が目立たないLimbic 2例およびBrainstem 1例を選んだ。

【結果】Control群に比し, AD群およびPD-Neocortical群ではKir4.1陽性細胞の増生が認められ, AQP4免疫染色性がより高度であるAD群においてKir4.1陽性細胞の増生は顕著であった。PD-Limbic/ Brainstem群ではAQP4免疫染色性およびKir4.1陽性細胞像はControl群と同様であった。Kir4.1陽性細胞の大部分がアストロサイトのマーカーであるGFAPと共発現し, 一部はオリゴデンドログリアのマーカーであるCNPaseと共発現した。

【結論】アストロサイトーシス像を認めるAD, PD側頭葉皮質においてAQP4とKir4.1発現は亢進しており, これらの変化がAD, PD脳の神経変性過程に寄与する可能性が示唆された。

P-035-3

Alzheimer病におけるTOM1の発現に関する免疫組織学的検討

1群馬大学大学院医学系研究科 神経内科, 2群馬大学大学院保健学研究科, 3老年病研究所

○牧岡幸樹¹, 山崎恒夫², 高玉真光³, 岡本幸市³, 池田佳生¹

【目的】Alzheimer病(AD)には、アミロイドβ蛋白(Aβ)、リン酸化Tau蛋白(pTau)といった異常タンパク質が蓄積することが知られ、この要因の一つとして、タンパク分解機能異常が関与することが知られている。タンパク分解機構には、大きく分けるとユビキチン・プロテアソーム系、オートファジー・ライソソーム系の2系統が存在し、ADにおいては、これら両方の異常が存在すると考えられている。TOM1はE3ユビキチンリガーゼとして知られ、ユビキチン・プロテアソーム系に関与していると考えられていたが、近年、オートファジーにも関与(オートファゴソームの成熟に関わる)することが報告され、注目されている。そこで今回我々は、この両方のタンパク分解系に関与するTOM1に注目し、ADにおいて観察される特徴的な構造物とのTOM1との関連について免疫組織学的な検討を行う。【方法】海馬を含むコントロール6例, AD13例のホルマリン固定パラフィン包埋切片を抗TOM1抗体を中心とする抗体を用いて免疫組織学的検討を行った。【結果】抗TOM1抗体染色では、大多数のDystrophic Neurite (DN), Perisomatic granule(PSG), また少数ではあるがNeurofibrillary tangle(NFT)が染色された。連個切片による検討では、TOM1陽性のDNはAb, pTau陽性であった。また、共焦点顕微鏡を用いた蛍光2重染色による検討で、TOM1はDN, NFTにおいて、Ubiquitin, pTauと共局在をしていた。【結論】ADにおいて観察される多くの特徴的な構造物にTOM1が局在することが確認された。このことから、ADのAβ, pTauといった異常タンパク質の蓄積の過程において、TOM1が何らかの重要な役割をしている可能性が示唆された。

P-035-4

アルツハイマー型認知症剖検脳におけるGADD34の局在の検討

¹長岡京病院 神経内科, ²京都大学大学院医学研究科 薬剤疫学分野, ³京都大学大学院医学研究科 臨床神経学, ⁴大阪市立大学医学部 脳神経科学, ⁵和歌山県立医科大学 神経内科
○本城靖之^{1,2,3}, 綾木 孝³, 堀部智久², 富山貴美⁴, 森 啓⁴, 伊東秀文⁵, 高橋良輔², 川上浩司²

目的: GADD34は、小胞体ストレスで発現が上昇する蛋白の1つであり、脳虚血によりその発現量が増加することが既に報告されているが、アルツハイマー型認知症(AD)での報告は未だない。本研究では、人の剖検脳を使用してADにおけるGADD34の局在やその発現量を免疫組織化学的に検討する。**方法:** AD患者6例およびコントロール5例の剖検脳を用いて比較検討した。抗GADD34抗体を用いて免疫組織化学的に局在を比較検討し、さらに抗GADD34抗体と成熟したオリゴデンドロサイトのマーカーとされている抗GSTタウ抗体による蛍光二重染色法にてオリゴデンドロサイトにおけるGADD34の局在を確認した。**結果:** コントロール及びADの神経細胞にて抗GADD34抗体陽性であったが、ADではその染色性が増大し、抗GADD34抗体陽性の神経細胞数が増加していた。さらにオリゴデンドロサイトにおいて、コントロール例に比べてADでは抗GADD34抗体陽性のオリゴデンドロサイト割合が増加していた。**結論:** ADにおいて抗GADD34抗体での神経細胞での染色性が増大していた。さらにGADD34はADのオリゴデンドロサイトにも局在し、抗GADD34抗体陽性のオリゴデンドロサイトの割合がコントロール例に比べて増大していたことから、ADでは神経細胞だけでなくオリゴデンドロサイトの小胞体ストレスも関連している可能性がある。

P-035-5

高齢サル脳に沈着するプレタングルとグリア病変はPSP/CBDに類似する

¹東京都医学総合研究所 脳病理形態研究室, ²東京都医学総合研究所 基盤技術, ³医薬基盤研究所 霊長類科学研究センター, ⁴国立長寿医療研究センター, アルツハイマー病研究部
○内原俊記¹, 近藤ひろみ², 市川眞澄², 岡村佐知³, 小野文子³, 木村展之^{1,4}

【目的】 36歳で死亡したサル脳に4リポートのみ陽性のpretangle様, coiled body様病変がみられたことをこれまで報告した。今回検索対象年齢と範囲を拡大し、これらの病変の分布を検討し、生化学的にも検討した。**【方法】** 7歳から36歳で死亡したカンクイザル20例の側頭葉, 基底核, 小脳のバラホルムアルデヒド固定, パラフィン包埋切片をAT8を用いて免疫染色した。また若年と高齢サル脳側頭葉のsarcosyl insoluble fraction をAT8でprobeした。**【結果】** 32歳以降のサル4例では老斑に加えAT8陽性構造がみられ、大脳皮質の神経細胞はpretangle様, 白質のoligodendrocyteはcoiled body様で、AT8陽性astrocyteも見られた。36歳例では小脳歯状核にもAT8陽性細胞を認めた。32歳以降の4例の側頭葉のsarcosyl insoluble fraction でみられた30kDa前後のAT8陽性バンドは7歳の4例では認められなかった。カンクイザル側頭葉では加齢に伴い、sarcosyl insoluble tauが神経細胞とグリアに蓄積することを示した。**【考察】** タウの沈着形態はヒトPSP/CBDで見られるpretangle, coiled body, タウ陽性astrocytesに類似し、4リポートのみ陽性である点からもヒト高齢者にみられるアルツハイマー型のヒト神経原線維変化と異なる。このAT8陽性バンドは加齢につれて増加するがその分子量は30kDa前後で、ヒトAD脳でみられるものに比べて分子量が小さい。ヒトPSPでは33kDaのsingle bandが、CBDでは37kDa付近にdoubletがみられるとの報告があり、類似する可能性がある。**【結論】** 加齢に伴いサル脳側頭葉に蓄積するタウはヒトADとは分子量, 細胞形態ともに異なり、PSP/CBDに一部類似する。

P-035-6

アストロサイトから放出されるIGFBP-3とアルツハイマー病の病態生理の関連

¹京都大学大学院・医・臨床神経学, ²京都大学大学院・医・人間健康科学, ³洛和会・みささき病院, ⁴東京都医学総合研究所, ⁵札幌医科大学・神経内科学, ⁶伊敷病院
○渡邊 究¹, 浅田めぐみ², 前迫真人², 上村麻衣子¹, 久保田正和², 木原武士³, 秋山治彦⁴, 下濱 俊⁵, 植村健吾⁵, 高橋良輔¹, 木下彩夢²

【目的】 ADの病態生理の一つとして、 α , β がグリア細胞内のカルシウムに関連する経路を活性化することにより、そこから放出されたサイトカイン等の因子がニューロンにダメージを与える、という仮説を立て、検証する。一方、インスリン様成長因子(IGF)結合タンパク(IGFBP)がADの病理に関与することが知られている。たとえば、AD患者の脳脊髄液(CSF)や血清中のIGFBPが変化していることが報告されている。そこで、 α , β によるグリア細胞、特にアストロサイトの活性化の機序を、カルシウムに関連する経路の一つであるカルシニューリンを介する経路に着目した。また、アストロサイトから放出されるIGFBPに着目し、IGFBPがどのようにしてADの病理に関与するかを検証した。**【方法】** AD脳切片を用いて、アストロサイト内のカルシニューリンの活性化やIGFBPの発現亢進が実際に起こっているかを蛍光免疫染色などで調べた。また、Human astrocytoma細胞(H4)を用いて、アミロイド β ($A\beta$)を負荷した際の細胞内のIGFBPの変化、および培養に放出されたIGFBPをELISA法などで検出した。同時に、これらの変化がカルシニューリンの阻害剤を用いたときにどのように変化するかを確認した。**【結果】** $A\beta$ によってアストロサイト内のIGFBPの産生が亢進し、この増加はカルシニューリン阻害剤によって抑えられることが確認された。また、IGFBPがニューロンのタウのリン酸化および細胞死に着目したところ、IGFBPはIGFの細胞保護効果を阻害することでタウのリン酸化を促進させ、細胞死も招くことがわかった。**【結論】** IGFBPはADの病理に関わることで、またその経路にカルシニューリンが関与していることが示唆され、新規治療ターゲットや早期診断マーカーになりうることを示された。

P-035-7

アルツハイマー型およびレビー小体型の病理所見を併せ持つ認知症例の臨床的特徴

¹豊橋市民病院 神経内科, ²福祉村病院 神経病理研究所
○岩井成成¹, 杉浦実咲¹, 瀧田 亘¹, 李野謙次², 橋詰良夫², 赤津裕康²

【目的】 認知症の臨床診断と病理診断とが必ずしも一致しない症例はしばしば存在する。より正しい臨床診断を下すに際し、何らかの臨床的特徴・参考所見がないかどうかを検討する。**【方法】** 今回は、病理学的にアルツハイマー型認知症(以下AD)およびレビー小体型認知症(以下DLB)の病理所見をほぼ同等に併せ持つ3症例について、臨床所見・経過などについて後方視的に調べる。**【結果】** 症例1: 臨床診断はDLB。74歳発症。経過9年。健忘で発症。2年目から幻視、時間・場所の見当識障害が出現した。尿失禁が増え、転倒骨折を契機に入院。以後自発性低下が著しく徐々にベッド上臥床状態となった。7年目には固縮が強みられた。症例2: 臨床診断はADおよびDLBの合併。68歳発症。経過8年。健忘で発症。早期から希死念慮あり。ADと診断された。4年目から両上肢振戦・固縮がみられるようになり、その後高度な便秘、異常発汗、体温調節障害など自律神経症状もみられ、DLB合併と診断。症例3: 臨床診断はAD。71歳発症。経過15年。健忘で発症。早期から徘徊、娘を認識できなくなった。暴力、異食、弄便などあり。8年目に薬剤による過鎮静、9年目に易怒性の変動あり。**【結論】** 初期にADあるいはDLBの診断をつけ、その先入観をもってフォローしてしまうことがしばしばあるが、両者の合併頻度は低くない。後方視的に検討すると、合併を疑わせる臨床的所見が確認できることもある。両者合併の可能性も考え、より注意深く臨床徴候を観察・記録し、更に病理学的に確認することが大切である。

P-036-1

機械学習プログラムを用いた将来の認知機能予測

¹金沢大学病院 神経内科, ²先端医学薬学研究センター
○佐村木美晴¹, 松成一朗², 島 啓介¹, 山田正仁¹

【目的】 機械学習は、人間のような学習能力を持つ機械、いわゆる人工知能を指して開発された技術である。近年は疾患群と健常群の分類を機械に学習させる機械学習プログラムを用いて精神・神経疾患などを診断する試みもなされるようになった。今回、機械学習プログラムを用いて、FDG PET画像により健常者の将来的な認知機能の推移をも予測しようか検討した。**【方法】** 機械学習にはMATLAB上で動作する神経画像に特化したプログラムであるPrONtoを用いた。対象としてFDG PETを施行したボランティア1328名から認知機能をフォローした146名を抽出した。146名をFDG PET施行後のフォロー期間中にMMSEにて低下した群(低下群)と低下しなかった群(非低下群)に分類した。対象者のFDG PET画像はSPM8を用いて解剖学的標準化および全脳平均への正規化を行った後、PrONtoに入力し、低下群と非低下群に分類する精度を算出した。カーネルはSupport vector machineを用い、クロスバリデーションはleave-one-subject-out法により行った。また各群のPET画像を群間比較し、FDG集積の違いも算出した。**【結果】** 対象者146名の年齢は平均66.2歳で、FDG PET施行後のフォロー期間は平均44ヶ月であった。MMSE低下群は43名、非低下群は103名であった。クロスバリデーションの結果、各群を分類する精度は67.1%であった。群間比較では低下群は非低下群と比較し、両側前頭葉内側部にてFDG集積が低下していた。群間比較にてFDG集積が低下していた部分に焦点を定めクロスバリデーションを行った場合、診断精度は74.0%まで上昇した。**【結論】** PrONtoを用いることで、FDG PETによる将来の認知機能予測が可能となることを示唆された。

P-036-2

80歳以上高齢者における ω -3系多価不飽和脂肪酸(PUFA)とMMSEとの関係性

¹琉球大学大学院医学研究科 循環器・腎臓・神経内科学, ²琉球大学医学部附属病院 検査部
○西平淳子¹, 渡嘉敷崇¹, 東上里康司², 大屋祐輔¹

【目的】 80歳以上の地域在住高齢者で、Mini Mental State Examination (MMSE)を用いた認知機能と ω -3系多価不飽和脂肪酸(PUFA)との関連性について検討した。**【方法】** 沖縄県G市在住の80歳以上高齢者でコリンエステラーゼ阻害薬を内服していない187名(平均年齢84.1±3.4歳)を対象とした。MMSE, 血液検査(HbA1c・LDL・HDL・TG・PUFA)を施行し、以下について検討した。①年齢によるPUFAの変化。②MMSE素点で三分位に群分けし、MMSE低得点群(第一三分位群[14-23点]), MMSE高得点群(第二, 第三三分位群[24-30点])の各群と血中 ω -3系PUFA(ドコサヘキサエン酸(DHA)・エイコサペンタエン酸(EPA))、 ω -6系PUFA(アラキドン酸(AA))、EPA/AAと関連を判定した。③MMSEに対する影響をみるために各PUFAおよび交絡因子(年齢・性別・教育年数・Body Mass Index(BMI))・高血圧・糖尿病・脂質異常症を用いてロジスティック解析を行った。**【結果】** ①DHA値は年齢とともに減少する傾向にあった($p=0.078$)。②DHA値, EPA値, DHA+EPA値, EPA/AA比は、MMSEと正の相関関係を認めたが、統計学的な有意差は認めなかった。③MMSE高得点群は低得点群に比べて、EPA値($p=0.017$)およびEPA+DHA値($p=0.042$), EPA/AA比($p=0.019$)が有意に高値であった。④各交絡因子による補正後も、EPA値($p=0.033$), EPA/AA比($p=0.047$)がMMSEに与える影響は有意であった。**【結論】** 今回対象とした80歳以上の地域在住高齢者では血中EPA値, EPA/AA比がMMSE高得点群で有意に高く、 ω -3系PUFA血中濃度と認知機能との関連性が示唆された。

P-036-3

健康成人における脈圧と認知機能低下および海馬萎縮の関連

¹ 島根大学医学部 神経内科, ² 島根大学医学部 臨床検査医学
 ○水原 亮¹, 山口拓也¹, 中川知憲¹, 高吉宏幸¹, 長井 篤², 小黒浩明¹,
 山口修平¹

【目的】脈圧 (pulse pressure : PP) は動脈硬化や心機能に影響し、その上昇は心血管系疾患の危険因子であると考えられている。さらに近年、症候性脳卒中や高血圧などの因子とは独立して、PPがアルツハイマー型認知症の悪化に関わるとの報告もある。しかしPP上昇による認知機能低下の機序についてはまだ明らかではなく、PPが健康成人での認知機能と関連するかについては不明である。今回、PPが認知機能および海馬萎縮に関連するかについて、脳ドックを受診した健康者において検討した。【方法】対象者は、脳ドック受診者4,952名 (平均年齢60.2歳) である。脳卒中の既往がある者は解析から除外した。安静5分後に座位で上腕において血圧測定を行った。認知機能検査として岡部式簡易知的評価尺度 (Wechsler Memory Scaleの簡略版) およびKohs立方体テストを施行した。MRI画像から無症候性脳病変の有無を判定し、VSRAD解析を用いて海馬の萎縮度を評価した。年齢補正を用いた各指標解析を行い、PPと各指標の関連を検討した。【結果】PPは岡部スコアおよびKohs立方体テスト成績と負の相関を示した (Ps < .001)。またPPと海馬萎縮には正の相関が示され、PPが高いほど海馬萎縮が進行していた (P < .02)。年齢に加え、無症候性の脳病変の有無でも補正を行ったが、PPは岡部スコアと関連していた (P < .001)。中でもinformation, mental controlの項目で負の相関を示した (Ps < .001)。またKohs立方体テストも同様に、無症候性脳病変の影響の補正後もPPと有意な関連がみられた (p < .01)。【結論】PPは加齢や脳の細動脈硬化病変とは独立して、認知機能低下や海馬萎縮進行に影響することが示唆された。

P-036-4

認知症患者の食欲低下・拒食に対するアリピプラゾールの有効性について

新潟県立坂町病院 神経内科
 ○新井亜希

【目的】認知症患者の食欲低下・拒食に対するアリピプラゾールの有効性について検討した。【方法】BPSD (behavioral and psychological symptoms of dementia) に対してアリピプラゾールを投与した認知症3例について報告・検討する。【結果】症例1: 男性。52歳時、行動異常を発症。55歳時パーキンソン症候群を指摘され紹介受診。易怒性、通院・内服の拒否、パーキンソン症候群 (振戦優位) あり。ドネペジル、L-dopa、アリピプラゾール6mg/day開始。拒否症状は消失、ADL改善。その後マンチン追加。アリピプラゾール中止に伴って著明な食欲低下あり、再開によって改善。症例2: 女性。63歳時、精神病様症状を発症。他院にて治療開始。パーキンソン症候群を発症。73歳時、胃壊造設。その後紹介受診。易怒性、拒食、幻視・幻聴、妄想、パーキンソン症候群 (振戦優位) あり。ドネペジル、マンチン、バルプロ酸、クロナゼパム、抑肝散、トラゾドン開始。幻視、妄想、著明な拒食が持続したためアリピプラゾール12mg/day追加投与を行ったところ著効を認めた。経口摂取確立。ADLは一部介助レベルまで改善。症例3: 女性。60歳時、記憶障害を発症。61歳時、他院にて治療開始。69歳時より易怒性、暴力が目立ち当外来受診。意思疎通困難、失行、易怒性、暴力あり。ドネペジル、マンチン、バルプロ酸を開始。一部有効。その後、拒食を生じアリピプラゾール6mg/day追加投与。拒食は改善、正常な食量に回復。3症例とも運動症状の増悪無し。【結論】アリピプラゾールは非定型抗精神病薬であり、高齢者への投与は慎重であるべきだが、ユニークな薬理作用を有し、BPSDを伴う認知症患者において一定の有効性と忍容性を示すとする報告が散見する。本報告の3症例では、特に食欲低下・拒食の改善に有効性を示し、示唆に富む所見であると思われる。

P-036-5

進行性非流暢性失語3症例における臨床経過および統計画像解析による比較検討

¹ N T T 東日本関東病院 神経内科, ² 東京大学医学部 神経内科, ³ N T T 東日本関東病院 リハビリテーション科
 ○齋藤正明¹, 土田剛行¹, 大崎雅夫², 鶴ヶ谷沙紀³, 熊澤麻美³, 矢島寛次郎³, 稲川利光³, 吉澤利弘¹

【目的】進行性非流暢性失語 (progressive non-fluent aphasia: PNFA) は、初期には失語症状が前景となり認知機能は保たれるが、脳萎縮の範囲や病理学的背景などは必ずしも均一ではない。我々は、進行性の発語障害を発症し、臨床的にPNFAと診断した3症例につき、その臨床像および画像検査の特徴、治療効果などを明らかにするために、言語機能や認知機能、臨床経過、脳MRIおよびTc-ECD脳血流SPECTによる形態・機能統計画像解析、薬物治療効果などにつき比較検討した。【方法】言語機能は標準失語症検査 (SLTA) で評価した。脳MRIではVSRAD解析をまたTc-ECD脳血流SPECTではe-ZIS検定を用いた。【結果】3症例とも初発症状は話しにくさや言葉の出にくさであり、発症時の認知機能は保たれていたが、経過中1例は右上肢の筋強剛と巧緻運動障害が顕在化し、1例は強制笑いが出現した。運動ニューロン症候群を呈した症例はなかった。標準失語症検査 (SLTA) では、非流暢性の発語障害と音の歪み、語想起障害、喚語困難、失構音などを認め、モーラ数の多い文章や自発語にて発語障害が目立った。脳MRI (VSRAD解析) では、優位半球のシルビウス裂周囲、島の萎縮が目立ち、1例は同側の前頭葉後部にも萎縮が及んでいた。脳血流SPECT (e-ZIS検定) では、優位半球の前頭・側頭の血流低下を認め、2例で頭頂にも血流低下を認めた。こうした萎縮や血流低下は経時的に進行した。治療としてトラゾドンを試みたところ、2例で努力性の発語が軽度改善し、自覚的にも話しやすくなった。また、1例で認めた強制笑いも改善した。【結論】脳萎縮は優位半球のシルビウス裂周囲から前頭葉後部に、血流低下は前頭・側頭・頭頂に認めた。経過中1例は皮質基底核変性症の臨床像を呈し、PNFAとタウオパチーの関連が示唆された。2例でトラゾドンが発語障害に軽度有効だった。症例による脳萎縮部位や病態の進行の差から、PNFAの多様性が示唆された。

P-036-6

原発性進行性失語 Primary Progressive Aphasia の亜型分類に基づいた臨床的検討

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

【目的】原発性進行性失語 (Primary Progressive Aphasia : PPA) は、臨床診断基準により semantic dementia (SD), nonfluent/agrammatic aphasia (PNFA), logopenic aphasia (LPA) の3つの亜型に分類される。それぞれの亜型における臨床症状と画像所見、予後について検討した。【対象】PPA診断基準を満たす患者9例 (男性4例、女性5例、年齢56-73歳、平均67.1歳、すべて右利き)、SD 3例 (男性2例、女性1例、年齢62, 65, 75歳)、PNFA 4例 (男性1例、女性3例、年齢56, 65, 72, 73歳)、LPA 2例 (男性1例、女性1例、年齢68, 68歳)。【方法】PPAの3亜型に対して、標準失語症検査 (SLTA)、頭部MRI、脳血流SPECTを施行し、臨床経過を観察した。【結果】SLTA下位検査では、SDでは口頭命令に従う、呼称、語の列挙、漢字・単語の書字などで共通した障害を認め、PNFAでは語の列挙、短文の書取で障害が著明で、漢字・単語の書字、まんがの説明、漢字・単語の書取にも障害が認められた。LPAでは文の復唱、短文の書取で障害されていた。画像所見では、SDでは左側頭葉前部の萎縮と血流低下、PNFAでは左側頭頂葉の萎縮と左前頭頂葉の血流低下、LPAでは左シルビウス裂周囲の萎縮と縁上回を含む左側頭頂領域の血流低下を認めた。臨床経過の追跡により、SDの2例はFTDIに、PNFAの2例はCBD、1例はPSPに、LPAの1例はADに移行していた。【結論】PPAの3亜型は臨床症状、画像所見によって異なり、それぞれの予後も異なっていた。

P-036-7

進行性失語の病型による構成機能障害のちがいを時計読み描き課題を用いた検討

¹ 帝京平成大学 健康メディカル学部 言語聴覚学科, ² 帝京大学 医学部 神経内科
 ○永井知代子¹, 園生雅弘²

【目的】進行性失語 (以下PPA) は、全般性の認知機能低下をきたさずに失語症状が前景に出て進行する神経変性疾患の総称である。近年3つの病型に分けられており、それぞれの病型に多い病理学的基盤も明らかにならなっているが、臨床症状から原疾患を特定できるまでには至っていない。PPAでは一般に構成機能は保たれるが、通常進行とともに低下していく。原疾患の進行パターンにより構成機能の破綻の仕方が異なるとすれば、原疾患の予測に役立てられる可能性がある。本研究では、新奇な時計読み描き課題を用いて、PPAの病型によりエラーパターンが異なるのかを明らかにする。【方法】対象は3人のPPA患者で、症例1の病型は意味理解障害の強いPPA-S、症例2はブロンディー障害が目立ち統語理解障害のみられるPPA-G、症例3は復唱障害もブロンディー障害も目立つPPA-L/Gである。WAB失語症検査による失語指数は検査時点でそれぞれ10.7, 70.2, 73と症例1が重度であるが、レーヴン色彩マトリクスではそれぞれ28, 27, 25と同程度である。課題は、アナログ時計の針だけを書き入れる課題 (DA課題) と、アナログ時計をみてデジタル表示で書く課題 (AD課題) からなり、それぞれ16試行ある。DA課題は長針短針の正確性や中心点の配置から、AD課題は時間の正確性からそれぞれ80点、48点満点で採点した。【結果】DA-ADの得点は症例1が54-44、症例2が47-45、症例3が50-48でいずれもDA課題が低く大差がみられなかった。しかしエラータイプでは、症例1が短針単純化・長短針逆エアーがほとんどであったのに対し、他の2例では中心点移動や不特定の数字を指すなどバリエーションに富んだエラーがみられた。【結論】症例1にみられたエラーは被影響性の亢進や時計の意味理解障害を反映し、前頭葉機能の関わりが強い。他の2例では頭頂葉機能障害の影響が強いエラーがみられたことから、PPA-SではPPA-L/Gに比べ頭頂葉機能は保たれる傾向が示された。

P-036-8

もの忘れ外来の変性認知症疾患患者における失語と原発性進行性失語の関連

国立長寿医療研究センター脳機能診療部
 ○川合圭成, 山岡朗子, 堀部賢太郎, 武田章敬, 新畑 豊, 鷺見幸彦

【目的】認知機能障害が言語領域の限局した原発性進行性失語症 (primary progressive aphasia, PPA) が認知されてきている。変性認知症疾患において、PPAに類似した言語障害が認められるかを検討する。【方法】2013/4/1~2013/11/15のもの忘れ外来初診例に、高齢者総合的機能評価と通常の神経心理検査に加えて、PPAの診断基準を参考に選択した言語検査を実施した。変性認知症疾患が疑われた91例が解析対象となった。発語失行、失文法、喚語困難、音韻性錯語に関しては、その有無を記載し、統語理解に関してはSALA失語症検査VCI18(I)文の読解を、単語理解に関してはSLA失語症検査VCI16名詞の類似性判断と失語症語彙検査名詞理解を、呼称はSALA失語症検査PR20呼称を、復唱に関してはWAB復唱を検査した。【結果】PPAの包含基準を満たす例は5例で、除外基準により2例が除外された。3例が原発性進行性失語症の診断基準を満たした。これらの例は、下位分類ではどのタイプにも当てはまらず、2例は呼称障害を認めるが、復唱や単語理解が保たれていた。もう1例は喚語困難が顕著であるが、言語検査では正常範囲の成績であった。言語障害が最も顕著であったが、除外基準により原発性進行性失語症と診断されなかった2例は、それぞれ意味型、logopenic型の下位基準を満たした。もの忘れ外来受診者は、言語症状の愁訴はなくても、言語検査の結果が悪いことが多く、原発性進行性失語症の診断基準を満たさないが、原発性進行性失語症の下位分類である、非流暢/失文法型を満たす例は0例、意味型を満たす例は15例、logopenic型を満たす例は4例であった。【結論】もの忘れ外来受診者にも稀ではあるがPPAは存在する。また言語検査得点のみでは、言語愁訴がない例でも、PPA下位分類に類似した結果をきたすことがあり注意が必要である。

P-036-9

進行性失語症のバイオロジカルマーカーに基づいた臨床解析

順天堂大学医学部附属順天堂医院 脳神経内科, 順天堂大学大学院 認知症診断・予防・治療学講座

○城 崇之¹, 西岡健弘¹, 原 裕子², 本井ゆみ子^{1,2}, 服部信孝^{1,2}

【目的】 進行性失語症(PPA)は非流暢性失語(PPNA), 意味性認知症(SD), logopenic aphasia(LA)に分類され, 背景病理としてPPNAはタウ蛋白, SDはTDP-43の蓄積が, LAはアルツハイマー病病理が多いとされている。本研究では, 臨床的にPPAと診断された症例の臨床解析を行う。

【方法】 失語症状を主症状とし, 進行性失語症と臨床診断され, 確定診断目的に髄液アミロイドβ 1-42(Aβ42)およびリン酸化タウ蛋白(P-tau)を測定した18例を後方視的に検討した。内訳は平均年齢66.9±7.1才, 男性8例, 女性10例である。PPNA 5例, SD 8例, その他5例であった。SPECT解析は¹²³I-IMP SPECTにより撮影された脳血流シンチグラフィ像を, iSSP4.0 (Nihon Med-Physics Corporation)を用いたZスコア1.96をカットオフとし正常コントロールと群間比較解析した。

【結果】 家族歴陽性例はPPNA例中1例でありプログランユリン変異を認めた。PPNA例は左頭頂連合野および前頭連合野に血流低下像を, SD例は左側頭葉中心の血流低下像を認めた。SD8例中3例ではP-tauが高値かつAβ42がカットオフ以下でありADパターンであった。また, PPNA 5例中1例は同様のADパターンであり, またPPNA 4例のAβ42はカットオフ値以下であった。

【結論】 SDやPPNAの臨床像をもつが, AD病理を推測させる髄液所見を呈する症例が存在し, PPAの背景病理は多彩であると思われる。

P-036-10

能登地方における認知症を伴う遺伝性痙攣性対麻痺

金沢大学大学院脳老化・神経病態学(神経内科), 医王病院 神経内科, 厚生連高岡病院 神経内科

○小松潤史¹, 濱口 毅¹, 中野博人¹, 池田篤平², 古川 裕³, 柳瀬大亮³, 山田正仁¹

【目的】 能登地方における遺伝性痙攣性対麻痺の臨床病理学的特徴を明らかにする。

【方法】 能登地方における遺伝性痙攣性対麻痺の3家系6症例(男性1例/女性5例)の神経症候, 認知機能, 画像所見, 神経病理所見を検討した。

【結果】 出生地は全例石川県能登地方だった。3家系に血縁はなく各家系内に近親婚はなかった。全例に同胞の発症を認め, 2家系では親子での発症を認め遺伝形式としては常染色体優性遺伝が疑われた。1家系は同胞発症のみであり遺伝形式は特定出来なかった。平均発症年齢は53歳(50-62歳)で, 初発症状は6例中5例が歩行障害, 1例がものゝすれだった。全例に両下肢の痙攣性と筋力低下および認知機能障害を認めた。6例全例に, 前頭葉徴候(下顎反射, 口とがらせ反射, 手掌頰反射陽性)もしくはFrontal Assessment Battery やWisconsin Card Sorting Testの異常所見を認め, 前頭葉機能障害の合併が疑われた。その他の合併症として, 下肢感覚障害(3例), 排尿障害(1例), 白内障(1例)を認めた。全例で頭部MRIにて脳梁の非薄化を認めた。脳血流検査では3例に前頭葉と視床, 2例で頭頂葉の血流低下を認めた。1例の剖検例では前頭葉の神経細胞脱落は認めず視床背内側核の変性を認めた。

【結論】 能登地方に認知症を伴う遺伝性痙攣性対麻痺の家系が存在した。多くは50歳代発症で, 痙攣性対麻痺に加えて前頭葉機能障害を認め, 頭部MRIにて脳梁の非薄化を伴った。

P-037-1

パーキンソン病患者の非運動症状数に関する臨床的検討

秋田県立脳血管研究センター 神経内科

○前田哲也, 篠田智美, 村岡玲奈, 齊藤真由美, 藤巻由美, 高野大樹, 山崎貴史, 佐藤雄一, 長田 乾

【目的】 パーキンソン病では非運動症状が運動症状に先行することが知られ, 複数有する場合には発症危険率が著しく上昇すると報告されている (Ross, 2012)。本研究ではパーキンソン病患者が有する非運動症状数を調査し, 臨床背景との関連性を明らかにする。【方法】 外来通院可能なパーキンソン病患者を対象にnon-motor symptom scale日本語版を用いて非運動症状数を横断的に調査した。症状数と発症年齢や罹病期間, 臨床重症度(modified Hoehn & Yahr stage (mH&Y)), unified Parkinson's disease rating scale (UPDRS)), Parkinson's disease questionnaire-39 (PDQ-39)などの関係について統計学的に検討した。【結果】 パーキンソン病116例(女性67例, 男性49例, 平均年齢71歳)を対象とした。平均の罹病期間7.1年, mH&Yは2.5, UPDRSは34.8であった。非運動症状数は日常生活に支障のないものも含め平均11.5であった。頻度の高い非運動症状は夜間尿行68.1%, 記憶力障害67.1%, 性欲障害64.7%, 便秘62.9%, 易疲労性と頻尿が62.1%の順であった。罹病期間(p=0.73), mH&Y(p=0.40), UPDRS(p=0.76), PDQ-39(p=0.82)と非運動症状数には有意な相関関係は認められなかった。【結論】 パーキンソン病患者は概して複数の非運動症状を有することが明らかとなった。罹病期間や臨床重症度とは無関係であることから, 初期から既に複数の非運動症状を有することが明らかとなった。従って運動症状出現以前にすでに非運動症状を複数有している可能性が想定された。頻度は直腸膀胱障害, 認知機能, 易疲労性などが多く気分障害の頻度がやや低かったが, 今回の検討ではこれらと生活の質との関係は明らかではなかった。今後は非運動症状の重症度や性差などについて検討が必要である。

P-037-2

パーキンソン病患者の嗅覚障害と運動症状のL-dopa反応性の検討

公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院神経内科

○辰野健太郎, 斎木英資, 伏屋康寛, 谷岡洗介, 津崎光司, 中西悦郎, 松本禎之

【目的】 パーキンソン病(PD)患者において嗅覚障害は運動症状発現以前から出現しているといわれている。嗅覚障害が運動症状のL-dopa反応性についての予想する因子として関連がないか検討した。

【方法】 2013年9月から11月までに当院に入院していたPD患者で, L-dopaの反応性の指標として, L-dopa infusion testを用いて評価した17例(男5例, 女12例, 平均年齢62.5歳, 平均罹病期間7.1年)について, Odor Stick Identification Test Japan (OSIT-J)を用いて嗅覚障害を定量的に評価し, OSIT-Jの点数とL-dopa infusion testでのUPDRS Part IIIのスコアの改善度(平均改善度Δ, 平均改善率%Δ)に相関があるか検討した。

【結果】 OSIT-Jの中央値は5点であった。5点をカットオフとし, 4点以下の群と5点以上の群に分けたところ, 2群間でΔはそれぞれ8.5, 11.4, %Δはそれぞれ21%, 37%であった。

【結論】 現在得られている結果では, 罹病期間などのバイアスもあり, OSIT-Jの点数とL-dopa反応性について十分な関連は指摘できない。少数例での検討であるので, 更に症例を集積して統計学的に検討して報告する。

P-037-3

簡易版OSIT-J試験の提案

関東中央病院 神経内科

○吾妻玲玖, 織茂智之, 稲葉 彰, 高橋 真, 北園久雄, 大塚十里

【目的】 パーキンソン病(PD)の嗅覚低下は, 他のパーキンソン症候群との鑑別に用いられる重要な非運動症状の一つで, 本邦ではOSIT-J試験を用いて検査することが多い。またPDの嗅覚低下は運動症状に先行する症状として注目されており, 今後PDの発症前診断などにも用いられる可能性がある。本研究では, 1)PDにおけるOSIT-J試験の正・誤答内容について, 2)より簡便なスクリーニング検査としてどの臭いを用いたらよいかを検討し, 簡易版OSIT-J試験の作成を目的とした。【方法】 PDと診断した248例(男性105例, 女性143例, 平均年齢73.9±8.1歳), age-matchedしたControl群90例(男性27例, 女性63例), 平均年齢72.1±7.7歳を対象にOSIT-J試験を用いて評価した。内容について, どの臭いがPDにおいて誤答しやすいか, またその感度・特異度を検討した。さらに, より簡便なスクリーニング検査としてどの組み合わせを用いるのが適切であるのかを検討した。【結果】 1) PD群では「墨汁」「香水」「みかん」「家庭用のガス」の臭いを識別する事が困難であり, それぞれの臭いの課題における感度は74%, 73%, 76%, 65%, 特異度は65%, 71%, 60%, 72%であった。またこの4つの臭いを組み合わせで検討した場合の感度/特異度は, カットオフ値を3点以下とした場合, 98%/31%, 2点以下とした場合88%/59%, 1点以下とした場合67%/83%, 0点とした場合36%/96%であった。【結論】 PDにおいては「墨汁」「香水」「みかん」「家庭用のガス」の臭いの問題を誤答することが多く, この4つの臭いを組み合わせた"簡易版OSIT-J試験"を用い, カットオフ値を2点以下とした場合にスクリーニング検査として特に有用であると考えられた。

P-037-4

パーキンソン病の視機能

¹日根山病院 神経内科, ²大阪大学 眼科, ³大手前病院 眼科

○豊岡圭子¹, 阿曾沼早苗², 吉村尚子³, 不二門高², 藤村晴俊¹, 佐古田三郎¹

【目的】 パーキンソン病(PD)の非運動症状が多岐にわたることは知られており, 視視などの訴えも含まれる。またPDの網膜ではドーパミン濃度の低下が報告されている。本邦でのPDの視機能についての報告はほとんどないため, 今回検討を加えた。【対象および方法】 2012年7月~2013年12月に当院で視能訓練士による眼科的検査を施行したPD37症例を対象とした。全例認知症は認めず, 心筋MIBGシンチグラフィにて心への集積は低下し, 抗コリン剤は使用されていなかった。男性/女性21/16例, 年齢は72.8±8.2歳, 罹病期間は6.4±3.7年, Hoehn-Yahr分類(HY): II 4例 III 22例 IV 9例 V 2例, UPDRS Part III: 29.7±11.5点, 対象者に完全矯正を行い, CSV-1000 (Vector Vision)にてコントラスト感度を測定し, 眼位は遮蔽-非遮蔽試験にて, 眼位ずれ量は交代プリズム遮蔽試験にて, 輻輳近点は調節指標を用いて測定した。既報の正常高齢者のデータと比較した。視機能データと罹病期間, HY, UPDRS Part III, 年齢について, Spearmanの順位相関係数を用いて検定した。

【結果】 コントラスト感度は矯正視力1.0以上の眼を対象としたが, 正常高齢者と比較して, 全体的に低値で中~高空間周波数の感度がより低下していた。眼位は間欠性外斜視(遠見: 29.7% vs 2.4%, 近見: 43.2% vs 33.6%)や外斜視(遠見: 13.5% vs 0.6%, 近見: 27.0% vs 1.8%)の頻度が高かった。また上下斜視の合併もみられた。偏位量は遠見4.8±7.2Δ, 近見16.8±11.2Δであった。輻輳近点は19.3±10.6cmと延長がみられた。コントラスト感度のArea under the log contrast sensitivity functionと, HY, UPDRS Part IIIにおいてのみ, それぞれ5%, 1%の有意水準で負の相関関係を認めた。

【結論】 PDではコントラスト感度の低下, 間欠性外斜視・外斜視の頻度の増加や輻輳近点の延長がみられた。コントラスト感度と重症度との間に負の相関がみられた。PDでは非運動症状として視機能異常が認められる。

P-037-5

パーキンソン病の性機能障害は運動症状に先行しうる？

¹獨協医科大学 排泄機能センター, ²獨協医科大学 神経内科, ³千葉大学 医学部 神経内科, ⁴東邦大学医療センター 佐倉病院 神経内科
○内山智之^{1,2,3}, 山本達也³, 渡邊由佳³, 館野広美^{1,2}, 橋本謙一², 柴田千晴¹, 布施美樹¹, 加賀勘家¹, 山西友典¹, 榎原隆次¹, 桑原 聡³, 平田幸一²

【目的】パーキンソン病(PD)では運動症状のほかに性機能障害をきたすことが知られている。しかし主症状である運動症状と性機能障害の出現時期とその関係についてはあまり知られていない。近年、便秘、睡眠時行動異常、うつ症状、嗅覚異常といった一部の非運動症状が運動症状の明確になる以前に出現しうるということが報告されており、PDの「前臨床」徴候として注目されている。また以前我々は、排尿障害も運動症状に先行する「前臨床」徴候となる可能性について報告した。今回、我々は未治療のPDにおいて性機能障害と運動症状の経時的関係を観察し、新しい知見になる可能性を見出したので報告する。

【対象・方法】未治療のPD患者45名(平均年齢67.1歳、平均罹病期間19ヵ月)に対し、勃起力の低下またはリビドーの低下とそれらの出現時期、特に運動症状の出現時期との前後に着目して問診を行った。

【結果】未治療のPD患者48名中42名(87.5%)に勃起力の低下またはリビドーの低下を認めた。このうち15名(35.7%)で勃起力の低下またはリビドーの低下と排尿症状、運動症状の経時的関係を聴取でき、内10名(66.6%)で勃起力の低下またはリビドーの低下が運動症状に先行していた。平均先行期間は、60.0ヵ月であった。

【結論】パーキンソン病(PD)の性機能障害は、便秘、睡眠時行動異常、うつ症状、嗅覚異常と同様、運動症状に先行する場合がありますと考えられた。

P-037-6

パーキンソン病患者における凍瘡の臨床的特徴

東京歯科大学市川総合病院 神経内科

○野川 茂, 阿部哲郎, 吉崎崇仁, 岡田 聡, 仁科牧子

【目的】パーキンソン病(PD)では種々の自律神経症状を合併し、冬期を中心に凍瘡(しもやけ)を呈することがある。また、冬期以外でも手指の冷感のために、手袋が手放せないPD患者もいる。しかし、その頻度および臨床的特徴はほとんど明らかにされていない。本研究では、どのようなPD患者が凍瘡を合併するのか、PDの凍瘡に特徴的な所見はあるのかを調査し、最終的に有効な治療法を検討することを目的とした。

【方法】本院外来通院中で、2013年1月から2013年6月までに、凍瘡に関する問診および四肢の診察を行ない凍瘡が確認されたPD患者8例(年齢80.3±4.0歳、男女比3.5)を対象とした。

対象患者について、以下を検討した: 1) 患者背景: PD罹病期間, Hoehn&Yahr (HY)重症度, UPDRS(改定第3版)Part III (オン時), レボドパ用量, ドパミンアゴニスト(DA)用量, レボドパ等価用量(LED), MASAC-PD31の自律神経障害の項目(夜間頻尿, 便秘, 起立性低血圧, 発汗), 2) 凍瘡の特徴: 部位, 重症度, 罹患歴, 出現期間, 3) 有効な治療法。

【結果】1) PD罹病期間は4.9±5.6年で、HY重症度は3.0±0.8, UPDRS Part III (オン時)は28.3±8.2, LEDは387.5±109.4 mgと中等度以上の症例が多かった。特定の薬剤あるいは自律神経症状との関連はみられなかった。2) 凍瘡は明らかな寒冷暴露なく、手指、足趾、あるいは顔面に認められ、1例では爪の変形も認められた。凍瘡の罹患期間は4.5±5.2年で、年間4.6±2.5ヵ月と長期に渡る傾向があった。3) 治療には、手袋、マッサージの他、ビタミンE・ニコチン酸内服、ビタミンE軟膏、ヒルドイド®軟膏などが有効であったが、難治性であった。

【結論】中等症以上の高齢PD患者では、明らかな寒冷暴露の誘因なく、秋から春にかけて長期に凍瘡を合併することがあり、難治性である。原因として、皮膚交感神経活動の障害が推察されるが、今後症例を蓄積して自律神経機能などを評価する必要がある。

P-037-7

パーキンソン病における定量的腸音解析による腸管運動の検討

岡山旭東病院 神経内科, ²鳥取大学医学部医学科脳神経医学講座脳神経内科学分野○北山通朗^{1,2}, 古和久典², 瀧川洋史², 柏原健一¹, 中島健二²

【目的】パーキンソン病(PD)では、運動症状のみならず非運動症状として便秘などの消化管運動障害を認めることが多い。上部消化管や下部消化管運動に関しては様々な報告はあるものの、腸管運動全体に関する報告は少ない。今回、パーキンソン病患者における定量的腸音解析により腸管運動を評価、検討した。

【方法】パーキンソン病と診断され、最終排便後1日以内である37症例(平均年齢73.1歳、男性12例、女性25例、平均H-Y重症度2.8、平均罹病期間4.6年)を対象とした。定量的腸音解析は、EnterotachR BT (Western Research社)を用いた。方法は、朝食後絶食で2時間以上経過し、計測時には10分間安静臥床の後、臍下5cmの部位で、連続10分間計測した。パラメーターとしては、1分間の腸音数(SPM)、平均周波数(mHz)、平均音量(mV)、腸音の割合(%)を用い、H-Y重症度、罹病期間、L-dopa投与量等、臨床症状との関連を検討した。

【結果】便秘は56%(21例)に認められた。SPMはH-Y重症度が高くなるが増加し、罹病期間が長いほど増加する傾向が認められた。しかし、L-dopa投与量とは有意な相関は認められず、便秘の有無での差も認められなかった。mHz, mV, %Sについては、いずれの項目にも優位な傾向は認めなかった。L-dopa投与群と非投与群の間でも、各パラメーターに有意な差は認めなかった。

【結論】PDにおいては正常対象と比べ腸管運動が低下し、大腸通過時間が延長するといわれている。しかし、今回の結果からは、腸音は重症度や罹病期間により低下することはなく、また、便秘やL-dopa投与による影響は認められなかった。このことは、PDにおける消化管運動を考える上で重要な所見と考えられた。

P-037-8

Parkinson病における慢性腰痛と共存する筋骨格性疾患に関する検討

聖マリアンナ医科大学病院 神経内科

○白石 眞, 佐々木直, 眞木二葉, 長谷川泰弘

【背景・目的】Parkinson病(PD)では病態の進行によって転倒が多くなり、慢性腰痛や腰部圧迫骨折などによる骨疾患の合併で日常生活能力の一層の低下が問題となる。高齢のPD患者では、胸腰椎骨疾患を併発するものが多いが、PDと筋骨格系疾患の併存と慢性腰痛に関する報告は少ない。本研究では慢性腰痛を呈するPDに併存する筋骨格性疾患と臨床的特徴を後方視的に調べた。【対象・方法】対象は200X年から1年間継続して外来通院したPD患者52例(平均年齢63±4歳、平均罹病期間6.3年±0.8年)。調査項目は3ヵ月以上の慢性腰痛、転倒の頻度、胸腰椎骨病変、重度の側屈姿勢や腰痛がり、UPDRSスコア、血清骨代謝マーカーとし、慢性腰痛を呈した群と呈さない群との臨床徴候を比較した。【結果】慢性腰痛は21例(40.3%)にみられた。慢性腰痛を呈した群の筋骨格性疾患合併の内訳は、重度の腰痛がりや側屈姿勢47.6%、骨粗鬆症14.3%、胸腰椎圧迫骨折4.8%、それ以外の胸腰部疾患4.7%、胸腹部疾患なし28.6%であった。一方、慢性腰痛を呈さない群では1例(3.3%)のみ重度の腰痛がりのみみられた。慢性腰痛を呈した群では呈さなかった群と比べてBMI、罹患歴、易転倒性、Hoehn-Yahr重症度分類に差はみられなかったが、UPDRSⅢの姿勢反射障害の悪化(p=0.036)、膀胱直腸障害(p=0.018)、腰痛以外の部位での疼痛(p=0.014)が有意に多かった。両群間での血清骨代謝マーカーでは、TRACP-56、オステオカルシン、NTXに差はみられなかったが、1α-OH-vitamin D3は慢性腰痛群において有意に高値であった(p=0.036)。多変量解析による慢性腰痛の因子には圧迫骨折(OR=87.8, P=0.004)、腰痛以外の慢性疼痛(OR=30.5, P=0.021)、1α-OH-vitamin D3(OR=0.92, P=0.013)が挙げられた。【結論】PDに共存する慢性腰痛には、骨リモデリングによる関与が示唆される。

P-037-9

パーキンソン病と骨粗鬆症との関連性についての検討

順天堂大学医学部附属順天堂医院 脳神経内科

○平野一興, 齊木臣二, 服部信孝

【目的】パーキンソン病(PD)における姿勢異常、骨折(腰椎圧迫骨折や大腿骨頸部骨折)はADLを著しく低下させる要因であり、原因として骨粗鬆症の合併が予想されるものの、血液マーカーを用いて詳細に検討した報告は極めて少ない。そのためPDの臨床症状を集計し、骨粗鬆症との関連について検討した。【方法】当院に継続的に通院または入院した患者で、UK Brain Bankの臨床的PD診断基準を継続してprobable PDと診断された患者52例の臨床的特徴を集計した。そのうち骨粗鬆症を呈した21例に後方研究的に臨床検討を行った。骨粗鬆症の診断にはTracp-5b、BAPなどの血清学的マーカーや脊椎レントゲン・骨密度測定を用いた。統計解析についてはStudent-t検定およびピアソンのχ²乗検定を用いた。【結果】PD骨粗鬆症患者: PD罹病期間 平均値79.2ヶ月(SD以下省略37.8)、中央値72ヶ月、平均年齢69.3(8.4)才、男女比 5:16、Hoehn & Yahr重症度平均 2.6(0.8)、UPDRS part III-13(姿勢異常の項目)0.2名、I:14名、II:12名、III:6名、IV:0名、Tracp-5b平均 男性455.3(202.9)、女性502.7(174.3)、BAP平均 男性14.4(4.5)、女性19.6(9.4)、HbA1c平均5.6(0.3)、TSH平均2.3(1.6)、PTH平均434.3(153.8)。有病率はχ²乗検定の5%信頼区間において女性の方が有意に高かった。骨吸収マーカーであるTracp-5bはStudent-t検定の5%信頼区間において、姿勢異常が強いほど有意に高かった。Hoehn & Yahr重症度別の比較では有意差は認めなかった。骨形成マーカーであるBAPはStudent-t検定の5%信頼区間において、姿勢異常が強いほど有意に高かった。Hoehn & Yahr重症度別の比較ではYahr I度よりYahr II度よりも有意に高値であったが、他群同士との比較では有意差は認めなかった。【考察】PDと骨粗鬆症との関連性について、文献的考察を加えて報告する。

P-038-1

パーキンソン病の脳波背景活動と自律神経機能障害との関連性

津島市民病院 神経内科, ²名古屋第一赤十字病院 神経内科, ³名古屋第二赤十字病院 神経内科, ⁴中部大学 生命健康科学部○新美由紀¹, 山名知子¹, 真野和夫², 長谷川康博³, 古池保雄⁴

【目的】Parkinson病(PD)では、脳波の背景活動徐波化と予後、および認知症の合併と徐波化との間に関連性があるとする報告がある。一方、PDの認知症を伴わない自律神経機能障害例でも脳波の背景活動の徐波化が指摘されている。本研究ではPDの脳波背景活動徐波化と自律神経機能との関連性について検討する。

【対象】PD 93例(男性50、女性43例、年齢71±8歳、罹病期間6±5年)【方法】脳波、改訂長谷川式簡易知能評価スケール(HDS-R)、¹²³I-MIBGシンチグラフィ、および起立試験5分間を施行し、血圧、心拍数、起立前後の血漿noradrenaline (NA)、血漿arginine vasopressin (AVP)、血漿reninを測定した。75gブドウ糖負荷試験前後で血圧および心拍数を測定した。【結果】脳波所見では背景活動は9±1Hzであった。HDS-Rは21±7点、MIBG H/M比では早期像1.54±0.28、後期像1.39±0.34であった。起立では血圧は変化なく心拍数、NA、reninが有意に増加し、AVPは増加傾向を示した。75gブドウ糖負荷試験では血圧は有意に低下した。脳波の背景活動とHDS-R、早期および後期のMIBG H/M比および起立試験での血圧変化(ΔBP)は正の相関を示し、起立によるNAの変化量(ΔNA)とは相関する傾向がみられたが、NA、AVP、renin、起立によるAVP変化量(ΔAVP)、起立によるrenin変化量(Δrenin)および75gブドウ糖負荷試験でのΔBPとは相関はみられなかった。【結論】脳波背景活動の徐波化は認知機能低下のほかMIBGのH/M比、起立性低血圧の程度および起立時NA反応性低下など自律神経機能障害と並行して進行している可能性が考えられる。

P-038-2

パーキンソン病患者におけるうつ誘発脳電位を用いた検討

¹名古屋大学 神経内科, ²名古屋大学医学部附属病院検査部, ³名古屋大学 保健学科

○水谷泰彰¹, 岡田暁典¹, 鈴木淳一郎¹, 中村友彦^{1,2}, 平山正昭³, 祖父江元¹

【目的】パーキンソン病 (PD) におけるうつは非運動症状として知られているがその病態はまだ明らかとなっていない。PETを用いた研究では辺縁系システムにおけるドーパミン神経系とノルアドレナリン神経系がPDのうつ病態機序に関与していることが推察されている。一方ヒトの感覚認知において、扁桃体や海馬を含む内側頭葉 (MT領域) が感覚的情動的な側面に関わり、痛み関連脳電位 (PSEP) や皮質SEP (CSEP) で得られる電位が、どちらもMT領域の活動の潜時と一致することが報告されている。そこで我々はPD患者においてうつPSEPおよびCSEPの関連を検討しPDにおけるうつ病態について考察した。**【方法】**PD患者39例 (男性18例, 女性21例, 年齢47~79才, 罹病期間0.5~21年, Hoehn-Yahr (HY) 2.4±1.0, UPDRS3 21.1±10.9, MMSE 28.1±2.6) におけるBeckうつ評価尺度 (BDI) スコアについて、PSEPおよびCSEPの潜時と振幅、また各種臨床パラメータ (性別, 年齢, 罹病期間, HY, UPDRS3, MMSE, OSIT-1による嗅覚スコア) との相関を検討した。**【結果】**BDIスコアは14.5±9.6であり、PSEPの振幅 ($r=0.33, p<0.05$), PSEPのN1成分の潜時 ($r=0.38, p<0.05$), PSEPのP1成分の潜時 ($r=0.35, p<0.05$), CSEPの振幅 ($r=0.51, p<0.01$) の間で有意な相関を示した。またBDIスコアは、臨床パラメータではUPDRS3 ($r=0.34, p<0.05$) の他には有意な相関を認めなかった。**【結論】**PDにおいて気分コントロールと痛覚および触覚の感覚認知では共通の機序が影響していることが示唆され、PDのうつ病態機序においてMT領域の病理学的異常が関与している可能性があると考えられた。

P-038-3

幻視を伴うParkinson病患者の視覚情報処理機能は認知機能が正常な時から障害される

¹東京慈恵会医科大学附属柏病院 神経内科, ²東京慈恵会医科大学附属葛飾医療センター 神経内科, ³東京慈恵会医科大学 神経内科

○栗田 正^{1,3}, 鈴木正彦², 村上舞子², 須田真千子¹, 山崎幹大¹, 谷口 洋¹, 井口保之³

【目的】認知症を伴うParkinson病(PD)患者ではしばしば幻視(VHs)を認めるが幻聴は極めて少ない。我々はこれまで視覚性・聴覚性事象関連電位(ERPs)を用いて本疾患のVHsの病態に選択的な視覚情報処理機能障害の関与することを報告してきた。今回、この障害がPDのどの段階で出現するかを調べる目的で、認知機能が正常なPD患者を対象に視覚、聴覚情報処理機能を比較検討した。**【方法】**対象はMMS得点が26点以上のPD患者25名と健常者20名(C群)。PD患者の7名は検査前6ヵ月以内に幻視を自覚している。視覚、聴覚情報処理機能は顔弁別課題による視覚性ERPs、Odd-ball課題による聴覚性ERPsで評価した。**【結果】**PD群の視覚性P3潜時(VP3: 470.1 ms)はC群(410.6)よりも有意に延長していたが、聴覚性P3潜時はほぼ同等であった。PD群を幻視の無い群(PD-N)と有る群(PD-H)に分けると、VP3潜時はPD-H(490.2)、PD-N(462.3)、C群(410.6)の順に長く、PD-HとC群間に有意な差を認めた。**【結論】**PD患者の視覚情報処理機能はMMSが正常な段階から選択的に障害されており、その程度がVHsの病態生理に関与すると考えられた。

P-038-4

パーキンソン病における眠気と上行性網様賦活系コリン作動性機能との関連

東京女子医科大学病院 神経内科

○飯嶋 陸, 大澤美貴雄, 内山真一郎

【目的】パーキンソン病(PD)の眠気と上行性網様賦活系との関連を上行性網様賦活系のコリン作動性 (ascending reticular activating system: ARAS) ニューロンが発生源とされるmid-latency auditory evoked response (MLR) により検討した。

【方法】対象はPD群39例 (平均65.5歳) と年齢を合致させた非PD群18例とした。PD群は、Hoehn and Yahr 重症度がI度13例, II度16例, III度10例で、抗PD薬は34例が服用(レボドパ 20 例, ドパミン受容体刺激薬 31例 (非麦角系29例, 麦角系2例), 抗コリン薬9 例)していた。MLRは1Hzのクリック音を両耳同時に呈示し、加算脳波をFz, Cz, Pzから記録した。刺激から20-40 msの陽性Pa, 陰性Nb, 陽性Pbの3成分の各潜時とNb-Pbの頂点間振幅を測定した。日中の眠気はJapanese version of Epworth Sleepiness Scale (JESS) により評価し、11点はcut off 値とし低眠気群と高眠気群に分類した。**【結果】**JESSはPD群7.8点, 非PD群4.4点で、PD群が有意($p<0.05$)に高値であった。MLRの頂点潜時は両群間で有意差なく、FzのNb-Pb 振幅はPD群で有意($p<0.05$)な高値を示し、またPD群の低眠気群に比し高眠気群で有意に高値($p<0.05$)であった。内服薬とMLR成分間で有意な関連はなかった。**【結論】**MLRのPb振幅は加齢により上位中枢からの制御が低下し増大するとされ、PDの高眠気群でNb-Pb振幅が増大したことはARASのコリン作動性ニューロンの制御障害が推察された。

P-038-5

パーキンソン病と遺伝性脊髄小脳失調症(SCA)でのsmooth-pursuitの比較

¹札幌山の上病院 神経内科, ²札幌山の上病院 放射線科, ³札幌山の上病院 臨床神経研究施設

○伊藤規絵¹, 大西幸代¹, 小林信義¹, 竹井秀敏², 千葉 進¹, 井上聖啓¹, 福島菊郎², 藤 建夫¹

【目的】昨年まで我々は記憶追跡課題を用い、PDのsmooth-pursuitを調べ、作業記憶は正常であったが、運動の準備不全(priming効果不全)と実行機能障害があることを明らかにした。smooth-pursuit障害は小脳機能障害でよく知られた眼球運動障害である。小脳背側虫部と片葉領域はsmooth-pursuitの発現・制御に重要な役割を果たし、小脳半球は認知を含む高次機能に関与することが明らかになっている。よって今回は PD25名, SCA7名 (I, SCA1.1, SCA2.2, SCA3.1, SCA6.2 type不明) と健常者10名でこの課題(課題A)を用い、3群の結果を比較することにより、PDのsmooth-pursuit障害特性をより詳しく解析することを目的とした。**【方法】**課題A: 静止spotの固視中に2種類のcueを提示し、それぞれ遅延時間をおいた被験者はcue 1による視覚刺激方向の作業記憶とcue 2によるgo/no-go選択指示に従って正しい方向へ視線追跡眼球運動をする・しないを判断し、運動開始指示で3個のspotから正しいspotを選択し実行した。課題B: 課題Aのgo施行と同一速度で動く単一spotを追跡した。眼球運動を強膜反射法で記録した。**【結果】**(1) PD25名の課題Aの正答率(平均97.6±2.9SD%)は、健常者(97.9±2.8%)と優位差がなかった。SCA7名の正答率は平均91.6±8.1%であり健常者と比べて有意差は認めなかった($P=0.14$)。7名中4名の正答率は健常者の平均±2SD以下であり、そのうち1名は運動開始指示前に頻繁に追跡運動を開始した。(2) 課題Aの正解視標の追跡では、corrective saccade前のsmooth-pursuit初期成分は、PD25名中16名(64%)で出現せず、SCA全例で出現しなかった。課題BではPDの約80%にsmooth-pursuit初期成分が出現したが、大多数のSCA(6/7)で出現しなかった。(3) PDでの両課題でのsmooth-pursuit維持期間のピーク速度は、PD全例で低下し、5名のSCAはすべてsaccadeで視線追跡を行った。**【結論】**記憶追跡課題における作業記憶機能と運動の準備・実行には、PDとSCAで違いがあることが示唆された。

P-038-6

パーキンソン病の注視範囲狭小化は大脳基底核障害に由来する

¹日本赤十字社医療センター 神経内科, ²東京大学医学部附属病院 神経内科, ³瀬川小児神経学クリニック, ⁴東京大学大学院 情報学環, ⁵福島県立医科大学附属病院 神経内科

○松本英之¹, 寺尾安生², 古林俊晃², 弓削田見弘², 福田秀樹³, 江本正喜⁴, 花鳥律子², 宇川義一⁵

【目的】我々は、パーキンソン病 (PD) の視覚探索中のサッカードは小さく、注視範囲が狭小化していることを報告した (Mov Disord 2011)。これが、大脳基底核障害に由来しているかを検討した。

【対象・方法】PD 18名。眼球運動課題として、視覚誘導性サッカード (VGS)、記憶誘導性サッカード (MGS) における振幅を測定した。また、視覚探索課題として、4枚の図形を注視している際のサッカード振幅を測定した。眼球運動課題のサッカード振幅と視覚探索課題のサッカード振幅の相関関係を検討した。

【結果】眼球運動課題のVGS・MGSともサッカード振幅は低下していた。視覚探索課題のサッカード振幅もどの図形でも低下していた。視覚探索課題のサッカード振幅は、すべての図形でMGS振幅と相関関係を認めたが、VGS振幅とは相関関係を認めなかった。

【考察】MGS課題は大脳基底核を介する経路を用いている一方、VGS課題はそれを介さない経路を用いているとされる。つまり、視覚探索中のサッカードは大脳基底核を介していると推測される。

【結論】PDにおける視覚探索中のサッカードの小ささは大脳基底核障害に由来すると考えられる。

P-038-7

パーキンソン病における痛み関連脳電位と認知機能との関連性

¹名古屋大学病院 神経内科, ²名古屋大学 保健学科

○岡田暁典¹, 中村友彦¹, 鈴木淳一郎¹, 水谷泰彰¹, 平山正昭², 祖父江元¹

【目的】痛み関連脳電位のN1P1頂点間振幅は島皮質、前部帯状回、体性感覚野、内側頭葉の活動と一致すると報告され、島皮質、前部帯状回および内側頭葉が痛みの情動や痛覚認知の注意に関与する可能性が指摘されている。我々は以前パーキンソン病(PD)患者における痛み関連脳電位低下と嗅覚障害に関連性があり内側頭葉を責任病巣と推察した。一方痛み関連脳電位と認知機能との関連性の報告はなく、今回その点を検討した。**【方法】**PD52例 (男性23例, 女性29例, 平均年齢65.9±7.5歳, 平均罹病期間5.5±4.7年) に痛み関連脳電位を施行し痛み関連脳電位のN1P1頂点間振幅と認知機能 (MMSE, MoCA-J, FAB) との関連性を検討した。MMSEが24点以下の症例は除外した。**【結果】**N1P1頂点間振幅は8.78±5.00 μ V, MMSEは28.3±1.73, MoCA-Jは24.5±2.48, FABは16.0±1.95であった。N1P1頂点間振幅はFABとは相関を認めなかったが、MMSE, MoCA-Jと正の相関を認めた (MMSE: $p=0.001, r=0.54$, MoCA-J: $p=0.0004, r=0.55$)。さらにMMSE, MoCA-Jの下位項目を評価すると、遅延再生と注意項目の低下がN1P1頂点間振幅と正の相関を認めた (遅延再生MMSE: $p=0.008, r=0.42$, MoCA-J: $p=0.0002, r=0.62$, 注意MMSE: $p=0.01, r=0.44$, MoCA-J: $p=0.008, r=0.45$)。**【結論】**PD患者において痛み関連脳電位の振幅低下は、MMSEとMoCA-Jの低下、特に遅延再生と注意項目の低下と相関することが示唆された。

P-038-8

パーキンソン病の筋固縮は α 運動ニューロンの機能亢進によるか？

¹順天堂大学内科系大学院リハビリテーション医学、²東大和病院脳神経内科
○長岡正範¹、角田尚幸²

目的：筋固縮はパーキンソン病の診断上重要な症状である。筋伸長速度に依存しない持続的筋収縮が筋電図上の特徴である。その発現機序には、(1) γ 仮説（筋紡錘の感度を調節する γ 運動ニューロンの機能亢進）、(2) α 仮説（筋紡錘活動は正常であり α 運動ニューロンの機能亢進）の二つがある。また、Burke Diは、パーキンソン病患者の筋紡錘活動を定性的に分析し、完全にリラックスできず α - γ 連合が働いている状態と推定した。我々は、 α 運動ニューロンの活動を筋電図から、 γ 運動ニューロンの活動を筋紡錘発射頻度から推定して、筋固縮の発現機序について検討した。対象と方法：健康被験者13名（男8、女5名、年齢26～50歳）。安楽椅子に座り、DCトルクモーターに接続したハンドルに左手を固定し、手関節を角速度5～40deg/secで伸展・屈曲した。短腕側手根伸筋（ECRB）の表面筋電図を記録し筋伸長反射を検索した。左上腕部で橈骨神経に経皮的にタングステン微小電極を刺し、ECRB由来の筋紡錘の単一神経活動を記録した。

結果：13名中、低振幅の明瞭な筋伸長反射を2名、恒常的でない筋伸長反射を6名に認めた。合計43個のECRB由来の筋紡錘・腱器官の単一神経活動（Ia,II,GTO）を記録した。ECRBの伸長によりIa、IIとも発射頻度が増加した。Iaの発射頻度は40～50Hz以下であった。結論：健康者の筋紡錘活動は筋伸長and/or筋収縮に伴い40-50Hzまで上昇する（J Physiol 1998）。筋紡錘の求心性入力（特にIa活動）は、ECRBに筋伸長反射を生ずると期待されるが、健康者ではごく低振幅であった。動物のtask-dependent fusimotor controlはヒトでは証明されておらず、パーキンソン病患者で γ 活動亢進があったとしても、筋紡錘発射頻度は健康者を大きく超えるとは考えにくい。従って、パーキンソン病患者の著明な筋伸長反射亢進（筋固縮）は、 γ 活動亢進だけで説明するのは難しく、 α 運動ニューロンの機能亢進があると推定される。

P-038-9

Parkinson病における 知覚伝導閾値と MIBG心筋シンチグラフィの関係

¹横浜市立大学市民総合医療センター 神経内科、²横浜市立大学附属病院神経内科学・脳卒中学教室
○池田真悟¹、大久保正紀¹、遠藤雅直¹、岸田日帯¹、鳥村めぐみ¹、田中章景²

【背景】Parkinson病(PD)では心臓交感神経終末障害を評価できる3(meta)-iodobenzylguanidine(MIBG)心筋シンチグラフィによる診断補助が頻用されている。一方、電流知覚閾値検査装置により電流知覚閾値(Current Perception Threshold Score:CPT値)を測定することで自律神経障害を評価できるとされ、糖尿病性末梢神経障害の評価等で使用されている。しかし、PDにおけるCPT値とMIBG心筋シンチグラフィの関係は検討されていない。【目的】認知機能障害を伴わないPDにおけるCPT値とMIBG心筋シンチグラフィの各種パラメーターとの関係を明らかにする。【対象】認知機能障害を伴わない（MMSE24点以上）PD患者38名を対象とした。【方法】Neurometer CPT/C（Neurotron Inc.USA）を用いてCPT値を発症側上下肢で測定し、直近1年以内に撮像したMIBG心筋シンチグラフィの心筋を取り囲む領域（heartH）と上縦隔（mediastinumM）の比（H/M比）とwashout ratio（W/R）についてExcelのCOREAL関数を用いて相関関係を検討した。【結果】MIBG心筋シンチグラフィ W/Rと5HzCPT値は上肢（ $r=0.324$ ）・下肢（ $r=0.451$ ）ともに $P<0.01$ の有意差を以て相関関係を示した。一方、MIBG H/M後期相と5HzCPT値は上下肢ともに $r<0.3$ で $P<0.01$ で有意な相関関係を示さなかった。【考察】MIBG心筋シンチグラフィ W/Rは血圧変動と関連する自律神経機能障害の評価に用いられ、一方で5HzCPT値は無髄C線維の機能を反映することから自律神経障害の評価に有用である可能性が示されている。認知機能障害を伴わないPDでは5HzCPT値がW/Rと相関関係を示したことで、W/Rの代替検査として自律神経障害を評価できる可能性が示唆された。【結語】電流知覚閾値検査における5 HzCPT値は、MIBG心筋シンチグラフィ W/Rと相関関係を示したことより、PDの自律神経障害を簡便に評価する方法として今後、さらにその有用性を検証すべきと考えられた。

P-038-10

4連発磁気刺激(QPS)を用いたゾニサミドによる大脳皮質可塑性変化の検討

¹東京大学医学部付属病院 神経内科、²福島県立医科大学付属病院 神経内科
○田中信行¹、堤 涼介¹、清水崇宏¹、松田俊一¹、寺田さとみ¹、濱田 雅¹、寺尾安生¹、宇川義一²、花島律子¹

【目的】ゾニサミド（ZNS）による大脳皮質可塑性への影響を、4連発磁気刺激(QPS)を用いて検討する。

【方法】24人の健康被験者（男性12名、女性12名；平均65.8±2.4歳）。5ms間隔の4連発磁気刺激(QPS)後のmotor evoked potential (MEP)振幅増大は長期増強(LTP)によると報告されており、今回はこの方法を用いた。二重盲検クロスオーバー比較試験にて、QPS誘導の可塑性に及ぼすZNSとプラセボの効果を比較した。ZNS 25mg、プラセボのいずれかを内服した二時間後に、右第一背側骨間筋(FDI)のMEPの安静時および収縮時閾値（resting/active motor threshold: RMT/AMT）を確認し、MEP振幅は約0.5mVになるように刺激強度を設定した。QPSは刺激間隔を5msとした4発の磁気刺激を5sec毎30分間左運動野に与えた。MEP振幅をQPS直後から60分後まで測定を行い、MEP振幅変化に対する内服薬と時間の効果を反復2要因分散分析で解析した。

【結果】3人は刺激強度100%でも十分なMEPを導出できず除外した。残り21人では、RMT、AMT、刺激前MEP振幅および刺激強度には、ZNSとplaceboの2群間で差を認めなかった。QPS後のMEP振幅変化は内服薬の主効果は有意であり(F(1, 20) = 7.1, p = 0.015)、時間の主効果は認めなかった(F(9, 180) = 1.4, p = 0.18)。

【結論】QPSによるLTP様効果はZNSにより更に増大し、ZNSには運動野可塑性機能を増大する機能があることが示唆された。LDOPAに可塑性機能の増加効果があることが知られ、ZNSにおいても可塑性への効果が抗パーキンソン病作用の機序に関与している可能性がある。

P-039-1

パーキンソン病患者における服用薬についての質問の臨床的意義

¹みわ内科クリニック、²順天堂大学医学部附属練馬病院 脳神経内科
○三輪隆子¹、三輪英人²

【目的】パーキンソン病（PD）患者が服用薬について正確な知識を有していることは、有効な薬物治療の実践に重要である。さらに、薬についての質問（pill questionnaire）に正しく答えられるかは軽度認知機能障害（MCI）のスクリーニングに役立つことが示唆されている。当該研究では、PD患者における服用薬に関する理解度を調査し、その妨げとなる要因を解析する。【方法】外来通院中の臨床的にPDと診断され明らかな認知症を認めない患者（MMSE22点未満は除外）を対象に、服用している抗PD薬の名前、飲み方（量、回数）に関して質問し、どの程度正確に把握できているかについて既報告に準拠して定性的に評価した。さらに、日本語版Montreal Cognitive Assessment (MOCA-J)、抑うつ自己評価尺度（SDS）、運動症状スコア（UPDRS）を評価するとともに、年齢、罹病期間、投薬量等と「薬についての理解度」に関連する要因について統計学的解析を行った。【結果】PD患者（N=47、平均年齢69.9歳、MMSE22点以上）を、MOCA-J得点25未満をMCI群として認知機能正常群と比較した。正常群およびMCI群で抑うつスコアおよびUPDRSに差はみられなかった。MCI群では、年齢、罹病期間が有意に高く、MMSE得点が有意に低かった。薬の理解度は、服用の煩雑性（種類と回数の積を指標とした）とは相関がみられなかったが、MOCA-J、MMSE、年齢と有意に相関した。高齢者においては、認知機能正常であっても薬に関して無関心な場合があった。【結論】薬についての質問は、PD患者における軽度認知機能障害のスクリーニングに役立つ可能性がある。一方で、高齢者においては「医師任せ」のために薬に対する関心の低い場合もあり注意が必要である。

P-039-2

新規抗パーキンソン病治療薬の当院における使用経験からの考察

¹順天堂大学医学部附属順天堂医院 脳神経内科、²順天堂大学医学部付属順天堂医院 運動障害疾患病態研究治療講座
○奥住文美¹、中島明日香¹、下 泰司^{1,2}、波田野琢¹、王子 悠¹、森 聡生¹、服部信孝²

【目的】パーキンソン病(PD)の治療において運動症状の日内変動は問題になることが多い。予防および治療にcontinuous dopaminergic stimulation (CDS) の概念が重要であり、徐放剤や貼付剤が開発された。また、非ドパミン系の薬剤もwearing offの治療に有効である事が期待され、アデノシンA2受容体拮抗薬は注目されている。2013年に新規発売されたロチゴチンおよびイストラデフィリンに関して当院における使用状況を検討し、これらの薬剤のPD治療における位置づけについて考察を行った。

【方法】ロチゴチンに関しては2013年3月から9月の間に当院で新規に処方したPD患者200症例について患者背景、処方理由、継続率、副作用に関して調査した。イストラデフィリンに関しては2013年6月から11月の間に当院で新規に処方したPD患者60症例について、有効例と無効例に分類し、年齢、性別、経過年数、LED量、運動合併症、副作用、処方理由、継続率について比較検討した。

【結果】両薬剤の処方理由に関してはwearing offの改善を目的とする事が最も多かった。継続率はロチゴチンが約58%、イストラデフィリンは約70%と高く、両薬剤ともに高齢者群（70歳以上）でもその継続率に変化はなかった。ロチゴチンの副作用としては皮膚症状が多かったが、dyskinesiaの増悪は認めなかった。イストラデフィリンの副作用はdyskinesiaが17%と最も多かったが99%の症例で明らかな副作用は認めなかった。

【結論】ロチゴチンおよびイストラデフィリンは運動合併症の中でもwearing offに対する効果を期待して使用されることが多く、また高齢者群であってもその継続率は低下しなかった。これらは今後の進行期パーキンソン病におけるこれらの薬剤の役割を示唆する結果である。

P-039-3

ロチゴチンパッチ剤の使用経験

産業医科大学若松病院 神経内科

○武井崇展、魚住武則

【目的】今回、我々はロチゴチンパッチ剤を使用した30例の使用経験例に対し、独自のアンケートを用いた調査を行ったので報告する。

【方法】ロチゴチンパッチ剤を使用したパーキンソン病患者に対し、当院で作成したアンケートを用いて効能や副作用などについて調査を行った。対象はロチゴチンパッチ剤を2ヶ月以上連続して使用した30例で、男性が17例、女性が13例、年齢は53歳～82歳。パーキンソン病の重症度はYahr IIIが18例、Yahr IVが12例、ロチゴチンパッチ剤の使用量は18mgが1例、13.5mgが4例、9mgが23例、4.5mgが2例であった。

【結果】ロチゴチンパッチ剤使用の結果、振戦の改善が20例(67%)、寝癖の改善が17例(57%)、お時間短縮が20例(67%)、夜間覚醒時の運動症状の改善が20例(67%)、起床時の運動症状の改善が18例(60%)であった。一方で掻痒感が出たのは18例(60%)、幻覚の出現・増悪が認められたのは1例(3%)であった。

【結論】ロチゴチンパッチ剤は2013年に発売が開始となった本邦初の経皮吸収型ドパミンアゴニスト製剤であり、特徴としては1日1回の貼付で24時間安定した血中濃度を維持できることが挙げられる。今回の調査からロチゴチンパッチ剤の使いどころとしては、おの軽減・短縮および夜間・早朝の症状の軽減目的が最適であり、その他には幻覚やジスキネジア出現例などにも効果が期待できる。

P-039-4

パーキンソン病患者における夜間・早朝症状・日中過眠に対するロチゴチンの有効性

仙台西多賀病院 神経内科

○吉岡 勝, 田中洋康, 高橋俊明, 今野彦彦, 武田 篤

【目的】パーキンソン病における夜間・早朝症状および日中過眠に対するロチゴチンの有効性を検討する。【方法】後方視的観察研究。対象はパーキンソン病8例(男性3名, 女性5名, 年齢65-82歳, 平均71.3歳, H-Y重症度2-4)。夜間・早朝症状はParkinson's disease sleep scale-2 (PDSS-2)により, 日中過眠はJapanese version of the Epworth Sleepiness Scale (JESS)で評価し, UPDRS Part I-IVを併せて評価した。ロチゴチンはそれまでの抗パーキンソン薬に対する追加あるいはアゴニスト(プラミベキソールあるいはロビニロール)からの切り替えにより投与した。ロチゴチン投与前および最大投与量まで増量後に評価し比較した。【結果】ロチゴチン投与量は, 4.5-27mg(平均12.9mg)であり, 投与開始からの観察期間は21-49日(平均34.0日)であった。ロチゴチン投与前のUPDRS II On, II Off, UPDRS III (On時) 合計スコアはそれぞれ4-22(平均12.1), 10-36(平均18.6), 20-62(平均33.9)であり, ロチゴチン投与後のスコア変化はそれぞれ-8~-5(平均-1.3), -3~-2(平均-1.4), -11~-4(平均-3.3)であった。投与前のPDSS-2スコアは2~49(平均21.4)であり, 投与後のスコア変化は-11~-12(平均-0.38)でばらつきがあった。60代の4例では, いずれもPDSS-2は改善し(スコア変化-12~-3, 平均-7.3), JESSも3例が改善ないし不変(スコア変化-11~-3, 平均-2.0)であったが, 70,80代の4例では, PDSS-2はいずれも悪化した(スコア変化3~-11, 平均6.5), JESSも3例で悪化した(スコア変化1~-6, 平均2.8)。有害事象はジスキネジアの悪化が1例のみみられ併用薬の減量を要した。【結論】ロチゴチン投与前後, 運動症状はおおむね改善したが, 夜間・早朝症状, 日中過眠に対する効果は症例によるばらつきが大きく, 比較的若年者(60代)では改善する症例が多く, 高齢者(70,80代)では悪化する症例がみられた。

P-039-5

パーキンソン病患者に対するロチゴチン貼付剤24週間継続投与の効果

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

○志村秀樹¹, 宮元伸和¹, 渡邊雅男¹, 上野裕司¹, 相場彩子², 林 明人², 卜部貴夫¹, 服部信孝³

【目的】本邦ではロチゴチン貼付剤の長期使用成績の報告が少ないため, ロチゴチン貼付剤を24週間継続投与したパーキンソン病患者10例におけるロチゴチン貼付剤の効果を検討した。

【方法】パーキンソン病10例についてロチゴチン投与前症例は10例。平均年齢70.7±5.74歳, 男性4例, 女性6例。全例L-DOPA(平均555mg±161mg)内服治療していた。

投与前投与開始24週以後の時点でUnified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), 携帯歩行計, 動画で評価した。

【結果】平均 UPDRS PART IIIは投与前29±8.82, 16-18週後22.1±7.75, 24-26週後24.1±8.86であった。平均ロチゴチン投与量は16-18週後19.35mg, 24-26週後20.7mgであった。運動症状の改善度は客観性を得るため投与前後の症状を全例動画に記録し一部症状を確認した。10例中2例においては投与前後でおこなった携帯歩行計においても改善が確認出来た。10例中3例は過去に副作用のため他のドパミン受容体刺激薬ロビニロール, プラミベキソールは投与中止されていたが, ロチゴチン貼付剤は24週間継続投与可能であった。

【結論】24週にわたり継続投与し観察できたロチゴチン貼付剤投与例においてはパーキンソン病運動症状の改善効果が安定して得られていた。

P-039-6

進行期パーキンソン病患者に対するロチゴチンパッチ製剤の効果

自治医科大学附属さいたま医療センター 神経内科

○興かがり, 崎山快夫, 大塚美恵子

【目的】ドパミンアゴニスト(DA)の貼付剤であるロチゴチンパッチ製剤の効果について国内外の臨床試験において, L-dopa併用進行期(Hoehn&Yahr 2~4度)のパーキンソン病(PD)患者で運動症状を改善し, ロビニロールと同等の効果が期待できると報告されている。そこで, 我々は進行期PD患者にロチゴチンパッチ製剤を貼付し, その効果と問題点をまとめた。【方法】対象は外来通院中の進行期PD患者でロチゴチンパッチ製剤を導入した17例(男性10例, 女性7例, 平均年齢73.1±6.1歳)。原病とは無関係の合併症などにより薬剤効果の判定が困難な5例は除外した。【結果】12例の罹病期間は7年(中央値), Hoehn&Yahr 3度(中央値)であった。全例L-dopaを既に内服しており, ロチゴチンパッチ製剤追加投与群6例(3例では経口DA併用), 経口DAからの変更群6例に分けられた。使用開始後, 6ヶ月(中央値)において, wearing off, 安静時振戦や無動などの運動症状の改善を認めた例は追加投与群6例中4例, 変更群6例中3例で, そのうち追加投与群2例と変更群1例ではL-dopa, ゾニサミド, トリヘキシフェニジルの減量が可能となった。また, 変更群6例中4例でDA経口薬による眠気の副作用を認めていたが, 変更後全例で軽快を認めた。副作用は追加投与群で, 下腿浮腫2例, 幻覚1例, 眠気1例であり, 変更群の1例で貼付部位の痒みが生じた。幻覚, 下腿浮腫は経口DAの変更や減量により運動症状は悪化することなく軽快した。また, 副作用の出現と年齢との関係に有意差はなかった(p=0.51)。【結論】進行期PD患者の治療においてロチゴチンパッチ製剤は, 経口DAに比較して, 投与法を工夫すれば運動症状の改善と共に眠気の副作用を軽減でき, 高齢者にも使用し易い薬剤であった。

P-039-7

当院におけるロチゴチンの使用経験

¹塩田病院 脳神経内科, ²日本医科大学付属病院 神経内科学

○野村浩一¹, 片野雄大^{1,2}, 片山泰朗²

【目的】2013年, 非変角系ドパミンアゴニストの貼付剤であるロチゴチンが新たに上市された。本邦でも多くのドパミンアゴニストが使用できる様になっているが, 各薬剤ごとに少しずつ特徴が異なるため, その違いを理解し症例ごとに適切な選択をすることは重要である。そこで今回は, 塩田病院脳神経内科でのロチゴチンの使用経験について報告し, その有用性について検討する。

【症例】8人のパーキンソン病症例にロチゴチンを投与した。未治療であった症例が2例, 他の6例はすでに治療中であり他のドパミンアゴニストから変更している。いずれも嚥下障害を軽度認める高齢者であり, 少しでも内服薬を減量したいという希望があった症例であった。

【結果】従来の速放錠からロチゴチンへの切り替え(overnight switch)では, 等価換算または少し増量して投与することで良好な効果を示した。基本的に症状の安定している症例であっても, ロチゴチンへの変更でパーキンソン症状が悪化するなどの問題が生じることはなかった。また, PDSS-2でのスコア改善も認められ, 夜間の睡眠障害に対しても有用である可能性が示唆された。ロチゴチンはパーキンソン病の運動症状を改善するのみならず, 従来のドパミンアゴニストで問題となっていた副作用を軽減できる可能性がある。さらに事前にヘパリン類似物質を十分に塗布することで, 懸念される皮膚症状の副作用などは出現せずに十分コントロール可能であった。

【結論】ロチゴチンは貼付剤であるという特徴から, 周術期の症例や嚥下障害の進行による内服困難を認める症例に有用である。また, 徐放性ドパミンアゴニストのなかでも, よりCDS(continuous dopaminergic stimulation)の概念に近いCDD(continuous drug delivery)を実現しうる可能性があると考えられた。

P-039-8

ゾニサミドはパーキンソン病患者のレドパ誘発性ジスキネジアを改善する

¹防衛医科大学校 神経・抗加齢血管内科, ²東京工科大学 医療保健学部 理学療法学科

○北上祐行¹, 桑田健一¹, 富樫尚彦¹, 森口幸太¹, 角谷彰子¹, 角谷真人¹, 村久久美子¹, 鎌倉恵子², 池脇克則¹, 海田賢一¹

【目的】進行期パーキンソン病治療における困難な課題の1つであるL-Dパ誘発性ジスキネジア(levodopa-induced dyskinesia; LID)は, on-off現象に対するL-Dパの頻回投与, 増量によっても増悪する場合がある。ジスキネジアを抑えつつon-offを改善することがQOLの維持に重要である。本研究の目的は, 抗ジスキネジア作用が報告されているゾニサミドのwearing-off, on-off現象に対する改善効果を検証することである。

【方法】UPDRS Part IV 32および33の合計スコアが1点以上で, 問診によりwearing off, on-offが確認され, 書面での同意を得たパーキンソン病患者8名(男性4名, 女性4名, 平均年齢71.8歳, 平均罹病期間11年, 平均Yahr重症度3.75)を対象とした。観察期間を24週間としゾニサミド25mg/日内服を継続した。観察期間前後でのUPDRSスコアの変化, および症状日誌での評価を行った。

【結果】ゾニサミド開始時の平均L-Dopaは506mgであった。8名中3名でUPDRS Part IV, No32のスコア1点の改善, 2名でNo33の1点の改善, 1名で2点の改善を認めた。2名では, UPDRS part IV No32, No33スコアの悪化がみられたが症状日誌上ジスキネジアが改善していた。

【結論】平均L-Dパ投与量が多い患者にみられたジスキネジアもゾニサミド25mg/日で改善を示した。今後は多数例での検討, 用量増加時(60mg)での検討も必要と考えている。

P-039-9

パーキンソン病患者におけるゾニサミドの運動症状およびQOL改善効果の検討

和歌山県立医科大学 神経内科

○森めぐみ, 梶本義義, 高 真守, 安井昌彰, 檜皮谷泰寛, 廣西昌也, 村田顕也, 伊東秀文

【目的】ゾニサミド(ZNS)はパーキンソン病(PD)の運動機能を改善する新たなパーキンソン病治療薬の一つである。今回われわれは, PDに対するZNSの有効性を確認し, 患者のQOLや介護者の介護負担度には及ぼす影響を探索的に調査した。【方法】対象は文書にて同意を得た, 明らかなwearing-off現象を有さないPD患者8名(男:女=6:2, 平均年齢70.0±8.9歳, 平均罹病期間94.6±72.8ヶ月)である。全患者にZNS(1日25mg)を3ヶ月間服用させ, その前後で運動症状(MDS-UPDRS Part III)とQOL(PDQ-39)を評価した。また対象患者の主たる介護者8名に対して介護負担感(日本語版Zarit介護負担度: ZBI)と患者の精神症状(日本語版Neuropsychiatric Inventory Questionnaire: NPI-Q)について質問紙を用いて, ZNSの服用前後で評価した。【結果】ZNS服用前後でMDS-UPDRS Part III合計点は28.3±11.4から25.8±15.2と改善傾向が認められたが, 統計学的な有意差はなかった。下位項目として筋強剛(item 3.3)が5.5±2.1から3.8±1.7へ有意に改善した(P<0.05)。振戦や無動も改善傾向はみられたが有意差はなかった。PDQ-39, ZBI, NPI-QについてもZNS投与前後で改善傾向であった。副作用として, 8例中1例において眠気の自覚がみられた。【結論】3ヶ月間のZNS服用によってPDの運動症状は改善し, 特に筋強剛スコアにおいて有意な改善がみられた。さらにQOLや患者介護度, 精神症状が改善した。Wearing-off現象のないPDにおいてもZNSによって運動症状やQOLの改善が期待できる可能性がある。今回は少数例の検討であり, さらに症例数を蓄積する必要がある。

P-039-10

ゾニサミド(トレリーフ)投与と背筋トレーニングによる体幹前屈症への治療効果の検討

県立南部医療センター・こども医療センター 神経内科
○神里尚美, 仲地 耕

[目的] 体幹前屈症はドパミン補充療法が有効な場合と無効な場合がある。非ドパミン受容体刺激(トレリーフ[®]、またはGABA作動薬投与)、反復経頭蓋磁気刺激法 rTMS、腹部屈筋群へのリドカイン注、背部伸筋群トレーニングを行い、各々の治療効果を検討する。(方法) 体幹前屈症を伴うパーキンソン病(PD)5症例(平均値: 年齢70歳、罹病期間9年、Hohen&Yahr 3.8、発症時のLEDD 380mg)を対象、トレリーフ[®] (25~50mg/日)投与またはクロナゼパム(1.5~3mg/日)のいずれかを投与、rTMSは低頻度刺激(1Hz、200発)を4週間まで連日施行、以降は2週毎に施行(院内倫理委員会承認、No.2)。腹部屈筋群へのリドカイン注は週1回注射し合計4回、これらの治療と併用で背部トレーニング(リラクゼーション、筋力増強)(15分×2セット/日)を行った。各々の治療前後の体幹前屈角度を写真撮影により測定し変化率(Δ角度)を算出。(結果) トレリーフ[®]投与は4/5例で有効、1例で25mg から50mg に増量した3日後にΔ55度の早期治療効果を確認した(ビデオ提示)。クロナゼパム投与は1例で試み無効、rTMSは1/2例で有効(Δ角度25度)であったが効果の持続は1時間以内で消失。腹部屈筋群へのリドカイン注は1/2例で有効(Δ角度10度)。(考察・結論) 立位姿勢バランスの多髄節性(軸性)制御は、脳幹網様体脊髄路による背部伸筋への促進または抑制により成り立ち、大脳皮質や基底核の制御を受ける。ドパミン補充療法を試みた後に、非ドパミン受容体刺激作用のトレリーフ[®]の追加が著効する例やrTMSが短期的に有効な症例があり、脳幹網様体脊髄路の促進(背部伸筋への促進)が体幹前屈症に有効である可能性がある。

P-040-1

SNCA p.G51D変異を同定した若年発症パーキンソン病患者の分子臨床遺伝学的解析

¹新潟大学脳研究所神経内科、²脳神経センター阿賀野病院、³東京都保健医療公社荏原病院、⁴新潟大学脳研究所遺伝子機能解析学分野
○徳武孝一¹、石川 厚²、吉村菜穂子³、西澤正豊¹、池内 健⁴

[目的] PARK1は *a*-synuclein をコードするSNCA変異により発症し、3つのミスセンス変異 (p.A30P変異, p.E46K変異, p.A53 T変異) が知られている。最近、イギリスおよびフランスのパーキンソン病家系において、新規p.G51Dミスセンス変異が報告された。本邦の若年発症パーキンソン病症例においてSNCA解析を行い、1例においてp.G51D変異を同定し、その分子臨床遺伝学的解析を行った。
[方法] 症例は28歳時に動作緩慢、歩行障害で発症し、徐々に極性、認知機能障害、幻覚を呈した42歳女性。同意のもと、パーキンソン病関連の遺伝子解析を行い、臨床像、画像所見を検討した。変異 *a*-synuclein の生化学的解析として、精製変異 *a*-synuclein の凝集性について *in vitro* の系を用い検討した。また変異 *a*-synuclein 安定発現細胞を作成し、化学的架橋を用いて重合体の形成について検討した。
[結果] 本症例でSNCA p.G51Dのヘテロ変異を同定した。頭部MRIでは、前頭葉線条体を主体とした進行性の脳萎縮を認めた。SPECTでは、前頭・側頭葉から後頭葉に血流低下を認め、MIBG心筋シンチでは、H/M比の軽度低下を認めた。*In vitro* の系では、G51D変異 *a*-synuclein は野生型と比較して凝集性に変化を認めなかった。一方、G51D変異 *a*-synuclein 安定発現細胞に化学的架橋処理を行い重合体の形成を検討したところ、野生型と比較してG51D変異安定細胞では *a*-synuclein 陽性重合体形成が増加していた。
[結論] SNCA p.G51D変異本邦例は、若年発症パーキンソン病で臨床的には錐体路徴候と精神症状が特徴であり、欧州からの報告家系と類似していた。G51D変異 *a*-synuclein は線維形成の促進がなく、重合体形成の亢進が示唆された。

P-040-2

小胞輸送制御因子ESCRT障害による異常蛋白蓄積・神経変性の関連

¹東北大学大学院医学系研究科 神経感覚器病態学講座 神経内科学分野、²宮城県立がんセンター研究所 がん先進治療開発研究部、³仙台西多賀病院内神経内科
○大嶋龍司^{1,2}、長谷川隆文¹、菅野直人¹、三浦永美子¹、今野昌俊¹、菊池昭夫¹、玉井恵一²、田中伸幸²、武田 篤³、青木正志¹

[目的] 神経変性疾患にみられる異常蛋白分解処理には、蛋白分解系、なかでもリソソーム・オートファジー系が重要な役割を有している。小胞輸送制御因子であるEndosomal Sorting Complex Required for Transport (ESCRT) 複合体は、リソソーム・オートファジーを介する蛋白分解機構の維持に不可欠な存在であるが、神経変性疾患病態との関連は殆ど明らかになっていない。本研究では、ESCRT複合体が制御する脳内オートファジー・蛋白分解系の破綻と異常蛋白蓄積性神経変性疾患の関連をESCRT欠損マウスを用い検証した。
[方法] ESCRTにおいて積荷サブユニットの初期分別を司るhepatocyte growth factor-regulated tyrosine kinase substrate (Hrs)の脳前特異的ノックアウトマウス(CaMKII-Cre:Hrsマウス)を構築し、脳病理変化および運動機能の変化を観察した。また、マウス脳におけるユビキチン化蛋白および *a*-シヌクレイン (*a*SYN) を含む異常蛋白蓄積を免疫染色とウエスタンブロット法で解析した。さらに、マウス脳における酸化ストレスマーカー発現・ストレスキナーゼ活性化について確認した。
[結果] CaMKII-Cre:Hrsマウスでは加齢に伴い運動障害が誘発され、生後8週以内に死亡した。また、海馬CA1・CA3神経細胞を中心にユビキチン・p62陽性の凝集蛋白蓄積、および難溶性 *a*SYN・Huntingtin・TDP-43蓄積を伴う神経細胞脱落を確認した。脳変性部位では酸化ストレスマーカー (8OHdG) 蓄積とp38 SAPKシグナル活性化が生じていた。
[結論] ESCRT機能異常は神経細胞においてオートファジー障害を誘発し、*a*SYNを含めた異常蛋白蓄積を伴う神経変性を惹起する可能性が示唆された。

P-040-3

AAV-*a*-synuclein発現ラットパーキンソン病モデルでの *a*-synuclein凝集体伝播の検討

山形大学医学部第三内科
○佐藤裕康, 佐々木飛翔, 荒若繁樹, 加藤丈夫

[目的] パーキンソン病 (PD) における *a*-シヌクレイン (*a*-syn) 凝集体の形成と進展に、凝集した *a*-syn タンパク質の細胞間伝播機構が関与している可能性が指摘されている。既報告ではマウス脳内に *in vitro* で作製した *a*-syn線維を接種すると、接種30日後にリン酸化 *a*-syn陽性封入体の形成が観察され、この変化は時間とともに拡大していく。さらに、接種180日後にドパミン神経細胞死が出現する。このような *a*-syn伝播モデルは、PDの神経変性の進展機構の解析に有用であると考えられる。本研究では、アデノ随伴ウイルス (AAV) で *a*-syn を発現したラットPDモデルに *a*-syn線維を外から接種したとき、*a*-syn封入体がどのように形成されるか検討した。
[方法] 9週齢のラット中脳黒質に野生型 *a*-syn を発現するAAVを接種した。接種2週後に、*in vitro* で作製した野生型 *a*-syn線維、または可溶性野生型 *a*-syn を線条体に接種した。AAV 接種8週後に脳を採取し、リン酸化 *a*-syn陽性構造物を解析した。
[結果] AAVのみを接種したコントロール群、および可溶性 *a*-syn を接種した群では、線条体にリン酸化 *a*-syn陽性の円形構造物を認め、黒質では神経細胞内にリン酸化 *a*-synの蓄積を認めた。*a*-syn線維を接種した群では、上記の所見に加えて線条体および中脳黒質網様体にリン酸化 *a*-syn陽性のレビエニューライト様に腫大した神経突起が出現していた。
[結論] AAVによって *a*-syn を発現させたラットPDモデルでは、外来性に *a*-syn線維を接種することでリン酸化 *a*-syn陽性のレビエニューライト様異常構造物が観察される。この異常構造物の免疫組織学特徴とドパミン神経細胞の脱落に及ぼす影響をさらに検討することによって、PDモデルとしての有用性がより明らかになると思われる。

P-040-4

VPS35障害はカテプシンD活性低下を介し *a*-シヌクレイン蓄積・神経変性を惹起する

¹東北大学大学院医学系研究科 神経内科学分野、²独立行政法人 国立精神・神経医療研究センター、³独立行政法人国立病院機構 仙台西多賀病院
○三浦永美子¹、長谷川隆文¹、今野昌俊¹、菅野直人¹、大嶋龍司¹、菊池昭夫¹、鈴木永寿²、永井義隆²、武田 篤³、青木正志¹

[目的] 近年、家族性パーキンソン病 (PD) *PARK17*の原因遺伝子がトロマー構成因子VPS35と同定された。レトロマーはエンドソームからトランスゴルジ網 (TGN) への積荷タンパク逆行輸送を担う小胞輸送機構であり、代表的な積荷タンパクとしてマンノース6リン酸受容体(MPR)が知られている。レトロマー機能が障害されると、MPRのエンドソームからTGNへのリサイクリングが抑制され、MPR依存性にリソソームセンサー・活性化されるアスバラギン酸プロテアーゼであるカテプシンD (CTSD) の細胞内輸送・成熟障害が生じる。このCTSDはLewy小体の主成分である *a*-シヌクレイン (*a*SYN) の分解において中心的役割を担っていることが知られている。本研究ではVPS35発現異常がCTSD成熟過程および *a*SYN代謝さらには神経変性に及ぼす影響について検証する。
[方法] ①HA-*a*SYN安定発現HEK293細胞における内因性VPS35ノックダウンを行い、②免疫染色法にてMPRの細胞内分布の確認 ③ウエスタンブロット法を用いて細胞内CTSD成熟異常ならびに *a*-SYN代謝への影響を確認し、④さらに超遠心分離による細胞分画法にて *a*-SYNの細胞内局在を調べる。また、ヒト神経芽細胞腫細胞IMR-132を用いて同様の結果が得られるかを検証する。⑤細胞モデルを用いた研究と並行して、*dVPS35* RNAiシロウジョウバエモデルを用いた *in vivo* での表現系解析を行い、運動機能を評価する。
[結果] VPS35 RNAiによりMPRの細胞内異常分布と発現量低下を伴うレトロマー機能障害に加え、活性型CTSD減少と同時にリソソーム内での *a*SYNの分解抑制・蓄積を認めた。ヒト *a*SYN Tgハエと *dVPS35* RNAiハエの交配により、複眼変性および加齢に伴う運動機能異常が増強されるという結果が得られた。
[結論] VPS35遺伝子発現異常に伴うレトロマー機能障害は、CTSDの成熟障害を誘発し、*a*SYNの病的代謝過程、さらには神経変性に影響している可能性がある。

P-040-5

PLA2G6遺伝子ノックダウンによる *a*-シヌクレインの細胞内動態

¹大阪大学神経内科、²大阪大学遺伝子学
○別宮豪一¹、隅 寿恵¹、新沢康英²、早川英規¹、辻本賀英²、望月秀樹¹

[背景] PLA2G6遺伝子のコードするカルシウム非依存性フォスホオリパーゼA2 (β) は、リン脂質のsn-2位のアシル鎖を加水分解し脂肪酸とリソリン脂質を生成する酵素であり、特に膜リン脂質の再構築に重要である。近年、PLA2G6遺伝子異常が、ドーパ反応性のジストニア・パーキンソニズムを呈する家族性パーキンソン病 (HARK14) の原因となることが報告された。PLA2G6遺伝子変異を有する症例では中枢神経の広範にLewy病理を認め、神経変性に *a*-シヌクレイン (*a*syn) が関与することが示唆される。
[目的] PLA2G6遺伝子のノックダウンによる細胞傷害と、細胞内 *a*syn局在に変化ならびに傷害性への影響について明らかにした。
[方法] PLA2G6遺伝子をノックダウンしたSH-SY5Y細胞を作成、Cell titer blue (CTB) assay、Lactate Dehydrogenase (LDH) assayにより細胞傷害の評価を行った。また、細胞内の *a*synの局在を免疫染色にて観察した。
[結果] PLA2G6遺伝子のノックダウンにより、細胞 (ミトコンドリア) 還元力の低下、細胞傷害によるLDHの放出が見られ、細胞傷害が起きていた。コントロールの細胞では、*a*synは核・細胞質にびまん性に染色されたが、PLA2G6遺伝子をノックダウンすることにより、細胞質に *a*synの発現が増加するようになり、一部はミトコンドリアと共局在した。
[結論] PLA2G6遺伝子ノックダウンにより細胞傷害が惹起される。同時に、*a*synの細胞内局在の変化が観察され、両者の関連が示唆された。

P-040-6

日本人パーキンソン病患者における α -シヌクレイン遺伝子新規変異の解析

¹順天堂大学大学院医学研究科 老人性疾患病態治療研究センター, ²順天堂大学脳神経内科

○吉野浩代¹, 西岡健彰², 李 元哲², 船山 学^{1,2}, 服部信孝^{1,2}

【背景・目的】本年Lesagraにより, フランス人常染色体優性遺伝性パーキンソン病 (ADPD) 家系において, α -シヌクレインの遺伝子であるSNCA 遺伝子のG51D変異が見出された。これは種間を越えてアミノ酸が保持されており, SNCA 遺伝子の新たな病的変異として報告されたことから, 日本人のパーキンソン病患者におけるG51D変異の頻度を明らかにすることを目的とした。

【対象・方法】日本人ADPD 223家系, 234人 (平均発症年齢 52.4±14.0歳), 及び日本人孤発性パーキンソン病患者 (SPD) 348例 (平均発症年齢 43.0±13.7歳) において, G51D変異を含むSNCA 遺伝子のexon 3についてdirect sequencing法にて変異解析を施行した。

【結果】ADPD, SPDのいずれもG51D変異をはじめ既知変異も認められなかった。

【結論】G51D変異は頻度の高いA53T変異の近傍にあり, この領域はSNCA 遺伝子変異のホットスポットと考えられる。しかし, 日本人ではこうしたミスセンス変異の報告はなく, 日本人におけるSNCA 遺伝子変異は重複変異が主流であり, 変異の人種差が示唆される。現在更に症例数を増やして解析を続けている。

P-040-7

 α シヌクレインオリゴマーによる大脳皮質錐体細胞の発火抑制機構

¹宇多野病院 神経内科, ²宇多野病院 臨床研究部

○山本兼司^{1,2}, 山川健太郎^{1,2}, 澤田秀幸^{1,2}

【目的】パーキンソン病やレビー小体型認知症の病因と推察されている部分凝集した α シヌクレインが, 大脳皮質錐体細胞の膜興奮性を抑制するメカニズムを細胞電気生理学的手法によって明らかにする。【方法】マウス前頭葉皮質スライスにおける大脳皮質錐体細胞に, パッチピペットから種々のピペット内溶液を細胞内投与した。高次オリゴマー α シヌクレインを含む内溶液には, ドパミン存在下でインキュベートした合成 α シヌクレイン (α シヌクレイン+ドパミン) を用い, 高次オリゴマー α シヌクレインを含まない内溶液には, ドパミンを含まない合成 α シヌクレイン, ドパミン, 両者を含まない, の3種類を用いた。これらの条件下でパッチ電極から全細胞記録を取り, 電流固定モードで単発スパイク, または連発スパイクを生ずる脱分極刺激を与え, スパイク頻度, 及びスパイク波形を比較した。また, 電圧固定モードでスパイク後過分極電流を記録した。【結果】4種類の内液のうち, α シヌクレイン+ドパミン溶液を細胞内投与した場合に, 連発スパイクにおけるスパイク数が有意に減少した。このスパイク抑制効果は, 電位依存性Caチャンネルの阻害薬であるnimodipine, Ca依存性Kチャンネルの一種でスパイク後過分極(AHP)を担うSK型Kチャンネルの阻害剤であるapaminによって打ち消された。 α シヌクレイン+ドパミン溶液投与下では, AHPの持続時間が有意に延長し, AHPによる電荷量が有意に増加した。【結論】 α シヌクレインオリゴマーは, AHPの持続時間を延長して発火頻度を低下させることにより, 大脳皮質錐体細胞の活動性を低下させる可能性が示唆された。

P-040-8

ウェスタンブロットングにおける α -シヌクレインの高感度検出法の検討

山形大学病院 内科学第三講座

○佐々木飛翔, 荒若繁樹, 加藤丈夫

【目的】 α -シヌクレイン(α S)は, 家族性パーキンソン病(PD)の原因遺伝子のひとつであり, PDの発症に深く関与している。 α Sの生化学的な性質は非常によく検討されている。しかし, *in vitro*および*in vivo*の実験系で, 内因性 α Sを検出することが困難なため, 過剰発現した α Sで解析することが多い。近年, ウェスタンブロットングにおいて転写後のPVDF膜を0.4%パラホルムアルデヒド(PFA)で処理することによって, α Sのシグナルが増強されることが報告された。本研究は, α Sとさらに微量しかないリン酸化 α Sの高感度検出を目指して, PFAの至適濃度およびグルタルアルデヒド(GA)の効果について検討した。【方法】培養細胞として, SH-SY5Y親細胞株と野生型 α Sを安定発現させたSH-SY5Y細胞株(wt- α S/SH)を用いた。また, ラット中脳を使用した。細胞・組織抽出液のウェスタンブロットングにおいて, 転写したPVDF膜を0から8%までPFA濃度を変化させて処理した。GAは2%まで濃度変化させて処理した。固定後の膜を抗体と反応させた。【結果】固定処理をしない場合, SH-SY5Y親細胞株では内因性 α Sは検出されない。一方, PFA, GAの各処理を行うと明瞭に検出できるようになった。この増強効果は異なる一次抗体でも観察された。リン酸化 α Sも, 固定処理によってwt- α S/SHでシグナルが増強された。ラット中脳でも, より容易に内因性のリン酸化 α Sが観察可能となった。【結論】PFA, GA処理によるシグナル増強効果は α Sに限らず他の分子でも見られた。しかし, 抗体によって得られる効果が異なっていた。その中で, リン酸化を含めた α Sは固定増強法のよい適応と考えられる。 α Sのより定量的な解析およびヒト試料への応用が期待される。

P-041-1

筋萎縮性側索硬化症との鑑別が困難であった進行性核上性麻痺の臨床病理学的検討

¹国立病院機構新潟病院 神経内科, ²国立病院機構新潟病院 内科, ³国立病院機構新潟病院 外科

○米持洋介¹, 池田哲彦¹, 遠藤寿子¹, 樋口真也¹, 会田 泉¹, 中島 孝¹, 田中陽平², 高原 誠², 小澤哲夫², 三吉政道³, 金谷 洋³

【要約】臨床的に筋萎縮性側索硬化症(以下ALS)として経過観察していたが, 剖検にて進行性核上性麻痺と診断された鑑別診断困難な一例を経験したので報告するとともに文献的考察を加え, 臨床病理学的に研究した。【症例】77歳女性, 家族歴に特記なく, 胆石手術の既往あり, 58歳時言語障害にて発症し, 緩徐に進行, 71歳時近医にて認知症, 失語症, MRIにて小脳萎縮, SPECTにて前頭葉・側頭葉の血流低下を認め, 前頭側頭葉認知症(以下PNFA)と診断, 73歳時四肢筋力低下出現・進行し, 筋電図にて顔面・上下肢に神経原性所見が見られ, PNFA発症後にALSを合併したと診断, 77歳時当院入院, 認知症, 球状症, 顔面を含む全身の筋力低下・筋萎縮, 深部反射亢進あり, 入院後も症状進行し, 胃瘻造設・気管切開・人工呼吸器装着を行なった。MRIにて小脳萎縮・前頭側頭葉萎縮進行, 脳血流シンチにて前頭側頭葉の血流低下が見られ, El-Escorialの診断基準にてclinically probable-laboratory supported ALSと診断した。【病理】前頭葉に広範にTufted astrocyteを認め, 錐体路変性を伴っていたが, 下位運動系の変性は明らかではなく, PSPと診断された。【考察】PSPでは錐体路変性が明らかな重型の報告(Joseph KAら)があり, 本例での深部反射亢進の原因の可能性がある。病理学的にはTufted astrocyteの嗜銀性がやや弱く, threadsが多いこと, Argiophilic grain diseaseを高率に合併するとされている。本例との異同を含め, 検討を行なった。

P-041-2

前頭型認知症を呈する進行性核上性麻痺(PSP-FTD)の臨床病理学的検討

¹東京都健康長寿医療センター 高齢者ブレインバンク, ²日本医科大学 神経内科, ³国立精神神経医療研究センター病院 臨床検査部

○野上 茜^{1,2}, 山崎峰雄¹, 中野祐太¹, 隅蔵大幸¹, 内野彰子¹, 初田裕幸¹, 齊藤祐子¹, 高尾昌樹¹, 村山繁雄¹

【目的】行動異常が主体で臨床的に前頭側頭型認知症(FTD)と診断された進行性核上性麻痺(PSP)2例を臨床病理学的に検討する。

【症例1】死亡時78歳男性, 75歳頃より, 被害妄想的な発言, 不法侵入, 徘徊, 屋外での排泄などの異常行動もあり76歳よりすくみ足, 後方への転倒がみられたが, 四肢の固縮は軽度であった。77歳時にはほぼ寝たきり, 78歳時の頭部MRI検査では大脳全体, 脳幹, 小脳の萎縮を認めた。全経過約3年, 脳重は1179g, 前頭葉, 側頭葉の軽度萎縮, 黒質の脱色素を認めた。脳幹, 基底核, 小脳歯状核に神経原線維変化(NFT)を認め前頭葉皮質にtufted astrocyte(TA)を認めた。神経細胞脱落, グリオシスはいずれの部位でも軽度であった。

【症例2】死亡時83歳男性, 75歳頃より金遣いが荒くなった。78歳, 物取られ妄想, 妻への暴力が出現, 79歳時, 小刻み歩行, 突進, 転倒がみられた。食事, 整容等のADLはほぼ自立していた。81歳眼科運動は上下方向で制限あり, 仮面様顔貌, 構音障害, 頸部の固縮, 前傾姿勢, 寡動を認めた。MMSE24/30, 82歳四肢の固縮, 嚥下障害も出現した。頭部MRIでは両側前頭葉, 中脳被蓋の萎縮を認めた。SPECTでは両側前頭葉の高度の集積低下, 両側後部帯状回にも集積低下を認めた。全経過約8年, 脳重は1270g, 前頭葉, 側頭葉の軽度萎縮, 黒質の脱色素, 淡着球内節の白色調を認めた。脳幹, 基底核, 小脳歯状核にNFTを認め, 前頭葉皮質に多数のTAを認めた。神経細胞脱落, グリオシスはいずれの部位でも軽度であった。

【考察】症例1, 2ともに臨床的にFTDと診断されていたが, 肉眼的に前頭葉萎縮は軽度で, 組織学的にも前頭葉皮質の神経細胞脱落, グリオシスは軽度である点が目立った。本2例も前頭葉皮質に広範にTAを認め, 認知症を呈するPSPの大脳皮質タウ病理は高度とする既報告と同様であったが, PSPでは前頭葉の神経細胞脱落は軽度でもFTD類似の症状を呈することがあると考えられた。

P-041-3

進行性核上性麻痺の臨床病理学的検討

¹小山田記念温泉病院 神経内科, ²愛知医科大学 加齢医学研究所 神経病理部門
○伊藤益美¹, 梶田道人¹, 森 恵子¹, 岩崎 靖², 三室マヤ², 辰己新水², 吉田眞理²

【目的と方法】進行性核上性麻痺 (PSP) の臨床病型として, 典型的な症状を呈するRichardson症候群 (PSP-RS), 非対称性のParkinson症状と振戦を伴うPSP-Parkinsonism (PSP-P), すくみ足を主体としたPure akinesiaなどの病型に加えて, corticobasal syndrome, progressive non-fluent aphasia, 小脳症候を呈する病型 (PSP-C) も最近報告されている。病理学的にPSPと確定診断された症例を用いて, 臨床症状, 検査所見と病理所見の対比を行い, 各病型における特徴について検討した。【対象】PSPと病理診断された4例 (死亡時年齢67-79 平均74.3歳, 罹病期間2-23年平均11.3年, 男女比1:3)

【結果】臨床診断は, PSP-RS1例, PSP-P1例, PSP-C2例であった。PSP-RSの例は, 経過が早く, PSP-Pの例は, 経過が緩徐であった。PSP-Cの症例は, 小脳失調で発症し, 多系統萎縮症(MSA-C)との鑑別が問題になった。姿勢反射障害, 易転倒性は早期から全例, 垂直性眼球運動障害は3例で経過中認めた。症状の左右差を認めた例は2例で, うち1例は, 大脳皮質基底核変性症も疑われた。体幹優位の固縮は2例, 頸部後屈は3例で認めた。画像では, 中脳被蓋の萎縮, 第3脳室の拡大を全例で認めた。PSP-Cの2例では, 小脳萎縮を認めたが, 橋のcross signは明らかではなかった。自律神経障害や, MIBG検査でのH/M比低下例は認められず, MSAやパーキンソン病との鑑別に有用であった。全例で認知症の症状を認めたが, 注意力障害などが特徴的であった。病理学的にはPSP-RSでは, 典型的な病変, PSP-Pでは線条体黒質系, PSP-Cでは橋底部歯状核, 小脳系に高度の病変が認められ, 臨床症状と合致する所見であった。【結論】PSPでは, 種々の臨床病型があり, 非典型的な症状や, 画像所見を呈する例もある。剖検例での検討では, 臨床病型と対応する病理変化が認められており, PSPの診断は, こうした臨床病型も鑑別しながら, 病理学的検討を行うことが重要である。

P-041-4

進行性核上性麻痺と大脳皮質基底核変性症における脳幹の3リピートタウの検討

¹中野総合病院 神経内科, ²東京都医学総合研究所 脳病理形態研究室, ³中野総合病院 病理部
○新宅 洋¹, 内原俊記², 融 衆太¹, 斎藤和幸¹, 中村綾子², 廣川勝彦³, 小林高義¹

【目的】4リピートタウ (RD4) が蓄積する進行性核上性麻痺 (PSP) と大脳皮質基底核変性症 (CBD) の脳幹に蓄積する3リピートタウ (RD3) とアルツハイマー病理との関連を検討した。【方法】PSP剖検例5例とCBD剖検例1例の中脳と橋を探索した。RD3免疫染色は過マンガン酸、蓚酸により前処理を加え、パラフィン切片で問題となる非特異的陽性像を抑えて病的沈着のみをとらえた。アルツハイマー病理に関しては海馬でのBraak NFT stageを用いて評価した。【結果】PSP, CBDの全例で中脳と橋にRD4の蓄積がみられた。Braak stageがⅢ以下の例は中脳と橋にRD3の蓄積がみられ、あってもごく少量であった。一方Braak stageⅤの例では有意にRD3の蓄積がみられた。また、PSPとアルツハイマー病理の所見が共に軽度な例では、RD4とRD3は共に少量の蓄積がみられるのみだった。【結論】アルツハイマー病理に乏しいPSP及びCBDでは脳幹にRD4の有意な蓄積がみられたが、RD3はごく少量でありRD4が蓄積するタウオパチーとして矛盾しない。脳幹にRD3の有意な蓄積がみられた例はアルツハイマー病理が高度であり、合併するアルツハイマー病変に伴うRD3蓄積が疑われた。アルツハイマー病変を伴わないPSP及びCBDで脳幹にRD3の蓄積がありえるか、今後さらに検討を要する。

P-041-5

Corticobasal syndromeの言語症状と画像所見に関する検討

¹相模原病院 神経内科, ²相模原病院リハビリテーション科, ³千葉大学神経内科, ⁴かわしま神経内科クリニック
○堀内恵美子¹, 池山順子², 中村聖悟¹, 横山照夫¹, 川嶋乃里子⁴, 平野成樹³, 前田真治², 長谷川一子¹

【目的】Corticobasal syndrome(CBS) は臨床的な概念であり、そのetiologyは多様であることが知られている。我々は臨床的に診察し得たCBSと考えられた8症例につき臨床所見と画像所見の対応について検討した。

【方法】各症例を経時的に神経学的に診察し、発語・発声を聴覚的に評価。可能な症例は標準失語症検査 (SLTA) を施行、臨床所見と画像所見 (頭部MRI, ^{99m}Tc-ECD-SPECT) の対応について検討した。

【結果-考察】8症例の平均年齢は75.4±4.83歳。平均罹病期間は60±12年。筋トヌス異常例 (異常の強い側) は左が5例、右が3例であった。初発症状は上肢の振戦又は巧緻障害6例、歩行障害 (易転倒性) 2例で、1例では右手の巧緻障害と共に発語の障害が発現した。MIBG心筋シンチグラム H/M 値の平均値はearly 2.84, delay 2.79, WOR 20.6%であった。言語症状は口腔顔面失行を伴う進行性の発語失行様症状を示した1例、前頭葉性の極性の発語から進行性に言語の流暢性低下を認めた1例を含む3例がmuteにり (筋トヌスの異常側は右が2例、左が1例) 言語症状が軽度な症例においても吃様の語や音の繰り返しなどが認められた^{99m}Tc-ECD-SPECTではmuteとなった症例においては左前頭頂葉の血流が低下しており、言語症状に対応するものと考えた。【結論】CBSで認められる臨床症状と画像所見との対応について検討した。言語症状が進行し、muteまで至った例では他症例と比較し、左の前頭頂葉の脳血流の低下が顕著であった。一方、言語症状は非常に多彩であり、CBSにおける言語症状が純粹な発語失行、失語のみで説明できるものではないことが推察された。しかしながら中心前回の口のホモクルスに近い部位の脳血流低下のある症例では口腔顔面失行が出現し、左前頭葉の血流低下がある症例では極性の発語が認められるなど、各々の言語症状は病変部位とある程度対応していた。今後可能であれば、病理学的な検索が必要と考える。

P-041-6

進行性の失行と視空間障害における書字機能

¹都立神経病院 脳神経内科, ²都立神経病院 検査科病理
○角南陽子¹, 板東充秋¹, 井上智之¹, 菅谷慶三¹, 本間 琢², 中野今治¹

【目的】緩徐進行性の失行と書字障害を来したCBS 3例をもとに、それぞれの書字障害の特徴や失行との関わり、他の高次機能障害や病巣との関連について検討する。【症例と方法】症例1は右手利きの66歳女性で、緩徐進行性の右手のclumsinessで発症した。右優位の軽度パーキンソンズムと錐体路微候、右優位の両手失行、両手両視野のvisuo-motor ataxia、両手の右半側空間無視と構成障害を認めた。書字速度は遅く、右手ではline orientationが悪く文字形態が拙劣であり、部分省略と鏡像文字が多くみられた。左優位の中心溝近傍の萎縮と血流低下あり、CBSと診断した。症例2は73歳右手利き女性で、視覚障害で発症した。左優位のパーキンソンズムと認知機能障害(MMSE 11/30, FAB 1/18)、左失行、左視野障害、視覚性失見当識、少なくとも右手の左半側空間無視を認めた。書字は右手では一か所に重ね書きをしたり、字画が離れたところにすれるといった所見がみられた。これは図形の模写の誤りと類似していた。左手では、簡単な漢字でも一部の字面を書けるのみで書字はほとんど出なかった。左手では図形の模写は出来なかった。右優位の中心溝近傍の萎縮と血流低下があり、CBSが疑われた。症例3は66歳右手利き女性で、躰きやすさで発症した。左優位のパーキンソンズム、左優位の両手失行、口顔面失行を認めた。右手書字や構成は保たれていたが左手は書き取り・写字ともに筆圧がかけにくく形態が拙劣であった。これは構成行為の特徴と類似していた。右優位の前頭・頭頂葉萎縮があり、74歳時死亡し剖検によりCBDと診断された。【結論】緩徐進行性の書字障害は視空間機能障害、四肢失行、構成障害による影響を受け、各々が特徴的な所見を呈する。しかし進行性失行や視空間障害があっても形態の歪みのみで失書を伴わない例があり、失行および視空間障害、失書は独立して存在する場合もある。既報告も含め、症候と病巣との関連性をさらに検討したい。

P-041-7

大脳皮質基底核症候群症例の髄液マーカーに基づいた臨床解析

¹順天堂大学医学部附属順天堂医院 脳神経内科, ²順天堂大学大学院 認知症診断・予防・治療学講座
○中山茶千子¹, 西岡健弥¹, 原 裕子², 本井ゆみ子^{1,2}, 服部信孝^{1,2}

【目的】大脳皮質基底核症候群(CBS)の脳にはタウ蛋白およびTDP-43の蓄積。アルツハイマー病 (AD) 病理が報告されている。本研究では、髄液マーカーによりADパターンを呈した症例の臨床的特徴を明らかにすることを目的とする。

【方法】対象は臨床的にCBSと診断されAD診断の目的で髄液検査を施行した16例 (男性7名、女性9名)、平均年齢68.3±8.9歳であった。初診時のMMSEは17.7±9.6点、罹病期間は4.4±2.8年であった。髄液Aβ1-42が500pg/ml以下、リン酸化タウ蛋白(pTau181)が50pg/ml以上とADパターンを示した症例(CBS-AD)は5例あった。SPECT解析は¹²³I-IMP SPECTにより撮影された脳血流シンチグラフィ像を、iSSP4.0 (Nihon Medi-Physics Corporation)を用いZスコア1.96をカットオフとし群間比較解析した。

【結果】CBS-AD5例中3例は物忘れから発症し、CBS-AD群の受診時のMMSEはADパターンを示さない症例(CBS-非AD)と比べて低値であった。2例は早期から漢字の書字の間違いや視空間障害も認めた。CBS-AD群の運動症状は右優位であることが多く、1例でミオクロスムスを認めた。

CBS-AD群とCBS-非AD群の脳血流を群間比較するとCBS-AD群ではCBS-非AD群よりも左頭頂連合野、後部帯状回および上側頭回で血流低下が強かった。

【結論】CBS-AD群はCBS-非AD群よりもアルツハイマー病の臨床像に近い傾向にあった。

P-041-8

Hermann 格子錯視に対するレービ-小体病(LBD)患者の反応について

¹国立精神・神経医療研究センター病院 神経内科, ²国立精神・神経医療研究センター パーキンソン病・運動障害疾患センター
○塚本 忠¹, 小林 恵², 川端康寿², 村田美穂¹

目的：パーキンソン病(PD)患者では対象物の大きさの判別、形態の判別、色彩・コントラストの判別に障害を伴っている (Diederichら,1998) という報告がある。Hermann格子錯視に対するLBD患者の反応を調べ結果を考察する。

対象：LBD患者16名と健常者17名を対象とした。検査方法：幾何学的錯視図、明るさの錯視図、色の錯視図、Hermann格子錯視図などを注視してもらい、錯視の出現の有無を確認した。

結果：幾何学的錯視・色の錯視・視覚的補間は患者と対照者の間に差がなかったが、明るさの錯視・運動視錯視では、患者例で錯視が現れない症例が多かった。特にHermann格子錯視が見えないLBD患者が多かった。対象での錯視出現率70%、LBD錯視出現率25%であり、LBDで幻覚のある例での錯視出現率は9.1%であった。

考察：LBDの視空間認知機能の検査として、これまでは積み重ねた物品の絵の中から構成する物品を判読する検査やBenton線分方向識別検査などが用いられてきた。今回の研究で用いたHermann格子は、白い交差点に黒い影が見える錯視現象を用いたものであり、一般的に錯視が現れるのは視野の周辺のみであり、この錯視は対比効果 (周囲が暗いと真ん中は明るく見え、周囲が明るいと真ん中は暗く見える) によるものとされる。多くのLBD患者で錯視が現れなかった事実は、視点の移動の減少、視野周辺への注意の障害、有効視野の狭窄などで説明できると考えられる。健常者が錯視を見る時に現れる同化・対比という現象がLBD患者で生じにくい可能性がある。

今後、LBD症例数・対照者数を増やし、他疾患の症例にも同様の検査を行う必要がある。

P-041-9

純粋型レービ-小体病の臨床病理学的特徴

¹東京都健康長寿医療センター 神経内科, ²東京都健康長寿医療センター 高齢者アライババンク
○仙石鍊平^{1,2}, 隅藏大幸², 初田裕幸², 野上 茜², 内野彰子², 高尾昌樹², 村山繁雄^{1,2}

【目的】レービ-小体病(パーキンソン病 (PD), 認知症を伴うPD (PDD) およびレービ-小体 (LB) 型認知症 (DLB) の総称; 以下LBD)は、高率にアルツハイマー病(AD)病理を伴うことが知られている。今回我々は、他の神経変性病理を合併していない純粋型レービ-小体病 (pure LBD) の臨床的特徴を明らかにする。【方法】2002年以降の当施設の連続開頭剖検820例中、神経病理学的にPDDまたはDLBと診断される症例は79例であった。さらにLBD以外の他の神経変性疾患や症候性脳血管障害、代謝性脳症等の合併例を除外し、Braakのsenile plaque stage ≤Aかつneurofibrillary tangle stage ≤2かつSaitoのargyrophilic grain stage ≤1をみたす10症例で検討した。【結果】死亡時平均年齢は82.9歳。女性は4人であった。平均脳重量は1165gであり、BraakのLB stage 4が9例、stage 5が1例であった。臨床診断は、PDDが5例と最も多く、次いでADが2例、pure autonomic failure (PAF)からDLBと診断された症例が1例だった。死因は、肺炎が4例と最も多かった。突然死を4例で認め、突然死の原因として全身へのLBの出現が関与していると考えられた症例を1例認めた。臨床症状は、認知症が10例、幻覚が5例、パーキンソンズムの中では頸部の筋固縮が7例と最も多く認めた。【結論】後方視的なカルテ検索のため、情報に限界があるが、今回の検討でADと診断されている症例の存在、PAFからDLBに進展した症例の存在が明らかとなった。パーキンソンズムの中では頸部の筋固縮を多数例で認めており、今後前向きに検討する際に頸部筋固縮の有無が一つの指標になりうると考えた。

P-042-1

当科入院症例における小脳失調症152例についての臨床的検討

鹿児島大学病院 神経内科

○樋口雄二郎, 東 桂子, 吉村明子, 橋口昭大, 西郷隆二, 平野隆輝, 岡本裕嗣, 大窪隆一, 高嶋 博

【目的】小脳失調を呈する疾患は脊髄小脳変性症 (SCD) などの変性疾患以外にも様々な原因があり, 免疫性小脳失調症に代表されるような"治療可能な小脳失調症 (treatable ataxia)"を鑑別することは臨床的重要なことである。目的は鹿児島大学病院における小脳失調を呈した入院患者の臨床像について調査し, その原因別頻度, 治療およびその有効性を明らかにするである。【方法】2004年4月~2013年11月に当院入院した小脳失調を呈する患者152例を選出し臨床像について診療録ベースで後方視的に調査した。原因別に変性・遺伝性疾患, 炎症性・自己免疫性疾患, 代謝・中毒性疾患, ミトコンドリア異常症, 腫瘍性疾患, その他疾患の6つに分類し, それぞれの頻度を調査した。特にtreatable ataxiaに着目し, その頻度, 臨床像, 治療の有効性について検討した。【結果】152例を原因別にみると, 変性・遺伝性疾患が106例(70%), 炎症性・自己免疫性疾患が22例(14%), 代謝・中毒性疾患が9例(6%), ミトコンドリア異常症が5例(3%), 腫瘍性疾患が3例(2%), その他疾患が6例(4%)であった。変性・遺伝性疾患を除く症例は46例(30%)であり, 橋本脳症が11例と最多で, その他, 抗GAD抗体関連小脳失調症や神経ペーチェット病, 傍腫瘍性小脳失調症, ビタミンE欠乏性小脳失調症やアルコール性小脳失調症, 脳表へモジリン沈着症, ミトコンドリア異常症など原因は多岐にわたった。また, 治療により改善もしくは自然軽快を認めた症例は36例(全体の24%)であった。【結論】小脳失調症の原因が多岐にわたることを自験例にて示した。またtreatable ataxiaの頻度は全体の24%でありそれぞれの原因・病態にあわせた適切な治療により改善していた。特に, 橋本脳症などの免疫性小脳失調症では進行性の小脳失調を呈する病型も存在し, 一見SCDと思われる症例においても, 治療可能である疾患を見逃さないことが大切である。

P-042-2

パーキンソン病の家族歴を有する多系統萎縮症患者におけるCOQ2変異解析

順天堂大学医学部附属順天堂医院 脳神経内科

○三笠道太, 金井教明, 李 元哲, 西岡健弥, 敏山 学, 富山弘幸, 服部信孝

【目的】近年家族性多系統萎縮症 (MSA) の責任遺伝子および孤発性MSAの病態関連遺伝子としてCOQ2が報告された。一方, MSAでは一親等以内にパーキンソン症を呈する家族がコントロールよりも有意に多いことが報告されている。既報ではCOQ2はMSA-Cにより多く見出されると報告されているが, パーキンソン症の家族歴を有するMSA系でもCOQ2変異がパーキンソン症の家族内集積に役割を果たしている可能性が考えられ, 今回解析を行った。【方法】パーキンソン病 (PD) の患者とMSAの患者が三親等以内に共存する家系8家系, MSAと筋萎縮性側索硬化症が共存する1家系, および孤発性MSA患者13名, 家族性PDおよびパーキンソン症16名, 孤発性PD13名を対象とした。COQ2遺伝子の全エクソンをサンガー法にてdirect sequencingを行った。【結果】PDとMSAが合併する1家系および孤発性MSAの患者1名でCOQ2 p.V393 A ヘテロ変異が認められた。家族性PDおよびパーキンソン症患者, および孤発性PDでは変異は認められなかった。COQ2変異が認められた1家系では親がMSA-C, 子がyoung onset PDの診断であったが, MSA-C患者である親でのみ変異が陽性であり, 子では変異は陰性であった。【結論】今回の検討ではCOQ2変異はMSA 21例中2例 (9.5%) に認められた。しかし今回の検討ではCOQ2変異はMSAにおけるパーキンソン症の家系内集積を説明するものではないと考えられた。また併せて検討した家族性パーキンソン病/パーキンソン症家系でもCOQ2変異は認められず, パーキンソン症とCOQ2変異の関係が高くない可能性が改めて示された。

P-042-3

多系統萎縮症における症状評価スケールの比較 第2報

¹北海道大学医学研究科神経内科学, ²北海道大学病院高度先進医療支援センター, ³市立札幌病院神経内科, ⁴北拓会神経内科病院, ⁵帯広厚生病院神経内科, ⁶釧路労災病院神経内科, ⁷旭川赤十字病院神経内科, ⁸市立函館病院神経内科
○松島理明¹, 矢部一郎¹, 佐久嶋研¹, 大庭幸治², 水戸泰紀³, 武井麻子⁴, 保前英希⁵, 津坂和文⁶, 吉田一人⁷, 丸尾泰則⁸, 佐々木秀直¹

【目的】多系統萎縮症(MSA)の臨床試験を念頭においた際に, 症状の変化を鋭敏にとらえることができる評価指標として, UMSARSやSARA, BBS, MSA-QoL, SCOPA-AUTを候補に比較検討し, 臨床試験において最も有用な評価スケールを明らかにすることを本研究の目的とした。【方法】対象は神経内科専門医がMSAと診断した85名の患者(平均年齢63.8±8.22歳, 男性38名, 女性47名, MSA-C 60名, MSA-P 25名)。評価者が対象患者を約6ヶ月の間隔で繰り返し診察し, 各評価スケール(UMSARS, SARA, BBS, MSA-QoL, SCOPA-AUT)を評価した。各スケール点数の変化をStandardized Response Mean (SRM)であらわし, Spearmanの順位相関係数で罹病期間と各スケール点数の相関や各スケール点数間の相関も検討した。SRMは0.8以上をLarge, 0.5以上0.8未満をModerate, 0.5未満をSmallとした。【結果】登録患者のうち2回目, 3回目の評価が可能であったのはそれぞれ69名, 57名であった。SRM(半年間, 1年間)はそれぞれ, UMSARS part1で0.218, 0.432, part2で0.557, 1.095, part4で0.796, 0.840, SARAで0.702, 1.182, BBSで0.687, 0.994, MSA-QoLで0.309, 0.543, SCOPA-AUTで0.082, 0.099であり, 半年間ではUMSARS part4が, 1年間ではSARAが最も変化の大きいスケールであった。また, MSA-CよりMSA-P, 比較的早期・若年発症の群でSRMが大きくなる傾向であった。特に62歳未満発症群は62歳以上発症群と比べてUMSARS part2(p=0.013)とBBS(p=0.029)で有意にSRMが高かった。BBSについては, 発症年齢とSRMの間には有意な相関を認めた(p=0.031)。項目毎のSRMでは起立歩行に関わるものが高値であった。【結論】若年発症のMSAで進行がより速い傾向があり, UMSARS part4やpar2, SARA, BBSはMSAの症状変化を鋭敏に反映する。これらのSRMの大きな項目は短期間での症状変化をとらえるのに有用である。

P-042-4

当院における多系統萎縮症の臨床像

¹東京慈恵会医科大学病院 神経内科, ²東京都健康長寿医療センター 神経内科
○宮川晋治¹, 池田雅平¹, 中原淳夫¹, 小松鉄平¹, 坂本悠記¹, 坊野恵子¹, 平井利明¹, 仙石錬平², 三村秀毅², 河野 優¹, 上山 勉¹, 井口保之¹

【目的】多系統萎縮症(Multiple System Atrophy; MSA)はその表現型によってパーキンソン症が前景となるMSA-Pと小脳性運動失調が目立つMSA-Cに二分される。当院におけるMSAの臨床像と, 心臓交感神経障害の指標となるMIBG心筋シンチグラフィについて検討した。【方法】当院神経内科に入院したMSA 連続例を対象に, 診療録から後方視的に以下の項目について臨床像を検討した。検討した項目は以下の通り。性別, 発症年齢, 病型, 初発症状, 初発から診断までの期間, 自律神経症状(起立性低血圧・便秘・尿失禁), 小脳症状(錐体外路症状, 錐体路徴候, 嚥下障害, 喘鳴の有無, 薬剤治療歴, MIBG心筋シンチグラフィ値(心縦隔比・洗い出し率), MSA-PとMSA-Cの臨床像を比較した。【結果】対象は2003年11月1日から2013年10月31日までの10年間に当院神経内科に入院した43例中, MIBG心筋シンチグラフィを実施し得た35例(男性18例, 診断時年齢(中央値)64歳(56-71歳)), MSA-P 13例, MSA-C 22例, 発症年齢(中央値)61歳(53-76歳), 初発から診断までの期間(中央値)31ヵ月(20-49ヵ月)であった。初発症状は小脳症状が17例(49%), 自律神経症状が5例(14%)例, パーキンソン症が10例(29%)であった。自律神経症状は34例(97%)に認め, 内訳は起立性低血圧22例(63%), 便秘26例(74%), 排尿障害29例(83%)と排尿障害が最多であった。MIBG心筋シンチグラフィは, 心縦隔比の早期像(中央値)1.92(1.73-2.06), 後期像(中央値)1.97(1.89-2.14), 洗い出し率(中央値)28.6% (24.9-32.9%)であった。心臓交感神経障害を認めたのはMSA-P 3例とMSA-C 2例の計5例(14%)であった。MSA-PとMSA-Cの比較では, 起立性低血圧と排尿障害はMSA-Cで多く, 便秘はMSA-Pで多い傾向にあった。【結論】当院の検討ではMSAの6割がMSA-Cであり, 本邦における他の報告と同様であった。MSAの14%でMIBG心筋シンチグラフィの脱神経所見を認め, Lewy小体病理の合併が疑われた。

P-042-5

多系統萎縮症と診断され, 後に診断が見直された2例

北陸病院 神経内科

○小竹泰子, 吉田光宏

【目的】当院において, 多系統萎縮症と診断され, 後に診断が見直された2例を経験したので, 検討を行う。【方法】多系統萎縮症と診断された2例(症例1は54歳男性, 症例2は71歳女性)について病歴, 検査結果を調べる。【結果】症例1は54歳男性, 21歳時よりかんかんのため抗てんかん薬を内服, 悪化に伴って歩行障害, 構音障害などの小脳症状が出現し, 多系統萎縮症と診断された。頭部MRIでは小脳萎縮がみられた。当院に来院後, 抗てんかん薬の中止によりADLは著明に改善したことから, 抗てんかん薬による小脳失調と考えられた。症例2は71歳女性, 5年より構音障害, 歩行障害があり, 他院でMSA-Cと診断された。肝機能障害は指摘されていない。当院受診時, 軽度の意識障害, 両手の不随意運動を認めた。高アンモニア血症を認め, 腹部造影CTで門脈体循環環絡を認めた。頭部MRIではT1強調画像で両側淡着球の高信号を認めた。肝性脳症と診断され, 治療により意識障害は改善した。【結論】多系統萎縮症は小脳症状, 錐体外路症状, 自律神経症状など症状が多系統におよび, 初期の診断は困難なことがある。薬剤の副作用や, 肝病変や門脈圧亢進を伴わない門脈体循環環絡はいずれも早期に治療すれば可逆的な疾患であり, 鑑別として重要である。

P-042-6

多系統萎縮症の臨床徴候と予後の検討

国立山形病院 神経内科

○永野 功, 亀谷 剛, 津田丈秀, 小林和夫

【目的】多系統萎縮症(MSA)では, 病型や臨床症状によって進行度や予後が異なることが報告されている。MSA患者の経過管理の改善のために, 当科で経験したMSA症例について分析しその臨床徴候と自然経過との関連性について明らかにする。【方法】平成15年以降当科に入院したMSA症例を抽出し, 診療録を用いて発症年齢, 性別, 臨床病型, 進行度および生命予後などについて後方視的検討を行った。【結果】対象となったMSA患者は診断基準上probable MSA37名で, 内訳は男性20名, 女性が17名であった。家族歴を有する患者は3名で, このうち2名は同一家系であった。臨床型ではMSA-Cが25人(67.6%), MSA-Pが12人(32.4%)と, MSA-Cが多かった。家族歴を有するMSA症例のうち, 同一家系にMSA-CとMSA-Pの混在が認められた。MSAの発症年齢は42.5歳から81.4歳にわたり, 平均は60.6歳(中央値62歳)であった。MSA-CとMSA-Pでは発症年齢に差はなかった。死亡例は37名中20名で, MSA-Cが14名でMSA-Pが6名, 死亡までの経過期間は平均8.3年(中央値8.2年)であり, 各病型でみるとMSA-Cで8.2年(中央値9.3年), MSA-Pは8.6年(中央値7.1年)であった。死因は肺炎などの感染症が主なものだが, 睡眠中の急死が5例に認められた。生存例を含む自然経過をみると, 発症後3.6年で車いす依存, 5.8年で臥床状態になった。さらに自律神経症状が発症早期から認められた症例では, 車いす依存, 臥床状態, 経管栄養導入までの期間が短く症状の進行度が速いことがわかった。【結論】当科のMSA症例はMSA-Cが多数であり, 欧米とは異なるが国内からの報告には合致する。発症年齢, 自然経過および生命予後はMSA-CとMSA-Pで差はみられなかった。しかし, 自律神経症状を早期に発症した症例では, 症状進行が速く予後が悪い傾向が認められた。死亡例では睡眠中の急死がみられ, その予防が課題と考えられる。

P-042-7

病理解剖された多系統萎縮症 (MSA) の臨床像と予後に関する問題点の検討

¹小山田記念温泉病院 神経内科, ²愛知医科大学 加齢医学研究所
 ○森 恵子¹, 伊藤益美¹, 三室マヤ², 岩崎 靖², 吉田眞理²

【目的】MSAと病理診断された症例のMSA-P, MSA-Cそれぞれの臨床像および予後について検討する。【方法】神経病理学的にMSAと診断された自験7例(男性4例, 女性3例)を対象に, 臨床症状を後方視的に検討する。【結果】臨床病型はMSA-P 4例, MSA-C 3例で 発症年齢はそれぞれ平均66.5歳(58-77歳), 57.3歳(47-65歳)で, 初発症状はMSA-Cは構音障害, ふらつき等, MSA-Pは固縮や巧緻運動障害を主体としたパーキンソンズム等であった。発症から診断までの期間は半年から4年が5例で, 残りの2例中1例は施設入所のため診断が8年後であり, もう1例は発症1年後にパーキンソン病と診断されていたが, その後不随意運動が症状の主体となり, 臨床診断不明であった。MRIでは小脳, 脳幹の萎縮, 被殻外側の異常信号, 橋のクロスサインなど, いずれの症例も典型的なMSAの画像所見を呈していた。2例で前頭葉の著明な萎縮を認めた。発症から胃瘻造設までの期間はMSA-Pの3例は2.7年(2.1-11年), MSA-Cの3例は7.3年(7.8年), 気管切開までの期間はMSA-Pは1例で発症後3年, MSA-Cの3例では8年(7.9年)で, そのうち1例は一時的に人工呼吸器管理となっていた。MSA-P4例中3例には抗パーキンソン病薬が投与されていたが, 効果は初期に1例で認めただけであった。MSA-Cの3例全てにタルチレリンが投与されていた。発症から死亡までの期間はMSA-Pは平均6.5年(3-11年), MSA-Cは13年(7-19年)で, 死因は突然死4例, 呼吸不全1例, 尿路感染症1例, 肝不全1例であった。【まとめ】臨床的にMSA-Pと診断された症例で, 胃瘻までの経過, 死亡までの経過が短い傾向があった。MSA-P, MSA-C共に, 胃瘻造設と気管切開が同時期に行なわれている例が多かったが, 2例では手術と同年に死亡していた。経口摂取困難, 誤嚥性肺炎などの球麻痺と気道狭窄による痰の咯出困難が同時期に問題となる症例が多いことが示唆された。時期の逃さずに対応する必要があることが示された。

P-042-8

多系統萎縮症におけるレプチン分泌と体格指数ならびに起立性低血圧との関連の検討

¹新潟大学脳研究所 神経内科, ²脳神経センター 阿賀野病院 神経内科
 ○小澤鉄太郎¹, 徳永 純¹, 石川 厚², 荒川武蔵¹, 竹内亮子¹, 横関明男¹, 西澤正豊¹

目的: 末梢脂肪組織より分泌されるレプチンは, 視床下部に作用して食欲を抑制し, また, 交感神経を刺激し血圧を上昇させ, エネルギー消費増大をもたらす。レプチンの機能不全は, 起立性低血圧の要因になり得るとされている。多系統萎縮症 (MSA) の起立性低血圧は, 圧受容反射経路における交感神経系の変性が主な原因であるが, 症状の発現にレプチン分泌が関与するかどうかには興味を持たれる。本研究は, MSAのレプチン分泌と体格指数ならびに起立性低血圧との関連を検討する。

方法: MSA30例, 疾患コントロールとして進行性核上性麻痺と大脳皮質基底核変性症を合わせて24例, コントロール24例において, 早朝空腹時の血清レプチンをRIA法にて定量し, 体格指数 (BMI) との相関を検定した。各グループの年齢と男女比に差はなかった。MSAではさらに, 血清レプチン値と, 起立後血圧の収縮期低下幅ならびに拡張期低下幅との相関を検定した。

結果: MSAでの血清レプチン値は 5.6 ± 0.7 ng/mlであり, 疾患コントロール (4.6 ± 1.2 ng/ml) ならびにコントロール群 (6.0 ± 1.1 ng/ml) と比較して有意差はなかった。血清レプチン値とBMIは, MSA ($r=0.44, P=0.01$) と疾患コントロール ($r=0.54, P=0.006$) ならびにコントロール群 ($r=0.41, P=0.04$) において明らかな相関が見られた。MSAにおける血清レプチン値と起立後血圧の収縮期低下幅 ($P=0.7$) ならびに拡張期低下幅 ($P=0.8$) との相関はなかった。

結論: MSAのレプチン分泌低下は見られず, BMIとの相関も保たれていた。MSAにおける血清レプチン値と起立後血圧に有意な相関はなく, 起立性低血圧へのレプチンの関与は否定的と考えられた。

P-042-9

多系統萎縮症における呼吸療法

¹東京都立神経病院 脳神経内科, ²東京都立神経病院 神経耳科
 ○飛澤晋介¹, 磯崎英治¹, 内藤理恵², 中野今治¹

【目的】多系統萎縮症において, 呼吸療法(非侵襲的換気療法, 気管切開術)を施行した症例について検討する。【方法】当院において呼吸療法を施行した多系統萎縮症91例(男性45例, 女性46例)について, 呼吸療法導入時期, 導入時期における声帯外転障害や嚥下障害の状態を検討した。声帯外転障害および嚥下障害の評価は喉頭内視鏡を用いて行った。また非侵襲的換気療法の施行期間, 施行後の経過について検討した。【結果】非侵襲的換気療法施行例は11例で, 導入時期は発症後3~11年(平均約6年), 使用期間は3~6ヶ月(平均約23ヶ月)であった。6例は嚥下障害の悪化に伴い気管切開術(1例は喉頭気管分離術)が施行され, 内1例は引き続き人工呼吸器装着となった。残る80例は非侵襲的換気療法を経ずに気管切開術(6例は喉頭気管分離術)に至った。導入時期は発症後2~17年(平均約7年)であった。声帯外転障害の悪化が顕在化した段階では, すでに嚥下障害は喉頭内視鏡にて中等度以上に悪化しており, 誤嚥か喉頭縮輪を含めて声帯外転障害による上気道閉塞の増悪因子になっていると考えられ, 非侵襲的換気療法の適応ではないと考えられた。80例中, 声帯外転障害が優位に悪化していた例が23例(約3割), 嚥下障害が優位に悪化していた例が23例(約3割), 両者が共に重症化していた例が34例(約4割)であった。気管切開後の4例は人工呼吸器装着となった。【結論】多系統萎縮症では, 声帯外転障害に対する呼吸療法の必要性が高まった時点において, 嚥下障害の悪化を伴っていることが多く, 非侵襲的換気療法の適応例は全体から見ると少ない。声帯外転障害が先行し, 嚥下障害が比較軽度な症例においては, 非侵襲的換気療法が導入でき, 年単位での使用が可能な場合もある。

P-042-10

多系統萎縮症における胃瘻造設と気管切開

順天堂大学医学部附属順天堂医院 脳神経内科
 ○星野泰延, 金井数明, 高梨雅史, 服部信孝

【目的】多系統萎縮症 (MSA) は小脳性運動失調・パーキンソンズム・自律神経障害を主徴とし, その他に声帯外転麻痺や睡眠時無呼吸症候群を呈する疾患である。MSAでは誤嚥性肺炎や声帯外転麻痺などにより, 病期進行とともに少なくない患者が胃瘻造設や気管切開が必要になるが, それらの医療行為がMSAの自然史の中でどのような時期に生じるかといった報告は少ない。MSAにおける重要な医療介入である胃瘻造設と気管切開の自然史を明らかにする。

【方法】当院に2009年1月から2013年12月1日まで入院したMSA患者94名を対象とし, 病型・発症から胃瘻造設までの時期・発症から気管切開までの時期・生存期間を調査し, カプラン・マイヤー解析を行った。また病型ごとの層別解析も行い, MSA-P群とMSA-C群の差異の有無を一般化Wilcoxon検定により解析した。

【結果】MSA94名中, MSA-Pが62名, MSA-Cが32名であった。平均発症年齢は全体群66.4歳, MSA-P 67.4歳, MSA-C 65.3歳であり, 発症からの平均観察期間(中央値)は全体群で66.5か月であった。胃瘻造設は29名(30.9%)で行われ, 気管切開は13名(13.8%)で行われていた。全体群で9名の死亡が確認された。発症から胃瘻造設までの期間は全体群で中央値95か月であり, 病型ごとでみるとMSA-Pでは中央値90か月, MSA-Cでは中央値95か月であり, 一般化Wilcoxon検定でMSA-Pでより早期に胃瘻造設が必要になる傾向が示された ($P=0.05$)。気管切開についてはMSA-PとMSA-C群の間に差は認められなかった。胃瘻造設の有無や気管切開の有無は生存期間には有意な影響を及ぼさなかった。

【結論】MSA-Pは胃瘻造設が早期に必要な傾向が示され, MSA患者の長期フォローにあたって留意すべきであることが示された。

P-043-1

ALS多発地域の食品摂取における疫学特性の解明に関する研究

¹愛知県立大学 看護学部, ²三重大学大学院地域イノベーション学研究所, ³関西医療大学保健医療学部, ⁴名古屋文理大学健康生活学部, ⁵鈴鹿医療科学大学保健衛生学部
 ○岡本和士¹, 小久保康昌², 紀平為子³, 江上いずず⁴, 葛原茂樹⁵

【目的】ALS多発地である紀伊半島の一地域と非多発地域の栄養要因の比較検討に加え, 愛知県で行われた症例対照研究の結果も踏まえ, ALSの多発地域における食品摂取の疫学特性の解明に関する検討を行った。

【方法】対象地は2004年に多発地と非多発地の15歳以上の住民を対象に行った横断調査の参加者と, 2004年に行った症例対照研究の183名の症例と407名の対照を用いた。食事内容および食生活習慣に関する情報は97項目からなる自記式の食品頻度摂取調査から得た。食品摂取頻度に関しては低頻度・中頻度に食べない・週1回以下を低頻度摂取, 「週に4-5回/毎日」を高頻度の2群に分類した。肉類の摂取においては3つの異なる種類のうち1つでも頻回に摂取する者を「頻回摂取」とした。干物の摂取頻度に関しては「毎日1回以上」を高頻度摂取とした。オッズ比はロジスティック回帰分析を用い算出した。

【結果】多発地域における食品別に摂取頻度割合を比較した結果, 干物の高頻度摂取者の割合 (67.9%) は他の食品摂取頻度の中で最も高く, しかも対照地域に比べ有意に高く, そのオッズ比は約4倍であった。干物を毎日摂取する者の割合を地域別に比較した結果, 多発地域が67.9%と最も高く愛知県の対照群が18.7%と最も低かった。愛知県にて行われた症例対照研究でも干物の高頻度摂取のオッズ比は他の要因を調整してもなお有意に高かった(調整済みオッズ比4.8:95%信頼区間 3.6-10.3)。(結論)この研究から干物の高頻度摂取とALSリスクとの有意な正の関連がALS多発地域のみならず, 愛知県における症例対照研究においても認められたことを考え合わせると, 干物の高頻度摂取がK地域におけるALSの発生を増幅していた可能性が示唆された。

P-043-2

若年発症の筋萎縮性側索硬化症におけるスポーツ歴

¹横浜南共済病院 神経内科, ²横浜市立大学 神経内科
 ○城村裕司¹, 川本裕子¹, 橋口俊太¹, 田中章景²

【目的】若年発症の筋萎縮性側索硬化症にスポーツ歴の有無があるか検討する。【方法】過去15年入院歴があり, 最終的に筋萎縮性側索硬化症と診断がついたもののうち, 発症時の年齢が50歳未満だったものを対象とした。カルテ記載を参考に, スポーツ歴を調べた。スポーツ歴は学生時代などではなく, 発症時に行っていたもののみを対象とした。病歴聴取時にスポーツ歴を聞いていないと思われる場合もあったが, その場合は「スポーツ歴なし」とした。【結果】該当者は20名(男性14名, 女性6名)だった。30歳代後半が3名, 40歳代前半が2名, 40歳代後半が15名だった。男性のうち8名が発症時にスポーツをしていた。スポーツとしては野球, 相撲, 空手, サッカー, ソフトボール, バスケットボール, バレーボール, スノーボードが挙げられており, 複数のスポーツを楽しんでいたものもいた。女性でスポーツをしていたものはいなかった。8名は全て別のスポーツをしていたが, 他の選手との接触などにより頭部外傷をきたしやすいと考えられるものが多かった。脊椎の手術歴のあるものはいなかった。「スポーツ活動に関する全国調査」によると, 成人(20歳以上)の実施しているスポーツとはウォーキング(50%)や軽い体操(20%)が多く, ハードなスポーツとしては比較的实施者の多い野球やサッカーでもそれぞれ5%未満だった。【結論】若年発症の筋萎縮性側索硬化症患者は男性に多く, 発症時にハードなスポーツを行っている割合が多いと考えられた。ルー・ゲーリックをはじめとして運動選手で筋萎縮性側索硬化症の発症が多いことは以前から知られているが, 今回の検討でもそれが裏づけられた。

P-0433

西ニューギニア地域における神経変性疾患の実態と予後に関する縦断的研究

総合地球環境学研究所 研究部, 2京都大学東アジア研究所, 3重大学地域イノベーション学研究会, 4銘鹿医療科学大学, 5北秋田市民病院, 6高知大学国際地域連携センター, 7高知大学医学部
○奥宮清人^{1,2}, 藤澤道子², 和田泰三², 小久保康昌³, 葛原茂樹^{2,4}, 平田 温⁵, Eva Garcia Del Saz², 大崎康史², 坂本龍太², 松林公蔵²

【目的】西ニューギニア地域における神経変性疾患の調査を2001-2013年に施行し,60症例を認めた。2013年の神経学会で, Probable-definite ALS症例7例, Possible-definite ALSとパーキンソニズムの合併症例13例, パーキンソン症候群16例の合計46症例の特徴を報告したが, 今回はそれ以外の神経疾患の14症例について, 運動徴候やパーキンソニズムの特徴や予後について報告する。【方法】地域住民の検診により, 神経変性疾患の種類, 病型と頻度の把握を行った。possible-definite ALS, パーキンソニズム, 認知症, その他他の神経疾患の有無を診断し, 現地医療スタッフと協力して, 新たな症例を診断, 登録するとともに, 前年度患者を追跡調査し, 疾患の性質, 疫病的分類を行った。家族内発症の有無も明らかにした。【結果】脊髄性進行性筋萎縮症 (SPMA)1例, Possible ALS(上位運動ニューロン徴候優位)10例, いわゆるPMR (Poliomyeloralculitis) 2例, Dopa responsive dystonia (DRD)1例を報告する。SPMAは, 27歳男性, 17年間の経過で進行し, 上下肢の筋萎縮, 腱反射消失, Fasciculationを認めた。PMRは, 30歳男性, 4か月の経過で進行する上下肢の筋萎縮と歩行障害, 上位と下位の運動ニューロン徴候, Fasciculationを認め, 上位には介護者の支持が必要であったが, 1年後のフォローアップでは, 完全に神経徴候は正常化していた。DRDは, 39歳女性, 3年の経過で進行し, 歩行障害と記憶力の障害を認めた。上下肢の筋萎縮と歩行障害, 上位と下位の運動ニューロン徴候とともに, パーキンソン徴候も認めた。歩行時に増強する, ジストニアと舞踏様アテトーゼ様不随意運動を認めたが, レボドパの投与にて, 不随意運動とパーキンソン徴候は著明に改善した。【結論】バブアのALSとALS・パーキンソニズム・認知症複合の変性疾患の周辺疾患として, 多様な神経徴候を有する症例が認められ, 今後の病態の解明が必要である。

P-0434

当院における筋萎縮性側索硬化症(ALS)の診療

1伊月病院, 2徳島大学病院 神経内科, 3国立病院機構 徳島病院, 4阿南共栄病院
○西田善彦¹, 北村弘子¹, 堀江貴浩¹, 細井恵美子¹, 三橋次次¹, 山野利尚¹, 伊月豊彦¹, 和泉唯信², 梶 龍兒³, 足立克仁³, 橋口修二³, 大島康志⁴

【目的】当院は89床の一般病院(うち60床は身障者病棟)であり, 徳島県内の医療機関と連携して神経難病の診療に当たっている。当院での診療を通じて徳島県におけるALS診療の現状について報告する。【方法】対象は, 平成12年1月から平成25年9月末までの間に当院を受診し, 世界神経学会によるALS診断基準(1998)に一致した患者で, その臨床症状と治療経過などを検討した。【結果】ALS患者は, 88名(男性45名, 女性43名)であった。初発年齢は60.0歳(13~81歳)で初発部位は上肢38名, 下肢26名, 球麻痺20名, 体幹4名であった。発症から来院までの期間は32ヶ月(2~336ヶ月)で, 紹介患者が大半を占めたが, 当院に通院中に発症した例も2名あった。最後まで追跡できた79名のうち48名では平均43.6ヶ月で人工呼吸器装着(TPPV 30名(5名はNPPVから移行), NPPV 18名), 35名では胃・腸瘻を造設した。このうち24名(TPPV 17名, NPPV 7名)は在宅人工呼吸療法に移行できた。転帰としては死亡例が40名(うち人工呼吸療法例は22名(TPPV 8名, NPPV 14名))で, 死因としては呼吸不全がもっとも多く, 脳血管障害, 心筋梗塞, 胃癌などの併発による死亡例もあった。また重篤な合併症として低Na血症や糖尿病性昏睡など意識障害をきたした例もあった。【結論】当院におけるALS診療は疫学的には従来の報告とほぼ同様であった。ALSでは検査が十分に出来ず痛などが見過される危険性があり, また意思疎通が図りにくくなるため, 意識障害をきたす合併症に注意を要する必要がある。

P-0435

進行期の筋萎縮性側索硬化症(ALS)患者にも適応できる新しい運動機能評価スケール

1都立神経病院 脳神経内科, 2日本ALS協会
○川田明広¹, 平井 健¹, 木田耕太¹, 林健太郎¹, 長尾雅裕¹, 清水俊夫¹, 林 秀明², 中野今治¹

【目的】人工呼吸器を使用して長期呼吸療養をしている進行期のALS患者にも適応できる運動機能評価スケール(以後新スケールと呼ぶ)を考案する目的で本研究を行った。【方法】四肢・体幹筋群:①②左右の手指の巧緻運動, ③下肢の運動・移動動作, ④頸部の直立保持, ⑤臥位での頸部回旋, 呼吸筋群:⑥呼吸, 延髄筋群:⑦構音・発声, ⑧嚥下, 橋筋群:⑨顔面上部筋群, ⑩顔面下部筋群, 外眼筋群:⑪眼球運動, ⑫totalの運動機能を使ってのコミュニケーション能力(運動機能に限定し, 認知機能は問わない)の12の項目について, 機能の程度を0から4点にスコア化した新スケール(48点満点)を考案した。進行度の異なるALS患者68名を対象にし, ALSFRS-R, ALSFRS-EX (Eur J Neurol 2009)および新スケールの有用性を検討した。またTPPV導入ALS患者46名において, 罹病期間, 呼吸器使用期間と各評価スケールのスコアの相関を検討し, 初回検診時TPPV導入5年以上と5年以下の2群に分けて, 1年後のスコアの変化についても検討した。【結果】各スケールとも運動機能障害の進行に応じてスコアが低下し, TPPV導入ALS患者では, ALSFRS-Rは12±3.1点と非常に低値を示し, ALSFRS-EX(6.8±8.7), 新スケール(8.1±6.1)よりも低かった。罹病期間とTPPV使用期間は, ALSFRS-R, ALSFRS-EXおよび新スケールのいずれのスコアとの間に, 有意な相関関係はなかった。ALSFRS-EXと新スケールで"0"を呈した例は重度コミュニケーション障害や認知障害例であった。TPPV導入ALS患者35名のうち, 初回検診時TPPV導入5年以上の群と5年以下の群で1年後のスコアを検討した結果, ALSFRS-Rでは両群間で有意差を認めなかったが, ALSFRS-EXおよび新スケールでは, 両群間で有意差を認めた(T検定, p<0.05)。【結論】新スケールは, TPPV導入後の進行期ALS患者においてALSFRS-Rでは検出できない運動機能の変化を評価出来, 機能予後や薬物効果の判定にも有用と考えられた。

P-0436

筋萎縮性側索硬化症に合併する前頭側頭型認知症の病像と書字障害: 仮名・漢字での相違

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

背景・目的:筋萎縮性側索硬化症(ALS)に合併する前頭側頭型認知症(FTD)には脱抑制型, 無欲型, 常同型の亜型が知られている。われわれは, ALSにおける書字障害の内容と主要変性部位との関連をこれまで報告してきたが, 今回は書字障害の内容とFTDの臨床亜型との関連性について検討した。対象・方法:書字サンプルが検討可能であったALS患者20例(43~81歳, 男性11例, 女性9例)を, FTD非合併(非FTD)例とFTD合併例では無欲型FTD, 脱抑制型FTD, および常同型FTDとに分類し, 書字障害の頻度と内容を比較した。なお, 書字障害は全訳字, 仮名訳字, 漢字訳字, 仮名脱字, 仮名置換の比率に分けて検討した。結果:対象としたALS患者のうち, 非FTDは7例, FTD合併例では無欲型6例, 脱抑制型5例であり, 常同型と言える症例はなかった。全訳字率の中央値は非FTD 0%, 無欲型16.5%, 脱抑制型7.7%, 仮名訳字率の中央値は非FTD 0%, 無欲型23.5%, 脱抑制型5.9%であり, いずれも非FTDより無欲型および脱抑制型で有意に高率であった(P<0.05)。漢字訳字の中央値は非FTD 0%, 無欲型0%, 脱抑制型12.1%であり, 脱抑制型が他群より有意に高率であった(P<0.05)。仮名脱字率の中央値は非FTD 0%, 無欲型10.0%, 脱抑制型1.2%であり, 無欲型が非FTDより有意に高率であった(P<0.05)。仮名置換の中央値は非FTD 0%, 無欲型1.9%, 脱抑制型3.2%であり, 脱抑制型が非FTDより有意に高率であった(P<0.05)。考察・結論:書字障害全体としては, 非FTDよりFTD合併で高率であるが, FTDのうち無欲型は脱字を主体とする仮名の訳字, 脱抑制型は漢字の訳字との関連性が示唆された。行動異常の特徴と書字障害の特徴は, 前頭側頭葉における主要変性部位を反映し, 密接な関連を有することが推察される。

P-0437

筋萎縮性側索硬化症におけるFrontal Assesment Batteryのスコアと関連する因子の検討

筑波大学 医学医療系 神経内科
○相澤哲史, 寺田 真, 保坂孝史, 儘田直美, 山口哲人, 山本詞子, 石井亜紀子, 石井一弘, 詫間 浩, 富所康志, 中馬越清隆, 渡邊雅彦, 玉岡 晃

【目的】筋萎縮性側索硬化症(ALS)と前頭側頭葉変性症の連続性が近年指摘されている。ALS症例における前頭葉機能障害のスクリーニングとしてFrontal Assesment Batteryが用いられているが, このスコアに関連する臨床症状や脳血流などの因子について検討した。【方法】2012年1月から2013年11月までに当院でALSと診断された33例のうち, Frontal Assesment Battery (FAB)と脳血流SPECTが行われた10例を対象とし, 年齢, 性別, 発症から認知機能検査までの期間, HDS-R, %FVC, 球麻痺の有無について診療録をもとに後方視的に検討した。【結果】年齢は68.0±7.1歳で性差はなかった。発症から認知機能検査までの期間は平均16.6±12.0ヶ月, HDS-Rは25.4±5.6点, %FVCは83.9±25.0%, FABは14.6±1.9点であった。10例中7例に前頭葉を含む領域の脳血流低下がみられ, 8例に球麻痺症状を認めた。FABのカットオフスコアを過去の報告に倣って14.11点とすると, FABスコア低下群(4例)のうち1例はHDS-R 11点であったが, 残り3例はHDS-R 21点以上であった。FABスコア低下群では全例で球麻痺症状と前頭葉を含む領域の脳血流低下を認めた。FAB低下群と正常群では罹病期間と%FVCの値に差は認めなかった。【結論】病初期のALSにおいて前頭葉機能障害が比較的高率に存在し, 前頭葉を含む領域の脳血流低下, および球麻痺症状の合併に関連している可能性がある。

P-0438

当院における筋萎縮性側索硬化症患者の臨床的検討-呼吸・栄養管理を中心に-

筑波大学 医学医療系 神経内科学
○山本詞子, 石井亜紀子, 柳葉久実, 保坂孝史, 寺田 真, 中馬越清隆, 富所康志, 詫間 浩, 石井一弘, 渡邊雅彦, 玉岡 晃

【目的】筋萎縮性側索硬化症(以下ALS)の患者において, 呼吸管理および栄養管理の選択はその後の生活の質に関わる重要な問題である。当院で過去10年間に入院したALSの, 臨床的特徴および自然経過について呼吸と栄養に着目して検討する。【方法】2003年12月から2013年11月までに当院に入院したALSの患者を対象とした。後方視的に, 診断時における年齢, 性別, 病型, 呼吸機能(%VC), Body Mass Index(BMI), および, 選択した呼吸管理, 栄養管理を調査した。【結果】対象は135例(男性74例, 女性61例)であった。病型は球麻痺型53例(39%), 上肢型53例(39%), 下肢型29例(21%)であった。診断時の%VCの記載のあった96例のうち, %VCが80%以下を呼吸機能低下例とすると, 呼吸機能正常例と比較して呼吸機能低下例ではBMIが低い傾向にあった。また, 呼吸機能低下例では球麻痺型の占める割合が54%と, 呼吸機能正常例の38%に比較して高かった。当院で気管切開術を施行した症例は16例(男性7例, 女性9例)で, 自宅療養を選択した症例は4例のみであった。胃瘻造設した症例は40例で, このうち気管切開術を先行しなかった例における%VCは44.7%以上であったが, 口輪筋の筋力低下や認知機能障害により呼吸機能検査が施行できない症例もあった。【結論】本検討では性差, 病型の割合は既報告とほぼ一致していた。日本神経学会のガイドラインにおいては, 比較的安全に内視鏡的胃瘻造設術を施行できる%VCを50%以上としており, 今回の検討でも同等の結果であった。高度の呼吸機能低下例では胃瘻造設前に気管切開術を先行する必要があるが, この場合自宅退院が困難となる症例がほとんどであった。胃瘻造設時に正確な呼吸機能評価が困難な場合もあり, BMIや発症病型が参考になる可能性が示唆された。

P-043-9

ALS患者におけるADL低下と生存へ影響する因子の検討:多施設共同ALSコホートの解析から

¹名古屋大学, ²徳島大学神経内科, ³自治医科大学神経内科, ⁴順天堂大学脳神経内科, ⁵三重大学神経病態内科, ⁶静岡富士病院神経内科, ⁷東邦大学医療センター大森病院神経内科, ⁸千葉大学神経内科, ⁹岡山大学脳神経内科, ¹⁰東京都立神経病院脳神経内科

○渡辺はづき¹, 熱田直樹¹, 中村亮一¹, 平川晃弘¹, 渡辺宏久¹, 伊藤瑞規¹, 千田 謙¹, 和泉唯信², 森田光哉³, 富山弘幸⁴, 谷口 彰⁵, 溝口功一⁶, 狩野 修⁷, 桑原 聡⁸, 阿部康二⁹, 梶 龍兒², 中野今治¹⁰, 祖父江元¹

【目的】ALS患者の経過の違いを捉えるためには、ADLの経時的変化と生存期間のどちらも重要である。多くのコホート研究から、生存期間を左右する因子は生存解析を用いて明らかにされ、治験の割り付けなどに用いられている。代表的なALSのADLスケールであるALSFRS-Rは多くの治験で評価項目に用いられているが、スコア低下を左右する因子の検討は十分ではない。縦断的なスコアの推移データには脱落(死亡もしくは様々な理由による観測中止)が存在し、この脱落の扱いが困難であった。今回我々は生存解析と縦断的なスコアデータを同時評価することで脱落例にも対応できる統計手法を用いて、ALSFRS-Rの低下と生存期間へ影響する因子の検討を行った。【方法】2006年2月から2012年12月にALS多施設共同コホートであるJaCALSIに登録された孤発性ALS患者539例のうち、遺伝子異常を認めなかった例登録時に発症から5年以上経過している例データが不十分な例を除外し、451例を解析対象とした。統計手法はJoint Modellingを用いた。【結果】ALSFRS-R低下へ影響する因子に高齢発症女性、初発症状に上肢筋力低下、下肢筋力低下、球麻痺のいずれかを有するものが抽出された($p<0.0001$, $p=0.019$, $p=0.010$, $p=0.0008$, $p=0.005$)。生存期間へ影響する因子には高齢発症、初発症状に頸部筋力低下を有すること、上肢の近位筋優位の筋力低下、リルゾール内服無しが抽出された($p<0.0001$, $p=0.018$, $p=0.010$, $p=0.030$)。【結論】ALSFRS-Rの低下と生存期間のそれぞれに影響する因子をJoint modellingを用いて初めて報告した。両因子は発症年齢のみが共通し、他は異なっていた。この違いはこれまで十分に認識されておらず、診療、臨床試験において重要な情報であると考えられる。

P-043-10

筋萎縮性側索硬化症における神経症候と予後の関係

大分大学医学部 神経内科学講座

○中村憲一郎, 佐々木雄基, 天野優子, 木村有希, 石橋正人, 近澤 亮, 藪内健一, 竹丸 誠, 麻生泰弘, 木村成志, 平野照之, 松原悦朗

【目的】筋萎縮性側索硬化症(ALS)患者における第一回入院時の神経症候と予後の関係について検討する。

【方法】2001年1月から2013年12月に第一回入院したALS症例のうち転帰を知り得た25例を、気管切開術施行・非侵襲的補助呼吸(NPPV)導入あるいは死亡した時期が発症(麻痺症状出現時)から24ヵ月以内の群と発症から25ヵ月以上の群に分け、第一回入院時の神経症候を2群間で比較した。Mann-Whitney U検定あるいは χ^2 検定を行った。

【結果】気管切開術施行・NPPV導入あるいは死亡した時期が発症24ヵ月以内の群は12例(中央値18ヵ月, 8~24ヵ月)、発症25ヵ月以上の群は13例(中央値35ヵ月, 25~56ヵ月)であった。発症年齢(中央値(最小値~最大値)、発症24ヵ月以内:発症25ヵ月以上=71(35~85)歳:64(54~77)歳)及び発症から第一回入院時までの期間(9.5(4~17)ヵ月:12(6~36)ヵ月)は2群間で有意差を認めなかった。発症24ヵ月以内の群では、発症25ヵ月以上の群と比較して、女性(9例:3例, $p=0.0094$)、球麻痺(11例:5例, $p=0.0056$)、胸鎖乳突筋筋力低下(10例:1例, $p=0.0001$)、3領域(脳幹・頸髄・腰仙髄領域)の筋力低下(10例:3例, $p=0.0026$)を認めた症例が有意に多かった。

【結論】ALS患者において、球麻痺、胸鎖乳突筋筋力低下、3領域の筋力低下を第一回入院時に認める症例及び女性は発症2年以内の気管切開術施行・NPPV導入あるいは死亡と関連がある。

P-044-1

孤発性ALSバイオマーカーとしての髄液中非対称性ジメチルアルギニンの検討

¹名古屋大学大学院医学系研究科神経内科, ²名古屋市立大学大学院薬学系研究科病院薬剤学

○池中建介¹, 熱田直樹¹, 勝野雅史¹, 石垣祐祐¹, 中村亮一¹, 渡辺はづき¹, 河合香里¹, 堀田祐志², 前田康博², 木村和哲², 祖父江元¹

【目的】孤発性ALSは進行性の致死性神経変性疾患であり、現在でも有効な治療法はない。その治療法開発において、疾患の重症度や進行を反映する指標(バイオマーカー)の重要性が指摘されているが、未だ確立されていない状況である。ADMA(Asymmetric Dimethylarginine)は、翻訳後修飾により非対称性ジメチルアルギニン化された蛋白質アルギニン残基の分解産物である。これまで、心疾患、動脈硬化、慢性腎不全、糖尿病などの疾患において血清ADMA値の上昇や疾患予後との相関が報告されている。孤発性ALS患者ではADMAが髄液において低下しているという報告があるが、髄液中のADMAとALSの病勢や予後との相関などは詳細に検証されておらず、今回の研究ではその点について詳細に解析、検討した。

【方法】当学において孤発性ALSと診断されJaCALSIへ登録された患者のうち、診断時に髄液を採取保存されている患者を対象とした。髄液中ADMA濃度を質量分析により測定し、診断時ALSFRS-Rとの相関をみた。また診断時以降の予後との関連を見るため、ADMA値とその後のALSFRS-Rの推移や死亡との関係を検証した。

【結果】髄液32例の検証では、髄液中ADMA値(7.43 ± 6.35 ng/ μ l)は診断時のALSFRS-R score (36.7 ± 6.37)と負の相関を示した($r=-0.431$, $p=0.022$)。また、診断時の髄液ADMAと6ヵ月後のALSFRS-Rの減少率は、正の相関を示した($r=0.505$, $p=0.02$)。さらに髄液ADMA値で二群に分類し、生存曲線を描くと、髄液ADMA低値群では有意に生存が長かった($p=0.002$)。

【結論】ADMAは酸化的ストレスに伴い上昇し、ArginineからのNO遊離を阻害することが知られており、ADMA上昇を抑えることで酸化的ストレスを抑制することができる。今回の我々の研究では、孤発性ALS患者において、髄液ADMAが病態や予後を反映するバイオマーカーとなり得る事を示した。今後は髄液ADMAを対象とした治療展開が期待される。

P-044-2

ALS患者における血清Heat-Shock Protein (HSP)27および70の検討

¹信州大学医学部脳神経内科, ²リウマチ・膠原病内科, ³信州大学病院難病診療センター, ⁴信州大学医学部神経難病学講座

○宮崎大吾¹, 中村昭則^{1,2}, 日根野晃代¹, 小林千夏¹, 木下朋実¹, 吉田邦広³, 池田修一¹

【目的】ALSは進行性の経過を取り予後不良な神経難病であるが、現在までに診断や治療効果判定に有用なバイオマーカーは見つかっていない。HSPは異常タンパク質を分解処理するシャペロンタンパク質であり、神経変性疾患では神経細胞保護的に作用すると考えられている。本研究ではALSのバイオマーカーとしてHSPの有用性を確認するため、血清HSP27および70の濃度を比較検討した。【方法】ALS患者36名(古典型16名, 球麻痺型13名, 家族性ALS7名)、age-matchした健常対照85名、さらにCIDP患者8名から得られた血清を用いてELIZA法で測定したHSP27およびHSP70を比較検討した。【結果】血清HSP70については、古典型ALS、球麻痺型ALSともに健常対照と比較して有意に高い結果であった(古典型 vs. 健常対照 $p<0.0001$, 球麻痺型 vs. 健常対照 $p<0.0001$)。また、球麻痺型ALSはCIDPと比較でも有意に高値であった($p=0.023$)。血清HSP27については、球麻痺型ALSは古典型ALSもしくは健常対照と比較して有意に高値であった(球麻痺型 vs. 古典型 $p=0.0126$, 球麻痺型 vs. 健常対照 $p=0.0061$)。さらに、血清HSP70はALSの罹病期間が長いほど低下する傾向が見られた。【結論】血清HSP27および70の測定はALSの診断や病型分類、治療効果判定に有用なバイオマーカーとなる可能性がある。

P-044-3

FUS/TLS遺伝子変異型とALS表現形の関連について

東北大学病院 神経内科

○加藤昌昭, 割田 仁, 井泉瑠美子, 西山亜由美, 青木正志

【目的】筋萎縮性側索硬化症(ALS)は上位および下位運動ニューロンを侵す神経変性疾患であり、その一部の原因として遺伝子異常が報告されている。これまで当科では家族性ALS患者の遺伝子検査を行ってきた。Fused in sarcoma/translated in liposarcoma (FUS/TLS)遺伝子変異を伴う家族性ALSはSuperoxide dismutase 1 (SOD1)に次いで頻度が高く、ALSの病態解明に重要な遺伝子である。今回我々は、FUS/TLS遺伝子変異をみとめた家族性ALSの変異と家系内の臨床型について検討し、遺伝子変異と臨床型の間に関連性があるかどうかを検討する。【方法】当科で収集した常染色体優性遺伝の遺伝形式が疑われる家族性ALS115家系で遺伝子解析を行った。SOD1, FUS/TLS, TDP-43, VCP, C9ORF72, PFN1について直接シーケンシング(C9ORF72はrepeat-primed PCR)を行い変異の有無を検討した。その中でFUS/TLS遺伝子に変異を認めた患者についてその変異と家系内の臨床型を検討した。

【結果および考察】全115家系の遺伝子検査の結果、10家系に8種類のFUS/TLS遺伝子変異が認められた。発症年齢は平均39歳と比較的若年発症で、進行が早く、上肢・頸部からの発症が多く、下位運動ニューロン優位な傾向があった。しかし、遺伝子変異の中には60代発症、下肢からの発症で進行も比較的ゆっくりとした経過をたどる家系や、小児期から症状を呈しつつ経過の非常に長い家系があり、遺伝子変異により症状の違いがあることが示唆された。

【結論】これまでに遺伝子検査を行い、FUS/TLS遺伝子変異を認めた症例について検討を行った。変異のタイプにより臨床系がある程度規定されている傾向を認め、今後も患者家系を増やしつつ、変異による差異や、病理組織の差異の検討が重要である。

P-044-4

多系統の障害をきたしたSOD1変異例

¹近畿大学医学部堺病院 神経内科, ²近畿大学医学部付属病院 神経内科, ³金剛病院 神経内科

○阪本 光¹, 平野牧人^{1,2}, 上野周一¹, 赤松舞子³, 中村雄作¹, 楠 進²

【目的】筋萎縮性側索硬化症(ALS)は四肢や呼吸筋の機能低下が進行し、発症2-3年で死亡あるいは重度障害をきたす疾患である。5-10%が家族性で、SOD1遺伝子異常が約20%を占める。A4Vなどの変異を有する症例では急速進行するが、H46Rなどでは緩徐進行性であると報告されている。SOD1遺伝子異常例は、進行速度の違いはあるも、運動機能障害が主体であり、他の症状はまれである。今回の自験例では緩徐に進行する運動機能障害、感覚障害、自律神経障害、小脳萎縮の障害を来しSOD1遺伝子V31A変異を認めた。同じ変異を有する既報告例、多系統障害をきたしたSOD1遺伝子異常例との臨床像を比較検討した。【方法】当院にて経験した71歳女性例のゲノムDNAを抽出し、PCR直接シーケンシング法を用いて、SOD1, FUS, TARDBP, VCP, SQSTM1, UBQLN2, PFN1, COQ2遺伝子のエクソンおよびエクソン/イントロン接合部を解析し、さらにSCA1, 2, 3, 6, 7, 8, 12, 17, 31, DRPLAをPCR解析, C9ORF72遺伝子はRepeat-primed-PCR法で解析した。本症例と既報告例との文献的考察を行った。

【結果】遺伝子検査にてSOD1遺伝子の変異を認めた(V31A変異)。本例は50歳頃に歩行困難で脊髄小脳変性症と診断後、緩徐進行、69歳で胃腸造設、呼吸障害はないが閉塞性、四肢筋力低下、感覚障害、深部腱反射亢進、排尿障害などを認めた。姉二人に類症あり、発症20年後に遺伝子診断された。最近海外で新しい変異としてV31A変異を認めたALS例の報告があるが純粋運動機能障害であった。既報告D90A変異例については感覚障害、自律神経障害の報告がある。

【考察】SOD1遺伝子関連ALSは運動機能障害が主であり、既報告のV31A変異は緩徐進行性ではあるが、運動機能のみの障害であった。ただ、発症後の経過が自験例までに至っておらず、今後同様の症状を発現する可能性がある。D90A変異同様にV31A変異では多系統にわたる障害をきたす可能性があり、診療には注意を要する。

P-0445

球脊髄性筋萎縮症におけるクレアチン代謝異常

名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学

○土方靖浩, 勝野雅央, 鈴木啓介, 坂野晴彦, 須賀徳明, 橋詰 淳, 荒木 周, 祖父江元

【目的】球脊髄性筋萎縮症 (SBMA) は、近年運動ニューロンのみならず骨格筋にもプライマリーな病変が指摘されている。これまでに我々は、SBMAのバイオマーカーとして血清クレアチニン (Cr) を同定した。Crはそのほとんどが骨格筋でクレアチンから産生され、血清Cr値は筋量を反映すると考えられる。今回、血清Cr、クレアチン値と筋量との関係をSBMA患者と健康人と比較検討した。【方法】遺伝子検査で診断の確定したSBMA患者13例を対象とした。年齢、発症時年齢、罹患期間はそれぞれ54.5±8.6歳、45.2±9.1歳、9.3±7.7年 (平均±標準偏差) であった。血液検査、骨格筋量の標準的測定法であるDXA(dual-energy X-ray absorptiometry)によりlean massを測定した。また、SBMA群と筋量をマッチさせた健康コントロール7例 (年齢69.4±6.1歳) も同様に検査した。【結果】全身lean massはSBMA群および健康群で各々42816.3±3309.5 g、44674.0±4697.4 g (平均±標準偏差、p=0.314) であった。筋量はほぼ同等にも関わらず、血清Cr値は各々0.44±0.10 mg/dl、0.81±0.12 mg/dlでありSBMA群で有意に低値であった (p<0.001)。腎機能が補正した血清Cr/血清シスタチンC値も0.47±0.15 mg/dl、0.91±0.11 mg/dlとSBMA群で有意に低値であった (p<0.001)。一方、血清クレアチン値は、0.86±0.25 mg/dl、0.37±0.15 mg/dlでありSBMA群で有意に高値であった (p<0.001)。血清Cr値とlean massとの相関係数は、各群それぞれr=-0.385、r=0.674であったが、血清Cr値を従属変数、lean massを独立変数とした回帰直線は、SBMA群でy=0.06+1.16^{10⁻³}x、健康群でy=0.03+1.73^{10⁻³}xとなり、SBMA群では傾きが低値であった。【結論】SBMA患者は骨格筋量のわりに血清Crは低値、血清クレアチンは高値であり、クレアチンの利用障害により血清Crが低値となっていると考えられる。SBMAにおける骨格筋の病態がクレアチン代謝異常の原因となっている可能性が示唆された。

P-0446

DNAメチル化阻害剤が球脊髄性筋萎縮症の病態に与える影響の解析

名古屋大学病院 神経内科

○近藤直英, 勝野雅央, 足立弘明, 佐橋健太郎, 飯田 円, 中辻秀朗, 宮崎 雄, 藤内玄規, 祖父江元

【目的】球脊髄性筋萎縮症(SBMA)は成人男性に発症し、進行性に筋萎縮を来す神経変性疾患である。その原因としてアンドロゲン受容体第1エクソンのCAG配列の異常伸長が同定されている。SBMAなどのポリグルタミン病では様々な遺伝子の転写障害が病態に深く関与していると考えられているが、そのメカニズムには不明な点が多い。DNAメチル化はエピジェネティクスの主体をなすもので遺伝子プロモーター領域のCpGアイランドおよびショアがメチル化されることでその遺伝子発現を強く抑制することが知られており、特に癌などで研究が進んでいる。一方既報告で筋萎縮性側索硬化症患者の脊髄運動神経細胞核でDNAメチル化酵素の発現上昇がみられたなど、近年癌同様に神経疾患においても病態にエピジェネティクスが関与しているという報告が増えているが、神経変性疾患のDNAメチル化に介入する治療を検討した研究は乏しい。本研究の目的はDNAメチル化阻害剤がSBMAの病態に影響を与えるか否かを解明することである。【方法】SBMAモデル細胞 (SH-SY5Yのヒト変異AR stable cell line) を段階的濃度のDNAメチル化阻害剤で処理し、生存率に影響があるかを解析した。さらに浸透圧ポンプを用いてSBMAモデルマウス(ヒト変異ARトランスジェニック)の脳室内にDNAメチル化阻害剤を発症前の6週齢から2週間持続的に投与した。コントロール群としてPBSを投与した。治療群(n=20)、コントロール群(n=20)の生存、運動解析を行うとともに病理学的、生化学的解析を行った。【結果】DNAメチル化阻害剤で処理したSBMA細胞はコントロールに比べて生存率が高い傾向があった(p=0.04)。またDNAメチル化酵素阻害剤を投与したSBMAマウス群 (治療群) で生存率が改善し、運動症状の進行が抑制された(p=0.03)。さらに治療群の脊髄においてDNAメチル化酵素の発現抑制が確認された。【結論】DNAメチル化阻害剤がSBMAの病態に影響を与える可能性が示唆された。

P-0447

TGF-βシグナル阻害による運動ニューロン変性の病態

名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科

○勝又 竜, 勝野雅央, 足立弘明, 佐橋健太郎, 近藤直英, 飯田 円, 中辻秀朗, 宮崎 雄, 藤内玄規, 祖父江元

【目的】球脊髄性筋萎縮症 (SBMA) はアンドロゲン受容体 (AR) 遺伝子のCAGリピート伸長を原因とする運動ニューロン疾患であるが、これまでの検討において、SBMAモデルマウスおよび患者脊髄運動ニューロンにおいてTGF-βシグナルの阻害および細胞周期異常が生じていることが明らかとなっている。本研究では、TGF-βシグナルの阻害が細胞周期の異常を介して運動ニューロンの変性を惹起するメカニズムについて検討した。【方法】野生型B6マウスの脳室内にTGF-β阻害剤 (SD-208) を浸透圧ポンプを用いて持続投与し、ロータロッドなどの行動解析、免疫組織化学、ウェスタンブロットなどを用いて解析した。マウス初代培養運動ニューロンにSD-208を投与し、細胞死や細胞周期の異常についてLDHアッセイやウェスタンブロットなどを用いて解析した。【結果】SD-208を投与したマウス (n=12) では、vehicle投与群 (n=12) に比べ、投与後2週間の時点で握力が有意に減少した (p<0.05)。免疫組織化学では、脊髄・脳幹の運動ニューロンでp21などの発現が低下するとともに細胞周期マーカーの発現が増進したが、小脳プルキンエ細胞ではこうした変化は明らかでなかった。ウェスタンブロットでも脊髄・脳幹における細胞周期関連分子の発現亢進が認められた。マウス初代培養運動ニューロンにSD-208を投与するとリン酸化pRbやE2F1などの細胞周期関連分子の発現が増進し、細胞死が誘導されたが、CDK阻害剤による細胞周期の抑制により細胞死が抑えられた。【結論】初代培養ニューロンおよびマウス個体の双方において、TGF-βのシグナル阻害が運動ニューロンにおける細胞周期異常を惹起し、それが運動ニューロン変性の基盤となっている可能性が示唆された。これらの変化はプルキンエ細胞では惹起されず、TGF-βシグナル阻害によるニューロン変性には細胞特異性があると考えられた。

P-0448

球脊髄性筋萎縮症 (SBMA) に対するPPARγ agonist (pioglitazone) の効果

名古屋大学 神経内科

○飯田 円, 勝野雅央, 中辻秀朗, 足立弘明, 近藤直英, 宮崎 雄, 藤内玄規, 祖父江元

【目的】Peroxisome proliferator-activated receptor-γ (PPARγ) は転写因子であり、脂質代謝、糖質代謝、炎症反応、NFκBシグナル、ミトコンドリア機能等における幅広い役割が知られている。球脊髄性筋萎縮症 (SBMA) は、アンドロゲン受容体 (AR) の遺伝子変異により運動ニューロン変性を呈する神経筋疾患である。本研究ではSBMAにおける神経変性の分子病態を解明し、PPARγアゴニストであるpioglitazoneの効果を検討する。またpioglitazoneの薬効を分子レベルで解明することにより、SBMAの新規標的分子を同定する。【方法】SBMA細胞モデルにpioglitazoneを投与し、ミトコンドリア機能変化、細胞死および細胞形態変化を解析し作用機序を検討する。またSBMAモデルマウスにpioglitazoneを経口投与し、運動機能、生存率、病理組織変化を解析する。さらに発症前からの治療開始と、神経症状発症後の治療開始の効果を検討する。またpioglitazoneの作用機序として、SBMAモデルマウスにおけるミトコンドリア機能・酸化ストレス、グリア細胞の形態・機能およびNFκBシグナルの変化等を解析する。【結果】SBMA細胞モデル、SBMAモデルマウスさらにSBMA患者の運動ニューロン・骨格筋におけるPPARγの発現量はいずれも低下していた。Pioglitazone投与により、SBMA細胞モデルのviabilityが改善し、SBMAモデルマウス (n=20) についても対照群 (n=21) に比べ運動機能悪化や寿命短縮を抑制した (p<0.05)。また、SBMAモデルマウスのミトコンドリア機能、酸化ストレス、グリア細胞の形態・機能およびニューロンや筋肉におけるNFκBシグナルの活性等を改善する効果がみられた。【結論】SBMAではPPARγの発現が低下し、そのアゴニストであるpioglitazoneは脊髄および骨格筋においてSBMAの病態を抑制することが示された。また、SBMAではNFκBシグナルの活性化がみとめられたことから、今後NFκBシグナルも治療の標的分子となる可能性が考えられた。

P-0449

オートファジーによる変異アンドロゲン受容体の分解とその治療への応用

名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科

○足立弘明, 丁 瑩, 藤内玄規, 近藤直英, 勝野雅央, 祖父江元

【目的】ポリグルタミン病などの神経変性疾患では、細胞内の変異蛋白質を分解するシステムであるユビキチン-プロテアソーム系(UPS)と共にオートファジーの機能を凌駕して変異蛋白質が蓄積し、神経変性が惹起される。球脊髄性筋萎縮症 (SBMA) は、アンドロゲン受容体 (AR) 遺伝子のCAGリピートの異常伸長により、運動ニューロンなどが特異的に変性死に陥る。今回は、SBMA培養細胞及びマウスモデルにおいて細胞内の防御機構であるオートファジーの果たす役割と、それらを活性化させる治療を検討した。

【方法】2つの方法によりSBMAの培養細胞(NSC34)及びトランスジェニックマウスモデル(SBMA-Tg)でオートファジーを活性化させた。第一は、オートファジーの活性化が明らかになっているペオニ抽出物であるpaconiflorin(PF)を培養細胞モデル及びSBMA-Tgに投与して、変異ARの分解、運動機能解析、病理学的所見などの表現型を生理食塩水群と比較検討した。第二には、オートファジーの関連分子の転写を促進するレギュレーターであるtranscription factor EB (TFEB)を細胞モデルに高発現、あるいは高発現するマウスを作成して、SBMA-Tgと交配し、同様に各々の表現型を検討した。また、オートファジーの活性化の程度を検討した。【結果】ペオニ抽出物投与群では、細胞モデル、SBMA-Tg共にTFEBの発現レベルが上昇して(P<0.01)、オートファジーが活性化され、変異ARの分解、細胞生存が促進され、またモデルマウスでは、運動機能、生存率、体重減少が改善し(P<0.01)。変異ARの核内蓄積が脊髄および骨格筋で減少した(P<0.05, P<0.01)。培養細胞モデルでTFEBを高発現させるとARの発現レベルが低下した。TFEB高発現マウスは交配実験を進めている。

【結論】オートファジーの活性化は、変異ARの分解を通してSBMAの運動機能障害をより改善させる可能性がある。

P-04410

球脊髄性筋萎縮症 (SBMA) におけるインスリン抵抗性と運動機能の関連

名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科

○中辻秀朗, 荒木 周, 勝野雅央, 鈴木啓介, 坂野晴彦, 須賀徳明, 橋詰 淳, 土方靖浩, 祖父江元

【目的】球脊髄性筋萎縮症 (SBMA) は緩徐進行性の四肢筋力低下および球麻痺を主症状とする遺伝性下位運動ニューロン疾患である。しばしば中心性肥満、血圧高値、糖質代謝異常を呈する。そこで本研究ではこれら項目を総合的に評価し、運動機能障害の重症度との関連を検討した。

【方法】当院通院中のSBMA患者55名および健康者対照集団372名 (健康診断受診者) を対象に、糖質代謝を含む様々な血中パラメーター (空腹時採血)、臨床的特徴を調べ解析した。SBMAの重症度はALSFRS-R、Limb Norris Score(LNS) にて評価した。内臓・皮下脂肪面積 (VFA, SFA) は臍高位でCTにて測定した。2変量の相関はSpearmanの順位相関係数、多変量解析はStepwise法を用いた。

【結果】SBMA患者の年齢は51.1±9.6歳、罹病期間は7.1±3.8年。アンドロゲン受容体遺伝子のCAGリピート数は48.1±3.2であった。SBMA患者では対照集団に比して、Body mass index(BMI)、Glucose、HbA1c、γ-GTPが有意に低値 (p=0.005, p=0.018, p=0.042, p=0.041)、血圧、インスリン抵抗性の指標であるHOMA-IR、TC、AST、ALTが有意に高値であった (p<0.001, p=0.032, p=0.032, p<0.001, p<0.001)。年齢、VFA、SFA、HDL-C、TGには両群間で有意な差は見られなかった。次にSBMA患者において重症度指標と各因子の相関を調べたところ、ALSFRS-RはHDL-Cと正の相関 (r=0.345)、HOMA-IR、AST、ALTと負の相関を認め (r=-0.288, r=-0.294, r=-0.361)、LNSはHDL-C、Testosteroneと正の相関 (r=0.351, r=0.321)、HOMA-IR、VFAと負の相関を示した (r=-0.312, r=-0.290)。インスリン抵抗性の病態をさらに解析するため多変量解析を行ったところ、VFA、BMI、TGがHOMA-IRの独立した規定因子であった。【結論】SBMA患者はインスリン抵抗性を呈し、その重症度は運動機能障害の重症度と相関することが示された。

P-045-1

炎症性脱髄性疾患の診断予後における髄液中GFAP濃度有用性の多施設検討-サブ解析結果

¹東北大学医学部 神経内科, ²東北大学医学部 多発性硬化症治療学, ³東京女子医科大学 神経内科, ⁴順天堂大学 神経内科, ⁵天理よろづ病院 神経内科, ⁶国立病院機構岩手病院 神経内科, ⁷国立病院機構米沢病院 神経内科, ⁸東北薬科大病院 神経内科, ⁹広南病院 神経内科, ¹⁰国立精神・神経医療研究センター 病院 神経内科
○西山修平¹, 三須建郎², 清水優子³, 横山和正⁴, 景山 卓⁵, 高井良樹¹, 高野里奈⁶, 高橋利幸⁷, 藤盛寿⁸, 佐藤 滋⁹, 中島一郎¹⁰, 藤原一男², 青木正志¹

【目的】炎症性中枢神経疾患の診断と予後判定における、髄液中GFAP値を含めた脳脊髄液中パラメータの有用性を明らかにする。

【方法】1999年1月から2012年12月の間、炎症性脱髄性疾患と診断され髄液を採取された129例(抗アクアリン4抗体(AQP4Ab)陽性視神経髄炎関連疾患(NMOsd)61例, AQP4Ab陰性NMOsd 68例, 多発性硬化症(MS)38例, 腫瘍様脱髄性疾患(TD)13例, 神経ペーネット病(5例)と正常対照12例を対象とした。クリア細胞線維性タンパク(GFAP)値はSPI-Ebio社製GFAPキットを用いて測定し各臨床パラメータと疾患毎に比較検討した。また、アストロサイト傷害とオリゴデンドロサイト傷害の総合的な評価指標としてGFAPとミエリン塩基性蛋白(MBP)の比(GFAP/MBP比)を用いた。

【結果】GFAP/MBP比を用いると、AQP4Ab陽性NMOsdとMSとの鑑別が容易であった(カットオフ値: 0.082, 感度86.84%, 特異度 96.15%)。再発部位別のGFAP陽性率は(カットオフ値: 正常対照最大値1.9ng/mL)脊髄病変89%, 大脳病変100%, 視神経炎47%と視神経で低い傾向にあったが、GFAP/MBP比を用いると脊髄病変90%, 大脳病変100%, 視神経炎73%と改善を認めた。再発したと思われる時より髄液を採取するタイミングが遅くなれば遅くなるほど、髄液中GFAP値は低下する傾向を認めた。一方髄液中MBP値は髄液中GFAP値に比べて減少率が低く、アストロサイト傷害とオリゴデンドロサイト傷害の時間的な差を反映していると思われた。髄液中GFAP値とAQP4Ab抗体値との相関は認められなかった。

【結論】髄液中GFAPは、NMOsdを代表とする急性にアストロサイト破壊を来す疾患では高値を示す。NMOsdの視神経炎での再発はGFAP高値とならない例が比較的多いが、GFAP/MBP比を用いることで総合的な診断精度の向上が期待できると思われた。脳脊髄液中GFAP値は急性のアストロサイト傷害を反映するため、再発早期の髄液検査を使用した診断が望ましいと思われた。

P-045-2

血清Sema4A高値を示すNMO spectrum disordersの特徴

¹大阪大学医学系研究科 神経内科学, ²近畿大学医学部 神経内科, ³大阪大学医学系研究科 免疫制御学, ⁴大阪大学医学系研究科 呼吸器・免疫・アレルギー内科学
○奥野龍禎¹, 甲田 亨¹, 宮本勝一², 中辻裕司¹, 高田和城¹, 木下 允³, 楠 進², 熊ノ郷淳⁴, 望月秀樹¹

【目的】Sema4Aは免疫系において重要な働きを有するセマフォリンファミリー分子の一つである。我々はこれまでELISAによるSema4A測定系を樹立し、多発性硬化症 (MS) 患者血清中Sema4A値が他神経疾患に比し有意に高値であり、補助診断法となることを示し、さらにSema4A高値例ではTh17が末梢血中が増加していること、インターフェロン治療で増悪する傾向があることを報告してきた。今回我々は血清Sema4AをNMO spectrum disorders (NMOsd) において測定したので報告する。

【方法】対象は大阪大学医学部附属病院及び近畿大学医学部附属病院で診察した抗アクアリン抗体陽性のNMOsd患者17名(全例女性, 年齢49.1±15.6歳)。凍結保存血清中のSema4AをELISAにて測定した。

【結果】17例の血清Sema4A値の平均は2336±4110U/mlであり、過去に測定した他神経疾患群に比し有意に高かった。さらにSema4Aが2000U/ml以上と2000U/ml以下の2群に分けると、2000U/ml以上の5名の平均値は7168±4155U/mlである一方で、2000U/ml以下の12名の平均値は140±258U/mlであり、明らかな高値群と低値群に分かれることが示唆された。高値群は①脊髄病変で発症し、視神経炎で発症しない、②抗SS-A抗体陽性率が80%と高い(低値群では0.09%)などの特徴が認められた。

【結論】NMOsdの血清Sema4A値はMSと同様高値を示し、しかも一部の患者で明らかに高値を示す傾向が示唆された。Sema4AがNMOsdの特定の患者群の病態に関与することが示唆される。今後症例数を重ね、臨床経過、治療反応性と血清Sema4A値との相関を検討し、NMOsdにおける血清Sema4Aの意義を明らかにする必要がある。

P-045-3

Sema4Aの多発性硬化症治療効果予測マーカーとしての検証 ~ EAEを用いた解析より ~

¹大阪大学病院 神経内科, ²大阪大学 免疫制御学, ³大阪大学 呼吸器・免疫アレルギー内科, ⁴国立病院機構柳根山病院
○甲田 亨¹, 中辻裕司¹, 奥野龍禎¹, Joseph Honorat¹, 高田和城¹, 多田 智¹, 木下 允², 佐古田三郎⁴, 熊ノ郷淳³, 望月秀樹¹

【目的】血清セマフォリンSema4AがMS患者の一群で高値を示し、高値群は第1選択薬IFN-β治療が有効でない傾向にある。MSのモデル動物EAEを利用しSema4AのIFN-β治療に及ぼす影響を解析し、その機序を明らかにする。また第2選択薬フィンゴリドについてもSema4Aが及ぼす影響を検討する。

【方法】C57BL/6マウスにMOGペプチドを用いてEAEを誘導し、①Control群, ②IFN-β治療群, ③Sema4A投与群, ④Sema4A投与 + IFN-β治療群の4群に分けて解析を行った。所属リンパ節からCD4⁺T細胞を採取し、MOG特異的サイトカイン産生を測定した。マウス血管内皮細胞株bEnd.3を用い、T細胞と内皮細胞との接着性に及ぼす影響を検討した。

【結果】IFN-β治療群ではEAEの症状改善を認めたが、IFN-β + Sema4A投与群ではIFN-βの治療効果が消失した。IFN-β治療群ではTh1, Th17の分化が抑制されるが、Sema4A投与下ではその効果が打ち消され、またSema4AはT細胞の内皮への接着を促進させた。

【結論】Sema4AはMSのモデル動物EAEにおいてIFN-βの治療効果を阻害する。この結果はSema4A高値MS患者がIFN-β治療抵抗性を示すことを裏付けるものである。その機序としてSema4AによるT細胞のTh1, Th17分化促進や血管内皮細胞への接着亢進の関与が示唆された。フィンゴリド等のIFN-β以外の疾患修飾薬に対して、MS患者の一群で高値を示すSema4Aの影響を検証してゆくことが重要である。

P-045-4

多発性硬化症の予後と髄液中オステオポンチン濃度との関連

¹熊本大学大学院生命科学研究所脳神経科学分野 神経内科学分野, ²熊本大学医学部
○加藤勇樹¹, 川上賢祐^{1,2}, 米持康寛¹, 前田 寧¹, 安東由喜雄¹

【目的】オステオポンチンは骨代謝・創傷治癒・腫瘍の転移など種々の過程に関与する物質と考えられている。炎症反応においては細胞性免疫やT細胞の増殖に関与するTh1サイトカインとして作用しているが、同時に組織のリモデリングにも関与するとされる。炎症性疾患である多発性硬化症はミエリン塩基性蛋白の検出などが診断の一助となるが、同疾患の重症度や予後を予測する因子は現在のところ存在していない。我々は、髄液中のオステオポンチンが多発性硬化症の重症度の指標、予後予測因子となるか検討を行った。

【方法】多発性硬化症の患者を治療開始後の再発頻度により、予後良好群・予後不良群2群に分け、患者髄液中のオステオポンチン濃度を測定した。さらに、疾患コントロールとして合併症の少ない家族性アミロイドポリニューロパチー(FAP)患者と筋萎縮性側索硬化症(ALS)患者それぞれ6人を用い同様に髄液中のオステオポンチン濃度の定量を行った。

【結果】FAP・ALS患者群では髄液中のオステオポンチンはほぼ同等の比較的低い濃度に保たれていた。多発性硬化症ではコントロールに比して、髄液中のオステオポンチン濃度が高い傾向にあった。しかし予後不良群と予後良好群に分けるとむしろ予後良好群の方が低い値を呈する傾向にあった。

【結論】オステオポンチンが多発性硬化症の予後を判定する因子になりうるということが示唆された。上記のようにオステオポンチンは炎症はじめ様々な反応に関与しているが、多発性硬化症においては組織のリモデリングに関わることで、再発の予防に寄与していることが考えられる。しかし今回測定した髄液数は極めて少なく、さらなる検討が必要と考える。

P-045-5

視神経脊髄炎におけるCD56+T細胞の検討

¹京都府立医科大学大学院医学研究科 神経内科学, ²京都大学大学院医学研究科臨床神経学, ³田附興風会医学研究所 北野病院 神経内科, ⁴愛媛大学大学院医学系研究科 老年・神経・総合診療内科学
○藤井ちひろ¹, 岡田洋一郎², 木村公俊², 笠井高士¹, 徳田隆彦¹, 中川正法¹, 松本禎之³, 高橋良輔², 越智博文⁴, 近藤善之², 水野敏樹¹

【背景・目的】CD56+T細胞は、オリゴデンドロサイトをMHC拘束性あるいは非拘束性に障害することが可能で、多発性硬化症 (MS) の病態に関与していることが報告されている細胞集団である。視神経脊髄炎 (NMO) ではアストロサイト障害が本態とされているが、オリゴデンドロサイトが標的になりうることを示す病理報告も存在する。また、NMOではfingolimod(FTY)の再発誘導性が示唆されている。今回、MSおよびNMOのCD56+T細胞の末梢血中頻度およびFTY投与の同細胞集団への影響について解析した。【方法】健康対照群6例、寛解期NMO群16例、再発期NMO群7例、寛解期MSのFTY投与群6例、寛解期MSのFTY非投与群16例、再発期MS群16例の末梢血T細胞の表面マーカー (CD3, CD4, CD8, CD56, FasL, CCR7, CD45RA) をフローサイトメトリーで解析した。【結果】寛解期および再発期NMO群とFTY投与群では、FTY非投与MS群および健康対照群と比較して、T細胞中のCD56+細胞頻度が有意に増加していた(健康対照群1.3%, 寛解期NMO群7.2%, 再発期NMO群8.0%, 寛解期MSのFTY投与群20.9%, 寛解期MSのFTY非投与群3.4%, 再発期MS群1.7%)。CD4+T細胞分画、CD8+T細胞分画においても同様の結果であった。再発期NMO群では寛解期NMO群よりもCD56+T細胞のCD4/CD8比が有意に高値であった(0.80 vs 0.35)。また、いずれの群においてもCD56+T細胞では、1) CD56+T細胞と比較してFasL陽性率が増加しており(11.6% vs 1.6%)、2) CCR7+細胞と比較してCCR7+細胞頻度が有意に高値であった(77.7% vs 22.3%)。【結論】NMO群とFTY投与群の末梢血CD56+T細胞頻度は共に高い傾向を示した。同細胞群のCCR7発現は低く二次リンパ組織への循環能が低下しており、従ってFTYによる二次リンパ組織からの移出抑制を受けにくく、相対的に末梢血中で増加していると考えられる。

P-045-6

多発性硬化症におけるIFNβ製剤の有効性と安全性の検討

東京医科歯科大学大学院脳神経病態学(神経内科)
○伊藤藤子, 三條伸夫, 能勢裕里江, 横田隆徳, 水澤英洋

【目的】IFNβは多発性硬化症(MS)の再発率を低下させ、身体機能障害を抑制する効果が証明されており、MSにおける再発予防の第一選択薬として広く普及している。Limmrothらの大規模調査によってIFNβ製剤間での治療効果は同等であることが示され、忍容性や利便性の観点から、近年はIFNβ新規導入に際し1a製剤がより好まれる傾向にある。また、BENEFIT試験やCHAMPS試験により、Clinically isolated syndrome(CIS)からMSへの発症抑制効果が示されたことから、より早い段階でのIFNβの導入が推奨されるようになった。今回、当院のMS患者におけるIFNβの有効性と安全性、導入時期による再発抑制効果への影響について検証した。【方法】2001年4月から2013年12月までの間にIFNβを導入したMS患者32例を対象として、導入前後の年間再発率(ARR)と総合障害度スケール(EDSS)、有害事象からIFNβの有効性と安全性を評価した。また、CISでIFNβを導入した群とMSで導入した群に分け、再発抑制効果の違いについて調査した。【結果】全平均ARRは導入前0.9から導入後0.2と78%減少し、EDSSは0.9低下した。1aの平均ARRは0.9から0.1と87%の減少に対し、1bでは1.1から0.9と15%の減少であった。EDSSは1aで0.8, 1bで0.6低下した。有害事象は1a, 1bとも60%に認められた。1aではその多くがインフルエンザ様症状で、有害事象による脱落は2例のみであったのに対し、1bでは注射部位反応が有害事象の半数を占め、いずれも他剤への変更を要した。CIS導入群ではARRが0.04まで低下し、EDSSが1.2低下したのに対し、MS導入群ではARRが0.27, EDSSは0.6低下に留まった。【結論】IFN-1a, 1bともに有効性が示されたが、1aにおいては既報よりも高い再発抑制効果と忍容性が確認された。また、CISの段階でIFNβを導入することにより、MSへの進行が極めて強く抑制され、身体機能障害抑制効果も高いことが示された。

P-045-7

多発性硬化症患者のインターフェロンβ-1b治療経過～使用継続例と脱落例の臨床像～

名古屋第二赤十字病院神経内科

○伊藤大輔, 大岩康太郎, 宮嶋真理, 遠藤邦幸, 辻高陽, 服部 誠, 平山哲之, 両角佐織, 安井敬三, 長谷川康博

【目的】インターフェロンβ-1b(IFNβ-1b)を導入した多発性硬化症(MS)患者においてフィンゴリドモドへの変更を含めた経過を後ろ向きに検討する。【方法】2007年から2012年までの6年間にIFNβ-1bを使用したMS19例の治療の継続、アドヒアランス、再発頻度等を検討した。【結果】男性は4例のみで診断時平均年齢は37.6歳(13-58歳)であった。IFNβ-1bの脱落は12例(63%)で、原因は、7例がフィンゴリドモドへの変更、3例は副作用、1例は乳癌の治療、1例は挙児希望であった。IFNβ-1b導入時の平均EDSSは、継続群7例で1.57、脱落群12例で1.75であった。アドヒアランス不良例は、継続群0例、脱落群6例であった。平均再発頻度は、継続群では導入前1.67回/年、導入後0.24回/年であり、導入前後で再発頻度は減少した。脱落群では導入前1.33回/年、導入後1.00回/年で減少しなかった。フィンゴリドモドへの変更の理由は自己注射の煩雑さが4例と最多であった。フィンゴリドモドに変更した7例中、黄斑浮腫、肝機能障害、房室ブロックが各1例みられ中止した。フィンゴリドモドを継続できた4例の平均再発頻度は、未治療時1.05回/年、IFNβ-1b使用時0.87回/年、フィンゴリドモド使用時1.06回/年であり、変更前後でMSの活動性は変化しなかった。【結論】IFNβ-1b治療で安定している患者は継続治療できるよう工夫する必要がある。フィンゴリドモドへの変更で疾患活動性は変化しないが、副作用で治療が継続できない患者が存在する点で注意を要する。

P-045-8

Cyclosporine Aの抗AQP4抗体価に対する影響

¹天理よろづ相談所病院 神経内科, ²天理よろづ相談所医学研究所

○景山 卓¹, 奥宮太郎¹, 神辺大輔¹, 和田一孝¹, 鳥 淳¹, 田中寛大¹, 新出明代¹, 竹岡加陽², 前川ふみよ², 末長敏彦²

【目的】抗AQP4抗体陽性の視神経脊髄炎およびその関連疾患(Neuromyelitis optica spectrum disorder; NMOSD)の再発予防には通常少量副腎皮質ステロイドの内服や免疫抑制剤の投与が行われる。われわれは抗AQP4抗体陽性のNMOSDの再発予防にcyclosporine A (CyA) と副腎皮質ステロイドの併用療法を用い、年間再発率および併用プレドニゾン量が減少することを過去に報告した。本研究ではCyAを用いた5人のNMOSD患者について、CyA導入前後の抗AQP4抗体価の変化を検討した。【方法】当院にてCyAを導入した6例のNMOSD患者のうち、CyA導入前後の抗AQP4抗体価を測定し得た5例について後方視的検討を行った。抗AQP4抗体は cell-based assayを用いて測定した。抗体価の測定は血清を10倍に希釈して抗原抗体反応が視認できるものを陽性のカットオフとし、そこから2倍ずつ血清を希釈して、反応が視認できる最大希釈倍率をその血清の抗体価とした。【結果】5例の患者のうち4例が女性、1例が男性で、発症年齢の中央値は57歳(44-58歳)、罹病期間は2年(2-4年)であった。再発回数別内訳では1例が3回、2例が2回、2例が1回のみで単相性経過であった。直近の再発からCyA導入までの期間は6ヶ月(1-17ヶ月)、投与期間は17ヶ月(16-26ヶ月)であった。CyA導入後は全例で1年以上再発はみられなかった。CyA導入1年後には、5例中4例で抗AQP4抗体価の減少がみられた。残りの1例ではCyA導入前後で抗AQP4抗体価に変化はみられなかった。【結論】CyAは血中の抗AQP4抗体価を安定化させ、NMOSDの再発を抑制する可能性が示唆された。

P-045-9

Ibutilast内服によるIL-17に対する影響

東邦大学医療センター大森病院 神経内科

○川邊清一, 柳橋 優, 石川裕一, 平山剛久, 村田貴代子, 高澤隆紀, 狩野 修, 池田 憲, 岩崎泰雄

【目的】Interleukin (IL) IL-17は多発性硬化症など自己免疫疾患の発症に関連が示唆されている。また、近年脳梗塞の二次的な炎症や動脈硬化にも関連があると報告されている。Ibutilastは現在本邦で脳梗塞後のめまい症状と気管支喘息に保険適応が認められている薬剤で、今までの報告でtumor necrosis factor-alpha, IL-1-beta, IL-6, and interferon-gammaの産生を抑制することが知られている。さらに近年、いくつかの報告で多発性硬化症に対する再発抑制効果もあることが知られている。今回我々はibutilast内服によって血液中のTh17細胞にどのような影響があるか検討を行った。

