

ポスター
(英語)

5月18日(水)

Pe-001-1

Effect of pulsatility index on infarct volume in acute lacunar stroke

Department of Neurology, CHA Bundang Medical Center, CHA University, Seongnam, South Korea
 ○Jinkwon Kim, Yim Byeongsoo, Jonguk Kim, Kim Yoon, Kim Ok Joon

Purpose: Lacunar stroke is a type of cerebral infarction caused by occlusion of a penetrating artery. Pulsatility index (PI) is an easily measurable transcranial Doppler ultrasound (TCD) parameter. PI reflects distal cerebral vascular resistance and has been interpreted as a surrogate marker of cerebral small vessel disease. We evaluated that an increased PI might be associated with infarct volume in acute lacunar stroke. **Methods:** We included 64 patients with acute lacunar stroke who underwent TCD and brain diffusion MRI. We investigated the association between mean PI value of bilateral middle cerebral arteries and infarct volume on diffusion weighted MRI using univariate and multivariate linear regression. **Results:** The mean infarct volume and PI were $482.18 \pm 406.40 \text{ mm}^3$ and 0.86 ± 0.18 , respectively. On the univariate linear regression, there was a significant positive association between PI and infarct volume ($p=0.001$). In the multivariate model, a single standard deviation increase of PI (per 0.18) was significantly associated with an increase of 139.05 mm^3 in infarct volume (95% confidence interval, 21.25 to 256.85; $p=0.022$). **Conclusion:** We demonstrated that PI was an independent determinant of infarct volume in acute lacunar stroke. The PI value measured in acute stroke may be a surrogate marker of the extent of ischemic injury.

Pe-001-2

Usefulness of WORSEN score: predictive score for the deterioration of acute ischemic stroke

¹Department of Neurology, Juntendo Urayasu Hospital, ²Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine
 ○Nobukazu Miyamoto¹, Ryota Tanaka², Yuji Ueno^{1,2}, Masao Watanabe¹, Yasutaka Tanaka², Yoshiaki Shimada^{1,2}, Kazuo Yamashiro², Nobutaka Hattori², Takao Urabe¹

[Background] Early neurological worsening is associated with increased mortality and long-term functional disability. We developed WORSEN score for predicting factors of stroke deterioration within 1 week from onset, and investigated its usefulness. [Methods] We retrospectively investigated 537 cerebral ischemia patients who were admitted to our hospital between April 2007 and March 2009. Deterioration of neurological findings was defined as worsening by 4 points or more of the NIHSS score from admission. Based on the results of our previous study, we developed the WORSEN score and used it to score the patients. Next, we applied the score to another 456 cerebral ischemia patients who were admitted to our hospital and relational hospital between October 2013 and December 2014. [Results] After multivariate analysis, we based the WORSEN score on the following factors: wrong blood sugar control (W); old myocardial infarction (O); radiological findings (R); size of infarct (S); elevated LDL-cholesterol (E); and neurological findings (N). Each factor was scored as 1 point. Next, we checked the WORSEN score in the first patient group. Deterioration was noted in 35% with a score of 3 points, 57% with a score of 4, and 100% with a score of 5. In the second patient group, deterioration was detected in 55.8% with a score over 3 points. [Conclusion] Careful attention should be paid to acute stroke patients with high WORSEN scores. This scale might become an important tool for detecting neurological deterioration of ischemic stroke.

Pe-001-3

Infarct evolution in acute large artery occlusion of the anterior cerebral circulation

¹Neurology Service, Tachikawa General Hospital, ²Neurosurgery Service, Tachikawa General Hospital
 ○Hiroki Takano¹, Yohei Tanaka¹, Haruhiko Takahashi², Yasushi Jimbo², Hiroshi Abe²

Background: To clarify the time course of infarct evolution in acute large artery occlusion. **Methods:** From our records, we selected consecutive patients with (1) ischemic stroke with known onset time, (2) MRA (magnetic resonance arteriography) and DWI (diffusion-weighted imaging) performed within 300 minutes after onset, and (3) MRA-documented ipsilateral occlusions at M1 of middle cerebral artery (MCA), or internal carotid artery (ICA) and MCA. Infarcts were scored by ASPECTS+W (the modified ASPECTS for DWI use). **Results:** Sixty-five patients were identified including 47 with M1 occlusion (mean age; 76 years) and 18 with ICA-M1 occlusion (mean age; 78 years). The mean time from onset to imaging in the M1 occlusion group was 131.7 minutes which was longer than that in the ICA-M1 occlusion group of 92.9 minutes ($P=0.012$); however, the median ASPECTS+W in the M1 group was 8 which was higher than that in the ICA-M1 group of 2 ($P=0.0003$). The proportion of patients with ASPECTS+W>7 was 70% in the M1 group, and 33% in the ICA-M1 group ($P=0.007$). Even though only the patients with time to imaging of less than 150 minutes were analyzed, the proportion with ASPECTS+W>7 was a little increased to 81% in the M1 group ($P=0.1$), and that was not so changed at 35% in the ICA-M1 group ($P=0.9$). In both groups, ASPECTS+W did not correlate with time after onset. **Conclusions:** The acute phase infarct evolution in the proximal anterior circulation occlusion was not time-dependent. Apparently, occlusion site was more important. The current time-based recanalization therapy might be reconsidered.

Pe-001-4

The SVS with two compositions and single cortical infarct on DWI are specific to cardioembolism

¹Department of Clinical neurosciences, Tokushima University, ²Department of Neurosurgery, Tokushima University
 ○Nobuaki Yamamoto¹, Yuki Yamamoto¹, Yuki Unai¹, Yuishin Izumi¹, Ryuji Kaji¹, Junichiro Satomi², Shinji Nagahiro²

Background: Although accurate diagnosis of the ischemic stroke subtype is one of the most important factors for selection of therapeutic approach, it is sometimes difficult at the time of admission. We studied independent predictive markers of magnetic resonance imaging (MRI), including two-layered SVS for diagnosing cardioembolism. **Methods:** We included 132 ischemic stroke patients within 24 hours from onset who suffered internal carotid artery or middle cerebral artery occlusion due to cardioembolism (group CE) or large artery atherosclerosis (group LAA). We studied about independent markers on MRI such as two-layered SVS and abnormal finding patterns of diffusion-weighted image (DWI) for predicting cardioembolism. **Results:** In this study, 132 patients (72 men and 60 women, age 74.5 ± 12.1 years) were included. Of these, 63 (47.7 %) were cardioembolism. In univariate analysis, frequency of comorbid atrial fibrillation, presence of two-layered SVS on T2*-WI and that of single corticosubcortical infarct on DWI were significantly higher in group CE. In multivariate analysis, the presence of two-layered SVS and single corticosubcortical infarct were the independent markers for diagnosing cardioembolism. (odds ratio, two-layered SVS, 29.41, $p < 0.001$; single corticosubcortical infarct, 10.80, $p = 0.043$). **Conclusion:** Independent markers for predicting cardioembolism may be two-layered SVS on T2*-WI and single corticosubcortical infarct on DWI.

Pe-001-5

Malignant DWI Profile assessment in Acute Ischemic Stroke

¹Showa University Fujigaoka Hospital, Department of Neurology, ²Showa University Fujigaoka Hospital Department of Neurosurgery
 ○Manabu Inoue¹, Joe Matsuzaki², Nomoto Shohei¹, Natsuko Iizuka¹, Hiroaki Iwanami¹, Yuki Shimizu¹, Kazuhiro Itaya¹, Hiroo Ichikawa¹

[Objective] The efficacy of reperfusion therapy including endovascular therapy (EVT) in acute stroke is established but the imaging inclusion/exclusion criterion has not been assessed. The "Malignant profile" is a magnetic resonance imaging (MRI) pattern that is associated with poor outcomes. The aim of this study is to estimate the Malignant profile identified by diffusion weighted image (DWI) in patients treated with reperfusion therapy. [Methods] Acute anterior ischemic stroke patient obtained DWI at baseline before reperfusion therapy was included. Outcome was assessed by modified Rankin Scale (mRS) and DWI volume was measured by automated software. ROC curve analysis was performed to identify core volume thresholds in patients with poor outcome (mRS 4-6). [Results] Twenty five patients achieved reperfusion therapy and 16 had interpretable DWI scan. Mean age was 79 ± 10 years and median NIHSS was 22 (14-29). Time to imaging (median, IQR) was 104 (66-104) minutes, DWI volume was $57.3 (16.2-80.1) \text{ mL}$, and time to reperfusion therapy was 190 (138-285) minutes. ROC analysis determined the best DWI volume measurement for Malignant profile as 49.1 mL (87.5% specificity and 100% sensitivity, $p < 0.01$). Out of 16 patients, 14 underwent to EVT and 10 had recanalization (71%). Of these, 50% (5/10) had poor outcome and median DWI volume (IQR) was $69.3 (66.9-99.7) \text{ mL}$. [Conclusions] Malignant profile on DWI is approximately 49 mL in reperfusion therapy-eligible patients. The clinical outcome of these patients is poor despite recanalization and the indication should be well considered.

Pe-002-1

Cerebral small vessel diseases and mild parkinsonian signs in the elderly with vascular risk factors

¹Department of Neurology, Osaka University Graduate School of Medicine, ²Department of Neurology and Stroke Center, Kinki University Graduate School of Medicine, ³Department of Stroke Medicine, Kawasaki Medical University Graduate School of Medicine, ⁴Department of Neurology, Tokyo Women's Medical University Graduate School of Medicine
 ○Jun Hatate¹, Kaori Miwa¹, Mari Matsumoto², Tsutomu Sasaki¹, Yoshiki Yagita³, Manabu Sakaguchi¹, Kazuo Kitagawa⁴, Hideki Mochizuki¹

[Objective] The aim of this study was to examine the association between mild parkinsonian signs (MPS) and cerebral small-vessel disease (SVD) and total SVD burden in patients with vascular risk factors. [Methods] We performed a cross-sectional study among 268 outpatients without parkinsonism or dementia (71.0 ± 7.8 years, 63% male). MPS was evaluated via Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part III. Brain MRI was used to determine SVD (cerebral microbleeds [CMBs], lacunar infarctions [LIs], and white matter hyperintensities [WMH]). We rated the total SVD score, by counting the presence of each of SVD feature (LIs, CMBs, periventricular hyperintensities [PVH], and deep WMH [DWMH]). Logistic regression analyses were performed adjusting for age, sex, history of stroke, hypertension, diabetes mellitus, and dyslipidemia. [Results] In a multivariate analysis, we found that the presence of deep CMBs, mixed (in the basal ganglia and thalamus) LIs, PVH, DWMH, and total SVD score were significantly associated with MPS, whereas strictly lobar CMBs and other LIs (in strictly basal ganglia or thalamus) were not. We found an association between mixed LIs, PVH, DWMH, and total SVD and gait/balance function, between PVH and rigidity, and between mixed LIs and bradykinesia. Among elderly participants (≥ 73 years), the association of total SVD, deep CMBs, mixed LIs, and PVH, with MPS remained significant. [Conclusions] SVD including CMBs, especially total SVD score, might be a surrogate marker for MPS and support the contribution of hypertensive microangiopathy as the underlying etiology.

Pe-002-2

Natural history of cerebral microbleeds in a prospective study

Internal medicine cardiovascular, respiratory and neurology division Asahikawa Medical University
 ○Tsukasa Saito, Nobuyuki Sato, Yuichiro Kawamura, Naoyuki Hasebe

[Purpose] Cerebral microbleeds (CMBs) are widely accepted as a marker of vulnerability of the cerebral small vessels. However, the natural history of CMBs remains largely unknown. This study aimed to clarify the natural history of CMBs in a prospective manner.[Method] We performed yearly brain magnetic resonance imaging (MRI) assessments for 5 or more years in 36 non-valvular atrial fibrillation outpatients.[Results] Among the 36 patients, 8 had CMBs present at baseline and 4 showed new CMBs on follow-up. We followed up 8 patients for 7 years, 2 patients for 8 years and 2 patients for 6 years. The CMBs disappeared in 4 patients during the follow-up duration. In 5 patients, the CMBs remained no-change over 7 years. Importantly, we observed new appearance of CMBs in 2 patients, and they disappeared after 2 and 4 years from their appearance, respectively.[Conclusion] We could find the natural history of CMBs using yearly performed MRIs for over 5 years in a prospective manner. Most CMBs seemed to remain for over 7 years. Because of its refined nature, the detection and confirmation of CMBs are not always perfectly impeccable. Further surveillance in many subjects and a long-term prospective follow-up are required.

Pe-002-3

The Distribution of Cerebral Microbleeds Determines Their Association with Vascular Resistance

Department of Neurology, Ewha Womans University School of Medicine, Seoul, Korea
 ○Yoonkyung Chang, Gyeongseon Choi, A-reum Jung, Minjung Youn, Yong-Jae Kim, Tae-Jin Song

Objective: Cerebral microbleeds (CMBs), are assumed to be manifestations of cerebral small vessel disease. Meanwhile, the pulsatility index (PI) measured by transcranial Doppler Doppler, has long been proposed to reflect vascular resistance. Therefore, we investigated whether the presence and location of CMBs are associated with PI. **Methods:** Between January 2007 and December 2012, we enrolled 702 consecutive patients diagnosed with noncardioembolic acute ischemic stroke mechanism. The peak systolic velocity, end diastolic velocity and PI were investigated in bilateral middle cerebral arteries (MCA) and mean values of PI acquired from bilateral/and or unilateral MCAs were entered for analysis. Binary and multinomial logistic regression analysis was used for determining factors related to the existence of CMBs according to their location. **Results:** The mean age was 62 ± 11 years and 69.1% were male. PI was higher in patients with CMBs (1.02 ± 0.25) than in those without (0.86 ± 0.36) ($p=0.002$). Moreover, PI was higher in the nonlobar CMBs group than the strictly lobar CMBs group ($p=0.016$). In multivariate multinomial logistic regression, PI was independently associated with the nonlobar CMBs group (odds ratio: 2.99, 95% confidence interval: 1.12 - 7.97, $p = 0.042$), but not with the strictly lobar CMBs group. **Conclusions:** PI, which representing cerebral vascular resistance, was independently associated with nonlobar CMBs, but not strictly lobar CMBs. These findings suggest a pathophysiologic association between PI and CMBs in the nonlobar region.

Pe-002-4

海外最優秀候補演題

Characterization of CADASIL among the Han Chinese in Taiwan: Distinct Genotypic and Phenotypes

¹Department of Neurology, Taipei Veterans General Hospital, Taipei, Taiwan, ²Department of Neurology, National Yang-Ming University School of Medicine, Taipei, Taiwan, ³Brain Research Center, National Yang-Ming University, Taipei, Taiwan
 ○Yi-chu Liao^{1,2}, Cheng-Tsung Hsiao^{1,2}, Jong-Ling Fuh^{1,2,3}, Yo-Tsen Liu^{1,2}, Bing-Wen Soong^{1,2,3}, Yi-Chung Lee^{1,2,3}

Objective Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) is originally featured with a strong clustering of mutations in *NOTCH3* exons 3-6 and leukoencephalopathy with frequent anterior temporal pole involvement. **Methods** Mutation analyses of exons 2 to 24 of *NOTCH3* were performed by Sanger sequencing. Haplotype analysis was done by genotyping 6 polymorphic microsatellite markers flanking *NOTCH3* and covering a region of 7.54 kM. **Results** A total of 112 CADASIL patients from 95 families were included. Twenty different mutations in *NOTCH3* were uncovered, including 3 novel ones, and R544C in exon 11 was the most common mutation, accounting for 70.5% of the pedigrees. Haplotype analyses were conducted in 14 families harboring *NOTCH3* R544C mutation and demonstrated a common haplotype linked to *NOTCH3* R544C at loci D19S929 and D19S411. Comparing with CADASIL in most Caucasian populations, CADASIL in Taiwan has several distinct features, including less frequent anterior temporal involvement, older age at symptom onset, higher incidence of intracerebral hemorrhage, and rarer occurrence of migraine. Subgroup analyses revealed that the R544C mutation is associated with lower frequency of anterior temporal involvement, later age at onset and higher frequency of cognitive dysfunction. **Conclusions** The present study broadens the spectrum of *NOTCH3* mutations and provides additional insights for the clinical and molecular characteristics of CADASIL patients of Han-Chinese descents.

Pe-002-5

Diagnostic value of skin biopsy immunostaining with a Notch3 antibody for CADASIL

¹Department of Neurology, Graduate School of Medical Sciences, Kumamoto University, ²Department of Stroke and Cerebrovascular Medicine, Kyorin University Faculty of Medicine
 ○Akihiko Ueda¹, Mitsuharu Ueda¹, Akihito Nagatoshi¹, Makoto Nakajima¹, Teruyuki Hirano², Yukio Ando¹

Background and purpose: Detection of granular osmiophilic material (GOM) by electron microscopy has been established as pathologic diagnosis for cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL). Immunohistochemical analyses for abnormal accumulation of Notch3 ectodomain are also useful for pathologic diagnosis methods. However, these methods have not been established as worldwide diagnostic methods. In this study, using frozen sections of skin samples, we performed immunohistochemical analyses of Notch3 and compared utility of immunohistochemical analyses of Notch3 with that of GOM detection by electron microscopy. **Material and Methods:** Skin biopsy specimens from upper arm were obtained in 21 suspected CADASIL patients from 2007 to 2015. We performed immunohistochemical stains of Notch3 with Victoria Blue stains to detect internal elastic lamina of arterioles. Definite diagnosis of CADASIL was defined as detection of Notch3 mutation by genetic tests or GOM detection by electron microscopy. **Results:** All the sections in the first biopsy were available for detection of representative arteries. Seventeen patients had abnormal accumulations of Notch3. All of them were diagnosed as CADASIL. Four patients did not have abnormal accumulation of Notch3. All of them did not have any GOM deposits by electron microscopy. **Conclusion:** Immunohistochemical analyses of Notch3 in frozen skin sections are useful for screening of diagnosis of CADASIL.

Pe-002-6

In vivo detection of cerebral cortical microinfarcts with 3 Tesla MRI in CADASIL

Peking University First Hospital
 ○Xiaojing Fang, Zhaoxia Wang, Yun Yuan, Yu Lei, Jiangxi Xiao

Objective: CADASIL is an inherited small-vessel disease caused by mutations in NOTCH3. MRI reveals leukoaraiosis with multiple lacunar infarcts in the deep white matter. Recent studies suggested that the cerebral cortex may be involved in small vessel disease (SVD) of the brain, while the data on CADASIL is still limited. While Cortical microinfarcts (CMIs) are best detected by 7T postmortem MRI, some studies proved that CMI is also retraceable on 3T MRI. Here we try to identify cortical microinfarcts on 3T MRI in CADASIL patients. **Methods:** Nine patients with CADASIL was enrolled in this study, whose diagnosis were confirmed by NOTCH3 gene mutation testing, and skin biopsy finding of GOM on the surface of smooth muscle cells of the arterioles. The age was between 42 and 59 years old. All of these patients presented with recurrent stroke with cognitive decline over 4 to 15 years. 3.0T MRI, 3-dimensional T1-weighted, 3D fluid-attenuated inversion recovery were performed in all patients. **Results:** 3.0T MRI showed that all patients presented cerebral microinfarcts. The number of CMIs varied from 3 to 21 in different patients. CMIs located mostly in the deep layer of cortex with involving the subcortical white matter. The molecular layer was involved in none of them. **Conclusions:** This study provides strong evidence that cortical microinfarcts is common in CADASIL, which can be detected with 3.0T MRI.

Pe-002-7

Distinct molecular mechanisms of HTRA1 mutants in manifesting heterozygotes with CARASIL

¹Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University, ²Department of Molecular Neuroscience, Brain Research Institute, Niigata University, ³Department of Neurology, Kyoto Prefectural University of Medicine, ⁴Department of Neurology, Ichinomiya Municipal Hospital, ⁵Department of Neurology, Nishi-Niigata Chuo National Hospital, ⁶Department of Neurology, Shiseikai-Daini Hospital, ⁷Department of Neurology, Kanazawa Medical University, ⁸Department of Neurology, Chiba University, ⁹Department of Neurology, Nantan General Hospital, ¹⁰Institute for Medical Science of Aging, Aichi Medical University
 ○Hiroaki Nozaki¹, Taisuke Kato², Megumi Nihonmatsu¹, Yohei Saito¹, Ikuko Mizuta³, Tomoko Noda⁴, Ryoko Koike⁵, Kazuhide Miyazaki⁶, Muichi Kaito⁷, Shoichi Ito⁸, Masahiro Makino⁹, Akihide Koyama¹⁰, Atsushi Shiga¹, Masahiro Uemura¹, Yumi Sekine¹, Kenju Hara¹, Mari Yoshida¹⁰, Masatoyo Nishizawa¹, Toshiki Mizuno³, Osamu Onodera¹

[Objective] To investigate how mutant HTRA1s contribute to cerebral small vessel disease in a heterozygote state. **[Methods]** We recruited 113 unrelated index patients younger than 70 years of age with severe white matter hyperintensities. The coding sequences in the *HTRA1* gene were analyzed. We evaluated HTRA1 protease activities using FITC-labeled casein and oligomeric HTRA1 formation using gel filtration chromatography. **[Results]** We found four heterozygous missense mutations in the *HTRA1* gene (p.G283E, p.P285L, p.R302Q, and p.T319Q) in six patients from 113 unrelated index patients and two siblings in two unrelated families with p.R302Q. The mean age at onset for cognitive impairment was 51.1 years. An autopsied case with p.G283E showed arteriopathy in cerebral small arteries. These mutant HTRA1s showed markedly decreased protease activities and inhibited wild-type HTRA1 activity in a mixture condition, whereas two of three mutant HTRA1s reported in CARASIL (A252T and V297M) did not inhibit wild-type HTRA1 activity. The P285L and R302Q HTRA1, observed in manifesting heterozygotes, formed trimers and have mutations in the domains that are important for trimer-associated HTRA1 activation. In contrast, A252T and V297M HTRA1, observed in CARASIL, also formed trimers but have mutations outside the domains. The other mutant HTRA1s observed in manifesting heterozygotes (G283E and T319Q) failed to properly fold. **[Conclusion]** The mutant HTRA1s observed in manifesting heterozygotes have distinct molecular features compared to mutant HTRA1s observed in CARASIL.

Pe-003-1

TNF- α is associated with the mechanism for leptomeningeal arteriogenesis impairment in db/db mice

¹Department of Neurology, Osaka University Graduate School of Medicine, ²Department of Stroke Medicine, Kawasaki Medical School, ³Department of Neurology, Tokyo Women's Medical University
 ○Toshiro Yukami¹, Yoshiaki Yagita², Hideaki Kanki¹, Akihiro Watanabe¹, Naoki Oyama¹, Yasukazu Terasaki¹, Tsutomu Sasaki¹, Manabu Sakaguchi¹, Kazuo Kitagawa³, Hideki Mochizuki¹

[Objective] Leptomeningeal arteriogenesis is a key factor that defines the severity of ischemic stroke. Patients with stroke generally have vascular risk factors, such as diabetes. We found that leptomeningeal arteriogenesis 14 days after unilateral common carotid artery occlusion was impaired in db/db mice. This study was performed to examine the mechanism for leptomeningeal arteriogenesis impairment in db/db mice. [Methods] Macrophages play an important role in the process of arteriogenesis. We performed immunostaining using Mac-2 antibody to assess the degree of macrophage accumulation on the dorsal surface of the brain 7 days after CCA occlusion in db/+ and db/db mice. Next, we investigated the mRNA expression of several macrophage-related factors in the left cerebral cortex, including leptomeningeal anastomoses, in db/+ and db/db mice using real-time polymerase chain reaction. Finally, we tested whether the leptomeningeal arteriogenesis could be restored by pharmaceutical intervention in the db/db mice. [Results] The number of Mac-2-positive cells was increased and TNF- α mRNA expression was induced after common carotid artery occlusion in the db/+ mice. However, these responses were not observed in the db/db mice. Administration of etanercept (TNF- α inhibitor) before common carotid artery occlusion restored the hypoperfusion-induced leptomeningeal arteriogenesis in db/db mice. [Conclusions] These results indicate that suppression of the TNF- α response to hypoperfusion is the major contributing factor for the leptomeningeal arteriogenesis impairment in db/db mice.

Pe-003-2

Heteroduplex oligonucleotide reduced gene expression in focal ischemic brain in mice

¹Department of Neurology and Neurological Science, Tokyo Medical and Dental University, ²Institute Multidisciplinary Research for Advanced Materials, Tohoku University
 ○Fuying Li¹, Satoru Ishibashi¹, Kotaro Yoshioka¹, Takehiko Wada², Masahiko Ichijo¹, Eri Iwasawa¹, Jindong Song¹, Yongquan Zhang¹, Takanori Yokota¹

[Backgrounds] Tocopherol-conjugated heteroduplex oligonucleotide (Toc-HDO) exerts a strong gene silencing effect on many organs, but the delivery of Toc-HDO to the brain is very limited by the blood brain barrier (BBB). Since BBB is disrupted at the acute phase of stroke, intravenously administered (i.v.) Toc-HDO may further penetrate the BBB and reduce target gene expression primarily in ischemic region.[Methods] The permanent middle cerebral artery occlusion (pMCAO) was induced in male C57BL/6 mice (n=60). Toc-HDO targeting mMALAT1 was administrated via tail vein at 24 hours after pMCAO, and the MALAT1 gene expression of brain was quantified by RT-PCR. The distribution of fluorescence labeled Toc-HDO in the ischemic brain was investigated under confocal microscopy with cell specific markers.[Results] Three days after Toc-HDO administration, MALAT1 mRNA levels decreased in the ischemic region at 24 hours after pMCAO; the mMALAT1 levels in pMCAO+Toc-HDO group was significantly reduced to 30.1 \pm 9.5% compared with pMCAO+PBS controls (p < 0.01). Fluorescence labeled Toc-HDO distributed in the ischemic brain, primarily detected in neuronal and endothelial cells, but not in astrocytes. Total infarction volume was significantly larger in pMCAO+Toc-HDO group compared with controls.[Conclusion] We found a successful gene silencing effect of the ischemic brain by means of i.v. administration of Toc-HDO targeting mMALAT1, which exacerbates ischemic injury. Our findings establish proof of concept for the application of HDO to gene silencing therapy for acute stroke.

Pe-003-3

Serine racemase inhibition induces NO-mediated neurovascular protection during cerebral ischemia

Department of Neurology, Osaka University Graduate School of Medicine
 ○Akihiro Watanabe, Tsutomu Sasaki, Toshiro Yukami, Hideaki Kanki, Manabu Sakaguchi, Hideki Mochizuki

[Purpose] There are no effective neuroprotectant drugs for acute cerebral ischemia. Serine racemase (SR) synthesizes D-serine, which is involved in N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor-induced neurotoxicity. However, regulatory mechanisms controlling SR-activity in the neurovascular unit during cerebral ischemia remain to be clarified. So, we investigated the effects of SR inhibition on neurovascular protection after ischemia.[Methods] We investigated whether the SR inhibitor phenazine methosulfate (PMS) could alleviate neuronal damage in an *in vitro* ischemic model (oxygen glucose deprivation (OGD)) using neuron cultures and in an *in vivo* mouse model of ischemia (middle cerebral artery occlusion [MCAO]). We examined the effect of PMS on SR expression and phosphorylation by western blotting. Changes in cerebral blood flow (CBF) associated with administration of PMS were detected by laser speckle imaging. Finally, we tested whether NO production was affected by PMS-administration after ischemia both *in vitro* and *in vivo*. [Results] PMS decreased cell death after OGD in neuron cultures. Infarct volumes were also reduced in PMS-treated mice. PMS inhibited SR phosphorylation after ischemia. Reductions in regional CBF after MCA occlusion were improved by administration of PMS. Treatment with PMS increased both phosphorylation of eNOS and NO production. [Conclusions] These findings indicate that SR inhibition acts as a neuroprotectant in the neurovascular unit and ameliorant of CBF abnormalities post-stroke. Thus, pharmacologic SR inhibition has potential clinical applications.

Pe-003-4

Telmisartan Treatment Strongly Improved ApoE/LDL-R Signals in Post-Stroke SHR-SR

Department of Neurology, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences
 ○Toru Yamashita, Yun Zhai, Kota Sato, Mami Takemoto, Nozomi Hishikawa, Yasuyuki Ohta, Koji Abe

Background: Telmisartan, an angiotensin receptor blocker also called metabosartan, is a promising solution for preventing cognitive decline or the incidence of dementia. Methods: We examined the effects of telmisartan on cholesterol transport-related proteins (apolipoprotein E (ApoE)/low-density lipoprotein receptor (LDL-R)) and microtubule-associated protein 2 (MAP2) in the brain of spontaneously hypertensive stroke resistant (SHR-SR). SHR-SR received transient middle cerebral artery occlusion (tMCAO) for 90 minutes at 12 weeks of age and then was divided into 3 experiment groups including a vehicle, low-dose telmisartan (0.3 mg/kg/day), and high-dose telmisartan (3 mg/kg/day). Results: The low dose served to improve the metabolic syndrome of SHR-SR without lowering the blood pressure (BP) whereas the high dose was used to improve metabolic syndrome while lowering BP. Immunohistological analysis showed that ApoE expression of cortical neurons was strong in the vehicle group at 6, 12, and 18 months of age. On the other hand, LDL-R expression was transiently increased at 6 months of age only on the ipsilateral side. Telmisartan dramatically suppressed the expression of ApoE/LDL-R at both doses. There was no remarkable difference in neuronal MAP2 staining between the 3 groups. Conclusions: These findings suggest that both low and high doses of telmisartan prevented the activation of ApoE/LDL-R in SHR-SR after tMCAO, and that the antimetabolic effect was regarded as the most important mechanism with few additional benefits by lowering BP in this transient stroke model.

Pe-003-5

Reducing Hemorrhagic Transformation by Rivaroxaban and Apixaban with tPA in Ischemic Stroke of Rat

¹Department of Neurology, Okayama National Hospital Medical Center, ²Department of Neurology, Okayama University
 ○Syoichiro Kono¹, Toru Yamashita², Kota Sato², Nozomi Hishikawa², Yasuyuki Ohta², Yasuhiro Manabe¹, Koji Abe²

Background and Purpose: This study assesses the risks and benefits of tissue plasminogen activator (tPA) treatment under oral anticoagulation with new oral anticoagulants (NOACs) in transient middle cerebral artery occlusion (tMCAO). **Methods:** After pretreatment with warfarin (0.2 mg/kg/day), rivaroxaban (2 mg/kg/day), apixaban (10mg/kg/day) or vehicle (0.5% carboxymethyl cellulose sodium salt) for 7 days, tMCAO was induced for 120 min, followed by reperfusion and tPA (10 mg/kg/10 ml). At 24 hr after reperfusion, markers for the neurovascular unit at the peri-ischemic lesion were immunohistochemically examined in brain sections, and MMP-9 activity was measured by zymography. **Results:** Intracerebral hemorrhage volume was significantly improved in the NOACs-pretreated group compared with the warfarin-pretreated group. A marked dissociation between astrocyte foot processes and the basal lamina or pericyte was observed in the warfarin-pretreated group, which was greatly improved in the NOACs-pretreated group. Furthermore, a remarkable activation of MMP-9 in the ipsilateral warfarin-pretreated rat brain was greatly reduced in NOACs-pretreated rats. **Conclusion:** The present study reveals that the mechanism of intracerebral hemorrhage with warfarin-pretreatment plus tPA in ischemic stroke rats is the dissociation of the neurovascular unit, including the pericyte. Neurovascular protection by NOACs could partially explain the reduction in hemorrhagic complication by NOACs reported from clinical study.

Pe-003-6

Effect of thrombin and cAMP-PKA signaling on the angiogenesis in brain microvasculature

Department of Neurology, Osaka University Graduate School of Medicine
 ○Hideaki Kanki, Tsutomu Sasaki, Akihiro Watanabe, Toshiro Yukami, Manabu Sakaguchi, Hideki Mochizuki

[Objective] Angiogenesis play crucial roles in cerebrovascular disease including stroke for improving post stroke recovery coupled with neurogenesis. cAMP-PKA activity regulate angiogenic responses. Thrombin which is well known the factor involved in blood coagulation and is thought to act on endothelial cells has been also reported to play a pivotal role in the initiation of angiogenesis in cancer. Various discussion have been done about angiogenesis, but detailed mechanism remain incompletely understood, particularly under ischemic conditions. Therefore, we examined the effect of thrombin and cAMP-PKA on both angiogenesis and endothelial function. [Methods] We used bovine brain microvascular endothelial cells (BBMC). For evaluating angiogenesis, proliferation, tube formation and migration assay was performed. Tube formation assay with a Matrigel and wound migration assay were performed under serum deprivation or hypoxic conditions. Forskolin, p8CPT cAMP (cyclic AMP analogue), and thrombin was used. We have examined cAMP-mediated angiogenesis via CREB (cAMP response element binding protein), using CREB mutant (S133A, R314A, 133/314 double mutant). [Results] BBMC plated on the Matrigel formed capillary like structures. Both Forskolin and p8CPT cAMP enhanced tube formation and migration. These effects were blocked by either pretreatment with H89 (PKA inhibitor) or CREB mutant. We have also examined angiogenic responses of BBMC in thrombin treatment. [Conclusions] In brain microvascular endothelial cells, cAMP-PKA-CREB pathway has essential role for angiogenesis.

Pe-003-7

A Quantitative proteomic analysis of mesenchymal stem cell transplantation on ischemic stroke rats

¹Department of Neurology, Shimane University School of Medicine, ²Department of Laboratory Medicine, Shimane University School of Medicine, ³Department of Biosignaling and Radioisotope Experiment, Interdisciplinary Center for Science Research, Organization for Research, Shimane University
 ○Shingo Mitaki¹, Atsushi Nagai², Kazumi Satoh³, Sheikh Abdullah², Keiichi Onoda¹, Ken-ichi Matsumoto³, Shuhei Yamaguchi¹

[Introduction] Previously, we demonstrated that transplantation of a human mesenchymal stem cell (B10) decreased lesion size and neurological deficits accompanied by decreased expression of proinflammatory factors in a rat model of transient middle cerebral artery occlusion (MCAO). Given the multipotency of B10, other mechanisms of B10 in transplantation-induced neurological improvement may exist. The purpose of this study was to identify key proteins involved in the therapeutic effects of B10 transplantation using a multiplex proteomics approach.[Methods] One day after MCAO, PBS or B10 was transplanted intravenously (5 rats, respectively). Seven days after transplantation, a proteomic approach was performed using isobaric tagging and peptide quantification via matrix-assisted laser desorption/ionisation tandem mass spectrometry. [Results] Twelve proteins in core lesions and 16 proteins in penumbra lesions were found to be differentially regulated following B10 transplantation. In core lesions, 2 proteins (GFAP and Alb) which were overexpressed after PBS injection were significantly down-regulated. In contrast, in penumbra lesions, 3 proteins (EAAT2, neurofilament, and CNPase) were significantly up-regulated. Based on these results, in core lesions, it is possible that B10 transplantation preserves the integrity of the blood-brain barrier (Alb) and in penumbra lesions, suppresses neuronal excitotoxicity (EAAT2), inflammation (CNPase), and increased axonal growth (neurofilament). [Conclusions] This study highlights the pleiotropic actions of B10 for stroke treatment.

Pe-004-1

withdrawn

Pe-004-3

How we can predict ADL-decline from neuropsychological test in early-onset Alzheimer's disease

Department of Neurology, JCHO Tokyo Takanawa Hospital
 ○Manabu Tsumoto

[OBJECTIVE] To examine the predictive factors of ADL-decline in early-onset Alzheimer's disease patients, whose MMSE scores show few changes at follow-up, we use multiple regression analysis of the neuropsychological test battery. [METHODS] The study was approved by our hospital research ethics committee. Four patients (mean age 61.5 ± 4.1) who first visited our hospital and diagnosed as early-onset Alzheimer's disease participated in the study. Their test score was as follows: MMSE 25.8 ± 3.2 , Montreal Cognitive Assessment (MoCA) 20.0 ± 3.3 , Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R) 79.5 ± 6.9 , Frontal Assessment Battery (FAB) 13.8 ± 1.7 , and Rivermead Behavioural Memory Test (RBMT) SPS 6.5 ± 2.9 , SS 2.3 ± 1.0 . The Functional Activities Questionnaire (FAQ) measured for instrumental activities of daily living was 4.8 ± 3.0 . After one year follow-up, we calculated their test score change. [RESULTS] Δ RBMT SS ($R^2 = 0.474$) could be useful as an explanatory variable for FAQ decline in comparison with Δ MMSE ($R^2 = 0.356$) and others. [CONCLUSIONS] It was suggested that RBMT is helpful for following-up in early-onset Alzheimer's disease patients.

Pe-004-4

HLA-A2 alleles mediate Alzheimer's disease by altering hippocampal volume in ADNI subjects

Qingdao Municipal Hospital
 ○Zixuan Wang, Huifu Wang, Lin Tan, Jintai Yu, Lan Tan

Objective: *HLA-A* alleles have been shown to be associated with Alzheimer's disease (AD). In this study, we firstly investigated the association of gene variants in *HLA-A* and brain structure on magnetic resonance imaging (MRI) in the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) subjects to explore the effects of *HLA-A* on AD. **Methods:** We included 712 subjects from the ADNI dataset and evaluated the impact of the *HLA-A* loci and haplotype on the brain atrophy of hippocampus, parahippocampus, posterior cingulate, precuneus, middle temporal, entorhinal cortex and amygdala on MRI in a multiple linear regression model. Eight SNPs in *HLA-A* were identified in the dataset and passed quality control. **Results:** In hybrid population analysis, we found a marginally significant association between rs9260168 and the atrophy of the left parahippocampus ($P_c = 0.054$), rs3823342 and the atrophy of the left parahippocampus ($P_c = 0.054$), rs76475517, which only exists in Caucasians with *HLA-A23* or *HLA-A24* alleles, and the atrophy of the right amygdala ($P_c = 0.085$) at baseline. In particular, the haplotype (TGACAAGG), as a surrogate marker of *HLA-A2*, was founded to be associated with the baseline atrophy of the right hippocampus ($P = 0.047$). Furthermore, we detected the above four associations in mild cognitive impairment (MCI) sub-population analysis. **Conclusion:** Our study provided preliminary evidences supporting *HLA-A2* in Caucasians contribute to the risk of AD by modulating the alteration of right hippocampal volume.

Pe-004-2

Regional cerebral blood flow patterns associated with depression in early AD and DLB

¹Department of Geriatric medicine, Tokyo Medical University Hospital, ²Department of Ultrahigh Field MRI, Institute for Biomedical Sciences, Iwate Medical University
 ○Kentaro Hirao¹, Soichiro Shimizu¹, Fumio Yamashita², Tomohiko Sato¹, Hidekazu Kanetaka¹, Takahiko Umahara¹, Hirofumi Sakurai¹, Haruo Hanyu¹

Objectives: To investigate the relationship between depression and regional cerebral blood flow (rCBF) patterns in Alzheimer disease (AD) and dementia with lewy bodies (DLB). **Methods:** We performed neuropsychological test, brain MRI and SPECT (I-IMP) of early stage of probable AD (n=25) and probable DLB (n=16). We excluded the subjects with cerebral infarctions and/or severe white matter abnormalities (Fazekas score 3). The voxel-wise correlations of rCBF with geriatric depression scale (GDS) score (full points are 15) was performed in each group, respectively using SPM8. The correlations were reported at $p=0.01$, spatial extent threshold 50 voxels. **Results:** The mean PVH/WMH score of Fazekas scale was 1.1/1.6 in AD and 1.1/1.2 in DLB. The mean GDS score was 5.7 in AD and 6.9 in DLB. There were no significant differences of PVH/WMH and GDS score between 2 group. The regression analysis showed that there was a significant negative correlation of rCBF of lt.inferior frontal, lt.medial frontal, lt.superior frontal gyrus, lt.rectal gyrus, rt.anterior cingulate, lt.inferior parietal lobule with GDS score in AD, while in more extent frontal area (BA47,BA6,BA9,BA46,BA10,BA8), rt.insula, rt.inferior temporal gyrus and rt.superior occipital gyrus in DLB. **Conclusions:** There was some different rCBF patterns associated with depression between AD and DLB, which suggests that neurobiological mechanisms associated with depression might be different in each group.

Pe-005-1

Intravenous sedation assisted dental treatment on patients with dementia

¹Department of Neurology, Shuang-Ho Hospital, Taipei Medical University, ²Department of Dentistry, Shuang-Ho Hospital, Taipei Medical University
 ○Yao-hsien Huang¹, Ta-San Huang², En-Sheng Ko², Pung-Fei Tsai², Shu-Hsien Huang²

Objective: People with dementia are susceptible to dental diseases. Abundant clinical evidences show that oral health deteriorates as the severity of dementia progresses. However, dental treatment is challenging due to the progressive cognitive impairment. Our study assesses the efficacy and tolerability of intravenous sedation (IVS) on patients with dementia undergoing dental treatment, compared to non-dementia patients. **Methods:** Patients with special needs who have undergone dental treatment controlled with IVS between June 2013 to May 2014 were included in our cohort. **Results:** A total of 293 patients received dental treatment IVS-assisted with propofol. Of these, 122 were patients with multiple disabilities, 75 patients with mental disabilities, and 43 with autism spectrum disorders. Only 14 of 293 patients were diagnosed with dementia. Patients with dementia undergoing dental treatment assisted with IVS required higher doses of sedative drugs. In terms of tolerability, the most commonly encountered complication included inadequate sedation, cough and hypertension. **Conclusions:** Patients with moderate to severe dementia undergoing dental treatment can be properly managed with IVS. The main advantages include easy induction of sedation, smooth handling during dental management, and shorter recovery time. However, a higher dose of sedatives might be required in patients with dementia. Pre-operative evaluation of comorbidities as well as concomitant medications is of utmost importance to avoid undesirable drug-drug interaction, and unwanted complications during the procedure.

Pe-005-2
Withdrawn

Pe-005-5

Development and Compliance to a Community-Based Intervention for MCI

St. Luke's Medical Center
○Jeshya O. Ang, Jacqueline C. Dominguez, Clarissa Del Moral, Jaypee M. Decena, Boots Natividad

Introduction: Early intervention in elderly with Mild Cognitive Impairment (MCI) is important to delay, or even reverse, the progression of MCI to dementia. **Objectives:** This study was done to develop a community-based intervention that could improve cognition and delay the progression of MCI, and at the same time tailor-fitted to the interest of Filipino elderly. **Methods:** The intervention was methodologically designed to be cognitively stimulating at the same time meets the interests and physiologic limitations of the elderly. We used concepts such as visualization, musicality exercise, improvisation and dance recall. In this observational study, MCI subjects were recruited from Marikina City to participate in a 12-month intervention to determine the effect on cognition of the Ballroom Dance Program-MCI (BDP-MCI) intervention. We report the first three months (compliance phase) of the study. Compliance was monitored through rate of complete attendance. **Results:** BDP-MCI is 60-minute session was taught and supervised twice a week by a professional human kinetics (dance) teacher. Ninety-four (48.45%) of 194 elderly with MCI (Clinical Dementia Rating 0.5) participated. The three-month compliance was high (96%). Five dropped out (refusal = 5) while 6 joined intermittently (busy with work = 5, leg pains = 1 and busy caring for spouse = 1). **Conclusion:** BDP-MCI is a community-based intervention designed using concepts of visualization, musicality exercise, improvisation and dance recall. It is tailored to the interest of the Filipino elderly resulting in high compliance rate.

Pe-005-3

The study of cerebral hemodynamics in patients of mild cognitive impairment

Department of Neurology, Fu Xing Hospital, Capital Medical University, Beijing, China
○Zhulin Chen, Guang Huang, Junfang Wang, Peilin Liu, Hailiang Wang

Objective To study the characteristic of cerebral hemodynamics in mild cognitive impairment, discuss the correlation of cerebral hemodynamics and cognition. **Methods** Sixty cases were divided into mild cognitive impairment group and normal control group. Mean flow velocity (MFV), pulsatility index (PI), resistance index (RI) and cerebrovascular reserve (assayed as breath-holding index, BHI) were measured with transcranial Doppler monitoring of middle cerebral arteries. Cognitive function was assessed with Montreal Cognitive Assessment (MoCA). **Results** MFV was decreased in the mild cognitive impairment, but there was no significant difference in two groups. PI and RI were significantly higher in mild cognitive impairment with respect to control group. PI had negative correlation with MoCA score. Compared with the control group, BHI was significantly decreased in mild cognitive impairment. The correlation analysis showed that BHI was positively correlated with MoCA score. **Conclusions** The cerebral hemodynamics in patients of mild cognitive impairment was impaired. The early cognitive decline may be associated with cerebral hemodynamic impairment.

Pe-005-6

Mental Abacus Calculation Training Improves Cognitive Function in Elderly People

¹Department of Neurology, Shuang Ho Hospital, Taipei Medical University, New Taipei City, Taiwan, ²Dementia Center, Shuang Ho Hospital, Taipei Medical University, New Taipei City, Taiwan, ³Brain and Consciousness Research Center, Taipei Medical University, Taipei City, Taiwan, ⁴Department of Psychiatry, Shuang Ho Hospital, Taipei Medical University, New Taipei City, Taiwan, ⁵Department of Neurology, School of Medicine, College of Medicine, Taipei Medical University, Taipei, Taiwan
○Shu-ping Chao^{1,2,3}, Li-Kai Huang^{1,2,3}, Hsun-Hua Lee⁴, Tzu-Hsian Ko¹, Wei-Ting Chiu¹, Yao-Tung Lee^{2,4}, Chaur-Jong Hu^{1,2,3,5}

Objective: Mental abacus calculation (MAC) training which integrates verbal, visuospatial, and visuomotor imagery processing and executive function could be a potential tool for enhancing cognition in elderly people. **Methods:** This study recruited 198 volunteers aged 52 to 92 years. The participants received MAC training for 3 months. Their cognitive function was assessed at the baseline (pretest) and 3 months after training (posttest). Pretest assessment included an AD8 and the Taiwanese Version of MoCA. Posttest assessment included only the MoCA. The primary outcome was the total MoCA score. The secondary outcome was the subitems of the MoCA. **Results:** 34 participants were excluded because they did not complete MAC training or both tests. Finally, 164 participants were included in data analysis. The total MoCA score and sub-scores in attention, verbal fluency and delayed recall domains significantly increased 3 months after MAC training in comparison with the pretest scores. Among the participants with AD8 score over 1 and a total MoCA score below 26 at the baseline, considered cognitively impaired, the total MoCA scores and sub-score in the verbal fluency domain significantly increased 3 months after MAC training. **Conclusions:** This study supported that MAC training for 3 months improves cognitive function in the elderly, particularly alleviating attention, verbal fluency and delayed recall, even for the cognitively impaired people. MAC training is a potential tool for improving cognition in elderly people.

Pe-005-4

Evaluation of the performance of the Neurocognitive Disorder Care Center of YCU Hospital

Yokohama City University Hospital Department of Neurology and Stroke Medicine
○Yume Suzuki

[Purpose] To evaluate the performance of Neurocognitive disorder Care Center of Yokohama City University Hospital which was established in January 2012, we have analyzed the record of the center. [Method] Our hospital is the central core hospital for care of the patients with neurocognitive disorder and the care center has been established and providing medical service from the beginning of 2012. We have reviewed the data of Care Center. We have divided each year for 4 quarter terms and reviewed from the point of 1. Number of consult with specialist physician by phone and interview, 2. Number of consult with special and general physician on cognitive disturbance, 3. Number of emergency admission due to BPSD and physical problems. [Results] From January 2012 to June 2015, 1293 patients have had phone consults and 116 patients have come to interview totally, and 3078 patients have consulted with specialist instead 23578 patients have consulted with general physician. [Conclusion] Seeing from the quarter terms, until the 1st and 2nd quarter of year 2013, patients' number had rapidly increased, and after that, the number has been almost stable. The number of emergency admission was 238 and the 201 patients had general complications. Seeing quarter term results, the performance of our center has been on the track. In our country, more than 400 million people are suffering from neurocognitive disturbance, and in the elderly age, the morbidity rate is very high. The core hospital is expected to offer the higher medical service.

Pe-005-7

The Safety of Cholinesterase Inhibitor: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

¹Department of Neurology, Taipei Medical University-Shuang Ho Hospital, New Taipei City, Taiwan, ²Department of Neurology, School of Medicine, Taipei Medical University, Taipei, Taiwan
○Yi-chun Kuan^{1,2}, Yao-Hsien Huang¹, Li-Kai Huang¹, Ka-Wai Tam²

Objective: Cholinesterase inhibitors (ChE-I) had some benefit in patients with dementia, but little attention was paid to the risk of adverse effect (AE). This study was to review the common AEs of ChE-I, and remind clinicians to be aware of possible AE of ChE-I rather than symptoms of underlying diseases or aging. **Methods:** We performed a systematic review and meta-analysis of published randomized controlled trials (RCTs) that reported the AE of central-acting ChE-I. Electronic databases, including PubMed, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials, were searched before November 2015. **Results:** We screened 330 abstracts for eligibility and included 70 RCTs involving 22119 patients in the analysis. A pooled estimate of the mean difference was calculated using the random-effects model. Regarding the gastrointestinal (GI) effects, ChE-I would increase nausea (risk ratio [RR] 2.3, 95% confidence interval [CI]: 2.0 to 2.7), diarrhea (1.8, 1.6 to 2.0), vomiting (2.9, 2.2 to 3.9), anorexia (2.6, 1.8 to 3.7), and abdominal pain (1.5, 1.2 to 1.9). The prevalence of some neuropsychiatric (NP) symptoms such as dizziness (1.7, 1.4 to 2.0), headache (1.5, 1.3 to 1.8), insomnia (1.6, 1.3 to 1.9), fatigue (1.8, 1.4 to 2.2) and abnormal dreams (3.2, 1.4 to 7.1) was also significantly increased in patients taking ChE-I compared with those given placebo. **Conclusions:** Our study indicated that ChE-I was associated with increased risk of some GI and NP symptoms. Thus, the balance of benefits and risks should be considered by clinicians.

Pe-006-1

Spinocerebellar ataxia 36 accompanied by cervical dystonia

¹Department of Neurology, Respiriology, Endocrinology and Metabolism, University of Miyazaki, ²Department of Neurology, Kaga General Hospital
○Yuki Nakazato¹, Hitoshi Mochizuki¹, Akitoshi Taniguchi¹, Nobuyuki Ishii¹, Akemi Inatsu², Kazutaka Shiomi¹, Masamitsu Nakazato¹

[Objective] Spinocerebellar ataxia 36 (SCA36) is an autosomal dominant hereditary type of SCA, which is caused by a hexanucleotide GCCTG repeat expansion within intron 1 of the nucleolar protein 56 (NOP56) gene. The main clinical symptoms are slowly progressive cerebellar ataxia, followed by tongue and skeletal muscle atrophy as seen in motor neuron disease. Several articles mentioned additional neurological findings, however cervical dystonia cosegregating with SCA36 has not been noticed. We report two siblings with SCA36 presenting cervical dystonia, and examine the pathophysiology of their cervical dystonia (J Neurol Sci 2015). [Methods] Brain MRI and SPECT were conducted. Repeat-primed PCR analysis of the NOP56 gene was done. DYT1, 6, 11 and 25 genes were also analyzed in order to exclude hereditary dystonia. [Results] They showed cerebellar ataxia and upper and lower motor neuron dysfunction, in addition to cervical dystonia. Brain MRI showed remarkable atrophy of the cerebellum and mild atrophy of the brainstem. SPECT showed reduced blood flow in the cerebellum. Basal ganglia were intact in both MRI and SPECT. Genetic analysis revealed a sawtooth pattern in the NOP56 gene in both siblings. [Conclusions] Dystonia results from dysfunction of the basal ganglia and their efferent connections to the thalamus and brainstem. Radiological and electrophysiological studies indicated that the cerebello-thalamo-cortical circuit is involved in the pathogenesis of cervical dystonia. Cervical dystonia in our cases would be related to cerebellar dysfunction resulting from SCA36.

Pe-006-2

Segawa disease and parkinsonism

Yoshiko Nomura Neurological Clinic for Children
○Yoshiko Nomura

[Purpose] Segawa disease (SD) is caused by the heterozygous mutation of GTP cyclohydrolase 1 gene (*GCHI*). Later onset SD may manifest with parkinsonism. This presentation aims to discuss the pathophysiology of SD and associated parkinsonism. [Method] Personal cases of SD are discussed in reference to the reported cases manifesting parkinsonism. [Result] SD is clinically classified into two types; postural (P-type) and action (A-type). Cases with P-type remain to be postural dystonia throughout the course. Neuropathological data of a P-type case died at 90 years of age showed normal substantia nigra. Later onset cases of A-type manifest focal or segmental dystonia. One case started with parkinsonism at age 58 years with PET scan not compatible with PA initially, but the parkinsonism progressed and the DAT scan was compatible with PA at 72 years of age. There have been the reports suggesting the *GCHI* variants may be associated with an increased risk for PA based on the clinical features and DAT scan. [Discussion and Conclusion] The pathophysiology of P-type SD involves the nigro-striatal (NS)-dopamine (DA) system via direct and DA-D1 receptor, and descending output of the basal ganglia to brainstem. In contrast A-type involves the direct pathway to subthalamic nucleus via DA-D1 receptor, and ascending thalamo-cortical pathway. Two types of NS-DA neurons with the distinct characteristics were suggested by Segawa, the one involved in SD and the other in PA. Exact mechanisms of the possible interactions of these are important issue to be explored.

Pe-006-3

Visual motion perception-related network is disrupted in hereditary and sporadic primary dystonia

Center for Neurosciences, The Feinstein Institute for Medical Research
○Koji Fujita, Wataru Sako, An Vo, David Eidelberg

Objective: Brain activation patterns during visual motion perception are altered in DYT1 dystonia. Still unknown is the brain network (in terms of multivariate analysis) for visual motion perception in health and disease. The aim of this study was to detect the relevant network in healthy state and to investigate whether the network is disrupted in several types of primary dystonia. **Methods:** Twelve healthy and 37 dystonia (12 DYT1, 12 DYT6, and 13 sporadic) subjects underwent functional MRI perceiving "biological" versus "constant" motion according to "the 2/3 power law." We derived, from a healthy training set, a network characterized by consistent changes in subject expression across the two conditions, using a within-subject spatial covariance algorithm. Pattern expression scores was then prospectively computed separately for the "biological" and "constant" conditions in a healthy validation set and dystonia subjects. **Results:** We identified a significant pattern in the healthy training set, with greater expression during "biological" motion perception. It was characterized by increasing activity in the bilateral temporal pole, amygdala, hippocampus, midbrain, and pons. The relationship between pattern expression scores (i.e. "biological" > "constant") was replicated in the healthy validation set but not in dystonia. The between-condition differences were significantly smaller for dystonia than healthy subjects. **Conclusions:** We revealed a visual motion perception-related brain network. This network is consistently disrupted in hereditary and sporadic primary dystonia.

Pe-006-4

Muscle Afferent Block for Lingual Dystonia: A Retrospective Analysis

Department of Clinical Neuroscience, The University of Tokushima Graduate School
○Ryosuke Miyamoto, Ai Tsukamoto, Hidetaka Koizumi, Ryuji Kaji

Background: Lingual dystonia is a rare form of dystonia, which is not well understood especially with respect to treatment. **Methods:** We reviewed a cohort of 595 Japanese speaking dystonia patients and identified 22 patients with lingual dystonia as their presenting symptom. For muscle afferent block, single transcutaneous injection of 10 ml of 0.5% lidocaine was given in the midline of the Genioglossus muscles. **Results:** Seventeen patients had primary lingual dystonia, including 9 with primary focal lingual dystonia (PFLD), which indicates a high incidence in our cohort compared to the previous report in populations speaking other languages. Pharmacotherapy was modestly effective in 10 patients. MAB were performed in 18 patients and proved effective in 14. Botulinum toxin (BTX) was effective in two MAB-refractory cases. The only MAB-related adverse event was a transient discomfort at the injection site. **Conclusions:** PFLD was common in our Japanese cohort. MAB is a safe and potent alternative to BTX for treating lingual dystonia.

Pe-006-5

The Effectiveness of Deep Brain Stimulation on Dystonia: A Meta-Analysis

University of the Philippines - Philippine General Hospital
○Athena Kate D. Antonio, Ela A. Barcelon, Paul Matthew D. Pasco

Objective The objective of this study is to summarize, assess and perform a meta-analysis of the available evidence on the effectiveness and safety of deep brain stimulation on improving dystonia severity and its impact on the quality of life of patients with medically refractory dystonia. **Methods** Literature search was made using the key words "deep brain stimulation" and "dystonia" on several online databases. Randomized controlled trials on the effectiveness of deep brain stimulation on dystonia were appraised. Quantitative analysis was done with disease severity in the form of the clinical global impression score as the primary outcome. The impact on quality of life was analyzed through the SF-36 questionnaire. The adverse events were tabulated. **Results** A total of 102 participants were included from two randomized controlled trials. There is a significant decrease in dystonia severity at three months of pallidal neurostimulation as evaluated by both patient (-2.89 [-3.71, -2.07], $I^2 = 51\%$, $p\text{-value} < 0.00001$) and physician (-2.71 [-3.25, -2.16], $I^2 = 48\%$, $p\text{-value} < 0.00001$). Significant improvement in quality of life was seen on the physical function (9.97 [1.19, 18.75], $I^2 = 80\%$, $p\text{-value}=0.03$), general health (9.29 [2.65, 15.94], $I^2 = 29\%$, $p\text{-value}=0.006$) and vitality (6.77 [0.04, 13.50], $I^2 = 33\%$, $p\text{-value}=0.05$) domains. Common adverse effects are device infection and dysarthria. **Conclusion** Deep brain stimulation may reduce disease severity in medically refractory dystonia. It has some positive impact on the physical function, general health and vitality of patients.

Pe-006-6

Clinical characteristics of drug-induced parkinsonism: a retrospective medical record review

Department of Neurology, Fukuoka University, Fukuoka
○Akihiro Nishida, Shinsuke Fujioka, Jirou Fukae, Yoshio Tsuboi

Objective Drug-induced parkinsonism (DIP) is the second most common cause of parkinsonism that follows Parkinson's disease. It has been known that some of patients initially diagnosed as DIP eventually develop neurodegenerative parkinsonism, so called subclinical drug-exacerbated parkinsonism (SDEP). The objective of this study is to clarify clinical characteristics of DIP. **Methods** Medical records were retrospectively reviewed in a consecutive series of patients with DIP who visited our department between 2009 and 2015. **Results** Forty one patients were identified. The mean age at onset of initial symptoms was 66 years. Underlying medical conditions included depression ($n=23$), bipolar disorder ($n=5$), schizophrenia ($n=4$), and panic disorder ($n=2$). The most common causative agent was sulpiride ($n=18$). Parkinsonism, the most prominent feature, was occasionally accompanied by either involuntary movements, eye movement abnormality, cognitive impairment, or psychiatric symptoms. Three patients were evaluated utilizing dopamine transporter (DAT) SPECT which showed significant reduction of DAT binding in the striatum. Five of 12 patients assessed with ¹²³I-metaiodobenzylguanidine cardiac (MIBG) scintigraphy had decreased MIBG uptake. Abnormal neuroimaging of DIT patients were reminiscent of those of Lewy body disease, indicating SEDP. **Conclusions** Neurodegenerative parkinsonian disorders could sometimes be masked by anti-dopaminergic drugs. Patients with DIP need to be carefully assessed and also longitudinally observed even after clinical improvement by withdrawal of causative agents.

Pe-007-1

Guidance of daily living for Kii ALS/PDC

¹Kii ALS/PDC Research Center, Mie University, ²Oncologic Pathology, Mie University School of Medicine, ³Department of Neurology, National Mie Hospital, ⁴Department of Neurology and Medicine, Suzuka University of Medical Science
 ○Yasumasa Kokubo¹, Satoru Morimoto², Ryogen Sasaki³, Shigeki Kuzuhara⁴

Purpose: We will make out the guidance of daily living for the patients and their caregivers of amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism-dementia complex of Kii, Japan (Kii ALS/PDC). **Subjects and Methods:** We prepared the following issues: 1. Disease concept, 2. Causes of the disease, 3. Epidemiology, 4. Clinical symptoms, 5. Prognosis, 6. Imaging & Diagnosis, 7. Medical therapy, 8. Rehabilitation, 10. Nursing care, 11. Social welfare. **Results:** We have made out an original guidance based on the previous clinical research of Kii ALS/PDC. **Conclusion:** Now an original guidance for Kii ALS/PDC is open for public comments.

Pe-007-2

Secular Ecological and Aging Transition in Neurodegenerative Diseases in Papua in Indonesia

¹Center for Southeast Asian Studies, Kyoto University, ²Research Institute for Humanity and Nature, ³Graduate School of Regional Innovation Studies, Mie University, ⁴Faculty of Health Science, Suzuka University of Medical Science, ⁵Cerebrovascular Research Institute, Yoshida Hospital, ⁶Center for International Collaboration, Kochi University, ⁷Faculty of Medicine, Kochi University
 ○Kiyohito Okumura^{1,2}, Michiko Fujisawa¹, Taizo Wada¹, Yasumasa Kokubo³, Shigeki Kuzuhara⁴, Yutaka Hirata⁵, Eva Garcia Del Saz⁶, Yasushi Osaki⁷, Ryota Sakamoto¹, Kozo Matsubayashi¹

[Objective] Along with Guam and Kii, Papua was considered to have the highest incidence of neurodegenerative diseases in the world since a survey in 1962-1981 by Gajdusek. But only one previous follow-up study of the diseases in Papua has been carried out in 1987. Therefore, to clarify the clinical epidemiology of the diseases in Papua, the clinical characteristics and prevalence of the diseases were examined. **[Methods]** Cases of ALS and parkinsonism were clinically examined during a 2001-2015 survey in Bade, nearby villages, and Kapi in Papua. **[Results]** In 2001-2012 in the whole region, the 46 cases were diagnosed consisted of 17 ALS, 13 cases of overlapping ALS and parkinsonism, and 16 parkinsonism. In 2013-2015 in Bade and nearby villages, the 16 cases were diagnosed consisted of 5 ALS, 3 cases of overlapping diseases, and 8 parkinsonism. But in 2013-2015 in Kapi, only 3 parkinsonism were diagnosed. The mean age of onset may have recently increased, and the mean disease duration lengthened in subjects with ALS in 2001-2012 compared with the survey in 1962-1981. **[Conclusions]** It is significant that there are still many cases showing pure ALS and an overlap of ALS and parkinsonism in Papua, different from the recent situation in Guam and Kii. The changing patterns of decrease of ALS and increase of parkinsonism in Papua might be caused by change of environmental and socioeconomic factors and aging as well in Guam and Kii. It is expected that etiology or risk factors of the neuro-degenerative diseases will be disclosed in association with environmental factors.

Pe-007-3

Clinical Profile of Filipino Patients with Frontotemporal Dementia: A Single Center Experience

St. Luke's Medical Center, Quezon City, Philippines
 ○Jemellee Cano, Jacqueline C. Dominguez

Objectives Frontotemporal Dementia affects patients less than 65 years of age.¹ Frontotemporal dementia has a core diagnostic features which includes behavioral changes and language disturbances. The study aims to provide clinical and radiologic data of Filipino patients diagnosed with frontotemporal dementia. **Methods** A retrospective review of clinical database of FTD patients was performed. Data obtained includes demographics and evaluation of memory, language and behavior. Neuroimaging was graded using the visual rating scale by Kipps et al. **Results** 33.33% fulfilled the criteria for behavioural variant based on the International Consortium of Experts 2010. 66.67% have clinical features of semantic variant primary progressive aphasia. Seventy percent (75%) of bv-FTD have a positive family history of dementia and 37.5% for SV PPA. Behavioral symptoms like lack of empathy and perseveration are more common in bv-FTD (75%); language symptoms like poor confrontation naming (100%), animate and inanimate object naming difficulty (75%) are more common in SV PPA. MRI Visual rating scale showed involvement of the frontal lobe more than the anterior and posterior temporal lobe in bv-FTD and more involvement of the anterior temporal lobe than the posterior temporal or frontal lobe. **Conclusion** The demographic, clinical and radiologic features of Filipino patients diagnosed with FTD are consistent with existing literature. Comparing the data with the one provided by other South East Asian countries, we have more PPA than bv-FTD. Frontotemporal dementia remains to be diagnosed late.

Pe-007-4

Selective involvement of fast- / slow-twitch muscle fibers in SBMA and ALS

¹Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine, ²Research Division of Dementia and Neurodegenerative Disease, Nagoya University Graduate School of Medicine
 ○Shinichiro Yamada¹, Atsushi Hashizume¹, Yasuhiro Hijikata¹, Tomonori Inagaki¹, Naohide Kondo¹, Kaori Kawai¹, Seiya Noda¹, Hirotaka Nakanishi¹, Masahisa Katsuno¹, Gen Sobue²

Objective: We aimed to clarify the property of muscular function in spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA) and amyotrophic lateral sclerosis (ALS) by analyzing clinimetrics and muscle biology, with a particular focus on preferential loss of fast- or slow-twitch muscle fibers in these disorders. **Methods:** We included male subjects with SBMA (n = 40) and ALS (n = 24). Assessments included motor functional scores, muscle strength, and pulmonary function. We also examined immunofluorescence of skeletal muscles for myosin heavy chain (MHC) and intramuscular mRNA expression levels of *MYH* genes using qRT-PCR. **Results:** Although SBMA and ALS groups were matched for motor functional scores, tongue pressure, grip power, and % peak expiratory flow, which represent explosive muscle strength, were significantly decreased in SBMA compared with ALS. In immunofluorescence, type IIx muscle fibers which related to explosive muscle strength were substantially decreased in SBMA. Furthermore, the mRNA expression levels of *MYH1* encoding MHC type IIx were significantly decreased in SBMA compared with ALS. On the other hand, slow-twitch fibers are atrophied in ALS. **Conclusion:** We found that diminishment of fast-twitch fibers plays an important role in the decreased muscular function in SBMA. Our study also suggests that, in addition to motor functional scores, the measurement of quantitative explosive muscle strength is indispensable for evaluating the neurological function of SBMA patients. Restoration of fiber type balance may be the key to the development of novel therapy for SBMA and ALS.

Pe-007-5

Development of a novel quantitative composite functional measure in spinal-bulbar muscular atrophy

Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine
 ○Tomonori Inagaki, Atsushi Hashizume, Yasuhiro Hijikata, Shinichiro Yamada, Masahisa Katsuno

[Objective] Although the revised ALS Functional Rating Scale (ALSFRS-R) has been used as an outcome measure in clinical trials of spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA), sensitivity and reliability of this scale is limited. We aimed to develop a novel, sensitive composite measure that combines quantitative muscle strength measurements in SBMA. **[Methods]** Twenty-one SBMA patients confirmed by genetic test and 18 healthy controls were enrolled and followed for 48 weeks. All subjects were assessed using quantitative muscle power measurements such as pulmonary function test, grip power, and tongue pressure. By combining these measures using Z-score, we created the composite measure for SBMA. For evaluating the validity, we compared this composite measure with existing measures including ALSFRS-R as for sensitivity to the longitudinal change over 48 weeks. **[Results]** Tongue pressure, grip power, % peak expiratory flow (%PEF), timed 4.6 meter walk test, and % vital capacity (%VC) were selected as components of the composite measure. The total Z-score of the composite measure correlated strongly with the value of each component ($r = 0.36-0.74$), and with the total score of ALSFRS-R ($r = 0.66$). The estimated sample size using the composite measure was smaller than that using ALSFRS-R. **[Conclusions]** Our study indicated that the composite measure is more sensitive to disease progression than ALSFRS-R, and is a potential outcome measure in clinical trials of SBMA.

Pe-008-1

withdrawn

Pe-008-2

Measurement of TDP43 in peripheral blood cells of ALS

Graduate School of Medicine Kyoto University
 ○Miki Hishizawa, Hirofumi Yamashita, Makoto Urushitani,
 Ryouosuke Takahashi

Introduction: Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a fatal neurodegenerative disease characterized by selective loss of both upper and lower motor neurons. Recently, TAR DNA binding protein 43 (TDP43) has been identified as major pathological protein of ubiquitinated inclusions in motor neurons of sporadic ALS (SALS). TDP43 is ubiquitously expressed and normally distributes in the nucleus. In motor neurons of ALS, TDP43 is lost in the nucleus, distributes in the cytoplasm, and accumulates as cytoplasmic inclusions. Although motor neurons are considered to be a selective target, considering the fact that TDP43 is ubiquitously expressed, abnormal distribution of TDP43 may be suggested in peripheral blood cell. **Methods:** We measured TDP43 protein by western blot analysis (WB) and sandwich ELISA in peripheral blood cells. And we will compare the TDP43 protein of SALS patients with age matched controls. **Result:** We isolated peripheral blood cells (PBMcs), RBC and PLT from peripheral blood for measuring of TDP43 protein in peripheral blood cells using WB and ELISA. **Conclusion:** ALS has yet no diagnosis/prognosis test and therapy. The lack of useful biomarkers in ALS contributes to diagnostic delay, and it may be an important factor in the failure of therapeutic trials. If we will establish TDP43 abnormality in peripheral blood as biomarker, we will accelerate the development of effective treatments.

Pe-008-3

GLOBAL AND REGIONAL CORTICAL THICKNESS CHANGES IN INDIAN ALS PATIENTS-PRELIMINARY FINDINGS

¹Department of Neurology, National Institute of Mental Health and Neurosciences, Bangalore, India, ²Department of NIIR, National Institute of Mental Health and Neurosciences, Bangalore, India, ³Department of Clinical Psychology, National Institute of Mental Health and Neurosciences, Bangalore, India

○Gunjan Kumar¹, Nalini Atchayaram¹, Chandrajith Prasad²,
 Jamuna Rajeswaran³

Objective: Find a MRI-based prognostic marker in ALS in Indian population. **Background:** There is a paucity of studies related to imaging markers in ALS and none from India. **Method:** Total of 16 participants (7 ALS and 9 controls) were matched for age, education, gender, handedness. MRI was done on a 3T Siemens MRI scanner with Volumetric T1-weighted images (sagittal orientation, voxel matrix MPS 256X256 voxel size 1x1x1mm³ no gap, TR/TE 8.2/ 3.7ms, flip angle 8°). Cortical thickness was determined using Freesurfer software. Two sample t test was used to search for differences in volumes between the groups and significant differences set at p<0.05. **Results:** Global volumetric measures showed significant difference in total grey matter volume reduction in patient group. Regional volumetric analysis revealed atrophy in right and left precentral gyri, posterior cingulate gyrus and short and long insular gyrus in the patient group. There was a significant reduction in cortical thickness in patient group in both left hemisphere (p=0.03) and right hemisphere (p=0.04). Significant mean thickness differences were found in left Inferiorparietal, Isthmuscingulate, posterior cingulate, rostralanteriorcingulate, temporal pole and parahippocampal structures and in right Entorhinal, Middle temporal, superior temporal, frontal pole, temporal pole and transverse-temporal structures. **Conclusion:** There is significant global cortical atrophy and multiple regional atrophy in ALS patients as compared to normal controls with the right hemisphere more affected.

Pe-008-4

Efficacy of enalapril in patients with amyotrophic lateral sclerosis

¹Division of Neurology, Department of Internal Medicine, Toho University School of Medicine, ²Department of Rehabilitation, Toho University School of Medicine
 ○Osamu Kano¹, Takehisa Hirayama¹, Takanori Takazawa¹, Yuichi Ishikawa¹,
 Ken Miura¹, Masaru Yanagihashi¹, Harumi Morioka¹, Maya Kyuzen¹,
 Kiyokazu Kawabe¹, Ken Ikeda¹, Satoru Ebihara², Yasuo Iwasaki¹

[Background] Airway protective mechanisms such as swallowing and cough may play an important role in patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS) to avoid aspiration pneumonia. Angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACE-I) induced cough is considered to be related to the accumulation of bradykinin, substance P (SP) and prostaglandins. [Objective] We examined efficacy of enalapril (ACE-I) in ALS patients who showed less than 80% in forced vital capacity (%FVC). [Methods] The motor component of cough efficacy was assessed by voluntary peak cough experimental flow (PCEF). We also evaluated %FVC and sputum SP concentration in ALS patients with (ALSWE) and without (ALSWOE) enalapril 5mg/day. Patients were investigated at baseline and at 3months. [Results] A total of 17 ALS patients who fulfilled revised El Escorial criteria were enrolled. Three patients discontinued due to severe cough. No differences were observed between the ALSWE (n=8) and ALSWOE (n=6) groups with respect to mean age, the sex ratio, disease onset type (bulbar onset vs limb onset), disease duration, or ALSFRS-R. The mean (±SD) PCEF at baseline was 265±29 L/min in ALSWE group, and 273±34 L/min in ALSWOE group. At 3 months, PCEF showed significant increase in ALSWE group (299±45 L/min). However, the increase of SP concentration did not show any differences between 2 groups. In addition, %FVC did not change in both groups. [Conclusion] We suggest that enalapril treatment in ALS patients is effective to increase PCEF and may play an important role in the development of aspiration pneumonia.

Pe-008-5

DID MORPHINE USAGE BECOME MORE POPULAR IN JAPAN? BASED ON THE FINDINGS FROM 2015 NATIONWIDE SURVEY

¹Hakone hospital, ²Kitasato University School of Medicine, Research and Development Center for New Medical Frontiers, Department of Comprehensive Medicine, Division of Integrated Care and Whole Person Care, ³Kitasato University Department of Occupational Therapy, ⁴Kitasato University Department of Molecular Diagnostics
 ○Yutaka Ogino¹, Kengo Yanagita⁴, Kayoko Takahashi^{2,3}, Mieko Ogino²

Background: Although morphine prescription for the ALS patients has not been the standard in Japan, from 2011 Sep 30, morphine for ALS finally became applicable for the national insurance after series of negotiations. We performed nationwide survey again to clarify the changing situation of morphine usage. **Methods:** We sent out the survey to 5144 board certified neurologists. We asked about their clinical experiences and thoughts on palliative care. **Result:** 1,391 neurologists returned the questionnaire, and the response rate was 27% (22% in 2012, 34% in 2009). The respondents with the experience of prescribing morphine to their ALS patients slightly increased to 35% (32%, 21%). Among physicians who have more than 4 ALS patients of the end of life period, rate of prescribing morphine increased to 72% from 65%. When a neurologist start to prescribe morphine to their patients, neurologists who collaborate with palliative physician increased to 28% (22.4%, 17.7%). 67% answered that they would use if necessary, and 69% answered the reason of not prescribing morphine was because they did not have appropriate patients. **Discussion:** The majority of neurologists agreed to use morphine on ALS patients. At the same time, 87% of neurologists had less than 3 ALS patients at the end of life period. There is a possibility that the physicians who perform palliative care in ALS are shifted to home physician from neurologists. It might be necessary to research wider target such as health insurance claims database to see the changing situation in the usage of morphine for ALS patients.

Pe-009-1

Withdrawn

Pe-009-2

Withdrawn

Pe-009-3

海外最優秀候補演題

Circulating Muscle-specific miRNAs in Duchenne Muscular Dystrophy Patients at Different Ages

Department of Neurology, Children's Hospital of Fudan University, China
 ○Li Xihual, Zhao Lei, Hu Chaoping, Zhu Xiaomei, Zhou Shuizhen, Wang Yi

Objective Serum CK has been utilized as a diagnostic marker for DMD, but it correlates less well with the DMD pathological progression. In this study, we hypothesized that the serum levels of six muscle-specific miRNAs (miR-1, 206, 33, 499, 208a and -208b) may be useful for monitoring the DMD muscle pathological progression. **Method** We determined the levels of these miRNAs in serum samples from healthy (n=23), Duchenne (n=52) and Becker (n=15) children, aged from 1 to 14 years old. We examined serum levels of myomiRs in DMD and BMD patients (by using real-time quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction) and compared the serum levels of miRNAs with clinical assessment including age, CK value, and muscle fiber composition. **Result** The serum levels of six muscle-specific miRNAs were all elevated in DMD patients ($P < 0.01$). The receiver operating characteristic curves of circulating miR-206, miR-499, miR-208b, and miR-133 levels reflected strong separation between BMD and DMD patients ($P < 0.05$). miR-206, miR-499, and miR-208b levels were positively correlated with both age and type 2c muscle fiber content in DMD patients (2-6 years), indicating that they might represent the stage of disease as well as the process of regeneration. miR-499 and miR-208b levels were correlated with slow and fast fiber content and might reflect the ratio of slow to fast fibers in DMD patient (>6 years). **Conclusion** suggesting that circulating myomiRs might reflect the effects of cytokines and growth factors on degenerating and regenerating muscles.

Pe-009-4

海外最優秀候補演題

Clinical Profile of Patients with Myotonic Dystrophy in Czech Republic

¹Department of Neurology, University Hospital Brno, Czech Republic, ²Central European Institute of Technology, CEITEC MU, Masaryk University, Brno, Czech Republic, ³Department of Neurology, 2nd Faculty of Medicine, Charles University in Prague and Motol University Hospital, Czech Republic, ⁴Institute of Biostatistics and Analyses, Masaryk University, Brno, Czech Republic, ⁵Thomayer Hospital Prague, Czech Republic, ⁶Regional Hospital Pardubice, Faculty of Health Care Studies, University Pardubice, Czech Republic, ⁷General University Hospital and Medical Faculty Charles University, Prague, Czech Republic, ⁸University Hospital Ostrava, Czech Republic, ⁹University Hospital Pilsen, Czech Republic, ¹⁰University Hospital Hradec Králové, Czech Republic
 ○Stanislav Vohanka^{1,2}, Olesja Parmova¹, Jana Strenkova⁴, Radim Mazanec³, Petr Ridzon⁵, Edvard Ehler⁶, Martin Forgač⁷, Jana Junkerova⁸, Tomas Bozovsky⁹, Pavel Kunc¹⁰

Background and objectives Myotonic dystrophy is the most common form of muscular dystrophy in adulthood. The prevalence of the two types varies among different geographic and ethnic populations. In Middle Europe type II seems to be more frequent than type I. Patient registry is one of the key instruments of the epidemiological assessment in rare diseases. **Patients and Methods.** The Czech National Registry of Myotonic Disorders include (November 2015) 426 patients from 8 centres. **Results.** Only patients with completed files (n=348) were analysed: 207 (59%) are suffering from myotonic dystrophy type 2 (DM2) and 141 (41%) from myotonic dystrophy type 1 (DM1). Mean age at the time of the registry entering was 45 years, approximately 10 years after disease manifestation which was in patient with DM1 25 (10-54) years and in persons with DM2 40 (17-62) years. We did not find any difference in muscle force between both types (assessed by MRC score). The presence of cataracts was also similar in both groups. Patients suffering from DM1 have more severe myotonia and heart problems (esp. arrhythmias), which have been manifesting since younger age (40 vs. 56 years). Also dysphagia and fatigue are much more frequent in patients with DM1. Patients with DM1 have also lower forced vital capacity than people with DM2 ($p < 0.001$, Fisher exact test for categorical and Mann-Whitney U test for continuous variables). **Conclusion.** In Czech population (Middle Europe, 10.5 mil. inhabitants) is more frequent DM2 than DM1. Patients with DM1 are younger and more compromised than patients with DM2.

Pe-009-5

Large expansion of CTG-CAG repeats is exacerbated by MutS β in human cells

¹Department of Neurology, Osaka University Graduate School of Medicine, ²Department of Neurology, Toneyama Hospital, National Hospital Organization
 ○Rie Nakatani¹, Masayuki Nakamori¹, Harutoshi Fujimura², Masanori Takahashi¹, Hideki Mochizuki¹

< Objective > Trinucleotide repeat expansion disorders (TRED) are caused by genomic expansions of trinucleotide repeats, such as CTG and CAG. These expanded repeats are unstable in germline and somatic cells, with potential consequences for disease severity. Previous studies have demonstrated the involvement of DNA repair proteins in repeat instability, although the key factors affecting large repeat expansion and contraction are unclear. < Methods > We investigated these factors in a human cell model harboring 800 CTG-CAG repeats by individually knocking down various DNA repair proteins using short interfering RNA. < Results > Knockdown of MSH2 and MSH3, which form the MutS β heterodimer and function in mismatch repair, suppressed large repeat expansions, whereas knockdown of MSH6, which forms the MutS α heterodimer with MSH2, promoted large expansions exceeding 200 repeats by compensatory increases in MSH3 and the MutS β complex. Knockdown of topoisomerase 1 (TOP1) and TDP1, which are involved in single-strand break repair, enhanced large repeat contractions. Furthermore, knockdown of senataxin, an RNA-DNA helicase which affects DNA:RNA hybrid formation and transcription-coupled nucleotide excision repair, exacerbated repeat instability in both directions. < Conclusions > These results indicate that DNA repair factors, such as MutS β play important roles in large repeat expansion and contraction, and can be an excellent therapeutic target for TRED.

Pe-010-1

Unusual single limb or asymmetrical initial presentation of Motor Subtype Guillain Barre Syndrome

Ministry of Health Sri Lanka
 ○Kamal S. Gunaratne

Objectives Flaccid single limb weakness- Unusual initial presentation of Guillain Barre Syndrome. **Method** Seven cases referred to a Neurophysiology lab with subacute onset single limb or extremely asymmetrical limb weakness and subsequently electrodiagnostically proven acute motor subtype GBS were selected. They were referred with some other clinical suspicion. CSF study was done after 9-11 days of symptom onset and all received intravenous immunoglobulin treatment. They were clinically and neurophysiologically followed up for 3 months. **Results** All cases had initial pure/predominant single limb weakness with minimal/vague sensory symptoms. Electrodiagnostic studies revealed progressive, patchy axonal motor abnormalities mainly in the affected limb, and mild changes (F waves) in the other normal/minimally affected limbs but with rapidly progressing over next 14 days. CSF showed mild to moderate protein elevation with normal cells. Clinical worsening/spread to other limbs/face was noted in keeping with neurophysiological abnormalities. All responded significantly to treatment. **Conclusion** Acute motor subtype Guillain Barre Syndrome should also be suspected in patients with initial single limb or extremely asymmetrical motor weakness, despite rather popular presentation of more diffuse symmetrical ascending paralysis. Comprehensive full limb nerve conduction study should be performed for early diagnosis. It is less likely these cases to be Multifocal Motor Neuropathy as per full clinical profile and lack of classical electrodiagnostic criteria.

Pe-010-2

Withdrawn

Pe-010-3

Correlation between IgM/Ab Levels and Morphometric Data of Sural Nerve in Anti-MAG/SGGL Neuropathy

¹Department of Neurology, Neurological Institute, Taipei-Veterans General Hospital, Taipei, Taiwan., ²Department of Neurology, National Yang-Ming University School of Medicine, Taipei, Taiwan.
 ○Kon-ping Lin^{1,2}, Hua-Chuan Chao^{1,2}, Cheng-Ta Chou^{1,2}, Yi-Chung Lee^{1,2}

Objects: To know the correlation between the levels of IgM paraproteinemia/titers of anti-SGGL (sulfoluglucuronyl glycolipid) antibody and morphometric parameters of sural nerve in anti-myelin associated glycoprotein (MAG)/SGGL neuropathy. **Methods:** There were 4 male patients with anti-MAG/SGGL neuropathy from archive files. They age from 63 to 77 years (71 \pm 6.24). Two of them showed demyelinating ataxic neuropathies and two mild demyelinating sensory neuropathies. The immunoglobulin levels of IgM are 462 to 6430 mg/dl (55-300). Electrophoresis (EP) and immunoelectrophoresis (IEP) of serum disclosed IgM paraproteinemia. The anti-SGGL antibody revealed from 1600 to 25600 (< 1600) by ELISA method. The western blotting analysis of serum anti-MAG activities was done. The fiber densities of sural nerve were 3295 to 4877 fibers/mm sq. (4927-9907). The cluster ratio (cluster numbers per 1000 myelinated fibers) were 0 to 1606 (< 8). The percentage of onion formations were 1.56% to 3.75% (< 0.03%). **Results:** The levels of IgM paraproteinemia were negative correlation to fiber densities ($r = -0.69$, $P = 0.31$) and cluster ratio ($r = -0.95$, $p = 0.04$) but positive correlation to onion bulb formation ($r = 0.96$, $p = 0.03$). The titers of anti-SGGL antibodies were no correlation to fiber densities ($r = -0.40$, $p = 0.59$) but negative correlation to cluster ratio ($r = -0.93$, $p = 0.073$) and positive correlation to onion bulb formation ($r = 0.98$, $p = 0.02$). **Conclusions:** The levels of IgM paraproteinemia and titers of anti-SGGL antibody caused the myelinopathy of myelinated fibers and disturbed their regeneration processes

Pe-010-4

Proposed classification for echogenicity patterns of enlarged peripheral nerves in CIDP

¹Department of Neurology, Tenri Hospital, ²Stroke Center, Tenri Hospital, ³Department of Clinical Pathology, Tenri Hospital
○Kanta Tanaka^{1,2}, Natsuko Ota³, Toshihiko Suenaga¹

[Objective] Ultrasonography (US) can detect peripheral nerve enlargements in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP). However, there is a partial overlap of the nerve sizes with healthy populations. Toward more detailed exploration of US nerve changes in CIDP, we classified echogenicity patterns of enlarged nerves and evaluated their clinical significance. **[Methods]** Twenty seven median and ulnar nerves of 14 CIDP patients and 94 median and ulnar nerves of 47 healthy controls underwent US. Predetermined sites were scanned throughout the length of each nerve. With receiver operating characteristic (ROC) analysis, cut-off values of cross-sectional area (CSA) at each scanned site were determined, and the accuracy of CSA for CIDP diagnosis was estimated. US echogenicity patterns were identified in enlarged nerves: enlarged nerves with hypoechoic fascicles (type 1); enlarged nerves with mixed hypo- and hyperechoic fascicles (type 2); enlarged nerves with relatively normal echogenicity (type 3). **[Results]** According to the cut-off values of CSA, 89% of nerves in CIDP were focally or diffusely enlarged. The areas under the ROC curves of CSA were 0.95 (95% confidence interval, 0.92-0.99) for median nerves and 0.95 (0.90-0.99) for ulnar nerves. Echogenicity types were positively correlated with disease duration (median nerve, $R=0.54$, $p<0.01$; ulnar nerve, $R=0.35$, $p=0.09$). **[Conclusions]** US measurement of nerve CSA was useful for diagnosing CIDP. Nerve echogenicity patterns may change in association with disease duration and may reflect underlying pathology.

Pe-010-5

Autocrine MMP-9 secretion disrupt the blood-nerve barrier in CIDP

Department of Neurology and Clinical Neuroscience, Yamaguchi University Graduate School of Medicine
○Toshihiko Maeda, Yasuteru Sano, Masaaki Abe, Yukio Takeshita, Hideaki Nishihara, Shiori Takahashi, Takashi Kanda

[Objective] The breakdown of the blood-nerve barrier (BNB) has been considered to be an initial key step in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP). Our previous study has suggested that sera derived from CIDP patients destroy the BNB. However, the precise molecular mechanisms of the breakdown of the BNB in CIDP remain unclear. In the current study, we investigated possible molecular mechanisms responsible for the breakdown of BNB using CIDP sera and a human *in vitro* BNB model. **[Methods]** We examined the effects of sera obtained from CIDP patients and control subjects on the protein levels of tight junction molecules, MMP-2, MMP-9 and TIMP-1 and transendothelial electrical resistance (TEER) value of the human peripheral nerve microvascular endothelial cell line (FH-BNB). We also investigated the influence of the CIDP sera on FH-BNB in the presence of specific MMPs inhibitor (GM6001) in order to determine whether MMPs were involved in BNB alterations induced by CIDP sera. **[Results]** The CIDP sera significantly decreased the amount of claudin-5 and ZO-1 protein levels and TEER values in the FH-BNB as compared with normal controls. While CIDP sera increased the expression of MMP-9 protein in the FH-BNB, they did not change the protein levels of MMP-2 and TIMP-1. The disturbances of BNB properties including claudin-5 reduction and TEER decrease following exposure to CIDP sera were restored after adding GM6001. **[Conclusions]** Humoral factors in the sera of CIDP patients may disrupt BNB by promoting autocrine MMP-9 secretion in the endothelium of the BNB.

Pe-011-1

Withdrawn

Pe-011-2

Withdrawn

Pe-011-3

A man who can't lie down : Atypical presentation of Immune-mediated brachial plexus neuropathy

Mahidol university
○Theerawat Kumutponpanich, Kanokwan Boonyapisit

Background: Immune-mediated brachial plexus neuropathy is an uncommon disease characterized by abrupt onset of severe shoulder pain follow by weakness of upper limb muscle. We report an atypical presentation, manifested with isolated bilateral phrenic neuropathy. **Objective:** To describe an atypical presentation of Immune-mediated brachial plexus neuropathy. **Method:** A 40-year-old man presented with severe dyspnea upon reclining for 1 week. His symptoms was preceded by bilateral shoulder pain for 1 day. He denied any weakness of upper limb muscle. No history of preceding illness, trauma or vaccination was found. Physical examination showed severe dyspnea with paradoxical abdominal breathing with desaturation only in supine position. Cardiovascular and respiratory exam was unremarkable. No weakness of upper limb muscle was detected. Clinical diagnosis of bilateral diaphragmatic paralysis was made. **Result :** Chest radiography showed elevated both domes of diaphragm. Echocardiogram was normal. CTA chest did not reveal pulmonary embolism. Pulmonary function test showed severe restrictive lung defect. Nerve conduction study showed bilateral phrenic neuropathy. The study of other muscles was normal. CSF analysis was normal. **Conclusion:** Despite a rare manifestation, bilateral phrenic nerve involvement can be the only sign of immune-mediate brachial plexus neuropathy. The characteristic feature in this case was the rapid onset of bilateral shoulder pain followed by phrenic nerve paralysis.

Pe-011-4

Neuralgic amyotrophy : clinical features and the effect of immunotherapy

Department of Internal Medicine I, Osaka Medical College
○Hideto Nakajima, Hiroki Tani, Yoshitsugu Nakamura, Taro Shigekiyo, Akihiro Tsukahara, Kiichi Unoda, Takafumi Hosokawa, Shimon Ishida, Fumiharu Kimura

Objective: Neuralgic amyotrophy (NA) is a distinct peripheral nervous system disorder characterized by episodes of extreme neuropathic pain and rapid multifocal weakness in the limbs. The disease is thought to result from an immune or autoimmune trigger, but therapeutic strategies for NA have not been well established. We retrospectively reviewed 10 NA patients, and assessed clinical features and the effect of immunotherapy. **Methods:** Retrospective clinical data were collected on 10 cases of NA from 2010 until 2014 (8 men and 2 women; the median age at diagnosis, 49 years). **Results:** Six cases showed unilateral upper limb, and other 4 cases showed lower limb involvement. All patients had a sudden attack of severe neuropathic pain that preceded the onset of limb weakness and atrophy. Needle EMG revealed denervation potential. STIR-MRI showed the hyperintense signal abnormalities on the affected brachial plexus in 1 patient, and contrast-enhanced MRI demonstrated abnormal enhancement in 2 patients. Eight patients were treated with immunotherapy (intravenous immunoglobulin or steroid pulse therapy) within 6 months after onset, one patient underwent intravenous immunoglobulin in 24 months after onset, and one patient didn't receive immunotherapy. Seven of 8 patients treated with immunotherapy within 6 months after onset showed improvement. However, other 3 patients showed no improvement. **Conclusions:** Administration of intravenous immunoglobulin or steroid pulse therapy may be potential therapeutics for NA, furthermore early treatment would be important to have a favorable outcome.

Pe-011-5
Withdrawn

Pe-012-1

The clinical and pathological features of n-hexane toxic giant axonal neuropathy

¹Peking University, ²Peking University First Hospital
○Yi Li¹, He Lv², Wei Zhang², Xia Z. Wang², Jing Liu², Huan Y. Zuo², Yun Yuan²

Purpose To investigate the clinical and neuropathological features of n-hexane toxic peripheral neuropathy. **Materials and methods** Case one is a 47-year-old female who presented with walking difficulty, weakness and numbness after working in a shoe factory one year before. The symptoms relieved after stopping work. Eight months ago she started to work and the same symptoms relapsed. Case two is a 33-year-old male who worked in a photo frame factory. Three months ago he suffered from muscle weakness and numbness. The symptoms deteriorated and one month ago he usually fell while walking. Cerebrospinal fluid protein was found increased abnormally in case two. Physical examinations of both revealed lesions of peripheral nerves. Slowness of conduction velocity in both sensory and motor nerves with marked decrease of amplitude of compound motor action potential were detected in both 2 cases. The changes were severer in the lower limbs than those of the upper limbs. Sural nerve biopsy was performed in both of them. **Results** Sural nerve biopsy revealed mild to moderate loss of myelinated fibers with giant axons, Wallerian degeneration and regenerating clusters. The giant axons were filled ultrastructurally with neurofilaments and granular materials. **Conclusions** N-hexane intoxication can lead to chronic motor sensory neuropathy. The neuropathological feature of this disease is giant axon with active axonal degeneration. **Key words:** N-hexane; toxic peripheral neuropathy; giant axon; axonal degeneration

Pe-012-2

Electrophysiologic Findings Among Arsenic Patients

Philippine General Hospital
○Geohana L. Hamoy-jimenez, Jose Paciano B. Reyes, Carissa D. Maligaso

Arsenic toxicity is a major health problem of these days. Chronic ingestion of arsenic is commonly seen in industrial accidents or contaminated drinking water. One of the complications seen in arsenic toxicity is peripheral polyneuropathy. This study evaluated electrophysiologic findings among arsenic patients. All of the patients developed keratosis of the palm and sole for four years and gradually complained of paresthesia of the hands and feet. In this study we performed nerve conduction studies in 34 diagnosed arsenic patients. Among the 34 patients, only 11 patients developed distal mixed sensory-motor polyneuropathy, 3 patients had pure sensory neuropathy and 1 pure motor neuropathy. Findings of the nerve studies is a primarily an axonal dysfunction. Other patients revealed carpal tunnel syndrome and a normal nerve conduction studies. In summary, most of the electrophysiologic finding of arsenic patients showed an axonal sensorimotor polyneuropathy.

Pe-012-3

Iatrogenic systemic transthyretin amyloid deposits in a case with domino liver transplantation

Department of Neurology, Graduate School of Medical Sciences, Kumamoto University.
○Guannan Huang, Mitsuharu Ueda, Masayoshi Tasaki, Yohei Misumi, Teruaki Masuda, Yasuteru Inoue, Genki Suenaga, Yumiko Kinoshita, Konen Obayashi, Taro Yamashita, Yukio Ando

Background and objective Domino liver transplantation (DLT) using liver grafts from familial amyloid polyneuropathy (FAP) patients having transthyretin (TTR) mutations has been performed because of a severe liver graft shortage. While liver grafts explanted from FAP patients were expected not to cause amyloidosis for a long period, recipients receiving FAP livers reportedly developed iatrogenic TTR amyloid deposition from 3 to 9 years after DLT. However, clinicopathological findings remain to be fully understood in recipients receiving FAP livers. The objective of this study was to elucidate clinicopathological and biochemical characteristics of an autopsy case with acquired systemic TTR amyloid deposits after DLT. **Methods** We investigated clinicopathological and biochemical characteristics of acquired systemic TTR amyloid deposits in a 61 years old female who died 8 years after DLT. **Results** TTR amyloid deposits were found in various kinds of tissue sites, such as heart, gastrointestinal tract, tongue, kidney, thyroid gland, peripheral nerves and autonomic ganglia. Mass spectrometric analyses revealed that those amyloid deposits were derived mostly from full-length mutated TTR V30M. **Conclusion** Acquired TTR amyloid formation in the DLT recipients may be different from that in FAP patients.

Pe-012-4

Gustatory sweating pathways are different from thermoregulatory sweating pathways

¹Department of Physiology, Aichi Medical University School of Medicine, ²Department of dermatology, Aichi Medical University Hospital
○Yoko Inukai¹, Satoshi Iwase¹, Takeshi Yanagishita², Yasuhiko Tamada², Daisuke Watanabe², Motohiko Sato¹, Junichi Sugeno¹

[Objective] It is unclear whether gustatory and thermoregulatory sudomotor pathways differ. We examined the lesion in a case of hemifacial gustatory sweating deficit without thermoregulatory sweat impairment on either facial side, and tried to solve this issue. [Patient and methods] A 25-year-old man experienced right hemifacial hyperhidrosis upon eating spicy or oily food without definite onset. He did not have a history of dysgeusia (gustatory disturbance) or Horner syndrome. We examined his sweating function using Minor's method, iodine starch test, and skin temperature distributions using infrared thermography under the following two independent tests: 1) application of Tabasco™, a gustatory stimulator, on the lingual apex at a room temperature of 25°C, and 2) whole-body heat exposure at 40°C. [Results] Tabasco™ application induced facial sweating and flushing, and skin temperature decrease only on the right side of his face whereas whole-body heat exposure of 40°C induced symmetrical facial sweating and flushing. Brainstem magnetic resonance imaging revealed no abnormality. [Conclusions] These results suggest that gustatory sweating pathways upon stimulation of transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1), a capsaicin receptor, on the intraoral trigeminal nerve are different from thermoregulatory sweating pathways. We speculate that the facial nerve in their efferent limb may conduct gustatory sweating reflexes upon the trigeminal afferent stimulation, while the trigeminal efferent nerve may conduct thermoregulatory facial sweating.

Pe-012-5

Similarity of Schwann cell dedifferentiation in ML-induced reprogramming and Wallerian degeneration

¹Teikyo University of Science and Technology, ²Department of Neurology, Teikyo University, ³MRC Centre for Regenerative Medicine, University of Edinburgh
○Toshihiro Masaki¹, Hidehiko Ohkuma², Fumiaki Saito², Hiroki Hagiwara¹, Miki Ikeda², Kiichiro Matsumura², Masahiro Sonoo², Anura Rambukkana³

[Objective] Previously we reported that Mleprae (ML) reprogram Schwann cells to stem cell-like cells. During the ML-induced reprogramming (miR), Schwann cell gene expression profile suggested that the reprogramming drove Schwann cells to immature differentiation stage, and eventually induced stem cell-like cells. We hypothesized that during miR ML may hijack molecular machineries for Schwann cell dedifferentiation in Wallerian degeneration (WD), and therefore, this time, we analyzed the similarity of gene expression profile in miR with that in WD. [Methods] Change of Schwann cell mRNA profile during miR was compared with that during WD using Affymetrix GeneChip mouse genome 430 2.0 array. [Results] Overall, more than 3000 genes were activated during both miR and WD. Among genes activated during miR, 30.7% was common with those activated during WD. Among genes activated during WD, 42.1% was common with those activated during miR. Among gene function categories, cell cycle genes and translation genes were most similar between miR and WD. Many of the common cell cycle genes were known to be activated in neural crest cells. On the other hand, genes associated with development, signaling, adhesion and immunity were most different between miR and WD. [Conclusions] The results suggested that during miR ML hijack part of the cell machineries for dedifferentiation used in WD, especially those for cell proliferation and translation. Also it is suggested that ML hijack cell cycle machinery commonly used in dedifferentiated Schwann cells and neural crest cells.

Pe-012-6

Mitofusin 2 - Syntabulin interaction in Mitochondrial Dynamics and Axonal Transport

¹Department of Neurology, Hyogo College of Medicine, ²Department of Peripheral Nervous System Research, National Institute of Neuroscience, National Centre of Neurology and Psychiatry
○Shinichiro Ukon¹, Shohei Watanabe¹, Seiichi Nagano², Toshiyuki Araki², Hiroo Yoshikawa¹

Objective: Charcot-Marie-Tooth type2 (CMT2) represents a spectrum of neurodegenerative disorders typically characterised by axonal degeneration of motor and sensory neurons. The majority of CMT2A cases are caused by mutations in mitofusin 2 (MFN2) genes. Although some studies have showed that the axonal mitochondria dynamics was disrupted by mutant MFN2, the precise mechanism of axonal degeneration in CMT2A is incompletely understood. To investigate the role of protein-protein interaction of MFN2 in the axonal mitochondria dynamics, we focused on syntabulin; a KIF5 motor adaptor protein for driving mitochondrial anterograde transport. **Method:** HEK293T cells were cotransfected with expression vectors for His-MFN 2 and HA-Syntabulin, which were then immunoprecipitated with anti-His antibody and analysed on immunoblot with anti-HA antibody. **Results:** Immunoblotting with anti-His antibodies revealed the presence of HA-Syntabulin in immunoprecipitates. However there were no difference in the presence of HA-Syntabulin in immunoprecipitates between wild-type MFN2 transfectants and mutant MFN2 transfectants. **Conclusion:** We confirmed the protein-protein interaction of MFN2 and syntabulin. However, mutations in MFN2 had no influence in the protein-protein interaction. Thereby the involvement in the pathogenesis of CMT2A seemed unlikely.

Pe-012-7

Cilostazol ameliorates experimental autoimmune neuritis via modulation of cytokine expression

Toho University Ohashi Medical Center
○Wataru Hagiwara, Hideo Kihara, Masashi Inoue, Shingo Konno, Mari Kobayashi, Miyuki Sasaki, Akihisa Fuse, Tomomi Imamura, Mayumi Murata, Hideki Sugimoto, Toshiki Fujioka

[Object] Phosphodiesterase (PDE) inhibitor is known to suppress autoimmune inflammatory neurological disease, however, very few report has been published concerning autoimmune peripheral nerve disease. We investigated the effect of cilostazol (CLZ), PDE-3 inhibitor, on experimental autoimmune neuritis (EAN). [Methods] Female Lewis rats were immunized with synthetic peptides from bovine peripheral nerve P2 protein. After immunization, CLZ (high dose group: 30mg/kg or low dose group: 10mg/kg) or vehicle was given by gastric tube daily. Some rats in vehicle group were randomly selected for receiving high dose CLZ after disease onset (11 dpi). Symptomatic score was checked daily. At 14 and 21 dpi, rats were euthanized to remove cauda equina (CE), examined for staining of S-100 or CD68. CE of CLZ or vehicle rats in 0, 7, 11, 14, 21, 28 dpi were examined for cytokine mRNA expression using real time PCR. [Results] All rats developed weakness of tail by 11 dpi followed by ascending flaccid paralysis. Vehicle-treated rats peaked at 15 dpi followed by gradual recovery. High dose CLZ group showed significantly less severity at 13, 14, 15, 18 dpi. At 14 dpi, perivascular infiltration of CD68+ cells with reciprocal loss of S-100 was suppressed in CLZ groups. High dose CLZ suppressed IFN, IL-1 and IL17 expressions at 11 dpi, and showed increased IL-10 expression at 7 dpi. [Conclusion] CLZ can ameliorate EAN via suppression of pro-inflammatory cytokines with anti-inflammatory cytokine activation. In addition, CLZ after disease onset can suppress EAN.

Pe-013-1

Quality and quantity mononuclear cells (QQ-MNCs) reduce ischemic cerebral damage for acute phase

¹Department of Neurology, Tokai University School of Medicine, ²Department of Regenerative Medicine Science, Tokai University School of Medicine, ³Support Center for Medical Research and Education, Tokai University
○Taira Nakayama¹, Eiichiro Nagata¹, Haruchika Masuda², Saori Kohara¹, Hiroko Yuzawa¹, Yoko Takahara³, Takayuki Asahara², Shunya Takizawa¹

[Objective] We succeeded to get MNCs including higher grade quality (Endothelial Progenitor Cells) EPCs using a novel colony assay system which we have developed. We used this novel colony assay system, and evaluated effects with MNCs including EPC on ischemic stroke model in mice. [Methods] We made 23 ischemic stroke model mice (10 weeks male C57BL/6 mice) with permanent middle cerebral artery occlusion (MCAO). From peripheral blood, we collected MNCs, which was called peripheral blood MNCs (PB-MNCs) including primitive EPCs. For 5 days, we had cultured PB-MNCs, called quality and quantity MNCs (QQ-MNCs) including definitive EPCs. We assumed these QQ-MNCs would possibly fix the cell environment and protect tissues with inflammatory reaction. We injected PBS as control, PB-MNCs, or QQ-MNCs into external carotid artery 72 hours after MCAO. We took the brains and investigated time-lapse physiological parameters including cerebral blood flow and immunohistochemistry against some antibodies related to vasculogenesis and inflammatory. [Results] The stroke volume decreased with QQ-MNCs injected mice comparing to the control. The blood flows were no different between the control and other cell-injected mice. Positive cells with the antibodies related to vasculogenesis and inflammatory (IL10, VEGF etc.) in cell-injected mice tended to increase comparing with the control. [Conclusions] Those results indicate QQ-MNCs possibly protected brain from ischemic damage through the immunity. Those QQ-MNCs could enhance repairing and regenerating neurovascular units after ischemic stroke.

Pe-013-2

Withdrawn

Pe-013-3

Effect of mesenchymal stem cells overexpressing IL-10 by AAV vector in a rat stroke model

¹Department of Neurology, Nippon Medical School Graduate School, ²Department of Molecular and Genetic Medicine, Nippon Medical School Graduate School, ³JCR Pharmaceuticals Company Ltd
○Masataka Nakajima^{1,2}, Chikako Nito¹, Masayuki Ueda¹, Kota Sowa^{1,2}, Satoshi Suda¹, Aki Takahashi², Yuko Kasahara², Kiwamu Imagawa³, Katsuhiko Tachibana³, Takashi Okada², Kazumi Kimura¹

[Objective] Transplantation of Mesenchymal stem cells (MSCs) exerts neuroprotection and enhances motor function recovery in animal stroke models. Engrafted MSCs in cerebral ischemia produce therapeutic effect by secretion of growth factors and cytokines. We aimed increasing therapeutic effect combining MSCs and ex vivo interleukin-10 (IL-10) gene transferring with adeno-associated virus. [Methods] Male Sprague-Dawley rats were subjected to 90 minute focal cerebral ischemia, followed by intravenous administration of 1×10^6 MSCs or 1×10^6 IL-10 transfected MSCs (MSCs/IL-10) or vehicle at 0 or 3 h after reperfusion (each n = 8). Infarct volumes, neurological deficit and immunohistochemistry were assessed at 24 and 72 h after reperfusion. [Results] Infarct volume at 24 and 72 h after reperfusion were significantly decreased in MSCs transplantation at 0 h (p<0.05) but not at 3 h. On the other hand, MSCs/IL-10 transplantation at 0 and 3 h showed reduction of infarct volume at 24 h and 72 h (p<0.01, p<0.01). In MSCs/IL-10 transplantation at 0 and 3h, motor function recovery was also observed at 24 and 72 h. Furthermore, we determined that MSCs/IL-10 transplantation significantly suppressed expression of Iba-1 and TNF- α compared with MSCs in the cortical ischemic boundary zone (p<0.05, p<0.01). Both MSC and MSC/IL-10 group suppressed neuronal degeneration compared with vehicle (p<0.05, p<0.01). [Conclusions] These findings suggest that overexpressing IL-10 may enhance the neuroprotective effect of MSCs transplantation through the modulation of inflammation in cerebral ischemia.

Pe-013-4

Transplantation of dental pulp stem cells ameliorates brain damage after focal cerebral ischemia

¹Department of Neurological Science, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School, ²Department of Biochemistry and Molecular Biology, Nippon Medical School, ³JCR Pharmaceuticals Co., Ltd.
○Chikako Nito¹, Kouta Sowa^{1,2}, Masataka Nakajima^{1,2}, Masayuki Ueda¹, Yasuhiro Nishiyama¹, Satoshi Suda¹, Aki Takahashi^{1,2}, Kiwamu Imagawa³, Katsuhiko Tachibana³, Takashi Okada², Kazumi Kimura¹

[Objective] Several studies have focused on cell therapies by using embryonic stem cells to prevent brain injury after ischemia. The transplantation of human dental pulp stem cells (DPSCs) yielded positive therapeutic outcomes in various animal models of diseases. In this study, we investigated the effects of DPSC administration intravascularly after transient middle cerebral artery occlusion (MCAO) in rats. [Methods] Male SD rats underwent transient 90 min MCAO. 1×10^6 DPSCs or vehicle were administered just after reperfusion (n=5, each). To track the transplanted cells in brain, PKH26, a red fluorescent cell linker, was used. The infarct and edema volume and neurological scores were measured 72 h after reperfusion. Immunohistochemical analysis was also evaluated. [Results] PKH26-positive cells were observed more frequently the ipsilateral than contralateral hemisphere. Transplanted DPSCs significantly reduced infarct and edema volume and reversed motor deficits at 72 hours after reperfusion. Immunohistochemical analysis revealed that DPSC transplantation significantly reduced microglial activation, expression of tumor necrosis factor alpha, and neuronal damage in the cortical ischemic boundary area. [Conclusions] The present study shows that administration of human DPSCs immediately after reperfusion improved ischemic damage and functional improvement in a rodent model of focal cerebral ischemia. These results suggest that transplanted DPSCs may induce neuroprotection and functional recovery after ischemic injury via the modulation of neuroinflammation.

Pe-013-5

Response of cerebral blood flow to optogenetic photostimulation of cortical neurons and astrocytes

¹Department of Neurology, Keio University School of Medicine, ²Tomita Hospital, ³Faculty of Informatics and Engineering, University of Electro-Communications, ⁴Brain Science Inspired Life Support Research Center, University of Electro-Communications, ⁵Molecular Imaging Center, National Institute of Radiological Sciences, ⁶Division of Interdisciplinary Medical Science, Tohoku University Graduate School of Medicine, ⁷Department of Neuropsychiatry, Keio University School of Medicine

○Yutaka Tomita^{1,2}, Tatsushi Watanabe³, Kazuto Masamoto^{3,4,5}, Miyuki Unekawa¹, Haruki Toriumi¹, Hiroyuki Takuwa⁵, Iwao Kanno⁵, Ko Matsui⁶, Kenji Tanaka⁷, Norihiro Suzuki¹

BACKGROUND: Both neuronal and glial signaling to the cerebrovasculature may contribute to activity-dependent increases in cerebral blood flow (CBF). **OBJECTIVE:** To explore neurovascular coupling by measuring CBF responses to specific activation of cortical neurons or astrocytes in optogenetic animal models that cell-type-specifically express a light-gated cation channel, channelrhodopsin-2 (ChR2). **METHODS:** Argon laser photostimulation was focally and non-invasively applied to the parietal cortex through the skull of mice genetically expressing ChR2 in either neurons (N=7) or in astrocytes (N=5), and a spatiotemporal changes in CBF were evaluated with laser speckle flowgraphy in awake state. Pharmacological manipulations were conducted by topical application of drugs to the cortical surface after removal of the skull and dura, and the CBF responses to photostimulation were compared between pre- and post-treatment under urethane anesthesia. **RESULTS:** Photostimulation provoked a rapid and robust increase in CBF with intensity dependency ($75 \pm 26\%$ and $31 \pm 17\%$ in ChR2-neuron and ChR2-astrocyte mice, respectively, at $50 \mu W$). The evoked response area was slightly larger in ChR2-astrocyte mice than ChR2-neuron mice. The results of pharmacological study indicated that different mechanisms participate in the CBF responses. **CONCLUSION:** This unique model for exploring the roles of astrocytes and neurons in neurovascular coupling by means of non-invasive, time-controlled, cell-type-specific perturbations is a powerful tool to clarify the pathways of neurogenic and gliogenic control of CBF.

Pe-014-1

Structural Analysis Of Mab213-Immunoreactive "Necklace Glomeruli" In The Rat Olfactory System

¹Universiti Malaysia Sabah, Malaysia, ²School of Medicine, Yamaguchi University, ³School of Medicine, Yamaguchi University, ⁴School of Medicine, Yamaguchi University, ⁵School of Medicine, Yamaguchi University
○Mohammed Shamsur Rahman¹, Kazutoshi Yanai², Keisuke Kawata^{2,3,4,5}, Tadashi Okumura^{2,3,4,5}, Koh Shinoda^{2,3,4,5}

"Objective": The main objective of the present study was to clarify detailed distribution of the Mab-213 immunoreactive (Mab 213-I) olfactory receptor cells and glomeruli in the rat olfactory bulb and to characterize the ultrastructural features of Mab 213-I glomeruli. **"Methods":** Twelve male wistar rats (postnatal one month) were anesthetized with sodium pentobarbital (60mg/kg, i.p.) and perfused intra-cardially with 20-50ml of ice-cold saline followed by 0.1M sodium phosphate buffer (pH7.4) containing 4% paraformaldehyde (100-150ml) in case of light microscopy but 4% paraformaldehyde and 0.5% glutaraldehyde (100-150ml) in case of immunoelectron microscopy. **"Results":** The great majority of Mab213-I olfactory receptor cells were distributed over dorsal portions of nasal epithelium at the caudal end of nasal cavity. On the olfactory bulb, Mab213-I glomeruli were found to be located along the posterior margin of main olfactory bulb with a "necklace pattern". The Mab213-I olfactory glomeruli were found to correspond to the less reactive parts of intensely acetylcholinesterase reactive patchy regions. The most striking finding in the present study was that the Mab213-I glomeruli are characterized by the presence of dark nodules in toluidine-blue-stained sections in light microscopy and olfactory nerves rich in large dense-cored vesicles in immune-electron microscopy. **"Conclusions":** The present result strongly suggest that Mab213-I "necklace glomeruli" may be the same subset of previously reported IAE-L/hPAX-P2 glomeruli, namely the Shinoda's "necklace glomeruli"

Pe-014-2

Structure of heparan sulfate chains changes in mice adult neurogenic zone with aging

¹Research Institute for Diseases of Old Age, Juntendo University Graduate School of Medicine, ²Graduate School and Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chiba University, ³Juntendo University School of Medicine Department of Neurology
○Yusuke Yoshimura¹, Taihei Yamada¹, Aurelien Kerever¹, Kyohei Higashi², Toshihiko Toida², Nobutaka Hattori^{1,3}, Eri Hirasawa^{1,3}

[Background] The subventricular zone (SVZ) is one of the restricted areas where neurogenesis persists in the adult brains. However, neurogenesis has been shown to decline with aging. In the neurogenic niches, neuronal stem cells and progenitor cells are in contact with fractones, specific extracellular matrix structures that contain heparan sulfate proteoglycans (HSPGs). HSPGs are known to act as co-receptors for numerous heparin-binding growth factors such as fibroblast growth factor-2 (FGF-2). We previously reported that fractones structure and HS composition dramatically change with aging. However, its impact on the aging of neurogenic niches remains unknown. 6-O-sulfated glucosamine residue in HS plays an important role in FGF-2 signaling. [Purpose] In this study, we analyzed the sulfation patterns of glycosaminoglycan of HSPGs and the expression of heparan sulfate 6-O-endosulfatases, SULF1 and SULF2. [Material and methods] In this study, SVZs of ten young (10-12 weeks) and fourteen aged (2 years old) male mice were used. We performed (i) disaccharide analysis; (ii) Western Blot (WB) for SULF1 and SULF2; (iii) immunohistochemistry (IHC) for SULF1 and SULF2. [Results] In the aged SVZ, (i) 6-O-sulfation of N-acetylglucosamine was decreased; (ii) expression levels of SULF1 and SULF2 were significantly increased; (iii) immunoreactivities of SULF1 and SULF2 were modified. [Conclusion] Sulfation patterns of heparan sulfate chains have been changed in the aged SVZ, which may explain the impairment of FGF-2 signaling.

Pe-014-3

Intracerebral insulin resistance in "Brain Diabetes" rats and pharmaceutical effects

¹Shonan Fujisawa Tokushu-kai Hospital, ²Okinaka Memorial Institute for Medical Research

○Shozo Kito¹, Akiko Shingo², Toshio Murase²

[Objective] Intracerebrally streptozotocin injected rats (STZ-3V rats), what we call "Brain Diabetes" rats, show impaired spatial cognition and are considered a model of Alzheimer's disease. On the other hand, it has been established that insulin receptors are widely distributed throughout the brain including the hippocampus. Besides, insulin biosynthesis within the brain, especially in the hippocampus has been confirmed. In this study, we examined phosphorylation state of IRS-1 (insulin receptor substrate-1) in the STZ-3V rat hippocampus and effects of liraglutide (a GLP-1 receptor agonist) on the IRS-1 phosphorylation. [Methods] Phosphorylation state of IRS-1 in the hippocampus of STZ-3V rats was examined by immunohistochemistry before and after 0.037ug/kg liraglutide administration. [Results] In the hippocampus of STZ-3V rats, a decrease of tyrosine phosphorylation accompanied by an increase of serine phosphorylation was observed. Administration of liraglutide induced improvement of tyrosine/serine phosphorylation ratio. [Conclusions] It is concluded that in the "Brain Diabetes" rats, there was an elevation of insulin resistance which was inhibited by liraglutide administration. The results suggested possibility of liraglutide as a therapeutic drug against Alzheimer's disease.

Pe-014-4

Withdrawn

Pe-014-5

Cholinergic stimulation may prevent amyloid-oligomers from disturbing LTP in hippocampus

¹Department of Neurology and Neuroscience, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, ²Laboratory of Neuroparmacology, Aichi Gakuin University

○Toyohiro Sato¹, Yoshiaki Ohi², Haji Akira², Noriyuki Matsukawa¹

Objective: The synaptic modulating systems play a crucial role for the synaptic plasticity of glutamatergic neurons in hippocampus. The noradrenergic stimulation could protect long-term potentiation (LTP) in hippocampus from amyloid oligomers (A β -oligomers) was reported. In this study, we assessed the protecting effect of cholinergic stimulation for hippocampal glutamatergic neural LTP in adult mice. **Methods:** LTP was induced by tetanus stimuli (100Hz 1sec) on Schaffer collateral, and fEPSP was recorded from CA1. The A β -oligomers was assembled from synthesized amyloid peptide. To elucidate the effects of cholinergic stimulation, carbachol (CCh) was administrated preceding the LTP induction in wild type mice (WT). We also investigated LTP with the model mice, hippocampal cholinergic neurostimulating peptide (HCNP), which enhanced acetylcholine synthesis in medial septum, precursor protein transgenic mice (HCNP-pp Tg). **Results:** CCh raised LTP in WT, and HCNP-pp Tg showed enhanced LTP compared with WT mice. In WT A β -oligomers could suppress LTP with dose dependence, indicating the toxic effect against glutamatergic neural LTP. In contrast, LTP was maintained in WT with CCh and in HCNP-pp Tg, in spite of the existence of A β -oligomers. **Conclusions:** The inhibition of NMDA receptors was one of the mechanisms of acute toxicity of A β -oligomers. It was speculated that cholinergic enhancement of LTP were achieved by elevation of intracellular Ca²⁺ concentration via non-NMDA receptors pathway. Therefore, it may be compatible that cholinergic stimulation may protect LTP from A β -oligomers.

Pe-014-6

Mesenchymal stem cell transplantation in Alzheimer disease model rat

¹Department of Laboratory Medicine, Shimane University Faculty of Medicine, ²Department of Neurology, Shimane University Faculty of Medicine, ³Department of Physiology, Shimane University Faculty of Medicine
 ○Md Ahsanul Haque¹, Atsushi Nagai¹, Abdullah Md Sheikh¹, Shingo Mitaki², Abdullah Al Mamun³, Michio Hashimoto³, Osamu Shido³, Shuhei Yamaguchi²

Background: Mesenchymal stem cells (MSC) may be used as a tool for therapy in Alzheimer's disease. This study aimed to evaluate the effect of MSC therapy in Alzheimer's disease (AD) model rat. **Methods:** Amyloid β 1-42 ($A\beta$) was infused at 0.25 μ l/hr into the left lateral ventricle of Wistar rats for 2 weeks to prepare the AD model (n=10). MSC (2x10⁵ cells/rat) were transplanted into the right lateral ventricle of the AD model rat (n=4) as a single shot after 2 weeks of model preparation. Learning behaviour of the different 3 groups (sham, $A\beta$ and $A\beta$ + MSC) were examined using two way shuttle avoidance test apparatus. Pathological changes were evaluated in hippocampal area of these 3 groups. Neuron were counted by Nissl staining. Astrocytes, microglia, MSC and vWF were checked by immunohistochemistry. Apoptosis was studied by TUNEL staining. Growth factors and inflammatory cytokines gene expression were examined in real time PCR. **Result:** Behaviour was improved and neuronal cell number was higher in $A\beta$ + MSC group compare to $A\beta$. GFAP and Iba1 positive cells were increased in $A\beta$ + MSC compare to $A\beta$. Human nuclear antigen (+) cells were distributed in whole area of MSC transplanted brain. vWF positive cell number was also higher in $A\beta$ + MSC compare to both sham and $A\beta$. TUNEL (+) cell number was very few among all the groups. VEGF, IL-1 β and IL-6 genes expression were also increased in $A\beta$ + MSC compare to $A\beta$. **Conclusion:** MSC can mediate neuroprotection by regulating neuronal death, microglial activation, altering cytokine expression and vascularization.

Pe-015-1

Does endogenous alpha-synuclein have protective property in human alpha-synuclein transgenic models?

Department of Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine
 ○Masanori Sawamura, Norihito Uemura, Ryosuke Takahashi

[Background] Although various Parkinson's disease (PD) model animals have been generated, there is no ideal PD model showing parkinsonian symptoms, dopaminergic neuronal loss, and intraneuronal alpha-synuclein aggregates. So far mutant human alpha-synuclein Tg mice were created, but they presented only non-motor symptoms or partial phenotypes. Because of this, we tried to create human alpha-synuclein Tg medaka (*Oryzias latipes*) as a new PD model. However, they didn't show any apparent PD-like phenotypes. The reason remains unknown, but several studies indicated that endogenous alpha-synuclein has protective effect against transgenic expression of human alpha-synuclein. Cabin DE, et al. showed that lacking endogenous alpha-synuclein worsened limb weakness and paralysis phenotypes in A53T alpha-synuclein Tg mice. This data indicates mouse alpha-synuclein is protective against the deleterious effects of the human mutant protein. We hypothesize that endogenous alpha-synuclein prevents harmful effects of transgenic expression of human alpha-synuclein. [Objective] In this study, we plan to create mutant human alpha-synuclein Tg medaka lacking endogenous alpha-synuclein to exclude the influence of endogenous alpha-synuclein. [Method&Results] We have already created the endogenous alpha-synuclein knockout medaka and human alpha-synuclein Tg medaka. We are mating them to create human alpha-synuclein Tg⁻ endogenous alpha-synuclein^{-/-} medaka. Through this study, we attempt to unveil the protective property of alpha-synuclein and create a more ideal PD animal model.

Pe-015-2

Establishment of in vitro model to elucidate mechanism underlying propagation of alpha-synuclein

Department of Neurology, Osaka University
 ○Hideki Hayakawa, Kousuke Baba, Chi-jing Choong, Katsuya Araki, Hideki Mochizuki

[Objective] Recently, propagation of α -synuclein (α syn) protein following the inoculation of brain homogenates from multiple system atrophy (MSA) patient into α syn transgenic mouse brain has been reported. As Parkinson's disease (PD) patient-derived brain homogenate does not cause α syn propagation, differences in α syn strains in MSA and PD which may underlie diverse pathologies has attracted attention (AL Woerman et al. PNAS 2015, Prusiner SB et al. PNAS 2015). However, there is no good cell model to demonstrate how α syn propagates and triggers neurodegeneration. Therefore, we created a model by adding recombinant α syn amyloid fibrils to neuronal and glial cells stably overexpressing α syn [Methods] We established human neuronal SH-SY5Y cells and human oligodendroglial KG1C cells (Hasegawa et al. Neurochem Int 2010) stably overexpressing wild-type α syn, introduced α syn fibril into the cells and evaluated the aggregate formation by immunohistochemistry and biochemical approaches. [Results] In the neuronal or glial cells stably overexpressing α syn, we observed the formation of ubiquitin-positive intracellular aggregates following the addition of α syn fibril. [Conclusions] These cell lines are important to assess the mechanisms of onset and progression of PD as well as drug treatment effect and cell toxicity. These cell lines can also be used to study the interaction of α syn with other proteins.

Pe-015-3

PKCgamma knockout Parkinsonian syndrome model: The role of PKCgamma for Parkinsonian symptoms

¹Department of Molecular and Pharmacological Neuroscience, Institute of Biomedical and Health Sciences, Hiroshima University, ²Laboratory of Molecular Pharmacology, Biosignal Research Center, Kobe University
 ○Toshihiko Shirafuji¹, Takehiko Ueyama², Ken-ichi Yoshino², Naoko Adachi², Izumi Hide¹, Shigeru Tanaka¹, Naoaki Saito², Norio Sakai¹

[Objective] We found that PKC γ knockout (KO) mice showed Parkinsonian symptoms such as dopamine release impairment in the striatum and dopaminergic neuronal loss in Substantia nigra. However, the PKC γ substrates responsible for the dopamine release and neuronal survival in vivo have not yet been elucidated. Our aim of this study is to elucidate the molecular mechanisms underlying Parkinsonian symptoms caused by PKC γ KO. [Methods] To identify the PKC γ substrates, we employed phospho-proteome analysis in the striatum of the PKC γ KO mice. We also performed the dopamine release assay, immunoblot for cleaved caspase3 and PKC phosphorylation assay in vitro and in cell level. [Results] We identified 10 candidate proteins with PKC phosphorylation motif that showed the decreased level of phosphorylation in the striatum of PKC γ KO mice. Among 10 candidate proteins, we found that CSP α , Adducin α , β PIX, Connexin 43, and MADD were phosphorylated by PKC γ in vitro and cells. We also found that knockdown of β PIX, CSP α , Adducin α , and MADD resulted in the decline of dopamine release in PC12 cell. Moreover, knockdown of CSP α , Adducin α , MADD, β PIX, shatamin, Connexin 43 caused the apoptosis in PC12 cell. [Conclusions] We propose that PKC γ may positively modulate dopamine release and survival through phosphorylation. The phosphorylation of these proteins may provide new therapeutic targets for the treatment of Parkinsonian syndrome.

Pe-015-4

A high throughput assay system to detect mitophagy in iPSC-derived neurons from Parkinson's disease

¹Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine, ²Center for Genomic and Regenerative Medicine, Juntendo University School of Medicine, ³Department of Physiology, Keio University School of Medicine
 ○Kei-ichi Ishikawa^{1,2}, Akihiro Yamaguchi², Kohki Fujimori³, Keiko Sakai², Hideyuki Okano³, Nobutaka Hattori¹, Wado Akamatsu²

[Objective] Parkinson's disease (PD) is the second most common neurodegenerative disorder and mitochondrial dysfunction is considered as a key factor of neuronal deterioration in PD. PARK2 is one of the familial PDs caused by mutations in the *parkin* gene that has critical roles in mitochondrial homeostasis and mitophagy. We previously reported that PARK2-iPSCs derived neuron showed impaired mitochondria clearance using a conventional immunofluorescence technique and imaging analysis (*Mol Brain* 2012). To accelerate the studies of PDs with impaired mitochondria function, we sought to establish a 96-well based high-throughput mitophagy assay. [Methods] PARK2 and control iPSCs were differentiated into dopaminergic neurons as previously described (*Stem Cell Rep* 2015) on the 96-well imaging plates. iPSC-derived dopaminergic neurons were immunostained by anti-betaIII tubulin and ComplexIII coreI antibodies. Images were acquired and analyzed automatically by In Cell Analyzer 2200 and In Cell Developer Toolbox (GE healthcare). [Results] The decrement of mitochondrial area induced by CCCP-treatment was reduced in PARK2 neurons compared to control neurons. This result indicated that aberrant function of mitophagy in PARK2 neurons could be quantified by using automatic image-capturing and analysis system. [Conclusions] We established a 96-well based high throughput assay system to quantify mitophagy in iPSCs derived neurons. This system can be applicable in drug-screening or pathophysiological screening of neurodegenerative disease with mitophagic dysfunction (PARK2, PARK6 etc).

Pe-015-5

CRISPR/Cas9-mediated knock-in of a suicide gene in an extragenic safe harbor of iPSCs

¹Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Osaka University, ²Department of Pathology, Graduate School of Medicine, Osaka University, ³Division of Regenerative Medicine, Institute for Clinical Research, Osaka National Hospital, National Hospital Organization, ⁴Department of Neurosurgery, Osaka National Hospital, National Hospital Organization, ⁵Division of Stem Cell Research, Institute for Clinical Research, Osaka National Hospital, National Hospital Organization, ⁶Department of Human Genetics, National Center for Child Health and Development, ⁷Graduate School of Frontier Biosciences, Osaka University, ⁸JST CREST
 ○Yasuyoshi Kimura^{1,2}, Yonehiro Kanemura^{3,4}, Tomoko Shofuda⁵, Masafumi Onodera⁶, Masaaki Oda^{2,7}, Masayuki Nakamori¹, Toru Nakano^{2,7,8}, Hideki Mochizuki¹

[Objective] Cell therapy using human induced pluripotent stem cells (iPSCs) is about to be put into practice in neurodegenerative disorders such as Parkinson's disease. Although the techniques for iPSC manipulation have been improved, cell transplantation still has risk concerns including tumorigenesis. One strategy to address this issue is to integrate a suicide gene, and Herpes simplex virus thymidine kinase (HSV-TK) have shown a promise as a safety switch. However, previous studies adopted retroviral random integration, thus transgenes could suffer position effect and dysregulate cancer-related genes. To overcome this limitation, we herein genetically modified human iPSCs using CRISPR/Cas9 and inserted *HSV-TK* into an extragenic safe harbor. [Methods] An extragenic locus located far from any gene or microRNA loci was selected as a safe harbor. We employed double nicking strategy and truncated single-guide RNAs for reducing CRISPR/Cas9 off-target. Precise integration of a suicide gene was confirmed in isolated iPSCs colonies. Efficacy of *HSV-TK* in an extragenic safe harbor was analyzed in *vitro* and *in vivo*. [Results] We confirmed CRISPR/Cas9-mediated knock-in of *HSV-TK* in HEK293T and iPSCs. Six out of 15 isolated iPSC colonies possessed the knock-in allele. *HSV-TK* expression was detected and ganciclovir treatment eliminated genetically modified iPSCs. [Conclusions] A suicide gene, *HSV-TK*, in an extragenic safe harbor could be a safe bet in cell therapy. In addition, this strategy can be applicable in therapeutic gene transfer for future regenerative medicine.

Pe-016-1

Modeling Charcot-Marie-Tooth disease using patient-induced pluripotent stem cells

¹Center for iPS Cell Research and Application (CiRA), ²Department of Neurology, Kyoto Prefectural University of Medicine, ³North Medical Center, Kyoto Prefectural University of Medicine
○Fukiko Morii^{1,2}, Keiko Imamura¹, Ryo Ohara², Mitsuaki Shibata¹, Kazuya Sekiguchi¹, Makoto Ikeya¹, Junya Toguchida¹, Toshiki Mizuno², Masanori Nakagawa^{2,3}, Haruhisa Inoue¹

[Purpose] Charcot-Marie-Tooth disease (CMT) is the most common hereditary peripheral neuropathy, causing progressive distal and symmetrical muscle weakness, atrophy, sensory loss, foot deformities, mobility impairment, and eventually wheelchair dependency. Histopathologically, all forms of CMT are either demyelinating or axonal type. The cells responsible for demyelinating type CMT are Schwann cells derived from neural crest (NC) cells, forming myelin sheath and wrapping neuronal axons for rapid impulse propagation and mechanical/trophic support of axons. Although many findings of CMT, including the identification of more than 40 causative genes of CMT, have been reported, molecular and cellular phenotypes of demyelinating CMT in patient cells remain unclear. To analyze the CMT pathomechanism, we generated iPSCs from demyelinating CMT patients. [Method] We generated demyelinating CMT patient iPSCs from peripheral blood mononuclear cells by episomal vectors. Then we differentiated the iPSCs into NC and Schwann cells, and analyzed them. [Result] Patient iPSCs expressed the pluripotency markers, and differentiated NC and Schwann cells expressed specific markers, respectively. [Conclusion] We generated CMT patient iPSCs, and differentiated them into NC and Schwann cells responding to demyelination.

Pe-016-2

Modeling idiopathic basal ganglia calcification using patient iPSCs

¹Center for iPS Cell Research and Application, Kyoto University, ²Gifu Pharmaceutical University
○Shinichirou Sekine^{1,2}, Takayuki Kondo¹, Kenji Miki¹, Yoshinori Yoshida¹, Hisaka Kurita², Masatoshi Inden², Isao Hozumi², Inoue Haruhisa¹

[Object] Idiopathic basal ganglia calcification (IBGC) is a rare neuropsychiatric disorder, diagnosed by bilateral calcium deposits in the brain. Neuropathological hallmarks of IBGC are excessive calcification of brain vessels, with neuronal dysfunction. Recently, mutations in *SLC20A2* gene, encoding the sodium-dependent phosphate transporter 2 (PiT-2), were identified in familial IBGC. However, the responsible cell-type and background pathophysiology of IBGC remain unclear. Here, we generated induced pluripotent stem cells (iPSCs) from IBGC patients with *SLC20A2* mutations to model IBGC, *in vitro*. [Method] 4 mutations in *SLC20A2* were found in IBGC patients. Peripheral blood mononuclear cells of IBGC patients were reprogrammed by episomal vectors and established iPSCs of IBGC. iPSCs were differentiated to vascular endothelial cells (EC) and vascular mural cells (VMC) by adding BMP4 and VEGF, and separated using CD31 antibodies. We also differentiated iPSCs into neurons, by inhibiting SMAD signaling. [Result] iPSCs from IBGC patients expressed pluripotency markers, and could differentiate into three germ layers, *in vitro*. Purified CD31+ cells expressed von Willebrand factor and could tube-like structure. And CD31- cells expressed VMC markers, SMA and NG2. Differentiated neurons expressed Tuj1 and CTIP2. There was no prominent difference in the differentiation propensity between control and IBGC patient cells. [Conclusion] We established iPSCs from IBGC patients with *SLC20A2* mutation and differentiated into EC, VMC, and neurons to elucidate pathophysiology on phosphate transport.

Pe-016-3

A cellular model for Perry syndrome using patient iPSCs

¹Center for iPS Cell Research and Application (CiRA), Kyoto University, ²Department of Neurology, Fukuoka University School of Medicine, ³Sumitomo Dainippon Pharma, ⁴Department of Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine, ⁵Department of Neurology, National Omata Hospital
○Takayasu Mishima^{1,2}, Taizo Ishikawa^{1,3}, Keiko Imamura¹, Takayuki Kondo¹, Yasushi Koshiba^{1,4}, Ryosuke Takahashi⁴, Jun Takahashi¹, Akihiro Watanabe⁵, Naoki Fujii⁵, Yoshio Tsuboi², Haruhisa Inoue¹

[Objective] Perry syndrome is a rare autosomal dominant disorder clinically characterized by parkinsonism, depression/apathy, weight loss, and central hypoventilation. Eight mutations of *DCTN1* gene have been reported. A novel disease model is required because the disease pathomechanisms remain unclear. We aimed to develop a novel model of Perry syndrome. [Methods] We generated human induced pluripotent stem cells (hiPSCs) from a patient with Perry syndrome possessing F52L mutation in *DCTN1*, and describe clinical and neuroimaging investigations. We differentiated iPSCs to dopaminergic neurons. [Results] The patient displayed levodopa responsive parkinsonism. Dopamine transporter single photon emission tomography showed markedly decreased uptake in the striatum, and metaiodobenzylguanidine cardiac scintigraphy also showed decreased uptake. Perry syndrome dopaminergic neurons showed cytoplasmic aggregates of dynactin. [Conclusions] Dopaminergic neurons derived from Perry syndrome hiPSCs recapitulated an aspect of the disease phenotype of Perry syndrome.

Pe-016-4

Library screening to identify compounds that promote MNs generation from iPSCs

¹Department of Neurology, Kyoto University, ²Laboratory of Stem Cell Medicine, Department of Cell Growth and Differentiation, Center for iPS Cell Research and Application (CiRA), Kyoto University, ³Division of Gene Therapy, Research Center for Genomic Medicine, Saitama Medical University, Saitama, ⁴Institute for Integrated Cell-Material Sciences (iCeMS), Kyoto University, Kyoto
○Kazuya Goto^{1,2}, Imamura Keiko², Kohnosuke Mitani³, Kazuhiro Aiba⁴, Norio Nakatsuji⁴, Ryosuke Takahashi¹, Haruhisa Inoue²

Purpose: Stem cell technology, using induced pluripotent stem cells (iPSCs) or embryonic stem cells (ESCs), provides us with human spinal motor neurons (MNs), which had previously been inaccessible, to investigate MN diseases including amyotrophic lateral sclerosis. However, limitations including low efficiencies remain in the currently available MN differentiation protocols that hamper the use of human iPSCs/ESCs. So, our purpose is to identify compounds that promote motor neurons differentiation from iPSCs/ESCs and to reveal the function. Method: We set up screening flows using HB9-GFP knock-in human iPSCs/ESCs based on a conventional MN differentiation protocol. iPSCs were treated with SMAD inhibitors, bFGF and GSK-3 β for 4 days and then cells were plated in 96 well plates for screening assay and chemical library compounds were added from the next day. MNs were counted as GFP positive cells by flow cytometry on Day 11. Result & Conclusion: We identified 20 hit compounds that increases the number of EGFP positive cells. I will share with you our recent progress.

Pe-016-5

Pathophysiological analysis of spinal-bulbar muscular atrophy using disease specific iPSCs

¹Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine, ²Department of Neurology, Aichi Medical University School of Medicine, ³Department of Physiology, Keio University School of Medicine, ⁴Research Division of Dementia and Neurodegenerative Disease, Nagoya University Graduate School of Medicine
○Kazunari Onodera^{1,2}, Daisuke Shimojo^{2,3}, Yukiko Torii², Yasuharu Ishihara³, Manabu Doyu¹, Hideyuki Okano³, Masahisa Katsuno¹, Gen Sobue⁴, Yohei Okada^{1,2,3}

[Objective] Spinal-bulbar muscular atrophy (SBMA) is an X-linked recessive lower motor neuron disease caused by a CAG repeat expansion in the androgen receptor (AR) gene. So far, the findings from mice models indicated that testosterone-dependent mutant AR aggregations play important roles in neuronal dysfunction and degeneration. However, the phenotypes of mice models are different from those of patients in several aspects. Here, we generated induced pluripotent stem cells (iPSCs) from SBMA patients to establish more accurate disease models, and investigated the pathogenesis of SBMA. [Methods] We established iPSCs from fibroblasts of 4 SBMA patients and 3 age-matched controls. Reprogramming did not affect the number of CAG repeat. For pathophysiological analysis of SBMA, iPSC-derived motor neurons (MNs) were cultured with either vehicle or dihydrotestosterone for 4 weeks, and were evaluated for mutant AR aggregation, neuronal cell death, gene expression, and alteration of intracellular signals. For the analysis of late disease, we screened several small molecular compounds including cell signal inhibitors for the enhancement of the disease phenotypes. [Results] MNs differentiated from SBMA iPSCs showed alteration of the expressions of several genes associated with the early pathology of SBMA. Moreover, some of the small molecular compounds enhanced the phenotypes of SBMA iPSC-derived MNs. [Conclusions] We established SBMA disease specific iPSCs and differentiated them into MNs. This disease model provides powerful tools for the analysis of the pathogenesis of SBMA.

Pe-016-6

Disease modeling of Kii ALS/PDC by using induced pluripotent stem cells

¹Physiology, Keio University School of Medicine, ²Oncologic Pathology, Mie University Graduate School of Medicine, ³Kii ALS/PDC Research Center, Mie University Graduate School of Regional Innovation Studies, ⁴Nursing, Suzuka University of Medical Science
○Satoru Morimoto^{1,2}, Mitsuru Ishikawa¹, Satoshi Okamoto¹, Yasumasa Kokubo³, Hajime Komano¹, Wado Akamatsu¹, Shigeki Kuzuhara⁴, Taizo Shiraishi², Hideyuki Okano¹

[Aim] ALS/parkinsonism-dementia complex in the Kii peninsula of Japan (Kii ALS/PDC) is an endemic neurodegenerative disease with dense family history and accumulation of phosphorylated tau (p-tau), α -synuclein and TDP-43 in the central nervous system. Causative gene or pathomechanism of Kii ALS/PDC remains unknown, therefore useful disease model is needed. In this study, we generated neural cells from induced pluripotent stem cells (iPSCs) derived from somatic cells of Kii ALS/PDC patients and studied whether their derivatives could be an effective disease model which reproduced the phenotypes of Kii ALS/PDC. [Methods] We generated iPSCs from peripheral blood cells of six patients with Kii ALS/PDC (Mean age; 75 years old, range; 66-83 years old, clinical phenotypes; one ALS with parkinsonism type, four PDC+ALS type, one dementia type). Then we induced neurons and astrocytes from the iPSCs and investigated p-tau accumulation. [Results] We could establish iPSC clones from six different patients and subsequently differentiated from control and patient iPSCs into neurons and astrocytes, also confirmed the expression and accumulation of p-tau. [Conclusions] We could reproduce the accumulation of p-tau in several patient-derived cells. This iPSC model could become a first disease model *in vitro*. Furthermore, we are analyzing the abnormal accumulation of the other phosphorylated proteins, p- α -synuclein and p-TDP43.

Pe-017-1

Novel gene therapy for neuropathic pain with DRG-targeted HDAd expressing GAD67

¹Division of Neurology, Department of Internal Medicine, Shiga University of Medical Science, ²Department of Stem Cell Biology and Regenerative Medicine, Shiga University of Medical Science, ³Department of Molecular & Cellular Biology, Baylor College of Medicine

○Nobuhiro Ogawa¹, Tomoya Terashima², Hiromichi Kawai¹, Hyoh Kim¹, Jiro Oi¹, Shuhei Kobashi¹, Hideki Wada¹, Kazuhiro Oka³, Lawrence Chan³, Kojima Hideto², Hiroshi Maegawa¹

[AIM] To develop a tissue-specific gene therapy for neuropathic pain.[BACKGROUND] Neuropathic pain is often difficult to treat. Novel treatment with better efficacy are needed. Previously, we engineered and reported dorsal root ganglion (DRG)-targeted helper-dependent adenovirus vectors (HDAd) inserted DRG homing peptides into adenovirus fiber. Here, we developed new gene therapy for neuropathic pain with DRG-targeted HDAd expressing glutamic acid decarboxylase (GAD) 67.[METHODS] We generated GAD67 over-expressing HDAd with or without DRG homing peptide (HDAd-DRG-GAD67 or HDAd-GAD67). To evaluate the efficacy of these vectors against neuropathic pain, we tested these vectors to mechanical allodynia model mice induced by L5 spinal nerve transection (SNT). (1) We performed a prevention study by administration of the vectors onto spinal nerve immediately after SNT and (2) a treatment study by intrathecal administration of the vectors on day 7 after SNT. (3) To evaluate the molecular mechanism in DRG with this treatment, we analyzed the mRNA expression of voltage-gated Ca channel in DRG.[RESULTS] The gene therapy with HDAd-DRG-GAD67 significantly reduced mechanical allodynia with much lower dose compared with treatment of HDAd-GAD67 in both studies. Also the level of mRNA expression of Ca channel in L5 DRG with HDAd-DRG-GAD67 was suppressed by much lower dose compared with treatment of HDAd-GAD67. [CONCLUSION] HDAd-DRG-GAD67 showed much high efficacy against neuropathic pain at low dose administration, which could result in suppressing the toxicities to the minimum.

Pe-017-2

Dose-dependent effects of Neurotrophin® on the MAP kinase pathways downstream of TRPV1 stimulation

Department of Neurology, Keio University School of Medicine
○Mamoru Shibata, Tsuabasa Takizawa, Yohei Kayama, Toshihiko Shimizu, Haruki Toriumi, Taeko Ebine, Norihiro Suzuki

ObjectiveNeuropathic pain is a debilitating condition that severely impairs quality of life. Although Neurotrophin® has long been in clinical use for management of neuropathic pain, its precise mechanism of action remains obscure. TRPV1 (transient receptor potential vanilloid subfamily 1) is a cation channel that transduces various nociceptive stimuli into pain signal in nociceptors. MAP (mitogen-activated protein) kinases play an important role in the intracellular signal transduction. Here, we explored the effects of Neurotrophin® on TRPV1-induced MAP kinase activation.**Methods**A PC12 stable transformant expressing an enhanced GFP-full length TRPV1 fusion protein was established. The TRPV1 agonist, capsaicin (50 μ M), was applied to the transformant cells for 60 minutes. Pre-treatment (180 minutes) and concomitant treatment with Neurotrophin® in three doses (1, 10, 100 mNU/ml) were carried out on distinct cell cultures. The phosphorylation status of two major MAP kinases, extracellular-regulated kinase (ERK) and c-Jun N-terminal kinase (JNK), was examined by western blot analysis.**Results**TRPV1 activation with capsaicin resulted in decreased ERK phosphorylation and increased JNK phosphorylation. At the concentrations of 1 and 10 mNU/ml, Neurotrophin® reverted the phosphorylation state of ERK toward normal, and potentiated JNK phosphorylation. Meanwhile, Neurotrophin® did not affect the phosphorylation status of either ERK or JNK at 100 mNU/ml.**Conclusion**The clinically-relevant doses of Neurotrophin® may modify the MAP kinase activation induced by nociceptive stimulation.

Pe-017-3

MicroRNA-101a regulates microglial morphology and phenotype

¹Department of Neurology, Shimane University School of Medicine, ²Department of Immunology, National Institute of Neuroscience, National Center of neurology and Psychiatry, ³Department of Brain Development and Neural Regeneration, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science, ⁴Department of Immunology, Juntendo University School of Medicine

○Reiko Saika^{1,2}, Hiroshi Sakuma³, Daisuke Noto², Ryoko Saga², Shuhei Yamaguchi¹, Takashi Yamamura², Sachiko Miyake⁴

[Objective] MicroRNAs (miRNAs) are small non-coding RNAs that function as guide molecules in RNA silencing. miRNAs play crucial roles in the development and plasticity of the brain. Certain miRNAs regulate differentiation and activation of microglia. Previously, we reported that lineage-negative bone marrow cells co-cultured with astrocyte differentiated into microglia-like (ML) cells. miRNA enriched in CNS may play a role in this process. We tried to identify miRNA associated with the development of microglia using in-vitro co-culture model. **[Methods]** Murine lineage-negative bone marrow cells-astrocytes co-culture was treated with miRNA inhibitors or mimics for 7 days. We analyzed the numbers, shapes, cytokine production and mRNA expression in the presence of miRNA inhibitors or mimics. **[Results]** Using a panel of miRNA inhibitor library, we identified several miRNA inhibitors that changed the numbers or shapes of ML cells. Among them, miR-101a inhibitor decreased the number of ML cells, while miR-101a mimic increased the number of them. miR-101a mimic significantly increased the secretion of IL-6, and decreased the secretion of IL-1 β from ML cells. miR-101a inhibitor increased the expression of M1 marker NOS2, while miR-101a mimic increased the expression of M2 marker Arg1. miR-101a treatment decreased the expression of MKP in mRNA level. These data suggest that miR-101a regulates MAPK pathways and changes cell phenotypes into M2 type. **[Conclusion]** miR-101a regulates the development of ML cells, and changes cell phenotypes into M2 type via MAPK pathways.

Pe-017-4

Clioquinol induces apoptosis in PC12 cells via caspase 9 and 3 activation

Department of Neurology, Fujita Health University
○Kunihiko Asakura, Ken-ichiro Murate, Seiko Hirota, Tomomasa Ishikawa, Sayuri Shima, Akihiro Ueda, Yasuaki Mizutani, Shinji Ito, Tatsuro Mutoh

[Objective] Clioquinol is considered to be a causative agent of subacute myelo-optico neuropathy (SMON), although the pathogenesis of SMON is yet to be elucidated. We have previously shown that clioquinol inhibits nerve growth factor (NGF)-induced Trk autophosphorylation and reduces acetylated histone in PC12 cells transformed with human Trk complementary DNA. To explore the further mechanism of neuronal damage by clioquinol, we evaluated various caspase activities in PC12 cells. [Methods] PC12 cells were cultured with NGF overnight to allow differentiation. Then, NGF-stimulated PC12 cells were cultured with 1 μ M of clioquinol from 0 to 6 hours. The activities of caspase 3, 8, 9, and 12 at every hour up to 6 hours were measured by ELISA or western blotting. We also measured the activities of caspase 3 and 9 in the presence of histone deacetylase inhibitor, trichostatin A (TSA) in culture medium. [Results] Clioquinol rapidly activated caspase 9 and the activity of caspase 9 reached maximum at 2 hours after clioquinol addition. Then, its activity gradually decreased within 6 hours. The activity of caspase 3 gradually increased and reached its peak at 4 hours after clioquinol addition. In contrast, clioquinol did activate neither caspase 8 nor caspase 12. Additionally, 0.1 μ M of TSA decreased the activation of caspase 3 and 9. [Conclusions] Clioquinol induced neuronal cell death via activation of caspase 9 and sequential activation of caspase 3. Histone deacetylase inhibitor attenuates clioquinol-induced neurotoxicity via inhibition of caspase 3 and 9 activities.

Pe-017-5

Withdrawn

Pe-017-6

Deacetylase SIRT6 regulates distribution of cytoskeleton-related proteins in cultured oligodendrocyte

Dept. Neurol., Sapporo Medical University
○Shin Hisahara, Naotoshi Iwahara, Syuuichirou Suzuki, Akihito Matsumura, Tatsuo Manabe, Fujikura Mai, Jun Kawabata, Shun Shimohama

Objective: Previously, we indicated that small interfering RNA (siRNA) targeting protein deacetylase SIRT6 induced morphological change of oligodendrocyte (OLG). We also showed that inhibition of SIRT6 promoted expression of cytoskeleton-related proteins such as β IV-tubulin and P25 α /tubulin polymerization promoting protein (TPPP). To confirm molecular interaction of SIRT6 family with β IV-tubulin and TPPP, we observe the change of expression and distribution of these molecules in the primary culture of mouse OLG progenitor cells (O-2A cells). **Methods:** 20 embryonic day 18 mouse pups are decapitated and whole brains are dissected. O-2A cells were collected by shaking the culture flasks and cultured with medium for differentiation. We delivered several pre-designed siRNAs of SIRT6, SIRT7, using electroporation. We performed immunocytochemistry, using anti-CNPase, anti- β IV-tubulin, anti-TPPP, anti-SIRT6, and anti-SIRT7 antibodies. Cells were examined by confocal microscopy. **Results:** The number of mature OLG was increased in the knockdown condition. Additionally, β IV-tubulin and TPPP were expressed not only in cell body and primary processes but also fine distal processes of OLGs that were delivered with SIRT6 siRNA. **Conclusion:** Previously, we showed that siRNA targeting SIRT6 resulted in promotion of OLG differentiation. These results indicate that inhibition of SIRT6 leads to cytoskeleton-related proteins distribution broadly in the differentiating OLGs.

Pe-017-7

CXCL12 is a key molecule to maintain muscle satellite cell pool via STAT3 signaling pathway

¹Department of Neurology, National Hospital Organization Kumamoto Saishunso National Hospital, ²Department of Neurology, graduate School of Medical Sciences, Kumamoto University
 ○Yasushi Maeda¹, Yuuki Nakajou², Yasuhiro Yonemochi², Yukio Ando²

[Objective] Our bodies keep many kinds of intrinsic stem cells, so called adult tissue stem cells. Muscle satellite cell is one of them. As we showed mesenchymal stem cell (MSC) significantly improved dystrophic symptoms owing to its reinforcement effects on satellite cell function in Duchenne muscular dystrophy model mouse. Here, we aim to identify satellite-cell-enhancing factor secreted from MSC, and to elucidate its effects on signal transduction in satellite cells. [Methods] We analyzed what kinds of cell growth-related factors the MSCs expressed by using a commercially available real-time RT-PCR array kit. Based on the results, we constructed CXCL12-expression vector to produce large amount of CXCL12. Satellite cells, $\alpha 7$ /CD34 double positive, were collected by FACS from enzymatically dissociated cells from mouse skeletal muscles. The purified satellite cells cultured with or without CXCL12 were analyzed from following points of view: cell morphology; the number of Pax7-positive satellite cell; expression of key signal transduction molecules. [Results] CXCL12 strongly prevented satellite cells from fusing to make myotube. The number of Pax7-positive satellite cell increased, indicating stimulation of satellite cell self-renew. p-STAT3 expression in satellite cells was completely shut-down by CXCL12. [Conclusions] CXCL12 completely suppresses p-STAT3 in satellite cells and results in increment of Pax7-positive cell. As CXCR4, a specific receptor for CXCL12, is expressed on our satellite cells (>70%), CXCL12 must be a key molecule to maintain muscle satellite cell pool.

Pe-018-1

Withdrawn

Pe-018-3

Withdrawn

Pe-018-4

Withdrawn

Pe-018-2

Primary Cerebral Rhabdomyosarcoma with Long-Term Survival: A Case Report

University of the Philippines - Philippine General Hospital
 ○Marjorie Anne C. Bagnas, Juliette Marie F. Batara

Primary rhabdomyosarcoma (RMS) of the brain is very rare among adults. It carries a grave prognosis with survival usually less than 12 months and exceptional beyond 24 months. Because of its rarity, there is no standard treatment regimen for primary cerebral RMS. We reported this case with the aim of contributing to the very limited literature on primary cerebral RMS. This is a case of a 64 year-old female who presented with a 6-month history of gradual progressive blurring of vision. MRI of the brain with and without contrast revealed a heterogeneously enhancing mass involving the parasagittal aspects of the bilateral parieto-occipital region. Histopathologic findings after image-guided biopsy of the mass were consistent with rhabdomyosarcoma. Total resection of the tumor was not deemed safe since it may cause significant morbidity due to its bilateral location. The patient received intensity-modulated radiation therapy (IMRT) with concomitant chemotherapy with temozolomide (TMZ). This was followed by adjuvant chemotherapy with TMZ and carboplatin for 6 months. A comprehensive search of various databases showed that there are only 21 documented cases of primary cerebral RMS worldwide and this is the first locally reported case among adults. More importantly, this is the first documented case with long-term progression-free survival of 33 months after concurrent radiation and chemotherapy with TMZ followed by adjuvant therapy with TMZ and carboplatin without total tumor resection.

Pe-018-5

Extrathymic neoplasms in patients with myasthenia gravis

Department of Neurology, Kameda Medical Center
 ○Hidehiro Shibayama, Tatsuya Fukumoto, Masaki Tomura, Kentaro Tokumoto, Hajime Yano, Kazue Tajima, Fumi Mitobe, Fumiaki Katada, Susumu Sato, Toshio Fukutake

[Background] Complication of extrathymic neoplasms (ETN) isn't fully discussed in patients with myasthenia gravis (MG). [Patients and Methods] Medical charts of patients diagnosed and treated as MG in our department from April 1995 to October 2015 were retrospectively reviewed. Characteristics as MG and occurrence of ETN were specifically checked. [Results] In total, 98 patients were identified, of which 31 were male, 67 female. Eighty-three were seropositive and 12 seronegative, of which double seronegative 5, MusK positive 1. Various ETN (most frequent, 3 lung cancer cases) were identified 2/28 (7.1%) in thymoma-negative young onset (≤ 50) patients (NY), 9/38 (24%) in thymoma-negative old onset (>50) patients, and 5/32 (17%) in thymoma positive patients (5/25=20% when restricted to old onset patients (OO)). Timing of detection of ETN was distributed between 11 years before and 45 years after onset of MG symptoms, of which in 3 cases was more than a year before, in 7 cases in between a year around MG manifestation, and in 6 cases more than a year after onset of MG symptoms. ETN found in 2 NY cases were detected 20 & 45 years each after onset of MG. [Conclusion] In contrast with associating autoimmune diseases which occurred irrelevant to age at onset of MG, ETN were preferentially discovered in OO irrespective of thymoma presence. Non-negligible detection rate of ETN around first examination as MG (7/63=11% in OO) suggests that some of MG have characteristics of paraneoplastic disorders. Attention should be paid to the ETN during first evaluation of old age onset MG patients.

ポスター
(英語)

5月19日(木)

Pe-019-1

2 cases of mobile carotid plaque with jellyfish sign successfully treated with statin

Nara City Hospital Department of Neurology

○Yoshiaki Kakehi, Masayuki Miyazaki, Hisao Shimizu, Syuhei Nagami, Nobuyuki Takahashi

We describe 2 cases who had mobile carotid plaque showing a jellyfish sign. Treatment with a statin decreased plaque mobility, allowing a stent to be safely placed in case 1, and avoiding revascularization surgery in case 2. <Case 1> 71-year-old man. He had severe stenosis at the origin of the right internal carotid artery (ICA) and a mobile plaque showing a jellyfish sign at the right carotid bifurcation in ultrasonography. Percutaneous transluminal angioplasty was performed to treat the stenosis at the ICA, while avoiding the mobile plaque. Cerebral blood flow improved, but restenosis occurred and additional treatment was performed using the same strategy. After repeated restenosis, the mobility of the plaque at the bifurcation decreased. A stent was placed, without any embolic complications, resulting in good dilatation. <Case 2> 74-year-old man. He had severe stenosis with a mobile plaque at the right carotid bifurcation showing a jellyfish sign in ultrasonography, and showing high signal in magnetic resonance image black blood method (MRI-BB). Although carotid endarterectomy was performed, we had to break off in the middle of the procedure because of fragility of vascular wall and select conservative management. Administration of statin, in addition to antiplatelet drug, was kept on, and the mobility of the plaque at the bifurcation decreased in ultrasonography, and the signal intensity decreased in MRI-BB, too. He remains asymptomatic. <Conclusion> Our experience suggests that statin might decrease plaque mobility and result in reduction of ischemic events.

Pe-019-2

Withdrawn

Pe-019-4

Intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in HK: Clinical outcomes in a regional hospital

United Christian Hospital, Hong Kong

○Ting Hin Adrian Hui, Chun Kong Raymond Chan, Yin Ming Tam, Chung Tsang Yu, Ka Yin Cheung, Bun Hey Fung, Yau On Frances Lam, Ping Wing Ng

PurposeWe evaluated the safety and outcomes of intravenous thrombolysis given to acute ischemic stroke patients in HK.**Method**A review of eligible and ineligible cases of intravenous thrombolytic therapy for acute ischemic stroke was conducted. Outcome measures included functional independence and mortality at 3 months. Safety assessment included incidence of asymptomatic and symptomatic intracranial hemorrhage (ICH).**Results**From November 2008 to November 2015, 760 thrombolytic calls were received, 229(30%) patients received intravenous thrombolytic treatment in which 3-month outcomes were available in 214 patients. In per-protocol analysis, 110 (48%) patients were males and the mean age was 70 years. The pre- and post-NIHSS were 11 and 5, respectively. The mean onset-to-needle time was 145 minutes, door-to-CT time 28 minutes, and door-to-needle time 79 minutes. For treatment safety, 35 (15%) developed ICH with 21 (9%) due to asymptomatic intracranial bleeding and 14 (6%) due to symptomatic bleeding. The mortality rate due to symptomatic ICH was 4%. When the age was dichotomized into age 80 years or more and age less than 80 years, there was no statistical difference between octogenarian and non-octogenarian in terms of asymptomatic (10% vs 9%, $p=0.777$) and symptomatic (10% vs 5%, $p=0.178$) ICH. For 3-month clinical outcomes, 112(52%) patients could achieve functional independence (mRS 0 to 2) at 3 months compared with 34% ($n=73$) patients at baseline upon discharge.**Conclusion**Intravenous thrombolytic therapy is an effective and safe treatment to ischemic stroke patients in HK.

Pe-019-5

Efficacy of neurointervention in patients with stroke-in-progression: Case reports

¹Department of Neurology and Neuroscience, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, ²Department of Neurosurgery, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences

○Masahiro Oomura¹, Yuya Ohno¹, Takanari Toyoda¹, Yusuke Nishikawa², Mitsuhiro Mase², Noriyuki Matsukawa¹

Purpose: To report our experiences of 2 cases of stroke-in-progression in which emergent neurointervention was performed. **Case1:** A 76-year-old male was admitted because of the left hemiparesis. MRI showed spotty acute ischemic infarcts in the right MCA territory. 3D-CT angiography showed a significant stenosis with ulcer in the right ICA. The neurological deficits progressed from NIHSS 5 to 7 at the third hospital day under maximal medical treatment (MMT) along with the increase in number of ischemic lesions. Emergent carotid artery stenting (CAS) was performed at the same day, and no another infarct developed after the CAS. The recovery of neurological deficits was obtained, and NIHSS at discharge (30th hospital day) was 1, and mRS was 2. **Case 2:** A 66-year-old female was admitted because of aphasia. MRI showed acute ischemic lesion in a territory of the left MCA. MRA showed the occlusion of the anterior trunk of the left MCA, stenosis of intracranial left ICA, and stenosis of extracranial left ICA. MMT was undertaken, however, her neurological symptoms progressed gradually along with the enlargement of infarct. At 33rd hospital day, the neurological deficits progressed from NIHSS 2 to 13, emergent CAS and angioplasty of intracranial ICA was performed. The progression of neurological deficits was halted after the intervention. She was discharged at 77th hospital day. At discharge, the NIHSS was 4, and a good prognosis (mRS 2) was obtained. **Conclusions:** Emergent neurointervention is effective to prevent further infarcts in patients with stroke-in-progression.

Pe-019-6

Outcomes of carotid artery stenting where incidence of carotid artery stenosis is low

Kaohsiung Chang Gung Memorial Hospital, Taiwan

○Yen-lin Chuang, Ku-chou Chang

Purpose: This study aimed to report outcome after carotid artery stenting (CAS) by incidence and factors related to mortality, non-fatal ipsilateral recurrent stroke and restenosis in an area where stroke incidence is high but carotid artery stenosis incidence is low. **Method:** A hospital based study identified patients treated by CAS from March 1999 to March 2008 reviewed by a neurologist. Outcome measures were rate of mortality, ipsilateral recurrent stroke (RS) and restenosis. **Results:** 210 patients/231 stents were collected with 69.0±8.3 y/o, men 82.9%, previous stroke 67.1%, hypertension 83.8%, right side CAS 48.1%, bilateral 9.0%, and symptomatic CAS 71.0%. The peri-procedural AE rate was 31.4% higher in CAS done by cardiologists but not related to mortality, RS or restenosis. Among 210 patients with a mean observation of 1411.5±887.0 days after CAS, mortality rate was 16.2% on 827.4±864.7 days. Age ≤75, hyperlipidemia history and right side vessel treated were with decreased risk of mortality. Severity of pre-stenting stenoses or periprocedural morbidities were not associated with increased risk of mortality. Restenoses were evaluated among 203 (87.9%) stents with 10.8% restenosis rate identified on 1025.2±813.3 days after CAS. Sex, previous stroke history and atrial fibrillation were related to increased risk of restenosis. RS was found in 4.8% patients on 633.3±868.0 days after CAS with no related factor identified. **Conclusions:** Though less in incidence, the outcome events after CAS in this area might be compatible with well organized studies in Caucasians.

Pe-019-3

Ischemic stroke in patients having NOACs show better prognosis than in ones having warfarin

Department of Neurology, Saitama medical university international medical center

○Hiroyasu Sano, Ichiro Deguchi, Takuya Fukuoka, Yuito Nagamine, Satoko Mizuno, Yo-suke Horiuchi, Testuya Abe, Hajime Maruyama, Masayuki Ohira, Takeshi Hayashi, Norio Tanahashi, Masaki Takao

[Objective] Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) are widely used for patients with non-valvular atrial fibrillation for preventing ischemic stroke. However, stroke severity of patients under NOACs have not been well analyzed compared to warfarin. To clarify the differences of clinical features of newly developed ischemic stroke in cases (NDISCs) under NOACs and warfarin. [Methods] NDISPs under NOACs or warfarin treatment were selected from our hospital database from 2011 to 2014. NDISPs with poor drug adherence for NOACs or out of therapeutic range for warfarin were excluded. The following records were analyzed; age, gender, history of smoking, comorbidities (hypertension, diabetes, heart failure, coronary artery disease and past cerebral infarction), blood pressure, D-dimer and BNP, CHADS2 and CHADS2-VASc scores, NIHSS on admission, modified Rankin Scale (mRS) at discharge the onset were also evaluated. [Results] There were 13 NDISCs with NOACs (NDISCs-NOACs) (including one patient occurred two times of stroke) and 20 NDISCs with warfarin (NDISCs-W). NIHSS on admission was significantly lower in NDISCs-NOACs (median, 1 range 0-5) than NDISCs-W (median, 6 range 0-25 $p=0.002$). mRS was lower in NDISCs-NOACs (median, 1 range 0-4) than NDISCs-W (median, 3 range 0-6 $p=0.087$). No statistical difference was observed in age, comorbidities, blood pressure, D-dimer and BNP between NDISCs-NOACs and NDISCs-W except gender. [Conclusion] Newly developed ischemic stroke under NOACs is less severe at the time of onset and may be better outcome than under warfarin.

Pe-020-1

TIME IS BRAIN: A STUDY OF rTPA TREATMENT IN ISCHEMIC STROKE PATIENTS IN CRITICAL CARE UNIT

¹Department of Neurology, Hospital Kuala Lumpur, Kuala Lumpur, Malaysia, ²Department of Anaesthesiology, Hospital Sungai Buloh, Selangor, Malaysia, ³Petaling District Health Department, Selangor State Health Department
○Wee Yong Tan¹, Mohd Hanip Rafia¹, Fadhli Suhaimi², Sabrizan Osman³

OBJECTIVEGeneral objective To analyse the outcome of patients post thrombolytic therapy for ischemic stroke in critical care unit in Hospital Kuala Lumpur and Hospital Sungai Buloh. **Method**Inclusion criteria include patients post thrombolytic therapy according to local rTPA guidelines from 1st January 2013 until 30th June 2015. Data are collected retrospectively. Sources of data collection includes assess to patient files, ICU observation chart and nursing note. Study is conducted by designated operator from each hospital. **Results**23 cases from 2 centres were analysed. Average arrival time to hospital is 102.35 minutes. NIHSS score improvement correlates significantly with the time of arrival to hospital. Patients that arrived earlier (90-180 minutes) showed significant NIHSS score improvement compared to patients who arrived late (180 minutes-270 minutes). Socio-demographic characteristic such as age, gender, ethnicity do not show any significant correlation with outcome. There are also no significant correlation of outcome with the risk factors such as hypertension, diabetes mellitus, smoking, hyperlipidaemia, ischaemic heart disease, history of previous stroke, alcohol consumption and increase in BMI > 25. **Conclusion**The results supports the notion 'Time is Brain', the earlier the thrombolysis treatment was initiated the better the outcome. Furthermore, if the patient had already fulfils the criteria for thrombolysis, other socio-demographic and clinical risk factor do not have a significant impact on the outcome

Pe-020-2

Intravenous thrombolysis in young patient with acute ischaemic stroke and dilated cardiomyopathy

University Clinic of Neurology, Skopje Macedonia
○Jasmina Mitrevska Velkov, Anita Arsovska

Case report - Intravenous thrombolysis in young patient with acute ischaemic stroke and dilated cardiomyopathy. Jasmina Mitrevska Velkov, Anita Arsovska. University Clinic of Neurology, Skopje, Macedonia. We report a male patient, born 1981, admitted due to acute onset of right sided hemiparesis and motor aphasia. Onset of symptoms was at Cardiology Clinic where he was hospitalized due to dilated cardiomyopathy. Urgent computerized tomography (CT) of the brain was made, with normal findings. The patient was transferred to the Neurology Clinic. On NIHSS score was 9, ASPECT score was 10. Laboratory blood analysis and test of haemostasis were normal. The patient was thrombolysed with rtPA. Color duplex sonography of extracranial blood vessels was normal. CT showed ischemic stroke in the left occipital area. Gradually the right side hemiparesis withdrew, motor dysphasia was still present. Cardiologist and pulmonologist were consulted on several occasions, they recommended treatment for dilated cardiomyopathy and hypostatic bronchopneumonia, respectively. Due to deterioration of somatic condition, the fourth day the patient was again transferred to the Clinic of Cardiology for further treatment. The specificity of this case is that the dilated cardiomyopathy with low ejection fraction, although not included in exclusion criteria for intravenous thrombolysis, is a risk factor for the application of this therapy, because it increases the risk of complications.

Pe-020-3

Efficacy and safety of IVrtPA in patients with Trousseau syndrome developing cerebral infarction

¹Department of Neurology and Neuroscience, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, ²Department of Neurosurgery, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences.
○Yuya Ohno¹, Masahiro Oomura¹, Masayuki Mizuno¹, Takanari Toyoda¹, Kenji Okita¹, Yusuke Nishikawa², Mitsuhiro Mase², Noriyuki Matsukawa¹

Background and purpose: To analyze the efficacy and safety of intravenous (IV) rtPA for cerebral infarction in patients with Trousseau syndrome. **Subjects and method:** Between December 2005 and September 2015, a total of 48 acute ischemic strokes was treated with rtPA (alteplase) in our hospital. Of the 48 stroke cases, 3 patients was diagnosed as Trousseau syndrome, and clinical features were analyzed in a retrospective manner. Early neurological improvement was defined as an improvement of 4 or more points on NIHSS at 24 hours after infusion of rtPA. **Results:** Subjects constituted with 3 men. The average age was 57.5 yo (51 ~ 58). The underlying cancer consisted of non-small cell lung cancer, pancreatic cancer, and cholangiocarcinoma. Median NIHSS was 10 (9 ~ 15). Occlusion site was 1 in distal M1, 1 in M2, and 1 in no detectable occlusion, respectively. One patient was treated with additional neurointervention following IVrtPA. In all of 3 patients, early neurological improvement was obtained. No serious bleeding events including cerebral hemorrhage occurred during 48 hours after IVrtPA. **Conclusion:** IVrtPA to acute ischemic strokes due to Trousseau syndrome seems to be feasible. The accumulation of cases is required.

Pe-020-4

The impact of intracranial calcification on the development of rtPA-induced intracerebral hemorrhage

¹Department of Neurology, Chang Gung Memorial Hospital at Chiayi, Chang Gung University, Taiwan, ²Department of Neurology, Cardinal Tien Hospital, Fu Jen Catholic University, Xinzhuang Dist., New Taipei City, Taiwan, ³Stroke Center and Department of Neurology, Chang Gung Memorial Hospital, Linkou Medical Center and College of Medicine, Chang Gung University, Kueishan, Taoyuan, Taiwan
○Ting-chun Lin¹, Tzu-Hao Chao², Tsong-Hai Lee³, Chien-Hung Chang³

Objective We assess whether intracranial carotid artery calcification (ICAC) evident on head computed tomography is a risk factor for symptomatic intracerebral hemorrhage (sICH) following tissue plasminogen activator (tPA) treatment for acute stroke. **Methods** We classified 297 consecutive patients into 2 groups (no to mild ICAC and moderate to severe ICAC) according to ICAC severity. Outcome measures included detection of intracerebral hemorrhage and assessment using a modified Rankin scale (mRS) at 1 month and 1 year after stroke. **Results** ICH (any type) was significantly more common in patients with moderate to severe ICAC than in patients with no to mild ICAC (22.5% vs. 12%; RR, 1.67; 95% CI, 1.1-2.5; P<0.05). The moderate to severe ICAC group tended to have a higher percentage of symptomatic ICH, but this association was not statistically significant (RR, 1.57; 95% CI, 0.75-3.3, P>0.05). Multivariate adjusted regression analysis revealed that moderate to severe ICAC was an independent risk factor for ICH following tPA treatment (OR, 2.52; 95% CI, 1.07-5.94; P=0.04). Dependent function outcome (mRS 3-6) at 1-month and 1-year follow-up was significant associated with moderate to severe ICAC (RR, 1.56; 95% CI, 1.06-2.27 and RR, 1.56; 95% CI, 1.06-2.33; P<0.05). However, ICAC was not an independent factor of functional dependency at 1-month and 1-year follow-up in the final multivariate regression model. **Conclusion** ICAC severity is an independent risk factor for ICH events. ICAC severity can help predict short-term and long-term functional dependency in tPA-treated patients.

Pe-020-5

Protocol changes aiming to reduce door-to-needle time in intravenous t-PA therapy and its problems

¹Department of Neurology, Kokura Memorial Hospital, ²Department of Neurosurgery, Kokura Memorial Hospital, ³Professional Graduate School of Information Systems Architecture, Advanced Institute of Industrial Technology, ⁴Department of Cerebrovascular Medicine, National Cerebral and Cardiovascular Center, ⁵Department of Neurosurgery, Fujita Health University, ⁶Department of Neurology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University
○Shoji Matsumoto^{1,6}, Akira Ishii², Hiroshi Koyama³, Nobutake Sadamas², Ryota Ishibashi², Yasutoshi Kai², Makoto Saka², Takuya Okata², Hidehisa Nishi², Kazutaka Sonoda², Wataru Takita², Junpei Kouge², Toru Saiga¹, Takako Torii⁴, Ichiro Nakahara⁵, Izumi Nagata², Jun-ichi Kira⁶

[Objective] The benefits of IV t-PA (intravenous tissue-plasminogen activator) in acute ischemic stroke are highly time-dependent, and several national guidelines have recommended Door-to-Needle time (DTN) time ≤ 60 min for patients with acute stroke. We have changed IV t-PA protocol from arbitrary sequencing to parallel sequencing to reduce DTN since January 2014. The purpose of this study is to clarify the effects and problems of the new IV t-PA protocol. **[Methods]** Patients treated by new protocol have prospectively been enrolled in our stroke database and analyzed its efficacy in median DTN reduction compared with retrospective data in 3 years since January 2011. We also conducted a survey of medical staff, including stroke physicians, medical technologists, and nurses in the hospital about the problems of the new IV t-PA protocol. **[Results]** IV t-PA protocol changes significantly reduced median DTN 82 min in 2011-2013 to 35 min in 2014 and 25 min 2015 and improved percent of patients treated ≤ 60 min from hospital arrival 14% in 2011-2013 to 86% in 2014 and 95% in 2015. With introduction the new IV t-PA protocol, the some problems occurred such as inconvenience of the communication by phone, occurrence of the careless mistake, the increased burden of staff. **[Conclusions]** IV t-PA protocol change significantly reduced DTN, and improved percent of patients treated ≤ 60 min from hospital arrival. However, the new problems occurred.

Pe-021-1

Meta-Analysis on BoNT-A for Limb Spasticity following Acute Stroke and Acquired Severe Brain Injury

Institute for Neurosciences - Section of Neurology, St. Luke's Medical Center, Quezon City
○Fran Efendy¹, Raymond L. Rosales¹, Arlene R. Ng

Objective: The objective of the study is to determine the efficacy of botulinum toxin A (BoNT-A) as early intervention for upper and lower limb spasticity following acute stroke and acquired severe brain injury. **Methods:** We searched for articles evaluating the efficacy of any BoNT-A administered within the first 3 months following stroke and acquired severe brain injury. Focused was made on improvement of hypertonicity, disability, function, and pain. Meta-analysis was done using Review Manager Software package. The pooled standardized mean difference (SMD) and 95% confidence intervals (95% CI) were calculated. **Results:** A total of 5 articles and 269 patients were included in this study. Our meta-analysis has demonstrated that BoNT-A which administered within 3 months after stroke or acquired severe brain injury will reduce the hypertonicity on most affected joint movers 4-12 weeks after injection (SMD = -0.87, 95% CI [-1.42, -0.32]). Whereas improvement in disability was noted in the experimental group, active function did not. BoNT-A also shows a significant result in pain reduction (SMD = -0.39, 95% CI [-0.68, -0.09]). The occurrence of adverse events did not significantly differ between both groups. **Conclusion:** Results from the five randomized controlled trials emphasized not only the benefit of BoNT-A as an agent for early spasticity after acute stroke and acquired severe brain injury, but also the timing of its application within 3 months after the ictus. Accompanied by individualized neuro-rehabilitation therapy, both may contribute to early improvement of spasticity and prevent further disability.

Pe-021-2

Trunk Restraint for Improvement of Arm Motor Function on Post-Stroke Patients: A Systematic Review

St. Luke's Medical Center

○Johanna Melissa P. Destrizza, Alejandro Diaz

Constraint-induced movement therapy (CIMT) is a form of physical therapy that improves upper limb function in stroke and other CNS damage by increasing the use of affected upper limb. However, it focuses on movement outcome rather than quality resulting from repetition of difficult tasks. Kinematic analyses performed in a previous study suggested that CIMT may increase patients' reliance on compensatory movement of the trunk, which is considered to be maladaptive and an impairment to potential recovery. Previous studies in hemiparetic patients have described excessive trunk or shoulder girdle movement in pointing and in reach-to-grasp movements for targets placed close to the body. Because increased compensation may potentially limit recovery, it is essential to describe training paradigms that both improve motor function while reducing compensations. The findings in previous studies indicated that the combined therapy with trunk restraint could translate gains in motor control into functional performance by quantitative and qualitative measures. The use of CIMT-TR and CIMT has shown benefits in general hand function in people with stroke. Trunk restraint allowed patients with hemiparetic stroke to make use of arm joint ranges that are present but not normally recruited during unrestrained arm-reaching tasks. The application of trunk restraint decreases the patients' reliance on compensatory movement strategies and helps in restoring normal motor function and daily function.

Pe-021-3

Effect of rTMS on dizziness in patients with chronic lateral medullary infarction

¹Department of Neurology, Yokohama Brain and Spine Center, ²Department of Neuroendovascular Therapy, Yokohama Brain and Spine Center, ³Department of Neurology, Yokohama City University, ⁴Division of Clinical Laboratory, Yokohama Brain and Spine Center
○Ken Johkura¹, Yosuke Kudo¹, Kosuke Watanabe¹, Yu Amano¹, Hideyuki Kikyo¹, Ryoko Imazeki¹, Masahiro Yamamoto¹, Kazumitsu Amari², Fumiaki Tanaka³, Koji Takahashi⁴, Osamu Tanaka⁴

BACKGROUND: Lateral medullary infarction (LMI) patients often complain of dizziness. Because ipsilateral nystagmus is usually seen in such patients, cerebellar disinhibition of vestibulo-ocular reflex (VOR) seems to be a cause of the dizziness. **PURPOSE:** To treat dizziness after LMI. **METHODS:** We underwent repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on the cerebellum in 5 patients with dizziness after LMI. Dizziness symptom (Dizziness Handicap Inventory), nystagmus (video-oculography), VOR gain (0.6Hz, 60°, 30sec, sinusoidal stimulation), and regional cerebral blood flow (SPECT) were evaluated before and after rTMS. **RESULTS:** In 4 of the 5 patients, pathological ipsilateral nystagmus had disappeared after rTMS. DHI scores, together with absolute VOR gains were lowered in these patients. These effects of rTMS had lasted for more than a couple of months. Blood flow ratios of vermis/brainstem were increased after rTMS in these patients. **CONCLUSION:** Cerebellar rTMS may be an effective treatment method for dizziness after LMI. Cerebellar re-inhibition of pathologically accelerated VOR may be an underlying mechanism.

Pe-021-4

Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Post-Stroke Dysphagia: A Meta-Analysis

¹University of the Philippines, ²Philippine General Hospital
○Nicole A. Bernardo-aliling^{1,2}, Adovich A. Rivera¹, Paul Matthew D. Pasco^{1,2}

Background: Dysphagia is a common complication following cerebrovascular disease, causing significant disability due to increased risk of malnutrition and pneumonia. Repetitive transcranial magnetic stimulation or rTMS is a viable non-invasive therapeutic agent that has been seen in RCTs to have possible benefits in swallowing rehabilitation. **Objective:** To evaluate the superiority of real rTMS versus sham rTMS in treating post-stroke dysphagia. **Methodology:** PubMed, Ovid, ClinicalKey, Herdin and Google Scholar databases were searched for RCTs that used rTMS to treat post-stroke dysphagia. The Jadad scale was used to assess the quality of the included studies. The weighted mean difference or WMD between baseline and post-treatment mean for Penetration Aspiration Scores or PAS measured in the experimental and control groups were extracted for subsequent metaanalyses. **Results:** 7 studies were identified, 3 of which used the PAS and were analyzed. There was a significant WMD in PAS score using liquid bolus two weeks after treatment in two good quality studies, -1.14, without significant heterogeneity, as well as a significant decrease of PAS between real and sham/wrong site rTMS after four weeks, -1.83, also without significant heterogeneity. **Conclusion:** Treatment of post-stroke dysphagia with rTMS translated to improved scores on one functional outcome rating for aspiration on subgroup analyses in studies using liquid bolus after two weeks, and between real and sham treatment after four weeks.

Pe-021-5

Withdrawn

Pe-022-1

Albuminuria and cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis

¹Division of Neurology, Department of Internal Medicine, Far-Eastern Memorial Hospital, ²Institute of Epidemiology and Preventive Medicine, School of Public Health National Taiwan University
○Chih-hao Chen^{1,2}

Purpose: Albuminuria represents an early marker of chronic kidney disease, which in turn is recognized recently as a possible risk factor of cognitive impairment and dementia. However, the exact relationship between albuminuria and cognitive impairment has not been examined systematically. **Method:** We performed systematic literature research of electronic databases (PubMed and Embase) from inception to June 2015, and conducted meta-analysis of relevant cross-sectional and longitudinal cohort studies that assessed the association between albuminuria and cognitive impairment. **Results:** A total of 9 cross-sectional and longitudinal studies, including 64,155 subjects were identified. Most studies suggest an association between albuminuria and cognitive impairment. Meta-analysis indicated that individuals with at least micro-albuminuria (urine albumin-creatinine ratio > 30 mg/g) had a 30% increased odds of cognitive impairment (OR 1.30, 95% CI 1.22 - 1.39; p < 0.001) than those with normo-albuminuria. Further sensitivity analyses yielded similar and robust results. **Conclusion:** Our meta-analysis confirmed that albuminuria was an independent risk factor for cognitive impairment. This also highlights the importance of preventive strategy to early identify individuals at risk and therapeutic methods to reduce albuminuria.