【方法】脳梗塞後の患者5人にibutilastを30mg/日内服投与開始後一ヶ月に採血を行った。血液からmRNAを抽出しibutilast投与前後のIL-17のmRNA発現量をqPCR法を用いて比較した。また、投与前後の血液からPBMCを分離しstaphylococcal enterotoxin Bとanti-CD28を添加した培養液中に5日間培養を行い培養液上清中のIL-17をELISA法を用いて測定した。

【結果】Ibutilast内服後、血液中のIL-17のmRNA発現量は有意に低下していた(1 vs 0.75; P<0.05)。培養上清中のIL-17の濃度もibutilast投与後のPBMCを用いた方で有意に低下していた(550 pg/ml vs. 448 pg/ml; p<0.05)。

【考察】Ibutilastは非特異的phosphodiesterase阻害作用を有し、細胞内シグナル伝達を抑制することでIL-17の産生に影響を与えることが考えられた。IL-17の産生を抑制するimmunomodulation作用があり、多発性硬化症などの自己免疫疾患に効果を示すと考えられた。

P-045-10

多発性硬化症再発における免疫吸着療法の検討

横浜労災病院 神経内科

○松野博優, 中山貴博, 近田彩香, 小玉 聡, 代田悠一郎, 北村美月, 今福一郎

【目的】多発性硬化症再発における免疫吸着療法の有用性を検討する。【方法】免疫吸着療法(IAPP)を行った多発性硬化症(MS)再発の2例について、患者背景、治療効果、有害事象を検討した。症例1:45歳男性。経過17年の再発寛解型多発性硬化症(RRMS)に対しインターフェロンβ-1a(IFNβ-1a)製剤で再発予防を行っていた。2013年6月両下肢筋力低下で再発し入院となった。診察上左優位の両下肢筋力低下を認め、IgG index 2.73と上昇していた。EDSSは7.0であった。MRIでは第8-9胸椎レベルの左側索に造影効果を認めた。前回再発時まではステロイドパルス療法(メチルプレドニゾン 1g, 3日間)で加療していたが、治療に伴う気分の高揚感や治療後の気分の落ち込みが苦痛であったため、ステロイドパルス療法1コース施行の後IAPPを計5回施行した。症例2:31歳女性。経過6年のRRMSに対しIFNβ-1a製剤で再発予防を行っていた。2013年8月右視神経炎で再発し入院となった。ステロイドパルス療法を4コース施行したが、自覚症状の悪化、中心フィクサー値(CFF)の低下を認めたため、IAPPを計5回施行した。単純血漿交換は血液製剤のリスクのため患者が希望しなかった。【結果】症例1:IAPP施行後EDSSは6.0まで改善した。治療後の造影MRIで胸髄病変の造影効果が残存していたため、ステロイドパルス療法を1コース追加し退院した。初回は治療後の疲労感が強かったが、2回目以降は軽減した。ステロイドパルス療法施行中にみられる気分の高揚感はなく、患者はステロイドパルス療法よりもIAPPの方が望ましいと感じた。症例2:IAPP施行後自覚症状は改善し、右眼のCFFは27 Hzから37 Hzに改善したため退院した。治療に伴いフィブリノゲンの低下を認めた。【結論】MS再発に対し、IAPPは有効であると考えた。ステロイドパルス療法に抵抗性の症例、ステロイドパルス療法の副作用が治療に支障をきたす症例ではIAPPが考慮されたと考えた。

P-046-1

HTLV-1関連脊髄炎におけるMRIによる脊髄萎縮の評価

宮崎大学病院 第三内科

○谷口晶俊, 望月仁志, 岩切由佳, 石井信之, 塩見一剛, 中里雅光

【目的】HTLV-1関連脊髄炎(HAM)では、病理学的に胸髄レベルにおいて炎症浸潤が強いといわれている。昨年我々はHAM患者における頸髄と胸髄の糖代謝についてPositron Emission Tomographyで評価し、下部頸髄と胸髄で代謝の低下を確認したが、今回は頸髄と胸髄での器質的変化をMRIで評価した。【方法】慢性期HAM患者4人、正常者5人(M/F=3/2)に対して行われた頸椎・胸椎MRIを後ろ向きに調査した。慢性期HAM患者の経過については以下の通り。

症例1:78歳女性。74歳時に歩行障害と頻尿で発症、4年で杖歩行となり、溢流性尿失禁を来たした。

症例2:57歳男性。54歳時に下肢異常知覚と歩行障害で発症、57歳時に痙性対麻痺の進行を来たした。

症例3:78歳女性。74歳時に歩行障害と頻尿で発症、78歳時に溢流性尿失禁を来たした。

症例4:61歳女性。60歳時に歩行障害、61歳時異常知覚と頻尿を来たした。

4症例全例において、血清と髄液のHTLV-1抗体陽性、その他の疾患の鑑別可能であり、HAMと診断した。頸椎・胸椎MRIにて上部(C2レベル)・中部(C4レベル)・下部(C6レベル)の頸髄と、上部(Th2レベル)・中部(Th6レベル)胸髄の5か所の脊髄の短径と長径を測定。短径/長径比を計算し、慢性期HAM患者群と正常者群の脊髄の前後方向の萎縮を抽出した。【結果】上部頸髄と胸髄では短径/長径比は正常者との間に有意差は認めず、中部・下部頸髄では慢性期HAM患者の短径/長径比は正常者と比べ有意に低かった。(p<0.05)【結論】今回の検討で長径よりも短径が萎縮しやすいことが示されたが、慢性期HAMの病理学的所見として側索により強い障害が強いと報告されている事を考慮すると、これは側索の強い萎縮による影響であることが考えられた。

P-046-2

HAM患者の筋力低下パターンの検討

¹鹿児島大学大学院神経病学講座神経内科・老年病学, ²鹿児島大学大学院難治ウイルス病態制御研究センター分子病理病態研究分野

○松浦英治¹, 野妻智嗣¹, 松崎敏男¹, 渡邊 修¹, 久保田龍二², 高嶋 博¹

【背景】HTLV-1ウイルス感染による脊髄炎であるHAMは両下肢の痙性脊髄麻痺を主症状とする一方、多発性筋炎や封入体筋炎との関連が疫学的に示唆されてきた。脊髄炎に筋炎(筋症)を合併していることもありうるがそのような検討はない。【目的】HAM患者における筋症状の関わりを明らかにする。【方法】過去10年間に鹿児島大学に入院したHAM患者144人の徒手筋力テストの結果を用いてHAM患者の筋力低下のパターンを解析する。【結果】HAM患者の筋力低下は腸腰筋の筋力低下がほぼ全例に認められ、ハムストリングスか大腿四頭筋の筋力低下を伴うことが多かった。一方、上肢の筋力低下はほとんど近位筋であり、特に頸の筋力低下の認められた患者のほとんどが上肢近位筋の筋力低下を伴った。【結論】HAMは上下肢の近位筋の筋力低下を特徴とすることが判明した。また、上肢の筋力がきちんと評価されていないことが多く、近位筋力低下が見逃されている場合も少なくないと考えられた。近位筋障害がどのような機序で生じているのか今後の検討が必要である。

P-046-3

HAMにおける病型別治療効果の検討

¹福岡大学医学部 神経内科, ²聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター, ³福岡大学病院 リハビリテーション部
 ○玉木慶子¹, 津川 潤¹, 深江治郎¹, 武田和生³, 松尾実香³, 山野嘉久², 坪井義夫¹

目的: HTLV-1関連脊髄症(HAM)治療におけるステロイドパルス(SP)とインターフェロン(IF α)の効果と急速進行性, 慢性進行性の病型別に検討する。

対象と方法: 当院に入院治療した7名のHAM患者(急速進行性(a)2名, 慢性進行性(c)5名)について, SP, IF α 治療前後で納分類, 歩行評価, 脳脊髄液中のCXCL10(IP-10), ネオプテリン, 細胞数, HTLV-1抗体価の改善率を比較した。

結果: 急速進行性の2例(a-1, a-2)ともSPで効果を示した(納分類: 症例a-1, 6→2, a-2, 9→7)。効果の持続に関して症例a-1は2ヶ月で再増悪, 症例a-2は長期に効果の持続が得られた。SP前後の髄液CXCL10は, 症例a-1で144928→64014pg/ml (HAM患者の中央値1900.1), 症例a-2で267722→10562pg/mlで, 減少率はそれぞれ56%, 96%であった。症例a-1は再増悪後に, SPとIF α 治療を行った(IF α 後の納分類2)。症例2は副作用のためIF α は1日のみ施行したが, IF α 後に納分類6と改善し歩行速度の歩行が可能になった。

慢性進行性の5例(c3-7)中SPで明らかな効果を示したのは2例(納分類: 症例c3, 4→2, c4, 4→2)で, SP前後の髄液CXCL10は, 症例c3で86035→11889pg/ml(減少率86%), 症例c4はSP前のCXCL10は102122pg/mlであった(SP後は検査中)。効果がみられなかった3例のうち, 2例においてSP前後のCXCL10は, 症例c5で16423→14054pg/ml, c-7は14991→13811pg/mlで前値が低かった。IF α 治療後, 症例c3はさらに納分類2→1に改善, c-4は納分類2→2であった。c-5, c-6ではIF α 治療後も納分類の改善はなかった。c-7はIF α 未施行。

考察: 急速, 慢性進行性ともに, CXCL10高値の症例はSPあるいはIF α 治療反応性があり, その減少率は納分類(あるいは歩行評価)改善にはほぼ関連がみられた。特に急速進行性HAMはCXCL10高値で活動性が高く, 治療反応性はSP, IF α ともに良好。慢性進行性でもCXCL10高値例ではSP, IF α とも治療反応性があり, CXCL10は治療反応性の指標になりうると考えられた。

P-046-4

HTLV-1関連脊髄症におけるSEP回復曲線の検討

宮崎大学 医学部内科学講座 神経呼吸内分泌代謝学分野

○石井信之, 望月仁志, 岩切由佳, 谷口晶俊, 稲津明美, 塩見一剛, 中里雅光

【目的】 HTLV-1関連脊髄症(HAM)における病変の主座は脊髄, 特に胸髄であり, 症状として痙性歩行や排尿障害をきたす。さらに, HAM患者を含めたHTLV-1感染者では, ウイルス感染に伴う血管炎により頭部MRIで脳室周囲や皮質下の白質を中心にT2高信号領域を呈することがある。その一方で, 神経生理学的手法での大脳皮質レベルの機能障害の報告はない。そこで, 今回我々はHAM患者における正中神経連続刺激でのSEP回復曲線(SEP-R)を解析し, HAM患者における大脳皮質内の抑制系機能を評価した。**【方法】**HAM患者8例, 正常コントロール群10例で以下の検討を行った。正中神経を首首で刺激し, 対応する大脳皮質感覚野でSEP-Rを分析した。単発刺激に加え, 2発刺激は刺激間隔(ISI)を変えて行い(ISI 20-200 ms), N9(末梢)とN20/N20-P25/P25-N33(大脳皮質)のそれぞれについて解析した。**【結果】**末梢成分と大脳皮質成分の両者ともに正常コントロール群とHAM患者群で有意差は認められなかった。**【結論】**HAM患者では頭部MRIで大脳白質病変を伴うことがあるが, 皮質抑制系を含めた大脳の感覚機能には明らかな異常は確認できなかった。HAMの病態生理と大脳皮質病変の関連性は低いことが示唆された。

P-046-5

エクソーム解析によるHAM疾患感受性遺伝子の探索

¹鹿児島大学大学院 神経内科・老年病学, ²鹿児島大学大学院 難治ウイルス研究センター 分子病理, ³東京大学医学部 神経内科, ⁴聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター 病院病態解析部門, ⁵東京大学大学院 新領域創成科学研究科 情報生命科学専攻

○野妻智嗣¹, 松浦英治¹, 久保田龍二², 児玉大介², 松崎敏男², 渡邊 修³, 三井 純³, 石浦浩之³, 高橋祐二³, 山野嘉久⁴, 森下真一⁵, 辻 省次³, 出雲周二², 高嶋 博¹

【目的】 いくつかの宿主遺伝子がHAMの発症因子や抑制因子として知られており, HAMの発症には遺伝的背景があることを示唆している。近年, 次世代シーケンサーを用いた遺伝子解析の進歩により, 多因子疾患においても疾患感受性遺伝子の解明が進んでおり, 特に家族内集積例を解析することが病態解明につながるとされる。われわれは以前, 家族内に複数のHAMを発症した家系例を報告した。今回, HAM発症の疾患感受性遺伝子を同定するために, エクソーム解析を行った。**【方法】**32例の家族性HAM, 20例の孤発性HAM, 20例の無症候性キャリアの全エクソーム解析を行った。候補変異の対象をアレル頻度が5%未満と定義したrare variantとし, Polyphen-2による変異機能予測, 家系内で共有する変異, キャリアに比べ家族性HAMに有意に多い変異を考慮に入れたフィルターを用いた。この方法により候補遺伝子を抽出し, 別の孤発性HAM 200例, キャリア200例の患者・対照群として関連を判定した。

【結果】 家族性HAMの中で, 最も多く共通に変異を持つ人数は11人であった。少なくとも家族性HAMの中で5人以上共通を持つ変異を解析対象とし, 21個を候補遺伝子とした。その中で, 5個は免疫系に関係し, 2個はcell communicationに関係し, 1個は神経系に関係するものであった。候補遺伝子を新たな孤発性HAM群, キャリア群で検討したところ, 1個の遺伝子が有意に孤発性HAM群に多く(オッズ比 3.3, P=0.04716), また他の1個の遺伝子も有意に多い傾向を示した(オッズ比 2.3, P=0.05855)。

【結論】 HAM発症に関わる疾患関連遺伝子を同定した。候補遺伝子数が少なく, 今後さらに症例数を増やして検討する方針である。

P-046-6

脳神経疾患の髄液ネオプテリン値

愛媛大学大学院 薬物療法・神経内科

○西川典子, 永井将弘, 久保 円, 辻井智明, 岩城寛尚, 野元正弘

【目的】 ネオプテリン (NP) はマクロファージが産生する物質で, グアノシンリン酸から生成され, 免疫の活動性を示すことが知られている。私たちはこれまでにHTLV-1関連脊髄症 (HAM) 患者において髄液NPが上昇しており病勢を反映すること, また髄液NPが多発性硬化症と視神経脊髄炎の鑑別に有用であることを報告した。今回私たちは, NPが上昇する疾患の特徴をとらえ, NPの疾患・病勢バイオマーカーとしての有用性を示すために, 各種脳神経疾患において髄液NPを測定した。

【方法】 2007年10月から2013年10月までに当科で診療した患者のうち, 確定診断がされており, 治療介入前に髄液検査を施行したものをから髄液NPを測定した。NPは当研究室にてHPLCを用いて蛍光法にて測定した。

【結果】 検討できた患者は104例であった。viral meningitisや脳炎, ADEMなどの感染性・炎症性の中枢神経疾患ではNP値は著明に高値を示した (viral meningitis 570.4 ± 431.1 pmol/ml, ADEM 489.6 ± 559.2 pmol/ml, 脳炎 798.6 ± 417.7 pmol/ml)。CJDでは正常範囲内, RRMSも正常範囲内であったがNMOでは高値を示した。また, HAM, HIV関連認知障害, Malignant lymphomaの中枢浸潤でも高値であった。PD, ALS, MSAなどの変性疾患やGBS, CIDP, Fisher症候群では正常範囲内であった。

【結論】 髄液NP値は中枢の炎症を感度良く反映する。NPにより病態を推測でき, また治療介入後のNP値は低下しており病勢を示すことができる。

P-046-7

当院におけるMERSを呈したウイルス性髄膜炎3症例の検討

¹国立病院機構 仙台医療センター 神経内科, ²国立病院機構 仙台医療センター 放射線科

○成川孝一¹, 高橋志緒¹, 突田健一¹, 栗原紀子², 高井良樹¹, 加藤量太¹, 黒澤和太¹, 赤石哲也¹, 千葉哲也¹, 渡辺源也¹, 鈴木靖士¹

【目的】 可逆性脳梁膨大部病変を有する軽症脳炎/脳症MERS(mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion)は臨床症状の軽い脳症/脳炎であり, 高かつ脳梁膨大部に一過性のMRI病変を呈することが特徴であり, ウイルス性髄膜炎にも生じることが知られているが, その機序, 詳細は不明である。

【方法】 当院におけるMERSを呈したウイルス性髄膜炎症例は2011~2013年の検索で3例存在し, それぞれの症例の特徴を比較検討した。

【結果】 症例1は27歳男性。頭痛, 発熱にて当科受診。神経学的所見, 髄液所見にてウイルス性髄膜炎の診断, アシクロビル点滴にて加療。頭部MRIにて一過性の脳梁膨大部病変出現を認めたが経過は良好。臨床症状, 髄液所見, 画像所見の改善を認めday 63でADL自立し自宅退院となった。

症例2は61歳男性。全身倦怠感, 感冒症状が先行し, 意識障害を生じた為当院救急搬送。神経学的所見, 髄液所見にてウイルス性髄膜炎の診断, アシクロビル, ステロイドパルス療法にて加療した。頭部MRIにて一過性の脳梁膨大部病変の他に側頭葉内側にも病変が生じたが臨床症状, 髄液所見, 画像所見とも改善。Day 85で自宅退院となった。

症例3は31歳男性。感冒症状が先行した意識障害にて当院救急搬送。神経学的所見, 髄液所見にてウイルス性髄膜炎に矛盾しない所見を得たためアシクロビル点滴療法開始。頭部MRIにて脳梁膨大部病変を認めたが, 臨床症状, 髄液所見, 画像所見も改善しday 22で自宅退院となった。

【結論】 当院での3年間の検索では49例のウイルス性髄膜炎患者のうち, 3例がMERSを呈した(入院加療を要したウイルス性髄膜炎の6%程度であった)。いずれの症例も後遺症を残すことなく軽快し, 自宅退院となった。MERSには診断基準が存在するものの検査所見や症状も多岐に渡ることが多く, 脳梁膨大部の他に病変を有したり, やや経過が遅延する例も存在し興味深い。

P-046-8

非結核性無菌性髄膜炎における髄液ADAの検討

協協医科大学病院 神経内科

○藤田裕明, 川崎亜紀子, 定 翼, 岩波久威, 国分則人, 平田幸一

【目的】 髄液アデノシンデアミンナーゼ (ADA) の上昇は結核性髄膜炎の補助診断として広く用いられている。しかしADAそのものは結核感染や結核菌に特異的な酵素ではない。われわれは非結核性無菌性髄膜炎の髄液ADA値の検討を行った。**【方法】** 2008年6月から2013年10月の期間に入院加療をおこなった髄膜炎, 脳炎の患者93人のうち, 抗結核薬や抗真菌薬を使用しなくても良好な経過をとった非結核性無菌性髄膜炎25例を対象とした。髄液ADA>8U/Lの高値群と低値群に分類し, 意識障害や項部硬直の有無, 発症から髄液採取までの期間, 髄液中の細胞数, 単核球, 多形核球, 蛋白, Cl, LDH, CRPを比較した。**【結果】** ADA高値群は7例, 低値群は18例だった。ADA高値群の髄液ADA最高値は12U/Lであった。ADA低値群と比較すると髄液単核球数が有意に高かった(233 ± 99/μl vs 137 ± 96/μl)。その他の項目に有意差はなかった。**【結論】** 良好な経過をとった非結核性無菌性髄膜炎の中にはADAが高値となる症例がみられる。髄液ADAはリンパ球の活性化に伴うプリン代謝の亢進により増加するため, 髄液単核球数によって修飾を受けてしまう可能性がある。結核性髄膜炎の診断における髄液ADAはその他の臨床所見を加味し慎重に判断する必要がある。

P-046-9

リウマチ性髄膜炎の臨床像について: 2非典型例の検討

1京都大学医学部附属病院 神経内科, 2京都大学医学部附属病院 リウマチセンター
○引網亮太1, 上田紗希帆1, 北村彰浩1, 澤本伸克1, 布留守敏2, 藤井隆夫2, 高橋良輔2

【目的・方法】リウマチ性髄膜炎は稀な疾患で病態については不明な点も多い。MRI拡散強調画像(DWI)とFLAIRの特徴的所見から、リウマチ性髄膜炎と診断した2症例の臨床像を検討した。

【結果】症例1: 68歳。女性。X-13年より両手指と股関節に疼痛を自覚。X-3年に関節リウマチ (RA) と診断された。メトトレキサートで内服加療を行い、X-1年9月からX年5月までゴリムマブ (抗TNFαモノクローナル抗体) が併用され、以後コントロールは良好であった。神経症状は認めなかったがX年6月に脳MRIでDWI/FLAIRで大脳鎌周囲を中心に髄膜に散在する高信号病変を認め、髄液所見では細胞数111/μl、蛋白53.0mg/dlと上昇していた。薬剤性は否定できないものの無症候性リウマチ性髄膜炎と診断した。症例2: 46歳。男性。X-1年8月から右下肢のミオクローヌスと全身性強直間代発作が出現した。脳MRIでDWI/FLAIRで大脳鎌を中心に髄膜に散在する高信号病変を認め、髄液所見では細胞数10/μl、蛋白62.8mg/dlと上昇しており、血清・髄液中で抗グルタミン酸受容体抗体高値を認めた。自己免疫性髄膜炎と続発する症候性てんかんと考え、ステロイドパルス療法、抗てんかん薬で加療し速やかに改善した。X年1月より両手指と足指関節の疼痛を自覚。3月にRAと診断された。10月に左下肢のミオクローヌスと全身性強直間代発作が出現し、髄膜炎の再発を認め、リウマチ性髄膜炎の診断に至った。【結論】リウマチ性髄膜炎はRAに合併し種々の神経症候で発症する。RAの病勢と関連は認めず、時に治療抵抗性を示し、再発率が高く予後不良とされる。脳MRIではDWI/FLAIRで髄膜に特徴的な高信号病変を認めるが、確定診断は生検でのリウマトイド結節の確認により、感度が低く除外診断となることが多い。リウマチ性髄膜炎が無症候性に確認された報告やRAの発症前に認めた報告はなく、リウマチ性髄膜炎の診断・治療について検討する必要がある。文献的考察を加えて報告する。

P-046-10

実質型梅毒のペニシリン治療反応性に関する検討

1東京医科歯科大学大学院脳神経病態学, 2東京都健康長寿医療センター研究所
○宮下彰子1, 三條伸夫1, 喜納里子1, 古川迪子1, 石橋賢士2, 横田隆徳1, 水澤英洋1

【目的】一般に実質型梅毒は治療反応性が乏しいとされているが、ペニシリンG治療により部分的に改善を認める症例報告が多数認められる。実質型梅毒の自験例を基に、治療反応性と病態に関して検討した。

【方法】2003年1月から2013年10月までに当院で入院加療した実質型梅毒3症例の治療反応性、および症状、認知機能評価、髄液検査、頭部MRI、頭部FDG-PET等の変化を検討した。

【結果】男性2名、女性1名で進行性麻痺2例と脊髄炎1例と診断した。入院時の平均年齢は56.7歳で、梅毒発症時の年齢は平均で53.7歳で、全例HIVは陰性であった。治療前の髄液所見の平均は細胞数: 24個/μl、蛋白: 94.3mg/dl、IgG index: 3.42、IL-6: 9.70pg/ml、TPHA index [CSF TPHA titre × serum albumin(mg/dl)/CSF albumin(mg/dl)]: 1150、MMSE 16.7であった。3例中IgG index: 7.25とTPHA index: 2327が高値である症例はMMSEが5点から19点/30点まで改善し、自力座位保持不能から付き添い歩行可能になるなど治療反応性が良好であった。個々の症例で認められた症状は、進行麻痺症例で認知機能障害・失調・構音障害・尿便失禁、暴言、易怒性、不眠であり、小脳失調、失禁、認知機能障害の改善と認められたが、易怒性・暴言の精神症状は改善を認めなかった。脊髄炎症例では複視と後索性失調を認め、失調の改善を認めた。【結論】実質型梅毒の治療反応性の予測因子として、IgG indexとTPHA indexが有用で有る可能性があり、更なる症例の蓄積が必要である。

P-047-1

CIDPの腓腹神経病理の病型別検討

山口大学大学院医学系研究科神経内科学
○尾本雅俊, 神田 隆

【目的】CIDP臨床病型別に腓腹神経病理の特徴を明らかにする。【方法】EFNS/PNS診断基準(2010)でdefiniteまたはprobableのtypical CIDP 7例、MADSAM 1例、DADS 1例、純粋感覚型2例 (平均年齢58±15歳、平均経過43か月)の腓腹神経生検組織を用いた。Epon包埋トリンブル染色で観察を行い、免疫組織化学染色でCD3、CD4、CD8、L26、CD68陽性細胞、ときほぐし標本で脱髄/再髄鞘化を評価した。電顕でonion bulbの有無を確認した。【結果】有髄神経密度は7900~4600/mm²で、全例で有髄神経分布の差異、非薄化した髄鞘を有する大径有髄神経の散見、神経内膜内の浮腫がみられた。全例で炎症細胞集簇はみられず、神経内膜内のCD3、CD4、CD8陽性細胞の散見をtypical CIDP 4例、純粋感覚型1例で認めた。CD68陽性細胞はtypical CIDP 3例、純粋感覚型1例で比較的多くみられた。ときほぐし標本で脱髄/再髄鞘化の割合はtypical CIDP 5例、純粋感覚型2例で12%を超えていた。Onion bulbはtypical CIDP 5例、純粋感覚型1例に認められた。Typical CIDPで臨床経過が長いほど、非薄化した髄鞘を有する大径有髄神経、onion bulbを多く認める傾向があった。【結論】EFNS/PNS診断基準(2010)で、末梢神経病理の病型別の違いは記載されていない。本検討で有髄神経分布の差異、非薄化した髄鞘を有する大径有髄神経の散見、神経内膜内の浮腫はどの病型でもみられることが示唆された。近年、CIDPでCD8細胞浸潤(Neurology 2012)や、マクローブジ集簇(Neurology 2005)を重要視する報告があるが、本検討のいずれの病型でもCD8陽性細胞は多くても散見される程度で、CD68陽性細胞集簇はなかった。MADSAMとDADS症例ではときほぐし標本の脱髄/再髄鞘化は12%以下で、onion bulbはみられなかった。これは腓腹神経生検部位での脱髄の程度がtypical CIDPより軽度であったことを反映したものと推定された。

P-047-2

CIDPの電気診断における遠位CMAP持続時間: 低周波フィルターの影響

1千葉大学大学院医学研究科神経内科学, 2首都圏神経筋電気診断フォーラム, 3大阪市立大学大学院医学研究科老年神経内科, 4Catholic University of Louvain, Belgium, 5University Hospital of Birmingham, UK
○三津間さつき1,2, 三澤園子1,2, 磯瀬沙希里1,2, 澁谷和幹1,2, 関口 緑1,2, 岩井雄太1,2, 別府美奈子1,2, 大森茂樹1,2, 稲葉 彰1,2, 横田隆徳2, 国分則人2, 小森哲夫2, 園生雅弘2, 清水俊夫2, 平島富美子2, 田村暁子3, Van Den Bergh Peter4, Rajabally Yusuf1, 桑原 聡1,2

【目的】遠位複合筋活動電位(CMAP)の持続時間は脱髄の判定に有用なパラメーターである。慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー (CIDP)のEFNS/PNS診断基準(2010年)には20Hzの低周波フィルターの設定でROC解析により作成されたカットオフ値が提示されているが、フィルターの設定は施設により異なる。遠位CMAP持続時間の各低周波フィルターでのカットオフ値を多施設共同研究により示す。

【方法】正常対照 147例、CIDP 患者61例においてプロスペクティブにデータを集めた。CIDPはEFNS/PNS診断基準における典型的CIDPに限定した。検査時期は疾患活動期とし、寛解例は除外した。2Hz・5Hz・10Hz・20Hzの低周波フィルター設定で、正中・尺骨・脛骨・腓骨神経の遠位部CMAP持続時間を測定した。正常対照群とCIDP群間のROC解析によりカットオフ値を、正常対照の平均値・標準偏差(SD)から基準値を算出し、それぞれの値及び感度・特異度を比較検討した。

【結果】正常対照群・CIDP群の両群でいずれの神経においても、低周波フィルターの周波数が高いほど、遠位部CMAP持続時間は短縮した。ROC解析によるカットオフ値と正常平均値+2.5SDより算出する基準値は近似した値となり、感度・特異度も同等であった。

【考察】国際的に利用できるCMAP持続時間基準値を2Hz・5Hz・10Hz・20Hzの各低周波フィルターにおいて設定した。ROC解析によるカットオフ値と正常対照の平均値・SDから算出する基準値の値・診断精度はほぼ同等であった。

P-047-3

CIDP各亜型での感覚神経伝導検査の検討

自治医科大学病院 神経内科
○澤田幹雄, 松浦 徹

【目的】CIDP各亜型での感覚神経伝導検査を検討する。

【方法】対象は古典型CIDP18名 (男性9名女性9名、16~76歳)、多発単神経炎型CIDP16名 (男性11名女性5名、17~79歳)、健常群33名 (男性16名、女性17名、20~74歳)。評価指標は正中、尺骨、腓腹神経の順行性感覚神経伝導検査での(1)活動電位陰性部振幅、(2)伝導速度、(3)陰性部持続時間、(4)遅延潜時 (陰性部が2回目に基準と交差する潜時)。まず健常群各神経で(1)~(4)のZ-score計算式を作成。次にZ>2又はZ<-2を異常と定義し、患者群で異常頻度を計算。さらにarm nerve(正中・尺骨神経)での異常の有無、sural nerveでの異常の有無の計4とおり (NANS(normal arm normal sural)型, NAAS(normal arm abnormal sural)型, AANS型, AAAS型)のうち、自験CIDP例での頻度を検討した。

【結果】(1)異常頻度、(1-1)古典型、(1-1-1)正中神経16名、振幅低下44%、速度低下75%、速度正常かつ遅延潜時延長6%、(1-1-2)尺骨神経17名、振幅低下41%、速度低下82%、速度正常かつ遅延潜時延長6%、(1-1-3)腓腹神経16名、振幅低下25%、速度低下6%、速度正常かつ遅延潜時延長38%、(1-2)多発性単神経炎型、(1-2-1)正中神経16名、振幅低下19%、速度低下56%、速度正常かつ遅延潜時延長25%、(1-2-2)尺骨神経15名、振幅低下40%、速度低下53%、速度正常かつ遅延潜時延長27%、(1-2-3)腓腹神経13名、振幅低下15%、速度低下7%、速度正常かつ遅延潜時延長46%、(2)異常パターン、(2-1)古典型14名、NANS型7%、NAAS型0%、AANS型64%、AAAS型29%、(2-2)多発性単神経炎型13名、NANS型23%、NAAS型0%、AANS型54%、AAAS型23%。

【結論】(1)CIDPではAANS型が多く、古典型の64%、多発性単神経炎型の54%を占めた。(2)腓腹神経は正常であることが多いが持続時間・遅延潜時を用いることで古典型で38%、多発性単神経炎型で46%の診断感度の改善を認めた。今後、用いることを検討すべき指標と考えた。

P-047-4

慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー患者に対するIVIg投与直後の軸索興奮性評価

1京都府立医科大学大学院 医学研究科 神経内科学, 2京都府立医科大学 総合医療・医学教育学, 3京都府立医科大学附属北部医療センター
○辻有希子1, 能登祐一1, 滋賀健介2, 水野敏樹1, 中川正法3

【目的】慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー (CIDP)患者において、免疫グロブリン大量静注療法(IVIg)前および直後の軸索興奮性を測定し、IVIgが軸索機能に及ぼす短期的な作用を検討した。

【方法】対象はEFNS/PNS診断基準で古典的CIDPかつdefinite CIDPと診断した患者5名、CIDP群5名のIVIg前、投与終了直後、投与終了後10日目と、健常者13名の軸索興奮性を閾値追跡法で測定、比較した。IVIgは400mg/kg体重の5日間連続点滴静注で行い、投与終了直後の軸索興奮性測定はIVIgの5日目の点滴が終了したその日に行った。閾値追跡法はQTRAC threshold-tracking program (protocol TRONDNF)を使用した。

【結果】IVIg前では、健常者群と比較し、CIDP群全例でThreshold electrotonus法(TE法)にてfanning-outを認めた。CIDP群で5名中4名が、IVIg終了直後にTE法でfanning-inした。この4名のうち3名が、投与直後から10日目にかけては逆にfanning-outした。strength-duration time constant(SDTC)やsuperexcitability, subexcitability, stimulus-response relationships, current-threshold relationshipでは有意な傾向は認めなかった。

【結論】Linらは、CIDP患者27名のIVIg前から投与終了後10日目の変化として、刺激閾値とSDTCの減少、TE法での順応(accommodation)の減少と過分極側の閾値の減少、recovery cycleでのsuperexcitabilityとsubexcitabilityの減少を有意に認めたと報告している。本報告ではTE法で同様の傾向を認めたが、投与後10日目より投与終了直後の時点でもっとも変化が強かった。IVIgは投与直後より軸索膜電位を正常化する可能性がある。今後さらに症例数を増やし検討したい。

P-047-5

Chronic idiopathic axonal polyneuropathy (CIAP)の臨床的検討

帝京大学ちば総合医療センター 神経内科

○東田和博, 桶田善彦, 野村 誠, 尾野精一

【目的】CIAPはこれまで本邦ではほとんど報告はみられないが、我々はCIAPの2例を経験したので報告する。【方法】症例1は70歳代男性。主訴は両側下肢末梢のしびれ感。現病歴は2007年より両側下肢足底部のしびれ感が出現。2012年2月上旬よりしびれ感が足背部に上行し、2月下旬当科入院となった。入院時、筋萎縮・筋力低下はみられず、両側下肢末梢のしびれ感と表および深部感覚低下がみられ、両側アキレス腱反射は低下していた。症例2は60歳代女性。主訴は両下肢の筋力低下としびれ感。現病歴は2008年1月より両下肢のしびれ感出現。2010年7月より両下肢の筋力低下が出現したため当科入院となった。電気生理学検査で軸索障害の所見がみられCIAPと診断された。免疫グロブリン静注療法(IVIg)を施行したところ症状は軽快した。同年11月、2012年1月にも症状の再発がみられたがいずれもIVIgで軽快した。2013年4月症状が再発し、同年7月入院となった。入院時脳神経は異常はみられず、下肢遠位部位の筋力低下(MMT4-4+)、下肢遠位部のしびれ感と深部感覚の低下がみられた。入院時検査所見では症例1、2ともに尿、血液は異常を認めず、抗ガングリシド抗体は陰性であった。頸椎・胸椎・腰椎MRIはいずれも異常所見はみられなかった。末梢神経伝導検査はいずれも軸索障害の所見であった。脳脊髄液は症例1が蛋白の軽度増加がみられ、症例2は正常であった。腓腹神経生検では症例1で有髄線維の軽度の減少を認めた。治療として症例1、2ともにIVIgを施行したが症例1では効果はみられず、症例2では症状は軽快した。【結論】本2例は末梢神経障害の原因となる基礎疾患はいずれも否定され、電気生理学検査は軸索障害型でCIAPの診断基準に合致していた。本邦においてこれまでCIAPの報告はほとんどみられず、また治療法も確立されていない。今後更なる症例の蓄積が必要と考えられた。

P-047-6

当院における慢性炎症性脱髄性多発神経炎に対する免疫抑制剤治療の経験

武蔵野赤十字病院 神経内科

○網野猛志, 八木洋輔, 渡辺有希子, 横手裕明, 鎌田智幸

【目的】慢性炎症性脱髄性多発神経炎(CIDP)に対する免疫抑制剤の有効性について検討する。

【方法】当院で診療中のCIDPの症例で、免疫抑制剤が投与された3例について、効果や副作用について検討した。

【結果】症例1は84歳女性。81歳時にCIDPと診断され免疫グロブリン静注(IVIg)とステロイド投与で症状が改善した。患者の強い拒否のためステロイドの長期投与が難しく、IVIgでの維持療法と免疫抑制剤が併用された。アザチオプリン(AZA)内服、タクロリムス(TAC)内服が試みられたが、前者は白血球減少、後者は腎障害と投与中の症状増悪のため中止された。症例2は、66歳男性。57歳時にCIDPと診断され、糖尿病のためステロイドは投与されず23ヶ月毎の症状増悪時にIVIgが行われた。AZA内服やシクロフォスファミド(CPA)内服、CPAパルス療法が行われたが増悪回数は減少せず、60歳時に出血性膀胱炎のためCPAが中止され、その後は1回の再燃のみで長期間安定している。症例3は、84歳の男性。80歳時にCIDPと診断され、IVIgが有効でステロイド少量内服とCPA内服が開始されたが、症状増悪のため23ヶ月毎にIVIgが必要であった。83歳時に出血性膀胱炎のためCPAが中止されTAC内服へ変更されたが、その後もIVIgの維持療法を必要としている。当院で投与した免疫抑制剤ごとの転機はCPA投与2例のうち1例は無効、1例は副作用で中止、AZA投与2例のうち1例は無効、1例は副作用で中止、TAC投与2例のうち1例は副作用で中止、1例は効果不明であった。【考察】これまでにCIDPに対する免疫抑制剤の効果を示す症例報告はあるが、多数例の検討では有効性が示されていない。ステロイドの減量や回避、IVIgの減量のために、当院でも免疫抑制剤が投与されたが、いずれの症例でも効果や副作用のため、長期間の安定した状態を得ることはできなかった。【結論】当院の症例では、CIDPに対して免疫抑制剤投与の有効性は認められなかった。

P-047-7

CIDP患者と糖尿病患者における神経の大きさとNCS所見の相関に関する検討

¹広島大学大学院医歯薬保健学研究院脳神経内科学, ²中国労災病院 神経内科, ³広島市総合リハビリテーションセンター

○杉本太路^{1,2}, 越智一秀¹, 細見直永¹, 上野弘貴¹, 高橋哲也¹, 北村 健², 丸山博文¹, 郡山達男³, 松本昌泰¹

【目的】神経超音波検査(nUS)により末梢神経を可視化しその大きさを計測することが可能であり、神経肥厚所見が脱髄性ニューロパチーや絞扼性ニューロパチーで実際に臨床応用されつつある。一方、神経の大きさと神経伝導検査(NCS)所見の相関に関する報告はまだまだ不十分である。われわれは慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー(CIDP)患者と糖尿病(DM)患者を対象にnUSとNCSを同時にを行い、神経の大きさとNCS所見を比較検討した。【方法】対象はCIDP患者14名(33-85歳、女性5名)とDM患者17名(52-89歳、女性6名)で、正中神経、尺骨神経、第5神経根(C5)、C6において既報(Sugimoto et al. J Neurol 2013; 260: 2580-7)で示した複数の測定部位をもとに神経断面積(CSA)を測定した。また、同神経にNCSを実施し、運動神経における遠位潜時(DL)および伝導速度(MCV)を測定した。【結果】CIDP群においては正中神経16神経(右11, 左5)、尺骨神経15神経(右10, 左5)、DM群においては正中神経33神経(右17, 左16)、尺骨神経33神経(右17, 左16)で評価した。CIDP群においては正中神経DL(3.5-15.5ms)は手根部CSA(6-18mm²)と正の相関を認めた($r^2=0.56, p<0.01$)。また、正中神経MCV(8.6-52.2m/s)は肘部CSA(6-16mm²)と負の相関を認めた($r^2=0.43, p<0.01$)。尺骨神経DL(2.0-9.9ms)ならびにMCV(28.0-57.4m/s)はそれぞれ対応する部位でのCSAと相関を認めなかった。DM群ではどの測定部位においても神経の大きさとNCS所見に相関は認めなかった。【結論】疾患の種類および測定部位によって神経の大きさとNCS所見との相関関係は異なる。

P-047-8

CIDP患者における神経叢の可視化および定量的試み

¹藤田保健衛生大学病院 脳神経内科学, ²藤田保健衛生大学病院 放射線科

○石川等真¹, 福井隆男¹, 引地智加¹, 宮下忠行¹, 伊藤信二¹, 朝倉邦彦¹, 小森雅子², 村山和宏², 外山 宏², 武藤多津郎¹

【目的】慢性炎症性脱髄性ポリニューロパチー(CIDP)は、MRIによるDiffusion weighted whole body imaging with background body signal suppression法(DWIBS)により可視化が可能であることが報告された(NEJM 2009; 361:538)。今回CIDPにおける末梢神経(腕神経叢)の状態を、健常者を対照としてDWIBS法により撮影し、比較定量化した。【方法】健常者5例とCIDP患者5例をDWIBS法を用いて腕神経叢を可視化した。各5mmスライスの軸位断面を、頸部リンパ節を除外して、声帯下より肺野の上縁まで矩形のROI(Region of Interest)を左右対称に設定し、腕神経叢の信号強度を測定した。設定した各ROIに対して、信号強度の平均値、最高値、最低値を計算し、すべての値を小脳の実測値で補正した。補正した数値に対して、Mann-WhitneyのU検定を行った。【結果】DWIBS法で描出した腕神経叢は、健常者に比しCIDP患者群では明瞭で大きく描出された。定量化データの比較でも、左右の腕神経叢の平均値と最高値も、健常者より患者群で有意に信号強度が強かった($p<0.05$)。【結論】これまでCIDP患者では、MRIで馬尾、神経根、神経叢の描出やガドリニウム造影所見を呈する報告が散見されたが、神経叢全体を把握することは困難であった。今回DWIBS法により、非侵襲的に末梢神経全体を描出し、比較定量化することが可能であった。現在症例数を増やし、腰部神経叢についても検討中である。

P-047-9

3T MR neurographyを用いたCIDP末梢神経病変の評価

¹NHO 沖繩病院 神経内科, ²嶺井病院 神経放射線診断部

○大山徹也¹, 中地 亮¹, 吉田 剛¹, 藤崎なつみ¹, 諏訪園吾吾¹, 末吉健志², 末原雅人¹

【研究背景・目的】CIDPの補助診断にMRIが利用されるようになり、末梢神経の特有的な肥厚所見は周知の事実となったが、今回我々は発症早期と長期経過例のCIDP例において、より精緻な画像が得られる3T MRIを用いたneurographyを神経叢を中心に撮影し、臨床経過との関係を検討した。【対象】臨床症状、電気生理所見、腓腹神経生検によってdefinite CIDPと診断した男性4症例。全例、monoclonal gammopathy等のdys-proteinemiaは認めず、抗ガングリオンド抗体も陰性。症例1: 33歳(発症14M/治療開始後8M)、症例2: 44歳(発症17M/治療開始後14M)、症例3: 53歳(発症・治療開始後28Y)、症例4: 54歳(発症・治療開始後25Y)。neurography撮影時、症例1,2は支持なしでの独歩不能状態、IVIg療法等のため入院中、症例3,4は症状がほぼ寛解し、在宅ADLに支障のない状態。【方法】全例、3T MRIを用いて腕神経叢、腰神経叢のSTIR及びDWI画像を撮影し、長期経過例では1.5T MRIで全身の神経画像も追加撮影した。【結果】発症1年以内の2症例、25年超の2症例ともに、MRI STIR画像において、末梢神経(前根・後根・硬膜外神経根~神経叢~末梢神経)の著しい肥厚像を鮮明に認めた。DWI画像との比較から、浮腫主体の病変ではなく、器質的増殖による肥厚が示唆された。症状がほぼ寛解状態にある長期経過例でも肥厚により高度であり、肋間神経など末梢部まで神経が描出された。IVIg、ステロイド剤、免疫抑制剤による治療中、明らかな改善過程での再評価では、症状の改善にも関わらず、神経肥厚は進行していた。【結論】CIDPでは、3T MR-neurographyによって、他疾患では認められないような高度の末梢神経肥厚が病初期から認められ非侵襲的補助診断となるが、短期的治療効果とは相関せず、長期的に寛解状態でも、経年変化でより肥厚は高度となる事が示唆された。

P-048-1

軸索機能検査による糖尿病神経障害の経時的評価

千葉大学大学院医学研究院神経内科学

○渡辺慶介, 三澤園子, 渋谷和幹, 関口 縁, 三津間さつき, 岩井雄太, 別府美奈子, 磯瀬沙希里, 大森茂樹, 桑原 聡

【目的】糖尿病の有病率の増加は著しく、神経障害は最も早期から生じうる合併症である。

糖尿病神経障害の進行を効果的に抑制する治療薬の開発は喫緊の課題であるが、効率良い臨床試験を行うには、比較的短期間で末梢神経の進行を定量的に検出できる指標が必要である。軸索機能検査は軸索の機能的変化または軽微な器質的変化を検出する手法である。糖尿病神経障害の経時的な評価ツールとしての軸索機能検査の有用性について検討する。

【方法】2000年から2013年4月までに、当院にて神経伝導検査・軸索機能検査の経時的評価を行った糖尿病患者52例を対象とした。神経生理検査の各パラメーターを初回評価と1年後評価で比較した。

【結果】HbA1cの1年間の変動が $\pm 1\%$ 以上の9名を除外し、43例(男性20例、平均年齢61歳、平均HbA1c 7.6%)を解析対象とした。神経伝導検査の指標では正中神経及び脛骨神経におけるF波潜時も含め1年間で有意な変化は得られなかった。軸索機能検査の指標では、回復曲線のsupernormalityの減少($P=0.008$)、電気緊張法のTEd 10-20ms($P=0.04$)およびTEd 90-100ms($P=0.04$)の減少をみとめた。上記の軸索機能検査のパラメーターの変動は、虚血や軸索代謝障害に基づくNa-Kポンプ機能の低下による脱分極もしくは軽微な脱髄の進行に基づくfast K電流の減少により説明できる可能性がある。

【結論】軸索機能検査法は糖尿病神経障害の経時的評価において有用な可能性がある。50名未満の集団における経時的変化を検出できる鋭敏な手法と言う点で、糖尿病神経障害の進行抑制の治療薬の臨床試験において、評価項目として利用できる可能性がある。

P-048-2

糖尿病性末梢神経障害に対する高血圧の影響：高血圧自然発症ラット(SHR)での検討

¹(公益財団法人) 額田医学生物工学研究所附属病院, ²オタゴ大学内科, ³青森県立中央病院神経内科, ⁴弘前大学分子病態学
 ○額田 均^{1,2}, 馬場正之², 小笠原早織¹, 水上浩哉¹, Denise McMorran², 八木橋操⁴

【目的】高血圧は糖尿病性神経障害の発症・進展の危険因子であり、細小血管症、末梢神経障害の原因でもある。しかし、高血圧と糖尿病性神経障害との関連については不明であり、本研究では、高血圧が糖尿病性神経障害に及ぼす影響について電気生理学的・形態学的に検討した。

【方法】SHRにneonatal STZ DM(生後48時間以内のSTZ投与)を発症させ高血圧合併糖尿病群(SHR+DM)とした。Wistar Kyoto(WKY)に同様な高血糖を惹起しても一過性のため、Wistarに同様にDMを発症させ糖尿病単独群(DM)とした。さらに対象群には同年齢のSHR、WKYおよびWistarの3群を含む。生後8-12週間毎に血圧、血糖、坐骨・脛骨神経の運動神経伝導速度(MCV)および腓腹神経の感覚神経伝導速度(SCV)を生後44週齢まで測定。48週齢でこれらの神経の形態学的変化について検討した。

【結果】血圧はSHRで有意に高く、血糖はDMでのみ有意に上昇。神経伝導速度は、28週齢のSCVではSHR+DM(46 ± 4 m/sec, n=16)が最大の遅延を示し、他の4群と有意の差を認めた(DM 52 ± 4, n=13, $p=0.002$; SHR 55 ± 5, n=13, $p<0.0001$; WKY 59 ± 4, n=8; Wistar 62 ± 5 m/sec, n=8)。同時期のMCV遅延はSHR+DMとDM間には有意差を認めないが、この二群と他の対象群とは有意差を認める。44週齢での神経伝導速度遅延はSCV、NCVともにSHR+DMが最大で、次にDM、SHRとなる。この時期にはSHR+DMとDM間には有意差を認めないが、両群ともSHRとは有意差を認め、SHRはWKY、Wistarと有意差を認める。形態学的にはSHR+DMとSHRの両群に、神経内浮腫、軸索萎縮、細小血管基底膜肥厚が見られ、これらの変化は腓腹神経により著明で、SHR+DMにより高度な軸索萎縮を認める。

【結論】高血圧合併糖尿病ラットでは糖尿病単独群に比し感覚神経の障害がより早期により高度に観察された。臨床的に高血圧を合併した糖尿病例では、感覚障害がより早期から高度に認められる可能性が示唆された。

P-048-3

非全身型血管炎性神経炎と顕微鏡的多発血管炎性神経炎の比較

東京医科歯科大学脳神経病態学

○西李依子, 三條伸夫, 石原正一郎, 横田隆徳, 水澤英洋

【目的】非全身型血管炎性神経炎 (NSVN:non-systemic vasculitic neuropathy) は、小動脈管炎により神経限局性に障害を来す疾患である。顕微鏡的多発血管炎性神経炎 (MPAN:microscopic polyangiitis neuropathy) も血管炎に伴うニューロパチーであり両者は病理学的にTリンパ球介在性が類似していると報告されている。この2疾患における臨床、病理所見を比較した。

【方法】2006年4月から2013年12月までに当院に入院治療したNSVNの3症例(PR3-ANCA, MPO-ANCA共に陰性)とMPANの2症例の腓腹神経生検所見を炎症所見、免疫染色、有髄神経線維ヒストグラムなどにより解析した。

【結果】有髄神経線維の平均値はNSVN症例では16723本/mm²に対しMPAN症例で1615本/mm²と有意な差が見られた。有髄神経線維ヒストグラムで神経線維直径での明らかな違いはなかった。

炎症細胞浸潤が見られた血管径の平均値の比較では、NSVNは103.5μmであったのに対し、MPANでは104.3μmと明らかな差は見られなかった。全身炎所見の指標として赤沈を比較したところNSVNでは13.1mm/時であったのに対しMPANでは145.5mm/時と高値であった。ステロイドパルス療法とステロイド内服療法による治療反応性に関しては、治療1ヶ月後の末梢神経伝導検査でNSVNの2症例で運動神経に電位の改善が見られ、MPANでは1症例では悪化し1症例では感覚神経に電位が改善した。赤沈はいずれの症例でも治療後低下が見られ、神経症状の変化とは必ずしも一致しなかった。

【結論】NSVNは血管炎の中でも治療反応性、予後良好な疾患とされており、病態の機序は不明な点が多い。NSVNとMPANにおいて炎症所見や障害される血管の種類は類似するものの、ステロイド治療前後の赤沈の変化と末梢神経伝導検査の変化が一致しない点などから、背景として虚血の程度以外による因子が関与している可能性が考えられた。

P-048-4

POEMS症候群における神経伝導検査と神経超音波検査に関する検討

福岡大学病院 神経内科, ²福岡大学病院 血液腫瘍内科○津川 潤¹, 木村 聡¹, 合馬慎二¹, 深江治郎¹, 坪井義夫¹, 石塚賢治², 高松 泰²

【目的】POEMS症候群は、形質細胞腫を基礎として多発ニューロパチーを呈し、さらに臓器腫大、内分泌異常、M蛋白血症、皮膚症状、骨硬化性病変など多彩な全身症状を併存する症候群である。本症の末梢神経障害に関する電気生理学的特徴はこれまでいくつか報告されているが、神経超音波検査所見の報告は少ない。

【方法】2013年度当科に入院したPOEMS症候群 2症例 (58歳男性, 23歳女性) について神経伝導検査および神経超音波検査 (正中神経外徑/断面積, 頸部神経根外徑) を行いそれぞれの特徴について検討した。【結果】神経伝導検査では、遠位潜時の延長, CMAPおよびMCVはいずれも低下していた。下肢の運動, 感覚神経活動電位は共に描出されず、上肢のSNAPも描出されなかった。また、terminal latency index(TLI)は2例とも高値であった。神経超音波検査では頸部神経根の外徑は1例で肥厚し、正中神経断面積は2例とも肥厚していた。【考察】神経伝導検査所見では、これまでの報告と同様に神経の長さ按比例して強くなる脱髄と軸索障害が混在した所見がみられた。神経超音波検査は、CIDPと同様に神経根や末梢神経断面積の肥厚を認めた。POEMS症候群の症状を改善させる治療として、自己末梢骨幹細胞移植を伴う大量化学療法が注目されている。しかしPOEMS症候群の病状が進行し、performance statusの低下、多臓器不全を合併する症例では治療関連死のリスクが増大する。そのため早期診断が非常に重要であり、今回検討した神経伝導検査および神経超音波検査所見の特徴が本症の早期診断に有用な可能性がある。

P-048-5

多発性単神経障害を呈したPR3-ANCA陽性の2若年女性例の検討

山口大学大学院医学系研究科 神経内科学

○本田真也, 佐藤亮太, 尾本雅俊, 小笠原淳一, 古賀道明, 川井元晴, 神田 隆

【目的】PR3-ANCAは多発血管炎性肉芽腫症 (GPA) の発症に関与する特異的抗体であるとされている。GPA症例の多くは全身性のsmall vessel diseaseであるが、多発性単神経障害のみを呈する症例の存在が知られている。最近診療したPR3-ANCA陽性の多発性単神経障害2若年女性例の臨床像の特徴を検討した。【対象】症例1: 25歳女性。左上肢の痛み、筋力低下で発症し約3ヶ月の経過で症状が増悪した。末梢神経伝導検査では両側正中神経のF波出現率の低下、左腓骨神経のCMAPの低下、正常範囲ではあるが尺骨神経のSNAPに左右差を認めた。針筋電図では左短母指外転筋に最も強い神経再支配所見がみられたが、その他にも下肢や両上肢遠位筋に左右差をもって再支配所見が認められた。脱神経所見はなかった。PR3-ANCAは22.8U/mlであった。症例2: 22歳女性。左前腕尺側のビリビリ感で発症し約1年の経過で左上肢全体にビリビリ感が拡大した。末梢神経伝導検査では右腓骨神経のCMAPの低下、正常範囲ではあるが尺骨神経および腓腹神経のSNAPに左右差を認めた。針筋電図では上下肢ともに神経再支配所見がみられ、同じ神経支配筋でも程度に差がみられた。脱神経電位は認めなかった。PR3-ANCAは5.2U/mlであった。【結果】2例とも片側上肢の感覚障害で発症した。一般身体所見で異常はなく、血液検査で赤沈やCRPの上昇はなく、PR3-ANCA以外の自己抗体は陰性であり、尿検査も異常はなかった。¹⁸F-FDG-PET/CTでは全身に有意なFDG集積亢進はみられなかった。多発性単神経障害をきたした2例ともにPR3-ANCAが陽性であったが、GPAでみられるような全身症状はなく、障害は末梢神経に限局していた。2例ともにPFS0.5mg/kg/dayの内服で治療を行い症状の改善がみられ、症例2ではPR3-ANCAの陰性化が確認された。【結論】PR3-ANCA陽性の多発性単神経障害では血液検査や¹⁸F-FDG-PET/CTで全身の炎症性病変がなくとも治療介入することで症状の改善が期待できる。

P-048-6

C型肝炎ウイルス感染に伴うクリオグロブリン血症に関連した神経障害の検討

¹近畿大学医学部附属病院 神経内科, ²近畿大学医学部附属病院 消化器内科, ³国立病院機構 京都病院 リハビリテーション科

○稲田莉乃¹, 森川みゆき¹, 加藤菜里¹, 鈴木秀和¹, 萩原 智², 宮本勝一¹, 三井良之¹, 岡 伸幸³, 楠 進³

【目的】C型肝炎ウイルス(HCV)感染を背景としたクリオグロブリン(CG)血症に伴う神経症状は末梢神経障害から中枢神経障害まで多岐に渡り臨床像も様々であり、その多様性について検討する。【方法】CG血症を背景に神経症状を呈した自験2例及び報告例の治療を含む臨床像について検討する。【結果】症例1は77歳女性。X-1年11月散歩中に右下肢の脱力と足関節遠位部の異常感覚が出現。異常感覚は拡大傾向を示しX年1月に精密加療目的で当科入院となる。右下垂足右アキレス腱反射消失、右下肢遠位1/3以下の表在覚低下、両側足関節の深部覚低下を認めた。末梢神経伝導検査では右下肢中心の軸索変性所見を観察した。採血でHCVRNA、CG陽性であり、CG血症性ニューロパチーが疑われた。右腓腹神経生検では炎症性虚血性を示唆する所見が得られた。経過中に尿閉が出現しCGの速やかな排除が必要と考え、単純血漿交換(PE)を施行。速やかな尿閉と感覚障害の改善を認めた。症例2は69歳男性。Y年3月より右下肢上困難が出現。症状は進行性で精密目的で当科入院となる。右上下肢の近位筋優位の四肢筋力低下と腱反射低下、病的反射陽性を観察した。採血では抗AChR抗体陽性に加え症例1と同様にHCVRNA、CGが陽性であり、二重過血漿分離交換法(DPPP)とINF α での加療を開始。CG、抗AChR抗体は陰性化した。筋力の改善は得られず症状は進行性であった。その後両下肢に線維性収縮が出現し、運動ニューロン病が疑われた。【結論】HCV陽性のCG血症に関連した神経障害の治療は、INF α が選択され改善が不十分な場合にステロイド療法やPEが有効である事が報告されている。治療反応性は多様であり、正確な病態の把握が重要である。

P-048-7

DCTN1遺伝子多型を有し、異なる神経症候を呈した1家系母子例

熊本大学大学院生命科学部 神経内科学分野

○高松孝太郎, 山下 賢, 岩田有生, 進藤誠悟, 三陽洋平, 山下太郎, 安東由喜雄

【目的】ダイナクチン1(DCTN1) 遺伝子は、細胞内小器官間における物質輸送に関与するダイナクチンタンパク質複合体の主要なサブユニットであるp150 gluedをコードする。同遺伝子はPerry症候群やHMN7Bの原因遺伝子、前頭側頭型認知症 (FTLD)、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の疾患感受性遺伝子である。我々は、DCTN1遺伝子多型を有し、末梢神経障害を呈した1家系母子例を報告する。また本家系におけるDCTN1遺伝子多型の神経症候への関与を病理学的、分子生物学的に検討する。【方法】症例1は52歳男性、30歳より緩徐進行性の歩行障害が出現した。両下肢末梢優位の筋萎縮、筋力低下、感覚鈍麻、振動覚低下を認めた。症例2は81歳女性、症例1の母で70歳頃に歩行障害が出現した。四肢末梢優位の筋萎縮、筋力低下、振動覚低下に加えて、錐体路・錐体外路徴候、両上肢失調、起立性低血圧、膀胱直腸障害、睡眠時呼吸不全を認めた。2症例ともDCTN1遺伝子多型p1261G (c.3782G>A) を認めたが、健常な症例1の父および妹では同多型はみられなかった。症例1の腓腹神経および症例2の腹壁脂肪生検を施行し、抗ユビキチン抗体、抗TDP-43抗体を用いて免疫染色をおこなった。in vitroでは、GFPを融合したDCTN1遺伝子多型を導入した症例1の父および妹では同多型はみられなかった。【結果】症例1では、腓腹神経にユビキチン陽性の細胞内封入体を認めた。症例2では、腹壁脂肪細胞にユビキチン陽性、TDP-43陽性の細胞内封入体を確認した。同遺伝子多型を導入した培養細胞で、p150 gluedの局在を確認した。【結論】本家系におけるDCTN1遺伝子多型が、多彩な神経症候に関与する可能性が示された。

P-048-8

小径線維ニューロパチーにおける皮膚生検の有用性

¹東京慈恵会医科大学付属病院 神経内科, ²吉岡医院, ³東京慈恵会医科大学葛飾医療センター, ⁴東京慈恵会医科大学附属柏病院 神経内科, ⁵本田英比古クリニック, ⁶東京都健康長寿医療センター 神経内科, ⁷札幌山の上病院 神経内科
 ○平井利明¹, 小松鉄平¹, 宮川晋治¹, 坂本悠紀¹, 三村秀毅¹, 河野 優¹, 上山 勉¹, 吉岡雅之², 鈴木正彦³, 栗田 正⁴, 本田英比古⁵, 仙石鍊平⁶, 井上聖啓⁷, 井口保之¹

【目的】small fiber neuropathy (SFN) は皮膚生検がその評価法として推奨されているが、本邦では普及していない。今回我々はSFN患者において皮膚生検を行い、その有用性を検討した。【方法】対象は2003年10月から2007年9月に当院に通院歴があり、末梢神経障害の精査のため神経生検と皮膚生検を目的に入院した患者、対照は神経疾患のない健常者とした。SFNとは、①神経伝導速度検査 (NCS) で腓腹神経の振幅が3.9 μV以上であること、②四肢に異常感覚、温痛覚低下、自律神経障害のいずれかがあること、と定義した。皮膚生検は外果上方で施行し、共焦点レーザー顕微鏡 (PGP9.5抗体免疫染色法) を用いて表皮内神経密度 (IENFD) を測定した。評価方法は2010年のEFNS/PNSガイドラインに従い、IENFDのカットオフ値は感度82.8%、特異度90%である7.63本/mmを採用した。同意が得られた患者群には腓腹神経生検を行った。NCSが正常でも②の症状があるときにIENFDの低下があるかを検討した。【結果】患者19例 (男性13名, 平均62歳, 19歳~79歳) で、うち臨床的にSFNと診断した9例 (男性6名, 平均64歳, 41歳~79歳) のIENFDは全て7.63本/mm以下であり、対照群6例 (男性4名, 平均49歳, 29歳~74歳) と比較すると明らかに少なかった (患者群vs健常群 3.1±3.1本/mm vs 14.0±2.2本/mm, P=0.001)。9例のうち6例で腓腹神経生検が行われ、4例で小径有髄線維密度の軽度低下と無髄線維の変性を認めた。【結論】NCSが正常で臨床的にSFNと診断された症例に皮膚生検は有用であると思われる。

P-048-9

末梢運動神経の軸索特性の男女差：軸索機能検査を用いた検討

千葉大学 医学薬学府先端生命科学専攻

○大森茂樹, 関口 縁, 三澤園子, 磯瀬沙希里, 澁谷和幹, 別府美奈子, 三津間さつき, 若井雄太, 渡辺慶介, 桑原 聡

【目的】末梢神経の軸索特性には性差があることが知られる。しかしこれまでの研究では短母指外転筋支配の正中神経運動軸索における検討が多い。また、支配筋の使用頻度により軸索特性に差が生じる可能性も指摘されている。軸索特性の性差が正中神経以外の神経軸索でも生じているか、後天的な使用頻度が所見に影響するかについて検討する。

【方法】健常成人20例 (男性9例, 女性11例) を対象とした。平均年齢は28才 (21-38才) であった。正中神経手首部 (短母指外転筋記録), 尺骨神経手首部 (第一背側骨間筋記録), 尺骨神経手首部 (小指外転筋記録) において軸索機能検査を行った。

【結果】正中神経・尺骨神経 (第一背側骨間筋記録) ・尺骨神経手首部 (小指外転筋記録) のいずれにおいても、男性は女性と比較して有意に、回復曲線のsuperexcitabilityの上方偏倚, 電気閾値緊張法のfunning inの傾向を認めた。強さ時間曲線の時定数は男性が女性と比較して延長する傾向があったが、有意差には至らなかった。神経毎の明確な差はなかった。

【結論】正中神経のみならず、尺骨神経でも同様の軸索特性の性差を認め、男性の方が女性と比較して興奮性が高いことを示唆する所見であった。支配筋の使用頻度による明確な影響はなかった。軸索特性の差が生じる背景として、膜電位の変化, 電位依存性K⁺チャネルの分布差, 性ホルモンの影響等が考察される。筋萎縮性側索硬化症では、軸索の興奮性の増大が疾患の進行を加速させる可能性も指摘されており、有病率は男性が高い。神経筋疾患の有病率の男女差に軸索特性の性差が影響する可能性も考えられた。

P-048-10

当科において行った神経生検-近年の動向-

鹿児島大学病院 神経内科

○牧 美充, 森山宏遠, 平松 有, 吉村道由, 荒田 仁, 松浦英治, 高嶋 博

【背景】電気生理学的検査, 画像・遺伝子検査の進歩に伴い、当科においては神経生検の症例数が減少しつつある。【目的】神経生検の必要性について検討する。

【方法】H25年4月から半年に当科の病棟で施行した神経生検11例 (男性5名, 女性6名 年齢: 27~81歳) の臨床症状と神経病理所見を検討し、過去の症例と比較しつつその必要性を吟味する。【結果】診断の内訳は、ANCA関連血管炎1名, CIDP疑い4名, CIDP1名, CMT-1A1名, GBS疑い1名, GBS1名, ATL腓腹神経浸潤1名, 特発性好酸球増多症候群1名であった。1症例の詳細を記載する。症例は74歳男性。左前腕の皮疹が徐々に拡大し疼痛を伴う異常感覚が出現し、皮膚科でATLLとすり型と診断された。異常感覚が増悪したため当科入院となった。両側手根屈筋, 両側腸腰筋, 右下腿屈筋, 左足趾伸筋に軽度筋力低下を認め、両側前腕に遠と両下肢趾先にビリビリした疼痛を伴う異常感覚を認めた。神経伝導検査では感覚神経優位の末梢神経障害の所見あり、腓腹神経は導出不能であった。自己抗体や血管炎によるニューロパチーが疑われたが、腓腹神経生検を行ったところ神経細胞間膜や間質に異型なTリンパ球浸潤を認め、ATLL細胞の直接浸潤によるニューロパチーと診断した。病理が診断の決め手になった症例であった。

【結論】遺伝性疾患の迅速診断が可能となった時期より神経生検の症例数が減少していた。特異的所見が少ない神経生検とはいえ生検の結果が遺伝性疾患の診断に有用であった例も存在し、確定診断に至った例が2例、血管原性疾患であることが判明した例が1例、他疾患除外に役立ったのが4例見られた。確定診断に至らなくとも治療をする上で参考になる情報は多く、患者、家族の理解が得られれば、神経生検は積極的に行う価値のある手技である。

P-049-1

重症筋無力症における確定診断までに要する期間に関する検討

国立病院機構仙台医療センター 神経内科

○渡辺源也, 鈴木靖士, 千葉哲也, 高橋志緒, 突田健一, 成川孝一

【目的】重症筋無力症(MG)は、特徴的な症状を呈する機会が多いが、高齢者では全身に多彩な臨床症状を呈し、確定診断するまでに時間を要することがある。我々は、MGにおいて発症から確定診断に至るまでに要する期間に影響を与える因子について検討した。【方法】当院のMG症例についてデータベースを作成して、総計40名を発症から確定までに90日未満必要であった22名(男女比8/14, 年齢32-83歳, 罹病期間3.83 ± 3.87年)と90日以上必要であった18名(男女比7/11, 年齢32-78歳, 罹病期間4.79 ± 5.90年)に分け、男女比, 年齢, 罹病期間, 発症時のMG症状, 発症から確定までに受診した施設数, 初診時に受診した診療科, 疑い病名をつけた診療科, 確定した診療科, 当院初診時のMG-ADL Scale, MGFA分類, 抗Aセチルコリン受容体抗体(AChR Ab)陽性例, 胸腺腫合併例, 甲状腺疾患合併例等について統計的手法を用いて後ろ向きに検討した。【結果】発症時のMG症状は両群ともに眼筋症状が最も多く、球症状, 全身症状について有意差を認めなかった。初診時に受診した診療科は両群ともに眼科が最も多く、疑い病名をつけた診療科は神経内科, 眼科, 脳外科の順に多かった。確定した診療科は全て神経内科であった。発症から確定までに受診した施設数は90日以上必要であった群で、有意に多かった(p < 0.05)。初診で心療内科を受診した場合と眼科で診断について言及がない場合は、施設数が多くなる傾向があった。当院初診時のMG-ADL Scale, MGFA分類, AChR Ab陽性例は有意差を認めなかった。90日未満必要であった群で胸腺腫合併例が有意に多く(p < 0.02)。甲状腺疾患合併例が多い傾向があった。【結論】胸腺腫合併例はMGを医師が想起し易いため、早期に確定診断されていた。複視や眼瞼下垂はMGを疑う症状ではあるが、軽症の場合は長期に渡り経過をみている症例も多く、確定診断までに要する期間に影響を与えなかった。

P-049-2

スマートフォン用アプリ「myMG」日本語版

¹総合花巻病院 神経内科, ²慶應義塾大学神経内科, ³九州大学大学院医学研究院神経内科学, ⁴札幌医科大学保健医療学部, ⁵長崎総合科学工学部医療電子コース

○槍澤公明¹, 鈴木重明², 長根百合子¹, 村井弘之³, 今井富裕⁴, 本村政勝⁵

【目的】現在も重症筋無力症 (MG) の長期寛解率は低く、不十分な改善状況や長期ステロイドのためquality of life (QOL) が阻害されている例が過半数である。MG症状は時間帯や患者の活動量によって変動するため正確な評価が難しい。主治医と患者が病状を正確に把握・共有し、良好なQOLを目指した治療が行なわれることが望ましい。我々は、患者が自身の病状を把握し積極的に申告、さらには治療方針決定にも参加しやすいためのシステムとしてスマートフォン用アプリ「myMG」日本語版を試作した。

【方法】アメリカMG協会 (MGFA) の委託によりBurnsらが監修し、TrueNorth Tecnology Solutions社が作成した。米国ではすでに「myMG」アプリは試験運用が始まっており、改良が加えられつつある。我々は、これを日本人に扱いやすく判り易い様に翻訳し、技術者と連携しながら「myMG」日本語版を作成した。MG評価スケールには自己評価が容易なMG-QOL15日本語版とMG-ADLを用いた。MGFAデータバンクに自己データ送信後の経時グラフ作成機能、患者による病歴記入・送信機能、禁忌・注意薬剤情報、自己評価予定日時のアラーム機能などを付随させている。

【結果】【結論】「myMG」日本語版の操作、理解は容易であり、データバンクとの同期もスムーズであった。「myMG」の普及により医師と患者のきめ細かい連携、患者QOLなどの大規模な解析、地域や国別の比較が可能となる。さらには患者参加型の良質な治療戦略の構築にもつながるものと期待される。

P-049-3

アイスパックテストの電気生理学的検討

札幌医科大学 神経内科, 札幌医科大学保健医療学部

○山本大輔¹, 今井富裕², 津田笑子¹, 下濱 俊¹

【目的】アイスパックテストは重症筋無力症 (MG) の簡便で非侵襲的かつ特異的な検査法として有用である。その生理学的機序として、神経筋接合部の温度が低下するとAセチルコリンエステラーゼ活性が低下しAセチルコリン分解の抑制が考えられており、冷却後の反復刺激検査 (RNS) で減衰率が改善する。しかし復温後も臨床症状の改善は持続するため、別な機序の存在が推察される。今回、咬筋を用いてアイスパックテストの電気生理学的な検討を行った。

【方法】下顎切痕部に単極針を挿入し、三叉神経咬筋枝を刺激してRNSを施行した後、咬筋の複合筋活動電位 (compound muscle action potential: CMAP) と下顎正中に固定した加速度計を用いて運動誘発発波 (movement related potential: MRP) を同時に記録し、最大上刺激による最大加速度と興奮収縮連関時間 (excitation-contraction coupling time: ECCT) を計測した。次に両側咬筋をアイスパックで3分間冷却した後、経時的にCMAP, MRP, ECCT, RNSで減衰率を記録した。また電気生理学的検査とは別な日の同じ時間帯に、感圧シートを用いて冷却前後の咬合力を測定した。各パラメーターについて正常群(n=5)とMG群(n=4)で比較検討した。

【結果】正常群においては、いずれのパラメーターも冷却前後で変化しなかった。顎の易疲労性を訴えるMG群ではRNSの減衰率が冷却後に改善したが、数分で元の減衰率に戻った一方で、MRPの増大, ECCTの短縮はより長時間持続していた。咬合力は正常群で変化を認めなかったのに対し、MG群では冷却後に増大を認めた。

【結論】これまでにMG患者では興奮収縮連関の障害が報告されている。アイスパックテストにおける冷却後の筋力増大には、神経筋接合部のシナプス伝達の改善だけではなく、興奮収縮連関の改善が関与していると考えられる。

P-049-4

胸腺腫合併重症筋無力症患者の胸腺摘除術後早期の症状増悪・抗AChR抗体価増加の検討

東京医科歯科大学大学院 脳神経病態学 (神経内科)
○高橋祐子, 能勢裕里江, 石橋 哲, 横田隆徳, 水澤英洋

【目的】胸腺腫合併重症筋無力症患者において、胸腺摘除術を施行することにより長期予後を改善することが知られているが、術後早期の予後についてはあまり知られていないため術後早期(1年以内)の臨床症状と自己抗体価の推移を検討した。

【方法】2006年10月から2013年2月までに当院で胸腺摘除術を施行した胸腺腫合併重症筋無力症患者について、術前後の臨床症状を後ろ向きに収集した。

【結果】対象は平均年齢56.3歳(35-81歳)の男性2例と女性8例で、全例で抗AChR抗体陽性、臨床病型は1例が眼筋型、9例が全身型であった。5例が開胸手術、5例が胸腔鏡手術であり、組織型はA型が1例、B1型が1例、B1/2型が1例、B2型が1例、B2/3型が2例、B3型が3例、1例が不明であった。10例中3例で術後クリーゼを認め、血液浄化療法やステロイドパルス療法を要した。その他、3例で術後3ヶ月以内に筋無力症状が増悪し、免疫抑制薬などの内服調整を要した。抗AChR抗体価が術前と比べて術後早期に増加したのは10例中6例で、上昇は1から5ヶ月間持続した。術前・術後での抗体価の最大値の比は平均2.71(1.13-8.29)であった。6例中5例で抗体価増加時と平行して症状の増悪を認めた(83%)。抗体価が術後早期に減少した2例では症状は不変であった。1例は術前に施行した血液浄化療法の影響で手術前後の抗体価の単純比較が困難であったが、血液浄化療法後に18%に減少した抗体価が術後6週後に血液浄化療法施行前の42%に増加した。術前に血液浄化療法やステロイドパルス療法、免疫抑制薬の追加など治療強化した6例中3例で症状が増悪した。症状増悪や抗体価増加がみられる症例間で病理型に明らかな傾向は認めなかった。

【結論】我々は、胸腺摘除術後早期には約6割の症例で抗AChR抗体価が数ヶ月にわたって上昇する現象を明らかにした。抗体価の増加に伴い多くは臨床症状も悪化しており、今後初期抗体上昇の病態解明、最適な周術期治療の開発が重要である。

P-049-5

抗AChR抗体価の上昇に関わる因子は、潜在性重症筋無力症の症状発現にも影響を与える

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

【目的】2012年3月から5月にかけて、当院に通院中の重症筋無力症患者(MG)の約6割において抗アセチルコリン受容体(AChR)抗体価が上昇する現象を認めた。我々は抗体上昇に抗アセチルコリン受容体(AChR)抗体価が影響したと推定しているが、同様な抗体上昇現象が他の時期にも見られていないか検討するとともに、新規入院患者数の推移を調べ、抗体上昇に関与した因子が既発症者のみでなくMG症状未発症の潜在的MG症例にも影響を及ぼした可能性についても検討した。

【対象・方法】2012年9月末日時点で当院に通院中のMG患者56例のうち、2年間以上経過観察が行われた47例(平均年齢57.3歳、男性18例、女性29例、胸腺腫15例)を対象とした。抗AChR抗体価は、2007年10月から2012年9月までの5年間の経過の中で最高値を1、最低値は0になるように補正し抗体価の推移を検討した。また、2007年10月から2012年9月までの月毎のMG通院患者における症状悪化症例数、新規入院患者数を調べた。それぞれのデータは3項移動平均を求め、交差相関係数により関連を調べた。【結果】補正抗AChR抗体価は平均0.34で推移していたが、2012年の4月に最高値0.54となるピークを形成。2010年3月にも0.45となるピークの形成を認めた。抗体価のピーク形成時には新規入院患者が多くなる傾向を認め、補正抗体価と新規入院患者数の推移は有意な相関関係を示した($r=0.53$, $p<0.0001$)。

【結論】抗体価のピーク形成は、複数回認められていることが明らかになった。抗体価上昇時期には新規入院患者も増加し、MGの抗AChR抗体上昇に影響を与えた因子は既発症者のみでなく潜在的な未発症者に対しても影響を及ぼした可能性が示唆された。

P-049-6

重症筋無力症(MG)に対するtacrolimus hydrate長期投与について

¹北海道医療センター 神経内科, ²北海道医療センター 臨床研究部
○南 尚哉¹, 野中隆行¹, 網野 格¹, 宮崎雄生¹, 新野正明², 藤木直人¹, 土井静樹¹, 菊地誠志¹

【目的】免疫抑制剤であるTacrolimus hydrate(tacrolimus)は重症筋無力症(MG)に対する有用性は長期投与での効果は確定していない。今回、tacrolimusを10年間(120か月)投与し、経過を追った8例を経験したので、その有効性について報告する。

【対象・方法】Tacrolimusを120か月投与したMG8名を対象とし、重症度、ステロイド投与量、抗AChR抗体価について投与前と投与120か月後を比較し、tacrolimusのMGに対する有効性について検討する。

対象患者は男性4例、女性4例。投与開始時年齢は平均48.8±9.6歳、平均罹病期間は、11.7±7.6年。全例prednisoloneが投与され、血清抗AChR抗体は1例のみ陰性であった。7例が胸腺摘出術を受けており、3例がthymomaであった。Tacrolimusの平均投与量は2.9mg/日であった。

【結果】MG-ADLスコアは、投与開始時の平均4.9点±1.8から120か月後は2.0±1.1点まで改善し、7例で重症度の改善を認めた。Tacrolimus投与開始時のprednisolone投与量は1日当たり平均20.8±14.2mgであったが、prednisolone投与量は徐々に減少し、120か月後は8.7±7.6mgまで減少された。開始前より6例でprednisoloneの減量が可能となった。抗AChR抗体価の推移を投与前値を1とし変化率は、120か月後は0.71と低下した。Tacrolimus投与後の合併症は、真菌感染症や骨疾患が多く、因果関係は不明だが、1例で胸腺腫の再発が見られた。

【考案】MGに対するtacrolimusの120か月間の長期投与は、MGの重症度の改善が得られ、prednisolone投与量の減量が可能であり、有用であった。抗AChR抗体価も長期に渡って抗体価の低下を認めた。経過中、胸腺腫の再発が1例見られ、今後、同様な症例がみられるか注意が必要である。

【結論】120か月のtacrolimus投与により、7例(87.5%)で重症度の改善を認め、6例(75.0%)でprednisoloneの減量が可能となった。MGに対するtacrolimus投与は長期においても有用と考える。

P-049-7

重症筋無力症に対するtacrolimus単独投与の長期治療効果

関西医科大学 神経内科

○藤田賢吾, 井谷公美, 森勢 諭, 飯田 慎, 神田 綾, 隠岐光彬, 柘植彩子, 長島正人, 朝山真哉, 三宅浩介, 中村正孝, 齋藤朱実, 國枝武伸, 和手麗香, 金子 鋭, 日下博文

【目的】我々はこれまで重症筋無力症(MG)の初期免疫抑制治療としてtacrolimus(tac)の単独投与を行ってきた。そのうち治療前のQMGスコアおよびMG-ADLスケールが低い例(5例/16例)ではtacのみで速やかに症状が安定し、投与開始から6ヶ月の観察期間にわたって効果が確認された。この5症例について、36ヶ月間の経過を報告する。

【対象・方法】症例は5例(男性2例、女性3例)、年齢63歳~75歳、治療前のMGFA分類はIa 2名、Iib 2名、Iib 1名であり、治療前のQMGスコアの平均は8.2点(6~14点)、MG-ADLスケールの平均は5.2点(3~11点)であった。全例で抗アセチルコリン受容体(AChR)抗体が陽性で胸腺腫大は認めなかった。Tac 3mg/日のみで初期治療を開始し、その後36ヶ月間の経過をQMGスコアにて評価した。生活に支障のない状態をminimal manifestation(MM)とし、症状安定化の指標とした。

【結果】Tac内服開始後3週目までに全例MM状態となり、36ヶ月後までtac以外の治療を要した症例はなかった。QMGスコアおよびMG-ADLスケールは平均でそれぞれ70.7%、77.1%改善した。抗AChR抗体価は内服開始後平均12ヶ月(5-20ヶ月)の間に平均60.1%低下し、その後24ヶ月間は大きな変動はみられなかった。2例においてはMG-ADLスケールが0点になったため、それぞれtacを1及び2mg/日へ減量した。

【考察】Tacのみで早期にMM状態になった患者は、その後もtacのみで長期間にわたって症状が安定する傾向が確認された。Tac開始後12ヶ月間のうちに抗体価が下げ止まりかつ症状が安定するような症例ではtacの減量を試みてよいと思われる。

【結論】抗AChR抗体陽性で胸腺腫大がなく、治療前のQMGスコアおよびMG-ADLスケールが低いMG患者に対しては、tac単独治療にて長期の治療効果が認められた。

P-049-8

治療抵抗性MG に対する維持療法としての免疫グロブリン大量療法(IVIg)の検討

¹京都大学大学院医学研究科臨床神経学, ²京都府立医科大学大学院医学研究科神経内科学, ³田附興風医学研究所北野病院
○岡田洋一郎^{1,3}, 木村公俊^{1,3}, 藤井ちひろ^{2,3}, 松本禎之³, 高橋良輔¹, 近藤誉之^{1,3}

【目的】重症筋無力症(MG)では、急性増悪時の免疫グロブリン大量療法の有効性が確立している。しかし、維持療法としてのIVIgの有効性に関する十分なデータはない。治療抵抗性MGに対してIVIg維持療法の有効性を検討した。

【方法】タクロリムスあるいはシクロスポリンなどの免疫抑制剤とプレドニゾン(PSL)を併用しても筋力低下によるADL障害が残存していたか、あるいは併用療法下に増悪した自験8例(抗アセチルコリン受容体(AChR)抗体陽性6例、抗筋特異的チロシンキナーゼ(MuSK)抗体陽性2例)を対象とした。0.4-1.2g/kg相当の免疫グロブリンを5-10週毎に1-3日かけて投与した。臨床症状、抗AChR抗体価、ステロイド減量の有無について検討した。

【結果】全例で筋力は改善し、日常生活が自立し、抗AChR抗体陽性例では抗体価の減少を認めた。就労困難であった3例は軽度の筋力低下が残るものの通常勤務が可能になった。筋力が完全回復したのは3例だった。IVIgによる明らかな副作用は認めなかった。併用薬のPSLについては投与量の維持または、最大で20mgの減量が可能となり、またうち1例では5mgまでの減量が可能であった。人工呼吸器管理下にあった84歳抗MuSK抗体陽性症例はIVIg維持療法により人工呼吸器からの離脱と経口摂取が可能となった。抗MuSK抗体陽性2症例はIVIg初回投与時には有効性が確認できなかったが、定期投与によって臨床症状は改善した。

【結論】治療抵抗性MGにおいてIVIg維持療法は有効と考えられる。全例で明らかな副作用は認めておらず、PSLの減量も可能であることから高齢者や基礎疾患を有する患者でも比較的安全に使用できると思われた。

P-049-9

当科における重症筋無力症に対する治療の選択と効果

熊本大学医学部附属病院神経内科

○本多由美, 中原圭一, 森 麗, 軸丸美香, 平原智雄, 植田光晴, 安東由喜雄

【目的】重症筋無力症に対して従来高用量経口ステロイド治療が用いられてきたが、寛解に至らない症例も多く、長期ステロイド内服に伴う併害が問題となる場合も少なくない。近年、タクロリムスや大量免疫グロブリン療法など本疾患に対する治療選択が増えてきたが、どのような症例にどの治療を選択するか明確な指針は示されていない。本研究の目的は、当院における治療法の選択と予後を解析し各種治療法の有効性等を明らかにすることである。【方法】2007年4月から2013年9月までに重症筋無力症発症もしくは急性増悪で当科入院となった144例(男性49例、女性95例)を対象に、抗体価、治療法、入院日数、QMGスコアの推移、副作用出現率等の関連性を解析した。【結果】本症に対し、免疫吸着療法を行った症例は11例、大量免疫グロブリン療法を行った症例は21例、50mg以上の高用量経口ステロイドを用いた症例は22例であった。高用量ステロイド療法では高率に糖尿病やうつ状態などの副作用を認めた。また、ステロイドとタクロリムス併用が近年増加傾向であった。血漿吸着療法や大量免疫グロブリン療法はクリーゼなど重症例に用いられる傾向にあった。【結論】本症に対する治療法として、タクロリムスや大量免疫グロブリン療法が用いられる症例が近年は増加しつつある。長期の高用量ステロイド療法は副作用が問題になるため、病早期に多剤を併用することも考慮する必要がある。

P-050-1

病後期DMD患者の心機能評価における超音波検査とQGSの違いに関する検討

¹国立病院機構大牟田病院 神経内科, ²国立病院機構大牟田病院 内科, ³九州大学大学院医学研究院神経内科学
○藤田篤史^{1,2}, 菅原三和¹, 渡邊暁博¹, 荒畑 創¹, 横 早苗², 河野祐治¹, 笹ヶ迫直一¹, 藤井直樹¹

【目的】デュシェンヌ型筋ジストロフィー (Duchenne muscular dystrophy, 以下DMD) の心機能評価において超音波検査やMRI, 核医学検査が使用される。quantitative gated single photon emission tomography法 (以下QGS) においては, 4次元による測定および測定の自動化により評価者による誤差が出にくいとされている。病初期DMDにおいては超音波検査とQGSでの評価には差を認めない事が報告されているが, 病後期の検討は無い。超音波検査とQGSにおける心機能評価 (左室駆率, ejection fraction, 以下EF) の差に関しての検討を行った。【方法】2013年1月から2013年8月までに入院した23名のDMD患者 (12歳から35歳, 平均22.2歳) に対して超音波検査とQGSによる心機能評価を同時に行った。【結果】患者群の平均 (±SD) は身長153 cm (±9.0), 体重 34kg (±8.0)であった。EFは超音波検査で52.7% (±9.8), QGSで60.8% (±14.1)であり, 有意差を認めた (P<0.003)。また20歳で2群に分けた所, 20歳以下では検査値に有意差を認めなかった (超音波EF 58.3% vs QGS EF 61.9, P=0.06) が, 20歳以上では有意差を認めた (超音波EF 47.5% vs QGS EF 59.8%, P=0.002)。【結論】後期 (特に20歳以降) のDMD患者における心機能評価では超音波検査は, QGSと数値が近い結果となった。病後期DMD患者における胸郭変形・側弯・側臥位困難等が超音波検査の際の評価を困難にする事がその原因の一つと考えられる。従来の超音波は簡便で再現性の高い検査であるものの, 病後期においては超音波のみだけでなく, その他の方法による多面的な評価が必要と考えられた。

P-050-2

Duchenne型筋ジストロフィー発症保因者の診断での問題点

¹国立精神・神経医療研究センター 病院 神経内科, ²同 臨床検査部, ³同 小児神経科, ⁴同 神経研究所 疾病研究一部, ⁵現)東京医科大学 生理学
○大矢 寧^{1,4}, 森まどか¹, 村田美穂¹, 南 成祐^{2,4}, 小牧文文³, 林由起子^{4,5}, 西野一三⁴

【目的】ジストロフィン異常発症保因者の診断での問題点を明らかにする。【対象】筋病理診断とウェスタンブロットがなされた保因者74例(ほとんどは孤発例), うち自験例は11例(2例は筋炎とされていた, 再生検3例あり)。【方法】後方視的に検討した。【結果】(1)筋罹患分布: 左右差などの部位差が多い。一側上腕二頭筋萎縮のみが目立った例もある。部位差がCTでも軽度で, 他の肢帯型筋ジストロフィーでも認められうる程度の例もあった。(2)筋病理: 軽度の壊死再生の例が多いが, 症例によっては緑取り空胞, 脂肪滴, ネマリソ小体, あるいは群集萎縮も目立った。(3)ウェスタンブロット: 74例中36例でジストロフィン発現が20%以下に低下, ジストロフィン異常を示唆した。(4)遺伝子診断: 親族の保因者診断が問題になった自験8例中, MLPA法で異常は4例, 残り4例は遺伝子変異を確定できなかった。【考察】(1)孤発例の診断根拠は, MLPA法で異常がないと, 筋組織の免疫染色でのジストロフィン発現のモザイクパターンになっている。免疫染色では発現陰性筋線維が壊死線維でないことの確認が必要である。検体保存状況の問題が, 判定困難例もある。(2)ウェスタンブロットは, ジストロフィン発現程度が低下するのみである。低下が高度で保因者を示唆するが, 他疾患での2次的な変化との鑑別が問題になり, 軽度ないし中等度の低下では断定できない。分子量の異なるジストロフィンが発現するベッカー型筋ジストロフィーの保因者の診断には有効性が高いが, デュシェンヌ型筋ジストロフィーの保因者の場合は難しいことが多い。(3)免疫染色やウェスタンブロットがなされても, 遺伝形式が異なるサルコグリコパチーとの鑑別が問題になった報告もある。可能ならば遺伝子変異の確定が望まれる。臨床的に筋罹患の部位差, 心筋症に留意し見逃さないようにしたい。【結論】孤発例の診断は, 現状では免疫組織化学に依存せざるを得ないことが多い。

P-050-3

40歳以上のDuchenne型筋ジストロフィーの臨床像

¹国立病院機構柳根山病院 神経内科, ²国立病院機構東埼玉病院 神経内科
○齊藤利雄¹, 川井 充², 藤村晴俊¹, 松村 剛¹, 佐古田三郎¹

【目的】平成24年度の筋ジストロフィー病棟データベースから, 平成25年7月時点で40歳以上となるDMD患者は119例にのぼった。本検討では, 40歳以上のDMDの病状, 治療内容を調査し, その臨床像を明らかにすることを目的とした。【対象・方法】119名の患者を対象に, 遺伝子検査, 筋生検, 歩行能喪失時期, 心筋症の状態・治療, ステロイド治療歴, 脊柱固定術の有無などの情報を収集した。【結果】合計79例について情報を得た。診断の確定したDMDを, ジストロフィン遺伝子の変異が確認されかつ歩行能喪失が12歳以下であるか, 生検筋でジストロフィン遺伝子が発現が認められない例とすると, その数は48例であった。2例は歩行能喪失時期14歳とIMDに相当した。ほか29例は情報不十分でDMD診断確定とはされなかった。DMD診断確定48例の年齢は40.2~51.0歳 (平均43.7歳) であった。人工呼吸器導入時年齢は15~40歳 (平均24歳) で, 現在の呼吸状態は気管切開下人工呼吸療法23例, 非侵襲的人工呼吸療法25例であった。経口摂取は35例で保たれ, 経管栄養例は13例であった。体重は20.7~55.0kg (平均35.3kg) であった。心エコー駆出率は6~69% (平均46%, n=35) で, BNPは5.7~519pg/ml (平均52.9pg/ml, n=33) であった。心筋症治療は, β遮断剤16例, ACE阻害剤25例, ARB4例, 利尿剤21例, ギタリリス17例で, 3剤以上併用が14例ある一方, 無投薬例も9例あった。現在ステロイドを使用している例が3例あったが, 情報確認困難例を除き, ステロイド投与歴はなかった。脊柱固定術を施行されていた例はなかった。【考察】自然経過のままでは成人を迎えることが難しかったDMDは, 集学的治療の結果として, 40歳以上の年齢に達することが可能になった。しかし同程度の医療的介入を受けていても, 長期生存出来ないDMD例もある。長期生存例と非長期生存例の違いはどこにあるか, これら40歳に達したDMD例の臨床像把握を緒に今後検討すべき課題である。

P-050-4

Duchenne型筋ジストロフィーにおける言語性IQの推移に対する縦断的検討

国立病院機構大牟田病院 神経内科

○菅原三和, 渡邊暁博, 荒畑 創, 河野祐治, 笹ヶ迫直一, 藤井直樹

【目的】Duchenne型筋ジストロフィー (DMD)患者の知能指数(IQ)の経時的変化を追う。【方法】筋生検もしくは遺伝子診断で診断の確定したステロイド未使用のDMD男子14例に対して, 運動機能低下の影響を受けにくい言語性IQ(Verbal IQ, VIQ)を複数回の測定を行い, その下位項目を含めて後ろ向き調査を行った。16歳未満はWISC-III, 16歳以上はWAIS-IIIを用いた。年齢は8.1~28.0歳(平均15.1歳), 追跡期間は1.1~10.5年(平均3.5年)であった。遺伝子変異の部位に偏りは認められなかった。【結果】初回評価時のVIQは46~99(平均71), 下位項目の評価点は知識で1~11(平均6.4), 類似で1~12(平均5.8), 算数で1~8(平均4.1), 単語で1~12(平均6.4), 理解では1~11(平均5.8), 数唱では2~10(平均6.0)であった。全ての項目において経時的な評価点の有意な低下は見られなかった。【結論】DMD患者の知能については, これまでの多くの報告からIQの低下が指摘されている。過去に行われた横断的検討では年齢別のIQに差は見られないとする報告が多いが, 同一患者におけるIQの経時的変化を追った報告は少ない。今回の調査の対象年齢層は骨格筋(四肢, 呼吸, 嚥下), 心筋において疾患による能力低下が成長による能力向上を追い越す年齢層である。しかしながらVIQの数値が低下を示さなかった事は, 脳におけるジストロフィンの知能の成長過程での関与の有無について疑問を持つ必要があると思われた。

P-050-5

Duchenne型筋ジストロフィーにおける器質性肺炎の検討

¹NHO熊本再春荘病院 神経内科, ²NHO熊本再春荘病院 呼吸器内科, ³NHO熊本再春荘病院 放射線科, ⁴熊本大学 神経内科
○増田曜章¹, 石崎雅俊¹, 道鬼つかさ¹, 岡崎敏郎¹, 西田泰斗¹, 上山秀嗣¹, 中村和芳², 古閑幸則³, 今村重洋¹, 安東由喜雄¹

【目的】Duchenne型筋ジストロフィー (DMD)の生命予後は非侵襲的陽圧換気(NPPV)や気管切開陽圧換気(TPPV)などの人工呼吸管理の発達により, 改善してきている。人工呼吸管理を施行されているDMD患者には, 上葉優位に器質性肺炎を示唆する画像異常を認めることがある。今回, 我々はDMD患者における器質性肺炎について検討する。【方法】対象は, 2011~2013年に当院にて加療中のDMD患者のうち, 経時的に観察できた20名, およびBecker型筋ジストロフィー(BMD)14名, 筋強直性ジストロフィー(MD)35名, 肢帯型筋ジストロフィー(LGMD)8名, その他筋疾患13名, 筋萎縮性側索硬化症(ALS)46名について器質性肺炎の発症について検討した。また, 胸部単純X線, 胸部CTを用いた画像評価, 計算ソフトを用いた肺容積測定, 採血検査, 人工呼吸器との関連について検討した。【結果】器質性肺炎は, DMD7名(35%), BMD3名(21%), ALS2名(4%), MD, LGMD, ネマリソミオパチー, 非福山型先天性筋ジストロフィー各1名とDMD/BMDに高頻度に認められた。全例とも上葉優位の病変であり, 人工呼吸管理を導入された患者であった。また, DMD患者では, 両肺2名, 右肺4名, 左肺1名と右肺に多く認め, 全例で経時的に増悪し, 肺容積の減少を認めた。器質性肺炎を認めたDMD患者7名中5名には, 気胸の既往, もしくは経過中に気胸を合併し, 気胸を起こした側面に発症しやすい傾向があった。【結論】DMD/BMD患者では, 人工呼吸管理導入後に上葉優位に器質性肺炎を認めることが多く, 進行性の経過であることが示唆された。要因として胸郭変形, 気胸, 人工呼吸管理が考えられた。DMD/BMD患者の呼吸管理では器質性肺炎への対策も検討する必要がある。

P-050-6

筋ジストロフィー患者における気管切開周術期についての検討

¹NHO熊本再春荘病院神経内科, ²同呼吸器外科, ³熊本大学神経内科

○石崎雅俊¹, 増田曜章¹, 道鬼つかさ¹, 岡崎敏郎¹, 西田泰斗¹, 上山秀嗣¹, 小林広典², 今村重洋¹, 安東由喜雄³

【目的】筋ジストロフィー患者では脊椎変形, 開口制限などにより, 緊急気道確保が困難であることが多く, 重度呼吸不全を呈する場合は早期の気管切開術が望ましい。しかし, QOL低下への懸念, 周術期に対する不安などから, 気管切開術を躊躇する場合も多い。さらに呼吸不全に加え嚥下障害, 心筋障害の合併例も多く, 術後の全身管理も重要である。本検討では, 筋ジストロフィー患者における気管切開周術期について後方視的に調査した。【方法】2006年~2013年において当院で気管切開術を施行した神経筋難病患者39例を対象とした。筋ジストロフィー (MD) 群12例 (DMD 9例, 先天性ミオパチー1例, 筋強直性ジストロフィー 2例), 非筋ジストロフィー (MD) 群27例 (ALS 13例, パーキンソン病関連疾患 10例, その他 4例) で比較検討を行った。【結果】(1) 術前, 呼吸状態悪化により緊急気管内挿管が必要であった例は, MD群12例中7例 (58%), 非MD群27例中10例 (37%) でありMD群で多い傾向があった。またMD群で気管内挿管を施行した7例中5例 (71%)は, 挿管困難であり麻酔科医師の応援や気管支鏡の使用が必要であった。(2) 術後血清CRP値, 発熱の有無はMD群, 非MD群で差異はなかった。術後栄養再開時期は, MD群4.1±2.3 (日後), 非MD群2.7±2.0 (日後)とMD群で遅い傾向があった。術後合併症はMD群12例中5例 (42%), 非MD群27例中3例 (11%)とMD群で高率であった。MD群における術後合併症の内訳は気胸, 循環不全, カニューレ挿入部出血, 気管内出血, 気道狭窄であり, 気管内出血例では術後3ヶ月後, 気道狭窄例では術後1ヶ月後に死亡した。【結論】筋ジストロフィー患者では, 急激な呼吸状態の悪化例, 挿管困難例が多く, 術後も重篤な合併症をきたしやすい。気管切開術を検討する際, 周術期のリスクを, 本人, ご家族と密に話し合いを行い, 施行について慎重に決定する必要がある。

P-050-7

気管内喀痰自動吸引システムが筋ジストロフィー患者の療養に及ぼす効果の検討

¹長崎川柳医療センター 臨床研究部 神経内科, ²長崎川柳医療センター 看護部
 ○福留隆泰¹, 松尾秀徳¹, 川下洋美²

【目的】 気管切開し人工呼吸器管理をしている入院中の筋ジストロフィー患者を対象に気管内喀痰自動吸引システム (以下自動吸引システムと略す) を導入し、療養に及ぼす効果を検証する。**【方法】** デュシェンヌ型筋ジストロフィー (DMD) 患者5名, 福山型先天性筋ジストロフィー (FCMD) 患者2名を対象に自動吸引システムを導入した。DMD患者は全て男性で、気管切開して人工呼吸器管理をしている期間は10月から220ヶ月。FCMD患者は全て女性で、気管切開して人工呼吸器管理をしている期間は12ヶ月と72ヶ月。自動吸引システムは専用の気管カニューレ (コーケンネオプラスダブルサクシオン) と持続吸引器 (アモレスUI) から構成されている。前観察期間の1ヶ月間と自動吸引システムを導入後1ヶ月から2ヶ月の1ヶ月間で発熱や肺炎の頻度、抗生薬の使用量、用手吸引回数、吸引に関連するナースコール数、患者の健康関連QOL (SF8) と感想、一日当たりの吸引に関わるコストを比較検討した。

【結果】 1. DMDの2症例では自動吸引システムを導入できなかった。2例とも10年以上気管切開をしていた。
 2. 1例は肺炎を併発し抗生薬を使用した。
 3. 一日当たりの吸引回数やナースコール数は有意に減少した。
 4. 健康関連QOL (SF8) の改善例は例のみだった。導入後の感想としては、良く眠れるようになった。用手吸引による苦痛が減ったを得た。
 5. 一日当たりの吸引に関わるコストは有意に減少した。
 6. 有害事象としては2例で持続吸引チューブの閉塞があったが、持続吸引を継続できた。1例で専用の気管カニューレが閉塞し、臨時で交換した。

【結論】 長期間気管切開をしている例では持続吸引システムの導入が難しい可能性がある。自動吸引システムを導入することで吸引回数やナースコール数が減り、療養環境は改善すると考えられる。吸引に関するコストが減少し、医療コストの削減につながると思われる。SF8でのQOL改善は例のみだった。

P-050-8

Exome sequencing identifies a novel SMCHD1 mutation in FSHD2

¹Department of Neurology, Boston Children's Hospital and Harvard Medical School, ²Division of Genetics, Program in Genomics, Boston Children's Hospital and Harvard Medical School, ³The Wellstone Program, Department of Cell and Developmental Biology, University of Massachusetts Medical School, ⁴Department of Neurology, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, ⁵Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School
 ○Mitsuhashi Satomi^{1,5}, Steven E Boyden², Elicia A Estrella¹, Takako I Jones³, Fedik Rahimov², Timothy W Yu², Basil T Darras¹, Anthony A Amato⁴, Rebecca D Folkert³, Peter L Jones³, Louis M Kunkel², Peter B Kang¹

Objective: FSHD2 is a rare form of facioscapulohumeral muscular dystrophy (FSHD) characterized by the absence of a contraction of the D4Z4 macrosatellite repeat on chromosome 4 that is the hallmark of FSHD1. Hypomethylation of this region and ectopic expression of toxic gene DUX4 are common to both subtypes. The objective of this study was to identify a causative mutation in FSHD2. **Methods:** Linkage analysis, whole exome sequencing, Sanger sequencing were performed on the members of an American autosomal dominant family with a phenotype characteristic of FSHD whose affected individuals did not have contraction of the D4Z4 macrosatellite repeat. Bisulfite sequencing was performed to analyze DNA methylation of D4Z4. DUX4 expression in the muscle tissue from one affected individual were detected by RTPCR. **Results:** We identified a novel p.Lys275del SMCHD1 mutation in this family that alters a highly conserved amino acid in the ATPase domain. Decreased methylation of the D4Z4 was found in the DNA of two affected individuals compared to two unaffected individuals. DUX4 expression was confirmed in the muscle of one affected family member. **Conclusions:** Given the clinical presentations, the absence of a contraction of the D4Z4 macrosatellite repeat, the previous report of SMCHD1 mutations in FSHD2, and our genetic findings, we conclude that the SMCHD1 mutation is the likely cause of the disease in this family.

P-050-9

顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー (FSHD) 1家系4人の臨床的多様性の検討

¹新潟中央病院 神経内科, ²新潟大学脳研究所 神経内科学分野, ³国立精神・神経医療研究センター 神経研究所疾病研究第一部
 ○松原奈絵¹, 黒羽泰子¹, 長谷川有香¹, 谷卓¹, 小池亮子¹, 河内泉², 西澤正豊², 後藤加奈子³, 西野一三³

【目的】 FSHD患者の臨床症状は同一家系内でも多様性を示すが、それを規定する因子は未だ不明である。今回4q35-FSHDと診断された1家系4症例を経験、臨床的多様性につき検討を加え報告する。 **【方法】** 13世代4名の患者の臨床経過と1名の筋病理、3名の筋CT所見を評価した。また全例にEcoRI及びEcoRI/BlnI二重消化法を用いたゲノムDNAサザンブロット解析を行った。 **【結果】** 全例17kbのEcoRI fragmentが見られ、EcoRI/BlnI二重消化で3kb短縮したことから4q35-FSHDと診断された。(症例1) 女性: 62歳物を持って階段を昇れないことを主訴に受診。筋生検で筋線維の大小不同、分業像が認められ「肢帯型筋ジストロフィー」と診断された。74歳両上肢拳上困難、87歳、眼輪筋3/4口輪筋4/4、88歳、誤嚥性肺炎で死亡。(症例2) 女性 (1の子): 44歳両上肢拳上困難。46歳右上下肢の筋固縮。安静時振戦を指摘された。52歳妄想性障害。56歳顔面筋を含め全身筋萎縮あり。筋CTで肩甲骨、傍脊柱筋、胸腹壁筋、大殿筋、大腿屈筋群など全身筋に変性を認めたが妄想が強く精査困難。(症例3) 女性 (1の孫): 歩行開始は2歳半と遅れ、10歳で右手の拳上困難を自覚。高校生から階段昇降が困難で、26歳母親の入院を機に当院を受診。閉眼困難。口笛が吹けない。翼状肩甲などの特徴が認められ「FSHD」と診断。腰椎の前弯が顕著で、筋CTで胸腹壁筋、大殿筋、大腿屈筋群に強い変性を認めた。28歳より歩行困難で車椅子を使用。(症例4) 男性 (1の孫): 中学生時野球部で外野手、18歳より両腕拳上困難を自覚。30歳時眼輪筋・三角筋力低下を認め、筋CTで傍脊柱筋、胸腹壁筋に変性を認めた。 **【結論】** 11は高齢発症で顔面罹患は軽微、2は妄想性障害とパーキンソン病を合併、3・4は重症度にして差が顕著で、筋CTでも障害分布に差を認めたが、胸腹壁筋に障害が強い点は共通していた。本家系では表現促進現象が見られ、孫世代では典型的な症状を示していた。

P-050-10

遺伝子診断で確定された顔面肩甲上腕型筋ジストロフィーの臨床経過

¹都立神経病院 脳神経内科, ²国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 疾病研究第一部
 ○向井雅子¹, 小出玲爾¹, 菅谷慶三¹, 平井健¹, 磯崎英治¹, 後藤加奈子², 西野一三², 中野今治¹

【目的】 顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー (FSHD) は、典型例では顔面および肩甲骨優位に筋萎縮・筋力低下を生じ、やがて全身に及ぶとされる。しかし、症例によっては罹患部位が異なり、臨床的な診断に迷う場合がある。FSHDは分子遺伝学的に、第4染色体長腕末端 (4q35) のD4Z4と呼ばれる3.3kbの繰り返し配列において、繰り返し回数が減少することが判明しており、非典型的な臨床経過を示す症例についても遺伝子診断により正確な診断が可能となっている。今回、我々は、遺伝子診断によりFSHDと診断された症例について、長期経過や骨格筋の画像所見などの臨床像を後方視的に検討した。

【方法】 2000年から現在までに当院に入院歴のあるFSHD症例のうち、サザンブロット法を用いて遺伝学的にFSHDと診断確定された6症例を対象とした。発症から5~28年後までの筋力低下部位および経過と、四肢・体幹の骨格筋をCTあるいはMRI画像にて評価検討した。 **【結果】** 6例中4例は肩甲骨の筋力低下で発症した。顔面筋の筋力低下で発症したのは1例のみで、2例は発症からそれぞれ4年、6年後に自覚し、別の2例は15年、28年後の当初診時に初めて指摘された。1例は片側の腎筋の筋力低下で発症し、約14年後に肩甲骨、顔面および四肢近位筋の筋力低下にMMT2以上の左右差をみとめた。画像所見では、傍脊柱筋の萎縮は3例で上部優位にみられたが、1例は腰椎レベルに顕著であった。大腿部では大腿屈筋群優位に筋萎縮を呈し、大腿四頭筋にも萎縮を認めた2例はともに内側優位であった。下腿部では3例で前頭骨筋優位に障害され、うち2例は明らかな左右差があった。

【結論】 FSHDは顔面肩甲骨以外の筋力低下が目立つ症例や、明らかな左右差を呈する場合があり、長期臨床像は多様であった。詳細な病型が不明な筋ジストロフィー症例においては、FSHDの遺伝子診断を積極的に検討すべきであると考えられた。

P-051-1

てんかん診療における救急病院と専門外来の病連携

¹京都第一赤十字病院 脳神経・脳卒中科, ²京都第一赤十字病院 救急科, ³京都大学大学院医学研究科 てんかん・運動異常生理学講座
 ○傳和真¹, 今井啓輔¹, 濱中正嗣¹, 山田丈弘¹, 山崎英一¹, 山本敦史¹, 池田栄人², 池田昭夫³

【目的】 てんかん症例は発作時に通院中の施設だけでなく、救急病院に搬送されることも多い。一方、救急病院にはてんかん専門医がいけない場合もある。そのため救急病院におけるてんかん診療では専門外来とのネットワークの構築が重要となる。今回我々は一市中救急病院とてんかん専門外来の病連携の有用性を明らかにする。

【方法】 2007年10月1日から2013年9月30日の6年間に、当院と京都大学医学部付属病院でてんかん専門外来の病連携での診療を受けたてんかん／てんかん疑い例を対象とした。対象において診療録と情報提供書をもとに、背景因子、紹介目的、診断変更の有無、薬剤変更の有無を後方視的に検討した。

【結果】 対象は45例(男性20例)であり、紹介時の年齢は65歳未満が40例(そのうち40歳以下の女性が20例)、65歳以上が5例であった。紹介目的としては診断困難29例、発作コントロール困難8例、患者や家人の希望5例、妊娠に備えた薬剤調整2例、手術依頼1例であった。紹介目的を年齢別に検討すると、65歳未満(40例)では診断困難が68%(27例)を占め、65歳以上(5例)では発作コントロール困難が60%(3例)と最多であった。紹介後の診断名変更は29例(64%)、薬剤変更は25例(56%)、診断名変更あるいは薬剤変更のいずれかに該当したものは36例(80%)であった。薬剤変更25例中、紹介後初めて抗てんかん薬が開始となったものは8例(18%)であり、逆に中止となったものは3例(7%)であった。

【結論】 てんかん診療の病連携により最終的に診断名や薬剤が変更となった例は当院では80%と高率であった。一市中病院とてんかん専門外来の病連携は非常に有用である。

P-051-2

当科における急性症候性発作患者の予後調査

川崎医科大学病院

○白河俊一, 久徳弓子, 黒川勝己, 永井太士, 片山禎夫, 村上龍文, 砂田芳秀

【はじめに】 急性症候性発作がてんかんに移行する率は原疾患により異なり0-30%とされている。また若年者に比較して高齢者では他回発作後の再発率が高いと報告されており、高齢者では初回発作でも抗てんかん薬を開始することが多いと思われる。

【目的】 急性症候性発作で入院した患者について抗てんかん薬投与の有無および再発作の状況調べ、年齢や原疾患による差を調査する。

【方法】 2009年1月から2013年12月までに当科へ入院した急性症候性発作患者70名について、年齢、性別、原因疾患、抗てんかん薬開始の有無、再発の有無を診療録から後方視的に調査した。

【結果】 対象70名の平均年齢は63.4±20.9歳、男性39名、女性31名であった。原因疾患は、陳旧性脳梗塞17名、アルコール離脱症候群4名、アルツハイマー型認知症9名、脳挫傷6名、非ヘルペス性辺縁系脳炎2名、その他脳出血、パーキンソン病、多発性硬化症、脳腫瘍、低Na血症、ポリオがそれぞれ1名ずつ、原因不明26名であった。抗てんかん薬開始群51名(平均年齢64.1歳)、非開始群21名(平均年齢64.6歳)であり、再発は抗てんかん薬開始群でフォローできた33名中17名(52%)、非開始群でフォローできた19名中13名(68%)であった。抗てんかん薬非開始群において、再発した13名の平均年齢は62.8±20.3歳、再発しなかった4名の平均年齢は70.5±27.8歳であった。再発群13名の原因疾患は、陳旧性脳梗塞4名、脳挫傷3名、アルツハイマー型認知症2名、不明4名であり、再発なし群4名の原因疾患は、陳旧性脳梗塞2名、不明2名であった。

【結論】 今回の検討では抗てんかん薬開始群と非開始群で年齢の差は認めなかった。非開始群での発作再発率は68%と高かった。高齢者でも再発しない例があり、再発率と年齢との関係は明らかではなかった。今後さらさら症例を蓄積し詳細な検討が必要である。

P-051-3

痙攣患者の血中アンモニア値：クレアチンキナーゼ値との比較

¹塚共済病院 神経内科, ²横浜市立大学附属病院 神経内科
 ○土橋裕一¹, 中江啓晴¹, 山本良史¹, 田中章景², 城倉 健¹

【背景】痙攣が生じる血中クレアチンキナーゼ (CK) 値が上昇するため, CK 値上昇は痙攣の傍証のひとつとして捉えられている。一方, 血中アンモニア (NH3) 値も痙攣で上昇することが知られているが, 痙攣に関連した臨床的意義については十分検討されていない。【目的】痙攣後のCK値とNH3値の経時的な変化を検討し, NH3の痙攣に対する診断的意義を明らかにする。【方法】2013年1月から12月までの入院患者のうち, 来院時に痙攣していた患者, または痙攣していることを目撃された患者を対象とし, 来院時 (痙攣直後) からの血中CK値とNH3値を経時的に測定した。なお, CK値は160 IU/L以上を, NH3値は72 μg/dL以上を上昇とした。【結果】観察期間中の痙攣入院患者は27例 (平均年齢68.1 ± 34.1歳) であった。CK値は19例 (70.4%) で上昇していたが, 入院時 (痙攣直後) に上昇していたのは4例 (14.8%) のみで, 平均すると入院 (痙攣) 後2.4 ± 4.6日目に最も上昇した。最高値の平均は1892 ± 27356 μg/dLであった。一方, NH3値は11例 (40.7%) で上昇しており, 上昇例は全例来院時 (痙攣直後) に最高値をとった。NH3値の最高値の平均は100 ± 296 μg/dLであった。【結語】痙攣に対し, 経過全体ではCK値上昇の方が感度は高いが, 来院時の痙攣の指標としてはNH3値上昇の方が有用である可能性がある。

P-051-4

抗てんかん薬を長期内服している患者の骨代謝異常について

¹甲南病院 神経内科, ²神戸大学大学院医学研究科神経内科学, ³市立加西病院神経内科, ⁴県立尼崎病院神経内科, ⁵神戸大学病院総合臨床教育センター, ⁶女子栄養大学栄養生理学研究室
 ○横田一郎¹, 久我 敦², 石原広之³, 影山恭史⁴, 荻田典生³, 上西一弘⁶, 戸田達史²

【目的】従来の抗てんかん薬 (AED) のうちCYP代謝酵素を誘導するものはビタミンD (vitD) の異化を亢進させ, 骨代謝異常を来す。一方, 新規AEDが骨代謝に与える影響は少ない。今回我々は従来のAEDを長期内服しているてんかん患者20名の骨代謝異常について実態調査を行ったので報告する。【方法】5年以上にわたり従来のAEDを継続して内服し, 独歩で通院するてんかん患者20名 (男9 : 女11, 24~76歳, 平均年齢42.7歳) に第2~4腰椎・大腿骨の骨塩定量検査を行った。血清及び尿中の骨代謝マーカー (Ca, P, ALP, 25OH-vitD, NTX, TRACP-5b, 低カルボキシル化オステオカルシン) を測定した。同時に食物摂取頻度調査票を用いて骨代謝に重要な栄養素の一日摂取量を患者ごとに推算し, 関連性を検討した。【結果】第2~4腰椎のZ scoreは-3.6 ~ +2.4 (平均-0.13), 大腿骨のZ scoreは-1.6 ~ +2.0 (平均-0.15) であった。両者とも血清25OH-vitD値と正の相関関係を示した (Pearson検定, p<0.05)。血清25OH-vitD値とvitD摂取量の間には相関がなかった。【結論】従来のAEDを長期内服している本邦てんかん患者の一部は骨折ハイリスク群である。その骨代謝異常についてAED長期内服によるビタミンD異化亢進の影響を考慮する必要がある。

P-051-5

抗てんかん薬長期内服が長期臥床患者の骨代謝へ及ぼす影響について

¹兵庫中央病院 神経内科, ²神戸大学大学院医学研究科神経内科学
 ○辻佑木生¹, 久我 敦², 宮脇統一¹, 西本啓介¹, 戸根幸太郎¹, 河本邦彦¹, 二村直伸¹, 戸田達史², 陣内研二¹

【目的】従来の抗てんかん薬 (従来薬) のうちCYP450を誘導するものはビタミンD (VitD) 異化を亢進させ, 骨代謝異常をきたす。長期臥床患者の骨量は運動不足や日光暴露不足で低下しており, 抗てんかん薬によって骨代謝異常が増悪すると考えられる。従来薬が長期臥床患者の骨代謝に与える影響について報告する。【方法】90日以上臥床状態で, 5年以上従来薬を内服している患者 (男4名, 女4名) を抗てんかん薬内服群 (以下内服群) とし, 内服群と性別・年齢がマッチした抗てんかん薬を内服していない患者 (男4名, 女4名) を対照群とした。骨代謝マーカー (血中Alb, Cre, Ca, P, TSH, intact-PTH, 1,25(OH)2 VitD, NTX, 骨型ALP, 25(OH)2 VitD, TRACP-5b, intact-PTH, 低カルボキシル化オステオカルシン, 尿中Cre, Ca, P, NTX) を測定し, 超音波骨塩定量装置 (CM-200) で踵骨の骨塩定量検査を行い, 後方視的に検討した。【結果】内服群の原疾患は脳性麻痺 8名, 対照群の原疾患は脳性麻痺 5名, 筋強直性ジストロフィー 1名, デュシェンヌ型筋ジストロフィー1名, ミトコンドリア脳筋症 1名であった。内服群の薬剤数は単剤が3名, 2剤が3名, 3剤が2名であった。踵骨のT scoreは内服群で-3.8~0.2 (平均 -2.1), 対照群で-3.7~-0.7 (平均 -2.6) と, 群間で有意差を認めなかった。骨代謝マーカーは血清P値が内服群で有意に低値だった。【結論】内服群・対照群とも骨密度に有意差なく, 全体的に低値であり, 長期臥床の影響が強いと考えられた。ただ, 内服群では4例で活性型VitDを投与しており, 1,25(OH)2VitDが内服群で低い傾向にあったことから, 抗てんかん薬が骨粗鬆症のリスクになる可能性もあると考えた。

P-051-6

高齢者てんかん症例における投薬状況についての検討

大阪府立急性期・総合医療センター 神経内科
 ○穀内洋介, 清水幹人, 中嶋容子, 梶山祐太, 深田 慶, 澤田基一, 狭間敬憲

【目的】高齢者てんかんは65歳以上に認めるてんかんと定義される。近年, 我が国では, 高齢化に伴い高齢発症てんかん患者数が増え, さらに若年発症した患者の高齢化によって高齢者てんかん患者数が増加している。これまでの臨床研究の結果, 初回発作後の再発が多い, 意識障害や失語などの非痙攣症状が出現する頻度が高い, 原因として脳血管障害, 頭部外傷が多いという特徴が明らかになっている。ただ, 高齢てんかんに対する抗てんかん剤の使用について検討された研究は少ない。【方法】2010年4月1日から2013年7月1日に当院神経内科で加療した65歳以上のてんかん症例46例を対象とした。年齢, 性別, 基礎疾患などの基本情報, てんかん病型, 検査所見, 抗てんかん剤の投薬状況, 発作のコントロール状況, 薬剤の副作用について診療記録を用いて後方視的に検討した。【結果】平均年齢は76.8歳。その58%が女性であった。症候性てんかんの割合が58%と特発性42%に比べ多かった。症候性の原因疾患としては脳梗塞, 脳出血, 脳腫瘍が大部分を占めていた。特発性の病型として全般性と部分性は同程度の出現率であった。発作時の症状として意識消失, 痙攣が大部分にて認められたが, 一部に幻覚, 失語, 認知症様症状などの症状を呈した症例も認められた。脳波で異常波が認められたのは40%程度であった。治療としてバルプロ酸やカルバマゼピン単剤投与される割合が多く, 眠気やふらつきにより他剤に変更されていた。その半数が最終的に新規抗てんかん剤に変更されており, その9割にて症状の改善を認めていた。脳炎や蘇生後脳症後に発症した症例や非痙攣症状を呈した症例においては, 単剤投与による発作の調整は困難であり新規抗てんかん剤の併用が必要であった。【結論】高齢者てんかんは成人てんかんとは一部病態が異なるものと考えられた。非痙攣症状が顕著な症例には新規抗てんかん剤を積極的に使用することが有用と考えられた。

P-051-7

主要抗てんかん薬の処方動向から見るてんかん治療の変容について

大津赤十字病院 神経内科
 ○三枝隆博, 十川純平, 中奥由里子, 萩原麻衣, 村上 学, 松井 大

目的

近年, 相次いで国内承認・発売された新規抗てんかん薬により, てんかんに対する薬剤治療の選択肢は広がった。このため, 最近数年での抗てんかん薬の処方実態は, 大きく様変わりしている。そこで新規抗てんかん薬の登場による抗てんかん薬の処方動向を調べ, 治療方法の変化について解明することを目的とする。

方法

2008年4月から2013年9月までの期間で, 当院神経内科で各年度半期 (4~9月, 10~翌年3月) ずつの抗てんかん薬の処方実態を抽出し, 経時的な処方数の推移から, 処方行動の変化を検討した。結果 各抗てんかん薬の処方数は, それぞれカルバマゼピン (2008年上半期51名→2013年上半期91名, 78%増, 以下同様), バルプロ酸ナトリウム (111名→156名, 41%増), ソニサミド (16名→21名, 31%増), フェニトイン (12名→16名, 33%増), クロバザム (6名→17名, 183%増) などであった。調査期間中に上市された抗てんかん薬では, レベチラセタム (2013年上半期: 52名), ラモトリギン (23名) が新たに加わった。年齢別に検討すると, 特にレベチラセタムとラモトリギンで65歳以上の高齢発症例への投与患者数が多かった (26名, 10名)。実際の治療の中では, カルバマゼピンでは16名が全期間を通じててんかんとして加療を継続され, その発作頻度はdaily-weekly seizure (13%→0%), monthly seizure (19%→25%), yearly-rare seizure (38%→19%), seizure free (31%→56%) と推移した。

結論

5年半の経過で, 新規抗てんかん薬の導入とともに処方総数は増加した。治療法の拡大とともに, 新たな治療対象患者層が見出された可能性がある。また, 新規抗てんかん薬の登場後も発作転帰には総じて大きな変動がないとされるが, 一つの要因に投与対象患者に含まれる難治症例の偏りの影響が考えられる。今後の治療においては, 発作転帰とは別に, QOLの変化等で表される患者満足度を指標とした新たな治療目標を設ける必要がある。

P-051-8

レベチラセタム新規投与例についての検討 (単剤療法群を含めて)

¹塚共済病院 神経内科, ²横浜市立大学 医学部 神経内科
 ○中江啓晴¹, 土橋裕一¹, 山本良史¹, 田中章景², 城倉 健¹

【目的】新規抗てんかん薬は使用されるようになってから日が浅いため, 本邦における使用成績データを早急に収集する必要がある。本邦で保険適応が遅れている新規抗てんかん薬の単剤での使用成績データは, 特に必要性が高い。今回我々は, 新規抗てんかん薬の一つであるレベチラセタムについての使用成績を検討した。

【方法】2011年6月から2013年10月までの間に外来を受診しレベチラセタムの内服を開始したてんかん患者28例について, 後方視的に検討した。この中には患者の希望により結果的に単剤投与となった例も含まれた。

【結果】てんかん発作に対するレベチラセタムの有効率 (50%レスポンス率) は67.9%, 発作抑制率 (100%レスポンス率) は60.7%であった。28例中18例はレベチラセタム単剤療法であり, 単剤での有効率 (50%レスポンス率) は61.1%, 発作抑制率 (100%レスポンス率) は50%であった。最終的に脱落したものは全体では11例 (39.3%), 単剤群では8例 (44.4%) あり, アドヒアランス不良によるものが最も多かった。副作用による脱落は2例 (肝機能障害, 眠気) であった。

【結論】レベチラセタムは本邦においてもてんかん発作を抑制する効果が期待できる。今回の検討からは, 結果的に単剤療法の有効性も示された。また, 重篤な副作用は少なかった。以上から, レベチラセタムは本邦においてもてんかん治療の第一選択薬になり得ると考えられた。

P-051-9

小児期発症キャリアオーバーてんかん患者に対するレベチラセタムの使用経験

¹富士市立中央病院 神経内科, ²東京慈恵会医科大学 神経内科
○森田昌代¹, 河野 優², 井口保之²

【目的と方法】小児期発症てんかん患者が成人後も小児科で診療を継続するキャリアオーバー症例への対応が議論となっている。発作抑制の達成できていない難治症例をクリニックから当科へ紹介される機会は少なくない。レベチラセタムを併用し成果を得ている3症例について治療経過を報告する。【結果】症例1は13歳時発症全般てんかんの23歳男性。新生児仮死、アテトーゼ型脳性麻痺を呈するが軽介助のADLである。18歳転科時にはバルプロ酸服用下で小発作を1日3~6回連日認めた。天候、発熱、寝不足などの環境要因に発端を求めていたが、22歳時レベチラセタム2000mgで維持し月2~3回の発作回数に激減した。現在バラリンピック種目選手に推薦され練習に励んでいる。症例2は胎児仮死、頭蓋内出血、生後3カ月発症全般てんかんの27歳男性。25歳転科時カルバマゼピン、クロナゼパム服用下で連日大発作が5~6回みられていた。嚥下障害、吞気のためPEG、PEJを導入したが発作頻度は不変。レベチラセタム2000mg維持後は3カ月2回の頻度に減少した。症例3は滑脳症、脳性麻痺、全般てんかんの24歳女性。専門病院が遠方のため22歳時転科。インフルエンザ罹後より嘔吐を繰り返し、救急受診が頻回となった。フェニトインの副作用が疑われたが、レベチラセタム2000mg維持下で発作とともに嘔吐も消失し、一連のてんかん発作徴候であったことが確認された。【考察】小児科疾患診療に習熟していない状況で、長期経過の難治性てんかんとして既存抗てんかん薬が多剤併用されている症例を引き継ぐに当たっての経験を報告した。頻回発作が新規抗てんかん薬レベチラセタムにより安全にコントロールされており、家族の満足度も高い。症例の蓄積と至適用量の検討、忍容性、他の新規抗てんかん薬との比較など、今後の検討が望まれる。

P-051-10

脳卒中発症後の急性症候性発作-臨床的特徴と転帰-

¹安城更生病院 神経内科, ²中部大学 生命健康科学部
○川上 治¹, 古池保雄², 安藤哲朗¹, 杉浦 真¹, 加藤博子¹, 加藤隼康¹, 井汲一尋¹, 横井克典¹

【目的】脳卒中急性期に関連した急性症候性発作の臨床的特徴および転帰を明らかにするため、多数例での後ろ向き調査を行った。【方法】2002年5月~2007年4月までに当院に入院した脳卒中急性期(一過性脳虚血発作を除く)患者1273名(平均年齢72.5±11.4歳)を対象に、発症7日以内にてんかん性けいれん発作を発症した場合を急性症候性発作として抽出した。【結果】脳卒中急性期1273例中、30例(2.4%)で急性症候性発作を発症した。その原因疾患は、脳出血15例(50%)、アテローム血栓性脳梗塞6例(20%)、心源性脳梗塞6例(20%)、ラクナ梗塞0例(0%)、その他3例(10%)で、各疾患間に有意差を認めた(p<0.05, χ^2 test)。発作型は部分発作が多く、けいれん重積する例が多かった。脳波は29例で施行され、そのうち10例(34%)でてんかん性放電を認めた。発症30日後の転帰は、急性症候性発作群は、非発作群と比較して不良で、とくに複数の要因を合併した例で死亡例が多かった。発症2年間で非誘発性発作は5例、急性症候性発作は6例認められた。非誘発性発作症例では、慢性期においても脳波にててんかん性放電が認められる例が多かった。【結論】脳卒中急性期のけいれん発作はまれであるが、転帰不良例が多く、急性期治療に十分な注意が必要である。さらに、生存しても非誘発性発作を繰り返して、てんかん症候群へ移行する例、あるいは再度急性症候性発作を発症する例があり、長期間での経過観察が必要とされる。

P-052-1

ミトコンドリア異常症におけるMRSの検討

鹿児島大学病院 神経内科
○吉村道由, 平松 有, 森山宏遠, 牧 美充, 荒田 仁, 松浦英治, 高嶋 博

【目的】MELASをはじめとしたミトコンドリア異常症において、脳のMRSでのlactate peakを認めることは知られている。当科で経験したミトコンドリア異常症の患者に対し、MRSでのlactate peakの検出と、臨床診断、治療方向性の検討について検討した。

【方法】ミトコンドリアDNA異常や筋生検でのミトコンドリアを疑わせる所見を認め、頭部MRI・MRSを施行した患者13名について、血清・髄液の乳酸・ピルビン酸、MRSでのlactate peakのパターン、臨床診断、治療結果についてretrospectivelyに評価検討した。

【結果】中枢由来の症状を呈する症例では9名全例でMRSでのlactate peakを認めた。また、血清・髄液の乳酸・ピルビン酸の値にかかわらず、筋症のみの症例4名についても3名のMRSでlactate peakを認めた。呈した症例によっては、MRSでの異常を指摘しつつも、後に2回目の筋生検でミトコンドリア異常を指摘しえた症例もあった。その間にも脳卒中様発作を繰り返していた。

【結論】これまでミトコンドリア脳筋症の診断は、筋生検でのミトコンドリア異常や遺伝子異常が重視されているが、筋症状のみの場合でもMRSでのlactate peakを認める症例も認める。また、筋生検でミトコンドリア異常を指摘しえない時点でも、脳のMRSでのlactate peakを認める場合もあり、積極的なre-biopsyも検討すべきである。これらの場合に早期からL-アルギニンなどの治療介入が必要とされる可能性も示唆された。ミトコンドリア異常症におけるMRSでの評価は有用であると考えられ、peak値と臨床所見との相関など、文献的にも検討する。

P-052-2

低血糖による神経症状を呈した3例の3T MRIによる検討

¹新宮市立医療センター 神経内科, ²和歌山県立医科大学 神経内科
○中谷公美子¹, 石口 宏¹, 伊東秀文²

【目的】低血糖は様々な神経症状を呈することが知られており急性期脳血管障害の鑑別疾患として重要である。今回当院で経験した神経症候を呈した低血糖患者3例を3T MRIを用いて検討した。【対象】症例1は77歳女性。起床時からの意識障害、右不全片麻痺で救急搬送された。症例2は85歳女性。起床時より発語がなく救急搬送された。症例3は76歳男性。起床時からの意識障害で救急搬送された。【結果】異常覚知時から低血糖治療までの時間は症例1では1.5時間、症例2では3時間、症例3では11時間であった。3例とも糖尿病を合併しており複数の血糖降下薬を内服していた。神経学的検査では症例1は意識障害、右不全片麻痺を認めた。症例2は運動性失語、右中脳性顔面神経麻痺、右不全片麻痺を認めた。症例3は昏睡状態であった。3例とも血液検査で低血糖を認め、頭部MRIでは症例1は左放線冠から内包後脚、症例2は左内包後脚、症例3は両側放線冠から内包後脚に拡散強調画像(DWI)で高信号、ADC mapで低信号を認めた。症例3ではMR Spectroscopy(MRS)を施行した。関心領域(ROI)をDWIで異常を認めた左放線冠と正常対象として異常信号のない左後頭葉白質に設定し検討した。いずれの領域もCho/Cr、NAA/Crとも正常であり細胞障害やエネルギー代謝異常は認めなかった。症例1、2では血糖値補正後速やかに神経症状は改善し、症例3では血糖値補正後も意識障害が遷延したが徐々に改善し後遺症は残さなかった。3例ともDWI異常信号は後日消失していた。【結論】今回3例とも内包後脚を含む病変を認めこれまでの報告と同様であった。症例3は低血糖状態が他2例より長時間続いたことにより広範に異常信号を呈したと考えられた。3例とも後遺症を残さずDWI異常部位は消失し、症例3のMRSによる検討でも異常部位には器質的障害は認めず可逆性の病態が考えられた。低血糖脳症は診断が遅れると重篤な後遺症を残す疾患であり早期診断が重要である。

P-052-3

ビタミンB12欠乏における精神・神経症状の検討

獨協医科大学 神経内科
○岩波久威, 川崎亜紀子, 平田幸一

【目的】ビタミンB12欠乏における精神・神経症状の病態を検討する。【方法】ビタミンB12欠乏症により認知機能障害、歩行障害、痙攣、頭痛、末梢神経障害をきたした5例を対象に治療前後の臨床症状、検査所見、脳血流シンチグラフィの変化を比較検討した。【結果】平均年齢は44.3歳で偏食やアルコール多飲歴のある患者はいなかった。大球性貧血はおらず、2例で抗内因子抗体、抗壁細胞抗体が陽性であった。臨床症状は2例が消失、3例が改善した。脳血流シンチグラフィでは基底核、側頭葉、頭頂部を中心に血流の低下がみられ、末梢神経障害のみをきたした1例を除き治療後に血流が改善した。【結論】ビタミンB12欠乏症による神経障害は亜急性性脊髄連合変性症による感覚異常、歩行障害が有名であるが、その他にも記憶力障害や巧緻機能障害、インポテンシ、失調、起立性低血圧、嗅覚異常、味覚障害、幻覚妄想、錯乱、視覚障害などが報告されている。今回検討した5症例はいずれも亜急性性脊髄連合変性症をとまなっていない。脳血流シンチグラフィにおいて血流の改善がみられた理由はビタミンB12欠乏により二次的に増加した遊離ホモシステインによる血管内皮細胞への影響、あるいはメチルマロン酸の上昇による脂肪酸合成障害、メチオニンの低下によりミエリン鞘のメチル化の障害による脳の代謝障害と考えた。ビタミンB12欠乏症による精神・神経症状はますます明確にされていない点が多い。今後病態の解明のためにも典型的な所見がなくとも、本疾患を疑い診断すると同時に治療の前後で画像的評価、検討をおこなうことが必要であると考えた。

P-052-4

ビタミンB12欠乏2症例の検討

J Aとりで総合医療センター 神経内科
○赤座実徳, 板谷早希子, 鈴木基弘, 堀 匠, 小林 禰, 富満弘之, 新谷周三

【目的】ビタミンB12(VitB12)欠乏は亜急性性連合性脊髄変性症、末梢神経障害に加え、進行例では認知機能低下や視神経障害も生じると言われるが、近年は症例も少なく、詳細に検討した報告は少ない。【方法】徐々に四肢末梢の感覚障害や歩行困難が進行し、頸髄MRIにて後索にT2高信号を認め、VitB12低値から亜急性性連合性脊髄変性症と診断した2症例にて、電気生理学的検査(末梢神経伝導検査(NCS)、上肢体性感覚誘発電位(SEP)、pattern reversal 視覚誘発電位(VEP))も施行し病変の広がり、治療効果を検討した。【結果】症例1は50歳男性。上下肢の軽度の感覚障害あり、頸髄C2-4の楔状束にほぼ局限してT2延長病変を認め、VitB12<50pg/mlであった。NCSで感覚神経伝導速度の遅延、振幅低下を認め、治療後は伝導速度の改善を認めた。上肢SEP、VEPは正常範囲内であった。症例2は87歳男性。四肢の運動感覚障害に加え、改訂長谷川式知能スケール(HDS-R)13点と認知機能低下も認めた。VitB12<50pg/mlであり、頸髄C1-6後索にT2延長病変を認め、上肢SEPで中枢神経伝導時間延長、VEPでP100潜時延長(左135ms, 右139ms)を認めた。VitB12投与後、運動感覚障害に加え、認知機能も改善し(HDS-R 19点)、VEPのP100潜時短縮も認めた(左114.9ms, 右107.1ms)。【結論】VitB12欠乏によるMRIでの脊髄病変は初期であれば楔状束のみに局限することがある。また、進行すると認知機能低下や視神経障害も呈するが、早期の適切な治療により改善する。

P-052-5

ビタミンB12欠乏性大脳白質脳症の臨床的検討

和歌山県立医科大学 神経内科

○中山宜昭, 森めぐみ, 宇本麻衣子, 森田修平, 梶本賀義, 村田顕也, 伊東秀文

【目的】ビタミンB12(VB12)欠乏性大脳白質脳症の臨床的特徴を明らかにする。
 【方法】当科で経験したVB12欠乏性大脳白質脳症患者4名(男性2名, 女性4名, 平均57.5歳)を対象に, 診療録を用いた後向き検討を行った。
 【結果】主症状は歩行時のふらつき(3名), 構音障害(2名)であり, その他, 暴言・異常行動・幻覚等の精神症状, 反応の低下などを認めた。神経学的所見として, 意識レベル低下(昏迷)を1名で, 軽度の認知機能障害(失見当識, 短期記憶障害など)を2名で認めた。また, 小脳性失調を2名, 感覚性失調を1名, 錐体路徴候を3名, 腱反射低下を2名で認めた。全例で血清中VB12低値を認めたが, 血清総ホモシステイン上昇を認めたのは1名のみであった。貧血は3名で認められた。頭部MRI T2強調画像では, 全例両側大脳深部白質にびまん性に高信号を認めたが, 高信号の程度は症例により様々であった。小脳障害所見を認めた2名のうち1名では両側中小脳脚に信号異常を認めた。脊髄MRI検査を3名で施行したが, いずれも髄内に異常信号は見られなかった。各症例におけるVB12欠乏の原因は, 胃切除の既往, 抗内因子抗体陽性, 慢性萎縮性胃炎, 極端な食事制限が想定された。VB12の補充(3名で筋注, 1名で経口内服)にて, 最も早い症例では1週間後, 他の症例では1~2ヶ月後に症状の改善を認めたが, 頭部MRI画像の改善を認めたものは1名のみであった。
 【結論】VB12欠乏性大脳白質脳症の臨床像として, 小脳障害や深部覚障害による歩行時のふらつきが特徴的である。本症は治療可能な疾患であることより, 失調性歩行を呈し大脳白質病変を有する症例では, 本症を鑑別する事が重要である。

P-052-6

アミロイドーシス診療体制構築事業の2年間の取り組み

¹熊本大学医学部附属病院 アミロイドーシス診療体制構築事業, ²熊本大学大学院生命科学研究部 神経内科学分野

○大林光念¹, 田崎雅義², 三隅洋平², 植田光晴², 山下太郎², 安東由喜雄²

【目的】平成24年4月に当院に開設したアミロイドーシス診断事業の2年間の活動実績と今後の展望について報告する。
 【方法】平成24年4月から平成25年12月15日までの21か月間に, 同事業に診断を依頼された全例を対象に, 依頼元の診療科や病型診断結果の内訳, 対象患者が呈する神経症候の有無や種別を詳細に検討した。
 【結果】(1)21か月間に受けた診断依頼総数は576件に及んだ。(2)依頼元としては, 神経内科が18.7%と最も多かった。(3)病型の内訳をみると, ALアミロイドーシスが39.1%と最も多く, 老人性全身性アミロイドーシス(SSA), トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー(TTR-FAP)の順に続いた。(4)手根管症候群が存在した患者がSSAであった頻度(73.3%), 四肢末梢の感覚運動障害や各種自律神経障害を呈する患者がTTR-FAPであった頻度(66.7%)は, 予想通り高かった。しかし, 中には心症状のみを呈するTTR-FAP患者, 臨床的に運動神経疾患が強く疑われながらTTR-FAPであった患者, 感覚障害に加え高度の自律神経障害を認めるALアミロイドーシス患者などもみられ, 神経学的観点からみてもアミロイドーシスのphenotypeの多様性が再認識された。その一方で, 主治医がTTR-FAPを強く疑い, 診断を依頼してくるケースでの診断陽性率は, 平成25年11月末日現在で66.7%と, 開設当初3ヶ月時点の33.3%と比べ大きく上昇した。(5)TTR-FAPに関しては, 世界初の変異型を1家系(Thr59Arg), 国内初の変異型を3家系(Ala45Asp, Leu55P, Glu89Lys), それぞれ発見した。
 【結論】アミロイドーシス診断事業は, 本症の早期診断, さらにはアミロイドーシスという疾患の啓蒙にも貢献しうる有意義なシステムであることが確認された。今後も神経内科学分野との連携の元, 本システムを更に充実させる必要がある。

P-052-7

老人性全身性アミロイドーシス患者の神経症状に関する検討

信州大学病院 脳神経内科, リウマチ・膠原病内科

○中川道隆, 関島良樹, 池田修一

【目的】老人性全身性アミロイドーシス(SSA)は, 野生型トランスサイレチン(TTR)関連のアミロイドが心臓を中心とした全身臓器に沈着する予後不良な疾患である。剖検例では, 80歳以上の12~25%に心臓へのTTRアミロイド沈着が認められると報告されているが, 根本的な治療法が存在しないため積極的に臨床診断されることは少ない。しかし, 家族性アミロイドポリニューロパチーの新たな治療薬として注目されているTTR四量体を安定化薬や遺伝子治療は, SSAに対しても有効性が期待され, 今後は早期診断が重要となる。本研究の目的は, SSAにおける神経症状の特徴を解析し, 本症の早期診断に結びつけることである。
 【方法】対象は当科で過去9年間にSSAと診断した患者22名(男性15名, 女性7名)。各症例の発症年齢, 診断時年齢, 初発症状, 臨床像, 臨床検査所見, 画像検査所見, 生検組織の病理像を後方視的に検討し, 本症における神経症状の特徴を解析した。
 【結果】22名の患者の発症年齢は70.5±9.6歳。診断時年齢は, 76.3±6.9歳。初発症状は手根管症候群(CTS)が最多で12名(56.0%)。更に6名(28.0%)が経過中にCTSを発症した。この他に, 経過中に心原性脳塞栓症と考えられる虚血性脳卒中を3名に認めた。神経学的に臨床症状としては, 心不全を全例, 心房細動などの不整脈を13例, 腎機能障害を6例, 腎梗塞を1例で認めた。
 【結論】SSA患者ではCTSの合併頻度が高く, 本症の早期診断において重要な所見である。

P-052-8

成人型シトルリン血症患者の内科的治療戦略: 低炭水化物食と経口ビルビン酸の有効性

¹信州大学病院 脳神経内科, リウマチ・膠原病内科, ²熊本大学生命資源研究・支援センター

○矢崎正英¹, 福島和広¹, 池田修一¹, 佐伯武輝²

【目的】成人型シトルリン血症(CTLN2)は, シトルリン欠損症患者の臨床病型で最重症型であり, 以前は多くの患者が, 脳症の悪化から死亡していた。肝移植療法は, 本症に対して非常に有効な治療法として確立されている。一方, 本症に対する内科的な治療戦略は, 未だ確立できておらず, 今回自験例CTLN2患者の治療経験から, 内科的治療法, 特に低炭水化物食と経口ビルビン酸ナトリウム療法の有効性について検討した。【方法】CTLN2患者15名(男性9名・女性6名)に対し, 炭水化物制限食(炭水化物熱量比40-45%)と経口ビルビン酸(平均7.19±2.12g/day: 4-15g/day)の投与を行い, 臨床経過の観察から, 治療法の有効性を検討した。【結果】15名のCTLN2患者において, 最長で1か月, 最長で6年経過観察を行った。投与前後の肝性昏睡度(1-5度: 犬山分類)の比較では, 投与前の平均昏睡度が3.87±0.64度であったが, 治療開始後は1.53±1.68と有意に改善した。12名の患者(80%)で, 脳症発作頻度の低下, 脳波所見の改善が認められた。投与前後の検査データの比較では, 血漿アンモニアが投与前246.6±89.8mg/dlであったが, 投与前は125.7±137.9mg/dlと低下していた。血漿シトルリン値は, 投与前が670.0±51.8nmol/ml, 投与後が454.3±325.8 nmol/mlであった(正常40nmol/ml以下)。3名については, 投与後も発作を繰り返し, 肝移植を施行している。全例重篤な副作用は, 今のところ認められていない。【結論】約80%の患者に有効性が認められた。重篤な副作用もなく, 炭水化物制限食と経口ビルビン酸投与は, まず試みられる治療法と考えられる。

P-052-9

本邦における神経フェリチン症の実態調査

¹東京都健康長寿医療センター 神経病理学研究, ²慶應義塾大学医学部 放射線診断科, ³広島市民病院 神経内科, ⁴厚生労働省難治性疾患等克服研究事業

○高尾昌樹¹, 百島祐貴², 山脇健盛³,神経フェリチン症の実態調査と診断基準の構築に関する研究班⁴

【目的】神経フェリチン症は, フェリチン軽鎖遺伝子変異により, 多彩な錐体外路徴候, 錐体路徴候, 認知障害を長期に認め, 頭部MRIで両側基底核の変性所見を来すことが特徴である。本邦での実態は明らかではなく, 診断指針を作成し, 実態調査を行う。
 【方法】全国の主な神経内科(716施設)および日本神経放射線学会員(403人)に対しNF例の有無, 臨床症候, 画像所見の調査を施行。さらに, NF例(疑いを含む)を有する主治医参加により, 臨床, 画像に関して個別に症例検討会を施行することで, 確定診断の支援を行い, 実態を検討した。
 【結果】以下の項目からなる診断指針を作成した。臨床症候: 1) 振戦, 小脳失調, 錐体路徴候, 錐体外路徴候, 認知障害を認める。2) 20歳代から発症することがある。3) 1)の症状は, 数十年にわたって, 緩徐に, 様々な程度で出現する。4) 家族歴があることがあるので, 慎重に確認する。画像診断: 頭部MRIのT2強調画像で, 大脳基底核に中心が高信号, 周囲が低信号の病変を認め, 周囲の低信号病変はT2*強調画像あるいは磁化率強調画像(SWI)で明瞭となる。調査票の回収率は神経内科施設33.7%, 日本神経放射線学会員20.3%であった。そのなかでNF確定・疑い例の存在が15例あった。主治医参加の検討会を6例に施行。3例は遺伝子変異を含めNF確定例が存在し, 1例では新規変異が確認された。残り3例は画像的に類似所見があるものの否定的で, 遺伝子学的にも陰性。1例は剖検によりミトコンドリア脳筋症と診断された。
 【結論】本邦における, NFは稀ではあるものの一定数存在する可能性がある。作成した診断指針により疑い例をひろいあげ, 確定あるいは除外診断へ導くことが可能で, 指針に示した特徴的なMRI基底核所見は, 他に鑑別される疾患があるものの, 本症を疑うきっかけとなる。NFは鉄と神経変性における病態解明にも繋がる疾患であり, 今後の継続的な症例の蓄積が重要である。

P-052-10

セフェビム脳症の臨床的特徴と治療法の検討

¹亀田総合病院 神経内科, ²亀田総合病院薬剤部, ³亀田総合病院感染症科

○難波雄亮¹, 梶 誠兒¹, 松本早矢香², 馳 亮太³, 片多史明¹, 佐藤 進¹, 柴山秀博¹, 細川直登³, 福武敏夫¹

【目的】第四世代セフェム系抗生物質であるセフェビム投与により, 薬剤性脳症を来すことが報告されている。当施設で実際にどの程度のセフェビムによる薬剤性脳症が発症しているかを調査し, その臨床的特徴と治療法について検討した。
 【方法】2007年4月1日から2013年9月30日の期間で, 当入院院中の患者でセフェビム投与中の患者を後ろ向きにカルテより調査した。その中より臨床症状・血液検査・頭部画像・脳波施行し, セフェビム脳症と診断される患者を同定し検討した。
 【結果】セフェビム投与患者数は2253人であった。そのうち血液検査・頭部画像・脳波まで施行されている患者は234人(10.3%)で, 平均年齢74歳であった。既往症・臨床経過・症状を考慮し, セフェビム脳症と診断された患者は, 27人(11.9%)であった。セフェビム脳症と診断された患者のセフェビム投与量は, 全例の患者でクレアチニンクリアランスをもとに用量調整が行われていた。セフェビム投与時点で腎機能障害(eGFR60ml/分未満)を来している患者は, 22人(81.4%)であった。セフェビム脳症患者の臨床症状は, 昏迷22人(81.4%)・傾眠5人(18.6%)・ミオクローヌ14人(51.8%)・保続3人(11.1%)・間代性痙攣3人(11.1%)であった。セフェビム脳症患者の治療は, セフェビム投与中止が全症例で行われた。セフェビム脳症患者の中で, 抗てんかん薬の投与は9人(33.3%)で行われた。セフェビム脳症の患者のうち, 23人(85.2%)は治療に反応し改善し, 4人(14.8%)は改善せず死亡している。【結論】セフェビム脳症は, 他の代謝性脳症や脳卒中を含めた器質的頭蓋内疾患などを除外した上で診断する必要がある。臨床的特徴としては, 意識障害・不随意運動を来とし, 薬剤投与中止で症状が改善するという特徴が判明した。治療法は, 抗てんかん薬の投与を行わずにセフェビム投与中止のみで比較的速やかに症状が改善する可能性が示唆された。

P-053-1

第二世代シークエンサーによる低K性周期性四肢麻痺の遺伝子解析

¹鹿児島大学病院 神経内科, ²大勝病院○迫田俊一¹, 有村由美子¹, 有村公良², 樋口雄二郎¹, 崎山佑介¹, 高嶋博¹

【目的】第二世代シークエンサーを用いて低K性周期性四肢麻痺患者(HOKPP)の遺伝子解析を行う。

【方法】HOKPP患者44症例の遺伝子解析として、Caチャンネル(CACNA1S), Naチャンネル(SCN4A), Kチャンネル(KCNJ2)を対象とし、全エクソンの配列を第二世代シークエンサー-MiSeqを用いて調べた。

【結果】遺伝子変異陽性は10症例(CACNA1S: 7, SCN4A: 2, KCNJ2: 1)で、CACNA1SのR528Hが5症例とhot spotを示した。遺伝子変異陽性群は変異陰性群の34症例と比較して、家族歴の陽性率が高い、発症年齢が早い、発作時のK値が低い、などの特徴がみられた。

【結論】HOKPPの遺伝子変異陽性率は23%で欧米と比較するとかなり低率であり、本邦の原因遺伝子の多様性を示唆した。また、KCNJ2陽性の症例にはAndersen-Tawil症候群に特徴的な所見はなく、KCNJ2をHOKPP遺伝子解析に含める必要性を示した。

P-053-2

筋生検にて診断しえた自験10例の慢性ミオパチー型筋サルコイドーシスの臨床特徴

名古屋大学 神経内科

○前嶋伸哉, 野田成哉, 野田智子, 中西浩隆, 伊藤瑞規, 小池春樹, 木村正剛, 祖父江元

目的: 筋サルコイドーシスは無症候性, 症候性にわかれ, 症候性はさらに腫瘍型, 慢性ミオパチー型, 急性・亜急性筋炎型に分類される。慢性ミオパチー型は稀であり, その特異的所見は現在まで報告されていない。今回我々は, 自験10例の慢性ミオパチー型筋サルコイドーシスの診断に資する特異的所見の有無を調査した。

方法: 当院にて1993年~2013年の期間にて筋生検で病理学的確定診断された慢性ミオパチー型筋サルコイドーシス自験10例について, 各々の臨床経過, 検査所見を比較し, 診断上有用な所見について検討した。

結果: 10例の慢性ミオパチー型では, 1例の男性と9例の閉経後女性であり, 筋力低下が10例, 筋萎縮が8例, 筋痛が2例みられた。また, CK値上昇は5例で, 筋電図所見が筋原性変化を示した症例が5例で, 典型的なミオパチーの経過を示している症例は半数にも満たなかった。CT画像所見, MRI画像所見では, 筋萎縮像を9例, 筋組織内炎症所見を7例認めた。Gaシンチを7例, PET-CTを1例施行し, 4例の骨格筋に集積像を認めたが, 残りの4例は骨格筋に集積像はなかった。筋病理所見では, 10例ともサルコイド結節を認めた。治療に関しては, ステロイド導入したのが8例であったが, ステロイドの効果があったのは5例でありその内の4例のみしか良好な経過を得ていない。残りの1例は, 一旦, 筋力の改善があったが, 症状の再発によりADLが悪化した。残りの3例は筋力の改善なくADLも著変なかった。ステロイドの効果があった5例は, 筋症状発症から治療開始までの期間が2年以内であった。

結論: 慢性ミオパチー型筋サルコイドーシスの診断に資する特異的所見はなく, 筋生検以外では診断に至る方法はない。治療開始が早いほど進行性の筋力低下が治療によって抑えられるため, 特異的所見がなくとも単なる廃用や不定主訴とせず, 慢性ミオパチー型の早期診断, 治療は極めて重要であるということがうかがえる。

P-053-3

悪性リンパ腫による神経合併症の臨床病態の検討

¹名古屋市立西部医療センター 神経内科, ²名古屋市立西部医療センター 血液内科○片田栄一¹, 宅間裕子¹, 上松則彦¹, 小椋啓加², 稲垣 淳², 脇田充史²

【目的】悪性リンパ腫(ML)の神経合併症に神経リンパ腫症(NL)と血管内リンパ腫(IVL)があり, 臨床病態を検討した。【方法】症例は2011年5月1日から2013年10月1日まで当院血液内科でMLと診断された135例の内, 神経合併症を呈した6例につき後方視的に検討した。【結果】症例1:56歳, 男性。両下肢痛・歩行障害。CDDPで治療後6か月に左精巣腫瘍が出現し, diffuse large B-cell lymphoma(DLBCL)と診断。R-CHOPと大量MTX療法で一時改善するが脳神経症状が出現。症例2:76歳, 男性。左下肢痛, 歩行障害。1か月後に左後腹膜腫瘍による椎体進展する腫瘍性病変がDLBCLと診断し, R-CHOP施行するも3か月後に死亡。症例3:89歳, 女性。左視力低下。眼窩原発腫瘍を認め, 皮下腫瘍生検でNLと診断し, 放射線療法でR-CHOPで改善した。症例4:75歳, 男性。顔面のしびれ。複視。脳神経麻痺の精査で腎腫瘍, 生検でNLと診断。R-CHOPと大量MTXで部分寛解後, 四肢不全麻痺と脳神経症状が悪化。症例5:75歳, 男性。めまい。急性期脳梗塞で加療中, 脳MR I所見の悪化。発熱, LDH高値からランダム皮膚生検で, IVLと診断。発症3週より, R-CHOPで改善した。症例6:64歳, 男性。下肢リンパ節腫脹, ふらつき。脳MRIで右頭頂部病変, 皮下腫瘍生検より脳MLと診断。発症2か月より大量MTX療法で改善した。【結論】病態としてNLは4例, IVLは1例, 脳MLが1例であった。神経症状発現時の血清LDL高値は全例で, sIL-2R高値は83%であった。早期診断・治療に至った症例の予後は良かったが, R-CHOPの効果は症例で差があった。NLの約73%は生検または剖検で病理診断される全身性MLに先行するとされ, MLの神経合併症を念頭に鑑別する際に, 血清LDL, sIL-2Rは参考になる。

P-053-4

末梢神経障害が初発症状であった悪性リンパ腫(neurolymphomatosis)の4例

自治医科大学附属病院 内科学講座 神経内科学部門

○林 夢夏, 滑川道人, 角田顕子, 益子貴史, 小野さやか, 中尾絃一, 安藤喜仁, 澤田幹雄, 嶋崎晴雄, 松浦 徹

【はじめに】悪性リンパ腫の末梢神経浸潤はneurolymphomatosis (NL)と呼ばれ, 痛性の多発性単神経障害や神経根障害をきたす。自験例4例に文献的考察を加えて報告する。【症例1】67歳女性。3ヶ月前から左下腿前面・右前腕に疼痛をともなう多発性単神経障害が出現。PSL投与され若干の改善が得られた。退院2ヶ月後から左Horner徴候が出現し, 胸部CT検査にて左肺尖部に腫瘍影を確認。PETにて上下顎骨・肺・乳腺・腋窩リンパ節・腸腰筋に異常集積を認め, 乳房生検でdiffuse large B cell lymphoma (DLBCL)と診断された。【症例2】75歳女性。6ヶ月前から右上肢の筋力低下と疼痛, 2ヶ月前から右動眼神経麻痺が出現した。入院時には右顔面神経麻痺も認めた。顔面神経麻痺の増悪に対しPSL開始され, 漸減中に右下顎部の皮疹が出現し, 生検でDLBCLと診断された。【症例3】73歳男性。1ヶ月前から左右非対称の両下肢筋力低下と痛みの強い感覚障害が出現。立位不能となり緊急入院した。MRIにて馬尾に造影効果を認め, 髄液検査では細胞152(全て単核球)/mm³, 蛋白200 mg/dl, 髄液中sIL-2R 3610 U/mlであった。髄液細胞診はclass IV, 髄液フローサイトメトリーでB細胞性リンパ腫と診断された。【症例4】75歳男性。2ヶ月前に左動眼神経麻痺が出現した。自然軽快したが, 新たに右動眼神経麻痺が出現した。体表リンパ節の腫脹があり, 内視鏡検査で胃・十二指腸に潰瘍と隆起性病変を認めた。生検でマントル細胞リンパ腫と診断された。【考察】末梢神経浸潤が初発のリンパ腫では, 血清LDH・sIL-2R・髄液所見が正常の場合があり, 診断に苦慮する。安易なステロイドの使用によりリンパ腫の発覚が遅れる可能性もある。特に痛みの強い多発性単神経障害および脳神経麻痺に遭遇した場合, 血管炎とともにNLを積極的に疑い, 全身皮膚所見の再確認およびMRIやPETなどによる全身検索が強く勧められる。

P-053-5

当科におけるcrowned dens syndrome 4例の検討

東京通信病院 神経内科

○日出山拓人, 佐々木拓也, 徳重真一, 園生智弘, 田中真生, 川辺美徳, 前川理沙, 椎尾 康

【目的】Crowned dens syndrome (CDS)は, 環軸関節の偽痛風発作であり, 軸椎歯突起周囲の軟帯にピロリン酸カルシウム結晶が沈着する疾患である。当科で経験したCDS4例の特徴を明らかにする。【方法】当科において2010年7月から2013年8月までの3年間(総入院 314.7±5.1人/年 (mean ± SD, 以下同))でCDSと診断された4例の特徴を年齢, 性別, 臨床徴候, 検査結果などから検討した。【結果】4例は全て女性で, 年齢は64.8±22.7歳, 頸部痛は全例に認められ, 頸部回旋困難を伴っていた。また, 発熱は75%に認められ頭痛或いは頸部痛が自覚されてから痛みのピークまでは10.5±5.7日多くは日常生活が不自由となり, 受療動機となっていた。既往歴, 生活歴には一定の傾向は無かったが, 75%が8月中旬に発症していた。受診時に特徴的な検査所見は, 白血球上昇(10950±3122/μl), CRP上昇(9.5±6.3 mg/dl), 赤沈亢進(87±41 mm/hr)であり, 一方で甲状腺機能は正常, リウマチ因子や抗核抗体は陰性であった。いずれも頸椎単純写真では石灰化病変を認めず, 単純CT画像或いは単純CTの再構成画像で軸椎の歯突起周囲にリング状の石灰化像を認め, 25%で症状改善後石灰化が消失した。他関節に石灰化沈着を確認し得た症例は50%であった。全例で非ステロイド抗炎症薬が有効で, 自覚症状の改善まで3.0±1.4日, 症状消失まで10.3±3.3日, 白血球正常化まで4.8±1.7日, CRP陰性化まで18.8±8.0日, 赤沈正常化には30日以上を要した。【結論】CDSは, 発熱, 頸部痛, 炎症所見を示し, 患者のADLを大きく阻害する。高齢女性に多く, 頸部痛と発熱による消耗で長期臥床や廃用予防を求することも少なくない。本疾患は非ステロイド抗炎症薬が有効であり, 2週間以内に速やかな改善が得られること, 単純CTで特徴的な所見が得られることが多いため, 日常診療を行う中で, 頸部痛を伴う発熱疾患の鑑別疾患として, 本疾患を常に念頭におく必要があると考えられた。

P-053-6

Pregabalinにより陰性ミオクローヌスを呈した2症例の臨床像と表面筋電図

国立病院機構 京都医療センター 神経内科

○吉永健二, 安田 謙, 端祐一郎, 村瀬永子, 大谷 良, 中村道三

【目的】Pregabalinは神経障害性疼痛に対する第1選択薬として頻用される。今回我々はPregabalinにより誘発された陰性ミオクローヌス(NM)の症例を経験したため, ここに報告する。【方法】Pregabalin内服中にNMを生じ, 内服中止のみで速やかに改善を認め, その他に原因を認めなかった症例を上記と診断した。2症例について, 臨床経過, 各種検査結果(頭部画像, 体性感覚誘発電位: SSEPs, 脳波)および表面筋電図を提示する。【結果】症例1: 71歳, 男性, 体重50 kg, eGFR 40 ml/min/1.73m²。腰椎椎間板ヘルニアによる左下肢の疼痛に対してPregabalin 150 mgを内服し, その5日後より手足のびくつきと膝くずれが出現した。NMと診断し, 脳波では先行する棘波は認められなかった。内服中止により, 2日後には完全に消失を認めた。SSEPsでは明らかなgiant SEPは認めず, 血液検査, 頭部MRIでも特記すべき異常を認めなかった。症例2: 74歳, 女性, 体重61 kg, eGFR 70 ml/min/1.73m²。肺炎肺腫による右腕神経叢障害の疼痛に対してPregabalinが開始となったが, 300 mg/日に増量した頃から四肢のびくつきが出現した。150 mg/日に減量されてやや軽減したが, その後も2ヶ月間消失をみなかった。NMおよび陽性ミオクローヌスを認め, 内服を中止したところ, 2週間後の再診時には症状の消失をみた。SSEPsでは明らかなgiant SEPは認めず, 血液検査, 頭部CT, 脳波検査でも特記すべき異常を認めなかった。<多チャンネル表面筋電図>いずれの症例も, 単肢間ではNMが同期していたが, 同側上下肢間では非同期であった。【結論】薬剤性ミオクローヌスは抗菌薬, 抗うつ薬, 抗パーキンソン病薬や抗てんかん薬などでしばしば認められるが, Pregabalinでは報告が少ない。また一般に皮膚性であり, 症状は多発性と考えられる。こうした多チャンネル表面筋電図の報告はほとんどないため, ここに提示する。

P-053-7

生物学的製剤登場後に経験した悪性関節リウマチの臨床的検討～末梢神経炎を中心に～

信州大学 脳神経内科 リウマチ・膠原病内科
○岸田 大, 下島恭弘, 石井 亘, 池田修一

【目的】悪性関節リウマチ (MRA) は、関節リウマチ (RA) に血管炎による多発単神経炎など多彩な関節外症状を合併する疾患である。RAにおいては、近年生物学的製剤の登場により治療戦略が劇的に変化しているが、MRAでも同様の変化がみられている。今回我々は、生物学的製剤登場後に当科で経験したMRA症例の臨床症状や治療について検討した。【方法】生物学的製剤登場後に当科で治療を行ったMRAの9症例について、診療録を調べ臨床的な検討を行った。【結果】症例は男性2例、女性7例で、RAの平均発症年齢は47.2±22.3歳 (16-85歳)であった。また、RA発症からMRA診断までの平均期間は10.4±9.3年 (0.5-27年)であった。9例中7例 (77.8%)で下肢を中心とした筋力低下、感覚障害を認め、いずれも末梢神経伝導速度検査では振幅の低下を認め、血管炎に伴う軸索障害が疑われた。また皮膚疹や潰瘍などの皮膚症状を4例 (44.4%)に、漿膜炎を3例 (33.3%)に認めた。治療は7例でパルス療法を含む副腎皮質ステロイドの増量が行われたが、効果不十分のため3例で生物学的製剤、2例でシクロホスファミドの投与を行った。全症例で治療により症状の改善が認められた。【結論】生物学的製剤の登場以前は、MRAに対しては高容量ステロイドを中心とする治療が行われていたが、多発単神経炎や全身性の難治性血管炎により日常生活動作が高度に制限される症例を多く認めていた。今後、RAの治療においては神経症状などの関節外症状の合併に注意し、疾患活動性に応じて早期より生物学的製剤を含めた治療強化を行うことにより、MRAの治療成績も向上が期待できると考えられた。

P-053-8

神経疾患における免疫抑制剤使用とB型肝炎ウイルス再活性化のリスク

国立病院機構災害医療センター 神経内科
○宇野佳孝, 伊藤陽子, 大林正人, 三明裕知

【目的】近年、悪性腫瘍や自己免疫疾患に対する治療の高度化、抗体医薬などの進歩と使用の増大に伴い、治療前に十分なB型肝炎ウイルス(HBV)再活性化のリスク評価が求められている。【方法】2013年任意月における神経内科外来診療で、免疫抑制剤を使用または過去に使用した症例につき、原病、治療薬、年齢や性別、既往症、HBV関連抗原の測定の有無・肝機能、予後などにつき検討した。【結果】1ヵ月延べ外来患者数948人、うち免疫抑制剤の使用を63例に認めた。原病として筋無力症14例、多発性硬化症11例、多発筋炎4例、ベル麻痺4例、リウマチ性多発筋痛症4例、視神経脊髄炎3例、アレルギー性肉芽腫性血管炎2例、その他21例であった。使用薬剤としては副腎皮質ステロイドが57例、メトトレキサート2例、その他3例であった。副腎皮質ステロイド使用量の中央値は8.75 mg/日であった。HBs抗原は32例で陰性であったが31例で未測定であった。多発筋炎に対して副腎皮質ステロイド投与を行った1例で肝障害が出現。HBs抗原は陰性であったが、追加検査でHBs抗体およびHBe抗体陽性でありHBV再活性化の可能性が考えられた。しかしHBV-DNAは陰性でありHBVの再活性化は否定された。薬剤性肝障害として副腎皮質ステロイドを含めた被疑薬を減量・中止し、原病の増悪なく肝機能も正常化傾向となった。その後、定期的にHBV-DNA測定をフォローを行った。【結論】ウイルス肝炎のスクリーニングとして行われるHBs抗原検査のみでは、免疫抑制剤使用によるHBV既感染者におけるde novo B型肝炎のリスクは否定できない。神経内科領域でも免疫抑制剤による治療前にHBe抗体、HBs抗原・抗体、HBV-DNA測定が必要である。

P-054-1

徒手筋力検査と振動覚検査の改良によるベッドサイドでの腰椎病変部位同定

¹高知大学病院 老年科・循環器・神経内科講座、²NHO大牟田病院 神経内科、³NHO大牟田病院 放射線科
○古谷博和¹, 森田ゆかり¹, 大崎康史¹, 荒畑 創², 渡邊暁博², 笹ヶ迫直一², 藤井直樹², 熊副洋幸³

【目的】ベッドサイドでの腰椎病変診察手技の精度を上げるため、これまでに徒手筋力検査(MMT)と振動覚検査(VS)を改良することを提唱してきたが、今回その方法で同定した腰椎病変部位と、画像所見で同定した病変部位を比較検討した。【対象】対象は2008年から2013年までに腰痛で受診し、神経学的診察と画像検査で腰椎神経根症と診断された78名(男性34例、女性44例)。通常のMMTに縫工筋の筋力検査を加え、さらに下肢の内果と外果の振動覚の差を比較することで、病変レベルを最大で3ヶ所決定した。一方放射線科専門医が個別に腰椎MRI画像から障害の激しい部位を最大3ヶ所まで同定した。【結果】78例中双方の診断が完全に一致した症例は5例(6.4%)、病変3ヶ所中2ヶ所が一致した症例は29例(37.2%)、1ヶ所が一致した症例は33例(42.3%)、全く一致しなかった症例は11例(22.9%)であった。【結論】MMTと振動覚検査の感度を上げることによって、7割近くの腰椎神経根症の病変部位の決定でMRI検査に近い診断結果を得ることが出来た。この手技は多くの病変を合併している高齢者や、訪問診療などのベッドサイドの診療で、腰部の病変を有する患者の診察に役立つと考えられる。

P-054-2

胸部脊髄症の臨床的検討

¹東京都立神経病院 脳神経内科、²東京都立神経病院 脳神経外科
○近藤円香¹, 小出玲爾¹, 中野今治¹, 高井敬介², 谷口 真²

【目的】胸椎疾患は頸椎あるいは腰椎疾患と比較して稀な疾患であり、診断が容易でないことも多い。胸部脊髄症の臨床的特徴を明らかにする目的で検討を行った。【方法】対象は2008年1月1日から2013年9月30日までの間に、胸部脊髄症の手術が施行された26症例。臨床症状、原因、胸椎以外の脊椎病変の合併、症状出現から手術までの期間および治療効果について検討した。【結果】年齢は平均67.9歳 (51~84歳)、性別は男性20人、女性6人であった。初発症状は、下肢のしびれなどの感覚障害が9例、腰部または下肢の痛みが7例、歩行障害が10例。手術施行時の下肢の筋力低下は20例に認めた。下肢の深部腱反射は18例で亢進、6例で正常、2例で低下していた。病変の高位は上部胸椎 (Th1~4)6例、中部胸椎 (Th5~8)2例、下部胸椎 (Th9~12)18例であった。感覚障害がある症例のうち、感覚障害のレベルに基づく神経学的高位診断とMRIで確認された病変部位は大きく異なることが多く、その差が2椎体以内であった症例は22例中3例のみであった。異なる疾患の内訳は黄色靭帯骨化症2例、後縦靭帯骨化症3例、椎間板ヘルニア1例であった。他の脊椎病変の合併は17例で認め、そのうち15例が複数回の手術歴があった。症状出現から手術までの期間は1.5ヶ月~8年で、術後に症状がほぼ完全に改善した例はいずれも手術までの期間が6ヶ月以内であった。【結論】胸部脊髄症は下肢感覚障害やふらつきなどの歩行障害で発症することに加え、他の脊椎病変の合併も多く診断が容易でないことが多い。また、脊髄圧迫の程度がそれほど高度でなくとも症状を呈しうる。特に、腰椎疾患も存在するが深部腱反射が亢進している例や他の高位の脊椎疾患に対する手術治療にも関わらず症状の改善が得られない例では、胸椎疾患も念頭においた診療を行うことが必要である。早期に手術を施行した方が症状の改善はよい傾向にあり、早期に正確な診断を行うことが重要である。

P-054-3

三次救急病院における急性/亜急性脊髄症の特徴

¹京都第一赤十字病院 脳神経・脳卒中科、²京都第一赤十字病院 整形外科、³京都第一赤十字病院 救急科
○山崎英一¹, 今井啓輔¹, 濱中正嗣¹, 山田丈弘¹, 傳 和真¹, 山本敦史¹, 大澤 透², 池田栄三³

目的: 三次救急病院において神経内科が担当する急性/亜急性脊髄症の特徴を明らかにする。方法: 2011年4月から2013年7月の2年半に当院を救急受診した脊髄症37例のうち、当科が担当した26例を対象とした。対象について背景因子、画像所見、原因疾患、治療内容、臨床経過を検討した。結果: 発症年齢の中央値は62歳(23-88歳)、男性10例であった。初発症状は脱力11例、しびれ8例、疼痛5例、視野障害1例、ふらつき1例であり、発症様式は突然発症4例、急性発症18例、亜急性発症4例であった。初診時重症(mRS:4-6)は14例(53.8%)であった。脊椎MRIで異常がみとめられたのは19例(73%)であり、その主病変は頸髄9例、胸髄9例、腰髄1例であった。初診時に診断確定できたのは6例(23.1%)のみであった。退院時に診断確定できたのは20例(76.9%)で、そのうち分けは血管障害4例(梗塞2例、硬膜外血腫2例)、脱髄疾患5例(視神経脊髄炎2例、多発性硬化症1例、clinically isolated syndrome 2例)、自己免疫疾患1例(トビー性脊髄炎)、感染性疾患1例(VZV脊髄炎)、腫瘍性疾患5例(原発性悪性腫瘍2例、転移性悪性腫瘍3例)、代謝性疾患2例(アルコール性脊髄症1例、亜急性連合脊髄変性症1例)、頸椎症2例、原因不明6例(23%)であった。治療内容はステロイド療法14例(53.8%)、抗血栓療法4例、化学療法2例、抗ウイルス薬1例、ビタミン剤のみ1例(42%)であった。ステロイド療法14例中9例で改善がみられた。退院時歩行可能(mRS:0-3)は17例(65.7%)であり、入院中の死亡は2例(いずれも転移性悪性腫瘍)であった。結論: 三次救急病院における急性/亜急性脊髄症の原因としては、血管障害、脱髄疾患、腫瘍性疾患の三疾患で54%を占め、初診時重症例とステロイド療法使用例が共に半数以上であった。症状が重篤な場合は診断確定前でもステロイド療法を使用せざるをえないのが現状である。

P-054-4

Surfer's Myelopathy-その症候、画像所見、臨床像、発症機序について

¹インスブルック医科大学神経内科、²北海道神経難病研究センター、³札幌麻生脳神経外科病院、⁴北海道医療センター脳神経外科、⁵市立札幌病院放射線診断科、⁶株式会社メディカールイメージラボ、⁷北海道大学病院リハビリテーション科、⁸北祐会神経内科病院
○田代 淳^{1,2}, 飛驒一利³, 牛越 聡⁴, 寺江 聡⁵, 宮坂和男⁶, 生駒一憲⁷, 森若文雄^{2,8}, 田代邦雄^{2,8}

【目的】Surfer's Myelopathyは、サーフィン初心者に発症する非外傷性脊髄損傷で、2004年に初めて報告された。以後、2013年末までの報告例数は世界的にも60例程度と稀な疾患であるが、2011年以降報告例数が増加している。本疾患はハワイでの発症例が多いが日本人の発症も稀でなく、日本の神経内科医が認識しておくべき疾患と考えられる。発症機序の詳細は未だ確定しておらず、症例の検討から臨床像を明らかと考察を試みる。【方法】20歳代発症の男性例(筆頭演者)の急性期から慢性期までの臨床経過とMRI所見の特徴について従来の報告例と比較検討する。【結果】症例はハワイにてサーフィンスession中、特に外傷なく、背部の違和感、両下肢のしびれ感および脱力が出現して次第に増悪し、30~60分には起立不能となった。近畿ERに搬送され、対麻痺とLL1以下の感覚低下および尿閉を認め、MRIにて下位胸髄以下に髄内異常信号と脊髄背側の血管拡張を指摘された。脊髄損傷に準じてステロイド治療を施行され、発症2日後に地元の病院に転送された。転院後の脊髄血管造影では明らかな異常所見なく保存的に加療されたが、症状の改善は明らかでなかった。MRIでの脊髄腫脹と異常信号は発症2日後に最も著明となり10日後以降軽減傾向、異常信号はT11/12レベル脊髄背側に強く、同部位の脊髄はその後次第に萎縮へと移行した。本疾患の発症にはサーフィンの動作による背部の過伸展の関与が想定されており、従来の報告では脊髄病変の分布がAdamkiewicz動脈の分布に相当することなどから動脈性の脊髄虚血とされることが多かったが、本症例の臨床経過と画像所見の特徴からは、むしろ静脈性梗塞が示唆された。【結論】本疾患の発症機序の詳細に関しては今後も検討を要する。予後としては重篤な後遺障害を残す可能性があるため、本疾患に関する医療者の認識を高め、サーフィン初心者及び指導者へ知識を普及させることが必要と考えられる。

P-054-5

当院で経験した横断性脊髄症における膠原病関連自己抗体陽性群、陰性群の比較検討

社会医療法人近森会 近森病院 神経内科
○小松奏子, 金子恵子, 葛目大輔, 山崎正博

【目的】膠原病関連脊髄炎は横断性脊髄症の重要な鑑別疾患である。当院で経験した横断性脊髄症において自己抗体陽性群ではどのような臨床的傾向が見られるか検討した。

【方法】2007年7月～2012年12月までに当院に入院した初発の横断性脊髄症24症例の血清中膠原病関連各種自己抗体を測定し「抗体陽性群」と「陰性群」に振り分けた。各群での年齢、性別、臨床徴候、髄液所見、病変の長さ、初診時/退院時のBarthel indexについて後ろ向きに比較検討した。

【結果】抗体陽性群は4例(女性4例, 年齢55.8±8.7歳:平均±SD)。陰性群は20例(男性9例, 女性11例, 年齢57.7±14.7歳)で、陽性群の抗体の内訳は、抗ds-DNA抗体2例, 抗SS-A抗体3例, 抗SS-B抗体2例, 抗RNP抗体2例であった(重複あり)。陽性例/陰性例の比較検討では、脊髄MRIでの病変の長さは2.5±1.7/3.5±5.1椎体と陽性群で短かった。臨床徴候は、運動障害(37.5/12(60)例(%))、感覚障害(4(100)/18(90)例(%))、膀胱直腸障害(37.5/19(95)例(%))であった。髄液所見では細胞数36.7±56.4/45.4±73.2(/μL), 蛋白数は53.5±18.0/198.0±428.4(mg/dl), ミエリン塩基蛋白陽性例は1(25)/7(35)例(%であった。初診時/退院時のBarthel indexは、陽性群:73.8±19.8/96.3±4.1, 陰性群:49.4±34/83.7±20.4と陽性群では比較的軽症であり機能的予後も良好であった。

【結論】膠原病関連自己抗体陽性の横断性脊髄症は全例が女性であり、陰性群に比較し比較的軽症であり機能的予後も良好であった。これは病変が陽性群で短いことに起因していると考えられた。

P-054-6

急性期の頭痛にマトリプタン点鼻が有効であった脳脊髄液減少症の4例

秋葉原駅クリニック, 東京医科歯科大学脳神経病態学, 獨協医科大学神経内科
○大和田潔^{1,2}, 平田幸一³, 水澤洋賢²

【目的】これまで報告のあまりなされていない脳脊髄液減少症の急性期頭痛の治療としてマトリプタン点鼻の有効性を確認する。

【方法】2013年に、強い頭痛にて当院を受診された脳脊髄液減少症4例に対し、各種NSAIDs、トリプタン内服およびマトリプタン点鼻による治療を行った。

【結果】平均37.5歳。全例とも女性で、頭を起こすと頭痛が始まり、臥床で比較的速やかに改善する典型的な髄液減少症の症状を呈し、頭痛により日常生活が高度に障害されていた。それぞれの症例の脳脊髄液減少症は、自転車事故、受け持ち患者のトランスファー、整骨による首への圧迫、舗装されていない道を自転車で長時間運転したことがきっかけだった。近医からNSAIDsなどの加療を受けていたが、改善せず来院。前医でのCT、当院での頭部MRIでは硬膜肥厚を含め異常を認めず、トリプタン内服は効果が少なかった。全例マトリプタン点鼻が奏効し、発症後約2ヶ月で頭痛が改善し、ほぼ消失した。一例ではマトリプタン皮下注射も有効であった。

【結論】脳脊髄液減少症の急性期頭痛には、マトリプタン点鼻や皮下注射が有効であり、片頭痛と同様のメカニズムが関与していることが予想考えられる。今回の症例は、良性的経過をたどる髄液減少症の急性期と考えられた。今後、さらなる症例の蓄積が必要と考えられる。

P-054-7

脳脊髄液漏出症におけるRI脳槽シンチグラフィ施行症例の検討

熊本市市民病院 神経内科, 西日本病院 神経内科, 熊本大学 神経内科, 水俣市立総合医療センター 神経内科, 埼玉医科大学 神経内科
○菅 智宏^{1,2}, 渡利菜里¹, 伊藤康幸¹, 俵 望^{1,3}, 山本文夫^{1,4}, 光藤 尚^{1,5}, 橋本洋一郎¹, 安東由喜雄³

【背景】RI脳槽シンチグラフィ検査は脳脊髄液漏出症の診断確定に有用であり、当院では起立性頭痛の原因精査目的で2008年1月より検査を実施している。また、起立性頭痛の原因として脳脊髄液漏出症とともに体位性頻脈症候群などの起立性調節障害があることが知られている。【目的】当院でのRI脳槽シンチグラフィ施行症例の診断、経過を検討する。【方法】2008年1月より2013年12月までのRI脳槽シンチグラフィ検査施行200症例の診断と経過を診療録より抽出し、検討した。体位性頻脈症候群はヘッドアップティルト試験により診断した。【結果】11症例で脳脊髄液漏出症の診断確定、治療後に体位性頻脈症候群を発症していた。5症例で脳脊髄液漏出症と診断時に体位性頻脈症候群の併発を認めた。また、18症例で脳脊髄液漏出症は認めないものの体位性頻脈症候群を認めた。【結論】当院での症例でも体位性頻脈症候群をきたす症例が少なくないことが示された。起立性頭痛の原因精査としてRI脳槽シンチグラフィとともにヘッドアップティルト試験が必要である。

P-054-8

脳脊髄液減少症における脊髄MRI画像の検討

都立神経病院 脳神経内科, 都立神経病院 放射線科, 都立神経病院 脳外科
○星野江理¹, 小出玲爾¹, 柳下 章², 中田安浩², 江口周一郎¹, 米原正樹¹, 中村 謙¹, 角南陽子¹, 近藤公一¹, 飛澤晋介¹, 谷口 真³, 中野今治¹

【目的】脳脊髄液減少症の脊髄MRI画像の特徴と有用性を考察する。

【方法】2000年1月1日から2013年10月1日までに当科に入院歴のある脳脊髄液減少症の連続症例13例(27歳から73歳, 男性3例・女性10例)について、脊髄MRI所見の特徴を検討した。

【結果】脳MRIは全例(13例)で実施されており、脊髄MRIは12例で実施されていた。うち脊髄MRIで異常所見を認めたのは9例であった。9例全例で内椎骨静脈叢の拡張を認めており、その内側にfluid collectionを認める例があった。これらの所見は中位頸髄または胸髄以下では脊髄背側に、頸胸髄移行部高位では脊髄腹側に認められる頻度が高かった。高度の硬膜外腔拡大により、硬膜と脊髄が密着し、脊髄が偏位している例も認められた。今回解析した症例のうち、脊髄MRIでの異常所見がごく軽度であったにもかかわらず脊髄MRIで明らかfluid collectionと静脈叢拡張が認められた症例が2例存在したことは、特筆すべき点である。脊髄MRIで所見がなかった3症例は、いずれも軽症例で、症状が消失してから撮影をしていた。硬膜破裂部位が明らかに描出できた症例は無かった。

【結論】脳脊髄液減少症の有症状時、脊髄MRIは補助診断として有用と考えられる。特に脳MRIで所見が軽度の場合でも、脊髄MRIで異常を検出できる可能性があることに留意すべきである。

P-054-9

当院における脳脊髄液漏出症の検討-脊髄MRI横断像での髄液漏出所見について

福島県立医科大学 神経内科学講座
○瀬川茉莉, 村上丈伸, 榎本 雪, 星 明彦, 宇川義一

【目的】脳脊髄液漏出症は様々な臨床症状を呈し、難治性頭痛の原因疾患となりうる。2007年に脳脊髄液減少症の診断・治療法の確立に関する全国的研究が開始され、2011年に「脳脊髄液漏出症」の画像判定基準・画像診断基準が公表された。ガイドライン作成にあたり、当院で治療研究登録に参加し画像評価・治療を行った3例について報告する。【対象】2012年4月1日～2013年3月31日までに起立性頭痛を認め、脳脊髄液漏出症の診断・治療法の確立に関する治療研究に同意、登録した3例(女性2例, 男性1例)。プロトコルに従い、入院1週間以内に頭部・脊髄MRI、脊髄MRミエログラフィー、CTミエログラフィー、脳槽シンチグラフィを全例に施行した。【結果】(1) 臨床症状: 全例に起立性頭痛があり、頭痛以外の症状として悪心、耳閉、耳鳴、めまいを認めた。(2) 原因: 明らかな外傷歴はなく、疑わしい誘因は整体後、床拭き後、寝違えだった。(3) 画像所見: 造影MRIでは2例で連続する3cm以上の硬膜増強効果を認めた。脊髄MRI横断像で3例すべてに硬膜外に造影されない水信号病変を認め髄液漏出が強く疑われた。そのうち、2例はdural sac signに類似した所見だった。CTミエログラフィーでは1例のみも膜下腔と硬膜外の造影剤の連続性が疑われたが、脊髄MRミエログラフィー、脳槽シンチグラフィでは3例とも漏出を疑う所見は得られず、一貫した漏出部位の特定には至らなかった。2例で髄液圧0mmHgと低髄液圧症だった。(4) 治療: 2週間以上の安静、2L/日以上水分摂取を行い1例が改善。2例に改善がなくブラッドパッチを施行し1例で著効。1例は2回目のブラッドパッチを予定。治療が奏効した2例の3か月後の脊髄MRIで髄液漏出所見の改善がみられた。【考察】起立性頭痛のある3例に画像検査を統一して施行し、脊髄MRIで髄液漏出を強く疑う所見が得られた。脊髄MRIは非侵襲的な検査でありスクリーニング評価に有用と考える。

P-054-10

交通外傷後の頭痛の検討

埼玉医大神経内科
○光藤 尚, 山元敏正, 平山真紀子, 石澤圭介, 中里良彦, 田村直俊, 荒木信夫

【はじめに】篠永やHorikoshiらは交通外傷後に脳脊髄液減少症を呈することを報告している。交通外傷後に脳脊髄液減少症ではないかと心配して受診する症例も多い。交通外傷後の頭痛を後方視的に検討した。【目的】交通外傷後の頭痛のうち脳脊髄液減少症の頻度を明らかにする。【方法】2010年10月から2013年12月まで交通外傷後の頭痛を主訴に受診した症例を後方視的に、その診断、治療、予後を検討した。【結果】該当した症例は男性6例、女性4例の10例だった。脳槽シンチグラフィを施行されたのは9例で、4例に髄液漏出を認めた。自動的起立試験は全例に施行され、3例に体位性頻脈症候群を認めた。うち1例は髄液漏出と体位性頻脈症候群を合併していた。髄液漏出、体位性頻脈症候群の何れも認めなかった症例のうち1例は両側の裂孔原生網膜剥離と緊張型頭痛で、2例は緊張型頭痛。1例は片頭痛の増悪だった。治療に関しては髄液漏出を認めた4例は全て入院の上、末梢輸液を施行された他、経口補水液が処方されていた。うち1例は経口テオフィリンが追加されていた。緊張型頭痛の症例には鍼治療が行われ2例で改善を認めていた。体位性頻脈症候群を認めた3例は漢方薬が処方されていた。予後は脳脊髄液減少症4例のうち2例は改善し、終診。1例はいったん改善を認めたが症状が再燃。脳脊髄液減少症と体位性頻脈症候群を合併した1例は、外来で週1回の生理食塩水の末梢輸液を継続し、社会復帰を果たしていた。9例が救急搬送されていたが、頭部単純CTや頭部単純MRI以外の十分な頭痛の精査を受けた症例はなかった。【考察】交通外傷後の頭痛10例のうち4例に脳脊髄液減少症を認めた。交通外傷で救急搬送された際、頭部単純CTや頭部単純MRIで異常を認めなければそれ以上の頭痛の精査を行わない傾向にあった。【結語】交通外傷後の頭痛には脳脊髄液減少症や体位性頻脈症候群など一般的画像所見で異常を認めにくい疾患がある。

P-055-1

パーキンソン病体操の考案について

滋賀県立成人病センター リハビリテーション科

○中馬孝容

【目的】パーキンソン病患者にとって、ホームエクササイズは自身がとりくむことができる治療手段である。パーキンソン病の症状の改善を目標とし、患者自身がとりくめる安全で簡易な体操を考案し、その有効性について検討を行った。

【方法】パーキンソン病の体操としてDVDを作成した。これは「パーキンソン病と上手に付き合うために」としての簡単な説明、準備体操、ゆらゆら体操、日常生活上の注意点の4部構成とし、患者・家族がそれを見てわかるように解説しながら、体操と一緒に行うことができるようにした。また、すべて座位にて行うことができるものとし、安全面に考慮した。準備体操では、頸部・肩・体幹・下肢ストレッチなどをとりいれている。ゆらゆら体操は主に体幹の柔軟性、体幹前後屈・側屈・回旋を促す体操とし、足踏み、深呼吸を取り入れている。また、体操の合間に休憩をとり入れ、姿勢を正しくするための基本姿勢の項目をとり入れた。このDVDを県内のパーキンソン病の患者会や患者を対象とした研修会にて、紹介し、その場で一緒に体操を行いながら、実際に活用ができるかについて検討を行った。

【結果】患者・家族を対象にしたパーキンソン病研修会で、ゆらゆら体操を呈示し、主に、自覚的な効果について検討を行った。考案した体操は、体幹のストレッチを主体とし、安全に行うことができる体操とし、なんらかの運動を日常的にとりいれていると、自覚的には体調がよいと感じている患者は多いようであった。

【結論】パーキンソン病の体操は効果的であり、自主訓練の必要性を理解しているものは多いが、その習慣化については工夫が必要である。

P-055-2

パーキンソン病患者の相互作用のあるリズム音刺激による歩行の再学習

1東京工業大学 総合理工学研究所, 2公立学校共済組合 関東中央病院

○内富寛隆¹, 太田玲央¹, 小川健一郎¹, 織茂智之², 三宅美博¹

【目的】パーキンソン病(PD)患者の歩行は不規則性が高く、健康な歩行周期に見られる1/ゆらぎ特性が消失する。これは歩行の不安定性、ひいては転倒の危険性と関連する。先行研究では、我々が開発した歩行介助システムWalk-Mate(WM)により歩行リズムと相互同調する音刺激を提示すると、患者の歩行周期において健康な1/ゆらぎ特性が回復し、歩行が改善することが示された。しかしその学習効果は明らかでないため、本研究ではWMの学習効果について検証した。

【方法】対象はPD患者32名(年齢:70.4±8.24歳, HYステージ:2.44±0.520;平均±標準偏差)である。方法としては、当該PD患者を4群に無作為に分け、そのうちの1群で相互同調するWM音刺激を歩行時に提示するトレーニング実験。他の3群でそれぞれ一定テンポ音刺激、ゆらぎ音刺激、無音を用いる対照実験を実施した。各日トレーニング前の単独歩行における歩行周期ゆらぎのスケール指数を算出し、これらに基づく回帰直線の勾配 γ を評価して各条件を比較した。 $\gamma=1$ の場合は1/ゆらぎ特性、 $\gamma=0.5$ の場合は無相関特性を意味する。また勾配 γ は学習特性と対応し、数値が大きいくほど効果大きい。

【結果】4群のPD患者が各条件下で歩行トレーニングした結果、WM音刺激を用いた群の学習効果($\gamma=4.87 \times 10^2 \pm 6.94 \times 10^2$;平均±標準偏差)のみ、その他の一定テンポ音刺激($\gamma=4.15 \times 10^2 \pm 7.50 \times 10^2$)、ゆらぎ音刺激($\gamma=-1.37 \times 10^2 \pm 3.07 \times 10^2$)、無音($\gamma=-3.27 \times 10^2 \pm 5.76 \times 10^2$)と比べて有意に大きかった($p < 0.05$)。

【結論】WM音刺激と他の刺激との本質的な差は、患者の歩行リズムとの相互同調の有無である。WM音刺激のみで有意な効果が見られた事から、患者の歩行介助システムの音刺激を介した相互同調が、健康な歩行周期ゆらぎの学習を促進する事が明らかになった。この事はWMの歩行リハビリへの応用の有効性を示唆した。

P-055-3

パーキンソン病患者の大腿骨骨折術後のリハビリテーション効果

千里中央病院 神経内科

○巖本靖道, 成富博章

【目的】パーキンソン病患者は小刻み歩行やすくみ足などの歩行障害を有し、バランス不良のため方向転換時や歩行開始時に転倒することが多い。また動作緩慢もあるため上手く転ぶことができず転倒時に大腿骨を骨折する例も少なくない。今回我々は大腿骨頸部骨折を伴ったパーキンソン病患者を回復期リハビリテーション病棟に入院させて集中的なリハビリテーションを行いその効果を検討した。

【方法】2012年~2013年に当院で回復期リハビリテーションを行った4症例を対象にリハビリテーションおよび薬物治療前後におけるMini-mental State Examination(MMSE), Yahr重症度分類, Unified Parkinson's disease Rating Scale(UPDRS), Functional Independence Measure(FIM)の変化を検討した。

【結果】症例1・2では抗パーキンソン薬を追加・増量することなく、リハビリテーションのみでUPDRSの低下やFIMの増加が認められた。症例3・4はwearing-offやon-offによる日内変動が大きくリハビリテーションのみでは起立・歩行等の有意な改善が得られなかった。これらの例ではon時間を増やすため抗パーキンソン薬の調節を行ったところ、UPDRSの低下やFIMの増加が認められた。【結論】今回、大腿骨頸部骨折を伴ったパーキンソン病患者のうちon時間が比較的長い例ではリハビリテーションだけで筋力、移動、起立・歩行状態、日常生活動作(ADL)の有意な改善が認められた。一方、症状の日内変動が大きくoff時間が長い例では抗パーキンソン薬の追加・増量を行うことによりバランス・移乗・起立・歩行状態やADLの改善が認められた。大腿骨頸部骨折を伴ったパーキンソン病患者に生じやすい合併症であるが、その機会に回復期リハビリテーションを集中的に行うことによりADLを大きく改善できる可能性がある。

P-055-4

リハビリテーションで歩行が改善したパーキンソン病患者の臨床的特徴

1兵庫県立リハビリテーション中央病院 神経内科, 2兵庫県立リハビリテーション中央病院 リハビリ療法部

○奥田志保¹, 一角朋子¹, 上野正夫¹, 菅美由紀², 因來愛実², 白川雅之², 高市 唯², 主馬野采司², 梶田美奈子², 高野 真¹

【目的】パーキンソン病(PD)患者に対して、5週間の集中的な入院リハビリテーション(以下リハビリ)を行い、歩行速度の改善群と非改善群に分けて、その臨床的特徴を検討した。【方法】対象はPD患者30例(男性17例, 女性13例, 平均年齢67.8±8.6歳, modified Hoehn-Yahr分類II-IV度)。入院時と5週後に、歩行速度を含む臨床の評価を行った。歩行速度が前後で20%以上改善した症例を改善群とし、20%以上改善しなかった症例を非改善群とした。入院中の投薬内容は変更しなかった。【結果】PD患者30例中改善群は12例, 非改善群は18例。改善群では入院時の歩行速度が有意に遅く(35.4m/分対58.6m/分, $p < 0.05$)、歩幅が有意に狭く(35.0cm/歩対48.8cm/歩, $p < 0.05$)、歩行率が有意に低下していた(99.0対119.7, $p < 0.05$)。また入院時のWisconsin Card Sorting Testの達成カテゴリ数は、改善群で有意に高かった(3.6対2.4, $p < 0.05$)。罹病期間は改善群がやや短いもの有意差はなく、発症年齢、入院時のUPDRSIIおよびIII, Zung's Self Rating Depression Scaleも有意な差は認められなかった。【考察】リハビリによる歩行速度の改善率が高い症例は、もともとの歩容が悪いために大きな改善が得られた可能性がある。また前頭葉機能の良い症例は歩行速度の改善が得られる可能性がある。

P-055-5

パーキンソン病および進行性核上性麻痺に対する呼吸筋力強化訓練の有用性

国立病院機構 宇多野病院 神経内科 臨床研究部

○富田 聡, 大江田知子, 高坂雅之, 梅村敦史, 林隆太郎, 朴 貴瑛, 田原将行, 山本兼司, 杉山 博, 澤田秀幸

【背景と目的】パーキンソン病PDおよび進行性核上性麻痺PSP患者では、口腔・咽頭での食塊移送障害を特徴とした嚥下障害と、小声、単調言語を特徴とした構音障害を生じるが、これらは呼吸筋、および口腔・咽頭筋の運動低下が一因と考えられ、呼吸筋力強化訓練により、これらの障害を改善できる可能性がある。PDおよびPSP患者における嚥下障害、構音障害に対する、呼吸筋力強化訓練の有用性を明らかにする。【対象と方法】UK brain bank Parkinson's disease diagnostic criteria step1およびstep2を満たすパーキンソン病患者2名(症例1:男性, 年齢71歳, 罹病期間4年, 症例2:男性, 76歳, 9年)と、NINDS-SPSP診断基準のprobable PSPを満たす進行性核上性麻痺患者1例(女性, 61歳, 6年)を対象に、フィリップス・レスピロニクス社製の吸気筋トレーニング機器Threshold IMTを用いて呼吸筋力強化訓練を施行した。訓練内容は、5回の呼吸を1サイクルとして、10サイクルを1回の訓練とし、1日3回の訓練を4週間行った。評価項目として、嚥下造影検査(VF)の所見、VF時の舌骨移動距離、音声機能検査(音圧、最長発声持続時間), SWAL-QOLスケール, 流涎スケール(ROMP-saliva scale)を用い、訓練前後と比較検討した。【結果】全例で、嚥下造影検査所見の改善、舌骨移動距離の増加、音圧および最長発声持続時間の増加、SWAL-QOLスケール, 流涎スケールの改善がみられた。【結論】PDおよびPSPに対する呼吸筋力強化訓練は、咽頭期嚥下障害や流涎、小声において改善効果があることが示唆された。

P-055-6

パーキンソン患者に対する外来リハビリテーションの効果の検討

本町クリニック・服部神経内科

○服部達哉, 服部優子

【目的】パーキンソン病(PD)患者に対するリハビリテーション(リハ)は、運動症状や機能障害の改善に有効というエビデンスが蓄積されてきている。一方、PD患者数の増加や長期処方解禁等により通院間隔は延びる傾向にある。1年以上外来リハを継続した症例で、外来リハの頻度と生活動作を検討した。

【方法】対象は、1年以上外来リハを継続し、介護保険を利用していないPD患者81名(男性21名, 女性60名)。リハ開始前と、1年以上リハを施行した後でBarthel Index(BI)を評価した。外来リハを1週間に一回、2週間に一回、月に一回、それ以下の頻度で施行した4群に分け、等分検定を行った。

【結果】PD患者群のリハ継続期間は平均839日。2週間に一回の群と月に一回以下の頻度群で分散に有意差がみられた。どの群でも、1年以上にわたリハを改善または維持できる症例もあったが、BIが悪化する症例は、1週間に一回以上の頻度でリハを行った群より、2週間に一回の群で多く、月に一回以下の頻度群ではさらに多かった。

【結論】BIを悪化させないためには、週に一回以上の頻度で外来リハを行うことが望ましく、2週に1度でも月に一回以下の頻度で行うより良い結果が期待できる。

P-055-7

Parkinson病患者におけるノルディック歩行の効果

¹長野赤十字病院 健診管理科, ²長野赤十字病院 リハビリテーション部
○星 研¹, 倉島尚男²

パーキンソン病患者(以下PD)では外界からのキューを用いた訓練がすくみ足を改善することが知られている。車いすで来院されている経過9年73歳女性PDの方がNordic Pole(以下NP)を用いることでスムーズに歩行する姿を見せていただき両手のPole操作が同様のキュー効果を示す可能性を考えた。【目的】NPを用いることでPDの歩行に対する効果を検討した。【方法】対象は試行内容に同意を頂いたPD4名(Yahr3, 平均経過14.5年, 平均年齢73.7歳), Pole長を身長x0.68mまたは前屈が強い方は臍部の高さに調節したNPを用いて10m歩行における歩行時間と歩数の測定, 次にTimed up and go試験を行い通常歩行と比較した。【結果】歩行時間が短くなり歩数も減少する症例と時間が長くなり歩数が増加する症例に分かれた。いずれの群でも前屈姿勢が立ち上がり, 歩行姿勢の改善を認めた。【結論】NPを用いたノルディック歩行はPDにおける歩行姿勢を改善させた。【考察】歩行速度改善の機序としては1.手の振りの延長ととらえられるPoleを前につく事がキューになる可能性 2. 正常歩行時には前屈位になると足測定圧中心位置が前方に移動するが, PDにおいて移動しない。これはPDでの前屈位は姿勢反射障害に対する防衛反応の一種と考えられ, 歩行時の重心移動を困難にしている。ところが, すくみ足を示し独歩歩行時には困難であった重心移動が, 歩行器を使用することで可能となるという。これと同様の重心前方移動効果がNPにある可能性の2点を考えた。また歩容は改善するが歩行時間が悪化した群では足の動きとPole操作の協働が困難なため手の振りがキューにならず, pole操作のさらなる習熟が必要であった。今後, 動作訓練内容の検討などさらなる症例の検討が必要である。

P-055-8

演題取り下げ

P-055-10

パーキンソン病の腰曲がりに対する脊髄反復磁気刺激法の有効性

¹徳島病院 神経内科, ²徳島大学病院 神経内科, ³徳島病院 リハビリテーション科
○有井敬治¹, ツツ井貴夫¹, 川村和之², 乾 俊夫¹, 橋口修二¹, 足立克人¹, 澤田佑貴³, 川道幸司³, 和泉唯信², 梶 龍兒²

【目的】パーキンソン病においては, 疾患の進行と共に首下がり, 腰曲がりなどの姿勢異常を高頻度で合併すること, およびこの姿勢異常は治療抵抗性であることが知られている。我々はパーキンソン病の腰曲がりをきたした一部患者に脊髄の反復磁気刺激法が有効であったことを昨年度報告した。本研究ではクロスオーバー, 二重盲検試験を用いてその効果を検討した。【対象と方法】対象はcamptocormiaを呈したパーキンソン病患者37名で, 年齢は50~80歳, Yahrは3~4である。このうち最初に磁気本刺激を行った群が19名, 最初にプラセボ刺激を行った群が18例である。脊髄反復刺激は, もっとも湾曲した部位に5Hzの反復刺激を1秒間×8回(合計40刺激)を行い, 刺激直後に立位での屈曲角の改善度を一次評価項目, 座位の改善角度を二次評価項目とした。これを本刺激群とプラセボ刺激群と比較した。【結果】本刺激においては1回の磁気刺激によって直後には腰曲がり角度に有意な改善がみられた。立位での改善角度は平均10.9°(95% CI 8.1~13.65)であった。プラセボ刺激後の屈曲角の減少は平均-0.1°(95% CI -0.95~0.71)であった。座位における改善角度は本刺激後8.1°(95% CI 5.89~10.25)であり, シヤム刺激後では平均-0.8°(95% CI -1.62~0.05)と改善を認めなかった。【結論】脊髄反復磁気刺激法は1回の刺激でパーキンソン病の腰曲がりが有意に改善した。

P-056-1

救急外来を受診した頭痛患者の内訳

島根県立中央病院 神経内科

○豊田元哉, 来海壮志, 青山淳夫, 卜蔵浩和

【目的】救急病棟の救急外来を受診した外傷を除く頭痛患者の内訳を検討した。【方法】対象:2011年7月1日~2012年6月30日の1年間に当院救急外来を受診した頭痛患者で, 外傷によるものを除いた者, 方法:頭痛の分類は国際頭痛分類第2版を用い, カルテに記載されている内容より行った。【結果】1年間に当院救急外来を受診した外傷を除く頭痛患者の総数は878人(男性384人, 女性494人, 平均年齢40.4歳)であった。頭痛の内訳は, 最も多かったのが感染症による頭痛33.3%, 次いで片頭痛9.8%, 頭頸部血管障害による頭痛5.6%, 緊張型頭痛5.5%, 精神疾患による頭痛2.7%, その他15%, 診断困難28.1%であった。救急搬送された患者は37人であり, 入院となったのは69人であった。入院患者の内訳は頭頸部血管障害による頭痛が最多で46人, 次いで, 髄膜炎など感染症による頭痛, 非血管性頭蓋内疾患による頭痛3人, 精神疾患による頭痛2人, その他8人であった。頭頸部血管障害による頭痛の内訳はくも膜下出血が最も多く28人, 次いで, 脳出血14人, 脳梗塞は1人, 椎骨脳底動脈解離1人, 硬膜動脈腫1人, 一過性脳虚血発作1人であった。死亡例は2人でいずれもくも膜下出血であった。【考察】初期診断の内, 最終診断と相違が多かったのは緊張型頭痛であった。この内くも膜下出血を緊張型頭痛と誤診した1例があった。症例は53歳男性で, 後頭部痛を主訴として受診した。誤診した原因としては痛み自体に重症感がなく, 発症1日経過してから歩いて受診しており, また普段から肩こりや頭痛があったことがあげられる。緊張型頭痛に非典型的なのは運動時に頭痛が増悪する点, 今までより強い頭痛であった点である。【結論】初期診断と最終診断が違う例が多かった。診断に苦慮する際, 緊張型頭痛など比較的安易な診断がつけられているケースが多かったが, 救急外来を受診していること自体より重症であると考えられるべきであると思われた。

P-055-9

LSVT®BIG実施前後におけるパーキンソン病患者の姿勢変化の検討

¹相模原病院 リハビリテーション科, ²相模原病院 神経内科
○堀川拓海¹, 池山順子¹, 池中達夫¹, 丸谷龍思¹, 中村聖悟², 堀内恵美子², 横山照夫², 長谷川一子²

【目的】今回パーキンソン病(PD)患者に対しLee Silverman Voice Treatment®BIG(LSVT®BIG)を実施し, 自覚的・他覚的に姿勢の変化を認めため, その変化について明らかにすることを目的とした。

【方法】対象は当院入院にてLSVT®BIGが実施可能であり, その前後で静止立位での体幹前傾・側屈が測定可能であったPD患者11名(男性4名, 女性7名, 年齢70.0±6.0歳, Hoehn-Yahr重症度分類中央値Ⅲ)とした。体幹前傾は肩峰と大転子及び大転子と大腿骨外側上顆を結ぶ線のなす角, 側屈はJacoby線の中点を通る垂直線と第1胸椎棘突起と第5腰椎棘突起を結ぶ線のなす角を測定した。なおLSVT®BIG実施前後にレントゲン撮影が可能であったPD患者2名においてはCobb角も測定した。また姿勢の変化についてのPD患者の発言を口頭にて聴取した。全例とも入院期間内での薬物調整はなかった。

【結果】体幹前傾15.9±12.4→6.4±7.4°, 体幹側屈6.8±5.1→3.2±3.4°, またPD患者2名におけるCobb角の変化は6~2°と13~9°であった。

「脇腹に厚みが出た。前は骨と皮だけだった。」「背が伸びた気がする。」など姿勢の変化に対する発言があった。

【考察】LSVT®BIG実施前後において体幹前傾・側屈に改善傾向を示し, PDの姿勢改善に有用である可能性が示唆された。また同様にCobb角においても改善傾向を示し, 脊柱側弯は減少傾向であると考えられる。先行研究では, PD患者において脊柱側弯を呈した傍脊柱筋の筋線維は廃用性筋萎縮を示し, 結合組織増生と脂肪混在が高度であったと報告されている。LSVT®BIGでは訓練内容に体幹回旋や肩甲骨内転運動を多く含み, 深層の傍脊柱筋である多裂筋や内腹斜筋等の筋活動を増加させることで脊柱に変化をもたらしたと考えられる。

【結論】PD患者の脊柱側弯に対し, LSVT®BIGは有効である可能性が示唆された。今後は症例数を増やすと共に腰曲がりや身長の変化などについても検討する予定である。

P-056-2

電子版頭痛記録帳「頭痛クリック」の開発と臨床活用

¹北里大学北里研究所病院 神経内科, ²北里大学薬学部
○飯ヶ谷美峰¹, 薄井健介², 濱田潤一¹

【背景】近年は, スマートフォンやタブレットの普及が高まり, 多くのヘルスケア領域で, 様々な記録用アプリケーションが開発, 活用されているが, 頭痛記録において, 患者および医療者双方がデータを収集・蓄積することが可能なアプリケーションはなかった。

【目的】第54回日本神経学会総会で「頭痛web日記」の開発とその有用性について発表を行った。「頭痛web日記」の臨床試用で認められた問題点を洗い出し, 利用者である患者, および医師における使用感を向上させるため, システム改変を行い, 電子版頭痛記録帳「頭痛クリック」を開発し, 臨床現場で活用することを目的とした。

【方法】①「頭痛web日記」を利用している33名を対象に, 使用感, 問題点, 改善が希望される点を聴取し, システムの再構築を行った。

②「頭痛クリック」のプログラム開発は, アプリケーションフレームワークをPython-DjangoからASP.NETへ変更した。また, databaseをMySQLからMicrosoft SQL Serverへ変更し, システム構築した。Webサーバソフトウェアは, ApacheからInternet Information Services (IIS)に変更した。

③「頭痛クリック」を使用したのち, アンケートを行った。

【結果】①9割以上の患者が「頭痛クリック」の利用継続を希望した。

②複数のデバイスで利用する患者が多かった。

③頭痛記録の負担感は減少した。

④頭痛発作時の薬剤選択が容易になった。

⑤医師は, 患者個人あるいは集団の情報管理が可能となった。

【結論】「頭痛クリック」は, 患者および医療者双方がデータを収集・蓄積することが可能なアプリケーションである。患者への啓蒙効果は, より高いものとなり, 医師は, 患者情報の管理・統計が可能となり, 臨床・研究での活用が期待できると考える。

P-056-3

ナルコレプシーと特発性過眠症と一次性頭痛との関連

¹獨協医科大学病院 神経内科, ²獨協医科大学越谷病院 神経内科, ³睡眠総合ケアクリニック代々木, ⁴スリープ&ストレスクリニック, ⁵国分寺さくらクリニック
○渡邊悠児¹, 鈴木主輔¹, 宮本雅之¹, 宮本智之², 松井健太郎³, 西田慎吾³, 林田健一⁴, 碓氷章³, 井上雄一³, 植木洋一郎⁴, 村田桃代³, 中村真樹³, 沼尾文香¹, 鈴木紫布¹, 渡邊由佳¹, 平田幸一¹

【目的】頭痛と睡眠は密接に関連しており、睡眠障害をきたす疾患では頭痛の合併が多くみられる。しかし、過眠を呈する疾患であるナルコレプシーと特発性過眠症と一次性頭痛の関係は明らかにされていない。

【方法】睡眠障害国際分類第2版の診断基準により診断されたナルコレプシー68例(34.2±13.1歳; 男性31例/女性37例)と特発性過眠症34例(31.5±9.1歳; 男性16例/女性18例)を対象とした。国際頭痛分類第2版を元に作成した質問票により一次性頭痛の有無を調査した。エプワース分類尺度(ESS)、ピッツバーグ睡眠質問票(PSQI)、ベック抑うつ尺度II(BDI-II)を全例に施行した。

【結果】ナルコレプシーでは頭痛が52.2% (36/69例)にみられ、その内訳は片頭痛41% (男性31%, 女性69%)、緊張型頭痛29% (男性55%, 女性45%)、分類不能29%であった。情動脱力発作の有無別において、頭痛の合併頻度には差がなかった(片頭痛25.0% vs. 20.2%; 緊張型頭痛 18.2% vs. 12.5%)。特発性過眠症では頭痛は77.8%にみられ、その内訳は片頭痛54% (男性27%, 女性73%)、緊張型頭痛32% (男性75%, 女性25%)、分類不能14%であった。また長時間睡眠の有無別において、頭痛の合併頻度に有意差はみられなかった(片頭痛33.3% vs. 46.2%; 緊張型頭痛 22.2% vs. 23.1%)。ナルコレプシーおよび特発性過眠症の頭痛あり、頭痛なし群において背景因子やESS, PSQI, BDI-II点数に差はなかった。ナルコレプシーと特発性過眠症における片頭痛の発症年齢はそれぞれ15.2±6.2歳, 11.0±6.1歳であった。

【結論】ナルコレプシーと特発性過眠症では片頭痛の合併が高率にみられた。片頭痛合併に関連する因子に関してはさらなる研究が必要である。

P-056-4

頭痛市販薬の長期間にわたる過剰内服による慢性プロム中毒の検討

¹神戸市立医療センター西市民病院 神経内科, ²神戸市立医療センター西市民病院 腎臓内科
○菅生教文¹, 大谷美穂², 城洋志彦¹

【目的】頭痛市販薬の中にはプロムワレリル尿素を含むものがある。店頭での入手が容易であるため、長期間にわたる過剰に服用するケースが見られ、これによる慢性プロム中毒の症例報告がいくつかなされている。今回高Cl血症で発覚し診断された例を契機に、BrとClの血中濃度を比較することで、診断の手助けになると考えられた。【方法】長期間にわたりプロムワレリル尿素を含む頭痛市販薬を過剰に内服した2症例、常用量を内服した1症例および大量内服した急性プロム中毒の1症例を検討。BrとClの血中濃度検査、頭部MRIなどの画像検査、臨床症状と比較した。【結果】過剰な服薬による慢性プロム中毒2症例ではいずれもBrの血中濃度はそれぞれ807 μg/ml, 739 μg/mlと著明に上昇しており、Cl値は147mEq/L, 151mEq/Lと相関がみられた。内服量が増えるとClの血中濃度が上昇し、Brの血中濃度が上昇していることが示唆された。さらに臨床症状も血中濃度が低下するにつれ改善が見られた。これに比して常用量の長期間内服例ではClの上昇は見られなかった。また大量服薬による急性プロム中毒でもClの上昇は見られなかった。【考察】この市販薬には一回量2錠あたりプロムワレリル尿素200mgを含有し長期間にわたる過剰な内服は慢性プロム中毒の原因になると考えられた。血液検査で高Cl血症がみられており発見・診断のよい機会となった。一般の血液検査機器では7B族の一価の陰イオンであるBrをClと換算して計測し値が大きく出してしまう傾向にあるからである。慢性プロム中毒では精神疾患、失調を主とする神経疾患を呈することが報告されている。MRIで小脳の萎縮が見られることがあり、そのため小脳性失調を呈する症例が数多く報告されている。市販薬の急性薬物中毒や常用量での長期内服ではClの上昇は見られなかったが意識障害、倦怠感などの症状は出現した。プロムワレリル尿素を含むこの市販薬は使用にあたり注意が必要である。

P-056-5

慢性頭痛と睡眠時無呼吸についての検討

¹太田記念病院 神経内科, ²埼玉精神神経センター
○門前達哉¹, 坂井文彦²

【目的】我々は、頭痛を主訴として来院する患者のなかに、簡易ポリソムノグラフィ検査(PSG)で睡眠時無呼吸がみられる症例に着目した。本研究の目的は、慢性頭痛で睡眠時無呼吸を呈する症例を集積し、2013年7月に発表された国際頭痛分類第3版β(ICH3-3)の「睡眠時無呼吸性頭痛」の定義と照らし合わせ、その診断基準の有用性につき検討することである。【対象・方法】2011年から2013年までに頭痛を主訴に来院し、簡易PSGにて睡眠時無呼吸が確認された14例(男性10例、女性4例)、年齢は30歳~76歳、平均年齢48.7歳、Respiratory Disturbance Index(RDI)は5.4~58.3、平均RDI 24.9、Oxygen Saturation(So2)は最低So2が61~91%、平均最低はSo2 80.7%【結果】ICH3-3の診断基準を満たす睡眠時無呼吸性頭痛は5例、他の9例は起床時の頭痛を訴えず、診断基準を満たさなかった。14例のうち8例で片頭痛、1例で群発頭痛のICH3-3の診断基準を満たしていた。Body Mass Index(BMI)は22~33.3、平均BMI 28.1であった。【考察】睡眠時無呼吸候症候群は、起床時の頭痛を主訴とする典型的な「睡眠時無呼吸性頭痛」を合併するだけでなく、起床時の頭痛を認めずICH3-3の睡眠時無呼吸性頭痛の診断基準を満たさない慢性頭痛をも合併することが示唆された。片頭痛が8例と多かったことは、片頭痛の共存症として睡眠時無呼吸を考える必要がある。また、片頭痛などの慢性頭痛の増悪・遷延化に関与している可能性も考えられた。我々の症例はBMIが高値でない症例も多かったが、その点は従来の報告と矛盾しない。BMIにとらわれず、慢性頭痛患者に対して睡眠時無呼吸の存在を疑って検査することが必要と考えられた。【結論】睡眠時無呼吸を呈する慢性頭痛は多様で、ICH3-3の診断基準に該当する睡眠時無呼吸性頭痛ばかりではなかった。睡眠時無呼吸を呈する慢性頭痛患者の頭痛を詳細に分析し、疾患概念を明らかにする必要がある。

P-056-6

Chronic migraineのリスクとしての高レプチン血症とカンデサルタンの効果

北里大学医学部 神経内科学

○北村英二, 濱田潤一, 金澤直美, 増田 励, 西山和利

【目的】片頭痛増悪リスクの1つが肥満であり、要因として高レプチン血症の存在が指摘されている。我々は高レプチン血症を生じ肥満モデルとして知られるZucker fatty ratに皮質拡張性抑制(cortical spreading depression:CSD)を誘発し、高レプチン血症がepisodic migraineをchronic migraineに進展させる可能性を報告してきた。今回我々は片頭痛予防効果を有していると考えられているカンデサルタンをZucker fatty ratに連日投与し、CSDに対する抑制効果を検討した。【方法】Zucker fatty rat (n=12)を用いた。カンデサルタン16mg/kgを28日間経口投与し、29日目にCSDを誘発した(n=6)。Vehicle群は生食を投与した(n=6)。Physiological parameterを測定する為のカテーテルを右大腿動脈に留置後、脳血流測定用の骨窓を左頭頂骨に作成し、laser-Doppler血流計を用い測定した。脳表血流測定用骨窓の外側に水素電極挿入用の骨窓を作成し、大脳皮質電位を測定した。またこれらの骨窓の後方にKCI投与用の骨窓を作成したカンデサルタン投与群、vehicle群それぞれに1M KCLを脳表に投与しCSDを誘発した。【結果】カンデサルタン投与群のCSD出現時の脳血流の変化率、皮質直流電位の変化率は46.2±4.6、23.2±5.5でありvehicle群の38.9±5.9、27.6±9.7に比し有意差を認めなかった。カンデサルタン投与群のCSDの出現回数及び持続時間は14.8±1.2、83.3±10.2でありvehicle群の15.8±1.8、60.7±6.0に比し有意差を認めなかった。【考察】レプチンがNOやproinflammatory cytokinesの産生を促し、これらcytokinesの上昇が片頭痛の病態に関与する事、カンデサルタンがレプチンなどのアディポサイトカインに作用し体重増加を抑制する可能性が報告されている。カンデサルタンの片頭痛予防効果の機序は明らかではないが、今回の実験結果からはカンデサルタンはCSD抑制効果を示さず、肥満患者に対して片頭痛予防効果を有しない可能性が示唆された。

P-056-7

CACNA1A遺伝子異常による家族性片麻痺性片頭痛とSCA6の脳機能解析

¹浜松医科大学病院 第一内科, ²浜松医科大学・分子イメージング先端研究センター
○高嶋浩嗣¹, 河野 智¹, 寺田達弘², 尾内康臣², 宮嶋裕明¹

【目的】P_vQtype Ca channel α1 subunit (CACNA1A) 遺伝子異常による家族性片麻痺性片頭痛(FHM1)は、頭痛発作に加えて眼振、小脳性運動失調、小脳萎縮をともなう家系が報告されている。一方CACNA1A遺伝子のCAGリピートの異常延長は常染色体優性遺伝性脊髄小脳変性症6型(SCA6)の原因遺伝子である。CACNA1A遺伝子異常が原因として発症するFHM1、SCA6患者を対象として、PETを用いて脳機能解析をおこなった。

【方法】対象はCACNA1A遺伝子のR1347Q変異を伴う小脳失調をともなうFHM1症例2名、(CAG21)の異常延長リピートをもつSCA6の1名。脳機能解析は、¹⁸F-flumazenil および¹⁸F-FDGを用いたPETにて評価した。GABA-A受容体のベンゾジアゼピン結合部位のリガンドである¹²⁵I-flumazenil PETを用い大脳・小脳の各部位での関心領域のflumazenilの結合能を解析し、¹⁸F-FDGリガンドを用い大脳代謝率(CMRglu)を3D-SSPにて統計学的に解析した。

【結果】FHM1、SCA6の全例にて、小脳のflumazenilの結合率が正常者結合率の約80% (正常者結合率の2SD以下)へ低下していた。CMRgluは小脳のみならず前頭葉・側頭葉での低下(Z score 2.33以下: 正常者結合率の2SD以下に相当)が認められた。

【結論】CACNA1A遺伝子異常によるFHM1およびSCA6では、臨床表現型が異なっているにもかかわらず、小脳のGABA-A受容体の機能異常と前頭側頭葉での糖代謝の低下が、共通した病態として存在している可能性がある。

P-056-8

片頭痛の診断基準の構造的研究1

東京医科大学茨城医療センター 神経内科

○高木健治, 小林映仁, 菱田良平, 野島 逸, 山崎 薫

【目的】現行の片頭痛の診断基準にはどのような特性があるのであろうか。例えば片頭痛の診断基準におけるC項目の4項目(片側性、拍動性、運動増悪、日常生活障害)のうち、「日常動作による頭痛の増悪」と「日常生活障害」に関しては互に関連性があるのではないだろうか。このような疑問から今回片頭痛の診断基準の4項目について、片頭痛以外の頭痛も含め相互の関連性について検討した。【対象・方法】2008年1月から7月に頭痛外来を受診した265名(男性99名、女性164名、初診時平均年齢47.3歳)を対象とした。国際頭痛分類第3版βにおける片頭痛の診断基準のうち、C項目各項目に関するデータを頭痛問診票から抽出した。それぞれ2項目間のオッズ比を算出し、「片側性」「拍動性」「運動増悪」「日常生活障害」の関連性について検討した。頭痛の内訳は片頭痛107名、緊張型頭痛60名、群発頭痛5名、後頭神経痛37名、三叉神経痛3名、その他53名であった。【結果】それぞれ2項目間のオッズ比は「片側性-拍動性」1.23、「片側性-運動増悪」0.97、「片側性-日常生活障害中大」1.25、「拍動性-運動増悪」4.62、「拍動性-日常生活障害中大」8.45、「運動増悪-日常生活障害中大」7.59であり、片側性とその他の項目間には関連性はなかったが、「拍動性」「運動増悪」「日常生活障害中大」には相互に強い関連性が示された。【考察】拍動性の血管性頭痛が労作により増悪する、日常労作で増悪する頭痛は日常生活の障害度が高くなることは、片頭痛以外の頭痛も十分あり得る事と予想されるが、今回の検討により具体的にそれらを確認することができた。【結論】片頭痛の診断基準、C項目の「拍動性」「運動増悪」「日常生活障害中大」は相互に大きな関連性を有している。したがって、どれか一項目に該当すれば同時に三項目に該当する可能性が高い。

P-056-9

慢性片頭痛と非慢性片頭痛における疼痛感作の違い～線維筋痛症圧痛点を用いた評価～

1帝京大学医学部附属溝口病院 神経内科, 2横浜市立大学医学部 神経内科
 ○黒川隆史¹, 藤野公裕², 黒岩義之¹, 馬場泰尚¹, 田中章景²

【目的】慢性片頭痛と、非慢性片頭痛(前兆を伴う片頭痛, 前兆を伴わない片頭痛)において、疼痛感作の程度の差と治療前後での変化を検討する。

【方法】国際頭痛分類第2版に基づき、慢性片頭痛(CM), もしくは前兆を伴う片頭痛(MA), 前兆を伴わない片頭痛(MO)と診断し、2ヶ月以上通院した症例を対象とした。薬物乱用性頭痛は除外した。全身18カ所の線維筋痛症(FM)圧痛点を4kgの強さ(dolorimeterで確認)で診察し、各圧痛点における痛みの強さをグレード化し、FM圧痛点スコアを算出した。CM群と非CM群(MA+MO)に分けて、年齢、性別、罹病期間、FM圧痛点スコア、アロディニアの有無、Beck depression inventory(BDI)、2ヶ月間の治療前後の全般改善度とFM圧痛点スコアの変化を調べた。統計学的解析としてMann-Whitney検定、Fisher正確確率検定、Wilcoxonの順位和検定を用い、 $P<0.05$ を統計学的に有意とした。

【結果】対象はCM群4人(女性4人, 年齢 35.5 ± 9.3 歳, 罹病期間 10.0 ± 6.1 年), 非CM群17人(MA 6人, MO 11人, 男性5人, 女性12人, 年齢 35.2 ± 13.5 歳, 罹病期間 9.9 ± 8.7 年)であった。FM圧痛点スコアはCM群 19.8 ± 4.3 , 非CM群 5.3 ± 3.6 であった($p=0.003$)。アロディニアはCM群4/4人(100%), 非CM群5/17人(29.4%)であった($p=0.021$)。BDIはCM群 12.0 ± 8.3 , 非CM群 13.7 ± 8.3 であった($p=0.858$)。全般改善度に関しては軽度改善以上はCM群1/4人(25%), 非CM群16/17人(94.1%)であった($p=0.012$)。治療前後のFM圧痛点スコアの変化はCM群 $19.8\pm 4.3\rightarrow 15.3\pm 6.9$ ($p=0.269$), 非CM群 $5.3\pm 3.6\rightarrow 3.2\pm 2.2$ ($p=0.040$)であった。

【結論】CM群は非CM群に比べて疼痛感作が強く、頭痛・疼痛過敏性ともに治療により改善にくかった。FM圧痛点は疼痛感作の程度を客観的に評価するのに有用である。

P-056-10

片頭痛患者の脳波と臨床背景

獨協医科大学 神経内科

○高嶋良太郎, 田中秀明, 渡邊由佳, 平田幸一

目的:片頭痛患者においては、光・音過敏等の脳の過敏性の存在による症状が知られており、国際頭痛分類第3版の診断基準にも盛り込まれている。片頭痛の光過敏を誘発するのと類似した脳波の視覚刺激に対する反応として、閃光刺激に対する光駆動が知られており、片頭痛患者ではH-responseと呼ばれる光駆動の特徴も報告されている。片頭痛患者の頭痛間歇期の脳波につき視察的な観察をおこない、臨床背景との関連について検討した。対象:片頭痛と診断され脳波を施行した46名(男/女=10/36, 年齢15-58歳, 前兆のある片頭痛/前兆のない片頭痛=23/23)。方法:片頭痛発作間歇期に、安静閉眼の状態下で脳波を20部位より記録し、3.5-8-10-13-15-18-20Hzからなる各10秒間の閃光刺激における光駆動の有無を観察した。背景活動及び光駆動がみられた周波数、そして光駆動が後頭葉以外に出現していた場合にはその部位を調査した。また、光駆動の出現と臨床背景との関連についても評価した。結果:背景活動は概ね8-13Hzの α 帯域であった。46名中36名で光駆動を認め、多くは背景活動とほぼ同等の光刺激により出現していたが、15Hz以上の周波数でも明瞭に観察されH-responseの存在が確認された。なお、26例では後頭葉以外の領域においても同期した光駆動が観察された。また、光駆動の出現をポイント数とし、頭痛発作の日数や罹病期間との相関を調べたが、頭痛発作の日数と光駆動の出現との間に有意な相関はみられなかった。しかし、罹病期間との間には正の相関をみとめた。考察:片頭痛患者においては発作間歇期においても高率に光駆動が確認された。光駆動と頭痛日数には明らかな関連は見られなかったが、罹病期間については関連のあることが示唆された。後頭葉以外の領域にも出現する経路については更なる検討が必要と思われる。

P-057-1

演題取り下げ

P-057-2

痙性斜頸(CD)に対するボツリヌス毒素(BTX)療法:下頭斜筋(OCI)施注による寛解率の向上

順天堂大学医学部附属浦安病院 リハビリテーション科

○相場彩子, 林 明人

【目的】CDの治療として、BTX治療は中心的な役割を果たしている。しかし、施注する筋の選択やその方法は熟練を要し、治療に抵抗する例もある。今回、CDにおけるBTX治療において、その効果および寛解率を調べることを目的とした。さらに、回旋を主体とするCDにおけるOCI(Musculus Obliquus Capitis Inferior)へのBTX施注効果に注目し、過去の調査との比較検討を行った。【方法】2008年1月~2013年3月までに当科を受診し、A型BTX治療を施注したCD患者38名(一次性29名:76.3%, 二次性9名:23.7%)を対象とした。主症状のタイプ(回旋, 後屈, 前屈, 側屈など)をわけて、6ヶ月以上BTXを投与せずに軽快した症例を寛解例とした。寛解例を2008年以前(2001~2007年)に同治療を行ったCD151症例(一次性109名:72.2%, 二次性42名:27.8%)と比較検討した。2008年以降では、回旋を主体とする症例に対して針筋電図を用い、後頭部第3層にある深部筋であるOCIへのBTX施注を追加した。【結果】今回の調査ではCD38例中13名(34%)が寛解しており、過去の調査での151例中35例(23.2%)と比較すると寛解率が10%上回っていた。一次性的な症例のみで比較した寛解率は、今回の調査結果では29例中13例(44.8%)で、過去の109例中29例(26.6%)を大きく上回った。姿勢異常のタイプ別に比較すると、回旋が主症状である症例は38例中27例(一次性的22例)と最多であった。その回旋が主体であった症例だけで検討すると寛解率は11例(41%)であり、さらに一次性に限った場合の寛解率は22例中11例(50%)であった。寛解した全症例のBTX介入までの期間は2.3年であり、寛解しなかった症例では5.5年であった。【結論】今回の調査での寛解率は過去の調査と比較して向上していた。その理由としては、姿勢異常の中でも症例数の多い回旋症例におけるOCIへのBTX投与が寄与していると考えられた。またCDに対するBTX治療の早期介入の重要性が示唆された。

P-057-3

頸部ジストニア(CD)の難治性頸部痛に対するA型からB型へのボツリヌス療法切換の有用性

東京クリニック ボツリヌス神経治療センター

○大澤美貴雄

【目的】CDでみられる頸部痛は、A型ボツリヌス毒素(BTA)治療効果が40%弱とされ、難治性を示す症例が少なくない。一方、B型ボツリヌス毒素(BTB)治療効果は約60%とされ、BTAに比しより優れた難治性頸部痛への治療効果が期待される。本研究では、BTAに対する難治性頸部痛を呈するCD症例において、BTAからBTBへの切換の有用性について検討した。【対象】BTA治療に対し難治性頸部痛を呈したCD 9例, うち男4例, 女5例, 年齢30~79歳(平均 50.3 ± 15.8)。【方法】予めCDの原因筋を針筋電図により評価し、各記録筋での筋放電の振幅を参考にし、BTBの施注筋選択と同量の初期投与量5000単位の分配を決定した。頸部痛の評価には、Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS)痛みスケール, すなわち1.重症度, 2.持続, 3.活動障害から成る下位評価項目の合計点(最高20点)を用いた。なお、頭頸部の異常姿勢・運動の評価には、Tsui評価スケール(変法), すなわち1.異常姿勢(運動)の偏倚(運動)角度, 2.その持続, 3.体軸編奇, 4.頭部不随意運動から成る下位評価項目の合計点(最高34点)を用いた。これら2つの評価は、BTAからBTBへの変更前と初回BTB施注1ヵ月後に施行した。【結果】BTAからBTBへの切換前に比し切換後、TWSTRS痛みスケールの合計点が、平均 13.5 ± 2.1 点から 9.7 ± 5.2 点に、同スケールの下位評価項目のうち、重症度のみが平均 5.9 ± 1.0 点から 3.6 ± 1.8 点に、おのおの有意(前者: $P<0.05$, 後者: $P<0.01$)に改善した。しかし、Tsui評価スケール(変法)のスコアは有意な変化を呈さず、頭頸部の異常姿勢・運動は有意に改善しなかった。【結論】CDでみられる難治性頸部痛に対して、BTAからBTBへの切換は、頭頸部の異常姿勢・運動への効果のない、BTBの初期投与量、5000単位でも、有用である。

P-057-4

B型ボツリヌス毒素製剤による痙性斜頸の治療効果:A型からの切り替え例

(独)国立精神・神経医療研究センター 神経内科

○坂本 崇, 村田美穂, 糸山泰人

【目的】B型ボツリヌス毒素製剤の治療効果を検討する

【方法】対象はA型ボツリヌス毒素製剤による1年以上の治療経験を有する痙性斜頸患者男女各9名(平均59.4歳)。A型に対するwrinkle test陽性者が2名, 他16名はA型に治療反応性はあるが効果が停滞して不満なためB型の治療を希望した。初回の投与量は2500単位。その反応によって次回治療の時期・投与量を調整した。8ヵ月間経過観察し治療前後のToronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale(TWSTRS)を評価した。

【結果】B型ボツリヌス毒素製剤の投与間隔は2-6ヵ月, 最高投与量は2500単位2名・5000単位11名・7500単位4名・10000単位1名であった。TWSTRS重症度スケールは全例で改善した(改善率52.1%)。疼痛スケールは不変の2例を除く16例で改善し, 改善率は49.1%であった。機能障害スケールは改善が7例(改善率56.9%), 8例不変, 3例悪化であった。14名が注射時の局所の痛み, 10名が口渴感を訴えたが、嚥下障害等の重篤な副作用はなかった。治療中止者は2名, 1例は注射時の痛みを嫌ったため, 1例は就業との関係で早期効果のある手術治療へ切り替えたためであった。後者はA型に対するwrinkle test陽性者の1名だが, もう1名は良好な治療反応性を示した。費用の軽減については全例で満足が得られた。

【結論】B型ボツリヌス毒素製剤は痙性斜頸の重症度・疼痛の改善に有効である。痙性斜頸自体が日常生活レベルに対してももとの影響が少ないために改善効果がTWSTRS機能障害スケールの変化まで反映されないと考えられ, より鋭敏な別の評価尺度が有用と考えられた。A型への抗体産生例また治療反応性の停滞があるものでは, 安価であることも満足度が高く, 使用を検討するべきであると考えられる。

P-057-5

痙性斜頸に対するB型ボツリヌス毒素製剤の使用経験

¹新潟大学医歯学総合病院医療情報部, ²新潟大学脳研究所神経内科
 ○寺島健史¹, 矢島隆二², 西澤正豊²

【目的】2013年3月に販売開始されたB型ボツリヌス毒素製剤の当院での痙性斜頸患者に対する治療効果についての検討。

【方法】対象患者は当院通院中の痙性斜頸患者9名(平均:58+/11歳)。A型ボツリヌス毒素製剤100単位からの切り替えか6名, A型ボツリヌス製剤200単位からの切り替えか2名, 新規患者が1名, 切り替え患者のA型ボツリヌス製剤治療回数是最小2回, 最大45回, 平均16+/15回。罹病期間は10年以上2名, 5年以上10年未満5名, 3年以上5年未満1名, 1年未満1名, 初診時のTsui評価スケール(変法)スコアは, 最小値4, 最大値11, 平均6.3±0.9。9名中6名に2回, 残り3名に1回, のべ15回のB型ボツリヌス製剤の筋注を行い, 治療効果および副作用について検討した。

【結果】B型ボツリヌス製剤の初回投与量は2500Uが1名, 残り8名は5000U。2回投与を行った6名のうち, 1名は2500Uから5000Uに増量, 2名が5000Uから7500Uに増量, 残り3名が5000Uを維持した。投与前後でのTsui(変法)スコアは, 1ポイント改善が4名, 2ポイント改善が1名, 3ポイント以上改善のべ3名, スコアは不変だが自覚的にやや改善が2名であった。口渇が1名, 後頸部痛が1名, 注射時の疼痛(A型ボツリヌス製剤よりも痛い)の訴えが3名であった。初回2500U投与の患者は自覚的な効果は不十分だったが, 2回目に5000Uに増量し明らかな効果を認めた。B型ボツリヌス製剤のほうがA型ボツリヌス製剤よりも効果が早く減弱するとの訴えが2名であった。切り替え患者8名全員が治療費が安くなったことに満足していると回答した。

【結論】のべ15名とまだ少数の臨床経験ではあるが, B型ボツリヌス製剤はA型よりはやや効果がマイルドで効果持続時間が短い印象はあるものの, 痙性斜頸患者に対して十分な治療効果が認められた。特に経済的な理由でA型ボツリヌス製剤の投与量を制限してきた患者においては, B型ボツリヌス製剤は有用な治療選択肢になり得るものと考えられる。

P-057-6

上下肢痙縮のボツリヌス治療後電気刺激治療の効果

¹神鋼病院, ²徳島大学病院
 ○松本真一¹, 高橋正年¹, 田井香織¹, 市丸加奈子¹, 小泉英貴², 高松直子²

【はじめに】上下肢痙縮に対するボツリヌス治療において, 投与後, 投与部の筋を動かすことで治療成績が向上するとされている。注射直後のリハビリのために医師と理学療法士の連携が重要であるが, 時間の制約があり現実的には困難である。

【目的】ボツリヌス治療後に他動的に筋を取縮させるため, 末梢神経に電気刺激し治療成績を比較検討した。【方法】上下肢痙縮患者10例を検討した。ボツリヌス治療後電気刺激治療を施行しない群, ボツリヌス治療後電気刺激治療をする群のクロスオーバースタディーを検討した。1回目の治療後3か月以上期間をあげ, 2回目の治療を施行した。治療前の症状, 治療1か月後の症状を患者がvisual analog scale (VAS)で評価した。同時に治療前の症状, 治療1か月後の症状をビデオ撮影した。電気刺激は患側の橈骨神経, 腓骨神経を運動閾値以上の電流で(約15mA), 1Hz/2000回刺激した。治療前後の症状を研究目的, 患者背景を知らない2人の不随意運動専門家が治療前後の症状をビデオで評価し治療前の状態を中央値として治療後の状態をVAS(修正VAS)で判定した。【結果】自覚的にボツリヌス治療のみでは症状の改善を認めなかった(治療前29.8±14.7, 治療後34.6±20.7 p=0.36)。自覚的に電気刺激治療を追加した場合, 症状の改善を認めた(治療前32.0±20.2, 治療後52.5±17.3 p=0.012)。他覚的にボツリヌス治療のみ(192.9±26.4)よりも, 電気刺激治療を追加した場合(240.4±23.7)症状の改善を認めた(p=0.017)。上下肢痙縮において, 治療後に電気刺激を加えることにより治療成績が向上する可能性がある。

P-057-7

ボツリヌス療法の実際 - 標準投与量の確立を目指して

¹名古屋総合リハビリテーションセンター 神経内科, ²名古屋総合リハビリテーションセンター 作業療法科, ³名古屋総合リハビリテーションセンター 看護部
 ○堀本佳彦¹, 稲垣亜紀¹, 吉川美佳², 田中 創², 神戸久美², 安藤麗華³, 日比野敬明¹, 田島裕久¹, 深川和利¹, 蒲澤秀洋¹

【目的】A型ボツリヌス毒素療法(ボツリヌス療法)は脳卒中後の上下肢痙縮治療にも有用であるが, 投与量の検討は未だ不十分で, 至適用量の詳細は明示されていない。そこで標準投与量を目的に, 効果を筋別に検討した。

【方法】脳卒中後遺症に伴う上下肢痙縮に対しボツリヌス療法を施行, 1か月後(33.6±7.8日)の効果をModified Ashworth Scale(MAS)で評価した延べ68例(投与時58.1±19.7歳, 発症後6.5±9.8年)を対象に, 投与量と効果の関係を検討した。希釈濃度は高濃度5単位/0.1mlが29例, 低濃度25単位/0.1mlが39例, 有害事象は薬疹と, 効果過剰による患肢実用性低下の計2例であった。筋電図観察下で14筋に投与, 症例数の少ない僧帽筋と短母指屈筋を除く12筋について10単位で何段階の改善が期待できるか, MAS 1段階の改善に何単位必要かを推定した。

【結果】述べ302筋に投与, 高濃度で平均0.27±0.52段階/10単位, 低濃度では平均0.15±0.26段階/10単位の改善を得た(p=0.011)。

改善例におけるMAS 1段階当たりの投与量は, 高濃度では大胸筋57.0±40.8単位, 大円筋41.9±22.7単位, 上腕二頭筋118.7±55.9単位, 腕橈骨筋40.8±24.3単位, 上腕筋45.6±24.8単位, 円回内筋33.0±11.5単位, 橈側手根屈筋50.5±25.7単位, 尺側手根屈筋51.4±25.3単位, 深指屈筋37.5±20.0単位, 浅指屈筋67.1±46.6単位, 長母指屈筋19.3±14.8単位, 母指内転筋6.3±4.3単位, 低濃度では大胸筋70.0±22.4単位, 大円筋62.0±11.0単位, 上腕二頭筋94.6±39.4単位, 腕橈骨筋63.3±31.4単位, 上腕筋59.5±23.8単位, 円回内筋37.5±17.7単位, 橈側手根屈筋67.0±31.0単位, 尺側手根屈筋73.0±31.0単位, 深指屈筋51.9±29.5単位, 浅指屈筋55.7±23.4単位, 長母指屈筋20.6±8.6単位, 母指内転筋11.3±6.3単位であった。

【結論】筋別有効投与量を推定, 希釈濃度による差を明らかにした。痙縮筋全てへの有効量投与は難しく, 個々の期待を見極め, 投与筋の限定が必要と考えられた。

P-057-8

脳卒中症例へのボツリヌス療法の効果-誘発電位F波評価と上肢・下肢痙縮への影響

鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 運動機能修復学講座 リハビリテーション医学
 ○松元秀次, 衛藤誠二, 下堂蘭恵

【目的】痙縮は, 上位運動ニューロン障害患者にみられる相動性筋伸張反射の病的亢進と定義され, リハビリテーション(以下, リハ)阻害因子となり, 歩行や物品操作などの日常生活動作において妨げとなる。本研究では, ボツリヌス療法の痙縮抑制効果を臨床神経生理学的手法にて検証した。また, 下肢への施注が上肢痙縮へも影響するかも検討した。

【対象と方法】対象は, 脳卒中片麻痺患者7名(男性5名, 女性2名, 平均年齢は62.4±18.4歳, 脳梗塞5名, 脳出血2名, 平均罹病期間は88.4±32.6カ月, 右片麻痺3名, 左片麻痺4名, 下肢Brunnstrom stageは, IIIが2名, IVが4名, Vが1名, 対象者の条件は, 足関節の痙縮が強く, modified Ashworth scale(以下, MAS)で1+以上のものとした。いずれの症例に対しては腓腹筋・ヒラメ筋・後脛骨筋を中心に合計で300単位施注した。研究デザインは介入前後比較試験を用い, 施注前と施注後1日, 7日, 14日, 1カ月, 2ヶ月後, 3カ月, 4ヶ月後に評価を行った。痙縮の評価には, MASと他動関節可動域(以下, P-ROM), 誘発電位F波の測定を用いた。F波は, 下肢では脛骨神経, 上肢では正中神経の刺激で, 短母指外転筋, 母趾外転筋でそれぞれ記録した。F波の指標には, 振幅とF/M比を用いた。

【結果】MASとP-ROMは施注前後で有意な減少がみられ, 4ヶ月後まで効果が持続した。ボツリヌス療法により施注後の下肢F波振幅とF/M比は有意に減少し, 4ヶ月後まで効果の持続を確認した。上肢F波振幅とF/M比も同様に振幅とF/M比が有意に減少したが, 3ヶ月後は施注前の程度となった。

【結論】ボツリヌス療法を行うことで長期的に下肢痙縮抑制効果が得られることが示された。また, 上肢痙縮へも影響を与える可能性やF波の測定結果からα運動ニューロンの脱抑制も作用していることが示唆された。今後は, 症例別の蓄積を図るとともに, さらに長期的な効果やボツリヌス療法の用量設定を吟味していく必要がある。

P-057-9

歩行可能症例に対するバクロフェン髄注療法(ITB療法)の長期成績

岡山医療センター 神経内科
 ○奈良井恒, 中野由美子, 高橋義秋, 大森信彦, 真邊泰宏

【目的】重度の痙縮への治療として中枢性筋弛緩薬であるバクロフェンを脊髄腔内へ持続投与するバクロフェン髄注療法(ITB療法)は原因を問わず痙縮を軽減することが可能である。痙縮を有しながら歩行可能な患者に対するITB療法の特性について検討する。

【方法】症例は2008年1月から2013年11月末までに当科でITB療法を継続している11例中, 歩行可能であった5例で, 経過中のバクロフェン投与量, Ashworth評点などについて検討した。

【結果】5例の内2例が脊髄小脳変性症(痙性対麻痺), 他はHAM, 脳性麻痺, 放射線性脊髄症が1例ずつであった。観察期間は8ヶ月から5年8ヶ月。バクロフェンの一日投与量は31.5μgから1021.6μgまでで非常に個人差が大きかった。5例中3例では夏にバクロフェンの一日投与量を減量し, 冬に増量することで安定した痙縮コントロールが可能であった。HAMの症例では一貫して高度の痙縮を認めているが, バクロフェン量を増量することで5年間ADLを保っている。

【結論】全例で痙縮のコントロールは良好であった。特に歩行可能な症例では季節毎に変化する痙縮の状態に合わせてバクロフェン投与量を調節することによってより安定したADLを保つことが出来た。

P-057-10

髄腔内バクロフェン投与療法中の痙性対麻痺患者での3軸加速度計を用いた歩行評価

国立病院機構 旭川医療センター 脳神経内科
 ○吉田巨佑, 岸 秀昭, 野村健太, 油川陽子, 鈴木康弘, 黒田健司, 木村 隆, 箭原 修

【目的】痙性対麻痺患者での髄腔内バクロフェン投与(ITB)療法は痙縮を軽減することで歩容が改善する。しかし, 歩行の評価指標については統一された見解が得られていない。3軸加速度計を用いた歩行評価を行い, その有用性を検討する。

【方法】当院でITB療法のスクリーニングと持続投与を行った13例中, 痙性対麻痺5例を対象とした。歩行評価は3軸加速度計を用いてスクリーニング前後および持続投与後は3か月毎のリフィル時に行った。

【結果】5例でスクリーニングを行い, 3例が持続投与を行った。全例でスクリーニング前後のAshworth評点は低下していた(前2.25±3.9, 後1.3±2.7)。持続投与を行った3例ではスクリーニング前と持続投与中の歩行が最も安定していた回とを比較した。全例で歩幅の増加を認めた(前36.5±20.5, 後37.5±9.19)。上下変動(前31.7±6.78, 後21.4±1.15), 左右変動(前64.4±52.4, 後21.4±22.7), ステップ時間(前12.5±3.39, 後9.90±3.81)の変動係数は全例で低下傾向であった。両脚支持率は経過中の変動を認めたがスクリーニング前と比べて低下していた。

【結論】3軸加速度計を用いた歩行評価は簡便であり繰り返し行うことができる。特に上下方向, 左右方向, ステップ時間の変動係数と両脚支持率の変化は痙性対麻痺患者での歩行評価を定量化できることで経時的変化や症例間の比較に有用である。

P-058-1

iPS細胞モデルによるLRRK2 I2020T変異パーキンソン病の研究

¹京都大学大学院医学研究科 臨床神経学, ²京都大学iPS細胞研究所 臨床応用研究部門

○小芝 泰^{1,2}, 森寶飛鳥², 菊地哲弘², 山門穂高¹, 陣上直人^{1,2}, 土井大輔², 西村周泰², 皆川栄子¹, 江川齊宏², 井上治久², 高橋 淳², 高橋良輔¹

【目的】LRRK2は、家族性パーキンソン病(PD)の最も頻度の高い責任遺伝子であり、かつ、その領域内の遺伝子多型が孤発性PDのリスク因子であることから、孤発例を含むPDの一般的な病態機構に関わる可能性が考えられる。LRRK2 I2020T変異を有する患者由来のiPS細胞を樹立し、これをPDで選択的に変性する中脳ドーパミン神経細胞に分化誘導することによって、PD病態解析のための細胞モデルを作製することを本研究の目的とする。

【方法】iPS細胞樹立のため、患者及び非疾患対照者由来皮膚線維芽細胞にエピソームプラスミドベクターを用いて初期化誘導遺伝子を導入した。多能性幹細胞としての性質を未分化マーカー発現と三胚葉分化能・奇形腫形成能から確認し、核型解析や導入遺伝子の消失の確認により適正なクローンを選択した。分化誘導は、Serum-free floating culture of embryoid body-like aggregates法(SFEB法)を基礎とし、時期特異的に分化シグナリングを阻害する低分子化合物や成長因子を加えることによって、中脳腹側への分化誘導を図った。中脳ドーパミン神経としての性質は、チロシンヒドロキシラーゼ(TH)などのマーカー発現とHPLCでのドーパミン分泌能評価などにより確認した。

【結果】(1)LRRK2I2020T変異PD患者3名及び非疾患対照者3名由来のiPS細胞を樹立した。(2)LRRK2変異PD患者由来及び非疾患対照者由来のiPS細胞を分化効率約90%で神経細胞に分化させ、うち10-30%の効率で中脳ドーパミン神経を得た。【結論】LRRK2 I2020T変異をもつiPS細胞を樹立し、これらから中脳ドーパミン神経細胞を作製した。LRRK2 I2020T変異PDにおける神経変性機構の解明を目指す。この細胞モデルの表現型解析を進めている。

P-058-2

パーキンソン病モデルラットにおけるヒト骨髄間葉系幹細胞の静脈投与の有効性について

札幌医科大学 神経内科

○鈴木秀一郎, 鈴木絳美, 山内綾乃, 岩原直敏, 松村晃寛, 久原 真, 川又 純, 下濱 俊

【目的】パーキンソン病は中脳黒質ドーパミン神経細胞の選択的脱落を特徴とする神経変性疾患であり、現在薬物療法や脳深部刺激療法が適用されているが、神経変性の進行自体を止める根本的治療法は未だ確立されていない。一方で近年、骨髄由来細胞による細胞治療の可能性が脳梗塞や心筋梗塞など様々な疾患で示唆されている。今回、我々はパーキンソン病におけるヒト由来骨髄間葉系幹細胞(hMSC)の治療効果の可能性について、モデルラットを用いて検討した。【方法】Sprague-Dawley雌性ラットを深麻酔下で脳定位密度装置に固定し、6-OHDAを片側線条体にマイクロシリンジを用いて微量投与した。12週間後にメタンフェタミン誘発旋回運動による運動解析を行い、パーキンソン病モデルラットとした。モデルラットを2群に分け、静脈投与群(n=13)には大脳静脈経路でhMSCを1×10⁶個投与し、コントロール群(n=19)にはvehicleを投与した。静脈内投与後より薬剤誘発運動解析を各週で行った。解析後ラットを灌流固定し、チロシンヒドロキシラーゼ(TH)染色を行い、線条体・中脳ドーパミン神経細胞を免疫組織学的に評価した。【結果】運動解析においてhMSC投与モデルラットでは薬物誘発旋回運動の改善効果が認められた。Stereoinvestigatorを用いた中脳黒質ドーパミン神経細胞数の半定量解析では細胞数は有意にhMSC投与群で高値であった。線条体におけるTH染色の密度分析を行ったところ移植群においてドーパミン神経線維密度が非移植群と比べ高く、中脳黒質の解析結果と同様の傾向を示した。【結論】6-OHDA線条体投与パーキンソン病モデルラットにおいてhMSC静脈内投与は運動解析および免疫組織学的解析上有意な改善効果を見た。その機序として投与細胞のlesionへの生着や分化、lesion領域の神経系細胞への保護的作用や抗炎症作用、神経栄養因子等の液性因子の関与が考えられた。

P-058-3

ラット脳梗塞のedaravone投与における軸索伸長促進因子発現増強効果

岡山大学病院 神経内科

○出口健太郎, 表 芳夫, 河野祥一郎, 柚木太淳, 翟 蘊, 劉 文涛, 山下 徹, 阿部康二

【目的】障害後の神経組織再生において、軸索伸張は機能回復に重要な役割を演じている。今回、ラット脳梗塞モデルにおいてtPA投与後の軸索伸長促進に関連する各種因子の発現変化を梗塞後脳にてedaravone投与も含めて検索した。

【方法】ラット中大脳動脈90分閉塞モデルを用い、Vehicle群、再灌流直後にtPA 10mg/kgを経静脈的に投与したtPA群、閉塞後ならびに再灌流直後にedaravone 3mg/kgを経静脈的に投与したedaravone群(E群)、tPAとedaravoneを両方投与したtPA+E群で、再灌流4日後のシナプスの再生を反映するgrowth associated protein-43 (GAP43)、軸索伸長促進因子であるdeleted in colorectal cancer (DCC)の発現を免疫染色とウエスタンブロットで検討した。

【結果】梗塞巣はE群でVehicle群より有意に縮小し、梗塞巣周囲に今回検討した全ての軸索伸長促進因子の発現の亢進を認め、tPA群で低下していた。ウエスタンブロットでは、Vehicle群と比較しE群でその発現が有意に亢進、tPA群で低下した。

【考察】脳梗塞急性期において、シナプス再生を反映する因子ならびに軸索伸長促進作用があるとされる因子がedaravone投与により発現増加していた。これらの因子は、軸索伸長促進作用だけでなく、梗塞後組織修復への関与が示唆され、さらにedaravoneによる梗塞後脳軸索伸長の関与が推定された。

P-058-4

家族性筋萎縮性側索硬化症患者由来iPS細胞を用いた疾患モデルの作製

¹京都大学iPS細胞研究所, ²JST CREST, ³徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部臨床神経科学分野, ⁴高知大学教育研究部医療学系臨床医学部門, ⁵熊本大学発生医学研究所幹細胞部門幹細胞誘導分野

○今村恵子^{1,2}, 和泉唯信³, 月田香代子^{1,2}, 古谷博和⁴, 江良実実⁵, 中畑龍俊¹, 梶 龍児³, 山中伸弥¹, 井上治久^{1,2}

【目的】筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis : ALS) は運動ニューロンが選択的に障害される疾患である。約10%が家族性ALSで、そのうちの約4%がFused in sarcoma / translated in liposarcoma (FUS / TLS)遺伝子変異によって生じる。FUS / TLSは、DNA/RNA結合タンパク質であり、転写やスプライシングに関与している。病理所見では、脊髄運動ニューロンにおいて、野生型FUS / TLSタンパク質は主に核内に局在するが、変異型では、細胞質内封入体を形成する。FUS / TLS遺伝子異常を有するALS患者由来iPS細胞を用いたALS運動ニューロンモデルの作製を目的とする。

【方法】FUS / TLS遺伝子異常を有するALS患者からiPS細胞を作製する。その後、iPS細胞を脊髄運動ニューロンに分化誘導し、表現型解析を行う。

【結果】FUS / TLS遺伝子異常を有するALS患者3名、健康人コントロール3名の体細胞からiPS細胞を作製した。それらの一部のコロンから、運動ニューロンを分化誘導した。コントロール運動ニューロンとALS運動ニューロンの分化効率の違いは認めなかった。ALS運動ニューロンでは、ストレス負荷により、細胞質内封入体を認めた。

【結論】家族性ALS患者iPS細胞を用いたALS運動ニューロンモデルの作製を行った。

P-058-5

ヒト iPS 細胞由来マクロファージを用いた FAP の新規治療法開発に向けた検討

¹熊本大学大学院生命科学研究所神経内科学分野, ²熊本大学大学院生命科学研究所免疫識別学分野, ³熊本大学大学院生命科学研究所細胞病理学分野

○末永元輝¹, 池田徳典², 千住 寛², 菰原義弘³, 小川千穂¹, 荻 泰裕¹, 田崎雅義¹, 三隅洋平¹, 植田光晴¹, 西村泰治², 竹屋元裕³, 安東由喜雄¹

【目的】家族性アミロイドポリニューロパシー (FAP) は、原因蛋白質である変異型トランスサイレチン (TTR) が難溶性のアミロイド線維を形成し、全身諸臓器に沈着することによって引き起こされる難治性の疾患である。一方で、肝臓、脾臓、リンパ節といった一部の臓器では血管周囲程度にしかアミロイド沈着が見られず、これらの臓器の共通点として、比較的多く組織マクロファージが存在することが考えられる。我々はマクロファージがアミロイド線維形成を阻害している可能性を考え、FAP 患者組織を用いた病理学的解析を行うとともに、ヒト iPS 細胞由来マクロファージ (iPS-MP) の応用を利用した細胞治療が、FAP の新規治療法となりえるか検討することを目的とした。

【方法】① FAP 患者 15 名、コントロール患者 11 名の剖検心臓組織に対して免疫組織化学染色を行い、局在するマクロファージの同定を行った。

② マクロファージの TTR への作用を評価するために、酸処理変性させた TTR を iPS-MP と共培養し、その後の培養上清もしくは細胞を ELISA、ウエスタンブロット、免疫組織化学染色にて解析を行った。

【結果】心臓組織中に局在するマクロファージは、そのほとんどが Iba1⁺ CD206⁺ の M2 マクロファージであった。また、FAP 患者では、コントロール患者よりも比較して有意に M2 マクロファージの減少が認められた。In vitro の検討では iPS-MP は CD206⁺ の M2 マクロファージであり、酸処理変性した野生型や変異型 TTR に対し、細胞数依存的に貪食作用を示した。さらに、病理学的評価では変性した TTR を一部 iPS-MP が取り込んでいることが確認された。

【結論】FAP のアミロイド沈着の発症要因の一つとして、組織に局在する M2 マクロファージ数の低下が関与している可能性があり、それを補う治療法として iPS-MP を用いた細胞治療が、治療の選択肢になる可能性が示された。

P-058-6

M.lepraeによるシュワン細胞のreprogramming -免疫調整細胞の誘導-

¹帝京科学大学 東京理学療法学科, ²エジンバラ大学MRC再生医学センター

○真矢敏弘¹, Anura Rambukkana²

【目的】Mleprae (Mycobacterium leprae, ML) のマウスシュワン細胞に対するreprogramming作用を利用し、間葉系幹細胞(mesenchymal stem cell, MSC)の誘導に成功したことを昨年、報告した。この誘導は非免疫担当細胞から免疫担当細胞への誘導という側面を併せ持つ。本年は新しい細胞移植治療の開発を念頭に置き、ML誘導MSCにおける免疫系遺伝子/液性因子の活性化につき詳細に検討した。【方法】マウス計50匹を使用した。Gene arrayによるtranscriptome解析により、誘導されたMSCにおいて活性化された免疫系遺伝子を検討、サイトカイン抗体アレイによりこの細胞の分泌する免疫系液性因子を分析、さらにリアルタイムイメージングを用いた細胞培養実験によりこの細胞のマクロファージ遊走誘導能を検討した。【結果】ML感染3日後より40を越える免疫系遺伝子が活性化され、この活性化がML誘導MSCにおいても維持されていた。中でも自然免疫関連遺伝子が多数活性化されるとともにIL13ra, IL8などのTh2反応系遺伝子の活性化がみられた点が注目される。多数の免疫系液性因子がMSCよりconstitutiveに分泌され、特にCCL2, CCL5を初めとするマクロファージ遊走因子が多量に分泌されていた。さらに細胞培養実験よりMSCがマクロファージ遊走誘導能を有することが分かった。【結論】MLは非免疫細胞であるシュワン細胞を免疫調整能を有するMSCにreprogramする。特にTh2反応系遺伝子の活性化はML誘導MSCの免疫調整作用を示唆した。この結果はハンセン病においてMLが感染局所に免疫寛容を誘導するメカニズムに手がかりを与えるとともに、ML誘導MSCを多発性硬化症を始めとする自己免疫疾患への細胞移植治療に用いる可能性が示唆された。

P-058-7

間葉系幹細胞 (MSC) が筋管内カルシウム濃度に与える影響

熊本大学大学院生命科学研究部脳神経科学分野神経内科学分野
○志田星児, 日高秀昭, 米持康寛, 前田 寧, 安東由喜雄

【目的】骨髄間質細胞 (MSC) は間葉系幹細胞で, 多分化能を有し再生治療用の細胞ソースとして期待されている。我々は, MSCは, 骨格筋再生過程を修飾することを激しい骨格筋壊死・再生を生じるジストロフィン/ユートロフィン2重欠失 (double ko: dko) マウスにて示し, その効果は著しく新たな治療法として期待される。更に単離筋線維と MSC との共培養を行い, 筋管長の延長という筋分化再生過程へのMSCの影響も確認した。

今回我々は, MSC が再生筋管内カルシウム濃度に与える影響を, MSC と筋衛星細胞との共培養にて検討した。

【方法】C57BL /10Jマウスの下腿筋をコラゲナーゼ処理し, セルストレーナーを用いて筋衛星細胞を回収しMSと共培養した。顕微鏡下にて筋管の形成, 取縮を観察し, 更に蛍光カルシウムインジケター Fluo4-AMを細胞にロードし, 蛍光顕微鏡下にて筋管内カルシウム濃度変を評価した。

【結果】MSC との共培養群と, コントロール培養群において比較した。コントロール培養群に比較し, 共培養群では, 筋管の取縮頻度が抑性されていた。また, 取縮前筋管において既にカルシウム濃度変動が認められていたが, 取縮筋管においてカルシウム濃度変動が少なかった。

【結論】筋ジストロフィーモデルマウスにおいてもin vivo 実験で見られたMSCの再生過程修飾は, 今回のin vitro の培養実験でも, MSCとの共培養にて筋管取縮への影響がみられ, 筋再生過程において機能的にも影響を与えている可能性がある。取縮を始める前の筋管は取縮を始めた筋管よりも細胞膜透過性が亢進している可能性が報告されている。MSCは筋衛星細胞の静止状態の維持や自己複製の活性化, 筋管の成長や融合などに影響を及ぼすのみならず, 細胞内カルシウム濃度にも影響を与え, 再生過程で機能的影響を与える可能性が考えられた。

P-058-8

筋系細胞の分化過程での不良分化細胞除去の試み

東京歯科大学市川総合病院 神経内科
○岡田 聡, 野川 茂, 吉崎崇仁

【目的】変性筋疾患には幹細胞を用いた細胞治療が有望であるが, 安全で良質に分化する細胞が求められる。myoblastではheparan sulphate proteoglycan (HSPG)の発現が豊富だが, 分化中にHSPGの発現は急速に減少する。granulysinはcytotoxic T cell, NK cellなどから分泌される細胞障害性蛋白で, granulysinおよびgranulysin derived peptide G8の細胞障害性は標的細胞におけるHSPGの発現に依存する。本研究ではG8によりmyoblastの分化過程で分化不良の細胞を除去できるか検討する。

【方法】マウスmyoblastであるC2C12をDMEM (10% FBS)で培養増殖させる。trypsin処理で細胞をculture flaskからはがしchambered cover glassにまく。培養液を分化用培地 (DMEM, 2% HS)へ交換し, perlecan, glypican1, agrin, syndecan3, syndecan4の発現を免疫染色で細胞が融合し始めるまで経時的に観察する。mCherryを安定発現するC2C12(mC2C12)細胞株を樹立し, HSPG発現が適度に低下した時点でpassage直後のmC2C12と混合培養する。これらの細胞とfluoresceinで標識したG8(fG8)を加え1-3時間反応させる。細胞をtrypsin処理し分散させpropidium iodideで死細胞を染色後, 固定する。FACS Ariaとconfocal microscopeで2細胞群間でfG8の細胞障害性の差と細胞への取り込みを評価する。

【結果】C2C12を分化用培地で培養後15時間でglypican1以外のHSPGはconfocal microscopeで確認できなくなった。この時点で細胞を6uM G8と反応させると死細胞はC2C12群, mC2C12群でそれぞれ4.1±1.7, 96.0±3.2 %と顕著な差を示した。mC2C12群の死細胞ではfG8の取り込みが認められた。

【結論】G8はmyoblastからの分化過程で不良分化細胞の除去に有用である可能性がある。

P-058-9

骨髄由来間葉系細胞による骨格筋再生修飾 ～単離骨格筋培養系を用いた解析～

熊本大学大学院生命科学研究部脳神経科学講座神経内科学分野
○日高秀昭, 米持康寛, 前田 寧, 安東由喜雄

【目的】我々は既に, 骨髄由来間葉系幹細胞 Mesenchymal Stem Cell (MSC)は骨格筋壊死・再生に影響を与えることを DMD モデルマウスを用いて証明してきた。In vivo での移植実験では, 寿命の延長, 筋線維径の増大, 線維化の抑制等が確認された。本研究は, 骨格筋前駆細胞の培養を用いてMSCの筋再生への影響を詳細に調べることを目的とする。

【方法】ヒト DMD に類似する ジストロフィン/ユートロフィン double knockout (dco) マウスの骨髄よりMSCを採取・培養し, dco MSCとした。野生型およびジストロフィン欠損マウスの下腿筋より, 筋肉前駆細胞を分離し dco MSC との共培養することで, その影響を調べた。分化段階の指標として Pax7, MyoD, Myosin 等を免疫染色し, 細胞数等を計測した。細胞運動性, 増殖能についても評価を行った。

【結果】共培養により衛星細胞の分化に影響がみられた。Pax7 陽性細胞の増加傾向がみられた。形成される筋管の形状が変化し, 延長した。(コントロール: 398 μm, 共培養: 486 μm) マイクロアレイにて, 炎症反応に関連する CXCL12 や, 骨格筋リモデリングをコントロールする Osteopontin といった成長因子が MSCにて発現していることが確認された。

【結論】MSC との共培養によって, 未分化衛星細胞が増加し, 筋管の形状が変化した。MSC から産生された因子が, 衛星細胞の自己複製を誘導することで, 骨格筋再生能の維持している可能性がある。また筋芽細胞の分化に影響し, 筋再生を制御している可能性がある。MSC の利用は, DMD に限らず多様な筋変性疾患への治療法となることが期待される。

P-058-10

骨髄間質細胞 (MSC) が筋衛星細胞に与える影響

熊本大学大学院生命科学研究部 脳・神経科学講座 神経内科学分野
○米持康寛, 日高秀昭, 前田 寧, 安東由喜雄

【目的】骨髄間質細胞 (MSC) は間葉系幹細胞で, 多分化能を有し再生治療用の細胞ソースとして期待されている。我々は, MSCは間葉系細胞なので, 骨格筋再生を修飾する能力を有すると仮定し, この仮説を検証するために, 常に骨格筋に壊死・再生が生じているジストロフィン/ユートロフィン2重欠失 (double ko: dko) マウスへMSCの移植を行った。結果, 骨格・筋量・運動量・寿命などの症状を著しく改善させ, fiber splittingや横隔膜の線維化の抑制, さらに, Pax7 陽性細胞の増加傾向を認めた。in vitroの実験でsingle fiber と MSC との共培養を行った結果は, 筋管長の延長, 脂肪形成抑制, Pax7 陽性細胞の増加傾向であった。

今回我々は, MSC と筋衛星細胞の関係をさらに明らかにするために, FACSを用いて筋衛星細胞を単離し, 単離した筋衛星細胞をMSCと共培養を行った。

【方法】C57BL /10Jマウスの下腿筋を摘出し, 0.25% コラゲナーゼ処理を行い, セルストレーナーを用いて粗大な組織を除去した。5日間培養を行い FACS を行った。FACSではintegrin α7 とCD34両陽性細胞をソーティングした。ソーティングした細胞をMSCと共培養を行った。

【結果】single fiber と MSC との共培養を行った結果は, 筋管長の延長, 脂肪形成抑制, Pax 7陽性細胞の増加傾向を認めた。筋衛星細胞と MSC との共培養でも違いが認められた。

【結論】in vivo の実験と同様にin vitro の実験でも, MSCと共培養することで, 脂肪形成抑制, Pax 7 陽性細胞の増加傾向を認めた。また, dcoマウス由来のMSC 成長因子におけるマイクロアレイの結果ではCXCL 12, オステオポンチンの上昇が認められた。このことから, MSC やMSC が産生する因子などが筋衛星細胞の静止状態の維持や自己複製の活性化, 筋管の成長や融合などに影響を及ぼしていると考えられた。

P-059-1

当院における急性期脳梗塞患者のTOAST分類による解析

¹J Aとて総合医療センター 神経内科, ²東京医科歯科大学大学院 脳神経病態学

○鈴木基弘¹, 小林 禪¹, 堀 匠¹, 沼沢祥行², 赤座実徳¹, 富満弘之¹, 新谷周三¹

【背景・目的】本邦における脳梗塞病型分類はNINDS-IIIに基づいて行われることが多いが、NINDS-IIIによる分類は、各病型の定義が曖昧で、医師の主観が入りやすいなどの問題点がある。今回の検討の目的は、TOAST分類を用いた解析により、当院における急性期脳梗塞の病型、原因を明らかにすることである。

【方法】2012年1月1日から同年12月31日までに脳梗塞により当院に入院した174例の患者を対象とし、TOAST分類により病型分類を行った。

【結果】174例中、119例が男性、55例が女性であった。平均年齢は73.2歳(男性71.8歳、女性76.2歳)であった。病型分類を行ったところ、Cardioembolismは45例(25.9%)、Small vessel occlusionは36例(20.7%)、Large-artery atherosclerosisは34例(19.5%)であった。Stroke of other determined etiologyは6例(3.4%)であり、Trousseau症候群が2例、動脈解離が2例、大動脈原性塞栓症が1例、可逆性脳血管縮が1例であった。Stroke of undetermined etiologyは53例(30.5%)で、このうちTwo or more causes identifiedは15例、Negative evaluationは22例、Incomplete evaluationは16例であった。

【考察】当院における急性期脳梗塞の病型として、Cardioembolismが最も多く、重症度が高い患者が当院に搬送されやすいことを反映している可能性が考えられた。Two or more causes identifiedに該当する例は全体の8.6%であり、この群は再発予防を考慮するうえで慎重なフォローアップが必要と考えた。

P-059-2

TOAST分類で原因不明に分類される脳梗塞の臨床的特徴

富山大学附属病院 神経内科

○温井孝昌, 高嶋修太郎, 田口芳治, 道具伸浩, 小西宏史, 吉田幸司, 林 智宏, 山本貞守, 田中耕太郎

【目的】脳梗塞の病型診断としてTOAST分類が汎用されているがこの基準を厳格に適用すると原因不明の割合が多くなる問題点がある。本研究の目的はTOAST分類で原因不明となる脳梗塞の臨床的特徴を明らかにすることである。

【方法】2010年1月から2013年11月の間に当科で入院加療された脳梗塞患者152例を対象とした。TOAST分類により病型診断を行い、病型間で臨床像の相違を検討すると共に、原因不明の脳梗塞症例の特徴を検討した。【結果】病型はアテローム血栓性脳梗塞 28例(18.4%)、心原性脳塞栓症 42例(27.6%)、うち発作性心房細動は10例、ラクナ梗塞 22例(14.5%)、原因不明 43例(28.3%)、その他動脈解離、トルソー症候群など) 17例(11.2%)であった。原因不明43例のうち、皮質下に1.5cm以上の病巣を認めた症例が11例(25.6%)、皮質に限局した病巣あるいは多発性の病巣を認め、塞栓症が疑われる症例が29例(67.5%)、複数の原因が確認された症例が3例(6.9%)であった。脳梗塞の各病型間で高血圧、脂質異常症、糖尿病の合併頻度に有意差を認めなかった。重症度については入院時のNIHSSが心原性脳塞栓症で有意に高値であったが(p<0.05)、入院日数や退院時のmRSには有意差を認めなかった。動脈原性塞栓症、心原性脳塞栓症、原因不明の塞栓症を加えると、全脳梗塞のうち塞栓症が約6割を占めていた。原因不明の脳塞栓症に対する二次予防としては22例(75.9%)に抗血小板薬、3例(10.3%)に抗凝固薬が投与され、4例(13.8%)には抗血栓薬が投与されていなかった。【結論】脳梗塞では原因不明を含め塞栓症の割合が約6割を占め、TOAST分類で原因不明とされる症例の約7割が塞栓症と考えられた。

P-059-3

当院における心原性脳塞栓症入院例の検討

三井記念病院 神経内科

○杉本 泉, 濱田健介, 櫻井靖久

【目的】当院は東京都心近くに位置し、隣接する商業地域や古い住居地域からの受診者を中心に、24時間の患者受け入れに努めている。患者層は多岐にわたっており、急性期脳梗塞においては、受診の遅れや躊躇、あるいは発症前の不十分な抗血栓療法が原因で、良好な治療効果が得られなかったケースも少なくない。今回は、心原性脳塞栓症の入院例を対象に、受診遅れ例や抗血栓療法不十分例の特徴を検討することとした。【方法】2009年4月～2013年9月に、発症7日以内に当院に入院した、非弁膜症性心房細動に伴う心原性脳塞栓症例を対象とした。発症から来院までの時間、初発症状、同居者の有無、発症前の抗血栓薬内服状況などについて後方視的に検討した。【結果】診断確定な心原性脳塞栓症75例のうち、非弁膜症性心房細動に起因するものは57例(75.3±12.0歳：男性31例)であった。発症3時間以内の来院は16例(28.1%)で、うち初発症状として運動障害を伴わなかったもの、独居者は各1例のみであった。発症2日以上経過して来院したものは8例(14.0%)で、独居者は含まれず運動障害をきたしたのも1例のみであった。都外からの来院は5例で、うち3例は3時間以内の到着であった。57例中、発症前から心房細動が指摘されていたものは48例(男性26例)で、そのうち抗凝固薬の内服は15例(31.3%：ワルファリン13例、タビガトラン2例)でなされていたが、ワルファリン内服例でPT-INR 1.6～3.0のものは6例(46.2%)にとどまった。抗血小板剤を内服していたものは13例(27.1%)であり、抗血栓薬内服を行っていない20例(41.7%)のうち6例が、何らかの理由で抗凝固薬の内服を中断していた。全8例の独居者中5例が抗血栓薬を内服していなかった。【結論】運動障害以外の症状に関する啓蒙や、今後増加の見込まれる独居者に対する適切な抗凝固療法の徹底は有用と考えられる。地域の医院やクリニックとの連携の強化が不可欠である。

P-059-4

中心静脈カテーテル留置に伴う奇異性脳塞栓症の検討

川崎医科大学病院 脳卒中科

○小林和人, 作田健一, 坂井健一郎, 芝崎謙作, 木村和美

【目的】カテーテル留置に伴う深部静脈血栓症の発症率は約25%であり、静脈カテーテル留置に伴う塞栓症の発生は2.26%である。カテーテル留置により発症した血栓が卵円孔などを介して奇異性脳塞栓症を発生することが考えられる。本研究の目的は中心静脈カテーテル留置に関連する深部静脈血栓症による虚血性脳血管障害発症を検討することである。

【方法】対象は2008年10月～2013年7月に発症7日以内の虚血性脳血管障害と診断された症例である。奇異性脳塞栓症は経頭蓋ドプラ超音波、もしくは経食道超音波を用いた右左シャントを診断され、塞栓源が確認されたものと定義した。一過性脳虚血発作(TIA)は24時間以内に症状が消失したものとし、画像所見の有無は問わないこととした。

【結果】虚血性脳血管障害1844例を登録した。脳梗塞が1688例、TIAが156例であった。奇異性機序により虚血性脳血管障害を発生したと考えられた症例は43/1844例(2.5%)であり、TIAが多く認められた(35/1844例(2.1)% vs. 8/156例(5.1%); P=0.016)。中心静脈カテーテル留置が原因で奇異性脳塞栓症と発症したと診断された症例は3/1844例(0.16%)であり、全てTIAであった(0% vs. 1.9%; P<0.001)。全例右内頸静脈に留置したカテーテルが原因で深部静脈血栓を形成していた。2例は基礎疾患に慢性腎不全があり透析導入目的で入院中であった。1例は胃痛の手術後であった。頭部MRIでは2例に急性期脳虚血巣を認めた。

【結論】中心静脈カテーテル留置に伴う奇異性脳塞栓症が急性期虚血性脳血管障害に占める割合は0.16%であり、全例TIAであった。

P-059-5

当院における奇異性脳塞栓症と心原性脳塞栓症の臨床的特徴の比較

日本医科大学大学院医学研究科神経内科

○沓名章仁, 西山康裕, 中島壮崇, 後藤由也, 原田未那, 阿部 新, 大久保誠二, 上田雅之, 三品雅洋, 桂研一郎, 片山泰郎

【目的】奇異性脳塞栓症(Paradoxical cerebral Embolism: 以下PEとする)の診断は、脳卒中日常診療において心原性脳塞栓症(Cardiac Embolic Infarction: 以下CEとする)との鑑別が困難であることが多い。このため我々はPEとCEの臨床的特徴を比較検討した。

【方法】2013年1月から9月までに当院に入院したPE16名とCE30名を対象にした。年齢、性別、動脈硬化危険因子、神経学的所見、頭部MRI所見、BNP、各種凝固線溶系マーカーを比較評価した。

【結果】PEとCEは平均年齢がそれぞれ70.3±16.1歳、76.1±11.4歳であり、性別は男性6名(37.5%)、18名(60%)であった。PEにおいてはCEと比較し入院時のNIHSS(p=0.03)および退院時のmRSは有意に低かった(p=0.004)。その他PEがCEより割合が有意に高かった因子は脂質異常症(p=0.004)、PVH grade I以上(p=0.042)であった。一方でPEが有意に低かった因子は入院時拡張期血圧(p=0.027)、mean ABI(p=0.006)、eGFR(p=0.02)、および微量アルブミン尿(p=0.04)であった。頭部MRIにて梗塞サイズはPEにおいて有意に小さかったが(p=0.01)、梗塞の個数については有意差を認めなかった。凝固線溶系マーカーでは、D-dimerやFDPなどについて検討したが、有意な差を認めなかった。

【考察】PEはCEと比較し、神経学的には軽症で予後良好であるものの、凝固線溶系マーカーでの鑑別は困難であった。一方で、各種画像、血液学および複数の生理学的データで有意差が認められ、これら検査結果の組み合わせにより両者の鑑別が可能かどうか、症例数を増やし検討する予定である。

P-059-6

当院においての大動脈原性脳塞栓症と心原性脳塞栓症との臨床的特徴の比較

日本医科大学病院 神経内科

○中島壯崇, 阿部 新, 沓名章仁, 原田未那, 後藤由也, 西山康裕, 大久保誠二, 上田雅之, 三品雅洋, 桂研一郎, 片山泰郎

【目的】脳卒中日常診療において大動脈原性脳塞栓症(Aortogenic Embolism: 以下AEとする)の診断は、除外診断に依存しているところが少なくない。AEと心原性脳塞栓症(Cardioembolic Embolism: 以下CEとする)とを比較し、AEの臨床的特徴を検討した。

【方法】2013年1月から9月までに当院に入院したAE16名とCE21名を対象にした。年齢、性別、危険因子、神経学的所見、頭部MRI所見、BNP、Dダイマー、発症3ヶ月以内の再発率を比較評価した。p<0.05を有意差ありとした。

【結果】AEとCEは平均年齢がそれぞれ76.8歳、77.6歳であり、性別は男性14人(87%)、13名(61%)であった。Aoにおいては高血圧(p=0.03)が有意に多く、その他糖尿病、脂質異常症などは有意差が認められなかった。入院時NIHSS(p<0.001)、退院時mRS(p=0.02)が有意に低かった。頭部MRI所見についてはCEと比較してAEでは多血管多発梗塞の特徴が認められた。有意差は認めなかったが、BNP、Dダイマーの平均値はAEとCEでそれぞれ98.3と563pg/ml、1.83と3.78 μg/mlとなり、CEで高い傾向が認められた。発症3ヶ月以内の再発率はAE37.5%、CE47%で有意に高かった(p=0.03)。

【考察】AEはCEと比較し、神経学的には軽症で予後良好であるものの、多血管多発梗塞起こしやすく、再発率が高いことがわかった。今後症例を増やし、さらなる検討をしていきたい。

P-059-7

脳動脈・頸動脈解離による脳梗塞12症例の検討

名古屋医療センター 神経内科

○林 直毅, 若林由佳, 神原健二, 渡部真志, 高谷美和, 原田祐三子, 久保あゆ香, 小林 麗, 岡田 久, 奥田 聡

【目的】脳動脈解離による脳梗塞は今なお診断法・治療法が確立しているとはいえず多数例の蓄積が求められている。今回、我々は自験例に基づいてその特徴および予後を検討した。

【方法】診療録をもとに2009年9月～2013年10月に当院神経内科で入院加療した脳卒中の症例で、SCADS-JAPANで提唱された診断基準を参考に、脳動脈解離に伴う脳梗塞の症例を収集し、後方視的に検討しさらに文献的考察を加えた。

【結果】上記期間に当科で入院した脳梗塞は1599名であり、脳動脈解離による脳梗塞はうち12名であった。男性が10名、女性が2名であった。平均年齢は43歳(35～63歳)、平均の来院時NIHSSは5(0～16)で、罹患動脈は内頸動脈が1例、椎骨動脈が4例、脳底動脈が1例、前大脳動脈3例、中大脳動脈2例であった。動脈解離の合併は2例に認められた。1例を除き診断時に抗凝固療法、抗血小板療法が開始された。2例で症状や解離の悪化(うち1例は抗凝固療法を行っていなかった)を認めたが、出血の合併は認めなかった。死亡例はなく退院時の平均modified Rankin Scale 2点(0～4点)であった。平均在院日数は20日(10～58日)であった。退院後動脈解離の拡大した症例は1例であり脳神経外科でコイル塞栓術を行った。そのほか再発や悪化が見られた症例は認められなかった。

【結論】虚血で発症した脳動脈解離の症例は比較的若年が多数を占め、また軽症の症例が多く予後は良好であった。また抗凝固療法や抗血小板療法により出血などの合併症を起こした症例はなく、安全に行えるものと考えた。

P-059-8

可逆性脳血管攣縮症候群5例の検討：臨床経過と画像所見の関連について

¹東邦大学医療センター大森病院 神経内科, ²聖マリヤンナ医科大学東横病院 脳卒中センター

○三浦 健^{1,2}, 高田達郎², 野越慎司², 岡田俊一², 宮下史生², 高石 智², 吉江智秀², 深野崇之², 水庭宣隆², 小野 元², 植田敏浩²

【目的】可逆性脳血管攣縮症候群(Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome: RCVS)は突発する雷鳴様頭痛で発症し、可逆性多発性脳血管攣縮を伴う疾患で、クモ膜下出血や脳梗塞を合併して転帰不良のこともある。RCVSの臨床経過と画像所見の関連についての報告は少ない。我々が経験したRCVS5例について、その臨床経過と画像所見の関連を検討した。【方法】雷鳴様頭痛を主訴に当院を受診、MRAあるいは脳血管造影検査で可逆性多発性脳血管攣縮を認め5例を対象とした。臨床・画像所見の経過をretrospectiveに解析した。【結果】平均年齢48.2歳、4例が女性で、片頭痛の既往はなかった。全例とも雷鳴様頭痛の発症で、2例は明らかな誘因(上部消化管検査および出産)を認めたが、3例ではなかった。椎骨脳底動脈解離による脳梗塞の合併を1例(第5病日)、クモ膜下出血の合併を2例(それぞれ第1、3病日)で認めた。頭痛発症時より1～15日後にMRAあるいは脳血管造影検査で複数血管に及ぶ多発性脳血管攣縮を確認した。2例では、初回MRAで脳血管攣縮を認めなかったが、うち1例は同日実施の脳血管造影検査で多発性脳血管攣縮を確認できた。5例にニカルジピン塩酸塩、3例に塩酸ロメリジンを投与し、第4～20病日には頭痛の消失を得られたが、脳血管攣縮は第16～30病日まで持続した。脳梗塞合併の1例は延髄外側症候群による嚥下障害が残存したが、4例は神経症状の合併なく軽快した。【結論】脳血管攣縮は頭痛消失後も持続しており、脳血管攣縮進行による脳血管障害発症予防には経時的な画像検査が重要と考えられる。脳血管造影検査は末梢脳動脈の脳血管攣縮も正確に診断できるため、RCVSの早期診断に有効な検査となる可能性がある。

P-059-9

当院におけるreversible cerebral vasoconstriction syndromeの臨床的・画像的検討

¹国立病院機構 仙台医療センター 神経内科, ²同脳神経外科, ³同放射線科, ⁴東北大学神経内科, ⁵同精神科

○突田健一¹, 高橋志緒¹, 千葉哲也¹, 渡辺源也¹, 成川孝一¹, 眞野 唯², 大沢伸一郎², 井上 敬², 江面正幸², 上之原広司², 栗原紀子³, 秋山徹也^{1,4}, 加藤量広^{1,4}, 小原千佳⁵, 鈴木靖士¹

【目的】当院で経験したreversible cerebral vasoconstriction syndrome (RCVS)の臨床像および画像所見の検討。ならびに既報告例との比較。【方法】2011年6月から2013年11月までの2年6ヶ月でRCVSの診断に至った5例を対象とする。【結果】全例女性。年齢は平均40歳(34-56歳)。発症よりMRA上脳血管攣縮確認まで平均5日(2-12日)。4例が頭痛発症。1例は意識障害で発症。頭痛発症4例のうち3例は産褥期で、いずれも頭痛の既往なし。残る1例は発症3ヶ月前に初回の頭痛(その時点でMRL/MRA異常なし)。なお頭痛発症例で典型的な雷鳴様頭痛を呈した例はなかった。神経学的には不全片麻痺1例、上下肢異常感覚1例、後遺症なし。画像的には1例でSAHを認めたが、他は脳実質内異常所見なし。治療はCa拮抗薬投与1例。意識障害で発症した1例は、幻覚妄想状態のため他院精神科に医療保護入院中の患者。精神症状が徐々に増悪したのち、意識障害を来し当院転院。JCS200、血圧169/92と軽度上昇。MRIで両側後頭頂葉、小脳半球に広範な異常信号。病変はADC上昇を示し血管原性浮腫の所見。MRAでは両側MCA径不整。保存的加療で意識障害は改善し意識清明となり、その際精神症状は消失していた。画像的にはMRI/MRA共に改善し、PRES/RCVS合併例と診断。予防的にCa拮抗薬投与を開始。【結論】RCVSでは雷鳴様頭痛が典型的な症状とされているが、当院の症例は軽度から中等度の頭痛であった。また神経学的脱落症状を後遺する例も少なくないと思われるが、自験例では全例軽快しmRS0。画像的には、一部の症例でSAH等の出血性病変やPRESを合併するとの従来の報告と同様の結果だった。なお、これまで臨床的重重度と脳血管攣縮の程度との相関について言及している報告はないが、自験例では軽度の頭痛であってもMRAにて広範な血管攣縮を認める例があり、両者の関係は明らかでないように思われた。

P-059-10

可逆性脳血管攣縮症候群の若年女性3例における脳梗塞の病態

¹大阪厚生年金病院 神経内科, ²国立循環器病研究センター 脳神経内科

○上田周一¹, 高杉純司^{1,2}, 深阪 勲¹, 山下和哉¹, 寺川晴彦¹

【目的】当院で経験した、若年女性の脳梗塞に続発した可逆性脳血管攣縮症候群(Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndromes: RCVS)3例とそれに随伴する脳梗塞の病態につき検討した。

【対象および結果】症例1:18歳、ウインドサーフィン中に頭痛と意識障害・左片麻痺出現し近医搬送。右内包後脚に急性期脳梗塞を認め、急性期治療終了後当院転院。自覚症状の増悪は無かったが第25病日のMRAで右M1、A1に分節性狭窄とMRIで右大脳脚に新規梗塞確認。急性期治療再開し以後再発無く第41病日に自宅退院。症例2:10歳、回転性遊具降車直後、頭痛と左片麻痺・意識障害出現し当院搬送。MRで右基底核BAD核梗塞像と右M1解離。BADとしての治療開始後症状の増悪無く経過。一過性の左上肢しびれ感を訴えた第10病日のMRで右頭頂葉皮質下白質と右大脳脚に新規梗塞像。MRAで右ICA起始部よりMCAにかけびまん性に描出不良。第14病日には右ICA軽度再描出。以後徐々にMCA血管像も回復し、第48病日自宅退院。症例3:25歳、偏頭痛再発の翌朝左半身自覚し受診。MRで右後頭葉に急性期梗塞像。第16病日のMRで右P2以遠の描出不良と右小脳半球に新規梗塞像。その後症状悪化無く第31病日自宅退院。いずれも明らかなクモ膜下出血像は認めず、抗血小板薬(Cilostazol)およびカルシウム拮抗薬(Verapamil)内服で治療継続。症例1および2では、1年後に抗血小板薬を中止したが再発無く経過観察中。

【考察】症例2は中大脳動脈解離、症例3は偏頭痛に関連した脳梗塞と考えられたが、症例1を含め先行した脳梗塞の閉塞血管の近位部周辺に攣縮が出現。血行力学的機序が中心の脳梗塞が随伴した。いずれもRCVSの診断基準を満たし、良好な経過を呈した。RCVSは、遅発性に出現するなど時間経過に相違があるが、既報の実験的脳虚血時の血管攣縮との関連が示唆された。

P-060-1

読字理解障害をきたす大脳皮質病巣・聴覚理解障害や音読障害をきたす病巣と比較して-

¹静岡済生会総合病院 神経内科, ²静岡済生会総合病院 リハビリテーション科

○鈴木康弘¹, 辰島辰哉¹, 高森元子¹, 吉井 仁¹, 竹原由美², 杉山稔子², 斎藤美穂², 村松玉緒²

【目的】読字理解の障害をきたす大脳皮質病巣部位の特徴を、聴覚理解障害をきたす病巣や、音読障害をきたす病巣と比較して検討した。

【方法】対象は病巣が大脳皮質の12葉に局限した左脳血管障害84例。発症1年以上の標準失語症検査(SLTA)で、上記の課題の成績が二重解離をきたす症例の病巣を検討した。

【結果】1. SLTAの「書字命令に従う」が「口頭命令に従う」より4点以上低い症例は11例あり、うち6例の病巣は前頭葉内側であった。一方「書字命令に従う」が「口頭命令に従う」より3点以上高い症例は9例あり、病巣は全例頭頂葉または側頭葉であった。

2. SLTAの11-14番の漢字、仮名、短文いずれかの音読課題が不良であり、「書字命令に従う」が良好な症例20例のうち11例の病巣は、前中心動脈・中心動脈・前頭頂動脈の3血管領域に局限していた。一方で「書字命令に従う」が不良で、上記4つのいずれかの音読課題が良好な18例は、病巣がこの領域に局限しているのは4例のみで、より前方か後方に分布する傾向があった。

3. SLTAの15番「漢字単語の理解」と16番「仮名単語の理解」の障害を起こす病巣には明らかな違いはなかった。

【結論】短文の聴覚的理解に主に関与するのは頭頂側頭葉であるのに対し、読字理解に関与が大きい部位は前頭葉内側であることが示唆された。

P-060-2

発語失行と書字障害を呈した2症例の検討

¹相模原病院 リハビリテーション科, ²相模原病院 神経内科, ³国際医療福祉大学 保健医療学部

○池山順子¹, 堀内恵美子², 前田眞治³, 池中達央¹, 丸谷龍思¹, 中村聖悟¹, 横山照夫², 長谷川一子¹

【目的】脳梗塞により発語失行と書字障害を呈した2症例を経験した。2症例の発語と書字機能について検討を行った。

【症例】症例1は79歳・男性・右利き。生来健康。症例2は79歳・男性・右利き。神経心理学的検査が可能な程度の認知症あり。両症例とも発語困難と書字障害を認めたが、他の神経所見には特記すべきことはなかった。両者ともMRIにて中心前回下部皮質下の病巣が認められた。【音声表出の経過】症例1では初期は/a/のみ表出が可能であった。構音器官の動きに注目させ表出訓練を行い、音の重みはあるも全ての単音の表出が可能となった。次第に断続的で単調ではあるが、一部の単音の表出が可能となった。症例2は病初期には発話量が乏しく、強く促すと重なった母音を表出した。次第におよぼす、などの単音表出が可能となった。しかし両唇閉鎖音では両唇閉鎖音を得られず、構音器官の動きへの注目を促す効果は得られなかった。

【書字表出の経過】症例1では漢字書字や音韻配列での困難さ(携帯電話向けいない…等)を認めたが、簡単な漢字単語(元気、等)や氏名の書字は可能であった。SLTAでは漢字単語の書字3/5正答、仮名単語の書字2/5正答で、「しんぶん→しんしん」など濁点の省略・他音への置換を認めた。症例2では漢字書字が可能であった。SLTAでは漢字単語の書字5/5正答、仮名単語の書字3/5正答で、「とけい→とき…」と書くなど他音への置換や字形の崩れが認められた。

【考察・結論】2症例ともに発語失行が認められ、両者ともMRIでの病巣は従来の報告と同様であった。両者とも書字障害を合併していたが、症例1では漢字・仮名の書字障害を呈していた。漢字・仮名での書字障害について先行研究では左中前回頭と隣接する中心前回を病巣として挙げているが、今回の症例とは一致しなかった。前頭葉病変での漢字・仮名書字障害の病巣については今後症例数を集めて検討していきたい。

P-060-3

脳血管障害による両側肢節運動失行についての検討

愛媛県立中央病院 神経内科

○奥田真也, 二宮怜子, 松本雄志, 鴨川賢二, 富田仁美, 岡本憲省, 奥田文悟

【目的】肢節運動失行(limb kinetic apraxia : LKA)は大脳皮質基底核変性症の中核症状であり, そのlateralityについても検討されている。脳血管障害においては, 大脳中心溝周辺の病変により対側の上肢にみられるが, 片側の大脳半球病変で両側LKAが出現することは稀である。脳血管障害における両側LKAについて, 神経徴候と脳血流を検討することにより, その発現機序を明らかにする。【方法】2005年12月から2013年1月までに当院に入院し, 両側LKAを呈した脳血管障害患者9例(男性8例, 女性1例)について, 神経学的所見, 頭部MRI/MRA画像, 脳血流シンチについて検討をおこなった。LKAは, 巧緻運動に影響する程度の麻痺や失調がないことを前提とし, 自発運動, 道具使用, パントマイム行為のいずれの動作も拙劣であることと定義した。【結果】年齢は56-83歳で, 全例右利きであった。9例とも脳梗塞(原性脳塞栓症3例, アテローム血栓性脳梗塞5例, 脳静脈血栓症1例)であった。LKAによる運動拙劣症は, 7例では病巣の対側に強く, 残りの2例では左右とも同程度であった。4例に観念運動失行を, 5例に失語症を合併していた。立体認知覚や皮膚書字覚などの皮質性感覚障害は7例でみられ, これも病巣の対側優位の傾向があった。頭部MRIでは, 1例のみ右大脳半球に病変がみられたが, 残り8例は左大脳半球の病変であった。8例で片側の中大脳動脈領域に病巣が認められたが, いずれも中心後回を含んでいた。脳血流シンチでは, 全例で病巣と同側の中心溝周辺の血流低下を認め, 7例では対側の中心溝周辺の血流も低下していた。【結論】両側LKAは主として, 左中心溝周辺の病変で出現する。両側LKAの発現機序として, 巧緻運動における左大脳半球の優位性やtranshemispheric diaschisisなどが想定された。

P-060-4

右大脳半球損傷患者における認知機能と空間認知能力

1東京医科大学大学院 神経内科, 2秋田県立脳血管研究センター 神経内科, 3秋田県立脳血管研究センター リハビリテーション科

○加藤陽久^{1,2}, 関 美雪¹, 山崎貴史², 高野大树², 進藤潤也³, 佐藤雄一², 長田 乾², 相澤仁志¹

【目的】右大脳半球損傷(right hemisphere damage : RHD)患者における認知機能と空間認知能力とを評価するために神経心理検査を行った。【方法】右利きの急性期から亜急性期の脳梗塞によるRHD患者108例(男性75例, 女性33例, 平均71.8±10.5歳)から同時期に得られた, のべ165回のMini-mental state examination (MMSE)とBehavioral inattention test (BIT)について, 対象をMMSE 28以上(N群), MMSE 27~24 (VaMCI群), MMSE 23以下 (VaD群)の3群に分類し, MMSEの得点とBITでの各下位試験(線分抹消試験・文字抹消試験・星印抹消試験・模写試験・線分二等分試験・描画試験)の成績を検討した。MMSEやBITは1週間以内に行い, すべてを完遂できた結果を対象とした。【結果】多重比較検定を用いてN群とVaMCI群あるいはVaD群とのあいだの各下位試験の成績を検討したところ, N群とVaMCI群とのあいだに有意な差はみられなかったが, N群とVaD群とのあいだには文字抹消試験・星印抹消試験・模写試験・描画試験の各成績において有意な差がみられた。【結論】左半側空間無視を有する患者においても言語性認知機能と時計描画試験や立体模写の成績が関連したという先行研究があり, また, 文字抹消試験や星印抹消試験で左大脳半球由来の言語性ドライブを利用することも想定されることから, BITの下位試験のうち言語的要素がかかわる可能性のあるものでは, 言語を介しての認知機能検査であるMMSEの結果とのあいだに関連があるものと考えられた。

P-060-5

fMRIを用いたタイプライティングの神経基盤の検討

1横浜市立大学 神経内科, 2慶應義塾大学大学院社会学研究科(CARLS), 3国際医療福祉大学三田病院 神経内科, 4帝京大学医学部附属溝口病院 神経内科

○東山雄一¹, 柴谷芳明², 武田克彦³, 黒岩義之^{1,4}, 田中章景¹

【目的】書字は社会生活を営む上で重要なコミュニケーションツールの一つであるが, 近年ではPCの普及によりキーボードタイピングを行う機会が書字以上に増加している。こうした生活様式の変化と脳卒中患者の若年化に伴い, 神経症候学にも近年変化が生じており, タイプライティング(TW)の選択的障害を呈した症例が失タイプ(dystyopia)として報告されている。ところが, 書字に関する機能画像研究は多数ある一方で, TWについての機能画像研究は殆どなく, 関連する脳領域についても未解明のままである。そこで我々はfMRIを用いてTWに関与する脳領域を検討した。【方法】タッチタイピングが可能な右利き健常者16人を対象に, MRI撮像中に視覚提示した仮名単語について, TW, 書字, 読字をさせる。あるいはTW・書字動作のみを行わせる5つの課題をpseudo-randomに施行した。刺激単語は, 心像性や親密度, キー位置などを統制した36モールの仮名単語110個より選択した。撮像は3テスラMRI (Siemens Trio Tim)を使用した。統計解析にはSPM8を使用した。【結果】TWおよび書字課題から運動課題の脳活動を減じると, 両側後頭葉, 左下頭頂回~後頭葉, 左上頭頂小葉, 左下前頭回中部と後部, 左中前頭回後部を中心に有意な脳活動が観察された。さらに読字の要素を取り除き, TWおよび書字に最も重要と思われる脳領域を解析すると, 左中前頭回後部, 左上頭頂小葉に有意な脳活動が, それぞれの課題ではほぼ同様に観察された。【考察】過去の病巣研究・機能画像研究より, 左頭頂回溝周辺と, Exnerの書字中核といわれる左中前頭回後部がそれぞれ書字には重要とされてきたが, 本研究の結果から, これらの脳領域はTWにおいても書記素運動素変換に関連した重要な脳領域であると考えられた。一方で, 個人脳解析では賦活領域に個人差が大きいことも明らかとなり, 患者における失書や失タイプインギの出現頻度は症例ごとに差異が生じ得ると推定された。

P-060-6

発語失行の責任病巣と随伴症状

汐田総合病院 神経内科

○菊池雷太, 瀧瀬康洋, 佐野正彦, 南雲清美, 塩田純一

【目的】発語失行の責任病巣は, Dronkersが鳥説, HillisらがBroca野説を提唱したが, 未だ議論的となっている。今回, 我々は脳梗塞により発語失行を呈した症例を発症早期から頭部MRI検査, 神経心理学的検査を行い, その責任病巣について検討した。

【方法】脳梗塞により発語失行を呈した3症例(症例1:71歳女性, 症例2:77歳男性, 症例3:56歳女性)について, ①随伴する臨床徴候, ②頭部MRI所見を比較検討した。

【結果】①随伴する臨床徴候は症例1は右に強い両側肢節運動失行, 症例2はカナの錯書, 症例3は漢字の軽度失書であった。②頭部MRI所見は症例1は左中心領域を含む皮質および皮質下白質, 鳥, 症例2は左中心前回中部から下部, 症例3は左中心前回中部前方に局限する梗塞巣であった。

【考察】本検討では随伴する臨床徴候は肢節運動失行, カナの錯書, 漢字の軽度失書で, それぞれ病巣の広がりに関連した。頭部MRI所見では3症例とも左中心前回中部病変を併せ持ち, 中でも症例3は中心前回中部前方に局限していた。発語失行の責任病巣について, 左中心前回中部から下部にかけての領域が重要であるとされているが, 本検討ではこの見解に矛盾せず, さらに左中心前回中部の重要性が示唆される結果となった。そして症例3の中心前回中部前方の限局病巣からは, 今後の研究の道標となることが期待された。

P-060-7

皮質下梗塞患者における遂行機能と注意機能

東京医科大学病院 神経内科

○井上 文, 菊野宗明, 鈴木友里愛, 石村洋平, 関 美雪, 加藤陽久, 相澤仁志

【目的】皮質下梗塞を有する患者における遂行機能と注意機能を評価するために神経心理検査を行った。【方法】当科外来通院中の大脳皮質下病変をもつ右利き脳梗塞患者16例(男性10例・女性6例, 平均年齢70.9±8.2歳)に対してMinimal State Examination (MMSE), Frontal Assessment Battery (FAB), およびClinical Assessment for Attention (CAT)を行った。このうちMMSE 23点以下の脳血管性認知症と考えられる4例を除外した。頭部MRIにて明らかに大脳皮質にかかる脳梗塞を有する患者はいなかった。対象をMMSE 28点以上のnormal群 (N群:7例, 男性4例・女性3例, 平均年齢67.4±8.5歳)と27点~24点のvascular cognitive impairment群 (VCI群:5例, 男性3例・女性2例, 平均年齢70.2±6.3歳)に分類し, FABとCATの成績を比較した。【結果】FABの成績はVCI群ではN群よりも有意に低下していた。またCATではcontinuous performance test (CPT)におけるAX課題で, VCI群ではN群よりも有意に低下していた。【結論】皮質下性認知機能障害では注意障害や遂行機能障害が目立つものの, 記憶障害は軽度である, とされる。本研究でも遂行機能検査のひとつであるFABにおいてVCI群では正常群よりも有意に成績が低下しており, またCPTのAX課題のような複雑な課題においてVCI群では成績が低下していた。以上皮質下病変を有する脳梗塞患者では遂行機能や注意機能が障害される可能性が示唆された。皮質下梗塞患者では遂行機能や注意機能が障害される。

P-060-8

左後頭葉梗塞に伴う右半側空間無視の検討

横浜労災病院 神経内科

○今福一郎, 中山貴博

【目的】半側空間無視(HSN)の多くは右利き患者の右大脳半球損傷に伴う左HSNである。我々は左後頭葉脳梗塞を生じた右利き患者で, 模写を含む検査において長期にわたり右HSNを呈した2症例を経験した。そこで失語症を呈さなかった左後頭葉脳梗塞の患者の病巣と右HSNの出現しやすさとに特徴的な関連があるかどうかを検討した。【方法】2005年から2010年に当科に入院し, 失語症を呈さなかった左後頭葉を含む脳梗塞患者16例について, 後方視的に右同名性半盲, 線分二等分テスト, 模写に関するカルテ記録を検討した。また, 長期にわたり右HSNを呈した上述の2症例について検討した。【結果】2005年から2010年に当科に入院した脳梗塞患者16例のうち, 右同名性半盲を呈した患者は13例だった。この13例のうち急性期に線分二等分テストで右HSNが疑われた症例は4例であり, うち1例は模写で右HSNを認めた。4例のうち2例にMRI拡散強調画像で脳梁後部(膨大)に軽度~中等度の損傷があり, このうち1例は模写で右HSNを認めた。4例とも右HSNは自然軽快した。右同名性半盲がなく, 右視覚性消去現象や右HSNのみを呈した症例はなかった。長期にわたり右HSNを呈した2症例に関しては, 脳梁後部(膨大)損傷が高度であった。【結論】左大脳半球の脳梗塞では失語症を発症することが多いため, 右HSNの存在を調査するには困難がある。失語症を呈さない左後頭葉脳梗塞症例に関して, 少なくとも2005年から2010年までの当科入院例においては右HSNを長期にわたり呈した症例はなかった。急性期にのみ右HSNを呈した症例の半数で脳梁後部(膨大)の軽度~中等度損傷を伴っていたこと, 長期にわたり右HSNを呈した2症例がいずれも脳梁後部(膨大)に高度損傷を伴っていることから, 右HSN発症に同部位の損傷が関与している可能性が高い。

P-060-9

視床出血・視床梗塞の言語症状

¹北海道医療センター 神経内科, ²北海道医療センター 脳神経外科
 ○野中隆行¹, 安喰 稔², 越前谷すみれ², 宮本倫行², 安田 宏²,
 牛越 聡²

【目的】視床障害を原因とする視床性失語の発生機序には議論の余地があるが、視床性失語の特徴に、自発性発語の減少、比較的保たれている言語理解、復唱が可能であることが挙げられる。今回、我々は当院で経験した言語症状を伴う視床出血・視床梗塞で視床性失語が出現しているかについて検討した。【方法】開院した2010年4月から2013年6月までに当院で経験した言語症状があり、かつ、その評価が可能な視床出血6例(全て左側)と視床梗塞4例(左側2例、両側2例)を対象とし、各症例の言語症状(自発性発語量、流暢性、錯語、保続、言語理解など)について検証した。【結果】検証した症例からは視床性失語の典型的な症状の他に、言語理解の低下、言語表出障害(流暢性の低下や錯語)などの多岐にわたる言語症状を認めた。【結論】検証症例10例の中には視床性失語の典型的な症状を有するものもあったが、運動性失語や感覚性失語を有する症例もみられ、視床性失語以外の言語症状も認められた。検証した症例数が少ないため、視床障害と視床性失語の直接的な関連があるかどうかは不明確であるが、今後さらに症例を重ねて検討していく必要がある。

P-060-10

立方体模写において構成障害を示した橋梗塞の2例

¹東京医科歯科大学病院 脳神経病態学分野, ²国立神経疾患・脳卒中研究所/米国立衛生研究所, ³土浦協同病院神経内科, ⁴武蔵野赤十字病院神経内科
 ○沼沢洋行¹, 服部高明², 町田 明³, 小寺 実³, 八木洋輔⁴, 網野猛志⁴,
 鎌田智幸⁴, 水澤英洋¹

【背景】構成障害は左右いずれの大脳半球病巣によっても生じることが知られているが、橋の病巣で生じることが報告されていない。
 【目的】橋梗塞における構成障害の機序を検討する。
 【方法】立方体模写において構成障害を示した橋梗塞2症例の、神経心理学的検査、画像所見について検討した。
 【結果】2症例とも60歳代の右利き男性で、神経心理学的評価を施行した時点において意識は清明、modified Rankin Scaleは1であった。
 1例目は右半身の異常感覚で発症し橋左背側にラクナ梗塞を認めた。精神状態短時間検査-日本版(MMSE-J)は29点であった。立方体模写では、見本が立方体であることを認識しながらも、3辺が頂点を形成できず、困難を自覚しながら2度の書き直しにて完成に至ったが直方体であった。脳血流SPECTでは、左優位に両側視床、基底核、島皮質の血流が低下していた。
 2例目は体幹失調と左上下肢の失調・感覚障害で発症し、橋右側にラクナ梗塞を認めた。MMSE-Jは27点であった。立方体模写において、1例目と同様に見本が立方体であることを認識しながらも形状の歪みが認められ、1か所で3辺が頂点を形成できなかった。脳血流SPECTでは右尾状核、左レンズ核～内包～視床領域、左前頭葉内側面に血流低下を認めた。
 2症例とも、BIT行動性無検査の通常検査、行動面の両者で半側空間無視は認めなかった。一方で、Wisconsin Card Sorting Testにおいてカテゴリ達成数の低下、ネルソン型保続を認めた。また、明らかな脳萎縮は認めず、白質の無症候性虚血病巣はごく軽度であった。
 【考察・結論】構成障害を認めた橋梗塞2例を報告した。いずれも神経心理学的には前頭葉機能の低下を認め、SPECTにて1例は前頭葉に、また2例とも基底核、視床に血流低下を認め、橋梗塞による遠隔効果介して、基底核や視床、もしくは前頭葉の機能低下を生じ、立方体模写における軽微な構成障害を呈する要因となる可能性が考えられた。

P-061-1

脳梗塞急性期における「Narrow window CT」の有用性

¹横浜栄共済病院 脳卒中診療科・神経内科, ²横浜市立大学 神経内科・脳卒中科
 ○川端雄一¹, 宮地洋輔¹, 田中章景²

【背景・目的】脳梗塞急性期では頭部CTのwindow幅を狭くして(Narrow window CT; NWCT)観察すると早期虚血変化を描出しやすくなることは臨床的にしばしば実感される。Alberta Stroke Program Early CT Score(ASPECTS)は脳梗塞急性期の虚血範囲を客観的に評価することを目的とした方法であり、今回我々は脳梗塞急性期におけるDWI, NWCT, CTのASPECTSを利用してNWCTの有用性を検討した。【方法】2011年12月から2013年7月までの間に発症3時間(2012年9月以降は4.5時間)以内にCTとDWIを撮影した前方循環領域の脳梗塞患者35名(男性19名、年齢の中央値76歳)を対象とした。2名の神経内科医が症状以外の患者情報を伏せた状態でDWI, NWCT(WWI16HU, WL30HU), CTのASPECTSを判定し各領域における虚血検出率の比較、点数の検者間一致率の比較を行った。【結果】症状出現から画像検査までの平均時間はCT:77分, DWI:112分であった。ASPECTSの中央値はDWI, NWCT, CTで各々5.5, 10, 11(p<0.05)であった。DWI, NWCT, CTの順番で全体の虚血検出率(80.6%, 22.9%, 5.7%), 検者間一致率(interclass correlation coefficient: 0.851, 0.567, 0.125)は高値であった。ASPECTS各領域における虚血検出率もDWI, NWCT, CTの順で高い傾向にあった。【結論】脳梗塞急性期においてNWCTは通常のCTと比較しDWIよりは劣るものの虚血巣の検出に有用である。

P-061-2

急性脳底動脈閉塞症における脳底動脈CT値に関する検討

¹長野市民病院 神経内科, ²長野市民病院 脳神経外科
 ○江澤直樹¹, 田澤浩一¹, 山本寛二¹, 草野義和²

【目的】急性脳底動脈閉塞症は重度の意識障害で発症し、致死率は80-90%に登るとされる。しばしば意識障害を呈する他疾患との鑑別に苦慮することもあるが、tPAの適応を念頭に早期の診断が重要である。今回我々は急性脳底動脈閉塞症患者の脳底動脈における単純CT上のX線吸収値を測定し、診断上の有用性に関して検討した。
 【方法】対象は2011年3月から2013年11月までに当院に入院し、MRI, CTA, 血管造影のいずれかで急性脳底動脈閉塞が確認された患者(BA閉塞群)、対照群として、同期間に入院し椎骨・脳底動脈に閉塞がないことを確認できた急性期脳梗塞患者を、年齢をBA閉塞群に適合させて選択した。来院時の単純CT上で、MRAまたはCTA, 血管造影にて確認された閉塞部に関心領域を設定してHounsfield unit value (HU値)を計測し、BA閉塞群と対照群を統計学的に比較した。CT撮影装置は全例GE LightSpeed (16列, 2.5 mm slice, 120 kVp, 800 mAs)を使用した。
 【結果】BA閉塞群は男性7例, 女性3例(年齢40-92歳, 中央値65歳)、対照群は男性8例, 女性2例(年齢40-92歳, 中央値66歳)。BA閉塞群のHU値は50.8±11.9 HU, コントロール群は34.8±3.8 HUで、有意差を認めた(P<0.05)。BA閉塞群のHU値と同時にヘマトクリット値に相関は認めず、HU値/ヘマトクリット比は、BA閉塞群1.11±0.44, 対照群0.83±0.09で、同様に有意差を認めた(P<0.05)。ROC解析では、HU値のカットオフ値を42.0 HUとすると、感度80%、特異度100%(AUC 0.96)であった。
 【結論】急性脳底動脈閉塞症患者では、単純CTにおける脳底動脈のCT値が有意に上昇していた。本症の診断に際して、脳底動脈閉塞部位のCT値計測は診断の一助となる可能性がある。

P-061-3

小脳半球血管障害患者におけるCrossed cerebello-cerebral diaschisisの検討

¹長崎北病院 神経内科, ²長崎北病院 放射線科

○佐藤 聡¹, 湯浅隆行¹, 中尾洋子¹, 一瀬克浩¹, 佐藤秀代¹, 富田逸郎¹, 越智 誠², 瀬戸牧子¹, 辻畑光宏¹

【目的】小脳病変により生じる言語、認知、記憶および感情の障害などがcerebellar cognitive affective syndrome (CCAS)として注目されている。原因の一つとして小脳病変による対側大脳半球皮質の血流低下が想定されている。片側小脳半球病変時の対側大脳半球皮質の血流低下(Crossed cerebello-cerebral diaschisis; CCCD)の頻度について検討した。【方法】対象は当院に入院した患者のなかで片側小脳半球に血管障害を有する43症例(小脳半球梗塞26例, 小脳半球出血17例, 男性23例, 女性20例)。MRIまたはCTにて片側小脳半球の血管障害病変を確認後、テント上に有意病変が無い事が確認された症例を対象とした。両側小脳半球病変や脳幹を含む広範な病変を有する症例は除外した。可能な限りMRAにて主要血管に有意狭窄、閉塞を認めない事を確認した。脳血流シンチは¹²³I-IMPを用いGE Infinia Hawkeye4により撮像した。【結果】脳血流を検討した43症例中25症例(58%)で小脳病変と反対側の大脳半球の血流低下(CCCD)を認めた。小脳半球出血例では17例中13例(76%)でCCCDを認め、小脳半球梗塞例では26例中12例(46%)でCCCDを認めた。しかし臨床的には認知機能低下を呈した症例は散見されたが失語など明確な高次脳機能障害を呈した症例は無かった。【結論】片側小脳半球血管障害では43例中25例と半数以上の症例でCCCDを認めた。特に小脳半球出血例では76%でCCCDが認められ希な現象ではなかった。これに対し大脳半球血流低下に伴う臨床症状の出現頻度は少なくCCASとCCCDとの相関についての検討がさらに必要と考えられる。

P-061-4

頭頸部動脈解離症例における画像診断的根拠の検討

山形県立中央病院 神経内科

○永沢 光, 黒川克朗, 山川達志

【目的と方法】2007年から2013年までに当科にて診断した頭頸部動脈解離症例、連続30例を対象に画像上の診断根拠を検討した。SCADS-Japanの診断基準に準じてIからVI群に分けて、動脈解離確診例のみを対象とした。すなわち、I:血管造影(DSA)でdouble lumen(DL), pearl and string(P&S), string sign(SS)のいずれかを認める。II: MRIでDLを認める。III: CTAで超音波でDLを認める。IV: DSAでpearl signまたはtapering occlusion(TO)を認める。V: MRAでP&S, SS, TOいずれかを認める。VI: MRI T1強調画像で壁に血腫に関連する高信号を認める。ただしIV, V, VIは経過中に血管形態に変化を認め、動脈解離以外の病態が否定できる症例を頭頸部動脈解離の確診例と定義した。【結果】年齢の平均は50.3歳(36-80歳)で男性20例, 女性10例であった。前方循環4 (IC: 1, ACA: 2, MCA: 1)例, 後方循環26 (VA: 18, PICA: 4, VA-BA: 1, BA: 3)例であった。10例は虚血巣を欠き、その10例はすべて椎骨動脈解離であった。画像診断的根拠陽性例はI: 8/12(未検8)例, II: 12/30例, III: 8/16(未検14)例, IV: 6/12(未検18)例, V: 18/30例, VI: 15/30例であった。単純CTで以前に見られなかった血管内高吸収が出現している症例や、BPAS画像で経時的に血管径が縮小する症例なども見られた。【結論】いずれの画像診断的根拠も陽性率が十分とはいいがたく、動脈解離の診断のためには複数のデバイスによる検査を経時的に行う必要があることがわかった。また、従来の診断的根拠には当てはまらない画像上の特徴もあり、それらを組み合わせで診断していくことが頭頸部動脈解離を正確に診断するために重要と思われた。

P-061-5

自己組織化マップと局所脳血流に基づく脳梗塞の層別化と認知機能の関連

1京都大学 医学研究科附属 脳機能総合研究センター, 2大津赤十字病院 神経内科, 3国立循環器病研究センター病院 脳神経内科
○大石直也1, 中奥由里子2, 長谷谷樹2, 猪原匡史3, 福山秀直1

【目的】脳梗塞は発症機序や閉塞部位により多様な症候を呈するため、画一的な予後予測や治療介入が困難である。そのため、何らかの生体情報に基づく適切な層別化が、これらの精度向上に有用であろう。今回、自己組織化マップ(SOM)を基盤に可視化・層別化に適した新手法を開発し、脳血流のみに基づく脳梗塞患者の層別化を行い、認知機能などとの関連を検討した。【方法】脳梗塞患者28名(平均72.6歳、ラクナn=7、アテローム血栓性n=14、心原性n=7)に対し、亜急性期に123I-IMP SPECTおよびMontreal Cognitive Assessment (MoCA)、Mini-Mental State Examination (MMSE)を行った。全脳を18領域に分けた関心領域に基づく平均脳血流より、SOM解析・クラスタリングを行い、分類されたクラスタ情報に基づき各群の脳血流、認知機能を評価した。SOM解析はバッチ学習アルゴリズム、クラスタリングはk-means++および評価関数による最適クラスタ数自動決定アルゴリズムを用いた。さらに、RGBカラー成分に基づくクラスタ間の類似度評価を行った。【結果】クラスタリングによりSOMが13クラスタに分類された。さらに類似度に基づいて分類したところ、1.大脳皮質血流保持群(n=12)、2.大脳皮質全体・尾状核の低下群(n=13)、3.左右差群(n=3)、の3群に大別された。病型分類に有意な群間差を認め(Fisher's Exact Test p<0.05)、群1はラクナ、群2は心原性優位であった。さらに、群1では認知機能は保たれ(MMSE 28.1 ± 2.1, MoCA 25.8 ± 3.0)、群2、3では総得点上は同等に低下していた(MMSE 22.5 ± 5.8 vs 21.0 ± 6.5; MoCA 17.1 ± 5.7 vs 15.6 ± 5.5)が、MoCA下位項目の低下パターンに差異を認めた。【結論】層別化の新手法により、脳血流分布のみに基づく層別化情報と認知機能や病型分類の関連性が示された。このような手法は、脳梗塞のように多様性を有する疾患の治療介入や予後予測など個別化医療への応用も可能な新たなアプローチとなるだろう。

P-061-8

演題取り下げ

P-061-6

Curved MPR法と頸部血管超音波による頸動脈狭窄評価の検討

1東京慈恵会医科大学病院 神経内科, 2東京慈恵会医科大学 放射線部, 3東京慈恵会医科大学 放射線科
○三村秀毅1, 荒井あゆみ2, 小松鉄平1, 宮川晋治1, 坂本悠記1, 平井利明1, 松島理士2, 河野 俊1, 井口保之1

【目的】頸動脈狭窄の評価方法として、一般的に頸部血管超音波が用いられているが、音響陰影を伴うブラークや境界不明瞭な低輝度ブラークなどがあると正確な狭窄率を計測することが困難な場合がある。今回、我々はcomputed tomography angiography (CTA)の血管形態評価法の一つであるcurved multi-planar reformation (curved MPR)を用いた頸動脈狭窄評価の臨床的有用性を検討した。【方法】頸部血管超音波と頸部CTAを施行した、脳梗塞あるいは頸部血管病変を有する症例を対象とした。Curved MPR法では、対象となる頸部血管部位をソフトウェア上で直線化し、血管内腔をトレースし平均直径と最小直径を計測した。得られた血管径から狭窄率(平均直径 - 最小直径 / 平均直径)を算出し、頸部血管超音波で測定した血管径を用いて計算される狭窄率(North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial : NASECT法あるいはEuropean Carotid Surgery Trial : ECST法)とcurved MPR法で計測した狭窄率との相関を評価した。更に、頸部血管超音波で測定した狭窄部位の収縮期血流速度とcurved MPRによる狭窄率との相関についても評価した。【結果】13例(男性11例、年齢中央値75歳)を登録した。12例は内頸動脈(ICA)起始部、1例は総頸動脈(CCA)の血管病変を有していた。超音波による狭窄率(NASCET法およびECST法)とcurved MPR法による狭窄率は統計学的に有意な相関を示した(R=0.56, p=0.04)。一方、狭窄部位の最高血流速度とcurved MPR法による狭窄率は有意な相関はなかった(R=0.48, p=0.09)。【結論】Curved MPR法による頸部血管狭窄評価は、超音波による狭窄率計測と同等であり、臨床的に有用である可能性が示唆された。

P-061-9

剖検脳ex vivo MRの至適撮像条件; 温度と組織コントラストの関連

1三重大学病院 神経内科, 2三重大学病院中央放射線部, 3三重大学病院放射線診断科, 4医療法人ささらび会福祉村病院
○丹羽 篤1, 伊井裕一郎1, 高瀬伸一2, 前田正幸3, 赤津裕康4, 橋詰良夫4, 富本秀和1

【目的】通常の脳MRIの撮像では、脳温度が狭い範囲に維持されるため温度の影響を考慮する必要はほとんどない。しかし、剖検脳ex vivo MRIやautopsy imaging、低温療法下のMRIでは温度が信号強度に影響する可能性がある。温度そのほかの因子が剖検脳ex vivo MRIのコントラストに及ぼす影響を検討し、撮像の至適条件を明らかにした。【方法】病理的に皮質微小梗塞、脳アミロイドアンギオパチーが認められた認知症患者2名(93歳女性、86歳女性)のホルマリン固定脳(厚さ約10 mm)を対象とした。ex vivo MRIは3T MRI (Philips) で3D double inversion recovery (DIR), FLAIR画像を撮影した。温度は0, 25, 47, 60℃の4条件とし、組織環境として空気、4%アガロースゲル、水の3条件を比較した。さらに、軟膜をつけたままの固定脳と軟膜を取り除いた後の状態を比較した。【結果】大脳皮質と白質のコントラストは、温度によって著明に変化した。0℃、25℃では灰白質と白質の識別は困難。47℃ではコントラストが明瞭化し皮髄境界が明瞭に識別される画像が得られたが、60℃ではアーチファクトが増加した。組織環境として、空気では撮像不能であったがアガロースゲルと水では同等の画質が得られた。軟膜を取り除いた固定脳では、皮質と白質のコントラストが改善した。【結論】MRI画像は、生体温に近い範囲で大脳皮質と白質のコントラストが改善する。従って、ex vivo MR画像を撮影する場合、温度条件に配慮すべきである。生体脳とホルマリン固定脳では元来MRI緩和特性に相違があるが、今回の実験結果から示された温度管理の重要性はex vivo MRIの検索において有用な情報と考えられた。軟膜の除去によって得られる画質の改善は、軟膜に付着する微小な気泡の影響と考えられた。

P-061-7

脳循環動態に基づいた症候性アテローム硬化性脳主幹動脈閉塞性疾患患者の血圧管理

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

【目的】症候性アテローム硬化性脳主幹動脈閉塞性疾患患者において、脳循環障害の重症度は脳卒中再発リスクと関連しており、治療方針も重症度に基づき決定されるべきである。本邦では、バイパス手術の適応が、重度脳循環障害の有無により決定される。しかし、脳循環動態に基づいた内科的治療方針は明らかではない。本研究では、脳卒中リスクの関与が、脳循環障害の有無により異なるかを観察研究し、脳循環動態に基づいた血圧管理法を探索した。【方法】症候性アテローム硬化性脳主幹動脈閉塞性疾患患者で、PETを用いた脳循環動態評価を行ない内科的治療で経過観察した130例を対象とした。灌流障害(血流量/血流量比低下)の有無、経過観察中の外来診察室血圧値と、2年間の脳卒中再発率との関係をCox比例ハザードモデルを用いて解析した。血圧値は、イベント例ではその直前受診時のもの、イベントがなかった例は2年後のものを解析した。収縮期血圧値は、<130mmHg、130-149mmHg、150-169mmHg、>170mmHgの4群に分類した。【結果】病変血管支配域の再発は、収縮期血圧値と負相関し、その他の領域の再発は、血圧値と正相関した。血圧<130mmHg群は、>130mmHg群に比べて血管支配域脳梗塞再発リスクが有意に高く、灌流障害あり群でも、なし群に比べてリスクが高かった。多変量解析では、血圧<130mmHgと灌流障害ありが、独立した血管支配領域脳梗塞再発の予測因子であった。全脳卒中再発と収縮期血圧の関係は、灌流障害あり群では負相関、なし群では正相関し、有意に異なっていた。その結果、全症例では、130-149mmHgで脳卒中リスクが最も低いcurve関係を呈した。【結論】経過観察中の血圧と脳卒中再発の関係は、灌流障害の有無で異なっていた。灌流障害のある例では血圧低値で再発リスクが高く、過度の降圧は避ける必要がある。灌流障害の有無の正確な評価が、脳主幹動脈閉塞性疾患患者の血圧管理に必須である。

P-062-1

発症前スタチン内服と急性期脳梗塞の臨床特徴 : 多施設共同データベース QISS

1九州大学大学院医学研究院神経内科学, 2済生会福岡総合病院 神経内科・脳血管内科, 3福岡市民病院 神経内科, 4飯塚病院 神経内科
○鳥居孝子1, 山田 猛2, 田中弘二1, 高瀬敬一郎1, 由村健夫3, 村井弘之1, 吉良潤一1

【目的】脳梗塞発症前のHMG-CoA還元酵素阻害剤(スタチン)投与が死亡や機能的転帰を改善させると海外から報告されている。これらの試験においてスタチンは本邦よりはるかに高用量であり、本邦における常用量がスタチンが脳梗塞の臨床像に及ぼす影響を評価した。【方法】多施設共同データベースQISS(Q-dai ischemic stroke surveillance)に2009年9月1日から2011年8月31日までに登録された急性期脳梗塞症例を対象とした。臨床所見、転帰について発症前スタチン内服有無との関連を比較検討した。【結果】対象1132例中、発症前よりスタチンを内服していたのは94例(8.3%)だった。全例が国内最大用量を超えなかった。スタチン内服群(S群)と非内服群(NS群)の二群間で年齢、性別、発症前mRSの差はみられなかった。S群は脂質異常症のほか高血圧、糖尿病、冠動脈疾患が多く(それぞれ11.1% vs. 2.2%, p<0.0001; 7.8% vs. 4.4%, p=0.02; 12% vs. 4.9%, p<0.0001; 28.7% vs. 5.1%, p<0.0001)、心房細動が少なかった(4% vs. 8.3%, p<0.0001)。病型はS群にラクナ梗塞が多く(29.8% vs. 19.1%, p=0.017)、心原性脳塞栓症が少なかった(20.2% vs. 35.2%, p=0.002)。来院時NIHSSはS群が低値で(中央値3 vs 5, p<0.0001)、重回帰分析にて独立して関連する因子と判定された(p=0.04, 95%CI=-4.53 ~ -0.10)。院内死亡した症例は94例(6.9%)であり、S群に死亡者はいなかった(p<0.0001)。しかしロジスティック回帰分析では有意差を認めなかった。S群はLDLコレステロール値が低く(中央値99 vs. 111 mg/dL, p=0.04)、HDLコレステロール値が高かった(中央値55 vs. 47 mg/dL, p=0.0009)、これらの値は来院時NIHSS・院内死亡ともに独立した関連因子ではなかった。【結論】脳梗塞発症前からスタチンを内服している場合、発症時重症度が軽減される可能性がある。

P-062-2

急性期心原性脳塞栓症における脳浮腫増悪因子の検討

済生会福岡総合病院 神経内科/脳血管内科

○園田和隆, 山口智之, 中里祐毅, 佐野 謙, 雑賀 徹, 中垣英明, 川尻真和, 山田 猛

【背景/目的】心原性脳塞栓症において、脳浮腫の増悪が機能予後、生命予後に影響することは明らかであるが、脳浮腫増悪に寄与する要因は明らかでなく、これを検討する。

【方法】2012年7月から2013年11月に、発症24時間以内に当施設に入院した心原性脳塞栓症による中大脳動脈、内頸動脈閉塞患者を対象とした。脳浮腫の増悪と、内頸動脈閉塞の有無、閉塞血管の左右、入院時GCS、NIHSS、体温、血糖値、最終梗塞巣の範囲、責任血管領域外の急性期脳梗塞、出血性変化、エダラロン投与、hAMP投与、tPA投与、急性期血管内治療、高血圧、糖尿病、高脂血症、喫煙、入院時Alb、入院中の最低Alb、GFR、肝障害との相関を検討した。

脳浮腫の増悪の程度は三段階に評価し、Grade0:浮腫なし、Grade1:脳室変形のみ、Grade2:Midline shift認め最大の偏位が10mmを超えない、Grade3:10mmを超えたとし、梗塞の範囲はMCA灌流領域の1/3以下、1/3-2/3、2/3以上で分類した。

χ^2 乗検定、Kruskal Wallis検定を用いた。

【結果】28名が対象となった。年齢は平均76.6歳(±12.2)で女性は9名(32.1%)。脳浮腫はGrade0:12名(42.9%)、Grade1:7名(25%)、Grade2:4名(14.3%)、Grade3:5名(17.9%)であった。平均パラメーターは、入院時GCS:10.6(±3.5)、NIHSS:19.9(±9.2)、入院時体温:36.6°C(±0.54)、血糖値:136.5mg/dl(±41.7)、内頸動脈閉塞:11名(39.3%)、右病変:17名(60.7%)、梗塞の範囲は-1/3:12名(42.9%)、1/3-2/3:4名(14.3%)、2/3-12名(42.9%)、他の血管領域の梗塞:6名(21.4%)、出血性梗塞:10名(35.7%)、tPA使用:12名(42.9%)、急性期血管内治療施行:10名(35.7%)であった。NIHSS(p=0.042)、内頸動脈閉塞(p=0.036)、広範囲の梗塞(p=0.001)、出血性変化(p=0.01)が脳浮腫を増悪させた。tPA投与及び、急性期血管内治療は脳浮腫増悪を抑制しなかった。

【結論】入院時重症度、内頸動脈閉塞、広範囲梗塞、出血性変化が脳浮腫の増悪に関連することが示された。

P-062-3

脳梗塞急性期のEPA/AA比

¹藤沢市民病院 神経内科、²横浜市立大学 神経内科

○横山陸美¹, 山浦弘平¹, 仲野 達¹, 田中章景², 小山主夫¹

【目的】脳梗塞慢性期におけるEPA/AA比管理の重要性については、多数報告されている。今回、脳梗塞急性期のEPA/AA比の意義を検討した。

【方法】対象は2013年4月～2013年9月までに入院した脳梗塞患者連続例である。入院48時間以内に血中脂肪酸4分画を測定した。EPA/AA比の中央値をカットオフ値として、低値群と高値群の2群に分けて検討した。

【結果】対象は102名(男性64例、年齢の中央値73歳)である。EPA/AA比の中央値は0.34であり、低値群(0.34以下)は52例、高値群(0.34超)は50例であった。低値群と高値群で、性別(男性59.6% vs. 66.0%, p=0.994)、BMI(22.2 vs. 22.1, p=0.932)、脳血管障害危険因子の有無(高血圧: 82.7% vs. 72.0%, p=0.196、脂質異常症: 51.9% vs. 40.0%, p=0.227、糖尿病: 21.2% vs. 20.0%, p=0.885、心房細動: 7.7% vs. 18.0%, p=0.119、喫煙: 51.9% vs. 52.0%, p=0.994)、脳梗塞臨床病型(アテローム血栓性脳梗塞: 13.5% vs. 6.0%, p=0.205、心原性脳塞栓症: 19.2% vs. 30.0%, p=0.206、ラクナ梗塞: 9.6% vs. 8.0%, p=0.774、その他: 57.7% vs. 56.0%, p=0.863)や来院時NIHSS(3 vs. 4, p=0.339)、症状進行の有無(19.2% vs. 12.0%, p=0.315)、予後(発症3か月後のmRS: 2 vs. 3, p=0.615)はいずれも有意差を認めなかった。年齢についてのみ、低値群の中央値67.5歳、高値群が76.5歳と有意差をみとめた(p<0.01)。

【結論】脳梗塞患者におけるEPA/AA比の低下は、高齢発症例に比べて若年発症例で、より関与が強い可能性が示唆された。

P-062-4

虚血性脳卒中患者における脂肪酸分画と活性化血小板マーカーの関連についての検討

東海大学医学部付属病院 内科系神経内科

○水間敦士, 小原さおり, 植杉 剛, 大貫陽一, 瀧澤俊也

【目的】動脈硬化の残余リスクとして脂肪酸分画が注目されている。虚血性脳卒中発症との関連も示唆されているが、脂肪酸のバランスに関連した病態については明らかではない。我々は動脈硬化の指標としての活性化血小板マーカーと脂肪酸分画の関連についての検討を行った。

【方法】外来で抗血栓薬の投与とリスク管理の行われている無症候性脳梗塞・慢性期脳梗塞患者30例(平均年齢: 68歳、男性 16名: 女性 14名)を対象に脂肪酸分画と活性化血小板マーカーを測定した。脂肪酸分画についてEPA/AA比のカットオフ値を0.60と定めて高値群(H群)と低値群(L群)の2群に分けて比較検討を行った。評価項目として服薬内容、背景因子(高血圧、糖尿病、脂質異常症、喫煙歴)、頸動脈病変の有無、また治療開始前のEPA/AA比と活性化血小板マーカーも測定している症例について評価項目とした。

【結果】2群間(H群: 12例、L群: 18例)で背景因子の有意差は認めなかった。EPA/AA比の平均はH群: 0.32 / L群: 1.57 (P<0.001)であり、血小板凝集能に有意差はなく、活性化血小板マーカーではPAC1(H:21.77 vs L:13.76, P<0.05)とCD62P(H群:4.02 vs L群:1.84, P<0.05)についてH群で有意な低値を認めた。治療介入前後での各群の比較ではH群(7例)では治療後にPAC1(治療前: 29.67 vs 治療後: 12.05, P<0.05)で有意な低下を認めたが、L群(8例)では治療介入前後での有意な改善はみられなかった。

【結論】EPA製剤の服用またはEPA/AA比高値を維持することで活性化血小板マーカーの抑制効果が期待できる。その機序としてアラキドン酸に対する拮抗作用(抗炎症効果)が関連していることや、その背景として血管に対する抗動脈硬化作用を反映しているものと推察された。

P-062-5

心原性脳塞栓症発症後の血液中における好中球および単球の動態変化

日本医科大学大学院神経内科学

○後藤由也, 西山康裕, 中島壯崇, 香名章仁, 岨 康太, 大内崇弘, 藤澤洋輔, 原田未那, 阿部 新, 大久保誠二, 上田雅之, 三品雅洋, 桂研一郎, 片山泰明

【目的】脳卒中患者において感染症はStroke associated infectionと言われ、主に心原性脳塞栓症患者において急性期に白血球の上昇を認めるが、これらは尿路感染や肺炎に伴う好中球の上昇が主体であると考えられている。しかしながら脳梗塞病変が炎症の病巣であるという考えが確立されてきており、病巣周囲に血液の中から好中球が集積すると考えられている。一方で好中球集積のピーク後に、単球が病巣周囲の炎症に何らかの役割を担っている可能性が指摘されている。今回我々は心原性脳塞栓症患者を対象とし、これらの免疫担当細胞の脳梗塞発症後の動態を経時的に追跡した。

【方法】2008年12月から2013年4月までに心原性脳塞栓症と診断され、発症後12時間以内に当院脳卒中ユニットに入院した患者81例をretrospectiveに検討した。入室時、発症後当日(D1)、2日目(D2)、3日目(D3)、5日目(D5)、7日目(D7)の血球計算データから好中球および単球についての自動白血球分画からそれらの割合及び実数を計算し、その経時の変化を脳梗塞の大きさより分類し比較検討した。入院時の脳MRI所見に基づき、病巣の大きさからlarger size群(L群)およびsmaller size群(S群)に分けた。

【結果】L群において、好中球の実数はD2をピークとし、その後減少していく一方で、S群については、有意な経時の変化を認めなかった。また、単球についてはL群においてD5にピークを認めたが、S群については有意な経時の変化を認めなかった。この結果は白血球に占める割合の検討でも同様であった。

【結論】脳梗塞発症後の好中球および単球は異なった動態を示し、この変化は梗塞サイズに依存した結果となった。この現象は梗塞サイズが大きいほど脳内で発生する炎症反応、すなわち免疫担当細胞の集積を表している可能性がある。本学会では脳卒中関連感染をさらに検討し、報告する予定である。

P-062-6

脳梗塞患者における尿酸値の検討

¹塚本共済病院 神経内科、²横浜市立大学 神経内科

○山本良央¹, 土橋裕一¹, 中江啓晴¹, 田中章景², 城倉 健¹

【目的】尿酸値が高心血管障害のリスクであることは、近年ほぼ確立に至っている。また、尿酸値は心房細動 (af) の発症に関与している可能性も示されつつある。しかしながら、脳血管障害単独的に尿酸値の影響を検討した報告は極めて少ない。そこで今回我々は、脳梗塞入院患者について、尿酸値とafの有無や脳梗塞病型、予後や重症度の関係を後方視的に調査し、尿酸値が脳梗塞に与えるインパクトについて検討した。

【方法】2012年7月から2013年3月までの9か月間に当科に入院した脳梗塞患者208例のうち、尿酸値が測定されていない4例を除いた、204例を対象とし、入院時の尿酸値と、入院時Dダイマー、入院時NIHSS、退院時mRS、脳梗塞病型、afの有無との関連について、各々検討を行った。

【結果】尿酸値とDダイマー、NIHSS、mRSについては全く関連性を認めなかった。尿酸値とafについては、全例での検討ではP=0.0608で、入院時点で尿酸治療薬を内服していた患者(n=7)を除くと、P=0.0502となり、af群で尿酸値が高い傾向を認めたが、有意差には至らなかった。脳梗塞病型との検討では、心原性脳塞栓症ではラクナ梗塞やアテローム血栓性脳梗塞と比較し、尿酸値が高い傾向を認めた(P=0.05)、有意差には至らなかった。

【結論】脳梗塞患者において、尿酸値はafおよび心原性脳塞栓症と関連している可能性が高い。有意差に至らなかったのは、今回の検討の症例数が、関連を結論づけるには十分ではないことによる可能性が高い。

P-062-7

実臨床における脳梗塞リスク値の脳室周囲白質病変への有用性の検討

¹日本医科大学病院 神経内科、²葛飾健診センター

○阿部 新¹, 原田未那¹, 大久保誠二¹, 西山康裕¹, 三品雅洋¹, 上田雅之¹, 桂研一郎¹, 足立眞理², 倉 禎二², 片山泰明¹

【目的】皮質下無症候性小脳梗塞が検出されると、脳梗塞を発病する確率は健康人に比べ13倍高いとされ、無症候の段階で深部皮質下白質病変 (DSWMH) や脳室周囲白質病変 (PVH) を検出し、リスクファクターの指導・予防をしていくことは大切である。RNAの障害によるポリリンアミンの代謝過程で産生するアクリロレイン (ACR) は活性酸素よりも細胞毒性が高い。【方法】ACRはDSWMHやPVHと関連するとされるが、特に近年ACR量測定と共に、IL-6、高感度CRPを組み合わせた脳梗塞リスク値 (千葉大学開発) は人間ドックで利用されている。リスク値が高い症例に対して、MRIを施行し、後向きにDSWMHおよびPVHの検出率を調査した。2010年から12年に紹介されたリスク値 (0.1) が0.5以上の228例を検討した。【結果】DSWMHは45%、PVHは68%に認められ、脳ドック症例を対象とした藤ら(1996)の報告 (DSWMH 12%、PVH0.5%) よりも検出率が高く、スクリーニングに有用であると考えられた。また、リスク値はこれまでの報告と同様に、BMIとPVHと有意に相関した。リスク値を3群に分けると、最も低い群と比べ、最も高い群は調整後もPVHのオッズ比は5.26倍(CI2.65-10.83) となった。一方、DSWMH関連は示されなかった。【結論】脳梗塞リスク値は無症候性脳梗塞、頸動脈動脈硬化、白質病変と関連することが五十嵐より報告されていたが、白質病変でもPVHと強い関連があり、検出するバイオマーカーの一つとして有用であると考えられた。

P-062-8

急性期脳梗塞の入院時血圧低値は心原性脳塞またはその他の脳梗塞を示唆する自治医科大学病院 神経内科
○亀田知明, 池口邦彦, 松浦 徹

【目的】急性期脳梗塞患者では、高血圧の既往、頭蓋内圧亢進、急性のストレス反応などにより、血圧は上昇していることが多い。しかししばしば血圧が正常であったり、まれに低値であったりする場合がある。本研究では入院時の収縮期血圧が、病型診断や予後を予測することができるかについて検討した。【方法】2011年1月から2013年8月までに入院した発症1週間以内の急性期脳梗塞患者637例(平均70.4±12.5歳、男性381例、女性255例)を対象に、入院時の収縮期血圧と病型診断、予後との関連について、さらに入院時に血圧が低値であった72例(平均70.6±15.0歳、男性42例、女性30例)の要因について検討した。【結果】全体の病型の内訳は、アテローム血栓性梗塞が23.2%、ラクナ梗塞が18.2%、心原性脳塞が30.3%、その他の脳塞が28.3%だった。心原性脳塞では、高齢であることと血圧が低いことが、その他の脳塞では、若年であることと血圧が低いことが、有意にその病型を予測する因子であった。また入院時の血圧が高いことは、アテローム血栓性梗塞とラクナ梗塞を予測する因子であった。収縮期血圧が120mmHg以下の群では、心原性脳塞が40.3%、その他の脳塞が45.8%と有意にそれらの病型の割合が高かった。また原因が明らかなその他の脳塞の16例中の8例が、悪性腫瘍に伴う脳梗塞であった。退院時の予後(modified Rankin Scale)と入院時の血圧との間に有意な関連は認められなかった。【結論】入院時の血圧が低いことは心原性脳塞、またはその他の脳塞を予測する因子になり得る。血圧が低い脳梗塞患者(収縮期120mmHg以下)では、心疾患の有無を検索するとともに、悪性腫瘍に伴う脳梗塞を考慮する必要がある。

P-062-9

椎骨動脈環軸関節部の動脈瘤が塞栓源と考えられた再発性脳梗塞の2例

¹田附興風会医学研究所 北野病院 神経内科、²田附興風会医学研究所 北野病院 脳神経外科、³大阪済生会 中津病院 神経内科、⁴日本赤十字社 和歌山医療センター 神経内科、⁵大津市民病院 脳神経外科
○小松研一¹, 池田直康², 尾崎彰彦^{1,3}, 坂本光弘^{1,4}, 林 英樹^{2,5}, 後藤正憲², 伏屋康寛¹, 中川朋一¹, 里井 斉¹, 岩崎孝一², 松本植一¹

【目的】後方循環領域に限局した脳梗塞で、成因が特定されないケースは少なくない。椎骨動脈環軸関節部の動脈瘤が塞栓源と考えられた再発性脳梗塞の2例を経験したため報告する。【方法】後方循環領域に脳梗塞を繰り返した症例で、椎骨動脈環軸関節部に動脈瘤を認めた2例の臨床経過を、過去の報告と比較検討した。【結果】【症例1】27歳女性、喫煙あり、脳幹、左小脳に計2回脳梗塞を起こした。血管造影検査で左椎骨動脈環軸関節部に動脈瘤を認めた。首を右へ回旋すると痛は描出されなくなった。頭部回旋に伴う椎骨動脈の内服損傷による解離性動脈瘤の機序が想定された。フィラデルフィアカー装着後1ヶ月で痛の縮小を認めたため、環椎軸椎内固定術を施行した。その後も痛を続け、脳梗塞再発も認めていない。【症例2】64歳男性、糖尿病、高血圧あり、両側小脳、両側後頭葉に計3回脳梗塞を起こした。アスピリンやワーファリン単剤では再発を予防できなかった。MRアンギオグラフィ(MRA)では明らかでなかったが、CTアンギオグラフィ(CTA)で両側の椎骨動脈環軸関節部に微小な動脈瘤が疑われた。血管造影でも同部位に両側性に動脈瘤を認めた。首の姿勢による痛の増大や、近傍の椎骨動脈の壁不整を認め、同様に解離性動脈瘤の機序が想定された。頭椎ソフトカラー装着と、ワーファリン、シロスタゾールの2剤併用を行い、以後脳梗塞再発は認めていない。【結論】過去の報告はKlippel-Feil症候群や環軸椎脱臼などの頸椎の基礎疾患を有していたのに対し、我々の2例はいずれも基礎疾患がなかった。頸椎の基礎疾患がない患者でも環軸関節部での椎骨動脈への慢性外力が椎骨動脈の内服損傷につながり、脳梗塞の原因になりうることを示唆され、潜在的脳梗塞の原因として重要と考えられた。また、MRAで異常が明らかでない症例において、CTAが診断により有用である可能性が示唆された。

P-062-10

脳静脈血栓症20 症例の臨床像の検討

¹脳神経センター大田記念病院、²愛媛大学大学院医学系研究科薬物療法・神経内科学
○吉本武史¹, 岩城寛尚², 音成秀一郎¹, 姫野隆洋¹, 竹島慎一¹, 斉藤明子¹, 岡本美由紀¹, 高橋幸治¹, 下江 豊¹, 高松和弘¹, 栗山 勝¹

【背景/目的】脳静脈血栓症自験症例の臨床像、原因、転帰などにつき検討した。【方法】対象は2007年2月~2013年2月に当院に入院・外来受診した脳静脈血栓症20症例である。初発症7、閉塞静脈洞、原因基礎疾患、転帰に関して検討した。【結果】男性16例/女性4例で平均年齢60±0歳、50歳以下が9例(45%)であった。初診時臨床症状は、13例(65%)が頭痛ないし意識障害を伴う痙攣で発症し、また13例(65%)が脳梗塞ないし脳出血を伴っていた。その他、言語障害、運動不全麻痺などの初発症状であった。また、併発症として大腸癌、多発性硬化症、神経線維腫症の患者が各1例認められた。閉塞静脈洞は上矢状洞、横静脈洞、S状静脈洞、直静脈洞が単一ないし複合して閉塞していた。検査所見では測定された全ての症例14例でD-ダイマー高値、7例でフィブリノーゲン高値であった。また、プロテインS50%以下の低値が2例、ホモシステイン著明高値2例(174, 74mg/dl)、軽度高値2例、ネフローゼ症候群併発2例、経口避妊薬(ピル)内服が2例、出産分娩後1例、ループスアンチコアグラント陽性1例、アルコール依存症1例であった。転帰は良好(modified Rankin scale(以下mRS) grade0~2)が11例、不良(mRS5~6)が3例であった。【結論】症例は若年者に多く、転帰は比較的良好症例が多かった。原因不明の特異性症例であったが、多くは何らかの凝固亢進状態が認められた。特に凝固因子プロテインS低下(欠乏)、高ホモシステイン血症、ネフローゼ症候群、妊娠出産に関わる事象が基礎疾患に認めることが多く、注意を要する。

P-063-1

rt-PA 静注療法を施行した脳梗塞症例に関する検討

¹福井県済生会病院 神経内科、²福井県済生会病院 脳神経外科
○遠藤芳徳¹, 林 浩嗣¹, 山崎法明², 高島靖志², 向井裕修², 若松弘一², 宇野英一²

【目的】2005年から我が国では、IV rt-PA が承認され、2006年12月より当院では、Stroke Care Unitを構築し、急性期脳卒中診療を行っている。また、EPA/AA比は、脳卒中、冠動脈疾患に対する指標の一つといわれている。今回、われわれは、当院でIV rt-PA を施行した症例について、EPA/AA比との関連について検討した。【方法】対象は、2006年11月から当院でIV rt-PA を施行した137例のうち、EPA/AA比を測定した2010年11月から連続76例(年齢73±12、男性48例(63%)。うちEPA製剤服用例2例は解析対象には含まなかった。TOAST分類を参考に脳梗塞の臨床病型分類を行った。また、Branch atheromatous disease(BAD)もあわせて検討した。患者背景、脳梗塞病型、治療成績(再開通)、EPA/AA比などについて検討した。再開通の確認は、頭部MRI・頭頸部MRAをIV rt-PA施行前、施行1時間後、24時間後、7日後以降に施行して判定した。【結果】IV rt-PA施行した76症例の臨床病型はアテローム血栓性脳梗塞6例、心原性脳塞43例、ラクナ梗塞3例、BAD8例、その他の脳塞14例であった。EPA/AA比の平均値は、それぞれ順に、0.66、0.51、0.50、0.53、0.65であった。病型間で有意差は認められなかった。来院時に施行した頭頸部MRAで閉塞血管を認めた症例は、51例で、ICA、MCA(M1, M2)、ACA、PCA、SCA、AICA、PICAがそれぞれ、4例、11例、25例、3例、3例、1例、1例、1例であった。その後再開通を認めた症例はそれぞれ、2例、7例、21例、3例、3例、1例、3例、0例であった。再開通を認めた症例では心房細動の割合が有意に多かった。EPA/AA比との相関はなかった。【結論】EPA/AA比は、脳梗塞病型や再開通率とは相関はなかった。心房細動をもつ症例は再開通しやすい傾向があった。

P-063-2

新規抗凝固薬内服患者に対するrt-PA療法・経皮的血栓除去術の安全性について

¹福岡大学病院 神経内科・健康管理科、²福岡大学病院 脳神経外科
○木村 聡¹, 緒方利安¹, 深江治郎¹, 津川 潤¹, 合馬真二¹, 東登志夫², 井上 亨², 坪井義夫¹

【目的】近年、非弁膜症性心房細動による脳梗塞再発予防に対して、新規抗凝固薬(NOAC: novel oral anticoagulant)の使用頻度が増加している。しかしNOAC内服下で脳梗塞を発生した症例に対するrt-PA療法や、経皮的血栓除去術の安全性についてはまだ評価されていない。我々はリバロキサパン内服下に発生した急性期脳塞症例に対し、rt-PAと血管内治療による血栓除去の併用療法を施行した症例を経験したので報告する。【方法】症例は83歳女性、X年6月に会話がうまく成り立たない、右からの反応が悪い事を主訴に受診し、左側頭後頭葉の心原性脳塞症と診断された。再発予防にリバロキサパン10mg/day内服導入し、近医へリハビリテーション目的に転院した。同年8月某日、朝9時ごろにリバロキサパンを服用した。深夜0時まで変わりなかったが、0時25分に倒れている事を家族が発見され、当院に搬送された。来院時、意識障害(GCS10点)、顔面を含む右片麻痺、感覚障害、全失語を認め、NIHSSは24点であった。MRAで左中大脳脈の閉塞、DWTで部分的に高信号域を認めた。来院時のAPTTは32.5秒、PT-INRは1.15であった。【結果】家族に同意を得た後、発症4時間25分の時点でrt-PAを投与した。投与後出血は認められなかったが、神経所見に明らかな改善がみられず、MRAで再開通がみられなかったため、ペナンプラによる血栓除去術を施行した。左中大脳脈の後方枝の再開通を認めたが、神経症状の改善はみられなかった。発症からt-PA投与まではまだ評価できなかった。【結論】リバロキサパンを含むNOAC内服中の患者は、ワルファリン内服中のINR値のように、rt-PA治療において禁忌基準が明らかでない。本例では、比較的NOAC内服後時間が経ってから施行した血栓溶解療法および血行再建術では出血性合併症を起こさなかった。しかしまだその安全性は十分なエビデンスはなく、今後さらなる症例の蓄積が必要であると考えられる。

P-063-3

脳梗塞t-PA治療は発症4.5時間以内の適応になってもその効果に差はない

¹春日井市民病院 神経内科、²名古屋大学 神経内科
○遠藤利洋¹, 寺尾心一¹, 数田知之¹, 鳥居良太¹, 野崎康伸¹, 中藪幹也¹, 平山幹生¹, 祖父江元²

【目的】我々は従来の発症3時間以内の脳梗塞t-PA施行例と、4.5時間以内に延長された2012年10月以降の施行例について、その治療有効性に差異があるかどうかを検討する。【方法】2009年1月から57か月間で、脳梗塞t-PA静注療法を施行した202例中、合併症死亡を除く186例を対象とした。2012年9月までをA群、同年10月以降をB群に分け、さらに初診時意識レベルJCS 0-Iをm群、II以上を群とし計4群で治療効果などを比較検討した。【結果】1) Am群は82例(69.8±11.9歳)、As群は48例(73.5±11.3)、Bm群は25例(72.0±12.8)、Bs群は31例(74.4±12.6)であった。臨床病型は心原性脳塞症がAm群で24%、As群で81、Bm群で28、Bs群で77であった。2) 発症から病院到着時間はAm群が57.5±27.2分、As群が51.9±27.2、Bs群が76.8±43.7、Bs群が69.0±47.9分であった。発症からt-PA投与まではAm群が135.5±31.2分、As群が127.8±30.9、Bm群が180.2±46.3、Bs群が158.6±58.0分であった。3) 初診時/治療24時間後NIHSS値はAm群で9.5±4.4/3.6±5.0、As群で18.5±4.9/13.1±10.0、Bm群で8.6±4.7/2.8±4.9、Bs群で17.4±6.1/10.5±8.3であり、4点以上の改善はAm群で78%、As群で54、Bm群で84、Bs群で45であった。4) 危険因子は高血圧/脂質異常/糖尿病/喫煙/慢性心不全/心房細動が、Am群で67/40/24/35/18/20%、As群で63/23/29/21/29/44、Bm群で80/48/28/16/0/12、Bs群で77/35/32/10/13/42であった。5) 退院時mRSは0-2/3-5/6が、Am群で72/28/0%、As群で35/44/21、Bm群で88/12/0、Bs群で42/48/10であった。死因はいずれも脳ヘルニアであった。【結論】脳梗塞t-PA治療は、初診時の意識が0-I群では4.5時間以内に延長後も良好な治療効果が得られた。意識II以上群では0-I群よりも治療効果は得られ難いが、時間延長による退院時mRSの悪化は認められなかった。

P-063-4

当院においてrt-PA静注療法を施行した超急性期脳梗塞の季節別、月別変動

東海大学医学部内科学系神経内科

○小寺佑佳, 湯谷佐知子, 水間敦士, 植杉 剛, 大貫陽一, 永田栄一郎, 高橋若生, 瀧澤俊也

【目的】脳卒中の発症頻度の季節変動については本邦を始め諸外国で多数報告がある。2005年10月から超急性期脳梗塞に対するrt-PA療法が日本で承認され、2012年8月31日からは適応時間が発症3時間から4.5時間へと拡大された。当院でもrt-PA療法が施行された超急性期脳梗塞の症例は増加の一途を辿っているが、rt-PA療法患者の発症の季節別、月別頻度は充分解析されていない。

【方法】2005年11月から2013年10月の間で当院でrt-PA療法が施行された超急性期脳梗塞の158症例を対象とし診療録から発症の季節別、月別の頻度を解析した。

【結果】rt-PA療法が施行された超急性期脳梗塞の季節別の発症頻度では女性で有意差を認め(p<0.05)、夏に多く冬に少ない傾向がみられた。月別の発症頻度では男性で有意差を認め(p<0.001)、9月に多く10月に少ない傾向がみられた。更に、この158症例を脳梗塞の病型別に検討を行った。心原性脳塞栓症では季節別の発症頻度において、女性で有意差を認め(p<0.05)、夏に多く冬に少ない傾向がみられた。月別においては女性で有意差を認め(p<0.05)、8月に多い傾向がみられた。アテローム血栓性脳梗塞では季節別の発症頻度では有意差には至らなかったが、冬に少ない傾向がみられた。

【結論】脳卒中データベース2009から日本人脳卒中中の季節変動をまとめた報告(Takizawa et al. 2013)では、脳梗塞の発症頻度は夏に多く冬に少ないとされている。心原性脳塞栓症では冬に多く夏に少ないと報告されている。今回の検討でrt-PAが施行された女性の症例において、本邦の脳梗塞の季節変動の検討と同様に夏に多く冬に少ない傾向がみられた。一方、心原性脳塞栓症において、従来の報告と異なりrt-PAが施行された女性の症例では夏に多く冬に少ないという結果が確認された。冬に心原性脳塞栓がrt-PA症例の適応となりにくい理由は明確ではないが、冬季であるため病状発見や搬送の遅延等が関与している可能性が推察された。

P-063-5

発症後3時間以上経過した急性期脳梗塞患者に対するrt-PAの使用経験

国立病院機構岡山医療センター 神経内科

○高橋義秋, 中野由美子, 奈良井恒, 大森信彦, 真邊泰宏

【目的】rt-PAが2005年10月に認可され、2012年9月には発症4.5時間以内の虚血性脳血管障害患者に適応が拡大された。この間当院で行ったrt-PA治療について、適応拡大前後での患者背景、治療成績の差異を明らかにすることを目的とする。

【方法】2013年9月末までに当院でrt-PA静注療法を施行された106例の急性期脳梗塞患者について、患者背景、治療開始までの時間と治療開始時、治療1週間後のNIHSS、退院時mRSとの関係を検討した。【結果】治療を行われた106例の内、発症2時間後までに治療を開始した群(①群)が27例、2時間から3時間後までに開始した群(②群)が62例、3時間以降に開始した群(③群)が17例であった。③群で平均年齢が低い傾向であった他、背景因子には差を認めなかった。退院時mRSが0.2と予後良好であった症例は①群で59%、②群で47%、③群で62%とほぼ同等であった。出血性合併症もいずれの群でも有意な差を認めなかった。【結論】当院での3時間以降、4.5時間以内のrt-PA静注療法は比較的良好な予後が得られており、重篤な合併症の増加も見られなかった。

P-063-6

IVtPAの適応拡大による急性期再灌流療法の実施率：適応時間延長前後の比較

昭和大学藤が丘病院 脳神経内科

○清水裕樹, 飯塚奈都子, 岩波弘明, 板谷一宏, 大中洋平, 杉江正行, 神谷雄己, 市川博雄

背景・目的：2012年9月より、アルテプラゼ静注療法(IVtPA)の実施可能時間が3時間から4.5時間への延長が承認された。われわれは、IVtPAの適応拡大による虚血性脳卒中での急性期再灌流療法の実施率の変化と予後を検討した。対象・方法：2011年11月から2013年12月までに当院に入院した虚血性脳卒中395例(34歳～96歳)を対象とした。このうち、IVtPAを施行した症例において以下を検討した。1.適応拡大となった2012年9月以前の改訂前群とそれ以後の改訂後群にわけ、適応拡大に伴うIVtPA実施率の変化を検討した。2.IVtPA施行例を、発症3時間以内で投与した群と、発症3～4.5時間に投与した群に分け、退院時の機能予後をmRSを用いて検討した。結果：1.改訂前群141例のうちIVtPA実施は4例(2.8%)であり、改訂後群254例のうちIVtPA実施は11例(4.3%)であり、改訂後のIVtPAの実施率は増加していた。2.発症3時間以内に実施した群10例の退院時mRSは平均3.3、発症3～4.5時間内に実施した群5例の退院時mRSは平均3.0であり、有意差はなかった。なお、IVtPA後の血管内治療の施行例は、前者で4例(40%)、後者で1例(20%)であった。また、重篤な出血性合併症は、前者では認めず後者で1例(20%)であった。考察・結論：IVtPA適応時間の延長後、その実施率は増加していた。3時間以内および3～4.5時間での実施における退院時mRSに明らかな差はなかったが、血管内治療併用の有無も影響していた可能性がある。

P-063-7

Susceptibility vessel signを伴う急性期脳梗塞は、iv-PAによる早期改善が得られない

¹熊本大学大学院生命科学研究部 神経内科学分野、²熊本大学大学院生命科学研究部 脳神経外科学分野

○中西俊人¹, 渡邊聖樹¹, 井上泰輝¹, 森 麗¹, 植田明彦¹, 中島 誠¹, 甲斐 豊², 安東由喜雄¹

【目的】超急性期脳梗塞患者に対するrt-PA静注療法(IV-tPA)には、治療抵抗性を示し症状の早期改善が得られない症例が存在する。本研究の目的は、超急性期脳梗塞患者の画像所見(hyperdense MCA signやsusceptibility vessel sign: SVS)とIV-tPAの治療反応性との関連を示すことである。

【方法】2005年12月から2013年10月までに当院でIV-tPAを施行された発症4.5時間以内の超急性期脳梗塞患者23例のうち、閉塞血管が前方循環でMRI T2*WIが撮像された14例を対象とした。IV-tPA後の早期症状改善の定義は、投与終了の時点でNIHSS:4点以上の改善が得られたものとした。早期改善群および非改善群において、年齢、性別、心房細動、冠動脈疾患、糖尿病、脂質代謝異常症、高血圧症、onset to door time, onset to needle time, 来院時NIHSS, hyperdense MCA sign, SVS, ASPECTSを調査した。

【結果】全14例のうち早期改善群8例、非改善群6例を認めた。非改善群では全例で緊急脳血管内血行再建術を施行していた。また、非改善群では早期改善群と比較して、SVSが有意に多く(改善群12.5% vs 非改善群100%, p=0.0047)、脂質異常症がなく(改善群62.5% vs 非改善群0%, p=0.031)、ASPECTSが低かった(改善群中央値10点 vs 非改善群8点, p<0.001)。

【結論】SVS陽性例ではIV-tPAの治療効果が乏しく、hyperdense MCA signはIV-tPAの治療効果と関連を認めなかった。SVS陽性例では、早期から緊急脳血管内血行再建術を念頭に治癒方針の検討が必要である。

P-063-8

edaravoneとtPA静注の併用効果の検討

日本医科大学病院 神経内科

○大久保誠二, 阿部 新, 杵名章仁, 中島壮崇, 後藤由也, 西山康裕, 上田雅之, 原田末那, 三品雅洋, 片山泰朗

【目的】edaravoneはフリーラジカールスカベンジャーとして脳梗塞急性期に使用されている脳保護薬であり、tPAと併用した場合、血球が溶けやすくなり、より梗塞を縮小し、出血性梗塞を減少させる可能性が指摘されている。その機序は抗酸化、抗炎症、血管内皮保護、抗浮腫作用等が示されている。本研究ではtPA静注療法を行った症例においてedaravone併用の時期が予後に影響するかどうか、後ろ向きに検討した。

【方法】Stroke Care Unitに入院し、tPA静注療法を受けた急性期虚血性脳血管障害患者117例のうち、edaravoneを使用しなかった7例と血管内治療を行った12例を除外した。tPA静注の直前からedaravoneを開始した前投与群とtPA静注後から開始した後投与群の2群に分け、年齢、性別、臨床病型、危険因子、入院時NIHSS、入院時mRS等について比較した。

【結果】edaravone前投与群79例(73.0±13.7歳、男性52例)、後投与群19例(74.4±10.9歳、男性16例)を比較した。入院時NIHSS、危険因子に両群間で有意差を認めなかった。後投与群と比較して、前投与群では退院時NIHSSと退院時mRSが有意に低かった。

【結論】tPA静注療法では、edaravoneを早期から開始した方が予後が良好となる可能性が示唆された。

P-063-9

アルテプラゼ静注療法の4.5時間への延長によるdoor-to-needle timeの変化

¹名古屋市立東部医療センター 神経内科、²名古屋市立東部医療センター 脳神経外科

○佐藤千香子¹, 山田健太郎¹, 山田剛平¹, 阿南知世¹, 大村真弘¹, 大野貴之², 橋本信和², 金井秀樹², 紙本 薫¹

【目的】アルテプラゼ(tPA)静注療法の適応は、2012年8月31日から発症4.5時間以内の治療可能な脳梗塞に拡大されたが、発症から治療開始が早いほど良好な転帰が得られるとされている。当院における現状のtPA静注療法の現状を把握・検討し、今後の治療に生かすことを目的とする。【方法】対象は2007年8月から2013年11月までに当院に受診し、引き続きtPA静注療法を施行された68例(男女=35:33; 72.9±13.6歳)。2012年8月末までに施行された群(66例)とそれ以降の群(12例)に分け、来院時からtPA静注までの時間(door-to-needle time: DNT)を比較した。また、DNTが60分以内の群、60～90分の群、90分を超える群に分け比較した。【結果】DNTは2007年8月から2012年8月末までの群では72±24分、2012年9月1日からの患者では80±24分であった(p<0.05)。来院からMRI撮像終了までの時間や、SCU入室までの時間、入室からtPA静注までの時間は2群間で有意差はなかった。また、DNTが60分以内の群は、他の群に比べて入院からSCU入室までの時間が短かった(p<0.005)。【結論】当院ではtPA静注療法の適応拡大以降、DNTが延長してしまっていたが、検査やSCU入室には差はなく、全体的な流れが遅れてしまっていることが疑われた。また、DNTが60分を越えた症例では外来受診からSCU入室までの時間が有意に増えていることから、初期対応スタッフの迅速な対応がいっそう重要であると考えられた。tPA静注療法の適応が拡大した一方で、早期投与の重要性が疎かになっていることが懸念され、早急にスタッフの教育や救急患者の中での脳卒中患者の優先度を高める必要があると考えられた。

P-063-10

超高齢者における脳梗塞超急性期の血栓溶解療法の有効性と安全性の検討

1東京都健康長寿医療センター 神経内科, 2帝京大学医学部附属病院 神経内科, 3筑波大学医学部附属病院 神経内科, 4広島大学医学部附属病院 神経内科, 5東京都健康長寿医療センター リハビリテーション科
○小宮 正1, 森本 悟1, 神谷久雄1,2, 寺田 真1,3, 倉重毅志1,4, 江口 桂1, 広吉祐子1, 東原真奈1, 仙石鍊平1, 椎名盟子1, 仁科裕史1, 砂川昌子1, 加藤貴行3, 金丸和富1

【目的】超急性期脳梗塞におけるrt-PA静注による血栓溶解療法が認可され、高齢者においてもその有効性が示されてきた。今後、高齢者人口の増加に伴い、超高齢者においても血栓溶解療法を検討する症例が増えてくることが予想される。そのため、超高齢者における血栓溶解療法の有効性と安全性を検討した。
【方法】2005年10月以降、脳梗塞超急性期と診断され入院し血栓溶解療法を施行した連続109例のうち90歳以上の14例を超高齢者として、診療録をもとに既往歴など症例の臨床背景、治療経過、予後などをその他の年齢群などと比較も含め検討した。
【結果】急性期における改善を投与直前と24時間後のNIHSSで評価したところ全年齢でも、81歳以上の高齢群でも改善を認めたのに対し、90歳以上の超高齢群においては平均で投与前21.2点、24時間後で19.6点とほぼ不変であった。当院退院時の評価としてのmRSも中等度以上の介護を要する4.5が9例と過半数を呈しており、0.1といった自立しうる症例は今回の調査では認めることができなかった。安全性については投与後の出血性合併症が7例で、投与後の死亡は2例であったが、治療と直接の関係はなく長期入院における合併症によるものであった。
【結論】超高齢者においては血栓溶解療法を施行しても急性期の治療効果が乏しく、その後の生活においても何らかの介護が必要となる。理由として脳梗塞の病果が大きいことや、入院中にその他の合併症を併発しやすいことなど高齢者の特性によることも大きい。安全性においては大きな差はないと考えられることより、症例の選択の仕方、合併症に対する対応などを検討していく必要がある。

P-064-1

アミロイドPETを用いた糖尿病性認知症の背景病理の検索

1東京医科大学病院 高齢診療科, 2東京都健康長寿医療研究センター 研究所
○羽生春夫1, 深澤雷太1, 佐藤友彦1, 清水聡一郎1, 金高秀和1, 櫻井博文1, 石井賢二2

【目的】2型糖尿病(DM)はアルツハイマー病(AD)や血管性認知症の発症リスクを高めるが、ADとは異なる臨床像を呈し、AD病理や血管性病変よりも糖代謝異常がより深く関与する一群に対して、我々は糖尿病性認知症と提唱してきた(Dement Geriatr Cogn Disord 2013)。今回、糖尿病性認知症の背景病理を検索する目的で、SPECTによる縦断的脳血流パターンを評価するとともに、PiB PETによるアミロイドの集積パターンを検討した。
【方法】DMを合併し臨床的にADと診断された患者群の中から、血管性病変もなくSPECTによる大脳後方連合野の血流低下も認めず糖尿病性認知症と考えられた19例と、典型的な脳画像所見を呈したADの25例を比較した。
【結果】3年後の脳血流低下パターンはAD群で頭頂側頭葉の血流低下が進展、拡大していったのに対して、糖尿病性認知症群では前頭葉領域にみられ、その低下範囲の進展も軽度であった。PiB PETを施行したAD群の2例はアミロイドの集積がみられたが、糖尿病性認知症群の7例中2例は集積なし、3例は限局的で軽度の集積、2例はADと同様の集積パターンを示した。
【結論】糖尿病性認知症群の中には、明らかなAD病理を認めないかあっても軽度な一群があり、ADとは異なる背景病理が推察される。治療やケアなども異なることから本症の存在を認識する必要がある。

P-064-2

局所amyloid-β蓄積と大脳皮質興奮性の変化：MEGとPiB-PET併用による検討

1国立長寿医療研究センター 脳機能画像診断開発部, 2国立長寿医療研究センター 脳機能診療部
○中村昭範1, 加藤隆司1, 山岸未沙子1, 岩田香織1, 加藤公子1, 倉坪和泉1, 文堂昌彦1, 新畑 豊2, 伊藤健吾1, MULNIAD研究グループ1

【目的】Alzheimer病(AD)でてんかん発作や脳波異常の頻度が高いことは古くから知られていたが、近年、マウスモデルでもてんかんが誘発され、amyloid plaque近傍で神経細胞の興奮性が高まっているとの報告が行われたことにより更に注目が高まっている。本研究は、Pittsburgh Compound-B (PiB)-PETによるamyloid imagingと、MEGを用いた体性感覚誘発反応の回復曲線(SEF-R)による皮質興奮性の評価を組み合わせて、ADに伴うamyloid 病理と局所の機能変化との関連を明らかにすることを目的とした。【方法】対象はAD 7名、軽度認知障害(MCI) 12名、及び健常高齢者(NC)33名。全例で(C11)PiB-PET撮像を行い、小脳を参照領域にしたSUVR画像を作成して統計解析を行った。SEF-Rは、右正中神経に刺激電流(ISI)の短い2発電気刺激を与え、ISIを30, 60, 90, 120, 150 msの5段階でランダムに変化させながら誘発反応を測定、1発目の刺激に対する反応(R1)と、2発目に対する反応(R2)の振幅比(R2/R1)を求めて評価した。【結果】PiB-PETは、ADの全例(7/7)、MCIの半数(6/12)、NCの約2割(7/33)でamyloid蓄積が陽性であった。SEF-Rは、ISIが90 msの時R2/R1が約1になるような回復曲線が得られたが、AD及びMCI群ではこの値がNC群よりも有意に大きく、一次体性感覚野の興奮性が增大していることを示した。このR2/R1値をcovariateに、PiB-PET SUVRI画像とのregression analysisを行ったところ、両側の一次運動感覚野のPiB集積度は、SEF-Rで評価した皮質興奮性と有意な正の相関があることが示された。【結論】局所のAmyloid蓄積はその部位の皮質の電気的興奮性を高めることが示された。

P-064-3

健常高齢者における脳内タウ蛋白の蓄積について - [11C]PBB3 PETによる検討-

1神経内科千葉, 2放射線医学総合研究所分子イメージング研究センター, 3千葉大学神経内科
○篠遠 仁1,2, 島田 齊2, 平野成樹2,3, 古川彰吾2,3, 高野晴成2, 山田真希子2, 伊藤 浩2, 須原哲也2, 樋口真人2

【目的】健常高齢者における脳内タウ蛋白の蓄積について検討する。【対象】健常中年被験者7例(40±4歳、男性3例、女性4例)と健常高齢者15例(67±7歳、男性8例、女性7例)である。【方法】タウ蛋白イメージング剤である[11C]PBB3を約12 mCi投与し、Siemens ECAT EXACT HR+ scannerにて70分間で25フレーム撮像した。[11C]PBB3静注30分から50分後の加算イメージにおいて標的組織と小脳皮質の比(SUVR)を求めて、タウ蛋白結合の指標とした。Automated anatomic atlasの脳内関心領域(VOI)を設定し、中年群と高齢者群で比較し、また年齢と各領域のSUVRとの相関係数を求めた。SPMでSUVRIメージの各ボクセル単位で被験者の年齢を変量として回帰分析を行った。同日にアミロイドイメージング剤である[11C]PIBを約10mCi静脈投与し、50分から70分後のSUVRIを求めて脳内アミロイドβ蛋白蓄積の指標とした。【結果】タウPETのVOI解析では前頭、側頭、頭頂、後頭皮質、扁桃核、海馬-海馬傍回において、中年群と高齢者群との間で有意な差は認めず、年齢と相関する領域もなかった。SPM回帰分析(p<0.01, extent threshold >50 voxels)では右側頭葉内側(扁桃核、海馬傍回および鈎の一部)に増加とともに[11C]PBB3結合が増加する領域を認めた。同領域に関心領域を設けて個々の症例をみると、健常高齢者のうち5例でSUVRIが高かった(SUVRIが1以上)。左側頭葉内側の同領域では有意の相関はなかった。[11C]PIB PETでは大脳皮質にアミロイドβ蛋白への高い結合を認める症例はなかった。【考察および結論】Braakらは20歳代からtransentorhinal cortexを中心とした海馬傍回-神経原線維変化がみられる症例の割合が増えることを示している。[11C]PBB3 PETでは大脳皮質の大部分では加齢の影響はみられない。しかし、高齢者では側頭葉内側の一部に集積が増加する症例があり、これは神経原線維変化の発現を反映している可能性があると考えられた。

P-064-4

CAA合併、非合併Alzheimer病の11C-PIB-PET所見に関する検討

1岐阜大学大学院医学系研究科神経内科・老年学分野, 2(独)自動車事故対策機構 中部療護センター, 3岐阜大学大学院医学系研究科脳病態解析学分野, 4各務原リハビリテーション病院神経内科, 5岐阜県総合医療センター神経内科
○林 祐一1, 篠田 淳2,3, 吉倉延亮1, 和座雅浩4, 西田 浩5, 浅野好孝2,3, 木村暁夫1, 犬塚 貴1

【目的】アルツハイマー病(AD)の患者では、脳アミロイドアンギオパチー(CAA)の合併が多い。臨床的にCAA合併ADとCAA非合併AD群で[11C]PIB-PETイメージングパターンに違いがあるかどうか明らかにするために本研究を行った。
【方法】改訂NINCDS-ADRDA診断基準の主要診断基準項目を満たし[18F]-FDG-PET eZIS解析で後部帯状回、喫前部、側頭頭頂葉の代謝低下を認め、T2画像で皮質/皮質下出血を認めなかった患者をCAA非合併ADと定義した。一方、頭部MRI T2画像を施行し、複数の皮質/皮質下出血を認めたBoston診断基準を満たし、改訂NINCDS-ADRDA診断基準の主要診断基準項目を満たし[18F]-FDG-PET eZIS検査で後部帯状回、喫前部、側頭頭頂葉の代謝低下所見を認めた患者をCAA合併ADと定義した。CAA非合併AD 13名(70.8±8.4歳、男性2名、女性11名、MMSE 17.4±6.5点)、CAA合併AD 9名(69.6±6.2歳、男性 7名、女性 2名、MMSE 15.0±6.5点)に対して文書で同意を得て、[11C]PIB-PET検査を施行した。リガンド静注後50~70分の撮影データの平均を用いて小脳皮質を対照としたSUV-R値を計算した。標準化脳をベースとする3D-stereotaxic template softwareを用いて脳を左右24に分割し、各部位のSUV-R平均値を算出した。各部位のSUV-R平均値を2群間で比較した。Mann-Whitney U検定を用いてp<0.05を有意差ありと判定した。【結果】SUV-R平均値を比較すると、CAA非合併群ではCAA合併群に比べ、後頭葉を含めた集積が高かった(p<0.05)。Frontal/Occipital SUV-R比はCAA合併群 0.99、CAA非合併群で1.17と差がみられた(p<0.05)。【結論】臨床的にCAA合併AD群とCAA非合併AD群では[11C]PIB-PETのイメージングパターンが異なっていた。CAA非合併AD群では前頭葉にやや強い集積、CAA合併AD群では前頭葉、後頭葉の集積は同等であった。病理学的違いを反映したものではないかと推測した。

P-064-5

Subcortical vascular dementiaにおけるアミロイド沈着とMRI病変、脳血流

1国立長寿医療研究センター 神経内科, 2国立長寿医療研究センター 脳機能画像診断開発部, 3国立長寿医療研究センター 放射線診療部
○新畑 豊1, 鷺見幸彦1, 武田章敬1, 堀部賢太郎1, 山岡朗子1, 川合圭成1, 梅村 想1, 文堂昌彦2, 加藤隆司2, 岩田香織2, 伊藤健吾3

【目的】臨床的に血管性認知症(VaD)と診断される多くの例にアルツハイマー病(AD)病変の合併が存在する可能性がある。一方、皮質下の微小出血はアミロイド血管症にみられやすくADにおいてしばしば合併することも知られている。臨床的に小血管病変型VaD(Subcortical vascular dementia: SVaD)と診断された例について、アミロイド病変の合併頻度を検討するとともに、これらと脳MRIにおける微小出血との関係、脳血流SPECT分布パターンとの関係を明らかにする。【方法】SVaD 22例を対象とし解析を行った。PiB-PETによるβアミロイド蓄積の評価を行い、これと脳血流SPECT、脳MRIによる白質病変の程度、VSRADによる海馬の萎縮程度、T2像での皮質直下、脳深部の微小出血の有無の関わりにつき検討を行った。【結果】SVaDの50%にアミロイド蓄積陽性例がみられた。MRIでのPVHの程度、海馬萎縮の程度はPiB陽性群、陰性群で差は見られなかった。MRI T2像での微小出血の評価では脳深部ではPiB陽性群、陰性群ともに73%と高率にみられた。大脳皮質直下の微小出血はPiB陰性群の82%、陽性群の36%にみられ、AD病変非合併例で高頻度であった。脳血流SPECTで非ADパターンと判断された例の40%にアミロイド蓄積が見られ、逆にSPECTでADパターンまたはその疑いがあるとされた例の42%がアミロイド蓄積陰性であった。【結論】臨床的SVaDにおいて半数程度にADの合併があるものと考えられた。アミロイド血管症合併推測要因となる皮質下微小出血はPiB陽性群で高いわけではなかった。PiB陽性を真のADと仮定した場合、SVaDにおけるSPECTでのAD合併推測の正診率は60%程度であった。

P-064-6

Alzheimer病患者における近赤外光スペクトロスコピーを用いた前頭葉機能障害の検討

長崎北病院 神経内科

○瀬戸牧子, 湯浅隆行, 中尾洋子, 一瀬克浩, 佐藤秀代, 富田逸郎, 佐藤 聡, 辻畑光宏

【目的】近赤外光スペクトロスコピー (NIRS)は、非侵襲的な神経活動による脳血流変化を調べる方法として注目されている。今回Probable Alzheimer病患者(AD)に複数のTask負荷を行い、Oxy-Hb変化量を計測し、その有用性を検討した。【対象】AD 17例(57-83歳, MMSE 23.1±3.3), 正常コントロール(Cont)16例(56-81歳)。【方法】使用機器は島津社製OMM-3000。Taskは2部より構成され、第1部は2種類の仮名拾いTask、第2部は2種類のVerbal fluency tasks(VFT)である。第1部仮名拾いTaskは、10秒間の安静後60秒間の無意味語列からの仮名拾い(task 1)-20秒安静-60秒問物語よりの仮名拾い(Task 2)で、この連のTaskを2回反復した。第2部VFTは10秒間の安静後60秒間のsemantic criterion:野菜、動物名の列挙(Task 1)-20秒安静-60秒間のphonological criterion:指定頭音の単語列挙、しり取り(Task 2)で構成され、同様にこの連のTaskを2回反復した。AD群、Cont群でOxy-Hbの変化量の平均値を算出し、SPM画像のP値を、Contの最高値を基準に各症例のP値を補正し、AD群、Cont群の画像をImage-Insight proを使用して重ね合わせ、それぞれの局在を比較検討した。【結果】仮名拾い(2種)、semantic、phonological Tasksすべてで、AD群ではCont群と比較して有意に得点の低下を認めた(p<0.001, Cochran-cox)。Oxy-HbはCont群では、第1部かな拾いTaskで、左外側前頭野に高値を示したが、第2部VFTTaskでは左前頭以外の、右前頭でも一部賦活された。一方AD群ではCont群と比べて仮名拾いTask 1以外の3つのTasksで賦活の抑制が認められた。【結論】前頭前野は遂行機能、作動記憶など認知機能に関連しているが、ADでは早期からの障害が示唆されるとともに、非侵襲的な検査であるNIRSの今後の活用が期待された。

P-064-7

アルツハイマー病における脳血流と認知機能との相関 一最大値参照法を用いて一

¹日本医科大学大学院医学研究科 神経内科学分野, ²東邦大学医療センター大森病院 放射線科

○石渡明子¹, 水村 直², 林 俊行¹, 片山泰朗¹

【目的】3D-SSPなどの統計画像のアルゴリズムには参照部位の座標データでピクセル毎に正規化するプロセスがあるが、アルツハイマー病 (AD) において病期の進行に伴いびまん性の集積低下が生じたり、参照部位が小さく座標データのばらつきが大きい場合は、得られる統計結果が一定しないことがある。最大値参照法は、3D-SSPで得られた脳表面像で最大集積値を示す領域が正常脳組織であることを前提としており、従来の解剖学的部位による正規化ではなく、座標データの最大値を参照として正規化するもので、我々はこれまでにADにおけるSPECT統計画像の縦断的および横断的評価の再現性が優れていることを報告してきた。今回我々は、最大値参照法を用いて、脳血流とADAS-Jcogで評価した認知機能との相関を検討した。【方法】probable ADと診断された40例(男性13例, 女性27例, 平均年齢 78.0±7.9歳)を対象とし、全例¹²⁵I-IMP SPECTおよびADAS-Jcogを施行した。最大値参照法では全座標データの上限20%の座標データの平均値を参照し正規化した。【結果】平均ADASスコアは16.9点であった。大脳半球におけるZスコアの平均値とADASスコアは正の相関を認めたが、従来法の小脳および全脳参照とした場合には相関は認められなかった。これはZスコアのcutoff値を1.0, 1.67, 2.0としても同様の結果が得られた。さらに認知機能軽症群(n=20)と重症群(n=20)の2群に分けて検討を行ったところ、両群共にADASスコアと大脳半球における平均Zスコアに正の相関があったが、従来法の小脳および全脳参照とした場合には相関が認められなかった。【結論】重症例では認知機能と脳血流が分離する可能性があったが、最大値参照法はADの重症度を問わず認知機能と画像がマッチングする手法として有用であると考えた。

P-064-8

Alzheimer病患者(AD)におけるVSRAD advanceの使用経験: VSRAD plusとの比較検討

¹長崎北病院 神経内科, ²長崎北病院 放射線部

○湯浅隆行¹, 中尾洋子¹, 一瀬克浩¹, 佐藤秀代¹, 富田逸郎¹, 瀬戸牧子¹, 越智 誠², 佐藤 聡¹, 辻畑光宏¹

【目的】Alzheimer病患者 (AD) の頭部画像診断におけるVSRAD advanceの有用性をVSRAD plusと比較検討した。【方法】対象症例は、正常 39例, 軽度認知障害 (MCI) 48例, 軽度AD 106例, 中等度AD 61例, 高度AD 14例。MR imaging systemはSigna HDx 3.0Tを使用し、自施設の44例 (50-80歳代) にて健康者データベースを作成し解析に利用した。VSRAD advance (adv.) はSPM8を組織分割に、DARTELを標準化処理に使用した。VSRAD plusは組織分割, 解剖学的標準化にSPM2を使用した。正常群のmean+1SDを基準値上限として設定し, adv. とplusの解析結果を比較した。【結果】各群のVSRAD値(mean±SD)は以下の通り。正常: adv. 1.00±0.51 (mean+1SD=1.51), plus 0.98±0.6(mean+1SD=1.58), MCI: adv. 1.32±0.8, plus 1.16±0.78, 軽度AD: adv. 1.65±0.86, plus 1.51±0.92, 中等度AD: adv. 2.14±0.94, plus 1.87±0.95, 高度AD: adv. 3.06±0.96, plus 2.84±0.94。正常群で基準値上限 (mean+1SD) を超えた症例は, adv. 12.8%, plus 21.1%(統計的に有意差なし)。各疾患群でVSRAD値が基準値内であった症例は, MCI: adv. 70.8%, plus 77.1%, 軽度AD: adv. 50.0%, plus 59.4%, 中等度AD: adv. 25.8%, plus 43.5%(P=0.038), 高度AD: adv. 0%, plus 7.1%。正常群を対照とした場合, adv. のspecificity 87.2%, sensitivity: MCI 29.2%, 軽度AD 50.0%, 中等度AD 74.2%, 高度AD 100%。AD全体 62.1%であった。【結論】ADにおいて、VSRAD値が基準値内であった症例数は、各群ともadv.を用いた解析結果の方がplusを用いた場合よりも少なく、有用性が窺われた。ただし、今回の検討では、両解析間に統計的な有意差を認めたのは中等度AD群のみであった。

P-064-9

メマンチン使用における123I-IMP SPECTによる脳局所血流解析

¹順天堂大学医学部附属練馬病院 脳神経内科, ²順天堂大学医学部脳神経内科

○町田 裕¹, 三輪英人¹, 服部信孝²

【目的】アルツハイマー病 (AD) またはアルツハイマー型認知症に対し我が国で新規に認可されたNMDA受容体拮抗薬 (メマンチン) はその作用機序においていまだ不明な点が多い。123I-IMP脳血流SPECT画像の変化によりその作用機序を検討した。【方法】臨床的にADまたはAD型認知症と診断し、15mgから20mgのメマンチン投与した症例で、長谷川式簡易知能評価スケール (HDS-R) またはClinical global impression of improvement (CGI-I)で効果を確認できた群21症例と効果を確認できなかった対照群14例について、脳血流SPECT画像の差分変化を統計学的画像解析処理し使用前後と比較した。【結果】臨床的に効果を認めた21症例 (男性10人, 女性11人, 平均年齢77才, 開始時平均HDS-R15点) では、対照群と比較しBroadman area 5(rt), 17(rt), 18(rt), 30(rt), 33(rt), 44(lt)に有意な血流低下を示した。【結論】メマンチン投与後の脳局所血流動態は血流低下部位に比較し有意に多く、その部位はMarcus E. Raichlらが提唱する、Default mode network (DMN) と類似しており、本研究ではメマンチンがDMNに作用している可能性が示唆された。

P-064-10

SPECTによる軽度認知障害からアルツハイマー型認知症への移行の後ろ向き研究

¹久米大学大学院 呼吸器・神経・膠原病内科, ²福岡山王病院 神経内科, ³福岡山王病院 放射線科

○山下謙一郎¹, 谷脇志志秀², 宇都宮英綱³, 谷脇恭泰¹

【目的】軽度認知障害 (MCI) 患者の一部は経時的にアルツハイマー型認知症 (DAT) へ移行することが知られている。本研究ではMCI患者を長期にわたって観察し、DATへ移行した群での初診時の認知機能検査および安静時脳血流シンチの特徴を、非移行群及び健康高齢者と比較しつつ後ろ向きに検討した。【方法】MCI患者18人と健康高齢者11人を対象とした。長期観察後DATへの移行群と非移行群での初診時のMini Mental State Examination (MMSE) とその下位項目の点数を比較し、さらに安静時脳血流シンチの結果をINEUROSTAT (日本メジフィクス社) を用いて解析し、移行群に特異的な血流低下部位を検索した。また健康高齢者の初診時の所見とDAT移行群/非移行群との比較検討も行った。【結果】MCI患者18人を平均15.2ヶ月観察したところ、6人がDATへと移行した。移行群では初診時MMSE総点及びその下位項目である時間見当識/場所見当識/遅延再生にて、健康高齢者と比較して有意な低下を認めた。移行群では非移行群と比較して遅延再生においてのみ有意な低下を認めた。初診時の脳血流シンチでは健康高齢者と比較すると、移行群/非移行群ともに右下頭頂小葉において有意な血流低下を認めた。一方DAT移行群は非移行群と比較して右後部帯状回においてのみ有意な血流低下を示した。【結論】MCI患者ではDATへの移行群/非移行群ともに右下頭頂小葉での血流低下を認め、疾患特異的な血流低下部位の可能性があると示された。またDATへ移行したMCI患者では右後部帯状回で非移行群よりも有意な血流低下を認め、この部位での血流低下はDATへの移行の予測に有効と考えられた。

P-065-1

リポ蛋白質受容体LR11によるApoE isoform依存性のApoE-Aβ複合体代謝調節機構の解析

¹新潟大学脳研究所 神経内科, ²新潟大学脳研究所 生命科学リソース研究センター, ³新潟大学 超域学術院

○矢島隆二¹, 徳武孝允¹, 小山哲秀³, 手塚敏之¹, 春日健作¹, 西澤正豊¹, 池内 健²

【目的】LR11はリポ蛋白質受容体ファミリーに属するI型膜蛋白で、神経細胞に強く発現し、その細胞外領域でApoEと結合する。我々は、全長型LR11 (FL-LR11) から産生される可溶性LR11が、APOEε4を有するAD患者の髄液で上昇していることを報告した。本研究は、ADにおけるLR11の役割を明らかにすることを目的とし、ApoE isoformに注目してLR11によるApoE-Aβ複合体の代謝調節機構について検討した。

【方法】マウス神経芽細胞N2aにGFP-labeled ApoE3を添加し、ApoE3の細胞内への取り込みを共焦点顕微鏡観察により解析した。共免疫沈降により、ApoE2.3.4ごとにApoE-LR11複合体形成能について解析した。ApoE4を安定発現するN2aをドナー細胞、FL-LR11を安定発現するN2aをレシビエント細胞として共培養を行い、培養液中にFAM-labeled Aβ1-40を添加して、Aβのレシビエント細胞への取り込みを共焦点顕微鏡観察により解析した。ApoE2.3.4を安定発現するN2aをドナー細胞、FL-LR11を安定発現するN2aをレシビエント細胞として共培養を行い、培養液中にAβ1-40を添加して、培養液およびレシビエント細胞ライシットにおけるApoE, Aβを免疫プロットにより解析した。

【結果】ApoE3依存性にApoE3-GFPが細胞内に取り込まれることを観察した。共免疫沈降では細胞内外でApoE-LR11複合体が形成され、その親和性がApoE4>ApoE3>ApoE2の順で有意に増加していた。共培養実験では、ApoE4が存在すると低濃度のFAM-Aβでもレシビエント細胞に取り込まれることを観察し、またレシビエント細胞へのApoEおよびAβの取り込み量がApoE4>ApoE3>ApoE2の順で増加することを免疫プロットで示した。

【結論】ApoE-LR11複合体は特にApoE4でその親和性が高く、培養液中から神経細胞内に取り込まれるApoEとAβの量は、ApoE-LR11の親和性に相関する傾向がみられた。FL-LR11はApoE isoform依存性にApoE-Aβ複合体を神経細胞に取り込み、その代謝を調節している可能性がある。

P-065-2

A β オリゴマー抗体は神経細胞内外でA β オリゴマーを無毒化している

大分大学 神経内科学講座

○竹丸 誠, 佐々木雄基, 天野優子, 木村有希, 近澤 亮, 石橋正人, 藪内健一, 麻生泰弘, 中村憲一郎, 木村成志, 平野照之, 松原悦朗

【目的】A β オリゴマー特異的抗体(72D9)の治療効果発現機序を明らかにする。
【方法】72D9のアルツハイマー病モデルマウス(3x-Tg AD)における記憶障害回復機序を解析するため, 抗体がA β 重合過程と神経毒性に及ぼす影響について, 生化学的・形態学的に検証した。さらに, 抗体のインビボ効果発現を検証するため, 記憶障害回復効果を認めた72D9投与マウス脳を病理学的に再検証した。
【結果】Th-T蛍光法解析から, A β 重合は72D9抗体存在下で濃度依存的に抑制されること, 電顕的にもアミロイド線維形成過程でなく非線維性非晶構造体への誘導が確認された。SH-SY5Y細胞におけるLDH解析からは, この構造体が無毒化されていることも明らかとなった。一方, 一旦発症した記憶障害が回復した72D9抗体治療3x-Tg ADマウス脳では, 神経細胞表面だけでなく, 神経細胞内にも投与72D9抗体の移行が確認され, 一部A β 重合体に結合した免疫複合体として観察された。さらに抗体保護下では, 細胞核形態が保たれており, 神経細胞変性から免れていることも明らかとなった。
【考察】A β オリゴマー抗体は神経細胞内外環境でA β オリゴマーを無毒化もしくは毒性を発揮させぬ状態に保つことで, 記憶障害回復効果を発揮していると考えられた。

P-065-3

アミロイド β 産生はグルコース濃度依存性に変化する新潟大学脳研究所神経内科, ²新潟大学医学部保健学科, ³新潟大学生命科学リソースセンター○手塚敏之¹, 斎藤健智², 矢島隆二¹, 徳武孝允¹, 春日健作¹, 西澤正豊¹, 池内 健³

【目的】糖尿病がアルツハイマー病のリスクになるという疫学研究が蓄積しているが, その病態機序については不明な点が多い。本研究は, グルコース濃度がアミロイド β (A β)およびアミロイド前駆体タンパク (APP)に及ぼす影響について培養細胞を用いた検討を行った。
【方法】スウェーデン型変異を導入したAPP (APPsw) を安定発現したラット神経芽細胞腫N2a細胞との内性APPを発現するN2a細胞を用いた。グルコース濃度を50mg ~ 400mg/dLの範囲で変化させて培養液で細胞を24時間培養した。細胞ライセイトおよび培養上清を回収し, ウェスタンブロットもしくはELISAによる解析を行った。
【結果】N2aライセイト中の内性全長型APPは, 100mg/dLのグルコース濃度を基準とすると, 200mg/dLで1.17倍, 400mg/dLで1.09倍増加していた。同様にAPPsw安定発現細胞においてもグルコース濃度依存性に全長型APPは増加した。次に培養上清中のAbを定量したところ, 内性Ab40はグルコース濃度100mg/dLを基準とした時, 200mg/dLでは2.53倍, 400mg/dLでは2.99倍に増加した。内性Ab42も同様にグルコース濃度依存性に増加した。Ab40/42比率は変化しなかった。
【結論】グルコース濃度が増加するとAb産生は増加することが示された。糖尿病に伴う脳内の高グルコース状態は, 神経細胞のAb産生を亢進させる可能性があり, 糖尿病がアルツハイマー病のリスクとなる要因の一つであることが示唆された。

P-065-4

可溶性A β オリゴマーによるミクログリアの慢性神経炎症作用

名古屋大学環境医学研究所 神経免疫分野

○水野哲也, Bijay Parajuli, 竹内英之, 錫村明生

目的:可溶性アミロイド β オリゴマー (oA β)は, 直接の神経細胞傷害作用およびミクログリアの活性化による炎症性因子産生によりアルツハイマー病(AD)の病態形成に関与している。しかしながら, その詳細な機序は不明である。本研究において, oA β によるミクログリアの慢性神経炎症作用について, インフラマゾームNLRP3に着目し検討した。
方法:C57BL/6マウス大脳皮質神経細胞, ミクログリアの培養系およびその共培養系において, Lipopolysaccharide(LPS)でミクログリアをprimingした後, oA β を添加し, ミクログリアのサイトカイン産生能, 神経細胞傷害作用についてELISA, 免疫染色等にて検討した。さらに, priming signalの詳細についても検討した。
結果:oA β 単独刺激では, ミクログリアの炎症性因子は誘導されなかったが, LPSでprimingしたミクログリアにoA β を添加すると, IL-1 β の増強とともに, 神経傷害作用が認められた。IL-1 β 誘導には, ミクログリアの食食シグナルは関与せず, ミトコンドリアROS, NLRP3由来のcaspase-1が関与していた。
結論:oA β によるミクログリアの慢性神経炎症の発現には, LPSによるpriming, NLRP3を介したIL-1 β が関与していることが明らかとなり, IL-1 β を標的としたAD治療の有用性が示唆された。

P-065-5

A β , 細胞死への酸化ストレスの影響に対する神経保護物質の抵抗性のin vitroでの検証京都大学大学院医学研究科人間健康科学, ²京都大学大学院医学研究科臨床神経学○宮本将和^{1,2}, 小形美果¹, 渡邊 究^{1,2}, 浅田めぐみ^{1,2}, 植村健吾², 高橋良輔², 木下彩奈¹

【目的】加齢はアルツハイマーの危険因子といわれており, 加齢とともに体内で増加する現象として, 酸化ストレスがある。我々のグループでは, A β 付加によって活性化されたグリア細胞から放出されるメディエーターとして, アンチボディA β によりIGFBP-3 (Insulin-like growth factor-binding protein) とWISP-1 (Wnt1 inducible signaling pathway protein 1) を同定し, これまでこの二つのメディエーターとADとの関連の研究を進めてきた。酸化ストレスに対する細胞保護効果とA β に対する影響を, 我々のグループが同定したAD関連因子も含め, AD治療薬と数種の神経保護物質を用いて探索することを試みた。
【方法】APPsw変異を導入し, N-cadherinを安定発現させたCHO細胞(CHO/APPsw・Ncad細胞)を使用し, 酸化ストレスとしてH₂O₂を使用した。CHO/APPsw・Ncad細胞にH₂O₂と共に, Vitamin E, Nobiletin, Galanthamine hydrobromide, Nicotine, WISP-1, IGFBP-3, IGF-1を加え, MTT assayを用いて細胞死の検出, Human A β ₄₀ and A β ₄₂ ELISA kitsを用いてA β ₄₀とA β ₄₂を測定した。
【結果】有意に細胞保護効果が得られたのはガラランタミン, WISP-1, IGFBP-3であった。
【結論】アルツハイマー病の危険因子である酸化ストレスに対してガラランタミン, WISP-1, IGFBP-3が細胞保護の効果を有することが判明した。加えてガラランタミンはCHO細胞に対してA β ₄₀の産生を抑制している可能性が示唆された。

P-065-6

培養細胞を用いたミトコンドリア内A β 産生系に関する検討筑波大学医学医療系神経内科, ²国立精神・神経医療研究センター 神経研究所○儘田直美^{1,2}, 荒木 亘², 大木香織¹, 石井一弘¹, 玉岡 晃¹

【目的】アルツハイマー病(AD)の病態にミトコンドリアの機能異常が関与していることが示唆されている。その機序として, アミロイド β 蛋白 (A β)がミトコンドリア内に蓄積し, ミトコンドリアの機能不全を引き起こす可能性が考えられている。しかし, ミトコンドリアへのA β 蓄積のメカニズムについては不明な点が多く, ミトコンドリア内でのA β 産生の関与についても明らかではない。今回我々は, アミロイド前駆体タンパク (APP) を過剰発現する細胞を用いて, ミトコンドリアおよびマイクロゾームにおけるAPP, BACE1, γ セクレターゼ複合体, APP C末端断片(CTF)の発現量を評価し, ミトコンドリア内におけるAPP代謝, A β 産生について検討した。
【方法】Swedish変異型のAPPを過剰発現するヒト神経芽細胞腫 (SH-SY5Y) 細胞を材料として用いた。細胞を, 遠心分離を用いた細胞下分画法によりミトコンドリア画分・マイクロゾーム画分に分離した。それぞれのマーカーで分離を確認した後, BACE1, γ セクレターゼ複合体因子, APP, APP CTFなどの発現をウェスタンブロットで解析し, 比較した。
【結果】APPはミトコンドリア・マイクロゾーム画分に同程度分布していた。BACE1はマイクロゾーム画分優位, Presenilin1, Nicastatin, APH-1aL, PEN-2はミトコンドリア画分優位に分布していた。CTFの解析では, a-CTFはややミトコンドリアに多く, β -CTFはマイクロゾーム優位に分布しており, β -CTF / a-CTF比はマイクロゾーム画分で有意に高かった。
【結論】本実験系において, ミトコンドリア画分内にはAPP, γ セクレターゼ複合体因子が豊富に存在していた。ミトコンドリア画分ではマイクロゾーム画分に比してBACE1の発現が少なく, β -CTF / a-CTF比は低かった。以上の結果から, ミトコンドリア内においてもAPPの代謝, A β 産生が行われている可能性が示唆された。

P-065-7

毒性A β コンフォマーのヒト脳ならびに脳脊髄液における生化学的同一性の試み

筑波大学病院 医学医療系神経内科

○富所康志, 石井一弘, 玉岡 晃

【目的】A β のターン構造は複数個所で生じうるが, 特に第22~23位のアミノ酸残基においてターン構造をもつA β コンフォマーの毒性と活性酸素誘導能が高いとされる。昨年我々は毒性A β コンフォマーの特異的構造がSDSの存在下で失われやすいことを報告した。今回本研究では, アルツハイマー病 (AD) 脳やヒト脳脊髄液(CSF)における毒性A β コンフォマーの生化学的同一性を試みた。
【方法】凍結脳検体 (AD 6例, 非AD 2例) をPBS中でホモジェネートし, 超遠心後にPBS抽出画分を得た。同画分中の毒性A β コンフォマーを, 第22~23位アミノ酸残基のターン構造に対する特異抗体11A1を用いた免疫沈降法(IP)とWestern blot法(WB)により同定し, エピトープが第18~22位アミノ酸残基に対する4G8によってIPされるA β と比較検討した。ヒトCSF中のA β を臨床的にADを合併していない水頭症患者2例から得た検体を用いて同様に検討した。
【結果】AD脳PBS抽出画分のIP-WBでは, 11A1によってIPされたモノマー, ダイマー, トライマーから高分子量のスマアまでが4G8によって標識され, そのパターンは4G8によるIP-WBに類似していたがシグナル強度は若干低下していた。6E10, A β 42ならびにA β 40特異的抗C-末端抗体, 抗A β N3pE特異抗体でも同様にA β が検出された。非AD脳ではA β を検出できなかった。臨床的にADを合併していないヒトCSFのIP-WBでは, 11A1, 4G8双方によってA β がIPされ, A β 40特異的抗C-末端抗体, 抗A β N1D特異抗体でモノマーが同定された。以上より, AD脳における毒性A β コンフォマーのN-, C-末端の不均一性と, AD発症前に毒性A β コンフォマーがヒトCSF中に存在している可能性が示唆された。
【結論】AD 脳では可溶性A β の少なからぬ部分が毒性コンフォマーであり, これまで総A β で知られているのと同様のN-, C-末端の不均一性が示唆された。CSF中の毒性A β コンフォマーの存在が示唆されたが, AD, 非ADにおける量的質的差の有無について今後の検討が必要である。

P-065-8

血液脳関門のAβ蛋白輸送担体を制御する因子の検索

山口大学大学院 医学系研究科

○佐野泰照, 清水文崇, 大石真莉子, 佐野宏徳, 安部真彰, 前田敏彦, 西原秀昭, 神田 隆

【目的】Aβ蛋白は血液脳関門(BBB)を介して脳側から血液側へ排出されていることが近年明らかにされており、アルツハイマー病(AD)治療のターゲットになりうるといって注目されている。我々は昨年の本学会にてヒトではLRP1とABCG2が、BBBを介したAβ除去機構に関与していることを示唆するデータを報告したが、これらの分子の発現を制御するメカニズムはよくわかっていない。一方、最近マウスの個体やマウス由来の脳微血管内皮細胞株を用いた実験系で、リファンピシンがBBBのLRP1とp-gpの発現を増加させ、カフェインがp-gpの発現を増加させるという報告がなされた。今回我々はカフェインやリファンピシンがAβ輸送に関与する分子の発現を制御するかどうかをヒトBBB由来内皮細胞株(TY09株)を用いて検討した。【方法】ヒトBBB由来内皮細胞株(TY09細胞)をdishに播種・培養し、confluentになつた後にカフェインまたはリファンピシンを含む培養液(DMEM, 10%FBS)に置換し、37℃で24時間incubationを行った。薬剤を含まない培養液で37℃、24時間incubateさせた細胞群をcontrolとし、LRP-1, ABCG2, p-gpの発現がmRNAレベルでどう変化するかをreal-time PCRを用いて解析した。【結果】TY09細胞にリファンピシンを作用させるとLRP-1とABCG2の発現が増加したがp-gpの発現は有意な変化を示さなかった。一方、カフェインはTY09のLRP1, ABCG2, p-gpのmRNA発現を低下させた。【結論】リファンピシンはヒトのBBBに発現するLRP1とABCG2の発現を増加させ、脳から血液側へのAβ蛋白輸送を促進させることが推察された。

P-066-1

前頭側頭葉変性症患者30例の臨床症状と治療

ホスピタル坂東

○吉田佐好子

【目的】前頭側頭葉変性症(Frontotemporal lobar degeneration 以下FTLD)について、介護しやすさに重点をおいた治療をみ差しているが、その臨床経験を発表する。

【方法】2007年から2013年において経験したFTLD患者30例について臨床分類を行った。家族や介護施設職員から定期的に問診して、周辺症状の改善を目指した治療。及び中核症状に対する治療をまとめた。FTLDの臨床分類については、1996年Snwdenらが提唱した分類を参考にした。

【結果】FTLDに対しては、ある程度のエビデンスはあるが、必ずしもすべてのケースに最適であるかはわからないことが多い。また、病期の進行で病変が拡大すれば、臨床像が重畳してくることもある。FTLDのうちPick型は脱抑制、介護者への抵抗、暴力がみられることもあり、介護を困難にさせているケースが多い。そのため、向精神薬を少量使用したが、その量や種類には個人差があった。また、レビー小体型認知症のような幻覚やパーキンソンズが経過中出现する例に対しては、漢方薬やL-dopaを併用した。前頭葉症状でアパシーが全面に出ている場合にはニセルゴリンやアママンジンを使用した。

【結論】FTLDの臨床像は多彩であり、個々のケース毎に対症療法が必要である。介護を困難にさせている周辺症状の治療は中核症状の治療よりも重要視されることが多く、介護者からの情報と、患者の状態から創意工夫を必要とした治療を考えなくてはならない。

P-066-2

前頭側頭葉変性症と行動異常で発症したAlzheimer病における大脳病変の比較

1名古屋大学病院 神経内科, 2愛知医科大学加齢医学研究所

○陸 雄一¹, 渡辺宏久¹, 吉田真理², 辰己新水², 三室マヤ², 岩崎 靖², 勝野雅央¹, 石垣診祐¹, 井口洋平¹, 榊田道一¹, 田中康博¹, 千田 譲¹, 祖父江元¹

【目的】行動異常を伴う前頭側頭型認知症(bv-FTD)は前頭側頭葉変性症(FTLD)の主要な臨床病型である。しかし臨床的にはAlzheimer病(AD)が早期からFTDのような行動異常を呈することがあり、bv-FTDを呈するFTLDの生前診断はしばしば困難である。今回、bv-FTDを呈したFTLD-TDPと行動異常で発症したADにおける大脳病変の分布を病理学的に比較した。【方法】対象は、1988-2012年に愛知医科大学加齢医学研究所でFTLD-TDPもしくはADと臨床病理診断された連続剖検例(FTLD-TDP53例, AD76例)において、初診時にrevised FTD criteriaでpossible以上を満たした症例(FTLD-TDP12例, 行動異常で発症したAD12例)に、これに、2007年以降にADと臨床病理診断され初診時に行動異常を認めなかった11例(typical AD)を加えた3群で、大脳灰白質の神経変性所見を半定量的に比較した。また30μm厚のNissl染色標本を用いてneuron数を定量比較した。FTLD, ADの病理診断は各々MacKenzie(2012), Montine(2012)の基準に従い、他の変性疾患を合併した症例は解析から除外した。【結果】typical ADに比べ行動異常を伴うADは、上・中前頭回の神経変性所見が強かった(p<0.016)。行動異常で発症したADに比べbv-FTDを呈したFTLD-TDPは、側頭極、前方帯状回、尾状核、被殻の神経変性所見が強く(p<0.01), neuron数も有意に減少していた(p<0.016)。【結論】行動異常で発症したADでは、通常のADよりも前頭葉新皮質の変性が高度であった。また側頭極、前方帯状回、尾状核、被殻の変性の評価は行動異常で発症したADとFTLD-TDPとを鑑別する上で有用と考えられた。

P-066-3

本邦における前頭側頭葉変性症の臨床病理像

1J Aとりで総合医療センター 神経内科, 2東京都医学研究機構, 3筑波大学大学院 人間総合研究科 精神科, 4きのこエスボアル病院 精神科, 5東京都立松沢病院 精神科, 6東京医科歯科大学大学院 脳神経病態学 ○小林 禪^{1,2}, 河上 緒², 新井哲明³, 横田 修¹, 大島健一⁵, 新里和弘⁵, 秋山治彦², 水澤英洋⁶

【目的】本邦における前頭側頭葉変性症(FTLD)症例の臨床病理学的特徴を明らかにする。【方法】FTLDに対応する臨床像の詳細な記載があり、剖検にてFTLDと診断された55例の臨床病理所見を評価した。【結果】臨床病型分類は、bvFTD 28例, bvFTD-ALS 7例, ALS 4例, SD 8例, PNFA 4例, PNFA-ALS 2例, 分類不能 2例であった。病理診断は、FTLD-tau 16例, FTLD-TDP 29例, FTLD-FUS 10例であった。臨床診断、病理診断の対応を検討したところ、bvFTDは28例中12例がFTLD-tau(ピック病が11例, CBDが1例), 8例がFTLD-TDP(type Aが2例, type Bが2例, type Cが4例), 8例がFTLD-FUS(BIBDが5例, NIFIDが1例, aFTLD-Uが1例), 分類不能が1例)であった。bvFTD-ALSは7例中6例がFTLD-TDP(type Aが1例, type Bが5例), 1例がFTLD-tauであり, ALSは4例中3例がFTLD-TDP type B, 1例がFTLD-FUS(BIBD)であった。SDは8例全例がFTLD-TDP(type Bが2例, type Cが6例)であった。PNFAは4例中2例がFTLD-tau(ピック病が1例, CBDが1例), 1例がFTLD-TDP(type分類困難), 1例がFTLD-FUS(NIFID)であり, PNFA-ALSは2例ともFTLD-TDP type Bであった。【結論】FTLD-ALS, ALS, PNFA-ALSの3臨床病型はFTLD-TDP type B, SDはFTLD-TDP type Cと強く関連する一方, bvFTD, PNFAの背景病理は多様であり, 海外の報告と同様の傾向を示した。

P-066-4

MRI脳容積・拡散テンソル画像を用いた前頭側頭型認知症における大脳病変の解析

1名古屋大学大学院 神経内科, 2脳とこころの研究センター

○榊田道一¹, 陸 雄一¹, 坪井 崇¹, 原 一洋¹, 渡辺はづき¹, 中村亮一¹, 千田 譲¹, 伊藤瑞規¹, 熱田直樹¹, 渡辺宏久², 祖父江元¹

【目的】MRI-Voxel Based Analysis(VBA)による脳容積(Voxel Based Morphometry: VBM)・拡散テンソル(Diffusion Tensor Imaging: DTI)を用いて前頭側頭型認知症(Frontotemporal Dementia: FTD)における大脳病変の特徴を検討し、アルツハイマー型認知症(Alzheimer's disease: AD)との比較を行う。【方法】bvFTD(behavioral variant frontotemporal dementia)患者15例, semantic demantia(SD)患者6例, progressive non-fluent aphasia(PNFA)患者14例, AD患者24例に対して、高次脳機能評価と頭部MRI画像を用いた検討を行った。同意の得られた症例では、髄液中のAβ42, Tauを測定した。高次脳機能検査ではMMSE, RCPM, FAB, 歌唱, 語想起, ADAS 単語再認を施行し各疾患群の特徴を検討した。脳容積はSPM/VBMを用いてT1強調像の標準化、灰白質・白質の抽出、平滑化を行い、DTIはFA mapを標準化し、それぞれ健常例24例と比較した。またbvFTD, SD, PNFA各群とAD群を比較し、AD群に対してFTD群にて有意に異常を認める部位を検討した。【結果】MMSE, 語想起ではSD群にて有意に低かった(p<0.05)。bvFTD群では左優位に前頭前野背外側面, 弁蓋部, 島回, 視床および視床下部など前頭葉の広い範囲に、また側頭葉では下側頭回を中心に萎縮を認めた(p<0.001)。SD群では左優位に側頭葉前方, 弁蓋部, 島回, 視床に萎縮を認めた(p<0.001)。PNFA群では左優位に前頭前野背外側面後方, 弁蓋部, 島回, 視床に萎縮を認めた(p<0.001)。DTIではFTD群のいずれにおいても側脳室前角腹側周囲, 前部帯状回, 脳梁, 尾状核にFA低下・MD上昇を認めた(p<0.001)。またSD群ではAD群に比べ側頭葉腹側の異常と共に尾状核の萎縮を認め、AD群ではFTD群に比べて後頭頭頂葉の有意な萎縮を認めた(p<0.005)。【結論】VBMとDTI画像は、bvFTD, SD, PNFAの臨床病型に応じた特徴的な異常を示し、その補助診断およびADとの鑑別において有用であると思われる。

P-066-5

FUSの発現抑制はdendritic spineの形態異常を引き起こす

名古屋大学 神経内科

○横井 聡, 石垣診祐, 本田大祐, 藤岡祐介, 宇田川剛, 勝野雅央, 祖父江元

【目的】FUSはALS / FTLDに関与するRNA結合蛋白である。FUSはlocal translationなど、シナプス機能への関連が報告されている。FUSのdendritic spine(樹状突起棘)への影響を、loss of functionのモデルを用いて、形態学的観点から検討した。【方法】マウス初代海馬培養細胞のFUS発現を抑制する目的で、FUSに対するshRNA(shFUS)をlentivirusにより導入し3週間培養した後に、post-synapseのマーカーであるPSD-95に対する抗体により蛍光免疫染色を行い、染色されたparticleの数を計測した。またin vivoでの検証として、shFUSをAAVにより6週齢のマウス両側海馬にinjectionすることでマウス海馬でのFUSの発現抑制を行い、凍結浮遊法でPSD-95の蛍光免疫染色を行った。さらに、Golgi染色でdendritic spineの形態の評価を行った。【結果】海馬培養細胞において、shFUS群ではPSD-95陽性particleの数が有意に低下した。in vivoにおいても、shFUS injection群で海馬のPSD-95の発現は低下した。Golgi染色ではCA1領域において、shFUS injection群ではspine数の低下は認めないものの、形態評価にて成熟したmushroom型のspineが有意に低下した。【結論】FUSの発現抑制によりdendritic spineの形態に異常が生じることが示された。spineの評価は、神経変性が生じる前段階や、病変の拡大の評価に応用ができる可能性がある。

P-066-6

タウオパチーにおけるDNA損傷修復蛋白BRCA1の異常蓄積

¹関西医科大学附属方病院 神経内科, ²Department of Neuropathology, Mayo Clinic Jacksonville
 ○中村正孝^{1,2}, 金子 鋭¹, 朝山真哉¹, 三宅浩介¹, 藤田賢吾¹, 國枝武伸¹, Dennis Dickson², 日下博文¹

【目的】二本鎖DNA損傷修復と細胞周期制御に関わるbreast cancer susceptibility gene 1(BRCA1)が、アルツハイマー病(AD)の神経原性変化内に異常蓄積していることが報告されている。今回、他のタウオパチーでBRCA1の局在について検討した。

【方法】ピック病(PiD) 6例、進行性核上性麻痺(PSP) 6例、皮質基底核変性症(CBD) 5例、FTDP-17 3例、正常対照者6例の海馬、基底核、脳幹を抗BRCA1抗体、抗pBRCA1(Ser1423)抗体、抗pBRCA1(Ser1524)抗体にて免疫染色を行った。

【結果】対照6例では、BRCA1の染色性はなかったが、pBRCA1(Ser1423)とpBRCA1(Ser1524)は、神経細胞やグリア細胞の核にわずかに染色性を認めた。タウオパチーでは、細胞質でBRCA1の発現が亢進しており、pBRCA1(Ser1423)は核のみでなく主に細胞質に局在していた。蛍光二重染色では、タウオパチーの神経細胞質内封入体及びグリア細胞質内封入体においてpBRCA1(Ser1423)はリン酸化タウと共存していた。PSPでは、封入体をもたない細胞と比較して、封入体をもつ細胞ではpBRCA1(Ser1423)の核の染色性が低下していた。pBRCA1(Ser1524)の発現は、3リベートタウオパチーであるPiDでは、主に細胞質で亢進していたが、4リベートタウであるPSP、CBD、FTDP-17ではほとんど認めなかった。

【結論】タウオパチーに共通する病態として、BRCA1の発現量や局在の異常が関与している可能性が示唆された。

P-066-7

Corticobasal syndromeの言語機能に関する臨床画像検討

¹大分大学病院 神経内科, ²大分大学病院 リハビリテーション部
 ○佐々木雄基¹, 木村成志¹, 石橋正人¹, 堀 大滋¹, 天野優子¹, 近澤 亮¹, 木村有希¹, 藪内健一¹, 麻生泰弘¹, 平野照之¹, 松原悦朗¹, 有須梨乃², 渡辺香織², 松浦裕也², 片岡昌志²

【目的】Corticobasal syndrome(CBS)の言語機能障害の特徴および対応する画像所見を明らかにする。

【方法】2010年から2013年までに改訂ケンブリッジ基準でCBSと診断し、言語および認知機能評価を施行しえた6例(男:女=3:3, 平均年齢 74.7歳, 平均罹病期間3.6年)を対象とした。言語機能は標準失語症検査, 認知機能検査はMMSE, WAIS-IIIで評価した。全例に頭部MRI, 脳血流SPECTを施行した。

【結果】全例に肢節運動失行, 観念運動失行, 左右差のある筋強剛を認めた。MMSEの平均は17.2, WAIS-IIIの平均は総IQ 63.7, 言語性IQ 76.2, 動作性IQ 56.2であった。動作性IQは全例で低下していたが、言語性IQは3例で低下していた。下位検査は、言語性IQでは算数, 理解, 語音整列が低下し、動作性IQでは全項目が低下していた。標準失語症検査では、語の列挙, 漢字や仮名の書き取りが特に低下しており、短文や仮名理解でも低下が見られた。言語性IQの低下を認めた3例では、頭部MRIで中心溝周囲の脳萎縮, 脳血流SPECTで下前頭回を中心とした血流低下を認めた。

【結論】CBSでは肢節運動失行, 観念運動失行などの失行に加え、言語機能の障害を伴う症例が含まれる。言語機能では語の列挙, 漢字や仮名, 短文や仮名理解が低下している。言語機能が低下したCBSでは、中心溝周囲の脳萎縮および下前頭回を中心とした血流低下が特徴的であった。

P-066-8

てんかんを併発し、急速に進行する認知症をきたしたダウン症候群

¹東京都立北療育医療センター神経内科, ²東京都立北療育医療センター内科, ³東京都監察医務院, ⁴東京都医学総合研究所脳発達神経再生研究分野
 ○竹内千仙¹, 進藤みのり², 近藤清香³, 金浦佳雅³, 新井信隆⁴, 望月葉子¹

【目的】21番染色体のトリソミーによって生じるダウン症(DS)は、出生750人に一人の頻度といわれており、特徴的な顔貌, 多発奇形, 知的障害などの合併症を伴う。DSの平均寿命は50歳を超えるといわれているが、加齢に伴う変化や高齢期の医学的問題点などについての報告は少ない。今回我々は、てんかんを併発し急速に進行する認知症をきたしたDS症例を検討したので、報告する。【方法】当院外来を受診した40歳以上のDS症例のうち、認知症の経過を得ることのできた5例(男性4例, 女性1例)の臨床経過や画像所見について、診療録を後方視的に検討した。1例で剖検が得られ、神経病理学的検討を行った。【結果】40歳以上のDS症例は43例あり、14例で明らかな認知症の合併を認めた。検討した5例の初診時の平均年齢は45.2±2.9歳, 全例で知的障害があり、生活レベルは自立から一部介助で、就労または作業所に通所していた。認知症の発症は平均47.2歳で、発語がなくなる, 日常生活が出来なくなるなどの認知症の症状が急速に進行し平均18.8ヶ月で臥床状態となった。全例でてんかんの合併があり、てんかんの平均発症年齢は46.2歳, 3例はてんかんが認知症に先行した。頭部CTでは、全例で大脳萎縮が高度であった。死亡例が3例あり(平均52.3歳), うち2例は誤嚥性肺炎で死亡した。1例は自宅で突然死し監察医務院で解剖となり、肺動脈塞栓症と診断された。その大脳では、皮質に多数の老人斑と神経原線維変化が出現していた。【考察】Down's obligate regionである21番染色体長腕22.3-termの隣接領域にアミロイド前駆体遺伝子があり、DS脳ではその量的効果により老人斑や神経原線維変化が早期に出現し、アルツハイマー病(AD)を合併することが多いと報告されている。今回検討したDS症例では通常のADの経過とは異なり、てんかんの発症後に急速に進行する認知症を認めた。【結論】成人期DSで、急速進行性の認知症を呈する1群がある。

P-066-9

成人発症の神経核内封入体病の臨床的検討

¹前橋赤十字病院 神経内科, ²東京都健康長寿医療センター 高齢者ブレインバンク・神経病理
 ○針谷康夫¹, 関根彰子¹, 水島和幸¹, 初田裕幸²

【目的】神経核内封入体病は、細胞内にエオジン好性核内封入体を認める神経変性疾患で、発症時期も小児から高齢者まで幅があり、多彩な神経症状を呈することが明らかになってきている。最近、特徴的なMRI所見や皮膚生検での生前診断が可能になり、注目されてきているが、臨床的に多数例を比較検討した報告は少ない。【方法】皮膚生検で確定診断した成人発症の神経核内封入体病3例(症例1:64歳発症の男性, 症例2:55歳発症の女性, 症例3:60歳発症の男性)と疑い2例(症例4:60歳発症の男性, 症例5:57歳発症の女性)の計5例で、臨床症状, 頭部MRI所見, 神経伝導速度検査, 脳脊髄液所見, 皮膚生検所見の比較検討を行った。

【結果】症例1,5では高尿酸血症, 症例3,5では糖尿病の合併を認めた。初発症状は、症例1,4,5は物忘れ, 症例2は易転倒性, 症例3は発熱時の見当識障害, 尿失禁, 初診時MMSEは、症例1(30), 2(29), 3(28), 4(23), 5(23), 症例1,3,4,5で全般的腱反射低下を認めた。症例2は初診時腱反射正常であったが、次第に低下を示すようになった。症例5では四肢に筋固縮を認めた。頭部MRIでは症例1,3,4で大脳, 小脳萎縮, 脳室拡大, 広範な白質病変がみられ, DWIで全例にU fiber, 脳梁に線状高信号を認めた。7年間経過観察しえた症例2ではDWIでのU fiberや脳梁の線状高信号は持続, 明瞭化し, 徐々に融合, FLAIRではU fiber中心に白質病変が拡大, 進展した。症例1,2,3では運動・感覚神経伝導速度の軽度低下を認めた。症例1,3,4,5では髄液蛋白の上昇がみられた。皮膚生検を施行した3例では、いずれも脂肪細胞, 汗腺に抗ユビキチン抗体, 抗p62抗体陽性の核内封入体を認め, 電顕でもその存在が確認された。【結論】白質脳症で末梢神経障害の存在が疑われた際には、神経核内封入体病を考慮し、頭部MRI DWIでU fiberの異常高信号を確認するとともに、確定診断には簡便な皮膚生検が有用である。

P-066-10

HCNP前駆体タンパク質はうつ/マニア様行動(双極性障害)に関連する可能性がある

名古屋市立大学病院
 ○加藤大輔, 水野将行, 金森哲子, 豊田剛成, 松川則之

【目的】Hippocampal cholinergic neurostimulating peptide (HCNP)は記憶に関連するペプチドとしてさらにその前駆体タンパク質 (HCNP precursor protein (HCNP-pp))は様々なシグナル伝達に関連する多機能タンパク質として知られている。また、HCNP-pp Tg miceは尾懸垂試験でうつ様行動を示す。近年このうつ様行動には、 γ -aminobutyric acid (GABA)が関与すると報告されている。

そこで、HCNP-pp発現量の変化は本当に神経精神疾患の行動に影響を及ぼすかを検討した。

【方法】Wild type miceとHCNP-pp Tg mice, HCNP-pp knockout miceを各8匹ずつ使用し運動・学習・神経精神疾患行動について評価した。また、免疫組織学的手法とWestern blotting法を用いて、タンパク質の発現量を評価した。

【結果】HCNP-ppの発現量は、運動や学習行動に影響を与えなかった。しかし、神経精神疾患行動の指標である尾懸垂試験において、HCNP-ppの過剰発現は、うつ様行動を示す無動時間の増加をもたらす逆にHCNP-ppの発現低下は、マニア様行動を示す無動時間の減少をもたらした。

また、HCNP-ppの発現低下はGABA受容体の発現量を低下させた。

【考察】HCNP-ppはGABAを介して、うつ/マニア様行動(双極性障害)に関連している可能性がある。

P-067-1

日本人パーキンソン病患者におけるPD-MCI患者の評価

鳥取大学医学部医学科脳神経医学講座脳神経内科学分野
 ○田尻佑喜, 和田健二, 濱田実央, 山崎沙織, 田中健一郎, 中下聡子, 足立 正, 中島健二

【目的】パーキンソン病(PD)における認知機能障害が重要視され、軽度認知障害(Mild cognitive impairment of Parkinson's disease (PD-MCI))の概念が注目されるようになった。2012年にMovement Disorder Society (MDS)から認知症を伴うPD患者(PDD)診断基準に加え、2つのレベルでの神経心理学テストによるPD-MCIの診断基準が示された。日本人PD-MCI患者の特徴を明らかにし、また2つのレベルでの診断の差について検討した。

【方法】PD-MCI Level I(スクリーニング)ではJapanese version of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA-J)を使用し、Level II(詳細評価)では5つの認知機能領域別に計10個の下位テストを使用した認知症を伴うPD患者(PDD)を除外し、残りの患者についてLevel IとIIよりPD-MCI認知機能正常群(PD-NC)の診断を行った。

【結果】104人のPD患者に検査を施行し、MDS診断基準により30人がPDDと診断された。Level I判定では34人、Level II判定では32人がPD-MCIと診断された。Level IとIIの診断が異なる患者が存在し、Level IIではPD-NCと判断され、Level IIでMCIと診断された患者が7人存在した。この7人はLevel Iの注意・workingmemory領域の点数は良好だったが、Level IIでの同じ領域のDigit span testでは機能障害を認めた。Level IIでMCI Level IIでPD-NCと診断した患者が9人存在した。この9人の患者はLevel Iでは記憶領域の得点低下を認めたが、Level IIの同領域は良好な成績傾向であった。Level IIのPD-MCI患者の内21人がamnesic PD-MCI, 11人がnon-amnesic PD-MCIであった。single domain PD-MCIは2人のみで、multiple domain PD-MCIが30人であった。Level II判定結果では記憶と遂行領域での障害が多かった。

【結論】MoCA-Jはスクリーニングとして良好な検査と考えられた。MDSによるLevel IとLevel IIのPD-MCI診断は若干の差が認められた。Level IIの結果からは注意・workingmemory, 遂行機能だけでなく記憶領域での障害が多く認められた。

P-067-2

パーキンソン病関連疾患における発話障害と認知障害

¹徳島病院 リハビリテーション科, ²徳島病院神経内科
 ○宮田 七¹, 谷口百合¹, 川道久美子¹, 乾 俊夫², 有井敬治², 川村和之², 三井貴夫²

【目的】パーキンソン病関連疾患は、進行性の神経変性疾患で、種々の運動・精神症状を合併する。特にパーキンソン病(PD)では、発話が小声で単調となることが知られているが、そのメカニズムに関しては十分な検討が行われていない。我々はPD及び進行性核上性麻痺(PSP)患者の発話に関し音響分析を行い、その病態について検討を加えた。

【対象と方法】PD患者12名(男性1名・女性11名)、平均年齢67.6歳、PSP患者12名(男性10名・女性2名)、平均年齢70.6歳。全例、日常会話で「声が聞き取りにくい」と周囲から指摘があった。発話は、発声持続・oral diadochokinesis、および音読を用いた。音響分析には、Arcadia acoustic core8を使用し、最長発声持続時間(MPT)・音声波形・パワーを解析した。認知機能としてMMSE、FABを測定した。

【結果】PD患者、PSP患者では、発声開始から終了まで音圧レベルに有意差はない。Oral diadochokinesisで、回数に有意差はみられなかった。しかし、PD、PSP患者ともに無音区間が延長しており、その延長はPSP群でより顕著であった。文章の音読は、その時間、音圧レベルで3群に有意差はみられなかった。MMSEはPD・PSP患者で有意差はなかったが、FABはPSP患者で唯衣に低下していた(p<0.05)。一方、無音区間とMMSE/FABに関して有意な相関はみられなかった。

【結論】無音区間の延長は発音の開始の遅延を反映していると考えられ、これは、パーキンソン病関連疾患でよくみられる歩行の開始困難と同様のプログラム障害があると思われる。

P-067-3

パーキンソン病の記憶機能に関する検討

都立神経病院 脳神経内科
 ○板東充秋, 中野今治

【目的】1.病因が記憶機能に及ぼす変化を探るため、パーキンソン病例(以下PD)に記憶検査を施行し、他の疾患例と比較検討した。3.一般知能検査と記憶検査の関係についても検討した。

【症例】PD 26例(RCPM \geq 24 14例 RCPM<24 12例)脳梗塞例 25例(このうち左後頭葉例 9例 視床例 2例)ALS 20例 ALS-D 7例

【検査】AVLT(言語性記憶検査):第1試行, 第5試行, 遅延再生率 ROCFT(非言語性検査):模写, 遅延再生率

【結果】1. PD例では、ALS例に比べ、AVLTの第1試行, 第5試行, 遅延再生, 遅延再生数が低かった。2. 遅延再生率も同様に低かった。3. PDにおける、AVLTの第1試行や遅延再生率の低下は、FABの低下やRCPMの低下と並行しなかった。

【結論】1. PD例では、ALSに比べて言語性注意と言語性近時記憶の低下例が多い。2. これらの低下はRCPMやFABの低下とは並行せず、独立した因子による可能性がある。

P-067-4

パーキンソン病の認知機能障害につて-WAIS-IIIを用いた検討

相模原病院 神経内科

○小林由香, 公文 彩, 猿渡めぐみ, 中村聖悟, 堀内恵美子, 横山照夫, 長谷川一子

【目的】パーキンソン病の非運動症状が近年注目されてきている。我々はパーキンソン病の認知機能について様々な側面について検討を進めてきている。今回はWAIS-IIIを用いて検討を加えたので報告する。

【方法】当院通院中のパーキンソン病患者96名(平均年齢70.3 \pm 7.3, 平均罹病期間7.4 \pm 6.3)を対象にWAIS-IIIを実施し、FIQ, PIQ, VIQおよび、群指数(言語理解VC・知覚統合PO・作動記憶WM・処理速度PS)を算出した。その後、パーキンソン病患者の罹病期間と、群指数の相関分析を行った。また、罹病期間に基づいて患者を3群に分け(0~5年/6~10年/10年以上)、VIQとPIQおよび各群指数の平均得点を比較した。【結果】各項目の平均得点は、FIQ85.4 \pm 20.6, VIQ 90.8 \pm 19.9, PIQ 96.6 \pm 18.3であった。また群指数平均は、VC95.9 \pm 17.7, PO 87.0 \pm 19.2, WM 96.6 \pm 17.7, PS 86.4 \pm 20.1であった。相関分析の結果、罹病期間と処理速度の間に、有意な負の相関が見られた。それ以外の群指数では有意な相関は見られなかった。また、罹病期間での分類3群と群指数の平均得点では、処理速度については、罹病期間11年以上群の得点(75.8 \pm 14.5)が、0~5年群の得点(89.8 \pm 20.7)よりも有意に低かった。知覚統合と作動記憶では、罹病期間11年以上群の得点(77.8 \pm 15.2/90.1 \pm 14.4)が、0~5年群の得点(87.8 \pm 17/100.2 \pm 14.8)よりも有意に低い傾向が見られた。

【結論】罹病期間と処理速度に有意な負の相関が見られたこと、および罹病期間11年以上群が0~5年群よりも処理速度の得点が高いこと、パーキンソン病の進行における運動機能障害の影響であると考えられる。また、知覚統合および作動記憶においては、罹病期間11年以上群が0~5年群よりも有意に得点が高い傾向にあることから、運動機能のみならず、社会生活や日常生活に直結する能力の低下も同時に示唆された。これらは、パーキンソン病患者の社会的機能の低下を意味すると考えられる。

P-067-5

パーキンソン病におけるアパシーの発症・改善と認知機能及びQOLとの関連について

¹独立行政法人国立病院機構 相模原病院 神経内科, ²慶応大学精神神経科, ³かわしま神経内科クリニック
 ○公文 彩¹, 斉藤文恵², 加藤元一郎², 川嶋乃里子³, 長谷川一子¹

【目的】我々はパーキンソン病(PD)におけるアパシーを評価するため客観的評価尺度 Sagami-hara Keio Apathy Scale(SKAS)を策定し調査を続けている。今回はPDにおけるアパシーの発症・改善と認知機能及びQOLとの関連について検討する。【方法】対象は外来PD患者47名(男性25名,女性22名,年齢59~88歳, MMSE \geq 24, FAB \geq 9)でSKAS・SDS・PDQ39・UPDRS part II・part IIIを用い1年間隔で2回評価を行った。評価結果について対象をSKASのカットオフポイント(1点)を基準とし、評価1回目のみでアパシーを認め2回目には認められなかった改善群4名,1回目でアパシーを認めず2回目で認めた発症群8名,2回目もアパシーを認めなかった不変群35名に分けて検討した。【結果】発症群ではPDQ39下位項目「運動障害」,不変群ではUPDRS part IIIおよびPDQ39下位項目「身体不快感」で1回目よりも2回目の方が悪化していた(p<0.05)。群間比較では発症群は不変群よりもMMSE・FABの得点が2回とも有意に低かった(p<0.05)。1回目MMSE平均は発症群で25.75,不変群28.23,その差は2.48(全体得点の8%)。FAB平均は発症群で13.25,不変群15.40,差は2.15(12%)。2回目のMMSE・FAB得点は両群ともに1回目との有意差はなく、群間の得点平均の差はMMSEが1.83(6%),FABが2.11(12%)であった。1回目と2回目の得点差による群間比較ではPDQ39下位項目「身体不快感」で改善群が不変群に比べて有意に軽減(p=0.018)していた。【結論】発症群では運動機能への満足度の低下,不変群では運動機能低下及び身体の不快感の増強が明らかとなり、両群にQOL低下が認められるが傾向が異なることが示された。一方改善群は不変群に比べ身体の不快感が軽減し、QOLの低下は認められなかった。また発症群は不変群に比べ2回とも認知機能検査得点が高いに低く、アパシーが認められるより以前から認知機能特に前頭葉機能の低下が顕著である可能性が示唆された。今後対象者を増やしてさらなる検討を行う予定である。

P-067-6

パーキンソン病における時間認知障害

¹東京大学神経内科, ²東北文化学園大学, ³日本赤十字医療センター神経内科, ⁴福島県立医科大学神経内科
 ○寺尾安生¹, 古林俊晃², 徳重真一¹, 松田俊一¹, 濱田 雅¹, 堤 涼介¹, 清水崇宏¹, 田中知行¹, 寺田さとし^{1,3}, 花鳥律子¹, 松本英之³, 辻 省次^{1,4}, 宇川義一⁴

【目的】時間認知には大脳基底核、小脳などが関与することが知られ、millisecondの範囲の時間認知には主として小脳が、1秒以上の時間認知には主として大脳基底核が関与するとする報告がある。パーキンソン病(PD)において、どのような時間認知の障害が認められるか、判断する時間の長さにより時間認知の障害の程度が異なるかについて検討した。【方法】対象は健康成人14名及びPD患者21名。2つの長さの音を順番に提示し、その長短を判断する課題を行わせた。第1提示音(S1)の長さは1セッション内で700, 2100, 3500msいずれかに固定し、第2提示音(S2)の長さを試行ごとに変化させた。S2の提示終了後、S1とS2の長さの長短を判断させ、長いと考えた音に対応するボタンを押させた。各S1・S2の組み合わせについて、ボタン押しの正答率と反応時間(RT)を検討した。【結果】両群ともいずれ長さのS1に対しても、正答率はS1, S2の長さの差が小さいほど低く、差が大きくなるにつれて減少した。PDでは健康人より正答率は低く、この傾向はS1・S2の差が大きい場合に目立った。短いS1(700ms)では、S1より短いS2の値で正答率が最も低くなり(時間の過小評価)、逆に長いS1ではS1より長いS2の値で正答率が最も低くなっていた(時間の過大評価)。両群とも同様の傾向が認められた。【結論】両群でS1・S2の時間差が小さくなるにつれ、正答率が低下しRTが増加したことは、時間の長さの差を判断することが困難になることを反映すると考えられる。PDでは運動の遅さとは関係のない時間認知障害があり、その障害は1秒以上のみならずmillisecondの範囲の時間にも及ぶと考えられた。このような時間認知の障害は、二つの音の長さの違いを検出する閾値が上昇していることに基づくと推定される。

P-067-7

パーキンソン病における不安の考察

国立精神・神経医療研究センター 神経内科

○小林 恵, 川端康尋, 古澤嘉彦, 佐野輝典, 三橋佳奈, 川添徹也, 金井雅裕, 田港朝也, 城戸秀倫, 滝澤歩武, 松本千尋, 村田美穂

【目的】パーキンソン病(PD)の不安は呼吸や運動症状に影響を及ぼす。本研究では治療の一助となるようPDの不安の特徴を新版STAIの結果を用いて検討し考察を行う。【方法】MMSE得点が24点以上で新版STAI:状態不安(Y1)・特性不安(Y2),BDI-IIに回答したPD患者85名(男性39名,女性46名,平均年齢66.7 \pm 10.1歳)を対象とした。各質問紙の得点,属性,H-Y重症度,wearing offについて相関係数を求めFisher's testを行った。カットオフ値は新版STAIで55点,BDI-IIで20点とした。新版STAIの下位尺度は不安不在(A)項目と不安存在(P)項目から成る。【結果】新版STAIで高得点の者はY1で13名(15.3%),Y2で21名(24.7%)であった。BDI-IIで高得点の者は22名(25.9%)で,Y1,Y2,BDI-II全てで高得点者が6名(7.1%),Y2とBDI-IIで高得点者が6名(7.1%),BDI-IIで高得点者が10名(11.7%)であった。BDI-II高得点群22名のY1得点とY2得点は低得点群63名より有意に高かった(P<0.001・P<0.001)。またY1,Y2共にA得点は高得点より有意に高かった。(t=-28.266,P<0.001・t=29.696,P<0.001)。新版STAI Y1・Y2得点とBDI-II得点の間には正の相関があった(r=0.448,P<0.001・r=0.648,P<0.001)。【結論】PD患者には日常的な不安も抑うつも高い人と不安のみ高い人が存在し、不安が高いほど抑うつも高かった。不安の内容では不安症状の存在よりも不安症状の不在,即ちポジティブ感情の低さが際立ち、健康者や精神科外来患者における先行研究とは異なる結果を得た。PDの不安を理解するためには、不安の程度と内容抑うつとの程度,事象への反応の傾向を理解する必要性が考察された。

P-067-8

Parkinson病の運動症状と関連した遂行機能の内容-BADSによる検討

¹昭和大学 医学部 内科学講座 神経内科学部門, ²荏原ホームケアクリニック, ³城南ホームケアクリニック

○村上秀友¹, 大湾喜行¹, 小早川陸貴¹, 毛束真知子¹, 緑川 晶¹, 藤元流八郎², 長谷川幸祐³, 河村 満¹

【背景】パーキンソン病(PD)では遂行機能障害(ED)が運動症状と関連していることが示されているが, EDは日常生活での問題解決場面で見られるもの一般的な前頭葉機能検査では捉えにくい。Behavioral Assessment of the Dysexecutive Syndrome(BADS)は日常生活での状況に即した課題により遂行機能の異なる側面を評価する6つの下位検査(規則変換カード検査, 行為計画検査, 鍵探し検査, 時間判断検査, 動物園地図検査, 修正6要素検査)を含む鋭敏なED検査法である。【目的】明らかな認知症を伴わないPDで運動症状と関連している遂行機能の内容を検討すること。

【方法】Mini Mental State Examinationが25点以上のPD患者37例(男14例, 女23例)を対象に遂行機能の評価 (BADs)と運動症状の評価 (UPDRS)を行い, BADsの各指標(総プロフィール得点, 6つの各下位検査の点数)とUPDRSの各指標(運動症状の総合評価-Part IIとIIIの和, 振戦-項目16, 20, 21の和, 筋強剛-項目22, 無動-項目23~26と31の和, 姿勢保持障害-項目27, 28, 30の和, 歩行障害-項目13~15と29の和)とのSpearmanの相関係数を比較した。

【結果】規則変換カード検査は歩行障害, 姿勢保持障害と相関性(p<0.05)を示した。取組中の一つの問題を解決するだけでなく制限時間内に取り組むべき他の課題を意識しながら複数の課題を順序立てて遂行する課題で, 自己監視能力なども要求されるより高度な課題である修正6要素検査がUPDRS (Part IIとIIIの和)(p<0.05), 姿勢保持障害(p<0.01), 歩行(p<0.001)とはさらに強い相関性を示した。

【結論】明らかな認知症を伴わないPDでは, 修正6要素検査で評価される高度な問題の解決に必要な遂行機能が歩行, 姿勢保持障害と関連している。

P-067-9

Parkinson病における depression, apathy, fatigue

東名古屋病院 神経内科

○犬飼 晃, 榑原聡子, 田村拓也, 片山泰司, 見城昌邦, 横川ゆき, 後藤敦子, 饗場郁子, 齋藤由扶子

【目的】Parkinson病における非運動症状の病態を明らかにする。【対象】UK Parkinson's Disease Society Brain Bank clinical diagnostic criteriaで診断したParkinson病患者29例。男性14例, 女性15例。【方法】年齢, 発症年齢, 罹病期間および, MDS-UPDRS Part3, Beck Depression Inventory-II (BDI-II), Apathy Scale (AS), Parkinson Fatigue Scale (PFS)で評価した。【結果】患者の年齢は69.7±8.5歳, 発症年齢は60.9±9.3歳, 罹病期間は104.8±48.4年, MDS-UPDRS Part3は31.2±14.2, BDI-IIは14.6±8.7(男性11.7±9.1 / 女性17.2±7.7), 14点以上のうちの割合は51.72%(35.71% / 66.67%)で, 男女間有意差なし。年齢(r=0.4006, p=0.0313), 発症年齢(r=0.4390, p=0.0172), MDS-UPDRS Part3(r=0.4599, p=0.0121)とは, 弱い相関あり。罹病期間(r=-0.2012)とは相関なし。ASは16.7±7.6(16.0±8.1 / 7.3±7.4), 16点以上でapathyの割合は55.17%(57.14% / 53.33%)で, 男女間有意差なし。年齢(r=0.2346), 発症年齢(r=0.2644), 罹病期間(r=-0.1446), MDS-UPDRS Part3(r=-0.1019)とは相関なし。PFSは53.1±16.1(50.3±18.0 / 55.8±14.1), 53点以上でfatigueありの割合は55.17%(50.0% / 60.0%)で, 男女間有意差なし。年齢(r=0.2594), 発症年齢(r=0.3262), 罹病期間(r=-0.2443), MDS-UPDRS Part3(r=0.2495)と相関なし。BDI-IIとASはr=0.2887, p=0.1288, ASとPFSはr=0.0955, p=0.6222, PFSとBDI-IIはr=0.5776, p=0.0010。【結論】①Parkinson病における depression, apathy, fatigueの有症状率はおおむね50%。②下部脳幹から上昇する病変進行速度は症例ごとに差異がある。③脳幹病変の拡大様態は様々。④nigro-striata systemとmeso-limbic/cortical systemの障害は独立した態度を示す。⑤Parkinson病患者の疲労は精神的疲労の要素が大きい。

P-067-10

パーキンソン病患者におけるうつ状態とQOLとの関連についての調査研究 2

¹相模原病院 神経内科, ²さがみはらカウンセリングルーム

○猿渡めぐみ^{1,2}, 長谷川一子¹, 公文 彩¹, 小林由香¹

【目的】我々は, パーキンソン病(以下PD)患者の精神症状と, QOLとの関連について検討してきた。以前の我々の検討においては, PD患者のうつ状態を自記式尺度(SDS)において評価し, QOLとの関連を検討したが, うつ状態とQOLに大きな関連はみられなかった。これを踏まえ, 本研究では, 客観的評価尺度によるPDの抑うつ症状とQOLとの関連を明らかにすることを目的とした。【方法】うつ状態の客観的評価尺度としてHAM-Dを, QOLの評価尺度としてPDQ-39を, また認知機能の評価尺度としてMMSEを用いた。PD患者に対して年に1回評価を行い, MMSE 24点以上, かつ2回調査を行うことのできた患者47名を対象とし, うつ症状とQOLの高さの経年変化と両者の関連について統計的に検討した。なお, 調査を始めるに当たり倫理審査を受審し, 調査に関する承認を得た。

【結果】患者の平均年齢は69.2±8.7歳, 性別は男性12名, 女性25名, Yahr重症度は2.7±0.5であった。対象患者全体で, 1年間の内にうつ状態やQOLの高さに変化が見られたかどうか, HAM-DとPDQのそれぞれの得点の変化について統計的に検定したところ, いずれも有意差はみられなかった。HAM-D得点の平均は, 1回目4.05点, 2回目4.00点であり, 気分状態としては安定した患者が多いと考えられた。うつ状態とQOLとの関連について, 対象患者をHAM-D得点によって正常群・うつ群に分け, それぞれの群のHAM-D得点とPDQの合計点・各下位項目得点との相関をみたところ, いずれも有意差がみられなかった。

【結論】PD患者のQOLはうつ状態との関連が大きいとされていることについて, 今回の検討においても支持することができなかった。うつ状態の有無よりも, 特定のうつ症状がQOLに影響をもたらしている可能性の検討を今後の課題とした。

P-068-1

Parkinson病における安静時機能的MRIのconnを用いた検討

¹兵庫医科大学 内科学(神経・脳卒中科), ²兵庫医科大学 放射線科

○梶山幸司¹, 山本麻未¹, 末永浩一¹, 大西沙代子¹, 笠間周平¹, 渡邊将平¹, 高岡俊雄¹, 木村 卓¹, 武田正中¹, 芳川浩男¹, 安藤久美子²

【目的】Parkinson病の進行に伴う脳領域間の機能的結合(FC: functional connectivity)変化を安静時機能的MRIにて検討する。【方法】Parkinson病28名(年齢: 71.9±9.6才, UPDRS-part3: 26.7±15.4点, MoCA-J: 22.0±7.6点), Philips社 製3TMRIでT1W形態画像とTR:3秒の機能画像を140回撮像した。MRI撮像直前にUPDRS-part3とMoCA-Jで臨床評価を行った。関心領域(ROI)は大脳・小脳皮質についてはAAL標準ROIを用い, 基底核・海馬・視床についてはFSL(run_first_all スクリプト)で個別に作成した。これら118個の脳領域について6903個のROI-to-ROI FCをconn (Whitfield-Gabrieli S,ら, 2012)で算出し, 臨床評価との相関を検討した。得られた正負の相関係数のp値(uncorrected)を行列としてRでクラスター解析, MATLABでcolor表示した。【結果】疾患進行に伴いFCが増加する脳領域が多かった。これら領域は3つのクラスターに大別でき, (1) executive control, dorsal default mode, (2) sensorimotor, high visual, (3) basal ganglia, salienceの各networkに対応していた。Seed-to-Voxel解析では小脳皮質とprecentral area間のFCは増加する傾向があり, default mode networkであるPCC (Fox MD,ら)とdorsal frontal area間は後者の領域に依存して一定しなかった。【結論】安静時機能的MRIは比較的容易に撮像可能で, 解析の難しさもconnのような便利なソフトが普及することで臨床応用が進むと考えられる。本検討によりParkinson病ではnetwork単位で障害が進行することが示唆された。今後, 臨床評価との関連についてさらに詳細な検討が必要である。

P-068-2

認知症を伴うパーキンソン病における大脳白質病変とCholinergic pathwayの関連

¹国立病院機構宇野野病院 臨床研究部, ²国立病院機構宇野野病院 神経内科

○林隆太郎^{1,2}, 大江田知子^{1,2}, 梅村敦史^{1,2}, 富田 聡^{1,2}, 高坂雅之^{1,2}, 朴 貴瑛^{1,2}, 山本兼司^{1,2}, 杉山 博², 澤田秀幸^{1,2}

【目的】パーキンソン病(PD)における認知機能障害とMRI大脳白質高信号(WMH), 特にCholinergic Pathways Hyperintensitiesとの関連を明らかにする。【方法】認知症を伴うPD (PDD) 31例, 伴わないPD(PDND) 82例の2群で検討した。脳MRI T2強調画像で, Scheltensらの方法を用い, 深部白質高信号(DWMH)と側脳室周囲高信号(PVH)を定量化した。また, Boctraの方法を用いCholinergic Pathways Hyperintensities Scale (CHIPS) scoreを算出した。DWMH, PVHおよびCHIPSと認知症との関連を, 性別, 年齢, 罹病期間, UPDRS-3で調整したオッズ比(OR)として求めた。

【結果】認知症は, CHIPS scoreと有意な関連を認めた(p<0.0005, OR 1.79 per 5 points, 95%CI 1.40-2.29)。一方DWMHおよびPVHの程度との関連はなかった。【結論】CHIPS scoreが5点増大するごとに, 認知症の合併は1.79倍増大すると推定された。PDにおける認知機能障害はコリン作動性神経の変性を反映していると考えられる。

P-068-3

拡散尖度画像を用いた早期パーキンソン症候群の鑑別診断

¹岩手医科大学医学部内科学講座 神経内科・老年科分野, ²岩手医科大学 医歯薬総合研究所 超高磁場MRI 診断・病態研究部門

○大塚千久美¹, 佐々木真理², 伊藤賢司², 紺野可奈子¹, 加藤可奈子¹, 寺山靖夫¹

【目的】パーキンソン症候群(パーキンソン病[PD], 多系統萎縮症[MSA], 進行性核上性麻痺[PSP])の早期鑑別診断に関する画像診断技術は, 未だ十分確立されていない。我々は, 拡散尖度画像(diffusion kurtosis imaging, DKI)を用い, 早期パーキンソン症候群における基底核・脳幹・小脳の微細構造変化の検出および鑑別診断の可能性について検討した。【方法】3T MRI 装置(Discovery750, GE)を用い, 早期PD患者15例(年齢48.0-80.0歳(中央値65.0歳), 罹病期間0.5-2.5年(中央値1.5年)), 早期MSA患者8例(年齢53.0-72.0歳(中央値61.0歳), 罹病期間1.3-2.5年(中央値2.0年)), 早期PSP患者7例(年齢65.0-69.0歳(中央値65.0歳), 罹病期間1.3-2.0年(中央値1.5年)), 対照群5例(年齢69.0-72.0歳(中央値71.0歳))にDLKIを撮像した。自作ソフトウェアを用いmean kurtosis (MK), fractional anisotropy (FA), mean diffusivity (MD)画像を作成し, FSLを用い解剖学的標準化を行った後, 基底核・脳幹・小脳の各構造の平均MK, FA, MD値を算出し, 各群間の差異を比較検討した。【結果】PD群に比しPSP群では, 被殻・中脳・小脳灰白質のMK値および上小脳脚・小脳白質のFA値が有意に低下していた。MSA-C群では, 橋横走線維・中脳脚のMD値が有意に上昇していた。PD群とMSA-P群間では有意差を認めなかった。【結論】DKI解析により, 早期パーキンソン症候群における基底核・脳幹・小脳の軽微な構造変化を検出することが可能であり, 早期鑑別診断に有用である可能性が示唆された。

P-068-4

3テスラニューロメラニン選択的画像を用いたパーキンソン病の診断

¹東邦大学医療センター佐倉病院 神経内科, ²東邦大学医療センター佐倉病院 放射線科

○露崎洋平¹, 榎原隆次¹, 岸 雅彦¹, 館野冬樹¹, 寺田一志²

【目的】パーキンソン病(PD)の主要病変部位が黒質緻密部・青斑核にあることがよく知られているが、同部位をMRIで描出することは従来困難であった。一方、3テスラMRIニューロメラニン選択的MRI画像(FSE T1強調画像)により、PD患者の黒質緻密部・青斑核の信号低下を認めた報告がみられる。我々はこの点について検討した。**【方法】**2011~2012年に当院を受診したPD患者60名(男21名,女39名,年齢63.9±9.1歳, Hohen-Yahr重症度2.42±0.91)と対照103名(男39名,女54名,年齢73.2±8.8歳)にニューロメラニンMRIを施行し、A)黒質緻密部FSE T1値とB)中脳水道周辺部FSE T1値との差および比を計測した。**【結果・考察】**AB差:PD27.7±1.87,対照49.4±20.0とPD群で低下していた(p<0.05)。AB比:PD1.18±0.77,対照1.24±0.65とPD群で低下していた(p<0.05)。**【結論】**3テスラMRIニューロメラニン選択的MRI画像はPD患者の黒質緻密部萎縮を描出可能と思われ、PDの補助診断として有用である可能性が示唆された。

P-068-5

パーキンソン病およびその関連疾患におけるMIBG心筋シンチグラフィ検査

獨協医科大学病院 神経内科

○川 翼, 渡邊由佳, 橋本謙一, 沼尾文香, 鈴木圭輔, 門脇太郎, 川崎重紀子, 館野広美, 内山智之, 田中秀明, 平田幸一

【目的】MIBG心筋シンチグラフィ(MIBGシンチ)はパーキンソン病(PD)をはじめとする神経変性疾患の自律神経機能を評価する検査として1994年からわが国をはじめとして使用されてきた。当院でも2003年から症例の蓄積を行った。自律神経の評価目的にMIBGシンチを施行し、最終診断とMIBGシンチとの関係について検討した。

【方法】対象は2003年3月~2011年11月の期間にパーキンソニズム精査等で当院に入院し、自律神経評価目的にMIBGシンチを施行した260例。各診断基準によってPD:138例,進行性核上性麻痺(PSP):27例,多系統萎縮症(MSA):39例,(MSA-C:22例,MSA-P:17例),認知症を伴うPD及びLewy小体型認知症(PDD/DLB):11例,皮質基底核変性症(CBD):6例,その他の疾患:39例に分類された。これらの各疾患のMIBGシンチのH/M比をクラスカル・ウォリス検定および多重比較検定を用いて評価した。有意水準を5%とした。

【結果】おもな疾患のH/M比(早期相/後期相)E/D:平均値±SD)は、PD(2.26±0.66/2.06±0.87),PSP(2.71±0.53/2.76±0.70),MSA-C(2.81±0.4/3.11±0.4),MSA-P(2.77±0.49/3.00±0.64),PDD/DLB(1.98±0.66/1.78±0.76),CBD(3.06±0.33/3.22±0.27)であった。PDとMSA,PDとPSPで有意な差がみられた。また、PDD/DLBとMSAで差がみられた。MSAをさらにMSA-CとMSA-Pに分けた場合、PDとMSA-Cで差がみられた。いずれもE/Dの両方で有意な差がみられた。

【結論】当院におけるMIBGシンチの検査結果と本検査を施行した患者の最終診断について評価した。MIBGシンチはパーキンソニズムを呈する疾患の鑑別に有用である。

P-068-6

パーキンソン症候群の補助診断のためにMIBG心筋シンチを再検査する意味はあるのか?