Pe-022-2

Serum albumin-amyloid beta complex can distinguish MCI from AD

Department of Neurology, Osaka City University Graduate School of Medicine
○Yoshihiro Yamakawa, Keiichi Yamamoto, Yoshiaki Itoh

[Aim] The aim of this study is to analyze from various directions whether serum albumin-amyloid beta (A β) complex of Alzheimer's disease (AD) is significantly different from serum albumin-A β complex of mild cognitive impairment (MCI) or not. **[Methods]** With blood and cerebrospinal fluid (CSF) samples obtained from 22 MCI patients and 26 AD patients, their serum levels of albumin and albumin-A β complex, plasma and CSF levels of A β 40 and A β 42 were measured. Their phenotypes of apolipoprotein E (ApoE) were also genetically examined. A cross-sectional investigation was conducted as to behaviors of those parameters between the two groups of MCI and AD. **[Results]** Serum albumin-A β complex was significantly lower in AD than in MCI (P < 0.001) in the unpaired t-test. Serum albumin-A β complex showed significant contribution to the progression from MCI to AD (odds ratio (OR), 1.44; 95% confidence interval (CI), 1.16-1.79; P = 0.001) in the univariate logistic analysis and similar results were obtained in the multivariate logistic models. Sensitivity and specificity of serum albumin-A β complex to distinguish AD from MCI were 77.3% and 100.0%, respectively. **[Conclusion]** Serum albumin-A β complex is significantly lower in AD than in MCI.

Pe-022-3

Analysis of toxic Abeta conformer in human CSF

University of Tsukuba, Faculty of Medicine (Neurology)
 ○Yasushi Tomidokoro, Takuya Koide, Kazuhiro Ishii,
 Akira Tamaoka

Objective $A\beta$ molecules harbor turn structure at Gly25-Ser26 or Glu22-Asp23. $A\beta$ with turn structure at Glu22-Asp23 is reported to be more toxic and specifically labeled with monoclonal 11A1 [Murakami et al., 2010]. Last year, we reported that toxic $A\beta$ conformer is present in both Alzheimer disease (AD) and aged non-demented brains where $A\beta$ is not accumulated, and that toxic $A\beta$ conformer is also found in cerebrospinal fluids (CSF) obtained from AD and non-demented cases. To find out the meaning of the formation of toxic $A\beta$ conformer in the process of development of AD, toxic $A\beta$ conformer was analyzed in CSF obtained from young and old non-AD subjects as well as AD. **Methods** CSF obtained from non-AD control subjects (n=10, ages of 20s-60s) and AD were analyzed by a combination of immunoprecipitation (IP) and Western blot analyses. Monoclonal 4G8 was used as control. The ratio of $A\beta$ which was IP-ed by 11A1 or 4G8 was calculated ($A\beta_{11A1/4G8}$). In some cases, dilution of CSF in phosphate buffered saline was changed to find out if the dilution affects the $A\beta_{11A1/4G8}$ ratio. **Results** Preliminary results revealed mainly monomeric form of toxic $A\beta$ conformer in all the CSF samples analyzed, suggesting positive correlation between $A\beta_{11A1/4G8}$ ratio and dilution of samples in PBS during IP. **Conclusions** Toxic $A\beta$ conformer is suggested to be present even in CSF obtained from non-demented young individuals. $A\beta_{11A1/4G8}$ ratio may vary depending on the dilution of CSF suggesting dynamic equilibrium between monomeric forms of toxic and non-toxic $A\beta$ conformers.

Pe-022-4

Plasma amyloid beta levels are correlated with cognitive and motor functions

¹Department of Neurology Hirosaki University Hospital, ²Department of Social Medicine Hirosaki University Graduate School of Medicine
 ○Takumi Nakamura¹, Takeshi Kwarabayashi¹, Yasuhiro Wakasaya¹, Naoko Nakahata¹, Mikio Shoji¹, Ippei Takahashi², Shigeyuki Nakaji²

[OBJECTIVE] To investigate the validity of measurement of plasma $A\beta$ levels for predicting the onset of cognitive impairment and dementia and clarifying factors related to plasma $A\beta$ levels. **[METHODS]** Plasma A β 40, A β 42 levels are measured by ELISA in 1,138 participants in the Iwaki Health Promotion Project. The median age of this population was 54 years (19~90), and the male-to-female ratio was 38:62. Basic profiles of health of 600 items include ability of exercise, MMSE score, WMS-R, blood chemistry, whole genome analysis including the ϵ 4 genotype of apolipoprotein E (ApoE). We analyzed the correlation for each values. **[RESULTS]** Plasma levels of A β 40, A β 42, and A β 40/42 ratio (A β ratio) were increased with ageing. In non-ApoE ϵ 4 allele carriers, levels of A β 40, A β 42, and A β ratio were all increased with ageing. In heterozygous ApoE ϵ 4 carriers, A β 40 and A β ratio were increased with age, however, A β 42 was not correlated. In homozygous ApoE ϵ 4 carriers, levels of A β 40 and A β ratio were not correlated with age, and A β 42 levels were decreased with ageing. MMSE scores were gradually decreased from 60's and these decrease of cognitive levels are significantly correlated with decline of motor skills. **[CONCLUSIONS]** These findings suggested that plasma A β levels are strictly regulated with aging and ApoE ϵ 4 dose. Scores of MMSE are also associated with plasma A β levels. Cognitive functions are closely correlated and motor functions. Thus, plasma levels of A β are useful predictor of declining of cognitive and motor functions.

Pe-022-5

withdrawn

Pe-022-6

withdrawn

Pe-022-7

MicroRNA-Seq Data Analysis Identifies Blood Biomarkers for Alzheimer's Disease

¹Department of Bioinformatics, Meiji Pharmaceutical University, ²Medical Genome Center, National Center for Geriatrics and Gerontology
 ○Jun-ichi Satoh¹, Yoshihiro Kino¹, Shumpei Niida²

[Objective] MicroRNAs (miRNAs) mediate posttranscriptional repression of numerous target genes. Recent studies indicate that aberrant regulation of miRNA expression is involved in Alzheimer's disease (AD) pathogenesis and circulating miRNAs serve as potential biomarkers for AD. However, data analysis of numerous AD-specific miRNAs derived from small RNA-sequencing (RNA-Seq) is often laborious. **[Methods]** To identify circulating miRNA biomarkers for AD, we reanalyzed a publicly available small RNA-Seq dataset SRP022043, composed of blood samples derived from 48 AD patients and 22 normal control (NC) subjects, by a simple web-based miRNA data analysis pipeline that combines omiRas and DIANA miRPath. **[Results]** By using omiRas, we identified 27 miRNAs expressed differentially between both groups, including upregulation in AD of miR-26b-3p, miR-28-3p, miR-30c-5p, miR-30d-5p, miR-148b-5p, miR-151a-3p, miR-186-5p, miR-425-5p, miR-550a-5p, miR-1468, miR-4781-3p, miR-5001-3p, and miR-6513-3p, and downregulation in AD of let-7a-5p, let-7e-5p, let-7f-5p, let-7g-5p, miR-15a-5p, miR-17-3p, miR-29b-3p, miR-98-5p, miR-144-5p, miR-148a-3p, miR-502-3p, miR-660-5p, miR-1294, and miR-3200-3p. DIANA miRPath indicated that miRNA-regulated pathways potentially downregulated in AD are linked with neuronal synaptic functions, while those upregulated in AD are implicated in cell survival and cellular communication. **[Conclusions]** The simple web-based miRNA data analysis pipeline helps us to effortlessly identify candidates for miRNA biomarkers and pathways of AD from the complex small RNA-Seq data.

Pe-023-1

Microglial exosomes facilitate tau propagation to neurons in vivo

¹Boston University, School of Medicine, Pharmacology, Molecular Neurotherapeutics, ²Yasuda Clinic Neurology Department
 ○Asai Hirohide^{1,2}

Background: Accumulation of pathological tau protein first appears in the entorhinal cortex (EC) in Alzheimer's disease (AD) patients' brains at the presymptomatic stage and then progresses in a hierarchical pattern, distributing to hippocampus and neocortex. The aim of this study is to know the role of microglial exosome for tau propagation. Method: Tissue-cultured murine microglia were incubated with recombinant human tau. After the LPS stimulation, cells were treated with ATP. The media were collected as conditioned media (CM). The exosome fraction was prepared from CM by ultracentrifuge. (100,000 × g for 90 minutes) To fluorescence-label exosomes, CM was incubated with DiI. DiI-labeled EF containing hTau was stereotactically injected into the Outer Molecular Layer (OML) of hippocampus (HP) of 4-months-old mice (n=3). Animals were sacrificed 3 weeks after the injection. Results: hTau were detected in the dentate gyrus of hippocampus of the mice, which is injected with tau-containing exosomes in OML. Conclusions: This is the first study to demonstrate the significant role of microglial exosomes in the propagation of tau in vivo.

Pe-023-2

Tau protein propagation detection by Luciferase-based protein complementation assay

¹Department of Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine, ²Department of Human Health Sciences, Kyoto University Graduate School of Medicine, ³Department of Neurology, Ishiki Hospital
 ○Naoto Jingami^{1,2}, Akira Kuzuya¹, Kengo Uemura^{1,3}, Megumi Asada^{1,2}, Ryosuke Takahashi¹, Ayae Kinoshita²

[Objective] Various neurodegenerative diseases are associated with the accumulation of misfolded proteins. These diseases exhibit features of propagating pathologies. Tau aggregation is a pathological hallmark of Alzheimer's disease (AD). Recently, truncated c-terminal fragment (CTF) of tau protein have been reported to be easily aggregates and secreted extracellularly, enhancing the tau/CTF propagation. The aim of the present study is to identify a key molecule that promotes tau/CTF propagation. One of a concern is the Apolipoprotein E (APOE) effect on tau aggregation. APOE4 genotype is a risk of developing AD, while APOE2 is considered to be less risk. We are to demonstrate trans-cellular tau propagation and its mechanism by Luciferase-based protein complementation assay. [Methods/Results] CTFluc1 and CTFluc2 constructs were generated by subcloning human MAPT-CTF into pcDNA3.1+ vectors containing N and C terminal half of humanized Gaussia Luciferase, respectively. CTFluc1 and CTFluc2 were individually transfected into SH-SY5Y cells followed by the cultures mixing. By luciferase activation, Tau/CTF propagation was visually confirmable. Sprinkle the subtypes of APOE fibrils in combination with amyloid β protein to the above described cell lines demonstrated the effect on tau/CTF aggregation by APOE genotype difference. [Conclusions] The establishment of quantitative assay of cell-cell transfer of tau/CTF described above is useful for drug screening and finding new therapeutic strategies.

Pe-023-3

Hypersialylation is a common pathological feature in Alzheimer's disease and other tauopathies

¹Department of Neurology, Gunma University Graduate School of Medicine, ²Gunma University Graduate School of Health Sciences, ³Geriatrics Research Institute and Hospital, ⁴Department of Human Pathology, Gunma University Graduate School of Medicine
 ○Shun Nagamine¹, Tsuneo Yamazaki², Kouki Makioka¹, Yukio Fujita¹, Masaki Ikeda¹, Masamitsu Takatama³, Koichi Okamoto³, Hideaki Yokoo⁴, Yoshio Ikeda¹

[Objective] Glycosylation is one of the major post-translational modifications of proteins. This study investigated the status of sialylation of the pathological hallmarks of various neurodegenerative disorders. [Methods] We immunohistochemically examined the autopsied brain and spinal cord tissues [four Alzheimer's disease (AD), three Parkinson's disease (PD), five multiple system atrophy (MSA), six amyotrophic lateral sclerosis (ALS), one progressive supranuclear palsy (PSP), one frontotemporal lobar degeneration with Pick bodies (PickD), and six control cases] and biopsied skin tissues of one neuronal intranuclear inclusion disease (NIID) case. [Results] Three phosphorylated tau-containing structures in AD, such as neurofibrillary tangles (NFTs), granulovacuolar degenerations, and dystrophic neurites of senile plaques (SPs) were clearly visualized by an anti-sialic acid (SA) antibody. However, the amyloid core of SPs was not sialylated. Globose-type NFTs in PSP and Pick bodies and ballooned neurons in PickD were also hypersialylated. The hallmarks of other neurodegenerative disorders, such as Lewy bodies in PD, glial cytoplasmic inclusions in MSA, Bunina bodies, skein-like inclusions, and round inclusions in ALS, intranuclear inclusions in NIID, and physiological bodies or granules were not stained with the anti-SA antibody. [Conclusions] These results show that the pathological hallmarks of various tauopathies were commonly hypersialylated. Immunostaining for sialylation by the anti-SA antibody represents a useful tool to screen these structures in a diagnostic setting.

Pe-023-4

Exploring links among tau lesions, neuroinflammation and neuron loss in a mouse model by PET and MRI

¹National Institute of Radiological Science, ²Department of Neurology, Graduate School of Medicine
 ○Ai Ishikawa^{1,2}, Naruhiko Sahara¹, Masaki Tokunaga¹, Takeharu Minamihisamatsu¹, Izumi Matsumoto¹, Uchida Shoko¹, Ono Maiko¹, Hiroyuki Takuwa¹, Hitoshi Shimada¹, Shigeki Hirano^{1,2}, Hitoshi Shinotoh¹, Satoshi Kuwabara², Tetsuya Suhara¹, Makoto Higuchi¹

Objective: Despite growing interests in tau deposits as targets of imaging and therapies in dementias, little is known as to roles of PET-detectable tau in neurodegenerative processes. We aimed to apply PET and MRI to a mouse model with controllable transgenic (Tg) tau expression to investigate mechanistic relationships among tau accumulation, neuroinflammation and brain atrophy. **Methods:** rTg4510 Tg mice expressing P301L mutant human tau under a Tet-Off system along with non-Tg controls were longitudinally examined with MRI and PET from 2 to 10 mo of age. PET probes, [¹¹C]PBB3 and [¹¹C]Ac-5216 were used for visualizing tau lesions and translocator protein (TSPO), an inflammation marker, respectively. In the second cohort, mice were orally treated with doxycycline (DOXY) from 4.5 mo of age to suppress Tg tau expressions, and underwent scans at 6.5 and 8.5 mo of age. **Results:** PET and MRI revealed progressive increases of PBB3(+) tau and TSPO and volume reduction in the forebrain, and these changes tightly correlated with each other. However, PBB3-PET signals plateaued at 6 mo. DOXY treatment markedly repressed TSPO and atrophy of Tg forebrains, while PBB3(+) tau was nearly unaltered. **Conclusion:** Associations of Tg tau with neuroinflammation and neuron death were mechanistically demonstrated by comparing time courses with and without Tg tau expressions. Notably, current data indicate that DOXY treatment may suppress tau-induced inflammation and elimination of tau-bearing neurons by inflammatory glia, and this possibility is being examined by postmortem analyses of scanned mice.

Pe-023-5

Angiotensin II Vaccine Attenuates White Matter Damage after Chronic Cerebral Hypoperfusion in Rats

¹Department of Advanced Clinical Science and Therapeutics, The University of Tokyo, Graduate School of Medicine, ²Division of Vascular Medicine and Epigenetics, Department of Child Development, Osaka University, ³Department of Clinical Gene Therapy, Osaka University, ⁴Department of Cardiovascular Medicine, Tokyo Medical and Dental University
 ○Kouji Wakayama¹, Munehisa Shimamura², Suzuki Jun-ichi¹, Mitsuaki Isobe⁴, Hironori Nakagami², Ryuichi Morishita³

[Objective] To investigate whether pre-exposure of angiotensin II (Ang II) vaccine ameliorates chronic cerebral hypoperfusion-induced white matter lesion and cognitive impairment in rats. [Methods] Ang II peptide vaccine (10 μ g/200 μ l; n=20) or saline (200 μ l; n=17) was subcutaneously injected to Wistar rats (male, 6 week-old) at 6, 8 and 10 weeks old. Prior to bilateral carotid artery occlusion (2VO) surgery (n=24) or sham (S) surgery (n=9) at 12 weeks old, systemic blood pressure was recorded. Novel object recognition (NOR) test was evaluated after 4 weeks of 2VO surgery. The serum Ang II antibody titer was quantified using ELISA. Immunohistochemistry for Iba1, GFAP and GST π were performed to evaluate the white matter pathology in the corpus callosum of rats. [Results] Anti-Ang II specific antibody was produced only in Ang II vaccine immunized (V) rats. No significant difference was observed in the systemic blood pressure between V and saline treated control (C) rats even after 2VO surgery. Histological analysis showed that significant increase of Iba1 and GFAP positive cells and significant decrease of GST π positive cells in corpus callosum were observed not in V rats but in C rats. Assessment of NOR test exhibited that vaccination prevented the decrease in discrimination index without significant change in exploration time at 4 weeks after 2VO. [Conclusions] Ang II peptide vaccine ameliorated not only the white matter damages but also cognitive impairment in 2VO rats. Therapeutic vaccination targeting Ang II may provide a new approach to treat vascular dementia.

Pe-023-6

Cilostazol targets oligodendrocytes to protect the white matter from chronic cerebral ischemia

¹The University of Tokyo Graduate School of Medicine Department of Neurology, ²Department of Neurology, Mie University Graduate School of Medicine
 ○Ryo Ohtomo¹, Taro Bannai¹, Akihiro Shindo², Hidekazu Tomimoto², Shoji Tsuji¹, Atsushi Iwata¹

[Objective] To investigate the effect of Cilostazol towards white matter demyelination during chronic cerebral ischemia based on the gene expression profiles. **[Methods]** Oral administration of Cilostazol (100mg/kg/day) or placebo to C57BL/6 mice (n=12 each) was initiated at one week after the operation of bilateral common carotid artery stenosis (BCAS). Demyelination was histologically evaluated at 2, 6, and 10 weeks. DNA microarray analysis was conducted to evaluate the gene expression profiles in the corpus callosum of the BCAS mice (2 and 6 weeks, n=3). For qPCR-validated genes that showed more than 2-fold upregulation, localization of the gene products was confirmed by immunohistochemistry. **[Results]** Alleviation of myelin loss was observed in Cilostazol group and showed significant difference compared with that in the placebo group after 10 weeks of administration (p<0.02). Gene ontology analysis of the 17 upregulated (FDR<0.01) genes showed that majority of the genes (10/17) were related to cell development processes. The gene products of the 5 validated genes related to cell development (also involved in cAMP-dependent transcriptional activation pathways) were exclusively localized at oligodendrocytes. **[Conclusions]** Long-term administration of Cilostazol is effective for myelin protection as previously reported. The upregulation of the genes involved in cell development processes suggests the roles of these genes in amelioration of myelin loss. The finding that these genes are involved in cAMP pathway raise the possibility that oligodendrocytes are the target of Cilostazol.

Pe-024-1

Fasting activates macroautophagy in neurons of AD mice but is insufficient to degrade amyloid-beta

¹Department of Neuropathology, Medical Research Institute, Tokyo Medical and Dental University, ²Center for Brain Integration Research, Tokyo Medical and Dental University
 ○Xigui Chen¹, Kanoh Kondo¹, Kazumi Motoki¹, Hidenori Homma¹, Hitoshi Okazawa^{1,2}

Autophagy, especially macro-autophagy mediated by autophagosome, has been implicated in various neurodegenerative diseases including Alzheimer's disease (AD). We developed a new technique to observe autophagosome in mice brain by two-photon microscopy. The live imaging of EGFP-LC3 revealed that basal level of macroautophagy in neuron were higher in AD model mice than that in control mice. Time-lapse imaging revealed that fasting increased the number, size and signal intensity of autophagosome in both AD and control mice, but the parameters increased more rapidly in AD mice than in control mice. To investigate if enhanced macroautophagy really effectively digests A β in neurons of AD mice, we injected labeled A β into mice cortex, and observed metabolism of A β up-taken into neuron by endocytosis. Intracellular labeled A β was higher and more promptly increased in neurons of AD mice while it remained undigested. These results suggested that the increased macroautophagy was functionally insufficient in AD mice. Ordinary immunohistochemistry also revealed that fasting increased intracellular accumulation of endogenous A β and triggered necrotic cell death, but did not decrease extracellular A β accumulation. These results revealed new aspects of neuronal autophagy in normal/AD states and indicated usefulness of our method for evaluating autophagy functions in vivo.

Pe-024-2

Effects of peripheral insulin metabolism on toxic turn amyloid-beta in 3xTg-AD mice

¹Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, ²Department of Geriatric Medicine and Neurology, Ehime University Graduate School of Medicine, ³Division of Food Science and Biotechnology, Graduate School of Agriculture, Kyoto University, ⁴Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Medicine, Kurume University School of Medicine
 ○Tomohiro Imamura^{1,4}, Yasumasa Ohyagi², Yuki Yanagihara¹, Kyoko Iinuma¹, Kazuma Murakami³, Kazuhiro Irie³, Kentaro Yamada⁴, Jun-ichi Kira¹

[Objective] Diabetes mellitus (DM) is linked to the mechanism of Alzheimer's disease (AD). In the last 56th meeting, we reported that accumulation of amyloid beta-protein (Aβeta) 42 with a toxic turn form might be associated with memory impairment and peripheral insulin resistance. Furthermore, we investigate such association in 3xTg-AD mice with type-1 DM (T1DM) and type-2 DM (T2DM). [Methods] To induce T1DM, 8-month-old 3xTg-AD mice (APPswe, PS1M146V, TAUP301L) were treated with streptozotocin (STZ) (n=8). To induce T2DM, 8-month-old 3xTg-AD mice were fed with high fructose diet (HFuD) for 3 months (n=5). Insulin resistance was assessed by intraperitoneal insulin tolerance tests (ITTs). Memory function was assessed by Morris water maze (MWM) before and after the treatments. Levels of toxic turn Aβeta 42 were then measured by a dot blotting assay system using a toxic turn-specific antibody (11A1). [Results] Memory function was worsened in 4 of 8 mice treated with STZ. Fasting plasma glucose in worsened 4 mice was more elevated than in the other mice. While, only 1 of 5 mice fed with HFuD demonstrated accelerated memory impairment. Also, ITTs revealed a remarkable increase in insulin resistance in a mouse, in which level of toxic turn Aβeta 42 was apparently higher than in the other 4 mice. [Conclusion] Although the number of mice is small, it is indicated that decreased insulin secretion and increased insulin resistance in peripheral tissues might be related to increases in toxic turn Aβeta 42 levels in 3xTg-AD mouse brain. We are further analyzing more number of mice.

Pe-024-3

Time series analysis of mitochondrial oxidative stress and Abeta accumulation in APdE9 mice

¹Department of Neurology, School of Medicine, Sapporo Medical University, ²Center for Medical Education, Sapporo Medical University
 ○Tatsuo Manabe¹, Hiromi Suzuki¹, Mai Fujikura¹, Naotoshi Iwahara¹, Matsushita Takashi¹, Akihiro Matsumura¹, Syuuichirou Suzuki¹, Shin Hisahara¹, Jun Kawamata¹, Hirotada Fujii², Shun Shimohama¹

[Objective] Oxidative stress (OS) had a relationship with the cause of Alzheimer's disease (AD), and promoted neurodegeneration in AD. Previous reports showed that Aβ first accumulated in mitochondria, then cytotoxicity of Aβ produced OS and induced neurodegeneration. We studied mitochondrial OS and Aβ 42 accumulation in AD model animals. [Methods] We used the brains of APPswe/PS1dE9 (APdE9) mice. We homogenized the whole brain, and prepared the mitochondrial fraction. Then Electron flow in mitochondrial electron transport system was evaluated by using the electron paramagnetic resonance (EPR) /spin probe technique. Additionally we measured superoxide dismutase (SOD) activity to evaluate OS. The reduction rate constant in nitroxide spin probe measured by EPR correlated with mitochondrial function. In addition, to observe time courses of Aβ accumulation, the quantity of Aβ 42 was also measured in the mitochondrial and nuclear fraction. [Results] SOD activity decreased with age, and the reduction rate constant in EPR had tendency to decrease in a time dependent manner. Additionally, the quantity of Aβ in mitochondria also increased in a time dependent manner, before the increase of the Aβ burden in nuclear fraction. [Conclusions] We concluded that EPR can evaluated electro flow in mitochondrial electron transport system in the brains of APdE9 mice, and SOD activity decreased with age. Additionally our results suggested that early Aβ accumulation in the mitochondria prior to that of nuclei resulted in mitochondrial dysfunction and promotion of amyloid pathogenesis of AD.

Pe-024-4

Expression of microglial SOCS3 in Alzheimer's disease model mice

Department of Neurology, School of Medicine, Sapporo Medical University
 ○Naotoshi Iwahara, Mai Fujikura, Tatsuo Manabe, Hiromi Suzuki, Takashi Matsushita, Akihiro Matsumura, Syuuichirou Suzuki, Shin Hisahara, Jun Kawamata, Shun Shimohama

[Objective] The neuropathology of Alzheimer's disease (AD) is characterized by extracellular senile plaques consisting of amyloid β (Aβ) peptides. Inflammatory responses to Aβ increase expression of cytokines and production of reactive oxygen species (ROS) along with activation of microglia. Suppressor of cytokine signaling (SOCS) family is the key regulator of JAK/STAT pathways, and SOCS3 was reported to regulate inflammatory processes. Recently, Waller D.G. et al. reported that SOCS3 expression was increased in brain of AD patients. In this study, we focused on SOCS3 in microglia and investigates its expression and function. [Methods] 3-18 month-old APPswe/PS1dE9 transgenic (APdE9) mice and wild littermates were used in this study. Microglia were isolated from one brain hemisphere of APdE9 mice and wild mice by MACS System (Miltenyi Biotec), then RT-PCR was performed (n=4 per group at each time point). The other hemisphere was fixed by 4% paraformaldehyde, and used for immunofluorescence. [Results] SOCS3 mRNA expression level of APdE9 mice microglia at 12 months of age tended to be higher than those of wild mice. In the brain section, SOCS3 positive microglia accumulated around Aβ plaques. However, the SOCS3 mRNA and protein levels decreased at 18 months of age. [Conclusions] These findings indicate that Aβ induces expression of SOCS3, an anti-inflammatory factor in early stage, later the inflammatory process in AD might be accelerated along with decreasing of SOCS3 expression.

Pe-024-5

Chronological changes of the marker of microglial activation in Alzheimer's disease model mice

Department of Neurology, School of Medicine, Sapporo Medical University
 ○Akihiro Matsumura, Hiromi Suzuki, Mai Fujikura, Naotoshi Iwahara, Tatsuo Manabe, Takashi Matsushita, Syuuichirou Suzuki, Shin Hisahara, Jun Kawamata, Shun Shimohama

[Objective] In autopsied brains from Alzheimer's disease (AD), activated microglia has been closely associated with amyloid-β (Aβ) deposits. Activated microglia are suggested to have mainly two phenotypes, i.e., a classical activation state (M1) and an alternative activation state (M2). We previously reported that the microglial activation in the late stage in AD model mice was associated with CD68 upregulation. CD68 has been regarded as M1 marker. However, there are few reports evaluating the microglial phenotypes in AD model animals. The present study aimed to collect fundamental data for the development of a new therapeutic strategy by evaluating the temporal changes of microglial activation mainly about M2 in AD model mice. [Materials and Methods] We used the brain sections of APPswe/PS1dE9 (APdE9) mice obtained at 3, 6, 9, 12, 18 months of age (n=5 per group at each time point). The sections were triple stained with ionized calcium binding adaptor molecule 1 (Iba1), Ym1 or Arg1 as the M2 markers and FSB as the marker of Aβ. We measured Ym1- or Arg1-positive area in microglia using Image J software. The differences between groups were analyzed by ANOVA. [Results] We could detect the distinct chronological change of the expression of the M2 markers such as Ym1 and Arg1 in microglia as the size of Ym1- or Arg1-positive area in Iba1-positive cells in APdE9 mice. [Discussion] In AD model animals, the expression of the M2 markers in microglia changes in response to AD-like pathology. These novel findings are important for the development of a new therapeutic strategy for AD.

Pe-024-6

Analysis of Cholinesterases and Microglia in an Alzheimer's Disease Transgenic Mouse Model

Department of Neurology, Sapporo Medical University School of Medicine
 ○Takashi Matsushita, Hiromi Suzuki, Mai Fujikura, Tatsuo Manabe, Naotoshi Iwahara, Akihiro Matsumura, Syuuichirou Suzuki, Shin Hisahara, Jun Kawamata, Shun Shimohama

(Objective) Alzheimer's disease (AD) is a progressive neurodegenerative disease which is characterized with cognitive and behavioral impairments. The accumulation of β-amyloid (Aβ) in the brain is characteristic of AD pathology. Previous studies have shown that Aβ is co-localized with butyrylcholinesterase (BChE) in brain samples from autopsied AD patients and animal models of AD. However little is known about how BChE plays a role in the formation of Aβ. Aβ clearance is controlled by microglial phagocytosis followed by degradation. Our group recently reported that Aβ clearance is mediated by the stimulation of microglial nicotinic acetylcholine receptors. However, the role of microglia in AD pathological process may not be unidirectional. In this study, we characterized the distribution of BChE and Aβ in the brain and its co-localization with activated microglia in a mouse model of AD. (Methods) We prepared two animal groups which consist of B6.Cg-Tg (APPswe/PSEN1dE9) 85Dbo/j transgenic (ADTg) mice (aged 12 months) and age-matched nontransgenic littermates as a control group (n = 5 per group). This ADTg mouse was used to determine if BChE activity is associated with the Aβ plaques in this mouse model of AD using immunohistochemical methods. (Results) Immunohistochemical analysis demonstrated that activated microglia appeared to co-localize with BChE-positive Aβ in the brain of the transgenic AD model mouse. (Conclusion) Our data about microglial activation affected with BChE-positive Aβ may inform treatment options or choices in AD patients.

Pe-024-7

Expression of CD33 and CD14 in APPswe /PS1dE9 mice

Department of Neurology, School of Medicine, Sapporo Medical University
 ○Mai Fujikura, Naotoshi Iwahara, Hiromi Suzuki, Tatsuo Manabe, Takashi Matsushita, Akihiro Matsumura, Syuuichirou Suzuki, Shin Hisahara, Jun Kawamata, Shun Shimohama

[Objective] Recent findings indicated that CD33 inhibited microglial uptake of amyloid β (Aβ) and CD33 gene was a risk factor for late onset Alzheimer's disease (AD). CD14, co-receptor of Toll-like receptor4 (TLR4), assisted Aβ and TLR4 ligation, which caused activation of microglia. CD33 was reported to down-regulate TLR4 mediated signaling through the ligation with CD14. The AD brain showed increased expression of CD33 and CD14 despite the opposite function of these molecules. The aim of this study was to evaluate expression of CD33 and CD14 in AD model mice and to investigate their effects on Aβ pathology. [Methods] For this study, we used the brain sections of APPswe/PS1dE9 (APdE9) mice obtained at 3, 6, 12, 18 months of age (n=3 per group at each time point). We observed immunofluorescence staining for ionized calcium binding adaptor molecule1 (Iba1), CD33 and CD14. Sections were counterstained with 1-Fluoro-2,5-bisbenzene (FSB) for detecting Aβ. CD33 or CD14-positive area in microglia were measured using Image J software. The difference between groups were analyzed by ANOVA. [Results] High levels of CD33 and CD14 were found in the microglia of the cortex, hippocampus and around the senile plaques in 12 months of age, which was consistent with previous reports. We have been performing the rest of the studies mentioned above. [Conclusions] In this study, we demonstrate increased expression of CD33 and CD14 in the APdE9 mouse microglia. Further study is needed to investigate the correlation between their function and Aβ pathology.

Pe-025-1

GLUT1 reductions at the BBB exacerbate Alzheimer disease vasculo-neuronal dysfunction

¹Department of Neurology and Neurological Science, Graduate School, Tokyo Medical and Dental University, ²Center for Neurodegenerative and Vascular Brain Disorders, University of Rochester Medical Center, ³Zilkha Neurogenetic Institute, University of Southern California, ⁴Department of Neurology, Columbia University
 ○Yoichiro Nishida^{1,2}, Ethan Winkler^{2,3}, Abhay Sagare^{2,3}, Darryl De Vivo⁴, Berislav Zlokovic^{2,3}

[Background] Glucose transporter 1 (GLUT1, 55 kDa) is reduced at the blood-brain barrier (BBB) in Alzheimer disease (AD), and this may explain the decreased glucose metabolism and neuronal dysfunction in AD brains. However, the relationship between GLUT1 deficiency and neuronal function is unclear. [Objective] To elucidate whether GLUT1 reduction influences AD pathogenesis. [Methods] GLUT-1 haploinsufficiency (*Slc2a1*^{+/-}) mice were crossed with an AD mouse model (*APP*^{Sw/0}). [Results] Compared to *APP*^{Sw/0} or *Slc2a1*^{+/-} mice, in *Slc2a1*^{+/-}/*APP*^{Sw/0} mice there were reductions in vascular length, resting cerebral blood flow (CBF), and CBF responses to brain activation, resulting in the exacerbation of AD-like phenotypes, including accumulation of A β , impaired neuronal functions and severe cognitive dysfunctions. [Conclusions] Reduced BBB GLUT1 expression worsens AD cerebrovascular degeneration and cognitive function, suggesting that preventing GLUT1 deficiency at the BBB and/or enhancing glucose uptake into the brain might be a potential therapeutic strategy for AD.

Pe-025-2

Withdrawn

Pe-025-3

Withdrawn

Pe-025-4

Exogenous amyloid proteins function as seeds in amyloid β -protein aggregation

¹Department of Neurology, Showa University School of Medicine, ²Department of Neurology and Neurobiology of Aging, Kanazwa Univeristy Graduate School of Medical Science, ³Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of Toyama
 ○Kenjiro Ono^{1,2}, Ryoichi Takahashi², Tokuhei Ikeda², Mineyuki Mizuguchi³, Tsuyoshi Hamaguchi², Masahito Yamada²

[Objective] Amyloid β -protein (A β) aggregation is considered to be a critical step in the neurodegeneration of Alzheimer's disease (AD). In addition to A β , many proteins aggregate into the amyloid state, in which they form elongated fibers with spines comprising stranded β -sheets. However, the cross-seeding effects of other protein aggregates on A β aggregation pathways are not completely clear. [Methods] To investigate the cross-seeding effects of exogenous and human non-CNS amyloidogenic proteins on A β aggregation pathways, we examined whether and how sonicated fibrils of casein, fibroin, sericin, actin, and islet amyloid polypeptide affected A β 40 and A β 42 aggregation pathways using the thioflavin T assay and electron microscopy. [Results] Interestingly, the fibrillar seeds of all amyloidogenic proteins functioned as seeds. The cross-seeding effect of actin was stronger but that of fibroin was weaker than that of other proteins. Furthermore, our nuclear magnetic resonance spectroscopic studies identified the binding sites of A β with the amyloidogenic proteins. [Conclusions] Our results indicate that the amyloidogenic proteins, including those contained in foods and cosmetics, contribute to A β aggregation by binding to A β , suggesting their possible roles in the propagation of A β amyloidosis.

Pe-025-5

A search for novel interacting proteins to modulate synaptic BACE1 activity

¹Dept. Human Health Sci. Grad. Sch. Med. Kyoto Univ. Kyoto, ²Dept. Neuro. Kyoto Univ. Grad. Sch. Med, ³Medical Research Support Center, Grad. Sch. Med. Kyoto
 ○Masakazu Miyamoto^{1,2}, Yasuha Noda¹, Akira Kuzuya², Kengo Uemura², Megumi Asada-Utsugi^{1,2}, Shinji Ito³, Ryousuke Takahashi², Ayae Kinoshita¹

[Purpose] Amyloid β peptides (A β) are considered to play a critical role in the onset and progression of Alzheimer's disease (AD). Interestingly, mounting evidence supports that A β is produced and released locally at synapses in response to synaptic activity. On the other hand, various reports suggest that abnormal activation of BACE1 may play an important role in the disease process as early as at the MCI stage. However, it remains largely unknown whether BACE1 activity affect local A β production at the synapse, or what are its molecular mechanisms and proteins involved in this process. In this study we searched for potential BACE1 interacting proteins that can modulate β secretase activity at the synapse. [Methods] Ca²⁺-dependent protein-protein interactions occur dynamically in synaptic activation. On the other hand, BACE1 activity is regulated by pH-dependent conformational change of BACE1. Taking advantage of these characteristics, we have performed a mass spectrometry proteomics screen of wild type rat brain synaptoneurosome lysates solubilized in the presence or absence of 2mM Ca²⁺ or at acidic or neutral pH, using anti-BACE1 antibody to pull down BACE1-interacting proteins. [Result, Conclusion] We identified some novel synaptic proteins interacting with BACE1 in a Ca²⁺-dependent manner. Among these, one protein showed endogenous interaction with BACE1 in a Ca²⁺-dependent manner. We analyzed its effects on BACE1 activity using its KO mice and cell culture experiments.

Pe-025-6

Amyloid beta oligomers induce BACE1 augmentation in the neuritic compartment of neurons

¹Department of Neurology, University of Tsukuba, ²National Institute of Neuroscience, NCNP, ³Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science
 ○Naomi Mamada^{1,2}, Wataru Araki², Daisuke Tanokashira², Fuyuki Kametani³, Akira Tamaoka¹

[Objectives] β -Secretase BACE1 is a membrane-bound protease which is essential for amyloid β protein (A β) generation and is implicated in the pathogenesis of AD. We have previously shown that A β oligomers induce BACE1 upregulation not at the transcriptional or translational but the post-translational level, using a neuron culture model system. In this study, we further investigated the post-translational mechanism by which A β oligomers induce BACE1 elevation. [Methods] Rat primary cortical neurons (DIV9) were treated with 2.5 μ M A β 42 oligomers (A β -O) for 2-3 days. Protein expression and intraneuronal distribution of BACE1 and other proteins were examined by Western blotting and immunocytochemistry. [Results] Immunocytochemical analysis revealed that BACE1 and amyloid precursor protein (APP) were localized in neuronal soma and neurites in neurons. A β -O significantly increased BACE1 immunoreactivities in neurites (both axons and dendrites), but not in soma. In contrast, A β -O did not alter APP immunoreactivities. Furthermore, BACE1 protein levels and immunoreactivities were significantly increased in neurons treated with a lysosomotropic agent, chloroquine, compared with control. [Conclusion] These results suggest that A β oligomers induces BACE1 augmentation in neurites via a post-translational mechanism, which may involve impairment of BACE1 trafficking and lysosomal degradation. Thus, a vicious cycle of A β production appears to exist, whereby soluble A β oligomers augment A β production through dysregulation of BACE1.

Pe-026-1

Schizophrenia as a Prodromal Symptom in a Patient Harboring SNCA Duplication

¹Juntendo University, ²Kochi Medical School
 ○Silvio Conedera¹, Aya Ikeda¹, Kenya Nishioka¹, Shogo Takamura²,
 Takashi Matsushima¹, Yuanzhe Li¹, Hiroyo Yoshino²,
 Manabu Funayama¹, Shigeru Morinobu², Nobutaka Hattori¹

Introduction: Multiplication such as duplication or triplication of *a*-synuclein (*SNCA*) gene causes familial Parkinson's disease (PD) manifesting as progressive parkinsonism and cognitive impairment related to widespread expressions of Lewy neurites and Lewy bodies. **Methods:** We present the case of a patient who developed delusions and auditory hallucinations and was clinically diagnosed as schizophrenia according to DSM-IV-TR. Ten years after onset of schizophrenia, the disease progressed to mild akinetic-rigid parkinsonism without cognitive impairment. He had a family history of PD with autosomal dominant heredity. Based on this evidence, we screened pathogenic mutations related to hereditary PD, such as *SNCA*, *LRRK2*, *parkin*, and *PINK1*. *SNCA* multiplication was evaluated using real-time PCR. **Results:** *SNCA* duplication was confirmed in the patient. His parkinsonism followed a favorable course after treatment with a low dose of dopamine agonist. The symptoms of schizophrenia were treated with aripiprazole throughout his life. DaTscan showed decreasing levels of dopamine transporter. No other PD patient in this family showed schizophrenia or psychosis except for the index patient. **Conclusions:** The comorbidity of PD and schizophrenia is very rare among both hereditary and non-hereditary parkinsonism. There are no reports of patients with *SNCA* duplication with schizophrenia manifestations so far. A common pathway may exist between PD and schizophrenia via dopamine dysregulation due to *SNCA* duplication. This case expands the spectrum of clinical features in carriers of *SNCA* duplication.

Pe-026-2

Slower non-motor deterioration in LRRK2 protective variant carriers with Parkinson disease

¹Department of Neurology, National Neuroscience Institute, Singapore General Hospital, Singapore, ²Department of Neurology, The First Affiliated Hospital, Guangxi Medical University, Nanning, China, ³Department of Clinical Research, Singapore General Hospital, Singapore, 169608, Singapore, ⁴Duke-NUS Graduate Medical School, Singapore, 169857, Singapore
 ○Xiao Deng^{1,2}, Bin Xiao^{1,2}, Hui-Hua Li³, Kumar M. Prakash^{1,4}, Yu-Lin Ng¹, Yew-Long Lo^{1,4}, Eng-King Tan^{1,4}

Objectives: To assess the impact of LRRK2 R1398H and N551K variants on the clinical features and its progression in patients with Parkinson disease (PD). **Methods:** In this prospective study, 31 LRRK2 protective variant carriers and 69 non-carriers were assessed and followed up to monitor disease severity, motor conditions, non-motor burden, quality of life, depression and daily living ability using Modified Hoehn and Yahr (H&Y) staging scale, Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) part III, Non-Motor Symptom Scale (NMSS), Parkinson's Disease Questionnaire-39 item version (PDQ-39), Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D), Schwab and England activities of daily living scale (ADL scale). The differences from baseline in LRRK2 protective variant carriers were compared to non-carriers by means of generalized estimating equation (GEE) model. **Results:** LRRK2 R1398H and N551K variants decrease risk of developing young-onset PD ($P=0.0326$). A protective effect of the variants against depression ($P=0.0217$), disturbance in attention and/or memory ($P=0.0347$) and overall non-motor symptoms ($P=0.0379$) was found in the carriers at baseline. The longitudinal evaluation disclosed that R1398H and N551K carriers experienced little deterioration in most of the aspects of non-motor symptoms in the 4-year follow-up. Our study failed to find any effect of the variants on motor symptoms. **Conclusions:** LRRK2 R1398H and N551K variants significantly halt the deterioration of non-motor symptoms and quality of life in PD and may represent a potential new target for PD treatment.

Pe-026-3

J-FIRST: First-in-Japan observational study of Parkinson's disease treatments and non-motor symptoms

¹Department of Neurology, Research Institute for Brain and Blood Vessels-Akita, ²Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine, ³Division of Biostatistics, Tohoku University Graduate School of Medicine, ⁴Department of Neurology, Okayama Kyokuto Hospital, ⁵Department of Neurology, Faculty of Medicine, Fukuoka University, ⁶Department of Neurology and Clinical Pharmacology, Ehime University Graduate School of Medicine, ⁷Brain and Mind Research Center, Nagoya University, ⁸Department of Neurology, Kitano Hospital, The Tazuke Kohkai Medical Research Institute
 ○Tetsuya Maeda¹, Yasushi Shimo², Shih-wei Chiu³, Takuhiro Yamaguchi³, Kenichi Kashiwara⁴, Yoshio Tsuboi⁵, Masahiro Nomoto⁶, Nobutaka Hattori⁷, Hirohisa Watanabe⁸, Hidemoto Saiki⁸

Objective: To clarify the clinical manifestations of nonmotor symptoms (NMS) and identify factors affecting NMS and quality of life (QOL) in Japanese patients with Parkinson's disease (PD). **Methods:** PD patients with ≥ 1 NMS and wearing off under anti-parkinsonian treatment were enrolled in the 52-week observational study. The correlation between NMS and QOL, and the factors that impact them will be assessed, as will the effect of anti-parkinsonian treatment on NMS and QOL. **Results:** Between March 2014 and January 2015, 1021 patients from 35 movement disorder centers in Japan were enrolled. A total of 996 patients were included in the 52-week study; 13 patients withdrew consent and 12 patients were excluded because they had no "off" time. Baseline clinical characteristics were statistically analyzed. The mean age was 68.1 years, 62.7% of patients were female, and the mean disease duration was 10.9 years. Mean MDS-UPDRS part I and PDQ-8 scores were 10.9 and 7.3, respectively. Frequent NMS included: constipation (85.4%), sleep disorders (73.7%), and excessive daytime sleepiness (72.0%); these showed significant associations with age, clinical severity of parkinsonism and anti-parkinsonian medications. Positive correlations were observed between MDS-UPDRS part I and PDQ-8 scores ($p < 0.001$, $r=0.56$). **Conclusions:** This is the first prospective, multicenter, large-scale, observational study investigating the prevalence of NMS and QOL in PD patients in Japan. This baseline study may reveal distinctive patterns of NMS of Japanese PD patients and clarify whether NMS affect patients' QOL.

Pe-026-4

Impact of genetic factors on dementia and psychosis in Parkinson's disease

¹Clinical Research Center, and Department of Neurology, Utano National Hospital, ²Department of Neurology, Toneyama National Hospital, ³Department of Neurology, Minami-Kyoto National Hospital
 ○Tomoko Oeda¹, Atsushi Umemura¹, Yuko Mori¹, Satoshi Tomita¹, Masayuki Kohsaka¹, Kwiyoung Park¹, Kimiko Inoue², Harutoshi Fujimura², Hiroshi Hasegawa³, Hiroshi Sugiyama¹, Hideyuki Sawada¹

< **Objective** > Glucocerebrosidase gene (GBA) heterozygote mutations, one of the most prominent genetic risks of Parkinson's disease (PD), are associated with the development of dementia and psychosis in PD. The relationship between apolipoprotein E (APOE) genotype and these symptoms in PD is not clear, though pathological studies have revealed co-existence of Lewy body and Alzheimer pathologies in various degrees. We investigated the relationship of these genes and dementia or psychosis in PD. < **Methods** > 213 PD patients (age of 66.8 [10.8], mean [SD]) were examined. We performed full sequence of GBA and determined APOE genotype using restriction fragment length polymorphism analysis. Odds ratios (ORs) of GBA mutations and APOE alleles for dementia and psychosis history were calculated using logistic regression analysis (adjusted for sex, age, PD duration, and Hoehn & Yahr stage). < **Results** > We identified GBA mutations in 19 subjects (8.8%). APOE4 and E2 alleles were found in 45 (21.1%) and 24 subjects (11.3%), respectively. Forty-three subjects (21.2%) were diagnosed with dementia and 76 (35.7%) had psychosis history. GBA mutations showed significant impact on dementia (OR 8.7, 95% CI 2.3-33.1, $p=0.002$), in contrast, APOE4 allele did not. Psychosis history was significantly associated with GBA mutations and APOE4 allele (3.5, 1.1-11.7, $p=0.038$ and 2.4, 1.1-5.1, $p=0.028$, respectively). APOE2 allele did not show any significant impact on these symptoms. < **Conclusion** > Not only GBA mutations but also the APOE4 allele was significantly related to the development of psychosis in PD.

Pe-026-5

Cortical thickness and frontal dysfunction in Parkinson's disease

¹Department of Neurology, Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders, ²Department of Biofunctional Imaging, Hamamatsu University School of Medicine, ³Department of Psychiatry, Graduate School of Medicine, Kyoto University, ⁴Clinical Neuroimaging Team, Molecular Neuroimaging Program, Molecular Imaging Center, National Institute of Radiological Sciences
 ○Tatsuhiko Terada^{1,2}, Tomokazu Obi¹, Jun Miyata³, Manabu Kubota^{3,4}, Miho Yoshizumi³, Toshiya Murai³, Yoshio Omote¹, Takashi Matsudaira¹, Yasukiyo Araki¹, Akira Sugiura¹, Kinny Yamazaki¹, Kouichi Mizoguchi¹

[Background] Several studies have indicated frontal lobe dysfunction is present in Parkinson's disease (PD). We examined cortical thickness in PD, and investigated the relationship between regional cortical thickness and frontal cognitive impairment. [Methods] Twenty-eight PD patients (mean age 64.1 \pm 1.5, Hoehn & Yahr stage 3, Mini Mental State Examination > 23, normal Rivermead Behavioural Memory Test and Self-rating Depression Scale) without dementia, and thirty-two age-matched controls underwent structural MRI. Frontal cognitive impairment was assessed using Frontal Assessment Battery (FAB). Surface-based analysis was applied to assess cortical thickness in the whole brain. The regional cortical thickness of PD patients was compared to controls, and we investigated the correlation among cortical thickness, FAB score, and UPDRS 3. [Results] FAB score was significantly lower in PD patients compared to controls. The PD group exhibited regional cortical thinning in regions including the right inferior temporal and cingulate cortex in comparison with controls. Regional cortical thickness including the bilateral middle frontal, right orbitofrontal, opercularis, and triangularis cortex was correlated with FAB score. There was no correlation between regional cortical thickness and UPDRS 3. [Conclusions] These results suggested that the reduction of FAB score was associated with frontal cortical thickness in PD. Our findings support the use of FAB as a reliable tool for the assessment of frontal cognitive impairment in PD.

Pe-026-6

Disruption of functional connectivity in PD patients presenting phonemic fluency impairment

¹Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine, ²Brain and Mind Research Center, Nagoya University, ³Department of Neurology, Handa hospital
 ○Kazuya Kawabata¹, Hirohisa Watanabe^{1,2}, Epifanio Bagarinao², Kazuhiro Hara¹, Noritaka Yoneyama³, Takamasa Yokoi¹, Kazunori Imai¹, Michihito Masuda¹, Reiko Ohdake², Takashi Tsuboi¹, Mizuki Ito¹, Naoki Atsuta¹, Masahisa Katsuno¹, Gen Sobue¹

[Objective] This study was designed to clarify the detailed functional connectivity in association with phonemic fluency deficits in Parkinson's disease (PD) using MRI. [Methods] We investigated 60 non-demented PD patients. All patients underwent ACE-R which contains verbal fluency tasks. In the examination of the number of phonemic words (given the letter KA in Japanese) generated in one minute, 22 PD patients who showed lower number of words than the number of average-SD words in age- gender-matched healthy control subjects (HC) designated as PD-PL. 22 PD patients with normal phonemic fluency matched for age, gender, age of onset, disease duration, MMSE, all parts of MDS-UPDRS, ACE-R subscore except for fluency, and the number of semantic fluency task words were classified as PD-PH. We also enrolled 22 age- gender-matched HC. T1-weighted and resting-state fMRI were obtained with a 3T MRI scanner. [Results] Volumetry and independent component analysis of 14 well-known resting state networks including default mode networks and salience network didn't show significant differences among PD-PL, PD-PH and HC. However, graph-theoretical analyses with 499 ROIs demonstrated that PD-PL had significant functional connectivity reductions mainly in the prefrontal-anterior part of temporal-parietotemporal networks compared with PD-PH and HC. [Conclusions] Our study indicates low score of phonemic task in PD appears to be associated with disruption of specific functional connectivity regarding phonemic fluency, prior to gray matter atrophy and dysfunction of fundamental resting state networks.

Pe-026-7

Correlation between quantitative cerebral functional map and cognitive impairments in DLB patientsDepartment of Neurology, Tachikawa Hospital
○Yuki Kujuro, Kouichi Ohta, Takashi Toguchi, Yukito Shinohara

Objective: This study aimed to demonstrate quantitative cerebral functional map in patients with dementia with Lewy Bodies (DLB), and to reveal its correlation with their cognitive impairment. **Methods:** 25 patients with probable DLB with decreased cardiac MIBG uptake (15 males; age 81 ± 6 years; mean \pm SD) were retrospectively analyzed. All the patients received cognitive measures (MMSE, ADAS-cog, MoCA) and ^{123}I -IMP SPECT. For analysis of SPECT results, stereotactic extraction estimation (Mizumura S, 2003) images were evaluated based on the Z-score for each cerebral cortex. The rate of pixels with Z score ≥ 2.0 in each segment was computed as "E (extent)". A larger E of either the right or left side in each segment was employed. **Results:** Linear regression analysis revealed moderate negative correlations between MoCA score and E in the rectal gyrus ($R_2=0.33$, $p=0.0026$), MMSE score and E in the rectal gyrus ($R_2=0.36$, $p=0.0017$), and ADAS-cog score and E in the inferior occipital gyrus ($R_2=0.55$, $p<0.0001$). Further analysis by MoCA subscales revealed negative correlations between E of inferior occipital gyrus and immediate recall of 5 words (1st trial: $R_2=0.36$, $p=0.0016$, 2nd trial: $R_2=0.48$, $p=0.0001$) and delayed recall of 5 words (multiple choice cue: $R_2=0.47$, $p=0.0002$) but not with delayed recall without cues. E in angular gyrus, supramarginal gyrus and superior temporal gyrus decreased markedly ($E \geq 40\%$), while E in inferior occipital gyrus decreased mildly (18%). **Conclusions:** Hypoperfusion in the inferior occipital gyrus correlated with memory impairment in DLB patients.

Pe-027-1

Acute L-dopa challenge among clinically diagnosed neurodegenerative parkinsonian disordersDepartment of Neurology
○Hiromu Ogura, Shinsuke Fujioka, Masa-aki Higuchi, Jiro Fukae, Yoshio Tsuboi

Objective: L-dopa is the most effective medication for patients with Parkinson's disease (PD); however, patients with other neurodegenerative parkinsonian disorders occasionally respond to the medication to various degree. The objective of this study is to compare responsiveness to acute L-dopa challenge between PD and progressive supranuclear palsy-Richardson syndrome (PSP-RS). **Methods:** Patients with PD ($n=12$) and PSP-RS ($n=5$) were assessed utilizing Unified Parkinson's disease Rating Scale (UPDRS) part III before and after taking 200/20 mg of L-dopa/carbidopa, and L-dopa response rate (LRR) was calculated. All the patients were diagnosed according to the established diagnostic criteria of each disorder. **Results:** The mean disease duration at examination of patients with PD and PSP-RS were 12 and three years, respectively. The mean total score of UPDRS part III before taking L-dopa in PD and PSP-RS were 51 and 31 points, respectively. The mean LRR was 54% for PD and 7% for PSP-RS ($p=0.001$). All the patients with PD except one with disease duration of 25 years (LRR=6%) showed good response (LRR $>28\%$). Additionally, except the case, there was a tendency ($p=0.064$) that PD with tremor phenotype respond well compared to PD with postural instability gait disturbance. On the other hand, all of the patients with PSP except one with disease duration of one year (LRR=18%) showed poor response (LRR $<10\%$). **Conclusions:** As expected, PD responds to acute L-dopa challenge significantly much more than PSP; however, disease duration and clinical phenotype of PD could influence the responsiveness.

Pe-027-2

Withdrawn

Pe-027-3

Gray matter reduction associated with falls in Parkinson's disease

¹Department of neurology, Osaka University graduate school of Medicine, ²Department of diagnostic and interventional radiology, Osaka University graduate school of Medicine, ³Neurorehabilitation institute of morinomiya hospital
○Hironori Otomune¹, Masahito Mihara¹, Yasufumi Gon¹, Hiroaki Fujimoto³, Kuni Konaka¹, Yoshiyuki Watanabe², Hideki Mochizuki¹

[Objectives] Falls in Parkinson's disease (PD) has much impact on patient's activity of daily living and quality of life. Although several risk factors are known, it is still unknown which brain region would associate with falls. Here, we investigated brain structural difference between PD patients with and without falls using voxel-based morphometry (VBM). **[Methods]** We recruited 35 PD patients (13 men, age 70.1 ± 9.3 , Hoehn-Yahr (H-Y) 2.8 ± 0.8) admitted to our hospital. In addition to background characteristics, we evaluated gait and balance ability, motor symptom, and cognitive function. As an imaging analysis, we obtained 3D T1WI using 3-T scanner (GE Healthcare). We performed VBM analysis using SPM8 and compared the gray matter volume of the patients with and without falls, including age, gender, H-Y stage, and freezing severity as covariates. **[Results]** Among 35 patients, 16 patients have experienced fall. There was no significant difference in motor symptom and cognitive function between patients with and without falls. But H-Y stages of the patients with falls are significantly higher and they showed more severe freezing. VBM analysis controlling several confounding factors revealed that patients with falls showed a significant volume reduction in the right midbrain tegmentum area (MNI coordinates: $x=8$, $y=-30$, $z=-23$, $p=0.039$ at cluster level) in the vicinity of the pedunculo-pontine nucleus (PPN). **[Conclusions]** Considering its essential role in gait and postural control of the PPN, our findings suggested that degenerative process involving the PPN may associate with falls.

Pe-027-4

Microbial profile determines functional deterioration after systemic infections in Parkinson diseaseDepartment of Neurology, Osaka General Medical Center
○Tatsuhiko Ozono, Makoto Kinoshita, Yuki Yonenobu, Teruyuki Ishikura, Takanori Iwamoto, Kazushiro Takata, Kei Fukada, Jinichi Sawada, Takanori Hazama

Objectives: The critical role of neuroinflammation is well appreciated in the pathogenesis of Parkinson's disease (PD). In addition, previous studies indicate that enhancement of peripheral immune responses lead to augmentation of CNS inflammation. In this regard, each microbial component elicits distinct immune responses. Here, we investigated whether specific infectious causes result in deterioration of functional status of PD patients. **Methods:** PD patients who required admission to our hospital due to systemic infections were retrospectively analyzed. Infectious causes were categorized based upon clinical diagnosis, and information regarding bacterial profile was collected. Laboratory data including serum CRP concentrations were also examined. Severity of functional status assessed by Katz index, Hoehn and Yahr scale were recorded at the time of both hospital admission and discharge. **Results:** Deterioration of functional status was more severe in patients suffering from infections of respiratory tract than those of urinary tract. CRP concentrations and duration of treatment did not affect the severity of functional status. Less exacerbation in functional activities was observed in patients suffering from *E. coli* infections. Majority of patients suffering from urinary tract were discharged to home, whereas those having respiratory tract infections more frequently required hospital care at the time of discharge. **Conclusions:** Systemic infections worsen functional status of PD patients, and specific microbial profile is responsible for accelerating neuroinflammation of PD.

Pe-027-5

Baseline C-reactive protein level and life prognosis in Parkinson diseaseClinical Research Center, Utano National Hospital
○Hideyuki Sawada, Tomoko Oeda, Atsushi Umemura, Satoshi Tomita, Masayuki Kohsaka, Kwiyoung Park, Kenji Yamamoto, Hiroshi Sugiyama

[Background] C-reactive protein (CRP) is a biomarker of inflammation. Chronic inflammation is considered to be involved in neurodegeneration; although there is no evidence linking it with process of the neurodegenerative diseases. **[Objective]** To determine the role of baseline CRP levels in prognosis of patients with Parkinson disease (PD). **[Methods]** A cohort of 313 patients with mean age of 69.1 and mean PD duration of 7.9 years was retrospectively followed for mean observation time of 1,753 days. CRP was measured when patients were not diagnosed as having any infections. The primary outcome measure was a survival time from the study enrollment to death. **[Results]** In the observation period 56 patients died. Baseline CRP was log-linearly associated with risk of death in PD. Mean survival time was 3,149 (95% confidence interval; 3,009-3,288) days in patients with CRP ≤ 0.8 mg/L (lower two thirds) and 2,616 (2,345-2,887) days in those with CRP > 0.8 mg/L (top third, $p<0.001$, log-rank test). Adjusted hazard ratio (HR) per two-fold higher CRP concentration for all deaths was 1.28 (1.10-1.49), and excluding PD-unrelated death such as cancer or stroke, HR was 1.25 (1.05-1.49) (adjusted for age, sex, PD duration, modified Hoehn-Yahr stages, and MMSE scores). **[Conclusions]** Baseline CRP concentrations had continuous associations with the risk of death and predicted life prognosis of patients with PD. The associations suggest that subclinical chronic inflammation is associated with a neurodegenerative process in PD.

Pe-027-6

Symmetric parkinsonism as an early feature in movement disorders clinic

¹Department of Neurology, Kochi Medical School, ²Department of Emergency Medicine, Kochi Medical School
 ○Yukari Morita¹, Yasushi Osaki¹, Yuka Miyamoto¹, Kounosuke Furuta², Hirokazu Furuya¹

Objective: Most patients with Parkinson's disease (PD) present asymmetric onset, whereas patients with progressive supranuclear palsy (PSP) or corticobasal degeneration (CBD) frequently present symmetric onset. To confirm how many of movement disorders clinic patients showed symmetric onset, we investigated patients in our movement disorders clinic. **Patients and Methods:** A total of 401 patients, with mean age 70-years old (SD:10) including 182 men and 219 women, whom we followed for at least 1 year since 2009, were reviewed. We investigated the last clinical diagnosis who presented symmetric parkinsonism at the first clinic visit. **Results:** The last clinical diagnoses for the 401 patients were PD for 258, progressive supranuclear palsy (PSP) for 40, multiple system atrophy for 32, dementia with Lewy bodies (DLB) for 22, corticobasal degeneration (CBD) for 18, frontotemporal lobar degeneration (FTLD) for 10, and Alzheimer's disease for 21. Among them, 58 patients presented symmetric parkinsonism at first clinic visit. They included 38 men and 20 women, with the mean age of 73-year old (SD:7). Last clinical diagnoses of the patients presented symmetric parkinsonism in early stage were PD (n=21) including 9 with PD and 12 with PD with dementia (PDD), PSP (n=25), DLB (n=4), CBD (n=6), and FTLD (n=2). Symmetric onset was observed in more than half in PSP and in one-third of CBD. **Conclusion:** In our movement disorders clinic, symmetric onset was frequently observed in PSP, and in one-third of CBD, however rarely observed in PD or PDD.

Pe-027-7

Pseudobulbar palsy as an early feature in movement disorders clinic

¹Department of Neurology, Kochi Medical School Hospital, ²Department of Emergency Medicine, Kochi Medical School Hospital
 ○Yasushi Osaki¹, Yukari Morita¹, Yuka Miyamoto¹, Kounosuke Furuta², Hirokazu Furuya¹

Objective: Presence of early pseudobulbar palsy is called red flag and may be an atypical feature for diagnosis of Parkinson's disease (PD). We investigated presence of early pseudobulbar palsy in our movement disorders clinic. **Patients and Methods:** A total of 401 patients, with mean age 70-years old (SD:10) including 182 men and 219 women, whom we followed for at least 1 year since 2009, were reviewed. Pseudobulbar palsy was defined as presence of dysarthria and/or dysphagia. We investigated the last clinical diagnosis who presented pseudobulbar palsy at the first clinic visit. **Results:** The last clinical diagnoses for the 401 patients were PD for 258, progressive supranuclear palsy (PSP) for 40, multiple system atrophy (MSA) for 32, dementia with Lewy bodies (DLB) for 22, corticobasal degeneration (CBD) for 18, frontotemporal lobar degeneration (FTLD) for 10, and Alzheimer's disease for 21. Among them, 38 patients showed pseudobulbar palsy at first clinic visit. They included 30 men and 8 women, with the mean age of 72-year old (SD:8). Last clinical diagnoses of the patients presented pseudobulbar palsy in early stage were PD (n=10) including 5 with PD and 5 with PD with dementia (PDD), PSP (n=22), MSA (n=1), DLB (n=1), CBD (n=2), and FTLD (n=2). Pseudobulbar palsy was observed frequently in PSP but in about 4% in PD or PDD. **Conclusion:** In our movement disorders clinic, the presence of pseudobulbar at first clinic visit was higher in PSP whereas it was very low in PD or PDD.

Pe-028-1

The clinical characteristics of Lewy body disease showed autonomic failures preceding motor signs

Department of Neurology, Saitama Medical University
 ○Akifumi Miyake, Toshimasa Yamamoto, Kei Ikeda, Tomotsugu Furuya, Takashi Mitufuji, Yasuo Ito, Yoshihiko Nakazato, Naotoshi Tamura, Nobuo Araki

[Objective] There are few cases of Lewy body disease who have been initially diagnosed as pure autonomic failure (PAF), because they had only autonomic symptoms for several years prior to parkinsonism. We clarified the clinical characteristics in those cases. **[Methods]** We analyzed the clinical features in 9 similar cases (72 ± 7 YO; mean ± SD) recruited from literature, including our own case. All cases had cardiac sympathetic denervation in cardiac MIBG or PET study, but initially no signs of parkinsonism or cognitive dysfunction. **[Results]** 1. Gender ratio: all cases were male. 2. Age at onset of autonomic symptoms: Mean age was 61 ± 9 YO. 3. Duration between the appearance of parkinsonism and the onset of autonomic symptoms: The mean duration was 10 ± 7 years. 4. Cognitive dysfunction at the appearance of parkinsonism: Six out of 9 cases (67%). Three cases had dementia and parkinsonism at same time and 3 case presented dementia within 3 years after the onset of parkinsonism) showed dementia within the observation period. Two cases were not followed after the appearance of parkinsonism. **[Conclusion]** 1. These cases provide the evidence that cardiac sympathetic denervation and autonomic failure including orthostatic hypotension can precede striatal dopaminergic denervation, supporting the Braak staging concept of Lewy body. 2. They frequently accompany cognitive dysfunction at same time or in a short time after the onset of parkinsonism, which is rapidly progressive.

Pe-028-2

The correlation between dietary fiber and constipation in patients with Parkinson's disease

¹Kawashima Neurology Clinic, ²Department of Neurology, Sagami National Hospital
 ○Noriko Kawashima¹, Ayako Tabata¹, Aya Kumon^{1,2}, Kumiko Miyashita¹, Atsuko Sato¹, Hiroki Onuma², Seigo Nakamura², Emiko Horiuchi², Kazuko Hasegawa²

Objective: To clarify the correlation between high dietary fiber intake and constipation in Parkinson's disease (PD) patients. Constipation is one of the complications of PD, and is sometimes related to ileus. Previous studies reported that intake of a large amount of dietary fiber improved constipation in the general population. The effect of large amounts of dietary fiber in PD patients is not currently known. **Methods:** We evaluated out-patients with PD using a cross-sectional study. We estimated daily dietary fiber intake (total, soluble and insoluble) for three days (two week days and one weekend day) using food diaries and pictures, and divided patients into two groups by mean value; high and low dietary fiber intake. Constipation was evaluated using ROME III criteria for functional constipation, Bristol Stool Form Scale (BSFS) and Constipation Scoring System (CCS). **Results:** 31 subjects (9 males, mean age 73.0 yr., disease duration 7.8 yr., HY stage 2.2, MMSE 26.4) were included. The mean total, soluble and insoluble daily dietary fiber intake were 19.7 g, 4.2g and 14.0 g, respectively. 21 patients were ROME III-positive, mean BSFS was 3.2 and mean CSS was 8.2. Patients who consumed more soluble dietary fiber were more likely to be ROME III-positive (Pearson's chi-square test; $p = 0.024$) and had a higher CSS score (Mann-Whitney U test; $p = 0.016$). There was no correlation between total or insoluble dietary fiber intake and constipation in patients with PD. **Conclusions:** PD patients with constipation showed a tendency to take larger amounts of soluble dietary fiber.

Pe-028-3

The utility of sphincter electromyography and post-void residuals for parkinsonian syndrome

¹Department of Neurology, Chiba University Graduate School of Medicine, ²Department of Neurology, Continence Center, Dokkyo Medical University, Tochigi, ³Neurology Division, Department of Internal Medicine, Sakura Medical Center, Toho University, Sakura
 ○Tatsuya Yamamoto¹, Masato Asahina¹, Yoshitaka Yamanaka¹, Tomoyuki Uchiyama^{1,2}, Shigeki Hirano¹, Ryuji Sakakibara³, Satoshi Kuwabara¹

[Objective] Although, it is usually difficult to differentiate multiple system atrophy (MSA) from Parkinson's disease (PD), we have previously reported that post-void residuals and sphincter electromyography were useful for differentiation. However, we did not know which is more appropriate in differentiating MSA from PD. We aimed to perform receiver operating characteristic analysis to determine the ability of sphincter electromyography (mean duration) and post-void residuals (free flow study and pressure-flow study) for distinguishing multiple system atrophy from Parkinson's disease. **[Methods]** We retrospectively reviewed 241 case records where both urodynamic study and sphincter electromyography were performed in patients with multiple system atrophy (n=147) (mean duration: 3.2 years) and Parkinson's disease (n=94) (mean duration: 3.2 years). We performed receiver operating characteristic analysis of the data sets. **[Results]** The area under the curve (AUC) used to differentiate multiple system atrophy from Parkinson's disease was 0.79 in post-void residuals during pressure flow study, 0.73 in post-void residuals during free-flow study and 0.69 in mean duration of sphincter electromyography, respectively; these values were statistically significant. **[Conclusion]** The present results suggested that post-void residuals were more appropriate than mean duration of sphincter electromyography in differentiating MSA from PD. In particular, the AUC in post-void residuals under pressure flow study was larger than that of under free-flow study.

Pe-028-4

Nocturnal and morning hypertension in patients with Parkinson's disease

Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders
 ○Akira Sugiura, Yoshio Omote, Takashi Matsudaira, Yasukiyo Araki, Tatsuhiko Terada, Tomokazu Ohi

Objective: Orthostatic hypotension (OH) and supine hypertension (SH) are frequent complications of Parkinson's disease (PD) that cause blood pressure (BP) fluctuations, making BP control extremely difficult. We evaluated OH, SH, nocturnal hypertension and morning hypertension in patients with PD and factors associated with nocturnal and morning hypertension. **Methods:** Eleven PD patients underwent the head-up tilt test and 24-h ambulatory blood pressure monitoring. We compared supine, nocturnal and morning BPs between the patients with OH (OH group) and those without OH (non-OH group) and assessed the correlations of nocturnal and morning BP with change in BP after standing, supine BP, disease duration, Hoehn and Yahr stage and Unified Parkinson's Disease Rating Scale part III score. **Results:** Six patients had OH and five did not. All patients in the OH group and one patient in the non-OH group had nocturnal hypertension. Two patients in the OH group and one patient in the non-OH group had morning hypertension. Supine, nocturnal and morning BPs were significantly higher in the OH group than in the non-OH group. Nocturnal and morning BPs negatively correlated with change in BP after standing but positively correlated with supine BP, disease duration and Hoehn and Yahr stage. **Conclusions:** In the present patients, PD tended to be complicated with OH, SH, nocturnal hypertension and morning hypertension as disease duration extended and motor dysfunction progressed. The severity of nocturnal and morning hypertension correlated with degree of OH and SH in the patients with PD.

Pe-028-5

Predictors of postprandial hypotension in elderly Parkinson's disease

¹Department of Neurology, Daisan Hospital, The Jikei University School of Medicine, ²Department of Neurology, The Jikei University School of Medicine, Tokyo
 ○Tadashi Umehara¹, Atsuo Nakahara¹, Hiromasa Matsuno², Chizuko Toyoda², Hisayoshi Oka¹

Objective: Postprandial hypotension (PPH) is one of the most important autonomic failures in Parkinson's disease (PD). We aimed to clarify which already-known parameter (s) predict the presence of PPH in elderly patients with PD. **Methods:** The subjects were 57 patients with de novo PD aged 70 years or older. We investigated the presence of PPH on a 75-g oral glucose tolerance test. Olfaction, constipation, heart rate variability, orthostatic intolerance on head-up tilt table testing and cardiac ¹²³I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy were also investigated as well as baseline characteristics of patients. **Results:** The presence of PPH was associated with severe dysosmia, constipation and orthostatic hypotension defined by a fall in systolic blood pressure ≥ 30 mmHg. On multiple logistic regression analyses adjusted by (global cognition), age, sex, symptom duration, disease severity and motor subtype, odds ratio was 5.6 for severe dysosmia ($p = 0.021$), 7.0 for constipation ($p = 0.039$) and 6.3 for strictly defined orthostatic hypotension ($p = 0.010$). Each multiple logistic regression analysis revealed female sex was also a risk factor for PPH. Among these clinical parameters, the parameter having highest specificity and sensitivity for PPH was orthostatic hypotension defined by a fall in systolic blood pressure ≥ 30 mmHg (78.6%) and constipation (91.6%), respectively. **Conclusions:** In elderly PD, severe dysosmia, constipation, strictly defined orthostatic hypotension and female sex predict the presence of PPH, suggesting PPH shares its etiology with these possible predictors.

Pe-028-6

Evaluation of swallowing function using bioelectrical impedance analysis in parkinsonian syndrome

¹Department of Neurology, National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry, ²Tanita Scientific Body Weight Institute
 ○Toshiyuki Yamamoto¹, Masataka Takesada², Tomoka Uchiyama², Katsufumi Uehara², Takao Tsutaya², Yasuhiro Kasahara², Miho Murata¹

[Objective] We evaluated the swallowing function in the patients with parkinsonian syndrome (PS) using a bioelectrical impedance (BI)-based swallowing assessment device that we developed. [Methods] Twenty four healthy subjects and 36 patients were analyzed. Further, 24 of the 36 patients had parkinsonism. During BI analysis, four electrodes were placed symmetrically on the front of the neck in subjects, and we measured the changes in the BI values during swallowing. A videofluorography (VF) was simultaneously performed to examine the swallowing function when patients swallowed 10 mL of liquid barium. All healthy subjects and patients in whom the VF did not reveal any abnormalities were considered normal swallowing, and patients in whom abnormalities were detected were regarded as dysphagia. We evaluated 25 items based on the BI waveforms. The algorithms were calculated using decision tree analysis to determine dysphagia detected by BI analysis. We then examined the validity of the algorithms in patients with PS. [Results] VF revealed dysphagia in 18 patients (50.0%). Of the 24 patients with PS, dysphagia was observed in 10 (41.6%). The algorithms by the BI analysis determined that the 21 healthy subjects (87.5%) were normal swallowing. In the patients with PS, the sensitivity and the specificity of these algorithms were 80.0% and 85.7%, respectively (Fisher's exact test, $p < 0.01$). [Conclusions] The BI-based swallowing assessment device could noninvasively assess the timing of movements of the muscles involved in swallowing and might be useful in diagnosing dysphagia in PS.

Pe-028-7

Estimated annual rate of progression of dysphagia in neurodegenerative parkinsonian disorders

¹Department of Neurology, Fukuoka University Hospital, ²Department of Oral and Maxillofacial Surgery
 ○Shinsuke Fujioka¹, George Umemoto², Jiro Fukae¹, Yoshio Tsuboi¹

Objective: Neurodegenerative parkinsonian disorders including Parkinson's disease (PD), multiple system atrophy (MSA), and progressive supranuclear palsy (PSP) present with chronic progressive clinical course. Patients with the diseases also experience progressive difficulty swallowing during the course of their illness. The objective of this study is to evaluate progression rate of dysphagia in patients with the disorders. **Methods:** Patients with PD ($n=25$), MSA ($n=10$), and PSP ($n=11$), who were evaluated with videofluoroscopic (VF) study at an interval of at least half a year between 2009 and 2015, were included in this study. Characteristics of dysphagia were assessed with VF dysphagia scale and annual rate of change of the scores were calculated. **Results:** The mean age at the first evaluation was 69 years for PD, 61 years for MSA, and 75 years for PSP. The mean disease duration at that time was seven years for PD, three years for MSA, and three years for PSP. Annual rates of progression of dysphagia utilizing VF dysphagia scale were 1.6 for PD, 3.6 for MSA, and 6.7 for PSP ($p=0.079$). The major items in which score dropped were laryngeal elevation in PD and PSP, triggering of pharyngeal swallowing in MSA. **Conclusions:** Among PD, MSA, and PSP, annual rate of progression of dysphagia is estimated to be the most progressive in PSP, though several factors could bias the progression rate, such as motor fluctuation including wearing off, clinical phenotype in PD, and disease stage. Prospective studies are warranted.

Pe-029-1

Long term outcome of subthalamic deep brain stimulation in Taiwanese with Parkinson disease

¹Department of Neurology, Buddhist Tzu Chi General hospital, ²Institute of Biomedical Engineering, College of Medicine, National Taiwan University, ³Department of Neurology, Buddhist Tzu Chi General hospital, Buddhist Tzu Chi University, ⁴Department of Neurosurgery, Buddhist Tzu Chi General hospital, Buddhist Tzu Chi University
 ○Pei-hsin Kuo¹, Sheng-Huang Lin^{2,3}, Sheng-Tsung Tsai⁴, Shin-Yuan Chen⁴

Purpose: Subthalamic deep brain stimulation (STN-DBS) has been reported to improve the motor function of patients with advanced Parkinson's disease (PD). This study presents the long-term outcomes of Taiwanese patients with PD treated with STN-DBS. **Method:** A cohort of 49 PD patients who received STN-DBS in a single general hospital were followed for minimum period of 3 years, with a subgroup of 20 PD patients being followed for 6-8 years. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) was used to evaluate patient in presurgical off-medication (baseline), postsurgical off-medication/on-stimulation for estimation of STN-DBS effect. Preoperative and postoperative assessments further included neuropsychological assessment and evaluation of quality of life. **Results:** STN-DBS significantly improved the motor scores of UPDRS (UPDRS-III) even in 6-8 years follow-up group. The axial motor scores were an exception which the effect of STN-DBS faded as follow-up longer. The effect of DBS on improving UPDRS-I had disappeared after 3-year follow-up. The improvement of UPDRS-II had mildly declined in 6-8 years follow-up group. The alleviation of dyskinesia and motor fluctuation in UPDRS-IV by STN-DBS was decreased in 6-8 years follow-up group, compared with 3-year follow-up group. **Conclusion:** Our data confirm STN-DBS remain an effective treatment for the motor function of Taiwanese PD patient in the long time except axial motor function. The effect of STN-DBS on improving non-motor parts of UPDRS had declined in the long-term follow-up.

Pe-029-2

Impact of Interdisciplinary Deep Brain Stimulation Screening model on post-surgical Quality of Life

¹Department of Neurology, Fukuoka University School of Medicine, ²University of Florida, Center for Movement Disorders and Neurorestoration, ³Department of Neurosurgery, Fukuoka University School of Medicine
 ○Masa-aki Higuchi^{1,2}, Michael Okun², Kelly Foote², Takashi Morishita^{2,3}, Yoshio Tsuboi¹

Objective: Deep brain stimulation (DBS) has been utilized successfully for many cases of Parkinson's disease (PD). We aimed to investigate the impact of DBS pre-operative interdisciplinary assessments on hospitalizations and quality of life (QOL). **Methods:** PD patients who had DBS implantations performed at our institution between January 2011 and February 2013. Records were reviewed to identify unintended hospitalizations. Minor and major concerns or reservations from each 7 specialty were well documented. Clinical outcomes were assessed through the use of the Parkinson disease quality of life questionnaire (PDQ-39), and the UPDRS part III. **Results:** A total of 133 cases received interdisciplinary screening and were approved for a DBS surgery. There were 28 cases (21.1%) who experienced unintended hospitalization within the first 12 months following the DBS operation. The patients identified during interdisciplinary evaluation with major or minor concerns from any specialty service had more unintended hospitalizations (92.9%) when compared to those without concerns (7.1%). When the preoperative "concern" shifted from "major" to "minor" to "no concerns," the rate of hospitalization decreased from 88.9% to 33.3% to 2.9%. A strong relationship was uncovered between worsened PDQ-39 at 12 months and increased hospitalization. **Conclusions:** Unintended hospitalizations and reduced QOL scores correlated with the results of interdisciplinary DBS evaluations. The data suggest that detailed screenings by interdisciplinary teams may be useful for more than just patient selection.

Pe-029-3

Effect of rotigotine transdermal patches on 39 patients with Parkinson's disease for 52 weeks

¹Department of Neurology, Juntendo University Urayasu Hospital, ²Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine
 ○Hideki Shimura¹, Yoshiaki Shimada¹, Nobukazu Miyamoto¹, Masao Watanabe¹, Saiko Aiba¹, Akito Hayashi¹, Nobutaka Hattori², Takao Urabe¹

Background: Rotigotine is a non-ergot dopamine agonist formulated in a transdermal delivery system. Long term effect of rotigotine transdermal patch was not well examined in Japan. **Purpose:** The present study was to investigate the efficacy and safety of the rotigotine transdermal patch in the treatment of Parkinson's disease. 39 patients were treated with rotigotine transdermal patch for 52 weeks. Rotigotine were added to other parkinsonian drugs, L-DOPA/DCI, dopamine receptor antagonists COMT inhibitors and MAOB inhibitors. Efficacy of rotigotine was evaluated by UPDRS Part 2 and 3 scores and PDSS-2 scores, movies and rhythmogram. We analyzed freezing index, which was numbers of freezing gait/numbers of gait, in the patients using the rhythmogram during 2 or 3 whole days. **Results:** The average dose of rotigotine was 23.35 ± 6.17 mg/day. Average of levodopa-equivalent dosage was increased from 804 ± 261 mg to 924 ± 165 mg after 52 weeks. The mean decrease from base line in UPDRS Part 2 score was -3.22 ± 4.75 , $p=0.024$, part 3 score was -6.76 ± 6.67 , $P<0.001$ and PDSS-2 total score was -4.3 ± 4.81 , $P<0.001$ after 52 weeks. We observed improvement of bradykinesia and freezing gait by movie after treatment of rotigotine. Freezing index, which was objective and digitized data, was clearly improved in 3 patients and moderately improved in 4 patients. **Conclusions:** We detected effectiveness of rotigotine transdermal patch against the patients with Parkinson's disease in UPDRS PART 2 and 3 scores and PDSS-2 scores and objective data, movies and freezing index for 52 weeks.

Pe-029-4
Withdrawn

19日(木)ポスター(英語)

Pe-029-5

Clinical trial to evaluate safety and efficacy of inosine to maintain urate in Parkinson's disease

¹Neurology and Clinical Pharmacology, Ehime University Graduate School of Medicine, ²Clinical Research Data Center, Ehime University Hospital, ³Clinical Trial Research Center, Ehime University Hospital
○Masahiro Nomoto¹, Hirotaka Iwaki², Rina Andou¹, Tomoaki Tsujii¹, Hayato Yabe¹, Noriko Nishikawa¹, Satoshi Tada¹, Noriyuki Miyaue¹, Masahiro Nagai³

OBJECTIVE: Urate is regarded as a risk reduction factor for Parkinson's disease (PD). The urate precursor inosine has a possible disease modifying effect as it increases the serum urate level after oral administration. However, high serum urate level is also associated with increased risk of developing diseases like gout and urithiasis. To evaluate the safety and efficacy of using inosine to maintain a high serum urate level in PD patients, we conducted a clinical trial. **METHOD:** This was an open-label, single-centered, non-randomized trial. All participants took oral inosine of 500-2000 mg/day to maintain a target serum urate level range of 6.0 - 8.0 mg/dL, for one year. The participants were scheduled to visit us at least every other month. Physical examinations, blood and urine tests, and other physiological tests including renal ultrasonography were conducted. **RESULTS:** Ten PD patients (4 male) in mild to moderate disease stage were enrolled and none dropped out the trial. The baseline serum urate level was 3.63 ± 0.95 mg/dL, which increased to 6.34 ± 1.00 mg/dL with an average inosine intake of 1000mg/day. The achievement rate of target range was 63.5% but during most of the period they maintained urate levels in the range between 5.5 to 8.4 mg/dL. There were no serious adverse events. One participant had a self-remitting asymptomatic urolithiasis but other than that there was no related adverse event either. PD symptoms were basically stable. **CONCLUSION:** Inosine was safe and tolerable. It was a usable agent to elevate and maintain the serum urate level.

Pe-029-6

Effect of Pilates on motor symptom,depression,quality of life of Filipino Parkinson disease patients

¹Institute for Neurosciences, Section of Adult Neurology, St. Luke's Medical Center, Quezon City, Philippines, ²Movement Disorders Center St. Lukes Medical Center Global City
○Juan Miguel P. Bautista¹, Arlene R. Ng^{1,2}, Rosemarie A. Malla-ao²

Background. The Pilates method focuses on the mind and body connection improves core strength and movement which may be beneficial for PD patients. Limited research is available and if shown to be beneficial in improving motor, nonmotor symptoms, this may be an alternative therapy for these patients. **Objective.** Primary objective of this study is to determine effect of Pilates on the motor symptoms of PD patients. Secondary objectives include determining its effect on depressive symptoms and quality of life of these patients. **Methods.** This is a case series of PD patients enrolled in Pilates program in a tertiary hospital in Philippines. Population consists of PD patients enrolled in the program from June 2013 to June 2015. 3 parameters were considered: Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS) motor score, PDQ-39 quality of life scale, and Geriatric Depression Scale (GDS). Parameters taken at baseline and every 8 months for a total of 4 determinations. Scores for each test plotted and trend of scores analyzed. **Results.** Among 4 patients who completed the study, 3 were found to have improving motor scores in the UPDRS which indicate improvement in motor function. Among the motor parameters, patients showed improvement in hand movements, ability to arise from chair, and posture. No conclusive trend seen for scores on depression and quality of life. **Conclusion.** Possible benefit of Pilates on the motor symptoms of PD patients was seen based on decreasing trend of UPDRS motor scores during the 2-year program. This trend was not established for mood symptoms and overall quality of life of patients.

Pe-029-7

Multi-center trial of molecular Hydrogen water for Parkinson's disease: Baseline characteristics

¹Department of Neurology, Juntendo University Koshigaya Hospital, ²Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine, ³Department of Molecular Medicine and Surgery, Karolinska Institute, ⁴Hydrogen water study group
○Asako Yoritaka^{1,2}, Genko Oyama², Yasushi Shimo², Taku Hatano², Chikako Suzuki³, Nobutaka Hattori², Hydrogen water study group⁴

Objectives: Our previous randomized double-blind study showed that drinking 1 L of hydrogen (H₂) water for 48 weeks significantly improved the total Unified Parkinson disease rating scale (UPDRS) score of patients with Parkinson's disease (PD) receiving L-dopa. We aim to confirm these results by conducting a longer and more powered trial, which also includes patients not receiving L-dopa. Here, we present the design rationale and the base-line characteristics of enrolled patients. **Methods:** The change in total UPDRS score from baseline to the 72th week will be used as the primary endpoint. The other analyzed parameters will be as follows: the change of UPDRS, and modified Hoehn and Yahr staging from baseline to 8th, 24th, 48th, and 72th weeks and post 8th week; the change of PDQ39; and the duration till the protocol was terminated because of addition of levodopa or disease progression. Safety analyses will include adverse events and laboratory examinations. Patients in the hydrogen water group will drink 1 L of H₂ water made by 'Suisosui 7.0', and those in the placebo water group will drink water. **Results:** One hundred seventy eight subjects with PD (89 women, 89 men, age mean 64.2 (SD 9.2) years old, total UPDRS 23.7 (11.8), levodopa medication +154, -24, daily levodopa 344.1 (202.8) mg) were enrolled in the fourteen hospitals and randomized between April 2013 and September 2015 at the baseline visit. **Conclusions:** This study will confirm whether H₂ water can modify PD progression.

Pe-030-1

A case of NMOSD which initially normal spinal cord magnetic resonance imaging

Department of Neurology, SanggyePaik Hospital, Inje University College of Medicine
○Jin Hee Im, Jong Sam Baik, Jae Hyeon Park

Background & Significance: Longitudinally extensive transverse myelitis (LETM) which spanning three or more vertebral segments is regarded as a characteristic manifestation of neuromyelitis optica (NMO) and its spectrum disorder. There have been several reports of case which is initially normal spinal cord imaging. This can make the patient worse and more difficult to diagnosis of NMO. **Case:** A 42-year-old woman presented with both leg weakness and voiding difficulty. She presented with blindness of right eye 5 years ago and treated with high-dose steroid. Her motor power was MRC grade III on bilateral lower extremities. We performed whole spine and brain MRI, cerebrospinal fluid (CSF) study, autoimmune antibodies, and anti-aquaporin 4 antibody test. But no acute or old lesion was observed spinal cord on MRI of cervical and thoracic spine and repeated tests for anti-AQP4 antibody using ELISA also showed negativity. Cerebrospinal fluid examination showed pleocytosis (34cells/ μ l). After a treatment of steroid, repeat spinal MRI revealed high signal intensity in the bilateral dorsal column and lateral columns of spinal cord from the T5 to the T8 level. Since that, azathioprine and oral prednisolone were added. **Conclusions:** Some patients with NMOSD could have possibility to be initially normal MRI despite definite spinal cord symptom showing. We neurologists must consider repetitive imaging when uncertain diagnosis was made because it is vitally important to distinguish these two (MS and NMOSD) conditions

Pe-030-2

First ever bilateral optic neuritis in idiopathic inflammatory demyelinating CNS diseases

¹Siriraj Hospital Mahidol University, ²Bumrungrad International Hospital
○Sasitorn Siritho^{1,2}, Naraporn Prayoonwiwat¹

Purpose: To present clinical manifestations of first ever bilateral optic neuritis (BON) in consecutive patients suspected of idiopathic inflammatory demyelinating CNS diseases (IIDCD) **Method:** Medical records of suspected IIDCD patients with first ever BON were reviewed. Only patients whose samples were tested for both Aquaporin-4 (AQP4) and myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) antibodies were included. **Results:** Fourteen of the 70 IIDCD patients were identified. Three were MOG-positive and AQP4-negative NMOSD (1 had simultaneous cerebral involvement 6 days apart then developed transverse myelitis (TM) later, 1 had isolated BON with enhancing of bilateral prechiasmatic lesions, 1 had isolated BON with slightly bilateral perioptic nerve enlargement and cerebrospinal fluid showed high myelin basic protein but not elevated glial fibrillary acidic protein). Three fulfilled the diagnosis of Multiple Sclerosis (MS) using the 2010 McDonald criteria. Three were AQP4-positive Neuromyelitis Optic Spectrum Disorders (NMOSD) using the NMOSD diagnostic criteria 2015. The other 4 fulfilled neither the current diagnostic criteria for MS nor NMOSD; 1 had BON, with poor outcome after treatment with steroid and plasma exchange, and short TM in succession; 2 suspected of seronegative NMOSD presenting with BON with poor visual outcome but no available orbital MRI at attack time with brain MRI typically seen in NMOSD showed hypothalamic and brainstem lesion, respectively; 1 had isolated BON with poor recovery. **Conclusion:** BON only was not a good clinical indicator to distinguish IIDCD.

Pe-030-3
Withdrawn

Pe-030-4

Seronegative neuromyelitis optica spectrum disorder patients diagnosed using new diagnostic criteria

Department of Neurology, National Taiwan University hospital
○Jen Jen Su, Chih Chao Yang

Purpose: Recently, new diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) were published. Our primary aim was to evaluate the usefulness of the new diagnostic criteria in anti-aquaporin 4 (AQP4) antibody-negative cases. **Method:** Consecutive patients whose anti-AQP4 antibody was measured at National Taiwan University were reviewed. And the anti-AQP4 antibody-negative cases were analyzed alternatively by previous definition of NMO and new diagnostic criteria of NMOSD. **Result:** Ten anti-AQP4 antibody negative-patients, who fulfilled the new diagnostic criteria for NMOSD but not 2006 diagnostic criteria for neuromyelitis optica (NMO), were identified. **Conclusion:** The new diagnostic criteria are clinically useful in seronegative NMOSD. We may detected more patients symptom similar to NMO but without positive AQP4 antibody. The following work-up including different pathogenesis and therapy should be approached in the future.

Pe-030-5

Elevation of serum Sema4A in neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSd)

¹Department of Neurology, Osaka University Graduate School of Medicine, ²Department of Neurology, Kinki University, ³Department of Neurology, National Hospital Organization Hokkaido Medical Center, ⁴Department of Respiratory Medicine, Allergy and Rheumatic Diseases Osaka University Graduate School of Medicine, ⁵Department of Neurology, Osaka General Medical Center
○Tatsusada Okuno¹, Yuji Nakatsuji¹, Katsuichi Miyamoto², Susumu Kusunoki², Yusei Miyazaki³, Masaaki Nino³, Kazuya Yamashita¹, Akiko Namba¹, Toru Koda¹, Makoto Kinoshita⁵, Atsushi Kumanogoh⁴, Hideki Mochizuki¹

Background Sema4A is a class IV semaphorin which plays an important role in the activation of Th-cells. We previously established ELISA system to measure Sema4A and reported that serum Sema4A levels are significantly higher in patients with multiple sclerosis (MS) than those with other neurological diseases. Although Th cells as well as anti-aquaporin 4 antibodies (AQP4ab) play important roles in neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD), the involvement of Sema4A in NMOSD remains to be elucidated. **Methods** Serum Sema4A levels were analyzed by ELISA in 38 patients with NMOSD and 129 patients with MS. All NMOSD patients were positive for serum AQP4ab. MS was diagnosed according to MacDonald criteria. We compared clinical characteristics of patients with high Sema4A levels to those with low Sema4A. **Results** The serum Sema4A levels were significantly higher in NMOSD patients than those with MS. The mean age of onset in patients with high Sema4A levels was significantly younger than those with low Sema4A levels. Patients with higher Sema4A levels had significantly less severe EDSS score during exacerbations and remissions. Their relapse rate tended to decrease, though this difference was not significant. **Conclusions** The levels of serum Sema4A in NMOSD is as high as those in MS. Sema4A plays important roles in the pathogenesis of NMO

Pe-030-6

Extensive loss of astrocytic monocarboxylate transporter 4 in demyelinating diseases

¹Department of Neurology, Kyushu University, ²Department of Neuropathology, Kyushu University, ³Department of Neurology, Hamamatsu University School of Medicine
○Katsuhisa Masaki¹, Satoshi Suzuki², Shotaro Hayashida¹, Mitsuru Watanabe¹, Takuya Matsushita¹, Ryo Yamasaki¹, Makiko Suzuki³, Toru Iwaki², Jun-ichi Kira¹

Background: Nutritional substances are transferred from blood vessel to axons via glucose transporters (GLUTs) and monocarboxylate transporter (MCTs). To obtain precise understanding of metabolic conditions in demyelinating disorders, we studied the expression of GLUTs and MCTs. **Methods:** We pathologically evaluated GLUT1, 3, 5 and MCT1, 2, 4, relative to Cx43, GFAP and APP and extent of demyelination in autopsied samples from six cases with MS, three with NMO and 10 with other neurological diseases including cerebral infarction, meningoencephalitis, PML, ALS, SPG2 and myasthenia gravis. **Results:** In ischemic and severe inflammatory condition, endothelial GLUT1/MCT1 and astrocytic MCT4 were extensively lost. In chronic gliotic lesions from ALS and SPG2, astrocytic MCT4 was up-regulated whereas GLUT1 and MCT1 was preserved. Active lesions from PML were characterized by abnormal oligodendrocytes with enlarged nuclei and distal oligodendrogliopathy, whereas Cx43 and MCT4 were up-regulated. In the active lesion of MS, despite of massive lymphocytic cuffing, endothelial MCT1 and GLUT1 were preserved. By contrast, MCT4 was markedly diminished in the perivascular foot processes. APP was found in damaged axons and terminal ovoids in both MS and NMO. Similar to APP, GLUT3 was also enhanced in damaged axons. In the active lesion of NMO, perivascular MCT4 was also extensively lost whereas MCT1 and GLUT1 were preserved. **Conclusion:** Extensive loss of MCT4 in astrocytic processes may cause impaired transport of energy to astrocytes followed by oligodendrocytic and axonal damages in MS and NMO.

Pe-031-1

Withdrawn

Pe-031-2

The effect of aquaporin 4 antibody on the release of mitochondrial DNA

Department of Neurology, Osaka University Graduate School of Medicine
○Kazuya Yamashita, Akiko Namba, Toru Koda, Tatsusada Okuno, Yuji Nakatsuji, Hideki Mochizuki

[Objective] Neuromyelitis optica (NMO) is an inflammatory disorder of the central nervous system caused by autoantibodies against aquaporin 4 (AQP4-IgG). Recent studies suggest that mitochondrial DNA (mtDNA) may be linked to the pathology in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. The aim of this study is to investigate whether mtDNA is associated with NMO pathology. [Methods] Human HEK293 cells transfected with human AQP4 and primary astrocyte cultures from P1 C57BL6/J mouse pups were prepared. Serum was obtained from AQP4-IgG-positive NMO patients (NMO-serum) and healthy control subjects (control-serum). The cells were incubated with NMO-serum or with control-serum for 10 hours at 37°C. Culture supernatants were centrifuged, and then separated into each fraction. DNA was extracted and the level of mtDNA was measured by quantitative PCR. [Results] The level of mtDNA was higher when the cells were incubated with NMO-serum as compared with control-serum in both cultures. [Conclusions] These findings suggest that AQP4-IgG leads to the release of mtDNA into the extracellular space. Further investigations are required to clarify the role of extracellular mtDNA in NMO.

Pe-031-3

Dominant peptide therapy may conquer MS by turning antigen-specificity and stability to hybrid Treg¹Department of Immunology, National Institute of Neuroscience, NCNP, ²Department of Neurology, National Center Hospital, NCNP
○Youwei Lin^{1,2}, Takashi Yamamura¹

[Objective] Disease-modifying agents targeting to inflammatory cells dramatically improved the therapeutic efficacy also in multiple sclerosis (MS). However, they might cause severe infection and none of them could inhibit the disease activity especially in chronic stage. We previously demonstrated that superior dominant peptide more efficiently induced CD69⁺ CD103⁺ (DP) subset of CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells (Treg) possessing higher antigen-specificity and more hybrid phenotype with IL6R^{neg} expression to protect from relapse and progression of EAE than inferior dominant one. We next searched the correlation with antigen-specificity and Treg signature in controlling EAE. [Results] We analyzed antigen-specificity by peptide-specific IA^s dextramer in Treg and non-Treg. It was observed in hybrid Treg and non-Treg, not in non-hybrid Treg, and almost limited to DP- and 103SP-subsets. Antigen-specificity in DP-subset was expressed mostly in hybrid Treg and in IL6R^{neg} stabilized phenotype, whereas that in 103SP-subset was expressed also in non-Treg and in IL6R^{pos} plastic phenotype. 2) We checked kinetics of hybrid Treg and non-Treg. ROR γ t⁺ Treg expanded in induction phase, Tbet⁺ Treg in effector phase and Eomes⁺ Treg in chronic phase to inhibit Th17, Th1 and Eomes⁺ T cell, respectively. [Conclusion] Superior dominant peptide efficiently induced DP-subset of Treg by conferring antigen-specificity and stability to hybrid Treg. Such Treg could regulate corresponding effector T cells in each phase. We might apply harnessing Treg subsets for alternative therapy to govern any type of MS.

Pe-031-4

The active form of vitamin D directly protects the blood-brain barrier in multiple sclerosisDepartment of Neurology and Clinical Neuroscience, Yamaguchi University Graduate School of Medicine
○Shiori Takahashi, Toshihiko Maeda, Hideaki Nishihara, Yukio Takeshita, Yasuteru Sano, Takashi Kanda

Purpose: 1 α , 25-dihydroxyvitamin D₃ (1 α , 25(OH)₂D), the active form of vitamin D, has been reported to have protective effects for multiple sclerosis (MS). However, its precise mechanisms including the modification of BBB functions have not been clearly elucidated. The purpose of the present study is to examine whether activated vitamin D influence the function of human BBB and also restore disrupted BBB in MS. **Methods:** Changes in tight junction proteins and cell adhesion molecules in human brain microvascular endothelial cell lines (TY10) were evaluated following incubation with or without physiological concentration of 1 α , 25(OH)₂D. In addition, we assessed the effects of sera derived from MS patients, relapse phase of relapse-remitting MS (RRMS) and secondary progressive MS (SPMS), on the BBB property in the presence or absence of 1 α , 25(OH)₂D. **Results:** Treatment with 1 α , 25(OH)₂D increased the claudin-5 protein levels and decreased ICAM-1 in TY10 in a dose-dependent manner. Incubation with 1 α , 25(OH)₂D attenuated the increase of VCAM-1 and the decrease of ZO-1 in TY10 cells after exposure to the sera from both MS types. 1 α , 25(OH)₂D also restored the changes in the claudin-5 and ICAM-1 in TY10 cells exposed with RRMS sera. **Conclusions:** Treatment with 1 α , 25(OH)₂D prevents BBB disruption caused by MS sera via the upregulation of tight junction proteins and downregulation of cell adhesion molecules in TY10 cells. This suggested that one of the mechanisms of action of active form of vitamin D in the treatment of MS might be the direct effect against fragile BBB in MS patients.

Pe-031-5

IFN-gamma inhibit the expression of connexin43 in astrocytes via activation of microglia¹Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, ²Department of Neuroimmunology, Research Institute of Environmental Medicine, Nagoya University
○Mitsuru Watanabe¹, Katsuhisa Masaki¹, Ryo Yamasaki¹, Jun Kawanokuchi², Hideyuki Takeuchi², Akio Suzumura², Jun-ichi Kira¹

[Objective] We previously reported extensive loss of astrocytic connexins (Cx) in multiple sclerosis (MS) lesions. It is widely accepted that autoimmune T cells mediate the formation of MS lesions. From these facts, we hypothesized that T cells affect Cxs expression in astrocyte and contribute to the formation of MS lesions. At the last annual meeting, we reported that Th1 cell supernatant and IFN γ reduce the Cx43 expression in astrocytes. However, as the glial cell cultures we had used contained microglia about 10%, we could not exclude the effect of microglia. Now we assessed the microglial effects on the mechanism that IFN γ reduces the expression of Cx43 in astrocytes. [Methods] Primary glial cell cultures were prepared from the brains of newborn C57BL/6 mice. They were mainly composed of astrocytes and microglia. Microglia were separated by using magnetic beads, and astrocyte-rich culture and astrocyte- and microglia-mixed culture were made. These cultures were treated with IFN γ , and we compared the effect on the Cx43 expression in astrocytes between the two cultures. [Results] When astrocyte-rich culture and mixed culture were treated with IFN γ , reduction of Cx43 expression was only seen in the mixed culture. Next supernatant of IFN γ -treated microglia were applied to astrocyte-rich cultures, astrocytes showed significant decrease in Cx43 expression. [Conclusions] These findings suggest that IFN γ activate microglia and the humoral factors secreted from activated microglia decrease the Cx43 expression in astrocytes.

Pe-031-6

Fingolimod suppresses bone resorption in patients with multiple sclerosis¹Department of Clinical Research, Hokkaido Medical Center, ²Department of Neurology, Hokkaido Medical Center, ³Department of Internal Medicine 1, Shimane University Faculty of Medicine, ⁴Division of Neurology and Gerontology, Department of Internal Medicine, Iwate Medical University, ⁵Department of Neurology, Sapporo Medical University School of Medicine, ⁶Sapporo Neurology Hospital
○Yusei Miyazaki^{1,2}, Masaaki Niino¹, Ippei Kanazawa³, Masako Suzuki⁴, Masanori Mizuno⁴, Shin Hisahara⁵, Toshiyuki Fukazawa⁶, Eri Takahashi¹, Itaru Amino², Ryutaro Ochi², Naoya Minami², Naoto Fujiki², Shizuki Doi², Seiji Kikuchi²

[Objective] Multiple sclerosis (MS) patients have an increased risk of osteoporosis. Fingolimod is a sphingosine-1-phosphate receptor agonist used to inhibit the disease activity of MS. Fingolimod was shown to suppress osteoporosis in a mouse model, but its effect on human bone metabolism has not been shown. The objective of this study is to elucidate the effect of fingolimod on bone metabolism in MS patients. [Methods] Serum and urine samples were collected from 29 fingolimod-treated MS patients, 29 untreated MS patients, and 25 healthy controls, and the levels of bone turnover markers [urinary type I collagen cross-linked N-telopeptide (uNTx), and serum tartrate-resistant acid phosphatase-5b, bone-specific alkaline phosphatase, and procollagen type I amino-terminal propeptide] were quantified. In addition, changes in bone turnover markers during fingolimod treatment were analyzed in 13 MS patients. [Results] Fingolimod-treated MS patients had a significant lower level of uNTx compared with healthy controls and untreated MS patients. The levels of other bone turnover markers were comparable among subject groups. In the longitudinal study, the level of uNTx decreased after starting fingolimod in 10 patients, and its reduction rate had a positive correlation with its baseline level. The level of other bone turnover markers did not change by fingolimod. [Conclusion] Fingolimod suppressed bone resorption in patients with MS, especially in those with increased bone resorption before treatment. Fingolimod may have a beneficial effect on osteoporosis in MS patients.

Pe-031-7

Identification of anti-hBMECs antibodies in patients with autoimmune central nervous system diseasesDepartment of Neurology and Clinical Neuroscience, Yamaguchi University Graduate School of Medicine, Yamaguchi
○Hideaki Nishihara, Yasuteru Sano, Yukio Takeshita, Toshihiko Maeda, Michiaki Koga, Takashi Kanda

Background and Objective: Dysfunction of the blood-brain barrier (BBB) has been thought to be a major hallmark and key event in autoimmune central nervous system diseases. We previously reported that anti-galectin-3 antibody in secondary progressive multiple sclerosis (SPMS) patients could compromise the BBB. Here, we investigated anti-human brain microvascular endothelial cells (hBMECs) antibodies in other autoimmune central nervous system diseases. **Methods:** We identified undetermined target antigens in hBMECs that reacted with autoantibodies in sera from neuromyelitis optica (NMO) and multiple sclerosis (MS) patients using a proteomic approach. Pooled sera of relapse-remitting MS (RRMS), SPMS, NMO, and disease or healthy controls were used to examine target molecules. Sera from the patients with RRMS and NMO were obtained from two separate phases. One was acute phase, which presented with gadolinium-enhancing lesions on MRI, and the other was stable phase, which had been in clinical remission for at least one year. **Result:** We identified 12 proteins in patients with NMO, and 4 spots in RRMS patients as target antigens. Among these proteins, 5 NMO spots were found only in acute phase. One spot was found in both acute phase of NMO and relapse phase of RRMS. **Conclusion:** Our results indicate that these spots, which only react with active phase serum, might be related to BBB leakage. These antibodies may serve as a novel biomarker for BBB breakdown in patients with autoimmune central nervous system diseases.

Pe-032-1

FBLN5 gene mutation associated with adult-onset Charcot-Marie-Tooth type 1Peking University First Hospital
○Si Cheng, He Lv, Yun Yuan

Mutations in Fibulin-5 (FBLN5) cause connective tissue disorder cutis laxa and age-related macular degeneration. Only two families were reported with inherited neuropathy in the world. **Objective:** We report the first Asian family with adult-onset pure inherited demyelinating motor and sensory neuropathy (HMSN1) caused by FBLN5 mutation. **Methods:** The proband is a 46-year-old man who had distal muscle weakness and atrophy with numbness of all limbs for 12 years. Additionally he had diabetic mellitus for 13 years. Nerve conduction studies revealed demyelinating peripheral neuropathy. Nerve ultrasound and sural nerve biopsy were performed in the proband. The gene sequencing was performed in the proband and his family members. **Results:** Nerve ultrasound revealed uniformly enlargement of peripheral nerves (median, ulnar, sciatic, tibial and fibular nerve). Sural nerve biopsy showed severe loss of myelinated fibers, some thin myelinated fibers, numerous onion-bulb formations, and thickened capillary basal membranes with multi-layer ultrastructure. Gene sequencing identified a reported heterozygous mutation resulting in amino acid p.R373C substitution in FBLN5 gene. The same mutation was identified in his mother and daughter. **Conclusions:** The FBLN5 related adult-onset pure HMSN1 also appeared in Asian population. We firstly describe a hypertrophy neuropathy with demyelination as morphological features in the disease. The unusual thickness of capillary basal membranes might be related to the combined diabetic mellitus.

Pe-032-2

Ultrasound differentiation of CMT1 and chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy

Peking Union Medical College Hospital

○Mingsheng Liu, Jingwen Niu, Yi Li, Shuang Wu, Yuzhou Guan, Liying Cui

Purpose: To identify different features of ultrasound in Charcot-Marie-Tooth type 1 (CMT1) and chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIPD), and prove whether nerve ultrasound can differentiate between CMT1 and CIPD. **Methods:** Systematic ultrasound measurements of peripheral nerves were performed in 26 patients with CIPD, 13 patients with CMT1 and 16 healthy controls. Median and ulnar nerves were scanned from distal to proximal part along the nerve at 10 defined locations, respectively. The cross sectional areas (CSA) were measured. **Results:** CSAs measured in all locations on median and ulnar nerve were significantly increased in CMT1 than in CIPD and healthy controls ($P < 0.01$). CSAs measured in 8 locations of median nerve and 8 locations of ulnar nerve were significantly increased in CIPD than in healthy controls. Receiver operation characteristic curve analysis revealed CSA measurements to be well suited for differentiation of CMT1 and CIPD, with area under curve of 8 locations of median nerve and 9 locations of ulnar nerve were more than 0.9. **Conclusions:** systematic ultrasound CSA can be used for differentiating CMT1 from CIPD.

Pe-032-3

The cross-sectional area in sural nerve decreased over two years in patients with CMT1A

¹Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate school Department of Neurology, ²Kyoto Prefectural University of Medicine Department of Medical Education and Primary Care, ³North Medical Center, Kyoto Prefectural University of Medicine
○Yukiko Tsuji¹, Yu-ichi Noto¹, Kensuke Shiga², Masanori Nakagawa³, Toshiki Mizuno¹

[Objective] We previously reported the positive correlation between CMT Neuropathy Score (CMTNS) and the cross-sectional areas (CSAs) of median nerve and cervical nerve roots by nerve ultrasound (NUS) in patients with CMT1A. Here, we annually measured nerve CSAs in CMT1A patients over two years to explore whether the CSA change can be used as a biological marker for disease progression. **[Method]** We analyzed CSA measures from 25 patients with CMT1A who were examined by annual NUS over two years. Nerve CSAs were measured at median nerve, sural nerve and cervical nerve roots. Nerve conduction studies (NCS) were also conducted at each evaluation. A correlation was investigated between the changes of CSA in each nerve and the difference of CMTNS (Δ CMTNS) or the changes in corresponding parameters in NCS (one-way ANOVA). **[Result]** The CSA of sural nerve at the third NUS significantly decreased compared to that at the first NUS, while those of median or cervical nerve roots didn't change. The change of CSA in the sural nerve was positively correlated with Δ CMTNS ($p < 0.05$). No correlation was found between the changes of CSAs in each nerve and those of NCS parameters. **[Discussion]** One antecedent cross-sectional study showed that sural nerve CSA negatively correlated with the age in patients with CMT1A. In this longitudinal study, we first demonstrated that the sural nerve CSA decreased over time in CMT1A. However, the positive correlation between the change of sural CSA and that of CMTNS, a disease severity measure, conflicted with the reduction of sural CSA was difficult to interpret.

Pe-032-4

Morphometric changes of Myelinated Fibers Caused by Gene Dosage effect of PMP22Neurology department, Taipei veterans general hospital
○Cheng-ta Chou, Kon-Ping Lin, Yi-Chung Lee

Purpose: In order to investigate the gene dosage effect of PMP22, we had made a pathological study of sural nerve specimens from patients with PMP22 duplication (CMT1A), deletion (HNPP) and normal subjects. We checked several morphometric parameters: cluster ratio (cluster number/1000 myelinated fibers), axon diameter, g-ratio (axon diameter/fiber diameter) and scatter plot (g-ratio to axon diameter). **Methods:** We collected specimens of sural nerve biopsy from 5 patients with CMT1A, 6 patients with HNPP and 6 normal subjects. All the specimens were examined by light microscope, electron microscope and teased single fiber to make the morphometric analysis. **Results:** The cluster ratio of nerve fiber ranged from 6.75 to 12.51 in patients with CMT1A, 0 to 2.24 in patients with HNPP (0 in 3 patients), and 0 to 7.63 in controls. The mean axon diameters of regenerating fibers in CMT1A, HNPP and controls were 2.72 ± 1.17 , 2.89 ± 0.13 and 2.26 ± 0.99 , respectively. The G-ratios in the 3 groups were 0.51 ± 0.14 (CMT1A), 0.66 ± 0.11 (HNPP) and 0.64 ± 0.10 (controls). In patients with CMT1A, the distribution of regenerating myelinated fibers dispersed over the AIII-fiber to AII-fibers range in scatter plot, while it lay in the AIII-fiber range in patients with HNPP and controls. Axon diameters and g-ratio showed no significant difference between the 3 groups, but the cluster ratio was significantly higher in CMT1A group than in HNPP and controls. **Conclusion:** The analysis showed nerve regeneration in PMP22 duplication was decompensated, but was normal in patients with PMP 22 deletion and normal subjects.

Pe-032-5

Coexistence of Charcot Marie Tooth disease type 1A and Diabetes: A Clinicopathological Study

¹The Neurological Institute, Taipei Veterans General Hospital, ²Department of Neurology, National Yang-Ming University School of Medicine, Taipei, Taiwan, ROC

○Hua - Chuan Chao^{1,2}, Yi-Chung Lee^{1,2}, Kon - Ping Lin^{1,2}

Objective: Charcot Marie Tooth disease type 1A (CMT1A) is the most commonly inherited demyelinating polyneuropathy with variable phenotypes, affected by several comorbidities, especially diabetes mellitus (DM). Previous studies showed that DM exacerbates the clinical manifestations of CMT1A. **Methods:** We retrospectively evaluated patients with CMT1A in our hospital, and identified three groups among 12 cases, which comprised four patients with CMT1A, four with CMT1A+DM, and four with DM. We reviewed the CMT neuropathy score (CMTNS), electrophysiological data, and histomorphological parameters of the sural nerve, including fiber density, myelin thickness, axon diameter, g-ratio, regenerative clusters, and regeneration ratio. **Results:** The CMTNS was significantly higher in patients with CMT1A+DM (21.5 ± 2.52) than in those with CMT1A only (10.8 ± 4.4 ; $p = 0.03$). Pathological findings in patients with CMT1A+DM included a significant decrease of myelinated fiber density ($p = 0.02$) and reduction in the regenerative ratio ($p = 0.01$), indicating severe degeneration with impaired regeneration. In non-parametric analyses, DM was found to play a more important role than CMT1A in influencing nerve degeneration and regeneration. **Conclusions:** In patients with CMT1A, DM exacerbated clinical and pathological manifestations including increased loss of myelinated fibers, abnormal axon-myelin interaction, and impaired nerve regeneration.

Pe-032-6

withdrawn

Pe-033-1

Vertebrobasilar dolichoectasia is associated with hemifacial spasm

¹Department of Neurology, Seoul National University Bundang Hospital, ²Department of Radiology, Seoul National University Bundang Hospital, ³Department of Neurosurgery, Seoul National University Bundang Hospital
○Kyeong Joon Kim¹, Jong-Min Kim¹, Yun Jung Bae², Hee Joon Bae¹, Beomseok Jeon¹, Jae Hyung Kim², Jeong Ho Han³, Chang Wan Oh³

Objective: Hemifacial spasm (HFS) is caused by a vascular compression of the facial nerve. Dolichoectasia of vertebrobasilar arteries (VBDE) might cause vascular crowding in the limited posterior fossa space and increase a chance of vascular contact to facial nerve. We investigated the prevalence of VBDE in HFS. **Methods:** We analyzed presence of VBDE on MRI in patients HFS patients and control subjects, matched for age, sex and hypertension. Two blinded readers independently assessed the images. We evaluated vascular risk factors, including diabetes mellitus, hyperlipidemia, history of ischemic heart disease and/or stroke, and presence of lacunes on brain MRI. **Results:** A total of 620 subjects (310 HFS patients and 310 control subjects) were included. VBDE was more common in HFS patients (48/310, 15.5%) than controls (10/310, 3.2%). (odds ratio: 5.82, 95% confidence interval: 2.86-11.85, $p < 0.001$). The presence of facial nerve contacting vessels was more frequent in the VBDE-positive HFS patients (81.3%) than VBDE-negative patients (54.2%) (odds ratio: 3.48, 95% confidence interval: 1.60-7.57, $p = 0.002$). Among HFS patients, the mean age was higher and the hypertension and history of ischemic heart disease were more frequent in the VBDE-positive HFS patients than those without VBDE. **Conclusions:** We found that VBDE is associated with HFS in a portion of HFS patients. Since vascular risk factors were more frequently observed in VBDE-positive patients, the investigation of VBDE and its risk factors in patients with HFS could be beneficial to prevent vascular complications.

Pe-033-2

Stressful life events precede the onset of hemifacial spasm: A tertiary hospital retrospective study

Department of Neurology, Penang General Hospital, Penang, Malaysia
 ○Kenny Tan, Gaik Bee Eow, Han Bing Chow, Thien Thien Lim,
 Yuen Kang Chia

Objective: To study the demographics of hemifacial spasm (HFS) patients in a Penang hospital and to analyze the role of stress as a possible pathogenesis of HFS. **Method:** This is a retrospective analysis of patients with HFS and control (age matched public individuals). Perceived Stress Scale (PSS) were used to obtain demographic data and assess the patients' stress level. Subjects were required to answer the questionnaires based on recall of events. **Results:** Forty HFS subjects (17.5% Malays, 75% Chinese, 7.5% Indians) and 37 controls were included. The subjects age of onset ranged from 26 to 74 years. Mean age of onset for females was at 53 years and 51 years for males. Fifty-eight percent of the cohort were women and 50% of the cohort had right HFS. Seventeen subjects (42.5%) received combination of botulinum toxin injection and oral medication. MRI Brain was only done for 42% (n=17) of the subjects. Ten were normal. The abnormal MRI brain demonstrated artery compression of the facial nerve and lacunar infarcts. HFS subjects had higher PSS mean scores (18.80) compared to the control group (11.36) ($p < 0.0001$). **Conclusions:** Our study shows that HFS subjects experience significantly more stress prior to the onset of illness. This is consistent with the study by Johnson et al who concluded that subjects with closely spaced stressful life events have increased risk of developing HFS. The result of this study raises the awareness regarding the impact of psychological stress on the manifestation of physical illness. However, larger randomized studies are needed to confirm this finding.

Pe-033-3

Early treatment for progressive spinal cord and peripheral nerve disorders

¹Otaru General Hospital Department of Neurology, ²Otaru General Hospital Department of Neurosurgery
 ○Tatsuo Ihara¹, Motoyuki Iwasaki², Masahito Kawahori²,
 Yoshimasa Niya²

Object On account of wider indication of intravenous steroid and globulin therapy, more diseases are considered for early treatment, sometimes as emergency, although the efficacy of steroid therapy in some diseases is still open to debate. We have reviewed nine cases with spinal cord and peripheral nerve disorders admitted for early or emergency therapy. **Materials and methods** Among the nine cases, six patients had peripheral nerve disorders, in which two were suspected Guillain Barre syndrome, one was diagnosed Fisher syndrome, one amyotrophic neuralgia, and two patients with peripheral nerve dysfunction associated with eosinophilic granulomatosis with polyangitis (Churg Strauss syndrome). The residual three cases were acute myelopathy. Five cases were treated with steroid and three cases, with globulin. Among the myelopathy cases, one case turned out to be neuromyelitis optica. One other case with psychomotor retardation and cervical spondylosis, accompanied by cervical dystonic posture, showed progressive tetraparesis and surgical decompression was considered. **Results** Half the patients showed persistent disability, especially those from other hospitals with longer duration of suffering. In the cases of asymmetrical bilateral symptoms, discrimination between spinal cord and peripheral nerve disorders was sometimes unclear at onset. **Conclusion** For better prognosis of deteriorating spinal cord and peripheral nerve disorders, the pathological process must be considered thoroughly, especially at onset, so as to start early and appropriate treatment.

Pe-033-4

Neurological features of Cutaneous arteritis

¹Department of Internal Medicine, Division of Neurology, St. Marianna University School of Medicine, ²Department of Dermatology, St. Marianna University School of Medicine
 ○Kenji Isahaya¹, Makoto Shiraishi¹, Tamihiro Kawakami²,
 Yasuhiro Hasegawa¹

Introduction/Purpose: Cutaneous arteritis (CA) is localized vasculitis of skin tissue and peripheral nerve. The aim of this study was to clarify the characteristics of patients with neurological features of CA. **Methods:** The subjects were diagnosed with CA from 2009 to 2015 (n=24, 7 men and 17 women, mean age of 46.8±14.1 years old). We retrospectively investigated clinical features and nerve conduction studies (NCS). **Results:** Cutaneous symptoms (livedo in 37.5%, ulcer in 33.3%, pigmentation in 12.5%, nodosa in 8.3%, edema in 9.3%) in lower extremity were present in all patients. Mononeuritis multiplex with predominant sensory symptoms was observed in all patients, and the complication of motor weakness was present in 16.6% of the patients. The onset of these symptoms were that cutaneous symptoms preceded neurological symptom in 62.5%, neurological symptom preceded cutaneous symptoms in 4% and concurrent symptoms in 25% of the patients were present. NCS follow as: 1) low amplitude under 1 mV of deep peroneal nerve in 25% of the patients without muscle weakness, 2) CMAP of tibial nerve was normal range in all patients. Treatments follow as: steroid therapy (98.8%), antithrombotic drug (100%), and the combination of immunosuppressive drug (83.3%). **Conclusion:** We experienced the delayed onset cases of neurological symptom, and low CMAP cases in deep peroneal nerve without motor deficit. The neurological diagnostic approach and establishment of the treatment are necessary for needed for the early stage of CA.

Pe-033-5

Withdrawn

Pe-033-6

Withdrawn

Pe-033-7

Diagnosis, clinical pictures, NCS findings, and treatment of M-protein associated neuropathy

¹Department of Medicine (Neurology and Rheumatology), Shinshu University School of Medicine, ²Department of Hematology, Nagano Red Cross Hospital
 ○Nagaaki Katoh¹, Akiyo Hinen¹, Wataru Takeda², Shu-ichi Ikeda¹

[Objective] A group of neuropathy associated with M-protein is relatively rare but it is important to know its clinical features and treatment because there are some differences among them depending on underlying hematological disorders. The aim of this study is to elucidate this point. [Methods] Our medical records of patients with M-protein associated neuropathy after 2005 were retrospectively examined. [Results] There were three AL amyloidosis patients, all of them had underlying plasma cell dyscrasia (PCD). There were four POEMS syndrome patients, two of them had underlying PCD, one had plasmacytoma, and one had Castleman disease. There was one patient having neuropathy associated with anti-MAG antibody (MAG neuropathy), complicated by Waldenström macroglobulinemia (WM). They were diagnosed mainly by amyloid detection in biopsy specimens and specific manifestations with elevated VEGF or positive anti-MAG antibody, respectively. The mean duration from disease onset to diagnosis was 25 months. Most of the patients were combined with extra-nerve involvements except for the patient with MAG neuropathy. Neurological manifestations with length-dependent sensory dominant neuropathy were commonly observed among patients. Nerve conduction study (NCS) showed axonal involvement in AL amyloidosis and demyelination in POEMS and MAG neuropathy. Anti-plasma cell chemotherapies were effective for PCD and plasmacytoma, and rituximab was effective for WM. [Conclusions] NCS was useful for differential diagnosis. It is important to select proper treatment option depending on underlying disorder.

Pe-034-1

Study Parkinson's disease patient of polysomnography and event related potentialCapital Medical University
○Hailiang Wang, Junfang Wang, Guang Huang

Objective: To evaluate sleep structure and ERP of PD with and without accompanied by RBD, discusses the sleep structure and the correlation between cognitive function. **Methods:** It was a cross sectional study. 60 patients with RBD, 18 PD without RBD, and 24 age and sex matched as control group. All patients underwent PSG to require sleep related parameters. Cognitive function was assessed with ERP. **Results** 58 cases appeared different forms of sleep disorders in PD, including difficulty falling sleeping with early awakening 14, difficulty falling sleeping with early awakening 44, excessive daytime sleepiness 25. There were 42 RBD in PD, 38 periodic leg movement, 31 sleep apnea. There were significant differences compared to PD patient with RBD REM SL 59.3 ± 47.9 . PD patient no with RBD REM SL 137.8 ± 109.9 , and the control group 85.1 ± 31.5 . RBD period of PD Patient with RBD is 22.90 ± 6.08 , RBD period of PD Patient without RBD is 15.57 ± 3.87 , the control group was 18.25 ± 4.95 . There were significant differences of these above parameters. Latency of event related potential of PD patients with RBD was 287.1 ± 32.5 ms, PD patients without RBD was 367.6 ± 27.7 , the control group was 347.7 ± 12.7 ms. There were significant differences of these above parameters. **Conclusions:** The PD Patient with RBD have more different in REM SL, RBD and ERP Latency than those patients without RBD and normal control group. The cognitive functional impairment may be correlated with the change of sleep structure.

Pe-034-2

Variants of restless legs syndrome: a case series

¹Department of Neurology, Dokkyo Medical University, ²School of Nursing, Dokkyo Medical University, ³Department of Neurology, Dokkyo Medical University Koshigaya Hospital, ⁴Continence Center, Dokkyo Medical University
○Keisuke Suzuki¹, Masayuki Miyamoto², Tomoyuki Miyamoto², Tomoyuki Uchiyama^{1,4}, Takeo Matsubara¹, Madoka Okamura¹, Tomohiko Shiina¹, Shiho Suzuki¹, Koichi Hirata¹

Objective: Restless legs syndrome (RLS) is a sleep-related movement disorder, characterized by an urge to move the legs, occurring or worsening at rest and evening with abnormal sensations, which results in insomnia. In patients with severe RLS, symptoms may spread into other body parts, including the hips, trunk and face. However, isolated or predominant involvement of body parts other than the legs is rare. **Methods:** To characterize unusual variants of RLS, we report on 3 patients whose symptoms predominantly occurred in the body parts other than legs. Variants of RLS included abnormal sensations and restlessness predominantly occurred in the lower back (case 1, restless lower back), abdomen (case 2, restless abdomen), lower abdomen and perineum (case 3, restless bladder). **Results:** All the patients complained of insomnia due to abnormal sensations and restlessness related to their body parts. Dopamine agonists were effective in treating restlessness and improved insomnia in all the patients. **Conclusion:** Physicians should be aware of "RLS variants" in which restlessness occurs in body regions other than the legs, as these symptoms negatively impact sleep and can show improvement following dopamine agonist treatment.

Pe-034-3

Loss of substantia nigra hyperintensity on 3 Tesla MRI in idiopathic REM sleep behavior disorder

¹Department of Neurology, Seoul National University Bundang Hospital, ²Department of Radiology, Seoul National University Bundang Hospital, ³Department of Nuclear medicine, Seoul National University Bundang Hospital, ⁴Department of Psychiatry, Seoul National University Bundang Hospital
○Jong-min Kim¹, Yun Jung Bae², Kyeong Joon Kim¹, Eunhee Kim², Hyun Soo Park³, Seo Young Kang³, In-Young Yoon⁴, Jee-Young Lee¹, Beomseok Jeon¹, Sang Eun Kim³

Objective Idiopathic rapid-eye-movement sleep behavior disorder (iRBD) is a prodromal synucleinopathy. We evaluated the substantia nigra hyperintensity in iRBD using three Tesla susceptibility-weighted MRI (3T SWI), and investigated whether the loss of nigral hyperintensity could identify iRBD patients with high synucleinopathy risk. **Methods** A total of 54 subjects-18 with iRBD, 18 with Parkinson's disease, and 18 healthy subjects-were evaluated using 3T SWI and ¹²³I-FP-CIT SPECT. A quantitative analysis of ¹²³I-FP-CIT uptake ratios was performed. Two blinded readers independently assessed the images. **Results** 3T SWI revealed bilateral intact nigral hyperintensity in 7 of the 18 iRBD patients. In 11 patients, loss of nigral hyperintensity was found: bilateral in 9 and unilateral in 2. The presence or absence of nigral hyperintensity on SWI corresponded well to the ¹²³I-FP-CIT uptake on SPECT. In these 11 patients with loss of nigral hyperintensity, the ¹²³I-FP-CIT uptake ratios were significantly lower than that of healthy subjects in the whole striatum, anterior, and posterior putamen. Twelve months post 3T SWI, iRBD converted to Parkinson's disease in 2 patients with loss of nigral hyperintensity. **Conclusions** Loss of nigral hyperintensity, visualized by 3T SWI, suggests nigral damage in subjects without parkinsonism. Future longitudinal studies using quantitative 3T SWI with a greater patient population and longer duration are required to firmly establish the role of nigral hyperintensity as a disease-risk marker.

Pe-034-4

The analysis of related factors and evaluation methods on post-stroke sleep disordersNeurology Department The Fourth Affiliated Hospital HeBei Medical University
○Fengjun Mei

Objective: We used the combinations of subjective and objective tools to analyze the clinical characteristics of sleep disorders in post-stroke patients and investigated differences and consistence between subjective and objective tools. **Methods:** Sixty-one patients with first-ever stroke had been completed the collection of basic data. All of them had a Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) text and a Polysomnography (PSG) test to evaluate sleep quality in two weeks. **Result:** 1. The strokes, which affiliated with hypertension, diabetes mellitus and coronary artery disease, had higher risk of post-stroke sleep disorders ($P < 0.05$). The statistical differences were also significant on the comparison of the BMI, NIHSS scores and rank Barthel Index ($P < 0.05$). 2. The differences between case and control group about PSG parameters were statistically significant ($P < 0.05$). 3. Between the PSQI scores and PSG elements, showed a negative correlation between PSQI scores and Actual Sleep Time. A positive correlation could be found between PSQI scores and Sleep Latency. **Conclusion:** 1. Post-stroke sleep disorders were associated with age, the past medical history, BMI, NIHSS scores, BI scores. Moreover, the severity of post-stroke sleep disorder was correlated with age, BMI, NIHSS scores, and BI scores. 2. Overall sleep quality of post-stroke patients assessed with the objective tool could be predicted by the subjective. However, to evaluate sleep architecture and other sleep disorders for stroke patients, the objective tools (such PSG) are necessary to be used.

Pe-035-1

Withdrawn

Pe-035-2

Atypical giant axonal neuropathy arising from a homozygous mutation by uniparental isodisomy

¹Department of Human Genetics, Yokohama City University Graduate School of Medicine, ²Department of Pediatrics, Chibaken Saiseikai Narashino Hospital, ³Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical University, Yachiyo Medical Center, ⁴Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical University, ⁵Department of Brain Development and Neural Regeneration, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science, ⁶Department of Neurology, National Center of Neurology and Psychiatry
○Satoko Miyatake¹, Hiroko Tada², Jun-ichi Takanashi³, Yoshihiko Hirano⁴, Masaharu Hayashi⁵, Yasushi Oya⁶, Naomichi Matsumoto¹, Hirotomo Saito¹

[Objective] To elucidate the genetic cause for a patient with undiagnosed leukoencephalopathy. [Methods] Whole-exome sequencing (WES), reverse-transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) and quantitative real-time PCR of the family were performed. Homozygosity mapping, genotyping and copy number analysis using WES data were further undertaken. [Results] The patient was considered as unclassified leukoencephalopathy accompanying the expanding cystic lesion in the cerebellar white matter. WES revealed a novel homozygous splice-site mutation (c.1237-1G>A) in *GAN*, a gene associated with Giant axonal neuropathy 1 (GAN1), and only the mother possessed the mutation as heterozygote. RT-PCR identified skipping of *GAN* exon 8, leading to a frame-shift. Homozygosity mapping and copy number analysis showed loss of heterozygosity at 16q23.1-pter including *GAN* and two copies of this interval, respectively. WES genotyping suggested maternal isodisomy at this region leading to unmasking of a recessive splice site mutation in *GAN*. [Conclusions] The presence of giant axons is a diagnostic hallmark for GAN1, and brain MRI is also useful for diagnosis although it can be difficult to diagnose if a patient lacks these specific findings or atypical features occur. This is a first report of GAN1 due to uniparental isodisomy leading to unmasking of a recessive allele, which was readily detected by WES with extensive copy number analysis and homozygosity mapping. A novel brain MRI finding observed in this patient may broaden the phenotypic spectrum of GAN1.

Pe-035-3

Strategy to elucidate pathogenesis of CADASIL using transgenic *Drosophila* models of human NOTCH3

¹Department of Neurology, Graduate School of Medical Science, Kyoto Prefectural University of Medicine, ²Department of Applied Biology, Kyoto Institute of Technology, Kyoto, ³Insect Biomedical Research Center, Kyoto Institute of Technology, Kyoto
 ○Ikuko Mizuta¹, Yumiko Azuma¹, Narumi Toda², Hideki Yoshida^{2,3}, Masamitsu Yamaguchi^{2,3}, Toshiaki Mizuno¹

[Purpose] Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) is one of the most common hereditary small vascular diseases. It is caused by *NOTCH3* mutations, and its pathological hallmark is the deposition of granular osmiophilic material (GOM) in small arteries. However, the precise pathophysiological mechanism of CADASIL remains unknown. The objective of this study was to create *Drosophila* models that can be used to effectively elucidate the pathological pathway of CADASIL. [Methods] Transgenic flies carrying the wild-type or C185R mutation of human *NOTCH3* cDNA were produced. The GAL4-UAS system was employed to analyze the tissue-specific overexpression of human NOTCH3. In addition, we analyzed whether human NOTCH3 rescued the fly NOTCH knockdown phenotype. [Results] Overexpression of the wild-type or mutant human NOTCH3 in compound eyes or wings did not influence the macroscopic phenotypes. Knockdown of fly NOTCH in the wings revealed the distal dilatation of wing veins and notched wings, which were not rescued by human wild-type or mutant NOTCH3 overexpression. [Conclusion] It was suggested that human NOTCH3 protein cannot be a substitute for the fly NOTCH signaling pathway. Based on our results, transgenic flies with human NOTCH3 are not suitable to elucidate the pathological mechanism of CADASIL. We are now planning alternative strategies.

Pe-035-4

Genetic analysis of adult leukoencephalopathy patients using custom-designed exon capture library

¹Department of Neurology and Stroke Medicine, Yokohama City University, ²Department of Neurology, Yokohama Brain and Spine Center, ³Department of Neurology, Yokohama City University Medical Center, ⁴Department of Neurology, TOYOTA Memorial Hospital, ⁵Department of Human Genetics, Yokohama City University
 ○Misako Kunii¹, Hiroshi Doi¹, Chihiro Ohba¹, Yoshito Ishii¹, Yosuke Kudo², Hitaru Kishida³, Naohisa Ueda³, Yasuhiro Ito⁴, Hirotomo Saito⁵, Naomichi Matsumoto⁵, Fumiaki Tanaka¹

[Objective] Leukoencephalopathies comprise all clinical syndromes predominantly affecting the white matter of the brain, including a heterogeneous group of disorders with various clinical manifestations and pathological mechanisms. The purpose of this study is to reveal the genetic contribution to adult patients with leukoencephalopathy. [Methods] We picked up 55 related genes and designed the bait library with SureSelect technology. Genomic DNAs from 60 Japanese adult leukoencephalopathy patients were processed by this library, and the captured DNAs were analyzed by next generation sequencer MiSeq. Patients with apparent evidence of an acquired disease, such as hypertension-related multiple cerebral infarctions were excluded. [Results] We detected several mutations which are already known to cause leukoencephalopathy: *NOTCH3* mutations, causing cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) were detected in 5 patients, and *EIF2B2* and *POLR3* mutations, causing leukoencephalopathy with vanishing white matter, and hypomyelination, hypodontia and hypogonadotropic hypogonadism syndrome, respectively, were found in one patient. Additionally, unreported *NOTCH3* mutations were identified in two patients, and *CSF1R*, *GLA* and *APP* mutations were detected in one patient, but the pathological effects of these mutations are unconfirmed. [Conclusions] In our study, 12% of adult patients with leukoencephalopathy were confirmed to have the definitive diagnosis with known mutation, and 8.3% had novel mutations with unconfirmed significance.

Pe-035-5

Preliminary genome-wide association analysis of ALS/PDC in Kii Peninsula of Japan

¹Department of Neurology, The University of Tokyo, ²Mie University, Graduate School of Regional Innovation Studies, ³School of Nursing, Suzuka University of Medical Science, ⁴Department of Human Genetics, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, ⁵Department of Neurology, Japanese Red Cross Akita Hospital, ⁶Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University, ⁷Department of Molecular Genetics, Brain Research Institute, Niigata University, ⁸Department of Neurology, International University of Health and Welfare
 ○Hiroyuki Ishiura¹, Yasumasa Kokubo², Shigeki Kuzuhara³, Jun Mitsui¹, Yoko Fukuda¹, Katsushi Tokunaga⁴, Kenju Hara⁵, Masatoyo Nishizawa⁶, Ryozo Kuwano⁶, Jun Goto⁸, Shoji Tsuji¹

[Objective] Amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism-dementia complex (ALS/PDC) is a neurodegenerative disorder characterized clinically by a combination of motor neuron disease, parkinsonism, and dementia, and neuropathologically by wide-spread neurofibrillary tangles in the central nervous system. ALS/PDC has been described to be prevalent in the island of Guam, southern West New Guinea, and Kii Peninsula of Japan. In Kii peninsula of Japan, there are two major disease foci: southernmost and north eastern parts of the Peninsula. Presence of multiplex families, particularly in the north eastern region, suggests involvement of genetic component to the disease, but genes underlying ALS/PDC have not been elucidated. Because the disease is observed in limited regions, we hypothesized an existence of a common founder effect. We performed genome-wide association study aiming to search for a common founder chromosome in ALS/PDC. [Methods] Sixteen patients with ALS/PDC who had family history of ALS/PDC and 300 control subjects including 40 regional controls were genotyped using Genome-Wide SNP array 6.0 (Affymetrix). After quality control, 406K SNPs underwent statistical analysis using the plink software. [Results] There were 5 loci with p values < 1.0X10⁻⁶, which did not exceed the genome-wide significance level. [Discussions] Although we need to increase the sample sizes to accomplish the genome-wide significance level, loci with moderately low p value (between 10⁻⁷ and 10⁻⁶) may reflect increased sharing of a chromosome relevant to this disease among the patients.

Pe-035-6

Variations in the mutation for spinocerebellar ataxia type 31 require cautious genetic testing

¹Department of Neurology and Neurological Science, Graduate School, Tokyo Medical and Dental University, ²Center for Personalized Medicine for Healthy Aging, Tokyo Medical and Dental University, ³National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry
 ○Nozomu Sato¹, Kinya Ishikawa², Hidehiro Mizusawa³, Takanori Yokota¹

[Background] Spinocerebellar ataxia type 31 (SCA31) is a dominantly inherited neurodegenerative disorder characterized by pure cerebellar ataxia. The SCA31 mutation (SCA31mut) is a complex intronic sequence containing (TGGAA)_n. It is located at the 3'-poly(A) tail of AluSx, where short (TAAAA)_n are seen in most healthy controls, and very rarely, sequences similar to the SCA31mut but lacking (TGGAA)_n are found. This polymorphism makes genetic testing for SCA31 complicated. Previously, we presented a simple PCR method that amplifies the SCA31mut with high sensitivity and specificity, but in rare cases, produces false negative results. [Purpose] To clarify the genomic characteristics of the SCA31mut. [Materials & Methods] Two genomic DNA samples ("atypical" SCA31), first tested by the new method with negative results but subsequently proved to have (TGGAA)_n, were examined along with "typical" SCA31 samples and negative control with similar sequences. The PCR products spanning the SCA31mut were rendered for shotgun sequencing. The haplotype around the mutation site was also analyzed. [Results] In the "atypical" SCA31, long (TAGAA)_n preceding (TGGAA)_n were found, whereas the "typical" SCA31 had very short STRs ahead of (TGGAA)_n. No (TGGAA)_n was found in control. The "atypical" SCA31 shared the same haplotype with the other groups. [Conclusions] The presence of "atypical" SCA31mut raises an alarm on conventional diagnostic methods for SCA31, which can be hindered by long (TAGAA)_n. The shared haplotype suggests that the three groups may have originated from a few common ancestors.

Pe-035-7

Functional Analysis of Variants Associated with MSA Based on OCR of Transformed Yeasts

Department of Neurology, The University of Tokyo
 ○Tsutomu Yasuda, Takashi Matsukawa, Jun Mitsui, Shoji Tsuji

Purpose: There have been reports indicating that mutations in *COQ2* confer susceptibility to developing multiple-system atrophy (MSA). *COQ2* encodes parahydroxybenzoate-polyprenyl transferase which is essential for the biosynthesis of coenzyme Q₁₀. To determine the functional effect of mutations on the mitochondrial aerobic energy production in which coenzyme Q₁₀ plays an essential role in the electron transfer, we measured oxygen consumption rate (OCR) in the yeast *COQ2*-null strain transformed with wild type or mutated human *COQ2* cDNA (M128V, S146N, V393A). **Method:** OCR was measured using an extracellular flux analyzer (XF²⁴, Seahorse Bioscience). A *COQ2*-null strain of BY4741 was transformed with human wild type or mutant full-length *COQ2* cDNA. The yeasts were grown for a day in a non-fermentable glycerol medium to log phase at 30 °C. 1 x 10⁵ cells with 600 μL of non-fermentable glycerol medium were seeded on XF24 Cell Culture Microplates. The extracellular flux analyzer was set at 30 °C. After 1 minute of mixing and 1 minute of preincubation, measurement of OCR was conducted for 2 minutes. The means of the measurements of OCR were compared using t-test. **Result:** The OCRs of each yeast *COQ2*-null strain transformed with three different mutated human *COQ2* cDNA were decreased to 66%, 51% and 70% respectively. **Conclusion:** Measurement of OCR in the yeast *coq2*-null strain transformed with mutated human *COQ2* cDNA can directly determine the functional effect of mutant *COQ2*, which enables us to further investigate association of *COQ2* variants conferring susceptibility to MSA.

Pe-036-1

Withdrawn

Pe-036-2

Quantifying Values Measured by MRI May Contribute to the Diagnosis of Intracranial Hypotension

¹Department of Neurology, Fujian Medical University Union Hospital, ²Department of Geriatrics, Fujian Medical University Union Hospital, ³Department of Radiology, Fujian Medical University Union Hospital
 ○Chunhui Che¹, Lin Lin³, Huapin Huang¹, Xiaofan Wei², Hailong Lin³, Tianwen Huang¹

Objective: Intracranial hypotension presents variable manifestations which leads to challengeable diagnosis. The classic qualitative MRI evaluation of intracranial hypotension could be subjective. The aim of this study is to evaluate the diagnostic value of quantifying measurement with MRI in intracranial hypotension. **Methods:** A retrospective review included 10 patients (4 males and 6 females) diagnosed with intracranial hypotension as the trial group, 12 healthy volunteers matched in age and sex as the control subjects. Measurements of the pontomesencephalic angle, mamillopontine distance, and lateral ventricular angle as quantifying values of MRI. Qualitative evaluation of MRI included dural enhancement, venous engorgement, subdural fluid collections, posterior fossa slumping. **Results:** In patients with intracranial hypotension, the mean pontomesencephalic angle and mamillopontine distance were decreased compared with the control. The values were $41.4 \pm 8.8^\circ$, $0.55 \pm 0.18\text{cm}$ and $58.7 \pm 10.4^\circ$, $0.75 \pm 0.07\text{cm}$, respectively ($p < 0.05$). The difference in the lateral ventricular angle measurement was not statistically significant ($p = 0.751$) with values $131.6 \pm 5.9^\circ$ and $132.4 \pm 5.5^\circ$ respectively. Patient without abnormalities in qualitative assessment may show quantitative changes in MRI measurement. **Conclusion:** In patients with the clinical suspicion of intracranial hypotension, that decrease of the pontomesencephalic angle and mamillopontine distance may provide a specific diagnosis in strengthening the qualitative MRI findings.

Pe-036-3

Effect of non-local means denoising on MRI-based structural connectome in Alzheimer's disease

¹Human Brain Research Center, Kyoto University Graduate School of Medicine, ²Department of Psychiatry, Kyoto University Graduate School of Medicine, ³Center for the Promotion of Interdisciplinary Education and Research, Kyoto University
 ○Naoya Oishi^{1,2}, Hidenao Fukuyama^{1,3}

[Objective] The non-local means (NLM) denoising filter have been recently shown very competitive results compared to other methods in exchange for the computational burden. We have developed an accelerating scheme of the filter by general-purpose graphics processing units (GPGPU), which enables massively parallel computing. The purpose of the study was to assess the impact of the filter on MRI-based structural connectome in Alzheimer's disease (AD). **[Methods]** 50 AD patients and 50 aged normal volunteers (NV) who underwent baseline T1-weighted and 41-direction diffusion tensor (DT) MRI scans in the ADNI2 study were enrolled. Gray and white matters were parcellated into 116 and 48 regions-of-interest (ROIs) by the AAL and JHU atlases, respectively, and 90 cortical and 3 corpus callosal (CC) ROIs were used. Deterministic tractography was performed with each cortical ROI through a CC ROI and 3×90 connectivity matrices were finally estimated. The NLM filter, an in-house C++ software accelerated by GPGPU, was applied to DT images and the matrices with and without the filter were compared. **[Results]** The mean number of fiber tracks through the CC were significantly lower in AD compared with NV (15161.2 vs 18344.1 , $p < 0.06$). Those with the NLM filter were 2.5% (15538.9) and 3.8% (19042.4) higher, respectively. The number of matrix elements whose differences between AD and NV survived $p < 0.05$ were higher with the filter than those without (58 vs 55). **[Conclusion]** The results suggest that the NLM denoising can effectively emphasize the difference in structural connectome between AD and NV.

Pe-036-4

Prognostic Factors of Motor Symptoms in Parkinson's Disease Using Neuroimaging

¹Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine, ²Department of Radiology, Juntendo University School of Medicine
 ○Ayami Okuzumi¹, Taku Hatano¹, Koji Kamagata², Masaaki Hori², Shigeki Aoki², Nobutaka Hattori¹

Background: Several reports have implicated presynaptic dopaminergic neurodegeneration as a cause of motor fluctuations (MF) in Parkinson's disease (PD). Neuromelanin (NM) MRI directly detects melanized neuronal loss in substantia nigra (SN), thus it might be an useful predictive marker for MF. Dopamine transporter SPECT (DAT-SPECT) with 123I-FP-CIT is available for analyzing dopaminergic dysfunction. But DAT-SPECT is invasive due to radiation exposure, whereas NM MRI is a noninvasive promising new diagnostic imaging technique. **Methods:** This study included 35 PD patients (60 ± 13 years, with 23 men) who were examined at our hospital between April 2014 and March 2015, and 23 healthy adults (59 ± 19 years, 11 men). Patient attributes, NM MRI, and DAT-SPECT results were analyzed. The relationship with imaging findings was examined between subgroups with and without MF. Multivariate analysis was performed using the Cox proportional hazard model to screen for prognostic factors. **Results:** NM MRI revealed that hyperintense SN area was significantly reduced in the group with MF than in that without ($p < 0.001$), whereas specific binding ratio (SBR) was no significant difference between 2 groups ($p = 0.364$). Multivariate Cox regression analysis revealed that hyperintense SN area was a significant prognostic factor for the onset of MF (hazard ratio 0.95; $p = 0.018$). Also, SBR significantly correlated with hyperintense SN area (Spearman correlation, $r = 0.43$, $p = 0.03$). **Conclusion:** We observed SBR correlation between hyperintense SN area. Further, NM MRI could be used as a predictive marker for the onset of MF.

Pe-036-5

Basal ganglia and sensory motor networks are progressively degenerated in Parkinson Disease

¹Sapporo Medical University, Department of Rehabilitation Medicine, ²National Institutes of Health, National Institute of Neurological Disorders and Stroke, ³Tokyo Medical and Dental University, Department of Neurology and Neurological Science
 ○Takaaki Hattori^{1,2,3}, Silvina Horowitz², Codrin Lungu², Eric Wassermann², Mark Hallett²

Objective: Parkinson disease (PD) patients progressively develop motor symptoms. Degenerated dopaminergic systems result in aberrant functioning of the basal ganglia and motor system. Here, we aimed to elucidate alteration patterns of the basal ganglia network (BGN) and sensory motor network (SMN) during PD evolution by using resting-state functional MRI (RS-fMRI). **Method:** PD patients with mild ($n=15$, modified Hoehn Yale stage [HY]1-2), moderate ($n=15$, HY2.5-3) and severe ($n=15$, HY4-5) motor symptoms and 15 healthy subjects (control) were enrolled. RS-fMRI data (15 minutes) were obtained from all subjects by using 3 Tesla MRI scanner and were analyzed with AFNI. BGN or SMN mask was generated using seed analysis for healthy subjects' data. Connectedness (i.e., mean correlation coefficients between the voxel and all other voxels) maps within the BGN or SMN masks were calculated and were compared between PD patient subgroups and the control group. Correlations between mean connectedness values within the BGN or SMN and MDS-UPDRS part 3 score were evaluated in all PD patients. **Results:** Connectedness within the BGN or SMN was significantly decreased in moderate and severe PD patient subgroups or all PD patient subgroups, respectively, compared with the control group. Mean connectedness values within the SMN were significantly correlated with the MDS-UPDRS part 3 score in PD patients. **Conclusion:** These results suggest that both the BGN and SMN progressively degenerated in PD patients, and, in particular, the integrity of the SMN is critical for severity of motor symptoms.

Pe-036-7

Neuro-melanin MRI might be a predictor of motor fluctuations in Parkinson disease and PARK2

¹Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine, ²Department of Radiology, Juntendo University School of Medicine
 ○Kensuke Daida¹, Taku Hatano¹, Koji Kamagata², Ayami Okuzumi¹, Daisuke Taniguchi¹, Masaaki Hori², Shigeki Aoki², Nobutaka Hattori¹

[Purpose] Parkinson's disease (PD) is one of the most common movement disorders caused by the loss of dopaminergic neuronal cells. Recently, specific T1-weighted MRI at 3 Tesla was reported to visualize neuromelanin (NM)-related contrast of dopaminergic neurons in the substantia nigra pars compacta (SNc). By using the NM-MRI, we aimed to analyze whether disease severity and motor fluctuation (MF) is associated with the degree of dopaminergic neuronal loss in living patients with sporadic PD and PARK2. **[Method]** This study was consisting of 26 patients with sporadic PD (17 men, with a mean age of 55.62 ± 9.81 years), 11 patients with PARK2 (5 men, with a mean age of 55.82 ± 13.83), and 20 controls of 20 (10 men, with a mean age of 56 ± 18.46). NM-MRI analysis was performed on an offline Windows PC using MRIcron software. **[Results]** The NM-MRI indicated that the SNc volume in patients with sporadic PD (46.86 ± 21.60) and PARK2 (22.77 ± 15.72) was significantly less than in the control subjects (91.28 ± 34.65 , $p < 0.01$). When compared with the PD group without motor fluctuation (MF), both PD with MF and PARK2 showed a marked decrease in the SNc volume shown by NM-MRI (PD without MF, PD with MF, PARK2: 75.86 ± 27.61 , 27.25 ± 15.64 , 22.77 ± 15.72 , respectively. PD without MF Vs PD with MF, and PD without MF Vs PARK2, $p < 0.001$). **[Conclusions]** MF is significantly associated with the decrease of volume by NM-MRI scans in SNc, suggesting that NM-MRI scan might also be a useful predictive biomarker for development of MF.

Pe-037-1

withdrawn

Pe-037-2

A comparative muscle MRI study of the fatty infiltration of thigh muscles between BMD and DMD

¹Department of Rehabilitation Medicine, Peking University First Hospital, ²Department of Neurology, Peking University First Hospital, ³Department of Radiology, Peking University First Hospital
 ○Wenzhu Li¹, Yun Yuan², Jiangxi Xiao³, Ninghua Wang¹

Objective To compare the differences between Becker muscular dystrophy (BMD) and Duchenne muscular dystrophy (DMD). **Methods** 23 patients with BMD and 47 patients with DMD were enrolled. With T1 weighted images, we assigned the fatty infiltration using a 0-5 modified Mercuri's scale of thigh muscles bilaterally. All the values were calculated and processed using the SPSS 17.0 statistical package. **Results** Among the age groups of 8, 9, 10, 11 years old, the median of total scores of fatty infiltration were 10, 22, 28, 25 respectively in BMD; and 29, 34, 34, 30 respectively in DMD. The differences of the scores of adductor magnus (P=0.017), biceps femoris (P=0.013), vastus lateralis (P=0.021), rectus femoris (P=0.007), vastus medialis (P=0.008) and vastus intermedius (P=0.009) were statistically significant between DMD and BMD groups with the age of 8 years. The differences of the scores of adductor magnus (P=0.007), rectus femoris (P=0.013), vastus medialis (P=0.028) and vastus intermedius (P=0.028) were also statistically significant between DMD and BMD groups with the age of 9 years. **Conclusions** There were significant differences of the degrees of fatty infiltration between BMD and DMD. These findings may be beneficial for the selection of therapeutic regimens and rehabilitation therapy of patients with BMD/DMD.

Pe-037-3

Quantitative analysis of brain atrophy in patients with Duchenne muscular dystrophy

¹Department of Neurology, Division of Neuromuscular Diseases, Yokohama Rosai Hospital, ²Institute of Clinical Research, NHO Suzuka Hospital
 ○Takahiro Nakayama¹, Satoshi Kuru²

Objective: In patients with Duchenne muscular dystrophy (DMD), their frontal lobe atrophy was reported, but the correlation between their atrophy and their cognitive dysfunction was not clear. In this study, we establish the quantitative analytic method of brain atrophy. **Method:** (1) Brain CT images of 64 patients with non-neurological disease, which had been scanned using a CT scanner for headaches or cerebral concussions, were used to establish a normal standard database. The patients ranged from 15 to 44 years old. Each patient's brain CT was reconstructed to 3D images using image/J and MRICro, and normalized using SPM5 with Matlab. Then the normal databases for patients in their 15-19 y.o., twenties, thirties and 40-44 y.o. were built using eZIS 3.2. (2) All brain CT images of the patients with DMD, which were scanned at our hospital before 2015, were used for this analysis. Twelve series of images of 10 patients aged between 17 and 43 years (mean 26.7) were used. All patients were not bed-ridden. Eight of them didn't have intellectual disability and 5 of them entered to university. We investigated their brain atrophy using eZIS with above databases. **Results:** All patients with DMD didn't have strokes and showed the significant brain atrophy (> -3 SD) in the frontal lobe. The one of them without cognitive disability showed consecutive worsening of brain atrophy over three years. **Discussion:** We showed their frontal lobe atrophy, and the brain atrophy of the 8 patients without cognitive impairment indicated that there was no association between the atrophy and the disability.

Pe-037-4

Myotonic muscular dystrophy and Radiological Hydrocephalus: Report of two cases

Taipei Municipal Wanfang Hospital, Taipei Medical University
 ○Adam Tsou, Chih-Shan Huang, Hao-Wen Teng

Objective: Myotonic muscular dystrophy (DM) is an inherited multisystem disorder. The pathogenesis of cognitive impairment or dementia, which is known to be a common presentation among patients with DM, is still debated. We reported two DM cases with cognitive impairment and radiological evidence of hydrocephalus, which is a known cause of dementia. **Methods:** We studied two case of Myotonic muscular dystrophy. The dystrophin myotonia protein kinase (DMPK) gene test, the scores of mini-mental state examination (MMSE) and cognitive ability screening instrument (CASI), nerve conduction study, Electromyography (EMG) and the brain magnetic resonance image (MRI) were executed for complete investigation. **Results:** Both of our patients with DM have positive finding in DMPK gene test, with impaired scores of MMSE and CASI test. The Brain MRI revealed dilatation of bilateral lateral ventricles in both patients. **Conclusions:** The association between DM and hydrocephalus has been reported in previous literatures. Hydrocephalus, which is a potentially treatable disease entity, might be the underlying cause of cognitive impairment in at least part of patients with DM.

Pe-037-5

Altered white matter metabolism in delayed neurologic sequelae after carbon monoxide poisoning

¹Department of Neurology, Tohoku University Graduate School of Medicine, ²Department of Multiple Sclerosis Therapeutics, Tohoku University Graduate School of Medicine, ³Division of Emergency Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine
 ○Hiroshi Kuroda¹, Kazuo Fujihara^{1,2}, Shigeki Kushimoto³, Masashi Aoki^{1,3}

Background: Proton magnetic resonance spectroscopy (¹H-MRS) was recently used to examine altered metabolism in the white matter (WM) of patients experiencing acute carbon monoxide (CO) poisoning. We aimed to detect altered metabolism in the WM of patients with delayed neurologic sequelae (DNS) using ¹H-MRS, to explore its clinical relevance. **Methods:** Patients experiencing acute CO poisoning underwent ¹H-MRS and cerebrospinal fluid (CSF) examination within 1 week and at 1 month after acute poisoning. Metabolites including choline-containing compounds (Cho), creatine (Cr), N-acetylaspartate (NAA), and lactate were measured from the periventricular WM. Myelin basic protein (MBP) concentrations were measured in CSF. **Results:** Fifty-two patients experiencing acute CO poisoning (15 with DNS, 37 without DNS; median age, 49 years; 65% males) underwent ¹H-MRS. Within 1 week, NAA/Cr ratios, reflecting neuroaxonal viability, were lower in patients with DNS than in those without DNS ($P < 0.05$). At 1 month, when 9 of 15 patients (60%) developed DNS, Cho/Cr ratios were higher, and NAA/Cr and NAA/Cho ratios lower in patients with DNS ($P = 0.0001$, <0.0001 , and <0.0001 , respectively), indicating increased membrane metabolism and decreased neuroaxonal viability. ¹H-MRS parameter abnormalities correlated with the elevation of MBP in CSF. The presence of a lactate peak was a predictor for a poor long-term outcome. **Conclusion:** ¹H-MRS within 1 week may be useful for predicting DNS development. ¹H-MRS at 1 month may be useful for discriminating patients with DNS and predicting long-term outcomes.

Pe-037-6

withdrawn

Pe-037-7

Extracorporeal Mechanical Oxygenation induced cerebral microhemorrhage

¹Kangdong Sacred Heart Hospital, Hallym University, ²Hallym University Sacred Heart Hospital, Hallym University
 ○Juyoung Lee¹, Rhee Eunjo², Young Eun Kim², Byung-chul Lee²

Background & Significance / Extracorporeal mechanical oxygenation (ECMO) is a mechanical circulatory support for the patients with reversible heart or lung injury. Neurological consequences of ECMO in adults are common but uncharacterized. We describe a patient who demonstrated neurologic deficit and extensive cerebral microbleeds after ECMO. **Case presentation** / 58 year-old women presented with ARDS due to pneumonia. She had hypothyroidism. Her initial oxygen saturation was 72 %. Ventilator and veno-venous ECMO were applied for 8 days. EEG showed diffuse cerebral dysfunction. Cognitive dysfunction and mild symmetric motor weakness with bilateral babinski sign were observed. Brain MRI was done 16 days after ECMO. DWI of brain MRI was not distinctive except a few lesions with restriction, but extensive petechial hemorrhages across the all brain area was shown, especially in gray-white matter junction on SWI. She received physical therapy and her neurologic deficit was rapidly improved to the normal function. **Conclusions and Comments** / Neurological injury occurs frequently in ECMO-treated patients with otherwise reversible cardiopulmonary injury. The cause of extensive cerebral microhemorrhage in this case was complicating because sepsis or heparin induced thrombocytopenia was noted during ECMO. Because ECMO is a resource-intensive, high-cost, and difficult-to-access treatment, but neurologic deficit showed favorable outcome a detailed clinicopathological study of neurological sequelae could assist neurologists.

ポスター
(英語)

5月20日(金)

Pe-038-1
Withdrawn

Pe-038-2
Cortical infarction manifested by pure sensory loss of ulnar-sural distribution: report of two cases

Taipei Municipal Wanfang Hospital, Taipei Medical University
○Chung Han Yang, Hao Wen Teng

Objective Vascular pathology involving the cerebral cortex or thalamus sometimes produces paresis mimicking peripheral neuropathy. Pure sensory loss in the distribution of peripheral nerve or radicular pattern caused by cerebral deficits, however, is very rare. Our report describes two young patients having unusual manifestation of cortical infarcts, which presented pure sensory disturbance in ulnar-sural distribution. **Methods** We studied a 49-year-old and a 20-year-old otherwise healthy woman, both of whom experienced numbness and tingling sensation in the distribution of right ulnar and sural nerve. The blood test, spinal X-ray, and nerve conduction study were within normal range. The brain magnetic resonance imaging (MRI) scan and cerebral digital subtraction angiography (DSA) were performed to investigate cerebral lesions in both cases. **Results** The diffusion-weighted imaging and T2 fluid-attenuated inversion recovery (T2-FLAIR) of a MRI scan of the older patient demonstrated several small infarcts in the left frontoparietal cortex. And the T2-FLAIR MRI of the younger patient revealed infarcts in the similar locations. The conventional vascular risk factors were absent in our cases. With the cerebral DSA, one of our patients was diagnosed as having dissection in M1 segment of left middle cerebral artery, and the other, hypoplasia in left proximal internal carotid artery. **Conclusions** Cortical infarction should be considered in a patient, even in young subject, who develops multi-sensory loss with peripheral nerve or radicular distribution on the same side of the body.

Pe-038-3
Poststroke Mania affecting Painting Style of Professional Artist

Hallym university sacred heart hospital
○Eunjoo Rhee, Young Eun Kim, Byung-Chul Lee

Purpose: Post stroke neuropsychiatric syndrome is common. Mania can be a consequence of stroke but is not common. Here, we report a professional artist whose painting style dramatically changed with manic illness from a recent stroke. **Method:** A 58-year-old Korean man who had worked in Russia as a professional painter visited an emergency room due to sudden onset of dysarthria and left side weakness when he woke up in the morning. On neurologic examination, dysarthria, left facial palsy and left hemiparesis (motor grade IV/IV) were observed. The brain MRI revealed a territorial ischemic lesion with proximal occlusion of the inferior division of the right middle cerebral artery. **Result:** 2 weeks after symptom onset, although his neurological deficits were much improved, he became very erratic, aggressive, talkative, hyperenergetic and lost the desire to sleep, staying up all night and continuously drawing art pieces consisting of a human face. Furthermore, his wife noted that his style of painting absolutely transformed. His previous artwork showed complementary and subtle color schemes, with well-defined heads and figures using sharp, crisp lines. On the other hands, after stroke, the drawings appeared cruder, with barbaric looking figures and aggressive tones, in contrast to his prestroke modest, polished looking paintings. **Conclusion:** In this case, the MRI findings showed the involvement of the inferior temporal lobe including the amygdala. Dysregulation of this pathway may explain the alteration in his mood, and the subsequent change in painting style in this patient.

Pe-038-4
Ocular tilt reaction or alternating skew deviation caused by a localized cerebellar hemorrhage

¹Department of Neurology, Tokyo Metropolitan Health and Medical Corporation Toshima Hospital, ²Department of Neurology, Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious Diseases Center Komagome Hospital
○Hiromasa Tsuda^{1,2}, Keiko Takahashi¹, Kozue Tanaka²

[Introduction]Ocular tilt reaction (OTR) is defined as a triad of skew deviation, conjugate ocular torsion and head tilt. Alternating skew deviation (ASD) is the side of the higher eye changes depending on whether the gaze is directed to the left or to the right side. We note a first case of complete OTR and a very rare case of ASD due to a localized cerebellar hemorrhage, respectively. [Patients] Patient 1 was a 78-year-old man with essential hypertension suddenly developed complete OTR due to a localized hemorrhage in the vicinity of the left nodule. Patient 2 was a 76-year-old woman with essential hypertension abruptly developed ASD with abducting eye hypertropia due to a symmetrical hemorrhage in the vicinity of the nodulus and uvula. There was not brainstem lesion or hydrocephalus. [Discussion]The utricular signals are relayed from the vestibular nuclei, medullary reticular formation, inferior olive, and lateral reticular nucleus to the nodule and uvula in the cerebellum. In patient 1, damage to the left nodule might cause rightward conjugate ocular torsion and rightward head tilt. Moreover, concomitant skew deviation (CKD) is a common symptom in cerebellar lesion. Thus, complete OTR might develop based on both etiologies. In patient 2, bilateral CKD due to symmetrical damage to the cerebellum might induce ASD. [Conclusion]Localized cerebellar lesion involving unilateral nodule may induce complete OTR, while symmetrical localized cerebellar lesion may cause ASD. [References]Patient 1 was reported in Intern Med 2014;53:2251-4, and patient 2 in Intern Med 2012;51:2793-6.

Pe-038-5
Withdrawn

Pe-039-1
Withdrawn

Pe-039-2

PEDIATRIC ISCHEMIC STROKE SECONDARY TO POST-VARICELLA INFECTION AND PROTEIN S DEFICIENCYPHILIPPINE CHILDREN'S MEDICAL CENTER
○Ariel C. Rabanes, Marilyn H. Ortiz

Objective: To present a case of pediatric stroke secondary to post-varicella infection and protein S deficiency. **Introduction:** Varicella or chickenpox is a common, usually benign, disease of childhood caused by varicella-zoster virus (VZV). VZV infections can induce cerebral angiopathy that affects most often the middle cerebral artery. We report the case of a male child from the Philippines who presented with acute neurologic deficits attributed to contralateral cerebral infarction, 12 months after VZV infection. **Method:** Case Report/Basic Research. **Result:** Magnetic Resonance Imaging and Angiography (MRI/MRA) revealed ischemic infarcts involving the segment of left middle cerebral artery. Protein S was also deranged. **Conclusion:** Ischemic stroke is the most common cerebrovascular disease, most often due to atherothrombotic diseases and uncommonly by disorders of hypercoagulation. Varicella infection has also been recognised as an important etiological factor in childhood stroke. The disorders of coagulation leading to thrombotic disorders are approximately 1% of all ischemic strokes and 4-8% of young strokes. Varicella infection is a common infection and it is believed to be a benign condition in children. However, the association between varicella and acute ischemic stroke in childhood appears to be significant. Both cerebrovascular disease and thrombotic abnormalities are believed to be implicated.

Pe-039-3

Unilateral medial thalamic infarct presenting with bilateral vertical gaze palsy: A case reportNational Neuroscience Institute, Singapore General Hospital Campus
○Youjiang J. Tan, Clement Wu, Ee Wei Lim, Chun Wai Yip

Mesencephalic infarcts resulting in supranuclear vertical gaze palsies are well-described and understood. In contrast, supranuclear vertical gaze palsies due to isolated unilateral medial thalamic infarcts, in the absence of involvement of the midbrain, are infrequent and poorly characterised. Consequently, we report the case of a 65 year-old Chinese man who presented acutely to our institution with bilateral vertical gaze palsy due to an infarct involving the right medial thalamus, without the involvement of the midbrain, demonstrated on Magnetic Resonance Imaging (MRI). The control centres of vertical gaze appears more expansive than previously thought. Whether the thalamus functions as an integral and essential component the control centre of vertical gaze, or as an unfortunate bystander remains an exciting question which future pathological and imaging studies will serve to answer.

Pe-039-4

Clinical features of patients with motor fluctuations before intravenous thrombolysis

¹Department of Neurology, Yokohama City Minato Red Cross Hospital, ²Department of Neurology and Neurological Sciences, Tokyo Medical and Dental University
○Toshiro Kanazawa¹, Yurie Nose¹, Yutaro Asami¹, Jin Nonami¹, Masahide Iijima¹, Hiroaki Tanaka¹, Takanori Yokota²

OBJECTIVE: The clinical features of patients with marked clinical fluctuations before the intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) were reviewed to find room for improvement on the thrombolysis with rt-PA. **METHOD:** Records of successive 81 stroke patients from 2010 to 2015, receiving intravenous thrombolysis with rt-PA were retrospectively reviewed. **RESULTS:** Thirteen cases (16%) showed clinical fluctuations before the intravenous thrombolysis with rt-PA: 4 with diagnosis of BAD, 3 atherothrombotic infarction and 6 cardioembolism. Prominent motor improvement in the course of rt-PA administration was observed in 12 out of 13 cases: all 4 cases of BAD, all 3 cases of atherothrombotic infarction, and 5 cases out of 6 cardioembolism. However, 3 out of 4 cases of BAD and 1 out of 3 cases of atherothrombotic infarction showed motor worsening again after the end of rt-PA administration without bleeding or blood pressure drop. Motor function was not worsened again in any cases of cardioembolism. **CONCLUSION:** Occluded arteries of any brain infarction with clinical fluctuations was highly recanalized by administration of rt-PA, but re-occlusion was observed in the BAD cases (75%) and atherothrombotic cases (33%). Narrow recanalized artery, such as perforating branches with atherosclerotic changes at their entrance, can be easily re-occluded. In these cases, administration of rt-PA together with antithrombotic therapy at the same time may be beneficial with less risk of bleeding.

Pe-039-5

Risk and adverse outcomes of stroke in patients with liver cirrhosis: two nationwide studies

¹School of Medicine, Taipei Medical University, Taipei, Taiwan, ²Department of Anesthesiology, Taipei Medical University Hospital, Taipei, Taiwan, ³School of Chinese Medicine for Post-Baccalaureate, I-Shou University, Kaohsiung, Taiwan
○Liao Chien-chang^{1,2}, Ta-Liang Chen^{1,2}, Chun-Chuan Shih³

Background: The association between liver cirrhosis (LC) and risk of stroke was not completely understood. This study evaluated stroke risk and post-stroke outcomes in patients with LC. **Methods:** We identified 3955 adults aged 20 years and older newly diagnosed with LC using the Taiwan National Health Insurance Research Database from 2000 to 2005. Comparison cohort consisted of 15820 adults without LC randomly selected by frequency matching in age and sex. Events of new-onset stroke were identified from medical claims during the follow-up period in 2000-2009. Adjusted hazard ratios (HR) and 95% confidence interval (CI) of stroke associated with LC were calculated in the multiple Cox proportional hazard model. Another nested stroke cohort study of 21267 hospitalized stroke patients analyzed for adjusted odds ratios (ORs) and 95% CIs of adverse events after stroke among patients with and without LC between 2000 and 2010. **Results:** The incidences of stroke for people with and without LC were 6.1 and 4.3 per 1,000 person-years, respectively. Compared with non-cirrhotic cohort, the adjusted HR of stroke was 1.55 (95% CI 1.28-1.87) for LC patients. Previous LC was associated with risks of epilepsy (OR 1.30, 95% CI 1.09-1.56), admission to intensive care unit (OR 1.23, 95% CI 1.14-1.32), and mortality (OR 1.83, 95% CI 1.63-2.05) after stroke. **Conclusion:** LC was associated with higher risk of stroke and patients with LC had more complications and mortality after stroke. Stroke prevention and attention to post-stroke adverse events is crucial for this susceptible population.

Pe-039-6

Cerebral Amyloid Angiopathy in Post-transplant Patients with Hereditary ATTR Amyloidosis

¹Department of Medicine (Neurology and Rheumatology), Shinshu University School of Medicine, ²Institute for Biomedical Sciences, Shinshu University, ³Jisenkai Brain Imaging Research Center
○Yoshiki Sekijima^{1,2,3}, Yazaki Masahide^{1,2}, Kazuhiro Oguchi³, Tsuneaki Yoshinaga¹, Ikeda Shu-ichi^{1,2}

Objective: Liver transplantation markedly improves survival in hereditary ATTR amyloidosis. However, the prolonged disease duration induces *de novo* central nervous system (CNS) amyloidosis, ATTR-type cerebral amyloid angiopathy (CAA), as choroid plexus continues to produce variant transthyretin. We investigated the prevalence and clinical features of post-transplant CNS symptoms in hereditary ATTR amyloidosis patients and their Pittsburgh compound B (PIB)-positron emission tomography (PET) imaging correlates. **Methods:** We monitored prevalence and type of CNS symptoms in 53 consecutive post-transplant patients with hereditary ATTR amyloidosis. ¹¹C-PIB-PET was performed in 15 patients with various disease durations. We also analyzed pathological and biochemical characteristics of ATTR amyloid deposition in the brain of a post-transplant patient. **Results:** Transient focal neurological episodes (TFNEs) attributed to ATTR-type CAA were found in 11.3% of post-transplanted hereditary ATTR amyloidosis patients. TFNE occurred on average 168 years after onset of the disease. Patients with longer duration of illness (≥ 10 years) showed increased ¹¹C-PIB retention in the brain. In the autopsy case, ATTR amyloid deposition was mainly localized to leptomeningeal vessels and leptomeninges. Amyloid fibrils in the brain were almost completely composed of variant TTR. **Conclusions:** TFNE due to ATTR-type CAA occurred frequently in post-transplant patients with long disease durations. ¹¹C-PIB-PET is a useful diagnostic tool for ATTR-type CAA.

Pe-040-1

Risk of Stroke after Uvulopalatopharyngoplasty in Patients with Obstructive Sleep Apnea

¹Department of Anesthesiology, Taipei Medical University Hospital, Taiwan, ²School of Medicine, Taipei Medical University
○Liao Chien-chang^{1,2}, Chen Ta-Liang^{1,2}

Objective: The aim of this study is to investigate the effects of UPPP on reducing risk of stroke in patients with OSA. **Methods:** Using Taiwan's National Health Insurance Research Database, we conducted a retrospective cohort study of 10339 patients with new OSA between January 1, 2004 and December 31, 2009. The incident stroke was identified during the one-year follow-up period in patients with and without receiving uvulopalatopharyngoplasty (UPPP). The rate ratios (RRs) and 95% confidence intervals (CIs) of stroke associated with receiving UPPP in patients with OSA were calculated in multivariate Poisson regression. **Results:** The one-year incidences of stroke for OSA patients with and without UPPP were 1.06% and 5.14%, respectively. Patients with OSA receiving UPPP had lower risk of stroke compared with those without UPPP (RR, 0.45; 95% CI, 0.33-0.61). The decreased risk of stroke following UPPP was observed in both sexes and all age groups. In the stratified analysis of medical conditions, the RR of stroke associated with UPPP for patients with no, one and more than two medical conditions were 0.28 (95% CI 0.12-0.68), 0.39 (95% CI 0.21-0.73), and 0.63 (95% CI 0.43-0.93), respectively. **Conclusions:** Patients with OSA who received UPPP had lower risk of stroke within one year after surgery compared with patients not receiving UPPP. Clinical physicians could have more evidence to persuade patients to receive surgical intervention, especially those who have severe OSA symptoms or do not acquire adequate symptom relief under conservative treatments.

Pe-040-2
Withdrawn

Pe-040-3

Gut dysbiosis is associated with exacerbated ischemic brain injury through systemic inflammation

¹Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine, Tokyo, ²Department of Neurology, Juntendo University Urayasu Hospital, Chiba, ³Probiotics Research Laboratory, Juntendo University Graduate School of Medicine, Tokyo, ⁴Yakult Central Institute for Microbiological Research, Tokyo
○Naohide Kurita¹, Kazuo Yamasiro¹, Takuma Kuroki¹, Yuji Ueno¹, Ryota Tanaka¹, Takao Urabe², Koji Nomoto^{3,4}, Takuya Takahashi^{3,4}, Hirokazu Tuji⁴, Takasi Asahara⁴, Yamashiro Yuichiro³, Nobutaka Hattori¹

[Objective] systemic inflammation is one of the factors that aggravate the tissue damage in acute cerebral infarction. Recent studies using diabetic mice have indicated that gut dysbiosis is associated with increased intestinal permeability and systemic inflammation. This study aimed to investigate the effect of gut dysbiosis on ischemic brain injury. [Methods] The composition of fecal gut microbiota was examined by the 16S rRNA-targeted RT-quantitative PCR, and plasma levels of cytokine and LPS were determined by ELISA in type 2 diabetic (db/db) mice and their nondiabetic control mice (db/+) mice. Infarct volume, blood-brain barrier permeability, and neurological scores were measured in mice subjected to transient middle cerebral artery occlusion. [Results] The bacterial number of the *Lactobacillus ruminis* subgroup, *Enterobacteriaceae*, and *Enterococcus* were significantly higher in fecal samples of db/db mice than in those of db/+ mice. In addition, the plasma levels of interleukin-6 and LPS were significantly higher in db/db mice. Furthermore, db/db mice exhibited worse motor functions and larger increases in blood-brain barrier permeability, infarct volume and microglia counts around infarct areas. TLR4 was expressed in astrocytes and microglia. Brain of db/db mice showed increasing expression of TLR4, a receptor of LPS, and phosphorylated NF- κ B that is involved in the downstream signaling pathway of TLR4. [Conclusions] Our study suggest that gut dysbiosis contributes to exacerbation of ischemic brain injury by induction of systemic inflammation.

Pe-040-4
withdrawn

Pe-040-5

Outcomes of Stroke Patients with Elevated Troponin I: A Systematic Review

University of the Philippines - Philippine General Hospital
○Lennie Lynn Y. Chua, Ranhel C. De Roxas, Ma. Epifania V. Collantes

Background. Stroke is the second leading cause of death and fifth leading cause of disease burden in the Philippines. About 20% of deaths after ischemic stroke can be attributed to cardiac co-morbidities. Troponins are cardiac markers which are highly sensitive and specific for myocardial necrosis. The association between troponins and stroke has already been established; however its neurologic consequence is uncertain. **Objective.** The objective of this review is to determine the association of elevated troponin I with outcomes of patients with acute stroke, particularly death and neurologic disability. **Methods.** This is a systematic review including four studies evaluating the outcomes of adult patients with acute ischemic and hemorrhagic stroke with elevated troponin I. **Results.** In 1849 patients, 8.5 to 18.8 percent have elevated troponin I. The risk of death and neurologic disability (modified rankin scale) is two to three times higher in those with elevated troponin I. The main limitation of this review is that the cut-off values for positive troponin levels are different for each of the studies. Also, the population is heterogeneous, composing of hemorrhagic and ischemic stroke patients. The studies also differ in the clinical designs, thus the outcomes are also difficult to compare. **Conclusion.** More studies are needed in order to determine the relationship of troponin I with outcomes of stroke patients.

Pe-040-6

Relation between LDL-C change and CAVI during treatment with pitavastatin

Department of Neurology, School of Medicine Faculty of Medicine, Toho University, Tokyo
○Hideki Sugimoto, Shingo Konno, Hiroshi Nakazora, Mayumi Murata, Hisao Kitazono, Tomomi Imamura, Masashi Inoue, Miyuki Sasaki, Akihisa Fuse, Wataru Hagiwara, Mari Kobayashi, Hideo Kihara, Toshiki Fujioka

[Objective] Hypercholesterolemia (HC) is a cerebral infarction (CI) risk factor. Higher LDL-cholesterol (LDL-C) levels activate more platelets, increasing the chances of thrombosis. The cardio-ankle vascular index (CAVI) is a known arteriosclerosis (ASVD) severity indicator. Previously we reported improvement of pitavastatin (Pit)-associated platelet activation markers (PAMs) regardless of the ASVD severity. Many reports have documented that CAVI and LDL-C are not directly related. We investigated the relation between Pit-associated LDL-C change and CAVI. [Methods] We examined in 21 patients with CI complicated with HC, who were receiving Pit (10 men, mean age 65.6 years). The patients were divided into two groups based on the LDL-C percentage change (high/low-LDL groups) to investigate the relation between Pit-associated LDL-C change and CAVI. Then they were divided into another two groups based on the median CAVI (high/low-CAVI groups) to investigate the LDL-C percentage change. Simultaneously, we investigated the relation between homocysteine (Hcy) and CAVI in 16 patients and percentage change in PAMs and CAVI in 12 patients. [Results] The CAVI was significantly higher in the low-LDL group (median -40%); the high-CAVI group showed more improved LDL-C level ($p = 0.06$). Hcy and CAVI tended to positively correlated. PAM percentage change and CAVI tended to negatively correlated. [Conclusion] The LDL-C level improved more in the high-CAVI group with a potential higher risk of recurrent CI. Potential physiological efficacy of Pit was demonstrated in treating severe ASVD.

Pe-040-7
Withdrawn

Pe-041-1

Measuring the severity of ataxia using a triaxial accelerometer: a new assessment method

¹Department of Neurology and Rheumatology, Shinshu University School of Medicine, ²JA Nagano Koseiren Kakeyu-Misayama Rehabilitation Center Kakeyu Hospital, ³Department of Brain Disease Research, Shinshu University School of Medicine, ⁴Kissei Comtec Co., Ltd
 ○Akira Matsushima^{1,2}, Kunihiro Yoshida³, Hirokazu Genno⁴, Setsuko Matsuzawa⁴, Shu-ichi Ikeda¹

[Objective] The purpose of this study is to develop a method for assessment of ataxia with continuous variable calculated from the acceleration data using a triaxial accelerometer. [Method] Fifty-six healthy controls and 54 SCA or MSA-C patients were enrolled. All the patients were ambulatory, but some needed a cane or walker on walking. A triaxial accelerometer was put on the median of L3 of the subjects. In gait assessment, the subjects repeated a 10-meter walk 12 times. Gait parameters including the velocity, step length, cadence, step regularity (SR), and degree of the body sway (BS) were measured. SR and BS were defined based on previous reports. SARA score was recorded on the same day of the measurement. For calculating a composite value representing gait ability, principal component analysis (PCA) was used. Gait velocity, step length, cadence, SR and BS in the patients were used as the original variables in the PCA. [Result] As a result of PCA, the first principal component score (FPCS) was calculated for each subject. The FPCS was significantly different between the controls and patients ($p < 0.001$). The FPCS was inversely proportional to the SARA score of gait in the patients. The FPCS was strongly correlated with the SARA score of gait and duration of disease ($r = -0.64$; $p < 0.001$, $r = -0.43$; $p = 0.001$, respectively). [Conclusion] Although a detailed verification of the usefulness and validity of the new scoring method is needed, a triaxial accelerometer can be clinically useful for quantitative assessment of ataxia.

Pe-041-2

Novel compound heterozygous mutations of SPG11 gene in spastic paraplegia with thin corpus callosum

Division of Neurology, Department of Internal Medicine, Jichi Medical University
 ○Haruo Shimazaki, Tohru Matsuura

[Background] Hereditary spastic paraplegias (HSPs) are a heterogeneous group of neurodegenerative disorders that show progressive spasticity in the lower extremities with variable additional symptoms. To date, more than 70 genetic loci (SPG) have been assigned in HSPs. HSP with thin corpus callosum (TCC) is a feature associated with many types of SPGs. We encountered a sporadic case of spastic paraplegia with thin corpus callosum. We tried to identify the causative gene mutation of this case. [Methods] A non-consanguineous family including one patient with TCC was examined. We performed whole-exome sequencing (WES) of the patient's DNA and searched deleterious mutations of HSP genes in the WES result. Mutations were confirmed by Sanger sequencing and co-segregation study in this family. [Result] The patient noticed his gait difficulty at age 13. His gait disturbance was gradually worsened and wheel-chair bound at age 23. He had mental impairment. His brain MRI showed marked thin corpus callosum. We could identify a novel nonsense mutation in exon 6 and a missense one in exon 14 of *SPG11* gene. We confirmed that these mutations were co-segregated within this family. [Discussion] SPG11 is the most common type of autosomal recessive (AR) HSP-TCC. SPG11 shows early-onset spastic paraplegia with thin corpus callosum and mental impairment. We identified novel nonsense mutation of *SPG11* gene and this study showed that WES is one of the useful methods for search the causative gene mutations even in the sporadic cases with spastic paraplegia with TCC.