宮崎大学内科学講座神経呼吸内分泌代謝学分野

○岩切由佳, 望月仁志, 石井信之, 谷口晶俊, 稲津明美, 塩見一剛, 中里雅光

【目的】パーキンソン症候群の鑑別に際してMIBG心筋シンチグラフィの有用性は高く、重要な補助検査の一つである。しかし一般診療の場において、しばしば特発性パーキンソン病(PD)を疑う所見であってもMIBG心筋シンチグラフィが正常所見の場合や、多系統萎縮症(MSA-P)を疑う所見であっても、心・縦隔比(H/M比)が低下していることがある。そのような症例ではMIBG心筋シンチグラフィを再検査することがあるが、その診断的意義に関して自験例をもとに検証したため報告する。

【方法】研究1:MIBG心筋シンチグラフィの結果を再検査した(再検査までの期間:平均27ヶ月)パーキンソン症候群患者10例(PD6例,レビー小体型認知症2例,多系統萎縮症2例)のH/M比を比較。

研究2:55名のPD患者の罹病期間とMIBG心筋シンチグラフィの結果を解析。

【結果】研究1:全例において2回のMIBG心筋シンチグラフィの結果の大きな変化はなかった。研究2:罹病期間とMIBG心筋シンチグラフィの結果に相関はなかった(p<0.05)。

【結論】今回の解析では、研究1,2とも結果に有意差は認めなかった。研究1では臨床的にPDにも関わらずH/M比が正常である症例や診断に疑問が残る症例を再検査していた。PDでは、運動症状が出現する前に非運動症状(交感神経障害,精神症状など)が先行して起こるため、MIBG心筋シンチグラフィを施行する際にはすでに異常パターンになり、再検査時には新たに異常所見が検出できなかった可能性がある。またPDでも症状出現時にH/M比が正常な場合は、その後も異常とならない可能性がある。過去の報告では、PDの進行とともにH/M比が低下すると報告されているが、今回の研究2では罹病期間との相関は検出できなかった。パーキンソン症候群で診断に疑問が残る、PDでH/M比が正常である例においては再検査してもH/M比が変化していない可能性が高く、再検査の場合は慎重に判断する必要がある。

P-068-7

パーキンソン病におけるMIBG心筋シンチグラフィ, CVRR, Body mass indexとの関連

宮崎大学病院 第三内科

○望月仁志, 岩切由佳, 谷口晶俊, 石井信之, 塩見一剛, 中里雅光

【目的】パーキンソン病(PD)のMIBG心筋シンチグラフィ(MIBG)においては、80%前後の患者が早期像,後期像ともに心筋におけるMIBG集積が低下する。心臓交感神経系の指標であるMIBGと副交感神経系の一つの指標であるR-R間隔変動係数(CVRR)との関連についての報告は少数で、相関の有無については結論がでていない。MIBGとCVRRの関連について検討した。また、PDにおける体重減少の原因として消化器系の自律神経障害の可能性も示唆されている。Body mass index(BMI)とMIBG, CVRRの関連についても検討した。

【方法】不整脈,糖尿病,心不全には罹患していない、診断が確定しているPD患者54名(男24,女30,年齢(mean±SD),66±10歳;平均罹病期間,36ヵ月)について、年齢,BMI(体重kg/(身長m)²),MIBGにおける早期(15分後)・後期(4時間後)像のH/M(心臓/縦隔)比と、安静臥位時に測定したCVRRとの関連を分析した。

【結果】CVRRと年齢は有意な相関を示さなかった(r=-0.268,p=0.05)。早期・後期像のH/M比も年齢とは有意な相関を示さなかった(p>0.05)。CVRRとH/M比は早期・後期ともに有意な正の相関を示した(早期,r=0.305,p=0.025;後期,r=0.370,p=0.006)。BMIは年齢,MIBG, CVRRのいずれとも有意な相関を示さなかった(p>0.05)。

【結論】CVRRは年齢とともに低下することが知られているが、今回の結果は年齢との相関は有意には至らなかった。また、心臓交感神経系の指標であるMIBGの結果とCVRRは強く正の相関を示した。PDにおいては、MIBGにおける心臓交感神経系障害と同様に副交感神経系活動を反映するCVRRも低下する可能性がある。PDにおける体重減少と心臓における自律神経障害との関連は見いだせなかった。

P-068-8

パーキンソン病患者におけるMIBG心筋シンチグラフィと自律神経症状・検査との関連

獨協医科大学 神経内科, ²獨協医科大学 排泄機能センター

○橋本謙一¹, 渡邊由佳¹, 定 翼¹, 沼尾文香¹, 鈴木圭輔¹, 門脇太郎¹, 川崎重紀子¹, 館野広美¹, 内山智之¹, 平田幸一¹

【目的】パーキンソン病(PD)におけるMIBG心筋シンチグラフィ(MIBGシンチ)と、自律神経症状や他の自律神経機能検査との関連を検討した。

【方法】2003年3月~2011年11月にかけてパーキンソニズム精査で当院に入院した260例中、厚生労働省診断基準より最終的にde novo PDと診断された138例を対象とした。平均年齢66.0±10.3歳(男性70例,女性68例),罹病期間3.0±2.9年, Hohen-Yahr分類平均2.7であった。

対象において、罹病期間,重症度(HY分類)に加え、自律神経症状として起立性低血圧,便秘,排尿障害,発汗障害,性機能障害の有無を確認し、自律神経機能検査としてMIBGシンチ早期・後期,CVRR,Valsalva試験,起立負荷試験,寒冷昇圧試験を施行した。MIBGシンチと自律神経症状数,自律神経機能検査項目ごとに相関があるかスピアマンの順位相関行列を用いて評価した。研究はretrospectiveに行った。

【結果】自律神経症状の有症率は、起立性低血圧15.2%,便秘55.8%,排尿障害16.7%,発汗障害0.7%,性機能障害0%であった。MIBGシンチH/M比は早期相2.26±0.65,後期相2.06±0.87であり、H/M比は重症度とは負の相関がみられたが、罹病期間との相関はみられなかった。H/M比は自律神経症状の有症項目数と負の相関を示した。特に便秘,排尿障害との関連がみられたが、起立性低血圧との関連はみられなかった。自律神経機能検査ではCVRR,Valsalva試験,寒冷昇圧試験において正の相関を示したが、起立負荷試験との相関はみられなかった。

【結論】MIBGシンチは疾患重症度,自覚的な自律神経症状数や各種自律神経機能検査と相関し、PDの補助診断だけでなく、自律神経障害の評価に有用であると考えられた。

P-068-9

MIBG心筋シンチグラフィ -非典型パターン-の検討-

¹都立駒込病院 脳神経内科, ²東京都保険医療公社豊島病院 神経内科, ³都立駒込病院 放射線診断科

○田中こずえ¹, 津田浩昌², 鈴木瑞佳³

【目的】MIBG心筋シンチグラフィ(MIBG)はパーキンソン病(PD)の診断に有用な検査であるが、必ずしも定型的なパターンをとるとは限らない。心筋への取り込みを認めたPDの症例,取り込みの低下を認めた非PDの症例についてH/M比に注目し検討した。**【方法】**対象は2008年10月から2013年11月までに施行したMIBG心筋シンチのうち、症候と経過が確実に把握できた103例(男性51例,女性52例)。MIBG 111 MBqを肘静脈から静注し、15分後と約3時間後に撮像を行った。撮像はメディカルシステム社製E.CAM-24,及びシーメンス社製SYMPLIA-Eを用いた。**【結果】**103例中、臨床的にPDと診断されたのは46例(男性21例,女性25例)で、H/M比は早期像1.44±0.21,後期像1.35±0.23であった。臨床的に非PDと判断されたのは57例(男性31例,女性26例)で、H/M比の早期像は1.94±0.32,後期像は1.92±0.35であった。PDの症例で、早期像のH/M比+2SDを超える症例は5例で、3回施行した検査のうち2回でそれぞれ1.97,1.98を示した。いずれも良好な心筋への取り込みを認めたが臨床的には典型的なPDで、診断や経過に問題はなかった。+1SD以上を呈した症例は8例で、上記の2例を除外すると6例で、3例はごく軽いPD,他の3例は通常のPDであった。非PDの症例で早期像のH/M比が-2SD以下の症例は2症例で、いずれもレビー小体病(DLBD)の症例であった。-1SD以下の症例は8例で、DLBD4例,進行性核上性麻痺,大脳皮質基底核変性症各1例,であった。**【結論】**MIBG心筋シンチではそのH/M比は概ね診断的価値が高いが、一部でm±2SDを逸脱する非典型的なパターンを示す症例が存在する。典型的PDでも十分な心筋への取り込みを認める症例を認る。また非PDで低値を示す症例にはDLBDなどのPD関連疾患が多く認められた。MIBG心筋シンチではそのH/M比は概ね診断的価値が高いが、一部でm±2SDを逸脱する症例があり、診断には注意が必要である。

P-068-10

パーキンソン病患者におけるwearing-off発現の危険因子

¹福岡大学 神経内科, ²順天堂大学 脳神経内科, ³岡山旭東病院神経内科
○柳本祥三郎¹, 深江治郎¹, 頼高朝子², 柏原健一³, 大熊泰之², 服部信孝²

【目的】パーキンソン病 (PD) 患者におけるwearing-off発現の危険因子は、発症年齢、罹病期間、L-dopaの投与期間、投与量などが知られているが、本邦において詳細な検討は少ない。wearing-off発現はPD患者のQOLを低下させることが知られており、治療上、その危険因子を十分に把握する必要があると思われる。【方法】PD患者でL-dopaの内服治療をしている患者180名を対象とした。wearing-offがある群(101名, 男性38名, 女性63名)とwearing-offがない群(79名, 男性42名, 女性37名)に分類した。発症年齢, 罹病期間, 治療期間, 性別, 発症部位, 初発症状の項目で検討を行った。単変量ロジスティック回帰を行い、その中で有意差を認めた項目においてさらに多変量ロジスティック回帰を行った。【結果】多変量ロジスティック回帰の結果, ①PD治療期間 ②性別 ③L-dopaの投与量の3項目で有意差 ($p < 0.05$) を認めた。治療期間は4.5年未満の患者より4.5年以上7年未満の患者でオッズ比 (OR) が2.32, 7年以上の患者ではOR 5.47と治療期間が長いほどORは有意に高くなった。性別では男性に比べ、女性でのORが5.57と優位に高かった。L-dopa投与量に関しては、300mg/日未満の患者と比較して600mg/日以上ではOR 6.40とL-dopa投与量が増加するにつれてORの上昇が有意に認められた。【結論】PD治療期間・性別・L-dopa投与量はwearing-off発現の危険因子と考えられる。PD治療の際に、これらの点に留意し、wearing-off発現を最小限にする治療法の選択が必要であると考えられた。

P-069-1

パーキンソン病に対するpreladenantの臨床効果-プラセボ対照用量設定試験-

¹順天堂大学医学部脳神経内科, ²MS Dグローバル研究開発本部
○服部信孝¹, 菊池正史², 阿達則昭², 斉藤忠之²

【目的】中等症～重症パーキンソン病 (PD) 患者を対象に、複数用量のpreladenantの有効性及び安全性を検討した。【方法】運動機能変動がみられ安定した用量のL-dopaで治療中の中等症～重症PD患者440例を対象にpreladenant 2, 5, 10 mg又はプラセボを1日2回, 12週間投与し、有効性の主要評価項目として患者日誌に基づいたオフ時間を、副次評価項目として患者日誌に基づいた苦痛となるジスキネジアを伴わないオン時間及び有効症率率を指標として、二重盲検下でプラセボと比較した。また、その他の有効性評価項目としてUPDRSの各パートの合計スコアを指標として検討した。【結果】Preladenant 2, 5及び10 mg群並びにプラセボ群に割り付けられた症例数は、それぞれ110例, 113例, 110例及び112例であった。12週目の1日平均オフ時間のベースラインからの変化量は、プラセボ群の変化に対してpreladenant 2 mg群で-0.7時間 ($p=0.0564$), 5 mg群で-0.5時間 ($p=0.1844$) 及び10 mg群で-0.3時間 ($p=0.3386$) であり、プラセボに対して有意な改善を示さなかった。また、苦痛となるジスキネジアを伴わないオン時間及び有効症率率についても、いずれの用量でもプラセボに対して統計的に有意な改善を示さなかった。一方、UPDRSパート3の合計スコアについては、12週目の変化量がプラセボ群に対して2 mg群で-0.5点 ($p=0.6039$), 5 mg群で-1.4点 ($p=0.1156$) 及び10 mg群で-2.5点 ($p=0.0081$) と、10 mg群でプラセボに対して名目上有意な改善が認められた。安全性については、いずれかの群で5%以上の被験者に発現した有害事象は鼻咽喉炎、転倒、ジスキネジア、便秘及びパーキンソン病の悪化であった。本試験においてpreladenantの忍容性は概して良好であった。【結論】本プラセボ対照用量設定試験では、preladenantは中等症～重症PD患者のオフ時間を有意に改善せず、その有効性は確認できなかった。

P-069-2

プラミベキソール速放錠から徐放錠への切り替え効果

岡山旭東病院 神経内科
○柏原健一, 今村貴樹, 大野 学, 濱口敏和

【目的】プラミベキソール (PPX) はドパミンアゴニストの一つである。現在、速放錠 (PPX-IR)、徐放錠 (PPX-ER) の2形態が利用できる。後者の特徴は前者に比べ、より血中薬物濃度が安定する事にある。このような薬物動態の差異が臨床効果の相違を生じるか否かを、ジスキネジア、ウェアリングオフを中心に検討した。【方法】対象はウェアリングオフ、ジスキネジアいずれかの運動合併症を伴う特発性パーキンソン病患者のうちPPX-IRを服用中の患者である。これら患者に同意を得た後、IR錠と一日投与量と同量のER錠を一日一回、夕食後投与に切り替えた。切り替え前、後4, 8週後の運動症状、運動合併症、睡眠状態をUPDRS part I, II, III, MDS-UPDRS part IV, PDSS2で評価した。切り替え前1ヶ月から試験終了まで他剤は同量のまま維持した。【結果】21例 (男10, 女11) が登録された。19例は1.5 mg, 2例が3 mgのPPX-IRが投与されていた。切り替え後、運動症状ではUPDRS part IIIの改善が見られた。また、MDS-UPDRS part IVも改善された。その内容は4例に見られたジスキネジアでなく、ウェアリングオフの改善であった。PDSS 2スコアも改善し、睡眠状態、夜間のPD運動症状ともに有意に減少した。切り替え後の悪化として2例が日中過眠、1例が頭痛を訴えた。【結論】PPX-ERはPPX-IRに比べ、パーキンソン病患者のウェアリングオフの改善、夜間の運動障害、睡眠障害の改善に有用と考えられた。

P-069-3

プラミベキソール徐放錠からロビニロール徐放錠への切り替えの検討

広島西医療センター 神経内科
○渡辺千種, 牧野恭子, 檜垣雅裕, 田路正浩

【目的】プラミベキソール徐放錠を内服中のパーキンソン病患者に対してロビニロール徐放錠への切り替えを行い、有効性及び安全性を検討した。【方法】対象は、パーキンソン病患者7例 (M:F=3:4, 平均年齢68.7±6.7歳, 罹病期間13±5.52年, L-dopa投与量315±75mg/日) 変更理由は、妄想, 眠気, オフ時間の延長, 腰屈みなどであった。切り替えは, overnight switching, 換算量は1:4~5.3とした。【結果】4~8週間の観察後最終容量は、プラミベキソール徐放錠1.5±0.4mg/日からロビニロール徐放錠9.7±1.4mg/日となった。オフ時間の短縮は5/7例で見られ、発声が悪くなった例が2例あった。有害事象は、悪心1例, ふらつき1例, PD症状の悪化1例, 衝動性行動1例であった。7例全例継続可能であった。【結論】プラミベキソール徐放錠からロビニロール徐放錠の急速な切り替えは、安全性, 忍容性が高く、オフ時間の短縮など運動症状の改善が期待できる。姿勢異常や、眠気、妄想の悪化が懸念される例ではロビニロール徐放錠への切替えも選択肢となりうる。

P-069-4

3:4の比率によるロビニロール速放錠から徐放錠への切り替えの安全性と有効性

トヨタ記念病院 神経内科
○西田 卓, 守吉秀行, 小倉 礼, 中井紀嘉, 伊藤泰広, 安田武司

【目的】服用中のロビニロール速放錠を3:4の比率で徐放錠へ増量して切り替え、その安全性や有効性を検討した。【方法】ウェアリングオフ現象を有する平均年齢67.9歳, 平均治療期間9.9年の9症例のパーキンソン病患者において、服用中のロビニロール速放錠 (平均投与量10.7mg) を徐放錠 (平均投与量13.8mg) に約3:4の比率で増量して即時切り替えを行い、①切り替え前後における症状の変化 (眠気, 幻視, 痛み, 体軸症状, 日中のオフ症状, ジスキネジア, 夜間症状, 早朝症状), ②患者の満足度 を質問票を用いたインタビュー形式で調査した。【結果】①9例中7例は切り替え時の症状の悪化や問題症状の発現はなく安全に切り替えできた。安全に切り替えてきた7例中, 4例で体軸症状, 3例で日中のオフ症状, 1例でジスキネジアが切り替え後改善した。眠気, 幻視, 痛みは改善を各々2例, 1例, 1例, 悪化を1例, 1例に認めたが、全般に変化は乏しかった。夜間や早朝の動きや痛みが1例で改善したが、1例では寝つきが悪くなった。一方、問題が発生した症例は2例で、1例は切り替え時にオフ時間が延長したため、レボドパ製剤の増量を必要とした。脳深部刺激療法中で著しいジスキネジアの既往があった1例は、ジスキネジアが悪化したため速放錠に戻した。②客観的な症状改善に比べ、主観的な満足度は高くなかったが、服用錠数が減ったことに満足した症例もあった。【結論】3:4の比率によるロビニロール速放錠から徐放錠への切り替えは、切り替え時に症状の悪化や問題症状の発現が少なく十分な安全性があると考えられた。また、切り替え後、日中のオフ症状や夜間、早朝の症状を軽減し、体軸症状やジスキネジアを軽減できる場合がある他、服用回数や錠数が減ることでアドヒアランスが向上する可能性もあり、有用な薬剤調節方法であると考えられた。

P-069-5

パーキンソン病のanhedoniaに対するpramipexole少量投与の効果

日本医科大学病院 内科・神経・腎臓・膠原病リウマチ部門
○永山 寛, 熊谷智昭, 上田雅之, 三品雅洋, 片山泰朗

【目的】パーキンソン病 (PD) は多彩な非運動症状を呈し、その一つにうつが挙げられる。PDに合併するうつではこのうち興味、喜びの減退が主体となり、高度な不安、自殺念慮、幻覚・妄想は少なく、これらはanhedonia / apathyといわれる語に相当する。またPDのうつにはdopamine agonistであるpramipexole (PPX) が、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) と同等に有用であることが知られている。しかし進行期PDではPPXの使用により幻視などの副作用が生じることも懸念される。ここでは進行期PDで Snaitch-Hamilton pleasure scale 日本語版 (SHAPS-J) にて指摘されたanhedoniaの治療に、少量PPX徐放錠を使用したときの改善効果と副作用の発現について検討した。【対象・方法】Cutoffを2/3点に設定したSHAPS-Jにてanhedoniaを指摘されたPD4例を対象とした。平均年齢は64.8±12.1歳, 修正Hoehn-Yahr stageは3.5±0.5, 性別は男/女性は2/2例, 罹病期間は6.5±2.6年であった。これらにPPX徐放錠を0.375-1.125mgの間で使用し、4週間後に再度SHAPS-Jを行い改善効果を評価した。【結果】4例のPPXの平均投与量は0.84±0.16mg/日であった。投与前のSHAPS-Jは6.0±1.6, 投与後4週間後のSHAPS-Jは1.0±0.7であり、有意な改善が認められた ($p < 0.01$)。4例共に幻視など、問題となる副作用は認められなかった。【結論】進行期PDでも少量のPPXで副作用を認めずにanhedoniaを改善する可能性が示された。今後症例を増やしての検討が望まれる。

P-069-6

パーキンソン病患者におけるドパミンアゴニスト徐放製剤服用形態の相違による比較検討

東海大学八王子病院 神経内科

○大熊壮尚, 飯嶋一侑樹, 安田高志, 徳岡健太郎, 北川泰久

【目的】ドパミンアゴニストの徐放製剤は長時間にわたり安定した血中濃度の推移が得られるためWearing-off現象の改善が認められると同時に1日1回の服用で済むためにアドヒアランスの向上が期待される。しかしながら薬剤の服用が困難なため、服薬の種類の軽減を希望する症例も存在する。今回我々はロチゴチン徐放貼付製剤を用いて、内服による徐放製剤との比較検討を行うことを目的に研究をおこなった。【対象】プラミベキソール速報製剤から徐放製剤に変更した認知症のないパーキンソン病患者10例（男性4例、女性6例、平均年齢64±5歳）とプラミベキソール速報製剤から徐放製剤に変更後も夜間、早期の運動症状に改善を認めないためにロチゴチン徐放貼付製剤に変更したパーキンソン病患者10例（男性3例、女性7例、平均年齢68±4歳）である。【方法】プラミベキソール徐放製剤からの変更率は、プラミベキソール徐放製剤1.5mgに対してロチゴチン徐放貼付製剤18mgとした。また貼付は就寝前に施行することとし、年齢、罹病期間、アドヒアランス、変更後の夜間、早朝時における運動症状の推移と変更後の満足度および脱落理由について調査した。【結果】ロチゴチン徐放貼付製剤に変更した10例のうち8例で利便性の向上の自覚が得られ、10例中5例で夜間の運動症状の改善が、6例で早朝時の運動症状の改善が認められた。10例中2例は、貼付剤による皮膚炎が併発したため使用を中止した。プラミベキソール徐放製剤投与群では10例中2例で夜間の運動症状の改善が、3例で早朝時の運動症状の改善が認められ、夜間、早朝時の運動症状の改善率はロチゴチン徐放貼付製剤群で有意な改善傾向を認めた。【結論】ロチゴチン徐放貼付製剤を就寝前に貼付することで夜間、早朝時の運動症状の改善が得られた。また内服薬ではないために進行期パーキンソン病患者における満足度が特に高かった。

P-069-7

パーキンソン病におけるドーパミン受容体刺激薬の速放錠と徐放錠の比較

さいがた医療センター 神経内科

○下村登規夫, 大嶋崇文

【目的】パーキンソン病治療におけるドーパミン受容体刺激薬（DA）の速放錠と徐放錠の効果の違いの有無を明確にすべく、アクチグラフを用いて活動度の計測を行い両者の比較を行った。また、一部の症例では、functional MRI(fMRI)により、神経活動の評価を行い、両者の神経細胞活動に及ぼす効果を検討した。【方法】パーキンソン病10例（男4例、女6例；平均年齢：68.8歳、H-Y：3度以下）の歩行可能例において、倫理委員会の承認を得て、文書による同意の後に以下の検討を行った。プラミベキソール速報錠投与中と同薬徐放錠変更後6週以後の2回48時間アクチグラフを利き手と反対側に装着し、計測した。5例において、上記の検査と同時にfMRIを施行し、脳の活動度を比較した。fMRIのtaskは、手を握ったり、開いたりする運動とした。アクチグラフは、パターンの解析とcountsの解析を行い、全時間解析と活動時間（6時～18時）解析を行った。DA速放錠投与中と徐放錠投与中の比較の統計解析には、Wilcoxon検定を用いた。【結果】アクチグラフによる活動時間（6時～18時）の検討では、速放錠で平均187 countsであったのに対し、徐放錠では平均202 countsに有意に増加し、パターンの変化も認められた。fMRIでは、速放錠に比して徐放錠で明らかに、脳全体の活動性の増加が認められ、神経細胞の持続的活性化が促進されたと考えられた。【結論】DA速放錠に比して徐放錠では、日中の活動性の増加が認められ、fMRIでも神経細胞の活動性の増加が認められた。DA徐放錠によるOFF時間短縮効果や運動機能の改善効果との関連を客観的に示唆するものと考えられた。

P-069-8

パーキンソン病の体重変化に対するドパミンアゴニストの影響

○関西医科大学 神経内科, ²関西医科大学 微生物学講座

○柘植彰子¹, 金子 鋭¹, 和手麗香¹, 隠岐光彬¹, 飯田 慎¹, 井谷公美¹, 森勢 諭¹, 神田 綾¹, 朝山真哉¹, 長島正人¹, 三宅浩介¹, 藤田賢吾¹, 中村正孝¹, 國枝武伸¹, 齋藤栄実¹, 竹之内徳博², 日下博文¹

【目的】体重減少はパーキンソン病(PD)の非運動症状のひとつであるがその機序は不明である。今回ドパミンアゴニスト(DA)の体重変化への影響を検討した。【方法】対象は1997年8月～2010年12月に診断した症例156名で、BW₂測定時に支持なしで体重測定ができず、嚥下障害、体重増減に影響する合併症（内分泌代謝障害、悪性腫瘍、整形外科的疾患の手術歴、うつ病の加療歴）を有する患者は除外した。初診時の体重をBW₁(kg)、2011年6月～9月の体重をBW₂(kg)とし、経時的な体重変化を検討した。DA併用の有無、さらに年齢及び重症度の影響を検討するため、BW₂測定時の服薬でDA非併用群(DA(-))とDA併用群(DA(+))に、BW₂測定時の年齢で70歳未満の若年群と70歳以上の高齢群、H-Y重症度でI～III度の軽症群とIV～V度の重症群に分類した。1.体重変化に対するDA併用の影響、2.年齢による層別解析、3.重症度による層別解析を全体及び男女別に行った。【結果】1.DA(+)(-)の体重は有意に減少したが、DA(+)(-)の体重は有意な変化はなかった。2.若年群、高齢群ともDA(+)(-)の体重は有意に減少し、DA(+)(-)の体重は年齢によらず有意な変化はなかった。3.重症度の全体でDA(+)(-)との間に有意差を認めた。高齢群の全体と男性でDA(+)(-)との間に有意差を認めた。3.軽症群のDA(+)(-)の体重は有意に減少し、重症群は減少傾向であった。DA(+)(-)の体重は重症群によらず有意な変化はなかった。軽症群の全体と男性でDA(+)(-)とDA(-)(-)との間に有意差を認めたが、重症群のDA(+)(-)とDA(-)(-)との間に有意差を認めなかった。【結論】年齢や重症度によらず、DA(+)(-)では体重が減少するが、DA(+)(-)では減少しない傾向がある。DAはPD患者の体重減少に対して抑制的に作用する可能性を示した。

P-069-9

大豆摂取によるパーキンソン病患者の運動症状と血中L-DOPA代謝産物の変化

¹和歌山県立医科大学 神経内科, ²リハビリテーション花の舎病院

○長島康洋¹, 阪田麻友美¹, 近藤智善², 伊東秀文¹

【目的】L-DOPAを含有する八升豆を進行期パーキンソン病(PD)患者が服用すると、同量のL-DOPA製剤よりもon時間の延長を認め、L-DOPAの血中濃度が高くてもジスキネジアが悪化しにくい傾向が指摘されているが、この機序は明らかになっていない。そこで我々は同じ豆類である大豆とL-DOPAを同時服用した場合にも同様の効果が見られるかどうかを検討した。【方法】ジスキネジアを有するPD患者7例に対して空腹時にL-DOPA/DCI(100 mg/10 mg)を内服した時と、11gの大豆摂取後にL-DOPA/DCIを内服した時を比較した。2つの検査は1週間以上あけて行い、内服後3時間までの臨床症状をUnified Parkinson's Disease Rating Scale(UPDRS) part3とmodified Abnormal Involuntary Movement Scale(mAIMS)で評価し、生化学的所見として血中L-DOPA濃度およびその代謝産物である3,4-Dihydroxyphenylacetic acid(DOPAC), homovanillic acid(HVA), 3-O-methylidopa(3-OMD)の濃度を比較した。【結果】UPDRS part3, mAIMSでは大豆摂取の有無で有意な相違は見られなかった。L-DOPA, DOPACおよびHVA血中濃度の時間曲線下面積(AUC)は大豆摂取により増加する傾向が見られた。また、3-OMD増加は大豆摂取により有意に抑制された。【結論】大豆摂取によりL-DOPA服薬後の3-OMDの増加が有意に抑制され、L-DOPAおよびその代謝産物のAUCが増加傾向を認めたことから、大豆にはCOMT阻害作用を有する成分が含まれている可能性が示唆された。大豆によるこの薬物動態の変化がPD患者の運動合併症治療に有用かどうか、引き続き検討していく必要がある。

P-069-10

L-DOPA製剤による血球減少症の検討

九州厚生年金病院 神経内科

○山本明史, 白石 渉, 岩永育貴

【目的】パーキンソン病において、治療の中心となるL-DOPA製剤によって血球減少症を来す症例が稀にあり、その後の治療方針を迷うため、再検討し今後の診療の参考にしたい。【方法】マドパー（L-DOPA+ベンセラジド合剤）投与後の2例（症例1、70歳代女性、症例2、60歳代男性）に血球減少を認めたため、その病態や治療方針について検討を行った。【結果】症例1は振戦で発症3年目のYahr4で、マドパー3T投与中、貧血と血小板減少を呈した。血液内科受診後、マドパーによるbicytopeniaを疑われ中止され、ビタミンB1低値もあり、B1補充開始したところ、bicytopeniaは改善したが、振戦、無動悪化し独歩不可能となった。B1補充しながらネオドパストン（L-DOPA+カルビドパ合剤）を少量から再開したところ、bicytopeniaの再燃なく、独歩可能となった。症例2は、左上肢固縮で発症3年目のYahr3で、マドパー3T投与中、白血球と血小板が減少し、血液内科受診、マドパーによるbicytopeniaを疑われ中止され、ビタミンB1低値もあり、B1補充開始したところ、白血球は回復したが、血小板減少は持続した。ピロリ菌陽性のため、特発性血小板減少症に準じて除菌とステロイド投与を行ったところ改善した。固縮が悪化しADL低下したため、ステロイド継続のままネオドパストンを少量から再開したところ、bicytopeniaの再燃なく、固縮は軽減した。【結論】L-DOPA製剤による血球減少症は添付文書にも記載されているが、機序は不明である。過去にはL-DOPAによる免疫学的異常を誘発するのではという考察もあつた（甲斐研一ら、神経治療23, 2006）が、今回の検討ではベンセラジド、B1欠乏、ピロリ菌などの関与も疑われた。L-DOPA+ベンセラジド合剤で血球減少症が起きた場合、その後の抗バ剤選択に迷うが、L-DOPA+カルビドパ合剤は投与可能と考えられた。またB1欠乏やピロリ菌の検索も必要と考えられた。

P-070-1

脳深部刺激療法導入後のパーキンソン病患者に対するinterleaving刺激の効果の検討

¹財団法人田附興風会医学研究所北野病院神経内科, ²財団法人田附興風会医学研究所北野病院脳神経外科

○伏屋康寛¹, 齋木英資¹, 戸田弘紀², 西田南海子², 岩崎孝一², 松本慎一¹

【目的】脳深部刺激療法（DBS）を導入し、内服薬調整を行うも改善が不十分なパーキンソン病（PD）患者に対するinterleaving刺激の効果及び副作用に関して検討する【方法】対象は当院でDBS術を施行し内服及び刺激調整を行うも改善が不十分な男性1例、女性2例のPD患者。症例1は69歳女性。52歳時に左手の静止時振戦で発症し、64歳時に両側視床下核脳深部刺激療法（STN-DBS）を導入した。67歳時より体幹の右への傾きが出現し悪化した。症例2は55歳男性。30歳時右手の静止時振戦で発症し、44歳時左STN-DBS、48歳時右STN-DBSを導入した。54歳頃より構音障害、wearing offの悪化、体幹の左への傾きが悪化した。症例3は53歳女性。47歳時左上肢動作緩慢で発症し、52歳時両側淡蒼球脳深部刺激療法（GPi-DBS）を導入した。53歳頃よりoff時のすくみ足が悪化した。症例1は体幹の右への傾きに対して、症例2は体幹の左への傾き、構音障害、wearing offに対して、症例3はすくみ足に対してinterleaving刺激を行い効果及び副作用に関して検討した。【結果】症例1は右側interleaving刺激を行い、体幹の右への傾きの改善を認め、副作用を認めなかった。症例2は両側interleaving刺激を行い、体幹の左への傾きと構音障害、wearing offの改善を認めた。他覚的には軽度右上下肢ジスキネジアの悪化を認めたが、本人が困るほどの症状ではなかった。症例3は右側interleaving刺激を行ったが症状の改善を認めず中止した。【考察】interleaving刺激を行うことにより、副作用を少なく症状の改善を目指す可能性があるが、効果は病態及びDBSのtargetがSTNかGPiかによって変わると考える。機序に関する検討も合わせて報告する。

P-070-2

脳深部刺激術(DBS)施行施設での非適応の理由

¹順天堂大学脳神経内科, ²順天堂大学脳神経外科, ³順天堂大学運動障害疾患病態研究治療講座

○中島明日香¹, 下 泰司^{1,3}, 大山彦光¹, 西川奈津子¹, 中島 円², 石井尚登², 服部信孝¹, 梅村 淳^{2,3}

(目的) 脳深部刺激術(DBS)はパーキンソン病の運動合併症に対する有効な治療オプションの一つとして広く認識されているが、適応時期に関する一定の見解はまだない。本研究ではDBS施行施設に適応評価目的で入院となったパーキンソン病患者のうちDBS施行に至らなかったその理由およびその後の経過についての調査し、DBSの適切な導入時期について検討した。

(方法) DBSの適応評価目的で入院となった連続92症例で、どの症状に対してDBSを検討することになったのか、年齢、臨床症状 (Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) part3)、内服薬量、施行に至らなかった理由及び、その後の経過について検討した。

(結果) 主治医が最もDBSを行うことを考慮した理由はwearing offであり (50例54.3%)、次いで、Levodopa induced dyskinesias (LIDs) (25例27.1%)であった。92例中54例はその時点でDBSを導入しなかった。DBS施行に至らなかった理由は、「薬物治療によりコントロール可能」(28例30.4%)が最も多く、ついで、「ドパテストに対する反応が不良」(4例4.3%)であった。54例のうち8例(6例は薬物によるコントロールが可能だった例、Dopamin dysregulation syndrome(DDS)の症例が2例)はmotor fluctuationの再燃のため平均476.4±346.4日後にDBSを施行することとなった。

(結論) DBSを導入する際には、術前に詳細な症状評価が必要であり、適切な薬物治療やリハビリテーションで導入を遅らせることが可能である。しかし、そのような症例の中にはいざずれDBSの導入が必要な例が含まれているため、導入時期を適切に判断するためには継続的な症状のフォローアップが重要であることが示唆された。

P-070-3

両側視床下核脳深部刺激療法(STN-DBS)後の前頭葉・遂行機能の経時的変化について

¹横浜市立大学市民総合医療センター 神経内科, ²横浜市立大学市民総合医療センター 脳神経外科, ³横浜市立大学大学院医学研究科 神経内科・脳卒中医学
○岸田日帯¹, 島村めぐみ¹, 木村活生¹, 桃尾隆之¹, 遠藤雅直¹, 池田真悟¹, 大久保正紀¹, 北澤 悠¹, 菅原恵梨子¹, 濱田幸一², 川崎 隆², 田中章景³

【目的】パーキンソン病 (PD) に対する脳深部刺激療法 (DBS) は、ガイドラインでも有効性が認められている。視床下核刺激術 (STN-DBS) では、薬剤減量も期待でき、ランダム化比較試験でも淡着球内節刺激術 (GPi-DBS) よりもやや有効性が高いとされる。しかし、STN-DBSでは精神症状や認知機能への影響も多く、注意を要する。今回、10例のSTN-DBS施行例について経時的に前頭葉・遂行機能評価を施行したほか、脳血流検査についても合わせて報告する。【方法】10名の両側STN-DBSを施行したPD患者 (手術時平均年齢は64.3歳、男性5名・女性5名) に対して、術前より経時的に前頭葉・遂行機能評価、脳血流検査を施行し、日常生活についてのアンケート調査もおこなった。【結果】前頭葉・遂行機能評価の各バッテリーでのばらつきはあるが、Trail Making Test Part B (TMT-B) で悪化を認めた5例については他のバッテリーも機能低下である傾向がみられ、Frontal assessment battery (FAB) や Stroop test より有用だった。脳血流検査については特徴的な経時的変化を認めなかった。アンケートでは9例で、オフ時間減少、ふるえの改善を認め、9例の家族からは「服用頻度が減った」、「介護が楽になった」のほか、「しびれや痛みの訴えが減った」という回答も多かった。【考察】TMT-Bは、注意や概念の変換能力が必要とされる簡単な遂行機能検査として頻用されている。PDでは前頭葉・遂行機能の低下が起こることが多く、TMT-B悪化をDBSによる影響と結論づけることはできない。高齢者や術前よりTMT-B悪化を認める際には、STN-DBSよりもGPi-DBSを選択すべきかどうかは、今後の検討課題である。【結論】既報のとおり、両側STN-DBS施行の一部で前頭葉・遂行機能の低下を認めた。

P-070-4

視床下核脳深部刺激療法後に認めたパーキンソン病の音声障害の解析

¹名古屋大学神経内科, ²名古屋大学耳鼻咽喉科, ³名古屋大学脳神経外科, ⁴北里大学医療衛生学部

○米山典孝¹, 田中康博¹, 渡辺宏久¹, 坪井 崇¹, 藤本保志², 梶田泰一³, 大嶽れい子¹, 榊田道人¹, 原 一洋¹, 渡辺はづき¹, 千田 譲¹, 熱田直樹¹, 伊藤瑞規¹, 堀口利之⁴, 祖父江元¹

【目的】パーキンソン病 (PD) において視床下核脳深部刺激療法 (STN-DBS) 後に音声障害を来すことは知られているが、その特徴や機序は明らかにされていない。【方法】STN-DBS施行PD (DBS群) 68例 (男性28例、女性40例) とDBS未施行PD (PD-C群) 40例 (男性15例、女性25例) において、聴覚的評価としてGRBAS尺度 (G: 全般嚙声度, R: 粗造性, B: 氣息性, A: 無力性, S: 努力性), QOLとしてVoice Handicap index (VHI)、音響学的評価としてMulti Dimensional Voice Program (MDVP) を用いて音声成分を解析した。DBSオン時とオフ時の比較はDBS群37例 (男性16例、女性21例) で行い、オフ直前とオフ後30分を比較、検討した。【結果】DBS群とPD-C群で平均年齢、罹病期間、MMSE、MoCAに有意差は無かった。GRBAS尺度では、男性群、女性群ともに嚙声度はDBS群で有意に不良で、努力性嚙声の悪化が目立った ($p < 0.01$)。VHI もDBS群で有意に不良であった。音響分析では、様々な成分の悪化を認め、音の途切れの悪化が顕著で、特に女性群で不良であった ($p < 0.001$)。刺激のオンとオフ時の比較では、オフ時にGRBASの多くの指標、特に音の途切れが有意に改善した。軟性喉頭鏡では、音の途切れのある例を中心に、仮声帯の過回転等や喉頭筋群の異常収縮のため、声帯の持続閉鎖が出来ない所見を認めた。

【結論】DBS後のPDでは音声の悪化を認め、DBS中止で改善した。また努力性嚙声の悪化が中心で、音響分析では音の途切れが、軟性喉頭鏡では喉頭筋群の不自然な過緊張を伴っていたことから、DBSの喉頭筋群への影響が音声障害の中心病態である可能性を考えた。

P-070-5

パーキンソン病における脳深部刺激療法の認知機能に関する事象関連連電位をもちいた検討

¹獨協医科大学大学院 神経内科, ²獨協医科大学 脳神経外科, ³獨協医科大学 排泄機能センター

○渡邊由佳¹, 田中秀明¹, 高嶋良太郎¹, 定 翼¹, 橋本謙一¹, 門脇太郎¹, 内山智之^{1,3}, 新郷哲郎², 平田幸一¹

【目的】脳深部刺激療法 (DBS) の認知機能への影響に関して、記憶障害、言語障害が数多く報告されているが、その背景基盤は明らかとなっていない。これらを最小限に抑えるための術後の調整について決められた指標は今のところない。STN-DBSが認知機能に与える影響、作用機序を調べるため、神経心理学的検査と、事象関連連電位 (ERPs) を用いて評価した。【方法】対象は、2010-11年に当院でSTN-DBSを施行したパーキンソン病患者10名 (男/女: 5/5名、平均年齢66.2±7.7歳、罹病期間8.7±6.0歳、L-dopa/DCI 420±231.2mg、H-Y 3.3±0.9、術前IQ 98.6±13.6)。手術前、術後3か月に以下を評価した。運動機能評価には、UPDRS part3を用いた。神経心理学的評価には、主に記憶を評価するHDS-R、MMSE、主に遂行機能を評価するRCPM、KWCST、語流暢課題 (WF)、STROOP、TMTを用いた。気分評価には、BDI-II、SDSを用いた。さらにERPsにはオドボール計数課題を施行し、N1、P3の頂点潜時、振幅を測定した。【結果】術後3か月の平均L-dopa/DCIは225±184.5mg、刺激は右2.6±0.3mV、左2.5±0.3mVであった。前後で、UPDRS part3は全例改善がみられた。MMSE、WF、STROOP、TMTで有意に悪化がみられた。ERPsは、P3振幅が有意に減高した。【考察】術後に認知機能障害を起す要因は、刺激の直接作用、L-dopa減量などの薬物の変更、また、これらの調整時期、病期の進行、気分や環境変化などが考えられる。【結論】STN-DBSは運動機能改善をもたらす一方で、遂行機能を中心とする認知機能に影響を与え、ERPsの変化は、その病態を生理学的に解明できる可能性を示唆した。

P-070-6

パーキンソン病の姿勢異常と視床下核脳深部刺激療法

都立神経病院

○八木大樹, 横地房子, 清水和敬, 沖山亮一, 高橋一司, 横須賀純一, 濱田幸一, 川崎 隆, 谷口 真, 中野今治

【目的】パーキンソン病 (PD) の姿勢異常は難治性である。PDの姿勢異常出現は自然経過と考える傾向もある。しかし姿勢異常は歩行障害を悪化させる要因であり、治療の可能性を薬物治療で改善しない姿勢異常について視床下核脳深部刺激療法 (STN-DBS) を行い、その効果について検討したので報告する。【方法】(1) 症例: 患者8例 (男/女: 5例/3例、手術時平均年齢59才、術後平均観察期間3.5年、平均Yahr3、平均罹病期間8年、発症から姿勢異常の出現までは平均4.3年であった。日内変動による姿勢異常の変化が乏しく、仰臥位臥床が可能であり、脊柱変形が軽度で前屈の姿勢異常を主症状とする例に対してSTN-DBSを施行した。(2) 評価: 神経学的診察に加えて、UPDRS III/姿勢、および脊柱Xpと立位時写真を用いて術前後での姿勢異常を評価した (矯正しない姿勢を撮影した写真から、肩関節と股関節を結んだ線と垂直線との交わる角度を測定し前屈の指標とした)。【結果】姿勢異常は程度の差はみられたが、全例で改善がみられた。UPDRS III/姿勢の項目では術前平均2.9から術後平均1.4に改善した。前屈姿勢の角度は術前平均21°から術後平均11°になった。【結論】パーキンソン病の姿勢異常の原因は多様であるが、四肢症状に比して体軸症状が強い患者で、より強い前屈姿勢が出現しやすい。STN-DBSによる治療効果は個々の症例により異なるが、脊柱変形を来す前にDBSを行うこと、姿勢の矯正を障害する腰痛に対して疼痛緩和を並行して行うことにより、一定の効果が期待できる。ただしSTN-DBS術後に得られた姿勢の改善効果を維持するためには、常に姿勢に対する意識と運動訓練が必要である。

P-070-7

パーキンソン病患者におけるcamptocormiaのDBS有効性の検討

¹長崎川棚医療センター 神経内科, ²徳島大学病院 神経内科, ³長崎川棚医療センター 脳神経外科

○酒井和香^{1,2}, 中根俊成¹, 豊田啓介³, 浦崎永一郎³, 山川勇造³, 松尾秀徳¹

【目的】camptocormiaはパーキンソン病の症状の中でも患者のADLを阻害する症状として知られている。camptocormiaに対しDBS (Deep brain stimulation) が著効するという報告もあるが、無効な例も存在している。術前にDBSの有効性を評価する指標について後方的に検討した。

【方法】対象はパーキンソン病患者14名。Camptocormiaに対する有効性によりeffective群4名、partially effective群5名、non-effective群5名。発症年齢、罹病期間、脊椎関連疾患の既往歴、血清クレアチンフォスフォキナーゼ値、傍脊柱起立筋群の断面積および厚さについて検討した。脊柱起立筋群の断面積は腰椎MRI水断断にてImage Jを用い、L4~L5間で4つの異なるレベルで計測した。【結果】腸腰筋、多裂筋、脊柱起立筋の断面積はeffective群ではnon-effective群に比べて優位に大きかった (腸腰筋 $p=0.035$, 多裂筋 $p=0.008$, 脊柱起立筋 $p=0.007$)。【結論】camptocormiaに対し、術前にDBSの有効性を判断する指標として、傍脊柱起立筋群の断面積が有効である。

P-070-8

サル視床下核及び淡蒼球刺激における線条体介在ニューロンの反応

¹順天堂大学医学部 脳神経内科, ²順天堂大学医学部 運動障害疾患病態研究治療講座, ³順天堂大学医学部 第一生理学
○下 泰司^{1,2}, 中島明日香¹, 宇賀貴紀³, 服部信孝¹

【目的】 脳深部刺激療法 (DBS) は進行期パーキンソン病 (PD) において確立された治療法となっているが、その効果の発現機序はまだ不明である。これまで、刺激部位より下流の神経核の発火パターンの変化はよく観察されてきたが、刺激によりその上流にある線条体ニューロンの発火パターンの変化は報告されてこなかった。本研究ではサルでの視床下核(STN), 淡蒼球内節(GPi)の刺激を行い、線条体介在ニューロン(tonically active neuron: TAN)の活動変化を検討し、DBSの機序について考察した。

【方法】 1頭の正常サルにおいて軽麻酔下でSTNまたはGPiに多点刺激電極を刺入し、以下の条件で電気刺激を行った (0.4 or 0.1mA, 60 μ S, 130Hz, 30 seconds)。STNまたはGPi刺激下におけるTAN及びSTN刺激下でのGPiニューロンの細胞外単一電位を記録し、相互の関連について検討した。

【結果】 STN刺激下において24個、GPi刺激下において17個のTANの活動を記録した。いずれの刺激においてもTANの発火は抑制されるものが多かった。(STN刺激14個, GPi刺激11個 p<0.05 Mann-Whitney U test)。STN刺激下でのGPiニューロン活動も発火の抑制を認めるニューロンが多かった(11/17個, p<0.05 Mann-Whitney U test)。

【結論】 STNの高頻度電気刺激はGPiの活動を抑制し、STNおよびGPiの高頻度電気刺激はその刺激部位の上流にある線条体ニューロン活動にも影響を及ぼすことが示された。TANはアセチルコリン作動性ニューロンと考えられており、その活動を抑制することがSTNDBS及びGPiDBSのPDにおける効果発現機序の一部である可能性が示唆される。

P-070-9

パーキンソン病体幹前屈に対するITB療法スクリーニング

¹埼玉県総合リハビリテーションセンター 神経内科, ²日本大学医学部付属板橋橋橋病院脳神経外科
○市川 忠¹, 日詰正樹¹, 西田陽一郎¹, 文村優一¹, 大島秀規²

【目的】 パーキンソン病の体幹前屈は、薬物療法での改善がしばしば困難であり、これまでも脳深部刺激療法やA型ボツリヌス毒素療法等が試みられているが、十分な効果が得られる症例は限られている。また外腹斜筋に対するキロカイン注射は上部型体幹前屈への有効性が示されているが、下部(腰部)での体幹前屈への効果は期待できない。我々はこれまでも、大脳基底核症候群や両側脳血管障害患者の痙縮に対して髄腔内パクロフェン(ITB)療法を施行し、経過中に体幹前屈が改善した症例を経験した。パーキンソン病(PD)患者に対してITB療法のスクリーニングを施行し、PDの体幹前屈に対してITBの治療可能性について検討した。

【方法】 症例は6例(男性3, 女性3, 平均年齢68.2 \pm 7.5, 平均罹病期間11.7 \pm 5.1) ITB療法スクリーニング: 第3/4あるいは4/5腰椎より髄腔穿刺を施行。スクリーニングではパクロフェンを、第1回目50 μ g, 第2回目75 μ g, を注入した。第2回スクリーニングでも体幹前屈改善が十分でない症例では100 μ gにて第3回目スクリーニングを追加した。体幹前屈の程度の観察は注入前, 注入後3~4時間後に行った。

【結果】 6例5例でITB療法スクリーニングによる体幹前屈の改善が見られた。50 μ gでは2例で、75 μ gではさらに2名、100 μ gで体幹前屈が改善した。1例では50, 75 μ gにて効果がみられず第3回100 μ gへ進むことを拒絶した。1症例では効果が顕著なため、ITB療法ポンプ埋め込み術を施行し、6か月後でも治療効果が継続していた。

【結論】 ITB療法はPDの体幹前屈に対する有効な治療となる可能性がある。パクロフェンの大脳基底核への影響は明らかではないため、慎重な適応検討を要する。

P-070-10

難治性の慢性疼痛を伴ったパーキンソン病患者へのSCS導入検討

¹順天堂大学医学部脳神経内科, ²順天堂大学医学部脳神経外科
○松島隆史¹, 西岡健弥¹, 藤巻紀一¹, 原 毅², 中島 円², 新井 一², 服部信孝¹

【目的】 難治性の慢性疼痛、腰痛、両下肢痛を伴うパーキンソン病(PD)患者3例に対して、脊髄刺激療法(SCS)の導入を行い、その治療効果を解析した。

【方法】 当科外来通院中のPD患者連続80名に疼痛のアンケート調査を行ったところ、約50%に慢性疼痛を認めており、大部分が腰、臀部、大腿、下腿に局限する傾向を認めた。3名(女性1名, 男性2名)に激しい慢性疼痛を認めており、各種内服薬に治療効果はまったく得られず脊髄刺激療法の導入を行った。全身麻酔下にTh9-11レベル硬膜外にスペシファイ5-6-5プレート型電極を留置し、1週間トライアルを行った。治療効果を確認した後、腹部皮下にリストアセンサーを設置した。その治療前、1週間後、3ヶ月後でPD、疼痛スケールで評価した。

【結果】 背景として、2名にfailed back syndrome(FBS)を、1名に変形性腰椎症の合併があり、3名とも強度の腰痛がりを認めていた。3名の平均値にてVAS 8 \rightarrow 3(治療前、1週間後、3ヶ月後)、FRS 7.00 \rightarrow 3.67 \rightarrow 2.67、UPDRS part III 37 \rightarrow 29.3 \rightarrow 17.3、Hoehn and Yahr scale 4.3 \rightarrow 3.00 \rightarrow 3.33、Widespread pain index 7.00 \rightarrow 3.67 \rightarrow 2.00の改善効果も認めた。リストアセンサー内のデータとして、upright, lying backの時間に著変なく、resting trendは4.3 \rightarrow 3.0 \rightarrow 2.3と低下を認めた。

【結論】 PDに伴う慢性疼痛の頻度は高く、腰部、下肢に局限する。背景に腰椎疾患やFBSを併発した場合に難治性へ移行する傾向がある。認知症併発例についてはADLの改善は得られなかったが、疼痛の改善や睡眠の質の改善は得られておりQOLの改善に繋がった。解剖学的な部位やその治療効果の高さから、難治性疼痛併発のPDSに対してはSCSの積極的な導入を検討する。

P-071-1

Parkinノックアウトマウスにおける細胞骨格蛋白異常による機能障害

¹順天堂大学医学部神経内科, ²順天堂大学大学院医学研究科老人性疾患病態治療研究センター, ³順天堂大学医学部研究科パーキンソン病病態解明研究講座, ⁴順天堂大学スポーツ健康科学部スポーツ科学科, ⁵杏林大学医学部生化学教室
○江口博人¹, 今泉美佳³, 塚口ケネス⁴, 船山 学², 西岡健弥¹, 波田野琢¹, 齊木臣二¹, 佐藤栄人¹, 久保紳一郎¹, 今居 謙³, 永松信哉⁵, 服部信孝^{1,2,3}

【目的】 Parkinノックアウトマウス(Parkin KO)のインスリンシグナル障害による神経内分泌細胞の形態、機能障害を検討した。

【方法】 Parkin KO 初代培養細胞(膵 β 細胞, 大脳皮質細胞)とMEFにおけるインスリンシグナルの異常、これによる細胞骨格蛋白(actin)局在、構造変化を主に全反射蛍光顕微鏡(TIRFM)を用いて検討した。Parkin KOの膵 β 細胞の機能的変化をTIRFMにて解析した。Parkin KOの初代培養神経細胞の形態的变化を検討した。Parkin KO mice(n=4), PARK2患者(n=20)に対してOGTTを施行した。

【結果】 Parkin KOのMEF, 膵 β 細胞においてインスリンシグナルの低下を認めた。これにより、MEFにおいて細胞遊走の低下を認めた。膵 β 細胞は有意に放出能が低下した。Parkin KO 初代培養神経細胞に神経突起の形態的異常を認めた。Parkin KO, PARK2患者に耐糖能異常を認めた。

【結論】 PARK2の病態として神経内分泌細胞の細胞骨格蛋白の異常による神経突起の形態的異常、放出機構の障害が考えられた。PARK2患者は糖尿病を合併する可能性が示唆された。

P-071-2

PINK1, parkin過剰発現による細胞保護的なmitophagyの亢進がapoptosisを誘導する。

¹順天堂大学医学部附属順天堂医院 脳神経内科, ²順天堂大学運動障害病態研究治療講座, ³防衛大学応用科学群応用化学科, ⁴大阪工業大学情報科学部細胞ネットワーク
○河村美巴子¹, 齊木臣二¹, 古屋徳彦^{1,2}, 今道洋子¹, 天羽 拓³, 矢野浩二郎⁴, 服部信孝^{1,2}

【目的】 野生型PINK1/parkinの過剰発現による細胞保護的なmitophagyの亢進が、むしろ細胞障害性のapoptosisを誘導する可能性があり、mitophagyに細胞障害性の側面がある可能性について研究する。

【方法】 HeLa細胞に野生型PINK1/parkinを共に過剰発現させてmitophagyを誘導させる。このmitophagy亢進細胞においてフローサイトメーターによるAnnexin Vの測定、ウェスタンブロットにて前駆型caspase/活性型caspaseの測定を用いてapoptosisを評価する。

【結果】 野生型PINK1/parkinを共に過剰発現させると、24時間後の免疫染色にてparkinとtom20は核周囲に凝集して共局在し、48時間後にはtom20は消失し、cleaved caspase3が活性化された。つまりmitophagy誘導細胞においてapoptosisが誘導されていた。フローサイトメーターでは、Annexin V陽性細胞が増加し、ウェスタンブロットにて活性型PARPが発現され、apoptosisが誘導されていた。【結論】 細胞保護的なmitophagyでも過剰に機能した場合は、細胞障害的なapoptosisが誘導される可能性が示唆された。

P-071-3

PINK1-Parkinミトコンドリア品質管理機構に関与する分子の探索

¹順天堂大学大学院 医学研究科 神経学講座, ²順天堂大学大学院 医学研究科パーキンソン病病態解明研究講座
○福岡佳保里¹, 井下 強², 今居 謙^{1,2}, 服部信孝^{1,2}

【目的】 PINK1-Parkinミトコンドリア品質管理機構に関与する新規分子を同定し、その機能を明らかにすることを目的とする。従来、培養細胞を用いてPINK1-Parkin関連分子の探索が試みられてきた。しかし、従来の実験系は、Parkinを過剰発現した細胞をミトコンドリアの強力な脱共役剤として人為的に処理した手法がとられてきたため、病態を反映していないという問題点があった。本研究では、PINK1, Parkin遺伝子の欠失により加齢依存的に顕著なミトコンドリア変性の病態を呈するショウジョウバエを用いて、PINK1, Parkinシグナルに関与する分子を探索する。【方法】 PINK1欠失ハエに、PINK1またはParkin過剰発現ハエを掛け合わせ、老齢ショウジョウバエの胸部筋肉を粗分画後、ペプチドへ消化した。ペプチドを安定同位体で標識した後、質量分析によるタンパク質発現の相対定量解析を行った。【結果】 PINK1欠失ハエでのみ発現量が増加するタンパク質を複数同定した。現在、これら分子がPINK1-Parkinによるマイトファジー(ミトコンドリア特異的なオートファジー)に関与するか培養細胞を用いて検討中である。また、ハエを用いた分子遺伝学的解析により、PINK1-Parkinシグナル経路と遺伝的相互作用を解析中である。【結論】 PINK1欠失ハエでは、筋肉のミトコンドリア変性を主徴とした表現型が観察されるが、PINK1あるいはParkinを過剰発現することでその変性は抑制される。PINK1欠失ハエにおいて、PINK1, parkin両遺伝子の導入によりタンパク質発現量が共通して変動する分子群の中には、プロテインキナーゼであるPINK1のリン酸化基質、ユビキチンリガーゼであるParkinのユビキチン化基質が含まれる可能性が高い。

P-071-4

本邦におけるLRRK2 R1441G変異によるパーキンソン病の臨床的特徴

¹順天堂大学 神経学講座, ²順天堂大学大学院 老人性疾患病態・治療研究センター, ³ワシントン大学 神経学講座, ⁴自治医科大学 内科学講座 神経内科学部門, ⁵福島県立医科大学 神経精神医学講座
○波田野琢¹, 船山 学², 久保紳一郎², Ignacio Mata³, 吉野浩代², 藤本健一⁴, 大島洋和⁵, 國井泰人⁵, 矢部博興⁵, 水野美邦¹, 服部信孝^{1,2}

【目的】LRRK2は常染色体優性型パーキンソン病(PD)で最も頻度の高い原因遺伝子である。その中で、R1441G変異は北スペイン地方以外ではきわめて希とされておりアジアからの報告はない。今回、我々は本邦にR1441G変異関連PDが存在するか検討した。

【方法】871人のPD症例(孤発症例430人、家族内発症例におけるproband 441人)についてLRRK2遺伝子のexon 31, 41, 48についてPCR直接シーケンス法を用いて変異解析を行った。R1441Gに変異を持つ症例についてハプロタイプ解析を行い、北スペインおよびウルグアイより報告されたR1441G変異PD症例との差違を検討した。また、この変異を持つ症例の臨床的特徴を検討した。

【結果】家族内発症でR1441G変異を持つ3症例をみとめた。ハプロタイプは北スペイン症例とは異なるが、ウルグアイ症例は1症例のみとの比較であり差異を確認できなかった。Probandおよび従兄弟はearly onset PDだが、母は60代でごく軽度のパーキンソン症と前頭葉障害、抑うつ症状を認めるのみであった。従兄弟は不安や幻覚など精神症状が強く認められた。いずれの症例も自律神経障害は軽度であった。また、probandおよび母は¹²⁵I-MIBG心筋シンチグラフィでMIBGの心筋への集積をみとめ、頭部MRIでは白質に異常な高信号域をみとめた。

【考察】本邦におけるR1441G変異を持つPDは、北スペインからの報告と同様に家系内で症状の多様性を認めた。自律神経障害が認められない点は孤発性PDと異なっていた。

【結論】本邦においてもLRRK2 R1441G変異によるPDが存在する。

P-071-5

GBA変異によるglucocerebrosidaseの局在変化の検討

順天堂大学医学部神経学講座

○王子 悠, 森 聡生, 波田野琢, 久保紳一郎, 服部信孝

【背景】Glucocerebrosidase(GBA)欠損症は常染色体劣性遺伝の脂質蓄積症であるGaucher病(GD)を起こす。GDの原因遺伝子であるglucocerebrosidase遺伝子(GBA)がParkinson病(PD)のリスク遺伝子として注目されている。GBA変異が関与するPDではLewy小体のみならずGBA変異を持つ培養細胞において蛋白質分解系が阻害され α シヌクレインの蓄積が起こることが報告されている。GBAの遺伝子産物であるGBAはリソソームに局在してglucosylceramideをceramideとglucoseに分解する機能を持つ。今回、我々は正常型および変異型GBAの細胞内局在の違いについて免疫染色や超遠心による細胞分画法にて検討した。

【方法】正常型GBA・変異型GBAを持つFLAG tag発現DNAベクターを複製し、ヒト培養細胞にトランスフェクションを行った後に蛍光二重免疫染色を行った。また同様にトランスフェクションをした細胞をそれぞれ超遠心法による細胞分画法により各オルガネラに分画を行った。正常型、変異型GBAの局在変化についてウェスタンブロット法で確認した。

【結果】免疫染色およびウェスタンブロット法で、正常型GBAはリソソームに主に局在していることに対して変異型GBAでは小胞体およびゴルジ装置により多く局在していた。

【考察】GBAはその合成過程で糖化修飾を受けて、ゴルジ装置からリソソームに輸送される。GBA変異によるGBA細胞内局在の変化とPDの病態の関係について今後さらなる検討が必要と考えられた。

P-071-6

PLA2G6における細胞内局在の変化および病態の検討

順天堂大学医学部附属脳神経内科

○森 聡生, 王子 悠, 奥住文美, 波田野琢, 久保紳一郎, 服部信孝

【目的】PLA2G6は常染色体劣性Parkinson病であるPARK14の原因遺伝子であると知られているが、同時に乳児型神経軸索ジストロフィー(INAD)の原因遺伝子でもある。しかしながら、PLA2G6がどのように病態に関与するかについては十分に解明されていない。一方でPLA2G6は膜の恒常性維持に寄与されていることが報告されている。そこで我々はPLA2G6を過剰発現させたヒト由来培養細胞を用いて細胞内局在および膜への局在について検討した。【方法】PLA2G6の正常型・変異型の蛋白を過剰発現させたヒト由来培養細胞を使用して、細胞分画法により膜分画を抽出した。また細胞内局在の生化学的検討を行うために、イオディンキヤノールを使用した超遠心密度勾配法を用いて各種オルガネラの分画を行った。同様に細胞免疫染色法で共焦点顕微鏡をもちいて局在の変化を観察した。【結果】正常型と変異型ともに膜成分に局在することがわかった。また超遠心密度勾配法を用いた生化学的検討および細胞免疫染色法で局在の変化が示唆された。【結論】PLA2G6を過剰発現させたヒト由来培養細胞での正常型と変異型では局在の変化がみとめられ、共に膜成分に局在していることが明らかになった。局在の変化によりオルガネラの膜の恒常性破綻がPARK14の病態に関わる可能性が推測された。

P-071-7

CRISPR-Cas9 法によるVps35変異アレルの迅速作製

¹東京医科歯科大学 脳統合機能研究センター, ²東京医科歯科大学 分子神経科学
○渡瀬 啓¹, 相田知海²

目的: ジーンターゲティングによるゲノム遺伝子の改変は、神経疾患モデルの作製・病態解明の有力な手段であるが、従来の手法では時間と費用がかかるのが難点であった。最近、細菌の獲得免疫機構としてのCRISPR-Casシステムを応用した新たなRNA依存性ゲノム編集技術が確立され、それにより哺乳類標的DNAを迅速にターゲティングできることが報告された。我々はCRISPR/Cas9法を用いてPARK17遺伝子VPS35のオーソログ遺伝子Vps35の改変を試み、その有効性を検討した。

方法: U6プロモーター下にVps35エクソン14と相補的な配列を含むguide RNAを発現し、 β アクトチンプロモーター下に核移行シグナルを付加したhSpCas9を発現するpX330ベクターを複製し、マウスES細胞(CMT1-1)にpGK-Puroベクターとともにエレクトロポレーションにて導入した。導入された細胞をPuromycinにて選択後、得られたコロニーからDNAを抽出し、遺伝子解析を行った。

結果: Vps35エクソン14由来DNA断片を用いたSURVEYORアッセイにてミスマッチDNAに由来する断片が確認できた。ピックアップした23クローンのシーケンス解析で5クローン・6アレルの標的領域に欠失・挿入変異が認められた。結論: CRISPR/Cas9法によりVps35遺伝子エクソン14に迅速かつ比較的高効率に欠失・挿入変異を導入することができた。今後pX330ベクターに加えて変異オリゴヌクレオチドを同時にトランスフェクションして、患者相同変異(Vps35 p.D620N)を有するノックインアレルの作製を行なう予定である。

P-071-8

日本人パーキンソン病におけるEIF4G1遺伝子変異の頻度

¹順天堂大学大学院医学研究科老人性疾患病態・治療研究センター, ²順天堂大学医学部脳神経内科, ³三重大学大学院医学系研究科神経病態内科学, ⁴三重大学大学院地域イノベーション学研究所紀伊難病研究センター, ⁵鈴鹿医療科学大学保健衛生学部医療福祉学科, ⁶東海大学医学部神経内科, ⁷順天堂大学医学部神経変性疾患病態治療探索講座

○船山 学^{1,2}, 西岡健弥², 大垣光太郎², 李 元哲², 佐々木良元³, 小久保康昌⁴, 葛原茂樹⁵, 高橋裕秀⁶, 富山弘幸^{2,7}, 水野美邦², 服部信孝^{1,2,7}

【目的】常染色体優性遺伝性パーキンソン病の原因遺伝子EIF4G1の日本人パーキンソン病における頻度を明らかにする。

【方法】日本人優性遺伝性パーキンソン病患者95例(平均発症年齢52.7 \pm 13.3歳)についてEIF4G1遺伝子のタンパク質コード領域(exon 3-31)についてサンガー法でリシーケンスした。またゲノムコピー数をTaqMan法で解析した。リファレンスと異なる配列を見出した場合、優性遺伝性パーキンソン病43例(平均発症年齢41.7 \pm 14.2歳)、孤発性パーキンソン病181例(平均発症年齢38.6 \pm 12.3歳)、および非血縁健常者374例(平均検査時年齢57.8 \pm 12.6歳)について解析した。塩基置換のアレルを決定するためTOPO TA Cloning kitを用いてクローンシーケンスを行った。

【結果】優性遺伝性パーキンソン病95例中1例からexon10の同一アレルに3カ所の塩基置換を見出した。この3カ所の塩基置換は181例中2例の孤発性パーキンソン病患者から同定され、374例の非血縁健常者からは検出されなかった。しかしながら発端患者の健常兄弟4例中2例からも検出される病的変異である可能性は低いと考えられた。また同義置換の新規一塩基多型を4種類同定した。ゲノムコピー数異常は検出されなかった。

【結論】日本人パーキンソン病ではEIF4G1遺伝子の既知病的変異、新規病的変異いずれも見出されず頻度は低いと考えられる。

P-071-9

ドーパミン分泌の生体内ライブイメージング

¹順天堂大学大学院医学研究科 パーキンソン病病態解明研究講座, ²順天堂大学大学院医学研究科 神経学講座, ³順天堂大学大学院医学研究科 老人性疾患病態・治療研究センター
○井下 強¹, 柴住保里², 梅崎勇次郎³, 今居 譲^{1,2}, 服部信孝^{1,2,3}

【目的】パーキンソン病原因遺伝子の幾つかは既に同定されているが、これら原因遺伝子の神経細胞における機能の多くは未解明である。本研究では、神経活動のライブイメージングの優れたモデルであるショウジョウバエのドーパミン神経を用いて、パーキンソン病関連遺伝子の神経機能における役割の解明を目的とした。【方法】分子遺伝学的手法を利用し、若年性劣性パーキンソン病原因遺伝子であるParkinやPINK1によってリン酸化される部位に変異を導入したParkinのリン酸化変異体を、ショウジョウバエのドーパミン神経特異的に発現させた。同時に、シナプス小胞の分泌に応じて蛍光を発するVMAT-pHluorinを発現させ、自発的な神経活動に依存したシナプス小胞の分泌を生体内イメージングにより記録する方法を確立した。本手法によりParkinの発現操作およびリン酸化変異の小胞分泌における影響を調べた。【結果】Parkin遺伝子の野生型やリン酸化変異体の過剰発現により、加齢に依存したドーパミン神経細胞の減少が観察された。しかし、Parkinリン酸化変異体の発現により、神経細胞の減少が見られない若年のハエでも、すでにシナプス小胞産生に対する影響が見られた。Parkin野生型の過剰発現においてはシナプス小胞分泌に対する有意な影響は見られなかったが、リン酸化変異体の過剰発現はシナプス小胞分泌に影響することが確認できた。【結論】本研究から、ショウジョウバエではPINK1およびParkinがドーパミン神経の生存だけでなく、シナプス小胞分泌においても何らかの役割を持つことが示唆された。また、Parkinやそのリン酸化変異体の発現操作による組織学的異常(ドーパミン神経の減少)は、加齢に応じて生じていたが、こうした組織学的変化の前に神経機能に異常が起きていることが明らかになった。生体内でのドーパミン神経活動をイメージングで評価できる本手法は、他パーキンソン病モデルハエにおいても適用し報告する予定である。

P-072-7

Lewy小体型認知症、および認知症を伴うParkinson病におけるMRI上の大脳白質病変の検討

横浜市立大学 医学部 神経内科

○上木英人, 工藤洋祐, 東山雄一, 釘本千春, 上田直久, 児矢野繁, 鈴木ゆめ, 田中章景

【目的】Lewy小体型認知症 (DLB) はしばしば種々の程度のAlzheimer病変を伴う一方, Alzheimer病 (AD) の診断基準を満たし脳血管病変を有する場合に, 脳血管障害を有するAlzheimer病 (AD with CVD) とする概念が広く受け入れられている。しかし, DLBの脳MRI上の大脳白質病変についての十分な研究はこれまでに進んでいない。DLBではADと比較して脳MRIにどの程度大脳白質病変がみられるかを明らかにし, 同様に認知症を伴うParkinson病 (PDD) についても比較検討する。【方法】対象は, DLB, PDD, ADおよび中枢神経疾患を有さない正常対照群の4群とし, 各々外来または入院患者連続20例で検討した。これらDLB, PDD, AD患者, 正常対照群に対して直近で施行した脳MRIを後方視的に検討した。MRIの大脳白質病変については, Fazekasらの側脳室周囲病変 (PVH) と深部皮質下白質病変 (DSWMH) のグレード分類を用いて各々グレード0~3までの4段階に分類した。【結果】画像上のPVHがグレード2以上であったものは, DLBで12例, PDDで7例に対して, ADでは15例であった。DSWMHがグレード2以上であったものは, DLBで17例, PDDで9例に対し, ADでは13例であった。最も高度なグレード3に相当するものは, DLBではPVHが6例, DSWMHが2例で認められたが, PDDではPVHが1例, DSWMHは0例であり, ADではPVHが1例, DSWMHが0例であった。DLB, PDD, ADいずれも対照群と比べて有意に大脳白質病変が強かった。【結論】DLBおよびPDDではいずれも大脳白質病変が高率に認められ, 特にDLBの一部で高度なものもみられた。AD同様, DLBでは脳血管病変を伴うことが一般的であることが明らかにされ, 血管性認知症とのオーバーラップについての検討が必要になると考えられた。

P-072-8

NATで見るレヴィ小体型認知症の脳波パターンはアルツハイマー型認知症と異なる

¹株式会社 脳機能研究所, ²公立学校共済組合関東中央病院, ³日本光電工業株式会社, ⁴東京工業大学総合理工学研究所, ⁵筑波大学臨床医学系精神医学
○田中美枝子¹, 織茂智之², 小林洋平¹, 松崎晴康¹, 稲葉 彰², 今城 郁³, 三宅美博⁴, 朝田 隆⁵, 武者光¹

【目的】NAT (Neuronal Activity Topography) は, 脳電位 (脳波) 解析により得られた420個のマーカー群によって, 安静閉眼時の脳活動のわずかな違いを捉えることにより, 認知症患者を高感度で検出する脳機能イメージング手法の一つである。これまでに, 別途既得しているアルツハイマー型認知症 (Alzheimer's disease: AD) 患者群と健常者 (Normal: NL) 群は, 感度・特異度ともに80%程度で鑑別可能であることが示されている。本研究ではレヴィ小体型認知症 (dementia with Lewy bodies: DLB) 患者についても同様の検討を試みたので報告する。【方法】対象はDLB患者15名 (男12名, 女3名, 76.4±7.6歳, MMSE: 23.3±5.4点) で, 座位・覚醒時安静閉眼状態での脳波を国際10-20法に従う21電極で5分間記録した。2名を除き日常的に幻視症状があるが, 脳波測定中は, 全員幻視は認められなかった。14名の脳電位データでDLBのNATパターンのテンプレート (典型) を作成し, 残りの1名につきDLBテンプレートとどれくらい似ているかを示す指標である類似度を求め, これを順に入れ替えて15名分の類似度を求めた (leave-one-out: LOO法)。同様の記録方法で既に得ているAD群20名 (男5名, 女15名, 84.4±6.3歳, MMSE: 19.1±3.5点) とNL群52名 (男28名, 女24名, 71.9±5.9歳, MMSE: 29.1±1.1点) それぞれについても同様にNATパターンのテンプレートを作成して各類似度を求め, 相互に比較した。【結果】DLB類似度とNL類似度の差をパラメータとすると, DLB群は, NL群とは92%, AD群とは79%の感度特異度が得られた。同様にDLB類似度とAD類似度の差をパラメータとすると, DLB群は, NL群とは83%, AD群とは74%の感度特異度が得られた。【結論】DLB群ではNATによる脳波パターンの特徴がNL群と異なり, またAD群とも異なることが示唆され, DLBとADを鑑別する際の有用なツールである可能性が示された。

P-072-9

レヴィ小体型認知症の血圧変動-ホルター血圧計を用いた検討-

公立学校共済組合関東中央病院 神経内科

○北園久雄, 大塚十里, 吾妻玲玖, 高橋 真, 稲葉 彰, 織茂智之

【目的】レヴィ小体型認知症 (DLB) はアルツハイマー病 (AD) に次いで多変性認知症疾患で, 自律神経障害を合併することが多く, ADと鑑別する際に重要な症状の一つである。今回我々は自律神経障害の一つである血圧変動に注目し, ホルター血圧計を用いた血圧変動の有無について検討した。【方法】対象は, 当院通院中のDLB患者20人 (平均年齢82.75歳, 平均MIBGdelay1.33)。方法は, 24時間ホルター血圧計を施行, 同時に生活・症状日記を記載してもらい, 1日の血圧変動, 起立性低血圧 (orthostatic hypotension: OH), 食後性低血圧 (postprandial hypotension: PPH), 臥位高血圧 (supine hypertension: SH) を評価した。血圧変動は, 「最大収縮期 (拡張期) 血圧-最低収縮期 (拡張期) 血圧」, OHは「立位後3分以内に収縮期血圧が20mmHg以上もしくは拡張期血圧が10mmHg以上低下」, PPHは「食後平均血圧-食前平均血圧≤-20mmHg」, SHは「OHがありかつ臥位収縮期血圧が150mmHg以上もしくは臥位拡張期血圧が90mmHg以上」とした。【結果】血圧変動は, 平均収縮期血圧変動値が85.7mmHg, 平均拡張期血圧変動値が53.25mmHgと著明であった。OH有患者は80% (8/10) と高率であった。PPH有患者は70% (14/20), SH有患者は25% (4/16) と高率に認められた。PPHとSHはこれまであまり注目されていないが, PPHがあると食事中に意識障害を起こし誤嚥する可能性があり, またSHは脳血管障害や心筋梗塞の危険因子となり得る。従って, DLB患者のPPHとSHの有無を確認しておくことは非常に重要である。【結論】ホルター血圧計を用いたDLB患者の血圧変動について評価し, 高率にその存在を確認することができた。ホルター血圧計はPPHとSHの有無を含めた血圧変動のスクリーニングの検査法の一つに用いることができることが示された。

P-072-10

認知症を伴うレヴィ小体型病の胃電気活動

¹千葉大学病院 神経内科, ²津中央病院○荒木信之¹, 山中義崇¹, 藤沼好克², 片桐 明², Poudel Anupama¹, 桑原 聡¹

【目的】胃平滑筋は胃上弯部のペースメーカーの電気活動により規則的に収縮する。胃電図はこの電気活動を非侵襲的に評価できるツールである。我々はパーキンソン病 (PD) において胃のペースメーカーリズムが不整となることをすでに明らかにしており, 同じスペクトラムにある認知症を伴うレヴィ小体型病においても同様の異常を呈すると予想した。本研究の目的は認知症を伴うレヴィ小体型病患者の胃電気活動の異常を明らかにすることである。【方法】対象は認知症を伴うレヴィ小体型病9例 (男5例, 女4例, 平均年齢79.2±6.9歳) と健常8例 (男3例, 女5例, 平均年齢63.6±6.4歳)。ポータブル型胃電計 (胃電計EG, ニプロ社) を使用し, 空腹時に床上安静の状態で30分間胃電図を記録した。データを周波数解析し, 主要周波数 (DF) パワースペクトラムのピーク周波数, 胃ペースメーカー周期を反映, DF変動係数 (ICDF: ペースメーカーの変動を反映), 全積分パワーに対する徐波, 正常波, 速波成分比率を算出し, 認知症を伴うレヴィ小体型病群と健常群で比較した。【結果】現波形に関しては, 健常者全例で周期的な胃電気活動 (slow wave) がみられたが, 認知症を伴うレヴィ小体型病6例では波形が不整であった。DFは認知症を伴うレヴィ小体型病群 (2.81±0.28回/分) と, 健常群 (3.01±0.22回/分) で有意差を認めなかった。認知症を伴うレヴィ小体型病群のICDF (10.93±5.81%) は健常群 (3.53±2.95%) と比べ有意に高値であった (p<0.01)。徐波, 正常波, 速波成分比率は2群では有意差を認めなかった。【結論】認知症を伴うレヴィ小体型病のICDFは高値であり, これはslow waveの不整を反映していると考えられた。認知症を伴うレヴィ小体型病においてもPDと同様の胃ペースメーカーの異常が確認された。

P-073-1

MSAの発症機序に関する免疫組織化学的検討

¹大阪大学医学部神経内科学, ²北里大学神経内科学, ³北里大学神経内科学再生医療学講座
○早川英規^{1,3}, 永井真貴子², 川浪 文², 仁平友子³, 西山和利², 望月秀樹¹, 水野美邦²

【目的】Calbindin-D28k はカルシウム結合タンパクであり, その発現はヒト線条体において均一ではなく尾状核より被殻で発現が低い。細胞外は細胞内より約100-1000倍カルシウム濃度が高く, カルシウム流入刺激をCalbindinが緩衝している。多系統萎縮症 (MSA) は, 尾状核より被殻で神経変性が強い。パーキンソン病において黒質ventrolateral tierのneurofilでCalbindinの発現が低く, 神経変性ももっとも強い部位であることが知られている (Damier et al. 1999)。これらのことからMSAは, Calbindinの低下により, 神経変性が起こるのではないかと考え, MSA患者の剖検脳を用いてカルシウム毒性が関与する可能性を検討した。【方法】今回, 6例のMSA患者を用いた。パラフィン包埋ブロックから薄切した切片でHE染色にて神経変性の程度を調べた。また使用した抗体はMSAのhallmarkerであるGCIを調べるためにα-synuclein (Syn), リン酸化α-synuclein (p-syn) 抗体を用いた。さらにTH抗体, Calbindin抗体, DARPP-32抗体は線条体中型有髄神経細胞のマーカーとして用いた。免疫染色後, 結果の程度にスコアを付け, 半定量的解析を行った。【結果】MSA患者において, 今回使用したすべての部位でGCIを認めた。GCIは神経変性の軽度な部位にも認められた。神経障害が強い部位は, 被殻であり, DARPP-32とCalbindinが著しく減少し, 神経変性も顕著であった。【結論】DARPP-32陽性細胞, calbindin陽性細胞が低下する前からSyn, p-synの蓄積が起こると考えられる。その後, DARPP-32, Calbindinの低下によりタンパクのリン酸化基質の乱れやカルシウム毒性によって神経変性が促進すると考えられる。

P-073-2

αシヌクレイノパチーにおけるアポトーシス関連タンパク質の免疫組織化学的検討

¹洛西シミズ病院 神経内科, ²京都大学 神経内科, ³和歌山県立医科大学 神経内科
○河本恭裕¹, 綾木 孝², 漆谷 真², 伊東秀文³, 高橋良輔²

【目的】様々なアポトーシス刺激によりミトコンドリアからcytochrome cが放出されると, Apaf-1やcaspase-9と結合してapoptosomeという複合体を形成し, caspase-9が切断され, 活性化される。昨年の本学会において, パーキンソン病患者脳内の脳幹型Lewy小体に, 様々なapoptosome関連タンパク質の免疫活性が存在することを報告したが, 今回我々は, Lewy小体型認知症 (DLB) と多系統萎縮症 (MSA) において同様の検討を行った。【方法】DLB 5例とMSA 10例のホルマー固定脳より6μm厚のパラフィン包埋切片を作製した。これらの切片を脱パラフィン後に, 抗cytochrome c抗体, 抗Apaf-1抗体, 抗caspase-9抗体, 活性化されたcaspase-9を特異的に認識する2種類の抗cleaved caspase-9抗体を一次抗体として反応させ, ABC法にて免疫染色を行い, DABで可視化した。一部の切片は, αシヌクレインとの蛍光二重標識にて解析した。【結果】DLB患者脳内の皮質型Lewy小体およびMSA患者脳内のグリア細胞質内封入体 (glial cytoplasmic inclusions) と神経細胞質内封入体 (neuronal cytoplasmic inclusions) が, 抗cytochrome c抗体, 抗Apaf-1抗体, 抗caspase-9抗体で強く染色された。さらにこれらの封入体において, 強いactivated caspase-9免疫活性が集積していることも, large fragment あるいはsmall fragmentを認識する2種類の抗cleaved caspase-9抗体を用いて確認した。【結論】活性化されたcaspase-9は, 下流のエフェクターであるcaspase-3やcaspase-7を活性化し, アポトーシスを促進することが知られている。αシヌクレイノパチー患者脳内では, イニシエーターであるcaspase-9が活性化され, 神経細胞死に関与している可能性がある。

P-073-3

カルシウムシグナリングからみたポリグルタミン病の神経病理学的検討

¹横浜市立大学病院 神経内科, ²神奈川リハビリテーションセンター 病理
○児矢野繁¹, 柳下三郎², 田中章景¹

【目的】神経変性疾患において、カルシウムシグナリングの異常が変性や細胞死に関わっていることが、様々な実験で示唆されている。これらの疾患群の中でハンチントン病や脊髄小脳変性症の一部に代表されるポリグルタミン病では原因たんぱく質がカルシウムシグナリングの異常を引き起こし、細胞死へと向かわせる働きがあることが知られており、これらを示唆する報告が散見されている。本研究ではポリグルタミン病の脳各部位におけるカルシウムチャネルのサブタイプやカルシウム結合蛋白質の発現分布からポリグルタミン病におけるカルシウムシグナリングの異常を明らかにすることを目的とする。

【方法】正常の剖検脳(3例)と5種類のポリグルタミン病の剖検脳20例(SCA1: 4例, SCA2: 3例, SCA3: 5例, DRPLA: 3例, ハンチントン病: 5例)においてカルシウムチャネルのサブタイプとカルシウム結合蛋白質について免疫組織学的検討を行い、正常脳、ポリグルタミン病脳に特異的な発現・分布・発現量・発現細胞数・発現濃度の変化を明らかにする。

【結果】正常のヒトの脳ではIP3受容体が小脳Purkinje細胞に特異的に発現し、大脳にはほとんど認められなかった。また、Cav1.3チャネル受容体は基底核に、リアノジン受容体は小脳顆粒層に重点的に発現していた。各ポリグルタミン病の中でSCA2では小脳Purkinje細胞のIP3受容体の発現が、SCA3では基底核のCav1.3チャネル受容体の発現が顕著であった。

【結論】各ポリグルタミン病におけるカルシウムチャネルのサブタイプの発現分布は神経変性に対する抵抗性と脆弱性を反映し、選択的病変形成に関与している可能性がある。

P-073-4

多系統萎縮症でのtubulin polymerization promoting protein(TPPP)の細胞内局在変化

¹東京医科歯科大学大学院脳神経病態学, ²東京医科歯科大学医歯学研究所研究センター機器分析部門, ³新潟大学脳研究所病態神経科学部門病理学, ⁴新潟大学脳研究所脳疾患標本資源解析学
○太田浄文¹, 大林正人¹, 尾崎心¹, 市野瀬志津子², 他田真理³, 柿田明美⁴, 高橋均³, 石川欽也¹, 水澤英洋¹

【目的】TPPPはoligodendroglia(ODG)特異的に発現し微小管の安定化に関わるタンパクであり局在は細胞質とされている。多系統萎縮症(Multiple system atrophy, MSA)の病理学的hall markであるglial cytoplasmic inclusion(GCI)は α -synuclein (α SYN)を構成成分として持つが本来 α SYNはODGに発現しておらず沈着の機序とは不明な点が多い。近年、MSAにおいてTPPPは病理学的に α SYNの沈着に先行して細胞内に集積するとの報告や、ODG系培養細胞のTPPP過剰発現が α SYNの取り込みを促進すると報告され、TPPPはMSAの病態において重要なタンパクである。本研究の目的はTPPPの細胞内局在とMSAでの変化を解明することである。

【方法】独自に作成した抗TPPP抗体2種類を用いて、免疫組織化学、蛍光2重染色、免疫電顕、western blotting(WB)を行い細胞内局在を確認した。局在変化についてコントロール10例、MSA10例の標本をリン酸化 α SYN抗体とTPPP抗体で蛍光2重染色し核内TPPPの有無、 α SYN沈着の有無によりODGを分類し比較した。

【結果・考察】免疫組織化学、TPPP抗体とlaminB1抗体の蛍光2重染色でTPPPは細胞質だけでなく核にも局在し、免疫電顕と細胞両方のWBではミトコンドリアにもTPPPは存在していた。ERやゴルジ体には認めなかった。TPPPとリン酸化 α SYNの蛍光2重染色でMSAの α SYN沈着のあるODGは α SYN沈着のないODGと比較して有意に核内TPPPが減少していた(196 ± 109 vs 4863 ± 1037, p<0.05)。MSAで α SYN沈着のないODGはコントロールのODGと比較して有意に核内TPPPが減少しており(4863 ± 1037 vs 624 ± 135, p<0.05)。 α SYN沈着前から核内TPPPが減少し細胞質へ集積していることが推測された。TOM20抗体とTPPP抗体の蛍光2重染色ではTPPP集積と一致してミトコンドリア集積が見られた。

【結論】TPPPは細胞質、ミトコンドリア、核に局在しMSAでは核内TPPPが減少し細胞質へ集積する。集積したTPPPはミトコンドリア集積を伴う。

P-073-5

変異GFAP凝集体を同定評価するための各染色法の検討

¹京都府立医科大学大学院医学研究科神経内科学, ²京都府立医科大学附属北部医療センター
○齋藤光象¹, 吉田誠¹, 建部陽嗣¹, 水田依久子¹, 中川正法², 水野敏樹¹

【目的】アレキサンダー病は病理学的にアストロサイト細胞質内のローゼンタル線維を特徴とする神経変性疾患であるが、近年は遺伝子検査にてGFAP 変異を同定することで診断が行われている。新規のGFAP 変異の病的意義の判定に際しては変異GFAP を副腎皮質腫瘍由来細胞(SW13細胞)に導入し、免疫染色によって細胞質内のGFAP凝集体形成を観察することにより判定してきたが、GFAP凝集体を染め分ける試薬があればより診断に有用と思われる。本研究ではcongo red染色など凝集体に対する染色法を用いてGFAP凝集体が同定可能かどうかを検討した。

【方法】p.R239C GFAP変異、野生型GFAPおよびベクター(pREP4)を導入したSW13培養細胞株に対してGFAP免疫染色およびFluoro-Jade, Congo red, DFSあるいはThioflavinを用いた各々の染色法を検討した。

【結果】GFAP免疫染色により、野生型では細胞質にfilament構造を主体とするGFAPの発現が観察され、p.R239Cの変異では多数の細胞にfilament構造を伴わない凝集体形成が認められた。Fluoro-JadeおよびThioflavinを用いた場合、細胞質は染色されたがGFAP filament構造と変異GFAP凝集体はいずれも染色されなかった。congo red, DFSではGFAP構造物を含めて細胞内における染色性は観察されなかった。

【結論】本研究ではGFAP凝集体を染め分ける試薬はなく、SW13細胞の遺伝子導入実験においてGFAP凝集体を同定評価する方法としては現時点ではGFAP免疫染色が最も有用と考えられる。

P-073-6

TERA/VCP/p97のDNA修復機能不全は複数の神経変性疾患に関与する

¹東京医科歯科大学難治疾患研究所神経病理学分野, ²東邦大学理学部生物分子科学科
○藤田慶大¹, 中村蓉子¹, 岡 努¹, 伊藤日加理¹, 田村拓也¹, 田川一彦¹, 笹邊俊和¹, 勝田明寿香², 本木和美¹, 塩飽裕紀¹, 吉田千里¹, 曾根雅紀², 岡澤 均¹

【目的】我々は以前、yeast two hybrid法によりTERA/VCP/p97がポリグルタミン病配列に結合することを見出した。また、複数のオミックス解析から、HMGB, Ku70といったDNA修復関連因子が異常ポリグルタミン病タンパクと結合し、DNA損傷修復機能が阻害されることを示した。近年、DNA損傷部位にTERA/VCP/p97が集積し、二本鎖切断部位の修復機構に関与することが報告されている。そこで、異常ポリグルタミン病タンパクとTERA/VCP/p97のDNA損傷修復機能との関係を明らかにすることを目的とした。【方法】異常ポリグルタミン病タンパクとTERA/VCP/p97との関係性を免疫沈降・免疫染色法にて検討した。またUVレーザー照射によりDNA損傷を起こし、TERA/VCP/p97の動態を検討した。【結果】TERA/VCP/p97はAtaxin-1(脊髄小脳失調症1型)、Ataxin-7(脊髄小脳失調症7型)、アンドロジェン受容体(球形髄性筋萎縮症)、ハンチンチン(ハンチントン病)の4種類のポリグルタミン病タンパクとポリグルタミン配列を介して結合した。ヒト疾患脳・マウスモデル脳においてTERA/VCP/p97とポリグルタミン病タンパクは共局在したほか、TERA/VCP/p97は神経細胞核内に強く局在していた。異常ポリグルタミン病を発現したマウスの脳内では、DNA損傷シグナルが亢進していた。また、TERA/VCP/p97はUVレーザーによるDNA損傷部位に集積したが、異常ポリグルタミン病タンパクにより集積が抑制された。さらに、異常ポリグルタミン病タンパクを発現するショウジョウバエにTERA/VCP/p97を導入すると、DNA損傷および複眼変性が改善された。【考察】本成果は、複数のポリグルタミン病タンパクが、TERA/VCP/p97のDNA損傷修復機能を妨げていることを示しており、この機序は他の神経変性疾患にも共通する現象と推測される。

P-073-7

ゼブラフィッシュ小脳のin vivoにおける機能的区域化

¹宮崎大学医学部 統合生理学, ²Technical University of Braunschweig
○松井秀彰^{1,2}, 澁川一彦², Reinhard Koester²

背景:ゼブラフィッシュやメダカといった小型魚類は近年、神経精神疾患のモデルとして広く利用されるようになってきている。ここでは脊髄小脳変性症のモデルに関連して、ゼブラフィッシュの小脳の区域化についての研究を説明する。

方法:ブルキンエ細胞特異的な発現を誘導するエンハンサーを利用し、まずゼブラフィッシュ小脳の遠心路を同定する。ついてGCAMP5Gを利用していくつかの行動課題を組み合わせてブルキンエ細胞の活動を観察する。行動に伴って活発な活動が観察された部位のブルキンエ細胞を、光遺伝学を用いて活動改変し、行動に与える影響を記録する。

結果:Valvula Cerebelliのブルキンエ細胞は同側の前庭神経系へEurydendroid cellsを介して投射していた。尾側外側のブルキンエ細胞は直接同側の前庭神経系へ投射し、また尾側のブルキンエ細胞には両側の前庭神経系へEurydendroid cellsを介して投射するものもあった。吻側中央のブルキンエ細胞はEurydendroid cellsを介して視床、赤核、内側縦束などに長い軸索をおくっていた。吻側中央のブルキンエ細胞は遊泳運動の際に活動が上昇し、その活動を改変する事で遊泳のパターンに変化が観察された。尾側のブルキンエ細胞はSaccadeの際に活動が上昇し、その活動を改変する事でSaccadeに変化を起こした。実際にSCA3の疾患モデルで異常なSaccadeを確認した。

結論:ゼブラフィッシュ小脳に生理学的な区域化があることを非侵襲的に示した。ゼブラフィッシュの小脳のこういった区域化はこれまで解剖学的にあるいは患者データや病変作製動物モデルから示されたヒト等の区域化と類似していた。

P-073-8

SCA31変異リピート(TGGAA)n発現による培養細胞におけるRNA foci形成

¹東京医科歯科大学大学院脳神経病態学, ²横須賀共済病院神経内科
○曾我一将¹, 石黒太郎¹, 新美祐介², 佐藤 望賢², 橋本祐二¹, 石川欽也¹, 水澤英洋¹

【目的】脊髄小脳失調症(SCA)31型は日本における常染色体優性遺伝性脊髄小脳失調症の中で頻度の高い型の1つであり、第16番染色体長腕のBEAN1遺伝子のイントロン領域に挿入された非翻訳リピート異常伸長(TGGAA)nが原因である。ヒト小脳ブルキンエ細胞において転写産物である(UGGAA)nがRNA fociを形成し、病態に関与していると考えられる。その病態解明を、培養細胞を用いて進める。【方法】CAGプロモーターを有するベクターにSCA31患者の変異リピートを組み込む。作製したベクターをHeLa細胞にトランスフェクションし、細胞内(UGGAA)nを強制発現させる。蛍光in situハイブリダイゼーション(FISH)によるRNA foci形成など培養細胞における病態を評価する。対照としてベクターのみをトランスフェクションし、比較する。【結果】(TGGAA)nを組み込んだベクターでは、FISHでRNA foci形成がみられた。RNA fociは細胞核だけでなく、細胞質にもみられた。対照のベクター発現ではRNA fociは認められなかった。【考察・結論】以前我々はサイトメガロウイルスを基にするプロモーターに変異遺伝子をつなぎPC12細胞に(UGGAA)nを発現させ、RNA fociが形成されることを発表した(Neuropathology, 2013)。細胞の種類に関わらず、今回の検査でも、(UGGAA)nを過剰発現させるとRNA fociが形成されることが判った。また、培養細胞の核内だけでなく細胞質にもRNA fociが形成されており、今後は、核内と細胞質内に分けてRNA fociの意義を検討する必要がある。

P-073-9

SCA31 (UGGAA) nリポートはショウジョウバエで進行性神経障害を引き起こす

1東京医科歯科大学病院 脳神経病態学(神経内科), 2国立精神・神経医療研究センター 神経研究所疾病研究第4部
○石黒太郎1,2, 石川欽也1, 藤掛伸宏2, 上山盛夫2, 永井義隆2, 和田圭司2, 水澤英洋1

【目的】我々は脊髄小脳失調症31型(SCA31)の病態解明と治療法開発を目的としてin vivoモデル作製を試みている。これまでSCA31の原因である(UGGAA)nリポートがショウジョウバエモデルにおいて複眼変性を引き起こすことを明らかにしている。今回、(UGGAA) nリポートを神経系に発現させ、神経毒性についてin vivoで検証した。

【方法】ショウジョウバエにおいて(UGGAA)nを含む挿入配列を成虫からコンディショナルに神経系に発現させるため、薬剤(RU486)による発現誘導であるGene Switch UAS/elav-GAL4システムを採用した。コントロール群には健常人由来の(UAGAA)n(UAAAUAAGAA)nを含む挿入配列、(UGGAA)22リポート、EGFPをそれぞれ導入した。孵化後(Day1)から餌にRU486(100 µg/mL)を混入し、以後、生存率、運動機能(クライミング)を各群(n>80)観察した。

【結果】(UGGAA)nを発現させたSCA31ショウジョウバエモデル群ではコントロール群の平均寿命が70日以上であるのに対し平均34日と著しく短縮していた。またクライミングに関してもSCA31ショウジョウバエが進行性に運動機能障害を示した(Day28, two way ANOVA analysis, p<0.001)。

【結論】SCA31(UGGAA) n発現ショウジョウバエにおいて(UGGAA)nリポートは複眼と同様に神経系でも毒性をもつことが示唆された。今後SCA31の病態解明において(UGGAA)nの神経毒性を検証する良いin vivoモデルに成り得ると考えられた。

P-074-1

運動ニューロン疾患における耐糖能異常の解析

名古屋大学 神経内科
○荒木 周, 中辻秀朗, 勝野雅史, 鈴木啓介, 坂野晴彦, 須賀徳明, 橋詰 淳, 土方靖浩, 祖父江元

【目的】糖代謝の異常が様々な神経変性疾患の病態に関与していることが指摘されている。今回、運動ニューロン疾患である筋萎縮性側索硬化症(ALS)と球脊髄性筋萎縮症(SBMA)患者における耐糖能を比較検討した。

【方法】対象は糖尿病の薬物治療歴や高度の嚥下障害のないALS患者9例、SBMA患者17例。SBMAは遺伝子検査で診断が確定した症例を対象とした。全例に75gブドウ糖負荷試験(OGTT)を実施し、dual-energy X-ray absorptiometry法で体脂肪率を求めた。【結果】HbA1c(NGSP)値はALS群が5.6±0.6%, SBMA群が5.7±0.6%(p=0.73)で、施設基準値を超えていたのはALS1例(11%), SBMA2例(12%)であった。OGTTではALS群は22%が糖尿病型、44%が境界型(IGT)、SBMA群は29%が糖尿病型、12%が境界型(IFG, IGT)であった。空腹時血糖値はSBMA群が有意に高かった(ALS, 94 ±6 mg/dL; SBMA, 113 ±16 mg/dL; p<0.01)が、ALS群は全ての時間帯のインスリン値がSBMA群を下回り、血糖値がピークに達するまでの時間が長く、負荷120分後の血糖値はALS群が高い傾向にあった(ALS 170 ±64 mg/dL; SBMA, 138 ±48 mg/dL; p=0.17)。インスリン分泌能の指標であるinsulinogenic index (II) 値(基準値0.4以上)は両群間で有意差はなく、ALS群の44%、SBMA群の37%の症例で基準値未満であった。SBMA群はインスリン感受性の指標であるcomposite index値が有意に低く(ALS, 6.7 ±1.9; SBMA, 4.5 ±2.4; p=0.03)、体脂肪率が高い傾向がみられた(ALS, 23.7 ±7.4%; SBMA, 28.7 ±5.9%; p=0.07)。

【結論】OGTTを実施することで、HbA1c値から想定されるよりも多くの例が耐糖能異常を合併していることが明らかとなった。ALSでは負荷後に高血糖が遷延し、インスリン分泌能の低下が示唆された。SBMAではALSに比べインスリン感受性が低下していたが、ALSと同様にインスリン分泌能の低下も示唆された。

P-074-2

筋萎縮性側索硬化症剖検例の症状出現パターンに関する自然歴調査

1(独)国立精神・神経医療研究センター病院 神経内科診療部, 2(独)国立精神・神経医療研究センター病院 臨床検査部
○松本千尋1, 塩谷彩子2, 高橋祐二1, 齊藤祐子2, 村田美穂1

【目的】筋萎縮性側索硬化症(以下ALS)において病変が連続性に進展する可能性が示唆されている。ALS剖検例で、初発時から亡くなるまでの症状出現パターンを確認する。

【方法】1949年から2013年までに、当院で病理解剖が行われたALS症例50例(男性34例/女性16例、平均発症年齢55.8±13.2歳)を対象とした。El escorial診断基準では、32例がdefinite ALS、6例がprobable ALS、1例がpossible ALS、11例がsuspected ALSだった。ALSFRS-Rを参考に、初発病変を球、上肢、下肢に分け、平均罹病期間(primary endpoint)は死亡時点とした。人工呼吸器導入例はなかった)および症状出現パターンを調査した。

【結果】初発病変は、上肢21例(42%)、下肢18例(36%)、球8例(16%)、上下肢同時発症3例(6%)だった。全体の平均罹病期間は40.6±26.3ヶ月、球発症発症型で38.1±22.5ヶ月、上肢発症型で36±24.2ヶ月、下肢発症型で43.1±21.9ヶ月、上下肢同時発症型では63.6±64.4ヶ月だった。症状出現パターンは、球発症発症型では、7例(87.5%)で上肢→下肢の順に症状が出現しており、上肢症状出現までの平均期間は8.9ヶ月、下肢症状出現までの平均期間は21.1ヶ月だった。下肢発症型では、16例(88.9%)で、上肢→球の順に症状が出現しており、上肢症状出現までの平均期間は15.5ヶ月、球症状出現までの平均期間は32.7ヶ月だった。上肢発症型では、6例(28.6%)で球症状が先に、13例(61.9%)で下肢症状が先に、2例(9.5%)で球・下肢はほぼ同時に症状が出現した。球症状出現までの平均期間は20.6ヶ月、下肢症状出現までの平均期間は14.5ヶ月だった。【結論】球発症発症型では上肢から下肢の順、下肢発症型では上肢から球の順に、一定の症状出現パターンを呈した。以上は結果は、ALSの病変が他部位へ連続性に進展する可能性を示しており、今後病理所見との関連を検討する予定である。

P-074-3

人工呼吸器装着下ALSの脳萎縮の進行に関わる時間的因子について

1世田谷神経内科病院, 2順天堂大学医学部第一生理学
○菅野和彦1, 吉野英夫1, 中里泰三2, 今井壽正1

【目的】ALSはFTLDを併発することが知られている。気管切開・人工呼吸器装着(TPPV)下ALSの入院長期生存例で脳萎縮の進行に関わる時間的因子について、前回の発表に続き、TPPV後の罹病期間を加えて検討した。【方法】TPPV中の入院患者100例で、発症時年齢・TPPV時年齢・入院時年齢・現在年齢、全罹病期間・TPPV後の罹病期間・在院期間を同定し、頭部CTを半年ごとに反復検査して脳萎縮の進行過程を調べた。萎縮の重症度は、正常範囲・軽度萎縮・中等度萎縮・重度萎縮とした。①全罹病期間、②TPPV後の罹病期間、③在院期間と④現在年齢について、脳萎縮の重症度別に平均値と標準偏差を求め、それぞれで脳萎縮の重症度との間の順位相関係数を求め、各重症度間の多重比較検定を行った。【結果】解析できた94例で、最終検査での重症度は、正常範囲が20例、軽度萎縮が33例、中等度萎縮が26例、重度萎縮が15例だった。①～④と脳萎縮の重症度との間に有意な正の相関が認められ、順位相関係数の値は①全罹病期間が0.38、②TPPV後の罹病期間が0.52、③在院期間が0.41、④現在年齢が0.40だった。①～③の期間は、脳萎縮が正常範囲から軽度、軽度から中等度、中等度から重度と進行するに従ってそれぞれの期間差が減少し、3種ともに正常範囲群と中等度萎縮群・重度萎縮群との間に有意差を認めた。逆に④現在年齢は、脳萎縮が進行するに従って年齢差が増大し、重度萎縮群と正常範囲群・軽度萎縮群との間に有意差を認めた。【結論】ALSの脳萎縮の重症度は罹病期間と相関するが、全罹病期間よりもTPPV後の罹病期間との間により高い相関を認めたことから、脳萎縮は筋萎縮の開始より後れてTPPV後に明瞭となることが判明した。一方、脳萎縮の重症度と現在年齢との相関は、萎縮が重度となる高年齢(78歳)に至って明瞭となることが判明した。

P-074-4

筋萎縮性側索硬化症のグレリン分泌の推移

1都立神経病院 脳神経内科, 2東京都医学総合研究所
○長岡詩子1, 清水俊夫1, 内原俊記2, 中村綾子2, 小森隆司1, 中野今治1

【目的】人工呼吸器導入前の筋萎縮性側索硬化症(ALS)では、代謝が亢進し体重減少率が予後に関与する。グレリンは摂食促進、エネルギー蓄積作用を持つホルモンであるが、前回本学会にて、ALSでは筋肉量減少に相当するだけのグレリン分泌の反応性が低下している可能性を示した。今回、経口グレリン値を複数回測定し、最終的に剖検胃のグレリン分泌細胞を検討できたALS症例について報告する。

【方法】人工呼吸器導入前のALS患者の空腹時活性型グレリンをELISA法にて測定した。死亡後の剖検胃において、抗グレリンN末抗体と抗クロモグラニンA抗体との二重染色を行いコンフォーカルにて観察し、各々の陽性細胞数をコントロール例(肺炎で死亡した非神経変性疾患女性)と比較した。

【結果】症例は全経過14年のALS女性。家族歴は認めなかったが、SOD1遺伝子にc.380T>C, p.L126Sの変異を認め、進行が遅く、発症13年目に胃瘻造設および非侵襲的陽圧換気療法(NPPV)が導入され、14年目に肺炎にて死亡。発症12年目時、胃瘻・NPPVなし、ALSFRS-R=26、体格指数(BMI)15.8、上腕三頭筋脂肪厚(TSF)18mm、上腕三頭筋筋間長(AMC)14.05cm、平均摂取量958kcal/日、グレリン値14.65fmol/mlであった。発症13年目時、胃瘻造設・夜間NPPV導入、ALSFRS-R=16、BMI 15.8、TSF 8.5mm、AMC 16.83cm、平均摂取量1339kcal/日、グレリン値24.26fmol/mlであった。死亡後の胃組織では、10視野中のクロモグラニンA陽性細胞総数がコントロール783 vs. ALS 713と差がないのに対し、抗グレリンN末抗体陽性細胞総数はコントロール184 vs. ALS 404とALSで多くみられた。

【結論】進行の遅いALS症例では、体重減少、体脂肪減少とともに空腹時グレリン値の上昇がみられ、最終的に胃組織においてもグレリン分泌細胞が増加していることが示唆された。今後、進行の遅いALS症例においてもグレリン分泌の推移を検討する必要があると考えられた。

P-074-5

神経筋疾患におけるスコポラミン軟膏の有用性(第2報)

北里大学医学部神経内科学
○長嶋和明, 荻野美恵子, 永井真貴子, 富永奈保美, 中村幹昭, 西山和利

【目的】神経筋疾患では、球麻痺の進行に伴いしばしば流涎や唾液の誤嚥が問題となる。以前我々は当学会にてスコポラミン軟膏の有用性について少数例での報告を行った。今回はその後の使用成績について検討した上で報告する。

【方法】対象は2008年10月から2013年12月まで当科外来もしくは入院治療中に流涎や唾液の誤嚥が問題となった神経筋疾患症例とし、5%スコポラミン軟膏を作成し、約0.1gを両耳介後部に塗布した。使用150例のうち診療録から自覚症状を確認できた95例について検討した。

【結果】基礎疾患は筋萎縮性側索硬化症55例、パーキンソン病関連疾患15例、多系統萎縮症7例、脊髄小脳変性症6例、脳性麻痺3例、筋疾患3例、脳血管障害後遺症2例、その他(球脊髄性筋萎縮症、重症筋無力症、末梢神経障害、アレキサンダー病が各1例)と神経変性疾患患者が多かった。使用効果については、A: 効果を認めない 34例、B: 多少の唾液分泌低下を認める(30%程度の減少)22例、C: 明らかな唾液の分泌低下を認める(50%程度の減少)35例、D: 唾液の分泌低下を著明に認める(50%以上の減少)4例と約64%の症例に自覚症状の改善を認めた。副作用については、痰が固くなるという訴えが2例で認められたがそれ以外の全身性の副作用は認めず、塗布による局所のかぶれを4例に認めた。

【考察】スコポラミン軟膏は非侵襲的で簡易な方法により可逆的に症状改善を得ることのできる。前回報告以降、100例以上の患者に塗布してきたが重篤な副作用は認めず、嚥下機能低下に伴う流涎、唾液の誤嚥を認める疾患全体に使用することが可能であった。しかし定量的な評価や薬物動態の確認など今後検討する必要があると考えた。

【結論】スコポラミン軟膏は、球麻痺症状に伴う様々な疾患において唾液量減少効果を有し誤嚥防止や介護者の負担軽減に有用であることがわかった。

P-074-6

抗GalNAc-GD1a抗体低力価陽性の筋萎縮性側索硬化症に対するIVI g の治療効果

¹神戸大学大学院医学研究科神経内科学, ²近畿大学医学部神経内科
 ○関口兼司¹, 古東秀介¹, 徳岡秀紀¹, 野田佳克¹, 本岡里英子¹, 上中 健¹, 上田健博¹, 鷺田和夫¹, 久我 敦¹, 古和久朋¹, 楠 進², 刈田典生¹, 戸田達史¹

【目的】筋萎縮性側索硬化症（以下ALS）に低力価の抗ガングリオン抗体が検出されることは稀ではないが、その意義については明らかでない。抗ガングリオン抗体陽性ALSに対する大量ガンマグロブリン静注療法（以下IVI g）の治療効果について報告する。【方法】抗GalNAc-GD1a抗体低力価陽性であるが、最終診断がAwaji基準でPossible ALS以上であった患者3名に1ヶ月毎に3コースのIVI g（免疫グロブリン製剤0.4g/kg5日）を行い、臨床症状、努力性肺活量、ALSFRS-Rを経時的に評価した。【結果】3例とも男性で一側上肢脱力で発症し8〜12ヶ月後に入院。全員線維束性取縮が著明であった。症例1は上位運動ニューロン徴候、下位運動ニューロン徴候とも3領域に認め definite ALSと診断した。症例2および3は上位運動ニューロン徴候がなく、下位運動ニューロン徴候を3領域に認め、神経伝導検査で明らかな伝導ブロックを認めず lower motor neuron diseaseと診断した。症例1および3ではIgG型、症例2ではIgM型の抗GalNAc-GD1a抗体が陽性であったため、全例ともIVI gを3コース行った。3例とも筋力、FVC、ALSFRS-Rの値は、治療にかかわらず経時的に減少した。症例2は8ヶ月後に右上下肢に上位運動ニューロン徴候が出現した。症例3は上位運動ニューロン徴候は出現しなかったが、7ヶ月後に呼吸不全のため気管切開下人工呼吸を開始した。【結論】抗GalNAc-GD1a抗体低力価陽性ALSに対する複数回のIVI gは有効でなかった。【考察】前根に存在する糖脂質に対する抗体が検出されることは運動神経変性と何らかの関連がある可能性がある。しかし複数回のIVI gが進行抑制に無効であることは、免疫異常がALS発症機序に一次的に関連しない可能性を示唆する。

P-074-7

筋萎縮性側索硬化症と嗅覚障害

東京女子医科大学病院 神経内科
 ○武田貴裕, 飯嶋 陸, 内山真一郎

【目的】筋萎縮性側索硬化症（ALS）における嗅覚障害の臨床的特徴、病理学的背景を明らかにする。【方法】孤発性ALS18例について日本人向け嗅覚同定検査（OSIT-J）および簡易認知機能検査を施行し、OSIT-J低下例について画像病理学的検討を行った。【結果】ALS例の平均年齢69.9±7.9歳（対照例の平均年齢70.3±5.1歳）、OSIT-JはALS群平均6.2±2.7点、対照群平均9.2±2.4点とALS群で有意に低下していた（p=0.007）。ALS群において、OSIT-Jは改訂長谷川式認知症スケールの得点と有意な相関を認めた（rs=0.567, p=0.014）。OSIT-Jが3点以下の高度低下例については、1例は前頭側頭型認知症を呈し、残り2例は軽度の認知機能低下がみられ、前頭葉、側頭葉極から側頭葉内側の萎縮がみられた。そのうち1例は剖検により嗅覚関連領域（梨状葉皮質、前嗅核、扁桃体周囲複合領域など）を含む前頭側頭葉皮質にTDP-43陽性細胞質内封入体をもつ変性がみられた。【結論】ALS患者は、対照群と比較して有意に嗅覚障害をきたしうること、その嗅覚障害の程度とALS認知機能低下の間には正の相関関係があることを明らかにした。ALSにおける嗅覚障害は嗅覚関連領域を含む辺縁系のTDP-43病理と関連する可能性がある。

P-074-8

孤発性筋萎縮性側索硬化症(ALS)の皮膚ではシスタチンCは増加している

帝京大学ちば総合医療センター 神経内科
 ○藤倉幹生, 尾野精一

【目的】これまでの研究より孤発性ALS患者の皮膚では病理学的にも生化学的にもALSに特有の所見がみられることが明らかになった。シスタチンCは分子量13.4kDaの内因性システインプロテアーゼインヒビターであり、システインプロテアーゼによる細胞障害を抑制している。髄液中シスタチンCは髄液蛋白の網羅的検討によってもALSのバイオマーカー候補として同定されているが、患者の髄液を4〜6ヶ月ごとに採取して検討した縦断的研究で、進行の速いALSでは経時的に髄液中シスタチンC濃度が低下することが報告されている。シスタチンCはALSに特異的な神経細胞内封入体であるBunina小体の構成蛋白であることが証明されているので、髄液中シスタチンCはALSの神経病理に関連している可能性がある。これまでのところALS患者の皮膚のシスタチンCについて検討されていない。そこでALS患者の皮膚のシスタチンCの発現を免疫組織学的に検討した。【方法】ALS12例、対照群としてALS以外の神経疾患12例（対照群A）、非神経疾患10例（対照群B）の左上腕屈側部における皮膚のシスタチンC発現を免疫組織学的に検討した。【結果】ALS患者、対照群Aは生検例、対照群Bは死後4時間以内の剖検例である。ALS患者の表皮では表皮細胞の細胞質のシスタチンCの免疫反応性は陽性でALSとともに顕著になる傾向にあった。ALS患者の表皮細胞の細胞質のシスタチンCの染色濃度は対照群AおよびBと比較して有意に増加しており（p<0.001およびp<0.001）、かつ罹病期間との間で有意な正の相関（r=0.84, p<0.001）がみられた。しかしながら対照群AではシスタチンC発現の細胞質の染色濃度と罹病期間との間には何ら相関は認められなかった。【結論】ALS患者にみられた表皮のシスタチンCの増加はALSの病態と関係があるものと考えられた。

P-074-9

意思伝達不能状態 (stage V) となった筋萎縮性側索硬化症(ALS)の臨床病理学的検討

¹都立神経病院 検査科病理, ²都立神経病院 脳神経内科, ³新潟大学脳研究所 神経内科, ⁴新潟大学脳研究所 病理学分野, ⁵都医学研 運動・感覚システム研究分野, ⁶都医学研 脳発達・神経再生研究分野, ⁷愛知医科大学加齢医学研究所 神経病理, ⁸信州大医学部神経難病学, ⁹都立北療育医療センター 神経内科
 ○望月葉子^{1,9}, 林健太郎², 竹内亮子^{3,4}, 小森隆司¹, 高橋 均¹, 柿田明美¹, 渡部和彦⁵, 新井信隆⁶, 吉田真理⁷, 小柳清光⁸, 中野今治²

【目的】外眼筋も含めた全随意筋が完全麻痺し、意思伝達不能（意思伝達能力stage V）林健太郎ほか、臨床神経 2013;53:98, totally locked-in state）となったALS例の臨床病理学的特徴を明らかにする。【方法】日本国内の主だった脳研究機関のALS剖検560例の臨床記録から、経過中に酸素欠乏、顕著な血圧低下がなかったstage Vの症例を抽出し、観察解析した。【結果】対象は15例（男9例、女6例、2.7%）。発症年齢13〜82歳。罹病期間22〜312ヶ月、発症からstage Vまで11〜120ヶ月。非侵襲的陽圧換気（NPPV）1例、侵襲的陽圧補助換気14例で、発症から呼吸器装着までの期間は2年以内が14例、4年8ヶ月が1例のみであった。家族性3例（SOD1変異1例、FUS変異2例）、孤発例でSOD1変異1例、SOD1陽性封入体を有する1例、TDP-43/ユビキチン陽性封入体を有する10例（66.7%）であった。文字盤やNPPV使用に拒否的であった1例、眼は動かすが文字盤やスイッチを使えない1例以外に認知機能障害はなかった。脳重は610〜1395 g。前頭葉、または前頭側頭葉が萎縮して脳重が1000 g未満であったのは6例であった。高度な運動ニューロン変性に加えて中脳・橋・延髄と脊髄の高度萎縮、脳幹被蓋、脊髄側索と前側索の高度な線維脱落、淡着球・黒質の変性が全例でみられた。脊髄後索変性はSOD1陽性全例に加えてFUS陽性の1例、TDP-43陽性の3例でもみられた。小脳出力系はFUS変異の1例以外では保たれ、視覚路、マイネルト基底核は全例で保たれる傾向にあった。大脳白質が比較的保たれた例と高度な線維性グリオシスを呈した症例があった。【結論】Stage Vの症例には、発症2年以内に呼吸器を装着した例が多く、家族性/遺伝子変異ALSのほか、TDP-43/ユビキチン陽性封入体を有する孤発例もあった。高度な運動ニューロン変性と運動ニューロン系を超えた広汎な変性を全例で呈し、その病変分布には共通性と多様性があり、蓄積蛋白の違いでは分類できなかった。

P-074-10

筋萎縮性側索硬化症(ALS)の皮膚のインスリン様成長因子-1の免疫組織学的検討

帝京大学ちば総合医療センター 神経内科
 ○正木宏明, 尾野精一

【目的】これまでの研究より孤発性ALS患者の皮膚では病理学的にも生化学的にもALSに特有の所見がみられることが明らかになった。神経栄養因子の一つであるインスリン様成長因子-1(IGF-1)は70個のアミノ酸から成るポリペプチドであり、脳虚血や脳外傷に対するニューロン保護作用が報告されている。さらに、これまでの研究によるとIGFは運動ニューロンに対して種々の作用を有することが報告されている。1) 培養した運動ニューロンに対してその生存を延長させる。2) Naturally occurring cell deathにに対し保護作用がある。3) Wobbler mouseの運動機能障害の進行を遅延させる。などである。これまでのところALS患者の皮膚のIGF-1についてまだ検討されていない。そこでALS患者の皮膚のIGF-1の発現を免疫組織学的に検討した。【方法】ALS18例、対照群としてALS以外の神経疾患16例の左上腕屈側部における皮膚のIGF-1発現を免疫組織学的に検討した。ALS患者、対照群はいずれも生検例である。【結果】ALS患者の表皮および真皮ではIGF-1の免疫反応性は陽性でALSの経過とともに顕著になる傾向があった。ALS患者の表皮のIGF-1の染色濃度は対照群と比較して有意に増加しており（p<0.001）、かつ罹病期間との間で有意な正の相関がみられた（r=0.75, p<0.001）。ALS患者の真皮のIGF-1の染色濃度は対照群と比較して有意に増加しており（p<0.001）、かつ罹病期間との間で有意な正の相関がみられた（r=0.72, p<0.001）。一方、対照群では表皮においても真皮においても染色濃度と罹病期間との間で何ら相関はみられなかった。【結論】ALS患者にみられた表皮および真皮のIGF-1の増加はALSの病態と関係があるものと考えられた。

P-075-1

孤発性筋萎縮性側索硬化症(ALS)の初期病変-発症6ヶ月目に肺塞栓で急死した1例-

帝京大学ちば総合医療センター 神経内科
 ○安井香奈子, 尾野精一

【目的】ALSの完成された病理所見はすでに知られているが、ALSの初期病理所見についての報告例は少なく、いまだ知られていない点が多い。今回我々は肺塞栓症で急死した全経過6ヶ月の孤発性ALSについて抗リン酸化TDP-43抗体の免疫染色を含め、神経病理学的検討を行ったので報告する。【症例】症例は死亡時50歳代女性。201X年1月より両下肢筋力低下が出現、徐々に歩行が困難になったため、同年5月に当院入院。入院時は意識清明で脳神経系は正常。運動系では上下肢MMTが3〜4と低下。感覚系は正常。深部腱反射は下肢で亢進、病的反射は陽性。自律神経系は正常であった。臨床診断としてALSが疑われたが、入院3週間目の201X年6月に肺塞栓症で死亡。全経過6ヶ月であった。【結果】錐体路の変性は延髄および脊髄でみられた。脊髄前角において頸髄、胸髄に比べて腰髄では細胞脱落は高度でグリオシスを伴い、残存細胞の一部ではspheroidとcentral chromatolysisを呈していた。抗リン酸化TDP-43抗体を用いた免疫染色では顔面神経核、三叉神経運動核、疑核、舌下神経核、頸髄、胸髄の前角細胞にはTDP-43陽性構造物はみられなかった。しかし腰髄前角細胞の細胞質には顆粒状または糸くず状など種々の形態のTDP-43陽性構造物がみられ、またグリアにもグリア細胞質封入体が認められた。【考察・結論】本例は一次および二次運動ニューロンの変性がみられALSと考えられた。ALSの初期病変として脊髄前角にspheroidとcentral chromatolysisが認められるといわれているが、本例もこれを表づけるものであった。TDP-43陽性構造物は細胞脱落とグリオシスが軽度である頸髄、胸髄ではみられず、細胞脱落とグリオシスが高度な腰髄で認められた。このことはリン酸化TDP-43陽性構造物は細胞脱落とグリオシスの変化を呈する前に出現するのではなく、ALS病変がある程度進行した時点で出現するものと考えられた。

P-075-2

14-3-3蛋白eta isoformとリン酸化TDP-43の共局在-孤発性筋萎縮性側索硬化症での検討-

1東京医科大学大学院 高齢診療科, 2東都医学総合研究所 脳病理形態, 3東京女子医科大 第一病理
○馬原孝彦1, 内原俊記2, 柴田亮行3, 清水聡一郎1, 羽生春夫1

【目的】14-3-3蛋白は、7つのisoformsがあり、転写因子活性、アポトーシス、細胞周期調節、シグナル伝達系などに関与している。特にリン酸化部位で結合し核移行シヤトルとしての機能が注目されている。すでに筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 関連病態での検討はある。しかしヒトALSでのeta isoformの詳細な発現様式の検討は少ない。最近、低分子ニューロフィラメントmRNAの結合蛋白として、TDP-43、SOD1と共に14-3-3蛋白がその安定化へ関与していることが示唆された。ALS例での14-3-3蛋白eta isoformとリン酸化TDP-43の発現様式の検討を行った。
【方法】10例の孤発性ALSと4例の対照例のホルマリン固定脊髄標本を用いた。抗14-3-3蛋白Common form, beta, gamma, epsilon, zeta, eta, sigma, tau isoformに対する8抗体 (IBL) を用いABC法で検討した。次に、抗eta isoform抗体と抗リン酸化TDP-43抗体 (mouse monoclonal:pS409/410 Cosmo Bio) を用い蛍光二重染色にてその局在を検討した。
【結果】対照例では、Common form, beta, gamma, zeta, eta, tau isoformで、脊髄神経細胞の細胞質で軽度の陽性像を認めた。Epsilon isoformの神経細胞の染色性は低く、sigma isoformの発現は認めなかった。ALS例では、Common formおよび5isoformsで前角残存および側角神経細胞の細胞質で陽性像を認めた。Eta isoform は前角残存神経細胞細胞で顆粒状強陽性像を認めた。その陽性部位ではリン酸化TDP-43が共局在していた。
【結論】Eta isoformはリン酸化TDP-43の核移行阻害に関与している可能性が示唆された。

P-075-3

老化におけるTDP-43蛋白蓄積の意義

1北里大学病院 神経内科, 2東京都健康長寿医療センター 高齢者ブレインバンク
○内野彰子1,2, 初田裕幸2, 中野雄太2, 隅藏大幸2, 野上 茜2, 高尾昌樹2, 村山繁雄2

【目的】老化に伴うTDP-43蓄積については、アルツハイマー病 (AD)、レビ-小体型認知症 (DLB) との関連で問題となっているが、単独意義は不明である。今回高齢者連続剖検例を用い、その意義を追及した。【方法】高齢者急性期病院において2008年2月から2012年7月までの連続頭頸部剖検286例について、腰髄、延髄、扁桃核、前方海馬を抗リン酸化TDP-43抗体 (pSer409/410) 免疫染色で検討した。アミロイドβ、タウ、αシスクリンについても適切な部位を免疫組織学的にスクリーニングした。【結果】ALS-TDP43 4例が含まれ、これは以下の検討から除外した。単独病理で、レビ-小体病(DLB/パーキンソン病)19例中14例 (74%)、AD 31例中22例 (71%)、嗜銀顆粒性疾患13例中9例 (69%)、重複病理では、嗜銀顆粒性疾患+AD 3例中3例 (100%)、嗜銀顆粒性疾患+レビ-小体病1例中1例 (100%)、AD+レビ-小体病例中5例 (83%) に陽性所見を認めた。変性型病理診断基準を満たさない213例中86例 (40%) に陽性所見を認めた。部位別では、腰髄では38例 (14%) に陽性所見を認めたが、前角細胞質内に顆粒状の陽性所見を認めたDLBの1例を除き、突起内陽性所見を認めるのみであった。延髄では55例 (20%)、扁桃核では73例 (26%)、前方海馬では100例 (36%) に陽性所見を認めた。【結論】TDP43陽性所見は前方海馬、扁桃核、延髄、腰髄の順に多く認めた。脊髄前角細胞内陽性所見は稀で、病的意義を持つと考えられる。神経変性疾患を除外しても、40%に陽性所見を認める点は、沈着の意義についてさらなる検討が必要である。

P-075-4

筋萎縮性側索硬化症のTDP-43大脳皮質組織像の多様性: 臨床病理および生化学的解析

1新潟大学脳研究所神経内科, 2新潟大学脳研究所病理学分野, 3新潟大学脳研究所分子神経疾患資源解析学
○竹内亮子1,2, 他田真理2, 志賀 篤2, 今野卓哉1, 豊島靖子2, 小野寺理3, 西澤正豊1, 柿田明美2, 高橋 均2

【目的】FTLD-TDPiは大脳皮質のリン酸化TDP-43陽性組織像により分類され、臨床像との関連が示されている。また、生化学的解析では、大脳皮質における断片型pTDP-43の出現様式も組織分類により異なることが提唱されている。一方、ALSの大脳皮質についての詳細な検討はなされておらず、これを解析し臨床像との関連を検討する。
【方法】ALSを「脊髄前角細胞にアピナ小体またはスケイン様封入体を有し、かつ神経細胞脱落を認め、臨床的に、運動障害が発症もしくは認知症発症から1年以内に運動障害を呈したものと定義した。孤発性ALS連続剖検例128例から、TDP-43陰性の2例と検索困難な15例を除き111例を対象とした。NishihiraらのALS分類に従い、海馬歯状回にpTDP-43陽性神経細胞質内封入体(NCI)を欠くType 1(78例)とそれを有するType 2(33例)に分類した。Type 2について、側頭葉皮質におけるpTDP-43陽性の変性神経突起(DN)の出現に注目して分類し、臨床像や組織像、生化学的特徴との関連を検討した。
【結果】Type 2の33例のうち22例では、DNは少数であり(sparse DN群)、他の11例では多数のDNに加えthreadsなど多彩な陽性所見が認められた(abundant DN群)。両群ともNCIが種々の程度に認められた。abundant DN群はsparse DN群に比し罹病期間が有意に短かった。組織学的には、abundant DN群では下位運動ニューロン脱落は軽度で、レンズ核にシナプス状のpTDP-43陽性像が高率に認められた。生化学的解析では、断片型pTDP-43の出現様式に両群間で明らかな相違は認められなかった。
【結論】ALSの大脳皮質ではpTDP-43陽性組織像は多彩であり、NCIとDNの出現量は症例毎に異なっていた。DNの多寡で症例を分類すると、臨床的、組織学的な相違が認められた。abundant DN群では下位運動ニューロン脱落が軽度であるにも拘らず早期に死に至っていた。この群では、神経細胞死以前に機能障害をきたしている可能性が考えられた。

P-075-5

筋萎縮性側索硬化症患者皮膚におけるTDP-43の発現について(第2報)

東京医科歯科大学病院 脳神経病態学(神経内科)
○阿部圭輔, 大久保卓哉, 水澤英洋, 横田隆徳

【目的】過去に報告された筋萎縮性側索硬化症(ALS)患者の皮膚におけるTDP-43の免疫組織化学的検討では、表皮においてTDP-43陽性細胞の比率は対照群に対して明らかに高く、TDP-43陽性細胞の比率と罹病期間との間に有意な正の相関が見られていた。孤発性ALS患者における脳や脊髄検体を用いた検索では、死後変化によりTDP-43の蛋白発現量にばらつきが生じるが、生検皮膚では死後変化のない良質な検体の採取が可能である。ALS患者、疾患対照としての他の神経筋疾患患者に対して皮膚生検を行い、ALS患者皮膚におけるTDP-43のmRNA発現量増加の有無について、症例数をさらに増やして昨年同様と比較検討を行った。
【方法】ALS患者20名と疾患対照群20名から皮膚生検を施行し、3.8%Ammonium thiocyanate溶液を用いて表皮のみを分離し、RNAを抽出しRT-PCR解析を行った。採取される表皮の量のばらつきを補正するために、主に表皮に発現しているKRT5及びKRT10のCp値を基準値とした。
【結果】TDP-43-KRT5間のCp値の差は疾患対照群: 7.74にに対しALS群: 7.44と低い(つまりTDP-43のmRNA発現が多い)傾向はあるものの有意差はなく(p=0.08)。TDP-43-KRT10間でも疾患対照群: 6.82、ALS群: 6.85と有意差を認めなかった(p=0.47)。ALS罹病期間とTDP-43の発現量の関係では、罹病期間によってTDP-43-KRT10間のCp値には変化がなく(p=0.79)、また加齢によっても変化はなかった(p=0.51)。
【結論】ALS患者の皮膚では疾患進行に伴い表皮においてTDP-43陽性細胞の比率が増加するが、表皮全体のmRNA発現量には有意な変化がない。ALSではTDP-43の翻訳後に蛋白が増加する病態の存在が疑われる。

P-075-6

ALS関連TARDBP遺伝子変異は自身の選択的スプライシングに影響をおよぼすか?

1新潟大学脳研究所 神経内科, 2新潟大学脳研究所 分子神経疾患資源解析学
○今野卓哉1, 小山哲秀1, 逸見文昭1, 小山美咲1, 須貝章弘1, 加藤泰介1, 石原智彦2, 西澤正豊1, 小野寺理2

【目的】TAR DNA-binding protein 43 (TDP-43) は、筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS) 患者の運動神経細胞内に認められる細胞質内封入体の主要な構成成分であり、TDP-43をコードするTARDBP遺伝子の変異がALS患者に見出されている。しかし、TARDBP変異がALSを引き起こす機序は不明である。TDP-43は自身のTARDBP pre-mRNAに結合しExon6内の選択的スプライシングを誘導することによって、TDP-43の蛋白量を厳密に調節している。また、TARDBP変異の大部分は選択的スプライシングに関わるexon6に集中している。本研究はALS関連TARDBP変異の、この選択的スプライシングに対する影響を明らかにすることを目的とした。【方法】野生型と変異型 (7種) のTARDBP exon6を含んだ人工遺伝子 (ミニジーン) を作製し、HEK293T細胞にTDP-43とともに共発現させて、TDP-43が誘導するミニジーン由来exon6内の選択的スプライシングを逆転写PCR法によって評価した。また、変異部位を含んだTARDBP配列をアンチセンスモルフォリノオリゴでブロックし、その配列が本来有する同部位の選択的スプライシングに与える作用を逆転写PCR法によって評価した。【結果】アンチセンスオリゴ処理により、同部位の選択的スプライシングは亢進した。変異型ミニジーンの一部では、野生型に比してTDP-43による選択的スプライシングが誘導されにくかった。特に、変異部位がexon6内で選択的にスプライシングされるintron配列のドナーサイトに近いほど、その抑制効果が強かった。【結論】TARDBP変異及びその領域はexon6内のスプライシングに影響を与える。特に一部の変異では自身のpre-mRNAの選択的スプライシングが抑制された。このことは、TARDBP変異を有するALS患者の病態機序として、TDP-43の選択的スプライシングを介した蛋白量調節機構の障害により過剰なTDP-43が蓄積する可能性を示唆する。

P-075-7

TDP-43発現低下時におけるミトコンドリア・ダイナミクスの検討

1新潟大学脳研究所分子神経疾患資源解析学分野, 2新潟大学研究機構超域学術院, 3新潟大学脳研究所神経内科
○伊藤 岳1, 小山哲秀2, 有泉優子3, 西澤正豊3, 小野寺理1

【目的】筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の病態にはミトコンドリアの機能異常が背景にあると推定されている。実際、ALSの剖検組織の運動神経細胞ではミトコンドリアの形態の異常も報告されている (Mori et al. 2008)。ミトコンドリアは動的な細胞内小器官であり、酸化的ストレスから逃れるために、常にその形態を変化させ、分裂・融合・移動を繰り返している (ミトコンドリア・ダイナミクス)。ALSの原因遺伝子の1つであるSOD1では、その変異型の過剰発現マウスにてミトコンドリア・ダイナミクスの異常が報告されている (Song et al. 2013)。一方、TDP-43では過剰発現系でミトコンドリアの形態異常が報告されているが、その機序は明らかではない。我々は、培養細胞系を用い、TDP-43発現低下時におけるミトコンドリア・ダイナミクスを検討し、両者の関連を検討した。
【方法】siRNAよりTDP-43を発現低下させたHeLa細胞にて1) ミトコンドリアをmitotrackerで染色し形態の変化を検討した。2) ミトコンドリア・ダイナミクスの中心となる蛋白質として、融合と分裂を誘導する因子 (Mfn2/OPA1/DRP1/Fis1) の発現量をwestern blotにて検討した。
【結果】TDP-43の発現低下により、ミトコンドリアは正常より分裂した形態を示した。この時、分裂を司る因子であるDRP1とFis1には蛋白量に変化を認めなかったが、融合を司る因子であるMfn2とOPA1はTDP-43発現低下細胞にて蛋白量の増加を認めた。
【結論】TDP-43発現低下により、ミトコンドリア・ダイナミクスに関わる因子の均衡が破綻し、ミトコンドリアの融合が阻害された。今後は、これによりミトコンドリア機能が障害を受けるか、また何故これら因子の発現が増加するののかについて検討を加える必要がある。

P-075-8

TDP-43のCullin-2型E3リガーゼの同定及び機能解析

¹京都大学大学院医学研究科 神経内科, ²滋賀医科大学分子神経科学研究センター, ³日本赤十字社和歌山医療センター
○内田 司^{1,2}, 守村敏史², 小代明美¹, 大野美樹³, 高橋良輔¹, 漆谷 真¹

【目的】 TAR DNA binding protein 43 (TDP-43) はユビキチン封入体を伴う前頭側頭葉変性症 (FTLD-U), 筋萎縮性側索硬化症 (ALS) などの神経変性疾患で出現するユビキチン陽性細胞質内封入体の主要構成蛋白質であり, この蛋白質の異常な蓄積が病態進行に関与していることが示唆されている。本研究はTDP-43の分解機構の解明を目的としている。【方法】 *in vitro* ubiquitination及びジスルフィド架橋剤Dithiobis succinimidyl propionate(DSP)により架橋後,免疫沈降により複合体として回収し質量分析によりTDP-43に対するE3リガーゼの同定を行った。またTDP-43野生型及び様々な変異型との培養細胞を用いた一過性強制発現系を用いて性状解析を行った。【結果】 TDP-43のユビキチンに伴い結合する蛋白質としてHIF-1αのE3リガーゼ複合体の足場蛋白質として知られているCullin-2を同定した。Cullin-2複合体の基質結合蛋白質であるvon Hippel-Lindau (VHL)と野生型TDP-43及び各ドメイン欠損変異体の共発現において両者の結合は,RRM2ドメイン欠損変異体では低下, C末端欠損変異体では増加が認められた。また我々が以前にミスフォールド型TDP-43で分子表面に露出する配列として同定した核脱出シグナル(NES)内のE246/D245の側鎖変異体では,VHLとの結合は低下していた。更にTDP-43の凝集体モデルであるC173/C175のCS変異体とVHL又はCullin-2を共発現させたところ, TDP-43凝集体においてVHL或いはCullin-2の共局在が確認された。【結論】 我々はTDP-43のユビキチン化に伴い結合する蛋白質としてCullin-2複合体を同定した。

P-075-9

子宮内電気穿孔法TDP-43遺伝子導入によるin vivo形成封入体の微細形態の検討

¹筑波大学医学医療系神経内科学, ²筑波大学医学医療系分子生物学, ³東京大学疾患生命工学センター臨床医学部, ⁴Friedrich Schiller大学Jena解剖学第二
○詫間 浩¹, 赤松 恵¹, 山下雄也³, Oehring Hartmut⁴, 岡田拓也², 榎 和子², 石井一弘¹, Jirikowski Gustav⁴, 郭 伸³, 榎 正幸², 玉岡 晃¹

【目的】 TDP-43は筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 患者脳で封入体を構成しており, 運動ニューロン内でC末端断片化しリン酸化されている。我々は既にマウス胚に対し, 電気穿孔法によりTDP-43遺伝子を大脳皮質運動ニューロンに導入する方法を開発した。同法により作成された細胞質内封入体について微細形態を観察することにより, 細胞死の原因を知る端緒とする。【方法】 妊娠マウスを開腹し, マウス胎仔脳室内にガラス管を刺入し, TDP-43遺伝子プラスミドを導入する。胎仔頭部を電極ではさみ電圧をかけ, プラスミドを大脳皮質運動ニューロンに導入する。生後21日までの各段階においてマウスを灌流固定し, 免疫組織学的ならびに電子顕微鏡にて封入体を観察する。導入プラスミドにはGFP付加野生型及び変異型TDP-43遺伝子(全長型, C末断片型)を用いた。【結果】 TDP-43導入脳では細胞質内にリン酸化TDP-43が観察され, 多くは封入体を形成していた。野生型, 変異型のいずれにおいても全長型に比してC末断片型TDP-43導入脳で有意に高いリン酸化TDP-43陽性率および封入体形成率を示した。C末断片型TDP-43導入脳における電子顕微鏡による観察では, 細胞質内封入体内には細胞内小器官が巻き込まれていることが示された。またsemi-thin切片では細胞質内封入体のみならず多くの核内封入体が確認され, 電子顕微鏡観察ではクロマチン様構造物の巻き込みと核膜との接着が認められた。形態学的にアポトーシスを検討したところ, 封入体形成細胞周囲に多くのアポトーシスを生じている細胞が観察された。【結論】 *in vivo* ALSモデルにおいては細胞質内だけでなく核内にも多くの封入体が観察され, 細胞内小器官やクロマチンの巻き込みが観察された。封入体による細胞機能の喪失がTDP-43によるALS発症に関連する可能性が示唆された。

P-075-10

大脳皮質神経細胞におけるTDP-43及びFUSの標的遺伝子の近似性

¹名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科学, ²名古屋大学 脳とこころの研究センター
○本田大祐¹, 横井 聡¹, 藤岡祐介¹, 宇田川剛¹, 石垣診祐¹, 勝野雅央¹, 渡辺宏久², 祖父江元¹

【目的】 TAR DNA-binding protein 43(TDP-43)及びfused in sarcoma (FUS)は共に筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 及び前頭側頭葉変性症(FTLD)の病態に深く関与することの知られるヘテロ核内リボ核タンパク(hnRNP)である。TDP-43, FUS共に正常状態では核内に存在するが, ALS/FTLDの病的ニューロンでは核外での凝集がみられることから, その機能喪失が神経変性を引き起こす一因と考えられる。我々はTDP-43, FUSそれぞれのknockdown発現抑制モデル神経細胞を作成し, 遺伝子発現および選択的スプライシングのプロファイルと比較検討した。【方法】 胎齢15日の胎仔から作製した初代培養大脳皮質神経細胞に対し, 培養第5日にlenti virusを用いてTDP-43を抑制するshRNA(shTDP), FUSを抑制するshRNA(shFUS), およびcontrol用shRNAをそれぞれ導入し, 培養第11日に回収した。RNA抽出後exon-sensitive microarray (エクソアレイ)を用いたトランスクリプトーム解析を行い, プロファイルの比較を行った。【結果】 ①遺伝子発現:shTDP群とshFUS群でcontrolに対して0.67以下もしくは1.5以上のfold changeを認め, t-testでp値が0.05未満であった遺伝子は, shTDP群で204個, shFUS群で183個であった。これらの中で51個の遺伝子は共通していた(約25%が共通)。②選択的スプライシング:遺伝子発現と同様にFC<0.67 or >1.5及びt-test,p<0.05でfilteringするとshTDP群で674個, shFUS群で428個のExonに変化がみられ, 61個が共通であった(約10%が共通)。【結論】 TDP-43とFUSの標的分子プロファイルには近似性が認められ, その一部の分子が神経変性に関与する事が示唆される。

P-076-1

特殊疾患病棟における筋萎縮性側索硬化症の終末期医療-緩和ケアとの関連で

¹定山溪病院 神経内科, ²定山溪病院 リハビリ科, ³定山溪病院 脳神経外科
○松本昭久¹, 工藤 理², 中川 翼³

【目的】 特殊疾患病棟をもつ当院で死亡退院した筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 患者での終末期における医療内容を検討した。【方法】 人工呼吸器の使用を希望せず, 長期療養目的で紹介入院したALS患者47名について調査した。リハビリ目的あるいは他の施設入所までの短期入院の6名以外は, 死亡退院は34名, 入院中が7名である。人工呼吸器使用を希望せず最後を取った34名について, 緩和ケアを含む医療内容を調査した。【成績】 当院で終末期を終えたALSの34名は, すでに病名を告知されており, 当院でも転院後に改めて人工呼吸器使用希望・B I P A P 使用・胃ろう造設希望などを患者や御家族に確認した。その上でALS患者さんに関わる専門各種 (Dr. Ns, MSW, リハビリスタッフ, 栄養士, 薬剤師) がカンファレンスを行い, 患者さんに寄り添った医療ケアを終末期までできるような患者さんの思いを共有するようにした。B I P A P は6名で使用, 栄養管理では胃ろう造設は5名, その他は経口摂取が困難になった後は, 胃チューブあるいは点滴での栄養管理となった。緩和医療では全例で抗うつ剤, 精神安定剤などの投薬が当院入院時まで継続されていた。鎮痛剤以外に, 麻薬は患者さんの同意の上5名で継続された。リハビリは全例で亡くなる前日あるいは当日まで継続されていた。リハビリは狭義の終末期には身体面の苦痛には他刺激による快感を促し, 心理面の苦痛に対しては声かけ・傾聴を試みた。リハビリを最後の時期まで継続することにより, 鎮痛剤, 鎮静剤使用は最小限の時間で, 苦痛のない最後を迎えることができた。ただ特殊疾患療養病棟での薬物治療としてのリリテック, 麻薬の使用やリハビリ医療は医療保険では請求できないという問題点がある。【結論】 ALSの終末期の患者では, 投薬治療にくわえ, リハビリ医療を継続することが, 肉体的疼痛, 心的疼痛を緩和する上でも有用である。

P-076-2

胃瘻造設を行った筋萎縮性側索硬化症の臨床経過

国立病院機構 医大病院 神経内科
○石田千穂, 高橋和也, 野崎一郎, 本崎裕子, 池田篤平, 駒井清暢

【目的】 近年, 筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の大多数例で胃瘻が造設されており, 胃瘻をふまえた臨床経過の検討が必要である。【方法】 2007年12月~2013年6月に胃瘻を造設し, 臨床経過が診療録で確認できるALS 37例 (球麻痺発症 (B群)10例, 上肢発症 (U群)19例, 下肢発症 (L群)8例) について, 後方視的に経過を調査した。数値は平均±標準偏差で表記し, 分散分析, $\text{mxn } \chi^2$ 検定にて $p<0.05$ を有意差ありとした。【結果】 発症年齢 (歳) は, B群65.7±10.1, U群64.9±10.5, L群65.2±9.6で (有意差なし)。胃瘻時%FVC (%) は, B群70.5±18.4, U群55.5±24.2, L群47.4±9.0であり, B群が他の2群より高値であった。発症から胃瘻造設までの期間 (ヶ月) は, B群24.6±12.6, U群34.2±19.9, L群36.1±14.2。胃瘻造設から死亡あるいは気切人工呼吸器装着まで (ヶ月) は, B群12.9±14.9 (生存中2例), U群24.2±22.2 (生存中8例), L群17.3±20.0 (生存中1例) であり, 全経過年数を含めて3群間には有意差はなかったが, B群が最も胃瘻前・後, 全経過が最短であった。B群の胃瘻後1年生存率は22%であるが, 3年後も22%であった。U群の胃瘻後1年生存率は58%, 2年後も50%とほぼ同等で, L群は胃瘻後1年生存率が38%, 2年後が25%であった。【結論】 球麻痺発症例では, 他の病型よりも早期に胃瘻が造設されていた。しかし胃瘻後は1年以内に死亡あるいは気切・呼吸器装着にいたる症例と, 2~3年以上生存できる症例の2群に分類することができ, 上肢発症例についても同様の傾向であると思われる。ALSの予後と栄養状態の関連性が検討されているが, 実際に栄養状態をコントロールできるのは経管栄養開始後であり, 胃瘻後の栄養内容と予後との関連性についても今後検討が必要である。

P-076-3

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 患者の人工呼吸器使用による生命予後への影響

都立神経病院 脳神経内科
○平井 健, 川田明広, 木田耕太, 長尾雅裕, 清水俊夫, 中野今治

【目的】 人工呼吸器使用によりALS患者は呼吸筋麻痺を越えて生きることが可能になったが, 一方でその選択を二者択一で強いられるという心理的負担も生じている。このことが患者だけでなく家族そして関わるスタッフへの重荷となり, ALS患者の療養環境を厳しくさせる一因となっている。決定が困難な理由として人工呼吸器使用療養生活に関する情報不足があるが, その元となる知見が少ない事もあげられる。今回我々はその知見を加えるべくALS患者の人工呼吸器による生命予後に関して検討した。【方法】 1980年5月から2013年11月末までに当院入院歴のあるALS患者のうち, 2013年11月末時点で観察中あるいは死亡時まで経過を追えた全患者を呼吸不全時の呼吸器選択の有無で分類し, 生命予後を検討した。【結果】 死亡例330名と生存例75名の合計405症例が存在した。死亡例は呼吸器を使用しなかった群 (A群) 230名, 非侵襲的人工呼吸器(NPPV)のみ選択した群 (B群) 16名, 侵襲的人工呼吸器(TPPV)を選択した群86名 (C群) に分けられた。死亡時までの平均罹病期間は順に3.46年, 4.68年, 9.73年であった。C群にはNPPVを使用せず直接TPPVを選択した群に加え, NPPVを経てTPPVを選択した群, また単純気管切開術でなく喉頭気管分離術を直接あるいは二期的に選択する群などの亜群が存在し, 中でも喉頭気管分離術例では罹病期間が10年を超える長期生存例が多かった。【結論】 呼吸器を使用する事によりその生命予後は有意に延長し, その効果はNPPVよりTPPVが明らかである。呼吸器の選択という問題に対して二者択一で対応するのではなく, 人工呼吸器を使用した療養生活の実際を提示するとともに, NPPVや喉頭気管分離術などの効用を熟知した選択肢も示す事は, 患者と共に問題を対処する上で重要である。

P-076-4

ALSの認知症状の顕在化の時期および介護上の問題点の検討

神経内科クリニックなんば
○難波玲子, 高橋幸治

【目的】ALS患者の認知症状の顕在化の時期と問題点を在宅の視点から検討する。
【方法】2003年6月から2013年11月の間の認知症を伴ったALS患者26例を対象に、認知症状が顕在化した時期、医療処置の決定との関連、介護上の問題について検討した。【結果】前頭側頭型認知症を呈した患者は159例中26例(男性11, 女性15)16.4%, TPPVは7例, 罹病期間5.0±3.1年(1.6~12.9年), 初発症状は球症状10(38.5%), 上肢近位6(23.1%), 上肢遠位と下肢が各々5名(19.2%)であった。顕在化した時期は発症後2.3±1.6年(0~6年)で、発症前3, 全介助時期5, 嚥下障害高度時期1, PEG前後10, NPPV後1, 気管切開後1, TPPV前後4であった。初期の症状は自発性低下2, 残り24例全て周囲への気遣いや共感の欠如, 経口摂取への執着15, 手順への過度のこだわり4, 暴力・暴言3がみられた。独居のため自宅療養が困難となり施設入所は2例のみで、24例は自宅介護を続けていたが、介護者の心労は多大であるにも拘らず家族が介護を拒否し長期入院・施設入所となったのは各1例。患者がレスパイト入院を拒否し介護者が病気になる施設入所となった例が2例あった。【考察】介護者にとって大きな負担となるFTLDの症状が顕在化する時期は、PEGや人工呼吸などの医療処置を検討する前後が26例中17例(65.4%)あり、自己決定をどこまで尊重するかは大きな問題と考えられる。介護負担が多大であるにも拘らず患者自身の病気の深刻さやそれまでの家族関係から自宅介護を継続する例がほとんどである。家族が心労のため介護困難になる例もあったが、患者の介護者への配慮の欠如のため対処は非常に困難である。

P-076-5

人工呼吸器装着ALS患者の下肢深部静脈血栓症、特に慢性期血栓の診断と対策

1柳井医療センター 神経内科, 2柳井医療センター 小児科, 3広島大学大学院 脳神経内科学
○福場浩正¹, 村田芳夫¹, 山崎雅美¹, 上利美智子¹, 村岡省吾¹, 宮地隆史¹, 大森啓亮², 松本昌泰³

【目的】人工呼吸器装着中の筋萎縮性側索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis: ALS)患者は、四肢筋力低下に伴い長期臥床状態となることが多く、深部静脈血栓症(deep vein thrombosis: DVT)のリスクが高まると考えられる。我々は当院入院中の人工呼吸器装着ALS患者について、13例中3例(23%)と高率にDVTを認めた事を報告したが、今回、特に慢性期血栓の診断と再発予防対策について、特に下肢静脈超音波検査とDタイムの経時的変化を中心に詳細に検討した。
【方法】GE-Healthcare LOGIQe(GEヘルスケア・ジャパン): 8-12MHz可変式リニアプローブを用いた下肢静脈超音波検査にてDVTを認めた人工呼吸器装着ALS入院患者2例に対し、ワルファリンによる抗凝固療法を行った。抗凝固療法後の深部静脈血栓の状態を、下肢静脈超音波検査にて評価した。また、抗凝固療法前におけるDタイムの推移を評価した。
【結果】下肢深部静脈血栓の存在部位は、左浅大腿静脈+左腓腸静脈+左ヒラメ静脈が1例、右ヒラメ静脈が1例であった。ワルファリンによる抗凝固療法後、2例とも下肢静脈超音波検査で血栓の縮小傾向を認めた。Dタイムについては2例とも基準値範囲内で推移した。
【結論】DVTに対する薬物療法としては、ヘパリンあるいはワルファリンによる抗凝固療法が行われるが、人工呼吸器装着ALS患者のDVT合併例にも抗凝固療法が有効であると考えられた。人工呼吸器装着ALS患者においても突然死を起す症例があり、その中にDVTによる肺血栓塞栓症が含まれている可能性もあると思われる。ALS患者の診療における慢性期DVTの診断と再発予防対策は非常に重要であり、その評価には、非侵襲的検査である下肢超音波検査が有用であると考えられた。

P-076-6

筋萎縮性側索硬化症(ALS)における経皮内視鏡的胃瘻造設術の安全性と手技について

1都立神経病院 脳神経内科, 2都立多摩総合医療センター 外科
○木田耕太¹, 清水俊夫¹, 今村和広², 川田明広¹, 中野今治¹

【背景】ALSにおいては、栄養不良は生命予後不良の予測因子であり、早期の胃瘻造設が推奨されている。胃瘻造設術として本邦では主に経皮内視鏡的胃瘻造設術(percutaneous endoscopic gastrostomy: PEG)が選択されるが、欧米では周術期の安全性の観点からradiologically inserted gastrostomy(RIG), peri-oral image-guided gastrostomy(PIG)が推奨されている。【目的】当院でPEGを行ったALS患者の後方視的検討を行い、PEGの安全性を検証した。【対象】2003年1月から2012年6月までの間に当院で人工呼吸器装着や気管切開の前にPEGを行ったALS患者114例(男性50例, 女性64例, PEG時平均年齢69.84歳; 32.90歳)。【方法】PEGの安全性の指標として、術直後の合併症, 術後30日後の死亡率, 最終転帰(死亡もしくは人工呼吸器装着)までの期間, などについてPEG実施時期・PEG手技(direct法, pull法)による検討を行った。【結果】PEG造設が最終転帰を直接もたらすことはなかった。また、PEGが実施できなかったのはPEG時の胃がん発見例(2例)と血管迷走神経反射による中止例(1例)の合計3例(2.63%)のみであった。PEG手技ごとの最終転帰までの期間は、従来から広く行われているpull法で平均6.20ヶ月, 経鼻内視鏡を用いたdirect法で平均9.67ヶ月であった(P=0.05)。PEG後30日での死亡率は9.1%(direct法: 8.4%, pull法: 10.0%)であり、PEG, RIG, PIGの何れの報告とも同様であった。【結論】本邦においては、ALS患者におけるPEGは十分に安全な術式と考えられる。Direct法の方がpull法よりも最終転帰までの期間が長い傾向があり、経鼻内視鏡下でのdirect法によるPEGが推奨される。

P-076-7

長期入院ALS患者の急変時の指示について

国立病院機構 南岡山医療センター 神経内科
○坂井研一, 麓 直浩, 原口 俊, 田邊康之, 井原雄哉

目的
筋萎縮性側索硬化症(ALS)は、重篤な経過をたどる難病であり、治療や療養生活について十分なインフォームド・コンセント(IC)が必要な疾患である。ALSの場合、嚥下障害や呼吸不全に対するICは、しっかりとされていることが多い。しかし、その後についての話はあまりしないことも多い。ICにはコミュニケーションが必要である。しかしながら病気が進行するにつれてコミュニケーションをとるのが困難になる患者や認知症を伴うものもある。長期療養のALS患者でのコミュニケーションの状態と急変時の指示の有無についての検討が必要と思われる。
方法
2013年5月1日当院入院中のALS患者28名について、呼吸器の有無、コミュニケーションの可否、急変時の指示の有無などについて検討した。
結果
入院患者28名中、呼吸器無しは3名、非侵襲的陽圧換気療法(NPPV)が5名、気管切開下陽圧換気療法(TPPV)が20名、経口摂取は2名、経管栄養3名、胃瘻造設23名。呼吸器なしの3名とNPPVの5名は急変時の挿管などの処置は希望していない。TPPVの20名のうち、急変時の対応を決めているのは5名、決めていないのは15名、コミュニケーションが可能な方が、指示がある傾向が見られたが、有意なものではなかった。
結論
呼吸器をつけない患者やNPPVまでと意思を示した患者は、すべて急変時の対応を指示していた(実際の急変時には、本人に意思を再度確かめるため、指示が変更されることはよくある)。TPPVの患者では、コミュニケーションがとれない患者の方が、とれる患者よりも急変時の対応を決めている傾向が見られた。

P-076-8

進行期ALS症例における視線入力式意思伝達装置の使用経験

1信楽園病院 神経内科, 2同 リハビリテーション科
○下畑光輝¹, 渡部裕美子^{1,2}, 田中 一¹

【はじめに】進行期ALS症例における意思伝達手段の確保は極めて重要な課題である。視線入力式意思伝達装置がQOL維持に有用であった1例を経験した中で報告する。【症例】6X歳男性。特記すべき既往なし。家族に類症なし。2006年12月構音障害で発症。2007年8月某大学神経内科を初診、ALS(clinically probable)と診断された。2008年9月PEG施行。11月NPPV導入。12月IPPV導入。気管切開に伴い発語不能となり「伝の心」を導入した。2009年2月在宅療養準備目的に当科に転院した。認知機能正常。上肢MMT2~3/1~2レベル。握力3/0kg。下肢MMT3~4/0レベルだった。当初意思疎通は頭部傾き、右上肢でのジェスチャー、両手でのボタン式スイッチ操作だったが、筋力低下の進行に伴いスイッチ操作は右手示指→右手母指→左手関節と変遷した。スイッチ機材は市障がい者ITサポートセンターの協力を得て選択し、2010年4月から左手掌屈によるエアバック式スイッチに変更した。以後もエアバック式スイッチ使用困難時に備え生体現象方式(脳波, 脳内血液量)意思伝達装置の導入を図ったが、有効な操作能力を獲得できなかった。2012年12月視線入力式意思伝達装置+タッチパネル式パソコン(マイピーC15)を試用したところ、短期の訓練により良好な精度で視線入力によるパソコン操作が可能となった。市より特別補装具(重度障害者用意思伝達装置)の補助を受け2013年3月導入した。現在約5分でセッティング。起動、キャリブレーションを経て使用可能であり、家族、介護者との意思疎通、訪問看護ステーションへのEメール送受信、インターネット、オーディオ操作など約6時間/日使用している。【考察】認知機能および随意性眼球運動が保持されている進行期ALS症例のQOL維持において視線入力式意思伝達装置は非常に有用なツールとなりうる。しかしALSでは長期経過に伴い眼球運動障害を来しうするため、引き続き新たな意思伝達装置の開発が必要である。

P-076-9

Total locked-in stateを来した筋萎縮性側索硬化症患者のケアにおける問題点

1NHO 熊本再春荘病院, 2熊本大学 神経内科
○道鬼つかさ¹, 依 明恵¹, 増田曜章¹, 岡崎敏郎¹, 石崎雅俊¹, 西田泰人¹, 上山秀嗣¹, 今村重洋¹, 安東由喜雄²

【目的】筋萎縮性側索硬化症(ALS)では、経過中に随意運動が全て麻痺し、totally locked-in state (TLS)となる患者が存在する。TLSに移行した患者では、意思疎通可能な患者に比べ、症状の訴えが不十分で合併症の発見が困難なため、病態重篤化することがある。今回、TLSを来した筋萎縮性側索硬化症患者のケアにおける問題点について検討する。
【方法】2009年9月~2013年12月までに当院にて加療を行ったALS患者100名を対象とし、診療記録をもとに臨床症状、血液検査、画像検査、合併症について後方視的検討を行った。
【結果】38名(38%)の患者でTPPVが導入され、10名(10%)がTLSに移行した。ALS発症からTLSまでの期間は平均9.3±7.1年であり、TPPV導入からは平均5.7±3.1年であった。経過中に全症例で感染症を合併し、抗菌薬による加療が行われていた。また、TLS患者では平常時から低体温(34℃以下)の症例が3例あり、感染症を合併しても高熱とならず、病態変化が予想できず重篤化している傾向にあった。その他、低血糖が1例、細菌感染を契機とした高血糖高浸透圧症候群が2例であり、発見が困難であった。TLS患者10例中3例が感染症により死亡した。
【結論】TLS患者は意思疎通ができないため、合併症が生じたときに不調を訴えることができず、発見時には病態が重篤化している傾向にある。また、平常時から低体温となる症例もあり、感染症を合併した場合に体温が指標にならないことがある。重篤化する前に治療介入するためには、TLS患者ではより厳密に脈拍、尿量、血糖値等に注意し観察する必要がある。

P-076-10

ALS患者における早期NPPV導入は平均予後を改善するか？

北里大学医学部神経内科学

○富永奈保美, 荻野美恵子, 金子淳太郎, 永井真貴子, 増田 励, 長嶋和明, 大沼沙織, 北村英二, 内野彰子, 浦野義章, 西山和利

【背景・目的】筋萎縮性側索硬化症 (ALS) は発症後、3~4年で呼吸不全のために人工呼吸器装着につき選択を迫られることが多い。近年、非侵襲的人工呼吸器 (NPPV) が汎用されるようになり、QOLを高め延命効果もあると報告されているが、NPPV導入時期についてはエビデンスがない。現在、当施設では早めのNPPV導入を試み、最近ではALS患者の割近くがNPPVを選択している。NPPVの導入を早期から行うことが平均予後の改善につながるか否かにつき検討することを目的とした。【方法】2003/4/1~2012/4/1までの9年間に当院に入院したALS患者284例 (総入院784回) のうち、NPPVを選択した104例中当院で死亡が確認できた58例につき、導入時期から1ヶ月以内に24時間装着した群とそれ以外の群に分けて、NPPV導入時期から死亡に至るまでの平均予後日数につき比較検討した。【結果】58例中NPPV導入時期から1ヶ月以内に24時間装着するようになった群は36例 (途中離脱2例を含む)、導入時期から死亡までの平均日数は99.0日であった。一方、1ヶ月以降に24時間装着するようになった群は22例 (途中離脱1例、詳細不明2例) で、平均予後日数は297.5日と差を認め、さらに24時間装着後より死亡までの平均日数は132.6日であった。後者の群のうちコンプライアンスが不良で使用時間の短かった3例は24時間装着後1週間以内に死亡に至ったが、徐々に使用時間が延長していった残りの17例の平均予後日数は154.9日と延命効果を認めた。【結論】NPPVに忍容性のある症例では早期導入により平均予後は改善していた。今回は死亡例に限って分析したが、現在の生存例は長期NPPV症例が多いため、実際には平均予後日数はさらに延長している可能性がある。

P-077-1

Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) 疑いとして当院紹介となった進行性認知症の2例

¹豊見城中央病院 神経内科, ²嶺南第一病院 神経内科, ³嶺南第一病院 放射線科, ⁴琉球大学医学部 法医学

○西平 靖¹, 長谷川樹里¹, 遠藤一博¹, 国吉和昌¹, 西平淳子², 末吉健志³, 井濱容子⁴, 宮崎哲次⁴

目的: CJD疑いで当院紹介となった2例について検討する。

症例: 【症例1】64歳男性。X年8月起床時から同じ質問を繰り返し、これまで可能だったパソコン操作ができなくなる。9月から周囲に無関心となり、夜間、物の取り出し片づけを繰り返し、着替え、排泄に介助を要する。CJD等を疑われ外来紹介受診。長谷川式簡易認知機能検査 (HSD-R) 5点。10月から易怒性、異常行動出現。Treatable dementia (TD) は否定的。頭部MRIで辺縁系脳炎の所見無く髄液検査正常。PET検査およびNSE軽度高値にて肺小細胞癌を疑った。血清抗Hu抗体陰性。組織生検は未施行。緩和医療を希望され転院。【症例2】62歳男性。X年1月体調不良、体重減少認めるとも仕事は継続。3頃より臥床傾向となり発語減少、質問に対し無関係な返事をする。尿、便秘禁。自宅内での地誌的障害が出現。4月に近医受診しCJD疑いにて当院紹介受診。HSD-R 4点。TDは否定的。血清β-D2-OLGAL軽度上昇、髄液検査で単核球優位の細胞増多、蛋白上昇、オリゴクローナルIgGバンド陽性を認めた。頭部MRIで頭蓋内病変無し。腰髄MRIで髄液異常信号あり。造影MRIでは延髄及び胸腰髄移行部の軟膜造影効果あり。治療は抗真菌薬とステロイドパルス療法を施行し転院。その後同施設にて転落、当院救急外来搬送されたが死亡し司法解剖となる。

結果: 症例1は肺小細胞癌に伴う傍腫瘍症候群疑い。症例2は大脳皮質に軽度炎症細胞浸潤あり。腰髄では白質主体に脱髄病変(KBやMBP陰性、SMI-31陽性、CD68陽性)の数を対象として、髄液検査で示唆された。死因は外傷性クモ膜下出血。2例とも髄液中14-3-3蛋白、タウ、CJD蛋白遺伝子解析とも異常なくCJDは否定的。

結論: 亜急性進行性認知症の鑑別は多岐にわたる。症例2のような報告例は殆どなく今後の症例蓄積が必要である。

P-077-2

当院におけるNMO及びNMOSDの現状について

東海大学医学部内科学系神経内科

○湯谷佐知子, 永田栄一郎, 瀧澤俊也

<目的>NMOの発生は日本をはじめとする東アジアに多いとされている。また圧倒的に女性の頻度が高く、有病率は男性1に対し、女性は5~9倍と報告されている。しかしながら、本邦におけるNMOの疫学的調査の報告は少ない。NMOによる視神経炎の場合、失明に至るような重症例もあり、脊髄炎は一度の再発で重症の後遺症を残すこともあるため、急性期治療及び長期的な再発予防療法が重要である。そこで、当院におけるNMO及びNMOSDの疫学的傾向を明らかにするとともに、再発予防療法の現状について検討を行った。<方法>2006年にWingerchukらが発表した診断基準に則って、2008年1月から2013年11月にかけてNMOまたはNMOSDと診断され入院加療を行った症例を対象として、その疫学的背景と、再発予防療法の現状について検討を行った。<結果>NMOが17例 (男性3例、女性14例) であった。NMOSDが5例 (男性1例、女性4例) であった。初発時平均年齢は42歳±13歳であった。22例中、抗アキサリオン4抗体陽性は20例であった。自己免疫疾患の合併を5例に認めた。現在の再発予防療法の内訳については、ステロイド単剤18例、免疫抑制剤併用2例 (アザチオプリン1例、タクロリムス1例) であった。ステロイドの内服量については、20mg/日以上が3例、15mg/日以上が5例、10mg/日以上が7例、10mg/日未満が4例であった。免疫抑制剤併用例はいずれもPSL15mg/日の服用を行っていた。<結論>当院におけるNMO及びNMOSDの疫学的傾向については、これまでの報告と比較して男性例が多く認められた。再発予防療法については、PSL10~15mg/日の服用を行っている症例が多かった。今後さらなる症例の集積と、疫学的検討による発症リスク因子の同定が必要と思われる。

P-077-3

視神経脊髄炎における関節リウマチの家族歴

¹日本医科大学千葉北総病院 神経内科, ²日本医科大学付属病院 神経内科○酒巻雅典¹, 吉田知史¹, 太田智大², 熊谷智弘², 永山 寛², 山崎峰雄², 駒祐一¹, 片山泰朗²

【目的】視神経脊髄炎の関節リウマチの家族歴について明らかにする

【方法】視神経脊髄炎における家族歴について、後方視的に検討をおこなう。対象は、当院に入院歴があり、家族歴のわかる視神経脊髄炎関連疾患の16例と多発性硬化症の24例

【結果】視神経脊髄炎関連疾患の16例中4例において、関節リウマチの家族歴を認めた。その内の1例は一卵性双生児で、HLA-DPB1*0501が陽性であった。

【考察】一般人口における関節リウマチの有病率は、0.5%~1%とされる。視神経脊髄炎関連疾患における関節リウマチの家族歴は、多発性硬化症の家族歴と比べて頻度が高く、視神経脊髄炎と関節リウマチの発症には、共通の遺伝的背景が存在する可能性がある。関節リウマチは、何らかの遺伝的素因にウイルス感染などの環境因子が加わって免疫の異常が起り発症すると考えられている。視神経脊髄炎においても、遺伝的素因が共通であっても、環境因子により発症が異なる可能性がある。

【結論】視神経脊髄炎と関節リウマチは、遺伝的素因が近い可能性が示された。

P-077-4

視神経脊髄炎および多発性硬化症に合併した末梢神経障害の特徴

都立神経病院 脳神経内科

○藤 陽子, 山崎幹大, 清水俊夫, 長尾雅裕, 中野今治

【目的】視神経脊髄炎(NMO)に合併した末梢神経障害の報告は未だ少ない。NMOおよび多発性硬化症(MS)に合併した末梢神経障害の特徴を検討し、両者を比較した。

【方法】2010~2011年に当科に入院したNMO患者28名およびMS患者58名のうち、神経学的所見で深部腱反射低下または四肢感覚障害を認めたNMO患者5名とMS患者21名に神経伝導検査(NCS)を行った。慢性炎症性脱髄性多発神経炎(CIDP)の判定にはEFNS/PNSのガイドラインを用いた。

【結果】NMOでは28名中3名(10.7%)、MSでは58名中6名(10.3%)にNCS異常を認めた。MSの58名中3名(5.2%)はCIDPを合併し、CIDPはMS発症から10年以上経て発症していた。NMOとCIDPの合併例はなかったが、NMOの28名中1名(3.6%)はNMO再発と同時に脛骨神経のCMAP duration延長と、正中神経のCMAP amplitude低下を認めた。残るNMO患者2名はシェーグレン症候群、MS患者3名は糖尿病によるNCS異常であり、原疾患に関連する末梢神経障害ではないと推測した。NCS異常を呈したNMO患者3名のEDSSは高度障害で、全例がプレドニゾンまたはアザチオプリンを内服していた。NCS異常を呈したMS患者6名は、女性が多く、EDSSは中等度から高度障害、脊髄病変が全例にあり、MS再発は2から4回以上、髄液オリゴクローナルバンド陽性例が半数以上であった。再発予防薬はインターフェロンが1名のみであり、本研究ではMS患者の末梢神経障害に薬剤の影響はないと判断した。

【考察と結論】NMOとMSではNCS異常を呈する頻度は同程度だが、合併する末梢神経障害の病態は異なる。NMOはCIDPを合併しなかったが、NMOの1例 (3.6%)は過去の2例の文献報告と同様に、NMO再発と同時に脱髄性ニューロパチーを示唆する異常所見を呈したため、NMOの中に中枢と末梢で同時に脱髄発作を来す患者群が存在する可能性があると考えられた。

P-077-5

発症早期の多発性硬化症における認知機能の解析

産業医科大学病院 神経内科

○岡田和将, 武智詩子, 橋本智代, 赤松直樹

【目的】多発性硬化症 (MS) は早期から認知機能低下を伴うことが明らかにされている。発症早期のMSにおける認知機能低下と臨床像との関連について自験例で検討した。【方法】2008年から2013年に発症し、2010年のMcDonald診断基準でclinically isolated syndrome(CIS)とclinically definite MS(CDMS)の基準を満たした患者を対象として、臨床像、EDSS、脳脊髄液(CSF)、頭部MRI及び認知機能評価としてWechsler Intelligence Scale(WAIS)-IIIを解析した。【結果】症例はCIS3例とCDMS9例(男:女=4:8)、発症年齢は32.5±13.1(21-62)歳、罹病期間は1.5±1.6(0.1-4.5)年、発作回数は1.6±0.7(1-3)回、EDSSは1.3±0.7(0-2)であった。CSFは細胞数6.7±9.9(1-30)/μl、蛋白38.3±17.7(17.2-84)mg/dl、IgG index 0.79±0.46(0.42-2.18)、oligoclonal band陽性率75% (9名)であった。頭部MRIは11例(91.7%)で大脳病変を認めた。5例(CIS1例、CDMS4例)(33.3%)で全IQ及び平均以下(-2SD)であり、全IQと発症年齢、罹病期間、EDSS、CSF所見との間に有意な相関は認めなかったが、処理速度とEDSS(r=-0.42,p<0.05)及びCSFの細胞数(r=-0.58,p<0.05)との間には負の相関を認めた。全IQが平均以下の群(CIS1名、CDMS4名; 28.8±12.9歳)では正常群(CIS2名、CDMS7名; 35.1±13.6歳)と比較して発症年齢が有意に低かった。

【結論】MSではCISの時期から認知機能障害を伴うことが報告されており、自験例でも発症早期のMS及びCISで認知機能低下を生じている症例を認めた。認知機能低下が発作回数及び罹病期間と相関を示さなかったことから、早期から認知機能低下を伴うMSの一部では認知機能低下で発症している可能性がある。

P-077-6

痙攣を発生した多発性硬化症・視神経脊髄炎患者の検討

1国立精神・神経医療研究センター病院 神経内科, 2国立精神・神経医療研究センター神経研究所 免疫疫学部
○田港朝也¹, 岡本智子¹, 佐藤和貴郎², 荒木 学², 林 幼偉^{1,2}, 山村 隆², 村田美穂¹

【目的】一般のてんかん有病率(0.5-1%)と比較して多発性硬化症(MS)・視神経脊髄炎(NMO)患者の痙攣発症率は高いとされる。痙攣発症歴のあるMS・NMO患者の当院での頻度と臨床的特徴を検討した。
【方法】2012年6月~2013年6月の間に当院神経内科を受診した患者のうち、McDonald基準(2010)を満たすMS患者317人と、Wingerchuk基準(2006)を満たすNMOもしくはNMO関連症患者 66人を対象とした。対象の診療録から痙攣発症歴を有する患者を検索し、その頻度と臨床的特徴を後方視的に検討した。
【結果】MS患者10人(3.2%) (男性5人, 女性5人, 再発寛解型 9人, 一次進行型 1人)およびNMO男性1人(1.5%)が痙攣発症歴を有した。MS発症時の年齢は平均29±14.4歳で、初回の痙攣発作の年齢は平均33.1±14.2歳。MS発症から初回痙攣までの年齢は平均3.1±3.6年であった。NMO患者はNMOの発症が21歳。初回の痙攣が26歳であった。MS患者10人中3人が痙攣重積になり、気管内挿管下の呼吸管理が必要であった。そのうち2人はフィンゴリド投与1ヶ月後および3ヶ月後に痙攣重積を発生した。全例が抗てんかん薬による治療を受けたが、MS患者6人は薬の内服下においても複数回痙攣発作をきたし、このうち4人は二剤併用下でもなお発作が抑制されない難治例であった。MSの初発症状が痙攣発作であったのは3人であった。痙攣発症時点で4人が高次脳機能障害を有していた。画像では大脳皮質に病変が及んでいたMS患者は2人で、1人はtumefactive MS、もう1人は関連不明の出血であった。NMO患者は痙攣出現時に皮質下白質に脱髄病変を有していた。
【結論】自験例では痙攣発症歴を有するMS患者は3.2%で、抗てんかん薬の内服下であっても複数回痙攣発作を起こす例や重積に陥る例がみられた。

P-077-7

多発性硬化症患者における疲労とうつ・認知機能障害との関連-

1大阪市立大学大学院医学研究科 老年内科学(老年内科・神経内科), 2大阪市立大学大学院医学研究科 システム神経科学, 3千葉大学大学院工学研究科, 4大阪市立大学大学院医学研究科 代謝内分泌病態内科学, 5理化学研究所・ライフサイエンス技術基盤センター
○武田景敏¹, 田中雅彰², 石井 聡², 小山慎一³, 中富康仁^{4,5}, 安宅鈴香¹, 伊藤和博¹, 葛田強司¹, 嶋田裕之¹, 渡辺恭良^{4,5}, 三木隆己¹

【背景】疲労やうつは多発性硬化症(以下MS)患者において日常生活に支障をきたす主要な症状としてあげられる。疲労やうつは運動機能のみならず認知機能にも影響することが知られている。我々はこれまでの研究で注意障害は比較的初期のMS患者でも見られ、認知機能障害の初期症状として重要であることを報告している。MS患者において疲労やうつと注意障害の関係についてはあまり知られていない。
【目的】MS患者において疲労やうつと注意機能についての関連を明らかにする。
【方法】McDonald診断基準2010年改訂版を満たすMS患者14名と年齢、性別をマッチした11名の健常者を対象とした。疲労の評価のためFatigue Severity Scale(以下FSS)の日本語版訳を作成した。併せてChalder Fatigue Scale日本語版(以下FCFS)の2つを評価に用いた。うつはBeck Depression Inventory(BDI)で評価した。注意機能は視覚性抹消課題、Symbol Digit Modalities Test(SDMT)とPaced Auditory Serial Addition Test(PASAT)で評価した。1) MS群と健常群において疲労度、うつと注意機能を評価した。2) MS群と健常群で疲労度(FSS, FCFS)およびうつ(BDI)と注意機能検査の成績の関連について相関分析を行った。
【結果】1) MS群でFSSスコア、BDIスコアは健常群と比較し有意に高かった(FSS平均値: MS群 36.6, 健常群 21.0, p<0.01, BDI平均値: MS群17.1, 健常群 4.09, p<0.01)。注意機能に関しては、MS群でSDMT、視覚性抹消課題において有意な成績低下を認めた(p<0.05)。2) MS群ではうつと注意機能に高度な相関を認め、疲労度と注意機能にも有意な相関を認めた。一方で健常群ではうつと注意機能との相関は認めなかった。疲労度と注意機能は視覚性抹消課題で軽度の相関を認めた。
【結論】MS患者において疲労、うつの度合いが高く、これらがMS患者の注意機能障害に強く関連している可能性が示唆された。

P-077-8

多発性硬化症および視神経脊髄炎における認知機能の検討

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学
○河原由子, 池田雅美, 出口健太郎, 菱川 望, 河野祥一郎, 表 芳夫, 松園構佑, 山下 徹, 池田佳生, 阿部泰二

【目的】多発性硬化症(MS)および視神経脊髄炎(NMO)における認知機能および精神症状の特徴、タッチパネル式スクリーニング検査の有用性について検討する。【方法】MS患者(n=35), NMO患者(n=10)の神経心理検査(mini-mental state examination(MMSE), Hasegawa dementia scale-revised(HDS-R), frontal assessment battery(FAB), geriatric depression scale(GDS), apathy scale(AS))およびタッチパネル式スクリーニング検査の結果を正常コントロール群(NC 1: n=40, NC 2: n=15)と比較した。【結果】MS患者ではNC 1に比べて、MMSEで有意な低下を認めたが、HDS-R, FABでは有意差を認めなかった。一方、NMO患者ではNC 2に比べ、いずれの認知機能検査でも有意差を認めなかった。また精神症状に関しては、MS患者ではNC1に比べてASで有意な上昇を認め、一方NMO患者ではNC 2に比べてGDSで有意な上昇を認めた。MS患者では各認知機能検査とGDS, ASとの相関は認めなかったが、NMO患者ではMMSE, HDS-RとASの間で相関を認めた。タッチパネル式スクリーニング検査に関しては、MS患者ではNC 1に比べてカードめくり課題とおとぎ話課題で所要秒数の有意な延長を認めたが、NMO患者ではいずれの課題でもNC 2と有意差を認めなかった。【結論】MS患者とNMO患者の認知機能および精神症状で異なる特徴を認めた。タッチパネル式スクリーニング検査はMSの認知機能評価に有用である可能性が示唆された。

P-077-9

各種自己抗体を有する視神経脊髄炎の臨床的特徴

千葉大学大学院医学研究院 神経内科学
○榊田大生, 森 雅裕, 鶴沢顕之, 増田冴子, 武藤真弓, 内田智彦, 桑原 聡

【背景】視神経脊髄炎(NMO)はSjögren症候群(SS)をはじめとする他の自己免疫疾患を合併しやすいとされており、近年、抗核抗体を有するNMOの臨床的特徴に関する報告がある。
【目的】NMOおよびその関連疾患において、抗SS-A/RoないしSS-B/La(SS)抗体、抗核抗体、抗TPO抗体を有するサブグループの臨床・検査上の特徴を検討する。
【方法】対象は当科外来に通院歴のあるNMOs(NMOまたはpartial NMO[視神経炎か脊髄炎の既往があり抗AQP4抗体陽性の者])の患者58例で、これらの患者を各種自己抗体陽性群と陰性群とに分け、後方視的にそれらの臨床(発症年齢、EDSS, 視力0.1未満で後遺、筋力MMT3未満で後遺、採血から次再発までの期間)・検査上の特徴(髄液細胞数, 蛋白量, 脊髄病変長)を比較検討した。
【結果】58例のNMOs患者で各種自己抗体を測定された症例のうち、抗SS・抗核・抗TPO抗体陽性/陰性例はそれぞれ抗SS抗体12/46例, 抗核抗体19/38例, 抗TPO抗体7/17例であった。抗SS抗体陽性群では陰性群に比し、有意に発症年齢が若く、抗核抗体を有する者が多かった。また、発症年齢が若いほど抗SS-A抗体価が高い傾向を認めた。一方、抗TPO抗体陽性群では陰性群に比し0.1未満で固定する重篤な視力障害が有意に多かった。それ以外の臨床、検査上の特徴に関する各種項目に関して陽性群と陰性群で差異を認めなかった。
【結論】NMOおよびその関連疾患において抗SS抗体陽性例は陰性例に比し、より若年で発症し、抗核抗体も陽性になりやすい。また、抗TPO抗体陽性例は陰性例に比し、重篤な視力障害が後遺しやすい特徴を有する。

P-077-10

多発性硬化症と視神経脊髄炎において特徴的な臨床徴候の比較

千葉大学病院 神経内科
○武藤真弓, 森 雅裕, 鶴沢顕之, 増田冴子, 内田智彦, 榊田大生, 桑原 聡

【背景】従来、多発性硬化症(MS)に特徴的とされてきたparoxysmalな症候、Lhermitte徴候、Uhthoff徴候、核間性外眼筋麻痺、痛み、疲労などを含む特殊症候の多くは脱髄によって説明されてきた。一方、視神経脊髄炎(NMO)はMSとは異なりアストロサイトパチーと考えられているが、特殊症候の一部はNMOでも見られることが報告されている。
【目的】NMOとMSにおけるこれら特殊症候の頻度を調べ、NMOとMSの異同を明らかにすること。
【方法】当科外来通院中の再発寛解型MS患者128名、及びNMOs(NMO+partial NMO)患者48名における種々のparoxysmalな症候、Uhthoff徴候、Lhermitte徴候、核間性外眼筋麻痺、痛み、疲労、強直性痙攣、帯状絞扼感を含む特殊症候の有無を患者への問診および診療録から後方視的に判定し統計学的解析を行った。
【結果】単変量解析の結果、強直性痙攣(P<0.001)、Lhermitte徴候(P=0.009)、痛み(P=0.001)、疲労(P=0.022)、帯状絞扼感(P<0.001)はMSよりもNMOで有意に多く認められた。逆に核間性外眼筋麻痺がNMOよりもMSで有意に多く認められた(P=0.010)。多変量解析の結果、発作性掻痒感(P=0.038)、Uhthoff徴候(P<0.003)、Lhermitte徴候(P=0.037)、帯状絞扼感(P<0.001)は独立してMSよりNMOに特徴的な徴候であった。
【考察】NMOにも特殊症候が見られることは脱髄がNMOでも存在するためと考えられ、特に炎症の強さが頻度の差になって表れたのではないかと考えた。
【結論】MSに特徴的とされてきた症候のうちの一部はMSよりNMOに特徴的な所見であり、両者の鑑別に役立つと考えられる。

P-078-1

抗NMDA受容体脳炎4例の検討

大分大学医学部神経内科学講座
○數内健一, 佐々木雄基, 天野優子, 石橋正人, 木村有希, 近澤 亮, 竹丸 誠, 麻生泰弘, 中村憲一郎, 木村成志, 平野照之, 松原悦朗

【目的】当科で経験した抗NMDA受容体脳炎の臨床的特徴を調査する。【方法】2004年から2013年までに当科に入院した急性脳炎の中で、髄液中の抗NMDA受容体抗体陽性の4例(男性1名, 女性3名)について、臨床経過、髄液所見、脳波および頭部MRIでの画像所見を調査した。【結果】患者年齢は、22歳から40歳(平均32.5歳)、入院期間は31日から367日(平均147.8日)であった。全例が発熱で発症し、精神症状を伴った。3例はその後無反応期から不随意運動期へと移行し、痙攣重積、低呼吸から人工呼吸器管理となった後、緩徐に回復するという典型的な経過をとった(典型群)。残りの1例では健忘を主とする精神症状のみを来とし、無反応期、不随意運動期を欠いた(非典型群)。典型群3例中2例で、それぞれ卵巣、前縦隔に奇形腫を認め、いずれも摘出によって症状改善を認めた。典型群の他の1例と非典型群では、奇形腫を認めず、iVIGとmPSL療法にて改善した。髄液では4例とも細胞増多(7~61個/μL; 平均41.8/μL)を認めたが、蛋白上昇は認めなかった(17.1~32.8 mg/dL; 平均26.0 mg/dL)。頭部MRIでは、典型群では全例異常なく、非典型群において帯状回、直回、島皮質に多発性のT2WI高信号病変を認めた。脳波では、典型群の全例で全般性高振幅δ波を認め、うち2例ではextreme delta brushを認めた。非典型群では、主にθ帯の徐波のみであった。退院時のmRSは、典型例では3~4(平均3.7)に対し、非典型例では1であった。【結論】抗NMDA受容体脳炎の中には、精神症状のみの経過を取る軽症例があることが示された。本研究では軽症例での頭部MRIでの多発病変を認めた。抗NMDA受容体脳炎での多発性の頭部MRI病変は、軽症の経過と良好な予後と関連する可能性がある。