Pe-041-3

A clinical and neuropathological study on homozygous mutations with spinocerebellar ataxia type 6

¹Department of Neurology and Neurological Science, Graduate School, Tokyo Medical and Dental University, ²The Center for Personalized Medicine for Healthy Aging, Tokyo Medical and Dental University, ³Department of Neurology, Kawaguchi Kogyo General Hospital, ⁴National Center for Neurology and Psychiatry
 ○Kazumasa Soga¹, Kinya Ishikawa^{1,2}, Tokuro Huruya³, Hidehiro Mizusawa^{1,4}, Takanori Yokota¹

[Objective] Spinocerebellar ataxia type 6 (SCA6) is an autosomal dominant cerebellar ataxia caused by a CAG repeat expansion in the $\alpha 1A$ calcium channel gene (CACNA1A). The aim of this study is to clarify if there is a gene dosage effect in SCA6, by analyzing age of onset and the amount of calcium channel protein aggregation in the brain tissues. [Methods] A correlation between the number of CAG repeats and the age of onset was analyzed in 116 SCA6 patients including 3 homozygous cases. We had an opportunity to examine the first autopsy case with homozygous CAG repeat expansions. The expression of transcripts was analyzed with fragment analysis in the homozygous case and 2 heterozygous samples. The abundance of polyglutamine aggregation in cerebellar Purkinje cells was analyzed in the same homozygous and 2 heterozygous cases by immunohistochemistry using an antibody A6RPT-#5803 against the $\alpha 1A$ calcium channel carboxy-terminus. [Results] The age of onset in homozygous patients tended to be earlier than heterozygous patients when analyzed among individuals with the same CAG repeat length in their expanded alleles. We detected stable expression of two expanded transcripts in the homozygous patient's brain tissue. The amount of aggregation in this patient was not so abundant compared with heterozygous patients. [Conclusions] Gene dosage seems to influence the age of onset in SCA6. On the other hand, we found that the gene dosage effect was not clear in terms of the amount of protein aggregation.

Pe-041-4

withdrawn

Pe-041-5

FMRP and FMR1 mRNA expression in FXTAS and other neurodegenerative disease brain

¹Department of Neurology, University of Tsukuba, ²Division of Neurology, Department of Medicine, Jichi Medical University, ³Division of Functional Genomics, Research Center for Bioscience and Technology, Tottori University
 ○Kazuhiro Ishii¹, Shinya Ishihara¹, Takuya Koide², Tohru Matsuura², Kaori Adachi³, Eiji Nanba³, Yasushi Tomidokoro¹, Akira Tamaoka¹

[Objective] Greater than 200 CGG repeats elicits transcriptional silencing of the FMR1 locus, with markedly reduced FMR1 mRNA and FMR protein (FMRP) production. These expansions result clinically in fragile X syndrome (FXS). In contrast, repeat expansions in the premutation range between 55 and 200 CGG repeats cause of fragile X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS) indicating intention tremor, gait ataxia, parkinsonism and cognitive impairment. Unlike the FXS, premutation sized CGG repeats elicits enhanced FMR1 transcription. However this increase in FMR1 mRNA is paradoxically associated with a reduction in total and activity-dependent FMRP expression. To clarify the paradoxical expression of FMRP and FMR1 mRNA in the FXTAS brain, these were measured and compared with normal subject and other degenerative disease (AD, PD, ALS). [Methods] Frozen brains (superior frontal gyrus) in RIPA buffer were suspended, and measured band density of FMRP by the Western blot (WB) using anti-FMRP antibody. The semi-quantified band levels demanded the ratio with the standard of FMRP. Similarly, the MAP2 and GFAP were quantified by WB and found the ratio with FMRP. The FMRP ratio was compared with between normal, other degenerative diseases and FXTAS. FMR1 mRNA was extracted from all part of brains and quantified by real-time PCR. [Results] FMRP decreased in FXTAS, AD, PD, but not ALS, FMR1 mRNA did not change in all groups, but increased with FXTAS cerebellum. [Conclusions] A decrease in FMRP and increase of FMR1 mRNA in the cerebellum of the target organ were found in the FXTAS brain.

Pe-041-6

Effects of the overexpression of TFEB in cellular models of neurodegenerative diseases

Department of Neurology, University of Occupational and Environmental Health School of Medicine
 ○Hiroaki Adachi, Huang Zhe, Okada Kazumasa, Ohnari Keiko, Hashimoto Tomoyo, Toyota Tomoko, Iwanaka Yukio

[Background] In chronic neurodegenerative disorders such as polyglutamine (polyQ), commonly observed phenotypes include the abnormal accumulation of disease-causing proteins and the formation of nuclear and cytoplasmic inclusions. Macroautophagy is a set of bulk degradation processes in which cells form double-membrane vesicles, called autophagosomes, around a portion of the cytoplasm. These autophagosomes ultimately fuse with lysosomes, resulting in the degradation of their substrates. The transcription factor EB (TFEB) has been reported to regulate autophagy by upregulating genes that belong to the coordinated lysosomal expression and regulation (CLEAR) network, thereby controlling lysosomal biogenesis. We examined the effects of the overexpression of TFEB in cultured cell models of neurodegenerative diseases. [Materials and Methods] Cells were transfected using Lipofectamine 2000 with plasmids encoding mutant androgen receptor, huntingtin, ataxin-1, ataxin-3 and TFEB. [Results] The overexpression of TFEB decreased the expression of each causative protein in the neuronal cell models ($p < 0.01$). The expression of the autophagic marker LC-3 II was significantly elevated in the cells expressing TFEB ($p < 0.01$). HIKESHI enhances reduction in mutant proteins with TFEB ($p < 0.01$). Depletion of HIKESHI influences the turnover of mutant proteins. [Conclusions] These findings demonstrated that the high expression of TFEB and HIKESHI induced autophagosome formation and enhanced the preferential degradation of the disease-causative proteins.

Pe-042-1

Novel mutations and genetic counseling in sporadic amyotrophic lateral sclerosis

¹Department of Neurology, Sakai Hospital Kinki University Faculty of Medicine, ²Department of Neurology, Kinki University Faculty of Medicine
 ○Makito Hirano^{1,2}, Yusaku Nakamura¹, Kazumasa Saigoh², Hikaru Sakamoto¹, Shuichi Ueno^{1,2}, Hidekazu Suzuki², Susumu Kusunoki³

[Objective] Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) has been thought to be unrelated with genetic factors, except for 5-10% of familial cases. However, recent reports demonstrate that 11% of patients with sporadic ALS (SALS) have genetic mutations. Genetic counseling is complicated for patients and families to accept unwilling genetic results in sporadic cases. It is especially difficult, when the mutations are novel because of their unclear pathogenicity. In this study, we analyzed ALS-related genes in SALS, found novel mutations, and discussed results of genetic counseling. [Methods] We analyzed the *SOD1*, *TARDBP*, *FUS*, *OPTN*, *VCP*, *C9ORF72*, *UBQLN2*, *PFN1*, *p62/SQSTM1*, *SCA2*, *AR*, and *SMN1* genes in 94 patients with SALS. Eight mutations were found, and four were novel (*SOD1*, *VCP* [p.R487H], *p62* [p.A53T and p.P439L]). We tested the pathogenicity of the identified novel mutations using fibroblasts of the patients and neuronal cells expressing mutants. Genetic counseling was proposed to tell the patients and their families the results. [Results and Discussion] Genetic counseling was requested by four families but was declined by one, and others were not followed up. Even though cellular toxicity of the mutants was observed, we provided highly inconclusive information on counseling, where patients and families partly understood the situations. The guardian who declined genetic counseling told that she only wanted to cooperate the research. In conclusion, we should consider and overcome many difficulties on counseling and perform genetic analyses on SALS to clarify its pathomechanism.

Pe-042-2

Withdrawn

Pe-042-4

A rapid functional decline type of sporadic ALS is linked to low expression of TTN

¹Nagoya University, ²Center for Integrative Medical Science, RIKEN, ³University of Tokushima, ⁴Jichi Medical University, ⁵Mie University, ⁶Okayama University, ⁷Shizuoka-Fuji National Hospital, ⁸Toho University Omori Medical Center, ⁹Japanese Red Cross Nagoya Daiichi Hospital
 ○Naoki Atsuta¹, Hazuki Watanabe⁹, Akihiro Hirakawa¹, Ryoichi Nakamura¹, Masahiro Nakatochi¹, Shinsuke Ishigaki¹, Aritoshi Iida², Shiro Ikegawa², Daichi Yokoi¹, Masahisa Katsuno¹, Yuishin Izumi³, Mitsuya Morita⁴, Akira Taniguchi⁵, Koji Abe⁶, Koichi Mizoguchi⁷, Osamu Kano⁸, Ryuji Kaji⁹, Gen Sobue¹, JaCALS¹

Objective: To classify the patterns of functional decline in patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and explore the genetic backgrounds that modified these patterns. Methods: We included 465 patients with sporadic ALS in the analysis and clustered the longitudinal functional scores using a mixture approach of the nonlinear mixed-effects model. We conducted a genome-wide analysis of 572,983 single nucleotide polymorphisms (SNPs). We then assessed the association between the clusters and SNPs. Results: We identified the following 4 clusters of longitudinal functional decline in the cases: a rapid functional decline cluster, an intermediate functional decline cluster, a sigmoidal functional decline cluster and a moderate functional decline cluster. We identified 7 SNPs associated with the rapid functional decline cluster using a recessive model ($p = 3.47 \times 10^{-8} \sim 8.34 \times 10^{-9}$). Homozygosity for the minor alleles in the 7 SNPs, which constituted a linkage disequilibrium (LD) block, was associated with decreased expression of TTN in the eQTL database of a large-scale Japanese genetic variation database ($p = 8.6 \times 10^{-10} \sim 1.1 \times 10^{-7}$). TTN expression in immortalized lymphocyte lines was decreased in patients who were homozygous for the minor alleles compared with those who were homozygous for the major alleles ($n = 19$ in each group, $p = 0.002$). Conclusion: We detected an LD block associated with a rapid functional decline in sporadic ALS patients, which is linked to decreased expression of TTN. Titin may serve as a therapeutic target to ameliorate the progression of sporadic ALS.

Pe-042-5

Elucidation of neuroinflammation mechanisms using gene profiling in amyotrophic lateral sclerosis

¹Department and Research Institute of Rehabilitation Medicine, Yonsei University College of Medicine, ²Brain Korea 21 PLUS Project for Medical Science, Yonsei University College of Medicine, ³Rehabilitation Institute of Neuromuscular Disease, Yonsei University College of Medicine, ⁴Yonsei Stem Cell Research Center, Avison Biomedical Research Center
 ○Min Young Lee¹, Myung-Sun Kim¹, Ji Hea Yu^{1,2}, Jung Hwa Seo^{1,2}, Yoon Kyum Shin^{1,2}, Soo Hyun Wi^{1,2}, MinGi Kim^{1,2}, Ahreum Baek¹, Sung-Rae Cho^{1,2,3,4}

Objective: Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a progressive neurodegenerative disorder. Recent reports indicate that inflammatory responses occurring within the central nervous system contribute to the pathogenesis of ALS. We aimed to investigate disease-specific gene expression associated with neuroinflammation. Method: performing gene expression profiling of fibroblast cells from patients with ALS and normal controls using RNA sequencing transcriptome analysis. Results: Several pathways were found to be upregulated in patients with ALS, among which the toll-like receptor (TLR) and NOD-like receptor (NLR) signaling pathways are related to the immune response. Six genes related to these two pathways—CD14, toll-interacting protein (TOLLIP), mitogen-activated protein kinase 9 (MAPK9), interleukin-1beta (IL-1b), interleukin-8 (IL-8), and chemokine (C-X-C motif) ligand 1 (CXCL1)—were validated. Furthermore, expression of TOLLIP, a regulator of TLR signaling pathway, TOLLIP was overexpressed in ALS fibroblast cells, but its expression decreased with additional passages. TOLLIP expression was downregulated in ALS cells under conditions of inflammation induced by lipopolysaccharide (LPS). Conclusion: The TLR and NLR signaling pathways are involved in neuroinflammation associated with ALS and that CD14, TOLLIP, MAPK9, IL-1b, IL-8, and CXCL1 play a role in ALS-specific immune responses. Moreover, functional changes in TOLLIP might be associated with progression of ALS. This study was supported from the National Research Foundation (NRF-2014R1A2A1A11052042, NRF-2015M3A9B4A067068).

Pe-043-1

Involvement of electrical synapse in the pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis

Department of Neurology Neurological Institute Kyushu University Graduate School of Medicine
 ○Yuko Kobayakawa, Ryo Yamasaki, Katsuhisa Masaki, Wataru Shiraishi, Jun-ichi Kira

Objective: There are two synaptic systems between neurons: chemical and electrical synapses. The main component of electrical synapse is connexin (Cx) 36 and Cx36-made gap junctions allow direct communications between neurons. It has been reported that electrical synapse is involved in expansion of neuronal damage in spinal cord injury and cerebral infarction. It is entirely unknown how electrical synapse affects neurodegeneration in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). We aimed to investigate how electrical synapse is involved in the pathogenesis of ALS. **Method:** We performed pathological studies using spinal cords of human mutant SOD1 (SOD1^{G93A}) transgenic (Tg) mice. These mice present limb weakness around 15 weeks of age. Non-Tg littermates were used as controls. **Result:** In the anterior horn of lumbar spinal cord of non-Tg adult mice, punctate Cx36 immunoreactivities were detected mainly in neuronal membranes and dendrites. In SOD1^{G93A} Tg mice at 8 weeks of age (pre-symptomatic), Cx36 immunoreactivities were decreased especially at dendrites, although expression of MAP2 was maintained. **Conclusion:** The expression of Cx36 protein is impaired in SOD1^{G93A} Tg mice from the pre-symptomatic stage. It is suggested that dysfunction of electrical synapse promote neurodegeneration in ALS.

Pe-042-3

Mutational analysis of the CHCHD2 gene in amyotrophic lateral sclerosis

¹Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine, ²Research Institute for Diseases of Old Age, Graduate School of Medicine, Juntendo University, ³Center for Genomic and Regenerative Medicine, Graduate School of Medicine, Juntendo University, ⁴Department of Neurology, Nagoya University, ⁵Department of Neurology, Tokushima University, ⁶Division of Neurology, Department of Internal Medicine, Jichi Medical University, ⁷Department of Neurology, Mie University
 ○Aya Ikeda¹, Manabu Funayama^{1,2,3}, Silvio Conedera¹, Yuanzhe Li¹, Kenya Nishioka⁴, Naoki Atsuta⁴, Ryoichi Nakamura⁴, Genki Tohna⁴, Jun Sone⁴, Yuishin Izumi⁵, Ryuji Kaji⁵, Mitsuya Morita⁶, Akira Taniguchi⁷, Gen Sobue¹, Nobutaka Hattori^{1,2,3}, JaCALS⁴

[Objectives] We recently identified mutations in the *coiled-coil-helix coiled-coil-helix domain containing 2* (*CHCHD2*) gene in Japanese families with autosomal dominant Parkinson's disease. *CHCHD2* is also associated with several diseases such as Huntington's disease, hepatocellular carcinoma, and lissencephaly. In this study, to clarify the role of the *CHCHD2* gene in the etiology of sporadic amyotrophic lateral sclerosis (sALS) in Japan. [Methods] We obtained 920 sALS patients from Japanese Consortium for Amyotrophic Lateral Sclerosis Research. The *CHCHD2* gene was assessed in these patients by Sanger sequence. And we screened for variants and evaluated allele frequency. We referred allele frequency of control subjects in Human Genetic Variation Database to compare with that of sALS. [Results] We did not find *CHCHD2* mutations, which were predicted to be causative. We found three variants on the *CHCHD2* region in sALS patients. Allele frequencies of these variants did not differ between sALS patients and control subjects (rs10043, $P = 0.22$, odd ratio (OR): 1.19, rs142444896, $P = 0.99$, OR: 1.00, rs8406, $P = 0.14$, OR: 0.69). [Conclusions] As a result, these findings indicate that single nucleotide variations in the *CHCHD2* gene are not associated with sALS. Analyzing copy number variations in the *CHCHD2* gene should be needed to elucidate the association between *CHCHD2* and sALS.

Pe-043-2

Involvement of endogenous neural precursors in spinal cord of a rat model of ALS

Department of Neurology, Tohoku University Graduate School of Medicine
 ○Hitoshi Warita, Tomomi Shijo, Kensuke Ikeda, Hiroya Ono,
 Tetsuya Akiyama, Shio Mitsuzawa, Ayumi Nishiyama, Rumiko Izumi,
 Naoki Suzuki, Masashi Aoki

[Objective] Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a fatal neurodegenerative disease characterized by adult-onset loss of motor neurons with misfolded protein aggregates in the vulnerable neurons and surrounding glia. Here, we examined the possible involvement of neural progenitors and their offspring in a novel reporter rat model of ALS. [Methods] Previously-reported transgenic (Tg) rats expressing enhanced green fluorescent protein (*EGFP*) specific to neural tissue by the second intronic enhancer of nestin promoter were crossed with familial ALS-linked mutant *SOD1*-Tg rats. In the bigenic rats, newborn cells were labeled with a thymidine analogue for 7 days *in vivo*. In addition to phenotypic validation, perfusion-fixed cryosections from spinal cords were harvested for neuropathology and multiple immunofluorohistochemistry using specific antibodies for selective markers. Their age-matched wild-type littermates and *EGFP*-Tg rats were used as controls (n = 12). [Results] In contrast to controls, the bigenic rats showed a significant increase of *EGFP*⁺ neural cells including neurons, astrocytes, and oligodendrocytes in the spinal ventral horns. However, a fraction of the *EGFP*⁺ neural cells with aberrantly-phosphorylated neurofilaments or ubiquitinated protein aggregates emerged in symptomatic phase of the disease. [Conclusions] The present results suggest a commitment of neural precursors to the neurodegeneration despite the endogenous regenerative response. Therapeutic development to suppress the disease propagation may be critical for neural regeneration in ALS.

Pe-043-3

Dysregulation of neuronal TGF-beta signaling contributes to neurodegeneration in mutant SOD1 mice

Department of Neuroscience and Pathobiology, Research Institute of Environmental Medicine, Nagoya University
 ○Fumito Endo, Akira Miyazaki, Koji Yamanaka

Objectives: This study aims to explore the role of TGF- β signaling dysregulation in neurodegeneration of ALS motor neurons. **Methods:** TGF- β signaling was immunohistochemically evaluated by expressions of nuclear phosphorylated Smad2 (pSmad2) and TGF- β receptors in the lumbar spinal motor neurons of SOD1^{G93A} mice at different stages. To examine the effect of exogenous TGF- β 1 to mutant SOD1-expressing motor neurons, SOD1^{G93A} mice with astrocytic overproduction of TGF- β 1 (SOD1^{G93A}/TGF- β 1 mice) were generated using GFAP-TGF- β 1 mice, and nuclear pSmad2 expressions were analyzed. Primary motor neurons (PMN) obtained from E12.5 embryo of Hxlb9-GFP mice were cultured with TGF- β 1 or TGF- β receptor inhibitor SB-431542, and GFP-positive motor neurons were chronologically counted to evaluate the viability of PMN. TGF- β signaling was inhibited by intraventricular administration of SB-431542 to test its effect on the disease onset of SOD1^{G93A} mice. **Results:** pSmad2 levels in SOD1^{G93A} mice were significantly decreased from pre-symptomatic stage and the losses of pSmad2 in motor neuron nuclei were not recovered by exogenous TGF- β 1 in SOD1^{G93A}/TGF- β 1 mice. Blockade of TGF- β signaling by SB-431542 tended to reduce the survival rate of PMN and accelerated the disease onset of SOD1^{G93A} mice. **Conclusions:** Dysregulation of neuronal TGF- β signaling may lead to neurodegeneration in SOD1-ALS, and perhaps sporadic ALS.

Pe-043-4

Immunohistochemical analysis of ErbB proteins in mutant SOD1 transgenic mice

¹Department of Neurology, National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry, ²Department of Pediatrics, Tohoku University Hospital, ³Department of Peripheral Nervous System Research, National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry, ⁴Department of Laboratory Medicine, National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry
 ○Yuji Takahashi¹, Yurika Numata-uematsu², Seiichi Nagano³, Chihiro Matsumoto¹, Terunori Sano⁴, Miho Murata¹, Yuko Saito⁴

[Objective] To investigate whether ErbB proteins are involved in the pathogenesis of mutant SOD1 transgenic (Tg) mice. [Background] ERBB4 is a causative gene for familial ALS (ALS19). Dysregulation of ErbB4 immunoreactivity (IR) was observed in the spinal cord of sporadic ALS (SALS) including profound loss of IR in motor neurons and ectopic IR in oligodendrocytes. ErbB2, its family protein forming heterodimers with ErbB4, has been implicated in the microglial activation in ALS. To date, no immunohistochemical (IHC) analysis of ErbB4 has been conducted in Tg mice. [Methods] Transgenic mice harboring the G93A-mutated human SOD1 gene and control mice at day 60 (before onset), 113 (symptomatic stage) and 140 (end stage) were used in triplicates for this study. IHC analysis was performed using anti-ErbB2, ErbB3, ErbB4 or Iba1 antibodies. [Results] Motor neuron loss and activated microglia were observed in the spinal cords of Tg mice at day 113 and 140, when fifty per cent of motor neurons were lost. Throughout the disease course, IR of ErbB4 was preserved in residual motor neurons. No increase in glial cells with ErbB4 IR was detected, in contrast with the increase with ErbB2 IR proportional to microglial activation. ErbB3 IR was barely detectable both in Tg and control mice. [Conclusion] This study demonstrated that ErbB4 IR was preserved in the spinal motor neurons and differentially regulated from ErbB2 in microglial cells in Tg mice. This study reinforced the notion that loss of ErbB4 IR in SALS should not be a mere secondary phenomenon subsequent to motor neuron degeneration.

Pe-043-5

FUS regulates synapse structure and function at the neuromuscular junctions by Drosophila ALS model

¹Department of Neurology, Graduate School of Medical Science, Kyoto Prefectural University of Medicine, ²Department of Molecular Pathobiology of Brain Diseases, Graduate School of Medical Science, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto, ³Department of Applied Biology, Kyoto Institute of Technology, Kyoto, ⁴Insect Biomedical Research Center, Kyoto Institute of Technology, Kyoto, ⁵Department of Degenerative Neurological Diseases, National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry, Tokyo, ⁶North Medical Center, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto
 ○Yumiko Azuma¹, Takahiko Tokuda^{1,2}, Yukie Kushimura¹, Itaru Yamamoto^{3,4}, Akane Kiyotani^{3,4}, Hideki Yoshida^{3,4}, Ikuko Mizuta¹, Morio Ueyama⁵, Yoshitaka Nagai⁵, Masanori Nakagawa⁶, Toshiki Mizuno¹, Masamitsu Yamaguchi^{3,4}

<Purpose> In humans, mutations in the RNA-binding protein *Fused in sarcoma (FUS)* are estimated to account for 5-10% of all inherited cases of amyotrophic lateral sclerosis (ALS), but the function of FUS in motor neurons is poorly understood. *Cabexa/Caz* is the *Drosophila* orthologue of human *FUS*. Previously, we established *Drosophila* models of ALS harboring *Caz*-knockdown. Neuron-specific *Caz*-knockdown reduced the climbing abilities of adult flies as well as caused anatomical defects in presynaptic terminals of motoneurons in third instar larvae. In this study, we investigated the effects of *Caz*-knockdown on the structure and the function of neuromuscular junctions (NMJs) in *Drosophila* third-instar larvae. <Method> To elucidate the mechanism of motor neuron dysfunction as a consequence of *Caz*-knockdown, we assayed the morphology and development of synaptic terminals of the larval NMJs. <Result> Neuron-specific *Caz*-knockdown flies exhibited anatomical defects in presynaptic terminals of motoneurons (n=10, p < 0.001) and a reduction in the level of the postsynaptic scaffolding protein DiscLarge in third instar larvae (n=10, p < 0.001). <Conclusion> We speculate that *Caz* regulates NMJs development and plays a fundamental role in synaptic transmission of motoneurons. The detailed analyses are now ongoing. These ALS-FUS *Drosophila* models suggest that it will be necessary to identify adequate target molecules in order to elucidate the molecular mechanisms leading to neuronal dysfunction in ALS and to develop the disease-modifying therapies.

Pe-043-6

Repeat associated non-ATG translation in Drosophila C9ALS/FTD model

¹Department of Degenerative Neurological Diseases, National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry, ²Department of Neurology and Neurological Science, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo medical and Dental University, ³Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University
 ○Morio Ueyama¹, Taro Ishiguro², Nobuhiro Fujikake¹, Takuya Konno³, Akihide Koyama³, Osamu Onodera³, Keiji Wada¹, Yoshitaka Nagai¹

PURPOSE: An abnormal expansion of G4C2 repeat in the *C9ORF72* gene has been found to be the most common genetic mutation for Amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/frontotemporal dementia (FTD). In the brain of C9ALS/FTD patients, an expanded repeat RNA transcribed from the mutant *C9ORF72* gene forms RNA foci. Dipeptide repeat (DPR) proteins are also generated from the expanded repeat RNA by the unconventional translation, repeat associated non-ATG translation (RANT). Although these molecules are thought to be involved in the neurodegeneration, the molecular mechanisms reading to ALS/FTD pathogenesis remain unclear. To elucidate the pathogenic mechanisms of ALS/FTD caused by an abnormal expansion of G4C2 repeat, we established and analyzed a novel *Drosophila* model of ALS/FTD expressing the G4C2 repeat RNA. **METHODS:** We expressed the G4C2 repeat in flies by using the GAL4-UAS system and performed immunohistochemistry by using antibodies for DPR proteins. **RESULTS:** We found that flies expressing the expanded repeat RNA in neurons exhibited a motor dysfunction and shortened lifespan. Moreover, expression of the expanded repeat RNA in the eye resulted in a strong rough eye phenotype. The DPR proteins, poly-(glycine-proline), poly-(glycine-alanine), and poly-(glycine-arginine) proteins by RANT were detected in the eye imaginal disc of flies expressing the expanded repeat RNA. **DISCUSSION:** Our results indicate a successful establishment of a novel animal model for ALS/FTD, which is a useful tool for elucidating the pathogenic mechanisms of ALS/FTD.

Pe-043-7

Motor neuron-specific dynactin-1 knockout mice exhibit ALS-like neurodegeneration

¹Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine, ²Department of Neurology and Stroke Medicine, Yokohama City University Graduate School of Medicine, ³Research Division of Dementia and Neurodegenerative Disease, Nagoya University Graduate School of Medicine
 ○Kaori Kawai¹, Masahisa Katsuno¹, Kensuke Ikenaka¹, Yohei Iguchi¹, Ryu Katsumata¹, Kunihiko Araki¹, Fumiaki Tanaka², Gen Sobue³

[Objective] We previously performed microarray analysis using mRNA extracted from motor neurons of patients with SALS, and found that dynactin-1 was markedly downregulated in most residual motor neurons of the patients. Here, we generated motor neuron-specific *Dctn1* knockout (cko) mice by crossing *Dctn1*-flox mice with VACHT-Cre mice to elucidate the dynactin-1-related pathogenesis of motor neuron degeneration in SALS. [Method] To assess motor function, we performed rotarod test and measured grip strength weekly. We also performed histopathological analyses including immunostaining of spinal cord with antibodies against ChAT, phosphorylated neurofilament and autophagic marker LC3 to evaluate the degree and molecular mechanism of neurodegeneration. Furthermore, to elucidate a role of glial cells in the progression of neurodegeneration, we measured glial activation in spinal cord. Additionally, we examined retrograde axonal transport, muscle atrophy, and axonal diameter. [Result] *Dctn1* cko mice exhibited progressive motor dysfunction, motor neuronal loss, ubiquitin- and LC3-positive inclusions, and phosphorylated neurofilament-positive axonal spheroids in the ventral horn of spinal cord. Gliosis occurred at pre-symptomatic stage in the *Dctn1* cko mice. Moreover, retrograde axonal transport was severely damaged after 30 weeks of age. [Conclusion] These findings mimic the essential features of human SALS, suggesting that the motor neuron-specific *Dctn1* cko mouse is a beneficial model to understand the pathogenesis of SALS and to develop new therapies for SALS.

Pe-044-1

Relationship between ceruloplasmin and glutamate in amyotrophic lateral sclerosis¹Department of Pathology, Tokyo Women's Medical University, ²Department of Neurology
○Noriyuki Shibata¹, Kenta Masui¹, Yuri Inose², Motoko Niida¹,
Atsuko Hiroi¹, Tomoko Yamamoto¹

[Objectives] Ceruloplasmin (Cp) is a ferroxidase that catalyzes the conversion of Fe (II) to Fe (III). A growing body of evidence suggests the involvement of glutamate (Glu) neurotoxicity in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). However, little is known about the relationship between Cp and Glu in ALS. To address this issue, we performed pathological investigations using autopsied human spinal cords and murine microglia-derived BV-2 cells. [Methods] Immunohistochemistry was performed on formalin-fixed, paraffin-embedded sections obtained from 12 sporadic ALS patients and 12 age-matched control subjects, using the primary antibodies against Cp and the Glu-producing enzyme glutaminase (GLS). Immunoreaction product deposits were visualized by the polymer-immunocomplex and immunofluorescence methods, and verified by the double staining with several cell markers. BV-2 cells were maintained in DMEM-containing 10% FBS and subsequently serum-free medium treated with or without 20 μ g/mL Cp for 24 h. Glu concentration in each medium was measured in a microplate by a chemical reaction, and the values obtained were compared between the two groups. [Results] Immunoreactivities for Cp and GLS were intensely detectable in reactive astrocytes and activated microglia, respectively, of the ALS cases, whereas those were weak in the control cases. Glu concentration was significantly increased ($P < 0.05$) in the medium from the Cp-treated group as compared to the non-treated group. [Conclusion] The present results suggest that astrocyte-derived Cp induces Glu release from microglia in ALS lesions.

Pe-044-2

Early- and late-activated microglia show distinct localizations in ALS spinal cord¹Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, ²Department of Neurological Therapeutics, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, ³Geriatrics Research Institute and Hospital, ⁴Gunma Rehabilitation Hospital
○Shintaro Hayashi^{1,4}, Ryo Yamasaki¹, Hiroyuki Murai², Koichi Okamoto³, Jun-ichi Kira¹

Objectives: In ALS spinal cord, marked microglial infiltrations are observed in the anterolateral funiculus outside the corticospinal tract (ALFoc) (Hayashi, 2013). Microglia express temporally distinct genes after activation and, among them, osteopontin (Ost) is expressed in an early phase (4-24 hr), and galectin-3 (Gal3) in a later phase (3-7 days). This study aimed to detect to what extent early- and late-activated microglia contribute to this pathology. **Methods:** Paraffin-embedded 5- μ m-thick transverse spinal cord sections of ALS cases ($n=7$) and non-ALS cases ($n=5$) were examined immunohistochemically. The antibodies used were against Iba-1, CD68, Ost, Gal3, and TDP-43. The numbers of immunoreactive (ir) cells in the ALFoc, corticospinal tract (CST), and anterior horn (AH) were quantified. **Results:** Ost-ir cells were localized only in the AH with a rod or dot appearance, while Gal3-ir cells populated the ALFoc and CST with foamy profiles. Iba-1-ir and CD68-ir cells were widely distributed in the ALFoc, CST, and AH. The rates of Ost-ir/Gal3-ir to Iba-1-ir cells were 58.5/36.4%, and the number of Gal3-ir cells showed a significant correlation with that of degenerated motor neurons ($r=0.559$, $p=0.018$). **Conclusions:** This study clearly showed that in the ALS spinal cord, microglia activated in the later phase were present in the ALFoc, and those activated in the early phase were in the AH, suggesting that microglia infiltration may occur in the ALFoc first and then spread to the AH. Gal3 was suggested to be a novel therapeutic targets to protect motor neurons from ALS.

Pe-044-3

Retrograde trans-synaptic tracing of corticomotoneuronal cells from their target muscles¹Dept Physiol Teikyo Univ Sch Med, ²Div Visual Information Processing, National Institute for Physiological Sciences, ³Div Genetic Therapeutics, Center for Molecular Medicine, Jichi Medical Univ
○Takae Ohno¹, Naoyuki Murabe¹, Satoshi Fukuda¹, Noriko Isoo¹, Takuma Mori², Hiroaki Mizukami³, Keiya Ozawa³, Yumiko Yoshimura², Masaki Sakurai¹

[Background] It is known that some cells in the motor-related cortices directly control their target muscles via spinal motoneurons (MNs) by monosynaptic connections (corticomotoneuronal (CM) cells) in higher primates. Although it became possible to identify the spinal MNs (lower MNs) from its innervating muscles by retrograde labeling, it was still difficult to determine CM cells (upper MNs) and their distribution from their target muscles. Here we identified CM cells in the juvenile mouse cortex by a retrograde monosynaptic tracing with a glycoprotein-deleted rabies virus (RV-DG). [Methods] Intramuscular injection of RV-DG together with AAV encoding rabies glycoprotein into forelimb muscles at P6-8 allowed them to co-infect MNs from terminals. RV-DG can spread from MNs to their presynaptic neurons by complementation of glycoprotein from AAV. The RV-DG is unable to spread further because glycoprotein is not expressed in the presynaptic neurons, resulting in specific infection to MNs and presynaptic neurons. [Results] The tracing showed that the CM cells were widely distributed in the cerebral cortex. In the fourth postnatal week, however, labeled premotor neurons in the cerebral cortex almost all disappeared. [Conclusions] These results suggest that the corticospinal neurons transiently form synapses with forearm-innervating motor neurons in the early postnatal period, which is subsequently eliminated by approximately a month after birth.

Pe-044-4

Selective corticospinal direct connections with motoneurons innervating forearm muscles¹Dept. of Physiol, Teikyo Univ., Sch. of Med., ²Div. of Genetic Therapeutics, Center for Molecular Medicine, Jichi Medical Univ., ³Div. of Genetic Therapeutics, the Institute of Medical Science, the Univ. of Tokyo
○Noriko Isoo¹, Satoshi Fukuda¹, Hitoshi Maeda¹, Hiroshi Kameda¹, Naoyuki Murabe¹, Hiroaki Mizukami², Keiya Ozawa^{2,3}, Masaki Sakurai¹

(Background) Direct connections between corticospinal (CS) axons and motoneurons (MNs) appear to be present only in higher primates. We previously showed that CS synapses are once formed throughout the spinal cord, but are eliminated from the ventral horn during development in rodents. This raises the possibility that CS axons transiently make direct connections with MNs located in the ventral horn of the spinal cord. (Methods) To test this possibility, we injected fluorescent cholera toxin B subunit into forelimb muscles of infant rodents to retrogradely label particular MN pools in the cervical spinal cord and infected sensorimotor cortex with adeno-associated virus encoding channelrhodopsin 2 to label CS axons. Then we prepared cervical cord slices, stimulated CS axons electrically or optogenetically, and whole-cell recordings were performed from the labeled MNs. We also examined immunohistochemically whether MNs closely contacted to CS axons. (Results) Among 87 MNs examined, monosynaptic CS excitatory postsynaptic currents were recorded only from those innervating forearm muscles, but not from proximal muscles. We also found that CS axons were in close apposition to MNs innervating forearm muscles. (Conclusions) MNs innervating forearm muscles in infant rodents selectively receive monosynaptic input from CS axons transiently, but those innervating proximal muscles do not, which is a pattern similar to that in primates. These findings shed light on the development and evolution of direct CS-MN connections, which serve as the basis for dexterity in humans.

Pe-044-5

Dissection of mechanisms of neuronal degeneration in polyglutamine disease¹Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine, ²Research Division of Dementia and Neurodegenerative Disease, Nagoya University Graduate School of Medicine
○Kentaro Sahashi¹, Naohide Kondo¹, Hideaki Nakatsuji¹, Genki Tohnai¹, Madoka Iida¹, Masahisa Katsumo¹, Gen Sobue²

Objective: Spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA), an adult-onset neurodegenerative disease that affects males, results from CAG repeat expansion mutations in the androgen receptor (*AR*) gene. Testosterone, an *AR* ligand, facilitates intranuclear accumulation of mutant *AR* with an expanded polyglutamine tract. This leads to transcriptional dysregulation, and subsequent defects in pivotal cellular functions, resulting in cell degeneration. However, mechanisms of motor neuron vulnerability or those of a delayed-onset aspect in SBMA remain unclear, which prompted us to address transcription pathways related to intrinsic neurotoxic properties of mutant *AR*. **Methods:** In order to uncover *AR*'s upstream regulatory mechanisms and downstream targets, we established neuronal cell models with inducible expression of *AR* especially for time-course studies of transcriptome profiling and epigenetic marks-histone modifications that control gene expression levels. **Results:** Depending on tetracycline and testosterone treatment, GFP-tagged *AR* protein was correspondingly induced to express and accumulate in nuclei of motor neuron-like cells. The cells harboring mutant *AR* with 97 CAGs manifested growth impairment along with nuclear aggregation, at least due to defective cell cycles revealed by FACS analysis. Transcriptome and epigenome analyses are ongoing to explore molecules and cascades that trigger and/or drive these pathological processes. **Conclusion:** This approach would allow the dissection of mechanisms of neurodegeneration onset and progression, as well as screen of targeted therapeutics.

Pe-044-6

Dysregulated Akt signaling pathway in spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA)¹Nagoya University Graduate school of medicine, Department of Neurology, ²Research Division of Dementia and Neurodegenerative Disease, Nagoya University Graduate School of Medicine
○Madoka Iida¹, Masahisa Katsumo¹, Kentaro Sahashi¹, Hideaki Nakatsuji¹, Naohide Kondo¹, Genki Tohnai¹, Gen Sobue²

[Objective] Spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA) is a neuromuscular disease caused by the expansion of a CAG repeat in the androgen receptor (*AR*) gene. Akt-mediated phosphorylation of *AR* has been shown to reduce ligand binding and toxicity of mutant *AR*. The Akt pathway is known as the center of the molecular pathways underlying muscle atrophy. We investigated the time course of the alteration of the Akt signal activation in a mouse model of SBMA, and examined the impact of the Akt signaling on the pathogenesis of SBMA. [Methods] We prepared the spinal cord and skeletal muscle of the mouse model of SBMA (AR-97Q) at the age before the onset (6weeks), around the onset (9weeks), and at the late stage of the disease (13weeks). We investigated the expression levels of phospho-Akt in mouse and cellular models of SBMA. We analyzed the effects of sc79, an activator of Akt, and tricinibine, an inhibitor of Akt, on polyglutamine-mediated cytotoxicity in NSC34 and C2C12 cells by measuring the viability. [Results] Akt signaling was down-regulated in the spinal cord of SBMA mouse model compared with B6 mice, whereas it was up-regulated in the skeletal muscle of the transgenic mice comparing the controls. Treatment with sc79 improved the viability of the cellular models of SBMA and treatment with tricinibine exacerbated their viability. [Conclusion] Akt signaling pathway was dysregulated in the spinal cord and skeletal muscle in the distinct way. The suppression of Akt signal activation in the spinal cord of the mouse model of SBMA appears to be related with the pathogenesis of SBMA.

Pe-044-7

Pharmacological blockade of DNA methylation ameliorates spinal and bulbar muscular atrophy

¹Nagoya University Graduate School of Medicine, Department of Neurology, ²University of Occupational and Environmental Health School of Medicine, Department of Neurology, ³Nagoya University Graduate School of Medicine, Research Division of Dementia and Neurodegenerative Disease
 ○Naohide Kondo¹, Masahisa Katsuno¹, Hiroaki Adachi²,
 Kentaro Sahashi¹, Hideaki Nakatsuji¹, Madoka Iida¹, Genki Tohna¹,
 Gen Sobue³

Objective: The expansion of a CAG repeat within the first exon of androgen receptor (AR) gene causes spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA), an adult-onset neuromuscular disease. The accumulation of abnormal AR in motor neurons of the spinal cord induces transcriptional dysfunction in SBMA. However, the mechanism of these phenomena in this disease remains unknown. DNA methylation is the fundamental silencing mechanism for several genes with a CpG-rich promoter or enhancer. Here we examined whether RG108, a DNA methylation inhibitor, has a therapeutic effect on the neurodegeneration in the cellular and mouse model of SBMA. **Method:** We administrated RG108 to the cellular model of SBMA and analyzed the cell viability using WST-8 assay. We also performed intraventricular injection of RG108 at the doses of 0.5mg/dl, 1mg/dl and 2mg/dl to the 6-week-old SBMA mice (n=20) using osmotic pump, which provides continuous infusion of agent for 2 weeks, and examined behavioral, biochemical and pathological findings of the treated mice. Moreover we performed cDNA microarray analysis of the spinal cord from the AR-97Q mice with and without RG108 treatment. **Result:** RG108 ameliorated the cell viability of the SBMA model cells. Intraventricular injection of RG108 mitigated the mortality and motor dysfunction of the mice model of SBMA. The results of cDNA microarray analysis revealed that 16 molecules were up-regulated in the spinal cord of the RG108-treated mice compared with saline-treated counterparts. **Conclusion:** Blockage of DNA methylation is a potential therapy for SBMA.

Pe-045-1

The characteristic localization of TDP-43 in the neuron containing mutated SOD1 (C111Y) aggregates

¹Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Osaka University, ²Department of Neurology, Toyonaka Municipal Hospital, ³Department of Neurology, National Hospital Organization Toneyama National Hospital, ⁴Division of Neuropathology, Tottori University Faculty of Medicine
 ○Hisae Sumi-akamaru¹, Goichi Beck^{1,2}, Misaki Yamadera³,
 Shinsuke Kato⁴, Harutoshi Fujimura³, Saburo Sakoda³,
 Hideki Mochizuki¹

[Objective] Misfolded mutant superoxide dismutase1 (SOD1) forms JUNQ (juxtanuclear quality control compartment)-like inclusions in cells to reduce harmful effects of the aggregation. To clarify the physiological role of TDP-43 in the affected neuron of amyotrophic lateral sclerosis, we pathologically analyzed the relationship between aggregated SOD1 and TDP-43 in the rare ALS1 case with TDP-43 proteinopathy. **[Methods]** The precentral gyrus, the upper motor neuron area, was analyzed in the ALS1 (C111Y) case. The immunohistochemistry was performed for the paraffin sections using primary antibodies against SOD1, TDP-43, phosphorylated TDP-43 and ubiquitin. Double immunohistochemistry was also examined for SOD1 and TDP-43. **[Results]** There were a lot of inclusions which were positive for SOD1, TDP-43 and phosphorylated TDP-43 in the pyramidal neurons. Not only the immunoreactivity but also the staining pattern, such as granular or membranous, was various. The inclusions were partly ubiquitin-positive. In the double immunohistochemistry, it was demonstrated that TDP-43-positive structures surrounded SOD1-positive inclusion. Most of the nuclei were atrophic and negative for TDP-43 in the neuron containing more than one inclusion, whereas the expression of TDP-43 in the nuclei was preserved in the neuron containing one inclusion. **[Conclusions]** It was suggested that the bad effect for neurons from a single inclusion would be lower than that from multiple inclusions. TDP-43 might be associated with the sequestration of the aggregated SOD1 into the inclusion.

Pe-045-2

The functional analysis of TDP-43 by Drosophila ALS model

¹Department of Neurology, Kyoto Prefectural University of Medicine, ²Department of Molecular Pathobiology of Brain Diseases, Kyoto Prefectural University of Medicine, ³Department of Applied Biology, Kyoto Institute of Technology, ⁴nsect Biomedical Research Center, Kyoto Institute of Technology, ⁵North Medical Center, Kyoto Prefectural University of Medicine, ⁶Department of Degenerative Neurological Diseases, National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry
 ○Yukie Kushimura¹, Takahiko Tokuda^{1,2}, Yumiko Azuma¹,
 Itaru Yamamoto^{3,4}, Akane Kyotani^{3,4}, Hideki Yoshida^{3,4}, Ikuko Mizuta¹,
 Morio Uemana⁶, Yoshitaka Nagai⁶, Masanori Nakagawa^{1,5},
 Toshiaki Mizuno¹, Masamitsu Yamaguchi^{3,4}

<Purpose> In humans, mutations in genes encoding *transactive response DNA binding protein 43 kDa* (TDP-43) have been identified as a major genetic cause in both familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis (ALS). TDP-43 is an RNA-binding protein that is implicated in multiple aspects of RNA metabolism including microRNA processing, RNA splicing, trafficking and translation. *TBPH* is the *Drosophila* orthologue of human TDP-43. Here, we investigated phenotypes of fly models with knockdown of *TBPH*. **<Method>** To elucidate the effects of *TBPH*-knockdown on motor function of the fly, we investigated the life span, climbing assays and the morphology of motoneuron presynaptic terminals at neuromuscular junctions (NMJs) in flies with neuron-specific *TBPH*-knockdown. **<Results>** Fly models with neuron-specific *TBPH*-knockdown presented deficient locomotive behaviors (n=100, p<0.001) reduced life span in adulthood (n=100, p<0.05) and anatomical defects in presynaptic terminals of motoneurons at NMJs in third instar larvae (n=10, p<0.05). **<Conclusion>** Neuron-specific *TBPH*-knockdown flies developed locomotive deficits, life span reduction and anatomical defects in motoneurons (MNs) at NMJs. These phenotypes indicate that loss of physiological TDP-43 functions in MNs can cause similar phenotypes seen in TDP-43-related ALS.

Pe-045-3

Mitochondrial fragmentation in TDP-43 depleted cell

¹Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University, ²Center for Transdisciplinary Research, Niigata University, ³Department of Pathology, Brain Research Institute, Niigata University, ⁴Department of Pathological Neuroscience, Brain Research Institute, Niigata University, ⁵Department of Molecular Neuroscience, Brain Research Institute, Niigata University
 ○Gaku Ito¹, Akihide Koyama², Atsushi Shiga⁴, Sachiko Hirokawa¹,
 Yasuko Toyoshima³, Akiyoshi Kakita⁴, Masatoyo Nishizawa¹,
 Osamu Onodera⁵

Background: Dislocation of nuclear protein TDP-43 to cytoplasm is a pathological hallmark of ALS, suggesting that a loss of function of TDP-43 may underlie the molecular pathogenesis of ALS. Mitochondria are movable organelles and build up a large network called mitochondrial dynamics. Abnormal mitochondrial morphology has been detected in motor neurons with ALS. Here, we investigated whether a loss of TDP-43 affects mitochondrial morphology. **Method and Result:** We found that the depletion of TDP-43 by siRNA induced mitochondrial fragmentation in HEK293T cells. To elucidate the mechanism for mitochondrial fragmentation, we investigated the amounts of proteins that associate with mitochondrial dynamics by Western Blotting method. We found that a variant of OPA1 increased under the depletion of TDP-43. OPA1 has eight variants depend on an alternative splicing and processing by peptides. We found that only 88 kDa protein significantly increased. TDP-43 functions in pre-mRNA splicing in various genes. Thus, we investigated the amounts of each splicing variant by qPCR and found that variant 8 increased. Finally, we found that overexpression of OPA1 variant 8 resulted in mitochondrial fragmentation and increasing OPA1 88 kDa peptide. **Conclusion:** The depletion of TDP-43 induced mitochondrial fragmentation and increased the OPA1 splicing variant 8, which produces OPA1 88 kDa peptide. The perturbation of OPA1 splicing may associate with the mitochondrial fragmentation in the depletion of TDP-43.

Pe-045-4

Frailty of TDP-43 autoregulation facilitates ALS pathology: an in silico study

¹Department of Neurology, Clinical Neuroscience Branch, Brain Research Institute, Niigata University, ²Department of Molecular Neuroscience, Resource Branch for Brain Disease Research, Center for Bioresource-based Research, Brain Research Institute, Niigata University
 ○Akihiro Sugai¹, Taisuke Kato², Masatoyo Nishizawa¹,
 Osamu Onodera²

Objective: The reason why nuclear TAR DNA binding protein (TDP-43) expression is disturbed in motor neurons of patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS) despite the reported robustness of the autoregulatory mechanism of TDP-43 is an inevitable question that arises while studying the pathogenesis of ALS. Here, we analyzed the robustness of nuclear TDP-43 expression by using a computational model of intracellular TDP-43 to predict the fragility of the autoregulation. **Methods:** We used CellDesignerTM, a modeling tool of biochemical networks, to generate the model with or without autoregulation of TDP-43. We adjusted expression value of pre-mRNA in the model without autoregulation to equalize mRNA expression between the two models. The other parameters and initial values are equal between the models in normal condition. Then, we changed each parameter and examined the robustness of nuclear TDP-43 expression. **Results:** In the model with autoregulation, maintenance of nuclear TDP-43 was robust for most disturbances but was fragile for disruption of nucleocytoplasmic transport, increased aggregation propensity, decreased degradation of fragment, or impairment of autoregulation itself. These chronic disturbances caused aberrant increase in *TARDBP* mRNA expression, accumulation of aggregates/fragments, and extremely high loss of nuclear TDP-43 in the model with autoregulation but not without autoregulation. **Conclusion:** The *in silico* model predicts that the fragility of TDP-43 autoregulation, which is a trade-off for robustness to usual disturbances, facilitates ALS pathology.

Pe-045-5

A C-terminal fragment of TDP-43 in exosomes mediates propagation of ALS pathology

¹Department of Neurology and Neurological Science, Graduate school of Medicine, Tokyo Medical and Dental University, ²Department of Neurology, Nitobe Memorial Nakanogawa General Hospital
 ○Keisuke Abe¹, Mio Tajiri¹, Daisha Yui¹, Hiroki Sasaguri²,
 Takuya Ohkubo¹, Takanori Yokota¹

[Purpose] In our previous review of ALS pathology, we suggested that TDP-43 pathology could be spread by contiguous and non-contiguous propagation. In non-contiguous propagation, two possible mechanisms are supposed to exist: trans-synaptic spread among neural networks and non-synaptic remote spread. We propose a hypothesis that the toxic C-terminal fragments (CTFs) of wild-type TDP-43, rather than the full-length TDP-43, are selectively taken into exosomes and spread in blood and/or cerebrospinal fluid. We studied whether exosome preferably uptake certain forms of TDP-43 which might cause TDP-43 propagation. **[Method]** We transiently transfected wild type of human TDP-43 (hTDP-43) and TDP-43-Flag to Neuro2a cells. Then we extracted exosome fraction from conditioned culture medium by ultracentrifugation and fractioned cell lysates into Triton soluble, Sarcosyl soluble and Sarcosyl insoluble fractions. We added exosome fraction into other culture medium of Neuro2a cells and injected it into mice brains to observe the mislocalization of TDP-43 in vitro and in vivo. **[Result]** We report that insoluble 32kDa CTFs of TDP-43 were selectively taken into exosome by overexpression of wild type hTDP-43 and these fragments propagates from cells to cells via exosome in vitro and in vivo. **[Conclusion]** There might be a specific mechanism for selective taking TDP-43 fragments into exosome in neurons, which could cause cell-to-cell propagation of TDP-43 and play a role of pathological seed in distant neurons.

Pe-045-6

The development of therapeutic intrabody against misfolded/mislocalized TDP-43 for ALS

Department of Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine
 ○Yoshitaka Tamaki, Akemi Shodai, Takashi Ayaki,
 Ryosuke Takahashi, Makoto Urushitani

[Purpose] The TAR DNA-binding protein of 43kDa (TDP-43) is a major pathogenic protein in sporadic ALS, when misfolded and mislocalized in the cytosol. The aim of this study is to investigate the potential use of intrabody against misfolded TDP-43. [Methods] We have recently reported that a novel monoclonal antibody, 3B12A, against peptides containing Aspartic acid-247 in TDP-43 reacts specifically with TDP-43 inclusions in ALS patients and with misfolded or mislocalized TDP-43 in cultured cells. In order to introduce 3B12A effectively inside cells, we constructed single chain variable fragment of 3B12A (scFv-3B12A) as intrabody against misfolded TDP-43 by cloning cDNA for heavy and light chains of 3B12A IgG. We also constructed scFv-3B12A containing proteasome localizing signal (scFv-3B12A-CL1) or chaperone-mediated autophagy localizing signal (scFv-3B12A-CMA) for protein disassembling signals. We investigated the specificity and the clearance effects of those scFv-3B12A intrabody in cultured cells. [Results] scFv-3B12A interacted specifically with mislocalized or aggregated forms of TDP-43. CL1 and CMA signals promoted the degradation of scFv-3B12A at the proteasomes and the lysosomes, respectively. scFv-3B12A and scFv-3B12A-CMA degraded mislocalized cytosolic TDP-43 significantly, but not wild-type or aggregated TDP-43. [Conclusion] Our findings indicated that scFv-3B12A functioned as an intrabody to react with and degrade misfolded/mislocalized TDP-43 inside cells. Further investigation is required to improve the therapeutic effect and potential limit of 3B12A intrabody.

Pe-045-7

The Mechanism of Motor Neuron Degeneration in Ubiquitin Proteasome System Dysfunction

¹Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Kyoto University, ²SK Project, Medical Innovation Center, Graduate School of Medicine, Kyoto University, ³Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Keio University, Tokyo
 ○Tomonori Hoshino¹, Hirofumi Yamashita¹, Yoshitaka Tashiro², Hidemi Misawa³, Makoto Urushitani¹, Ryosuke Takahashi¹

[Introduction] Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a neurodegenerative disease characterized by mislocalization and accumulation of ubiquitinated inclusions containing ALS-linked gene products in motor neurons, and finally affecting motor neuron death. Previously, we created motor neuron-specific 26S proteasome conditional knockout (Rpt3 CKO) mice, and found Rpt3 CKO mice induced ALS-like phenotype. It indicates that ubiquitin-proteasome system (UPS) has important roles in pathogenesis of ALS. However, the precise pathological mechanisms of UPS dysfunction in motor neurons remain unclear. [Objective/Methods] To assess the effects of UPS dysfunction, we compared microarray profiles of motor neurons between Rpt3 CKO (Rpt3^{fl/fl};VChT-Cre) and Control (Rpt3^{fl/fl}) mice of 6 weeks of age (respectively, n=3). The 400 cells of motor neurons were collected by laser micro dissection (LMD). [Results] We found that the mRNA expression of 219 genes was significantly changed in Rpt3 CKO mice (fold change >7.5) and some of 219 genes showed the same tendency as those of motor neuron-like NSC-34 cell line with proteasome inhibition treatment. Furthermore, Gene Ontology term analysis of up-regulated and down-regulated genes (fold change >2) in motor neuron from Rpt3 CKO relative to control mice demonstrated enrichment of transcription-related genes. [Conclusions] These results suggest that disruption transcription function caused by UPS dysfunction may accelerate neurodegeneration. In future, we will find the treatment target for modifying gene activity in ALS.

Pe-046-1

A FILIPINO-CHINESE WITH INCLUSION BODY MYOSITIS: A Case of Progressive Bilateral Asymmetric Weakness

St. Luke's Medical Center Quezon City
 ○Suzanne Marie Q. Ilagan, Raymond L. Rosales

Inflammatory myopathies are rare disorders that are typically characterized with bilateral weakness in adults. Inclusion body myositis (IBM) is the most common among these disorders after age 50. IBM typically presents with chronic progressive symmetric weakness of the proximal muscles of the lower extremities and distal muscles of the upper extremities resulting to functional disabilities. Creatinine kinase levels are elevated but not as high in polymyositis. Electromyography may show myopathic and/or neurogenic pattern. Magnetic resonance imaging (MRI) of involved extremities suggests inflammation and fatty atrophy. Given that these features overlap with other inflammatory myopathies, a muscle biopsy distinguishes IBM by the presence of rimmed vacuoles and sometimes amyloid deposits in a background of degenerating and necrotic muscles fibers with invading inflammatory cells. Prednisone, Methotrexate, Azathioprine and intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy combined with regular rehabilitation are provided as part of its management.

Pe-046-2

Inclusion body myositis with granuloma formation in muscle tissue

¹Department of Neurology and Neurobiology of Aging, Kanazawa University Graduate School of Medical Sciences, ²Department of Neurology, National Hospital Organization Iou Hospital, ³Department of Neurology, Ishikawa Prefectural Central Hospital
 ○Kenji Sakai¹, Yoshihisa Ikeda^{1,2}, Chiho Ishida², Yasuko Matsumoto³, Kenjiro Ono¹, Kazuo Iwasa¹, Masahito Yamada¹

[Introduction] Inclusion body myositis is a form of inflammatory myopathy. We identified 4 cases of inclusion body myositis (IBM) showing granuloma formation in muscle tissue and aimed to assess the features of this atypical form of the IBM. [Materials and methods] We retrospectively reviewed consecutive patients who satisfied European Neuromuscular Centre IBM Research Diagnostic Criteria 2011. Then, we assessed clinical profiles and pathological findings in patients with IBM with granuloma and compared these findings with those of typical IBM without granuloma. [Results] We identified 15 patients with IBM. Four patients showed granuloma formation in muscle tissue in addition to typical pathological features of IBM. Granulomas comprised a mixture of inflammatory cells, such as macrophages, epithelioid histiocytic cells, and lymphocytes. One patient was found to have mediastinal granulomatous lymphadenopathy; however, the evidence in other patients was insufficient for a diagnosis of systemic sarcoidosis. There were no significant differences between groups with and without granuloma regarding clinical manifestations, laboratory findings, response to immunomodulating therapies, or myopathological profiles. [Conclusions] We established a new form of IBM showing granuloma formation in muscle tissue. IBM and granuloma formation could have identical pathomechanisms regarding dysregulation of autophagy.

Pe-046-3

Immune-mediated necrotizing myopathy associated with anti HMGR autoantibody- first case in Thailand

¹Neurology division, Department of Medicine, Bhumibol Adulyadej Hospital, Thailand, ²Department of Neurology, Keio University, ³Department of Pathology, Siriraj Hospital, Thailand, ⁴Department of Neuromuscular Research, National Institute of Neuroscience, NCNP
 ○Sunsanee Pongpakdee¹, Shigeaki Suzuki², Jantima Tanboon³, Akinori Uruha⁴, Ichizo Nishino⁴

Statin-induced myopathy is a well known complication of statin use but Anti HMGR myositis has never been reported in Thailand. We described a 77-year-old lady presented with muscle pain and weakness for 9 days before admission. She has been taking simvastatin for several years along with pioglitazone, allopurinol and ezetimibe. Five days after her symptoms, simvastatin was stopped but her symptoms progressed until she had respiratory failure. Muscle pathology showed necrotizing myositis. Anti SRP was negative and Antibody for HMGR was positive. Intravenous immunoglobulin was administered and her condition improved quickly, and Immunosuppressive was commenced afterward. On one month follow up her muscle strength was better but still need support. There was a report of statin-associated myopathy, half of the muscle-related event had rhabdomyolysis and 40 % of those statin-related myopathy were related to drug interactions. Anti HMGR antibody-related case has never been studied.

Pe-046-4

Childhood autoimmune necrotizing myopathy with anti-signal recognition particle antibodies

Department of Neurology, Peking University First Hospital
 ○Yawen Zhao, Xiujian Liu, Wei Zhang, Hongjun Hao, Yun Yuan

Objective: Autoimmune necrotizing myopathy with anti-signal recognition particle (SRP) antibodies is a newly type of idiopathic inflammation myopathy characterized by necrotic and regenerative muscle fibers without or with minimal inflammatory cell infiltration. Most affected patients are middle-aged. We describe 3 childhood cases. **Materials and methods:** 3 patients were all females with the onset age onset of 4, 11 and 10 years old respectively. The disease durations were 6, 2 and 24 months before the diagnostic time. Serum CK was dramatically elevated over 200 times. Electromyography revealed myopathic changes. Antibodies to SRP antibodies were strong positive in all of them. Muscle biopsy and muscle MRI of thighs were performed and 6 months follow up was made. **Result:** Muscle biopsy showed necrotic myopathy in case 1 and 2 and normal in case 3. Thigh MRI showed diffuse muscle edema with mild fatty infiltration in case 1, multifocal edema in case 2 and 3. After treatment with corticosteroid and intravenous immunoglobulin, the clinical symptoms improved dramatically, as well as the serum CK. **Conclusions:** Autoimmune necrotizing myopathy with anti-SRP antibodies is rare, but can appear in childhood. They are well responsive to corticosteroid and intravenous immunoglobulin.

Pe-046-5

Clinical features of necrotizing autoimmune myopathyPeking University First Hospital
○Yi Li, Chao L. Meng, Wei Zhang, Yun Yuan

Objective To investigate the clinical features of necrotizing autoimmune myopathy. **Methods** We collected the clinical materials of the patients (2010.01.01-2015.11.01) who were diagnosed as necrotizing autoimmune myopathy (NAM). Retrospectively analyzed the data of these patients to reveal its features. **Results** There were 57 patients in total, including idiopathic 43 (75%), statin-associated 4 (7%), CTD-associated 7 (12%), paraneoplastic 3 (5%). Anti-SRP antibody were detected in 23 out of 44 patients. Edema was the main change of thigh MRI (93%), followed by fatty infiltration (59%) and atrophy (30%). **Conclusions** Idiopathic NAM is the main type, which includes 21 anti-SRP antibody myopathy. Only a few extra-muscle symptoms are involved. Serum CK is more than 10-fold elevated in NAM; edema is prominent in thigh MRI of NAM, but atrophy is light compared with other research.

Pe-047-1

Recurrent rhabdomyolysis after viral infectionNational Taiwan University Hospital
○Kai-chieh Chang, Jen-Jen Su, Chih-Chao Yang

Purpose: Acute viral myositis is characterized by musculoskeletal impairment after upper airway disorders, which leads to temporary limited ambulation in children and is predominant in boys. It is considered rare and is described mainly during influenza breaks. We reported a 37-year-old female with very high level of CK, repeated attacks, after viral infection. **Method:** Case report **Result:** This 37-year-old female was healthy before, except once intubation due to respiratory failure after some flu like symptom 3 years ago. At that time, elevated level of CK (over 4000U/L) was noted. Rhabdomyolysis of unknown etiology was impressed. The level of CK reduced to over 10K after hydration. EMG showed some small-amplitude, short-duration polyphasic waves in the left deltoid muscle. An acute myopathy was considered. The extubation was done smoothly later. Because of the self-limiting myopathy and preceding flu-like symptoms, viral myositis was suspected. Etiology work-up for virology were tested, and the results were not specific. This time, she also had a episode of virus-like infection as rhinorrhea just one week before admission. Her CK level elevated gradually up to 40K. Due to still increasing CK and worsening muscle power, we added oral steroid for inflammation control then pulse therapy. Her symptom and CK levels decreased gradually then she was discharge. **Conclusion:** Viral myositis is more common seen in child. The adult had recurrent rhabdomyolysis after flu-like symptom and the CK increased to a huge level. It is rare and the following etiology should be clarified.

Pe-047-2

Neutral lipid storage disease with myopathy in Chinese patientsDepartment of Neurology, Peking University First Hospital
○Yawen Zhao, Chunxiao Xu, Wei Zhang, Zhaoxia Wang, Yun Yuan

Purpose: Neutral lipid storage disease with myopathy is a rare non lysosomal disease caused by mutation of PNPLA2. In 2010 we reported the first Chinese patients. Up to date, 10 patients from 8 families were reported, add 2 patients we diagnosed lately, we summarized the clinical features, pathological and genetic characteristics of 12 Chinese patients. **Methods and results:** The 12 patients (7 male and 5 female). The onset age was 3-48 years old, the course was 1-20 years. All patients performs asymmetric weakness of proximal limbs. Serum CK fluctuations in 552-2477U/L. Electromyography showed myotonic damage. Echocardiography showed left ventricular hypertrophy in 4 cases and congenital atrial septal defect in 2 cases. 1 cases appear partial focal ischemia in myocardial MRI. The pathological showed many unequal-sized lipid droplet in muscle fibers. 6 cases presented rimmed vacuoles in muscle fibers. There were 10 different mutations in the 11 patients, include 3 cases of splice mutation (IVS2+1 G>A, IVS6+1 G>T, IVS6+2 T>C), 2 cases of single base deletion mutation (c.467del C, C.654_662del C.654_662del), 1 case of 5 base insertion mutation (C476-477ins CTCCC) and 4 cases of missense mutations (c.245G>A, c.434G>A, c.749A>C, c.1442T>C). 2 patients from different families had the same G>A IVS2+1 mutation. **Conclusion:** Asymmetry limb-girdle myopathy combined with or without cardiomyopathy is the main clinical features of neutral lipid storage disease with myopathy in Chinese patients. Muscle pathology play an important role in the diagnosis.

Pe-047-3

The results of needle EMG and clinical analysis among 104 patients harboring fibromyalgia syndrome

¹Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine, ²Department of Psychiatry, Juntendo Nerima Hospital, Tokyo, ³Department of Rheumatology, Kuwana City Medical Center, Mie, ⁴Research Center for Rheumatic Disease, Toranomonkai Medical Corporation, Tokyo, ⁵Nishioka Memorial Central Clinic, Mie
○Kenya Nishioka¹, Kazuaki Kanai¹, Yasunobu Hoshino¹, Tomoko Nakazato¹, Chie Usui², Yousuke Nishioka⁵, Yoshifuji Matsumoto³, Ikuro Nakamura⁴, Nobutaka Hattori¹

Objectives: To evaluate the frequency and details of underlying neuromuscular disorders in patients with fibromyalgia syndrome (FMS). **Methods:** The 104 patients fulfilled the criteria of FMS defined by American College of Rheumatology 2010. They all claimed severe and long standing widespread pain. After obtain the informed and consent, we assessed needle EMG to the muscles of biceps, first dorsal interosseus, and vastus lateralis. Additionally, we evaluated the neurological symptoms and complete blood examination. **Results:** We detected totally 48 patients (48/104; 46.2%) manifesting some abnormalities on needle EMG. 31 patients with spontaneous activity of myokymic discharges, 4 patients with fasciculation potentials, 13 patients with myogenic pattern on the muscles of biceps, 19 patients with chronic denervation and 36 patients with normal findings. 31 patients with myokymic discharges shared with high prevalence of muscle stiffness, weakness, cramps, tremor, hyperhidrosis, palpitation, frequent urine, photophobia, dilated pupils, and severe insomnia, sharing similarity with acquired neuromyotonia. The half of patients (7/13) complicated with thyroid dysfunction among the patients with myogenic pattern. **Conclusions:** Our results suggest that the FMS patients highly expressed neuromuscular disorders, such as peripheral nerve hyperexcitability or thyroid myopathy. The evoked chronic pain may result in central sensitization, altering sensory-motor processing. These changes would relate to the movement disorders seen in neuromyotonia or myopathies.

Pe-047-4

Immunohistochemical observations of L-type calcium channel in myotonia congenitaDept. of Neurology, Univ. of Yamanashi
○Takamura Nagasaka, Takanori Hata, Ryusuke Takaki, Mai Tsuchiya, Kishin Koh, Fumikazu Kobayashi, Kazumasa Shindo, Yoshihisa Takiyama

[Objective] The skeletal muscle L-type calcium channel (LCaC) exists mainly in sarcotubular system, as a calcium-conducting pore and as the voltage sensor coupling t-tubule depolarization to calcium release from the sarcoplasmic reticulum. We aimed to investigate structure of sarcotubular system in skeletal muscle with long term affected myotonia congenita by examining LCaC immunolocalization. [Methods] We examined morphological features of LCaC in biopsied muscle in an adult patient with congenital myotonia by fluorescence immunostaining technique using antibody to LCaC and ryanodine receptor (RyR). 3-dimensional analysis using confocal laser microscopy was performed. Control specimens from normal muscle, polymyositis and permanent myopathy with hypokalemic periodic paralysis were also examined. [Results] LCaC-RyR colocalization was detected in every fibers. LCaC immunostaining revealed a mesh-pattern in some fascicles in transverse section. The pattern was zonal pattern in 3D detection; a number of dotted staining were linked in longitudinal direction to form lines and each lines run parallel making surfaces like partition wall. The other fascicles revealed several patterns of LCaC immunostaining including normal, dotted- and disseminated-pattern. [Conclusion] These findings revealed that increased stainability of LCaC with some definite patterns may be caused by hyperexcitability of contraction system, muscular fiber reconstruction due to excessive muscle contraction, or regeneration. It may be useful for understanding the pathogenesis of myotonic condition.

Pe-047-5

GDF15 is a novel biomarkers of mitochondrial diseasesQilu Hospital of Shandong University
○Yuying Zhao, Xinbo Ji, Kunqian Ji, Chuanzhu Yan

Objective To investigate whether serum GDF15 concentrations is a feasible biomarker and its sensitivity and diagnostic reliability as a biomarker of mitochondrial disease in china. **Methods** A total of 43 patients with mitochondrial disease, 20 myonoses control and 50 healthy control subjects were enrolled. GDF15 serum levels were measured by ELISA method. **Results** The serum GDF15 was significantly increased in patients with mitochondrial disease as compared with other controls and showed an obviously higher diagnostic OR (546 [95% CI (62-4839), p<0.001]) than other biomarkers (FGF21, lactate, and CK). For the identification of mitochondrial disease, the sensitivity was 97.7% (95% CI 86.20-99.87%) and specificity was 92.86% (95% CI 83.43-97.34%). The positive and negative predictive values for GDF15 were 89.36% (95% CI 76.11-96.01) and 98.48% (95% CI 90.73-99.92). The area under the curve (AUC) of GDF15 for the diagnosis of muscle-manifesting mitochondrial disease was 0.998 (95% CI 0.956 to 1.000); by comparison, the values for other biomarkers were 0.926 FGF21 (p=0.0084), 0.807 for lactate (p=0.0024), and 0.531 for CK (p<0.0001). The accuracy of GDF15 to correctly identify muscle-manifesting mitochondrial disease was the best when compared with other conventional serum biomarkers. **Conclusions** The level of serum GDF15 could act as a novel biomarker for mitochondrial disease and is worth popularizing as a non-invasive and first-line diagnostic method for the prediction of susceptible individuals with mitochondrial disease.

Pe-047-6

The effects of glucocorticoid to endomysial microvessels in the treatment for dermatomyositis

Department of Neurology and Clinical Neuroscience, Yamaguchi University Graduate School of Medicine
 ○Yasuteru Sano, Masatoshi Omoto, Toshihiko Maeda, Hideaki Nishihara, Yukio Takeshita, Takashi Kanda

Purpose: Dermatomyositis (DM) is an immune-mediated disorder that most prominently involves muscle and skin. One of the pathological hallmarks of DM is the loss of tight junction of endomysial microvessels. Established treatments for DM include glucocorticoid (GC). Although the immunosuppressive effects of GCs have been thought to be their major mechanism of action, the entire effect of GCs on the pathophysiology of DM remains unclear. Here, we examined the effects of GC on a human muscle microvascular endothelial cell (HMMEC) line and found a new therapeutic mechanism of GC against DM. **Method:** HMMECs were incubated in the media with or without 300nM hydrocortisone at 37°C. After 24 or 48 hours of treatment, total RNA and total proteins were extracted and the expression level of tight junction and adhesion molecules were analyzed. Transendothelial electrical resistance (TEER) was also measured. **Result:** HC upregulated the expression of claudin-5 in HMMECs and also increased the TEER values after 48 hour treatment. On the other hand, HC significantly decreased the expression level of intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) in HMMECs after 24 and 48 hour treatment. **Conclusions:** HC enhanced barrier properties of HMMECs through the upregulation of claudin-5 and also decreased ICAM-1. These results suggests that GCs might restore the fragile TJs of endomysial capillaries through the upregulation of claudin-5 and decrease the infiltration of pathogenic lymphocytes into the endomysium via the downregulation of ICAM-1, leading to the clinical improvement of DM.

Pe-047-7

Dynamics of myokines in the process of muscle atrophy and reloading in the mouse disuse model

¹Department of Neurology, Teikyo University School of Medicine, ²Department of Medical Science, Teikyo University of Science
 ○Hiroki Hagiwara^{1,2}, Masahiro Aihara², Noboru Hirose², Hidehiko Ohkuma¹, Toshihiro Masaki^{1,2}, Kiichiro Matsumura¹, Masahiro Sonoo¹, Fumiaki Saito¹

[Objective] Myokines, physiologically active substances derived from skeletal muscle, has been attracting attention recently. Although, they are reported to be expressed by the muscle contraction or movement, the association with pathology of muscle atrophy has not been clarified. In this study, we examined the dynamics of myokines in the process of muscle atrophy induced by cast immobilization and reloading by resuming walking. [Methods] We bred 3 groups: 1) untreated (control), 2) cast immobilization (induced muscle atrophy by cast immobilization for 2 weeks), 3) reloading (implemented 24 hours of reloading after releasing cast immobilization) of 12 weeks of age C57/BL6 mice (n=3, each group). Serum were collected and subjected to the multiplex suspension array analysis. The concentration of myokines (IL-6, IL-7, IL-10, IL-15, G-CSF, KC, MCP-1, TNF α , and VEGF) was measured. We also performed H&E staining and immunohistochemical analysis of gastrocnemius muscle from each groups. [Results] We confirmed that muscle atrophy was steadily induced by histopathological analysis. All of analyzed myokines were increased during muscle atrophy process and decreased rapidly in a short period of reloading process. [Conclusions] Our results show that myokines are recruited in the process of muscle atrophy and disappeared rapidly by the process of reloading. It is suggested that myokines are closely related the pathological process of muscle atrophy and recovering process by reloading. We plan to further investigate whether myokines could be a biomarker for muscle atrophy.

Pe-048-1

Withdrawn

Pe-048-2

A childhood-onset female case of Fabry disease with involvement of skeletal muscle

Qilu Hospital of Shandong University
 ○Yuying Zhao, wei Li, Zonglai Liang, Chuanzhu Yan

Objective To report a childhood-onset female case of Fabry disease with dominant involvement of skeletal muscle. **Methods** We investigated the clinical, myopathological, α -galA activity and GLA gene analysis data of a 13 years-old girl and her family members. **Results** She suffered from limb weakness and episodic burning pain in her hands and feet from the age of 7. There were 4 male (including her father) and 6 female in her pedigree who had the symptoms of Fabry disease which includes anhidrosis, acroparesthesia or burning pain in extremities, angiokeratomas of skin, cardiac events and cerebral ischemic strokes. Her muscle pathology on forezen sections showed a lot of PAS-positive mass-like or granular substances accumulated in the muscle fibers, endomysium, mesenchymal capillary endothelial cells and intermuscular nerves, at the same time, the ACP staining was positive. But her father's muscle pathology seemed normal by the light microscope. The α -galA activity of this patient and her father in peripheral blood were 15.27nmol/1h/mg and 0.33nmol/1h/mg, respectively (the normal range is 22.9-145.7 nmol/1h/mg). GLA gene analysis revealed that she carried a single heterozygous mutation, namely exon 6 c.837G>C (p. Q279H). **Conclusions** The age of onset in female Fabry patients may be earlier in juvenile or childhood can be early. The skeletal muscles can be involved in early stage of Fabry disease.

Pe-048-3

The muscle magnetic resonance imaging changes in collagen VI related myopathies

¹Department of Neurology, Peking University First Hospital, China, ²Department of Radiology, Peking University First Hospital, China
 ○Jun Fu¹, Yiming Zheng¹, Lingchao Meng¹, Yi Li¹, Suqin Jin¹, He Lv¹, Wei Zhang¹, Zhaoxia Wang¹, Jiangxi Xiao¹, Yun Yuan¹

Background: The purpose of this study was to evaluate the magnetic resonance imaging (MRI) changes in thigh muscles of collagen VI related myopathies. **Methods:** 11 patients with collagen VI related myopathies were included in this study. MRI was performed in the thigh muscles in the 11 patients and 540 cases with other neuromuscular disorders. We used T1 images to assess the severity of fatty infiltration using a modified Mercuri's scale. The relationship between degrees of fatty infiltration and locations of collagen VI gene mutations was also studied. **Results:** The mean fatty infiltration scores were 3.1 and 3.0 in adductor magnus and gluteus maximus, while the scores were 1.3, 1.3 and 1.5 in gracilis, adductor longus and Sartorius, respectively. 7 cases showed a "target" sign due to severe fatty infiltration in the central region of rectus femoris with a sparing point in the middle. 10 cases revealed a "sandwich" sign due to a severe involving periphery of the vastus lateralis with sparing of the central region. The "target" sign and "sandwich" sign did not appear in other neuromuscular disorders. The fatty infiltration scores were 2-3 in 7 patients with mutations in triple helical domain, and 1-1.5 in 3 patients with mutations in N or C domain with the exception of one case. **Conclusions:** The "target" sign in rectus femoris and "sandwich" sign in the vastus lateralis is a common imaging features in collagen VI related myopathies. Position of gene mutations might affect the severity of muscle fatty infiltration.

Pe-048-4

Recurrent metabolic acidosis as initial symptom of Multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency

Chang Gung memorial hospital, Linkou
 ○Wei Lin, Chin-chang Huang, Ju-li Lin

Background: Multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MADD) is an autosomal recessive inherited disease of metabolic dysfunction clinically characterized by fluctuating proximal muscle weakness, exercise intolerance, and dramatic riboflavin responsiveness. Drooped head syndrome can occasionally be observed in some severe patients with MADD; however, increased anion-gap metabolic acidosis as an initial symptom had rarely been reported in patients with MADD. **Case presentation:** A 29-year-old man lost the ability to hold his trunk upright, and had difficulty in raising his head. He complained of recurrent nausea/vomiting and metabolic acidosis since 8-year-old. Myopathological features and combined elevation of multiple acylcarnitines indicated that the axial myopathy might be caused by lipid storage myopathy. Brain MRI revealed no specific lesion. Needle electromyography demonstrated brief duration, small amplitude, abundant, and polyphasic potentials. Muscle pathology also demonstrated lipid droplets in Sudan stain. The gene was confirmed with ETF A mutation. **Conclusion:** We report the case of MADD with recurrent metabolic acidosis, proximal weakness, and dropped head syndrome. Diagnostic urine organic acid and plasma acylcarnitine analysis established the diagnosis. Recurrent anion-gap metabolic acidosis can be the initial symptoms of MADD patients.

Pe-048-5
Withdrawn

Pe-049-1

Long extensive spinal epidural abscess: an excellent outcome with medical treatment alone

Mahidol university
○Arpakorn Suengtaworn, Prachaya Srivarnitchapoom

Background: Long extensive spinal epidural abscess (LESEA) is a rare condition with high mortality. Surgery has been the main treatment option. We report a case of LESEA which was successfully treated with intravenous (IV) antibiotic alone. **Objective:** To report the clinical and radiological outcomes of the patient with LESEA treated with IV antibiotic alone. **Method:** A 45-year-old Thai woman, with underlying diseases of rheumatoid arthritis, Sjögren's syndrome, and IgA nephropathy with end-stage renal disease receiving regular hemodialysis, presented with low-graded fever, progressive low back pain and left hip pain for 8 days. Physical examination showed left hemiparesis, generalized hyperreflexia with positive Babinski sign bilaterally, and tender to percussion along the spinal column. **Result:** Spinal magnetic resonance imaging (MRI) revealed a hyperintensity in T2W sequence at C3-4 spinal cord level and thin layer of fluid collection in epidural space extended from C6-12, L1-2 and L3-S2 spinal cord level accompanied with multiloculated fluid collections in left psoas muscle. LESEA with psoas abscess was diagnosed. Methicillin susceptible *S. aureus* was identified from blood culture. She was successfully treated with IV ceftriaxone for 6 weeks. After completed treatment, spinal MRI was repeated and the results showed marked improvement. She was afebrile and able to walk with a walker. **Conclusion:** Antibiotic treatment alone may be considered as a therapeutic option for LESEA which is unable to treat with surgical approach. Interestingly, our patient showed an excellent outcome.

Pe-048-6

Postgastrectomy Wernicke's Encephalopathy and Polyneuropathy

¹Departments of Neurology, Kaohsiung Medical University Hospital and Kaohsiung Medical University, Taiwan, ²Departments of Neurology, Chang Gung Memorial Hospital at Linkou Medical Center and Chang Gung University College of Medicine, Taoyuan, Taiwan
○Wei-chia Tsao¹, Hung-Chou Kuo²

Objective We present the clinical manifestations, brain magnetic resonance images (MRI) and concurrent polyneuropathies of two patients with non-alcoholic Wernicke's encephalopathy (WE) after their gastrojejunostomy (Billroth II) anastomosis procedures. **Case reports** Two patients developed sub-acute onset disorientation and conscious disturbance following the operation. A varying degree of clinical manifestations of peripheral neuropathy was noted before or after the onset of WE. The brain MRI of two patients showed bilateral cortical abnormalities in addition to typical WE changes. Electrophysiological studies demonstrated axonal sensorimotor polyneuropathy. Prompt thiamine supplement was initiated and two patients recovered gradually with a sequela of mild amnesia remained six months later. **Conclusions** Dietary deprivation is a risk factor of non-alcoholic WE among elderly patients receiving gastrointestinal operations. A variable severity of axonal polyneuropathy can be a co-morbidity in these WE patients. The prognosis is good after thiamine supplement. Recognizing MRI features and predisposing factors of impaired intake of dietary nutrients for patients with gastrectomy helps physician in diagnosis

Pe-049-2

PREVALENCE OF HIV-ASSOCIATED NEUROCOGNITIVE DISORDER IN FILIPINO PATIENTS SEEN IN TERTIARY HOSPITAL

University of the Philippines- Philippine General Hospital
○Mari Anne Kristin Dale N. Moll, Alvin Cenina, Veeda Michelle Anlacan, Paul Pasco, Christopher Delos Santos

OBJECTIVES: The study aimed to determine the prevalence of HIV-associated neurocognitive disorder in Filipino patients seen in a tertiary hospital. **METHODS:** This is a cross sectional study which included patients with HIV seen at an HIV hub in a tertiary hospital, 18 years old or older, at least elementary graduate, tested positive for HIV by ELISA, confirmed by Western Blot, and has no evidence of preexisting CNS infection or neoplasms. Included participants were screened using the Montreal Cognitive Assessment- Philippines, International HIV Dementia Scale and Functional Assessment Questionnaire. **RESULTS:** Majority of the 57 patients were males with average age of 31.5±6.8 years and average 13.47±1.5 years of education. 54.4% had previous history or currently has pulmonary TB. Duration of illness, treatment and duration of treatment did not show significant difference between the HAND and non-HAND group. Majority of the patients in the HAND group had CD4 counts <200 cells/uL however, this failed to show a significant difference on statistical analysis. 26 patients had no neurocognitive complaints, upon testing, 34.6% of these non-complainants had HAND. **CONCLUSION:** Data gathered in this study indicate that HAND has prevalence rate of 40.3% among the Filipino patients. Majority had mild neurocognitive impairment. Risk factors such as age, educational attainment, duration of illness, treatment, duration of treatment and CD4 count failed to show significant association with the development of HAND. Impairment in memory & executive function were significantly related to the development of HAND.

Pe-048-7

withdrawn

Pe-049-3

Withdrawn

Pe-049-4

CLINICAL PROFILE AND MANAGEMENT OF TETANUS: Five-year review of patients in a tertiary hospitalUniversity of the Philippines - Philippine General Hospital
OJesi Ellen C. Bautista, Gail Melissa I. Ramiro, Artemio Jr Roxas

Objectives: This study aims to describe the profile of patients admitted for tetanus in the past five years and the impact of changes in management on outcome. **Study design:** This is a retrospective descriptive study. **Methods:** A search of the database of the Neurology Section and the hospital Records Section was conducted using the search word "tetanus". Patients with admitting or final diagnosis of tetanus were included in the study. Data on patient profile and tetanus management were obtained and described using proportions and averages. **Results:** Database search yielded 36 cases were available for review. Majority were male. Many worked in construction and none had vaccination history. Symptoms would manifest within two weeks in almost 50% of patients and hospital consult would occur within an average of 2.7 days. The most common presenting symptom was trismus. Eighty percent of patients would arrive with stage 1 or 2 tetanus. All patients were treated with metronidazole and diazepam. Baclofen was given to 77.1%, carbamazepine to 34.3%, magnesium sulfate to 22.9%. Dysautonomia and rhabdomyolysis occurred in only 5.7% of patients but cases resulted in death or poor patient status. The mortality rate was 17.1%, the highest being for stage 4 patients. **Conclusions:** Majority of tetanus cases were in males working in construction with no vaccination history. Trismus was the most common presenting symptom. Most patients presented with stage 1 to 2 tetanus. Metronidazole is currently the favored antibiotic. Benzodiazepines remain to be the mainstay for spasm control.

Pe-049-5

Resistance against ER stress in CD4+T cells of HAM

¹Department of Molecular Pathology, Center for Chronic Viral Diseases, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences, ²Medical Corporation Sanshukai Ohkatsu Hospital, ³Department of Neurology, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences
O Daisuke Kodama¹, Ryuji Kubota¹, Toshio Matsuzaki², Hiroshi Takashima³, Shuji Izumo¹

Background and Purpose: We previously reported that N-glycan N-acetylglucosaminyltransferase 2 (B3GnT2) and its responsible enzyme β 1, 3-N-acetylglucosaminyltransferase 2 (B3GnT2) are up-regulated and endoplasmic reticulum (ER) stress effector GRP94 (HSP90B1) is down-regulated in CD4+T cells from HAM patients. In this study, we investigated that B3GnT2 inhibitor 4-fluoro-N-acetylglucosamine (4-F-GlcNAc), GRP94 inhibitor 8-((3, 5-Dichlorophenyl) thio) -9-(3-(isopropylamino) propyl) -9H-purin-6-amine (PU-WS13), and oral GRP94 inhibitor 5-((R)-sec-butylamino) -N1-((1R,3s,5S) -8-(5-(cyclopropanecarbonyl) pyridin-2-yl) -8-azabicyclo [3.2.1] octan-3-yl) -2-methylterephthalamide (XL888) could induce apoptosis via ER stress overload. **Methods:** PBMCs from 4 cases of HAM were treated with these compounds at concentrations of IC25 (low dose) and IC50 (high dose). After treatment of 0h, 6h and 12 h, DNA was extracted and HTLV-1 proviral load was evaluated by TaqMan method. **Results:** There were tendency of decline of proviral load in treatment with 4-F-GlcNAc and PU-WS13 but the effect were not significant. **Conclusion:** It was suggested that there is a resistance against ER stress. Other ER stress effector as GRP78 and HTLV-1 accessory protein p12(I) located in ER might be involved in the mechanism of HAM.

Pe-050-1

Another Look at Seizures in Multiple Sclerosis

¹Tehran University of Medical Sciences, ²Isfahan University of Medical Sciences
O Shirin Jamal-omid¹, Jafar Mehvari²

purpose: Studies show that epilepsy is more prevalent in patients suffering from Multiple sclerosis than the general population. In this abstract we try to throw light on the subject. **Method:** Articles focusing on seizures in MS patients were reviewed. **Results:** Although it has been indicated that seizures as the initial symptoms of multiple sclerosis are unusual, there have been reports of this condition in the literature. Simple partial seizures are the most common type. When occurring only during relapses they are mainly self-limited thus standard doses of methyl prednisolone that are used as treatment for relapses may suffice. If occurs unrelated to relapses, antiepileptics will be required. Seizures in MS have been associated with more severe brain pathology including cortical and subcortical lesions and brain atrophy. As many of the responsible cortical gray-matter lesions cannot be visualized on conventional MRI, other techniques such as DIR, 3D-DIR and T1-weighted 3D SPGR can be helpful. In epilepsy with MS, increased IL18 and induction of indoleamine 2,3-dioxygenase and quinolinic acid, mediate seizure activity in MS, at least in part, via an increase in IFN γ . Use of certain antiepileptic drugs in multiple sclerosis is currently under investigation because of their ability to prevent either augmentation of IFN γ or effects of increased IL18 during stress. **Conclusion:** Further investigations are required for better understanding of mechanisms of seizures in MS to enable us use medications that are beneficial in both processes.

Pe-050-2

Epilepsy in hereditary diffuse leukoencephalopathy with axonal spheroids

¹Department of Neurology, University of Occupational and Environmental Health School of Medicine, ²Department of Neurology, Wakamatsu Hospital of the University of Occupational and Environmental Health School of Medicine, ³Department of Neurosurgery, Moji Medical Center, ⁴Department of Neurology, Kurate Hospital, ⁵Department of Neurology and Rheumatology, Shinshu University
O Tomoko Toyota¹, Yoshizo Matsuo¹, Yukio Iwanaka¹, Takanobu Takei², Tomoyo Hashimoto¹, Zhe Huang¹, Keiko Ohnari¹, Kazumasa Okada¹, Takeshi Saitho¹, Youichi Ito⁴, Takenori Uozumi², Kunihiro Yoshida⁵, Hiroaki Adachi¹

Objective: The incidence of epilepsy is high in hereditary diffuse leukoencephalopathy with axonal spheroids (HDLS), however, epilepsy in the early stage or status epilepticus was rarely reported before. **Methods:** We describe characteristics of epilepsy in a case of two brothers whose parents are cousins. **Results:** A younger brother had his first epileptic seizure at the age of 57. He turned around the room and then evolved to generalized tonic-clonic seizure. He had mild cognitive dysfunction and depressive state. Brain magnetic resonance imaging (MRI) revealed a diffuse cerebral leukoencephalopathy. Electroencephalographic (EEG) findings revealed generalized intermittent slow wave and background slowing. Treatment with levetiracetam was initiated. His cognitive function declined severely when seizure recurred at the age of 59. His older brother had motor dysfunction of his left leg, cognitive dysfunction, and depressive state at the age of 45. He was in apallic syndrome with decorticate rigidity at the age of 49. He had the first epileptic seizure; eye deviation evolving to tonic posture of limbs; and status epilepticus at the age of 59. EEG findings revealed continuous generalized slow wave and background slowing. Treatment was initiated with phenytoin. Genetic testing for the colony stimulating factor 1 receptor gene revealed a novel mutation c2473G > A in exon 19 in these brothers, and confirmed the diagnosis of HDLS. **Conclusion:** These brothers had prominent manifestations of epilepsy. We should consider HDLS as a differential diagnosis of adult-onset epilepsy.

Pe-050-3

The EEG analysis of Closed Traumatic brain injury

Private clinic
O Soyolmaa Puntsag, Enkhuvshin Damba, Yanjmaa Dorjsuren

Objective: To study the EEG findings during the acute and chronic phase of closed traumatic Brain Injury. **Methods:** Included 185 TBI patients to EEG test, performed by stimulations. **Result:** There were acute period of TBI-90/48.9% / male 68/75% / and chronic period 95/51% / male 69/72.7% /, analyzed EEG. Among 90 acute TBI patients were with concussion 39, contusion 34, subdural hematoma 13 and intracerebral haemorrhage 4. In acute period of TBI: In concussion 30/39 patients have EEG abnormalities at posterior alpha zone and disappeared zone differences. In 9/39 cases increased the changes in hyperventilation and photic stimulation test. With contusion 30/34 patients have supplemented focal high-amplitude slow waves. At hematoma cases developed non specific EEG alterations, hemisphere asymmetry rhythm, focal slow wave activity, pure reaction in stimulation tests. Repeated EEG findings after 3 months: 15/39 cases are missed. In 19/24 chronic concussion patients EEG recording were normally, in 5/24 cases mild non specific alterations. In severe PCS patients were developed low voltage over both occipital alpha activity. Among chronic TBI cases were after subdural hematoma 22, after intracerebral hematoma, with haematogenesis cyst 7, posttraumatic seizure 29, PCS 20, post traumatic encephalopathy 5, traumatic epilepsy 12. In PCS patients have EEG nonspecific abnormalities noted. In patients posttraumatic epilepsy EEG findings were focal specific epileptic potentials. **Conclusions:** There is dominated male. EEG findings prominent at different stages after TBI are somewhat different.

Pe-050-4

A study of symptomatic epilepsy related to ischemic stroke

Iizuka Hospital
O Kei-ichiro Takase, Yuri Mizuno, Takahiko Mukaino, Norimichi Nakamura, Takahisa Tateishi

[Objective] Symptomatic epileptic seizure is known as a major late complication of ischemic stroke. The purpose of our study is to identify the differences between patients with seizures after stroke and those who are without. [Methods] We selected retrospectively both patients who showed symptomatic epileptic seizure (SES) while presenting an old cardioembolic cerebral infarction, and a similar stroke without any seizures (SWS) matching age, sex and NIHSS who taken to our hospital from April 2010 to March 2015. Patients were investigated with vital signs, laboratory data, neurological findings and MRI findings. These two groups were compared using statistical analysis. [Results] 42 SES and 52 SWS patients were finally analyzed in this study. Both groups did not show statistical differences in age, sex, NIHSS and past history. Most of them showed secondary generalized convulsions and infarctions occupying several cortices. Association with infarctions at the temporal lobe, elevation of white blood cells and glucose were significantly more conspicuous in the SES group than the SWS group. However, association with infarction at insula and corona radiata was significantly less in the SES group. [Conclusions] Details of SES related to ischemic stroke are quite different from SWS. SES might be related to the focal destruction of temporal cortex, inducing hyperactivity of hippocampus. However, a larger area of cortical damage could not cause epileptic irritability because of destruction of the cortical network.

Pe-050-5

Risk and outcomes of diabetes in patients with epilepsy: two nationwide cohort studies

¹Department of Physical Medicine and Rehabilitation, China Medical University Hospital, Taichung, Taiwan, ²School of Medicine, Taipei Medical University, Taipei, Taiwan, ³Department of Anesthesiology, Taipei Medical University Hospital, Taipei, Taiwan
 ○Yi-chun Chou¹, Chien-Chang Liao^{2,3}, Ta-Liang Chen^{2,3}

Background: The association between epilepsy and diabetes remains unknown. Our purpose is to report the risk and outcomes of diabetes in epileptic patients. **Methods:** In the retrospective cohort study, we identified 2227 patients with new-diagnosed epilepsy from Taiwan's National Health Insurance Research Database and 17816 non-epilepsy people were selected with matching by age and sex for comparison. Followed-up events of diabetes from 2000 until the end of 2008 were ascertained from medical claims. The adjusted hazard ratios (HRs) and 95% confidence intervals (CIs) of diabetes associated with epilepsy was calculated in the multiple Cox proportional hazard models. In the nested cohort study, we identified 88530 hospitalized diabetic patients and 2896 of them had history of epilepsy. Adjusted odds ratios (ORs) and 95% CIs of adverse events after diabetes associated with previous epilepsy were calculated in the multiple logistic regressions. **Results:** The adjusted HR of diabetes in epileptic patients was 1.47 (95% CI 1.25-1.73) compared with non-epilepsy cohort. Previous epilepsy was associated with post-diabetes adverse events, such as pneumonia (OR 1.38, 95% CI 1.22-1.57), urinary tract infection (OR 1.51, 95% CI 1.37-1.67), and mortality (OR 1.79, 95% CI 1.38-2.33). The association between previous epilepsy and post-diabetes adverse events was significant in both sexes and every age group. **Conclusion:** Epilepsy was associated with higher risk and poor outcomes of diabetes. Diabetes prevention and attention to post-diabetes adverse events are needed for this specific population.

Pe-050-6

Altered maturation of GABAergic interneuron contributes prenatal stress-induced epileptic spasm

¹Chungnam National University School of Medicine, ²Chungnam National University Hospital
 ○Kim Dong Woon¹, Baek Hyunjung¹, kang Joon Won²

Background: Long-term stress during pregnancy causes neurologic deficits to offspring with altered gamma-aminobutyric acid (GABA) system in the brain. However, it is not clear how prenatal stress affects the maturing GABAergic interneurons and the resulting abnormalities in infantile seizures. **Objective:** Here, we showed that prenatal stress alters the maturation of GABA inhibitory system using a seizure model induced by prenatal stress. **Results:** Prenatal stress with betamethasone or acute immobilization stress (AIS) on gestational day 15 increased the seizure susceptibility to N-methyl-D-aspartate-triggered spasms on postnatal day 15. The expression of GABA was lower in the prenatally stressed group, which compromise the decrease of glutamate decarboxylase isoform 67-immunopositive cells. Prenatal stress markedly decreased the expression of K⁺-Cl⁻ co-transporter (KCC2) in the cortex. GABA increased KCC2 expression in cultured cortex-containing slices, signifying that the GABA input increased KCC2 expression in prenatal stress induced seizures. Taken together, our results showed that prenatal stress with betamethasone or AIS altered the maturation of GABAergic progenitors and resulted in the lack of GABA input, which in turn, decreased KCC2 expression in pyramidal neurons of cortex. **Conclusion:** We conclude that delayed GABA excitatory/inhibitory shift would render the cortical neuronal circuit more susceptible to excitatory input in prenatal stress induced seizure.

Pe-051-1

Surrogate marker of intracranially recorded ictal DC shifts and HFOs in human focal epilepsy

¹Department of Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine, ²Department of Respiratory Care and Sleep Control Medicine, Kyoto University Graduate School of Medicine, ³Department of Neurology, National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry, ⁴Research and Educational Unit of Leaders for Integrated Medical System, ⁵Human Brain Research Center Graduate School of Medicine, Kyoto University, ⁶Department of Laboratory Medicine, Kyoto University Graduate School of Medicine, ⁷Department of Epilepsy, Movement Disorders and Physiology, Kyoto University Graduate School of Medicine, ⁸Department of Neurosurgery, Kyoto University Graduate School of Medicine
 ○Masako Daifu¹, Morito Inouchi², Kyoko Kanazawa³, Masao Matsuhashi^{1,5}, Takeshi Inoue¹, Katsuya Kobayashi¹, Akihiro Shimotake¹, Takefumi Hjtomi⁶, Riki Matsumoto⁷, Takeharu Kunieda⁸, Susumu Miyamoto⁸, Ryosuke Takahashi¹, Akio Ikeda²

[Objective] Our previous study of 16 intractable focal epilepsy patients revealed that intracranially recorded ictal direct current (DC) shifts and high frequency oscillations (HFOs) contributed to delineate the epileptogenic zone (Kanazawa et al, 2015). In this study, we analyzed more patients to ensure the role of ictal DC shifts and HFOs. [Methods] Following the previous study, consecutive 14 patients with intractable partial epilepsy underwent chronic invasive recording for epilepsy surgery (from August 2012 to August 2015). 9 patients were employed by fulfilling the following criteria. Electrocorticogram (ECoG) was recorded with a band-pass filter of 0.016-300 Hz or 0.016-600 Hz and sampling rate of 1000 Hz or 2000 Hz. 2 or more habitual seizures were recorded. We employed maximum 10 seizures. We analyzed the occurrence rate and the distribution of DC shifts and HFOs. DC shifts were defined as slow potentials longer than 3 sec with reproducibility in location, waveform, duration and amplitude. HFOs were defined as fast oscillatory activity faster than 100 Hz. [Results] The median number of analyzed seizures was 5.6 per patient. Ictal DC shifts were observed in all 9 patients, and by 94.0% in the analyzed seizures. HFOs were observed in 8 out of 9 patients, and by 76.0% in the analyzed seizures. In 5 out of 8 patients, the spatial distribution of DC shifts was more localized to the focus than that of conventional ECoG change. [Conclusions] Combined with 16 patients in the previous study, 25 patients showed that ictal DC shifts could delineate the seizure onset zone.

Pe-051-2

Focal EEG abnormalities in drug resistant juvenile myoclonic epilepsy

¹Department of Epileptology, Tohoku University Graduate School of Medicine, ²Department of Neurology and Stroke Medicine, Yokohama City University Graduate School of Medicine, ³Department of Neurology, Ishinomaki Red Cross Hospital, ⁴Department of Neurosurgery, Tohoku University Graduate School of Medicine
 ○Yu Kitazawa^{1,2}, Kazutaka Jin¹, Kato Kazuhiro³, Mayu Fujikawa¹, Yosuke Kakisaka¹, Masaki Iwasaki⁴, Fumiaki Tanaka², Nobukazu Nakasato¹

Objective: This study investigated the relationship between drug resistance and interictal and ictal focal EEG abnormalities (FEAs) recorded by long-term video EEG monitoring (VEEG) in patients with JME. **Methods:** A total of 562 patients underwent 4-day VEEG in our hospital from 2010 to 2014. Thirteen patients (6 men, aged 14-35 years) received antiepileptic drugs (AEDs) under the diagnosis of JME for at least 1 year after VEEG. VEEG data were retrospectively reviewed to evaluate the presence of FEAs including a single regional spike or regional spikes preceding a generalized spike and wave complex. The number of AEDs at the final visit was used to evaluate the drug resistance of the patients with JME. **Results:** Twelve of 13 patients showed interictal generalized epileptiform abnormalities, and 11 of the 12 patients also had ictal recordings during VEEG. Eight of the 12 patients had interictal FEAs, and 3 of these 8 patients also had ictal FEAs. The number of AEDs prescribed at the final visit was 3 in 5 patients, 2 in 2 patients, and 1 in 1 patient with interictal FEAs. That was 3 in 2 patients and 2 in 1 patient with ictal FEAs. On the other hand, all 4 patients without interictal or ictal FEAs were taking 1 or 2 AEDs. The number of AEDs during VEEG had no correlation with FEAs, which suggested that administration of the AEDs did not cause FEAs. **Conclusions:** JME patients with FEAs needed multiple AEDs for seizure control than those without FEAs. Ictal as well as interictal FEAs recorded during VEEG might be useful to predict drug resistance in patients with JME.

Pe-051-3

Use of Zonisamide in Refractory Partial Epilepsy in an Epilepsy Centre in Developing Country

Department of Neurology, Penang General Hospital, Penang, Malaysia
 Gaik Bee Eow, ○Han Bing Chow, Farah Bidin, Voon Ling Khoo, Kenny Tan, Jyh Yung Hor, Chun Fai Cheah

Objective: Newer anti-epileptic drugs (AEDs), with improved efficacy and better side-effect profiles, may be useful armamentarium in controlling seizures in refractory epilepsy, especially for partial seizures. We investigated the effectiveness and tolerance of zonisamide, a newer-generation AED, in the treatment of refractory epilepsy. **Methods:** Patients with refractory partial epilepsy followed up at an epilepsy referral centre in Penang, Malaysia, who were on zonisamide were included. Patients' medical records were reviewed for demography, epilepsy classification, disease duration, and seizure frequency. **Results:** 30 patients (21 males and 9 females) with refractory partial epilepsy were commenced on zonisamide. Their mean age was 38.9 years, with mean disease duration of 11 years. For epilepsy classification, 12 patients were having lesional epilepsy (mesial temporal lobe epilepsy, parasagittal meningioma and congenital hydrocephalus), 6 with refractory epilepsy post-CNS infection, and 12 were having cryptogenic partial epilepsy. Zonisamide was added as 2nd AED in 5 patients, as 3rd AED in 12, as 4th AED in 9, and as 5th AED in 4. 20 of the 30 patients (66%) reported at least a 50% reduction in seizure frequency after commencing zonisamide. None of those patients reported any side effects toward zonisamide. **Conclusions:** Zonisamide is useful in reducing seizure frequency in refractory partial epilepsy, including lesional epilepsy, and thus improving patients' quality of life. This is particular useful in developing country where epilepsy surgery is not fully developed yet.

Pe-051-4

Repeated, cortical stimulation inhibits cortical epileptic excitability in human epileptic focus

¹Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Kyoto University, ²Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Juntendo University, ³Department of Epilepsy, Movement Disorders and Physiology, Kyoto University, ⁴Department of Laboratory medicine, Kyoto University, ⁵Department of Respiratory Care and Sleep Control Medicine, Kyoto University, ⁶Human Brain Research Center, Kyoto University, ⁷Department of Neurology, Utano National Hospital, ⁸Department of Neurosurgery, Kyoto University

○Mitsuyoshi Nakatani^{1,2}, Riki Matsumoto³, Katsuya Kobayashi¹, Takefumi Hitomi⁴, Morito Inouchi², Masao Matsuhashi⁵, Masako Kinoshita⁶, Takeharu Kunieda⁸, Susumu Miyamoto⁸, Nobutaka Hattori², Ryosuke Takahashi¹, Akio Ikeda³

[Objective] The interictal epileptiform discharge (IED) usually consists of the spike and slow wave reflecting excitation and inhibition, respectively. In this study, by using them as dynamic measures of cortical excitability, we investigated the effect of electric cortical stimulation in human epileptic focus. [Methods] We employed 3 patients with intractable partial epilepsy who underwent invasive pre-surgical evaluation with subdural electrodes (Kinoshita et al, 2005). ECoG was recorded with the sampling rate of 1 kHz. 50 Hz stimulation (0.3 ms pulse, 1-15 mA, 1-5 sec) was performed at seizure onset zone (SOZ) as a part of functional cortical mapping. After applying the high-pass filter at 0.03 Hz, the spikes with amplitude of more than 100 μ V during 5 mins before and after stimulation period were adopted automatically. In 1 patient who showed frequent IEDs, 50 spikes of the highest amplitudes were adopted for both periods. We measured the amplitudes of each spike and slow wave and compared them between 2 periods by one-way ANOVA statistical analysis. [Results] A total of 60 vs 38 (before and after stimulation period, Pt 1), 52 vs 8 (Pt 2), and 50 vs 50 (Pt 3) IEDs were analyzed. After the stimulation, the amplitude of spike significantly decreased in all 3, and that of slow wave significantly increased in 2. [Conclusions] Repeated, 50 Hz cortical stimulation at SOZ at least transiently decreased the amplitude of spike and increased that of slow wave, implicating its potential ability to modulate cortical epileptic excitability toward less excitation and more inhibition.

Pe-051-5
Withdrawn

Pe-052-2

Quality of Care in the Recognition and Management of Pain Syndromes at the ED of a Tertiary Hospital

University of the East Ramon Magsaysay Memorial Medical Center Inc.
○Ma Alma E. Carandang, Amado M. San Luis

OBJECTIVES: To assess the quality of care and identify needs in the recognition and management of pain syndromes at the ER of a tertiary hospital.**METHODS:** This is a retrospective descriptive study utilizing information from ER Treatment Sheets which records patient's data, pain evaluation, interventions and outcome at the ER, from January to December 2010.**RESULTS:** A total of 1171 subjects were included in the study. Females were slightly more common (1.5:1) than males and a decreasing pattern of age consult the ER. Visual Analog Scale (VAS) was utilized in evaluating pain in only 45%. Those with VAS measure showed a score ≥ 7 in 74.5%. Majority of pain syndromes occurred within 6 hours. Most (73%) arrived at the ER without prior analgesic. Most were given analgesics (80%). Tramadol was the most common (47.5%) IV analgesic while the least utilized was Morphine (5.6%). Single medical intervention was most common (55.6%) while combine medical intervention was used in 42.5%. Subspecialty referral was done in 58.5%. Outcome of treatment were known in 80% of which only 4% experienced complete relief and 73% were improved or partially relieved.**CONCLUSION:** Acute and severe pain syndromes are common at the ER of this hospital. Under-evaluation, under-treatment and outcome uncertainty occur in the evaluation and management of pain. There is a need to utilize simple and repeatable pain measures at the onset, during monitoring and on final disposition. Treatment pathways should be established for the various pain syndromes with the aim of satisfactory relief from the patient's point of view.

Pe-051-6

A survey of usage of medications labeled 'do not drive' among outpatients in a general hospital

Toyokawa City Hospital
○Yuto Uchida, Ichiro M. Omori, Akihiro Kasuga, Haruhiko Saito, Koji Takada, Yasukuni Tsugu

Objective: The Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare has designated certain therapeutic medications as causing impaired driving. This study investigates the use of these 'do not drive' drugs among outpatients in a general hospital. **Methods:** Prescription information for outpatients in our hospital in 2014 was used to investigate the prevalence of prescriptions of 'do not drive' drugs. Predictors for these drugs' use were assessed by logistic regression, using patients' age, gender and prescribers' specialties as independent variables. **Results:** A total of 167,197 prescriptions for 35,747 outpatients were reviewed. Median patient age was 52 years (interquartile range 30-71 years) and 51.0% were female. The number of patients taking 'do not drive' drugs was 9,663 (27.0%). Females and the elderly had higher odds of using 'do not drive' drugs after adjustment for prescribers' specialties. Nearly all patients (2,430 out of 2,505, 97.0%) in the psychiatry department and more than half (1,180 out of 2,273, 51.9%) in the neurology department took these medications. In the neurology department, most frequently prescribed 'do not drive' drugs were antiepileptics for younger patients (younger than 65 years) and anti-dementia and anti-Parkinson drugs for the elderly (65 years or older). **Conclusions:** This study highlights the high prevalence of the prescription of 'do not drive' drugs among outpatients in a general hospital in Japan. If patients obey this advice strictly by completely refraining from driving, they will lose a means of transportation.

Pe-052-1
Withdrawn

Pe-052-3

Withdrawn

Pe-052-4

Complexity of human postural control in subjects with unilateral vestibular hypofunction

¹Neurology, Neurological Institute, Taipei VGH, ²National Yang-Ming University School of Medicine
○Li-chi Hsu^{1,2}, Jia-Rong Yeh¹, Men-Tzung Lo¹, Fu-Ling Chang¹

Objective: Complexity is a new measure for identifying the adaptability of a complex system to meet possible challenges. For a center of pressure (COP) time series, the complexity measure represents the balance ability of postural control. In this study, multiscale entropy (MSE) was used to evaluate the complexity of a COP time series in six different test conditions of a sensory organization test (SOT). Complexity index (CI) is defined as the summation of entropies with coarse-graining scales 1-20 by MSE. **Methods:** A total of 51 subjects - healthy young (HY, 19 males, 4 females, mean age: 36.2 ± 5.7 years), healthy elderly (HE, 3 males, 6 females, mean age: 68.6 ± 5.2 years), and dizzy (DZ, 10 males, 9 females, mean age: 66.7 ± 13.4 years) - were recruited in this study. The COP signals in both anteroposterior (AP) and mediolateral (ML) directions were analyzed. **Results:** The CI of AP-direction COP time series is significantly correlated to the equilibrium score, which represents the balance ability of postural control in SOT. The AP-direction sway was significantly larger than the ML-direction sway, particularly in the test conditions with sway-surface. In addition, the CI of AP-direction COP for the HE and DZ groups was significantly lower than those for the HY group in the test conditions 1-4. The CI of ML-direction COP for the HE group was significantly lower than those for the HY and DZ groups under test conditions 3 and 6. **Conclusions:** Our results show that loss of complexity is a common status of AP-direction COP time series for both HE and DZ groups.

Pe-052-5
Withdrawn

20日(金)ポスター
(英語)

Pe-052-6

Late-onset methylmalonic acidaemia and homocystinuria with neuropsychiatric presentations

Qilu Hospital of Shandong University
○Sheng-jun Wang, Yu-ying Zhao, Chuan-zhu Yan

Objective To analyze the clinical neuropsychiatric presentations, radioimaging features, gene mutation types and treatment outcomes of late-onset methylmalonic aciduria and homocystinuria (MMA-HC). **Methods** The clinical data of twelve Chinese patients diagnosed with late-onset MMA-HC were retrospectively analyzed. All patients underwent serum total homocysteine level exam and urine concentrations of organic acids measurement. Some patients had neuroimaging exams and gene analysis. All the patients were treated with vitamin B12, folate, and L-carnitine. **Results** The mean age at disease onset was 21.7 (range 10-49 years). The neuropsychiatric disturbances including cognitive decline (4/12), psychiatric disturbances (5/12), gait instability (8/12), lower extremity weakness (8/12), seizures (1/12) and cerebral thromboembolic events (1/12). The abnormal radioimaging included cerebral atrophy/ white matter lesions (4/10), spinal cord atrophy/myelin lesions (6/10), cerebellum atrophy/lesions (3/10), basal ganglia lesions (1/10) and cerebral infarctions (1/10). Five patients received MMACHC gene analysis. The common mutations were c.482G > A (4/10) and c.609 G > A. After treatment, the psychiatric symptoms were obviously relieved in all the five patients. **Conclusions** In our study, the main neuropsychiatric and neuroimaging manifestations were gait instability/ lower extremity weakness and spinal cord atrophy/myelin lesions. Most patients respond well to vitamin B12 treatment.

Pe-052-7

Deep venous thrombosis in patients with neuro-muscular diseases

¹Department of Neurology, Graduate School of Medical Sciences, Kumamoto University, ²Division of research for cerebrovascular disorders, Kumamoto University Hospital
○Makoto Nakajima^{1,2}, Toshiya Nomura¹, Yukio Ando¹

Purpose Patients with neuro-muscular diseases potentially have high risk of deep venous thrombosis (DVT). We sought prevalence and clinical background of patients with neuro-muscular diseases in whom DVT was detected during hospital stay. **Methods** Hospital records in the department of neurology were reviewed to investigate patients who had received venous duplex ultrasonography of the lower extremities between January 2014 and October 2015. In patients who had DVT, primary neuro-muscular diseases, patients characteristics, lesions of DVT, laboratory data, treatment, and outcome were recruited. **Results** During the period, 109 of 898 patients received duplex ultrasonography. DVT was found in 37 patients (4.1%, 19 women and 18 men, aged 65 ± 15 years): newly detected in 34 and had been detected before admission in the other 4. Eleven patients had DVT in the popliteal vein or the deep femoral vein. DVT was most frequently observed in patients with ischemic stroke (n = 12), followed by peripheral neuropathy (n = 6), and myopathy or myasthenia gravis (n = 4). In patients with DVT, median D-dimer level was 3.6 μg/mL and no one demonstrated normal level. Warfarin was prescribed in 11 patients, novel oral anticoagulants in 8, only heparin in 5, and no anticoagulants in others. No patients developed pulmonary embolism except for one who had active intrapelvic tumor. **Conclusion** DVT is not rare in patients with neuro-muscular diseases. Clinicians should be cautious about clinical symptoms and elevation of biomarkers including D-dimer to detect subclinical DVT.

ポスター
(英語)

5月21日(土)

Pe-053-1
Withdrawn

Pe-053-4

Effects of Tranexamic Acid on Hematoma Volume in Patients with Hypertensive Intracerebral Hemorrhage

Iloilo Mission Hospital

○Ma. Daisy P. Tabuena, Kay Hazell E. Duran, Shake G. Lumaque

Background: Intracerebral hemorrhage accounts for 10-15% of all strokes. It has the highest mortality with a 1-year survival rate of < 50%. Hematoma volume is a critical determinant of outcome in these patients. **Objectives:** To determine the effect of Tranexamic Acid on intracerebral hematoma volume in patients with hypertensive intracerebral hemorrhage admitted at our institution. To compare the change from baseline in hematoma volume between patients given Tranexamic acid + standard management and patients given standard management alone. **Methods:** This is a retrospective cross sectional study conducted among patients admitted at our institution from January 2012 to December 2014 with a diagnosis of Intracerebral Hemorrhage confirmed by cranial CT scan. Medical records were reviewed and patients were grouped as to whether they received tranexamic acid + standard management and standard management alone. Hematoma volume at baseline and follow-up were determined. The change in hematoma volume between the 2 groups were compared using the paired t test. **Results:** There were more male patients, age range is from 29-87 years old. Patients given tranexamic acid had significant reduction in hematoma volume from baseline (39.8ml to 28.7ml) compared to patients not given tranexamic acid (43.08ml to 43.91ml). The difference in volume reduction between the 2 groups was statistically significant with a p value of .005. **Conclusion:** Tranexamic acid when added to standard therapy reduces hematoma volume in patients with hypertensive Intracerebral Hemorrhage.

Pe-053-2
Withdrawn

Pe-053-5

PREDICTORS OF SIGNIFICANT CAROTID STENOSIS AMONG PATIENTS UNDERGOING CAROTID DUPLEX ULTRASONOGRAPHY

The Medical City, Philippines

○Maria Angelica M. Geronimo, Artemio A. Roxas

Background: Carotid duplex scan (CDS) is a non-invasive screening tool used to document carotid artery stenosis (CAS). Factors such as costs, lower prevalence of significant CAS among Asians, and disproportionate number of patients who undergo revascularization techniques are considered in the selection of ideal patients that would benefit from performing CDS. The study aimed to determine the clinical predictors that would result to findings of a significant CAS, defined as 50% and above. **Methods:** This is a cross-sectional observational study conducted in a tertiary hospital. CDS results of all consecutive patients from a total of 5 years were retrieved. Non-Asian patients were excluded in this study. Statistical analysis of clinical indicators used the Mann-Whitney U Test while risk ratio calculations used Chi Square. **Results:** A total of 3,717 CDS were retrieved from all consecutive patient records. There was a low rate of 8% of significant findings of CAS (moderate CAS 6%, severe CAS 1.3%, and total occlusion 1.2%) among these patients. Patients aged 50-69 years old; female; with prior history of stroke, AF/dysrhythmia, and dyslipidemia; and presenting weakness, numbness, slurred speech, and headache in the clinic are likely to have findings of significant CAS on CDS and should therefore undergo CDS. **Conclusion:** In clinical practice, CDS is an over-utilized tool. The study population have a low rate of significant CAS findings on CDS. Therefore, CDS as a relatively expensive tool should be reserved only for patients likely to have significant CAS.

Pe-053-3
Withdrawn

Pe-053-6

Men with primary OSA have a higher degree of a Neurological Condition than women of same age group

EENA Comprehensive Neurology and Sleep Center

○Edith Mensah-osman, Nadir Ishag-Osman

INTRODUCTION: Obstructive sleep apnea (OSA) affects a majority of the population and is associated with hypertension, obesity, diabetes, and an increased risk of heart attack and stroke. The overall objective of this study is to conduct a 2 year review and analysis of over 1000 patients in order to evaluate the comorbid conditions associated with the primary diagnosis of obstructive sleep apnea. **METHODS:** We identified and diagnosed patients with OSA using polysomnography and determined the prevalence of a secondary neurological condition at initial diagnosis and/or after CPAP treatment. **KEY RESULTS:** Approximately 2-3 new patients present daily and are subsequently diagnosed with obstructive sleep apnea. Majority of the newly diagnosed OSA patients present with secondary co-morbid pathology. In men over 55 years of age the primary diagnosis of OSA is associated with a secondary neurological condition, whereas there was a greater variation in women of the same age group. **CONCLUSIONS:** OSA is associated with neurological conditions in middle-aged men compared to women. Ongoing analysis is focused on other factors that may cause this predisposition in men compared to women, and evaluate if there is a direct link between neurological conditions and the development of OSA.

Pe-053-7

Challenges of a Comprehensive Neurology & Sleep Center-from Setup to ReimbursementsEENA Comprehensive Neurology and Sleep Center
○Mensah-osman Edith

Introduction: Setting up a solo medical private practice is a nightmare that physicians dare not venture. Most will rather join a practice for the first time after training, or from academia, since we are not sufficiently taught to manage the nuances of this new arena. Indeed, even an MBA geared towards executive healthcare management did not prepare for the challenges encountered. **Methods:** Layout of initial concepts; Update of concepts from practical use, Modification/Change of concepts from experience - *"Building the Bridge As you Walk On It"*-Robert E. Quinn. **Key Results:** **Define** practice model; **Determine** location; **Design** EMR/PM; **Develop** standard operating protocols; **Negotiate** contracts; **Recognize** issues with reimbursements; **Create** CE programs; **Participate** in community outreach; **Attain** recognition and accreditation; **Recruit** your staff; **Identify** office bottlenecks; **Research** programs; **Market** your niche. **Conclusions:** Success is not solely a function of reportable income tax but a combination of tangible and intangible financial attributes. Respect by colleagues, patients and staff are the best marketing tools in the first two years. Participation in research programs can be the "life-line" needed to stay "afloat" in this period.

Pe-054-1

Validation of the Filipino Version of National Institute of Health Stroke Scale

¹Philippine General Hospital, ²Critical Care Nurses Association of the Philippines, Inc.
○Ela A. Barcelon¹, Mari Anne Kristin Dale N. Moll¹, Diana J. Serondo², Ma. Epifania V. Collantes¹

Significance & Objective: Several countries have translated and culturally adapted the English NIHSS to their native language. This study aimed to validate the recently translated and culturally adapted Filipino version of NIHSS. **Methods:** Using consecutive sampling, two independent NIHSS certified raters administered the Fil-NIHSS to 53 stroke patients, with informed consent, consulting the emergency and outpatient department in a tertiary hospital. The Fil-NIHSS were administered within 24 hours from the administration of the English NIHSS. Correlation between the English and Filipino NIHSS was measured using Pearson's Product-Moment Correlation and presented with a scatterplot. Validity of the Fil-NIHSS were tested using paired t-test. Internal consistency of the questionnaire was measured using Cronbach's alpha while the inter-rater reliability were measured and tested using Cohen's kappa test. The level of significance was set at 0.05. **Results and Conclusion:** The high correlation (0.9451) to English NIHSS, validity and excellent internal consistency ($\alpha = 0.91$) of the Fil-NIHSS makes it suitable to be administered to Filipino-speaking patients who are unable to understand the English language. The low interrater reliability may imply, the need to construct a formal course training for Fil-NIHSS certification. Nevertheless, while we still do not have such, the Fil-NIHSS is a valid and reliable stroke scale that can administered to Filipino-speaking stroke patients.

Pe-054-2

withdrawn

Pe-054-3

Pattern and Risk Factors of Stroke in a District Hospital of Johor, Malaysia

¹Department of Medicine, Hospital Enche' Besar Hajjah Khalsom, Kluang, Johor, Malaysia, ²Department of Medicine, Faculty of Medicine and Health Sciences, Universiti Putra Malaysia, Serdang, Selangor, Malaysia
○Yang Liang Boo¹, Hong Tak Lim¹, Chee Ming Goh¹, Nai Chien Huan¹, Pek Woon Chin¹, Fan Kee Hoo², Siew Mooi Ching², Hamidon Basri²

Aim Stroke is one of the leading causes of death and disability in developing countries. Epidemiology data on acute stroke is very limited in Malaysia. We aimed to explore the demographic data, risk factors and patterns of stroke in a Malaysia district hospital. **Methods** An observation study was conducted in a district hospital from July 2014 to December 2014. Risk factors, clinical characteristics and details of the acute stroke were analyzed. **Results** 143 patients were recruited with mean age of 62 ± 14 years old. 61.5% were male with 70.6% had primary education level and below. Risk factors identified were hypertension (76.2%), diabetes (51.0%), dyslipidaemia (18.2%), prior history of stroke or TIA (18.6%), atrial fibrillation (8.4%), smoking (26.3%) and family history of stroke (1.4%). CT brain showed infarction in 69 (48.3%) patients, hemorrhagic in 23 patients (16.1%) and normal in 50 (35%) patients. The median hospital arrival time was 136 hours (IQR: 135 hours) with 43 (30.1%) patients arrived hospital less than 4.5 hours. The median time of the door to CT scanning was 95 minutes (IQR: 132 minutes). The mean NIHSS score was 8.7. 82 (52.7%) patients had small-vessel occlusion disease while 28 (19.6%) patients were large artery disease based on TOAST classification. **Conclusion** With one-third of the patients arriving the hospital within 4.5 hours, the option of thrombolysis as the mainstay of treatment in acute ischemic stroke needs to be explored in a district hospital. Public awareness on signs and symptoms of stroke is important to promote the eligibility of thrombolysis therapy.

Pe-054-4

Patient-level and hospital-level determinants of rehabilitation during acute stroke care in Taiwan

¹Neurological Center, Cardinal Tien Hospital, New Taipei City, Taiwan, ²School of Medicine, College of Medicine, Fu-Jen Catholic University, Xinzhuang District, New Taipei City, Taiwan
○Vinchit Wang^{1,2}, Tzu-Hao Chao¹, Tsung-Tai Chen²

Objectives: During acute stroke care, rehabilitation usage may be influenced by patient- and hospital-related factors. We would like to identify patient- and hospital-level determinants of population-level inpatient rehabilitation usage associated with acute stroke care. **Methods:** From data obtained from the claim information from the National Health Insurance Administration (NHIA) in Taiwan (2009-2011), we enrolled 82,886 stroke patients with intracerebral hemorrhage and cerebral infarction from 207 hospitals. A generalized linear mixed model (GLMM) analyses with patient-level factors specified as random effects were conducted (for cross-level interactions). **Results:** The rate of rehabilitation usage was 51% during acute stroke care. The hospital-related factors accounted for a significant amount of variability (intraclass correlation, 50%). Hospital type was the only significant hospital-level variable and can explain the large amount of variability (58%). Patients treated in smaller hospitals experienced few benefits of rehabilitation services, and those with surgery in a smaller hospital used fewer rehabilitation services. All patient-level variables were significant. **Conclusions:** With GLMM analyses, we identified the hospital type and its cross-level interaction, and explained a large portion of variability in rehabilitation for stroke patients in Taiwan.

Pe-054-5

Withdrawn

Pe-054-6
Withdrawn

Pe-055-1

Establishment of 6-OHDA induced-parkinsonian model rat with chimeric GFP+ bone marrow

Department of Neurology, School of Medicine, Sapporo Medical University
○Syuuichirou Suzuki, Hiromi Suzuki, Mai Fujikura, Tatsuo Manabe, Akihiro Iwahara, Akihiro Matsumura, Takashi Matsushita, Shin Hisahara, Jun Kawamata, Shun Shimohama

[Background] We previously reported the therapeutic effects of human bone marrow-derived mesenchymal stem cells (hBM-MSCs) in a 6-OHDA induced-parkinsonian rat model via modulation of microglial activation. However, survival of the transplanted hBM-MSCs was not detected at the nigrostriatal sections of lesioned rats. We therefore thought that the intravenous injected-hBM-MSCs inhibit immunocytes in the blood vessel to infiltrate into the brain. To test the hypothesis, we produced transplanted green fluorescent protein-positive bone marrow cells (GFP-BMCs) into 6-OHDA induced-parkinsonian rats to distinguish microglia from macrophages which are sharing similar gene expression profiling. [Methods] We obtained GFP-BMCs from tibias and femurs of GFP-Tg rats. 5-week-old SD rats (n=9) were received whole-body irradiation with lead head caps. Subsequently, GFP-BMCs obtained by the above method (5.0×10^7 cells/animal) were injected into the femoral vein of the irradiated rats. Four weeks after transplantation, 6-OHDA was transcranially injected into the left striatum. GFP-BMCs-transplanted rats were administered methamphetamine to count the number of rotations for 120 min. Behavioral analyses were performed on 7, 14, 21 and 28 days after 6-OHDA administration. [Results] GFP-BMCs-transplanted rats did not reduce the number of rotations compared to non-transplanted rats. [Conclusions] We established 6-OHDA induced-parkinsonian model rat with chimeric GFP + BM, which would elucidate therapeutic mechanism of hBM-MSCs transplantation.

Pe-055-2

Expression of mRNA for adenosine A2A receptor in rat model of levodopa-induced dyskinesia

Department of Neurology, Kansai Medical University
○Mitsuaki Oki, Satoshi Kaneko, Satoshi Morise, Masataka Nakamura, Reika Wate, Norihiro Takenouchi, Hirofumi Kusaka

Purpose It have been considered continuous dopaminergic stimulation is important to reduce dyskinesia induction in Parkinson's disease (PD) treatment. To investigate the difference according to the mode of levodopa administration, we analyzed mRNA expression of dopaminergic and non-dopaminergic receptors in relation to levodopa-induced dyskinesia (LID). **Methods** 6-OHDA was stereotactically injected into the unilateral medial forebrain bundle of SD rats to make unilateral PD model rats. These rats were subdivided into three groups and treated as follows; 1) no medication (N), 2) continuous levodopa infusion (C), and 3) intermittent levodopa injection (I). Two weeks after the treatment, severity of LID was scored. Expression of mRNA on the operated side was compared to that on the unoperated side by real time RT-PCR. **Results** LID was observed in group I. Both D1 and D2 receptor mRNAs were elevated in group I, but only D2 receptor mRNA expression was elevated in group C. Enkephalin mRNA in group C and dynorphin mRNA in group I were elevated, indicating that the direct pathway is conversely dominant over the indirect pathway in LID. Adenosine A2A receptor mRNA was elevated and enkephalin mRNA was not elevated in group I. Therefore, elevated A2A receptor may be in association with LID expression through inhibiting the indirect pathway. **Conclusion** Continuous or intermittent mode of levodopa administration affects dopaminergic and non-dopaminergic receptor expression. Elevated A2A receptor expression by intermittent levodopa administration may be related to LID pathogenesis.

Pe-055-3

Temporarily restricted expression of alpha-synuclein using Tet-off system to establish PD mice model

¹Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate school of Medical Sciences, Kyushu University, ²Department of Neuropsychiatry, School of Medicine, Keio University

○Hiroo Yamaguchi¹, Atsushi Fujita¹, Hayato Une¹, Yinan Zhao¹, Kenji Tanaka², Jun-ichi Kira¹

Object Various animal models, in which α -synuclein is overexpressed in DA neurons, have been tried for Parkinson's disease (PD) animal model. For true animal models of PD, α -synuclein should be overexpressed in DA neurons not in the developmental stage but rather in the adult stage. Among several inducible transgene systems, Tet-off system is more efficacious for regulating gene expression in a temporally restrictive manner. To investigate the molecular mechanism of DA neuron death related to α -synuclein pathology and to establish PD mice model, we aimed to establish the mice, in which α -synuclein is overexpressed in DA neurons in a temporally restrictive manner using Tet-off system. **Methods** We used TetO- α -SynA53T^{Tg/+} mice and DAT-tTA^{Tg/+} mice. TetO- α -SynA53T^{Tg/+} mice express mutant A53T human α -synuclein (α -SynA53T) regulated by a tetracycline operator. DAT-tTA^{Tg/+} mice express a tetracycline-controlled transactivator protein (tTA) driven by the mouse dopamine transporter (DAT) promoter. We mated TetO- α -SynA53T^{Tg/+} mice with DAT-tTA^{Tg/+} mice and analyzed their offspring including TetO- α -SynA53T^{Tg/+}; DAT-tTA^{Tg/+}, TetO- α -SynA53T^{Tg/+}; DAT-tTA^{+/+}, TetO- α -SynA53T^{+/+}; DAT-tTA^{Tg/+}, and TetO- α -SynA53T^{+/+}; DAT-tTA^{+/+} mice. **Results and conclusion** Immunohistochemical analysis showed that TetO- α -SynA53T^{Tg/+}; DAT-tTA^{Tg/+} mice successfully expressed α -SynA53T in DA neurons in the SN in the absence of doxycycline (Tet-off). We will analyze these mice whether they show DA neurons loss. TetO- α -SynA53T^{Tg/+}; DAT-tTA^{Tg/+} mice are useful for temporarily restricted expression of α -synuclein.

Pe-055-4

Can exercise modify Parkinson's disease?-using a new mouse model of Parkinson's disease-

Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Kyoto University
○Shinya Okuda, Norihito Uemura, Ryosuke Takahashi

[Background and Purpose] It has been shown that exercise improve the cognitive dysfunction and memory loss. In terms of the molecular mechanisms, exercise affects the expression of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) through the PGC-1 α / FNDC5 pathway in the hippocampus. Several clinical data showed that exercise is also effective for Parkinson's disease, but the molecular mechanisms are unknown. Our purpose of this research is to validate the disease modifying effect of exercise on Parkinson's disease, using a new mouse model. [Methods] First, to establish new disease model, we injected α -Synuclein (α -Syn) fibrils into the striatum of the α -Syn BAC (bacterial artificial chromosome) transgenic mouse that overexpress α -Syn. We'll analyze the α -Syn-positive Lewy Body pathology and the number of dopaminergic neurons and evaluate their motor function one, three, and six months after injection. Further, we plan to force these model mice to exercise with running wheels and to evaluate whether their pathology and motor function can be improved or not. [Result] In preliminary experiments, injection of α -Syn fibrils caused the propagation of α -Syn-positive Lewy Body pathology. [Conclusion] We've confirmed that inoculation of α -Syn fibrils induce Lewy Body pathology. Hereafter, we begin to establish the new disease model.

Pe-055-5

Pathological role of GBA2 in GBA1-deficient neuronopathic Gaucher's disease model of medaka

¹Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Kyoto University, ²Laboratory for Molecular Membrane Neuroscience, RIKEN Brain Science Institute, ³Division of Applied Biosciences, Graduate School of Agriculture, Kyoto University, ⁴Department of radiation Genetics, Graduate School of Medicine, Kyoto University

○Etsuro Nakanishi¹, Norihito Uemura¹, Hisako Akiyama², Masato Kinoshita³, Hodaka Yamakado¹, Shunichi Takeda⁴, Yoshio Hirabayashi², Ryosuke Takahashi¹

[Objective] Recent genetic studies have identified heterozygous mutations in the GBA1 gene as a strong risk factor for sporadic Parkinson's disease (PD). The GBA1 mutations are responsible for Gaucher's disease (GD). We have reported that GBA1 knock-out (KO) medaka can survive long enough for pathological analysis of disease progression in contrast to the perinatal death of GBA1 KO mice. This neuronopathic GD medaka model displays α -synuclein accumulation in the brains and has a potential to investigate the mechanisms of α -synuclein accumulation in GD and GBA1-related PD. The non-lysosomal β -Glucosidase (GBA2), which is localized at the endoplasmic reticulum and Golgi apparatus, also cleaves glucosylceramide to glucose and ceramide. A recent study has reported that the deletion of GBA2 rescues the visceral manifestation of type I GD mice model. To date, the relationship between GBA1 and GBA2 in the central nervous system in GD and GBA1-related PD remains unclear. Our objective is to clarify the pathological role of GBA2 in the central nervous system in GD and GBA1-related PD. [Methods] We planned to generate GBA2 KO medaka by clustered regularly interspaced short palindromic repeat (CRISPR) / CRISPR-associated nuclease (Cas9) system. [Results] We have successfully generated GBA2 KO medaka by CRISPR / Cas9. GBA2 KO medaka appear to show no developmental abnormalities compared to wild-type medaka. [Conclusions] We will cross GBA2 KO medaka with GBA1 KO medaka to examine the genetic interaction between GBA1 and GBA2 in GD and GBA1-related PD.

Pe-055-6

Oxidative stress and iron accumulation in the brain of the Zitter rat

¹Department of Neurology, Dokkyo Medical University, ²Department of Neuroimmunology, Medical University of Vienna, ³Department of Histology and Neurobiology, Dokkyo Medical University
 ○Taro Kadoaki^{1,2,3}, Hans Lassmann², Shuichi Ueda³, Cornelia Schuh², Koichi Hirata¹

[Objective] Neurodegenerative diseases such as Parkinson's disease, multiple system atrophy and multiple sclerosis have much iron accumulation in the brain. We investigated relationship between iron accumulation, inflammatory cells and oxidative stress in the brain of the zitter rat, which is one of neurodegenerative disease model. [Methods] From 7 to 9-month-old of Zitter rats (n=10) and age-matched Lewis rats were used. ED1 staining, CD3 staining, Turnbull's blue (TBB) and p22phox staining, were performed. We created an iron accumulation score from 0 to 3 in order to measure the degree of iron accumulation. The density of ED1-positive cells and CD3-positive cells were measured using ImageJ densitometry. And we counted the number of p22phox positive cells. [Results] Iron accumulation was prominent in the cerebellum and substantia nigra (SN) in all Zitter rats. Iron deposition score of Zitter rats was significantly higher than that of Lewis rats in the SN and cerebellum. ED1 was significantly more in the cerebellum in the Zitter rat. There were no significant differences in the CD3 and p22phox cells. [Conclusions] Much iron deposition in the brain of the aging Zitter rat did not yield oxidative stress. It might be gone in young period.

Pe-055-7

Neurotoxic roles of astrocytic gap junctional protein connexins 30 in MPTP toxicity

Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate school of Medical Sciences, Kyushu University
 ○Atsushi Fujita, Hiroo Yamaguchi, Hayato Une, Yinan Zhao, Jun-ichi Kira

Aim: Connexin (Cx) 30 is a major gap junctional protein in astrocytes. Gap junctional intercellular communication (GJIC) plays an important role in pathogenesis of various neurological diseases. The association of GJIC with the pathogenesis of Parkinson's disease has been reported using various animal models. MPTP is a widely used toxic agent for dopaminergic neurons mainly by inhibiting mitochondrial complex I. Previous studies have shown that conversion from MPTP to MPP⁺ in astrocytes and transportation of MPP⁺ from astrocytes to neurons is an essential step for neural damage in acute stage, which is followed by astrogliosis in the striatum and substantia nigra along with dopaminergic neurons loss in chronic stage. We aimed to clarify the roles of Cx30 in MPTP toxicity using Cx30 knockout mice. Methods: MPTP (30 mg/kg) or saline was administered i.p. to wild type and Cx30 knockout mice every 24 hours for 5 consecutive days. At 6 hours after the last injection, these mice were killed for analyses. Immunohistochemical and biochemical analyses were performed to compare glial reaction and dopaminergic neuron damage between the groups. Results: Cx30 knockout mice showed less bradykinesia and dopaminergic neuron loss together with milder astrocytic reaction (less GFAP and Cx43 expression), as compared with wild type mice. Discussion: It is assumed that in natural state various toxic substances from damaged or dead neurons spread via gap junction as "death signaling." The hampered signaling by knockout of gap junctional protein might produce the protective effect in MPTP toxicity

Pe-056-1

Mutations of a mitochondrial protein CHCHD2 lead to Parkinson's disease-like phenotypes

¹Research institute for diseases of old age, Juntendo University Graduate School of Medicine, ²Department of Neurology, Juntendo University Graduate School of Medicine, ³Department of Research for Parkinson's Disease, Juntendo University Graduate School of Medicine
 ○Hongrui Meng¹, Chikara Yamashita², Kahori Shiba², Yuzuru Imai^{2,3}, Hattori Nobutaka^{1,2,3}

[Object] Mitochondrial dysfunction has been implicated in the etiology of Parkinson's disease (PD), the second most common movement disorder characterized by the loss of dopaminergic neurons. Mutations in the *CHCHD2* gene, which code a mitochondrial inner membrane protein are linked to autosomal dominant form of familial PD. However, it is unclear how mutations in *CHCHD2* produce neurodegeneration in familial cases of PD. In order to understand the physiological and pathological roles of *CHCHD2*, we produced transgenic *Drosophila* fly lines to model PD. [Methods] We produced transgenic fly lines that loss function of *CHCHD2* and by using tissue- and cell-type-specific transcriptional system to express normal and T61I or R145Q of *CHCHD2* mutants in neuronal and non-neuronal tissues. A variety of behavioral phenotypes associated with PD, viability and morphology appearances were observed. [Results] The deficiency of *CHCHD2* in flies show mitochondrial and neuronal phenotypes associated with PD pathology, which include increased sensitivity to oxidative stress and loss of dopaminergic neurons with age. Furthermore, down regulation of *CHCHD2* expression causes mitochondrial cristae defects and decreases ATP synthesis, these phenotypes are rescued by expression of hCHCHD2, but not T61I and R145Q PD mutants. [Conclusion] Our study suggests that the etiology of PD linked to *CHCHD2* might contain both gain- and loss-of-function aspects. The *Drosophila* model thus recapitulates the essential features of the human disorder, and makes possible a powerful genetic approach to PD.

Pe-056-2

PD-linked mutation in DNAJC13 causes specific trafficking defect in endosomal pathway

¹Division of Neurology, Department of Neuroscience & Sensory Organs, Tohoku University Graduate School of Medicine, ²Department of Neurology, Sendai-Nishitaga Hospital
 ○Shun Yoshida¹, Takafumi Hasegawa¹, Ryuji Oshima¹, Junpei Kobayashi¹, Naoto Sugeno¹, Akio Kikuchi¹, Atsushi Takeda², Masashi Aoki¹

Background: Recently, a missense mutation (p.N855S) in DNAJC13 gene has been identified in patients with familial forms of PD. DNAJC13 is associated with endosomal membrane. Objective: The aim of this study is to investigate the effect of mutant DNAJC13 on the vesicle transport machinery using cultured cellular model. Methods: COS7 cells were transfected with DNAJC13 together with Rab GTPase constructs. The expression and subcellular localization of DNAJC13 were examined using laser scanning microscope and Western blot analyses. To determine how the DNAJC13 mutant affects on the different endosomal pathway, cells over-expressing wt or mutant DNAJC13 were incubated in the culture media containing reference molecules including EGF and transferrin, and time-lapse images were acquired. To assess the subcellular distribution of α -synuclein in the presence of mutant DNAJC13, cells expressing α -synuclein were co-transfected either with wt or mutant DNAJC13 under the existence of cycloheximide and subjected to subcellular fractionation analysis. Result: While wt-DNAJC13 was co-localized with rab5A-positive endosome, N855S mutant was co-localized with not only rab5A but also Rab7 or Rab11A-positive endosome. The cargo-trafficking from early endosome to late endosome and/or recycling endosome was impaired in cells over-expressing N855S DNAJC13. Moreover, endosomal retention of α -synuclein was observed in the cells expressing mutant DNAJC13. Conclusion: DNAJC13 mutation impairs endosomal cargo trafficking including α -synuclein and would contribute to the pathogenesis of the disease.

Pe-056-3

Parkin is involved in miR 132 processing

¹Department of Neurology, Tokushima National Hospital, ²Department of Clinical Research, Tokushima National Hospital
 ○Takao Mitsui^{1,2}, Yukiko Maki², Miki Fujimoto², Masako Sogo², Kayo Nagahama²

Introduction: Parkin is known to be a multifunctional protein. We previously reported that parkin was preferentially localized in mitochondria and enhanced mitochondrial. On the other hand, Parkin reportedly interacts with p53, a representative oncogene, which promotes post-transcriptional modification of several kinds of miRNA. In this study, we identified miRNAs associated with Parkin and examined involvement of Parkin for the processing of miRNA in mitochondria and the nucleus. Materials and Methods: Using RD cells that stably expressing His-Parkin, UV cross-linking and immunoprecipitation (CLIP) were carried out. We cloned miRNA which bound to His-Parkin in nuclear and mitochondrial fraction. Furthermore, the expression was assayed using real-time PCR in obtained miRNA and pri-miRNA. We examined the expression of mature miRNA and pre-miRNA in primary fibroblasts obtained from PARK2 patients and normal controls. Results: The Drosha protein was detected in not only the nuclear fraction but also the mitochondrial fraction. Furthermore, Drosha which bound to Parkin was detected in both fraction. We identified miR132, miR638, miR26a-2 by cloning of miRNA. In Particular, miR132 and pri-miR132 were detected in mitochondria and nuclei. Mature miR132 and pre-miR132 were significantly decreased in fibroblasts from 4 PARK2 patients compared to those from controls. Conclusions: Parkin seems to be involved in the processing of miR132 in the mitochondria and nuclei and the reduction of miR132 may play a pathophysiological role in neuronal dysfunction of PARK2.

Pe-056-4

Regulation of Parkin/ChPF expression

¹Department of Clinical Research, Tokushima National Hospital, ²Department of Neurology, Tokushima National Hospital
 ○Yukiko Maki¹, Takao Mitsui¹, Miki Fujimoto¹, Kayo Nagahama¹, Ryuji Kaji²

[Background] We reported that Parkin was located to intracellular mitochondria and promoted mitochondrial biogenesis. Parkin bound to Kloklin 1, which carried it to mitochondria. Kloklin 1 was a splicing variant of Chondroitin Polymerizing Factor (ChPF). ChPF Δ 996 was detected as a different variant. We examined the association of Parkin with ChPF family and the effect of ChPF family on transcription of parkin gene. [Methods] Halo-ChPF family and His parkin were transfected to cultured cells. The association was examined by coimmunoprecipitation. Also, we transfected ChPF family in cultured cells. The localization in cells of the endogenous Parkin was examined and parkin mRNA was assayed by real-time PCR. In addition, we constructed the reporter vector containing parkin promoter domain for a luciferase assay. [Results] In the coimmunoprecipitation assay, ChPF, ChPF Δ 996, and Kloklin1 were associated with parkin. The intracellular localization of Parkin completely accorded with that of Kloklin 1, corresponding to the mitochondria. On the other hand, ChPF and ChPF Δ 996 were found inside and outside the mitochondria. In the cells with overexpression of Kloklin 1, ChPF and ChPF Δ 996, the expression of the endogenous Parkin increased. In these cells, Parkin mRNA increased and transcription activity of the parkin gene also increased. When parkin was overexpressed, ChPF protein and its mRNA were not increased. [Conclusions] ChPF family promoted the Parkin transcription. But Parkin did not enhanced that of ChPF family.

Pe-056-5

The autophagy-related chemical screening using a GFP-LC3 HeLa stable cell line

Department of Neurology, Juntendo University Graduate School of Medicine
 ○Kazuoki Hirano, Kei-ichi Ishikawa, Motoki Fujimaki, Shinji Saiki, Nobutaka Hattori

[Aim] No successful therapy to cease Parkinson's disease (PD) progression or prevent its onset has not been established. Various evidences have suggested that enhanced protein degradation would be beneficial for neurons especially in neurodegenerative diseases characterized by aggregate-prone protein accumulation. In this context, we are planning to identify chemicals enhancing autophagy, a protein degradation system playing a critical role on neurodegeneration by screening of PMDA-approved drugs. [Methods] HeLa cells stably expressing GFP-LC3 treated with 10 micro molar each drugs (about 1200) for 24 hours were analyzed with a fluorescence microscope (Floid®, Life Technologies Ltd.) according to the method previously reported (J Biol Chem 282: 5641, 2007). Briefly, chemicals which show 30 % of the cells with >5 LC3-positive vesicles to the 100 cells positive to GFP were regarded as hits. [Results] 85 chemicals were identified from 557 chemicals, and 20 of them were excluded due to cell death induction. Sixteen chemicals have been reported as autophagy modulators. We identified "Clomiphene citrate" that induced autophagy at static state and eliminated mutant huntingtin aggregates via mTORC1 dependent pathway in HeLa cells. [Conclusion] Chemicals with effect of autophagy enhancement would be expected as a new PD therapeutics. We are now investigating neuro-protective effect of them and their exact molecular mechanism using cellular and mice models of PD.

Pe-056-6

Post-transcriptional DNA methylation regulate adenosine A2a receptor protein with istradefylline

¹Department of Neurology, Okinawa Prefectural Nanbu Medical Center & Children's Medical Center, ²Department of Pathology, school of medicine Keio university
 ○Naomi Kanzato¹, Kou Nakachi¹, Taro Naka¹, Mariko Higa¹, Satsuki Mochizuki², Yuka Miyamae²

(Objective) To evaluate the pharmacological properties of adenosine A2A receptor antagonist, istradefylline (IST), and analyze A2AR protein levels of peripheral lymphocytes and the frequency of DNA methylation of the ADORA2A gene. (Methods) A total of 52 Parkinson's disease (PD) patients with diurnal variation of motor function, 10 healthy control subjects were investigated. The study was approved by the local ethics committee of our hospital and informed consent was obtained. With the lymphocytes isolated from the peripheral blood, A2AR protein (A2AR-p) was determined by Western blotting analysis and A2AR mRNA (A2AR-m) was assayed using real-time quantitative PCR. DNA methylation in the 5'UTR region of the ADORA2A gene (22Cq1123) was assayed by PCR. (Results) Global assessments of the treatment of IST after 24 months revealed 12% marked improvement (MI), 50% slight improvement (SI), 24% no improvement (NI), 12% aggravation (A), and 6% withdrawal (WD) due to side effects of IST. A2AR-p was higher in MI compared with the patient group of A and healthy controls. A2AR-m showed no difference between the PDs and healthy controls. DNA methylation of the ADORA2A gene showed low frequencies in the patient group of MI compared with the other groups. (Conclusion) IST is effective for the off symptoms of motor dysfunction for the long-term treatment period. Endogenous A2AR protein levels are preferentially increased by post-transcriptional regulation, such as DNA methylation of the ADORA2A gene in PD, which influences the clinical efficacy of IST.

Pe-056-7

Mirtazapine protects dopaminergic neurons via astrocytes

¹Dept. of Medical Neurobiology, Okayama Univ. Grad. Sch. of Med., Dent. and Pharmaceut. Sci., ²Dept. of Clinical Pharmacy, Okayama Univ. Grad. Sch. of Med., Dent. and Pharmaceut. Sci., ³Dept. of Brain Sci., Okayama Univ. Grad. Sch. of Med., Dent. and Pharmaceut. Sci., ⁴SAIDO Co.
 ○Ikuko Miyazaki^{1,3}, Ryo Kikuoka², Natsuki Kubota³, Megumi Maeda³, Daiiki Kagawa³, Masaaki Moriyama¹, Asuka Kume¹, Shinki Murakami^{1,4}, Yoshihisa Kitamura², Masato Asanuma^{1,3}

Objective: We previously demonstrated that mirtazapine, a noradrenergic and specific serotonergic antidepressant (NaSSA), induced antioxidative molecule metallothionein (MT) in striatal astrocytes and ameliorated dopaminergic neurodegeneration in parkinsonian mice. In this study, we examined the involvement of astrocytes in dopaminergic neuroprotection by mirtazapine using primary cultured cells. **Methods:** Primary cultured neurons and astrocytes were prepared from the mesencephalon and striata of Sprague-Dawley rat embryos (n=12) at 15 days of gestation. Enriched neuronal cultures and neuron-astrocyte cocultures were treated with mirtazapine (10 μM) for 24 h, followed by exposed to 6-hydroxydopamine (6-OHDA). The treated cells were fixed and reacted with the mouse anti-tyrosine hydroxylase antibody. We examined the MT expression in the striatal astrocytes treated with mirtazapine or with conditioned medium from mirtazapine-pretreated neurons (Mir-NCM). **Results:** Pretreatment with mirtazapine protected dopaminergic neurons against 6-OHDA toxicity in neuron-astrocyte cocultures, but not in enriched neuronal cultures. Mirtazapine could not induce directly MT expression in striatal astrocytes, but the antioxidative molecule was upregulated in astrocytes which were pretreated with Mir-NCM. **Conclusions:** These results suggest that mirtazapine promotes MT expression via secreted molecules from mirtazapine-treated mesencephalic neurons and exerts neuroprotective effects against dopaminergic neurodegeneration possibly by targeting astrocytes.

Pe-057-1

The structure analysis for alpha-synuclein and Lewy bodies with synchrotron radiation

¹Department of Neurology, Osaka University Graduate School of Medicine, ²Japan Synchrotron Radiation Research Institute (JASRI/SPring-8), ³Institute for Protein Research, Osaka University
 ○Katsuya Araki¹, Naoto Yagi², Rie Nakatani¹, Hideki Hayakawa¹, Kousuke Baba¹, Yuji Goto³, Hideki Mochizuki¹

Objective: Recently, in studies of alpha-synuclein (α Syn) in Parkinson's disease, the two topics are watched with interest. One is a tetramer hypothesis, the other is the propagation hypothesis. synchrotron radiation (SR) has the potential to provide a new knowledge for these topics. To clarify the secondary structure of α Syn and Lewy bodies (LBs) *in vivo* with SR. **Methods:** All measurements were performed at SPring-8 (Hyogo, Japan). We performed small-angle X-ray scattering (SAXS) for N-terminally acetylated α Syn (NAC- α Syn) and α Syn purified from human erythrocyte (EC- α Syn) and analyzed the native structure of α Syn from SAXS data. In addition, we performed a Fourier Transform infrared microspectroscopy (FTIRM) and X-ray diffraction for LBs in autopsy brain of Parkinson's disease (PD) patients and evaluated the secondary structure, especially the cross- β structure. **Results:** SAXS data showed that both NAC- α Syn and EC- α Syn mainly exist as a natively unfolded monomer. FTIRM data showed that LBs have a β -sheet rich structure and the proportion of β -sheet structures was higher in the halo than in the core. On the other hand, in X-ray diffraction, we could not detect the peak signal derived from cross- β structure in the LBs. **Conclusion:** We performed the structure analysis for α Syn purified from human erythrocyte and LBs in the PD patient's brain. Our results are simple and fundamental, but they seem to be important in elucidating the pathogenesis of PD.

Pe-057-2

The mechanism of aberrant calcium release from IP3 receptor by intraneural alpha-synuclein oligomers

¹Department of Neurology, Utano National Hospital, ²Clinical Research Center, Utano National Hospital
 ○Kenji Yamamoto^{1,2}, Hideyuki Sawada^{1,2}

[Objective] The purpose of this study is to investigate the effect and mechanism of α -synuclein on neuronal excitabilities and intracellular Ca^{2+} dynamics during action potentials by introducing α -synuclein oligomers into pyramidal neurons in mouse cortical slices. [Methods] For whole cell recording, we injected the pipette solution including α -synuclein incubated with dopamine for 3 days (α -SN+DA), which had higher order oligomer in comparison with α -synuclein-containing solution without dopamine (α -SN). Spike firing frequency and afterhyperpolarization current change (I_{AHP}) were recorded under applying the blockers of channels and receptors. Ca^{2+} -binding proteins or their antibodies associated with cytosolic Ca^{2+} dynamics. [Results] Intracellular application of α -SN+DA significantly suppressed spike firing during current injection and increased I_{AHP} via functional coupling of L-type Ca^{2+} channel, SK-type K^{+} channel, and IP_3 receptor (IP_3R). α -SN+DA did not alter Ca^{2+} current or IP_3 production, but intracellularly applied IP_3 mimicked and occluded the effect of α -SN+DA. Further pharmacological experiments showed that some Ca^{2+} -binding protein was involved with Ca^{2+} -induced Ca^{2+} release from IP_3R during spike trains mediated by α -SN+DA. [Conclusions] These observations indicated that α -synuclein oligomers caused spike-induced Ca^{2+} release from IP_3R without increasing IP_3 . This aberrant machinery of Ca^{2+} release may induce mitochondrial Ca^{2+} burden and underlie the molecular basis of neuronal vulnerability in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies.

Pe-057-3

cell-surface expression of dopamine transporter facilitates the uptake of alpha-synuclein

¹Department of Neurology, Tohoku University School of Medicine, ²Department of Neurology, NHO Sendai Nishitaga Hospital
 ○Junpei Kobayashi¹, Takafumi Hasegawa¹, Shun Yoshida¹, Naoto Sugeno², Ryuji Oshima², Akio Kikuchi¹, Atsushi Takeda², Masashi Aoki¹

Objectives: The endocytosis of dopamine transporter (DAT) controls the re-uptake of dopamine, thereby maintaining dopaminergic tone in the nervous systems. The carboxyl-terminal region of DAT binds to the non- $\alpha\beta$ amyloid component of α -synuclein (α S), suggesting a possible role of DAT in the uptake of extracellular α S. **Methods:** Human embryonic kidney 293T (HEK293T) cells were transiently transfected with human DAT-expression plasmid, followed by the incubation with either monomer or fibrillar form of recombinant human α S for 48 hours. In some experiments, the cells were pretreated with sertraline, a known inhibitor of dynamin-dependent endocytosis. Internalized α S was detected by Western blotting and immunocytochemistry. **Results:** After exposure to recombinant α S, both monomer and fibrillar α S were incorporated into the cells in a dose-dependent manner, which was further augmented by the over-expression of DAT. Intriguingly, the incorporation of fibrils rather than monomer α S was markedly suppressed in the presence of sertraline in mock- as well as DAT-transfected cells. Furthermore, exposure to fibrillar forms of α S resulted in a dramatic re-distribution of DAT from cell surface to cytosolic compartment. **Conclusion:** DAT promoted the uptake of monomeric as well as fibrillar forms of α S at the surface of the cells. This finding might suggest the possible role of DAT on cell-type specific pathological consequences in Parkinson's disease and related disorders.

Pe-057-4

Regulation and stress-induced reaction of Ser129 phosphorylated alpha-synuclein

Department of Neurology, Hematology, Metabolism, Endocrinology and Diabetology, Yamagata University Faculty of Medicine
 ○Hiroyasu Sato, Asuka Sasaki, Shigeki Arawaka, Takeo Kato

Objective: In Parkinson's disease (PD) brains, 90% of alpha-synuclein (α S) deposited in Lewy bodies (LBs) is phosphorylated at Ser129. In contrast, only 4% of α S is phosphorylated in normal brains, suggesting that Ser129-phosphorylated α S (p α S) is a pathological event. However, the mechanism is unclear. We previously reported that Ca ionophore and mitochondrial (Mt) toxins (MPP+ or rotenone) increased p α S and these increases were inhibited by extra-cellular Ca2+ chelator in a cellular model. This study examined the role of phosphorylation in α S metabolism. **Methods:** We used CHO cells transiently expressing α S, dopaminergic SH-SY5Y cells stably expressing wild-type α S (α S/SH). **Results:** When we transfected various amounts of α S cDNA in CHO cells, the level of p α S to total α S was almost constant in intra- and extra-cellular-spaces. When we assessed the metabolic fate of p α S using cycloheximide, p α S was rapidly reduced within 90 min. Rotenone-induced p α S was rapidly reduced at the same speed. These reduction was inhibited by adding proteasome inhibitor. The levels of GRK2, 3, 5, 6 and CK2 remained unchanged in these treatments. **Conclusions:** These findings showed that the level of p α S seemed to be tightly regulated. Rotenone disturbs this homeostasis and Rotenone-induced p α S was targeted to the proteasome pathway. It suggests that phosphorylation may prevent abnormal α S accumulation induced by Mt toxins.

Pe-057-5

TRPV1 stimulation modulates predisposition of alpha-synuclein to autophagy-mediated degradation

¹Department of Neurology, Keio University School of Medicine, ²Department of Neurology and Cerebrovascular Medicine, Saitama Medical University International Medical Center
 ○Tsubasa Takizawa¹, Mamoru Shibata², Yohei Kayama¹, Taeko Ebine¹, Haruki Toriumi¹, Toshihiko Shimizu¹, Masaki Takao², Norihiro Suzuki¹

ObjectiveTRPV1, a cation channel that transduces noxious stimuli into pain signal in primary sensory neurons, is known to be distributed in the central nervous system as well. Herein, we explored its localization in the substantia nigra (SN) and gut of mice. Moreover, we examined the possible effect of TRPV1 stimulation on α -synuclein degradation using a cell-based assay. **Methods**TRPV1 expression in the mouse brainstem and gut was examined by immunohistochemistry and *in situ* hybridization (n = 5). We established a PC12 cell line stably expressing full-length TRPV1. These cells were transfected with an α -synuclein expression vector, and were treated with the TRPV1 agonist, capsaicin (500 nM or 5 μ M). Degradation of α -synuclein was assessed by western blot analysis. Nilotinib was used to inhibit tyrosine kinase activity. **Results**TRPV1 was expressed in tyrosine hydroxylase-positive SN neurons. In the gut, TRPV1 expression was observed in parasympathetic nerve fibers positive for the neuronal isoform of nitric oxide synthase. In cell-based experiments, capsaicin induced autophagy-mediated protein degradation in a dose-dependent manner. Nevertheless, α -synuclein was resistant to the TRPV1-mediated proteolysis. Nilotinib treatment rendered α -synuclein amenable to degradation by the TRPV1-mediated autophagy. **Conclusions**The results raise the possibility that TRPV1 activity may affect α -synuclein properties in the SN neurons and myenteric parasympathetic system in Parkinson's disease, where Lewy-related pathologies invariably involve these structures.

Pe-057-6

Deficiency of lysosomal enzymes leads to an increase in insoluble alpha-synuclein

Department of Genetics, Institute for Developmental Research, Aichi Human Service Center
 ○Yasuyo Suzuki, Nobuaki Wakamatsu

[Objective] Intracellular aggregation of α -synuclein is a pathological feature of neurodegenerative diseases, such as Parkinson's disease (PD) and Lewy body disease. Mutations in the glucocerebrosidase gene (*GBA1*), which cause the lysosomal storage disorder Gaucher disease, are known risk factors of PD. Recent studies have shown that deficiency of ATPase type 13A2 (ATP13A2) or *GBA1* causes lysosomal dysfunction and α -synuclein accumulation, but the detailed molecular mechanism of α -synuclein accumulation remains poorly understood. We investigated the effects of reduced activity of lysosomal enzymes *GBA1*, cathepsin D, or cathepsin B on α -synuclein accumulation. **[Methods]** For RNAi-mediated knockdown of lysosomal enzymes, specific siRNA vectors for these enzymes were constructed and introduced into HEK293 cells by transfection. After 1 day of siRNA transfection, wild-type α -synuclein cDNA was transfected into the cells. We analyzed the transfected cells using biochemical and immunocytochemical techniques. **[Results]** siRNA-mediated suppression of each lysosomal enzyme in HEK293 cells increased accumulation of Triton X-100 insoluble α -synuclein. Moreover, dominant insoluble α -synuclein was similar to that of the wild type, indicating protein modifications to α -synuclein. **[Conclusion]** This study demonstrates that a partial loss of lysosomal enzymes is sufficient to cause insolubilization of α -synuclein. Analysis of the increase in insoluble α -synuclein is important for understanding the distinct degradation of α -synuclein in cells with lysosomal dysfunction.

Pe-057-7

Decreased motility in glial cell-specific expression of mutated Parkin

¹Center for Genomic and Regenerative Medicine, Juntendo University, ²Department of Research for Parkinson's Disease, Juntendo University Graduate School of Medicine, ³Department of Neurology, Juntendo University Graduate School of Medicine
 ○Taku Arano¹, Yuzuru Imai², Nobutaka Hattori^{2,3}

[Objective] Parkinson's disease (PD) is a movement disorder caused by the specific loss of dopaminergic neurons in the substantia nigra of the midbrain. Two genes implicated in PD, PINK1 and Parkin, regulate mitophagy in cultured cells. However, mitophagy mediated by Parkin had been analyzed mainly in cultured cells. Thus, it is difficult to explain specific loss of dopaminergic neuron in Parkin mutations. In this study, we focus on functional analysis of Parkin in glial cells using PD model of *Drosophila melanogaster*. **[Methods]** We constructed transgenic flies which overexpress wild type (WT), phosphorylated (S94E) or non-phosphorylated (S94A) mutant *drosophila* Parkin (dParkin) in glial cells. Using these transgenic flies, oxidative stress resistance by hyperoxia (O₂ 90%) and motility by climbing assay were measured. **[Results]** In S94E and S94A mutated dParkin overexpressing flies, survival rates and motilities were lowered in hyperoxia and climbing assay, compared with dParkin WT overexpressing flies. **[Conclusions]** These results suggest that Parkin mutation in glial cells are important role in PD pathogenic mechanisms. Moreover, further researches such as measurements of number of dopaminergic neuron and oxidation of fatty acid, will reveal precise role of glial cell in Parkin mutation-related phenotype.

Pe-058-1

The role of microRNA in the pathogenesis of Parkinsons disease

¹Department of Neurology, Chung Gung Memorial Hospital, Kaohsiung Medical Center, ²Institute of Basic Medical Sciences, College of Medicine, National Cheng Kung University, Tainan, Taiwan.
 ○Mu Hui Fu^{1,2}

Purpose: As the most common movement disorder in the world, Parkinson's disease (PD) affects large amount of people and causes significant function impairment. Lewy body (LB) is the main pathological picture of PD, and its main component is α -synuclein (α -syn). Though the presence of LB in PD patient brain has been known for a long time, the pathophysiology of PD remains to be elucidated. Recently, the important gene regulators- microRNAs (miRNAs), has been under intensive studies in the field of neurodegeneration. miRNAs are small, non-coding RNAs involved in gene regulation through translational repression. Here, we investigate the influence of miR-196a on PD, and hope to unveil the correlation between α -syn and miRNA. **Methods:** Single mutated α -syn construct (A53T) was used in our studies. We chose a neuroblastoma cell line- N2a, as our cell model of central nervous system. The expression of α -syn and the influence on tyrosine hydroxylase (TH) between wild type and mutated α -syn were studied. We also surveyed the correlation between miR-196a and these entities. **Results:** Our construct is surely able to enhance the expression of α -syn. After addition of miR-196a, the expression of mutated α -syn can be suppressed, including dimers. **Conclusion:** miR-196a exerts a role in lowering mutated α -syn. After carefully modification, applying it as a new remedy in PD may provide new hope in such a relentless progressive disease.

Pe-058-2

Glucocerebrosidase deficiency accelerates the propagation of alpha-Synuclein pathology

¹Department of Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine, ²Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science
 ○Norihito Uemura¹, Masato Hasegawa², Ryosuke Takahashi¹

[Objective] Homozygous mutations in the *glucocerebrosidase* (*GBA*) gene result in Gaucher disease, the most common lysosomal storage disease. Recent genetic studies have revealed that *GBA* mutations confer a strong risk for sporadic Parkinson's disease (PD). In terms of the pathological mechanisms of PD, neuron-to-neuron transmission of alpha-Synuclein (α -Syn) pathology have gained considerable attention. Several clinical studies reported that *GBA* mutations are an independent risk factor for cognitive impairment in patients with PD. Consistent with these observations, several pathological studies reported that *GBA* mutations are significantly associated with the presence of cortical Lewy bodies. Furthermore, *GBA* mutations were also proven to be a significant risk factor for dementia with Lewy bodies. Based on these lines of evidence, we hypothesize that *GBA* mutations may accelerate the propagation of α -synuclein pathology through neural circuits and try to demonstrate this hypothesis experimentally. **[Methods]** We inoculated α -Syn fibrils into the striatum of mice with or without *GBA* mutations and analyzed their pathology 1 and 3 months after inoculation. **[Results]** We confirmed that inoculated α -Syn fibrils can initiate α -Syn propagation in the mouse brains as reported previously. **[Conclusion]** Further experiments are required to confirm whether or not glucocerebrosidase deficiency really accelerate the propagation of α -syn pathology.

Pe-058-3

Parkinson's disease-associated mutations of PLA2G6 alters the phospholipid dynamics

¹Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine, ²Department of Research for Parkinson's Disease, Juntendo University Graduate School of Medicine
○Akio Mori¹, Takahiro Koinuma¹, Taku Hatano¹, Tuyoshi Inoshita², Chikara Yamashita¹, Shin-ichiro Kubo¹, Yuzuru Imai², Nobutaka Hattori¹

Purpose: It is known that mutations of *PLA2G6* gene, which is linked to PARK14, are known to cause an autosomal recessive form of Parkinson's disease. Although PLA2G6 has been shown to play important roles in membrane homeostasis and remodeling, the pathogenesis caused by its mutations remains unknown. The aim of this research is to reveal the pathogenesis of PARK14. **Methods:** To reveal the physiological and pathological roles of PLA2G6, we manipulated the expression of PLA2G6 in cells and used *Drosophila* models. **Results:** Pathogenic mutations of PLA2G6 led to altered subcellular localization and pathogenic *Drosophila* displayed locomotor abnormality, and reduction of life span. Lipid analysis of pathogenic *Drosophila* brains *PLA2G6* flies brains showed that phospholipids were altered. **Conclusion:** These results suggest that membrane lipid imbalance might associate with the pathogenesis of PARK14. Focus on the correlation lipid metabolism and neurodegeneration, it should be applicable to disease prevention or disease modifying therapy with modulating lipid metabolism by chemical compound or even dietary.

Pe-058-4

HDAC1/2 isoform specific inhibitor for suppression of Parkinson's disease progression

¹Department of Neurology, Osaka University, ²Department of Life Science and Biotechnology, Kansai University, ³Department of Human Genetics, National Center for Child Health and Development
○Chi-jing Choong¹, Tsutomu Sasaki¹, Hideki Hayakawa¹, Toru Yasuda³, Kousuke Baba¹, Yoshiyuki Hirata², Shinichi Uesato², Hideki Mochizuki¹

Objective: We previously identified a novel HDAC1/2 isoform-specific inhibitor, K560, with protective effects against neuronal death in Parkinson's disease (PD) model. We aimed to further elucidate the mechanisms underlying the neuroprotective effects of K560. **Methods:** We checked the changes of HDAC1 and 2 expression and activity upon K560 and MPP⁺ treatment. Gene chip array was performed to analyze the differential gene expression patterns in whole mouse brain. **Results:** HDAC1 protein expression showed a tendency of being upregulated upon MPP⁺ treatment but was significantly suppressed by K560 addition. Interestingly, HDAC2 expression remained unchanged upon K560 addition but was significantly increased by MPP⁺. This was further confirmed by HDAC2 promoter assay in which HDAC2 promoter activation was observed, implying enhanced transcriptional activity of HDAC2. K560 exhibited potent inhibitory activity against HDAC2 enzyme while MPP⁺ treatment led to increased HDAC2 enzyme activity. Gene chip array in whole brain of saline-treated and K560-treated C57/BL6 mice revealed multiple upregulation of genes including baculoviral IAP repeat-containing 3, PARP1 binding protein, glutathione S-transferase alpha 2, neuregulin 4, neural regeneration protein, uncoupler protein 1 by K560 administration. **Conclusions:** These data indicate K560 with potent HDAC2 inhibitory property may reverse the imbalance caused by MPP⁺ treatment and the K560-mediated upregulation of neurotrophic factors and oxidative stress regulators may attribute to its neuroprotective effect.

Pe-058-5

Activation of caspase-9 in the neuronal and glial elements in dementia with Lewy bodies

¹Department of Neurology, Rakusaishimizu Hospital, ²Department of Neurology, Kyoto University, ³Wakayama Medical University
○Yasuhiro Kawamoto¹, Takashi Ayaki², Makoto Urushitani², Hidefumi Ito³, Ryosuke Takahashi²

[Background] Apoptotic stimuli induce the release of cytochrome c from the mitochondria to the cytosol, and this released cytochrome c promotes the formation of the apoptosome, which contains cytochrome c, Apaf-1 and caspase-9, resulting in the activation of caspase-9. We already demonstrated that brainstem-type Lewy bodies were immunoreactive for apoptosome-related proteins in brains with Parkinson's disease. **[Methods]** To investigate the role of the apoptosome in patients with dementia with Lewy bodies (DLB), we performed immunohistochemical studies on apoptosome-related proteins in formalin-fixed, paraffin-embedded sections from 8 normal subjects and 5 patients with DLB using the avidin-biotin-peroxidase complex method. We then performed double-labeling immunofluorescence analyses for cleaved caspase-9 and glial markers in sections from 5 patients with DLB. **[Results]** Strongly cleaved caspase-9-immunopositive neurons and glial cells were distributed in the cerebral cortices from the patients with DLB. Cortical Lewy bodies and Lewy neurites in the same areas were intensely immunoreactive for cytochrome c, Apaf-1, caspase-9 and cleaved caspase-9. Cleaved caspase-9 immunoreactivities were also detected in GFAP-positive astrocytes and CD68-positive microglia in the cerebral cortices from the DLB cases. **[Discussion]** Our results suggest that the activation of caspase-9 may occur in the neuronal and glial elements in brains affected by DLB, and that a mitochondria-dependent apoptotic pathway may be partially associated with the pathogenesis of DLB.

Pe-058-6

Evaluation of pathological alpha-synuclein deposits in multiple system atrophy

Department of Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine
○Seiji Kaji, Masashi Ikuno, Norihito Uemura, Takakuni Maki, Ryosuke Takahashi

[Background] While α -synuclein (α -SYN) inclusions in the neurons are pathological key features in Parkinson disease (PD) and dementia with Lewy bodies (DLB), α -SYN deposits in the oligodendrocytes (glial cytoplasmic inclusions, GCLs) are pivotal histological hallmarks of multiple system atrophy (MSA). Although accumulating evidence shows the interplay between the neuronal α -SYN inclusions and neurodegeneration in PD and DLB, the pathomechanisms of α -SYN aggregations in oligodendrocyte lineage cells are largely unknown. Given that widespread GCLs were shown to precede neuronal loss and gliosis in MSA patients, MSA might be regarded as primary oligodendrocytopathy. **[Method]** Primary rat culture of mixed glial cells and neurons were prepared followed by isolation and incubation of each cell type; oligodendrocyte lineage cells, astrocytes, microglia and neurons. In order to evaluate the endogenous expression of α -SYN, immunoblotting as well as quantitative reverse transcription polymerase chain reaction (qPCR) were performed. **[Results]** Immunoblotting and qPCR validated the substantial purity of each cell culture and suggested the existence of α -SYN in oligodendrocyte lineage cells. **[Conclusion]** Our study implied the possible contribution of endogenous α -SYN in the formation of α -SYN inclusions. We should elucidate the conditions which induce the formation of α -SYN inclusions inside oligodendrocyte lineage cells and evaluate how endogenous α -SYN affects the formation of GCL, which may provide a crucial insight into development of new therapeutic approach against MSA.

Pe-059-1

The epidemiology of multiple sclerosis in a Mongolian cohort: a descriptive study

¹SHURMED neurology clinic, ²Mongolian National University of Medical Science, ³Mongolian Neurological Society, ⁴Faculty of Medicine (Neurology) UBC Hospital, University of British Columbia Vancouver, BC, Canada
○Shuren S. Dashzeveg^{1,2,3,4}, Tsagaan Khuu², Gunteev², Helen², Tremlett⁴, Soyolmaa², Puntsag³

Objective: We set out to update previous work and describe the epidemiology of MS. **Methods:** Patients were initially identified based on a manual search of medical records from neurology departments of 6 district hospitals, 3 State hospitals. Of the 27567 records examined (2000-2009), 115 were resident of UB with possibly having MS and 98/115 were successfully contacted and examined between 2008-2009. In total 67/98 were definite MS, 13/67 patients were NMO. This cohort was updated in 2010/12. Screened the medical records of 3560 UB residents newly admitted to the 3 State hospitals. From this 15 were definite MS. This brought our total cohort to 82 (67+15), of which 16 were NMO. Descriptive analyses were performed using SPSS20 with summary characteristics including: sex, age, disease course at onset, disease duration and EDSS score at the last examination. **Results:** Overall, 16/82 were male and 66/82 were female. The age at onset varied between 18-54 years (mean 33 \pm 8.7). At last examination: The disease duration varied between 1-23 years (mean 9.05 \pm 5.7); the mean number of relapses was 4.57 \pm 2.7 (range 1-12, median 4); the mean relapse rate was 1.1 \pm 0.3 attacks per annum; disease course was RR-MS in 49; SP in 13; PR in 17, PP in 3. The EDSS median score was 5, ranging from 7. **Conclusion:** Total cohort were 82, which 20% of were NMO. Female to male sex ratio of 4:1. At the last examination the mean number of relapses was high. Predominated RR and PR-MS. Disease duration was not long. Disability level has direct correlation with number of relapses but not much depended on duration of illness.

Pe-059-2

Differences in brain MRI features between Japanese and Caucasian patients with multiple sclerosis

¹Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, ²Medical Image Analysis Center AG (MIAC), Basel, Switzerland, ³Department of Neurology, DKD Helios Klinik Wiesbaden, Wiesbaden, Germany, ⁴Institute of Multiple Sclerosis therapeutics, Kyoto, ⁵Department of Neurology, Kyoto Min-Iren-Central Hospital, Kyoto, ⁶Neurology, Departments of Medicine, Clinical Research, Biomedicine and Biomedical Engineering, University Hospital Basel, Basel, Switzerland
○Yuri Nakamura¹, Laura Gaetano², Matsushita Takuya¹, Anna Altermatt², Till Sprenger³, Ernst-wilhelm Radue⁴, Lorena Bauer⁵, Michael Amann⁶, Jens Wuerfel², Takahiko Saido^{4,5}, Ludwig Kappos⁶, Jun-ichi Kira¹

Objective: The features of multiple sclerosis (MS) in Asians have been reported to be different from those in Caucasians. To identify differences in brain MRI features between Japanese and Caucasian MS patients by analysing and comparing baseline data from phase II fingolimod (FTY) trials in both populations. **Methods:** Ninety-five Japanese and 84 Caucasian patients with MS with Expanded Disability Status Scale (EDSS) score of 0 to 6 were enrolled. T2-weighted (T2w) cerebral MRI acquired at study baseline were used to evaluate the number, volume, and distribution of MS lesions. We also assessed normalized total brain volume with SIENAX. **Results:** Japanese patients had lower EDSS scores (mean 2.0 vs. 2.6, $p = 0.009$) and lower MS Severity Scores (mean 3.26 vs. 4.09, $p = 0.008$) compared to Caucasian patients. After adjusting for sex, age, disease duration, and previous MS treatment exposure, Japanese patients had significantly fewer T2w lesions (mean 62 vs. 79, $p = 0.02$) and lower normalized brain volume (mean 942,018 mm³ vs. 958,021 mm³, $p = 0.02$) compared to Caucasian patients. Furthermore, Japanese patients had significantly lower cerebellar T2w lesion volumes than Caucasian patients (mean 116 mm³ vs. 181 mm³, $p = 0.02$). **Conclusions:** Japanese patients had fewer T2w lesions and less cerebellar involvement compared to matched Caucasian patients, which may be related to milder disease severity and progression.

Pe-059-3

Humoral response against host-mimetic epitopes of Mycobacterium paratuberculosis in MS patients

Juntendo University

○Davide Cossu, Kazumasa Yokoyama, Yasunobu Hoshino, Yuji Tomizawa, Nobutaka Hattori

Objective: *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* (MAP) is an obligate intracellular pathogen which can infect both animals and humans. MAP has recently been associated with multiple sclerosis (MS) in patients from Italy. We aimed to study the serology of MAP in a population characterized by a different ethnic and genetic background such as Japan, looking at several markers of MAP presence. **Methods:** A total of 51 patients compared to 41 sex- and age-matched healthy controls, all from Japan, were tested by indirect ELISA for the presence of antibodies (Abs) toward the immunodominant epitope of MAP_0106c₁₂₁₋₁₃₂ and the human homologues MBP₈₅₋₉₈, the newly identified MAP_4027₁₈₋₃₂ and homologues IRFF5₄₂₄₋₄₃₂, and MAP_2694₂₉₅₋₃₀₃ sharing sequence homology to the T-cell receptor gamma chain. **Results:** Amongst all the peptides, only Abs against MAP_2694₂₉₅₋₃₀₃ were more prevalent in patients (15.7%) compared to controls (2.4%) ($p = 0.04$). To note, 5 out of 8 Ab-positive sera were MS patients, while 3 were diagnosed with clinical isolate syndrome. **Conclusions:** These findings support the view that MAP could act as risk factor or a triggering agent of MS also in some Japanese patients with a genetic susceptibility to the mycobacterium. On the other side, the lack of humoral response against several epitopes suggested that the association of a specific environmental pathogen with causation/progression of a disease such as MS can be population dependent, and the immune response directed against multiple epitopes depends on different genetic and non-genetic factors.

Pe-059-4

Remyelination activity visualized with Myelin Map in Fingolimod-treated multiple sclerosis patients

¹Department of Neurology, Keio University School of Medicine, ²Department of Orthopedic Surgery, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan., ³Department of Physiology, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan., ⁴Department of Radiology, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan.

○Mariko Tanikawa¹, Jin Nakahara¹, Kenji Kufukihara¹, Shigeaki Suzuki¹, Shinichi Takahashi¹, Kanehiro Fujiyoshi², Keigo Hikishima⁴, Junichi Hata³, Hirokazu Fujiwara⁴, Suketama Momoshima⁴, Masahiro Jinzaki¹, Masaya Nakamura², Hideyuki Okano³, Norihiro Suzuki¹

[Objective]Fingolimod (FTY) is an oral sphingosine-1-receptor modulator approved for multiple sclerosis (MS) treatment. Recently, FTY has been shown to promote remyelination in an animal model of demyelination. The current study was carried out to evaluate the remyelination activity in FTY-treated MS patients.[Methods]For the visualization of myelin-specific signals, a novel magnetic resonance (MR) imaging modality based on q -space imaging (ie. Myelin Map) was performed with an MR scanner equipped with 3 tesla magnet, in 8 MS patients treated with FTY for at least 6 months. Myelin Map was performed at least twice with an interval of 3-10 months.[Results]Six patients showed evidence of remyelination by Myelin Map with FTY treatment and their ages (mean \pm SD) tended to be younger than those who showed no remyelination (25.4 \pm 9.5 versus 42.5 \pm 4.9 years old; $p = 0.051$). Newly evolving demyelinated lesion was observed in 3 patients. The disability scale (expanded disability status scale: EDSS) was improved or maintained zero in 4 patients ("good responders"), whereas 2 patients showed progression in their EDSS despite the treatment ("poor responders"). Newly evolving demyelinated lesions were detected only in poor responders but not in good responders.[Conclusions]Younger MS patients tended to show signs of remyelination with FTY treatment. The remyelination activity might be associated with improvement of EDSS but only when demyelination activity was absent. Further studies are required to elucidate a possible direct role of FTY in inducing remyelination in MS patients.

Pe-059-5

Clinical and genetic factors associated with disability in Japanese patients with multiple sclerosis

¹Department of Neurology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, ²Department of Medical Chemistry, School of Medicine, Kurume University, ³Department of Medicine, Kyushu University School of Medicine, ⁴Department of Clinical Radiology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

○Takuya Matsushita¹, Shinya Sato¹, Ken Yamamoto², Jingcong Zhuang¹, Zhiwen Liu³, Yuri Nakamura¹, Koji Shinoda¹, Akio Hiwatashi⁴, Jun-ichi Kira⁴, Japan MS Genetics Consortium¹, Japan MS Consortium¹

Objective: To clarify clinical and genetic factors associated with disability in Japanese patients with multiple sclerosis (MS). **Methods:** Clinical information and DNA samples of MS patients were collected from seven institutes in Japan. Clinical factors associated with MS severity score (MSSS) were examined. Genome-wide SNPs and four-digit HLA-DRB1 alleles were genotyped for the collected samples and allelic effects for MSSS were estimated. Upper cervical spinal cord areas in MRI were measured among patients and genetic factors associated with spinal cord atrophy were examined. **Results:** 528 Japanese cases were available and spinal cord areas were measured in 203 cases. Age at onset positively correlated with MSSS ($\rho = 0.21$, $p = 6.2 \times 10^{-7}$) and male tended to have a higher MSSS than female. HLA-DRB1*04:05 was negatively associated with MSSS ($p^{\text{MFT}} = 0.048$). rs13202636 (lipoprotein (a): LPA) and rs4731427 (leptin) were associated with MSSS ($p = 3.04 \times 10^{-7}$ and 2.074×10^{-6} respectively). Concentrations of LPA and leptin were measured in 182 sera from case subjects that had been genotyped in this study. Individuals homozygous of rs13202636 risk allele had a lower concentration of LPA than individuals without the risk allele ($p = 0.011$). Cervical spinal cord areas were not associated with any HLA-DRB1 alleles while four SNPs were suggestively associated with spinal cord atrophy ($p < 1.0 \times 10^{-5}$). **Conclusion:** HLA-DRB1*04:05 and Leptin and LPA are significantly associated with MS severity. Suggestive loci associated with spinal cord atrophy were also found.

Pe-059-6

Cost and treatment patterns for multiple sclerosis based on a health insurance claims database

¹Kitasato University School of Medicine, Research and Development Center for New Medical Frontiers, Department of Comprehensive Medicine, Division of Integrated Care and Whole Person Care, ²Niigata University, University Medical and Dental Hospital, Neurology, ³Takeda Pharmaceutical Company Limited, Medical Affairs, ⁴Milliman, Inc.

○Mieko Ogino¹, Izumi Kawachi², Kazuyoshi Otake³, Hiroyuki Ohta³, Tomomi Takeshima⁴, Kosuke Iwasaki⁴, Shinzo Hiroi³

Objective: To understand medical costs and treatments for multiple sclerosis (MS) by analysis of health insurance claims data. **Methods:** Our data source was a Japanese employee health insurance claims database containing data on approximately 2 million insureds from January 2005 to November 2014. Demographics, prevalence, care setting, use of drugs, and total medical costs were analyzed. **Results:** There were 494 MS patients in the database. The prevalence of MS increased from 2009 to 2014, as did the ratio of females to males. Medical cost per patient per month (PPPM) for MS was 109,816 yen. We categorized hospitals as clinics, other hospitals, national or public hospitals, and university hospitals, and found that the number of MS patients in each category did not differ significantly. MS patients treated in clinics were 3- to 4-fold less likely to receive disease-modifying therapy (DMT) drugs than patients treated in other settings, and the use of fingolimod was higher than other kinds of DMT drugs only in clinics. In this insured population, the medical cost PPPM for MS was 1.8 times higher than for rheumatoid arthritis; the overall medical cost of MS was about one tenth that for rheumatoid arthritis. **Conclusion:** From analysis of a health insurance claims database, we found that the prevalence of MS increased in Japan from 2009 to 2014, and that DMT treatment patterns differed by hospital category. The medical cost for MS patients was around 100,000 yen PPPM; however, the impact on total medical costs in Japan was low due to the relative rarity of MS.

Pe-060-1

withdrawn

Pe-060-2

An Uncommon Presentation of Anti-LGI1 Limbic Encephalitis

Siriraj hospital, Mahidol university

○Tayanan Srisupaolan, Jiraporn Jitrapaikulsan

Background: Anti leucine-rich glioma inactivated protein 1 limbic encephalitis is a rare neurological disorder presented with subacute progressive encephalopathy with faciobrachial dystonia seizure. We report a patient with anti-LGI1 encephalitis presented with atypical manifestation. **Object:** To describe an uncommon presentation of anti-LGI1 limbic encephalitis patient. **Method:** A 55-year-old woman who had no known underlying disease presented with frequent seizure. Five months before admission she developed hyperhidrosis with orthostatic hypotension. Three months later she developed intermittent transient loss of consciousness and impaired recent memory without interfering daily activity. Six weeks ago refractory complex partial seizure developed frequently 4-5 times/day without faciobrachial dystonic pattern. Physical examination showed psychomotor retardation, TMSE 18/30, otherwise was unremarkable. **Result:** MRI and EEG were unremarkable. Serum sodium was 138 mg/dl. CSF analysis was normal except positive of Anti-LGI1 in CSF. CT chest showed no lung nodule or thymoma. After IVIG had been applied TMSE increased 25/30 and seizure was controlled. Anti-LGI1 encephalitis typically presents with faciobrachial dystonic seizure more than half of patients, hyponatremia about two third and abnormal MRI brain in most cases. **Conclusion:** Despite a rare uncommon manifestation of autoimmune encephalitis, limbic encephalopathy with frequent seizure and autonomic dysfunction can be the sign of anti-LGI1 encephalitis without faciobrachial dystonic seizure and hyponatremia.

Pe-060-3
Withdrawn

Pe-061-1
Withdrawn

Pe-060-4

Significance of cell-based assay in possible autoimmune encephalitis or related disorders: Part I

¹Department of Neurology, Kitasato University School of Medicine, ²Institut d'Investigació Biomèdica August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, ○Naomi Tominaga¹, Takahiro Iizuka¹, Juntaro Kaneko¹, Hidehiro Someko¹, Daisuke Ishima¹, Eiji Kitamura¹, Ray Masuda¹, Makiko Nagai¹, Ritsuko Hanajima¹, Yoko Takiyama¹, Tsugio Akutsu¹, Naomi Kanazawa¹, Makoto Hara², Josep Dalmau², Ryuichi Hirose¹, Kazutoshi Nishiyama¹

[Objective] The concept of autoimmune encephalitis (AE) has changed after discovery of a series of novel antibodies against neuronal cell-surface or synaptic proteins (NCS-abs), and a practical syndrome-based diagnostic approach to AE has recently been proposed. However, it is not straightforward to make the diagnosis of AE, and the etiology largely remains unknown. In Part I, we aimed to characterize the clinical features of antibody-positive patients.[Methods] Retrospective reviews of the clinical information of 139 patients (median age 34 years, 5-91 years; female 64.7%) with possible AE or related disorders, whose sera/CSF were examined for NCS-abs at Dalmau Lab between January 2007 and November 2015. Antibody assay were performed using immunohistochemistry with frozen sections of rat brain, cell-based assay, and culture of live hippocampal neurons. Twenty-three patients referred from other hospitals were included. [Results] The NCS-abs were detected in 36 patients (25.9%), including NMDAR-abs (25/36 69.4%; median age 21 years, female 80.0%; typical anti-NMDAR encephalitis [22] isolated seizure [2], multiple sclerosis-like phenotype [1]), GlyR-abs (3), AMPAR-abs (1), LGI1-abs (1), and abs not characterized yet (6) [Conclusions] The NCS-abs were detected in approximately one-fourth of the patients with possible AE or related disorders. Among these abs, NMDAR-abs were most common but novel abs not characterized yet were detected with immunohistochemistry or live hippocampal neurons. These assays may increase the detection rate of the NCS-abs.

Pe-060-5

Significance of cell-based assay in possible autoimmune encephalitis or related disorders: Part II

¹Department of Neurology, Kitasato University School of Medicine, ²Institut d'Investigació Biomèdica August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, ○Juntaro Kaneko¹, Takahiro Iizuka¹, Naomi Tominaga¹, Daisuke Ishima¹, Takahiro Shimizu¹, Kazutaka Shimizu¹, Eiji Kitamura¹, Ray Masuda¹, Makiko Nagai¹, Ritsuko Hanajima¹, Yoko Takiyama¹, Tsugio Akutsu¹, Ryuichi Hirose¹, Naomi Kanazawa¹, Makoto Hara², Josep Dalmau², Kazutoshi Nishiyama¹

[Objective] The concept of autoimmune encephalitis (AE) has changed after discovery of a series of novel antibodies against neuronal cell-surface or synaptic proteins (NCS-abs), and a practical syndrome-based diagnostic approach to AE has been proposed. In Part II, we aimed to characterize the clinical features of antibody-negative patients.[Methods] Retrospective reviews of 139 patients (median age 34 years, 5-91 years; female 64.7%) with possible AE or related disorders, whose sera/CSF were examined for NCS-abs between January 2007 and November 2015 using immunohistochemistry with frozen sections of rat brain, cell-based assay, and culture of live hippocampal neurons. Twenty-three patients referred from other hospitals were included.[Results] The NCS-abs were not detected in 103 patients (74.1%). In 67 of 103 patients (65.0%) the cause was not identified through extensive evaluation, but in the remaining 36 patients (35.0%) the diagnosis was made, including psychiatric disorder (6), MS/NMOSD (5), CNS lupus (5), ocular flutter/opsoclonus myoclonus syndrome (4), classical paraneoplastic syndrome (4), AE with ovarian teratoma (2), neuroBehçet disease (1), ADEM (1), intravascular lymphoma (1), CJD (1), Hashimoto encephalopathy (1), tetanus (1), and others (4). Subgroup of the patients responded to immunotherapy.[Conclusions] The NCS-abs were not detected in 74.1% of patients with possible AE or related disorders, and the causes were not identified in 65.0% of those without NCS-abs. However, the response to immunotherapy in a subgroup may deserve further investigations.

Pe-061-2

Withdrawn

Pe-061-3

Withdrawn

Pe-061-4

Variants of IL-7/IL-7 RA are Associated with Both NMO and MS in Southeastern Han Chinese

¹Department of Neurology, Institute of Neurology, First Affiliated Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou, China, ²Department of Neurology, Research Center of Neurology, Second Affiliated Hospital, The Collaborative Innovation Center for Brain Science, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou, China, ³Department of Neurology, Institute of Neurology, Huashan Hospital, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai, China
 ○Jing-cong Zhuang¹, Mei-zhen Qian¹, Ping-ping Cai¹, Qi-bing Liu¹, Gui-xian Zhao³, Zhen-xin Li³, Zhi-ying Wu^{1,2}

Purpose: Neuromyelitis optica (NMO) and multiple sclerosis (MS) are autoimmune demyelinating diseases of the central nerve system. Interleukin-7 (IL-7) and interleukin-7 receptor alpha (IL-7RA) were proved to be important in the pathogenesis of both diseases. The variants of both genes had been identified to be associated with MS susceptibility in Caucasian, Japanese and Korean populations. Here, we aimed to evaluate the association of IL-7 variants (rs1520333, rs1545298, rs4739140, rs6993386, rs7816065, and rs2887502) and IL-7RA variant (rs6897932) with NMO and MS in Southeastern Han Chinese. **Method:** MassARRAY system and Sanger sequencing were used to determine the variants of IL-7 and IL-7RA in 167 NMO patients, 159 MS patients and 479 healthy controls among Chinese Han population in southeastern China. **Results:** Statistical differences were observed in the genotypes of IL-7 rs1520333 in MS patients and IL-7RA rs6897932 in NMO patients compared with healthy controls ($P = 0.035$ and 0.034 respectively). Significant difference existed in the genotypes of IL-7 rs2887502 between MS and NMO patients ($P = 0.014$). And there were statistically significant differences in the rs6897932 genotypes ($P = 0.004$) and alleles ($P = 0.042$) between NMO-IgG positive patients and healthy controls. **Conclusion:** The variant of IL-7RA (rs6897932) was associated with NMO especially NMO-IgG positive patients while the variant of IL-7 (rs1520333) with MS patients. And the genotypic differences of IL-7 rs2887502 between MS and NMO indicated the different genetic backgrounds of these two diseases.

Pe-061-5

withdrawn

Pe-061-7

Withdrawn

Pe-062-1

Dorsal sural nerve conduction study with disposable strip electrodes

Kawasaki Medical School, Department of Neurology
 ○Shoji Hemmi, Katsumi Kurokawa, Taiji Nagai, Tatsufumi Murakami, Yoshihide Sunada

Objective: Since the feet are most commonly affected in length-dependent neuropathy, a reliable nerve conduction study (NCS) of a distal location is needed for early detection. However, the small amplitude evoked response and difficult NCS procedure have limited the routine use of dorsal sural NCS. Herein we devised and evaluated a new method to examine dorsal sural nerve conduction with disposable strip electrodes (DSEs), which are usually used as disposable digital ring electrodes. **Methods:** Dorsal sural sensory nerve action potentials (SNAPs) were recorded orthodromically. The active recording electrode was placed at the ankle just behind the lateral malleolus, and the reference recording electrode was placed 3 cm proximal to it. We attached the DSE as the stimulating cathode on the lateral dorsal aspect of the foot 10 cm distal to the active recording electrode. The stimulating anode was placed parallel to the stimulating cathode. We also conducted conventional dorsal sural NCS established by Oh and compared the findings. **Results:** Dorsal sural SNAPs could be recorded bilaterally from 30 healthy volunteers ranging in age from 23 to 67 years. Mean peak to peak amplitude for SNAPs was $11.7 \pm 4.8 \mu V$, and mean maximum conduction velocity was 43.1 ± 4.5 m/s. The mean amplitude of SNAPs obtained by our method was 116.7% higher than that of SNAPs obtained by the conventional method ($11.7 \mu V$ vs. $5.4 \mu V$; $P < 0.0001$). **Conclusions:** The higher mean amplitude of dorsal sural SNAPs obtained by our method suggests that our method enables SNAPs to be obtained easily, even in elderly people.

Pe-062-2

Impaired axonal Na⁺ current by hindlimb unloading: implication for disuse neuromuscular atrophy

Department of Neurology, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University
 ○Chimegkhamb Banzrai, Hiroyuki Nodera, Ryuji Kaji

Objective: The study aimed to characterize the excitability changes in peripheral motor axons caused by hindlimb unloading (HLU), which is a model of disuse neuromuscular atrophy. **Methods:** Hindlimb unloading was performed in normal 6 week-old male mice by fixing the proximal tail by a clip connected to the top of the animal's cage for 3 weeks. Axonal excitability studies were performed by stimulating the sciatic nerve at the ankle and recording the compound muscle action potential from the foot. **Results:** The amplitudes of the motor responses of the HLU group were 51% of the control amplitudes (2.2 ± 1.3 mV [HLU] vs. 4.3 ± 1.3 mV [control], $P = 0.03$). Multiple axonal excitability analysis showed that the HLU group had a smaller strength-duration time constant (SDTC) and late subexcitability (recovery cycle) than the control (0.075 ± 0.01 [HLU] vs. 0.12 ± 0.01 [control], $P < 0.01$; 5.4 ± 1.0 [HLU] vs. 10.0 ± 1.3 [control], $P = 0.01$, respectively). Three weeks after releasing from HLU, the SDTC became comparable to the control range. Using a modeling study, the observed differences in the waveforms could be explained by reduced persistent Na⁺ currents along with parameters related to current leakage. Quantification of RNA of a SCA1A gene coding a voltage-gated Na⁺ channel tended to be decreased in the sciatic nerve in HLU. **Conclusions:** The present study suggested that axonal ion currents are altered in-vivo by hindlimb unloading. Axonal Na⁺ current might be a novel therapeutic target for disuse neuromuscular atrophy.

Pe-061-6

Neurosarcoidosis presenting as fluctuating course of amyotrophic lateral sclerosis

Department of Neurology, National Taiwan University Hospital, College of Medicine, National Taiwan University
 ○Cheng-hsuan Li, Jen-Jen Su, Horng-Huei Liou

Purpose: Neurological manifestations of sarcoidosis are uncommon. There have been rare case reports of combined clinical amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and sarcoidosis. Here, we report a rare case of neurosarcoidosis presented as fluctuating course of ALS. **Method:** Case report **Results:** A 35-year-old female was incidentally found asymptomatic pulmonary sarcoidosis. Six years later, she began to have progressive dysarthria. Transient loss of gustatory sensation was found for 1 week, then improved spontaneously. She had difficulty in swallowing with easily choking, but totally recovered in the following months. However, 3 months later, she had left hand weakness with muscle twitching over left hand and face, followed by right hand weakness. Neurological examination also showed atrophy over bilateral intrinsic muscles of hand. Neuroimaging in brain and cervical MRI showed no organic lesion. The EMG study revealed active denervation and neurogenic polyphasic waves in faical area, left upper and lower limbs. Interestingly, no giant wave was found. Serology and CSF study revealed negative findings. Considering the fluctuated course of cranial palsy, the involvement of transient loss of taste, and the atypical presentation of EMG for ALS, neurosarcoidosis presenting as ALS was diagnosed. Steroid pulse therapy, oral prednisolone and immunosuppressants were used. Because of limited response, she is scheduled for plasma exchange. **Conclusion:** Careful history taking, detailed EMG examination and extensive treatment of neurosarcoidosis presenting as ALS is strongly recommended.

Pe-062-3

Two-point discrimination threshold of inhabitants in the methylmercury-polluted area

¹Kyoritsu Neurology and Rehabilitation Clinic, ²Minamata Kyoritsu Hospital
 ○Shigeru Takaoka¹, Yoshinobu Kawakami², Shin-ichi Shigeoka²,
 Tadashi Fujino²

[Objective] In chronic methylmercury poisoning, two-point discrimination sense is impaired as well as superficial and deep sensations. We measured two-point discrimination threshold of in the polluted area.[Methods] Subjects were 569 residents who lived or had lived in the methylmercury-polluted area and were hospitalized, had four limb sensory disturbance, and were tested for two-point discrimination of tongue or index fingers from May, 2006 to spring of 2007 (Group E, Age=62.0±10.5, M/F=269/300). As controls, we measured two-point discrimination threshold of 154 inhabitants (Group C, Age=60.9±10.5, M/F=64/90) who were older than 44 and lived around Kagoshima City, Kumamoto City, and Fukuoka City from October, 2007 to March, 2008. Threshold was decided as the smallest distance between 1-15mm in tongue and 1-36mm in fingers. Threshold was measured by Yes-No method (N=117) or two-alternative forced choice (TAFC) method (N=452) in tongue, and TAFC method in fingers (N=472). Because we used narrower range (1-15mm) when we measured in fingers by Yes-No method, we did not calculate them.[Results] Threshold of tongue were 6.7±5.0mm (Yes-No) in Group E and 1.6±0.6mm (Yes-No) in Group C. Threshold of right finger (TAFC) were 14.7±13.5mm in Group E and 2.7±1.2mm in Group C. But about 30% the subjects had normal two-point discrimination threshold. [Conclusions] Abnormalities of two-point discrimination threshold in subjects in the methylmercury-polluted areas are dramatic and are useful, but are not comprehensive indicators of health hazards of methylmercury.

Pe-062-4

Paired pulse facilitation (PPF) in skeletal muscle neuromuscular junctions

¹Division of Neurology, Department of Internal Medicine, Sakura Medical Center, Toho University, ²Research Team for Geriatric Medicine, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology, ³Clinical Physiology Unit, Sakura Medical Center, Toho University
 ○Masahiko Kishi¹, Shuuchi Mori², Kazuhiro Shigemoto²,
 Ryuji Sakakibara¹, Yohei Tuyusaki¹, Fuyuki Tateno¹, Yosuke Aiba¹,
 Hiromi Tateno¹, Osamu Takahashi³

[Objective] We have only slight techniques for evaluate presynaptic function of neuromuscular junction (NMJ). Clinically, the waxing phenomenon in repetitive nerve stimulation test is only evidence for presynaptic dysfunction. Experimentally, we can calculate quantal content by the miniature endplate potential (mepp) and the endplate potential (epp) using intracellular recording. New approach to presynaptic evaluation is required for discover the pathogenesis of NMJ disorders. One of the short-term synaptic plasticity, 'facilitation' was first discovered in frog NMJ (del Castillo & Katz 1954). Several msec interval paired stimulation make increase next presynaptic quantal release. Although the mechanism of this phenomenon is still under debate, it was sometimes used as one of presynaptic functional parameters. We measured the paired pulse facilitation (PPF) in mouse skeletal muscle, and tried to clinical usage.[Methods] Epps were measured in diaphragm muscles of four A/J mice using conventional glass-microelectrode method. Paired pulse interval was 10, 20, 50 and 100msec. PPF ratio was calculated from paired epps amplitude. In clinically, we measured compound muscle action potentials (CMAPs) of the abductor digiti quinti by ulnar nerve paired pulse stimulations. [Results and Conclusions] In experimental mouse model, 5-15% facilitation (10ms interval) was seen and it was reduced according to increase in the stimulation interval. In clinically, 10ms interval paired pulse made CMAP amplitude facilitate 2-8%. The PPF may be useful as one evaluate method of NMJ function.

Pe-062-5

Disinhibited blink reflex recovery in Parkinson disease with abnormal posture

Division of Neurology, Respirology, Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, University of Miyazaki
 ○Takashi Sugiyama, Hitoshi Mochizuki, Yoshine Hara,
 Miyuki Kouzuma, Yuki Nakazato, Akitoshi Taniguchi,
 Kazutaka Shiomi, Masamitsu Nakazato

[Objective] An abnormal posture is disabling complication of Parkinson disease (PD). Dystonia is supposed to contribute an abnormal posture with PD patients. The blink reflex recovery cycle (BRrc) measures the excitability of human brainstem interneurons, and an increased R2 blink reflex recovery cycle (R2-BRrc) has been commonly observed in dystonia and some of PD. We studied BRrc in PD patients with and without abnormal posture. [Methods] We enrolled 13 PD patients; five with abnormal posture (age, 74 ± 11 years; disease duration, 4.9 ± 4 years; Hoehn and Yahr scale, 3.4 ± 0.6), and eight without abnormal posture (age, 69 ± 6 years; disease duration, 2.9 ± 3 years; Hoehn and Yahr scale, 2.6 ± 0.8). An abnormal posture included anterocollis, camptocormia and scoliosis. We investigated the R2-BRrc at interstimulus intervals (ISI) of 200, 300, 500, 1000 msec. To compare individual patients, an R2 recovery index was calculated as average of the recovery values at ISIs of 200, 300, and 500 msec. [Results] The R2-BRrc in patients with abnormal posture was significantly less inhibited than those without abnormal posture (P = 0.001). The R2 recovery index was higher in all patients with abnormal posture than all patients without abnormal posture (mean ± standard deviation, 0.66 ± 0.2 versus 0.27 ± 0.1). [Conclusion] The excitability of human brainstem interneurons of PD patients with abnormal posture was indicated to be more active than without abnormal posture. This hyperactivity of brainstem may explain a part of pathophysiological mechanism of abnormal posture in PD.

Pe-062-6

Which areas inhibit motor response? Direct evidence from subdural recordings

¹Dept. Neurology; Kyoto University, ²Dept. Epilepsy, Movement Disorders and Physiology; Kyoto University, ³Dept. Neurosurgery; Kyoto University
 ○Hirofumi Takeyama¹, Riki Matsumoto², Kiyohide Usami¹,
 Akihiro Shimotake¹, Takeharu Kunieda³, Susumu Miyamoto³,
 Ryosuke Takahashi¹, Akio Ikeda²

[Objective] Motor inhibition is the important higher brain function in the frontal lobe and impaired in neurological diseases such as Parkinson's disease. To clarify and clinically map the key area for motor inhibition, we directly recorded neural activities related with motor inhibition from electrocorticogram (ECoG) and assessed their causality by applying direct electrical stimulation and measuring the behavioral data in epilepsy patients with chronic subdural electrode implantation for presurgical evaluation. [Methods] Subjects were 4 epilepsy patients with subdural electrodes over frontal lobe (IRB C533). Event-related potential (ERP) was recorded during a Go/No-Go paradigm. 50 Hz electrical stimulation (4-8 mA, 500 ms) was applied time-locked to the tasks in the cortical areas with ERPs specific to No-Go trials. Reaction time and error rate were analyzed. [Results] ERPs specific to No-Go trials were recorded in pre-supplementary motor area (pre-SMA) (3/3 patients), dorsal premotor area (PMd) (3/3), ventral premotor area (PMv) (2/2), and superior parietal lobule (SPL) (2/2). Electrical stimulation was applied to PMd (3), pre-SMA (3), PMv (1), and SPL (1) time-locked to the Go or No-Go trials. Reaction time of Go trials was significantly prolonged by PMd (3/3) and pre-SMA stimulation (2/3). The error rate of No-Go trials significantly increased by PMd stimulation (1/3), and decreased by pre-SMA stimulation (1/3). [Conclusion] ERP and cortical stimulation commonly suggests the active role of pre-SMA and PMd in motor inhibition.

Pe-062-7

The effects of voluntary control of respiration on the excitability of the primary motor hand area

¹Department of Physical Therapy, Faculty of Health Sciences, Aomori University of Health and Sciences, ²Department of Physiology, Hirosaki University Graduate School of Medicine
 ○Isamu Ozaki¹, Kiyoshi Kurata²

[Objective] To investigate the effects of voluntary deep breathing on the excitability of the hand area in the primary motor cortex (M1). [Methods] We applied near-threshold transcranial magnetic stimulation (TMS) over M1 during the early phase of inspiration or expiration in both normal automatic and voluntary deep, but not "forced," breathing in eight healthy participants at rest. We monitored exhaled CO₂ levels continuously, and recorded motor-evoked potentials (MEPs) simultaneously from the abductor pollicis brevis, first dorsal interosseous, abductor digiti minimi, flexor digitorum superficialis, and extensor indicis muscles. [Results] We observed that, during voluntary deep breathing, MEP amplitude increased by up to 50% for all recorded muscles and the latency of MEPs decreased by approximately 1 ms, compared with normal automatic breathing. We found no difference in the amplitude or latency of MEPs between inspiratory and expiratory phases in either normal automatic or voluntary deep breathing. [Conclusions] Voluntary deep breathing at rest facilitates MEPs following TMS over the hand area of M1, and MEP enhancement occurs throughout the full respiratory cycle. The M1 hand region is continuously driven by top-down neural signals over the entire respiratory cycle of voluntary deep breathing.

Pe-063-1

Immunohistochemical features in tauopathies demonstrated by using a tau oligomer-specific antibody

¹Departments of Pathology, Brain Research Institute, Niigata University., ²Departments of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University., ³Departments of Molecular Neuroscience, Brain Research Institute, Niigata University., ⁴Departments of Molecular Genetics, Brain Research Institute, Niigata University.
 ○Hidetomo Tanaka¹, Yasuko Toyoshima¹, Mari Tada¹,
 Hiroshi Shimizu¹, Atsushi Shiga³, Takeshi Ikeuchi⁴,
 Masatoyo Nishizawa², Hitoshi Takahashi¹, Kakita Akiyoshi¹

Objective: Recent biological studies have indicated that tau oligomer may play a pivotal role in the development of tauopathies. A monoclonal antibody: AT8 is specific for phosphorylated tau, but it cannot discriminate monomer, oligomer, or fibril forms of tau, whereas an engineered tau antibody: T22 recognizable the oligomer specifically is recently available. Here, we examined T22-immunoreactive features in brains affected by various tauopathies. *Methods:* We used histology sections of pathologically proven tauopathies, including Ammon's horn of Alzheimer's disease (n = 5, AD) and Pick's disease (5 PD), and motor cortex of progressive supranuclear palsy (5 PSP), corticobasal degeneration (5 CBD), and globular glial tauopathy (3 GGT). The sections were stained with Gallyas method. Immunohistochemistry using the T22 and AT8 was performed on serial sections, and the ratio of each labeled area (T22/AT8) was calculated with the aid of an image analyzer. *Results:* In AD, PSP, and CBD, tau-associated Gallyas-positive structures, including threads, tufted astrocytes, astrocytic plaques, and coiled bodies were labeled with both antibodies in similar morphology, but the T22/AT8 ratio was much small. Interestingly, the ratio was apparently high in PD and GGT, where the characteristic tau-associated structures: Pick bodies and globular astrocytic inclusions were commonly Gallyas negative or weak. *Conclusion:* Involvement of tau oligomer differs in the formation of the disease-specific cellular structures in various tauopathies.

Pe-063-2

Neuron-derived aggregates in tauopathies were immunostained with anti-ErbB4 antibody

¹Department of Neurology, National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry, ²Department of Laboratory Medicine, National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry, ³Department of Neurology and Neuropathology and Brain Bank for Aging Research, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital and Institute of Gerontology
 ○Chihito Matsumoto^{1,2}, Yuji Takahashi¹, Terunori Sano², Miho Murata¹, Junko Fujigasaki³, Shigeo Murayama³, Yuko Saito²

[Objective]ErbB4 is a receptor tyrosine-protein kinase which is selectively expressed in interneurons in normal human brains. Aberrant immunoreactivity of ErbB4 was previously recognized in the spinal cords of sporadic amyotrophic lateral sclerosis patients. This study aimed to investigate the relevance of ErbB4 to tauopathies [Methods] Formalin-embedded sections of the brains obtained from autopsy specimen of tauopathy patients (3 Alzheimer's disease (AD), 2 Pick's disease (PiD), 3 corticobasal degeneration (CBD), 3 progressive supranuclear palsy (PSP), 2 argyrophilic grain disease (AGD)), 2 normal and 4 disease controls (2 Parkinson's disease (PD), 2 multiple system atrophy (MSA)) were used for this study. Routine hematoxylin-eosin, Klüver-Barrera, Gallyas-Braak were performed following standard procedures. Immunohistochemical analysis was performed using an anti-ErbB4 antibody, in addition to anti-phosphorylated-tau, 3- and 4-repeat tau specific antibodies.[Results]We found that the pathological hallmarks were consistently stained with anti-ErbB4 antibody, including neurofibrillary tangles (NFT), neuritic plaques and threads in AD, Pick bodies in PiD, ballooned neurons in CBD, globose NFT in PSP, and grains in AGD. In contrast, glial cell-derived astrocytic plaques and tufted astrocytes were not stained with ErbB4 antibody. Aberrant immunoreactivity of ErbB4 was not observed in control subjects. [Conclusion]We demonstrated that ErbB4 localizes in neuron-derived pathological hallmarks in tauopathies. This study suggests that ErbB4 is involved in the pathogenesis of tauopathies.

Pe-063-3

Immunohistochemical analysis of ErbB proteins in progressive supranuclear palsy

Kansai Medical University, Department of Neurology
 ○Aya Murakami, Masataka Nakamura, Yuko Iwasaki, Shin Iida, Kumi Itani, Satoshi Morise, Mituaki Oki, Ayako Tsuge, Kosuke Miyake, Takenobu Kunieda, Reika Wate, Satoshi Kaneko, Hirohumi Kusaka

Background: The human epidermal growth factor receptor (EGFR) family consists of four members that belong to the ErbB lineage of proteins (ErbB1-4). The ErbB family regulates brain development and function. It has been reported that ErbB signaling insufficiency in humans is associated with the development of neurodegenerative diseases, such as Amyotrophic lateral sclerosis, Alzheimer's disease and Parkinson's disease. **Aims:** To investigate whether the expression of ErbB proteins is altered in progressive supranuclear palsy (PSP). **Methods:** We examined paraffin-embedded sections of midbrain from 8 PSP and 5 control patients by immunohistochemical analysis. **Results:** There was no difference in the subcellular localization of both ErbB1 and ErbB2 between control and PSP patients. Both proteins were localized in the cytoplasm of dopaminergic and non-dopaminergic neurons. In control patients, ErbB4 immunoreactivity was faintly present in the cytoplasm and/or the nucleus of dopaminergic and non-dopaminergic neurons. In PSP patients, ErbB4 immunoreactive deposition was rarely observed in the nucleus and cytoplasm of dopaminergic neurons. ErbB4 immunoreactivity was significantly increased in the nucleus of some non-dopaminergic neurons. Neurofibrillary tangles, coiled bodies and threads were immunopositive for ErbB4. Double immunofluorescence for ErbB4 and AT8 revealed co-localization of these proteins within neuronal and glial phospho-tau inclusions. **Conclusions:** Our present results suggest that the dysfunction of ErbB4 signaling could be an important event in the pathogenesis of PSP.

Pe-063-4

Clinicopathological features of early clinical stage of progressive supranuclear palsy

¹Department of Neurology, Toyama University Hospital, Toyama, ²Department of Legal Medicine, Graduate School of Medicine and Pharmaceutical Sciences, University of Toyama, Toyama
 ○Koji Yoshida¹, Yukiko Hata², Syutaro Takashima¹, Kortaro Tanaka¹, Naoki Nishida²

[Objective] Present study aims to reveal a certain reliable incidence and pathological feature of early stage of progressive supranuclear palsy (PSP). [Methods] A series of 977 forensic autopsy cases (0-101 years old, mean age: 62.0 ± 21.6) were examined pathologically. We extracted the cases fulfilled the known criteria of PSP, and then we applied cluster analysis to attempt clinicopathological subclassification of PSP cases. [Results] We can find 29 PSP cases (3.0%, mean age 82.3 ± 7.1), and only five of the 29 cases were diagnosed as neurodegenerative disease. We can divide these cases into three types: Type A (14 cases, mean age: 82.9 ± 6.2) that have tau pathology in almost all frequent sites with common severity, Type B (8 cases, mean age: 85.1 ± 7.2) that have relative strong tau pathology in neocortex and subthalamic nucleus, and Type C (7 cases, mean age: 77.9 ± 8.1) that have mild pathology of neocortical and olivopontocerebellar system. Type A tended to overlap with Lewy and TDP-43 pathology. In Type B, overlapping cases with argyrophilic grain disease were high. Compared to Type A, Type B tended to have granule shaped astrocyte which lacked stainability with Gallyas-Braak silver staining. In all cases of Type C, we dominantly found thorn shaped astrocyte. [Conclusions] PSP was observed in much more cases than we expected. Present study showed anatomical variation of tau pathology may already start during subclinical or early clinical phase. Beside the distribution of tau pathology, pathology of astrocyte might also be useful for clinicopathological subclassification of PSP.

Pe-063-5

How to distinguish cytopathological origin of Alzheimer disease from progressive supranuclear palsy

¹Laboratory of Structural Neuropathology, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science, ²Department of Neurology, Yokufukai Hospital, ³Division of Neurology, Department of Medicine, Nihon University School of Medicine, ⁴Department of Pathology, Nitobe Memorial Nakano General Hospital
 ○Momoko Ebashi^{1,3}, Yoshinori Ito², Ayako Nakamura¹, Satoshi Kamei³, Katsuiku Hirokawa⁴, Toshiki Uchihara¹

[BACKGROUND] Distribution of tau lesions in Alzheimer disease (AD) involving transentorhinal cortex (TC) and hippocampus (HC) is different from that of progressive supranuclear palsy (PSP) involving subthalamic (SuN), pontine (PN) and dentate (DN) nuclei. When AD and PSP pathologies are coexistent in a single case, it is quite a challenge how to distinguish their cytopathological origin as in the substantia nigra (SN) and locus ceruleus (LC), involved in both AD and PSP. [METHODS] Formalin-fixed, paraffin-embedded sections from five patients (average age 85.2 years-old) harboring AD and PSP cytopathologies were stained for 3-repeat (3R) and 4R tau. [RESULTS] Typical AD lesions, spreading progressively from TC, HC to neocortex as well as SN and LC, exhibit a mixture of 3R and 4R immunoreactivity (IR) mainly in neurons. In contrast, typical PSP lesions in SuN, PN, DN, basal nuclei (BN) and prefrontal cortex (PC) exhibited 4R selective IR also involving glial pathology. When 4R and 3R IRs are coexistent such as in SN, LC and HC, it remains to be clarified whether this involvement of 3R IR is a possible extension of PSP or concomitant AD. [CONCLUSIONS] Even if AD and PSP are coexistent, most of the tau lesions were reliably sorted either to AD or PSP based on the lesion site, tau isoform (3R or 4R) and cell type (neuron or glia), except those found in SN, LC and HC. Although 3R IR favors AD cytopathology, it remains to be determined whether 4R IR is related to AD or PSP, which needs a novel 4R probe to distinguish AD and PSP.

Pe-063-6

The best area to distinguish between progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration

¹Department of Laboratory Medicine, National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry, ²Department of Neurology, Mito Kyodo General Hospital, Tsukuba University Hospital Mito Area Medical Education Center, ³Department of Dementia and Higher Brain Function, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science, ⁴Department of Neurology and Neuropathology and Brain Bank for Aging Research, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital and Institute of Gerontology, ⁵Department of Neurology, National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry
 ○Yuko Saito¹, Terunori Sano¹, Ayako Shioya^{1,2}, Masato Hasegawa³, Shigeo Murayama⁴, Miho Murata⁵

Introduction: Clinical differential diagnosis between progressive supranuclear palsy (PSP) and corticobasal degeneration (CBD) is very difficult, in sharp contrast with relatively easy pathological diagnosis based on anatomic and molecular pathology. To determine the best site which shows definite difference in tau burden is important to set ROI for PET tau imaging for the clinical differential diagnosis. Materials and Method: Archival cases with pathological diagnosis of CBD and PSP were employed for the study. Histological sections of these two disorders recommended by CERAD were immunohistochemically compared with anti-phosphorylated tau antibody (AT8) and tried to find most discrete anatomic site for the difference in tau burden. Results: 39 and 11 cases each of PSP and CBD were selected. All presented 4 repeat tauopathy with tufted astrocytes and neurofibrillary tangles or astrocytic plaques, pretangles and threads. The most pronounced area of difference in tau burden consisted of basal ganglia and centrum semiovale, visually detectable with semi-macroscopic observations of stained sections. It was very difficult to obtain constant difference in either in neocortex, limbic area, thalamus, cerebellum and brain stem. Discussion and Conclusion: Our study indicated that ROI of tau imaging for differential diagnosis of CBD and PSP should be set for basal ganglia and centrum semiovale. Preliminary study of tau imaging recruiting brain donors of our brain banks are on going.

Pe-063-7

Appearance of unique tau-positive astrocytes in the motor cortex in amyotrophic lateral sclerosis

¹Department of Pathology, Brain Research Institute, University of Niigata, ²Department of Neurology, Brain Research Institute, University of Niigata, ³Department of Molecular Neuroscience, Brain Research Institute, University of Niigata
 ○Ryoko Takeuchi^{1,2}, Hiroshi Shimizu¹, Mari Tada¹, Yasuko Toyoshima¹, Osamu Onodera³, Masatoyo Nishizawa², Hitoshi Takahashi¹, Akiyoshi Kakita¹

Objective: To clarify the frequency of tau-positive structures in the motor cortex in amyotrophic lateral sclerosis (ALS), and the correlation between their appearance and clinicopathologic features. **Background:** ALS is a representative disorder of TDP-43 proteinopathy. Recently, neuronal and glial tau deposits in some areas have been described in ALS, but the appearance of tau-positive structures in the motor cortex of ALS patients remains unknown. **Methods:** We examined the motor cortex of ALS-TDP patients (n = 52) and age-matched controls (n = 12) using Gallyas staining and immunohistochemistry for several epitopes of tau. Patients diagnosed pathologically as having Alzheimer's disease or other tauopathies were excluded. **Results:** Immunohistochemistry using an anti-PHF-tau antibody (AT8) revealed astrocytic tau lesions of varying severity in the affected motor cortex in 13 ALS cases (25%), but not in controls. Neuronal and oligodendrocytic tau deposits were rarely seen. These AT8-positive astrocytes showed unique morphology characterized by granular aggregates mainly in the perikaryon, being distinct from tufted astrocytes or astrocytic plaques observed in other tauopathies. Most of these AT8-positive astrocytes were also detectable by a 4-repeat tau antibody, but not by Gallyas staining. There was no difference in the age at death, disease duration, occurrence of cognitive impairment, or the severity of neuronal loss in the motor cortex between ALS cases with and without these astrocytic tau lesions. **Conclusion:** Astrocytic tau lesions may be involved in ALS pathogenesis.

Pe-064-1

Cervical motor neuron loss in patients with multiple system atrophy characterized by dropped head

¹Department of Pathology, Brain Research Institute, University of Niigata, ²Department of Neurology, Brain Research Institute, University of Niigata
 ○Rie Saito^{1,2}, Yasuko Toyoshima¹, Mari Tada¹, Masatoyo Nishizawa², Hitoshi Takahashi¹, Akiyoshi Kakita¹

Objective: Patients with multiple system atrophy (MSA) often suffer dropped head syndrome (DHS). Although several pathomechanisms underlying DHS have been speculated, including dystonia, neck extensor myopathy, and myotonic imbalance between neck flexors and extensors, the precise mechanism has been unclear. In the present study, we examined degeneration of cervical motor neurons innervating the neck muscles in autopsied MSA patients with DHS. **Methods:** We reviewed the medical records of 63 consecutive patients with pathologically confirmed MSA, and retrieved two with DHS (a 62-year-old man and a 68-year-old woman) for whom histological data for the cervical cord were available. One control, a 73-year-old man, was also included. For quantitative analysis, formalin-fixed, paraffin-embedded tissue blocks of the 4th segment of the cervical cord were prepared. Serial 10-mm-thick sections were cut, and 10 sections, each separated by 100 μ m, were subjected to Klüver-Barrera staining. Neurons in the anterior horn corresponding to Rexed's lamina IX were divided to medial and lateral nuclear groups (MNG and LNG). Neurons of the MNG and LNG innervate neck/trunk and extremity muscles, respectively. The total numbers of bilateral MNG and LNG neurons in the 10 sections were counted. **Results:** There were fewer neurons in the MNG (6.9 and 7.1 vs. 17.1) and LNG (79.0 and 79.5 vs. 110.6) in the MSA patients than in the control. **Conclusion:** Loss of motor neurons that innervate the neck muscles may be associated with development of DHS in patients with MSA.

Pe-064-2

Immunohistochemical analysis of astrocyte pathology in multiple system atrophy

¹Department of Neurology, Fukushima Medical University, ²Department of Neurology, Brain Research Institute, University of Niigata, ³Department of Pathology, Brain Research Institute, University of Niigata
 ○Akihiko Hoshi¹, Ayako Tsunoda¹, Mari Tada³, Yoshikazu Ugawa¹, Masatoyo Nishizawa², Akiyoshi Kakita³

Objectives: The main neuropathological feature of multiple system atrophy (MSA) is the presence of alpha-synuclein (α -syn)-positive glial cytoplasmic inclusions (GCIs) in oligodendrocytes. On the other hand, there are still insufficient data on the astrocyte responses to the neurodegenerative processes of MSA. We, therefore, investigated the expression of several astrocytic functional proteins in autopsied brains affected by MSA. **Methods:** We studied immunohistochemical expression of aquaporin 4 (AQP4), AQP1, glutamate transporter GLT-1, glutamine synthetase (GS), and inwardly rectifying potassium channel Kir4.1 in the caudate nucleus and putamen of 8 patients with MSA and 4 age-matched controls. **Results:** In MSA group, AQP4, AQP1, and Kir4.1 immunoreactivities appeared much greater than those in control group, whereas GS and GLT-1 immunoreactivities in the MSA group were weaker than those in the control group. These features in the putamen were more prominent than those in the caudate nucleus. The density of α -syn-positive GCIs in the putamen was also apparently higher than that in the caudate nucleus. **Conclusions:** There are no reports investigating the expression of AQP4, Kir4.1, or GLT-1 in MSA. Neurodegenerative processes in MSA might involve alteration of astrocytic functional proteins, including those for water, potassium, and glutamate homeostasis.

Pe-064-3

Alpha-synuclein in periphery decreases in Lewy body disease complicated by Alzheimer's disease

¹Neuropathology (the Brain Bank for Aging Research), Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital & Institute of Gerontology, ²Neurology, Osaka University Graduate School of Medicine, ³Department of Laboratory Medicine, National Center of Neurology and Psychiatry
 ○Hiroyuki Sumikura^{1,2}, Fujigasaki Junko¹, Yuta Nakano¹, Akiko Uchino¹, Yuko Saito³, Hideki Mochizuki², Shigeo Murayama¹

Objective: To examine whether the degree of α -synuclein (α -Syn) in the peripheral organs of patients with Lewy body disease (LBD: Parkinson's disease, dementia with Lewy bodies [DLB]) is influenced by concomitant Alzheimer's disease (AD) pathology. **Methods:** Of 363 consecutive full autopsies of subjects in our Brain Bank performed between Oct 2008 and Jun 2015, the organs of 33 subjects with autopsy-confirmed LBD were immunohistochemically analyzed with a monoclonal antibody against phosphorylated α -Syn (pSyn#64). Neuropathological diagnosis was based on the third report of the DLB Consortium for LBD and the National Institute on Aging-Alzheimer's Association (NIA-AA) criteria for AD. The degree of α -Syn in the esophagus and adrenal gland was semi-quantitatively classified into 5 grades. The presence of constipation was determined from medical records. **Results:** The LBD subjects with "high" likelihood of AD pathology showed less α -Syn in the esophagus and adrenal gland than LBD subjects with "not+low" likelihood of AD ($P = 0.023$ and 0.0037 , respectively). Constipation was significantly less prevalent in LBD subjects with "intermediate+high" likelihood of AD than those with "not+low" likelihood of AD ($P < 0.001$). **Conclusions:** The degree of α -Syn in the peripheral organs declines as the severity of AD pathology increases in the subjects with LBD. Constipation is less prevalent in the LBD with severe AD-pathology.

Pe-064-4

Characteristic Lewy body-related alpha-synucleinopathy in myotonic dystrophy

¹Department of Laboratory Medicine, National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry, ²Department of Neurology, National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry, ³Department of Neurology and Neuropathology and Brain Bank for Aging Research, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital and Institute of Gerontology
 ○Terunori Sano¹, Tomoya Kawazoe², Ayako Shioya¹, Madoka Mori-Yoshimura², Yasushi Oya², Shigeo Murayama³, Miho Murata², Yuko Saito¹

[Objective] We had previously reported in autopsies of myotonic dystrophy (DM1) that the distribution of Lewy body related α -synucleinopathy (LBAS) was incongruent with Braak's ascending hypothesis of Parkinson disease (PD)/Dementia with Lewy bodies (DLB). We re-analyzed the incidence and extent of LBAS in autopsies with DM1, by increasing the searching sites and revising the evaluation method. [Methods] Controls were 1804 autopsies from the Brain Bank for Aging Research. Clinical information was retrospectively obtained from medical charts. We examined the olfactory bulb, spinal cord, and basal ganglia, as well as the evaluation sites of the 3rd report of the DLB consortium. We also analyzed peripheral tissues, and the sections were immunohistochemically stained using antibodies against phosphorylated α -synuclein. [Results] LBAS was observed in 28% (9/32) of the patient group. None had parkinsonism. No depigmentation and neuronal loss was observed in the substantia nigra. In 81% of the control group, findings were consistent with Braak's ascending hypothesis. However, in the patient group, 8 of 9 cases showed scattered lesions across multiple sites. In addition to the previous report, we found that the amygdala, which is severely affected in PD/DLB, was mildly affected in DM1. However, the transentorhinal area was severely affected in the patient group. In 6 of 9 patients, LBAS was observed in the occipital lobe and the parietal lobe, which is rarely affected in PD/DLB. [Conclusions] The distribution of α -synuclein lesions in DM1 was incongruent with Braak's ascending hypothesis.

Pe-065-1

Round-the-Clock Pattern of Motor Weakness in a Filipino Patient: A Case Report

¹Saint Paul University Iloilo, ²Saint Paul's Hospital Iloilo, ³Saint Luke's Medical Center
 ○Ty Alekzander F. Talamera^{1,3}, Delma Franco²

Introduction: The rare presentation of clockwise or counter-clockwise pattern of motor weakness has intrigued neurologists for centuries. Only a number of cases were reported in literature. Localization creates confusion when attempting to attribute motor, somatic and autonomic signs and symptoms to a single lesion. **Case:** An adult male patient presented with vague, tolerable left shoulder pain, followed by urinary incontinence and severe constipation. Urologic work-ups and colonoscopy were unremarkable. He then noted weakness of left upper extremity progressing to involve the left lower extremity, right lower extremity and right upper extremity in a counterclockwise round-the-clock pattern. Gadolinium-enhanced MRI of cervicomedullary junction revealed an intradural extramedullary mass at the foramen magnum extending to the superior level of C1 on the left. Patient underwent laminectomy, suboccipital craniectomy and excision of tumor. Histopathology revealed microscopic patterns of Antoni A and Antoni B consistent with schwannoma. Patient's shoulder pain, urinary and bowel symptoms as well as motor weakness resolved. **Discussion:** Foramen magnum tumors are rare, slow-growing, histologically benign mass arising in an unusual location representing 0.3 to 1.8% of all spinal tumors. Schwannoma is the rarest histologic subtype. The unusual location, rarity of histologic subtype and paucity of literature makes this case unique. Prompt recognition of this rare tumor is vital as there is a small window between timely intervention and irreversible neurologic complications.

Pe-065-2

The evaluation of nuclear structures in intranuclear hyaline inclusion body disease

¹Department of Neuropathology, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital and Institution of Gerontology, ²Department of Neurology, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital and Institution of Gerontology
 ○Yuta Nakano¹, Junko Takahashi-fujigasaki¹, Akiko Uchino¹, Kazutomi Kanemaru², Shigeo Murayama^{1,2}

Purpose: Intranuclear hyaline inclusion body disease (IHID) is a rare neurodegenerative disorder characterized by the presence of eosinophilic intranuclear inclusions (INIs) in diverse cell-lines of systemic organs. For the clinical diagnosis of IHID, skin biopsy is useful. To detect INIs, anti-p62 and ubiquitin antibodies are generally used. However, immunoreactivity of INIs for these antibodies is variable. To examine the immunoreactive structures, we analyzed the skin samples of IHID and disease control cases. **Materials and methods:** Abdominal skin samples were obtained from 3 IHID cases by biopsy, and from 4 disease control cases by autopsy. The samples were studied by immunohistochemical and electron microscopic (EM) examinations. **Results:** Ultrastructurally, INIs consisting of filamentous material were only observed in the IHID cases. INIs were stained by both antibodies, and the p62 positive INIs were more frequent than the ubiquitin positive ones. In control cases, a few, but certain amounts of intranuclear structures positive for anti-p62 or ubiquitin antibodies were found. Compared to the EM findings, these structures were supposed to be nuclear bodies (NBs), nuclear domains for protein degradation. **Conclusions:** Our findings have shown that the filamentous INIs in EM examination are most reliable for the diagnosis of IHID. The p62 positive structures in IHID cases corresponded to not only INIs but also NBs activated by nuclear stresses. These structures are not necessarily specific for IHID, however, important for pathogenesis and disease progression of IHID.

Pe-065-3

Microglial appearance in the white matter in hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids

¹Department of Pathology, Brain Research Institute, Niigata University, ²Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University, ³Department of Pathology and Applied Neurobiology, Kyoto Prefectural University of Medicine, ⁴Department of Neurology, Saiseikai Nakatsu Hospital and Medical Center, ⁵Department of Human Pathology, Gunma University, ⁶Department of Neurology, Gifu University, ⁷Department of Neurology, Showa University, ⁸Department of Molecular Neuroscience, Resource Branch for Brain Disease Research, Brain Research Institute, Niigata University, ⁹Department of Molecular Genetics, Brain Research Institute, Niigata University
 ○Mari Tada¹, Takuya Konno², Masayoshi Tada², Ken-ichi Okazaki¹, Masashi Arakawa², Kyoko Itoh³, Toru Yamamoto⁴, Hideaki Yokoo⁵, Nobuaki Yoshikura⁶, Kenji Ishihara⁷, Yasuko Toyoshima¹, Osamu Onodera⁸, Masatoyo Nishizawa², Hitoshi Takahashi¹, Takeshi Ikeuchi⁹, Akiyoshi Kakita¹

Objective: To clarify the distribution patterns of microglia/macrophages in white matter lesions at different pathologic stages in hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids (HDLS). **Background:** HDLS is an adult-onset leukoencephalopathy, characterized pathologically by widespread loss of myelin and axons with axonal spheroids and macrophage infiltration. The causative gene product, colony stimulating factor 1 receptor (CSF1R), is expressed predominantly in microglia in CNS, but their role in HDLS pathogenesis remains unknown. **Methods:** We examined brains of 6 patients with CSF1R mutations, and performed double-labeling immunofluorescence using some microglia/macrophage markers and an anti-neurofilament antibody. According to the severity of axon and myelin loss, white matter lesions were classified into 3 stages: stage 1 (mild), stage 2 (moderate), and stage 3 (severe). We evaluated the appearance of microglia/macrophage at each stage. **Results:** At stage 1, microglia were diffusely present and small in number, although their density varied markedly among the patients. Only a few macrophages were seen. At stage 2, many macrophages were scattered diffusely, whereas activated microglia were accumulated in patchy areas within the lesions. At stage 3, few macrophages persisted, and only sparse microglia were evident. **Conclusion:** A microglial reaction in white matter lesions is characteristic to HDLS, while the presence of macrophages seems common to other disorders. Thus, microglia may have a specific role in HDLS pathogenesis.

Pe-065-4

SGTA is associated with intranuclear inclusions of polyglutamine diseases

Department of Neurology and Stroke Medicine, Yokohama City University Graduate School of Medicine
 ○Shun Kubota, Hiroshi Doi, Noriko Hiramata, Misako Kunii, Kenichi Tanaka, Mikiko Tada, Shigeru Koyano, Fumiaki Tanaka

[Objective] Formation of intracellular aggregates, which are microscopically visible as neuronal intranuclear inclusions (NIIs) is the hallmark of polyglutamine (polyQ) diseases, such as Huntington disease (HD) and several spinocerebellar ataxias (SCAs). It is suggested that the components of polyQ aggregates reflect the mechanism of cellular dysfunction during disease progression. Previously, we found the small glutamine-rich tetratricopeptide repeat containing protein α (SGTA) as one of components of polyQ aggregates in HD cell model. In this study, we investigated localization of SGTA in the brain with neurodegenerative diseases and effects of SGTA on polyQ aggregate formation. [Methods] Human brain specimens were obtained from patients with polyQ diseases including SCA1, 2, 3, dentatorubral-pallidoluysian atrophy (DRPLA), and ALS. We analyzed whether SGTA were co-localized with polyQ aggregates of the HD cell model, NIIs of polyQ diseases or cytoplasmic inclusions (CIs) of ALS by immunohistochemistry. The effect of SGTA on aggregates formation in the HD cell model was assessed by filter trap assay. [Results] We found that SGTA was co-localized with aggregates of HD cell model and associated with NIIs of SCA1, SCA2, SCA3 and DRPLA, but not associated with CIs of ALS. In HD cell model, SGTA shifted to the insoluble fraction upon formation of polyQ aggregates, and SGTA overexpression reduced intracellular aggregation. [Conclusions] We confirmed that SGTA was associated with NIIs of various polyQ disease brains. SGTA may play a substantial role in polyQ disease pathophysiology.

Pe-065-5

Immunohistochemical study of astrocytic markers in parkin mutations

Department of Neurology Juntendo University School of Medicine
 ○Masayoshi Kanou, Masashi Takanashi, Nobutaka Hattori

Objectives We had experienced some *parkin* mutations without astrocytic reactions in the degenerated tissues. This result can suggest there are astrocytic dysfunctions in *parkin* mutations. We evaluated astrocytic conditions in the degenerated tissues of *parkin* mutations using astrocytic markers. **Methods** Autopsied patients were two *parkin* mutations, three sporadic Parkinson's disease (PD), and three healthy controls. Brain samples were formalin fixed, paraffin embedded sections of the substantia nigra (SN). We performed immunohistochemical studies using primary antibodies of 6 astrocytic markers. **Results** Both of two *parkin* mutated patients showed no GFAP-positive astrocytes in the SN. Structural markers of astrocytes, nestin, vimentin and S-100 were also negative in the SN. In sporadic PD, the results were various among each case. Functional markers of astrocytes, GLAST and AQP4 were positively detected in the astrocytes of *parkin* mutations and sporadic PD same as normal conditions. **Conclusions** The results astrocyte's functional markers such as GLAST and AQP4 were positive same as normal controls suggested stable astrocyte's functions were preserved in the astrocytes of *parkin* mutations. However, the results GFAP, nestin, vimentin, and S-100 were negative in the degenerated SN suggested there could be structural deficiency in the astrocytes and astrocyte's reactions were disturbed in its neurodegenerated conditions of *parkin* mutations. These dysfunctions of astrocytic reactions can play important cause for progression of neurodegenerative process in *parkin* mutations.

Pe-065-6

Molecular pathology of globular glial tauopathy

¹the Brain Bank for Aging Research, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital and Institute of Gerontology, ²Department of Neurology, Osaka City University, ³Department of Molecular Genetics, Brain Research Institute, Niigata University, ⁴Dementia Research Project, Tokyo Metropolitan Medical Research Institute, ⁵Department of Pathology and Laboratory Medicine, National Center of Neurology and Psychiatry
 ○Shigeo Murayama¹, Yuta Nakano¹, Junko Fujigasaki¹, Itsuki Hasegawa², Hiroyuki Hatsuta², Yoshiaki Ito², Ken Ikeuchi³, Masato Hasegawa⁴, Yuko Saito⁵

[Objective] Global glial tauopathy is newly categorized tauopathy by Professor Kovacs with unique astrocytic 4 repeat (R) tauopathy without mutation in tau gene. Until now, detailed biochemical properties of accumulated 4R tau were not reported. [Methods] We screened cases of global glial tauopathy from archives of our brain bank project. Unstained sections of temporal lobe from a typical case of GGS were kindly provided by Professor Kovacs as positive controls. Gallyas-Braak silver staining and immunohistochemistry with AT8, RD3 and RD4 were employed to screen Gallyas-negative, AT8 and RD4 positive and RD3 negative granular deposition of tau in astrocytes. Frozen specimens of selected areas were immunohistochemically examined with Western blotting. [Results] Three cases were selected as GGS: a 73-year-old woman with clinical diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis with dementia, a 93-year-old man with corticobasal degeneration and an 87-year-old woman with senile dementia. Western blotting of frozen temporal lobe of each case demonstrated with the pattern similar to but distinct from that of progressive supranuclear palsy. [Conclusions] GGS is four repeat tauopathy, presenting with a unique pattern in Western blotting of accumulated insoluble tau. Clinical and pathological variation of GGS requires further accumulation of autopsy-proven cases to clarify the pathophysiology.

ポスター
(日本語)

5月18日(水)

Pj-001-1

主幹動脈病変によりhemichoreaを呈した2症例

¹順天堂大学附属静岡病院 脳神経内科, ²順天堂大学附属静岡病院 脳神経外科,
³順天堂大学 脳神経内科
○野田和幸¹, 石本玲央², 服部信孝³, 山本拓史², 大熊泰之¹

【目的】Hemichoreaの責任病巣は被殻, 淡蒼球, 視床下核, 大脳病変が知られており, 脳血管障害, 非ケトン性の高血糖状態による合併症の頻度が多い。今回我々は, 対側主幹動脈病変によりhemichoreaを呈した2症例を経験したので報告する。【方法】症例1: 70歳の男性。立位で作業中に意識消失を発症。回復後から右上肢のmonochoreaが出現。神経学的検査は右上肢のchorea以外正常で, 2時間後には消失。頭部MRI拡散強調画像にて急性期の梗塞巣なし。頭部MRA, 脳血管造影検査にて, 左中大脳動脈閉塞と診断。脳血流SPECTでは, 左中大脳動脈領域の血流低下を認めたが, アセタゾラミド負荷時脳血流SPECTでは外科的治療の適応はなかった。本態性起立性低血圧の併発が考えられた。クロビトグレル75mgの内服及び起立性低血圧の指導を行った。症例2: 70歳の男性。左上下肢の舞踏運動で発症。神経学的検査は左顔面から頸部を含む上下肢のchorea以外正常。頭部MRA, 頭部3D-CTにて, 右内頸動脈の95%の狭窄を認めた。脳血流SPECTでは, 右大脳の血流低下を認めた。クロビトグレル75mgが開始され, その後右頸動脈血栓内服剥離術(CEA)が施行された。【結果】治療により症状の再発は認めなかった。【結論】不随意運動の機序としてbasal ganglia-thalamocortical circuitsの血行障害が出現し, direct pathwayが優位に働いた可能性を考えた。Hemichoreaの原因として, 内頸動脈や頭蓋内の主幹動脈の高度狭窄, 閉塞を鑑別する必要がある。

Pj-001-2

栃木県民における総頸動脈最大内中膜複合体厚の検討

¹獨協医科大学 神経内科 (脳卒中部門), ²獨協医科大学 超音波センター, ³公立阿伎留医療センター 内科, ⁴獨協医科大学 神経内科
○岩崎晶夫¹, 竹川英宏^{1,2}, 岡部龍太³, 岡村 穂¹, 西平崇人¹, 浅川洋平¹, 大門康寿¹, 鈴木圭輔⁴, 平田幸一⁴

【目的】総頸動脈最大内中膜複合体厚 (IMT-Cmax) の肥厚は心血管障害や脳卒中発症と関連が知られている。栃木県は血管障害年齢調整死亡率が高率であるが, 本県におけるIMT-Cmax調査は, 発症予防対策を考える上で有用である。【方法】2013年度および2014年度に栃木県内の6市町村で開催された「健康まつり」で, 頸動脈エコー検診を受診した862例のうち, 検査前のアンケートで不備を認めた22例を除外した840例 (平均年齢62.6歳, 男性233例, 女性607例) を対象とした。検査前アンケートは自己記入式で, 年齢, 性別, 現在の喫煙, 連日飲酒の有無, 血管障害リスク, 心臓病または不整脈の有無, 脳卒中の既往の回答を得た。IMT-Cmaxはリニア型探触子を用い座位で計測し, IMT-Cmaxが1.0mm以下を正常, 1.1mm以上を肥厚と定義した。統計はMann-Whitney U test, Spearman's rank correlation coefficient, Pearson's Chi-squared test, Logistic regressionを用いて解析した。なお本検討は獨協医科大学倫理委員会の承認を得た。【結果】アンケート上, 血管障害の危険因子が一つもないのは211例であった。そのIMT-Cmaxは0.6mm (中央値) であり, 性別に差はなく, 年齢と有意な正の相関があった ($r=0.634$)。全例における単変量解析では, 年齢, 男性, 現在の喫煙, 高血圧, 糖尿病, 心臓病または不整脈の既往, 脳梗塞の既往がIMT-Cmaxの肥厚に関連していた。一方, 年齢, 性別, 脳卒中の既往で補正を行うと, 現在の喫煙 (オッズ比 3.88) と高血圧 (オッズ比 1.83) のみが関与していた。【結論】栃木県民の IMT-Cmax 肥厚は, 現在の喫煙と高血圧が最も関与している

Pj-001-3

一側内頸動脈閉塞による急性期脳梗塞の検討

京都第二赤十字病院 脳神経内科
○田中瑛次郎, 芦田真士, 小島雄太, 小椋史織, 前園恵子, 永金義成

【目的】一側内頸動脈 (ICA) 閉塞による急性期脳梗塞は, 初診時に頸部, 頭蓋内血管閉塞があるために病態診断が困難であり, 急性期治療の選択に難渋する場合がある。本研究の目的は, 初診時のMRA, 頸動脈エコーの情報から病態および症状悪化が予測可能かを明らかにすることである。【方法】2014年4月~2015年9月までに当院入院した発症7日以内の急性期脳梗塞患者のうち, 対象は症候性一側ICA閉塞例, 頸動脈エコーでICA起始部病変を認めたものをCarotid閉塞群, ICA起始部病変を認めず, MRAでICA topが確認できないものをTop閉塞群, 確認できたものを非C非T閉塞群とし, 各群の虚血機序および症状悪化を検討した。【結果】急性期脳梗塞は525例, うち症候性一側ICA閉塞は34例。平均77±11.1歳, 男性50%, 入院時NHSS中央値12 (IQR8-21), 4例 (12%) にtPA治療, 4例 (12%) に血管内治療を行った。Carotid閉塞群は11例 (32%), Top閉塞群は16例 (47%), 非C非T閉塞群は7例 (21%) であった。Carotid閉塞群は全11例がアテローム血栓性脳梗塞 (ATBI) であった一方, 非C非T閉塞群では7例中5例 (72%), Top閉塞群は16例中2例 (13%) がATBIであった。心原性脳塞栓症は10例に認め, Top閉塞群の最も多い病型であった (9例 (56%))。症状悪化の頻度は, 非C非T閉塞群で最も高く (6例 (86%)), Carotid閉塞群では3例 (27%), Top閉塞群では1例 (6%) であった。症状悪化の余地の少ないDWI-ASPECTS 5点未満および, tPA治療または血管内治療により再開通を得た例を除外すると, 症状悪化はCarotid閉塞群の3例 (27%), 非C非T閉塞群の5例 (100%), Top閉塞群の1例 (50%) と, 非C非T閉塞群で多かった。【結論】急性期一側ICA閉塞例の初期診断において, 頸動脈エコーでICA起始部病変を認めない場合, MRAでのICA topの描出有無が病態診断に有用である。非C非T閉塞群は, 急性期抗血栓治療にも関わらず症状悪化を来す例が多く, インターベンションを含むより積極的な治療を考慮すべきである。

Pj-001-4

症候性内頸動脈狭窄症でのSE法を用いたブラークイメーシング所見と病理学的所見の検討

¹横浜労災病院 神経内科, ²新吉田医院, ³横浜労災病院 脳神経外科
○中村幹昭¹, 松田俊一¹, 東 浩介², 佐藤 充³, 北村美月¹, 中山貴博¹, 周藤 高³, 今福一郎¹

【目的】病理学的に脂質, ブラーク内出血等を有するブラークは, 脳梗塞や一過性脳虚血発作 (TIA) の発症に関与していると考えられている。またブラークの性状評価にMRブラークイメーシングは有用であるとされ, 特にspin echo (SE) 法を用いたMRブラークイメーシングは汎用性が高く, ブラーク性状の識別能が高いとされている。しかし, 同方法を用いたMRブラークイメーシング所見と病理所見とを比較検討した報告は少ない。今回, 症候性内頸動脈狭窄症でのSE法を用いたブラークイメーシング所見と病理学的所見の比較検討を行った。【方法】当院でSE法を用いたMRブラークイメーシング (脂肪抑制SE法T1強調画像: TR600ms, TE13ms, 脂肪抑制T2強調画像: TR4500ms, TE90ms) を施行し, 内頸動脈剥離術 (CEA) を施行した症候性内頸動脈起始部狭窄例の4症例 (年齢7 6.5±4.2歳, 全例男性, 内頸動脈超音波狭窄率 (area法) 85.8±8.9%) のブラークイメーシング所見と病理学的所見を後方視的に比較検討した。4症例の内訳は脳梗塞3例, TIA1例だった。頸動脈ブラーク内部の信号強度を胸鎖乳突筋の信号強度と比較し, T1/T2強調画像での高/等/低信号のいずれかに分類した。【結果】4症例全例で内頸動脈起始部病変は脂肪抑制SE法T1強調画像で高信号を示し, 脂肪抑制SE法T2強調画像では3症例で高信号を示し, 1症例で等信号を示した。また病理学的には, 4症例全例で脂質コアが見られ, その内2症例でブラーク内出血が見られた。【結論】症候性患者全例で内頸動脈起始部病変は脂肪抑制SE法T1強調画像で高信号を示し, これは病理学的に脂質コア, ブラーク内出血を反映し, 血栓性イベントと関連している不安定ブラークであると考えられた。

Pj-001-5

内頸動脈起始部狭窄症例におけるSE法を用いたMRブラークイメーシングの臨床的検討

横浜労災病院 神経内科
○松田俊一, 中村幹昭, 大友 岳, 恩田亜沙子, 古東秀介, 古川裕一, 北村美月, 中山貴博, 今福一郎

【目的】内頸動脈狭窄症例における血栓性イベントの発症リスクには狭窄の程度だけでなく, 狭窄病変の性状も関連していると報告されている。狭窄病変の画像検査としてspin echo (SE) 法を用いたMRブラークイメーシングは汎用性が高く, 不安定ブラークの識別能が高いと考えられており, その画像所見と血栓性イベント発症の関連について検討した。【方法】当院でSE法を用いたMRブラークイメーシング (脂肪抑制SE法T1強調画像: TR 600ms, TE13ms, 脂肪抑制T2強調画像: TR 4500ms, TE 90ms) を施行した内頸動脈起始部狭窄症例45例を検討した。症候性患者25例 (年齢: 73.3±8.3歳) (平均±標準偏差) の内訳は, 脳梗塞16例 (血行力学性と塞栓性11例, 血行力学性2例, 塞栓性3例), 一過性脳虚血発作9例で, 無症候性患者は20例 (年齢: 71.6±5.4歳) だった。頸動脈ブラーク内部の信号強度を胸鎖乳突筋の信号強度と比較し, T1/T2強調画像で高/等/低信号のいずれかに分類した。【結果】両群 (症候性 vs 無症候性) の頸部血管超音波での狭窄率 (area法: %) (平均±標準偏差: 81.6±12.4 vs 79.4±14.7, $p=0.59$) に有意差を認めなかった。症候性患者では, 頸動脈ブラークがT1強調画像で高信号を示す群が有意に高かった ($p<0.001$: カイ2乗独立性の検定)。頸動脈ブラークのT2強調画像での高信号, 頸動脈エコーでの低信号, 高血圧/脂質異常症/糖尿病の有無は, 血栓性イベント発症と有意な関連を認めず, 頸動脈ブラークのT1/T2強調画像での高信号は, 脳梗塞発症機序 (血行力学性/塞栓性) と有意な関連を認めなかった。【結論】脂肪抑制SE法T1強調画像でのブラーク内部高信号所見は出血, 脂質成分を反映した不安定ブラークを示唆すると考えられ, 血栓性イベント発症の危険性予測に役立つ可能性がある。ブラークイメーシング所見と病理所見との対応の検討, 血栓性イベント発症の機序の検討が今後の課題である。

Pj-001-6

頸動脈パルスドプラ波形を用いた内頸動脈狭窄診断における角度補正の影響

¹獨協医科大学神経内科脳卒中部門, ²公立阿伎留医療センター 内科, ³獨協医科大学超音波センター, ⁴獨協医科大学神経内科
○岡村 穂¹, 岡部龍太^{1,2}, 竹川英宏^{1,3}, 鈴木綾乃¹, 西平崇人¹, 岩崎晶夫¹, 鈴木圭輔⁴, 平田幸一⁴

【目的】頸部超音波検査を用いた内頸動脈狭窄症の診断には, 最大血流速度 (peak systolic velocity: PSV) を用いた方法が有用である。しかし, 狭窄病変部位の血流方向が血管そのものと平行である例はその計測は容易であるが, 粥腫病変の形状により狭窄部の血流方向が血管の走行と一致しない症例も存在する。PSVの計測は血流方向と超音波ビーム入射角を60度以下に設定する必要があるが, このような症例においては, 血流方向が血管走行方向のどちらを優先すべきかは明らかになっていない。【方法】内頸動脈分岐部狭窄で頸部超音波検査ならびに脳血管造影を施行された症例のうち, 狭窄部の血流方向が内頸動脈の走行方向と一致しなかった28例 (平均年齢69.9歳, 男性23例) を対象とした。狭窄部のパルスドプラ波形の測定は, リニア型探触子 (中心周波数7.5MHz) を使用し, サンプルボリュームは狭窄部を完全に覆うように設定した。脳血管造影による狭窄評価はNASCET (North American Symptomatic Endarterectomy Trial) 法で行った。PSVとNASCET法の狭窄率について単回帰分析を用い後方視的に解析した。【結果】内頸動脈の走行方向にあわせ角度補正が行われた血管は6本であり, 血流方向に角度補正がなされた血管は25本であった。前者におけるPSVと狭窄率には有意な相関はなかったが ($p=0.30$, $r=0.28$), 血流方向に角度補正をした例では有意な正の相関が得られた ($p=0.0014$, $r=0.58$)。【結論】頸部超音波検査のPSVを用いた内頸動脈狭窄診断を行う場合, 血管走行方向に角度補正を行うのではなく, 粥腫病変に応じ, 血流方向に補正をすべきである。

Pj-001-7

頸部動脈wave intensity (WI) 解析の脳神経超音波学的意義

¹恵心会 京都武田病院 脳神経科学診療科, ²恵心会 京都武田病院 放射線科, ³京都府立医科大学 大学院医学研究科 神経内科学, ⁴京都府立医科大学附属北部医療センター
○塩貝敏之¹, 山本真佑実¹, 有馬友香¹, 小山真理¹, 前島 亨², 笠井高士³, 水野敏樹³, 中川正法⁴

【背景と目的】頸部動脈での超音波Doppler法による血流速波形とエコー-tracking法による血圧波形を加えたwave intensity (WI) 解析は、心臓からの前進波と末梢からの反射波の影響を評価でき、総頸動脈(CCA)の解析が、心疾患などへ応用されている。頭蓋内血流動態解析への応用は、脳vasomotor tone評価の可能性が示唆されるが、詳細は不明である。我々は、CCAに加え椎骨動脈(VA)のWI解析を、正常例と主に脳血管障害例で検討してきた。今回の目的は、頸部動脈WI解析と経頭蓋超音波Doppler(TCD)にて得られる頭蓋内血流動態との関係から、脳神経超音波学的意義を明らかにする。【方法】健康成人10例(平均41歳)と主に脳血管障害10例(平均79歳)を対象とした。WI解析は、日立アロカProsound F75にて両側CCAと頸部VA(V2)で、13回行った。評価は、両動脈でのWI解析パラメータのうち、頭蓋内よりの反射波の成分を表すとするnegative area (NA)と、TCDは、中大脳動脈M1、頭蓋内VA (V4)と脳底動脈(BA)において、time-averaged maximum velocity (Vmax)とPulsatility index (PI)を計測、estimated cerebrovascular resistance (eCVR) = 平均血圧/Vmaxを算出し、夫々の相関を検討した。【結果】a)頸部動脈NA:1) 正常群:血圧波形データがバラツいたが、CCANA 74±90 mmHg/S²、VANA 31±21 mmHg/S²と、CCANAが有意に高値であった。2) 疾患群: CCANA 44±52 mmHg/S²、VANA11±13 mmHg/S²共に疾患群で低い傾向があった。b) TCDパラメータとの相関: 1) 両群共に、CCANAとVANAともに各支配領域の頭蓋内動脈のパラメータとの高い相関が認められた。2) 各パラメータ間における相関の差は明らかでなかった。【結論】1) 頸部動脈WI解析により得られる頭蓋内からの反射波成分は、頭蓋内血流動態と密接に相関する。2) 脳神経超音波学的な病態解析上の意義に関しては、更なる検討が必要である。

Pj-002-1

当院における脳静脈血栓症の臨床的特徴

東京慈恵会医科大学病院 神経内科
○佐藤健朗, 作田健一, 坂井健一郎, 寺澤由佳, 三村秀毅, 大本周作, 平井利明, 豊田千純子, 井口保之

【目的】当院での脳静脈血栓症の臨床的特徴を後方視的に検討する。【方法】脳静脈血栓症とその疑い(静脈性脳梗塞を発生したが塞栓が判明しなかった症例)の患者を対象とした。脳静脈血栓症のリスク因子、初発症状、血栓の存在部位、合併症(脳梗塞、脳出血、くも膜下出血)と側副血行路の形成について解析した。【結果】脳静脈血栓症とその疑いの対象症例は10例(男性7例、平均年齢49歳)であった。脳静脈血栓症のリスク因子としては、鉄欠乏性貧血と黄体卵胞ホルモン混合製剤内服が2例、脳硬膜動静脈瘻が2例、抗アンドロゲン薬内服が1例、ステロイド内服が1例、シェーグレン症候群と甲状腺機能低下症が1例、乳突蜂巣炎が1例、不明が2例であった。初発症状は頭痛が最も多く6例(60%)、意識障害が5例(50%)、痙攣が4例(40%)であった。麻痺や失語などの果症状を呈したのは5例(50%)であり、その全例は脳出血もしくは静脈性脳梗塞を合併していた。脳静脈血栓の存在部位は、片側の内頸静脈から横静脈洞が5例(50%)、片側の内頸静脈から上矢状静脈洞、片側のS状静脈洞から上矢状静脈洞、片側の内頸静脈からS状静脈洞、皮質静脈、不明がそれぞれ1例であった。10例中6例(60%)に静脈性脳梗塞、脳出血、くも膜下出血のいずれかを合併し、その6例中5例で造影MRIもしくは造影CTで広範な脳表静脈拡張など豊富な側副血行路を形成していた(1例は造影検査未施行で評価不能)。一方、静脈性脳梗塞、脳出血、くも膜下出血を呈さなかった4例中2例は、画像上豊富な側副血行路を認めなかった(1例は造影検査未施行で評価不能)。【結論】脳静脈血栓症患者の80%がリスク因子を有し、初発症状は頭痛が最多で、横静脈洞を含む部位の血栓が最も多かった。豊富な側副血行路は、脳血管障害併発の予測因子となりうる可能性が示唆された。

Pj-002-2

脳静脈洞血栓症に関する検討

亀田総合病院 神経内科
○福本竜也, 徳本健太郎, 戸村正樹, 矢野 祖, 田島和江, 三戸部扶美, 片多史明, 佐藤 進, 柴山秀博, 福武敏夫

【目的】脳静脈洞血栓症は脳卒中全体の中では比較稀な疾患である。原因は様々であり、また症状が多形であることや、時に画像診断が難しいことから、診断が遅れることも多い。そこで、当院で経験した脳静脈洞血栓症について、臨床症状やリスク因子、予後について分析し、これまでの報告と比較検討した。【方法】2005年10月1日から2015年9月30日までの10年間で、当院にて脳静脈洞血栓症として診断、治療された症例について後方視的に分析した。【結果】全17症例のうち男性4例、女性13例で、年齢は33歳から92歳(平均57歳)であった。臨床症状は、頭痛(59%)、痙攣(23%)が多く、29%は頭痛のみでその他の神経学的異常はみられなかった。発症から診断までの期間、中央値で4日(1日-120日)であり、多くは急性の経過であった。病変部位では、上矢状静脈洞が47%と最も多かった。出血の合併例は47%でみられ、梗塞の合併は11%であった。D-dimerは全例で上昇していた(平均4.7 μg/ml)。リスク因子としては、貧血(41%)、乳癌(29%)、凝固異常(29%)が多かった。経口避妊薬の内服例は1例のみであった。24%では明らかなリスク因子はなく、特に男性例では1例を除き明らかなリスク因子はなかった。全例でワルファリンを導入されており、閉塞静脈洞は82%でいくらかの再開通がみられ、そのうち半数の41%で完全再開通がみられた。再発は1例のみであった。死亡や重篤な後遺症をきたした症例はなかった。【結論】当院での脳静脈洞血栓症の症例は、他の文献と同様に女性に約3倍多かった。頭痛のない症例が4割と比較的多かった。リスク因子では他の文献と比し、貧血と乳癌が多く、経口避妊薬内服例は少なかった。診断までの期間は中央値で4日間であり、入院後の死亡や重篤な後遺症に至った症例はなく、経過は良好であった。

Pj-002-3

脳静脈洞血栓症に硬膜動静脈瘻を合併した症例についての検討

¹脳神経センター大田記念病院 神経内科, ²脳神経センター大田記念病院 脳神経外科, ³脳神経センター大田記念病院 放射線科
○竹丸 誠¹, 姫野隆洋¹, 上村鉄兵¹, 金谷雄平¹, 志賀裕二¹, 竹島慎一¹, 高松和弘¹, 下江 豊¹, 大田慎三², 田中朗雄³, 栗山 勝¹

【目的】脳静脈洞血栓症(CVT)に硬膜動静脈瘻(DAVF)を合併すると報告されているがその発症機序は不明であり、まとまった報告は少ない。今回我々は当院におけるCVTとDAVFの合併症例について発症頻度や臨床的特徴について検討した。【方法】2006年1月から2015年6月までに当院で経験したDAVF 104症例(海綿静脈洞24例、横-S状静脈洞40例、上矢状洞5例、その他 35例)、CVT 27症例のうち両者を合併していた7症例を対象とした。MRI、MRVおよび一部の症例は脳血管撮影による画像検査により診断し、CVTとDAVFの合併頻度、DAVFの発症時期、基礎疾患、臨床症状、血液検査所見、画像所見などについて検討した。【結果】合併した7症例は男性6名、女性1名、平均年齢72.1歳(55-84)であった。4症例はCVT発症時にDAVFの合併を認めていたが3症例はCVTを発症して、1ヶ月後、17ヶ月後、21ヶ月後にDAVFの合併が認められた遅発性発症であった。CVTは全症例で横-S状静脈洞に血栓を認めていたが、さらに上矢状洞2例、直静脈洞1例、皮質静脈1例にも血栓を認めた。DAVFはすべての症例で横-S状静脈洞部にシャントを認め、3症例では脳表静脈への逆流が認められた。発症時の臨床症状は頭痛が6例と一番多く、悪心・嘔吐3例、認知機能障害2例、痙攣1例であった。血液検査ではD-dimer、fibrinogen、CRPの上昇が高率であった。発症時の画像所見では2例で脳内出血、1例でくも膜下出血を認めた。【結論】脳静脈洞血栓症に硬膜動静脈瘻を合併した症例は横-S状静脈洞部に好発していた。今回の検討では半数かゝるの症例が遅発性にDAVFを発症しており、同部の静脈うっ滞およびその後の血管新生などが関与した可能性が考えられた。

Pj-002-4

皮質静脈血栓症のMRI画像の検討

¹立川総合病院 神経内科, ²立川総合病院 脳神経外科
○田中陽平¹, 高野弘基¹, 高橋陽彦², 神保康志², 阿部博史²

【目的】孤発性皮質静脈血栓症は脳静脈血栓症の中でも稀な疾患であり見逃される可能性がある。自験例における皮質静脈血栓症のMRI画像の特徴について検討する。【方法】2014年4月から2015年10月までに入院した皮質静脈血栓症2症例を検討した。【結果】(症例1)47歳男性。某年9月右手の突っ張り感が出現し、その後全身性強直性痙攣を認め入院。診察上軽度の右上肢の麻痺を認めた。前頭顔面CTは左前頭葉内外側の皮質静脈が高吸収域を示していた。頭部MRIはFLAIRで左前頭葉皮質が高信号を示し、髄質静脈の拡張を認めた。T2*WIはCTで異常所見を示した皮質静脈が低信号だった。また左注中大脳静脈の一部にFLAIRで点状高信号を認めたがT2*WIやCTでは異常なかった。静脈洞は異常なかった。入院後右上肢の麻痺は継続的に改善した。MRIはT2*WIの所見はその後消失するも新たにFLAIRで左頭頂葉の皮質静脈に高信号を認め、浅中大脳静脈の高信号の範囲も拡大した。脳血管撮影でこれらの静脈の閉塞を確認し孤発性皮質静脈血栓症と診断した。(症例2)75歳男性。某年9月仕事中に構音障害と右片麻痺が出現。当院に救急搬入。頭部CTで左視床出血と診断し入院し保存的加療をした。症状は悪化なく経過し順調にリハビリを行っていたが、入院12日目に突然左片麻痺が出現。頭部MRIで右中心前回にDWI高信号、T2*WIはその直近の皮質静脈が低信号を示し、孤発性皮質静脈血栓症と診断しヘパリンで治療した。10日後のMRIはT2*WIの皮質静脈の低信号はほぼ消失しFLAIRで高信号を示した。【結論】孤発性皮質静脈血栓症の診断は頭部CTでのcord signやT2*WIでの脳溝に沿った低信号が有用といわれるが、T2*WI所見に関しては急性期に消失する可能性がある。本2例はT2*WIの低信号は発症早期に認めたものの、その後信号変化は消失し、やや時間が経過した後はFLAIR画像が有用であった。皮質静脈血栓症のMRI診断はT2*WIのみならずFLAIR画像にも注意を払うべきである。

Pj-002-5

脳空気塞栓症2例の臨床・画像・病理学的検討

¹東京医科歯科大学大学院 脳神経病態学, ²東京医科歯科大学 包括病理部, ³東京医科歯科大学医学部附属病院病理部, ⁴東京医科歯科大学 人体病理学分野, ⁵横須賀市立うまち病院 病理検査科, ⁶東京都医学総合研究所 脳病理形態研究室
○大谷 泰¹, 大久保卓哉¹, 河合はなみ¹, 佐藤 望¹, 石橋 哲¹, 三條伸夫¹, 木脇祐子¹, 根本真理子³, 明石 巧⁴, 江石義信^{3,4}, 飯田真岐⁵, 内原俊記⁶, 横田隆徳¹

【目的】脳空気塞栓症の臨床・画像・病理所見から、病態を明らかにする。【方法】剖検が得られた脳空気塞栓症2例について、診療録を元に、その臨床・画像・病理学的な特徴を比較した。【結果】2例とも70歳代男性例で、間質性肺炎と気胸を合併していた。症例1については右胸腔にドレーンが留置されていた。症例2については縦隔気腫も併発していた。発症形式は両者とも急性で、症例1は排便後に意識障害、左上下肢麻痺を呈し、症例2では意識障害を呈した。超急性期期の症例1では脳溝に低吸収領域を認めた。症例2では複数箇所に病変を認めた。超急性期から急性期にかけての頭部MRIでは、脳皮質に血管支配領域に一致しない拡散低部位を認めた。亜急性期FLAIR画像では病変部位周辺に白質病変を認め、特に症例1ではTIWIで皮質に高信号域を認め、皮質層状壊死を疑った。経過としては症例1では入院時の頭部MRI拡散強調像で皮質高信号を認め、非痙攣性てんかん重積が疑われたため、抗てんかん薬投与を行い、その後、徐々に意識レベルの改善を認めるも、入院第16病日に誤嚥性肺炎を併発し、第40病日に死亡した。症例2は入院日夜間に痙攣を生じ、誤嚥性肺炎を併発し、第5病日に死亡した。病理解剖では2例とも間質性肺炎、気管支内に粘膜炎を認め、bullaeも多数認めた。肺血管系に明らかな異常所見はなく、右左シャントを来たような心血管病変も無かった。脳については症例1では病変部位で皮髄境界が不明瞭となり、髄質の腫脹を認めた。症例2では皮質層状壊死を認めた。【結論】間質性肺炎を伴う脳空気塞栓症では、急性発症の意識障害と血管支配領域に一致しない病変を呈し、堅く縮んだ肺静脈が、動脈系への空気の侵入経路として考えられた。急性期の画像所見では血管支配領域に一致しない病変を認め、一般的な脳血管塞栓症とは違う病態が示唆された。

Pj-002-6

経頭蓋超音波ドブラ法による安静時心内シャント評価についての検討

天理よろづ相談所病院 神経内科
○山中治郎, 酒巻春日, 月田和人, 和田一孝, 古川公嗣, 田中寛大, 神辺大輔, 新出明代, 景山 卓, 末長敏彦

【目的】経食道心エコー(TEE)で、心内右左シャント(RLSH)がバルサルバ手技に関係せず安静時に認められるものは、脳塞栓症のリスクとなることが報告されている。経頭蓋超音波ドブラ法(TCD)と脳梗塞について調べた研究は多いが、安静時の右左シャントについての研究はまだない。TCDで安静時の心内右左シャントの有無が推定可能か検討する。【方法】当院で脳梗塞もしくはTIAと診断され、TCDと経食道心エコー(TEE)を施行した患者を対象とした。TCDではagitated salineをバルサルバ手技後に静脈内投与し、微小塞栓シグナル(MES)を計測した。計測は3回行い、合計値を測定した。対象の内、MESを1つ以上検出した者をTCD陽性群、検出しなかった者をTCD陰性群とし、各群間でTEEでの右左シャント(RLSH)の有無を検討した。TEEで安静時に心内右左シャントを認める場合、もしくはバルサルバ手技後にagitated salineを静脈内投与し、コントラストエコーが左房内に認められた場合をRLSH陽性とした。TCD陽性群はMES数に応じて、少MES群(1-9MES)と多MES群(10<MES)に分け、安静時の心内右左シャントの有無について検討を行った。【結果】当院でTCDを施行した者は191例で、そのうちTEEを施行したのは27例であった。TCD陽性群は17例(63%)、TCD陰性群は10例(37%)であった。TCD陽性群でRLSH陽性は14例(PFO12例, ASD2例)、陰性は3例、TCD陰性群でRLSH陽性は3例(PFO3例)、陰性は9例で、TCD陽性群ではRLSH陽性率が有意に高かった(p<0.01、感度93%、特異度75%)。TCD陽性群のうち少MES群は10例、多MES群は7例で、多MES群では少MES群に比較して、安静時に心内右左シャントを認める割合が高かった(57%vs30%)。【結論】TCDは右左シャントの検出に有用であることが示された。また、TCDでのMESが多い場合、TEEで安静時も右左シャントが認められる傾向があり、TCDが安静時心内右左シャントの推定に有用である可能性が示唆された。

Pj-002-7

頸部貼付型新規プローブを用いた右左シャント検索の有用性

¹東京慈恵会医科大学 神経内科、²東京慈恵会医科大学 ME研究部、³東京慈恵会医科大学 画像診断部
○三村秀毅¹, 比嘉 瞳¹, 池田雅子¹, 松野博優¹, 作田健一¹, 坂井健一郎¹, 荒井あゆみ³, 寺澤由佳¹, 平井利明¹, 大本周作¹, 豊田千純子¹, 窪田 純², 井口保之¹

【目的】微小栓子検出や右左シャント(RLS)検索に経頭蓋超音波は有用であるが、日本人の高齢者では栓子検出が困難ことが多い。この臨床的課題を解決するために、我々はほぼ全例で測定が可能な頸部血管で栓子検出を行う為に貼付型プローブ(PSUP)を開発した。本研究では、RLSの標準的検査法である経食道心エコー(TEE)の結果を基準とし、PSUPと経頭蓋カラードブラ断層法(TC-CFI)を用いたRLS診断精度を比較した。【方法】TEEとTC-CFIによるRLS検索を施行した脳梗塞と一過性脳虚血発作患者を対象とした。生食と空気を攪拌して作製したコントラスト剤を右肘静脈より静注し、標準のプロトコルでTEEにてRLS診断を行った。TC-CFIにて片側中大脳動脈血流を観察し、TEEと同じコントラスト剤を用いてバルサルバ負荷なし1回、負荷あり3回でコントラスト剤由来の微小栓子が検出されるかどうか、それぞれ90秒間モニタリングした。PSUP(周波数2MHz、繰り返し周波数5000Hz、サンプルボリューム7mm)を被験者の頸部に貼付し、経頭動脈血流波形を良好に描出できる位置と深度を探索した後にサージカルテープで固定し、TC-CFIと同様の手技でモニタリングした。【結果】60例の脳梗塞患者(男性44例、平均年齢60歳)を解析した。TEEでRLSは28例(47%)、卵円孔閉存:26例、肺動静脈瘻:2例)に認めた。TEEに対するPSUPのRLS検出感度は68%、特異度97%であった。一方、TC-CFIの検出感度は61%、特異度72%であった。正診率はPSUPが83%、TC-CFIが67%とPSUPの方が有意に高かった(p=0.035)。【結論】PSUPによるRLS検索はTC-CFIよりも診断精度が高く、側頭骨ウインドウが不良なアジア人高齢者において、臨床的に有用である。

Pj-003-1

当院におけるTIA患者の臨床像の検討

東京慈恵会医科大学病院 神経内科
○比嘉 瞳, 寺澤由佳, 坂井健一郎, 大本周作, 三村秀毅, 豊田千純子, 井口保之

【背景】脳卒中治療ガイドライン2015によれば、TIAと診断した際には速やかに発症機序を確定し、脳梗塞発症予防のため治療を開始することが勧められている。我々の施設でもTIAと診断した場合脳梗塞に準じた発症機序の検査を行っている。【目的】TIA患者を発症機序により分類し、頻度やその特徴につき検討した。【方法】2012年10月から2015年10月まで当院に入院した発症48時間以内のTIA患者を対象とし、ホルター心電図、経胸壁心臓超音波検査、経食道心臓超音波検査を含めた入院中の検査にてNINDS分類による発症機序の分類を行った。【結果】TIAで入院した78例のうち、検査不十分であった10例とtPAを投与していた1例を除外し、対象は67例(平均62±14歳、男性48例)であった。原因として最も多かったのは心原性(奇異性を含む)10例(15%)であり、次にアテローム血栓性で9例(13%)、ラクナTIAは3例(4%)であった。その他、DVT無しの卵円孔閉存は5例(8%)、大動脈源性塞栓性が1例(2%)あった。他39例(58%)が原因不明のままであった。ABCD2 scoreの中央値は4点であり原因が特定できた群とできなかった群で有意差は認めなかった(p=0.126)。入院時DWI陽性例は16例(24%)、陰性は51例(76%)で、ラクナTIA陽性例のうち、アテローム性が2例、心原性2例、ラクナTIAは2例、奇異性脳塞栓性3例、原因不明患者では6例が陽性となった。【結論】TIA入院患者のうち、59%が原因を特定できずに退院した。特定できた群のうち心原性15%、アテローム性13%、ラクナTIA3%であった。

Pj-003-2

ラクナTIA患者の臨床像

石川県立中央病院 神経内科
○山口和由, 島 啓介, 松本泰子

【目的】一過性脳虚血発作(TIA)のうち、穿通枝領域の虚血が想定されるラクナTIAについては、MRI異常がない場合、虚血部位の同定が困難であることから診断がなされない可能性があり、過少評価されている可能性がある。当院で経験したラクナTIA患者の臨床像を提示し、臨床的重要性を指摘したい。【方法】2012/1月から2015/11月まで当科で扱ったラクナTIA患者について、年齢や症状、危険因子などについて検討した。ここの診断は、一過性神経症状があり、MRAや頸動脈エコーで頸動脈や脳主幹動脈に動脈塞栓源となる病変を認めず、穿通枝領域にMRI拡散強調画像で高信号を示す症例とした。【結果】上記期間で計5例のラクナTIA患者があった。年齢は59~70歳、男性4例・女性1例、リスクは喫煙5例、高血圧3例、高脂血症2例で、ABCD²スコアは3~5点を示した。予後については総じて良好であり、1例でTIAと診断できなかった発作出現約2カ月後に軽微な脳梗塞を生じ、残り4例は初回発作出現後短期間に複数回の発作を示したが、脳梗塞に進行することはなかった。【結論】ラクナTIAは、MRI所見陰性の場合には診断されないことがあることから、積極的に考慮する必要がある病態であろうと思われる。また治療抵抗性に発作をくり返す症例については、穿通枝の血行動態機序による症状発現を示唆するものと思われた。また、予後については比較的良好である可能性が高いと考えられた。

Pj-003-3

急性期多発ラクナ梗塞の神経放射線学的検討

¹NHO舞鶴医療センター 神経内科、²NHO舞鶴医療センター 臨床研究部
○高橋 央¹, 木村志志¹, 結城奈津子¹, 吉岡 亮²

【目的】急性期多発ラクナ梗塞(acute multiple lacunar infarctions;AMLI)の病態について神経放射線学的に検討した。【方法】当科に入院し、MRIを撮像された急性期脳梗塞症例からAMLI症例を抽出した。AMLIの定義は、1)皮質下または脳幹に径15mm以下、DWIhigh.ADCmaplowの病変を2つ以上有する、2)皮質、小脳領域の病変を認めない、3)臨床史上少なくとも1つのラクナ症候群を呈する、とした。これら症例について梗塞巣の出現部位を検討した。【結果】1)490例の急性期脳梗塞症例で27例がAMLIを呈した。男性19例、女性8例で、平均年齢は69.9歳(24-95歳)であった。2)7例は頭蓋内主幹動脈の狭窄を、2例は心房細動を伴っていた。3)梗塞巣の分布は、内包:4例、被殻:3例、放線冠:14例(うち両側2例)、視床:8例(うち両側1例)、脳幹:7例、半卵円中心:5例、脳梁:5例、分水嶺領域:7例であった。4)7例は入院時には単独のラクナ梗塞であったが、入院中の再検MRIで病変の増加を認め、AMLIに該当した。【結論】AMLIでは単独のラクナ梗塞で見られる穿通枝領域と同時に、脳梁、分水嶺領域に多くの病変を認めた。後者は血行力学不全が生じやすい部位であり、AMLIの発症に微小塞栓や降圧、凝固能の変化などの関与が推定された。また入院中に病変が増加した症例を多く認めたことから、降圧などの因子が微小虚血性変化の出現に関与している可能性が考えられた。

Pj-003-4

症候性内頸動脈疾患におけるArterial Spin Labeling MR画像法を用いた脳循環評価

JCHO大阪病院 神経内科
○上田周一, 明浦公彦, 山中朋美, 深阪 勲, 寺川晴彦

【目的】Arterial Spin-Labeling(ASL)MR法は、無侵襲に脳灌流画像が作成可能で新たな脳循環評価法として期待されている。我々は昨年に引き続き、内頸動脈(ICA)閉塞/高度狭窄例での同側大脳半球脳梗塞の病態評価における有用性につき検討した。【方法】脳梗塞を発症し、入院時MRAおよび頸部超音波法でICA閉塞および高度狭窄(>70%) (右10例、左3例)を認めた13症例(男性12例、年齢39-85才)を対象に、入院一週間前後で3T-MRI(GE社)を用いたASL灌流画像を早期相(Post Labeling Delay(PLD) Time=1525ms)および後期相(PLD Time=2525ms)で作成し、その結果より3群(III群)に分類。各群でMRI画像やSPECT画像、脳血管撮影所見、臨床経過と比較検討した。【結果】I群(2例): ASL画像早期相・後期相共に閉塞側大脳半球に広範囲に灌流低下を認めた群では、同側の中大脳動脈領域を中心に長径ラクナ大以上の脳梗塞巣が多発し、1例でSPECT画像上も同側血流低下を確認した。II群(6例): ASL画像早期相で病側の灌流低下を認めたが、後期相では改善し対照側との差が減少した群では、5例で同側大脳半球の分水嶺領域に多発・散在性に脳梗塞巣を認め、血行力学的梗塞と判定した。2例で血管造影上同側外頸動脈系由来の約1秒程度遅延する側副血行を確認した。再発予防に血行再検索を3例で施行し、術後SPECT画像またはASL画像の再検にて灌流改善を確認した。III群(5例): ASL画像で早期相・後期相ともに閉塞側大脳半球で灌流低下を認めなかった群では、2例で同側網膜中心動脈閉塞と大脳皮質中心のDW高信号Spot散在所見より、動脈原性塞栓(Artery-to-Artery Embolism)と診断。SPECT画像でも安静時血流やCO₂反応性に異常を認めなかった。1例でステント留置術を施行した。【結論】ASL法を用いた無侵襲MR灌流画像は、内頸動脈閉塞/高度狭窄例における血行力学・病態評価および治療方針決定に有用であると考えられた。

Pj-003-5

急性期脳梗塞におけるFLAIR-ASPECTSの一致率

藤沢市民病院 神経内科
○横山睦美, 春日井裕美, 古宮裕泰, 小山主夫

【目的】Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS)は、急性期脳梗塞の虚血範囲を客観的に評価する方法である。急性期脳梗塞診療では、FLAIRの所見も利用される。今回、我々はFLAIR-ASPECTSの検者間一致率を検討することを目的とした。【方法】発症12時間以内にDWIとFLAIRを撮影した、前方循環領域の脳梗塞例を対象とした。神経内科医2名が、脳梗塞症候例以外の患者情報を伏せた状態で、DWIとFLAIRを読影した。画像判定に際し、まずDWIを確認し、その後にDWIの所見を踏まえFLAIRを読影する方法をとった。ASPECTS法に従い虚血領域の有無を評価し、DWI-ASPECTSとFLAIR-ASPECTSを判定した。症状出現からMRI撮影まで45時間以内であった群（超急性期群）と45時間から12時間以内であった群（急性期群）に分けて、 κ 分析を用いて検者間一致率を計算した。【結果】対象は93名（男性56例、年齢の中央値74歳）である。超急性期群は60名、急性期群は33名であった。症状出現からMRI撮影開始までの平均時間は超急性期群144分、急性期群525分であった。2検者ともASPECTS10点とした症例は、DWIでは超急性期16例（26.7%）、急性期13例（39.4%）（ $p=0.301$ ）であり、FLAIRでは超急性期32例（53.3%）、急性期15例（45.5%）（ $p=0.610$ ）であった。DWI-ASPECTSの検者間一致率は、超急性期群 $\kappa=0.76$ （ $p<0.001$ ）、急性期群 $\kappa=0.87$ （ $p<0.001$ ）であった。FLAIR-ASPECTSでは、超急性期群 $\kappa=0.57$ （ $p<0.001$ ）、急性期群 $\kappa=0.60$ （ $p<0.001$ ）であった。【結論】FLAIRにおける虚血範囲判定にも、ASPECTS法は有用である。

Pj-003-6

ESCAPE studyでの側副血行評価とCTPによるTime density curveでの血流評価との相関

湘南鎌倉総合病院 脳卒中診療科
○丹野雄平, 森 貴久, 岩田智則, 笠倉至言, 吉岡和博

【目的】ESCAPE studyでの造影CT原画像を用いた側副血行評価とCT perfusionでのtime density curve (TDC)を用いた血流評価が相関するかどうかを後見的に明らかにする。【対象・方法】対象は、1)2012年8月～2015年6月の間に急性期脳梗塞で入院、2)発症から12時間以内に来院し入院日に造影CTを施行、3)造影CTで病側M1閉塞あるいはM2両方の閉塞があった患者。それらの患者基本情報、ESCAPE studyに做った側副血行評価、CTPのTDCによる血行評価、これら2つの血行評価の相関について解析した。TDCはMCA領域の左右対称部位にROIを置きtime to peak (TP)とpeak value (PV)を病側 (a)と反対側 (c)とで計測し、CBF grade1: TTP delay ≥ 2 かつPV% < 25 , grade2: TTP delay ≥ 2 かつPV% ≥ 25 かつPV% < 75 , grade3: TTP delay < 2 あるいはPV% ≥ 75 と定義した。【結果】対象は31例（平均年齢73.9才、女性14例）。ESCAPE studyでの評価法によるGood collateralが15例、Moderate collateralは15例、Poor collateralは1例だった。Poor collateral例はCBF grade1だった。Moderate collateral例はCBF grade 1:1例, grade 2:10例 (66%), grade 3:4例。Good collateralはCBF grade 1:0例, grade 2:1例, grade 3:14例 (93%)だった。【結論】Poor collateralはCBF grade 1, ModerateはCBF grade 2, GoodはCBF grade 3として扱えそうだった。

Pj-003-7

異なるMRI撮像法での脳微小出血の検出率及び検者間の一致率の検討

1福西会病院 神経内科, 2福岡大学病院神経内科, 3福岡大学病院脳神経外科, 4福岡大学病院リハビリテーション部
○木村 聡^{1,2}, 緒方利安², 合馬慎二², 井上 亨³, 渡邊淳子⁴, 坪井義夫²

【目的】脳微小出血の出現頻度を検討する際に、検者間の一致率やMRIの撮像法による検出率の違いを考慮する必要がある。そこで我々は脳微小出血の診断においてMRI撮像法とその出現頻度における患者間の違いごとに異なるかを検討した。【方法】以前に我々が報告した内頸動脈または中大脳動脈病変を有する患者の認知機能に関する検討（第56回日本神経学会学術大会）で使用したデータベースを用いて検討した。この中でSusceptibility-weighted Image (SWI), T2 Star Weighted MR Angiography (SWAN), T2 Star Weighted Image (T2*)のいずれかで微小出血の評価がされた215例（男性161例、女性54例）を対象とした。2人の神経内科専門医がそれぞれに、微小出血の有無及び部位を微小出血なし、深部、皮質、びまん性の4つのいずれかに分類した。2人の読影結果の一致率についてSWI, SWAN, T2*の撮像法ごとに検討した。微小出血の出現率も同様に検討した。さらに年齢、性別、動脈硬化危険因子脳梗塞の既往の有無ごとに、微小出血の出現率がMRIの撮像法毎に異なるか、単変量解析を用いて評価した。【結果】対象となった215例中、SWIが118例、SWANが57例、T2*が40例で行われていた。診断の一致率については、SWIとSWANで高い一致率を認めたが、T2*ではそれよりも低かった（SWI: $\kappa=0.710$, $p<0.001$, SWAN: $\kappa=0.739$, $p<0.001$, T2*: $\kappa=0.541$, $p<0.001$ ）。微小出血が出現した症例はSWI: 70例（59.3%）、SWAN: 29例（50.9%）、T2*: 6例（15%）とT2*で低い結果だった（ $P<0.001$ ）。年齢、性別、動脈硬化危険因子、並びに脳梗塞の既往の有無ごとに比較してもその傾向は変わらなかった。【結論】T2*による脳微小出血の有無および分布の評価は、読影者による一致率がSWIやSWANと比較して芳しくなかった。脳微小出血の出現頻度も他の撮像法よりも有意に低かった。

Pj-004-1

当院におけるNOTCH3陰性症例に関する臨床的検討

1京都府立医科大学大学院医学研究科神経内科学, 2京都府立医科大学付属北部医療センター
○小泉 崇¹, 向井麻央¹, 濱野 愛¹, 渡邊明子¹, 水田依久子¹, 中川正法^{1,2}, 水野敏樹¹

【背景と目的】CADASILを疑い遺伝子検査を依頼する動機は若年発症の脳梗塞、年齢不相应の白質病変、脳卒中家族歴である事が多い。しかしNOTCH3遺伝子検査を行っても約2/3は陰性である。そこで当院にて実施したNOTCH3遺伝子検査陰性例の臨床的特徴および画像的特徴を明らかにする。【方法】臨床的にCADASILが疑われNOTCH3遺伝子検査(exon2-24)を実施した250症例のうち病的変異を認めなかった陰性例について、陽性例と比較した。対象は陰性例48名（男性23名、平均発症年齢55.3歳）陽性例121例（男性57例、平均発症年齢48.9歳）。各施設より送付されるサマリーおよび画像データより、患者背景（年齢・性別・家族歴・発症年齢）、臨床症状（高血圧・糖尿病・脂質異常・片頭痛・精神症状・認知症）、白質病変の広がり（側頭極・外包・脳幹・脳梁）、微小出血の分布（皮質/皮質下型、深部/テント下型）を検討した。またこれらのデータを基に陽性例と陰性例の鑑別に有用とされるCADASILスケールを算出した。【結果】陽性例では50歳以下発症（ $p<0.001$ ）、側頭極病変あり（ $p=0.02$ ）、が多く見られた。一方陰性例では高血圧（ $p<0.001$ ）、糖尿病（ $p=0.0013$ ）を有する症例が多く見られた。外包・脳幹・脳梁への白質病変の広がりや、微小出血の分布には有意差が認められなかった。CADASILスケールでは有意差が見られなかった。【結論】臨床的にCADASILが疑われる症例において、「50歳以上かつ高血圧症があり、糖尿病がある、または白質病変が側頭極に及んでいない」症例はNotch3遺伝子検査が陰性である可能性が高かった（特異度=0.98）。また本邦例ではイタリアで有用とされたCADASILスケールでは鑑別が困難であることが示唆された。

Pj-004-2

CADASILにおける橋クナ梗塞の検討

1京都府立医科大学大学院医学研究科神経内科学, 2京都府立医科大学付属北部医療センター
○渡邊明子¹, 小泉 崇¹, 向井麻央¹, 濱野 愛¹, 水田依久子¹, 中川正法², 水野敏樹¹

<目的>CADASILは代表的な遺伝性脳小血管病の一つであり、脳血管病変から白質病変、皮質下梗塞を繰り返して脳血管性認知症に至る。橋クナ梗塞はCARASILでは特徴的とされているが、CADASILではこれまで頻度が低いとされ、十分な検討がなされていない。今回我々はCADASIL症例での橋クナ梗塞に注目して、テント下病変の特徴を検討した。<方法>対象は当科で遺伝子診断を行わず、頭部MRIで白質病変や脳梗塞を確認できたCADASIL症例47例（平均年齢54.7歳、男性20例、女性27例）。橋クナ梗塞の有無と年齢、性別、側脳室周囲白質病変（PVH）の程度、深部皮質下白質病変（DSWMH）の程度、血管危険因子の有無、側頭極病変・外包病変の有無、MRAでの頭蓋内主幹動脈病変の有無、microbleeds（MB）の有無、テント上多発クナ梗塞の有無との関連を調べた。<結果>47例中19例（40.4%）に橋クナ梗塞を認めた。高血圧8例（17%）、高脂血症11例（23.4%）、糖尿病2例（4.3%）、喫煙16例（34.0%）、多発クナ梗塞27例（57.4%）、MB15例（31.9%）、外包病変30例（63.8%）、側頭極病変37例（78.7%）、頭蓋内主幹動脈病変8例（17.0%）に認めた。多変量解析では橋クナ梗塞は年齢（ $p=0.007$ ）、基底核から皮質下の多発クナ梗塞（ $p=0.001$ ）、外包病変（ $p=0.017$ ）と有意に関連したが、血管危険因子の有無や頭蓋内主幹動脈病変の有無、microbleedsとは有意な関連は認めなかった。<結論>我々が検討したCADASIL症例では橋クナ梗塞は約40%の症例に認められ、従来の報告よりも頻度が高かった。年齢、多発クナ梗塞、外包病変と有意に関連しており、進行例では橋病変を有することは稀ではないことが示唆された。

Pj-004-3

CADASIL患者における、MRI T2*画像での経時的変化と脳卒中発作の有無についての検討

北里大学 神経内科学
○井島大輔, 阿久津二夫, 染小英弘, 柳田敦子, 金子淳太郎, 清水崇宏, 永井真貴子, 飯塚高浩, 西山和利

【背景】CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy) は遺伝性脳小血管病であり常染色体優性遺伝形式をとり、Notch3が原因遺伝子として同定されている。発症頻度は10万人あたり1.98人で、我が国では脳梗塞患者の0.05%と報告されている。臨床的には片頭痛発作が先行し、微小梗塞を繰り返し、精神症状や認知機能障害をきたす。また画像所見では皮質下白質の点状高信号が散在し、その後深部白質のびまん性病変に拡大する。またMRI T2*画像では約30%にcerebral microbleeds (CMBs)を認めると報告されている。CADASIL症例においてT2*画像でCMBsの経時的変化と脳卒中発作の有無について検討した報告はない。【目的】CADASIL症例において、T2*画像でのCMBsの経時的変化と脳卒中発作の有無、頻度、認知機能障害、精神症状、リスクファクターの有無を検討する。【対象・方法】2006年4月～2015年10月の間に当院に通院し、遺伝子検査で確定診断したCADASIL患者5症例（男性1例、女性4例、年齢中央値58歳）を後方視的に調査した。【結果】5症例中4症例で初発時にT2*でCMBsを認め、そのうち2症例ではCMBsが著明に増加した。CMBsの増加を認めなかった群（未変化群）(2症例)では、脳卒中発作は認めず、認知機能障害や精神症状が主体であった。一方CMBsの増加群(2症例)では2回以上の脳卒中発作を認め、認知機能障害や精神症状は軽度であった。CMBs未変化群と増加群でリスクファクターの差は認めなかった。【結論】CADASIL症例でCMBsの増加を認める場合には、症候性の脳卒中発作をきたす可能性がある。またCADASIL症例においてCMBsの増加が、脳卒中発症または機能予後悪化の予測因子となる可能性がある。

Pj-0044

CADASIL血管組織におけるペリオスチンが病態に及ぼす役割の検討

熊本大学大学院生命科学研究部神経内科学分野
○永利聡仁, 植田明彦, 植田光晴, 安東由喜雄

【目的】 Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) はNOTCH3遺伝子変異によって起きる脳小血管病であり, 血管平滑筋細胞基底膜周囲にはgranular osmiophilic material (GOM) が沈着する。病態形成にはNOTCH3蛋白の細胞外ドメイン (N3ECD) に加え, 共存蛋白質が重要な役割を担っている可能性があり, 近年注目されている。我々は先行研究としてLaser MicrodissectionとLC-MS/MSを用いた剖検脳血管の構成成分解析を行い, 複数の蛋白質がCADASIL患者脳血管で増加していることを確認した。本研究の目的は, 先行解析で上位に検出されたペリオスチン蛋白について血管壁での局在を検証し, 病態との関連を明らかにすることである。【方法】 CADASIL患者2例の剖検脳組織 (いずれも62歳男性, R133C, R449C), およびCADASIL患者1例の浅頭動脈の手術検体 (54歳男性, R75P) を用いて免疫組織化学染色 (酵素抗体法, 蛍光抗体法) を行い, 血管ごとのペリオスチンの染色性, およびN3ECDとの局在を検討した。対照群として他の疾患で死亡した5症例の剖検脳組織を用いた。【結果】 CADASIL患者の血管組織でペリオスチンの強い染色性が確認され, その染色性は髄膜動脈, 特に血管径100 μ mを越える大きな血管で強い結果が得られた。N3ECDが顆粒状の染色性を示すのに対し, ペリオスチンは線維状の染色性を呈した。【結論】 ペリオスチンはCADASIL患者の血管組織で強い染色性を呈しており, 本疾患の血管変性に関与している可能性がある。本蛋白質の病態に対する役割についても検討中である。

Pj-0045

HTRA1変異ヘテロ接合体を有する脳小血管病症例と機序の考察

¹島根大学医学部臨床検査医学, ²島根大学医学部附属病院輸血部, ³島根大学医学部小児科, ⁴島根大学医学部附属病院検査部, ⁵島根大学医学部内科学講座内科学第三
○岡崎亮太¹, Abdullah MD Sheikh¹, 持田美保², 永瀬真弓², 内藤真祐美², 竹谷 健³, 三島清司⁴, 山口修平⁵, 長井 篤¹

【目的】 遺伝性脳小血管病にCARASILがあり, *HTRA1* (high temperature requirement serine peptidase A1) 遺伝子変異による機能損失が発症に関与すると考えられる。我々は遺伝性脳小血管病を呈する症例を経験し, 遺伝子変異同定および患者皮膚培養細胞を用いた機能解析を行う機会を得たので報告する。【症例・方法】 63歳女性, 51歳時の脳ドックで無症候性脳梗塞と大脳白質障害が指摘された。57歳より腰痛の訴えあり, 高度変形性腰椎症が確認された。禿頭は認めず, 両側側頭葉, 前頭葉の皮質下から深部白質病変, ラクナ梗塞, 微小出血は進行し, 認知機能障害も出現した。姉2人に再発性脳梗塞あり, 甥に脳血管病変の指摘あり, 血液より抽出したDNA分析, 皮膚生検による組織診断, 線維芽細胞培養による解析を行った。皮膚線維芽細胞より塩基配列解析, real time PCRを行い, HTRA1 およびTGF- β 発現量を測定した。【結果】 皮膚組織で電子顕微鏡下にgranular osmiophilic materialの沈着を認めず, Notch-3遺伝子の変異も認めず, CADASILは否定的であった。HTRA1遺伝子上にG156Cの点変異ヘテロ接合体が確認された。患者皮膚線維芽細胞のHTRA1のmRNA発現量は健常人と同等であったが, TGF- β mRNA量は健常人に比して低下していた。【考察】 HTRA1遺伝子ヘテロ接合体変異による白質障害症例が報告され常染色体優性遺伝形式をとるが, 本例でもHTRA1変異ヘテロ接合体が遺伝性脳小血管病病態を生じた可能性がある。遺伝性脳小血管病が疑われる症例ではHTRA1遺伝子変異を念頭におく必要がある。HTRA1タンパクの機能解析結果を含めて機序を考察する。

Pj-0046

ファブリー病と脳血管障害

¹日本医科大学大学院医学研究科 神経内科学分野, ²うつみ内科クリニック, ³府中恵仁会 脳卒中センター
○酒巻雅典¹, 澤田和貴¹, 鈴木健太郎¹, 金丸拓也¹, 村賀香名子¹, 須田 智¹, 大久保誠二¹, 内海甲一², 山崎峰雄¹, 福地孝明³, 木村和美¹

【目的】 脳梗塞を発症したファブリー病の報告は散見されるが, 長期にわたり経過をみた報告は少ない。診療録より複数例の経過を調査し, ファブリー病の長期転帰について検討を行う。【方法】 ファブリー病にて通院歴のある, 6家系の6例について検討する。【結果】 自験例の6例中, 脳血管障害を発症した症例は4例であった。症例1: 男性, 21歳時, 僧帽弁逸脱症を指摘された。24歳時, 起床時より右上肢の巧緻運動障害と構音障害あり, 橋上脳に脳梗塞を認めた。aspirinとwarfarinを投与したが, 第23病日, 頭部MRI検査にて無症候性の出血性梗塞を認め, 第59病日に中脳左側に脳梗塞を再発した。その後は再発なく, 酵素補充療法を開始。38歳時, 出血のリスクを考慮しaspirinを中止したところ, 5ヶ月後に一過性脳虚血発作を発症した。症例2: 男性, 40歳時, ファブリー病と診断し酵素補充療法を開始した。43歳時, 深部白質に多発する病巣を認め, 精査のため入院。入院中に突然の左不全片麻痺が出現しt-PAを投与し改善した。退院後, 腎機能の悪化のため近医にて透析導入。44歳時, 透析中に脳出血を発症し死亡した。症例3: 男性, 42歳時, 動悸の訴えあり心房細動を認め紹介となった。初診時, 失読あり左側頭葉に脳梗塞を認めた。warfarinを投与し, 酵素補充療法を開始し再発なし。症例4: 女性, 63歳時, 脳梗塞にて入院。68歳時, 心不全にて再入院。尿検査にて尿中脂肪滴を認めファブリー病が疑われ, 心筋生検にて確定診断。酵素補充療法を開始したが, 心不全のため死亡した。【結論】 酵素補充療法が可能となり, ファブリー病の長期転帰は改善した。血管内皮や周細胞が障害されるファブリー病では, 脳梗塞だけでなく脳出血を発症することもある。抗凝固薬や抗血小板薬を投与するにあたっては, しっかりと降圧し慎重に投与を行うことが必要である。

Pj-0047

脳卒中患者におけるGLA遺伝子p.E66Q変異頻度の検討

¹伊那中央病院 神経内科, ²信州大学医学部付属病院 遺伝子診療部, ³信州大学医学部付属病院 脳神経内科, リウマチ膠原病内科
○永松清志郎¹, 中村勝哉², 関島良樹³, 清水雄策¹, 池田修一³

【目的】 Fabry病は α ガラクトシダーゼ (GLA) 遺伝子の変異により, 全身組織に糖脂質が蓄積するX連鎖性の遺伝性疾患である。Fabry病では脳卒中の合併率が高いことが知られている。また, GLA遺伝子の多型であるp.E66Q変異は, 脳卒中の危険因子である可能性が示唆されている。今回我々は, 日本人脳卒中患者におけるGLA遺伝子の有無について, 特にp.E66Q変異に注目して解析を行った。【方法】 対象は, 脳出血および脳梗塞患者417名 (男性256名, 女性155名, 平均年齢72.4 \pm 12.4歳)。末梢血 α ガラクトシダーゼ (α GAL) 活性を測定し, 活性が低下している症例のGLA遺伝子全翻訳料域の解析を行った。p.E66Q変異の有無は全例で解析した。【結果】 患者の病型は, 小血管性脳梗塞126名, 大血管性脳梗塞80名, 心原性脳梗塞87名, TIA・無症候性脳梗塞28名, 脳出血88名, 微小出血48名 (病型の重複あり)。p.E66Q変異を男性4名に認めたが, 女性では認められなかった。p.E66Q以外のGLA遺伝子変異は認められなかった。p.E66Q変異を認めた患者4名はいずれも症候性脳梗塞を発症しており, 小血管性脳梗塞3名, 大血管性脳梗塞1名であった。すべての症例で多発性脳梗塞を認め, 微小出血を2名認めた。p.E66Q変異患者の α GAL活性は13.0 \pm 2.9 AgalU (男性正常値 >15) と健常者に比べ軽度低下していた。5051名の対照と比較すると, 小血管性脳梗塞群で有意にp.E66Q変異の頻度が高かった (オッズ比3.82, 95%信頼区間1.2 - 11.9)。【結論】 p.E66Q変異は日本人の小血管性脳梗塞の危険因子であると考えられた。

Pj-005-1

上肢虚血負荷の健常人脳血行動態に及ぼす影響

東京女子医科大学病院 神経内科
○水野聡子, 守屋里織, 白井優香, 遠井素乃, 北川一夫

【目的】 脳梗塞急性期および慢性期の治療手段として, 遠隔臓器 (四肢) 虚血負荷 (遠隔虚血コンディショニング) を臨床応用することを念頭に置き, 健常人脳血行動態に及ぼす上肢虚血コンディショニングの影響を明らかにすること。【方法】 上肢遠隔虚血負荷を, 一側上肢 (通常右側) を5分間, 5分間隔で計3回行い, 前後の血圧, 脈拍, 呼吸炭酸ガス分圧を経時的に測定する。経頭蓋ドプラを用いて中大脳動脈 (MCA) 血流速度を経時的に測定し, 上肢虚血負荷前後のMCA血流速度, Pulsatility Index (PI), Resistive Index (RI) の変化を評価する。【結果】 対象は健常人8名 (男性4名, 女性4名), 年齢は41~56歳 (平均46歳)。虚血負荷前後のMCA平均血流速度 62.0 \pm 2.3 (SD), PI 0.82 \pm 0.04 (SD), RI 0.55 \pm 0.02 (SD) に有意な変化はみられなかった。また, 計測中の血圧, 脈拍, 呼吸炭酸ガス分圧に変動は観察されなかった。【結論】 本研究により上肢虚血負荷の健常人脳血行動態に関する安全性が確認された。健常人では四肢虚血負荷は, 血圧をはじめとした生理パラメーター, 脳血行動態への影響は少ないと考えられ, 今後脳梗塞患者での検討が必要である。

Pj-005-2

脳虚血再灌流後の過灌流と転帰

済生会福岡総合病院
○入江研一, 島山敬祐, 田中恵理, 中垣英明, 川尻真和, 山田 猛

【目的】 tPA静注療法1時間後に虚血領域の血流増加を認める場合には機能改善が良好という報告がある。虚血再灌流後の急性期過灌流と転帰との関係について検討する。【方法・結果】 症例1.83歳男性, 胆嚢摘出術後1日目に意識障害と全身痙攣を来した。頭部MRIで左前頭葉内側にDWI高信号病変を認めた。MRAで頭蓋内主幹動脈に閉塞を認めなかった。4日後の頭部MRIで両側ACAと左MCA領域の皮質全体にDWI高信号が出現し, 脳梗塞と診断した。MRAでは閉塞血管を認めなかった。翌日のSPECTで同部位に脳血流増加を認めた。脳波では左大脳半球で突発性異常は見られず, 低振幅徐波の所見であった。急性期に左ICA閉塞を確認できなかったことから, 左ICA閉塞は発症から数時間内に自然再開通した可能性を考えた。症例2: 79歳男性, 突然発症の右共同偏視・左完全片麻痺で当院搬入となった。MRIで右MCA領域に急性期梗塞巣を認め, MRAで右MCA閉塞を認めた。発症から1時間50分後にtPA静注療法を開始し, 右MCAは完全再開通したが左片麻痺は持続していた。3日目に意識障害が悪化し, 4日目のSPECTで右MCA領域に過灌流を認めた。6日目の脳波検査ではびまん性徐波を認め, 突発波は見られなかった。17日目のSPECTでは同部位が低灌流となった。24日目のMRIで右大脳皮質がびまん性に萎縮していた。症例3: 63歳男性, 失語で発症し, 来院時に右片麻痺も見られた。MRIで左MCA領域にDWI高信号をみとめ, MRAで左ICAは描出されなかった。脳血管造影で左ICAは閉塞しており, Merciと血栓吸引で再開通を得られた。右麻痺は改善したが失語は残存した。5日目のSPECTでは虚血領域に一致して過灌流を認めた。3例とも再灌流後の急性期に虚血部位に過灌流を生じ, 大脳皮質に限局した広範な脳梗塞をきたし, 転帰は不良であった。【結論】 脳虚血において早期に閉塞血管の再開通が得られても, 皮質に梗塞を生じた場合には過灌流となりやすく, 転帰は不良と考えられる。

Pj-005-3

急性期脳梗塞の各病型におけるEPA/AA比の性差に関する検討

奈良県立医科大学病院 神経内科
○泉 哲石, 上野 聡

【目的】一般集団において、EPA/AA比は女性に低い性差の存在が知られている。そこで急性期脳梗塞におけるEPA/AA比の性差について、脳梗塞の各病型別に分けて検討した。【方法】対象は2014年3月より2015年11月までに当院に入院し、EPA製剤内服のない急性期脳梗塞 97 例（女性 30 例、男性 67 例、年齢：女性 75.3 ± 13.4 歳、男性 70.3 ± 11.7 歳）である。全例に対して入院時にEPA/AA比を測定し、患者背景、危険因子、脳梗塞の病態との関連について比較検討した。【結果】全症例のEPA/AA比は 0.36 ± 0.20 であり、女性 (0.30 ± 0.13) は、男性 (0.38 ± 0.22) に比べ有意に低値であった。EPA/AA比と年齢の相関は、明らかでなかった ($R^2=0.011$, $p=0.32$)。病型別のEPA/AA比は、ラクナ梗塞で女性 (2 例: 0.44 ± 0.22)、男性 (9 例: 0.27 ± 0.16)、アテローム血栓性脳梗塞で女性 (10 例: 0.34 ± 0.14)、男性 (17 例: 0.51 ± 0.20)、心原性脳塞栓症で女性 (9 例: 0.28 ± 0.11)、男性 (12 例: 0.39 ± 0.33)、その他の脳梗塞で女性 (9 例: 0.23 ± 0.09)、男性 (27 例: 0.34 ± 0.17) であり、アテローム血栓性脳梗塞とその他の脳梗塞で有意 ($p < 0.05$) な性差を認めた。【結論】本検討における急性期脳梗塞の集団では、女性のEPA/AA比は男性に比べて有意に低く、各病型別では、少数例であるが、アテローム血栓性脳梗塞とその他の脳梗塞において有意 ($p < 0.05$) な性差を認めた。一般集団では若年や閉経期の女性でEPA/AA比の低値が報告されているが、急性期脳梗塞の集団においてもEPA/AA比に性差が存在する可能性が示唆された。

Pj-005-4

推算糸球体濾過量低下を伴う虚血性脳卒中中の臨床的特徴

三井記念病院 神経内科
○杉本 泉, 栗原正典, 櫻井靖久

【目的】慢性腎臓病(CKD)を規定する糸球体濾過量の低下は、脳卒中発症の独立した危険因子であることが知られる。自験例を対象に、推算糸球体濾過量 (estimated glomerular filtration rate: eGFR) 低下を伴う脳梗塞例の特徴について検討することとした。【方法】2010年6月から2015年11月の間に、当院に入院した虚血性脳血管障害 連続702例のうち、一過性脳虚血発作と手術・カテーテル検査などの処置に伴う塞栓症を除く656例について、後方視的に検討した。【結果】対象者を入院時eGFR(単位:ml/分/1.73m²、以降記載略)で分類すると、eGFR \geq 60群 377例(以降A群と記載:男性262例 68.2 ± 13.1歳)、eGFR<60群 279例(以降B群と記載:男性169例 75.9 ± 10.8歳)であった。梗塞病型は、A群でラクナ梗塞(91例: 24.1%)がB群より、B群で心原性塞栓(67例:24.0%)がA群より、それぞれ有意に多かった。入院時NIHSS 5以上の例および退院時mRS 3以上の例は、B群でそれぞれ 30.8%、41.9%と、A群の19.0%、31.0%に比して有意に多かった。B群では、高血圧症・虚血性心疾患・陳旧性脳血管障害の保有率が高く、心房細動(以降Afと記載)も35.5%(99例)とA群の23.3%(88例)より有意に高頻度であった。eGFRをさらに細かく分類した際、45 \leq eGFR<60および30 \leq eGFR<45の群でAf保有者の割合は非保有者より高く、15 \leq eGFR<30およびeGFR<15の群では差がみられなかった。対象をAf保有者に限り、入院前抗血栓薬使用状況とみると、抗血小板剤のみ投与されている例がeGFR<60群で39.4%(39例)と、eGFR \geq 60群の18.2%(16 例)と比較して有意に多かった。【結論】eGFR低下を伴う群では、Af保有率や心原性塞栓発症の割合が高く、正常群に比して重症の傾向がみられた。梗塞未発症の段階で、Af例に対する適切な抗凝固薬使用が望まれるとともに、Af未診断例でもCKD stageⅢ相当の時点(30 \leq eGFR<60)での心電図検査反復など積極的なAf検出を試みることで有用である可能性が考えられた。

Pj-005-5

特発性内頸動脈解離9例の検討

名古屋医療センター
○高谷美和, 平野聡子, 越前康明, 榊原健二, 若林由佳, 渡部真志, 原田祐三子, 村上あゆ香, 小林 麗, 岡田 久, 奥田 聡

【目的】内頸動脈解離の患者の臨床症状や検査所見の特徴および予後についての傾向を知る。【方法】2000年～2015年に当院神経内科で加療した内頸動脈解離の患者9症例について診療録をもとに後方視的に検討した。【結果】期間内に当科で加療した脳梗塞およびTIAの患者は5187例(～2015年10月)で、そのうち脳動脈解離の患者は44例であった。動脈解離の部位は椎骨脳底動脈26例、前大脳動脈7例、中大脳動脈2例、内頸動脈9例であり、このうち内頸動脈解離9例について検討した。発症時の年齢は36～73歳(平均49歳)で男性8例、女性1例。いずれの症例も明らかな外傷の契機は認めなかった。発症時に頭痛もしくは頸部痛を認めたのは7例(78%)だった。6例(67%)で脳梗塞、2例でTIA、1例で舌下神経麻痺を認めた。脳梗塞で発症したうちの1例では同側で一過性の視力低下をきたしており眼動脈の虚血を疑った。8例は片側性(右側4例、左側4例)で1例は両側性であった。解離部位は内頸動脈起始部が最も多く6例で、これらの症例では頸動脈エコーで血栓閉塞した偽腔やflapを確認できた。血液検査で治療開始前のDダイマーは7例で測定していたが、1 μ g/ml以上だった症例は2例のみで、1.14 μ g/ml、1.4 μ g/mlと高値ではなかった。急性期の治療は1例で血管内治療を施行。6例は抗血栓療法を行い、2例は補液のみで保存的に経過をみた。脳梗塞の拡大を認めたのは1例のみで、本例では脳梗塞拡大後に抗血栓療法を開始した。内科的治療を施行した8例のうち7例(87%)は3ヶ月以内に解離部分の狭窄の改善、再開通が確認できた。退院時に予後良好(mRS 0～2)だった症例は7例、mRS 3は1例、mRS 4は1例であった。【結論】内頸動脈解離では内科的治療で大半が解離血管の再開通を認めており、既報告と同様の結果であった。虚血性脳血管障害の頻度が高く、今回の検討では出血性合併症は認めなかった。再開通の有無に関わらず予後は比較的良好であった。

Pj-005-6

中大脳動脈狭窄部ブラークの造影MRIによる経時変化

日本医科大学大学院医学研究科 神経内科学分野
○阿部 新, 坂本悠記, 原田末那, 鈴木健太郎, 青木淳哉, 須田 智, 木村和美

目的 症候性中大脳動脈(以下MCA)狭窄部のブラーク性状の経時的な変化を評価することは再発予防の観点から臨床上で重要な可能性がある。MCAブラーク評価に造影MRIが有用であるかを検討した。方法 2014年に入院し、脳血管造影にてMCA高度狭窄(70%以上)と診断され、その領域に急性期虚血性脳卒中を発症した連続症例を対象とした。解離症例や造影剤アレルギーのある症例は除外した。対象症例は急性期(約1か月)と慢性期(約8か月)に造影3テスラMRIを撮像し、狭窄部の造影前後の信号強度の差を造影後視床の信号強度で除したコントラスト比 [(PostCE T1 SI - PreCE T1 SI)/PostCE thalamic SI] を算出した。また、狭窄率はMRAを用い、WASID法で測定した。動脈硬化リスク因子や転帰との関連を評価した。結果 10症例中2例に解離、1例に造影アレルギーがあり、残りの7例が対象となった。平均53歳(38-71歳)、男性2例、全例高血圧と高脂血症を合併し、糖尿病、心房細動、心疾患は合併していなかった。4例は脳梗塞を、残り3例は一過性脳虚血発作で入院した。経過中に7例中2例で同側の虚血性脳卒中の再発が認められた。急性期の造影MRIは平均38日(28-71日)に撮影し、慢性期は平均239日(119-389日)に撮影した。急性期には全例で狭窄部のブラークの造影効果が認められ、慢性期には3例で認められた。ブラーク計測したコントラスト比は4例で急性期から慢性期にかけて著明に低下し、3例で不変であった。この3例には同側の虚血性脳卒中再発が2例に認められた。一方、コントラスト比が低下した4例中1例でMRAにて狭窄の改善が認められた。結論 症候性MCA狭窄症例において、急性期は全例造影効果を認めた。慢性期に造影効果が減弱した症例では再発なく、1例に狭窄の改善を認めたが、造影効果が変わらなかった症例では再発を認めた。造影MRIはブラーク評価および再発予測に有用であるかもしれない。

Pj-005-7

抗A β 抗体療法関連脳浮腫の自然発症ヒト病態モデルとしてのCAA関連炎症¹新潟大学脳研究所神経内科、²新潟大学脳研究所遺伝子機能解析学分野
○石黒敬信¹, 春日健作², 小池佑佳¹, 徳武孝允¹, 西澤正豊¹, 池内 健²

【目的】アルツハイマー病(AD)に対する抗A β 抗体療法においてAmyloid-related imaging abnormality (ARIA)とよばれる浮腫が報告されており、A β のクリアランスへの関与が想定されている。脳アミロイドアンギオパチー(CAA)関連炎症は、 β -amyloid蛋白(A β)が蓄積した脳血管に対する血管炎もしくは血管周囲炎を背景として、ARIA類似の白質病変をきたす。今回われわれは自験CAA関連炎症10症例における認知機能、出血性病変、海馬萎縮、APOE多型および髄液バイオマーカーを解析し、A β クリアランスの観点から病態を考察した。【方法】対象はChungらの診断基準によりprobable CAA関連炎症と診断された自験10症例とした。頭部MRI T2*強調画像により脳表鉄沈着症(cSS)の有無を評価し、cSSを伴う症例をtype A、伴わない症例をtype Bと分類した。頭部MRI FLAIR画像により海馬領域の萎縮を評価した。髄液A β ₁₋₄₂およびリン酸化タウを定量し、当施設のAD群と比較した。【結果】10例中5例はcSSを伴わずtype Aに分類され、認知機能は比較的保たれ、海馬萎縮も軽度であり、5例中4例はAPOE ϵ 4保因者であった。残る5例はcSSを伴いtype Bに分類され、全例APOE ϵ 4の非保因者であった。髄液A β ₁₋₄₂は測定した9例全例で低下を認めたが、そのうちリン酸化タウの上昇を伴いAD病理の併存が示唆される症例は2例のみであった。【考察】CAA関連炎症には、認知機能が比較的保たれ、海馬萎縮が軽度であり、髄液中リン酸化タウの上昇を伴わない一群が存在し、これらの多くはAPOE ϵ 4保因者であったことから、ARIA類似の血管周囲炎がA β クリアランスおよびタウ沈着に保護的に働いている可能性が示唆された。

Pj-006-1

アルツハイマー病患者の身体的フレイルに関連した酸化ストレスと炎症マーカー

東京医科大学病院 高齢診療科
○波岡那由太, 廣瀬大輔, 畑中啓邦, 深澤雷太, 佐藤友彦, 清水聰一郎, 櫻井博文, 羽生春夫

【目的】高齢認知症患者では身体的フレイルを合併しやすくなるが、アルツハイマー病(AD)との病態学的関連については不明点が多い。本研究ではAD患者におけるフレイルの有症率について調査し、酸化ストレスや炎症との関連について検討した。【方法】外来通院中の133例の軽度から中等度の独歩可能なAD患者を対象とした。体重減少、疲労感、身体的不活発、筋力低下、歩行速度のうち3項目以上満たす場合をフレイル、1～2項目の場合にプレフレイル、1項目も満たさない場合をフレイルなしと判定した。酸化ストレスの評価には、活性酸素自動分析装置(FRAS4)を用い、血中の酸化ストレス値(dROM)と抗酸化力(BAP)及び尿中の8-OHdGと8-isoprostaneを測定し、炎症マーカーの評価には血中のIL-6とTNF- α を測定した。【結果】133例のうち43例(32%)がフレイルなし、57例(43%)がプレフレイル、33例(25%)がフレイルと判定された。フレイル患者はより高齢で、女性に多く、併存疾患がより多くみられた。フレイルまたはプレフレイル群はフレイルなし群と比較して、血中dROM値が有意に高く、BAP値が有意に低く、尿中8-OHdGや8-isoprostaneが有意に高かった。また、血中IL-6もフレイル群でフレイルなし群と比較し有意に高かったが、TNF- α は3群間では有意な変化を認めなかった。【結論】高齢、女性のAD患者で併存疾患を多く持っている場合にフレイルが多かった。AD患者のフレイルの病態には酸化ストレスや炎症の関与が示唆された。フレイルは可逆的な状態であり、適切な介入により介護予防につながることから、今後酸化ストレスや炎症という観点から対応を検討していく必要がある。

Pj-006-2

アルツハイマー病におけるCAA関連微小出血と脳脊髄液バイオマーカーとの関連

¹金沢大学 医薬保健研究域医学系 脳老化・神経病態学（神経内科学）、²先端医学薬学研究センター、³埼玉医科大学病院 核医学診療科、⁴昭和大学医学部内科学講座 神経内科学部門
○篠原もえ子¹、小松潤史¹、佐村美晴¹、松成一朗^{2,3}、池田篤平¹、坂井健二¹、浜口 毅¹、小野賢二郎^{1,4}、山田正仁¹

【目的】アルツハイマー病（AD）では、しばしば脳血管壁へのアミロイドβ蛋白（Aβ）沈着〔脳アミロイドアンギオパチー（CAA）〕がみられる。ADにおけるCAA関連微小出血と脳脊髄液（CSF）バイオマーカーとの関連を明らかにする。【方法】AD例について頭部MRI T2*強調画像にて皮質・皮質下への微小出血を認めた例をCAA-related MB群[n=11、女性4例、年齢（中央値、範囲）71.00(59-75)歳、MMSE 23.00(7-28)点]、微小出血を認めない例をMB（-）群 [n=20、女性13例、年齢68.00(58-75)歳、MMSE 21.00(14-27)点]とした。性別、年齢、MMSEについて2群間に有意差を認めなかった。CSFバイオマーカー[Aβ₄₀、Aβ₄₂、総タウ蛋白（Ttau）、リン酸化タウ蛋白（Ptau）]を測定した。【結果】CAA-related MB群のCSF-Aβ₄₀濃度は7646.00 (2745-16614) pg/mlでMB（-）群12181.00 (7011-24116) pg/mlに比較し有意に低値であった（*P* = 0.032）。CSF-Aβ₄₂濃度はCAA-related MB群で312.00 (169-390) pg/mlでMB（-）群350.00 (241-542) pg/mlに比して低値の傾向であった（*P* = 0.060）。CAA-related MB群のCSF-Ttau、CSF-Ptau濃度は380.00 (91-1123) pg/ml、61.50 (26-129) pg/mlであり、MB（-）群の678.00 (380-1773) pg/ml（*P* = 0.011）、88.00 (47-196) pg/ml（*P* = 0.001）と比して有意に低値であった。【結論】CSF-Aβ₄₀濃度の低下はADにおけるCAA合併のマーカーとなりうる。

Pj-006-3

アルツハイマー型認知症における腎機能と脳脊髄液バイオマーカーとの関連

東京都健康長寿医療センター 神経内科・脳卒中科
○金丸和富、仁科裕史、仙石鍊平、金田大太、村山繁雄

【目的】慢性腎臓病（CKD）と認知症との関連が注目されている。血管性病変、高血圧、あるいは、腎不全にともなう代謝異常が関連していると考えられるが、その他、クリアランスの障害による血液中βアミロイドの上昇やアルツハイマー病変との関連の可能性も報告されている。今回、脳脊髄液バイオマーカー（tau、ptau-181、Aβ₄₂）と血液中creatinine（Cre）、GFR、homocysteine（Hcy）との関連について検討した。【方法】対象は、臨床的に診断されたアルツハイマー型認知症（AD）67例（男性23例、女性44例、73.6±9.6歳、MMSE:5~29、19.6±5.6）。脳脊髄液（CSF）バイオマーカー（tau、ptau-181、Aβ₄₂）をELISA（Innogenetics）により測定し、血液中Cre、eGFR、Hcyとの関連について検討した。脳脊髄液は、承諾を得た後、腰椎穿刺により採取した。【結果】CSF ptau高値とeGFRの低下は有意に相関した（*r*= -0.245, *p*<0.05）。血液中Creとは相関しなかった。CSF tau、CSF Aβ₄₂は、Cre、eGFRと関連を認めなかった。血液中Hcy高値は、eGFRの低下と（*r*= -0.349, *p*<0.05）、また、MMSEの低下（*r*= -0.501, *p*<0.005）、CSF Aβ₄₂の低下（*r*= -0.387, *p*<0.05）と有意な相関を認めた。【結論】CSF ptauはeGFRと有意に相関したことから、機序は不明であるが、腎機能障害とtau pathologyとの関連の可能性が示唆された。血液中のHcyの高値は、腎機能障害と有意に相関し、認知機能の低下、CSF Aβ₄₂の低下と関連していた。

Pj-006-4

脳葉型microbleedsを有する患者の背景因子について；もの忘れ外来受診者217名の解析

¹三重大学大学院医学系研究科神経病態内科学、²三重大学大学院医学系研究科放射線医学、³三重大学病院リハビリテーション部、⁴三重大学大学院医学系研究科認知症医療学
○松山裕文¹、伊井裕一郎¹、前田正幸²、上田有紀人³、田部井賢一⁴、木田博隆⁴、佐藤正之⁴、谷口 彰¹、富本秀和¹

【目的】Cerebral Microbleeds（CMBs）は、頭部MRIのT2*強調画像（T2* weighted image）や磁化率強調画像（Susceptibility weighted image; SWI）により日常診療で高頻度で観察される。穿通枝領域に局限する深部型や混合型では高血圧と、脳葉に局限する脳葉型CMBsではアミロイド血管症との関連が指摘されているが、それらの背景因子の検討は不十分である。【方法】当院および関連病院のもの忘れ外来連続217症例（平成23年10月から同25年10月）を対象とし、カルテから後方視的に患者情報を調べ3T-MRI SWI法を用いて検討した。CMBsはMARS（The Microbleed Anatomical Rating Scale）に従って計測し、その分布（無し、深部型、混合型、脳葉型）から4群に分類した。正常診断例等の37例を除外し、残り176例のCMBsの背景因子および脳葉分布を統計的に解析した。【結果】対象の平均年齢は75.1歳、男性75名、平均MMSE 22.4点であった。基礎疾患の内訳はAD 99例、MCI 29、DLB5、CAA5、PPA3、FTD2、SD1、VaD 12、混合型認知症16、NPH 4であった。分布別では無し群66例、脳葉型36、混合型52、深部型22であった。4群間比較で年齢やMMSEに有意差はなかったが、CMBs総数が混合型CMBs群で有意に多かった。深部型CMBs群は無し群と比較して高血圧の有病率が高く（*p*=0.046）、脳葉型CMBs群（*p*=0.073）は深部型CMBs群に比べて認知症家族歴が多い傾向にあり、深部型CMBsは遺伝素因に乏しく高血圧に関連する結果であった。脳葉別のCMBs数について、混合型CMBs群は脳葉型CMBs群に比べ前頭葉のCMBs数が多かった。反対に、脳葉型CMBs群のCMBs数は脳葉間で多寡を認めず、密度としては脳葉容積の4割を占める前頭葉で少ないことが推測された。【結論】深部CMBsは遺伝素因に乏しく高血圧性脳小血管病を反映している。混合型CMBs群のCMBsは前頭葉に多く分布しており、アミロイド血管症との関連が示唆される脳葉型CMBsとは異なる背景因子を持つ可能性が示された。

Pj-006-5

PiB-PETを施行した物忘れ外来受診患者におけるvascular risk factorsについての検討

群馬大学大学院 医学系研究科 脳神経内科学
○笠原浩生、池田将樹、牧岡幸樹、池田佳生

【目的】当科の物忘れ外来を受診した患者のうちPiB-PETを施行した患者について、vascular risk factors（VRFs）と認知機能障害との関連について検討を行った。【方法】2011年10月から2015年10月まで当科の物忘れ外来を受診した患者のうち、PiB-PETを施行した患者83例（平均年齢70歳、男性40例、女性43例）を対象とした。高血圧、糖尿病、脂質異常症などVRFsと認知機能および脳画像所見の関連につき検討を行った。PiB-PETの判定は視診で行った。なお、当研究は実施にあたり、倫理委員会の承認を受けている。【結果】対象の83例のうち、53例（64%）がPiB-PETで大脳皮質に高い集積を認めた。53例の初期診断としては、アルツハイマー病が31例と最も多く、Posterior cortical atrophyが5例、進行性非流暢性失語が3例、レビー小体型認知症が2例、脳アミロイドアンギオパチーが2例、また意味性認知症、血管性認知症、混合型認知症がそれぞれ1例、原因不明が7例であった。糖尿病の有無がはっきりしている51例についてPiB-PET結果との関係について検討を行ったところ、PiB-PET陽性患者の55%が糖尿病であったのに対し、PiB-PET陰性患者では25%が糖尿病であった。またPiB-PET結果とAPOE遺伝子型の関係についても検討を行ったところ、PiB-PET陽性患者ではAPOE遺伝子型を測定した37例中の16例（43%）がε 4保有者であったのに対し、PiB-PET陰性患者ではAPOE遺伝子型を測定した16例中の2例のみ（13%）がε 4保有者であった。【考察】PiB-PET陽性患者においては糖尿病を有する頻度が高い傾向があり、脳内アミロイド沈着と糖尿病との関係が示唆された。

Pj-006-6

意味性認知症の臨床症状・バイオマーカーの検討

¹新潟大学脳研究所神経内科、²新潟大学脳研究所遺伝子機能解析学
○徳武孝允¹、春日健作²、三浦 健¹、日崎直実¹、西澤正豊¹、池内 健²

【目的】意味性認知症（SD；semantic dementia）は語の理解障害を中心とする語義失語を呈するのが特徴とされる。本研究では意味性認知症の症状、画像所見、髄液バイオマーカーを検討し、臨床的特徴を検討した。【方法】当科認知症外来を受診し、SDと臨床診断した7例を後方視的に検討した。内訳は発症年齢63.4±7.0歳、男性2例、女性5例である。左優位萎縮例6例、右優位萎縮例1例であり、診断までの平均期間は約2.1±1.3年であった。7例中4例で髄液アミロイドβ₄₂（Aβ₄₂）および総タウ（t-tau）、リン酸化タウ（p-tau）を測定した。【結果】診断時平均MMSE20.9±7.3点で、5例が認知障害の程度が比較的程度でADLがほぼ自立していた。頭部MRIでは、全例で側頭葉前部に強い萎縮を認めた。単語の理解障害は、左優位萎縮例全例で認め、右優位萎縮例では認めなかった。相貌失認は7例中2例に認められ、病識欠如は7例中3例に認められた。脳脊髄液検査を行った4例中2例で、Aβ₄₂低下、t-tauの上昇を認めた。【考察】既報ではSDでは80%程度は左優位の萎縮であるとされており、今回の検討と一致している。一方で今回の検討では脳髄液検査では、Aβ₄₂低下とt-tau上昇を呈し、アルツハイマー型認知症（AD）パターンを呈する例も存在した。SDの背景病理はTDP43の蓄積が多いとされているが、臨床的にSDとされるものでも背景病理がADを呈するものが存在することが示唆された。

Pj-006-7

「高齢者いきいき外来」でのMMSEとRBMTを用いた軽度認知障害の診断についての検討

¹東京都健康長寿医療センター リハビリテーション科、²東京都健康長寿医療センター 神経内科
○加藤貴行¹、金丸和富²

【目的】軽度認知障害（MCI）を対象とした「高齢者いきいき外来」において、MMSEとリバーミード行動記憶検査（RBMT）を用いてMCIのスクリーニングを実施し、背景疾患について検討する。【方法】高齢者病院でMCIの診断とリハビリテーションの介入を目的とした「高齢者いきいき外来」を開設した。初診時に神経学的診察と認知機能検査（MMSE: Mini Mental State ExaminationとRBMT）を実施し、後日頭部MRIと脳血流SPECTを施行した。病歴・神経学的所見・画像診断・認知機能検査から背景疾患の診断について検討した。MMSEのカットオフは23/24点、RBMT-SPS（標準プロフィール得点・24点満点）のカットオフは15/16点とした。【結果】外来開始後1年間で90名（男20、女70）が受診した。年齢は71.4±7.5（58~91）歳。MMSEは26.4±4.0（11~30）。RBMT-SPS（標準プロフィール点）は15.2±6.2（2~24）。MMSE23点以下で認知症レベルと考えられた症例は15名、MMSE24以上かつRBMT-SPSが15点（カットオフ）以下である、MCIと判定された症例は26例、MMSE24点以上かつRBMT-SPSが16点以上の正常範囲と判断される症例は49例であった。MCI症例の背景疾患の診断については、アルツハイマー病疑い：7例、パーキンソン病疑い：2例、進行性核上性麻痺疑い：1例、脳血管性疑い：2例、不明：14例であった。【結論】多くの患者は主訴がもの忘れで自分がMCIではないかと受診しているが、MCIに相当した症例は90例中、26例（28.9%）であった。背景疾患が診断できる症例は少数例に留まり、MCIから認知症へのconvertについてはfollow upが不可欠と考えられた。

Pj-007-1

中脳水道狭窄シャント術後に出現したParinaud徴候および重度パーキンソニズムの2症例

¹東北大学医学部 高次機能障害学, ²東北大学医学部 脳神経外科学
○馬場 徹¹, 石原哲郎¹, 若崎真樹¹, 成田 渉¹, 西尾慶之¹, 飯塚 統¹, 松田 実¹, 富永第二², 森 悦朗¹

目的：中脳水道狭窄は2次性正常圧水頭症の原因疾患の一つで内視鏡的第三脳室低開窓術が標準的治療として行なわれるが、時に脳室腹腔シャント術が行なわれることがある。今回、我々は中脳水道狭窄に対して脳室腹腔シャント術が行なわれた後に悪化性に重度のレボドパ反応性パーキンソニズムおよびParinaud徴候を呈した2症例を経験したので報告する。症例1：1例目は発語および歩行の遅さで正常圧水頭症を発症し脳室腹腔シャントを施行。術後に症状の改善を認めていたが頭部CTでslit ventricleの所見を認め、アンチサイフォンデバイス造設術を施行。数ヶ月後より重度パーキンソニズムおよびParinaud徴候が出現し、ドーパミン補充療法を開始したところパーキンソニズムの劇的な改善を認め、その後の検査で中脳水道狭窄の存在が明らかとなった。1年後に重度パーキンソニズムが再発したため第三脳室低開窓術を行なったところ、再び症状の劇的な改善を認め、その後の再発は認めなかった。症例2：2例目は歩行障害で発症した中脳水道狭窄に対して脳室腹腔シャント術を行い、術後1年の経過は良好だったが、その後に頭部CTでslit ventricleの所見が出現。シャント圧調節等によりslit ventricleは改善したが逆に脳室拡大を呈し、第三脳室底開窓術を行なったところ、術後急性に重度のパーキンソニズムが出現したためドーパミン補充療法を行なったところ比較的良好な反応性を認めた。考察：中脳水道狭窄によって中脳被蓋部が保留された状態では側脳室・第三脳室の容積が増加または減少することで生じた中脳への機械的障害や、中脳水道の下で生じた急な圧差などがドーパミン神経の機能異常を引き起こしたものと推察された。

Pj-007-2

アルツハイマー病における滑動性眼球運動

¹筑波大学医学医療系 臨床医学域 神経内科学, ²筑波大学医学医療系 生命医科学域 生理学
○中馬越清隆¹, 瀧口真央¹, 小金澤慎史², 角野虎太郎^{1,2}, 藤宮 克¹, 藤塚 捺¹, 清水彩音¹, 瀧口詩乃¹, 玉岡 晃¹

【目的】滑動性眼球運動は動く指標を眼で追跡するときに、対象の動きに追視不能となると、網膜上の像の誤差を補償するためsaccadeが生じる。大脳障害では滑動性眼球運動の中でsaccadeの占める割合が高くなる。これは代償を示しており、Van Gelelderらはアルツハイマー病（AD）患者での代償性saccadeをanticipatory saccadeと呼んでいる。我々は以前AD患者において、大脳障害に起因する、視覚を介した前庭調節障害を明らかにした。今回は視覚を介した眼球運動調節機構の一つとして、AD患者のanticipatory saccade、つまり滑動性眼球運動障害を調べ、ADとの関連性を評価した。【方法】当院外来通院中のAD患者12名をAD群（78.0±5.0歳）とし、これに年齢及び性別をマッチングした健康高齢者12名を健康群（75.8±5.3歳）とした。電気眼振図検査を応用し、0.2Hz、20°の視覚刺激を利用してanticipatory saccadeのDC記録波形を得た。この波形を基にパラメータを求め、2群を比較した。また年齢の影響を調べる為、健康若年者（22.3±1.3歳）12名を健康若年者群として健康群と比較した。病状経過を追跡できたAD患者10名（男性6名、女性4名）に関し、ADの病状の進行とanticipatory saccadeの変化についても評価した。【結果】AD群のanticipatory saccadeの頻度は健康群と比較し有意な増加を認めた。一方、振幅、平均速度、潜時及びgainに関しては両群に有意な差を認めなかった。健康群と健康若年者の比較では頻度において有意な差を認めなかった。ADの病状が進行した状態では、AD群で頻度が有意に増加した。【結論】Anticipatory saccadeの頻度増加は滑動性眼球運動の障害を意味する。よってAD患者では滑動性眼球運動障害を来すことが示された。また頻度は年齢の影響を受けないことが明らかとなった。ADの病状の進行と関連してanticipatory saccade頻度が増加したことから、このパラメータがADの大脳障害を反映する可能性が示唆された。

Pj-007-3

認知症患者にみられる「振り返り徴候」の検討

山口大学病院 神経内科
○川井元晴, 佐野泰照, 小笠原淳一, 古賀道明, 神田 隆

【目的】振り返り徴候は、特にアルツハイマー型認知症に特徴的な症候とされているが出現頻度に言及した報告は少ない。認知症患者で観察される振り返り徴候について検討した。【対象と方法】当科の忘れ外来に6ヶ月以上継続して介護者と共に受診している認知症患者83名について、通院経過中に振り返り徴候が観察されるかを検討した。【結果】各症例の内訳は、アルツハイマー型認知症（AD）67名（女性41名、初診時平均年齢 76.1歳）、レビー小体型認知症（DLB）10名（女性6名、初診時平均年齢 78.3歳）、前頭頭頂型認知症（FTD）1名（女性、初診時59歳）、血管性認知症（VD）1名（女性、初診時81歳）、健忘型軽度認知障害（aMCI）3名（全例男性、初診時平均年齢61歳）であった。振り返り徴候が観察されたものはAD 32名（47%、うち女性が75%）、DLB 2名（20%、全例女性）であり、AD女性に高頻度であった。また、FTD 症例にも振り返り徴候をみとめた。一方、aMCI、VD 症例には振り返り徴候は見られなかった。AD の経過中振り返り徴候を認めた時期のMMSE は平均20.4±3.8であり軽症例が多い傾向にあった。【結論】振り返り徴候は、AD の軽症例に高頻度にもみられることから、この時期に主体となる記憶力障害や見当識障害が強く関連していることが示唆された。しかし、DLB やFTD にも観察されることがあるため、AD の特徴的徴候としてとらえるには注意を要する。

Pj-007-4

アルツハイマー型認知症における漢字書字機能

¹広島赤十字・原爆病院 神経内科医局, ²土井内科・神経内科クリニック
○米川 智¹, 三好絢子¹, 土井 光², 荒木武尚¹

目的）アルツハイマー型認知症の漢字書字機能を検討する。対象）当院物忘れ外来を受診した軽度認知障害を含むアルツハイマー型認知症患者288名および正常対象者90名。方法）小学低学年で学習する漢字（42字）の書字検査を行った。正常対象者の結果より、正答37字以下で漢字書字低下と判定し、漢字書字正常群（178名）と漢字書字低下群（110名）に分類した。さらに、漢字書字正常群をMMSE20点で2群に分類し、漢字書字正常-軽度認知機能低下群（134名）と漢字書字正常-中等度認知機能低下群（44名）とした。来院時年齢、罹病期間、修学年数、MMSEおよび画像検査を検討した。画像検査として、MRIではVSRADを用い、脳血流シンチグラフィでは、eZISによる解析(severity, extent, ratio)およびSPMによる検討を行った。結果）アルツハイマー型認知症患者全体の平均正答数は、36.1字と低下を認め、MMSEと相関していた。漢字書字低下群では、漢字書字正常群と比較して、有意に修学年数が短く、MMSEが低値であったが、画像検査においては、eZISおよびVSRADでは有意差は見られなかった。年齢、修学年数およびMMSEを合わせた2群間のSPMによる検討では、漢字書字低下群にて左頭頂葉および左前頭葉において低下を認めた。また、漢字書字正常群内での検討では、中等度認知低下群では、軽度認知低下群と比較し、有意に高齢で、罹病期間が長かった。また、画像検査では、VSRADにてz scoreが有意に高値であった。結論）漢字書字低下群では、漢字書字正常群と比較して、eZISおよびVSRADでは有意差は見られず、SPMにおいて左頭頂葉および左前頭葉において低下を認めた。また、漢字書字正常群において、中等度認知機能低下群では軽度認知低下群と比較し、VSRADにてz scoreが有意に高値であった。アルツハイマー型認知症では、漢字書字機能はMMSEに相関して低下を認め、海馬より左頭頂葉および左前頭葉の機能低下を反映していると考えられた

Pj-007-5

アルツハイマー病の時間見当識障害による脳機能的結合変化の安静時機能的MRI研究

¹九州大学大学院医学研究院神経内科学, ²九州大学大学院医学研究院臨床放射線科学, ³福岡山王病院神経内科, ⁴福岡山王病院放射線科
○山下謙一郎¹, 上原 平¹, 山下孝二², 梅尾 理², 樋渡昭雄², 谷脇予志秀³, 宇都宮秀綱⁴, 村井弘之¹, 本田 浩², 吉良潤一¹

【目的】アルツハイマー病（AD）における認知機能障害では、近時記憶とともに時間見当識が障害されることが多い。時間見当識障害が著明なAD患者では、後部帯状回（PCC）の血流低下が高度であることが脳血流シンチを用いた先行研究で報告されている。しかしながらPCCの血流低下に伴う全脳での機能的ネットワークの結合変化は明らかになっていない。本研究ではAD患者で安静時機能的MRIを撮像し、時間見当識障害に伴うPCCと他の脳領域との機能的結合変化を、健康高齢者と比較検討した。【方法】AD患者20人と健康高齢者6人を対象とした。初診時に施行したMMSEの下位項目のうち、AD患者群の時間見当識平均値より上位の者を時間見当識良好群（n=11）、下位の者を時間見当識不良群（n=9）とAD群を2群に分類した。安静時機能的MRIを撮像し、PCCと有意な時間的相関を示すボクセルを抽出し、次いで時間見当識良好群と不良群での機能的結合の差分を計算した。また健康高齢者と時間見当識良好群/不良群との機能的結合の比較検討も行った。【結果】時間見当識不良群は、健康高齢者群と比較して高位前頭葉・PCCとの結合低下を示した。健康高齢者群と時間見当識良好群の比較では有意な結合変化の差を認めなかった。時間見当識良好群と不良群を比較すると、良好群では右頭頂側頭接合部でPCCとの機能的結合が不良群よりも有意に増加していた。また時間見当識の点数が高いAD患者ほど右頭頂側頭接合部とPCCとの機能的結合が強い傾向を示した。【結論】時間見当識が保持されているAD患者では、PCCと注意のネットワークに属している右頭頂側頭接合部の機能的結合が有意に増加していた。本研究によりAD患者の時間見当識障害は、PCCの血流低下とともに、同部位と注意ネットワークとの機能的結合低下に起因している可能性が示唆された。

Pj-007-6

アルツハイマー病患者でのMMSE下位項目と脳血流の関連

¹千葉大学大学院医学研究院神経内科学, ²千葉大学医学部附属病院認知症疾患医療センター, ³千葉大学大学院医学研究院画像診断・放射線腫瘍学
○小島一歩^{1,2}, 平野成樹^{1,2}, 郇 虹¹, 李 洪亮¹, 清水啓介², 石川 愛^{1,2}, 古川彰吾^{1,2}, 島田 斉², 柏戸孝一², 吉山容正², 堀越琢磨³, 宇野 隆³, 桑原 聡^{1,2}

【目的】認知症診療においてMini-Mental State Examination (MMSE)は最もよく利用される評価スケールの一つである。MMSE下位項目と局所脳血流の関係の妥当性に関して検討した。【方法】2012年4月1日からの3年間に当センターを受診しアルツハイマー(AD)の診断に至り、¹²³I-IMP-SPECTを施行した58名(年齢74.2 ± 9.0歳、女性42名、MMSE19.8 ± 4.8点)を対象とした。取得したデータはStatistical Parametric Mapping (SPM8)を使用して解析を行った。MMSE各スコアを見当識、即時想起、計算、遅延再生、言語、模写に分類し、年齢を交絡因子として、脳血流とMMSEの総得点および各項目についての正の相関解析を行った。統計学的閾値はheight threshold p<0.001 uncorrected, extent threshold >500 voxelsとした。【結果】MMSE総得点および見当識は両側側頭頭頂葉および左側頭葉、言語は左側側頭葉頭頂葉を中心とした領域の脳血流と正の相関がそれぞれ認められた。その他のMMSE下位項目に関しては有意な局所脳血流との相関は見いだせなかった。【結論】MMSEはADにおける側頭頭頂葉での血流低下を鋭敏に反映する。特に見当識は両側側頭頭頂葉での脳血流と、言語は左側側頭頭頂葉の脳血流と正の相関を認めた。

Pj-007-7

初診時 SPECT の画像解析による、軽度認知障害から Alzheimer 病への移行予測

¹社会医療法人春回会長崎北病院 神経内科、²社会医療法人春回会長崎北病院 放射線科○富田逸郎¹、村川某里恵¹、湯浅隆行¹、中尾洋子¹、一瀬克浩¹、佐藤秀代¹、瀬戸牧子¹、佐藤 聡¹、辻畑光宏¹、越智 誠²

【目的】軽度認知障害 (Mild Cognitive Impairment, MCI) 患者の 10-15% が1年で Alzheimer 病 (AD) に移行する。今回 MCI と診断され、SPECT で異常所見が見られた症例の AD への移行について検討した。【方法】(1) SPECT 検査: Infina Hawkeye 4 (General Electronics), Rotating two-headed γ -camera, fan beam collimeter (64x64) を使用した。123I-IMP (111MBq) 静注 20 分後より、20 分間 SPECT 収集を行った。Normal data base は 50-59 歳、60-69 歳、70-79 歳、80 歳以上の各年齢層で作成した。(2) SPECT images の解析: easy Z-score Imaging System (eZIS, Kanetaka H et al. 2004) および Voxel Based Stereotactic Extraction Estimation (vbSEE, Mizumura S et al. 2003) を使用した。vbSEE では、主に level 3 および level 5 から扁桃体と海馬を加えて使用した。Decrease Extent (%) 20% 以上を異常低下部位とした。頻度の高い低下部位の選定に Probable AD と診断された 40 例 (左右 80 部位、女性 29、男性 11、年齢 52-82 歳) より頻度を求めた結果、頻度の高い部位以下の 9 部位を選択した。角回、縁上回、下頭頂小葉、楔前部、中頭頭回、下側頭回、上頭頂小葉、上側頭回、後部帯状回。(3) MCI の診断は、Petersen および NIA の診断基準に準じ、MMSE、WMS-R および本人及び家族への質問表を参考にした。(4) 症例: Amnesic MCI 82 例 (男性 21、女性 61)、SPECT 異常群 (A 群) 36 例、正常群 (N 群) 46 例。両群で年齢、MMSE に有意差はなかった。観察期間 1~5 年で MCI から AD への移行を検討した。【結果】1 年の経過観察は 61 例、AD 移行例 17 例中、N 群 6 例 (35.3%)、A 群 11 例 (64.7%) であった。生存率曲線を作成し、A 群と N 群に有意差がみられ、ログランク検定で有意差を認めた ($P=0.00842$)。【結論】初診時 SPECT 検査で異常所見を呈する MCI 患者では、AD への移行に留意して対応することが重要である。

Pj-008-1

特定健康診査における認知症スクリーニング導入の試み

¹医療法人 SHIODA 塩田病院 脳神経内科、²日本医科大学大学院医学研究科 神経内科学分野、³神戸市立医療センター中央市民病院 神経内科
○野村浩一^{1,2}、杵名章仁^{1,2}、齊藤智成^{2,3}、木村和美²

【目的】本邦において認知症対策は喫緊の課題であり、千葉県勝浦市でも、医療の現場と行政が密接に連携していくことが求められている。今回、特定健康診査における認知症スクリーニングを導入し、認知症の早期発見・早期対応をすすめる取り組みを行い、その効果について検討した。【方法】特定健康診査を受診した 65 歳以上の高齢者を対象とした。地域包括支援センターの職員が、浦上式簡易スケールを用いて認知症スクリーニング (15 点満点) を実施した。結果が 12 点以下であった受診者は認知症の可能性が疑われるため、後日家庭訪問による結果説明と受診勧奨を行った。その後当院を受診した場合には、認知機能につき精査を行った。【結果】2014 年度は、同意が得られた 379 人 (男性 156 人、女性 223 人、平均年齢 76.4 歳) を対象とした。認知症スクリーニングの結果が、12 点以下であったのは、77 人 (20.3%) であった。そのうち 74 人に対して、包括支援センターの職員が家庭訪問を実施し、かかりつけ医もしくは地域中核病院を受診するようにすすめた。その後、当院へは 12 人が受診し、精査を施行したところ、7 人がアルツハイマー病、3 人が軽度認知障害、2 人が正常であった。また、2015 年度は、628 人 (男性 282 人、女性 346 人) を対象とし、83 人 (13.2%) が 12 点以下であった。【結論】認知症の早期対応においてしばしば支障となるのは、患者本人が病院への受診や介護サービスの受給を拒否することである。また、近年高齢者の独居や老老介護を余儀なくされているケースも少なくなく、認知症がかなり進行してから周囲に気づかれることも多い。解決策の一つとして、特定健康診査を利用して認知症スクリーニングを施行し受診勧奨を行っていくことは有用と考えられた。今後は、特定健康診査の受診率をさらに向上させ、より一層早期発見・早期対応をすすめていくことが重要であると考えられた。

Pj-008-2

当施設における連続認知機能スクリーニング例の検討

¹国際医療福祉大学三田病院 神経内科、²国際医療福祉大学三田病院 リハビリテーション科
○柴田頌太¹、岩田信恵¹、草野修輔²、後藤 順¹

【目的】当施設では各診療科とリハビリテーション科との連携の中で、複数の認知機能アセスメントツールによる認知機能スクリーニングを行っている。当施設における連続認知機能スクリーニング例における各 battery の同時評価の結果を比較検討すると共に、当施設受診患者の神経心理学的プロフィールを解析する。【方法】2015 年 4 月~11 月の 8 ヶ月間に、当施設において認知機能スクリーニング検査を施行した連続 78 例について検討した。【結果】患者の多くは物忘れを主訴として、或いは物忘れを心配して当科外来を受診した者で、平均年齢は 75.9 歳であった。評価項目としては、MMSE、HDS-R、MoCA-J、コース立方体組み合わせテストによる認知機能スクリーニングを主体として、症例に応じ FAB、TMT、WAIS-III、WMS-R などの追加検査を施行した。患者の約 9 割で MMSE、HDS-R、FAB が施行され、約 8 割で MoCA-J、約 7 割で KBDT が施行された。平均得点は MMSE 23.0、HDS-R 24.0、MoCA-J 19.4 であり、前二者に対し特に MoCA-J における得点の低さが目立った。また、HDS-R 20 点以下或いは MMSE 23 点以下の明らかな認知症を有する者はそれぞれ 26%、36% であったが、これに対し MoCA-J 25 点以下の者は 89% と大勢を占めた。本検討において、HDS-R、MMSE、MoCA-J の 3 者の得点分布はいずれの組み合わせも概ね線形関係を呈しており、他と異なる MoCA-J の挙動はその感度の高さを反映した結果である可能性がある。【結論】認知機能スクリーニングに際しては、複数の battery による同時評価が有用と考えられる。

Pj-008-3

視線解析法による認知症スクリーニング検査の確立 ー加齢の影響の検討ー

¹名古屋市立大学大学院医学研究科 神経内科学、²名古屋市立大学大学院医学研究科 リハビリテーション医学、³札幌医科大学 医学部 神経科学講座
○鈴木鮎子^{1,3}、篠崎 淳³、川嶋将司¹、植木美乃²、松川則之¹、長峯 隆³

【目的】従来の認知症のスクリーニング検査では、視空間認知機能などの非健忘症状態を早期にとらえることは難しい。視線解析法は、視空間認知機能を客観的にとらえることが可能と考えられ、加齢による生理的変化と病的変化を区別することで、認知症のスクリーニング検査になり得る。本研究では、視線解析法における加齢の影響を明らかにする。【方法】対象は健康高齢群 9 例 (男性 5 例、女性 4 例、平均年齢 73.8 ± 8.0 歳)、若年群 10 例 (男性 5 例、女性 5 例、平均年齢 23.2 ± 2.7 歳)。高齢群は、神経学的異常を認めず、MMSE ≥ 28、立方体模写が可能、CDR=0 であることを確認した。視空間認知機能を評価するため、画面中央に幾何学図形もしくはアルファベットからなる視覚表象を提示し、思考内で 90° および 180° 回転させ、周囲に配置した 4 つの選択肢から解答を選ぶ課題を作成した。課題遂行中の視線を急速眼球運動解析装置を用いて記録し、両群の課題正答率、反応時間、および固視、saccade について統計学的に比較検討した。【結果】高齢群は若年群より有意に正答率が低く (高齢群 0.819 vs 若年群 0.946, $p=0.001$)。反応時間が長かった (4292.6ms vs 2374.0ms, $p<0.001$)。総固視数は多く (15.9 vs 9.7, $p<0.001$)。saccade 振幅は短縮したが (7.32° vs 8.45°, $p=0.02$)、1 回あたりの固視時間 (205.5ms vs 195.0ms)、saccade 時間 (73.3ms vs 57.0ms) には有意な差を認めなかった。【結論】視空間認知機能に関する課題の反応時間は加齢により延長するが、1 回あたりの固視時間、saccade 時間は加齢の影響を受けない。高齢群は、総固視数は多いが saccade 振幅が短く、加齢により機能的視野が狭小化すると考えられる。これらの指標を認知症患者で評価する場合、年齢を考慮する必要がある。

Pj-008-4

「レビー小体型認知症の臨床診断基準チェックシート」を用いた診断の検討

¹日本医科大学付属病院 神経・脳血管内科、²日本医科大学武蔵小杉病院 神経内科
○石渡明子¹、藤澤洋輔²、水越元気²、西山康裕²、木村和美¹

【目的】レビー小体型認知症 (DLB) の診断は第 3 回 DLB 国際ワークショップで提唱された診断基準に基づくが、必ずしも全ての施設でドパミントランスポーターの評価ができる訳ではなく、また抗精神病薬への過敏の評価が難しい場合もある。昨今の啓発活動の成果で外来で DLB を鑑別に診察に当たる機会も増え、より実地臨床に則した診断法も考えられることが望ましく簡易な診断法の検討を行った。【方法】もの忘れを主訴に外来を受診した 288 名のうち、DLB と診断した 28 名 (男性 13 人、女性 15 人、Age: 78.8 ± 7.29 歳) を対象とした。診断基準の中心的特徴以外の 6 項目のうち、患者に対する簡単な聞き取りや神経診察で評価しうる 4 項目、A. 認知機能の変動、B. 幻視、C. パーキンソニズム、D. レム睡眠行動異常症 (RBD) のみを抽出した「レビー小体型認知症の臨床診断基準チェックシート」を用いた診断の評価を行った。【結果】初診時平均 MMSE は 20.6 ± 4.86 点、認知機能低下から受診までは平均 1.60 ± 0.95 年だった。MIBG 心筋シンチグラフィで心臓縦隔比が 22 以下 81%、¹²³I-FP-CIT で線条体の集積低下例 79%、VSRAD で Zスコア > 2 の症例は 24% だった。チェックシートで、認知機能の変動 5 人 (18%)、幻視 23 人 (82%)、パーキンソニズム 23 人 (82%)、RBD 17 人 (61%) が満たしていた。4 項目の全 15 通りの組み合わせで最多は「幻視 + パーキンソニズム + RBD」32%、次いで「幻視 + パーキンソニズム」25% であり、全項目を満たしたのも 7% だった。一方 1 項目はパーキンソニズムと RBD で各 1 名で、両者とも診断基準を満たすためのもう 1 項目は基底核でのドパミントランスポーターの低下だった。【結論】認知症症状が出現してから平均 1.6 年経過した時点で受診時には、1 項目しか満たさないものは少なく、認知症症状がある方の診察には、レビー小体型認知症も鑑別診断に考え、幻視、認知機能の変動、パーキンソニズム、RBD の聞き取りや観察が重要である。

Pj-008-5

DLB 診断のための簡易スクリーニング検査の検討

¹和歌山県立医科大学神経内科、²和歌山県立医科大学脳神経外科、³和歌山県立医科大学神経精神科、⁴和歌山県立医科大学附属病院認知症医療疾患センター
○森めぐみ¹、廣西昌也^{1,4}、小倉光博^{2,4}、篠崎和弘^{3,4}、伊東秀文¹

【目的】レヴィ小体型認知症 (DLB) はアルツハイマー型認知症 (AD) に次いで頻度の高い変性型認知症であるが、一般内科医や家庭医での認知度はまだ不十分であり、DLB の診断や治療は神経内科や精神科が負っている場合が多い。そこで簡易スクリーニング検査 (DLBスコア) を作成し、認知症の精査目的に受診した患者に幅広く実施して、DLB 診断のためのスクリーニングツールとなり得るかどうかを検討する。【方法】2015 年 3 月から 9 月の間に認知症疾患医療センターを受診した 190 名に対し DLBスコアを実施し、本人もしくは家族より回答を得た。スコアは認知症患者に出現しやすい症状に加えて DLB に特徴的な症状を含めた計 13 項目の質問で構成され、それぞれの項目を各 1 点として計算する方法と、幻覚やパーキンソニズムなどに重みをおいて傾斜評価する方法とを併用した。DLB およびそれ以外の認知症患者での回答内容や得点を比較検討した。【結果】受診患者の平均年齢は 77.9 ± 8.3 歳、男性 61 例、女性 129 例であった。患者の MMSE の平均は 21.9 ± 5.4 点であった。最終診断が AD の患者と DLB の患者において、各項目を選択した割合を比べると、便秘、頻繁な夢、寝言、幻視、振戦の項目では DLB 患者の割合が高い傾向にあった。一方、同じ事を繰り返し聞く、動作が遅くなる、歩行が遅くなる、段取りが悪くなるといった項目は AD と DLB の間でほとんど差を認めなかった。【考察】上述の AD、DLB 間で差を認めなかった項目は認知機能低下に伴って非特異的に出現しやすい症状であると考えられる。従って、これらの項目には重み付けせず、便秘、頻繁な夢、寝言、幻視、振戦の項目を高得点とすることで、DLB が疑われる患者をより簡便にスクリーニングできる可能性がある。

Pj-008-6

Cognitive Fluctuation Inventoryを用いたレビー小体型認知症の認知機能変動の評価

市立奈良病院 神経内科
○高橋信行, 宮崎将行, 掛樋善明, 清水久史, 長見周平

【目的】レビー小体型認知症 (DLB) 患者において、認知機能の変動の有無やドネペジルの内服によって認知機能の変動が改善するかどうかを、Cognitive Fluctuation Inventory (CFI) を用いて評価し、アルツハイマー型認知症 (AD) 患者と比較することによって、CFIがDLB患者における認知機能変動評価尺度として有用かどうか検討した。【方法】DLBの診断は第3回国際ワークショップ臨床診断基準を、ADの診断はDSM-4を用いた。新たに診断したDLB患者 (新規DLB患者) およびAD患者 (新規AD患者) でドネペジル内服前と、ドネペジルを標準的な用法用量で投与し1日10mg内服後1か月、2か月、3か月、半年後にCFIを実施した。またドネペジル内服量を1日5mgから10mgへ増量したDLBおよびAD患者 (増量DLB患者, 増量AD患者) では、増量前と増量後1か月、2か月、3か月、半年後にCFIを実施した。【結果】現時点で新規DLB患者13名, 新規AD患者15名, 増量DLB患者15名, 増量AD患者18名に半年後までCFIを実施した。新規DLB患者群では、新規AD患者群と比較して、ドネペジル内服前のCFIスコアが有意に高い点数を示した。新規DLB患者群では、新規AD患者群および増量AD患者群と比較して、CFI下位項目で"はい"と答える個数が多有意に多かった。新規DLB患者群では、ドネペジル内服後CFIでの重症度は変わらず、頻度が減少したことによりCFIスコアは改善した。増量DLB患者群では、ドネペジル増量前後でCFIスコアに有意な変化はなかった。新規AD患者群の内服前CFIスコアと増量AD患者群の増量前のCFIスコアには有意差がなく、またAD患者群ではドネペジルを内服後あるいは増量後にCFIスコアの改善もなかった。【結論】CFIは、新規DLB患者における認知機能の変動およびドネペジル内服による認知機能変動改善の評価に有用であると考えられた。

Pj-009-1

糖尿病患者の血糖関連因子と認知・情動機能と白質病変

¹岡山大学病院 脳神経内科学, ²岡山大学大学院 内分泌代謝内科
○菱川 望¹, 佐藤恒太¹, 山下 徹¹, 太田康之¹, 和田 淳², 四方賢一², 横野博史², 阿部康二¹

【目的】糖尿病では潜在的虚血性変化、高血糖、高インシュリン血症による酸化ストレスの上昇や終末糖化産物の産生が認知機能低下に関与していることが知られている。今回、糖尿病外来通院患者における認知・情動機能について、血糖関連因子および大脳白質病変との関連について検討した。【方法】認知機能低下を指摘されていない糖尿病患者182人を対象とし、認知機能 (MMSE, HDS-R, FAB, MoCA) と、情動機能 (GDS, AS), 血糖関連因子 (FBS, HbA1c, HOMA-IR), 白質病変 (Fazekas分類) を用いて検討した。【結果】糖尿病患者の75.8%がMMSE≥28点, 17.6%が24≤MMSE≤27点, 6.6%がMMSE≤23点であった。情動機能では23.6%がうつ傾向/うつ状態, 11.5%がアパシーであった。MMSE下位項目では計算, MoCAでは呼称, 仮名拾い, 遅延再生がそれぞれHbA1c, HOMA-IRが高くなるほど低下していた。血糖関連因子については、HbA1cは情動機能に、HOMA-IRは認知と情動機能に関連していた。さらに大脳白質病変が高度なもののほどMMSEおよびMoCAは低下し、HOMA-IRは高値であった。【考察】糖尿病患者では、MMSEやHDS-Rの合計点が正常範囲であっても、注意や遂行機能、呼称、遅延再生の障害がみられることがあり、これらの下位項目や、FABやMoCAなどでの評価が重要であると考えた。また、血糖コントロール、インシュリン抵抗性および白質病変が、認知機能、情動機能の低下と関連しており、認知症の進行における血糖コントロールの重要性が示唆された。

Pj-009-2

軽度認知機能障害に対する漢方治療の有効性

海老名メディカルサポートセンター 内科
○石田和之

【目的】釣藤散は中年期以降の慢性頭痛に用いられる漢方薬である。釣藤散は脳血流改善作用を持ち、脳血管型認知症の認知機能改善効果の報告もある。桂枝茯苓丸は冷え症や肩こりなどに用いられる漢方薬で、微小循環改善作用や抗動脈硬化作用の報告もある。本研究は、釣藤散と桂枝茯苓丸の併用投与が軽度認知機能障害 (mild cognitive impairment: MCI) 患者の認知機能に与える影響を検討することを目的とした。【方法】当院物忘れ外来を初診で受診し、MCIと診断された患者の中で、漢方治療について同意を得られた症例に対して、医療用釣藤散エキス、桂枝茯苓丸エキスそれぞれ1回2.5gを1日2回投与した。今回は、これらの症例で治療開始から6ヶ月後の認知機能検査を施行できた患者6名について、治療前後のスコアを比較し、検討した。認知機能検査は (Mini-Mental State Examination: MMSE) を用いた。【結果】症例6名の内訳は男性、女性ともに3名, 平均年齢72.3歳 (標準偏差: SD 3.7歳), 平均教育歴15.2年 (SD 0.98年) であった。これらの症例には、レム睡眠行動障害や嗅覚異常を呈するものはいなかった。6名の治療前MMSE平均は24.3 (SD 2.9), 治療後MMSE 27.8 (SD 2.6) であり, paired-t-testにおいて $p=0.044$ (Cohen's $d=1.29$) であった。MMSE下位項目の前後比較では、注意 (連続暗算) は有意に改善し ($p=0.049, d=1.22$), 時間的見当識 ($p=0.093, d=1.2$) は p 値からは有意とは言えないものの、effect sizeは大きかった。【結論】漢方薬によるMCI治療の可能性が示唆され、多数例による検討が必要と考えられた。