P-078-2

抗NMDA受容体脳炎5例の検討

亀田総合病院 神経内科

○藤澤恵津子, 佐藤 進, 矢野 祖, 山本雄貴, 田島和江, 西田大輔, 梶 誠児, 三戸部扶美, 難波雄亮, 片多史明, 柴山秀博, 福武敏夫

【目的】抗NMDA受容体脳炎の臨床的特徴を検討する。【方法】2008年1月1日-2013年11月30日までの期間に入院した辺縁系脳炎患者のうち抗NMDA受容体抗体が陽性であった症例を抽出し、検討した。【結果】症例は5例で、男性1例・女性4例であった。年齢は平均27.8歳(5歳～53歳)であった。前駆症状を3例に認め、いずれも頭痛の訴えがあった。3例が痙攣発作、1例が行動異常・意識変容、1例が頭痛・構音障害・字の書きづらさを主訴に受診された。全例に精神病様症状、痙攣発作、不随意運動を認めた。髄液細胞数は単核球優位であり、20-108/ μ lと軽度の上昇に留まった。成人4例の脳波検査はDiffuse δ の所見であった。頭部MRI撮影では1例で右の海馬に拡散強調像で高信号を認めた。脳SPECT撮影を全例に行っており、うち3例に両側前頭葉から側頭葉にかけての血流増加を認めた。治療として全例にステロイドパルス療法施行している。免疫グロブリン大量療法は4例に施行した。卵巣奇形腫を2例に認め摘出術を行った。他3例には腫瘍病変合併はなかった。予後に関して死亡例が1例(男性・腫瘍非合併)あり、死亡の原因は薬剤の副作用による発熱性好中球減少症であった。女性4例のうち腫瘍合併例2例は典型的な経過をとり中枢性低換気から人工呼吸管理となり入院期間はそれぞれ242日、203日であった。1例は退院後5年経過しているが社会復帰はできておらず、1例は退院後3ヶ月経過しているがなお記憶力障害を残している。一方、腫瘍非合併例2例は中枢性低換気をきたさず不随意運動もほとんど認めなかった。入院期間はそれぞれ50日、101日でありうち1例は社会復帰可能となった。【結論】1)女性4例のうち腫瘍合併例と腫瘍非合併例では予後が異なる腫瘍非合併例は予後良好であった。2)軽症例では初診時に精神疾患との鑑別が重要となり、精神疾患との鑑別において脳波検査・脳SPECT撮影での異常所見の検出が有用である。

P-078-3

当院での自己免疫性脳炎の経過 抗NMDA受容体脳炎は再発に注意が必要である

¹新潟県立中央病院神経内科, ²国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター, ³金沢医科大学神経内科

○山田舞乃¹, 田部浩行¹, 目崎直実¹, 手塚敏之¹, 高橋幸利², 田中恵子³

【目的】経過良好であった2例の自己免疫性脳炎患者がステロイド減量中に脳炎を再発し、入院となった。一方で再発を認めない自己免疫性脳炎患者も存在する。そこで自己免疫性脳炎と診断した患者の経過を比較検討し、再発した脳炎患者の特徴を検討した。【方法】2008年から2013年までの6年間に入院した自己免疫性脳炎6例の症状、検査結果、経過、治療内容について後ろ向きに電子カルテから分析した。【結果】患者は男4例、女2例で、診断時の年齢は70代1例、60代1例であり、他4例は20代から40代と若年であった。3例が全身性痙攣で発症し、3例が精神症状で発症した。1例のみ痙攣重積発作と中枢性の低換気を呈し、集中治療を要した。4例に悪性腫瘍の合併はなく、1例に3ヶ月後小細胞肺癌が、他の1例に1年後悪性リンパ腫が見つかった。6例中2例がN-methyl-D-aspartate(NMDA)受容体陽性であり、4例が髄液・血清グルタミン酸受容体 ϵ 2抗体(GluR ϵ 2)陽性、1例が血清のGluR ϵ 2抗体陽性であった。全経過中2例再発を認め、いずれも抗NMDA受容体陽性患者であった。いずれも2回のステロイドパルスの後、プレドニゾロン1mg/kgで内服を開始。漸減中の3mg、6mg内服時に脳炎症状(頭痛、不随意運動と精神症状)を呈した。悪性腫瘍の合併は認めず、再度ステロイドパルス療法を要した。一方でGluR ϵ 2抗体陽性脳炎患者4例は初回治療2～3回ステロイドパルス療法を要したがその後再発は認めていない。【結論】抗NMDA受容体脳炎は十分な初回治療がなされていても再発する可能性があり、ステロイド減量のスピードには注意が必要である。

P-078-4

脳血流SPECTで後頭葉血流低下を認めた抗グルタミン酸受容体抗体陽性脳炎の臨床的検討

旭川赤十字病院 神経内科

○浦 茂久, 倉内麗徳, 河端 聡, 黒島研美, 吉田一人

目的

近年、原因不明の脳炎の中には自己免疫が関与している脳炎が多数存在すると言われており、その一つに抗グルタミン酸受容体抗体の関与が報告されている。自験例では全例に脳血流SPECTで後頭葉に相対的血流低下を認めており、臨床・画像所見の検討を行った。

方法

当院で経験した脳血流SPECTで相対的に後頭葉に血流低下、その他の大脳皮質に血流増加を認めた脳炎3症例(症例1.21歳 男性, 症例2.59歳 男性, 症例3.23歳 女性)の臨床経過、高次脳機能、血液・髄液検査、画像所見、治療・予後等を検討した。

結果

症例1は発熱・自発性低下で発症し、異常行動も出現。症例2は記名力障害・辻褄の合わない会話で発症し、症例3は頭痛、発熱で発症し、思考力低下・自発性低下も出現していた。2例で経過中に不随意運動を呈していた。

全例で脳MRIは異常を認めず、髄液検査では細胞数は正常で1例で軽度の蛋白上昇を呈した(75.5mg/dl)又、全例で脳波は徐波を呈しており、髄液中の抗グルタミン酸受容体 ϵ 2, ϵ 1, δ 2抗体が陽性であった。(血液検査では陰性)治療は全例でステロイドパルス療法と免疫グロブリン大量静注療法を併用し、症例3では、さらに単純血漿交換療法を追加した。3症例とも数ヶ月後には臨床症状は改善・消失し、症例3では高次脳機能検査で注意・集中、一般的知的機能、記憶力障害を示したが改善を認めた。【結論】

脳血流SPECTで相対的に後頭葉に血流低下、その他の大脳皮質に血流増加を認める症例は抗グルタミン酸受容体抗体陽性脳炎の可能性があり、免疫療法が有効である。

P-078-5

抗NMDA受容体脳炎における様々な臨床症状

岡山赤十字病院 神経内科, ²岡山赤十字病院 麻酔科, ³岡山県精神科医療センター, ⁴静岡てんかん・神経医療センター, ⁵岡山赤十字病院 脳卒中科○武久 康¹, 奥 格², 實金 健², 時岡宏明², 吉岡文太³, 来住由樹³, 高橋幸利⁴, 山下 睦⁵

【目的】非ヘルペス性辺縁系脳炎として分類されている中で、抗N-methyl-D-aspartate receptor (NMDA受容体)脳炎は自己免疫性脳炎の中では病態や治療法に関する知見が最も蓄積されつつある疾患の一つとして重要であり、様々な臨床症状・経過が報告されている。【対象・結果】当院で2010年4月から2013年12月までの8症例を経験した。症例1, 2, 3はそれぞれ19歳, 21歳, 36歳で卵巣奇形腫を伴っており、不安症状が先行した後、幻覚・興奮等の精神病期、急性呼吸不全等の無反応期、口部ジスキネジアや手指アテトーゼ運動を伴う不随意運動期と典型的な臨床経過を示し、卵巣奇形腫摘出後、血漿交換 (PE) とステロイドパルス療法 (MP pulse) で、症例1, 2は改善したが、症例3は6ヶ月後現在も加療中である。症例4は34歳女性で、先行感染後睡眠とけいれんで発症し、卵巣奇形腫なく、PEとMP pulse, γ グロブリン大量静注療法(IVIg)で改善した。症例5は36歳女性で過換気発作後無呼吸を繰り返し、卵巣奇形腫なく、PEおよびMP pulseで改善した。症例6は37歳女性で、19歳時下垂体腫瘍摘出術(胚細胞腫)を受け、当時より幻覚が出現したため統合失調症と診断され精神科病院にて加療中であったが、新規向精神薬投与中に発熱後急性呼吸不全・意識障害となり、手指アテトーゼ運動が出現し、血漿交換 (PE) とMP pulse施行したが、発症以前の状態までは回復しなかった。症例7は49歳男性で典型的な臨床経過であったが、PEおよびMP pulse後も改善なく、IVIgを反復投与し9ヶ月後改善した。症例8は22歳女性で、昏迷状態で発症し、PEとMP pulseで改善傾向である。【結論】典型的なNMDA受容体脳炎ではない臨床経過である、例えは症例5, 6, 8のように一見精神疾患と考えられる症例の報告もされてきており、診断には注意が必要である。

P-078-6

抗VGKC複合体抗体関連中枢神経疾患の検討

鹿児島大学付属病院 神経内科

○平松 有, 渡邊 修, 牧 美充, 森山宏遠, 吉村道由, 荒田 仁, 道園久美子, 松浦英治, 高嶋 博

【目的】本邦における抗VGKC複合体抗体関連中枢神経疾患の臨床像を明らかにする。

【方法】対象は、H22年からH24年の3年間に抗VGKC複合体抗体検査を依頼された症例。¹²⁵I- α -Dendrotoxinを用いた免疫沈降法でスクリーニングを行い、400 pM以上の症例についてcell-based ELISAで標的抗原と中枢神経疾患について検討した。臨床徴候(不随意運動、不眠、痙攣)、胸腺腫瘍の有無、画像所見、低Na血症の有無、治療反応性に注目した。

【結果】抗VGKC複合体抗体の検査依頼のべ総数は、830例(男性433例、女性397例)で、400 pM以上で中枢神経疾患症例を有する症例数は41例(男性26例、女性15例、平均年齢57.8歳、抗VGKC複合体抗体価407.1 pM \pm 3358 pM)だった。痙攣は71%、低Na血症は44%、不随意運動は32%、不眠は15%、胸腺腫瘍は10%にみられた。頭部MRIでは、内側側頭葉のFLAIR信号増強が特徴で59%にみられた。髄液検査は46%に異常があり、治療については、27例で記載があり、70%で有効、30%で無効であった。標的抗原については、32例で詳細な検討を行い、抗LGI-1抗体陽性例が22例であった。

【結論】抗VGKC複合体抗体関連中枢神経疾患の約7割で抗LGI-1抗体が陽性であり、病態と強く関連があると考えられた。ただし、その他の抗CASPAR-2抗体、抗DCC抗体、抗DPP-10抗体などが陽性になった症例があり、今後はこれらの検討を含めた更なる考察と症例の蓄積が必要と考えられる。

P-078-7

急性辺縁系脳炎の臨床的特徴の後ろ向き検討

東京医療生活協同組合 中野総合病院 神経内科, ²国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 小児科, ³福井県立大学 看護福祉学部○齋藤和幸¹, 融 衆太¹, 高橋幸利², 米田 誠³, 新宅 洋¹, 小林高義¹

【目的】急性辺縁系脳炎の臨床的特徴を後ろ向きに検討する。【方法】平成18年4月～平成25年12月までに、発症10日以内に上記診断で当院当科に精査加療入院した7症例(男:女=4:3, 21歳～86歳, 平均58.3歳)について、臨床症状、初診時の血清学的検査、脳脊髄液検査、脳波、高次脳機能検査、脳MRI、治療、及び予後に関して後ろ向きに検討する。【結果】臨床診断は、単純ヘルペス脳炎(HSVE)が1例、橋本脳症(HE)が2例、傍腫瘍性辺縁系脳炎(PLE)が1例、非ヘルペス性急性辺縁系脳炎(NHALE)が3例であった。初診時に意識障害が見られたのは5例であった。血清学的検査では、HE例はどちらも抗サイログロブリン抗体が陽性であったが、抗N末端 α -エノラーゼ抗体はいずれも陰性であった。PLE例は抗Hu抗体が陽性であった。脳脊髄液検査は、蛋白増加5例、正常蛋白量2例、細胞数増多6例(17/3 \pm 176/3/ μ l)、正常細胞数1例であった。NHALE、HEそれぞれ1例ずつで脳脊髄液中の抗グルタミン酸受容体抗体が陽性であった。脳波は正常3例、基礎律動が左右差のない θ 波1例、左側頭葉に鋭波1例、左大脳半球で周期性一側性てんかん形発射1例、右大脳半球に高振幅 δ 波1例で見られた。Mini-mental scale examinationは平均20.5/30点であった。脳MRIでは一側側頭葉病変4例、両側側頭葉病変3例で見られ、うち2例でガドリニウム増強効果を伴った。PLE例では原発肺腫瘍が確認された。6例で入院時よりアシクロビル750-1500mg/日が投与された。HSVEとPLE以外の症例では免疫療法が行われた。HSVE 例以外は独歩退院となった。【考察】NHALEとHEの症例において、発症早期からの免疫療法が有効であった可能性が考えられた。

P-078-8

ステロイド治療反応性で再発を繰り返す脳炎4症例の検討

埼玉医科大学総合医療センター 神経内科

○伊崎祥子, 杉本恒平, 古谷真由美, 宮内敦生, 田中 覚, 石塚慶太, 齋藤あかね, 成川真也, 原 渉, 田島孝士, 久保田昭洋, 小島美紀, 吉田典史, 山里将瑞, 三井隆男, 深浦彦彰, 野村恭一

【目的・方法】副腎皮質ステロイド(PSL)治療に良好な反応性を示し再発を繰り返す脳炎4例の臨床症候, 検査, 治療, 経過を検討する。【結果】症例1: 42歳男性。頭痛, 右手が突っ張る。左頭頂葉皮質に異常信号。ステロイドパルス療法(IVMP)に良好な反応を示した。症例2: 22歳男性。頭痛, 言葉が出ない, 意識障害。微熱を認め, 左側頭葉から頭頂葉皮質に異常信号。IVMPを開始し症状は速やかに消失, 18日後に左手から始まる全般発作を認め再発。右頭頂葉皮質に異常信号を認め, IVMPを行い, PSL60mg/日を開始し漸減。症例3: 44歳男性。頭痛, 右視野にもやがかる。右足の痺れ。左視放線から後頭葉に広がる異常信号を認めIVMPを行い, 症状は劇的に改善。PSL30mg/日を開始し漸減中止。3年後, 頭痛の後に駐車場所がわからなくなる。左足が勝手に動くことで再発。IVMP, 免疫吸着療法を施行。PSL30mg/日を開始し10mg/日に漸減。50日後に再発。PSL30mg/日, 単純血漿交換後にタクロリムスを併用。症例4: 64歳男性。左手に持った物を落とす, 構音障害, 痙攣。右側頭葉から後頭葉, 頭頂葉及び前頭葉頂部の皮質から白質にかけて異常信号。3ヶ月後に左上肢失調と痙攣で再発。PSL35mg/日を開始, 漸減し10mgになった2ヶ月半後に同症状で再発。PSL30mg/日にタクロリムスを併用。開頭生検を施行。さらに3ヶ月後, 同症状で4回目の再発。4回いずれもIVMPで症状は改善。【結論】4例いずれもIVMPで症状は速やかに改善するが, 症例1, 2は皮質の異常信号, 症例3, 4は皮質下白質にも異常信号を認めた。近年, 免疫抑制療法が功を奏するPrimary angitis of the CNS(PACNS)やCerebral amyloid angiopathy(CAA)の存在が知られており, 今後も症例の蓄積が待たれる。

P-078-9

自己免疫介在性脳炎における血漿交換療法ならびに大量免疫グロブリン療法の有用性

岐阜大学病院 神経内科・老年科

○香村彰宏, 木村暁夫, 瀬川 一, 竹腰 顕, 原田斉子, 吉倉延亮, 林 祐一, 犬塚 貴

【背景】自己免疫介在性脳炎に対してはステロイド, 単純血漿交換療法, 大量免疫グロブリン療法などの免疫療法が行われ, 有効例の報告が散見されるが, これら治療に関する詳細な検討はされていない。【目的】自己免疫介在性脳炎患者に対し, ステロイド治療に加え, 単純血漿交換療法(PE)もしくは大量免疫グロブリン療法(IVIg)を追加した場合の治療効果を明らかにする。【方法】自己免疫介在性脳炎12例(抗NMDAR抗体4例, 抗VGKC抗体3例, 抗GABAR抗体1例, 抗AMPAR抗体1例, 既知の抗体陰性3例)を対象とした。全例に対して入院直後にステロイドパルス療法を施行した。その後の追加治療は, PE+IVIg2例, PE単独1例, IVIg単独6例, 追加治療なし3例であった。治療効果の評価項目として, 在院日数, 入院30日, 50日及び退院時のmodified Rankin Scale(mRS), 集中治療室への入室日数, 退院時抗てんかん薬数等を用い検討した。【結果】PE施行群では非施行群と比べ, 入院50日, 退院時のmRSが良好で, mRSの改善率も高かった。一方, IVIg施行群と非施行群とで比較すると, いずれも有意な差は見られなかった。また, 追加治療(PE and/or IVIg)群と非追加治療群と比較すると, 追加治療群で30日, 50日, 退院時のmRSが良好であった。mRSの改善率は30日, 50日の時点で有意に良好であったが, 退院時には差はなかった。在院日数には有意差は見られず, その他の項目についても有意差はなかった。【結論】自己免疫介在性脳炎に対して, ステロイド治療にPE and/or IVIgを追加すること, 特にPEは, 早期の改善に関係している可能性がある。

P-078-10

Age awareness の障害: 辺縁系脳炎3症例における検討

昭和大学医学部内科学講座 神経内科学部門

○黒田岳志, 二村明德, 渡辺大士, 杉本あずさ, 河村 満

【目的】「Age awareness の障害」とは, 自己年齢の認識障害, つまり自己の年齢を正しく認識できないという特異な症候であるが, その詳細はまだ明らかではない。【方法】辺縁系脳炎3症例に認められた自己年齢の認識障害を臨床症候, 神経心理学的検査, 脳波, 画像的所見などから検討した。【結果】1) 自己年齢の認識障害が出現していたときのそれぞれのエピソード記憶は, そのときの認識年齢に依存した。2) 神経心理学的所見として健忘や作話を認め, 2例では言動の幼児化を認めた。3) 脳波ではてんかん性変化が認められた。4) 脳血流シンチグラフィにおいて側頭葉内側の血流異常が示唆された。5) 抗てんかん薬の使用や免疫吸着療法により, 自己年齢の認識障害が改善した。【結論】ヒトはエピソード記憶を保持し, 柔軟に引き出すことで自己の「過去」「現在」「未来」を正しく認識することができる。側頭葉内側はエピソード記憶の形成・保持に重要であり, それを柔軟に引き出すためには関連部位との連携が必要であると考えられた。言動の幼児化も, 自己年齢の認識障害の一部として考えられる。「Age awareness の障害」という新規症候を, 自己年齢の認識障害という「こころの時間」機能の一部として捉えることは, ヒトの時間認知機構のさらなる理解のために重要である。

P-079-1

MM2型孤発性Creutzfeldt-Jakob病の臨床的特徴と診断基準案の提案

¹金沢大学大学院脳老化・神経病態学(神経内科), ²東京医科歯科大学大学院脳神経病態学(神経内科), ³自治医科大学公衆衛生, ⁴東北大学大学院プリオン蛋白研究部, ⁵東京都健康長寿医療センター研究所老年病理学研究チーム・神経病理学, ⁶長崎大学医歯学総合研究感染分子, ⁷徳島大学ヘルスバイオサイエンス研究部放射線科学分野
○浜口 毅¹, 坂井健二¹, 野崎一期¹, 篠原もえ子¹, 三條伸夫², 中村好一³, 北本哲之⁴, 村山繁雄⁵, 佐藤克也⁶, 原田雅史⁷, 水澤英洋², 山田正仁¹

【目的】MM2型孤発性Creutzfeldt-Jakob病(sCJD)は, 病理学的に皮質型と視床型の2型に分類される。sCJDとしては非典型的な臨床像を呈し, 臨床診断が困難なMM2型sCJDの臨床的特徴を明らかにする。

【方法】これまでにCJDサーベイランス委員会に登録されたMM2型sCJD確定例および英文論文としてMM2型sCJDと報告された症例の臨床的特徴を検討する。

【結果】7例の皮質型, 20例の視床型のMM2型sCJDを検討した。皮質型の発症年齢は67.6±6.3歳(57-75歳)で, 初発症状は4例がもの忘れであった。発症後1年経過した時点で, 全例で頭部MRI拡散強調画像の皮質高信号病変を認めた。脳波上の周期性同期性放電(PSD)を発症後1年以内に認めた症例は6例中2例であった。髄液14-3-3蛋白は4例中2例で陽性。髄液総タウは測定された3例で全例1200pg/mlを超えていた。視床型の発症年齢は47.7±14.9歳(24-72歳)で, 初発症状は, 不眠5例, 精神症状4例, もの忘れ3例, 歩行障害3例であった。脳の血流または糖代謝が調べられている8例中7例で視床の血流または糖代謝低下を認めた。脳の血流または糖代謝を認めた症例は16例中2例のみで, 発症後1年以内に脳波上PSDを認めた症例はなかった。髄液14-3-3/総タウもほぼ陰性であった。

【結論】MM2皮質型sCJDは, もの忘れで発症する例が多く, 発症早期より頭部MRIの拡散強調画像で皮質に高信号を認める。MM2視床型sCJDは, sCJDとしては発症年齢が若い症例が含まれ, 不眠や精神症状で発症する症例が多い。頭部MRIや脳波, 脳脊髄液検査といったsCJDの診断に有用な検査所見は異常を認めないことも多いが, 脳血流SPECTにて両側視床の血流低下を認める症例が多く存在する。以上の特徴からそれぞれの診断基準案を提案する。

P-079-2

孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病の生存期間に影響する因子の検討

愛知医科大学病院 加齢医学研究所

○岩崎 靖, 赤木明生, 辰己新水, 三室マヤ, 吉田眞理

【目的】本邦の孤発性Creutzfeldt-Jakob病(sCJD)の全経過は欧米例に比して長い。生存期間に影響する因子の詳細は明らかになっていない。そこで, 剖検例の臨床データを用いてsCJDの生存期間に影響する可能性のある因子について, 後方視的検討を試みた。【方法】最も典型的な臨床病理学的所見を呈するMM1型sCJDのみを検討対象とし, (1)性別, (2)発症年齢, (3)発症西暦年, (4)発症からミオクローム素と周期性同期性放電(PSD)出現までの期間, (5)発症から無動性無言に至るまでの期間, (6)経管栄養施行の有無(胃瘻造設の有無), (7)気管切開術施行の有無と人工呼吸器使用の有無, (8)死亡時の治療病院(公的病院とそれ以外)について, それぞれ全経過と関連があるかを統計学的に検討した。【結果】42例のMM1型sCJDの全経過は2~32ヶ月, 平均13.1ヶ月であった。性別による全経過の有意差はなかった(p=0.66)。発症年齢, 発症西暦年, 発症からミオクローム素とPSD出現までの期間と全経過には有意な相関を認めなかった(それぞれp=0.61, 0.81, 0.29, 0.13)。無動性無言状態に至った時期と全経過には有意な相関が認められた(p<0.001, rs=0.51)。経管栄養を施行しなかった群(11例, 全経過平均43.3ヶ月)と施行した群(31例, 全経過平均16.3ヶ月)では全経過に有意差を認めた(p<0.001)。経管栄養施行群の中で胃瘻造設をした例が2例あったが, 経管栄養群と胃瘻造設群では全経過に有意差はなかった(p=0.73)。気管切開術を施行した例は3例あったが, 非施行群と比較し全経過に有意差はなかった(p=0.15)。人工呼吸器を使用した症例はなかった。公的病院(大学病院, 国立病院, 市立病院)で死亡した群と, それ以外の病院で死亡した群では全経過に有意差はなかった(p=0.06)。【結論】統計学的検討から, 無動性無言状態に至る時期が遅いほど全経過が長い傾向が示され, 経管栄養を施行した群の方が施行しなかった群よりも長期生存していた。

P-079-3

孤発性Creutzfeldt-Jakob病の生命予後

東名古屋病院 神経内科

○齋藤由扶子, 榎原聡子, 田村拓也, 片山泰司, 見城昌邦, 横川ゆき, 後藤敦子, 饗場郁子, 犬飼 晃

【目的】MM1型Creutzfeldt-Jakob病(CJD)の生存期間は欧米では平均3.9ヶ月, 本邦例では平均11.9ヶ月と報告され, この違いは本邦では無動性無言に至ってからの経過が長いと推測されている(岩崎の報告)。当院におけるCJD患者の臨床経過を後方視的に調査し無動性無言に至った後の生命予後の違いを検討した。【対象と方法】平成16年から25年の間に当院に転入院し, 死亡まで追跡できたCJD患者のうち, 無動性無言に至るまでの経過が短く, 臨床的にMM1型と診断した15例(男性8例, 女性7例)を対象とした。後方視的に, 罹病期間, 無動性無言に至るまでの期間, 栄養投与方法, 合併症, 死因について調査した。【結果】発症年齢は平均66歳(46~77歳), 無動性無言に至ったのは1~4ヶ月だった。しかし死亡までの罹病期間は6~51ヶ月(平均18.9ヶ月)(中央値13ヶ月)と, さまであった。死因は感染症12例, 痰による窒息2例, 衰弱1例だった。経口摂取不能となった後の栄養投与方法は, 主に家族の希望と全身状態により選択された。経腸栄養(EN群: 胃瘻造設例なし)11例(そのうち1例は途中でTPNに変更, 1例は補液のみとなった), 中心静脈栄養(TPN群)3例, 補液のみ1例であった。EN群の罹病期間の中央値は22ヶ月, TPN群は7ヶ月であった。EN群において, 感染症頻度が少ない方が長期生存する傾向があった。

【結論】当院での孤発性CJDの予後は, 無動性無言になるまではほぼ一定であるが, 全罹病期間は6ヶ月から51ヶ月と様々で中央値は13ヶ月であった。無動性無言に至った後の予後は, EN群はTPN群よりも長期生存し, EN群において感染症頻度が少ない方が長期生存する傾向があった。

P-079-4

Creutzfeldt-Jacob病の剖検例の検討-大脳皮質のMRI拡散強調画像と病理所見-

¹徳島病院 神経内科, ²徳島病院 放射線科, ³徳島大学 病理解析学, ⁴徳島大学 神経内科

○橋口修二¹, 足立克仁¹, 川村和之¹, 有井敬治¹, 三ツ井貴夫¹, 乾 俊夫¹, 岡田稔子², 香川典子³, 藤田浩司⁴, 梶 龍兒⁴

【目的】Creutzfeldt-Jacob病 (CJD) における大脳皮質のMRI拡散強調画像 (DWI) 高信号の病理学的背景は十分に解明されていない。

本研究では、CJD剖検例の大脳皮質DWIと病理所見を対比し検討した。

【方法】対象は局所脳解剖により確定診断されたCJD5例(孤発性4例, 遺伝性1例)である。症例4のみ緩徐進行性, 他の4例は亜急性の経過であった。症例1と4は気管切開が施行された。症例1(発症時67歳, 女性, 最終MRI検査は発症後7カ月, 全経過17カ月), 症例2(74歳, 女性, 6カ月, 2年), 症例3(60歳, 男性, M232R変異, 7カ月, 9カ月), 症例4(70歳, 女性, 7年, 9年), 症例5(75歳, 女性, 5カ月, 11カ月), 局所解剖された左側頭葉の大脳皮質に対応する最終MRI検査のDWI所見と病理所見を比較検討した。HE染色標本にて, 1標本につき10視野を200倍で鏡検, cellSensにて撮影し細胞数を測定した。

【結果】プリオン蛋白質は, 症例3と症例5はMM1型, 症例4はMM1+2型であった。プリオン沈着様式は症例4のみシナプス型+プラーク型, 他の4例はシナプス型であった。

症例3のみ最終DWIは高信号であり, 神経細胞脱落(+), ミクログリアの増生(+++)であった。他の4例では最終DWIは高信号から等信号へ変化し, 神経細胞脱落(++++)、ミクログリアの増生(+~++)であった。

症例4はDWI高信号が約3年間持続し, 高度の神経細胞脱落と海綿状変化がみられたが, 肥胖アストロサイトの増生 (+) であった。

全例で肥胖アストロサイトの増生に一定の傾向はなく, プリオン沈着の程度の差は明らかでなかった。

【結論】症例4はMM1+2型, シナプス型+プラーク型であり, DWI高信号が長期持続した。大脳皮質DWI高信号の原因として, 海綿状変化とプリオン沈着の関連は明らかでなかった。CJDの大脳皮質におけるDWIの信号変化は, ミクログリアの増生を伴う, 神経細胞の障害過程を反映していると考えられた。

P-079-5

孤発性プリオン病のサブタイプによる視床病変の違いについて

¹愛知医科大学 加齢医学研究所, ²金沢大学大学院 医薬保健学総合研究科 脳医学専攻 脳病態医学講座 脳老化・神経病態学

○赤木明生^{1,2}, 辰己新水¹, 三室マヤ¹, 岩崎 靖¹, 吉田眞理¹

【目的】孤発性プリオン病MM2は皮質型, 視床型, 皮質視床型に分けられ, 視床型では視床背内側核と下オリブ核に極めて強い変性を認められることが知られている。しかし, 視床背内側核と下オリブ核にプリオン蛋白 (PrP) 沈着は見られない。このことから, 孤発性プリオン病MM2の視床病変は, PrP沈着が見られる大脳あるいは小脳皮質の病変とは異なる機序で生じている可能性が示唆される。今回, 我々は孤発性プリオン病の視床病変を, サブタイプごとに病理学的に観察した。【方法】当研究所で病理学的診断を行った, 孤発性プリオン病の視床病変を観察した。症例は, MM1が10例, MM1が1例, MM2皮質型が3例, MM2視床型が2例, MM2皮質視床型が1例である。視床の亜核 (背側外側核, 背内側核, 前腹側核, 視床下核) の海綿状変化, グリオシス, 神経細胞脱落, PrP沈着 (抗PrP(3F4)免疫染色) の程度を病理学的に観察した。【結果】孤発性プリオン病MM2視床型では, 視床背内側核や視床背側外側核に強いグリオシスと神経細胞脱落を認めたが, PrP沈着は視床のいずれの亜核でも見られなかった。一方, 孤発性プリオン病MM1では視床背内側核に強いPrP沈着を認め, 背側外側核や後外側核や前腹側核ではPrP沈着の程度は軽度であった。孤発性プリオン病MM2皮質型では視床背内側核と背側外側核にPrP沈着を認めたが, 後外側核や前腹側核, 後内側核ではPrP沈着はほとんど見られなかった。【結論】孤発性プリオン病では視床背内側核に強いPrP沈着を認め, 他の視床亜核ではサブタイプによってPrP沈着の程度が異なっていた。孤発性プリオン病MM2視床型では, 視床のグリオシスや細胞脱落の程度とPrP沈着の程度に相関は乏しく, 大脳皮質や小脳とは異なる病変機序の存在が示唆された。

P-079-6

クロイツフェルト・ヤコブ病におけるMRI磁化率強調画像所見の検討

国立病院機構 西新潟中央病院 神経内科

○谷 卓, 黒羽泰子, 長谷川有香, 松原奈絵, 小池亮子

【背景・目的】MRIの磁化率強調画像 (susceptibility-weighted image, SWI) は, T2*の情報に磁化率の情報を加えて処理することにより, 磁性体を含む血管系や出血病巣を非常に鋭敏に描出するシーケンスであるが, 近年, 神経変性疾患や炎症性疾患の一部の病巣についても高い感度で描出することが可能だと報告が散見されるようになってきた。一方, クロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD) のMRI所見として拡散強調画像 (DWI), T2, T2*などのシーケンスにおける異常所見についてはこれまで多くの報告があるが, SWIにおける所見の検討はこれまでなされていない。今回われわれは, CJDにおけるSWIの所見を検討するために, CJD 5例のMRI所見を比較検討した。

【方法】CJD 5例のMRI画像 (拡散強調画像 (DWI), T2強調画像, T2*, SWI) における信号異常を比較検討した。

【結果】CJDの基底核病変がT2*で低信号になることはこれまでにも報告されていたが, 今回の検討でCJD 5例中4例で, SWIで同様の基底核の低信号を認め, 淡着球の方がレンズ核より明瞭に低信号になることが多かった。特に, 進行して脳萎縮が進んだ症例では全例でレンズ核の強い低信号を認めた。T2*に加え, T2やDWIでも同部の低信号が認められることがあったが, SWIの方がより明瞭であった。進行期の症例では, 大脳皮質, 視床, 黒質が低信号となる症例があった。病初期のDWI, T2, T2*高信号病変はSWIで捉えられないことがあった。低信号となる理由としては, 慢性炎症のあった組織への鉄の沈着を考えた。

【結論】CJDにおけるSWIでは, 基底核, 大脳皮質, 視床, 黒質が低信号となることがあり, 特に進行期における基底核病変に関してはT2*, T2, DWIより明瞭であった。反対に, 病初期の病変は捉えられないことがあった。

P-079-7

プリオン蛋白遺伝子P102L変異によるGSSの臨床的特徴

国立病院機構大牟田病院 神経内科

○渡邊暁博, 菅原三和, 荒畑 創, 河野祐治, 笹ヶ迫直一, 藤井直樹

【目的】プリオン蛋白遺伝子P102L変異によるGerstmann- Straussler-Scheinker病(GSS)の臨床的特徴を調査する。

【方法】3家系3例のプリオン蛋白遺伝子P102L変異によるGSS臨床症状, 臨床検査結果を後ろ向きに調査した。

【結果】症例は男性1名, 女性2名であり, 平均発症年齢は67歳であった。初発症状は3/3例で失調症状であり, その後3/3例で下肢の感覚異常と認知症を合併し, ミオクロオススは1/3例に認められた。神経生理検査では脳波でPSDは0/3例であり, 運動誘発電位は2/2で正常範囲であり, 神経伝導検査では1/3例で下肢感覚神経の異常を認め, 下肢の体性感覚誘発電位では2/2例で異常を認めた。画像検査では3/3例ともMRI拡散強調画像で異常を認めたが, それぞれ発症から約1, 2, 12年と認められた。99mTc-ECD脳血流シンチでは3/3例で前頭葉または頭頂葉の血流低下をみとめ, 小脳の血流は保たれていた。髄液の総タウと14-3-3蛋白はMRI拡散強調画像異常時に2/2例で異常高値であった。

【結論】P102L遺伝子異常によるGSSでは神経学的所見や神経生理検査や画像検査が既報告と同様であったが, 頭部MRI拡散強調画像で長期にわたって異常が出現しないこともあると考えられた。また, 神経生理検査では下肢SEPの異常の頻度が高く診断に有用である可能性が考えられた。

P-079-8

南九州に集積するGerstmann-Sträussler-Scheinker病(GSS)についての臨床的検討

鹿児島大学 神経内科

○荒田 仁, 大窪隆一, 高嶋 博

【目的】南九州に集積するGSS102患者の臨床像, 特徴的な検査所見についてまとめ, 早期診断のための臨床的検討を行う。【方法】我々の施設で遺伝子診断で確定したGSS102患者のうち臨床像が明らかになっていない患者33例について発症早期における臨床症状, 主な臨床経過, アミロイドPETを含む画像所見についてまとめる。【結果】患者は男性16例, 女性17例で平均発症年齢は57歳, 多くの症例で家族歴を認め, 初発症状は歩行障害が25例, 構音障害が3例, 下肢異常感覚が3例, 認知症が2例であった。発症早期から下肢腱反射が消失していた例が29例, 正常ないし亢進が4例であった。多くの症例では発症2年~6年の経過後に認知症が出現し, 急性の経過で無言無動状態となった。認知症で発症した2例では発症早期から急性の経過をとり無言無動状態となった。画像所見では頭部MRIでは早期には特異的な異常所見を認めないが, 認知症が出現してから急性増悪期には孤発性CJDと同様に拡散強調画像での大脳皮質高信号を認めた。アミロイドPETでは大脳白質に優位な核種の集積を認めた。【結論】過去の報告ではGSS102では脊髄後角の障害が先行するため, 早期から下肢腱反射消失や下肢筋力低下, 下肢異常感覚を認めるとされてきた。しかし一部の症例では腱反射が保たれたり, 認知症で発症するなど, 臨床的多様性が指摘されている。今回の我々の検討でもそれを裏付ける結果であり, 実際には従来考えられていたよりも多くの患者が存在するかもしれない。またアミロイドPETはGSS102患者における有力な画像バイオマーカーとなる可能性があり, 今後治験を導入しプリオン病に対する有効な治療法を開発するためにも, 病勢と画像所見との関連を検討する必要がある。

P-079-9

成人発症のSSPE3例の臨床経過と特徴

¹名古屋大学病院, ²名古屋医療センター, ³名古屋第二赤十字病院, ⁴済生会リハビリテーション病院, ⁵国立病院機構鈴鹿病院

○横井大知¹, 野田智子¹, 曾根 淳¹, 酒井素子⁵, 伊藤瑞規¹, 長谷川康博³, 奥田 聡², 向井栄一郎⁴, 祖父江元¹

【目的】亜急性硬化性全脳炎(SSPE)は麻疹に感染してから, 通常は数年の潜伏期の後に学童期に発病し, 発病後は数年の経過で神経症状が進行する疾患である。今回我々は16年~22年の潜伏期を経て成人にて発症したSSPE3例を経験した。成人例の臨床経過と特徴は不明な点が多く, 今回はこの3例をもとに特徴を明らかにする。

【方法】N大学およびN医療センターにて18歳以上で発症し, 亜急性硬化性全脳炎診療ガイドラインの診断基準6項目全てを満たす確実例3例を対象とした。【結果】発症年齢の平均値は20.3歳(18~23歳), 2例は麻疹に自然罹患し, 1例はワクチン接種で罹患歴はみられなかった。3例とも髄液麻疹抗体価IgG(ELISA法)にて平均値1771.8(120~5120)と著明な上昇(正常値は0.2未満)および, 脳波にて周期性徐波複合を認めた。初期症状は3例ともに動作緩慢や性格変化のみで, 入院後ミオクロオス発作が進行した。治療については3例でイソプリノンシンの内服, 2例でインターフェロン α の脊髄腔室内投与をおこなった。SSPE小児例では数年の経過で神経症状は進行するといわれているが, 今回の成人3例については入院後診断までに約1ヶ月間を要し, 神経症状は急速に進行した。発症から平均8.6ヶ月(6~12ヶ月)で無言臥床状態となった。一方で3例ともに現在も生存しており, 2例は発病後19年と25年経過しているが在宅治療をおこなっており, 1例は発病後10ヶ月で在宅治療にむけ入院中である。SSPEは経過に伴い大脳が進行性に萎縮するが, 脳幹・小脳の機能は比較的保たれるといわれる。長期生存2例も人工呼吸器は使用していない。【結論】成人発症のSSPEは早期診断・治療が難しく, 治療をおこなっても進行が速いことが予測される。一方で神経症状が進行後も, 全身状態の管理にて従来報告されている生存期間(3~5年)よりも長期の予後が期待できる可能性がある。

P-079-10

治療反応性進行性多巣性白質脳症(PML)の臨床的・病理学的特徴-新たな病型の提案-

¹東京医科歯科大学大学院脳神経病態学, ²東京医科歯科大学人体病理学分野, ³杏林大学医学部病理学教室, ⁴札幌東徳洲会病院病理診断科, ⁵国立感染症研究所 ウイルス第一部, ⁶東京医科歯科大学細胞治療センター, ⁷東京医科歯科大学脳神経外科
 ◎喜納里子¹, 三條伸夫¹, 能勢裕里江¹, 小林大輔², 穴戸原由起子³, 長嶋和郎⁴, 中道一生⁵, 西條政幸⁵, 森尾友宏⁶, 前原健寿⁷, 江石義信², 水澤英洋¹

【目的】近年、分子標的薬療法の進歩に伴い、炎症を伴った進行性多巣性白質脳症(PML)が増えており、炎症の有無のみによる分類では、多彩な臨床・病理像に対応することが困難となっている。我々は、治療反応性および治療不応性自験例の病理所見を基にPMLの病態について検討した。

【方法】2004年1月から2013年12月までに当院検査部門にて髄液JCV測定を施行し、生検、あるいは剖検にて病理所見が得られた3症例の基礎疾患、薬剤歴、臨床症状、検査所見、MRI画像所見、メロニン投与などの治療経過および病理所見について詳細に検討し、文献的考察を加えた。

【結果】治療反応性を認めた1症例においては、オリゴデンドロサイトの腫大した核にdot-shaped inclusionが多数観察され、病巣の周辺部でJCV分布に一致して、免疫染色でCD8のみならず多数のCD4陽性T細胞浸潤を示す強い炎症反応が認められ、脳MRIでは病巣辺縁部に淡い造影効果と軽度の腫脹を認めた。治療反応性を認めない2症例では、感染したオリゴデンドロサイトにdot-shaped inclusion、およびfull inclusionを認め、炎症細胞の浸潤は認めず、脳MRIでは造影効果や腫脹は伴わなかった。また、既報の免疫再構築症候群(IRIS)を伴うPMLにおいては、免疫染色でCD8陽性T細胞を中心とした強い炎症細胞浸潤を認め、MRI画像上にもmidline shiftを伴う強い腫脹と造影効果を示していた。

【結論】治療反応性、臨床経過、脳MRI画像、病理所見より、PMLには「classic PML」「PML-IRIS」「PML with controlled inflammation」の3つの病態が存在すると思われる。PML with controlled inflammationでは、CD4およびCD8陽性T細胞が病態に強く影響しており、病態および抗JCV治療に対する反応に強く影響している。

P-080-1

封入体筋炎診断における筋超音波検査の有用性の検討:FDP-FCU echogenicity contrast

¹京都府立医科大学大学院 医学研究科 神経内科学, ²京都府立医科大学 総合医療・医学教育学, ³京都府立医科大学附属 北部医療センター
 ◎能登祐一¹, 滋賀健介², 辻有希子¹, 近藤正樹¹, 徳田隆彦¹, 中川正法³, 水野敏樹¹

【目的】高周波プローブを用いた神経・筋超音波検査は、侵襲なく、手軽に、詳細な神経・筋の詳細な形態学的評価を行えることから、補助診断ツールとして、近年、神経内科領域において急速に普及し始めている。封入体筋炎(IBM)では手指屈筋、大腿四頭筋が選択的に障害される特徴がある。今回我々は、IBMと、IBMに臨床に類似する疾患との鑑別における前腕部での筋超音波検査の有用性を明らかにする。

【方法】対象は、IBM患者6名、多発性筋炎/皮膚筋炎(PM/DM)患者6名、筋萎縮性側索硬化症(ALS)患者6名。前腕部において筋超音波検査を施行し、深指屈筋(FDP)と尺側手根屈筋(FCU)のエコー輝度を、Heckmatt rating scaleを用いた視覚的方法と、グレースケール解析を用いた定量的方法の2種で評価する。

【結果】視覚的評価では、IBM患者群6名すべて(100%)、PM/DM患者群6名中2名(33%)、ALS患者群6名中2名(33%)に、FDP、FCUのいずれかの筋のエコー輝度上昇を認めた。FCUに比しFDPのエコー輝度が高い所見パターン(FDP-FCU echogenicity contrast)はIBM患者群6名全てに認められた(100%)が、PM/DM患者群、ALS患者群では認めなかった。定量的評価によるFDP/FCUのエコー輝度の平均値は、IBM患者群1.33、PM/DM患者群0.88、ALS患者群1.02であり、IBM患者群で有意に上昇していた(FDP/DM・対ALSともにp<0.01)。

【結論】前腕部の筋超音波検査でのFDP-FCU echogenicity contrastの所見パターンは、ALSや炎症性筋疾患との鑑別において、封入体筋炎の診断の支持所見となりうる。

P-080-2

緑取り空胞を伴うミオパチーを中核とし多彩な臨床症状を呈したVCP変異を伴う一家系

順天堂大学医学部附属順天堂医院 脳神経内科

◎藤巻基紀, 金井教明, 坪井智子, 李元哲, 舟辺さやか, 高梨雅史, 横山和正, 服部信孝

【目的】Valosin Containing Protein (VCP) はPaget病と前頭側頭型認知症を伴う遺伝性封入体筋炎で責任遺伝子として報告され、後に家族性筋萎縮性側索硬化症の責任遺伝子としても報告された。近年ではVCP変異を有する家系で筋病変、骨病変、運動ニューロン疾患他にパーキンソン症状も報告され、その臨床像の多彩さが注目されている。また様々な系統の細胞の障害が生じ得るため、multisystem proteinopathyという概念が報告されている。VCP変異を認める封入体筋炎の家系における臨床像の多彩さを明らかにすることは、臨床的に意義あるものと考えられる。

【方法】VCP変異が認められた遺伝性封入体筋炎の家系において、様々な神経筋症状を呈した3世代4名の臨床像を明らかにする。また病理学的検討が行われた2名については病理学的特徴についても検討する。

【結果】同家系内の臨床的特徴の検討では3症例が筋症状を中核症状とし、1症例がパーキンソン症を中核症状としていた。筋疾患を呈した症例での筋萎縮・筋力低下の分布については1例では上肢近位筋に限局し、1例では四肢近位筋に認められるなど空間的分布に共通した傾向は認められなかった。また筋症状を中核症状とする2例では前頭側頭型認知症の合併が疑われ、詳細な検討を行うことができた1例では潜在的に骨Paget病や運動ニューロン疾患を示唆する所見が得られた。筋生検を行った2例のうち、1例は封入体筋炎、1例は緑取り空胞を伴うミオパチーの病理診断であった。発症年齢には共通した傾向は認められなかった。

【結論】既報告同様、VCP変異を伴う家系は多彩な表現型を呈し得ることが示され、multisystem proteinopathyの臨床的特徴であると考えられた。筋症状を認める患者で、認知症や骨病変、運動ニューロン疾患を示唆する所見を認める場合や、家族内で筋疾患、家族内パーキンソン症、運動ニューロン疾患が併存する場合にはVCP変異を積極的に疑う必要がある。

P-080-3

封入体筋炎に対する長期IVIg療法の有用性

¹和歌山県立医科大学 神経内科学講座, ²リハビリテーション 花の舎病棟
 ◎村田顕也¹, 近藤智智², 伊東秀文¹

【目的】封入体筋炎(s-IBM)は、①手指屈筋群と大腿四頭筋の筋萎縮・筋力低下②輪状咽頭筋の開口障害による嚥下障害を主症状とする慢性進行性の筋疾患である。私たちは、これまで、罹筋筋の筋萎縮・脂肪変性が軽度で浮腫性変化が主体のs-IBM症例では、免疫グロブリン大量静注(IVIg)療法が、筋力改善に有効であることを報告してきた。しかし、これらはいずれも単回投与での検討であり、反復投与時の継続的評価は十分になされていない。そこで、s-IBM症例にIVIgを反復投与し、歩行能力の推移を継続的に評価し、本治療法の有効性を検討した。

【対象】対象は、IBM研究班の暫定版封入体筋炎診断基準のdefinite IBMの条件を満たした、①免疫グロブリン(400mg/kg/日・5日間を1クール)を、3-6ヶ月ごとに投与した加療群5名(男3女2、発症年齢61.6±5.4歳、平均罹病期間15.8±3.5年)と②経過観察のみを行った非加療群7名(男4女3、発症年齢62.0±8.4歳、平均罹病期間8.6±4.2年)。加療群の平均治療期間は6.6±3.6年、平均投与回数は20.6±11.5回であり、全例とも治療介入前は不安定ながら補助具なしで移動可能であった。【方法】両群ともIBM-FRS(Jackson et al. Muscle Nerve, 2008)の歩行項目(4:正常, 3:軽度不安定, 2:補助具を時々使用, 1:補助具に依存, 0:車いす依存)の推移をKaplan-Meier法と比較し、ログランク検定を行った。【結果】全例初診時には、軽度不安定歩行を呈し、臨床症状出現後、歩行項目が2,1または0に至るまでの期間の中央値は、加療群では8年・11年・15年、非加療群は3年・7年・9年と加療群は非加療群にくらべいずれも有意に延長していた。【結論】IVIg投与群は非投与群に比べ、歩行障害の進行が緩徐で、初発症状出現後、杖・歩行器・車椅子を使用するまでの期間がいずれも延長していた。以上のことから、本治療法は、s-IBM患者の歩行能力の維持に有効と考えられた。

P-080-4

封入体筋炎におけるCylindromatosis蛋白発現の検討

熊本大学大学院 神経内科学

◎山元雅典, 俵望, 山下賢, 児玉美里, 中村ひとみ, 西上朋, 川上賢祐, 安東由喜雄

【目的】弧状性封入体筋炎(sIBM)は、欧米では高齢者に最も多い緩徐進行性の筋疾患であり、今日まで有効な治療法はない。その病態は未だ不明であるが、病理学的特徴として筋内鞘や非壊死性線維への単核球浸潤といった「炎症」と、アミロイド様構造物やTAR DNA-binding protein of 43 kDa (TDP-43)などの筋質内凝集形成といった「変性」の両面を有する。近年Cylindromatosis (CYLD)遺伝子は、その機能喪失型変異が家族性円柱腫症の原因であると同定されたが、一方炎症に関わるNF-κB系経路の活性化を抑制する調節因子であることが明らかにされた。sIBMの病態において、「炎症」を抑制する機能を有するCYLDの関与を解明することを目的とする。【方法】sIBMおよび疾患対照(多発性筋炎、皮膚筋炎、神経原性筋萎縮など)患者由来の筋生検組織を用いて、1)蛋白を抽出し、ウェスタンブロット法によりCYLD蛋白発現量を定量化した。2)免疫組織化学を用いて、CYLD発現部位を解明した。3) sIBM患者の各種臨床パラメーターと、CYLD発現量の関連性を検討した。【結果】疾患対照(多発性筋炎、皮膚筋炎、神経原性筋萎縮など)と比較して、sIBM患者筋組織ではCYLD発現量が有意に高かった。CYLDは緑取り空胞を有する変性筋線維(特に緑取り部分)およびCD4陽性Tリンパ球を中心とする浸潤炎症細胞に発現を認めた。またCYLDの発現は、緑取り空胞の頻度および炎症細胞浸潤の程度に相関する傾向が見られた。【結論】sIBM病態において、CYLDは緑取り空胞を有する変性筋線維および浸潤炎症細胞における炎症を制御していることが示唆された。筋線維におけるCYLD発現は、sIBMの治療研究のターゲットとなる可能性がある。

P-080-5

封入体筋炎におけるGlutathione peroxidase 1/2陽性封入体

¹関西医科大学附属枚方病院 神経内科, ²大阪市立総合医療センター 神経内科
 ◎隠岐光彬¹, 中村聖香², 中野智², 金子鋭¹, 日下博文¹

【目的】封入体筋炎ではセレン含有蛋白であるselenoprotein N (SelN) 陽性封入体が酸化線維を呈し、異常筋線維にみられる。他のセレン含有蛋白の異常の有無については研究されておらず、今回検討を行った。

【方法】SelN以外の数種類のセレン含有蛋白分布を、封入体筋炎2例について免疫組織化学的に検討したところ、Glutathione peroxidase (GPx) 1/2のみ封入体形成がみられた。そこで、封入体筋炎患者7例と対照例21例(正常2例、他の筋炎7例、ミトコンドリア病6例、神経原性筋萎縮症4例、筋ジストロフィー2例)の生検筋組織を用い、GPx1/2について免疫組織化学的に検討した。

【結果】封入体筋炎では台形や地図状のGPx1/2陽性封入体を一部の筋線維に認めた。連続切片で確認すると、封入体はエオジン好性で、トリクロムで濃染し、いわゆる硝子様であった。これらの陽性反応はSelN陽性封入体の分布とは異なった。また、一部の筋線維では、細かい陽性顆粒のびまん性あるいは地図状の分布を認めた。正常対照例においてGPx1/2は陰性であった。他の筋炎では、再生線維や変性線維に細かい陽性顆粒のびまん性あるいは地図状の分布をみとめたが、封入体状の陽性反応はみられなかった。神経原性筋萎縮症の萎縮筋線維、ミトコンドリア症、筋ジストロフィーでは、陽性沈着物を認めなかった。ただしtarget formationの内部は陽性であった。

【考察】GPxは活性中心にセレンを有する酵素で、抗酸化作用を担っている。筋炎における再生線維や変性線維では、炎症による活性酸素種の発生があり、それを処理するためにGPx1/2の発現が亢進しているものと思われる。封入体筋炎では、GPx1/2が凝集し、酵素活性を発揮できないため、発生した活性酸素種の解毒ができないなどの機序が考えられるが、正確な封入体形成機序やSelN、セレン代謝との関係については今後の検討が必要である。

【結論】封入体筋炎ではGPx1/2の封入体形成がみられる。

P-080-6

封入体筋炎における抗cytosolic 5'-nucleotidase 1A (cN1A)抗体の測定

¹国立精神・神経医療研究センター神経研究所 疾病研究第一部, ²国立精神・神経医療研究センター神経研究所 トランスレーショナル・メディカルセンター臨床開発部, ³東京医科大学 神経生理学講座
○西村洋昭¹, 漆葉章典^{1,2}, 野口 悟^{1,2}, 林由起子^{1,3}, 桒中征哉^{1,2}, 西野一三^{1,2}

【背景】最近, 抗cytosolic 5'-nucleotidase 1A (cN1A)抗体が, 封入体筋炎で特異的に産生されている事が報告された(Larman et al. Ann Neurol. 2013;408). 【目的】封入体筋炎の診断における抗cN1A抗体測定の有用性の検討. 【方法】当施設で, 筋病理学的に, 封入体筋炎, 多発筋炎および皮膚筋炎と診断した患者に対して, ELISA法により血漿中の抗cN1A抗体の力価を測定した. 【結果】抗cN1A抗体の力価が, 健常対照血漿における抗cN1A抗体の力価に対して平均+3SD以上を陽性としたが, 陽性の頻度は封入体筋炎35%(12/34), 多発筋炎26%(5/19), 皮膚筋炎0%(0/22)であった. 【考察】既報において, 陽性頻度は, 封入体筋炎34%, 多発筋炎3.8%, 皮膚筋炎2.7%であり, 封入体筋炎では今回と同様であった. しかしながら, 多発筋炎では今回の結果は既報と比べ高値を示した. これは診断基準の違いによる事も否定できないが, 抗cN1A抗体は封入体筋炎において高率で検出されるもの必ずしも特異性は高くないのかもしれないと思われた. 【結論】抗cN1A抗体が検出される頻度は封入体筋炎の患者で他疾患より高く, 封入体筋炎を診断するにあたり一助にはなると考えられる.

P-080-7

封入体筋炎患者における骨格筋に対する自己抗体の検討

筑波大学医学医療系神経内科学

○寺田 真, 石井亜紀子, 柳葉久実, 坂坂孝史, 山本詞子, 中馬越清隆, 富所康志, 詫間 浩, 石井一弘, 渡邊雅彦, 玉岡 晃

【目的】封入体筋炎 (sporadic inclusion body myositis : sIBM) は他の炎症性筋疾患と異なり, これまで特異的な自己抗体は存在しないとされてきた. 近年, sIBM患者の血清中にCytosolic 5'-nucleotidase 1A : NT5C1Aを標的とする抗Mup44抗体が特異的に存在することが報告され, 診断に応用可能と考えられ注目されている. 今回我々は, 当科で経験したsIBM患者における血清中の骨格筋に対する自己抗体の有無を検討し, 既報の抗Mup44抗体との関連を検討した. 【方法】対象は封入体筋炎10例 (平均70.5歳, 男:女=5:5), 細胞株HepG2 (ヒト肝腫瘍細胞株) の細胞溶解液とマウス骨格筋抽出物を用いて, sIBM患者10例の血清中の自己抗体をウエスタンブロット法で検出した. 次に, 自己抗体の存在が疑われた症例の血清とマウス骨格筋抽出物の免疫沈降を行い, ウエスタンブロット法にて市販の抗NT5C1A抗体 (Abcam社) で検討した. 【結果】sIBM患者血清のウエスタンブロットによる検討では, 20% (2例/10例) に約40kDaの位置にバンドを検出した. マウス骨格筋抽出物を用いた免疫沈降法では, 約40kDaの位置に市販の抗NT5C1A抗体でバンドが検出された. 【結論】Plukらは, ヒト骨格筋を用いたウエスタンブロット法でsIBM患者の33%に血清中抗Mup44抗体が陽性であったと報告し, 免疫沈降および放射性標識を用いたウエスタンブロット法では57%のsIBM患者に検出されたと報告している. 我々は細胞株HepG2の細胞溶解液およびマウス骨格筋抽出物を用いた抗体検出を試みたが, 検出率は20%と既報と比べて陽性率は低かった. その原因として症例数や人種差, 検出法の違いが考えられた. 今後, 細胞株HepG2の細胞溶解液を用いた免疫沈降法を行い, 検出率が改善するかどうかを確認するとともに, 臨床症状や重症度との関連を検討する予定である.

P-080-8

封入体筋炎におけるTGF-βのシグナル伝達の検討

名古屋大学院 神経内科

○野田成哉, 前嶋伸哉, 野田智子, 中西浩隆, 木村正剛, 飯島正博, 小池春樹, 勝野雅史, 祖父江元

【目的】封入体筋炎 (Inclusion Body Myositis:IBM) は主に50歳以上に発症し, 骨格筋に線取り空砲を生じ, 炎症細胞浸潤を伴う難治性筋疾患である. IBMは筋炎の一種ではあるが, ステロイドや免疫抑制剤がほとんど無効であることから, 自己免疫機構に加えて何か特別な発症機構が働いていると考えられている. IBMの筋線維にはアルツハイマー病にみられるアミロイド沈着が認められ, 神経変性疾患の一種である可能性が示唆されている. TGF-β (Transforming Growth Factor-β) はニューロンに対する保護作用を有しており, 生存や機能を制御していることが知られている. TGF-βのシグナル伝達の異常は神経変性を惹起することが知られており, 我々のpreliminaryの検討ではTGF-βの転写に関わるリン酸化smad2がIBMで染色されていた. 本報告ではIBMにおけるTGF-βのシグナル伝達について検討する. 【方法】2011年4月から2013年3月までの2年間に当院に筋生検の依頼があり, IBMと診断した症例は12例であった. そのうち検体の保存状態が良好であった5例において, TGF-βのシグナル伝達に関連するTGF-β1/β2, TGF-β受容体Type I (TβRI), TGF-β受容体Type II (TβRII) の発現を, 免疫染色を行うことにより調べた. 【結果】IBMと診断し, 免疫染色を行った5例はいずれも, 臨床的特徴, 筋生検所見の結果からDefinite IBM (Needham et al.Lancet Neurol 2007) の診断基準を満たしていた. 5例のTGF-β1/β2, TβRI, TβRIIは, いずれにおいても萎縮した筋線維の細胞質を中心に多数の筋線維で染色された. 正常対照では染色されず, 明らかな発現の増強を認めた. 【結論】IBMではTGF-βのシグナル伝達の異常が病態に関与している可能性が示唆された.

P-080-9

孤発性封入体筋炎の自己抗原NT5C1Aはタイプ2線維に凝集している

熊本大学大学院 神経内科

○俵 望, 山下 賢, 西上 朋, 川上賢祐, 前田 寧, 安東由喜雄

【目的】孤発性封入体筋炎 (sIBM) は炎症性筋疾患に分類されているが, アミロイドβやTDP-43, オプチニューリン, タウなど種々の蛋白の凝集がみられることから, 他の神経変性疾患と共通の病態を持つことが推察されている. sIBM患者血清においてCytosolic 5'-nucleotidase 1A (NT5C1A) に対する自己抗体の存在が明らかとなり, 「炎症」と「変性」とをつなぐ病態の鍵になりうるとして注目されている. 本研究ではこのNT5C1AがsIBMの病態に与える影響を明らかにすることを目的とする. 【方法】sIBM11例, 多発性筋炎 (PM) 5例, 皮膚筋炎 (DM) 5例, 眼咽頭型筋ジストロフィー (OPMD) 1例, 健常コントロール2例の骨格筋生検組織標本を用いて抗NT5C1A抗体による免疫染色を行い, その局在を明らかにした. NT5C1Aの発現亢進や凝集のみられた紡錘線維タイプの種類を明らかにするためにタイプ2線維のマーカーである抗Fast myosin heavy chain抗体を用いてNT5C1Aとの蛍光二重免疫染色を行った. また蛋白分解経路との関わりを明らかにするため抗p62抗体を用いて蛍光二重免疫染色を行った. 【結果】sIBM全例でNT5C1Aの凝集がみられた. その局在は細胞質および筋形質膜にみられ, 多くはタイプ2線維に一致していた. また一部の線維では核周囲への凝集がみられ, p62と共局在を示すものもみられた. 【結論】sIBMにおいてNT5C1Aはタイプ2線維に高頻度に凝集していた. NT5C1Aの構造あるいは機能変化が, 特に速筋のエネルギー代謝に影響を与えることが推察された. またp62との共局在や核周囲への凝集がみられたことから, 従来よりsIBMの病態として指摘されている蛋白分解経路の異常や核変性への関与も疑われ, NT5C1AがsIBMにおける「炎症」と「変性」とをつなぐ蛋白であることが示唆された.

P-081-1

筋強直性ジストロフィーにおける肝機能障害と糖脂質代謝との関連性

¹国立病院機構青森病院 神経内科, ²国立病院機構青森病院 放射線科

○高田博仁¹, 今 清覚¹, 小山慶信¹, 木村珠喜¹, 長畑史子²

【目的】筋強直性ジストロフィー type 1 (DM1) では, 糖・脂質代謝異常が指摘されている. 近年, 非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) 合併例が報告された. DM1における糖・脂質代謝異常と肝機能障害の関連性を明らかにすることを目的として, 内臓脂肪と脂肪肝のCT所見, 血液検査, CTGリピート数について検討した.

【方法】DM1患者43例 (女性19例・男性24例, 平均年齢46.6歳, 平均CTGリピート数1022) を対象とした. 腹部CT検査にて内臓脂肪面積 (Vfad) とCT肝/脾density比 (LSR) を計測した. 一般血液検査としてAST・ALT・γGTP・総ビリルビン・LDLコレステロール・中性脂肪・空腹時血糖を測定し, 年齢・CTG数・Vfad・LSRとの関連性を検討した. 経口糖負荷試験の結果により, 正常型 (NGT) 12例, 糖尿病境界型 (IGT) 19例, 糖尿病12例の3群に分類し, 各パラメーターについて群間比較を試みた.

【結果】Vfadが100cm²以上を呈した例は49%, LSRが0.9未満を示した例は19%だった. γGTPが高値を呈した例は81%, AST/ALT比が1以上を示した例は53%だった (ALT高値30%, AST高値40%). CTGリピート数とVfad・γGTPの間には, 各々有意な正の相関が認められた. VfadとAST・ALT・γGTPの間にも, 各々有意な正の相関が認められた. 中性脂肪とγGTPの間には有意な正の相関が認められた. Vfadは, NGT群とIGT群では有意差を認めなかったが, NGT群およびIGT群に比して糖尿病患者では有意に高値だった. 有意にγGTPは, NGT群に比してIGT群で有意に高く, IGT群よりも糖尿病患者で有意に高い値を呈した. 【結論】DM1における糖代謝異常と内臓脂肪の蓄積, 肝機能には, CTGリピート数を含めて, 深い関連性があることが示唆された.

P-081-2

筋強直性ジストロフィーのレービー小体病理の検討

¹国立精神・神経医療研究センター 神経内科, ²同 臨床検査部, ³東京都健康長

寿医療センター 高齢者ブレインバンク

○川添俊也¹, 齊藤祐子¹, 塩谷彩子², 森まどか¹, 大矢 寧¹, 村山繁雄³, 村田美穂¹

【目的】我々は筋強直性ジストロフィー (DM1) 剖検例でレービー小体関連シヌクレインopathy (LBAS) を認めるものの, パーキンソン病におけるBraak脳幹上行仮説に従わず, 複数箇所分散する分布をとる例を経験した. 今回, DM1剖検29例のLBASを末梢自律神経系も含めて網羅的に検討した. 【方法】死亡時年齢37歳~74歳, 平均58.0±8.6歳, 男性17例, 女性12例を対象とした. 臨床情報は後方視的に診療録を確認した. 中枢神経系はdementia with Lewy bodiesコンセンサスガイドラインの評価部位に加えて嗅球を評価した. 末梢自律神経系は交感神経経路, 副腎, 食道, 左心室前壁を評価した. 通常染色に加えて抗リン酸化シヌクレイン抗体等を用いた. 対照として高齢者ブレインバンク連続頭頸部検1,804例を用いた. 【結果】29例中9例 (31%) でLBASを認めた (死亡時年齢49歳~74歳, 平均61.0±7.9歳, 男性5名, 女性4名). 何れもパーキンソンズムの記載なし. 中脳黒質の脱色素も神経細胞脱落もなかった. 全例で中枢神経系にLBASを認め, 4例では末梢自律神経系にも認めた. MIBG-心筋シンチが施行された2例中, 1例ではH/M delayed 1.6と軽度低下しているものの末梢にLBASは認めず, 1例はH/M delayed 1.2と低下しており末梢にLBASを認めた. 対照ではBraak脳幹上行仮説に従う例が81%, 嗅球・扁桃核から始まる亜型が13%, 複数箇所から始まる例が1%であるのに対して, 本検討では9例中3例が脳幹優位でBraak脳幹上行仮説に従う傾向をとっていたが, 2例は大脳皮質病変が強く, 残り4例は複数箇所分散しており対照とは異なる分布であった. 【結論】DM1ではパーキンソン病とは異なるLBASの分布をとることを明らかにした.

P-081-3

DM1の呼吸療法について-NPPVと酸素吸入の比較-

箱根病院 神経筋・難病医療センター 神経内科

○北尾る子, 渡邊大祐, 阿部達哉, 大熊 彩, 三原正敏, 荻野 裕, 小森哲夫

【目的】DM1は筋力低下が進行する前から高CO₂血症, 低O₂血症を呈することが多いが, 呼吸苦がない事から患者が呼吸療法に消極的であることが多い。特にNPPVを拒否する傾向があり, その場合酸素吸入で代用する事が多い。今回DM1の呼吸不全に対して, NPPVと酸素吸入で日中のPaCO₂と活動性, 睡眠時の低酸素血症に違いがあるか検討した。

【方法】対象は呼吸不全を認め睡眠時にNPPVまたは酸素吸入をしているDM1患者19名(年齢44.73歳, 男8名, 女11名)。NPPV群(5名), NPPV+酸素群(5名), 酸素のみ群(9名)に分けた。NPPVの設定は, IPAP 8-22 cmH₂O, EPAP 4-6 cmH₂O, 呼吸回数 10-16回/分であった。酸素は0.5-2L/min使用していた。日中のPaCO₂, 睡眠時の低酸素血症(SpO₂が90%以下になる時間(%)), 日中過眠の有無, 意欲の指標(10点満点)を調査した。解析はJMP(ver.5.0.1J)を使用し, Wilcoxonの順位和検定, カイ二乗検定を用いた。

【結果】各項目の平均±SDを示す(NPPV群, NPPV+酸素群, 酸素のみ群の順)。PaCO₂は51.2±4.6, 51.6±2.7, 52.3±7.1 mmHg, 睡眠時のSpO₂が90%以下になる時間は0.54±1.2, 2.3±3.2, 0.46±0.5 %。意欲の指標は6.0±3.2, 8.0±1.0, 6.1±3.2点, 日中過眠の有無(有/無)は2/3, 2/3, 6/3であった。すべての項目で有意差を認めなかった。

【結論】DM1ではNPPVが酸素吸入に関わらず, 日中のPaCO₂と活動性, 睡眠時の低酸素血症に差を認めなかった。他のII型呼吸不全のようにPaCO₂を基準にNPPV導入とはせず, 低酸素血症の改善を基準に酸素吸入のみとする事も可能と考えられた。しかし酸素吸入のみでは肺のコンプライアンスを保つ効果は期待できず, 生命予後に違いが出る可能性はある。今後症例の蓄積と観察が必要である。

P-081-4

筋強直性ジストロフィーにおける超音波検査を用いた横隔膜の評価

¹国立病院機構旭川医療センター 脳神経内科, ²国立病院機構旭川医療センター 臨床検査部, ³国立病院機構旭川医療センター 臨床研究部

○油川陽子¹, 木村 隆¹, 岸 秀昭¹, 野村健太¹, 吉田亘佑¹, 鈴木康博¹, 黒田健司¹, 筋原 修¹, 加藤菜穂², 村上千聡³

【目的】筋強直性ジストロフィー1型(DM1)では呼吸筋力低下などにより呼吸不全をきたす。我々はDM1患者において横隔膜機能を評価するため超音波検査を行った。【方法】DM1患者18人(男11人, 女7人, 平均50.7±9.6歳)及び健常対照群18人(男12人, 女8人, 平均53.6±6.8歳)において, 超音波検査で左右肋間・右後方から観察した。吸気時・呼気時の横隔膜厚を測定し, 厚さの変化率=(吸気時・呼気時)/吸気時を算出した。さらに横隔膜の動く速度を測定した。【結果】横隔膜の厚さの中央値(mm)は, 右肋間から観察した通常呼吸の呼気で健常対照群1.75, DM1患者群1.5(P<0.05), 吸気で健常対照群2.2, DM1患者群1.7(P<0.01)であり有意にDM1で薄かった。また深呼吸における横隔膜厚の変化率は, 右肋間から観察で健常対照群1.1, DM1患者群0.35(P<0.01), 右後方からの観察で, 健常対照群1.2, DM1患者群0.5(P<0.01)であり, DM患者群で有意に低下していた。さらにsniffingにおける横隔膜の速度(mm/sec)は, 右前方, 右後方からの観察で健常対照群に比しDM1患者群で有意に低下していた。【結論】近年, 超音波検査を用いた横隔膜の詳細な評価方法が報告されており, これらの方法はDM1においても横隔膜機能を評価する有用な方法である。

P-081-5

筋強直性ジストロフィーの側頭葉前部病変と性格傾向の研究

国立病院機構新潟病院 神経内科

○遠藤寿子, 米持洋介, 會田 泉, 樋口真也, 池田哲彦, 田中陽平, 林 恒美, 中島 孝

【目的】筋強直性ジストロフィー1型(DM1)では画像検査でHuberら(1989)は側頭葉前部に特徴的な脳病変を呈することを報告したが, この病変とDM1に特徴的な行動障害や性格傾向との対応や, さらにその病理学的変化との対応は明らかにされてこなかった。DM1は社会的認知機能障害との観点からヤコブレフの回路の障害が示唆されており(河村ら2011), 本研究ではDM1の神経心理学的評価と側頭葉前部病変の画像評価について比較研究した。

【方法】対象はDM1症例12名(男:女=7.5, 年齢53.6±8.42歳)。MRI検査はT1WI, T2WI, FLAIR, T2*WIを行い, 日本語版Neuropsychiatric Inventory(NPI)を含む神経心理学的検査を施行した。

【結果】NPIでは無関心と興奮の出現頻度が高かった。側頭葉病変の程度とNPIスコアとの関連は明らかではなかったが, 意識疎通が困難な気管切開症例で側頭葉前部病変が高度であった。

【結論】DM1における側頭葉前部病変と性格傾向との関連が示唆され, 特徴的な行動障害と性格傾向は, 本研究の結果から, 辺縁系の機能不全が影響していると考えられた。

P-081-6

筋強直性ジストロフィー1型患者の上肢筋MRI所見の特徴

¹福井県済生会病院 神経内科, ²福井大学 神経内科, ³大田記念病院○林 浩嗣¹, 遠藤芳徳¹, 松永晶子², 山村 修², 栗山 勝³, 濱野忠則²

【目的】筋強直性ジストロフィー1型(DM1)は遠位筋優位の筋力低下を特徴とする筋疾患である。一般的に遠位筋優位に障害されることが知られているが, 上肢の罹り筋の詳細については不明である。今回われわれは, 上肢筋力と上肢筋MRIによる筋障害の程度について比較検討した。【方法】対象は, DM1と診断された14家系, 18名(男性13名, 年齢49±13歳)。筋力の評価は, Modified Medical Research Council(MRC)を用いた。上肢筋MRIは, T1強調画像を撮像し, 障害の程度は6段階に分類し評価した。上肢筋力, 罹り期間, CTGリピード数, 握力と上肢筋MRI所見について比較検討した。統計解析はPASW Statistic Version 18を用いた。【結果】男性13例(72%), 女性5例, 年齢49±13歳, 罹り期間17±9年であった。遠位筋優位の筋力低下を認めた。上肢筋MRIでは, 上腕二頭筋長頭(LBB), 上腕二頭筋短頭(SBB), 上腕三頭筋内側頭(MTB), 上腕三頭筋長頭(LTB), 深指屈筋(FDP), 長母指屈筋(FPL), 長母指外転筋(APL)にT1強調画像で高信号域を認めた。三角筋, 腕橈手根屈筋(FCR), 尺側手根屈筋(FCU), 浅指屈筋(FDS), 長母指伸筋(EPL), 腕橈骨筋, 長腕橈手根伸筋(ECRL), 短腕橈手根伸筋(ECRB), 尺側手根伸筋(ECU), 総指伸筋(EDC)で, 握力とMRI所見(FPL)では有意な相関を認めなかった(P=0.018)。【結論】DM1では罹り期間が長くなるほど遠位筋だけでなく, 近位筋も障害される。DM1の上肢筋障害部位の評価には筋MRIが有用であると考えられた。

P-081-7

筋強直性ジストロフィー1型(DM1)の体重変化

旭川医療センター 脳神経内科

○木村 隆, 岸 秀昭, 野村健太, 吉田亘佑, 油川陽子, 鈴木康博, 黒田健司, 筋原 修

【目的】DM1は, 四肢筋力低下の進行に伴い, 運動機能の低下を生じる。さらに, 耐糖能異常や高脂血症などがみられることから, 合併症予防のために全身的な管理が重要となる。一方, デュシェンヌ型筋ジストロフィー(DMD)では経時的な体重増加が知られているが, DM1における体重の推移についての検討は少ない。今回, 我々はDM1における体重変化について検討した。

【方法】対象は, 当院入院し5年以上経時的に体重測定を行った13例である(男性10例, 女性3例, 入院時平均年齢44歳)。方法は, 後方視的に診療録から体重の推移を検討した。体重は, 入院月から1年ごとの値を収集した。

【結果】体重は, 平均12.3年(5~24年)にわたり記録されていた。DM1では入院時から最終記録時で, 体重が3.56Kg減少していた。10例で体重減少がみられ, 3例では増加していた。体重変化率は, -0.34Kg/年だった。入院時年齢と体重変化率には有意な相関はなかった。明らかな性差はなかった。入院時の体格指数(BMI)は, 平均22.7であり, 3例で25を越えていた。最終測定BMIは21.5であり, 2例で25を越えていた。BMIと入院時年齢および性差に相関はなかった。

【結論】DM1では, 経時的体重増加を示す例は少なかった。筋肉量は経時的に減少することが予想され, 体重の変化のみでなく脂肪量の変化を評価することが合併症予防に寄与すると思われる。

P-081-8

筋強直性ジストロフィーにおけるCTGリピード数の差異と関連する因子についての検討

¹兵庫医科大学病院 内科神経・脳卒中科, ²ロチェスター大学メディカルセンター 神経内科, ³兵庫中央病院 神経内科, ⁴大阪大学 医学系研究科 神経内科学

○末永浩一¹, 芳川浩男¹, 武田正中¹, 梶山幸司¹, 木村 卓¹, 高岡俊雄¹, 笠間周平¹, 渡邊将平¹, 大西沙代子¹, 山本麻美¹, 右近紳一郎¹, 陣内研二³, 中森雅之², 高橋正紀⁴

【目的】筋強直性ジストロフィー1型(DM1)患者におけるCTGリピード数の差異と関連する因子を検討する。【方法】ヒトDM1患者ではDMPK遺伝子非翻訳領域のCTGリピードが延長しているが, 小脳では同領域のCTGリピード数の延長が少ない事が知られている。そこで, 小脳を含む中枢神経(小脳・側頭葉・海馬・前頭葉)におけるスプライシング異常や, 各部位でスプライシング異常に差が生じる要因について検証した。検体にはヒトDM1患者剖検脳, 疾患コントロール成人脳(ALS・MSA・DRPLAなど), 胎児全脳を用いた。まずRT-PCRにより脳の各部位でのスプライシング異常を検証した。次に免疫組織学的にヒトDM1脳でのスプライシング調節蛋白の局在の差を検討した。さらにマウス小脳・海馬・側頭葉皮質を用い, 各々の部位におけるDMPK蛋白をコードするmRNA量及びDMPK蛋白量をRT-PCR及びウェスタンブロットにて定量し, 各部位で差がみられるか検討した。【結果】ヒトDM1患者脳では小脳において正常スプライシングパターンが優位であり, 他の部位では疾患コントロールと異なるスプライシングパターンが優位であった。その違いに関連する要因として, 免疫組織染色にてスプライシング調節蛋白(MBNL1/MBNL2)の脳の各部位での局在の差を検討したが, 小脳を含め各部位で差はみられず, CTGリピード数の差やDMPK量の差など別の要因によりスプライシングパターンが規定されていると考えた。DMPKについては, マウス小脳では他の部位と異なりDMPKをコードするmRNAは豊富であるにも拘らずDMPK蛋白の発現量は少ない事を見出した。【結論】小脳ではスプライシング異常が殆どみられず, その理由としてCTGリピードの延長が少ない事による可能性が考えられるが, DMPK蛋白量の低下も何らかの影響を与えている可能性があると思われた。

P-081-9

ネマリンミオパチー3症例の長期経過の検討

¹横浜市立大学病院 神経内科・脳卒中科, ²横浜市立大学医学部神経内科・脳卒中医学, ³横浜市立大学大学院医学研究科遺伝学講座, ⁴横浜市立大学大学院医学研究科神経内科・脳卒中医学講座
○鈴木ゆめ¹, 土井 宏², 釘本千春¹, 松本直通³, 田中章景⁴

【目的】ネマリンミオパチー3症例の長期経過を報告する。【方法】症例1:42歳男性, 症例2:43歳男性, 症例3:29歳男性について, 病歴, 臨床所見, 遺伝子検査を含めた諸検査所見による比較検討を行った。【結果】3症例とも家族歴に欠け, 近親婚なく, 筋萎縮と筋力低下は分布が瀟灑的で, 進行は緩徐である。いずれも幼少時に筋力の弱いことを指摘されており, 顔面罹患があり, 高口蓋症である。筋生検ではゴモリトリクロム変法でネマリン小体を認めた。症例1は35歳時に慢性呼吸不全による肺性心で呼吸器導入となったが, 独歩可能。夜間のみTPPVを使用して就労している。呼吸状態改善後は心機能が回復し, 正常となった。症例2は呼吸機能検査で%VC24%と高度の障害が認められるが, 呼吸苦などの自覚症状に欠け, 42歳まで就労していたが, 車椅子, 自宅療養となった。心エコー上は異常を認めなかった。筋生検では萎縮しているタイプ1線維にネマリン小体のみみられた。遺伝子解析ではTPM3に変異(c.391C>T [p.Arg131Cys])がみられた。症例3は呼吸機能検査で%VCが71%と軽度の低下があるが, 心機能は心エコー上正常で独歩可能である。NEBに二か所の変異(c.2784del [p.Asp929Lef8]28およびc.25140C>A[p.His8380Gln])がみられた。【結論】ネマリンミオパチーは常染色体優性遺伝性が20%, 常染色体劣性遺伝性が30%, 50%が孤発といわれている。症例2は孤発例と考えられ, TPM3 de novoと見られる変異があった。コードされるトロボミオン3はタイプ1線維に発現するタンパクであり, 筋病理でも, ネマリン小体がタイプ1線維に見られることと一致した。nebulin geneの変異による常染色体劣性型によるものは最も多いとされ, 症例3でもNEBの2か所に変異がみられた。いずれも責任遺伝子と考えられ, 特に症例2では同胞もいることから, 健常である両親の遺伝子解析が望まれる。

P-081-10

遺伝子解析にて診断しえたThomsen病3例の臨床像と電気生理学的検査の検討

¹公立陶生病院 神経内科, ²大阪大学大学院医学系研究科神経内科
○加藤秀紀¹, 湯浅浩之¹, 三竹重久¹, 打田佑人¹, 池田知雅¹, 間所佑太¹, 穀内洋介², 高橋正紀²

【目的】当院外来を受診され, CLCN1遺伝子解析で診断できた3例のThomsen病について臨床像, 電気生理学的検査の特徴を検討した。【方法】P480Tヘテロ変異を認めた19歳男性(症例1), M560Tヘテロ変異を認めた18歳男性(症例2), E950K変異が確認された28歳男性(症例3)において, 家族歴, 臨床症状, 筋原性酵素値, 電気生理学的検査, 内服薬の効果について検討した。【結果】全例両親の一方に運動開始時のこわばりなどのミオトニー症状が確認できた。3例とも幼少児から運動開始時の遅延を自覚していた。症例1は, 中等度のミオトニー症状を認め, 足指・眼輪筋にもミオトニーを認めた。症例2・3はミオトニー症状は軽微で, 症例3は大腿・下腿に筋肥大を認め, 数日間続く脱力発作を数回経験していた。全例把握ミオトニーを認め, warm-up現象陽性であった。筋力低下を示した症例はなかったが, 症例2ではCPK871,アルドラーゼ14.1と軽度上昇, 症例2では正常範囲, 症例3ではCPK2293,アルドラーゼ17.2と高値を示していた。電気生理学的検査では, 針筋電図で全例ミオトニー放電認め, short exercise test, long exercise testは正常範囲であった。高頻度反復刺激試験では, 症例1室温で25%, cooling下で50%のwaningを示したが, 症例2は一定せず, 症例3では, cooling下で18%のwaningを示した程度であった。症例1,2では, メキシチレン200mgから300mgの内服で症状はほぼ消失した。【結論】ミオトニー症状の程度は, 症例または遺伝子異常部位により差があり, 筋原性酵素が上昇する鑑別もある。脱力発作を伴う症例もあり, 電気生理学的検査はNaチャンネル異常との鑑別に有用と思われた。Thomsen病では高頻度反復刺激検査の異常が特徴的とされているが, 症例によっては, 陰性でも否定できない。遺伝子解析を行う前に, 臨床所見, 電気生理学的検査から, Clチャンネル異常を予想することは可能であると思われた。

P-082-1

頭板状筋生検を施行した首下がり症候群12例の臨床病理学的所見と治療効果の検討

¹東京通信病院 神経内科, ²東京大学病院 神経内科
○川辺美穂¹, 成瀬絨也², 前川理沙¹, 日出山拓人¹, 肥田あゆみ², 清水 潤², 椎尾 康¹

【目的】首下がりとは錐体外路疾患, 運動ニューロン疾患, 筋炎など様々な神経筋疾患で見られる。首下がりの出現には様々な機序があるため, 治療方針の決定に難渋することも多い。首下がり呈した12例についてその臨床像・筋病理所見・治療法を検討し, その病態機序や治療効果を明らかにする。【方法】2011年10月から2013年9月までに進行性の首下がりを主訴に当院当科に入院した12症例の臨床経過・電気生理学的所見・画像所見を後方視的に検討した。また, 全例で頭板状筋生検を行ったうえで治療方針を決定し, その効果を検討した。【結果】12例中7例はparkinsonismを示し, 神経学的所見・MIBG心筋シンチにより, 6例はパーキンソン病と診断し, 1例は首下がり出現の10ヶ月後に声帯麻痺を生じ, 多系統萎縮症であった。Parkinsonismを認めた7例全例で針筋電図および筋生検で筋原性変化があり, うち2例でMHC-class I抗原の発現亢進を認め二次性の炎症所見と考えられた。この2例を含む3例でPSL 30mg/dayの内服を行い, 首下がりの改善を認めた。残りの4例では頸部伸筋群の過伸展, 屈筋群とのトウスのアンバランスが首下がりの原因と考え, 安静, ネックカラー装着, パーキンソン病治療薬の追加により首下がりの軽度改善を認めた。一方, parkinsonismのない5例については, 臨床病理学的検討により原発性限局性筋炎が3例, 頸椎症+二次性限局性筋炎が2例と診断した。これらのうち, 病理学的に炎症性機序の関与が強い3例でPSLの内服を行い, 症状の改善を認めた。【結論】頭板状筋生検において一次性的または二次性の炎症所見を認めた症例では, 原疾患によらずステロイドが有効であった。一方, 炎症所見が乏しい症例でも原疾患の治療や安静・ネックカラーにより首下がりの改善がみられた。したがって, 首下がり症候群においては頭板状筋生検を積極的に行い, 首下がりの発症機序を検討したうえで治療方針を決定することが重要である。

P-082-2

神経筋疾患における血中カルニチンに関する検討

¹西別府病院 神経内科, ²西別府病院 外科, ³西別府病院 血液内科, ⁴九州保健福祉大学
○島崎里恵¹, 花岡拓哉¹, 石川知子¹, 後藤勝政¹, 唐原和秀², 菊池 博³, 熊本俊秀⁴

【目的】長期経管栄養投与の患者において, カルニチンの欠乏が報告されている。当院でも同様の神経筋疾患が多いことより血中カルニチン等の測定を行った。また, 経口摂取をしているデュシェンヌ型筋ジストロフィー(DMD)では食事の充足率が低いため同様の計測を行った。【方法】対象は当院に入院中の筋ジストロフィー27名(経管栄養16名, 経口摂取11名), 神経疾患35名, 年齢, BMI, 経管栄養実施期間を検討した。またAlb, NH3, BS, BNP, 血性カルニチン値(総, 遊離, アシル)を測定した。経管栄養投与でカルニチンが欠乏している患者に対してはL-カルニチン製剤 25mg/Kg, 最大1500mg/日を投与し, 投与前と比較した。経口摂取をしているDMDにおいて平均充足率を調査し, 同様の計測を行った。【結果】経管栄養のDMDは全例でカルニチンが低値であった。経口のDMDでは1例が著明低値, 5例で軽度低下していた。その他の筋ジスでは抗てんかん薬服用の1名が著明に低下, 6名で軽度低下を認めた。神経疾患では, 35例中27例でカルニチンの低下を認めた。ALSでは成人発症の他の神経筋疾患に比べて, 遊離カルニチンが低い傾向にあった(p<0.01)がアシルカルニチンでは有意差はなかった。カルニチン投与により経管栄養投与の全例でカルニチン値は正常化した。その他の検査結果は筋ジスでは特徴的な傾向はみられなかった。神経疾患ではNH3が低下する傾向があった(p≤0.02)が, その他の検査データは有意な変化を認めなかった。【結論】カルニチンは長鎖脂肪酸がエネルギー源として代謝される際に重要であり, 欠乏により低血糖・心機能低下・筋の萎縮の可能性等が報告されている。長期経管栄養では欠乏状態を来すことが問題視されている。薬剤投与により速やかに正常化することより, 経管栄養投与の患者に対する補充療法が重要と考える。経口摂取患者でも充足率が低い際には低下することがあり, 食事メニューの検討も重要であるとする。

P-082-3

ミオパチーが疑われた症例の正常筋力筋における筋生検の妥当性についての検討

熊本大学 神経内科
○平原智雄, 俵 明恵, 堀 寛子, 山下 賢, 前田 寧, 安東由喜雄

【目的】ミオパチーが疑われるものの筋力低下が認められない患者に対して, 正常筋力筋を生検することの妥当性について検討する。【方法】当科で2010年10月から2013年12月までに筋生検を施行した連続110例を対象とした。このうち, 生検筋の筋力が徒手筋力テストにてもしくは5-であった44例について, 生検前後の診断, 血清CK値, 血清ミオグロビン値, 骨格筋MRI所見について検討した。【結果】生検前の診断は, 皮膚筋炎14例, 多発筋炎5例, ミトコンドリア脳筋症5例, 強皮症4例, 高CK血症, 間質性肺炎, その他のミオパチー各3例であった。生検にて確定診断が得られたのは, 44例中13例(30%), ほぼ正常の病理所見は8例(18%)であった。生検組織正常群と何らかの異常所見を認めた群の間にCK, ミオグロビンの値に有意差はなかった。炎症性ミオパチーが疑われた患者において, 炎症細胞浸潤を認め確定診断が得られたのは28例中12例(43%), 正常所見は4例(14%)であった。MRIにて異常を認めていた患者のうち, 確定診断が得られたのは13例中7例であった。【結論】正常筋力筋における筋生検の診断確定率は3割で, 炎症性ミオパチーが疑われる患者においても5割に満たなかった。検査を実施する際には, 侵襲に見合うベネフィットが得られるかを慎重に検討する必要がある。

P-082-4

亜急性の神経疾患の診療におけるDXA法による筋量評価の有用性に関する検討

¹東京大学医学部附属病院 神経内科, ²東京大学医学部附属病院 リハビリテーション部, ³東京大学医学部附属病院 放射線科
○大森亜希¹, 寺尾安生¹, 清水 潤¹, 辻 省次¹, 中原康雄², 赤羽正章³

【目的】筋量の定量的評価方法としてDual-energy X-ray absorptiometry法(DXA法)の有用性を亜急性の神経筋疾患において検討する。【方法】治療目的に入院した筋無力症2例, ALS1例, 肥厚性硬膜炎1例, 脊髄炎1例を対象とし, DXA法による筋量評価を行った。入院時のSMI(skeletal mass index:四肢の非脂肪筋量(筋内量)の合計を身長²で除した値)を既報告標準値と比較し, 経過観察可能例ではSMIと上下肢の筋量の経過を追った。【結果】筋炎全例, ALS1例, 発症後約2ヶ月の脊髄炎1例で入院時のSMIは標準値に比べ低値(2.9SD~-1.2SD), 筋無力症2例で正常であった。SMI低下の原因として筋炎では原疾患, ステロイド治療と廃用の因子, ALSでは原疾患と廃用の因子, 脊髄炎では治療前までの廃用の因子を考えた。治療開始時より経過が追えた筋炎1例では3ヶ月の経過で筋力は回復したがSMIは前値の93%に低下したままで, 筋量に加えて筋質(収縮力)の重要性が示唆された。ALSでは1ヶ月間, 治療経過良好の脊髄炎では1.5ヶ月間の観察で変化なく, より長期観察が有用な可能性がある。4ヶ月ステロイド投与を行った肥厚性硬膜炎1例では約4ヶ月の経過で体重変化は無かったが下肢筋量は前値の82%に低下し, ステロイド性, 廃用性の筋萎縮が考えられた。【結論】DXA法により, 様々な原因の亜急性神経筋疾患で筋量の数値的把握が可能であった。単回測定には多数例の標準値との比較が必須であるが, 経過を追って測定する事で筋量の客観的経過評価に役立つ可能性や中枢性神経疾患の廃用性, ステロイド性の筋萎縮の客観的評価に有用な可能性も示唆された。今後は体重変化による影響や近位筋・遠位筋に絞った検討等更なる症例の蓄積が必要である。

P-082-5

筋生検組織病理検査による疾患の診断率の検証

名古屋大学 神経内科

○木村正剛, 中西浩隆, 野田智子, 前嶋伸哉, 野田成哉, 祖父江元

【目的】筋生検による診断率を明らかにし、インフォームドコンセントや、検査の選択に役立てる。【方法】当科で平成21年1月から平成25年10月に生検筋組織の分析を行った連続396例を対象とした。各症例を病理組織診断に従い4群に分類した。A群：病理診断で疾患が確定した症例。B群：病理診断のみでは診断基準を満たさないが臨床情報と合わせて診断がついた症例。C群：筋原性変化のみで診断に至らない症例。D群：非特異的な変化のみの例。【結果】全体：A群246例、B群37例、C群35例、D群78例で、A群B群合わせると283/396例で診断率は71%であった。A群で臨床診断と異なる結果が63例存在した。生検前の臨床診断名別に検討すると、炎症性筋疾患（封入体筋炎を除く）182例中A群は117例で内訳は筋炎（多発筋炎、皮膚筋炎の特徴は問わず炎症が証明されたもの）103例、封入体筋炎5例、神経原性疾患4例、その他5例。ミオパチー及び筋ジストロフィー84例中A群は47例で内訳はdysferlinopathy 13例、神経原性疾患12例、筋炎8例、dystrophinopathy 5例、封入体筋炎4例、その他5例。封入体筋炎31例中A群27例で内訳は封入体筋炎17例、神経原性疾患9例、その他1例であった。ミトコンドリア病30例中、A群は11例で内訳はミトコンドリア病8例、神経原性疾患3例。【結論】筋生検で診断が覆る症例が全体の16%存在しており筋生検の有益性が確認された。疾患により臨床診断の診断率に大きな開きがあることがわかった。

P-082-6

筋芽細胞分化におけるWntシグナル関連分子LRP6の細胞内局在

広島大学大学院 脳神経内科学

○竹田育子, 高橋哲也, 越智一秀, 倉重毅志, 篠崎ゆかり, 中森正博, 丸山博文, 松本昌泰

【目的】low-density lipoprotein receptor-related protein 6 (LRP6)はWntシグナル関連分子の一つであり、様々な細胞の分化・増殖に関連している。筋線維においてはインスリン受容体やインスリン様成長因子受容体を調節し、糖代謝に関連していることが近年報告されている。しかし、筋芽細胞の分化・増殖への関与については明らかではない。今回我々はマウス筋芽細胞を用いて、分化段階でのLRP6の関与について検討した。

【方法】マウス筋芽細胞であるC2C12細胞を用いて、10% fetal bovine serum + Dulbecco's modified Eagle medium (DMEM)で増殖させた後、2% horse serum + DMEMで7~14日間培養し、分化させた。LRP6, MyoD1, RNA polymerase IIの蛍光染色を行った後、共焦点レーザー顕微鏡を用いてそれぞれの細胞内分布を観察した。LRP6とMyoD1, RNA polymerase IIの関係についてSpeamanの順位相関分析を行った。

【結果】筋芽細胞分化の初期段階において、LRP6は核内に分布しており、分化後期では細胞質内への移行が認められた。核内のLRP6は一部MyoD1ならびにRNA polymerase IIと共存しており、MyoD1($r = 0.963$, $p < 0.001$)やRNA polymerase II($r = 0.863$, $p < 0.001$)の発現量と強い正の相関関係にあった。

【結論】MyoD1は筋芽細胞の分化において重要な分子である。その機能は転写因子複合体を形成してRNA polymerase IIによる転写を調節することにある。LRP6は分化段階において核内に分布しており、MyoD1と協調して転写調節に関与するという新しい機能が示唆された。

P-082-7

骨格筋再生に対する除神経の影響:cyclophilin Aの発現について

昭和大学藤が丘病院脳神経内科, 町田慶泉病院神経内科

○自見隆弘^{1,2}, 若山吉弘¹, 市川博雄¹

【目的】骨格筋は潜在的に再生能力が高い臓器であるが神経支配が除かれると再生は不完全に終わってしまう。これまで我々は実験的に再生筋を作成し、そこに除神経を加えることでどのような病理変化が起こるかを観察してきた。そこには、細胞の機能維持に関連するシャペロンタンパク質などの品質管理に関連するタンパク質が重要な役割を担っている可能性がある。分子シャペロン機能を有するHSP27は骨格筋再生過程において除神経操作により発現が低下することを報告した。cyclophilin Aは熱ショック蛋白と関連し、骨格筋の単純な除神経操作では高発現することによってきた。本年度はcyclophilin Aの再生における発現状態が除神経操作によってどのように変化するかを検討した。

【方法】6匹のウイスターラットの両側長趾伸筋に塩酸ブゼパカインを筋注し実験的再生筋を作成する。同時に片側の坐骨神経を切断する。処置前および処置後1週、2週、4週に両側の長趾伸筋を採取する。常法に従い全RNAを抽出する。リアルタイムPCR法でmRNAの発現を測定する。再生過程における除神経操作の有無による違いを検討する。

【結果】cyclophilin Aは再生骨格筋において処置後1週後の再生過程で前値の1.4倍に上昇し以後2、4週で次第に低下した。除神経操作を加えた場合は1週後の上昇がやや軽度で前値の1.2倍程度であったが、以後低下し基本的には除神経操作のない場合と同じ経時変化を示した。

【結論】cyclophilin Aは再生過程における除神経操作によっては大きな影響は受けなかった。これは、同様の再生過程での実験でHSP27は除神経操作で1週後の発現が低下したのとは異なっていた。除神経操作による骨格筋の再生阻害に対し、cyclophilin Aの関与は大きくはないと考えられた。

P-082-8

ラット骨格筋の実験的筋再生過程における水溶性フラーレンの効果(第3報)

筑波大学医学医療系神経内科, 筑波技術大学, 東京大学大学院総合文化研究科

広域科学専攻生命環境科学系

○石井亜紀子¹, 吉田瑞子³, 大越教夫², 玉岡 晃¹

目的：近年、進行性筋ジストロフィーの筋変性過程において急性・慢性炎症による酸化ストレス関与の重要性が明らかになったため、酸化ストレスの軽減が新たな治療戦略として考えられている。フラーレンはダイヤモンドと同じ炭素の同素体である。その水溶性フラーレンが生体に有害であるフリーラジカル・活性酸素を分子レベルで消去吸収して無害化すると報告され、医薬品への応用が期待されている。前回、我々は3種類の異なった数の水酸基をもつ水溶性フラーレンを用い、カルジオトキシンによるラット実験的骨格筋再生モデルにおいて、水溶性フラーレンが保護の効果を持つことを明らかにした。今回我々はFITCでラベルした水溶性フラーレンを用いて生体内でのフラーレンの動向を検討した。

方法：FITCでラベルした水溶性フラーレン(水酸基9)を用いた。コントロールはカルジオトキシンのみ、カルジオトキシンと44水酸基をもつフラーレンを用いた。カルジオトキシンによるラット前脛骨筋の実験的骨格筋再生過程に、FITC水溶性フラーレンを投与した(各3匹ずつ)。経時的に凍結標本を作成し、H&E染色、抗FITC抗体染色を行った。

結果：44水酸基をもつ水溶性フラーレンとカルジオトキシンの群(平均直径27.0±7.6 μm)と比較し、FITCフラーレン投与群(平均直径33.6±8.7 μm)は投与後28日目の再生筋の筋直径が有意に大きかった。FITCは細胞外に染色され、骨格筋内での発現は認められなかった。

結論：カルジオトキシンを用いたラット実験的骨格筋再生過程において水溶性フラーレンは保護的に作用するが、その効果は細胞外での活性酸素を除去することで、炎症反応が抑えられ再生がよりスムーズに進行する可能性がある。水酸基が少ないフラーレンのほうが、筋再生過程に、より効果的であることが明らかになった。

P-082-9

LARGEによる先天性筋ジストロフィーモデルマウスへの遺伝子治療

神戸大学大学院医学研究科神経内科学, 神戸大学大学院医学研究科分子脳科学,

国立精神・神経医療研究センター神経研究所遺伝子疾患治療研究部

○大塚喜久¹, 金川 基², 伊藤千代美², 遊 智傑², 千代智子³, 小林千浩², 岡田尚巳³, 武田伸一³, 戸田達史^{1,2}

【目的】福山型筋ジストロフィー (FCMD)を始めたとして α -ジストログリカン糖鎖の異常による筋ジストロフィーは α -ジストログリカノパチーと総称される。 α -ジストログリカノパチーに対する治療法は全く確立されていない。我々はFCMDモデルマウスに *fukutin* 遺伝子治療を行い、筋ジストロフィー病変の改善を認めた。今回、先天性筋ジストロフィー1D型の原因遺伝子で、 α -ジストログリカンの糖鎖合成に関わる *Large* 遺伝子を発症後に筋管特異的に導入することで α -ジストログリカノパチーモデルマウス (*Large*^{md}マウス)における筋ジストロフィー病変の改善が得られるか検証する。

【方法】発症初期(4~5週齢)の *Large*^{md}マウスに対して、筋管特異的MCKプロモーター-下流に組み込んだ *Large* 遺伝子をアデノ随性ウイルスベクターにより経静脈的に導入する。5ヶ月後に α -ジストログリカンの糖鎖回復及び筋病理像の変化を評価する。

【結果】未治療群と比較して *Large* 遺伝子治療群では、 α -ジストログリカンの糖鎖修飾異常が改善しており、壊死・再生線維の減少、間質線維化の軽減が認められ筋ジストロフィー病変は軽微化していた。

【結論】FCMDモデルマウスと同様に、発症後の *Large*^{md}マウスでも経静脈的に原因遺伝子を筋管特異的に導入することで筋ジストロフィー病変の改善が得られる。遺伝子治療は多くの α -ジストログリカノパチーに有用な可能性がある。

P-082-10

マトリックスプロテアーゼを介するサルコグリカン欠損筋ジストロフィー発症機構の解明

川崎医科大学 神経内科学

○砂田芳秀, 深井雄太, 大澤 裕, 村上龍文

【背景】筋細胞膜のジストロフィン糖タンパク質複合体(DGC)を構成する蛋白質サルコグリカン (SG)の欠損に起因する筋ジストロフィーの発症病態は不明である。SG欠損筋ではSGとともにDGCを構成する β -ジストログリカン(β -DG)が、マトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)によってプロセッシングされ、これによって筋細胞膜-筋基底膜の強固な結合が破壊して発症すると推測されている。またマトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤による *in vitro* 解析の結果からは、MMP-2及びMMP-9がこの β -DGプロセッシングを司ると推定されている。【目的と方法】 γ -SG/MMP-2/MMP-9三重欠損マウスを作成しMMP-2及びMMP-9による β -DGプロセッシングの有無を検証した。【結果】 γ -SG/MMP-2/MMP-9三重欠損マウスと γ -SG欠損マウスの骨格筋病変について比較した。三重欠損マウスは、骨格筋の肥大が認められ、筋束の一部では著しい筋線維の変性・壊死及び再生が認められ、 γ -SG欠損マウスの骨格筋病変と差異は認められなかった。免疫組織染色では筋細胞膜の γ -及び α -SGは欠損していたが、細胞膜直下のジストロフィンと細胞膜の β -SG及び細胞外ラミニン $\alpha 2$ の染色は正常であった。3種類の β -DG抗体を用いたウエスタン解析では、三重欠損マウス骨格筋には β -DGの全長の他に35kDaのプロセッシング型も存在し、 γ -SG欠損マウスと同様であった。【結論】三重欠損マウスで、 β -DGプロセッシングが消失せず、骨格筋病変の改善が得られなかったことから、SG欠損における β -DGプロセッシングにはMMP-2及びMMP-9以外のMMPも関与することが示唆される。

P-083-1

成人発症小脳脳幹型副腎白質ジストロフィーの一家系3名の臨床経過・画像所見の検討

¹長岡赤十字病院 神経内科, ²長岡中央総合病院 神経内科, ³医療法人 崇徳会 長岡西病院 神経内科, ⁴国立病院機構 西新潟中央病院 神経内科
○小池佑佳¹, 梅田麻衣子¹, 梅田能生¹, 小宅陸郎¹, 小池亮子⁴, 大野 司², 田村正人³, 藤田信也¹

【目的】副腎白質ジストロフィー (ALD) は、多くは小児発症で、後頭葉主体の脱髄病変を特徴とするが、成人発症例や小脳脳幹型も知られている。唯一の治療法は大脳に病変が及ばない時期での造血幹細胞移植である。中年発症の小脳脳幹型ALDの1家系3例について、臨床症状及び画像的特徴を比較し、本家系の臨床的特徴と治療の可能性を検討した。【方法】同家系内の3例について、初発症状、臨床経過及び頭部画像所見を比較検討した。【結果】症例1:41歳時に歩行時ふらつきで発症。頭部MRIでは小脳の萎縮と脳幹、両側小脳脚にGd造影効果を伴うT2強調画像高信号病変を認めたが、大脳には病変は認めなかった。しかしながら、WAIS-IIIではIQ 76, FABは11点、視覚誘発電位ではP100潜時延長を認めた。臨床上大脳病変があり、病識の欠如と幼稚性がみられたため、造血幹細胞移植は断念した。ABCD1遺伝子変異は、本邦では小児大脳型として報告のある Arg 554 Hisであった。症例2: 症例1の母方叔父。32歳時に歩行時ふらつきで発症。頭部CTで脳幹の萎縮及び側脳室三角部周囲に造影効果を伴う低吸収域を認めた。血清極長鎖脂肪酸上昇により、34歳時にALDと診断され、45歳で死亡。症例3: 症例2の弟。48歳時に物忘れ、歩行時ふらつきで発症。頭部MRIで大脳、脳幹、小脳萎縮と両側後頭葉、脳幹、小脳歯状核にT2強調画像高信号病変を認めた。血清極長鎖脂肪酸上昇により、同年ALDと診断され、55歳で死亡。【結論】本家系は成人発症の小脳脳幹型ALDである。症例は、画像技術の進歩や家族歴より、叔父世代より早期にALDと診断しえた。本家系では、初発症状や発症年齢が極めて類似しており、次世代においてはより早期の診断により、造血幹細胞移植を行い、症状進行を抑制できる可能性が期待される。

P-083-2

副腎白質ジストロフィー例における神経伝導速度検査の比較検討

¹東京大学神経内科, ²日本赤十字社医療センター, ³福島県立医科大学神経内科
○八坂京子¹, 松本英之², 松川敬志¹, 濱田 雅¹, 花鳥律子¹, 寺尾安生¹, 宇川義一³, 辻 省次¹

【目的】副腎白質ジストロフィー (ALD) は、大脳型ALD、副腎脊髄ニューロパチー (AMN) に大別される。AMNでは軽度の末梢神経障害を指摘される症例もあることより、AMN症例における神経伝導検査について検討した。【方法】思春期以降に発症したALD症例のうち、AMN症例もしくはAMNから大脳型ALDに移行した症例について、後方視的に神経伝導速度検査を比較検討した。【結果】思春期以降に発症したALD症例20例のうち、AMN症例は15例、このうち経過中に大脳型に移行した症例は7例であった。平均観察期間は約10年6ヶ月間である。神経伝導速度検査 (NCS) で異常を認めた症例は5例で、このうち4例が運動神経伝導速度検査 (MCS) で異常を認め、このうちの1例については感覚神経伝導速度検査 (SCS) でも異常を認めた。MCSで異常を認めた4例の中では、正中神経で末梢潜時の延長を認めた例が3例と最も多く、このうちの1例はMCSにおいて尺骨神経での末梢潜時の延長も認めた。4例のうちの残りの1例については脛骨神経で伝導速度低下を認めた。SCSでのみ異常を認めたのは1例で、腓腹神経で振幅低下を認めた。SCSでのみ異常を認めた1例を除き、異常は軽度であった。【結論】AMNでは臨床的に明らかな末梢神経障害を呈する例は非常に稀であるものの、神経伝導検査では、軽微にとどまる例も含めると、異常が指摘される例は33%程度存在する。

P-083-3

副腎白質ジストロフィー例における誘発電位の継続的変化及び造血幹細胞移植による影響

¹東京大学病院 神経内科, ²日本赤十字社医療センター 神経内科
○永迫友規¹, 松川敬志¹, 濱田 雅¹, 寺尾安生¹, 松本英之², 花鳥律子¹, 後藤 順¹, 辻 省次¹

【目的】ALDにおいて各種誘発電位に異常が認められることが知られている。しかし、継続的変化に関する報告はない。本研究の目的は、ALDにおける誘発電位の継続的変化を明らかにすることである。【方法】対象は2003年以降当科受診歴のあるALD症例22例。先行研究に則りSEP, MEP, VEP, ABRを継続的に解析した。また当院で造血幹細胞移植を施行した思春期大脳型1例における、移植4ヶ月前から移植2年後までの継続的変化についても解析した。【結果】成人期発症のALD症例22例中、AMN16例 (この内経過中に成人大脳型に移行した症例は8例)、思春期大脳型1例、成人大脳型1例、小脳脳幹型2例、小脳脳幹型から大脳型への移行例1例、Addison病のみが1例であった。この内、何れかの検査で2回以上継続的変化を追えた症例は合計で13例 (SEPI1例, MEP8例, VEP11例, ABR12例) であり、発症から誘発電位初回測定までの平均年数は、10.4年 (最小1.5年, 最長28年, SD7.98年) であった。初回測定時の異常判定率はSEP (CCT) / MEP (CMCT) / VEP (P100) / ABR(I-V interval)において各々100 / 88.2 / 16.7 / 100 % であり、2回目以降の異常判定率は各々100 / 100 / 50 / 91.7% であった。経過中ABRで1波潜時の延長を認めた例はなく、またMEPのroot潜時の異常判定率は、初回91.1%、2回目以降16.9% であり、再検査において末梢潜時の延長は中樞に比べ乏しかった。今回経験した造血幹細胞移植の1例では、発症1.5年後の初診時、頭部MRIで左聴覚路 (Loes score 1点) を含む多発性活動病変 (Loes score 計7点) を指摘され、ABRにて両側I-V intervalの延長を認めた。このI-V intervalは、画像上で両側聴覚路に病変が急激に拡大 (Loes score 1点→4点) した時期に更に延長するも、移植2年後には増加率が低下する傾向が認められた。【結論】ALDでは継続的に誘発電位異常が増加する傾向があり、画像検査とともに病態・病勢の把握に有用な可能性がある。

P-083-4

Fabry病患者の脳卒中と脳卒中スクリーニングで発見したp.E66Q変異を有する患者の比較

¹伊那中央病院 神経内科, ²信州大学医学部附属病院遺伝子診療部, ³信州大学医学部附属病院脳神経内科, リウマチ膠原病科
○永松清志郎¹, 中村勝哉², 関島良樹³, 清水雄策¹, 池田修一³

【目的】Fabry病はαガラクトシダーゼ (GLA) 遺伝子の変異により、全身組織に糖脂質が蓄積するX連鎖性の遺伝性疾患である。我々は、475名の脳卒中患者におけるFabry病のスクリーニングを行い、5名のGLA変異を有する患者を見いだし、全例がp.E66Q変異を有していた。しかし、本変異は正常多型である可能性が指摘されており、その病的意義は不明である。我々は、p.E66Q変異の病的意義を明らかにする目的で、本変異を有する脳卒中患者とFabry病と確定診断された患者における脳卒中との比較を行った。【方法】脳卒中を合併したFabry病患者 (Fabry群) 6名 (男性5名, 女性1名) と脳卒中患者のスクリーニングで発見されたGLA遺伝子p.E66Q変異を有する男性患者 (E66Q群) 5名との臨床、画像画像所見、末梢血αガラクトシダーゼ活性を検討した。【結果】脳卒中の初発年齢は、Fabry群で54.3±3.8歳、E66Q群で69±12.4歳。脳卒中の病型は、Fabry群でラクナ梗塞5/6名, 心原性脳塞栓1/6名 (重複あり)、E66Q群ではラクナ梗塞5/5名, 脳出血4/5名, アテローム血栓性脳塞栓1/6名 (重複あり)、頭部MRAでは脳底動脈拡張をFabry群で3/6名、E66Q群で3/5名に認めた。血管危険因子・合併症としてはFabry群で高血圧2名、腎障害2名、肥大型心筋症2名、不整脈2名、E66Q群で高血圧が2名、男性患者におけるαGalA活性はファブリー群で3±1.2, p.E66Q群で11.3±1.6 AgalU。【結論】Fabry群、E66Q群ともにラクナ梗塞や脳出血の発症が多く、細動脈病変が脳卒中の主な原因と考えられた。E66Q群の脳卒中はFabry群と類似していること、ラクナ梗塞患者における本変異の頻度が一般人口に比べて高いことから、p.E66Q変異は日本人における脳細動脈病変発症の危険因子である可能性が考えられた。

P-083-5

Fabry病におけるCerebral Microbleedの検討

¹東京慈恵会医科大学病院 神経内科, ²東京慈恵会医科大学病院 小児科, ³財団法人脳神経疾患研究所, 先端医療研究センター
○河野 優¹, 小松鉄平¹, 宮川晋治¹, 坂本悠記¹, 平井利明¹, 三村秀毅¹, 上山 勉¹, 若林太一², 小林正久², 衛藤義勝³, 大橋十也², 井田博幸³, 井口保之¹

【目的】Fabry病は若年性脳梗塞の原因疾患であり、頭部MRIでは深部皮質下白質病変 (white matter hyper intensity, WMH) の存在が報告されている。今回、我々はFabry病にのみ特異的Cerebral Microbleed(CMB)陽率に関する検討を行った。【方法】2008年7月から2013年11月まで小児科にてFabry病と診断し、fluid attenuated IR (FLAIR), Susceptibility-weighted imaging (SWI) を含めた頭部MRIを実施し、神経内科医師が画像判定を行った症例を対象とした。対象例において、WMHに関してはFLAIR高信号域をFazekasらのグレードに従い判定し、CMBに関してはSWI低信号域の有無を検討した。WMHまたはCMBの有り群と無し群に分類し、2群間で年齢、性別を比較・検討した。【結果】対象例は52例。内訳は男性患者23例、女性保因者29例。年齢中央値41歳 (23-59歳) であった。WMH有り群は35例 (67%) であり、WMH有り群では年齢が高く (WMH有り45歳 (33-52歳) vs WMH無し35歳 (23-45歳), p=0.009)、男女比の差は存在しなかった (WMH有り: 男性16例 (46%), WMH無し: 男性7例 (22%), p=0.757)。CMB有り群は16例 (31%) であり、CMB有り群と無し群の年齢に差はなかったが (CMB有り44歳 (36-51歳) vs CMB無し39歳 (29-48歳), p=0.220)、CMB有り群では男性例が有意に多かった (CMB有り: 男性12例 (75%), CMB無し: 男性11例 (31%), p=0.003)。【結論】中高年のFabry病症例ではWMHが高頻度に観察でき、男性Fabry病症例では年齢に関係なくCMBが多いことが示された。Fabry病において、男性例に症候性脳内出血の頻度が高いことが報告されており、我々の結果はFabry病における脳出血の発症機序解明の一助になるかもしれない。

P-083-6

CADASIL大脳白質病変の進展にかかわる因子の検討

¹福知山市民病院 神経内科, ²京都府立医科大学神経内科学, ³京都府立医科大学付属北医療センター
○渡邊明子^{1,2}, 濱野 愛², 水田依久子², 中川正法^{2,3}, 水野敏樹²

【目的】CADASILは代表的な遺伝性脳血管病の一つで脳血管病変から大脳白質変性、繰り返す皮質下梗塞を発症し、脳血管性認知症に至る。その原因遺伝子としてNOTCH3が同定され、ほとんどはEGF様リピートのスチン数の変化を伴うミスセンス変異である。MRIでは広範囲な白質病変とともに側頭極病変と外包病変が特徴的である。今回我々は白質病変の空間的進展を経時的に評価するため多数のCADASIL症例を用いて検討した。【方法】遺伝子診断は当科で行ったスチン関連変異を持ち、頭部MRIで白質病変の有無と部位を確認できたCADASIL症例48例 (平均年齢53.3歳、男性25例、女性23例) を用いた。外包病変、側頭極病変の有無と年齢、性別、罹病期間、側脳室周囲白質病変 (PVH)、深部皮質下白質病変 (DSWMH)、血管危険因子の有無との関連を多変量解析を用いて調べた。またスチンに関連しないR75P変異3例 (平均年齢63歳、男性2例、女性1例) と比較した。【結果】スチン関連変異48例中4例は外包・側頭極ともに白質病変を認めなかった。1例は外包病変のみを認め、16例は側頭極病変のみ、27例は外包・側頭極病変を認めた。白質病変を認めない4例は平均年齢42歳、側頭極病変のみを認めた16例は平均年齢47.3歳、外包・側頭極病変を認めた27例は平均年齢58.2歳であった。外包病変の有無に関与する因子は年齢とDSWMHの程度のみであった。側頭極病変はそれらの因子とは関連しなかった。R75P変異3例はいずれも側頭極病変は認めず外包病変のみを認め、前述の48例とは異なる傾向であった。【結論】CADASILの大脳白質病変は側頭極から始まり、加齢とともに外包へと進展することが示唆された。

P-083-7

症候性の頭蓋内主幹動脈病変を合併したCADASIL症例の検討

¹熊本大学大学院生命科学研究部 神経内科学分野, ²大分大学医学部附属病院神経内科学講座

○植田明彦¹, 平野照之², 奥村幸祐¹, 永利聡仁¹, 植田光晴¹, 渡邊聖樹¹, 中島 誠¹, 安東由喜雄¹

【目的】CADASILは頭蓋内の小血管病であるが、頭蓋内の主幹動脈に狭心性病変を生じることがある。本検討ではCADASILの頭蓋内主幹動脈病変の病態を臨床像、画像所見、病理所見の解析により明らかにすることを目的とする。

【方法】症候性の頭蓋内主幹動脈病変を合併したCADASILの3例(平均年齢61.7歳、男性3例)を対象として、臨床像、画像所見、病理所見を解析した。【結果】症例1は69歳男性(Notch3 R182C変異、喫煙歴あり、脂質異常症あり)、66歳でラクナ梗塞を発症し、67歳で右中大脳動脈主幹部狭窄により分水嶺の多発性梗塞を認めた。左内包後脚に梗塞再発後、左中大脳動脈前方枝は閉塞し、認知症が悪化した。症例2は54歳男性(Notch3 R75P変異、喫煙歴あり、軽度の脂質異常症あり)、ラクナ梗塞を発症し、その3年後に右中大脳動脈後方枝の高度狭窄による多発性梗塞を認めた。症例3は62歳男性(Notch3 R133C変異、高血圧の既往あり)、60歳時のMRAで多発性に中大脳動脈狭窄を認め、剖検時(62歳)同部位は粥状硬化の病理変化を認めた。

【結論】CADASILでは、軽度の危険因子により頭蓋内主幹動脈病変を合併することがあり、臨床像や画像所見、病理所見から、その病態生理はアテローム血栓性機序と考えられた。

P-083-8

腫大軸索を伴う遺伝性びまん性白質脳症(HDLS)患者の単球由来マクロファージの検討

¹信州大学医学部附属病院 難病診療センター, ²小諸厚生総合病院神経内科, ³信州大学医学部 脳神経内科, リウマチ・膠原病内科, ⁴諏訪赤十字病院神経内科, ⁵長野赤十字病院神経内科, ⁶信州大学医学部 神経難病学講座

○福島和広¹, 近藤恭史^{2,3}, 松嶋 聡³, 木下通亨^{3,4}, 星 研一⁵, 矢沢沢裕之⁵, 吉田邦広⁶, 池田修一³

【目的】若年性認知症の原因の1つであるHDLSは病理学的に腫大軸索(スフェロイド)と色素性マクロファージの出現を特徴とする白質脳症である。本症ではマクロファージ等の単球系細胞(脳ではミクログリア)に発現するcolony stimulating factor -1 receptor (CSF1R)の細胞内チロシンキナーゼドメインのコード領域に遺伝子変異を認める。それにより同部位のリン酸化阻害をきたし、その下流の細胞内シグナル伝達異常を生じることが発症に関与するものと考えられる。本研究では患者単球由来の培養マクロファージを用いて細胞生物学的および病態生化学的な検討を行った。【方法】遺伝子診断にてHDLSと診断した2例(患者1: 58歳女性、患者2: 44歳男性)および健常者(対照1: 54歳女性、対照2: 40歳男性)の末梢血から採取した単球(CD14陽性の末梢血単核球)を用いた。これらをCSF1RのリガンドであるCSF-1およびIL34、またCSF2RのリガンドであるCSF-2の存在下で培養し、細胞形態の検討、およびwestern blotとDNAマイクロアレイを用いたシグナル伝達因子に関する比較解析を行った。【結果】健常者2例の単球からはCSF-1、IL34、およびCSF2の存在下いずれにおいても正常形態の培養マクロファージを得た。一方、HDLS患者2例から採取した単球ではCSF-1およびIL34存在下では培養日数を経るごとに細胞数が減少し、spindle typeおよびround typeのマクロファージの出現は認めず、少数の小型マクロファージのみを得た。CSF-2の存在下では健常者と比較し少数ながらspindle typeのマクロファージを認めた。【結論】HDLS患者末梢血の単球ではCSF1Rリガンド刺激により得られる培養マクロファージの数が少なく形態も異なっており、CSF1R遺伝子異常に伴う細胞内シグナル伝達の異常が示唆される。HDLS患者の単球由来マクロファージを用いた解析は、本症に特異的な細胞内シグナル伝達の異常を明らかにする手がかりとなる可能性がある。

P-083-9

神経軸索スフェロイドを伴う白質脳症HDLS: Microgliaの組織学的異常

¹新潟大学脳研究所病理学分野, ²新潟大学脳研究所神経内科, ³京都府立医科大学分子病態病理, ⁴大阪府済生会中津病院神経内科, ⁵群馬大学脳神経病態制御, ⁶岐阜大学神経内科, ⁷昭和大学神経内科, ⁸新潟大学脳研究所分子神経, ⁹新潟大学脳研究所遺伝子機能解析
○他田真理¹, 今野卓哉², 他田正義², 岡崎健一¹, 荒川武蔵², 伊東恭子³, 山本 徹⁴, 横尾英明⁵, 吉倉延亮⁶, 石原健司⁷, 豊島靖子¹, 小野寺理⁸, 西澤正豊², 池内 健⁹, 高橋 均¹, 柿田明美¹

【目的】Hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids (HDLS)は、若年性認知症を来す白質脳症である。組織学的に、軸索スフェロイドを伴う白質変性と色素性マクロファージの出現が特徴である。近年、原因遺伝子colony stimulating factor 1 receptor (CSF1R)が同定され、発症病態におけるミクログリアの関与が注目されている。我々は、HDLSにおいて、変性の程度に対して活性型ミクログリアの出現が乏しく限局性であり、特徴的形態を示すことを報告した(Konno, Tada et al. Neurology, on line)。今回は定量的解析および超微形態観察を行い、HDLSにおけるミクログリアの組織学的異常を確認する。【方法】対象はHDLS剖検例6例、ミクログリアのマーカーである抗Iba1抗体による免疫組織化学を行い、小脳皮質分子層および大脳皮質(第3層)における単位面積当たりの陽性構造物の面積と陽性細胞数を測定した。また、同抗体を用いた免疫電子顕微鏡により、ミクログリアの超微形態を観察した。比較対象として、非神経疾患例と白質変性を主とする各種疾患例を用いた。【結果】HDLSにおいて変性を認めない小脳皮質では、Iba1陽性構造物の面積および陽性細胞数は非神経疾患例に比し有意に低値であった。また、この値を皮質下白質に高度の変性をみる大脳皮質で算出すると、那須ハコラ病や副腎白質ジストロフィーでは非神経疾患例に比し高値であるのに対し、HDLSでは症例間で程度の差があるものの、むしろ低値であった。免疫電顕では、ミクログリアの胞体や突起内にはvesiculated rough ERやribosomeのdisaggregationといった蛋白質合成の低下を示唆する所見が認められた。他疾患ではこのような所見はみられなかった。【結論】HDLSにおいて、ミクログリアは出現数に乏しく、かつ、組織変性に対する反応性が低下していること、および超微形態の異常を示した。ミクログリアの増殖や機能に異常がある可能性が示唆された。

P-083-10

若年性認知症を呈するHDLS, CADASIL, Fabry病の脳画像の特徴

¹信州大学医学部脳神経内科, リウマチ・膠原病内科, ²信州大学医学部神経難病学講座

○小林千夏¹, 近藤恭史¹, 木下通亨¹, 中村勝哉¹, 福島和広¹, 吉田邦広², 池田修一¹

【目的】若年性認知症において大脳白質病変をきたす疾患として、有病率が高いと考えられ、遺伝学的に診断が確立されている3疾患(Hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroid: HDLS, cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy: CADASIL, Fabry病)について脳画像の特徴を比較検討する。【方法】遺伝学的に確定診断されたHDLS 5例(男性3例, 女性2例), CADASIL 6例(男性4例, 女性2例), Fabry病2例(男性)の脳画像を比較検討した。【結果】HDLSの大脳白質病変は前頭頭頂葉優位であり、CADASIL, Fabry病では前頭頭頂葉に加えて側頭葉にも病変が目立った。HDLS患者では病初期から明らかな脳梁の信号変化と萎縮を認めながら、CADASIL, Fabry病患者に同様の変化はみられなかった。HDLSでは病初期から前頭頭頂葉の脳萎縮が顕著であった。小血管病であるCADASIL, Fabry病ではHDLSに比較しラクナ病変が多く認められた。【結論】大脳白質病変の分布、脳萎縮の程度、小血管病の有無はHDLS, CADASIL, Fabry病の鑑別に有用である可能性がある。

P-084-1

特定疾患調査票からみたハンチントン病の実態調査

¹相模原病院 神経内科, ²さがみはらカウンセリングルーム

○長谷川一子¹, 横山照夫¹, 堀内恵美子¹, 中村聖悟¹, 猿渡めぐみ^{1,2}, 福山 渉^{1,2}

【目的】特定疾患調査票からみたハンチントン病の実態を調査した。

【方法】ハンチントン病の平成23年度の特定疾患申請書を元にハンチントン病の実態を各項目について調査し、統計学的検討を加えた。同様の調査を平成16年度に行い、本学会で報告しているの、前回の調査結果とも比較検討した。

【結果および考察】

調査表に入力が済んでいたのは687名(男性293名, 女性394名)であった。このうち平成23年度の新規申請は72名であった。以前に比較して未入力都道府県は減少していた。難病センターによる登録患者数は846名で、これを元に有病率を求めると人口10万人あたり0.7人であり、H14年から微増の傾向を認めた。発症年齢は30-60歳代が多かった。若年性ハンチントン病の患者数は減少している傾向がうかがえた。遺伝子診断の実施実態は未施行: 施行が23であり、遺伝子診断の実施する頻度が増していた。生活状況は在宅療養、入院が大多数を占め、自立度は全介助、部分介助が2/3を占めた。しかし、介護保険の利用は依然として少なく40%程度の利用率であった。利用している症例の介護度は4、5が大多数を占め、自立度が低く、重症であることが明らかであった。身体障害者手帳の取得状況も依然として低く、身体障害者手帳保持者は1、2級が大多数であった。介護保険、身体障害者手帳の利用状況はH14と著変はなかった。なお、自立支援法の利用者もあると思われるが、調査項目がなく、実態は不明である。ケアに関しては経鼻チューブ使用者が31名、胃瘻増設者が129名で、気管切開19名、人工呼吸器療法2名であった。経管栄養では胃瘻増設利用期間が最長17年であった。【結論】ハンチントン病の有病率は微増していた。自立度が低く、介護度が高い症例が依然として大多数を占める。平成25年にテトラベナジンが上市されたが、本疾患には舞踏運動の改善のみでは不十分であり、さらに有効な治療薬の開発が望まれる。

P-084-2

ハンチントン病と歯状核赤核淡着球ルイ体萎縮症における尾状核水平断面面積の比較

東京医科歯科大学大学院脳神経病態学

○古川迪子, 三條伸夫, 大久保卓哉, 石川欽也, 水澤英洋

【背景】舞踏病様不随意運動を呈する疾患のうち常染色体優性遺伝の遺伝形式をとるものとしてハンチントン病(HD)や歯状核赤核淡着球ルイ体萎縮症(DRPLA)が知られている。DRPLAは脊髄小脳変性症の中で本邦では多くみられ、HDとの鑑別の上で重要な疾患である。

【目的】HDとDRPLAは共にポリグルタミン病であり、診断の確定は遺伝子検査でなされる。しかし、なんらかの理由で遺伝子検査が困難である場合もあり、臨床像以外の鑑別手段としての画像的評価の可能性について検討した。

【方法】2003年4月から2013年11月の間に外来受診または入院した患者のうち、舞踏病様不随意運動を呈し遺伝子検査でhuntingtin遺伝子変異を認めた7例をHD群とし、DRPLA遺伝子変異が陽性である6例をDRPLA群とした。HD群とDRPLA群の各症例の頭部MRI画像をZio team 2009を用いてモニター表示し、T2強調画像で尾状核頭部面積が最大となる水平スライスにおいて尾状核頭部面積を測定し、各々について比較解析を行った。

【結果】診断時の平均年齢はHD群で62.7歳(41-80歳)であり DRPLA群の41.1歳(12-69歳)と比較して年齢が高かった。頭部MRIのT2強調画像での水平断の尾状核頭部面積の最大値の平均はHD群で55.2cm²(42.3-82.8cm²)、DRPLA群で97.4cm²(87.6-112cm²)でありHD群の方が有意に小さかった。同一水平スライスの尾状核頭部/視床面積比での比較では両群の鑑別は困難であった。本症例群では水平断最大尾状核頭部面積のcut off値を85cm²に設定するとHD群の診断は感度100%、特異度100%であった。

【結論】舞踏病様不随意運動を呈し常染色体優性遺伝の家族歴を有するものうち、臨床的にHDとDRPLAの鑑別が困難であり、遺伝子検査が実施できない場合に頭部MRIのT2強調画像における水平断での尾状核頭部最大面積測定が両者の鑑別に有用である可能性がある。

P-084-3

中枢神経病変により生じた片側上肢偽性アテトーシスの臨床、生理学的検討

虎の門病院分院 リハビリテーション科
○大賀辰秀, 山徳雅人

【背景】 偽性アテトーシスは閉眼時にアテトーシス様の不随意運動を呈する病態であり、体性感覚伝導路の遮断により生じるとされている。脳卒中あるいは脊髄の局所性病変によって片側のみが生じた偽性アテトーシスの臨床的特徴についてのまとまった記載は少なく、またその病態生理についてはよくわかっていない。今回、脳卒中後あるいは脊髄腫瘍手術後に片側の偽性アテトーシスを呈した患者8例の臨床、生理学的特徴を報告する。

【目的】 中枢神経病変により生じた片側偽性アテトーシスの臨床、生理学的特徴を明らかにすること。

【方法】 片側上肢手指に偽性アテトーシスを呈した患者8例(女性1例, 平均年齢64.5歳, 46~77歳)を対象とした。

対象患者の臨床症状を記載し、病変部位確認のための頭部MRI検査を行った。生理学的検討としては経頭蓋磁気刺激を用いた単発刺激時の運動誘発電位振幅(MEP)に対する刺激間隔2msと4msの二連発刺激時のMEP比率を一次運動野皮質内抑制(ICl)の指標として評価し、統計学的検定にはStudent's t-testを用いた。

【結果】 症例の病変部位は視床出血3例, 頭頂葉脳梗塞2例, 被殻出血, 橋出血, 頸髄上肢切断後がそれぞれ1例ずつであった。全例, 障害手の筋力低下を軽度認めるものの, 随意的な手指の屈曲伸張運動が可能であった。頸髄病変患者では障害手の温痛覚が保たれていたが, 位置覚及び触覚が脱失し, 他の7例では全てのモダリティの感覚が脱失から重度鈍麻であった。一次運動野皮質内抑制の評価では, 障害手対側のICl(77.7%)は健常手対側のICl(35.2%)と比べて有意に高かった(p<0.001)。

【結論】 偽性アテトーシスを認める患者では手指の随意性が保たれている中, 重度の感覚障害が生じており, 障害手対側の一次運動野の皮質内抑制は健常手対側の一次運動野のそれに比して低下している。

P-084-4

音楽家のジストニア～音大アンケートより～

大阪大学医学部神経内科・脳卒中科
○小仲 邦, 望月秀樹

【背景・目的】 音楽家は長年同じ演奏動作を繰り返すことでジストニアを生じることがあるとされる。その実態は疾病がキャリアに影響する可能性があり詳細は明らかでない。我々は音楽家のジストニアの実態の一面を把握するため音楽大学の学生を対象にアンケート調査を施行した。

【結果】 580名の音楽大学生(1~4年生)にアンケートを配布し, 568名より回答を得た。平均年齢19±1.4歳, 男性83名, 女性485名であった。42名(7.5%)が左利き, 515名(92.1%)が右利き, 2名(0.4%)が両利きであった。専門分野はピアノが296名(53.8%), バイオリンが108名(19.6%), 声楽が39名(7.1%), フルートが29名(5.3%), 他チェロ, コントラバス, クラリネット, オーボエ, トランペット, マリンバ, ホルン, トロンボーン, ドラムス, ファゴット, ハープ, チェンバロ, チューバ, ピオラであった。160名(29%)の学生はこの疾患の認識があったが398名(71.3%)は認識がなかった。5名(0.8%)の学生よりジストニアが疑われる回答(手指3名, 口部2名)が得られた。

【結論】 音楽家のジストニアが疑われる音大生の頻度は0.8%であった。音大生におけるこの疾患の認知度は低くなお周知が必要であると思われた。

P-084-5

ジストニアでのサッカドに関連した淡着球内節神経活動の β オシレーションの変化

1東京大学病院 神経内科, 2トロント大学医学部トロント西病院
○弓削田晃弘^{1,2}, William D. Hutchison², Robert Chen²

【目的】 サルの実験で淡着球でのサッカドに関連した細胞発火頻度の変化が報告されている(Yoshida 2009)。一方, 我々はパーキンソン病患者で視床下核(STN)でのサッカドに関連した β 帯域の脱同期化(β -SRD)を示した(Yugeta 2013)。また, 視覚誘導性サッカド課題(VGS)時に比べ不要なサッカドの抑制と随機的なサッカド開始を要する逆サッカド課題(AS)時に顕著な β -SRDが観察された。STNは淡着球内節(GPi)にも出力しており, 本研究では, GPiでも β -SRDが観察されるか, またVGS時に比べAS時に顕著かを検証するため, GPiに埋め込まれた脳深部刺激療法(DBS)電極からサッカド課題中のLocal Field Potential (LFP)を記録した。

【方法】 DBS術後1-5日の局所性ジストニア患者7名にVGS課題とAS課題を行ってもらいながら, GPiに埋め込まれたDBS電極からLFPを記録し, ウェーブレット解析によりパワースペクトルの変化を調べた。

【結果】 7人中6人の被験者でサッカド直前からサッカド中にかけて β 帯域のパワー減弱, つまり β -SRDが認められた。 β -SRD出現からサッカド開始までの潜伏, β -SRDの持続時間および振幅はVGS時とAS時とで有意な差は認められなかった。

【結論】 脳幹のサッカド調整回路には直接投射しないGPiでも β -SRDが観察された。潜伏と持続時間, 振幅はVGS時とAS時とで有意差はなく, β -SRDは不要なサッカドの抑制や随機的なサッカド開始への関与は低いと考えられた。大脳基底核から黒質網様部を介して上丘へ投射する神経回路が抑制的にサッカドを制御していることが良く知られているが, 本研究からは大脳基底核からGPiを介した出力回路もサッカド制御に寄与していることが示唆された。

P-084-6

本邦におけるSGCE遺伝子変異をもつDYT11の家系

1福岡大学 神経内科, 2自治医科大学 神経内科, 3瀬川小児神経学クリニック

○深江治郎¹, 柳本祥三郎¹, 雪下昌子³, 藤本健一², 野村芳子³, 瀬川昌也³, 坪井義夫¹

【目的】 遺伝性ジストニアは現在DYT21まで命名されており, 其中で9つの遺伝子が単離されている。DYT11は常染色体優性遺伝形式をとり, 若年でミオクロス様様のけいれん発作より発症し, ジストニアが加わることが多い。原因遺伝子はEpsilon-sarcoglycan(SGCE)であることが判明しているが, 本邦における遺伝子変異の報告はない。今回, ミオクロス様-ジストニアを症状としてもつ常染色体優性遺伝形式をとる家系を見出したことより, SGCE遺伝子の検索を行った。

【方法】 症例は27歳の女性。3歳時よりミオクロス様があることを母親が気づいた。中学生の時にクロナゼバムの投与を開始したことで, ミオクロス様が消失した。妊娠をする際にクロナゼバムを減量した頃よりミオクロス様が再度出現し, クロナゼバムの増量でもミオクロス様は消失しなかった。25歳よりジストニアが出現するようになったことより精査のため入院した。家族歴については父親, 叔母(父系), 兄弟(3/4人)に同様な症状が認められた。特に父親のミオクロス様はアルコールの摂取によって軽減していた。遺伝性ジストニアが考えられたことより, 本人の同意を得て, TOR1A遺伝子(DYT11)およびSGCE遺伝子(DYT11)の検索を施行した。

【結果】 TOR1A遺伝子において変異は認められなかった。SGCE遺伝子のExon6においてp. C258X (c. 771-772delAT)の変異が認められた。

【結論】 本邦において稀のDYT11の家系を報告した。SGCE遺伝子のC258X (c. 771-772delAT)は既存の遺伝子変異であり, 欧米より報告されている。その患者も0歳に発症しアルコールで軽快するミオクロス様-ジストニアが認められた。本邦でもアルコールで軽快するミオクロス様-ジストニアの患者にはSGCE遺伝子(DYT11)検索をする必要があると思われる。

P-084-7

早期発症捻転ジストニアに対する両側淡着球内節刺激術の長期効果と副作用

1都立神経病院 脳神経内科, 2都立神経病院 脳神経外科

○横地房子¹, 谷口 真², 沖山亮一¹, 清水和敬¹, 川崎 隆², 横須賀純一², 八木宏樹¹

【目的】 早期発症捻転ジストニアはDYT1として知られるmonogenic primary dystoniaである。常染色体優性遺伝であるが浸透率が30%と低く, 孤発例が多い。小児期発症例は四肢ジストニア(Dy)から全身性捻転Dyに進展する。薬物による治療は困難で, 淡着球内節刺激術(GPi-DBS)が有効である。我々はDYT1の症状と長期的なDBSの臨床効果および長期例の副作用について検討したので報告する。

【方法】 (1)症例: 12例, 男/女: 7/5, 発症時平均年齢, 手術施行までの平均罹病期間, 平均術後観察期間は, 9.1才, 13.3年, 6.1年であった。(2)手術: 全身麻酔下で, レクセルフレーム, MRIによるターゲット計測(視索上縁), 神経細胞活動記録, 治療電極(メドトロニック3389)埋込みを行った。(3)評価: 神経学的所見, 表面筋電図やBurke-Fahn-Marsden dystonia rating scaleによるDyの評価を行った。

【結果】 (1)DY症例は多様であった。四肢Dyで発症した10例は全身性Dy(GD)で, 1/10例で著明な下肢筋萎縮と変形を伴った。頭部Dy(CD)で発症した1例は分節性Dyであった。下肢Dyで発症した1例は体幹ミオクロス様と上肢動作性Dyであった。(2)GD 9例, ミオクロス様例では長期的に安定した臨床効果が継続した。CD例ではCDの改善が十分でなく, 数ヶ月毎にボトックス治療を続ける必要があった。下肢筋萎縮を伴うGD例はDBSによるDy改善効果はあるが数年毎にジストニア・ストームを繰り返した。(2)下肢Dyで発症したGD例で, アトピー性皮膚炎の悪化, 頭部電極挿入部の感染合併によって電極位置の移動, さらに脳膿瘍を合併した。感染治療のために全機器を抜き, 両側GPi凝固術を施行した。感染消失後に再度DBSを行う予定である。

【結論】 小児期発症DYT1例のジストニア症状は多様である。GPi-DBSによる治療効果は長期的に継続するが, 症状によって経過は異なる。長期的副作用が起きる可能性があり, 注意深い経過観察を必要とする。

P-084-8

遅発性ジスキネジア・ジストニアに対する脳深部刺激療法の効果

1都立神経病院 脳神経内科, 2都立神経病院 脳神経外科

○清水和敬¹, 横地房子¹, 谷口 真², 沖山亮一¹, 川崎 隆², 磯尾綾子², 濱田幸一²

【目的】 遅発性ジスキネジア・ジストニア(TD)は種々の向精神薬で発現し, 薬剤を中止しても病状の軽減ならびに消失は難しい。痙性斜頸を主体とする症状に対しては, ボツリヌス毒素治療(BTX)施行により症状は軽減する。しかし, 顔面のTDあるいは分節性TDはBTXによる治療が困難である。両側淡着球内節刺激術(GPi-DBS)が有効であるが, 報告例は少ない。またTDの症状はジストニア(Dy)やジスキネジア(Dys)が混在し多様であるが, 各症状とDBSの効果に関する検討は行われていない。GPi-DBSによって症状が改善した5症例を経験したので報告する。

【方法】 (1)症例: TD5例, 男/女: 4/1, 手術時平均50歳, 鬱病3例・神経症2例, TDの症状は分節性Dy+Dys運動: 2例, 発声時Dy+右手Dys: 1例, 舌Dys: 1例, 口唇下顎舌Dys: 1例であった。(2)評価: 術前後で神経学的検査に加えて, BFMSスコア, disabilityスコア, ビデオ, 表面筋電図を施行した。(3)手術: レクセルフレームを用い, MRI画像で視策(OT)上縁をターゲットとして淡着球内節(GPi)を同定し, 神経細胞活動記録および光刺激によるOTの位置確認を行った。記録電極を用いてGPiの各部位で刺激を行い, 副作用のチェックを行った。治療用DBS電極(メドトロニック3389又は3387)を留置した。

【結果】 5症例のTDはGPi-DBSで, BFMSスコアとdisabilityスコアともに改善した。術後1年以上経過した4例の平均改善率は, BFMSスコア91.3%, disabilityスコア78.5%であった。手術に伴う合併症を認めなかった。

【結論】 顔面・頭部・体幹のTDに対して両側GPi-DBSは有効であり, 薬剤調整やBTXで改善しない症状の治療法として有効である。5例中1例で術後後屈症状が十分に改善せず, 今後も経過観察や刺激条件の検討が必要である。

P-084-9

本態性振戦に対する視床DBSの長期予後

都立神経病院 脳神経内科
○沖山亮一

【目的】本態性振戦(ET)に対し視床DBSを施行した患者の長期結果を評価すること(後ろ向き研究)

【方法】手術例8例, 一側視床DBS 5例(内2例が再手術)・両側視床DBS4例. 手術時年齢40歳~80歳(平均62.3歳), 70歳以上4名. 手術適応, 手術目的, 薬剤抵抗性のET. DBS希望理由は「仕事に支障あり」5名, 「老後の余暇を楽しむため」3名. 全例典型的ET. DBSの長期評価時期は術後5年以上とした.

【結果】術後3年間は全例内服不要. 術後10年以上無症状2例(いずれも評価時年齢60歳以下), 軽減4例. 振戦を抑制する強度にすると平衡障害・しびれ・構音障害などの刺激依存性副作用が出現し振戦抑制が不十分2例(いずれも手術時年齢80歳以上, 刺激依存性副作用出現時85歳前後). 1例経過観察中に脱落(他医へ転医).

【結論】手術時80歳以上の高齢の重症ETに対するDBSは, 疾患の進行に伴う振戦の悪化により, 振戦抑制可能な強度により刺激依存性副作用が出現し効果は長期持続しないことが多く事前のinformed consentなど含め注意が必要である.

P-084-10

Holmes振戦における視床ニューロンの機能的変化とVim-thalamotomyの効果について

¹北里大学 脳神経外科, ²都立松沢病院 脳神経外科, ³厚木市立病院 脳神経外科, ⁴聖マリアンナ医科大学 神経内科
○佐藤澄人¹, 渡辺克成², 寺尾 亨³, 眞木二葉⁴, 宮島良輝¹, 関口朋子¹, 隈部俊宏¹

【目的】Holmes振戦は脳幹や視床などの病変により生じる難治性の振戦である. われわれは4例にVim-thalamotomyを試み, 視床ニューロンの神経生理学的所見と治療効果について検討した.

【対象・方法】(症例1)70歳男性の視床出血後, (症例2)32歳男性の中脳原発胚細胞腫治療後, (症例3)57歳女性の橋出血後, (症例4)31歳男性の中脳AVMによる出血後にそれぞれ発症した. Holmes振戦患者を対象とした. いずれも, 静止時, 姿勢時および動作時に出現する上肢の粗大な振戦に対し, 局所麻酔下に単極小電極記録によるVim-thalamotomyを施行した.

【結果】術後, 振戦が消失したのは2例(症例1, 2). 部分的効果に留まったのが2例(症例3, 4)であった. 術中脳深部記録所見上, 振戦消失群は視床Vim核内で患側上肢のkinesthetic responseが確認できたのに対し, 部分的効果群では明瞭なkinesthetic responseは記録できず, さらに症例3では視床Vim核を中心に広範囲で振戦リズムに一致したslow rhythmic dischargeが観察された.

【結論】Vim-thalamotomyを行った4例のHolmes振戦の観察より, 視床内の体部位局在が失われていたり, 広範囲に律動的放電活動が認められたりする症例は効果が不十分となる可能性が示唆された.

P-085-1

脳卒中片麻痺患者における非病側大脳運動野へのcTBSの麻痺上肢の運動に対する効果

¹公立学校共済組合関東中央病院神経内科, ²日産厚生会玉川病院リハビリテーション科, ³日産厚生会玉川病院臨床検査科, ⁴植草学園大学保健医療学部理学療法学科, ⁵埼玉みさと総合リハビリテーション病院リハビリテーション科, ⁶首都大学東京健康福祉学部理学療法学科
○稲葉 彰¹, 和田義明², 平島富美子², 中島由季³, 松田雅弘⁴, 万治淳史⁵, 網本 和⁶, 織茂智之¹

【目的】脳卒中片麻痺に対して反復経頭蓋磁気刺激の効果は報告されており, 病側大脳半球への興奮性の刺激, または非病側大脳半球への抑制性の刺激により半球間の不均衡を改善することで麻痺肢の運動が改善すると推測されている. Continuous theta burst stimulation(cTBS)は, 低頻度反復磁気刺激よりも短時間で大脳に抑制効果を生じさせることが知られており, 今回, 非病側大脳運動野へのcTBSが麻痺肢の運動に与える即時効果に関して, 運動学的分析を用いて検討した. 【方法】対象は初発脳卒中片麻痺患者6例(男性4例, 女性2例, 45~74歳, 麻痺側上肢・手指のBr-stage II~V). 磁気刺激装置はMagPro(Magventure社製)を用い, cTBSは健側の第一背側骨間筋導出で, 弱収縮時の運動閾値の80%の刺激強度で50Hzで3連発刺激を200ms間隔で200回, 計600発の刺激を非病側大脳運動野に施行した. Sham刺激はコイルを頭蓋に対して垂直に置いて施行し, 各例でcTBS, Sham刺激を1週間以上の間隔をあけた. 運動学的解析は, 麻痺上肢の各関節に反射マーカを貼り, 刺激前後で手関節背屈, 母指外転運動を行い, ビデオカメラにて撮像. 手関節背屈, 母指外転の最大運動角度および平均角速度を算出した. 各例で刺激前後の最大運動角度および平均角速度の変化率(刺激後/刺激前)を算出した. 【結果】6例の平均角速度の変化率は, cTBSで手関節背屈1.38±0.10, 母指外転1.35±0.15. Sham刺激は各々1.03±0.14, 1.08±0.20でcTBSで有意に角速度の増大が認められた(p<0.05). 最大運動角度の変化率は, cTBSで手関節背屈1.03±0.14, 母指外転1.40±0.30. Sham刺激では各々0.95±0.02, 1.35±0.57で有意差は見られなかった. 【結論】非病側大脳運動野に対するcTBSは麻痺肢の関節運動速度を改善し, 最大運動角度には影響はなかったことから, cTBSは急性や拮抗筋の過緊張などの運動速度を規定する因子に影響を与える可能性が考えられた.

P-085-2

慢性期脳卒中患者における機能的電気刺激法の効果: H2[15O] PETによる検討

¹福井大学病院 神経内科, ²福井大学医学部 高エネルギー医学研究センター, ³福井大学医学部附属病院 リハビリテーション科, ⁴福井大学医学部附属病院 整形外科, ⁵電気通信大学大学院 情報理工学研究所 知能機械工学専攻
○神澤朋子¹, 山村 修¹, 辻川哲也², 岡沢彦彦², 濱野忠則¹, 久保田雅史³, 五十嵐千秋⁴, 内田研造⁴, 加藤 龍⁵, 横井浩史⁵

【目的】慢性期脳卒中中の患者に機能的電気刺激(Functional electrical stimulation: FES)を用いたリハビリテーション(リハビリ)を行い, 訓練による脳賦活の変化をH2[15O] PETで評価し, 機能改善度とともに従来のリハビリ訓練との効果の違いを明らかにする.

【方法】症例は80代女性. 6年前に右放線冠の脳梗塞により左不全麻痺を生じている. 訓練は麻痺肢の膝屈伸反復運動を自発運動のみ(通常リハ)の期間と, FES刺激下自発運動(FESリハ)の期間に分け, それぞれ1ヶ月ずつ行った. 1日の訓練時間は被験者の体力的な制限があり, 可能な範囲で最大限実施するよう要請し, 訓練時間を記録した. リハビリ訓練を行う前(訓練前), 通常リハ訓練後, FES訓練後にPET撮影を行い, 脳賦活の状態を評価した. 同時に歩行能力, 下肢筋力などの測定を行い, 機能回復度を評価した.

【結果】訓練前のPETでは, 左下肢自発運動時および, FES補助下自発運動時に右運動野に賦活を認めた. FESのみでは有意な賦活を認めなかった. 通常リハ訓練後のPETでは, 賦活の傾向は訓練前PETと同様であり, 両者の比較では脳賦活に有意な差を認めなかった. FES訓練後のPETでも賦活の傾向は同様であり, 訓練前および通常リハ訓練後PETのいずれとも有意な差を認めなかった. 一方で機能評価では, 通常リハ訓練後の評価, FES訓練後の評価のいずれもバランス能力, 10M歩行, 患肢筋力ともに改善を認めており, 通常リハ訓練期間よりもFES訓練期間の方が全体的に改善度が良好であった.

【結論】通常リハ訓練, FES訓練ともに, 本症例のように短時間の訓練では脳賦活の変化は認めなかった. 一方で歩行機能などは脳賦活に関わらず改善を認めた. 改善度はFES訓練前後でより良好であり, 慢性期脳卒中中の患者においても臨床的效果がみられた.

P-085-3

小脳脳血管障害患者における認知機能とリハビリテーションの効果との関連について

兵庫県立リハビリテーション中央病院 神経内科
○上野正夫, 一角朋子, 奥田志保, 高野 真

【目的】小脳に脳血管障害を起こした場合, 障害部位が後下小脳動脈(PICA)領域の患者では, それ以外の領域の患者と比較し前頭葉機能を中心とした高次脳機能障害が認められやすいことが報告されている. 今回我々は, 小脳の脳血管障害患者における高次脳機能障害の有無と障害のパターンについて血管の支配領域別に検討しリハビリテーションの効果を検討した. 【方法】対象は小脳の脳血管障害患者13例(男性10例 女性3例, 平均年齢59.8歳, 脳出血8例 脳梗塞5例), 小脳のPICA領域の障害患者(PICA領域群)は5例でそれ以外の血管支配領域の障害(非PICA領域障害)患者は8例であった. 高次脳機能検査はMMSE RCPM RAVLT BADS FAB WCSTを施行した. また, リハビリテーションの効果判定にFIMを用いFIM利得(退院時FIM-入院時FIM)を測定した. 【結果】PICA領域群と非PICA領域群で年齢・発症から当院転院までの期間・当院入院期間・病変の大きさ・入院時FIMなどの臨床的特徴に有意な差は認められなかった. PICA領域群では, 非PICA領域群と比較し, 前頭葉機能を中心とした高次脳機能が低下する傾向にあったが, 有意差はみとめられなかった. 一方, FIM利得はPICA領域群で有意に低かった(21.4対32.6 p<0.05). 【結論】今回の研究では小脳のPICA領域と非PICA領域の障害の患者の間で高次脳機能に有意な差は認められなかった. しかし, 小脳のPICA領域の障害患者はリハビリテーションでの症状の改善が不良である傾向があり, 入院中や退院後の治療・生活においてより配慮が必要と考えられた.

P-085-4

ハンカチ・ガイドによる小脳脳血管障害患者の歩行への効果. 健常手と運動失調手との比較

¹汐田総合病院 神経内科, ²神奈川リハビリテーションセンター研究部, ³千葉大学
○南雲清美¹, 國見ゆみ子², 野村 進², 別府政敏², 平山忠造³

【はじめに】三角形に折ったハンカチの両端を介護者と患者がそれぞれ片手で把持し, 患者がそれを軽く引きながら介護者と共に歩くのをハンカチ・ガイド歩行と称した. 小脳障害患者の歩行障害がこれにより改善する. 今回, 片側性小脳脳血管障害患者(CVD)においてハンカチを健側の健常手(NH)と患側の運動失調手(AH)で握った時の有効性を比較した.

【対象】CVDは7例(男性5例, 女性2例, 年齢64.0±6.2歳, 出血6例, 梗塞1例, 全例で上下小脳動脈領域障害). 健常対照者(HC)は7例(男性5例, 女性2例, 年齢61.7±3.0歳). 【方法】1. 歩行手技: ①自由歩行(FW), ②ハンカチ・ガイド歩行(HGW)で歩行分析を行った. HGW時にハンカチを把持する手は, HCは右手で, CVDではNHとAHとの2条件で行った. 2. 評価項目: (1) 前額面での重心動揺の定量的評価. (2) 歩行因子10項目の定量的評価を行った. 【結果】(1) HCでは①FWと②HGWとで重心は小さいV字状を示した. CVDでは①FWで, 重心に大きい水平動揺を認めた. ②HGW-AHで, FWと比較して, ハンカチを把持している手と腕の股位とその腕と体幹の連結が固定化されて, 重心の動揺が減少した. ③HGW-NHで, HGW-AHと比較して, 腕と体幹の連結の動揺がさらに減少し, 重心は小さいV字状に改善した. (2) HCではFWとHGWとで有意差はなかった. CVDではFWと比較して, HGW-AHでは10項目中5項目で, HGW-NHでは10項目中8項目に有意に改善を認めた. 【考察】CVDにおけるHGWでは, 運動失調手に比較して健常手の方がより歩行障害の改善に有効であった. それは, 定量的評価から運動失調手と比較して健常手の方が, 手と腕の股位と腕と体幹の連結の動揺が減少し直立姿勢が改善するためと考えた.

P-085-5

神経筋疾患を対象とした呼吸ケアサポートチームの臨床的有用性

¹国立病院機構医大病院 神経内科, ²国立病院機構医大病院 呼吸器内科
¹駒井清暢¹, 石田千穂¹, 高橋和也¹, 本崎裕子¹, 野崎一郎¹, 池田篤平¹, 田上敦朗²

【目的】重度の神経筋疾患を対象とした呼吸ケアサポートチーム (RST) の臨床的有用性を明らかにする。

【方法】当院におけるRST活動を診療録の呼吸リハビリテーションカンファレンス記録から後ろ向きに検討した。調査期間は2007年から2012年とし、2012年についてはRSTの介入した神経筋疾患26例 (筋ジストロフィー等の筋疾患12例, 筋萎縮性側索硬化症5例, 多系統萎縮症3例, その他6例) の転帰を調査した。

【結果】調査期間中の呼吸リハビリテーション実施患者数は、291例, 年平均48.5例, 新規開始は91例, 年平均15.2例 (9例~30例/年), 終了は62例, 年平均10.3例だった。継続カンファレンスは合計398回, 年平均66.3回だった。2012年におけるRST介入例の転帰は、カンファレンス終了5例では死亡1例, 排痰補助装置導入や症状安定化による退院が4例だった。また介入継続21例では肺炎頻度減少や画像検査所見改善が16例 (76%) にあり, 改善なしや悪化は5例だった。

【結論】今回の調査から神経筋疾患には組織的RST介入により肺炎頻度減少等の改善が多く例で期待でき, RST介入は臨床的に有用である可能性がある。今後, 非介入の対照群との比較検討が必要である。

P-085-6

球脊髄性筋萎縮症患者の構音・嚥下障害に対する軟口蓋挙上装置の効果

¹名古屋大学病院 神経内科, ²名古屋大学高等研究院, ³岡崎市民病院, ⁴愛知学院大学心身科学部

○橋詰 淳¹, 勝野雅史¹, 坂野晴彦^{1,2}, 鈴木啓介¹, 須賀徳明¹, 眞野智生^{1,3}, 荒木 周¹, 土方靖浩¹, 田中誠也⁴, 山本正彦⁴, 祖父江江¹

【目的】球脊髄性筋萎縮症 (Spinal and bulbar muscular atrophy, 以下「SBMA」) は, 緩徐進行性の神経筋疾患であり, 構音・嚥下障害の程度が, 日常生活レベルおよび生活の質に強く関連する。SBMAの構音・嚥下障害には, 軟口蓋挙上不全に基づく開声及び食物の鼻咽腔逆流や咽頭内圧の低下等の特徴がある。本研究では, SBMA患者における鼻咽腔閉鎖不全の改善を目的とする軟口蓋挙上装置 (Palatal lift prosthesis, 以下「PLP」) 装用による構音・嚥下障害の改善効果を検討した。【方法】軟口蓋挙上不全が確認されPLP装用の効果が見込めると推定された当院通院中のSBMA患者の中で, 同意が得られた2例を対象とした。嚥下機能については嚥下造影検査等を, 構音機能については発話特徴の聴覚判定等を, PLP作成から一定時間経過後のPLP装用時及び非装用時にそれぞれ施行しPLPの装用効果を検討した。【結果】症例1は42歳男性, 2003年発症, PLP作成直前のALSFERS-Rは33/48点, PLP非装用時に認められた長時間発話の際の鼻雑音は消失し発話は改善した。嚥下造影では, 初咽頭部残留率はPLP非装用時及び装着時でそれぞれ9.2%, 5.8%と改善が見られたが, 咽頭通過時間は0.72秒から0.96秒と延長した。症例2は57歳男性, 2004年発症, PLP作成直前のALSFERS-Rは35/48点, PLP装用により, 発話障害は自覚的評価及び聴覚的印象において明らかな改善を認めた。嚥下造影では, 初咽頭部残留率はPLP非装用時及び装着時でそれぞれ16.7%, 40.0%と悪化し, 咽頭通過時間は0.89秒から1.10秒と延長した。【結論】PLPの装用により2例とも発話機能について鼻咽腔閉鎖不全に関連した症状に改善した。一方, 嚥下機能について, PLPの装用によってバリウム残留率は一定の傾向はみられなかったが, 咽頭通過時間は延長した。本研究において, SBMA患者へのPLP装用による嚥下機能及び構音機能に対する効果は必ずしも一貫しない可能性がある事が示唆された。

P-085-7

多系統萎縮症の筋力と栄養状態との関連

リハビリテーション・精神医療センター リハビリテーション科

○横山絵里子

【目的】多系統萎縮症 (MSA) の筋力と栄養状態との関連性を検討した。【方法】対象はMSA42例 (MSA-P21例, MSA-C21例) で, 年齢の中央値は64歳, 罹病期間の中央値は6.1年, 下肢機能障害の重症度の中央値は4であった。筋力の評価は, 全例で握力測定を行い, 25例ではCYBEXを用いて膝屈曲, 膝伸展筋力 (最大トルクを体重で除した値) を測定し, 左右の平均値を算出した。栄養状態は, 簡易栄養状態評価表 (MNA), 体重, 体重減少率, body mass index (BMI), 血清アルブミン値 (Aib), ヘモグロビン値 (Hb), 総リンパ球数, 総コレステロール値で評価した。【結果】握力測定でサルコペニアの診断基準 (男性30kg未満, 女性20kg未満) に該当する症例は35例 (全体の83.5%) で, MSA-Pが20例 (全体の47.6%, MSA-Pの95.2%), MSA-Cが15例 (全体の35.7%, MSA-Cの71.4%) であった。Spearmanの順位相関係数による筋力と栄養指標との相関関係の検討では, 握力は, MNA, BMI, 体重, Aib, Hb, 総リンパ球数と有意な正の相関を認め, 膝伸展筋力はMNA, 体重, 体重減少率, 総リンパ球数と有意な正の相関を認めた ($P<0.05$)。握力は, MSA-PではMNA, 体重, BMI, Hbと, MSA-Cでは体重と有意な正の相関を認めた ($P<0.05$)。握力と膝伸展筋力は, 下肢機能障害や摂食・嚥下障害の重症度 (藤島のグレード) と有意な相関を認めた ($P<0.05$)。【結論】MSAで認める四肢の筋力低下はサルコペニアと考えられ, 低体重, 低アルブミン, 貧血などの低栄養との関連を認めた。摂食・嚥下障害は低栄養や筋力低下の一因と推察され, MSA-PではMSA-Cよりも, 筋力と栄養状態との関連性が高い可能性がある。

P-085-8

多系統萎縮症の嚥下障害の特徴—嚥下造影・嚥下圧を用いた検討—

¹高松医療センター 神経内科, ²高松医療センター リハビリテーション科, ³高松医療センター 栄養管理室, ⁴徳島県立中央病院
¹市原典子¹, 三好まみ², 鎌田裕子³, 市原新一郎¹, 浪田佳子¹, 藤井正吾¹

【目的】本研究の目的は, 多系統萎縮症 (MSA) の嚥下障害の特徴を明らかにすることである。【方法】対象は嚥下障害の症状があるMSA 15名 (MSA-P 9名, MSA-C 6名)。方法は, まず対象患者全員に嚥下造影 (VF) をおこない, MSAのVF所見の特徴を明らかにするとともに, MSA-PとMSA-Cの所見の相違についても検討する。内4名については同時に嚥下圧をおこない軟口蓋・咽頭・食道入口部の圧と, 圧の伝搬性および食道入口部弛緩のタイミングについても検討した。また, 6名については, 経時的にVFをおこなうことにより, 疾患の進行に伴う変化についても検討した。【結果】MSAの嚥下造影では, 口腔内残留, 嚥下反射遅延, 喉頭侵入, 咽頭内残留を高率に認めた。MSA-PとMSA-Cの比較では, MSA-Cの方が嚥下障害を高率に認め, その傾向は咽頭期に著明で, 鼻咽腔閉鎖不全および咽頭残留は統計学的有意差を示した。嚥下圧では食道入口部の圧異常や頸部食道の嚥下圧消失を認め, 自律神経の障害によるものが示唆された。MSA-Pでは初期には口腔期障害が主であるが, 進行し小脳症状が加わると咽頭期も障害された。MSA-Cでは初期には咽頭期障害が主であるが, 進行によりパーキンソニズムが加わると口腔期も障害された。【結論】MSAの嚥下障害は病型により決まるのではなく, 各系の障害の広がりや程度により決まることが示唆された。

P-085-9

胎児性水俣病患者の痙縮に対する足底振動刺激治療の有用性

国立水俣病総合研究センター臨床部

○臼杵扶佐子, 遠山さつき

【目的】疼痛や痙縮は, 神経疾患患者の運動機能を低下させ, ADL能力の低下をもたらす要因である。胎児性水俣病患者の下肢の痙縮, 足底腱膜の緊張亢進に伴う疼痛に対して, 振動刺激治療の効果を検討した。【方法】胎児性水俣病患者3例に対し, 1週間に1~2回, ハンディマッサージャー (大東電機MD-01) を用いて90Hz, 15分間の振動刺激治療を足底あるいは左大腿内側部に実施し, その後, 下肢の促進回復療法 (川平法), 筋伸張法等の手法を実施した。神経学的所見, ADL所見のfollow upとともに, 電気生理学的にヒラメ筋H波の検討を行った。【結果】振動刺激によって痙縮は施行直後から改善がみられ, リバウンドするものの, 治療を継続することで症状は次第に軽減していった。右足底腱膜と左大腿内側部に同時に施行した症例で, 振動刺激開始1年後, Modified Ashworth Scale (MAS) 評価で症状の強かった右の方が改善したため, 左振動刺激を右と同様に足底に変更してさらに施行した。下肢の痙縮抑制には足底腱膜の振動刺激の方が痙縮筋に直接振動刺激を与えるより有効であった。治療3年後には, 下肢のMASが3 (右>左) から1 (右>左) へROMが足関節背屈右-10°, 左0°から右0°, 左10°へと改善し, 膝蓋腱, アキレス腱両反射および両側陽性であったBabinski徴候が減弱した。右足底筋はvisual analogue scale 3/10と軽減し, 右足底の接地が安定となって移乗動作が改善した。振動刺激前後でH波の振幅は低下した。他の2例の胎児性水俣病患者においても足底の振動刺激による下肢の痙縮の改善, 歩容や歩行速度の改善を確認した。【結論】足底腱膜への非侵襲性振動刺激治療は慢性期胎児性水俣病患者の痙縮, ADLの改善に有用である。

P-085-10

パーキンソン病患者における受動的音楽療法の非運動症状からみた効果の検証

¹村上華林堂病院 神経内科, ²同 在宅診療部, ³同 リハビリテーション科, ⁴同 検査科, ⁵同 MSW, ⁶同 看護部

○丸山俊一郎¹, 菊池仁志¹, 田代博史^{1,2}, 深川亮子³, 北野見祐³, 松永咲子⁴, 原田幸子⁵, 深川知栄⁶

【目的】パーキンソン病患者における音楽療法の効果は, 運動症状においては主に歩行障害, 発声障害等の改善に, 非運動症状においては, 睡眠・覚醒障害, 抑うつ, 認知機能低下等の改善にあるとされる。近年, 運動症状以上に非運動症状の進行もQOL低下の大きな要因になることが明らかとなり, 音楽療法が運動症状だけでなく非運動症状の改善をもたらす点でも重要と考えられる。非運動症状の改善に着目し, 受動的音楽療法の効果を検証する。

【方法】入院中および外来通院中のパーキンソン病患者 (3~5名) において受動的音楽療法 (個別ないし集団) を施行し, ①唾液中の分泌型IgA (免疫学的指標) および②心電図 (CV_{R-R}) による交感神経活動性 (LF/HF) や副交感神経活動性 (HF) (電気生理学的指標) の客観的指標と, ③PDQ-39 (健康関連の生活の質; HRQOL) の指標 および④STAI (情緒・気分の指標) の主観的・心理的指標とを用いて, 評価を行った。

【結果】客観的指標では, 唾液中の分泌型IgAの増加や副交感神経活動性 (HF) の亢進, ならびに主観的・心理的指標では, HRQOLの改善や不安・抑うつ等の軽減のそれぞれ傾向がみられた。

【結論】パーキンソン病患者において受動的音楽療法は, 非運動症状の改善をもたらすことによりQOLを向上させ得ることが示唆された。

P(e)-011-1★

Neurovascular Complications of Sickle Cell Disease: Imaging Manifestations

¹the department of Radiology, Boston Medical Center, Boston University School of Medicine. ²the department of Otolaryngology, Head and Neck surgery, Boston Medical Center, Boston University School of Medicine. ³the department of Radiology, Jichi Medical University School of Medicine
 ○Chie Asai¹, Akifumi Fujita^{1,3}, Memi Watanabe¹, Osamu Sakai^{1,2}

[purpose] Sickle cell disease (SCD) is a monogenic disease, commonly seen in African-American population, and characterized by an abnormal Hb molecule, HbS. Stroke is one of the serious complications of SCD. Traditionally, small-vessel occlusion was considered to underlie the strokes. But progressive involvement of major cerebral vessels has become recognized as the principal responsible factor. The purpose of this study is to discuss imaging findings of neurovascular complications of SCD with the pathophysiology. [Methods] 89 SCD patients who underwent CT or MRI/MRA of head and neck in 2004-2008 were enrolled in this review. Initial and follow-up imaging studies were reviewed. We recorded imaging findings of cerebral ischemia, infarct and hemorrhage, and vascular abnormalities such as arterial stenosis/occlusion. We also recorded extracranial abnormalities.

[Results] Cerebral infarct commonly occurred in the watershed area with associated arterial stenosis/occlusion and moyamoya-like-changes. Extracranial manifestations included diploic space expansion, bone infarction, subperiosteal hemorrhage, osteomyelitis, arterial stenosis/elongation/aneurysmal change. Inner ear involvement such as labyrinthine hemorrhage and labyrinthitis ossificans was noted.

[Conclusion] Retrospective review of CT and MRI/MRA in SCD patients revealed various common and uncommon imaging findings intracranially and extracranially. Although SCD is extremely rare in Japan, we should be familiar with this entity and imaging findings of its neurovascular complications, particularly in the era of globalization.

P(e)-011-2

Intimal hyperplasia in the intracranial arteries of CADASIL

Department of Neurology, Graduate School of Medical Sciences, Kumamoto University

○Albert Newton, Akihiko Ueda, Akihito Nagatoshi, Mitsuharu Ueda, Yukio Ando

Purpose: Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) is intracranial small vessel disease. Recently, a few reports showed involvement of intracranial large arteries. However, these reports have not shown the pathologic findings of intracranial large artery involvement and the pathogenesis of intracranial large artery involvement. In this study, we took attention to intimal hyperplasia, which precedes atherosclerotic lesions. The purpose of this study is to examine the pathogenesis of intracranial large artery involvement.

Methods: We used autopsy samples of two CADASIL cases (62 M, Notch3 R133C mutation and 62 M, Notch3 R449C mutation). We performed immunohistochemistry, using anti-Notch3 ectodomain antibodies and actin smooth muscle cells. We also performed histochemistry, using Victoria Blue staining for internal elastic lamina of arteries.

Results: Pathologic findings of small arterial granular degeneration were seen in the leptomeningeal arteries in two cases. They were mainly distributed over the small arteries, not large arteries. Pathologic findings of intimal hyperplasia were also seen in the leptomeningeal arteries in two cases. They were distributed over the small arteries and large arteries.

Conclusion: Intimal hyperplasia in the intracranial arteries may lead to involvement of intracranial large arteries.

P(e)-011-3★

Cerebrovascular distribution of the Notch3 ectodomain and GOM in CADASIL

¹Department of Regenerative Medicine and Tissue Engineering, National Cerebral and Cardiovascular Center, ²Institute for Ageing and Health, Newcastle University, ³Laboratory of Research Advancement, National Center for Geriatrics and Gerontology, ⁴Department of Stroke and Cerebrovascular Diseases, National Cerebral and Cardiovascular Center
 ○Yumi Yamamoto¹, Lucinda Craggs², Atsushi Watanabe³, Masafumi Ihara⁴, Raj Kalaria²

CADASIL is the most common form of vascular dementia (VaD) associated with deposition of granular osmiophilic material (GOM). Due to its localization and the vast amount of deposits in the vasculature, its involvement in CADASIL pathogenesis has been speculated. However, the composition of GOM remains largely unknown.

Aims: The aim of the study was to verify the previous reports by identifying the location of Notch3 ectodomain (N3ECD) accumulation in the CADASIL cerebrovasculature. Further, we tested the existence of other Notch-related proteins in GOM in order to provide an insight into its formation mechanism.

Methods: For the screening of Notch 3 accumulation specificity, the following cases were used: 9 CADASIL, 8 young controls, 6 old controls, 7 young VaD and 7 old VaD cases. Brain sections were immunohistochemically stained with an antibody against N3ECD, Jagged-1, Delta-1, Delta-4 and ubiquitin. The detailed localization of the proteins was further examined by immunogold electron microscopy.

Results: Granular N3ECD immunoreactivity was exclusively found in the wall of capillaries, arterioles, arteries and meninges in CADASIL, but not in controls. We also observed several perivascular cells with vacuoles containing N3ECD-positive GOM. Neither Jagged-1, Delta-1, Delta-4 nor ubiquitin were located within GOM.

Conclusion: The extensive distribution of N3ECD-GOM complexes within cerebrovasculature of CADASIL patients suggests that NOTCH3 fragments are major components of GOM deposits, which may be eliminated via perivascular routes.

P(e)-011-4

Isolated cortical vein thrombosis in Taiwan: Clinico-radiological characteristics

¹Section of Neurology, Department of Internal Medicine, Far Eastern Memorial Hospital, New Taipei, Taiwan. ²Department of Neurology, Neurological Institute, Taipei Veterans General Hospital, Taipei, Taiwan. ³Department of Neurology, National Yang-Ming University School of Medicine, Taipei, Taiwan
 ○Yu-Chen Cheng¹, Siupak Lee¹, Tzu-Hsien Lai^{2,3}

Purpose

To investigate the clinical characteristics of isolated cortical vein thrombosis in Taiwan

Background

Isolated cortical vein thrombosis (ICVT) without sinus involvement is uncommon conditions and difficult to diagnose.

Methods

We retrospectively reviewed the medical records of all 3 patients discharged from our hospital with a diagnosis of isolated cortical vein thrombosis from January 2010 to December 2012. Brain magnetic resonance imaging (MRI) and angiography were performed in all patients. We evaluated their treatment and outcomes.

Results

Three female patients (mean age 35 years; range, 30-40 years) were included. All presented with focal neurologic deficits. Headache was noted in two of three patients. None of the patients have seizure attacks. Brain MRI demonstrates T2-weighted/FLAIR parenchymal hyperintensities involving the cortical-subcortical regions around the ICVT. Angiography showed isolated cortical vein thrombosis without sinus involvement. Clinical outcomes were uniformly good, despite variable treatment strategies.

Conclusion

The results of our study shows that isolated cortical vein thrombosis have distinct clinical characteristics and neuroradiologic findings. The outcome of the patients was good and the treatment options are discussed.

P(e)-011-5

Ischemic Stroke Associated with Unruptured Intracranial Aneurysms

Department of Neurology, People's Hospital of Jiangxi Province, Nanchang

○Lingfeng Wu, Cao Wenfeng, Zhang Kunnan, Zhang Ji, Wu Xiaomu

Purpose: To determine the imaging, clinical characteristics and treatment methods in cases involving ischemic stroke associated with unruptured intracranial aneurysms. **Method:** We identified all available patients with intracranial unruptured aneurysms and ischemic stroke in our hospital, using International Classification of Diseases-9th Revision codes. The radiographic studies and clinical data were reviewed retrospectively to determine the aneurysm's mean maximal diameter, location, morphology, relation to involve cerebral ischemic events and the selection of treatment strategy in these patients. **Result:** Of the 12 patients reviewed, three had more than one unruptured aneurysm, others had one unruptured aneurysm. The mean maximal diameter was 5.1mm (range, 2-12.2mm). 9 aneurysms were small (<5mm), 7 aneurysms were middle (5-10mm), 1 aneurysms were large (11-25mm). Aneurysms were located in anterior circulation (n=11), posterior circulation (n=6). The morphology of aneurysms was saccular (n=7), Irregular (n=8) and dissecting (n=2). 3 cases of unruptured aneurysms may be associated with cerebral ischemic events. Endovascular treatment of unruptured intracranial aneurysms were performed in 3 cases and the 6-month outcome was good. **Conclusion:** Small and middle unruptured aneurysms were more commonly diagnosed in patients with ischemia stroke. The majority of unruptured aneurysms were located in anterior circulation. Aneurysm may be the cause of cerebral ischemic events. Endovascular treatment of unruptured intracranial aneurysms has low procedural mortality and morbidity rates.

P(e)-012-1

Effect of Lenti-SM22alpha-p27-EGFP on vascular smooth muscle cells proliferation

Department of Neurology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, P.R. China

○Xiang Luo, Liang Jing, Wei Wang

Rationale: In-stent restenosis remains an important problem after the implantation of drug-eluting stent which is due to non-selective intervention of neointima formation and reendothelialization. **Objective:** It is highly desirable to selectively inhibit unwanted vascular smooth muscle cell (VSMC) proliferation without unintended inhibition of salutary reendothelialization.

Methods and Results: We used a smooth muscle-specific promoter SM22alpha to achieve VSMC-targeted expression of a cell-cycle inhibitor p27 in a recombinant lentiviral vector. p27 could be selectively over-expressed under the control of SM22alpha promoter in VSMCs and effectively inhibited cell proliferation by cell cycle arrest in G0/G1. The SM22alpha-p27 lentiviral vector was more effective than paclitaxel in inhibiting VSMCs proliferation. In a rat carotid artery balloon injury model, the delivery of Lenti-SM22alpha-p27 in vivo significantly decreased intima/media (I/M) ratio and inhibited restenosis on day 28 after the balloon injury. Moreover, the repair of injured endothelium, reendothelialization of the carotid artery wall, was not affected by the smooth muscle cell-specific expression of p27. **Conclusion:** Recombinant lentiviral vector driven by SM22alpha promoter could effectively infect and selectively over-expression p27 protein in vessel smooth muscle cell, leading to the inhibition of intimal hyperplasia without compromising endothelial repair.

P(e)-012-2

BMSCs transplantation through different routes after cerebral ischemia in rats

Department of Neurology Jiangxi Provincial People's Hospital
 ○Hong L. Zhang, Kun N. Zhang, Shi M. Liu, Dan He, Xiao M. Wu

Purpose: We injected bone marrow mesenchymal stem cells (BMSCs) into rats after transient middle cerebral artery occlusion (MCAO) model through different routes, then to investigate the therapeutic effect and the detailed mechanisms.

Methods: BMSCs were infused into rats through intraarterial(n=9), intravenous(n=8), or intracerebral routes(n=8) at day 7 after MCAO model. Control animals (n=18) received only the vehicle. Neurological function was assessed at post-ischemic days (PIDs) 1, 7, 14, 21, 28 and 35 using behavioral tests.

Results: There was a significant recovery of behavioral tests (mNSS test and adhesiveness test) in intraarterial, intravenous, and intracerebral group, furthermore, such therapeutic effects in intraarterial group were more obvious than intravenous and intracerebral groups. BMSCs treatment enhanced the axon-myelin remodeling in the area of corpus callosum and the corpus striatum in the ipsilateral hemisphere. The expressions of SYN, Ki-67, GFAP, VEGF in ischemic border zone were significantly increased, the expression of Nogo-A was significantly decreased, nevertheless, the number of NSE-positive cells, the infarct volume and the thickness of glial scar were no significant difference. Moreover, intraarterially transplanted BMSCs significantly upregulated the expression of SYN, Ki-67 and reduced the expression of Nogo-A.

Conclusions: The treatment of cerebral ischemia transplanted with BMSCs via different routes significantly improved neurologic function, and the degree and speed of neurologic functional recovery in intraarterial way was the best.

P(e)-012-3★

BMP-4 expression by immature pericytes correlates with white matter damage.

¹Department of Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine, ²Department of Human Health Sciences, Kyoto University Graduate School of Medicine, ³Department of Stroke and Cerebrovascular Diseases, National Cerebral and Cardiovascular Center Hospital, ⁴Laboratory of Neurogenesis and CNS Repair, Institute for Advanced Medical Sciences, Hyogo College of Medicine
 ○Maiko Uemura^{1,2}, Masafumi Ihara³, Takayuki Nakagomi⁴, Matsuyama Tomohiro⁴, Ayae Kinoshita², Ryosuke Takahashi¹

[Introduction] Signaling abnormalities in transforming growth factor β 1 (TGF β 1) are thought to play a detrimental role in CARASIL, a hereditary vascular cognitive impairment (VCI). Other members of the TGF β superfamily are bone morphogenic proteins (BMPs), among which BMP-4 is known to promote atherogenic changes, induce white matter (WM) damage in neonatal hypoxia-ischemia, and suppress differentiation of oligodendrocyte progenitor cells (OPCs). However, the precise role of BMPs in sporadic VCI still remains unknown.

[Methods] We evaluated post-mortem frontal lobe tissue from 7 VCI, 6 Alzheimer's disease (AD), and 6 age-matched disease controls. Brain sections were immunostained for TGF β 1 and brain-expressed BMPs (BMP-2, BMP-4, BMP-6, BMP-7, and BMP-9), two pericytes markers, platelet derived growth factor receptor β (PDGFR β) and α smooth muscle actin (α SMA), and an OPC marker PDGFR α . Besides, luxol fast blue staining was conducted to estimate myelin attenuation. [Results] The expression of BMP-4 was significantly upregulated in VCI compared to AD or disease controls specifically in the WM. BMP-4 preferentially colocalized with PDGFR β than α SMA, suggesting the BMP-4 expression in immature pericytes. The greater expression of BMP-4 was associated with severe myelin loss and loss of OPCs in the WM.

[Conclusions] Our neuropathological findings suggest that cerebral hypoperfusion induces BMP-4 expression in immature pericytes and thereby suppresses OPC differentiation and myelination in VCI. Regulation of BMP-4 signaling has the potential as treatment strategy for VCI.

P(e)-012-4

A POTENT PROTECTIVE ROLE OF SIRT1 AGAINST CHRONIC CEREBRAL HYPOPERFUSION

¹Department of Regenerative Medicine and Tissue Engineering, National Cerebral and Cardiovascular Center, ²Department of Pathology, National Cerebral and Cardiovascular Center, ³Human Brain Research Center, Kyoto University Graduate School of Medicine, ⁴Department of Stroke and Cerebrovascular Diseases, National Cerebral and Cardiovascular Center, ⁵Department of Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine, ⁶Division of Biological Science, Nagoya University Graduate School of Science
 ○Yorito Hattori¹, Yoko Okamoto², Yumi Yamamoto¹, Naoya Oishi³, Kazuyuki Nagatsuka⁴, Ryosuke Takahashi⁵, Hidenao Fukuyama³, Makoto Kinoshita⁶, Masafumi Ihara⁴

Background: SIRT1 is the mammalian homologue of yeast silent information regulator-2, a member of the sirtuin family of protein deacetylases which have gained increasing attention as mediators of lifespan extension in several model organisms. Previous reports have suggested a protective role of SIRT1 in neurodegenerative diseases and cardiac ischemic/reperfusion injury. We here examined whether SIRT1 is protective against chronic cerebral hypoperfusion in rodents.

Methods and Results: Sirt1-Tg mice under the control of mouse prion promoter and their wild-type littermates were subjected to bilateral common carotid artery stenosis (BCAS) using external microcoils. Sirt1-Tg mice at one month after BCAS showed significantly less impairment in the white matter integrity (Klüver-Barrera staining), and the spatial working memory (8-arm radial maze test) compared to the wild-type littermates. Laser speckle flowmetry showed significant preservation of cerebral blood flow (CBF) in the Sirt1-Tg mice compared to the wild-type littermates following BCAS. Prior administration of eNOS-inhibitor, cavitratin, abolished the above CBF-preserving effect of Sirt1-Tg mice, suggesting that eNOS had a direct role in the CBF preservation by SIRT1. Intra-peritoneal administration of SIRT1 activator, resveratrol, significantly preserved CBF after BCAS compared to the vehicle administration.

Conclusion: These results suggest that SIRT1 is a promising therapeutic strategy against cerebral hypoperfusion due to the antioxidative activity, the eNOS-associated vasodilation, and the resultant CBF preservation.

P(e)-013-1

Correlative factor analysis for high risk syndrome for NMO turning to NMO

Department of Neurology, the fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, HeBei, China 050011
 ○Feng-Jun Mei

[Abstract] Purpose: To explore correlative factor for high risk syndrome for neuromyelitis optica (NMO) turning to NMO. **Methods:** Twenty-six patients with high risk syndrome for NMO were included in author's hospital from Jul 2007 to Sept 2013. Clinical manifestation, Brain and spinal cord MRI characteristics and visually evoked potential (VEP) were retrospectively analyzed. Serum NMO-IgG level was detected with Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA). **Results:** (1) All the patients were followed up for 0.5 to 6 years. 21 patients with high risk syndrome for NMO developed into NMO, the others were still high risk syndrome for NMO including 2 with optic neuritis (ON) and 3 with transverse myelitis (TM). (2) NMO-IgG positive rate was 71.43% (15/21) in the NMO group. VEP abnormal rate was 57.14% (12/21). (3) Multifactor analysis indicated that NMO-IgG positive, VEP abnormality, longitudinal spinal lesion and EDSS were correlative factors of high risk syndrome for NMO turning to NMO. **Conclusion:** NMO-IgG positive, VEP abnormality, typical spinal cord injury >3 segments and EDSS are valuable to predicate high risk syndrome for NMO turning to NMO.

[Key Word] high risk syndrome for neuromyelitis optica, neuromyelitis optica, correlative factor

P(e)-013-2

Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder(NMOSD) with SLE in a 52 year-old Filipino

St. Luke's Medical Center
 ○Aleck Talamera, Ty Alekzander F. Talamera

Introduction: NMO is a rare autoimmune demyelinating disease characterized by optic neuritis and longitudinally extensive transverse myelitis with brain sparing. The discovery of NMO-specific immunoglobulin paved for clearer diagnostic guideline and recognized the relationship of NMO with autoimmune disorders, thus introducing the concept of NMO spectrum disorders (NMOSD). **Case:** 52-year old Filipino presented with diplopia, vomiting, vertical and horizontal nystagmus and progressive bilateral asymmetric motor weakness, sensory loss and bowel and bladder dysfunction. Contrast-enhanced MRI of the brain and spine showed non-enhancing T2 and FLAIR hyperintensities over dorsal medulla, C2-C3, T9-T11 segments. CSF studies, paraneoplastic panel, NMO IgG, flow cytometry, were unremarkable. Lupus panel was positive. She underwent methylprednisolone 1gram infusion for five days but condition deteriorated to quadriplegia with complete incontinence. She underwent plasmapheresis for five cycles followed by cyclophosphamide infusion for five cycles plus prednisone 40mg daily. Sensorimotor function, bowel and bladder control improved. Six months after starting treatment, she regained full functional recovery.

Conclusion: In a patient presenting with simultaneous or sequential bilateral optic neuritis with normal brain MRI, or with MRI lesions not typical of MS, NMO should be highly suspected. The index of suspicion further increases when ON is accompanied by severe, rapidly progressive myelitis with longitudinally extensive MRI white matter hyperintensities spanning 3 segments or more.

P(e)-013-3

MRI findings in optic neuritis: NMO spectrum disorder versus multiple sclerosis

¹Department of Neurology, Tohoku University School of Medicine, Sendai, Japan, ²Department of Diagnostic Radiology, Tohoku University School of Medicine, Sendai, Japan
 ○Kazuhiro Kurosawa¹, Tatsuro Misu¹, Yasuko Tatewaki², Shunji Mugikura², Shuhei Nishiyama¹, Douglas Sato¹, Hiroshi Kuroda¹, Toshiyuki Takahashi¹, Ichiro Nakashima¹, Kazuo Fujihara¹, Shouki Takahashi², Masashi Aoki¹

PURPOSE: To compare systematically the imaging studies of optic neuritis (ON) in our consecutive cases of aquaporin 4 (AQP4) antibody positive neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) versus multiple sclerosis (MS). **METHODS:** We enrolled 30 cases of NMOSD and 9 cases of MS manifesting acute ON in NMOSD (n= 40) or MS (n= 23) at Tohoku University Hospital during the period from 2003 to 2013. Inclusion criteria are as follows: 1. Resolution of MRI is 1.5 or 3.0 tesla. 2. There is a Gd-enhanced part of ON responsible for the visual symptom. 3. The MRI scan had been taken within 4 weeks from the onset. 4. The AQP4-antibody test was performed. We retrospectively studied the lesion localization and the pattern of abnormal intensity of optic nerves on orbital and brain MRI in Gd-enhanced T1WI, STIR, and FLAIR images. We categorized the Gd-enhanced lesions into 6 locations including retrobulbar, intraorbital, optic canal, intracranial, chiasma and optic tract, and we compared each distribution between NMO and MS by chi-square test (p < 0.05). **RESULTS:** Intraorbital lesions were relatively well observed in MS (80%), compared with NMOSD (58%), in contrast the chiasmal lesion were more common in NMOSD (33%) than in MS (11%). However, there is no statistical difference of each categorized 6 types between two diseases. There were 5 cases of optic perineural Gd-enhancement and 3 cases of bilateral optic tract lesions at the level of hypothalamus (FLAIR images), observed only in NMOSD but in MS. **CONCLUSION:** The MRI findings may be useful to distinguish NMOSD-ON from MS-ON.

P(e)-013-4

The effect of Neuromyelitis optica (NMO)-IgG at the Blood-Brain Barrier

¹Neuroinflammation Research Center, Cleveland Clinic, ²Neurology and Clinical Neuroscience, Yamaguchi University, ³Laboratory Medicine and Pathology, Mayo Clinic
 ○Yukio Takeshita^{1,2}, Birgit Obermeier¹, Anne Cotleur¹, Fumitaka Shimizu², Yasuteru Sano², Kryzler Thomas³, Vanda Lennon³, Takashi Kanda², Richard Ransohoff¹

[Background] Neuromyelitis optica (NMO), an autoimmune inflammatory astrocytopathy, is caused by antibodies to the astrocyte water channel aquaporin 4 (AQP4). The IgG plasma fraction of NMO patients (NMO-IgG) contains AQP4 antibodies. It remains uncertain how NMO-IgG affects endothelial cells and astrocytes across the blood brain barrier (BBB).

[Aim] We established *in vitro* static and flow based BBB models incorporating a conditionally immortalized human brain microvascular endothelial cell line (EC) and human astrocyte cell lines with (A4) or without (A) AQP4 expression. We examined effects of NMO-IgG at vascular (EC) or intrathecal (A or A4) side of BBB.

[Method] EC/A4 or EC/A were co-cultured on the each side of a membrane. Cells were activated with TNF- α / IFN- γ and then exposed to NMO-IgG. We evaluated EC function, chemokine expression and leukocyte migration. We screened A4 and A pre-exposed to NMO-IgG for cytokines and chemokines.

[Results] Vascular application of NMO-IgG activated EC and elevated IgG accumulation in EC/A4 and EC/A. Intrathecal application decreased barrier function and increased chemokine expression and leukocyte migration in EC/A4. NMO-IgG selectively induced IL-6 in A4 but not A cultures. IL-6 application decreased barrier function and increased chemokine expression in EC.

[Conclusion] These results indicate that 1) there are NMO-IgG factors aside from AQP4 antibodies, which directly activate EC and increase IgG accumulation; and 2) intrathecal NMO-IgG induces IL-6 in astrocytes via AQP4 to decrease barrier function and increase leukocyte migration.

P(e)-014-1

Comparison between ocular and generalized myasthenia gravis in Japan

¹Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, ²Department of Neurology, Tokyo Medical University, ³Department of Neurology, Hanamaki General Hospital, ⁴Department of Neurology, Keio University School of Medicine, ⁵Sapporo Medical University School of Health Sciences, ⁶Nagasaki Institute of Applied Science
 ○Hiroyuki Murai¹, Masayuki Masuda², Kimiaki Utsugisawa³, Yuriko Nagane³, Shigeaki Suzuki⁴, Tomihiro Imai⁵, Masakatsu Motomura⁶, Jun-ichi Kira¹

Objective: To clarify the characteristics of ocular and generalized myasthenia gravis (MG) in Japan. **Methods:** The total of 640 consecutive MG patients in 11 neurological centers were divided into ocular and generalized form. Ocular MG was defined when symptoms confined to ptosis or diplopia for more than two years. Basic information including age at onset, gender, classification, severity scale scores, quality of life (QOL) scale, positivity for anti-AChR and anti-MuSK antibodies, as well as treatment-related information including MGFA post-intervention status, current prednisolone (PSL) dose, maximum PSL dose, latest one-year dose of PSL, use of immunotherapies were evaluated in both ocular and generalized MG. **Results:** Ocular MG showed a significantly higher proportion of female, higher age at onset, lower severity scale score and QOL scores than generalized MG. There was no difference in positivity for anti-AChR antibodies between the groups. Anti-MuSK antibody was never positive in patients with the ocular form. In addition, current dose, maximum dose and total dose of PSL during the last one year were all significantly lower in ocular MG than in generalized MG. MGFA post-intervention status revealed that minimal manifestations (MM) or better status with 5 mg or less PSL (5 mg MM) accounted for 61.0% of ocular MG but only 38.8% of the generalized group achieved this category. **Conclusion:** Ocular MG was common in late-onset MG and required less immunotherapy compared to generalized MG.

P(e)-014-2

Association of other autoimmune diseases in patients with myasthenia gravis

Department of Neurology, Kameda Medical Center
 ○Hidehiro Shibayama, Hajime Yano, Yuhki Yamamoto, Seiji Kaji, Daisuke Nishida, Yousuke Namba, Fumiaki Katada, Susumu Sato, Toshio Fukutake

Background Patients with myasthenia gravis (MG) occasionally accompany other diseases with (supposed) autoimmune pathogenesis but its frequency and characteristics have not been fully elucidated. **Patients & Methods** Medical records of MG patients diagnosed & treated between April 1995 and November 2013 were retrospectively reviewed. **Results** Eighty-four patients (age at onset, 2-87 years-old) were identified, of which 26 were male and 58 were female, 36 ocular and 48 systemic, 27 with thymoma, 10 seronegative (double negative 2, positive MuSK 1). Autoimmune diseases have been recognized before, at the time, or after presentation as MG in 20 cases (24%) who were all seropositive. They are Hashimoto disease (5 cases, one with encephalopathy), systemic lupus erythematosus (3), nephrotic syndrome (2), and each single case of autoimmune Factor VIII deficiency, erythroderma + cardiomyositis, Graves disease, interstitial pneumonitis, polymyositis, rheumatoid arthritis, adrenal insufficiency, pernicious anaemia, autoimmune hepatitis, type 1 diabetes mellitus. Their occurrence seems not related to MG phenotype, patient's age or sex, or presence of thymoma. Except for 2 patients manifesting polymyositis or autoimmune hepatitis at the same time with MG, activity of their MG and associated diseases have occurred at different times. **Conclusion** About one-fourth of MG patients complicate other (supposed) autoimmune diseases in their life-time. Therefore, in their long-term management, especially with immunomodulatory drugs, constant attention should be paid to their whole immunological status.

P(e)-014-3

GABA-A receptor impairment in cerebellar ataxia with anti-GAD antibodies

¹First Department of Medicine, Hamamatsu University School of Medicine, ²Department of Biofunctional Imaging, Medical Photonics Research Center, Hamamatsu University School of Medicine
 ○Yasushi Hosoi¹, Makiko Sakao¹, Satoshi Kono¹, Tatsuhiro Terada², Hirotsugu Takashima¹, Takashi Konishi¹, Yasuomi Ouchi², Hiroaki Miyajima¹

[Background] Antibodies against GAD(GAD-Abs) are associated with cerebellar ataxia which is refractory to treatment with GABAergic drugs. To investigate GABAergic neuronal system in vivo, we assessed combined PET study with [¹¹C]-flumazenil(FMZ) and [¹⁸F]-fluorodeoxyglucose(FDG) in the three patients with cerebellar ataxia with GAD-Abs.**[Methods]** GABA-A receptor function was investigated using FMZ which is a selective GABA-A receptor ligand, while FDG-PET using a three-dimensional stereotactic surface projection analysis was performed to estimate the metabolic rates of glucose(MRGlc) in the patients.**[Results]** GABAergic drugs showed no efficacy for cerebellar ataxia in all the patients who displayed a significant decrease of FMZ binding in the cerebellum. No MRGlc decrease in the cerebellum was found in the two patients who presented amelioration of cerebellar ataxia by the IVIG therapy, whereas a significant MRGlc decrease in the cerebellar hemisphere was observed in the other patient who showed severe cerebellar atrophy on magnetic resonance images and no efficacy to the IVIG therapy.**[Conclusions]** The decreased FMZ binding indicated cerebellar GABA-A receptor impairment which may be due to either neuronal cell loss demonstrated by the decreased MRGlc or dysfunction in GABAergic neuronal inhibition. Although GAD-Abs has been postulated to prevent the synthesis of GABA resulting in decreased GABAergic transmission, the GABA-A receptor impairment may play another pathogenic role in cerebellar ataxia associated with GAD-Abs resulting in refractory to GABAergic drugs therapy.

P(e)-014-4

The Clinical and Pathological Analysis of the non-necrotic Fasciitis

¹The First Hospital of Shijiazhuang City, ²The Third Hospital of HeBei Medical University
 ○Li Mei¹, Hu Jing², Li Jiamin¹

Purpose: Investigate the clinical and pathological characters of non-necrotic fasciitis. **Methods:** 1) 20 patients with the possible inflammatory myopathy, 2) open skeletal muscle and fascia biopsies, 3) frozen specimens series sections, pathological analysis by HE histochemical stains and anti-CD4+T and anti-CD8+T lymphocytic cell monoclonal antibody immunohistochemistry stains. **Results:** 1) There are a lot of inflammatory cells infiltrate in the muscle fibers and fasciae in 10 cases, and degenerating, necrotic fibers are observed. 2) The other 10 cases, the inflammatory cells only are showed in the fasciae, endomysium and perimysium, except the muscle fiber. 3) CD8+T lymphocytic cell is positive, CD4+T lymphocytic cell is negative in all cases. **Conclusion** The inflammatory cells of inflammatory myopathy always selectively or simultaneously infiltrate in fascia, Skeletal muscle and fascia biopsies is a major method to final diagnose on the fasciitis.

[Key Words] Fasciitis; Fasciae; CD4+T lymphocytic cell; CD8+T lymphocytic cell

P(e)-015-1

Aspirin may contribute to ALS: a total population-based case-control study

¹Department of Public Health, Kaohsiung Medical University, Kaohsiung, Taiwan, ²Neurology, Neurological Institute, Taipei Veterans General Hospital and National Yang-Ming University, Taipei, Taiwan
 ○Charles Tzu-Chi Lee¹, Ching-Piao Tsai²

Purpose: The aim of this study was to screen whether any drug has potential contribution on amyotrophic lateral sclerosis (ALS) by conducting a total population-based case-control study in Taiwan.

Methods: A total of 929 patients with newly diagnosed ALS who had a severely disabling disease (SDD) certificate between January 1, 2002 and December 1, 2008 comprised the case group. These cases were compared with 9290 gender-, age-, residence-, and insurance premium-matched controls. Drug use by each Anatomical Therapeutic Chemical code (ATC-code) past 2 to 5 years of ALS diagnosis date was analyzed using conditional logistic regression model. False Discovery Rate (FDR) adjusted p value was reported to avoid the inflating false positives.

Results: Two hundred and twenty-six from 1,336 compounds were included in the screening analysis since their use cases more than 30 in our database. Without controlling steroid use, analysis failed to find any compound negatively associated with ALS risk by FDR criteria. After controlling steroid use, we found following potential contribution compound: aspirin, diphenhydramine (one of antihistamines) and mefenamic acid (one of NSAIDs). A multivariate analysis included above candidate compounds showed independent negatively associated with ALS risk only on aspirin with steroid use controlled. The potential contribution of aspirin on ALS was predominately in females and aged more than 65 years.

Conclusion: The results of this study suggest that aspirin use may reduce the risk of ALS controlling diphenhydramine, mefenamic acid and steroid use.

P(e)-015-2

Tracheostomy and mechanical ventilation in Japanese patients with ALS

¹Osaka Medical college, ²Suita Saiseikai hospital, ³Seikeikai General Hospital
 ○Fumiharu Kimura¹, Muneyoshi Tagami², Hideto Nakajima¹,
 Shimon Ishida¹, Takafumi Hosokawa¹, Kazushi Yamane¹,
 Kiichi Unoda¹, Takahiko Hirose¹, Hiroki Tani³, Shin Ota¹

OBJECTIVE: To evaluate the incidence of tracheostomy/mechanical ventilation, background factors influencing on decision-making and survival via tracheostomy in Japanese amyotrophic lateral sclerosis patients between 1990 and 2010.

METHODS: A survival data until tracheostomy or death could be obtained from 160 patients. Fifty-two patients (33%) underwent tracheostomy/mechanical ventilation.

RESULTS: Tracheostomy/mechanical ventilation prolonged median survival (74 months vs NIPPV 48 months vs non-ventilation support group, 32 months; $p < 0.001$). The ratio of tracheostomy/mechanical ventilation in patients >65 years old was significantly increased after 1999 (27%) compared to before (10%, $p = 0.002$). Cox proportional modeling confirmed that age ≥ 65 years was advantageous for long survival after tracheostomy. In univariate logistic regression analysis, factors related to the decision to perform tracheostomy: patients under 65 years old; greater use of non-invasive positive pressure ventilation; presence of a spouse; shorter interval between onset and diagnosis / tracheostomy; and preserved lower motor neuron function. On multivariate logistic regression analysis, age, shorter duration until tracheostomy and presence of a spouse were independently associated with the adoption of tracheostomy.

CONCLUSIONS: Tracheostomy/mechanical ventilation is a well established procedure which is frequently used in Japan. Various factors impact the decision of patients. The present study provides suggestive data for clinicians and family members to best support patient's decision-making process.

P(e)-015-3

A High-Resolution Melting Analysis test for Carrier of Spinal Muscular Atrophy

¹Cheng Hsin General Hospital, Taipei, Taiwan, ²School of Medicine, National Yang-Ming University, Taipei, Taiwan, ³The Neurological Institute, Taipei Veterans General Hospital, Taipei, Taiwan
 ○Kai-Chen Wang^{1,2,3}, Ching-Piao Tsai^{2,3}

Purpose: Spinal muscular atrophy (SMA) is a common autosomal recessive disorder in humans, caused by the homozygous absence of the survival motor neuron gene 1 (SMN1). SMN2, a copy gene, influences the severity of SMA. Several assays have been described for molecular diagnosis or carrier screening of SMA. A newly developed tool based on a high-resolution melting analysis (HRMA) that enables high-throughput screening without sophisticated protocols and high costs reveals itself to be powerful.

Methods: We evaluate the performance of a HRMA-based kit for a carrier-screening test of SMA that was designed to detect the substitution of a single nucleotide in SMN1 exon 7. Carriers are identified in 453 participants by quantifying the SMN1 gene and compared with denaturing a high-performance liquid chromatography (DHPLC) assay.

Results: An HRMA-based kit had a higher sensitivity (100%) for carrier-testing than a DHPLC assay (93%), with the added advantage that some homozygous sequence alterations could be identified. One carrier having one copy of SMN1 and one copy of SMN2 was substantiated by an HRMA and subsequently confirmed by a multiple ligation-dependent probe amplification (SMN1/SMN2 = 1:1) and was identified by a DHPLC as SMN1/SMN2 = 2:2. However, the specificity of the HRMA was 99%, resulting from three participants having two copies of SMN1 and three copies of SMN2 identified as SMN1/SMN2 = 1:2.

Conclusion: The HRMA kit is a new, fast, and highly reliable quantitative test for the SMA molecular carrier test.

P(e)-015-4

Motor neuron disease with muscle pathology and follow up

Xuanwu Hospital, Capital Medical University
 ○Hai Chen, Wei Y. Da, Min Wang, Yan Lu, Li Di, Ping J. Jia

Purpose: To explore the relationship of motor neuron disease between clinical symptoms, pathology of muscle and prognosis.

Methods: To analyze the clinical manifestations and pathology of muscle and follow up one to four years.

Results: There were 11 males and 4 females, mean age 48.3 ± 13.0 years old. The first sign was weakness of pars laryngea pharynges muscle with four patients, weakness of upper extremity with seven patients, weakness of lower extremity with four patients. Muscle wasting were obviously in 11 patients. The EMG showed generally neurogenic lesion and muscle biopsy showed neurogenic lesion. Mean Creatine kinase were 259.5 ± 216.1 IU/L. Thyroid gland function of 11 patients were examined, only 1 TSH increased (7.58 uIU/ml). The markers of immunity in 15 patients were normal. The tumor markers of 13 patients were normal. The lumbar puncture of 11 patients were normal, except increased protein with 2 patients (52, 55 mg/dl). The MRI of 8 patients were cervical prolapsed vertebral disc, in addition of 1 normal. The brain MRI of 3 patients were normal, in addition of multiple lacunar infarction in 3 patients. When being in hospital, the mean ALS-FRS-R-S were 30.0 ± 6.0 and follow-up were 21.9 ± 10.1 . The mean live time of patients were 32.7 ± 22.0 months. The death cause of 4 patients were respiratory muscle weakness, while their weakness of proximal limbs were more severe than distal.

Conclusions: The diagnosis of motor neuron disease need synthesize the clinical symptoms, signs and auxiliary examination. The muscle biopsy conduce to distinguish other diseases.

P(e)-015-5

Altered connexins are associated with disease progression in an ALS mouse model

¹Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, ²Department of Neurological Therapeutics, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, ³Department of Neuropathology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

○Yiwen Cui¹, Katsuhisa Masaki¹, Ryo Yamasaki², Shihoko Imamura¹, Satoshi O. Suzuki³, Shintaro Hayashi¹, Shinya Sato¹, Yuko Nagara¹, Mami F. Kawamura¹, Jun-ichi Kira¹

Background and purpose: Non-cell-autonomous motor neuronal death is suggested in a mutant Cu/Zn superoxide dismutase 1 (mSOD1)-mediated amyotrophic lateral sclerosis (ALS) model. Connexins (Cx) form gap junctions (GJs) among glial cells, but its role in ALS has never been investigated. Therefore, we evaluated Cxs expression in mSOD1-transgenic (mSOD1-Tg) mice.

Methods: We evaluated temporal changes in histopathologic immunoreactivity for astrocytic Cx43/Cx30 and oligodendrocytic Cx47/Cx32 at the presymptomatic, symptomatic, and end disease stages, relative to aquaporin-4 (AQP4), glial fibrillary acidic protein (GFAP), myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG), and Nogo-A immunoreactivities. We also performed immunoblotting and real-time polymerase chain reaction (PCR) analyses for Cxs.

Results: Cxs expression was identical between mSOD1-Tg and non-Tg mice at the presymptomatic stage. At the symptomatic and end stages, astrocytic Cx43 and Cx30 were increased, while oligodendrocytic Cx47 and Cx32 were markedly diminished in Nogo-A-positive oligodendrocytes, especially in oligodendrocytes showing SOD1 accumulation, in the anterior horns of mSOD1-Tg mice. Furthermore, immunoblotting revealed a reduction in Cx47 and Cx32 protein in mSOD1-Tg mice at the symptomatic and end stages. Cx47 and Cx32 mRNA were also decreased at these stages.

Conclusion: Our findings indicate that oligodendrocytic and astrocytic gap junction proteins in the anterior horns of mSOD1-Tg mice are profoundly affected at the symptomatic and end stages of ALS, which may ultimately exacerbate motor neuronal death.

P(e)-016-1★

Effect on strength-duration time constant by inhibiting slow potassium current

Tokushima University
 ○Chimeglkham Banzrai, Hiroyuki Nodera, Yoshimitsu Shimatani, Yusuke Osaki, Ryuji Kaji

Objective: Slow potassium current (IKs) in the peripheral nervous system stabilizes axonal excitability. Impairment of IKs thus results in abnormal axonal excitability and is considered to generate fasciculation in ALS. Although blocking of IKs by its antagonist reproduced hyperexcitability, detailed neurophysiological evaluation of blocking IKs in vivo has not been reported.

Method: Axonal excitability testing was performed in vivo in five normal male mice under 1.5% isoflurane anesthesia. Sensory nerve action potentials were recorded orthodromically on the tail. Using TRONDF protocol, axonal excitability was recorded. Barium chloride (20 mg/kg) was administered intraperitoneally. The baseline excitability recording was performed immediately before the injection, followed by post-injection recording for up to 60 minutes.

Result: All the animals survived. After the injection, S2 accommodation by threshold electrotonus was decreased by 62% ($P < 0.05$). Recovery cycle showed that the mean superexcitability was increased from -7.6 to -14.6%, whereas the late subexcitability was decreased (from 9.9% to 1.5%) ($P < 0.05$). Strength-duration time constant (SDTC) also decreased from 0.20 to 0.15 ($P < 0.05$).

Conclusion: In addition to the previously reported excitability changes by direct blockade of IKs, the present study showed decreased SDTC as a consequence of IKs blockade. This pattern of abnormality should be recognized in testing individuals who are suspected to have abnormal nerve excitability.

P(e)-016-2

The mood stabilizer valproate activates human FGF1 gene promoter.

¹Division of Regenerative Medicine, Institute of Cellular and System Medicine, National Health Research Institutes, Miaoli, Taiwan, ²Graduate Program of Biotechnology in Medicine, Institute of Molecular Medicine, National Tsing Hua University, Hsinchu, Taiwan, ³Department of Life Sciences, National Chung Hsing University, Taichung, Taiwan
 ○Chien Yu Kao^{1,2}, Yi-Chao Hsu¹, Jen-Wei Liu^{1,3}, Don-Ching Lee¹, Yu-Fen Chung¹, Ing-Ming Chiu^{1,2,3}

1) Purpose

Valproic acid (VPA) is the primary mood-stabilizing drug to exert neuroprotective effects and to treat bipolar disorder. In clinic, Fibroblast growth factor 1 (FGF1) has been shown to regulate cell proliferation, cell division, and neurogenesis. This study was undertaken to investigate the effect of VPA in activating FGF-1B promoter and neuronal differentiation.

2) Methods

Quantitative real-time PCR was used to assay FGF1B mRNA. We tested the effect of VPA treatment on promoter binding activity of RFX transcription factors by using EMSA. Neuronal differentiation was determined by western blotting for MAP2 and TuJ1.

3) Results

(i) VPA significantly increased the FGF-1B mRNA expression and the percentage of FIBGFP(+) cells; (ii) the increase of FIBGFP expression by VPA involves changes of regulatory factor X (RFX) 1-3 transcriptional complexes and the increase of histone H3 acetylation on the 18-bp cis-element of FGF-1B promoter; (iii) treatments of other histone deacetylases (HDAC) inhibitors, sodium butyrate and trichostatin A, significantly increased the expression levels of FGF-1B, RFX2, and RFX3 transcripts; (iv) treatments of glycogen synthase kinase 3 (GSK-3) inhibitor, lithium, or GSK-3 siRNAs also significantly activated FGF-1B promoter; (v) VPA specifically enhanced neuronal differentiation in FIBGFP(+) embryonic stem cells and NSPCs rather than GFP(+) cells.

4) Conclusion

This study suggested, for the first time, that VPA activates human FGF1 gene promoter through inhibiting HDAC and GSK-3 activities.

P(e)-016-3

Primitive Innate Immunity to CMV Infection in the Developing Fetal Mouse Brain

¹First Department of Medicine, Hamamatsu University School of Medicine, ²Department of Regenerative and Infectious Pathology, Hamamatsu University School of Medicine, ³Department of Biofunctional Imaging, Medical Photonics Research Centre, Hamamatsu University School of Medicine
 ○Makiko Sakao^{1,2}, Hideya Kawasaki², Hirotsugu Takashima¹, Yasushi Hosoi¹, Tatsuhiro Terada^{1,3}, Takashi Konishi¹, Satoshi Kono¹, Toshihide Iwashita², Hiroaki Miyajima¹, Isao Kosugi²

[Background] Cytomegalovirus (CMV) is the leading viral cause of neurodevelopmental disorders in humans. Here we investigated the innate immune responses to CMV infection and their impact on the fetal brain development using a novel mouse model of congenital CMV infection.

[Methods] At 13.5 embryonic day (E13.5), pregnant C57BL/6 mice were intraplacentally infected with MCMV. Placentas and fetal brains were collected at 1, 3 and 5 days post-infection (dpi), and used for immunohistochemistry, plaque assay, FACS analysis and real-time PCR. Each experiment was done using at least three independent animals.

[Results] Viral loads of placenta and fetal brains peaked at 3dpi. MCMV antigens were found frequently in perivascular macrophages (M₀), and then in neural stem/progenitor cells (NSPCs). With the induction of iNOS and pro-inflammatory cytokines, activated M₀/microglia (M_i) infiltrated into the infectious foci. Simultaneously in the uninfected area of MCMV-infected brain, the numbers of meningeal M₀ and parenchymal M_i were increased due to the up-regulated MCP-1-dependant recruitment of their precursors from the blood. MCMV-infected NSPCs did not incorporate BrdU, indicating that viral infection disrupted their self-renewal ability. Furthermore, in MCMV-infected E18.5 brains, the numbers of BrdU-labeled neurons in the cortical plate were widely reduced.

[Conclusions] M₀/M_i are crucial for the innate immunity during MCMV infection of the fetal brain, while their aberrant recruitment and activation may adversely impact on NSPCs, resulting in neurodevelopmental disorders.

P(e)-016-4

EGCG attenuates infrasound-induced neuronal impairment by inhibiting microglia

Xijing hospital, Fourth Military Medical University
 ○Fang Du, Gang Zhao, Ming Shi, Jing Cai

Purpose:Infrasound is a kind of common environmental noise, and can induce the central nervous system (CNS) damage.However, no relevant anti-infrasound drugs have been reported yet. Our recent studies have shown that infrasound resulted in excessive microglial activation rapidly and sequential inflammation. Epigallocatechin gallate (EGCG), a major bioactive component in green tea, has the capacity of protecting against various neurodegenerative diseases via an anti-inflammatory mechanism. However, it's still unknown to date whether EGCG acts on infrasound-induced microglial activation and neuronal damage. Method and Results: We showed that, after 1-, 2- or 5-day exposure of rats to 16Hz, 130dB infrasound (2h/day), EGCG significantly inhibited infrasound-induced microglial activation in rat hippocampal region, evidenced by reduced expressions of Iba-1 (a marker for microglia) and pro-inflammatory cytokines (IL-1 β , IL-6, IL-18 and TNF- α). Moreover, infrasound-induced neuronal apoptosis in rat hippocampal region was significantly suppressed by EGCG. EGCG also inhibited infrasound-induced activation of primary microglia *in vitro* and decreased the levels of pro-inflammatory cytokines in the supernatants of microglial culture, which were toxic to cultured neurons.Conclusion: Our study provides the first evidence that EGCG acts against infrasound-induced neuronal impairment by inhibiting microglia-mediated inflammation, suggesting that EGCG can be used as a promising drug for the treatment of infrasound-induced CNS damage.