Pj-009-3

当院におけるテトラベナジンの使用経験

(独) 国立病院機構相模原病院
○宮下真信, 大沼広樹, 中村聖悟, 大沼沙織, 堀内恵美子, 長谷川一子, 公文 彩, 小林由香

(目的) ハンチントン舞踏病患者にテトラベナジンで投与しUHDRSを用いて、臨床現場における運動機能を含めた症状の変化を評価する。(背景) ハンチントン舞踏病に対するテトラベナジンの有用性が報告されているが、単独施設での臨床経験に基づいた報告は少ないため、検討した。(方法) 対象は当院通院中のハンチントン舞踏病患者6名, 男性2名, 女性4名, 平均年齢は55.5歳 (43-67歳) 平均罹病期間は7.2年 (2-13年)。舞踏運動は全例にみられたが、付随するジストニアなど運動症状の程度は様々であった。精神症状の程度は脅迫性精神症状の強度の症例からほとんど目立たない症例が含まれている。なお、希死念慮などが診られる症例はテトラベナジン投与の対象からは除外した。半年に一度、UHDRSにより運動機能評価を行った。(結果) 運動機能が最も改善を認めた例では2年間でベースラインから13ポイント低下を認め (52→39), 改善を認めなかった例では10ポイント上昇を認めた。(38→48) 6例の平均ではベースラインから0.2ポイントの減少を認めた。しかし、精神症状に対してはほぼ無効で精神症状を抗精神病薬 (定型, および非定型) でコントロールする必要がある。精神症状をコントロール後にテトラベナジンで投与する必要がある。テトラベナジン単独で治療を開始した際にも精神症状を改善する必要がある経過中に生じることがあり、この場合はうつ、希死念慮、自殺の予防のため、一時テトラベナジン投与を中断することにより、対処する必要がある。なお、内1例は追跡中に窒息により死亡した。(考察) 当院における使用経験においても、2年間の投与にてUHDRSの減少を認め、テトラベナジンの舞踏運動に対する有効性が確認できた。精神症状の軽重により治療開始薬剤の選択をする必要がある。また、経過において精神症状の増悪が診られた場合のテトラベナジンの一時中断が必要と思われた。

Pj-009-4

Alzheimer病患者でrivastigmineは活性型ghrelinとcortisolを増加させ食欲増進に働く

¹奈良リハビリテーション病院 神経内科, ²平成記念病院 神経内科, ³奈良県立医科大学 神経内科
○降矢芳子^{1,3}, 大庭直樹^{2,3}, 泉 哲石³, 上野 聡³

【目的】体重減少は認知症リスクを高め認知症の進行を助長させる。認知症治療薬であるacetylcholinesterase (AChE) 阻害薬は食欲低下の副作用があるが、butyrylcholinesterase (BChE) 阻害作用も有するrivastigmineでは食欲増進例をしばしば経験する。これは、BChEが食欲増進に働くghrelinを活性型から不活性型へと変換する事と関係している可能性がある。Alzheimer病 (AD) 患者におけるrivastigmineの食欲に及ぼす影響を各種ホルモンの変動と共に検討した。【方法】対象はメタボリック症候群のないDMS-IV分類で診断した軽症から中等症 (MMSE 21.3±7.2点) のAD患者11名 (男:女=6:5 平均78.1歳)。rivastigmine投与開始前と投与6ヶ月後に、身体計測 (体重、腹囲, BMI), 認知機能 (HDS, MMSE), 食欲スコア, 朝食前空腹時静脈採血による各種血液生化学検査, TSH, cortisol, leptin, 活性型および不活性型ghrelinを測定し比較した。【結果】投与開始前/後で食欲スコア ($1.7 \pm 0.52 \rightarrow 2.5 \pm 0.55, p < 0.05$) およびcortisol値 ($12.2 \pm 3.3 \rightarrow 16.1 \pm 3.6 \mu\text{g/dL}, p < 0.05$) は有意に増加した。leptinおよびghrelin値の増加は有意でなかったが、活性型/不活性型ghrelin比は有意に増加した ($1.4 \pm 1.1 \rightarrow 4.3 \pm 6.2, p < 0.05$)。【考察および結論】cortisol増加の機序は不明だが、physostigmineと同様の報告があり、rivastigmineのBuChE阻害作用による活性型ghrelinの比率の増加と、cortisolの増加が患者の食欲増進に影響している可能性がある。

Pj-009-5

レビー小体型認知症の中核的症例に対するゾニサミドの影響：DLB第2相試験の追加解析

¹大日本住友製薬株式会社メディカルアフェアーズ部, ²大日本住友製薬株式会社データサイエンス部, ³国立精神・神経医療研究センター病院・神経内科診療部
○丸山秀徳¹, 中村将俊², 村田美穂³

目的:レビー小体型認知症 (DLB) 患者の運動症状、認知障害、及び幻覚に対するゾニサミド (ZNS) の影響を、第2相ランダム化二重盲検プラセボ対照探索的試験 (P2試験。結果を第56回日本神経学会にて発表済み) を対象に追加解析する。方法: DLBの主な症状と考えられる運動症状、認知障害及び幻視に着目し以下の解析を行った。運動症状はUnified Parkinson's Disease Rating Scale Part 3の下位項目を4つの症状 (振戦、固縮、暴動、姿勢反射障害) に関連する項目でまとめ、ベースライン (BL) で各症状があった症例を対象とした。そして、各症状のBL値及び変化量 (BL値と最終評価値との差) を群毎に算出した。認知障害はMini Mental State Examinationでスコア低下が顕著であった「注意と計算 (シリアル7)」の幻視は関連する項目と考えられるNeuropsychiatric Inventoryの「幻覚」を取り上げ、「注意と計算」はBLでスコア低下があった症例、「幻覚」はBLで症状があった症例を対象とし、BL値及び最終評価値を群毎に算出した。結果: DLBの運動症状の特徴として「振戦」が少ないことが報告されているが、本試験の被験者でも同様の傾向を示した。各運動症状については50mg群の方が25mg群より改善方向に変化量が大きく、「固縮」、「暴動」及び「姿勢反射障害」でこの傾向は大きかった。「注意と計算」はBL値、最終評価値共に群間で大きな違いはなかった。「幻覚」も同様にBL値、最終評価値共に群間に大きな違いはなかった。結論: 解析対象としたP2試験ではZNSが運動症状 (Part 3合計スコアで評価) を改善することが示されているが、今回の解析結果からZNSは4つの運動症状それぞれに効果があることが示唆された。また、認知障害や幻覚に対しても影響を与えない可能性が示唆された。今後、症例数を増やす、認知障害や周辺症状の強い症例を対象とする等、更なる検討によりDLBの種々症状に対するZNSの影響を明確にする必要がある。

Pj-009-6

介護現場における介護用ロボットの使用効果の検討

¹国立長寿医療研究センター 神経内科, ²介護老人保健施設ルミナス大府
○山岡朗子¹, 武田章敬¹, 新畑 豊¹, 鷺見幸彦¹, 長屋政博²

【目的】認知症に対しての非薬物療法はベッタセラピーや回想法等が米国精神医学会のガイドラインでも推奨されている。高齢者や認知症の人向けの玩具・人形を利用した介入も試みられているが、今回の研究は赤ちゃん型介護用ロボットを活用して、認知症の周辺症状や感情への影響、また介護負担の軽減がはかれるかを検討した。【対象・方法】ロボット3体を介護老人保健施設へ提供し、入所中の中等度から重度認知症高齢者を対象としてクロスオーバー試験を行った。12名を6名ずつ2群に分け、施設の通常のレクリエーションを行う群とロボットを活用する群とし、2か月後にクロスオーバーしさらに2か月間観察した。両群に下記評価項目を調査開始前、2か月後、4か月後に実施し、比較検討した。評価項目は、主要評価項目として名大簡易コミュニケーションスケール、副次評価項目としてMMSE（ミニメンタルテスト）、GDS（高齢者うつ病評価尺度）、BI（バーセルインデックス）、I-ADL（手段的日常生活活動尺度）、NPI-Q（Neuropsychiatric Inventory-Questionnaire）、CDS（ケア依存度スケール）、NCT（非言語性コミュニケーションテスト）、ZBI（ザリット介護負担尺度）、MBI（バーンアウト尺度）とした。【結果】12名（男性2名、女性10名）の結果を検討した。対象患者は86.7±6.7歳、BI 45.4±31.5、MMSE 6.4±8.3と身体機能・認知機能ともに重度の認知症高齢者であり、3名がロボットに興味を示したが9名は短時間のみもしくは全く興味を示さなかった。また通常のレクリエーションとロボット活用2群間で主要・副次評価項目に一定の傾向を示さなかった。【結論】重度認知症の高齢者ではロボットが何であるかを理解できず興味を示さない者が多かったが、一部にはロボットを抱くことで穏やかに時間を過ごすことができた。

Pj-010-1

小規模病院内科における認知症診療の現状の検討

¹妙高病院, ²新潟県立中央病院
○坂田佑輔¹, 岸本秀文¹, 畠野雄也², 手塚敏之², 田部浩行²

【目的】高齢化率の上昇とともに認知症患者の増加が予想され、認知症診療における一般内科医の役割がより重要になると思われる。地域に密着した小規模病院である病床数60床の当院において、一般内科医が行っている認知症診療の特徴を検討した。【方法】当院内科外来に定期通院している患者から、認知症治療薬（ドネペジル、リバスチグミン、ガラントミン、メマンチン）が処方箋にdo登録されている患者を抽出し、認知症の病型、薬剤の使用状況などにつき検討をした。なお、認知症の病型診断に際してはDSM-IV、第3回DLB国際ワークショップの臨床診断基準を参考にした。【結果】認知症治療薬を使用していた患者は、計78名であった。使用薬剤はドネペジルが62名（79.5%）、リバスチグミンが3名（3.8%）ガラントミンが5名（6.4%）、メマンチンが6名（7.7%）、ドネペジルとメマンチンの併用が2名（2.6%）であった。認知症の病型は、アルツハイマー型認知症（以下DAT）が59名（75.6%）、血管性認知症（以下VaD）が1名（1.3%）、軽度認知機能障害が2名（2.6%）、レビー小体型認知症（以下DLB）および認知症を伴うパーキンソン病（以下PDD）が7名（9.0%）、その他9名（11.5%）であった。ドネペジルの用量については、5mg使用者が44名（68.8%）、10mg使用者が4名（6.3%）、5mg未満での使用者が16名（25%）であった。5mg未満で使用している患者は、DLBもしくはPDD患者が多かった。【結論】小規模病院で一般内科医が行う認知症診療の特徴として、ドネペジルが選択される割合が圧倒的に多い、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬とメマンチンの併用は積極的に行われていない、ドネペジルを高用量で使用する例は少ない、DLBやPDDの症例ではドネペジルを低用量で使うことが多いなどが挙げられた。

Pj-010-2

認知症疾患医療・地域包括支援・合併型センターと認知症初期集中支援チームの活動

メーブルヒル病院
○井門ゆかり, 好永愛子

【目的】2015年3月から当認知症疾患医療センターで認知症初期集中支援チーム（以下チームと略す）の活動を開始した。2015年7月から当センターは地域包括支援センター業務も合わせて行う認知症疾患医療・地域包括支援・合併型センターになった。合併型センターになる前と後の4ヶ月の活動について比較し検討する。【方法】2015年3月～6月（合併前）と7月～10月（合併後）の相談件数、認知症専門外来件数、チーム対応件数などを比較する。また、チーム対応したケースの属性（年齢、性別、世帯状況、認知症重症度など）、対象の把握ルート、医療資源や介護資源につながった割合などについて検討する。【結果】相談件数は合併前の4ヶ月は213件、合併後の4ヶ月は535件であった。認知症専門外来件数は合併前751件、合併後754件。チーム対応件数は、合併前4件、合併後7件であった。チーム対応した11名は平均年齢82.2歳±6.9歳、男性3名、女性8名、世帯状況は独居4名、夫婦のみ世帯1名、子供（夫婦）との同居6名であった。対象の把握ルートは家族から4名、民生委員が2名、既設の包括支援センターから3名、その他2名。診察につながったケースは9名（82%）で、認知症重症度は軽度認知障害1名、軽度2名、中等度4名、重度2名であった。介護資源につながったケースは4件、入院したケースが2件であった。平均訪問回数は3.7回（1回～12回）で、かなり対応の困難な事例もあった。【結論】合併型センターになった後で相談件数は大幅に増加したが、チーム介入ケースは相談件数の0.13～1.8%であった。独居や夫婦のみ世帯が半数で、子供と同居の場合も子供に精神疾患や認知症があるなど、世帯状況に関連した困難さが多くみられた。チームの活動が周知されるにつれ、相談件数がさらに増加することも予測される。

Pj-010-3

備北地区に於ける診療所型認知症疾患医療センターが行う在宅療養支援

三次神経内科クリニック花の里
○伊藤 聖, 織田雅也, 和泉唯信

【目的】認知症疾患医療センターは厚生労働省が2008年から設置し、専門的な診断・治療のほか、本人や家族の相談を受けたり、医療従事者や住民向けの研修を開いたりしている。総合病院などの「基幹型」と精神科病院の「地域型」に加え、本年度から身近な医療機関による「診療所型」を設置することになった。2015年現在当地域での指定は当院のみであり、この圏域での在宅療養継続支援及び連携に於いて期待されている機能を検討する。【方法】地域包括支援センター、居宅介護支援事業所、かかりつけ医、医療機関、認知症患者および患者家族の視点から診療所型認知症疾患医療センターの役割に関して期待される機能を集めた。データを記述的に分析し意味の類似性に沿ってカテゴリー化した。【結果】医療的な機能としての早期の鑑別診断および治療の導入、在宅患者のBPSDの対応、また受診前の機能として受診の必要性の判断といったトリアージ機能が含まれていた。地域連携システムの構築の面からは連携会議の開催や出席、事例検討の実施が求められた。在宅療養支援では家族への助言、患者に寄り添う介護の指導など具体的な内容が多かった。【結論】診療所型認知症疾患医療センターはいかに在宅生活を支えるかという視点が重要であり、そのためには医療的なもののほか介護や関わりの相談や指導、地域での連携を通じた活動が求められている。

Pj-010-4

認知症疾患医療センターが地域のなかで果たす役割

¹篠塚病院 北関東神経疾患センター, ²篠塚病院
○相原優子¹, 池田祥恵¹, 金子由夏¹, 相原芳昭², 田中 真¹

【目的】増加する認知症の人を地域で支えていくために、地域拠点型認知症疾患医療センターが地域のなかで果たしている役割について検討する。【方法】認知症の相談・診断・治療に関する専門医療機関としての役割について検討するため、センターの相談件数や初診症例の年度別・男女別・年齢階層別の数、臨床診断、受診目的、紹介率を検討した。また、医師会・地域包括・地域ケアマネ協議会・地域ケア会議などとの連携、市民フォーラム開催などを通じて、地域のなかで果たしてきた役割についても検討した。【結果】平成22年9月の開設以来、1769人（男性662人、女性1107人）が初診し、平均年齢は79歳で、アルツハイマー病が52%と一番多く、レビー小体型認知症が10%、前頭側頭葉型変性症が3%、脳血管性認知症が8%、正常圧水頭症が9%みられた。43%が紹介されて受診した。5%が若年性認知症であり、本人の仕事、また経済的な問題や不安を抱える家族に対するサポートが課題であった。地域のなかで果たしている役割としては、かかりつけ医認知症対応力向上研修会、疾患別症例検討会、困難事例検討会などを通じ、かかりつけ医や市の包括、ケアマネ、地域ケア会議のスタッフと顔の見える関係が順調に築かれてきた。事例検討では実際の困難事例の支援内容検討を通じ、対応能力の向上・地域力の向上にも努めている。地域の個別ケア会議にはアドバイザーとして参加し、専門職として可能な助言を続けている。「地域包括ケアシステムについて知るための市民フォーラム」を主催した際には、認知症で車の運転をやめたら生活していけない地域の交通事情など山積みの課題が共有された。最近では、認知症ケアパスの作成について地域からの要望が多い。【結論】認知症疾患医療センターとして地域のなかで一定の役割を果たしてきた。認知症の人への支援における地域特性に応じた問題解決への働きかけ、認知症ケアパスの作成が当面の課題である。

Pj-010-5

三重県認知症連携バス（脳の健康みえる手帳）と連携バス推進事業について

¹三重大学医学部認知症医療学講座, ²三重大学医学部神経病態内科学講座
○木田博隆¹, 川北澄枝¹, 田部井賢一¹, 佐藤正之¹, 富本秀和^{1,2}

【目的】もの忘れネットワークにおける多職種連携・協働を進める中で、ITスクリーニングを活用した認知症連携バス（「脳の健康みえる手帳」）の普及啓発を進めている。運用上の成果と問題点について中間報告を行う。【方法】三重県医師会との共同事業である「認知症ケアの医療介護連携体制構築事業」（H26～H27年度）の取り組みで、連携バス推進員を県内の4市町に1名ずつ配置した。各市町医師会へ協力依頼し、バス推進員が医療機関への個別訪問説明を行った。バス推進員はiPadを応用した認知症ITスクリーニング（MMSE：Mini-Mental State Examination、BFB脳機能評価バッテリー：Brain Function Battery、行動観察方式AOS：Action Observation Sheet）を実施し、認知症専門医が結果を読み、専門医療機関の受診が必要な場合は、みえる手帳の活用を勧めた。また、認知症のスクリーニング事業におけるバッテリー等からの専門医の判断の妥当性も検証した。【結果】平成27年4月～8月の間で、82件の相談があり、60件でスクリーニングを実施した。そのうち38件が専門医療機関への受診が推奨された。ITスクリーニングの各バッテリーのカットオフ値が受診推奨群および経過観察群の平均の間にあり、かつ両群に有意差があった。【結論】各市医師会の協力もあり、医療機関への働き掛けはスムーズに行え、初期診断・介入の病診連携に対する意識が高まってきた。ITスクリーニングによって認知症の比較初期でかろうじて通常の生活を維持している認知症医療介護のハイリスク群を抽出できている。ITスクリーニングの専門医の回答の妥当性が示された。今後、専門医療受診推奨群の紹介・逆紹介率、みえる手帳の利用率を検証し、診断結果やシステムが患者家族の医療の質向上につながっているかアウトカム評価を実施する。

Pj-010-6

葛飾区における認知症対策3カ年計画—もの忘れ予防健診と医師会活動の結果報告—

¹あさの金町クリニック, ²いなば内科クリニック, ³慈恵医大葛飾医療センター, ⁴安藤医院, ⁵遠藤医院, ⁶ファミユ駒クリニック立石, ⁷大山クリニック, ⁸石川循環器クリニック, ⁹吉崎医院, ¹⁰首都大学東京
○浅野次義¹, 稲葉 敏², 鈴木正彦³, 安藤 進⁴, 遠藤啓一郎⁵, 駒形清則⁶, 大山高令⁷, 石川辰雄⁸, 吉寄友康⁹, 繁田雅弘¹⁰

【目的】葛飾区では増加する認知症患者(以下、患者)に対し地域内での診療を継続するため、2013年1月から医師会認知症対策委員会を立ち上げ、以下の3カ年計画を実施した。今回その成果を報告する。
1)軽症のうちに早期発見・早期治療を行い、その地域での生活を維持できるようかかりつけ医の診療方向上をはかると共に認知症医療ネットワークを充実させる。
2)患者と患者家族の生活を支援する介護・看護・地域支援ネットワークをかりつけ医と共に構築する。【方法】1)3年間で6回の認知症研修会を行い、かかりつけ医の認知症診療力向上を図る。一方認知症専門医、サポート医を公表し、かかりつけ医との診療連携ネットワークを構築する。
2)区の特健診期間に「もの忘れ予防健診」として、今回70歳から74歳までを対象とし、研修を履修した協力かかりつけ医において一次スクリーニング(もの忘れチェックリストを使用)を行い、もの忘れ評価点が4点以上の対象者に対し二次スクリーニング(MeCDTを使用)を行った。
3)軽症認知症、認知症の疑われる患者に対してかかりつけ医に今後の対応を質問した。【結果】1)研修会参加医は毎回50名以上で協力かかりつけ医103施設のネットワークが構築できた。
2)区内対象人口26,570名中認知症患者を除く一次スクリーニング受診者総数は3065名(年齢対象者中11.5%)で、二次スクリーニングの結果、軽度認知症疑いありが171名、認知症疑いありが159名あった。
3)今後の診断治療については、軽度認知症疑い171名中107名が当院にて、16名が主治医にて、認知症疑い159名中117名が当院にて、13名が主治医にてであった。【結論】区内もの忘れ予防健診受診者3065名のうち軽症認知症疑い及び認知症疑いが330名あり、早期診断・治療の必要性が改めて確認された。これらの患者について約70%のかかりつけ医が今後の診断・治療に関わる意向を示し、認知症研修会とネットワーク構築の成果と考えられた。

Pj-010-7

葛飾区における認知症診療ネットワークの取り組み (第2報)

¹東京慈恵会医科大学葛飾医療センター 神経内科, ²東京慈恵会医科大学附属病院 神経内科, ³医療法人明星会 東条病院, ⁴医療法人社団慈恵会 吉岡医院, ⁵医療法人社団東京正和会 あさの金町クリニック, ⁶医療法人社団穂光会 いなば内科クリニック
○森田昌代¹, 余郷麻希子¹, 大本周作², 橋本昌也³, 吉岡雅之⁴, 川崎敬一^{1,6}, 稲葉 敏^{5,6}, 浅野次義^{1,5}, 鈴木正彦¹

【背景】2012年9月に厚生労働省が策定した認知症施策推進5ヵ年計画(オレンジプラン)を受け、葛飾区では2013年1月に医師会認知症対策委員会が発足された。慈恵医大葛飾医療センターは、認知症診療を推進する中核病院として、地域との連携を担う必要性が生じている。【目的】葛飾区認知症ネットワークの活動を介して、認知症を早期に抽出し、早期治療介入を目指すことを目的とする。【対象と方法】葛飾区の特健健康診査・長寿医療健康診査・基本健康診査と同時に「いきいき元気度チェック」を実施し、その結果介護予防のための取り組みが必要と医師が判定した場合、実施協力医療機関において認知症二次スクリーニング (MeCDT)を行う。【結果】2014年6月から10月の期間中に実施協力医療機関において「いきいき元気度チェック」を実施し、65歳以上965名のうち3項目中1項目以上にチェックした方113名(11.7%)を対象にパソコンを用いた音声誘導型簡易認知症ツールであるMeCDTを行った。カットオフ値8.5点以下の方が57名(50.4%)にみられ、ADもしくはADの疑いとされた。軽症ないし中等症AD例はかかりつけ医や認知症サポート医により早期に治療が開始され、疑い例は当院にてMMSE、頭部MRIおよび脳血流SPECTを施行し認知症の鑑別診断を行ったうえ治療方針を決定した。【考察】認知症がかなり進行してから受診することが多い現状において、MCIの段階で早期治療介入ができることが実地診療の目指すところである。ネットワークの介入により認知症の予防も期待される。さらに推進すると、DLBやFTDなどを含めた認知症全体の対策を講じることができる。【結語】認知症を疾患として認識し治療の早期介入を推進するためには、地域の理解と連携が不可欠である。ネットワークの推進により区民の生活の質の向上が得られることが期待される。

Pj-011-1

独居の認知症高齢者の臨床的特徴および独居の継続期間の検討

汐田総合病院 神経内科
○瀧瀬康洋, 菊池雷太, 廣瀬真次, 佐野正彦, 高島明美, 南雲清美

【背景】我が国の独居高齢者と認知症患者はともに増加傾向にあるが、独居の認知症高齢者の臨床的特徴や予後に関する報告はほとんどない。【目的】独居の認知症高齢者の臨床的特徴および独居の継続期間を明らかにする。【対象】2012年5月から2013年11月までに認知症外来を受診した105名のうち、65歳以上の独居者24人(男性7人、女性17人、平均年齢79.1±7.2歳)。MMSE (Mini-Mental State Examination)により、A群。認知機能低下群:MMSE<24(20人)、B群。認知機能正常群:MMSE≥24(4人)に分けた。【方法】受診時に高血圧、脂質異常症、糖尿病の有無を聴取り、血圧測定、生化学検査、MMSEを実施した。その後、2年間前向きに調査した(平均観察期間:32±5ヵ月、通院期間の中央値:49日)、通院中断例はソーシャルワーカーの協力を得て調査した。【結果】①臨床的特徴:A群はB群に比べ収縮期血圧が約15mmHg高い傾向にあった(152.5mmHg vs 136.8mmHg, p=0.29)。脂質異常症、糖尿病については両群に有意差はなかった。②転帰:観察終了時点で独居継続者は、A群の方が少ない傾向にあった(35% vs 75%, p=0.27)。独居終了後の転帰は、両群とも施設入所が最多だった(77% vs 100%)。家族との同居はA群の1例(8% vs 0%)。死亡による独居の終了はA群の2例だった(15% vs 0%)。③独居の継続期間:Kaplan-Meier法による2年後の独居継続率は、A群の方が低い傾向にあった(40% vs 75%, p=0.21)。性別では、男性の方が低い傾向にあった(男性29%、女性56%、p=0.22)。高血圧、脂質異常症、糖尿病の有無と独居継続率には関連がなかった。【結論】独居の認知症高齢者(A群)は血圧が高く、2年後の独居継続率はわずかに40%だった。独居高齢者の医療機関への誘導および認知症の早期診断と、介護サービス等による生活支援が重要と考えられた。

Pj-011-2

高齢者の経時的な認知機能低下と生命予後の検討

山形大学医学部 第三内科
○猪狩龍佑, 和田 学, 鈴木佑弥, 高橋賛美, 佐藤裕康, 小山信吾, 荒若繁樹, 川並 透, 加藤丈夫

【目的】高齢者の経時的な認知機能低下と生命予後との関係について明らかにすることを目的とした。【方法】70歳の地域住民185名を対象とした前向き観察研究で、70歳時にMini Mental State Examination (MMSE) および脳MRIを含めた健診を行い、8年後にMMSEを再評価した。その後、計13年間にわたって追跡調査をおこなった。再評価時に70歳時のMMSEから3点以上得点が低下したものを認知機能低下群、3点未満のものを認知機能非低下群として、各群間での比較検討をおこなった。【結果】認知機能低下群は、認知機能非低下群と比較して、有意に総死亡の割合が多く、累積生存率においても有意な低下が認められた。また、認知機能低下は、性別、高血圧、高コレステロール血症、飲酒、喫煙、白質病変などで補正しても死亡に影響を与える有意な因子であった。初回のMMSEで24点以上の群でも、MMSEでの3点以上の得点低下は性別、高血圧、高コレステロール血症、飲酒、喫煙、白質病変などで補正しても死亡に影響を与える有意な因子であった。【結論】高齢者の経時的な認知機能低下は生命予後の悪化と関係する。

Pj-011-3

大学病院もの忘れ外来に長期通院継続しているアルツハイマー病患者の特徴

川崎医科大学病院 神経内科
○久徳弓子, 砂田芳秀

【目的】当科もの忘れ外来に長期通院継続している患者の特徴を探索。【方法】2003年4月～2015年10月に当科もの忘れ外来を受診した患者1311人のうち、5年以上通院継続した患者110人を対象とした。臨床的にアルツハイマー病(AD)と診断した患者は74人、現在通院継続しているAD患者は41人で、平均年齢80.9歳であった。5年以上通院したが現在通院終了したAD患者は33人(中止理由は死亡6人、他院紹介18人、不明9人)であった。これらAD患者における基礎疾患、心理検査、画像所見、薬物・非薬物療法について検討した。【結果】高血圧症、糖尿病、脂質異常症など基礎疾患を有する例が多かった。初診時MMSE 21.3/30、HDS-R 19.0/30、5年後MMSE 11.8/30、HDS-R 9.2/30で認知機能が比較的維持できている症例が多かった。MRIでの白質病変は軽度から中等度例が多く、SPECTではADに典型的な部位の集積低下例は55.4%であった。薬物治療利用率はコリンエステラーゼ阻害薬98.6%、メマンチン29.7%、BPSD薬24.3%で、デイケア/デイサービスの利用63%、施設入所22%であり、薬物療法介入を要すBPSDは少なくサービス利用継続例が多かった。認知機能5年間維持群と悪化群で比較すると、基礎疾患や神経心理検査、画像所見に差はなかったが、ドネペジル内服用量(7.86 vs 5.43mg)、メマンチン内服用量(20mg vs 10mg)、BPSD薬利用率(9.09 vs 62.5%)、施設入所率(0 vs 50%)に差が見られた。【結論】大学病院に通院継続できる例は、介護者の通院意欲、献身的なケアだけでなく、認知症の進行が比較的緩やかで、BPSDが少なく、サービス利用を継続できていた。また認知機能悪化予防には十分な量の抗認知症薬の使用が重要である。

Pj-011-4

アルツハイマー病 (AD) 患者が長期的に安定した家庭生活を続けるために重要な要因

東京女子医科大学附属成人医学センター 神経内科
○松村美由起

【目的】AD患者が安定した家庭生活を長期的に続けるために重要な要因を3年の治療経過から検討する。【対象と方法】AD患者15例、年齢は平均80.5±18.9歳、罹病期間は平均8.1±2.5年。全例安定した家庭生活を継続している。全例に介護者教育とガランタミン投薬を続け、治療とその後の3年間の経過を評価した。評価はMMSE, Logical memory, Wisconsin card sorting testとMENFISを用いた。統計解析はStudent dependent t testを用いた。【結果】治療前に比して治療後3年間にわたりすべての認知機能スコアは不変であったが、MENFISの下位項目中意志表示、自発性、感情の安定性と適切性が統計学的に有意に改善した。これは罹病13年目の患者でも認められた。【考察と結語】罹病長期例でも治療により患者の感情が安定化し、自発性、意志表示能力も改善した。安定した家庭生活を継続するためには感情の安定化が重要と考えられた。

Pj-013-1

パーキンソン病におけるハイハイ（四つ這い動作）と寝返りの関連

¹聖隷浜松病院 神経内科, ²聖隷浜松病院リハビリテーション部
○内山 剛¹, 仲山知宏², 山本大介¹, 高嶋浩嗣¹, 佐藤慶史郎¹, 大橋寿彦¹

【目的】パーキンソン病 (PD) において脳幹へ下行する投射の内側運動制御障害は、脊髄内の歩行リズム・パターン生成器 (CPG) に関わる体幹症状を来とし、ハイハイ（四つ這い動作）など生得的な運動に関わる、我々は前回の本学会にて体幹機能評価としてハイハイと寝返りの有用性を報告し、PD の寝返りは下肢先行が目立ち、下肢固有感覚器を介するCPG活性の代償を要する可能性を示した。今回、ハイハイの足背接地不全と骨盤動揺を評価し（同学会で当院仲山ら報告）、さらに寝返りとの関連を検討した。【方法】Yahr分類3度以下のPD患者で、自然時の（指示前）ハイハイで足背接地不全を呈する20例（平均年齢67±8.7歳、罹病期間4.9±3.2年）を対象に、下肢先行および膝を抑制した上肢先行の寝返りについて、床側になる肩甲骨下端触知を指標に評価した。さらに足背を接地したまま行なうよう指示した（指示後）ハイハイもビデオ撮影し、足背接地不全と骨盤動揺を評価した。足背接地不全を1a：四つ這いの支持期において足部が完全に床から離れている・つま先で床を支持している、1b：1aほどではないが足背が浮いている、に分けた。【結果】指示前のハイハイにおいて全例中6例は足背接地不全のみで、残り14例では骨盤動揺も併存した。指示後にも足背接地不全が残存した5例は全て、上肢先行の寝返りが困難で、床側肩甲骨の触知には下肢先行の寝返りを要した。一方、指示前の足背接地不全が1bで指示後には足背が床に接地し骨盤動揺のみを呈した骨盤動揺主体の5例のうち2例と、指示後には足背接地不全と骨盤動揺とも認めなかった5例中2例では、上肢先行の寝返りが可能であった。【考察】ハイハイの足背接地不全は、上肢先行の寝返り困難時の下肢先行による代償に類似した、ハイハイにおける下肢固有感覚器からの代償をより反映しており、PD のハイハイは骨盤接地不全と骨盤動揺を用いて細分類できる可能性がある。

Pj-013-2

パーキンソン病の四つ這い動作における前進・後進の評価

¹聖隷浜松病院 リハビリテーション部, ²聖隷浜松病院 神経内科
○仲山知宏¹, 内山 剛², 山本大介², 高嶋浩嗣², 佐藤慶史郎², 大橋寿彦²

【目的】運動制御は内側系と外側系に大別され、パーキンソン病 (PD) では外側皮質脊髄路に関わる四肢運動症状に加え、網様体脊髄路など内側運動制御障害による脊髄内の歩行リズム・パターン生成器に関わる体幹症状を来す。我々は前回の本学会にて、PDにおける体幹機能評価としてハイハイ（四つ這い動作）の有用性を報告した。今回、ハイハイの足背接地不全および骨盤動揺に着目した。【対象・方法】対象はHoehn+Yahr重症度分類Ⅲ以下のPD患者20例（男性8名、女性12名、平均年齢67±8.7歳、罹病期間4.9±3.2年、UPDRS PART3：33.4±20.5点）とし、ハイハイをビデオ撮影し評価した。①動作の指示無く自由に（指示前）、②足背を接地したまま行なうよう指示（指示後）および③後進の3パターンを行なわせた。また、脊髄小脳変性症4例も同様に評価した。ハイハイの特徴として、足背接地不全を1a：四つ這いの支持期において足部が完全に床から離れている、もしくはつま先で床を支持している、1b：1aほどではないが足背が浮いている、に分けた。骨盤動揺を2a：前額面上で膝蓋骨中心に正中線が達する、2b：2aほどではないが前額面上で肩峰よりも大転子以外側へ移動する、とした。【結果】指示前のハイハイにおいてPD全例中6例は足背接地不全のみで、残り14例での足背接地不全と骨盤動揺の組合せは1a+2aが3例、1a+2bが3例、1b+2aが2例、1b+2bが6例で骨盤動揺が目立つ例もあった。なお、指示後には足背が床に接地し動揺も呈さず前進は正常であったが、後進のみの困難を呈する例もあった。一方、脊髄小脳変性症ではPDのハイハイの特徴に加え上肢・下肢がwide baseになる傾向があった。【考察】ハイハイの評価は、足背接地不全と骨盤動揺で細分類でき（同学会で当院内山ら追加報告）、さらに後進には前進とは異なった特徴が検出される可能性がある。

Pj-013-3

パーキンソン病患者における自覚的な身体の揺れの検討

¹三重大学病院 神経内科, ²三重大学医学部看護学科
○谷口 彰¹, 石川英洋¹, 島田拓弥¹, 伊井裕一郎¹, 田村麻子¹, 朝日 理¹, 成田有吾², 富本秀和¹

【目的】昨年の本会において、立位あるいは座位で自覚する揺れを主症状とし、早期からQOLの障害を示したパーキンソンズムの2症例を報告した。今回はパーキンソン病(PD)として通院中の患者を対象に、前述の「自覚的な揺れあるいは震え」の有無について検討した。【方法】外来通院中のPD患者91例に対して、他覚的な震えがないときに「揺れあるいは震え」を自覚することがあるかを尋ね、自覚する場合に出現時期と性状について評価した。【結果】PD患者91例（男性48例、女性43例、平均年齢72.7±9.3歳、平均罹病期間8.4±7.1年）のうち5例（男性1例、女性4例）に「自覚的な揺れあるいは震え」を認めた。1例は下肢に、4例では体幹に認めた。3例では船やエレベーターに乗っているような緩徐な揺れで、他の2例では地震の発生と感じるような短時間の揺れであった。Yahr重症度は3例がⅡ度、残りはⅣ度とⅤ度が1例ずつであり、Ⅱ度の2例では初発症状として、その他はPD発症後3から5年を経て出現するようになっていた。いずれも他覚的な振戦の出現部位とは異なっていた。PD発症早期から、立位あるいは座位において緩徐で持続する揺れを自覚した2例では、抗PD薬による症状の改善に乏しく、本症状によりQOLが損なわれていた。【結論】PDの4大症状には振戦が含まれるが、自覚的にのみ感じる震えを検討した報告は少ない。Shulman LSらは、上記の自覚症状をinternal tremorと表現し、PD患者100例中44例に認めたとしているが、自験例では頻度が低かった。本症状は、振戦が顕在化する前の状態、あるいは非運動症状の中感覚障害のひとつである可能性があることに加え、QOLの低下を招く場合もあることから、今後の経過観察が必要と考えられる。

Pj-013-4

自覚的視性垂直位検査を用いたパーキンソン病の垂直認知についての検討

¹国立病院機構 宇多野病院 神経内科, ²国立病院機構 宇多野病院 臨床研究部
○高坂雅之^{1,2}, 大江田知子^{1,2}, 梅村敦史^{1,2}, 富田 聡^{1,2}, 朴 貴瑛^{1,2}, 山本兼司^{1,2}, 杉山 博^{1,2}, 澤田秀幸^{1,2}

【目的】姿勢保持における垂直認知には、主に視覚、前庭感覚、体性感覚が関与している。パーキンソン病 (PD) 患者では、垂直認知の障害が推定されており、姿勢異常の原因のひとつと考えられている。本研究では、PDにおける垂直認知を自覚的視性垂直位 (Subjective visual vertical; SVV) 検査により評価し、偏位角度と姿勢との関係について検討した。【方法】対象はPD患者22例（脊椎の手術、骨折の既往、高度視力障害、前庭機能障害の既往、深部感覚障害のあるものは除外した）。SVV検査は、暗所下、座位で頭部を垂直に固定した状態で行った。眼前(30cm)に設置したモニター上の視標を、任意の傾斜位置から回転させ、被検者が垂直と判断した位置で止め、垂直軸からの偏位角度を測定した。10回繰り返し測定した絶対値の平均を偏位角度 δ とした。また、側方への体幹傾斜角度（両側肩峰を結ぶ線と水平線のなす角度）、レントゲン写真でCobb角を測定し、偏位角度 δ との相関をそれぞれ検定した。年齢、UPDRS-3、罹病期間、抗パーキンソン病薬量 (Levodopa equivalent dose; LED mg/day) と δ との関連についても検討した。【結果】PD22例の偏位角度 δ は、 $3.8 \pm 2.1^\circ$ であった。 δ は、体幹傾斜角度 ($R=0.68, p=0.0005$) およびCobb角 ($R=0.76, p<0.0001$) と有意な正の相関を認めた。 δ はUPDRS-3とも、有意な正の相関を示した ($R=0.56, p=0.007$) が、年齢、罹病期間、LEDとの相関はみられなかった。【結論】健常者の偏位角度 δ は 2° 以下であると報告されている。PD患者では健常者より δ が大きく、垂直認知が障害されていた。また、 δ は姿勢異常の程度とも相関し、垂直認知障害がPDに伴う姿勢異常の一因となっていると考えられた。

Pj-013-5

パーキンソン病における早朝オフ症状の検討 第2報：Yahr重症度と罹病期間による検討

¹大阪医科大学病院 神経内科, ²洛西シミズ病院 内科, ³監野病院 内科
○石田志門¹, 宇野田喜一¹, 山根一志¹, 中嶋秀人¹, 木村文治¹, 藤原真也², 杉野正一³

【背景】前回の本学会において、パーキンソン病 (PD) では早朝オフ症状 (EMO) が46.4%と高頻度に認められ、EMOを伴うPD患者 (EMO+)はEMOを伴わないPD患者 (EMO-) に比し、Yahr重症度が高く罹病期間が長い傾向にあり、睡眠障害が伴うことを報告した。【目的】Yahr重症度と罹病期間に注目し、EMO+群とEMO-群の特徴を検討した。【方法】①対象は外来通院中のPD患者185例（男性86、女性99）、平均年齢73.7歳。②外来診察時に、早期症状についてのアンケート調査をおこなった。アンケートの内容は、EMOの有無、起床時刻、早朝ジストニアの有無、こむら返りの有無、REM睡眠行動異常の有無、夜間トイレ回数とした。③不安・抑うつはHospital Anxiety and Depression Scale (HADS)を、睡眠はPittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) を評価スケールとして用いた。④Yahr重症度の低いⅠ度でEMO+群とEMO-群の背景因子を比較した。また、YahrⅠ度のEMO+群とYahrⅣ度のEMO-群を比較した。⑤罹病期間の短い5年以下でEMO+群とEMO-群の背景因子を比較した。また、罹病期間5年以下のEMO+群と6年以上のEMO-群を比較した。【結果】①EMO+群は86例、EMO-群は99例であった。②YahrⅠ度のEMO+群は、YahrⅠ度のEMO-群およびYahrⅣ度のEMO-群に比し発症年齢が高く、PSQI点数が高かった。③罹病期間5年以下のEMO+群は、罹病期間5年以下のEMO-群および6年以上のEMO-群に比し年齢が高い傾向が認められた。(p=0.022) 【結論】高齢発症や高齢のPD患者はEMOを認めやすく留意が必要であると考えられた。

Pj-013-6

パーキンソン病患者における時計遺伝子発現の概日位相の検討

¹刀根山病院 神経内科, ²山口大学時間学研究所
○遠藤卓行¹, 山口 藍², 齋藤朋子¹, 山寺みさき¹, 森 千晃¹, 井上貴美子¹, 中嶋容子¹, 藤村晴俊¹, 佐古田三郎¹, 明石 真²

【目的】パーキンソン病におけるサーカディアンリズム障害の原因の一つとして、時計遺伝子の発現異常が報告されているが、パーキンソン病患者における時計遺伝子発現の概日位相を検討した研究はこれまでになかった。我々は、パーキンソン病患者に対して高照度光療法=Bright Light Therapy(以下、BLT)を実施しており、本研究ではBLT前後でのパーキンソン病患者における時計遺伝子発現の概日位相を検討した。【方法】パーキンソン病患者9例に対してBLT施行前後の時計遺伝子発現を調べた。まず問診票による睡眠評価 (JESS, PDSS-2) を実施し、被験者は起床・食事・就寝時刻などを一週間以上一定に保った。試験日には24時間わたって、6時間ごとに毛根（髪の毛またはあご髭から）を5本程度採取した。毛根に付着した細胞から、時計遺伝子の発現量 (Period3, Nr1d1, Nr1d2など) を測定した。これらのデータより、コサインカーブフィッティングを行うことで概日時計位相を決定した。BLT開始1週間～4週間後に再度毛根を採取し、短期間での変化を検討した。以後は12週間以上BLTを継続した時点で、再度睡眠評価および毛根採取を行った。【結果】BLTの施行後1週間～4週間の短期間で、Per3遺伝子発現量の位相が後退したのは9例中6例であった。また12週間BLT施行できた患者のうち、睡眠評価が改善した患者においてPer3遺伝子発現量の位相が後退している傾向がみられた。【結論】パーキンソン病患者に対するBLTは、4週間以下の短期間の施行であっても時計遺伝子の概日位相を後退させる。BLTは末梢の時計遺伝子発現の位相をずらすことでサーカディアンリズム障害を改善させている可能性がある。

Pj-013-7

パーキンソン病患者の自動車運転の調査と、安全運転へのアドバイス方法の研究

¹愛媛大学病院 薬物療法・神経内科, ²独立行政法人国立病院機構 東名古屋病院 神経内科, ³東北大学大学院医学系研究科 神経内科, ⁴福岡大学医学部神経内科学, ⁵鳥取大学医学部脳神経内科
○安藤利奈¹, 山崎知恵子¹, 岩城寛尚¹, 西川典子¹, 永井将弘¹, 饗場郁子², 青木正志³, 坪井義夫⁴, 中島健二⁵, 野元正弘¹

【目的】パーキンソン病 (Parkinson disease: PD) では症状進行により運転時の判断力低下やハンドリングミスが増えることが報告されているが、自動車運転への助言を行うための明確な指標はない。今回、PD患者の自動車運転状況について専用アンケートを用いて運転歴についての聞き取り調査を行うと共に運動症状・認知機能・衝動制御障害・日中の眠気はESS(眠気スコア)を用いて調査を行い、運転へのアドバイス指標を検討した。【方法】PD患者で自動車運転経験者を対象に、患者自身と付き添いの家族に対して同意を得て調査を行った。アンケート内容は年齢・性別・内服薬・認知機能に加え、運転状況・運転変化・事故の有無等について聞き取りを行った。衝動制御障害はQUIP(衝動性スコア)を用いて、日中の眠気はESS(眠気スコア)を用いて調査した。アンケートは専任のスタッフを配置し、診療と独立して行った。【結果】2015年11月30日まで調査を終了した140人についてまとめを行った。対象男性74人、女性66人。年齢は平均67歳、運転歴は平均41年、MMSEは平均28点、MoCA-Jは平均23点であった。MMSEとMoCA-Jは年齢と共に有意な低下を認めた(p<0.05)。運転頻度は、発症前と同様頻度での運転継続者が25人、運転頻度を減らしている継続者は81人、中止者は34人であった。QUIPは平均0.38 [0-4]、ESSは平均4.93 [0-19]であった。自動車運転時の事故の有無について、PD発症後に事故を起こした運転経験者は30人であったが、その多くが車を擦るなどの小さな事故であった。この30人と、その他の経験者の間で認知機能、UPDRS、L-dopa量、ESS、QUIPを比較したところ、QUIPは自動車事故を起こしている運転経験者で高かった(p<0.05)。【結論】QUIPは、自動車事故と関連のあることが示唆され、運転継続についてアドバイスの指標となる可能性がある。さらに解析を進め、運転中の事故回避および、運転継続のアドバイスを行う情報と方法を明らかにしたい。

Pj-014-1

パーキンソン病関連疾患におけるopen essenceを用いた嗅覚障害の検討

¹獨協医科大学病院 神経内科, ²獨協医科大学看護学部看護医科学 (病態治療), ³獨協医科大学越谷病院神経内科
○渡邊悠児¹, 鈴木圭輔¹, 沼尾文香¹, 宮本雅之², 宮本智之³, 藤田裕明¹, 門脇太郎¹, 橋本謙一¹, 平田幸一¹

【目的】パーキンソン病 (PD) では疾患早期から高率に嗅覚障害を認め、パーキンソン病関連疾患の鑑別に有用である可能性が報告されている。本研究ではPD 92例、多系統萎縮症 (MSA) 30例、進行性核上性麻痺 (PSP) を対象に嗅覚障害の有無について比較検討した。【方法】PD 92例 (68.7±9.0歳)、MSA 30例 (68.2±8.1歳)、PSP 19例 (72.1±7.1歳) および健常群74例 (61.5±11.5歳) を対象に日本人に親しみやすい12種類の匂いを採用したカード型嗅覚同定検査 Open Essence (OE, 和光) を施行した。疾患重症度はHoehn and Yahr 分類を用い、運動機能はUPDRS-III (PD, MSA, PSP), UMSARS-II (MSA) にて評価した。認知機能の評価にはMMSEを用いた。またMIBG心筋シンチを施行した。【結果】OE得点はPD 4.0±2.3, MSA 6.9±2.5, PSP 5.0±2.2, 健常群7.9±2.1であり、PDはMSA、健常群と比べ有意に嗅覚障害を認めた。PDにおいてOE得点は年齢、疾患重症度と逆相関を示し、MMSE、MIBG心筋シンチ早期・後期像H/M比と正相関を示した。健常群、MSAではOE得点は年齢と逆相関を示した。【結論】MSAではPDやPSPと比べ嗅覚障害が軽度であった。PD関連疾患における嗅覚機能の評価はその鑑別に有用である可能性がある。

Pj-014-2

de novo パーキンソン病患者における嗅覚障害と臨床的諸病態の関連

¹東京慈恵会医科大学附属第三病院 神経内科, ²東京慈恵会医科大学附属病院 神経内科
○豊田千純子^{1,2}, 梅原 淳¹, 松野博優², 岡 尚省¹

【目的】de novoパーキンソン病 (PD) 患者における嗅覚障害と臨床的諸病態との関連を検討した。【方法】de novo PD患者31例 (年齢70.7±7.4歳, 男性12名, 女性19名, 罹病期間1.7±1.6年) を対象に、Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) part III, mini-mental state examination (MMSE), the Odor Stick Identification Test for the Japanese (OSIT-J), 日本語版 Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRs), [¹²³I]meta-iodobenzylguanidine MIBG心筋シンチグラフィ、Coefficient variation of RR intervals (CVR-R) を評価した。OSIT-Jが4以下を重度嗅覚障害 (severe:S), 5以上を中等度嗅覚障害 (mild:M) として2群に分け臨床的諸病態の関連を検討した。【結果】OSIT-JはMMSE (p<0.05)、GSRs (p<0.01) と正の相関があった。UPDRS partIII, H/M, CVR-Rとの相関はなかった。severe (S) は17例, mild (M) は14例でOSIT-JはS:2.0±1.3, M: 7.3±2.0だった。MMSEはS:27.8±2.0, M:29.5±0.7, GSRs総点はS:1.5±0.6, M:2.2±0.7, MMSE (p<0.05) とGSRs (p<0.01) で2群に有意差がみられた。GSRsのなかでも腹痛 (S:1.1±0.2, M:1.7±1.0)、消化不良 (S:1.4±0.6, M:2.5±1.3)、便秘 (S:2.8±1.9, M:4.1±2.0) で有意差があった (p<0.01)。【結論】早期PD患者では嗅覚障害と運動機能の重症度の関連はなかった。また、嗅覚障害が軽度な方が認知機能がよかったが、消化器症状の自覚は強かった。

Pj-014-3

パーキンソン病における嗅覚障害とうつの関連について

国立病院機構 相模原病院
○大沼広樹, 小林由香, 公文 彩, 宮下真信, 中村聖悟, 堀内恵美子, 長谷川一子

【背景】パーキンソン病における嗅覚障害は非運動症状の一つとして知られており、パーキンソン病の認知機能障害の早期発見の指標として注目されている。また、パーキンソン病においてはうつ病も合併も多くみられ、嗅覚障害とうつ病の関連についても議論がなされているが、十分な検討は行われていない。【目的】パーキンソン病患者における嗅覚障害とうつの関連性について検討し、嗅覚障害がうつの早期発見に有用かを明らかにすることを目的とした。加えて、パーキンソン病における非運動症状の機序についても検討することを目的とした。【方法】今回我々は当院通院中のパーキンソン病患者160名に対して、嗅覚検査 (T&T オルファクトメーターを使用)、うつ検査 (うつ性自己評価尺度、ハミルトンうつ病評価尺度) を施行し、結果に関連がみられるか検討した。また、上記集団に対して認知機能検査 (Mini Mental State Examination: MMSE)、記憶検査 (リバーミード行動記憶検査: RBMT) を行い、併せて関連性を検証した。なお、MMSE 20点以下の症例、罹病期間が15年以上の症例は除外した。【結果】嗅覚障害とうつに有意な相関は認められなかった。嗅覚低下と認知機能障害に関して今回この研究で相関は認められなかったが、嗅覚障害と記憶障害に関しては有意な相関が認められた。【結論】パーキンソン病患者におけるうつを嗅覚で予測することは困難である。パーキンソン病患者におけるうつ、嗅覚低下はそれぞれが別個のドメインであると考えられる。嗅覚低下と記憶障害の関連については今後さらなる検討を要する。

Pj-014-4

パーキンソン病のうつと性格傾向について

¹相模原病院 神経内科, ²かわしま神経内科クリニック
○公文 彩¹, 小林由香¹, 猿渡めぐみ¹, 堀内恵美子¹, 川嶋乃里子², 長谷川一子¹

【目的】パーキンソン病 (PD) 患者のうつと性格傾向を調査し、うつのあるPD患者の理解を深める。【方法】対象は外来PD患者98名、男性51名・女性47名、年齢68.5歳、Yahr2.9。うつの評価としてGDS、性格検査として新性格検査を実施、うつがある群 (GDS>10点) ・ない群 (GDS≤10) で性格傾向を比較した。自験先行研究よりPD患者の性格傾向に性差を認めたため、男女で分けて検討した。【結果】男性・女性で年齢・発症年齢・罹病期間・Yahrに差は認められなかった。性格傾向について男性は女性に比べ自己顕示性・攻撃性・非協調性が高く (p=.001~.010)、先行研究結果と一致した。男女別の検討では、男性の74%、女性の62%にうつが示唆された。男性でうつがある群は女性に比べ、活動性が低下 (p=.006) し、劣等感 (p=.030) と抑うつ性 (p=.038) が高かった。一方女性でうつがある群は高齢 (p=.012) で、発症年齢が高く (p=.017)、社会的外交性が低く (p=.017)、攻撃性 (p=.029) ・非協調性 (p=.002) ・劣等感 (p=.007) ・神経質 (p=.002) ・抑うつ性 (p=.003) が高かった。【結論】PD女性は年齢や発症年齢が高いこととうつが関連していた。またPD男性に比べ女性はうつに関連する性格側面が多い可能性が示された。PD男性でうつがある人はいない人に比べ、活動量や活動意欲が少なく、劣等感を抱きやすく、女性でうつがある人はいない人に比べ、社交性や協調性に欠け、攻撃的だが劣等感を抱きやすく、細かいことにこだわりやすいことが明らかになった。今後はコントロール群との比較も加え、さらに検討を進める予定である。

Pj-014-5

当院の認知症のないパーキンソン病患者でのパレイドリリアの頻度と意義についての検討

北里大学医学部神経内科学
○高橋和沙, 金子淳太郎, 碓井 遼, 柳田敦子, 染小英弘, 富永奈保美, 清水和敬, 増田 励, 永井真貴子, 花島律子, 飯塚高浩, 西山和利

【背景】パレイドリリアとは錯覚の1つであり、不明瞭あるいは意味のない視覚対象から明瞭で具体的な錯視像が知覚される視覚的現象と定義される。レヴィ小体型認知症患者で認め診断に有効とされるが、認知症の合併しないパーキンソン病患者においても、健常者と比べてパレイドリリアをより高頻度に認めると報告されている。【目的】当院で加療中の認知症の合併していないパーキンソン病患者において、パレイドリリアの出現頻度を調査し、その臨床上の意義について考察する。【方法】対象はパーキンソン病患者16名である (男性6例、女性10例、平均年齢70.3歳、年齢の中央値74歳)。パーキンソン病の診断には、英国のParkinson's Disease Society Brain Bank criteriaを使用し、DSM-Ⅲ-Rの定義で認知症を合併している症例は除外した。対象者にノイズ版パレイドリリアテスト、MMSEを行い、脳血流シンチグラフィを含めた臨床情報を後方視的にカルテ情報から収集した。パレイドリリアテストの簡便性について考察するために、パレイドリリアテストとMMSEの施行にかかる時間を測定した。【結果】対象者16人中6人 (37.5%) でパレイドリリア反応を認めた。パレイドリリア反応を認めた症例における錯視反応率の平均値は3.75%であった。MMSEはすべての患者で25点以上で、平均28.5点 (中央値29点) であった。ノイズ版パレイドリリアテストの施行時間は平均186秒 (中央値172秒) であり、MMSEは平均215秒 (中央値221秒) であった。【結論】認知症を合併していないパーキンソン病患者では、健常人と比較してパレイドリリア反応を認める症例が多いことが改めて示唆された。パレイドリリアテストの施行時間は短く、多忙な日常診療においても簡便で有用であることが示唆された。

PJ-0146

パーキンソン病患者がホーン・ヤール5度に至る潜時と契機

岡山旭東病院 神経内科
○柏原健一、濱口敏和、北山通朗

【目的】パーキンソン病(PD)患者は時間経過とともに運動障害が重症化する。その要因を調べる目的でホーン・ヤール5度に到達した潜時と契機を検討した。【方法】当院外来を平成27年4月から11月の間に受診したPD患者のうち、初期からの経過が把握出来ているヤール5度の患者を対象に、発症年齢、ヤール5度に達するまでの潜時と進行の契機を検討した。【結果】対象患者は43例(男13、女30例)であった。発症時年齢は70.4±7.5歳、ヤール5度に至る潜時は9.6±5.9年、ヤール5度になった時点でのMMSEは19.7±6.8であった。発症年齢と潜時との間に有意な負の相関、発症年齢とヤール5到達年齢との間に正の相関を認めた。以上から、50歳初発のPD患者がヤール5に到達する平均的年齢は約70歳、60歳初発では75歳、70歳初発では80歳、80歳初発では85歳と推定される。ヤール5度への到達に特定の誘因がなく、自然経過と考えられた患者は19例、転倒による骨折、打撲、慢性硬膜下血腫が契機の患者は13例(大腿骨頭部骨折6例、腰椎圧迫骨折、打撲、慢性硬膜下血腫各2例、恥骨骨折1例)であった。その他の疾病が11例にみられ、主な内訳は肺炎が5例、他には脳梗塞、消化管出血、大動脈解離、膝痛、顕著な起立性低血圧、睡眠薬過剰などであった。自然経過でヤール5になった患者の初発年齢は67.6±7.6歳、潜時は12.3±6.9年、MMSEは19.7±6.7。転倒事故を生じた患者は初発75.0±7.4歳、潜時6.5±2.9年、MMSE22.3±6.6、それ以外は初発年齢70.1±5.3、潜時9.3±3.8、MMSE17.2±6.9であった。初発年齢、潜時には3群間で有意な差がみられた。【結論】初発年齢が若いほど、ヤール5に到達する期間が長い。過半数の患者ではヤール5に陥るきっかけがあり、半数は転倒事故、特に骨折であった。次いで肺炎が多かった。転倒は発症年齢が比較的高く、罹病期間が短い患者に多い。転倒、骨折などによる運動障害はヤール5に到達するのを早める。

PJ-0151

診療所通院パーキンソン病患者アンケートからみた「困る症状」に関与する因子の検討

本町クリニック
○服部達哉、服部優子

【目的】パーキンソン病(PD)患者には、運動症状以外に夜間・早朝症状、消化器症状、衝動制御障害など非運動症状が出現する。年齢、発症年齢、罹病期間、重症度などにより「困る症状」は異なり、外来では様々な対応が必要となる。外来に通院している患者にアンケートを行い関与する因子を検討した。【方法】対象は、2015年2～3月に当院外来を受診し同意が得られたPD患者259名(男性110名、女性149名)。困る症状についてアンケートをとり、年齢、発症年齢、罹病期間、ヤール重症度で関与する因子を検討した。【結果】UPDRSスコアで捉えられる症状では振戦と歩行障害は8割、オフは6割、うつは4割、ジスキネジア、幻覚、起立性低血圧は23割の患者から困ると回答があった。しかし困るという回答が最も多かったのは「夜中に起きる」で振戦より頻度が高かった。すくみ、歩行、ジスキネジア、オフ、起立性低血圧は罹病期間と相関するが、歩行には年齢も影響した。強い欲求や行動は、発症年齢の若さが影響した。中途覚醒、寝言、胃のむかつき、必要ないものを買う、病的賭博は、ヤール3.5度にピークがあった。【結論】年齢、発症年齢、罹病期間、重症度より困る症状の頻度が異なる。QOLを低下させないためには、診療に際してUPDRSで捉えられない症状にも注目して適切な指導・治療を行うことが重要と思われる。

PJ-0152

パーキンソン病患者における運動および非運動合併症の危険因子の検討

徳島大学病院 神経内科
○垂髪祐樹、宮崎由道、和泉唯信、梶 龍兒

【目的】パーキンソン病は運動症状だけでなく、幻覚、妄想などの非運動症状を伴う。パーキンソン病患者における運動および非運動合併症である、ウェアリングオフ、姿勢異常、幻覚、妄想症状などの発症危険因子について調査した。【方法】UK-PDS brain bankの診断基準に基づき臨床的にパーキンソン病と診断した96名の患者について、カルテ記載より後方視的に調査した。【結果】ウェアリングオフは年齢に関わらずL-dopa内服量、ドパミンアゴニスト製剤使用の有無との関連が見られた。幻覚・妄想症状、姿勢異常は、L-dopa内服量に関わらず、高齢(65歳以上)からのドパミンアゴニスト治療開始群で発症が有意に増加していた。また治療内容に関わらず、幻覚妄想症状は高齢者群や女性群で、姿勢異常は初発症状が振戦であった群でそれぞれ発症が有意に増加していた。【結論】高齢パーキンソン病患者に対するドパミンアゴニスト製剤治療は、若年者やドパミンアゴニスト製剤未使用群に比べ幻覚、妄想症状や姿勢異常を誘発しやすい。幻覚妄想症状は女性であること、姿勢異常は初発症状が振戦であることがそれぞれ危険因子となりうると考えた。

PJ-0153

パーキンソン病における運動学習とギャンブリング課題との関連性

¹横浜市立大学附属市民総合医療センター 神経内科、²横浜市立大学神経内科学・脳卒中医学
○上田直久¹、東山雄一²、齊藤麻美²、岸田日帯¹、上木英人²、木村活生¹、釘本千春²、中江啓晴²、土井 宏²、児見野繁²、田中章景²

【目的】運動学習の神経機構には大脳基底核を中心とする神経回路がいくつか存在する。その一つに大脳辺縁系とループを形成する回路がある。一方、病的ギャンブルは中脳辺縁系ドパミン神経が関与している報酬系神経機構の異常が原因とされる。つまり運動学習と病的ギャンブルを司る神経機構には類似性が見られる。パーキンソン病(PD)は大脳基底核の障害により運動学習障害を来す事が知られ、一方ギャンブリング課題で異常を示す報告がある。我々はPDにおける運動学習とギャンブリング課題の結果の関連性につき検討した。【方法】対象はPD40例、正常対照(NC)28例。課題1:パソコン画面上に出発点と、そこから上下左右に5cm離れた4点の目標点を置く。パソコンに接続されたタブレット上において、利き手第2指でなぞる事によりカーソルを出発点からそれぞれの目標点まで往復するように指示する。その際カーソルは時計回りに45度ずれるようにし、カーソルの軌跡を残す。以上の作業を6回繰り返す。軌跡のずれ面積を測定し、前半3回に対する後半3回の比を運動学習の指標とした。課題2:Iowa Gambling Task (IGT)を施行しIGT scoreを算出した。【結果】PDにおいて、運動学習とIGT scoreは有意に正の相関を示した(R=0.421, P<0.01)。NCにおいては左記の相関はみられず、結果の背景としてPD病態の関与が示唆された。【考察】本研究では当初の予想とは逆の、PDではギャンブル性が高い方が運動学習が良好である、という結果を得た。この意義の可能性として①ギャンブル性が高いと衝動性が強く早い報酬を求める傾向があり、運動学習に影響している。②ギャンブル性が高い患者では中脳辺縁系ドパミン系の亢進があり、運動学習に影響している、等が考えられた。今後は他の衝動性のタスクや脳血流との相関を検討し、研究結果の意義を明らかにしたい。

PJ-0154

パーキンソン病におけるprodromal 期の非運動症状アンケート調査結果

東京慈恵会医科大学葛飾医療センター 神経内科
○余郷麻希子、森田昌代、鈴木正彦

【目的】パーキンソン病(PD)患者とその家族を対象とした市民講座において、アンケートを施行し、prodromal期の非運動症状の発現時期、および病型による差異の有無を明らかにすることを目的とした。【方法】対象は、PD患者と家族207名。1患者に付きアンケート1部を配布した。アンケート内容は、病型に関するもの、prodromal期に関して嗅覚障害、便秘、立ちくらみ、レム睡眠期行動異常、むずむず脚症候群、幻視、うつ／不安、物忘れの出現時期の区分を選択させるものとした。病型は、J. Spiegel et al. J Neural Transm (2007) 114:331-5を参考に、UPDRS PART3の振戦2項目、無動9項目を自覚症状として選択させ、当てはまる1項目につき1点加算し、振戦の点数/2>無動の点数/9の2倍の場合を振戦優位型(TDT)、その逆を無動固縮型(ART)、いずれも当てはまらないものを混合型(MIT)として独自の方法で算出した。【結果】94名が回答したが、病型特定困難な2名は解析から除外した。最多年齢区分70～79歳:47名、最多発症年齢区分70～79歳:36名。男性51名、女性37名、性別無回答4名。prodromal期で、便秘はどの病型も50～60%の自覚があり、最多だった。様々な時期に自覚し、他の症状に比して運動症状発現の16年以上前からの発現が多かった。嗅覚異常はTDT34.8%、ART28.6%、MIT55.6%に認め、内11.4%は16年以上前から自覚があった。しかし、TDTでは11年以上前からの発現はなかった。物忘れはTDT43.5%、ART26.2%、MIT48.1%に認め、0～5年前の比較的直近の発現が多かった。その他の症状は10～30%に認めたが、MITは非運動症状が他の病型よりも多かった。TDTでは他の病型に比してprodromal期の非運動症状発現が遅かった。【結論】パーキンソン病の運動症状発現の16年以上前から様々な非運動症状を呈し、便秘が最も多いことが、アンケートで確認された。さらに、prodromal 期の症状と出現時期は病型により異なる可能性が示唆された。

PJ-0155

パーキンソン病における運動症状および非運動症状の経時的変化の検討

福岡大学病院 神経内科
○深江治郎、藤岡伸助、樋口正晃、福岡原介、津川 潤、合馬慎二、坪井義夫

【目的】パーキンソン病(Parkinson's disease: PD)はドパミン神経変性を主とする神経変性疾患である。PDは振戦、固縮、無動、姿勢反射障害などの運動症状とうつ症状、痛み、便秘などの非運動症状と多くの症状が認められる。PDが進行すると、これらの症状の日内変動が認められるようになりPDのquality of life (QOL)が低下する。今回、PDの症状がどのように経時的な変化の検討を行なった。【方法】UK brain bank criteriaを満たすPD患者を対象とした、日本語版9 item-Wearing-off questionnaire (JWOQ-9)はWearing-off現象をスクリーニングする質問用紙であり、5つ運動症状と4つ非運動症状の日内変動を検出することができる。2013年と2015年の2回に渡ってJWOQ-9を行い、2年間にPDの症状がどのように変化するかを比較検討した。【結果】PD患者は26名で、女性15名で男性11名である。平均年齢65.2歳であった。平均罹病期間は5.69年で、PDの平均治療期間は4.13年であった。平均運動症状数3.0、平均非運動症状数は1.15であり、2年後には平均運動症状数3.21、平均非運動症状数1.42に増加した。また、日内変動ある平均運動症状数1.32、日内変動ある平均非運動症状数は0.5であり、2年後には日内変動ある平均運動症状数1.86、日内変動ある平均非運動症状数0.63に増加した。【考察】PDの症状は運動症状より日内変動が出現し、その後非運動症状に日内変動が増加することが判明した。PDのQOLは症状の数が増加、症状の日内変動の出現に低下する。JWOQ-9を定期的に行なうことで、PDの症状数の変化や非運動症状の早期発見が可能となり、PDの治療に役立つと思われる。

PJ-015-6

Parkinson病の重症度による非運動症状と高次脳機能の比較解析

東京医科歯科大学大学院脳神経病態学分野(神経内科)
○古川迪子, 三條伸夫, 松本裕希子, 横田隆徳

【目的】Parkinson病(PD)では、運動症状出現前よりなんらかの非運動症状が存在し、比較的病初期より注意・記憶障害が出現し、ADLへの影響が少なくない。本研究では、Hoehn&Yahr(H&Y)分類の重症度と非運動症状及び認知・注意機能の関連や脳幹萎縮の程度について検討した。【方法】2015年11月までにPDと診断し、神経心理検査を行った患者を対象とし、H&Y分類に基づき、stage2以下(≦2群)と3以上(≧3群)の2群に分類した。カルテより非運動症状を収集し、認知機能評価にMini Mental State Examination (MMSE)とJapanese version of Montreal Cognitive Assessment (MoCA-J)を、注意機能評価に日本語版Paced Auditory Serial Addition Task (PASAT)とSymbol Digit Modalities Test (SDMT)を用い、2群間及び検査間で比較解析を行い、初診時の脳MRIで脳幹の萎縮について健常群と比較を行った。【結果】全体で53例、≦2群が19例(年齢70.6±7.8歳、罹病期間3.6±2.2年)、≧3群が34例(74.3±8.5歳、8.4±8年)であった。非運動症状は、嗅覚障害・REM睡眠行動異常症・衝動性制御障害・抑うつ症状・自律神経症状の各項目で2群間に有意差はなかった(各 $p>0.05$)。MMSE・MoCA-J低下例の割合は各々≦2群で17%・17%、≧3群で13%・40%と重症例ではMoCA-Jの感度が高い傾向にあった。注意障害は≦2群・≧3群においてSDMTで33%・29%、PASATの1秒条件で50%・33%、2秒条件で50%・66%で認め、軽症の段階で注意障害が出現していた(各 $p>0.05$)。注意障害群と非障害群間では、認知機能検査の結果に有意差はなく(各 $p>0.05$)。認知機能が保たれている症例でも注意障害を有している症例が31%程度存在した。PD群と健常群で脳幹の萎縮に差はなかった($p>0.05$)。【結論】PDの非運動症状や注意・認知障害は病初期から一定の割合で認め、認知機能が保たれていても注意障害が存在することがあるため、病初期から注意機能の評価も行い、転倒対策や環境調整を行うことが重要である。

PJ-016-1

パーキンソン病の運動症状類型と認知機能障害

筑波大学医学医療系臨床医学科, 神経内科
○渡邊雅彦, 玉岡 晃

「目的」パーキンソン病は複雑で多様性に富み、運動症状ならびに非運動症状にしたがって臨床表現形サブタイプに分類できる。また、発症時の運動症状類型あるいは非運動症状により運動障害あるいは非運動症状の予後に影響があるとの報告がある。本研究は日本人のパーキンソン病において運動症状類型と認知機能障害に相関関係が見られるかを検証することを目的とする。「方法」本院パーキンソン病外来通院中の患者で下記の運動障害類型を明確にできる47名、運動類型については、UPDRSIIIのitem 20とitem 22-26の最高得点に従ってTremor dominant subtype(TD), Bradykinesia-rigidity subtype(BR)に分類した。認知機能障害についてはMinimental state examination(MMSE)を用いて測定した。「結果」男女比は24:23、平均年齢67.7(9.7)歳、平均罹病期間は8.7(5.3)年、平均のH&Y重症度は来院時のそれで2.4(±0.9)、平均のLEDDは840.2(303.6)であった。運動症状類型ではTDが17/47例(36.2%)でBRが30/47例(63.8%)であった。MMSEの平均のスコアは26.2(4.0)であった。TD群とBR群の間で平均の年齢、性別比、罹病期間LEDDについて有意差を認めなかった。平均のMMSEスコアはTD群で25.5(4.7)、BR群で26.5(3.6)であり、有意差を認めなかった。「結論」今回のコホートでは運動障害類型と認知機能障害の間に関連は見いだされなかった。初診時のUPDRSIIIの素点で得られない症例があったため、現在の運動症状特にオフ時のそれをもとに分類したため、既報にあるような相関が見いだされなかった可能性がある。運動症状によるサブタイプ分類は継続的に不安定であることが指摘されているからである。

PJ-016-2

パーキンソン症候群患者のACE-Rを用いた認知機能障害の検討

公立学校共済組合関東中央病院 神経内科
○北園久雄, 蝦名潤哉, 新谷晶子, 関口輝彦, 高橋 真, 稲葉 彰, 織茂智之

【目的】レヴィ小体病などのパーキンソン症候群(parkinsonian syndrome:PS)患者の多くは、認知機能障害を認める。ただ、PSにおける認知機能障害は、記憶障害を主に認めるアルツハイマー病とは異なり、MMSEが正常となるケースが散見される。今回我々は、レヴィ小体病をはじめとするPS患者にMMSE/(30)とAddenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R/100)を用いて認知機能の評価し、ACE-Rの有効性を検討した。【方法】2014年4月から2015年11月に当院に入院しACE-Rを施行したパーキンソン病(PD)、レヴィ小体型認知症(DLB)、進行性核上性麻痺(PSP)、多系統萎縮症(MSA)の患者を対象とした。PD患者は83人(平均年齢75.27歳、平均罹病期間5.8年)、DLB患者は16人(平均年齢78.13歳、平均罹病期間2.64年)、PSP患者は4人(平均年齢73.5歳、平均罹病期間3.5年)、MSA患者は6人(平均年齢73.17歳、平均罹病期間1.39年)で、4群のACE-Rを比較した。さらにPD群を罹病期間5年未満、5～10年未満、10年以上の3群に分けACE-Rを比較した。【結果】PD群の平均値はMMSE26.5、ACE-R81.46、DLB群はMMSE22.07、ACE-R66.44で、DLB群優位に両群でACE-Rの全項目で低下を認めた。PSP群とMSA群は人数が少なく参考値だが、PSP群はMMSE24、ACE-R67.75であり他群と比べACE-Rの流暢性の著明な低下を認め、MSA群はMMSE26.83、ACE-R86.17であり他群と比べ高値だった。PD群を罹病期間で比較すると、ACE-Rは5年未満と比べ5年以上で有意に低下を認めたが、MMSEは有意な低下を認めなかった。また、ACE-Rの注意・見当識と流暢性と視空間は罹病期間とともに低下し、視空間は5年未満と比べ5年以上10年未満で有意な低下を認めた。PS患者はMMSEが正常でもACE-Rで低値を認めるケースを多く認めた。前頭葉機能障害、頭頂後頭葉機能障害を認めることが多いと思われる。PS患者の認知機能障害を評価するうえで、ACE-Rが有効な検査と考えた。【結論】PS患者の認知機能評価にMMSEとACE-Rを施行し、ACE-Rの有効性を評価できた。

PJ-016-3

パーキンソン病にみられる前頭葉障害

高崎総合医療センター 神経内科
○金井光康

【目的】パーキンソン病(PD)の非運動症状として、認知機能低下、遂行機能障害が指摘されている。記憶力の低下に比し、前頭葉障害が早期にみられる症例を経験する。PDの非運動症状として、前頭葉症状に着目して検討する。【方法】PDの臨床診断は厚生労働省が作成したパーキンソン病診断基準に則った。当科にて加療を行っているPD患者30例を対象とした。記憶力障害のみられない症例(男性、女性それぞれ15例)に対して、患者本人から同意を得た後、心理士による神経心理検査を行った。検査バッテリーは、mini-mental state試験(MMSE)、改定長谷川式簡易知能評価スケール(HDS-R)、frontal assessment battery (FAB)、trail making test (TMT)およびHanoi塔課題(TOH)を行った。MMSE、HDS-R、FABについては、下位項目に関しても検討を加えた。TMTはpart AおよびBを行い、所要時間を評価した。TOHは3段と4段で各3回ずつ行い、最短の達成時間で検討した。記憶力低下の有無についてMMSEで24点をカットオフ値に設定した。【結果】30例全例がMMSEで24点以上だった。MMSEとHDS-Rの総得点に有意な相関をみたが、HDS-Rで低得点の傾向であった。下位項目で検討したところ、MMSEでは注意で、HDS-Rでは数字連唱で低下がみられた。FABでは葛藤指示と把握行動は保たれていたが、他の下位項目で失点が目立った。TMTはpart Aに比し複雑なpart Bで時間の延長がみられた。TOHは3段で加齢に伴って時間が延長する傾向がみられ、遂行機能をより反映する4段では達成できない症例もみられた。TMT part BやTOHはFABと有意な相関がみられたが、MMSEやHDS-Rと相関は認めなかった。【結論】PDで記憶力低下のみられない症例において、注意障害や遂行機能の低下が認められる。MMSEやHDS-Rでは捉えられない障害を早期に診断する必要があると考える。PDの運動症状に対する治療を行うとともに、前頭葉症状にも留意して加療を行っていくことが肝要である。

PJ-016-4

早期未治療パーキンソン病患者の認知機能、精神症状とmotor phenotypeとの関係

¹東京医科大学 神経内科学分野, ²東京医科大学 医学教育学講座
○赫 寛雄¹, 石村洋平¹, 小林万希子¹, 田口丈士¹, 井戸信博¹, 三苦 博², 相澤仁志¹

【目的】パーキンソン病(PD)では、運動症候に基づく臨床病型として、姿勢保持障害/歩行困難型(PIGD PD)、振戦優位型(TD PD)のsubtypeの存在が支持されている。一方、非運動症候についても特定の臨床病型との関連が示唆されているが、不明な点も多い。本研究は、早期PD患者における認知機能、精神症状と運動症候との関係調べることを目的として検討を行った。【方法】対象は早期未治療PD患者連続35例(平均年齢66.2±6.9歳)。評価項目は、MMSE、HDS-R、BDI-II、Apathy scale、CDT、FAB、TMT、BADsとした。またOSIT-Jについても検討を行った。対象患者をJankovicの基準に従い、PIGD PD、TD PD、indeterminate motor phenotype (ID) PDの3群の病型に分け、各群間で検討を行った。【結果】認知機能、精神症状に関連した各評価項目の結果は、各病型間で有意な相違は認めなかった。一方、各評価項目とPIGD score、tremor scoreとの関係をみた検討では、BDI-IIとPIGD score ($R=0.378$, $P<0.05$)、Apathy scaleとPIGD score ($R=0.408$, $P<0.05$)との間に有意な正の相関が認められた。一方、OSIT-JはPIGD PDではTD PDに対して有意に低下しており、OSIT-JとPIGD scoreとの間には有意な負の相関($R=-0.443$, $P<0.01$)が認められた。【考察】認知機能障害、精神症状は、PIGD PDにより特徴的な症候であることが報告されている。しかしながら、早期未治療PD患者を対象とした本検討では、各臨床病型間に明らかな特徴は示されなかった。一方でうつ、アパシー、嗅覚障害と歩行障害との間には、早期より関連した病態が存在する可能性が示唆された。

PJ-016-5

パーキンソン病患者の行動記憶の経年変化ーリバーミード行動記憶検査を用いた検討

¹国立病院機構 相模原病院 神経内科, ²さがみはらカウンセリングルーム
○猿渡めぐみ^{1,2}, 小林由香^{1,2}, 公文 彩¹, 長谷川一子¹

【目的】パーキンソン病(以下PD)患者の認知機能のうち、日常行動記憶の継続的な変化を評価することを目的とした。【方法】日本語版リバーミード行動記憶検査(以下RBMT)を約1年の間をおき2回計測でき、かつHAM-Dの得点が7点以下で抑うつ状態による認知機能低下の要因を除外できたPD患者104名を対象とした。なお、調査を始めるに当たり倫理審査を受審し、調査に関する承認を得た。【結果】患者の平均年齢は69.2±8.7歳、性別は男性42名、女性62名、Yahr重症度は2.7±0.5、罹病期間平均は7.7年であった。日常行動記憶の継続的な変化について検討するために、2回の計測で得られたRBMT得点の平均値を比較したところ、1回目では18.5±3.2点、2回目は17.9±3.3点と有意差が認められなかった($p=.62$)。いずれもRBMTのカットオフ値である16点を上回り、日常行動記憶の保たれた患者が多いことが示された。また、罹病期間とRBMT得点との関連を統計的に検討したが、有意な相関はみられなかった。認知機能が改善する要因を検討するために、RBMT得点が2回目の計測時に3点以上改善した群(21例)と3点以上低下した群(16例)の特徴を比較したところ、3点以上改善した群では「趣味の活動がある」「会話をよくするようになった」といった特徴を有する者が多くみられた。一方で、3点以上低下した群では「活動性が低い」「閉じこもりがちになっている」といった特徴を有する者が多くみられた。【結論】PD患者の認知機能のうち日常行動記憶は、約1年の間では大きく変わらず、罹病期間とも関連がみられなかった。しかし、社会的活動に参加する、周囲から刺激を与える等、活動を維持・活性化させる働きかけが日常行動記憶の改善に影響する可能性が示唆された。

Pj-016-6

パーキンソン病の認知機能の経年変化-WAIS-IIIを用いた検討 (1) -

相模原病院 神経内科

○小林由香, 公文 彩, 猿渡めぐみ, 宮下真信, 大沼広樹, 大沼沙織, 中村聖悟, 堀内恵美子, 長谷川一子

【目的】パーキンソン病の非運動症状について、本研究ではパーキンソン病(PD)の認知機能の経年変化について、その推移を検討することを目的とした。【方法】2009年～2015年の間に、当院通院中のPD患者を対象にWAIS-IIIを実施し、その中で複数回実施(中断も含む)が可能であった患者132名(男性56名, 女性80名)について分析をおこなった。【結果】1回目の検査時の平均年齢は、67.87±8.01歳。平均得点は、FIQ 94.93±16.58, VIQ 99.04±15.58, PIQ 90.73±15.07であった。2回目の検査時平均年齢は、70.36±7.94歳。平均得点は、FIQ 95.83±16.71, VIQ 100.69±15.48, PIQ 90.15±18.01であった。どの被検者においても1回目と2回目の間は、1年以上の期間において検査を実施した。WAIS低下群(前回比FIQ 8-ポイント以上)である25名は、いずれの被検者もVIQではほとんど低下はなく、PIQに大きな低下を認めている。検査不能3名は、教示内容を理解できない、構成障害のために一部検査が実施できないなどの理由で2回目の検査が中断となった。WAIS低下群のPIQでは、知覚統合の下位検査における評価点が大きく低下した。【結論】PDの認知機能の変化を、WAIS-IIIを用いて評価したところ、被検者132名中25名は、1回目と2回目のFIQにおいて、8ポイント以上の低下を認めた。これは、1回目のFIQの信頼性区間から逸脱しており、誤差の範囲とは考えられず、明らかに認知機能が低下した群である。また、その他3名も認知機能の低下から検査を中断している。被検者はいずれも検査実施期間内において、病状の明らかな悪化や外傷など、運動機能へ大きく影響すると考えられる身体的変化は認めていない。WAIS低下群では、MMSEなど、他の神経心理学的検査において、明らかな得点の低下を示さない場合が多く見られた。そのため、PDの視覚情報処理能力の低下は、認知機能低下に先行する可能性があり、WAIS-IIIを実施する必要があると考えられる。

Pj-017-1

起立性低血を来すパーキンソン病の自然歴の検討

名古屋大学医学部附属病院 神経内科

○中村友彦, 上田美紀, 鈴木将史, 岡田曉典, 渡辺宏久, 平山正昭, 勝野雅央, 祖父江元

【目的】起立性低血圧はパーキンソン病PDにおいて認知症発症や生命予後不良の予測因子とされる。しかしヤール重症度の進行や車いすの使用も患者QOLに大きく関わりPD診療において重要な問題である。そこで起立性低血圧の有無によってこれらに違いが生じるかを検討した。【方法】当院で2007年から2014年までにhead-up tilt testを行った追跡可能な起立性低血圧のあるPD患者についてヤール重症度の変化、車いす使用の有無、生命予後を検討した。30人の患者(検査時年齢67.8歳、罹病期間7.7年、ヤール重症度2.9、平均追跡期間4.5年)が該当した。年齢、性、罹病期間、重症度、追跡期間をマッチした起立性低血圧のないPD60例(検査時年齢66.8才、罹病期間6.7年、ヤール重症度2.7、平均追跡期間4.8年)を対照として比較検討した。またhead-up tilt testと同時に施行したOSIT-JやMMSEが車いす使用の予測因子となるかも検討した。【結果】起立性低血圧あり群3例で死亡を認めた。それ以外の例ではヤール重症度は起立性低血圧あり群3.8、なし群3.2となり、あり群で有意に高かった(p<0.05)。車いす使用に至った例は、起立性低血圧あり群14例、なし群10例で有意な差であった(p<0.05)。発症から車いす使用開始までの期間は起立性低血圧あり群10.4年、なし群11.6年で有意差はなかった。起立性低血圧あり群において車いす使用例は未使用例と比較して当初のMMSEは24.0 vs 27.1、OSIT-Jスコアは2.5 vs 5.9でどちらも車いす使用群で有意に低かった。起立性低血圧なし群では車いす使用群と未使用群との間でこのような差はなかった。【結論】起立性低血圧のあるPDはない例に比し、ヤール重症度が高い高度となり、車いす使用に至る割合が有意に高く、生命予後も不良であった。また起立性低血圧に伴って嗅覚障害の強い例やMMSEの低い例は車いすが必要となる可能性が高く、早期からの適切なマネージメントが必要と考える。

Pj-017-2

パーキンソン病における起立性高血圧と食事性低血圧合併例の自律神経機能

¹津島市民病院 神経内科, ²名古屋第二赤十字病院 神経内科, ³中部大学生命健康科学部

○新美由紀¹, 長谷川康博², 山名知子¹, 山岸知未¹, 古池保雄³

【目的】パーキンソン病(Parkinson disease: PD)では起立性低血圧(orthostatic hypotension: OH)、食事性低血圧(postprandial hypotension: PPH)、起立性高血圧(orthostatic hypertension: OHT)がみられる。PDのOHでは交感神経節後線維優位の障害がみられ時にPPHも合併するが、PPH単独合併では交感神経節後線維の機能は比較的保たれ、OHTでは交感神経亢進傾向を示す。本研究ではPDでOHTとPPHを合併した例における自律神経機能異常について検討する。【対象・方法】PD100例(男/女52/48例、年齢72±8歳、罹病期間5.6±5.5年)に5分間の能動的起立試験と75gどう糖経口負荷試験を行い収縮期血圧(BP)、心拍数(HR)を測定した。起立前後で血漿noradrenaline (NA)とarginine-vasopressin (AVP)を測定した。【結果】起立前/後、BP125±20/121±26mmHg、HR70±13/80±14拍/分、ΔBP≤-20mmHgのOH25例、ΔBP≥20mmHgのOHT15例、-20<ΔBP<20mmHgの正常60例であった。糖負荷前/後、BP126±18/109±20mmHg、HR71±13/74±14拍/分、ΔBP≤-20mmHgのPPHは40例であった。OH単独8例、PPH単独20例、OHT単独12例、OHT・PPH合併3例、両試験正常は40例であった。OHT単独群ではNAの基礎値は比較的高値で起立時反応性増加も保たれていたが、起立時AVP増加は乏しかった。PPH単独群ではNA基礎値は正常範囲で起立時反応性増加も保たれていたが、起立時AVP増加は乏しかった。OHT・PPH合併群では、OHT単独群に比べても、NAの基礎値は高値で起立時反応性増加も大きかった。また起立時AVP増加がみられた。【結論】PDではOHT・PPH合併頻度は少ないと考えられた。PDのOHT・PPH合併群では相対的に交感神経亢進が示唆されたが、OHT単独群やPPH単独群と異なり、圧受容器求心路中枢の機能異常は明確ではなかった。

Pj-017-3

起立性低血圧と夜間血圧上昇の存在とパーキンソン病における認知症合併のリスク

¹順天堂大学医学部 脳神経内科, ²順天堂大学医学部 脳神経外科, ³順天堂大学医学部 運動障害疾患病態研究治療講座

○小川 崇¹, 田中亮太¹, 山城一雄¹, 大山彦光¹, 下 泰司^{1,3}, 梅村 淳^{2,3}, 服部信孝¹

【目的】パーキンソン病の認知症合併の危険因子、特に起立性低血圧と夜間血圧上昇に関する影響を検討した。【方法】2014年2月～2015年9月に当院に入院したパーキンソン病(PD)84例について検討した。起立性低血圧(OH)はSchellong testで収縮期血圧20mmHg以上低下を認めたもの、夜間血圧上昇(NHT)は24時間自動血圧測定にてnon-dipper型、あるいはriser型を示すものとした。パーキンソン病の認知症(PDD)診断は2007のMovement Disorder Society (MDS) established criteria for PD Dementia 用いて診断した。正常群(N)、OH群、NHT群、OH+NHT群に分け、認知症に与える影響について統計学的な解析を行った。【結果】対象はパーキンソン病の診断された84例で、そのうち認知症を合併したのは16例(19%)であった。認知症合併例は非合併例に比し、年齢高値(p<0.001)、Yahr重症度(p<0.0001)、幻覚症状の合併(p<0.01)、OH+NHT(p<0.01)が有意なリスクであった。OH単独、NHT単独の存在は認知症合併と統計学的関連は認めなかった。次に起立性低血圧と夜間血圧上昇別に認知症の合併率を検討したところ、N群0%、OH単独群11.1%、NHT単独群10.3%、OH+NHT群35.3%であり、起立性低血圧と夜間血圧上昇の両者の合併が認知症合併の有意なリスクであった。【結論】起立性低血圧と夜間血圧上昇の両者の合併はパーキンソン病における認知症合併の危険因子である。

Pj-017-4

パーキンソン病の起立性低血圧にロチゴチンが有用であった2症例の検討

名古屋市立大学病院 神経内科

○川嶋将司, 大喜多賢治, 松川則之

【目的】進行期パーキンソン病(PD)の治療では、運動合併症および非運動症状が問題となり、これらは罹病期間が長いほど顕在化しやすい。非運動症状のひとつである起立性低血圧(OH)の病態は、運動障害の程度やLDOPA使用量など治療薬剤との関連で報告されており、疾患による自律神経系機能障害と薬剤の影響との複合が考えられる。しかし、本邦の治療ガイドライン2011に明記されているOHの薬物療法は、ミトドリン・フルドロコルチゾン・ドロキシドパによる治療についてのみであり、症候性OHについての治療薬剤の関与に対し、LDOPAおよびドパミン受容体刺激薬(DA)の調整の効果が明らかにされていない。【方法】対象は、症候性OHを呈し、LDOPA・DAの調整によりOHの改善がみられた2症例。治療変更前後での体位性血圧変動と症状の出現頻度を評価し、変更薬剤との関連を検討した。【結果】症例1は41歳発症、罹病9年目にLDOPA 300mg PPX 3mgなどを投与下に症候性OHを呈した。LDOPA 250mg ロチゴチン22.5mgに薬剤調整し、体位性血圧変動の改善を得た。症例2は58歳発症、罹病10年目にLDOPA 400mg(DAなし)などの投与下でOHが顕在化し、頻回の前失神症状と一過性意識障害を来した。LDOPA 300mg ロチゴチン18mgに変更したところ、OH症状・体位性血圧変動に著明な改善が得られた。1年後にLDOPAを400mgに再増量したが、悪化はなかった。なお、2例ともMAO-BIの投与量調整はなかった。【結論】DA製剤別のOHの発生頻度は薬剤ごとに差異が大きく、ロチゴチンは他剤と比べOHの発生頻度が少ないことが報告されている。2例ともLDOPAを若干減量しているが、ロチゴチン併用により体位性血圧変動の減少が維持されている症例2は、OHに対するロチゴチン有効例といえる。起立性低血圧に対するロチゴチンの効果を検討した研究は稀少であり、作用機序は未解明である。多数の症例蓄積と前方視的研究による統計的検討が必要であり、課題である。

Pj-017-5

ロチゴチンは進行期パーキンソン病患者の起立性低血圧を改善する

名古屋第一赤十字病院 神経内科

○満岡典雅, 村尾厚徳, 田中美咲, 蛭薮智紀, 渡辺はづき, 馬淵 潤, 後藤洋二, 真野和夫

【目的】パーキンソン病(PD)患者の自律神経機能障害は病初期には運動症状に先行して出現し、進行期には自律神経機能障害による起立性低血圧(OH)が患者の日常生活動作の妨げとなり、しばしば対処に苦慮することがある。PD治療薬であるドパミン受容体作動薬(DA)の中にはその受容体への親和性の違いにより自律神経機能障害による排尿障害の改善効果が認められるものがある事が報告されている。現在DAの主体は非麦角系DAであり、中でもロチゴチンは各ドパミン受容体への親和性が他の非麦角系DAよりも幅広く、他剤と比べOHの頻度が低い。またロチゴチンは早期PD患者においてOHの改善効果が報告されている。今回我々は進行期PDでOHの認められる患者において、ロチゴチンの投与によるOHの改善効果の有無を検討した。【方法】進行期PDで著明なOHが認められる患者5名を対象に、非麦角系DAとしてロチゴチンの新規投与もしくは他の非麦角系DAからロチゴチンへの変更を行い、投与開始前と投与開始4週間後でtilt testによりOHの改善効果を評価した。【結果】Tilt testでは新規投与症例・変更症例いずれにおいても安静時の相対的血圧上昇の改善、起立時の血圧低下の改善、心拍数の反応性の改善、交感神経と副交感神経の反応性の改善が認められた。またOHによる日常生活動作の障害が改善された。【考察】非麦角系DAの中でロチゴチンにOHの改善効果が認められるのはロチゴチン特有の幅広い各ドパミン受容体への親和性が関与している可能性が考えられる。【結論】ロチゴチンは進行期PD患者のOHの改善に有用である可能性が示唆された。

Pj-017-6

多系統萎縮症の起立性低血圧の検出におけるhead-up tilt試験と起立試験の比較

¹香川大学医学部附属病院 神経内科, ²香川井下病院 神経内科, ³KKR高松病院 神経内科, ⁴香川大学医学部附属病院 総合内科, ⁵香川大学医学部 神経難病, ⁶香川大学医学部 健康科学, ⁷香川大学医学部附属病院 消化器内科
○出口一志¹, 池田和代¹, 佐々木石雄², 塚口眞砂³, 久米広大⁴, 高田忠幸⁵, 國土曜平¹, 浦井由光¹, 鎌田正紀⁵, 峠 哲男⁶, 正木 勉⁷

【目的】多系統萎縮症（MSA）の診断基準（Gilman et al. 2008）では起立性低血圧（OH）の存在が重視されているが、OH検出法の違いがOHの早期診断に影響を及ぼすかどうか、十分な結論は得られていない。本研究ではMSAにおけるOH検出に関するhead-up tilt試験（HUT）と起立試験の違いを検討し、どちらの方法がMSAのOHスクリーニングとして有用かについて検討した。【方法】MSAの診断基準を満たした96例を対象に、HUT10分および起立試験5分の結果を後方的に検討した。OHは起立時に収縮期圧（SBP）20mmHg以上または拡張期圧（DBP）10mmHg以上の低下を示したものとし、立位3分以内（classical OH）と3分以降（delayed OH）に分類した。【結果】自力では起立不能であった8例を除く88例（年齢65±8歳、罹病期間28±2.4年）が評価された。Classical OHは57例（65%）にみられ、両試験ともに陽性が37例、HUTのみ陽性が6例、起立試験のみ陽性が14例であった。両試験陽性者におけるOHの程度は、起立試験がHUTよりも有意に高度であった（△SBP -47.1±20.5 vs. -37.5±18.6mmHg, $p<0.002$; △DBP -27.3±15.3 vs. -20.7±14.1mmHg, $p<0.002$ ）。Classical OHが検出されなかった31例のうち、7例がdelayed OHを示した（HUT3例、起立試験4例）。Delayed OHも含めたOH検出率は、HUT52%、起立試験63%であった。16例が22±14か月後に再検査を受け、起立試験のみOH陽性であった3例中2例がHUTでもOH陽性となり、両試験ともOH陰性であった10例中6例がOH陽性となったが、そのうちの1例は起立試験のみOH陽性であった。初回検査で両試験ともOH陽性であった3例は再検査でも両試験陽性であった。【結論】起立試験（5分間）はMSAの2/3の例においてOH検出が可能であり、HUT（10分間）よりも早期からOH陽性を示すようである。以上よりMSAにおけるOHのスクリーニングには起立試験がHUTより有用かもしれない。

Pj-018-1

パーキンソン病における嗅覚障害と心血管系自律神経障害の経時的変化の検討

¹名古屋大学病院 神経内科, ²名古屋大学大学院医学系研究科
○上田美紀¹, 鈴木将史¹, 岡田暁典¹, 中村友彦¹, 平山正昭¹, 勝野雅央¹, 祖父江元²

【目的】パーキンソン病（PD）では嗅覚障害や自律神経障害が運動症状発症以前に出現することが知られている。以前、我々は早期PDにおいて嗅覚障害と交感神経系の心血管系自律神経障害が並行して出現することを報告した。今回、PDにおいて嗅覚障害の進行にとってもなっている心血管系自律神経障害が進行するかを縦断的に検討した。【方法】2008年1月から2015年4月までに当院で嗅覚機能検査と心血管系自律神経機能検査を2回行った例の結果を比較した。【結果】対象は111例のPDで、初回時の平均年齢は63.8歳（57-73歳）、2回目66.4歳（58-75歳）、検査間隔は2.5年（0.9-4.5年）であった。HY重症度は1.9±0.9から2.5±1.0になり、ドパ投与量は262.8±233.4mgから399.1±236.1mgとなった。OSIT-Jは4.9±3.2点が3.5±2.7点となり、嗅覚認知機能障害の進行を認めた（ $P<0.05$ ）。CVR-Rの実測値・年代別正常下限域は0.78±0.65%が1.13±0.56%となり、head-up-tilt試験での収縮期血圧の変化は-9.3±17.9mmHgが-1.5±20.8mmHg、拡張期血圧の変化は1.5±11.1mmHgが4.7±16.4mmHgとなった。ノルアドレナリン負荷試験における収縮期血圧変化は20.7±15.6mmHgが22.5±13.1mmHg、ドパミン負荷試験で収縮期血圧変化は15.8±10.8mmHgが18.5±8.7mmHgと有意ではないが上昇する傾向を認めた。Valsalva負荷におけるIV相の血圧上昇反応でも有意差は認めなかったが、1回目14.1±14.1mmHgと比較し、2回目は7.4±13.5mmHgと低下しており、2回検査を行った9例中6例で低値となっていた。Valsalva ratioは平均1.3±0.2mmHgが1.1±0.1mmHgと有意な低下を認めた（ $P<0.05$ ）。【結論】嗅覚障害は進行したが、Valsalva試験を除くCVR-Rや起立性低血圧、脱神経過敏反応などの自律神経検査では有意な変化はみられなかったことから、嗅覚と心血管系自律神経障害はある程度独立して障害が進行することが示唆された。今後、より長い期間での観察がPDの自律神経障害進展メカニズム解明に有用と考える。

Pj-018-2

パーキンソン病における皮膚交感神経活動と年齢、罹病期間との関連性の検討

山梨大学病院 神経内科
○新藤和雅、名取高広、土屋 舞、一瀬佑太、羽田貴礼、小野原亜希子、高 紀信、山城巨史、高木隆助、小林史和、長坂高村、瀧山嘉久

背景と目的：パーキンソン病（PD）患者では、体温調節に重要な皮膚交感神経活動と年齢、罹病期間との相関については、これまで報告がない。そこで、軽度の認知機能低下のある患者を含むPD患者において、SSNAに関連するパラメーターと年齢、罹病期間との間の相関の検討を行った。対象と方法：対象は、PD患者17例（年齢33-82歳、罹病期間3～20年、Yahr重症度2～4、MMSE20～30）であった。方法は、腓骨神経からSSNAを導出・記録し、右足の皮膚血流量及び皮膚交感神経反応と同時記録し、安静時と足関節部の電気刺激を行った。1分間の安静時SSNAバースト活動数（基礎活動数）、電気刺激後の反射性SSNAバースト活動の立ち上がりまでの潜時及びその振幅の3つのパラメーターについて定量値を算出し、年齢と罹病期間及びMMSEとの相関について検討した。結果：SSNA基礎活動数は、高齢になると低下する傾向がみられたが有意ではなく、罹病期間との相関もなかった。その他のSSNA関連パラメーターと年齢等には相関はなかった。SSNA基礎活動数とMMSEは軽度ながら正の相関関係（ $p<0.05$, $r=0.5659$ ）が認められた。結語：PD患者では、体温調節機能は病初期から低下する患者もあり、さらに認知機能低下とともにSSNAの基礎活動は低下する傾向があり、PD患者への療養指導では注意が必要と考えられた。

Pj-018-3

パーキンソン病における熱刺激閾値、冷刺激閾値の検討

名古屋大学病院 神経内科学
○岡田暁典、中村友彦、鈴木将史、上田美紀、勝野雅央

【目的】パーキンソン病（PD）では疼痛や痛覚刺激に対する閾値の変化があるとされている。健常者と比べて、電気刺激閾値は低下すると報告されているが、熱刺激閾値、冷刺激閾値については一定の見解を得ていない。今回我々は温冷覚閾値計を用いてPD患者と健常者の熱閾値と冷閾値を比較検討した。【方法】PD34例、健常者16例に温熱閾値検査を施行した。熱刺激は温度調節可能な1cm×1cmのベルチエ端子を皮膚に置き、熱刺激時に痛みを感じるまでの時間と温度を両側母指球、小指球と顔面で計測した。PD群はUPDRS part2の痛みの項目にもとづいてPD with pain群、PD without pain群に分類し、解析した。【結果】健常者に比しPD with pain群、PD without pain群ともに熱刺激閾値と冷刺激閾値の低下を認め、PD with pain群はPD without pain群に比べ、刺激閾値が低下する傾向にあった。（健常者群vs PD without pain群vs PD with pain 群：熱閾値：右手：47.0±1.5℃ vs 46.2±2.6℃ vs 43.9±3.8℃、左手：46.8±1.5℃ vs 45.6±2.6℃ vs 42.9±3.5℃、顔面：47.1±1.9℃ vs 46.2±2.4℃ vs 42.9±3.9℃、冷閾値：右手：5.5±6.9℃ vs 5.6±8.0℃ vs 15.7±9.9℃、左手：5.8±8.1℃ vs 7.5±7.4℃ vs 20.2±10.5℃、顔面：4.1±6.0℃ vs 6.8±9.9℃ vs 15.3±12.3℃）。重症度、罹病期間、認知機能、内服薬と刺激閾値に関しては相関はみられなかった。【結論】PDでは熱刺激閾値と冷刺激閾値が低下し、熱刺激と冷刺激に対し過敏であった。PDにおいて痛みの訴えがある患者は熱刺激閾値と冷刺激閾値が低下していることが示され、閾値の低下がPDにおける痛みの発生と関連する可能性が示唆された。

Pj-018-4

病理学的に確定されたレビー小体型認知症での心臓交感神経変性に影響する因子の検討

¹関東中央病院 神経内科, ²東京都医学総合研究所 脳病理形態研究室, ³愛知医大加齢研, ⁴弘前大学神経病理, ⁵新潟大学脳研病理, ⁶中野総合病院神経内科
○高橋 真¹, 内原俊記², 吉田眞理³, 若林孝一⁴, 柿田明美⁵, 高橋 均⁵, 融 衆太⁶, 小林高義⁶, 織茂智之¹

【目的】パーキンソン病やレビー小体型認知症（dementia with Lewy bodies: DLB）などのレビー小体病では、病早期より心臓交感神経に変性・脱落がおり、MIBG心筋シンチグラフィでの集積低下を認め、DLBでは他の認知症との鑑別に有用なバイオマーカーと考えられている。以前我々が行った研究において、病理学的にDLBと診断された症例のうち少数であるが、MIBGで集積低下を認めず、心臓交感神経の脱落が弱い症例を認めた。そこで我々は病理学的にDLBと確定診断された多数例において心臓交感神経変性に影響を与える因子についての検討を行った。【方法】対象は6施設で1985年から2011年の26年間に、病理学的にDLBと確定診断された58例（男性39例、死亡時平均年齢77.5歳、全経過平均11.7年）。剖検で得られた左心前壁の切片を、カテコールアルミン作動性神経の軸索マーカーである抗tyrosine hydroxylase抗体で免疫染色し、残存する神経軸索を定量し、臨床症状、脳病理所見との関連について検討した。【結果】大多数の症例で心臓交感神経は強く脱落していたが、脱落の弱い例が4例認められた。初発症状に精神症状を伴うもの、limbic type Iに比してneocortical typeであるもの、アルツハイマー病理の強いもの、罹病期間が短いものほど、心臓交感神経の変性が弱い傾向が見られた。しかし、罹病期間が短い、limbic typeでアルツハイマー病理が弱いにも関わらず、心臓交感神経の変性が弱い例を認めた。【結論】病理学的に確定されたDLBにおいて、初発症状、罹病期間、アルツハイマー病理、Lewy body type pathologyが心臓交感神経の脱落に影響する可能性が示唆された。しかし、これらの要素では説明のつかない症例も認められ、上記以外の要素の影響も考えられた。

Pj-018-5

高齢者パーキンソン病とレビー小体型認知症の救急診療における自律神経障害について

¹武田病院 神経脳血管センター 神経内科, ²国立病院機構京都都病院 神経内科
○川崎照晃¹, 渡邊裕子¹, 仲嶋勝喜¹, 秋山拓也¹, 浅沼光太郎¹, 八木秀雄¹, 秋口一郎¹, 重松一生², 岡 伸幸²

【目的】近年、時間外・救急外来を受診する高齢者パーキンソン病（PD）やレビー小体型認知症（DLB）患者が増加している。高齢化に伴いPDDとDLBは、同一セクトラムのLewy body diseases (LBD)と捉えられ、脳内ドパミンニューロン不全に由来する運動・認知障害とともに、視床下部・交感神経節などを責任病巣とする自律神経障害に留意することが重要である。今回我々は、LBD群の入院背景について、中核・末梢の自律神経障害の観点から検討した。【対象・方法】2013年1月から2014年12月の間に神経内科に入院した588名のうち、PD 20, PDD 17, DLB 14名を対象とし、それぞれの入院理由（複数あり）、罹病期間、重症度、転帰などについて検討した。【結果】平均年齢は80.3±6.7歳、罹病期間は4.95±3.68年。Hoehn-Yahr分類III 25.5%、IV 45.1%、V 29.4%。PD, PDD, DLBによる入院患者のうち救急搬送患者は56.9%、時間外外来からの緊急入院は37.3%で、入院全体の8.67%を占めた。内訳は、歩行障害の急変16、転倒7、肺炎14、その他の感染症5、脱水5、摂食障害8、傾眠・意識障害7、失神6、イレウス1名で少なくとも31%は自律神経障害が入院原因と考えられた。2年間の全入院患者における死亡者数0.33%に比べ、PD, PDD, DLBの死亡退院は17.65%と高率であった。【結論】PDの救急病態として様々な症候が挙げられているが、自律神経障害の観点からの報告はない。DAニューロン系には、運動系の黒質線条体路と非運動系の中脳・延髄・皮質路、視床下部等の細胞群があり神経活動を調節している。高齢者PD/DLBでは、意識変容・傾眠、痩せ・摂食障害、失神・排便障害などの中核・末梢自律神経障害に対する的確な診断と急変対処が必要である。

Pj-018-6

多系統萎縮症における心拍変動解析

愛媛大学医学部 老年・神経・総合診療内科学
○越智雅之, 松本清香, 千崎健佑, 加藤丈陽, 岡田陽子, 尾原麻耶,
越智博文, 伊賀瀬道也, 大八木保政

【目的】多系統萎縮症 (MSA) の予後予測因子として自律神経障害が重要である。自律神経機能の指標として、長時間記録の心拍変動解析が有用であり、MSA患者における心臓自律神経障害を心拍変動解析により検討する。【方法】対象は、2010年から2015年に当科に入院した非神経疾患8名 (男性6名, 女性2名, 平均69.8±13.3歳), MSA7名 (男性4名, 女性3名, 平均年齢63.6±6.8歳)。非神経疾患の内容は高血圧症, 大腸ポリープ, 心身症であった。ホルター心電図にて、全時間帯、日中活動時 (6~21時) と夜間睡眠時 (21~6時) に分けて、心拍変動の時間領域および周波数領域を解析した。時間領域解析では、連続した心拍間隔の差の二乗平均平方根 (RMSSD) を心臓迷走神経系活動の指標とした。周波数領域解析では、低周波成分 (LF: 0.04~0.15 Hz) を心臓迷走神経系+心臓血管交感神経系の活動性, 高周波成分 (HF: 0.15 Hz以上) を心臓迷走神経系の活動性の指標とした。統計学的解析はMann-WhitneyのU検定を行った。【結果】MSA群では全時間帯でRMSSDが低下していた (17.2±2.8 msec vs. 45.8±8.9 msec, p=0.006)。日中活動時はMSA群でRMSSDの低下 (16.2±2.4 msec vs. 42.3±9.0 msec, p=0.04) およびLFの低下 (146.2±53.8 msec² vs. 295.9±60.0 msec², p=0.04) を認めたが、HFの低下は有意ではなかった (50.8±14.7 msec² vs. 134.0±51.1 msec², p=0.094)。一方、夜間睡眠時は、MSA群で、RMSSDの低下 (18.8±3.4 msec vs. 50.7±9.4 msec, p=0.009) およびHFの低下 (74.9±33.1 msec² vs. 146.9±24.5 msec², p=0.04) を認めたが、LFの低下は有意ではなかった (196.3±80.3 msec² vs. 322.8±49.2 msec², p=0.152)。【結論】MSAにおける心臓自律神経の障害は、日中活動時は交感神経障害が、夜間睡眠時は迷走神経障害が反映されやすいことが示唆された。

Pj-018-7

多系統萎縮症の自律神経症状と脳血流の相関についての検討

静岡てんかん・神経医療センター 神経内科
○小尾智一, 寺田達弘, 松平敬史, 表 芳夫, 池田 仁, 寺田清人,
荒木保清, 杉浦 明

【目的】多系統萎縮症の自律神経症状には睡眠時無呼吸と起立性低血圧がある。これらの症状が中枢神経系内の機能障害と関連しているかをECD-SPECTを用いて脳血流の視点から検討する。【対象】Multiple system atrophy (以下MSA) と診断された20例を対象とした。平均年齢は64.6±7.8歳 (52~79) で、男性と女性はそれぞれ10例である。probable MSA-P, MSA-Cに分類された人数もそれぞれ10例である。【方法】全例に夜間睡眠ポリグラフ検査を実施し、Apnea-Hypopnea Index (AHI) を算出した。また、16例には60° head-up tilting testを行い、安静臥位での血圧と脈拍数およびtilting開始から5分後の血圧と脈拍数を測定した。全例にECD-SPECTを施行し、SPM 8を用いて、AHI, 安静臥位から60° tilting 5分後の収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数の変化と脳血流に相関のある脳部位を検討した。解剖学的部位の判定には、talairach daemonを用いた。統計結果はuncorrected p<0.05を有意と判定した。【結果】AHIと脳血流の間に負の相関があったのは右島、左海馬鉤と島後皮質、安静臥位から60° head-up tilting 5分後の収縮期血圧と負の相関があったのは、右海馬鉤と扁桃体及び側頭極、左海馬鉤であった。また、帯状回前方、海馬傍回、小脳の脳血流と脈拍数の変化には正の相関が認められた。【結論】多系統萎縮症の睡眠時無呼吸の重症度は主に島の血流低下と相関があり、起立性低血圧の重症度は扁桃体から海馬鉤の血流低下と相関していた。島と扁桃体には線維連絡があり、海馬鉤回りの深部に扁桃体が位置することから、これらの部位は多系統萎縮症で障害される自律神経系の中心を形成している可能性がある。一方で60° head-up tilting testでの脈拍変化も帯状回を含む辺縁系の血流と相関していたが、睡眠時無呼吸や起立性低血圧とは関連した部位が異なっており、さらに検討する必要がある。

Pj-019-1

DLB患者における血清transthyretin測定意義

¹国立病院機構舞鶴医療センター 臨床研究部, ²国立病院機構舞鶴医療センター神経内科
○吉岡 亮¹, 高橋 央², 木村正志², 結城奈津子²

【目的】Dementia of Lewy bodies (DLB) では病理所見でsynucleinopathyに加えAlzheimer病変を合併することが多いが、生前に後者の評価は困難である。transthyretin (TTR) はAβペプチドと結合してその毒性を抑制することが知られ、髄液と血液のTTR測定はSDATの診断に有用とされている。しかし、DLBにおけるTTR測定の意義については確立されていないため、今回の検討を行った。【方法】21例のprobable DLB患者 (69-87歳, 男性11名) より通常の採血方法で血清を採取し、MCBI社MCIスクリーニング検査によりTTRを測定した。同時にApoA-1, C3についても同様に評価した。TTR値と臨床評価のMMSEとYahr重症度分類、画像評価のVSRAD advance2によるz-score, 全灰白質萎縮率, 全白質萎縮率との相関の有無について検討した。さらにTTR正常値下限未満の低TTR群と以上の高TTR群の2群間で、IMP SPECTによる脳血流低下部位を検討した。【結果】1) ApoA-1とC3ではすべての評価項目との相関は得られなかった。2) TTR値 (正常値: 22.0-40.0 mg/dl) は75-34.5 (21.9 ± 6.5) mg/dlで、11例が正常値下限未満であった。3) TTR値とYahr重症度分類, z-score, 全灰白質萎縮率に逆相関を認めた。4) TTR値とMMSE, 全灰白質萎縮率に有意な相関は認められなかった。5) TTR正常値下限未満の低TTR群 (9例) と以上の高TTR群 (10例) の2群間の脳血流量比較で、低TTR群では左側の楔前部、後部帯状回と右側の海馬で血流が低下していた。【結論】血清TTR値は多くのDLB患者で低下しており、Yahr重症度分類、海馬傍回などの関心領域萎縮、全灰白質萎縮率との逆相関があり、DLBにおけるAlzheimer病変を反映している可能性が示された。

Pj-019-2

神経変性疾患における脳脊髄液αシヌクレインと各種バイオマーカーの比較検討

旭川医科大学病院 第一内科
○片山隆行, 竹口史織, 鹿野耕平, 浅野明日香, 高橋佳恵, 齋藤 司,
澤田 潤, 長谷部直幸

【目的】脳脊髄液の総αシヌクレインについてはパーキンソン病 (PD) で低下するとの報告があるが有意差を認めなかったものもあり見解の一致をみていない。また、正常値についても報告によりばらつきがみられる。本研究では各種神経疾患におけるαシヌクレイン総量の定量を行うとともに、他のバイオマーカーとの比較検討を行った。【方法】本学倫理委員会の承認のもと、患者から同意を得て脳脊髄液を採取しELISA法にてαシヌクレイン総量の定量を行うとともにアミロイドβ (Aβ) 40, Aβ42, 総タウ, リン酸化タウ, NSEの測定を行った。変性疾患群 (アルツハイマー病2名, PDまたはレビー小体型認知症7名, 多系統萎縮症2名) と非変性疾患群 (正常圧水頭症・頸椎症・重症筋無力症, n=4) と比較・検定した。【結果】非変性疾患群におけるαシヌクレイン総量は0.240 ± 0.056ng/mlで、変性疾患群では高い傾向にあった (p=0.0890)。また総タウ・リン酸化タウ・NSEも変性疾患群で高い傾向にあった (各p=0.0676, 0.0583, 0.0660)。各パラメーター間での検討ではαシヌクレインと他のパラメーターとの積に有意差は認めなかったが、総タウ×NSEが変性疾患群で有意に高かった (p=0.0477)。【結論】今回の検討ではαシヌクレイン単独では有意差を認めなかったが、他のパラメーターと比較することで診断に寄与する可能性がある。今後更に症例を増やして検討する予定である。また、測定方法の標準化も重要と考えられた。

Pj-019-3

髄液中S-100βはパーキンソン病の運動症状の進行とともに上昇する

¹宇多野病院 神経内科, ²宇多野病院 臨床研究部
○梅村敦史^{1,2}, 大江田知子^{1,2}, 森 裕子^{1,2}, 朴 貴瑛^{1,2}, 山本兼司^{1,2},
富田 聡^{1,2}, 高坂雅之^{1,2}, 杉山 博¹, 澤田秀幸^{1,2}

【目的】パーキンソン病 (PD) の神経変性過程において炎症機転の関与が示唆されているが、その詳細は不明である。本研究では、PD運動症状と非炎症期の炎症関連マーカーとの関係を明らかにする。【方法】PD患者10例 (男性5例, 平均年齢75.3歳±5.1, 平均罹病期間8.9年±5.3) および健常対照9例 (男性4例, 平均年齢69.3歳±8.7) について、血清および髄液中の炎症関連マーカー (interleukin-1β [IL-1β], IL-6, tumor necrosis factor α [TNF α], S-100 β) を、Enzyme-linked immunosorbent assay法を用いて測定した。PD患者では、検体採取と同時に収集したオン時のUnified Parkinson's disease rating scale part III (UPDRS-III) スコアと、各炎症マーカーとの相関を、Pearsonの相関分析を用いて検討した。IL-6, TNF αは対数正規分布していたことから、測定値を対数変換して解析した。【結果】血清中の各炎症関連マーカーのいずれにおいても、PD群と健常対照群の間に有意な差はなかった。一方、髄液中炎症関連マーカーのうちS-100 βは、UPDRS-IIIスコアに相関して上昇する傾向があった (Pearson $r = 0.623$, $P = 0.054$)。【考察】PDでは、非炎症期においても、髄液S-100 βが運動症状の進行とともに上昇していることが示唆された。髄液S-100 βはアストロサイトから分泌される神経炎症マーカーで、PDの神経変性を反映している可能性がある。

Pj-019-4

ABCG2遺伝子の変異は痛風の発症を早め、孤発性パーキンソン病の発症を遅らせる

¹防衛医科大学校 神経・抗加齢血管内科, ²防衛医科大学校 分子生体制御学講座, ³順天堂大学 脳神経内科, ⁴神戸大学大学院医学研究科 神経内科/分子脳化学, ⁵みどりヶ丘病院, ⁶獨協医大越谷病院 神経内科
○尾上祐行^{1,6}, 松尾洋孝², 富山弘幸³, 佐竹 渉⁴, 千葉俊周², 河村優輔², 中山昌喜², 清水聖子², 崎山真幸², 船山 三³, 西岡健彰³, 清水 徹⁵, 海田賢一¹, 鎌倉恵子¹, 戸田達史⁴, 服部信孝³, 四ノ宮成祥²

【目的】パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) の発症には酸化ストレスやミトコンドリア機能不全など様々な原因が影響していることが知られている。黒質はフリーラジカル産生場であり酸化ストレスを受けやすく、PD患者では黒質ドパミン神経細胞に変性障害が起きていることが確認されている。また、既知の遺伝性PDの遺伝子は酸素呼吸場であるミトコンドリアに関係するものが多い。一方、尿酸は体内に最も豊富に存在する抗酸化物質である。これまでに我々は尿酸トランスポーターABCG2遺伝子の尿酸排泄機能低下型変異が血清尿酸値を上昇させることを報告している。そこで我々はABCG2遺伝子の機能低下型変異と孤発性PDおよび痛風の発症年齢の関係を検討した。【方法】1015人のPD患者と507人の痛風患者の末梢血からDNAを抽出し、ABCG2遺伝子の機能低下型変異であるQ141K変異(rs2231142)の遺伝子型を解析した。この結果とPDおよび痛風の発症年齢の関係を線形回帰分析で解析した。【結果】ABCG2遺伝子のQ141Kホモ接合型変異を有する群は、変異を有しない群と比較し、PDの発症年齢を56.6±0.5歳から58.5±1.1歳へと1.6歳遅らせ (p = 0.025)、痛風の発症年齢を45.0±1.1歳から40.4±1.1歳へと4.6歳早めた (p = 0.0027)。【結論】尿酸トランスポーターABCG2の機能低下型変異は血液中の尿酸排泄を低下させることで痛風の発症を早める一方で、抗酸化作用のある尿酸値の上昇はPDの発症に保護的に作用することが示唆された。ABCG2は脳血液関門にも強く発現していることから、血清尿酸値の上昇に加えて、脳からの尿酸排泄が低下することで、尿酸の抗酸化作用がPDの発症に保護的に働くという病態が考えられる。

Pj-019-5

COQ2遺伝子におけるrare variantのPD発症に与える影響

順天堂大学医学部附属順天堂医院 脳神経内科
○三笠道太, 金井数明, 李 元哲, 西岡健弥, 松山 学, 服部信孝

＜目的＞最近家族性多系統萎縮症（MSA）の責任遺伝子および孤発性MSAの病態関連遺伝子としてCOQ2が報告された。一方、MSAでは一親等以内にパーキンソニズムを呈する家族がコントロールよりも有意に多いことが報告されている。既報ではCOQ2はMSA-Cにより多く見出されると報告されているが、COQ2変異がMSAにおけるパーキンソニズムの発現に関与している、あるいはパーキンソン病（PD）など他の変性疾患の発症に関与している可能性がある。このため、COQ2遺伝子におけるrare variantがPDの発症リスクにつながっているかどうか検証した。＜方法＞常染色体優性形式の家族性パーキンソン病（AD-PD）の患者90例と常染色体劣性形式が推定される家族性パーキンソン病（AR-PD）84例を対象とした。COQ2遺伝子の全エクソンをサンガー法にてdirect sequencingを行い、既に構築された日本人対照群におけるデータベースと比較した。既に日本人対照群で報告されているが出現頻度が1%未満のrare variantsについて、PD患者群と正常対照群との出現頻度を比較した。＜結果＞COQ2におけるrare variantのうち、PD群における頻度が対照群に比べて有意に高頻度であるものを1つ見出した（ $P<0.05$ ）。＜結論＞COQ2変異は先天性CoQ10欠乏症の症例などで様々な臓器障害を生じ得ることが報告されている。既報ではCOQ2変異の出現頻度は対照群とPD群では有意差がないと報告されているが、今回の検討はCOQ2変異のrare variantはPD発症のリスクになり得る可能性を示唆した。

Pj-019-6

CHCHD2遺伝子変異が運動神経軸索膜特性に与える影響

順天堂大学医学部附属順天堂医院 脳神経内科
○金井数明, 中里朋子, 藤巻基紀, 西岡健弥, 服部信孝

【目的】最近新たな家族性パーキンソン病責任遺伝子としてCHCHD2が報告された。この遺伝子はミトコンドリアのエネルギー産生に関与する遺伝子であり、結果として起きるATP産生障害は様々な神経細胞機能障害を引き起こすと考えられる。ATP産生障害は Na^+ - K^+ ATPaseの機能低下を通じ神経細胞の膜電位を変化させる可能性がある。CHCHD2変異が神経細胞に及ぼす病態を推定するため、CHCHD2変異を有する家族性PD患者で運動神経軸索興奮特性検査を行い、その変異が膜電位を変化させる可能性について検証した。【方法】CHCHD2変異を有する家族性PD患者3名に対して、通常の神経伝導検査と正中神経における運動神経軸索興奮特性検査を施行した。運動神経軸索興奮特性検査については正常対照27名と比較した。【結果】CHCHD2変異群と正常対照群の間で、運動神経軸索興奮特性に有意な差は認めなかった。またその変化の方向についても、軸索膜の脱分極を示唆する方向に変化する傾向は認められなかった。【結論】CHCHD2変異は運動神経の軸索膜においては電位の変化を引き起こさないことが推定された。

Pj-019-7

パーキンソン病新規原因遺伝子CHCHD2の機能解析

¹順天堂大学医学研究科神経学, ²順天堂大学医学研究科パーキンソン病病態解明研究講座
○山下 力¹, 孟 紅蕊¹, 福嶋佳保里¹, 井下 強¹, 荒野 招², 今居 譲², 服部信孝¹

【目的】家族性パーキンソン病（familial PD）の新原因遺伝子として機能未知のタンパクCHCHD2が連鎖解析で同定された。CX₉Cの構造を有することからミトコンドリアの機能との関連が示唆され、発現スクリーニング等の手法によって電子伝達系、特にcytochrome c oxidaseと機能的に結びつきが強いタンパクであることが以前から予想されている。以上を踏まえ我々は、CHCHD2がPDの病理（ドパミン神経脱落）や、病態上重要とされるミトコンドリア障害との関連を詳細に検討することにした。【方法】CHCHD2のオルソログ（dCHCHD2）を有するモデル動物として、ショウジョウバエを採用した。dCHCHD2の過剰発現、ノックアウト、ヒトCHCHD2（hCHCHD2）野生型、病的変異型各種）をそれぞれ導入した系をそれぞれ作成し、これらを用いてCHCHD2と電子伝達系、ドパミン神経との関連を解析した。【結果】電子伝達系との関連については、dCHCHD2ノックアウトハエではATP産生低下、酸化ストレスに対する脆弱性、寿命が短縮することを確認した。ドパミン神経については、dCHCHD2ノックアウトハエで加齢とともに脱落することを確認した。これらの異常形質は野生型hCHCHD2を導入するとrescueされたが、病的変異型hCHCHD2によつてはrescueされなかった。このほか、我々は更に詳細な解析を続けている：CX₉C類タンパクの局在や機能からの類推に基づき、クリステ構造を維持するタンパクXとの相互作用があることを確認した。タンパクXはcytochrome c oxidaseと直接的に相互作用するという既報があるので、CHCHD2がcytochrome c oxidaseと相互作用するという予想に合致する。【結論】CHCHD2がPD発症に関わるタンパクであることが分子病態上確認された。

Pj-020-1

ALSが疑われる症例に対する超音波検査を用いたfasciculation 検出の有用性

福岡大学病院 神経内科
○竹下 翔, 津川 潤, 小倉玄睦, 米良英和, 緒方利安, 深江治郎, 坪井義夫

【目的】FasciculationはALSの特徴的な所見であり、Awaji基準ではFasciculationの検出が診断に寄与する所見として扱われている。超音波検査によるFasciculationの検出は針筋電図検査と比べ、低侵襲であり検出率も優れている。【方法】当科に入院したALS 4症例について臨床所見および筋電図所見を提示し、同時に行った筋超音波所見と対比させ有用性について検討する。【結果】症例1 84歳男性。進行性の右上下肢筋力低下を主訴に入院した。1領域で上位・下位運動ニューロン徴候を認め、「Possible ALS」と診断した。針筋電図で症状のない複数の筋から脱神経所見を認め、筋超音波検査でgrade 2以上のfasciculationを確認できた。症例2 58歳男性。右握力低下を主訴に入院した。右上肢遠位筋の筋力低下と筋萎縮を認めるが、上位運動ニューロン徴候はなかった。針筋電図で症状のない複数の筋から脱神経所見を認め、筋超音波検査でgrade2以上のfasciculationを認めた。症例3 59歳女性。右下肢筋力低下で発症し、5年経過した下肢型ALSの症例である。初期には下肢に限局した上位・下位運動ニューロン障害を認めるのみであったが、経過とともに上肢や脳幹にも認めるようになり、針筋電図でも複数の筋で脱神経所見を認めた。筋超音波検査で右背側骨間筋にgrade2のfasciculationを認めたが、その他の筋に異常はなかった。症例4 55歳女性。左握力低下で発症し、7年経過した症例である。頸髄領域で上位・下位運動ニューロン徴候を認め、「Possible ALS」と診断した。針筋電図で症状のない複数の筋から脱神経所見を認め、筋超音波検査で傍脊性筋にgrade2のfasciculationを認めたが、その他の筋に異常はなかった。【結論】筋超音波検査は、ALSの診断において補助検査として有用であり、針筋電図における脱神経所見を支持することができると思われる。一方で、症例3,4のように針筋電図所見と解離する場合があり注意する必要がある。

Pj-020-2

進行期筋萎縮性側索硬化症患者の頸部神経根に対する神経超音波検査の検討

広島西医療センター 神経内科
○牧野恭子, 檜垣雅裕, 杉浦智仁, 渡辺千種

【背景】超音波検査は非侵襲的に診断や臨床経過の評価をすることが可能であり、近年は神経筋疾患に対しても超音波検査が注目されている。我々は進行期ALS患者に対する上肢末梢神経の神経超音波検査（NUS）による評価を昨年の本学会で報告した。今回はALSの頸部神経根のCSAの疾患進行による変化を評価するために、NUSを用いて健常群、発症早期ALS群と進行期ALS群の比較検討を行った。【対象】進行期ALS患者 8例（男性4例、平均年齢 70.1歳、平均罹患期間 153.2ヶ月）、早期ALS患者 13例（男性7例、平均年齢 69.7歳、平均罹患期間150.0ヶ月）、健常対象6例（男性3例、平均年齢 66.3歳）を対象とした。進行期ALS患者は全例寝たきりでADLは全介助を要し、気管切開の上、終日人工呼吸器管理を行っている。【方法】上記3群に対して頸部神経根NUSを施行した。NUSは、頸部神経根近位部（C5～C7）で神経根の径およびCSAを計測し、各群間でこれらの比較をおこなった。尚、NUSは進行期ALS群、健常者においては左側で行い、早期ALS群では患側で施行した。【結果】C5径は健常群2.43mm、早期ALS群2.13mm、進行期ALS群1.78mm、C6径は健常群3.13mm、早期ALS群2.98mm、進行期ALS群2.82mmと3群で有意差を認めた。CSAでは有意差は見られなかったが、健常群＞早期ALS群＞進行期ALS群の傾向があった。C7は進行期ALS群では神経根が描出困難で、評価できたのは8例中1例のみであった。C7については径、CSAとも健常群と早期ALS群で明らかな差を認めなかった。【結論】昨年我々が行った検討では上肢末梢神経のNUSでは、健常群と比べてCSAに差を認めなかったが、今回の頸部神経根NUSではALS進行によってC5およびC6神経根の萎縮が進行することが示唆された。

Pj-020-3

どちらが早期に異常所見を捉えるか？ALSでの舌の針筋電図検査と超音波検査の比較検討

¹独立行政法人 国立病院機構 沖縄病院 神経内科, ²藤元総合病院 神経内科
○城戸美和子¹, 藤崎なつみ¹, 宮城哲哉¹, 石原 聡¹, 中地 亮¹, 末原雅人^{1,2}, 諏訪園秀吾¹

【目的】ALSの早期診断において、脳神経領域における下位運動ニューロンの異常所見をどのように検出するかは極めて重要である。この目的のために舌の針筋電図が用いられるが、主として種々の技術的理由により、活動性の脱神経所見を得ることに困難を伴う症例もときに経験する。Awaji基準ではFasciculation potentials（Fas）を fibrillation potentials/positive sharp waves（Fib/PSW）と同等に扱うとしているが、もし仮に舌における超音波検査が針筋電図検査より早期に異常を捉えることが出来るとすれば、舌では針筋電図検査を代替しうる可能性がある。そこで、舌の針筋電図検査（EMG:Fib/PSW）と超音波検査（US:Fas）では、どちらがより早期に異常所見を捉えることが出来るのかを比較検討した。【方法】2013年1月～2015年11月に当科入院し、臨床的にsporadic ALSと診断され、両方の検査を施行し得た連続10症例において、年齢・罹患期間・EMG:Fib/PSW・US・Fas・視診について後ろ向きに比較検討した。【結果】10例中4例でEMG:Fib/PSW所見がUS:Fas所見より先行して確認され、両検査ともほぼ同時に所見が確認されたのは4例、両検査とも所見が確認されなかったのは1例、US・FasがEMG・Fib/PSWより先行して確認されたのは1例であり、針筋電図検査がより早期に異常所見をとらえる傾向にあった。また、視診上fasciculationが舌辺縁にやっと確認出来る時期に検査が行われた4施行のうち、EMG:Fib/PSWは3施行で検出されたがUS:Fasはこの時期には検出されなかった。視診上fasciculationが認められないうち明らかに構音障害が認められた時期では、EMG:Fib/PSWは2施行で検出されたがUS:Fasはいずれでも検出されなかった。【結論】舌においては針筋電図検査の方が超音波検査より早期に異常所見を検出できる傾向があり、早期診断の観点からは前者を後者で全て代替することは困難である。

Pj-020-4

ALSにおける超音波検査での筋線維束萎縮と針筋電図での高振幅運動単位電位の関連

¹天理よろづ相談所病院 神経内科, ²天理よろづ相談所病院 臨床検査部
○酒巻春日¹, 田中寛大¹, 太田奈津子², 月田和人¹, 山中治郎¹, 和田一孝¹, 古川公嗣¹, 神辺大輔¹, 新出明代¹, 景山 卓¹, 末長敏彦¹

【目的】超音波検査での筋線維束萎縮の検出は、針筋電図検査を補完しようと報告されている。しかし、超音波検査で認める筋線維束萎縮の形態の有用性は明らかではない。今回、形態と回数で分類した超音波検査の筋線維束萎縮と、針筋電図検査で認める運動単位電位の振幅が5mV以上の高振幅波形との関連を検討する。【方法】対象は2012年から2014年1月までの期間で当院に入院し、Awaji基準にてpossible, probable, またはdefinite amyotrophic lateral sclerosis (ALS)と診断した16人の患者である。56筋(上腕2頭筋9, 短母指外転筋7, 第一背側骨間筋9, 大腿四頭筋15, 前脛骨筋16)に対して超音波検査を行い、それぞれの筋に対して患者情報を消去した20秒間のビデオを作成した。患者の臨床所見を知らない1名の観察者(日本超音波医学会認定超音波検査士:経験20年)が、無作為に並べ替えたビデオを閲覧し、筋線維束萎縮をgrade (0:なし, 1:限局性2回以下, 2:限局性複数回, 3:びまん性2回以下, 4:びまん性複数回)で分類した。【結果】56筋のうちgrade 0は31筋, 1は12筋, 2は2筋, 3は5筋, 4は6筋であり、そのうち針筋電図検査で高振幅波形を認めたものは、0で17筋, 1で8筋, 2で1筋, 3で5筋, 4で6筋であった。超音波検査でびまん性の筋線維束萎縮を認めた場合は、針筋電図検査で高振幅波形を検出する確率が高い傾向にあった。【結論】超音波検査で認める筋線維束萎縮は、限局性に比べてびまん性であると、針筋電図検査で高振幅波形を認める確率が高くなる。

Pj-020-5

筋萎縮性側索硬化症診断における横隔神経反復刺激試験の有用性の検討

¹東京大学医学部神経内科, ²福島県立医科大学医学部神経内科
○佐々木拓也¹, 濱田 雅¹, 徳重真一¹, 月削田晃弘¹, 寺田さとみ¹, 寺尾安生¹, 辻 省次¹, 宇川義一²

【目的】筋萎縮性側索硬化症(ALS)における呼吸筋の異常を評価する際、横隔膜に対する針筋電図が検討されるが、少ないながらも気胸等の合併症のリスクを有し、手技にも熟練を要する。一方、ALSにおいて神経反復刺激試験(RNS)での漸減現象を生じることが知られており、今回、ALSの呼吸筋異常を非侵襲的かつ簡便に検出する方法として、横隔膜に対するRNSの有用性を検討した。【方法】連続新規ALS症例12例(男性6例, 女性6例, 平均年齢69.8歳, 平均罹病期間141か月)を対象に、3HzのRNSを横隔膜、短母指外転筋(APB)、僧帽筋、三角筋、鼻筋の5筋に施行し、10%以上の漸減現象を認めた場合を陽性とした。横隔膜においては関電極を胸骨剣状突起上、不関電極を鎖骨中線と胸骨縁との交点に置き、刺激点は胸鎖乳突筋後縁とした。RNSの結果と臨床病型及び呼吸機能を含む臨床症状との関連性を検討した。【結果】横隔膜で漸減現象を認めた例は2例、認めなかった例は7例であった。横隔膜の漸減現象を認めた例はいずれも球麻痺発症の例であり、認めなかった例と比較し努力肺活量(FVC)が低下している傾向にあった(%FVC: 80±42% vs 91.4±21.8% (平均±標準偏差))。また、横隔膜の複合筋活動電位(CMAP)自体が検出できなかった例が3例あり、いずれもすでに呼吸障害が進行している症例であった(%FVC: 59.3±11.3% (平均±標準偏差))。また、他の被検筋ではAPB4例、僧帽筋2例、三角筋3例、鼻筋1例に漸減現象を認め、いずれか1筋にでも漸減現象を認めた症例は全体で8例であった。【結論】感度は高くないものの、ALSでは横隔膜においてもRNSでの漸減現象を確認できることがあり、呼吸筋麻痺や球麻痺が初発の例等で他部位の下位運動ニューロン徴候に乏しい症例では、診断上有用な検査となりうる可能性が示唆された。同時に、呼吸障害の進行に伴い横隔膜のCMAPの検出自体が困難となるため、横隔膜のRNSが有用な期間は限定的である可能性も示唆された。

Pj-020-6

筋萎縮性側索硬化症と重症筋無力症の鑑別における前頭筋単線維筋電図有用性の検討

千葉大学大学院医学研究院神経内科学
○渡辺慶介, 三澤園子, 関口 縁, 別府美奈子, 岩井雄太, 網野 寛, 磯瀬沙希里, 大森茂樹, 桑原 聡

【目的】球型の筋萎縮性側索硬化症(ALS)と球症状の強い重症筋無力症(MG)との鑑別が問題となることがある。単筋線維筋電図(single-fiber electromyography)はMGの診断において非常に感度の高い手段であるが、MGとALSの鑑別における本手法の有用性及び限界について検討する。【方法】2014年から2015年に入院したDefinite/Probable ALS(Awaji基準)24例(年齢中央値71歳, 男12例, 罹病期間中央値12ヶ月, 球型13例・上肢型6例・下肢型4例・その他1例), 重症筋無力症9例(年齢中央値69歳, 男5例, 罹病期間中央値5ヶ月, ACh受容体抗体陽性9例, 全身型5例・眼筋型4例, MGADLスコア中央値5点)を対象とした。前頭筋において、stimulated single-fiber electromyography(SFEMG)を施行し、MCD \geq 51のMotor unit potential(MUP)の割合、平均mean consecutive difference(MCD)を評価した。MCD \geq 51のMUP、10%以上をJitter増大の判定基準として用いた。【結果】ALS群24例中6例(25%)、球発症4例、上肢発症2例)、MG群9例中6例(66.7% 全身型5例, 眼筋型1例)にjitter増大を認めた。ALS群のMCD \geq 51のMUPの割合の平均(SD)は7.0%(11.8)、平均MCD(SD)は27.7(16.8)、であった。MG群ではMCD \geq 51のMUPの割合の平均(SD)は31.8%(26.6)、平均MCD(SD)48.6(30.2)であった。ALS群とMG群の比較においてMCD \geq 51のMUPの割合はMG群で有意に増加しており(p=0.02)、平均MCDに有意差はなかった(p=0.06)。【結論】前頭筋におけるSFEMGで評価されるjitter増大の程度・頻度は、ALSと比較LMGで高い。しかし、ALSにおいても前頭筋のjitterの増大は認められるためMGとALSの鑑別に際し、SFEMGの所見の解釈には留意が必要である。

Pj-021-1

運動神経の軸索興奮性増大は筋萎縮性側索硬化症において筋萎縮に先行する

千葉大学大学院医学研究院神経内科学
○網野 寛, 三澤園子, 岩井雄太, 澁谷和幹, 関口 縁, 別府美奈子, 三津間さつき, 渡辺慶介, 磯瀬沙希里, 大森茂樹, 桑原 聡

【目的】筋萎縮性側索硬化症(ALS)では運動神経軸索における持続性Na電流増大及びK電流低下に基づく軸索興奮性増大が存在する可能性が指摘されている。軸索の興奮性増大は線維束性収縮などの異常な自発発射を惹起し、過剰な自発発射は神経細胞死を加速する可能性があるため、ALSの治療作用点となりうる。ALSにおいて、運動神経の軸索興奮性増大がどの時点から生じるかについて探索することを目的に、上肢型ALSにおいて、発症側と臨床的に萎縮のない非発症側の軸索興奮性変化を比較検討する。【方法】上肢発症のALS患者10例(男性8例, 平均年齢63歳)、正常対照20例(男性7例, 平均年齢61.8歳)を対象とした。正中神経手首首において運動神経軸索機能検査を施行した。ALSでは発症側と、短母指外転筋に萎縮を伴わない非発症側の双方で評価を行った。【結果】ALSの発症側・非発症側とも、正常対照と比較し有意な、threshold electrotonusにおけるTEd40-60msの上方偏倚及びrecovery cycleでのsupernormalityの下方偏倚を認めた。ALSの発症側と非発症側との比較では有意な差は認めなかった。【結論】ALSでは臨床的に萎縮が明確でない時期においてもK電流の減少が既に生じている可能性がある。ALSの軸索興奮性増大への治療介入を走行させるためには、より早期のアプローチが望ましいと考えられた。

Pj-021-2

筋萎縮性側索硬化症の診断における経頭蓋磁気刺激検査の有用性の検討

東京大学医学部附属病院 神経内科
○神澤 彩, 濱田 雅, 佐々木拓也, 徳重真一, 寺田さとみ, 寺尾安生, 辻 省次

【目的】筋萎縮性側索硬化症(ALS)の診断基準には改訂El Escorial基準やAwaji基準があるが、上位運動ニューロン障害の電気生理学的評価はこれらの診断基準には適用されていない。今回、ALSの上位運動ニューロン障害の評価・診断における経頭蓋磁気刺激を用いた中枢運動伝導時間(CMCT)の有用性を検討した。[方法]2012年~2015年に当院で診断されたALS患者でCMCTを検索した者のうち、神経根刺激で波形導出不能例を除いた35名(平均年齢65.6才, 女性13名)を後方視的に検討した。上肢または下肢でCMCTの延長もしくは測定不能を認める場合、神経所見での上位運動ニューロン症候と等価と判断すると定義した。ALSの診断はAwaji基準に則って行った。[結果]35名, 140肢のうち、診察所見上上位運動ニューロン症候を呈さないが、CMCTの延長もしくは測定不能であったものは27肢(19.3%)であった。従来のAwaji基準によると、診断グレードの内訳はpossible未満3名, possible13名, probable8名, definite11名であった。CMCT所見による上位運動ニューロン症候を加味すると、possible未満1名, possible7名, probable14名, definite13名と診断グレードの上昇を認めた(p=0.03)。【結論】従来のAwaji基準にCMCTによる上位運動ニューロン障害の評価を加えると診断感度が上昇する可能性が考えられた。

Pj-021-3

新たな視点による筋萎縮性側索硬化症(ALS)の進行様式に関する定量解析の試み

¹東京医科歯科大学病院 検査部, ²東京医科歯科大学大学院 脳神経病態学分野
○叶内 匡¹, 関口輝彦², 横田隆徳²

【目的】神経変性疾患の病態機序としてprion-like propagation仮説があるが、ALSの進行が初発部位からの病因因子の伝播によるのであれば、初発運動ニューロンプールでの障害進行速度(local progression speed)と他の体領域に障害の広がる速度(regional spread speed)に何らかの関係があるはずである。ALSの進行様式につき両者の関係に基づいた解析を試みる。[方法]肢初発の孤発性ALS患者49例のデータを診療録から後方視的に収集。Local progression speedの指標として、上肢初発例では短母指外転筋、下肢初発例では母趾外転筋の複合筋活動電位振幅が正常平均値から1SD(標準偏差)低下するのに要する時間を推定し用いた(local progression time)。Regional spread speedの指標は、初発部位の上肢(下肢)から次の体領域に症状が広がるまでの時間とした(regional spread time)。両指標をx, yとした散布図において原点からある患者データの点までのベクトルがx軸と成す角度 θ をその患者の進行様式を表す新たな指標として算出。 θ による階層的クラスター分析を行なった。[結果および考察] θ による階層的クラスター分析の結果、① $\theta=0\sim0.07\pi$ (平均0.02 π)の7例, ② $\theta=0.15\pi\sim0.39\pi$ (平均0.31 π)の19例, ③ $\theta=0.41\pi\sim0.49\pi$ (平均0.45 π)の23例, の3群に分けられた。①群はlocal progression からみてregional spreadが相対的に速い群。③群は逆にlocal progressionが相対的に速い群と考えた。【結論】ALSの進行様式はlocal progressionとregional spreadの視点から3群に分けうる。

Pj-021-4

完全閉じ込め状態にある筋萎縮性側索硬化症患者における中枢感覚機能の評価

¹東京都立神経病院 脳神経内科, ²東京医科大学総合研究所 難病ケア看護プロジェクト, ³東京都立北療育センター 神経内科, ⁴信州大学医学部 神経難病学
○清水俊夫¹, 中山優季², 望月葉子³, 林健太郎¹, 木田耕太¹, 木村英紀¹, 長尾雅裕¹, 川田明広¹, 磯崎英治¹, 小柳清光⁴

【目的】完全閉じ込め状態（TLS）にある筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者においては、神経病理学的に中枢体性感覚路や脳幹聴覚路が障害される一方、中枢視覚路は比較的保たれると報告されている。TLSにおけるコミュニケーション手段の開発においては、残存機能を生理学的に評価することが求められる。TLSにあるALS患者において、体性感覚誘発電位（SEP）と視覚誘発電位（VEP）、聴性脳幹反応（ABR）を測定し、その相違を検討した。【対象】TLSにある人工呼吸器装着ALS患者7例（男性1例、女性6例、SOD1遺伝子異常1例、検査時平均年齢63歳、平均呼吸器装着期間8.3年）。全例眼球運動は正中固定し、コミュニケーションは不可能であった。【方法】SEPは正中神経刺激（5Hz、9～11mA刺激、500回加算）を行い、Erb電位、N13、N20、N30の潜時・振幅および中枢伝導時間を測定した。VEPは閉眼状態で片眼ずつフラッシュ刺激（1Hz、200回加算）を行い、皮質反応の有無を評価した。ABRは側耳を純音刺激し（85dB、10Hz、1000回加算）、I～V波の有無を評価した。【結果】SEPは4例でN20の消失を認め、残り3例では中枢伝導時間の遅延を認めた。VEPは、1例で消失していたが、6例においては反応が保たれていた。逆にABRは1例でのみI波を認めたが、他の6例ではすべての波形が消失していた。【結語】TLSにあるALS患者では、神経生理学的に中枢体性感覚路は高率に障害を受けるが、中枢視覚路は比較的保たれやすい。ABRの消失は脳幹聴覚路の障害を示唆するが、滲出性中耳炎の影響を否定できない。以上の結果は、神経病理学的の先行研究結果と一致するものであり、TLSにおけるコミュニケーション手段の開発には、体性感覚刺激や音刺激は不適当であり、視覚刺激が有用である可能性がある。

Pj-021-5

MRI SWI法を用いたALSの一次運動野の画像評価

和歌山県立医科大学 神経内科学講座
○安井昌彰, 中山宜昭, 廣西昌也, 伊東秀文

【目的】筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者の一次運動野をMRI Susceptibility-weighted imaging（SWI）を用いて評価し、疾患特異性や上位運動神経症状、重症度との関連を明らかにする。【方法】対象はALS患者16人（男11人、女5人、平均年齢62.6歳）で、改訂El Escorial基準でDefiniteと診断された患者は8例、Probableと診断された患者は5例、Possibleと診断された患者は3例。MRI画像は3テスラ（SIEMENS社）の機器を用いてSWI画像を撮影し、上前頭回と一次運動野を比較を臨床症状を知らない3名の神経内科専門医の合議により、確認を行った。コントロールとして、パーキンソン病患者15人（男7人、女8人、平均年齢69.2歳）においても一次運動野の変化を確認した。【結果】一次運動野に低信号域を認めた患者は12/16（75%）であった。内訳はDefiniteの患者は7/8（87.5%）で、Probableの患者は2/5（40%）、Possibleの患者で3/3（100%）であった。発症から撮影までの平均期間が32.9か月で、低信号域を認めた症例の撮影までの平均期間が30.3か月（最長は4か月）、低信号域を認めなかった症例の撮影までの平均期間が40.8か月であった。コントロール群は4/15（33.3%）が低信号域を認めた。【結論】ALS患者では多くの症例でSWIで一次運動野に低信号域を認めた。低信号域を認めた症例は症状の進行が緩徐な傾向がみられた。コントロールのパーキンソン病患者でも33.3%が低信号域を認めており、その一因として年齢（平均年齢70.3歳）の影響が考えられるが、ALS患者では年齢が低い症例においても低信号域が認められた。

Pj-021-6

家族性および孤発性筋萎縮性側索硬化症における全エクソーム解析

¹山形大学病院 第3内科, ²日本海総合病院神経内科
○小山信吾¹, 佐藤秀則¹, 鈴木義広², 和田 学¹, 川並 遼¹, 加藤丈夫¹

【目的】筋萎縮性側索硬化症（amyotrophic lateral sclerosis: ALS）の大多数は孤発性であるが、約10%は家族性ALSとされている。家族性ALSの原因遺伝子は多岐にわたり、サンガー法での検証は容易ではない。今回、我々は家族性および孤発性ALS症例における既知の原因遺伝子変異について次世代シーケンサーを用いた遺伝子解析を行ったので報告する。【方法】家族性ALS家系の発端者5名、孤発性ALS症例13例に対して次世代シーケンサー（Ion AmpliSeq Exome Sequencing）を用いてエクソーム解析を行った。検出された変異はサンガー法で検証を行った。【結果】家族性ALSの2家系において、TARDBP遺伝子に家族性ALSの既知変異として報告されているc.1127G>A（p.G376D）変異を認めた。この変異はin-house control 194例では認められなかった。1家系でANG遺伝子にc.62C>A（p.P21Q）変異を認め、in-house controlでのminor allele frequencyは0.0026であった。孤発性ALSの1症例においてSETX遺伝子にc.7025T>C（p.I2342T）変異を認め、in-house controlでは検出されなかった。後者2変異はSIFT、PolyPhen-2のアルゴリズムではdisease-causingと判定された。【結論】全エクソーム解析は既知の原因遺伝子変異の検索には有用な臨床検査となりうると考えられた。コントロール検体でも検出されたrare variantや孤発例で認められた新規変異の病態への寄与に関しては今後の症例の蓄積が必要と考えられる。

Pj-021-7

孤発性筋萎縮性側索硬化症患者における発症年齢と遺伝学的背景に関する検討

¹名古屋大学, ²徳島大学, ³自治医科大学, ⁴三重大学, ⁵順天堂大学, ⁶ビハラ花の里病院, ⁷東邦大学医療センター大森病院, ⁸千葉大学, ⁹岡山大学
○中村亮一¹, 曾根 淳¹, 熱田直樹¹, 藤内玄規¹, 横井大知¹, 中枋昌弘¹, 渡辺宏久¹, 伊藤瑞規², 勝野雅央², 和泉唯信², 森田光哉³, 谷口 彰⁴, 服部信孝⁵, 織田雅也⁶, 狩野 修⁷, 桑原 聡⁸, 阿部康二⁹, 梶 龍兒², 祖父江元¹, JaCALS^{1,2,3,4,5}

【背景】筋萎縮性側索硬化症（ALS）は5-10%に家族歴があり、20以上の原因遺伝子が同定されている。一方、90%以上を占める孤発性ALSは多因子疾患と想定されるが、家族性ALS遺伝子変異は一部の孤発性ALSにも認め、遺伝要因も関与していると考えられる。ALSの発症年齢は20歳代から80歳代にわたり、若年発症例ほど遺伝要因が強く関与していると想定される。【目的】孤発性ALS患者において発症年齢と遺伝学的背景の関連を検討する。【方法】ALS患者コホートであるJaCALSに登録された589例を対象とした。252例に対してはSOD1、ALS2、FUS、TARDBP、OPTN、VCP、UBQLN2などの既知のALS疾患関連遺伝子のExon領域をmultiplex PCRで増幅し、Ion PGMシークエンサーを用いて解析した。残りの337例はHiSeq2000を用いてExome解析を行い、既知のALS疾患関連遺伝子に絞って解析した。抽出されたvariantはdbSNP、HGMDなどの既存のデータベースと照合し、既知の遺伝子変異を抽出し、Sanger法で確認した。【結果】589例の発症年齢の内訳は40歳未満29例、40歳代66例、50歳代143例、60歳代224例、70歳以上127例であった。40歳未満で発症した29例のうち5例（17.2%）でFUSの遺伝子変異を、1例（3.4%）でTARDBPの遺伝子変異を認めた。40歳代で発症した66例のうち6例（9.1%）でSOD1の遺伝子変異を認めた。50歳代で発症した143例では6例（4.2%）でSOD1の遺伝子変異を認め、発症年齢が上昇するほど、遺伝子変異の割合が減少する傾向にあった。【結論】若年発症例ほど遺伝子変異を有する割合が高く、40歳未満で発症した症例ではFUSの遺伝子変異の割合が高い。

Pj-022-1

無症候性抗アセチルコリン受容体抗体陽性症例の臨床的検討

¹長崎大病院 脳神経内科, ²長崎総合科学大学, ³日本赤十字社 長崎原爆病院, ⁴独立行政法人 地域医療機能推進機構 諫早総合病院, ⁵佐世保市立総合病院, ⁶長崎みなとメディカルセンター市民病院
○吉村俊祐¹, 本村政勝², 木下郁夫³, 西浦義博⁴, 六倉和夫⁶, 藤本武士⁵, 長岡篤志¹, 白石裕一¹, 辻野 彰¹

【目的】重症筋無力症（MG）の約20%は胸腺腫を合併している。偶然胸腺腫が見つかり、手術前検査で抗アセチルコリン受容体抗体（抗AChR抗体）陽性が指摘される場合、MG症状を臨床的に認めることは少ない。今回我々は、MG症状がなく電気生理検査で異常がない無症候性抗AChR抗体陽性症例への対応を検討するためその臨床像について検討した。【対象】2000年～2015年に当院及び関連病院で見つかった無症候性抗AChR抗体陽性症例11例を対象とした。【結果】男性2例、女性9例、年齢は46歳～72歳（平均58.9歳）であった。11例中9例で胸腺腫、1例は悪性胸腺腫を合併しており、1例は胸腺腫を認めず、筋炎症状を認めた。抗AChR抗体価は0.8-111（平均37）nmol/L。初診時にMG症状は全例で認めず、waningも見られなかった。全例で抗AChR抗体陽性は持続して、4例で神経筋接合部生検が施行された。4例中3例で免疫複合体の沈着が証明された。経過中11例中2例でMG症状が顕在化した。【結語】無症候性抗AChR抗体陽性症例の抗AChR抗体は偽陽性ではなく、病原性が低くMG症状を発現するに至っていないと推測された。無症候性抗AChR抗体陽性症例の対応としては、長期間のフォローアップが必要であると考えられた。

Pj-022-2

重症筋無力症における抗アセチルコリン受容体（AChR）抗体低力価群の臨床的検討

東京医科歯科大学病院 神経内科
○八木橋のぞみ, 石橋 哲, 西田陽一郎, 三條伸夫, 横田隆徳

<目的>抗AChR抗体は重症筋無力症患者において、その受容体に対する直接的作用により症状発症に関与されるとされているが、その抗体の力価と臨床上的特徴の関連を報告した例は少ない。自験例につき、抗AChR抗体価と臨床症状の特徴を比較検討した。<方法>2010年から2015年の間に重症筋無力症診断基準案2013にて重症筋無力症と診断した53例について、抗AChR抗体1.2nmol/lをカットオフ値とし、抗AChR抗体低力価群、高力価群に分類し、病型、発症年齢、抗AChR抗体価、初発症状、免疫抑制剤の有無、免疫抑制剤開始から症状改善までの期間について比較検討した。<結果>低力価群11例、高力価群（眼筋型18例、全身型23例）であった。低力価群では全身型1例を除き10例が眼筋型であり、高力価群（眼筋型）との比較を行った。抗AChR抗体価は低力価群で0.48±0.27nmol/l、高力価群で9.94±8.71nmol/lであった。発症年齢は低力価群で高力価群よりも低かった（54.6±16.0歳 vs. 69.6±10.6歳, p<0.01）であった。免疫抑制剤は低力価群で8/11例（72）のうち4例が2剤併用しており、高力価群では12/18例（67%）のうち1例が2剤併用していた。免疫抑制剤開始から症状改善までの期間は低力価群で高力価群よりも延長していた（116.5±32.9日 vs. 31.1±17.7日, p<0.01）。<考察>抗AChR抗体低力価群では高力価群の眼筋型と比較して、有意に発症年齢が低い、免疫抑制剤開始からの治療反応に時間がかかるという特徴を示したこと、低力価群では抗AChR抗体以外の因子の関連も示唆される。

Pj-022-3

当院における抗ACh-R抗体陽性重症筋無力症 (seropositive MG) 16例の臨床的検討

国際医療福祉大学病院 神経内科

○田川朝子, 小川朋子, 手塚修一, 大塚美恵子, 橋本律夫, 加藤宏之

【目的】抗ACh-R抗体関連の重症筋無力症 (seropositive MG) は、病態機序、治療法が確立した疾患である。しかし実際は臨床像に多様性があり、特に胸腺腫合併の有無は、長期的な臨床経過に大きく影響すると考えられる。【方法】当科において、2005年以降より現在まで通院を継続しているseropositive MG の16例につき、胸腺腫合併例と胸腺腫非合併例に分け、臨床経過を比較検討した。【結果】16例中、胸腺腫合併は7例 (男性4例、女性3例)、胸腺腫非合併は9例 (男性3例、女性6例) で、平均発症年齢は、合併例61.3歳 (51~70歳)、非合併例39.3歳 (16~72歳) であった。MGFA分類は、胸腺腫合併例はI型1例、IIa型6例で、非合併例はI型5例、IIa型3例、III型1例で、胸腺腫合併例は全身型が多い傾向だった。合併例7例中6例、非合併例9例中7例で拡大胸腺摘出術を施行しており、合併例のうち1例は、術後にMGを発症した。胸腺腫7例の組織型 (WHO分類) は、AB type 1例、B2 type 1例、B3 type 2例、不明あるいは未確定2例 (うち1例は肺門、胸腔内に浸潤あり、外科治療は未施行) であった。両者とも免疫抑制剤として、主にステロイドとタクロリムスを使用した。合併例のうち3例で免疫抑制剤と胸腺摘出術後に抗ACh-R抗体の陰転、あるいは著明な抗体価の低下を認めた。一方、非合併例で治療後に抗体が陰転した症例はなかった。更に、合併例のうち3例で免疫抑制剤の減量や中止後に筋無力症状の再燃を認め、いずれも抗体価の再上昇を認めた。一方で非合併例での免疫抑制剤の減量中止に伴う再燃は2例であった。【結論】Seropositive MGにおいては、胸腺腫合併例と非合併例では、発症年齢、長期的な治療経過などの臨床像が異なる。胸腺腫合併例では、切除後の経過観察中に胸腺腫の明らかな再発がなくても、筋無力症状の再燃が多い傾向があり、胸腺外の末梢リンパ組織などが長期にわたり免疫応答に関与する可能性も示唆される。

Pj-022-4

当院における重症筋無力症の臨床像

名古屋医療センター 神経内科

○若林由佳, 平野聡子, 越前康明, 榊原健二, 渡部真志, 高谷美和, 原田祐三子, 村上あゆ香, 小林 麗, 岡田 久, 奥田 聡

【目的】重症筋無力症患者でAChR抗体陽性例、MuSK抗体陽性例それぞれの臨床像を検討する。【方法】2004年から2015年11月までに当院神経内科外来を受診した重症筋無力症 (MG) 患者は137例であり、そのうち当院で診療を継続している、もしくは診療継続中に死亡した103例を診療録より後方視的に検討した。【結果】103例のうち、男性は45例、女性は58例、発症年齢は2~93歳 (中央値47歳)、84例がAChR抗体陽性 (AChR群) (男性39例、女性45例、年齢14~93歳 (中央値43歳))、7例がMuSK抗体陽性 (MuSK群) (男性2例、女性5例、年齢38~73歳 (中央値40歳))、11例がどちらも陰性 (男性3例、女性8例、年齢2~79歳 (中央値40歳))、1例はLRP4抗体陽性 (男性、72歳) であった。AChR群の初発症状は眼筋筋力低下が85%と最も多く、一方MuSK群では全例で球症状を認めた。治療は、AChR群では30例 (35.7%) でステロイドに免疫抑制剤を併用、13例 (15.4%) でIVIgを施行、4例 (4.8%) で血漿交換を施行した。一方、MuSK群では6例 (85.7%) でステロイドに免疫抑制剤を併用、4例 (57.1%) でIVIgを行い、その後IVIgを行った全例で血漿交換を要した。AChR群では6例が死亡しているが、MGに関連した死亡は悪性胸腺腫による1例のみであった。一方、MuSK群では2例がMGに関連した呼吸不全で死亡している。【結論】近年の治療選択肢の増加によって病勢のコントロールが可能な症例が多いものの、MuSK抗体陽性例では血漿交換を要する重症例も少なくなく、死亡した症例もあった。

Pj-022-5

重症筋無力症における深在性真菌症の合併についての検討

¹東京慈恵会医科大学附属柏病院神経内科、²日本医科大学大学院医学研究科神経内科分野、³東京慈恵会医科大学附属柏病院感染制御部
○谷口 洋¹, 宮川晋治¹, 下山 隆², 須田真千子¹, 小野内健司¹, 佐藤文哉³

【目的】重症筋無力症 (MG) に合併した深在性真菌症の特徴を明らかにする【対象】2001年4月から2015年10月までに当院で治療歴のあるMGの92例を対象とした。(平均年齢63.7歳、男性39例女性53例、全身型58例眼筋型34例)【方法】診療録で深在性真菌症の合併を後方視的に確認した。真菌症の合併と性差、年齢、ステロイド治療、免疫抑制剤、胸腺異常、拡大胸腺摘出術および糖尿病との関連について検討した。【結果】MGの92例中11例に深在性真菌症を認めた。深在性真菌症を合併した11例は全例でステロイドの治療歴があった。免疫抑制剤は6例で投与されていた。深在性真菌症のうち口腔・食道カンジダ症は8例認め (内1例は肺クリプトコッカス症も合併)、合併時期はMGの発症から21-100か月後であった。肺クリプトコッカス症は4例認め、その内2例はクリプトコッカス脳髄膜炎も合併した。合併の時期はMGの発症から23-225か月後であった。アスペルギルス症、ムコール症、ニューモシスチス肺炎の罹患者はなかった。【結論】MGの免疫療法中には特にカンジダとクリプトコッカスの感染に注意が必要と思われた。これらの感染はMGの治療開始時よりも慢性期に多く、ステロイドの長期投与との関連が疑われた。

Pj-022-6

当施設における精神症状を合併した重症筋無力症患者の臨床的特徴

兵庫医科大学病院 神経内科

○山本麻未, 坂本 峻, 右近紳一郎, 末永浩一, 園野大介, 渡邊将平, 笠間周平, 木村 卓, 梶山幸司, 武田正中, 芳川浩男

【目的】当施設で加療した重症筋無力症 (MG) の患者のうち、精神症状を合併した症例について検討した。【方法】1995年から2015年に当院で入院治療を行ったMG患者91症例中、精神症状を伴った群について後ろ向きに検討。年齢、性別、抗アセチルコリン受容体抗体値、クリーゼの発症率、治療開始までの期間、ステロイド内服量、胸腺腫の有無などについて、精神症状を伴わなかった例と比較しながら臨床的特徴について検討した。【結果】精神症状を伴った症例は24例 (26%) であった。内訳はうつ病が10例と最も多く、次いで不安障害が4例、身体表現性障害が3例、ステロイド性精神病が2例、せん妄が2例、妄想性障害が1例、パーソナリティ障害が1例、統合失調症が1例であった。男女比は1:2で平均発症年齢は52.3歳であった。胸腺腫は6例に認め、抗アセチルコリン受容体抗体陽性例は21例であった。初発症状は19例が眼症状、5例が球麻痺症状で、クリーゼを発症した例は6例であった。MG発症後に初めて精神症状を呈した例は8例あり、MG発症以前からあった精神症状が悪化した例は5例あった。【結論】精神症状を伴う群と伴わない群との間で、発症年齢や抗アセチルコリン受容体抗体価には有意差は見られなかった。24例中13例で精神症状とMGの病勢の関連を認めており、7例がMG発症の増悪や不安定性が誘因となっていた。MGでは精神症状の合併がしばしば見られ、精神症状の悪化によりMGの治療に影響を与える例も多かった。精神症状に対しても発症の予防、適切な治療が重要と考えられた。

Pj-022-7

重症筋無力症 (MG) の改善状況と患者生活クオリティー (QOL) の変化

¹東京医科大学 神経内科、²札幌医科大学保健医療学部/附属病院神経内科、³北海道医療センター 神経内科、⁴総合花巻病院 神経内科、⁵東北大学医学部 神経内科、⁶千葉大学 神経内科、⁷神経内科千葉、⁸東邦大学医療センター大橋病院 神経内科、⁹近畿大学 神経内科、¹⁰九州大学 神経内科/脳神経治療学
○増田眞之¹, 今井富裕², 津田笑子², 南 尚哉³, 長根百合子⁴, 鈴木靖士⁵, 青木正志⁵, 鶴沢顕之⁶, 川口直樹⁷, 紺野晋吾⁸, 鈴木秀和⁹, 村井弘之¹⁰, 槍澤公明⁴

【目的】MGにおける治療後状態 (MGFA postintervention status (PIS)) の変化が患者QOLに与える影響を明らかにする。【方法および対象】Japan MG Registry Study 2015年調査923例中、2012年調査から2年間観察可能であった331例を対象とした。【結果】PISで評価すると、CSR (Complete Stable Remission) を維持できたのは12例と全体の3.61%に留まっていた。一段階以上のカテゴリ改善が得られたのは18.7% (62例) であった。また、一段階以上の悪化は13.9% (47例) であった。様々なPISカテゴリ変化にともなうMG特異的QOLスケール (MG-QOL15-J) の変化を検討した。統計学的に有意な (Wilcoxonの順位付付順位検定) QOL変化を示したのは、I (Improved) からMM (Minimal Manifestations) に改善した群と、U (Unchanged) からMMに改善した群のみであった。U以下のPISカテゴリからIに改善した群では優位なQOLの改善は見られなかった。良好なQOLレベルが指摘されているPrednisolone (PSL) 5mg/day以下でMM (MM ≤ 5mg) を達成している群と5mg/day以上でMM (MM > 5mg) の群に分けて検討したところ、U及びIからMM > 5mgへのPIS変化では統計的に有意なQOL改善を認めず、QOLの十分な改善にはMM ≤ 5mg達成が必要であることが確認された。【結論】QOLの十分な改善が得られる治療目標としてMM ≤ 5mg達成が適切であることが確認された。

Pj-023-1

重症筋無力症における血中抗GAD抗体価の検討¹国立病院機構 仙台医療センター 神経内科、²みやぎ県南中核病院 神経内科、³東北大学医学部 神経内科○安藤大祐¹, 鈴木靖士¹, 菅野重範², 渡辺源也¹, 三浦永美子¹, 田野大人¹, 突田健一¹, 青木正志³

【目的】重症筋無力症 (MG) は抗アセチルコリン受容体 (AChR) 抗体などの神経筋接合部に対する自己抗体が病因であるが、抗甲状腺抗体など他の自己抗体が陽性になることも多い。抗Glutamic Acid Decarboxylase (GAD) 抗体は1型糖尿病の他、stiff-person症候群、小脳失調症、辺縁系脳炎、側頭葉てんかんなどの神経疾患で検出されるが、MGとの関係は明らかでない。今回我々はMG患者での抗GAD抗体の陽性率を調べ、MGの臨床的特徴との関係を検討した。【方法】2015年4月-10月に当院に通院、入院歴のあるMG患者98例について血中抗GAD抗体価を測定し、1.5 U/mL以上を陽性群、それ未満を陰性群とした。発症時年齢、性別、抗AChR抗体価、最重症時MGFA (MG Foundation of America) 分類、胸腺腫・糖尿病・抗甲状腺抗体の有無について、陽性群の臨床的特徴を検討した。【結果】抗GAD抗体は16例 (17%) で陽性であり、陽性群の抗GAD抗体価の中央値は4.15 (1.5-44.00) U/mLだった。陽性群は全例が抗AChR抗体陽性MGであり、胸腺腫合併は3例 (18%)、抗甲状腺抗体陽性は6例 (40%)、糖尿病合併は7例 (43%)、うち1型糖尿病は2例) だった。抗GAD抗体陽性群と陰性群との比較では、陽性群で発症年齢が高かった (62歳 vs 54歳、 $p=0.028$)。また、陽性群で糖尿病合併率が高く (43% vs 24%、 $p=0.056$)、抗AChR抗体価が低い傾向も示された (7.7 nmol/L vs 67.5 nmol/L、 $p=0.05$)。胸腺腫合併率、抗甲状腺抗体陽性率には差を認めなかった。抗GAD抗体価が100 U/mL以上の高力価を示した5例の合併症は、1型DMが2例、けいれん重積1例、複数の自己免疫疾患の合併1例、胸腺腫1例だった。【結論】MGでの抗GAD抗体の陽性率は一般集団より高頻度であり関連が疑われるが、胸腺腫とは別の機序で産生されている可能性がある。MGで抗GAD抗体が高値の場合、何らかの神経疾患や自己免疫疾患の合併に注意する必要がある。

PJ-023-2

抗MuSK抗体陽性重症筋無力症の臨床像の多様性

北里大学医学部神経内科学
○確井 遼, 花鳥律子, 北村英二, 金子淳太郎, 井島大輔, 富永奈保美, 阿久津二夫, 飯塚高浩, 西山和利

【目的】全身型重症筋無力症の約85%は抗AChR抗体陽性と考えられ、残る15%程度の症例の中に抗MuSK抗体陽性例が含まれているとされているが具体的な頻度は明らかになっていない。また抗MuSK抗体陽性重症筋無力症は一般的に女性に多く、眼咽頭症状が主であり、頸部筋力低下や呼吸障害、クリーゼが多いとされている。当院で経験した重症筋無力症の入院症例において、抗MuSK抗体陽性例の頻度と臨床像の多様性について明らかにする。【方法】2012年から2015年にかけて、北里大学病院及び北里大学東病院に入院した重症筋無力症患者のうち、抗AChR抗体陽性例と抗MuSK抗体陽性例と両抗体陰性例に分けて割合を比較した。更に抗MuSK抗体陽性例の初発症状や臨床経過について検討した。【結果】重症筋無力症の全入院患者数は延べ86例、そのうち抗AChR抗体陽性例は82例、抗MuSK抗体陽性例は2例、両抗体陰性例は2例であった。抗MuSK抗体陽性例の2例のうち1例は72歳女性で、眼瞼下垂や複視等の眼症状で発症した後に嚥下障害や開声等の咽頭症状が出現し、高度の肺活量及び頸部屈曲筋力の低下が認められた。ステロイド内服増量と免疫グロブリン大量静注療法に加えて、単純型血漿交換を計7回施行して症状は改善傾向を示した。初発症状や臨床経過から本症例は典型的な臨床像と考えられた。もう1例は38歳男性で、症状は側方注視時の複視が主体で、呼吸障害や頸部筋力低下は認められたが軽度であった。ステロイド内服増量及び免疫グロブリン大量静注療法により著明な改善が認められ、血漿交換は施行せず、その後もクリーゼなく経過した。【結論】抗MuSK抗体陽性例重症筋無力症の陽性率は低く、当院では2.3%であった。更に臨床像に多様性が認め、必ずしも眼麻痺主体ではなかった。また臨床症状のみからは抗AChR陽性例との鑑別が困難な場合があり、症状が軽度に留まる例も存在することを念頭に置く必要があると考えられる。

PJ-023-3

抗AChR抗体と抗LRP4抗体の二重陽性を呈した浸潤性胸腺腫合併重症筋無力症2例の検討

¹三重大学医学部附属病院 神経内科, ²長崎川棚医療センター臨床研究部, ³長崎川棚医療センター神経内科, ⁴熊本大学医学部附属病院神経内科
○石川英洋¹, 谷口 彰¹, 伊井裕一郎¹, 樋口 理², 松尾秀徳³, 中根俊成⁴, 朝日 理¹, 丹羽 篤¹, 富本秀和¹

【目的】重症筋無力症(MG)において、抗アセチルコリン受容体(AChR)抗体と抗LDL受容体関連蛋白質4 (LRP4)抗体の二重陽性例の報告は少なく、抗LRP4抗体陽性例に胸腺腫合併の報告はない。我々は、浸潤性胸腺腫を合併した抗AChR抗体、抗LRP4抗体陽性MG (AChR/LRP4-MG)を2例経験したので報告する。【方法】症例1は74歳女性。1年半前から夕方に易疲労と右眼瞼下垂が出現し、2カ月前から食事でむせるようになった。入院時に右眼瞼下垂と頸部に強い四肢・体幹の筋力低下、嚥下障害、%VC低下を認め、テンシオテストと反復刺激試験陽性は陽性であった。胸腺腫を認め、抗AChR抗体と抗LRP4抗体が陽性で、抗筋特異的受容体型アチンキナーゼ(MuSK)抗体は陰性であった。タクロリムス投与、免疫グロブリン静注療法(IVIg)後に胸腺摘除術を施行し、Minimal Manifestations(MM)となった。胸腺腫は心膜浸潤を認めた。症例2は64歳女性。8年前に胸腺腫を指摘された。5か月前から左眼瞼下垂、易疲労を自覚し、1カ月前から首が下がり、鼻声になった。入院時に両眼瞼下垂と頸部に強い四肢・体幹の筋力低下、嚥下障害、%VCの軽度低下があり、テンシオテストと反復刺激試験は陰性であった。縦隔内と、右胸膜に播種した胸腺腫を認め、抗AChR抗体と抗LRP4抗体が陽性で、抗MuSK抗体は陰性であった。ピリドスチグミン、タクロリムスの投与、IVIg施行後にMMレベルまで改善し、現在化学療法中である。【結果】2症例とも、AChR/LRP4-MGの既報告と同様に球症状が優位であった。また、文献検索し得た範囲で抗LRP4抗体陽性の胸腺腫合併MG症例は報告されていないが、自験例ではいずれも浸潤性胸腺腫の合併を認めた。【結論】抗AChR抗体陽性や胸腺腫が判明している例でも、球症状が優位な例では抗LRP4抗体が陽性を示す可能性がある。

PJ-023-4

当院における抗 LRP4 抗体陽性重症筋無力症の臨床的特徴

¹熊本大学病院 神経内科学講座, ²国立病院機構 熊本再春荘病院 神経内科, ³国立病院機構 長崎川棚医療センター 臨床研究部
○高松孝太郎¹, 中根俊成¹, 山川詩織¹, 増田曜章¹, 三隅洋平¹, 小阪幸幸¹, 軸丸美香¹, 植田光晴¹, 中島 誠¹, 石崎雅俊², 樋口 理³, 安東由喜雄¹

【目的】重症筋無力症(myasthenia gravis: MG)は、易疲労性の特徴とする筋力低下を認める神経筋接合部疾患であり、抗アセチルコリン受容体(AChR)抗体、抗muscle specific kinase (MuSK)抗体が病原因子自己抗体として知られている。近年MGにおける第3の自己抗体として抗low-density lipoprotein receptor-related protein 4 (LRP4)抗体が注目されているが、抗LRP4抗体陽性MGの臨床的特徴は不明な点が多い。今回我々は当院で経験した抗LRP4抗体陽性MGについて、その病的意義を明らかにする目的で臨床的特徴を検討した。【方法】抗AChR抗体は陰性だが神経症状、検査結果よりMGが疑われた症例で、抗LRP4抗体および抗MuSK抗体をリシェファゼ免疫沈降法を用いて測定。抗LRP4抗体陽性MGにおける臨床症候、反復刺激検査、テンシオテスト、治療に対する反応性を検討した。【結果】抗LRP4抗体陽性MG 8症例は全例女性、胸腺腫は全例非合併、平均年齢は57.8歳。Waning現象は4症例、テンシオテストは5症例で陽性だった。7症例で眼瞼下垂があり、うち4症例で複視を認めた。首下がりでは3症例で認め、易疲労性のみを呈した症例は抗VGCC抗体陽性でLambert-Eaton症候群の合併が疑われた。抗LRP4抗体陽性MG 8症例中3症例は抗MuSK抗体陽性、1症例でNIPPV、1症例で挿管、人工呼吸器管理を要した。治療としてはステロイドパルス1例、免疫グロブリン大量静注療法4例、コリンエステラーゼ阻害薬内服5例、ステロイド内服1例、タクロリムス内服が3例でおこなわれ、治療に対する反応は良好だった。【結論】当院における抗LRP4抗体陽性MGも既報告どおり、女性に多く、胸腺腫非合併、抗MuSK抗体陽性例で重症例が存在した。これまでの報告とは異なり、四肢筋力低下を認めず、眼瞼下垂、首下がりを呈する症例があり、抗LRP4抗体陽性MGが多様な臨床症候を呈することを示した。

PJ-024-1

重症筋無力症の分型分類に関する検証

¹東北大学医学部 神経内科, ²仙台医療センター 神経内科, ³総合花巻病院 神経内科, ⁴九州大学医学部 神経内科, ⁵札幌医科大学医学部 神経内科, ⁶長崎大学医学部 神経内科
○赤石哲也¹, 鈴木靖士², 長根百合子³, 村井弘之⁴, 今井富裕⁵, 本村政勝⁶, 藤原一男¹, 青木正志¹, 檜澤公明³

【目的】重症筋無力症(MG)はEarly-onset MG (EOMG: 非胸腺腫, 50歳未満で発症)、Late-onset MG (LOMG: 非胸腺腫, 50歳以上で発症)と胸腺腫関連性MGに分類される。しかし、EOMGとLOMGはどちらも単一の病態ではなく、具体的にどのような患者群が両病型を特徴づけているのか分りにくい。我々は、Japan MG registry 2012のデータ解析から、臨床所見を重視した病型分類として、眼筋型MGと全身型については過形成胸腺を伴うMG (THMG)、AChR抗体陰性MG (SNMG)、胸腺腫関連性MG (TAMG)、胸腺異常を伴わないAChR抗体陽性MG (SPMG with normal thymus)からなる「5型分類」を提唱した。今回、この分類の再現性と妥当性を解析した。【方法】Japan MG registry study 2015で得られた新たな連続例データ(1089例)を用い、2step クラスタ解析を行った。変数は、罹病期間、発症年齢、性別、胸腺腫の有無、胸腺過形成の有無、眼筋型か否か、AChR抗体の有無、MuSK抗体の有無、その他の併存自己抗体の有無、最重症時のMGFA分類、ステロイドピーク量(mg/day)、調査時治療後状態(P.I.S)などであり、変数間の多重共線性の問題に留意し選択した。【結果】病型分類状、重要と示唆された変数は、「胸腺腫」「胸腺過形成」「眼筋型」「血清AChR抗体の有無」(順不同)であり、「5型分類」が再現された。「5型分類」各病型の発症年齢解析では、EOMGの主要な成分はTHMGとSNMGで、LOMGの主要成分は、眼筋型MGとSPMG with normal thymusであった。発症年齢≤15歳の例についてはLOMGと成分が類似していた。【結論】「5型分類」の再現性とそのスペクトルの妥当性が示された。

PJ-024-2

重症筋無力症における重症度・QOL評価スケールの関連性

¹千葉大学大学院医学研究院 神経内科学, ²神経内科千葉 神経内科, ³札幌医科大学 神経内科, ⁴北海道医療センター 神経内科, ⁵総合花巻病院 神経内科, ⁶東北大学医学部 神経内科, ⁷東京医科大学 神経内科, ⁸東邦大学 神経内科, ⁹近畿大学 神経内科, ¹⁰九州大学 神経内科/脳神経治療学
○織田史子¹, 鶴沢顕之¹, 川口直樹^{1,2}, 金井哲也¹, 水室圭¹, 今井富裕³, 津田笑子³, 南 尚哉⁴, 長根百合子⁵, 鈴木靖士⁶, 青木正志⁶, 増田真之⁷, 紺野晋吾⁸, 鈴木秀和⁹, 村井弘之¹⁰, 檜澤公明¹, 桑原 聡¹

【目的】MG (myasthenia gravis) の定量的な重症度評価として、MG-ADL scale, QMG (quantitative MG) score, MGC (MG composite) scale, QOL評価としてMG-QOL15が臨床の場面で使用されている。これらの各評価スケール間の関連性を多数例で明らかにすることを目的とし、本研究を行った。【方法】Japan MG registry study (JAMG-R)で2015年に調査されたMG 923例のデータを基にし、各評価スケールの関連性及び各スケールの小項目の点数とその他の評価スケールの合計点との関連性を検討した。【結果】重症度スケールであるQMG scoreとMGC scale (r=0.799), MG-ADL scaleとMGC scale (r=0.824) との間に強い相関を認め、MG-ADL scaleとQMG score (r=0.697) に中等度の相関関係を認めた(p<0.01)。またQOLスコアであるMG-QOL 15と重症度スコアについては、QMG score (r=0.571), MG-ADL scale (r=0.659), MGC scale (r=0.634) と中等度の相関を認めた(p<0.01)。各スケールの小項目の点数とその他の評価スケールの合計点にも有意な相関を認めたが、小項目毎で大きな差異は認めなかった。【結論】重症度スコアはそれぞれ有意な相関があり、またQOLスコアも有意に相関していたが、他覚的評価スケールと主観的評価スケールに軽度の相違が見られた。適正な評価スケールについて、今後の検討が必要と考えられた。

PJ-024-3

Minimal manifestationsと判定された重症筋無力症患者の臨床スケール値の検討

¹近畿大学神経内科, ²東京医科大学神経内科, ³札幌医科大学保健医療学部/附属病院神経内科, ⁴北海道医療センター神経内科, ⁵総合花巻病院神経内科, ⁶東北大学医学部神経内科, ⁷千葉大学神経内科, ⁸神経内科千葉, ⁹東邦大学医療センター大橋病院神経内科, ¹⁰九州大学神経内科/脳神経治療学
○鈴木秀和¹, 増田真之², 今井富裕³, 津田笑子³, 南 尚哉⁴, 長根百合子⁵, 鈴木靖士⁶, 青木正志⁶, 鶴沢顕之⁷, 川口直樹⁸, 紺野晋吾⁹, 村井弘之¹⁰, 檜澤公明⁵, 楠 進¹

【目的】重症筋無力症(MG)治療では、MGFA postintervention status/minimal manifestations (MM) or better statusが十分な改善レベルと考えられている。しかし、MMの判定が厳密に行われているかどうか疑問が残る。MM statusと判定された患者 (MM患者)の実態を明らかにする。【方法】Japan MG Registry Study 2015年調査の対象となったMG923例中、MM患者418例のMG特異的QOLスケール(MG-QOL15-J)と重症度(MGFA quantitative MG: QMG)を検討した。【結果】MM患者のMG-QOL15-J:QMG値は正規分布を示した(p<0.01)。各スケール値が平均+2SD(MG-QOL15-J>21; QMG>9)を超えているMM患者(乖離MM)を抽出し、特徴を解析した。MG-QOL15-Jでは乖離MM例はMM患者の6.75%、QMGでは6.46%であった。施設間での乖離MM例の頻度はMG-QOL15-Jで0-17.1%、QMGで0-14.8%といずれとも差があった。MG-QOL15-Jの乖離MM例: 罹病期間の長い例で少ない傾向があった(p値0.08)。早期発症MGでは、後期発症MG及び胸腺腫関連性MGに比べ乖離例が少なかった(オッズ比0.26, 0.22; p値0.011, 0.007)。最重症時QMGが高い症例(p値0.055)、クッシング容姿指数が高い症例(p値0.005)で乖離例が多くなった。QMGの乖離MM例: 眼筋型では少なかった(p値0.004)。最重症時のMGFA分類、QMGで重症度が高い症例が多かった(p値0.003, 0.0002)。治療では、高用量プレドニゾロン(PSL)漸増漸減療法は乖離例が多く(p値0.058)。クリーゼ時以外の積極的な早期強力治療(EAT)(p値0.012)とPSLの少量維持療法(p値0.037)は乖離例を少なくした。【結論】MM患者のMG-QOL15-J、QMG値には施設間での差が見られた。クッシング容姿はMG-QOL15-J値を悪化させていた。MM判定のMG改善レベルは、最重症時に重症の例、高用量PSL漸増漸減療法を行った例で不良、クリーゼ時以外の積極的なEAT施行例とPSLの少量維持療法例で良好であった。臨床経過によりMM判定基準に差が生じていた。

Pj-024-4

重症筋無力症における入浴法の検討

¹獨協医科大学病院 神経内科, ²厚生会西方病院
○松原健朗¹, 岩波久威^{1,2}, 野田雅行², 平田幸一¹

【目的】重症筋無力症 (Myasthenia gravis : MG) 患者は体温の上昇が症状を増悪させるので入浴には注意を要する。しかし欧米と日本では入浴習慣が異なり、日本におけるMG患者の入浴状況の実態も明らかではない。今回、治療により神経症状がコントロールされているMG患者の入浴状況を調査し、入浴後の、体温上昇による筋力低下が日常生活動作にどの程度影響するかを検討した。【方法】対象はMG患者9例 (男性2例, 女性7例)、平均年齢56.9±16.1歳、平均MG composite scale 4.6±2.6点、平均罹病期間15.6±14年、現時点でのMGFA clinical classificationはIが5例, IIaが3例, IIbが1例, 9例中4例にクリーゼの既往があった。正常対象は19例 (女性10例, 男性9例, 年齢52.6±16.9歳)。方法は、湯船にかかる平均時間、1日の入浴回数、入浴剤使用の有無、お湯の温度、入浴前後の効果 (疲労、脱力感、筋肉痛、関節痛、眼精疲労、ストレス、呼吸症状、胃腸症状、冷え、しびれ) をアンケート調査した。【結果】湯船にかかる平均時間、回数、お湯の温度、入浴剤の使用率は、MG群は12.5±7.0分、1.3±0.7回、40.7±1.4度、56%。正常対照群は12.6±9.5分、1回、41±1.7度、47%と差はなかった。また入浴後に神経症状が悪化するMG症例はいなかった。入浴前後の効果も脱力感、眼精疲労を含めMG群と正常対照群に差はなかった。【結論】治療により症状の安定しているMG患者は厳密な入浴制限をしなくてよいかもしれない。

Pj-024-5

アيسバックテストの電気生理学的検討

¹札幌医科大学 神経内科, ²札幌医科大学 保健医療学部
○山本大輔¹, 今井富裕², 津田笑子¹, 下濱 俊¹

【目的】アيسバックテストは重症筋無力症 (MG) の簡便で非侵襲的かつ特異的な検査法として有用である。その生理学的機序の一つとして、アセチルコリンエステラーゼ活性の低下によるアセチルコリン分解の抑制が考えられているが、未だ明らかになっていない。今回、咬筋を対象としてアيسバックテストの機序について電気生理学的な検討を行った。【方法】15名のMG患者と、8名の健康者を対象とした。下顎切痕部に単極針を挿入し、三叉神経咬筋枝を刺激して反復刺激試験 (repetitive nerve stimulation: RNS) を施行した後、咬筋の複合筋活動電位 (compound muscle action potential: CMAP) と下顎正中に固定した加速度計を用いて運動誘発波形 (movement related potential: MRP) を同時に記録し、最大刺激による最大加速度と興奮収縮連関時間 (excitation-contraction coupling time: ECCT) を計測した。次に両側咬筋をアيسバックで3分間冷却した後、経時的にCMAP, MRP, ECCT, RNSでの減衰率を記録した。また電気生理学的検査とは別な日の同じ時間帯に、感圧シートを用いて冷却前後の咬合力を測定した。【結果】冷却前のCMAP面積、最大加速度には両群で差を認めなかったが、咬合力とCMAP振幅は有意にMG群で小さかった。健康群では冷却前後の咬合力に変化を認めなかったが、MG群では冷却後に著明な増大を認めた。最大加速度の冷却後増大率は健康群と比較してMG群で有意に大きかった。RNS陽性MGでは、冷却後に減衰率の改善を認めなかった。【結論】MG患者における咬筋冷却による最大加速度の増大は、神経筋接合部のシナプス伝達の改善だけではなく、興奮収縮連関の改善が関与していると考えられ、アيسバックテストの生理学的機序の一つであると考ええる。

Pj-024-6

重症筋無力症における反復刺激試験-最大随意収縮負荷のwaning検出率向上に対する検討

東京大学病院
○大塚十里, 佐々木拓也, 徳重真一, 寺尾安生, 辻 省次

【目的】当施設では重症筋無力症 (MG) に対し反復刺激試験 (RNS) を施行する際、最大随意収縮負荷をルーチンで行っているが、これが診断時 (治療介入前) 及びフォローアップ時のwaningの検出率向上に寄与しているか検討した。【方法】2007年2月～2015年7月にRNSを施行したMG患者102例 (男性47例, 女性55例, 平均年齢57歳, 抗AChR抗体陽性77例, 抗MuSK抗体陽性3例, 抗体陰性22例) を対象とした。RNSは短母指外転筋 (APB) と僧帽筋では3Hz, 5Hz及び20秒間の最大随意収縮負荷後 (post exercise, PE) での3Hz (～3分後) を評価し、三角筋と鼻筋では3Hzのみで評価を行った。10%以上のwaningを認めた場合を陽性とした。【結果】全身型の治療前 (29例) ではwaningの検出率はAPB 32%, 僧帽筋59%, 鼻筋41%, 三角筋75%で、いずれか一筋でも認めたのは79%だった。PEのみでwaningを認めたのは僧帽筋での1例のみであったが、同時に三角筋でも認めた例であった。全身型のフォロー時 (40例) ではAPB20%, 僧帽筋36%, 鼻筋35%, 三角筋47%で、いずれか一筋でも認めたのは56%だった。PE時のみで認めたのは僧帽筋での1例であったが、同時に鼻筋でも認めた例であった。眼筋型の治療前 (27例) ではwaningの検出率はAPB7%, 僧帽筋8%, 鼻筋4%, 三角筋9%、いずれか一筋でも認めたのは11%だった。眼筋型のフォロー時 (6例) では1例のみでwaningを認めた (僧帽筋+三角筋)。眼筋型ではPE時のみでwaningを認めたのはなかった。【結論】PE時のみでwaningが検出できた例はごく少数であり、また、それらの例では他の筋でもwaningが認められた。以上よりPEのwaning検出率向上への寄与は乏しく、PEを追加するよりは被検筋を増やすことの方が有用であると考えられた。ただ収縮負荷の持続時間や負荷後のフォロー時間が本条件で最適であるかは検討を要するものと考えた。

Pj-024-7

重症筋無力症クリーゼ時の反復神経刺激

帝京大学医学部神経内科
○畑中裕己, 白岡 朗, 内田雄大, 松倉清司, 山本淳平, 桑原 碧, 千葉隆司, 神谷久雄, 井岡 桂, 伊藤達哉, 大熊彦秀, 河村保臣, 宮地洋輔, 北園圭一, 小川 剛, 塚本 浩, 園生雅弘

【目的】重症筋無力症 (MG) のクリーゼ時、呼吸不全が悪化し挿管人工呼吸管理後に病態の判断材料として反復神経刺激法 (Repetitive Nerve Stimulation : RNS) を施行しても異常を検出できない症例を経験する。MGクリーゼ症例におけるRNSの感受性について後ろ向きに検討した。【方法】1997-2015年まで挿管, 人工呼吸管理を要して最終診断がMGクリーゼであった11症例のRNS記録を後ろ向きに調査した。RNSはすべて3Hzで行い、被検筋は小指外転筋, 僧帽筋, 2008年以降は顔面筋 (鼻筋) と三角筋を追加している。血清学的検査は、AChR抗体陽性10例, MuSK抗体陽性1例, 11症例中3症例は事前診断なくRNSにてMG診断に至ったものが1例, 2例はSFEMGを追加しMGと診断した。【結果・考察】クリーゼ時のRNSは11症例中8症例で異常, 3症例は正常であった。クリーゼ前のデータと比較し悪化は4/7例, 漸減率改善傾向が2/7例, 正常化が1/7例であり, 病勢を必ずしも反映していなかった。MGの初発症状として呼吸症状は10%程度とされているが、眼瞼下垂, 複視と比較すると認知が遅れやすく、クリーゼに陥ってから診断された挿管後初症例が3/11例存在した。2008年以降当院で三角筋, 顔面筋 (鼻筋) をルーチンに加えたことにより、三角筋のみで悪化を捉えた症例もあり、クリーゼにおいても汎用される僧帽筋, 小指外転筋に、被検筋数を追加すべき考えた。EdrophoniumテストもRNS同様MG感受性の高い検査であるが、他疾患でも陽性となるため特異性は十分といえず、呼吸不全症例に、コリン作動性クリーゼ, MuSK抗体陽性の可能性も考えるとより慎重に適応を検討すべきであり、RNS検査の役割は今後も変わらず重要と思われる。【結論】RNSはMG電気診断に必須であるが、クリーゼ時のRNSは73%の感受性であった。残り27%はSFEMGの追加でカバーできた。通常の僧帽筋, 小指外転筋に加えて感受性をあげるには、三角筋, 顔面筋も検査項目に加えることが望まれる。

Pj-025-1

関節リウマチに対して生物学的製剤が投与された重症筋無力症の2例

¹国立病院機構仙台医療センター 神経内科, ²東北大学 神経内科
○渡辺源也¹, 鈴木靖士¹, 千葉哲矢¹, 三浦永美子¹, 田野大人¹, 突田健一¹, 青木正志²

【症例1】57歳女性。主訴は複視, 眼瞼下垂。X-7年, 複視が出現, 眼科手術し, 症状改善。X-1年, 複視, 眼瞼下垂が再発。X年8月に歩行困難出現し, 当科入院。両眼球外転, 内転制限, 眼瞼下垂, 四肢筋力低下を認め, MG-ADL scale 5点であった。血液検査で抗アセチルコリン受容体抗体 (抗AChR抗体) 8.7mmol/lと陽性, テンシロテスト陽性で、全身型重症筋無力症 (MG) と診断。既往でX-4年に関節リウマチ (RA) と診断され, エタネルセプト (ETN) 25mg週1回投与開始。X年8月にMG症状悪化のために一時中止したが, MG症状との因果関係なしと考え, X年9月から再開し, プレドニゾロン (PSL) 5mg/日, ビロドスティグミン 120mg/日内服と併用した。X年12月にMG-ADL scale 2点と改善し, 以後, 同治療を継続している。【症例2】52歳女性。主訴は複視。X-2年4月に複視, X年1月から四肢脱力感, 喉の痞え感が出現。X年5月に抗AChR抗体陽性で全身型MGと診断。PSL 20mg/日, ビロドスティグミン 180mg/日内服を開始し, 症状改善。PSLを漸減中止したが, X+12年にRAと診断, PSL 3mg/日内服を再開。X+20年7月に甲状腺腫瘍を認め, 当科に通院開始。MG-ADL scale 1点で, RAに対して, PSL 2mg/日, レフルノミド 10mg/日, ETN 25mg週1回投与, MGはビロドスティグミン 60mg/日内服。X+21年2月にETNからトリズマブ (TCZ) 162mg 2週に1回皮下注へ変更。その後, 増悪なく治療継続している。【考察】近年, MGに対して生物学的製剤の治療が試みられ, リツキシマブやエクリズマブ等の有効性に関する報告が散見されている。本例のMGに対する生物学的製剤の効果および有害事象に関して検討し, 文献的考察を加えて提示する。

Pj-025-2

重症筋無力症に対する免疫グロブリン静注療法の効果

¹千葉大学 神経内科, ²神経内科千葉, ³東京医科大学 神経内科, ⁴総合花巻病院 神経内科, ⁵東北大学医学部 神経内科, ⁶東邦大学 神経内科, ⁷近畿大学 神経内科, ⁸東京女子医科大学 神経内科
○川口直樹^{1,2}, 鶴沢顕之¹, 増田真之³, 長根百合子⁴, 槍澤公明⁴, 鈴木靖士⁵, 紺野晋吾⁶, 鈴木秀和⁷, 清水優子⁸

【目的】重症筋無力症 (MG) に対する免疫グロブリン静注療法 (IVIg) の施行状況とその効果を国内複数施設のデータを用いて検討する。【方法】日本MGレジストリー-2015年多施設研究の参加施設を対象として, MGに対するIVIgの現況をアンケート形式で集計・検討した。【結果】7施設57症例のデータが得られた。アセチルコリン受容体 (AChR) 抗体陽性例80.7%, AChR抗体およびMuSK抗体陰性例は19.3%であり, その内の3例 (5.3%) ではLrp4抗体陽性だった。急性増悪期での使用は91.2%, 維持療法としての使用が8.8%だった。QMG scoreあるいはMGC scaleの合計点で3ポイント以上減少を有効と判定して急性増悪期での使用例について検討したところ, AChR抗体陽性MGでは79.1%, 抗体陰性MGでは77.8%に有効であり, Lrp4抗体陽性MGでは3例全例に有効だった。有効例と無効例の年齢, IVIg治療前後の血中IgG濃度に差はなかった。【結論】MG急性増悪期でのIVIgは, 病原性自己抗体に関わらず約80%で有効だった。維持療法としても使用されていた。

PJ-025-3

重症筋無力症に対するtacrolimus単独療法の長期効果について

関西医科大学附属枚方病院 神経内科

○井谷公美, 和手麗香, 金子 鋭, 藤田賢吾, 岩崎優子, 飯田 慎, 森野 諭, 村上 綾, 隈岐光彬, 栢植彩子, 三宅浩介, 中村正孝, 國枝武伸, 齋藤朱実, 日下博文

【目的】我々はこれまで重症筋無力症（MG）の初期免疫抑制治療としてtacrolimus（Tac）の単独投与を行い、6ヶ月の観察期間での効果を報告した。このうち、Tacのみで早期にminimal manifestations（MM：生活に支障のない状態）に到達した10例につき、長期経過を検討する。【対象・方法】2009年10月-2011年12月に当院を受診した新規のMG患者で、MG-ADLスケール3点以上の連続16例のうち、Tac単独免疫抑制治療開始から3週間以内にMMを達成し、追加治療が不要であった10例（男性5例、女性5例）を対象とした。治療前の年齢は16-75歳（平均57.1歳）で、MGFA分類はclass I 2例、II a 6例、II b 2例であり、QMGスコアは2-14点（平均7.5点）、MG-ADLスケールは3-12点（平均5.8点）であった。全例で抗AChR抗体は陽性で、4例で胸腺腫大を認めた。Tac 3mg/日単独で初期免疫抑制治療を開始し、治療開始6ヶ月および42-70ヶ月でQMGスコア・MG-ADLスケール・抗AChR抗体価を評価した。【結果】Tac内服のみで治療開始3週間以内にMMとなった10例は、6ヶ月後の評価でもTac単独療法のみで全例がMMを維持していた。胸腺腫大のある4症例はMM達成後に胸腺摘除術を施行し、術後症状が増悪した症例はなかった。治療開始後42-70ヶ月の長期経過でも全例がMMを維持しており、QMGスコア・MG-ADLスケール・抗AChR抗体価は全て治療前より改善していた。6例が経過中にTacを1.5-2mgに減量可能であった。1例は若年でありTacを漸減中止したが、中止後2ヶ月で視覚と眼瞼下垂が出現したため、ステロイドパルス療法を1クール施行しTacを3mgで再開したところ症状は速やかに消失、2mgで継続とした。この症例を除いてTac以外の免疫抑制療法を要した例はなかった。初期治療の段階で6例がコリンエステラーゼ阻害薬を内服していたが全例で中止可能であった。【結論】Tac単独の初期治療で3週間以内にMMに到達した症例は、Tacの内服継続で長期にMMを維持できると考えた。

PJ-025-4

重症筋無力症にたいするタクロリムス単独治療の現状

¹総合花巻病院 神経内科, ²札幌医科大学附属病院 神経内科, ³北海道医療センター 神経内科, ⁴東北大学医学部 神経内科, ⁵千葉大学 神経内科, ⁶神経内科千葉, ⁷東邦大学 神経内科, ⁸東京医科大学 神経内科, ⁹近畿大学 神経内科, ¹⁰九州大学 神経内科/脳神経治療学
○長根百合子¹, 今井富裕², 津田笑子², 南 尚哉³, 鈴木靖士⁴, 青木正志⁴, 鶴沢顕之⁵, 川口直樹⁶, 紺野晋吾⁷, 増田真之⁸, 鈴木秀和⁹, 村井弘之¹⁰, 檜澤公明¹

【目的】重症筋無力症（MG）にたいするタクロリムス単独治療の成功例が報告されている。タクロリムス単独治療の有効性と現状を検討する。【対象・方法】日本MGレジストリー2015年多施設研究の対象となったMG連続例923例のデータベースを用いた。タクロリムス使用例は376例（41%）であり、そのうちタクロリムス単独（最低2ヶ月以上）で免疫治療を開始した66例（単独開始例、タクロリムス使用例の18%、調査時平均罹病期間9.2年）の臨床パラメータと調査時の改善状況を検討した。【結果】タクロリムス単独開始例では調査時、経口プレドニゾロン5mg/day以下でminimal manifestations or better status (5mg/MG or better, MG治療の到達目標)の達成率が47%と経口ステロイド併用で治療を開始した例（併用開始例）の達成率37%に比し高い傾向（ $p<0.1$ ）があった。しかし、単独開始例では併用開始例に比し、発症から投与開始までの期間が短く（ $p<0.001$ ）、発症年齢（ $p<0.05$ ）、眼筋型の頻度（ $p<0.01$ ）が高く、最重症時のQMGスコアが低い傾向があった（133 vs 157, $p=0.1$ ）。これらの因子を変数に加え多変量解析を行うとタクロリムス単独開始は5mg-MM or better達成の有意要因ではなかった。経過中、単独開始例の52%で経口ステロイド、42%では短期的強力療法の併用がみられた。【結論】カルシニューリンヒビターのレスポンダー（罹病期間の短い例、後期の発症例）や軽症例に対しタクロリムス単独で免疫治療が開始され、良好な結果が得られている場合がある。しかし、改善が不十分で経口ステロイドや短期的強力療法の併用を要している場合も少なくなかった。

PJ-025-5

治療経過中にMinimal manifestations以上に至った重症筋無力症患者の増悪因子の検討

¹千葉大学病院 神経内科, ²神経内科千葉, ³札幌医科大学 神経内科, ⁴北海道医療センター 神経内科, ⁵総合花巻病院 神経内科, ⁶東北大学医学部 神経内科, ⁷東京医科大学 神経内科, ⁸東邦大学 神経内科, ⁹近畿大学 神経内科, ¹⁰九州大学 神経内科/脳神経治療学
○金井哲也¹, 鶴沢顕之¹, 川口直樹², 織田史子¹, 今井富裕³, 津田笑子³, 南 尚哉⁴, 長根百合子⁵, 檜澤公明⁵, 鈴木靖士⁶, 青木正志⁶, 増田真之⁷, 紺野晋吾⁸, 鈴木秀和⁹, 村井弘之¹⁰, 桑原 聡¹

【目的】重症筋無力症（myasthenia gravis: MG）の治療において、治療後状態（MGFA post intervention status (PIS)）でMinimal manifestations (MM) 以上を目標とするが、その後の治療管理について検討した報告は少なく、治療管理により再燃を来すこともある。今回MM以上に安定していたMGを対象とし、MG症状の増悪を予想する因子を検討した。【方法】Japan MG Registry Study 2015年調査923例中、2012年調査から3年間観察可能であり、なおかつMMに達した179例を対象とした。各項目に対して、 χ^2 検定、ロジスティック回帰分析と多変量解析を行った。【結果】MM以上に達した患者が増悪する因子として、年齢、性別、MGFA、罹病期間、ELT分類、胸腺組織、プレドニン（PSL）投与量、PSL投与期間においては統計学的な有意差を認めなかったが、2012年調査時にカルシニューリンヒビター使用（ $p=0.0391$ ）、免疫グロブリン投与歴（ $p=0.0300$ ）、QMGスコア高値（ $p=0.0119$ ）、MG-ADLスコア高値（ $p=0.0477$ ）、MG-QOL15高値（ $p=0.0054$ ）において有意差を認めた。増悪群と維持群のQMG、MG-ADLの平均点の差はそれぞれ1点、2点とわずかだったが、MG-QOLの平均点の差は5点の差があり、他の因子と比べるとAUCも最も高かった。MG-QOL15の閾値を9点とすると感度56.5%、特異度75.3%となった。MG-QOL15の項目をさらに多変量解析したところ、項目7（症状に工夫が必要）、項目10（車の運転に支障が生じる）が検出された。【結論】QMGやMG-ADLよりもMG-QOL15の方がMG症状増悪の予想因子として敏感な指標と推測される。

PJ-025-6

胸腺腫を伴わない全身型重症筋無力症治療法の変遷

筑波大学 神経内科

○辻 浩史, 富所康志, 中馬越清隆, 石井亜紀子, 石井一弘, 渡邊雅彦, 柳葉久実, 森山哲也, 野原誠太郎, 遠坂直希, 三宅善嗣, 坂坂孝史, 山本詞子, 寺田 真, 藤田直美, 玉岡 晃

【目的】「重症筋無力症診療ガイドライン2014」が発刊されたことにより、重症筋無力症の治療法がどのように変化したかを検証する。【方法】2013年1月から2015年12月までに当施設で初めて診断し、治療を導入した抗アセチルコリン受容体抗体陽性の全身型重症筋無力症患者で画像検査上胸腺腫を合併していない症例を対象とした。ガイドラインが発刊された2014年3月以前（7例（男性3例、女性4例、平均年齢51.3±21.5））と以降（15例（男性9例、女性6例、平均年齢64.5±15.0））に区分し、それぞれ初回の入院で行った治療法、入院期間、自己抗体価の推移を診療録により後方視的に調査する。【結果】全例に経口の副腎皮質ホルモン剤プレドニゾロンを投与した。2014年3月以前では、拡大胸腺摘除術が4例（58%）に施行し、以降は3例（20%）で施行率は減少した。免疫抑制剤の併用は2014年3月以前では、術後にタクロリムスの導入が2例（29%）で行い、2014年3月以降では非手術例7例（47%）にタクロリムスの導入を行った。大量免疫グロブリン療法は、2014年3月以前は術後のクリーゼに1例（17%）行ったのみであったが、以降の群では4例（27%）に入院早期より施行した。抗アセチルコリン受容体抗体価は全例で低下を認めた（ $P=0.35$ ）。【結論】ガイドライン発刊後、治療法として拡大胸腺摘除術が減少し、治療開始早期より免疫抑制剤を投与するようになった。また大量免疫グロブリン療法を併用することも多くなり、いくつかの治療法を組み合わせる重症筋無力症を治療していくことになった。一方入院日数には変化はなかった。

PJ-025-7

重症筋無力症とその治療が患者の社会的活動性に与える影響

¹総合花巻病院 神経内科, ²札幌医大病院 神経内科, ³北海道医療センター 神経内科, ⁴東北大学医学部 神経内科, ⁵千葉大学 神経内科, ⁶神経内科千葉, ⁷東邦大学大橋医療センター 神経内科, ⁸東京医科大学 神経内科, ⁹近畿大学 神経内科, ¹⁰九州大学 神経内科
○檜澤公明¹, 長根百合子¹, 今井富裕², 津田笑子², 南 尚哉³, 鈴木靖士⁴, 青木正志⁴, 鶴沢顕之⁵, 川口直樹⁶, 紺野晋吾⁷, 増田真之⁸, 鈴木秀和⁹, 村井弘之¹⁰

【目的】重症筋無力症（MG）とその治療が患者の社会的活動性に与える悪影響とその要因を明らかにする。【方法・対象】日本MGレジストリー2015年多施設研究の対象となったMG連続例923例にアンケート調査を行い、その結果を客観的臨床パラメータと併せて解析した。【結果】917例から有効回答が得られた。MG発症後、症状または治療の影響で、職業を有していた患者の27%が失職、4%が不本意な配置転換、36%が収入減少（このうち47%は50%以上の減少）を経験していた。社会的積極性が低下したと答えた患者は51%にのぼった。失職または配置転換の要因は何かについて多変量解析したところ、アンケート項目ではステロイドによる精神症状と容姿悪化、周囲の理解不足などが有意要因であり、客観的パラメータでは重症度に加えクッシング様容姿指数、ステロイド $\geq 20\text{mg/day}$ の服用期間も有意要因であった。社会的積極性低下の要因については、アンケート項目ではステロイドによる精神症状と容姿悪化、周囲の理解不足などが有意要因であり、客観的パラメータではクッシング様容姿指数、経口ステロイド量のみならず重症度も有意要因であった。失職、配置転換、収入減少、社会的積極性低下はいずれもMG-QOL15ポイントと強い正相関（低い生活クオリティ）を示した。【結論】MGでは重症度のみならずステロイド副作用、周囲の理解不足が患者の社会的活動性に悪影響を与えている。早期の症状改善とステロイド減量の両立、MGに関するさらなる啓蒙が望まれる。

PJ-026-1

重症筋無力症患者における末梢血中の濾胞性ヘルパーT細胞の検討

埼玉医科大学総合医療センター 神経内科

○久保田昭洋, 石塚慶太, 鈴木理人, 齋藤あかね, 原 渉, 成川真也, 田島孝仁, 伊崎祥子, 小島美紀, 吉田典史, 王子 聡, 三井隆男, 深浦彦彰, 野村恭一

背景 最近年リンパ濾胞における濾胞性ヘルパーT細胞（T_{fh}細胞）が抗体産生において中心的な役割をはたすことが認識されてきた。T_{fh}細胞は、二次リンパ節において胚中心に存在し、各種サイトカインの産生や表面抗原によりB細胞の分化、増殖を行う。また抗原提示細胞として働き特異的な抗体産生に寄与する。Th1細胞、Th2細胞、Th17細胞とは異なるサブセットと考えられている。重症筋無力症（MG）は自己抗体産生疾患であり、その病態は不明な点が多い。目的 当科を受診したMG患者において、末梢血中の濾胞性ヘルパーT細胞を測定することで、MGの病態との関連を解明する対象・方法 当科に初診となった加療開始以前の全28例のMG患者を対象とした。濾胞性ヘルパーT細胞は、表面マーカーCD4+CXCR5+のリンパ球と定義した。測定は、患者より静脈血約2mlを採取し、赤血球は除去せずに全血のまよりリンパ球の表面マーカーを用いて染色した。赤血球を溶血液。BD社FACS Canto2を用いて、フローサイトメトリー法にて測定した。測定結果は総リンパ球数中の割合（%）である。患者を病型分類（Early-onset群7例、Late-onset群15例、Thymoma-associated群6例）し、各群間において比較検討した。また、正常対照群13例を設定し、比較した。結果 全MGと正常対照群の比較では、有意な差は認めなかった。病型の群間比較では、Thymoma-associated群がEarly-onset群に対して低値の傾向を認めた（ $p<0.1$ ）。その他の群間比較では有意差は認めなかった。結語 Thymoma-associated群MGでは、末梢血中の濾胞性ヘルパーT細胞が低値であることが病態と関連している可能性が示唆された。

Pj-026-2

胸腺腫合併重症筋無力症における胸腺摘除術前後のリンパ球サブセットの長期的な検討

埼玉医科大学総合医療センター 神経内科
○伊崎祥子, 杉本恒平, 宮内敦生, 田中 覚, 古谷真由美, 石塚慶太, 鈴木理人, 齋藤あかね, 成川真也, 原 渉, 田島孝士, 久保田昭洋, 小島美紀, 吉田典史, 王子 聡, 三井隆男, 傳法倫久, 深浦彦彰, 野村恭一

【目的】胸腺腫合併重症筋無力症患者(thymoma-associated myasthenia gravis : TAMG)は、時に胸腺摘除術後に症状の一過性増悪を認める。今回我々は、胸腺摘除術前後の末梢血リンパ球サブセットを長期的に検討した。【対象・方法】2014年2月～2015年8月に当科を受診したTAMG患者5例について、胸腺摘除術前後の末梢血リンパ球サブセットを測定した。方法は、患者から採取した末梢血の各種リンパ球の表面マーカーを、Canto II (BD社)を用い、フローサイトメトリー法で測定した。測定項目は、T細胞系: cytotoxic T, 活性化CD8, 活性化CD4, T reg, NK, B細胞系: transitional B, naive B, memory B, plasmablast (PB), 総Bリンパ球とした。測定は治療開始前、術後1日目(術後超早期)、術後4～7日(術後早期)、28日目(術後後期)に行い、4例は6ヶ月後(術後慢性期)にも行った。【結果】症例は5例(男性3例, 女性2例)、発症時年齢42～70歳(中央値46歳)で、全例抗AChR抗体陽性であった。全例で術前に副腎皮質ステロイド(prednisolone: PSL)を使用し、術前には15mg/日以下でコントロールされた、3例で術前にタクロリムスを併用していた。臨床病型は5例全て全身型であった。TAMGでは、healthy controlと比較してT regは術後全経過で低値を認めた。B細胞系では、transitional B, naive Bは早期から低下傾向を認め、memory Bは術後1週間で軽度上昇するがその後低下した。PBは術後1週間で上昇するが徐々に低下を認めた。この傾向は術後慢性期にも継続していた。【結語】TAMGにおいて、PBは胸腺摘除術後早期に上昇し、一定期間は高値の持続を認めた。今後、更なる症例の蓄積と継続的な検討を要する。

Pj-026-3

運動終板に補体沈着を認めるseronegative MG患者血清のcell-based assay法による検討

¹長崎大学病院 脳神経内科, ²長崎総合科学大学工学部電気工学科医療電子コース, ³Nuffield Department of Clinical Neurosciences, University of Oxford
○長岡篤志¹, 白石裕一¹, 上野末貴¹, 吉村俊祐¹, 向野見弘¹, 中嶋秀樹¹, 本村政勝², Angela Vincent³, 辻野 彰¹

背景: 重症筋無力症(myasthenia gravis: MG)は外眼筋と四肢筋の易疲労性を伴う筋力低下を主症状とし、神経筋接合部のシナプス後膜に存在する幾つかの分子に対する特異的自己免疫疾患である。MG患者の約85%で抗AChR (acetylcholine receptor)抗体が、約5%で抗MuSK (muscle specific tyrosine kinase)抗体が陽性となるが、一部に両方の抗体が陰性のMG (seronegative MG, SNMG)が存在する。我々はSNMG患者に対し、神経筋接合部生検を行い運動終板への補体の沈着を証明することでMGの診断を行ってきた。2008年, Leiteらより従来のRIA法では抗AChR抗体が検出されないSNMG患者の血清に、CBA (cell-based-assay)法によりclustered AChR抗体が検出されることが報告された。目的: 当院で神経筋接合部生検を行い運動終板に補体沈着が認められたseronegative MG患者血清を用いCBA法でclustered AChR抗体が検出されるかを検討する。方法: 当院のseronegative MG患者で、神経筋接合部生検を行い運動終板に補体沈着が認められた患者5例の血清と抗AChR抗体陽性MG患者4例、正常コントロール血清4例を用いてCBA法を行った。CBA法はAChR各サブユニットとrapsynのプラスミドを導入したHEK293細胞と患者血清を反応させた後、蛍光色素標識二次抗体をAChRに結合した患者血清抗体と反応させ蛍光顕微鏡で観察した。結果: 抗AChR抗体陽性MG患者5例は全例でclustered AChR抗体が陽性となった。一方seronegative MG患者の5例中2例でclustered AChR抗体陽性の所見が得られた。その内訳としては1例が眼筋型で1例は全身型(MGFA Ⅲa)であった。結論: 神経筋接合部生検にて運動終板に認められる自己抗体の一部は抗AChR抗体であることがCBA法により示唆された。

Pj-026-4

重症筋無力症における筋芽細胞融合シグナル蛋白mRNAの発現亢進について

¹金沢大学 脳老化・神経病態学, ²金沢大学 保健管理センター, ³国立病院機構石川病院 神経内科
○岩佐和夫¹, 吉川弘明², 古川 裕³, 山田正仁¹

目的: 重症筋無力症 (MG) は、神経筋接合部のシナプス後膜に存在する蛋白に対する自己抗体により、その機能が障害され、易疲労性を特徴とする臨床症状を呈する自己免疫疾患である。神経筋接合部の障害された骨格筋では、障害部位の修復が行われているが、修復に関わるメカニズムについては不明な点が多い。我々は、MG患者の骨格筋においてcaveolin-3の発現が亢進していることを報告した。caveolin-3は、筋管細胞形成における筋芽細胞の融合に関わる蛋白の一つであることがわかっていく。今回、MG患者の骨格筋における筋芽細胞の分化誘導について検討するため、筋芽細胞の分化および融合過程で確認されるシグナル蛋白のmRNA発現量について調べたので報告した。方法: MG 15例および非筋原性疾患5例の骨格筋を用いた。MGでは、胸腺または胸腺腫摘除術の際に同意を得て大胸筋の一部を生検した。筋芽細胞の分化過程で発現するシグナル蛋白であるMyogenic differentiation 1 (MyoD), Myogenin (MyoG), Focal adhesion kinase (FAK), β 1D-integrin, Caveolin-3, Nuclear factor of activated T-cells (NFATc2), cytoplasmic, calcineurin-dependent 2 (NFATc2), Myoferlin (Myof) のmRNAをRT-PCRを用いて半定量した。結果: caveolin-3の発現が亢進していたMG患者の骨格筋では、インテグリン受容体を介して誘導される筋融合シグナル蛋白であるFAK mRNAの発現が亢進していた。FAKおよびcaveolin-3 mRNAの発現量は有意な相関を示した ($r = 0.648$, $p = 0.007$)。さらに、NFATc2 mRNAの発現量においても対照と比べMG骨格筋では亢進していた ($p = 0.01$)。その他の筋芽細胞の分化過程で認めるシグナル蛋白においては、MG患者の一部で有意に上昇していた。結論: MGの骨格筋では、筋芽細胞の分化・融合に関わるシグナル蛋白の発現が亢進しており、神経筋接合部の修復に筋芽細胞の分化誘導が関与している可能性が考えられた。

Pj-026-5

重症筋無力症の抗AChR抗体価と胸腺病理所見、胸腺摘出術の有効性ととの関連

¹熊本大学 神経内科, ²熊本大学 呼吸器外科
○中原圭一¹, 中根俊成¹, 高松孝太郎¹, 中島 誠¹, 山下 賢¹, 森 毅², 安東由喜雄¹

【背景】これまで抗アセチルコリン受容体 (AChR) 抗体は、重症筋無力症 (MG) の診断的意義が高いが、抗AChR抗体価と病型や胸腺病理所見、予後との関連性は十分明らかにされていない。【目的】当院における抗AChR抗体陽性のMG患者において、抗AChR抗体価と胸腺病理所見、胸腺摘出術の有効性ととの関連を明らかにすること。【方法】2005年4月から2015年9月の間に当院に受診歴のあるMG患者で当院初診時の抗AChR抗体価が確認できた症例のうち胸腺摘出術や免疫治療を行っていない178人を対象とし調査した。【結果】対象は男性56人、女性122人で平均発症年齢53.9 \pm 20.6歳、平均罹病期間9.8 \pm 6.3年であった。平均抗AChR抗体価は96.4 \pm 458.0 nmol/Lで、眼筋型では40.2 \pm 89.0 nmol/L、全身型では110.4 \pm 521.1 nmol/Lであり、眼筋型に比較して全身型では抗AChR抗体価が有意に高値であった。胸腺の病理は96人で確認され、退縮・正常胸腺25人、過形成胸腺31人、胸腺腫40人であった。抗AChR抗体価は退縮・正常胸腺群 (25.1 \pm 26.4 nmol/L) に対し、過形成胸腺群 (341.6 \pm 1068.3 nmol/L) と高値であったが ($p < 0.01$)、胸腺腫群 (55.2 \pm 73.8 nmol/L) との間に差はなかった ($p = 0.10$)。また抗AChR抗体価は胸腺摘出術後の改善群 (133.1 \pm 252.7 nmol/L) と不変・悪化群 (72.1 \pm 83.0 nmol/L) との間に差はなかった ($p = 0.96$)。【結論】抗AChR抗体価が高値である症例は胸腺病理所見で過形成である可能性が高いが、胸腺摘出術の有効性ととの関連性は明らかではなかった。

Pj-027-1

Duchenne型筋ジストロフィーの家系内発症例の予後の検討

¹国立病院機構 西別府病院 神経内科, ²大分大学医学部 神経内科
○中村憲一郎^{1,2}, 石川知子¹, 島崎里恵¹, 後藤勝政¹, 花岡拓哉², 松原悦朗²

【目的】Duchenne型筋ジストロフィー (DMD) において、遺伝学的背景が近似していると考えられる家系内発症例の予後について解析する。【対象と方法】DMD入院例計26例 (うち孤発例16例) のうち、家系内発症者がいる5家系10例 (4家系は兄弟、1家系は親戚) を対象とした。人工呼吸器を導入した年齢、心エコー検査における左室駆出率 (LVEF) と左室拡張期末期径 (LVDd) を検討した。【結果】人工呼吸器を導入した年齢は、DMD計26例の中央値18歳と比較して、兄弟例では、兄弟共に、2家系では早く (兄/弟、17歳/14歳、16歳/18歳)、2家系では遅かった (21歳/28歳、25歳/26歳時に未使用)。一方、親戚例では、叔父は遅く (22歳)、甥は早かった (16歳)。1家系では、兄弟共に心不全が早期に進行し、兄は16歳時 (16歳時、LVEF 28%, LVDd 52mm)、弟は19歳時 (17歳時、LVEF 26%, LVDd 58mm) に死亡した。1家系では、兄は心機能の低下は緩徐であったが (20歳時/34歳時、LVEF 45.2%/31.3%, LVDd 41mm/48.4mm)、弟は心不全が早期に進行し (20歳時、LVEF 42.8%, LVDd 62.1mm)、26歳時 (LVEF 8%, LVDd 70.9mm) に死亡した。3家系は、20～24歳時に、LVEFは正常～軽度低下 (兄・叔父/弟・甥、58%/41%, 45%/50%, 52.8%/61%)、LVDdは正常 (35mm/48mm, 38mm/32.6mm, 51mm/36mm) であった。うち1家系では兄が32歳時に心不全の急性増悪で死亡し、1家系では兄が20歳時に気管出血で死亡した。【結論】DMDの家系内発症例では、呼吸不全が進行して人工呼吸器導入を検討する時期は兄弟で類似しているが、心不全の進行は家系によって異なる。

Pj-027-2

Duchenne型筋ジストロフィーの生命予後改善に関連する因子に関する研究

¹国立病院機構 刀根山病院 神経内科・小児神経内科, ²国立病院機構 東埼玉病院 神経内科, ³国立病院機構 あきた病院 神経内科, ⁴国立病院機構 仙台西多賀病院 神経内科, ⁵国立病院機構 鈴鹿病院 神経内科, ⁶国立病院機構 青森病院 神経内科, ⁷国立病院機構 下志津病院 神経内科, ⁸国立病院機構 長良医療センター 小児科, ⁹国立病院機構 大牟田病院 神経内科, ¹⁰国立病院機構 長崎川棚医療センター 神経内科
○齊藤利雄¹, 尾方克久², 小林道雄³, 高橋俊明⁴, 久留 聡⁵, 松村 剛¹, 高田博仁⁶, 三方崇嗣⁷, 船戸道徳⁸, 荒畑 創⁹, 福留隆泰¹⁰

【目的】Duchenne型筋ジストロフィー (DMD) の寿命は学術的医療により延長しているが、同水準治療でも40歳を越す長期生存例と非長期生存例が存在する。われわれは、その関連要因検討のため施設共同研究を計画し、2015年4月からDMDの臨床情報、治療情報収集を開始した。本報告では、現在までの登録情報を解析し、DMDの臨床像と治療状況、若年死亡に関連する要因を検討することを目的とした。【方法】DMDと診断確定された生存・死亡症例数、登録時あるいは死亡時、歩行能獲得・喪失、非侵襲的人工呼吸療法 (NPPV)、気管切開下人工呼吸療法 (TIV) 導入、ACE阻害剤・ β 遮断剤投与開始、リハビリテーション開始の年齢と各項目の関連、死亡原因を解析した。【結果】生存症例200例、死亡症例58例が登録されていた。生存症例登録時年齢は平均24.3歳 (2.9～58.0歳, SD11.7)、死亡症例死亡時年齢は28.2歳 (15.0～51.0, 8.2) であった。解析可能例数は項目により異なるが、歩行能獲得13歳 (0.9～23.03)、歩行能喪失10.3歳 (4.3～20.23)、NPPV導入20.5歳 (12.0～36.2, 4.5)、TIV導入25.9歳 (12.5～39.0, 6.3)、ACE阻害剤投与開始19.5歳 (10.0～41.8, 6.5)、 β 遮断剤投与開始19.8歳 (9.2～43.1, 5.9)、リハビリテーション開始9.6歳 (2.0～30.0, 6.8) であった。年齢が高いほど、歩行能喪失年齢、NPPV導入年齢が高い傾向であった。死亡例では、死亡時年齢と、NPPV導入年齢、ACE阻害剤導入年齢は有意な正の相関を示し、若年死亡例は歩行能喪失が早い傾向を認めた。死亡原因は、心不全19例、突然死12例、感染症7例、呼吸不全3例などであった。【結論】歩行能喪失年齢が高いほど、人工呼吸療法導入年齢が高いとする既報告はあるが、本研究には情報収集バイアスがあり、結果解釈には検討が必要である。一方、若年死亡例は介入時期が早いこと、歩行能喪失時期が早い傾向であることは、病状が一様ではないDMDという疾患への治療介入の限界を示すと推測する。

Pj-027-3

Becker muscular dystrophyのDMD遺伝子変異Hot Spotにおける遺伝型―表現型の検討

¹信州大学医学部脳神経内科、²リウマチ・膠原病内科、³信州大学医学部附属病院難病診療センター、⁴信州大学医学部小児医学講座、⁵長野県立こども病院リハビリテーション科、⁶信州大学医学部附属病院遺伝子診療部
○宮崎大吾^{1,2}、中村昭則^{1,2}、柴 直子³、稲葉雄二³、笛木 昇⁴、古庄知己⁵、池田修一⁶

【目的】Duchenne muscular dystrophy (DMD)に対するエクソン・スキップ治療は、アンチセンス薬を用いてDMD遺伝子のアミノ酸の読み枠を修正して軽症のBecker muscular dystrophy (BMD)の病型に変化させることを目標としている。しかし、BMDは臨床経過、心筋症、予後について十分な検討がされていない。我々は、DMD exon 45-55を欠失するBMD (Δ45-55 BMD) が軽症且つexon 45-55がDMD遺伝子変異のHot spot全域をカバーしていることから、エクソン・スキップ治療の目指す病型として望ましいと考えてきた。そこでexon 45-55内に欠失を有するBMDについて遺伝型・表現型との関連について検討した。【方法】受診歴のあるBMD 38人中20人がexon 45-55内に変異を持ち、この中で欠失がexon 45から始まるΔ45-55の7例、Δ45-51の4例、Δ45-49の3例、Δ45-48の5例、Δ45-47の2例の表現型について検討した。【結果】Δ45-55は平均33.7 (2.87) 歳、高齢の1例 (15%) の筋力低下を認めたが70歳台後半まで独歩可能、3例 (42%) に心筋障害を認めたが治療反応性は良好であった。Δ45-51は平均11.2 (6.18) 歳、筋力低下なく高CK血症のみ認めた。Δ45-49は平均37.0 (31.48) 歳、筋力低下は全例 (100%) で認め30-40歳で歩行不能であった。Δ45-48は平均53.4 (18.88) 歳、筋力低下は2例 (40%) で認め、50歳頃に歩行不能、2例 (40%) で心筋障害を認めた。Δ45-47は平均15.0 (13.17) 歳、筋力低下なく高CK血症のみ認めた。以上から、Δ45-55 > Δ45-48 > Δ45-49の順に軽症であった。Δ45-51と Δ45-47は無症候だが、現在6-18歳のため長期予後の判断には症例の蓄積が必要である。【結論】BMDでexon欠失パターンによって重症度、心筋症の合併や予後に差を認め、特にΔ45-55 BMDは軽症で高齢まで比較的高CK血症が保たれていた。DMDのエクソン・スキップ治療を考える上でBMDの遺伝型―表現型の検討が重要である。

Pj-027-4

ベッカー型筋ジストロフィーと精神疾患

¹国立精神・神経医療研究センター病院 神経内科、²国立精神・神経医療研究センター病院 臨床検査部、³国立精神・神経医療研究センター神経研究所 疾病研究第三部、⁴国立精神・神経医療研究センター病院 小児神経科、⁵国立精神・神経医療研究センター病院 精神科、⁶国立精神・神経医療研究センター神経研究所 疾病研究第四部、⁷国立精神・神経医療研究センター神経研究所 疾病研究第一部、⁸国立精神・神経医療研究センターメディカル・ゲノムセンター ゲノム診療開発部
○水野由輝郎¹、森まどか¹、吉田寿美子^{2,5}、南 成祐²、服部功太郎^{2,3}、大矢 寧¹、小牧宏文⁴、大町佳永⁵、藤井 猛⁵、竹下絵里⁴、関口正幸⁶、西野一三^{7,8}、村田美穂¹

【目的】ベッカー型筋ジストロフィー（以下BMD）患者での精神疾患合併の頻度及び詳細、背景について検討した。【方法】当院に受診した男性dystrophinopathy患者で、臨床的にDMDが否定され、16歳以上で受診歴がある集団を対象とした。カルテで精神疾患の既往や合併の有無、歩行の可否を調査した。同意を得た患者に対面又は電話で生育歴、精神疾患の合併や既往、歩行状態の問診を行い、WAISR、CESD、STAIを行った。当院以外のBMD患者の罹患率を推測するため、神経筋疾患患者登録（Remudy）の成人BMD患者にアンケート調査を行った。【結果】114名のBMD患者が該当し、うち歩行不能27名であった。14名に精神疾患を認めた〔神経症性障害9名（通院障害6名、全般性不安障害1名、強迫性障害2名）、統合失調症3名、双極性感情障害1名、うつ病2名〕。WAISR、CESD、STAIを施行し得た患者はそれぞれ21名、21名、21名であった。WAISR-Rは平均90.7±23.1 (50-138)、抑うつ状態（CESD-16点）は7名、状態不安9名、特性不安10名であった。精神疾患の有無で歩行の可否、WAISR、CESD、STAIに有意差を認めなかったが、精神障害あり群のPIQが低い傾向があった。精神疾患の既往や合併がないとされた患者でも5名が抑うつ状態、10名が不安状態と判断された。アンケート調査（当院患者を除く）では対象患者167名にそれぞれ有効回答104名、12名で精神疾患の受診歴があり神経症性障害が多かった。【結論】BMDでは精神疾患を合併することがあり、神経症性障害が多い。精神疾患を発症していない患者にも不安やうつ状態を抱えている患者がおり、精神面に配慮を要する。

Pj-027-5

女性ジストロフィン異常症におけるスペクトルラッキング法を用いた心筋障害の検出

¹国立病院機構徳島病院 内科、²国立病院機構徳島病院 神経内科、³国立病院機構徳島病院 小児科、⁴日和佐病院、⁵徳島大学病院 循環器内科
○足立克仁¹、斎藤美穂¹、柏木節子¹、橋口修二²、宮崎達志³、川井尚臣⁴、山田博胤⁵

【目的】女性ジストロフィン異常症は軽症だが病者の要素があると考え、明らかに自覚症状はなくとも、定期検診を行い、必要があれば早期から心不全治療を行うことが重要と考えられる。今回、スペクトルラッキング(STE)法を用いた心エコーによる左室心筋障害の早期検出を検討した。【方法】息切れ等の心症状のある確実な女性ジストロフィン異常症で、Duchenne型患者の母例とBecker型患者の母1例である。方法は、下肢筋CT等の骨格筋機能と通常的心エコー等の心機能を評価し、さらにSTE法を測定解析した。【結果】症例1 (61歳)：ACE阻害剤、β遮断薬、利尿剤投与中である。下肢筋CTで萎縮がみられ、心エコーでは、左室駆出率(EF)64% (正常>55)であった。STE法を用いたストレイン解析では、心室中隔中部～基部のストレイン低下がみられ、Global Longitudinal Strain (GLS)は18% (正常>20)であった。症例2 (52歳)：ARBとβ遮断薬投与中である。下肢筋CTで萎縮がみられ、EF 48%と低下していた。症例3 (63歳)：ARB投与中である。下肢筋で萎縮があり、EFは65%であった。症例4 (67歳)：ARB、利尿剤を投与している。下肢筋で萎縮があり、EFは62%で、GLSは20%と左室全体の収縮能は保たれているものの、後側壁基部のストレインが低下していた。症例5 (66歳)：投薬はない。下肢筋で萎縮があり、EF 66%であった。症例6 (65歳)：ARB投与中である。下肢筋で萎縮はなく、EF 71%であった。症例7 (71歳)：子はexon45-47欠失のBecker型で、投薬はない。下肢筋で萎縮があり、EFは48%と低下していた。ARBとβ遮断薬の投与開始によりEFは54%に改善した。改善時のGLSは19.5%とはほぼ正常化したものの下壁～下壁中隔基部のストレインが軽度低下していた。【結論】STE法は本症に併発する心不全の早期発見、病状の把握、治療効果の判定に有用と思われる。

Pj-027-6

女性ジストロフィン異常症患者の健康管理と登録に関するアンケート調査

¹あきた病院 神経内科、²熊本再春荘病院 神経内科、³徳島病院 神経内科、⁴刀根山病院 神経内科、⁵国立精神・神経医療研究センター
○小林道雄¹、島山知之¹、武田芳子¹、小原講二¹、阿部エリカ¹、和田千鶴¹、石原傳幸¹、豊島 至¹、石崎雅俊²、足立克仁³、松村 剛⁴、木村 円⁵

【目的】女性ジストロフィン異常症(FD)患者の健康管理の現状、登録に関する医師の考えを知る。【方法】2015年8月現在、Remudyにジストロフィンバナーの主治医として登録されている医師402人を対象に郵送によるアンケート調査を行った。【結果】回答総数は130通(回収率32%)で、そのうち小児科医(小児神経科医)が93通(71%)、神経内科医が35通(27%)であった。2014年主治医として診療した患者数の総計は、FD172人、デュシェンヌ型(DMD)1410人、ベッカー型(BMD)438人で、そのうち遺伝子変異の確定した患者はFD132人、DMD1212人、BMD365人であった。このなかで、母親の遺伝子検査が行われていたのはFD12人、DMD137人、BMD23人で、母親の変異が確定したものはFD6人、DMD86人、BMD18人であった。患者の母や女性同胞に変異を保有している可能性を説明するかという問いの回答は、必ず説明する57%、おおよそ説明している19%、説明する場合もある20%、全く説明しない4%で、説明しない場合の理由は心理的影響への配慮が最も多かった。母や女性同胞の健康問題発症リスクについては、必ず説明する26%、おおよそ説明している、30%、説明する場合もある30%、全く説明しない14%で、説明しない理由は、知識や情報が少ないというものが最も多かった。女性ジストロフィン変異保有者の心機能検査についてのガイドラインの記載については36%、FDも指定難病に認定可能になったことについては43%が知っていた。FDの登録については賛成79%、反対3%で、反対はしないが難しいとしたものが18%であった。【結論】ジストロフィン変異をもつ可能性のある女性に対する遺伝子検査や説明の現状、ジストロフィン異常症を診療する医師の情報周知の現状、登録に対する考えをある程度つかむことができた。本調査の結果をもとに女性ジストロフィン異常症患者の健康管理や登録についての議論が深まることが望まれる。

Pj-027-7

我が国におけるジストロフィン異常症ナショナルレジストリー：Remudy

¹国立精神・神経医療研究センター、²国立病院機構 東埼玉病院
○木村 円¹、中村治雅¹、三橋里美¹、森まどか¹、竹内美実¹、小牧宏文¹、西野一三¹、川井 充²、武田伸一¹、筋ジストロフィー臨床研究（登録Remudy）班¹

目的：国際協調に基づく神経・筋疾患の診断や患者ケアの均てん化、新たな治療法開発のための研究基盤として患者情報登録が推進されてきた。日本における臨床研究基盤を整備し開発研究を促進することを目的としている。方法：TREAT-NMD global patient registryと協調し、2009年7月より日本におけるナショナルレジストリーとして神経・筋疾患患者登録Remudyを運用している。登録の現状とこれまでの成果を報告する。結果：2015年9月30日現在、全国431の臨床医（241施設）の協力を得、1,446名の登録依頼を受けている。登録のために必要な遺伝子解析サービスを提供し、国内外の研究者・臨床開発企業に対してTREAT-NMDなども通じて情報開示を行い、筋ジストロフィー臨床試験ネットワーク（MDCTN）の基盤として、登録者に臨床開発研究や医療等にかかる情報を提供し、登録データの解析をおこない国際的な観点から患者・支援団体・医療者・研究者・開発企業・規制当局等の関係者の協調が重要である。疾患レジストリーはこのために極めて重要なツールであり、Remudyはこのモデルとなるプロトタイプを提供している。

Pj-028-1

患者登録による本邦筋強直性ジストロフィー患者の遺伝学的ならびに医療の現況の解析

¹大阪大学大学院 医学系研究科 神経内科学、²国立病院機構 青森病院、³国立病院機構 東埼玉病院、⁴国立病院機構 鈴鹿病院、⁵国立精神・神経医療研究センター、⁶国立病院機構 刀根山病院
○高橋正紀¹、高田博仁²、尾方克久³、久留 聡⁴、中森雅之¹、川井 充³、武田伸一⁵、松村 剛⁶、木村 円⁶

【目的】希少疾患の臨床開発は希少性ゆえに様々な困難が予想される。ジストロフィン異常症をはじめとする疾患で患者登録が開始され、治験・臨床研究の促進、ナショナルレジストリーとして国際協調に基づく研究に貢献している。患者登録は、臨床開発における患者リクルートのみならず、疫学や自然歴を明らかにすること、医療状況を把握し標準的治療確立することにも寄与することが期待されている。筋強直性ジストロフィーは、筋強直・筋萎縮といった筋症状のほか、心臓伝導障害、耐糖能異常、白内障、高次機能障害など様々な症状を呈する全身疾患であり、複雑で多様な病態、様々な重症度などから、標準的治療が確立されていない。そこで、患者登録データを用いることにより、本症患者の現在の医療状況を把握し、標準的治療確立の資することとした。【方法・結果】2014年10月から開始した患者登録に約400名の登録がすでにある。平均年齢は41歳。独歩可能が約半数、装具歩行、歩行不能がそれぞれ約1/4である。CTGリピート数と発症年齢の間には逆相関を認めた。28%が補助換気を用いていたが、ベースメーカー(PM)/埋込型除細動器(ICD)の装着は1.5%のみであった。PM/ICD非装着者のうち、25%は積極的検査・治療が推奨されるPR>240msあるいはQRS>120msであった。糖尿病の内服治療薬としてはDDP4阻害薬やビグアナイドの使用が多かった。【結論】患者登録データを用いて筋強直性ジストロフィー患者の遺伝学的現況、医療の状況の解析が可能だった。今後経時的なデータ蓄積により、自然歴の解明、標準的治療の確立に寄与することが期待される。

Pj-028-2

筋強直性ジストロフィーにおける肝機能障害と糖脂質代謝異常に関する検討（第二報）

¹青森病院 神経内科, ²青森病院 放射線科
○高田博仁¹, 今 清寛¹, 小山慶信¹, 木村珠喜¹, 長畑史子²

【背景】筋強直性ジストロフィー type 1 (DM1) では糖脂質代謝異常が指摘されている。先年、我々はDM1における肝機能障害と糖代謝異常・内臓脂肪の蓄積・CTGリピート数 (CTGn) の関連性につき報告した。しかしDM1の肝機能障害が非アルコール性脂肪肝に準じる変化なのか疾患特異的なものかは不明である。【目的】DM1における肝機能障害と糖脂質代謝異常の関連性を明らかにする。【方法】対象はDM1患者80例 (女性39例・男性41例, 年齢中央値50歳, CTGn中央値1000)。一般採血とCTGn検査を施行。腹部CTにて内臓脂肪面積 (Vfat) と肝臓CT値比 (LSR: 1.0未満を脂肪肝FLと略) を測定。これらの項目について、回帰分析と耐糖能障害により分類した三群間 (正常型・境界型・糖尿病型) およびFLの有無・ALS異常の有無で分類した二群間での比較検討を行った。【結果】内臓脂肪蓄積 (Vfat>100cm²) は59%, FLは15%に認められた。AST・ALT・γGTPの異常値は36%・38%・80%に、HDL・LDL・TGの異常値は21%・18%・41%に認められた。CTGnとVfatの間には有意な正の相関が認められた。VfatとLSR・LDL・TGの間、LSRとHbA1cの間にも有意な相関が認められた。Vfatは糖尿病型で境界型よりも有意に大きく、境界型で正常型よりも有意に大きかった。LSRは境界型並びに糖尿病型で正常型より有意に低かった。FL合併群は非合併群に比して、ALT異常群は正常群に比して、各々AST・ALT・HbA1cが有意に高かった。CTGnに各群間で有意差はみられなかった。【結論】DM1における肝機能障害と糖代謝異常・内臓脂肪・CTGnの間には深い関連性があることが再確認された。一方、FLを呈する例は多くはなく、LSRないしALTとCTGnとの間に有意な関連性は認められなかった。DM1の肝機能障害は疾患特異的なものではなく、糖脂質代謝異常が関与するアルコール性脂肪肝発現増悪の機序に基づいて生じている可能性が示唆された。

Pj-028-3

心臓MRIによる筋強直性ジストロフィーの心機能評価の検討

¹新渡戸記念中野総合病院 神経内科, ²医療法人社団 緑の森 さくらクリニック, ³東京医科歯科大学脳神経病態学
○宮下彰子¹, 齋藤和幸¹, 笹栗弘貴¹, 佐藤志津子², 融 衆太¹, 横田隆徳³

【目的】筋強直性ジストロフィー (Myotonic dystrophy: MyD) は有病率が1/8,000人と成人で最も頻度の高い遺伝性筋疾患であり、常染色体優性遺伝形式をとる。多形な全身症状を呈し、その中でも不整脈や心筋障害などの心合併症が死因の約30%を占めると報告がある。しかし典型的には心合併症の早期自覚症状は乏しく、積極的に心臓病変のスクリーニングについて検討する必要性がある。今回MyD症例の心臓MRI検査の有用性について検討した。【方法】1984年から2015年に診断したMyDの6例の臨床症状、神経学的所見、血液検査、心電図、心臓超音波検査所見、心臓MRI検査所見を比較し、検討した。【結果】臨床症状の有無に関わらず心臓MRIを施行した全例に心筋の線維化、左室拡張、左室肥大を認めた。心筋の線維化を認めた例でも血液検査、心電図、心エコーで異常を認めなかった例は6例中1例であり、他5例は何らかの異常があった。心臓超音波検査で異常を認めた例は6例中1例であり、無症状であったが、後壁と側壁の運動低下と右室流出路狭窄を認め、心臓MRI検査では心筋に広範囲の線維化を認めた。【結論】MyDの突然死の原因として心筋障害もあげられ、無症状に進行している可能性がある。心臓MRIは空間分解能と組織分解能に優れており、特にガドリニウム造影投与後に撮影する遅延造影像は心筋の性状を調べることが可能である。心臓MRIは心臓超音波検査に比べ詳細な観察が可能であり、早期病変に対して有用である可能性が示唆された。

Pj-028-4

筋強直性ジストロフィー患者における網羅的高次脳機能障害解析

¹国立病院機構 神縄病院, ²鹿児島大学医学部 神経内科老年病学
○安藤匡宏¹, 奥間めぐみ¹, 宮城哲哉¹, 石原 聡¹, 城戸美和子¹, 中地 亮¹, 諏訪園秀吾¹, 高嶋 博²

【目的】筋強直性ジストロフィーでは種々の高次脳機能障害が報告されており、その行動障害や性格傾向が社会的認知障害として検討されつつある。今回我々は筋強直性ジストロフィー患者の高次脳機能障害を把握するため網羅的高次脳機能検査バッテリーを作成し検討を行う。【方法】2015年4-12月に当科にて高次脳機能検査を行った筋強直性ジストロフィーの患者から20-40歳代の患者を抽出し、その高次脳機能障害の傾向を検討した。評価はHDS-R, MMSE, 前頭葉機能検査 (FAB), Benton視覚記名力検査, 浜松式高次脳機能スケール, 標準注意力検査, Trail making test, 遂行機能障害症候群の機能評価 (BADS), ウィスコンシンカードソートテスト (WCST), Ray聴覚性言語学習検査 (AVLT), 標準高次視知覚検査 (VPTA) に行なった。【結果】HDS-R28.5±2.3, MMSE28.1±2.8と認知機能は保たれ、FAB16.4±0.89, BADS標準化得点91.8±24.4, WCST各項目正常範囲内であり遂行機能は保たれている結果であった。視覚・聴覚に関連した高次脳機能検査においてはBenton視覚記名力検査, VPTA, AVLTいずれも正常範囲であった。注意機能に関してはCAT下位項目でAuditory Detectionの中枢63.1±17.8%, Symbol digit modalities test (SDMT) 達成率46.8±4.5%, Paced auditory serial addition test (PASAT) 正答率44.3±28.8%, Visual cancellation所要時間107.5±12.2sec, Position stroop所要時間104.1±26.3secと有意な成績不良を認めた。【結論】今回の検討で比較的若年で日常生活も自立し、就労も行っている年齢層の筋強直性ジストロフィー患者において注意機能低下を捉えることができた。今後はその他の年齢層においても検討を行い、高次脳機能障害の推移を検討していく。

Pj-028-5

1型筋強直性ジストロフィーにおける慢性呼吸不全症状

旭川医療センター 脳神経内科
○木村 隆, 坂下建人, 岸 秀昭, 野村健太, 吉田亘佑, 油川陽子, 鈴木康博, 黒田健司

【目的】筋強直性ジストロフィー1型 (以下DM1) では、死因の多くは呼吸不全などの呼吸状態の悪化であり、呼吸状態の評価は重要である。しかし、DM1では、他覚的な呼吸状態に比べ、呼吸苦などの自覚症状をあまり訴えないこともしばしば経験される。今回我々は、慢性呼吸不全をきたしたDM1例における、臨床症状と動脈血ガス所見について、後方視的に検討した。【方法】対象は、当院に入院し慢性呼吸不全をきたしたDM1症例9名である。診療録から呼吸不全に伴う自覚症状を抽出し、その時点の動脈血ガス所見を比較した。【結果】DM1症例は全例成人期発症であった。呼吸不全症状の出現年齢は平均59.4歳であった。呼吸不全症状の出現年齢とCTGリピートとの間には相関はなかった。慢性呼吸不全に関連すると考えられる症状は、頭痛3名、倦怠感2名、傾眠1名、不穏1名であり、呼吸困難感を訴えたのは2名のみであった。その時点の動脈血ガス所見は、pH7.36±0.04, PCO2 55.6±11.7torr, PO2 58.2±12.6torr, SO2 86.6±4.58%であった。倦怠感を訴えた例では、PO2が48.5torrと低酸素の傾向が強かった。呼吸困難感や頭痛を訴えた例では、PCO2がそれぞれ59.2torr, 56.0torrと高炭酸ガス血症の傾向が強かった。【結論】DM1では、慢性呼吸不全の症状として頭痛や倦怠感、不穏などの症状がみられる。DM1ではADLの低下があるため、動作時の呼吸困難感や頻脈などの症状に乏しく、これらの症状は日常診療の中で注意すべきである。

Pj-028-6

筋強直性ジストロフィー1型 (DM1) に対する陽陰圧体外式人工呼吸器の有用性の検討

旭川医療センター 脳神経内科
○坂下建人, 吉田亘佑, 岸 秀昭, 野村健太, 油川陽子, 鈴木康博, 黒田健司, 木村 隆

【目的】DM1患者の死因として呼吸不全、肺炎など呼吸器関連疾患が約60%を占めると言われている。DM1患者に対してこれら呼吸器関連疾患の予防が重要であると考えられる。われわれは痰の咯出に有効とされる陽陰圧体外式人工呼吸器RTX (以下カフマシーン) をDM1患者に使用し、呼吸状態および呼吸機能の改善について検討を行った。【方法】当科入院中DM1患者8名 (男性3人 53.87±11.36歳) を対象とした。2015年5月1日から9月30日の間に対象患者にカフマシーンを週3回20分実施した。カフマシーン導入前後で夜間SpO₂値、カブノメトリーでのEtCO₂の測定、スパイロメトリーによる呼吸機能検査を行った。【結果】夜間SpO₂平均値が1%以上改善した症例は8例中4例で増悪した症例はなかった。夜間EtCO₂について変化はなかった。スパイトリーでは%VCは5例中2例で改善を認め、FEV1.0%は5例中3例で改善を認めた。FEV1.0%が増悪した症例はなかった。【結論】DM1患者にカフマシーンを使用し、夜間SpO₂と呼吸機能検査で改善を認めた。カフマシーンによって分泌物の咯出が促進され、有効なガス交換が行われるようになったこと、呼吸筋疲労が軽減され換気量が改善したことが今回の結果につながったものと考えられた。カフマシーンは安全かつ非侵襲的に気道クリアランスを向上させ、呼吸機能全体を改善させる有効な手段であると考えられる。カフマシーンによる長期成績についてさらなる検討が必要である。

Pj-028-7

筋強直性ジストロフィー1型における横隔膜の超音波検査と呼吸機能検査の検討

国立病院機構 旭川医療センター 脳神経内科
○油川陽子, 坂下建人, 岸 秀昭, 野村健太, 吉田亘佑, 鈴木康博, 黒田健司, 木村 隆

【目的】筋強直性ジストロフィー1型 (DM1) では呼吸不全が死因に最も影響する病態の一つである。我々は2014年に引き続きDM1患者の機能及び呼吸機能を評価した。【方法】DM1患者35人 (男20人, 平均58±10.8歳) 及び健常対照群29人 (男18人, 平均47.5±10.1歳) において、超音波検査で左右肋間、右前・後方、左前肋骨下から観察した。通常呼吸、深呼吸、及び匂いをかく時の呼吸 (sniff) でそれぞれ吸気時・呼気時の横隔膜厚を測定し、厚さの変化率= (吸気時-呼気時)/吸気時を算出した。さらに横隔膜の動く速度を測定した。また、呼吸機能検査を行い、横隔膜超音波で得られた結果との相関を検討した。【結果】左右側方と右後方から観察した通常呼吸、深呼吸の横隔膜厚、及び右側方から観察した深呼吸での横隔膜厚の変化率においてDM1群で有意に低下していた。また、左右側方から観察したsniff時の横隔膜厚、右前肋骨下から観察した通常呼吸での横隔膜の移動距離・時間・速度、及び深呼吸での横隔膜の移動距離・時間がDM1群で有意に低下していた。更にDM1群において、肺活量・%肺活量・一秒量いずれの項目ともやや強く相関した項目として、右側方から観察した通常呼吸・深呼吸時の横隔膜厚、及び深呼吸時の横隔膜厚の変化率、sniff吸気時の横隔膜厚、また右前肋骨下から観察した深呼吸時の横隔膜の移動距離・時間・速度、sniff時の速度、右後方から観察した深呼吸時における横隔膜厚の変化率、sniff吸気時の横隔膜厚が挙げられた。その中でも特に、%肺活量と右前肋骨下から観察したsniff時の横隔膜の移動速度ではR=0.775、一秒量と右前肋骨下から観察した深呼吸時の横隔膜の移動距離はR=0.708と強い相関を認めた。【結論】横隔膜の超音波検査では右前肋骨下からの観察において呼吸機能検査の項目より強い相関を認めた。横隔膜の超音波は簡便で非侵襲的な検査であり、かつ呼吸機能を良く反映すると考えられる。

Pj-029-1

筋ジストロフィーによる嚥下障害に対する薬剤簡易懸濁後ゼリー化、有用性の検討

¹国立病院機構 大牟田病院 神経内科, ²国立病院機構 大牟田病院 薬剤部, ³国立病院機構 大牟田病院 リハビリテーション部, ⁴福岡大学歯学部 口腔外科
○荒畑 創¹, 伊藤千裕², 酒井光明³, 菅原三和¹, 梅本丈二⁴, 渡邊暁博¹, 河野祐治¹, 笹ヶ迫直一¹, 藤井直樹¹

【目的】嚥下機能が低下している患者への対策として、様々なとろみ調整剤や嚥下補助ゼリーが市販されている。当院では内服方法として簡易懸濁法を取り入れており、更に嚥下機能が低下している患者にはとろみ調整食品（以下とろみ剤）を使用している。しかし、とろみ剤では咽頭付着が問題となる。補助ゼリーを使用しても、嚥下時に薬物顆粒との分離がみられ、患者への薬剤の投与方法は確立してない。そこで今回、誤嚥のリスクを軽減する目的で薬剤を簡易懸濁後、ゼリー化を行った。この有用性を後方視的に検討した。【方法】1. 患者への投与の評価として嚥下造影鏡検査を行った。とろみ剤では嚥下の改善が不十分である患者を選択2. 薬剤を簡易懸濁後、ゼリー食調整食品であるゼリーメイク[®]を1%でゼリー化3. 薬剤の安定性の評価として、簡易懸濁後とゼリー形成後でpHの測定、離水の有無の評価4. 患者への投与の評価として、嚥下内視鏡検査（以下VE）を施行5. とろみ剤添加の場合とゼリー化した場合の嚥下時の比較を主観的評価として患者からの情報収集【結果】2名の筋ジストロフィー患者に対して、薬剤を簡易懸濁後、ゼリー化を行った。①離水しないゼリー食調整食品を用いた結果、ゼラチン等でみられる離水は見られなかった。②簡易懸濁法直後とゼリー形成後でのpHの変化は見られなかった。③VEを用いて比較、とろみ剤では咽頭に付着する傾向にあったが、ゼリー化した場合咽頭に付着せず通過した。④患者からはとろみ剤を用いた時よりゼリーにした方が飲み易みやすいとの感想を得た。【考察及び結論】離水のないゼリー食調整食品を用いることで、咽頭での通過がとろみ剤使用時と比してよりスムーズになり、患者の疲労感の軽減につながると期待することができる。これらのことより薬剤を簡易懸濁後ゼリー化し、投与することは嚥下機能が低下している患者の誤嚥防止対策として一つの有効な方法ではないかと示唆された。

Pj-029-2

肢帯型筋ジストロフィー2Bの骨格筋画像解析

¹鈴鹿病院 臨床研究部, ²横浜労災病院 神経内科
○久留 聡¹, 中山貴博²

【目的】骨格筋画像は肢帯型筋ジストロフィー（LGMD）の鑑別診断や経過観察において有用な検査である。しかしながら、LGMD各病型の画像所見の特徴はまだ十分に明らかにされていない。今回われわれは、本邦で最も多いとされるLGMD2Bの骨格筋障害の特徴についてCT画像を用いて明らかにするとともに、定量的な解析を行った。【対象】当院に通院歴のあるLGMD2B11名（男性6名、女性5名、同胞例1組、撮影時年齢平均50.5±17.4歳（24～69歳）、発症年齢は15～54歳、罹病期間は3～39年）。ジスフェリン遺伝子確定例が5例、免疫組織化学による診断が6例である。【方法】骨格筋CTの上腕、大腿、下腿の3スライスを対象に障害筋の分布を検討した。また大腿のスライスでは、CT値ヒストグラムを作成し既報告通りの方法を用いて%MVIを計測し定量的な解析を行った。%MVIと罹病期間、機能障害度との関係について検討した。【結果】大腿では大内転筋、半腱様筋、半膜様筋、外側広筋が障害されやすく、逆に大腿直筋、縫工筋、薄筋は保たれやすい傾向にあり、時期によっては代償性の肥大が認められた。下腿は、明らかに後面筋優位に障害され、中でもヒラメ筋、腓腹筋内側頭が障害されやすい傾向がみられた。上腕では屈側優位に障害された。上肢と下肢の比較では、下肢の方がより早期から障害された。全般的には左右対称性に障害され、左右差は見られても軽度であった。定量解析では大腿の%MVIと罹病期間との間に優位な負の相関がみられ、指数関数に近似した（R²=0.78, p<0.001）。また%MVIと機能障害度（Vignos）との間に優位な負の相関がみられた（rs=-0.94, p<0.01）。【結論】大腿、下腿の障害筋分布に関してはほぼ既報告と類似した結果であった。上肢筋に関しては検討が少ないが、上腕では屈筋優位であり、上肢より下肢の障害が強くかった。%MVIを用いた定量的解析は経過観察に有用であると考えられた。

Pj-029-3

傍脊柱筋に萎縮を認めたミオパチーの臨床病理学的検討

金沢大学大学院 脳老化・神経病態学（神経内科）
○林 幸司, 坂井健二, 岩佐和夫, 山田正仁

【目的】傍脊柱筋に萎縮を認めたミオパチー症例の臨床および病理学的特徴を検討する。【方法】2006年1月から2014年12月に臨床的にミオパチーが疑われ、CT画像で傍脊柱筋に萎縮や低吸収を認めた連続24例（男性10例、女性14例、平均年齢60.3±14.0）について、傍脊柱筋の萎縮部位ごとに臨床筋病理学的所見を解析した。CT画像でみられた萎縮と低吸収領域より、①頸椎から胸椎、②頸椎から腰椎、③胸椎に限局、④胸椎から腰椎、⑤腰椎に限局に分類した。【結果】生検部位は三角筋2例、上腕4例、大腿部12例、下腿5例、傍脊柱筋1例だった。①群は2例で、1例はEmery-Dreifuss型筋ジストロフィーが疑われ、病理学的には筋原性変化と神経原性変化が混在していた。もう1例は分類不能の肢体型筋ジストロフィー（LGMD）だった。②群は5例で、calpainopathy 1例、分類不能のLGMD 2例、多発筋炎1例、顔面肩甲上腕型筋ジストロフィーが疑われ、病理学的に筋原性変化と神経原性変化の混在したミオパチーが1例だった。③群は1例で赤色ぼろ線維を認め、ミトコンドリア異常症と診断された。④群は8例で、2例はGNEミオパチーと3例は封入体筋炎であった。2例は分類不能のLGMDと遠位型ミオパチー（DM）で両者はdysferlinに対する免疫染色で筋膜での染色性が欠損または部分的に欠損していた。1例は分類不能のLGMDであったが、dysferlinは正常であった。⑤群は8例で、分類不能のLGMD 4例とDM 1例でdysferlinに対する免疫染色で筋膜での染色性が欠損または部分的に欠損していた。その他3例は封入体筋炎、抗EJ抗体陽性多発筋炎、分類不能のLGMDだった。①から③群の症例では緑取り空胞が認められる症例はなく、dysferlinの染色性にも異常はなかった。【結論】胸椎から腰椎レベルで傍脊柱筋の筋萎縮を呈したミオパチーでは、筋病理で緑取り空胞を認めるタイプが多い、dysferlinの染色性の異常が、筋萎縮の分布に関連している可能性がある。

Pj-029-4

Sodium channel myotoniaの包括的分析

¹鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 神経病学講座 神経内科・老年病学, ²大勝病院
○迫田俊一¹, 袁 軍輝¹, 吉村明子¹, 岡本裕嗣¹, 有村由美子¹, 有村公良², 高嶋 博¹

【目的】Sodium channel myotoniaは骨格筋Naチャネル遺伝子SCN4Aを病因とするミオトニー疾患である。我々は1999年からチャネル病の遺伝子解析を始め、これまでに37家系の遺伝子変異を同定した。この37家系を包括的に分析して本邦におけるsodium channel myotoniaの特徴を明らかにする。【方法】国内の施設から依頼されたnon-dystrophic myotoniaの遺伝子解析を2012年にサンガー法から次世代シークエンサーMiSeqに変更して、SCN4A遺伝子とCLCN1遺伝子の全エクソンを調べた。各症例の臨床情報と遺伝子変異を内外の文献を収集して包括的に分析した。【結果】症例の内訳は先天性パラミトニアが16家系、sodium channel myotonia (potassium-aggravated myotonia) が12家系、ミオトニーを伴う高K性周期性四肢麻痺が7家系、先天性パラミトニアと高K性周期性四肢麻痺のoverlapが1家系、ミオトニーを伴う低K性周期性四肢麻痺が1家系であった。また、両方の遺伝子に変異がみつからないミオトニアが11家系あり、現在、エクソーム解析を実施中である。【結論】先天性パラミトニアとミオトニーを伴う高K性周期性四肢麻痺の症例はそれぞれ変異の保有率が高く、症例間の臨床像は類似していた。一方、sodium channel myotonia (potassium-aggravated myotonia) は多様な臨床像を示したが、先天性ミオトニアとの違いは明瞭であった。

Pj-029-5

眼咽頭筋ジストロフィーにおけるミトコンドリア障害の解析

¹熊本大学大学院生命科学研究所 神経内科学分野, ²江南病院 神経内科, ³NHO熊本再春荘病院 神経内科, ⁴熊本託麻利リハビリテーション病院 神経内科, ⁵熊本大学生命資源研究・支援センター 疾患モデル分野
○道鬼才一¹, 山下 賢¹, 松尾圭将¹, 俵 望¹, 日野洋健², 前田 寧³, 宇山晃一郎⁴, 荒木喜美⁵, 安東由喜雄¹

【目的】眼咽頭筋ジストロフィー（OPMD）は、poly（A）binding protein, nuclear 1（PABPN1）遺伝子のアラニンの伸長を原因とする疾患である。眼瞼下垂と嚥下障害が特徴であり、その病態はほとんど明らかになっていない。これまでの報告で、OPMDの患者骨格筋病理においてミトコンドリア異常が示唆されているが、その病態意義は不明である。本研究の目的は、変異PABPN1とミトコンドリア障害の関連性を解明することである。【方法】ヒトPABPN1のアラニン13リピートを、CAGプロモーターを用いて過剰発現するトランスジェニックマウスと、OPMD患者の骨格筋を用いて筋病理の検討を行った。またトランスジェニックマウスの骨格筋からミトコンドリア分画を抽出し、western blottingを用いてPABPN1の局在の検討を行った。【結果】トランスジェニックマウスの骨格筋病理では、筋原性変化や緑取り空胞に加え、ragged red fiberなどのミトコンドリア障害を示唆する所見がみられた。同様の所見がOPMD患者の骨格筋にもみられた。また、トランスジェニックマウスに骨格筋のミトコンドリア分画からPABPN1が検出された。免疫染色にてトランスジェニックマウスとOPMD患者の骨格筋では、核周囲にPABPN1の凝集がみられ、同部位にミトコンドリア内膜のタンパクであるCOX IVとp62が共局在していた。【結論】トランスジェニックマウス、OPMD患者のいずれにおいてもミトコンドリア障害が示唆された。ミトコンドリア内に本来は核内に局在するPABPN1が存在する可能性があり、ミトコンドリア障害の原因となっている可能性が示された。変異型PABPN1の沈着がミトコンドリアの障害と細胞死に関わっている可能性があり、更なる検討が必要と考えられる。

Pj-029-6

骨髄間質細胞（MSC）の液性因子が筋衛星細胞に与える影響

¹熊本大学大学院生命科学研究所脳神経科学講座神経内科学分野, ²独立行政法人国立病院機構熊本再春荘病院
○米持康寛¹, 中城雄輝¹, 前田 寧², 安東由喜雄¹

【目的】骨髄間質細胞（MSC）は間葉系幹細胞で、多分化能を有し再生治療用の細胞ソースとして期待されている。我々は、MSCは間葉系幹細胞であるため、骨格筋再生を修飾する能力を有すると仮定し、この仮説を検証するために、常に骨格筋に壊死・再生が生じているジストロフィン/ユートロフィン2重欠失（double ko: dko）マウスへMSCの腹腔内移植を行った。解析の結果、骨格・筋量・運動量の改善、寿命の延長などの効果を認め、組織学的にはfiber splittingや横隔膜の線維化の抑制、さらに、Pax7陽性細胞の増加傾向を認めた。in vitroの実験でMSCと共培養を行った結果も、血管長の延長、Pax7陽性細胞の増加傾向でありin vivoの実験結果を反映するものであった。今回我々は、MSCと筋衛星細胞の関係をさらに明らかにするために、MSCのmRNAのマイクロアレイを行ったところ、CXCL12、OPN、CSF-1の3因子を用いてマウスの筋衛星細胞の培養を行い、血管の形成の違い、筋衛星細胞の数などを検討した。【方法】C57BL/6jマウス12匹の下腿筋を抽出し、0.5%コラゲナーゼ処理を行い、セルストレーナーを用いて粗大な組織を除去した。その後、磁気ビーズを用いて血球成分、線維芽細胞を除去しFACSを行った。FACSではインテグリンα7陽性細胞をソーティングし培養を行った。【結果】CXCL12添加にて、Pax7陽性細胞の比率の上昇、Pax7蛋白質量の増加を認めた。CXCL12の阻害剤によってこれらの結果は抑制された。【結論】CXCL12添加で、Pax7陽性細胞が増加した。このことから、CXCL12は筋衛星細胞のPax7発現の維持または増加を促進し、筋再生に影響を及ぼしていると考えられた。

Pj-030-1

先天性ミオパチー家系における臨床・分子遺伝学的検討

¹東京大病院 神経内科, ²東京大学 情報生命科学, ³国際医療福祉大学三田病院 神経内科
 ○佐藤奈穂子¹, 石浦浩之¹, 三井 純¹, 杉山雄亮¹, 田中真生¹, 清水 潤¹, 森下真一², 後藤 順³, 辻 省次¹

【目的】常染色体優性と考えられる先天性ミオパチー家系において原因遺伝子の探索を行った。【方法】家系内の発症者3名について神経学的所見, 1名について筋病理所見を検討した。分子遺伝学的検討では, 2世代6名(発症者3名, 非発症者3名)のDNAサンプルを収集し, 発端者のエクソーム解析より候補遺伝子を抽出した。得られた候補遺伝子について家系内での共分離を検討した。【結果】臨床的に発症者に共通して体幹・四肢近位筋優位の筋力低下・筋萎縮を認め高口蓋, 漏斗胸を伴っており, 関節拘縮を認める症例も認めた。発症年齢は20~30代と均一であった。発端者における左三角筋生検所見では, Type I fibres predominanceを認めたが電子顕微鏡でも細胞内に明らかな異常構造物を認めなかった。発端者のエクソーム解析ではBethlem myopathyの原因遺伝子であるCOL6A1のエクソン18にp.Gly419Serの点変異が認められた。Sanger法にて発症者3名に本変異が存在することが確かめられたが, 高齢の非発症者1名にも同変異を認めた。【結論】家系内で比較的に均一な臨床像を呈する先天性ミオパチー家系を経験した。Bethlem myopathyではCOL6A1, COL6A2, COL6A3の3アミノ酸ごとに繰り返し構造を持つグリシンの置換で生じることが多く, COL6A1におけるp.Gly419Serの点変異は病原因である可能性も考えられたが, 非発症者1名も有しており, 低浸透率である可能性と, 他に真の変異が存在する可能性が考えられた。

Pj-030-2

先天性ミオパチーにおける既知既存原因遺伝子の検出頻度

国立精神・神経医療研究センター 疾病研究第一部
 ○西川敦子, 三橋里美, 西野一三

【目的】先天性ミオパチー(CMP)における既知原因遺伝子の検出頻度について検討する。【方法】2004-2013年に当施設に筋検体が送付され, 臨床所見, 筋病理所見からCMPと診断した273例(nemaline myopathy (NM) 75例, myotubular myopathy (MTM) 38例, central core disease (CCD) 20例, centronuclear myopathy (CNM) 35例, multiminicore disease (MMD) 23例, congenital fiber type disproportion (CFTD) 41例, congenital neuromuscular disease with uniform type 1 (CNMDUT1) 8例, congenital myopathy with type 1 fiber predominance (CMPT1P) 33例), 臨床所見からCMPが疑われたが筋病理は非特異的所見のみであった11例に対して, CMP/先天性筋無力症候群の既知遺伝子(42遺伝子)の遺伝子パネルを複製しIonPGMTMを用いてtarget resequencingを行った。なお, ACTA1, MTM1など, 筋病理所見から可能性が高いと考えられた遺伝子についてはサンガーシークエンス解析も併用した。【結果】NM 41例(54.7%), MTM 31例(81.6%), CCD 17例(85%), CNM 20例(57.1%), MMD 4例(17.4%), CFTD 20例(48.8%), CNMDUT1 2例(25%), CMPT1P 19例(57.6%), 非特異的所見のみ 3例(27.3%)で可能性が高いと考えられる遺伝子変異を認めた。【結論】筋病理所見からCMPと診断された例では56.4%で既存の遺伝子変異が検出された。しかし, 40%以上の例では変異が検出されず, 未知の原因遺伝子が多くあると考えられる。今後, 全エクソームシークエンス解析等により, 原因遺伝子の探索を行っていく予定である。

Pj-030-3

MELAS患者における機械的イレウスの合併についての検討

北里大学医学部神経内科学
 ○須賀裕樹, 増田 励, 阿部有起, 金子 厚, 碓井 遼, 柳田敦子, 柴小英弘, 富永奈保美, 井島大輔, 笠倉至言, 北村英二, 阿久津二夫, 飯塚高浩, 西山和利

【背景】Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS) はミトコンドリア脳筋症のなかでは頻度の高い病型であり, 脳卒中様症状以外にも, 多彩な臓器症状を合併することが知られている。MELASの消化器症状としては, 慢性偽性腸閉塞症による麻痺性イレウスを呈する事が多いという報告があるが, MELAS患者における機械的イレウスの合併についての報告は少ない。【目的】MELAS患者における機械的イレウスの合併頻度と, 合併症例の臨床像について検討する。【対象・方法】2006年1月~2015年11月までに当院に入院歴があり, 遺伝子検査で確定診断されているMELAS患者8症例(男性3名, 女性5名, 平均年齢38歳, 年齢の中央値36.5歳, 22~57歳)を, 後方視的に調査した。機械的イレウスの診断は, 消化器内科専門医が判定した。【結果】8症例の全例でmtDNAの3243A>G変異を認めた。8症例中3症例(37.5%)に機械的イレウスの合併を認めた。機械的イレウスの病型としては大腸軸捻転が1症例で, 上腸間膜動脈症候群が1症例で見られた。1症例では大腸軸捻転と上腸間膜動脈症候群を合併していた。機械的イレウス合併群(イレウス群)のMELAS発症年齢の平均は13.3歳(中央値10歳)であり, 非合併群(平均33.2歳, 中央値34歳)よりも若年であった。BMIの平均はイレウス群の14.2に對し, 非合併群は15.7であった。イレウス群では全例に脳卒中様症状および慢性偽性腸閉塞症を認めたが, 非合併群では脳卒中様症状は5症例中2症例のみで認め, 慢性偽性腸閉塞症を認めた症例はなかった。筋力低下はイレウス群では全例に見られたが, 非合併群では5症例中2症例のみであった。心筋症はイレウス群では見られなかったが, 非合併群では5症例中2症例で認めた。【結論】機械的イレウスを合併したMELAS患者は若年発症者が多く, 脳卒中様症状や慢性偽性腸閉塞症, 筋力低下を合併する事が多かった。

Pj-030-4

ミトコンドリア病新規バイオマーカーの有用性-MELAS1割検例の経過を通しての検討-

¹刀根山病院 神経内科, ²久留米大学医学部小児科
 ○松井未紗¹, 古賀靖敏², 山寺みさき¹, 井上貴美子¹, 齊藤利雄¹, 藤村晴俊¹

【目的】Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS)は繰り返す脳卒中様発作を特徴とする全身性の疾患である。現在有効な治療法は確立されていないが, アルギニンやビルビン酸ナトリウム, タウリン治療が行われ, 新規バイオマーカーとしてFGF-21,GDF-15の有用性が報告されている。我々はアルギニン治療を行ったMELAS症例の経過中に血清および髄液中のこれらのマーカーの推移を追跡し, 重症度評価としての有用性を剖検所見と合わせて検討した。【対象・方法】症例は失語症で発症した60歳女性。遺伝子検査, 筋生検よりmtT3271C変異が確定した。アルギニン治療は脳卒中様発作出現時の症状改善に有効であったが, 治療継続でも発作は抑制できず意識障害, 運動機能障害が進行した。脳卒中様発作を繰り返し約2年の経過で感染症のために死亡した。経過中にFGF-21,GDF-15の測定を行い, 臨床像との関連を調べ, 死後に病理解剖を行った。【結果】診断時の髄液検査でFGF-21は陰性であったがGDF-15は高値を示した。血清中の乳酸, ビルビン酸は病状の進行と相関せず重症化の後には低下したが, 血清中のFGF-21,GDF-15は経過中高値を示し, 特に病初期には血清中のGDF-15が重症度と相関していた。病理学的には側頭葉, 島皮質を中心とし頭頂後頭葉の一部も含む広範囲な皮質, 白質のグリオシスがあり随所に神経細胞が残存する像がみられた。【結論】FGF-21, GDF-15は診断的な新規バイオマーカーであり, MELASの重症度評価として有用と考えられた

Pj-030-5

健常者における一次性サルコペニアの筋CTを利用した定量的検討

横浜労災病院 神経内科
 ○大友 岳, 松田俊一, 北村美月, 中山貴博, 今福一郎

【目的】サルコペニアは, Rosenbergらにより提唱された「加齢に伴う筋力の低下, または老化に伴う筋肉量の減少」を指す造語で, 健康状態の予備能力低下の中核的な要素を含んでおり, 超高齢社会の本邦において近年注目されている概念である。神経筋疾患だけでなく加齢者における筋萎縮を評価するに当たり, その対照となるサルコペニアを生じている健常者との比較が必要となるが, 健常者の一次性サルコペニアを定量的に評価したデータはまだ少ない。健常者において, 萎縮を来しやすい骨格筋の部位とその年齢を定量的に評価することを目的とした。【方法】当院において体幹部CTを既に撮影した患者の中で, 外傷または何も既往がなく, 二次的に筋萎縮をきたしうる基礎疾患を持たないと考えられた患者において, 20代, 30代, 40代, 50代, 60代, 70代, 80代, 90代の各年齢層10~20名ずつを画像サーバーから抽出した。自作ソフトウェアを用い, 得られた横断像から骨格筋と筋周囲の脂肪層および骨格筋内に含まれる筋内脂肪と骨の面積を測定し, 傍脊柱筋, 上腕, 大転子上縁レベルの殿筋, 大腿中央の骨格筋において各年齢層の標準筋密度値を算出した。【結果】傍脊柱筋と下肢筋において, 加齢に伴い筋密度が減少しやすい傾向が得られた。【考察】傍脊柱筋と下肢筋における加齢に伴う筋密度の低下は, 他に明らかな原因を持たない加齢に伴うADLの低下に影響を与えていると考えられた。個人の身長・体重は今回の検討に加味されておらず, その点は今後の検討を要する。【結論】近年サルコペニアの大規模な検討で利用されるDXA法やBIA法では, 四肢骨格筋量を簡便に評価することができるが, 今回の画像的な検討により骨格筋別のサルコペニアを評価することができた。

Pj-030-6

筋生検組織病理検査による神経原性変化の検出

名古屋大学 神経内科
 ○木村正剛, 中西浩隆, 野田成哉, 飯島正博, 小池春樹, 勝野雅史

【目的】筋生検によって, 臨床診断で想定されていない病理像を得ることはしばしばあるが, 中でも神経原性変化が見出すことが多い。そのような症例の頻度や特徴を解析して臨床診断に役立てる。【方法】当科で平成20年1月から平成26年10月に生検筋組織の分析を行った連続592例を対象とした。各症例を病理組織診断に従い4群に分類した。A群: 病理診断で疾患が確定した症例。B群: 病理診断のみでは診断基準を満たさないが臨床情報と合わせて診断がついた症例。C群: 筋原性変化のみで診断に至らない症例。D群: 非特異的な変化のみの例。この中でA群に存在した神経原性変化について検証した。【結果】A群368例(男性179例, 女性189例, 年齢56.5±16.1歳, CK値2352±3746 IU/L), B群63例, C群53例, D群108例で, A群とB群を合わせると431/592例で診断率は72.8%であった。またA群で臨床診断と異なる結果が75例(全症例の13%)存在し, その筋病理像は神経原性変化が最も多く46例存在した(男性29例, 女性17例, 年齢59.9±13.7歳, CK値は562±700 IU/L)。A群にはこの他に臨床診断の結果から神経原性変化が予測され実際の病理像も神経原性変化であった症例が19例存在した。【結論】筋生検で診断が覆る症例が全体の13%存在しており, このうちの6割以上が神経原性変化で占められた。臨床的に筋疾患と紛らわしいような神経原性疾患の症例が多く存在することが示され, 筋生検の重要性が確認された。

Pj-031-1

ギラン・バレー症候群初診時の臨床所見についての検討

石川県立中央病院 神経内科
○島 啓介, 松本泰子, 山口和由

【目的】ギラン・バレー症候群（GBS）の診断は、病歴と診察所見で行うことが重要である。進行する筋力低下と腱反射消失、減弱が目安となる。初診時腱反射が正常、または糖尿病による影響から腱反射低下の解釈に迷うような症例を経験している。また、一般に髄液蛋白細胞解離は発症早期からみられるとは限らないため、当院入院のGBS患者の初診時の所見についてしらべてみた。【方法】2008年から2015年まで当科受診のGBS患者22例について、先行感染の有無、初診時までの日数と身体所見、髄液検査所見と治療について後ろ向きに検討した。【結果】GBS患者は22例（男性15例、女性7例）、年齢は15歳から81歳までと幅広かった。感冒様症状、下痢などの先行感染を認めたのは16例であった。発症1週間以内に来院したのは18例で、このうち髄液蛋白細胞解離所見を呈したのは、髄液未施行の1例を除き、17例中10例（59%）と、一般に知られている20-30%よりも多かった。IgG index は計算できた11例の内5例（45%）で高値を呈した。初診時腱反射が正常または軽度減弱であった例は5例であった。7例の患者で糖尿病治療中であったが、そのうち一例は初診時腱反射軽度減弱していた。NCSの所見は必ずしも四肢筋力低下に対応した神経の異常を呈しているわけではなく、一部のF波頻度低下などで診断することも多かった。【結論】初診時で糖尿病患者でありながら腱反射が正常の例があり、病歴、身体所見のみでは診断が困難であった。髄液、NCSといった補助診断も重要で、そのような患者は入院の上、慎重な経過観察が必要である。

Pj-031-2

Guillain-Barré症候群の臨床症状による分類及び頻度

神戸市立医療センター中央市民病院 神経内科
○石井淳子, 上田 潤, 上田哲大, 藤原 悟, 引網亮太, 村瀬 翔, 齊藤智成, 河野智之, 吉村 元, 星 拓, 藤堂謙一, 川本未知, 幸原伸夫

【目的】Guillain-Barré症候群（GBS）は古典的GBS, Miller Fisher症候群（MFS）、Bickerstaff脳幹脳炎（BBE）、及びそれらの不完全型等様々な臨床変型が知られ、各変型の性質を併せもつものも見られるが、その頻度や特徴は明らかではない。【方法】2001年から2015年の15年間に当科に入院した患者を対象とし、2014年に提唱されたGBS and MFS new diagnostic classificationに基づいて、GBS（古典的GBS, Pharyngeal-cervical-branchial weakness（PCB）、Acute pharyngeal weakness、対麻痺型GBS, Bilateral weakness with paraesthesias）、MFS（MFS, Acute ophthalmoparesis, Acute ataxic neuropathy, Acute ptosis, Acute mydriasis, BBE, Acute ataxic hypersomnolence）に分類し、各変型及びそれらの合併例の頻度を検討した。なお、MFS, BBEには軽度の四肢筋力低下を認めるものも含め（MMT \geq 4）、著明な四肢筋力低下を認めるものはGBS合併（MFS/GBS, BBE/GBS）とした（MMT \leq 3）。【結果】全134例のうち、大分類のGBS 80例（60%）、MFS 54例（40%）であった。各変型の頻度は、GBS 80例中、古典的GBS 61例、PCB 1例、Acute pharyngeal weakness 1例、Bilateral weakness with paraesthesias 2例、GBS/MFS合併5例（抗GQ1b抗体は全て陰性）、GBS/ Acute ophthalmoparesis合併2例（抗GQ1b抗体は全て陰性）、GBS/ Acute ataxic neuropathy合併8例（7例中4例は抗ガングリオン抗体全て陰性）であった。広義のMFS 54例中、MFS 40例（軽度の四肢筋力低下13例含む）、MFS/PCB合併1例、MFS/GBS合併4例、BBE 7例、BBE/GBS合併2例であった。【結論】GBSの症状は症例毎に多彩であり、GBS, MFS両者の性質を併せもつものも多く、時に分類困難であった。GBSで眼球運動障害や失調が強い例や、MFS, BBEで四肢筋力低下をきたす例が高頻度に見られ、GBS, MFS, BBEが連続する病態であることが強く示唆された。

Pj-031-3

深部腱反射が保たれているギラン・バレー/フィッシャー症候群の臨床的検討

京都医療センター 神経内科
○桑田康弘, 村瀬永子, 安田 謙, 高田真基, 齊ノ内信, 後藤昌広, 大谷 良, 中村道三

【目的】深部腱反射の低下は、ギラン・バレー/フィッシャー症候群の診断基準の一つとして重要な所見であるが、一方、深部腱反射が保たれている症例も少なからず報告されており、そのような症例では初期診断を誤ることもあるため、注意が必要である。我々は、当院でのギラン・バレー/フィッシャー症候群の内、入院時に深部腱反射が保たれていたものの割合と、その臨床的特徴について後ろ向きに解析し、同症候群の初期診断をより正確なものにすることを目標とした。【方法】2006年7月から2015年9月の間に当院神経内科へ入院し、急性かつ単相性の経過で末梢神経障害を来とし、ギラン・バレー/フィッシャー症候群と診断した23症例（ギラン・バレー症候群20例、フィッシャー症候群3例）を後ろ向きに検討した。【結果】平均年齢 43 \pm 20歳、男性 15人（65%）、女性 8人（35%）、入院時の四肢深部腱反射 正常・亢進例 6例（26%）、低下・消失例 17例（74%）であった。入院時に深部腱反射が保たれていた6例の内、入院中にそれが低下したものは認めなかった。深部腱反射正常・亢進群では、低下・消失群と比較して、症状として四肢の筋力低下のみを呈する症例の割合が多く（83% vs 29%, p=0.022）、入院時のHughesの重症度スコアの平均点は低かった（1.8 vs 2.9, p=0.030）。【結論】当院では、ギラン・バレー/フィッシャー症候群のうち、約26%は入院時に深部腱反射が保たれており、同症候群の初期診断時に考慮すべき点と考える。そのような症例では、四肢の筋力低下以外の症状は伴わないものが多く、その程度も比較的軽症であった。また、四肢深部腱反射が亢進を示した1例（16歳、男性）において、経頭蓋磁気刺激法を施行すると筋力低下が強い側で運動誘発電位の振幅が増大しており、中枢が末梢を代償していることを示すものと考えられたが、深部腱反射亢進との明確な因果関係は不明であった。

Pj-031-4

四肢遠位部限局型のギラン・バレー症候群：新たな臨床変型の提唱

山口大学大学院 神経内科学
○古賀道明, 藤川 晋, 本田真也, 天野美和, 小笠原淳一, 川井元晴, 神田 隆

【目的】経過を通じて四肢遠位部に限局する筋力低下を示すギラン・バレー症候群（四肢遠位型GBS [DL-GBS]）の頻度や特徴を明らかにすることを目的とした。【方法】当科に受診ないし糖脂質抗体測定を依頼されたGBS 107例を対象にした。DL-GBSの診断は、(1) 4週間以内にピークを迎える一相性の四肢遠位部（手関節・手指、足関節・足趾）の筋力低下（MMT 4以下）がある (2) 経過を通じて四肢近位部にはMMT 4以下の筋力低下がない (3) 腱反射の低下・消失がある、ないし末梢神経伝導検査で筋力低下を説明しうる異常が確認できる (4) 他疾患が各種検査から除外できる、の4項目を全て満たす場合とした。【結果】GBS 107例中8例（7.5%）がDL-GBSと診断された。様々な年齢層（中間年齢43歳：範囲18-67歳）に分布し男女は同数であった。免疫治療としてIVIgが4例（50%）で行われていた。5例（63%）では感覚障害がなく、ピーク時のHughes重症度スケールは2以下と、他のGBSと比べDL-GBSは有意に軽症であった。腱反射の低下・消失が上下肢いづれでもみられたのは2例に過ぎず、2例ではむしろPTRが亢進していた。筋力低下は手指に軽度（MMT 3-4）にみられるのが主体であった。7例（88%）ではIgG型ガングリオン抗体が陽性で、IgG抗体陰性の1例ではIgM型GalNAc-GD1a抗体が検出された。末梢神経伝導検査では軸索型障害パターンを示していた。DL-GBSは全例で胃腸炎の先行があり、うち7例でカンピロバクター感染の先行が確認された。【結論】DL-GBSはほぼ例外なくカンピロバクター腸炎後AMANの軽症型と考えられる。感覚障害や上下肢いづれでも腱反射の低下・消失がみられることは稀であり、脊髄炎などとの鑑別が重要である。

Pj-031-5

Guillain-Barré症候群とその関連疾患における抗GM1, GD1a, GQ1b抗体の診断感度の検討

¹獨協医科大学 内科学（神経）、²前シンガポール国立大学内科学・生理学
○船越 慶¹, 永島隆秀¹, 國分則人¹, 平田幸一¹, 結城伸孝²

【目的】Guillain-Barré症候群（GBS）の急性期には血清中にIgG抗ガングリオン抗体（以下、抗ガ抗体）が約60%検出される。当院では7種の抗ガ抗体を検索しているが、微量ガングリオン抗体であるGM1bやGalNAc-GD1aは購入できず、国際的にも他の施設では測定困難である。主要なガングリオン抗体であるGM1, GD1a, GQ1bに対する抗体の陽性率が、抗ガ抗体全体の陽性率のうちで占める割合を知ることが、測定上有用であると考えた。【対象・方法】2008年2月～2015年8月に当院を受診したGBSとその関連疾患71例において、IgG抗GM1, GM1b, GD1a, GalNAc-GD1a, GQ1b, GD1b, GT1a抗体を測定し、抗GM1, GD1a, GQ1b（あるいは抗GM1b, GalNAc-GD1a, GD1b, GT1a）抗体のいずれか一つ以上が陽性となる頻度を調べた。【結果】1.抗GM1, GD1a, GQ1b抗体（以下、A群）のいずれか一つ以上が陽性で、抗GM1b, GalNAc-GD1a, GD1b, GT1a抗体（以下、B群）のいずれも陰性であったのは11例（15%）で、内訳は古典的GBS 7例、対麻痺型GBS 1例、Miller Fisher症候群（MFS）3例であった。1'. A群・B群ともいずれか一つ以上が陽性であったのは30例（42%）で、古典的GBS 16例、MFS 9例、MFS/GBS合併例 1例、acute ophthalmoparesis without ataxia 1例、失調型GBS 1例、Bickerstaff脳幹脳炎 2例であった。2. A群は陰性で、B群のいずれか一つ以上が陽性であったのは8例（11%）で、古典的GBS 7例、咽頭頸部上腕型GBS 1例であった。3. A群・B群とも陰性であったのは22例（31%）で、古典的GBS 19例、MFS 1例、MFS/GBS 1例、失調型GBS 1例であった。【結論】GBSとその関連疾患において、7種の抗ガ抗体のいずれか一つ以上が陽性の49例のうち、41例（84%）はA群（抗GM1, GD1a, GQ1b抗体）の少なくとも一つ以上が陽性で、残りの8例（16%）はA群は陰性でB群の少なくとも一つ以上が陽性であった。A群にB群の測定を加えることで、診断感度が高まると考えられた。

Pj-031-6

ギラン・バレー症候群（GBS）の予後予測について自験例の検討

岩手医科大学病院 内科学講座・神経内科老年科分野
○石塚直樹, 水野昌宣, 鈴木真紗子, 大浦真史, 寺山靖夫

【目的】GBSの予後予測は、免疫グロブリン大量静注療法など急性期の治療を決める上で重要といえる。当科で経験したGBS症例の予後予測と治療内容および実際の予後について後ろ向きに検討した。【方法】2011年4月から2015年10月時点で当科に入院したGBS 28症例のEGOS (Erasmus GBS Outcome Scale) スコア、治療前IGV値、 Δ IgGなどの予後予測因子と在院日数、disabilityスコア（1度以上を有効とした）、および治療内容について調査した。【結果】①EGOS4.5以下で、在院日数（平均）37.6日、IVIg投与回数（平均）1.38回、有効率50%、 Δ IgG 1023.3であった。EGOS5以上で在院日数（平均）49.5日、IVIg投与回数（平均）2回、有効率66.7%、 Δ IgG 802.9であった。②disabilityスコアの改善がみられなかった4症例中3症例は、血清IgG値399mg/dl以下であった。【結論】①EGOSは、在院日数、IVIg投与回数、およびdisabilityスコアを反映していた。②IVIgの再投与の有効性は、EGOSによらず一定の効果が認められた。③ Δ IgGが低い症例はIVIgの効果 が不十分であった。

PJ-031-7

わが国におけるGBSの予後予測マーカーの検討

近畿大学病院 神経内科

○山岸裕子, 鈴木秀和, 寒川 真, 桑原 基, 濱田征宏, 福本雄太, 山名正樹, 油原佳子, 上川恵輔, 森川みゆき, 上野莉乃, 河合 滋, 岡崎真史, 西郷和真, 宮本勝一, 三井良之, 楠 進

【目的】Guillain-Barré syndrome (GBS) の予後は過去20年間改善していない。現在でも、10～20%に重篤な障害が残る。予後不良となる症例を早期に抽出し、より強力な免疫治療を行うことでGBSの予後改善が期待される。そこで、本研究では、わが国のGBSについて予後予測マーカーを検討した。【方法】当院でのGBS連続47症例を対象とした。近年、欧州でGBSの予後予測因子として発症年齢、先行する下痢の有無、四肢筋力を評価するMRC sum scoreを入院時およびその1週間後に点数化し評価するmodified Erasmus GBS Outcome Score (mEGOS)の有用性が報告されている。そこで当科のGBS症例についてmEGOSを算出し臨床経過との関連を評価した。また、急性期治療についても検討した。【結果】mEGOS on admission : 6ヶ月後に自立歩行不能である確率が30%以上と欧州で報告されている入院時のscoreが7点以上(最大9)の症例は4例存在し、自立歩行不能であったのは1例(25%)であった。scoreが6点以下の症例は43例存在し、自立歩行不能であったのは1例のみ(2.3%)であった。mEGOS at day 7 of admission : 6ヶ月後に自立歩行不能である確率が40%以上とされる入院7日後のscoreが10点以上(最大12)の症例は8例存在し、6ヶ月後自立歩行不能であったのは、2例(25%)であった。8例中6例ではIVIgに追加治療が行われ、IVIg+メチルプレドニゾロンパルス併用療法が2例、IVIg複数回投与が2例、IVIg+血漿交換併用療法が2例であった。scoreが9点以下の35例では6ヶ月後自立歩行不能であった症例はいなかった。【結論】わが国のGBS診療においても、mEGOSは予後予測マーカーとして有用と考えられる。

PJ-032-1

ギラン・バレー症候群と転換性障害に伴う筋力低下との鑑別における、針筋電図の有用性

帝京大学病院 神経内科

○千葉隆司, 山本淳平, 桑原 碧, 北國圭一, 畑中裕己, 園生雅弘

【背景・目的】ギラン・バレー症候群 (Guillain-Barré syndrome : GBS) と転換性障害 (Conversion Disorder : CD) に伴う筋力低下との鑑別はときに困難なことがある。過去にもGBSと誤診されたCD、あるいはCDと誤診されたGBSの報告がなされている。GBSは典型例の診断は容易だが、初期では腱反射が消失しなかったり、むしろ亢進するなどの例外があり、また、神経伝導検査でも初期には異常を認めにくいこともあり、診断を困難にする一因と考えられる。これまで我々は急性発症の四肢筋力低下からGBSが疑われた症例において、針筋電図における動員パターンを検討することがGBSの診断あるいはCDの診断に貢献した症例を多く経験してきた。今回その代表例について報告する【方法】針筋電図により診断、鑑別がなされたGBS 3例、CD 3例における臨床症候、電気生理学的所見を後方視的に検討した。【結果】GBS群 (年齢 : 35～69歳、男性1例、女性2例)、CD群 (年齢 : 15～23歳、男性1例、女性2例)ともに日単位で進行する四肢筋力低下、感覚障害で来院した。先行感染はGBS群の全例で認められたが、CD群の2例でも認められた。いずれの症例も髄液検査では蛋白細胞解離は認められなかった。ガングリオシド抗体はGBS群3例、CD群1例で調べられ、GBS群の2例のみ陽性であったが、結果判明までは平均2.3週間を要した。全例、F波を含む神経伝導検査では異常を認めなかった。針筋電図はMMT 24レベル筋で行われた。安静時異常放電は全例で認められなかった。GBS群では単一の運動単位電位 (MUP) が20Hz以上で発火する動員減少の所見が認められ神経原性変化と診断された。一方、CD群では複数のMUPが出現するものの全体の発火頻度は10Hzを超えて上昇せず、弱収縮の動員パターン自体は正常だが賦活不良の所見を認め、中枢性の筋力低下と診断された。【結論】GBSの早期診断、CDの除外において針筋電図による動員パターンの評価が有用である

PJ-032-2

ギラン・バレー症候群の馬尾伝導時間

¹日本赤十字社医療センター 神経内科, ²北里大学医学部 神経内科, ³東京大学医学部附属病院 神経内科, ⁴福島県立医科大学附属病院 神経内科
○松本英之¹, 花島律子², 寺尾安生³, 橋田秀司¹, 宇川義一⁴

【目的】ギラン・バレー症候群 (GBS) の馬尾の伝導異常を検出する。【方法】GBS19名 (脱髄型9名, 軸索型10名) を対象とし、障害側の母趾趾神経を被検筋とし、MATS coilをS1およびL1棘突起上に配置して磁気刺激を行い、馬尾伝導時間を測定した。また足首・膝裏で電気刺激を行い、脛骨神経の運動伝導速度 (MCV) を測定した。【結果】脱髄型GBSでは、MCVは全例で正常であったが、馬尾伝導時間は1名を除く、8名 (88.9%)で延長していた。軸索型GBSでは、全例でMCVと馬尾伝導時間ともに異常はなく、また足首・膝裏・椎間孔部で伝導ブロック、伝導遅延を認めなかった。一部の症例では、馬尾での明らかな伝導ブロックも認めなかった。【考察】MATS coil stimulationにて、脱髄型GBSでは末梢神経遠位部よりも近位の馬尾に伝導異常が生じやすいことを明らかにした。CIDPでも脱髄型GBS同様に高頻度に馬尾伝導時間の延長が見られることが知られており、同様の病態機序が推測される。つまり、馬尾にはblood nerve barrierがないため、障害されやすいと推測される。軸索型GBSでは、全例で足首・膝裏・椎間孔部で伝導異常は存在せず、一部の患者では、明らかな馬尾伝導異常も存在しないことが判明した。【結論】脱髄型GBSでは馬尾伝導時間が高頻度に延長し、軸索型GBSでは全例で正常であった。馬尾伝導時間は脱髄病変の検出に有用である。

PJ-032-3

他の糖脂質抗体を伴ったGal-C抗体陽性GBSの臨床的・電気生理学的検討¹近畿大学病院 神経内科, ²近畿大学医学部堺病院神経内科○寒川 真¹, 上野莉乃¹, 濱田征宏¹, 桑原 基¹, 平野牧人^{1,2}, 三井良之¹, 楠 進¹

【目的】Gal-Cは髓鞘の主要な構成成分であり、Gal-Cに対する自己抗体はGuillain-Barré症候群 (GBS) において脱髄に関与する因子であることが示されている。一方で、本抗体が陽性でも他の糖脂質抗体を有する症例では軸索障害を呈することも報告されている。今回、我々は他の糖脂質抗体を伴ったGal-C抗体陽性GBSを電気生理学的に検討した。【方法】我々の既報者 (J Neurol Sci 2013) の症例でGal-C抗体に加え他の糖脂質抗体も陽性であったGBS12例に同様の抗体プロファイルを認めた新規7症例を追加し、電気生理学的に検討した。【結果】神経伝導検査 (NCS) 所見が得られた症例は19例中16例であったHaddenの基準ではaxonal 0例, demyelinating 8例, equivocal 7例, normal 1例、Hoの基準ではAMAN 0例, AIDP 8例, unclassified 8例, normal 0例であった。NCS所見が得られた症例のうち、GM1抗体陽性例は8例 (IgM 3例, IgG 4例, 両方1例) 認められ、初回のNCS (14日以内) で脱髄型7例, normal 1例に分類された。8例中2例は発症後30日、1例は63日まで経過を追うことができ、脱髄型のままであった。IgG GD1a抗体陽性例は4例でともに初回の検査 (2日時点) でHaddenの基準でequivocal, Hoの基準ではunclassifiedに分類された。1例は23日後の検討でも変化はなかったが、もう1例は92日後には両基準とも脱髄型であった。IgG GalNAc-GD1a抗体陽性例は1例でHaddenの基準でequivocal, Hoの基準ではunclassifiedに分類された。Gal-C抗体とGM1抗体が併存し、かつNCSで脱髄型に分類された例中4例で運動神経振幅の低下を認めた。【結論】Gal-C抗体陽性例はGM1抗体を含む他の糖脂質抗体が陽性であっても軸索障害型に分類されなかった。Gal-Cをprimaryに標的とする抗体は脱髄を引き起こし、他の糖脂質抗体による軸索障害が併存しても脱髄型に分類されるものと考えられた。各抗体の障害機序や相互関係の解明にはさらなる検討が必要である。

PJ-032-4

低Na血症、高CK血症合併GBSの感覚神経障害と経時的な神経伝導所見も考慮した病型検討

大阪医科大学病院 第一内科

○細川隆史, 中嶋秀人, 中村善胤, 重清太郎, 塚原彰弘, 谷 裕基, 宇野田喜一, 山根一志, 石田志門, 木村文治

【目的】低Na血症、高CK血症を呈したギラン・バレー症候群 (GBS) 症例それぞれにおいて、感覚神経障害の有無と経時的な神経伝導検査 (NCS) 所見も考慮して病型を検討した。【方法】対象は2005年1月から2015年9月までに当科に入院したGBS 46例。低Na血症 (血清Na \leq 130mEq/L)、高CK血症 (血清CK \geq 200mEq/Lが2日以上持続) を呈した症例の病型を検討した。病型診断に関する報告として、発症早期の運動神経のNCS所見だけでは軸索型の一部である機能的可逆的伝導障害型が脱髄型と誤診されるなど正確な診断が困難であるという報告、感覚神経障害の有無、NCSの経時的所見は診断に有用であるという報告がある。よって、発症早期 (発症14日以内) の運動神経のNCS所見をもとに暫定的に病型診断し、その後、感覚神経障害の有無、NCSの経時的所見も考慮した。【結果】低Na血症を呈した症例は7例 (15%)。発症早期のNCSでは、全例脱髄型であり、全例感覚神経障害を認めた。NCSを初回から8週以内に再検査された症例は3例。全例で、複合筋活動電位 (CMAP) の持続時間が初回より再検時で延長しており、再髄鞘化が示唆された。高CK血症を呈した症例は12例 (26%)。発症早期のNCSでは、8例は脱髄型、2例は軸索型、2例は異常が軽微でいずれの基準も満たなかった。全例で感覚神経障害を認めなかった。NCSを初回から30日以内に再検査された症例は11例。その中で、CMAP持続時間が初回より再検時で延長した症例は1例のみであり、ほとんどの症例で再髄鞘化の所見は認められなかった。さらに、初回NCSで脱髄型と診断されその後30日以内に再検査された6例中5例で、初回より再検時でCMAP振幅の増大が認められた。【結論】低Na血症を呈するGBS症例は脱髄型と考えられた。一方で、高CK血症を呈するGBS症例は軸索型で、発症早期のNCSで脱髄型を示す症例は軸索型の一部である機能的可逆的伝導障害型と考えられた。

PJ-032-5

ギランバレー症候群の急性期における耐糖能異常に関する検討

¹香川大学神経難病, ²香川大学医学部附属病院神経内科, ³香川大学医学部総合内科, ⁴香川大学医学部消化器・神経内科, ⁵香川大学医学部健康科学
○高田忠幸¹, 國土曜幸², 久米広大³, 池田和代², 浦井由光², 鎌田正紀¹, 出口一志^{2,4}, 峠 哲男⁵, 正木 勉⁴

【目的】ギランバレー症候群 (GBS) 急性期には自律神経障害が生じうる。交感神経優位の状態は、グリコゲン分解や糖新生に及ぼす直接作用、インスリン放出減少やインスリン感受性減少を介した間接作用で血糖上昇をまねくうるが、その詳細は不明である。本研究ではGBS急性期に急激な血糖上昇を呈した2例において、その臨床的特徴を検討する。【方法】対象は診療ガイドライン2013の診断基準をみたとす2例。両者とも2型糖尿病で内服治療中であった。急性期のカテコラミンおよびインスリン抵抗性と分泌能の変化を検討した。【結論】症例1: 62歳男性。発症14日前に発熱あり。運動障害に加え著明な頻脈あり。神経伝導検査では脱髄性変化あり。髄液検査では蛋白細胞解離あり。抗ガングリオシド抗体は陰性。尿ノルアドレナリン (NA) 805 μ g/day (N: 48.6-168.4)。尿ドパミン (DA) 1226.3 μ g/day (N: 365-961.5) と上昇。HOMA-IRは2.452, QUICKIは0.236とインスリン抵抗性を認め、HOMA- β は9.214とインスリン分泌低下を認めた。 γ グロブリン大量療法 (IVIg) 開始から4週後の再評価では、尿NA 1466 μ g/day, 尿DA 950.9 μ g/dayと正常化し、インスリン抵抗性 (HOMA-IR1, QUICKI 0.243) および分泌 (HOMA- β 48.37) は改善。症例2: 65歳女性。発症6日前に下痢あり。運動障害に加え著明な血圧変動あり。神経伝導検査では軸索障害あり。髄液検査は異常なし。抗GM1IgGを含む複数の抗体は陽性。尿カテコラミンは正常であったが、HOMA-IRは7.91, QUICKIは0.0654とインスリン抵抗性を認めた。HOMA- β は45.96と正常であった。IVIg開始から4週後の再評価で、インスリン抵抗性の改善 (HOMA-IR 1, QUICKI 0.243) がみられた。2例とも急性期はインスリン依存状態となったが、IVIg後に改善した。【結論】GBS急性期にはインスリン抵抗性が悪化する例がある。交感神経活動亢進が一因のようだが、それだけでは説明できない症例も存在すると考えられた。

Pj-032-6

ギラン・バレー症候群における心血管合併症とその他因子との関連における検討

国立国際医療研究センター 神経内科

○大森亜希, 佐藤謙一郎, 肥田あゆみ, 新井憲俊, 竹内壮介

【目的】ギラン・バレー症候群 (以下GBS) 患者においては心血管合併症が致命的な転機を辿る一因となることがある。GBS患者の心血管合併症と関連のある因子を明らかにする。【方法】当院に2005年1月から2015年12月までに入院歴のあるGBS患者35名 (男性19, 女性16) における心血管合併症の有無と年齢, 性別, 重症度, 病型, 自律神経障害の有無, 抗ガングリオシド抗体の結果に関して関連を後方視的に調べた。2群間の比較検討についてはStudent's t testまたはFisher's exact testを用いた。【結果】対象35例の平均年齢は49.4±15.7歳, そのうち心血管合併症合併は8例 (23%) であった。そのうち不整脈が最も多く7例 (頻脈3, 徐脈1, 徐脈頻脈1, 伝導ブロック1, 期外収縮1) であり, 次いで血圧変動3例, 深部静脈血栓症1例, たこつば型心筋症1例であった。ピーク時の重症度はHughesの機能グレード尺度 (FG1~6) に分類すると, 軽症 (FG1~3) は13例, 重症 (FG4~6) は22例であった。病型はAIDP 17例 (49%), AMAN 8例 (23%), unclassified 10例 (29%) であった (Hoの診断基準)。自律神経障害は10例 (29%) で認め, 便秘9例, 排尿障害2例, 発汗異常1例であった。抗ガングリオシド抗体は20例 (57%) で陽性であった。心血管合併症をもつ患者はその他自律神経障害を合併する比率が高かった (Fisher's exact test, $P<0.01$)。その他の因子との関連において有意差は認めなかった。【結論】心血管合併症のあるGBS患者はその他の自律神経障害を合併する率が高い。今回の調査では既報告よりも自律神経障害の合併率が高いが, 後方視的な調査であり, 軽度の障害が見逃されている可能性が考えられた。その他心血管合併症と関連する因子は明らかでなかった。

Pj-032-7

Guillain-Barré症候群患者の人工呼吸器装着リスク:EGRISスコアの有用性

千葉大学医学部付属病院 神経内科

○関口 縁, 三澤園子, 網野 寛, 渡辺慶介, 岩井雄大, 桑原 聡

【目的】ギラン・バレー症候群 (GBS) における人工呼吸器装着を予測する評価法として, EGRIS(Erasmus GBS respiratory insufficiency score) が提唱されている。一方で呼吸器装着の頻度や病型は地域によって異なる。本邦におけるEGRISの有用性について検討する。【方法】1998年から2015年に, 発症28日以内に当院を受診したGBS患者150名を対象とした。入院時EGRISスコアが5.7点を高リスク群, 3.4点と0.3点をそれぞれ中・低リスク群とした。実際の呼吸器装着率, 臨床的背景および検査所見について比較検討した。電気生理診断は初回の神経伝導検査で行い, Ho分類 (1995年) を用いた。【結果】高リスク群での装着率は22例中10例 (45%) とEGRISによる予測 (65% : 95%信頼区間54-76%) より低く, 中等度リスク群でも5/50例 (10%) と予測 (24% : 95%信頼区間19-30%) より低かった。低リスク群では4/78例 (5%) と予測 (4% : 95%信頼区間, 1-6%) と同等であった。初回の伝導検査でAIDPと診断された55症例では, 高, 中, 低リスク群の装着率は各々10/12症例 (83%), 3/18症例 (15%), 1/25症例 (4%) であり, EGRISの予測率に近い結果となった。一方AMANと診断された30症例では, 高, 中, 低リスク群の装着率は各々1/5 (25%), 1/14 (7%), 2/12 (17%) であり, 高・中リスク群では予測よりも低かったが, 低リスク群では予測より高かった。【結論】EGRISは, 本邦のAIDPにおいても有用な呼吸器装着の予測スコアであると考えられた。一方で, AMANでは, EGRISによる予測と実際の呼吸器装着率とに乖離が認められた。本邦でEGRISを用いる際は, AIDP・AMANの病型を考慮する必要があると考えられた。

Pj-033-1

再発性Miller-Fisher症候群の2症例の臨床的特徴の検討

新渡戸記念中野総合病院 神経内科

○齋藤和幸, 宮下彰子, 笹栗弘貴, 融 衆太

【目的】再発性Miller-Fisher症候群 (MFS) の報告が近年散見されてきたが, 病態, 治療や予後に関してはいくつかのreviewは存在するものの明らかではない。今回2例の再発性MFSについてその臨床的特徴の比較検討を行った。【方法】2008年~2015年3月まで当院当科で再発性MFSと診断した2症例について, その臨床的特徴の比較検討を行った。【結果】再発した2例はともに女性で54歳と40歳であった。既往歴は前者にアトピー性皮膚炎, 気管支喘息と22歳時にMFSを発症歴があり, 後者に33歳時にMFS/GBSの診断で免疫グロブリン大量静注療法が行われた。その他に特記事項はなかった。再発時の先行感染は前者で上気道症状があり後者では明らかなのはなく, 初発症状はともに複視で, 入院時の腱反射は前者は四肢で消失, 後者は正常範囲であった。脳脊髄液検査の蛋白 (mg/dl), 細胞数 (mm^3) は前者で60.1, 12/3 (単核100%, 多核0%), 後者で25.5, 5/3 (単核100%, 多核0%) であった。末梢神経伝導検査は前者で異常がなく, 後者で右尺骨神経のF波の出現率が低下していた。再発時の抗ガングリオシド抗体はともに抗GQ1b-IgG抗体及び抗GT1a-IgG抗体が陽性であった。治療は前者では免疫グロブリン大量静注療法とステロイドパルス療法が行われ, 後者は未治療であった。前者は第40病日に独歩退院, 第70病日に複視が消失, 後者は第10病日に独歩退院, 第20病日に複視が改善した。【考察】文献的には再発までの期間は平均約7~10年で前者はそれに比べ長期であったが後者は文献と同様であった。文献的に再発時にMFSを呈する例では全例抗GQ1b抗体が陽性であり, 両者ともに文献と同様であった。MFS再発時は軽症になる傾向があり, 両者とも初発時より軽症であった。【結論】再発性MFSの2症例について臨床的特徴をまとめた。

Pj-033-2

2015年度の抗GQ1b抗体陽性のMiller Fisher症候群4例の臨床的検討

福井大学病院 神経内科

○北崎佑樹, 山口智久, 遠藤芳徳, 白藤法道, 岸谷 融, 井川正道, 林 浩嗣, 山村 修, 濱野忠則

【目的】Miller Fisher症候群 (以下, MFS) は外筋筋麻痺, 小脳性運動失調, 腱反射消失を3主徴とするGuillain-Barré症候群 (以下, GBS) の亜型である。MFSでは血清, 脳脊髄液の抗GQ1b抗体の出現率が高く, 臨床症状との関係が検討されている。我々は, 当科にて比較的短期間で認めた抗GQ1b抗体陽性の特徴を文献的考察を交え検討した。【方法】対象は2015年4月から2015年7月までの4か月間に当科にMFSの診断で入院した血清IgG抗GQ1b抗体陽性患者で, MFSの3主徴を満たし, 除外診断ができた4症例である。抗ガングリオシド抗体の検索は近畿大学に依頼した。これら4症例の背景, 臨床症状, 検査所見, 治療効果について検討した。【結果】年齢は24歳から74歳までと幅広く, 性別は男性2例, 女性2例であった。先行感染は4例中3例に認め, すべてが呼吸器感染であった。また4症例中, 3症例は居住地が半径8km以内であった。純粋にMFSの3主徴のみを呈する症例は1例のみであり, 血清中の抗GQ1b抗体検査は診断に有効であった。治療は免疫グロブリン大量療法を4症例とも必要とし, 重症であった2症例はステロイドハーフパルス療法を追加する併用療法が施行された。【結論】MFSは, GBSの亜型との見方からステロイド治療を疑問視する報告や, 良性に経過することから経過や予後に関して治療は必要性がないとする報告もあるが, これまでに対照試験はなされていない。MFSでは必ずしも典型的な臨床症状を呈するとは限らないため, 患者の背景因子を検討し, 治療方法を選択する必要があると考えられた。

Pj-033-3

Fisher syndromeの臨床症状と抗GQ1b抗体についての検討

聖マリアンナ医科大学病院 神経内科

○鹿島 悟, 秋山久尚, 長谷川泰弘

【目的】Fisher syndrome (FS) は予後良好な疾患であり, 抗GQ1b抗体の疾患特異性が高い。しかし, この抗GQ1b抗体 (% ratio; %比) と臨床症状や治療期間との相関性については未だ十分に検討されていない。【方法】2011年から2015年10月までの約5年間に, 当院でFSと診断し入院した連続10例を対象とし, その臨床症状, 検査成績を診療録より後方視的に調査した。【結果】対象10例は男性が8例 (80%) で, 発症時の年齢は34から91歳の平均52.9±16.8歳であった。先行感染を認めたのは8例で, 臨床症状では眼球運動制限, 腱反射減弱, 運動失調の3徴候全て揃っていたのが8例, 眼球運動制限および腱反射減弱のみが1例, 眼球運動制限のみが1例であり, 全例で両眼の眼球運動制限を, 特に外転障害を多く認めた。入院時の抗GQ1b抗体は8例 (80%) が陽性で, 陰性2例のうち1例で抗GM1抗体が検出された。抗GQ1b抗体%比については, 統計学的有意差はなかったが眼球運動の高度制限例225.9±94.8%, 軽度制限例185.4±190.1%であった。治療法は保存的療法が4例, 免疫グロブリン大量静注 (IVIg) 療法が5例, ステロイドパルス (SP) 療法が3例で施行された。平均入院期間は保存的療法群が12.3±3.8日, IVIgまたはSP療法群が23.5±13.4日, 全体が19.0±12.0日であったが抗GQ1b抗体%比との相関はなかった。退院時症状は6例 (60%) で眼球運動制限の残存を認めた。【結論】FSはあらゆる年齢層で男性に多く発症していた。臨床症状は3徴候が揃うことが多く, 全例で両眼の眼球運動制限, 特に外転障害を呈することが多かった。また眼球運動制限の程度が高度な程, 抗GQ1b抗体%比が高値であり, 治療の有無に関わらず3徴候のなかでも眼球運動制限の回復が遅延していた。

Pj-033-4

Fisher症候群関連病態におけるGQ1b関連抗原を認識する抗体の検討

杏林大学病院 神経内科

○内堀 歩, 行田敦子, 千葉厚郎

【背景】Fisher症候群 (FS), およびBickerstaff症候群 (BBE) などのその関連病態では, 高率にIgG抗GQ1b抗体が検出されることが多施設から報告されている。一方で一定の割合でその陰性例も存在する。【目的】GQ1bと関連した抗原を認識する抗体により, FS関連病態がどの程度カバーされるかを明らかにする。【対象・方法】2010年1月~2015年9月に当施設で診療または抗体検査を依頼され, 最終臨床診断がFS, 眼球運動障害を伴うGuillain-Barré症候群 (GBS-OP), 急性外眼筋麻痺 (acute ophthalmoplegia: AO) などのFSの不全型, BBEであった67例を対象とした。asialo-GM1 (GA1), GM1, GM2, GM3, GD1a, GD1b, GD2, GD3, GT1a, GT1b, GQ1bに対する単独抗体, およびGA1, GM1, GD1a, GD1b, GT1a, GT1b, GQ1bを含む複合体抗体を, 各種条件下でELISAを用いて検討した。【結果】単独抗原の検出において, 67例中52例 (78%) でIgG抗GQ1b抗体が陽性であった。単独抗原でのIgG抗GQ1b抗体陰性15例のうち, 他の単独ガングリオシドに対するIgG抗体が陽性であった症例は4例であり, 抗GT1a抗体が2例, 抗GA1抗体が1例, 抗GD3抗体が1例であった。IgG抗GQ1b抗体陰性で複合体抗体が陽性であった症例は3例であり, 全例でGQ1bを含む複合体抗体が検出された。複合体抗体陽性例3例のうち1例は抗GD3抗体が陽性であったが, 他の2例は単独抗原に対する抗体は陰性であった。非還元末端にdisialosyl-galactoseを有する点で, 構造的にGQ1bと共通性のあるGT1aやGD3を含めると, 58例 (87%) でGQ1b関連抗原を認識するIgG抗体が検出された。【結論】FS関連病態には, その約90%弱がGQ1bおよびGQ1bに関連した抗原を認識するIgG抗体が関与している。

Pj-033-5

抗ガングリオシド抗体陽性慢性失調性ニューロパチーにおけるIVIG療法の有効性

¹熊本大学 大学院生命科学研究部 神経内科学分野, ²近畿大学医学部 神経内科
○岡田匡充¹, 増田曜章¹, 高松孝太郎¹, 三隅洋平¹, 植田光晴¹, 楠 進², 安東由喜雄¹

【目的】抗ガングリオシド陽性慢性失調性ニューロパチー（CANDA）は、緩徐進行性に感覚性運動失調を引き起こす難治性疾患である。CANDAの治療は、主に免疫療法が主体となるが、再発例や難治例が問題となることが多く、長期的な治療効果も不明である。本研究では、CANDAの治療における免疫グロブリン大量静注療法（IVIG）の有効性を検討することを目的とした。【方法】1996年から2015年10月までに当院にて加療したCANDA 9名を対象し、臨床像、血液検査、髄液検査、神経伝導検査、IVIGへの治療反応性について解析した。【結果】患者は男性7名、女性2名で、発症年齢は、54.2 ± 17.4歳であった。神経学的所見では全例で表在感覚障害、6名で高度深部感覚障害、6名で軽度運動障害、2名で脳神経障害を認めた。抗ガングリオシド抗体は、3名でIgM型抗GD1b抗体が陽性、7名でIgM型抗GM1抗体が陽性であった。神経伝導検査では、6名で軸索障害、3名で脱髄障害主体の所見であった。髄液検査では3名で蛋白細胞解離を認めた。ステロイド療法が施行された3名ではいずれも無効であったが、IVIG療法が施行された9名では8名で効果を認め、特に感覚障害の改善とともに歩行障害の改善を認めた。7名で再燃を認めたが、IVIGの反復投与によって症状の寛解の状態が維持できた。【結論】抗ガングリオシド抗体陽性慢性失調性ニューロパチーの治療や寛解維持にIVIGが有効と考えられる。

Pj-033-6

フィッシャー症候群に対するステロイドと免疫グロブリン併用療法における有効性の検討

NTT東日本関東病院 神経内科
○藤野悟史, 齋藤正明, 吉澤利弘

【目的】フィッシャー症候群は、急激な発症などの回復不良が見込まれる場合は経静脈的免疫グロブリン療法（IVIg）やステロイドパルス療法が施行される。本研究は当院でフィッシャー症候群と診断されIVIg単独療法を施行された6例、およびメチルプレドニゾン静注（mPSL）とIVIgの併用療法を施行した5例において、それぞれの加療による治療効果の違いを後方視的に明らかにすることを目的とした。【方法】2006年から2015年に当院入院し、IVIg単独療法もしくはmPSLとIVIgの併用療法が施行された初発のFisher症候群11例を選択した（IVIg単独療法5例、mPSL＋IVIg併用療法6例）。それぞれの治療群において、発症から症状の改善がみられ始めるまでの期間、自立歩行可能となるまでに要した期間、入院期間を比較した。【結果】IVIg単独療法群とmPSL＋IVIg併用療法群において、外眼筋麻痺の改善がみられ始めるのに要した期間（中央値）はそれぞれ7.5日と8.5日、失調は両群とも8日、自立歩行可能となるのに要した期間（中央値）は14.5日と16日、入院期間（中央値）は24日と23日であり、いずれも両群に有意な差は認めなかった。副作用として、IVIg単独療法群では投与中に頭痛をきたした症例を2例（40％）認めたが、併用療法群では認めなかった。【結論】症例数を増やした検討が必要ではあるものの、IVIg単独療法群とmPSL＋IVIg併用療法群において、治療効果に有意な差は得られなかった。GBSにおけるIVIg単独療法とmPSL＋IVIg併用療法の無作為化比較対照試験が施行された既報告においても有意な結果が得られていないことを考慮すると、GBSの亜型と考えられている本疾患でも同様の結果を示しているものと思われる。一方、本研究では頭痛をきたす症例をIVIg単独療法群で有意に認めた点からは、mPSLの併用によりIVIg投与に伴う頭痛の副作用を予防できる可能性が示唆された。

Pj-033-7

Fisher症候群における重症化因子の検討

倉敷中央病院 神経内科
○吉井大祐, 佐藤真也, 藤井大樹, 森 仁, 北口浩史, 山尾房枝, 進藤克郎

【目的】Fisher症候群（FS）はGuillain-Barré症候群の予後良好な亜型とされるが、日本人コホートの1％で人工呼吸管理を要したとの報告がある。FSの重症例の特徴ならびに重症化の要因について検討した。【方法】2010年11月から2015年11月の当科入院症例で、外眼筋麻痺と失調を認めること、MMT 3以下の四肢筋力低下を認めないこと、IgG抗GQ1b抗体陽性であることからFSと診断した連続13例の臨床的特徴を比較検討した。【結果】13例（男7例、女6例、平均年齢53.2 ± 19.4歳）のうち1例（55歳女性）のみが人工呼吸管理を要した重症例、その他は軽症例であった。重症例は治療中の慢性甲状腺炎を併存していた。症候としては、眼瞼下垂は6例、内眼筋麻痺は6例、顔面神経麻痺は1例、球麻痺は4例、軽度の筋力低下は3例、感覚障害は8例で認め、既報告と同頻度であった。深部腱反射は、重症例を含む11例で低下もしくは消失、2例で正常であった。重症例では、急性呼吸不全に加え、完全眼瞼下垂、完全内眼筋麻痺、完全外眼筋麻痺を認めた。先行感染としては、9例で呼吸器症状、2例で消化器症状を認め、既報告と同頻度であった。重症例ではMycoplasma pneumoniaeの傍感染を認め、他1例でHaemophilus influenzaeを同定した。重症例では、単純血漿交換療法、免疫グロブリン大量静注療法、ステロイドパルス療法を行い、第62病日に人工呼吸管理から完全に離脱、第99病日にリハビリ転院、転院時には眼瞼下垂・内眼筋麻痺・外眼筋麻痺・体幹失調は消失し、良好な転帰であった。【結論】当施設における重症例の症候の特徴は完全眼瞼下垂と完全眼筋麻痺を呈したことであった。また、Mycoplasma pneumoniaeの傍感染ならびに慢性甲状腺炎の併存を認め、FSの重症化への関与が推察された。FSで人工呼吸管理を要する症例は極めて稀だが存在するため、今後症例を蓄積してFSの重症化の要因を明らかにすることが望まれる。

Pj-034-1

CIDP症例における神経根肥厚のMRIを用いた検討

名古屋市立大学 神経内科
○山田剛平, 川嶋将司, 松川則之

【目的】慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー（CIDP）では、神経根を含む近位部の末梢神経肥厚をみとめる症例があり、MRI画像を用いた症例報告が散見される。しかし、CIDPにおける神経根肥厚やMR信号強度の差異を定量的に検討した研究は少なく、病態との関連は明らかでない。【方法】対象は、当院で2012年～2014年に診断・治療がなされたCIDP連続8例。この8例についてMRI STIR冠状断における両側のC6頸神経、C7頸神経、L4腰神経、L5腰神経の直径、ADC画像軸状断におけるそれぞれのADC値を測定した。ADC値は、直径2.5mm（面積4.9mm²）の円形の関心領域により算出した。直径とADC値は解剖学的指標を定めた3点で計測し、その平均を算出した。各症例の臨床所見・神経伝導検査と、これらのMRI所見の定量値を検討した。【結果】各神経根の直径の平均（mm）は、C6：5.8 ± 0.8、C7：5.9 ± 0.8、L4：5.6 ± 1.4、L5：5.8 ± 1.6であり、8例とも神経肥厚を認めた（既報告における健常者の直径はC6：4.5 ± 0.4mmとされている）。ADC値の平均（× 10⁻³mm²/s）はC6：1.76 ± 0.36、C7：1.78 ± 0.35、L4：1.61 ± 0.21、L5：1.62 ± 0.27であり、C6、L4神経根の直径とADC値に有意な正の相関を認めた。症例数が少なく、臨床所見、神経伝導検査との関連は見いだせなかった。【結論】著しい神経肥厚を呈するCIDP症例ではADC値が高く、病態として、近位部の末梢神経における顕著な再髄鞘化によるシュワン細胞の増殖が推測された。今後、より多数の症例を蓄積し統計的検討を行うことが課題である。

Pj-034-2

CIDP患者における末梢神経のvolume解析

¹藤田保健衛生大学病院 神経内科, ²藤田保健衛生大学病院 放射線科
○石川等真¹, 水谷泰彰¹, 引地智加¹, 島さゆり¹, 植田晃広¹, 小森雅子², 村山和宏², 木澤真努吾¹, 外山 宏², 伊藤信二¹, 朝倉邦彦¹, 武藤多津郎¹

【目的】昨年度慢性炎症性脱髄性ポリニューロパチー（CIDP）患者でMRIによるDiffusion weighted whole body imaging with background body signal suppression（DWIBS）法により末梢神経の可視化が可能である事を報告した。今回は、DWIBS法により腕神経叢と腰部神経叢を撮影した後、画像解析ソフトを用いてその体積を測定し、健常者と比較した。【方法】EFNS/PNSの診断基準に基づき典型的なCIDPと確定診断した患者13例（63.0 ± 14.6歳）と健常者12例（60.8 ± 14.9歳）を対象とし、DWIBS法で腕神経叢と腰部神経叢をGAP less 3mm厚で撮像した。解析ソフトを用いて撮影した全ての軸位断画像で神経叢の断面積を計算し、この数値をもとに各神経叢の体積を計算し、体表面積で補正した。【結果】CIDP群における腕神経叢と腰部神経叢の体積は、それぞれ8.7～49.5 ml/m²、10.2～53.5 ml/m²であった。一方健常者群では腕神経叢および腰部神経叢の体積は、それぞれ6.8～13.9 ml/m²、3.4～9.7 ml/m²であった。腕神経叢、腰部神経叢ともにCIDP群では健常者群に比し有意にその体積が増加していた。【結論】これまで、腕神経叢、腰部神経叢の体積を測定した報告はなく、DWIBS法と解析ソフトを組み合わせた直接的な神経の体積測定法は新規の方法であり、CIDP患者における末梢神経の状態を把握するのに有用であると考えられた。患者の重症度、罹病期間などとの相関や、CIDP患者以外の末梢神経障害についての検討が今後の検討課題である。

Pj-034-3

神経伝導検査による典型的・非典型的CIDPにおける病変分布

¹東京医科歯科大学医学部附属病院 脳神経病態学分野, ²東京医科歯科大学医学部附属病院 検査部
○鈴木基弘¹, 叶内 匡², 三條伸夫¹, 飯田真太郎¹, 西田陽一郎¹, 横田隆徳¹

【背景・目的】CIDPにおける病変分布に関しては既報告があり、神経伝導検査上典型的CIDPでは遠位部に、MADSAMでは中間部に病変が分布していることが知られている。今回神経伝導検査により典型的・非典型的CIDPにおける近位部までの詳細な評価を行った。【対象、方法】2003年から2014年までに当院に入院したCIDP（典型的CIDP16例、非典型的CIDP10例）を後方視的に分析した。初回の神経伝導検査で評価した、正中・尺骨神経の運動神経をそれぞれ5領域、6領域に分別し、EFNS/PNS診療ガイドラインに基づき障害部位を決定した。最近部位の評価として、a）（F波潜時＋遠位潜時－1）/2－Erb潜時を算出し、3ms以上延長した場合、b）Erb点のCMAP振幅が正常下限値の20％以上誘発されF波が消失した場合に障害されているとした。最近位、遠位部のいずれかから障害が連続しているものを連続型、それ以外を非連続型とした。また近位部まで評価されなかった例、Erb点刺激でCMAPが誘発されなかった例、正中・尺骨両神経で異常所見のなかった例を除外した。【結果】正中神経では典型的CIDP16例中8例、非典型的CIDP10例中6例を、尺骨神経では典型的CIDP16例中10例、非典型的CIDP10例中6例を評価した。典型的CIDPでは、正中神経で8例中7例連続型、尺骨神経で10例中8例連続型をとった。一方、非典型的CIDPでは、正中神経で6例中3例非連続型を、尺骨神経で6例中3例非連続型をとった。非典型CIDPではDADSの1例を除き正中神経、尺骨神経のいずれかで非連続型だった。【結論】典型的CIDPでは最近位、遠位部からの連続型を示す分布が多く、血液神経関門の欠損部位からの連続的な病変を来することが多いことを考察した。一方、既報告と同様非典型的CIDPでは非連続性型の症例が目立った。

Pj-034-4

炎症性脱髄性多発ニューロパチーにおける神経根超音波所見：GBSとCIDPとの比較

昭和大学藤が丘病院 脳神経内科
○板谷一宏、井上 学、野元祥平、飯塚奈都子、岩波弘明、清水裕樹、市川博雄

【背景・目的】脱髄性ニューロパチーでは、末梢神経の肥厚がみられることが知られている。今回われわれは施設で経験したGuillain-Barré syndrome (GBS) と慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー (CIDP) において神経根のサイズを測定し、神経肥厚を比較した。【対象・方法】当院で経験したGBSの2症例 (38～45歳；男性1名女性1名) とCIDPの6症例 (17～70歳；男性3名女性3名) を対象とした。超音波検査を用い、両側頸部神経根の直径 (C5およびC6) を測定し、各部位毎における肥厚の程度を比較した。【結果】GBSおよびCIDPの神経根のサイズ (中央値) は、右C5でそれぞれ2.0 mm、3.0 mm、右C6でそれぞれ2.7 mm、4.1 mm、左C5でそれぞれ2.6 mm、3.0 mm、左C6でそれぞれ2.8 mm、4.3 mmであり、いずれも有意差をもってCIDP群で肥厚が大きかった ($p<0.05$)。【考察・結論】CIDPはGBSに比べ罹病期間が長くなることが多く、脱髄と再髄鞘化を繰り返すことで神経肥厚が高度となる可能性が考えられ、CIDPとGBSの鑑別において神経超音波検査が有用であると思われる。

Pj-034-5

CIDP、ALSの筋超音波所見：筋超音波は最遠位伝導ブロックを検出できる

¹帝京大学病院 神経内科、²杏林大学病院 神経内科
○北國圭一¹、山本淳平¹、千葉隆司¹、大石知瑞子²、塚本 浩¹、畑中裕己¹、園生雅弘¹

【目的】脱神経筋では、筋超音波 (Muscle US: MUS) において輝度 (Echo intensity: EI) の上昇、筋の厚み (Muscle thickness: MT) の減少が認められることが知られている。一方、CIDPなどの脱髄性ニューロパチーでは脱神経は少なく、MUS変化は起こりにくいのではと予想され、ALSとの鑑別に役立つ可能性がある。本研究ではCIDPとALSのMUS所見を比較した。【方法】対象は、EFNS基準でdefiniteのCIDP 13例、revised EI Escorial基準でclinically probable laboratory supported以上のALS 17例、短母指外転筋 (APB)、第一背側骨間筋 (FDI)、小指外転筋 (ADM) のMUSを施行し、各筋のEI、MTを年齢・性を一致させた健康者40例から求めたZ scoreで表した。また、これらの筋での神経伝導検査 (NCS) 所見と比較した。ここで、病的な筋を対象とするために、NCSにおいて遠位CMAP低下ないしEFNS基準でのなんらかの脱髄の所見を呈する筋のみを対象とした。EI、MTの群間比較及び、遠位CMAP振幅とEI、MTとの相関について検討した。【結果】EI、MTは、CIDP群では健康対照群と有意差がなかったが、ALS群では有意なEI上昇、MT低下を認めた (EI、MTとも $P<0.001$)。ALS群とCIDP群の差も有意であった (EI、MTとも $P<0.001$)。ALS群では遠位CMAP振幅とEI、MTとの間に有意な相関 ($r=-0.64, 0.60$) を認めたが、CIDP群では相関はなかった ($r=0.12, 0.21$)。二次元プロットでは、CIDP群ではCMAP振幅が低下してもEI上昇/MT低下がほとんど見られないことが特徴的であり、ALS群と良好に判別された。【結論】ALSでは遠位CMAP低下と、EI上昇/MT低下が並行し、脱神経を反映していると考えられたが、CIDPでは遠位CMAPの低下があっても、このような変化が見られないことから、最遠位での伝導ブロックを示唆していると推定された。MUSはNCSでは評価困難な最遠位の伝導ブロックを評価できる手段として有望であり、ALSとCIDPの鑑別にも役立つことが期待される。

Pj-034-6

CIDPの病型別臨床病理学的特徴

¹名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科、²名古屋大学大学院医学系研究科
○池田昇平¹、高橋美江¹、川頭祐一¹、飯島正博¹、小池春樹¹、勝野雅央¹、祖父江元²

【目的】慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー (以下CIDP) は慢性進行性、再発性の経過を特徴とする自己免疫機序を背景とした末梢神経疾患であり、臨床症状や病変分布、治療反応性は非常に多様である。末梢神経病理では脱髄や再髄鞘化、神経内鞘の浮腫、onion-bulb形成などの所見が一般的だが、軸索障害を検討した報告は少ない。今回我々は有髄線維の脱落を認めたCIDP症例の臨床病理学的特徴を明らかにする事を目的とした。【方法】2005年から2014年までの10年間に腓腹神経生検を施行し、European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society (EFNS/PNS) 2010年改訂診断基準のdefiniteもしくはprobable CIDPに該当した107例を対象とした。生検時の臨床症状から典型的/非典型的CIDPに病型分類のうえ臨床情報、電気生理学的所見、腓腹神経病理所見の評価を行い、各病型における有髄線維脱落の程度や特徴を検討した。病理学的評価においては有髄線維脱落に影響を与える糖尿病を有する患者は除外した。【結果】107例の内訳は男性60例、女性47例。年齢は58.1±16.2歳。罹病期間は26.1±48.1ヶ月。臨床病型はtypical CIDP 59例 (55%)、multifocal acquired demyelinating sensory and motor (MADSAM) 15例 (14%)、demyelinating acquired distal symmetric neuropathy (DADS) 16例 (15%)、pure sensory 15例 (14%)、pure motor 1例 (1%)、focal 1例 (1%) であり、各病型の性別や年齢、発症から生検までの期間には有意差を認めなかった。腓腹神経病理所見ではMADSAMの症例で大径有髄線維の有意な脱落 ($p<0.001$)、有髄線維脱落の神経束間差異を高率に認めた (30%、 $p<0.05$)。軸索再生像の有無やときはくし線維標本での軸索障害の割合については、各病型間で有意差を認めなかった。【結論】CIDPにおいて有髄線維脱落を呈する例が存在することが明らかになり、臨床病型としてMADSAMを呈する傾向がみられた。

Pj-034-7

当院におけるCIDP診療の検討

¹刈谷豊田総合病院 神経内科、²名古屋大学 神経内科
○天草善信¹、川頭祐一²、櫻井秀幸¹、松井克至¹、松尾幸治¹、丹羽央佳¹、祖父江元²、勝野雅央²

【目的】当院における慢性炎症性脱髄性多発神経炎 (以後CIDP) の診療の実態を検討する。【方法】当院にてCIDPと臨床診断し診療を行った症例をretrospectiveに治療内容等を検討した。【結果】2001年11月から2015年4月までに23例をCIDPと診断した。男性18例、女性5例、平均年齢55.5歳 (14-90歳) であった。全症例中16例 (69.6%) で神経生検を実施した。22例 (95.7%) で免疫グロブリン大量療法 (IVIG) を施行し、有効例は17例 (77.3%)、無効例は5例 (22.7%) であった。ステロイド療法は14例 (60.9%) で施行され、有効例は10例 (71.4%)、無効例は4例 (28.6%) であった。血漿交換療法は3例 (13.0%) で行われたが、すべて無効であった。免疫抑制剤は6例 (26.1%) で使用され、5例 (83.3%) で有効であった。免疫抑制剤の内訳はエンドキサン2例、シクロスポリン3例、タクロリムス1例であった。【結論】CIDP治療の第1選択薬の一つであるIVIG治療が最も高い割合で選択され、有効性も高かった。ステロイドも有効であった。治療の反応性に関してより詳細に検討する必要があると考えた。

Pj-035-1

免疫介在性ニューロパチーとの鑑別困難例における検討

¹国立精神・神経医療研究センター病院 神経内科、²国立精神・神経医療研究センター神経研究所 免疫研究部
○岡本智子¹、坂本 崇¹、林 幼偉¹、山本敏之¹、佐藤和貴郎²、山村 隆²、村田美穂¹

【目的】慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー (CIDP) や多巣性運動ニューロパチー (MMN) と鑑別が困難な例では、治療の選択にあたり詳細な臨床経過の検討が重要である。【方法】当院通院中でCIDP、MMNと鑑別が困難であった4例につき、臨床経過と診断、治療を後方視的に検討した。【結果】症例①：73歳・女性 61歳。両足先のしびれ痛み、71歳、交代性の便通異常出現。73歳、他院で腓腹神経生検を施行され、アミロイド沈着認めずCIDPと診断、加療されたが効果なく当院受診。腹壁脂肪生検でアミロイド沈着とトランスサイレチン遺伝子異常 (Ile127Val変異) を認め家族性アミロイドポリニューロパチーと診断した。症例②：60歳・女性 49歳。両足底のしびれ、手のふるえ、51歳、下股筋力低下が出現。54歳、他院にて遺伝子検査で異常ないが、神経伝導検査 (NCS) でシャルコーマリートゥース病 (CMT) と診断。58歳、症状が急速に増悪し当院受診。CIDPの可能性あり免疫グロブリン療法 (IVIG) を施行し、症状、NCS異常ともに軽快。症例③：67歳・女性 54歳。両手の筋力低下、母指球筋萎縮で発症。NCSで正中神経 (運動) の著明な振幅低下を認め、MMNの可能性も否定できずIVIG施行したが効果なし。経過中、腱反射が著明に亢進し、嚥下障害、呼吸機能低下を認め、最終的に筋萎縮性側索硬化症 (ALS) と診断した。症例④：50歳・女性 41歳。視力障害、四肢感覚障害、両下肢脱力出現、43歳、多発性硬化症 (MS) と診断し加療。その後、NCSでEFNS/PNSのCIDP診断基準を満たし、MS、CIDP合併と判断、ステロイド療法、血液浄化療法、IVIGを施行して症状、NCS異常ともに改善。【結論】免疫介在性ニューロパチーの診断や鑑別が困難な症例について、疑わしい場合は、より積極的に精査や治療を行うことで確定診断や症状改善に結びつく可能性があり重要である。

Pj-035-2

運動優位型のCIDPおよびMMNの臨床経過と治療選択薬に関する検討

¹東京医科歯科大学大学院 脳神経病態学 (神経内科)、²東京医科歯科大学医学部 附属病院 検査部
○飯島真秀¹、三條伸夫¹、飯田真太郎¹、鈴木基之¹、叶内 匡²、横田隆徳¹

【目的】運動優位型の慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー (CIDP) と多巣性運動ニューロパチー (MMN) の初期診断時の鑑別のポイントおよび治療法の有効性を検討する。【方法】2003年1月から2015年10月までに当院に入院したMotor-dominant type (MD-) CIDP (Sensory：電気生理学的正常かつ臨床的に訴えなし)、Insensible type (I-) CIDP (Sensory：電気生理学的異常があるが臨床的に訴えなし)、MMNを対象として臨床経過、治療薬の内容を検討し、初回入院時の神経学的所見、髄液検査、神経伝導検査との関連について後方視的に解析を行った。【結果】症例は全13例でMD-CIDP4例、I-CIDP4例、MMN5例であった。MD-CIDP (男：女=1:3、平均年齢：39.5±15.7歳) の臨床経過は1例が単相型、3例が再発寛解型であった。I-CIDP (1:3、58.0±10.2歳) は全て再発寛解型であった。MMN (4:1、44.4±14.3歳) は全て再発寛解型であった。入院時髄液蛋白はCIDP群 (MD: 86.5±38.8mg/dl、I: 97.75±29.1mg/dl) に比較しMMN (46.0±25.0mg/dl) は低下の傾向であった ($P=0.05$, Kruskal-Wallis)。脱髄分布はCIDP群ではびまん性 (MD: 3/4、I: 3/4) が多いのに対してMMNでは全例限局性であり伝導ブロックはAxilla-Erb間 (4/5) で多かった。MD-CIDPとMMNでは急性増悪時に全例で経静脈的免疫グロブリン療法 (IVIg) が行われ、そのほとんど (MD: 3/4、MMN: 5/5) で有効であった。I-CIDPでは3例にIVIg、3例にステロイドパルス (mPSL) が実施されそれぞれ全て有効であった。【結論】3疾患の鑑別では感覚神経伝導検査の異常の有無、運動神経伝導検査の脱髄分布、髄液蛋白量が重要であると考えられる。急性増悪時の治療法としてIVIgは全群で効果があり、mPSLはI-CIDPでは有効であった。

Pj-035-3

免疫性ニューロパチーにおけるIVIg前後の血清IgG値の変動徳島大学病院 神経内科
○宮崎由道, 松井尚子, 梶 龍児

【目的】種々の免疫性ニューロパチー患者に対するIVIg治療において、再投与の適応やその治療の有効性を判断する指標の一つとして、IVIg治療前後の血清IgG値の測定が有用と検討する。【方法】免疫性ニューロパチーと診断されIVIg治療を施行された33例（急性運動軸索型ニューロパチー：AMAN 11例、急性炎症性脱髄性多発ニューロパチー：AIDP 9例、フィッシャー症候群：MFS 6例、慢性炎症性脱髄性多発神経炎：CIDP / 多巣性運動ニューロパチー：MMN 7例）においてIVIg治療前、治療後（治療5日間+8.10日後）の血清IgG値の上昇（ Δ IgG値）を測定し、年齢、性別、先行感染、治療開始までの期間、MRC sum score、Hughes functional grade、mEGOS、神経伝導検査所見、臨床症状との関連について調査した。比較対照群として、IVIg治療を行ったが最終的に免疫疾患の介在を否定できた6例（運動ニューロン病など）をControl群として抽出し、同様に測定した Δ IgG値を比較検討した。【結果】1) 全免疫性ニューロパチー症例の Δ IgG値は平均1109mg/dlであり、Control群の1453mg/dlと比較し低下していた。（ $P=0.033$ ）2) AMAN/AIDP/MFS群において、IVIg治療後4週間で歩行可能となる因子についての解では、 Δ IgG値のみが有意（ $P=0.017$ ）であった。また Δ IgG値ではROC曲線下面積（AUC）=0.84であり、mEGOS（AUC=0.61）に比べ高率に予後の鑑別が可能と考えられ、そのカットオフ値は Δ IgG値1120mg/dlで感度81%、特異度80%であった。3) 神経伝導検査と Δ IgG値との関連について、AMANにおいては神経伝導検査で伝導ブロックを示唆する所見が見られる群で Δ IgG値が高値であり、またAIDPでは、CMAPの低下と関連して Δ IgG値が低値となる傾向があった。【結論】免疫性ニューロパチーにおいて、IVIg治療前後の血清IgG値を測定することによりその抗体量を推測できると考えられ、治療有効性や再投与の必要性などを考慮する指標の一つとして有用であると考えられた。

Pj-035-4

慢性炎症性脱髄性多発神経炎における自然リンパ球に関する研究

¹独立行政法人国立精神・神経医療研究センター神経研究所免疫研究部、²東京女子医科大学病院神経内科、³独立法人国立精神・神経医療研究センター病院神経内科、⁴順天堂大学医学部免疫学講座
○池口亮太郎^{1,2}、佐藤和貴郎¹、岡本智子³、村田美穂³、清水優子²、北川一夫²、山村 隆¹、三宅幸子⁴

【目的】慢性炎症性脱髄性多発神経炎（CIDP）は末梢神経の脱髄性疾患であり、自己免疫学的機序が想定されている。近年免疫学において自然免疫と獲得免疫の中間的な特徴を有する自然リンパ球の知見が蓄積され、自己免疫疾患における重要性が示されている。実際CIDPの末梢神経病理組織に存在することも分かっている。本研究はCIDP患者末梢血における自然リンパ球の頻度を解析し、疾患と関連する自然リンパ球を見出すことを目的とする。またTypical CIDPとMADSAM間の違いや疾患活動性など臨床のパラメーターとの関連についても調べる。【方法】対象はEFNS/PNS診断基準を満たすCIDP患者27名（男性:女性=14:13、平均年齢 \pm SD 47.4 \pm 17.3）、年齢・性別のマッチした健常者26名である。(1)末梢血におけるナチュラルキラー細胞（NK細胞）、制御性ナチュラルキラー細胞（CD56high NK細胞）、MAIT細胞（粘膜関連インバリアントT細胞）、 $\gamma\delta$ T細胞、Invariant NKT細胞（インバリアントNKT細胞）の頻度をフローサイトメーターで解析した。(2)疾患活動性や重症度、治療反応性、罹病期間との相関について解析した。(3)Typical CIDP（n=17）とMADASM（n=10）における相違について検討した。【結果】CIDP患者では健常者と比較しMAIT細胞の頻度が有意に低下していた。その他の自然リンパ球サブセットでは、患者・健常者間で有意差は認められなかった。疾患活動性、IVIg反応性、罹病期間と各自然リンパ球頻度との相関はみられなかったが、重症度の高い群ではInvariant NKT細胞の頻度が有意に低かった。Typical CIDPとMADSAM間で各自然リンパ球頻度について差はみられなかった。【結論】CIDPにおいて自然リンパ球が病態に関連する可能性が示唆された。CIDP患者のMAIT細胞、Invariant NKT細胞の機能異常の有無、病変部位での役割については今後の課題である。

Pj-035-5

CIDPにおける血清・髄液エクソソーム中miRNAの発現解析東京医科歯科大学病院 脳神経病態学（神経内科）
○八木洋輔, 大久保卓哉, 町田 明, 宮田 悠, 横田隆徳

【目的】マイクロRNA（miRNA）は、21-25 塩基（nt）長のsmall non-coding RNA である。miRNAは悪性腫瘍や炎症性疾患領域を含む各種の疾患において、病態やその疾患の伝搬や進行に関与していることが報告されており、直径40nm-100nm程度の細胞外小胞であるエクソソーム内に含まれるmiRNAは、細胞間コミュニケーションに重要であると考えられ、疾患の病態生理に深く関与することが示唆されている。今回、我々は慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー（CIDP）患者の髄液エクソソーム中のmiRNAに着目して疾患バイオマーカーの候補となるmiRNAの検索を行った。【方法】対象患者はCIDP 5例とし、正常対照群 3例との比較検討を行った。血清および髄液からmiRCURY™ Exosome Isolation Kit（Exiqon社）を用いてエクソソームを分離しRNA抽出を行った。miRNAの発現解析にはmicroRNA Ready-to-Use PCR, Human panel I+II, V3. R（Exiqon社）を用いた。測定データの解析にはGenEx qPCR Analysis Software（GenEx 6 Pro, Academic, Exiqon社）およびGraphPad Prism6（GraphPad Software社）を用いた。【結果】血清、髄液それぞれにinternal controlとなるmiRNAを設定して標準化を行った。平均Cp値37未満のmiRNAを解析対象とした場合、血清エクソソーム中に101種類、髄液エクソソーム中に52種類のmiRNAが検出された。正常対照群とCIDP群の比較では、血清エクソソームで40種類、髄液エクソソームで19種類のmiRNAに発現変動が認められた。【結論】正常対照群との比較において、CIDP患者の血清および髄液エクソソーム中のmiRNAには発現の変動が認められ、バイオマーカーとなり得るmiRNAが含まれることが示唆された。

Pj-036-1

抗GAD抗体陽性患者において運動神経軸索のfast K⁺チャネルは抑制される順天堂大学 脳神経内科
○中里朋子, 金井数明, 西岡健弥, 藤巻基紀, 大山彦光, 下 泰司, 服部信孝

【目的】Glutamic acid decarboxylase（GAD）抗体はStiff-person症候群（SPS）への関与がこれまで指摘されている他、近年自己免疫性小脳運動失調症などへの関連も報告されている。また、分子病態的に疼痛症候群にも関与する可能性もいわれ、抗GAD抗体陽性神経症候群の疾患概念は変化しつつある。抗GAD抗体が神経系に影響を与える機序の一つとして、同抗体が神経の興奮性異常を引き起こす可能性がある。これに関連し、抗GAD抗体が末梢神経軸索興奮性に与える影響を調べた。【方法】糖尿病がなく抗GAD抗体が陽性の患者8名（平均年齢53.3才）に対して、通常の神経伝導検査と正中神経における運動神経軸索興奮特性検査を施行した。Na⁺およびK⁺チャネルに影響する薬剤を内服中の患者は除外した。運動神経軸索興奮特性検査については正常対照22名（平均年齢52.5才）と比較した。【結果】臨床症状としてSPSの診断基準を満たす患者はいなかったが、疼痛を多く認めた。神経伝導検査では下肢優位で感覚神経優位の軽度の軸索障害を認めた患者はいたが、全身性の末梢神経障害は認めなかった。軸索興奮特性検査では、Recoverycycleにおいてfast K⁺電流の指標であるsupernormalityは有意に増大していた（ $p<0.05$ ）【結論】抗GAD抗体は運動神経軸索ではfast K⁺ channelの機能低下を生じて神経過剰興奮を引き起こすことが示唆され、患者群で認められた疼痛の分子病態的基盤である可能性が示唆された。fast K⁺ channelの遺伝子変異で周期性失調症が生じることが報告されており、抗GAD抗体陽性によりfast K⁺ channel機能が低下することは、抗GAD抗体陽性神経症候群に共通する分子病態的基盤である可能性がある。

Pj-036-2

抗MAG抗体ニューロパチー：抗体affinityの変動と臨床経過

¹近畿大学医学部附属病院 神経内科、²京都大学大学院医学研究科人間健康科学、³独立行政法人国立病院機構相模原病院神経内科
○濱田征宏¹、桑原 基¹、寒川 真¹、森瀬譲二²、堀内恵美子³、岡 昌吾²、楠 進¹

【目的】IgMバロプロテイン血症を伴うニューロパチーは、約半数でIgM M蛋白がHNK-1エヒトープをもつ複合糖質であるmyelin-associated glycoprotein（MAG）およびsulfated glucuronyl paralogloboside（SGPG）に対する抗体活性を示す。更に我々はHNK-1エヒトープを有するphosphacanとMAGを用いて抗体のaffinityの違いと臨床症状を検討し、phosphacanとMAGに対する抗体活性の比（P/M ratio）が高い症例はと神経障害増悪の程度が大きいことを報告した。そこで、今回我々はそのP/M ratioが臨床経過で変動するかについて検討した。【方法】当科でELISA法にて抗SGPG抗体陽性、更にWB法にて抗MAG抗体陽性が判明した抗MAG抗体ニューロパチーのうち時期の異なる複数回の血清が得られた症例について検討した。phosphacan、MAGを用いて、それらに対する抗体活性をELISA法にて測定した。各サンプルについて4回ずつの測定を行い、平均値を抗体価としP/M ratioを算定した。【結果】6例で複数の時期の血清サンプルが得られた。6例中4例は発症から2年以内に何らかの免疫治療が開始されていた。基礎疾患は4例がMGUS、1例がWM、1例がNHLであった。4例でrituximabが投与され、全例でINCAT scoreの改善が見られた。P/M ratioはフォローアップ期間で変動がある症例と無い症例があった。臨床症状に変化が無い症例ではP/M ratioは1未満で変動なく経過し、神経障害の進行例や再発例ではP/M ratioが1以上で上昇傾向が見られた。またrituximab投与後にP/M ratioの低下が見られた。【結論】今回の検討は6症例のみと症例数が少ないが、P/M ratioが1未満で変動の無い症例では神経障害の進行が軽度であり、P/M比の高い症例では神経障害の増悪が顕著であった。P/M ratioは本疾患の予後予測マーカーおよび治療反応性マーカーとなる可能性がある。ただし今回、rituximab抵抗性の症例がなかったため、今後そのような症例でのP/M ratioの検討が必要と考えられる。

Pj-036-3

IgM-MGUSに伴うニューロパチーの臨床病理学的特徴

¹名古屋大学附属病院 神経内科、²名古屋大学大学院医学系研究科
○川頭祐一¹、池田昇平¹、高橋美江¹、飯島正博¹、小池春樹¹、勝野雅史¹、祖父江元²

【目的】IgM-MGUS（monoclonal gammopathy of undetermined significance）に伴うニューロパチーの臨床病理学的特徴を明らかにする。【対象・方法】1996年から2015年までに診断目的で神経生検を施行され、IgM-MGUSを有するニューロパチー患者57例（男性50例、女性7例）について、抗myelin-associated glycoprotein（MAG）抗体、抗sulfated glucuronic paralogloboside（SGPG）抗体の有無、無により3群に分類し、臨床症候、末梢神経伝導検査、腓腹神経病理を検討した。【結果】57例中の37例（64%）で抗MAG抗体陽性であり（抗MAG群）、9例（16%）は抗MAG抗体陰性/抗SGPG抗体陽性（抗SGPG群）、11例（20%）は両抗体とも陰性であった（抗体陰性群）。臨床症候では、発症から受診までに要した期間が、抗体陰性群で他2群より有意に短かった。筋力低下は、抗体陰性群は近位と遠位の両方が障害されることが多いのに対し、抗MAG群は遠位ののみ障害される割合が高く、有意差がみられた。末梢神経伝導検査では、上下肢ともに遠位潜時の延長が抗MAG群で目立った。病理学的検討では、有髄神経の脱落や節性脱髄の比率など、定量的な評価には3群間で差はなかった。一方で形態学的な検討では、抗MAG群でみられる特有のwidely spaced myelin（WSM）は抗SGPG群でも確認され、これら2群は同一の病態であることが示唆された。抗体陰性群の光顕像では、髄鞘の非薄化や神経内鞘の浮腫のみ、一見すると抗MAG群様に見えるものまで多様性があった。電顕ではマクロファージの貪食が目立ったが、11例中4例ではWSMが認められ、抗MAG/SGPG群と同一の病態にある一群が示唆された。【結論】抗MAG/SGPG抗体陽性群と抗体陰性群の臨床像は類似点が多いが、受診までの期間、筋力低下の分布、遠位潜時延長に差異が認められた。抗体陰性例の中には、抗MAG抗体陽性ニューロパチーと類似の病理所見を呈する一群があり、詳細な形態学的観察が重要と考えられた。

Pj-036-4

ネフローゼ症候群を合併した抗CNTN1抗体陽性のCIDP2症例

¹獨協医科大学病院 神経内科, ²前シンガポール国立大学内科学・生理学
○國分則人¹, 永島隆秀¹, 船越 慶¹, 駒ヶ嶺朋子¹, 結城伸泰²,
平田幸一¹

【目的】CIDPはheterogeneousな疾患と考えられ、その病因抗原の解明は未だ不十分である。われわれは、抗CNTN1IgG4抗体が陽性でネフローゼ症候群を合併した2例のCIDPを経験したので報告する。【症例】35歳（症例1）と69歳（症例2）の男性。両者とも下肢のしびれ感と脱力にて発症し、約1ヶ月の経過で四肢の脱力のため歩行不能となり、入院時には高度の四肢脱力の他、強い深部感覚障害を呈した。同時期よりネフローゼ症候群を発症した。症例1は免疫グロブリン療法、ステロイド、シクロスポリン等に不応、症例2はステロイド、血漿交換療法、免疫グロブリン療法などへの反応は乏しく、強い感覚障害と筋萎縮を残した。症例1の腎生検では膜性腎症の病理を認めた。両者の血清よりCNTN1に対するIgG4クラスの自己抗体を認めた。電気生理学の検査は高度の脱髄性ニューロパチーと軸索障害を示した。【考察】CNTN1はミエリンのterminal loopと軸索膜の接着に関与する分子であり、CNTN1がCIDPの病因抗原になり得ることが示唆されている。過去の文献でも膜性腎症を合併した抗CNTN1抗体陽性CIDPが報告されており、末梢神経と腎基底膜における共通抗原の存在が疑われた。

Pj-036-5

抗neurofascin 155抗体陽性CIDPの臨床像と治療反応性

¹獨協医科大学 神経内科, ²元シンガポール大学
○永島隆秀¹, 國分則人¹, 岡村 穂¹, 駒ヶ嶺朋子¹, 船越 慶¹, 平田幸一¹, 結城伸泰²

【背景と目的】慢性炎症性脱髄性多発神経炎（CIDP）における新規自己抗体として、抗neurofascin 155（NF155）抗体が注目されている。臨床的には若年発症で、歩行障害、感覚障害が多く、振戦を特徴とする。当初は重症でIVIgへの反応が不良である傾向が報告されたが、後にステロイド療法を併用することでIVIgへの反応性が改善する可能性も示唆されている。当院自験例を後方視的に評価した。【対象と方法】当科で入院加療したCIDP患者のうち、抗NF155抗体陽性であった3例の臨床像、電気生理学の所見と治療経過を分析した。【結果】症例1は25歳時、手の震えで発症し4年の経過で脱力が進行した。IVIg単回の効果は限定的でmodified Rankin Scale score（mRS）は4まで悪化した。IVIgを反復することで徐々に筋力は増強し、ステロイド療法下にて週一回のIVIg維持療法を行うことでmRS 2まで改善しADLを維持することができた。症例2は26歳時、両足底のしびれで発症。極期時のmRS 3であり、ステロイド療法のもと増悪時にIVIgをすることでmRS 2を維持できた。症例3は37歳時、右足底の異常感覚で発症。間欠的なIVIg投与に限定的な効果は得られるもののADLは低下し、極期ではmRS 4となった。ステロイド療法とともに2ヶ月毎のIVIg定期投与でmRS 2を維持した。全例が極期時には下肢遠位優位の脱力を示し、感覚失調性の運動障害と振戦を伴っていた。神経伝導検査は脱髄性ニューロパチー像を示し、症例1、2では運動神経において高度の伝導速度低下がみられた。感覚神経は症例3で腓腹神経が反応した他は全て検出不能であった。【結論】抗NF155抗体陽性CIDPは、既報告に類似した臨床像を示した。IVIgは著効せずとも、反復投与による治療効果の累積効果がみられる例があり、難治例ではステロイド療法の併用や、外来IVIg定期維持療法も考慮される。免疫抑制剤への反応性など含め、今後、多数例での検討が必要である。

Pj-036-6

当院で収集したCIDP多数例における抗Neurofascin155抗体の臨床的意義の検討

¹防衛医科大学校内科3 神経・抗加齢血管内科, ²東海大学医学部内科学系神経内科
○高崎 寛¹, 角谷真人¹, 中川慶一¹, 和田大司¹, 山崎啓史¹, 角谷彰子¹, 永田栄一郎², 中山 平², 瀧澤俊也², 池脇克則¹, 海田賢一¹

【目的】Neurofascin(NF)155は中枢および末梢神経の傍紋輪部に発現する膜貫通型蛋白である。近年抗NF155抗体が慢性炎症性脱髄性多発神経炎(CIDP)の一部や中枢末梢連合脱髄症において見出されている。特にCIDPでは抗NF155抗体の臨床的意義について注目されている。今回抗NF155抗体のCIDPにおける臨床的意義を明らかにするため、同抗体の頻度および陽性例の臨床像について多数例で検討した。【方法】2004年以降に当科で収集したCIDP60例を対象とし、RecombinantヒトNF155を抗原としてELISA法、Western blot法によりIgG抗NF155抗体を測定した。抗NF155抗体陽性例についてIgGサブクラス解析および抗糖脂質IgG抗体測定(糖脂質抗原11種とその複合体抗原)も行った。臨床情報は調査票を用いて後方視的に解析した。【結果】陽性例は6例(10%)。全例IgG4優位であり抗糖脂質抗体は陰性だった。発症年齢は31±15歳(4例が30歳以下)。初発症状は下肢の感覚障害が5例(しびれ感3例、異常感覚2例)。2例が典型型、4例が遠位優位型であった。感覚性運動失調(しびれ、振戦を3例に認めた。全例2ヶ月以上の経過で増悪し、診断時modified Rankin scaleは2が4例、3が1例、4が1例だった。髄液蛋白は全例高値(307±248 mg/dl)で、頭部MRIで大脳白質病変を1例に、SEPでの中枢伝導時間遅延を1例に認めた。神経生検が施行された1例では神経周膜下の浮腫に加え、急性軸索障害が散見された。免疫グロブリン静注療法(IVIg)は2例で有効、3例で無効であり、ステロイド治療は4例中3例で有効と考えられた。【結論】抗NF155抗体(IgG4)陽性例は若年・下肢感覚障害での発症、感覚性運動失調、遠位優位の筋力低下、髄液蛋白高値、ステロイド有効性を示したが、臨床像は必ずしも均一ではない可能性がある。同抗体の病的意義の解明には、より多数例での治療反応性の解析、患者側因子の解析、病理学的検討が必要である。

Pj-037-1

片頭痛患者における「冷え症」の合併頻度の性差に関する検討～第2報～

¹甲南病院 神経内科, ²六甲アイランド甲南病院 神経内科, ³愛仁会千船病院 産婦人科, ⁴中村記念病院 神経内科, ⁵牧田産婦人科医院, ⁶立岡神経内科
○北村重和¹, 阿部和夫¹, 小倉 純², 稲垣美恵子³, 仁平敦子⁴, 牧田和也⁵, 立岡良久⁶

【目的】昨年に続き、男性片頭痛患者に対しての「冷え症」に関するアンケート調査を継続的に施行し、「冷え症」を合併する患者の特徴について比較検討を行った。【方法】対象は頭痛外来を有する3つの医療機関に通院する12～68歳の男性片頭痛患者（片頭痛群）139例（平均30.3歳）と対照群としての片頭痛以外で通院する13～69歳の男性患者（非片頭痛群）105例（平均40.5歳）である。「冷え症」に関する19症状とその診断基準を取り入れた「冷え症に関するアンケート調査」への記入を依頼した。女性片頭痛患者との比較は、過去の研究で対象とした16～77歳の女性片頭痛患者160例（平均41.4歳）の結果を用いた。【結果】①男性片頭痛群139例中33例(23.7%)、男性非片頭痛群105例中31例(17.1%)が「冷え症」の診断基準を満たした(有意差なし)。②男性片頭痛群の年齢分布と「冷え症」合併例の割合は、10歳代:4/21(19.0%)、20歳代:6/23(26.1%)、30歳代:11/45(24.4%)、40歳代:7/31(22.6%)、50歳代:3/15(20.0%)、60歳代:2/4(50.0%)。③女性片頭痛患者における年齢分布と「冷え症」合併例の割合は、10歳代:1/2(50.0%)、20歳代:16/20(80.0%)、30歳代:40/55(72.7%)、40歳代:36/50(72.0%)、50歳代:11/23(47.8%)、60歳代:4/7(57.1%)、70歳代:3/3(100%)。④男女共に、診断に際しての重要項目のうち、「他の多くの人に比べて「寒がり」の性分だと思う」と「腰や手足、あるいは身体の一部に冷えがあてつらい」を選択した症例の比率は高く、「冬になると冷えるので電気毛布や電気敷布、あるいはカイロなどをいつも用いるようにしている」を選択した症例の比率は低かった。【結論】今回の結果からも、男性片頭痛患者における「冷え症」の合併率は、非片頭痛患者と有意差なく、かつ女性片頭痛患者の約80%と比べて有意に(p<0.05)低かった。年代別の合併頻度をみると、女性患者では20歳代～40歳代での合併率が高かった。

Pj-037-2

光環境が片頭痛患者の時計遺伝子に及ぼす影響の検討

¹獨協医科大学 神経内科, ²山口大学時間学研究所, ³山口大学大学院理工学研究科
○辰元宗人¹, 明石 真², 山口 藍³, 平田幸一¹

【目的】我々は片頭痛患者の光過敏を軽減するために照明環境を昼白色から電球色にしたこと、頭痛発作を軽減させることができた。そこで本研究は、片頭痛の照明環境を変えることにより、頭痛発作の変化に加えて、時計遺伝子の発現リズムを測定しサーカディアンリズムの変化が得られるかを検討を行った。【対象と方法】職員寮に入居中の片頭痛患者4名(女性)を対象とした。年齢は、20歳(A)、20歳(B)、25歳(C)、35歳(D)だった。方法は、職員寮の居室リビングに取り付けであるLED照明が昼白色で15日間、その後、LED照明を電球色に変更し65日間の調査を実施した。両期間中の頭痛発作日数を調べ、HIT-6、Beck Depression Inventory (BDI)については2週間おきに調査した。毛包細胞の時計遺伝子(Per3など)の測定は、昼白色と電球色のLED照明で生活している期間中に1回ずつ行った。【結果】昼白色から電球色の変更で、頭痛発作日数(頭痛発作の割合:頭痛発作日数/調査日数)は、Aが5日(33%)から13日(20%)、Bが1日(7%)から7日(11%)、Cが2日(13%)から2日(3%)、Dが1日(7%)から1日(2%)になった。HIT-6、BDIの平均は、4名中3名で低下がみられた。Per3遺伝子の発現リズムは、4例とも朝に高く発現し、夜間にかけて低下していた。CとDは、シフトワークをしていたが、発現リズムが夜型にずれていることはなかった。LED照明が昼白色から電球色に変わること、発現リズムに大きな変化はみられなかった。【結論】片頭痛患者の照明環境を昼白色から電球色へ変更したことにより、頭痛発作割合が片頭痛4名中3名で軽減した。特に、光過敏を伴った片頭痛2名は頭痛発作の軽減を明らかに自覚できた。しかし、毛包細胞の時計遺伝子の発現リズムの変化を捉えることはできなかった。光過敏を伴う片頭痛患者は、照明環境を電球色にすることにより、頭痛発作の軽減が期待できる。

Pj-037-3

群発頭痛に関する検討

亀田総合病院 神経内科
○佐藤 進、福本竜也、徳本健太郎、戸村正樹、矢野 祖、田島和江、三戸扶夫、片多史明、柴山秀博、福武敏夫

目的:群発頭痛に関する臨床所見や治療について検討する。方法:患者は平成12年1月から平成27年10月までに当院を受診した症例で、ICHD-IIIにて群発頭痛と診断された男性35人、女性8人について検討した。結果:発症年齢は14歳から57歳(中央値30歳)であった。発症時間は0-6時が15例と最も多く、次が18-24時で9例であった。自然経過での頭痛の持続時間は1-2時間が11例と最も多く、2-3時間と3時間以上が各5例、30分以内が4例、30-60分が3例であった。発症時期は春が6例、冬が4例、夏と秋が各3例であった。危険因子として喫煙を21例(49%)に認めた。飲酒で発作が出現した症例が13例あった。発作時の薬剤としてスマトリプタン内服が9例(有効率90%)、スマトリプタン点鼻が7例(有効率70%)、リザトリプタン内服7例(有効率57%)、スマトリプタン皮下注6例(有効率100%)などであった。予防薬としてはリチウムが21例(有効率71%)と最も多く、ヘルベッサ7例(有効率57%)、ブレドニン5例(有効率60%)などであった。片頭痛から群発頭痛に移行した症例および群発頭痛から前兆のある片頭痛に移行した症例を各1例認めた。結論:1)群発頭痛は夜から明け方にかけて発作が出現することが多く、危険因子として喫煙が多く、飲酒が発作の引き金になることが多かった。2)発作時の薬剤としてスマトリプタンの皮下注射が効果が高かったが、スマトリプタン内服でも有効率が高かった。3)予防薬としてはリチウムが有効率が比較的高かった。4)片頭痛から群発頭痛に移行あるいは群発頭痛から片頭痛に移行することがある。