P(e)-017-1

Clinical significance of delirium with or without preexisting dementia.

Department of Neurology & Stroke, Saiseikai Yokohamashi Tobu Hospital
 ○Jun Gotoh, Yoshinari Osawa, Yasuhiro Nagashima, Yusuke Kasai, Naoko Ogura, Atsuko Maruyama, Kazuhiro Muramatsu, Michiyuki Maruyama

[Purpose] Delirium is common among elderly patients with or without dementia. In order to enhance the quality and safety of patient care, timely recognition and risk prediction are important at the general hospital settings. [Methods] Retrospective, single-general hospital -based case-series study. We performed weekly delirium-round with multidisciplinary team, including neurologist, psychiatrist, nurse, clinical psychologist, and MSW, according to the consultation request. We made twice a day rounds to observe the fluctuations of cognitive and behavioral symptoms. DSM-V criterion is applied. Clinical characteristics were extracted from medical records. [Results] During observation periods(August-November,2013),fifty-five patients (mean \pm SD age 78.3 \pm 10.0; durations for hospitalization 12.8 \pm 14.3 days)had been diagnosed as delirium. All patients had been asked by nursing staffs because of various bedside problems, which interfered daily care and treatments. Consultations from twelve departments, including emergency medicine, cardiology, surgery, orthopedics. Primary disease were acute MI, Takotsubo cardiomyopathy, sepsis, intestinal perforation, malignancy (stomach, colon, liver, pancreas, prostate, uterus),etc. Eight(15%) were diagnosed as Alzheimer's disease before hospitalization. Eighteen (33%) had prescription including benzodiazepines. [Conclusions] Although delirium is popular among hospitalized elderly patients, it is far difficult to evaluate the underlying dementia properly during acute phase. Delirium risk evaluation for non-neurologist might be needed.

P(e)-017-2

Is the recognition of ambient temperature impaired in patients with dementia?

¹Showa University Northern Yokohama Hospital, ²Kawasaki Memorial Hospital
 ○Toshiya Fukui^{1,2}, Masanobu Uchiyama¹, Hideyo Kasai¹, Ryuta Kinno¹

Backgrounds: Temperature in the summer of 2013 hit the record high. Patients were often found clad heavily in a non-air-conditioned stuffy room without complaints. We conducted this study to test the hypothesis that patients with dementia have defective recognition of ambient temperature.

Methods: We recruited patients with mild to moderate dementias and their caregivers. We directed two questions at both parties:1) is the season of summer generally hot, cold or intermediate?, 2) was the summer of 2013 hot, cold or intermediate for you? Simultaneously, we administered the Revised Hasegawa Dementia Scale (HDSR) to patients. We conducted regression analyses to assess the association between aberrant recognition of current-year temperature and age, gender, diagnosis and the total HDSR score, and then subscores of the HDSR.

Results: Patients included 101 with AD, 22 with DLB, and 9 with miscellaneous dementias; the average age 80.0 (SD 6.2), men 42%, the mean HDSR score 17.1 (6.6). Caregivers were unanimous that summer in 2013 was extremely hot. While 99% of the patients recognized that summer is generally hot, 50% declared that summer of 2013 was of intermediate temperature (AD 52%, DLB 41%, others 44%). Higher age and lower total HDSR score were significant factors of aberrant thermal recognition. When controlled for these factors, lower HDSR subscore for orientation to time was significantly associated.

Conclusions: Regardless the types of dementia, defective thermal recognition may be seen in some elderly patients with lower cognitive levels and poorer orientation.

P(e)-017-3

Relation of rivastigmine level and skinfold thickness after using Exelon patch

¹Department of Neurology, Changhua Christian Hospital, Changhua, Taiwan, ²Center for General Education, Central Taiwan University of Science and Technology, Taichung, Taiwan, ³School of Medicine, Chung Shan Medical University, Taichung, Taiwan, ⁴Graduate Institute of Pharmaceutical Sciences, Kaohsiung Medical University, ⁵Department of Master Program in Neurology, Faculty of Medicine, College of Medicine, Kaohsiung Medical University, Kaohsiung, Taiwan, ⁶Department of Neurology, Kaohsiung Medical University Hospital, Kaohsiung Medical University, Kaohsiung, Taiwan
 ○Kai-Ming Jhang¹, Ta-Cheng Chen^{1,2,3}, Su-Hwei Chen⁴, Wen-Fu Wang¹, Yuan-Han Yang^{5,6}

Purpose

Rivastigmine patches are used extensively in Taiwan. However, little is known about the plasma concentration in relation to the individualized characteristics of patients with Alzheimer's disease (AD). The aim of this study was to examine the relationships between plasma concentrations of rivastigmine and its metabolite, NAP 226-90, demographic characteristics and skinfold thickness.

Methods

Clinically diagnosed AD patients according to the NINCDS/ADRDA criteria who continuously used rivastigmine patches (4.6mg/24h 6cm²) for more than six months were recruited. Plasma concentrations of rivastigmine and NAP 226-90 were measured by capillary electrophoresis together with body weight, height, and the subcutaneous thicknesses of four body parts using Lange Skinfold Caliper for each patient.

Results

The mean plasma concentrations of rivastigmine and NAP 226-90 for the 26 recruited patients were 1.24 \pm 0.63ng/mL and 4.61 \pm 3.31 ng/mL, respectively. The plasma concentration of NAP 226-90 was moderately inversely correlated with the skinfold thickness at the subscapular region (Spearman's rank correlation coefficient= -0.436, p=0.038). The patients with thicker subscapular skinfolds had a lower NAP 226-90 concentration(3.15ng/mL) compared to the other patients (6.11 ng/mL, p=0.047).

Conclusion

Subscapular skinfold thickness was inversely correlated with the serum level of NAP 226-90. Skinfold thickness should be considered for the clinical application of rivastigmine patches.

P(e)-017-4

Diabetes in Parkinson disease, Dementia with Lewy body and Alzheimer disease

¹Department of Neurology, Hirakata Kohsai Hospital, ²department of Diabetes and Clinical Nutrition, Hirakata Kohsai Hospital
 ○Mitsuo Kodama¹, Seika Kato²

Purpose: Diabetes Mellitus (DM) is a risk factor for Alzheimer disease (AD), but the liking for sweets is a factor of good controlled Parkinson disease (PD). We reviewed the numbers of diabetes and HbA1c (JDS) in patients with PD, Dementia with Lewy body (DLB) including Parkinson-dementia, and AD. **Patients and Methods:** We identified a series of 4436 patients with or without DM, PD, DLB and AD at the department of General Internal Medicine, Diabetes and Clinical Nutrition, and Neurology of our hospital. We checked HbA1c as minimum, maximum, mean and last HbA1c during one year. **Results:** Diabetic incidence of the patients with PD was decreased to 10.3%, those with DLB 16.7% showed decreasing tendency, those with AD increased to 33.3%. Among DM patients, HbA1c values showed slightly decreased tendency in patients with PD and DLB, while significant increased values were obtained in AD patients. **Conclusions:** Incidence of diabetes was decreased in PD, decreasing tendency in DLB. HbA1c values increased in AD patients, and did not show significant difference among PD, DLB and control group.

P(e)-017-5

Do atherosclerosis and its risk factors contribute to cognitive impairment?

¹Department of Neurology, The University of Tokyo, ²Center for Epidemiology and Preventive Medicine, The University of Tokyo Hospital, ³Department of Molecular Neuroscience on Neurodegeneration, The University of Tokyo, ⁴Translational Systems Biology and Medicine Initiative, Department of Cardiovascular Medicine, The University of Tokyo, ⁵Research Division of Cell and Molecular Medicine, Center for Molecular Medicine, Jichi Medical University
 ○Lumine Matsumoto^{1,2}, Atsushi Iwata³, Satoshi Nishimura^{4,5}, Kazushi Suzuki^{1,2}, Yoshiko Mizuno², Yumiko Ohike², Atsuko Ozeki², Satoshi Ono², Mikio Takanashi², Daigo Sawaki², Toru Suzuki², Shoji Tsuji¹, Tsutomu Yamazaki²

Purpose To clarify whether atherosclerosis and its risk factors contribute to cognitive function. **Methods** 206 individuals who visited our center for health screening were evaluated with physical examination, blood test, Intima-Media Thickness (IMT) by carotid ultrasonography, brain MRI scanning, and cognitive function assessment including Mini-Mental State Examination (MMSE), Clock Drawing Test (CDT), and logical memory of Wechsler Memory Scale (WMS-R). Thirty individuals with cerebrovascular lesions by MRI scanning were excluded. To detect early cognitive decline, we defined "cognitive impairment (CI)" when an individual satisfied at least one of three criteria: 1)MMSE score under 24, 2)CDT score under 4 coexistent with forgetfulness, and 3)WMS-R delayed recall score under normal range for each educational length (over 16 years: ≥ 9 , 10-15 years: ≥ 5 , 0-9 years: ≥ 3), according to Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) criteria. **Results** Among 176 individuals, 27 were classified as CI group. IMT was significantly increased in CI group than in non-CI group (mean \pm SD: 2.0 ± 1.0 vs 1.7 ± 0.7 , $p=0.0176$) by student t-test. Other atherosclerotic risk factors; blood pressure, LDL-cholesterol, and HbA1c were not significantly different between two groups. Among cognitive function assessment, immediate memory score of WMS-R was associated with IMT independently. **Conclusions** No single risk factor of atherosclerosis contributed to CI. However, atherosclerosis as assessed by IMT is related to cognitive impairment, especially impaired immediate memory.

P(e)-017-6

Withdrawn

P(e)-018-2

Effects of Solanezumab on Biomarkers in Patients with Alzheimer's Disease

¹Eli Lilly Japan K.K., ²Eli Lilly and Company, ³Avid Radiopharmaceuticals Inc.
 ○Chihiro Namiki¹, Anne Hake², Eric Siemers², Christopher Carlson², Karen Sundell², David Henley², Jennifer Eads², Cora Sexton², Hong Liu-Seifert², Gopalan Sethuraman², Yun-Fei Chen², Mark Mintun³, Michael Pontecorvo³, Abhinay Joshi³, Robert Dean², Brian Willis², Ronald Demattos², Richard Mohs²

OBJECTIVE: Solanezumab (SLZ) is a humanized monoclonal antibody developed for the treatment of Alzheimer's disease (AD). It binds to the mid domain of soluble amyloid beta ($A\beta$) monomers but not to deposited amyloid plaques. Biomarkers related to AD were evaluated in Phase 3 trials. **METHODS:** Subjects with mild to moderate stage AD (determined by NINCDS/ADRDA criteria and MMSE scores) were enrolled in two Phase 3 double-blind trials. Subjects were randomized to 400 mg SLZ or placebo once every 4 weeks for 80 weeks to assess cognition, daily functioning, efficacy and safety measures. Plasma was repeatedly collected from all subjects. Cerebrospinal fluid (CSF) was obtained in a subpopulation by lumbar puncture at baseline and endpoint. Plasma and CSF total $A\beta_{1-40}$ and $A\beta_{1-42}$ and CSF free $A\beta_{1-40}$, free $A\beta_{1-42}$, total tau and P-tau₁₈₁ were determined by immunoassay. All subjects underwent structural and volumetric MRI at baseline and pre-specified weeks. A subset of subjects underwent florbetapir PET scans. Analysis of each study and pooled analysis of the overall and mild populations were performed. **RESULTS:** A total of 2052 subjects were randomized. SLZ administration was associated with target engagement and evidence of amyloid equilibria, but not on putative markers of downstream pathology. **CONCLUSIONS:** SLZ target engagement is associated with alteration of amyloid biology, but effects on putative markers of neurodegeneration were not apparent. The findings support changes in plasma and CSF $A\beta$ values suggesting that various aspects of the cascade are targets for treatment of AD.

P(e)-018-3

Apomorphine treatment up-regulates IDE and Abeta degradation in 3xTg-AD mice

¹Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, ²Department of Neurology, Kyushu University
 ○Yasumasa Ohyagi¹, Norimichi Nakamura², Yuki Yanagihara², Kyoko Iinuma², Jun-ichi Kira²

[Objective] Diabetes mellitus is associated with the mechanism underlying Alzheimer's disease (AD). Previously, we reported that apomorphine (APO) injections increased the activity of insulin-degrading enzyme (IDE) in the brains of 3xTg-AD mice, in which memory impairment starts at 4 months old. Here, we studied the effects of APO treatment on IDE and Ab in 6- and 12-month-old 3xTg-AD mice. **[Methods]** Apokyn[®](AKN), an APO drug for Parkinson's disease, was subcutaneously injected to 3xTg-AD mice once a week for 1 month from 6 months (0, 1, 5 mg/kg, n=5) or 12 months of age (0, 5 mg/kg, n=10). After Morris water maze assay (Nakamura et al, this meeting), IDE and $A\beta$ in the brain tissues were analyzed by western blotting (WB) and immunohistochemistry (IHC). IDE activity was also measured. **[Results]** IDE protein levels and activity were significantly increased in AKN-treated mice. The effect of AKN treatment on IDE level was more apparent in 12-month-old than in 6-month-old mice. In addition, IHC revealed decreased immunoreactivities for IDE and $A\beta$ in neurons in 12-month-old AKN-treated mice. **[Conclusion]** Treatment with AKN up-regulated the expression and activity of IDE promoting $A\beta$ degradation in 3xTg-AD mouse brains. The mechanisms underlying up-regulation of IDE by APO treatment are unclear. As Nakamura et al.(this meeting) report that APO treatment improves the insulin resistance of neurons, recovered insulin signaling may up-regulate IDE. We are currently studying the effects of APO on the expression and phosphorylation of some insulin signaling-associated molecules.

P(e)-018-1

Cilostazol add-on therapy in patients with mild dementia receiving donepezil

¹Department of Stroke and Cerebrovascular Diseases, National Cerebral and Cardiovascular Center Hospital, ²Department of Regenerative Medicine and Tissue Engineering, National Cerebral and Cardiovascular Center Research Institute, ³Department of Neurosurgery, Sumoto Itsuki Hospital, ⁴Department of Regenerative Medicine and Research, Institute of Biomedical Research and Innovation, ⁵Department of Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine
 ○Masafumi Ihara^{1,2}, Madoka Nishino³, Akihiko Taguchi⁴, Yumi Yamamoto², Yorito Hattori^{2,5}, Satoshi Saito^{2,5}, Yukako Takahashi^{1,5}, Masahiro Tsuji², Yukiko Kasahara⁴, Yu Takata³, Masahiro Okada³

Goal: Combinatorial therapy directed at both vascular and degenerative aspects of dementia may offer a promising strategy for treatment of dementia, which has a multifactorial basis in the elderly. We investigated whether the phosphodiesterase III inhibitor cilostazol may delay cognitive decline in the elderly receiving donepezil.

Methods: Medical records were retrospectively surveyed to identify patients who had received donepezil for more than one year and undergone MMSE at least at two time points. Those with an initial MMSE score of less than 27 points were subjected to analysis (n=156), with a cut-point of 21/22 applied to assign them to mild (n=70) and moderate/severe (n=86) dementia. The change of MMSE score per year was compared between patients who had received donepezil and those given donepezil/cilostazol.

Findings: In patients with mild dementia who had received donepezil/cilostazol (n=34; 77.2 ± 6.8 years old), the annual change in MMSE score was -0.5 ± 1.6 during 28.6 ± 11.7 months, with those receiving donepezil only (n=36; 78.4 ± 6.5 years old) scoring less (-2.2 ± 4.1) during 30.4 ± 12.8 months with a statistical intergroup difference ($p=0.022$). A positive effect of cilostazol was found in three MMSE subscores, orientation for time or place and delayed recall. However, in patients with moderate/severe dementia, there were no intergroup differences in decrease of MMSE scores.

Conclusions: These results suggest potential for cilostazol in the suppression of cognitive decline in patients receiving donepezil with mild dementia but not in those with moderate/severe dementia.

P(e)-018-4

Cross-seeding effects of amyloid β -protein and α -synuclein

Department of Neurology and Neurobiology of Aging, Kanazawa University
 ○Kenjiro Ono, Ryoichi Takahashi, Tokuhei Ikeda, Masahito Yamada

Objective: Amyloid β -protein ($A\beta$) and α -synuclein (αS) are the primary components of amyloid plaques and Lewy bodies (LBs), respectively. Previous *in vitro* and *in vivo* studies have suggested that interactions between $A\beta$ and αS are involved in the pathogenesis of Alzheimer's disease (AD) and LB diseases (LBD). However, the cross-seeding effects of their aggregates on their aggregation pathways are not completely clear. **Methods:** To investigate the cross-seeding effects of $A\beta$ and αS , we examined how sonicated fibrils or cross-linked oligomers of $A\beta_{40}$, $A\beta_{42}$, and αS affected their aggregation pathways using thioflavin T(S) assay and electron microscopy. **Results:** Fibrils and oligomers of $A\beta_{40}$, $A\beta_{42}$, and αS acted as seeds, and affected the aggregation pathways within and among species. The seeding effects of αS fibrils were higher than those of $A\beta_{40}$ and $A\beta_{42}$ fibrils in the $A\beta_{40}$ and $A\beta_{42}$ aggregation pathways, respectively. **Conclusion:** We showed that $A\beta$ and αS acted as seeds and affected each other's aggregation pathways *in vitro*, which may contribute to our understanding of the molecular mechanisms of interactions between AD and LBD pathologies.

P(e)-019-1

Extensive Genetic Analysis of a Taiwanese Cohort with CMT

¹Department of Neurology, Neurological Institute, Taipei-Veterans General Hospital, ²Department of Neurology, National Yang-Ming University, Taipei, Taiwan
 ○Kon-Ping Lin^{1,2}, Yo-Tsen Liu^{1,2}, Bing-Wen Soong^{1,2}, Yi-Chung Lee^{1,2}

Purpose: To assess the frequency and spectrum of mutations of major Charcot-Marie-Tooth disease (CMT) genes in a Taiwanese CMT cohort.

Method: Mutational analyses of the *PMP22*, *MPZ*, *GJB1*, *LITAF*, *EGR2*, *NEFL*, *FBLN5*, *MFN2*, *RAB7*, *TRPV4*, *GARS*, *HSPB1*, *HSPB8*, *GDAP1*, *KIF1B*, *DNM2*, *YARS*, *KARS* and *GNB4* genes were carried out by direct sequencing in 300 unrelated patients with CMT, who had been recruited at the Neurology Service of Taipei Veterans General Hospital, Taiwan.

Results: Mutations have been identified in 202 of the 300 patients (67.3%), including 173 with demyelinating CMT (79.7%; 173/217) and 29 with axonal CMT (34.9%; 29/83). Among the 173 patients with demyelinating CMT, 132 (60.8%) were found to have *PMP22* duplication, 18 (8.3%) had *GJB1* mutations, 11 (5.1%) had *MPZ* mutations, 4 (1.8%) had *PMP22* point mutations, 2 (0.9%) had *EGR2* mutations, 2 (0.9%) had *FBLN5* mutation, 2 (0.9%) had *GNB4* mutations, 1 (0.5%) had *LITAF* mutation and 1 (0.5%) had *NEFL* mutation. Among the 83 patients with axonal CMT, 9 (10.8%) were found to have *GJB1* mutations, 8 (9.6%) had *MFN2* mutations, 7 (8.4%) had *NEFL* mutations, 1 (1.2%) had *MPZ* mutation, 1 (1.2%) had *HSPB1* mutation, 1 (1.2%) had *GDAP1* mutation, 1 (1.2%) had *AARS* mutation and 1 (1.2%) had *TFG* mutation.

Conclusion: This study clearly demonstrates the spectrum of CMT mutations in a Taiwanese cohort. Five commonly available genes account for 92.6% of all CMT. Genetic testing for *PMP22* duplication, *GJB1*, *MPZ*, *NEFL* and *MFN2* mutations should, therefore, be the first consideration in the molecular diagnosis of CMT in ethnic Chinese.

P(e)-019-2★

Exome sequencing reveals a TFG mutation causing dominant axonal CMT

¹Department of Neurology, Taipei Veterans General Hospital, Taipei, Taiwan, ²Department of Neurology and Brain Research Center, National Yang-Ming University, Taipei, Taiwan
 ○Yi-Chung Lee^{1,2}, Pei-Chien Tsai^{1,2}, Soong Bing-Wen^{1,2}, Lin Kon-Ping^{1,2}

Purpose: Charcot-Marie-Tooth disease (CMT) is a group of inherited neuropathies and the genetic etiologies of at least 30% of CMTs have yet to be elucidated. Herein, we describe a novel mutation in the TRK-fused gene (*TFG*) as a new cause of dominant axonal CMT (AD-CMT2) identified by exome sequencing and further characterized by *in vitro* functional studies.

Methods: Exome sequencing was utilized to investigate a large Taiwanese family with a AD-CMT2 in which mutations in common CMT2 implicated-genes were excluded by Sanger sequencing. Mutant gene products were surveyed *in vitro* to investigate their functional impact.

Results: Exome sequencing revealed a novel heterozygous mutation, c.806G>T (p. Gly269Val), in *TFG* that co-segregates with the CMT2 phenotype in all 27 family members. This mutation alters a conserved residue and is absent in 1,140 ethnically matched control chromosomes. Cell transfection studies showed that the *TFG* p.Gly269Val mutation increased the propensity of TFG proteins to form aggregates, resulting in sequestration of both mutant and wild-type TFG, and might thus deplete functional TFG molecules. The secreted Gaussia luciferase reporter assay demonstrated that inhibition of endogenous TFG compromised the protein secretion pathways, which could only be rescued by expressing wild-type TFG but not the p.Gly269Val altered proteins.

Conclusion: This study identifies a novel cause of AD-CMT2 and highlights the importance of *TFG* in the protein secretory pathways which are essential for proper functioning of human peripheral nervous system.

P(e)-019-3

The clinical presentation of porphyric neuropathies: A follow-up study

Department of Neurology, Chang Gung Memorial Hospital at Linkou, Taipei, Taiwan
 ○Hung-Chou Kuo, Chi-Lin Wu

Purpose: A case series of acute intermittent porphyria (AIP) was described and focused on the clinical course of the disease with regard to neurological manifestations of the peripheral nervous system.

Methods: Eight patients were diagnosed with AIP on the basis of characteristic clinical findings, erythrocyte porphobilinogen deaminase activity, neuropathic patterns serial changes in nerve conduction studies (NCS), and temporal relationship of central nervous system involvement.

Results: Six patients were diagnosed AIP with shorter than 2 months and two patients were longer than 2 months. All six patients were consistent with the initial NCS findings; however, NCS recovery rates were observed significantly slower in the lower than in the upper limbs. Distal polyneuropathy was noted in the two patients with longer diagnosis of AIP.

Conclusion: The findings of this case series suggest that the peripheral nerves may be differentially and selectively involved in different diagnostic stages of porphyric neuropathy.

P(e)-019-4

Clinical Features of the Guillain-Barre Syndrome in Shandong Province of China

¹Department of Neurology, Affiliated Hospital of Jining Medical College, ²Department of Medicine, National University of Singapore
 ○Yu-Zhong Wang¹, Nobuhiro Yuki²

Purpose: To investigate the clinical features of Guillain-Barre syndrome (GBS) in Shandong province of China.

Methods: We retrospectively analyzed the clinical data of 127 GBS patients admitted to a hospital in Shandong Province of China between 2010 and 2012.

Results: These patients had a median age of 49.6 years (range from 15 to 79) and the male/female ratio was 1.15. About 52% of the patients were preceded by symptoms of infection including upper respiratory tract infection (32%), diarrhea (18%) and others (2%). Disease nadir was reached within three weeks in 99% of the patients. During the nadir, 89% of the patients developed bilateral limb weakness including both upper and lower extremities; hyporeflex was found in 98% of the patients. Cerebrospinal fluid (CSF) was examined in 113 patients and a mild pleocytosis was found in 6% (10-14 cells/ μ l). An increased CSF protein concentration existed in 56% of the patients, highly dependent on the timing of the lumbar puncture after the onset (54% in the first week, 63% in the second week and 92% after two weeks). Nerve conduction studies supported 61% of the patients as the demyelinating subtype and 12% as the axonal subtype. All of the patients experienced monophasic disease course. 3% of the patients died of the complications despite of the immunotherapy including intravenous immunoglobulin and plasma exchange.

Conclusion: The clinical features of GBS in our region were similar to those reported from other previous studies. The predominant subtype is demyelinating and most patients respond well to current strategies.

P(e)-019-5

The diagnostic value of sural nerve biopsy in Guillain-Barré syndrome

Capital University of Medical Science
 ○Jianjian Liu, Guang Huang, Jianping Jia

Purpose: To explore the diagnostic value of sural nerve biopsy in Guillain-Barre syndrome (GBS) and chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP). **Methods:** 10 patients with GBS and 20 patients with CIDP were studied. Retrospective analysis was performed on their clinical, electrophysiological data, and pathological characters. **Results:** Some cases did not meet the current electrodiagnostic criteria, but confirmed by the sural nerve biopsy. 2 cases of GBS showed almost normal in electrophysiological test, but were found demyelination in sural nerve pathology. 9 cases of CIDP did not fulfill the electrophysiological diagnostic criteria, including 3 showed axonopathy of motor nerves, 2 showed pure sensory neuropathy, and 4 showed almost normal. But all of the 9 were found demyelination in sural nerve pathology, which confirmed the diagnosis. **Conclusions:** The sensitivity of current electrodiagnostic criteria for GBS and CIDP is relatively low. Sural nerve biopsy is considerably helpful in diagnosis, especially in atypical cases. So it should be chosen when GBS or CIDP is clinical and electrophysiological suspected.

P(e)-019-6

The value of comparing mortality of Guillain-Barre syndrome across regions

¹Queen Elizabeth Hospital, Hong Kong SAR, ²National Neuroscience Institute, Singapore, ³University of Malaya, Malaysia, ⁴National University Hospital, Singapore, ⁵Dokkyo Medical University, Japan, ⁶Princess Margaret Hospital, Hong Kong SAR, ⁷Caritas Medical Center, Hong Kong SAR, ⁸National University of Singapore, Singapore
 ○Hiu Yi Wong¹, Thirugnanam Umapathi², Nortina Shahrazaila³, Yee Cheun Chan⁴, Norito Kokubun⁵, Man Kei Fong⁶, Yim Pui Chu⁶, Pui Kei Lau⁷, Nobuhiro Yuki⁸

ABSTRACT

Objective: To study the clinical profile of Guillain-Barre syndrome (GBS) patients who died in 4 Asian countries in order to understand factors underlying any variation in mortality.

Methods: Retrospectively reviewed medical records of Guillain-Barré syndrome patients who died in 7 hospitals from 4 Asian countries between 2001 to 2012. Baseline characteristics, timing and causes of death were recorded.

Results: A total of 17 out of 267 Guillain-Barré syndrome patients died. The overall mortality rate was 6%, with a range of 0 to 13%. The leading causes of death were respiratory infections, followed by myocardial infarction. The mean and median ages of our patients were 77 and 78 years respectively. Nearly half of the patients required mechanical ventilation and almost all had significant concomitant illnesses. A disproportionate number of patients in the Hong Kong cohort died (13%). Patients with more advanced age, absence of preceding respiratory symptoms and need for mechanical ventilation were at most risk. Most deaths occurred during the plateau phase of GBS and on the general ward after having initially received intensive care.

Conclusions: There is considerable variability in mortality of GBS even in a relatively small geographical and cultural region. Although the risks factors for mortality were similar to Western cohorts, the timing and site of death differed. This allows specific measures to be implemented to improve GBS care in countries with higher mortality.

P(e)-019-7

Early Changes of Nerve Excitability in Patients with Cervical Radiculopathy

¹Neurological Department, Taipei Medical University Wan Fang Hospital, ²Neurosurgeon Department, Taipei Medical University Wan Fang Hospital, ³School of Medical Sciences and Translational Neuroscience Facility, Faculty of Medicine, University of New South Wales, Randwick, Sydney, Australia
 ○Sung Jia-Ying¹, Lui Tai-Ngar², Tani Jowy¹, Chen Chin-Yin¹, Lin Cindy S.-Y.³

Purpose: The aim of the study is to evaluate the changes of axonal excitability in the distal nerve to the compression in patients with radiculopathy

Methods: In the present study, patients with radiculopathy at C6/7 screened by MRI were chosen to be investigated using nerve excitability techniques and nerve conduction velocities. Multiple nerve excitability measurements in motor and sensory axon were undertaken in 28 patients with normal NCS. **Results:** Nerve excitability in patients cohort was significantly different to normal control with less accommodation to the hyperpolarizing current (TEh(90-100ms), p<0.05) and increased superexcitability (p<0.001). Membrane hyperpolarization has been demonstrated in the distal axon with proximal root compression.

Conclusions: The distal axonal hyperpolarization of cervical radiculopathy is demonstrated in this study, opposite findings to the carpal tunnel syndrome (CTS). These results suggest that nerve excitability test might be an early biomarker for clinician how the axonal changes in cervical radiculopathy and provide a following tool for those patients.

P(e)-020-1

Targeting at TAM receptors to treat the malignant peripheral nerve sheath tumor

¹Department of Neurology, National Taiwan University Hospital, ²Department of Medical Genetics, National Taiwan University Hospital, ³Department of Plastic Surgery, National Taiwan University Hospital, ⁴Institute of Toxicology, National Taiwan University School of Medicine
 ○Ming-Jen Lee^{1,2}, Gunnar Johansson¹, Hsiung-Fei Chien³, Min-Liang Kuo⁴

Purpose

Neurofibromatosis type 1 (NF1) is one of the most common autosomal dominant disorders, affecting 1 in 3,500 worldwide. NF1 patients have a 5-13% life time risk of developing malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNST) from plexiform neurofibroma. Rapid growth with large size and metastasis renders the difficulties for surgical resection, the only resort to cure. The purpose for this study is to identify the differential expression of receptor tyrosine kinase (RTK) in MPNST cells and to test the effectiveness of newly developed RTK inhibitor, Foretinib[®] in treatment of the malignancy.

Method

The phosphor-receptor tyrosine kinase array has been employed to evaluate the expression from MPNST cell lines. MPNST cells as well as xenograft mice have been treated with the novel multi-kinase inhibitor, ForetinibR which targets on RTKs.

Results

As compared with normal human Schwann cells, MPNST showed a strong expression of the Tyro3/Axl/Mer (TAM) family of receptors in the cell lines. *In vitro* study in MPNST cells demonstrated that a strong growth inhibition, with an average IC50 of 0.5 μM in cells treated by Foretinib[®]. In xenograft mice, Foretinib[®] (10 mg/kg/day) reduced the tumor growth with about 50% after 2 weeks of treatment. The difference was significant starting from 6 days and throughout the experiment (p<0.05).

Conclusion

The vast majority of MPNSTs and Neurofibromas have increased levels of Axl. Treatment by multi-RTK inhibitor, Foretinib[®] demonstrated the effectiveness in inhibiting the MPNST growth both *in vitro* and *in vivo*.

P(e)-020-2

Recurrent Anaplastic Meningioma Treated with Bevacizumab: Our Experience

St. Luke's Medical Center Quezon City

○Lovelyn T. Matienzo, Juliette M. Batara, Roy Allan G. Torcuator

PURPOSE: Although most Meningiomas are slowly growing and benign, its atypical and malignant variant still poses a challenge to us clinicians since these are aggressive lesions and the tendency of recurrence is high despite resection and radiation therapy. The study presents five patients diagnosed as Recurrent Anaplastic Meningioma WHO Grade III who all underwent tumor resection and radiation therapy.

METHOD: It is a descriptive study of anaplastic meningioma patients. Following recurrence they also received Bevacizumab, a humanized monoclonal antibody that inhibits vascular endothelial growth factor A (VEGF-A).

RESULTS: Majority are female with median age of 70 years old. Overall vast tumor response is evident both clinically when the therapy is initiated and in regression of tumor size after treatment completion. Best tumor response is partial response using the Revised Assessment in Neuro-Oncology Criteria. There was no reported adverse effects among the patients including hypertension, intracranial hemorrhage, infection and intestinal perforation. Among five patients, four are still functional with activities of daily living and one has died nine months post therapy.

CONCLUSION: As there is no present clinical advances or practice guidelines as a chemotherapeutic agent for Malignant Meningioma this study may further substantiate existing or future researches on the efficacy and safety of VEGF-A inhibitor therapy towards achieving not only decreased recurrence rate but also prolonged survival outcome among patients with Anaplastic Meningioma.

P(e)-020-3

OUTCOME OF CRANIAL NERVES PALSIES IN POSTRADIOTHERAPY NASOPHARYNGEAL CANCER

Faculty of Medicine, University of Indonesia

○Tiara Aninditha, Linda Suryakusuma, Eva Dewati, Sri Sekarutami, Joedo Prihartono

Purpose To describe the outcome of 3rd, 4th, 5th, and 6th cranial nerves palsy and its distribution in Nasopharyngeal Cancer (NPC) patients receiving radiotherapy and/or chemotherapy and its related factors. As NPC is the most prevalent head and neck cancer in Indonesia and has 20-25% chief complaint of cranial nerves palsy.

Methods This is an observational study of NPC patients with 3rd, 5th or 6th cranial nerves palsy who received full radiotherapy regimen at the Department of Radiotherapy, Cipto Mangunkusumo National Hospital, Jakarta. Patients were then interviewed, asked to fill in questionnaires and went through clinical neuro-ophthalmology evaluation taken before and 2-6 months after therapy. Data was analyzed using SPSS 17.0.

Results There were 32 NPC patients included. There was 86% improvement of 3rd cranial nerve palsy; complete (57%) and partial (29%) recovery. The improvement of the 4th, 5th, and 6th cranial nerve palsy were 86%, 100%, 86%, and 43%. There were no statistically significant correlations between the improvement of the cranial nerves with patients related factors (age and sex), disease related factors (tumor response, duration of cranial nerves palsy, degree of cranial nerves involvement, and WHO histological subtypes), or with the treatment related factors (radiotherapy techniques and chemotherapy approaches).

Conclusion Standard therapy has given good outcome to NPC patients. It need neuroophthalmological examination as the standard evaluation pre as well as posttherapy.

Keywords Nasopharyngeal Cancer, cranial nerves palsy, radiotherapy

P(e)-020-4

Neurologic Disorder their prevalence in a clinic of a huge city in South America

Universidade Cidade de Sao Paulo

○Luiz Martiniano De Aquino Junior, Aline Barboza Moura,

Andre Augusto Castello Andrade, Giovana Quarente Barros Brancher,

Guilherme Cavalca Meirelles Reis,

Pedro Loredano Araujo Menezes Souza Godoy A. J., Gustavo Rocha Gonsalves,

Nelson Seixas Junior, Isabella Ventura Gomes Martins,

Guilherme Silva Mendes Gaia, Raphaela Miyoshi Pandolfo, Aline Silva Nunes,

Bernardo Paiva Hime, Arnaldo Godoy

Purpose: To determine the prevalence of neurological disorders in a medical school clinic in Sao Paulo City. **Methods:** Retrospective analysis of 245 cases reported in the period between 2010 and 2014 in the neurology clinic. The population data were obtained according to age groups, gender, ethnicity and main complaint. The age groups were divided into eleven sections (ten years length each). **Results:** Out of 245 patients we found 35 (14%) cases of non-specified cephalgia, 29 (11%) of stroke, 21(8.5%) of migraine, 15 (6%) of Duchene muscular dystrophy, 14 (5.7%) with memory disturbances, 13 (5.3%) of epilepsy and 11 (4.4%) of Parkinson's disease. Among those with cephalgia, 12 were men and 23 women. The age groups were: 2 cases between 10-19 years, 6 between 20-29 years, 11 between 30-39, 4 between 40-49, 6 between 50-59, 3 between 60-69, 2 between 70-79. Stroke: 21 male and 8 female. The age groups: 1 between 20-29 years, 1 between 30-39, 3 between 40-49, 7 between 50-59, 6 between 60-69, 9 between 70-79 and 2 between 80-89. Migraine: 1 man and 20 women. The age groups: 2 cases between 10-19 years, 2 between 20-29 years, 8 between 30-39, 6 between 40-49 and 3 between 50-59. Parkinson's disease: 5 male and 6 female. The age groups: 1 between 50-59, 3 between 60-69, 3 between 70-79, 1 between 80-89, 2 between 90-99. **Conclusion:** More than twenty per cent of patients seen in the clinic suffered from headache, half of them aged 30-49 years old. We conclude that pain more than muscle weakness (stroke and DMD together: 17%) motivates an individual to look for medical attention.

P(e)-020-5

MARKETING AND NEUROLOGY: IMPROVING CLINICAL ASSISTANCE

University City of Sao Paulo

○Guilherme S. Mendes Gaia, Pedro L. Araujo Menezes De Souza,

Isabella V. Gomes Martins, Aline B. De Moura, Gustavo R. Goncalves,

Raphaela M. Pandolfo, Giovana Q. Barros Brancher,

Guilherme C. Meirelles Reis, Aline S. Nunes,

Andre A. Castello Andrade, Nelson S. Junior, Bernardo P. Hime,

Renata De Oliveira Sousa, Robson M. Costa, Arnaldo J. Godoy

Purpose: To identify the types of muscular dystrophy (MD) seen in an outpatient neurology clinic with emphasis in neuromuscular diseases. **Method:** Revision of records of patients, collecting data about main symptoms, diagnosis and treatment. **Results:** Out of 246 patients, 32 had MD: 16 Duchenne Muscular Dystrophy, all of them male patients, the mean age of 15.2 years old, ranged 6-25, 100% under steroids. Becker Muscular Dystrophy: 2 male patients, they both 28 y.o. The actual conditions of the patients are mild hypotonia and muscle weakness in the four limbs (proximal groups). Myotonic Dystrophy: 3 male patients: 36, 37 and 45 y.o. Non-specified Limb-Girdle Muscular Dystrophies: 2 male patients, 27 and 46 y.o. Facio Scapulohumeral Muscular Dystrophy: 1 male, 25 year old patient. The actual condition of the patient is atrophy of the muscles of the shoulder and paresis of the muscles of the face. Sarcoglycanopathy: only one female with muscle atrophy of upper and lower limbs. Unknown type of Muscular Dystrophy: 4 male patients, the mean age of 36.3 years old and one female, 56 years old. None of them takes steroids. Out of those 32 patients, 31 can walk and 1 needs a wheelchair. **Conclusion:** The advertisement of a clinic dedicated to a rare disease made its incidence increase significantly: more than ten percent of the patients suffered from that condition. We stress the importance of creating such clinics to help the standardization of clinical assistance for rare disease patients and for enrollment in clinical trials

P-086-1

穿通枝領域梗塞における病巣と症状の変化の関連, J-BAD Registryの結果解析から

¹秋田県立脳血管研究センター 脳卒中診療部, ²京都第二赤十字病院 脳神経内科, ³東京都済生会中央病院 神経内科, ⁴岩手医科大学 神経内科, ⁵富山大学医学部 神経内科, ⁶埼玉医科大学国際医療センター 脳卒中内科, ⁷名古屋第二赤十字病院 神経内科, ⁸慶応義塾大学医学部 神経内科
 ○中瀬泰然¹, 山本康正², 星野晴彦³, 寺山靖夫⁴, 田口芳治⁵, 棚橋紀夫⁶, 安井敬三⁷, 鈴木則宏⁸, 田中耕太郎⁸, 高木 誠³

【目的】 穿通枝領域梗塞ではしばしば入院後も症状の進行がみられる。また、ラクナ梗塞よりBADでその傾向が強いことが報告されている。しかし、症状の進行と梗塞巣の変化との関連についてはまだ十分に検討されていない。そこで、本研究では入院後の症状進行時期と梗塞巣の変化との関連を、共同研究として前向きに登録された穿通枝領域梗塞症例から解析した。

【方法】 多施設共同研究としてJ-BAD Registry参加9施設より登録された発症48時間以内に入院となった急性期脳梗塞の内、大脳レンズ核線条体動脈領域(大脳群)および橋傍正中動脈領域(橋群)に限定する脳梗塞症例を対象とした。臨床背景, MRI所見(入院時および症状悪化時), MRA所見, 初発神経症状, 臨床経過は各施設より報告されたものを用いた。**【結果】** 解析対象は169例(橋群45例, 大脳群124例)となった。症状の進行は橋群ラクナ梗塞で1/13(7.7%), 橋群BADで13/32(40.6%), 大脳群ラクナ梗塞で12/53例(22.6%), 大脳群BADで32/71(45.1%)であった。橋群では入院翌日から大脳群では入院当日から、症状の進行する症例が多かった。症状進行症例のうち、ラクナ梗塞では53.8%に、BADでは82.2%に梗塞巣拡大が認められた。また、症状の進行や変動の認められる期間は、ラクナ梗塞, BADとも2日間が最も多かった。しかし、梗塞巣の拡大しない症例では拡大する症例に比べて3日以上続く割合が高くなった。

【結論】 BADでは梗塞巣拡大が症状進行に関与しているといえる。ラクナ梗塞では梗塞巣拡大によらない症状進行もあり、数日間の症状悪化を呈する場合がある。穿通枝領域梗塞における症状進行の原因には、虚血の悪化とその他の原因によるものが考えられた。

P-086-2

当院におけるBranch Atheromatous Disease (BAD)入院症例の特徴

¹JAとりで総合医療センター 神経内科, ²東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 脳神経病態学分野
 ○堀 匠¹, 鈴木基弘¹, 小林 輝¹, 沼沢祥行², 赤座実徳¹, 富満弘之¹, 新谷周三¹

【背景】 症状の悪化をきたしやすい脳梗塞の1病型としてBranch Atheromatous Disease (BAD) が知られている。BADは本来、穿通枝入口部のアテローム性閉塞を病理学的背景とした疾病概念だが、現在はMRI所見を重視して診断されることが多い。報告によりBADの定義や経過は異なっており、治療選択についても議論されている。初回のMRI拡散強調画像(DWI)のみでBADを簡便に定義し、その背景や経過について検討することは臨床的意義が大きいと考えられる。

【目的・方法】 2012年の1年間に当院へ入院した連続174例の脳梗塞症例の初回DWI所見, 入院時所見および臨床経過を後方視的に検討した。DWI所見でのBADの定義は、中大脳動脈水平部の穿通枝であるレンズ核線条体動脈(LSA)領域の梗塞のみをきたし、水平断で3スライス以上(当院でのスライス間隔は6.5mm)である(L-BAD)か、脳底動脈の穿通枝である傍正中橋動脈(PPA)領域の梗塞のみをきたし、梗塞巣が橋底部腹側に接すること(P-BAD)とした。

【結果】 L-BADは20例, P-BADは7例であった。L-BADのうち2例は入院時のMRAで病側の主幹動脈狭窄, 2例で入院時の心電図で心房細動を認め、P-BADでは1例で入院時の心電図で心房細動をみとめた。平均年齢はL-BADで73.4歳, P-BADで66.7歳, NIHSSの平均値はそれぞれ4.2点, 4.7点であり、入院後1週間以内にNIHSSで2点以上の増悪をきたしたのは4例(14.8%)で、L-BAD1例, P-BAD3例であった。

【考察・結論】 当院の脳梗塞入院症例では、L-BADでの増悪例は少なかった。入院時に比較的軽症である症例が多かったことや、発症後に増悪してから来院する症例が多かったことが関係していると考えた。

P-086-3

LSA領域とPPA領域における進行性脳梗塞を呈した臨床像に関する検討

虎の門病院 神経内科

○平賢一郎, 堤内路子, 前田明子, 上坂義和

【背景】 レンズ核線条体動脈(LSA)と橋傍正中枝(PPA)は錐体路を灌流し急性期進行性運動麻痺を来しやすい。穿通枝梗塞をきたすBADも含まれ臨床問題になる。2010年のYamamotoらの検討を参考に、本検討でも臨床像を検討した。

【目的】 LSA・PPA領域梗塞で進行増悪した症例の臨床的特徴を明らかにする。**【方法】** 2009~2013年で発症1日以内に当院入院加療したLSA領域とPPA領域に限定する急性期穿通枝梗塞91例を後方視的に評価した。心房細動とみとめず、責任血管は明らかでない狭窄が認められないか50%以下の狭窄がある例とし、進行例は入院治療開始後にNIHSS 1点以上増悪したものとす。**【結果】** 進行はLSA領域56例中19例, PPA領域35例中10例。背景は、LSA進行群で女性, 年齢, DM, CKDが有意に高かった。入院時NIHSSスコアは非進行群で高く、BAD病変, 無症候性多発ラクナ梗塞は有意差なし。PPA進行群はBAD病変, 年齢, 入院時NIHSSスコア, BMI, DMが有意に高かった。超急性期抗血栓療法でLSA領域は、tPA投与6例中進行0例でmRS0~1は3例, アスピリン・シロスタゾール・アルゴトロバンは18例中進行11例でmRS0~1は10例, アスピリン・クロピドグレル・アルゴトロバンは10例中進行3例でmRS0~1は6例, 単剤・アルゴトロバンでは15例中進行4例でmRS0~1は7例, PPA領域は、同様それぞれ2例中進行2例でmRS0~1は1例, 15例中進行4例でmRS0~1は10例, 6例中進行4例でmRS0~1は3例, 9例中進行3例でmRS0~1は6例。**【結語】** LSA・PPA領域梗塞の増悪危険因子は多岐にわたる。多剤併用療法で進行性増悪を来したるが、機能予後改善は期待できる。今後大規模RCTの実施を通じての病態解明とともに治療法の確立が必要と考えられた。

P-086-4

テント上のラクナ梗塞と分枝粥腫病BADの分類基準の新しい1方法.

¹六甲アイランド甲南病院 神経内科, ²神奈川県立南部医療センター・こども医療センター 神経内科
 ○小嶺幸弘¹, 神里尚美², 仲地 耕²

【目的】 1989年にCaplanがBranch atheromatous disease (BAD)を提唱後、多くの報告があるが、ラクナ梗塞とBADの臨床診断はまだ難しい。外側線条体動脈領域では病巣が含まれる画像スライス数(以下LS)が3以上をBADとされているが、脳幹は別としてもこの範囲外の穿通枝梗塞の扱いははっきりしない。脳橋では橋腹側に病巣が及ぶことがBADの条件なので、テント上の穿通枝梗塞も脳底部に病巣が及ぶことを基準にしてみた。**【方法】** 施設2)に2007から2012年に入院した、脳幹梗塞を除く、ラクナ梗塞とBAD例を後方視的に検討した。**【結果】** 記載不十分例を除き、病巣の大きさを正確に再測定するとラクナ梗塞107/BAD 33例であり、各々、平均年齢68.2/72.3歳, 平均LS 2.4/3.7, 糖尿病割合(以下DM%) 22/33, 高血圧割合(以下HT%) 57.7/66.7であった。部分容積効果を考慮して、第3脳室底部で中脳脚が基底核と連続するaxial面か、直ぐ直上のスライスから病巣が始まりLSが2以上のものをB群, 2スライスより離れて始まるなどの前群以外をL群とした。例数はL群86/B群54例となり、各々、平均年齢68.9/69.7歳, 平均LS 2.3/3.5, DM% 25/25, HT% 69.0/57.4となった。**【結論】** ラクナ梗塞ではHTの関与が大きいとされるが、従来の報告では明瞭な結果は得にくかった(当院の従来診断では57.7%でBAD群66.7%より小さい)。今回の分類でラクナ梗塞とみならずL群のHT%が69.0%と12%増加し、BADとみならずB群(57.4%)よりも大きな値となり、この分類が妥当である可能性がある。

P-086-5

Branch Atheromatous Disease (BAD)の治療の検討

聖路加国際病院 神経内科

○高木正仁, 宇那木晶彦, 竹見敏彦, 木村哲也

【目的】 これまでBranch Atheromatous Disease (BAD)に対して症状の進行を抑制する標準的治療法は確立していない。当院へ入院した虚血性脳卒中患者のうちBADの症例の画像的特徴, 背景因子, 初期治療選択, 神経機能予後について検討する。**【方法】** 2013年4月1日から2013年12月まで当院へ急性期脳梗塞のため入院した138名の患者を対象とし後方視的に検討した。BADの判断には発症から7日以内に撮影されたMRI画像拡散強調画像を用い、レンズ核線条体動脈(LSA)領域に生じた頭尾方向3スライス以上の高信号領域, あるいは傍正中橋動脈(PPA)領域の橋腹側から被蓋方向へ延びる高信号域を認めたものとした。また、MRA画像から主要大血管に50%以上の狭窄を認めた症例は除外した。NIHSS1点以上の悪化を症状進行と定義し、対象患者の画像的特徴, 血管危険因子, 併存症, 急性期治療の主要薬剤, 二次予防薬について検討した。**【結果】** 虚血性脳卒中患者138例のうち23例(17%)がBADであり、そのうちLSA領域のBAD(sBAD)は15例(11%), PPA領域のBAD(iBAD)は8例(6%)であった。入院時NIHSSは2.8±2.4(平均±SD)と比較的軽症例が多かった。初期治療としてオザグレルが14例, アルゴトロバンが4例, アスピリンが5例に対して選択されたが、オザグレル選択群では3例, アスピリン選択群では1例の症状進行が見られ、アルゴトロバン選択群では進行は見られなかった。オザグレル群での進行例はいずれもアルゴトロバンへ切り替えられ、アスピリン群での進行例は抗凝固療法を含む多剤併用療法へ切り替えられていた。いずれの進行例も治療変更後には進行は停止しNIHSSは進行時6.5±2.1(平均±SD)から退院時0.75±0.5(平均±SD)まで改善した。**【結論】** BAD患者は軽症脳梗塞と判断され抗血小板療法にて治療を開始されることが多いが、進行例も少なくない。進行例に対して抗凝固療法への変更により症状進行を抑制できた。

P-086-6

LSA領域脳梗塞のDWIスライス数別における比較; 2スライス群での良好な予後について

亀田メディカルセンター 神経内科

○山本雄貴, 矢野 祖, 藤澤津津子, 梶 誠兒, 田島和江, 西田大輔, 難波雄亮, 片多史明, 佐藤 進, 柴山秀博, 福武敏夫

【目的】 レンズ核線条体動脈(LSA)領域の脳梗塞における進行性運動麻痺の危険因子としてBranch atheromatous disease (BAD)の概念が知られ、進行予防に対する多剤併用療法の有効性も示されつつある。だが実際の場においては3スライス未満の梗塞に対しても、運動麻痺進行を危惧してBADに準じた治療がなされる場合がある。LSA領域脳梗塞の自験例104例を入院時MRI-DWI画像でスライス別に分類し、運動麻痺進行の頻度や併存疾患, 治療内容等について後方視的に比較検討した。

【方法】 2008年1月から2012年12月までの5年間で、発症24時間以内に受診し脳MRI-DWI画像を撮像した新規LSA領域脳梗塞の患者104例について、梗塞巣のスライス数別に、運動麻痺の進行頻度, 年齢, 性別, 基礎疾患, 治療内容, 入院期間, 退院時ハビリテーションスコアなどをカルテ記録より抜粋し解析した。なお運動麻痺の進行は発症後72時間以内までの間に「入院時と比較し2以上」のNIHSS motor scoreの上昇」と定義した。MRI-DWIのスライス幅は6mmスライスであった。

【結果】 対象の104例を1スライス群(14例), 2スライス群(36例), 3スライス以上の群(54例)に分類した。2スライス群と3スライス以上の群と比較した運動麻痺進行の割合はそれぞれ4例(11%)と28例(52%)であり、有意差を持って3スライス以上の群での進行例が多かった(p<0.001)。2スライス群は3スライス以上の群と比較して進行時のNIHSS motor scoreや入院期間, 退院時Barthel Indexがいずれも低値であった(1.7±1.6 vs 3.1±2.2, 17.2±10.0 vs 25.9±19.5, 80.8±27.2 vs 66.4±33.9, p<0.05)。**【結論】** LSA領域脳梗塞のうち早期MRI-DWIで2スライスを呈する群は、3スライス以上の群より有意に運動麻痺進行の頻度は少なく、過剰な治療や入院期間の延長を回避できる可能性がある。

P-086-7

緊急入院した一過性脳虚血発作例の臨床的特徴

¹京都第一赤十字病院 急性期脳卒中センター 脳神経・脳卒中科, ²東京厚生年金病院 脳神経血管内治療科, ³京都府立医科大学 神経内科, ⁴京都第一赤十字病院 急性期脳卒中センター 救急科
 ○濱中正嗣¹, 今井啓輔¹, 山田丈弘¹, 山崎英一¹, 傳 和真¹, 山本敦史¹, 武澤秀理², 徳田直樹³, 池田栄人⁴

【目的】緊急入院した一過性脳虚血発作(TIA)例の臨床的特徴を明らかにする。
 【方法】2009年3月より2013年11月までに緊急入院した急性期虚血性脳血管障害連続1169例中、TIA例を対象とした。TIAは可逆性の神経局在徴候を呈し、MRI拡散強調画像にて高信号がないものと定義した。対象において年齢、性別、麻痺、構音障害の有無、症状の持続時間、心房細動を含めた危険因子、ABCD2スコア、脳卒中既往、抗血栓治療、退院時診断を後方的に検討した。
 【結果】対象は159例であり、平均年齢70.2歳、男性86例(54.1%)であった。麻痺は79例(49.7%)、構音障害は38例(23.9%)にみられた。持続時間は10分未満が7例、10分から1時間未満が44例、1時間以上が108例であった。危険因子は、高血圧115例(72.3%)、糖尿病41例(25.8%)、脂質異常症61例(38.4%)、心房細動25例(15.7%)であった。ABCD2スコアは0-1点0例、2点10例、3点25例、4点42例、5点43例、6点33例、7点6例であった。脳卒中の既往は35例(22.0%)であった。退院時診断でTIAは130例(81.8%)、それ以外の診断は29例であった。その内訳は脳梗塞12例、てんかん2例、心療内科疾患4例、耳鼻科疾患2例、その他9例で、急性期虚血性脳血管障害(TIA、脳梗塞)以外の診断は17例(10.7%)であった。退院時診断がTIAとなった例の中で、抗血栓治療の追加・変更例は109例(83.8%)であった。
 【結語】緊急入院したTIA例は危険因子を多く持っているが、退院時診断が虚血性脳血管障害以外であったものも約1割含まれており、入院中の原因診断目的の検査が重要である。

P-086-8

脳梗塞の再発で入院した症例の検討

富山大学病院 神経内科
 ○道具伸浩, 高嶋修太郎, 山本真守, 林 智宏, 吉田幸司, 小西宏史, 温井孝昌, 田口芳治, 田中耕太郎

【目的】脳梗塞が再発した症例と、初発症例の患者背景や臨床的特徴の差違を検討する。
 【方法】2009年1月から2013年12月までに、当科に急性期脳梗塞で入院治療を行った患者173名を後向きに検討した。発症時年齢、性、入院時NIHSS、退院時mRS、脳梗塞病型、脳梗塞リスク因子、採血結果(肝機能、Cre、Hb、血小板、コレステロール、血糖、HbA1c、D-dimer)を比較検討した。
 【結果】脳梗塞既往群 54例、既往なし群119例を比較した。発症年齢は71.6±11.4歳 vs 71.5±12.9歳と有意差はなかったが、男女比は38:16 vs 68:51と、女性の再発数が少ない傾向にあった(p<0.10)。採血結果は両群に有意差はなく、脳梗塞リスク因子は、虚血性心疾患の頻度が既往なし群で有意に少なかった(10例 vs 9例, p=0.037)が、脳梗塞の加点を除いたEssen stroke risk scaleに有意差はなかった。病型毎の検討では、アテローム血栓性50例、心原性脳塞栓症 49例、ラクナ梗塞 26例、BAD 12例、その他 18例、不明 18例であったが、そのうち再発患者が占める割合はアテローム血栓性11例(22.2%)、心原性脳塞栓症 17例(34.7%)、ラクナ梗塞 8例(30.8%)、BAD 4例(33.3%)、その他 5例(27.8%)、不明 5例(35.7%)と、心原性脳塞栓症の頻度が高かった。心原性脳塞栓症の再発例の平均PT-INRは1.58 (0.98-3.48、中央値1.34)と抗凝固療法が不十分である可能性が示唆された。初発と再発の病型が同一である割合は80.6%と高かったが、初発病型が不明であった場合の再発時病型は、アテローム血栓性4例、心原性脳塞栓症 3例、ラクナ4例、BAD 3例と分散した。
 【結語】初発時の病型を正確に診断することで、脳梗塞再発予防法の選択をより正確に行うことができる可能性が示唆された。特に、心原性脳塞栓症においては抗凝固療法を的確に行う必要がある。

P-087-1

Multi slice CTによる頸部動脈評価とPADとの関係-動脈硬化リスクとの相関について

¹横浜市立大学市民総合医療センター 神経内科, ²横浜市立大学医学部 神経内科学・脳卒中医学
 ○遠藤雅直¹, 島村めぐみ¹, 岸田日帯¹, 桃尾隆之¹, 北澤 悠¹, 池田真悟¹, 菅原恵梨子¹, 大久保正紀¹, 田中章景²

(背景・目的) PAD: peripheral artery diseaseについては、頭蓋内イベント発症に対する危険性が報告されているが一般にはまだ認知度が低い状態である。症状が通常下肢に限局して出現する点、無症候性PADも存在する点から見ると、本研究を通じ、PADと頸部動脈硬化との関係を示すことにより、頭蓋内イベント抑制の指標となりうることを明らかにする。さらに、末梢動脈石灰化についても同様の指標になりうるかを検討する。
 (方法) 64例および320例Multi slice CT (TOSHIBA製)により頸部動脈硬化評価を行った858例のうち、下肢動脈の石灰化を示すABI<1.4は10例(男性7例、女性3例、平均年齢75.2歳)にみられた(1.7%)。一方でABI<0.9にて下肢動脈の閉塞性変化を示すPADに分類されたのは53例(男性33例、女性20例、平均年齢74.5歳)で、全体の6.18%であった。これら末梢動脈疾患のABIによる分類と頸部動脈硬化の関係、および高血圧、糖尿病、脂質異常症などの動脈硬化危険因子との相関について統計的に検証した。
 (結果と考察) 動脈硬化石灰化病変については、我々は頭蓋内動脈、頸部動脈、冠動脈において石灰化に共通する背景因子として、年齢、高血圧との関係を明らかにしている。ABI<1.4の末梢動脈石灰化を示す10例についても高年齢で、平均収縮期血圧136.4mmHg(全体平均132.8mmHg)であったことより、他の部位の血管の石灰化と共通する背景因子を持つことが示された。さらに、頭蓋内動脈、頸部動脈同様、末梢動脈でも石灰化と脳梗塞発症との間に有意な関係はみられなかった。一方、下肢動脈の閉塞性変化を示すABI<0.9のPAD症例では全身血管のアテローム性変化として、動脈硬化危険因子の複合要素やメタボリックシンドローム、内臓脂肪などの相関がみられ、頸部動脈狭窄のplaque指数との相関もみられることから、脳梗塞発症の危険因子の指標となりうることを示唆された。

P-087-2

非弁膜症性心房細動を有する急性期脳梗塞患者と腎機能障害との関連

¹聖清会梶川病院 脳神経内科, ²聖清会梶川病院 脳神経外科, ³広島大学大学院 脳神経内科学
 ○今村栄次¹, 大下智彦¹, 内藤かさね¹, 向井智哉¹, 櫛谷聡美¹, 片岡 敏¹, 若林伸一², 松本昌泰³

【目的】慢性腎臓病は脳卒中の予知因子の一つであり、転帰にも影響を与える。当院における非弁膜症性心房細動を有する心原性脳塞栓症患者と腎機能障害との関連についての検討を目的とした。
 【方法】2011年3月1日から2013年5月31日に当院に入院し、急性期心原性脳塞栓症と診断した非弁膜症性心房細動の患者を後方的に調査した。CHADS2スコア、入院時の重症度(NIHSS)や入院14日目前後のMRI上の再発率、退院時あるいは90日後のmRSと腎機能(CCr)により3群に分類した。すなわち、50ml/min以上の正常あるいは軽度腎機能障害(正常および軽度群)、30ml/min以上50ml/min未満の中等度腎機能障害(中等度群)および30 ml/min未満の高度腎機能障害(高度群)との関連について評価した。
 【結果】心原性脳塞栓症と診断した患者は261人で、うち201人(77.0%)、男性48.3%、平均年齢78.7歳±10.0)が非弁膜症性心房細動を有していた。CHADS2スコアは腎障害が高度になるほど高値であった。MRI上の再発率は腎機能による有意差は認めなかった。脳梗塞発症前のmRSは正常および軽度群以外で有意に悪かった。脳梗塞発症前のmRS 0-1の患者(N=135)において、正常および軽度群と比較して高度群では有意に入院時NIHSSが高かった(平均NIHSS 8.4 vs. 14.5; p<0.01)。退院時あるいは90日後のmRS 0-2である患者は、正常および軽度群と比較して中等度群および高度群で有意に少なかった(p=0.04, <0.01)。
 【結論】非弁膜症性心房細動を有する急性期脳梗塞患者に腎機能障害があると、転帰が不良となることが示唆された。

P-087-3

Asymmetric dimethylarginineの日本人中年男性における脳卒中リスクスコアとの関連

¹日本医科大学病院 神経内科, ²日本医科大学 公衆衛生学
 ○西山康裕¹, 上田雅之¹, 大塚俊昭², 村賀香名子¹, 阿部 新¹, 片山泰朗¹

【目的】近年、血中asymmetric dimethylarginine (ADMA)は心脳血管病に対するリスクマーカーとして研究されている。これまで我々は脳梗塞患者は検診受診者と比較して血中ADMAが有意に高値であること、また検診受診者においては動脈硬化リスクファクターの数の増加に伴い、ADMAの値が増加すること、さらに脳梗塞患者におけるADMA値はスタチンで有意に低下することを報告してきた。しかしながら、ADMA値が日本人中年男性を対象とした脳卒中のリスクマーカーとならうどうかは明らかとなっていない。【方法】769人の日本人男性(平均年齢47±5歳)の会社健康診断受診者を対象とした。各々に対して各種血管危険因子およびADMA値が測定された。脳卒中発症予測リスクはJapan Public Health Center study (JPHCS)のリスクスコアを用いて算出した。【成績】多変量解析にて、年齢、BMI、eGFRおよび現在の喫煙はADMAの独立した決定因子であった。ADMA値を4分位とした際、今後10年間で5%の脳卒中発症リスクをもつ高リスク群の割合はADMA最高位の群が最低位の群と比較してOdds ratio (OR)は2.63であり(95%CI 1.08-6.40, p=0.034)。潜在因子調整後も有意性は保たれていた(OR 2.47; 95% CI 1.002-6.07, p=0.049)。さらに、ADMAのISD上昇あるいは1分位上昇は高リスク群に対して有意であった(各々OR 1.45; 95% CI 1.11-1.89, p=0.007およびOR 1.40; 95% CI 1.06-1.86, p=0.020)。【結論】ADMAの上昇は脳卒中の予測リスクの増加と有意に関連した。このことからADMAを測定することは脳卒中発症に対して高リスクの中年男性を見つけたことに有用となる可能性がある。

P-087-4

隠れた脳卒中発症危険因子、ネフローゼについて一臨床的検討

¹脳神経センター大田記念病院 脳神経内科, ²愛媛大学 薬物療法・神経内科
 ○岩城寛高^{1,2}, 音成秀一郎¹, 竹島慎一¹, 姫野隆洋¹, 吉本武史¹, 下江 豊¹, 高松和弘¹, 野元正弘², 栗山 勝¹

【目的】脳卒中発症時にネフローゼ(症候群)を併発していたと考えられる症例を抽出し、その臨床的特徴を検討した。【方法】2004年4月から2013年8月にかけて脳卒中中で入院した1161例のうち、発症時の血液検査にてアルブミン3.0 mg/dL以下かつ総コレステロール250 mg/dL以上を示した症例をスクリーニングし、尿蛋白(試験紙法)が3+以上の症例をネフローゼ状態と定義した。これら症例の年齢、性別、既往症、脳卒中の種類、入院時検査結果および転帰について検討した。【結果】スクリーニングで22症例を抽出し、そのうち尿蛋白陰性が2名、1+が1名、2+が2名、3+が6名、4+が11名であり、17名(77%)がネフローゼ状態であった。男性11名、女性6名、年齢65±10歳(Mean±SD)であった。16例はネフローゼの既往症がなく、また全例でネフローゼに対する指摘や治療は行われていなかった。脳卒中は、脳動脈血栓症が10名、脳静脈血栓症2名、脳出血4名であった。また危険因子のうち、高血圧が8名(47%)、喫煙が10名(59%)、糖尿病が13名(77%)認められ、糖尿病を基礎とするネフローゼの合併が多かった。10例は転帰良好(mRS=0-2)で、5例は転帰不良(mRS=5-6)であった。【結論】スクリーニングにより脳卒中発症時に17名がネフローゼを併発している事が判明した。ネフローゼの背景因子は糖尿病の合併が高率であった。またネフローゼを合併する脳卒中は、転帰不良であり注意が必要である。ネフローゼでは、血液凝固異常、血液粘り度変化などを引き起こす事が知られており、一般的な脳卒中危険因子に隠れた相対的危険因子と考えられた。

P-087-5

長期透析患者では高率に浅頭動脈の石灰化が認められる

¹日本赤十字社医療センター 神経内科, ²日本赤十字社医療センター 腎臓内科
○大友 岳¹, 松本英之¹, 石橋由孝², 井桁之総¹, 橋田秀司¹

【目的】我々は、咀嚼時の側頭部痛・顎跛行、浅頭動脈の拍動消失などの側頭動脈炎に類似した症候を呈し、浅頭動脈生検にて中膜石灰化硬化症と診断した血液透析患者1例を経験した。頭部CTでは浅頭動脈、内頸動脈サイフォン部に石灰化を認めたのが特徴的であった。そこで透析患者における側頭動脈炎類似症候の有無および動脈石灰化の特徴を明らかにすることを目的とした。

【方法】平均透析期間約8年の血液透析患者50名において、診察にて側頭動脈炎の類似症候の有無を確認した。また頭部CT・胸部CTで、浅頭動脈、内頸動脈サイフォン部、胸部下行大動脈の石灰化の割合を非透析患者50名と比較した。

【結果】透析患者のうち咀嚼時の側頭部痛・顎跛行を2%、浅頭動脈の拍動消失を32%に認めた。透析患者では非透析患者に比して、浅頭動脈石灰化を有意に多く認めた(36% vs 2%, $p < 0.001$)。内頸動脈(67% vs 68%)および下行大動脈(90% vs 66%)に有意差はなかった。

【考察】長期透析患者に高頻度に認められる浅頭動脈石灰化は、中膜石灰化硬化症によるものと推測される。中膜石灰化硬化症は筋型動脈に、アテローム性動脈硬化は弾性型動脈に多いとされる。弾性型動脈の下行大動脈で石灰化の割合に有意差がない点は合致するが、同じ筋型動脈の浅頭動脈と内頸動脈で石灰化の頻度が異なる点は興味深い。その点は、今後の検討を要する。

【結論】長期透析患者では高率に浅頭動脈の石灰化を認める。これは中膜石灰化硬化症によるものと推測され、咀嚼時の側頭部痛・顎跛行、浅頭動脈の拍動消失などの原因となっていると考えられる。長期透析患者にこれらの臨床症状や浅頭動脈石灰化を認めた場合には、中膜石灰化硬化症を念頭におき、診断を進める必要がある。

P-087-6

脂肪肝症例における頭蓋内動脈狭窄予測因子

獨協医科大学 神経内科

○浅川洋平, 竹川英宏, 鈴木圭輔, 石井悠子, 西平崇人, 岩崎晶夫, 岡村 稔, 平田幸一

【目的】われわれは過去に非アルコール性脂肪性肝疾患で頭蓋内動脈狭窄が多いことを報告した。今回脂肪肝例において動脈狭窄を有する予測因子について検討を行った。

【方法】脳血管障害の既往のない非アルコール性脂肪性肝疾患20例を対象とした。背景因子として年齢、性別、body mass index、喫煙、連日飲酒、高血圧、脂質異常症、糖尿病の有無を観察した。脂肪肝の程度としてAST(aspartate aminotransferase)、ALT(alanine aminotransferase)、GGT(g-glutamyl transpeptidase)を確認した。動脈硬化の評価は頸動脈超音波検査によるプラークスコア、総頸動脈および頸動脈洞の最大内中膜複合体厚、脈波伝播速度を行なった。頭蓋内動脈狭窄は頭部MR angiographyを用いて評価した。狭窄を有する例(狭窄群)と有さない群(非狭窄群)に分類し、両群の背景因子についてMann-Whitney U 検定を施行し、 p 値が0.05未満となった項目についてLogistic回帰分析を行い、有意な要因を(ROC) receiver operating characteristic曲線で感度特異度を求めた。

【結果】狭窄群は6例であった。年齢は狭窄群71歳、非狭窄群58.3歳。頸動脈洞の最大内中膜複合体厚は前者1.0mm、後者1.1mm、脈波伝播速度が前者1728cm/s、後者1534.6cm/sと有意差が認められた($p < 0.05$)。Logistic回帰分析では年齢のみ有意であった($p = 0.04$)。ROC曲線では64.5歳をカットオフとすると、感度66.7%、特異度83.3%であった。

【結論】非アルコール性脂肪性肝疾患では64歳以上では頭蓋内動脈狭窄の合併を否定すべきである。

P-087-7

内臓脂肪・心周脂肪組織と脳卒中患者の関連の検討

¹横浜市立大学市民総合医療センター 神経内科, ²横浜市立大学 神経内科
○桃尾隆之¹, 菅原恵梨子¹, 北澤 悠¹, 島村めぐみ¹, 田中章景²

【目的】腹部内臓脂肪の増加はmetabolic syndromeの原因の一つと考えられ、脳卒中の危険因子と考えられている。また、心臓周囲脂肪組織も発生学的には内臓脂肪に分類され、metabolic syndromeや頸動脈のIMT、心血管病との関連が報告されているが、脳卒中の発症との関連については報告がほとんどない。従って、今回我々はCTで腹部内臓脂肪・心周脂肪組織の測定を行い、脳卒中との関連について検討した。

【方法】入院治療を行った急性期脳卒中30例(脳梗塞23例、脳出血5例)、非脳卒中対象群15例について、心周脂肪組織面積、内臓脂肪面積、体重、BMI、内臓脂肪、腹囲、総コレステロール、中性脂肪、LDLコレステロール、HDLコレステロール値、BNPについて比較検討した。脳卒中症例については脳卒中病型、心房細動の有無、入院時NIHSS、退院時modified Rankin scaleとの関連についても調査した。脂肪量分析には3次元画像解析システム「ポリウムアナライザーSYNAPSE VINCENT」富士フィルム」を使用した。

【結果】脳卒中例の方が腹部内臓脂肪量、心臓周囲脂肪面積が高値の傾向にあった。また、アテローム血栓性脳梗塞との関連が示唆された。

【結論】内臓脂肪量、心周脂肪組織が脳動脈硬化、脳梗塞(アテローム血栓性脳梗塞)の発症に関与している可能性がある。

P-087-8

生活習慣病と食塩摂取量

¹公益財団法人三越厚生事業団診療所, ²国立保健医療科学院

○横山雅子¹, 横山徹爾², 影山洋子¹, 船津和夫¹, 山下 毅¹, 近藤修二¹, 水野杏一¹

【緒言】脳卒中の最大の危険因子である高血圧症の非薬物療法は食塩摂取量の制限、野菜、果物の積極的摂取とコレステロール飽和脂肪酸の摂取制限、適正体重の維持、アルコール摂取量の制限、運動、禁煙とされている。【目的】生活習慣病通院患者の推定1日食塩摂取量を測定し、その値の開示及び栄養相談による食塩摂取量の変化を検討する。【対象と方法】当施設診療所を受診した生活習慣病(高血圧、糖尿病、脂質異常症)患者224名(62.3±10.9歳) < 男性137(うち降圧薬服用者81)名(60.4±10.1歳)、女性87(うち降圧薬服用者44)名(65.2±11.5歳) > の随時尿のNa, Crを測定し、年齢、体重、身長を用いて推定1日食塩摂取量を測定した。14例については3-7ヵ月後同条件で再測定し変化を観察した。【結果】推定1日食塩摂取量は9.6±2.3g/日(男性9.8±2.1g/日女性9.3±2.4g/日)だった。重回帰分析で検討すると、男性では年齢($\beta = -0.96$, $p = 0.018$)とBMI($\beta = 0.39$, $p = 0.008$)が食塩摂取量に相関し、女性では拡張期血圧($\beta = 1.99$, $p = 0.005$)、平均血圧($\beta = 2.07$, $p = 0.004$)が食塩摂取量に相関していた。降圧薬非服用群でも同様の事がみられた。2回測定者においては1回目の平均値は10.1g/日、2回目の平均値は8.6g/日で平均-1.5g/日の低下をみた。2回測定者の食塩の変化と血圧等の変化との相関は有意ではなかった。【まとめ】推定1日食塩摂取量を外来で測定した。1日食塩摂取量平均は9.6±2.3g/日だった。男性では年齢とBMIが食塩摂取量に相関し、女性では拡張期血圧と平均血圧が相関していた。食塩摂取量測定値の開示は2回目の食塩摂取量の低下をもたらした。

P-088-1

穿通枝領域脳梗塞に対するrt-PA静注療法の効果に関する臨床的検討

岡山医療センター 神経内科

○真邊泰宏, 中野由美子, 高橋義秋, 奈良井恒, 大森信彦

目的:穿通枝領域脳梗塞に対するrt-PA静注療法の効果を臨床的に検討した。

方法:対象は当院において2005年10月から2013年7月までにrt-PA静注療法を施行された連続例。穿通枝領域の病変部位、発症治療開始時間、リスク因子、入院時、24時間後、7日後のNIHSS、3ヶ月後のmRS、梗塞巣体積、血液検査を評価した。転帰良好群(3ヶ月後mRS0-2)、転帰不良群(3ヶ月後mRS3-6)に分けて検討した。結果:全104例中穿通枝領域梗塞は18例(17%、平均年齢65歳、男性14例、テント上12例、テント下6例、症候性頭蓋内出血は0例)だった。転帰良好群(13例、平均年齢63歳、男性11例)、転帰不良群(5例、平均年齢70歳、男性3例)だった。入院時、24時間後、7日後のNIHSSが転帰不良群で有意に高かった($p < 0.05$)。転帰不良の有無に関するロジスティック回帰分析では入院時、24時間後、7日後のNIHSS、梗塞巣体積が独立した危険因子であった。

結論:穿通枝領域梗塞に対するrt-PA静注療法は入院時NIHSS、梗塞巣体積が予後不良因子となる可能性が示唆された。

P-088-2

当院におけるt-PA静注療法：治療開始時間による検討

¹前橋赤十字病院 神経内科, ²前橋赤十字病院 脳神経外科
○水島和幸¹, 関根彰子¹, 朝倉 健², 針谷康夫¹

【目的】本邦では2005年にt-PA静注療法が承認され、2012年8月にはt-PA静注療法の治療開始時間が脳梗塞発症3時間以内から4.5時間以内へ適応拡大された。今回、当施設にて施行された脳梗塞発症3時間から4.5時間以内のt-PA静注療法につき、その有効性、安全性の検討を行った。

【方法】2005年11月から2013年11月までにt-PA静注療法を施行した全症例148例を対象に、発症から3時間以内の施行例をA群、3時間から4.5時間以内をB群の2群に分類し、年齢、NIHSS値(来院時、t-PA静注療法24時間後)、退院時mRS(中央値、0-2の転帰良好例数、死亡例数)および症候性頭蓋内出血の有無につき比較検討した。

【結果】A群は127例(男性85例、平均年齢70.7±11.9)、B群は21例(男性14例、平均年齢77.8±8.2)であった。来院時t-PA静注療法24時間後NIHSS値はA群で13.8±7.5/11.1±9.9、B群で13.5±6.7/10.2±7.1で有意差はなかった。退院時mRSの中央値はA群で3.1、B群で3.7であった。退院時mRSが0-2の転帰良好例はA群40例(27.2%)、B群5例(23.8%)であった。死亡例はA群8例(6%)、B群1例(5%)であり、それぞれ有意差はみられなかった。症候性頭蓋内出血はA群で7例(5%)、B群では1例(5%)で頻度は同じであった。

【結論】当施設の使用成績では脳梗塞発症3時間から4.5時間以内のt-PA静注療法は3時間以内と同様に有効かつ安全であることが示唆された。

P-088-3

t-PA静注療法243例の高齢者超急性性脳梗塞に対する臨床的検討

¹岡山大学病院 神経内科, ²岡山医療センター 神経内科, ³倉敷平成病院 神経内科, ⁴岡山旭東病院 神経内科, ⁵岡山市立市民病院 脳神経外科
 ○河野祥一郎¹, 出口健太郎¹, 倉田智子³, 真邊泰宏², 高尾芳樹³, 河田幸波⁴, 柏原健一⁴, 井上 智⁵, 桐山英樹⁵, 阿部康二¹

【目的】t-PAが2005年10月に認可されてから2011年12月までにt-PA静注療法が施行された243例の超急性性脳梗塞患者の検討を行った。

【結果】t-PA投与後脳出血をきたした症例では、入院時のNIHSSが有意に高値であり、ASPECTSも有意に低値で、病型別には心原性脳塞栓症が有意に多く、再開通を認めた症例に多く合併していた。抗血小板薬内服は脳出血の有無で有意な差は認めなかったが、ワーファリン内服は脳出血をきたした群で有意に多く認められた。エタラボンに関しては投与群で再開通率も有意に多く認められたにも関わらず脳出血の合併に関しては投与の有無で有意な差は認めなかった。80歳以上を高齢者とし非高齢者と比較検討したところ、3か月後のmRSは4-6の割合が高齢者群で有意に多く、予後が不良であり、転帰に年齢因子の関与が示唆された。一方、頭蓋内出血の合併割合は高齢者、非高齢者で有意な差はなく、症候性頭蓋内出血に関してはほぼ同様であり、頭蓋内出血に年齢因子の関与は有意なものとは言えないと考えられた。

【結論】NIHSSやASPECTSは脳出血の予測因子として有用であると考えられた。頭蓋内出血に年齢因子の関与は有意なものとはいえないが、転帰には年齢因子が関与することが示唆された。

P-088-4

rt-PA静注療法におけるCT angiography source imageの意義

仙台市立病院 神経内科

○遠藤 薫, 吉田 隼, 鈴木 潤, 樋口じゅん

【目的】超急性性脳梗塞に対するrt-PA静注療法において、不応例に対する血管内治療を行うことのできない施設では、適切な候補症例を搬送するために血管評価を迅速に行っておくことが重要である。当施設では血管評価を投与前のCT angiography (CTA)にて行っているが、そのsource image (CTASI)により虚血病巣を評価できる可能性があり検討した。

【方法】2013年1月から12月までに当科にてrt-PA静注療法を施行した中大脳動脈領域梗塞のうち、CTAにて血管評価を行い、かつ、投与終了直後に頭部MRIを撮像した例について非造影CT(NCCT)、CTASI、および拡散強調像(DWI)でのASPECTS (Alberta Stroke Program Early CT Score)を比較した。NCCTおよびDWIに関してはASIST-Japanにより推奨された標準化を行った。

【結果】rt-PA静注療法を行った全15例中、CTA非撮像例2例、ペースメーカー植込み例2例、中大脳動脈領域梗塞1例のため、10例(女性5例、66.3±14.3歳)を登録した。発症-来院時間は中央値59 (IQR 38-77)分、来院-投与時間は中央値41 (IQR 34-46)分、NIHSSは中央値22 (IQR 12-22)であった。内頸動脈または中大脳動脈近位部閉塞が4例、中大脳動脈遠位部閉塞が4例、主幹脳動脈病変なしが2例であった。1例は血管内治療専門施設に搬送し、3か月後もしくは退院時の完全自立例は4例、mRSは中央値2 (IQR 0-4)であった。ASPECTSはNCCTが中央値10 (IQR 9-10)、CTASIが中央値8 (IQR 7-9)、DWIが中央値8 (IQR 7-9)であった。

【結論】本研究ではCTASIにおけるASPECTSはNCCTより低く、DWIと同等であった。CTASIはCTAを用いてrt-PA投与の判断する際に、虚血病巣を評価できる可能性が期待される。

P-088-5

急性期脊髄梗塞の診断におけるNT-proBNPの有用性についての検討

公立昭和病院 神経内科

○中原広明, 續 陽子, 菅沼美沙, 深尾絵理, 堀内 泉, 本間 温, 内湯雅信

【目的】脊髄梗塞の急性期にNT-proBNPを測定し、早期診断における有用性について検討した。

【方法】2012年4月30日から2013年10月15日の間に救急搬送され、突然発症の下肢対麻痺を呈し、精査にて脊髄梗塞と診断した2症例及び脳梗塞急性期の症例(ラクナ梗塞, アテローム血栓性脳梗塞, 心原性脳塞栓症)のNT-proBNPを比較した。

【結果】脊髄梗塞の急性期2例にNT-proBNPを測定したところ、それぞれ2192 pg/mL, 2818 pg/mLと著明な上昇を認め、平均2505 pg/mLであった。また症状の安定・経過に伴い低下がみられた。同時期に入院した脳梗塞の急性期に測定したNT-proBNPでは、心原性脳塞栓症8例の平均は961.9 pg/mLと高値であり、アテローム血栓性脳梗塞19例の平均は257.6 pg/mL、ラクナ梗塞7例の平均は106.7 pg/mLであった。

【結論】脳梗塞、特に心原性脳塞栓症の際にBNP、NT-proBNPが上昇する事は知られており、診断に有用と考えられているが、ここで報告した急性期脊髄梗塞の2例は脳梗塞例と比較して、ともにNT-proBNPの著明な上昇を示していた。脊髄損傷と心血管系への影響や障害の関連を示す報告もあり、脊髄の障害による心機能への影響を反映したものと考えられる。脊髄梗塞の診断には神経学的所見や画像診断が有用であるが、NT-proBNPも急性期の診断の一助になりえりと考えた。

P-088-6

動脈硬化の危険因子を持たない脊髄梗塞症例の検討

焼津市立総合病院 神経内科

○鈴木洋司, 金本忠久, 酒井直樹

【目的】日常診療において原因が不明の脊髄梗塞は散見される。F.J.Mateenらは原因としてfibrocartilaginous embolism myelopathy (FCE) が稀ではないとして、2011年に臨床的な診断基準を提唱している。当院でもそれを参考に検討した。

【方法】2011年から2013年に入院した脊髄梗塞11例を検討した。F.J.Mateenらの報告を参考に、動脈硬化の危険因子として60歳以上・糖尿病・高血圧・喫煙中・無治療の高脂血症・過去の心血管事故を挙げた。このうち危険因子を2個以上持たない症例は5例あり、F.J.MateenらのFCEの診断基準を満たした。この5例と動脈硬化の危険因子を2つ以上持つ6例(動脈硬化群)とを比較した。

【結果】5例中2例で①仕事で重いものを持つ動作 (Valsalva手技) が頻回であった。また3例で②外傷や普段と異なる運動が先行していた。③Schmorl's nodesは3例に認められた。

一方で動脈硬化群の6例では①2例、②なし、③4例に認められた。

【結論】動脈硬化の危険因子を2個以上持たない脊髄梗塞の60%に②を認めたが動脈硬化群では認めなかった。②を認める症例ではFCEの可能性を想定して治療に当たる必要があるのではないかと考えた。

P-088-7

脊髄硬膜動静脈瘻の3症例の臨床的検討

¹信州大学病院 脳神経内科, リウマチ・膠原病内科, ²同大, 脳神経外科

○吉長恒明¹, 上野見弘¹, 加藤修明¹, 田澤浩一¹, 伊東清志², 長島 久², 池田修一¹

【目的】脊髄硬膜動静脈瘻は稀な疾患であり、変性疾患や炎症疾患として誤診されることもある。神経症状の発現から治療までの期間が短いほど良好な予後が予想される。本症の臨床的特徴について検討した。

【方法】2008年から2013年まで当科で経験した脊髄硬膜動静脈瘻について臨床症状、初期診断、シャント位置、診断までの期間、予後について比較検討した。

【結果】自験例3例は男性2例、女性1例であった。初発症状としては下肢感覚障害が2例、下肢運動障害が1例、発症年齢は71-85歳であった。発症は階段状が1例、進行例が1例、非進行例1例であった。入院当初は全例、下肢感覚障害、下肢運動障害、排尿障害が併存していた。診断確定までには7か月から18か月であり、シャント位置はそれぞれL1/L2末であった。血管内塞栓術は1例、直達手術が1例で施行され、1例は未治療のまま経過観察となった。1例は膀胱直腸障害以外は改善し、1例はほぼ症状が残存、1例は併存神経疾患 (CIDP) の治療が優先された。自験例のうち高齢発症の視神経脊髄炎との鑑別に苦慮し、診断確定に時間を要した自験例82歳女性例に触れる。脊髄炎としてステロイドパルス治療を行い、初回治療後は治療反応性があり、歩行可能で退院。脳白質病変も含め視神経脊髄炎を疑った。抗AQP4抗体は陰性。以後数か月以内の階段状の増悪があり、ステロイド無効の経過を辿った。再度レポートでは未読影であった脊髄背側の血管がAVFに相当すると判断し、脳外科に相談し血管造影で確定し得た。直達手術に至ったが、神経症状はすべて消失した。

【結論】脊髄硬膜動静脈瘻は高齢発症が多く、また非特異的な症状のため診断が困難な例があり、背側の血管拡張や蛇行は積極的に脊髄硬膜動静脈瘻を鑑別に置く必要がある。

P-088-8

当院の脊髄梗塞24例の検討

¹国立病院機構仙台医療センター神経内科, ²国立病院機構仙台医療センター放射線科

○高橋志緒¹, 田代亮介¹, 赤石哲也¹, 突田健一¹, 成川孝一¹, 千葉哲也¹, 渡辺源也¹, 栗原紀子², 鈴木靖士¹

【目的】脊髄梗塞は脳梗塞に比較し頻度は低く、治療法も確立されていない。当院の脊髄梗塞についてまとめ、検討した。

【方法】当院に2008年～2013年11月までに入院した脊髄梗塞患者24例を検討した。年齢は38歳～90歳、女性9例、男性15例であった。

【結果】過去5年間で脊髄梗塞発症者は、やや男性が多く、女性の患者は、50代以上や喫煙者であった。既往歴については、動脈硬化のリスクを有するものが16例であった。また、脊椎疾患の既往のある例も5例認められた。病歴上の特徴としては、突然の下肢のしびれや麻痺がほとんどで、発症前に山登りや配送の仕事、腰をひねる動作などをしていた例が7例認められた。症状としては、23例で下肢の麻痺と感覚障害を認め、17例で膀胱直腸障害を認めた。画像では、18例に脊髄梗塞を疑う所見があり、胸椎病変が最も多かった。また、部位別分類では、横断性脊髄障害が5例、後脊髄動脈症候群を疑う例が6例、前脊髄動脈症候群が3例であった。治療については、15例で抗血小板薬による加療を行った。ステロイドの使用は11例、未使用例が11例であった。退院時のmRSの平均は、2群間で有意差を認めなかった (使用例3.625 vs 未使用例3.33 p=0.734)。

【結論】当院における脊髄梗塞患者24例を検討したところ、動脈硬化リスクに加え、脊椎疾患や腰に負担のかかる運動なども誘因になる可能性がある。膀胱直腸障害を来している例が多くみられるが、仙髄レベルに画像所見を指摘できる例はほとんどなかった。また、分類についても、非常に稀な後脊髄動脈症候群を疑う症例が多いことは、議論の残る点である。ステロイドによる治療介入については、退院時のmRSでは有意差が認められなかった。

P-089-1

救急救命センター開設後の脳卒中入院患者の変化

東京都済生会中央病院 神経内科

○荒川千晶, 関根真悠, 深谷純子, 此枝史恵, 足立智英, 星野晴彦, 高木 誠

【目的】当院は2012年12月に救急救命センターの認可を受けた。救急救命センター開設に伴う脳卒中センター及び神経内科の入院患者の変化について検討した。【方法】救急救命センター開設以前の2011年4月1日から2012年3月31日まで(開設前群)と救急救命センター開設後の2012年12月1日から2013年11月30日まで(開設後群)に当院脳卒中センターもしくは神経内科に緊急入院した症例を後ろ向きに検討した。【結果】総入院患者数は開設前群で584名, 開設後群で589名であった。疾患の内訳は, 開設前群において脳梗塞30.8%, 脳出血9.9%, くも膜下出血2.6%, てんかん11.6%, 硬膜下血腫/頭部外傷10.4%であり, 開設後群では脳梗塞33.0%, 脳出血11.5%, くも膜下出血5.1%, てんかん16.3%, 硬膜下血腫/頭部外傷9.8%であった。脳梗塞の病型は, 開設前群でラクナ梗塞17.8%, アテローム血栓性梗塞20.6%, 心原性脳塞栓症35%であったのに対し, 開設後群ではラクナ梗塞18.6%, アテローム血栓性梗塞33.5%, 心原性脳塞栓症25.8%であった。t-PAは開設前群で5.5%, 開設後群で4.1%に用いた。脳梗塞症例における退院時mRSは, mRS 0-2が開設前群で62.2%であったのに対し, 開設後群では59.8%であった。脳出血症例では, mRS 0-2が開設前群で43.1%であったのに対し, 開設後群では29.4%と低く, 死亡例も多く認められた。脳出血の発症部位は, 開設前群より開設後群において皮質下と橋に多い傾向が認められた。てんかんは重複症例が多く, 一時的に人工呼吸器管理を必要とする症例が多く認められた。【結語】救急救命センター開設に伴い重症症例の搬送が多く, 疾患としてはくも膜下出血及びてんかんの増加が目立った。脳梗塞に関してはアテローム血栓性梗塞の増加が認められたが, 予後に差は認められなかった。脳出血は皮質下出血や橋出血が多く認められ, 特に皮質下出血は大出血が多く転帰不良につながっている。

P-089-2

脳卒中急性期患者の受診状況の検討

1市立長浜病院 神経内科, 2市立長浜病院 脳神経外科

○小川雅文1, 小室太郎2, 永田裕一2, 佐藤岳史2, 小林 映2

【目的】脳卒中患者の受診状況と治療への影響を検討する【方法】2013年4月1日から8月31日の間に, 外来受診し入院加療した急性期脳卒中患者(再発例を含む)のうち症状が固定化あるいは発症後2ヵ月以上経過した症例を対象としカルテ調査した。院内発症例とくも膜下出血, 外傷性脳出血, 脳腫瘍, 血管奇形は除外した。【結果】対象となったのは109例 男性58例, 女性51例, 平均年齢77.4±10.8歳だった。診断の内訳は, 脳内出血23例, 一過性脳虚血発作15例, 脳血栓28例, ラクナ梗塞22例, 心原性脳塞栓18例, 内頸動脈狭窄に伴う境界域梗塞3例, 発症(推定を含む)から受診まで18.8±33.7(中央値4.5)時間かかっていた。1日以上たつて受診する例が23例ありさらに悪化した後はじめて受診する例もあった。受診までの時間は病型間で差はなく脳出血でも19.7±40.6時間と他の虚血性疾患よりさらに時間がかかっていた。アルテプラゼ治療が可能な4時間半内に受診したのは約半数の56例, そのうち3時間以内の受診は47例, 実際にアルテプラゼを投与したのは4例だった。受診が遅れる要因として, 発症後受診までに症状の改善をみた例が26例ありそのうち8例は受診までに症状が消失しこれらの例では受診がさらに遅れる傾向にあった。急性期にかりつけ医を受診しその後紹介される例も8例あり時間がかかる要因になった。独居で発見が遅れた例も4例あった。しかし結果・家人が症状を自覚しながら受診せず様子をみていた例も多数存在した。治療の結果, 軽度の後遺症はあるが発症前の生活が可能であった26例, はば後遺症なく改善した20例は, 特に受診までの時間が短い傾向はなかった。【結論】脳卒中を発症した後, 受診までに時間を要する症例が非常に多く迅速な治療開始の支障になっていた。軽微な症状のみの患者を全例救急病院が対応することはできないが発症から治療可能な病院を受診するまでの時間を短縮する適切な対策が必要である。

P-089-3

血栓溶解療法適応患者数増加要因の検討

横浜労災病院

○近田彩香, 小玉 聡, 松野博優, 北村美月, 中山貴博, 今福一郎

【目的】横浜市では2008年12月より脳血管疾患の救急対応可能な医療機関の協力のもとrt-PA静注療法を含む脳血管疾患の救急診療体制を整えてきた。当初, 当院ではrt-PA静注療法適応となる患者は少なかったが, 2010年に脳卒中ホットラインを設置し, 近年増加傾向にある。その増加要因について検討を行った。【方法】検討対象は, 2009年1月から2013年11月まで救急搬送された患者のうち脳卒中が疑われた患者とした。【結果】救急搬送された患者のうち脳卒中が疑われた患者は2009年293人, 2011年228人, 2012年189人, 2013年11月までに231人だった。その内rt-PAを施行した患者は2009年5人, 2010年5人, 2011年4人, 2012年10人, 2013年11月までに9人と2012年から増加していた。2012年8月31日にrt-PA適応が発症4.5時間以内に拡大したが, 発症3時間以内に同治療を開始した患者は2012年から2013年11月までに19人で, 3時間から4.5時間の間に開始した患者は同期間で0人だった。rt-PA施行した患者のうち, 救急要請から病院に到着するまでの時間が30分以内だったのは2010年0人, 2011年4人, 2012年8人であり, 脳卒中ホットラインを通じ搬送された患者は2011年1人で2012年8人, 通常の救急搬送がなされた患者は2011年3人, 2012年1人だった。【結論】脳卒中ホットラインを通じ搬送されrt-PA静注療法を施行した患者数が増加しており, 脳卒中ホットラインの救急隊への浸透が考えられた。また, rt-PA適応患者の搬送時間が短縮しており, 通常の搬送よりも脳卒中ホットラインを通じた搬送時間の方が短い事が示唆された。脳卒中ホットライン対応時の搬送時間短縮の工夫も当院rt-PA適応患者増大の要因の一つと考えた。当院では脳卒中ホットラインを主として神経内科医が携帯しており, 救急科の応需状態に影響されない脳卒中受け入れ体制を整えておく事も重要と考えた。

P-089-4

総合診療科と連携した脳梗塞rt-PA療法体制の確立と治療効果に関する検討

1筑波大学附属病院水戸地域医療教育センター・水戸協同病院 神経内科, 2筑波大学附属病院水戸地域医療教育センター・水戸協同病院 脳外科, 3筑波大学附属病院水戸地域医療教育センター・水戸協同病院 循環器内科, 4筑波大学附属病院水戸地域医療教育センター・水戸協同病院 総合診療科, 5筑波大学医学医療系臨床医学域神経内科

○辻 浩史1, 織田彰子1, 益子良太2, 柴田 靖2, 大脇倫子3, 熊谷 亮3, 井上沙織3, 北原多佳子3, 川島夏希3, 鎌田一宏3, 押谷洋平3, 外山昌弘4, 黒田裕久4, 加藤幹朗3, 木下賢輔3, 金井貴夫3, 小林裕幸3, 徳田安春3, 玉岡 晃3

【目的】脳卒中を専門とする医師が少ない医療施設において, 総合診療科を中心とした急性期脳梗塞の治療体制を確立し, 発症4.5時間以内の虚血性脳血管障害に対する適切なrt-PA療法を施行することを目的とする。その医療体制のもとrt-PA療法を行った症例の治療効果を検討する。【方法】日本脳卒中学会rt-PA 適正治療指針を基に施設独自の治療方針を考案し, rt-PA 療法を日勤帯, 神経内科医・脳外科医が当直しているもしくはすぐに連絡がつく夜間帯に限り行う方針とした。2013年1月より12月まで脳梗塞で入院となった50例中, rt-PA療法を行った5例(男性3例, 女性2例, 平均年齢73±7歳, 心原性脳塞栓症2例, アテローム血栓性脳梗塞2例, 病型不明例)について治療効果, 合併症について検証した。【結果】治療を実施した5例のNIHSSの平均値は, 治療前19.2±5.2, 治療2時間後18.0±5.2, 2時間後15.6±5.2, 3週間後10.6±5.2と改善を示したが, 有意差はなかった(p = 0.15)。治療24時間でNIHSSが4点以上低下した明らかな改善例は3例(60%)であった。治療が無効で脳浮腫による神経症状の悪化は1例であった。全例に経過中に脳出血を合併したが, 4例は神経症状に影響はなかった。神経症状の悪化を伴った脳出血は1例に認め, 脳室ドレナージを要した。経過中, 下肢深部静脈血栓症の合併を2例に認め, 1例は肺塞栓症も発症し, 下大静脈フィルターを留置, 脳出血の増悪を懸念しつつ抗凝固薬を導入した。症例数は専門施設と比較し少ないが, 良好な治療効果が得られた。重大な脳出血を合併した例は治療後の血圧調整が不十分であった際に発症しており, 治療直後の血圧管理を厳重にする必要があった。下肢深部静脈血栓症に関しては脳出血を合併するなかの抗凝固療法は難渋したため, 早期に予防すべきであった。【結論】総合診療科と連携することによってrt-PA療法による脳梗塞のある程度の治療成績を得られ, 合併症に迅速に対応することができる。

P-089-5

当院における急性期脳梗塞tPA治療の現状

刈谷豊田総合病院 神経内科

○天草善信, 櫻井秀幸, 辻 裕丈, 松井克至, 丹羽央佳

【目的】急性期脳梗塞におけるtPA療法の当院における現状を分析し, 今後の脳梗塞治療体制の改善に役立てる。【方法】tPA治療適応時間が拡大となった2012年8月31日を基準として, 前後7ヵ月間に脳梗塞にて入院した患者情報をカルテにて収集し, retrospectiveに解析した。【結果】上記期間中に入院した全脳梗塞患者数は適応時間拡大前が197名, 拡大後が188名であった。tPA適応時間内の来院数は適応時間拡大前(≤3時間)が51名(25.9%), 拡大後(≤4.5時間)が55名であった(29.3%)。適応時間拡大前の4.5時間以内の来院者は64名(32.5%)であった。tPA施行症例は適応時間拡大前が1名, 拡大後が7名で, いずれも発症後2時間以内の来院であった。tPA非施行症例の原因では軽症(NIHSS≤4点)が44名(39.3%)で最多であった。続いて高齢 13名(11.6%), CTでの画像変化 8名(7.1%), 症状改善 7名(6.3%), 元々 ADL悪い 6名(5.4%), 脳出血既往 5名(4.5%)等があった複数の理由により施行されなかったケースもあった。他に初診時に脳梗塞と診断されなかったケース 12名(10.7%)や, 脳梗塞を疑っていたが検査に手間取り適応時間を超過したケース 6名(5.4%)も見られた。【結論】今回の解析では, 適応時間拡大後の期間でtPA症例が増加したものの, 拡大された適応時間(3~4.5時間)でtPAを施行した症例では無かった。tPAの適応に関して, 今後更に検討する必要がある。またtPA治療が必要な症例に対して適切な治療を行うために, 急性期脳卒中診療担当医師(神経内科医・脳神経外科医)と救急担当医との緊密なコミュニケーションが必要と思われた。特に時間内に病院到着していたが検査等で適応時間を超過したケースもあり, 脳卒中診療体制の改善が必要と考えられた。

P-089-6

年齢別に検討した脳梗塞の臨床的特徴

1藤沢市民病院 神経内科, 2横浜国立大学大学院医学研究科 神経内科学・脳卒中医学

○仲野 達1, 横山睦美1, 山浦弦平1, 田中章景2, 小山主夫1

【目的】食の欧米化ならびに人口の高齢化により各年代で脳梗塞発症のリスク因子が異なることが推測される。発症年齢別に脳梗塞患者の臨床的特徴を検討することにより, 年齢別のリスク因子を明らかにすることを目的とした。【方法】対象は2011年1月から2013年3月に入院した脳梗塞患者437例。発症時年齢別に60歳未満(A群), 60歳から80歳未満(B群), 80歳以上(C群)に分け, 臨床的特徴, リスク因子について検討した。【結果】患者数はA群で42例(9.6%), B群で241例(55.1%), C群で154例(35.2%)であり(以下A群, B群, C群の順), 性別は男性が76.0%, 72.2%, 46.8%であった。病型別ではラクナ梗塞は21.4%, 15.8%, 13.0%, アテローム血栓性脳梗塞は35.7%, 33.6%, 23.4%, 心原性脳塞栓症は14.3%, 31.5%, 47.4%, BADは14.3%, 9.5%, 10.4%, その他は14.3%, 9.5%, 5.8%であった。リスク因子では高TG血症は31.0%, 21.6%, 5.8%, 高LDL-C血症は19.0%, 17.4%, 7.1%, HbA1c6.5%以上は9.5%, 17.8%, 5.8%であり, EPA/AA比の平均値(±SD)は0.25±0.17, 0.45±0.32, 0.44±0.35であった。【結論】若年者ではラクナ梗塞やアテローム血栓性脳梗塞といった動脈硬化性病変による脳梗塞が多く, 脂質異常症, 低いEPA/AA比がリスク因子であった。また, 高齢者では心原性脳塞栓症の割合が多く, 高齢での心機能低下が要因と考えられる。若年者, 高齢者では脳梗塞の臨床的特徴が異なり, 1次予防, 2次予防を考えるうえで年齢別のリスク管理が必要であることが示唆される。

P-089-7

栃木県民における総頸動脈最大内中膜複合体厚の検討

獨協医科大学病院 神経内科

○岩崎晶夫, 竹川英宏, 岡村 穂, 岡部龍太, 浅川洋平, 大門康寿, 西平崇人, 平田幸一

【目的】栃木県は脳卒中の年齢調整死亡率が男女ともワースト5位以内となっているため、栃木県民における頸動脈病変について調査した。

【方法】獨協医科大学病院のある壬生町において2013年10月27日に開催された「第27回壬生町健康ふくしまつり」で、無料の頸動脈エコー検査の申し込みを行った79例を対象とした(平均年齢64.5歳、男性17例)。頸動脈エコー検査前に全例、血管障害の危険因子や治療についてのアンケート調査ならびに得られたデータについて学会発表や論文作成の承諾を得た。頸動脈エコー検査は座位で左右の総頸動脈を確認し、最大内中膜複合体厚(IMT-Cmax)を測定した。統計はIMT-Cmaxに関係する要因をスパマンの順位相関係数を使用し、統計学上有意となった項目を求めた。さらにこれらの項目を使用し、IMT-Cmaxが1.1mm以上と関係する指標をロジスティック回帰分析で解析した。なお頸動脈病変を認められた例は再評価や危険因子の管理を含めた治療について当院または近隣の施設へ診療情報提供書を作成した。

【結果】背景因子では、喫煙11例、飲酒11例、高血圧29例、脂質異常症32例、糖尿病9例、心臓病ないし不整脈15例、抗血栓薬服用6例であり、脳卒中既往のある方はいなかった。IMT-Cmaxの平均は右0.67mm、左0.74mmであり、IMT-Cmaxとしては0.78mmとなった。また、IMT-Cmaxが1.1mm以上は8例みられた。IMT-Cmaxと相関が得られたのは年齢(p<0.001)、高血圧(p<0.05)および糖尿病(p<0.0001)であった。一方、これらの要因のなかでIMT-Cmaxが1.1mm以上と関係するものはなかった。

【結論】少数例の検討ではあるが、栃木県民の平均IMT-Cmaxは0.78mmであった。県民の高血圧と糖尿病の早期発見が重要課題である。

P-089-8

アンケートによる脳梗塞の1年後予後

名古屋第二赤十字病院 神経内科

○安井敬三, 大岩康太郎, 宮嶋真理, 遠藤邦幸, 辻河高陽, 伊藤大輔, 服部 誠, 平山哲之, 両角佐織, 長谷川康博

【目的】脳梗塞患者の1年後脳卒中再発リスクは7.0-20.6%とされる。当院における脳卒中再発頻度とともに脳卒中再発リスクとなる合併症について調査する。【方法】2006-2011年に当院に入院した急性期脳梗塞2883例のうち生存退院した2760例に発症12か月後にアンケートを郵送し、回答が得られた1671例(60.5%)を対象とした。【結果】回答例は非回答例と比べてより年齢が高く、脳梗塞が軽症で、直接自宅退院例が多い傾向がみられた。死亡110例(6.6%)のほか、脳梗塞48例(2.9%)、脳出血9例(0.5%)、骨折47例(2.8%)、固形がん28例(1.7%)、心筋梗塞または慢性動脈閉塞症6例(0.4%)、肺炎32例(1.9%)がみられた。【結論】アンケート回答率は高く6割を占めていたが、アンケート法では失語症例、重症例の回答が得られにくい患者バイアスがかかるため、本研究は相対的軽症例を反映していると考えられる。そのため脳卒中再発率が3.4%と既報告よりも低かった。また、1年後死亡率が6.6%であったが、これも低く見積もられていると考えられる。脳卒中をはじめ各疾患の発症にかかわる因子を今後探索して発表する。本研究は新規治療導入時の治療成績の変化をみるための基礎的データになる。

P-090-1

MCI患者における並列的視覚路の機能異常：視覚誘発電位と事象関連電位による検討

¹九州大学大学院 医学研究院 脳研 臨床神経生理, ²九州大学大学院 医学研究院 神経内科学, ³九州大学大学院 医学研究院 精神神経医学
○山崎貴男¹, 堀江 静¹, 田中忠理², 中村憲道², 大八木保政², 神庭重信³, 吉良潤一², 堀松省三¹

【目的】視空間情報と形態情報は背側(D)路と腹側(V)路において、それぞれ並列的に処理される。アルツハイマー病(AD)では、行動学的にそれらの情報処理が障害される。本研究では、後にADに移行した軽度認知機能障害(MCI)患者のD路とV路の機能がどのように変化しているのかを検討する。

【方法】128ch脳波計を用いた視覚誘発電位(VEP)と事象関連電位(ERP)により、MCI患者、健康高齢者および若年者各15名において、D路とV路を低次(L)および高次(H)レベルに分けて機能評価を行った。L-V評価には等輝度赤緑格子縞、L-D評価には低コントラスト黒白格子縞、H-Vには顔と文字(漢字)、H-Dには文字(仮名)と放射状(optic flow, OF)運動刺激を用いた。

【結果】VEPではすべての群において、赤緑格子縞刺激でN1、黒白格子縞刺激で定常状態型反応が記録された。ERPでは顔と文字刺激でN170、OF刺激でN170とP200が誘発された。MCI患者と健康高齢者間では、赤緑および黒白格子縞刺激ともVEP反応に差はなかった。一方、ERPでは、顔と仮名刺激におけるN170潜時およびOF刺激におけるN170とP200潜時が、健康高齢者に対して、MCI患者で有意に延長していた。相関解析では、OF刺激のN170振幅とP200潜時はMMSEスコアとの間に有意な相関が認められた。また、OFのP200振幅と潜時、仮名のN170潜時はWMS-Rの論理的記憶(遅延再生)のスコアと最も高い相関を示した。

【結論】MCI患者では、Hレベルの機能がD路とV路とも障害されるが、Lレベルの機能は正常であることが分かった。H-D関連のERP成分が神経心理テストの結果と最も相関が高かったことから、H-D関連ERPはMCIの早期診断バイオマーカーとして有用である可能性が示唆された。

P-090-2

血漿中のω3系脂肪酸、ω6/3比と認知症、アルツハイマー病の関連

至誠会第二病院 神経内科

○宮崎一秀, 久保昌史, 板橋美貴子

【目的】魚類に多く含まれるω3系多価不飽和脂肪酸(PUFA)は中性脂肪値を低下させるだけでなく、血小板凝集抑制作用や抗炎症作用を有し、心血管および脳血管疾患のリスクを低減させることが知られている。近年、ω3系PUFAを多く摂取することが認知症のリスクを低減させる可能性が指摘されている。また、ω6系PUFAとω3系PUFAの比(ω6/ω3比)が高いことも認知症のリスクとなることも報告されている。認知症に対するω3系PUFAの効果については少数の報告にとどまっておらず未だエビデンスはない。認知症におけるPUFAの関与を明らかにするため、当院外来を受診した認知症例において血漿脂肪酸分画を測定した。【方法】対象は2012年8月～2013年11月に当院神経内科外来を受診した75例、正常群:20例(平均年齢70歳)、認知症群(認知症または軽度認知障害):55例(平均年齢81.7歳)、そのうちアルツハイマー病32例(平均年齢81.5歳)である。方法としては血漿中の全脂肪酸分画を測定、EPA(エイコサペンタエン酸)、DHA(ドコサヘキサエン酸)、AA(アラキドン酸)、EPA/AA比、ω6/ω3比、ω3 index(全脂肪酸に対するω3系PUFAの比率)、飽和脂肪酸、一価不飽和脂肪酸などを正常群と認知症群間および正常群とアルツハイマー群間で比較検討した。【結果】認知症群では正常群と比べてω6/ω3比が有意に高く、EPA、DHA、EPA/AA比、ω3 indexが有意に低かった。アルツハイマー群もまた正常群と比べてω6/ω3比が有意に高く、EPA、DHA、EPA/AA比、ω3 indexが有意に低かった。AA、ω6系PUFA、飽和脂肪酸、一価不飽和脂肪酸はいずれも有意差を認めなかった。【結論】認知症群、アルツハイマー群でEPA、DHA、ω3系PUFAが有意に低く、ω6/ω3比が有意に高かったことより、認知症、アルツハイマー病の発症にはω3系PUFAが低値であることのみならず、ω6系PUFAとの均衡も関連していることが示唆された。

P-090-3

アルツハイマー病における血清中の内因性monoamine oxidase阻害物質濃度の解析

¹北海道脳神経外科記念病院 神経内科, ²北海道医療大学 薬学部, ³北海道大学保健学科, ⁴北海道脳神経外科記念病院 脳神経外科

○緒方昭彦¹, 浜上尚也², 大槻美佳³, 奥水修一¹, 森脇拓也⁴, 吉野雅美⁴, 加藤正仁⁴, 青樹 毅⁴, 今村博幸⁴, 小柳 泉⁴, 會田敏光⁴

【目的】Alzheimer's disease(AD)の脳内大脳皮質においてmonoamine oxidase(MAO)がコントロールに比べ上昇するとの報告があり、その機序は不明であるが、MAOの上昇は酸化ストレスを誘導し、脳内病変をより進行性に導く可能性がある。脳を含めて生体内に存在する内因性のMAO-AおよびMAO-B阻害物質である血清isatin濃度を測定し、ADにおけるisatinとの関連性を検討した。

【方法】MRIおよびSPECT臨床経過、知能検査(MMSE)においてADと診断された症例60例とage-matchingしたコントロール60例との血清isatin濃度をHPLCにて測定し、同時に[2H]-isatinを測定した。また、MMSEの重症度別にisatin濃度を解析し、症状の進行度とisatin濃度に相関がないか解析した。

【結果】ADとコントロールではADにおいてisatinは有意に上昇していたが、著しい上昇は認めなかった。また、MMSE値による重症度とisatin濃度の相関は認めなかった。初診時の早期例においてもisatinが増加している例がみられた。

【結論】比較的軽度の初診時の症例でもisatinが増加している場合が多いことから、ADの剖検時では大脳皮質にMAOが増加しているとの報告があるが、おそらく発症時にも小さく大脳内ではMAOが増加している可能性が示唆される。isatinの分子量は147と小さく、血清から脳内への移行は可能であり、もともと脳内にはisatinは多く存在しており、血清の濃度は中枢神経の濃度を反映できるものと考えられる。詳しい機序は不明であるが、酸化作用の強いMAOが脳内に上昇し、病態の進行に影響していると考えられ、生体の防御反応として、MAO阻害物質であるisatinが増加する可能性がある。現在、さらに多くのAD患者の解析を行っており、同一患者の進行によるisatin濃度の変化と剖検脳内のisatin濃度の解析がその機序の解明に貢献すると考えられる。

P-090-4

アルツハイマー型認知症における自己記入式質問票の有用性の検討

¹和歌山県立医科大学病院 神経内科, ²リハビリテーション花の舎病院, ³ダイヤルサービス株式会社, ⁴和歌山県立医科大学病院 認知症疾患医療センター

○檜谷谷泰寛¹, 廣西昌也^{1,4}, 伊東秀文¹, 柴田貴志¹, 有田奈佑香¹, 三溝雄史¹, 武知美佳¹, 奥村巨敏¹, 小倉光博¹, 篠崎和弘⁴, 近藤善善², 塚原雅子³, 河南憲子³

【目的】日本の高齢化に伴いアルツハイマー型認知症(AD)が急増しており、行政としても早期受診、早期発見などの啓蒙活動が行われている。前回我々は認知症のスクリーニング検査として自己記入式質問票を作成し、その質問票のスクリーニングにおける有効性を報告した。今回我々はこの自己記入式質問票と認知機能尺度、介護負担尺度、ADL評価尺度と比較しその有用性を検討した。【方法】質問票は中核症状に対する設問が10項目、周辺症状に対する設問が10項目の合計20項目で作成し、本人用と介護者用の質問票を作成した。

認知症疾患医療センターを受診したアルツハイマー型認知症49例(男性10例、女性39例、年齢78.0±7.9歳)とその介護者に質問票を自己記入式で施行した。認知機能評価はHDS-R(改訂長谷川式認知症スケール)、MMSE(Mini-Mental State Examination)、CDT(Clock Drawing Test)、BPSDの評価にNPI(Neuropsychiatric Inventory)、ADL評価にPMSM/IADL(Physical Self-Maintenance Scale/Instrumental Activities of Daily Living)、介護負担尺度の評価にZBI(日本語版Zarit介護負担尺度)を施行し、質問票とそれらの評価尺度との相関の有無について統計学的に検討を行った。

【結果】質問票の点数では本人の点数と各評価尺度との相関は認められなかったが、介護者の点数はMMSE、NPI、PMSM/IADL、ZBIにて相関を認めた。また、介護者と本人の質問票の点数差とNPI、PMSM/IADL、ZBIにて相関を認めたが、MMSE、HDS-Rとの相関は認められなかった。

【結論】本質問票は介護者に施行することにより、簡便に認知機能障害やADL、介護負担度、BPSDの状況などを評価するのに有用であると考えられる。このことから、本質問票は介護者からの聞き取りやアンケートにより患者さん本人の認知機能障害、ADL、BPSDの程度を推測でき、入所者などの高齢者に対する認知機能の評価として有用な可能性が示唆される。

P-090-5

髄液中アルブミンインデックスを指標としたアルツハイマー型認知症の血液脳関門評価

N T T 東日本関東病院 神経内科
○吉澤利弘, 齋藤正明

【目的】近年、アルツハイマー型認知症(AD)の一部に血液脳関門の障害を示す症例が存在することが報告され病態との関連が議論されている。本研究では髄液中のalbumin index(AI)を指標として血液脳関門の健全性を評価し、高血圧合併の有無での差ならびに脳萎縮進行の速さとの関連を検討することとした。【方法】対象は65歳以後発症のAD早期患者45例。うち21例において高血圧の合併が見られたが全員内服加療中であった。同意のもとに腰椎穿刺にて髄液を採取し、髄液ならびに血清中のalbumin, IgGを測定。AIは(髄液albumin/血清albumin)×1000で計算。また2回以上脳MRを検査した28例では脳萎縮の進行の速さの指標としてVSRADの月あたりの変化量を計算しAIとの相関を検討した。【結果】AD45例のAIは 5.396 ± 1.970 (mean±SD; range 2.74-10.56)で、IgG indexは 0.600 ± 0.093 (mean±SD; range 0.449-0.897)であった。AD45例中9例ではAIが7.000以上の高値を示した。一方AD中、正常血圧群と高血圧群(全例加療中)にてAIを検討した結果では、前者にて 5.714 ± 2.324 、後者では 5.034 ± 1.439 (いずれもmean±SD)であり、両群間でAIに有意の差は認めなかった。VSRADの月あたりの変化量とAIとの相関を検討した結果では、有意差には及ばなかったものの両者間に正の相関傾向を認めた。(r squared=0.331, p=0.0563)。【結論】アルツハイマー型認知症早期患者において髄液中AIの高値は脳萎縮の進行の速さを示唆する指標となる可能性がある。今回の研究では高血圧合併群でもAIは正常血圧群と差を認めなかったが、これは本研究における高血圧合併群の全てで降圧剤加療がなされていたことと関係している可能性があり、今後高血圧合併未治療AD群における検討が必要と考える。

P-090-6

アルツハイマー病における、VSRAD, eZIS, 髄液hTau, pTau, Aβ42蛋白の関連

静岡てんかん・神経医療センター 神経内科, 浜松医科大学 生体機能イメージング研究室
○小尾智一¹, 寺田達弘², 杉浦 明¹, 荒木邦彦¹, 松平敬史¹, 池田 仁¹, 寺田清人¹

【目的】アルツハイマー病(AD)の診断には、脳萎縮、脳血流、髄液中の髄液Tau, Aβ42蛋白がバイオマーカーとして用いられるがその相互関連は明らかとなっていない。本検討ではVSRAD advance, eZIS, 髄液Tau, Aβ42蛋白の関連を明らかにする事を目的とした。【対象】当院を受診し、NIA-AA診断基準によりMCI due to AD, dementia due to ADと診断された63症例(男性20例, 女性43例)を対象とした。ただし、バイオマーカーは取り入れていない。発症年齢は 70.3 ± 8.0 歳(50~85)、検討時の年齢は 72.3 ± 7.9 歳(52~87)であった。【方法】対象に、MMSE, リバミード行動記憶検査(RBMT), SPGR法による1.3mm厚の矢状断頭部MRI画像によるVSRAD advance解析, ECD-SPECT画像のeZIS解析, 当院倫理院会の承認の元に十分な説明と同意の後に髄液中のhTau, pTau, Aβ42蛋白濃度測定をこなした。次に、MMSE, RBMT, VSRAD advanceで得られたVOI内萎縮度, 全脳萎縮領域割合, VOI内萎縮領域割合, 萎縮比, eZISによるseverity, extent, ratio, 髄液中のhTau, pTau, Aβ42蛋白濃度の相関を相互に検討した。【結果】有意な相関を認められたのは、VSRAD advanceの全脳萎縮領域割合は、eZIS severityに正の相関(p<0.01)があり、pTauとも正の相関(p<0.05)を認めた。MMSEとは負の相関(p<0.01)を認めた。また、VSRAD advanceのVOI内萎縮領域割合は髄液Aβ42と負の相関(p<0.05)を認めた。eZISによるseverity, extentはいずれもhTau(それぞれp<0.05, p<0.01), pTau(それぞれp<0.05, p<0.05)と正の相関があり、MMSEとも負の相関(それぞれp<0.05, p<0.05)を示した。【結論】VSRAD advanceの全脳萎縮領域割合とeZISによるseverityおよびextentは、hTau, pTauと正相関し、MMSEと負の相関を示したことから、神経細胞障害を反映していると考えた。

P-090-7

アルツハイマー型認知症スペクトラムにおける活性化血小板の検討-第二報-

¹京都府立医科大学大学院 神経内科, ²同志社女子大学薬学部臨床病態生化学, ³京都府立医科大学附属北部医療センター
○村西 学¹, 近藤正樹¹, 徳田隆彦¹, 松野浩之², 中川正法³, 水野敏樹¹

【目的】アルツハイマー病(AD)は、血管危険因子が併存すると進行が速くなるとする報告がある。我々はADおよび軽度認知機能障害(MCI)を進行群・非進行群の2群に分け、フローサイトメーターを用いて不可逆的な血小板活性化を反映するCD62Pの測定を行い、ADスペクトラムにおいて、①進行群は非進行群と比べて患者背景・血管危険因子・投薬に差があるか、②進行群は非進行群と比べて血小板活性化が生じているか、③血小板活性化は1年間のMMSEの進行(ΔMMSE)、海馬萎縮、白質病変のいずれかと相関があるか、の3点について検討した。【方法】対象は当院で臨床的にADあるいはMCIと診断された外来通院患者33名。採血後10分以内に全血を蛍光標識抗ヒト血小板モノクローナル抗体CD62Pで染色し、フローサイトメーターにより血小板表面のCD62Pを定量的に測定した。海馬萎縮はMRI冠断の視覚的なスケールにて5段階(0-4)に分類し、白質病変はFazekas分類にて側脳室周囲病変(PVH)、深部皮質下白質病変(DSWMH)をそれぞれ5段階(0-4)に分類した。患者はΔMMSEの点数により非進行群(ΔMMSEが3点以下, n=21)と進行群(ΔMMSEが4点以上, n=12)の2群に分類した。【結果】進行群と非進行群の間で、患者背景・血管危険因子・投薬に有意差はなかったが、進行群ではCD62Pの有意な上昇を認めた。またΔMMSEとCD62Pの間には有意な相関がみられた(r=0.54, P<0.001)。CD62Pは海馬萎縮(r=0.98, P<0.001)や側脳室周囲深部白質病変(r=0.46, P=0.015)とも相関を認めた。【結論】血小板活性化を促進させる病態がADスペクトラムにおける認知機能低下に関与する可能性が示唆されたが、その機序については今後、さらなる検討が必要と考えられた。

P-090-8

BAN50 SAS-ELISAによるCSFおよび血清Aβオリゴマーレベルの比較

¹京都府立医科大学 神経内科学, ²京都府立医科大学 分子脳病態解析学, ³京都府立医科大学 北部医療センター, ⁴Division of Biomedical and Life Science, Lancaster University, ⁵Clinical Neuroscience Group, Manchester University
○笠井高士^{1,4}, 徳田隆彦^{1,2}, Mark Taylor⁴, Penelope Foulds⁴, David Allsop⁴, Mann David⁵, 中川正法^{1,3}, 水野敏樹¹

【背景】アルツハイマー病とはじめとする神経変性疾患のバイオマーカー研究において原因蛋白質のオリゴマー濃度の定量化は重要な課題である。Capture抗体とReporter抗体に同一のモノクローナル抗体を用いるSingle Antibody Sandwich(SAS) ELISAはAβオリゴマーを検出する上で有効な戦略の一つであり、われわれは本方法を用いて、アルツハイマー型認知症患者においてCSF中の高分子Aβオリゴマーレベルが対照群に比較して高いことを報告してきた。しかしながら本ELISAが血液サンプルに適用可能であるかは検証されておらず、また血中AβオリゴマーとCSF中Aβオリゴマーとの間の関係は検討されていなかった。

【目的】BAN50 SAS-ELISAを血清Aβオリゴマー測定に応用する。同時期に採取された血清およびCSFを対象に血清AβオリゴマーレベルとCSFオリゴマーレベルを測定し両者の関係を検討する。

【結果】20例の非認知症患者から同時に採取された血清およびCSFを対象とした。血清Aβオリゴマーは20例中12例(60%)で測定可能であった。同様にCSF Aβオリゴマーは20例中16例(80%)で測定可能であった。血清サンプルは5倍希釈されているにも関わらず、CSF Aβオリゴマーと同程度の信号強度を示した。血清AβオリゴマーレベルとCSF Aβオリゴマーレベルには正の相関が認められた。

【考察・結論】血清Aβオリゴマーレベルは血清総Aβ濃度から予想される値よりもかなり高い値を示していた。Aβ蛋白は血液中では脂質分子やアルブミンなどと複合体を形成しており、SAS-ELISA法はこうした生理的なAβ複合体も含めて疑似的オリゴマーとして検出しているためと推測された。こうした生理的Aβ複合体はCSF中にもある程度存在しており、血清中とCSF中では両者の濃度は相関を保っていると推測された。

P-091-1

Alzheimer病患者におけるドネペジル, ガランタミン, リバスタグミンの作用

東京医科大学病院 高齢診療科

○清水聡一郎, 金高秀和, 佐藤友彦, 櫻井博文, 羽生春夫

【目的】現在、本邦ではAlzheimer病(AD)に対して使用出来るアセチルコリンエステラーゼ阻害薬はドネペジル, ガランタミンとリバスタグミンと三種類に増えた。今回我々はそれぞれの薬剤における臨床効果の特徴、またIMP-SPECTを用い、脳血流パターンの変化を比較検討した。【方法】当科物忘れ外来受診中の早期AD患者のうち、初診時と12ヶ月後にSPECTを施行している、ドネペジル(5mg), ガランタミン(24mg), リバスタグミン(18mg)で治療中のAD53例(男性:21例, 女性:32例, 平均年齢:78.3歳, 初診時MMSE:24.6±2.4)を対象とした。治療効果判定として、MMSE, ADAS-COG, FAQ-J, NPI-Jを用いた。治療前後のIMP-SPECT像を3D-SSP(three-dimensional stereotactic surface projection)を用いて、脳血流パターンの変化について解析した。【結果】3群の間に、年齢、性別、治療前MMSE、治療前ADAS-cog、加療期間に有意差を認めなかった。神経心理検査の結果は、ドネペジル群で6ヶ月後のMMSE, TMTの改善を認め、リバスタグミン群で12ヶ月後のADASの下位項目:行為の改善を認め、ガランタミン群で、12ヶ月後のFAQの悪化NPIの下位項目 興奮攻撃の悪化、行動異常の改善を認めた。治療前後の相対的血流変化において、3群とも、側頭葉の相対的血流低下を認めた。3群全てにおいて、前頭葉の相対的血流上昇を認めた。【結論】SPECT検査が、ドネペジルとガランタミンの薬効の差を示す指標の一つのなる可能性が示唆された。

P-091-2

リバミード行動記憶検査を通してみた薬剤の特徴

高崎総合医療センター 神経内科

○金井光康

【目的】アルツハイマー病(AD)の治療薬であるアセチルコリンエステラーゼ(AChE)阻害剤について、中核症状である記憶障害に対して、各薬剤の特徴を明らかにする。【方法】National Institute on Aging-Alzheimer's Association(NIA-AA)診断基準にのっとり、AD型認知症の診断をした。対象22例のうち、11例にdonepezil, 10例にgalantamine, 1例にrivastigmineを投与した。Donepezilは3mgで開始し、5mg投与、galantamineは8mgで開始し、16mg, 続いて24mgを投与、rivastigmineは4.5mgから開始し、9mg, 13.5mg, 18mgへと漸増した。薬効評価に、リバミード行動記憶検査(RBMT)を用いた。薬剤投与の開始時および半年後に、RBMTを行い、進行ないし改善の程度を評価した。標準プロフィールのみならず、下位項目についても検討を加えた。【結果】RBMTの標準プロフィールでは、donepezil投与群に比しgalantamine投与群で悪化の傾向が軽度であった。特に空間的課題である道順項目で改善傾向を認めた。Rivastigmineは1例であり、有意差を確認できなかった。展望記憶を評価する持ち物や約束の項目では、いずれの薬剤でも差異を見い出せなかった。【結論】三種のAChE阻害薬で、記憶障害へ対する効果において差異があると考えられた。AD患者の治療薬選定に際して、障害されている症状を評価し、薬剤選択の参考にすべきであると考える。

P-091-3

ガラタミンとドネペジルのアルツハイマー型認知症に対する効果の検討

豊栄加齢研究所 認知症・パーキンソン病疾患研究センター
○馬場康彦

【目的】AChE阻害薬はアルツハイマー病(AD)に伴う認知症の改善に寄与する中心的な薬剤である。一方、個々のAChE阻害薬における臨床効果の特徴は明らかにされていない。本研究ではAChE阻害薬であるガラタミンとドネペジルにおける認知機能と周辺症状に対する効果を検討した。

【方法】ガラタミンとドネペジルによる無作為化単盲検直接比較試験(n=58)。治療評価項目としてAD評定尺度日本語版(ADAS-j cog)と精神神経目録(NPI)を用い、ベースラインから投与後36週における推移を比較した。

【結果】投与後36週においてガラタミン投与群のみADAS-j cog (p=0.002)とNPI (p=0.027)の有意な改善効果が認められた。また、NPI下位項目の評価ではガラタミンで妄想、幻覚、興奮、易刺激性、異常行動において有意な改善を認め、ドネペジルではうつ病の有意な改善が認められた。

【結論】ガラタミンは長期にわたり認知機能の維持と周辺症状の改善をもたらすAChE阻害薬と位置づけられる。

P-091-6

介護施設職員のQOLからみた、高度アルツハイマー病患者に対するメマンチンの有効性

菰野厚生病院 神経内科
○鈴木日子

【目的】老人介護施設における高度認知症患者にメマンチンを用いて、介護職員の介護負担の改善が得られQOLが改善されるかを検討する。【方法】老人介護施設に入所中で、DSM-4を満たすアルツハイマー型認知症患者7名で、日常生活は自立不能で全介助を要する(FAST stage6以上)に対し、メマンチンを5mgから開始し、一週おきに5mgずつ増量し最終20mgまで増量した。メマンチン投与前に対象患者一人につき、担当看護師、担当介護担当者各々にBIC-11(介護負担感スケール)によるアンケートを施行した。またメマンチン増量後4から5週の時点で再びアンケートを実施し、点数化したスケールの変化をメマンチン投与前後で比較検討し、QOLの改善度を検討した。【結果】メマンチン投与前の看護師、担当介護士におけるBIC-11のトータルスコアの平均はそれぞれ29.4±4.8、23.7±7.3と高値であったが、投与後の平均は15.4±5.19、14.7±4.4と有意(p<0.001、p<0.05)に低下し、介護負担感を改善した結果となった。【結論】老人介護施設における高度アルツハイマー病患者に対しメマンチンを投与することは、介護職員や看護師の負担感を軽減し、QOLを改善する可能性があることが示唆された。

P-091-4

アルツハイマー病患者における介護者評価スケールを用いたガラタミンの効果の検討

順天堂大学 医学部 脳神経内科

○佐々木美悠子, 中島明日香, 森 聡生, 江口博人, 田中亮太, 本井ゆみ子, 服部信孝

目的: Allosteric Potentiating ligand(APL)作用を有するガラタミン臭化水素酸塩は認知機能および行動障害スケールを改善することが示されているが、介護者評価スケールについての検討はない。本研究では簡便なアンケートであるZarit介護者評価スケールを用いてガラタミンの効果を検討する。

方法: 対象は過去に抗コリンエステラーゼ阻害薬内服の既往がない当院外来通院中の軽〜中等度のアルツハイマー病患者男性32名、女性40名、計72名(78.0±5.8歳)である。開始時のMMSEは19.2±4.2点、罹病期間は2.4±2.4年であった。ガラタミン臭化水素塩を1日8mg内服から開始し、4週後1日16mgまたは24mgに漸増、開始時および12週目にZarit介護者評価スケール、Neuropsychiatric Inventory(NPI)およびMMSEを評価した。

結果: 12週目まで評価できた症例は50名であり、脱落理由は消化器症状2名、めまい1名であった。NPI総得点は0週6.9±7.6、12週5.9±6.5と改善傾向にあった(P=0.053)。Zarit介護者評価スケールは0週22±16.5、12週21.0±15.8、MMSEは0週19.8±4.2、12週20.3±3.8であったが、有意には至らなかった。

結論: ガラタミンは行動障害も改善することも示された。今後症例数を増やし更なる検討を行う。

P-091-7

アルツハイマー病における失禁症状に対するメマンチンの効果の検討

東京医科歯科大学大学院脳神経病態学(神経内科)
○三條伸夫, 日麻麻耶, 伊藤陽子, 水澤洋洋

【目的】アルツハイマー病(AD)を含めた認知症における尿便失禁は介護者にとって、精神的・肉体的負担が大きい。AD症例では軽症の時期より失禁症状が強く出現する症例があり、在宅介護におけるトラブルとなることが少なくない。尿失禁に対して一般的に用いられる抗コリン剤は認知機能を悪化させる可能性があり、使用を控える場合が多く、認知症患者の尿失禁に対しては、有効な薬物療法がないのが現状である。当院外来通院中のAD症例で、家族から尿、あるいは便失禁の訴えがあり、メマンチン(MEM)を投与することで症状の改善を認めた症例について検討した。

【方法】2011年8月から2013年9月までに当院外来でMEMを開始となった45症例のうち、患者の尿、あるいは便失禁に対して家族から相談があった症例においてはMEMを5mg/dayより投与し、漸増し、失禁が改善した投与量で内服を継続した。それらの患者のMMSE、MEM投与量に関して後視的に解析した。

【結果】MEMを投与したAD症例の平均のMMSEは20.7点であった。家族から尿失禁、あるいは便失禁の相談があったAD症例は11例で、平均のMMSEは19.3点であった。失禁症状が消失した症例が7例、失禁回数が減った症例が2例、無効例が2例であった。MEM投与量の平均は11.25mg/dayで、有効例のMEM投与量とMMSEの点数には関連性が認められなかった。

【結論】ADにおける失禁に対して、認知症状有効量以下の量のMEMでも失禁改善効果を認めており、用量非依存的なメカニズムで効果を示している可能性が示唆された。

P-091-5

コリンエステラーゼ(ChE)阻害薬治療1年間の経過観察 - ChE阻害薬3剤間での比較 -

¹札幌東徳洲会病院 脳神経内科, ²札幌宮の沢脳神経外科病院 言語聴覚療法科,
³札幌宮の沢脳神経外科病院 脳神経外科
○磯部千明¹, 藪貴代美², 松村茂樹³

【目的】日本神経学会「認知症疾患治療ガイドライン2010コンパクト版2012」では、アルツハイマー型認知症(AD)患者の病期別の治療薬選択アルゴリズムにおいて、軽度および中等度では、ChE阻害薬を1剤選択し、治療開始することが推奨された。そこで、ChE阻害薬であるドネペジル(D)、ガラタミン(G)、リバスチグミン(R)の治療開始後の経過について比較検討を行った。【対象・方法】対象は、2012年4月から2013年7月までに、当院もの忘れ外来を受診した未治療のAD患者128名(Clinical dementia rating: CDR 0.5~2)のうち、維持量到達時から1年間の経過観察が可能であった68名。内訳は、D群23名(男性(M)/女性(F):9/14、平均年齢78.5歳、Mini-mental state examination:MMSE18.3点)、G群21名(M/F:7/14、平均年齢76.2歳、MMSE19.0点)、R群24名(M/F:2/22、平均年齢78.5歳、MMSE17.9点)。ChE阻害薬単剤での治療効果の持続性や症状進行抑制効果について、維持量到達時以降の1年間(3ヶ月後・6ヶ月後・9ヶ月後・12ヶ月後)を、各ChE阻害薬群でレトロスペクティブに観察した。【結果】G群は、罹病期間4年未満[早期群]において、MMSEスコアの低下が緩やかであった。R群では、罹病期間に関わらず、MMSEスコアの低下が緩やかであった。G群とR群は、9・12ヶ月時点においてD群に比し、MMSEスコア変化量の有意な悪化が少なかった。一方、CDRは、3群間に有意な差は観察されなかった。しかし、早期群では、G群でCDRスコア変化量の悪化が緩やかであった。【結論・考察】軽度から中等度のアルツハイマー型認知症患者に対するコリンエステラーゼ阻害薬(ドネペジル・ガラタミン・リバスチグミン)の実臨床での特性が観察された。どのコリンエステラーゼ阻害薬で治療開始するかを選択する上で1つの示唆を与えるものと考えられた。

P-091-8

症状改善シートを用いた認知症治療改善効果の検討

¹佐世保市立総合病院 神経内科, ²佐世保中央病院, ³平戸市民病院
○藤本武士¹, 井手芳彦², 中桶了太³

【目的】アルツハイマー型認知症については2011年より新たに3剤の認知症治療薬が本邦でも使用可能となり、これらの使い分けをしていく上でも治療効果についてはより正確に評価していく必要がある。しかしながら既存の認知機能評価スケールは煩雑で、日常の外來診療で使用するのには難しいものも少なくない。今回我々は家族でもつけられるような簡便で、かかりつけ医や専門医を含めた全体で共有できるような症状改善評価シートの作成を試み、ガラタミンにおける認知症治療改善効果の検討を行ったので、ここに報告する。

【方法】軽症から中等度と診断された認知症患者16例についてガラタミン8mg/日より内服治療を開始し、4週間後に16mgに増量し、さらに増量可能であれば24mg/日まで増量を基本とした。症状改善シートは表情、会話、意欲、記憶に分けられた全17項目について質問形式で、治療開始前と比較した症状変化を5段階(-2~+2)で評価した。評価は4週間毎に行い、24週毎にMMSE(またはHDS-R)による評価も併せて行った。

【結果】治療開始4週間後から治療効果がみられるケースがあり、4~12週間後の増量期間に症状改善項目が増える傾向がみられた。表情や意欲、会話能力の項目では早期から改善傾向が認められ長期持続していたが、記憶に関する項目では変化が少なかった。MMSEの改善は12例で認められ、16mg/日でもスコアの改善が認められていた。初診時が20点以上のケースで改善効果が高い傾向であった。認知機能は低下しているが、表情や意欲には改善がみられるケースもみられた。【結論】症状改善シートを用いることでガラタミンは低容量から症状の改善が認められるケースも存在し、容量依存的に改善傾向がみられることがわかった。今後は多数例ならびに他剤での検討も必要である。

P-092-1

地域の神経内科診療所における認知症および認知症疑い患者

みつば脳神経クリニック

○大木 剛

【目的】 地域における認知症および認知症疑いの症例を、出来るだけ正確に診断し、その疾患割合を調べる。【方法】 当診療所は、2012年12月千葉県佐倉市にMRIを備えた神経内科診療所として開院した。開院から2013年11月までの1年間で当診療所に受診した認知症および認知症疑い例を、頭部MRI検査、神経心理検査(MMSE、NPI-Q)血液検査等により臨床的に診断、分類した。【結果】 症例数は、男性54例、女性70例の計124例で、平均年齢は77.6才であった。頭部MRI検査、MMSE、NPI-Qをそれぞれ119例、113例、66例で実施した。臨床診断はアルツハイマー病31例、血管性認知症18例、アルツハイマー病と血管性認知症の合併12例、嗜銀顆粒性認知症11例、神経原線維変化優位型老年期認知症2例、前頭側頭型認知症0例、Lewy小体型認知症4例、これらの認知症以外が54例であった。この54例の内訳は、正常6例、うつ13例、うつ以外の精神疾患6例、意識障害6例、注意障害1例、右半球損傷2例、一過性全健忘1例、正常圧水頭症4例、慢性硬膜下血腫2例、てんかん1例、その他12例であった。佐倉市独自の認知症連携バス(通称さくらバス)の利用が25例あり、そのうち16例は地域包括支援センターから、8例は介護事業所からの紹介で、そのうち12例を当診療所でそのまま継続診療した。【結論】 当診療所の認知症および認知症疑い症例は、アルツハイマー病と血管性認知症およびその合併で約半数、認知症以外の症例を約半数で認めた。認知症以外ではうつなどの精神疾患が最多で1/3を占めたが、正常圧水頭症や慢性硬膜下血腫などの脳外科疾患も認められ、画像検査を含めた正確な診断の重要性が改めて示唆された。認知症連携バスはすべて福祉・介護施設からの紹介で、一方通行のバス利用が目立った。

P-092-2

難治性神経疾患に求められるサポーティブケア視点の医療マネジメント

第二岡本総合病院 難治性神経疾患総合医療部

○園部正信, 上古真理

【目的】 難治性神経疾患(QOL障害を伴う神経難病・認知症・脳卒中後遺症等、以下IND)患者が、住み慣れた地域で尊厳をもって、最期まで自律した療養をするために必要とされる医療を自験例を通して明らかにする。【方法】 本人が在宅療養を強く希望したが在宅療養困難であったIND5例:ALS2例(A,B),MSA1例,パーキンソン病1例(iLBD),混合型認知症1例(MD)について、病態、在宅困難となった要因、医療とQOL視点の緩和ケア、本人の生命危機時の医療に対する希望調査(ACP)を対比検討した。【結果】 ALS-Aは55歳球麻痺発症、発症20か月で胃造設、脱抑制・衝動制御障害を伴い鎮静剤を投与、入院中医療スタッフとの信頼関係構築が困難。人工換気同意を得られず、家族は在宅療養に消極的で地域診療所による在宅医療不成立、当診療部が訪問診療を担当、ACPに基づき在宅緩和ケアを行い発症34か月で在宅死。ALS-Bは70歳男性、重度の呼吸不全で救急初療入院、TPPV処置後ALSと診断、ACP変動あり入院4か月経過、介護者の妻に心身疾患あり当診療部が医療・メンタルヘルスサポート介入し病気の受容とケア協力を得つつある。MSA例は70歳男性、妻は神経科加療中、診療所と当診療部が訪問診療で連携・在宅チームカンファレンス、レスパイト入院を繰り返し、在宅療養を継続している。iLBDは82歳男性でヤールⅣ・多椎体圧迫骨折あり、介護者の妻が内科疾患で世居し独居となり7か月間の大半を療養型病院に入院、繰り返す肺炎にて当院に1か月入院、ACPに基づき緩和ケア対応で看取った。MD症例は多発脳梗塞・血液透析歴4年の72歳男性、細菌感染症で短期で入院退院を繰り返し、段階的緩和ケアACPに基づく医療を透析可能な療養型病院で継続。【結論】 高齢・進行期で、本人・家族の明確な緩和ケアACPのあるINDについては、医療チーム協議の上で終末期診断・緩和ケアの選択あり、既存・疾患限定の医療連携システムの横断的活用が望まれる。

P-092-3

レビー小体型認知症における介護負担とその特徴-Zarit介護負担度日本語版の検討-

公立陶生病院 神経内科

○打田佑人, 加藤秀紀, 湯浅浩之, 三竹重久

【目的】 レビー小体型認知症(DLB)は、認知機能の動揺、幻視、パーキンソンズムなどにより介護者の負担を来しやすいと考えられている。介護者の負担を把握することは認知症患者のケアを効果的に行うために重要である。DLBにおける介護負担とその特徴を把握するため、Zarit介護負担度日本語版(J-ZBI)を実施し、アルツハイマー型認知症(AD)との比較検討を行った。【方法】 2012年1月から2013年10月までに、当院もの忘れ外来を受診した患者425例を対象とした。そのうちDLBは12例(平均年齢77.0±6.0歳)、ADは183例(平均年齢80.3±7.1歳)であった。心理検査としてMini Mental State Examination(MMSE)、改訂長谷川式簡易知能スケール、コース立方体組み合わせテスト、レーヴン色彩マトリックス検査を施行し、併せて介護者にJ-ZBIを実施した。DLB群とAD群におけるそれぞれの得点を比較した。さらにJ-ZBIに含まれる22の各質問項目に関して、両群での検討を加えた。統計学的解析はt検定ならびにX²検定を用いた。【結果】 両群で得点差のついた評価項目はJ-ZBIのみでありDLB群で有意に高値(DLB群:28.6±12.0点、AD群:19.9±12.7点)であった。J-ZBIの質問項目の中では、両群でPersonal strainに関する質問の得点の割合が高く、特にDLB群では設問8「患者さんはあなたに頼っていると思いますか」に対する得点が最も高かった。【結論】 J-ZBIを詳細に検討することでDLBは病初期から介護者負担の高い疾患であると考えられた。

P-092-4

三重もの忘れネットワークにおける三重県認知症連携バスの取り組み

¹三重大学医学部 認知症医療学講座、²三重大学医学部 神経病態内科学講座○木田博隆¹, 佐藤正之¹, 富本秀和^{1,2}

【目的】 認知症の爆発的増加を背景に認知症に関わるすべての職種が連携・協働する必要となっている。もの忘れネットワークの中で連携・協働を進めるツールとしての認知症連携バスを既報告の知見を参考に工夫・作成し、ニーズと問題点のアンケートを施行した。【方法】 1. 昨年報告した連携バスの検討では、使用目的は病診連携、病病連携、多職種連携に分けられ、形態はチェック式とノート式で、その併用が目立った。心理検査、日常生活情報、服薬、身体情報の項目では質・量ともに差が大きかった。2. もの忘れネットワークの中で既知見を参考に多職種が合同で連携バスを構築した。3. 事前に県内の認知症に関する主要な20箇所の病院にニーズや問題点等のアンケートを施行した。診療科は脳外科1、神経内科9、精神科10である。【結果】 作成された認知症連携バスは①多職種での利用が②ノート式とチェック式の併用で③返信を考慮④複写シートを用いて認知症連携加算にも対応した書類を簡便に作成できる⑤お薬手帳を始めとした資料の取納が可能、とAll-in-one typeで利便性、簡便性、汎用性に優れていた。アンケートでは連携バスの使用をすべての施設が望むと回答した。診療所は待ち時間に関心が強いが16施設で1ヶ月以内に診察可能で、当日の待ち時間は13施設で2時間以内であった。対応可能な重症度および鑑別診断では診療科でばらつきが大きかった。B P S Dには12施設が対応可能、身体合併症では内科的疾患で11施設、外科的疾患で6施設が対応可能と回答した。【結論】 作成された連携バスはAll-in-one typeで調べた限りでは、これらすべて兼ね備えているバスはなく、有効な連携ツールとなった。今後、アンケート結果を広く情報公開して情報不足からくるバランスをなくしながら運用するべきと考えられた。また、認知症高齢者のB P S Dおよび身体合併症も考慮して連携するためにも有用な情報が得られた。

P-092-5

認知症の方の地域での生活のしやすさや便利さに関する実態調査(第2報)

¹国立長寿医療研究センター 脳機能診療部、²認知症の人と家族の会愛知県支部○武田章敬¹, 梅村 想¹, 辻本昌史¹, 川合圭成¹, 山岡朗子¹, 堀部賢太郎¹, 新畑 豊¹, 鷺見幸彦¹, 尾之内直美²

【目的】 認知症の方を介護する家族・地域包括支援センター、居宅介護支援事業所が地域での認知症の方の生活のしやすさや便利さに関してどのような思いを持っているか、また、認知症施策がそれらの評価に与える影響を明らかにする。【対象と方法】 平成22年に続き、「認知症の人と家族の会」A県支部会員600名、A県における地域包括支援センター185ヶ所、A県の居宅介護支援事業所1,502ヶ所を対象に認知症の方の地域での生活のしやすさや便利さに関するアンケート調査を実施した。【結果】 家族会会員、地域包括支援センター、居宅介護支援事業所の回答率はそれぞれ、23.5%、52.4%、41.3%であった。その地域を生活しやすいと回答した家族会家族は44%で、地域包括支援センターは14%、居宅介護支援事業所は34%であった。居宅介護支援事業所の回答では、認知症疾患医療センターや地域資源マップのある地域はそれがない地域と比較して有意に「生活しやすい・便利である」ことが示された。【結論】 認知症の方の地域での生活のしやすさや便利さを調査することで、認知症疾患医療センターの指定や地域資源マップの作成といった認知症施策の有効性を評価できる可能性が示された。

P-092-6

認知症疾患医療センターの現状と課題について

¹塚塚病院 北関東神経疾患センター、²塚塚病院○相原優子¹, 池田祥恵¹, 金子由夏¹, 相原芳昭², 田中 真¹

【目的】 平成22年9月から始動した地域拠点型認知症疾患医療センターの現状と課題について検討する。【方法】 センターを初診した症例を調査対象とし、その内訳を年齢階層別、臨床診断別、受診目的および認知症の重症度別などに分類し、MMSEや頭部MRIの経時的変化についても検討した。また、センター運営の課題について検討した。【結果】 1079人(男性406人、女性673人)が初診し、平均年齢は77歳で、アルツハイマー病(AD)が50%と一番多く、レビー小体型認知症(DLB)が11%、前頭側頭葉型変性症(FTD)が3%、脳血管性認知症が9%、正常圧水頭症(NPH)が11%みられた。ADは、どの程度の認知症なのか、またより良い治療法を求めて受診する症例が多かった。DLBはADより高齢の年齢分布であり、具体的に困っている症状があり、対応法や治療法を求めての受診が多かった。FTDは在宅生活に行き詰まって受診する症例が多かった。初診時より約1年の経過で、MMSEで5-10点の改善がみられたのはDLBやシャント術を行ったNPHであった。最近では若年性認知症の症例も増えてきており、経済的な問題や不安を抱える家族に対するサポートが課題である。地域との連携においては、研修会や事例検討会の開催などを通じ、かかりつけ医や市の包括、ケアマネと顔の見える関係が順調に築かれています。多くの職種が、より効率のよい連携をはかるためにも、地域特性にあった連携バスを使用することが望ましく、関係者で検討を重ねてきたテスト版を先行予定である。【結論】 センター活動として、認知症に関する啓発活動、早期発見・早期治療の導入、関係機関との連携に関しては一定の成果が得られてきた。若年性認知症症例への個別対応や、地域で情報を共有する認知症連携バスシステムの構築が今後の課題である。

P-092-7

高齢化地域の神経内科専門診療所における認知症診療の現況

¹微風会三次神経内科クリニック花の里, ²国立病院機構柳井医療センター, ³徳島大学病院神経内科
 ○織田雅也¹, 伊藤 聖¹, 宮地隆史², 和泉唯信^{1,3}

【目的】 当院は高齢化・過疎化が進む山間地域に所在する神経内科専門診療所で、県が運営する認知症疾患医療センター等運営事業の認知症連携拠点医療機関の指定を受けている。当地域における認知症診療の現況を検討する目的で、当院患者の疾患分布を調査した。【方法】 過去5年間で受診機会があった8,085例(女性4,703例, 男性3,382例)を対象とし、疾患の分布を調査した。年齢分布は5~101歳(平均年齢66.2±18.9歳, 中央値72歳)であった。【結果】 神経内科領域の疾患で受診した4,575例のうち、認知症疾患が32.2%と最も多く、以下、頭痛(14.8%)、脳血管障害(14.0%)の順に多かった。認知症疾患の内訳では、アルツハイマー型認知症38.8%、軽度認知障害11.6%、血管性認知症8.6%、レビー小体型認知症5.3%、正常圧水頭症4.1%、前頭側頭葉変性症3.9%、アルツハイマー型・血管性の混合型認知症3.8%であった。認知症患者の初診時年齢は平均80.1歳と高く、比較的進行した段階での受診が多かった。また、認知症患者の世帯環境に関して、患者と子世代の家族とが同居していないケースが約半数を占めた。【結論】 高齢化・過疎化の進んだ地域での神経内科診療においては、認知症への対応の需要が高い。認知機能障害の早期発見や、住み慣れた地域での安楽な療養継続が困難な環境が示唆された。より早期の段階での受診を促す啓発や、地域における見守り・支援の体制作りとその維持、適正な介護保険サービス利用の促進、様々なサービス形態の事業所の整備などが急務である。

P-093-1

電子常磁性共鳴法を用いたアルツハイマー病モデル動物における脳内酸化ストレスの解析

¹札幌医科大学神経内科, ²札幌医科大学医療人育成センター
 ○松村晃寛¹, 鈴木絃美¹, 山内綾乃¹, 岩原直敏¹, 鈴木秀一郎¹, 久原 真¹, 川久 純¹, 江本美穂², 藤井博匡², 下原 俊¹

【背景】 アルツハイマー病(AD)のアミロイドカスケード仮説においてβ-アミロイド(Aβ)は最上流の原因とされる。また脳内免疫細胞であるミクログリアがAβにより活性化すると活性酸素種(ROS)を産生してADを増悪させるとの報告がある。一方、ROSなどの酸化ストレスはβ-secretase 活性を上昇させてAβ産生を増加させるという報告もあり、ADと酸化ストレスの関連が注目されている。脳内酸化ストレスを非侵襲的に視覚化する画像技術としては電子常磁性共鳴法(EPR: electron paramagnetic resonance)がある。これはナイトロオキシド化合物をイメージングプローブとして体内に投与し、生体のもつ抗酸化作用によりプローブが還元され消失する反応速度を測定・画像化する方法である。

【目的】 EPR法により非侵襲的にADモデル動物における脳内酸化ストレスを評価し、AD病態や脳内免疫系の変化との相関について解析する。

【方法】 生後3, 6, 9, 12ヶ月のAPdE9マウスを全身麻酔後、イメージングプローブとしてMCP(Methoxycarbonyl-PROXYL) 200mM(150μL)を尾静脈投与し、EPR画像を撮像した。またこの結果をマウス脳の免疫組織学的評価やモリス水迷路による行動評価の結果と比較した。

【結果】 生後3ヶ月のAPdE9マウスでは脳全体のMCP消失速度は均一であったが6ヶ月以降では海馬においてMCP消失速度の遅延傾向が見られ、同部位の酸化ストレス亢進が示唆された。一方、生後6ヶ月時点の免疫組織学的評価ではAβのわずかな沈着とミクログリアの活性化を認めた。行動評価は経時的に悪化傾向を示した。

【結論】 APdE9マウスにおいてAβがわずかに沈着し始める6ヶ月で海馬における酸化ストレス状態亢進がみられ、ADの病態解明へのEPRの臨床応用の可能性が示唆された。

P-093-2

GWASによるアルツハイマー病関連遺伝子候補の機能的評価による病態関連性の検討

メイヨークリニックフロリダ
 ○柴 信孝

背景: アルツハイマー病(AD)の病態にアミロイドベータ毒性が重要であるとされる。今日まで詳細な病態メカニズムは不明であるが、近年GWASなどの遺伝学的解析からADの原因遺伝子候補が複数同定され、病態解明に向けて有力なことがかりになることが期待される。しかし、これらの遺伝子が実際にADの病態に関わるかどうか、機能獲得または機能欠損によるものか、またそれらの発症メカニズムへの関与も不明であり、これら候補遺伝子の機能的評価による検討が必要である。

対象および方法: ターゲット遺伝子はGWASにより候補となった遺伝子から、mRNAおよびタンパクレベルで神経細胞に発現が確認されたBIN1, Clu, PICALM, ABCA7を選出。マウス初代神経培養細胞においてこれら各遺伝子をそれぞれレンチウイルスを用いてノックダウンし、培養細胞培地中のアミロイドベータ40および42をELISAにより測定した。同時に細胞Viabilityや細胞障害程度の評価、APPプロセッシングに関わる分子、Abeta産生ならびにAbeta分解に関わる分子などについて検討を加えた。

結果: PICALM, BIN1をノックダウンした神経培養細胞培地ではAb40, 42ともに低下していた。ABCA7をノックダウンした神経培養細胞培地では特にAb42が増加していた。

結論: PICALM, BIN1およびABCA7はAbeta産生に影響していることが示唆され、ADの病態機序に関わる可能性がある。遺伝子解析によるAD候補遺伝子の機能的評価に、Abeta測定を中心とした初代培養神経細胞におけるノックダウン解析が有用と考える

P-093-3

ホモシステインによるタウ蛋白リン酸化・重合促進機序の解明

¹福井大学附属病院 神経内科, ²Mayo Clinic Jacksonville, ³大田記念病院
 ○白藤法道¹, 濱野忠則¹, 石田愛子¹, Shu-Hui Yen², 松永晶子¹, 山村 修¹, 栗山 勝³

【目的】 ビタミンB12 および葉酸欠乏がホモシステイン(Hcy)からメチオニンへの代謝を阻害することにより、高Hcy血症をきたす。高Hcy血症は冠動脈疾患、脳梗塞のみならず、アルツハイマー病(AD)の独立したリスクファクターであることが知られ注目されている。神経原線維変化(NFT)はADの主要な病理学的変化である。NFTの主たる構成要素は、高度にリン酸化し凝集したタウ蛋白である。また、近年カスパーゼ3活性化によるタウC末端の切断がタウ蛋白の凝集促進に重要な役割を果たすことが報告され注目されている(Nature 464: 1201, 2010)。今回ホモシステイン投与がタウ蛋白重合、およびリン酸化に及ぼす影響につきさらに詳細に検討した。

【方法】 TetOff inductionにより野生型タウ(ARON)を発現する神経芽細胞腫細胞を用い、10-1000μMのL-Hcy(SIGMA)を24時間加え、その前後でタウ蛋白の蓄積量、分子種、およびリン酸化の程度につきWestern blot法により確認した。用いた抗体は総タウを認識するTau5, P44, Tau46, リン酸化タウを認識するPHF-1, CP13, AT180, およびカスパーゼ3切断タウを特異的に認識するTauC3である。さらに、Hcy投与が活性型カスパーゼ3, BCL-2をはじめとするアポトーシス関連シグナルに及ぼす影響についても検討した。また、画分法を用い、サルコソリン不溶性画分のタウ重合量についても検討した。

【結果】 100-1000μMのL-Hcy投与により総タウ蛋白は増加した。またリン酸化タウの増加が確認された。同時にカスパーゼ3切断タウの増加および、カスパーゼ3の活性化が確認された。またHcyによる用量依存性の細胞死も認められた。NFT形成に重要なサルコソリン不溶性画分タウの増加も確認された。

【結論】 Hcyは、リン酸化タウの増加、ならびにカスパーゼ3の活性化を介したカスパーゼ3切断タウの増加によりタウ蛋白の重合を促進することが推察された。

P-093-4

BACE1の発現と脂質ラフト局在に対するLRP1の影響

¹国立精神・神経医療研究センター神経研究所 疾病研究第六部, ²筑波大学神経内科, ³Torrey Pines Institute for Molecular Studies
 ○荒木 互¹, 本木和美¹, 田之頭大輔¹, 儘田直美^{1,2}, 玉岡 晃², Medpalli Lakshmana³

目的: βセクレターゼ(BACE1)の一部は脂質ラフトと呼ばれるコレステロールに富む膜領域に分布していることが知られており、脂質ラフトはアミロイドβタンパク(Aβ)の産生・蓄積に関わる膜領域として、重要な部位である。Low-density lipoprotein receptor related protein 1(LRP1)は回膜貫通型の多機能性膜タンパクであり、Aβ, アミロイド前駆体タンパク(APP), BACE1などとの関連性が報告され、アルツハイマー病態への関与も示唆されている。本研究では、LRP1がBACE1の発現、脂質ラフト局在に及ぼす影響について、LRP1欠損細胞を用いて検討した。

方法: LRP1欠損マウスまたは野生型マウス由来の線維芽細胞(LRP1欠損または野生型細胞)を培養し、実験に用いた。細胞溶解液中のタンパク発現レベルをウェスタンブロット法により調べた。シロ糖密度勾配遠心法により脂質ラフトを分離し、タンパクの局在をウェスタンブロット法により解析した。次いで、これらの細胞にアデノウイルスベクターを用いて、APPあるいはBACE1を過剰発現させて、同様な解析を行った。

結果: LRP1欠損細胞では、野生型細胞に比べて、BACE1の発現レベルが顕著に増加していた。BACE1の脂質ラフト局在パターンは両細胞において同等であった。APPあるいはBACE1を過剰発現した場合も、LRP1欠損細胞では、野生型細胞に比べて、BACE1の発現レベルが増加したが、BACE1の脂質ラフト分布には差を認めなかった。一方、APP C末端断片の検討から、LRP1欠損細胞では、APPのアミロイド産生性プロセッシングの相対的増加が示唆された。

結論: LRP1はBACE1の発現及びAPPのアミロイド産生性プロセッシングに対して、抑制的な作用を持つが、BACE1の脂質ラフト局在には影響を与えないことが示唆された。

P-093-5

ビタミンE欠乏による酸化ストレスによりPla2g3が増加する

¹東京医科歯科大学大学院 脳神経病態学, ²東京医科歯科大学難治疾患医学研究所生命情報学, ³埼玉県総合リハビリテーションセンター 神経内科
 ○西田陽一郎^{1,3}, 由井大錦¹, 仁科智子¹, 石川欽也¹, 茂樹 薫², 水澤英洋¹, 横田隆徳¹

【目的】 これまでに我々は、アルツハイマー病モデルマウス(Tg 2576)とビタミンE欠乏マウス(*Ttpa*^{-/-}マウス)との掛け合わせマウスでは、ビタミンE欠乏による酸化ストレスによってインスリン分解酵素(IDE)が減少し、Aβクリアランスが低下し、Aβ蓄積増加や認知機能増悪が惹き起こされることを報告している。今回、新たに高齢*Ttpa*^{-/-}マウス脳で網羅的解析を行い、ビタミンE欠乏による酸化ストレスによって影響を受けている分子を抽出し、その分子の機能を明らかにすることを目的とした。【方法】 29ヶ月齢の野生型マウスおよびビタミンE欠乏飼料で飼育した29ヶ月齢の*Ttpa*^{-/-}マウスなどにて、それぞれ4匹ずつの大脳ならびに小脳を用いてマイクロアレイによるmRNAの発現解析を行い、有力な候補分子を抽出する。抽出した分子のうち、更にも有望と思われる分子の発現をマウスやヒトの脳で解析する。【結果】 抽出されたmRNAの中に、アルツハイマー病の遺伝子多型として知られているphospholipase A2 group 3 (Pla2g3)が含まれていた。Pla2g3蛋白も*Ttpa*^{-/-}マウス脳にて発現が増加していた。更に、Pla2g3を293細胞に強制発現させたところ、Aβ代謝に重要な分子であるIDEのmRNAが濃度依存性に減少した。また、アルツハイマー病患者脳でもPla2g3の発現が亢進している可能性が示唆されている。【結論】 ビタミンE欠乏による酸化ストレスはPla2g3を介してアルツハイマー病の病態を増悪させている可能性がある。

P-093-6

高脂肪食負荷マウスの小脳におけるゲノムワイド遺伝子発現解析

¹東京医科歯科大学大学院 脳神経病態学, ²東京大学大学院医学系研究科 神経病理学分野
 ○尾崎 心¹, 石川欽也¹, 若林朋子², 岩坪 威², 水澤英洋¹

【目的】高脂肪食や過剰栄養などの代謝的な負荷により種々の分子および細胞・組織レベルの変化が全身の組織において生じると考えられているが、こうした要因が脳組織に対してもたらす分子レベルの変化は未だ不明な点も多い。例として糖尿病はアルツハイマー病の危険因子として知られるが、海馬・辺縁系以外の脳組織への影響や、また影響を受けにくい脳部位で保護的に機能している要素の有無など不明な点も多い。本発表ではマウスにおいて高脂肪食負荷の結果、糖尿病になる条件を作製し、比較的影響が生じづらいと考えられる小脳における分子レベルの変化について、ゲノムワイド発現解析を行なった。

【方法】高脂肪食負荷を行なうか、または正常食餌で飼育した15ヶ月齢の野生型マウスの小脳(各n=4)から抽出したtotal RNAを用いてゲノムワイド発現解析をマイクロアレイを用いて行なった。群間で有意に発現量が変化している遺伝子を選択し、それらの遺伝子のうち幾つかについて定量的(q)RT-PCRで検証した。

【結果】マイクロアレイに搭載された約45000個のうち、292個(高脂肪食マウスで上昇274個, 低下18個)の遺伝子が変動を示した。これらの遺伝子を基にGO term enrichment解析を行なったが多重検定を考慮すると有意に濃縮されるGO termはみられなかった。KEGG pathway解析や発現部位との関連なども解析を行い、脳での老化に関連することが既に知られている遺伝子等を得た。変動を呈した遺伝子のうち幾つかについてqRT-PCRを行い、殆どの遺伝子でマイクロアレイと一致する結果を得た。

【結論】高脂肪食負荷および正常食餌のマウス小脳を用いて発現変動を呈した複数の遺伝子を得た。これらの発現変動はqRT-PCRにて確認され、高脂肪食という代謝的負荷により生じていると考えられ、今後の解析に役立つと期待される。

P-093-7

マウス初代培養ミクログリアにおけるアセチルコリンおよびグルタミン酸受容体の発現

札幌医科大学病院 神経内科

○岩原直敏, 山内綾乃, 鈴木絢美, 松村晃寛, 鈴木秀一郎, 久原 真, 川又 純, 下濱 俊

【目的】近年、アルツハイマー病(AD)を初めとする神経変性疾患で、病理学的に慢性炎症の所見がみられ、脳内特有の免疫細胞であるミクログリアの関与が注目されている。本研究では、アセチルコリン(ACh)およびグルタミン酸(Glu)の受容体の発現を解析し、その性質および機能を解明することを目的とする。

【方法】胎生18日目の胎仔マウスを用い、既にラットで確立したミクログリアの培養方法(BBRC, 281: 6-10, 2001)に準じて、マウス初代培養ミクログリアを作製した。マウス初代培養ミクログリアからcDNAを作製し、ニコチン性ACh受容体(nAChR), ムスカリニン性ACh受容体(mAChR), およびGlu受容体であるAMPA受容体とNMDA受容体の各サブユニットの発現をPCR法で解析した。

【結果】マウス初代培養ミクログリアではmRNAレベルで、nAChRの $\alpha 1-5$, 7, 10, $\beta 1$, 2, 4 サブユニット, mAChRのM5サブユニット, AMPA受容体のGluR1-3サブユニットとNMDA受容体のNR1, 2A, 2B, 2D, 3Aサブユニットの発現を認めた。【結論】我々は以前、老人斑周囲のミクログリアに $\alpha 7$ nAChRが発現し、ラット初代培養ミクログリアの食で、ミクログリアに発現する $\alpha 7$ nAChRの活性化によりアミロイド β 蛋白質の食が促進することを明らかにし、ADの病態に重要であることを示した(J Biol Chem. 285: 40180-91, 2010)。しかし、他の多くの受容体については解析がほとんどなされていない。今回我々は、 $\alpha 7$ nAChR以外にもミクログリアに数多くのAChおよびGluの受容体サブユニットが発現していることを示した。今後これらの受容体のミクログリアでの機能を明らかにし、神経変性疾患に対する新たな治療法開発について検討する。

P-094-1

山形県のパーキンソン病患者の疫学的及び臨床的特徴について

山形大学病院 第三内科

○岡田弘明, 猪狩龍佑, 山口佳剛, 高橋賛美, 佐藤裕康, 丹治治子, 小山信吾, 荒岩繁樹, 和田 学, 川並 透, 加藤丈夫

【目的】山形県内のパーキンソン病(PD)患者について、罹患率、疫学的特徴、臨床的特徴等について把握する。【方法】山形県に在住するPD患者を対象として、1999-2000年にかけて山形県内の全医療機関を通して症例登録を行った。その中で同意の得られた患者より、疫学的特徴、居住地域、罹病期間、疾患重症度、臨床症状、治療内容について調査を行った。PDの診断基準は厚生労働省研究班「パーキンソン病の定位脳手術の適応と手技の確立に関する多施設共同研究班」において推奨された診断基準を用いた。【結果】山形県在住のPD患者として1477人が登録された。そのうちの560人より同意を得て、本調査を行った。平均年齢: 70.4 ± 8.5歳, 男性: 41.1%, 罹病期間: 6.6 ± 5.6年, Hoehn & Yahr stage (On時) I度: 13.8%, II度: 24.5%, III度: 26.4%, IV度: 11.6%, V度: 3.4%であった。安静時振戦を71.6%, 姿勢時振戦を9.3%, 動作時振戦を4.8%に認め、歯車様固縮を65.2%, 鉛管様固縮を33.4%, 無動を82.0%に認めた。姿勢反射障害は64.6%, 幻覚は9.6%にあり、運動合併症としては、wearing-off 23.8%、ジスキネジア8.2%に認めた。薬剤としてはL-dopaの使用が90.5%と最も多く、次いでDopamine agonistの使用が64.6%と高かった。【結論】山形県内のPD患者の疫学的及び臨床的特徴を評価した。

P-094-2

当科にかかっているパーキンソン病患者に対する臨床的検討

大分県立病院 神経内科

○池田陽一, 高畑克徳, 日野天祐, 安藤匡宏, 徳永紘康

【目的】2013年12月現在、当科にかかっているパーキンソン病患者の臨床像、治療薬、治療反応性について検討を加え、今後のパーキンソン病の外来診療の向上に資する。【対象と方法】対象は、2013年12月現在、当科にかかっているパーキンソン病患者159名(男性66名, 女性93名, 48歳から93歳まで, 平均年齢72.4歳, 平均罹病期間6.6年, Yahr2~5)の臨床像(運動症状のみならず非運動症状に関しても)、治療薬、治療反応性について検討を加える。

【結果】年齢分布では、40代2名, 50代14名, 60代36名, 70代70名, 80代33名, 90代4名, であった。初発症状としては、手足などの振るえで発症76名(47.8%), 歩行障害で発症33名(20.8%), 動作のろさで発症19名(11.9%), その他31名(19.5%)と、手足などの振るえで発症するものが、最も多かった。Yahrの重症度では、Yahr3 77名(49.0%), と最も多かった。運動症状の解析では、振戦あり90名(57.3%), すくみ足は52.3%にみとめ、wearing offを48.7%に、on and offを11.5%にみとめた。次に非運動症状の解析では、嗅覚障害を56名(35.2%)に、味覚障害を13名(8.2%)にみとめた。また、うつを47名(29.7%), 認知症を43名(27.0%), REM睡眠行動異常を51名(32.7%), 幻覚・妄想を41名(25.8%)に認めた。また、治療困難事例に関しても検討を加えた。29名(男性11名, 女性18名)で脳深部刺激術が5名の患者になされていた。不随意運動がひどく、また、易転倒性がコントロールを困難にしている事例があった。

【結論】パーキンソン病においては、運動症状に対する治療が重要であるが、嗅覚障害、うつ、認知症、幻覚・妄想の合併も多く、非運動症状に対する治療も患者QOLのアップに欠かせない。また、治療難治例の解析では、wearing offのコントロールが困難な事例のほか、不随意運動の激しい症例や易転倒性が問題となる例があり、よりきめ細やかな治療が必要である。

P-094-3

大阪三島医療圏におけるパーキンソン病早期発見の試み

¹大阪医科大学病院 内科学I(神経内科), ²大阪医科大学付属病院 広域医療連携センター

○石田志門¹, 木村文治¹, 中嶋秀人¹, 土居芳充¹, 細川隆史¹, 山根一志¹, 宇野田喜一¹, 小野美鈴²

【背景】人口高齢化や未受診患者の増加などにより、本邦ではパーキンソン病(PD)患者数が年々増加している。また、進行期PDでは、運動合併症や複雑な服薬内容などにより、多くの介護支援が必要となる。【目的】PD患者のQOLが維持された生活がおくれるように、地域でのPD患者を早期に診断把握できる仕組みを構築する。【方法】三島医療圏(高槻市, 島本町, 茨木市, 摂津市)の医師会・専門病院・地域医療機関や、介護保険関連機関・訪問看護ステーションなどの地域関係機関で構成する三島圏域難病医療ネットワーク会議(事務局: 大阪医科大学附属病院広域医療連携センター)において、活動内容を検討した。PDの早期発見ツールとして、10項目の症状からなる、自己記入型の「パーキンソン病チェックリスト」を作成した。【結果】医療機関の協力でチェックシートを試用し、問題点を検討した。実際の運用に当たり、チェックシートは医療機関だけでなく、地域包括支援センター、居宅介護事業所、訪問看護ステーションにも配布し、連携してPD早期発見の普及をおこなうようにした。また、市民啓発を目的に市民健康フェアなどに参加し、チェックリストを配布した。【結論】「パーキンソン病チェックリスト」の運用によって、PDの早期診断の必要性について市民に理解を深める活動を行うとともに、一般医から、専門医へつなぐ有効なツールとの評価を得た。

P-094-4

新規発症パーキンソン病患者の検討

高知大学病院 神経内科

○森田ゆかり, 大崎康史, 古谷博和

【目的】パーキンソン病(PD)患者が症状を自覚したのち、治療開始に至るまでの過程を検討した。

【対象】この1年間に大学病院神経内科および関連病院で診察したPD患者のうち、(1)新規発症PDで薬物治療を開始した患者と、(2)未だ薬物治療を開始していない(未治療)PD患者の合計25例を対象に、年齢、罹病期間、治療内容、治療開始時の症状などのデータを収集し、検討した。

【結果】(1)の治療開始群は17例で、年齢は47歳から89歳、罹病期間は1年から6年で、最終診察時にはLevodopa equivalent dose 30-350mgを服用していた。運動症状に対する薬物治療開始時点で非運動症状に対する治療を受けていたのは1例のみであった。一方(2)の未治療群は8例で、年齢47歳から73歳、罹病期間は1年から10年であった。

【結論】初期のPDにおいて、多くは運動症状の治療がまず開始されていた。一方で未治療PD患者の中には初期の運動症状の進行が遅い症例が存在すると考えられた。

P-094-5

Parkinson病外来患者における栄養状態の評価 第2報

横浜市立大学病院 神経内科

○工藤洋祐, 中村治子, 東山雄一, 上木英人, 児矢野繁, 田中章景

【目的】体重減少はParkinson病 (PD) 患者の50%以上に見られるとされ、大腿骨骨折や感染症などの合併症リスクを高め予後に影響しうる非運動症状として注目されている。外来通院しているPD患者の栄養状態を評価し、体重減少に影響を与える要因を検討する。【方法】外来通院及び経口摂取可能なPD患者40名 (男性23例, 女性17例, 平均72.2歳) に対して客観的データ栄養評価 (BMI, 上腕三頭筋皮下脂肪厚 (TSF), 上腕筋間隔 (AMC)), 重症度 (mRS, H&Y, MDS-UPDRS, 認知機能評価, 嚥下機能評価 (RSST)), 血液生化学的検査 (アルブミン, リンパ球数, rapid turnover protein, ビタミン), 患者背景を評価し検討した。【結果】40例中30例で発症後体重が減少しており, PD患者の年率体重変化 ((現体重-発症時体重) / (経過年数×発症時体重)) は振戦型/筋強剛型や性別, ジスキネジアや幻覚, 起立性低血圧合併の有無によって有意差を認めなかったが, 症状の左右差については右側有意群の体重減少率が高かった。年率体重変化やBMIは全身の脂肪量を反映するTSFより筋量を反映するAMCとよく相関し, 血液生化学的検査, RSSTとの相関は乏しかった。MDS-UPDRSのうち運動症状より非運動症状スコアの合計との関連が示唆された【考察】栄養状態とくに体重減少には嚥下障害, 鬱, 便秘や使用薬剤, 介護者の有無などの複数の要因が影響しうるが, 錐体外路症状によるエネルギー消費量の増大も関与するとされる。本検討では運動症状の左右差などの特徴や非運動症状の程度も体重減少に関与する可能性が考えられた。【結論】PD患者の体重減少は運動症状の特徴や程度と関連している。客観的データ栄養評価はPD患者の外来での栄養状態の把握, 合併症の予測に有用と思われる。

P-094-6

パーキンソン病症状日誌グラフ化システムの有用性の検討

愛媛大学薬物療法・神経内科

○永井将弘, 西川典子, 岩城寛尚, 辻井智明, 野元正弘

【目的】パーキンソン病患者にみられるウェアリング・オフ現象のパターンは日によって違うこともあり, 症状日誌から対象患者の症状変動の基本パターンを一目で認識するのは容易ではない。そこで症状の変動を視覚的にとらえやすくするため, 症状日誌を電子的に処理してグラフ化するシステムを開発した。今回, 本システムを実際に運用し, その有用性を検討した。

【方法】L-dopa製剤による治療をうけており, ウェアリング・オフ現象を有するパーキンソン病患者53例を対象とした。オン・オフ, ジスキネジア, L-dopa内服時間, 食事時間が記入された14日間の症状日誌をスキャナーで読み取った後, 電子的に処理し2種類のグラフを作成した。グラフより空白箇所 (被験者の記入漏れもしくは読み取りエラー) をカウントし, 被験者毎の空白率を求めた。抗パーキンソン病薬を追加, 変更した症例においては, 薬剤調整前後での症状パターンの変化を比較検討した。被験者に対してアンケート調査を実施した。

【結果】被験者は男16名, 女37名で平均年齢は68.1歳 (43~83歳) であった。70歳以上が約半数を占めたが, 被験者の9割は症状日誌を自身で記入できていた。空白率のmedian (mean) \pm SDは3.7 (12.81) \pm 15.91%と小さく, グラフ化への影響は少ないと考えられた。また, 70歳未満の空白率は2.6 (8.9) \pm 13.7%、70歳以上では6.7 (16.57) \pm 17.21%と高齢者で増加し, 空白率と年齢には有意な正の相関がみられた。薬剤調整前後のグラフを比較することにより, 使用薬剤の有効性の評価が容易となった。アンケート調査の結果, 症状の変動を認識するのにグラフが役に立ったと回答した被験者は約割であった。

【結論】新規開発した本症状日誌グラフ化システムは, 症状変動の基本パターンの認識と薬剤調整時における薬効評価において有用である。

P-094-7

パーキンソン病におけるthumb, fingerおよびforearm rolling testの有用性について

¹和歌山県立医科大学 神経内科, ²和歌山県立医科大学附属病院紀北分院 内科

○安井昌彰¹, 廣西昌也¹, 中西一郎², 伊東秀文¹

【目的】片麻痺のないパーキンソン病患者の症状評価におけるthumb rolling test, finger rolling test, およびforearm rolling testの有用性を確認する。

【方法】ヤール分類IからIII度のパーキンソン病患者39人 (男16人, 女23人, 平均年齢70.2歳) に, thumb rolling test, finger rolling testおよびforearm rolling testを施行し, 従来の評価法である指タッピング, 手指開閉, 前腕回内回外運動, また強剛や振戦の優位側との比較を行う。

【結果】Thumb rolling testが陽性であった患者は30/39 (76.9%), finger rolling testが陽性であった患者は31/39 (79.5%), forearm rolling testが陽性であった患者は7/39 (17.9%) であった。従来の診察法ではすべて所見が陰性であった症例9例中7名がいずれかのrolling testで陽性所見を認め, 内訳はthumb rolling testで7/9 (77.8%), finger rolling testで4/9 (44.4%), forearm rolling testで0/9 (0%) であった。一方でrolling testがすべて陰性であった症例5例中3名が従来の診察法に於て所見を認めており, 内訳は指タッピングで3/5 (60%), 手指開閉で1/5 (20%), 前腕回内回外運動で2/5 (40%), 筋強剛で1/5 (20%), 振戦で2/5 (40%) であった。

【結論】Rolling testはPD患者の症状評価において従来の診察法に比べより感度が高い評価法であると考えられ, 従来の診察法ですべて所見が陰性であってもthumb rolling testは陽性所見を認めることから感度が高く, 有用な症状評価法といえる。また, 従来の診察法では指タッピングが感度が高いと考えられ, thumb rolling testと組み合わせることにより, より鋭敏な症状評価となると考えられる。

P-094-8

パーキンソン病における書字動作中の眼と手の協調運動の解析

¹東京大学大学院医学系研究科 神経内科, ²福島県立医科大学 神経内科

○徳重真一¹, 松田俊一¹, 寺尾安生¹, 清水崇宏¹, 田中信行¹, 堤 涼介¹, 弓削田晃弘¹, 寺田さとみ¹, 濱田 雅¹, 花島律子¹, 辻 省次¹, 宇川義一²

【目的】近年パーキンソン病 (以下PD) の視空間認知障害を示す知見が蓄積されており, PDの小字症でも視空間認知と運動機能の連携が障害されている可能性がある。これを確かめる目的で, 書字中の視線と手の軌跡を同時解析することが有用と考え, 実験を行った。

【方法】PD患者4名 (74.4 \pm 8.4歳 (mean \pm SD), 3名はYahr3, 1名はYahr2, 年齢性別のマッチした健常者5名 (66.4 \pm 2.0歳) が対象。指先を用いて, 5文字の平仮名または漢字から成る単語を, 顔面から30cm離れた34 \times 27cmのタッチパネルに, まず横書きで1行書き, 改行して下にもう一行書くというタスクを行い指先の軌跡を記録。視線の軌跡は視線解析装置で記録した。

【結果】PD, 健常者ともに, 書字中の視線は指先の近傍に向けられ, 書き進むにつれほぼ水平にsaccadeを繰り返した。改行時はまず行頭へのsaccadeが起こり, ある時間差を経た後に指が行頭に到着した。この時間差はPD患者で0.98 \pm 0.27sec, 健常者は0.81 \pm 0.16secであった。1字を書くのにPD患者は2.55 \pm 1.3sec, 健常者は1.80 \pm 0.40secを要した。字の大きさはPD患者で2.24 \pm 0.53cm, 健常者で2.66 \pm 0.26cmで, 行頭に対する行末の字の大きさの比はPD患者で88.21 \pm 5.36%, 健常者で91.79 \pm 7.81%であった。

健常者では書字の位置決めの際に指に先行してsaccadeが生じることが知られているが, PD患者・健常者とも改行時にこれが顕著であった。これには視覚情報を参照して指を動かす何らかの神経機構が働いている可能性がある。

また今回の検討では, 改行時のsaccadeと指の時間差が健常者よりもPD症例で僅かに長い傾向があったが, このことより, 視線と指の協調運動の障害がPDの小字症などに影響している可能性が考えられる。

【結論】視線の動きと書字運動を統合して解析するシステムを構築した。改行時にsaccadeと指の運動の時間差が健常者に比べPD症例で延長する傾向があり, 視線と指の協調運動の障害を反映している可能性がある。

P-095-1

de novo パーキンソン病患者におけるアンケートを用いた自律神経症状の検討

¹東京慈恵会医科大学附属第三病院 神経内科, ²東京慈恵会医科大学附属病院 神経内科

○豊田千純子¹, 岡 尚省¹, 猪川祐子¹, 梅原 淳¹, 井口保之²

【目的】de novoパーキンソン病 (PD) 患者でアンケートを用いて自律神経症状と臨床的要因の関連を検討した。

【方法】de novo PD患者21名 (年齢74.0 \pm 8.1歳, 男性5名, 女性16名, 罹病期間1.7 \pm 1.7年) を対象に, The Survey of Autonomic Symptoms (SAS), Sialorrhea Clinical Scale for PD (SCS-PD) をもとに作成したアンケートを行った。同時にUnified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) partIII, 起立性低血圧, [¹²³I] meta-iodobenzylguanidine (MIBG)心筋シンチグラフィを用いて評価した。また起立性低血圧の有 (OH+) 無 (OH-) で2群に分けそれぞれの結果を比較した。

【結果】SASの12項目 (1. 立ちくらみ 2. 口や眼の渇き 3. 足が青白くなる 4. 足が冷える 5. 足の汗が少ない 6. 足に汗をかきにくい 7. 手の汗が少ない 8. 食後の吐き気, 嘔吐, お腹の張り 9. 1日3回以上の下痢 10. 2日以上便秘 11. 尿もれ 12. 勃起障害 (女性には11項目)) では, 1~5の5段階評価で項目4, 項目10の平均が2.7, 2.4とそれぞれ高かった。SCS-PDの7項目 (1. 日中の唾液 2. 夜間の唾液 3. 流涎の程度 4. 話しにくさ 5. 食事のしにくさ 6. 流涎の頻度 7. 外出時の不快度) では0~3の4段階で評価し平均はいずれも1未満だった。起立性低血圧の有無で比較すると, SASの項目11. の平均がOH(+), OH(-)でそれぞれ2 \pm 0.8, 1.4 \pm 0.7と2群に有意差を認めた (p<0.05)。

【結論】起立性低血圧の有無と立ちくらみの項目は一致していなかった。治療前から足の冷えや便秘の自覚があり, 起立性低血圧がある方が尿もれの自覚が強かった。

P-095-2

パーキンソン病における非運動症状の検討; 痛み関連誘発電位とMIBG心筋シンチを用いて

¹兵庫医科大学 内科学 神経・脳卒中科, ²はりま病院 整形外科, ³兵庫医科大学 内科学 総合診療科

○武田正中¹, 岡田文明², 立花久大³, 笠間周平¹, 渡邊将平¹, 梶山幸司¹, 芳川浩男¹

【目的】近年パーキンソン病 (PD) 患者において痛みなど非運動症状が注目されている。今回我々は乾らが報告したA δ 線維を選択的に刺激できる表皮内電気刺激法を用いて痛み関連誘発電位を測定し, MIBG心筋シンチグラフィの検討とあわせてPDにおける非運動症状を比較検討した。【方法】対象はPD患者23例 (64歳) と健常者21例 (35.2歳)。左右第2指と第2趾趾に表皮内刺激電極を用い痛み閾値の3倍の刺激 (0.12-0.6mA, duration 0.5ms) を5回ずつat randomに刺激し, 誘発電位 (Cz-A1A2誘導) を記録した。MIBG心筋シンチグラフィは早期像と後期像を撮影し, 心筋/縦隔比 (H/M比) を算出した。【結果】いずれの刺激でも最初の200ms付近に陰性成分 (N1) が, 300ms付近に陽性成分 (P1) が出現し, このN1とP1成分の頂点間振幅 (N1/P1振幅) を測定した。N1/P1振幅 (左右平均) はPD群で上肢24.5 \pm 9.1 μ V, 下肢23.0 \pm 9.5 μ V, 健常群は上肢34.9 \pm 13.8 μ V, 下肢31.1 \pm 9.9 μ Vで, PD群のN1/P1振幅は上肢下肢とも健常群のそれに比し有意に低下していた (いずれもP<0.001)。上肢N1/P1振幅とMIBG心筋シンチ早期のH/M比には有意な相関関係がみられた (P<0.05)。N1/P1振幅とSelf-rating Depression Scale, MMSE, HDS-RおよびUPDRSとの間に有意な相関関係はなかった。【考察】N1/P1振幅は, 前部帯状回や島皮質に由来する活動電位を表すと考えられている。PDでは, この痛みの情報処理過程に障害があると考えられた。

この障害は他の非運動症状との相関関係はなかったが, 心臓交感神経障害とある程度同様に障害される可能性が示唆された。

P-095-3

パーキンソン病における起立性低血圧の検討

NHO熊本再春荘病院 神経内科

○岡崎敏郎, 道鬼つかさ, 増田曜章, 石崎雅俊, 西田泰斗, 上山秀嗣, 今村重洋

【目的】パーキンソン病 (PD) における起立性低血圧に対して、Haed up tilt試験 (HUT) を施行し臨床的な検討を行う。

【方法】PD12例 (平均年齢: 76.0±5.4歳, 男性: 6例, 女性: 6例, 平均罹病期間: 7.4±3.3年, 平均Hoehn & Yahr重症度分類: 2.9±0.5) を対象としてHUT (傾斜角度65°を10分間) を施行し, 起立性低血圧 (OH) の有無と年齢, 罹病期間, 症状, 内服, MIBG心筋シンチグラフィでのH/M比, 血漿レニン値, HUT前後での血漿ノルアドレナリン値とADH値, それらの変化率について検討を行った。

【結果】OHは6例に認め, 6例に認めなかった。OHを認めた群では3例に食後低血圧, 1例に夜間高血圧を認めたが, OHを認めない群では食後低血圧や夜間高血圧を認めなかった。排尿障害はOHを認めた群の2例に認め, OHを認めなかった群の2例に認めた。血漿ノルアドレナリン値 (安静時及びHUT10分後) はOHを認めた群で有意に低値であったが, 年齢, 罹病期間, Hoehn & Yahr重症度分類, 心筋シンチグラフィでのH/M比, 内服 (L-dopa換算量), 血漿レニン値, 血漿ノルアドレナリン上昇率 (HUT10分後/安静時) には両群間で有意差を認めなかった。血漿ノルアドレナリン値とADH値の内昇率(HUT10分後/安静時)を用いた障害部位の検討 (n=8) では, OHを認めた群 (n=5) の4例が中枢性障害, 1例が末梢性障害であった。

【結論】PDにおける起立性低血圧は, 圧受容器反射における交感神経節後障害と中枢障害が影響している可能性が示唆された。

P-095-4

パーキンソン病における夜間及び早朝高血圧の検討

静岡てんかん・神経医療センター 神経内科

○杉浦 明, 荒木邦彦, 松平敬史, 小尾智一

【目的】パーキンソン病患者では, 起立性低血圧 (起立試験で収縮期血圧20mmHg, 拡張期血圧10mmHg以上低下) (OH) に臥位高血圧を合併することが多く, そのような例では夜間就寝時に高血圧を呈することが予想される。今回我々は, パーキンソン病患者に対し, OHを伴う群 (OH群) と伴わない群 (非OH群) において24時間血圧測定を実施し, 夜間及び早朝高血圧を評価した。【方法】高血圧症の既往のないパーキンソン病患者に対し, 24時間血圧を測定した。OH群は, 男性3例, 女性5例, 年齢67.9±8.5歳, Hoehn & Yahr stage 3.5±1.1であった。非OH群は, 男性1例, 女性3例, 年齢は66.5±9.9歳, Hoehn & Yahr stage 2.8±0.5であった。夜間収縮期血圧下降度によって, dipper型 (10~20%下降), non-dipper型 (0~10%下降), riser型 (上昇) に分類した。夜間血圧 (21時から6時) の平均値120/70mmHg以上を夜間高血圧, 早朝血圧 (6時30分から8時) の平均値135/85mmHg以上を早朝高血圧とした。【結果】OH群では, dipper型が1例, non-dipper型が3例, riser型が4例であった。非OH群では, それぞれ2例, 2例, 0例であった。夜間高血圧は, OH群で5例, 非OH群で3例認めた。早朝高血圧は, OH群で4例, 非OH群で3例認めた。【結論】OH群では, riser型を呈する傾向がある。一方, 非OH群では, dipper型及びnon-dipper型を呈する傾向がある。以上より, OHを伴うパーキンソン病患者では, 夜間高血圧を呈する傾向がある。

P-095-5

パーキンソン病における起立時末梢血管収縮不全を来す背景因子の検討

1名古屋大学神経内科, 2名古屋大学医学部附属病院検査部, 3名古屋大学保健学科
○中村友彦^{1,2}, 後藤沙絵³, 岡田典典¹, 鈴木淳一郎¹, 水谷泰彰¹, 平山正昭^{1,3}, 祖父江元¹

【目的】パーキンソン病 (PD) では起立負荷時の末梢血管収縮不全が起立性低血圧の主要な原因とされる。どのような例が末梢血管収縮不全を来すかは明らかにはなっていないが, その背景因子の解明によりPDにおいて早期の段階で起立性低血圧発症を予測することも可能と考えられる。そこで今回, PDにおいて起立時に末梢血管収縮不全を来す背景因子の検討を行った。

【方法】ヘッドアップティルト試験を行ったPD患者で, MIBG心筋シンチH/M比後像17以下の60例を対象とした。インバーダンス法によって測定した末梢血管抵抗について0°に対して60°で増加した群を収縮群, 減少した群を収縮不全群とし, 各種臨床データを比較した。

【結果】収縮群は24例, 収縮不全群は36例であった。ティルト試験における血圧変化は収縮群+1.3±13.2mmHgに対し収縮不全群-16.9±16.3mmHgで, 収縮不全群で血圧低下が有意に高度で (P < 0.001)。起立性低血圧は収縮群1例のみであったが, 収縮不全群では17例に認められた。2群において年齢, 罹病期間, HY重症度, L-dopa服用量, 心電図CVR-R, 安静時脈拍に差はなかった。またOSIT-JIによる嗅覚機能検査は収縮群4.2±2.3点, 収縮不全群4.3±2.6点, MMSEは収縮群28.3±1.7点, 収縮不全群27.5±2.5点で, 両群間で有意な差はなかった。安静時血漿ノルアドレナリン値についても収縮不全群の方が低値を示したが, 有意な差ではなかった。安静時の収縮期血圧は収縮群114.7±14.0mmHg収縮不全群124.0±20.1mmHgで収縮不全群の方が有意に高かった (P < 0.05)。

【結論】PDにおいて起立性低血圧に対して末梢血管収縮不全を来す背景因子として罹病期間や重症度, dopa服用量, さらには嗅覚機能, MMSEなどは無関係であった。しかし安静時収縮期血圧は収縮不全群の方が高いことが判明し, この点に関してさらなる検討が必要であるとともに, 末梢血管収縮不全を来す背景因子自体についてさらなる項目の検討が必要である。

P-095-6

パーキンソン病および関連疾患における声帯外転障害について

1中野総合病院 神経内科, 2東京都医学総合研究所 脳病理形態

○融 衆太¹, 新宅 洋¹, 齋藤和幸¹, 原 誠², 内原俊記², 小林高義¹

【目的】パーキンソン病(PD), レビー小体型認知症(DLB), 進行性核上性麻痺(PSP), 多系統萎縮症(MSA)など神経変性疾患における声帯外転障害の頻度を評価する。

【対象】当院に通院・入院しているPD患者54名, DLB患者94名, PSP患者25名, MSA患者13名, 年齢39から92歳, Yahr 1-5度。

【方法】各疾患患者の上気道閉塞症状の有無を確認した。必要に応じて内視鏡検査を行い, 声帯外転障害の有無につき調べた。各々につき比較検討を行った。また, 声帯外転障害のみられたDLB症例において病理学的検討を行った。

【結果】DLB94例中2例, MSA13例中4例において, 声帯外転障害がみられた。PD/PSPでは声帯外転障害はみられなかった。声帯外転障害がみられた患者4例では, 声帯外転障害のみられたDLBの1症例の剖検では, 移行型DLBとして矛盾しない所見を認め, 内喉頭筋には異常はみられなかった。

【考察】声帯外転障害はMSAにおいて最も頻度が多く, DLB, PD/PSPでは頻度が低いと考えた。頻度は低いものの, 突然死につながる病態であり, 注意を要すると考えた。既報告では, MSAにおける声帯外転障害の機序は, 内喉頭筋の麻痺とされる (麻痺型)。一方で, PDの内喉頭筋の麻痺がないことから機序として内喉頭筋の持続的な緊張状態が考えられている (非麻痺型)。今回提示したDLB症例でも内喉頭筋の麻痺はみられず, DLBにみられる声帯外転障害も非麻痺型の機序を示唆する所見と考えた。

P-095-7

パーキンソン病における両側声帯麻痺の検討

帝京大学ちば総合医療センター 神経内科

○石川広明, 月江友美, 尾野精一

【目的】両側声帯の外転麻痺は突然死の原因となる可能性があり, 多系統萎縮症患者の突然死の要因として広く知られている。しかしパーキンソン病患者における両側声帯麻痺はまだ広く認識されておらず, これまで少数の報告が散見されるにすぎない。パーキンソン病に対する加療により声帯麻痺の改善した報告もあるが, 一方改善を認めなかった報告例もある。我々はパーキンソン病罹患患者において両側声帯麻痺を呈した3症例を経験したことで報告する。【方法】症例1は80歳代女性, 13年前より四肢の振戦で発症, レボドパ内服での加療が開始された。症例2は70歳代女性である。5年前から上肢を中心とした振戦で発症したが医療機関の受診はほとんどしていなかったため, ほぼ未治療であった。症例3は70歳代女性である。8年前から上肢の振戦, 小刻み歩行が出現し, レボドパ内服での加療が開始された。3症例とも上気道狭窄音を呈していたため, 耳鼻科で声帯の評価を施行した。【結果】症例1では両側声門が3mm開大しているのみで, 麻痺した状態であった。症例2は両側声帯の外転麻痺が認められた。症例3も両側声帯の外転麻痺が認められた。3症例はいずれも声帯麻痺に対してレボドパ内服増量などの加療を行ったが, 顕著な改善は認められなかった。【結論】パーキンソン病の両側声帯麻痺の特徴として両側の声帯運動障害であること, 声帯は正中位に固定され外転麻痺を呈する。嚥下機能低下を伴う。発声は比較的良く保たれるという特徴が報告されている。今回の3症例は上記の特徴も有していたが, 声帯麻痺の明らかな治療効果は見られず, パーキンソン病の両側声帯麻痺の治療についてさらなる検討が必要と考えられた。パーキンソン病患者が上気道狭窄音を呈した場合, 声帯麻痺も念頭に対処していくことが重要である。

P-095-8

吃(「言葉のすくみ」)を呈したパーキンソン病患者の臨床的検討

1横浜みなみきりハビリテーション病院 神経内科, 2横浜市立大学附属市民総合医療

センター 神経内科, 3横浜神経内科・内科クリニック

○阿部仁紀¹, 島村秀樹¹, 北 史子¹, 島村めぐみ², 山田林志³

【目的】パーキンソン病 (PD) のすくみは足だけの現象ではなく, 言葉, 舌, 閉眼, 手指などにも認められる。我々は吃(「言葉のすくみ」)を呈したPD患者において, その他のすくみの有無を検討した。

【方法】吃を呈したPD6例 (男性4名, 女性2名, 平均年齢73.0歳, 平均罹病期間 13.2年, Yahr stage 3) の例とも振戦が認められず, 筋強剛が認められた。5例で姿勢異常が認められた。MMSE平均25.2, FAB平均13.8。すくみの検査項目: Oral diadochokinesis (OD) (パ, パ, パの連続発声10秒/10回, バカカの連続発声10秒/10回), 「北風と太陽」の音読, 嚥下造影検査 (VF), 連続閉眼, finger tapping 10秒/10回, toe tapping 10秒/10回, 同時すくみ現象の観察, 同時2動作 (OD/音読とfinger tapping/counting, OD/音読とtoe tapping, またはfinger tappingとtoe tapping) での同時すくみ・休止の有無。

【結果】6例全例で, ODや「北風と太陽」の音読で休止が認められた。VFでは6例全例で嚥下造影検査 (VF), 連続閉眼, finger tapping 10秒/10回, toe tapping 10秒/10回, 同時すくみ現象の観察, 同時2動作 (OD/音読とfinger tapping/counting, OD/音読とtoe tapping) での同時すくみ・休止の有無。【結論】6例全例で, ODや「北風と太陽」の音読で休止が認められた。VFでは6例全例で嚥下の際に舌のすくみが認められた。6例全例で連続閉眼の際にすくみ・休止が認められた。Finger tapping 10秒法では6例で施行速度を高めると, 休止が認められたが, 10回法では3例で休止が認められた。Toe tapping 10秒法では6例に休止が認められたが, 10回法では, 3例で休止が認められた。2動作同時すくみ現象の観察: 6例全員に何らかの (2動作) 同時すくみ現象が認められた。Finger tappingとtoe tappingの同時すくみを呈した症例で, finger tappingを連続finger countingに変更したところ, toe tappingでのすくみの改善が認められた。

【結論】言葉のすくみを呈した6例全例で, (嚥下時の) 舌のすくみ, 閉眼のすくみ, 及び手指や足のすくみ (finger tapping, toe tapping) での休止が認められた。また6例全例に2動作同時すくみ現象が認められた。すくみは体の一部の現象ではなく, 程度の差を有するが, 全身同時に出現する現象である。

P-096-1

パーキンソン病と進行性核上性麻痺における臨床・画像上の新しい鑑別法

¹岡山大学病院 神経内科, ²倉敷平病院 神経内科, ³大田記念病院 神経内科, ⁴国立病院機構岡山医療センター 神経内科
 ○倉田智子¹, 表 芳夫¹, 河野祥一郎¹, 佐藤恒太¹, 柚木太淳¹, 出口健太郎¹, 高尾芳樹², 大田泰正³, 真邊泰宏⁴, 阿部康二¹

【目的】 パーキンソン病(PD)と進行性核上性麻痺(PSP)患者における臨床症状と画像所見, 特に脳血流シンチにおける前頭眼野の血流障害との関係を検討し, PDとPSPの新しい鑑別方法について検討する。

【方法】 PD患者166例とPSP患者77例で臨床所見(年齢, 性別, 罹病期間, 眼球運動, optokinetic nystagmus (OKN), 姿勢反射障害, 転倒, L-DOPA有効性)と画像所見(頭部MRI, ECD-SPECT)との関連について検討した。

【結果】 PSP患者で眼球運動障害やoptokinetic nystagmus障害, 転倒の頻度が高率に認められ, 頭部MRIにて中脳被蓋の萎縮が有意に認められた。ECD-SPECTではPSP患者群においてPD(Yahr 3,4)患者群よりも前頭眼野の血流が有意に低下していた。

【結論】 今回の検討では眼球運動障害をPSP患者で高頻度に認めたため, 関連する領域として, 前頭眼野の血流について検討した。PSP患者では同部位の血流低下を認める一方, PD患者では前頭眼野の血流低下は認めなかった。PD, PSP患者の鑑別診断には, 従来の臨床症状や頭部MRIにおける中脳被蓋の萎縮のほか, ECD-SPECTで前頭眼野の血流低下の有無を検討することが特に重要であると考えられた。本研究においては患者情報が漏洩しないよう細心の注意を払い, プライバシー保護に配慮した。

P-096-2

アパシーにおける前頭-基底核回路の機能的結合の変化: 安静時fMRI研究

島根大学病院 神経内科

○濱田智津子, 小野田慶一, 小林祥泰, 山口修平

【目的】 アパシー(意欲低下)では, 前頭-基底核回路の障害が想定されている。本研究では安静時fMRIによって評価された脳の機能的結合(領域間のつながりの強さ)を指標に, アパシーと前頭-基底核回路の関連を検討した。

【方法】 被験者は神経及び精神疾患既往歴のない60歳以上の高齢者であった。アパシーの評価にはやる気スコアを用いた(カットオフ16点)。アパシー群18名(年齢63.7±3.0, やる気スコア19.2±2.1), 非アパシー群18名(年齢64.8±3.0, やる気スコア2.6±1.7)に全例, 閉眼, 安静を教示し5分間のfMRI測定を行った。安静時fMRIデータに対しては, 基底核を構成する解剖学的な各領域をROIとし, シードベース解析を行った。この基底核との機能的結合マップを用いて全脳及びROI間における群間比較を行った。

【結果】 アパシー群において, 背側, 腹側の吻側被殻と両側補足運動野, 運動前野, 中部帯状回の前部との機能的結合が有意に低下していた。基底核内の結合は, アパシー群で両側の腹側線条体がそれぞれの対側, 同側の基底核内の各部位との結合低下を示した。

【結論】 前頭-基底核回路のうち, アパシーに関連して, 基底核と補足運動野, 運動前野, 中部帯状回といった意欲的な行動調整を行うネットワーク領域との結合低下が認められた。アパシーを目標志向的行動量の減少と定義したLevyら(2006)の知見に一致するものと思われる。また基底核内では, 入力した様々な情報を選択され, 必要な情報が増幅されるシステム存在するといわれているが, アパシーではその不具合の中心が腹側の線条体である可能性が示唆された。

P-096-3

パーキンソン病における黒質高エコー輝度変化と血清CRPとの関連について

¹和歌山県立医科大学 神経内科, ²リハビリテーション 花の舎病棟○梶本質義¹, 井澤真沙江¹, 近藤智善², 伊東秀文¹

【目的】 経頭蓋超音波検査(TCS)は欧州にて普及しつつある検査であり, パーキンソン病(PD)において黒質高輝度変化が特異的に観察されることが明らかにされている。近年では病理学的な検討により黒質高輝度変化は黒質鉄含量増加やミクログリアの活性と関連があると推測されている。すなわち神経変性の過程における脳の炎症反応が黒質高輝度変化をもたらす可能性がある。しかし, 最近, 黒質高輝度面積が血清C-reactive protein (CRP)と逆相関したという報告もあり, 黒質高輝度変化の原因については一定の見解が得られていない。今回, 本邦でのPDにおける黒質高輝度変化と血清CRPの関連について調査した。

【方法】 3年以上の外來通院歴があり, 臨床診断基準を満たすPD患者40名を後方視的に調査した。初診時に行ったTCSと採血結果を診療録より確認し, TCSから中脳が十分に観察できなかった13名と, 採血検査時に尿路感染などの明らかな炎症性疾患を合併していた3例に関しては調査対象から除外した。対象のPD患者(n=24, 男:女=13:11, 平均罹病期間 2.8±2.9, 平均Hoehn-Yahr stage 1.7±0.8)のうち, 高度に黒質高輝度変化が認められた17例をSN-h(+群)とした。一方, 黒質高輝度変化が有意に認められなかった7例をSN-h(-群)に分類し, それぞれの血清CRPを比較検討した。

【結果】 SN-h(+群)ではSN-h(-群)よりも血清CRPが統計学的に有意に低かった。(0.08±0.05 vs. 0.16±0.09, p=0.028)。2群間で年齢, 性別, 罹病期間, 重症度に有意差はなかった。

【結論】 今回の検討より, 黒質高輝度変化を伴うPD患者では黒質高輝度変化の乏しいPDよりも血清CRPが有意に低いとの結果であった。これは欧州における黒質高輝度変化と血清CRPが逆相関したという報告と同様の結果であった。黒質高輝度変化は血清CRPとは独立したPDのrisk makerである可能性が示唆された。

P-096-4

早期パーキンソン病患者1例におけるドパミントランスポータPETの経時的変化

東京都健康長寿医療センター 神経画像研究チーム

○石橋賢士, 織田圭一, 石渡喜一, 石井賢二

【目的】 パーキンソン病(PD)は黒質線条体ドパミン神経系の機能低下を主因とした進行性の神経変性疾患であり, 黒質のドパミン神経細胞の脱落により線条体のドパミン濃度が減少することにより運動障害が発症する。近年, 縦断的研究から, 運動症状発症時に被殻のドパミントランスポータ(DAT)密度が健常者の約60%に低下していることが報告された。一方, 健常者の被殻のDAT密度は10年間で約5%のペースで低下する。本研究では, 早期PD患者1例におけるDAT密度減少の推移を, 健常者の年齢依存性減少と比較すること, 線条体を各領域に分割すること, により詳細に解析することを目的とした。

【方法】 早期PD患者1例と健常者16名(21-74歳)を対象とした。運動症状発症から半年後の71歳時, 72・74・75歳時にDAT PETを施行, 関心領域を, 腹側線条体, 前部尾状核, 後部尾状核, 前部被殻, 後部被殻に設定, 各領域のDAT密度を算出した。また, 健常者のデータから, 各領域におけるDAT密度の年齢依存性減少直線(回帰直線)を作成した。

【結果】 患者の初回PET時のDAT密度は, 年齢依存性回帰直線と比較して, 腹側線条体, 前部尾状核, 後部尾状核, 前部被殻, 後部被殻で5.5%, 26.2%, 29.9%, 34.5%, 60.2%に減少, DAT密度の減少ペースは年間5.3%, 5.4%, 8.5%, 6.2%, 7.8%であった。

【結論】 線条体の腹側<背側, 前部<後部でDAT密度の減少及びその速度が顕著であった。DAT密度の減少が指数関数的と仮定すれば, 本症例では運動症状発症の約10年前に後部被殻のDAT密度減少が始まったと推測された。

P-096-5

線条体アデノシンA₁およびA_{2A}受容体とパーキンソン病の振戦・固縮の関係

¹日本医科大学大学院 医学研究科 神経内科学分野, ²東京都健康長寿医療センター 研究所 神経画像研究チーム, ³東京慈恵会医科大学葛飾医療センター 神経内科, ⁴近畿大学 生物理工学部 システム生命科学科, ⁵イェール大学 PETセンター 診断放射線科
 ○三品雅洋^{1,2}, 石井賢二², 鈴木正彦^{2,3}, 橋本昌也², 木村裕一^{2,4}, 長縄美香^{2,5}, 坂田宗之², 織田圭一², 豊原 潤², 永山 寛¹, 石渡喜一², 片山泰明¹

【目的】 アデノシンは, アデノシン3リン酸を介してエネルギー代謝に関与する他, 細胞表面の受容体を介して細胞機能の制御・調節する。アデノシンA₁受容体(A1R)はドパミンD₁受容体と, アデノシンA_{2A}受容体(A2AR)はドパミンD₂受容体と相反する作用を持つ。本研究では, パーキンソン病(PD)の安静時振戦と固縮に対する線条体ドパミントランスポータ(DAT)・ドパミンD₂受容体(D2R)・A1R・A2ARの関与につき, ¹¹C-CFT・¹¹C-RAC・¹¹C-MPDX・¹¹C-TMSX PETを用いて検討した。

【方法】 対象はdPD 19例, 10例に700MBqの¹¹C-MPDX静注後無採血60分のダイナミックスキャンで行った。小脳を参照領域としたLogan法を用いて尾状核頭部(CN)・被殻前部(AP)および後部(PP)のMPDX結合能(DVR)を計算した。9例に¹¹C-TMSX PETは無採血60分のダイナミックスキャンで行い, 大脳皮質を参照領域としたLogan法を用いてDVRを計算した。¹¹C-CFT PET・¹¹C-RAC PETはスタティックスキャンで行い, CN・AP・PPのCFT・RAC集積係数(URI) = (関心領域/小脳)を算出した。安静時振戦と固縮の評価は, UPDRSにおける片側上下肢の点数の合計を用いた。対応する片側UPDRSスコアとDVR・URIを回帰分析し, p<0.05を有意とした。

【結果】 PPIにおけるCFTのURIは安静時振戦・固縮ともに有意な負の相関があったが, MPDX・TMSXのDVRとRACのURIは相関がなかった。

【結論】 dPDの安静時振戦と固縮の重症度は, PPでのDATの低下が関与していたが, D2RおよびA1AR・A2ARは有意な関連を見いだせなかった。被殻のA2ARとD2R, シグマ1受容体分布は非対称なドパミン減少を是正する方向で代償している。複数の神経系の代償が存在し, その関与の程度に個体差があるため, 一定の傾向が示されなかったのかもかもしれない。

P-096-6

当院におけるパーキンソン病患者の神経メラニンイメージング

¹東京都立神経病院神経内科, ²東京都立神経病院神経放射線科○中村 謙¹, 菅谷慶三¹, 中田安浩², 中野今治¹

【目的】 神経メラニンイメージングはパーキンソン病(PD)などの変性疾患での神経メラニンの評価に有用であることが報告されている。しかし, Sasakuraらの開発した神経メラニンイメージングは断面が軸位断像であり神経核と直交していないこと, 撮像時間が長い(約12分)という欠点がある。今回我々は2012年当院に入院したPD患者の黒質および青斑核のメラニン含有細胞について既報に改善を加えた神経メラニンイメージングを用いてneuromelanin related contrast(NRC)として画像化した。黒質および青斑核の変性過程を検討することでその妥当性を評価した。

【方法】 対象はUK Brain Bankの診断基準を満たしたPD患者58例(平均年齢68.8±10.4歳), 正常対照者(NC)10例(平均年齢74±10.2歳)である。神経メラニンイメージングは3T MRI装置(Discovery MR750, GE社製)を用い, 脳幹に直交する角度で高解像度T1強調断像を撮像した。撮像パラメータはfast spin echo法, TR/TE:600ms/12.2ms, FOV:18x18cm, matrix:448x256, NEX:8, band width:31.25kHz, parallel imaging factor:2.0(ACR+)であり, 撮像時間は約5分30秒である。得られた黒質および青斑核の高信号域を, 画像解析ソフト(Image J)を用いて半定量化した。

【結果】 既報の通りNC群と比べPD群ではHoehn & Yahrの重症度に伴い黒質, 青斑核のNRCは有意に低下していることが確認された。

【結論】 当院の3T MRI装置による神経メラニンイメージングは, より簡便にPD患者の細胞変性を検討できる可能性がある。

P-096-7

パーキンソン病患者における運動イメージ時間と脳血流低下の検討

西新潟中央病院 神経内科

○黒羽泰子, 長谷川有香, 谷 卓, 松原奈絵, 小池亮子

【目的】パーキンソン病 (PD) の歩行障害には、運動機能低下以外にも、認知機能障害が関与することが知られているが、近年、実際の歩行時間と歩行運動イメージ時間の間に生じる乖離と認知機能障害の関連性が指摘されている。今回われわれは、複合的運動機能の指標である3m Up&Go test(TUG)を用いて、実測値と運動イメージ時間の誤差を求め、経過、運動機能、認知機能検査、画像所見と比較検討した。【対象・方法】対象は、PD患者14例で、年齢は64±7.0歳、経過は10.9±5.5年、UPDRS part II は9.0±4.7点、part III は30.0±13.3点であった。これらの症例に認知機能としてMMSE、FAB、MoCA-Jを行った。また運動イメージ時間と実測値の乖離の評価を目的とし、TUGおよび、その運動イメージ時間TUGを計測し、誤差率ΔTUGを求めた。脳血流低下部位の同定、定量は、各症例の脳血流シンチグラム(¹²³I-IMP-SPECT)を3D-SSP (SEE)解析を用いて評価した。【結果】MMSE 27.6±2.4点、FAB 14.0±2.4点、MoCA-J 22.1±3.7点であり、UPDRS part IIとMMSEに負の相関($\rho = -0.628, p = 0.016$)、FABとMoCA-Jに正の相関($\rho = 0.691, p = 0.006$)を認めた。SEE解析では、中前頭回、下前頭回、上側頭回、中側頭回、下側頭回、紡錘状回、後方帯状回、鉤において、対象患者のZ-scoreの平均が2以上であり、誤差率ΔTUGと左側紡錘回のZ-scoreに正の相関($\rho = 0.613, p = 0.020$)、誤差率ΔTUGと右側下前頭回に正の相関($\rho = 0.560, p = 0.037$)が認められた。【考察】紡錘回、下前頭回の血流低下とTUGのような複合的運動の運動イメージ生成の成績低下の関連性については、今後の検討課題である。

P-097-1

パーキンソン病と多系統萎縮症の鑑別における皮膚生検の有用性

¹青森県立中央病院 神経内科, ²太田西ノ内病院 糖尿病内科, ³弘前大学医学部大学院神経病理学講座, ⁴弘前大学医学部大学院分子病態病理学講座
○羽賀理恵¹, 船水章¹, 今 智夫¹, 上野達哉¹, 西島春生¹, 三木康生³, 新井 陽¹, 鈴木千恵子¹, 杉本一博², 若林孝一³, 八木橋操⁴, 馬場正之¹, 富山誠彦¹

【目的】生検皮膚の検討のパーキンソン病(PD)と多系統萎縮症(MSA)の鑑別における有用性を検討する。【方法】PD38例(うちLドパ投与例12例)とMSA13例の胸部正中と下腿から採取した皮膚をザンボニ液で固定し、凍結切片を作成した。(1)抗リン酸化 α -synuclein (psyn)抗体とPGP-9.5抗体を用いて蛍光二重免疫染色を行い、神経線維上のLewy neuriteを、(2)PGP-9.5抗体とコラーゲンIV型抗体を用いて表皮内神経線維密度を、いずれも共焦点顕微鏡を用いて検討した。【結果】Lewy neuriteはPDの2例に認められたに過ぎず、一方MSAでは全例陰性であった。表皮内神経線維密度は、PDのLドパ投与群は17.3±6.3/mm (mean±SD)、非投与群は15.2±4.1/mm、MSAは23.7±8.7/mmであり、PD両群でMSAに比べ有意な低値を示した。【結論】PDでは皮膚内にLewy neuriteを認めるがその頻度は低く、両疾患の鑑別には有用ではない。一方表皮内神経密度はPDではLドパ投与に関係なくMSAに比べ低く両疾患の鑑別に有用かもしれない。

P-097-2

明らかな認知症の認められなかった全経過27年のパーキンソン病の神経病理学的検討

帝京大学ちば総合医療センター 神経内科

○鈴木 仁, 尾野精一

【目的】明らかな認知症の認められない全経過27年のパーキンソン病患者の神経病理学的所見について報告する。【方法・症例】症例は死亡時73歳女性。1977年に手の振戦が出現。1980年パーキンソン病と診断。1983年小刻み歩行、易転倒傾向および突進現象が出現。1985年よりdyskinesia, wearing off現象が加わり、1987年よりon-off現象も出現。1993年当院を紹介受診。この時安静時振戦、仮面様顔貌、筋固縮、動作緩慢、立ち直り反射障害、小刻み歩行、突進現象が認められたが、認知症はみられなかった。1996年より外来通院困難となり在宅診療となった。2000年より幻覚が出現し、2003年初めに寝たきり状態となり半年後肺炎のために死亡。なお明らかな認知症、起立性低血圧は末期まで認められなかった。【結果】脳重1050g。剖面では黒質および青斑核は褐色調を失い白っぽくなっていた。組織学的に大脳では中心前回、マイネルト神経節にごく少数の皮質型Lewy小体のみ認められた。黒質、青斑核で高度の神経細胞脱落とgliosisがみられた。脳幹ではEdinger-Westphal核、中心灰白質、楔状核、黒質、滑車神経核、滑車上核、中脳橋被蓋核、縫線正中核、上小脳脚交叉、中心橋核、腹側および背側上中心核、青斑核、青斑下核、旁腕核、乳頭状核、巨細胞核、縫線核、迷走神経背側核、舌下神経核、背側中心延髄核、三又下延髄核などに脳幹型Lewy小体が広範囲にみられた。脊髄では中間帯にLewy小体が認められた。これらのLewy小体はいずれも α -synuclein陽性であった。【結論】本例は全経過27年という長期間にわたるパーキンソン病にもかかわらず、Lewy小体はほぼ脳幹に局限しており、大脳皮質にはごく少数が認められるのみであった。このことは本例は長期間の経過にもかかわらず認知症が明らかでなかったことに対応しているものと思われる。一方、脳幹に広範にLewy小体が認められたことは27年という長期間の経過と関係があるものと考えられた。

P-097-3

パーキンソン病患者の末梢血リンパ球におけるリン酸化 α -synucleinの検討¹厚生中央病院 神経内科, ²東京医科大学 分子病理学講座○北川尚之¹, 藤田浩司², 黒田雅彦², 櫻井道雄¹

【目的】パーキンソン病 (PD)、レビー小体型認知症 (DLB) 患者では黒質、大脳新皮質神経細胞、末梢交感神経節、内臓自律神経系にレビー小体を認める。こうしたレビー小体の形成には、ubiquitin-proteasome systemの障害が関与していることを示唆する報告が数多くなされている。人リンパ球にも α -synucleinが存在しており、我々はレビー小体型認知症患者のリンパ球においてリン酸化 α -synucleinが増加していることをすでに報告している。今回、免疫染色によりリンパ球中のリン酸化 α -synucleinの検討をおこなった。【方法】15名のパーキンソン病、レビー小体型認知症患者の末梢血からリンパ球分離液によりリンパ球を分離した後、Ebis1セルブロッックキットによりセルブロッックを作成した。これをパラフィン包埋し、Ser129リン酸化 α -synuclein抗体(Wako)により免疫染色をおこなった。【結果】1名のレビー小体型認知症患者リンパ球において、細胞質に顆粒状のリン酸化 α -synucleinを認めた。【考察】このことからPD、DLBにおいては神経系以外の細胞においても α -synucleinがリン酸化され凝集構造を作ることが示唆された。神経系以外の細胞においても、同様の機序で α -synucleinのリン酸化、凝集がおきている可能性がある。末梢血リンパ球は採取が容易であり、患者リンパ球の α -synucleinの解析はレビー小体病理の形成機序を解明するために役立つと思われる。

P-097-4

PARK6遺伝子変異例の神経病理: 当施設PARK2遺伝子変異例病理との比較検討

¹順天堂大学医学部脳神経内科, ²順天堂大学医学部付属越谷病院脳神経内科○狩野允芳¹, 高梨雅史¹, 森 秀生², 服部信孝¹

【目的】常染色体劣性遺伝若年性パーキンソン病 (AR-EOPD) であるPARK6変異例はPARK2変異例につく頻度でありながらその病理報告は今まで一報のみである。今回当施設でPARK6変異例の神経病理を検索したことからこれを報告するとともにPARK2変異例の病理と比較検討する。【方法】PARK6変異例の剖検脳をホルマリン固定しパラフィン包埋組織を作成。各々の切片をHE染色、KB染色、Bielshowsky染色、Gallyas-Braak染色を施行。また免疫組織学的検討のためリン酸化 α シヌクレイン、リン酸化タウ、 β アミロイド、リン酸化TDP-43、GFAPの各抗体の免疫染色を施行した。【結果】PARK6変異例の脳では中脳黒質のみに変性所見を認め、その他の部位では認められなかった。免疫組織学的検討ではGFAP染色で中脳黒質のみに反応性のアストログリアの増加を認めた。その他の抗体での染色ではいずれも陽性に染まる構造物は認められなかった。特にパーキンソン病に特徴的な α シヌクレイン陽性のレビー関連病理はどの部位にも認められなかった。レビー小体の有無についてはPARK6変異の既報告例とは異なる結果だった。【結論】当施設でのPARK6変異例の脳病理所見は中脳黒質のみの変性所見とレビー小体をはじめとする病的構造物を認めなかったことが特徴的であった。これは当施設のPARK2変異例3例の脳病理所見と酷似した結果だった。各々の原因遺伝子がコードするタンパクであるPINK1とParkinはミトコンドリアの機能維持において一連のパスウェイで関与しておりこれらの機能異常が同じ病的環境を作り出している可能性が考えられた。

P-097-5

心筋内軸索最末端に想定される α シヌクレイン最早期病変の追跡 第2報¹埼玉県総合リハビリテーションセンター 神経内科, ²中野総合病院, ³関東中央病院, ⁴東京医科大学 神経内科, ⁵東京都医学総合研究所○文村優一^{1,5}, 市川 忠¹, 融 衆太², 小林高義², 廣川勝彦³, 織茂智之³, 水澤英洋⁴, 内原俊吉⁵

【目的】心筋内軸索最末端に想定される α シヌクレイン最早期病変を可視化し病変の進展過程を明らかにする。【方法】対象は中枢神経系にレヴィー小体関連病理所見を認めた例と認めないコントロール4例の計12例。脳は通常の組織学的検索に加え、リン酸化 α シヌクレイン抗体 (p α syn) による免疫組織化学によりBraakステージを評価した。心筋はホルマリン固定後パラフィン包埋切片に加え、凍結浮遊切片を作成し、p α synおよびTyrosine hydroxylase (TH)、リン酸化ニューロフィラメント (NF) に対する抗体を用いて免疫組織学的検索を行った。【結果】固定心筋凍結切片を用いて12例全例でパラフィン包埋切片で観察できなかったNF陽性線維を心内膜付近まで追跡できた。コントロール4例ではTH陽性線維は心外膜神経束に容易に同定でき、心筋内神経束にもより径の細い陽性線維を心内膜の最遠位部まで同定することができた。p α synでは心外膜および心筋内の何れにも明瞭な陽性線維を認めなかった。レヴィー小体関連病理陽性の8例ではp α synは心外膜神経束内に腫大した線維から微細なもので差異を持った陽性線維を認め、心筋内神経束には腫大した陽性線維を認める例があった。Braakステージ進行期例ではTHおよびNF陽性線維は心外膜神経束および心筋内陽性線維とも高度に減少する傾向にあった。【結論】我々はこれまで α シヌクレインが軸索の遠位から起始し、より近位に進展し最終的に細胞脱落に至るという病変形成過程を明らかにした。今回新たに心筋凍結浮遊切片を用いることで、更に遠位に相当する心筋内交感神経線維の可視化に成功し、軸索最末端の最早期病変と思われる病理形態評価を可能とした。早期LBD例の心筋内腫大p α syn陽性線維は早期の病理形態的特徴である可能性も示唆される。心筋内交感神経はorientationが明瞭で、早期病変を病変の広がりとして把握すれば、特異的診断の精度を更に向上させることができる。

P-097-6

マウスを用いたin vivoにおけるゾニサミドの作用機構

京都大学大学院 医学研究科 臨床神経学
○浅野剛史, 山門穂高, 高橋良輔

【目的】抗パーキンソン病薬であるゾニサミドには、これまでMAO-B阻害作用やドパミン放出促進作用などが報告されているが、その作用メカニズムは未だ不明な点が多い。ゾニサミドの脳内における作用機構を明らかにするため、以下の実験を行った。

【方法】野生型マウス及びPael Receptorトランスジェニック(Pael R Tg)マウスにゾニサミドを混餌により約4ヶ月間投与し、脳内の各部位におけるカテコラミンの代謝変化を観察した。さらに網羅的な行動解析を行い、どの種の行動に影響を及ぼすかという点からゾニサミドの作用を解析した。

【結果】野生型マウス・Pael R Tgマウスでゾニサミドの投与により線条体のみならず皮質・海馬・中脳・延髄など様々な部位でドパミンの代謝抑制が観察された。野生型マウスにゾニサミド投与した場合では協調運動試験において運動量の増加が観察されたことに加え、社会行動試験(Crawley's social interaction test)では未知マウスへの積極的な接触の増加傾向が観察された。

【結論】マウスに継続的にゾニサミドを与えることで、ドパミン代謝の抑制が脳の様々な組織で生じ、作用機序としてMAO-B阻害効果および未知のPael Rと共通する経路を介する可能性が示唆される。また、ゾニサミドの投与により顕著な運動機能の向上が観察された一方で、社会行動の向上という高次機能の改善も観察されたことから、運動機能以外への改善・変化も期待される。

P-097-7

Zitterラットの脳における鉄沈着分布

¹獨協医科大学 神経内科, ²獨協医科大学 解剖学組織, ³ウィーン医科大学 神経免疫学

○門脇太郎^{1,2,3}, Hans Lassmann³, 上田秀一², Cornelia Schuh³, 平田幸一¹

【目的】加齢に伴いヒトの脳に鉄が沈着することが報告されている。また近年、パーキンソン病やアルツハイマー病、多発性硬化症などで脳への過剰な鉄蓄積があることが報告されており、鉄蓄積の病態説明がこれらの神経変性疾患を説明するために重要であると考えられている。Attractin遺伝子欠損のミュータントであるZitterラットは黒質のチロシンヒドロキシラーゼ (TH) 陽性細胞が経年変化により減少することが報告されており、特にパーキンソン病に近い神経変性疾患モデル動物と考えられている。加齢Zitterラットと加齢正常 (Lewis) ラットにおける鉄蓄積の分布について評価した。【方法】7ヵ月齢から9ヵ月齢のZitterラットとLewisラットを10匹ずつ用い、麻酔下に灌流固定を施行した。それぞれの脳切片に対しターンプルブルー (Turnbull's blue) 染色を施行した。鉄蓄積の度合いを測るために0から3までの鉄沈着スケールを作成し、鉄沈着の分布と鉄沈着度合いについて評価した。【結果】加齢Lewisラットでは、黒質及び小脳に軽度の鉄沈着がある個体が見られた。加齢Zitterラットの脳では、すべての個体において黒質及び小脳において鉄蓄積が著明であった。黒質、小脳ともに加齢Zitterラットは加齢Lewisラットと比し有意に鉄沈着スケールが高く、過剰な鉄沈着があった。一方、尾状核被殻 (Caudate-Putamen) では有意差は見られなかった。【結論】加齢Zitterラットでは特に黒質、小脳への著明な鉄沈着が見られた。加齢Zitterラットの黒質でTH細胞が減少していることが知られていることから、Zitterラットは黒質での鉄蓄積と神経変性に関する研究の一助となる神経変性疾患モデルと考えられた。

P-098-1

Evaluation of polyglutamine repeats in autosomal dominant Parkinson's disease

¹Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Juntendo University, ²Department of Neuroscience for Neurodegenerative Disorders, Juntendo University School of Medicine, ³Research Institute for Diseases of Old Age, Graduate School of Medicine, Juntendo University, ⁴Hiroshima Red Cross Hospital & Atomic-bomb Survivors Hospital, ⁵Department of Neurology, Saitama Prefectural Rehabilitation Center, ⁶Department of Medical Education, Juntendo University Graduate School of Medicine, ⁷Department of Neurology and Neurological Science, Graduate School, Tokyo Medical and Dental University

○Chikara Yamashita¹, Hiroyuki Tomiyama^{1,2}, Manabu Funayama^{1,3}, Saeko Inamizu⁴, Maya Ando⁵, Li Yuanzhe⁶, Hiroyo Yoshino⁶, Takehisa Araki¹, Tadashi Ichikawa⁵, Yoshiro Ehara⁶, Kinya Ishikawa⁷, Hidehiro Mizusawa⁷, Nobutaka Hattori^{1,2,3}

[Objective] It has been hypothesized that polyQ diseases may share a common pathogenesis. Recently, intermediate-length polyQ expansions of ATXN2 have been recognized as a predisposing factor for various neurodegenerative diseases, such as amyotrophic lateral sclerosis. [Methods] We compared the distribution of polyQ repeat lengths in eight common genes (ATXN1, ATXN2, ATXN3, CACNA1A, ATXN7, TBP, ATN1, and HTT) in 299 unrelated patients with autosomal dominant PD (ADPD) and 329 normal controls using Fisher's exact test. We also performed multiple logistic regression analysis with the product terms of ATXN1*ATXN2, ATXN2*ATXN3, and ATXN2*CACNA1A because these combinations were suspected to have an interaction based on previous reports.[Results] Intermediate-length polyQ expansions (>24 Qs) of ATXN2 were found in seven ADPD patients and no controls (7/299=2.3% and 0/329=0%, respectively; P = 0.0053 < 0.05 after Bonferroni correction). The phenotypes of those patients were essentially typical L-DOPA-responsive parkinsonism. In contrast, we found no significant differences in the polyQ repeat lengths between the ADPD patients and the controls for the other seven genes. The multiple logistic regression analysis did not reveal notable interactions between ATXN1 and ATXN2, ATXN2 and ATXN3, or ATXN2 and CACNA1A. [Conclusions] Of the common polyQ genes, only ATXN2 exhibited an association with ADPD.