Pj-037-4

群発頭痛患者における睡眠障害の検討富永病院 神経内科
○菊井祥二, 宮原淳一, 杉山華子, 柏谷嘉宏, 竹島多賀夫

【目的】群発頭痛は三叉神経・自律神経性頭痛に分類され、片側の三叉神経領域の激痛、これに伴う自律神経症状、頭痛発作の周期性の3つ大きな特徴をもつ。発作の多くは夜間睡眠中に出現し、睡眠障害国際分類第3版の付録に「睡眠関連頭痛」の一つとして掲載され、REM睡眠や閉塞性睡眠時無呼吸との関連性が示唆されている。今回、当院頭痛外来の群発頭痛患者の睡眠障害を検討した。【方法】対象は2011年2月から2015年10月までの間で当院頭痛外来に通院し、国際頭痛分類第2版または3β版で診断された群発頭痛患者242人(M:F=191:51, 平均年齢38.2±9.87歳)。アンケート調査で、睡眠障害、睡眠中および起床時の頭痛発作、むずむず脚症候群(RLS)の有無およびEpworth sleepiness scale(ESS)、日中の過剰な眠気(EDS)に関して調査した。【結果】入眠障害は男性26.3% (41/156)、女性52.4% (22/42)、中途・早朝覚醒は男性24.4% (38/156)、女性26.2% (11/42)、睡眠中の頭痛発作は男性49.7% (95/191)、女性60.8% (31/51)、起床時の頭痛発作は男性29.3% (56/191)、女性47.1% (24/51)、RLSの診断基準を満たしたのは、男性4.5% (7/156)、女性11.9% (5/42)でRLSの12人中5人は片頭痛を合併していた。ESSは男性8.2±4.3、女性が8.9±4.5で、EDSをESSが11点以上とすると、EDSの割合は男性24.4% (41/156)、女性26.2% (12/42)であった。カイ2乗検定でEDSは睡眠中・起床時の頭痛発作との間には有意な相関がみられたが(P=0.0009)、睡眠障害との間には有意な相関はなかった(P=0.23)。【結論】群発頭痛患者では睡眠障害やEDSの割合は高い傾向があり、睡眠時および起床時の頭痛発作とEDSには相関関係がみられた。逆にRLSの共存は低い傾向がみられた。睡眠障害の解析が群発頭痛の中枢神経系における病理理解の端緒となる可能性がありさらなる検討が必要である。

Pj-037-5

三叉神経・自律神経性頭痛の女性例の検討¹中村記念病院 神経内科, ²中村記念南病院 神経内科
○仁平敦子¹, 溝淵雅広¹, 阿部剛典¹, 菊池大一¹, 浜内朗子¹, 村上宣人², 相本康晴², 佐光一也¹

【目的】三叉神経・自律神経性頭痛 (Trigeminal autonomic cephalalgias: TACs) の女性例の特徴について検討した。【方法】平成22年から26年に頭痛外来を初診したTACs132例のうち女性45例。群発頭痛32例、発作性片側頭痛 (Paroxysmal hemicranias: PH) 2例、頭部自律神経症状を伴う短時間持続性片側性神経痛様頭痛発作 (Short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with cranial autonomic symptoms: SUNA) 2例、SUNA疑い2例、持続性片側頭痛 (Hemicrania continua: HC) 6例。HC疑い1例の臨床的特徴等について検討した。【成績】群発頭痛32例の発症年齢平均21.9 (10.51) 歳。頻度は年に3回から6年に1回、1週間から4か月持続し、えぐられる痛み15例(48%)の他、拍動痛13例(41%)あった。流涙26例(84%)、鼻漏15例(48%)の他、嘔気17例(55%)を認めた。12例(39%)で片頭痛の既往があった。PH2例の発症年齢平均は44 (42-46) 歳で、流涙2例、鼻漏1例、眼瞼下垂1例、1日の発作は数回から20回で、数分から20分持続した。片頭痛の既往は1例であった。SUNA2例の発症年齢平均は36 (33-39) 歳で、頭痛の頻度は数回/年から1回/数年、1週から2か月持続、1回の発作は数秒、1日の発作回数は2から40回で片頭痛の既往がなかった。HC6例の発症年齢平均は26.0 (14-39) 歳で頻度は1回/年から1回/数年、1週間から6か月持続した。流涙3例、鼻漏4例、嘔気4例、拍動痛3例、片頭痛の既往は4例であった。【考察】群発頭痛における女性の割合は33%で、発症年齢は男性で報告されている30代より若かった。頭痛の性状として拍動痛、随伴症状として嘔気が多く、片頭痛の既往が多かった。HCも若年発症の傾向があり、片頭痛の既往が多かった。PHSUNAは30-40代発症で片頭痛既往が少なかった。【結論】TACs女性例、特に群発頭痛とHCは、発症年齢が若く、嘔気、拍動痛を伴いやすいため、診断の際に注意を要する。

Pj-037-6

新規発症持続性連日性頭痛 (NDPH) の臨床症状および経過に関する検討¹埼玉精神神経センター 神経内科, ²埼玉国際頭痛センター
○浅野賢雄^{1,2}, 丸木雄一¹, 島津智一¹, 柳澤千秋¹, 松崎正明¹, 坂井文彦^{1,2}

【目的】新規発症持続性連日性頭痛 (NDPH) の診断基準は、国際頭痛分類第3版beta版 (ICHD-3β) で痛みの局在や性質、強度、随伴症状の項目が削除され、発症が明瞭で持続性の頭痛が3ヵ月以上続くものと簡素化された。しかし、本疾患は不明な点が多く、病態の詳細は明らかではない。そこで今回は、当頭痛センターにおける新規発症持続性連日性頭痛患者の臨床症状や治療経過について検討した。【方法】2014年4月1日以後の1年間に当頭痛センターを受診した頭痛患者を対象とした。診断は問診に加え頭痛ダイアリーを参照し、ICHD-3βに準拠して行った。【結果】新規発症持続性連日性頭痛は38名。男性16名、女性22名と女性に多かった。年齢は7歳から67歳(平均23±16歳)で、発症時の平均年齢は21±15歳だった。頭痛のタイプは緊張型様8名、片頭痛様7名、両者の混在型が22名で、神経痛様が1名だった。痛みの強さは全例が中等度から重度で、随伴症状では悪心、光過敏、音過敏、めまいなどを認めた。自律神経症状はなかった。発症のきっかけと思われる誘因はストレスのほか、インフルエンザ様症状、扁桃腺炎、気管支喘息、HPVワクチン接種後などがあったが、24名(63%)は明らかな誘因を認めなかった。全例に薬物療法を行い、うち10例で非薬物療法(心理カウンセリング、鍼、生活指導、頭痛体操指導)を併用した。治療後は12名(32%)が非連日性頭痛に移行したが、頭痛の消失(寛解)は2名のみで、大半は難治性であり、3ヵ月以上にわたって受診を継続した症例は19例(50%)だった。【結論】新規発症持続性連日性頭痛は生活障害度が高いにもかかわらず、確立された治療法はなく難治性で、治療の継続を断念するケースも少なくない。今後、病態の解明や有効な治療法の確立に向けたさらなる検討が望まれる。

Pj-037-7

ICHD-3β 準拠頭痛診断自動提案システムの実査検証札幌山の上病院 神経内科
○古山裕康, 上杉春雄, 井上聖啓, 蔵 建夫

【目的】国際頭痛分類第3版beta版 (ICHD-3β) 準拠の診断名提案システムの提案病名正確性、所要時間、使用印象等を検証する。【方法】ICHD-3β の全診断基準項目を分析し、網羅的患者問診票および医療者判断項目登録票をPHP+JavaScript+MySQLシステム上で構築、これらの回答結果からICHD-3β 全診断基準の各診断項目(除外診断項目を除く)の適合性を判別し、頭痛診断候補を自動提案するシステムを作成した。診断基準各項目の総充足率が0.5が最大値となるよう変換したものに、診断基準が成立した場合のみ0.5を加算した数値を適合度(最大値1, 最低値0)として診断候補を降順表示した。今回の検証においては当施設職員および関係者に対し頭痛有無の一次スクリーニングを行い、その中から実査対象(n=15)を無作為に抽出し、まず頭痛専門医による診断を行った。引き続き本システムの電子化問診票に回答頂き、システムの提案候補と頭痛専門医の診断の適合性を検討した。また今回は問診票(168問)の32項目と終端、および被験者毎に異なるランダムな中間位置に、問診票に対する印象(分量印象、質問充足感、総合評価)を質問する5段階評価(最高5, 最低1)のアンケートを挿入した。【結果】女性12名、年齢37.67±9.94 (Mean±S.D.)において、所要時間21.50±6.86 (分)、回答質問数134.92±6.90であった。診断は全例において専門医と同じ診断を提案し、それも含め3.38±1.85 個の候補診断も提示し得た。総合評価は3.77±1.01で質問充足感と相関した(ρ=0.8095 p=0.0008)。所要時間/分量印象とは相関しなかった(ρ=0.1924 p=0.5289 / ρ=0.1395 p=0.6655)。【考察】本システムは診断自動提案の目的を十分果たすと共に、問診票の分量は多いが、被験者満足度の点から十分許容されうものと考えられた。

Pj-038-1

頭痛を主訴に当院神経内科初診外来をwalk-in受診した症例の検討名古屋市立東部医療センター 神経内科
○阿南知世, 佐藤千香子, 池田知雅, 北村太郎, 山田健太郎, 紙本 薫

【目的】一般に、基礎疾患を有する二次性頭痛は基礎疾患を有さない一次性頭痛と比較して頭痛の程度は強く、患者は救急外来に搬送あるいは受診をすることが多い。頭痛を主訴として市中病院神経内科をwalk-in受診した症例において、二次性頭痛の頻度及び詳細については明らかではない。頭痛を主訴に当院神経内科初診外来をwalk-in受診した症例の疾患背景や特徴を検討する。【方法】2015年3月30日から11月12日の間、当院神経内科初診外来をwalk-in受診した症例のうち、頭痛を主訴とした130人について、国際頭痛分類第3版beta版に基づき、頭痛の病型及び基礎疾患について後方視的に検討した。【結果】年齢は17歳から98歳(52.7±20.6)、男性44例、女性86例であった。一次性頭痛37例、二次性頭痛14例、後頭神経痛1例、診断未確定78例であった。二次性頭痛のうち、急性期脳血管障害の診断で入院治療となった症例を3例認めた。いずれも頭部MRIで診断に至ったが、後方視的に検討しても1例は頭部CTでの診断は困難と考えられた。また、診断未確定例のうち6例に頭痛との関連が疑われる脳血管病変を認めた。【結論】日中の神経内科walk-in外来では一次性頭痛が二次性頭痛よりも多いが、緊急性を有する二次性頭痛も認める。頭痛を主訴とした急性期脳血管障害例も認め、その診断には頭部MRIが有用と考えられた。

Pj-038-2

東日本大震災被害地域の岩手県沿岸における頭痛研究(1)頭痛リスク因子の変遷¹岩手医科大学 神経内科・老年科, ²岩手医科大学 衛生学公衆衛生学, ³岩手医科大学
○石橋靖宏¹, 工藤雅子¹, 米澤久司¹, 米倉佑貴², 坂田清美², 小林誠一郎³, 小川 彰³, 寺山靖夫¹

【目的】東日本大震災後における頭痛合併頻度と頭痛との関連因子の変化を検討する。【方法】厚生労働科学研究費補助金「岩手県における東日本大震災被災者の支援を目的とした大規模コホート研究」班では被災者の健康に関する追跡調査を行っている。この研究の一環として、頭痛に関する問診を2012年(震災一年後:1年後)、2013年(以下2年後)、2014年(以下3年後)に頭痛に関連する因子を検討した。対象地域は岩手県で最も被害が大きかった山田町、陸前高田市、釜石市下平田地区である。回答は1年後5923名、2年後5593名、3年後5401名から得られた。頭痛を持つ群と持たない群の間で年齢、性別、喫煙、飲酒習慣、運動習慣、震災による心的外傷後ストレス障害(PTSD)関連因子、住居関連因子(避難所や仮設住宅居住経験)、メタボリック症候群、精神的因子(ストレス、睡眠障害、K6)、友人の有無についてロジスティック回帰分析を用いて検討した。【結果】頭痛有病率は震災前では22.6%、1年後25.4%、2年後20.5%、3年後19.9%であった。いずれの時期においても低年齢、女性、K6高値であること、ストレス、睡眠障害、PTSD関連因子を持つこと、飲酒量が少ないことが頭痛を持つことに関連していた。避難所居住経験は2年後までは頭痛のリスク因子であったが、3年後は有意なリスク因子ではなかった。友人を持たないことは3年後に初めてリスク因子となった。PTSD関連因子のオッズ比が次第に増加傾向であった。【結論】頭痛の頻度は1年後に増加し、2年後に減少し3年後は横ばいであった。年齢、性、精神的因子は調査期間中普遍的な頭痛のリスク因子であった。避難所居住の影響は次第に低下し、かわりに対人関係の影響が強まってきていた。またPTSD関連因子の影響も次第に強まってきていた。

Pj-039-3

10年間における髄膜癌腫症の現状と変遷

金沢医科大学病院 神経内科

○長山成美, 内田信彰, 河合宇吉郎, 藤田充世, 大野美樹, 中西恵美, 真田 充, 富岳 亮, 田中恵子, 松井 真

【目的】過去10年間の髄膜癌腫症の診断および治療の現状について後方視的に検討する。【方法】2006年1月1日より2015年5月20日までの入院患者を対象に、全診療科入院患者データベースより、ICD-10病名に「髄膜癌腫症」「癌性髄膜炎」「髄膜播種」が含まれる症例を抽出し、診断および治療内容について後方視的に検討した。【結果】「髄膜癌腫症」患者は13人、「癌性髄膜炎」患者は16人、「髄膜播種」患者は7人であり、髄液細胞診で確定診断がなされているのはおのおの11人、7人、0人の合計18人であった。発症年齢は 58.3 ± 11.6 歳、男女比は7:11。診断確定までの腰椎穿刺回数平均は1.1回、髄液細胞数は $41.1 \pm 81.5/\text{mm}^3$ 、髄液蛋白値は $1316 \pm 134.7\text{mg/dl}$ 、髄液糖値は $46.6 \pm 21.3\text{mg/dl}$ 。細胞診診断は腺癌16、小細胞癌1、印環細胞癌1。入院（発症）から診断確定までの日数は 4.8 ± 3.5 日。原発巣は肺癌12、乳癌3、胃癌2、原発不明1。特異的治療施行10例（髄腔内注入3、リザーバー留置2、全脳照射9）未施行8例。神経内科/脳神経外科への未相談例が3例あり、いずれも肺癌であった。診断後転帰は死亡退院7例、転院8例（死亡確認5例）、自宅退院3例（死亡確認3例）。診断から死亡退院までの期間は 51.7 ± 41.3 日、最終的な死亡までの期間は 152.7 ± 158.1 日であった。最長生存期間は、調査しえた範囲では520日であった。さらに、前半5年と後半5年ではリザーバー留置例はいずれも前半5年であり、100日以上長期生存例は前半5年の方が多かった（6例/13例、1例/5例）【結論】髄膜癌腫症に対して全脳照射以外の特異的治療が施行される例は少ない傾向にあるが、一部では長期生存が期待されるため、症例毎の治療方針の十分な検討が必要であると思われる。

Pj-039-4

Musician's Dystonia患者のパーソナリティ

¹国立精神・神経医療研究センター 神経内科, ²上智大学理工学部情報理工学科/音楽医科学研究センター, ³ハノーファー音楽演劇大学音楽生理学・音楽家医学研究所

○小林 恵¹, 坂本 崇¹, 古屋晋一^{2,3}, 向井洋平¹, 村田美穂¹

【目的】Musician's Dystonia (MD) は音楽家の1~2%に発症するジストニアである。症状は職業や生活に直接影響を及ぼすため効果的で非侵襲的な治療法が望まれており、心理的介入の必要性も謳われている。海外の先行研究ではMD患者の心理学的特徴として「完璧主義」や「神経質」が明らかにされている。本研究では本邦におけるMD患者を対象としてパーソナリティ検査を行い、その結果とMD以外の局所性ジストニア (FD) 患者の結果を比較・検討し、MD患者のパーソナリティの特徴に基づく心理療法導入の可能性を検討した。【方法】パーソナリティの評価には自己記入式質問紙Revised NEO Personality Inventory (NEO-PI-R) を用いた。2014年7月から2015年10月の間に神経内科専門医によってMDと診断された患者のうち、2015年10月31日までの間に回答を行った11名（回答率44.0%、男性8名・女性3名、平均年齢41.4歳 \pm 16.8歳、平均罹病期間7.6年 \pm 7.2年、ピアノ6名・管楽器3名・ギター1名・ドラム1名）を分析対象者とした。FD患者の結果との比較はMann Whitney U検定を用いた。【結果】MD患者の得点はFD患者の得点と比較してビッグファイブ開放性次元、並びに下位尺度の審美性で有意に高かった ($p < 0.001$, $p < 0.001$)。【結論】本研究では、先行研究と異なる結果が得られた。開放性の高い患者は心理療法が奏功しやすいことから、MD患者に対する心理療法は有用と考えられる。本結果から、MD患者に最適な心理療法を検討するうえで、開放性や審美性の高さとして示されているMD患者の創造性、感受性、および美意識の強さなどを承認し活かすことが重点の一つと考えられた。

Pj-039-5

痙性斜頸ボツリヌス治療の寛解率

国立精神・神経医療研究センター病院 神経内科

○坂本 崇, 向井洋平, 村田美穂

【目的】ジストニアに対するボツリヌス治療は対症療法であるが、作用時間が過ぎても症状の改善が維持される例がある。過去の文献的な報告で寛解率は10-30%とされているが、本邦での報告はまだない。経験的には「若い女性患者が発症早期に治療を行うと寛解しやすい」と言われているが、この点も含めて、痙性斜頸患者の寛解について検討する。【方法】2011年10月-2014年10月に当院でのボツリヌス治療を開始した痙性斜頸患者の経過を後方視的に検討した。ボツリヌス注射から3-4カ月以上経った当院最終の診察時に頭位偏倚が30度未満まで改善し、その後1年以上経過している者を「寛解」と定義した。【結果】外科治療・転医・他疾患治療で治療中断した24名を除いた痙性斜頸患者92名のうち、2015年10月時点でも2-4カ月毎のボツリヌス治療を継続しているのは59名（男性26名、女性33名、治療開始時平均56.6歳）、寛解した患者は33名（男性16名、女性17名、治療開始時平均38.8歳）であった。発症からボツリヌス治療開始までの時間は、寛解患者が9.5ヶ月で、治療継続中患者の43.9ヶ月に比べて有意に短かった。寛解までに施行したボツリヌス注射は平均2.9回であった。【結論】ボツリヌス治療の寛解率は35.9%で、これまでの海外の報告にはほぼ一致する値であった。また、寛解者の性差は認めなかったが、「若いうちに、発症早期に治療を行うこと」が寛解を導入する要因となる可能性が示唆された。

Pj-039-6

ジストニアに対するスボレキサントの効果

神鋼記念病院 神経内科

○松本真一, 高橋正年, 小泉英貴, 武内俊明

ジストニアの臨床的特徴として、早朝効果があることが知られており、起床から数分間～数時間症状が消失～減弱する症例がある。自験例では、早朝効果は朝だけでなく、昼寝の後でも認められることがあった。こうした点からは、早朝効果は睡眠効果と考えることもできる。従って、質の良い睡眠をとることで日中の症状を改善させうる可能性がある。【目的】スボレキサントがジストニアの治療に有効であるか検討する。【方法】ジストニア4例にスボレキサントを投与し、投与前後の臨床症状を検討した。【結果】4例中3例で症状の改善が認められた。【考察】睡眠薬としてベンゾジアゼピン系、非ベンゾジアゼピン系の製剤が使用されていたが、両者に睡眠震度は深まるが、レム睡眠が減ると報告されている。一方、スボレキサントはオレキシン受容体阻害剤であり、レム睡眠が減らない特徴がある。【結論】スボレキサントがジストニアの治療に有効である可能性がある。

ポスター
(日本語)

5月19日(木)

Pj-040-1

急性期脳梗塞患者に対するrt-PA静注療法の年齢別検討

岡山医療センター 神経内科
○柚木太淳, 河野祥一郎, 奈良井恒, 大森信彦, 真邊泰宏

【目的】脳梗塞は年齢によって病型や重症度が異なることが知られている。当院でrt-PA静注療法を行った急性期脳梗塞患者において有効性、安全性を年齢別に検討した。【方法】当院にて2005年10月から2015年6月の間にrt-PA静注療法を行った急性期脳梗塞患者133人について35歳から84歳までを10歳ごとに分けて病型、発症投与時間、入院時NIHSS、退院時mRS、危険因子等の検討を行った。【結果】高齢群ではより心原性塞栓症の比率が高かった。入院時NIHSSは高齢群でより悪い傾向にあった。若年群は発症から来院までの時間が早い傾向を認めた。退院時mRSは85歳以上の患者で明らかに悪い傾向であった。病型別に検討するとアテローム性、心原性の患者ともに高齢なほど予後が悪い傾向であったが、心原性のほうがより若い年齢から予後が悪くなる傾向を認めた。発症投与時間を検討すると3時間以内にrt-PAを投与された群に比較し3時間を超える群の方がやや退院時mRSが悪い傾向にあった。無症候性頭蓋内出血は高齢群でより頻度が高かったが、症候性頭蓋内出血に関しては各年齢群で大きな差を認めず、3時間を超えて投与された患者においても症候性頭蓋内出血の増加は認めなかった。【結論】高齢群では若年群と比較し退院時の予後が悪い傾向にあった。特に心原性塞栓症ではアテローム血栓性脳梗塞に比べ若い年齢から予後が悪くなる傾向を認め、注意が必要と考えられた。症候性頭蓋内出血の頻度は各年代で大きな差はなく、発症から3時間を超えて投与された症例でも症候性頭蓋内出血の頻度の増加を認めず、高齢な患者でもrt-PAを安全に使用することが出来ると考えられた。

Pj-040-2

高齢脳梗塞患者におけるalteplase (rt-PA) 治療の検討

JAとりで総合医療センター 神経内科
○富満弘之, 高岡 賢, 佐野達彦, 太田浄文, 小林 禅, 新谷周三

【背景・目的】超急性期脳梗塞治療としてalteplase (以下rt-PA) 治療は、81歳以上の高齢者では慎重投与項目となっており、その理由ために回避することも経験してきた。rt-PA治療を行った高齢者の臨床経過を解析して、高齢者におけるrt-PA治療の意義について検討する。【対象・方法】2010年1月から2014年12月までにrt-PA治療を行った患者を対象とした。対象患者の年齢、性別などの基本情報、他、NIHSS、発症から受診までの時間、発症からrt-PA治療開始までの時間、脳梗塞型、出血性合併症、退院時のmodified Rankin Scale (mRS) を解析した。これらの結果を80歳未満群と80歳以上の高齢者群に分けて比較検討した。【結果】全対象者は69例で、26例が高齢者群であった。26例中23例が心原性脳塞栓症で、発症から平均67.3分で受診していた。NIHSSは平均18.5点で、発症から平均160.7分で治療開始した。一方、80歳未満群は発症72.5分で受診、NIHSSは13.9点で、発症154.5分で治療を開始した。予後に関しては高齢者群でmRS 0~2: 1例、mRS 5: 7例、mRS 6: 5例で、80歳未満群はmRS 0~2: 17例、mRS 5: 6例、mRS 6: 3例であった。rt-PA治療に伴う症候性出血性合併症は高齢者群で1例も認めなかった。【考察・結論】今回の解析で来院時NIHSSは高齢者群で高かったが、治療に伴う症候性出血性合併症は1例も認めず、rt-PA治療は高齢者においても安全に行えると考えられた。しかし、日常生活が自立する症例は少なく、高齢者におけるrt-PA治療の有効性は低いと思われた。

Pj-040-3

Embolitic stroke of undetermined sourceに対するrt-PA静注療法の効果

¹杏林大学医学部 脳卒中医学教室、²杏林大学医学部付属病院 脳卒中センター、³杏林大学医学部 神経内科、⁴杏林大学医学部 脳神経外科
○鈴木理恵子^{1,2}, 綾野水樹^{2,3}, 中西 郁², 城野喬史², 千葉厚郎^{2,3}, 塩川芳昭^{2,4}, 平野照之^{1,2}

【目的】Embolitic stroke of undetermined source (ESUS) に対する、急性期血行再建療法の有用性は明らかではない。ESUS患者の臨床像とrt-PA静注療法の有用性を明らかにする。【方法】2013年5月から2015年5月の間にrt-PA静注療法を施行された連続48例を対象とした。ESUS患者 (ESUS群) とESUS以外の患者 (non-ESUS群) の2群に分け、来院時NIHSS、閉塞血管の部位、血管内治療併用の有無、modified Rankin Scale (mRS) を比較した。【結果】48例 (男性25例、年齢76.5±11.9歳) のうち11例 (23%) がESUSと診断された。2群の年齢 (ESUS群74±13歳 対 non-ESUS群77±12歳, $p=0.38$)、性別 (男性63.6% 対 48.7%, $p=0.50$)、来院時NIHSS (中央値14, IQR 7.5-22 対 13, 8-25, $p=0.93$) に差はなかった。一方、ESUS群ではICAおよびM1近位部の閉塞が少ない傾向があった (18.2% vs. 51.4%, $p=0.08$)。血管内治療の併用には差はなかった (18.2% vs. 46.0%, $p=0.16$)。退院時の転帰良好 (mRS 0-2) はESUS群で1例 (9.1%), non-ESUS群で4例 (10.8%) であり ($p=1.00$)、転帰不良 (mRS 5-6) は、ESUS群で6例 (54.6%), non-ESUS群で19例 (51.4%) であった ($p=0.85$)。【結論】ESUS患者では近位血管閉塞が少ない傾向にあった。ESUS患者とESUS以外の脳梗塞の患者の間で急性期血行再建療法の効果に差はなかった。

Pj-040-4

CT 1stに引き続くMRI撮像中 脳梗塞rt-PA療法の臨床的効果

佐賀大学医学部附属病院
○鈴木耕平, 薬師寺祐介, 井手俊宏, 田中 淳, 江里口誠, 原 英夫

【背景】脳梗塞診療のrt-PA静注療法適応の判断は頭部CT単独かMRI施行後かについては未だ議論がある。当科ではCTのみ施行後に適応を決定し、MRI撮像中に延長チューブを連結して、検査室外からrt-PA静注を行っている。この方法によるCT 1stでのrt-PAの臨床的効果を検討した。【方法】2005年10月から2015年4月までの当科にてrt-PA静注を行った脳梗塞患者143例 (年齢中央値 79, 男性50%) を対象とした。それらを「必要に応じてCT後MRIを撮像して適応を決定していた時期 (2012年4月まで: Season1 (n=63))」と「原則CT後rt-PAを決定し、MRIを施行しながらrt-PA静注を行った時期 (2012年5月以降: Season2 (n=80))」の2群に分けて、年齢、性別、心血管危険因子、時間的要素を比較した。【結果】Season1とSeason2間では、年齢 (Season1 vs 2: 中央値 75 vs 80)、糖尿病 (56% vs 32%, $p=0.009$)、door to needle time (中央値 57分 vs 83分, $p<0.001$) に有意差が見られた。発症3ヶ月後のmRS 0-1の割合に両群間に有意差 (30% vs 36%) はなかった。MRI撮像中の事故はなかった。【結論】症例数が少なく3ヶ月後のmRSに反映される結果とはなっていないが、MRI撮像と同時にrt-PA投与はdoor to needle timeを有効に短縮できるオプションと考える。

Pj-040-5

脳梗塞t-PA静注療法における院内所要時間の推移

¹春日井市民病院 神経内科、²春日井市民病院 脳卒中センター
○遠藤利洋¹, 寺尾心一^{1,2}, 数田知之¹, 鳥居良太¹, 安藤孝志¹, 荒木 周¹

【目的】脳梗塞t-PA治療は発症後4.5時間以内の適応ではあるが、治療開始までの時間は早い方が良く、我々は患者が受診後から治療開始までの院内所要時間に注目し検討した。【方法】2012年10月から3年間で、発症24時間以内の脳梗塞入院患者1141例のうち、t-PA静注療法を施行した205例 (18%) を対象とした。2012年10月から2013年9月までをA群 (58例、平均73.5歳)、10月から2014年9月までをB群 (70例、74.3歳)、10月から2015年10月までをC群 (77例、75.3歳) に分けて比較検討した。【結果】1) 脳梗塞発症の時刻は、A/B/C群で午前6時から午後6時が79/76/79 (%) であり、来院方法は救急搬送がA/B/C群で93/87/75 (%)、院内発症例がA/B/C群で2/4/7 (%) であった。2) 発病から病院到着まではA/B/C群で平均75.0/84.8/78.6 (分) であり、各群で有意な差はなかった。院内所要時間はA/B/C群で平均94.0/73.0/71.4 (分) と、BおよびC群ではA群に比し有意に短かった ($p<0.01$)。またA/B/C群で60分以内が24/37/44 (%)、61~120分以内が53/59/44、121分以上が22/4/12であった。発病から治療開始までの時間はA/B/C群で平均169.6/157.8/150.3 (分) であり、BおよびC群ではA群に比し有意に短かった ($p<0.05$)。3) 初診時NIHSS値はA/B/C群で平均13.6/13.1/12.6と各群で有意な差はなく、臨床病型は心原性脳塞栓症がA/B/C群で55/36/42 (%) であった。4) 退院時mRS値はA/B/C群で0~2が60/61/56 (%)、3~5が31/24/35 (%) であり、合併症死亡例を除くmRS平均値はA/B/C群で1.8±2.2/1.5±2.1/1.8±2.0であった。【結論】院内所要時間は3年間で約20分の短縮が得られたが、今後は60分以内を目標にさらに診療態勢を強化する必要がある。

Pj-040-6

rt-PA静注療法の適応時間延長による急性期再灌流療法の実施率および予後因子の検討

昭和大学藤が丘病院 脳神経内科
○飯塚奈都子, 野元祥平, 岩波弘明, 板谷一宏, 清水裕樹, 井上 学, 市川博雄

【目的】2012年9月に、IVtPAの実施可能時間が3時間から4.5時間へ延長された。そこで、IVtPA実施可能時間延長後の虚血性脳卒中に対する急性期再灌流療法の実施率の変化と予後および予後因子を検討した。【方法】2011年11月から2015年10月までに当院脳神経センターに入院した虚血性脳卒中696例 (34~96歳) を対象とし、以下を検討した。① 2012年9月以前の改訂前群と以後の改訂後群に分け、IVtPA実施率を比較した。② IVtPA実施例を、発症3時間以内に投与した群 (3時間群) と、発症3~4.5時間に投与した群 (4.5時間群) に分け、入院時の重症度をNIHSSスコアで、退院時の機能予後をmRSを用いて比較した。③ IVtPA実施例を、退院時mRSから予後良好群 (0-3) と予後不良群 (4-6) に分け、近年予後不良因子とされている年齢や性別、HbA1c、NIHSSスコア高値等との関連について検討した。【結果】①改訂前群141例のうちIVtPA実施例は4例 (2.8%)、改訂後群555例のうちIVtPA実施例は27例 (4.9%) であり、改訂後のIVtPAの実施率は増加していた。②IVtPA実施例は3時間群 20例、3-4.5時間群11例であった。両群間において、入院時NIHSSスコア (中央値[IQR]) に有意差はなく (14[9-22] vs 11[6-20], $p=0.345$)、退院時mRSにも有意差はなかった (3.5[0-5] vs 1[0-5], $p=0.293$)。なお、IVtPA実施後の血管内治療の施行例が、3時間群で11例 (55%)、4.5時間群で2例 (18%) であった。③予後良好群 (mRS 0-3) は18例、予後不良群 (mRS 4-6) は13例であり、両群間における入院時NIHSSスコアで有意差を認めた (9[6.5-14.5] vs 22[13.5-28])。【結論】IVtPA適応時間の延長後、その実施率は1.75倍増加していた。また、4.5時間群の予後は3時間群と同等であった。予後因子として知られているNIHSSスコアと退院時の機能予後との関連が確認できた。

Pj-041-1

アルテプラゼ静注療法 (IVtPA) 適応拡大に伴う当院実施状況の検討

¹新宮市立医療センター 神経内科, ²和歌山県立医科大学 神経内科
○阪田麻友美¹, 石口 宏¹, 伊東秀文²

【目的】2012年10月よりIVtPAが発症4.5時間以内に適応拡大され実施例が増加しているが、医療体制による地域格差も報告されている。当院は紀伊半島南東部の新宮市に位置し、IVtPA施行基準を満たす施設が周辺になく、急性期脳梗塞治療に関する医療圏は新宮市を中心に約50 kmと広い。道路整備が不十分な山岳部を含むため、スムーズな搬送が困難なことも多い。適応拡大後、当院で急性期治療を行った脳梗塞患者のIVtPA実施率、非適応症例での臨床背景を発症～搬送時間に着目して検討し、当地域での治療体制を評価した。【方法】2012年10月から37ヶ月間、当院で診療した急性期脳梗塞患者361例を対象とした。そのうちIVtPA適応可能患者について、病院到着後IVtPA実施までの時間を1時間と考え、発症もしくは未発症最終確認時刻後2時間以内に搬入された群（2時間群）と発症2～3.5時間以内に搬入された群（3.5時間群）に分け、2群におけるIVtPA実施率とIVtPA非実施症例における臨床背景を検討した。【結果】IVtPA適応可能患者は361例中92例（25.5%）であった。その92例中、2時間群が62例（67.4%）、3.5時間群が30例（32.6%）であった。IVtPAを施行したのは、2時間群で62例中12例（19.4%）、3.5時間群で30例中3例（10%）であった。IVtPA非実施症例の臨床背景は、2時間群50例において低benefit要因（軽症・急速な軽症化）が30例（60.0%）、highrisk要因（禁忌ないし慎重投与項目の複数該当）が13例（26.0%）であった。3.5時間群27例では低benefit要因が17例（63.0%）、highrisk要因が10例（37.0%）であった。【結論】適応拡大に伴ってIVtPA適応を検討する症例は増えた。しかし3.5時間群は実施率が低く、その理由としてはhighrisk要因と判断される症例が多いためと考えられた。lowriskで効果的なIVtPAには、可能な限り早期に搬送されるよう啓蒙活動および脳卒中救急医療体制・搬送体制の整備を今後も進めていく必要があると考える。

Pj-041-2

軽症脳梗塞に対するt-PA静注療法の検討

¹春日井市民病院 神経内科, ²春日井市民病院 脳卒中センター
○鳥居良太¹, 寺尾心一^{1,2}, 遠藤利洋¹, 数田知之¹, 安藤孝志¹, 荒木 周¹

【目的】軽症の脳梗塞患者にt-PA治療を行うべきか迷うことがあるが、後に神経症状が悪化する場合もある。我々はこれまでのt-PA診療実績から軽症例に注目し、患者の転帰を含めて検討する。【方法】2012年10月から3年間で、発症24時間以内の脳梗塞入院患者1141例のうち、t-PA静注療法を施行した205例（18%）の中で初診時NIHSS値が4点以下をA群（33例、平均69.6歳）、5～9点をB群（60例、72.5歳）として検討した。【結果】1) 脳梗塞発症の時刻は、A/B群で午前6時から午後6時が70/88（%）であり、自宅での発症がA群で67%、B群で68%あり、他院からの転院搬送がA群で27%、B群で7%あった。来院方法は救急搬送/非救急搬送がA群で76/21（%）、B群で77/18であった。院内発症例がA群で3%、B群で5%あった。2) 治療開始までの院内所要時間はA群で平均71.7分、B群で83.9分であり、発病から治療まではA群で平均157.2±52.9分、B群で173.4±57.5分であった。3) 初診時NIHSS値はA群で平均3.4±0.8、B群で6.8±1.2であり、臨床病型は心原性脳塞栓症がA群で17%、B群では13%であった。3) 責任血管はMCA末梢枝/ML-ICA主幹動脈/VB系がA群では85/3/9（%）、B群で75/5/18であった。退院時mRS値は0～2/3～5/6（%）が、A群で94/3/3、B群で82/16/2であり、A群では肺炎死亡、B群では脳ヘルニア死亡が各1例あった。【結論】たとえ軽症例であってもt-PAの有効性はあると考えるが、非救急搬送の場合も多く、適応患者を見逃さない診療態勢が必要である。また発病当初は軽症でもBADのように後に神経症状が進行悪化する例もあり、適正条件を満たせばむしろ積極的にt-PA治療を行うべきである。

Pj-041-3

当院でrt-PA静注療法（t-PA）を行った脳梗塞症例の検討

¹愛知医科大学病院 神経内科・脳卒中センター, ²青和会中央病院 内科
○安藤宏明¹, 泉 雅之¹, 加藤祥代¹, 湯淺知子¹, 安本明弘¹, 中島康自², 田口宗太郎¹, 比嘉智子¹, 角田由華¹, 藤掛彰史¹, 福岡敬晃¹, 徳井啓介¹, 岡田洋平¹, 丹羽淳一¹, 中尾直樹¹, 道勇 学¹

【目的】我が国では2012年8月に時間制限が4.5時間以内に延長された。そのような背景下で当院のt-PAの実施状況と発症3時間以内の投与と発症3.45時間の投与の有効性と安全性を検討する。【方法】2014年1月1日から2015年10月31日に当院でt-PAを実施したうち、頭蓋内出血以外の他疾患の合併による死亡1例を除外した26例（平均年齢72.6±11.0歳、男性19例・女性7例）を対象として、発症から投与開始までの時間、再開通の有無、出血合併症、t-PA投与前と退院時NIHSS、発症3時間以内の投与と3.45時間以内の投与の退院時の自立（mRS：0-2）と非自立（mRS：3-5）の割合について検討した。【結果】病型の内訳は、心原性脳塞栓症18例、アテローム血栓性脳梗塞5例、BAD2例、脳動脈解離1例であった。発症から投与開始までの時間は平均184.9分±88.7分で、発症3時間以内の投与が17例、発症から3.45時間が7例、4.5時間以降の適応外使用が2例であった。再開通は8例で認めた。4例で血管内治療を併用した。頭蓋内出血は13例で認め、2例は症候性であった。NIHSSは、投与前：平均123±7.5点、退院時：平均6.5±6.5点で、退院時のADL自立は、全体で9例（34.6%）、発症3時間以内の投与で6例（35.3%）、発症から3.45時間以内の投与で3例（42.8%）であった。【結論】NIHSSは26例中20例で低下し、退院時のADL自立は全体の34.6%であり、本報告内のt-PAは既報告と同等レベルには有効であったことが示唆された。t-PAの適応時間の延長により、発症3時間以降の7例が適応となり追加で投与することができた。それらの症例の退院時のADL自立は42.8%と発症3時間以内のものと比較しても同等レベル以上で、症候性頭蓋内出血の合併例もなかったことから、発症3.45時間のt-PAは安全で有効であった。但しまだ症例数が少ないため、さらに症例を蓄積して検討していく必要がある。

Pj-041-4

片側前方循環脳梗塞における来院時間と血栓溶解療法の検討

¹JAとりで総合医療センター神経内科, ²東京医科歯科大学医学部附属病院救命救急センター
○佐野達彦¹, 小林 禅¹, 太田浄文¹, 高岡 賢¹, 白石 淳², 富満弘之¹, 新谷周三¹

【目的】脳梗塞に対する血栓溶解療法は来院時間の制約を受ける。本研究は片側前方循環脳梗塞における発症から来院までの時間と血栓溶解療法施行率について、病変の局在（左右）で違いがあるかを検討した。【方法】2014年4月から2015年10月の間に前方循環脳梗塞の診断で当院に入院した患者を左脳梗塞（L群）、右脳梗塞（R群）の2群に分類し、主訴、収縮期血圧、TOAST分類、来院方法、最終未発症時刻から受診までの時間を比較した。4.5時間以内に受診した症例についてはNIHSSおよびアルテプラゼ投与の有無も検討した。【結果】全201例の内、梗塞範囲が両側か後方循環に及ぶ12症例、最終未発症時刻が未記載の8例を除外し、L群は96例、R群は85例を検討した。L群とR群の主訴は、それぞれ、麻痺が54例（56%）と61例（72%）、構音障害が27例（28%）と30例（35%）、意識障害が15例（16%）と15例（18%）、失語は28例（29%）と0例（0%）に認めた。救急搬送はそれぞれ48例（50%）と53例（62%）、心原性脳塞栓症は23例（24%）と24例（31%）であった。最終未発症時刻から受診までの時間はそれぞれ10.2 [2.4-18.9] 時間と12.0 [4.1-23.6] 時間であり、L群で短く、4.5時間以内に受診した症例は30例（31%）と23例（27%）で、NIHSSは10 [4-13] と9 [3-14] であった。アルテプラゼはL群15例（16%）、R群10例（12%）に投与された。【結論】全体の患者数はL群が多かった。最終未発症時刻からの受診時間はL群が短い傾向にあり、アルテプラゼ投与率が高かった。今後、左右差が脳卒中初期診療と特に血栓溶解療法に及ぼす影響を多施設で検討し、早期受診に資する提言に繋げる必要がある。

Pj-041-5

IV rt-PA施行時に血液生化学検査結果を待つ必要はあるか？

JAとりで総合医療センター 神経内科
○太田浄文, 高岡 賢, 佐野達彦, 小林 禅, 富満弘之, 新谷周三

【目的】急性期脳梗塞に対する経静脈的rt-PA静注療法 (IV rt-PA) は、病院着からの速やかな治療が望まれる。現場では治療開始時間に関わる要素の1つに採血結果がある。血糖値、血小板数測定のみ必須項目に加えて適正治療指針の禁忌項目に「急性肺炎」、「重篤な肝障害」があり、慎重投与項目に「重篤な腎障害」がある。これらの項目に関して具体的な検査数値は示されていないが、実際には生化学結果を待って治療開始することが多い。本研究では血液生化学検査結果を待つことの妥当性について検討する。【方法】2014年4月から2015年10月までに当院に脳梗塞で緊急入院した連続症例について後方視的に検討した。【結果】症例数は310例（男196例、女114例）、年齢73.6±12歳、病型はラクナ梗塞83例（26.8%）、アテローム血栓性脳梗塞82例（26.5%）、心原性脳塞栓症76例（24.5%）、その他69例（22.2%）であった。脳梗塞発症時に急性肺炎を併発していた例はなかった。重篤な肝障害を劇症肝炎とChild-Pugh分類B/Cの肝硬変と定義すると該当するのは1例、重篤な腎障害をCKD stage4.5と定義すると該当するのは25例（8%）、うち血液透析例（2.3%）であった。【考察・結論】急性肺炎を入院時に合併していた脳梗塞は稀であり、診察で腹痛がなければ急性肺炎は否定的でありわざわざ酵素の結果を待つ必要性は低い。重篤な肝障害を合併する脳梗塞も稀で、肝硬変や劇症肝炎は血小板減少や黄疸、腹水を伴い、血小板数と身体診察から容易に除外可能で肝胆道系酵素を待つ必要は低い。CKD stage4.5合併例は8%にみられたがrt-PA投与に際してCKDが存在したとしてもrt-PA投与の意義が高いと判断する場合にはCre値を待つことなく投与可能と思われる。適正治療指針に具体的な数値が示されていないことは問診と診察から容易に除外可能な病態のために治療開始をむやみに遅滞させない妥当な記載である。

Pj-041-6

rt-PA静注症例におけるMRI-CASL画像の検討

¹福井大学医学部 神経内科, ²福井大学医学部 放射線科
○林 浩嗣¹, 北崎佑樹¹, 山口智久¹, 遠藤芳徳¹, 岸谷 融¹, 白藤法道¹, 井川正道¹, 山村 修¹, 木村浩彦², 濱野忠則¹

【目的】急性期脳梗塞症例では、CTで検出できた早期虚血性病変をDWIでは検出できないことがあり、reversed discrepancy（RD）と呼ばれている。我々の施設では、rt-PA静注療法症例を含めた脳血管障害症例についてCASL画像（Continuous arterial spin labeling）を撮像している。発症4.5時間以内にrt-PA静注療法を施行した症例において、RDとCASL画像について検討した。【方法】3年3ヶ月間で、発症4.5時間以内にrt-PA静注療法による血栓溶解療法を施行した症例でCT、MRI（拡散強調画像 [diffusion weighted image, DWI]、FLAIR、MRA、CASL画像）を撮像した連続44例で、前方循環領域脳梗塞24例を対象とした。早期の虚血性変化をAlberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) で評価した。CTで検出した早期虚血性変化がDWIでは見られない場合をRDとした。また、患者背景、脳梗塞病型、閉塞血管、再開通現象、DWI-ASL mismatchなどについて検討した。【結果】男性19例、女性5例、73.21±15.41歳であった。RD群は6例（25%）（男性3例、77.67±12.60歳）、非RD群は18例（75%）（男性16例、71.72±16.29歳）。RD群の患者は、非RD群と比較して内頸動脈・中大脳動脈の近位閉塞発生率が高く、DWI-ASL mismatchが多い傾向があった。脳梗塞病型、再開通現象には差がなかった。【結論】CASL画像は短時間で撮像でき、RD例においても早期虚血性病変を評価できる可能性が示唆された。

Pj-041-7

アルテプラゼ投与後に間質性肺炎の増悪を認めた症例の検討

¹碧南市民病院 神経内科, ²碧南市民病院 病理診断科
○土井英樹¹, 鈴木 究¹, 伊藤慶太¹, 安田和世²

症例は70代男性。心原性脳塞栓症などの既往に加え、肺腺癌にて他院加療中であった。2013年1月x日、左片麻痺と構音障害にて来院。右側脳梗塞が判明し、アルテプラゼ療法を施行。7時間後にはmodified NIHSSにて15点から9点までの改善が見られたが、徐々に酸素化不良が出現。せん妄もしくは心不全増悪を考え鎮静剤や利尿剤使用するも酸素化は改善せず。胸部CTでは両側びまん性すりガラス状陰影を認め、呼吸器内科にも相談の上、間質性肺炎の増悪と判断し、ステロイドパルス療法を施行。しかしその後も呼吸状態は悪化傾向を示した。第5病日には多臓器不全の状態となり、同日永眠。家族の同意が得られたため剖検を行い、マクロでは肺の断面は肺胞出血を思わせる所見ではあったものの、ミクロでは出血の様相は乏しく、間質性肺炎による呼吸状態の悪化が死因と考えられた。当院施行の喀痰細胞診からは扁平上皮癌を検出、他院加療中の肺腺癌と合わせて重複癌の可能性が示された。現時点で間質性肺炎の既往を持つ患者に対してのアルテプラゼ静注療法は禁忌となっていないものの、本症例でアルテプラゼの使用が呼吸状態の悪化の一因となった可能性も考えられるため、剖検結果と文献的考察を踏まえ報告する。

Pj-042-1

急性中大脳動脈水平部閉塞に対する血栓回収療法の再開通と画像所見及び血栓性状の関連

¹国立循環器病研究センター 脳血管内科, ²国立循環器病研究センター 脳神経内科, ³国立循環器病研究センター 脳神経外科, ⁴国立循環器病研究センター 病理部
○橋本哲也¹, 早川幹人¹, 船津奈保子¹, 宮崎雄一¹, 山上 宏², 佐藤 徹³, 高橋 淳³, 長束一行², 植田初江⁴, 豊田一則¹

【目的】急性中大脳動脈水平部 (M1) 閉塞に対する血栓回収療法後の再開通と治療前の閉塞部位の画像所見及び回収血栓の組織性状の関連を明らかにする。【方法】当院にて2010年10月から2015年7月までに血管内治療を行った急性期脳主幹動脈閉塞連続142例のうち、M1閉塞は48例であった。このうち回収血栓の病理組織学的評価が可能であった28例を対象とした。血栓性状は光学顕微鏡を用い、粥腫成分、器質性の有無、赤血球成分・フィブリン/血小板成分の割合を評価し、治療前画像所見はCT画像での閉塞部位のHounsfield Unit (HU) 値を評価した。有効再開通 (TICI2B/3) あり群となし群で血栓性状及び画像所見の差異を後方視的に比較検討した。【結果】女性9例、平均年齢73.8±7.7歳。臨床診断は心原性23例・アテローム性1例・不明4例であった。再開通あり群 (20例) となし群 (8例) で性別・年齢・臨床診断・危険因子・病前抗血栓療法の有無・入院時NIHSS・rt-PA静注療法の有無・発症から再開通までの時間に群間差はなかった。血栓性状は、再開通あり群はなし群に比し赤血球成分の割合が高かった (53.3±18.3 vs. 27.2±18.1%, $p<0.01$)。治療前CTは14例に撮像されており、HU値と血栓の赤血球成分割合には正の相関関係があり (slope=0.28, $R^2=0.34$, $p=0.03$)。再開通あり群はなし群に比しHU値が高い傾向がみられた (399±13.4 vs. 286±6.2, $p=0.08$)。【結論】急性M1閉塞において、閉塞血栓の性状が血栓回収療法による治療効果 (有効再開通の獲得) に影響を与える可能性がある。また、治療前CTの閉塞部位HU値により血栓性状が予測でき、治療効果の予測につながる可能性がある。

Pj-042-2

急性中大脳動脈遠位 (M1遠位およびM2) 閉塞に対する血管内治療

¹伊勢赤十字病院 脳卒中センター 脳血管内治療科, ²伊勢赤十字病院 脳卒中センター 神経内科, ³伊勢赤十字病院 脳卒中センター 脳神経外科
○瀬口 優¹, 柴田益成¹, 前川嵩太¹, 西口大和², 北野詳太郎³, 西川拓文³, 佐野貴則³, 小林和人¹, 毛利元信³, 山崎正禎², 清水重利³, 内藤 寛², 宮 史章³

【目的】近年のmega-studyにより脳主幹動脈閉塞 (ALVO) に対する急性血管内再開通療法 (EVT) の有効性が確立された。しかし、中大脳動脈遠位 (M1D, M2) 閉塞に対するEVTの有効性は確立されているとはいえない。本研究では当施設のエVT症例を後方視的に検討し、M1DおよびM2閉塞に対するEVTの有効性と課題を検討することを目的とする。【方法】2010年4月から2015年10月まで当施設でEVTを行った連続151例のうち、医療記録をもとにM1DおよびM2閉塞の48例を抽出し、その再開通、転帰、出血性合併症などを中大脳動脈近位 (M1P) 閉塞37例と比較した。【結果】M1D+M2群/M1P群の平均年齢は76/75歳、女性 50/32%、平均onset-to-door time 191/200分、平均NIHSS 17/19点であった。治療手技は血栓溶解薬局所動注 40/51%、PTA 15/8%、Merci 6/11%、Penumbra aspiration 29/54%、ADAPT 15/11%、Stent Retriever 25/22%、Stent Retriever with Penumbra aspiration 25/0%であった。再開通率 (TICI≥2B) は79.1%/83.7%、手技時間 (中央値) 70/76分、症候性頭蓋内出血 4/0%、90日後転帰良好 (mRS0-2) は48/49%といずれも両群間に有意差はみられなかった。なおStent Retriever導入後、M1D、M2症例が増加しており、Stent Retriever導入後の症例 (M1D+M2 27例、M1P 8例) に限れば、再開通率 (TICI≥2B) は81.4/87.5%、手技時間 49/38分、転帰良好は48/67%であった。【結論】当施設のM1DまたはM2へのEVT治療成績は比較的良好であり、Stent Retriever導入後に遠位閉塞への治療件数は増加傾向にある。依然として、術者間格差、治療困難なM2遠位部やアテローム血栓性閉塞等の問題は残るが、各種デバイス、手技を組み合わせることにより近位閉塞 (M1P) と同等の効果が得られており、適応例にはEVTを積極的に考慮すべきである。

Pj-042-3

単純頭部CTと頸部血管超音波検査による経皮的血栓回収術適応決定の可能性

¹新潟市民病院 脳神経内科, ²新潟市民病院 循環器病・脳卒中センター
○新保淳輔^{1,2}, 高橋真実¹, 山田翔太¹, 清野あずさ¹, 竹島 明¹, 佐藤 晶¹, 五十嵐修一¹

【目的】血栓回収術の術前画像評価時間短縮のための予備的研究として、単純頭部CT (NCCT) と頸部血管超音波検査 (CDS) のみで血栓回収術の適応決定が可能か検証する。【方法】2013年4月～2015年10月に前方循環系症状 (Oxford Community Stroke Project分類のTACIまたはPACI) を認め、初期評価をNCCTとCDSで行い、発症6時間以内にMRA、CTA、DSAで内頸動脈閉塞 (ICAO) または中大脳動脈閉塞を確認し、最終的に塞栓性閉塞と診断した58例を対象とした。閉塞部位は、ICAOをIC-L/Tとpatent MCA、MCAOを水平部 (M1) 起始部から5mmで近位部 (M1P) と遠位部 (M1D) に分け、それ以後をM2とした。NCCTでhyperdense MCA sign (HMCAS), CDSでICAO (CDS-ICAO:Bモードで視認可能な閉塞、内頸動脈/総動脈EDV低下～拡張期成分消失) の有無と、閉塞部位との関連を後方視的に解析し、血栓回収術のAHAガイドライン (発症6時間以内のICAO/M1閉塞、Alberta Stroke Program Early CT score≥6) に適合するか検討した。【結果】閉塞部位はIC-L/T 16%、patent MCA 14%、M1P 19%、M1D 19%、M2 32%で、HMCAS (+) 48%、CDS-ICAO (+) 31%に認めた。HMCAS (+) ではICAO/M1閉塞を93%に認め (IC-L/T 32%、patent MCA 7%、M1P 39%、M1D 14%)、CDSによるICAO診断の陽性尤度比16.7、陰性尤度比0.07 (感度1、特異度0.94) だった。HMCAS (-) はpatent MCA 20%、M1D 23%、M2 57%であり、CDS-ICAO (+) をpatent MCAにのみ認めた。AHAガイドライン適合24例中17例 (71%) はNCCTとCDSで適応決定可能だったが、適応が判断できなかった7例は全てHMCAS (-) のM1D閉塞だった。【結論】発症6時間以内では、HMCAS (+) ならばICAO/M1閉塞で、HMCAS (-) のCDS-ICAO (+) はpatent MCAで、Alberta Stroke Program Early CT score≥6ならば血栓回収術の適応がある。HMCAS (-) のM1閉塞はM2閉塞と区別できず、適応を判断できない。

Pj-042-4

頸動脈内膜剥離術 (CEA) 施行例における慢性腎臓病 (CKD) の関与について

¹脳神経センター大田記念病院 脳神経内科, ²脳神経センター大田記念病院 脳神経外科
○竹島慎一¹, 志賀裕二¹, 金谷雄平¹, 竹丸 誠¹, 上村鉄兵¹, 高松和弘¹, 下江 豊¹, 大田慎三², 栗山 勝¹

慢性腎臓病 (CKD) は、脳卒中を含む心血管疾患の危険因子である。我々は頸動脈が70%以上の狭窄症例に対して頸動脈内膜剥離術 (CEA) を施行している。【目的】CEA施行症例でソフトブラークを示した症例におけるCKDの関与に関して、臨床的背景を明らかにする。【方法】対象は2008年4月～2015年10月の間、当院でソフトブラークのCEA施行例は343例である。術前のeGFRの値が、60 (ml/min/1.73m²) 未満の症例と以上の症例で、高血圧の有無、HbA1c、CRP、ABI、PWV、LH (LDL/HDL) 比、症候性と無症候性の別、などについて検討した。【結果】CEA施行症は、平均年齢は72.8±7.7歳であり、男性が305例 (88.9%) と有意に多かった。I群:eGFR 60未満154例 (44.9%、75.1±6.7歳) 男性135例 (87.7%)、II群:eGFR 60以上189例 (55.1%、71.1±7.9歳) 男性170例 (89.9%) の、各群の比較を行った。高血圧合併例は、I群81.8%、II群74.6%、HbA1cはそれぞれ6.136±0.79%、6.135±0.93%、LH比2.4±0.9、2.2±0.9、CRPは0.30±0.52、0.32±1.00で両群有意差はなかった。ABIはI群1.01±0.16、II群1.05±0.15 ($P=0.030$)、ABI0.9以下の症例はそれぞれ19.6%、11.3% ($P=0.043$)、PWVは2020±366、1977±477 ($P=0.070$) であった。術前術後に冠動脈狭窄に対してPCIが必要となった症例は5.8%、5.3%で、症候性は57.8%、56.6%で有意差はみられなかった。【結論】CEA施行例はeGFR低下を45%に認め、男性例が多かった。eGFR低下例は、高齢者であり、末梢血管の動脈硬化も有意に強く全身の動脈硬化を反映していた。

Pj-042-5

透析例に対する待機的头頸部血管内血行再建術の有用性

¹京都第一赤十字病院 脳神経・脳卒中科, ²京都第一赤十字病院 腎臓内科, ³京都府立医科大学附属北部医療センター
○中村拓真¹, 今井啓輔¹, 濱中正嗣¹, 山崎英一¹, 五影昌弘¹, 傳 和真¹, 山本敦史¹, 猪俣徹也¹, 中ノ内恒如², 山田丈弘³

【目的】透析例では全身の動脈硬化が強く、脳血管内治療のハイリスク群といわれている。今回我々は当施設での透析例に対する待機的头頸部血管内血行再建術 (E-IVR) の有用性を明らかにする。【方法】当施設で2007年4月から2015年11月までにE-IVRを施行した連続197例を対象とした。対象を透析例 (Hemodialysis : HD群) と非透析例 (nHD群) に分類し、二群間で背景因子、手術内容、成績を比較した。【結果】HD群13例、nHD群184例であった。背景因子について、HD/nHD群にて、年齢中央値は71/73歳、男性は5 (38%) /116 (84%) 例、高血圧症は11 (84%) /159 (86%) 例、糖尿病は7 (53%) /83 (44%) 例、脂質異常症は3 (23%) /100 (54%) 例、虚血性心疾患は4 (30%) /54 (29%) 例、喫煙は4 (30%) /73 (39%) 例、飲酒は3 (23%) /67 (36%) 例であり、男性と脂質異常症がHD群で少なかった。手術内容について、HD/nHD群にて、頸動脈ステント留置術 (CAS) は8 (61%) /138 (75%) 例、経皮的脳血管形成術は5 (38%) /46 (25%) 例であった。成績について、HD/nHD群にて、手術成功は13/184 (両群100%) 例、一時的合併症は2例 (15%) : 造影剤脳症2例 /11例 (6%) : TIA6例、造影剤脳症1例、穿刺部トラブル2例、狭心症1例、急性下肢動脈閉塞1例、永続的合併症は0/3例 (2%) : 脳梗塞2例、網膜中心動脈閉塞1例) であった。CAS例での術後遷延性低血圧は、HD/nHD群にて、8例中2例 (25%) /138例中45例 (33%) であった。【結語】透析例におけるE-IVRは、非透析例と比較し、一時的合併症は多かったが、手術成功および永続合併症は同等であり有用といえた。ただし、透析例では造影剤脳症が高率に生じており留意すべきである。

Pj-043-1

当院における急性期血行再建術の現状

東邦大学医療センター大森病院 神経内科
○三浦 健, 森岡治美, 長澤潤平, 柳橋 優, 石川裕一, 平山剛久, 高澤隆紀, 狩野 修, 川邊清一, 池田 憲, 岩崎泰雄

【目的】2014年7月にステント型血栓回収デバイスの保険収載がされ, 急性期脳梗塞に対する機械的血栓回収療法が本邦でも急速に普及している。当院でも2014年8月より, 急性期脳梗塞の治療としてtPA静注療法に加えて可能な症例には血栓回収療法を施行している。当院における急性期血行再建術の現状について検討した。【方法】2014年8月から2015年9月までに急性期血行再建術を施行した11症例と2010年から2015年9月までにtPA単独治療を施行した46例を対象に, 2群間で治療前NIHSS, 転帰(退院時mRS0~2を転帰良好とし, 退院時mRS 5.6を転帰不良とした)について検討した。また, 急性期血行再建術施行例の中でも, 転帰良好例と不良例について検討した。【結果】治療前NIHSSは急性期血行再建術群で14~32(中央値18), tPA単独療法群で4~40(中央値19)であった。転帰良好群は急性期血行再建術群4例(36.3%), tPA単独治療群15例(32.6%)であり, 有意差は認めなかった(P=0.90)。転帰不良群は血行再建術群4例(36.3%), tPA単独治療群17例(36.9%)であり, 転帰不良についても有意差は認めなかった(P=0.75)。急性期血行再建術群の中で転帰良好例と転帰不良例について, 発症から穿刺までの時間(door to puncture time)を比較すると, 転帰良好例では平均102.5分で転帰不良例では261.2分であり, 転帰良好例の方が有意に治療開始までの時間が短かった(P<0.05)。【結論】現時点では, 当院での急性期血行再建術はtPA単独療法と比較し, 治療の有意性は認めていなかった。急性期血行再建術施行例の中でも, 転帰不良となるのは治療開始までの時間が遅いものであり, 転帰改善のためにはより早期の治療開始が必要であり, 適応判断の迅速化や他職種との連携, 院内体制の変更など更なる検討が必要と考えられた。

Pj-043-2

術者一人で行う急性期血行再建術

石岡循環器科脳神経外科病院 脳神経外科
○田中優子, 大島幸亮, 檜山孝美, 工藤 忠, 小林博雄

【背景】デバイスの進化に伴い, 急性期脳主幹動脈閉塞に対する急性期血行再建の治療成績は改善し, 複数のRCTで有用性が証明された。今後, 本邦でも血管内治療は脳卒中診療において不可欠な治療となることが予想される。しかし, 急性期の血行再建術は, 患者の全身管理・デバイスの準備などに十分なマンパワーが必要である。本邦では血管内治療専門医の数が少なく, 術者一人で治療を行わざるを得ない状況も十分ありうる。当院も常勤の血管内治療医が少なく, 緊急時は術者一人での治療も行っている。【方法】術者一人で治療を行う際の事前の準備や治療時の工夫について報告する。【結果】治療の事前の準備としては, 患者入室前に圧ライン・デバイスの準備を完了している。スタッフが準備を行いやすいよう, 閉塞血管(前方循環・後方循環)ごとに用いるデバイスはある程度定めている。前方循環では治療の拡張性を考慮して, 9Fバルーン付きガイディングカテーテルを用いている。治療に最も難渋する手技の一つがガイディングカテーテルの留置であり, 高齢者の蛇行した血管, bovine archやtype III aortaなどでは, 一般的なインナーカテーテルの形状(BJ2, BHWなど)を用いてカテーテルを上げることは度々困難である。そのため当院ではインナーカテーテルは6F シモンズタイプを用いることで, exchangeの手間を省き一人でも留置が容易である。治療時間を短縮し再開通までの手技をできるだけ減らすため, stent retrieverを第一選択としている。システムはできるだけシンプルにするために, Penumbra ACEの併用は原則行わない方針とし, アクセス不良例のみに用いている。また手技の補助として, 放射線技師が回収したデバイスの洗浄などを行っており, 治療時間の短縮に寄与している。【結語】術者一人で行う血行再建術ではdisadvantageを克服するため, 事前の準備や治療時の工夫, パラメディカルとの連携が重要である。

Pj-043-3

脳血管内治療における経上腕動脈用ガイドシースの有用性

湘南鎌倉総合病院 脳卒中診療科
○岩田智則, 森 貴久, 丹野雄平, 笠倉至言, 吉岡和博

【背景】脳血管内治療は経大脳動脈法で施行されることが多い。しかし, 大脳動脈からのアクセスルートとなる血管の状態により, 経大脳動脈法でガイドカテーテル(GC)またはガイドシース(GS)を挿入することが困難な症例があり, 上腕動脈経由でGCまたはGSを挿入しなければならないことある。【目的】経上腕動脈用GSを使用し脳血管内治療を施行した症例の手術成功率と穿刺部合併症を明らかにすることを目的にretrospectiveに検討した。【方法】当施設では2011年以降, 脳血管内治療を施行する際, 基本的に経上腕動脈法でアプローチする方針とした。上腕動脈からのアクセスルートに問題がある症例を除き, 原則, 局所麻酔下で右上腕動脈を穿刺し, Modified Simmons 形状である6Fr MSK-guide(Mediki社)を経上腕動脈用GSとして使用した。MSK-guideの先端の折り返しが7.5 cm(全長70 cm: MSK-guide 7.5x70及び90 cm: MSK-guide 7.5x90の2種類)と15 cm(全長90 cm: MSK-guide 15x90の1種類)があり, 前者は総頸動脈に留置し後者は内頸動脈に留置し手術を施行した。【結果】2011年から2014年の期間に272例で経上腕動脈用GSを使用した脳血管内治療を施行した。施行した手術の内訳はCAS: 145病変, 脳動脈瘤塞栓術: 50病変, 頭蓋内血管拡張術: 31病変, dAVF/AVM塞栓術: 25病変, 急性期血行再建術: 21病変であった。MSK-guide 7.5x70/6Fr GCを43病変, MSK-guide 7.5x90を174病変, MSK-guide 15x90を55病変で使用し手術を施行した。上腕動脈のスパズムを生じた1例(0.4%)を除いた全例で経上腕動脈法による脳血管内治療に成功した(99.6%)。上腕動脈穿刺が原因と考えられる合併症は, 4例(1.5%)で生じ, 仮性動脈瘤形成と上腕動脈閉塞が各々2例生じた。【結論】経上腕動脈用GSを用いた脳血管内治療は有用で安全な手技と考えられる。

Pj-043-4

頸動脈塞栓症に対する緊急脳血管内血行再建術例における閉塞部位別の特徴

¹京都第一赤十字病院 脳神経・脳卒中科, ²京都府立医科大学附属北部医療センター 神経内科
○今井啓輔¹, 濱中正嗣¹, 山崎英一¹, 五影昌弘¹, 傳 和眞¹, 山本敦史¹, 中村拓真¹, 猪俣徹也¹, 山田丈弘²

【目的】頸動脈塞栓性閉塞に対する緊急脳血管内血行再建術(ENER)例の閉塞部位別の特徴を明らかにする。【方法】2006年4月から2015年10月に当施設で実施した頸動脈(内頸動脈: ICA, 総頸動脈: CCA, 腕頭動脈: BCA)の閉塞に対するENER連続101例中, アテローム硬化性38例と動脈解離性6例を除外した塞栓性閉塞57例を対象。閉塞部位をC1-3(S1), C4-5(S2), Cervical ICA(S3), CCA-BCA(S4)の4つに分類し, 前2者を遠位閉塞群(DO群), 後2者を近位閉塞群(PO群)に分類した。両群において背景因子, 使用手技, 成績を比較した。【結果】57例中, DO36群例(S1 25例, S2 11例), PO21群例(S3 17例, S4 4例)であった。背景因子として, DO/PO群にて, 平均年齢は78/75歳, 男性14/12例, 術前平均NIHSSは22/19点, O2PTは306/394分, ECA閉塞合併は2/11例, patent MCAは15/10例(タンデムMCA閉塞は11/7例)であり, PO群でECA閉塞合併が多かった。使用手技として, DO/PO群にて, tPA静注は4/3例, 近位部血流遮断は34/18例, リトリキナーゼ動注は3/1例, 主要血栓除去術(Forced suction-Merci-Penumbra-Stent retriever)は10-6-15-5/8-1-10-2例, 頸動脈ステント留置は0/5例であり, PO群にてステントでの血栓押さえ込みが多かった。結果として, DO/PO群にて, 大量血栓回収は13/18例, 完全再開通(TICI2b-3)は30/11例, 手術時間は85/113分, 重篤な合併症は3/1例, 症候性頭蓋内出血は2/0例, 予後良好例(3-mRS0-2)は14/6例, 死亡例(3ヶ月以内)6/4例であり, PO群で大量血栓回収が多く完全再開通が少なく手術時間が長かった。【結論】頸動脈塞栓性閉塞のENER例では, cervical ICAより近位部の閉塞時に, ECA閉塞を合併しやすく, ステントでの血栓押さえ込みを含めて巨大血栓の除去に難渋することが多かった。頸動脈塞栓性閉塞のENERでは閉塞部位毎の治療戦略が必要である。

Pj-043-5

急性再開通療法施行例における回収血栓の病理組織学的検討

¹伊勢赤十字病院 脳卒中センター 脳血管内治療科, ²伊勢赤十字病院 病理部, ³伊勢赤十字病院 脳卒中センター 脳神経外科, ⁴伊勢赤十字病院 脳卒中センター 神経内科
○前川嵩太¹, 瀬口 優¹, 小林和人¹, 柴田益成¹, 矢花 正², 北野詳太郎³, 西川拓三³, 佐野貴則³, 西口大和⁴, 山崎正樹⁴, 内藤 寛⁴, 清水重利³, 宮 史卓³

【目的】昨年初旬, 脳主幹動脈閉塞(ALVO)に対する急性再開通療法(EVT)の有効性が確立されたが, 回収血栓の詳細な病理組織学的検討を行った報告は少ない。本研究では, EVTによる回収血栓の病理組織学的特徴と背景因子との関連につき明らかにすることを目的とした。【方法】2015年8月から11月まで当施設で施行されたEVT15例のうち, 血栓が回収され, 組織学的に評価できた6例を対象とし, その患者背景, 病理組織学的特徴について検討を行った。【結果】対象となった6例の平均年齢は77(44-94)歳。女性が66%, tPA施行例は50%。発症から再開通までの時間(中央値)は375(137-1112)分であった。閉塞部位は内頸動脈1例, 中大脳動脈M1 2例, M2 2例, 脳底動脈1例であり, 病型は, 心原性塞栓4例, 椎骨動脈解離1例, アテローム血栓1例であった。全例でstent retrieverが使用され, 5例でPenumbraを併用し, 最終的に回収血栓が確認された場所は, stent retriever1例, Penumbra カテーテル内1例, ガイディングカテーテル内1例, Penumbraポンプキャニスター内3例であった。心原性塞栓4例では白血球とフィブリンを主体とした白色血栓であり, 質硬化傾向が認められた。非心原性塞栓2例の血栓は赤血球とフィブリンを主体とする新鮮血栓であった。なお, 血栓以外に明らかな血管内皮細胞等は認めなかった。【結論】心原性塞栓例では, ALVOをきたすまでに比較的長期間経過し血栓形成されている。一方, 非心原性塞栓例では新鮮血栓が認められており, 血栓の病理組織学的性状の違いから病型の診断に寄与する可能性がある。また, 血栓がstent retrieverに捕捉されたまま回収された症例は少なく, 多くは吸引カテーテルもしくは吸引ポンプ内から確認されていることから, stent retriever回収時に吸引カテーテルを併用することにより, 血栓回収率が上昇することが期待される。

Pj-043-6

経皮的脳血管形成術後の再狭窄と関連する因子の検討

¹京都第一赤十字病院 脳神経・脳卒中科, ²京都府立医科大学附属北部医療センター 神経内科, ³京都第一赤十字病院 救急科
○濱中正嗣¹, 今井啓輔¹, 山崎英一¹, 五影昌弘¹, 傳 和眞¹, 山本敦史¹, 中村拓真¹, 猪俣徹也¹, 山田丈弘², 竹上徹郎³, 池田栄人³

【目的】症候性の頭蓋内動脈狭窄病変に対する経皮的脳血管形成術(PTCBA)後の再狭窄と関連する因子を明らかにする。【方法】2006年4月から2015年11月までに当施設でPTCBA(ステント留置を含む)を実施した連続111例中, 手術不成功7例, 再評価不可13例(死亡7例, 早期転归3例, 術後3カ月未満3例), 再PTCBA13例を除いた78例を対象とした。対象をPTCBA3カ月後もしくは転归時の血管評価にて再狭窄をみとめた群(R群)とみとめなかった群(N群)に分類した。再狭窄はWASID法で50%以上の狭窄があり, なおかつ術後狭窄率より20%以上のluminal lossをみとめたものと定義した。背景因子, 緊急手術の有無, 病変の特徴, 術中ステント留置の有無を両群で比較した。【結果】R群26例(男性17例, 年齢中央値71歳), N群52例(男性34例, 年齢中央値71歳)であった。高血圧26/43例, 糖尿病10/32例, 脂質異常症13/26例, 虚血性心疾患4/14例, 緊急手術9/20例, 完全閉塞20/39例, 病変長5mm以上19/35例, 術前高度狭窄(≧90%)22/31例, 高度屈曲(≧45度)5/9例, 中等度以上石灰化3/7例, 偏心性15/29例, 術中ステント留置12/21例であった。R群にて高血圧(p=0.0241)と術前高度狭窄(p=0.0257)が有意に多かった。【結語】PTCBA後の再狭窄と関連する因子は高血圧と術前高度狭窄であった。この2因子をもつ症例では頻回の術後フォローが必要である。

Pj-044-1

奇異性脳塞栓症と診断した急性期脳梗塞に対する抗凝固療法の検討

川崎医科大学病院 脳卒中医学
○山下 睦, 北野貴也, 祐津智久, 向井智哉, 植村順一, 和田裕子, 八木田佳樹

【目的】奇異性脳塞栓症は主に深部静脈血栓を塞栓源とする脳梗塞である。急性期の脳梗塞再発および肺塞栓症を予防するためには早期の抗凝固療法が必要と考えられる。2014年12月、深部静脈血栓症に対して活性化第X因子阻害薬であるエドキサパンが適応承認を受けた。今回我々は急性期脳梗塞患者のうち奇異性脳塞栓症と診断し、深部静脈血栓症に対してエドキサパンを使用した症例を経験したので報告する。【方法】2014年12月8日から2015年11月8日までの期間に当科へ入院したもののうち、画像検査で脳梗塞巣を確認しえた発症7日以内の症例を対象とした。右左シャントは経頭蓋ドブラ検査もしくは経食道心臓超音波検査で、深部静脈血栓症は下肢静脈超音波検査または造影CT検査で評価を行った。心房細動などの塞栓源を有する例は除外した。奇異性脳塞栓症と診断された症例において抗凝固療法導入前後のD-dimerの推移、脳梗塞再発、出血性合併症の有無について検討を行った。【結果】急性期脳梗塞324例のうち、右左シャント陽性かつ深部静脈血栓症と診断されたのは11例であった。このうち心房細動を合併した2例、トルソー症候群が強く疑われた1例については除外した。奇異性脳塞栓症と診断した8例において平均年齢は80±8歳、3例が男性であった。脳梗塞発症前のmRSは0-4(中央値3)、入院時のNIHSSは0-21(中央値1)であり、退院時のmRSは0-4(中央値2.5)、退院時のNIHSSは0-15(中央値0)であった。8例全例でエドキサパンを含む抗凝固療法レジメの導入を行った。治療導入前のD-dimer値は1.3~490.5(中央値12.15)であったが、抗凝固療法導入により全例でD-dimer低下を確認した。入院中に脳梗塞の再発、出血性合併症をきたした症例はなかった。【結論】脳梗塞急性期においても、深部静脈血栓症に対してエドキサパンを安全に使用できることが示唆された。

Pj-044-2

急性脳梗塞に対する新規抗凝固薬使用経験

東京慈恵会医科大学病院 神経内科
○寺澤由佳, 坂井健一郎, 大本周作, 平井利明, 三村秀毅, 豊田千純子, 井口保之

【背景】心原性脳塞栓症に対する新規抗凝固薬(NOAC)の開始時期に関する高度のエビデンスはまだない。【目的】当院における心原性脳塞栓症のNOAC開始時期と合併症を検討すること。【方法】2012年11月から2015年11月まで当科に心房細動に伴う急性期(発症48時間以内)心原性脳塞栓症で入院した患者のうちNOACを開始した患者を対象とし、NOACの開始時期と臨床情報、合併症の有無を検討した。【結果】期間中心房細動に伴う心原性脳塞栓症の患者は91例、うち入院期間中にNOACを開始した患者は58例(64%)であった。発症からNOAC開始までの期間は平均4±3日であった。NOAC開始前の再発が2例、NOAC開始後の急性期合併症は7例(9事象)(12%)であった。合併症あり群となし群でNOAC開始時期(発症4.4±3.2日vs3.8±2.6日、p=0.858)、入院時NIHSS(中央値4vs3、p=0.398)、DWI-ASPECTS(中央値8vs9、p=0.657)に差はなかった。合併症の内容は、NOAC内服後の症候性脳梗塞が4例、症候性脳出血(梗塞内も含む)が2例、無症候性脳梗塞が2例、梗塞内出血の増悪が1例であった。症候性脳梗塞は3例が開始翌日に発症し、1例は3日後であった。梗塞内出血の増悪2例も開始翌日に発症していた。2015年以降でNOAC開始前後TEEを実施した16例のうち、心内血栓を確認しヘパリン、ワーファリンに変えた例が2例(13%)であった。【結論】今回の検討ではNOAC開始後の合併症発症の危険因子は明らかではなく、さらなる症例の蓄積が望まれる。急性期NOAC開始後の合併症は開始翌日に発症することが多く、注意深い観察が必要である。

Pj-044-3

新規経口抗凝固薬の二次予防における当院での使用状況

新潟県立中央病院 神経内科
○手塚敏之, 畠野雄也, 田部浩行

【目的】新規経口抗凝固薬(NOAC)が日本国内で保険適応になって数年が経過した。ワーファリンに比し、有意にイベント抑制に働くというエビデンスを持つことや、出血の副作用が少ないなどの利益性が高く、かつ、血液検査が不要で食事制限がないなどたいへん画期的な薬剤であるが、一方でワーファリンを選択する症例もいまだ多い。当院での心原性脳梗塞に対する二次予防の状況を調べ、NOACを使用しなかった症例について検討することを目的とした。【方法】2015年4月1日から9月30日までに脳梗塞で当科に入院した93名のうち、心原性と診断した31名を対象とした。脳梗塞予防に関わる入院時内服薬、退院時内服薬、入院時NIHSS、退院時mRSを調べた。【結果】入院時内服薬は、服薬なしが14名、NOACが6名、ワーファリンが5名、抗血小板剤が5名、抗血小板剤+ヘパリン点滴が1名であった。退院時内服薬は、服薬なしが10名、NOACが5名、ワーファリンが13名、NOAC+抗血小板剤が1名、ワーファリン+抗血小板剤が2名であった。入院時に比し、退院時にワーファリンを選択する症例が多く見られた。その内訳としては、心原性とアテローム血栓性リスクを両方持ち合わせた症例に対して、NOACではなくワーファリンを選択した症例が多くみられた。【結論】NOACはアテローム血栓性に対するイベント抑制作用があるというエビデンスがないため、心原性とアテローム血栓性の両者を有する症例ではNOAC+抗血小板剤にする必要がある。ワーファリンではアテローム血栓性に対する有用性が確かめられており、ワーファリン+抗血小板剤はむしろ出血のリスクを増大させる危険性が高いとされる。また、NOAC+抗血小板剤とワーファリン単剤を比べると、有用性、副作用ともほぼ同等であることが言われている。NOACが高価であることを考慮すれば、経済面でワーファリンが勝ると考えられる。

Pj-044-4

当院における非ビタミンK拮抗経口抗凝固薬の使用状況

昭和大学病院 神経内科
○矢野 怜, 塚田節郎, 森友紀子, 内山正信, 石垣征一郎, 村上秀友, 小野賢二郎

【目的】本邦では2014年より、非ビタミンK拮抗経口抗凝固薬が4剤の使用が可能となった。そこで我々は当院における1年間の新規処方状況と、背景疾患、患者年齢の調査検討を行った。【方法】2014年10月1日から2015年10月31日に、当院神経内科で新規に非ビタミンK拮抗経口抗凝固薬を処方された患者を対象。年齢、性別、クレアチニンクリアランス、薬剤の種類を、カルテ、退院要約を用いて後方視的に調査した【結果】77例の患者に処方され、背景疾患では脳梗塞二次予防53例(心房細動48例、奇異性脳塞栓症5例)、深部静脈血栓症5例、心房細動一次予防12例、その他、不明4例であった。ダビガトランが年間5例(年齢75.4±4.8, CCr69.7±19.3)、リバロキサパン20例(年齢76.6±1.7, CCr58.0±5.7)、アビキサパン27例(年齢82.0±1.5, CCr51.7±4.7)、エドキサパン25例(年齢74.4±2.8, CCr66.1±5.9)であった。頭蓋内出血による投薬中止例はなかった。【結論】ダビガトランの処方は他の3剤に比較して少なく、アビキサパンは比較的高齢でクレアチニンクリアランスの低い患者に投与される傾向があった。1日2回服用と、1回服用の薬剤では患者背景に差はなかった。

Pj-044-5

当院における非弁膜症性心房細動による心原性脳塞栓症の治療方法についての検討

帝京大学ちば総合医療センター 神経内科
○鈴木 仁, 藤倉幹生, 東田和博, 月江友美, 関香奈子, 石川広明, 野村 誠, 三上裕嗣, 栗田 正

【目的】従来は非弁膜症性心房細動(non-valvular atrial fibrillation:NVAF)による心原性脳塞栓症再発予防に有用な薬剤はWarfarin Potassium(以下Warfarin)のみであったが、併用禁忌薬剤が多くそのコントロールにはしばしば難渋することが多かった。non-vitamin K antagonist oral anticoagulantであるDabigatran Exelilate Methanesulfonate(以下Dabigatran)が2011年3月に上市され、心原性脳塞栓症二次予防の選択肢が増えた。以後Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban Tosilete Hydrate(以下Edoxaban)が次々と加わり現在では4剤のnon-vitamin K antagonist oral anticoagulantを選択できるようになった。当院におけるNVAF患者に対する治療薬剤について検討した。【方法】2011年4月1日より2015年9月30日の期間に当院に入院したNVAFによる心原性脳塞栓症患者をデータベースより抽出し、後方視的に検討した。【結果】上記期間における脳梗塞の入院患者は750名、このうち心原性脳塞栓症患者は162名であり、31名が原疾患または合併症により死亡していた。生存しえた患者のうちNVAFは89名であった。抗凝固療法の内訳はWafarin 43名、Dabigatran14名、Rivaroxaban 10名、Apixaban 13名、Edoxaban 9名であった。Warfarin投与例では、80歳以上の高齢者 11例、Cre1.5以上 6例、低体重 25例であった。一方non-vitamin K antagonist oral anticoagulantでは高齢者13例(Dabigatran 1例、Rivaroxaban 3例、Apixaban 4例、Edoxaban 5例)、腎障害 0例、低体重21例(Dabigatran 7例、Rivaroxaban 3例、Apixaban 6例、Edoxaban5例)であった。NOACの中ではDabigatranが高齢者1例と少ない傾向にあった。いずれの群においても致死性の有害事象はみとめなかった。【結論】NVAFにおける抗凝固療法は患者の特性により選択することで安全性を高めることができると考えられた。

Pj-044-6

新規抗凝固薬内服中の脳梗塞

虎の門病院 神経内科
○杉山雄亮, 佐藤和也, 堤内路子, 上坂義和

【目的】新規抗凝固薬(NOACs)は従来のワルファリンに比べ頻回の採血を必要とせず、効果が速やかに期待できることから心原性脳塞栓症の予防に頻繁に用いられるようになってきている。塞栓症予防においてワルファリンに対する非劣性が示されているが、依然として内服中の脳梗塞は散見される。新規抗凝固薬を内服していたにもかかわらず脳梗塞を発症した例について検討した。【方法】2013年1月以降に新規抗凝固薬を内服していたにもかかわらず脳梗塞を来した例を収集し、年齢・性別・既往・内服歴・病型・治療経過などにつき調査した。新規抗凝固薬の怠業・直近での中止があったものについては除いた。【結果】前記に合致する症例として8例があった。年齢は65-92歳(中央値77.5歳)で男性は3例だった。心房細動は6例で持続性だった。発症時には7例はダビガトラン、1例はアビキサパンを内服していた。5例の内服は年齢・体重から減量の対象だった。2例では推奨用量よりも低用量が処方されていた。CHADS₂ scoreは2点が2例、3点2例、4点3例、5点1例だった。BNPは6例で100pg/mLを超えていたが、駆出率は1例を除き50%を超えていた。いずれの例も中大脳動脈や内頸動脈など前方循環系の塞栓性と考えられる梗塞であり、1例を除き再発だった。2例ではrt-PAが施行され、その他ではヘパリン化を行った。発症時のNIHSSは2-30点(中央値9点)であり、その後6例は自宅退院、1例はリハビリテーション病院へ転院、1例は死亡した。後療法は5例はダビガトランからアビキサパンやリバロキサパンへの変更、1例はワルファリンへの変更、1例はダビガトランの増量として現在のところ再発はない。【結論】新規抗凝固薬内服中の脳梗塞は高齢・再発・持続性心房細動に多い。BNPは高値であるいっぽう、駆出率は必ずしも不良ではなかった。直接的トロンビン拮抗薬内服中の発症が多かったが観察期間の違いによる可能性がある。

Pj-044-7

NOACによる頭蓋内出血例の臨床的特徴と出血後の抗血栓療法再開について聖マリアンナ医科大学 神経内科
○星野 俊, 秋山久尚, 長谷川泰弘

【目的】NOACによる頭蓋内出血例は未だにその発症頻度は多くなく、臨床現場においても、この頭蓋内出血後の抗血栓療法再開の必要性和選択案の決定に苦慮することが少なくない。【方法】2011年3月から2015年11月までの約5年間に当院へ入院したNOCAによる頭蓋内出血連続7例の臨床的特徴とその後の抗血栓薬再開について後方視的に調査した。【結果】NOACによる頭蓋内出血は男性5例、女性2例の計7例で、発症時の平均年齢は74.4±4.9 (69-84) 歳であった。NOACの導入は新規が3例、warfarinからの切り替えが3例、他NOACからの切り替えが1例で、頭蓋内出血はNOAC導入後平均128.4±112.0日で発症し、使用されていたNOACはrivaroxaban 5例、apixaban 1例、edoxaban 1例で、dabigatranはなかった。出血部位は3例が視床、2例が被殻、1例が尾状核頭部、1例が両側硬膜下+くも膜下出血(外傷性)で、平均血腫量は4.0±4.6mlであった。発症24時間以内の血腫増大は全例で認めなかったが、外傷例1例が死亡した。抗血栓療法再開は外傷死亡1例を除いた6例での検討で、5例(83.3%)が平均8.6±1.9日に、warfarin 1例、apixaban 3例、抗血小板薬1例で再開され、1例は投与なしであった。また検査では頭部MRI上の微小出血および心臓超音波上の心内血栓は全例で認めなかった。頭蓋内出血発症から平均7.7±5.8か月の経過観察中、5例とも同抗血栓薬が継続されていたが頭蓋内出血、脳梗塞の再発例はなかった。【結論】7例のNOACによる頭蓋内出血はNOAC導入後早期に発症し、血腫量は少量で、増大例もなかった。出血後の抗血栓薬は平均8.6±1.9日と早期から83.3%の症例で再開されたが、NOAC再開例を含み、その後の出血事象は認められなかった。

Pj-045-1

心房細動の認知度と心電図検出機会についての全国調査聖マリアンナ医科大学病院長 神経内科
○秋山久尚, 長谷川泰弘

【目的】現在の日本国民における、心房性脳塞栓症の最大の危険因子である心房細動の認知度と心電図による検出機会、自己検脈の認知度と施行程度を知ること、今後の心房性脳塞栓症を減らす上で貴重な情報となる。【方法】調査会社で保有している属性データより50歳以上で、かつ非医療職という条件を満たす日本全国の国民(各県人口構成別)172,824人を抽出し、2015年2月13日から18日まで心房細動の認知度と心電図による検出機会についてのインターネット調査を行った。この結果、全国各県53,128人(50から97歳までの平均61.0±7.6歳)の有効回答が得られ(回収率30.7%)、これらを対象として回答を解析した。【結果】全年齢で"心房細動"という名前すら聞いたことがない(全く知らない)と回答したのは13,119人(27.5%)で、高齢者ほどその割合は減少し、よく知っているとしたのは1,791人(3.8%)のみであった。一方、"自己検脈"という言葉聞いたことも実行したこともないと回答したのは28,623人(60.0%)で、高齢者ほどその割合は減少し、"自己検脈"を知っており実行もしているとしたのは461人(1.0%)にとどまり、高齢者となってもその割合は変わらなかった。また、"心房細動"と"自己検脈"をともに知っているとは134人(0.3%)、知らないとしたのは10,590人(22.2%)であった。50歳以降に勤務先での定期健診や人間ドックで心電図をうける機会すらなかったと回答した者は8,837人(18.5%)で、男性は12.2%、女性は24.3%と女性に多く、60歳以上の高齢者でもその割合は不変で、男性の半分程度しか心電図をうける機会がなかった。70歳以上の地域別でみると秋田が50%、愛媛が46.2%、岩手が42.9%と地域差を認めた。【結論】現在の日本国民は"心房細動"や"自己検脈"をともに熟知している割合は国民の1.0%と少数にとどまり、心電図をうける機会については地域差があり、女性が男性の半分程度と少なかった。

Pj-045-2

心房性脳塞栓症診断における胸部単純レントゲン写真の有用性

¹足利赤十字病院 内科、²獨協医科大学 神経内科 脳卒中部門、³獨協医科大学 超音波センター、⁴獨協医科大学 神経内科
○浅川洋平^{1,2}、竹川英宏^{2,3}、西平崇人²、塚原由佳²、浅原大典¹、伊澤直樹^{1,4}、五十棲一男¹、平田幸一⁴

【目的】心房細動に伴う心房性脳塞栓症(CE)の診断には心電図、BNP、D-dimer(DD)などのバイオマーカー、心臓超音波検査における左房径や左心耳血流速度が有用である。しかし、超音波検査は検査者の誤差が問題となる。そこで、簡易に評価可能な胸部レントゲン写真における心陰影がCEの診断に有用か検討した。【方法】急性期脳梗塞患者連続65名を対象とし、CE、アテローム性脳血栓症(ATBI)、ラクナ梗塞(LC)、その他の脳梗塞(OT)に分類した。各病型の性別、年齢、血管障害危険因子(高血圧、脂質異常症、糖尿病、飲酒、喫煙)、BNP、DDを評価した。また経胸壁心臓超音波を用いて左房径(LA径)および左室駆出率(EF)を計測した。胸部レントゲン写真では、左第3弓高位の心臓陰影(CXPLA径)を計測した。さらにCXPLA径と胸郭の比率を求めた(左房胸郭比)。統計はchi square検定、Kruskal-Wallisおよび多重比較を用いた。【結果】CE 18例、ATBI 25例、LI 16例、OT 6例が解析対象となった。各病型の背景因子をみると、CE群はATBI群、OT群と比較し有意に高齢であったが(p<0.05)、その他の因子に差は認めなかった。CE群のBNPは他の群全てと比較し高値であり、DDはLI群およびOT群より高値を示した(p<0.05)。LA径はATBI群およびLI群より有意に拡大していたが(p<0.01)、EFに差はなかった。一方、CXPLA径および左房胸郭比をみると、CE群はATBI群、LI群よりも有意に高値であり(p<0.05)、OT群と比較しても拡大傾向を示した(p<0.1)【結論】胸部レントゲン写真における心陰影径は心房性脳塞栓症診断の一助になる可能性が示された。

Pj-045-3

心房性脳塞栓症におけるBNP値に影響を及ぼす因子の検討

¹獨協医科大学神経内科脳卒中部門、²獨協医科大学超音波センター、³獨協医科大学神経内科
○塚原由佳¹、竹川英宏^{1,2}、鈴木綾乃¹、西平崇人¹、岩崎晶夫¹、岡村 穂¹、浅川洋平¹、鈴木主輔³、平田幸一³

【目的】心房細動による心房性脳塞栓症(CE)は脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)が上昇することが知られている。しかし、患者背景や発症来院時間によりその値に変化があるかは不明であるため検討した。【方法】発症時間が明らかで24時間以内に来院したCE連続85例(74.0±8.3歳)を対象とした。来院時にBNP、D-dimer(DD)、PT-INR、APTT、LDL、血糖値、HbA1c(NGSP)、心電図のQTcを測定した。さらに性別、年齢、初発・再発、脳卒中危険因子の有無、抗凝固薬・抗血小板薬服用の有無、心房細動のタイプ(持続性・発作性)を評価し、発症来院時間を確認した。統計はMann-Whitney U testおよびSpearman rank correlation coefficientを用いた。【結果】対象全体のBNPは126.4pg/ml(中央値)であった。男性68.2%、再発例15.3%、高血圧例70.6%、脂質異常症例45.9%、糖尿病例27.1%、喫煙者24.7%、連日飲酒者20.0%、抗血小板薬服用者25.9%、抗凝固薬服用者は17.6%であり、それぞれBNPに差はなかった。しかし発作性心房細動例(52.9%に存在)は86.1pg/mlと、持続性心房細動例の149.0pg/mlと比較し有意に低値を示した。年齢、発症来院時間、DD、APTT、LDL、血糖値、HbA1c、QTcはBNPと相関は認められなかったが、PT-INRは低い相関が得られた(r=0.212, p=0.0498)。【結論】急性期脳梗塞においてCEの診断にBNPを用いる場合、PT-INRならびに心房細動のタイプを踏まえた解釈が必要であるが、発症24時間以内のCEでは発症来院時間と関係なくBNP上昇は診断に有用である。

Pj-045-4

心房性脳塞栓症患者における持続性心房細動と発作性心房細動の比較福岡大学 神経内科
○福原康介, 緒方利安, 野瀬可南子, 坪井義夫

【目的】心房性脳塞栓症患者の原因で持続性心房細動(CAF: chronic atrial fibrillation)と発作性心房細動(PAF: paroxysmal atrial fibrillation)の臨床的特徴の違いについて検討した。【方法】2008年1月から2014年12月にかけて、脳梗塞を発症して当院脳神経センターに入院し、心房細動を認めた138例のうち、BNPを測定し、ホルター心電図を施行してきた47例(年齢76.3歳、男性21例、女性26例)を対象とした。心房細動をCAFとPAFの2群に分類し、心房性脳塞栓症における患者背景やNIHSSスコア、発症後転帰、心機能(心エコー検査、ホルター心電図)、血液検査の関連を統計学的に検討した。【結果】対象症例のうち、CAFは20例(42.5%)、PAFは27例(57.5%)だった。CAF群においてCAHDS2スコア(CAF vs. PAF: 3 (2-3) vs. 2 (1-3), p=0.026)が有意に高く、NIHSSスコアは発症時(CAF vs. PAF: 13 (4-17) vs. 2 (1-9), p=0.004)、退院時(CAF vs. PAF: 5 (2-11) vs. 1 (0-1), p=0.004)共にCAF群が有意に高かった。また、発症後転帰の比較では、CAF群で自宅退院率が有意に低かった(CAF vs. PAF: 25% vs. 63%, p=0.008)。一方、心機能検査ではCAF群で、心エコーにおける駆出率が有意に低く(CAF vs. PAF: 56.6% vs. 67.4%, p=0.003)、左房径が有意に大きかったが(CAF vs. PAF: 47.9mm vs. 42.2mm, P=0.032)、ホルター心電図では検査項目において大きな違いはなかった。血液検査ではBrain natriuretic peptideやD-dimerなど2群間に統計学的有意差はなかった。【結論】PAF群に比べCAF群においてCHADS2スコアや発症時・退院時のNIHSSスコアが高く、自宅退院率が低かった。

Pj-045-5

経食道心エコー施行後も原因不明の脳梗塞の検討岩手県立中央病院 神経内科
○土井尻達介, 高橋 賢, 小原大治, 大澤宏之, 高橋弘明, 菊池貴彦

【目的】近年 Embolic stroke of undetermined source (ESUS) が提唱され、その原因検索として経食道心エコー(TEE)が有用と考えられている。しかし、TEEを施行しても原因不明の症例が存在する。今回我々はTEE施行後も原因不明の脳梗塞症例について検討した。【方法】2014年4月～2015年11月までに当院に虚血性脳卒中と診断され、TEEを施行した連続76例を対象とした。TEE施行後に原因不明の脳梗塞と診断された例について、患者背景、血液検査所見、生理学的所見、画像所見、二次予防薬について検討した。【結果】TEEは76例に施行され、TEE施行前でESUSに該当した症例は65例(85%)であった。TEE後の病型は心房性脳塞栓症11例(14%)、奇異性脳塞栓症確診例2例(3%)、奇異性脳塞栓症疑診例17例(22%)、大動脈原性脳塞栓症16例(21%)、原因不明の脳梗塞12例(16%)であった。検査前にESUSと診断された例のうち18%が原因不明の脳梗塞と診断された。原因不明の脳梗塞の患者背景は年齢61.4±15.4歳、女性58%、高血圧50%、脂質異常症90%、糖尿病20%、喫煙歴40%、NIHSS 1.5 (0.75-5.75) 点であった。検査所見はBNP 26.7 (9.8-103.9) pg/ml、D-dimer 0.64 (0.52-0.92) μg/ml、LDL/HDL 1.48 (1.20-2.08)、ホルター心電図のPAC 10.5 (1-156) 拍/日、経胸壁心エコーの左房径 31.5 (29.3-34.7) mmであった。梗塞塞のパターンは皮質梗塞60%、小脳・脳幹梗塞20%、多発性梗塞50%であった。二次予防は全例に抗血小板薬が使用されていた。【結論】TEEを施行後の原因不明の脳梗塞は軽症で、BNPが軽度高値であり、皮質梗塞が多かった。

Pj-045-6

心房細動を伴う虚血性脳血管障害急性期における抗血栓療法の実態調査

¹国立長寿医療研究センター もの忘れ外来, ²川崎医科大学 脳卒中医学, ³日本医科大学大学院医学研究科 神経内科学分野, ⁴倉敷平成病院 脳卒中内科, ⁵東京慈恵会医科大学 神経内科
[○]佐治直樹^{1,2}, 木村和美³, 芝崎謙作⁴, 井上 剛², 植村順一², 青木淳哉³, 井口保之⁵

【目的】 Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs)市販後の日常診療において、心房細動を伴う虚血性脳血管障害の発症後急性期におけるNOACsとワルファリンの使い分けの実態は未解明である。【方法】 2012年4月から2014年12月までの多施設共同研究により、心房細動を伴う発症24時間以内の虚血性脳血管障害患者を連続登録した。発症1ヶ月後もしくは退院日までの急性期抗血栓療法の内訳や出血性イベントとの関連を調査した。【結果】 登録後、適格と判断された236例を解析した(脳梗塞228例、一過性脳虚血発作8例、男性52.5%、平均年齢79.5歳)。73例がtissue-plasminogen activator (tPA)を入院時に投与されていた。全体の解析では、入院後2(2/4)日以内に経口抗凝固薬の投与が開始され、その内訳はNOACs (50.4%)とワルファリン (49.6%)とほぼ半数ずつであった。NOACs投与群は、ワルファリン投与群と比較して男性が多く(59.7% *vs.* 40.3%, *P*=0.004)。若く(年齢の中央値: 77歳 *vs.* 82歳, *P*<0.001)。入院時の神経学的重症度が軽度で(NIHSSの中央値: 6 *vs.* 16, *P*<0.001)、入院後の死亡率が低かった(0% *vs.* 4.3%, *P*=0.029)。出血性イベントは2群間で有意差を認めなかった(6.7% *vs.* 2.6%, *P*=0.216)。tPA投与後の出血性イベントはNOACs投与群(37例)で0例、ワルファリン投与群(36例)で2例であった(0% *vs.* 5.6%, *P*=0.240)。【結論】 心房細動を伴う虚血性脳血管障害の発症後4日以内にNOACsとワルファリンがほぼ半数ずつで投与されていた。tPA投与後のNOACsによる早期からの抗血栓療法は出血性イベントのリスクがワルファリンよりも高くない可能性がある。

Pj-045-7

発症前末指摘の心房細動が脳梗塞の3か月後転帰に及ぼす影響の検討

¹九州大学大学院医学研究院神経内科学, ²済生会福岡総合病院 神経内科 脳・血管内科, ³福岡市民病院 神経内科, ⁴飯塚病院 神経内科, ⁵九州大学病院 メディカルインフォメーションセンター, ⁶九州大学大学院医学研究院脳神経治療学
[○]田中弘二¹, 山田 猛², 鳥居孝一¹, 由村健夫³, 高瀬敬一郎⁴, 若田好史⁵, 中島直樹⁶, 村井弘之⁶, 吉良潤一¹

【目的】心房細動(atrial fibrillation; AF)はしばしば無症状であり、脳梗塞発症後に指摘されることも珍しくない。AFが発症前に末指摘であった症例は、心原性脳塞栓症の転帰が不良であることが示唆されているが、まだ同様の検討は少ない。脳梗塞発症前にAFが末指摘であった症例の臨床的特徴や転帰を明らかにする。【方法】 当院と関連病院による広域ネットワーク型臨床研究推進事業のデータベースに2011年9月から2014年4月に登録された発症7日以内の脳梗塞入院例のうち、心房細動以外の原因を有さない症例を対象とした。対象を発症前にAFを指摘されていた症例と末指摘の症例に分け、臨床的特徴、3か月後転帰を比較した。【結果】 発症前にAFを指摘されていた253例(男性130例、79.5±10.0歳)と末指摘の196例(男性92例、79.4±9.9歳)を対象とした。末指摘の症例は発症前modified Rankin Scale (mRS)が低く(中央値四分位範囲) [0(0-3) *vs.* 0(0-2), *p*=0.024)、発作性AFが多く(55.9% *vs.* 27.3%, *p*<0.001)、脳卒中の既往(14.4% *vs.* 31.6%, *p*<0.001)、うつ血性心不全(13.3% *vs.* 25.3%, *p*=0.002)、糖尿病(15.4% *vs.* 24.1%, *p*=0.023)、虚血性心疾患(7.2% *vs.* 15.0%, *p*=0.010)、発症前の抗凝固療法(2.6% *vs.* 53.0%, *p*<0.001)の頻度が低く、3か月以内の脳梗塞再発の頻度が高かった(6.2% *vs.* 1.6%, *p*=0.011)が、3か月後のmRS ≥3の頻度(63.6% *vs.* 59.7%, *p*=0.400)や死亡率(16.4% *vs.* 13.4%, *p*=0.379)には差がなかった。無再発期間のKaplan-Meier曲線の比較ではAFが末指摘の症例は指摘されていた症例と比較して有意に3か月以内の脳梗塞の再発率が高く(*p*=0.011)、cox比例ハザードモデルを用いた解析では、発症前にAFが末指摘であることは他の因子で調整後も有意に3か月以内の再発と関連していた(ハザード比 5.59、95%信頼区間 1.34-31.43)。【結論】 発症前に心房細動が末指摘であった脳梗塞症例では、脳梗塞再発に注意する必要がある。

Pj-046-1

脳梗塞発症後の合併症とその危険因子

大阪医科大学病院
[○]中村善胤, 重清太郎, 塚原彰弘, 谷 裕基, 宇野田喜一, 山根一志, 細川隆史, 石田志門, 中嶋秀人, 木村文治

【目的】 脳梗塞発症後の脳血管疾患以外の呼吸器、泌尿器、消化器、関節疾患の合併とその危険因子について検討した。【対象と方法】 2010年から2014年までの21歳から101歳までの脳梗塞患者292例を対象とし、入院時NIHSS、水分の経口摂取の可否と絶飲食の状況ならびに座位保持の可否の状態と、誤嚥性肺炎や尿路感染症、偽痛風および無石性胆嚢炎といった他臓器疾患発症の因果関係について検討した。【結果】 誤嚥性肺炎の発症は35例で、入院時に水分摂取が不可能な場合と相関性を示した。尿路感染症の発症は19例で、入院時に水分摂取が不可能な場合と絶飲食期間および座位保持不可能な期間と相関性を示した。偽痛風の発症は4例で、嚥下状態や絶食期間および座位保持の可否のいずれとも相関性を示さなかった。無石性胆嚢炎の発症は3例で、絶飲食期間や座位保持不可能な期間と関係無く、入院時に水分摂取が不可能な場合と入院時から絶飲食の場合とに相関性を示した。いずれの合併症においても入院時のNIHSSとは相関性を示さなかった。【考察】 入院時のNIHSSに関係無く、入院時から水分摂取が不可能な際には誤嚥性肺炎の発症だけでなく、尿路感染症や無石性胆嚢炎も発症する危険性があり、的確な診断が必要となる。

Pj-046-2

脳梗塞急性期における偽痛風の合併

¹順天堂大学医学部附属順天堂医院 脳神経内科, ²順天堂大学医学部附属順天堂練馬医院 脳神経内科
[○]石黒雄太¹, 江口博人², 町田 裕², 服部信孝¹, 三輪英人²

【目的】 ビロリン酸カルシウム(calcium pyrophosphate dihydrate: CPPD)結晶沈着症は、CPPD結晶が関節内に析出して炎症が起こる関節炎の総称である。CPPD結晶沈着症の中でも痛風に類似した関節炎を生じる場合には偽痛風と呼ばれる。大関節が好発部位だが、軸椎間突起周囲に生じた場合には crowned dens syndrome(CDS)として知られる。脳梗塞急性期において、発熱や炎症反応を呈した場合、尿路感染症や誤嚥性肺炎、胆嚢炎などの感染症合併を鑑別するが、偽痛風が原因となることも経験される。この臨床的经验から脳梗塞急性期における偽痛風合併の頻度、麻痺側と偽痛風罹患部位との関連等について臨床的検討を行った。【方法】 2005年7月から2015年7月までに当院脳神経内科に入院した患者3581名のうち急性期脳梗塞で入院となった患者を抽出し、臨床的検討を後ろ向き研究として行った。偽痛風はMcCartyの診断基準をdefiniteもしくはprobableで満たすものを対象とした。CDSに関しては特徴的画像を診断根拠とした。【結果】 急性期脳梗塞の患者(N=1929)において、10名(男性3名、女性7名)がCDSを含む偽痛風と診断されていた。脳卒中発症から偽痛風発症までの日数は3~24日(中央値 6.5日)であった。罹患関節は、膝8例、手首1例、環軸椎が1例であり、半数(5例)では麻痺側と偽痛風病変側が一致していなかった。【結論】 運動の制限が偽痛風の危険因子となることは知られている。麻痺・非麻痺側に関わらず偽痛風が発症していたことから、急性の運動麻痺以外の機序も偽痛風合併に関与している可能性が示唆された。偽痛風の罹患関節腔内では炎症性サイトカインの関与が考えられているが、急性脳虚血によって産生された炎症性サイトカインが偽痛風の誘因の一つだった可能性も考えられる。臨床的には脳梗塞急性期において偽痛風を早期に診断・治療することにより、リハビリテーションへの円滑な移行の妨げを除去する事が期待される。

Pj-046-3

急性期脳卒中患者における自律神経障害と基礎代謝エネルギー量の関係について

愛知医科大学病院 神経内科
[○]角田由華, 藤掛彰史, 丹羽淳一, 田口宗太郎, 中島康自, 比嘉智子, 福岡敬晃, 泉 雅之, 中尾直樹, 道勇 学

【目的】 急性期脳卒中患者の基礎代謝エネルギー量(BEE)と脳卒中の重症度に関連がある事は、これまでの我々の検討で示されている。そこで重症患者のBEEの低下に、自律神経機能が影響しているのではないかと推測し、検討を行った。【方法】 新規脳卒中患者28例を対象とした。呼気ガス分析装置(FIT-2000)を用いてBEEを測定、ハリス・ベネディクトの式(Harris-Benedict Equation, HBE)でBEEの予測値も算出し、その比を検討した(%Pred)。自律神経機能障害の指標として、電子瞳孔計(イリスコーダデュアル C10641)を用いて対光反応を測定、以下の成分指標 [D1:前瞳孔径、D2:Max縮瞳径、CR:縮瞳率(D1-D2)/D1 A1:瞳孔面積、T1:光刺激からの縮瞳開始時間、T2:縮瞳開始から1/2縮瞳時間、T3:1/2縮瞳からMax縮瞳時間、T5:瞳孔が最小から散瞳して、最小値の63%まで回復する時間]を評価した。脳卒中の重症度はNIHSS、mRSを用いて評価し、各項目との相関を検討した。【結果】 %PredとmRSについてSpearmanの順位相関を用い検討、負の相関を認めた。mRS1~3群では、%Predが高値であり(109~136±12.2%)、mRS4~5群では差が少なかった(69~112±16.2%)。入院時NIHSSと対光反応の比較では、NIHSSが高いほどD1、CR、および後期散瞳指標のT5が小さい傾向を認めた(D1:r=-0.21, CR:r=-0.22, T5:r=-0.29)。重症例では脳活動の低下がBEEに影響している可能性を考え、JCSと%Predについて検討したが相関はなかった。【結論】 脳卒中の重症度が高いほど%Predが低値である傾向があり、自律神経障害も認める事から、自律神経の活動低下がBEEに関係している事が示唆された。

Pj-046-4

脳梗塞急性期における血圧変動～島皮質の障害部位に関する検討～

¹広島大学病院 脳神経内科, ²翠清会梶川病院 脳神経内科, ³翠清会梶川病院 脳神経外科, ⁴安佐市民病院 脳神経内科, ⁵安佐市民病院 循環器内科, ⁶広島市民病院 脳神経内科
[○]北村樹里¹, 上野弘貴¹, 中森正博², 向井智哉¹, 今村栄次², 青木志郎¹, 永井道明⁵, 大下智彦⁴, 野村栄一³, 若林伸一³, 細見直永¹, 丸山博文¹, 松本崇泰¹

【目的】 脳梗塞に島皮質を含むことが、急性期の脈拍数や血圧の変動といった自律神経活動に及ぼす影響やその後の転帰について相違があるか比較検討する。【方法】 平成25年12月1日~平成27年9月30日に入院した発症48時間以内の片側中大脳動脈領域に新規病変を有する急性期脳梗塞の連続症例を対象とした。入院後3時間毎に血圧と脈拍を3日間継続して測定した。脳梗塞の病型、重症度、梗塞巣の体積、転帰、3日間の血圧と脈拍(最高、最低、平均、最高と最低の差)、とその変動(標準偏差(SD)、変動係数(CV)、successive variation(SV))に関して、島皮質の梗塞の有無、島皮質の左右差について比較検討した。さらに島皮質を含む脳梗塞群を梗塞巣の領域によって左右それぞれ島皮質前部優位群と島皮質後部優位群の4群に分けて検討した。【結果】 適格基準を満たし登録された症例は90例、梗塞に島皮質が含まれる症例は33例(右20例、左13例、全て右利き)だった。梗塞が島皮質全領域を含む症例は8例、左5例、島皮質前部優位群は5例、左4例、島皮質後部優位群は7例、左4例だった。梗塞に島皮質を含む群の入院時重症度は高く、転帰も不良であったが、脈拍及び血圧の変動に差はなかった。右と左の島皮質梗塞群間には脈拍変動に差を認めなかった。収縮期血圧変動では右島皮質前部優位群で他領域梗塞群よりSDやCV値が有意に低下していた(SD *p*=0.02, CV *p*=0.029)。【結論】 島皮質は前部帯状回や扁桃体とcentral autonomic networkを形成し、皮質下の自律神経中枢を制御していると言われている。しかし島皮質の梗塞領域と神経性血圧調節との関連を詳細に検討した研究はない。本研究で示された右島皮質前部は交感神経系との関与が示唆されている領域である。同部位の破壊性の障害が血圧変動を減少させた可能性があり、急性期脳梗塞の血圧管理を考える上で重要な知見が得られたと考えられた。

Pj-046-5

脳梗塞入院患者における64列MDCTによる冠動脈評価の有用性

公立陶生病院 神経内科

○井上裕康, 酒井晃太, 小栗卓也, 加藤秀紀, 湯浅浩之

【目的】脳血管疾患と心血管疾患は互いに関連があると言われているが、実際には入院している脳梗塞患者全体の1%程度しか冠動脈評価はされていない。今回脳梗塞入院患者において、スクリーニングとしての多列検出器CT (MDCT) による冠動脈評価の有用性を検討し、冠動脈疾患の合併率、そのリスク因子を調べた。【方法】2007年6月から2015年6月まで当院神経内科に脳梗塞で入院した症例で、冠動脈MDCTを施行された253例において冠動脈MDCTで狭窄が疑われた症例は冠動脈造影 (CAG) を行い、CAGで有意狭窄ありと判断された群を冠動脈疾患 (CAD) あり群、冠動脈MDCTで狭窄なしと判断された、またはCAGの結果狭窄なしと判断された群をCADなし群とし、年齢、性別、その他リスク因子について後方視的に検討した。【結果】冠動脈MDCTで111例 (43%) がCADを疑われCAGを施行した。63例 (25%) が有意狭窄を認め、39例 (15%) が冠動脈形成術を要した。2群間比較では、男性 (50例79% vs 122例63% $p=0.025$)、糖尿病 (36例57% vs 77例40% $p=0.022$)、エコーの内頸動脈 (ICA) 最高流速 (116cm/s vs 87cm/s $p=0.03$)、MRIにおける無症候性脳梗塞 (SBI) (53例84% vs 124例65% $p=0.005$) がCADあり群で有意に多かった。また多変量解析においても男性 (OR2.221)、SBI (OR2.825)、糖尿病 (OR2.130)、ICA流速 (OR1.003) $p<0.05$ と4つの因子が独立して有意に関連することが示された。【結論】今回脳梗塞入院患者では高いCAD合併率を認めた。脳梗塞患者では麻痺などに伴う運動負荷が十分に出来ない事を考えるとスクリーニングに冠動脈MDCTが有用であると考えられる。またSBI、男性、糖尿病、ICA流速の上昇などが見られる患者では積極的に冠動脈病変のスクリーニングを検討すべきである。

Pj-046-6

深部静脈血栓症を合併した脳卒中症例に対する下大静脈フィルター留置術についての検討

¹大阪大学医学部附属病院 神経内科・脳卒中科／脳卒中センター、²大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学
○大山直紀^{1,2}、坂口 学^{1,2}、由上登志郎^{1,2}、寺崎泰和^{1,2}、佐々木勉^{1,2}、望月秀樹^{1,2}

【背景】脳卒中患者ではしばしば深部静脈血栓症 (DVT) を合併し、時に重篤な肺血栓塞栓症 (PTE) を引き起こす。下大静脈フィルターはPTEを予防する目的で使用されるが、フィルター留置の適応や留置期間、抗凝固療法併用の是非などフィルター留置に関するエビデンスは十分ではない。今回当院脳卒中センターに入院した脳卒中症例のうち、下大静脈フィルターを留置した連続症例において、患者背景、留置背景、効果や留置後合併症について検討した。【方法】2006年～2015年11月までに当院脳卒中センターに入院した2818症例のうち、永久/非永久留置型下大静脈フィルターを挿入した急性期脳卒中11症例について、患者背景、脳卒中の臨床病型と重症度 (NIHSSスコア)、DVTの場所、留置理由と期間、抗凝固療法の有無、留置後の予後を後方視的に検討した。【結果】下大静脈フィルター留置11例 (年齢中央値60歳、女性6例、入院時NIHSSスコア中央値7) のうち脳梗塞は7例、脳出血は4例であり、全例において一側あるいは両側膝窩静脈より近位にDVTを認めた。さらに4例は巨大骨盤内腫瘍、2例が血小栓/凝固異常症、2例が極端な脱水症を合併していた。留置理由は、9例が浮動性近位DVT (うち4例はPTE合併)、2例は抗凝固療法不可の近位DVTにおけるPTE予防であり、留置期間は9例が永久留置であった。全例で最初あるいは途中から抗凝固療法を併用し、フォローアップ (中央値1.3年) されている7例のうちPTE発症例は皆無であり、3例でDVTが増悪するもう2例は最終的には消失、1例は9ヶ月後に原疾患で死亡した。【結語】少数例ながら当科における下大静脈フィルター留置症例では、巨大骨盤内腫瘍や凝固異常症など他疾患を合併しているものが多くフィルター留置に関連した合併症はほとんど認められなかった。脳卒中領域における下大静脈フィルター留置症例の特徴を検討したものは少なく、過去の文献的考察を加えて報告する。

Pj-047-1

認知症外来におけるスティック型嗅覚同定能力検査法 (OSIT-J) を用いた嗅覚検査の有用性

¹三宿病院 神経内科、²東邦大学医療センター大森病院 神経内科
○清塚鉄人¹、澤田雅裕²、花城里依¹、山田立子¹、仲村敬和¹、岩本康之介¹、池田 憲²、岩崎泰雄²

【はじめに】認知症では早期から嗅覚低下を来すことが知られている。スティック型嗅覚同定能力検査法 (OSIT-J) は嗅覚の同定能力検査であるが、認知症診療での使用はまだ少なく、嗅覚機能と心理検査との関係はまだ明らかではない。【目的】認知症外来受診者における嗅覚機能検査と神経心理検査との関連を検討した。【方法】2014年12月1日から2015年5月21日まで認知症外来初診患者の51人 (男性21人、女性30人、平均年齢79.2歳) を対象とした。嗅覚検査は神経学的診察の一環として施行し、OSIT-Jを用いた。神経心理検査はHDS-R、MMSE、MOCA-Jを行い、それぞれOSIT-Jとの関連を総点の比較で行った。【結果】各検査の平均はHDS-R21.1 \pm 5.9、MMSE23.2 \pm 4.7、MOCA-J20.4 \pm 5.8、OSIT-J5.7 \pm 3.3であった。OSIT-Jの得点率は<ひのき>65.9%、<ばら>61%、<蒸れた靴下>61%の順で高く、<墨汁>34.1%、<材木>36.6%、<家庭用のガス>41.4%の順で低かった。また、OSIT-Jの得点との相関では、HDS-Rは $r=0.474$ 、 $P<0.001$ 、MMSEは $r=0.4$ 、 $P<0.05$ 、MOCA-Jは $r=0.483$ 、 $P<0.01$ といずれも有意な相関を認めた。【考察】認知症外来でのOSIT-Jを用いた嗅覚検査は簡易認知機能検査と同様に認知症のスクリーニングの検査として有用である可能性が示唆された。

Pj-047-2

もの忘れ初診高齢患者の認知機能検査とVSRAD所見との関連性について

¹愛知医科大学病院 神経内科・脳卒中センター、²青和会 中央病院

○泉 雅之¹、加藤祥代¹、湯浅知子¹、安本明弘¹、中島康自²、安藤宏明¹、田口宗太郎¹、比嘉智子¹、角田由華¹、藤掛彰史¹、福岡敬晃¹、徳井啓介¹、丹羽淳一¹、中尾直樹¹、道勇 学¹

【目的】近年の少子高齢化に伴い、もの忘れにて受診する高齢患者が増加傾向にある。VSRADは、前駆期を含む早期アルツハイマー型認知症に特徴的にみられる内側側頭部の萎縮の程度をMRI画像から読み取るための画像処理・統計解析ソフトウェアであるが、今回われわれは認知機能検査との関連性について検討した。【方法】過去2年間に、もの忘れにて当科初診の65歳以上の高齢患者30例 (男性12例、女性18例、平均79.1 \pm 6.4歳) を対象とし、認知機能検査 (HDS-R、MMSE) とVSRADを施行し、得られた数値を用いて関連性を検討した。【結果】もの忘れの内訳は、健常から軽度認知障害 (MCI) までが9例、アルツハイマー型認知症 (AD) 疑いが21例であった。HDS-R、MMSEの得点は共に、VSRAD値と負の相関を認めた ($p<0.01$)。次に対象を健常・MCI群とAD群に分けてみると、AD群ではHDS-R、MMSEの得点とVSRAD値とは負の相関を認めたが、健常・MCI群は有意ではないが逆に正の相関を認めた。なお、対象の年齢とHDS-R、MMSE、VSRAD値との相関は認められなかった。【結論】もの忘れ初診高齢者でのHDS-R、MMSEの得点から、VSRAD所見を推定できる可能性が示唆された。しかし、健常・MCI患者のVSRAD所見は、AD患者とは異なる可能性が示唆された。今後症例を蓄積して検討していく必要があると考えられた。

Pj-047-3

認知症疾患別の脳白質病変定量解析とその特徴

¹三重大学大学院医学系研究科認知症医療学、²三重大学大学院医学系研究科神経病態内科学、³富士フィルムRIファーマ株式会社
○田部井賢一^{1,2}、木田博隆¹、細谷徹夫³、佐藤正之¹、富本秀和^{1,2}

【目的】脳血流SPECT画像と頭部MRI画像をfusionする機能をもつ、脳白質病変定量解析ソフトを開発した。認知症疾患別の白質病変の特徴を後ろ向きに比較検討した。【方法】対象は、2013年11月1日から2014年6月30日までに、当院もの忘れ外来を受診した新患者54名 (男性22名、女性32名、平均年齢73.6 \pm 8.4歳、AD 19、VaD 4、DLB 7、MCI 12、その他の疾患12名)、FLAIR画像情報から設定された範囲の信号値を持つpixelを検出し、白質全体、白質内の病変部、Fazekas scaleのPVH、DWMHのpixel数、volumeを求めた。【結果】MMSEはAD 20.0 \pm 6.5、VaD 20.7 \pm 2.1、DLB 23.1 \pm 4.4、MCI 27.1 \pm 2.3であった。各群の脳血流SPECT画像は、既報告に一致する血流低下パターンであった。白質病変容積/白質容積を疾患別に求めた結果、VaDは他の疾患に比べて有意に高かった (AD 4.7、VaD 9.5、DLB 2.4、MCI 1.8%)。中心溝を境界として白質病変の前部/後部容積を求めた結果、ADやMCIは側脳室の後角を中心とする後部白質病変が多く、VaDやDLBは側脳室の前角を中心とする前部白質病変が多い傾向であった (AD 0.84、VaD 1.03、DLB 1.03、MCI 0.77)。PVH/DWMHを疾患別に求めた結果、ADはPVHとDWMHが同程度であったが、VaDはDWMHが多く、DLBやMCIはPVHが多い傾向であった (AD 1.17、VaD 0.66、DLB 2.35、MCI 1.43)。【結論】認知症患者群における白質病変の定量解析を行い、同一患者群の脳血流データと比較することで疾患別の白質病変分布の相違が明らかとなった。

Pj-047-4

小血管型VCIにおける脳アミロイド病変と脳血流変化

¹国立長寿医療研究センター 神経内科、²国立長寿医療研究センター 放射線診療部、³国立長寿医療研究センター 脳機能画像診断開発部
○新畑 豊¹、鷺見幸彦¹、武田章敬¹、辻本昌史¹、山岡朗子¹、梅村 想¹、加藤隆司²、伊藤健吾²、岩田香織³、中村昭範³

【目的】臨床的な血管性認知障害 (VCI) にはアルツハイマー病 (AD) 合併例が含まれるが、その合併の鑑別は困難な場合も多い。脳血流SPECTを用いての鑑別が可能か、縦断的な血流変化は異なるのかを明らかにする。【方法】臨床的に小血管型VCI (SVCI) 41例を対象としてPiB-PETによるアミロイド蓄積、脳血流SPECTの評価を行った。血流低下部位によりAD型、AD疑い型、非AD型に分類しPiB-PETとの一致率を調べた。また、1年および2年の間隔でSPECTを検査したものに關し、縦断的な脳血流の変化をSPMを用いて解析した。【結果】SVCI例の約34%にアミロイド陽性例の存在がみられた。脳血流分布の解析では、ADまたはその疑いがあるとされた例が全体の71%にみられ、その67%がアミロイド陰性であった。アミロイド陽性群、陰性群各々の脳血流平均画像と正常データベースと比較では、ともに頭頂一側頭連合野、前頭連合野、後部帯状回の低下といった類似のパターンを呈した。SPECTの1年の変化として、アミロイド陽性者で側頭葉内側部の低下がみられ、2年の変化としては後部帯状回の血流低下がみられた。【結論】横断的なSPECT所見はアミロイド病変合併の有無によらずAD類似のパターン低下が示され、両者の区別をするのが困難であった。継続的な変化としてアミロイド陽性者ではAD病変に関連する変化がより明らかとなっていく傾向がみられる。

Pj-047-5

脳血流SPECT定量画像を用いたConvexity APParent Hyperperfusion (CAPPAH) signの検討

¹京都府立医科大学大学院 神経内科学, ²京都府立医科大学 分子脳病態解析学, ³京都第一赤十字病院 脳神経・脳卒中科
○大道卓摩¹, 徳田隆彦^{1,2}, 五影昌弘³, 近藤正樹¹, 水野敏樹¹

【目的】我々は以前、特発性正常圧水頭症（iNPH）患者ではDESHの形態学的特徴を反映して、脳血流SPECT画像上、高位円蓋部・頭頂正中部皮質での「見かけ上の」相対的血流増加（Convexity "APPArEnt" Hyperperfusion :CAPPAH sign）を呈することを報告した。CAPPAH signの脳血流量について、脳血流SPECT定量画像を用いて検討した。【方法】Possible iNPHの診断基準を満たし、頭部MRIでDESHを呈した20症例を対象とし、¹²³I-IMP-SPECT ARG法を実施した。高位円蓋部の軸位断で、①円形の血流増加があるいは、②上矢状窩に沿った一直線上の血流増加を認め、冠状断で、高位円蓋部と頭頂葉正中部に血流増加がありシルビウス裂まで連続していないものをCAPPAH sign陽性として判定した。Stereotactic extraction estimation (SEE)法を用いて同定した解剖学的部位毎の脳血流量を測定した。高位円蓋部・頭頂正中部皮質は「傍中心小葉」、「上頭頂小葉」、「楔前部」と同定された領域とした。【結果】CAPPAH sign陽性は15例（年齢：78.5±6.1歳。男性：女性=10：5）、陰性は5例（年齢：77.2±5.6歳。男性：女性=3：2）であった。CAPPAH sign陽性群の「傍中心小葉」、「上頭頂小葉」、「楔前部」の脳血流量は、各々40.0±7.7、35.6±7.6、43.1±9.2 ml/min/100gであり、陰性群との有意差はなかった。CAPPAH陽性群と陰性群との脳血流量の比較で、有意差を認めた領域はなかったが、SEE法で同定された「線上回」と「下頭頂小葉」の脳血流量は、陽性群で低い傾向があった。【結論】CAPPAH sign陽性例では、高位円蓋部の脳血流量増加は見られなかった。CAPPAH signは、高位円蓋部と比較して線上回と下頭頂小葉の血流量が相対的に低下していることを反映している。

Pj-047-6

慢性呼吸不全患者における認知機能障害と¹²³I-IMP脳血流SPECT所見の検討

¹国立病院機構 西新潟中央病院 神経内科, ²国立病院機構 西新潟中央病院 呼吸器科, ³新潟大学脳研究所
○黒羽泰子¹, 長谷川有香¹, 谷 卓¹, 松原奈絵¹, 斎藤泰晴², 大平徹郎², 春日健作³, 池内 健³, 小池亮子¹

【目的】慢性閉塞性肺疾患（COPD）をはじめとする慢性呼吸不全の患者では、認知機能低下を認めることがある。本研究では認知機能評価と¹²³I-IMP脳血流SPECT変化に着目し、臨床像との関連性について検討した。【方法】本研究に対する同意が得られ、認知症と診断されていない慢性呼吸不全患者を対象とした。MMSE、日本語版Montreal Cognitive Assessment (MoCA-J)、FABを施行し、臨床像と¹²³I-IMP脳血流SPECTの結果と比較した。慢性呼吸不全の原因疾患はCOPD 9例、肺結核胸郭形成術後 4例、肺癌術後 3例の16症例（男女 12:4）で、年齢75.9±5.7（65-84）歳、発症期間10.4±9.3（1-67）年、喫煙年数×本数 966±593（0-2580）、SpO₂ 94.8±2.9（90.99）%、発症からHOT療法導入までは15.3±16.6（0-66）年、導入からの期間は13.1±13（0-4）年、%VCは61.5±21.0（34.7-111.3）、一秒率は61.2±15.6（37.6-88.5）であった。【結果】MMSEは23.9±2.1（19-29）点で、23点以下が5/16例（31%）であり、下位項目は7シリーズと遅延再生で正答率が低かった。MoCA-Jは18.4±2.1（14-24）点と全例で低下し、FABは13.6±2.9（5-16）点であった。¹²³I-IMP脳血流SPECTでは、右側直回のZ-scoreが1.57±0.78、横側頭回で右1.53±0.62/左1.51±0.49、右側帯状回で1.52±0.48、前方帯状回で右1.75±0.68/左1.84±0.69と低下傾向にあった。罹病期間と左側直回、眼窩回、右側直回のZ-scoreは負の相関を示し（P=0.03 R=-.555, P=0.03 R=-.555, P<0.0001 R=-.849）、発症からHOT療法導入までの期間と左側眼窩回、直回のZ-scoreは負の相関（P=0.02 R=-.579, P=0.04 R=-.518）を示した。【結論】慢性呼吸不全患者の31%でMMSEが低下し、MoCA-Jでは全例低下していた。¹²³IMP-SPECTでは前頭葉底部、側頭回、帯状回の局所脳血流が低下し、慢性呼吸不全患者では認知機能低下は稀ではなく、基礎疾患や疾患毎の病態が認知機能障害や脳血流低下に関与している可能性が示唆された。

Pj-047-7

炎症性脳アミロイドアンギオパチーにおける脳波異常の検討

倉敷中央病院 神経内科
○岡田真里子, 大嶋 理, 吉井大祐, 佐藤真也, 藤井大樹, 森 仁, 北口浩史, 山尾裕隆, 進藤克郎

【目的】炎症性脳アミロイドアンギオパチー（cerebral amyloid angiopathy, CAA）はアミロイドβ蛋白が脳血管に沈着して血管炎や血管周囲の炎症細胞浸潤を惹起し、急性または亜急性に頭痛、認知機能低下、痙攣をきたす。炎症性CAAの脳波異常は非特異的な徐波が主体とされるが報告は少ない。我々は2011年にChungらによって提唱された診断基準に従ってProbable炎症性CAAと診断した2例の脳波異常について検討した。【方法】症例1は77歳の男性。当科入院1年前から被害妄想発言と進行性の歩行障害を生じた。頭部MRIのFLAIR画像にて両側側頭葉・後頭葉白質に広範な高信号域を認め、T2*画像で同病変に一致する点状の低信号域を多数認めた。脳波では全散性のθ波を認めた。治療として、ステロイドパルス療法（mPSL 1g/日、3日間）を施行した。症例2は78歳の女性。当科入院4ヶ月前から認知機能低下及びADLが急速に低下した。頭部MRIのFLAIR画像では右頭頂葉・後頭葉の白質に高信号域を認め、T2*画像にて同病変に一致する点状の低信号域を多数認めた。当科入院前に全身性の痙攣を生じ抗てんかん薬を導入されたが、痙攣重積状態で救急搬送された。脳波では右頭頂部を焦点とする約1Hzの周期性一側性てんかん型放電（periodic lateralized epileptiform discharges, PLEDs）を呈し、痙攣消失後も数週間持続した。また、経過中にガドリニウム造影T1強調画像にて右頭頂葉皮質の一部に淡い造影効果を伴い、皮質壊死が示唆された。治療として、ステロイドパルス療法を施行し、抗てんかん薬を変更した。【結果】症例1では治療による認知機能の改善は乏しかったが、MRI上白質病変の範囲が縮小した。症例2では治療により痙攣が認められなくなり、症例1と同様に白質病変が軽快した。脳波では右頭頂部の発作性の鋭波は残存したが、PLEDsは消失した。【結論】炎症性CAAの脳波異常として、局所的な皮質病変を反映してPLEDsを呈することがある。

Pj-048-1

軽度認知障害（MCI）患者における記憶障害のパターン別解析

¹東京医科歯科大学 脳神経病態学分野, ²埼玉県総合リハビリテーションセンター リハビリテーション科
○伊藤陽子¹, 三條伸夫¹, 堀 匠², 松本裕希子¹, 横田隆徳¹

【目的】アルツハイマー病態早期において認知機能障害の進行速度やその内容、コリンエステラーゼ阻害薬（ChEI）などの症状改善薬への反応に個人差があることが知られている。その要因として機能・形態学的変化の局在、白質病変の程度、教育歴などの予備能が影響しているものと考えられている。今回MCI患者を対象に形態・機能学的変化による認知機能障害の特徴と、それら予備能や薬物が与える影響について検証した。【方法】当院物忘れ外来の健忘型MCI患者（MMSE≥24点、CDR<1）を対象に、初診時の脳萎縮の局在（萎縮無:N、海馬型:H、頭頂葉型:P、海馬頭頂葉型:B）、楔前部の血流低下の有無、白質病変の程度（Fazekas分類0-3）、教育年数（カットオフ12年）によって群別し、各群におけるMMSEとWMS-R指標（言語性記憶、視覚性記憶、遅延再生）の経時的変化率を比較した。更にChEIの有無によって各々2群に分け、AD転化率と認知機能の変化を比較した。【結果】対象は53例、女性60%、平均発症年齢72±6歳、観察期間は3.7±1.9年、初診時MMSEは27.2±1.8点であった。脳萎縮、血流低下部位による分類では患者背景、初診時の認知機能、認知機能低下の進行速度に群間差は認められず、どの群においてもChEIによる進行抑止効果は認められなかった。白質病変による分類では、F0群において視覚性記憶の低下が緩やか（p<0.01）でAD転化が低い傾向（p=0.06）が見られたが、ChEIによる抑止効果は認められなかった。教育歴による分類では、高学歴群において男性比が高く初診時のMMSEが高得点（28.0±1.8, p<0.05）であったが、その後の経時的変化に違いはなく、ChEIによる影響は認められなかった。【結語】MCIのcognitive reserveには白質病変の関与が示唆された。いずれの臨床型においてもMCIの段階でのChEIの導入は、認知機能改善効果、AD転化抑止効果ともに認められず、白質病変の原因となりうる生活習慣病のコントロールが重要である。

Pj-048-2

Near-Infrared Spectroscopy (NIRS) によるMCI症例の脳機能の検討

長崎北病院 神経内科
○瀬戸牧子, 中田るか, 湯淺隆行, 中尾洋子, 一瀬克浩, 佐藤秀代, 富田逸郎, 佐藤 聡, 辻畑光宏

【目的】近赤外光スペクトロスコピー（NIRS）は、非侵襲的な神経活動による脳血流変化を調べる方法として注目されている。以前Probable Alzheimer病患者におけるNIRSの研究結果を報告した。今回は amnesic Mild cognitive impairment 症例（MCI）に3連のTask負荷をし、Oxy-Hb変化量を計測し検討を行った。【方法及び対象】 MCI 15例（74.9±9.8歳、MMSE 27.3±1.4）、正常コントロール（Cont）17例（72.3±7.3歳、MMSE 29.3±0.9）。NIRSは島津社製OMM-3000を用いて測定した。Taskは以下の3連。[1]仮名拾いkana Task（あ、い、う、え、お、をピックアップ）:10秒間安静-60秒無意味（Task 1）-20秒安静-60秒物語（Task 2）、このTaskを2回反復。[2]Verbal fluency task（VFT）: phonological criterion（指定頭音の単語列挙）を使用し、VFT:5秒間安静-10秒（Task）-5秒安静、10回反復[3]Modified Stroop tasks（赤青黄緑の4色、Task1色の呼称とTask2漢字の色の呼称）: 10秒安静-30秒Task1-20秒安静-30秒Task2、3回反復。それぞれ、MCI ContでOxy-Hbの変化量の平均値を算出し、集団解析としてSPM画像のP値の重ね合わせを行い、検討した。【結果】 Task達成度は、kana T1（P<0.01）、kana T2（P<0.001）、stroop T2（P<0.05）でMCIにおいて有意に低下していた（Cochran-cox）。Oxy-HbはContでは仮名拾いで左外側前頭野で高値を示した。一方、VFT、stroop では右 前頭野でも賦活がみられた。MCIでは仮名拾いTask 1以外のTasksで賦活の抑制がみられた。【結論】前頭前野は遂行機能、作動記憶など認知機能に関連しているとされるが、MCIでは早期からの障害が示唆された。

Pj-048-3

認知症発症初期段階のPDDとDLBの比較検討

岡山大学病院 神経内科
○武本麻美, 菱川 望, 太田康之, 山下 徹, 佐藤恒太, 幡中典子, 阿部康二

【目的】PDDとDLBは、進行期ではほぼ同様の臨床症状を呈すことよりしばしば鑑別が困難となる。両疾患の診療において、発症初期の段階で診断をつけ、適切な治療を施行することが望まれていることから認知症発症初期の両疾患の臨床症状を比較検討した。【方法】当医局におけるPDD52名、DLB46名における臨床経過（発症初期の主訴、身体所見、認知機能検査（MMSE/ HDSR/ FAB）、そして情動機能を評価するスコア（GDS/ Apathy/ ABS/ ADCSADL）を比較検討した。【結果】発症初期の患者の主訴では、PDDでは妄想（PDD患者全体の13%）・幻覚（6%）・浮動感（2%）を訴える患者がやや目立ったが、DLBでは妄想（DLB患者全体の67%）・幻覚（23%）の訴えが非常に目立ち、また、体がふわふわするといった「浮動感」や「ふらつき」を訴えた患者が11%と、PDDに比べて目立っていた。幻覚の内容もPDDが「人影」という漠然とした幻覚が多いのに対しDLBでは「姉がいる」とか「息子がそこにいる」といった非常に具体的な人物が見える事が多かった。パーキンソン症状の重症度を示すYahr scoreは認知症発症時ではPDD2.8±0.8、DLB2.4±0.8と明らかな有意差はなかったものの、PDDでは認知症発症時ほぼ全例の患者に振戦が認められたのに対し、DLBでは振戦を認めた患者が18%とあまり目立たなかった。認知機能検査ではHDSRと、前頭葉機能を評価するFABにおいて両疾患間で有意差があった。HDSRはPDDでスコアが低く、FABはDLBの方が低かった。情動機能では、GDSとApathyでは両疾患に有意差はなかったが、阿部式BPDSスコア（ABS）ではPDD48±3.0、DLB9.9±5.3と有意差を認めた。これは、ABSが徘徊、異常行動、幻覚妄想などを項目に盛り込みスコア化しているためと評価した。【結論】今後更なる比較検討を行う予定であるが、PDDとDLBを発症初期に鑑別する上で、認知機能検査ではHDSRやFAB、情動面の評価ではABSが有用であると思われる。

Pj-048-4

軽度認知障害患者における骨密度変化の検討

大分大学医学部神経内科学講座
○軸丸美香, 藤岡秀康, 片山徹二, 天野優子, 後藤 恵, 三浦由真子, 藪内健一, 石橋正人, 麻生泰弘, 花岡拓哉, 木村成志, 松原悦朗

【目的】アルツハイマー病(AD)で多く見られるアミロイド沈着に関しては, 全身性の炎症が促進因子であるとする報告がある。また, アルツハイマー病は男性よりも女性に多く, その罹患者は閉経後に増加することが知られている。同様に閉経後の女性に多く見られる骨粗鬆症やそれに関連する変形性関節症も局所での炎症反応がその病態に関与すると報告されている。現在までに, 女性のアルツハイマー型認知症患者では, 男性よりも関節変形の頻度が高かったことを報告している。本研究では, 軽度認知障害が疑われるMMSE22点から29点の被験者間での骨密度, 大豆食品摂取頻度と認知症評価項目とを比較検討することを目的とした。【方法】大分県南地区在住住民に対して講演会を開催し, 参加希望者を対象に, 神経心理検査(アルツハイマー型認知症評価尺度, 臨床認知症評価尺度, 日本語版ウェクスラー記憶検査法, 日本語版Instrumental Activity of Daily Living Scale), MRI, FludeoxyglucoseおよびPittsburgh Compound-Bを用いたPositron Emission Tomographyを用いて認知症の詳細な評価を行い, MCI due to ADと他のMCIをリクルートし, 骨密度測定および大豆摂取量との相関を検討した。【結果】検査可能であった15名の被験者中(男性9名, 女性6名), 女性では, 年齢別平均骨密度よりも低下している傾向を認めた。大豆食品摂取量は男性および女性群ともに高かった。【結論】軽度認知症が疑われる患者群においては, 女性において, 骨密度の低下傾向が認められ, 病態発現への関与が示唆された。

Pj-048-5

軽度認知障害のバイオマーカーとしての血清ビタミンD値の有用性 (第2報)

¹福岡大学病院 神経内科, ²徳島文理大学薬学部
○合馬慎二¹, 松永洋一², 永末みどり², 坪井義夫¹

【目的】近年, アルツハイマー病(AD)患者及び軽度認知障害(MCI)においては, 様々なバイオマーカーの研究が進んでおり, その一つとして血中ビタミンD(VD)の低下が示唆されている。今回, 我々はADの前駆段階であるMCI患者の診断法として, 血中VD値の有用について検討した。【方法】当院の倫理委員会で承認後, 当院を受診したMCI群61名(男性30名, 女31名), AD群108名(男性39名, 女性69名)及び健常群61名(男性33名, 女性28名)でビタミンD製剤やカルシウム製剤の内服を行っていない症例を対象とした。血清25(OH)VD₃値及び1-25(OH)₂VD₃値の測定にはラジオイムノアッセイ法を用いた。AD群についてはMMSEスコアにより, 軽度, 中等度, 高度の3群に区分して各血中VD値を比較検討した。【結果】血清25(OH)VD₃値については健常群(26.9ng/ml)に比べてMCI群(19.6ng/ml)で有意な低下(p<0.001)が認められた。しかし, 男女差は認めなかった。AD群を重要度別にみところ, 軽度及び中等度AD群では病状進行度との相関性は認められなかったが, 男性の高度AD群(15.4ng/ml)ではMCI群(21ng/ml), 正常群に比べて有意な低下(p<0.005)が認められた。しかしながら, 血清1-25(OH)₂VD₃値は各群間, 男女間でともに有意差が認められなかった。【考察】血清25(OH)₂VD₃濃度は健常者に比較しMCIでは有意に低下しており, MCIの診断バイオマーカーとして有用であることが示唆された。また高度AD群の男性においても有意な低下を認めており, 早期診断マーカーのみならず, 進行度のマーカーとしても期待される。しかしながら, 文献的に1-25(OH)₂VD₃の血清濃度は25(OH)VD₃の約1/1000であり, 25(OH)VD₃値の変動は1-25(OH)₂VD₃値に反映されないとされている。今回我々の結果でも血清1-25(OH)₂VD₃値と25(OH)VD₃値に相関性は認められなかったがこれは従来の報告と矛盾しない。

Pj-048-6

アミロイドPETを用いたPlasma biomarkerの検討

大分大学 神経内科学講座
○石橋正人, 木村成志, 安部芳武, 高橋竜一, 片山徹二, 藪内健一, 軸丸美香, 松原悦朗

【目的】アミロイドPET陽性を示すMCIを予測する候補となる血漿分子を明らかにする。【方法】65歳以上85歳未満のMCI(45例, 男/女=16/29, 平均年齢76.6±4.8歳)および健常高齢者(29例, 男/女=17/12, 平均年齢73.7±5.4歳)を対象とする。神経心理検査は, MMSE, ADAS, ADAS, WMS-R, 画像検査は, 3.0T MRI, PiB-PET, FDG-PETを施行した。PiB-PET検査によるアミロイドの集積は, SUVRを算出して1.4をカットオフとした。血漿は, Multi Plex assay systemにより炎症性サイトカイン, 糖尿病・脂質異常症に関連する分子を網羅的に測定した。PiB-PETの結果からMCIと健常高齢者群を(+)・(-)の2群に分けてANOVA解析で比較検討した。【結果】各群で年齢, 性別に有意差はなかった。MCIは, 健常高齢者群と比してMMSEとADASが有意に低下していた。MCIのPiB(+)群は, 健常高齢者のアミロイド陰性群と比較して, SCGF-β(p=0.019), IL-18(p=0.028), adiponectin(p=0.014)が有意に高値であり, SCF(p=0.068)とG-CSF(p=0.07)は, 有意差はないものの増加傾向を示した。【結論】アミロイドPETやCSFのAβ1-42, tau, p-tauは, ADの診断バイオマーカーとして確立しているが, 今後は, 非侵襲的, 簡便, 安価なバイオマーカーが求められる。今回の検討では, MCIにおけるアミロイド蓄積を予測する候補としてSCGF-β, IL-18, adiponectinが明らかとなった。

Pj-048-7

認知症・軽度認知障害を対象とした治験におけるインフォームドコンセントの現状と課題

¹国立長寿医療研究センター 治験・臨床研究推進センター, ²国立長寿医療研究センター 神経内科, ³名古屋大学大学院医学系研究科 生命倫理統括支援室, ⁴名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科, ⁵名古屋大学 脳とこころの研究センター
○鈴木啓介¹, 伊藤健吾¹, 新畑 豊^{1,2}, 千田一嘉¹, 佐藤弥生¹, 伊藤文隆¹, 飯島祥彦³, 勝野雅史⁴, 渡辺宏久⁵, 祖父江元¹

【目的】ヘルシンキ宣言において, 被験者から適正なインフォームドコンセント(IC)を得ることは臨床研究の必須事項である。被験者に同意能力がない場合, 代諾者による同意を得た上で, さらに被験者に対しても可能な限り説明を行って研究参加への賛意を得る, いわゆるインフォームドアセント(IA)も求められる。小児を対象とした治験や臨床研究では, 年齢に応じてICやIAを取得することが一般的だが, アルツハイマー病(AD)などの認知症で同意能力が低下した成人を対象とする治験や臨床研究では, 一般的な原則が定まっていない。そこで今回, 認知症や軽度認知障害(MCI)を対象とする治験でのICやIAに関する現状を調査し, 研究の倫理性をいかに担保すべきを検討した。【方法】2012年から2015年までの4年間で自施設内に設置された治験審査委員会において承認を受けた認知症関連の治験(先進医療Bを含む)11件において, ICやIAの方法について調査した。対象疾患はMCI(早期AD含む)が3件, 軽度ADが2件, 軽度および中等度ADが4件, 高度ADが1件, レビー小体型認知症が1件であった。【結果】8件の治験では代諾者によるICが可能だったが, 代諾者の具体的な要件をプロトコルに記載している治験は1件のみであった。代諾者から同意を得た場合のIAについてはすべての治験で実施することがプロトコルに規定されていたものの, 賛意の確認や記録方法は治験ごとで様々であった。MCIや軽度ADを対象とした2件の治験では代諾者による同意は不可で, 被験者本人による同意を必要としていたが, ステディパートナーからの同意も必要であった。残り1件の治験は, 本人と代諾者両者の同意を必要としていた。【結論】認知症やMCIを対象とした治験において被験者本人のICを必須とする方法は少なく, またIAの具体的な方法に関してはまだ試行錯誤の段階といえる。今後, 被験者の同意能力に応じたICやIA取得の原則を定めていく必要があると考える。

Pj-049-1

神経核内封入体病(NIID)3症例の検討

¹高知大学医学部神経内科, ²国立病院機構大牟田病院神経内科, ³九州大学大学院医学研究院神経病理学
○宮本由賀¹, 森田ゆかり¹, 古田興之介¹, 大崎康史¹, 古谷博和¹, 荒畑 創², 渡邊曉博², 藤井直樹², 岩城 徹³

神経核内封入体病(NIID)3症例を経験し, うち1名に剖検を行った。【対象】[症例1] 63歳男性。姉がパーキンソン病で死亡。60歳時に物忘れと前屈み歩行で発症。12歳時に認知症の進行と, 聴力低下と味覚変化が出現。神経学的に認知症(HDS-R 21/30), 前屈姿勢, 小刻み突進歩行, 寡動, 姿勢反射障害, 動作時振戦に加えて昼夜逆転, 体幹妄想などの精神症状を認めた。[症例2] 73歳男性。家族歴無し。64歳時動作時振戦で発症。66歳時に構音障害, 易転倒性, 物忘れが出現。神経学的に認知症(HDS-R 19/30), 軽度筋固縮, 寡動, 左難肢路後候, 膀胱直腸障害に加えて幻視も認めた。[症例3] 42歳女性。母と妹に同様症状あり。8歳時学業不振と問題行動で発症。12歳時より眼瞼下垂, 難聴, 構音嚥下障害が出現し, 16歳時より積極性低下と四肢体幹筋力低下あり。26歳時筋生検で眼咽頭遠位型ミオパチー(OPMD)と診断。32歳時嚥下障害のため気管開窓, 35歳時喉頭摘出。意思疎通が出来ずベッド上生活だったが, 42歳時突然死された。【結果】全症例頭部MRIで大脳のびまん性萎縮を認めたが, 症例1, 2のみDWIでT₂皮質直下白質に特徴あるリボン状高信号域が見られた。症例1, 2は皮膚生検で汗腺細胞に, 症例3は剖検で神経細胞とグリア細胞核に好酸性の核内封入体を多数認め, 封入体はp62免疫染色陽性であった。また症例3では同様の封入体は全身諸臓器に認められ, 筋病理所見では萎縮した筋線維に中等度の大小不同と線取り空泡を認めたが, 他にミトコンドリア病を示す所見は乏しかった。【結論】成人発症のNIIDは認知症, 精神症状を伴い頭部MRI DWIで特徴的所見を呈すが, 小児発症のNIIDでは画像上必ずしもそのような特徴は見られなかった。

Pj-049-2

皮膚生検もしくは直腸生検で核内封入体病との診断に至った4例の臨床的特徴

¹東京大学病院 神経内科, ²東京都健康長寿医療センター, ³東京大学病院 病理部
○山口奈々香¹, 中野雄太², 藤ヶ崎純子², 池村雅子³, 間野達雄¹, 岩田 淳¹, 清水 潤¹, 村山繁雄², 辻 省次¹

【目的】核内封入体病は細胞核内にエオジン好性の硝子体の封入体を認め, 進行性の神経症状を呈するヘテロな疾患群であり, その臨床的特徴を明らかにする。【方法】2011年から2015年にかけて, 皮膚生検もしくは直腸生検により, ユビキチン染色陽性のエオジン好性核内封入体を認めた4症例について, 臨床経過, 家族歴の有無, 頭部MRI画像の特徴, 神経生検検査及び病理所見の特徴について後方視的に検討し, 剖検例1例について詳細に検討した。【結果】いずれの症例も高齢発症であり, 認知機能障害及び膀胱直腸障害, 腱反射低下を全例に認め3例に縮瞳を認めた。頭部MRI上白質病変の所見に加え, 両側大脳半球の皮質下白質に持続性左右対称性DWI高信号域を認め, T2WI/FLAIRにおいても一部高信号を確認できた。全例において神経伝導速度検査で軽度から中等度の混合型末梢神経障害が疑われた。剖検を得た1例は, 同様に頭部MRI上DWI高信号を欠く白質脳症, 認知症, 腱反射低下を認めた。マクロ所見では前頭部・丘隆部優位な萎縮を認め, 組織所見では大脳白質は髄鞘染色性が低下し, DWI高信号域にはアストロサイトの腫大と核内封入体の存在を認めた。皮膚生検の所見と同様HE・ユビキチン・p62染色で陽性で, 電子顕微鏡上granulofilamentous profileを示した。線維芽細胞, 核内封入体は中枢神経系神経細胞・グリア内びまん性に存在するだけでなく, 全身臓器にも認められた。【結論】核内封入体病の当科症例4例における特徴としては認知症, 腱反射低下, 末梢神経障害及び自律神経障害を認めた。全例にてMRI上皮質下白質に左右対称性ODWI/T2WI/FLAIR高信号域, ADCで等信号・高信号が特徴的であり, 経過を通じて寛解・消失を認めなかった。生検により確認された封入体の存在を中枢病理で確認し, 核内封入体病の臨床的特徴の病態機序を一部説明しうるものとしてここに報告する。

Pj-049-3

成人型神経核内封入体病の自律神経障害の検討

¹神戸大学大学院医学研究科 神経内科学, ²神戸大学大学院医学研究科 腎泌尿器科学
○徳岡秀紀¹, 古和久朋¹, 柳内章宏², 宮脇統子¹, 野田佳克¹, 関谷博嗣¹,
本岡里英子¹, 大塚喜久¹, 上田健博¹, 関口兼司¹, 刈田典生¹, 戸田達史¹

【目的】成人型神経核内封入体病(NIID)は神経細胞核内の好酸性封入体形成を特徴とし、認知症や小脳性運動性失調などの多彩な症状を呈する疾患である。NIIDの自律神経障害に関する臨床生理学的特徴を明らかにする。【方法】当院に入院し、皮膚生検で診断が確定したNIID患者4名について、後方視的に臨床経過と自律神経機能検査を観察した。【結果】症例1: 61歳女性。ヘッドアップティルト試験(HUT)と心電図RR間隔検査(CVRR)は正常、尿流動態検査(UDS)で膀胱知覚の低下、低コンプライアンス膀胱および排尿筋無収縮を認めた。症例2: 64歳女性。HUTは正常、CVRRは正常下限、UDSで排尿筋無収縮を認め、間歇自己導尿を導入した。症例3: 69歳男性。HUTは正常、CVRRは低下、UDSでは膀胱知覚低下と排尿筋無収縮を認め、間歇自己導尿を導入した。症例4: 63歳女性。HUTは正常、CVRRは低下、排尿障害は認めず、UDSは施行しなかった。【結論】NIIDでは高率に副交感神経障害を合併し、著明な排尿筋収縮障害を呈することがある。

Pj-049-4

成人発症の孤発性神経核内封入体病の病型検討

¹東京都立神経病院 脳神経内科, ²東京都立神経病院 神経放射線科
○来海壮志¹, 菅谷慶三¹, 井上智之¹, 宮本和人¹, 中田安浩², 板東充秋¹, 磯崎英治¹

【目的】神経核内封入体病は、神経系細胞をはじめとする全身の細胞核内にエオジン好性封入体が形成される神経変性疾患であり、病理学的に診断される。成人発症の孤発例では、認知機能低下を中核症状とした多彩な臨床症状を呈するが、その詳細は明らかでない点が多い。当院で経験した2例の症例および文献報告例を通して、臨床症状および経過より病型を検討する。【方法】成人発症の孤発性神経核内封入体病について、自験例2例およびPubMedにて検索しえた文献報告例7例に関して臨床症状および経過を比較検討した。【結果】自験例1: 感冒様症状に続く一過性意識障害、右上下肢脱力などの神経症状を認めた。その後症状は改善を認めたが、同様の発作を何度も繰り返している。経過とともに、頭部単純MRI拡散強調画像にて左前頭葉皮髄境界に高信号域を認めた。自験例2: 感冒様症状に続く左半側空間無視などの神経脱落症状、一過性意識障害を認めた。その後症状は可逆的な改善を認めた。頭部単純MRI拡散強調画像では、両側前頭葉皮髄境界に高信号域を認め、右頭頂葉、側頭葉、後頭葉の脳内に浮腫を認めた。文献報告例は、振戦をはじめとするパーキンソンズの進行性の増悪を認めた症例が2例、嚥下障害や構音障害など仮性球麻痺症状の進行性の増悪を認めた症例が3例、一過性意識障害および可逆的な脳神経症状を発作的に繰り返した症例が1例、うつ症状を認めた症例が1例であった。【結論】症状の経過から、進行性に神経症状の増悪を認めるtypeと再発寛解を繰り返すtypeに分類することが出来た。進行性のtypeにおいては、パーキンソンズが主症状として現れるtypeと、仮性球麻痺が主症状として現れるtypeに分類することが出来た。成人発症の孤発性神経核内封入体病は、臨床症状および経過において病型を分類することが出来る可能性がある。

Pj-049-5

神経核内封入体病でのMRI拡散強調画像U fiber高信号病変に対する脳機能解析の試み

前橋赤十字病院 神経内科
○針谷康夫, 佐藤正行, 水島和幸

【目的】最近、皮膚生検による生前診断が可能になり、神経核内封入体病(NID)の報告例が増している。NIDでは頭部MRI拡散強調画像(DWI)で、皮髄境界のU fiberに持続性高信号を呈することが特徴的であるが、MR spectroscopy(MRS)を検討した報告はない。今回、自験例3例でMRSおよびSPECT、FDG-PETを施行し、脳機能解析を試みたので報告する。【方法】対象は皮膚生検で確定診断した成人発症のNID3例(男1例、女2例)および正常対照3例。①頭部MRIで、DWI、FLAIRを撮像後に、放線冠レベルで1x1x1.5cmのmulti-voxel MRSを行った。各voxelごとに、プロトンスベクトルを解析し、N-acetylaspartate(NAA), Creatine(Cr), Choline(Cho)それぞれのピークの大きさ(面積)、高さ(h)から、NAA/Cr, NAA/Cr(h), Cho/Cr, Cho/Cr(h), Cho/NAA, Cho/NAA(h)を求めた。voxelに含まれる領域をもとに、灰白質(G)、皮髄境界部(U)、白質(W)の3群に分類し、各群の平均値を求め、正常対照と比較検討した。②MRIとはほぼ同時に^{99m}Tc-ECD-SPECTを(さらに1例ではFDG-PETも)施行し、BEATにより作成したMRIとのFusion画像上で、ROIを設定し、局所脳血流量や糖代謝量を測定した。【結果】①U fiberの高信号部位を含むvoxelで特異的なスペクトルパターンはみられなかった。②NAA/Cr, NAA/Cr(h)はG群、U群、W群のうち、U群で最も低下していたが、いずれの群もNIDと正常対照で差はみられなかった。③Cho/Cr, Cho/Cr(h), Cho/NAA, Cho/NAA(h)は、U群、W群で正常対照と比べてNIDで低下していた。④SPECT、FDG-PETでは、DWIの高信号部位で、血流低下や糖代謝低下が認められたが、高信号病変を欠く皮髄境界部と同程度の低下であった。【結論】NIDでは、U fiberを含む白質機能障害が存在することを明らかにした。DWIでのU fiber高信号部位に特異的な変化は認められず、他のパラメーターを用いた更なる検討が必要である。

Pj-049-6

エオジン好性核内封入体病における機能画像・髄液バイオマーカーの検討

¹東京都健康長寿医療センター 神経内科, ²東京都健康長寿医療センター 神経病理学研究(高齢者ブレインバンク), ³東京都健康長寿医療センター研究所 神経画像
○仙石鍊平^{1,2}, 洪川茉莉¹, 本山りえ¹, 森本 悟¹, 砂川昌子¹, 金田太¹, 仁科裕史¹, 豊原 潤³, 藤ヶ崎純子², 石井賢二³, 金丸和富¹, 村山繁雄^{1,2}

【目的】エオジン好性核内封入体病(IHID)は、全身の細胞核内に好酸性硝子様封入体が形成される神経変性疾患である。今回われわれは、IHID症例の脳脊髄液バイオマーカーならびに脳機能画像所見を検討した。【対象・方法】対象は物忘れを臨床症状とし、頭部MRIで大脳白質に高信号を呈し、皮膚生検で細胞核内封入体を認めIHIDと診断された自験例6例(剖検1例を含む)。平均年齢70.3±4.3歳。女性4例、男性2例。全例にアポリポロタンE(ApoE)遺伝子多型、脳脊髄液(CSF)中のアミロイドβ(Aβ)42、tauを測定し、臨床例全例にPiB-PET、FDG-PETを実施した。【結果】ApoE遺伝子多型は、剖検例のみ43であり、臨床例は全例33であった。CSF中のAβ、tauはそれぞれ867.9±445.6 pg/ml(1例のみ242.1pg/ml)、505.1±319.8 pg/mlであった。PiB-PETは全例で陰性であり、FDG-PETでは白質障害を反映する取り込み低下を認めた。【結論】IHIDの認知障害へのアルツハイマー病病変の関与は認められなかった。CSF Aβ値低下を認めた1例は、CSF tau、ptauともに正常、PiB-PETも陰性であり、活動生の低下の反映と考えた。剖検例もアルツハイマー病病理は極軽度であり、白質病変が認知症状の主座であると考えられた。

Pj-050-1

CSFIR検査を施行した白質異常症におけるHDLS診断基準の精度に関する検討

¹信州大学医学部 脳神経内科, リウマチ・膠原病内科, ²諏訪赤十字病院神経内科, ³信州大学医学部神経難病学
○近藤恭史¹, 木下通亨^{1,2}, 長崎園望¹, 吉田邦広³, 池田修一¹

【目的】神経軸索スフエロイド形成を伴う遺伝性びまん性白質脳症(HDLS)はCSFIR変異により前頭葉機能低下を前背景とした若年性認知症を呈する疾患である。2015年7月1日より指定難病に認定され、診断に際しては「遺伝性脳小血管病の病態機序の解明と治療法の開発」班で策定された診断基準が使用されている。今回、当院にCSFIR検査依頼があった白質異常症患者を後方視的に解析し、HDLS診断基準の診断精度を検討した。【方法】対象は2011年12月から2015年11月にCSFIR検査依頼のあった60症例(男性28名、女性32名)。所定の臨床情報提供書を用いて収集した情報をもとに、各症例をHDLS診断基準に従い振り分けた。CSFIR検査結果と比較し、診断基準の感度・特異度・陽性的中率を算出した。【結果】変異陽性は14例(男性8名、女性6名、平均年齢44.6±11.1歳)、変異陰性は46例(男性20名、女性26名、平均年齢60.6±12.1歳)であった。指定難病の対象となる診断基準判定probableには17例(変異陽性9例、変異陰性8例)が該当し、感度64.3%、特異度82.6%、陽性的中率52.9%であった。変異陽性・陰性例ともにprobable症例はnon-probable症例よりも罹病期間が長期間である傾向が見られた(変異陽性例の平均罹病期間: probable 5.9年, non-probable 1.6年; $p < 0.1$ 、変異陰性例の平均罹病期間: probable 10.9年, non-probable 6.4年; $p < 0.05$)。【結論】HDLS診断基準判定probableに該当する症例は約半数がCSFIR変異陽性であった。変異の有無に関わらず、発症早期は臨床症状や脳画像異常が乏しい場合がありprobableに該当しない一方で、罹病期間が長い症例は多彩な症状が加わりprobableに該当する傾向が見られ、診断基準の感度および陽性的中率低下の一点と考えた。

Pj-050-2

成人発症白質脳症におけるLaminB1関連常染色体優性白質脳症: 遺伝子変異と臨床的特徴

¹新潟大学脳研究所 神経内科, ²新潟大学医学部 保健学科, ³順天堂大学医学部附属静岡病院 脳神経内科, ⁴佐賀大学医学部 神経内科, ⁵新潟大学脳研究所 遺伝子機能解析学分野, ⁶新潟大学脳研究所 分子神経疾患資源解析学分野
○日崎直実¹, 三浦 健¹, 野崎洋明², 大垣光太郎³, 河尻澄宏³, 大熊泰之³, 小野南月⁴, 原 英夫⁴, 春日健作⁵, 小野寺理⁶, 西澤正豊¹, 池内 健⁵

【目的】常染色体優性遺伝性白質脳症 (autosomal dominant leukodystrophy: ADLD) は成人期に発症する白質脳症の一病型であり、LaminB1遺伝子重複が原因として見出されている。本研究は、成人発症白質脳症患者を対象にLaminB1遺伝子コピー数解析を行い、本邦ADLDの臨床遺伝学的な特徴を明らかにすることを目的とする。【方法】成人発症白質脳症の遺伝子解析を目的に依頼された症例のうち、colony stimulating factor 1 receptor (CSF-1R) およびHtraA serine peptidase 1 (HTRA1) 遺伝子変異が除外された67例を対象とした。LaminB1遺伝子コピー数はTaqManプローブを用いたリアルタイムPCR法で解析し、遺伝子コピー数を決定した。LaminB1遺伝子重複が同定された症例に対し、臨床的特徴を抽出し、既報例と合わせて検討した。【結果】検索した成人発症白質脳症67症例中、2例でLaminB1遺伝子重複を認めた。症例1は56歳女性。家族内類症なし。44歳からふらつきがあり、起立性低血圧、四肢痙攣、失調を認めた。認知機能低下は軽度で留まっていた。症例2は57歳男性。父方祖母に痙攣性歩行障害の既往あり。20歳からふらつきがあり、54歳より歩行障害、55歳より構音嚥下障害、膀胱直腸障害を認めた。認知機能低下は軽度で留まっていた。MRIは2例とも傍側脳室深部白質を除く広範囲の大脳白質、中小脳脚、錐体路にT2WI/FLAIRで高信号、T1WIで低信号を呈していた。自律神経障害を認め、画像所見に比して認知機能は保たれるという点は既報例と類似していた。既報例を含め検討した結果、MRI所見上は広範な白質病変に加え、錐体路や中小脳脚の信号異常を認める点が本症に共通にみられる特徴と考えられた。【結論】成人発症白質脳症の鑑別診断としてADLDは考慮すべき疾患である。ADLDの臨床的特徴、MRI所見の特徴を把握することで臨床的にADLDを疑い、遺伝子検索により診断を確定することが可能である。

Pj-050-3

当院で経験した白質脳症の臨床所見の後方視的検討

群馬大学病院 脳神経内科
○牧岡幸樹, 関根彰子, 平柳公利, 池田佳生

【目的】近年のMRIの普及によりCTでは検出することが困難であった白質病変が容易に検出できるようになった。その一方で白質脳症の原因には様々なものが含まれており、診断が困難な症例も少なくない。当院で経験した白質病変を主体とする患者の臨床像や画像所見を後方視的に検討することで原因疾患の頻度、原因不明例の画像を含む臨床的特徴について検討を行った。【方法】2000年4月から2015年11月までに当院にて入院精査した高度の白質病変を主体とし、多発性硬化症・視神経脊髄炎・急性散在性脳脊髄炎を除いた患者計28例について診断名、臨床症状、神経所見、画像所見についての検討を行った。【結果】原因が確定したものでは進行性多巣性白質脳症が4例、一酸化炭素中毒が5例、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症が3例、可逆性後頭葉白質脳症(PRES)が5例、メトロニダゾール脳症が1例、副腎白質ジストロフィーが1例、脳髄黄白色腫症が1例、神経核内封入体病が1例、Behcet病が1例、Sweet病が1例存在した。原因確定に至らなかった症例も6例存在し、その中には拡散強調画像で大脳深部白質病変と中小脳脚に著明な異常信号を呈した症例、脳腫脹を認め多発する微小出血と嚢胞性病変を伴う白質脳症の症例も存在し画像上きわめて特徴的であった。これらの患者に関しては臨床所見から遺伝子異常による疾患を疑い、患者と家族の同意を得たうえで候補遺伝子の変異検索を進めている。また臨床症状に関しても高度の機能障害を呈する患者やほぼは症状のない患者などその重症度は様々であった。【結論】白質脳症の原因は代謝性疾患を含む遺伝性疾患、自己免疫疾患、感染性疾患、薬剤性など様々であり、その臨床経過や患者背景を勘案しながら鑑別診断を進めることが重要である。また遺伝性疾患も多く含まれるため遺伝子診断を含めた検討も必要となる。

Pj-050-4

当科における特発性正常圧水頭症疑い例の検討

山形大学病院 第三内科
○鈴木佑弥, 小山信吾, 公平瑠奈, 猪狩龍佑, 佐藤裕康, 高橋賛美, 丹治治子, 荒若繁樹, 和田 学, 川並 透, 加藤丈夫

【目的】特発性正常圧水頭症 (iNPH) は診断基準が確立している (日本正常圧水頭症学会) が、他の神経疾患との鑑別が難しい症例も経験する。今回当科でiNPH疑いで精査を施行した症例の退院時診断を検討する。【方法】iNPHの疑いで当科に紹介となった症例を対象とした。2011年1月から2015年9月にかけて入院した連続48例について退院時診断を検討した。iNPHの診断は日本正常圧水頭症学会の診断基準に従い、possible, probable, definiteをiNPHとした。【結果】48例中35例をiNPHと診断した (possible 17例, probable 4例, definite 14例)。iNPHと他の神経疾患の合併を認めたのは7例 (アルツハイマー病 3例, 脳血管性パーキンソン症候群 1例, 病型不明のパーキンソン症候群 1例, レビー小体型認知症 1例, 大脳皮質基底核変性症 1例) であった。iNPH以外の診断となったのは12例 (アルツハイマー病 5例, 脳血管性パーキンソン症候群 2例, パーキンソン病 1例, AVIM 1例, 切迫性尿失禁 1例, アルコール性神経障害 1例, 脊髄腫瘍に伴う水頭症 1例) であった。パーキンソン症候群の診断にはDATスキャンが有用であった。1例は入院後不穏が強く精査できずに退院した。iNPHと診断した症例のうち、15例でシャント術を施行し、14例で効果を認めた。【結論】症候と画像所見が類似していてもiNPH以外に多彩な神経疾患が含まれている。診断精度を向上させるためには、DATスキャンが有用であると考えられた。

Pj-050-5

特発性正常圧水頭症における脳脊髄液バイオマーカーの検討

¹東京都健康長寿医療センター 神経内科, ²東京都健康長寿医療センター研究所神経病理学研究チーム (高齢者ブレインバンク), ³東京都健康長寿医療センター放射線診断科
○渋谷茉莉¹, 仙石鍊平^{1,2}, 山崎幹大¹, 江口 桂¹, 本山りえ¹, 広吉祐子¹, 東原真奈¹, 金田大太¹, 仁科裕史¹, 徳丸阿耶³, 金丸和富¹, 村山繁雄²

【目的】特発性正常圧水頭症 (iNPH) は高齢者に緩徐進行性の歩行障害、認知障害、排尿障害をきたしAlzheimer病 (AD) やParkinson症候群の病態を合併することが示唆されている。脳脊髄液 (CSF) バイオマーカーならびに脳血流シンチグラフィがiNPH診断および鑑別診断に有用であるかどうかを検討した。【対象・方法】対象は2012年1月1日から2015年11月30日までに当センター神経内科外来通院患者で認知症状や歩行障害を認め、頭部形態画像で正常圧水頭症が疑われた患者で、髄液排洩試験 (tap test) を施行し、CSFバイオマーカー測定が実施された27例、全例にtap test前後での認知症状、歩行症状、尿失禁の有無等を評価し、頭部MRI、脳血流SPECT (10例) を実施して比較検討した。脳血流SPECTの結果はtap test前後での脳血流変化を脳機能画像解析ソフトを用いてデータ解析した。【結果】possible iNPH30例のうち、臨床症状および画像所見上tap test陽性と判断されたのは11例であった。CSFアミロイドβ (Aβ) 42の低下を認めたのは18例 (67%) であった。CSF Aβ 42低下、tauおよびptau上昇を認めた症例は4例 (14.8%) であった。また、アポリポタンB4E (APOE ε) 遺伝子多型は33が67%, 43が18%, 44が4%であった。ADパターンの表現型を持つ例 (Aβ 42低値、tau/ptau高値、APOE ε 43) は11%に及んだ。なお、脳血流SPECTについては5例 (50%) でtap test前後で改善を認めた。【結論】iNPHにおける髄液バイオマーカーではAβ 42低下を認める例が多く、アルツハイマー病の病態合併を示唆する結果となった。

Pj-050-6

PIB/FDDNP-PETによる特発性正常圧水頭症とPSPおよびアルツハイマー型認知症の比較

¹京都府立医科大学大学院神経内科学, ²京都府立医科大学分子脳病態解析学, ³京都府立医科大学大学院放射線診断治療学, ⁴京都府立医科大学大学院医療フロンティア展開学
○近藤正樹¹, 徳田隆彦², 大道卓摩¹, 松島成典³, 山田 恵³, 中川正法⁴, 水野敏樹¹

【目的】特発性正常圧水頭症 (iNPH) は、歩行障害、認知症を特徴とし、進行性核上性麻痺 (PSP)、アルツハイマー型認知症 (AD) との鑑別、合併が問題となる。一方、¹⁸F-FDDNPは、以前よりアミロイドおよびタウの脳蓄積を評価するPET製剤として報告されており (Smallら, 2006), ¹¹C-PIBとのsubtraction (引き算) 画像を作成することでタウの脳蓄積の推定が可能と考えられる (Shinら, 2008)。本研究では、iNPH例とPSP, AD例のPIB-PET画像およびFDDNP, PIB引き算画像が両者鑑別に有用であるかを検討した。【方法】対象はiNPH 2例 (probable iNPH, 70.78歳、女性)、PSP 5例 (75.4±6.9歳、男性1, 女性4)、AD 2例 (69, 80歳女性)。PIBおよびFDDNP-PETを撮像、各々SUV画像を作成し、iNRT2ソフトウェアを用いて、FDDNP, PIB引き算画像を作成した。【結果】iNPHではPIBで2例とも皮質集積は認めなかったが、引き算画像で1例は側脳室周囲から基底核、視床、1例はこれに加えて前頭葉、側頭葉、頭頂葉に集積を認めた。ADでは、PIBで前頭葉、頭頂葉、側頭葉皮質に集積し、引き算画像で側頭葉内側部に集積を認めた。PSPでは、PIBで皮質集積は認めず、引き算画像で中脳を中心に脳幹部、基底核、視床、前頭葉、側頭葉、頭頂葉に集積を認めた。【結論】引き算画像でADでは側頭葉内側、PSPでは大脳皮質、脳幹部、基底核、視床に集積を認め、タウ病理が想定される部位に合致していた。iNPHでは1例は基底核、視床を含めた側脳室周囲、1例は大脳皮質への集積も認め、タウオパチーの合併も示唆された。

Pj-050-7

SFMBT1遺伝子のコピー数異常のAVIMおよびiNPH診断遺伝子マーカーとしての有用性

¹山形大学医学部 メディカルサイエンス推進研究所 ゲノム情報解析ユニット, ²山形大学医学部 第三内科, ³東京共済病院 脳神経外科, ⁴恵み野病院, ⁵順天堂大学 脳神経外科
○佐藤秀則¹, 高橋賛美², 公平瑠奈², 鮫島直之³, 桑名信匡³, 貝嶋光信⁴, 中島 円⁵, 宮嶋雅一⁵, 新井 一⁵, 和田 学², 川並 透², 加藤丈夫²

【目的】iNPHに特徴的なMRI所見を呈し神経症状を認めないAVIMにおいて、Scn-like with four Mbt domain1 (SFMBT1) 遺伝子イントロン2領域にコピー数異常を認める症例が多いことを報告してきた。我々はSFMBT1遺伝子のコピー数異常がAVIMならびにiNPHの診断マーカーになる可能性を考慮し、digital PCR (dPCR) を用いAVIMおよび脳MRIでDESH所見を呈しシャント術で神経症状が改善したdefinite iNPHにおけるSFMBT1遺伝子のコピー数の頻度解析、そして疾患特異的バイオマーカーとしての有用性について検討を行った。【方法】末梢血よりDNAを抽出し、CNV (copy number variation) 領域 [Target] と隣接する非CNV領域 [Flanking] の2領域でのTaqManプローブによるdPCRを行いTarget/Flanking比率からCNVの評価を行った。【結果】dPCRによる解析の結果、AVIMでは5/9例 (55.5%) にCN lossを認め、dNPHでは7/40例 (17.5%) でCN loss, 3/40例 (7.5%) でCN gainを認め、10/40例 (25%) でSFMBT1のコピー数異常を認めた。【結論】SFMBT1遺伝子のイントロン2領域の一般健常者でのCNV頻度は0.01~数%程度と報告されており、本解析によるSFMBT1遺伝子CNVは一般健常者と比べて有意に高いことが想定されることから、AVIMのみならずiNPHにおける発症リスク遺伝子診断マーカーとして活用できるものと考えられた。また、山形県コホート集団における健常者頻度、他疾患との比較による疾患特異性について検証を進めiNPH遺伝子診断マーカーとしての有用性についても報告する。

Pj-051-1

痙攣性発声障害が示唆された進行性核上性麻痺の検討

¹徳島病院 リハビリテーション科, ²徳島病院 神経内科, ³南京都病院 神経内科
○宮田 七¹, 新開百合¹, 川道久美子¹, 有井敬治², 三ツ井貴夫², 川村和之³, 乾 俊夫²

【はじめに】進行性核上性麻痺 (PSP) は、核上性眼筋麻痺・頸部ジストニア・嚥下障害・構音障害・認知症を伴う神経変性疾患である。本疾患の構音障害は、痙攣性構音障害に分類され、発話速度の低下、過鼻声、粗造性・努力性嘔声、ブロンチーア異常などが特徴である。我々は、特に著明な発声障害を呈した患者において、音響分析を行うと共に声帯の形態・機能を喉頭内視鏡で観察した結果、痙攣性発声障害が示唆されたため報告する。【症例】症例①66歳、罹病期間6年、易転倒性で発症。氣息性・無力性嘔声。症例②72歳、罹病期間9年、歩行障害で発症。努力性・氣息性嘔声。症例①②ともに、症状経過の中で徐々に声量低下し、口唇の動きも縮小、現在では会話が時々聞き取れる程度。対照として、著明な発声障害が認められないPSP患者2例。【結果】音響分析では症例①②共に音声波形がほぼ確認できなかった。喉頭内視鏡視診では、症例①若干の声帯萎縮を認めるが、内視鏡挿入時には声門閉鎖が認められ発声が可能となった。症例②年齢相応の声帯萎縮を認めるが、それ以外は異常なし。さらに症例①はblowing時に、症例②はため息法で声量が増大した。【考察】本2症例は、他者の指示で意図的な発話を促すと発声が困難だが、発話に意識が向かない状況では発声が可能である。また喉頭内視鏡挿入時、blowing時、ため息法では発声が可能であった。以上の現象は、ジストニアの動作特異性、および感覚トリックと考えられた。本2症例は喉頭や声帯の筋肉に限局したジストニアである痙攣性発声障害と考えられた。

Pj-051-2

小脳型進行性核上性麻痺 (PSP-C) の臨床的特徴

秋田大学病院 神経内科

○鎌田幸子, 華園 晃, 三瓶 結, 菅原正伯, 大西洋英

【目的】小脳失調が早期から主要な臨床症状である進行性核上性麻痺 (PSP) は小脳型進行性核上性麻痺 (PSP-C) とされ, 新たなPSPのサブタイプとして注目されている。病理所見では歯状核や上小脳脚, 小脳プルキンエ細胞の変性などが報告されており, 小脳症状との関連があるとされる。近年症例報告も増えているが, 当施設で経験した複数の症例について既報告例とも比較し診断上の留意点を検討する。【対象と方法】対象は当科で2005年から2015年の10年間の症例をretrospectiveに検索し, PSP-Cと考えられた症例3例(男2, 女1)である。それらについて病歴・臨床症状・神経学的所見・画像所見の推移・予後などについて検討した。【結果】全例が歩行時のふらつき・易転倒で発症し, 初診時より核上性眼球運動制限, Saccadic pursuit, 失調性構音障害, 軽度の下肢失調と重度の体幹失調を認めていた。また全例で初診時より語想起障害による喚語困難・前頭葉機能低下を主体とする認知機能障害を伴っており, 経過中に高度の非流暢性失語を呈した症例も1例あった。MRIで小脳の萎縮はごく軽度にとどまっていたが, 第3脳室拡大・中脳被蓋部の萎縮は全例で認めた。既報でいわれている小脳歯状核・上小脳脚のMRI信号変化を認める症例があった。脳血流SPECTでは前頭葉の血流低下が認められた。【結論】PSP-Cは体幹の失調によるふらつき・易転倒で発症する。小脳萎縮は軽度でPSPに特徴的な第3脳室拡大・中脳被蓋部の萎縮を認める。初期から喚語困難・前頭葉機能低下を伴っている症例もある。小脳萎縮を伴わない失調症状に前頭葉機能低下を伴っている場合はPSP-Cを考慮すべきである。

Pj-051-3

進行性核上性麻痺・パーキンソン病患者における歩行の検討

岡山大学病院 脳神経内科

○幡中典子, 佐藤恒太, 菱川 望, 武本麻美, 太田康之, 山下 徹, 阿部康二

【目的】進行性核上性麻痺 (PSP) とパーキンソン病 (PD) の歩行の特徴を比較検討した。【方法】PSP患者, PD患者, 正常高齢者の各群において10m歩行テストを実施し, 3次元加速度計である携帯歩行分析計を用い, 各歩行パラメーターを比較検討した。【結果】正常高齢者と比較して, PSP患者, Hoehn and Yahr (H-Y) stage3のPD患者では, 有意に歩行速度 (正常高齢者 1.10 ± 0.22 m/sec, PSP患者 0.83 ± 0.23 m/sec, PD at H-Y stage3: 0.87 ± 0.20 m/sec), 歩幅 (正常高齢者 57.2 ± 10.7 cm, PSP患者 45.3 ± 11.5 cm, PD at H-Y stage3: 47.8 ± 10.0 cm), および床反力の低下 (正常高齢者 0.33 ± 0.04 G, PSP患者 0.21 ± 0.04 G, PD at H-Y stage3: 0.21 ± 0.05 G), 歩行周期の延長 (正常高齢者 0.51 ± 0.04 sec, PSP患者 0.61 ± 0.05 sec, PD at H-Y stage3: 0.56 ± 0.06 sec), 歩行周期変動の増大 (正常高齢者 2.9 ± 0.9 %, PSP患者 7.8 ± 5.1 %, PD at H-Y stage3: 5.7 ± 2.8 %) を認めた。H-Y stage4のPD患者においては歩行速度 (0.69 ± 0.29 m/sec) および歩幅 (38.7 ± 11.6 cm) の有意な低下を認めた。歩行時の上下運動は正常高齢者およびパーキンソン病患者と比較してPSP患者でより低下をみとめた。 (正常高齢者 5.6 ± 1.7 cm, PSP患者 2.0 ± 0.5 cm, PD患者全体: 4.0 ± 2.2 cm, PD at H-Y stage1: 5.3 ± 1.2 cm, PD at H-Y stage2: 4.3 ± 2.0 cm, PD at H-Y stage3: 4.4 ± 2.2 cm, PD at H-Y stage4: 3.0 ± 1.8 cm) また, H-Y stage3以上のPD患者と歩行率を基準に床反力を比較した際に, PSP患者での床反力の低下はH-Y stage3以上のPD患者よりも軽度である傾向にあった。【考察】PSP患者では, PD患者と類似の歩行動作を呈するが, 歩行時の上下運動が低下していること, 歩行率を基準に床反力を比較した場合, 床反力の低下が軽度である可能性があることが示唆された。定量的に各歩行パラメーターを比較することでPSPとPDの鑑別の一助となる可能性が示唆された。