P-098-2

剖検脳のレベী小体に対するSPing-8の高輝度放射光マイクロビームを用いた構造解析

¹大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学, ²高輝度光科学研究センター (JASRI)
○荒木克哉¹, 八木直人², 鯨井 仁¹, 早川真規¹, 別宮豪一¹, 隅 寿恵¹, 望月秀樹¹

【目的】パーキンソン病患者の脳に見られる特徴的なタンパク凝集体であるレベী小体の主成分は α -シヌクレインである。 α -シヌクレインは特定の構造をもたない天然変性タンパクと考えられており、これがなんらかの要因で β シート構造をとると異常な多量体形成が促進され、最終的にアミロイド線維を形成して凝集するという概念が広く知られている。しかし、この概念はリコンビナントタンパクを用いたin vitroの実験に基づくものであり、実際に生体内でレベী小体がどのような構造を有しているかを確認した報告はない。そこで、我々は剖検脳のレベী小体にSPing-8の高輝度放射光マイクロビームを照射することで、X線回折および赤外分光の手法を用いた構造解析を行った。

【方法】パーキンソン病患者の剖検脳パラフィン切片を脱パラフィン処理した上で免疫染色し、乾燥させた状態で測定に用いた。切片の厚さはX線回折では30 μ m、赤外分光では10 μ mとし、X線回折はBL40XU、赤外分光はBL43IRのビームラインを用いて、顕微鏡下で同定したレベী小体に対してSPing-8の高輝度放射光マイクロビームを照射して測定を行った。なお、本研究は当該施設における倫理委員会での承認を得た上で施行された。

【結果】赤外分光では β シートに由来する1630cm⁻¹付近の α ミドリピークのシフトが観測されたが、X線回折ではクロス β 構造に由来する4.7Åの回折像は得られなかった。

【結論】レベী小体が β シート優位な凝集体であることが赤外分光で確認されたが、クロス β 構造を有するアミロイド線維の構造をX線回折で確認することはできず、生体内のレベী小体はin vitroで形成されるような規則的な周期構造をもったアミロイド線維構造をとっていない可能性も示唆された。

P-098-3

ATP13A2変異メダカの解析

¹京都大学大学院 医学研究科 脳病態生理学講座 臨床神経学, ²慶應義塾大学医学部 衛生学公衆衛生学, ³京都大学大学院 医学研究科 放射線遺伝学

○樽野陽亮¹, 谷口善仁², 松井秀彰¹, 上村紀仁¹, 山門穂高¹, 武田俊一³, 高橋良輔¹

【目的】PARK9はKufor-Rakeb syndromeと呼ばれる常染色体劣性遺伝形式の家族性パーキンソン病である。若年発症のパーキンソン症を呈し、病初期はL-DOPAへ反応することが知られている。また若年性認知症、核上性眼球運動障害など特異性パーキンソン病とも異なる症状が随伴する。責任遺伝子はATP13A2が同定され、ライソゾーム10回膜貫通型のATPaseをコードしており、何らかのカチオン輸送に関わることが予想されているが、未だその基質は不明で、病態形成にどのように関わるのか不明である。我々は、モデル動物としてメダカを用い、ATP13A2変異メダカを作製し、その病態機序を明らかにすることを目的とした。【方法】ATP13A2変異メダカをTILLING(Targeting Induced Local Lesions In Genomes)法で作製し、モデル動物としての適性及びPARK9の発症機序につき検討する。【結果】我々は、ATP13A2遺伝子エクソン12/13間での点変異によるエクソン13のskippingを生じるATP13A2変異メダカを得たが、これはヒトで認められる変異と同様の変異であった。加齢性のドパミン神経細胞の脱着や運動障害を認め、ライソゾームの機能異常を示唆する病理学的・生化学的所見を得たが、9ヵ月齢では明らかな α -シヌクレインの蓄積は確認できなかった。【結論】我々はATP13A2変異メダカを作製した。現在、 α -シヌクレインの蓄積を中心とした加齢性の変化を解析中である。

P-098-4

レベী小体病モデル細胞における長寿関連遺伝子FOXO3の病態機構

¹国立長寿医療研究センター 加齢健康脳科学研究部 病態制御研究室, ²愛知学院大学心身科学部健康栄養学

○南山 諒¹, 龍 諒¹, 能勢 弓¹, 本山 昇¹, 永井雅代¹, 茨木京子¹, 早川智久¹, 山田洋美¹, 金森久美子¹, 直井 信², 丸山和佳子¹

【目的】パーキンソン病(PD)を代表とする一連の神経変性疾患であるレベী小体病(LBD)は、神経伝達をターゲットとして対症的な治療がある程度可能であるが、他の神経変性疾患同様に神経の細胞死までに至る過程を抑制するには至っていない。神経変性の病態説明とそれに基づく治療法開発のためには適切な疾患モデルの作成が重要である。LBDの疾患モデルについてはロテノンのような神経毒物による薬理学的モデルや、 α -シヌクレイン(α -syn)のようなLBD関連遺伝子の導入による遺伝学的モデルが開発されてきた。しかし、薬理学的モデルは化学物質がLBDの病態をすべて説明できるものではなく、同様に遺伝学的モデルも野生型の α -シヌクレイン(α -syn)の強制発現によって神経細胞死には至らないように表現型、病理が患者のものとは一致するものは得られていないのが現状である。そこで、われわれは、LBDをはじめとする一連の神経変性疾患が加齢とともに発症してくることに着目し、加齢を考慮に入れたLBDモデルの開発を検討中である。FOXO3は、ヒト長寿者に関与が認められる遺伝子である一方、LBD患者の剖検脳でレベী小体に局在することが報告されており、LBD発症に何らかの役割を果たしている可能性がある。【方法】今回われわれは、疾患モデル動物作成のための基礎となる細胞レベルでの研究成果を報告させていただく。細胞はSH-SY5Yをベースとし、FOXO3の機能解析をLDH assay, Cell viability assay, ウェスタンブロッティング, 免疫細胞化学などを用いて行った。【結論】FOXO3の遺伝子発現をRNAiにより抑制した時の影響を解析したところ、 α -synを強制発現した細胞では対照のmock細胞に比べて脆弱であることを示した。FOXO3の機能低下により、細胞のタンパク質恒常性に関与するオートファジーや酸化ストレス応答に低下が生じることが疑われた。本セッションでFOXO3の機能解析に加えて細胞内での動態を併せて報告する予定である。

P-098-5

PKC γ KO パーキンソン症候群モデル: β PIXリン酸化のドパミン遊離での役割

¹広島大学病院 神経薬理学, ²神戸大・バイオシグナル研究センター・分子薬理, ³神戸大・神経内科/分子脳科学, ⁴大阪大院・薬・薬物治療
○白藤俊彦¹, 上山健彦², 吉野健一², 足立直子², 高橋英之², 平松直樹⁴, 吾郷由希夫⁴, 松田敏夫⁴, 戸田達史³, 酒井規雄¹, 齋藤尚亮²

【目的】プロテインキナーゼ γ (PKC γ) のナンセンス変異を持つAS/AGUラットはパーキンソン病 (PD) 様症状を呈する。しかし、AS/AGUラットがPD様症状を呈する分子メカニズムは明らかでなかった。そこで、PKC γ ノックアウト (KO) モデルがPD様症状を呈するかどうかを確認し、その分子メカニズム解明を目的とした。

【方法】AS/AGUラットのPKC γ 発現の確認とPKC γ KOマウスを用いたin vivo microdialysis法と免疫組織化学的解析を行った。また、PKC γ KOマウス線条体を用い、リン酸化プロテオームを行った。同定した分子について、細胞レベルでリン酸化とドパミン(DA)遊離について解析した。

【結果】AS/AGUラットはPKC γ KOであり、PKC γ KOマウスでは線条体DA遊離が低下し、黒質DA神経細胞数の低下を認めた。また、PKC γ KOマウス線条体でリン酸化が低下したPKCリン酸化モチーフを持つ10個のPKC γ 基質候補を同定した。この内、神経伝達物質遊離に関与すると言われているRho guanine nucleotide exchange factor 7 (β PIX) に注目した。 β PIX の中で神経細胞優位に発現する β 2PIX の583番目のセリン残基 (Ser583) は、in vitro, 細胞レベルで、340番目のセリン残基 (Ser340) は、細胞レベルでPKC γ によりリン酸化された。また、PC12細胞を用いたDA遊離測定では、 β PIX ノックダウンによるDA遊離低下を β 2PIX WTの過剰発現で回復できたのに対して、Ser340Ala, Ser583Ala 変異体の過剰発現では回復できなかった。

【結論】PKC γ KOモデルはパーキンソン症候群を呈し、PKC γ による β PIX のリン酸化がDA遊離に重要であることが示唆された。

P-098-6

パーキンソン病モデルマウスにおけるレベチラセタムの神経保護とアストロサイトの関与

岡山大学・医歯薬・神経情報学
○宮崎育子, 村上真樹, 浅沼幹人

【目的】これまでに我々は、抗パーキンソン病(PD)薬ソニサミドやセロトニン1A アゴニストである8-OH-DPATがアストロサイトの抗酸化機構を賦活化し、ドパミン(DA)神経保護にはたらくことを報告した。今回、抗てんかん薬であるレベチラセタムによるDA神経細胞おおよびアストロサイトの関与について検討した。【方法】妊娠ラット(14匹)の胎仔からの初代培養線条体アストロサイトにレベチラセタムを添加し、アストロサイト増殖作用およびグルタチオン(GSH)量を測定した。また、ICRマウス(15匹)にレベチラセタムを一週間腹腔内投与し、線条体および黒質のGSH量を測定した。片側PDモデルマウス(12匹)にレベチラセタムを投与し、DA神経障害に対する保護効果を検討した。さらに、中脳神経細胞あるいは中脳神経細胞+線条体アストロサイトの共培養にレベチラセタムを添加し、6-hydroxydopamine (6-OHDA)の神経毒性に対する効果を検討した。【結果】初代培養線条体アストロサイトへのレベチラセタム添加により、アストロサイトの増殖およびGSH量の増加がみとめられた。また、レベチラセタム投与によりマウス線条体でのGSH量が有意に増加した。レベチラセタムはPDモデルマウスにおいて、GSH合成にかかわるシスチントランスポーターの線条体アストロサイトにおける発現を増加させ、DA神経細胞脱落を抑制した。さらに、中脳神経細胞+線条体アストロサイト共培養ではレベチラセタム処置により6-OHDAによるDA神経毒性が減弱されたが、中脳神経細胞単独培養では保護効果はみられなかった。【結論】以上の結果より、レベチラセタムはDA神経保護効果を発揮し、その保護効果にアストロサイトが関与することが示唆された。

P-098-7

孤発性パーキンソン病の遺伝的リスク因子を利用した新しいモデルマウス作製の試み

京都大学医学部臨床神経学
○生野真嗣, 浅野剛史, 山門穂高, 高橋良輔

【目的】動物モデルの作成は病態の解明のみならず、バイオマーカーの検索、治療効果の検証に欠かせないものである。しかしパーキンソン病 (PD) の適切な高等動物モデルは未だに存在しない。そこで我々は、孤発性PDの病因として注目されている α -synuclein (α -syn) と孤発性PDの遺伝的リスク因子であるGBAに着目し、新しいPDモデルマウスの作製を試みた。【方法】遺伝子発現調整領域を含めたヒト α -syn遺伝子を挿入したヒト α -synトランスジェニックマウス (human α -syn tg mice) を作製した。しかしこのマウスは不安の減少などの高次脳機能の異常は認められたが、ヒトPD類似の運動症状の再現には至らなかった。一方、Gaucher 病 (GD) の病因遺伝子であるGBA (glucocerebrosidase) の変異がPD発症のリスクとなることが見出されている。GDモデルマウスにおいて α -syn が蓄積されること、逆にGBAを過剰発現させたマウスでは α -syn発現量が低下することも報告されており、細胞実験からは、GBAの活性低下と α -synの蓄積が悪循環を形成し、PD発症に関与する仮説も提唱されている。これらの知見から、GBA遺伝子欠損を持つマウスとヒト α -Synを本来の発現部位で過剰発現するマウスを掛け合わせることで、よりその病理所為が重篤となり、ヒトPDの病態を再現できる可能性がある。そこで我々は、これらの交配マウスを作製した。【結果】作製されたマウスは6か月の時点で明らか表現型を認めない。現在加齢による表現型の変化を検討するために、網羅的行動解析を含めた解析を予定している。【結論】human α -syn BAC tg / GBA heterozygous ko double mutant mice は新しいPDマウスモデルとなることが期待される。

P-098-8

ショウジョウバエモデルを用いたPerry症候群における睡眠リズム異常の解析

¹順天堂大学医学部附属順天堂医院 脳神経内科, ²順天堂大学医学研究科 老人性疾患病態・治療研究センター, ³順天堂大学医学研究科 パーキンソン病病態解明研究講座, ⁴順天堂大学医学研究科 パーキンソン病病態解明研究講座 神経学講座 (併任)
○穂坂有加¹, 梅崎勇次郎², 井下 強³, 今居 譲⁴, 服部信孝¹

【目的】Perry症候群とは常染色体優性遺伝を示すパーキンソン症候群である。原因遺伝子としてDCTN1が同定されており、日本ではこれまで九州の家系で報告されてきた。近年では他の地域でも患者がみつかるようになってきており、臨床症状としてはパーキンソンズに加え、精神症状など多彩なものがあるが、その病態についてはほとんど解明されていない。症状の一つとして睡眠異常が報告されており、これについてショウジョウバエを用い、解析を行った。【方法】Perry症候群でみられるDCTN1の変異は、微小管への結合能を失った機能喪失型変異であることが示唆されている。そこで、Perry症候群原因遺伝子のハエオトルログであるGluedをノックダウンしたショウジョウバエのオス22匹を使用した。正常対象として野生型を用いた。1匹ずつ歩行活動記録装置に入れ、12時間の明暗周期になるような条件下、活動量を記録し、5分以上の持続的な活動停止状態を睡眠と定義した。10日間計測を行い、その行動パターンの平均を正常対象と比較した。【結果】Perry症候群モデルショウジョウバエでは、正常対象に比べ、1日の総睡眠時間67%、明期の睡眠時間73%、暗期の睡眠時間64%と有意に低下をみとめた(p<0.01)。さらに、暗期初期から中盤にかけての入眠の減少が強くみられた。【結論】Perry症候群のショウジョウバエモデルにおいて、臨床と同様に睡眠異常がみとめられた。ショウジョウバエでは睡眠覚醒にドーパミンニューロンなどが関与していることがこれまでにわかっている。今後はさらにシナプス機能の解析を進め、睡眠異常をきたす原因解明を行っていく。

P-099-1

胃瘻 (PEG) を造設したパーキンソン病患者20例の臨床的検討

国際医療福祉大学病院 神経内科
○小川朋子, 田川朝子, 橋本律夫, 加藤宏之

【背景】神経難病では嚥下障害の合併が多いが、栄養管理・胃瘻についてガイドラインが存在するのは筋萎縮性側索硬化症のみである。また進行期パーキンソン病には認知症の合併も多く、胃瘻の適応について判断材料が十分にあるとはいえない。

【目的】PEG造設を行ったパーキンソン病患者の臨床的特徴と長期経過を調査し、パーキンソン病におけるPEGの有効性について検討する。

【方法】対象は、2008年1月1日～2013年10月1日の間に当科に入院したパーキンソン病患者でPEGを造設した、もしくはされていた20例。造設時の状況や臨床的特徴と予後について検討した。

【結果】症例は男性9例、女性11例。発症年齢は47～89歳 (平均65.2歳) で、発病からPEG造設までの罹病期間は4～18年 (平均10.8年) であった。PEG造設となった入院前の外来受診時のHoehn-Yahr分類は、III⁺ 4例・IV⁺ 5例・V⁺ 11例で、19例で認知症を合併していた。PEG造設のきっかけは、誤嚥性肺炎が半数を占めた。平均31か月の経過観察中、5例が死亡した。死亡は造設後平均 32月 (4.5～102月) であったが、生存例のうち 3例で経口摂取が完全回復し、1例で経口摂取が一部可能となった。

【考察】PEG造設が必要となったパーキンソン病患者は、高齢で認知症を合併しており、発病から10年以上経過している例が多かった。入院前のHoehn-Yahr分類はV度で半数以上だったが、比較的ADLが保たれていても肺炎等をきっかけにPEGが必要になる場合が少なからずみられた。PEG造設後の生命予後は、日本人PEG造設例に比較して良好であった。PEG造設時の年齢が若い方が予後良好な傾向にあったが、75歳以上でも平均2年以上の生存が認められた。入院前のHoehn-Yahr分類や罹病期間は、生命予後に影響を及ぼさなかった。

【結論】PEGを造設したパーキンソン病患者の生命予後は比較的良好であり、一部ではADL改善も認められる。

P-099-2

長期経管栄養中の神経難病患者における栄養障害の検討

¹柳井医療センター 神経内科, ²柳井医療センター 小児科
○六車朋子¹, 山崎雅美¹, 福場浩正¹, 村田芳夫¹, 上利美智子¹, 村岡省吾¹, 宮地隆史², 大森啓光²

【目的】神経難病患者は、摂食嚥下機能障害・栄養障害などから長期経管栄養を余儀なくされることが多く、栄養管理は非常に重要な課題である。一方、近年、長期経管栄養施行中の患者に微量元素欠乏 (とくにセレン欠乏) やカルニチン欠乏をきたした症例が報告されている。我々は、長期経管栄養中の神経難病患者におけるこれらの栄養障害について詳細に評価検討した。【方法】当院入院中の神経難病患者で、6か月以上の長期にわたる経管栄養を施行されている患者24例 (性別: 男13例, 女11例, 平均年齢: 70.0歳, 疾患内訳: パーキンソン病10例, 筋萎縮性側索硬化症8例, 進行性核上性麻痺2例, 脊髄小脳変性症2例, 多系統萎縮症1例, 多発性硬化症1例) に対して、特に血中の微量元素 (セレン, 銅, 亜鉛) やカルニチンを分析し、栄養学的評価を行った。【結果】血清セレン濃度は14/24例 (58.3%)、血清亜鉛濃度は17/24例 (70.8%)、血清遊離カルニチンは21/24例 (87.5%) に低値を認めた。【結論】長期経管栄養施行により、ほぼ全例に血清遊離カルニチン濃度が低下していることが明らかとなった。経腸栄養剤 (医薬品扱い) や今回対象例に使用していた一部の濃厚流動食品にはカルニチンが含有されていたため、長期に経管栄養を施行することで欠乏する例が多いと考えられた。カルニチン欠乏症においては、低血糖、高アンモニア血症、筋力低下などがみられるが、特に重篤な合併症として心筋障害をきたすことが知られている。これらを予防するためには、今後、より栄養成分が改良された経腸栄養製剤を適切に選択し、場合によってはカルニチン製剤や微量元素含有飲料の補充を検討する必要があると思われる。

P-099-3

神経難病病棟入院中の進行期パーキンソン病患者の臨床像と治療

¹国立病院機構 大牟田病院 神経内科, ²高知大学医学部 老年病・循環器・神経内科学講座

○笹ヶ迫直一¹, 菅原三和¹, 渡邊暁博¹, 荒畑 創¹, 河野祐治¹, 古谷博和², 藤井直樹¹

【目的】神経難病病棟入院中の進行期パーキンソン病患者の臨床所見, 抗パーキンソン病薬 (抗パ剤) 投与の実態を調査し, 適切な治療について検討する。

【方法】当院神経難病病棟のパーキンソン病入院患者でYahr5の状態にある者を対象とした。病歴, UPDRS part II 及びIIIスコア, 運動合併症, 認知機能, 幻覚・妄想の有無, 経管栄養・気管切開の有無, 治療歴について調査。指示動作可能な一部患者に抗パ剤の増量を行い, 症候改善の可能性を探った。

【結果】対象者は男性8名, 女性16名, 年齢は76.5±10.2歳, 罹病期間12.8±5.1年, 平均入院期間43.7ヶ月であった。UPDRS part II スコア38~41点, part III スコア67~73点, 明らかなwearing-offを呈する症例は1例, 全例に認知症あり, 5例に幻覚あり, 経管栄養13例, 経口摂取11例, 気管切開2例, 人工呼吸器装着例はなし, 抗パ剤は, 全例で1-dopaの投与あり。Dopamine agonist (DA) は6例, entacaponeは5例, amantadine, trihexiphenidyl及びzonisamideがそれぞれ1例に投与されていた。過去に投与され, その後中止となった抗パ剤は, DAが最多であった。指示動作可能な患者3例にDAの開始・増量を行った所, 固縮の改善を全例に, 嚥下の改善, 声量の増加をそれぞれ1例に認めた。

【考察】寝たきり状態となった進行期パーキンソン病における治療薬投与については明確な指針がない。随意運動の可能な間は治療強化の適応があると思われるが, 抗パ剤に反応が乏しい, あるいはほぼ消失したと思われる時点での薬剤投与についての指針作成が待たれる。

P-099-4

進行期パーキンソン病患者における生活状況および社会資源活用状況の検討

熊本南病院神経難病センター神経内科

○栗崎玲一, 阪本徹郎, 山下太郎, 植川和利

【目的】進行期パーキンソン病患者における生活状況および社会資源活用状況について検討する。

【方法】当院通院または入院中のパーキンソン病患者で, 2013年4月1日~同年11月30日に特定疾患受給者証を更新・新規取得した患者99名を対象に, 身体障害者手帳 (身障者手帳) の取得の有無, 介護保険法に基づく要介護認定の有無, および生活状況について特定疾患臨床個人調査票をもとに後方視的に検討を行った。

【結果】対象患者は男性37名, 女性62名, 平均年齢72.5 ± 10.9歳, Hoehn & Yahr重症度(HY)はstage 3: 49名, 4: 28名, 5: 22名であった。社会活動は就労4名, 家事労働15名, 在宅療養54名, 入院10名, 入所16名であった。日常生活は正常1名, やや不自由であるが独力で可能が32名, 制限があり部分介助が46名, 全面介助が19名であった。

身障者手帳は32名 (32.2%) が取得していたが, HY stage 5でも取得は約半数 (12例, 54.6%) であった。要介護認定は64名 (64.6%) が受けており (要支援: 18名, 要介護度1: 10名, 2: 10名, 3: 11名, 4: 8名, 5: 6名), HY stage 3は11名, 平均要介護度1.8 ± 1.0, HY stage 4が18名, 平均要介護度2.5 ± 1.2, HY stage 5が16名, 全体の平均要介護度は3.8 ± 1.2であった。HY stage 5では要介護認定率は85.7%と高率であった。介護保険未利用患者のうち在宅療養中の患者が13名おり, うち11名はHY stage 3であった。

【結論】家族の介護負担やデイケア等でのリハビリの重要性を考えると, 特定疾患申請時点での介護保険利用の案内・指導の一層の強化, および症状進行に応じた身障者手帳取得に関する情報提供が必要と考えられた。

P-099-5

パーキンソン病患者の摂食・嚥下障害と食事の工夫, 食事・受療の費用に関する調査

¹札幌医科大学医学部公衆衛生学講座, ²医療法人溪仁会 定山溪病院 神経難病センター 神経内科, ³医療法人北祐会 北祐会神経内科病院, ⁴医療法人社団祥和会 いわみざわ神経内科・内科CLINIC, ⁵札幌医科大学医学部神経内科学講座, ⁶まつし耳鼻咽喉科めまい・耳鳴りクリニック

○松島愛子¹, 松本昭久², 森若文雄³, 本間早苗³, 伊藤和則⁴, 山田恵子⁴, 下濱 俊⁵, 松島純⁶, 大西浩文¹, 森 満¹

【目的】パーキンソン病(PD)患者に対して, 重症度と食事の工夫や費用などについて関係があるかどうかを調査した。【方法】20歳以上のPD患者を対象とし, 同意が得られなかった3人を除いて同意が得られた245人 (生活保護受給者5人と施設入所者3人を除き解析は237人)について, 食事の工夫, 受療状況 (医療費, 通院費の自己負担額), 摂食・嚥下障害の状態, 就労状況, 本人の収入などについて自記式質問票による調査を実施した。本人自身での記入が困難な場合は質問票を読み, 代筆を認めた。【結果】同意が得られなかった3人を除いて同意が得られた245人 (生活保護受給者5人と施設入所者3人を除き解析は237人)について, Hoehn-Yahrの重症度分類 (修正版) で非重症群(3度未満)と比べて重症群(3度以上)は年齢が高く(p=0.008), 嚥下障害有病率が高く(p=0.045), 利用している自助具が多く(p=0.008)支払金額も多かった(p<0.001), 食事の工夫(p=0.005), 入院歴 (p=0.003) は非重症群と比べ重症群で多かった。入院医療費の自己負担額も同様であった(p=0.004)。特定疾患受給者証(p<0.001), 介護保険受給者証(p<0.001), 身体障害者手帳の保持(p=0.002)は重症群が多かった。重症群は子どもと同居している割合が多かった(p=0.011)。【結論】今回の結果では, 経済的負担については両群において明らかな差を認めなかったが, 重症群ほど嚥下障害や食事の工夫を要する患者の頻度は高く, 介護者の負担を軽減する為にマンパワーに頼らざるを得ないことが示唆された。また, 自助具の活用, 栄養士や言語聴覚士のような専門職との連携が必要である。今回の調査結果をもとに, 次年度も病状の進行, 症状の変化と食事の工夫, 経済的な負担の関連など詳細な検討を行う予定である。

P-099-6

進行期パーキンソン病患者における治療内容の検討

熊本南病院 神経難病センター 神経内科

○阪本徹郎, 栗崎玲一, 山下太郎, 植川和利

【目的】進行期パーキンソン病患者における薬剤等による治療内容について検討する。【方法】当院通院または入院中のパーキンソン病患者で, 2013年4月1日~同年11月30日に特定疾患受給者証を更新・新規申請した患者99名を対象に, 抗パーキンソン病薬の使用状況, 定位脳手術の施行状況および栄養・呼吸の状態については特定疾患臨床個人調査票をもとに後方視的に検討を行った。治療薬の種類については調査票の区分に従って分類したが, 区分にないその他の薬剤については個別の薬剤ごとに統計した。

【結果】対象患者は男性37名, 女性62名, 平均年齢72.5 ± 10.9歳, Hoehn & Yahr重症度(HY)はstage 3: 49名, 4: 28名, 5: 22名であった。治療薬の使用頻度はL-DOPA製剤98名(99.0%), ドパミン受容体作動薬80名(80.8%), 塩酸アマタジン19名(19.2%), 抗コリン薬11名(11.1%), 塩酸セレギリン31名(31.3%), ドロキシドパ12名(12.1%), エンタカポン45名(45.5%), ゼニサミド16名(16.2%)であった。併用治療薬は3.2 ± 1.2種類で, stageごとの傾向は特にみられなかった。個々の薬剤では, ドロキシドパの使用頻度はHY stage 3: 6.1%, 4: 10.7%, 5: 27.3%で重症ほど高頻度であった。一方でエンタカポンはstage 3: 51.0%, 4: 46.4%, 5: 31.8%で重症ほど使用頻度が低かった。定位脳手術は5名(5.1%)で施行, 全例刺激術を施行されていた。鼻腔栄養は施行例なく, 胃瘻は4名(4.0%)で施行されていた。気管切開, 人工呼吸器装着は各1名(1.0%)で施行, 同一症例であった。

【結論】HYによって薬剤選択の傾向に差があることが示された。近年, 種々の新規抗パーキンソン病薬が発売され, それに伴い治療ガイドラインの改訂も行われているが, 進行期パーキンソン病患者の診療に際しては現在の病期, 年齢, 治療状況・効果の実データを集積して治療に生かしていくことも重要である。従って, 迅速にそのデータを収集する方略を常に検討し続けることが必要である。

P-099-7

医療・介護連携型サービス付き高齢者住宅を用いた神経内科診療の試み

¹村上華林堂病院 神経内科, ²村上華林堂病院 在宅診療部, ³村上華林堂病院 リハビリテーション科, ⁴サービス付き高齢者住宅「かりん」

○菊池仁志¹, 田代博史^{1,2}, 丸山俊一郎³, 北野晃祐³, 野田恵美子⁴

【目的】近年, 高齢化社会に対応するため, 介護・医療と連携による新しいケアの提供の場としてサービス付高齢者住宅 (サ高住) が推進されている。本研究では, 病院併設のサ高住における神経内科疾患の需要・診療・ケア体制に関して検討する。

【方法】病院併設で53室を有するサ高住を建設し, サ高住立上げ後の神経疾患患者の入院状況, 外来診療, 訪問診療, 訪問看護・介護状況, 経営状況に関する実態調査を施行。

【結果】サ高住開所4か月の時点で施設看護職員2名, 介護職員11名, 総入居者数, 33名, 平均要介護度2.23, 訪問診療件数8件, 訪問看護4件, 訪問介護件数33件, 訪問リハビリテーション3件, 外来通院25件, 看取り件数1件。

主病名の内訳: パーキンソン病 4名, アルツハイマー型認知症3名 (総入居者中5名以外は軽度認知症あり), 末期癌患者1名, 再生不良性貧血1名, 心不全1名, 経営状況に関しても, 開所3か月よりサ高住単体での経常収支は黒字化している。

【結論】神経内科診療を行っている病院併設型サ高住は, パーキンソン病や認知症患者の長期的受け入れ施設としての需要は高い。これらの患者は, 医療処置よりも生活の高としての介護が必要であり, 入院療養よりも介護施設の方がQOLは高いと考えられる。日本の医療政策の中で療養病床の代替施設としてのサ高住の需要は高く, 重度神経疾患患者での有効活用が望まれる。

P-100-1

当院の神経変性疾患におけるFABの検討

順天堂東京東高齢者医療センター 脳神経内科

○大泉英樹, 三笠道太, 中原登志樹, 大田一実, 古川芳明

【目的】以前よりパーキンソンニズムを来す神経変性疾患において, 前頭葉機能障害が指摘されている。今回我々は, パーキンソン関連疾患について神経心理検査を施行し, 鑑別に有用か検討した。【方法】パーキンソン病(PD)33例, 認知症を伴うパーキンソン病(PDD)10例, 進行性核上性麻痺(PSP)1例, 大脳皮質基底核変性症候群(CBS)5例, 多系統萎縮症 (MSA-P) 4例において, FAB (Frontal assessment battery), MMSE (Mini Mental State Examination), HDS-R (Hasegawa's Dementia Scale for Revised)などの神経心理検査を施行しone way ANOVAなどの統計解析を行った。【結果】FABではPD, PDDに対しPSPにて有意に低下していた。PSPのFABを項目別に解析したところ, 語の流暢性, Go-No Go検査が特に低下していた。さらに, 語の流暢性+Go-No Go検査が1点以下のPSP症例の他疾患に対する感度, 特異度はそれぞれ86%, 85%であった。MMSE, HDS-RではPDに対しPDD, PSP, CBS, MSA-Pすべてが有意に低下していた。【結論】FABの項目別解析は, PSPとそれ以外のパーキンソン関連疾患の鑑別に非常に有用であった。Go-No Go検査および語の流暢性は前頭葉腹外側の病変を示唆していることから同疾患では, 前頭葉腹外側の機能障害が強いことが示唆された。また, 見当識障害, 記名力障害に関しては, 認知症を伴うパーキンソン関連疾患間では鑑別が難しいことが示唆された。

P-100-2

神経変性疾患患者進行期の除脳姿勢、除皮質姿勢についての検討

1 医大病院 神経内科, 2 医大病院 呼吸器内科

○高橋和也¹, 駒井清暢¹, 石田千穂¹, 田上敦朗², 本崎裕子¹, 池田篤平¹, 野崎一朗¹

【目的】多系統萎縮症、パーキンソン病をはじめとする神経変性疾患は、病初期それぞれ特徴的な症状や治療反応性から鑑別することができるが、終末期になると寝たきりとなり拘縮も強くなるので症状が収束して鑑別診断することは難しい。しかし、個々の患者レベルでは除脳姿勢をとるもの、除皮質姿勢をとるものなど様々である。今回、終末期に除脳姿勢、あるいは除皮質姿勢をとった患者の原疾患を比較しその違いを検討した。【方法】病初期の状態、臨床診断名がカルテで確認でき、脳梗塞や無酸素脳症などの既往のない神経変性疾患患者の内、24時間上肢が肘関節伸展手関節屈曲前腕内転している5名を除脳姿勢患者群とし、肘関節屈曲手関節屈曲手指屈曲前腕内転している13名を除皮質姿勢患者群とし比較検討した。【結果】除皮質姿勢患者は13名で原疾患はパーキンソン病が3名、進行性核上性麻痺が5名、シャイ・ドレーガー症候群、皮質基底核変性症、レヴィ小体型認知症、ハラールフォード・シユバツ病1名、前頭側頭型認知症が1名ずつであった。前頭側頭型認知症と進行性核上性麻痺の患者1名ずつを除き全員が下肢は股関節屈曲膝関節屈曲位であった。除脳姿勢患者は5名で原疾患は線条体黒質変性症が3名、マシャド・ジョセフ病1名、シャイ・ドレーガー症候群1名であった。下肢伸展位の典型的な除脳直姿勢をとったものはマシャド・ジョセフ病とシャイ・ドレーガー症候群の患者で、股関節屈曲膝関節屈曲位をとったものは線条体黒質変性症の3名であった。筋萎縮性側索硬化症患者で除皮質姿勢、除脳姿勢をとるものはいなかった。【結論】パーキンソン症を示す代表的な疾患の中で線条体黒質変性症は終末期に上肢除脳姿勢、下肢屈曲位をとりやすい傾向にあると思われた。

P-100-3

痙性歩行とdystoniaを主体とし鑑別診断に苦慮した一卵性双生児の2例

1 北里大学医学部 神経内科学, 2 瀬川小児神経学クリニック, 3 順天堂大学 老人性疾患病態治療研究センター, 4 順天堂大学 脳神経内科

○滝山容子¹, 川浪 文¹, 雪下昌子², 吉野浩代³, 富山弘幸⁴, 服部信孝⁴, 野村芳子², 瀬川昌也², 西山和利⁴

【目的】痙性歩行とdystoniaを主体とし瀬川病やPARK2との鑑別を要したが、診断が困難であった一卵性双生児2例の臨床像につき報告する。【対象・方法】対象は30代前半の一卵性双生児兄弟例。症例1(弟)、症例2(兄)とも10代後半発症。罹病期間14年。2例の臨床像を瀬川病、PARK2と比較し検討した。【結果】血族結婚や家系内同症なし。症例1: 初発症状は右肩挙上を伴う右下肢尖足歩行と両上肢の異常肢位。右大腿固縮を伴う四肢痙直。腱反射亢進があり痙性歩行を呈した。症例2: 初発症状は痙性歩行と両下肢巧緻運動障害。両下肢痙直と四肢腱反射亢進あり痙性歩行を呈した。2例とも日内変動、休息・睡眠効果あり、日内変動off時に無動、姿勢反射障害を認めたが、他のparkinson症状を認めなかった。症例1に髄液中neopterin低下傾向あり。2例ともL-dopaが著効し数年に渡り症状は消失したが、症例1は投与5年でL-dopa/DCI 500mg/日を要し、投与8年で下肢の軽度 dyskinesia、offが出現、rotigotineの併用で改善した。症例2は投与6年でL-dopa/DCI 500mg/日を要し、投与8年で下肢の軽度 dyskinesia、off、dystonia姿勢が出現、rotigotineの併用で改善した。発症14年目のon時UPDRS (I-IV) は各々5点、4点。臨床像は2例とも動作性dystonia型瀬川病が最も疑われた。頭部MRI、MIBG心筋シンチは正常、IMP脳血流SPECTは症例2で両側後頭葉血流低下傾向を示した。遺伝子解析では2例ともGCH1遺伝子exon 1(14)に変異なく、Parkin遺伝子exon 3 heterozygous deletionが認められた。PINK1・LRRK2・ α -Synuclein遺伝子に変異はなかった。【考察・結論】2例の罹病14年間の臨床像は日内変動のある歩行障害(痙性、dystonia)、off時の無動が主体でparkinson症状に乏しい。遺伝子解析では瀬川病、PARK2の確定診断は得られず、PARK2のヘテロ変異以外の遺伝的因子の有無など今後のさらなる解析を要する。

P-100-4

本邦神経変性疾患患者におけるDynactin1遺伝子解析

福岡大学医学部 神経内科

○小林智則, 坪井義夫

【目的】本邦におけるDynactin1(DCTN1)遺伝子の変異多型を探索する。【はじめに】DCTN1遺伝子は中枢性の低換気・うつ・体重減少・パーキンソン症とTDP-43陽性の病理を呈するPerry症候群の責任遺伝子である。DCTN1は軸索輸送に重要な役割を担う蛋白であるが、同軸索輸送は中枢神経系の機能および神経細胞の生存にきわめて重要な要素である。実際DCTN1遺伝子はPerry症候群に限らず、一部の家族性下位運動ニューロン病やALSおよびALS/FTDの責任遺伝子でもある。【方法】非定型なパーキンソン症を呈する患者24例を対象とした。患者末梢白血球ないし凍結病理標本よりゲノムDNAを抽出。DCTN1遺伝子エクソン1,2,3,4,9,11各エクソンおよび近傍イントロン領域のPCR増幅産物のシーケンシングをおこなった。【結果】すでに米国で遺伝子診断がなされているPerry症候群2家系2症例で、いずれもエクソン2のPhe52Leu(c156T to G)およびGly71Ala(c212G to C)変異を再確認したが、それら以外の症例では塩基配列はいずれも同一であり、変異のないSNPsの存在は確認されなかった。【結論】DCTN1遺伝子の一部エクソン群において検索した範囲では変異のないSNPsを認めず、DCTN1遺伝子の遺伝的バリエーションと神経変性疾患との関わりに関する考察を行うことが叶わなかった。欧米に比較すれば本邦ではDCTN1遺伝子の遺伝的バリエーションは少なく均一な遺伝子配列を持つ傾向にあると考えられる。

P-100-5

新規SLC20A2変異を認めた特発性大脳基底核石灰化症一家系の臨床分子遺伝学的検討

1 新潟大学脳研究所 神経内科学分野, 2 新潟大学脳研究所 遺伝子機能解析学分野

○春日健作¹, 今野卓哉¹, 斎藤健智², 西澤正豊¹, 池内 健²

【目的】以前よりFahr病として知られるidiopathic basal ganglia calcification (IBGC)は、大脳基底核を含む脳内の対称性石灰化を特徴とする特発性の精神神経疾患である。近年、IBGC症例においてSLC20A2に変異が同定された。本研究の目的は、新規SLC20A2変異を認めた日本人IBGC家系の臨床的・分子遺伝学的特徴を明らかにすることである。

【方法】臨床的にIBGCと診断された発端者1名およびその同胞2名の臨床像を検討し、SLC20A2の解析を行った。

【結果】症例: 精神神経疾患の既往のない73歳女性。幻聴と妄想が出現し当科に入院した。神経学的には記憶力、作業記憶、および思考柔軟性の低下が明らかで、両上肢に軽度筋強剛を認めた。血液検査では副甲状腺機能を含め明らかな異常は指摘されなかった。頭部CTにて大脳基底核、視床、大脳白質、後頭葉皮質および小脳歯状核に対称性の石灰化を認めた。80歳の姉と78歳の兄を精査したところ、両者とも神経学的所見に明らかな異常は認めなかったが、頭部CTにて兄に頭蓋内石灰化を認めた。

発端者および姉兄のSLC20A2の解析を行い、発端者および兄に新規のミスセンス変異(p.L108P)を同定した。同変異はPolyPhen-2およびSIFTで、それぞれprobably damaging、およびdeleteriousと予測され、日本人コントロール196例およびdbSNP132と1000 Genome databasesでは認めなかった。

【考察】本家系において、遺伝子変異は精神神経症を伴わない症例にも認め、頭蓋内石灰化の有無と関連していた。SLC20A2はinorganic phosphate transporter 2 (PIT2)をコードするが、本例および既報のミスセンス変異はPIT2のProDomドメイン内に位置しており、無機リン酸塩の輸送障害が本症の病態に影響していると考えられる。

【結論】日本人IBGC 1家系において新規SLC20A2変異を同定した。明らかな家歴がなく、老年期に精神症状を呈する症例においても、IBGCを鑑別にあけ頭部CTを施行すべきと考えられる。

P-100-6

パーキンソン症状を契機に診断され新規SLC20A2遺伝変異を認めた家族性IBGCの1家系

山形大学医学部第3内科

○小山信吾, 佐藤秀則, 和田 学, 荒若繁樹, 川並 透, 加藤丈夫

【目的】発端者のパーキンソン症状を契機に診断したfamilial idiopathic basal ganglia calcification (IBGC)の1家系を経験した。遺伝子解析から新規SLC20A2遺伝変異が確認されたため報告する。【方法】パーキンソン症状を主体とした臨床症候を契機にIBGCと診断した発端者とその家系内対象者について、脳CTによる石灰化病変の有無と臨床症状の評価および遺伝子解析を行った。家系内対象者として発端者の母、同胞2名、子2名から同意を得られ、発端者と合わせて計6名について解析を行った。遺伝子解析としてはじめに発端者についてエクソーム解析を行った。発端者および家系内対象者に対してサンガー法で遺伝子変異の有無を確認した。【結果】脳CTでは3世代に渡り石灰化病変を認めた。臨床症状としては発端者および母に安静時振戦などのパーキンソン症状を認めた。子は無症候性であったが、石灰化病変を認めた。発端者のエクソーム解析でIBGCの原因遺伝子として報告されているSLC20A2遺伝子に新規変異c.516+1G>Aが確認された。家系内の遺伝子変異の有無と石灰化病変の有無は対応していた。【結論】IBGCの臨床徴候は多彩であるが、SLC20A2遺伝子異常によるIBGCはパーキンソン症候群をきたす原因疾患となりうることが示唆された。

P-100-7

薬剤性パーキンソン症と認められた39例の検討

名古屋医療センター

○高谷美和, 榎原健二, 若林由佳, 渡部真志, 林 直毅, 原田祐三子, 久保あゆ香, 小林 麗, 岡田 久, 奥田 聡

【目的】神経内科を受診する薬剤性パーキンソン症の患者の特徴や転帰を知る。【方法】2008年11月~2013年10月にパーキンソン症のため新たに神経内科を受診し、薬剤性が疑われた39症例について診療録の記載をもとに後方視的に検討した。【結果】男女比は16:23で受診時の平均年齢は男性70.6歳、女性74.2歳。原因として最も多かった薬剤はスルピリドで全体の66%を占めた。原因薬剤を特定できない例では多数の向精神薬を内服しており、それらのいずれかまたは複数の薬剤の関与が疑われた。原因薬剤の内服開始から症状出現までの期間は数日から1年以上まで様々だったが、特定できたうち約半数は1年以上であった。初診時にHoehn and Yahr重症度Stage IV以上の症例が8例(20%)あり、うち5例は症状発現から受診までの期間が3ヶ月以内であった。症状の頻度は発動49%、固縮69%、振戦44%、姿勢反射障害31%で、左右差は18%で認められた。原因薬剤の中止のみで症状が改善した例は9例。薬剤の中止とパーキンソン病治療薬(抗コリン薬、Ldopa)の使用で改善した例は7例あり、このうち3例は後にパーキンソン病と診断されている。改善を認めないまま観察が終了した例は3例、かかりつけ医に処方内容の検討をお願いし以後受診していない例は21例であった。改善を認めるまでの期間は数週~数か月と様々だった。

【結論】文献によると薬剤性パーキンソン症は原因薬剤の内服開始後3か月以内に出現することが多いとされているが、今回の検討では薬剤の内服開始から1年以上経過していた例も多い。薬剤の増量や加齢を含めた様々な要因の関与が推察された。全体的には振戦が少なく固縮が多いという傾向がみられ、症例によっては症状の進行が早く数か月以内に重症化していた。中には潜在的なパーキンソン病が薬剤により顕在化した例もあり、原因薬剤の中止後症状の改善を認めない場合はMIBG心筋シンチ等の精査が必要と思われた。

P-100-8

数理的モデルによるすくみ足症例の両下肢間協調運動に関する検討

¹大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学, ²大阪大学大学院基礎工学研究科, ³独立行政法人国立病院機構刀根山 神経内科
 ○棚橋貴夫¹, 山本智久², 片畑 寧², 吉川直也², 鈴木康之², 遠藤卓行³, 藤村晴俊³, 望月秀樹¹, 野村泰伸², 佐古田三郎³

【目的】すくみ足には両下肢間協調運動障害が関連するとされている。我々は、両下肢間協調運動が左右歩行中中枢間の相互作用により制御されていると考えて左右間の位相調節に関する歩行解析を行い、すくみ足症例で位相を強く調節しようとしているもののノイズが大きいことを示した。本研究では、両下肢間協調運動の数理的モデルを構築し、すくみ足のメカニズムを検討する。【方法】左右下肢に相当する2つの振動子が回転している状況下で、一方の振動子の位相が0に到達した瞬間に他方の振動子の位相を180°に近づける相互作用(位相リセット)を加えた。これにより2つの振動子は歩行と同様の交互振動を示す。実際の歩行計測結果を再現可能か確認するため、シミュレーション結果をすくみ足症例11例、すくみ足のないパーキンソン病13例の計測結果と比較した。すくみ足症例は、発症3年以上にすくみ足をきたし筋強剛はなにか軽微な症例とした。片方の足の歩行1周期を360°としたときの反対足の接地時刻の相対位相をstep phaseとし、片足のstep phaseと次の反対足のstep phaseにかけての変化量につき回帰分析を行った。【結果】パーキンソン病症例と比較して、すくみ足症例は回帰直線の傾きが小さく(p=0.09)、そのステップごとの変動が大きかった(p<0.01)。ストライド時間の変動もすくみ足症例で大きかった(p=0.05)。数理的モデルは歩行計測結果と類似の時系列データを再現可能であり、回帰直線の傾きが小さいことは位相リセットの強度が大きいかを示していた。すくみ足症例のように位相調節の強度が大きくなり、ノイズが大きいほど、ストライド時間の変動が大きかった。【結論】位相リセットを用いた数理的モデルによりすくみ足症例の両下肢間協調運動を再現可能であった。今後、歩行周期の調節やsensory feedbackも考慮したモデルの作成が必要である。

P-101-1

脊髄小脳変性症における構音動態の検討

¹横浜市立大学大学院医学研究科 頭頸部生体機能・病態医学, ²N T Tコミュニケーション科学基礎研究所, ³横浜市立大学大学院医学研究科 神経内科学・脳卒中医学
 ○生井友紀子¹, 廣瀬 肇¹, 折館伸彦¹, 持田岳美², 五味裕章², 児矢野繁³, 田中章景³

【目的】脊髄小脳変性症(SCD)患者は運動失調性構音を呈するが、その病態生理は未解明である。本研究ではSCDの構音動態を記録しその特徴を解析することを目的とした。【方法】患者群としてSCD 16例(男女各8例, 46~82歳)対照群として健康成人6例(男女各3例, 52~80歳)を対象とした。発話サンプルは口唇破裂音/p/を含む単音節「パ」, 2音節語「パイ」「パボ」を用い、出来るだけ早く繰り返し発話させた。上下口唇正中, 左右口角部, おとがい正中と左右側, およびレファレンス点として鼻根部, 額に反射マーカーを貼付しモーションキャプチャーシステム(Oqus, Qualisys社)を用いて各マーカーの動きの三次元記録を行った。データ解析にはMatlabを用いた。各発話サンプルの5試行中の口唇の上下閉閉運動での閉閉の幅と速度を求め、また速度20mm/s未満が70ms以上持続する場合を運動の一時的停止としてその回数求めた。さらに口唇閉鎖時から次の閉鎖までを1周期として、そのばらつきを評価した。統計はマンホイットニーU検定でp<0.05を有意とした。【結果】「パイ」について健康群では、口唇最大開大幅のばらつきの中央値は1.54mm, 運動停止回数の中央値は10回で、規則的で円滑な閉閉運動を呈した。患者群では、最大開大幅のばらつきの中央値は3.67mm, 運動停止回数回数の中央値は26.5回で健康群に比して有意に多かった。患者群での運動停止回数のうち、口唇閉鎖時の中央値は15回, 閉鎖は1回で、開大期よりも閉鎖期に運動停止が起りやすかった。周期のばらつきは健康群6%患者群24%となり有意な差が観察された。これらの結果は他の発話でも同様の傾向であった。【考察】患者群では健康群に比し構音運動が時間・空間的に不規則となり、また口唇閉閉運動が円滑に進行せず、特に閉鎖時に頻回の停止・再開を繰り返す間欠的運動パターンを呈した。このような構音動態の異常が運動失調性構音障害の病態生理基盤を形成すると考察した。

P-101-2

遺伝性脊髄小脳変性症SCA6, SCA31における起立性低血圧の検討

神戸大学大学院医学研究科神経内科学

○上田健博, 関谷博篤, 安井直子, 本岡里英子, 遠藤浩信, 野田佳克, 大崎理史, 徳岡秀紀, 鷲田和夫, 佐竹 渉, 久我 敦, 関口兼司, 古和久朋, 菊田典生, 戸田達史

【目的】常染色体優性遺伝性の脊髄小脳変性症のうち、SCA6, SCA31はわが国でも多くみられ、その表現型は純粋小脳型とされる。しかし実際には孤発例に見える症例や、小脳失調以外の症候を認める症例もあり、発症早期においては多系統萎縮症との鑑別が必要となることも少なくない。そこで、これらの遺伝子型において、多系統萎縮症の診断基準にも含まれる起立性低血圧の評価を行い、鑑別診断に有用であるかを検討した。

【方法】遺伝子診断されたSCA6, SCA31ともに9症例ずつでヘッドアップティルト試験を施行し、臥位と立位での血中ノルアドレナリン値及びADH値を測定した。多系統萎縮症でもprobable MSAと臨床診断された20例について同様の方法で行った。

【結果】SCA6, SCA31ともに、多系統萎縮症の診断基準を満たすような起立性低血圧を呈した症例は1例もみられなかった。血中ノルアドレナリン値は臥位, 立位ともに多系統萎縮症と比較して有意に高値であった。また多系統萎縮症ではADH値が立位時に高値をとる症例がみられたが、SCA6, SCA31ではそのような症例は認めなかった。一方、SCA6とSCA31の間には明らかな差は見られなかった。【結論】SCA6やSCA31と多系統萎縮症を鑑別する際にヘッドアップティルト試験は有用であり、多系統萎縮症の診断基準を満たさない場合は遺伝子検査も考慮すべきであると思われた。

P-101-3

小脳失調症49例における自己抗体陽性率, 免疫治療効果についての検討

¹東京医科歯科大学八王子医療センター 神経内科, ²東京医科大学医学 教育学, ³東京医科大学大学院脳神経病態学
 ○南里和紀¹, 田口丈士¹, 上田優樹¹, 田中伸幸¹, 三苦 博², 石河朝子¹, 水澤英洋³

【目的】小脳失調症の病因のひとつとして自己免疫性小脳失調症, つまり抗GAD抗体陽性小脳失調症, 橋本脳症, グルテン失調症が報告されている。本研究の目的は、小脳失調症患者における自己抗体陽性率, また本邦グルテン失調症患者で保有率が高いといわれているHLA-DR4の陽性率について検討し、小脳失調症患者における自己免疫病態の関与を明らかにすることである。

【方法】2005年以降に当院を受診した進行性小脳失調症患者のうち、多系統萎縮症, 遺伝性脊髄小脳変性症, 担癌患者, フェニトイン内服患者を除いた49例を対象とした。自己抗体については、抗GAD抗体, 抗グリアジン抗体, 抗甲状腺抗体を測定し、またHLA-DRタイピング検査を行った。免疫治療の効果についてはICARS姿勢歩行障害の項目で2点以上改善し、その効果が1か月以上持続, かつ患者・家族が有効と治療効果判断した場合に免疫治療有効と判定した。【結果】49例中8例(16.3%)が抗グリアジン抗体陽性であり、5例にIVIgを行ったが1例有効, 2例有効, 2例は無効であった。1例は免疫吸着療法が有効であった。抗GAD抗体陽性は6例(12.2%)であったが3例にIVIgを行い2例に有効であった。有効例1例は、年1回の治療を継続し有効ではあるが徐々に失調症状は進行している。他1例は1回の治療のみで寛解を長期に維持し抗GAD抗体は徐々に低下している。抗甲状腺抗体は13例(26.5%)で陽性であった。抗GAD抗体・抗グリアジン抗体陰性の抗甲状腺抗体陽性患者は11例で、8例に免疫治療を行ったがIVIgは4例に有効であった。HLAタイピング検査を行った28人中14人(50%)がHLA-DR4陽性であった。自己抗体陰性のHLA-DR4例に免疫治療を行ったがステロイド治療, IVIgが有効であった。【結論】小脳失調症患者には自己免疫病態の患者が少なからず含まれており自己抗体の測定は重要である。また自己抗体が陰性であってもHLA-DR4陽性には免疫治療有効例が存在する可能性が示唆された。

P-101-4

プリズム適応を用いた小脳運動学習の定量評価

¹東京医科歯科大学大学院脳神経病態学, ²理化学研究所脳科学総合研究センター
 ○橋本祐二¹, 本多武尊^{1,2}, 曾我一将¹, 永雄総一², 水澤英洋¹, 石川欽也¹

【目的】小脳は協調運動や運動学習に重要な役割を果たしている。臨床現場で協調運動は様々な方法により検査されている一方で、ヒトにおいて運動学習を効率よくかつ適切な評価法がないため日常的には評価されていない。また、小脳運動学習が加齢によりどのように変化するかは知られていない。ここに我々はプリズム適応を利用した小脳運動学習を簡易に測定できる装置を開発し、さらに新たな指標「Adaptability index (AI)」を定義し定量的に評価した。

【方法】被験者の前に設置したタッチスクリーン上にランダムに表示されるターゲットを示指でタッチする手の到達動作を、プリズムなしで50回(BASELINEセッション), プリズムをかけて100回(PRISMセッション), プリズムをはずして50回(REMOVALセッション)の3つの連続するプロトコルで構成される。被験者はeye-hand coordination(目標に対して手の動作状況を視覚的に認識し的確に到達させる)を回避するために電氣的に制御されたシャッター機能を有するゴーグルを使用した。プリズムは水平方向に右に25°シフトさせるものを使用した。AIはプリズム適応の獲得・保持・消去の3つの構成要素を確率からなり、ターゲットとタッチ位置の誤差から0.000(適応なし)~1.000(最適)の範囲で非連続的に算出される。健康者39人(28-88歳), 脊髄小脳変性症(SCD)患者68人(31-83歳)でプリズム適応による運動学習, SARA, 9HPTと比較した。

【結果】健康者非高齢群(<70歳)のAI (0.85)はage-matched SCD非高齢群のAI (0.23)よりも有意に高かった。また正常加齢においては70歳頃から運動学習は低下し、健康者高齢群(≥70歳)のAI (0.60)は健康者非高齢群よりも有意に低値を示した。AIはSARAや9HPTと負の相関を認めた。

【結論】AIにより定量的に小脳運動学習が評価でき、加齢や小脳機能障害を評価することに応用できる可能性がある。

P-101-5

脊髄小脳変性症患者におけるプリズム順応障害と古典的運動失調症状との関連

¹東京大学病院 神経内科, ²大阪大学大学院生命機能研究科 ダイナミックブレインネットワーク研究室, ³福島県立医大神経内科
 ○花島律子¹, 内村元昭², 北澤 茂², 大南伸也¹, 堤 涼介¹, 清水崇弘¹, 田中信行¹, 寺尾安生¹, 辻 省次¹, 宇川義一³

【目的】小脳は外界の変化に応じて運動を順応させる機能を有するが、臨床現場では順応機能の評価は行われていない。プリズム眼鏡にて視覚偏移を与えた環境下での手指運動の順応(プリズム順応)は、従来小脳機能が関与するとされている。今回、脊髄小脳変性症(Spino-cerebellar degeneration: SCD)患者でプリズム順応検査を行い、順応機能障害と古典的運動失調症状との関連を明らかにする。

【方法】対象は純粋小脳型SCD(SCA6, SCA31など)13人と健康ボランティア13人, 25cm先の指標を指すタスクを、プリズムをかけた後に30回行った後、abrupt法では20度のプリズム眼鏡を装着し50回同様のタスクを行う。gradual法では、リズム眼鏡の偏角を90回の間で段階的に少しずつ与え、最終的に20度にした。その後、プリズム眼鏡を外して30回同様のタスクを施行し、この間の指の到達点と標的との距離誤差を測定した。プリズムを外した後も逆向きへ手が偏倚する効果(aftereffect), 誤差改善の限界量などを順応の指標とした。またプリズム装着前の運動のばらつきも評価した。これらと運動失調の国際評価尺度(International Cooperative Ataxia Scale Rating: ICARS)との相関を検討した。

【結果】SCDでは両方法において、健康ボランティアと比べaftereffectが減少し限界量も増大しており(paired t-test p<0.05)。プリズム順応の障害がみられた。ICARSは、検査前の誤差のばらつきと有意に相関しどのプリズム順応の指標とも相関しなかった。

【結論】プリズム順応で評価される順応機能障害は、ICARSで評価される従来の小脳症状とは相関せず、小脳機能の異なった側面を評価していると考えられた。

P-101-6

多系統萎縮症及び脊髄小脳変性症の橋十字サイン描出に関するMRIシーケンス間の比較

¹旭川医科大学病棟 神経内科, ²国立病院機構 旭川医療センター 脳神経内科
○清原聡子¹, 片山隆行¹, 浅野明日香¹, 高橋佳恵¹, 齋藤 司¹, 澤田 潤¹, 長谷部直幸¹, 木村 隆²

【目的】多系統萎縮症(MSA)および脊髄小脳変性症(SCD)のMRI橋十字サイン(HCBS)検出についてはT2強調像(T2WI)が多用されているが3Teslaプロトン密度強調像(PDWI)の方が優れているとの報告(Kasahara, 2012)や、T2強調像(T2WI)の有効性に関する報告も散見される。本研究ではこれら撮像シーケンス間での比較を行った。
【方法】MSA 4名及び常染色体優性遺伝性SCD 1名を対象に1.5Tまたは3T MRIでの撮像を行った。撮影はT2WI・T2WI・PDWIを行い、HCBSの描出について専門医による判読を行った。
【結果】PDWIでは全例でHCBSが明瞭に描出された。1例においてHCBSがT2WIで陽性・T2WIで陰性であった。
【結論】HCBSはPDWI・T2WIで早期から鋭敏に描出されるが、PDWIがコントラスト・視認性の上で最も優れていた。

P-101-7

多系統萎縮症のcross signにおけるプロトン密度強調画像の有用性

¹千葉大学病院 神経内科, ²千葉大学病院 放射線科, ³千葉メディカルセンター 神経内科
○杉山淳比古¹, 伊藤彰一¹, 横田 元², 牧野隆宏³, 桑原 聡¹

【目的】多系統萎縮症(MSA)の頭部MRIにおいて、橋横走線維の変性を反映したT2強調画像(T2WI)で橋に十字状の高信号所見がみられることがあり、cross signとして知られている。プロトン密度強調画像(PDWI)を用いることでT2WIよりも描出しやすくなるという報告があるが、possible MSAを含めた少数例の検討であるため、本研究ではprobable MSAを対象に検討する。
【方法】Gilmanの診断基準(2008)のprobableを満すMSA連続24症例(罹病期間:4.0±2.0年)と遺伝性脊髄小脳変性症連続13症例(罹病期間:11.0±8.5年)について、1.5Tの頭部MRIを用いて、cross sign無し(grade 0)、縦線のみ(grade 1)、十字状の高信号が1スライス(grade 2)、十字状の高信号が2スライス(grade 3)の4段階で評価した。
【結果】MSAにおいてcross sign(grade 1以上)は、T2WIで15/24例(63%); grade 1: 5例, 2: 4例, 3: 6例, PDWIで16/24例(67%); grade 1: 1例, 2: 6例, 3: 9例にみられた。6/24例(25%)でPDWIの方がT2WIよりもgradeが高く、T2WIの方がPDWIよりもgradeが高い例はなかった。遺伝性脊髄小脳変性症においてcross sign(grade 1以上)は、T2WIで5/13例(38%); grade 1: 5例, 2: 0例, 3: 0例, PDWIで6/13例(46%); grade 1: 4例, 2: 2例, 3: 0例にみられた。3/13例(23%)でPDWIのほうがT2WIよりもgradeが高かった。
【結論】MSAの頭部MRIにおいて、PDWIのほうがT2WIよりもcross signが描出しやすいことがある。

P-101-8

多系統萎縮症における大脳萎縮の検討

NTT東日本関東病院 神経内科
○土田剛行, 齋藤正明, 吉澤利弘

【目的】多系統萎縮症(MSA)では、進行性の小脳・脳幹～脊髄の萎縮が特徴的である。本症では、一般的には左右差のある大脳萎縮を見ることはまれであるが、長期経過例ではそのような症例の報告がある。今回、当院の多系統萎縮症症例について、大脳萎縮の有無を検討した。
【方法】2006年以降に当院に入院歴のある多系統萎縮症患者について、各々の頭部MRI画像を後方視的に検討し、大脳萎縮の評価を行った。
【結果】対象患者は34例であった。うち、MSA-Cが23例、MSA-Pが11例であった。評価時までの平均罹病期間は5.8年(1年-14年)、評価時の平均年齢は70.2歳(49-88歳)であった。34例中、大脳萎縮を17例で認めた。非萎縮群の平均年齢は69.8歳、萎縮群の平均年齢は70.6歳であった。MSA-C及びMSA-Pの各群で解析を行った結果、MSA-C(平均罹病期間5.1年)では8例(35%)で大脳萎縮を認め、5例で萎縮に左右差を認める一方、MSA-P(平均罹病期間6.7年)では9例(82%)大脳萎縮を認め、うち6例で萎縮に左右差を認めた。いずれも、経過が長期になるとともに萎縮が顕著になる傾向にあった。
【結論】多系統萎縮症では、年齢にかかわらず経過とともに左右差を有する大脳萎縮を呈し、またMSA-PはMSA-Cに比して大脳萎縮を呈する比率が高いことが示唆された。特に側頭葉萎縮についてはMSA-Pに比較的高頻度に認められる被殻萎縮を反映する部分もあると考えられるが、萎縮に明らかな左右差を認める症例もあることから、他の病態を背景としている可能性も示唆される。同様の報告はわずかであり、今後も症例の蓄積が重要である。

P-102-1

筋萎縮性側索硬化症(ALS)長期生存例におけるMRI所見と臨床像の関連

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

【目的】筋萎縮性側索硬化症(ALS: Amyotrophic Lateral Sclerosis)長期生存例における中枢神経の磁気共鳴画像(MRI: Magnetic Resonance Imaging)所見と臨床像の関連について検討する。
【方法】対象: El Escorial改訂診断基準でprobable ALS以上を満たし、発症から5年以上経過したALS患者28名(男性16名: 女性12名, 発症年齢57.2±9.6(平均±標準偏差)歳, 罹病期間123.8±63.3ヵ月)。方法: 対象患者に脳脊髄の単純MRI検査(T1, T2強調画像, FLAIR画像)を施行し、それぞれの臨床像との関連について検討をおこなった。複数回MRIを施行し得た症例に関しては経時的変化も含め検討した。
【結果】気管切開下陽圧換気療法(TPPV)の施行により長期生存し得た症例では、13例中8例に中等度以上の画像変化を認め、15例中1例のみ中等度以上の画像変化を認めただけのTPPV非施行例と比較して画像変化がより目立つ傾向にあった。臨床的に認知症や行動障害などの合併を認めた3例では前頭側頭葉の萎縮が目立ったが、TPPV施行例では導入時、臨床的に明らかな認知症を認めなくとも生存期間が長期になるにつれ、前頭側頭葉の萎縮が目立ってくる傾向にあった。また、TPPV施行例でも、僅かながらも随意運動が可能で、意思疎通が比較的良好に保たれていた4例では脳萎縮は前頭側頭葉にほぼ限局していたが、眼球運動を含めて全ての随意運動が消失し、いわゆるTotally Locked-in Stateに至っていた6例をはじめ、重篤なコミュニケーション障害をきたしていた8例では前頭側頭葉に限らず、基底核、小脳、脳幹～頸髄の高度の萎縮、脳室の著明な拡大が認められ、前頭葉優位の白質変性を伴う症例も4例存在した。
【結論】ALS長期生存例において重度のコミュニケーション障害を呈する症例では中枢神経のMRI所見に高度の変化が認められ、これらの症例では変性が運動ニューロン系を超えて、広汎化している可能性が示唆された。

P-102-2

意思伝達不能状態(stage V)となった筋萎縮性側索硬化症(ALS)の脳萎縮と臨床像

¹都立神経病院 脳神経内科, ²都立神経病院 検査科病理, ³都立北療育センター 神経内科, ⁴都医学研 運動・感覚システム研究分野 難病ケア看護研究室
○林健太郎¹, 望月葉子^{2,3}, 中山優季¹, 清水俊夫¹, 長尾雅裕¹, 川田明広¹, 中野今治¹

【目的】侵襲的陽圧補助換気(TPPV)を導入したALS例の約1割は意思伝達不能意思伝達能力stage V(林健太郎ほか、臨床神経 2013;53:98) (totally locked-in state: TLS)になるといわれている。Stage Vにおける脳萎縮と臨床像について明らかにする。【方法】当院で診療したALS例の中で、stage Vに至った8例(男2例, 女6例, うち剖検4例)を対象とした。CT, MRIで前頭葉脳溝の拡大、側頭葉前方部の萎縮、側脳室前角、下角の拡大を評価し、臨床録から意思伝達能力stageの進行、脳虚血を来しうる合併症、認知機能低下を疑う症状を後方視的に探索した。【結果】Stage V時点から2年以内(stage V時点)で5例は全評価項目における変化が軽度(A群)、3例は前頭葉と側頭葉に中等度以上の萎縮があった(B群)。B群のうち1例で側脳室前角、下角の拡大が高度、その他2例で側脳室拡大は軽度であった。発症からTPPV導入までの期間はA群で8~24ヵ月(平均17ヵ月)、B群15~36ヵ月(平均29ヵ月)、発症からStage Vの期間はA群3~10年(平均5.8年)、B群4~13年(平均9.7年)と、B群の方がA群よりも発症からTPPV導入・stage Vまでの期間が長い傾向があった。経過中認知機能低下を疑う不穏、幻視があったのはB群の例のみであった。Stage Vになってから3~15年後に画像を評価しえた5例(A群2例, B群3例)は全例で変化の進行がみられた。A群は全評価項目が中~高度変化となつた。B群は3例全例で前頭側頭葉萎縮が高度となり、脳室拡大が既に高度だった1例も1例は拡大が進行したが、1例では脳室には明らかな変化はなかった。一時的に心肺停止があった1例以外に脳虚血を来しうる合併症はなかった。【考察・結論】Stage Vまでに大脳萎縮が出現する例と大脳萎縮が軽度な例があり、Stage Vになってから大脳萎縮が進行する可能性がある。また大脳萎縮は症状の進行の早さではなく、罹病期間に依存している可能性がある。

P-102-3

筋萎縮性側索硬化症の一次運動皮質におけるFDG-PETを用いた脳代謝変動の検討

神戸大学大学院医学研究科神経内科
○遠藤浩信, 関口兼司, 大崎理史, 徳岡秀紀, 関谷博顕, 野田佳克, 本岡里英子, 安井直子, 上田健博, 鷲田和夫, 佐竹 渉, 久我 敦, 古和久朋, 菊田典生, 戸田達史

【目的】筋萎縮性側索硬化症(Amyotrophic Lateral Sclerosis: ALS)患者の¹⁸F-deoxyglucose Positron Emission Tomography(FDG-PET)所見に関しては、進行速度や認知症の影響などもあり一定の見解がない。今回我々は一次運動皮質において、ALS患者の症状出現から時期別にFDG-PET所見を検討した。【方法】当院へ通院歴のあるEl Escorial改訂ALS診断基準possible以上(1例のみsuspected)でFDG-PETを施行した患者14名(男性10名/女性4名, 平均年齢60.5±10.5歳)を対象とした。①まず得られたデータをISSPを用いて脳画像として解剖学的標準化し、ボクセル単位でのStandard Uptake Value(SUV)を一次運動皮質のALS患者と健常例と比較した。Z-Score(正常平均値からの乖離度合)の閾値が1.5以上となった部分の占有率を、それぞれ発症から10ヵ月未満と以上に分け、変化を検討した。②次に上位運動ニューロン徴候を認めた患者の、それぞれ上肢、下肢が対応する一次運動皮質にVolume of Interest (VOI)をとり、同部位のSUVを測定した。小脳の比を用いてSUV比を計算し、症状出現からの期間とSUV比の関係を上肢、下肢ごとに比較した。【結果】①症状発症部位に対応する一次運動皮質において発症後10ヵ月までは、SUVが有意に上昇を示したボクセルの占有率が高く、10ヵ月以降では低い部分が多かった(マンホイットニー-U検定: それぞれp=0.003, p=0.02)。②上位運動ニューロン徴候を認めた患者において、下肢での症状出現から対応する一次運動皮質のSUV比は負の相関が認められた(スピアマンの順位相関係数の検定: 上肢P=0.49, 下肢P=0.05)。【結論】下肢発症で症状を認めた一次運動皮質ではSUV比が最終的に低下する傾向があったが、上肢においては明らかな傾向は見いだせなかった。ALS患者の運動皮質におけるSUVは進行病期に応じて所見が変化し、一次運動皮質全体では早期において上昇する部位が多くなる傾向があった。

P-102-4

長期気管切開人工呼吸器管理下のALS患者の頭画像と脳波について

北里大学病院 神経内科

○金子淳太郎, 荻野美恵子, 富永奈保美, 長島和明, 永井真貴子, 西山和利

【背景・目的】近年ALS患者の19%に認知症, 50%に高次脳機能障害をきたすことが明らかとなっている。昨年本学会で気管切開人工呼吸器管理 (TPPV: Tracheostomy positive pressure ventilation) 下ALS患者長期経過例の脳波について報告した。意識状態, 大脳機能について考察するため, 本年度はさらに頭部画像と脳波の経時的変化について検討した。【対象・方法】対象は当院通院中のALS患者で, TPPV下の患者18例のうち, 頭部画像検査 (MRI, CT) を複数回施行した15例 (男10例, 女5例, 平均年齢71.1歳 (60歳-86歳), 平均罹患期間99.4ヶ月 (52-224ヶ月)), 脳波を複数回施行した7例 (男7例, 平均年齢70.7歳 (61-86歳), 平均罹患期間112.9ヶ月 (52-224ヶ月)), TLS (totally locked-in state, ここでは随意運動を介したコミュニケーションがとれない状態と定義する) の患者は2例, 明らかに認知症を合併している症例は4例 (2例は発症早期から認知を合併)。【結果】①頭部画像所見は全例で経時的に前頭葉・側頭葉の萎縮を認めた。②TLSの2例は萎縮が顕著であった。③認知症合併例では早期から大脳の萎縮がみられた。④脳波では認知症非合併例ではTLSの2例とその他1例を除き全例で長期経過後も基礎波が α 波であった。しかし経時的にみると周波数が低下していた。⑤TLSの2例でも経時的に基礎波の周波数が減少し, それぞれ発症後159ヶ月 (TPPV装着後143ヶ月) で6.7Hzの θ 波, 46ヶ月 (TPPV装着後41ヶ月) で7.8Hzのslow α 波となった。1例は突発波 (spike and wave) を認めた。⑥発症早期から認知症となった2例では, 現時点でもコミュニケーションが取れるにも関わらず基礎波が5.6Hzの θ 波であった。【結論】ALS患者では長期経過すると認知症合併の有無に関わらず, 前頭葉・側頭葉を中心とした大脳の萎縮を認めた。脳波では基礎波が遅くなる傾向にあった。TLS患者でも同様に経時的に大脳の萎縮を認め, 基礎波が遅くなった。

P-102-5

末梢神経軸索興奮性検査を用いた筋萎縮性側索硬化症病態進展基盤の解析

千葉大学大学院医学研究院 神経内科

○岩井雄太, 澁谷和幹, 三澤園子, 関口 緑, 別府美奈子, 三津間さつき, 渡辺慶介, 桑原 聡

【目的】筋萎縮性側索硬化症(ALS)の末梢運動神経軸索では, Na電流の亢進やK電流の低下など軸索興奮性が増大する変化が認められ, これが運動神経細胞死と関わっている可能性が指摘されている。また, ALS患者の前根を用いた免疫染色ではKチャネルの発現低下がみられることから, 蛋白発現レベルでの障害がその病態基盤となっていることが推察されている。ALSの病態仮説としてTDP-43による神経障害が提唱されており, 病態進展はTDP-43の伝播に伴って生じるとする仮説がある。今回我々は, TDP-43の伝播がチャネル発現異常を来し神経興奮性増大を生じるのではないかと仮説を立て, チャネル機能の観点からALS病態の進展の解析を試みた。

【方法】上肢発症のALS患者12名を対象とし, 発症側と非発症側の末梢神経軸索チャネル機能検査を施行し比較検討した。具体的には, 正中神経の運動神経の強さ・時間曲線時定数, threshold electrotonus, recovery cycleを比較した。また, 健常者10名の軸索興奮性検査の結果を正常対照として用いた。

【結果】ALS患者ではいずれの測定項目に関しても, 発症側・非発症側間に有意な差は認められなかった。ただし, 正常対照との比較では発症側・非発症側ともにNa電流の亢進とK電流の減少といった既報告と同様の変化を認めた。

【結論】ALS患者の受診時の末梢神経軸索チャネル機能検査では, 神経興奮性増大は見られたものの, 発症側と非発症側では差が認められなかった。左右差を認めなかった原因として, イオンチャネル障害は蓄行性に進展しており, 来院時には既に両側とも重度に障害されている可能性が考えられた。発症側を規定している因子としては, 利き手による使用頻度の差や, 中枢神経興奮性などが推察され, 今後中枢神経興奮性検査等を含めた更なる検討が必要と考えた。

P-102-6

ALSの呼吸機能評価における 横隔膜エコーと横隔膜神経M波振幅の組み合わせの有用性

横浜市立大学病院 神経内科

○釘本千春, 岩橋幸子, 小林絵礼奈, 斎藤麻美, 山崎舞子, 東山雄一, 上木英人, 田中章景

【目的】ALSの呼吸機能評価には一般的に%FVC(努力肺活量)が用いられるが, 患者の協力が得られない場合には正確性を欠く。ALSの呼吸機能をより客観的に評価するために, 横隔膜エコー検査と横隔膜神経M波振幅測定を組み合わせ, 予後や発症部位別の特徴について検討した。

【対象・方法】当院通院中のALS患者16例 (球麻痺発症4例, 上肢発症9例, 下肢発症3例) を対象とした。横隔膜エコー検査は, 臥位で前腋下線正中部, 第8-9肋間の高さで横隔膜の厚さを測定した。最大努力吸気時の厚み(DTmax)と呼吸終末時の厚み(DTmin)を計測し, その比TR(thickening ratio)=(DTmax/DTmin)を指標とした。横隔膜神経M波は, 胸鎖乳突筋後縁で最大上電気刺激を行い, 剣状突起に陰極, 鎖骨中線上肋骨下縁に陰極をおいて記録した。M波の振幅は, 陰性頂点間で計測した。また, 全例において%FVCを測定した。【結果】TR平均1.01(0.70-1.28), 横隔膜神経M波振幅0.13mV(0.08-0.20)と両方とも最低であった3例の%FVCは38.6(37.0-40.8)と低く, 測定後3か月以内に死亡し予後が悪かった。球麻痺発症の4例については, %FVC 87.6(77.3-93.6), 両側TR 1.65(1.16-2.57)と, 呼吸機能や横隔膜の厚みの変化が十分保たれていた。しかし, 四肢発症で同程度の%FVC 87.1(81.9-93.0)の4症例と比較すると, 両側TRは1.44(1.23-1.80)と同程度であるにも関わらず, 横隔膜神経M波振幅は球麻痺発症で0.31mV(0.18-0.46), 四肢発症で0.6mV(0.29-0.83)と有意差を認めた。すなわち, 球麻痺発症例では, %FVCや横隔膜の可動性(TR)は四肢発症例と差がなくとも, 横隔膜神経M波は低振幅であった。

【結論】横隔膜エコー検査と横隔膜神経M波を組み合わせる事により, ALSの予後予測ができる可能性が示された。また, 球麻痺発症型では, %FVC, TRが保たれ, 横隔膜が十分に動いている発症早期から, 潜在的に横隔膜神経変性が始まっていることが示唆された。

P-102-7

皮質脊髄路軸索のライブ観察による投射変化の定量評価

帝京大学医学部 生理学講座

○磯尾紀子, 大野孝恵, 桜井正樹

【目的】皮質脊髄路は随意運動に必須の最長の投射路である。その障害に起因する疾患には筋萎縮性側索硬化症をはじめとした重篤な経過をたどる難治疾患が多く, その発症機序の解明や治療法開発のためには, 皮質脊髄路の発達, 随意運動機構の解明が重要な課題となっている。これまでに我々は皮質脊髄スライス共培養系を用いて, 発達期の皮質脊髄路の軸索撤退やシナプス除去といった皮質脊髄路成熟過程で見られる可塑性について解析を行ってきた。しかし電気生理学的手法や光遺伝学的手法を用いた解析では, その定量評価は困難であった。そこで今回は蛍光標識した皮質脊髄路軸索をライブ観察し, 同一培養系での長期間の軸索挙動を追跡できるようにした上で, その軸索数を計測して, 軸索撤退を定量評価する方法を確立する。【方法】P0マウスの大脳皮質と頸髄のスライス共培養系を作成し, 大脳皮質にEYFPを付加したチャネルロドプシン2をアデノ随伴ウイルス感染により発現させる。EYFPで標識された皮質脊髄路軸索を共焦点顕微鏡で培養12日目 (12 DIV) と16 DIVにステージトップCO₂インキュベーター内でライブ観察する。脊髄灰白質の背側を0%, 腹側端を100%とし, 70%ラインを横切る軸索数をImage Jで計測する。12 DIVでの軸索数に対する16 DIVでの軸索数の割合を算出することにより, 軸索投射の増減を評価する。

【結果】軸索撤退が生じない条件下での軸索数変化の割合は 0.971 ± 0.042 であったのに対して, 軸索撤退が生じる条件下での軸索数変化の割合は 0.628 ± 0.052 と有意差をもって低下していた。

【結論】皮質脊髄路軸索をライブ観察し, その投射変化を定量評価する手法を確立した。この評価法を用いることにより, 回路形成や可塑性といった正常発達のみならず, 皮質脊髄路障害に起因する疾患の発症機序解明や治療法開発につながる事が期待できる。

P-102-8

光遺伝学的手法を用いた皮質脊髄投射系の評価

帝京大学医学部 生理学

○大野孝恵, 磯尾紀子, 桜井正樹

【目的】皮質脊髄路は脊髄損傷ならびにALSを始めとする多くの神経疾患の座と成り, その損傷は重篤な運動障害をもたらし得る。我々は, その重要性を考えた皮質脊髄路のin vitro再構築系を確立し, このスライス共培養系を用いて皮質脊髄路シナプス形成過程で見られるシナプス除去および軸索撤退とそのメカニズムについての研究を続けている。今回はより選択的に皮質脊髄路を刺激する目的で, 従来用いていた電気刺激に変わって, チャネルロドプシン2 (ChR2)を発現させた大脳皮質と脊髄を共培養し, 皮質を光刺激することにより光遺伝学的に皮質脊髄投射を評価する方法を試みた。

【方法】EYFPで標識したChR2遺伝子をアデノ随伴ウイルス (AAV)の感染により発現させた大脳皮質スライスと頸髄スライスを共培養し, 青色光 (465 nm)で皮質を刺激する事によりChR2陽性ニューロンのみを発火させて選択的に皮質脊髄路を興奮させる方法で, 膜電位感受性色素 (RH1691)を用いた光学的測定法により脊髄スライスからEPSPを記録し (optical EPSP)皮質脊髄シナプス反応の空間分布を観察した。

【結果】大脳皮質を光刺激することにより脊髄スライスからoptical EPSPが記録された。シナプス除去の起こらない条件下では脊髄腹側端までEPSPが減衰することなく記録され, シナプス除去の見られる条件下では脊髄腹側でEPSPの振幅低下が観測された。

【結論】大脳皮質にChR2を発現させ大脳皮質を光刺激することで, 光遺伝学的に皮質脊髄路シナプスの脊髄内空間分布を評価することが可能であった。より選択的な皮質脊髄投射線維終末の動向を把握することにより, 皮質脊髄路の損傷もしくは治療過程の評価法としての発展が期待される。

P-103-1

青森県における筋萎縮性側索硬化症診療の実態調査

¹青森県立中央病院 神経内科, ²青森県立中央病院脳卒中ユニット○西島春生¹, 山崎啓史¹, 鈴木聡子¹, 船水章史¹, 今 智久¹, 上野達哉¹, 羽賀理恵¹, 新井 陽¹, 鈴木千恵子¹, 富山誠彦², 馬場正之¹

【目的】青森県における筋萎縮性側索硬化症患者の診療状況を明らかにする。【方法】平成25年度に特定疾患認定を受けた筋萎縮性側索硬化症の臨床調査個人票記載データ (更新分) を集計した。【結果】青森県の筋萎縮性側索硬化症患者は106名, 平均年齢68.2歳, 平均発症年齢62.0歳であり, 男女比は1.2:1と男性に多かった。入院患者は48名と全体の45%でそのほとんどは胃ろう造設, 気管切開後で人工呼吸器管理下にあった。外来患者は58名と55%を占め, うち往診を受けている者は14名であった。青森県内での二次医療圏 (青森地域, 弘前地域, 八戸地域, 五所川原地域, 上十三地域, むつ地域) 別にみると, 青森地域, 八戸地域では, 通院, 往診, 入院とも地域内で治療されているのに対し, 弘前地域では地域内で治療されている患者は50%以下であった。二次医療圏のうち, 五所川原地域, 上十三地域, むつ地域には常勤の神経内科医師が在任していない。このことが同地域の患者に居住区外での治療を余儀なくさせ, 患者及び家族の負担を大きくしていると思われる。【結論】今後, 地域拠点病院を中心とした病診連携の構築と充実, 及び神経内科専門医のさらなる育成努力が望まれる。

P-103-2

和歌山県における在宅人工呼吸器使用神経難病患者の実態調査と災害対策について

¹和歌山県立医科大学病院 神経内科, ²関西医療大学 保健医療学部, ³和歌山県健康推進課, ⁴和歌山県臨床工学士会
○細川万生¹, 村田顕也¹, 紀平為子², 浜野幸雄³, 植木隼人⁴, 伊東秀文¹

【目的】在宅で人工呼吸器を使用している患者にとって災害時の非常用発電装置は不可欠なものである。和歌山県下の神経難病患者の実態を把握し、災害対策の一環として非常用発電装置の在宅設置の普及に努める。【方法】県下の在宅人工呼吸器使用患者情報を訪問看護ステーションから管轄の保健所に集約し、各保健所から和歌山県健康局健康推進課と和歌山神経難病医療ネットワーク連絡協議会へ報告するシステムを構築した。患者名は匿名化し、症例ごとに①疾患名②かかりつけ医療機関名③使用している人工呼吸器の種類④非常用発電機・外部バッテリー・バックバルブマスクなどの所持状況について毎月継続調査した。【結果】平成25年10月、和歌山県下には、気管切開下人工呼吸器(TPPV)使用患者は49名おり、うち23名(47%)が神経難病患者であった。バックバルブマスクの所有率は、ALSは44%、MSAでは100%、多系統萎縮症(MSA 4名)では75%、筋ジストロフィー(MD 3名)では66%だった。外部バッテリー所有率は、ALSでは94%、MSAでは75%、MDで100%であった。非常用発電機所有率は、ALSは44%、MSAでは0%、MDは33%であった。25年6月からは、在宅人工呼吸器使用患者に予備電源を貸与する医療機関に補助金を交付する制度を導入しているが、十分に利用されていない。【結論】非常用発電機を所有していないTPPV使用患者を中心に非常用電源確保の重要性を周知し、講演会などの啓蒙活動を通じて全ての神経難病患者に対し早急に非常用電源の確保に努める必要がある。

P-103-3

急性期脳神経病の在宅難病患者支援としての往診訪問診療と医療連携

脳神経センター大田記念病院 神経内科

○高橋幸治, 岡本美由紀, 吉本武史, 姫野隆洋, 音成秀一郎, 竹島慎一, 斉藤明子, 下江 豊, 高松和弘, 栗山 勝, 大田泰正

【目的】当院は脳神経疾患の急性期病院で入院患者の多くは脳卒中である(平成24年脳卒中入院患者数1201人)。神経難病は外来で主に診療しているが、進行し通院困難となった場合、当地域に長期入院の可能な病床は少なく、また神経内科医が少ないため近医の在宅受け入れが困難な場合が多い。この状況下で神経難病の在宅療養の継続を目的に、限られた時間の中、往診訪問診療を行うこととした。(方法)月・金曜日の午後4時~6時に往診訪問診療を行い、必要に応じて近医と連携・かかりつけ医になってもらう、という方法で、神経難病患者に対し平成18年4月より開始した。

【結果】平成25年10月31日までに37人に往診訪問診療(訪問診療34人、往診3人)を行った。療養場所は自宅35人、施設2人。疾患別では、筋萎縮性側索硬化症14人、多系統萎縮症6人、パーキンソン病関連疾患5人、脊髄小脳変性症4人、筋ジストロフィー3人、多発性硬化症2人、ハンチントン病1人、HTLV-1関連脊髄症1人、進行性ミオクロウズスでんかん1人。医療処置別では、気管切開下人工換気4人、非侵襲的人工換気10人、在宅酸素9人、気管切開1人、胃ろう16人、経鼻胃管4人。連携医療機関は12施設で2病院。10診療所。転帰は、在宅継続中18人、死亡16人(当院11人、他院3人、自宅2人)、他院長期入院入所3人だった。医療連携の多くは当院から他院への依頼だったが、4人は他院が在宅診療中であつて当院への依頼によるものだった。

【結論】限られた時間だけが定期的な訪問診療を専門医として行い、必要に応じて近医と連携をとることで進行期の神経難病患者の在宅療養を可能とした。また、日頃より訪問診療を行っていることから時には臨時の往診を可能とし、連携医療機関の在宅診療にも協力できている。

P-103-4

地域における在宅神経難病患者の災害対策に関する実態調査

九州看護福祉大学 看護福祉学部 看護学科

○熊本俊秀, 松原優美

【目的】難病患者の在宅療養が推進されるなか、災害に対する関心は高く、在宅神経難病患者の災害に対する意識と備えについて調査した。

【方法】K県北部在住の神経難病患者357人についてアンケート調査を行った。研究概要を説明後、調査票を直接渡し、患者または家族が無記名で記載し、回収は全て郵送で行い、それを以て研究協力の同意とした。

【結果】86人(回収率24.1%)から回答があり、MS11人、MG10人、ALS4人、SCD18人、PD37人、MSA4人、その他2人で、うち人工呼吸器、酸素吸入、経管栄養等を使用中の要介護者は9人であった。全患者の61%が移動に際し、杖・車椅子や介助を必要とした。

全患者の60%が日頃から災害を意識し、73%が不安であると回答した。しかし、これまで災害発生時の対応について指導を受けたものは僅か3人のみで、在宅人工呼吸器使用中のALS(1人)は、専門医、在宅医、ケアマネジャー、市保健センターから指導を受けていた。88%が地域における防災(避難)訓練を必要とし、81%が地域で難病患者に対する避難訓練があれば参加すると回答したが、訓練を受けた人は8%であった。36%が災害時に取るべき行動をイメージ出来ていてと答えたが、家族や支援者と話し合った。シミュレーションをした人は各々17%、9%であった。54%が災害時の必需品を備えていると答えたが、懐中電灯、ラジオ、タオルなどが主で、予備薬、緊急医療手帳など、衛生材料、経管栄養剤等は少なかった。36%が家具等の転倒防止策を講じていた。61%が避難する際の介助者がいると答え、避難場所は52%が知っていたが、避難ルートを確認した人は10%であった。

【結論】神経難病患者の多くが災害に対する不安を抱き、防災、避難等の対応策が必要と考えられているが、それを指導、支援する地域体制は乏しく、医療依存度が高い一部の人を除けば全体的に備えは不十分である。

P-103-5

難病患者の災害時個別避難支援計画策定における現状と課題

¹国立病院機構あきた病院神経内科, ²国立病院機構静岡富士病院神経内科, ³新潟

大学脳研究所 神経内科

○和田千鶴¹, 溝口功一², 西澤正豊³, 豊島 至¹

【目的】本年4月以降、障害者総合支援法、災害対策基本法の一部改正が行われ、要介護者避難支援計画(個別計画)策定においては市町村と保健所との難病患者の情報共有が可能となった。このことによる難病患者の個別計画策定状況の改善を期待し現状を調査した。また、人工呼吸器使用患者の自助も進みつつあるが、公助との連携における課題についても検討した。【方法】11都道府県の市町村あてに難病患者の個別計画策定(平成25年7月現在)についてのアンケート調査を依頼した。また、人工呼吸器使用者の自助についてのチェックリスト(115項目)を作成し、秋田県内人工呼吸器使用ALS患者13名を対象にアンケート調査を行った。【結果】297市町村(回収率63%)から回答を得た。個別計画策定自体まだ50%以下と進んでいなかった。難病の個人情報(市町村)までは30%程度は届いているが、実際の個別計画策定は4%程度にすぎなかった。理由としては、難病の知識のない部署が策定していることで避難支援の必要性や支援方法がわからないなどがあげられた。自助側からは、必要物品の準備はなされつつあり、医療関係者やケアスタッフとも連携がとれつつあったが、個別策定を実際に行う地域の防災担当者との連携が不十分であることがわかった。【結論】難病患者の個別計画策定のあり方として、日頃から難病患者に関わっている保健所、主治医、訪問看護ステーション、介護事業所などと地域防災関係者、市町村の担当者との協議の場を設置し、少なくとも、重症度、疾患特異性、人工呼吸器などの医療機器の使用の有無などの情報を元に、実用的な個別計画を策定する必要があると思われた。また、自助を早期に公助に結びつけるためには共助に携わる人達との連携が今後の課題であった。(本研究は「希少性難治性疾患患者に関する医療の向上及び患者支援のあり方に関する研究」班災害対策プロジェクトチームの協力を得た。)

P-103-6

難病の地域医療提供体制の構築の取り組み：地方都市型の難病医療のネットワークモデル

¹岐阜市市民病院 神経内科, ²岐阜大学 神経内科・老年学分野, ³岐阜大学病院 医療連携センター

○田中優司¹, 山田 恵², 堀田みゆき³, 犬塚 貴²

【目的】医療提供体制は一般にアクセス・医療の質・コストにより評価されるが、医療資源が少ない地域、特に難病の医療資源が乏しい地域では、いかに工夫して対応していくかが求められる。そこで難病患者を支える医療従事者のニーズを明らかにし、これまでの難病医療提供体制の構築の取り組みを振り返り、今後の難病医療のネットワークモデルの展望を考察した。【方法】県内難病医療ネットワーク協力機関で難病医療に関わる医療従事者808名に対し在宅人工呼吸器装着の筋萎縮性側索硬化症(ALS)療養者を想定し、医療提供体制や支援に関するアンケート調査を施行した。

【結果】回収率は87.3%。医師6%、看護師51%、社会福祉士8%、リハビリ26%、薬剤師3%、栄養士2%、勤務年数は医師の6割以上が10年以上、全体の半数以上が5年以上であった。ALS療養者には73%が関わっていた。医師を除く60%以上で、難病療養者の支援の際に難病に関する知識不足を認識していた。多くが難病医療(特に意思伝達装置、意思決定過程、緩和医療など)に関する情報入手の困難さを感じ、難病に関する学習機会や実務研修を希望し、拠点病院の役割を期待していた。

【結論】今回の調査で難病に関する学習機会や実務研修の支援の必要性が明らかになった。すでに当県では難病コーディネーター(Co)が毎年、二次医療圏毎にスタッフを出前し、地域関係者とともに研修会(事例検討、疾病や災害対策の講演会、災害避難支援研修会)を開催し連携している。この研修会を通じた連携システムは難病医療資源の乏しい地域でのネットワークモデルの一つである。参加者に高い評価を得ているがニーズに十分に答えきれない、難病Coがその要となるが、ほとんどの都道府県での配置は1人であり、その業務を行うには限界がある。今後の難病新法の運用が即効性で実効性のあるものにするため、まずは難病Coの常勤専従、複数配置を要望し、ネットワークの強化を図る必要がある。

P-103-7

ALS在宅補助呼吸器療養者数とNPOによるコミュニケーションIT機器支援総数の検討

¹三重大学 医学部 看護学科, ²三重県難病医療連絡協議会, ³三重大学医学部附属病院 神経内科

○成田有吾^{1,2,3}, 中井三智子²

【目的】筋萎縮性側索硬化症(ALS)を中心とする難病患者のコミュニケーション支援のため、各地で文字盤からIT機器(意思伝達装置、AAC: Augmentative & Alternative Communication機器)まで、さまざまな方策で患者との意思疎通の確保に向けての取組が行われている。自治体によってはこれらの活動を理解し、NPO等への業務委託等で支援している。しかし、活動と転帰に関する実証的な研究はなく、委託費は年度ごとに減額する圧力にさらされている。一方、重度の神経変性疾患でも、患者からの希望および政策的理由から在宅療養が推奨されることが多い。限られた対象者への支援には、提供技術のほかに経験や細やかな対応が求められている。

ALS患者のコミュニケーション支援につき、全県で支援を展開しているNPO(1団体)の支援総数とALS在宅補助呼吸器療養者数の関連を7年間のデータから検討した。

【方法】平成19年から平成25年度まで7年間の、県難病医療連絡協議会が把握している厚生労働省特定疾患受給者票ALS件数、年度別在宅人工呼吸器装着療養者数(NIPPVおよびTPPV、施設入所および在宅)と各年度のNPO(1団体)の支援総数を集計した。結果の解析には、JMPバージョン:8.0(2008 SAS Institute Inc.)を用いた。【結果】ALS受給者票数の総数は漸増して平成24・25年度は150名と同数を維持。また補助呼吸器装着者総数も53.3±3.2名とほぼ一定していたが、NPOによるコミュニケーション支援総数は平成25年度には大きく減少していた。ALS在宅補助呼吸器療養者数とNPOによるコミュニケーションIT機器支援総数は正の相関を呈した(支援回数 = 24.4 + 2.8 x 在宅補助呼吸器装着療養者総数, 分散分析 p=0.0057)。

【結論】年度ごとに強くなるNPOへの委託費削減圧力と在宅医療推進の政策に関して示唆的な結果となった。在宅療養を推進できない背景の検討とNPO活動への理解と安定した社会資源育成が必要である。

P-103-8

筋萎縮性側索硬化症における代理人指名の試み

¹NHO宮城病院 臨床研究部(神経内科), ²東京都立神経病院 脳神経内科
 ○伊藤博明¹, 川田明広²

【目的】意思決定能力を失った場合の治療に関する意向をあらかじめ表明しておく事前指示には、内容指示と代理人指名の2類型がある。この両者が、臨床現場でどのように関係しつつ運用されているかを検討し、総合的に指示が実践されるプロセスを考察する。

【対象・方法】神経専門病院において2003年11月から2013年7月に診療した筋萎縮性側索硬化症患者で、将来自分の意思が伝えられなくなった場合の医療処置選択に関する代理人指名をおこなった24例を後ろ向き調査。全例で在宅診療を併用。全例が気管切開・人工呼吸器を選択されていた。

【結果】当初の代理人はすべて家族で、配偶者19例。配偶者を含む複数の家族3例、長男1例、嫁1例であった。代理人とキーパーソンは23例で同一であった。後見人制度は2例で利用されており、いずれも代理人と同一であった。

内容指示は2例でおこなわれていたが、具体的な個々の医療処置に関してではなかった。また後見人制度を利用してなかった2例は、財産管理に限定した指示をおこなっていた。なお1例は配偶者(夫)の死去により代理人が娘2人に変更された。

【考察・結論】全例が人工呼吸療法を選択されていたが、病状の進行によりコミュニケーションが困難となる可能性を理解されての代理人指名であり、人工呼吸器を選択されなかった症例では意思表示が可能であったため、代理人指名の必要がなかったと考えた。代理人複数指名の例は、家族からの申し入れで複数となっていた。コミュニケーション障害後に予測していなかった事態に対処する場合には、具体的な内容指示型を補う意味でも、患者・家族を含む多専門職種で話し合い、患者の意向を共有するプロセスの中で任意代理人を指名することは、選択肢の一つとなり得る。法令で代理人を定める制度は変更などの点で柔軟性を欠き、臨床現場にないと思われ、任意代理人は家族が望ましいが、家族の不在・非協力的場合が今後の課題である。

P-104-1

2D Fluorescence Difference Gel Electrophoresisでの多発性硬化症患者髄液の検討

¹旭川医療センター 脳神経内科, ²旭川医療センター臨床研究部, ³旭川医科大学
 内科学第一講座, ⁴旭川医科大学解剖学第一講座
 ○鈴木康博^{1,2}, 坂東良博¹, 岸秀昭¹, 野村健太¹, 吉田巨佑¹, 油川陽子¹,
 澤田 潤³, 片山隆行³, 村上千聡², 黒田健司¹, 木村 隆¹, 箭原 修¹

【目的】多発性硬化症(MS)は中枢神経系における炎症性脱髄性疾患であるが、対症療法以外に有効な治療法は現在のところ存在しない。有効な治療法が存在しない理由の一つに病態をよく反映する確かなバイオマーカーが存在しないことが挙げられる。そこで、髄液を用いて蛍光標識二次元ディフュージョン電気泳動解析(2-D Fluorescence Difference Gel Electrophoresis: 2D-DIGE)を行い、1)新しいバイオマーカーになり得る因子の同定、2)同定した因子の発現変動と病態変化について検討を行った。【方法】対象は、再発寛解型MS(RRMS)3症例(平均年齢27.3歳)および正常コントロール3症例(平均年齢24.3歳)である。RRMS3症例再発前は未治療であり、再燃時メチルプレドニゾロンによるパルス療法のみを実施した。インフォームドコンセントを行い、採取した髄液サンプルを2D-DIGE解析に供した。サンプル間で2D-DIGE定量比較解析においては、 t -test ≤ 0.01 , Av ratio ≥ 1.5 & Av ratio ≤ -1.5 の条件でProtein Filter処理を実施した。次に、RRMS3症例で有意差の認められたスポットについてまとめてLC-MS/MS解析を行い、変動する蛋白を同定した。更に、変動する因子に関して、RRMS7症例、二次進行型MS(SPMS)7症例、およびコントロール5症例にて関して、ELISA法を用いて定量化を行った。【結果】RRMS患者治療前後において、Vitamin D-binding protein (DBP)の発現に変化を認めた。DBPの発現は、コントロール群に比較し、RRMSにおいて治療前および後で低値を示した。SPMSでは治療前に高値を示した。【結論】DBPは、MSの病態を反映する指標と成りうる因子と考えられた。

P-104-2

多発性硬化症患者における髄液中抗神経抗体の検討

岐阜大学 神経内科・老年学分野
 ○木村暁夫, 吉倉延亮, 原田斉子, 香村彰宏, 林 祐一, 犬塚 貴

【目的】多発性硬化症(MS)再発時の髄液中に存在する抗神経抗体を検出し、その認識抗原蛋白を同定する。【方法】ヒト神経芽細胞腫由来細胞を抗原とした二次元免疫ブロットにより、MS患者20名、ウイルス性髄膜炎(VM)患者20名、アルツハイマー型認知症(AD)患者15名の髄液中に存在する抗神経抗体を検出した。さらに検出した抗体のうち、複数のMS患者で陽性となった抗体反応スポットを抽出し、MALDI-TOF/MS解析により抗原蛋白の同定を行った。【結果】上記対象患者より合計274個の抗体反応スポットを検出した。それぞれの患者群で検出された抗体反応スポットの総数は、MSが129個、VMが136個、ADが126個であった。患者一人当たりの平均スポット数は、MSが12.9 \pm 7.52(4~32)個、VMが12.4 \pm 11.4(2~52)個、ADが18.5 \pm 8.57(3~39)個であり、患者群の間で有意差はみられなかった。25%以上のMS患者で陽性となった抗体の認識抗原蛋白は、Vimentin(陽性率100%)、heat shock cognate 71kDa protein(75%)、60kDa heat shock protein, mitochondrial(55%)、Septin 2(55%)、T-complex protein 1 subunit epsilon(40%)、Heat shock 105kDa/110kDa protein 1, isoform CRA_B(30%)であったが、その他疾患群においてもこれら抗原蛋白を認識する抗体が陽性となり、陽性率に有意差は認めなかった。一方、MS患者でのみ陽性となったスポットは59個あり、1スポットあたりの陽性者数は、1~3名であった。【結論】MS再発時の髄液中に存在する抗神経抗体は、その他神経疾患と比較し、総数および患者一人当たりの抗体の数、高頻度にみられる抗体の種類に差はみられなかった。一方、個々のMS患者においては、それぞれの患者に特異的な抗体が存在する可能性が示唆され、今後はこれら認識抗原の同定と特異性の検討が必要と考えられた。

P-104-3

中枢性脱髄性疾患の髄液におけるmiRNAプロファイリング解析(第2報)

東京医科歯科大学大学院脳神経病態学(神経内科)
 ○市野瀬慶子, 大久保卓哉, 町田 明, 能勢裕里江, 水澤英洋, 横田隆徳

【背景】microRNA(miRNA)は、複数のmiRNAの蛋白合成を制御することから様々な疾患の病態への関与が示唆され、近年、体液から抽出したmiRNAは癌を中心とした疾患バイオマーカーに応用されている。神経免疫分野においても、多発性硬化症(MS)を中心にmiRNAの役割が注目され、プロファイリング解析が報告されつつあるが、末梢血細胞を対象としたものが多く、病変組織や髄液での解析報告はごく少数である。

【目的】我々は、中枢神経炎症性脱髄疾患患者の髄液中miRNAのプロファイリング解析を試みており、ここに第2報を報告する。

【方法】中枢性脱髄性疾患6例(MS患者3例、視神経脊髄炎(NMO)患者3例)の治療前及びステロイド療法後の髄液を腰椎穿刺により採取し、細胞成分を除去後にRNA抽出、マイクロRNAアレイ(Toray 3D-GENE[®])を行った。正常コントロール群10のデータをもとに、我々が考案した髄液に特化した標準化法(TopX 指標標準化法)により補正し、miRNAのプロファイリング解析を試みた。

【結果】ステロイド治療前群と治療後群での比較では、発現量に変化を示したmiRNAは15種類あり、うち7個は発現増加し、8個は発現減少を認めた。また、これらのmiRNAは、①治療後に正常群に近づいたもの、②治療後に正常群より逸脱した変化を示すもの、③治療前に未発現であったが治療後に発現を示すようになったもの、の3パターンに分類された。

【考察・結論】MS/MNOの病態の違いに関わらず、ステロイド治療により影響を及ぼすmiRNAの存在が示唆された。miRNAの変化のパターンにより、疾患マーカー、治療マーカー、ステロイド有害事象と関連したマーカーとなりうる可能性が示唆された。本研究は髄液を対象を絞った検討であることから、疾患病態解明への手がかりとなる可能性があり、症例数を増やして解析を進める方針である。

P-104-4

多発性硬化症一卵性双生児不一致例でのゲノムの相違

¹大牟田病院 神経内科, ²九州大学大学院医学研究院神経内科学
 ○河野祐治¹, 佐藤真也², 渡邊 充², 今村志穂², 眞崎勝久², 山崎 亮², 吉良潤一²

【目的】ヒトの一世代あたりの塩基置換型突然変異の頻度が約1x10⁸であり、DNAコピー数多型(CNV)や各種構造変異が発生し得ることを考慮すると、一卵性双生児でも多発性硬化症(MS)の発症に一方が発症し、もう一方が発症しない一卵性双生児不一致例において全ゲノム解析の唯一の既報告では、検索が十分でなかったため、MSに関連した遺伝子変異を発見できなかった可能性が残る。本研究では精度をあげることでその点の克服し、MS関連遺伝子を探索することを目的とした。【方法】HiSeq2000を用いてMS一卵性双生児不一致例、2組4例の全ゲノム配列を行い、bioinformaticsによる各種多型の予測、予測された相違の確認、多数例での検討、候補遺伝子の機能解析を行う。【結果】ゲノム全体の平均カバー率48xのデータが得られた。プレリミナリーな塩基変異のみの解析では、いくつかの発症者のみの変異が同定でき、周囲の配列やカバー率などから偽陽性ではない可能性の高い変異の中には、GWASでは報告されてない蛋白も見つかっている。構造多型や、タンデムリピートの分布には今のところ有意な相違はみられてない。【結論】discordant MS twin pairの全ゲノム配列解析により発見されるMS関連遺伝子は、疾患発症への関与が強いものと予想され、その関連遺伝子のコントロールが、より強力な治療に結びつく可能性が高い。今後、予測された相違の確認、多数例での検討、候補遺伝子の機能解析までつなげる予定である。

P-104-5

Diverse mechanisms of tissue injury in neuromyelitis optica

¹Department of Multiple Sclerosis Therapeutics, Tohoku University, ²Department of Neurology, Tohoku University, ³NCNP
 ○Tatsuro Misu¹, Kazuo Fujihara¹, Yoshiki Takai², Shuhei Nishiyama²,
 Ichiro Nakashima², Yasuto Itoyama³, Masashi Aoki²

We have distinguished six different lesion types in NMO. Here we studied the diversity in NMO, Acute multiple sclerosis (MS), Baló, and chronic progressive MS lesions. In NMO, the first reflects the perivascular deposition of complement especially at the surface of astrocytes(type 1), which may lead to the global tissue destruction and the formation of cystic, necrotic lesions (type 2), possibly followed by Wallerian degeneration in lesion-related tracts (type 3). Around active NMO lesions AQP4 may selectively be lost without other structural damage (type 4). Another specific lesion is characterized by clasmatodendrosis of astrocytes, defined by cytoplasmic swelling and beading and dissolution of their processes, which was associated with internalization of AQP4 in the absence of complement activation, which may occur in part in the absence of any other tissue injury, such as demyelination or axonal degeneration (type 5). Finally, lesions with a variable degree of astrocyte clasmatodendrosis are found, which show plaque-like primary demyelination (type 6). In active MS lesions astrocytes reveal changes of reactive protoplasmic or fibrillary gliosis. Only in a subset of lesions, in patients with aggressive disease, loss of AQP4 is observed especially in the initial stage of their formation, which is associated with retraction of astrocyte processes in the absence of complement deposition and astrocyte loss. Therefore, the different mechanisms of astrocyte-related tissue injury operate in parallel in NMO lesion, in contrast to demyelinating processes of MS.

P-1046

抗synapsin Ia抗体の測定系の検討

杏林大学病院神経内科

○千葉厚郎, 内堀 歩, 加藤知子

【目的】臨床的にPPMSと診断された患者血清中に検出したIgG抗synapsin Ia抗体の多数症例での測定のための測定系の確立。【方法】Rat synapsin Iaを組換え蛋白として発現し、ELISA、Western blotなどの方法にて抗体測定を検討。【結果】(1)大腸菌での組換え蛋白発現の検討: Rat synapsin Ia遺伝子のC末端側proline-rich領域のコドンの最適化を行い、完全長のsynapsin Ia分子の発現を得たが、発現レベルは非常に低く不完全分子の混入も多いと思われた。(2)昆虫細胞での組換え蛋白発現による検討: N末端側にgp67分泌シグナル-Hisタグ-SUMO配列を付加したコンストラクトを用いて、完全長のsynapsin Iaの融合蛋白を細胞培養上清中に得ることが出来、また抗synapsin Ia抗体陽性患者血清と発現蛋白との反応も確認できた。培養上清をNi固相化プレートにアブライシ、N末端のHisタグを利用して蛋白を固相化することによるELISAを試みたが、培養上清中の夾雑蛋白によると考えられるバックグラウンドが高く有効な測定法とはならなかった。培養上清からの蛋白精製とタグ部分の除去の最適化を行い、タグを付加されていないsynapsin Iaを回収し、これを用いたWestern blot/densitometryアッセイを行った。PPMS(n=4)、CMS(RRMS)(n=4)、NMO(n=4)、健常対照(n=4)での検討では、PPMS群は他の群に比べて反応が強い傾向が見られた。【結論】完全長のsynapsin Ia分子を発現し抗体を検出・比較することが出来た。しかし、Western blotによる手法では異なる測定間での定量的比較は困難である。非変性の生理的條件の溶液中に可溶性化された状態で抗原が得られていることから、今後更に免疫沈降法による抗体アッセイ系が有用である可能性があると考えている。

P-1047

甲状腺ホルモン受容体β1を介したEAEの病態制御

1大阪医科大学 内科学(I), 2枚方市民病院

○土居芳充², 太田 真¹, 瀬戸昌彦¹, 宇野田喜一¹, 山根一志¹, 細川隆史¹, 石田志門¹, 中嶋秀人¹, 木村文治¹, 花房俊昭¹

【目的】甲状腺ホルモン受容体β1 (TRβ1)は、脂肪組織での熱産生を司る遺伝子として知られ、スタチン抵抗性的高脂血症の治療標的としても知られている。近年、PPAR, AhR, RAR など多数の核内受容体が代謝性疾患だけでなく炎症性・自己免疫疾患にも関与する事が分かって来た。そこでTRβ1が、多発性硬化症の病態形成に関与し、治療標的になり得る可能性について動物モデルを用いて検討した。

【方法】実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE)は、MOG₃₅₋₅₅ peptideを用いてC57BL/6Jマウスに誘導した。adoptive transfer modelのEAEはSJLマウスにPLP139-151 peptideを用いて誘導した。遺伝子発現レベルの比較は、β-actinをreference geneとしてReal-time PCRにて比較した。IL-17サイトカインの測定はELISA法にて行った。siRNAのトランスフェクションは、HVJ-E vectorを用いて行った。

【結果】TRβ1は、EAE発症初期の中核神経浸潤CD4T細胞で非常に高く発現していた。さらに、in vitroで誘導したTh17細胞に特異的に発現が認められた。そこで、adoptive transfer modelのEAEに、TRβ1特異的siRNAによる処理を行うと、EAEの発症が抑制された。また、中核神経浸潤CD4T細胞のIL-17発現が低下していた。そこでin vitroで再現すべく、脾臓細胞をTh17誘導条件下で抗CD3抗体による刺激を行ったが、IL-17の産生は抑制されなかった。しかし、牛胎児血清を含まない培養液を用いると、TRβ1特異的siRNA処理を行う事で、IL-17の産生が抑制される事が分かった。

【結論】in vitroでの詳しい条件は明らかに出来なかったが、TRβ1の発現抑制はIL-17の産生を抑制し、EAEの発症を改善する可能性が示された。

P-1048

培養オリゴデンドロサイト形態における脱アセチル化酵素SIRTの関与

1札幌医科大学 神経内科, 2札幌医科大学 薬理学

○久原 真¹, 岩原直敏¹, 鈴木秀一郎¹, 松村晃寛¹, 林 貴士^{1,2}, 齊藤正樹¹, 川又 純¹, 下濱 俊¹

【目的】脱アセチル化酵素SIRTは哺乳類において7種類同定されている。SIRT1は種々の細胞における保護効果や分化に重要な役割を果たしていることが示唆されており、神経系細胞においても細胞死抑制効果があることが示唆されている。我々は多発性硬化症におけるオリゴデンドロサイトの保護に関する研究でSIRTに着目し、SIRT活性を制御する化合物がオリゴデンドロサイト(OLG)の分化に影響を与えることを見出した。そこでsiRNAの手法を用いて複数のSIRTファミリーの発現を制御することでOLGの形態にどのように影響を与えるかを検討した。

【方法】妊娠後期マウス20匹を用いて、胎児脳を取り出して20% FBS入りDMEM培地で培養した。10-14日後にクラスター状に見られるOLGの前駆細胞であるO-2A細胞を培養フラスコ振盪にて回収した。これらをpoly-L-lysineコートしたカバースリップに撒き、Bottenstein and Sato supplementを付加したDMEM培地で培養することで成熟OLGへ分化させた。この培養系にSIRT活性を亢進させない阻害する化合物を添加し、7日後に固定し成熟OLGのマーカーであるCNPase抗体、myelin basic protein(MBP)抗体などで免疫細胞染色を行い、OLG分化の変化を観察した。さらにこの方法でelectroporation法を用いて複数のSIRTファミリーに対してsiRNAを過剰発現させて形態の変化を観察した。【結果】siRNAで各SIRTの発現が抑制されていることをRT-PCRで確認した。より繊細なprocess伸長のあるMBP陽性のOLGを最も分化したものと判断した場合、SIRT1とSIRTXにおいてsiRNAで抑制すると最も分化したOLGの数が明らかに減少した。SIRTXの効果がより大きく、両者の発現を同時に抑制した場合、相乗的な効果は見られなかった。【結論】OLGないしその前駆細胞には少なくともmRNAレベルでSIRT1-7の全てが発現しているが、SIRT1とSIRTXがOLG分化、とりわけprocess伸長の分子メカニズムに大きく関与していることが示唆された。

P-1051

三次救急病院での急性脳症の臨床的特徴

1京都第一赤十字病院 脳神経・脳卒中科, 2京都第一赤十字病院 救急科

○山本敦史¹, 今井啓輔¹, 濱中政嗣¹, 山田丈弘¹, 山崎英一¹, 傳 和真¹, 池田栄人²

【目的】三次救急病院での急性脳症の臨床的特徴を明らかにする。

【方法】2010年4月から2013年9月までに当院に救急入院した14396例のうち、当科が担当した急性脳症例を対象とした心肺蘇生後の低酸素性脳症例(28例)、頭部外傷例(285例)、細菌性髄膜炎例(15例)は対象より除外した。対象において背景因子、原因疾患、治療法、転帰を検討した。

【結果】対象は52例であり、発症年齢中央値は61歳(17-84歳)、男性は31例であった。原因疾患は、傍感染性7例(13.4%)、代謝性7例(13.4%)、自己免疫性8例(15.3%)、高血圧性2例(3.8%)、薬剤性2例(3.8%)、原因不明26例(50.0%)であり、その半数が原因不明であった。頭部MRI-DWIで高信号を呈した症例は8例であり、そのうち原因不明は1例のみであった。治療法は、ステロイドパルス療法13例(自己免疫性8例、原因不明5例)、免疫グロブリン大量静注療法3例(自己免疫性2例、原因不明1例)、単剤血漿交換療法5例(自己免疫性2例、原因不明3例)、アシクロビル点滴18例(傍感染性3例、自己免疫性3例、原因不明12例)であり、原因不明例で高頻度(46.1%)にアシクロビルを使用していた。転帰については、直接自宅退院40例、転院10例、死亡2例であった。直接自宅退院の割合は全体例と原因不明例で大差はなく(全体40/52=76.9%、原因不明21/26=80.7%)、原因不明であることは必ずしも予後不良に結びつかなかった。

【結論】三次救急病院において神経内科医が直面する急性脳症は半数が原因不明であり、そのうち半数近くはアシクロビルの点滴を受け、8割は直接自宅退院していた。三次救急病院では、予後良好な急性脳症も多いが、ウイルス性脳炎との鑑別は容易でなく、アシクロビル点滴を行わざるを得ないのが現状である。

P-1052

当科で経験した橋本脳症患者についての臨床的検討

鹿児島大学病院 神経内科

○森山宏遠, 牧 美充, 平松 有, 吉村道由, 荒田 仁, 松浦英治, 高嶋 博

【目的】橋本脳症の臨床症状の拡がりを検討する。【方法】この2年間に当科に入院した8名の橋本脳症(女性8名、年齢は33歳~79歳で平均54.8歳)の症状を検討した。【結果】症例は全員女性であり、発症年齢の平均は51.3歳だった。歩行障害・認知症・失調・口唇の不随意運動・脱力・痺れ・パーキンソンズなど多彩な神経・精神症状を呈していた。抗甲状腺抗体は全例陽性で、画像検査では頭部MRIで萎縮を認める場合はSPECTで同部位の血流低下を認めたが、萎縮がなくとも血流低下のみ認める症例も存在した。1例では感覚性の失調を認めたが、深部感覚に異常はなく、頭部MRIでは異常が認められなかった。1例では右顔面と右上肢に不随意運動あり、緊張などの心理的ストレスで増悪を認め、一見心因的な反応と思われる症状を呈していた。3例で小脳や脳幹の萎縮を伴い、多系統萎縮症や進行性核上性麻痺のような変性疾患に近い臨床症状を示すものが存在した。ステロイドパルス療法は8例全例で効果を認めたが、後療法のステロイド内服減量に伴い3例は増悪を認めた。

【結論】意識障害・脳波異常を伴う際は、橋本脳症を鑑別に挙げることは難しくはないが、典型的な橋本脳症と異なる臨床症状を呈するタイプが存在することがわかった。既知の神経疾患のパターンでは説明しにくい臨床症状を認めたときは、抗甲状腺抗体を提出することが橋本脳症を見逃さないために大切である。

P-1053

橋本脳症と考えられた2症例の3T MRIを用いた検討

1新宮市立医療センター 神経内科, 2和歌山県立医科大学 神経内科

○石口 宏¹, 中谷公美子¹, 伊東秀文²

【目的】本脳症2例の臨床経過をまとめ経時的に大脳障害部位を3T MRIを用いて形態学的・質的に評価し検討した。

【方法】臨床像から橋本脳症と考えられた2例を対象とし頭部MRIは3T MRIを用いてDWI, FLAIR, MR spectroscopy(MRS)による検討を行った。

【結果】症例1は63歳女性。発熱、意識障害で入院、傾眠状態であった。症例2は59歳女性。見当識障害、興奮状態のため受診。見当識障害と興奮・不穏状態で言語性保護を認めた。2例とも甲状腺機能低下症で甲状腺ホルモンを内服し甲状腺機能は正常、抗thyroglobulin抗体、抗TPO抗体は高値、抗αエノララーゼ抗体は陰性であった。治療とともにステロイドパルス療法を行った。症例1では発熱、意識障害は速やかに改善したが精神症状が約2カ月続いた。症例2は速やかに精神症状が改善した。頭部3T MRIによる検討では症例1はDWI, FLAIRとも経過中、両側前頭葉内側皮質・島皮質に高信号を認めた。症例2は急性期にDWIで両側前頭葉内側皮質に高信号を認めたがFLAIRでは経過中異常は認めなかった。MRSは2例とも障害部位として前頭葉内側皮質を含む関心領域(ROD)を設定し正常対象として後頭葉皮質を含むROIを設定した。症例1では前頭葉 急性期 Cho/Cr 3.37, 慢性期 Cho/Cr 2.40, 症例2では前頭葉 急性期 Cho/Cr 1.24, 慢性期 Cho/Cr 0.91であった。急性期では2例とも前頭葉Cho/Cr >1となり細胞障害を認めた。慢性期では症例1は前頭葉Cho/Cr >1で障害が続いており症例2では前頭葉Cho/Cr <1となり細胞障害の改善が考えられた。【結論】神経症状が比較的長く続いた症例ではFLAIRで前頭葉皮質、島皮質の異常が慢性期にもみられ、MRSでも細胞障害が持続していた。速やかに症状が改善した症例2ではFLAIRでは異常認めずMRSでも急性期に細胞障害を認めたが慢性期には改善していた。3T MRIを用いて形態学的・質的評価を行うことにより脳機能障害の予後を推定できる可能性が考えられた。

P-105-4

脳脊髄液検査における抗GAD抗体の測定に関する検討

新発田病院 神経内科

○柳村文寛, 福島隆男, 牧野邦比古

【目的】近年、抗glutamic acid decarboxylase (GAD) 抗体と小脳失調症、てんかん、stiff-person症候群などの神経疾患との関連が報告されている。われわれは血清中の抗GAD抗体が陰性で、髄液中の抗GAD抗体が陽性（RIA法）である亜急性性小脳失調症の症例を経験した。髄液中にのみ抗GAD抗体を認めた小脳失調症については、これまで明らかにされていない。本研究では、脳脊髄液における抗GAD抗体の測定とその解釈について明らかにすることを目的とした。【方法】2013年に当院に入院した小脳失調症およびその他の神経疾患に対し、症例集積研究としてデザインした。対象は5例で、ステロイドが有効であった小脳失調症が2例、辺縁系脳炎が1例、多系統萎縮症（MSA-C）が1例、無菌性髄膜炎が1例であった。血清中の抗GAD抗体価（RIA法）、髄液中の抗GAD抗体価（RIA法、ELISA法）を検討した。測定はコスミックコーポレーションにて行われた。【結果】血清中の抗GAD抗体価は、ステロイドが有効であった小脳失調症の1例で19.0U/mlと陽性（正常値は1.5U/ml未満）であった。RIA法による髄液中の抗体価は全例で陽性で、中央値は1.7U/ml（1.3～1.8）であった。ELISA法による髄液中の抗体価は全例で陰性（正常値は5U/ml未満）であった。【結論】脳脊髄液における抗GAD抗体価はRIA法とELISA法で結果に乖離がみられる。RIA法で使用するプロテインAは蛋白と結合しやすく、髄液中に存在する何らかの蛋白と結合し、その結果陽性となった可能性が考えられる。髄液中の抗GAD抗体価の測定と、低力価抗GAD抗体の意義に関して、再検討が必要である。

P-105-5

脳脊髄液抗GAD抗体測定の有用性の検討

¹国立病院機構横浜医療センター 神経内科, ²横浜市立大学医学部付属病院神経内科学, 脳卒中科

○古宮裕泰¹, 國井美紗子¹, 岡本光生¹, 田中章景², 高橋竜哉¹

【目的】抗glutamic acid decarboxylase (GAD) 抗体は1型糖尿病との関連が深い自己抗体であるが、stiff-person症候群、てんかん、ミオクロオス、脊髄小脳変性症などの神経疾患との関連が報告されている。これまで脳脊髄液中の抗GAD抗体につき検討したものは少なく、その有用性を検討する。

【方法】2013年4月～11月までの期間に当科で腰椎穿刺を施行した46例（平均年齢57.9歳、男性20例、女性26例）を対象に、脳脊髄液および血清の抗GAD抗体を測定し、その値と病態、疾患特異性に関して検討を行った。

【結果】脳脊髄液抗GAD抗体は45例中10例（自己免疫介在性脳炎2例、視神経脊髄炎1例、Rosai-Dorfman病1例、肺炎球菌性肺炎1例、変性疾患3例、脳梗塞1例、慢性進行性外筋筋麻痺症候群1例）で陽性で、男5例、女5例と男女差を認めなかった。また全症例において、血清抗GAD抗体値は<0.4U/mlと検出感度以下であり、GAD antibody indexは著明に上昇していた。残りの35例は、脳脊髄液、血清いずれも陰性であった。

【結論】今回、脳脊髄液抗GAD抗体価による、明らかな疾患特異性を示すことはできなかったが、脳脊髄液抗GAD抗体陽性例では、intrathecalに抗GAD抗体が産生されており病態に何らかの影響を与えている可能性が示唆された。現在まで脳脊髄液抗GAD抗体価について正常対照を含め種々の疾患での詳細な検討を行った報告はなく、本研究により抗体陽性率が予想以上に高いことが明らかとなったので、今後さらに多数例による解析を行う必要があると考えられた。

P-105-6

低Na血症を伴う脳炎における自己抗体の検討

¹田附興風医学研究所北野病院神経内科, ²大阪府済生会中津病院神経内科, ³京都大学医学部附属病院地域ネットワーク医療部

○津崎光司¹, 尾崎彰彦², 辰野健太郎¹, 伏屋康寛¹, 谷岡洗介¹, 中西悦郎¹, 小松研一¹, 中川朋一¹, 榑 勇人¹, 里井 齊¹, 松本禎之¹, 近藤誉之^{1,3}

【背景】抗leucine-rich glioma-inactivated 1 (LGI1)抗体陽性辺縁系脳炎は低ナトリウム (Na) 血症を伴いやすい。しかし、低Na血症と自己免疫性脳炎の相関に関しては詳細な検討はなされていない。

【目的】低Na血症を伴う脳炎の抗LGI1抗体を含む各種自己抗体の陽性率を調べた。【方法】2010年1月から2011年12月までの間に当院に入院した患者から、低Na血症と脳炎を合併した症例17例を抽出した。そのうち自己免疫機序が強く疑われた10例の自己抗体プロファイルを網羅的に測定した。

【結果】10例中5例で何らかの自己抗体が検出された。抗LGI1抗体が1例、抗N末端αエノラーゼ抗体 (NAE) 抗体が1例、抗アクアポリン (AQP) 4抗体が1例、抗ミエリン抗体が2例であった。それぞれの血清Na濃度は116 mEq/L, 128 mEq/L, 130 mEq/L, 130 mEq/L, 133 mEq/Lであった。抗LGI1抗体以外の複数の自己抗体が広く検出されたが、抗LGI1抗体陽性例において血清Na濃度は最も低下していた。

【結論】低Na血症を伴う脳炎では抗LGI1抗体の検索は特に重要だが、陰性の場合には幅広い検索が必要である。今後さらに症例の蓄積と検討が必要と思われる。

P-105-7

当院における中枢神経限局性血管炎3症例の検討

¹トヨタ記念病院 脳卒中センター 神経内科, ²名古屋大学神経内科, ³愛知医科大学 加齢医学研究所

○小倉 礼¹, 守吉秀行¹, 今井和憲², 中井紀嘉¹, 西田 卓¹, 吉田真理³, 伊藤泰弘¹, 安田武司¹

【目的】中枢神経限局性血管炎(PACNS)は中枢神経に限局する原因不明の稀な血管炎である。頭部MRI所見は多彩で脳血管造影検査、脳生検では感度や侵襲性などの問題から診断に難渋することも少なくない。当院におけるPACNSの特徴を治療経過も含め報告する。【方法】2011～2013年に当院でPACNSと診断した3例を文献的考察を加え検討する。【症例1】66歳女性。2011年3月中旬左上肢不全麻痺、感覚障害で当科初診。頭部MRIで亜急性期脳梗塞を認め外来治療開始。11月中旬、右上下肢不全麻痺を発症。左頭頂葉、後頭葉の新規梗塞と左中大脳動脈遠位の高度狭窄を認め入院。以後2ヶ月で症状の動揺と左中大脳動脈収縮/改善を6回反復し最終的に閉塞。4回目の血管収縮時にプレドニゾン(PSL)20mgで治療開始したが再発。PSL50mgで治療後は再発なく経過。【症例2】53歳男性。2013年1月中旬歩行障害が出現。6月中旬当科受診。認知機能障害も認めた。頭部MRIで右後頭葉・頭頂葉皮質下にT2WI高信号と脳表の造影効果を認め、脳生検でアミロイド血管炎(CAA)を伴うPACNSと診断。ApoE遺伝子はε4/ε2のヘテロタイプを示した。PSL60mg開始後、脳表の造影効果も臨床症状も改善した。【症例3】31歳女性。2013年9月中旬前日からの歩行障害と意識障害で搬送。右前頭側頭葉のDWI/FLAIR高信号と右中大脳動脈遠位狭窄。右大脳半球の広範な脳表の造影効果を認めた。ステロイドパルス実施後PSL50mgで治療し経過良好。【結果】1例は脳生検で診断。頭部MRIでは全例で脳表の造影効果を示し、2例は血管収縮に伴う脳梗塞を認め、1例は脳腫瘍との鑑別を要した。全例で髄液蛋白の軽度増加を示した。PSL1mg/kgによる治療で良好に経過した。【結論】頭部MRI上脳表の造影効果や髄液蛋白の上昇はPACNS診断の一助となる可能性がある。CAAに起因することがあり、ApoE遺伝子多型の検索が有用な場合がある。自験例では他の免疫抑制剤は使用せず、PSL単独で治療効果は良好であったが、低用量で使用すべきではないと考える。

P-105-8

脳梁MRI異常信号を呈した脳髄膜炎の4例

埼玉医科大学国際医療センター 神経内科

○佐野博康, 長嶺唯斗, 堀内陽介, 丸山 元, 出口一郎, 福岡卓也, 大江康子, 加藤裕司, 瀬原吉英, 林 健, 棚橋紀夫

【目的】MRI画像所見にて脳梁部に異常信号を認めた髄膜炎4症例について報告する。

【対象および方法】2006年4月から2013年11月までに当院に入院し、頭部MRI検査にて脳梁にMRI異常信号を認めた4例（男性3例、女性1例、年齢19-46歳）について検討した。

【結果】全例で発熱、精神症状、全身性けいれんを認めた。髄液所見は、単核球の細胞数増多を3例で認めた。基礎疾患はウイルス性脳炎疑い3例、結核性髄膜炎1例であった。予後は1例で自立、1例で車いす、2例で死亡。死亡原因は消化管出血とけいれん重積であった。全例で脳梁部にMRI-DWI画像とFLAIR画像、T2強調画像では高信号、ADC画像とT1強調画像は低信号を示した。3例ではMRIの再検査（2日、8日、26日後）を施行しており、いずれも初回検査で認めた異常信号は消退していた。1例では死亡のため、再施行出来なかった。

【結語】今回の4症例は、可逆性の脳梁部病変を有する軽症脳炎・脳症(clinically mild encephalitis/ encephalopathy with a reversible splenic lesion)という概念に類似しているが、予後は2例で重症例であった。脳梁病変がけいれん発作により引き起こされている可能性も示唆された。

P-106-1

肥厚性硬膜炎7例の臨床的検討

東京医科歯科大学大学院 脳神経病態学(神経内科)

○八木橋のぞみ, 市野瀬慶子, 石橋 哲, 横田隆徳, 水澤英洋

【目的】肥厚性硬膜炎は、硬膜の肥厚と炎症性変化を特徴とし、頭痛や脳神経症状など多彩な症状を呈する疾患であるが、未だ不明な点が多い。自験例につき、臨床症状と画像所見の推移につき検討した。

【方法】1995年から2012年の間に当科入院した肥厚性硬膜炎患者7例について、発症年齢、性別、症状、血液検査所見、髄液所見、画像所見、治療経過について比較検討した。

【結果】男性4例、女性3例、発症年齢は平均66±17歳であった。硬膜肥厚の原因として、MPO-ANCA関連疾患が2例、悪性腫瘍1例、特発性が4例だった。症状としては頭痛が4例と最多で、味覚障害・視力低下を3例、難聴を2例、対麻痺・感覚障害を1例で認めた。血液検査上、5例で赤沈の亢進等の炎症反応の上昇を認めた。髄液検査では3例で細胞数の上昇、6例で蛋白の上昇を認めた。頭部MRI 1Gd造影増強効果を伴う硬膜肥厚の分布として、片側大脳半球全体が2例、両側大脳半球全体が1例、後頭葉～後頭蓋窩1例、前頭蓋底1例、左脳体大部1例、頭蓋底や円蓋部・小脳テントの多発例が1例、胸髄レベルの病変が1例であった。ステロイドや免疫抑制剤治療は5例で有効であったが、後遺症を残す例がみられた。また、3例で再燃症状を認めた。治療経過中、症状の軽快とともに画像所見が改善したものも2例、不変であった例が1例、画像上は悪化を認めたものが1例であった。また症状の再燃とともに画像所見の悪化を認めた例は2例あった。フォローアップの期間中は、いずれの例も硬膜の肥厚が消失に至ったものは認めなかった。

【考察】頭痛や脳神経症状に加え、採血上炎症反応を認めた場合には、肥厚性硬膜炎を念頭に置き造影MRIを施行することが診断に有用である。硬膜の肥厚部位は多様なパターンをとり、症状の経過と硬膜肥厚の程度は必ずしも相関しない場合がある。臨床症状や血液検査マーカーと共に病勢の評価を行うことが重要と考えられる。

P-106-2

肥厚性硬膜炎の自験2症例の臨床的検討

福井大学医学部附属病院 神経内科

○榎本崇一, 神澤朋子, 山手康司, 白藤法道, 村松倫子, 松永晶子, 山村 修, 濱野忠則

【目的】肥厚性硬膜炎は脳脊髄硬膜に線維性肥厚を来す慢性炎症性疾患である。原因としてANCA関連血管炎やIgG4関連疾患など自己免疫疾患との関連が報告され、治療には副腎皮質ステロイド(PSL)や免疫抑制剤が用いられるが再発も多い。自験例における臨床的特徴や経過を検討し治療の有効性を評価する。

【対象】2004年1月から2013年12月までに肥厚性硬膜炎で当科に入院した患者を検討した。

【結果】(症例1)76歳男性。X年6月より右眼視力低下で初発し頭痛や左眼視力低下も来した。10月当院眼科を初診し球後視神経炎の診断でPSL 80mg/日開始され著効し漸減終了されたが、X+1年1月再発し当科初診。造影MRIで造影効果を持つ硬膜肥厚を認めたが、感染や自己抗体などは特に認めなかった。PSL再開で改善するも漸減中に再発を繰り返したため、5回目の再発時にアザチオプリン 50mg/日併用を始め、以後PSLを漸減できた。経過中に肺扁平上皮癌を発生し死亡した。(症例2)80歳男性。元来頭痛あり。Y年より右耳聴力低下あり。Y+1年5月より頭痛が増悪し当院耳鼻咽喉科を初診し、慢性副鼻腔炎の診断で加療されたが改善は乏しかった。10月左眼視力低下が生じ当科初診。造影MRIで造影効果を持つ硬膜肥厚と副鼻腔炎、中耳炎を認め、血液検査ではMPO-ANCA陽性、IgG4高値を認めた。ステロイドパルス療法とPSL 50mg/日で後療法を行い著効したが、PSL漸減して30mg/日で維持中に再発しステロイドパルス療法を再施行後、シクロホスファミド 50mg/日併用で後療法を開始した。【結論】頭痛に脳神経障害や難治性副鼻腔炎・中耳炎を合併する場合、肥厚性硬膜炎を念頭に造影MRIの撮影を検討すべきである。肥厚性硬膜炎はPSL漸減中に再燃しやすく、ステロイドの高用量・長期使用を避けるために免疫抑制剤の併用を早期から考慮すべきである。

P-106-3

血管炎症候群の筋組織変化に関する免疫組織学的検討

国立病院機構下志津病院神経内科, 東京大学医学部附属病院神経内科

○上田順子^{1,2}, 三方崇嗣¹, 清水 潤², 本吉慶史¹

【背景】血管炎症候群では小血管のフィブリノイド壊死、破壊や閉塞の結果として灌流組織の障害をおこす。従来、皮膚や末梢神経の生検組織を用いた血管炎の病理病態検討がなされてきたが骨格筋での検討は少ない。骨格筋には炎症性機序の比較対象として筋炎の病理学的蓄積があり、血管炎による筋病変を免疫組織学的に検討することは血管炎の組織障害機序に視点を与えると考えた。血管炎症候群による骨格筋変化を免疫組織学的に検討した。

【方法】2012年1月から2013年12月までに血管炎症候群の診断目的で腓腓神経と短腓骨筋の同時生検をおこなった症例19例(男8女11)について短腓骨筋組織変化をルーチン組織化学と免疫組織化学にて検討した。

【結果】19例全例で壊死線維・再生線維は認めなかった。小角化線維や群集萎縮は全例に認めた。筋内血管のフィブリノイド変性は4例、筋内血管壁への炎症細胞浸潤や血管周囲への炎症細胞浸潤は11例で認めた。筋周膜へのHLA-ABC発現は12例で認めたが、数本程度からほぼ全ての筋線維に発現している例まで程度は様々であった。CD8陽性T細胞を血管周囲に認める例もあったが、筋線維への貪食像は認めなかった。筋内血管に沿って浮腫を9例で認めた。筋内管の血管壁にC5b-9沈着を9例で認めた。

【結語】血管変化のある例でも筋の壊死はなく神経原性変化が主体で、CD8の浸潤も筋周膜や血管周囲が主体。筋には直接的な虚血による障害は乏しい。筋内血管にそって筋内浮腫を認める例、筋内管に顆粒状に補体沈着を認める例が存在。非壊死筋線維にさまざまな筋度内MHC-1の発現を認める例が存在するが、筋束周辺萎縮や筋線維変化像は乏しく、筋への炎症は傍視機序。MHC-1の発現や血管への補体沈着は筋炎との鑑別が必要だが、壊死がないこと神経原性変化必発より区別は可能と考えた。

P-106-4

眼窩筋炎を来した眼部帯状疱疹の臨床的検討

倉敷中央病院 神経内科

○藤井大樹, 森 仁, 進藤克郎

【目的】眼部帯状疱疹の合併症として、眼窩筋炎を来すことは稀である。我々は、皮疹出現に先立って眼球運動で増悪する眼痛で発症し、眼窩MRIにて外眼筋の腫大、炎症所見を同定した2症例を経験したため、臨床的特徴について検討する。【方法】臨床経過、画像所見、治療内容について検討し、既存の報告との比較を行った。

【結果】症例1は、33歳男性。入院3日前より著明な左眼痛が出現。以降症状改善せず当科受診。眼球運動時に疼痛増強あり、眼球結膜に浮腫・充血を認めたが、眼窩周囲に皮疹は認めなかった。眼窩MRIにて著明な造影効果に伴う左外直筋の腫大を認めた。入院翌日、左前額部、眼窩周囲に小水疱が出現し、帯状疱疹ウイルスによる眼窩筋炎と臨床診断した。後日、抗体価の有意な上昇をもって確定診断した。症例2は、77歳女性。入院5日前より左眼痛が出現し、徐々に疼痛が高度となったため当院へ救急搬送。左眼筋結膜充血、左眼瞼下垂を認めた。皮疹は認めなかった。眼窩MRIでは左外直筋、下直筋の腫大を呈していた。入院翌日より左眼瞼周囲から鼻尖にかけて広範を伴う水疱が出現した。後日、血清・髄液PCRより水痘帯状疱疹ウイルスを検出し帯状疱疹ウイルスによる眼窩筋炎と診断した。両症例とも、抗ウイルス薬(アシクロビル 30mg/kg/day)を直ちに開始し、併行して副腎皮質ステロイド薬の投与を行い、皮疹、眼痛ともに改善した。

【結論】帯状疱疹の眼部合併症として角膜炎、網膜剥離、多発脳神経障害の報告は多いが、眼窩筋炎は症例報告にとどまる。眼球運動により増悪する眼痛を有する場合は眼窩筋炎を疑い積極的な画像検査を検討すべきである。また、我々の報告した2症例はいずれも眼痛が皮疹に先行した。眼窩筋炎の原因は多岐にわたるが、眼部帯状疱疹の前駆症状である可能性を常に念頭に入れる必要がある。

P-106-5

帯状疱疹後の偽性腹壁ヘルニアの2例

東京通信病院神経内科

○佐々木拓也, 前川理沙, 日出山拓人, 椎尾 康

【目的】帯状疱疹後に髄節性の腹壁筋力低下をきたし、偽性腹壁ヘルニアを呈する病態が知られているが、日常臨床において経験することは稀であるため、その臨床的特徴を検討した。【方法】当科で経験した帯状疱疹後偽性腹壁ヘルニアの2例を検討した。【結果】(症例①)73歳男性。特記すべき既往なし。右Th9-11髄節レベルの疼痛・皮疹を自覚し、帯状疱疹の診断で抗ウイルス薬を投与された。その後同部位の膨隆、便秘を呈し当院を受診した。腹部の膨隆は立位で著明に増強し、針筋電図では右外腹斜筋及び両側の傍脊柱筋に脱神経電位を認めた。CTでは右腹壁筋が非薄化しており、MRIでは隣脊髄節付近の傍脊柱筋に異常信号域を認めた。約5カ月で症状はほぼ消失した。(症例②)49歳男性。2型糖尿病既往及び肥満あり。右Th12髄節レベルの疼痛・皮疹を自覚し、帯状疱疹の診断で抗ウイルス薬を投与された。その後同部位の膨隆を呈し当院を受診した。針筋電図では右の傍脊柱筋にpseudomyotoniaを認めた。CTでは右腹壁筋が軽度非薄化していたが、MRIでは異常を認めなかった。症状は約3カ月ではほぼ消失した。【結論】水痘帯状疱疹ウイルス(VZV)感染に伴う運動麻痺は、後根神経節から脊髄前角細胞に感染が波及することによって生じると考えられている。下位胸髄の障害では偽性腹壁ヘルニアとそれに伴う便秘の症状を呈しうるが、重度の運動麻痺により側弯をきたした報告例も存在する。VZV感染による腹壁麻痺の頻度は1%以下とされるが、数ヶ月で自然改善したとする報告が多く、良好な経過をとることから見逃されている症例も多数あるものと考えられる。また、運動麻痺がなくても針筋電図上は50-60%の症例で脱神経電位を認めたとする報告もある。同疾患を疑った際は針筋電図及び筋CT/MRIでの評価が有用である。

P-106-6

帯状疱疹関連運動障害症例の臨床像の検討

天理よりづ相談所病院 神経内科

○新出明代, 和田一孝, 田中寛大, 奥宮太郎, 島 淳, 神辺大輔, 景山 卓, 末長敏彦

【目的】帯状疱疹関連運動障害の臨床像を明らかにするために症例を検討した。【方法】2011年から2013年に入院した帯状疱疹関連運動障害の症例で、臨床症状・経過、髄液検査、画像検査、電気生理学的検査、治療について検討した。【結果】帯状疱疹関連運動障害は11例(男性8例、女性3例)あり、年齢の中央値は73歳であった。2例が悪性腫瘍、5例が糖尿病の治療中であった。帯状疱疹は全例が片側の皮疹で発症し、皮疹から数日以内に筋力低下を自覚した症例が多かったが、3例では2週間以上経過した亜急性期に筋力低下の進行を自覚していた。片側顔面神経障害が1例、多発脳神経障害が1例、神経根障害と考えられるsegmental paresis が9例あり、1例で無菌性髄膜炎と静脈血栓症を、1例で脊髄炎を合併していた。髄液検査では9例で細胞増多があり、10例で蛋白上昇をみとめた。3例で帯状疱疹ウイルス(VZV)PCRが陽性であった。針筋電図を施行された症例9例全例で、皮疹のある皮節を超えた広範なレベルの筋で、急性脱神経所見をみとめた。MRIで神経根や髄内の異常信号、造影効果病変をみとめた症例が3例あった。全例で急性期に十分な抗ウイルス薬による治療がなされていた。9例でステロイド治療を併用されていたが、亜急性期に運動障害が進行した3例では、ステロイド治療に良好に反応して比較的短期間で筋力低下が改善していた。【結論】帯状疱疹では、約3-5%に臨床的、電気生理学的に運動障害が合併することが以前から知られている。VZV直接感染やVZV感染を契機におこる何らかの免疫反応が機序として推定されているが、その病態については十分に明らかになっていない。今回の症例検討では、急性期に筋力低下が進行した症例では主にVZV直接感染が、亜急性期に運動障害が進行し、ステロイド治療に良好に反応した症例ではVZV感染を契機として惹起された免疫反応も、病態に関わっている可能性が推測された。

P-106-7

破傷風における腹部筋強直と腰部筋内血腫合併に関する検討

亀田総合病院 神経内科

○梶 誠兒, 藤澤恵津子, 矢野 祖, 山本雄貴, 田島和江, 難波雄亮, 片多史明, 佐藤 進, 柴山秀博, 福武敏夫

【目的】予防接種・高度医療技術の普及した日本において破傷風の発症率・死亡率は低く、発症年齢や初発症状・臨床経過にも他国との違いがあり、典型的な症状を呈さずに受診し診断が遅れる例もしばしば見受けられる。腰部筋の筋強直による腹痛・体幹の前屈や筋内血腫の存在は注目されることが少なく、しばしば破傷風診断や重大な合併症発見の遅れに繋がる可能性がある。

【方法】1997年1月から2013年10月までに破傷風と診断された症例に関して、初診時の筋強直の分布及び経過を評価すると共に、腹痛・腰部筋強直・腰部筋内血腫の出現率を検討した。また全身型の破傷風に移行した4例に関して腹部筋表面筋電図による腰部筋強直の有無を検討した。

【結果】上記期間中に17人(男性8人/女性9人)の破傷風罹患者が存在し、平均発症年齢は70±13歳であった。初診時より全身型の所見を呈したものは1例(6%)のみで、大半(71%)が開口障害等の脳神経に限局した所見を呈した。初診時に腰部筋強直による腹痛・体幹前屈を認めた症例は3例(18%)存在した。入院後の全身型への移行は11例(65%)に認め、移行しなかった症例は全て脳神経型であった。全経過では腹痛・腰部筋緊張亢進は7例(41%)に認め、腰部筋内血腫を3例(18%)に認めた。11例(65%)で補助具なしで自立歩行可能となり、破傷風による死亡例は認めなかった。全身型に移行した症例中では、腰部筋強直を認めた群の方が認めない群より歩行可能となる割合が少ない傾向を示した。(40% vs 67%)表面筋電図では腰部筋の筋緊張は1例(25%)のみが存在し、同症例では右下腹部に股直筋血腫を合併し著明な貧血を呈した。【結論】我々の検討では破傷風は初診時に全身型を呈することは稀で、全経過を通した全身型への移行率も他文献より低い結果であった。初診時に典型的な臨床所見を呈さない症例においても腰部筋強直を認めることがあり、早期診断・合併症予防の上で重要な身体所見であると考えた。

P-106-8

高齢者における脳膿瘍および脊髄髄内膿瘍症例についての検討

九州厚生年金病院

○岩永育貴, 白石 渉, 山本明史

【目的】高齢者の脳実質ならびに脊髄髄内膿瘍について典型的な検査結果や経過を呈さない場合があり検討する。【方法】脳実質ならびに脊髄髄内膿瘍について非典型的な検査結果を呈した2例について過去の報告も含めて検討する。【結果】(1)例目糖尿病性末期腎不全により血液透析中の70代男性。以前頸椎症を指摘されていた。微熱、四肢脱力を自覚していたが、翌日倒れているところを発見され救急搬送。JCS 300で頭部CTは異常ないが頭部硬直、CRP高値より細菌性髄膜炎を疑いCTRXが投与された。髄液は黄色髄液で、細胞数31/ μ L(多核球97%)、糖131mg/dL、蛋白100mg/dLであった。意識は改善を認めたが、四肢脱力持続し頸髄MRIにて頸髄髄内膿瘍の診断に至った。糖尿病、透析という免疫不全に加え頸椎症を背景にしたabscessと考えられた。(2)例目アルツハイマー病で加療中の70代女性。X年6月左MCA領域の出血性梗塞で失語が残存していた。X年11月39度の発熱と意識障害にて救急搬送。後部硬直と左右回旋方向にも痛みがあり、髄膜炎ならびに環軸関節偽痛風を鑑別考えた。全身検索にて他に感染源なく、頭部単純CTでは出血性梗塞後の変化により左大脳半球は浮腫状であり、血液検査ではCRP陰性、血液培養も陰性であり髄液検査は見送ってCTRXの投与を開始した。来院時CRP陰性が3日目にはCRP15.9mg/dLまで上昇。意識レベルは改善傾向であったが発熱、CRP高値が続くため、3日目よりCTRXに加えNSAIDの投与を開始したところ、翌日には解熱。7日目にはCRP2.78mg/dLまで低下したがその後傾眠傾向となり頭部CT撮影したところ水頭症あり、造影MRI撮影にて膿瘍ならびに脳室炎と診断。脳室内ドレナージ目的で脳外科転科となった。脳梗塞に続発した脳膿瘍と考えられた。【結論】高齢者は基礎疾患により免疫機能が十分でなく、髄液細胞数や発熱、CRP上昇などが十分でない場合も留意を要する。

P-107-1

当科におけるMiller Fisher syndromeの検討

東京大学医学部神経内科

○杉山雄亮, 安田 勉, 作石かおり, 寺尾安生, 清水 潤, 辻 省次

【目的】Miller Fisher syndrome (MFS) はGuillain-Barré syndrome (GBS) の亜系で日本では約25%を占めるとされる。古典的には外筋麻痺・失調・腱反射低下ないし消失の3つの特徴が見られる。【方法】1976年以降に当科に入院したMiller Fisher syndromeの37症例を検討した。【結果】発症年齢は45.3 \pm 3.1歳で23例(62%)が男性だった。発症時期は春に多い(13例(35%))傾向はあったもののほかの季節にも比較的多く見られた。FS/GBSは1例あり、7回DFPP施行も再増悪したがその後自然軽快した。先行感染は32例(87%)で認め(上気道症状は25例(78%)、消化器症状は9例(28%))その後17.4 \pm 2.6日で発症した。経過中古典的3徴をすべて認めた症例は33例(89%)あった。経過を通じ1例において外筋麻痺を認めず、3例で失調を認めなかった。7例は初診時に四肢腱反射が保たれており、うち4例は経過中も低下しなかった。外筋麻痺はふらつきより1.65 \pm 0.51日先行した。四肢のdysesthesia/paresthesiaが見られたのは19例(51%)で、古典的3徴に次いで多く見られた特徴だった。頭部MRIは19例で施行され所見は2例で認めた。2例とも脳神経(両側VIまた右IX)のGd異常増強効果が見られた。抗ganglioside抗体は21例で検討され抗GQ1b IgG抗体は16例(76%)、うち抗GT1a IgG抗体は4例(25%)で陽性だった。これら2つに加え抗GA1 IgG抗体陽性の1例ではIVIgを施行したにも関わらず改善が見られなかった。自律神経障害を認めた抗GQ1b/GD1b/GD3/GT1b 抗体陽性の1例もあった。4例で免疫吸着療法を行ないいずれも開始直後から改善が見られほぼ全快した。【結論】以前の報告ほど抗GQ1b IgG抗体陽性率は高くなかった。免疫吸着療法は有用な治療法の可能性がある。

P-107-2

当院におけるFisher症候群9例の検討

豊田厚生病院 神経内科

○宇佐美恵子, 山本真理, 池田昇平, 富田 稔, 服部直樹

【目的】Fisher症候群は急性の外筋麻痺、運動失調、腱反射消失の3徴とし、単相の経過を特徴とする疾患である。しかし不全型と考えられるものや、球麻痺、瞳孔異常、顔面神経麻痺を伴うものもあることが知られている。また予後は良好であり、治療介入について多数例でのランダム化比較試験(RCT)がないため評価は定まっていない。今回、我々は当院で経験したFisher症候群を対象に臨床的特徴の検討を行った。【方法】2009年3月～2013年12月までに当科でFisher症候群と診断あるいは強く疑われた症例9例(年齢17～62才、平均年齢32.8才、男性4例、女性5例)を対象とし、1)臨床的特徴、2)検査所見、3)治療・予後についての後方視的検討を行った。【結果】1)先行感染は5例に認めた。2)初発症状は視視6例、めまい3例、しびれ2名(重複あり)。全例が救急外来や近医を受診し、神経内科に紹介されていた。3)経過中に3徴が揃った症例は6例であり、その他3例では外筋麻痺単独や、腱反射正常例、眼球運動正常例を認めた。3徴以外では瞳孔異常3例(うちAdie瞳孔1例)、球症状1例、顔面神経麻痺1例、感覚障害はほぼ全例に認めた(重複あり)。4)検査所見では髄液蛋白細胞解離を3例に認め、頭部MRI検査・神経伝導検査では施行した全例で異常を認めなかった。5)抗ガンリオシド抗体は6例で陽性であった。6)治療介入を行った症例は、IVIg+mPSLパルス2例、IVIg単独4例、無治療が3例であった。7)症状発症～消失期間では、眼球運動は平均39.1日(5～98日)、運動失調は平均29.7(5～80)日と全例で症状は消失し、予後は良好であった。【考察】当院におけるFisher症候群の少数例であり、症状・検査結果など様々であった。IVIg療法は重症例に対して眼球運動障害・運動失調の早期改善に有用であることが示唆され、今後多数例での検討が必要であると考える。

P-107-3

頭痛にて発症した免疫介在性ニューロパチー4例の検討

広島市立広島市民病院神経内科、²広島西医療センター 神経内科、³広島市立広島市総合リハビリテーションセンター○田路浩正^{1,2}, 六車一樹¹, 渡辺千穂², 郡山達男^{1,3}, 山脇健盛¹

【目的】頭痛が初発症状である免疫介在性ニューロパチーの報告は少ない。今回我々は頭痛にて発症したFisher症候群2例、Guillain-Barre症候群1例、atypical CIDP1例を検討し報告する。【呈示症例】54歳女性、2012年X月17日から頭部全体をしめつけるような頭痛が出現。同22日から両目に違和感が出現。24日に左の眼瞼下垂と動眼神経麻痺、外転神経麻痺を指摘され、同日当科に紹介。両手の異常感覚、腱反射消失、運動失調を認め、Fisher症候群を疑い入院した。頭部MRI、髄液検査異常なし。抗GQ1b抗体陽性。入院後に免疫グロブリン療法を開始し、第5病日から頭痛は軽減、第20病日から外眼筋麻痺も改善した。【考察】Fisher症候群に関連した頭痛には抗GD3および抗GD1b抗体が関与している可能性が報告されている。今回検討した4例はいずれも髄膜炎は否定されており、4例中3例において抗GQ1b、GD1a、GD1b、GD3、GT1b抗体いずれかの抗体価の上昇を認め、特に抗GD1b抗体は3例とも上昇していた。全症例とも免疫グロブリン療法あるいはステロイドパルス療法を開始後速やかに頭痛が改善していること、またこれらのガンリオシドは後根神経節細胞に含まれていることから疼痛との関連が示唆された。【結論】免疫介在性ニューロパチーの初発症状として頭痛に注目すべきであると考えられた。

P-107-4

IVIgが有効であったacute motor sensory axonal neuropathy (AMSAN)の臨床的検討

帝京大学ちば総合医療センター 神経内科

○三上裕嗣, 東田和博, 尾野精一

【目的】AMSANは軸索型Guillain-Barré症候群の重症例とされており、治療に抵抗性で免疫グロブリン静注療法(IVIg)は効果がないとする報告が多い。我々はIVIgが治療に有効であり先行感染が明らかでないAMSANの2症例を経験したので報告する。【結果】症例1は80歳代女性で主訴は下肢の筋力低下、感覚低下。現病歴は200X年12月末、両下肢にビリビリとした異常知覚が出現。翌日より立位困難。翌日には下肢は全く動かなくなり、同時に尿意、便意が消失。第8病日、当科入院となった。入院時、両下肢の筋力低下、遠位部優位の両下肢の表および深部感覚低下、膀胱直腸障害、両下肢深部腱反射消失を認めた。脳脊髄液は蛋白の軽度上昇のみ認められ、末梢神経伝導検査では運動・感覚ともに下肢で検出不能であった。症例2は40歳代男性で主訴は四肢の脱力としびれ感。現病歴は200X年9月上旬、四肢末梢のしびれ感が出現。第10病日に四肢の脱力が出現。第17病日に歩行不能となり当科入院となった。入院時、上肢で軽度、下肢近位部で高度の筋力低下、下肢優位の表および深部感覚低下、四肢の深部腱反射低下を認めた。脳脊髄液は正常で、末梢神経伝導検査ではCMAPの低下のみ認められた。症例1、2いずれにおいても抗ガンリオシド抗体は陰性で、また左腓腹神経生検で有髄線維の減少、ミエリン球が認められ軸索変性の急性期の所見と合致していた。治療は2症例においてIVIgを施行したが、症例1では両下肢の筋力低下、感覚低下の改善傾向を認め、2度目のIVIgを施行したところ膀胱直腸障害を含めた更なる改善を認め、第120病日で症状がほぼ消失した。症例2では1度目は効果はみられず、1ヶ月後2度目のIVIgを施行したところ症状の速やかな改善を認めた。【結論】本2例は先行感染が明らかでなく、臨床症状、検査所見よりAMSANと考えられた。本2例はIVIgが治療に有効でありAMSANの病態、治療を考察する上で貴重な症例と考えられた。

P-107-5

Acute autonomic sensory and motor neuropathy (AASMN)の1剖検例

帝京大学ちば総合医療センター 神経内科

○月江友美, 渡辺武士, 尾野精一

【目的】広範な自律神経障害に加え、高度な感覚および運動障害を呈した症例AASMNを経験したので報告する。【方法】症例は50歳代男性。主訴は四肢脱力と感覚低下、めまい感、排尿排便障害。現病歴は2007年6月めまい感、血圧低下、腹部不快感、歩行障害が出現し、3週間後当科に入院した。入院時、四肢の軽度の筋力低下(MMT 4)、頸部以下の表在感覚および深部感覚の高度の脱失、四肢深部腱反射消失が認められた。さらに高度の起立性低血圧、排尿排便障害、発汗、涙液および唾液分泌の低下を認めた。検査所見では血中ノルアドレナリンの低下がみられ、脳脊髄液では蛋白細胞解離が認められた。Head-up tilt試験では頭部を30°挙上させたところ著明な血圧低下がみられた。運動神経伝導速度は上下肢で遅延、感覚神経伝導速度は右尺骨神経以外検出不能であった。左腓腹神経生検では有髄線維は脱髄、ミエリン球、マクローファージが認められた。電顕では多くの無髄線維が消失していた。治療としてステロイドパルス、血漿交換療法を施行したが無効であった。発症後4日目肺炎で死亡した。【結果】脳重は1400g、脊髄では頸髄から仙髄に至るまで髄鞘染色で後索の高度の淡明化がみられた。さらに脊髄視床路は頸髄から上部胸髄にかけて軽度の淡明化がみられた。脊髄後根は全脊髄レベルで高度の脱落がみられた。一方前角細胞および前根は保たれていた。脊髄以外の中枢神経病理は明らかな異常は認められなかった。【結論】AASMNの剖検例の報告はこれまでになく、またacute autonomic and sensory neuropathy (AASN)の中枢神経病理についてはこれまでに数例の報告があるにすぎない、いずれも脊髄以外の中枢神経は明らかな異常はみられず、脊髄は後索と後根の変性という点で一致している。本例ではさらに軽度ではあるが脊髄視床路の変性が認められ、AASMNの中枢神経病理を考察する上で興味深い症例と考えられた。

P-107-6

ガングリオシド複合による抗原抗体反応増強の機序に関する検討

杏林大学病院 神経内科
○内堀 歩, 千葉厚郎

【目的】 Guillain-Barré症候群(GBS)で報告されている糖脂質複合による抗原抗体反応の増強現象に関して、その機序を検討する。【方法】対象はasialo-GM1(GA1)にGQ1b, GD1a, GD1bのいずれかを混合した複合体抗体が陽性であるGBSおよびFisher症候群の急性期血清。GQ1b, GD1a, GD1bにGA1またはそれと構造的共同部分を有する中性糖脂質asialo-GM2(GA2), globoside, trihexosylceramide, paragloboside, glucosaminyl lactosylceramide, lactosylceramide, glucosylceramideあるいはceramideを混合して固相化し抗体活性を測定。【結果】GA1/GD1a抗体陽性11例のうち4例で、GA1/GD1b抗体陽性11例のうち4例で、GA1以外の中性糖脂質の混合によっても抗体反応の増強を認めたが、その増強の程度はGA1混合時に比し弱かった。GA1/GQ1b抗体陽性16例のうち9例で抗原の混合により抗体反応の増強を認め、内5例でGA1混合時と同等またはそれ以上の強い反応を示した。セラミドの混合により反応が増強した12例に関して、固相化する抗原量を1well当たり通常の200ngから12.5ngまで倍量希釈漸減し抗体価を測定したところ、7例では抗体価が低下したが3例では反応が増強した。【考察】GA1混合時にのみ反応増強を示す例ではGA1との複合による新たな構造的エピトープを特異的に認識している可能性が、他の中性糖脂質の添加によりGA1混合時よりも強い反応を示した例ではGA1の糖鎖構造に依存しない抗原抗体反応の増強している可能性があり、ガングリオシド複合による反応増強には複数の機序があると考えられる。抗原量漸減により反応が増強した症例ではセラミドの混合により抗原密度が低下し抗体の抗原へのaccessibilityが改善した可能性も考えられる。

P-107-7

抗ガングリオシド抗体陽性Neuralgic Amyotrophyの臨床的特徴

1東京女子医科大学 神経内科, 2東京都保健医療公社大久保病院 神経内科, 3東京都保健医療公社大久保病院 脳神経外科
○白井優香¹, 堤由紀子^{1,2}, 佐々木久里³, 武田直人³, 及川明博³, 内山真一郎¹

【目的】 Neuralgic amyotrophyは免疫学的機序が関与し、抗ガングリオシド抗体との関連やCampylobacter Jejuni, サイトメガロウイルス感染との関連、免疫グロブリン大量療法の効果の報告が散見される。今回我々は抗ガングリオシド抗体陽性のneuralgic amyotrophyの4症例を経験し、その臨床的特徴について検討した。

【方法】2012年から2013年に受診し、抗ガングリオシド抗体陽性であったneuralgic amyotrophyの4例について比較検討した。

【結果】平均年齢は35.75歳(24~50歳)、性別は男性が多い。全症例とも一側の頸部から肩にかけての疼痛および筋力低下、筋萎縮で発症した。そのうち2例には先行感染がみられ、Campylobacter Jejuniが検出された。抗ガングリオシド抗体のうち、4例中2例で血清IgM抗GM1抗体陽性であり、3例で血清IgM抗GalNAc-GD1a抗体陽性。残りの1例では血清IgG抗GalNAc-GD1a抗体陽性であった。いずれの症例も、免疫グロブリン大量療法あるいは経口ステロイドが有効であり、治療後速やかに症状は消失した。

【結論】 Neuralgic amyotrophyには抗ガングリオシド抗体の中でも抗GM1抗体と抗GalNAc-GD1a抗体と特に関連がある可能性が示唆された。また、ギラン・バレー症候群と同様に、Campylobacter Jejuniとの関連も示唆された。

P-107-8

抗GalNAc-GD1a抗体陽性症例における臨床病型の解析

近畿大学病院 神経内科
○濱田征宏, 上野莉乃, 寒川 真, 桑原 基, 高田和男, 三井良之, 楠 進

【目的】 GalNAc-GD1aはヒト腹、末梢神経に存在する微量ガングリオシドであり、Guillain-Barré syndrome(GBS)の標的抗原として知られている。ヒト末梢神経の免疫組織染色では前根、筋内神経のRanvier絞輪部とその周辺の軸索膜、および感覚神経の小径線維に局在がみられる。GBS以外にも多発性運動ニューロパチー(MMN)、ALSを含む運動ニューロン疾患(MND)、Neuralgic amyotrophy(NA)などで抗GalNAc-GD1a抗体陽性の報告があるが病的意義は不明である。そこで、本研究ではそれらGBS以外の抗GalNAc-GD1a抗体陽性症例の臨床病型を検討した。

【方法】平成24年10月1日から1年間に当科に抗糖脂質抗体測定依頼のあった症例の中でMMN、MND、NAが疑われる抗GalNAc-GD1a抗体陽性例について検討した。抗GalNAc-GD1a抗体陽性に関してはIgMクラス、IgGクラスともに2+以上(ELISAのOD値が0.3以上)の力価の症例を対象とし、臨床調査を行った。

【結果および考察】1年間に3912検体の抗体測定依頼があり、その内MMN294例、MND227例、NA40例であり、その中で抗体価2+以上の症例は、IgMクラスMMN5例、MND4例、NA4例、IgGクラスMMN7例、MND6例、NA1例であった。IgMクラスMMNでは5例中3例でGM2と交差反応が確認された。Nerve Conduction Study(NCS)にてMMN6例、MND1例、NA1例でconduction block(CB)やtemporal dispersion(TD)が確認された。そのうち1例では腱反射亢進を伴い一見MNDを疑うもNCSにてTDが確認された。MMN、NAでは約半数で免疫治療反応性が見られ、特にCBやTDを伴う症例で治療反応性が良好であった。MNDでは、免疫治療施行例はなかった。

【結論】抗GalNAc-GD1a抗体陽性のMMNやNAでは治療反応性がよく、MNDでの抗体上昇の意義については、今後の検討が必要である。また腱反射亢進を伴い、一見MND様の症例であっても、免疫治療に反応する場合もありCBやTDの存在や抗GalNAc-GD1a抗体陽性は、そのような症例のマーカーになる可能性がある。

P-108-1

家族性アミロイドポリニューロパチーにおける白血球分画中トランスサイレチンの解析

1熊本大学大学院生命科学研究部神経内科学分野, 2熊本大学大学院生命科学研究部免疫識別学分野, 3熊本大学大学院生命科学研究部機能病理学分野
○荻 泰裕¹, 小川千穂¹, 池田徳典², 末永元輝¹, 長谷川功紀³, 北川敬資¹, 田崎雅義¹, 三隅洋平¹, 植田光晴¹, 千住 寛², 西村泰治², 伊藤隆明³, 安東由喜雄¹

【目的】トランスサイレチン(TTR)型家族性アミロイドポリニューロパチー(FAP)は、TTRの遺伝的変異により線維状のアミロイドを形成し、種々の臓器障害を生じる常染色体優性の疾患である。TTRの主な産生臓器は肝臓で、通常血中に存在している。このことから我々は、血中に存在するTTRが、血球系に何らかの影響を与え、さらにFAP患者の場合、変異型TTRが血球系に影響を与えることがFAPの病態形成に重要であると仮説を立て、健常者とFAP患者における血球系細胞について比較検討を行った。

【方法】健常者5人(平均年齢38±16.2歳)及びFAP患者5人(平均年齢68.3±4.2歳)の末梢血から白血球分画の単核球と顆粒球を分離し、各々の血球系におけるTTRの存在の有無についてウエスタンブロッティング法(WB)を用いて確認した。また、RT-PCRを施行し、各細胞群におけるTTRの遺伝子発現の有無について検討を行った。さらに分離した細胞群をサイトスピンにより固定し、TTRの免疫組織化学染色を行い、TTRの局在について検討した。

【結果】WBの検討では、健常者とFAP患者のいずれの血球系においても単量体TTRの位置(15 kDa)にバンドを認めた。また両者のいずれの血球系においてもTTRの遺伝子発現を認めた。免疫組織化学染色の結果でも、両者のいずれの血球系においてもTTRの局在を認めた。しかし、FAP患者の場合、TTRの陽性率は健常者と比較して著明に低下していた(単核球:健常者64.8%±25%, FAP患者1.5%±1.4%, $p < 0.01$, 顆粒球:健常者55.8%±42.5%, FAP患者2.8%±2.4%, $p < 0.01$)。

【結論】血球系細胞はTTRの遺伝子と蛋白質を発現し、FAPの病態発現に関与している可能性がある。

P-108-2

肝移植後家族性アミロイドポリニューロパチー患者における沈着アミロイドのturnover

1信州大学医学部脳神経内科, リウマチ膠原病内科, 2東京都医学総合研究所
○鈴木彩子¹, 矢崎正英¹, 関島良樹¹, 亀谷富由樹², 池田修一¹

【目的】これまで我々は、肝移植後FAP患者において、野生型トランスサイレチン(TTR)の沈着による心筋アミロイドの進行例を報告した。また一方、移植後長期経過後の患者では、腹壁脂肪沈着アミロイドが、徐々に減少・消失することも報告してきた。共通する機序としては、肝移植後においても、沈着アミロイドは常に沈着と融解を繰り返している(amyloid turnover)可能性を考えている。今回、他臓器における沈着アミロイドの動態や、また同一患者における臓器間の差異を明らかにする目的で、6名のFAP患者の肝移植前後の胃粘膜沈着アミロイドと、移植後15年経過後に死亡した剖検例におけるアミロイドについて解析した。

【方法】肝移植前後で、胃生検を施行し得たFAP患者6名(男性2名;女性4名)の胃粘膜組織におけるアミロイド沈着量の変化と、沈着アミロイド線維蛋白内の野生型TTR比率の変化をLC-MS/MSを用いて検索した。また移植後15年経過後に死亡したFAP患者の心筋、坐骨神経、胃組織の沈着アミロイド量と、野生型TTR比率を検索した。全例、TTRの変異はV30Mである。

【結果】6名のFAP患者の胃粘膜アミロイドの検索では、アミロイド沈着量は有意な変化は認められなかったが、野生型TTRの構成比は、移植前後で20.0%±11.4%から43.2%±13.8%へ、有意に上昇していた。剖検例における各臓器の野生型TTRの構成比の解析では、心筋、坐骨神経、胃組織で、それぞれ85%、70%、88%と、野生型TTR比が高度に上昇していた。

【結論】肝移植後FAP患者では、どの臓器においても沈着アミロイドは、常に野生型TTRの沈着と、沈着アミロイドの融解を繰り返している。各臓器のアミロイド量は、臓器毎のアミロイド沈着-融解のバランスによって規定されている可能性がある。

P-108-3

末梢神経障害におけるトランスサイレチン局在の免疫組織学的検討

山梨大学病院 神経内科
○長坂高村, 小林史和, 山城巨史, 高木隆助, 新村浩透, 小野原亜希子, 高 紀信, 福元 恵, 羽田貴礼, 土屋 舞, 一瀬佑太, 三輪道然, 新藤和雅, 瀧山嘉久

目的:慢性炎症性脱髄性多発神経炎(CIDP)、慢性特発性失調性ニューロパチー(CIAN)、傍腫瘍性ニューロパチー(PNP)、ANCA関連血管炎ニューロパチー(AVN)におけるtransthyretin(TTR)の局在について、生検神経組織を用いて免疫組織学的に検討する。

方法:CIDP2例、CIAN2例、PPN2例、AVN1例の生検腓腹神経を用いて、一般染色およびEpon包埋切片トルイジンブルー染色による光顕観察を実施する。更に、凍結包埋切片において、抗TTR抗体、抗S100抗体を用いて蛍光免疫染色を実施し、共焦点レーザー顕微鏡にて観察する。

結果:一般光顕では、それぞれの疾患に典型的所見が認められた。抗TTR抗体を用いた免疫染色では、いずれの疾患においても、Schwann細胞、髄鞘周囲、神経(線状ないし点状に染色)などにその染色性が認められた。ことに、CIDP、AVNでは、内鞘、髄鞘周囲の染色性が目立つのに対し、CIAN、PPNではSchwann細胞など細胞主体の染色性を示した。

結論:末梢神経における野生型TTRの機能については、TTRノックアウトマウスや傷害神経を用いた検討において、神経機能維持や再生に関与していることが推測されている。本結果においては、神経障害を病変の主座とするCIAN・PPNと、遠位も含め炎症性病変が存在するCIDP・AVNとで染色態度が異なっていることから、野生型TTRの染色性が障害神経における病態の相違を反映していることが推測され、その鑑別に有用であると考えられた。また、CIDPにおける髄液TTRの増減は報告により異なっており、神経根の障害程度などニューロパチーの状態を反映した変動である可能性が考えられた。

P-108-4

サイバニクスを用いた装着型ロボットスーツによる歩行障害改善効果の検討

¹熊本南病院 神経難病センター, ²熊本大学大学院神経内科学分野, ³熊本大学 アミロイドーシス診療体制構築事業

○山下太郎^{1,2}, 阪本徹郎¹, 栗崎玲一¹, 植川和利¹, 三隅洋平², 植田光晴², 平原智雄², 渡邊聖樹², 山下 賢², 前田 寧², 大林光念³, 安東由喜雄²

【目的】近年、サイバニクスを駆使した装着型ロボットスーツ (HAL, サイバダイン社) による、運動麻痺患者に対する動作補助が注目されている。しかし、HALは、中枢神経系から骨格筋に至る動作意図を反映した生体電気信号を検出して動作補助を行うため、神経疾患患者において、表面筋電図が検出されず作動しないことが危惧される。本研究の目的は歩行障害を有する患者に対するHALの有効性、及び安全性について検討することである。【方法】歩行障害を有するトランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP) 患者の男性4名 (年齢70.1±4.5歳, 罹病期間5.5±3.9年, 遺伝子変異Val30Met型) と、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 患者の男性1名 (53歳, 罹病期間3.2年) を対象とした。HAL装着前と比較した装着後の効果を、著明改善+2点, 改善+1点, 不変0点, 悪化1点, 著明悪化2点として記録し、Wilcoxon検定にて評価した。【結果】HAL装着による改善度 (平均, 中央値, 最小値~最大値) は以下の通りであった。立ち上がる0.8, 1.1~2点, 腰を下ろす1.1, 1.1~2点, 歩行のしやすさ0.6, 0.5, 1~2点, 歩行時の安定性0.5, 1~1点, 歩行時の膝折れ0.6, 1, 0~1, 装置の軽さ0.4, 1, 1~1点, 腰を下ろす, 及び膝折れにおいて有意な改善がみられ, その他の項目においても改善の傾向がみられた。使用時に立ちくらみや息切れはみられなかった。【結論】歩行障害を有する神経疾患患者に対するHALの有効性と安全性が示唆された。今後、HALの継続的使用による、非装着時における運動機能の改善効果も検討されるべきである。さらに、HALの次世代福祉用具としての一般家庭への普及が待たれる。

P-108-5

発症初期に上肢の末梢神経障害が目立ったATTR Val30Met FAPの臨床的検討

¹信州大学医学部脳神経内科, リウマチ・膠原病内科, ²信州大学医学附属病院卒後臨床研修センター

○東城加奈¹, 関島良樹¹, 森田 洋², 池田修一¹

【目的】手根管症候群 (CTS) 様症状などの上肢の末梢神経障害で発症するFAPはATTR nonVal30Met 変異で多数報告されているが、FAPの大多数を占めるATTR Val30Met 変異は下肢優位の末梢神経障害や自律神経障害から発症することが多く、上肢の末梢神経障害から発症することは稀であると考えられてきた。しかし我々は、これまでCTS様症状などの上肢優位の末梢神経障害から発症したATTR Val30Met FAPを複数例経験しており、これらの症例について検討を行った。【方法】2002年以降に診断・経験したATTR Val30Met FAPのうち、発症初期に上肢の末梢神経障害が目立った症例について病歴をもとに検討した。【結果】2002年以降に診断・経験したATTR Val30Met FAP患者は113名 (集積地45名, 非集積地出身68名) で、このうち手指の異常感覚など上肢の末梢神経障害を発症初期に認めたATTR Val30Met FAP患者は13名であった。全例非集積地出身で、性別は男性11名/女性2名, 発症年齢は48~74歳であった。13名中6名は、発症初期にCTSを疑われ手根管開放術を施行されたが症状の明らかな改善を認めなかった。全例とも、感覚障害や筋力低下は経過とともに前腕や下肢に拡大した。【結論】ATTR Val30Met FAPもCTS様症状などの上肢の末梢神経障害が発症初期から目立つことがあり、非集積地例や高齢発症例の特徴である可能性が考えられた。術後の経過等から、ATTR Val30Met FAPにみられるCTS様症状は、アミロイド沈着による手根管内での正中神経の圧迫が主因ではなく、多発神経炎の一症状と考えられた。

P-108-6

全身性ALアミロイドーシスに伴う末梢神経障害

¹信州大学病院 脳神経内科, リウマチ・膠原病内科, ²佐久総合病院 内科

○上野晃弘¹, 吉長恒明¹, 加藤修明¹, 松田正之², 池田修一¹

【緒言】全身性ALアミロイドーシスは異常形質細胞が産生する免疫グロブリンの軽鎖が不溶性のアミロイドとして全身の諸臓器に蓄積し臓器障害をきたす予後不良な疾患である。治療は異常形質細胞に対する化学療法であるが、全身状態から決定される病期により治療適否が判断される。

【目的】全身性ALアミロイドーシスに伴う末梢神経障害には、下肢の対称性上行性感覚運動末梢神経障害と、胃内容排出障害・腸管運動障害・排尿障害・起立性低血圧を含む自律神経障害の二つがある。全身性ALアミロイドーシスに末梢神経障害がどの程度の頻度で合併するのか明らかにする。

【方法】2001年3月から2013年9月までに当院を初めて受診した全身性ALアミロイドーシス患者94例について、末梢神経障害の合併率、初診時の主訴、発症から診断までの期間についてそれぞれ比較検討した。

【結果】患者全96例, うち診断時に神経障害を合併したのは11例(11%)。末梢神経障害を呈したのは10例(10%)。自律神経障害を呈したのは4例(4%)であった。発症から診断までの期間の中央値は14ヶ月(1ヶ月-183ヶ月)であった。

【結論】全身性ALアミロイドーシスに伴う末梢神経障害の併存率は10%である。患者の末梢神経障害を進行させない十分な診断が、全身性アミロイドーシスの根治にいたるためにどれだけ重要か再確認された。

P-108-7

家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP ATTR Leu55Pro)の臨床病理像の解析

¹熊本大学病院 脳神経科学講座神経内科学分野, ²熊本大学病院 アミロイドーシス診療体制構築事業

○山下哲司¹, 三隅洋平¹, 大林光念², 田崎雅義², 森 麗¹, 神力 悟², 植田光晴¹, 安東由喜雄¹

【目的】トランスサイレチン (TTR) 型家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP) はTTRの遺伝子変異によって引き起こされる全身性アミロイドーシスである。TTRの遺伝子変異型はこれまで120種類以上が報告されているが、多発神経炎を主徴とするVal30Met型が最多で、ポルトガル, スウェーデン, 日本などに患者集積地がある。非Val30Met型では遺伝子の種類によって臨床像が異なり、末梢神経型に加え、心臓型, 眼型, 脳・髄膜型などに分類される。変異型TTRの中でLeu55Pro型TTRは極めてアミロイド原性が高いことが知られているが、自験例も含めて3家系の報告しかない極めて稀な変異型であるため臨床像は不明な点が多い。本演題では、FAP ATTR Leu55Proの臨床病理像を明らかにすることを目的とした。

【方法】FAP ATTR Leu55Proの自験例および2家系の報告例と、FAP ATTR Val30Metの自験例の、1)臨床像 (発症年齢, 主要症状, 経過, 予後) および2)病理所見の比較を行った。

【結果】FAP ATTR Leu55Proは、FAP ATTR Val30Metと類似した多発神経炎を主徴とする症候を呈した。発症年齢は有意に若く、各種FAP臨床スコアの進行速度は急速で、平均罹病期間も有意に短かった。また、発症早期から組織に多量のアミロイド沈着を認めた。過去の*In vitro*での解析により、Leu55Pro型TTRは野生型TTRやVal30Met型TTRと比較して、四量体構造が極めて不安定で生理的条件下においてより容易にアミロイド線維を形成することが明らかとなっている。FAP ATTR Leu55Proの自験例および2家系の報告例の急激な臨床経過は、本変異型TTRの高いアミロイド形成能に起因していると考えられた。

【結論】FAP ATTR Leu55Proは、FAP ATTR Val30Metと類似した多発神経炎を主徴とする臨床像を呈するが急速な臨床経過をとるため、速やかに診断・治療を行う必要がある。

P-108-8

遺伝性ニューロパチー治療を企図した肝臓特異的 siRNA デリバリーシステムの構築

¹熊本大学 大学院生命科学研究所 製剤設計学分野, ²日本学術振興会, ³熊本大学医学部 附属病棟 薬剤部, ⁴熊本大学 大学院生命科学研究所 神経内科学分野, ⁵熊本大学博士課程 教育リサーチングプログラム「グローバルな健康生命科学バイオ育成プログラム HIGH」

○林 祐也^{1,2}, 東 大志¹, 城野博史³, 安東由喜雄⁴, 安東高俊⁵

【目的】家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP)は、肝臓から産生されるトランスサイレチン (TTR) の変異体が組織沈着アミロイドの原因となり、諸臓器に障害を引き起こす遺伝性ニューロパチーであり、肝移植に代わる新規治療法の開発が望まれている。我々はこれまで、*α*-シクロデキストリンとデンドリマーとの結合体にラクトースを導入したラクトシル化デンドリマー / *α*-シクロデキストリン結合体 (Lac-*α*-CDB)が、肝臓特異的siRNAキャリアとして有用であることを報告した。本研究では、Lac-*α*-CDB/siRNA複合体の安定性ならびに肝臓特異性の向上を企図して、PEG修飾Lac-*α*-CDB (PEG-Lac)を新規に調製し、FAP治療を企図した肝臓特異的siRNAキャリアとしての有用性を評価した。

【方法】本検討ではTTRに相補的配列を有するsiRNA (siTTR)を用いた、ヒト肝がん細胞由来HepG2細胞 (アシアロ糖タンパク質受容体 (AspR(+)))におけるPEG-Lac/siTTR複合体のTTR産生抑制効果は、リアルタイムPCR法およびウエスタンブロッティングにより評価した。PEG-Lac/Alexa-siRNA複合体の細胞内取り込みは、フローサイトメトリーにより評価した。さらに、PEG-Lac/siTTR複合体をマウス尾静脈内投与後の血液生化学検査値および肝臓内TTR mRNAレベルを測定した。

【結果】HepG2細胞において、PEG-Lac/siTTR複合体は、有意なTTR mRNAおよびタンパク質産生抑制効果を示した。PEG-Lac/Alexa-siRNA複合体の細胞内取り込みは、AspR競合阻害剤およびスクロースの添加により低下したことから、AspR介在性エンドサイトーシスの関与が示唆され、また、血清存在下において維持された。マウス尾静脈内投与後、PEG-Lac/siTTR複合体は、血液生化学検査値に大きな影響を与えることなく、Lac-*α*-CDB/siTTR複合体よりも低投与量において、肝臓内TTR mRNAレベルを有意に低下させた。

【結論】PEG-LacはFAP治療を企図した肝臓特異的siRNAキャリアとして有用であることが示唆された。

P-109-1

重症筋無力症におけるBリンパ球サブセットとCD4+CD25 high (regulatory T) 細胞の検討

埼玉医科大学総合医療センター 神経内科

○久保田昭洋, 田中 覚, 古谷真由美, 宮内敦生, 石塚慶太, 鈴木理人, 齋藤あかね, 原 渉, 田島孝士, 成川真也, 小島美紀, 伊崎祥子, 吉田典史, 王子 聡, 深浦彦彰, 野村恭一

【背景】近年、Bリンパ球にもサイトカインなどを介した免疫抑制機能があることが明らかとなった。当科ではBリンパ球の分化過程よりリンパ球サブセットの検討を追加している。MGは自己抗体関連疾患であり、Bリンパ球分化過程がメカニズムに関連するとともにBリンパ球サブセットの一つであるRegulatory T細胞 (T reg) もMGの病態への関与が伺われている。

【目的】MG患者において、早期発症(E), 晩期発症(L), 胸腺腫合併(T)のE, L, T分類し、T regとBリンパ球サブセットの関係を明らかにしMGの病態を解明する。

【対象・方法】当科を受診したE群18例, L群15例, T群13例のMG患者について検討した (E/Lは50歳未満と以上にて分類)。T reg・Bリンパ球サブセットの測定は我々の既報告に従った。T reg (CD4+ CD25high) とし、さらに、Bリンパ球は、Transitional B (CD19+ CD24high CD38high), Naive B (CD19+ CD27-), Memory B (CD19+ CD27+), Plasmablast (CD19+ CD27+ CD38high CD180-) に分類した。測定は患者より静脈血約2mlを採取し、全血のままリンパ球の表面マーカーを用いて染色した。赤血球を溶血後、BD FACScan Canto 2を用いて、flow cytometry法にて測定した。測定結果は総リンパ球数中の割合 (%) (PBのみBリンパ球数中の割合) であり、T regとBリンパ球サブセットの関係についてE・L・T群それぞれにて検討した。

【結果1】E群のT regとTransitional B, Naive B, Memory Bは正の相関関係を認めた ($r=0.48, 0.67, 0.47$)。一方、Plasmablastの相関を認めなかった。2) L・T群のT regとBリンパ球の各サブセットとに相関を認めなかった。

【結論】MGにおいてT regとBリンパ球サブセットの測定結果をE, L, T群の群別に比較検討した。E群 MGにおいてはT regとBリンパ球の分化と相関が示され、発症メカニズムとの関連が示唆された。一方、L・T群ではT regによるBリンパ球分化への影響は確認できなかった。

P-109-2

抗Lrp4抗体による重症筋無力症の動物モデル作製と病態機序の解明

東京都健康長寿医療センター 老年病態研究チーム
○森 秀一, 越 勝男, 村瀬尚哉, 重本和宏

【目的】近年, 抗AChR抗体および抗MuSK抗体の両方が陰性である重症筋無力症患者の血中に抗Lrp4抗体が存在すると報告されてきている。しかし, 従来から重症筋無力症患者の血中には様々な抗原分子に対する自己抗体が存在すると報告されており, その病原性についてエビデンスが乏しいものが多い。本研究では抗Lrp4抗体の病原性を明らかにするため, 自己抗体産生による重症筋無力症の動物モデルを作製し, その病態を解析した。

【方法】補体欠損マウス (A/J, n=5) にLrp4タンパクを抗原として免疫注射した。3回免疫後に反復神経刺激による筋電図を測定し, 筋を採取して神経筋シナプスの形態解析を行った。また, Lrp4免疫マウスの血清をC2C12筋管細胞の培養系に添加し, AChRの凝集, MuSKのリン酸化レベルを解析した。

【結果】Lrp4を免疫したマウスは軽度で体重が減少し, さらに2匹のマウスにおいて, 重症筋無力症患者に特徴的な筋活動電位の漸減反応 (10%以上の減衰率) が認められた。神経筋シナプスの形態解析では, 筋電図で認められた刺激伝達能の低下に寄与していると考えられるシナプス後膜のAChR凝集の消失が観察された。またin vitro解析では, Lrp4免疫マウスの血清はagrinによるMuSKのリン酸化を抑制し, AChR凝集の形成を抑制した。

【結論】動物モデルの結果から, 抗Lrp4抗体が病原性自己抗体である可能性が示されたが, そのエビデンスの確立にはさらなる検証が必要である。また, 補体欠損マウスで発症したことから, 抗Lrp4抗体による重症筋無力症の発症には補体の活性化は必ずしも必要ではなく, 自己抗体を介したMuSKの機能抑制が疾患モデルマウスの発症機序に関与していると考えられた。

P-109-3

受動免疫モデルマウス神経筋接合部におけるMuSK抗体の短期的作用

¹東邦大学医療センター 佐倉病院 神経内科, ²東京都健康長寿医療センター 研究所 老年病研究チーム 運動器医学
○岸 雅彦¹, 森 秀一², 久保幸穂², 榎原隆次¹, 露崎洋平¹, 館野冬樹¹, 重本和宏²

【目的】MuSK抗体陽性重症筋無力症(MuSK-MG)のモデルマウスの報告はすでにいくつもあり, 近年Lrp4抗体の神経筋接合部障害を証明したマウスでは, 同抗体の前及び後シナプスへの作用が示された。MuSK抗体には, 血漿交換による急速な症状の改善から, シナプスの形態的变化を介しない機能的障害作用が推定されるが, これを証明できるモデルはない。我々はMuSK抗体の短期的な神経筋接合部への作用を評価する実験系の確立を目指している。【方法】12~16週令雌B6マウス(各3匹)にMuSK-MG患者及び正常ヒト(対照) IgGを60mg iv とし, 24~48時間後に簡便型ガラス管微小電極法を用いた神経横隔膜標本のシナプス機能評価を行った。IgG効果減弱予防の為, 細胞外液である電解質液にも投与と同様のIgGを添加し, 微小終板電位(mepp)・終板電位(epp)測定後, 細胞外液をIgG freeの電解質液に交換(washout)して再測定を行った。【結果】MuSK-MG患者IgGを用いた標本では, mepp振幅は0.97mV (対照1.09mV)と低下し, Quantal Content(QC)も21.9 (対照27.6)と低下が見られたが, 細胞外液washoutにて正常化した (washout後QC: 27.7, 対照QC: 27.3)。従来報告(Viegasら)ではmepp振幅は低下するがQCは変化しないとされているが, 外液に通常の電解質液を用いた為にQC低下が検出されなかった可能性がある。しかし, 我々のデータでは, 正常IgGをiv&細胞外液添加した標本でもwashoutによりmepp振幅1.09mV ⇒ 1.25mVといった変化があり, MuSK抗体では延長すると考えられている時定数(τ 時間)がeppにて短縮していた。MuSK抗体の前シナプスへの作用が認められる実験動物の場合は, シナプス後部の形態的变化に伴う二次的な作用によるQC低下と考察されており, MuSKが前シナプスへ与えている何らかのフィードバックを, MuSK抗体が機能的に阻害していることを証明する手段として当実験系を考案したが, 手法の再検討を要する。

P-109-4

遺伝子発現と免疫組織学的解析による炎症性筋疾患の分類の試み

名古屋大学大学院神経内科学
○野田智子, 野田成哉, 前嶋伸哉, 中西浩隆, 木村正剛, 飯島正博, 小池春樹, 祖父江元

【目的】炎症性筋疾患のうち多発筋炎 (polymyositis, PM) は筋組織を標的とした細胞性免疫の関与が推定されるのに対し, 皮膚筋炎 (dermatomyositis, DM) には液性免疫の重要性が指摘されている。さらに近年は悪性腫瘍関連筋炎 (cancer-associated myositis, CAM) の概念も形成されつつある。生検凍結筋組織を用い, 遺伝子発現, 免疫組織学的解析から各重症型の特徴を解析する。

【方法】炎症性筋疾患を悪性腫瘍の合併のないPMとDM, CAMの3群に分類し, 筋組織における病理学的変化がないものをコントロールとした。まずPM, DM, CAM各3例とコントロール5例でマイクロアレイによる遺伝子発現解析を行った。特徴的な発現がみられた遺伝子の中から病態候補遺伝子, 炎症関連遺伝子を中心に抽出 (MHC class-I, -II, CD8, 細胞接着因子) し, 多数例 (PM14例, DM13例, CAM25例, コントロール10例) で免疫組織学的に検証を行った。

【結果】マイクロアレイによるクラスタリング解析では, PMとコントロールは特異的なプロファイルを有したが, DMとCAMの区別は不可能であった。またfold changeに注目し3群に特異的に発現変動が見られた遺伝子のGO analysisを行うと, PMでは発現上昇群で免疫応答, 白血球活性, 細胞接着等の細胞性免疫を反映する病態が, 発現低下群で筋組織の障害や恒常性異常を反映する病態が抽出された。しかしDM, CAMでは有意な病態は抽出されなかった。多数例での免疫組織染色では, 遺伝子発現解析と同様の蛋白発現レベルが確認され, PMでは炎症関連因子や接着因子がDM, CAMより亢進していた。一方DMとCAMは発現, 分布ともに類似し, 区分は困難であった。

【結論】PMに特異的な高度の炎症反応が確認され, 細胞性免疫主体の自己免疫機序の関与が示された。DMとCAMは遺伝子発現, 免疫組織学的解析の両者で類似し, 液性免疫の関与する病態が推測された。

P-109-5

筋炎における血清中のフェリチン値とsIL2値の病勢マーカーとしての意義についての検討

東京大学医学部附属病院
○羽尾暁人, 清水 潤, 肥田あゆみ, 柴田頌太, 辻 省次

【目的】筋炎はさまざまな背景と合併症を伴う多様性のある疾患である。近年, 血清フェリチン値(Fer)が, 重症間質性肺炎を伴う皮膚筋炎(DM)の病勢マーカーとして注目されている。一方, 筋炎の中には活性化リンパ球のマーカーであるsIL2値の上昇例が経験されるが, どのようなタイプの筋炎で上昇するか, 病勢を反映するのかは知られていない。多様性のある筋炎群で, 血清中のフェリチン値とsIL2値の病勢マーカーとしての意義を検討した。【方法】筋生検で診断確定した筋炎連続症例28例を用い, 治療開始時にFer値を測定した23例, sIL2値を測定した21例の臨床病理像を解析した。【結果】Fer値は, 全体で860±1365 ng/ml, 間質性肺炎 (IP) 例で922±925 ng/ml, 非合併例で833±1545 ng/mlで差はなく, 重症IP例で1542, 2440 ng/mlと著増していた。また, IPを伴わない治療抵抗性で死亡した壊死性筋症1例で1892 ng/mlと著増していた。その他, 皮膚筋炎で高値(1417±1988 ng/ml)を認める傾向にあった。sIL2値は, 分類不能3例を除く解析では, 全体:1221±907 U/ml, 皮膚筋炎4例:866±612 U/ml, 壊死性筋症4例:524±142 U/ml, 封入体筋炎2例:509±74 U/ml, 膠原病6例:1576±925 U/ml, 癌合併2例:2674±339 U/mlであった。経過観察を行った5例では, 全例で治療により低下 (前値:1594±196 U/ml, 後値:578±422 U/ml) を認めた。【結語】Fer値は, 既報告どおり重症IP例で著増していたが, IP非合併でも高値例が存在し, IP重症化以外の病態との関与の可能性もある。sIL2値は, 筋炎の臨床病理分類ごとに値が異なる傾向があり, 背景病態との関連解析, 治療マーカーとしての意義について症例を増やしての解析が必要である。

P-109-6

CD8陽性リンパ球非壊死筋線維侵入像を認める症例の診断におけるp62免疫染色の有用性

¹国立国際医療研究センター 神経内科, ²東大病院 神経内科, ³虎の門病院 神経内科
○池永知智子¹, 肥田あゆみ², 前田明子³, 辻 省次², 清水 潤²

【目的】封入体筋炎 (IBM) 筋のp62免疫染色性は緑取り空胞 (RV) に一致して確認出来るほか, RVを有さない筋線維にも認め, IBMの筋変性の初期像をみている可能性がある。非壊死筋線維に対するCD8陽性リンパ球侵入像 (CD8侵入像) は多発筋炎 (PM) とIBMに特徴的な病理像だが, 時に遠位筋にも筋力低下を認めながらRVを持たない例を経験し, IBMとの鑑別から治療適応に苦慮する。

【方法】連続771症例の筋炎からCD8侵入像を認めた77例について (IBMの臨床診断基準を参考として) 筋力分布より近位障害型: 近位型, 遠位障害型かつIBM基準非合致 (FF<Deltoid, Quad<ilio): 遠位IBM型, 遠位障害型かつIBM基準非合致: その他遠位型, に分類し, p62染色性を含む筋病理所見と治療反応性の関連を検討した。

【結果】77例は近位型24例, 遠位IBM型47例, その他遠位型6例であった。p62陽性/RVは近位型で6/4, 遠位IBM型で43/40, その他遠位型0/0であった。近位型で治療経過を確認出来た16例中p62陰性は13例で, そのうち11例で筋力は回復, p62陽性3例中で改善を認めなかった。遠位IBM型で治療経過を確認出来た29例中病状が進行したものは16例, 現状維持9例, 筋力が回復したものは4例であった。回復4例中2例はp62陰性であった。その他遠位型は全例p62陰性で治療経過確認出来た5例中3例で回復を認め, 2例では現状維持にとどまった。

【結論】近位型にもp62陽性例が存在し治療反応性は不良であった。遠位IBM型であってもp62陰性例は治療が奏功する可能性がある。その他遠位型はp62陰性で治療反応性が含まれる。p62の染色性は, 筋力分布と独立した因子として治療反応性を予測する指標となる可能性がある。

P-109-7

抗アクチビン受容体II型抗体Bimagrumab単回投与時の筋量増加効果

¹ノバルティス ファーマ(株) 探索開発部, ²ノバルティス ファーマ(株) 臨床研究第三部
○山口正之¹, 田中ゆきな¹, 稲村達海², 小林 潔¹

【目的】日本人若年健康被験者を対象に新規抗アクチビン受容体II型 (ActRII) 抗体Bimagrumab (BYM338) の忍容性, 安全性, 薬力学的効果, 及び薬物動態を検討する。

【方法】BYM338は, ActRIIに対して競合的に結合する完全ヒトモノクローナル抗体であり, 骨格筋量の増加を抑制的に制御する内因性リガンド (マイオスタチン等) より高い親和性を示す。被験者 (計24名) を4つの群 (3 mg/kg, 10 mg/kg, 30 mg/kg, プラセボ) にランダム化し, 二重盲検下BYM338またはプラセボ (2時間点滴静注) を単回投与した。

【結果】日本人健康被験者に投与したBYM338の忍容性は, すべての用量で良好であった。重篤な有害事象及び高度の有害事象は報告されなかった。高頻度に報告され, 関連性が疑われた有害事象は, ざ瘡及び筋線維痛であった。薬力学的効果はMRIで測定した大腿四頭筋量 (TMV) のベスラインからの変化量を指標として評価した。BYM338投与2週間後にTMVの変化量はすべての用量群で4%増加した。4週間後は3 mg/kg群で3.4%, 10 mg/kg群で4%, 30 mg/kg群で4.7%増加した。10週間後まで10 mg/kg群及び30 mg/kg群のTMV増加は持続した。

BYM338の薬物動態は標的介在性の消失を示した。単回投与時の最高血清中濃度は投与量に比例するが, 総曝露量は非線形であった。

日本人健康被験者におけるBYM338のPKPDプロファイルは, 外国人での臨床薬理試験で得られた結果と同様であった。【結論】日本人においてBYM338の忍容性は良好であり, 筋量の増加が確認された。BYM338は外国で封入体筋炎患者を対象とした単回投与試験で有用性が示唆されている。現在国際共同第II/III相試験 (CBYM338B2203試験) が実施中である。

P-109-8

筋線維におけるHLA-I, MHC-II 抗原の発現量と臨床検査所見との関連

金沢大学大学院脳老化・神経病態学

○中村桂子, 坂井健二, 佐村木美晴, 浜口 毅, 岩佐和夫, 山田正仁

【目的】筋線維の細胞膜上のヒト白血球型抗原クラスI (HLA-I)および主要組織適合遺伝子複合体クラスII (MHC-II)抗原の発現量と臨床検査所見との関連を明らかにする。

【方法】2008年4月から2013年3月までに筋生検を行った連続症例を対象とした。HLA-I 抗原, MHC-II 抗原に対する免疫染色にて筋細胞膜における発現量を半定量的に評価し, 発現を認めない場合を0, 筋線維総数の10%未満を1+, 10-50%を2+, 50-90%を3+, 90%以上を4+とした。また, 壊死・再生の程度について, 軽度, 中等度および高度に分類した。臨床検査項目は, 筋生検入院時の血清CK, 赤沈値, 血清LDH, 血清CRP, 筋MRIにおけるSTIR高信号の有無を用い, HLA-I 抗原, MHC-II 抗原の発現量との関連を検討した。

【結果】筋生検が施行された症例は45例であった。臨床診断は, 炎症性ミオパシーが14例 (炎症性ミオパシー群: 多発筋炎7例, 皮肉筋炎2例, 封入体筋炎5例), その他のミオパシー (非炎症性ミオパシー群) が16例, ミオパシー以外の疾患 (末梢神経疾患など) が15例であった。全症例では, HLA-I 抗原の発現は, [0]11例, [1+]8例, [2+]6例, [3+]9例, [4+]11例, MHC-II 抗原の発現は, [0]27例, [1+]11例, [2+]3例, [3+]0例, [4+]4例であった。各抗原の発現量は, 炎症性ミオパシー群では非炎症性ミオパシー群と比較して有意な増加が認められた (HLA-I 抗原, $p<0.001$; MHC-II 抗原, $p=0.001$)。炎症性ミオパシーでは, MHC-II 抗原と血清CKとの間に有意な相関が認められたが ($p=0.01$), 壊死・再生の程度とHLA-I, MHC-II および臨床検査項目との間に相関はなかった。非炎症性ミオパシーの検討では, HLA-I 抗原, MHC-II 抗原といずれの臨床検査項目との間にも有意な相関は認められなかった。

【結論】炎症性ミオパシーにおいて, 血清CKはMHC-II 抗原の発現量と関連している。

P-110-1

壊死性筋症の臨床像に関する検討

¹東京大学神経内科, ²防衛医科大学校病院 神経・抗加齢血管内科, ³京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学

○角谷真人^{1,2}, 坂田あゆみ¹, 前田明子¹, 細野祐司³, 中嶋 蘭³, 三森経世³, 辻 省次¹, 清水 潤¹

【目的】壊死性筋症は, 筋病理組織で多数の壊死再生線維を認めるにも関わらず炎症細胞浸潤に乏しいという特徴的な病理所見で定義される病態である。臨床的には, 抗signal recognition particle (SRP)抗体が陽性となる例, 悪性腫瘍に伴う例, スタチン投与後の発症例等が知られる。しかし, 壊死性筋症の詳細な臨床的背景や頻度については充分知られていない。筋炎を疑い生検をおこなった連続症例を用い, 壊死性筋症の臨床像を後方視的に検討した。【方法】2001年から2013年に病理診断を行った筋炎613例を対象として, 病理学的に壊死性筋症に合致する例を抽出し, 筋炎の診断前後3年以内の悪性腫瘍合併の有無, スタチンの内服既往を含め, その臨床像を確認した。抗SRP抗体に関しては, RNA免疫沈降法とSRP54のリコンビタンタンパクを用いたドットプロット法を併用し測定した。【結果】613例中, 壊死性筋症は48例 (全体の7.8%, 25-79歳, 平均58±14歳, 男性14:女性34) 存在し, うち抗SRP抗体陽性例が34例 (70%), 陰性例が14例であり, 男性では陽性例が多い傾向があった。抗SRP抗体は, RNA免疫沈降法でのみ検出される例が4例存在した。悪性腫瘍合併例は10例 (21%, 全例女性) 存在し, うち7例が抗SRP抗体陰性であり, 抗SRP抗体陰性例の50%を占めた。スタチン内服既往例は8例認められたが, いずれの症例も抗SRP抗体陽性または悪性腫瘍を合併していた (抗SRP抗体陽性6例, 悪性腫瘍合併3例)。壊死性筋症のうち, 抗SRP抗体陰性・悪性腫瘍非合併・スタチン内服既往のない症例が7例 (15%) 存在した。【結論】壊死性筋症の臨床像としては, 抗SRP抗体陽性筋症が最も多くを占めるが, その全体像の把握には, 悪性腫瘍合併やスタチン関連, 及びそれ以外の病態の存在も念頭におき検討を行う必要がある。

P-110-2

抗SRP抗体陽性筋症2症例における臨床病理学的検討

昭和大学藤が丘病院 脳神経内科

○坂谷一宏, 飯塚奈都子, 岩波弘明, 大中洋平, 清水裕樹, 杉江正行, 神谷雄己, 市川博雄

【背景・目的】抗SRP抗体陽性筋症は1986年に同抗体が同定されて以降, 報告例が蓄積しつつある。一般的には亜急性に重症型の筋障害を呈するとされるが, 緩徐進行例も散見される。今回われわれは自施設で経験した抗SRP抗体陽性筋症の臨床病理学的特徴について検討した。【対象・方法】当院で経験した抗SRP抗体陽性筋症の2症例 (症例1:79歳女性, 症例2:65歳男性) を対象に, 1.臨床像, 2.血液検査所見, 3.電気生理学的所見, 4.画像所見, 5.筋病理所見を検討した。【結果】1.症例1は79歳時に発症し, 数か月という亜急性の経過を示した一方, 症例2は53歳時に発症し, 12年という慢性の経過を示し, 初期診断はそれぞれ多発筋炎, 肢帯型筋ジストロフィーであった。筋力低下はいずれも近位筋優位であったが, 肢萎縮は症例1では近位筋優位であり症例2では比較的大腿部に限局していた。2.血清CK値のピークはそれぞれ2319, 4846 U/lであった。3.筋電図ではいずれも近位筋優位に筋原性所見を認めたが, 安静時自発電位は症例1ではびまん性に, 症例2では近位筋にのみみられた。4.骨格筋MRIにおける高信号病変を, 症例1では骨盤底筋群に, 症例2では大腿部内側に最も強く認めた。5.筋生検はいずれも大腿直筋から行い, 両者とも筋線維径の大小不同, 壊死・再生線維が豊富にみられた。また症例1では筋内鞘および筋周膜への炎症細胞浸潤は軽度であり, 非壊死筋線維へのMHC-class I 抗原を局所的に認めた。一方, 症例2では炎症細胞浸潤はなく非壊死筋線維へのMHC-class I 抗原の発現亢進を認めた。【結論】既報告にもあるように, 抗SRP抗体陽性筋症の自験2例においても臨床病理像は一様ではなく, 進行性筋ジストロフィーとの鑑別にも十分な注意が必要であることが示唆された。

P-110-3

Mitochondrial myopathy with episodic hyper-CK-emia の病態解明と治療法の確立

鹿児島大学病院 神経内科, ²鹿児島大学医学部保健学科 基礎理学療法学

○岡本裕嗣¹, 野妻智嗣¹, 袁 軍輝¹, 吉村明子¹, 橋口昭大¹, 渡邊 修¹, 樋口逸郎², 高嶋 博¹

【目的】我々は, 薬剤投与や感染を契機に嚥下障害や呼吸障害をきたし, 重症筋無力症や, 筋炎との鑑別を要する発作性高CK血症を有するミトコンドリアミオパシー (mitochondrial myopathy with episodic hyper-CK-emia: MIMCEK) を報告してきた。本症の発症機序や病態について不明の点が多い。本研究では, 同疾患の病態解明を目指すことと共に, L-アルギニン治療の効果についても検討する。

【方法】MIMCEKにmtDNAの欠失が関与している可能性を考え, 次世代シーケンサー (Miseqillumina) を用いてmtDNAの欠失の有無についてMIMCEK6名を含めた53例のミトコンドリアミオパシーについて検討した。欠失の程度はread depthを参考に感度をあげ, 低い頻度の欠失も評価するようにした。また電子顕微鏡による病理学的な評価も加えた。治療としてはMELASの治療で用いられているL-アルギニン注1回5ml/kg投与とのべ3人のMIMCEK症例の急性期に行った。【結果・結論】低い頻度の欠失も含めると, 45%の症例にmtDNAの欠失を認めた。しかし, MIMCEKの全例でmtDNA欠失を認めるわけではなく, 主原因とは考えられなかった。また興味あることに, L-アルギニン治療はMIMCEKの急性期に著効し, その効果の発現も非常に早かった。発症の仕方, 治療への反応性などからMIMCEKの病態に血管性機序が深くかかわっていることが予測できた。この結果は他のミトコンドリア病の筋症状の治療法確立の手がかりになる可能性がある。

P-110-4

ネックレス状のcytoplasmic bodyはHMERFの診断に有用なマーカーである

¹国立精神・神経医療研究センター トランスレーショナル・メディカルセンター (TMC) 臨床開発部, ²国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 疾病研究

○漆葉章典^{1,2}, 林由起子^{2,3}, 野口 悟^{1,2}, 桒中征哉^{1,2}, 西野一三^{1,2}

【背景】Hereditary myopathy with early respiratory failure (HMERF) は病初期から重度の呼吸障害を呈する遺伝性筋疾患で, 筋病理学的には筋原線維性ミオパシー (MF) に分類される。TitinのA帯領域をコードするTTN exon 343 (ENST00000589042) 内の変異を原因とする。HMERF患者は当初, 欧州の限られた地域から報告されていたが, 近年本邦を含む各国から報告がある。

【目的】1) 国立精神・神経医療研究センター MF cohort においてHMERF患者を同定する。2) HMERFの筋病理学的特徴を明らかにする。

【方法】国立精神・神経医療研究センター凍結生検筋レポジトリーに登録され, MFと筋病理診断された187例 (175家系) を対象にTTN exon 343をスクリーニングし, HMERF症例の筋病理標本を再評価した。

【結果】175家系中14家系 (8%)・17例にTTN exon 343内の変異を認め, HMERFと診断した。HMERF症例では, 筋線維の大小不同や筋原線維網の乱れ, cytoplasmic body (CB), 線取り空隙といったMFに一般的に見られる筋病理所見に加え, ネックレス状に配列したCBが17例中14例 (82%) に認められた。このネックレス状のCBはMF症例187例中15例に観察され, そのうち14例 (93%) がHMERFであった。

【結論】HMERFを呈する14家系を同定した。ネックレス状のCBはHMERFの病理診断に有用であると考えられる。

P-110-5

dysferlinopathy患者における呼吸機能, 心機能の検討

¹大阪市立総合医療センター 神経内科, ²国立精神・神経医療研究センター病院

神経内科, ³国立精神・神経医療研究センター病院 臨床検査部, ⁴国立精神・神経医療研究センター病院 総合内科, ⁵国立精神・神経医療研究センター神経研究所 疾病研究第一部, ⁶東京医科大学 神経生理学, ⁷仙台西多賀病院 神経内科, ⁸東北大学医学部 神経内科

○西川敦子^{1,2}, 森まどか², 大矢 寧², 斉藤祐子³, 瀬川和彦⁴, 林由起子^{5,6}, 高橋俊明⁷, 青木正志⁸, 西野一三³, 村田美穂²

【目的】dysferlinopathy患者における呼吸機能と心機能の検討。【方法】1979年7月~2013年9月に受診し, 免疫組織化学もしくは遺伝子検査にて確定診断したdysferlinopathy患者46名 (男性24名, 女性22名) についてカルテ調査を行った。年齢42.3±14.4歳 (20-79歳), 発症年齢22.5±7.5歳 (10-46歳), 罹病期間19.8±12.2年 (3.5-54年), 臨床病型は三好型遠位型ミオパシー 25名, 肢帯型筋ジストロフィー2B 21名, CK値3667±3019IU/l (94-1459IU/l), 歩行不能11名であった。3名が死亡し, 2名 (罹病期間39年/46年) が剖検されていた。呼吸機能 (% forced vital capacity; %FVC), 心機能 (心エコー, ejection fraction; EF) と性別, 発症年齢, 罹病期間, 臨床病型, CK値, 歩行障害との関連について, 長期経過2割検例で横隔膜, 心筋を含めた組織学的変化についての検討を行った。【結果】% FVC 45名, 心エコー 22名で検討が可能であった。9名に呼吸機能低下 (%FVC<80) を認め, うち4名 (男性3名, 女性1名) で人工呼吸器を使用していた。%FVCは, 発症15年以上, CK正常, 歩行不能群で有意に低下した。心エコーでは, EF低下は %FVC<80の1名にごく軽度のみで, 5名に軽度の弁膜症を認めた。%FVCを含め, EFと有意に相関する因子はなかった。剖検2例の%FVCは39.5%/28.9%, EFは60%/48%であった。組織学的にはいずれも近位筋>手指遠位筋>横隔膜の順で障害が強く, 心筋障害はごく軽微だった。【結論】長期経過, 歩行不能のdysferlinopathy患者では呼吸機能障害を呈する可能性がある。心機能は呼吸機能に比して保たれる傾向がある。

P-110-6

DMRVの骨格筋量変化—骨格筋画像データベース登録症例を用いた検討

¹鈴鹿病院 神経内科, ²横浜労災病院, ³国立精神神経医療研究センター
 ○久留 聡¹, 中山貴博², 小牧宏文³

【目的】IBIC-NMDは本邦初の骨格筋画像のデータベースであり、全国の施設から症例を集積している。現時点で255例のさまざまなミオパシー症例が登録されている。今回は本データベースに登録された緑取り空砲を伴う遠位型ミオパシー(DMRV)症例のCT画像及び臨床情報を用いて骨格筋量の経時変化について検討を行った。【方法】対象は遺伝子診断により確定したDMRV15例(男性8例, 女性7例, 撮影時年齢21~80歳, 罹病期間3~44年)である。GNE遺伝子変異はkinaseドメインホモ障害群(K群11例), kinase/epimerase複合ヘテロ障害群(E/K群3例), epimeraseホモ障害群(E群1例)であった。骨格筋CT画像の大腸中部レベルのスライス画像ソフト(ImageJTM)に取り込み、CT値のヒストグラムを作成し、既報告通りの方法で% MVI値を求めた。【結果】発症早期から中期においては大腿伸筋群が保たれ、屈筋群が強く障害される特徴的な所見が見られ、ヒストグラムはきれいな二峰性を呈した。さらなる疾患の進行とともに大腿伸筋群も徐々に障害され最末期にはほとんどすべての筋が脂肪置換された。罹病期間と% MVIの関係を見ると、E/K群はK群に比して経過が緩徐である傾向がみられた。K群において骨格筋量(% MVI)は指数関数的な減衰を示した。女性の方が男性に比べ進行が速い傾向がみられた。【結論】これまで、DMRVの筋画像研究は、おもに罹患筋の分布パターンを調べる定性的なものであったが、われわれが提唱する定量的指標を用いることにより、進行様式や進行速度のおおまかな推定が可能であると考えられた。

P-110-7

遺伝学的解析により診断確定した遺伝性筋疾患家系におけるLaing遠位型ミオパシー

¹神戸大学大学院医学研究科 神経内科学/分子脳科学分野, ²北播磨総合医療センター 神経内科, ³北京大学第一病院 小児科, ⁴東京大学新領域創成科学研究科 ゲノム制御医学分野 ○小田哲也^{1,2}, 小林千浩¹, 熊 暉³, 佐竹 渉¹, 鈴木 稜⁴, 菅野純夫¹, 戸田達史¹

【目的】常染色体優性遺伝形式をとる筋疾患を有し、5世代にわたる一家系について、原因遺伝子の同定を目的とし遺伝学的解析を行っている。罹患者は幼児期に足趾背屈障害・下垂足で発症し、下肢優位の四肢筋力低下、下腿後面筋の仮性肥大、登攀性起立を認める。翼状肩甲、罹患者の一部に重度側彎症を伴い、緩徐進行性の経過とする。進行期には杖歩行や介助歩行となる。顔面筋罹患はなく、重度の心機能障害や呼吸障害は認めない。血清CK値は正常(86-171 IU/L)だが、電気生理学的検査で筋原性変化を認める。【方法】罹患者8名、非罹患者10名の末梢白血球由来のDNAを用い、アフィメトリクス社の500K SNPアレイを用いてSNPタイピングを行った。このSNPデータをもとに、連鎖解析用プログラムであるSNP Hitlink(BMC Bioinformatics 2009)を用い、merlinプログラムによる多点パラメトリック連鎖解析を行い、LODスコア1.6以上の候補領域を探索した。さらに罹患者4名で次世代シーケンサーを用いたexome解析を行い、候補領域内の新規変異を検索した。また、候補領域のハプロタイプ解析を行った。【結果】常染色体優性遺伝形式をとる小児期発症の筋疾患を疑い、LGMD1B(LMNA), LGMD1C(CAV3)について遺伝子変異検索を行い変異を認めなかったことは、一昨年の本大会で報告した。連鎖解析でChr1, Chr14, Chr15, Chr17にLODスコア陽性領域(約21Mb)を検出し、exome解析でChr14にMYH7遺伝子の既知の3塩基欠失(p.K1617del)を同定した。この欠失は家系内でのde novo変異であることが推定された。【結論】MYH7遺伝子はLaing型遠位型ミオパシーの原因であることが知られている。本家系では遠位筋障害に加え、近位筋障害や側彎症を早期から伴う。同欠失を有する既報告の家系と比較し、より重症と考えられた。de novo変異の場合、連鎖解析に健常人を含めると、連鎖が消えてしまう場合もある。

P-110-8

アジア初の声帯および咽頭麻痺を伴う遠位型ミオパシー (VCPDM)の1家系に関する検討

¹熊本大学大学院神経内科学分野, ²国立病院機構熊本再春荘病院神経内科, ³国立病院機構熊本南病院神経内科
 ○西上 朋¹, 山下 賢¹, 俵 望¹, 森 麗¹, 西田泰斗², 内野克尚¹, 永利聡仁^{1,3}, 栗崎玲一³, 中西俊人¹, 堀 寛子¹, 平原智雄¹, 渡邊聖樹¹, 上山秀嗣¹, 山下太郎¹, 前田 寧¹, 安東由喜雄¹

【目的】声帯および咽頭麻痺を伴う遠位型ミオパシー (MPD2/ VCPDM) は緑取り空砲を伴う慢性進行性の非炎症性ミオパシーであるが、その頻度は極めて稀であり北米とブルガリアに数家系見られるのみである。近年、matrin 3 (MATR3) 遺伝子のミセンス変異がVCPDMの原因であると報告されたが、筋変性をもたらす病態は依然不明である。我々は、MATR3変異を有するアジア初のVCPDM家系を経験した。【方法】MATR3変異を有するアジア初のVCPDM家系姉妹例について、臨床的および放射線学的、電気生理学的特徴を報告する。さらにVCPDM症例から得られた骨格筋組織について、筋病理学的解析を行った。【結果】VCPDMの臨床症状は、姉妹間で発症年齢、初発症状、声帯麻痺や呼吸筋麻痺の有無にばらつきがみられ、姉は運動ニューロン疾患様の症候を呈した。骨格筋MRIでは大腿四頭筋が比較的保存される傾向がみられた。針筋電図検査では筋原性変化および慢性脱神経変化が混在する所見を認めた。筋病理では、姉妹で程度の異なる緑取り空砲を伴う非炎症性ミオパシー所見と神経原性変化を認め、一部の筋核のMATR3の染色性の低下と、筋質内にp62やTAR DNA-binding protein of 43 kDa (TDP-43), ユビキチンの凝集形成がみられた。【結論】筋病理所見より、VCPDMの病態には他の緑取り空砲を伴うミオパシーと同様に、蛋白分解機構や核機能の破綻の関与が示唆された。またMATR3変異は緑取り空砲性のミオパシーのみならず、運動ニューロン疾患を含む多系統蛋白蓄積症の表現型を呈する可能性がある。

P-111-1

内側側頭葉てんかんにおける臨床病理学的研究

¹国立精神・神経医療研究センター病院 臨床検査部, ²筑波大学医療系神経内科
³国立精神・神経医療研究センター病院脳神経外科, ⁴国立精神・神経医療研究センター病院小児神経科, ⁵国立精神・神経医療研究センター病院放射線科, ⁶新潟大学脳研究所病理学分野
 ○塩谷彩子^{1,2}, 齊藤祐子¹, 大槻泰介³, 佐々木征行⁴, 佐藤典子⁵, 柿田明美⁶, 玉岡 晃²

【目的】内側側頭葉てんかんにおける海馬硬化の病理は特徴的であり、CA1優位の神経細胞脱落や、歯状回顆粒細胞の分散(dispersion)を認める。今回海馬硬化を呈した症例の臨床及び病理の相関を検討した。【対象・方法】内側側頭葉てんかんの診断で2000年1月から2013年4月までに外科的治療を施行し、病理学的に海馬硬化と診断された94症例のうち、臨床病理学的に検討可能な77症例を用いた。臨床情報は診療録を元に後方視的に検索した。手術標本はパラフィン包埋切片を作成し、Hematoxylin & eosin染色, Klüver-Barrera染色, Glial Fibrillary Acidic Protein(GFAP)染色, NeuN染色を全症例で施行した。Watson分類に基づき海馬硬化の程度を検討し、歯状回顆粒細胞のdispersionの有無も評価した。【結果】性別は男性32人, 女性45人。てんかん発症時年齢は平均13.4±9.1歳, 手術時の年齢は平均30.2±12.4歳であった。熱性けいれんの既往は50人に認められた。手術切除側は右側38例, 左側39例であった。追跡可能であった71名の術後の発作予後は、Engel分類class I(発作消失)が63人(88.7%)であった。神経病理所見では、Watson分類でgrade Iが1例, grade IIが1例, grade IIIが30例, grade IVが35例, grade Vが10例であった。dispersionは38例に認められた。grade III~Vの症例群間でてんかん発症年齢, 内服数はほぼ同一であった。手術時16歳以上の症例でgradeごとに術前後での高次機能を評価したところ, grade III~Vの症例群で不変ないし改善し, grade III, IVの症例でより改善傾向を示した。【考察・結論】適切な症例選択により術後の発作抑制及び高次機能改善が期待される。またgradeの低い症例では、術後の改善がより望まれる可能性がある。

P-111-2

良性家族性新生児てんかんを来す変異K⁺チャネルの機能障害とチャネル蛋白発現の検討

¹福島医科大学病院医学部神経内科学講座, ²福岡大学医学部小児科
 ○杉浦嘉泰¹, 井原由紀子², 石井敦士², 宇川義一¹, 廣瀬伸一²

【目的】昨年の本学会で、良性家族性新生児てんかん (benign familiar neonatal epilepsy; BFNE) の2家系で同定された電位依存性K⁺チャネルの新規遺伝子変異R581X KCNQ2とS337Y KCNQ3では、K⁺電流が消失することを報告した。中枢神経では、KCNQ2とKCNQ3はheteromultimerを構成し、神経細胞の興奮を抑制するM電流を形成する。今回BFNEの発症機構解明のために、変異チャネルのheteromultimerでの電気生理学的機能解析と、チャネル蛋白の発現を検討した。【方法】KCNQ2およびKCNQ3各々の野生型(WT), R581X, S337Y変異のcDNAを複製し、KCNQ2/KCNQ3各2μg(WT/WT n=9, R581X/WT n=6, WT/S337Y n=4, WT/null n=7)をHEK293細胞に遺伝子導入した。各細胞についてパッチクランプ法によりK⁺電流を記録した。また各細胞で、抗KCNQ2抗体および抗KCNQ3抗体による蛍光免疫染色を行い、チャネル蛋白の発現を検討した。【結果】変異チャネルと野生型の組み合わせ (R581X/WT, WT/S337Y) で、野生型単独発現と同等のK⁺電流を認めた。一方、KCNQ2とKCNQ3野生型の共発現では、変異型あるいは野生型単独発現の約10倍の振幅のK⁺電流を認めた。HEK293細胞の蛍光免疫染色では、これらの発現に差は認めなかった。【考察】変異型ではKCNQ2とKCNQ3の相互作用によるK⁺電流の増幅効果が認められず、正常なM電流が発生しないため膜の興奮性が抑制されず、けいれんを起こすと考えられた。また、KCNQ2とKCNQ3の共発現によるK⁺電流の増幅効果は、チャネル蛋白の膜表面での発現量増加によるものではなく、機能的な増幅効果であることが示唆された。

P-111-3

デジタル脳波のDSAでのred bandが有用であった非けいれん性てんかん重積36例の検討

¹市立豊中病院 神経内科, ²市立豊中病院 リハビリテーション科
 ○中野美佐¹, 東 真吾¹, 川崎裕子¹, 屋嘉恵子¹, 那波一郎¹, 巽千賀夫¹, 森谷真之²

目的: 近年高齢者の非けいれん性てんかん重積 (NCSE) 患者が急増している。その脳波の判読は容易ではなく、病態及び経過の把握が臨床的にも脳波上でも判読しにくいことが多い。今回日本光電のデジタル脳波計の機能であるフーリエ変換により周波数分析を行うdensity spectral arrays(DSA)で発作波を示すred bandをdetectできたNCSE36例において、DSAの有用性を含め、基礎疾患その他について検討した。対象・方法: NCSEの急性期脳波記録中にDSAでred bandを認めた36例を対象とした。男性9人, 女性27人, 平均年齢75.5歳であった。結果: NCSE急性期に見られたred bandは発作の回復とともに幅が薄くなり消滅した。発作の強さにred bandの幅が対応しており、てんかん波がwaxing & waningする形態にred bandの形が対応していた。アジアバム負荷にて発作波が減衰する時red bandも消滅していた。経年的に観察した1例では、red bandを観察することで経過とともに発作がcyclic型から持続型に変化するのを把握できた。基礎疾患として、脳卒中が9人, 癌が8人, 認知症が6人, 橋本病4人などが存在した。合併症は肺炎と尿路感染が13人, 他に深部静脈血栓, 偽膜性腸炎, 胆管炎が1人であった。対象以外で臨床的にNCSEが疑われたが発作の急性期に脳波記録が施行できなかった症例では、red bandは観察することができず、非特異的な徐波しか得られずNCSEの確証を得ることは困難であった。結論: デジタル脳波のDSAでのred bandの観察はNCSEの病態把握に有用であり、NCSEの急性期にred bandをdetectすることで脳波に精細していない医療者においてもNCSEの発見が容易となると思われる。

P-111-4

聴覚誘発脳磁場測定による内側側頭葉てんかんの側方性の推定

¹九州大学大学院医学研究院神経内科学, ²九州大学大学院医学研究院臨床神経生理学, ³九州大学大学院医学研究院脳神経外科, ⁴九州労災病院脳神経外科
○茶谷 裕^{1,2}, 萩原綱一², 緒方勝也², 上原 平¹, 重藤寛史¹, 村上信哉³, 森岡隆人⁴, 吉良潤一¹, 飛松省三²

【目的】内側側頭葉てんかん (mTLE) に対する側頭葉切除術では左右どちらの側頭葉がよりてんかん原性を有しているのかを知ることが重要である。脳磁図 (MEG) は脳深部の活動に関しては感度が低いため、必ずしも側頭葉内側のてんかん性活動が捉えられるとは限らない。一方、誘発磁場活動は側頭葉内側のてんかん性脳活動の有無にかかわらず結果の解析が可能である。またMRIにおいて、てんかん原性側では側頭葉容積が減少していると報告されている。本研究では聴覚誘発脳磁場を用いてmTLEの側方性推定が可能かを検討し、灰白質容積と誘発磁場活動の関連も検討した。【方法】側方性の明らかない海馬硬化症患者16名 (側頭葉切除術により良好な結果を得た13名を含む。海馬硬化側をS群、対側をNS群とした) および健常者 (HC) 16名、306chMEGにて標準抽出率1000Hzで記録。500 Hzトーンバースト刺激を持続時間100 msで1秒毎に片耳に与え、対側耳にはマスキングノイズをかけた。解析では0.3-58 Hzのオフラインフィルタをかけ、刺激対側の側頭部の18センチナで平均化した磁場の二乗平均平方根(RMS)を算出した。またFreesurferを用いて聴覚処理に関係がある脳部位の容積解析を行い、RMSとの関係を調べた。【結果】N100m(50-150msの平均振幅)に3群で有意差を認めなかった。S群のみに刺激後400ms付近 (後期成分) をピークとする反応が見られ、HC群よりも有意に高振幅であった。またS群でNS群に比べて有意に振幅が高かった。容積解析では、S群の海馬と上側頭回の容積が有意に低下していた。N100mとの関連をみると、HC群において海馬容積と高い正の相関がみられたが、S、NS群ではその関係が崩れていた。【結論】聴覚誘発脳磁場の後期成分は海馬硬化側で振幅が高く、てんかん原性側推定に有用である可能性がある。

P-111-5

触覚による痛覚抑制メカニズム：二次体性感覚野・島皮質の関与

¹九州大学病院 臨床神経生理, ²九州大学病院 麻酔科蘇生科
○萩原綱一¹, 早水真理子^{1,2}, 廣永成人¹, 緒方勝也¹, 飛松省三¹

【目的】二次体性感覚野 (S2) と島皮質は、痛覚と触覚の処理に関与していることはよく知られている。最近のfMRI研究ではS2・島皮質の機能マッピングが行われ、痛覚はS2前方・島皮質後方、触覚はS2後方に局在が示唆されている。しかしながら、両者の情報が時間的に近接し情報が混在する場合にどのような相互作用が生じるのかは未だ明らかではない。今回、我々は触覚および痛覚刺激をそれぞれの皮質到達時間を考慮して与え、脳磁図を用いて時間・部位特異的な皮質活動をjittered痛覚ゲーティングを検討した。【方法】健常成人11名を対象として触覚 (Aβ) 刺激および痛覚 (Aδ) 刺激を与え、体性感覚誘発磁場を記録した。まず、痛覚刺激の皮質到達時間を推測するため、右上肢遠位 (手背) 及び近位 (前腕肘部～上腕) の2条件におけるS2・島皮質の誘発反応を記録し(n=3)、伝導速度を求めた。次に、皮質到達が同時ないしは痛覚入力だけが僅かに先行するよう刺激を加え、さらにS2・島皮質内の痛覚の機能局在に特異的な誘発反応の変化を検証した。【結果】痛覚の頂点潜時は遠位条件では140-180 ms、近位条件では110-150 msであり、伝導速度は10-15 m/sと推定された。触覚の伝導速度を50-60 m/sとすると、皮質到達時間の差は約60 msと推定された。そのためゲーティング条件では痛覚刺激を触覚刺激より60 ms先行させて与えた。S2・島皮質内における局在はfMRI研究で示されたように痛覚が触覚より有意に前方に位置し、前者の活動最大点において振幅の低下が認められた。視覚のアナログ尺度により主観的にも痛みが減弱することが示された。(結論) 皮質到達時間および機能局在の違いを基に検討すると、S2・島皮質に特異的な痛み抑制メカニズムが生じることが示唆された。

P-111-6

前補足運動野に対する四連発経頭蓋反復磁気刺激がヒト視覚運動系列学習に与える影響

¹東京大学医学部附属病院神経内科, ²福島県立医科大学神経内科
○清水崇宏¹, 花鳥律子¹, 堤 涼介¹, 代田悠一郎¹, 濱田 雅¹, 田中信行¹, 松田俊一¹, 寺尾安生¹, 宇川義一²

【目的】視覚運動系列学習において前補足運動野は重要な役割を果たすと報告されている。近年、経頭蓋反復磁気刺激法などをを用いた非侵襲的な大脳可塑性誘導により、ヒト運動学習が修飾されることが主に一次運動野において報告されている。今回、我々は新しい経頭蓋反復磁気刺激法である四連発経頭蓋反復磁気刺激 (Quadripulse stimulation; QPS) を用いて、前補足運動野に対する可塑性誘導がヒトの視覚運動系列学習に与える影響を検討した。

【方法】対象は健常人16名。QPSは5秒間隔で4発の単相性刺激をバースト状に繰り返す反復磁気刺激法であり、一次運動野において刺激間隔5ms (QPS-5) でLTP様効果、50ms (QPS-50) でLTD様効果をもたらすと報告されている。左前補足運動野に対して30分間のQPSを与えた後、Hikosakaらが報告した視覚運動系列学習課題である2x10 課題を施行した。学習の正確性の指標としてエラー回数、パフォーマンス速度の指標としてbutton press reaction timeおよびmovement timeを測定した。クロスオーバーデザインで、QPS-5、QPS-50、Sham刺激の成績を比較した。

【結果】QPS-5群においてSham刺激群と比較してエラー回数が有意に増加した。パフォーマンス速度の指標にはいずれの群においても明らかな差を認めなかった。

【結論】QPSを用いた前補足運動野に対するLTP誘導はヒトの視覚運動系列学習を阻害した。

P-111-7

痙攣性および非痙攣性てんかん発作における頭部MRI拡散強調像

名古屋第二赤十字病院 神経内科

○角久佐織, 大岩康太郎, 嶋崎真理, 遠藤邦幸, 辻河高陽, 伊藤大輔, 服部 誠, 平山哲之, 安井敬三, 長谷川康博

【背景】痙攣重複状態では、急性期に頭部MRI拡散強調像 (DWI) で可逆性の高信号が出現することがある。また近年では非痙攣性てんかん重複状態が高齢者の意識障害の鑑別として注目されている。今回我々は非痙攣性てんかん発作により意識障害および四肢麻痺をきたし、DWIで可逆性の異常信号を広範に認められた90歳女性例を経験した。【目的】当院の痙攣もしくはてんかん発作患者のDWI所見について後ろ向きに検討する。【方法】2012年1月1日から12月31日までに当院に痙攣発作もしくは、てんかん発作による意識障害により入院した49例を対象とし、頭部MRIで撮影不能であった4例を除外した45例の頭部MRI画像について検討した。【結果】痙攣や意識障害の原疾患の内訳は、てんかん発作14例、全身状態悪化に伴うもの7例、急性期脳血管障害が5例、認知症4例、髄膜炎や脳炎が3例、脳症が1例、悪性症候群に伴うもの1例、その他は原因不明であった。DWIで高信号を認めた例は13例で、うち4例は脳梗塞であった。その他の9例では痙攣発作が見られた例が8例、非痙攣性の症例が1例であった。DWIで異常信号を認めた例は認めない例と比較すると、痙攣時間には差を認めないが、異常行動や意識障害が長い症例が多い傾向にあった。【結論】非けいれん性てんかん重複に於いてDWIの可逆性高信号がみられたことは重要である。痙攣発作におけるDWIの可逆性高信号は痙攣および呼吸停止による低酸素状態ばかりではなく、てんかん焦点による脳の局所異常が原因である症例も存在すると考えらる。

P-111-8

遠隔記憶障害を呈した側頭葉てんかんのSPECT所見

¹中村記念病院 神経内科, ²中村記念病院 脳神経外科, ³中村記念南病院 脳神経外科, ⁴中村記念病院 放射線科

○濱内朗子¹, 阿部剛典¹, 仁平敦子¹, 溝渕雅広¹, 佐光一也¹, 村元恵美子², 鷺見佳泰³, 尾野英俊⁴

【目的】てんかん性健忘のなかで、通常の近時記憶検査は異常ないが24時間～数週間経つと異常な速度で情報を忘却する現象をみることがあり、加速的長期健忘といわれている。また遠隔記憶障害が前景に立つ症例もあるが、これらの機序は明らかでない。このような記憶障害を呈した3症例について、SPECT所見を検討し機序について考察した。【方法】記憶検査、終夜脳波、MRI、¹⁸F-IMP SPECTを行った。SPECTは3D-SSPを用いて統計的に局所脳血流変化域を検討した。【結果】症例1、49歳女性。X1年より無意識に口が動くことがあった。X年、短期間の動悸、意識減損、失禁を伴う発作があり、14年前の次女の産出など数か月から数十年前のエピソード記憶がない。WMS-R一般記憶123、言語性記憶124、視覚性記憶110、遅延再生106。脳波は右優位で両側前側頭部に棘波あり。MRI異常はないが、SPECTで右優位の両側側頭葉内側の血流増加を認めた。症例2、76歳女性。Y-1年より突然無反応となることがあった。Y年、孫の産出の立ち会いなど数か月から数年前のエピソード記憶がない。WMS-R一般記憶115、言語性記憶113、視覚性記憶116、遅延再生116。脳波は右優位で両側前側頭部に棘波あり。MRI異常はないが、SPECTで左優位の両側側頭葉内側に血流増加を認めた。症例3、76歳女性。Z-2年、急に一点凝視し無反応となることがあった。Z年、2か月前の旅行や2年前の病院受診など数か月から数年のエピソード記憶がない。WMS-R一般記憶104、言語性記憶102、視覚性記憶107、遅延再生86。脳波は左優位で両側前側頭部に棘波あり。MRI異常はないが、SPECTで右優位の両側側頭葉内側の血流増加を認めた。【結論】遠隔記憶障害を主症候とした側頭葉てんかんで発作間欠期に両側側頭葉内側の血流増加を認めた。潜在性発作が加速的長期健忘や遠隔記憶障害に関与している可能性がある。

P-112-1

メチル水銀被曝者におけるしびれの自覚症状と定量的感覚検査との関係

¹神経内科リハビリテーション協立クリニック, ²水保協立病院

○高岡 滋¹, 松永健太¹, 板井陽平², 川上義信², 重岡伸一², 藤野 紘²

【目的】水俣病で最も広範にみられる症候は四肢の感覚障害である。この感覚障害に關連する自覚症状と定量的な感覚検査の関係を探ることを目的とした。

【方法】2004年から2010年に精密研磨紙を用いた粗さ弁別閾値検査を受けた患者764名のうち、検査の理解が得られないなど検査が適切に終了しなかった18名を除く746名 (男/女=352/394, 63.9±10.5歳) を対象とした。両手のしびれが、①いつもある、②時々ある、③ないと回答したものに分類した。粗さ弁別閾値検査は、開眼で1.3,5.9,12.30 μmの6種類の精密研磨紙と3 μmの精密研磨紙の識別検査を10回ずつランダムに施行し、閾値を計算した。同時に、右手指腹側のSemmes-Weinstein monofilamentによる微小刺激、右手関節橈側での音叉(128Hz)による振動覚、右手指上方への位置感覚、右手指腹側の二点識別感覚を用いた。④コントロールは、粗さ弁別閾値については、メチル水銀曝歴のない44名 (男/女=16/28, 平均年齢=63.3±9.9)、その他の検査については、メチル水銀曝歴のない124名 (男/女=49/75, 平均年齢=64.1±9.2) のデータを用い、それぞれ検査項目について、①～④ごとに分類して集計、比較した。

【結果】測定値から推定された粗さ弁別閾値は、①11.5 μm (絶対係数0.97)、②9.47 μm (0.97)、③7.34 μm (0.97)、④3.01 μm (0.91)であった。この際、①②③は1～30 μmのデータ、④は30 μmの確率が100%であったため、1～12 μmのデータを使用した。微小刺激、振動覚、位置感覚、二点識別覚のいずれの閾値も、粗さ弁別閾値と同様、①>②>③>④の傾向を示した。

【結論】メチル水銀被曝者住民では全ての感覚定量的検査で異常を示すものの割合が高率であり、自覚症状が高度なほど、その割合が高かった。自覚症状がないものにおいてもコントロールとの差は顕著であり、自覚症状としてのしびれ感が出現する以前に潜在的な感覚機能が大幅に低下していることを示唆している。

P-112-2

ラットメチル水銀亜急性中毒モデルにおける血液脳関門破壊とVEGF抑制療法の検討

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

【目的】メチル水銀中毒による中枢神経障害の病態メカニズムは明らかでない。水俣病患者剖検において、浮腫や点状出血が神経障害の強い部位に認められており、メチル水銀による神経障害に血液脳関門(BBB)の破壊が関与する可能性がある。我々はラットメチル水銀亜急性中毒モデルにおいて、血管内皮細胞成長因子(VEGF)が小脳や後頭葉のアストロサイトで高発現し、BBBの破壊を引き起こす可能性を報告している。今回、同モデルを用いてBBB破壊を評価し、また抗ラットVEGF中和抗体(RB-222)による治療効果を検討した。【方法】6週齢の雄性Wister ratを対照群とメチル水銀投与群(20 ppmメチル水銀水に4週間曝露)に分け、後者は抗VEGF抗体低用量投与群(6週時10μg, 8週時20μg 静脈内投与)、高用量投与群(各20μg, 100μg)、非投与群に分類した(各群N=6)。BBB破壊の指標として、内在性IgGの血管外漏出を免疫染色で、BBB関連蛋白(collagen IV, EBA, RECA-1)については免疫染色およびウエスタンブロット法で評価した。運動機能評価は後脚交叉現象を用いた。【結果】ラットIgGに対する免疫染色では血管外へのIgG漏出がメチル水銀投与群のみで認められ、また血管内皮細胞のマーカーであるRECA-1の免疫染色では対照群に比しメチル水銀投与群で染色性が高度に低下していた。対照群とメチル水銀投与群でcollagen IVとEBAの発現に差はみられなかった。抗VEGF抗体投与群は非投与群と比較し、運動機能に改善の傾向を認めた。【結論】メチル水銀投与により血管外へのIgG漏出やRECA-1発現の低下といったBBB破壊を示す所見が認められ、また抗VEGF抗体投与による運動機能低下の抑制が示唆されたことから、VEGFの発現亢進とBBB破壊が本モデルの病態に関わっていると考えられた。今後、抗VEGF中和抗体の投与の最適化や抗VEGF中和抗体以外のVEGF抑制薬の検討が必要である。

P-112-3

急性一酸化炭素中毒患者における45年後の後遺症の評価

¹福岡大学医学部神経内科学教室, ²大牟田吉野病院
○三嶋崇靖¹, 三浦史博², 坪井義夫¹

【目的】急性一酸化炭素(CO)中毒患者の長期経過の報告は少ない。暴露後約45年経過したCO中毒患者の臨床所見、画像所見について検討した。【方法】1963年に炭じん爆発にてCOに暴露し、後遺症のため長期入院中の男性20名、平均年齢80.5±7.7歳を対象とした。2003~2009年の間に施行した高次脳機能、改訂長谷川式簡易知能評価スケール(HDS-R)、日常生活動作(ADL)において暴露時年齢、暴露時の昏睡時間との相関について検討した。また頭部CTにおける脳萎縮や白質病変の有無についても検討した。【結果】易怒性:5例(25%)、失語:5例(25%)、失行:8例(40%)、失認:7例(35%)がみられ、HDS-Rは13.2±6.1点であった。暴露時の年齢とADL重症度には正の相関を認めた(p=0.014)。昏睡時間との関連はみられなかった。ADLは観察期間内において明らかな悪化を認めなかった。頭部CTでは脳萎縮が19例(95%)、白質病変を認める症例が4例(20%)、淡着球病変は8例(40%)であった。【結論】急性CO中毒患者の長期経過を検討し、認知機能の低下とCT上の脳萎縮がほとんどの症例にみられた。暴露時の年齢はADLとの相関がみられた。すべての症例は、継続的なりハビリテーションが施行されており、ADLの維持に寄与した可能性が考えられた。

P-112-4

SMON長期経過症例における神経伝導検査所見の検討

大津市民病院 神経内科
○廣田伸之¹, 町田和隆¹, 吉川達郎¹, 山田真人¹, 布留川郁¹, 廣田真理¹

【目的】発症後40年以上を経て老齢期に達したSMON患者における末梢神経障害の予後を検討した。【方法】SMON患者4名(男性1名, 女性3名, 年齢55~74歳, 発症後経過年数44~54年)に対して1側上下肢での正中・尺骨・脛骨・腓腓神経の神経伝導検査を行った。【結果】正中・尺骨神経に関しては、複合筋活動電位(CMAP)は全例において振幅が軽度低下していたが、手根管症候群を呈した1手を除いて感覚神経活動電位(SNAP)の振幅は正常範囲で、F波潜時も正常範囲であった。脛骨神経のCMAPも全例で低下または導出不可で、伝導速度も軽度低下していたが、F波を記録できた2例でのF波潜時は正常範囲であった。腓腓神経のSNAPについては全例で誘発できたが、その振幅は全例で軽度~中等度低下していた。【考察】運動神経については軸索障害のパターンで、脛骨神経のCMAP伝導速度の低下以外には脱髄を示唆する変化は認めなかった。感覚神経については、SNAPの振幅は上肢で正常であったが、下肢では低下が見られ、これについても軸索障害のパターンであった。下肢での振動覚障害が高度であるのに対して、SNAP振幅は保たれていることより、持続する感覚障害の主座は感覚神経の節前線維にあると考えべきである。【結論】長期経過を経て、SMONの運動・感覚神経障害の様式は急性期と同様にcentral distal axonopathyのままである。特に感覚神経の節後線維に関しては、加齢による軸索障害の進行が正常者に比べて加速されていることはないと考えられる。

P-112-5

ドクササコ中毒の臨床像—肢端紅痛症となるのは稀である—

¹長岡赤十字病院 神経内科, ²小千谷総合病院 神経内科
○藤田信也¹, 遠藤由香¹, 小池佑佳¹, 梅田能生¹, 梅田麻衣子¹, 小宅陸郎¹, 登木口進²

【目的】ドクササコ(*Clitocybe acromelalga* = 四肢末端が痛む, の意)は、全国特に北日本の日本海側の雑木林や杉林、竹藪に広く生息し、ナラタケと形状が似ており間違えられて食べられることが多い。ドクササコ中毒は、四肢末端部の発赤・腫脹・熱感を伴う激しい痛みが特徴的とされ、肢端紅痛症の鑑別疾患として神経内科医にとって重要である。ドクササコ中毒と診断された患者の臨床症状の特徴を検討する。【方法】新潟県中越地方で、ドクササコ中毒で入院した5例について臨床像を検討した。【結果】過去15年間に5例が入院した。年齢は58歳~79歳。すべて秋に、キノコの摂取から5日から8日間で発症した。いずれも四肢末端のしびれと激痛が主訴で、軽度の手の腫脹を認めたが、重症例でも発赤を伴うものはなかった。5例中2例で軽度の意識障害があり、2例で筋力低下を認めた。発症時からドクササコ中毒が疑われたものは1例のみだった。1例は、ギラン・バレー症候群が疑われて紹介入院したが、四肢末端の特徴的な強いしびれと痛みからドクササコ中毒を疑い、摂取したキノコを確認して確定診断した。キノコ摂取の問診が、診断には必須である。手足を布団につけることができないほどの強い四肢末端の痛みに引き続き、肺塞栓を合併した症例が1例あった。3例で入院期間が60日以上に及んだ。治療は、ATP/ナイクリンの大量療法や抗てんかん薬、プレガバリン及びトラマドール塩酸塩とアセトアミノフェンの合剤、メキシレチン塩酸塩などを単独あるいは併用で使用した。冷却することが最も効果があり、メキシレチン塩酸塩が多少有効であった。【結論】重症例でも発赤を伴うものはなかった。典型的な肢端紅痛症とならず、痛みのために筋力を十分に把握できないために、多発性神経炎などと誤診されていることが多い。疼痛管理とともに、肺塞栓症などの重篤な合併症の予防が重要である。

P-112-6

中国チチハル遺棄化学兵器被害者における神経学的後遺症の発見—第1報—

¹東大阪生協病院 神経内科, ²京都市民医連第二中央病院, ³耳原総合病院, ⁴沙田総合病院
○橘田亜由美¹, 磯野 理², 中川 元³, 金 蓮姫³, 鈴木義夫⁴

[はじめに]2003年8月中国黒龍江省チチハル市の建築現場にて掘り起こされた旧日本軍遺棄化学兵器, Yperit Lewisite混合ガス(以下毒ガス)に44人が被曝, 1人死亡, 子供5人を含む43人に慢性的健康被害を残した。2006年から2013年まで計5回の日中合同健診が実施され, 2008年の第2回健診で神経内科医が初めて訪中し, 多くの被害者に, 報告例のない自律神経障害や高次機能障害の後遺症を発見した。[目的]チチハル市毒ガス被害者の神経学的後遺症の調査[対象]2003年チチハル市毒ガス被害者43人中27人[方法]2008年3月と11月の2回訪中し, 問診, 神経学的診察, 神経心理学検査, 自律神経検査を実施[結果]27人中19人が物忘れ, 記憶障害を自覚, 2人が視覚異常を自覚し, 中枢性神経症状を示唆した。また小児においては学業成績の低下が共通して見られた。そのうち13人に三宅式記憶力検査を実施, 11人に短期記憶障害を認めた。2人の視覚異常を訴えた被害者のうち1人はmicropsia, もう1人は視覚失認, 視覚失調, 大脳性色覚障害を合併した特異な症候であった。動機, 異常発汗, 陰萎, 頻尿, 下痢といった自律神経障害を示唆する自覚症状は27人中24人が有し, 12人にCVRRを実施し, 内6人で低下を認めた。16人に冷水テストを実施し, 12人に有意な血圧上昇が得られなかった。頻尿のある16人中12人にエコーでの残尿測定を行ったが残尿が見られたのは1人のみであった。[結語]2008年の健診は国際的にも毒ガス被害者における神経学的後遺症を明らかにした初めてのまとまった調査である。我々はそこで, 毒ガスによる自律神経障害と中枢神経障害を発見した。中枢神経障害では記憶障害が主症候であったが, 少数, 中枢性の視覚異常と視覚失認, 視覚失調, 大脳性色覚障害を合併した特異な症候を見出した。症候より大脳の側頭葉内側, 後頭葉からの腹側, 背側路の障害が示唆された。神経学的後遺症は被害者の生活の困難を生じさせている主要因であった。

P-112-7

中国チチハル遺棄化学兵器被害者の慢性期後遺症について—神経学的検討—

¹京都市民医連第二中央病院 神経内科, ²東大阪生協病院 神経内科, ³耳原総合病院 小児科, ⁴耳原総合病院 神経内科, ⁵沙田総合病院 神経内科
○磯野 理¹, 橘田亜由美², 金 蓮姫³, 中川 元³, 鈴木義夫⁵

【目的】2003年8月中国黒龍江省チチハル市の建設現場で掘り出された旧日本軍遺棄化学兵器(以下毒ガス)に44名(1名死亡)が被曝した。毒ガスはびらん剤 Yperite(Sulphur Mustard, SM)とLewisiteの混合物と推測された。我々は2006年より2013年3月まで計5回, 被害者の健康状態について定期的健診活動を行ってきた。被害者は今なお毒ガス被曝の後遺症に苦しめられている。SMによる慢性期後遺症として皮膚・眼・呼吸器の三大臓器症状がよく知られているが, 神経系後遺症については詳細に検討された報告は少ない。我々は, チチハル毒ガス被害者のSM急性被曝後の慢性期後遺症について, 中枢神経系および自律神経系障害が著明であり, それが後遺症の特徴となっていることを明らかにするためにこの研究を行った。【方法】対象は第3回健診(2010年3月)に参加した19名(男17名, 女2名)の毒ガス被害者。問診と神経学的診察及び神経心理学的諸検査を行った。また第4回(2012年6月), 第5回(2013年3月)健診結果も参照した。【結果】平均年齢38.4±12.3(14-58)歳, 教育年数7.9±2.9年。自律神経障害(頻尿, 下痢, 多汗, 性機能低下, 易疲労)はほぼ全例, 男性握力:右20.0±8.8kg, 左17.4±7.7kg, 神経心理学的検査:三宅式記憶力検査:有関係対語18.47±5.42/30, Benton視覚記憶検査:正確数3.21±2.46/10, RPCM:23.00±7.48/36, Kohs立方体IQ:83.33±17.60, HDSR:25.05±4.02。以上のような自律神経障害および記憶障害などの高次脳機能障害はコリン作動系ニューロンの障害によると考えられた。【結論】これまでのSM被曝慢性期後遺症の報告とは異なり, チチハル毒ガス被害者の慢性期後遺症は自律神経系障害および高次脳機能障害などの神経系障害が中心であり, それが生活困難の大きな要因であった。

P-113-1

高血圧に伴うposterior reversible encephalopathy syndrome(PRES)の長期経過

金沢大学大学院 脳老化・神経病態学(神経内科)

○森永章義, 中野博人, 篠原もえ子, 佐村木美晴, 浜口 毅, 小野賢二郎, 岩佐和夫, 山田正仁

【目的】 posterior reversible encephalopathy syndrome(PRES)は高血圧を背景とすることが多い。今回はその長期経過について検討した。

【方法】 2009年7月から2013年6月までに当科を受診し臨床的に高血圧に伴うPRESと診断された5例について基礎疾患, 臨床徴候, 頭部MRI画像, 発症後の長期経過について検討した。

【結果】 平均年齢36.4歳(24-44歳)。男性1例, 女性4例。平均観察期間は2.3年(0.6-4.3年)。基礎疾患は慢性腎不全3例(gA腎症1例, 腎硬化症1例, 強皮症腎1例), 妊娠末期1例, 高安病1例。全例で発症時の収縮期血圧は160mmHg以上であり, うち4例は200mmHg以上であった。急性期には4例で痙攣, 2例で頭痛, 1例で視野障害を認めた。頭部MRIでは後頭葉(両側皮質のみ4例, 両側皮質+皮質下白質1例), 前頭葉(両側皮質のみ1例, 両側深部白質のみ1例, 両側皮質+深部白質2例), 頭頂葉皮質(両側3例, 右1例), 小脳・橋・両側基底核・両側視床・両側尾状核(各1例)で拡散強調画像で高信号病変を認め, 同部位はapparent diffusion coefficient mapを施行された4例全例で高信号であった。1例でクモ膜下出血を合併していた。全例で降圧療法が施行され, 頭部MRIで認めた脳病変は消失したが, 1例のみ血圧上昇時にPRESが再発した。後遺症は全例で認めなかった。痙攣を認めた4例のうち1例で1ヶ月間のみ抗てんかん薬の内服が行われたが, いずれの例でも痙攣発作の再発は認めない。

【結論】 高血圧に伴い発症したPRESは血圧コントロール悪化時に再発する可能性がある。また, 痙攣発作は一過性のものであり, 長期にわたる抗てんかん薬の内服を必要としない可能性がある。

P-113-2

posterior reversible encephalopathy syndrome(PRES)を呈した高血圧性脳症の検討

長野赤十字病院 神経内科, 信州大学医学部 脳神経内科, リウマチ・膠原病内科
○渡部理恵¹, 永山隆史¹, 大橋信彦², 佐藤俊一¹, 星 研一¹, 矢彦沢裕之¹, 阿部隆太², 木下朋実², 池田修一²

【目的】 posterior reversible encephalopathy syndrome(PRES)と考えられる高血圧性脳症でも, 臨床経過, 重症度および画像所見は多様であり, 臨床像をまとめた。

【方法】 2012年から2013年までの2年間に当院および関連施設を受診した高血圧性脳症4例の診療記録を検討した。

【結果】 患者は40-65歳(平均48歳), 男性3名, 女性1名。初発症状は, 2例は頭痛, 嘔気・嘔吐で急性発症し, 悪性高血圧の病態を呈した。1例は視力障害とふらつき, 1例は呂律不良がいずれも緩徐に進行し, 比較的軽症であった。全例で, 数カ月〜約5年の高血圧の病歴があり, 初診時に著明な高血圧を示した。3例は腎障害, 全例で高血圧性眼底変化を合併していた。4例とも本態性高血圧と考えられた。病変部位は, 2例で, 両側前頭葉, 側頭葉, 後頭葉の皮質下白質, 1例で片側の前頭側頭葉白質, 3例で脳幹・小脳病変を認め, うち1例は脳幹・小脳に限局した病変を認めた。左右差のある大脳白質病変をきたした例では, MRAで対側の中大脳動脈狭窄も認められた。2例は基底核, 脳幹の微小出血を合併していた。治療経過中, 1例では脳生検, 脳室ドレーナージおよびステロイド投与を施行された後に, 意識障害をきたした。4例とも降圧療法によって神経症状, 画像所見は改善したが, 発症後1〜15ヶ月時点で, 病変が残存する例もみられた。

【結論】 PRESの病態をきたした高血圧性脳症でも, 緩徐進行性の経過を示す例, あるいは, 小脳・脳幹部に限局する病変, 左右非対称性の非典型的な画像所見を呈し, 鑑別診断に難渋する場合がある。脳血管痙攣をきたし, 脳虚血や脳出血を合併することもあり, 早期診断, 治療が重要と考えられる。

P-113-3

Posterior reversible encephalopathy syndrome(PRES)の臨床像一予後は良好か?一

名古屋第二赤十字病院 神経内科

○服部 誠, 大岩康太郎, 宮嶋真理, 遠藤邦幸, 辻河高陽, 伊藤大輔, 平山哲之, 両角佐織, 安井敬三, 長谷川康博

【目的】 国内からのPRESのまとまった報告は少ない。当院におけるPRES24例の臨床像を検討する。【方法】 2000年〜2013年に経験したPRES24例を対象に, 基礎疾患, 臨床症候, 頭部MRI, 脳波, 脳血流シンチグラフィ, 髄液所見, 予後について後向きに検討した。PRESの診断は, ①意識障害, 頭痛, 痙攣, 視野障害などの急性の神経症候を伴い, ②症候の出現と一致して頭部MRIで可逆的な血管原性浮腫の所見が見られたもの, と定義した。【結果】 発症年齢は12〜82歳(平均40歳)で, 男性6例, 女性18例であった。産科関連が14例で, 6例で妊娠高血圧症候群, 3例でHELLP症候群を合併していた。産科以外では保春期腎不全2例, 血液透析2例, 腹膜透析1例, 関節リウマチ1例, C型肝炎1例であった。入院時のmodified Rankin Scale(mRS)は22例が0, 2例が2であった。初発症候は痙攣13例, 頭痛11例, 視野障害と意識障害8例, 嘔吐6例, 心窩部痛2例, 片麻痺1例であった。MRIでの病変部位は, 後頭葉15例, 前頭葉と頭頂葉9例, 側頭葉9例, 脳幹7例, 小脳3例であった。産科領域のPRESでは脳幹型は1例のみであった。MRAでは23例中6例に脳血管痙攣を認めた。脳梗塞の合併を4例, くも膜下出血の合併を2例で認めた。8例で不可逆的な画像変化が残存した。脳波は, 産科領域のPRES8例は全例正常であったが, その他の5例中4例で突発性徐波を認めた。脳血流シンチグラフィは5例中1例で過灌流, 4例で低灌流を示した。髄液所見は, 細胞数と糖は9例全例で正常であったが, 蛋白は6例で上昇していた。産科領域のPRESは, 全例で退院時mRSが0-1であった。産科以外のPRESでは, 退院時mRSが3例, mRSが2例と予後不良例が見られた。脳梗塞の合併例, 高齢発症で入院前ADLが不良な例が予後不良であり, 全例MRIで不可逆性の病変が残存していた。【結論】 PRESは従来予後良好な疾患とされてきたが, 脳血管障害合併例や高齢発症例では必ずしも予後良好とは言えず注意を要する。

P-113-4

低ナトリウム血症の神経症候

名古屋市立東部医療センター 神経内科

○山田剛平, 阿南知世, 山田健太郎, 大村真弘, 紙本 薫

【目的】 低ナトリウム血症における神経症状の発症パターンや初発症状について検討する。【方法】 神経症状を主訴に当院救急外来を受診し, 低ナトリウム血症を認めた患者7例について, 主訴, 既往, 内服歴, 病歴, バイタル, 身体所見, 神経学的所見, 血清ナトリウム値, 最終診断, 併存疾患を検討した。【結果】 年齢は48-88歳, 女性4例, 男性3例。主訴は意識障害が4例, 痙攣が1例, 浮遊感1例, 立位困難が1例であった。3例は明らかな突然発症であった。既往症として, 2例がうつ病, 統合失調症があり, その他の5例は非結核性抗酸菌症, 認知症, 脳梗塞, 高血圧の既往があった。既往症に応じた各種薬剤を内服していた。随伴症状として下痢, 嘔吐, 食思不振など消化器症状を4例で認めた。バイタルサインについては1例で著明な高血圧を認めた。脈拍数, 体温は全例で正常範囲内であった。脳単純CTまたは脳単純MRIが撮影されたが, 痙攣で発症した1例のみ脳浮腫を認めた。神経学的所見については全例で意識障害を認め, 2例では記憶力障害の低下, 2例では両上肢の振戦, 1例で妄想を認めた。初診時の血清ナトリウム値は107〜117mEq/Lであった。併存疾患として薬剤性パーキンソンニズム, 神経因性膀胱, 腰椎圧迫骨折, 筋萎縮性側索硬化症を認めた。最終診断はSIADHが3例, 水中毒が2例, 利尿剤が1例, 原因不明が1例であった。水中毒の症例では尿バルーン内の大量の希釈尿が特徴的であった。【結論】 救急外来で診断された低ナトリウム血症は多くが水中毒, SIADHが原因であったが, 基礎疾患として筋萎縮性筋萎縮性側索硬化症など神経疾患が背景にあったものも認められた。また突然発症という発症様式は脳血管障害やてんかんなどを疑う病歴ではあるが, 低ナトリウム血症も鑑別の一つに挙げる必要がある。低ナトリウム血症は重症化すると呼吸停止するケースもあり迅速な対応, 診断が重要である。

P-113-5

感染性心内膜炎における神経合併症に関する検討

亀田総合病院 神経内科

○佐藤 進, 難波雄亮, 片多史明, 柴山秀博, 福武敏夫

目的: 感染性心内膜炎にともなう神経合併症について検討する。方法: 2005年1月より2013年8月までにDuke臨床的診断基準にしたがって確定診断された感染性心内膜炎患者について神経合併症の頻度や重症度などについて検討した。結果: 確定診断された症例は73例, 男性41例, 女性32例, 年齢は21歳〜90歳(中央値71歳)であった。このうち神経症状を来したものは22例(30%)で脳梗塞17例, クモ膜下出血をともなう皮質出血2例, 動脈瘤をともなうクモ膜下出血1例, 脳膿瘍1例, 化膿性髄膜炎+cerebritis1例であった。脳梗塞17例中広汎な梗塞および中等度梗塞を来した症例はそれぞれ3例で前者はいずれも脳ヘルニアにより死に至った。残り11例は微小あるいは小梗塞であった。神経症状を来した22例のうち2例は脳梗塞で発症しその後感染性心内膜炎が判明した。一方, 神経症状が出現しなかった51例のうち頭部画像検索されたものが39例ありこのうち12例(30%)で急性期所見がみられ, うち10例が脳梗塞, 2例が皮質出血であった。神経症状を来した22例のうち神経合併症以外で死亡した3例を除いた症例の予後はmodified Rankin Scale(mRS)で0-1が7例, 2-3が2例, 4が2例, 5-6が8例であった。結論: 1) 感染性心内膜炎ではその約30%に神経症状が出現しその多くが脳梗塞でありかつ微小〜小梗塞が多い。一方, 神経症状の出現しない症例でもその約30%に画像所見で急性期の所見が出現する。2) 脳梗塞で発症し, その後その原因として感染性心内膜炎が判明することがある。3) 感染性心内膜炎における神経合併の予後は良好か不良かの二峰性になる傾向がみられた。

P-113-6

当科で経験した感染性心内膜炎

済生会小樽病院 神経内科

○松谷 学, 山田 稔, 有吉直充

【緒言】 本疾患の確定診断は症候・全身状態の多様さからつねに困難をともなう。

【目的】 当科で経験した感染性心内膜炎の8例を後方視的に総括する。

【対象】 2011年から2013年で当科で経験した感染性心内膜炎の8例。年齢は57から83歳, 内女性は3名。

【結果】 初発症状は発熱倦怠感関節痛などであったが, 紹介元は外科, 救急外来, 整形外科, 透折科, 循環器科で, 紹介にあたり気づかれた症状は意識障害4例, けいれん2例, 麻痺2例であった。

背景として3例が血液透析療法中, 化膿性脊椎炎が2例, 生体弁置換術後例は1例。その他は他科入院中に感染源不明の敗血症をきたし全身検索の過程で当科紹介となった。血液培養上原因菌とかがえられたのはメチシリン感受性Staphylococcus aureus, メチシリン耐性Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, E.Coliが各1例ずつ, α Streptococcus 2例, 不明が2例であった。経食道エコーは8例中2例に, 経胸壁エコーは全例になされ, 2例にのみ抗質の証明がなされた。頭部画像にて複数の塞栓をみとめてのち, 基礎病態確認の後に本病態が疑われるという順序であった。転帰は自宅退院2例, 施設入所3例, 死亡3例であった。

【考察】 神経内科医初期診断として3例に髄膜炎, 2例に脳梗塞が疑われ, 初診時から感染性心内膜炎が考えられたのは基礎疾患が事前にわかっており明瞭な発熱炎症反応高値と局所神経症状が発症症状としてあきらかな3例だった。MRIが塞栓症の証明に活用され, 初期に血液培養の徹底がなされる必要がある。また近年増加する基礎病態として血液透析療法中が当科でも3例あったことに注目される。

P-113-7

Infliximab定期投与中に発症した急性型神経ベーチェット病

東京女子医科大学病院 神経内科

○眞壽田充代, 鈴木美紀, 吉澤浩志, 橋本しをり, 内山真一郎

【目的】Infliximabはベーチェット病の眼症状のみならず、神経ベーチェット(NBD)を含む特殊型にも有効であることが報告されている。今回、infliximab定期投与中に急性型NBDを発症した2例を経験したので、報告する。

【方法】眼ベーチェットに対してinfliximabを定期投与中に、急性型NBDを発症した2例の臨床経過をまとめ、NBD治療におけるinfliximabの役割について考察した。

【結果】症例1(48歳女性): 38歳発症の不全型ベーチェット病(HLA-B51陽性)で、43歳時よりinfliximab(5mg/kg)治療を7週間に継続していた。今回、頭痛と発熱を呈し、髄液検査にて細胞数686/mm³、蛋白113 mg/dL、髄液IL-6 4380 pg/mLと上昇あり、原病による髄膜炎と診断し、PSL40mg/日投与により症状は急速に改善した。第5病日にinfliximab投与を行い、第18病日に退院。

症例2(44歳男性): 33歳発症の不全型ベーチェット病(HLA-A26陽性)で腸管ベーチェットの合併もあり、42歳時よりinfliximab(5mg/kg)を8週間に継続投与していた。今回、発熱と複視を呈し、頭部MRIにて左橋、中脳、左視床〜内包後脚、基底核、大脳深部白質にT2延長域を認め、髄液検査上、細胞数41/mm³、蛋白88 mg/dL、髄液IL-6 630 pg/mLと上昇あり、ステロイドパルス療法を施行し、PSL50mg/日投与を開始したところ、解熱したものの、複視は残存した。第19病日にinfliximab投与したところ、徐々に複視も改善傾向となり、第30病日PSL30mg/日に減量し、退院。

【結論】Infliximab定期投与中に急性型NBDを発症した症例報告は少ない。今回の症例ではinfliximabの血中濃度や抗infliximab抗体の測定は行っていないが、長期のinfliximab投与に伴う効果減弱の時期に急性NBDを発症した可能性もあり、今後のさらなる症例の蓄積が望まれる。

P-113-8

神経ベーチェット病不全型についての臨床的検討

東京医科大学歯科大学病院 神経内科, 横須賀共済病院 神経内科

○大津信一¹, 大久保卓哉², 東 美和², 三條伸夫¹, 横田隆徳¹, 水澤英洋¹

【目的】神経ベーチェット病(NBD)はベーチェット病(BD)の主症状が揃う前に神経症状が先行することがあり、診断に苦慮することが多い。今回診断基準は満たさないもののNBDと考えられる15症例の臨床的特徴を明らかにする。

【方法】1998年7月から2013年6月までに臨床的にNBDが疑われた15症例について検討した。Hirohataらが提案しているNBDの診断基準を満たすものを完全型(8例)、厚生労働省のBD診断基準の眼病変を2点、それ以外の主症状を1点とした時に、2点以上のものをBDの不全型(7例)と定義して両者を比較検討した。

【結果】Hirohataらが定義している急性型と慢性進行型の2群に分けると完全型は1例が慢性進行型であり、不全型では3例が基準を満たした。

IgG indexは完全型では急性型・慢性型でそれぞれ中央値0.633(0.396-0.750)、0.720で、不全型では中央値0.753(0.300-1.350)、中央値0.585(0.440-0.780)であり、P>0.05と明らかな有意差は認めなかった。

画像所見として橋のT2WI高信号及び小脳・脳幹の萎縮がみられ、完全型ではそれぞれ3例と1例に、不全型ではそれぞれ6例と5例に認めた。

臨床経過は不全型の急性型において記録障害が先行し、脳全体に萎縮が進行した症例や脳萎縮は伴わないものステロイド以外の免疫抑制剤が必要な症例があり、慢性進行型を示唆する一群を認めた。一方完全型においては眼病変を有する例が7例と多く、急性型を示す例が多かった。

また慢性進行型では不全型、不全型の両群にメソトレキサート(MTX)を加えないと髄液IL-6が低下しない例があった。

【結論】NBDの診断基準を完全には満たさない不全型と考えられる一群の特徴として、画像所見から脳幹に限局した炎症があり、脳幹・小脳の萎縮が強い傾向にある。

P-114-1

レム睡眠行動異常症におけるSCOPA-AUT日本語版を用いた自律神経評価の検討

獨協医科大学越谷病院 神経内科, 獨協医科大学 神経内科

○宮本智之¹, 宮本雅之², 鈴木圭輔², 沼尾文香²

【目的】SCOPA-AUT日本語版を用いてレム睡眠行動異常症(REM sleep behavior disorder; RBD)における自律神経障害の実態を調査した。

【方法】RBD群101例、対照群(睡眠時無呼吸症候群でCPAP療法を施行し安定した症例)76例に対し、SCOPA-AUT日本語版を用いて評価した。年齢別に50-59歳(対照群25例, RBD 9例)、60-69歳(対照群34例, RBD 47例)、70歳以上(対照群17例, RBD 45例)に分類し解析した(Kruskal-Wallis検定)。

【結果】SCOPA-AUT下位項目のgastrointestinal dysfunctionにおいて、50-59歳では対照群0.72, RBD 1.67, 60-69歳では対照群1.18, RBD 2.23, 70歳以上では対照群1.00, RBD 2.56であり、対照群に比べてRBDでは有意に点数が高値であった。

【結論】RBDの自律神経症状として、消化器関連の異常が他の自律神経症状よりも強くあらわれることが明らかになった。

P-114-2

筋萎縮性側索硬化症における交感神経皮膚反応の評価

信州大学医学部 脳神経内科, リウマチ・膠原病内科, 信州大学医学部附属病院

難病診療センター, 信州大学医学部附属病院難病卒後臨床研修センター

○日根野晃代¹, 中村昭則^{1,2}, 木下朋実¹, 小林千夏¹, 宮崎大吾¹, 森田 洋³, 池田修一¹

【目的】筋萎縮性側索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis: ALS)では、頻脈発作や神経因性膀胱など自律神経障害を来す症例がみられるが、特に進行例では自律神経障害を評価することは困難である。ALSにおける自律神経障害についての一つである交感神経皮膚反応(sympathetic skin response: SSR)を用いて検討した。【方法】El Escorial改訂ALS診断基準でclinically definiteもしくはprobable ALSと診断されたALS患者16例(古典型6例, 呼吸筋麻痺型1例, 球麻痺型9例), 腕神経叢炎3例, 正常例4例においてSSRを施行した。SSRは手掌と手背に電極を装着し、手首で正中神経を刺激して測定し、潜時, 振幅, 波形のパターンを比較した。【結果】ALS, 腕神経叢炎, 正常例ともに潜時に差は認めなかった。振幅はALS古典型1.28±0.61mV, 呼吸筋麻痺型0.43mV, 球麻痺型0.38±0.29mV, 腕神経叢炎4.49±1.11mV, 正常例3.96±2.08mVと、ALSで振幅の低下を認め、特に球麻痺型は古典型に比べ有意に低下していた。波形パターンは腕神経叢炎, 正常例共に全例初め陰性, 次いで陽性成分よりなる2, 3相性波で陽性成分が大きいパターンであったが、ALS患者の多くは陰性単相性波など波形のパターンは異なっていた。【結論】SSRは、呼吸器を装着した寝たきりの患者においても比較的短時間で施行でき、自律神経機能を評価することが可能であった。ALSでは、SSRの振幅は病初期より低下しており、病型により振幅低下の程度に差を認めた。SSRの振幅低下の原因として、感覚神経の求心路, 認知中枢, 発汗中枢, 中間外側核を含む交感神経遠心路, 神経汗腺接合部の障害が挙げられる。これらの部位は、ALS, 特に球麻痺型で病初期から障害される可能性が示唆された。

P-114-3

筋萎縮性側索硬化症における筋交感神経活動と呼吸機能との関連性についての検討

山梨大学病院 神経内科

○新藤和雅, 土屋 舞, 一瀬佑太, 小野原亜希子, 福元 恵, 高 紀信, 山城巨史, 高木隆助, 新村浩透, 小林史和, 三輪道然, 長坂高村, 瀧山嘉久

背景: 筋萎縮性側索硬化症(ALS)では安静時筋交感神経活動(MSNA)が亢進している特徴があるが、これまでに呼吸機能との関連性について多数例で検討した報告は無い。目的: MSNAと呼吸機能の指標との間に関連性があるかどうかを検討する。対象と方法: 呼吸障害のある患者を含むALS患者50例(年齢29~78歳, 男性26例, 女性24例, 罹病期間3~127ヶ月, Jablecki's score 8~37)を対象とした。方法は、微小神経電図法を用いて腓骨神経から導出したMSNAを年齢補正し各患者の定量値とした。呼吸機能は、MSNA記録と同時にを行った動脈血中の酸素分圧(PaO₂), 炭酸ガス分圧(PaCO₂), 予測肺活量(%VC)を指標とし、MSNAとの相関について検討した。MSNA記録を2回行った10例では重症度及びMSNAと呼吸機能の指標についての時間的な変化について検討した(paired t-test)。結果: MSNAとJablecki's score, PaO₂, PaCO₂及び%VCとの間には有意な相関関係が認められなかった。時間的な変化の検討では、Jablecki's scoreとPaCO₂及び%VCには有意な悪化が認められ(p<0.05)。PaO₂とMSNAは軽度低下傾向がみられたが有意ではなかった。結語: ALSにおける安静時MSNAの亢進傾向には、呼吸筋力低下による低酸素や高炭酸ガス血症の関与は認められず、ALSの一次的な自律神経障害によるものと考えられた。

P-114-4

脳卒中急性期における自律神経機能—電子瞳孔計による対光反応とCVRRの関連—

愛知医科大学病院 神経内科

○比嘉智子, 中島康自, 桑原千秋, 安藤宏明, 湯浅知子, 安本明弘, 田口宗太郎, 田邊奈千, 角田由華, 藤掛彰史, 福岡敬見, 徳井啓介, 丹羽淳一, 泉 雅之, 中尾直樹, 道勇 学

【目的】脳卒中急性期の病状が、自律神経機能に対して何らかの影響を及ぼすことが推察されるが、このことを明確に示した報告は少ない。我々は、脳卒中発症時の重症度が高いほど入院時の初期瞳孔径が小さくなることを以前報告した。今回、急性期脳卒中患者の自律神経機能を評価する目的で、対光反応および心電図R-R間隔変動係数(CVRR)を解析評価し、重症度との関連について比較検討を行った。【方法】急性期脳卒中患者30例を対象とし、入院時および2週間後における電子瞳孔計を用いた対光反応の測定を行うとともに、CVRRの経時変化を測定し、それらの結果と入院時NIHSSなどとの関連について比較検討を行った。【結果】入院時および2週間後のCVRRは、全例年齢ごとの正常範囲内であった。入院時から2週間後のCVRRの変動(2週間後入院時CVRR)が大きいほど、入院時の初期瞳孔径が小さく(初期瞳孔径: 3.16±0.43(mm), CVRRの変動: 1.41±1.58(%), r=0.61, p=0.03), 入院時NIHSSも高かった(入院時NIHSS=10.3±7.3, r=0.59, p=0.04)。【結論】CVRRの変動は、急性期脳卒中患者の入院時の重症度や瞳孔径と相関した。今回の検討から、脳卒中急性期の病態が、瞳孔機能だけでなく心血管系の自律神経に対しても何らかの影響を及ぼしていることが示唆された。

P-114-5

中枢神経症状を呈した抗ganglionicアセチルコリン受容体抗体陽性の2症例

¹今給黎総合病院 神経内科, ²鹿児島大学 神経内科, ³国立病院機構長崎川棚医療センター

○野村美和¹, 長堂竜維¹, 牧 美充², 荒田 仁², 松浦英治², 高嶋 博², 樋口 理³, 中根俊成³

【目的】抗ganglionicアセチルコリン受容体抗体(抗gAChR抗体)陽性患者の病態や臨床的特徴について明らかにする【方法】当科で経験した抗gAChR抗体陽性の2症例についてその病態や臨床的特徴について検討した【結果】1人目は79歳女性, X-2年2月に起立性低血圧による意識消失発作を起こした。12月から趣味だったゲートボールに興味を示さない, 物忘れなどの認知機能低下が出現。CVRのCV%の低下, MIBG心筋シンチで取り込み低下があり, 記憶力低下, 意欲低下も認められた。抗gAChR抗体陽性が判明したため, Autoimmune Autonomic Ganglionopathy(AAG)に伴う認知機能障害を疑い, IVIgを施行したところ, MMSEは, 16点から19点に, FABも7点から10点に改善し, 起立性低血圧も消失した。2人目は43歳男性, X-1年5月頃から左上下肢の一過性脱力に伴うてんかん発作が出現するようになった。X年1月に認知機能低下, 座位保持困難, 構音障害が出現し, 脳梗塞に準じて加療されたが改善なく, 4月には尿閉が出現, てんかんのコントロールも不良となった。抗gAChR抗体の $\alpha 3$ サブユニットが陽性であることが判明したため免疫療法を開始したところ症状の軽減がみられた。【結論】両者とも抗gAChR抗体の $\alpha 3$ サブユニットが陽性であり, 自立神経症状のみでなく中枢神経症状も呈していた。抗ganglionic ACh受容体抗体関連疾患のスペクトラムの中に自己免疫性脳症が含まれる可能性があり, 今後の症例の蓄積が必要である。

P-114-6

Ross症候群の¹²³I-MIBG心筋シンチグラフィによる病態解析とその経過

¹愛知医科大学 医学部生理学講座, ²愛知医科大学病院 神経内科, ³愛知医科大学病院 放射線科

○大飼洋子¹, 岩瀬 敏¹, 西村直記¹, 佐藤麻紀¹, 清水祐樹¹, 佐藤元彦¹, 丹羽淳一², 泉 雅之², 高橋 昭², 萩原真清³

【目的】Ross症候群はAdie症候群と進行性分節型無汗症を呈するものであるが, その他の臓器への自律神経病巣の広がりが報告されている。経験症例において病巣検索のため, ¹²³I-MIBG心筋シンチグラフィを施行した。【症例】38歳女性, 34歳時に無汗が右前額部で発症し, 右顔全体へ拡大し, 翌年夏に左体幹にも出現した。38歳夏, 運動時に顔面左半側の紅潮と左頸部の多汗(harlequin症候群)が起こった。【検査結果】温熱性(40°C, 50%)発汗試験(Minor法)で右顔面~T₃, 左T₄~₁₂領域, 右下肢の分節型無汗があり, patchyであったため末梢神経障害を示唆した。サーモグラフィと局所皮膚血流量測定を併用し, 右交感神経幹T_{2, 3}障害と判断した。無汗部でのQSART(定量的軸索反射性発汗試験)でACh性軸索反射性発汗は乏しく, 汗腺の直接刺激性発汗は正常であったことより, 発汗神経節後障害を示唆した。左Adie瞳孔緊張症, 腕腕骨筋以外の腱反射消失より, Ross症候群と診断した。CH50 44.2U/ml上昇以外免疫学的に異常なく, 抗ganglionic AChR抗体は陰性であった。心拍CV: 5.43%, スベクトル解析にて心臓交感, 副交感神経機能は正常であった。¹²³I-MIBG心筋シンチグラフィは, 発症4.5年後でH/M比が早期2.652, 後期2.540で正常だが後期の方が低値で, SPECT像では前壁, 心尖部, 側壁で局所的集積低下があり, ²⁰¹TlとDUAL心筋SPECTで虚血がなかったため, 局所的な心臓交感神経節後障害が証明された。発症5年後ではH/M比は早期, 後期とも0.1上昇しており, 側壁には集積が認められ, 全体に均一化, すなわち軽快傾向であった。【結論】病巣の共通部位はニコチン性アセチルコリン性神経節であることが示唆され, 本症の病態であるといえる。心筋シンチグラフィではSPECTでの集積分布の検討が必要であり, また症候の経過観察が必要である。

P-114-7

多系統萎縮症の末梢血管抵抗の反応性:Head-up tilt,ノルアドレナリン負荷試験を通して

名古屋大学 神経内科

○鈴木淳一郎, 岡田暁典, 水谷泰彰, 中村友彦, 平山正昭, 祖父江元

【目的】起立性低血圧は多系統萎縮症(MSA)の主要な症状であるが, 早期には呈さないこともある。正常では起立時に末梢血管が収縮するのに対し, MSAでは末梢血管の収縮不全が起立性低血圧の主要な病態と考えられている。今回, 多数例のMSAにおいてhead-up tilt試験での末梢血管抵抗, 心拍出量の変化を観察し, 起立性低血圧との関連を分析し, さらに起立時に末梢血管の収縮不全のあるMSA患者にノルアドレナリン負荷を行い, tilt時の末梢血管抵抗, 心拍出量の反応を調べ, 起立性低血圧を防ぐことができるか検討した。【方法】MSA患者78例(MSA-C 43例, MSA-P 35例, 検査施行時の平均年齢60.9歳, 平均罹病期間2.3年), control 26例(平均年齢59.8歳)にhead-up tilt試験を施行し, 収縮期血圧, 脈拍, インベンダンス法による末梢血管抵抗, 心拍出量を測定した。Tilt時に収縮期血圧が20 mmHg, または拡張期血圧が10 mmHg以上の低下を起立性低血圧陽性とした。【結果】起立性低血圧を来したものはcontrol 0例, MSA 39例(50.0%)で, MSA-C 25例(58.1%), MSA-P 14例(40.0%)だった。Tilt時に末梢血管抵抗が減少したのはcontrol 3例(11.5%), MSA 54例(69.2%)であり, MSA-C 35例(81.4%), MSA-P 19例(54.3%)で, 有意にMSA-Cの方が多かった(p=0.0096)。末梢血管抵抗が減少したMSA患者にノルアドレナリン負荷を行いhead-up tilt試験をしたところ, 末梢血管の収縮不全は改善され起立性低血圧を防ぐことができた。【結論】本研究よりMSAでは起立時に末梢血管の収縮不全を来し, 起立性低血圧に至るが, tilt時に明確な起立性低血圧がみられない患者でも, 末梢血管の収縮不全を来す患者が多く存在し, 潜在的な自律神経障害をみとめた。またノルアドレナリン負荷により起立性低血圧を防ぐことができた。

P-115-1

急性前庭神経炎の臨床像の分析

¹京都博愛会病院 神経内科, ²京都市立病院 神経内科, ³九州大学大学院医学研究科 神経内科学, ⁴大津赤十字病院 神経内科

○大井長和¹, 林 紗葵², 藤田篤史³, 十川純平⁴

【目的】急性前庭神経炎(acute vestibular neuritis, AVN)の臨床像の分析(対象と方法)2011年4月から2013年8月の間に入院をした急性前庭神経炎20例(男性15例, 女性5例, 平均年齢68±9歳(M±SD))を対象として, 眼振の性状, head impulse test(HIT)の結果, 歩行時のバランス障害, 脳MRI・MRA所見, 入院期間, 治療法について調べた。(結果)全眼位での右向き眼振を示す症例は10例(水平性回旋性眼振3例, 水平性眼振7例)で, 左向き眼振を示す症例は10例(水平性回旋性眼振6例, 水平性眼振4例)であった。このことから右前庭病変10例(水平半規管(HC)+前半規管(AC)病変6例, HC病変4例)で, 左前庭病変10例(HC+AC病変3例, HC病変7例)で, 入院期間は, HC+AC病変群4.4±2.2日, HC病変群7.1±3.4日と認められた。HITを施行した症例は, 6例で, いずれの症例でも患側向きのHITでcorrective saccadeを認めた。6例中の2例でarm deviation testで患側への偏位を認め, 1例の開眼歩行時に患側への偏移, 1例の閉眼歩行で患側への偏移を認めた。治療法はbetahistine mesilate投与群(14例)の入院期間5.1日間, ステロイド投与群(6例)の入院期間8.7日間であった。抗ウイルス薬投与は, 1例のみ。全例に脳MRI/MRAを施行し, いずれの症例も新規の脳血管障害なし, 先行感染は1例に認められたのみ。(結論)AVNのHC病変群の入院期間は, HC+AC病変群の入院期間よりも長い傾向を認めた。AVNの患側は, 眼振の急速相の反対側であり, HITと歩行時の偏移は患側の決定に有用であった。pseudo-vestibular neuritisでは眼振の急速相と同側が患側であり, HIT正常と歩行時の偏移からベッドサイドでAVNと鑑別できる。betahistine mesilate投与と比較して, ステロイド投与群の入院日数が長いことは重症度の反映の可能性がある。

P-115-2

当院における一過性意識消失にて神経内科を紹介受診された患者の診療と診断

¹藤沢市民病院 神経内科, ²横浜市立大学 神経内科

○山浦弘平¹, 仲野 達¹, 横山陸美¹, 田中章景², 小山主夫¹

【目的】神経内科外来において一過性意識消失を理由に来院した患者の検査項目, 診断について検討した。【方法】対象は2012年1月より2013年10月までに当院救急外来より神経内科に紹介受診された患者, 調査項目は救急受診時の検査項目, 神経内科・循環器内科受診以降の検査項目, 最終診断とした。なお, 当院の特徴として救急患者は救急科で初期診療し, 緊急性がないと判断された患者を翌日以降に神経内科あるいは循環器内科, または両者に紹介受診させている。どちらの科に紹介するかは救急科の判断に委ねられている。【結果】対象は140名(男性79名, 年齢中央値63歳)。救命科での初期診療において心電図140名(100%), 頭部CT137名(97.9%), 採血136名(97.1%)でほぼルーチンにて行われていた。神経内科のみ紹介受診されたのは58名(41.4%)。検査は脳波102名(72.9%), ホルター心電図73名(52.1%), 心エコー57名(40.7%), 脳MRI52名(37.1%), トレッドミル17名(12.1%), 冠動脈CT5名(3.6%), 心筋SPECT2名(1.4%), 脳SPECT2名(1.4%)であった。診断は神経調節性失神29名(20.7%), てんかん26名(17.1%), 心原性失神8名(5.7%), 起立性低血圧3名(2.1%), 代謝性疾患2名(1.4%), その他6名(4.3%)であり, 不明53名(37.9%)。初診後の検査に来院しなかったものは13名(9.3%)であった。またてんかんの診断のついた患者のうち, 新規で診断がついたのは18名(12.9%)であり, 脳波異常で診断に至ったのは9名(6.4%)だった。【結論】検査においては脳波とホルター心電図, 心エコーが多く行われていた。診断としては不明が約4割と多いが, 致死的となりうる心原性失神やてんかん症例も決して少なくない割合で含まれていた。

P-115-3

下肢の運動感覚症状を呈する各種疾患に合併したレストレスレッグス症候群の検討

久米クリニック, 名古屋臨床神経薬理研究所

○久米明人

【目的】脊椎神経疾患, 末梢神経障害などの下肢の運動感覚症状を呈する疾患に合併したレストレスレッグス症候群(RLS)の診断と治療における問題点を明らかにすること【方法】①2005-2013年10月に当院で, 国際RLS研究グループ必須診断基準項目を全て満たし, 神経学的検査が正常, 周期性四肢運動, ドパミン反応性のいずれかが確認できた場合にRLSと診断した患者を抽出した。②さらにRLS患者の診療録を後ろ向きに調査して, RLS以外の下肢の運動感覚症状も同時に認められた患者を抽出した。③症例ごとにRLSの病歴とRLS以外の下肢の運動感覚症状の病歴を検討して, 受診動機, 両者の発病時期, 罹患部位, 自覚症状の性状と比較した。④RLS症状とRLS以外の下肢の運動感覚症状に対するドパミン製剤治療の効果を比較した。【結果】307例のRLS患者のうち, 48例にRLS以外の下肢の運動感覚症状が認められた。原因は脊椎神経疾患12例, polyneuropathy 7例, 皮膚疾患・パーキンソン病が各6例, mononeuropathy・軟部組織疾患・閉塞型睡眠時無呼吸症候群が各3例, 局所性関節障害・慢性関節リウマチ・脊髄小脳変性症が各2例, 脊髄出血・下肢静脈瘤が各1例, 受診動機はRLS症状によるのが45例(94%)で, RLS以外の下肢の運動感覚症状が先行したのは16例(33%), RLSが先行したのは17例(35%), 同時に発現したのは15例(31%), 罹患部位が一致するのは21例(44%), RLS症状とRLS以外の下肢の運動感覚症状を患者自身が区別できたのは28例(58%), ドパミン製剤はRLS症状(周期性四肢運動を含む)30例中24例(80%), RLS以外の下肢の運動感覚症状(パーキンソン症状を除く)24例中5例(21%)に効果があった。【結論】下肢の運動感覚症状を呈する各種疾患に合併したRLSの診断は患者がRLSを認識することから始まり, 多くはRLS症状だけを区別して評価することが可能である。治療によりQOLが改善するケースもあり, 積極的なRLSの診断と治療を検討するべきである。

P-115-4

ブラキシズムおよび睡眠障害を有した患者へのプラミベキソール応用の試み(第3報)

¹大洗中島歯科医院, ²高萩協同病院
○中島京樹¹, 瀬田健博²

目的 睡眠障害を伴う疾患は、RLS、睡眠時無呼吸症など多くある。前回、歯あるいは口腔周辺の疼痛を主訴に来院した患者で、ブラキシズム(以下BRX)を疑われる咬耗があり、睡眠障害のある症例にプラミベキソール(ビシプロール日本ペーリンガーインゲルハイム)を投与し、BRXの改善が見られた症例を新たな問診票で症状の改善との関連性について報告した。今回は、その後の経過を追跡調査、新たな症例も加え治療の有効性と他疾患との関連性について考察を加えた。

対象および方法 2010年12月より経過観察中で、BRXが顕著で口腔周辺の疼痛などを主訴に来院した患者から、睡眠障害を疑われる症例で、内科受診した41例。睡眠障害が疑われるが歯科以外の受診を希望しないため、経過観察とした46例と比較検討した。疼痛が著しく嘔めない患者は、初診時に鎮痛消炎剤を投与し、咬合調整により接触を和らげた。歯ぎしり用シーネを、1-2週間後には装着、シーネによる歯の保護と問診による原因究明、睡眠障害の有無を確認し、内科受診を勧めた。内科では、RLS、睡眠時無呼吸症候群などの可能性が指摘され、RLSに対しては、プラミベキソールの投与開始、口腔症状を歯科で経過観察、症状によっては、ラメルテオン(ロゼレム; 武田薬品工業株式会社)を投与した。当初、目視によりシーネの摩耗状態を確認、一部重量測定を行った。また、問診票にて病状評価の可能性についても検討した。結果および考察 すべての症例で、睡眠障害の自覚がないか、問題のあるレベルと考へてなかった。口腔症状は、シーネの装着で改善、しかしBRXの改善はなかった。RLSの診断後プラミベキソール0.125mg投与、1ヶ月後に7例でBRXの減少、3ヶ月以上の投与により、29例でBRXは改善傾向がみられた。

結論 睡眠障害と口腔症状に関連性があり、プラミベキソール、ラメルテオン投与が有効であった。RLSなどの内科的疾患を配慮した診断の必要性が示唆された。

P-115-5

進行性の神経症状を呈した発熱性後頭部痛2症例の検討

¹北里大学 医学部 神経内科学, ²東京都健康長寿医療センター 神経病理部,
³北里大学 医学部 病理学
○増田 励¹, 北村英二¹, 中村幹昭¹, 井島大輔¹, 富永奈保美¹, 内野彰子^{1,2}, 金子淳太郎¹, 長嶋和明¹, 梶飯高浩¹, 西山和利¹

【目的】後頭部痛の原因疾患は、整形外科的疾患やくも膜下出血、脊柱管内出血、椎骨動脈解離等の血管障害が一般的であり、画像検査が診断に有用である。他方で、感染症や自己免疫疾患等の中枢神経の炎症性疾患による急性後頭部痛はまれな病態であり、確定診断に苦慮する事が多い。【方法】後頭部痛と発熱で発症し、進行性の神経症状を呈した炎症性脊髄疾患の2症例を検討する。【結果】(症例1)膿性乾癬およびCryptococcus髄膜炎のため通院していたが、経過中に突発性の項部痛、発熱及び進行性の両下肢の脱力が出現した。頸部CTおよびMRIで頸椎レベルの硬膜外に腫瘍像を認めたため、頸椎硬膜外出血もしくは硬膜外膿瘍が疑われた。抗生物質の投与を行ったが、第3病日に呼吸停止のため死亡した。病理解剖の結果、Gram陽性球菌による頸椎硬膜外膿瘍と診断された。(症例2)重症筋無力症、喘息、IgA腎症のため通院していたが、経過中に難治性の吃逆が出現し、他科で精査されていた。その後急性後頭部痛と発熱が出現した。髄液検査で多形核球優位の細胞上昇を認め、細菌性髄膜炎が疑われ、抗生物質の投与が開始された。しかし、急速に進行する四肢麻痺、呼吸障害が出現し、人工呼吸器となった。脊髄MRIでは下部延髄から第12胸髄に及ぶ脱髄病変を認め、視神経脊髄炎と診断された。ステロイド大量静注療法および免疫グロブリン大量静注療法3コースを施行し、呼吸状態の改善を認めたが、四肢麻痺が残存した。【結論】特発性の頸部脊髄硬膜外膿瘍は極めてまれな病態であるが、重篤な転機をきたす事が多く、急性後頭部痛の鑑別として重要である。また、視神経脊髄炎は多発性硬化症よりも疼痛を認める頻度が高いため、疼痛の強い脱髄性疾患の鑑別として重要である。発熱を伴う後頭部痛症例に、急速進行性の四肢の神経症状がみられる場合は、炎症性脊髄疾患の存在を念頭におき、速やかに診断と治療を行う必要がある。

P-115-6

巨大脳腫症を伴わない嚢胞性白質脳症成人例の症候学的検討

¹札幌医科大学附属病院, ²済生会小樽病院, ³国立病院機構九州医療センター
○齋藤太郎¹, 川又 純¹, 外山祐一郎³, 鈴木秀一郎¹, 松谷 学², 下濱 俊¹

【目的】小児において、巨大脳腫症を伴わない嚢胞性白質脳症(cystic leukoencephalopathy without megalencephaly, 以下CLWMと呼ぶ)を認めた症例が、調べ得た限りでは31例(0歳~19歳)報告されている。CLWMは megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts とは別の独立した疾患であると考えられており、非進行性であることが特徴である。【方法】今回、本邦初となる稀な症例と考へられたCLWMの成人症例について、過去の類似症例との臨床症候の比較・検討を行った。【結果】本例以外に成人例の報告は見当りできなかった。我々の症例は35歳女性。X-11年に脳の嚢胞を初めて指摘され、経過観察となっていた。X年に右上肢の脱力および構音障害が出現し、一過性脳虚発作と診断された。その際、MRIのT2強調画像およびFLAIR像で大脳深部白質に高信号病変、両側側頭葉前部皮質下白質に1cm×2cm大の嚢胞性病変を認めた。本症例は非進行性であり、成人になつてからの発見例という点で特徴的である。また、家族内に同様の症候を認めた者はおらず、孤発例と推測される。【考察】本症例は成人型CLWMと考へられるが、小児型CLWMとは臨床症候において、精神発達遅滞を認めない・歩行障害を認めないなど異なっている点が多い。小児型と同一のスペクトラムの疾患である場合、成人型が無症候性である原因として、何らかの代償機構が働いている可能性が推測される。一方、小児型と成人型が異なる機序の疾患の可能性も考へられる。また、本例の様に、ほぼ無症候例が存在することから、実際の頻度はより高い可能性がある。

P-115-7

神経筋難病患者の口腔ケアに電動歯ブラシが有用である

医王病院 神経内科

○池田篤平, 本崎裕子, 野崎一朗, 高橋和也, 石田千穂, 駒井清暢

【背景】神経筋難病患者は四肢の筋力低下や認知機能の低下により、自分自身で口腔内の清掃を行うことが出来ず、ケアを受ける必要がある。口腔ケアは口腔機能の保持、う歯や歯周病の予防、肺炎の予防など患者のQOL向上に重要である。一般に電動歯ブラシが普及しているが、費用対効果も明確でなく、神経筋難病患者のケアへの導入進んでいるとは言い難い。

【方法】口腔ケアを受けている神経筋難病患者30症例に対し、1ヶ月間ずつのcross over, observer blind studyを行い、口腔内評価項目としてPlaque control record (PCR), 歯周ポケット, Eilers oral assessment guide (OAG), 唾液中の細菌数を評価した。またケアに必要な時間を測定した。統計的にWilcoxon符号単位検定で評価した。

【結果】11例は原疾患の悪化で死亡、1例は電動歯ブラシの振動が耐えられず脱落し、28例(46.9±17.5歳; 男性8例, 女性20例; 意思疎通可能17例, 不可能11例)が評価対象となった。PCRは対象全体では有意な差は認めなかったが、意思疎通可能な17例の検討では電動歯ブラシで有意に改善した(p=0.047)。OAGは有意差を認めなかった。歯周ポケットは電動歯ブラシで有意に改善した(p=0.049)。唾液中細菌数では、唾液が粘稠で希釈困難のため検計できない症例もあったが、電動歯ブラシで希釈可能であった例が多く(16例vs 11例)、有意差は認めなかったが、電動歯ブラシで菌数が減少した例が多かった(6例 vs 2例)。ケアに費やした時間は電動歯ブラシにて有意に少なかった(p=0.022)

【結論】電動歯ブラシでの口腔ケアでいくつかの口腔内評価項目が有意に改善し、さらにケアに費やす時間が有意に減少していた。今後、う歯・歯周病や肺炎の予防などについて、長期での評価を行う必要がある。

P-116-1

初期研修医に対する神経内科教育 - 神経内科の魅力をどう伝えるか -

¹亀田総合病院 神経内科, ²亀田総合病院 卒後研修センター, ³安房地域医療センター 総合診療科

○片多史明^{1,2}, 梶 誠¹, 西田大輔¹, 田島和江¹, 三戸部扶美¹, 難波雄亮^{1,2}, 廣井麻代², 渡辺ナナ², 判澤道代², 酒原とし子², 西野 洋³, 佐藤 進¹, 柴山秀博¹, 福武敏夫¹

【背景】高齢化に伴い、脳血管障害や認知症などの患者数が増加している。神経内科教育に対するニーズが高まる中、神経内科専門医の育成と非専門医に対する神経内科診療の基礎教育は、社会的にも重要な課題である。当院では1992年以降、スーパーローテート方式の初期臨床研修を実施しており、プログラムの中で初期研修医に対する神経内科教育を行ってきた。【目的】市中総合病院における、初期研修医に対する神経内科教育の実態を報告する。

【方法】2004年の臨床研修必修化以降、2013年までの10年間の、当院初期研修医データベースの後方視的解析を行った。初期研修開始時の希望科、2年間の研修診療科、神経内科研修の有無、初期研修終了時の希望科について検討した。

【結果】2004~2013年までの10年間に、計185名の研修医が当院での初期臨床研修を行った。内科系診療科13科から、いくつかの診療科を自由選択可能な研修プログラムにおいて、神経内科選択者は114名(62%)であった。初期研修開始時に、将来の進路として神経内科を志望していた者は9名(5%)であり、うち8名は神経内科後期研修に進んだ。研修開始時に神経内科以外の診療科を志望していたが、2年間の研修期間中に神経内科志望へ変更した者は2名であり、両者とも1年次の夏~秋にかけて神経内科研修を行った。

【考察】初期研修における神経内科ローテーションは、将来の分野の専門医になる場合でも必要となる基礎的神経学と全身管理を学ぶ絶好の機会である。多くの内科診療科の選択技の中で、半数以上が神経内科研修を選択したこと、研修開始時に神経内科を志望していた研修医のほとんどが、進路変更無く神経内科後期研修を選択したことは、当院の神経内科初期研修の成果と考へる。医師としての動き方に少し慣れてきた時期に、ベッドサイドでの成功体験を通じ、自己効力感を高めるような研修が、神経内科の魅力を伝えるのに効果的である。

P-116-2

臨床実習開始前の医学生への一次性頭痛に関する教育実践

¹近畿大学病院 神経内科, ²富永病院 神経内科・頭痛センター
○三井良之¹, 西郷和真¹, 竹島多賀夫^{1,2}, 楠 進¹

目的: 本学では臨床実習開始前の第3学年の学生に対し、臨床医学入門コースとして、シミュレーションラボ実習と組み合わせ、医療連携プログラム、臨床事例への具体的な対応に関するグループディスカッションなどを行っている。今回、我々は、いわゆる「脳過敏症候群」をグループディスカッションの題材として取り上げ、メディアリテラシー、医師患者関係のあり方とも、片頭痛の病態の理解を深める試みを行った。その成果について、学生へのアンケート調査の結果も合わせて報告する。対象と方法: 医学部医学科学生(3学年, 113名)を14班(1班8-9名)に分け、いわゆる「脳過敏症候群」のテレビ番組を見て来院した患者をシナリオとして取り上げ、1)片頭痛慢性化の機序、2)いわゆる「脳過敏症候群」と頭痛学会の見解に対する意見、3)自分ならどのように対応するか、などについて、グループごとに約2時間の討論を行った。討論時はインターネットにフリーアクセスできる環境とした。約1時間各班の意見発表、全行終了後にアンケート調査も行った。結果: 1) 一次性頭痛としての片頭痛およびその慢性化の機序については的確な考察と発表ができていた。2) 3) については、患者の希望に添う対応と科学的根拠を重要視する意見と二分された。アンケートでは90%が討論によく参加でき、かつ60%が内容をよく理解できたと回答した。考察: 医学的に議論のある問題について、病態の考察を行うことは、3学年学生でも十分にできていたように思われた。さらに、病態を理解し、医学的知識の限界を知ることの重要性も認識できていた。その上で、現実の患者への対応については、様々な意見があり、「答えのない問題」に対する戸惑いも感じられた。アンケートの結果からは、患者への対応を学ぶという点だけでなく、疾患への理解を深める点でも意義があったことが推測された。

P-116-3

神経疾患診療における個別化医療医薬品と診断薬の現状の日米間比較

香川大学医学部附属病院
○池田正行

【目的】神経疾患診療において、ゲノム薬理学バイオマーカー (BM) を必要とする個別化医療医薬品 (PMD) と、対応するコンパニオン診断薬 (CDx) の承認・保険償還状況を日米間で比較し、より効率的で安全な診療に役立てる。
【方法】米国 FDA 及び医薬品医療機器総合機構のサイト上で公開されている情報に基づき、神経疾患 PMD 34 品目について、承認状況、効能効果、BM/CDx の種別、その承認・保険償還状況等を日米間で比較検討した。
【結果】34 品目のうち 4 品目 (fluoxetine, prasugrel, ticagrelor, venlafaxine) が日本で未承認だった。効能効果別では、向精神薬 (20) が最も多く、続いて脳血管障害 (5)、てんかん (3)、神経免疫疾患 (2)、尿素サイクル異常症 (UCD) (2)、認知症 (1)、ハンチントン病 (1) であった。BM 別では、CYP (cytochrome P450) 遺伝子多型マーカーが 8 割 (27) を占め、他は HLA-B*1502、UCD が各 2、HGPRT (hypoxanthine-guanine phosphoribosyl-transferase)、TPMP (thiopurine S-methyltransferase)、VKORC1 (vitamin K epoxide reductase complex, subunit 1) が各 1 だった。CYP2C9、CYP2D6 に対応する CDx が日米両国で、CYP2C9、VKORC1 に対応する CDx が米国でのみ承認されていたが、いずれの CDx も日米両国で保険償還の対象となっていなかった。
【結論】神経疾患 PMD に関しては承認状況を含めて日米間にほとんど差は無い。今後個別化医療に関する知識や技術の必要性は一層高まると思われるが、BM/CDx の研究が基礎・臨床の両面で進展する一方で、日米両国で CDx の保険償還が実地診療に追いつかない状況にある。特に CDx が承認されても保険償還されない現状は、保険制度が異なっているにも関わらず、日米いずれでも診療に重大な影響を及ぼしかねない。個別化医療の問題は、行政だけでは解決できないため、学会を含めた学術団体が積極的に関与していく必要がある。

P-116-4

保健衛生施設等設備整備費補助金の活用状況について

¹静岡富士病院 神経内科、²あきた病院 神経内科
○溝口功一¹、山崎公也¹、和田千鶴²、豊島 至²

【目的】重症神経難病患者にとって、電源確保は重要な課題である。東日本震災後、平成 23 年 4 月厚生労働省から「保健衛生施設等設備整備費補助金 (難病医療拠点・協力病院) の国庫補助について」という事務連絡が行われた。在宅難病患者の電源確保を促進する目的で、この事業の現在の活用状況を調査した。【方法】平成 25 年 7 月 47 都道府県の難病医療協議会に対して、郵送によるアンケート調査を実施した。調査内容は、難病医療拠点・協力病院への非常用自家発電装置・無停電電源装置の設置台数と、補助金が活用された理由・されなかった理由についてである。【結果】33 府県 (70.2%) から回答があった。難病医療拠点病院は計 66 施設 (1~17 施設)、難病医療協力病院は計 1207 施設 (5~192 施設) があった。平成 23 年度から平成 25 年度 7 月までに、補助金を利用して、非常用電源装置・無停電電源装置を設置した自治体は 15 自治体であった。難病医療拠点病院には 6 自治体 14 施設 70 台で、患者への配置は 25 台で、難病医療協力病院には 12 自治体 59 施設 333 台で、患者への配置は 18 台であった。活用された理由としては、「行政等の働きかけ」が 8 自治体と最も多かった。患者に配置しなかった理由として、国からの指示通り「非常時に貸し出すものと理解していた」であった。一方、利用しなかった 18 自治体で、「予算の関係で積極的に働きかけができない」が 9 自治体と最も多かった。また、独自に補助金の制度を持っていた自治体もあった。【結論】保健衛生施設等設備整備費補助金 (難病医療拠点・協力病院) の国庫補助について」の事業を活用して、非常用電源装置等を設置した自治体は少なく、県の段階で予算化が難しいところがある自治体も多かった。これは、地方自治体の予算の厳しい状況を反映しているものと考えられた。難病患者にとって、電源問題は大きな問題であり、自家発電機等の普及に向けて方策を検討する必要がある。

P-116-5

神経難病患者におけるレスパイト入院の現状と課題

¹NHO 熊本再春荘病院 神経内科、²同 地域医療連携室、³熊本大学医学部神経内科
○上山秀嗣¹、西田泰斗¹、道鬼つかさ¹、増田曜章¹、岡崎敏郎¹、石崎雅俊¹、中園奈々²、笠 育美²、今村重洋¹、安東由喜雄³

【目的】在宅療養中の神経難病患者の介護者をサポートする目的にて、当院では平成 23 年 7 月よりレスパイト入院体制を構築し運営している。今回、レスパイト入院体制の現状と課題を明らかにすることを目的とした。
【方法】当院にてレスパイト入院した神経難病患者 57 名を対象とし、患者家族に無記名式のアンケートを実施し、満足度、問題点などについて調査した。
【結果】回答があったのは 32 名 (56.1%) で、疾患の内訳は筋萎縮性側索硬化症 12 例、多系統萎縮症を含む脊髄小脳変性症 7 例、パーキンソン病 7 例、筋ジストロフィー 2 名、その他 4 名であった。総合的な満足度については、満足・大満足が 65.5% に対して不満・少し不満は 6.9% であり、おおむね満足していると思われた。入院期間を 2 週間以内と定めている点に関しては、71.9% が適当であると回答した。入院回数は年 2 回が最も多く (46.4%)、5 回以上利用している場合もあった (14.3%)。入院中家族が休憩できたと回答したのは 32.3% に留まった。レスパイト入院に不足しているものに関する質問では、精神的サポート (46.7%)、レクリエーション (26.7%) などの回答があった。
【結論】今回のアンケート調査より、神経難病患者家族は当院レスパイト入院体制に対しておおむね満足しているものの、家族の休息という観点では不十分であると思われた。また、患者家族の精神的サポートやレクリエーションの追加も今後検討すべき課題であると考えられた。

P-116-6

全国在宅人工呼吸器装着者数調査 2013

¹柳井医療センター、²静岡富士病院、³広島大学病院、⁴新潟医歯学総合病院
○宮地隆史¹、溝口功一²、丸山博文³、西澤正豊⁴、松本昌泰³

【目的】筋萎縮性側索硬化症などによる在宅人工呼吸器装着者は災害時にも継続的に医療が必要であり事前の備えが重要であるが、その実数は明らかでない。今回、在宅人工呼吸器装着者数および外部バッテリーの装着率の現状を明らかにするために全国調査を行う。【方法】在宅人工呼吸器 (気管切開下陽圧人工呼吸: TPPV、非侵襲的陽圧人工呼吸: NPPV) 取扱会社 7 社に対して、2013 年 7 月 1 日時点の在宅人工呼吸器装着者数および外部バッテリー装着者数、難病患者数、20 歳未満の装着者数の都道府県別調査を依頼。【結果】在宅人工呼吸器装着者数 1) TPPV: 4,521 名 (外部バッテリー装着者数 2,761 名)、外部バッテリー装着率 61.1% (都道府県別率: 最低 5.3%、最大 91.3%)、2) NPPV: 10,453 名 (外部バッテリー装着者数 1,517 名)、外部バッテリー装着率 14.5%、3) 難病患者別、20 歳未満の患者数データは正確な情報が得られなかった。【考察・結論】平成 13 年度厚生科学研究呼吸不全に関する調査研究「在宅呼吸ケアの現状、肺気腫における喫煙と呼吸機能」の報告では 2001 年 6 月 30 日時点での無作為抽出した全国 3,298 病院・医療機関を対象としたアンケート調査 (回収率 22%) から推計された在宅 TPPV 数は 2,500 名 (神経筋疾患 71%、COPD 6%、肺結核後遺症 10%)、在宅 NPPV 数は 7,900 名 (COPD 29%、肺結核後遺症 34%、神経筋疾患 16%) であった。今回の我々の調査により 12 年間で、在宅人工呼吸器装着者数が著しく増加した現状が明らかとなった。特に在宅 TPPV 装着者は筋萎縮性側索硬化症などの神経筋疾患が多いと考えられるが、難病患者数等の情報は本調査では把握が困難であった。また災害時や計画停電時の対策として外部バッテリーは必須であるが、整備は人工呼吸器加算で対応することとなり主治医の指示が必要である。調査結果では全国的に外部バッテリー装着率は低く都道府県毎に差が大きく各自治体等で早急に対策を講じる必要がある。

P-116-7

キャリアオーバー患者の受け入れの現状

¹藤沢市民病院 神経内科、²横浜市立大学 神経内科
○小山主夫¹、横山陸美¹、仲野 達¹、山浦弦平¹、出井ふみ¹、田中章景²

【目的】小児神経の領域では、てんかん、脳性麻痺、精神発達遅滞や各種神経・筋疾患の患者が成人になってもなお小児科で通院治療を受けている。その数が増えていることが問題になっている。しかし当院神経内科では小児科と連携して、そうした「キャリアオーバー」患者を積極的に受け入れている。当院の現状をまとめ、傾向や問題点を検討する。
【対象・方法】2009 年 1 月～2013 年 11 月までに小児科から継続診療を目的に神経内科へ紹介受診した 83 例について、紹介時の年齢、紹介元の医療機関、原疾患についてまとめた。
【結果】紹介元の医療機関は院内小児科から 72.2% と最も多く、その他は転居や、紹介元が遠方で通院継続困難のため他の小児科からの紹介だった。原疾患については、てんかんが 85.5% (71 例) と最も多く、その他に筋疾患 3 例、神経線維腫症 2 例、片頭痛 2 例などであった。また、精神発達遅滞の合併は 49.3% (41 例)、寝たきり状態の重度心身障害者は 21.6% (18 例) であった。2009～2011 年と 2012 年以降に分けて比較すると、2012 年以降はそれ以前と比べててんかん以外の患者の割合が増加し (8.1% → 19.5%)、他院からの紹介患者が増加 (18.9% → 34.7%) していた。紹介時の年齢は、平均 20.6 歳 (15～38 歳) で 46.9% の患者は 20 ± 1 歳で神経内科に紹介された。知的障害や合併症のない小児科患者については高校生になったのを機に神経内科へ紹介される患者も多くみられる一方、重度心身障害の患者は特別支援学校卒業後の支援サービス (通所施設、訪問看護など) の調整が行なわれた後に神経内科へ紹介されていた。
【結論】小児科側のセッティングによって、神経内科側が問題なく小児科からの成人患者を受け入れることができている現状が確認された。そうした当院の受け入れの実績が、小児科側から「紹介しやすい」神経内科として認識されてきているようである。

P-116-8

在宅指標ザイタクスの有効性と展望 (第 4 報)

聖隷浜松病院 神経内科
○佐藤慶史郎、内山 剛、武内智康、山本大介、杉山崇史、清水貴子、大橋寿彦

【目的】ザイタクス (Zaitachs: Zaitachs: Zero aid the achievement of home scale) は当院で開発した在宅指標で、移動・食事など 12 項目を、患者状況 (-1 ~ -5) とそれに対する支援体制 (+1 ~ +5) を各 5 段階に査定し、両者の合計が 0 点となれば自宅療養が可能とした、在宅支援の可視化、数値化を試みたものである。その作成経緯と有用性については、すでに本総会、及び他複数の学会で発表を行っている。最近では多職種の人材が交流する場 (CNT progress: Care + Nursing + Treatment progress) を設け、その普及を目指している。今回はザイタクスの今後の進捗状況、および脳卒中など他疾患への利用法に関して報告する。【方法】神経疾患にてザイタクスを導入した患者、介護者、医療者を対象としたアンケート調査、及び CNT progress での意見からその有用性を再評価し、また脳卒中における利用法についても検討した。
【結果】ザイタクスは本人、家族、医療従事者間での見解に違いがみられる場合において、すりあわせの材料となる等の利点が挙げられ、また「できることを探す」事で在宅療養のあり方を再構築するという利用法も紹介された。急性期の脳卒中に在宅する場合、「何が改善すれば在宅が可能なのか」を早期から評価することで、急性期後の方針を検討するに有用なツールとなり得る。しかし実際に病棟で使用する場合、医療従事者の支援が必要となることが多く、多忙を極める急性期病棟においては従来の使用法では普及しづらく、疾患に合わせた使用法、及び適応症例の見極めのため簡易版の作成が求められた。
【結論】ザイタクスは在宅での問題点、改善点の抽出に有効であるが、今後地域と医療機関における共通のツールとしての普及するにあたり、より多くの症例の蓄積が必要である。

P-117-1

痛性末梢神経障害では表皮内A δ 線維の痛覚閾値が上昇している

青森県立中央病院 神経内科

○鈴木千恵子, 新井 陽, 西島春生, 羽賀理恵, 上野達哉, 今 智矢, 船水章央, 富山誠彦, 馬場正之

【背景】痛性末梢神経障害painful neuropathy (以下PN) は不快な痛みやアロディニアなどの神経障害性疼痛を主徴とする末梢神経障害で、痛みの発症にA δ 痛覚線維やC線維など細径神経障害の関与が推定されているが、その詳細は未だ不明のままである。【目的】表皮内刺激電極を用いてPN患者の表皮内A δ 線維最小痛覚閾値を測定し、PNの疼痛発生に関わる痛覚線維の病態を明らかにする。【対象】患者群：下肢遠位部に慢性的自発痛を訴えるPN患者10名(8名は糖尿病性神経障害, 2名は中毒性神経障害)。コントロール群は健康成人10名。【方法】短趾伸筋上の皮膚に表皮内刺激電極(日本光電製)を貼付し、微小電流刺激装置PNS-7000(日本光電)を用いて表皮内A δ 神経末端に電気刺激を与えた。刺激強度は0.01mAから開始して0.01mAずつ漸増し、被験者が鋭い痛みを感じた時の刺激強度を痛覚閾値とした。一連の検査を10回行い、5回以上感知できた最も弱い刺激強度を最小痛覚閾値と規定した。【結果】コントロール群の最小痛覚閾値(平均 \pm 標準偏差)は0.028 \pm 0.08mAであったのに対し、患者群の最小痛覚閾値は0.207 \pm 0.279mAで、コントロール群に比して有意差をもって上昇していた(p<0.05)。【考察】我々は糖尿病患者で最小痛覚閾値を検討して自覚症状のない時期から最小痛覚閾値が上昇していることを明らかにした。また、皮膚生検による表皮内神経線維の病理学的検討も併せて実施し、糖尿病患者の最小痛覚閾値上昇は表皮内神経線維の脱着と密接に関連することも示した。一方、自発痛が顕著なPNでは痛覚線維軸索膜Nav 1.8の発火閾値低下による過敏性増加の可能性も議論されているが、今回の検討で、無痛性神経障害同様、表皮内A δ 痛覚感知機能は低下していることが明らかになった。【結論】PNにおける神経障害性疼痛は表皮内A δ 神経痛覚閾値上昇を背景にして発現している。

P-117-2

EPRS遺伝子異常はCMT2-HMN-SMA allelic diseaseの新たな原因となる

1沖繩病院 神経内科, 2鹿児島大学病院 神経内科

○藤崎なつみ¹, 橋口昭大², 吉村明子², 高嶋 博², 吉田 剛¹, 大山徹也¹, 中地 亮¹, 諏訪園秀吾¹, 末原雅人¹

【背景・目的】aminoacyl-tRNA synthetase(ARS)遺伝子異常による神経疾患の報告が続く。その中に神経原性筋萎縮を呈するallelic diseaseが存在する事に注目し、臨床像が異なる1家系に関し臨床・遺伝学的に検討した。【対象】症例1:59歳女, 20歳台から下肢痛性痙攣, 下腿に遠位筋力低下, 30歳台から上肢近位筋力低下, 四肢腱反射消失, 四肢末梢で軽度の表在感覚低下と異常感覚。受診時, 遠位筋優位の筋萎縮で起立・歩行不能。神経伝導検査では軸索変性所見, 筋電図では慢性脱神経・再神経支配所見。症例2:38歳男(症例1の子), 37歳から肩甲帯脱力。受診時, 左優位の肩甲帯・上腕の筋力低下を認めるが, 筋萎縮なく, 腱反射・感覚は正常。神経伝導検査は正常。筋電図では上肢近位筋に慢性脱神経・再神経支配所見。即ち, 症例1はCMT2/diatal HMN, 症例2はSMA/proxymal HMNと言ふべき家系。【方法】CMT関連の既報告遺伝子及び候補遺伝子としてARS遺伝子群を含む合計60遺伝子を対象に次世代シーケンサー(illumina社製Miseq[®])を用いてtarget resequencingを施行。【結果】既知のCMT関連遺伝子には異常を認めず, 検討した中で唯一EPRS(glutamyl-prolyl-tRNA synthetase)に関してのみ症例1, 2ともにG445Eの変異を認め, 一般集団779名, 及び当該家系内の未発症者にはこの変異を認めなかった。【結論】母がCMT2/子家がSMA(あるいは母がdistal HMN/息子がproxymal HMN)の臨床像を呈した家系で, 原因遺伝子として, EPRS遺伝子異常を確認した。他のARSに関しても, 原因未解明の遺伝性神経原性筋萎縮症(CMT ~ HMN ~ SMA)に関与している可能性がある。

P-117-3

Charcot-Marie-Tooth病におけるニューロフィラメント関連の新規原因遺伝子同定の試み

1鹿児島大学 神経内科・老年病学講座, 2東京大学 神経内科

○石原 聡¹, 田邊 肇¹, 吉村明子¹, 樋口雄二郎¹, 袁 軍輝¹, 橋口昭大¹, 岡本裕嗣¹, 石浦浩之², 三井 純², 辻 省次², 高嶋 博¹

【目的】Charcot-Marie-Tooth病(CMT)は最も頻度が高い遺伝性ニューロパシーである。現在までに40以上の原因遺伝子が同定されており、それにより様々な病態が明らかになってきている。今回我々は、ニューロフィラメントに関連した細胞骨格や蛋白輸送の異常の原因として予想される遺伝子を候補として挙げ、次世代ゲノムシーケンサー(NGS)を用いたエクソーム解析の結果から、新たな原因遺伝子の同定を試みた。【方法】これまでに当科で行った遺伝子検査で既知の遺伝子変異を認めなかったCMT疑い症例のうち、常染色体優性遺伝形式の家族歴を有する例および孤発例の194例を対象とした。蛋白分子ネットワーク検索ツール(KeyMolnet), 蛋白質間相互作用に関するデータベース(Human Protein Reference Databaseなど)や遺伝子情報データベース(GeneCardsなど)を用いてニューロフィラメント関連蛋白およびその遺伝子を選定し、共通の遺伝子変異が複数の症例で認められるものを抽出した。【結果】新規の原因遺伝子候補として12の遺伝子が抽出された。公開されている各種データベースを利用して、NGSを用いたエクソーム解析の結果を絞り込むことで、CMTの新規原因遺伝子の同定を効率良く行えることが示唆された。現在各遺伝子変異の病原性に関して確認を行っており、その経過を報告する。

P-117-4

Charcot-Marie-Tooth病におけるミエリン関連蛋白由来の新規原因遺伝子の探索

1鹿児島大学病院 神経内科・老年病学講座, 2東京大学 神経内科

○田邊 肇¹, 石原 聡¹, 吉村明子¹, 樋口雄二郎¹, 袁 軍輝¹, 橋口昭大¹, 岡本裕嗣¹, 石浦浩之², 三井 純², 辻 省次², 高嶋 博¹

【目的】Charcot-Marie-Tooth病(CMT)の原因遺伝子はこれまで40以上報告されており、臨床的および遺伝学的に多様である。一方、原因遺伝子が未同定の症例は半数以上にのぼり、更なる原因遺伝子の同定が必要である。今回我々は、常染色体優性遺伝形式あるいは孤発例でCMTが疑われた症例について、ミエリン関連蛋白の輸送・代謝・処理の異常に関連する遺伝子/蛋白を抽出し、エクソーム解析を用いて新規原因遺伝子の同定を試みた。【方法】蛋白分子ネットワーク検索ツール(Keymolnet)及びタンパク質間相互作用の主要なデータベース(Human Protein Reference Database)を用いてミエリン関連蛋白の輸送・代謝・処理に関する遺伝子を第一次候補遺伝子として抽出した。次に、既知のCMT原因遺伝子の変異スクリーニングを行い、病的変異を確認できなかった原因未同定221例を抽出し、常染色体優性遺伝形式あるいは孤発例でCMTが疑われた194症例のエクソーム解析の変異リストを第一次候補遺伝子の結果と照らし合わせて複数症例で変異が見出された遺伝子を抽出し、常染色体優性遺伝形式のCMTの新規候補遺伝子の同定を試みた。【結果】ミエリン関連蛋白の輸送・代謝・処理に関する遺伝子として73種を一次候補遺伝子として抽出し、エクソーム解析の結果と照合した結果、*PLEKHG2* (pleckstrin homology domain containing, family G member 2) など11遺伝子に、missense変異によるアミノ酸置換を伴い、なおかつ複数症例に変異を認める遺伝子が見出された。【結論】エクソーム解析はミエリン関連蛋白の異常に関する新規原因遺伝子を同定する上で有用な手がかりを与えるものと考えられた。Sanger法による変異部位の確認及びsegregation studyを順次行っている。

P-117-5

次世代シーケンサーを利用したCharcot-Marie-Tooth病の包括的遺伝子診断

鹿児島大学 神経内科・老年病学

○橋口昭大, 吉村明子, 樋口雄二郎, 中村友紀, 岡本裕嗣, 松浦英治, 高嶋 博

【目的】我々は、2007年4月より2012年4月までマイクロアレイ技術を利用して27のCMT原因遺伝子の包括的遺伝子診断を実践した結果、遺伝子診断陽性率が12%と低かった。2012年5月以降、次世代シーケンサーを利用して対象遺伝子を61に増やし、CMT包括的遺伝子診断を実践した。【方法】臨床的かつ電気生理学的にCMTと診断され、2012年5月から2013年8月までに当院に遺伝子診断の依頼のあった321例を対象とした。対象患者全員より遺伝子診断に関する同意を書面を得た。脱髄型CMT患者に関してはPMP22重複によるCMT1A患者を除外した。対象患者の白血球よりDNAを抽出し、対象遺伝子をmultiple PCRで増幅し、illumina社製Miseq[®]にてtarget resequencingを施行した。新規遺伝子変異を認めた場合はsegregation studyを施行して病原性を同定した。【結果】CMT患者の包括的遺伝子診断依頼は16ヶ月で321例あり、年間200例を超える。患者背景としては家族歴のない症例が約60%で、発症年齢は20歳未満と40-59歳が多く二峰性の分布を示している。321例中71例(22.1%)で原因遺伝子を同定した。*GJB1*変異が24例、*MFN2*変異が19例と特に多かった。次いで*MPZ*変異12例、*NEFL*変異5例、*SH3TC2*変異3例、*GDAP1*変異2例、*TFC*変異2例、*PRPS1*, *TRPV4*, *TTR*, *PMP22*の変異がそれぞれ1例ずつ認められた。また40例ではsegregation studyが必要な新規遺伝子変異を認めた。発症年齢20歳未満で家族歴を有する場合に限っては約60%の確率で遺伝子変異を認めた。【結論】マイクロアレイ法では約12%の遺伝子診断率であったが、次世代シーケンサーを利用した結果、遺伝子診断率が約22.1%に改善した。新規遺伝子変異も多数発見された。【考察】次世代シーケンサーでのtarget resequencingによりCMT遺伝子診断率は改善したが未だに原因不明も多い。更なるハイスループット機器の導入によるエクソーム解析が検討される。

P-117-6

メチルグリオキサールによる末梢神経のHCNチャネル活性化

徳島大学病院 神経内科

○野寺裕之, 島谷佳光, 大崎裕亮, 梶 龍兒

【目的】メチルグリオキサール(MGO)は高血糖状態で高濃度で発生し、MGOとその下流の後期糖化最終産物(AGE)は動脈硬化、加齢などへの関与が指摘されるが、末梢神経への関与は不明である。糖尿病神経障害の病態は複雑であるが、MGO毒性のみで神経機能障害を来すかは報告が無い。【方法】正常オスマウス8匹を用いた。吸入麻酔を用いて順行法により尾感覚神経SNAPを記録し軸索機能検査(TROND法)を行った。MGO(0.005ml/10g body weight)を週3回、計10回腹腔内に投与し最終投与後1週時で生食投与のコントロール動物と比較を行った。【結果】マウスの死亡はなかった。MGO投与後には以下のような変化を認めた。(1)体重増加の鈍化、(2)SNAP振幅がコントロールと比較して軽度の低下、(3)強い過分極刺激により閾値変化の減少(コントロール:203%, MGO:162%)、(4)不応期の低下(2msでの閾値変化がコントロール23.5%と比較し7.9%に低下)。モデリングを行うとHCNチャネル機能を反映するIhの充満を示した。【結論】MGO投与によりHCN電流の増加を認めた。HCN電流増加により神経軸索の興奮性が増大した可能性があり、神経因性疼痛へ関与している可能性がある。糖尿病神経障害患者のデータでもHCN電流増加を示唆することから糖尿病神経障害ではMGO毒性のみで軸索機能異常のいくつかを説明可能である。MGO-AGE系の抑制が治療ターゲットとなる可能性を示唆する。

P-117-7

実験的自己免疫性神経炎の発症早期のhydroxyl radical除去は早期回復を導く

東邦大学医療センター大橋病院神経内科

○井上雅史, 紺野晋吾, 佐々木美幸, 萩原 渉, 布施彰久, 今村友美, 北園久雄, 村田真由美, 中浩空治, 野本信篤, 杉本英樹, 藤岡俊樹

【目的】我々は前回の総会にて、edaravone(E)が実験的自己免疫性神経炎(EAN)の臨床症状を改善させることを報告したが、hydroxyl radical(HR)の有意な抑制は観察できなかった。今回はE投与からHR測定までの間隔を短くし検討した。【方法】5-7週齢のメスLewis ratをウシP2蛋白(aa53-78)由来の合成ペプチドで免疫しEANを誘発した。E群にはedaravone10 mg/kg/日を、C群には同量の生理食塩水を連日腹腔内投与した。免疫後9, 11, 14, 16, 21日目に(E群 n=5, C群 n=4), Eを投与しその12時間後にsodium salicylate 300 mg/kg(salicylic acid; SA 138mg/kg相当)を腹腔内投与し15分後に馬尾を採取した。馬尾神経内のHRが投与したSAを酸化して生成した2,3-dihydroxybenzoic acid(DHBA)と未反応のSAを高速クロマトグラフィー電気化学検出器を用いて定量した。【結果】両群ともに免疫11日後から尾の弛緩性麻痺を発症して徐々に増悪し14日後にはほぼ完全な弛緩性麻痺となった。その後徐々に回復したがE群はC群より回復が早まる傾向がみられた。2,3-DHBAは11日目でE群がC群より低値であったが(p<0.05), 14, 16, 21日目では逆にC群がE群より低い傾向にあった。【考察】2,3-DHBA値はEと内因性スカベンジャーのHR除去能の総和を反映している。我々の先行研究ではE投与24時間後の2,3-DHBAには有意差がなかったが、今回の12時間後の検討では発症11日目においてのみE群はC群よりHRが抑制されていた。少なくともE投与12時間後までは、HR除去能はEが内因性スカベンジャーを上回るがその後は内因性スカベンジャーの活性が上回ることが予測された。【結論】EAN発症11日目では、EはHRを抑制可能であり症状の早期回復を導いていると考えられた。内因性スカベンジャーを含め総抗酸化能の経時的変化についても検討が必要と考えられる。
*利益相反の開示について：なし

P-117-8

Charcot-Marie-Tooth 病4B1本邦例の検討: myelin outfoldingsの診断的重要性について

川崎医科大学 神経内科, 川崎医科大学神経内科 病理, 山形大学医学部小児科
○村上龍文¹, 久徳弓子¹, 西村広健², 林真貴子³, 阿部暁子³, 早坂 清³, 砂田芳秀¹

【目的】Charcot-Marie-Tooth 病4B1(CMT4B1)は常染色体劣性の脱髄性ニューロパシーで、神経生検ではmyelin outfoldingsが特徴的である。Myotubularin-related 2(MTMR2)遺伝子変異が原因で、地中海周辺諸国で報告されている稀な疾患である。通常3歳以下で発症し、経過は進行性で、10~20歳代で車椅子生活となる。その他脳神経障害、呼吸不全などの合併が報告されている。今回我々は臨床症状がCMT1と類似し、MTMR2遺伝子異常を認めたCMT4B1本邦例を経験したので特徴的な神経生検所見も含め検討する。【方法】①自験例の臨床像を解析する。②腓腹神経生検標本を光顕、ときほぐし法、電顕、免疫組織化学で解析する。③系統的CMT遺伝子診断を行う。【結果】①症例は35歳女性。主訴は歩行障害。発症は13歳時に歩きにくさを自覚、症状は緩徐に進行したが、歩行は可能である。神経所見では脳神経は正常、運動系で両手は驚手、両下肢は連ジャンケンボルト型筋萎縮を呈し、感覚系は正常、下肢腱反射は消失、歩行はsteppage gaitであった。神経伝導検査は脱髄性ニューロパシー所見であった。CMT1孤発例が考えられた。②腓腹神経生検では中等度から高度の有髄神経線維の減少と多数のfocally folded myelinが観察され、ときほぐしではparanodeが肥厚していた。電顕では特徴的なmyelin outfolding, infoldingが多数観察された。③遺伝子検査が施行されたMTMR2 p.R628PfsC18の遺伝子変異のホモ接合体が見いだされCMT4B1と診断された。この変異はMTMR2の最後のエクソンにあり、nonsense-mediated decayを逃れていた。腓腹神経の免疫組織化学染色ではMTMR2の抗原性が残存していた。【結論】本例のCMT4B1としては軽度の臨床症状は、MTMR2遺伝子のフレームシフト変異がC末側にあり、部分的に蛋白機能が残存しているためと推測された。Myelin outfoldingsはCMT4B1やCMT4B2, CMT4Hなどで特徴的とされており遺伝子診断での目印となる。

P-118-1

腕神経叢炎1: 3T-MR neurographyによる頸椎症性神経根症と腕神経叢炎の評価

¹嶺井第一病院 神経放射線診療部, ²国立病院機構沖繩病院 神経内科
○末吉健志¹, 大山徹也², 藤崎なつみ², 吉田 剛², 中地 亮², 諏訪園秀吾², 末原雅人²

【目的】近年、MR neurography(MRN)の報告が増加しており、我々も数年前から多くの領域で撮影を行っている。頸椎症性神経根症(cervical spondylo radiculopathy: CSR)はMRI撮影依頼の多い疾患であるが、これまでの評価は椎間板や骨性構造を主体としており、神経自体への言及はほとんどなされていない。今回我々はCSRに加えて、腕神経叢炎(brachial plexitis: BP)あるいは神経痛性筋萎縮症(neuralgic amyotrophy: NA)の臨床的疑い例におけるMRN所見を検討した。【方法】2011年から2013年までのCSR疑い42例、BPもしくはNA(BP-NA)疑い11例を対象とした。臨床診断は神経内科医もしくは整形外科専門医によるものとし、MRNは3T機、STIR法にて撮影した。評価法は患側と対側肢の左右差を用い、判定基準は対象神経の高信号、腫大、萎縮とした。以上のMRN所見を、A群: 臨床所見と合致する神経根根枝異常、B群: A群所見に加えて腕神経叢の異常、C群: 腕神経叢のみの異常、D群: 異常所見なし、に分類した。【結果】CSR疑い42例はA群4例、B群24例、C群11例、D群3例、BP-NA疑い11例はA群0例、B群3例、C群7例、D群1例となった。CSR疑い例のB群とC群をあわせると35例に達し、MRN上は腕神経叢への病変波及が83%で疑われた。【結論】MRN上、CSR疑い例の多くに腕神経叢異常が疑われた。その機序やBP-NAとの関連性について検討が必要である。

P-118-2

腕神経叢炎2:腕神経叢炎と頸椎症性神経根症は連続的概念か-28症例の臨床・画像の検討

¹国立病院機構沖繩病院 神経内科, ²嶺井第一病院 神経放射線診療部

○吉田 剛¹, 大山徹也¹, 藤崎なつみ¹, 中地 亮¹, 末吉健志², 諏訪園秀吾¹, 末原雅人¹

【目的】頸椎症性神経根症患者(cervical spondylo radiculopathy: CSR)において椎間孔狭窄の高位と合致しない麻痺の分布をとる場合、運動ニューロン疾患、腕神経叢障害、脊髄髄節障害など周辺疾患との鑑別を要する。一方、神経痛性筋萎縮症(neuralgic amyotrophy: NA)もしくは腕神経叢炎(brachial plexitis: BP)は主に腕神経叢を障害し、しばしばCSRと区別が困難である。近年、3 Tesla magnetic resonance neurography (3T MRN)は腕神経叢障害をはじめとする様々な末梢神経疾患の評価においてその有用性が指摘されている。我々の施設におけるCSR患者の3T MRN所見では、画像異常はしばしば神経根を超えて遠位の腕神経叢まで及ぶ。本研究ではこの画像所見の意義を、臨床および神経生理学的検査の検討を踏まえて考察する。【方法】対象は2009年4月から2013年3月の4年間に3T MRNで腕神経叢に異常を呈した27例のCSR又はNA-BPの患者であり、患者の診療録及び画像所見を後方視的に検討した。【結果】27例中23例は椎間孔狭窄を有しており、うち13例は椎間孔狭窄と臨床所見が合致し、10例は合致しなかった。前者では内側又は外側前腕皮神経の異常が25%、F波の潜時延長が16.67%に見られる一方、傍脊柱筋の異常は84.61%に見られた。後者では、内側又は外側前腕皮神経の異常が66.67%、F波の潜時延長が66.67%と高率な一方、傍脊柱筋の異常は30%に留まった。MRNでの腕神経叢の異常はそれぞれ76.9%、90%と高率に認められたが、前枝の異常についてはそれぞれ100%、60%と前者が高率であった。【結論】椎間孔狭窄と臨床所見が合致する群では腕神経根障害が示唆される一方、合致しない群では腕神経叢の異常が示唆された。腕神経叢障害の成因については、頸椎症の関与を含めて今後さらなる検討が必要である。

P-118-3

腕神経叢炎3: 腕神経叢炎および頸椎症性神経根症に対する免疫介入治療の効果

¹沖繩病院 神経内科, ²嶺井病院 神経放射線診療部

○末原雅人¹, 吉田 剛¹, 末吉健志², 藤崎なつみ¹, 大山徹也¹, 中地 亮¹, 諏訪園秀吾¹

【研究背景】腕神経叢炎(brachial plexitis:BP)～神経痛性筋萎縮症(neuralgic amyotrophy:NA)は、決して稀な疾患ではなく、免疫介入治療の有効性が指摘されている。近年、3T-MRIによるBP-NAでの腕神経叢異常の検出が容易となったが、我々は頸椎症性神経根症(cervical spondylo radiculopathy:CSR)と診断される症例でも腕神経叢信号異常の存在を明らかにし、BP-NAの多くはCSRと連続的なスペクトラムとして存在する可能性を考えている。【目的】BP-NA群、CSR群におけるステロイド治療効果を検討し、治療の立場からBP-NAとCSRを連続性とする妥当性を検討する。【対象・方法】2009年4月～2013年3月までの間に、基本的に一側上肢の疼痛に続いて、同肢の麻痺～筋萎縮を呈した23症例。頸椎症性変化がある場合、椎間孔狭窄や椎間板変性部位と神経症状の高位診断が臨床・電気生理学的にも一致した場合にCSRと、一致しない場合にBP-NAと診断した。3T-MR neurographyを検討後、治療希望例にはm-PSLパルス療法 and/or PSL漸減内服療法を行い、治療効果を評価。【結果】BP-NA、CSRはそれぞれ10例、13例。年齢は61.3歳と55.2歳。発症～治療までの期間は4.77mと4.86m、糖尿病合併率は50%と38%、BP-NA9例、CSR12例のステロイド反応性は、前者で無効0/9例、疼痛の改善2/3例、筋力の改善8/9例(2週以内4/8例)、後者で無効0/12例、疼痛の改善4/4例、筋力の改善8/10例(2週以内3/8例)、MR-neurographyでの腕神経叢異常は前者で90%、後者で76.9%であった。【結論】BP-NA群、CSR群ともにステロイド治療は有効であり、反応性の観点からは両群間に差はなかった。神経痛性筋萎縮症～腕神経叢炎のみならず頸椎症性神経根症においても、免疫学的介入治療は試みるべき治療法である。

P-118-4

パーキンソン病の経過中に生じた急性腕神経叢障害についての臨床的検討

武蔵野赤十字病院 神経内科

○八木洋輔, 渡辺有希子, 横手裕明, 網野猛志, 鎌田智幸

【目的】パーキンソン病患者に合併した急性腕神経叢障害について、症候学的および臨床神経生理学的な観点から検討する。【方法】当科においてパーキンソン病の経過中に急性腕神経叢障害を呈した2症例について、臨床経過、臨床神経生理学的検査の所見、画像所見、治療経過を記載し、併せて文献的考察を加えて報告する。【結果】症例1は80歳代女性。腕神経叢障害発症の4年前にパーキンソン病を発症し内服治療中であった。明らかな外傷機転なく、急性に右上肢の筋力低下を生じた。右上肢C5-Th1支配筋すべてに高度の筋力低下を生じ、感覚障害を合併していた。末梢神経伝導検査では右上肢においてF波の導出が不良であり、経時的に複合筋活動電位(CMAP)および感覚神経活動電位(SNAP)の振幅低下を認めた。針筋電図検査では右上肢に脱神経所見を認めた。腕神経叢の画像検査では占拠性病変は認めなかった。ステロイドパルス療法および大量免疫グロブリン静注療法を施行したが、直後には明らかな改善は得られなかった。約1年のフォローアップで緩徐に筋力の改善を認めた。症例2は60歳代男性。腕神経叢障害発症の5年前にパーキンソン病を発症し内服治療中であった。明らかな外傷機転なく、急性に左上肢の筋力低下を生じた。左上肢C5-Th1支配筋に筋力低下を生じ、感覚障害を合併していた。末梢神経伝導検査では左上肢においてF波の導出が不良であり、CMAPおよびSNAPの振幅低下を認めた。針筋電図検査では左上肢に著明な脱神経所見を認めた。腕神経叢の画像検査では占拠性病変は認めなかった。リハビリテーションにより緩徐に筋力の改善を認めた。【結論】パーキンソン病の経過中に生じた急性腕神経叢障害は比較的稀と考えられる。いずれの症例でも、腕神経叢の限局的でない、非常に広範な障害を認めた。

P-118-5

疼痛で発症する一側上肢遠位筋麻痺(遠位型神経痛性筋萎縮症)の臨床像

信州大学医学部附属病院 脳神経内科, リウマチ・膠原病内科
○松嶋 聡, 福島和広, 森田 洋, 池田修一

【目的】神経痛性筋萎縮症は一側上肢の神経痛で発症し、疼痛の自然軽快後に筋萎縮を来す疾患であり、免疫介在性の腕神経叢炎の可能性が示唆されている。大多数では上部腕神経叢付近の病変分布を示唆する近位筋優位の筋萎縮を来す。本研究では遠位筋優位の障害を特徴とし、'遠位型神経痛性筋萎縮症'として報告される亜型に関して臨床像を検討した。
【方法】2003年1月～2013年11月の期間、神経痛で発症し一側上肢に局限した遠位筋優位の筋萎縮を主徴とする入院症例を対象とし、診療録から臨床経過を後方視的に検討した。
【結果】対象は神経所見および画像検査(MRIおよびCTミエログラム)から頸椎病は否定的と考えられ、また神経生理学的検査所見を含めsystemic neuropathyを示唆する所見は認めずCIDP、MMNの診断基準は満たさなかった18名(男女比10.8、平均年齢55.7歳)、2名で労作が発症の誘因になったと考えられた。経過観察期間中(平均10.3ヶ月)、罹患部位は一側上肢の遠位筋に局限しており、好発部位と言える罹患筋は明らかでなかった。それぞれ特発性腕神経叢炎あるいは神経痛性筋萎縮症(8名)と診断された。治療はステロイドパルス療法が1名、免疫グロブリン大量静注療法が1名、ステロイドパルス療法と免疫グロブリン大量静注療法の併用が16名であった。徒手筋力検査で罹患筋の3箇所以上で1レベル以上の改善を治療前後で認めた症例群8名は、無反応例群10名と比較し発症から加療開始までの期間が有意に短かった(p=0.012, Mann-Whitney U test)。
【結論】神経痛で発症し遠位筋優位に一側上肢麻痺を来す患者群のなかに特発性腕神経叢炎あるいは神経痛性筋萎縮症と考えられる一群が存在する可能性がある。病態の均一性や長期経過に関しては更に検討が必要であるが、早期治療で運動機能が改善する可能性がある。

P-118-6

免疫療法効果が乏しい非進行性一側小手指筋局萎縮病

兵庫県立姫路循環器病センター 神経内科
○喜多也寸志, 寺澤英夫, 清水洋孝

【目的】一側の手に局限する筋力低下・筋萎縮の背景疾患として頸部神経根症などの整形外科疾患以外に、腕神経叢障害、多巣性運動ニューロパチー、多発単神経障害、運動神経疾患などの神経内科疾患が挙げられる。神経内科疾患のうち全身性免疫療法効果が乏しいもの、非進行性経過の臨床的位置づけは明らかではなく自験例にて検討する。【方法】症状・症候が一側の小手指に局限した筋力低下及び筋萎縮(前腕萎縮は除外)4例を対象とし、神経症候、血液生化学的清及び髄液所見、電気生理学的所見、頸椎・腕神経叢MRI、免疫療法効果、経過につき後方視的に調査した。【結果】1) 男性2例、女性2例、平均年齢63.5±10.5歳 2) 先行感染なし 3) 発症～治療までの期間:14.5±11.2か月 4) 神経学的所見:小手指筋力低下及び筋萎縮を全例、手の感覚障害2例に、上肢深部腱反射は消失～正常とさまざま 5) 血液生化学有意所見なし、1例で自己抗体、血清抗糖脂質抗体は2例中1例で陽性 6) 髄液所見(3例):1例で中等度蛋白上昇・軽度の細胞数増多、1例は軽度蛋白上昇、1例正常 7) 末梢神経伝導検査:正中・尺骨神経CMAP低下4例、局所性伝導異常1例、上肢SNAP異常3例 8) 体性感覚誘発電位: Erb点近傍異常2例 9) 針筋電図:小手指にほぼ局限した慢性脱神経所見または神経原性運動単位混入、安静時放電なし 10) 頸椎・腕神経叢及び頭部MRI:有意所見なし 11) 全身性免疫療法効果:副腎皮質ステロイド剤及び免疫グロブリン大量静注療法は各2例でごく軽度有効のみ 12) 平均観察期間:54±36か月、全例症候ほぼ不変も進行なし。【結論】自験例は免疫療法効果が乏しい腕神経叢障害や多巣性運動ニューロパチーなどの末梢神経障害例である可能性がある。

P-118-7

伝導ブロックを伴ったcommon fibular mononeuropathyにおける超音波所見の検討

¹帝京大学医学部 神経内科, ²Institute of Neurology, Catholic University of Sacred Heart, Rome, Italy, ³Don Carlo Gnocchi Onlus Foundation, Milan, Italy
○塚本 浩^{1,2}, Giuseppe Granata², Daniele Coraci³, Ilaria Paolasso³, Luca Padua^{2,3}, 園生雅弘¹

【目的】Common fibular mononeuropathy (CFN)は下肢の絞扼性末梢神経障害である。診断は病歴と臨床症状・所見からなされる事が多いが、神経伝導検査における伝導ブロックは確定診断に至る特徴的所見である。一方、高周波プローブを用いた超音波検査(US)は末梢神経の形態評価に非常に適しており、電気生理学的検査と相補的な役割を果たすことが知られている。近年CFNでのUS所見を検討した報告が散見されるが、US所見と電気生理学的検査所見を詳細に比較した報告はない。今回我々はCFNにおいてUS所見と伝導ブロックの関連を明らかにする。【方法】過去二年間に病歴、臨床所見からCFNと診断された患者のうち、1) 神経伝導検査にて伝導ブロックを認める、2) 神経伝導検査と同日にUS施行されている、3) 発症から14日以上経過している、4) 他末梢神経障害を除外できる、これらすべてを満たす患者を後方視的に抽出した。神経伝導検査は長母趾伸筋で記録を行い、腓骨頭直下、膝裏刺激による2点の記録を評価した。伝導ブロックの定義はAANEM基準(Olney 1999)を用いた。USは総腓骨神経の走行に沿って、脛骨神経との合流部から浅・深腓骨神経分岐部までを連続的に評価し、maximum cross sectional area (CSA)を測定した。USの正常値は当院での正常値(Padua et al. 2012)を用いた。【結果】24例(平均年齢41.7歳、男性14例、女性10例)がエントリされた。24例中10例(39%)に腓骨頭周囲でのCSA増大を認めた。遠位側複合筋活動電位(CMAP)の低下を伴った10例中9例にCSA増大を認めた。一方遠位側CMAP正常13例中、CSA増大を示したのは1例のみであった。統計学的解析では遠位側CMAP低下とCSA増大の間に強い相関を認めた(r=0.81, p<0.001)。
【結論】伝導ブロックを伴うCFNにおいて、USは正常所見のことが多いが、軸索障害を伴う場合にはCSA増大を伴うことが多い。USはCFNにおいて非常に有用な診断ツールとなる可能性がある。

P-118-8

脱髄性ニューロパチーを伴った筋萎縮性側索硬化症についての検討

東京女子医科大学病院 神経内科
○鈴木美紀, 竹内 恵, 伊藤英一, 内山真一郎

【目的】筋萎縮性側索硬化症(ALS)は進行性の運動障害をきたす予後不良な疾患であるが、慢性炎症性脱髄性ニューロパチー(CIDP)に代表される脱髄性ニューロパチーは治療可能な疾患である。臨床場において発症初期にこれらの鑑別が難しい症例が少なからず存在する。自験例を提示し診断的ピットフォールを踏まえ考察する。【方法】入院当初は運動感覚ニューロパチーの可能性を考えて精査した患者で、最終的にはALSと診断した症例の臨床的、電気生理学的、病理学的所見の検討と文献的考察を行った。【結果】症例1は78歳女性、左右非対称性の運動感覚障害で発症。糖尿病、自己免疫疾患の合併があった。神経伝導検査では左右非対称性の軸索障害。神経生検では有髄線維密度の低下、髄鞘の菲薄化した線維、脱髄軸索を認めた。免疫グロブリン療法を3クール施行するも効果なし。最終的に球麻痺、呼吸筋麻痺が出現し全経過2年で死亡。剖検なし。症例2は79歳男性、下垂足で発症。診察上感覚障害も認めた。体重減少なし、CK軽度上昇、神経伝導検査では遠位潜時の延長とCMAPの低下を認めた。神経生検では軽度の有髄線維密度の低下、髄鞘の菲薄化した線維を認めた。その後四肢にfasciculationが見られるようになった。現在経過観察中。【考察】2症例とも脱髄性ニューロパチーや血管炎など治療可能な病態の可能性が認められなかったため神経生検を施行した。文献上CIDP様のニューロパチーが合併したALSは探し得た限りで7例報告がある。いずれも免疫グロブリン療法が試みられているが効果なかった。一方103例のALSを検討した報告で、32%に感覚障害を認め、神経生検をした22例のうち20例で脱髄性変化を含む何らかの異常が得られている。【結語】ALSの診断は経過観察が重要であり、発症早期の例では確定診断が難しいことがある。治療可能な症候をどのように診断していくかという課題が残る。今後は早期の鑑別診断法の確立が期待される。

P-119-1

確定診断に2度の脳生検を要した頭蓋内悪性腫瘍の臨床的検討

¹大分大学病院 神経内科, ²新別府病院 神経内科
○麻生泰弘¹, 佐々木雄基¹, 堀 大滋², 天野優子¹, 石橋正人¹, 木村有希¹, 近澤 亮¹, 藪内健一¹, 木村成志¹, 平野照之¹, 松原悦朗¹

【目的】確定診断に2度の脳生検を要した頭蓋内悪性腫瘍の臨床的特徴を明らかにする。【方法】当初、脳生検でtumefactive MSが疑われ、2度目の脳生検で悪性腫瘍と確定診断した2症例を対象とする。症例1は77歳男性、左下肢の脱力で発症し、前医で右前頭・頭頂葉の腫瘍性病変を指摘された。症例2は86歳女性、歩行時のふらつきで発症し、前医で右後頭葉の腫瘍性病変を指摘された。いずれも初回の脳生検では炎症性脱髄性病変と診断されたが、その後病変は拡大し、2度目の脳生検を施行したところ、症例1は悪性リンパ腫、症例2は神経膠芽腫と診断された。これら2症例と、過去に当科でtumefactive MSと診断された2症例の臨床症状、画像所見を比較する。【結果】2度目の生検で悪性腫瘍の診断に至った2症例とも、ステロイド治療に反応せず、臨床症状の増悪、頭部MRIで病変の拡大が見られた。いずれの症例も、当初から頭部MRIではT1WI・T2WIで内部が等信号、周囲に軽度高信号を呈しており、周囲には軽度のmass effectを認めた。Gd造影では辺縁が不整で厚いリング状の造影効果を示した。tumefactive MSの2症例では、いずれもステロイド治療によって臨床症状は改善し、病変も縮小した。治療前の頭部MRIでは、T1WI・T2WIは悪性腫瘍の2例と同様の所見であったが、Gd造影では辺縁が比較的整で薄いリング状の造影効果を示した。【結語】2度目の脳生検で悪性腫瘍と診断された症例では、臨床症状はステロイド抵抗性であり、画像的には造影MRIで辺縁が不整で厚いリング上の造影効果を伴った病変を示した。本症例の検討から、初回の脳生検でtumefactive MSと診断しても、ステロイド治療に対する反応性が不良であれば、2度目の脳生検を施行する必要があると考えられた。

P-119-2

造影T1では指摘しえず単純FLAIR, T2*が診断に有用であった癌性髄膜炎の2例

住友病院 神経内科
○澤村正典, 垂髪祐樹, 関谷智子, 山崎博輝, 當間圭一郎, 西中和人, 宇高不可思

【目的】癌性髄膜炎の診断では造影T1や造影FLAIRがしばしば用いられる。今回、臨床的に癌性髄膜炎を疑ったが造影T1では明らかな異常なく、単純FLAIRにて脳表の高信号、T2にて脳表の低信号を認め、最終的に癌性髄膜炎と診断した2例を報告する。【方法】対象は2013年11月から12月に頭痛、嘔気、頭部硬直など臨床的に癌性髄膜炎を疑い造影T1、単純FLAIR, T2*を撮像し、髄液検査にて癌性髄膜炎を確定診断した2例である。【結果】症例1は64歳男性で、2010年に肺癌 stage IVと診断され、化学療法にて原発巣のコントロールは良好であった。2013年初め頃より嘔気嘔吐、頭痛が出現し、頭部造影T1を繰り返し行われたが明らかな異常はなく経過観察となっていた。2013年11月に皮質に沿った単純FLAIR高信号、T2*低信号を認め、髄液検査を施行し癌性髄膜炎と診断した。症例2は73歳男性で、1990年に食道癌に対して手術を施行し、胃管形成を行った。2013年10月に胃癌を指摘され再手術を行ったが、術後より誤嚥性肺炎となり挿管管理となった。2013年12月の抜管後に右眼瞼下垂、小脳失調を認めた。造影T1では明らかな異常は認めなかったが、脳表に単純FLAIR高信号を認めた。髄液検査を施行し癌性髄膜炎と診断した。【結論】癌性髄膜炎では一般的に造影T1や造影FLAIRが使用されるが、一部の症例では造影T1で検出できない病変を単純FLAIRやT2*にて検出する。

P-119-3

NeurolymphomatosisにおけるFDG-PETの有用性

石川県立中央病院 神経内科
○山口和由, 松本泰子

【目的】 Neurolymphomatosis(NL)の診断におけるFDG-PET(PET)の有用性を明らかにする【方法】 2007/4から2013/3の間、当科においてNLと診断した症例をretrospectiveに検討し、PETの役割を検証する。【結果】 上記期間にNLは3例あった。〔症例1〕81歳女性。2008/10左鼠径部腫大を主訴に受診し、生検で非ホジキンリンパ腫(NHL)と診断された。局所放射線治療がなされたが、12月下旬から右下腿痛が出現し、2009/1からは歩行困難となり、当科紹介。右下肢単麻痺と疼痛を認めた。腰椎MRIではT12圧迫骨折と変形性腰椎症。腹部～骨盤CTでは特筆すべき所見はなかったが、PETで右腰神経叢に異常集積を認め、NLと診断した。〔症例2〕61歳男性。2008/11左精巣NHLに対し化学療法がなされた。2009/1から左腰部～大腿～膝の難治性疼痛出現し、2009/5当科紹介。左下肢筋力低下と筋萎縮、感覚障害を認め、深部反射は四肢で消失していた。PETで左腰神経叢に異常集積を認め、NLと診断した。〔症例3〕68歳男性。2012/3右前腕尺側のシビレ・痛みが出現し、その後拡大増悪した。PETで右腕神経叢に異常集積を認めたことから、当科紹介された。神経所見上右上肢筋力低下と右前腕の筋萎縮と右前腕から手にかけての浮腫と感覚障害を認めた。末梢神経伝導検査、頸椎・頸部MRIや全身CTでは積極的診断を示す所見は得られなかった。確定診断は得られなかったが、NLが強く疑われたため、局所放射線治療を行い症状の改善が得られた。その後症状が進行し、12月にPETを施行したところ、右腕神経叢所見の増悪と新たに消化管の異常集積が見いだされたことから、胃の生検を行い、NHLの確定診断が得られた。症例1, 2は続発性NL、症例3は原発性NLと考えられるが、いずれも神経走行を反映した異常集積像を認めたPET所見が診断の決め手となっていた。【結論】 病理学的検査が困難なNLにおいて、PETは強力な診断ツールである。

P-119-4

中枢神経の炎症性疾患と腫瘍の鑑別困難症例の検討

自治医科大学附属さいたま医療センター
○眞山英徳, 奥かがり, 崎山快夫, 大塚美恵子

【目的】 多発性硬化症や脳炎、その他の炎症性疾患で腫瘍様病変を来すことは知られているが、臨床所見とMRI、髄液検査などで確定診断が困難な場合がある。腫瘍が疑われる場合には、適切な時期に生検を行うことが望ましいが、経過や病変の分布によっては治療介入を先行する場合もある。また、初期にMR spectroscopy (MRS) などで腫瘍が疑われるも確定診断に至らないこともあり神経内科臨床でしばしば問題となる。そこで我々は診断に苦慮した症例を解析し、特徴を抽出した。【対象・方法】 2008年4月から2013年12月までの入院症例のうち脳腫瘍と非腫瘍性疾患の診断が途中で変更になった5症例(男性4例、女性1例、平均年齢62.4±9.71歳)について、後方視的に解析した。【結果】 最終診断はprimary central nervous system lymphoma(PCNSL)が2例、glioblastomaが1例、anaplastic astrocytomaが1例、辺縁系脳炎が1例であった。急性から亜急性の臨床経過、画像上血管支配に合わない多発病変があること、病変首座が辺縁系を含む白質にあったこと、生検困難部位である脳幹や高位頸髄にあったことが特徴であった。初診時、3例でMRI造影効果を認め、2例は認められなかった。ステロイドは生検前に全例投与されているが、全例で症状の一時的な改善が認められた。画像上でも全例で浮腫の軽減が認められ、2例で造影効果を伴う腫瘍の縮小が認められた。生検施行の契機は、①ステロイドに対する反応が乏しかったこと、②PCNSLの2例では鑑別すべき他の疾患を支持するデータが乏しかったため、③Gliomaの2例でMRSでのNAA/Cr比の低値とコリンピークの変化であった。初診時から生検までの期間は、PCNSL 2例は56日と48日、glioma 2例は210日と341日であった。【結論】 鑑別困難な中枢神経系腫瘍の診断確定および治療には、症状の変化を見逃さず、造影MRIなど画像での経時的な病変評価により、可能な限り速やかに生検を行うことが重要である。

P-119-5

当院におけるneurolymphomatosisの臨床的検討

長野赤十字病院 神経内科
○佐藤俊一, 渡部理恵, 星 研一, 矢澤沢裕之

【目的】 近年生物学的製剤の発達などにより悪性リンパ腫の治療成績は改善しているがneurolymphomatosisの症例が増加している印象がある。当科で診断したNLについて臨床検討を行う。【方法】 2012年以降当科で診断・治療したneurolymphomatosisの5例につき診断方法、臨床経過、検査所見、画像、治療方法などにつき解析した。【結果】 症例1: び慢性大細胞性リンパ腫84歳男性。R-CHOP治療6コース後CRと診断されたのち四肢のしびれで発症。MRIで腕神経叢の肥厚をみとめた。症例2: 大細胞型び慢性リンパ腫の78歳男性。右半身の疼痛と全身のリンパ節腫脹をみとめリンパ節生検で診断した。症例3: NK細胞リンパ腫の47歳男性。右足底の疼痛で発症。血球貪食症候群を来した。PETで末梢神経に沿う集積を認め神経生検では陰性。骨髄穿刺で診断に至った。症例4: splenic marginal zone lymphomaの70歳男性。Rituximab点滴治療を6コース後寛解したが手足のしびれが進行した。運動神経伝導検査で脛骨神経伝導遅延がみられた。症例5: 大細胞型び慢性リンパ腫の60歳男性。R-CHOP治療6コース後、両上肢のしびれで発症。PETでは嚔丸と末梢神経に集積を認めた。【結論】 悪性リンパ腫では全身的な化学療法を行い寛解しても末梢神経からNLとして再燃することがあり末梢神経への薬物の組織移行が不良であることが一因である可能性がある。またNLで発症する悪性リンパ腫は診断困難で予後不良であった。

P-119-6

髄膜癌腫症の臨床経過、検査所見についての検討

横須賀共済病院 神経内科、²東京医科歯科大学 脳神経病態学
○新美祐介¹, 東 美和¹, 曾我一将², 馬嶋貴正¹, 五十嵐奨¹, 入岡 隆¹

【目的】 髄膜癌腫症は髄膜に癌が転移した状態であり、全担癌患者の5-8%に発生すると言われている。治療としては抗癌剤の全身、髄腔内投与や放射線療法があるが、その生命予後は不良である。一方で治療法の進歩により癌患者の予後が改善するに伴い、今後髄膜癌腫症を疑う機会が増える可能性があるが、その診断には難渋することも多い。【方法】 平成24年4月から平成25年12月までに髄膜癌腫症と診断された患者の臨床症状、髄液・画像所見、予後などを検討した。診断は髄液細胞数の増多もしくは造影MRIにおいて髄膜の肥厚を認めた場合とした。【結果】 症例数は7例(男性6例、女性1例)で診断時の平均年齢は61.4歳(39-76歳)であった。癌の内訳は肺癌4例(腺癌2例、扁平上皮癌1例、小細胞癌1例)、悪性リンパ腫3例(びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫2例、パーキットリンパ腫1例)であった。初発症状は急性の意識障害2例、構音障害2例、頭痛2例、複視1例であった。髄液では細胞数増多(平均41.2個/ μ l)と蛋白増多(195.0mg/dl)、髄液血漿糖比の低下(平均0.23)があり、髄液正常例は1例であった。MRIでは髄膜の肥厚を3例に認め1例では中脳水道の閉塞による水頭症を呈していた。一方脳転移を含め中枢への浸潤を認めない例も2例見られた。また癌と診断されてから髄膜癌腫症が発症するまでに平均14.7か月経過していた。観察期間終了時点で死亡3例、生存3例、不明1例であり、死亡例において髄膜癌腫症と診断された時点で平均余命は3.5か月であった。【結論】 髄膜癌腫症は多彩な症状で発症し、髄液、MRIが正常な例も存在するため診断が困難な場合もあると考えられる。また担癌患者において細菌性髄膜炎の合併が多いことが知られているが、それとの鑑別も重要であると考えられた。

P-119-7

腕神経叢障害の精査中に悪性疾患が判明した4症例の臨床像の検討

信州大学医学部脳神経内科、リウマチ・膠原病内科
○高曾根健, 小林千夏, 永松清志郎, 加藤修明, 池田修一

【目的】 末梢神経障害には多くの原因があげられる。その一つに腫瘍(直接浸潤、転移、腫瘍遠隔効果)があるが頻度は少ない。腕神経叢障害の精査中に腫瘍の関与が疑われた1自験例4例について、臨床的特徴を検討する。【方法】 対象は過去10年間に腕神経叢障害の精査を行い、腫瘍の合併・もしくは腫瘍の直接浸潤を認めた4例。臨床症状、画像所見、神経生理検査、治療過程を検討した。【結果】 患者年齢は54歳から74歳。3例が一側上肢の筋力低下・感覚異常を主訴とし、1例は四肢異常感覚・脱力感が主訴であった。画像検査では2例で腕神経叢に腫瘍を認め、直接浸潤と判断した。そのうち1例はPancoast腫瘍であった。残る2例では腕神経叢の肥厚を認め、腫瘍の浸潤に加えて遠隔効果の可能性が考えられた。神経生理検査では、全例でF波出現率の低下を認めた。全身検索によって1例は治療歴のある乳がんの肺への再発が、3例は新規の腫瘍性病変が確認された。腫瘍の治療により神経機能の改善を認めた例があった。【結論】 腫瘍による腕神経叢障害の原因には、Pancoast腫瘍などの直接浸潤が考えやすい。しかしながら、腫瘍の遠隔効果の可能性もあり悪性疾患を発見する契機になり得るため、全身のスクリーニングが必要である。

P-119-8

頭部外傷後の高次脳機能障害の予後に関する臨床的検討

兵庫県立リハビリテーション中央病院 神経内科
○高野 真, 一角朋子, 上野正夫, 奥田志保

【目的】 頭部外傷の予後に関しては、急性期の臨床症状を予測因子とした多くの報告がある。一方、リハビリテーション(リハ)病院でのデータを用いた頭部外傷後の高次脳機能障害の転帰についての報告は少ない。そこで、我々はリハ専門病院における高次脳機能障害に対するリハとその予後につき臨床的に検討を行った。【対象と方法】 対象は、2007年2月から2011年11月までに、受傷より6ヶ月以内に当院に入院した頭部外傷患者94例(男性71例、女性23例、平均年齢43.6±20.1歳)。Glasgow outcome scale-extended (GOE-S)とFIMを指標としてリハの効果後ろ向きに検討した。GOE-Sが7.8の患者を予後良好群、1-6を予後不良群とし、予後に関する因子を検討した。【結果】 入院時FIM 74.1±29.2。退院時FIM 99.0±30.6で有意にFIMの改善を認めた。ミニメンタルテスト(MMSE)、レーヴン色彩マトリック検査(RCPM)を入退院時に施行できた症例では、両検査とも全例で有意な改善を認めた。寝たきり全介助状態の4例を除き、全例で運動機能はかなりの改善を認め、日常生活の支障となっている原因は高次脳機能障害であった。GOE-S予後良好群では、予後不良群に比べ有意に年齢が若年であった。また、入院時のMMSE、RCPM、WAIS-III、リバーミード行動記憶検査、簡易前頭葉機能検査の高次脳機能検査はすべて、予後良好群で有意に高値であった。入院時のFIMも運動項目、認知項目ともに予後良好群で高値であったが、FIM獲得、受傷から入院までの期間に関しては、両群で差を認めなかった。【結論】 入院リハにより頭部外傷患者の高次脳機能障害やADLに改善を認めるが、復職またはそれと同等の改善が得られるか否かは、リハ病院に入院してきた状態に大きく依存していることが明らかになった。

P(e)-021-1★

Epigenetic Impact of MTHFR Gene in Mediating Vitamin Profiles in Ischemic Stroke

¹Human Genome Centre, School of Medical Sciences, Universiti Sains Malaysia, 16150, Malaysia. ²Institute of Health and Biomedical Innovation, Queensland University of Technology, QLD 4059, Australia. ³Medical Department, School of Medical Sciences, Universiti Sains Malaysia, 16150, Malaysia
 ○Loo Keat Wei¹, Lyn Griffiths², Shalini Bhaskar³, Larisa Haupt², Siew Hua Gan¹

Purpose

The epigenetics mechanisms of gene dysregulation in ischemic stroke (IS) remain unclear. This study is aimed to elucidate the epigenetics dysregulation of *MTHFR* gene in mediating serum vitamin profiles via DNA methylation profiling.

Methods

MTHFR methylation profile of CpG B was performed on 297 IS cases and 110 controls via bisulphite-pyrosequencing. Serum vitamins profiles (homocysteine, folate, vitamin B₁₂) were determined.

Results

The mean DNA methylation level at CpG B was significantly higher among IS cases when compared to controls [317±1.71 vs 2.46±1.41, p=0.009 respectively]. The 9, 11, 12, 13, 14 and 18 at single base resolution of CpG B were significantly associated with IS [p<0.05]. CpGs B [β=1.38, p=0.011], 9 [β=0.92, p=0.045], 11 [β=1.19, p=0.018], 12 [β=1.14, p=0.029], 13 [β=1.18, p=0.006], 14 [β=1.14, p=0.022] and 18 [β=1.10, p=0.043] were significantly associated with lower IS susceptibility when compared to controls as they decrease serum folate and vitamin B₁₂ levels. The CpGs 18 [β=0.22, p=0.005], 19 [β=-0.19, p=0.016] and 20 [β=-0.17, p=0.025] were negatively associated with serum folate levels indicating that there is an inverse relationship between one carbon metabolism with *MTHFR* CpGs. The CpG 9 was negatively associated with serum vitamin levels indicating that *MTHFR* CpGs may increase white matter lesions. None of the CpGs were associated with serum homocysteine levels.

Conclusion

In conclusion, CpGs B, 9, 18, 19 and 20 are potential epigenetics biomarkers for IS susceptibilities by mediating serum folate and vitamin B₁₂ levels.

P(e)-021-2

The study of dual-source CTA and DSA in the application comparison of HCD

Institution of Neurology of Jiangxi Province, PR China

○Wenfeng Cao, Lingfeng Wu, Shiyang Liu, Kunnan Zhang, Xiaomu Wu

Purpose Comparative study of the role of dual-source CTA and DSA in the etiologic diagnosis of hemorrhagic cerebrovascular disease(HCD). **Methods** A retrospective analysis from December 2009 to November 2013, the patients who obtain diagnosis of hemorrhagic cerebrovascular disease in hospital (including cerebral hemorrhage, subarachnoid hemorrhage, intraventricular hemorrhage), totaling 165 cases. All patients underwent dual-source CTA and DSA two checks, comparing the difference in the diagnosis of the cause, using X² for statistical analysis. **Results** All cases, CTA detected 67 cases of aneurysms, DSA detected 74 cases, CTA detected 7 cases of vascular malformations, DSA detected 15 cases; CTA detected 23 cases of moyamoya disease, DSA detected 22 cases, CTA detected 1 case of dural arteriovenous fistula (DAVF), DSA detected 6 cases, CTA detected 25 cases of vascular stenosis, DSA detected 21 cases. In the 26 cases of CTA negative, DSA detected 12 cases of positive results. Aneurysm, moyamoya disease, vascular stenosis was no difference in the detection rate by statistical analysis, but the detection rate of vascular malformations, DAVF, intracranial aneurysms was significant difference (P<0.05). **Conclusion** DSA can detect small vascular malformations, arteriovenous fistula, distal intracranial vascular aneurysm, pseudoaneurysm and other diseases. Vascular malformations, dural arteriovenous fistulas, vascular aneurysms have a greater rate of misdiagnosis through CTA, while the several diseases mainly as cerebral hemorrhage or intraventricular hemorrhage.

P(e)-021-3

Gallstone Disease is a Risk of Stroke: A Nationwide Population-based Study

¹Department of Neurology, Chang Bing Show Chwan Memorial Hospital, Changhua County, Taiwan, Republic of China. ²Department of Exercise and Health Promotion, Chinese Culture University, Taipei, Taiwan, Republic of China. ³Graduate Institute of Health Care, Meiho University, Pingtung County, Taiwan, Republic of China. ⁴Digestive Disease Center, Chang Bing Show Chwan Memorial Hospital, Changhua County, Taiwan, Republic of China. ⁵Management Office for Health Data, China Medical University Hospital, Taichung, Taiwan, Republic of China. ⁶Departments of Public Health, China Medical University, Taichung, Taiwan, Republic of China. ⁷Graduate Institute of Clinical Medicine, Taipei Medical University, Taipei, Taiwan, Republic of China. ⁸Graduate Institute of Clinical Medical Science, China Medical University, Taichung, Taiwan, Republic of China
 ○Cheng-Yu Wei^{1,2}, Tieh-Chi Chung³, Chien-Hua Chen⁴, Che-Chen Lin⁵, Fung-Chang Sung⁶, Wen Ting Chung⁷, Chung Y. Hsu⁸, Yung-Hsiang Yeh⁴

Purpose: Gallstone disease (GD) and stroke share a number of risk factors including diabetes and hyperlipidemia. This nationwide population-based study was designed to estimate the risk of stroke following diagnosis of GD.

Methods: Data were obtained from the Taiwan National Health Insurance Research Database (NHIRD). A total of 135,512 patients with diagnosis of GD and 271,024 age- and gender-matched non-GD control patients were included to assess the risk of stroke using Cox proportional hazard regression.

Results: During the study period (2000-2003), 12,234 (153.67/10,000 person-years) strokes occurred among the GD patients, and 20,680 (114.83/10,000 person-years) among the controls. The diagnosis of GD carried a higher risk of developing ischemic and hemorrhagic stroke, with a hazard ratio (HR) of 1.28 and 1.33 (95% confidence interval [CI] 1.25-1.31 and 1.25-1.41, both p<0.0001), respectively. Stroke risk was increased in both genders but at a higher rate in younger age. The GD group had significantly higher prevalence rate of comorbidities that are known stroke risk factors, including hypertension, diabetes, and coronary artery disease. Stroke risk was higher in the GD group with or without any of these comorbidities.

Conclusions: In this population-based longitudinal follow-up study, GD carried a significantly higher stroke risk, particularly at younger age with or without stroke risk factors. Stroke preventive measures may be needed for patients with GD, especially those at younger age and with stroke risk factor(s).

P(e)-021-4

The Association between Peptic Ulcer and Stroke: an Emerging Risk

¹Department of Neurology, Chi Mei Medical Center, Tainan, Taiwan. ²Department of Occupational Safety, College of Environment, Chia Nan University of Pharmacy and Science, Tainan, Taiwan. ³Department of Family Medicine, Chi Mei Medical Center, Tainan, Taiwan. ⁴Department of Biotechnology, Southern Taiwan University, Tainan, Taiwan. ⁵Department of Medical Research, Chi Mei Medical Center, Tainan, Taiwan. ⁶Department of Anesthesiology, Chi Mei Medical Center. ⁷Department of the Senior Citizen Service Management, Chia Nan University of Pharmacy and Science. ⁸Department of Environmental and Occupational Health, College of Medicine, National Cheng Kung University, Tainan, Taiwan.
 ○Tain-Junn Cheng^{1,2}, Pi-I Li³, Chia-Yu Chang^{1,4}, Shih-Feng Weng⁵, Jen-Yin Chen^{6,7}, How-Ran Guo⁸

Purpose: Stroke is the third rank mortality in Taiwan. There are about 30% of stroke patients without identifiable contributing risk factors. Stress is known to be a potential risk leading to peptic ulcer and vascular event. Therefore, the potential association between peptic ulcer and stroke is worth exploring.

Materials and methods: We conducted a study from 2000 to 2009 by analyzing a representative dataset containing one million subjects from the National Health Insurance Research Database of Taiwan. We defined exposure group as newly diagnosed peptic ulcer by (1) disease coding between 530-534 of International Classification of Disease 9th revision (ICD-9) and (2) medication for peptic ulcer. The control group was matched by age and sex. Hypertension, diabetes, heart disease and hyperlipidemia were also collected as covariates. Outcome of stroke with coding in 433-437 of ICD-9 was identified after ulcer being diagnosed. Statistics were performed by SAS and P<0.05 was considered as statistical significance.

Results: The peptic ulcer group had higher prevalence of hypertension, diabetes, heart disease and hyperlipidemia. Compared to control group, the peptic ulcer group had statistically significant higher adjusted hazard ratio of 1.236 (95% confidence interval: 1.181-1.294) in developing stroke. The risk is more significant in younger age and is independent to hypertension, diabetes, heart disease, and hyperlipidemia.

Conclusion: Peptic ulcer could be an independent risk factor of stroke, especially in young adult. The mechanism should be further explored.

P(e)-021-5

Validation of the Mandarin Version of Stroke Impact Scale with Rasch analysis

¹Department of Neurology, Kaohsiung Chang Gung Memorial Hospital, Kaohsiung, Taiwan. ²Program of Measurement and Statistics, Department of Education, National University of Tainan, Taiwan. ³Department of Rehabilitation, College of Medicine, Chang Gung University, Taoyuan, Taiwan. ⁴Department of Physical Therapy and Assistive Technology, National Yang-Ming University, Taipei, Taiwan
 ○Yu-Ching Huang¹, Ku-Chou Chang¹, Pi-Hsia Hung², Jen-Wen Hung³, Hsuei-Chen Lee⁴

Background & Objectives: Stroke is the leading cause of adult disability impacts the quality of life due to change of life style. This study developed a mandarin version of Stroke Impact Scale (M-SIS). Validation was done on the reliability, validity, and hierarchical order of items for the strength measure and item map. M-SIS was applied in stroke patients categorized by stroke severity to explore the flux of quality of life (QoL) in six months after stroke.

Methods: SIS 3.0 with 59 items in 8 domains was used as the prototype to develop M-SIS by pretest in 25 ischemic stroke patients. M-SIS was applied in 218 ischemic stroke patients recruited from a medical center in Taiwan. The subjects or proxies were evaluated within 2 weeks from stroke onset. Severity of the stroke was assessed by National Institutes of Stroke Scale (NIHSS). Rasch analysis was performed to evaluate psychometric characteristics of the M-SIS with fit statistic and person or item separation index.

Results: First measurement was done in 134 days after admission 68.1 years old, 57.8% male, 88.1% education level less than 6 years with Barthel index 44.3. Internal consistency with Cronbach coefficient of was 0.75 to 0.98. Physical domains of M-SIS showed moderate correlation with NIHSS as r > 0.70, while psychosocial domains of M-SIS showed weaker correlation with NIHSS as r from 0.14 to 0.43 which was lower than expected. As the unidimensionality remained, the 59 items of SIS were not reduced in M-SIS. Separation index was 2.85 in composite physical domain with one can discern 3 strata.

P(e)-021-6

Withdrawn

P(e)-021-7

Temporal Bone Window Failure Using Transcranial Color-Coded Sonography

Chang Gung Memorial Hospital-Kaohsiung Medical Center, Chang Gung University College of Medicine, Kaohsiung, Taiwan.
○Teng Yeow Tan

Purpose: Transcranial Color-Coded Sonography (TCCS) non-invasively assesses physiologic and pathologic intracranial blood flow especially in non-Caucasians who has high prevalence of intracranial arteries occlusive disease. However, higher temporal bone window failure (WF) rate is found in non-Caucasians and thus limited the utilization of TCCS. This study was performed to explore the associated factors of temporal bone WF in Taiwanese patients. **Method:** 355 consecutive patients who received TCCS examination during their hospitalization at neurological ward were enrolled. These included 218 males and 137 females. Patients were classified into two groups, one with no and insufficiency temporal bone window and the other with good temporal bone window for identification of middle, anterior and posterior cerebral arteries via trans-temporal approach. Age, gender and conventional vascular risk factors in each group were compared. **Results:** 29% of the patients had no or insufficiency temporal bone window. Among them, 21% had complete bilateral temporal bone WF. For all factors studied, older age and female in gender were significant associated with temporal bone WF. **Conclusion:** The failure rate of temporal bone window was considered high as compared to western countries but not surprisingly, the age and gender remained the significant factors. Introducing echo contrast agents during the TCCS examination might help to increase the success rate of TCCS examination and provide useful information to clinicians.

P(e)-021-8

Compromised dynamic cerebral autoregulation in patients with right to left shunt

¹Department of Neurology, the First Norman Bethune Hospital of Jilin University, ²Center for Neurovascular ultrasound, the First Norman Bethune Hospital of Jilin University, ³Shenzhen Institutes of Advanced Technology, Chinese Academy of Sciences
○Yi Yang¹, Zhen-Ni Guo¹, Yingqi Xing², Jia Liu³, Shuang Wang¹, Shuo Yan¹, Hang Jin¹

Objective: To investigate if right-to-left shunt (RLS) may be in association with impairment of dynamic cerebral autoregulation (dCA), which may potentially take part in migraine and cryptogenic stroke.

Methods: Sixty-six migraineurs were enrolled in the study. Thirty-six patients were non-RLS and thirty patients were RLS. In the RLS group, 16 cases were permanent and 14 were latent; 8 were small-RLS and 22 were large-RLS. Non-invasive continuous cerebral blood flow velocity and arterial blood pressure were recorded simultaneously from each subject using transcranial Doppler on MCA bilaterally and servo-controlled plethysmograph on the middle finger, respectively. Transfer function analysis was applied to derive autoregulatory parameters.

Results: The PD in the migraineurs with RLS group was 50.6 ± 22.9 degree, which is significantly lower than the non-RLS group (67.2 ± 18.2 degree, $P < 0.001$). The PD in the large-RLS group (45.4 ± 22.6 degree) is significantly lower than the small-RLS group (64.9 ± 17.1 degree, $P < 0.01$) and non-RLS group ($P < 0.001$), however, the PD in the small-RLS group is similar to that in the non-RLS group ($P > 0.1$). The PD in the permanent group (48.8 ± 19.9 degree) is similar to that in the latent group (52.6 ± 26.1 degree, $P > 0.1$), but significantly lower than the non-RLS group ($P < 0.001$). The results of the ARI agree with the findings in PD.

Conclusions: DCA is impaired in migraineurs with large RLS. This may be a potential mechanism linked RLS, migraine and cryptogenic stroke.

P(e)-022-1

RESPONSE TO EMPIRICAL THERAPY IN AIDS PATIENTS SUSPECTED TOXOPLASMA ENCEPHALITIS

¹Department of Neurology University of Indonesia, ²Department of Community Medicine University of Indonesia

○Donna Octaviani¹, Darma Imran¹, Riwanti Estiasari¹, Trevino A. Pakasi², Nurul Komari¹, Arthur H. Mawuntu¹

Purpose: To find out the proportion of AIDS patients in Cipto Mangunkusumo Hospital (RSCM) Jakarta with clinical diagnosis of toxoplasma encephalitis (TE) who showed clinical and or radiological improvement after administration of empirical therapy and the influencing factors. **Method:** A retrospective, cross-sectional study using medical records of adult AIDS patients admitted in RSCM from year 2010-2012. The eligible subjects were those who admitted with clinical diagnosis of TE for the first time and CD4 < 200 cells/mm³. Clinical and or radiological improvement were assessed after two weeks of empirical therapy. **Results:** There were 82 eligible subjects. Clinical improvement was found in 63 subjects (77%). There were 20 subjects who undergone neuroimaging examination and have comparable result. Sixteen subjects showed radiological improvement. Median age of the subjects was 30 years old (23-51) and median CD4 was 21cells/mm³ (3-152). The most frequent comorbidities were tuberculosis (46.3%), pneumonia (40.2%), and sepsis (22%). Subjects without sepsis were more responsive to empirical therapy compared to subjects with sepsis ($p = 0.00$). **Conclusion:** Administration of empirical therapy in patients clinically diagnosed with TE provided favourable clinical and or radiological responses. Sepsis was associated with poor response to empirical therapy.

Keywords: AIDS, empirical therapy, toxoplasma encephalitis.

P(e)-022-2

Diffusion-Weighted Imaging in Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease: A Case Series

St. Lukes Medical Center

○Johanna Melissa G. PeñAmora, Paul Vincent Opinaldo

PURPOSE: Creutzfeldt - Jakob disease, a fatal prion disease, is diagnosed by clinical findings, plus a characteristic eeg/ mri finding, or a positive CSF 14-3-3 protein. Its definitive diagnosis is by an invasive brain biopsy. On the otherhand, MRI is a noninvasive, readily-available tool for diagnosis of probable CJD: diffusion-weighted imaging hyperintensities on the basal ganglia are characteristic. However, in the early stages of Creutzfeldt-Jakob disease, the areas of abnormal high signal intensity on diffusion-weighted images may be restricted to the cerebral cortex, and may be used for early diagnosis of CJD.

METHODS: This case series describes three patients from our institution from 2009 to 2011 diagnosed with probable sCJD, together with their MRI findings.

RESULTS: All presented with DWI hyperintense signals on bilateral cortical areas, and/or hyperintensities on the basal ganglia.

CONCLUSION: With our findings, MRI becomes a promising non invasive tool for the prompt diagnosis in early stages of probable CJD, as areas of abnormal high signal intensity on diffusion-weighted images restricted to the cerebral cortex.

P(e)-022-3

Do-Not-Resuscitation (DNR) orders for the neurologic patients in Taiwan

¹Neurological Center, Cardinal Tien Hospital, New Taipei City, Taiwan, ²Department of Family Medicine, Cardinal Tien Hospital, New Taipei City, Taiwan, ³School of Medicine, Fu-Jen Catholic University, New Taipei City, Taiwan
○Vinchi Wang^{1,3}, Tien-Jen Hsieh^{2,3}, Tzu-Hao Chao^{1,3}

Purpose To review the administration of the Do-Not-Resuscitation (DNR) among the patients with neurologic diseases, and to investigate the possible conflicts of the present procedure of the DNR.

Methods We sorted the death certificate database from January through December 2010, and then reviewed the medical record. There were 77 deceased subjects in the neurological ward, including those in the intensive care unit (ICU). The registry included the total hospital stay days, signed DNR, personnel with signature, and the interval between the signature and death.

Results There were 66 patients with signed DNR, all by the family, and more than a half signed by the offspring. The main items of DNR were chest compression, cardiac defibrillation and pacemaker use. The average duration from the date of signature to that of death was 7.6 days, but some patient still received eventual resuscitation procedures. Two of third of the patients with DNR requests still had ICU stay, with the average ICU-stay duration of 6.9 days, and about 30% with ICU stay more than 7 day. Some patients with DNR still received the roentgenographic exams and the blood sampling on the death date.

Conclusion The DNR did not shorten the hospital stay, including the duration in ICU. All of the DNR signatures were from the family of these subjects, instead of the advance care planned by the patients themselves. It is worthy to add the DNR concept while conducting the public health education and to promote the acceptance rate to sign DNR among those with neurologic diseases, especially the critically ill subjects.

P(e)-022-4

Altered internal jugular venous hemodynamics in patients with panic disorder

¹Taipei Veterans General Hospital, ²National Yang Ming University
○Chih-Ping Chung¹, Yu-Chien Tsao², Han-Hwa Hu^{1,2}

Background

Panic disorder (PD) is characterized by panic attacks, usually accompanied with respiratory-related symptoms. We previously found impaired cerebral autoregulation (CA) in PD patients. Internal jugular vein (IJV) will alter hemodynamics during respiration. Since IJV abnormalities have been found associated with impaired CA, we hypothesized that PD patients might have abnormal respiratory-responded IJV hemodynamics, which might impair CA.

Methods

42 PD patients and 42 age-/gender-matched normal controls (NC) (26 males; age 42.7 ± 12.1 years) were recruited. Time-averaged mean velocity (TAMV) and lumen of IJV were measured at baseline and the end of deep inspiration by ultrasonography. CA capacity was determined by transcranial Doppler ultrasonography during Valsalva maneuver.

Results

Compared with NC, PD had smaller IJV lumen(Left: $p=0.8296$, Right: $p=0.0014$) and less TAMV at baseline(Left: $p=0.003$, Right: $p=0.0062$). At the end of inspiration, PD had significantly higher frequency of IJV collapse, which was defined as lumen area $< 0.10\text{cm}^2$ or flow velocity $< 0.10\text{cm}/\text{sec}$ (left: $p<0.0001$, right: $p=0.0119$). Only patients with inspiration-induced IJV collapse had impaired CA compared with NC.

Conclusion

We are the first to show that patients with PD have different IJV hemodynamics at baseline and during inspiration. Meanwhile, abnormal respiratory-responsive IJV hemodynamics is associated with impaired CA in these patients. These results suggest that IJV drainage impairment might play a role in the pathophysiology of PD, particularly respiratory subtype, by influencing CA.

P(e)-022-5

Most abundant protein as loading control in plasma-based Western blot of MDD

¹Chongqing medical university, Yongchuan hospital, ²Chongqing Key Laboratory of Neurobiology, ³Institute of Neuroscience, Chongqing Medical University, ⁴Department of Neurology, The Fifth People Hospital
 ○De Yu Yang^{1,2,3}, Zhao Liu^{1,2,3}, Ru Fang Zhang^{2,3,4}, Ke Cheng^{1,2,3}, Peng Xie^{1,2,3}

Purpose: To investigate whether the most abundant protein (MAP) on the polyvinylidene fluoride (PVDF) membrane stained with Coomassie blue could be as an accurate loading control (LC) in plasma-based Western blot analysis of major depressive disorder (MDD).

Methods: Analyses were based on 12 individuals meeting criteria for MDD and 12 healthy controls. Using Western blot analysis, the linearity of MAP blotted on the PVDF membrane stained with Coomassie blue and loaded protein amount was evaluated; then, the impact of MDD status on the MAP expression were accessed; after that, the effect of immunodetection on the MAP staining was determined. In addition, what proteins construct the MAP was identified by LC-MS/MS analysis.

Results: A fine linearity ($R^2=0.978 \pm 0.001$) was observed, suggesting the MAP can be suitably regarded as a reliable indicator for total plasma protein loading amount. Additionally, the plasma level of the MAP was comparatively constant in both MDD and healthy controls. Furthermore, our result showed minor effect of immunodetection on the MAP staining. Last but not least, the MAP was constructed by albumin, fibrinogen alpha chain and kininogen-1.

Conclusions: Our data indicate that the MAP could be as a suitable LC in plasma-based Western blot analysis of MDD as well as the method is inexpensive and convenient, significantly, which will ultimately contribute to the plasma-based MDD biomarkers discovering.

P(e)-023-1

The difficulties about following up patients with apparent idiopathic RBD

Department of Neurology and Center for Sleep-related Disorders, Kansai Electric Power Hospital, Osaka, Japan
 ○Naoko Tachibana, Koh-Ichiro Taniguchi, Takuya Oguri, Hanako Sugiyama, Toshiaki Hamano

Objectives

This study aims at extracting problems about following up idiopathic REM sleep behavior disorder (iRBD) patients in the sleep clinic setting with consideration of the future conversion to Lewy body diseases (LBD) in mind.

Methods

We retrospectively reviewed the records of 26 iRBD patients (Men/Women, 21/5; 67.3±5.9 years of age at the first clinic visit; follow-up duration, 5.0±1.7 years) with the follow-up period of more than one year out of consecutive 30 polysomnographically confirmed iRBD patients.

Results

The possibility of future development in other neurodegenerative diseases was informed in 24 patients (92.3%) after they completed diagnostic polysomnography and other investigations to rule out comorbid neurological diseases. 16 out of 26 patients (61.5%) always came to the clinic alone, and solo visit did not interfere with our comprehension of the actual state of RBD nor with the assessment of motor function, but gradual intermittent intrusion of visual hallucination was difficult to be perceived until family members accompanied to make a complaint of it.

Conclusion

In respect of development into LBD from iRBD, we should focus on close communication with the patients as well as family members especially for obtaining information about behavioral and psychiatric symptoms. In real world practice, it seemed more difficult to detect symptoms suggestive of dementia with Lewy bodies (DLB) rather than Parkinson's disease (PD). It should be warranted to seek for good predictors whether one develops DLB or PD in patients with apparent iRBD.

P(e)-023-2

Clinical Profile of Filipino Patients with Multiple System Atrophy

University of the Philippines - Philippine General Hospital, Department of Neurosciences, Section of Adult Neurology
 ○Christine C. Sia, Roland Dominic G. Jamora

Purpose

To define the clinical features of Multiple System Atrophy (MSA) in the Philippines and verify its diagnosis using the second consensus statement on the diagnosis of MSA

Method

All Filipino patients suspected to have MSA from 2002 to 2013 were identified from a Movement Disorders Center. Demographic and clinical data were obtained through review of medical records using a standardized data collection form. The diagnosis of MSA was verified using the second consensus statement. Disease progression was evaluated using 2 parameters: aid-requiring walking and wheelchair bound state

Results

Eighty percent (29/36) fulfilled the consensus statement. The mean age at disease onset was 53.7±10 years while the mean age at diagnosis was 56.8±10 years. The mean time from onset to diagnosis was approximately 3 years with a standard deviation of 2 years. We found a predominance of MSA-C cases (66%) and a nearly equal gender distribution (M:F = 0.9:1). The most common initial presenting features were motor symptoms (82.8%). At the latest follow up, 62% of patients have combined parkinsonism, cerebellar and autonomic symptoms. Abnormal neuroimaging was seen in 18 patients (82%) while sphincter electromyogram was abnormal in 10 (34.3%). The average time to progression to aid requiring walking was 2.6 years, and to wheelchair use was 5 years

Conclusion

Our study revealed a predominance of MSA-C patients. The mean age at disease onset, initial presenting symptoms as well as median time from symptom onset to aid-requiring walking and wheelchair use were seen similar to Japanese patients

P(e)-023-3

Nonmotor Features in Sex-Linked Dystonia Parkinsonism (XDP, DYT3)

¹Department of Neurosciences, College of Medicine-Philippine General Hospital, University of the Philippines Manila, Manila, Philippines, ²Movement Disorders Service and Section of Neurology, Institute for Neurosciences, St. Luke's Medical Center, Quezon City and Global City, Philippines, ³Philippine Movement Disorder Surgery Center, Cardinal Santos Medical Center, San Juan City, Philippines, ⁴Ledesma Clinic for Neuropsychological Services, Pasig City, Philippines, ⁵Child Neurosciences Center, Philippine Children's Medical Center, Quezon City, Philippines
 ○Roland Dominic G. Jamora^{1,2,3}, Lourdes K. Ledesma^{1,3,4}, Aloysius Domingo¹, Alvin Rae F. Cenina¹, Lillian V. Lee⁵

Purpose: The natural history of Sex-linked Dystonia-Parkinsonism (XDP) has been well documented. However, its nonmotor features has not been fully described.

Methods: We reviewed the literature on XDP and its nonmotor features. Full-text articles, case reports and abstracts were included.

Results: We found 5 articles involving 79 XDP patients, 3 were on cognition (n=23) and 2 on mood (anxiety and depression) (n=56). The 2 case reports revealed executive dysfunction on neuropsychological testing. In the other 21 patients, 16 (76%) failed in at least 1 of the tests administered (Mini Mental State Exam, Clock Drawing Test, Frontal Assessment Battery) and showed impairments in abstract thinking and motor programming. Two articles reported on mood (anxiety and depression). Using the Zung Self-Rating Depression Scale, 13/14 (92.9%) had depressive symptoms. In the other 42 patients, 7 (33.3%) had anxiety symptoms on Hospital Anxiety and Depression Scale - Pilipino and 23 (54.8%) had significant depressive symptoms on the Hamilton Depression Rating Scale.

Conclusions: We documented 2 nonmotor features (cognition and mood) in XDP. Patients with XDP have impairments in abstract thinking and motor planning. They also present with anxiety symptoms (33.3%) as well as depressive symptoms (54.8 - 92.9%).

P(e)-023-4

Tremors in progressive supranuclear palsy

¹Department of Neurology, Mayo Clinic, Jacksonville, Florida, USA, ²Department of Neuropathology, Mayo Clinic, Jacksonville, Florida, USA, ³Department of Neurology, Fukuoka University, Fukuoka, Japan, ⁴Department of Neuroscience, Mayo Clinic, Jacksonville, Florida, USA
 ○Shinsuke Fujioka^{1,2}, Avi Algom², Melissa Murray², Yoshio Tsuboi³, Pawel Tacik^{1,4}, Owen Ross^{1,4}, Zbigniew Wszolek¹, Dennis Dickson²

Objective

It was reported that essential tremor (ET) may be associated with the pathology of progressive supranuclear palsy (PSP). The present study focused on the frequency of tremor in autopsy-confirmed PSP and compared this information to patients with and without tremor.

Methods

Medical records were reviewed in a consecutive series of patients with autopsy-confirmed PSP in the Brain Bank. Clinical features were recorded in a database. All cases had neuropathologic evaluation with phospho-tau immunohistochemistry.

Results

There were 304 patients with documented presence or absence of tremors, including 135 (44%) patients who had tremor at some point during their illness. The frequency of tremor type was as follows: resting tremor (RT) (n=17); postural and/or action tremor (n=105); and mixed resting and other tremor type (n=13). There were no significant differences in demographic or genetic features between PSP patients with and without tremors. Pathologically, there were no significant differences between the four groups in severity of neuronal or glial tau pathology as well as in frequencies of other pathologic processes, including Alzheimer pathology, Lewy bodies (LB) or vascular pathology. However, there was a tendency that some tremor subgroups (especially a subgroup of PSP with RT) more frequently had associated LB.

Conclusion

Tremors are relatively common in PSP and most cannot be classified as RT, but whether this is related to concurrent ET remains to be determined. Tremors and autonomic dysfunction in PSP may potentially be related to concurrent LB pathology.

P(e)-023-5

Early-onset Parkinson's disease with PINK1 Q456X mutation - first Polish family

¹Mayo Clinic Florida, ²Silesian Medical University
 ○Joanna Siuda^{1,2}, Shinsuke Fujioka¹, Barbara Jasinska-Wider², Boczarzka-Jedynak Magdalena², Grzegorz Grzegorz², Owen A. Ross¹, Zbigniew K. Wszolek¹

Background - Homozygous mutations in the PTEN-induced putative kinase 1 (*PINK1*) gene are associated with autosomal recessive early-onset Parkinson's disease (EOPD). *PINK1*-associated familial PD may have a different clinical presentation. We present the first Polish family with EOPD due to a *PINK1* p.Q456X mutation.

Methods - The *PINK1* genotype and clinical presentation was assessed in a large Polish family with EOPD. Family members were evaluated clinically, by history, and by chart review. Genomic DNA was extracted from frozen peripheral blood samples using standard procedures. The 8 exons and exon-intron junctions of the *PINK1* gene were amplified using polymerase chain reaction and then directly sequenced in both directions.

Results - The resulting pedigree, without any known consanguineous loop, consists of 36 individuals spanning 4 generations. Twelve of these individuals (7 men and 5 women) were examined directly. There were 2 affected subjects, both were homozygous carriers of the *PINK1* p.Q456X mutation and had foot dystonia and gait disorders at symptoms onset. They also had slow disease progression and excellent L-dopa responsiveness. All heterozygous mutation carriers remained unaffected.

Conclusions - The clinical presentation in affected members of our family was similar to those found in previous reports of p.Q456X *PINK1* mutation carriers. In addition to parkinsonism, foot dystonia and gait disorders at onset could be recognized as features specific for *PINK1* p.Q456X-associated Parkinson's disease.

P(e)-023-6

Effects of istradefylline on non-motor symptoms in Parkinson's disease patients

¹Kawashima Neurology Clinic, ²Sagamihara National Hospital
 ○Noriko Kawashima¹, Aya Kumon¹, Asami Tsuneta¹,
 Yuko Kobayashi¹, Seigo Nakamura², Emiko Horiuchi²,
 Teruo Yokoyama², Kazuko Hasegawa²

Objectives: Istradefylline, an Adenosine A_{2A} receptor antagonist, decreases daily OFF time and improves the UPDRS Part III ON state in patients with Parkinson's disease (PD) and motor complications, but the efficacy for non-motor symptoms (NMS) was not investigated enough. Improvement of working memory performance in rats and depression in mice was reported. We studied the effect of istradefylline for NMS in patients with PD. **Methods:** Inclusion criteria was out-patients with PD, who were in the HY stage 2-3 ON state, had over 1 hour of OFF time per day and were taking at least 3 doses of levodopa/decarboxylase inhibitor per day (daily dosage of 300 mg). The subjects received istradefylline 20 or 40 mg / day for 8 weeks. We estimated the UPDRS, the Self-Rating Depression Scale (SDS), the Apathy Scale (AS), the Sagamiara-Keio Apathy Scale (SKAS), the Parkinson's Disease Sleep Scale-2 (PDSS-2), the Non-Motor Symptom Scale for Parkinson's Disease Study 2 (NMSS-2) and the Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39), before and 8 weeks after the intervention. **Results:** 8 subjects (4 males, mean age 72.5 yr., disease duration 9.1 yr., HY stage 2.2, MMSE 27.4, FAB 15.3) were included. The UPDRS total (ON state) improved from the baseline by 8.6 ($p = 0.006$) and the UPDRS Part III subscale score (ON state) from the baseline by 3.9 ($p = 0.041$). The SDS and mobility scale of the PDQ-39 decreased mildly without significance. **Conclusion:** Istradefylline improved motor symptoms in patients with PD, but not NMS. Further investigations involving a larger number of subjects are warranted.

P(e)-023-7

The locomotive changes by treadmill trainings in Parkinson's disease

¹School of Rehabilitation, Hyogo University of Health Sciences, ²Nankoku Hospital, ³Department Physical Medicine and Rehabilitation, Hyogo College of Medicine, ⁴Department of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine
 ○Sonoko Nozaki¹, Tetsu Yamada¹, Hiroyuki Nakazawa²,
 Kazuhisa Domen³, Hiroo Yoshikawa⁴

Objective: We analyzed locomotive changes by treadmill trainings.

Design/Methods: Subjects: PD patients with stable symptoms, and able to walk by themselves.

Training: 16 patients with PD (aged 68.8±8.9) performed treadmill training for 20 minutes/day at their optimal speed (2-3 km/H) for 10 days.

Measurement: Participants walked for 10 m and back 10 m twice both before and after the training period during which gait analysis was conducted. Video-based analysis was conducted on 10 of the 16 patients.

Results: The pre-post training gait speeds, step rates and stride lengths were 56.5±17.9/59.8±16.8 (m/min), 112.6±13.9/118.0±15.6 (step/min) and 49.6±13.3/50.4±15.0 (cm/step), respectively.

From the video-based analysis, pre-post training dual leg support period and degree of forward inclination were 0.17±0.05/0.16±0.04 (seconds) ($p=0.05$), and 11.1±10.8/8.78±9.0 (degrees) ($p=0.04$), respectively. Pre-post training differences between the ranges of movement in right and left of hip joints, knee joints and ankles were 5.3±3.6/5.4±0.4 (degrees), 6.1±6.3/5.7±3.9 (degrees), and 5.9±5.5 / 2.5±2.3 (degrees) ($p=0.04$), respectively. **Conclusions:** Treadmill training improved gait in PD patients by reducing the degree of forward inclination during walking and the differences between the ranges of movement in right and left side of the ankles.

Study Supported by: The Mitsubishi Foundation Research Grant.

P(e)-023-8

Withdrawn

P(e)-024-1

Effects of Stroke Rehabilitation under a Universal Health Insurance System

¹National Yang-Ming University, Taipei, Taiwan, ²Chang Gung University, Taoyuan, Taiwan, ³National University of Tainan, Taiwan, ⁴Chang Gung Memorial Hospital, Kaohsiung, Taiwan, ⁵Tri-Service General Hospital, Taipei Clinic Center, Taipei, Taiwan

○Hsuei-Chen Lee¹, Ku-Chou Chang^{2,4}, Chung-Lin Yang¹, Jen-Wen Hung^{2,4}, Yu-Ching Huang^{3,4}, Pei-Chun Lin⁵, Hui-Hsuan Wang², Jin-Jong Chen¹

Background & Purpose: This study explored the utilization of stroke rehabilitation and its impact on reducing the subsequent morbidity and mortality.

Methods: A cohort of first-ever acute stroke patients whose index stroke onset was between 2004 and 2005, and survived from initial hospitalization (N=4,594) were assembled to be followed up until the occurrence of first outcome event (OE) or the end of 2007.

Results: Within 1.5-2 year follow-up, the utilization rate of inpatient or outpatient rehabilitation was 45.8% (81 sessions, NT\$ 31,542); with 47.2% for subarachnoid hemorrhage, 58.6% for intra-cerebral hemorrhage, 53.9% for cerebral infarction, 19.6% for transient ischemic attack, and 36.2% for ill-defined cerebrovascular diseases, respectively.

Receipt of physical therapy was 44.8% (49 sessions, NT\$ 19,090), occupational therapy was 27.9% (50 sessions, NT\$ 19,694), speech therapy was 8.7% (12 sessions, NT\$ 4,507). Rehabilitation therapy was associated with reduced composite risk of all-cause readmissions or mortality (HR=0.92, 95% CI=0.85-0.98, $P=0.014$) in 2 years, but not mortality risk alone (HR=0.89, 95% CI=0.76-1.03, $P=1.09$).

Conclusion: This study demonstrated the positive impact of rehabilitation service for stroke. Further subgroup analyses will be conducted to examine the differential effects of rehabilitation therapy among stroke subtypes, age groups or stroke severity.

P(e)-024-2

STROKE PATIENTS: DO THEY NEED MEDICAL CARE?

University City of São Paulo

○Nelson Seixas Junior, Gustavo Rocha Goncalves, Guilherme Cavalca Meirelles Reis, Raphaela Miyoshi Pandolfo, Andre Augusto Castello Andrade, Isabella Ventura Gomes Martins, Aline Barboza De Moura, Aline Silva Nunes, Bernardo Paiva Hime, Giovana Quarente Barros Brancher, Guilherme Silva Mendes Gaia, Luiz Martiniano De Aquino Junior, Pedro Loredano Araujo Menezes De Souza, Arnaldo Jose Godoy

Purpose: Characterize epidemiologically one sample of patients diagnosed with stroke examined in an outpatient clinic of neurology at one medical school in Sao Paulo City.

Methods: 246 medical records of patients with different neurological diseases were analyzed. The quantitative analysis included: for stroke patients: cause of the ictus (ischemic or hemorrhagic), gender, ethnicity, age group, mean age and standard deviation and median of the ages. Qualitative analysis included: symptoms, findings on additional exams, personal history and medical approach.

Results: Among the 246 analyzed patients we found 29 stroke cases, being 13 ischemic, 4 hemorrhagic and 12 undetermined. Among the 29 patients, 20 are men and 9 women. The average age of stroke occurrence was 59 years, being 61 years in women and 58 years in men. The median was 62 years, being 65 for women and 69 for men. Analyzing the occurrence of stroke by decades of age we found 1 case between 20-29 years, 2 cases between 30-39 years, 4 cases between 40-49 years, 7 cases between 50-59 years, 8 cases between 60-69 years, 5 cases between 70-79 years and 2 cases between 80-89 years. **Conclusion:** The relatively low percentage (12%) of patients with stroke is probably due to difficulties they have to get appropriate transportation and the idea there is little a physician can do for an already handicapped patient. Half of the stroke patients were younger than 60 years old when the ictus occurred. Smoke, alcohol abuse and lack of regular physical exercises practice may explain that finding.

P(e)-024-3

Educational campaigns in rural supermarkets improve stroke knowledge

Department of Neurology, Faculty of Life Sciences, Kumamoto University School of Medicine

○Yasuteru Inoue, Shoji Honda, Masaki Watanabe, Yukio Ando

Objective: The number of elderly people is dramatically increasing and this trend is especially pronounced in rural populations. The effect of stroke education has been investigated in younger, but not in elderly people. The aim of the present study is to verify the effectiveness of stroke education in a rural area of Japan.

Methods: Stroke educational flyers were distributed for 3 weeks at the supermarkets in a rural Japanese town. Questionnaires comprising multiple-choice and closed questions were used to determine knowledge about stroke and appropriate courses of action upon identifying stroke were completed before and 3 months after the campaign.

Results: A total of 882 people responded to the questionnaires before (n = 409) and 3 months after (n = 473) the campaign. Of these, 686 (77.8%) were aged ≥ 65 years. The percentages of correct answers for hemiplegia, one-sided numbness and calling EMS upon identifying stroke occurrence were higher after the campaign compared to those before the campaign: 56.7% vs. 49.6%, 57.9% vs. 49.4%, ($p < 0.05$ for both) and 53.5% vs. 39.9% ($p < 0.001$), respectively. Of the respondents aged ≥ 65 years, the percentages of correct answers for numbness on one side and calling for emergency medical services upon identifying stroke were higher after the campaign compared to those before the campaign: 55.4% vs. 46.9% ($p < 0.05$) and 50.9% vs. 36.5% ($p < 0.001$), respectively.

Conclusion: A simple stroke campaign using educational flyers at the supermarkets could impact stroke knowledge among elderly people in a rural community.

P(e)-024-4

TRAINING MEDICAL STUDENTS TO MAKE THE DIAGNOSIS OF RARE DISEASES

University City of Sao Paulo, Brazil

○Bernardo P. Hime, Aline S. Nunes, Brancher Q. Giovana, Aline B. Moura, Luiz M. Junior, Guilherme C. Reis, Nelson S. Junior, Gustavo R. Goncalves, Andre C. Andrade, Isabella V. Martins, Raphaela M. Pandolfo, Guilherme S. Gaia, Pedro L. Souza, Arnaldo J. Godoy

Purpose: Characterize the patients treated in a neurological outpatient clinic with emphasis on neuromuscular diseases, linked to a medical course.

Methods: We reviewed 245 medical records, from which were extracted data such as name, age, sex, ethnicity and diagnosis or complaint.

Results: Our clinic began its activities 4 years ago (2010). Students of the fourth year of the medical school take the medical history and call the professor of neurology to make the physical exam and discuss the case. This duty is performed once a week. There were around 36 months of activities: between 120 and 140 weeks of practice. Four or five patients were seen each day. Out of 245 patients 122 are men and 123 women. The age of the patients ranged between 2 and 95 years (average 45.9). For males, the median is 42. For females, 47.5. Considering the total of patients, 49 were white, 5 black, 23 brown and 168 undeclared. The prevalent diagnoses were: cephalalgia, non migraine (14.3%), stroke (11.8%), migraine (8.6%), Duchenne muscular dystrophy (6.1%), memory disorders (5.7%), epilepsy (5.3%) and Parkinson's disease (4.5%).

Conclusion: Our data showed a relatively young population of patients with neurological diseases, with no difference male to female. We can explain it because the clinic was created to call for neuromuscular disease patients. Many Duchenne muscular dystrophy (DMD) individuals came. That kind of clinic, at a university, is important to give the students the opportunity of seeing patients with rare diseases. Many DMD patients are misdiagnosed. We would like to change that.

P(e)-024-5

ACADEMIC LEAGUE: A PECULIAR MEDICAL TEACHING STRATEGY

¹University City of São Paulo, ²Sirio Libanes Hospital Teaching and Research Institution

○Marcella Sarti Souza^{1,2}, Paola Fontanetti^{1,2}, Arnaldo J. Godoy¹, Ana C. Piccolo¹

PURPOSE: Linuc is one of the multiple academic leagues (AL) of University City of Sao Paulo (UNICID) Medical School. ALs intend to promote a deeper knowledge in a medical field in particular that is of interest to the students through case discussion, lectures, medical practice and research as an extracurricular activity. This study focuses on LINUC (league of neurology of UNICID).

METHODS: We evaluated how much LINUC helped its members to improve their knowledge about neurology, comparing the member's admission test into the AL and then after 3, 12, 18, 36 months as a participant. We analyzed the tests of 11 members of the AC from different academic years, and months as participant.

RESULTS: We showed an improvement from all members, and the longer they had been in the AL, the further (maybe bigger) was their improvement on the test with a maximum improvement of 7.8 points. Even with those that were only 3 months at the AL, there was an average improvement of 1.2 points.

CONCLUSION: We conclude that the AL LINUC had a major impact on the academic and professional life of our members, especially on their neurology knowledge, encouraging our students to become better medical doctors.

P(e)-024-6

USE OF DRUGS BY MEDICAL STUDENTS BEFORE THE EXAMS

¹University City of Sao Paulo, ²Sirio Libanes Hospital Teaching and Research Institution

○Paola Fontanetti^{1,2}, Fernanda R. Moro Martins De Sa^{1,2}, Marcella Sarti Souza^{1,2}, Arnaldo J. Godoy¹

PURPOSE: To verify the causes of sleep deprivation in medical students during the exam season.

METHODS: We formulated a questionnaire composed of 6 questions to evaluate the sleep of medical students. They evaluated the number of hours slept during the night; change in the amount of sleep hours during the exams period and in the night before; greater occurrence of dreams/nightmares; and the use of drugs in this period.

RESULTS: Out of 72 students evaluated, 50 were women. We verified an average of 5.7 hours of sleep among the students during the exam season. There was a significant change in this value, with an average of 4.3 hours in the totality of students, being 4.1 hours in the first academical year, 3.9 for the third and 4.9 hours for the fourth year students. Seventy-six percent of all students referred a change in the amount of sleep hours due to such reasons: insomnia (3%), studying (49%), anxiety (12%) and unspecified (12%). We stated that 18% spent the whole night awake on the night before the exam. Out of those 72 students, 25 (35%) had excessive dreams or nightmares. Twenty-nine percent of them used drugs: caffeine based drinks (21%), other stimulating drugs (3%), alcohol (3%), sedative hypnotic drugs (1%) and unspecified (1%).

CONCLUSION: The period of exams causes serious sleep disturbances in medical students and they feel stimulated to use drugs in order to decrease anxiety or increase concentration. We propose inclusion in the medical curriculum discussion about those aspects to minimize the potential damage of those attitudes.

P(e)-024-7

QUALITY OF SLEEP AMONG MEDICAL STUDENTS AND ITS RELATION TO MEMORY DISTURBANCES

¹University City of Sao Paulo, ²Sirio Libanês Hospital Teaching and Research Institution

○Fernanda R. Moro Martins De Sá^{1,2}, Paola Fontanetti^{1,2}, Marcella Sarti Souza^{1,2}, Arnaldo J. Godoy¹

PURPOSE: To analyze the association between the quality and amount of sleep of medical students on different academical years, before and after their exams.

METHODS: We formulated a questionnaire of 13 questions to evaluate the sleep of medical students: number of hours slept; difficulty to start or to maintain sleep; sleep modifications during the final exams season; regular use of drugs, among others.

RESULTS: Out of 72 students, 22 were men, being 22 from the first academical year, 15 were from the third and 35 from the fourth year. We verified an average of 5.7 hours of sleep among the students with a range of 4-10 hours: 6.6 hours for the first year and 5.3 for the third and fourth year students. Seven percent of the students had difficulty to initiate their sleep, 1.4% had difficulty to maintain the sleep and 22% stated both. Forty-two percent of the students reported daytime tiredness: 50% amongst the first year students and 31.5% in the fourth year. During the exams season 72% of the students changed their sleeping habits, decreasing the amount of sleep hours (considering the whole group: 5.7h to 4.3h); 18% spent the night before the exam awake. Eight students regularly used drugs that affected their sleep.

CONCLUSION: Our work showed a significant percentage of medical students sleeping a reduced number of hours, particularly those in the third and fourth year. Before the tests the situation got worse. We suggest the teachers to focus the need of a healthier routine of sleep. Otherwise memory disturbances may occur.