Pj-051-4

Applause signの変法とその臨床的意義

公益財団法人 田附興風会 医学研究所 北野病院 神経内科

○寺田祐太, 斎木英資, 松本慎之

【目的】Applause signは, 進行性核上性麻痺 (PSP) などの神経変性疾患の診断の一助となる神経所見であり, 前頭葉と基底核の機能障害と関連づけられている。今回我々はapplause signの変法で著明な左右差を示した2症例について, 動画を供覧してその臨床的意義を検討する。【方法】臨床所見からcorticobasal syndrome (CBS) が疑われる。Applause signが陽性となった2症例において, 左右の手別々に一定回数膝を叩かせる検査を行ったところ, その反応に著明な左右差を示した。1症例においては2回叩く指示に対して側では3回, 対側では8-10回程度叩き続ける徴候が認められ, 1症例においては片側のみで叩き続ける徴候が認められた。いずれの症例も錐体外路症状が強い側で同徴候が強かった。これらの症例について臨床所見, SPECT, 前頭葉機能の所見を検討した。【結果】2症例ともpossible CBSの診断基準を満たしたが, 発症1年以内に転倒が頻回になり姿勢反射障害が認められるなどPSPらしい所見も認められた。脳血流SPECTでは前頭葉の取り込みに著明な左右差を伴っていた。いずれの例もFrontal Assessment Batteryにおいて遂行機能障害を示した。【結論】Applause signの変法として片側ずつ診察する方法は, 左右差のある前頭葉機能障害を示す症例の診断に役立つ診察法となる可能性がある。

Pj-051-5

原発性側索硬化症と診断したが, 進行性核上性麻痺と病理診断された症例の臨床病理学¹新潟病院 神経内科, ²新潟病院 内科, ³新潟病院 外科, ⁴新潟大学脳研究所 神経病理○米持洋介¹, 飛永雅信¹, 池田哲彦¹, 遠藤寿子¹, 大田健太郎¹, 会田 泉¹, 中島 孝¹, 高原 誠², 今里 真², 小澤哲夫², 三吉政道³, 金谷 洋³, 横山裕一⁴, 他田真理⁴, 柿田明美⁴, 高橋 均⁴

【目的】臨床的に原発性側索硬化症 (以下PLS) を疑ったが, 病理解剖にて進行性核上性麻痺 (以下PSP) と診断された症例の臨床病理学的研究を行った。【方法】症例は65才男性, 54才頃より歩行不自由となり, 福祉サービスにて日常生活介護。症状は緩徐に進行し, 当院入院。高血圧, 軽度認知機能低下, 構音障害, 両下肢筋力低下, 筋トームス亢進, 四肢腱反射亢進, 病的反射あり。血液検査に異常なく, MRIにて前頭葉・側頭葉に軽度萎縮, SPECTにて前頭葉・側頭葉に血流低下を認めたが脳幹・小脳に異常なし。頸動脈エコーにてプラークあり, SSEPにて下肢導出不可, VEPにて両側軽度遅延を認めた。64才時誤嚥による気道閉塞後, 自力呼吸は回復したが意識は消失したまま経過し, 65才時死亡。【結果】病理所見にて淡蒼球・視床下核・黒質に, 神経細胞脱落・リン酸化タウ陽性構造物・tuft-shaped astrocyteを認め, PSPと診断。【結論】本例のタウ蓄積の程度はPSPとしては軽度であり, 変性が淡蒼球・視床下核・黒質に限局する淡蒼球黒質ルイ体萎縮症 (PNLA) とも共通性がある。しかし, PNLAとするには変性の範囲が広く, tuft-shaped astrocyteが見られることより, PSPと診断した。PSPの臨床病理学的な多様性を示す貴重な症例と考えられた。今後の症例の蓄積が望まれる。

Pj-051-6

進行性核上性麻痺と大脳皮質基底核変性症の病理診断例を用いた臨床所見の比較検討¹小山田記念温泉病院 神経内科, ²愛知医科大学 加齢医学研究所 神経病理○伊藤益美¹, 梶田道人¹, 川合圭成¹, 森 恵子¹, 三室マヤ², 岩崎 靖², 吉田真理²

【目的】PSPとCBDの臨床病型は多様で, 類似した臨床症状を呈することもあり, その鑑別診断が問題となる症例も多い。病理診断されたPSPとCBDの症例を用いて, 両疾患の臨床上の鑑別点について検討を行った。【対象と方法】病理診断されたPSP 5例 (年齢: 67~86歳, 平均76.4歳, 罹病期間: 2~24年, 平均11.4年, M:F=2:3) CBD4例 (年齢: 70~86歳, 平均76歳, 罹病期間: 7~11年, 平均8.3年, M:F=1:1) を用いて, 臨床経過, 神経症状, 頭部画像所見等で, PSP, CBDのいずれかの臨床病型に分類し, 比較検討を行った。【結果】病理診断PSP5例の最終臨床診断は, PSP-Parkinsonism (P) 1例, Richardson syndrome (RS) 1例, cerebellar type (C) 2例, Pure akinesia with gait freezing (PAGF) 1例であった。CBDとの鑑別が問題になったのは, PSP-RSの症例であったが, 垂直性眼球運動障害, 中脳被蓋の萎縮があり, 左右差が明らかではない点で, PSPと診断されていた。病理診断CBDの4例は, 初期には, 3例がPSP以外の疾患, 1例がPSPとされていたが, 3例の最終臨床診断はCBDとされた。CBDの臨床診断基準では2例がPSP syndromeの診断基準を満たしていた。体幹の固縮, 姿勢調節障害, 易転倒性はCBDの全例に認められたが, 垂直性眼球運動障害と中脳被蓋の萎縮は1例に認められただけだった。CBDに特徴的とされる左右差はCBDの全症例で認められていた。前頭葉症状がCBDの例では目立ち, 3例がCBD-FBSの臨床病型であった。頭部画像所見では, PSPでは中脳被蓋の萎縮, 小脳萎縮 (PSP-C), CBDでは大脳萎縮の左右差と, 前頭葉白質の変性が比較的特徴的所見であった。【結論】PSP/CBDの鑑別には, 臨床的には, PSPの垂直性眼球運動障害, 中脳被蓋の萎縮, CBDの症状・大脳萎縮の左右差という特徴はある程度有用であった。PSP-C, PAGFはPSP, CBD-FBSはCBDにより特徴的な病型ではないかと推察されたが, 今後も病理診断症例を用いた検討が重要である。

Pj-051-7

iNPHは進行性核上性麻痺の部分症である: probable iNPH連続5症例のFP-CIT SPECT¹滋賀県立大学 人間看護学部, ²松下記念病院 神経内科○森 敏¹, 村西 学², 藤原康弘²

【目的】特発性正常圧水頭症 (iNPH) にはParkinson症候群の進行性核上性麻痺 (PSP) が高率に共存することが報告されている。Parkinson症候群を客観的に診断するFP-CIT SPECTが2014年に利用可能となったことから, iNPH全例に本検査を実施した。【方法】対象は, iNPHの三徴・特徴的MR所見を呈し, タップテスト陽性のprobable iNPH連続5症例。画像検査は, FP-CIT SPECTの他, MRI, 脳血流スPECT, Parkinson症候群の病理診断のためのMIBG心筋シンチを実施した。また, 神経学的にも検討した。【結果】FP-CIT SPECTは, 全例で線条体の集積低下を認めた。MIBGシンチは, 心疾患を持つ1例を除き, 正常集積であった。MRIでは, 中脳被蓋萎縮・第三脳室拡大を確認した。神経所見としては, 口突し反射・固縮・垂直性眼球運動障害などを認めた。【結論】5連続症例は, FP-CIT SPECT・MIBGシンチ・MR・神経学的所見からPSPと診断された。probable iNPHの連続5症例がすべてPSPと診断されたことは, iNPHがPSPの部分症であることを示唆する。

Pj-052-1

DAT scanにおける進行性核上性麻痺とパーキンソン病の相違について

¹国立病院機構 新潟病院, ²立川総合病院, ³柏崎市国民健康保険北条診療所
○大田健太郎¹, 飛永雅信¹, 田中陽平², 遠藤寿子¹, 樋口真也³, 池田哲彦¹, 会田 泉¹, 米持洋介¹, 中島 孝¹

【目的】Dopamine Transporter scan (DAT scan)はパーキンソン病 (PD)、レビー小体型認知症 (DLB)、進行性核上性麻痺 (PSP) などにおいて、基底核の取り込み低下を示すことが報告されている。当院ではこのたび、PD、DLBおよびPSPのDopamine transporter分布の相違についてDAT scanを用いて検討し、SBRと基底核の形態評価がPSP診断に有用なものであるかどうかを評価した。【方法】2014年1月1日から2015年10月31日まで臨床上PD、DLB、PSPが疑われた患者に対して¹²³I-イオフルバン (167MBq, 225mL)を用いたDAT-SPECTを行った。PDの診断基準は厚生省の基準、DLBの診断基準は第3回DLB国際ワークショップの基準、PSPの診断基準は湯島らの診断基準を用いた。基底核評価のためのROI設定はQ-SPECT packageに定められたものを用いた。イオフルバン取り込み評価は同ソフトのSBR (Specific Binding Ratio)を用いた。基底核の形態についてはSchmidtの分類で評価を行った。アルコール依存症、DSWMH (Deep and Subcortical White Matter Hyperintensity)でGrade 4以上の深部白質病変を認める例は除外した。【結果】SBR値はPD 2.86±1.65 (n=58)、DLB 2.56±1.27 (n=18)、PSP 1.77±1.79 (n=10)であった。PSPはPDおよびDLBと比べて、SBRが低値であった (p≤0.05)。形態ではeagle wing typeはPD 7%、DLB 28%、PSP 20%、egg shaped typeはPD 47%、DLB 22%、PSP 20%、burst striatum typeはPD 19%、DLB 33%、PSP 50%であった。【考察】基底核の形態においては、PSPはPDに比してegg shape typeが少なく、burst striatum typeを示す割合が多かった。尾状核病変を評価する場合はPSPとPD、DLBの鑑別に役立つ可能性がある。

Pj-052-2

進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症の臨床像とDAT SPECT所見についての検討

¹東京大学医学部附属病院 神経内科, ²東京大学医学部附属病院 放射線科核医学
○清水崇弘¹, 寺尾安生¹, 高橋美和子², 百瀬敏光², 辻 省次¹

【目的】進行性核上性麻痺 (PSP)、大脳皮質基底核変性症 (CBD) はともに4リベイトリン酸化タウが大脳皮質、基底核、脳幹に蓄積し錐体外路症状や高次機能障害を呈する疾患である。DAT SPECTは線条体におけるドパミントランスポーターの分布を可視化し、パーキンソン症候群の診断に広く用いられている。今まで十分に検討されていなかった、PSP、CBDの臨床像とDAT SPECT所見について検討した。【方法】2014年～2015年に当科経験症例で、臨床的PSP8例 (平均年齢68歳、平均経過4.8年)とCBD5例 (平均年齢71歳、平均経過4.3年)において、経過年数、Barthel index、四肢筋強剛、FAB、MMSE、HDS-Rと、線条体におけるドパミントランスポーターの半定量的評価であるSpecific binding ratio (SBR)を比較検討した。【結果】PSPにおいては、SBRと経過年数 (相関係数 -0.68)、Barthel index (相関係数 0.58)との間に相関関係が見られた。CBDにおいては、SBRと経過年数 (相関係数 -0.48)、FAB (相関係数 0.66)、MMSE (相関係数 0.54)、HDS-R (相関係数 0.69)との間に相関関係が見られた。いずれの疾患でもSBRと四肢の筋強剛の程度との間の相関関係は弱かった (相関係数 -0.10)。同一経過年数では、PSPでよりSBRが低下する傾向が見られた。また、当院核医学専門医2名による視覚的評価では、ドパミントランスポーター分布の低下の左右差は、症状の左右差におおむね対応していた。【結論】PSP、CBDともに、経過年数に応じてSBRが低下する傾向があったが、SBRの低下と四肢筋強剛の強い相関はなかった。両疾患で淡蒼球、視床下核の障害が症状に寄与していることを示唆する結果と考えた。PSPにおいても画像上の左右差のある症例があり、かつ画像所見と臨床所見の相性は対応する傾向にあり、病理学的異常の左右差についても検討が必要と考える。

Pj-052-3

Corticobasal syndromeとPSP-like syndromeに対する123I-FP-CIT SPECTの検討

名古屋第二赤十字病院 神経内科
○加藤重典, 伊藤達哉, 川上 裕, 植松高史, 小川知里, 大岩康太郎, 宮嶋真理, 両角佐織, 安井敬三, 長谷川康博

【目的】Corticobasal syndrome (CBS)とProgressive supranuclear palsy-like syndrome (PSPS)は臨床症候を示す用語であり、その背景には大脳皮質基底核変性症 (CBD)や進行性核上性麻痺 (PSP)のみならず様々な変性疾患を含む概念である。CBDの錐体外路症状の出現には黒質病変や基底核病変は必須でなく、体性感覚野、運動野、前運動野とその求心路、遠心路の病変が関与するといわれている。【方法】当院において2014年6月から2015年5月までに、CBSまたはPSPSの臨床診断でFP-CIT SPECTを施行した20例 (M/F=14/6、平均年齢78.8歳、平均罹病期間4.2年)についてSEPCT結果と臨床特徴について比較検討した。【結果】CBS+PSPS (N=20)におけるSBRは平均2.02 (R/L=1.94/2.03)、AI (Asymmetry Index) 54.5。色調と形状による分類では、Grade 1 (Burst striatum) 3例、Grade 2 (両側dot sign) 10例、Grade 3 (片側dot sign) 1例、Grade 4 (Eagle wing) 5例、Grade 5 (Normal) 1例であった。PSPS群 (N=14、M/F=12/2、平均年齢78.9歳、平均罹病期間3.9年)におけるSBRは平均1.46 (R/L=1.40/1.47)、AI 65.6、Grade 1 3例、Grade 2 7例、Grade 3 1例、Grade 4 2例、Grade 5 1例であった。一方CBS群 (N=6、M/F=2/4、平均年齢77.2歳、平均罹病期間4.8年)においては、平均SBR 3.30 (R/L=3.20/3.34)、AI 28.6、Grade 1 0例、Grade 2 3例、Grade 3 0例、Grade 4 3例、Grade 5 0例であった。【結論】CBS群がPSPS群よりも平均SBRが高値である傾向は、CBSにアルツハイマー病や前頭側頭型認知症などの病理が含まれる可能性や、CBDの錐体外路症状の出現に黒質-線条体におけるドパミン作動神経の変性が必須でない可能性を示唆する。

Pj-052-4

小脳型進行性核上性麻痺 (PSP-C)の画像的検討: 他の小脳失調症との相違点

鹿児島大学病院 神経内科・老年病学
○大山徹也, 崎山佑介, 吉村道由, 荒田 仁, 高嶋 博

【目的】PSPの診断基準NINDS-SPSP criteriaでは除外項目に早期からの小脳失調が含まれているが、本邦においては、小脳性運動失調を主体とする小脳型 (PSP-C)が少なくない。今回、小脳失調を主症状とするPSP-Cの脳血流SPECT所見に着目し、他の小脳失調症との相違点につき調査を行った。【方法】2004年4月～2015年10月に当科に入院した患者の中から、小脳失調を呈する患者181例を選出・対象とし、診療録ベースで後方視的に調査した。そのなかで脳血流SPECT画像に着目し、その特徴について検討した。【結果】小脳失調症を呈する症例181例のうち、最終的にPSP-Cと診断された症例は4例 (4/181: 2.2%)、MSA-Cと診断された症例は51例 (51/181: 28.1%)であった。また、SCDと診断された症例のうち、PSP-Cの可能性を疑う例も1例みられた。それぞれの脳血流SPECTを検討すると、MSA-Cと診断された例では全例で小脳の血流に低下がみられていたが、疑い例を含めてPSPと診断された例ではいずれも小脳の血流は良好に保たれており、他の小脳失調症とは異なる特徴が確認された。【考察】PSP-Cの病理学的報告では小脳皮質ブルキンエ細胞にタウ陽性封入体が多数確認されているにもかかわらず、小脳の萎縮や血流低下に乏しい点は注目すべき点と考える。病初期においては、特にSCDやMSA-Cとの鑑別が問題となることがあり、脳血流SPECTによる小脳血流低下の有無が診断の一助になる可能性が示唆された。【結語】脳血流SPECTによる小脳血流低下の有無がPSP-CとMSA-Cをはじめとするその他の変性疾患との鑑別の一助となると考えられた。今後も症例の蓄積を行い、その他の小脳失調症についても検討を継続する必要がある。

Pj-052-5

atypical parkinsonism鑑別診断におけるMRI脳白質画像の有用性

¹兵庫医科大学 内科学 (神経内科), ²兵庫医科大学 放射線科
○梶山幸司¹, 右近紳一郎¹, 山本麻未¹, 園野大介¹, 渡邊将平¹, 笠間周平¹, 木村 卓¹, 武田正中¹, 芳川浩男¹, 安藤久美子²

【目的】atypical parkinsonismを呈する疾患であるPSP/CBDやMSAでは広範な白質病変の存在が病理や拡散テンソル画像で指摘されている。一方PDでは白質病変は軽微とされている。そこで今回われわれは、MRI脳白質体積画像および拡散テンソル画像を解析しparkinsonism鑑別診断における有用性を個別症例について検討した。【方法】対象は臨床的にPSPS (primary supranuclear palsy syndrome), CBS (corticobasal syndrome), PPA (primary progressive aphasia), MSA (multiple system atrophy), pure akinesiaと診断した連続症例である。高解像度T1W形態画像と拡散テンソル画像はPhilips社製3TMRIで撮像した。脳白質体積画像はVSRAD advance 2にで解析し、拡散テンソル画像は認知症のないPD患者20名を対照群としてFA値、MD値についてTBSS (FSL) 解析した。【結果】PSPSではdentatorubrothalamic tractと推測される小脳-脳幹背側-視床-運動および前運動野の白質萎縮と視床のMD高値を明瞭に認めた。CBSとprogressive non-fluent aphasiaでは症状に左右差があったが、対側運動野-運動前野-補足運動野の白質萎縮を明瞭に認めた。拡散テンソル画像でも広範な脳梁-上縦束-皮質脊髄路等のFA・MD変化を認めた。一方、小脳-脳幹の白質萎縮はPSPSより軽微であった。MSAでは小脳、中小脳脚の白質萎縮が明瞭で同部のFA低下およびMD高値の傾向を認めた。pure akinesiaを呈した3例では有意な皮質・白質病変は検出できなかった。【結論】今回のパイロット研究により脳白質画像のMRI解析がatypical parkinsonismの鑑別診断および病態の解明に有用であることが示された。しかし臨床的に垂直性眼球運動制限やhummingbird signを認めるにもかかわらず脳幹背側-視床にPSP型白質変化を今回の検討で認めない症例もあった。今後の経過観察とさらなる症例の蓄積が必要である。

Pj-052-6

進行性核上性麻痺、パーキンソン病での中脳被蓋MRI測定値への影響因子

¹筑波記念病院 神経内科, ²筑波技術大学 保健科学部保健学科, ³筑波記念病院 放射線科
○星野幸子¹, 白岩伸子^{1,2}, 鯨岡結實³

【目的】進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy:PSP) のうちパーキンソン病 (Parkinson disease:PD) に近い病型はPDとの鑑別が困難である。典型的なPSPではMRI画像で中脳被蓋に著明な萎縮を認め、正中矢状断での中脳と橋の面積比 (M/P)、乳頭体レベルでの中脳水道と大脳脚距離 (MBTeg) などのMRI画像測定値とされる。しかし高齢者やPDでもPSPを示唆する測定値異常が報告されている。本研究ではMBTegに対する影響因子を検討した。【方法】疾患コントロール (男性34例/女性28例、MRI撮影時平均年齢±S.D. : 72.5±9.99/68.48±11.25)、PD患者 (8/11、76±6.04/76.09±9.21)、PSP患者 (0/2、68±4.24、平均罹患年数±4.5±2.12) を対象に、1.5テスラのMRI装置で補正MBTeg (乳頭体レベル水平断での中脳水道と大脳脚間距離/乳頭体レベル水平断面上の頭蓋間距離) を測定した。年齢・性別をマッチさせたPSP患者、疾患コントロール、PD患者で比較し、疾患コントロール群で加齢との関係、PD患者でHoehn&Yahr scale (H&Y scale) との関連について比較検討した。【結果】補正MBTeg (平均値±S.D.) はPSP患者0.067±0.009であり、同年代の疾患コントロール0.089±0.007、PD患者0.091±0.009に比べ低値であった。疾患コントロールでは50-59歳0.094±0.017、60-69歳0.081±0.007、70-79歳0.078±0.007、80-89歳0.080±0.004と年齢に伴い低下する傾向がみられた。PD患者ではH&Y scale I : 0.093±0.013、II : 0.088±0.004、III～V : 0.076±0.007と病期進行に伴い低下を示した。【結論】中脳被蓋MRI測定値MBTegは加齢、PSP疾患関連変化、PD疾患状態が影響する事が示唆された。高齢者群でのPSP、PD、他疾患の鑑別には複数のMRI測定値を用いる必要があると考えられた。

Pj-052-7

進行性核上性麻痺では心ペースメーカー留置や正常圧水頭症の画像所見を呈する例がある

倉敷中央病院 神経内科
○森 仁, 進藤克郎

【目的】進行性核上性麻痺の臨床像は多彩であると言われている。外来で診断した進行性核上性麻痺患者に心臓ペースメーカー留置患者が複数いることや、正常圧水頭症類似の画像所見を呈することが多い印象があった。このような臨床像を呈する進行性核上性麻痺患者が存在することについて報告する。【方法】2011年以降に当科外来で診断した連続10名の進行性核上性麻痺患者について、心臓ペースメーカーの有無、頭部画像所見について後方視的に検討を行った。進行性核上性麻痺の診断においては、LitvanらによるNINDS-SPSP基準にてprobableとなる基準を使用した。【結果】年齢は79±5歳(平均±標準偏差、以下同様)、男女比が9:1であった。頭部MRI又は頭部CTでの脳幹部矢状断における中脳と橋の断面積比(橋÷中脳)は6.0±0.6と進行性核上性麻痺に特異的とQuattroneらによって報告されている基準値(4.65以上)を満たしていた。3例(30%)で心臓ペースメーカーが挿入されており、6例(60%)で特発性正常圧水頭症の特異的所見とされる不均等なクモ膜下腔拡大に類似する所見を呈していた。著明ではないがL-dopa製剤への反応を全例で認めた。ほぼ全例で過去に複数の診療科にて進行性核上性麻痺と診断されていなかった。【結語】心臓ペースメーカー留置を施行する病院による影響もあるが、当院のパーキンソン病患者と比較すると有意に合併が多いことからかは合併する病態と考えた。不均等なクモ膜下腔拡大に関しても同様で、進行性核上性麻痺が脳脊髄液循環動態に影響を与える疾患であると考えた。

Pj-053-1

パーキンソン病における神経メラニン画像、その縦断的研究

¹三重大学病院 神経内科, ²三重大学 放射線科, ³三重大学 認知症医療学講座, ⁴鈴鹿衛生病院 神経内科
○松浦慶太^{1,4}, 前田正幸², 田部井賢一³, 梶川博之⁴, 富本秀和¹

【はじめに】パーキンソン病(PD)において、3T-MRIによる神経メラニン画像(NMI)の診断における有用性は報告されているが、同一症例における縦断的検討の報告はない。今回同一症例にて複数回撮影した症例の変化について検討した。【方法】1年以上の間隔を置いて複数回NMIを撮影したPD症例19例をエントリーした。体動などのアーチファクトにて評価が難しい5例は解析から除外し、14例を解析対象とした。方法は、①コントラスト比(CR)による黒質の評価を行う方法と②Image-Jを用いて半定量的に面積を測定する方法にて行った。【結果】初回MRI時に年齢が、68.7±11.1歳で、罹病期間が3.0±1.8年であった。また、Hoehn-Yahr stageは2.5±0.7であった。フォローMRIまでの平均期間は、2.1±0.8年(最短1.0年、最長3.3年)であり、その時点でのHoehn-Yahr stageは3.3±0.6であった。①黒質CRは、初回で6.03±2.36%であり、フォローでは4.74±2.03%であった。②面積は初回は29.91±16.11pixelであり、フォローでは21.94±15.06pixelであり、有意差を持ってフォロー時における黒質面積の低下を認めた(paired t-test, p=0.0075)。【考察】症例数が十分とはいえないが、本検討においては、2.1年の縦断的観察でCRは21%、面積は27%の低下を認めた。また、面積による評価では統計的に有意差が認められた。したがって、NMIは個々の症例においても病状の進展をみていくバイオマーカーとして有用であると考えられた。また、NMIの評価法としては面積を用いる半定量法が優れていた。

Pj-053-2

PDとPSPにおけるメラニンイメージングを用いた黒質神経細胞脱落の検討

¹順天堂大学医学部附属順天堂医院 脳神経内科, ²順天堂大学大学院医学研究科放射線診断学講座
○谷口大祐¹, 波田野琢¹, 鎌形康司², 奥住文美¹, 堀 正明², 青木茂樹², 服部信孝¹

【目的】パーキンソン病(PD)および進行性核上性麻痺(PSP)はパーキンソニズムを主体とする神経変性疾患であり、黒質神経細胞の脱落が運動症状に影響を与える事が知られている。近年、MRIで黒質神経細胞におけるメラニンを画像化することが可能となった。今回、我々はメラニンイメージングを用いてPDとPSPを鑑別できるかどうかを検討した。【方法】PD患者25名(男性15名、平均年齢72.48±6.31歳、平均罹病期間7.64±4.80年)、PSP患者11名(男性9名、平均年齢73.00±7.17歳、平均罹病期間5.82±3.16年)に関して頭部MRIメラニンイメージングを撮影した。画像はMRICronを用いて黒質緻密部のメラニンに相当する高信号域の面積を計測した。【結果】PSPはPDと比較して有意にメラニン神経細胞の領域が低下していた(PSP:18.68 ± 5.930 pixel VS PD:53.94 ± 7.660 pixel)。また、PSPのメラニン神経細胞領域の低下と罹病期間には有意差が無いものの弱い負の相関傾向(r=-0.43, p=0.18)を認めた示したが、UPDRS part IIIとは相関しなかった(r=-0.23)。PDは罹病期間(r=-0.59, p<0.01)およびUPDRS part III(r=-0.62, p<0.0008)と負の相関を認めた。また、PSPとPDでROC曲線を求めると28.25 pixelで感度80%、特異度91%であった。【結論】メラニンイメージングはPDおよびPSPの鑑別に有用である可能性がある。

Pj-053-3

レビー小体型認知症診断にもVSRADは有用である

¹老年病研究所附属病院 神経内科, ²老年病研究所附属病院 認知症疾患医療センター, ³群馬大学大学院保健学研究科, ⁴群馬大学大学院 神経内科
○甘利雅邦¹, 中島智子², 内田成香², 高玉真光², 山口晴保³, 池田将樹⁴, 岡本幸市¹

【目的】レビー小体型認知症(DLB)の画像診断において、従来は頭部CTやMRIでは明らかな病変が認められないため、鑑別にはMIBG心筋シンチ、SPECT、DATスキャン等が必要とされていた。VSRADはMRIで早期アルツハイマー病(AD)を診断するための支援システムであるが、VSRAD advance 2が開発されたことによりADとDLBの鑑別が可能になる可能性があるという。当院を受診したDLB患者でそれを評価した。【方法】対象はDLBの臨床診断基準改訂版(第3回国際ワークショップ)でprobableDLBと診断した患者のうち、Zスコア内側側頭部VOI内萎縮度>2を除外した21人(男性5人、女性16人)、平均年齢79.8±7.1歳である。HDS-R、MMSE、バレイドリリアテスト等を実施したのち、頭部MRI(1.5T)を撮像して、VOI間萎縮比(背側脳幹/内側側頭部)を検討した。【結果】HDS-Rの平均値は18.2±5.0、MMSEは16.7±5.6だった。カットオフを0.2に設定すると、灰白質VOI間萎縮比は19/21人、白質VOI間萎縮比は21/21人が陽性となり、判別率は90.5%だった。【結論】核医学検査ができない中小病院でもMRIを撮影することにより、ある程度はDLBの診断が可能であると思われる。

Pj-053-4

DLBにおける脳白質萎縮の検討

¹国立病院機構 舞鶴医療センター 神経内科, ²国立病院機構 舞鶴医療センター 臨床研究部
○結城奈津子¹, 高橋 央¹, 木村正志¹, 吉岡 亮²

【目的】DLBではSDATに比べ内側側頭葉での萎縮が軽度であることがその特徴とされているが、脳白質の萎縮に関する報告例は乏しい。我々はMRIでDLB脳の白質萎縮をSDAT脳と比較して検討した。【方法】36名のDLB患者(69-88歳、77.9±5.1歳、女性:15名)と50名のSDAT患者(61-91歳、80.4±5.5歳、女性:31名)を対象とした。1.5T MRIで撮像した画像をVSRAD advance2により解析した。組織分割成功例でz-score、全灰白質萎縮率、全白質萎縮率を評価した。また17名のDLB、30名のSDAT患者では3-5年に亘る撮像MRIより年間萎縮率を計算した。【結果】1) z-scoreはDLB: 1.66±0.67がSDAT: 2.88±1.32 (p<0.001)、全灰白質萎縮率はDLB: 6.03±3.27%がSDAT: 8.13±3.12% (p<0.01)と有意差を認めたが、全白質萎縮率はDLB: 4.42±2.31%がSDAT: 4.58±2.33% (p>0.05)と有意差を認めなかった。2) 全白質萎縮率/全灰白質萎縮率の値はDLB: 0.83±0.35がSDAT: 0.58±0.19 (p<0.001)と有意差を認めた。SDATでは全白質萎縮率と全灰白質萎縮率には相関が得られたが、DLBでは明かな相関はなかった。3) 年間萎縮率はz-scoreがDLB: 0.12±0.11, SDAT: 0.23±0.14 (p<0.01)であったが、全灰白質萎縮率はDLB: 0.43±0.45, SDAT: 0.67±0.43 (p>0.05)で有意差はなかった。全白質萎縮率はDLB: 0.12±0.54, SDAT: 0.45±0.48 (p<0.05)で有意差を認めた。【結論】DLBではSDATに比べ、内側側頭葉と全灰白質の萎縮は軽度であったが、全白質の萎縮は同程度であり、とくに全灰白質萎縮とは相関しない萎縮を認め、DLBに特異な病変の可能性が示唆された。全白質萎縮が高度であるにも係わらず、全白質の年間萎縮率が低い点に関してはその機序は不明であった。

Pj-053-5

認知症を伴うパーキンソン病における臨床的特徴とMRI白質病変の検討

¹横浜市立大学医学部 神経内科, ²横浜市立大学附属市民総合医療センター 神経内科, ³横浜栄済病院 神経内科, ⁴国立病院機構横浜医療センター 神経内科
○上木英人¹, 東山雄一¹, 中江啓晴¹, 齊藤麻美¹, 釘本千春¹, 土井 宏¹, 木村浩生², 岸田日帯², 上田直久², 仲野 達³, 高橋竜哉⁴, 児矢野繁⁴, 田中章景¹

【目的】パーキンソン病(PD)における白質病変が認知症発症を予測するという報告が散見される。一方、我々は認知症を伴うパーキンソン病(PDD)において、アルツハイマー型認知症と同程度に白質病変を合併することを報告した。PDにおける白質病変の意義については不明な点も多く、今回PDDを対象に、白質病変が強いPDDと強くないPDDで臨床的特徴の差異について検討した。【方法】対象は、PDD 50例。MRIの大脳白質病変については、Fazekasらの側脳室周囲病変(PVH)と深部皮質下白質病変(DSWMH)のグレード分類を用いて各々グレード0~3までの4段階に分類し、白質病変が弱い群(グレード0-1)と白質病変が強い群(グレード2-3)の2群に分けて、性別、PDD発症年齢、PD発症から幻視が出現するまでの期間、各種脳血管障害危険因子(高血圧、糖尿病、脂質異常症、心房細動、喫煙)の有無、ヤール重症度、抗パーキンソン病薬のレボドパ等価換算量との相関について検討した。【結果】PDD 50例中、PVHで白質病変が強い群(PVH 2/3)は30例、DSWMHで白質病変が強い群(DSWMH 2/3)は27例であった。性別、PD発症から幻視が出現するまでの期間、各種脳血管障害危険因子(高血圧、糖尿病、脂質異常症、心房細動、喫煙)の有無、ヤール重症度、抗パーキンソン病薬のレボドパ等価換算量についてはいずれもPVHおよびDSWMHでの白質病変の強さと有意差はなかった。PD発症時の年齢のみ相関があり、PVHおよびDSWMHで白質病変が強い群で優位に高齢であった(PVH: 61.3歳対69.3歳, p=0.0003/DSWMH: 63.1歳対68.7歳, p=0.0104)。【結論】PDDはheterogeneousな疾患群であると考えられ、PDとしての発症年齢が比較的高齢の場合には、白質病変を伴うPDDへ移行する可能性がある。Parkinson病にみられる白質病変がPDおよびPDDへの臨床経過に与える影響について今後さらなる検討が必要である。

Pj-053-6

簡便な髄鞘密度強調法を用いたパーキンソン病の病理変化検出: T1w/T2w ratio image

¹和歌山県立医科大学 神経内科, ²和歌山県立医科大学 第一生理, ³和歌山南放射線科クリニック
○高 真守¹, 石田卓也², 堂西倫弘², 金桶吉起², 寺田正樹³, 伊東秀文¹

【目的】パーキンソン病(PD)患者では黒質線条体のみならず、大脳皮質の広範な病理変化が生じることによって、衝動制御障害など様々な精神神経症状を呈することがわかってきているが、それを非侵襲的に評価する方法は少ない。T1w/T2w ratio image (T1T2RI)は従来のT1強調画像 (T1WI) とT2強調画像 (T2WI) の比をとることで作成した画像であるが、これがミエリンや鉄の濃度を鋭敏に反映することで組織間コントラストを強調し、またbias fieldを相殺することによって信号値のばらつきを抑えることが可能であると報告されている。我々はこのT1T2RIを用いて、パーキンソン病と健常者の違いを調べ、またパーキンソン病の衝動性亢進と関連する脳病変についても検討した。【方法】72例のパーキンソン病 (PD) 患者と23例の健常対照者において、T1WI, T2WIを撮像し、MATLAB, SPM8を用いて標準化、重ね合わせを行った上でT1T2RIを作成し、灰白質画像を抽出し平滑化を行った。SPM8を用いてPD群と健常対照者群のT1T2RIを全脳比較した (two-sample *t*-test)。また衝動性の尺度としてはBarratt Impulsiveness scale version 11th (BIS-11)を用い、それとの重回帰分析 (covariate: 年齢、性別、全頭蓋内容積)を行った。さらにDARTELを用いたvoxel based morphometryにて両群間の灰白質容積の差を検定した。【結果】健常対照群に比べてPD群では、右島皮質および左側頭極のT1T2RI信号値が有意に低下していた ($p < 0.05$, familywise error; FWE)が、T1WIの信号値では有意差は認めなかった。灰白質容積は両群間で有意な差は認めなかった。T1T2RIにおいてBIS-11の値と負の相関を認めたのは左下側頭回であった ($p < 0.05$, FWE)。【結論】T1T2RIによってPD患者における病理変化を検出できる可能性を示した。さらに左下側頭回のみエリン濃度低下が衝動性の亢進と関連を認める可能性が示唆された。

Pj-054-1

Parkinson病におけるMIBG心筋シンチとDaT scanの関連性について

昭和大学藤が丘病院 脳神経内科
○野元祥平, 飯塚奈都子, 岩波弘明, 板谷一宏, 清水裕樹, 井上 学, 市川博雄

【目的】近年、Parkinson病 (PD) の鑑別診断において、MIBG心筋シンチグラフィ (MIBG) とドパミントランスポーターシンチグラフィ (DaT) が応用されているが、今回これら両検査所見の関連性について検討した。【対象・方法】MIBGおよびDaTの両者を行ったPD患者 20例 (54~89歳、男性 9例、女性 11例) を対象として次の検討を行った。1. MIBG早期像および晩期像におけるH/M比とDaTにおけるspecific binding ratio (SBR) 平均値 (SBR-Av) の相関をFisherの正確確率検定を用い統計学的に検討した。2. H/M比の中央値からPD患者を2群に分け、両者のSBR-AvをMann-WhitneyのU検定を用い統計学的に比較した。【結果】1. MIBG早期像におけるH/M比とDaTのSBR-Avに有意な相関はなく ($r = 0.226$, $P = 0.343$)。晩期像におけるH/M比とDaTのSBR-Avにも有意な相関は認められなかった ($r = 0.269$, $P = 0.256$)。2. MIBG早期像におけるH/M比の中央値は1.40であり、DaTのSBR-AvはH/M比が中央値未満 (<1.40) 群では3.01、中央値以上 (≥1.40) 群では3.24であり、前者で低い傾向にあったが、両群間に有意差は認められなかった ($P = 0.734$)。MIBG晩期像におけるH/M比の中央値は1.24であり、DaTのSBR-Avは中央値未満 (<1.24) 群では2.88、中央値未満 (≥1.24) 群では3.22であり、前者で低い傾向にあったが、両群間に有意差は認められなかった ($P = 0.668$)。【考察・結論】DaTに反映される黒質線条体ドパミン神経およびMIBGに反映される心臓交感神経の変性過程には関連が伺えるものの、明らかな相関性は認められなかった。

Pj-054-2

DATスキャンおよびMIBGシンチによるPDおよびDLB診断における検討

¹国立病院機構 京都医療センター 神経内科, ²国立病院機構 京都医療センター 放射線科
○大谷 良¹, 村瀬永子¹, 広川侑奨², 榎本直之², 桑田康弘¹, 高田真基¹, 斉ノ内信¹, 後藤昌広¹, 安田 謙¹, 伊藤 剛², 中村道三¹

【目的】パーキンソン病 (PD) の病期およびレヴィー小体型認知症 (DLB) で、DATスキャンおよびMIBG心筋シンチの臨床診断における有用性を検討した。【方法】対象は、当科通院中のPD50例 (73.8±9.9歳)、DLB 8例 (77.0±4.9歳)、コントロール (CL) 群として本態性振戦21例 (71.1±13.5歳) を用いた (薬剤性・血管性パーキンソン症候群および多系統萎縮症は除外)。PDはHY1の軽症20例 (68.1±11.9歳)、HY 4&5の重症14例 (78.4±6.2歳) に分けて、DLB群、CL群と比較検討した。全例にDATスキャン (QSPECTで評価)、MIBG心筋シンチ (H/M比 早/後期像)、補助診断に、頭部MRI、DSPECTを施行した。【結果】CL群のDAT-QSPECTは6.10±1.25で、カットポイントに設定すると、PD、DLB群ともにカットオフ値以下であった。PD群、DLB群ともCL群と比較して、DAT-QSPECT、HM比-後期像の2つのパラメーターは有意に低下していた (DAT-QSPECTはCL群: 6.08±1.24, PD群: 2.94±1.34, DLB群: 1.90±0.73, HM比-後期像はCL群: 2.62±0.84, PD群: 1.60±0.56, DLB群: 1.22±0.11)。PD HY1群は、DAT-QSPECTではCL群に比し有意に低下し、HM比-後期像では有意な低下はみられなかった (DAT-QSPECTはPD HY1群: 3.90±1.53, PD HY 4&5群: 2.24±0.81, HM比-後期像はPD HY1群: 2.16±0.78, PD HY4&5群: 1.37±0.19)。PD HY4&5群とDLB群間では両検査とも有意差はみられなかった。【結論】PD、DLB診断にDATスキャン、MIBG心筋シンチとも有用である。DATスキャンとMIBG心筋シンチではPD早期では異常値に解離があり、進行期では解離がなくなるという病期による差が示され、PD早期診断におけるDATスキャンの有用性が示唆された。

Pj-054-3

GCH1遺伝子異常を有する家系におけるDAT SCAN及びMIBG心筋シンチグラフィの所見

¹北里大学医学部 神経内科学, ²野村芳子小児神経学クリニック, ³小児神経学クリニック
○染小英弘¹, 花島律子¹, 堤 涼介¹, 富永奈保美¹, 阿久津二夫¹, 西山和利¹, 野村芳子², 星野恭子³

【背景】GCH1遺伝子異常は瀧川病の原因と考えられているが、保因者は様々な臨床的表現型を取り得る。成人発症のパーキンソン症状を示す患者においてDAT-SCANで低下がみられることが近年報告され注目されている。しかしMIBG心筋シンチグラフィの分析はない。【目的】我々は、GCH1遺伝子保因者で成人発症のパーキンソン病(PD)と診断されている男性を経験し、世界で初めてMIBG心筋シンチグラフィを行い、GCH1遺伝子異常とPD症状の発現の関係を解明するために貴重な所見と考え報告する。【方法】患者本人 (症例1) と瀧川病と診断されている姪 (症例2) でDAT-SCAN及びMIBG心筋シンチグラフィの結果を検討した。【結果】症例1は70代男性である。20年前に上肢の振戦、右優位の固縮、小刻み歩行出現しPDと診断され、L-DOPA投与で症状改善した。15年前よりジスキネジア、ウェアリングオフが出現。13年前に、姪がGCH1遺伝子変異を有し瀧川病と診断。本人も、姪と同じ遺伝子異常を有する事が判明した。DAT SCANは両側基底核に取り込み低下を認め、MIBG心筋シンチグラフィはH/M比早期相1.64、後期相1.34と低下。症例2 (姪) は40代女性である。30年前より四肢のジストニアを認め、現在レボドパ/カルビドパ合剤、トリヘキシフェニジルの内服にて左下腿の軽度内反は残存するが概ね良好にコントロールされている。DAT SCANは両側基底核に取り込み正常、MIBG心筋シンチグラフィもH/M比早期相3.63、後期相3.47と正常。【結論】パーキンソン症状を呈する例ではDAT-SCAN及びMIBG心筋シンチグラフィは異常であり、瀧川病と異なり、通常のパーキンソン病と同様の結果であった。GCH1遺伝子異常とPD症状の発現の関わりは不明であるが、GCH1遺伝子異常がPD発症のリスクファクターになっている可能性などが考えられた。

Pj-054-4

PDおよびDLB・PDDにおける髄液モノアミン代謝産物濃度とMIBG心筋シンチグラフィの検討

大分大学病院 神経内科
○麻生泰弘, 片山徹二, 天野優子, 後藤 恵, 石橋正人, 藪内健一, 軸丸美香, 花岡拓哉, 木村成志, 松原悦朗

目的: パーキンソン病 (PD) およびレヴィー小体型認知症 (DLB) や認知症を伴うパーキンソン病 (PDD) では、高度の自律神経症状を認め、それが予後に関連する。PD患者とDLB・PDD患者における中枢および末梢神経系の自律神経障害を髄液モノアミン代謝産物濃度と¹²³I-MIBG心筋シンチグラフィを用いて明らかにする。対象・方法: 当科でPD (n=11, M/F=6/5, 平均年齢72.0歳、およびDLB・PDD (n=12, M/F=7/5, 平均年齢76.8歳) と診断し、髄液検査および¹²³I-MIBG心筋シンチグラフィを施行した者を対象とする。PD患者とDLB・PDD患者における、髄液中のHVA、5-HIAA、および¹²³I-MIBG心筋シンチグラフィの早期像・後期像のH/MをMann-Whitney検定で比較する。更に、各因子の相関をSpearmanの順位相関係数を用いて解析する。結果: 髄液5-HIAA値はPD患者 12.0±7.2 (mean±SD, 以下同) ng/ml, DLB・PDD患者 6.1±3.0 ng/mlであり、DLB・PDD患者で低い傾向がみられた ($p=0.074$)。髄液HVA値はPD患者 32.5±25.1 ng/ml, DLB・PDD患者 23.6±17.2 ng/mlであり、2群間に有意差は認められなかった ($p=0.42$)。¹²³I-MIBG心筋シンチの早期・後期H/Mでは、いずれの群も低値であったが (早期H/M: PD患者 2.1±0.6, DLB・PDD患者 1.9±0.4, 後期H/M: PD患者 1.67±0.6, DLB・PDD患者 1.61±0.4)、2群間に有意な差は認められなかった。いずれの測定項目にも有意な相関は認められなかった。結論: DLB・PDD患者では、PD患者と比較して髄液中5-HIAA値が低い傾向にあり、より中枢神経内での自律神経の変性が高度である可能性が考えられた。

Pj-054-5

パーキンソン症候群患者におけるDAT scan, MIBGシンチと脳脊髄液5HIAAの比較

¹東京都健康長寿医療センター 神経内科, ²東京都健康長寿医療センター 放射線科
○山崎幹大¹, 仙石鍊平¹, 金田太夫¹, 仁科裕史¹, 徳丸阿耶², 金丸和富¹, 村山繁雄¹

【目的】パーキンソン症候群の診断においてドパミントランスポーターシンチグラフィ (DAT scan) の寄与が期待されている。今回、我々はDAT scan, MIBG心筋シンチ, 脳脊髄液 (CSF) 5HIAAの比較を行い、各種検査の有効性について検討した。【方法】2014年1月から2015年11月の間に、DAT scan, MIBG心筋シンチ, 脳脊髄液検査の全てを6か月以内に施行したパーキンソン症候群 (パーキンソン病 (PD), 進行性核上性麻痺 (PSP), 多系統萎縮症 (MSA), 大脳皮質基底核症候群 (CBS) など) 症例を対象とし、実施した検査結果の比較を行った。【結果】レヴィー小体病 (PD, 認知症を伴うPD, レヴィー小体型認知症を含む) 41例, PSP 3例, MSA 4例 (MSA-P 3例, MSA-C 1例), CBS 8例, 血管性パーキンソニズム 1例, 薬剤性パーキンソニズム 1例であった。それぞれの検査の相関は認められず、DAT scanのspecific binding ratio (SBR) とMIBG心筋シンチのH/M比 (delay) の相関係数は0.32、MIBG心筋シンチのH/M比 (delay) とCSF 5HIAAでは0.34、CSF 5HIAAとDAT scanのSBR値では0.15であった。パーキンソン症候群間での鑑別において、MIBGシンチでのH/M比 (delay) の平均値はレヴィー小体病 1.59±1.0と、他の疾患 (CBS 3.1±0.9, PSP 2.9±0.7, MSA 2.7±1.0, 血管性パーキンソニズム 2.3, 薬剤性パーキンソニズム 3.3) に比べて低かった。またCSF 5HIAAの平均値を比較するとレヴィー小体病 11.4±6.3およびMSA 8.5±2.4が、他の疾患 (CBS 17.8±8.1, PSP 18.5±8.2, 血管性パーキンソニズム 15.7, 薬剤性パーキンソニズム 19.1) に比べて低い傾向にあった。【結論】DAT scan SBR値、CSF 5HIAAはパーキンソン症候群の鑑別にはくまなく補助検査ではない。MIBG心筋シンチがレヴィー小体病の診断に最も有用であり、DAT scanおよびCSF 5HIAAの検査を追加することでパーキンソン症候群の診断補助になると考えられた。

Pj-054-6

パーキンソン病関連疾患におけるMIBG心筋シンチグラフィー、嗅覚検査、黒質高輝度変化¹獨協医科大学病院 神経内科、²獨協医科大学看護学部看護医科学（病態治療）、³獨協医科大学越谷病院神経内科○藤田裕明¹、鈴木圭輔¹、沼尾文香¹、渡邊悠児¹、宮本雅之²、宮本智之³、竹川英宏¹、門脇太郎¹、橋本謙一¹、平田幸一¹

【目的】パーキンソン病関連疾患の鑑別目的にMIBG心筋シンチ、中脳黒質の高輝度変化、嗅覚障害のパーキンソン病（PD）とパーキンソン症候群（PS）の鑑別診断における有用性について検討した。【方法】PD 89例（年齢68.5±8.8歳）、多系統萎縮症（MSA）19例（年齢67.2±8.2歳）、進行性核上性麻痺（PSP）17例（年齢71.3±7.6歳）を対象に、MIBG心筋シンチ、カード型嗅覚同定検査 Open Essence（OE、和光）、経頭蓋超音波検査を施行した。【結果】PDではPS（MSA、PSP）に比べMIBG心筋シンチ後期像H/M比（1.89±0.85 vs. 2.91±0.52）、OE得点（3.8±2.3 vs. 6.1±2.8）は有意に低く、黒質高輝度面積は有意に大きかった（0.21±0.10 vs. 0.08±0.07 cm²）。PDとPSの鑑別においてROC曲線のAUCはMIBG心筋シンチ、黒質高輝度変化、OEでそれぞれ0.84（95%CI 0.77-0.91）、0.8（95%CI 0.69-0.92）、0.74（95%CI 0.63-0.84）であった。中脳黒質高輝度変化（高輝度面積≥0.18cm²）、MIBG心筋シンチ（<2.00）、嗅覚検査（≤5）にていずれかが陽性であるPD診断の感度、特異度は93%、56%であった。【結論】MIBG心筋シンチ、中脳黒質の高輝度変化、嗅覚検査はPDとPSの鑑別に有用である。

Pj-055-1

パーキンソン病における¹²³I-MIBG心筋シンチグラフィーと臨床症状の時間的推移の検討¹関東中央病院 神経内科、²愛媛大学大学院 薬物療法・神経内科
○新谷晶子¹、蝦名潤哉¹、北園久雄¹、関口輝彦¹、高橋 真¹、稲葉 彰¹、織茂智之¹、岩城寛尚²、野元正弘²

【目的】¹²³I-meta-iodobenzylguanidine（MIBG）心筋シンチグラフィーはパーキンソン病（PD）の診断において非常に有用な検査だが、経時的推移や臨床経過との関係を示した報告は少ない。本研究では、PD患者における¹²³I-MIBG心筋シンチグラフィの経時的変化と認知機能をふくむ臨床症状の変化との関係を検討した。【方法】対象は、1996年～2015年に当院で2回以上¹²³I-MIBG心筋シンチグラフィを施行したPD患者（n=100人、平均発症年齢70.0歳、男女比=3：7）、Hoehn-Yahr分類（H-Y重症度）による運動障害、Mini-Mental State Examination（MMSE）による認知機能を評価し¹²³I-MIBG心筋シンチグラフィの標準化H/M比の経時的変化との関係を検討した。【結果】初回のH/M比早期像（H/M（E））、H/M比後期像（H/M（D））およびWashout Rateの平均値はそれぞれ2.15、1.98、27.6%であった。平均3.47年のフォローアップ後、H/M比の平均変化率はΔH/M（E）=-0.122、ΔH/M（D）=-0.19であった。また、初回でH/M（D）が正常（≥2.2）あるいは中等度異常（2.2>、≥1.6）でその後H/M（D）低下を認めた群では、それぞれ50%、43%でH-Y重症度の増悪がみられ、低下を認めなかった群では62.5%でH-Y重症度の増悪が見られた。この3群におけるMMSEは¹²³I-MIBG心筋シンチグラフィ最終施行時においてそれぞれ26.1点、25.7点、22.5点であった。また、初回で高度異常（<1.6）であったグループでは、その後のH/M（D）の変化に関わらず86%にH-Y重症度の増悪がみられ、最終検査時のMMSE平均は25点だった。【結論】¹²³I-MIBG心筋シンチグラフィ-H/M（D）において初回に正常あるいは中等度異常で2回目以降に低下するPD患者では、低下しない患者に比べてH-Y重症度の増悪が少ない。また、初回にH/M（D）≤1.6の高度異常値を認めるPD患者では、H/M（D）の経過に関わらずその後H-Y重症度が増悪すると予想された。

Pj-055-2

塩酸セレギリンがMIBG心筋シンチグラフィーの検査結果に与える影響¹トヨタ記念病院 神経内科、²トヨタ自動車健康保険組合老人保健施設ジョイスティ
○西田 卓¹、岩田麻衣¹、守吉秀行¹、鈴木淳一郎¹、中井紀嘉¹、伊藤泰広¹、安田武司²

【目的】パーキンソン病治療薬の塩酸セレギリンはMIBG心筋シンチグラフィーの検査結果に影響を与えることが知られている。塩酸セレギリン服用中と休薬後の検査結果を比較し、塩酸セレギリンの体薬が検査結果や結果判定に影響を与えるか検証する。【対象・方法】2015年4月～10月にMIBG心筋シンチグラフィが行われた35症例のうち、検査時に塩酸セレギリンを服用していた5症例、服用していた塩酸セレギリンが、検査結果に影響を与えた可能性があることを説明し、3名に同意が得られ、塩酸セレギリンを休薬後、MIBG心筋シンチグラフィを再検査した。塩酸セレギリン休薬中に神経症状に変化がなかったか患者本人より聞き取り、服用中と4日間の休薬後に行った検査データを、StandardizedMethod for Automatic ROI seTting in MIBG study（smartMIBG）を用いて解析し、早期像と後期像の、心臓縦隔比（heart to mediastinum ratio：HMR）および洗い出し率（washout rate：WR）を比較した。【結果】3症例とも、塩酸セレギリンの休薬中に神経症状は悪化しなかった。休薬後の早期像・後期像はいずれも休薬前に比べHMRが上昇し、WRが低下した。症例1・パーキンソン病が疑われる症例：早期像HMR1.62→1.91、後期像HMR1.35→1.67、WR34.2%→24.1%。集積低下と判定される範囲内で変化あり。症例2・多系統萎縮症が疑われる症例：早期像HMR2.38→2.65、後期像HMR1.62→2.70、WR37.4%→22.0%。服用中は集積低下、休薬後は正常と判定される変化あり。【結論】塩酸セレギリンの服用中に行われたMIBG心筋シンチグラフィの検査結果は、4日間の休薬により変化した。結果判定も休薬により変わる可能性があるため、類縁疾患と鑑別するためパーキンソニズムに対する治療が既に開始された後に検査する場合は、塩酸セレギリンの服用を確認し、休薬する必要がある。

Pj-055-3

MIBG心筋シンチグラフィー集積低下を認めた多系統萎縮症2割例の神経病理学的検討¹日本医科大学付属病院 神経・脳血管内科、²日本医科大学付属病院 病理診断科、³日本医科大学千葉北総病院 神経内科
○野上 茜¹、永山 寛¹、呉 壮香²、山崎峰雄³、木村和美¹

【目的】多系統萎縮症（MSA）におけるMIBG心筋シンチ集積低下のメカニズムを明らかにする。【方法】MSAと臨床診断され、MIBG心筋シンチの集積低下を示した2症例の神経病理学的特徴を検討する。【結果】症例1：死亡時65歳男性。60歳時より歩行障害と構音障害が出現。頭部MRIで小脳・橋底部の高度の萎縮、橋の十字サインを認め、MSAと診断。MIBG心筋シンチ：H/M比1.45。神経病理所見：脳重1150g（小脳、橋の高度萎縮）、小脳プルキンエ細胞、小脳白質、橋核、下オリーブ核に高度の変性を認めた。α-シヌクレイン陽性グリア細胞質内封入体（GCI）を小脳白質、橋底部に多数認めた。延髄迷走神経背側核、青斑核にレビー小体を認めた。症例2：死亡時67歳女性。48歳時より左手の震え、歩行障害が出現。頭部MRIで橋の萎縮、十字サイン、被殻の萎縮・低信号を認め、MSAと診断。52歳時のMIBG心筋シンチ：H/M比1.22。神経病理所見：脳重955g（中脳・橋・延髄・小脳）の高度萎縮、黒質の脱色素、被殻の褐色調は軽度）、小脳プルキンエ細胞、小脳白質、橋、延髄、被殻に高度の変性を認めた。GCIを小脳白質、橋底部に多数認めた。延髄迷走神経背側核、青斑核、黒質に少数のレビー小体を認めた。【考察】MSAではMIBG心筋シンチH/M比低値を約3割に認める（Mov Disord 25:1744-7, 2010）。一方、臨床診断MSA例の病理正診率は約6割であり、LB病理合併はうち8%と報告がある（Neurology 85:404-12, 2015）。このMIBG心筋シンチ集積低下を示すMSAの病態がLB病理合併のみでは説明困難であるが、少なくとも一部は本2例のようにLB病理合併によるということが明らかとなった。【結論】MIBG心筋シンチ集積低下を呈したMSA 2自験例では、LB病理を合併しており、これが検査異常の原因と考えられた。

Pj-055-4

多系統萎縮症におけるMIBG心筋シンチグラフィーの検討神戸大学大学院医学研究科神経内科学
○辻佑木生、大塚喜久、上田健博、鷺田和夫、佐竹 渉、関口兼司、古和久朋、菊田典生、戸田達史

【目的】MIBG心筋シンチグラフィーは、心臓交感神経節後線維の機能を反映し、多系統萎縮症（MSA）では異常を認めないとされているが、MIBG心筋シンチグラフィーで異常を呈するMSA症例にしばしば遭遇する。その臨床的意義について、当院で経験した症例に関して考察を加えて報告する。【方法】2009年から2015年までの間、当科に入院したMSA-P患者35例のうち、MIBG心筋シンチグラフィーを施行した28例を後方視的に検討した。H/M比、Wash out rateのそれぞれに対して、①Tilt試験時の血圧低下、②Tilt試験時のノルアドレナリン値の変動、③CVR-R、④発症から排尿障害出現までの期間、⑤入院時のICARS、⑥入院時のUPDRS、⑦発症から車椅子までの期間、⑧発症から寝たきりまでの期間、との相関を調べた。また、H/M比が低い症例に関して、画像所見と臨床的な特徴を検討した。H/M比のカットオフ値は2.1とした。【結果】年齢は66.6±7.7歳、Tilt試験時の血圧低下は31.5±24.5mmHg、Tilt試験時のノルアドレナリン値の変動は1.62±0.33倍、CVR-Rは1.56±1.14%、発症から排尿障害出現までの期間は1.88±2.00年、入院時のICARSは36.0±16.2、入院時のUPDRSは33.7±14.3、発症から車椅子までの期間は4.13±2.19年、発症から寝たきりまでの期間は5.43±1.50年であった。H/M比（早期相、後期相）、Wash out rateはいずれのパラメーターとも相関しなかった。H/M比が2.1を下回った例は4例存在した（早期相 1.91±0.17、後期相 1.73±0.18、Wash out rate 46.8±6.47）。1例は長期経過例、3例は共通してパーキンソン病類似の経過をとったが、軽度の排尿障害を伴い、L-dopaへの反応性が不良な症例であった。【結論】MSAにおいて、MIBG心筋シンチグラフィーは重症度、予後、自律神経障害のいずれとも相関しなかった。H/M比低下症例に関しては、3例が類似した経過をとった。

Pj-055-5

MIBG心筋シンチグラフィー 後期像で取り込み低下を認めた非パーキンソン病症例の検討¹東京都立駒込病院 脳神経内科、²東京都立駒込病院 放射線診断科
○田中こずえ¹、高木康伸²、鈴木瑞佳²、山本亜也²、渡海あや²

【目的】パーキンソン病（以下PD）の診断に際し、神経症状が典型的でない、あるいは薬剤の影響が疑われる場合、MIBG心筋シンチグラフィー（以下MIBG）はその鑑別診断に重要な役割を果たす。しかしMIBG検査のパターンが典型的ではなかったり、臨床所見と食い違いを示した時には検査結果の判断と病態の把握に苦慮することがある。MIBGにおいて早期像が正常であるにもかかわらず後期像で心筋への取り込み低下の所見を認めた症例に注目し、それらの症例の病態の解明を目的とした。【方法】2008年10月から2015年9月までにMIBG検査を施行した症例のうち神経症候を確実に把握できた105例（男性53例、女性52例、年齢55才～85才、平均74才）を対象とした。MIBG 111 MBqを肘静脈から静注し、15分後と約3時間後に撮像を行った。撮像はメディカルシステム社製ECAM-24、シーメンス社製SYMBIA-Eを用いた。MIBGはSPECT像での心筋への取り込みとH/M比を検討した。【結果】105例中PDは48例、非PDは57例であった。PDにおいては心筋の取り込みは多くの症例で後期像優位に低下し、早期像と後期像が解離したために判断に迷う症例はなかった。一方非PDでは早期像がほぼ正常なのにもかかわらず後期像の取り込みが低下する症例を5例認めた。それらの内訳は薬剤性パーキンソニズム2例、多系統萎縮症（MSA）1例、診断困難例2例であった。【結論】臨床的に非PDと診断された症例で早期像は正常であるが後期像において心筋への取り込みが低下している症例を認め、薬剤性パーキンソニズム等の疾患を含んだ、薬剤性パーキンソニズムにおいては病理学的には黒質神経細胞の部分的な変性が始まっているが、通常の状態ではまだPDは発症しない時期に、薬剤により錐体外路症状が誘発された可能性が考えられた。他の症例においてはPDとは別の機序により心臓交感神経機能の低下が存在する等の可能性が考えられた。

Pj-056-1

パーキンソン病における臨床症状とドパミントランスポーターイメージングとの関連性¹東京女子医科大学 神経内科, ²東京女子医科大学 画像診断学・核医学講座
○飯嶋 睦¹, 吉澤浩志¹, 内山由美子¹, 阿部光一郎², 北川一夫¹

【目的】ドパミントランスポーター (DAT) スキャンは線条体におけるDAT分泌密度を反映し、パーキンソン病 (PD) ではDAT取り込み率 (SBR) は運動症状と関連するとされている。PDの運動および非運動症状とSBRとの関連性を検討した。【方法】対象はPD22例で、年齢48-79歳 (平均62.3)、罹病期間が1-15年 (4.5)、Hoehn and Yahr 重症度がI度1例、II度17例、III度4例、Mini-Mental State Examinationが²⁵-30点、抗PD薬は21例で服用、1例は未服用であった。臨床症状はMDS-UPDRS パートI (非運動症状)、II (運動症状)、III (運動症状の調査) で、嗅覚機能はOSIT-J、レム睡眠行動障害はRBDスクリーニング質問票日本語版、RBD 1Q により評価した。DATのSBRは左右平均値および低値を用い、MDS-UPDRS パートI, II, III, OSIT-Jの正解数、RBDとの関連を検討した。【結果】SBRは平均値および低値側ともに、年齢 ($p<0.05$)、MDS-UPDRS パートI ($p<0.05$)、II ($p<0.01$)、III ($p<0.01$) と相関した。RBDを認める群ではRBDがない群に比しSBRが有意に低値 ($p<0.05$) であった。OSIT-J正解数との関連はなかった。【結論】DATのSBR値は運動症状のみならずMDS-UPDRSで評価される非運動症状およびRBDと関連する。

Pj-056-2

パーキンソン病における臨床症状とDAT SPECTの関連について¹和歌山労災病院 神経内科, ²和歌山県立医科大学 神経内科学講座
○梶本賢義¹, 中谷公美子¹, 伊東秀文²

【目的】本研究ではパーキンソン病 (PD) 患者の線条体ドパミントランスポーター (DAT) の機能障害をDAT SPECTを行い評価し、その臨床症状との関連について検討を行った。【方法】外来通院中のPD患者54名 (男:女=19:35, 平均年齢71±6.5歳, 平均罹病期間5.4±4.4) を対象とした。全症例にDAT SPECTを施行し、視覚的指標としてnormal, eagle wing, mixed type, egg shape, burst striatumの5段階で評価し、定量的指標としてSpecific Binding Ratio (SBR) により評価した。DAT SPECT と年齢、罹病期間、Hoehn & Yahr stage (HY)、UPDRS motor score、認知機能検査 (MMSE)、前頭葉機能検査 (FAB)、うつ症状 (SDS) との関連性について検討を行った。【結果】全症例のHY 2.3±0.8, UPDRS motor score 25.3±11.8, MMSE 26.7±4.7, FAB 12.5±2.3, SDS 31.7±8.3, SBR 1.47±0.85 であった。SBRは年齢 ($p<0.01$)、HY ($p<0.05$)、UPDRS motor score ($p<0.01$) と統計学的に有意な逆相関がみられた。罹病期間、MMSE、FAB、SDS との関連はなかった。続いて全症例をPDND群 (MMSE \geq 24の認知症のないPD) とPDD群 (MMSE $<$ 24あるいはprobable DLBの診断基準をみたまPD) の2群に分類し、DAT SPECTを比較した。PDND群ではegg shape (65%) が多く、PDD群でburst striatum (73%) が多い傾向が認められた ($p<0.01$)。またPDND群に比べPDD群でSBRが有意に低下していた (1.60±0.85 vs 0.95±0.66, $p<0.05$)。【結論】PDのDAT SPECTによる線条体ドパミン機能障害は年齢や重症度、運動症状と逆相関がみられた。PDNDに比べ、PDDではより高度に線条体ドパミン機能障害が認められている可能性が示唆された。

Pj-056-3

パーキンソン病におけるDATシンチグラフィ画像と臨床所見、検査所見の検討関東中央病院 神経内科
○蝦名潤哉, 新谷晶子, 北園久雄, 関口輝彦, 高橋 真, 稲葉 彰, 織茂智之

【目的】中脳黒質のドパミン作動性神経細胞は線条体に投射し、神経終末は線条体の神経細胞とシナプスを形成している。ドパミントランスポーター (dopamine transporter:DAT) はシナプス間隙に放出されたドパミンを再取り込みする機能を有する。DAT に結合するFP-CIT (N- ω -fluoropropyl-2 β -carbomethoxy-3 β -(4-iodophenyl) nortropane) を用いたSPECT画像検査が本邦でも2014年1月に使用可能となった。本研究ではパーキンソン病患者のDATシンチグラフィ画像と臨床所見、検査所見との関連を検討した。【方法】2014年4月から2015年11月に当院でDATシンチグラフィ検査を施行したパーキンソン病患者100名 (平均年齢70歳, 男性33名, 女性67名) を検討した。各患者の年齢、罹病期間、Hoehn-Yahr重症度分類 (H-Y分類)、Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) Part1, Part2, Part3, Part2+3, Part4, Odor stick identification Test for Japanese (OSIT-J)、MIBG心筋シンチグラフィのH/M比とDATシンチグラフィのspecific binding ratio (SBR) の平均値を比較した。H-Y分類、MDS-UPDRS, OSIT-J, MIBG心筋シンチグラフィ検査はDATシンチグラフィ検査の前後3ヶ月に施行したものを採用した。【結果】全例でFP-CITの集積低下が見られた。SBRの平均値と相関したのは年齢 ($r=-0.418$, $p<0.01$)、罹病期間 ($r=-0.383$, $p<0.01$)、H-Y分類 ($r=-0.626$, $p<0.01$)、MDS-UPDRS Part2 ($r=-0.561$, $p<0.01$)、Part2+3 ($r=-0.506$, $p<0.01$)、Part4 ($r=-0.476$, $p<0.01$)、H/M比後期像 ($r=0.323$, $p<0.05$) であった。MDS-UPDRS Part1 ($r=-0.232$, $p=0.209$)、Part3 ($r=-0.320$, $p=0.079$)、OSIT-J ($r=0.087$, $p=0.541$)、H/M比早期像 ($r=0.296$, $p=0.067$) とSBRの平均値は相関が見られなかった。【結論】黒質線条体でのFP-CITの集積低下はパーキンソン病の運動症状と関連していると考えられるが、自律神経障害との関連の可能性も示唆された。

Pj-056-4

パーキンソン病における排尿障害と運動障害重症度・DATスキャン所見の関連性の検討市立札幌病院 神経内科
○水戸泰紀, 矢口裕章, 田島康敬

【目的】パーキンソン病 (PD) における排尿障害は主に過活動膀胱を呈し運動障害の重症度と相関するという報告もあるが、しばしばドパミン不応性で治療に難渋することがある。今回我々は未治療のPDの排尿障害と運動障害重症度およびドパミントランスポーター (DAT) スキャン所見との関連を考察し、その特徴を検討した。【対象・方法】未治療のPD26例 (男9例, 女17例: 平均年齢69.0±10.6歳, Hoehn-Yahr重症度2.3±0.8) を対象とし全例に過活動膀胱症状質問票 (Overactive Bladder Symptom Score:OABSS) により排尿障害を評価し、Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) を用いた運動障害重症度およびDATスキャンの線条体取り込み率 (SBR) との関連性を検討した。【結果】未治療のPDにおいてOABSSはUPDRS motor score, Akinetic-rigid score, SBRと有意な相関を認めたがTremor scoreとは相関を認めなかった。【結論】PDにおける排尿障害は臍動や歩行障害を中心とした運動障害の重症度、ドパミン神経の変性、と関連している可能性が示唆された。

Pj-056-5

パーキンソン病におけるダッドスキャンと排尿障害の関連東邦大学医療センター佐倉病院
○館野冬樹, 榊原隆次, 相羽陽介, 館野広美, 露崎洋平, 岸 雅彦

【背景・目的】パーキンソン病 (PD) の排尿障害は、大脳基底核の病変に起因すると推定されており関連について詳細不明となっており検討を行った。【対象と方法】対象は、**Dat-scan**とウロダイナミクスの両者を施行したPD患者26名で、男性14名、女性12名、平均年齢66.7歳である。ウロダイナミクスでは蓄尿期パラメータとして初発尿意量、最大尿意量、排尿筋過活動、排出期パラメータとしてWatts factor (WF) を抽出。統計学的検討はスピアマンの順位相関係数を用いた。【結果】**Dat-scan SBR Average**と最大尿意量 ($p<0.05$, 相関係数0.391) の間に有意な相関が認められた。【考察】今回、排尿筋過活動は以前の報告より少なくPD発症早期である影響が考えられる。また、大脳基底核は運動機能に関しては明らかな左右差が出現するが、排尿に対する役割として、排尿筋過活動が出現する前の早期より全体的な低下が蓄尿機能に影響することは左右の基底核が協調し蓄尿機能を形成していることを示唆すると考える。

Pj-056-6

DaTQUANT によるパーキンソン病123I-FP-CIT DAT SPECT所見の検討東京慈恵会医科大学葛飾医療センター 神経内科
○鈴木正彦, 森田昌代, 余郷麻希子, 大本周作, 川崎敬一

【目的】DAT SPECT画像解析ソフトであるDaTQUANT機能をDaTViewと比較検討しその有用性について検証する。【方法】対象は健常者15例 (男性8例, 女性7例, 72.1±6.3歳) とパーキンソン病患者20例 (男性9例, 女性11例, 71.4±7.9歳, mean Hoehn and Yahr stage 2.4±0.7; range1-4)。全例に¹²³I-FP-CIT DAT SPECTを施行しDaTQUANTおよびDaTViewの出力値を比較し検討した。【結果】DaTQUANTの特徴として次の6点が挙げられた。1. DaTViewのSBRとDaTQUANT/StriatumのSBRとの相関性が非常に高い。2. DaTQUANTはCaudate, Anterior putamen, Posterior putamen, およびputamen全体の値を表示可能。3. Num of SD from mean: (Ptuptake-NCmean) / NCsdという統計処理をCa, antPut, postPutに対して行い、データおよび画像を出力する機能を有する。4. Num of SD from mean表示画像のカラーバー上限は3 (赤色) でPDでは全ての部位が赤色になる傾向がある。統計画像はパーキンソン症候群の鑑別 (例, PDとMSA) に有用な可能性がある。5. 3の前提として自施設のNCDを作成する必要がある。6. Put/Caの値を出力するモードがあるが、PDの鑑別に有効とはいえない。【結論】DaTQUANTはDaTViewに比しDATの線条体局所情報を提供し、パーキンソン病の病態と鑑別診断能の向上に寄与する可能性がある。

Pj-057-7

パーキンソン病型分類における脳血流量SPECTとの関連性について

岡山赤十字病院 神経内科
○武久 康

【目的】パーキンソン病の病型と脳血流量には関連性があると言われているが、詳細な研究はされていない。パーキンソン病患者を病型分類し、それぞれの病型の脳血流量測定後、SPM解析を行い、群間比較することによって詳細な検討を行った。【対象】当院で2010年4月から2015年3月までに受診し、外来または入院にてパーキンソン病と診断された患者85名（男性38名、女性47名（平均年齢78.2歳±5.6））についてECD脳血流量SPECTを行い、症状との関連性について検討した。パーキンソン病患者の症状で振戦（T）、寡動（B）、筋強剛（R）、すくみ足（F）のどの症状が主体であるかによってそれぞれT型、B型、R型、F型とし、主な症状が振戦と寡動、振戦と筋強剛の場合はそれぞれTB型、TR型とし、分類を行った。分類後それぞれの群でSPM解析を行い、群間比較おこなった。【結果】分類の結果、TB型26名、TR型15名、B型25名、F型19名となり、SPM解析ではTR型とF型を群間比較すると、中心前回、前頭前野の血流がF型が有意に低下していた（ $P=0.05$ ）。【結論】幻覚がより出やすい症例は後頭葉の血流低下、すくみ足が強い症例は前頭葉の血流低下を認めており、認知症状を伴う例には、びまん性の血流低下を認める傾向があり、病型分類と血流低下部位と一定の関連性がある可能性が示唆された。

Pj-057-1

ドバミントランスポーターシンチグラフィ（DAT SPECT）の評価法についての検討

土浦協同病院 神経内科
○大津信一、町田 明、石原正一郎、高島 実、井上千秋、小寺 実

【背景】最近、シナプス前パーキンソン症候群（PPS）の診断のためにドバミントランスポーターシンチグラフィ（DAT SPECT）が使用され、その評価法として、線条体における特異的結合の定量指標のSBR（specific Binding Ratio）が用いられる。しかし、SBRがcut off値以下であっても、線条体全体の取り込みが保たれるコマ型となっている非PPS例もあり、SBRのみでは解釈の方法として不十分である。【目的】そこで今回新たにSBRがcut off値以下であってもPPSでない症例を判別する評価方法を提案した。【方法】当院で2014年1月から2015年3月までに臨床的にPPSが疑われ、DAT SPECTが施行された135例のうち、SBRの左右どちらか一方が3以上4未満の20例を対象とした。対象例の画像はSBR 3を基準として2階調化し、得られた高信号域の長径と短径の比が1.3未満の10例をドット群とし、1.3以上の10例をコマ群として比較検討した。【結果】PPS例は、ドット群で10例中6例、コマ群では10例中0例であった。【結論】今回提案した方法は、SBRが低下している場合に非PPS例の除外に有用である可能性がある。

Pj-057-2

取り下げ演題

Pj-057-3

DAT-SPECTにおけるSBRと左右差率の相関についての臨床的検討

兵庫県立姫路循環器病センター 神経内科、²兵庫県立姫路循環器病センター 高齢者脳機能治療室
○寺澤英夫¹、清水洋孝¹、喜多也寸志¹、嶋田兼一²、寺島 明²、小田陽彦²

【目的】Dopamine-Transporter（DaT）-SPECTにおけるSpecific Binding ratio（SBR）の左右差について詳細に検討した報告は少なく、SBRの左右差率とその臨床的対比について検討した。【方法】当院でDAT-SPECTを施行した連続78例を対象とした。一側のSBR値と対側のSBR値の差を両側SBRの平均値で除した値を左右差率（AI）とした。DATの集積形状は、grade1（burst striatum）7例、grade2（egg-shape）26例、grade3（mixed type）3例、grade4（eagle-wing type）12例、grade5（normal）30例の5群に分類した。また臨床診断別では、パーキンソン病（PD）23例、レビー小体型認知症（DLB）13例、PD類縁変性疾患群（PSP、CBD、MSA）8例、アルツハイマー型認知症（AD/amnesic MCI）24例、その他の疾患群（iNPHなど）11例であった。【結果】集積形状別にみたSBRとAIの平均値は各々、grade1：SBR 0.5、AI 55%、grade2：3.0、18.1%、grade3：4.5、15%、grade4：5.6、10%で、grade5：6.9、6%であった。臨床診断別にみたSBRとAIの平均値は各々、PD：SBR 3.2、AI 19%、DLB：3.7、18%、PD類縁変性疾患群2.7、39%、AD/MCI 7.0、7%、その他の疾患群5.9、10%であった。【結論】DATの集積低下にともないSBR左右差率は増大する傾向をみとめた。非ドバミン変性神経疾患でも約10%のSBR左右差率をみとめ、ドバミン神経変性の進行過程でSBR左右差率が増大していく可能性が示唆された。PDとDLBのSBR左右差率には明らかな差をみとめなかった。

Pj-057-4

ドバミントランスポーターイメージングの解析方法としてのDaTViewとDaTQUANTの有用性

荒尾市民病院 神経内科
○大嶋俊範、渡邊聖樹

【目的】ドバミントランスポーターイメージング（DaT SPECT）の解析におけるソフトウェアとしてDaTView（日本メジフィジックス社）とDaTQUANT（GE社）を比較し、その有用性を明らかにする。【方法】パーキンソニズムを認め、本検査を施行した連続30例に対し検討を行った。DaTQUANTでは、線条体の中を尾状核、被殻前方、被殻後方の3か所に分けて解析するため、それぞれの部位におけるSpecific Binding Ratio（SBR）とDaTViewにおけるSBRとを比較検討した。疾患ごとの特徴を比較するため、最終診断名でパーキンソン病（PD）群、PD以外の変性疾患（nPD-PS）群、非変性疾患（nPD-nPS）群の3群に分類し検討を行った。【結果】DaTViewとDaTQUANTの線条体におけるSBRは、強い相関を認め（ $r=0.95$ 、 $p<0.0001$ ）、同部位のSBR値はDaTViewで0.4-7.5、DaTQUANTでは0.115-1.76であった。また、DaTViewと各部位のDaTQUANTのSBRは、それぞれ強い正の相関を認めた（被殻全体 $r=0.93$ 、 $p<0.0001$ 、被殻前方 $r=0.94$ 、 $p<0.0001$ 、被殻後方 $r=0.86$ 、 $p<0.0001$ 、尾状核 $r=0.93$ 、 $p<0.0001$ ）。DaTViewでSBRがコマ状に観察される8例はすべてDaTQUANTでもコマ状であった。また、DaTViewで円形に観察される8例はDaTQUANTでも円形であったが、DaTViewで集積の観察ができなかった13症例はDaTQUANTで12症例が円形、1例は集積の観察ができなかった。30例中PD群が17例、nPD-PS群が8例、nPD-nPS群が5例であったが、線条体のSBRを疾患群別に見ると、PD群でもっともとり込み低下は低下しており、DaTViewもDaTQUANTもPD群とnPD-nPS群、nPD-PS群とnPD-nPS群で有意差を認めた（いずれも $p<0.001$ ）。PD群におけるDaTQUANTの線条体のSBRは、発症からの期間と負の相関を認めた（ $r=-0.50$ 、 $p=0.04$ ）。【結果】DaTQUANTのSBRは、DaTViewと同等かそれ以上の解析能を有すると考えられたが、診断上のカットオフ値の設定がなく、臨床応用のためには今後の検討が重要である。

Pj-057-5

Dopamine Transporter SPECTによる被殻/尾状核の集積比の検討

国立精神・神経医療研究センター病院 神経内科
○青嶋陽平、向井洋平、齊藤勇二、坂本 崇、村田美穂

【目的】パーキンソン病（PD）、進行性核上性麻痺（PSP）、多系統萎縮症（MSA）、皮質基底核症候群（CBS）では、Dopamine Transporter（DaT）SPECTで線条体での集積低下が見られる。PDでは被殻が尾状核に先行して低下する一方、MSA、PSPでは初期から尾状核を含む線条体全体で低下する傾向があるとされる。本研究では、PSP、MSA、CBSを含むPD関連疾患（PS）患者とPD患者において、DaT Quantで算出した被殻/尾状核の集積比（P/C比）を調査し、その診断的価値を検討した。【方法】2014年1月から2015年9月までにDaT SPECTを行った581例について、診断名、罹病期間、P/C比を調査した。早期患者の診断における有効性を調べる目的で、罹病期間を2年毎に分類し、経過8年までの患者を対象とした。両側のP/C比の内、線条体全体の集積がより低下している側の値（severe side P/C比：S-P/C）と、その対側の値（mild side P/C比：M-P/C）で各々解析した。【結果】PDでは罹病期間が短い程P/C比は小さかった（S-P/C、M-P/Cとも $p<0.01$ ）が、PSでは罹病期間が短い程P/C比は大きい傾向があった（M-P/Cのみ $p<0.01$ ）。経過0～2年及び2～4年の群では、PDに比べPSでP/C比は有意に大きく、特にM-P/Cの差がより顕著であった。4～6年及び6～8年の群では、PDとPSの間でS-P/C、M-P/Cに有意差を認めなかった。以上を踏まえ経過0～4年の患者を対象にM-P/Cを分析したところ、PSが23例（PSP 10例、MSA 10例、CBS 3例）、PDが113例存在し、M-P/Cの平均値はPSで 0.838 ± 0.128 、PDで 0.742 ± 0.081 とPSで有意に大きかった（ $p<0.01$ ）。PSに対するM-P/Cのcut off値を0.77とすると感度74%、特異度64%、cut off値を0.91とすると感度39%、特異度97%であった。【結論】経過4年以内の患者で、DaT SPECTのP/C比高値はPSを疑う所見である。また、初期である程PDとPSの間でP/C比の差が大きくなり、軽症で線条体全体の集積が保たれている側の値M-P/Cが特に鑑別に有効である。

Pj-057-6

当院のSWEDDsについて

国立病院機構相模原病院
○大沼沙織, 長谷川一子

【目的】ドーパミントランスポーターシンチグラムFP-CIT scanが施行されるようになり、自験施設でも一定の確率でSWEDDs (scans without evidence of dopamine deficit)が存在することが明らかとなってきた。現時点ではSWEDDsの病因や経過については、未解明な部分が多い。本研究では当院のSWEDDs症例の病態と経過について調査した。【方法】対象はブレインバンク基準に従って臨床的にパーキンソン病:PDもしくはパーキンソン症候群と診断された患者のうち、2014年11月から2015年11月の間にDAT scanを施行し、SBR値が正常であったSWEDDs症例である。このSWEDDs症例の臨床像、臨床経過などを検討した。【結果】当院でのFP-CITscan実施症例は292例で、SWEDDsと判断した症例は5例 (59歳～80歳、男性3名、女性2名)であった。すなわち、SWEDDs症例は、当院のパーキンソン病症例の約4%であった。SWEDDs症例の臨床像は発症からFP-CIT scanを施行するまでの期間は、平均11.4年 (5～17年)であった。初発症状は、片側の振戦が3例、巧緻機能障害(無動)が1例、歩行障害が1例であった。これらの症例はPDとして治療を受けていたが、進行の傾向が乏しく、この度FP-CIT scanを実施し、SWEDDsと判定した症例であった。FP-CIT scan施行時の重症度はHoehn-Yahr分類1～3であった。SBR値は正常範囲であったもののSWEDDs症例ではいずれも左右差を認め、3症例で低下側と病側の一致を認めた。また、いずれの症例も軽度から中等度の嗅覚障害を有していた。MIBG心筋シンチグラフィでは集積低下を認める症例はなかった。また、一例でパーキンソン病の家族歴を有していた。その他、基礎疾患としてもやまや病症例がみられた。【結論】当院の5症例だけでも、SWEDDsのまま経過する症例、振戦有意経過によりPDとなっていく可能性が示唆される症例など、SWEDDsの病態は様々であることが示された。臨床経過を今後も観察することにより、SWEDDsの病因が解明されることが期待される。

Pj-057-7

Scans Without Evidence of Dopamine Deficit (SWEDD) の全国調査

国立精神・神経医療研究センター病院 神経内科
○向井洋平, 齊藤勇二, 坂本 崇, 村田美穂

【目的】臨床診断はパーキンソン病 (PD) だがDopamine transporter imaging (DaT SPECT/PET)でドパミン神経の脱落がみられない症例が存在し、SWEDD (Scans Without Evidence of Dopamine Deficit) とよばれている。日本国内のSWEDD患者の疫学的情報を収集した。【方法】本調査は「神経変性疾患領域における基盤的調査研究班」の研究として実施した。日本国内在住の神経内科専門医からアンケート形式で、診療しているPDやSWEDD患者数、SWEDD罹病期間、患者年齢、Hoehn-Yahr重症度分類、初発症状、DaT SPECT前のPDの診断の確信度、SWEDDの診断後の治療法の変化、原因疾患等の情報を収集した。【結果】神経内科専門医4970人にアンケート用紙を送付し、933人から回答を得た。SWEDDの診療経験がある医師は78名であった。報告されたPD患者の総数は39532例、うちSWEDD患者は235例 (男性110例、女性124名、性別記載なし1例)であった。SWEDDの有病率を可能な限り正確に算出するため、PD患者のほとんど全例にDaT SPECTを実施していると答えた神経内科医のPD患者3535例を抽出すると、その中にSWEDD患者106例が含まれていたことから、PDと診断された患者の約3%がSWEDDに該当すると推測できた。SWEDD患者の罹病期間は3年未満126例、3年以上7年未満78例と長期に及ぶ例は少なかった。年齢別では60歳代58例、70歳代105例と60-70歳代が多かった。SWEDDの原疾患は、原因不明100例、本態性振戦22例、血管性16例、薬剤性13例などであった。PD治療薬が効かない、真の寝動がない、症状が進行しない、非典型的な症状があるなどの理由で、過半数のSWEDD患者ではDaT SPECT実施前に担当医師がPDの診断に疑問を持っていた。【結論】本邦ではPDと診断された患者の約3%がSWEDDであると考えられた。これは海外の報告 (4.15%) と比べてやや少なかった。臨床現場ではSWEDDと診断しても、原疾患の特定に至るのは困難であると推測された。

Pj-058-1

Parkinsonism症例におけるドパミントランスポーターイメージの経時的変化に関する検討

¹北村山公立病院 神経内科、²日本医科大学大学院医学研究科 神経内科学分野
○中嶋信人¹、上田雅之²、木村和美²

【目的】ドパミントランスポーターシンチグラフィ (DaTSCAN) は、Lewy小体病やパーキンソニズムをきたす疾患の診断に有用であるが、視覚的評価やQSPECT再構成を用いたSpecific binding ratio (SBR_{QSPECT})値の経時的変化に関する報告は少ない。今回の検討では、これらの疾患の経時的なDaTSCANの視覚的变化とSBR_{QSPECT}値の変化に関して評価することを目的とした。【対象・方法】2014年2月～2015年11月の期間に再びDaTSCAN検査を受けたパーキンソニズム症例のうち、初回検査の1年後に再びDaTSCAN検査が行われた31例を対象とした。Lewy小体病群 (パーキンソン病、レビー小体型認知症) (P群)、Atypical parkinsonism群 (進行性核上性麻痺、皮質基底核変性症) (A群)、その他 (O群) の3群に分け、経時的な視覚的変化とSBR_{QSPECT}値の変化に関して後方視的検討を行った。視覚的評価では線条体集積を上限値として表示し ((0-100%表示)、自動作成された画像を使用した) 。【結果】P群17例、A群8例、O群6例に分類され、経時的な視覚的評価ではバックグランド (BG) の上昇をP群88.2%、A群100%、O群0%で認めた。SBR_{QSPECT}値の平均変化率は、P群13.92±1.79%、A群16.30±2.60%、O群3.86±3.00%であり、P群とA群では有意に高い変化率を示した (それぞれp=0.02, p=0.01)。またBG上昇を認めた症例では、有意に高いSBR_{QSPECT}値の変化率を示した (p<0.01)。【結論】経時的SBR_{QSPECT}値の変化率はP群、A群で有意に高く、その程度は既報告と同様であった。また経時的なBGの上昇は、SBR_{QSPECT}値の高い変化率と関連しており、経時的な黒質線条体節前障害の変化を可視化できる重要な視覚的指標であると考えられた。

Pj-058-2

ドーパミントランスポーターシンチグラフィの神経内科外来診療における有用性

¹京都第一赤十字病院 脳神経・脳卒中科、²京都第一赤十字病院 救急科
○五影昌弘¹、今井啓輔¹、濱中正嗣¹、山崎英一¹、傳 和真¹、山本敦史¹、中村拓真¹、猪奥徹也¹、竹上徹郎²

【目的】ドーパミントランスポーターシンチグラフィ (以下Dat-scan) の読影には形状の評価に加えて、定量的指標であるSBR (specific binding ratio) を用いるが、施設間での相違が問題となる。神経内科外来診療におけるDat-scanの有用性を明らかにする。【方法】2014年7月から2015年6月までに当院で実施した連続72例中、振戦、筋強剛、無動、姿勢反射障害といったパーキンソニズムを呈した65例を対象とした。SBRのカットオフ値を4未満としてDat-scan陽性と定義した。臨床経過や症状、検査所見からパーキンソン病、レビー小体型認知症、多系統萎縮症、CBS (corticobasal syndrome) と最終診断できた群 (P群)、最終診断に至らなかった群 (N群)、本態性振戦や薬剤性パーキンソニズムと最終診断できた群 (E群) の3群に分類し、それぞれの群で性差、年齢、MIBG陽性の有無、L-dopa反応性の有無、Dat-scan陽性の有無について比較した。【結果】パーキンソニズム65例中、P群28例 (男性17例、平均72.3歳、MIBG陽性13/18例、L-dopa反応あり27/28例、Dat-scan陽性25/28例)、N群28例 (男性14例、平均73.3歳、MIBG陽性2/7例、L-dopa反応性3/15例、Dat-scan陽性9/28例)、E群9例 (男性5例、平均74.1歳、MIBG陽性1/2例、L-dopa反応性0/2例、Dat-scan陽性1/9例)であった。SBRはP群で平均2.27 (0.44-4.82)、N群で平均4.36 (2.03-7.24)、E群で平均5.37 (3.96-7.21)であった。Dat-scan陽性が最終診断に寄与していた例は35例 (P群陽性25例とE群陰性8例)と全体の51%であった。【結論】外来診療でのDat-scanは51%の症例で最終診断に有用であった。一方で、49%の症例では有用であったとはいえず、MIBGとの使い分けを含めて、その適応については今後検討していく必要がある。

Pj-058-3

パーキンソン症候群におけるDATイメージングの検討

¹香川県立中央病院 神経内科、²香川県立中央病院 放射線科、³岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 脳神経外科学
○森本展年¹、森本みずき¹、影山康彦¹、赤木史郎²、高橋義秋^{1,3}、阿部康二³

【目的】イオフルパン (¹²³I) を用いたdopamine transporter (DAT) シンチグラフィは、黒質ドパミンニューロンの変性の有無を判定する上で重要な検査となった。本研究では、パーキンソン病 (PD)、進行性核上性麻痺 (PSP)、多系統萎縮症 (MSA) でDAT各指標にどのような傾向があるかを検討し、鑑別診断への応用について考察した。【方法】イオフルパンの線条体への集積を画像解析ソフトウェアDaTView[®]およびScenium[®]を用いてSpecific Binding Ratio (SBR) およびDistribution Volume Ratio (DVR) として算出した。また線条体DVRの左右差をStriatum asymmetry (SA)、被殻と尾状核の比をP/C比としてそれぞれ算出した。【対象】2014年3月から10月の間にイオフルパン (¹²³I) SPECT-CT撮影を行った当院通院中の患者のうち、臨床的にPD、PSP、MSAと診断されているもの、本態性振戦 (ET) との比較も行った。【結果】患者数はET 10名、PD 35名、PSP 7名、MSA 9名であった。SBRはET: 7.26±1.05に対してPD: 3.61±1.07、PSP: 1.65±1.18、MSA: 3.82±1.61といずれも有意に低下 (p<0.01) していた。またPSPはPD、MSAに対して有意にSBR低下 (p<0.01) していた。SA (%)はET: 3.16±2.24、PD: 8.03±7.05、PSP: 4.87±4.69、MSA: 12.43±9.30とPSPはPD、MSAに対して左右差が少ない傾向をしめしたが有意差はなかった。P/C比はET: 0.93±0.05、PD: 0.82±0.06、PSP: 0.91±0.08、MSA: 0.80±0.06とPD、MSAではPSPに比べ有意にP/C比が低く、PD、MSAでは被殻で尾状核よりも先行して集積低下するが、PSPでは一様に集積低下が生じる傾向が示された。【考察】SBRについてはこれまでの報告例と同様の傾向を示した。P/C比についてはPDとPSPの鑑別において有益である可能性があり、今後、P/C比算出法の改善や多数例での検討が望まれる。

Pj-058-4

パーキンソン症候群におけるダットスキャンイメージングの検討

東邦大学医療センター佐倉病院 神経内科
○露崎洋平、神原隆次、岸 雅彦、館野冬樹、館野広美、相羽陽介、尾形 剛

【目的】パーキンソン症候群では、その神経終末に存在するドーパミントランスポーター密度が低下する。ダットスキャンは線条体におけるドーパミントランスポーター分布密度を反映する。また、線条体領域と参照領域の放射エネルギーを測定し、SBR (Specific Binding Ratio) として客観的に評価し、その数値で正常か異常かの線引きをすることができるが、SBRにおけるパーキンソン症候群の有効な線引きの基準値がまだ定まっていないのが現状である。そこで、当院で行われたダットスキャン検査におけるSBRの各疾患での基準値を検討する。【方法】当院に通院・入院歴のあるパーキンソン症候群患者 (パーキンソン病65名、レビー小体型認知症49名、進行性核上性麻痺5名、多発性脳梗塞43名、多系統萎縮症8名、アルツハイマー病46名、脊髄小脳変性症5名、コントロール (ストレス疾患など) 77名) でダットスキャン検査を施行。【結果】パーキンソン症候群各疾患でのSBR (Ave) 値の基準値はパーキンソン病2.12±1.12 レビー小体型認知症1.75±1.21 進行性核上性麻痺2.14±1.39 多発性脳梗塞3.41±1.02 多系統萎縮症1.96±0.84 アルツハイマー病3.46±1.16脊髄小脳変性症4.92±0.80コントロール4.15±1.10であり、パーキンソン症候群各疾患でコントロールと有意差をもって低下していた。【結論】当院データにおいてもパーキンソン症候群の鑑別にダットスキャン検査は有効であると考えられた。

Pj-058-5

パーキンソン病類縁疾患における123I-FP-CITの検討

旭川医療センター 脳神経内科
○吉田亘佑, 坂下建人, 岸 秀昭, 野村健太, 油川陽子, 鈴木康博, 黒田健司, 木村 隆

【目的】FP-CITは線条体のドーパミントランスポーターの機能を反映し、パーキンソン病のみならず、類縁疾患でも集積低下を呈する。類縁疾患における集積低下の特徴を疾患毎に検討する。【対象】2014年1月1日から2015年10月31日までに当院でのFP-CIT施行例中、パーキンソン病(PD)、多系統萎縮症パーキンソン病型(MSAP)、進行性核上性麻痺(PSP)と診断され、かつ発症5年以内の症例を対象とした。FP-CITの結果は視覚評価、SBRでの定量評価を用いた。重症度分類はmodified Hoehn&Yahr分類(mHY)、UPDRS part IIIを用いた。認知機能評価はMMSE、HDS-Rを用いた。心筋MIBGシンチグラフィを施行されていた症例についてはその結果も検討対象とした。【結果】FP-CITは248例で施行(年齢73.7±8.3歳、男性111例)されていた。発症5年以内かつmHY 3.0以上の症例はPD 67例(年齢74.4±8.4歳、男性26例)、MSAP 5例(年齢68.7±7.4歳、男性1例)、PSP 7例(年齢78.0±4.9歳、男性5例)だった。PD群ではFP-CIT type 0が6例、1が3例、2が23例、3が34例、MSAP群では2が1例、3が4例、PSP群では2が1例、3が6例であった。SBR低値はPD 1.81±1.39、MSAP 0.97±0.64、PSP 0.64±0.94であった。SBR平均値はPD 2.03±1.40、MSAP 1.26±0.70、PSP 0.83±0.86だった。SBR低値と平均値はPD群よりもPSP群で有意に低下していた(t検定、P<0.05)。MIBGの心縦隔比は後期相でPD 1.82±0.77、MSAP 3.11±0.93、PSP 2.63±0.87だった。PD群ではMSAP群(t検定、P<0.05)とPSP群(t検定、P<0.05)に比べて優位に低下していた。【考察】視覚評価ではPSPとMSAPでは早期から集積低下が目立つ傾向があるが、PD患者でも早期から著明な集積低下を呈する症例が多くみられた。一方、SBRではPSPがPDに比して有意な低下を認めた。FP-CITのみでパーキンソン病類縁疾患の鑑別は困難であるが、臨床所見や他の検査所見を併せることで診断の一助となる。

Pj-059-1

未治療パーキンソン病におけるDaT scanと臨床症状との関連について

岡山旭東病院 神経内科
○北山通朗, 濱口敏和, 柏原健一

【目的】近年、パーキンソン病(PD)、パーキンソン症候群の診断に対し、DaT Scan (123I-FP-CIT SPECT) が使用できるようになり、それらの診断に対する特異性は高く、臨床的に有用である。また、PDの病態を考える上で重要な検査と考えられるが、DaT Scanの結果と各臨床症状(罹病期間、重症度、臨床病型等)やMIBG心筋シンチグラフィ等の臨床検査との関連については一定の見解はない。さらに、発症早期、未治療症例における検討は少ない。今回、発症早期、未治療のPDにおける臨床症状とDaT scanとの関連について検討した。【方法】2014年4月から2015年9月に当科を受診し、PDと診断された症例のうち、運動症状発症後3年以内、認知症などの精神症状がなく、未治療であった52症例(平均年齢76歳、平均罹病期間2.3年、H-Y 2.9)について、その臨床症状と、Specific binding ratio (SBR)との関連について統計学的に検討した。【結果】年齢、性別、初発症状、起立性低血圧、FABスコアとSBRには関連は認められなかった。一方、嗅覚テスト(OSIT-Ⅱスコア)、レム睡眠行動異常症の有無には関連が認められた。【結論】これらの結果は、PDの病態を考える上で、重要な所見と考えられた。

Pj-059-2

パーキンソン病のドーパミントランスポーター画像：さらに何が必要か？

¹兵庫医科大学病院 神経内科、²兵庫医科大学大学院 地域包括ケア学講座、³兵庫医科大学病院 核医学PET診療部、⁴兵庫医科大学 放射線科、⁵兵庫医科大学病院 放射線技術部
○阿部和夫^{1,2}, 福島和人³, 北島一宏³, 勝浦亮⁴, 前田善裕⁵, 石蔵礼一⁴, 安藤久美子⁴, 武田正中¹, 笠間周平¹, 渡邊将平¹, 梶山幸司¹, 芳川浩男¹

【目的】筋強剛、寡動、振戦、などの運動症状が、黒質線条体ドーパミン系神経機能の低下によるものなのかを鑑別するために、ドーパミン(DA)トランスポーター(DAT)イメージングが用いられているが、パーキンソン症候群(PS)では、黒質線条体神経経路前シナプスに存在するDATの密度は低下する一方、後シナプスでの受容体密度は疾患ごとに異なり、PSの鑑別には、DATイメージングだけでは不十分である。また、パーキンソン病(PD)あるいはPSでは、高次脳機能障害を伴うPD(PDD)やレビー小体型認知症、などの大脳皮質症状を伴う疾患が存在し、脳血流の評価も同時に必要となる。我々は、DATイメージングに加えて、どのような画像診断がPSの鑑別に有用なかを検討した。【方法】対象は、兵庫医科大学を受診し、2014年2月から2015年10月にイオフルパン(123I-FP-CIT)を用いたDATイメージングを施行したPS患者94名(男性47名、女性47名、平均年齢68.9±13.0歳)である。MRI装置を用いて、PD、進行性核上性麻痺(PSP)、大脳皮質基底核変性症(CBD)、MSA、本態性振戦(ET)などのPSを形態から鑑別した。次に、DATイメージングを行い、線条体でのDATの低下をKahramanらの分類法により評価し、Boltらの方法によりspecific bindingratioも計算した。さらに、可能な場合には、脳血流SPECTと3 meta-iodobenzylguanidine(MIBG)も行った。【結果】神経学的症候から、PD 54名、PSP 3名、CBD 3名、MSA 9名、ET 16名、症候性パーキンソニズム9名と診断をした。DATイメージングの結果は、ほぼ臨床診断と一致したが、SWEDD (symptoms without evidence of dopamine deficiency)が2名いた。また、PD患者のうち15名では、脳血流SPECTによる脳血流分布の異常が認められた。【結論】DATイメージングは、PSの鑑別に有用であるが、MIBGや脳血流SPECTなどを追加することで診断精度を向上させる必要がある。

Pj-059-3

パーキンソン病患者髄液中alpha-synucleinとDaT scanのSpecific Binding Ratioの関係

¹旭川医療センター脳神経内科、²旭川医療センター臨床研究部
○鈴木康博^{1,2}, 坂下建人¹, 岸 秀昭¹, 野村健太¹, 吉田亘佑¹, 油川陽子¹, 黒田健司¹, 村上千聡², 木村 隆¹

【目的】パーキンソン病(PD)は中枢神経系における神経変性疾患である。Braakらは、病理組織学的検討で、alpha-synucleinがPDの発症およびその病態に深く関わっていることを示した。ドーパミントランスポーター(DaT)は神経終末の細胞膜に存在する細胞膜型トランスポーターで、主に黒質線条体ドーパミン神経終末部が存在する尾状核および被殻に発現しており、黒質線条体ドーパミン神経終末から放出されたドーパミンを速やかに再び取り込み、シナプス伝達を終結させるとともに、神経伝達物質の過剰作用から神経細胞を保護する役目を持っている。この知見に基づき、髄液中alpha-synuclein発現量とDaT Scanのパラメーターとの関係について検討した。【方法】対象は当院に入院し、孤発性PD33症例(52~86歳、m Hohen-Yahr重症度分類(mH-Y): 2.0度10例、2.5度5例、3.0度11例、3.5度5例、4.5度1例、5.0度1例)とした。mH-Y2.5度以下および3.0度以上の2群で検討した。髄液中のalpha-synuclein発現量は、Sensolyte™ Anti-alpha-Synuclein Quantitative ELISA Kit: AnSpec#AS-55550)を用いて定量化した。DaT scanのSpecific Binding Ratio(SBR)に関しては、数値の高い側のSBRをSBR(B)、数値の低い側のSBRをSBR(W)として評価した。SBR(B)およびSBR(W)と髄液中alpha-synuclein発現量との関係について検討した。【結果】mH-Y2.5度以下で、髄液中alpha-synuclein濃度は437.2 ± 204.3 pg/mL、mH-Y3.0度以上で362.2 ± 226.1 pg/mLであった。SBRは、mH-Y2.5度以下で、SBR(B) 2.64 ± 1.64、SBR(W) 2.18 ± 1.62、mH-Y3.0度以上で、SBR(B) 2.28 ± 0.98、SBR(W) 1.82 ± 0.94 (平均 ± SD)であった。mH-Y分類の2群間では、髄液中alpha-synuclein濃度とSBR(B)およびSBR(W)に、明らかな相関関係を認めなかった。【結論】線条体のドーパミン神経の変性の指標として、可溶性および非可溶性alpha-synuclein発現量に関して検討が必要と考えられた。

Pj-059-4

パーキンソン病におけるMRI神経メラニンイメージング法とDaTSCANの相関の検討

¹長崎北病院 神経内科、²長崎北病院 放射線科
○佐藤 聡¹, 村川茉莉恵¹, 湯浅隆行¹, 中田るか¹, 中尾洋子¹, 一瀬克浩¹, 佐藤秀代¹, 富田逸郎¹, 瀬戸牧子¹, 辻畑光宏¹, 越智 誠²

【目的】パーキンソン病(PD)では黒質線条体のドーパミンニューロンの減少が認められる。黒質線条体の評価法として、黒質のメラニン細胞を評価するMRI神経メラニンイメージング(MRI-MI)法と線条体のドーパミン末端をドーパミントランスポーターにより評価する123I-FP-CIT SPECT(DaTSCAN®)がある。両者の相関について検討した。【方法】対象はPD48例、正常対照(NC)19例。MRI-MIはGE社製3T MRIを用い脳幹に直交するFSE T1強調画像を撮像し、黒質の信号強度を計測し上小脳脚交叉に対するコントラスト比(CR)を計測した。DaTSCANはGE社 Infinia Hawkeye 4 (LEHR コリメータ)で撮像しXeleris3.1 (DaTQUANT)で解析した。左右の線条体の集積を計測し、左右の平均値および低値を示す側の値を用いて検討した。【結果】MRI-MIではNC群(0.220 ± 0.022)と比較してPD群(0.167 ± 0.039)ではCR値は有意に低下していた。DaTSCANではNC群(1.68 ± 0.29)と比較してPD群左右平均(0.50 ± 0.29)、低値側(0.43 ± 0.28)では有意に低下していた。PD群ではMRI-MIのCR値とDaTSCANの線条体の集積との間には有意な相関(平均r=0.35 P=0.019、低値側r=0.367 P=0.013)を認めた。【結論】MRI-MI法、DaTSCANともにPD群において正常群と比較し有意に低下しており黒質線条体系の評価に有用である。さらに両検査は有意な相関を示しており、両検査とも黒質線条体のドーパミンニューロンの状態を的確に捉えていると考えられる。MRIを用いるMRI-MI法、アイソトープを用いる123I-FP-CITおよびMIBG心筋シンチグラフィと合わせてPDの診断・鑑別に有用と考えた。

Pj-059-5

DLB鑑別における各画像診断の有用性について

東京医科大学 高齢総合医学分野

○宮本 卓, 清水聰一郎, 金高秀和, 平尾健太郎, 廣瀬大輔, 馬原孝彦, 櫻井博文, 羽生春夫

【目的】DLBとADの鑑別に有用な画像診断について検討した。【方法】対象は、画像診断として、MRI、SPECT、MIBG、心筋シンチ、DATスキャンを施行したAD:36例、DLB:34例、各検査の評価項目として、以下を用いた。MRI:内側側頭部VOIのZ-score、SPECT:後頭葉内側面VOIのZ-score、MIBG心筋シンチ:delay imageにおけるH/M比、DATスキャン:左右SBRの平均を使用した。各画像診断における診断能をROC解析にて検討した。【結果】それぞれの診断能はMRI:感度64.7%、特異度69.4%、SPECT:感度74.4%、特異度64.4%、MIBG心筋シンチ:感度72.4%、特異度94.4%、DATスキャン:感度88.2%、特異度88.9%であった。ROC解析による診断能の検討ではDATスキャン(AUC:0.923)、MIBG心筋シンチ(AUC:0.864)、SPECT(AUC:0.709)、MRI(AUC:0.663)の順であった。【結論】各画像検査の特徴を把握し、DLB診療に当たることが重要と考えられた。

Pj-059-6

レビー小体病と非レビー小体病における神経画像所見の検討

¹北陸病院 神経内科, ²北陸病院 放射線部
○小竹泰子¹, 吉田光宏¹, 三浦士郎²

【目的】 レビ-小体病 (LBD) と非レビ-小体病 (non-LBD) の鑑別における神経画像診断の有用性を検討する。**【方法】** 対象は、LBD患者33例 (平均年齢72歳) と non-LBD患者14例 (平均年齢72歳)。¹²³I-MIBG心筋シンチ (MIBG), ^{99m}Tc-ECDD脳血流SPECT (ECD), ¹²³I-IFP-CIT多巴ミントランスポーターSPECT (DAT), 頭部MRIを施行し、それぞれの検査法の鑑別診断における有用性を検討した。**【結果】** MIBGの各群における平均値は、LBD群のH/Mは、早期象1.81, 後期象1.61, 洗い出し率40.4%, non-LBD群のH/Mは、早期象2.55, 後期象2.74, 洗い出し率12.8%であり、H/M, 洗い出し率とも有意差を認めた。DATの各群における平均値は、LBD群のSpecific binding ratio (SBR) は、平均2.86, non-LBD群のSBRは、平均4.34とnon-LBD群で優位に高かった。頭部MRIではVSRAD advanceで解析した、VOI間差比b2 (灰白質) はLBD0.74, non-LBD0.64でb2 (白質) はLBD0.52, non-LBD0.73で有意差を認めなかった。**【結論】** MIBG及びDATは、LBDとnon-LBDの鑑別に有用であり、検査目的に応じて、検査法を選択、併用することにより、診断精度が高まる。DLBとADの鑑別にVSRAD advanceは有用であると言われているが、LBDとnon-LBDで有意差が得られなかった理由としてはnon-LBDにさまざまな疾患が含まれているためと考えた。

Pj-059-7

抗パーキンソン病薬による運動症候改善効果は即時的な脳局所血流変化と相関する

愛知医科大学病院 神経内科

○田口宗太郎、田邊奈千、加藤祥代、湯淺知子、安本明弘、安藤宏明、比嘉智子、角田由華、藤掛彰史、福岡敬晃、徳井啓介、岡田洋平、丹羽淳一、泉雅之、中尾直樹、道勇 学

【目的】抗パーキンソン病 (PD) 薬投与前後における脳の局所血流変化を解析し、その治療効果を脳血流SPECT検査で客観的に評価することができると検証する。【方法】対象は、PD患者10名 (男73歳、年齢 71 ± 8.9 歳、罹病期間 11.4 ± 9.4 年、Hoehn Yahr 3.1 ± 0.8)。抗PD薬投与と直前並びに投与平均3.6時間後に、脳血流SPECT画像を1日で2回撮影した (1法)。放射性同位元素は、 ^{99m}Tc ECDを用いた。各撮影直前に、国際運動障害学会 (MDS)-UPDRS改訂版を用いてPD症候を定量評価した。得られたSPECT画像は、SPM2、eZIS、vSUSEにより解析し、ある領域のみで健康脳と比較しZscoreの低いvoxelが占める割合 (病変占有率) を解剖学的分類に基づいた関心領域毎に算出することで、抗PD薬による脳の局所血流変化を定量的に評価した。スピアマンの順位相関係数 (ρ) を用いて、脳の局所血流変化とPD運動症候改善効果の相関性を検討した。【結果】抗PD薬投与によるPD運動症候改善は、帯状皮質 ($\rho = 0.594 \sim 0.552$) や前頭前野 ($\rho = 0.757$) の血流変化と相関を示した。【結論】抗PD薬投与は、PD症候改善に関連した即時性 (real time) は脳の局所血流変化をもたすため、PD症候改善と脳血流変化領域の広がり・変化量には一定の関連があると推察される。大脳基底核および運動野は、前頭前野と帯状皮質に線維連絡をもち、加えて帯状皮質は中脳ドパミン作動性ニューロンの投射を受けて情動を担うほか、運動制御にも関わる。これらのことから、本検討結果は、帯状皮質と前頭前野の血流変化が抗PD薬によるPD運動症候改善効果の客観的指標となり得る可能性を示唆するものと考えられた。これまで抗PD薬投与がPD患者脳血流にどのように影響するか1日1法の検討はなく、今後はお症例募集に努め、PD症候とSPECT所見変化の関連性について一定の結論を導き出すことが必要である。

Pi-060-1

脳波を用いたNAT解析によるパーキンソン病とレビー小体型認知症の検討

株式会社 脳機能研究所,²公立学校共済組合関東中央病院,³日本光電工業株式会社,⁴東京医科歯科大学
○田中美枝子¹, 織茂智之², 稲葉 彰², 高橋 真², 小林洋平¹, 今城 郁³,
小杉幸夫¹, 朝田 隆⁴, 武者利光¹

【目的】 NAT (Neuronal Activity Topography) は、脳電位 (脳波) の周波数解析により得られたパワースペクトルを基準化して導出した2種類 (sNAT, vNAT) のマーカー群によって安静期時の脳活動のわずかな違いを捉えることにより、認知症を簡便に鑑別する脳機能イメージング手法の一つである。我々は今までに、レヴィ小体型認知症 (dementia with Lewy bodies: DLB) と健康成人 (Normal: NL) は2の群のテンプレート (その群の集団平均を用いた典型パターン) によるDLB-NL差分類似度 (NLよりもDLBに似ている度合い) を用いて、感度86%、特異度98%で鑑別可能であることを確認してきた。本研究ではDLBと同じレヴィ小体病の中で認知機能が障害されていないパーキンソン病 (Parkinson's disease: PD) の患者群のDLB-NL差分類似度分布を確認し、DLB患者群と比較検討した。**【方法】** 対象は、テンプレートとしてDLB患者21名 (男15/女6名、77.7±7.2歳、MMSE=22.4±5.5)、NL52名 (男28/女24名、71.9±5.9歳、MMSE=29.1±1.1)、解析対象としてDLB患者10名 (男3/女7名、79.2±7.5歳、MMSE=21.3±5.3)、PD患者6名 (女6名、72.0±5.0歳、MMSE=29.5±0.5) である。座位で覚醒時安静期眼状状態の脳波を国際10-20法に従う21電極で5分間記録し、NAT解析を実施した。**【結果】** DLB-NL差分類似度において、PD群は10名中4名がNL領域に分布し、DLB群とPD群は、sNAT指標 (DLB: 0.10±0.17, PD: 0.11±0.15, $p=0.03$ 、効果量 $d=0.54$)、vNAT指標 (DLB: 0.04±0.12, PD: 0.30±0.11, $p=0.007$, $r=0.68$) とともに分布に有意差が見られた。**【結論】** NAT解析はレヴィ小体病の中で認知機能障害の有無を区別する際の有用なツールである可能性がある。

Pj-060-2

パーキンソン病患者におけるドロキシドパの脳波への影響

¹ 日本大学医学部内科学系神経内科学分野, ² 日本大学医学部精神医学系精神医学分野, ³ 日本大学医学部放射線医学系
○寺本絃子¹, 秋本高義¹, 二宮智子¹, 森田昭彦¹, 亀井 聡¹, 永井 康²,
金子友之², 鈴木正泰¹, 内山 真², 渡邊祐亮³, 阿部 修³

【目的】我々はこれまでにパーキンソン病 (PD) にみられるすくみ足と遂行機能障害との関連を報告した。すくみ足はドパミン治療に抵抗性な場合があり、現在ドパミン抵抗性のすくみ足に効果が認められている薬剤はドロキシダパのみである。これまでに、PD患者におけるドロキシダパの脳波への影響を検討した報告はない。今回、ドロキシダパがPD患者の脳波に与える影響について検討した。

【方法】当科でPDと診断され、文書で研究の同意を得た一連の患者7名を対象にドロキシダパを8週間投与した。対象患者のドロキシダパ投与開始前と投与8週間後の脳波を国際電脳配法 (10/20法) に従い記録した。アーチファクトのない安静閉眼時の脳波を計1分間以上となるよう選択し、脳波解析ソフトを用いて高速フーリエ変換によるパワースペクトラム分析にて周波数解析を行った。周波数は δ - θ の4帯域に区分し、各電極の絶対パワー値を得た。Frontal pole (Fp), Frontal (F), Central, Parietal, Temporal, Occipital の各領域における脳波変化を評価するために、 $(\beta - \alpha - \theta)$ 帯域の絶対パワー値の総和) / δ 帯域の絶対パワー値 (ratio) を指標とし、ドロキシダパ投与開始前と投与8週間後のratioの変化をpair t 検定を用いて比較した。【結果】対象患者全体の平均年齢は71.6歳でHoeehn-Yahr重症度分類の平均は2.57であった。ドロキシダパ投与開始前と投与8週間後のratioはFpとFにおいてドロキシダパ投与後に有意に増加した (Fp: $p=0.015$, F: $p=0.039$)。【結論】PD患者においてドロキシダパによる前頭での脳波変化が有意であった。

Pj-060-3

パーキンソン病のUPDRSⅢとQSM値との相関について

¹産業医科大学 神経内科, ²産業医科大学 放射線科

○岩中行己男¹、宮田真里²、掛田伸吾²、岡田和将¹、足立弘明¹

【目的】定量的磁化率マッピング (quantitative susceptibility mapping: QSM) は、鉄濃度定量による神経変性疾患の早期画像診断法として期待されている。今回パーキンソン病の臨床的特徴と黒質におけるQSM値およびDAT SPECTの結果との相関について解析を行った。【方法】パーキンソン病と診断した14例について、UPDRS-III、黒質におけるQSM値、DAT SPECTでのSBR (specific binding ratio) およびAI (asymmetry index) 値について解析を行った。【結果】左右比較での黒質の最大QSM値とYahr重症度との間には相関がみられなかったが ($P=0.078, R=0.52$)、左右比較での黒質の最大QSM値とUPDRS-IIIとの間には相関が認められた ($P=0.031, R=0.60$)。また、DAT SPECTのAI値とQSMの左右係数との相関はみられなかった ($P=0.078, R=0.51$)。【結論】パーキンソン病のUPDRS-IIIによる重症評価と黒質におけるQSM値は、QSM値の左右差を考慮した場合に相関が認められた。QSMはパーキンソン病の重症度を評価する方法として有用であると考えられた。

Pi-060-4

Parkinson病におけるMotion sensorを用いた長時間記録による活動量・不随意運動の検討

¹新宮市立医療センター 神経内科 ²和歌山県立医科大学 神経内科○石口 宏¹、阪田麻友美¹、伊東秀文²

【目的】パーキンソン病において静止時振戦やジスキネジアなどの不随意運動は患者の生活の質を著しく障害するが臨床上の重要な課題である。昨年発表した小型携帯型motion sensor装置を用いたパーキンソン病患者の活動量や不随意運動を長時間記録し客観的評価を行った。【方法】motion sensorは3軸加速度センサと3軸ジャイロスコープを持つInvenSense社製MPU-6050を用いたマイクロコンピュータ(Atmel社製ATmega328)を介してSDカードに記録する携帯型小型装置を作製した。対象はパーキンソン病患者5名、3名は静止時振戦を主訴とし、2名はジスキネジアを主訴とした。Hoehn-Yahr 2~4、罹病期間は3~20年、症状の強い腕の内側に作製した小型装置を装着し記録した。同時に主観的な活動・症状記録も行った。各記録波形について5分間毎の活動量の指標として平均加速度、平均角速度、平均速度を算出した。さらに振戦やジスキネジアの判別のため加速度、角速度については高速フーリエ変換にて5分毎の周波数特性を解析した。【結果】装置で記録した活動量は、同時に記録した主観的な活動記録を裏付けることができた。振戦やジスキネジアの判別では静止時振戦群では4~6 Hzに、ジスキネジア群については0~3 Hzにピークを認め、主観的な症状記録ともよく一致した。【結論】今回、小型記録装置を用いてパーキンソン病患者の活動を長時間、経時的に計測し単位時間毎の活動量、振戦、ジスキネジアを選別することができた。主観的な記録ともよく一致するが、装置による客観的記録の方が詳細に症状を可視化することが可能であった。今後さらなる小型軽量化を行い患者個人に合わせた内服投与量や内服時間の調整などテーラーメイド治療としての臨床応用を予定している。

Pj-060-5

パーキンソン病における前庭誘発筋電位検査の導出率の特徴

国立精神・神経医療研究センター 神経内科
○塚本 忠, 若杉憲孝, 村田美穂

要旨：前庭器(耳石器)は鉛直方向、水平方向の加速度を検出する器官である。立位や歩行が不安定な神経疾患患者に対して、前庭誘発筋電位検査(VEMP)を行った(文献1)。パーキンソン病患者(PD)におけるVEMPの結果について述べる。パーキンソン病(PD)患者の前庭誘発筋電位の報告は海外でも数報のみである(2)。目的：パーキンソン病における年齢別のVEMPの出現率の変化を調べる。また、Hoehn & Yahr分類別のVEMPの出現率を調べる。方法：VEMPの検査時の波形がPDFで残されている記録200例中、PD症例112例について調べた。内訳は男性63名、女性49名、年齢(平均±標準偏差)は67歳±9.5歳。Hoehn & Yahr重症度分類の平均は2.3で、内訳は1,2,3,4度のそれぞれが10,52,28,2名であった。日本光電(株)のニューロパックを用いて、下眼瞼から記録するocular VEMP(oVEMP)と胸鎖乳突筋で記録するcervical VEMP(cVEMP)で検査した。結果：112名中、cVEMPもしくはoVEMPで波形の導出が認められたのは、70名、50歳未満5名中3名(60%)、50-59歳12名中6名(50%)、60-69歳49名中33名(67%)、70-79歳37名中23名(62%)、80歳以上9名中5名(55%)であった。H&Y分類では1度の10名中VEMP導出率は7名(70%)、2度の52名中36名(69%)、3度の28名中15名(53%)、4度の2名中2名(100%)の導出率であった。考察：VEMPは加齢とともに導出されにくくなるという報告とともに、高齢でも検出できるという報告もある(1)。今回の解析では80歳になっても導出される例があり、かなり高齢でも導出されると言えよう。PDにおいてH&Y重症度分類が上がってもVEMPの導出率は下がらず、重症度進行と前庭機能の障害は相関しない。文献(1) 室伏利久。VEMP(前庭誘発筋電位)活用ガイドブック。金原出版、2007 (2) Pollak L. et. al. Vestibulocervical reflexes in idiopathic Parkinson disease. Neurophysiol Clin. 2009; 39 (4-5):235-40

Pj-060-6

パーキンソン病における姿勢異常の定量評価—加速度計による傾き角推定に基づく解析—

¹東京工業大学、²公立学校共済組合 関東中央病院、³CREST JST
○廣部祐樹^{1,3}、沢田裕之²、北園久雄²、高橋 真²、関口輝彦²、稲葉 彰²、織茂智之^{2,3}、三宅美博^{1,3}

【目的】姿勢異常はパーキンソン病(PD)の代表的な症状の一つである。姿勢異常の計測手法として、荷重分布による重心計測や写真を用いた手法などが挙げられるが、簡易かつ動的に行う手法は未だ確立されていない。そこで本研究ではPDにおける姿勢異常を簡便に定量評価する事を目的とする。【方法】本研究では小型軽量な加速度センサを用いて、背中(C7から10cm下)・腰(L4)の前後・左右の傾き角度推定を行うシステムを提案する。本システムを用い、若年健常者(23.6±1.0歳)7例、高齢健常者(72.9±3.2歳)12例、modified Hoehn-Yahrの重症度(mH-Y)1~2PD患者(69.5±9.7歳)28例、mH-Y2.5~4PD患者(77.4±5.3歳)23例、計4群の姿勢を計測した。坐位時・立位時・歩行時の3条件で、それぞれ1分間の背中・腰傾き角度の時系列データを取得した。計測データを用いて、前後・左右の傾き角度のレンジ・平均・分散・歪度・尖度の5つの統計量を算出した。計測部位・条件・統計量を組み合わせ計150個の特徴量を抽出し、各計測対象群間で比較し、姿勢異常の定量評価を行った。【結果】立位時の背中前後傾きの特徴量を例に挙げると、傾き角平均は重度PD群の21.6[°]、軽度PD群では12.9[°]、軽度PD群に比し重度PD群ではと有意(p=0.025)に大きく、重度PD群では大きく腰が折れていることを示している。また、傾き角分散は軽度PD群では3.4[°]^2、高齢健常群では1.0[°]^2と、軽度PD群は高齢健常群に比べて有意に(p=0.019)大きく、軽度PD群は健常高齢者よりも立位時に背中・前後の揺れが大きくなることを確認できた。【結論】以上の結果より、小型加速度センサを用いた姿勢異常の定量評価システムは、PDの姿勢異常の定量評価に有用であることが示された。

Pj-060-7

パーキンソン病における3軸加速度センサーを用いた運動症状評価の有用性

¹和歌山県立医科大学 神経内科、²新宮市立医療センター 神経内科
○檜皮谷泰寛¹、阪田麻友美²、伊東秀文¹

【目的】パーキンソン病(PD)における運動症状の評価は主にUPDRS(最近ではMDS-UPDRS)が使用されている。これらは非常に有用なツールではあるが、評価にはある程度の時間を要し、評価を一定にするためにはそれなりの訓練が必要である。3軸加速度センサーによる歩行解析から、パーキンソン病の運動症状を評価することができれば簡便でありながら定量的な評価が可能となる。今回我々は加速度センサーにより歩行解析を行い、それらのデータとUPDRSおよびYahr重症度との関係を検討し、1年後の経過でのスコアと歩行解析データの変化量についても検討した。【方法】パーキンソン病患者84例(男性:n=34、age 72 ± 9、女性:n=50、age 70 ± 8)に対して3軸加速度センサー内臓の歩行計を装着し10 mの定距離歩行を施行した。同時にUPDRS part3とYahr重症度の評価も施行した。歩行計のデータは専用ソフトにて歩行時間、歩数、歩行周期、歩行率、歩行速度、力強さ、振れ幅を算出し、これらの歩行パラメータとUPDRSおよびYahr重症度との関連性を統計的に検討した。また、初回計測後から1年後に再計測できた84例中27例(男性:n=8、女性:n=19)についてはそれぞれの変化量についても検討した。【結果】歩行時間、歩行速度、歩幅はヤール重症度、UPDRS part3とそれぞれ相関を認めた。振れ幅についてはヤール重症度と相関を認めた。UPDRS part3の下位項目であるbradykinesiaとgaitの項目においては歩行時間、歩数、歩行速度、歩幅、振れ幅と相関を認め、力強さはUPDRS part3とgaitと相関を認めた。Rigidityについてはすべての項目で相関を認めなかった。1年の変化量についてはUPDRS part3と歩数、歩幅、歩行時間、力強さと相関認めた。【結論】3軸加速度センサーを用いた歩行解析により、簡便にPD患者の歩行能力を定量化し評価することができ、症状経過の指標としても有用な可能性が示唆される

Pj-061-1

特発性孤立性脊髄炎の臨床的検討

兵庫県立姫路循環器病センター 神経内科
○喜多也寸志, 寺澤英夫, 清水洋孝

【目的】特発性孤立性脊髄炎の臨床像を自験例にて検討する。【対象及び方法】2009年~2015年に当科入院で本症と臨床診断した10例(11回)を対象に、臨床像を後ろ向きに調査した。多発性硬化症・視神経脊髄炎・アトピー性脊髄炎・HTLV-I関連脊髄症例は除外した。【結果】1) 年齢・性：女性5例、男性5例、初発平均年齢56.7±13.2歳。2) 発症様式：急性6回、亜急性4回、慢性1回。3) 先行感染：1例。4) 症状・症候：四肢麻痺或いは対麻痺：7例、表在感覚障害10例、深部感覚障害7例、膀胱直腸障害6例。5) 血清学的検査：ACE・ウイルスIgM抗体・ビタミン・HTLV-I抗体・sIL-2R：測定例はすべて正常、IgE：5例で軽度上昇、血清寄生虫抗体：3例で陰性、自己抗体は1例でリウマチ因子軽度上昇。6) 髄液一般：細胞数は2例で増多、蛋白は7例で軽度上昇、オリゴクローナルIgG band：全例陰性。7) 後脛骨神経刺激SSEP：7例で異常。8) 脊椎MRI病変高位：頸髄8例、胸髄2例、3椎体以上の病変なし。脊髄軽度腫脹：8例、Gd-DTPA造影効果：6例。9) 頭部MRI：潜在性大脳白質病変なし。10) 免疫療法：メチルプレドニゾロン点滴10例、免疫グロブリン大量静注療法2例、内服プレドニゾロン3例。11) 予後：平均EDSSは4.45±2.4→3.65±2.0に改善、再発：1例。【結論】特発性孤立性脊髄炎例は多発性硬化症や視神経脊髄炎による脊髄炎とは異なる臨床像を呈する。

Pj-061-2

初発脊髄炎の後方視的検討

東京都立墨田病院 内科
○小野大介、水谷真之、市野瀬慶子、渡邊陸房、藤ヶ崎浩人

【目的】初発脊髄炎の臨床経過を検討し、特発性脊髄炎の予後を明らかにする。【方法】2003年1月から2014年12月に当科に入院した初発の急性脊髄炎症例の背景、治療経過、再発の有無を後方視的に検討した。初回入院時、背景疾患が明らかでなく、脊髄に単発の病変を認めるのみで脳に脱髄病変を認めない例を特発性疑いとし、フォローアップ期間中に他疾患を示唆する所見を認めなかったものを特発性確診例とした。脳に脱髄病変を認めるが、MS(multiple sclerosis)の診断基準McDonald(2010)を満たさないものをCIS(clinically isolated syndrome)とし、NMOSD(neuromyelitis optica spectrum disorder)の診断はWingerchuk(2015)の診断基準を用いた。【結果】43例(男性17例、女性26例)を対象とし、年齢19-84歳(中央値39歳)、フォローアップ期間40-4515日(中央値1078日)であった。初回入院時に特発性が疑われた23例中、3例は後に中枢神経原発悪性リンパ腫、頸椎性脊髄症、脊髄梗塞とそれぞれ診断された。最終診断は特発性20例、MS8例、CIS2例、NMOSD4例、psychosomatic disease2例、その他7例であった。43例中42例でメチルプレドニゾロンパルス療法が施行され、39例で治療反応性があった。経口プレドニゾロンは34例に3-3773日(中央値60日)投与され、8例は少量の維持投与を必要とした。初回入院時特発性が疑われた23例中、再発したのは2例であり、非特発性疑いに比べ有意に再発率が低かった(P<0.01)。特発性確診例20例中再発を認めたのは1例であり、非特発性疑いに比べて有意に再発せず(P<0.01)、全例ステロイド維持投与を必要としなかった(P<0.01)。【結論】初回入院時、特発性脊髄炎が疑われる症例では再発が少ないため維持療法は不要である。

Pj-061-3

日本人多発性硬化症患者における修正版疲労影響評価スケールの有用性

¹千葉大学大学院 神経内科学、²山王病院健康管理センター
○栢田大生¹、森 雅裕¹、鶴沢顕之¹、内田智彦¹、大谷龍平¹、小林茂雄²、桑原 聡¹

【目的】疲労は多発性硬化症患者の主要症状の一つである。修正版疲労影響評価スケール(MFIS)は多発性硬化症(MS)患者の疲労評価に広く用いられているが、日本語版の有用性は確立されていない。本研究は日本人多発性硬化症患者において日本語版MFISが有効であることを示し、かつ痛みとの関連性を調査することを目的とする。【方法】職業翻訳家に依頼しMFISを日本語に翻訳した。対象は寛解期の再発寛解型MS患者30名および年齢、性別を一致させた健常者30名である。MS患者へのMFISの再現性を確認するために、MFISは4日以内に2回施行した。また、日本語版Multidimensional Fatigue Inventory(MFI)およびMOS痛み影響評価スケール(PES)も同時に施行した。【結果】初回および2回目のMFISスコアに有意な差を認めなかった。MFISおよびMFIは健常者に比しMS患者において有意に高値であった(p<0.001)。また、MFISはKurtzke's expanded disability status scale(EDSS)、MFI、PESとそれぞれ正の相関を示した(EDSS: Kendall's tau_b, 0.45, p<0.001, MFI: Kendall's tau_b, 0.28, p=0.031, PES: Kendall's tau_b, 0.56, p<0.001)。さらに、MS患者においてMFISのサブスケール間の正の相関も認めた。【結論】日本語版MFISは日本人MS患者における疲労の評価尺度としても有効である。また、MS患者は健常者に比し、より疲労を感じている。

Pj-061-4

多発硬化症における嗅覚識別能低下と認知機能障害との関連性の解析

産業医科大学病院 神経内科

○岡田和将, 小畑雅子, 岩中行己男, 豊田知子, 橋本智代, 大成圭子, 足立弘明

【背景・目的】多発性硬化症 (MS) では嗅覚機能障害が出現することが知られている。本研究ではMS患者を対象に嗅覚識別能, 臨床病期, 臨床障害度及び認知機能障害の関連性を解析し, 嗅覚機能障害の特徴を検討した。【方法】2010年McDonald診断基準を満たし, 寛解期にあるclinically definite MS患者を対象として, 過去に嗅覚症状を呈した患者と耳鼻科疾患の既往がある患者は除外した。嗅覚識別能をMS群と健常対象者 (HC) 群とで比較した。また嗅覚識別能と臨床的特徴, 認知機能, EDSSとの関連性を解析した。嗅覚識別能はニオイスティック (OSIT) で評価し (8点以下は障害域), 認知機能はWechsler Intelligence Scale (WAIS)-IIIで評価した。統計的解析はMann-Whitney U testとSpearman rank correlationを用いて検定した。【結果】MS群22例 (男:女=6:16, 進行型MS 4例 (SPMS 2例, PPMS 2例)) の平均年齢は38.5±10.5 (24-65) 歳でHC群22例 (男:女=6:16) は32.5±13.1 (21-54) 歳であった。MS群の発症年齢は平均29.8±11.3 (13-59) 歳, 罹病期間は平均7.8±5.0 (2-16) 年, EDSSは平均2.5±2.2 (0-6.5), 再発寛解型MS症例の再発回数は平均3.7±2.5 (2-10) 回であった。OSITスコアはMS群 (平均9.8±1.5) がHC群 (平均11.3±0.8) より有意に低値であった ($p<0.01$)。MS群では5例 (22.7%) が障害域であり, 進行型MSでは75%が障害域であった。OSITスコアとWAIS-IIIの処理速度と正の相関を認めた ($p<0.05$)。OSITスコアと罹病期間やEDSSには相関はなかった。【結論】多発性硬化症では再発と関係なく潜在的に嗅覚識別能が低下し, 特に進行期にはより低下する可能性がある。嗅覚識別能低下は処理速度の低下と相関しており, 嗅覚識別能低下が認知機能障害を反映すると考えられた。以上より嗅覚識別能検査はMSの病状を反映する臨床マーカーとして有用であると考えられる。

Pj-061-5

多発性硬化症一卵性双生児不一致例での高精度レトロエレメント挿入部位予測プログラム¹大牟田病院 神経内科, ²九州大学医学部神経内科, ³久留米大学医化学○河野祐治¹, 松下拓也², 佐藤真也², 山本 健^{2,3}, 吉良潤一²

【目的】多発性硬化症 (MS) の発症に関して一方が発症し, もう一方が発症していない一卵性双生児不一致例での全ゲノム解析の唯一の既報告では, レトロエレメントの検索は行われてない。レトロエレメントは, 現在もヒトゲノム中で複製活性があり, 放射線等のストレスといった環境要因によっても制御されるため, 細胞種類ごとでも挿入部位や個数に多型が生じ得る。本研究では昨年度よりさらに高精度なレトロエレメント挿入部位予測法を開発し, MS関連遺伝子を検索することとを目的とした。【方法】HiSeq2000を用いて作成されたMS一卵性双生児不一致例, 2組4例の全ゲノム由来のリードをレトロエレメントにマッピングし, ゲノム・レトロエレメント境界部位の可能性のあるリードを抽出した。そのリードを, BWAとBowtie2それぞれでヒト参照ゲノムにマッピングし, BWAとBowtie2の両方で共通し, レトロエレメントの5'と3'の両端が50ベース以下の範囲内で予測され, 遺伝子領域内であり, MS患者サンプルに固有な挿入予測部位を抽出した。【結果・考察】両患者で共通した遺伝子はなかったが, MS患者1では12箇所, 患者2では20箇所の固有なレトロエレメント挿入部位が予測され, 多くはintron内であった。現在はレトロエレメント挿入配列の復元と確認作業が進行中である。直接的な境界部位の予測とレトロエレメントの挿入は, 遺伝子の破壊による機能喪失, レトロエレメントが持つプロモータ活性による遺伝子機能亢進といった周辺の遺伝子への影響も大きく, その意味でも重要と考えられる。

Pj-062-1

多発性硬化症における認知機能障害に対する脳萎縮パラメータの有用性の検討¹東京医科歯科大学大学院 脳神経病態学分野 (神経内科), ²横浜市立みなと赤十字病院 神経内科, ³滋賀医科大学 MR医学総合研究センター, ⁴国立精神・神経医療研究センター 脳病態統合イメージングセンター
○能勢裕里江^{1,2}, 三條伸夫¹, 田中宏明², 椎野顯彦³, 松田博史⁴, 横田隆徳¹

【目的】多発性硬化症 (MS) 患者での認知機能障害のパラメータとして, 領域ごとの脳萎縮度と, 通常画像で測定しうる脳萎縮の指標の有用性を評価し, 最適なカットオフ値を算出する。【方法】当院及び関連施設に通院中のMS患者を対象とし, 注意障害を日本語版Clinical assessment for attention (CAT) で, 記憶力を日本語版WMS-Rで評価し, 3D-T1 MP-RAGEで撮影した脳MRI画像の灰白質・白質での萎縮度, 視床・海馬・海馬傍回・楔前部の灰白質萎縮度を, Voxel-Based Specific Regional Analysis System for Alzheimer's Disease (VSRAD), Brain Anatomical Analysis using DARTEL (BAAD) で測定した。また, 大脳矢状断像でのCorpus Callosum Area (CCA), Corpus Callosum index (CCI), 軸状断での第三脳室の最大横径 (WTV), WTV/大脳縦径比 (WTV index) を測定した。注意障害の有無と, 各領域の萎縮度, 脳萎縮の各指標でROC 解析を行い, area under the curve (AUC) による有用性を比較し, 最適なカットオフ値を調べた。【結果】CATは21名で施行した。カットオフ値以下の項目があったのは15名で, PASATは70%, SDMTは23.8%で障害されていた。PASATのスコアは大脳白質・左海馬・右側頭葉の萎縮度と相関を認めた。注意障害の有無と各領域の萎縮度とのROC解析では, 白質萎縮量のAUC (area under curve) は0.90と最も高く, 白質の萎縮ボックスのAUCは0.85と設定すると感度100%, 特異度75%で注意障害を検出できた。WTV, WTV indexは共にAUCが0.75と3D-T1画像の解析には劣るものの, 通常診療で使用するレベルであると考えられ, カットオフ値を各々2.9, 0.022と設定すると, 感度85%, 特異度80%であった。【結論】認知機能, 特に注意障害の指標であるSDMTやPASATは, 3D-T1画像を用いた解析では白質の萎縮と関連が最も強かった。一方, 通常画像での解析は3D-T1と比較し感度は劣るものの, WTVが感度, 特異度に優れていた。

Pj-062-2

3D-double inversion recovery法を用いた多発性硬化症における皮質病巣の検討¹九州大学大学院医学研究院神経内科学, ²九州大学大学院医学研究院臨床放射線学○篠田結司¹, 松下拓也¹, 中村優理¹, 樋渡昭雄², 吉良潤一¹

【目的】多発性硬化症 (MS) では病初期から白質のみならず, 皮質にも脱髄病変が形成されることが欧米より報告されている。今回, 我々は3D-double inversion recovery (3D-DIR) 法を用いて日本人における皮質病巣の存在を検討した。【方法】2015年4月~11月に3D-DIR法を含む頭部MRIを撮影した再発寛解型MS (RRMS) 25名, 二次進行型MS (SPMS) 7名を対象とし, 病巣の分布, 発症年齢, 罹病期間, 臨床的重症度などとの関連を後方視的に解析した。【結果】3D-DIR法による皮質病巣はMS患者全体の37.5% (RRMS 24.0%, SPMS 85.7%) に認められ, その数はRRMSと比較してSPMSに有意に多かった (RRMS 1.00±0.20, SPMS 6.14±3.24, $P=0.0002$)。皮質病巣を有する患者は, Expanded Disability Status Scale of Kurtzke (EDSS) スコアが有意に高値であり ($P=0.0167$), その個数はEDSSと有意に相関していた ($r=0.4668$, $P=0.0071$)。多変量解析にて性別, 年齢, 罹病期間によって補正した後もEDSSと皮質病巣数には有意な関連が認められた ($R^2=0.51$, $P=0.0035$)。【考察】日本人多発性硬化症における皮質病巣は, RRMSと比較してSPMSでより多く, 障害度の高い患者により認められる。しかし, 欧米の既報告と比べるとその頻度が低いことから, 環境要因や遺伝要因の影響が考えられる。

Pj-062-3

多発性硬化症 (MS) 患者における経時的な脳容積変化に関わる因子の解析

東京医科歯科大学脳神経病態学 (神経内科)

○馬嶋貴正, 三條伸夫, 横田隆徳

【目的】MS患者では脳容積減少が身体障害度の予後の予測因子とされている (Sormani et al, Annals of Neurology 2014)。脳容積減少に影響する因子の解析を行った。【方法】当院のMS (2010年McDonald基準) 患者につき3D-T1 MRI画像を発作間欠期 (臨床再発から3ヶ月以後) に撮像し, Siena (Smith et al, Human Brain Mapping 2002) にて脳容積の変化率を解析した。【結果】患者は15例で, 女性10例, 男性5例, 再発寛解型14例, 二次進行型1例であった。初回MRI時の平均年齢が38.0歳, 罹患者数が平均10.1 年, 再発回数が平均8.6回, 総合障害度 (EDSS) 中央値が1.5であった。disease modifying therapyは5例がインターフェロンβ1a (IFNβ1a) を, 6例がフィンゴリモドを, 1例がナタリズマブを, 2例がその他の治療を受けており, 1例が無治療であった。2回のMRIは平均15.7ヶ月間隔で, MRI間の年間再発率は平均0.27回であった。Sienaによる脳容積変化率は, 年0.40%を超えると疾患活動度が高いと (Stefano et al, JNNP 2015) されているが, 年0.40%以上の脳容積減少は8例で, 年0.40%未満の症例は7例であった。両群の年齢, 初回MRIまでの再発回数, EDSS, 2回のMRI間の年間再発率に有意な差を認めなかった。女性10例の1年当りの脳容積減少率は平均0.67%, 男性5例の1年当りの脳容積減少率は平均0.94%で, 有意差は認めなかった ($p=0.48$)。IFNβ1a投与の5例 (女性5例) の1年当りの脳容積減少率は平均0.67% で, フィンゴリモド投与の6例 (女性3例/男性3例) の1年当りの脳容積減少率は平均1.46%であり, 有意差は認めなかった ($p=0.18$)。0.40%未満の年間脳容積減少率は, IFNβ1a群で2例が, フィンゴリモド群で1例で達成された。【結論】IFNからフィンゴリモドへ切り替えて, 臨床再発が消失・軽減した症例においても脳容積減少が0.4%/年以上に進行している症例は存在するので, 脳容積減少抑制効果の評価は, DMTに関わらず定期的に行う必要がある。

Pj-062-4

多発性硬化症における神経伝導検査異常の検討¹国立精神・神経医療研究センター病院 神経内科, ²国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 免疫研究部○田崎麻美¹, 林 幼偉^{1,2}, 岡本智子¹, 山村 隆², 村田美穂¹

【目的】多発性硬化症 (MS) では慢性炎症性脱髄性多発根神経炎 (CIDP) などの末梢神経障害を伴う例があり, 中枢・末梢連合脱髄症 (CCPD) と呼ばれる一群が存在している。当院通院中のMS患者で神経伝導検査 (NCS) を施行し, その異常や臨床的特徴について検討した。【方法】当院通院中のMS患者で2014年1月~2015年10月にNCSを施行し, 二次性の末梢神経障害の可能性を除外した20例 (男性9例, 女性11例) を対象とした。なお, CCPDはCIDPの基準を満たす症例があることからCIDPは除外しなかった。NCSは運動神経:正中神経, 尺骨神経, 脛骨神経, 感覚神経:正中神経, 尺骨神経, 腓脛神経で行い, CMAP, MCV, M波潜時, SNAP, SCV, F波出現頻度について評価し, 異常の原因となる脊髄・脊根病変がないものを異常と判断した。診療録から臨床所見, MRI画像, 治療反応性について後方視的に検討を行った。【結果】11/20例 (RR-MS:6/14例, SP-MS:5/6例) でNCSの異常を認めた。脛骨神経F波潜時延長6例, 脛骨神経MCV低下4例と脛骨神経の異常が多かった。腱反射低下などの末梢神経障害を疑う臨床所見はNCS正常例では2/9例 (RR-MS:2/8例, SP-MS:0/1例), 異常例では5/11例 (RR-MS:5/6例, SP-MS:0/5例) で認め, 必ずしもNCSの結果と相関しなかった。MRIは全体ではNCS正常例・異常例で違いはなかったが, 異常例のうち, RR-MSで側脳室周囲や基底核, 脊髄病変が少なく, SP-MSでこれらの病変が多かった。MSに対する治療反応性は, ステロイドパルスはNCS正常例で全例有効であったが, 異常例では効果不十分な症例が多く, 血漿交換療法は双方とも奏功した。【結論】MSの55%にNCSの異常を認め, 特にSP-MSで頻度が高かった。臨床所見とNCSの結果は必ずしも相関せず, MSでは臨床所見がなくても末梢神経障害が潜在的に存在する可能性がある。また異常例はステロイドパルスの効果は低いが, 血漿交換療法は奏功しており, 発症機序に関連している可能性がある。

Pj-062-5

多発性硬化症における視神経炎後の視神経径の変化と網膜視神経繊維層の菲薄化の関係東京医科歯科大学 脳神経病態学分野(神経内科)
○浅見裕太郎, 三條伸夫, 横田隆徳

【目的】多発性硬化症において、視神経炎発症後のMRIでの視神経萎縮の変化量と、視神経軸索径と数のパラメータとしてOptical coherence tomography(OCT)で計測した視神経線維層厚(Retinal nerve fiber layer: RNFL)の変化量の相関性を解析し、萎縮に関連する因子と萎縮の機序を明らかにする。【方法】2001年4月から2015年3月の間に当院受診歴のある視神経炎を発症した多発性硬化症に関してMRI冠状断の視神経炎非発症側の視神経の球後部の断面積を視神経炎発症時と一定期間後の画像で計測し、断面積の差を期間で除した視神経断面積年間萎縮率(Annual atrophic rate of optic nerve area: AARO)を算出した。また、OCTの乳頭部付近全周のRNFLの厚さ(pRNFL)を計測し12等分して、正常平均±2x標準偏差(SD)にある領域をコントロールとし、正常平均±2SD未満の厚さにある領域との平均の厚さの差を計算し、それを発症からの期間で除したものをpRNFL年間萎縮率(Annual decrease rate of RNFL: ADRR)と定義した。両者の相関性と臨床・検査所見との関連を解析した。【結果】症例は全12例(男:女=4:8)で、そのうちAAROを測定できたのは7例(男:女=1:6)だった。発症時視神経断面積平均は $17.2 \pm 3.5 \text{ mm}^2$ ($12.5 \sim 23.6 \text{ mm}^2$)、平均AAROは $0.8 \pm 3.1 \text{ mm}^2$ ($0.54 \sim 4.6 \text{ mm}^2$)だった。ADRRを計測できたのは3例(男:女=2:1)で、平均ADRRは $7.75 \pm 0.85 \mu\text{m}$ ($6.85 \sim 8.57 \mu\text{m}$)でありAAROとADRRの相関性は明らかではなかった。AAROと臨床・検査所見の解析では血液、髄液、再発回数、脳プラーク数、DMT、EDSSでAAROとの関連性は認めなかったが、最も萎縮の強い2例は発症直ぐに視力消失する程視力症状が重篤だった。【結論】AAROには発症初期の視力症状が関わっている可能性があり、視神経の萎縮に視神経炎の急性期重症度の影響が推測された。AAROとADRR間には相関性が認められず、球後視神経の萎縮においては視神経の軸索以外の因子の関与が強いことが疑われた。

Pj-063-1

多発性硬化症患者における血清Sema4A値高値群の臨床的特徴

¹大阪大学大学院医学系研究科神経科学, ²大阪大学大学院医学系研究科呼吸器免疫アレルギー内科
○南波明子¹, 山下和哉¹, 甲田 亨¹, 奥野龍禎¹, 熊ノ郷淳², 中辻裕司¹, 望月秀樹¹

【目的】Sema4Aは、樹状細胞に高発現し、ヘルパーT細胞の活性化や分化に関与する蛋白である。これまで我々は、再発寛解型多発性硬化症(RRMS)患者の約3分の1が血清Sema4Aの高値を呈すること、Sema4A高値のMS患者はIFN- β 治療後もEDSSが高く、治療抵抗性を示す割合が高いこと、MSの動物モデル(EAE)にリコンビナントSema4Aを投与するとIFN- β の治療効果が打ち消されることを確認してきた。今回は、多発性硬化症における血清Sema4A高値患者群の治療導入前および導入後で比較検討を行った。【方法】大阪大学医学部附属病院で加療歴のあるMS患者で、説明と了承を得た上で血清を採取できた計120名に関して、Sema4A値をサンドイッチELISA法で測定した。血清Sema4A値と臨床情報(臨床型、罹病期間、男女、治療歴、年間再発率、EDSS増悪率、薬剤有効性、MRI所見など)について検討した。【結果】IFN- β 投与歴のあるMS患者の検討では、血清Sema4A高値の患者群においても治療の導入前および導入後の両方で、年間再発率とEDSSの増悪率がSema4A低値群に比べて高いことが確認された。【結論】Sema4A高値のMS患者群はIFN- β 治療に抵抗性を示す割合が高い(導入後の再発率が高い、EDSSが高い)が、IFN- β 治療の導入前にも再発率およびEDSS増悪率が高いことが新たに確認され、疾患活動性の高さや進行性の経過にもつながる可能性が考えられた。

Pj-063-2

多発性硬化症において血中レチノール結合蛋白値は脳容積減少率と相関する

¹新渡戸記念中野総合病院 神経内科, ²武蔵野赤十字病院 神経内科, ³東京医科歯科大学脳神経病態学
○横手裕明^{1,3}, 鎌田智幸², 三條伸夫³, 横田隆徳³

【目的】今までの多くの研究から、多発性硬化症(MS)の身体障害度が脳萎縮と関連することが示されており、MS診療における脳萎縮評価の重要性が注目されている。さらに近年、MSの治療目標としてNo Evidence of Disease Activity (NEDA)が提唱されているが、これに脳萎縮を加えたNEDA-4を目標とすべきだという流れもあり、MS診療において脳萎縮の評価はますます重要になってきている。一方、経時的な脳萎縮の評価には少なくとも2年程度経過を追う必要があり、脳萎縮に関連するようなバイオマーカーの存在が望まれる。本研究は後ろ向き観察研究を行い、脳萎縮進行に関連する臨床パラメータ及びバイオマーカーを探索することを目的とする。【方法】著者の所属する施設に通院するMS患者を対象とし、後ろ向きに2008年～2015年の間に2年以上の間隔で撮影された脳MRIを抽出し、解析した。脳MRIの解析にはT1強調画像の水平断を使用し、解析ソフトはThe FMRIB Software LibraryのSIENA / SIENAXを用いた。さらに、同時期の臨床データ及び血液バイオマーカー(25-OHビタミンD、血清尿酸値、レチノール結合蛋白(RBP))との関連を調べた。【結果】29名のMS症例のうち、21名が解析対象となった。ペーメラインの脳MRIにおけるnormalized brain volume (NBV)は、年齢(Pearson's $r = -0.53$; $p = 0.013$)、EDSS (Spearman's $\rho = -0.75$; $p = 0.000096$)と有意に相関していた。平均観察期間31.5カ月における年あたりPercentage of brain volume change (PBVC)と各パラメータの相関を調べたところ、血清RBP値と有意に相関していた(Pearson's $r = -0.56$; $p = 0.0078$)。【結論】既報告のとおり、横断的には脳容積はEDSSと有意に相関しており、MS障害度を把握する上で極めて有用と考えられた。縦断的にみた場合、脳容積の減少は血清RBP値と有意に相関しており、血清ビタミンA濃度が脳容積減少機序に関与している可能性がある。

Pj-063-3

多発性硬化症と視神経脊髄炎における髄液中LDH値の意義

富山大学附属病院 神経内科

○温井孝昌, 高嶋修太郎, 田口芳治, 道具伸浩, 小西宏史, 吉田幸司, 林 智宏, 山本真守, 田中耕太郎

【目的】髄液中の乳酸脱水素酵素(LDH)は細菌性髄膜炎において細胞増多や神経傷害を反映して上昇し予後予測に有用とされている。多発性硬化症(MS)や視神経脊髄炎(NMO)で髄液中のLDHが上昇するという報告はあるがその意義については未だ明らかではない。今回の検討では両疾患における髄液LDH値の意義を明らかにすることを目的とした。【方法】2009年1月から2015年11月に当科で髄液検査を施行されたMS患者のべ36例、NMO(抗AQP4抗体陽性例、NMO spectrum disorder含む)患者のべ16例の計52例を対象とした。髄液LDH、細胞数、蛋白、ミエリン塩基性蛋白(MBP)、アルブミンを測定し、髄液LDH $\leq 25 \text{ U/L}$ をカットオフ値として症例を2群に分け髄液LDH高値と関連する因子を検討した。また相関分析を行い髄液LDHと相関のある因子について検討した。【結果】髄液LDH高値群は14例(26.9%)、正常群は38例(73.1%)であった。単変量解析では、LDH高値群において細胞数($p < 0.01$)、蛋白($p < 0.01$)、MBP($p < 0.05$)、Q_{AIB}(髄液AIB/血中AIB比、血液脳関門の強さの指標)($p < 0.01$)、3椎体以上の脊髄病変を有する率($p < 0.01$)が有意に高値であった。相関分析では髄液LDHは細胞数(相関係数0.352, $p < 0.05$)、蛋白(相関係数0.529, $p < 0.01$)、Q_{AIB}(相関係数0.543, $p < 0.01$)と正の相関を認めたが、MBPとは有意な相関を認めなかった。【結論】MSやNMOでは髄腔内の炎症による神経細胞やグリア細胞の傷害、炎症細胞の崩壊、さらには血液脳関門の破綻に伴う血清蛋白の髄液移行など複合的な要因により髄液LDHが上昇すると考えられる。

Pj-063-4

多発性硬化症と視神経脊髄炎関連疾患患者における血清レプチンの検討

¹東京女子医科大学病院 神経内科, ²東京理科大学 理学部
○清水優子¹, 池口亮太郎¹, 太田宏平², 北川一夫¹

【目的】レプチンは、炎症性サイトカインとして末梢組織に対し炎症促進作用があり膠原病への病態関与が報告されている。今回我々は、健常者および多発性硬化症(MS)と視神経脊髄炎関連疾患(NMOSD)患者の血清中レプチンを測定しバイオマーカーとして有用か否か、疾患活動性、治療、EDSSについて検討した。【方法】対象:健常者20例(男女比1:2、平均年齢 36.3 ± 15.8 歳)MS患者33例(男女比1:2、平均年齢 39.8 ± 8.4 歳)、NMOSD患者18例(男女比5:13、平均年齢 50.5 ± 12.8 歳)の血清中レプチンをRIA法により測定。各群の疾患活動性(再発期、寛解期、DMT(IFN β またはフィンゴリド投与)およびBMI、EDSSと比較検討した。【結果】各群のBMIは平均値 < 25.0 で有意差なし。血清レプチン濃度は、健常群、NMOSDで有意差なし。MS群では再発期はDMT投与後(IFN β 、フィンゴリド)および寛解期と比較し有意に高値($p < 0.001$)、EDSSとNMOSD患者の血清レプチン濃度はEDSSと正の相関があり($R^2 = 0.25$, $p = 0.007$)、MS患者とEDSSにおいても正の相関が認められた($R^2 = 0.39$, $p = 0.004$)。【結論】レプチンは中枢神経系の神経ペプチド等を介し免疫系に作用し、調節性T細胞を抑制、TNF- α 、IL-6、IL-2、IFN- γ の産生促進により炎症促進作用を有する。MS罹病期間と血清レプチンに相関があること、MS患者は健常者と比較し、血清レプチンが高値を示した欧米の報告では中枢神経炎症性疾患の病態に血清レプチンが関与している可能性が指摘され、疾患活動性の新しいバイオマーカーとして注目されている。今回の検討では、血清レプチン濃度はMS患者群の再発期に高値を示し、寛解期、DMT投与後に有意に低下。MS、NMOSDともにEDSSと正の相関を認め、疾患活動性・重症度のバイオマーカーとなる可能性が示唆された。【結論】日本人MSだけでなくNMOSDにおいても血清レプチンは疾患活動性のバイオマーカーとなる可能性が示唆された。今後、症例を蓄積しバイオマーカーとしての有用性について、さらに検討する予定である。

Pj-063-5

多発性硬化症/視神経脊髄炎におけるGDF-15、FGF-21の検討

¹筑波大学医学医療系 神経内科, ²久留米大学医学部 小児科学講座

○野原誠太郎¹, 石井亜紀子¹, 山本詞子¹, 遠坂直希¹, 三宅善嗣¹, 森山哲也¹, 柳葉久実¹, 保坂孝史¹, 寺田 真¹, 山口哲人¹, 儘田直美¹, 辻 浩史¹, 富所康志¹, 中馬越清隆¹, 石井一弘¹, 渡邊雅彦¹, ハツ賀秀一², 古賀靖敏², 玉岡 晃¹

【目的】近年、GDF-15 (Growth Differentiation Factor 15) および FGF-21 (Fibroblast Growth Factor 21) は、ミトコンドリア病における新規バイオマーカーとして注目されている。GDF-15は心不全、腎機能障害、悪性腫瘍で上昇することが報告されている。今回我々は、多発性硬化症/視神経脊髄炎におけるGDF-15およびFGF-21を測定し、重症度、EDSS (Expanded Disability Status Scale) と相関するかどうかを検討した。【方法】対象は、多発性硬化症/視神経脊髄炎の患者14例(多発性硬化症10例、視神経脊髄炎4例、男性4例、女性10例、平均年齢44歳、平均EDSS 3.5)、腎機能障害、糖尿病、心不全、肝機能障害を認める例はなかった。3例が胆癌患者であった。ELISA法により血清中のGDF-15およびFGF-21を測定し、後方視的に重症度、臨床経過について統計学的に検討した。【結果】多発性硬化症では、平均GDF-15 575.4 pg/ml (最小 374.483 pg/ml 、最大 937.654 pg/ml)、平均FGF-21 384.0 pg/ml (最小 0 pg/ml 、最大 1914.276 pg/ml)であった。視神経脊髄炎では、平均GDF-15 933.7 pg/ml (最小 328.724 pg/ml 、最大 1487.567 pg/ml)、平均FGF-21 107.2 pg/ml (最小 0 pg/ml 、最大 249.045 pg/ml)であった。EDSSとGDF-15には正の相関を認めた(Pearsonの積率相関係数0.74)。EDSSとFGF-21には相関を認めなかった(Pearsonの積率相関係数0.10)。【結論】多発性硬化症/視神経脊髄炎において、GDF-15はEDSSの上昇と共に高値を示す傾向を認めた。GDF-15は神経障害の重症度と関連していることが示唆された。

Pj-063-6

多発性硬化症患者B細胞による炎症性サイトカインと制御系サイトカインの産生パターン

¹京都大学大学院医学研究科 臨床神経学, ²京都府立医科大学大学院医学研究科 神経内科学, ³愛媛大学大学院医学研究科 老年・神経・総合診療内科学, ⁴京都府立医科大学附属北医療センター 神経内科, ⁵田附興風会医学研究所 北野病院 神経内科, ⁶京都大病院 地域医療ネットワーク医療部
○岡田洋一郎¹, 藤井ちひろ², 端祐一郎², 越智博文³, 中川正法⁴, 水野敏樹², 松本禎之⁵, 漆谷 真¹, 高橋良輔¹, 近藤誉之^{1,6}

【目的】多発性硬化症 (MS) は感染が発症や再発の誘因になる。ウイルス由来の刺激 (TLR9), 細菌由来の刺激 (TLR4) と CD40 刺激による B 細胞サイトカイン産生パターンを MS 患者と健康人において検討した。【対象】健康者 10 名, MS 患者寛解期 20 名と再発期 14 名 【方法】末梢血単核球に TLR4 Ligand (TLR4L), TLR9 Ligand (TLR9L) のどちらかと CD40 Ligand (CD40L) を 72 時間共培養し, 回収 6 時間前に PMA/ionomycin を加えた。Flow cytometry にて B 細胞における CD80, CD86, CD40, TLR4, TLR9 の発現とサイトカイン産生能を解析した。【結果】TLR9 L/ CD40L 共刺激下では健康者と比較して寛解期, 再発期ともに有意に IL-10 産生 B 細胞割合の低下を認め (健康者 17.8 %, 寛解期 9.7 %: p=0.0047, 再発期 5.1 %: p=0.0027), 炎症性サイトカイン (IL-6, TNF α, LT) との比は健康者に比較し MS 患者群では有意に低下を認めた。TLR4L/ CD40L 共刺激下では健康者と比較し MS 患者で IL-10 産生 B 細胞割合の増加を認めたが (健康者 1 %, 寛解期 2.2 %: p=0.0252, 再発期 4.9 %), 炎症性サイトカイン (IL-6, TNF α, LT) との比は健康者と MS 患者で変らず。3 群間で有意差を認めなかった。CD80, CD86, CD40, TLR4, TLR9 の発現量は 3 群間で有意差を認めなかった。【結論】MS 患者では, 健康者に比較して TLR9 L/ CD40L 刺激で制御性機能の減弱が明らかになり, 再発誘導の一機序の可能性がある。一方で, TLR4L/ CD40L 刺激では IL-10 の増加がみられるが, 炎症性サイトカインも上昇していることから再発に対して防衛的に働いているかは更なる検証が必要である。

Pj-064-1

神経免疫疾患における当院での血液浄化療法の検討

東京医科大学病院 神経内科
○井戸信博, 相澤仁志, 増田眞之, 石村洋平, 高澤朋子, 小林万希子

神経免疫疾患における当院での血液浄化療法の検討 井戸 信博, 相澤 仁志, 増田 眞之, 田口 丈士, 石村 洋平, 高澤 朋子, 小林 万希子 東京医科大学病院 神経内科 【目的】神経免疫疾患の代表的疾患 (多発性硬化症: MS と視神経脊髄炎: NMO) の治療である血液浄化療法に関して, 2010 年のガイドラインでは, 有効性を認めているのは単純血漿交換療法 (PE) のみとされているが, 実際の臨床では二重膜濾過法 (DFPP) や免疫吸着療法 (IAPP) が施行されることが多い。当院で 2013~2015 年に血液浄化療法を施行した症例を後方視的に検討し, その有効性, 臨床的意義を明らかにすることを目的とした。【方法】2013~2015 年に当院で入院した脱髄性疾患で血液浄化療法を施行した 14 症例を対象とした。内訳は MS 11 症例, NMO が 3 症例。男性 4 名, 女性 10 名, 全体の平均年齢は 32.2 歳であった。【結果】14 症例のうち DFPP を施行したのが 12 症例で, 2 症例は IAPP を施行した。DFPP の内訳は MS が 9 症例, NMO が 3 症例であり, NMO に対しては全例 DFPP を施行した。MS の 11 症例のうち再発率は 8 例で, うち 6 症例が IFN-β を投与していなかった。再発時の症状としては感覚障害が 11 例と最も多く, その他に視力障害, 運動障害を認めた。血液浄化療法施行前のステロイドパルス療法は平均 1~2 回で, 浄化療法の回数はすべての平均が 4.26 回であった。統計処理に SPSS22 を用いた。入院時の神経障害評価尺度 (EDSS) は平均 2.9 ± 0.55D, 退院時の EDSS は 2.9 ± 0.75D で有効性を認め p=0.007 であった。【結論】全体として治療の有効性を認め, 当院では IAPP より DFPP を施行した症例が多かった。特に NMO の場合, 全例 DFPP を施行しており IAPP とは比較できなかった。今後は前方視的に IAPP と DFPP と比較して治療効果で有意差があるか検討していく必要がある。

Pj-064-2

当院における多発性硬化症の病態修飾薬使用の現状について

東海大学医学部内科学系神経内科
○湯谷佐知子, 永田栄一郎, 瀧澤俊也

【目的】MS の病態修飾薬 (disease modifying drug: DMD) として, 近年本邦では従来の IFNβ に加えて, フィンゴリモド, ナタリズマブ, グラチラマー酢酸塩の使用が可能となった。個々の症例に応じて最適な DMD 選択を行い, 再発や障害進行を抑制することが重要である一方, 経過中に様々な理由で DMD 切り替えを要する場合も多い。そこで今回我々は, 当院における DMD 使用の現状について明らかにするとともに, 切り換えや中断の理由について検討を行った。【方法】当院通院加療中の MS 症例を対象として, DMD 使用の現状を調べ, DMD 切り替えや中断理由, 継続期間などについて検討を行った。【結果】症例数 42 例 (男性 13 例, 女性 29 例), 平均時初発年齢は 31 ± 11 歳であった。病型は RRMS: 38 例, PPMS: 1 例, SPMS: 3 例であった。現在使用中の DMD 内訳は, IFNβ-1a: 10 例 (女性: 8 例, 男性: 2 例), IFNβ-1b: 10 例 (女性: 6 例, 男性: 4 例), フィンゴリモド連日: 8 例 (女性: 6 例, 男性: 2 例), フィンゴリモド隔日内服: 4 例 (女性: 3 例, 男性: 1 例), その他: 10 例 (女性: 6 例, 男性: 4 例) であった。経過中に DMD 切り替えを行っている症例は 42 例中 13 例 (30%) であった。切り替え理由として最多は同剤使用中の再発であった。その他の理由としては, 副作用発現 (アレルギー症状, 肝機能障害, 精神症状, 発熱や関節痛), 注射のストレスであった。DMD 中止の理由としては, 女性症例での妊娠・育児希望のためが多かった。【結論および考察】DMD は 42 例中 13 例 (30%) で切り替えが行われており, その理由として最多は同剤使用下での再発であった。また, 妊娠および育児希望により DMD を一時中止する女性例も多く, ライフステージに応じて DMD 選択を行う必要がある。一方, 1 つの DMD を長期継続している症例の特徴や予後について今後更なる検討を要する。

Pj-064-3

膠原病を合併した多発性硬化症 (MS) 症例の治療経験

岩手医科大学 内科学講座神経内科老年科分野
○水野昌宣, 鈴木真紗子, 大浦真央, 寺山靖夫

【目的】膠原病を合併した MS 患者の治療薬選択は困難を要する。①インターフェロンβ製剤は膠原病を悪化させる可能性が高く, ②免疫抑制剤を使用している膠原病患者ではフィンゴリモドやナタリズマブの併用は感染リスクを高め, ③関節リウマチ患者に使用される TNF α 阻害剤は, 脱髄疾患を惹起する危険性があり MS 合併例では使用出来ないことがあげられる。今回, 当科で経験した膠原病合併 MS 症例の治療経過を報告する。【方法】当科 MS 専門外来で McDonald 診断基準 2010 を満たす MS 症例は 71 名, 2 名が膠原病合併症例であり, その治療経過を示す。【結果】症例 1: 現在 55 歳女性。41 歳時に関節リウマチとシェーグレン症候群の診断を受け少量のプレドニゾロンとカルシニューリン阻害剤を併用していた。42 歳時に MS の診断, 以後 6 回の再発を認め, 現在の EDSS は 4.0 である。インターフェロンβ製剤は, 何度か使用したが肝機能障害と中毒疹, 関節リウマチ悪化のため継続出来なかった。症例 2: 現在 39 歳女性。20 歳時に関節リウマチの診断。26 歳時に MS の診断, 計 22 回の再発があり, 30 代前半には二次性進行型に以降している。現在, EDSS 7.0。関節リウマチに使用したメソトレキセート, プレドニゾロン, タクロリムスは十分な効果は得られず, MS に対しても無効であった。MS に対する免疫グロブリン静注点滴 (治験) も無効であった。現在トシリツアブの使用にて関節リウマチは安定しているが, MS の再発進行は続いている。【結論】2 症例とも予後不良であり, 病態修飾療法 (DMT) は継続出来ていない。

Pj-064-4

 fingolimod を導入された多発性硬化症 62 例における有効性, 安全性と休薬療法の検討

千葉大学大学院医学研究院 神経内科学
○大谷龍平, 森 雅裕, 鶴沢顕之, 内田智彦, 栢田大生, 桑原 聡

【目的】本邦多発性硬化症 (MS) 患者における fingolimod (FIN) の有効性, 安全性および休薬療法の有効性, 危険因子を当科連続症例で明らかにすること。【方法】当科にて FIN を導入された MS 62 例 (男 15 例, 女 47 例, 再発寛解型 58 例, 進行型 4 例) の臨床情報を用い, 1) 有効性に関しては導入前後の服薬期間が各 1 年以上で, 他の SIP 受容体調整剤・natalizumab からの移行例を除いた 23 例を対象とし, 導入前後の年間再発率 (ARR), 重症度スケール (EDSS), MRI データを収集し解析した。2) 安全性に関しては全例を対象とし, 副作用の内容, 頻度, 中止理由を明らかにした。3) 副作用回避のため何回かの休薬療法を施行した 13 例を対象とし, 休薬理由, 休薬に陥る危険因子, 休薬前後の ARR, EDSS を解析した。【結果】方法 1) の 23 例における ARR の平均 (SD) は導入前 1.39 (1.70) 回/年, 導入後 0.26 (0.54) 回/年 (-81%) であった。導入前後で ARR が減少した症例は 52%, 不変 43%, 増加 4% で, 再発抑制率は導入時 EDSS に対して負の相関。導入前 ARR に対して正の相関を認めた。Gd 造影病巣数の平均 (SD) は導入直前 0.70 (2.00) 個, 1 年後 0.10 (0.40) 個 (-86%) であった。副作用による内服中止は 12 例 (19%) で, 徐脈性不整脈 6 例, 肝機能障害 3 例などであった。休薬療法に移行したのは 13 例 (21%) で, リンパ球数減少 12 例, 肝機能障害 1 例であった。休薬前後の観察期間が各半年以上の患者 3 例のうち, 休薬前後で ARR が減少したのは 2 例, 増加 1 例, EDSS が減少したのは 2 例, 不変 1 例であった。休薬群, 非休薬群の比較では導入前リンパ球数が休薬群で有意に低かった。【結論】FIN の有効性を確認した。副作用は一定数あるが重篤なものはなく, 休薬療法の有効性・危険因子の評価は今後の課題と考えられた。

Pj-064-5

Fingolimod 治療下多発性硬化症の再発例における CD56+ T 細胞の経時的変化

¹京都府立医科大学大学院医学研究科 神経内科学, ²京都大学大学院医学研究科 臨床神経学, ³京都府立医科大学附属北部医療センター 神経内科, ⁴田附興風会医学研究所北野病院 神経内科, ⁵愛媛大学大学院医学系研究科 老年・神経・総合診療内科学
○藤井ちひろ¹, 岡田洋一郎², 端祐一郎², 中川正法³, 松本禎之⁴, 高橋良輔², 越智博文⁵, 近藤誉之², 水野敏樹¹

【背景・目的】我々は過去に, fingolimod 治療下多発性硬化症 (MS) の末梢血中では CD56+T 細胞頻度が上昇しており, 同細胞群は細胞障害性分子の発現頻度ならびに炎症性サイトカイン産生細胞頻度が高く, MBP 反応性を有する細胞群であることを報告した (第 27 回神経免疫学会総会)。今回, 我々は, fingolimod 治療下に再発を経験した MS 患者の末梢血中 CD56+T 細胞頻度の経時的変化について検討した。【方法】fingolimod 投与下に再発を経験した 5 症例について, 末梢血 T 細胞中 CD56+T 細胞頻度を経時的に計測し, その変化を観察した。【結果】末梢血 T 細胞中の CD56+T 細胞頻度は, 再発時においては平均 54.4% (range: 41.2-68.3%) であり, fingolimod 治療下非再発例 11 例の同平均頻度 10.1% (2.8-18.6%) と比較して有意に高値であった (p=0.0005)。CD56+T 細胞頻度は, 再発後 3 ヶ月の時点で 48.8% (35.3-61.1%) へと低下し, 経時的変化を観察しえないずれの症例においても平均 11.1% (7.1-14.1) 減少した。5 症例中 1 症例は, 観察期間において 2 回の再発を経験し, CD56+T 細胞頻度は初回再発 68.3% から 3 ヶ月後 61.1%, 7 ヶ月後に 15.9% と低下したが, 13 ヶ月後 2 回目の再発時には 56.6% まで再度増加した。また, 初回再発 3 ヶ月前の CD56+T 細胞頻度を計測しえた 1 症例においては, 同頻度は 22.2% と非再発例と比較してすでに高値を示していた。本症例を含め再発経験例の CD56+T 細胞頻度は, その寛解期においても, 非再発例と比較して有意に高値であった (34.4% vs 10.8%, p=0.0009)。【結論】fingolimod 治療下多発性硬化症における CD56+T 細胞頻度は, 再発・寛解に伴って, 増加・減少することから, 末梢血中再発マーカーとして臨床応用できる可能性がある。また, fingolimod 治療下再発例の寛解期における CD56+T 細胞頻度が, fingolimod 治療下非再発例と比較して有意に高値であったことから, 同細胞群頻度が再発予測マーカーとしても機能しうる可能性が示唆される。

Pj-064-6

多発性硬化症患者における再発予防治療非導入例の臨床学的検討

¹横浜労災病院 神経内科, ²横浜労災病院 救命救急センター 救急災害医療部
○北村美月¹, 松田俊一¹, 中山貴博¹, 中森知毅², 今福一郎¹

【目的】多発性硬化症（以下MS）患者のうち、再発頻度が多い患者については早期に再発予防治療を開始することが推奨されている。しかし、地域医療支援病院である当院においては、再発予防治療を行わなくても再発頻度が少ない軽症患者も存在する。再発予防治療非導入例の臨床特徴について調査した。【方法】2005年4月から2015年11月までに通院歴のあるMS患者のうち、再発予防治療が導入されていないか、再発予防治療を中断した再発寛解型MS患者23例について以下の調査を行った。初発年齢、性別、職業、観察期間、年間再発率を調査した。再発予防治療を中断した患者については再発予防治療期間、再発予防治療中の年間再発率、中止理由についても調査した。【結果】平均初発年齢は31.7 ± 8.3 [SD]歳、性別は男性9例、女性14例。平均観察期間は7.6年、平均年間再発率は0.13であった。そのうちIFNβ-1b中断例は9例存在し、平均再発予防治療期間は3.7年、再発予防治療中の平均年間再発率は1.13であった。再発予防薬中止理由は副作用のため、再発頻度が減少し患者希望のため、コンプライアンス不良による自己中断などであった。中止後の平均年間再発率は0.15と低かった。職業は様々であるが、全例仕事の継続は可能であった。【結論】再発予防治療非導入例の平均年間再発率は0.13とかなり低く、再発予防治療を行わなくても再発頻度が少ない軽症患者群が存在することを報告した。

Pj-065-1

神経パーチエット病4例の検討

大分大学医学部 神経内科学講座
○藪内健一, 片山徹二, 後藤 恵, 天野優子, 石橋正人, 麻生泰弘,
軸丸美香, 花岡拓哉, 木村成志, 松原悦朗

【目的】当科で診断した4例の神経パーチエット病について、臨床症状と画像的特徴を明らかにする。【方法】2009年から2015年までに当科で診断した神経パーチエット病4例（男性2例、女性2例）について、臨床経過、髄液所見、頭部MRIおよび脳血流SPECTでの画像所見を調査した。【結果】患者年齢は、30歳から56歳（平均45.3歳）であった。症例1（42歳男性）では、皮疹、口内炎及び陰部潰瘍の出現と、左片麻痺、構音障害の出現がほぼ同時であった。症例2（30歳男性）は辺縁系脳炎にて発症し、2年後に口腔内潰瘍と針反応陽性となり神経パーチエット病と診断した。症例3（53歳女性）はパーチエット病の診断から6年後に記憶障害が出現し、さらに5年後に反社会的行動と全身痙攣を生じた。症例4（56歳女性）では、診断から30年余りを経て進行性の性格変化、記憶力低下、構音障害が出現した。髄液は症例3を除く全例でリンパ球優位の細胞増多（平均36.0個/μl、リンパ分画87.5%）および軽度の蛋白上昇（平均61.9 mg/dl）を認めた。頭部MRIでは、症例1では脳幹の造影効果を伴うT2WI高信号を、症例2では島皮質、側頭葉前部から帯状回に腫脹を伴う異常信号を、症例3では両側の皮質下白質、深部白質に多発する異常信号を認めたが、症例4では側頭室の拡大と大脳全体の萎縮を認めるのみであった。^{99m}Tc-ECD脳血流SPECTでは、全例でCBFの低下を認め、e-Zis解析では前頭葉、側頭葉に血流低下を認めた。治療は全例で大量ステロイドを使用した。症例1,3では治療に反応して概ね良好な神経症状の改善を認め、画像、髄液所見の改善を伴った。ところが症例4では髄液所見の改善のみで、認知機能の改善は乏しかった。【結論】神経パーチエット病のMRI所見は多彩であったが、脳血流SPECTでは共通して前頭側頭葉の血流低下を認め、神経パーチエット病の精神症状を説明する特徴的所見と考えた。

Pj-065-2

難治性慢性進行型神経パーチエット病に対するインフリキシマブの治療効果の検討

¹北里大学病院 膠原病感染内科, ²帝京大学医学部内科, ³東京医科大学第3内科,
⁴日本医科大学アレルギー膠原病内科, ⁵横浜市立大学医学部第1内科
○廣畑俊成¹, 菊地弘敏², 沢田哲治³, 桑名正隆⁴, 桐野洋平⁵, 岳野光洋⁴, 石ヶ坪良明⁵

【目的】パーチエット病の難治性病態である慢性進行型神経パーチエット病（CPNBD）に対してはメトトレキサート（MTX）少量パルス療法が有効であるが、MTXの増量困難や効果不十分な症例も認められる。難治性のCPNBDに対してインフリキシマブ（IFX）の有効性が認められ、最近本邦において保険でも認可された。今回IFXの至適導入時期を検討するために、IFXを投与された症例の予後について後ろ向き解析を行った。【方法】厚生労働省の神経パーチエット病の診断基準を満たしたCPNBD患者11例（男性8名、女性3名、年齢35.2 ± 9.3 [mean ± SD]）について、発症後IFX開始までの期間、身体障害度（Steinbrocker class分類1：障害なし、2：軽度の制限、3：要介助、4：寝たきり）と就業の可否のIFX投与前後での変化について解析した。【結果】CPNBD患者11例全例でMTXが使用されており、発症からIFN導入までの期間は26.6 ± 35.1ヶ月 [mean ± SD]であり、IFX投与後のフォローアップ期間は65.2 ± 43.6ヶ月 [mean ± SD]であった。IFN導入時に比しIFX投与後では身体障害度は2例で進行（内1例は死亡）し（前後で平均class1.5からclass 4）、9例では進行はなかったが身体障害度（class）の改善はなかった（前後とも平均class 1.667）。就業できていたのはIFX開始時6例であったが、投与後は5例であった。身体障害度が進行した2例ではいずれも途中でIFXが中断されていた。さらに、IFX開始までの期間とINF投与後の身体障害度は有意の正の相関を示した（r=0.6177, p=0.0476）。【結論】以上の結果は、IFXはきちんと継続できた場合にはCPNBDの進行を抑制するもの、一旦障害された身体機能や就業能力を改善するには至らないことを示している。一方、十分なIFXの投与ができなかった場合は予後不良となる可能性が高いことも示された。従って、CPNBDに対しては診断後できる限り早期にMTXに加えIFXを導入するべきであることが示唆された。

Pj-065-3

慢性進行型神経パーチエット病における認知障害責任領域の検討

¹帝京大学病院 内科学講座, ²北里大学医学部 膠原病感染内科
○菊地弘敏¹, 廣畑俊成²

【目的】慢性進行型神経パーチエット病（CPNB）における認知障害の責任領域を明らかにするため、アルツハイマー病（AD）を対照とし、海馬領域の萎縮と脳幹部面積を比較検討した。【方法】CPNB 13例（男性11例、女性2例、平均年齢51.2 ± 12.1 歳 [mean ± SD]）と、年齢・性別を一致させた神経病変を合併していないパーチエット病（non-NB）13例（男性10例、女性3例、平均年齢54.4 ± 11.4歳）、AD（男性5例、女性1例、平均年齢78.8 ± 7.5歳）6例の計32例について比較検討した。パーチエット病患者は国際分類基準を満たし、CPNBは難治性で緩徐進行性の神経行動学的変化や運動失調に加え、少なくとも2週間以上の期間をあけて測定した髄液IL-6が20 pg/mL以上の持続的高値を示したものとした。AD患者はICD-10による診断基準を満たす者とした。早期アルツハイマー病診断支援システム（Voxel-Based Specific Regional Analysis System for Alzheimer's Disease: VSRAD）（Eisai Co., Ltd）を用いて海馬領域と全脳領域の萎縮度を測定した。脳幹部面積は、MRIのT1強調正中矢状断画像をImage J（NIH, U.S.）を用いて計測した。【結果】脳幹部面積はADやnon-NBと比較しCPNBで有意に萎縮を認めた。VSRAD解析からCPNBとADはnon-NBと比較し、海馬領域に有意な萎縮を認めた。CPNBの全例で脳幹部萎縮を認めたが、海馬領域の萎縮と脳幹部面積との間に相関は認めなかった。【結論】CPNBでは、脳幹部や海馬領域が影響を受け、進行性の認知障害に関与する可能性が示唆された。しかし、CPNBにおける脳幹部面積と海馬領域の萎縮には明らかな相関を認めないことから、認知障害の進行は海馬領域以外にも要因が存在する可能性が示唆された。

Pj-065-4

水頭症をきたした神経サルコイドーシス3例の臨床的検討

愛媛県立中央病院 神経内科
○富田仁美, 二宮怜子, 近藤総一, 松本雄志, 鴨川賢二, 岡本憲省,
奥田文悟

【目的】中枢神経サルコイドーシスにおける水頭症の発症率は約5%と比較的まれであるが、死亡率は75%と極めて予後が悪い合併症の一つである。薬物療法だけでなく、VPシャント術などの外科的治療が必要な場合がある。水頭症に対しての確立した治療法はないため、我々は水頭症をきたした神経サルコイドーシス3例における治療選択を検討した。【方法】2013年5月から2015年4月に、神経サルコイドーシスにて当科に入院し、水頭症をきたした患者3例（男性2例、女性1例；平均年齢38.7 ± 18.5歳）の臨床像、画像所見、治療とその効果について検討した。【結果】3例とも血清ACEは正常（11.9 ± 1.2 IU/l）で、髄液ACEは2例で上昇（1.3 ± 0.3 IU/l）していた。1例は中脳水道の閉塞があり非交通性水頭症を呈していたが、ステロイド治療で改善した。他の2例は交通性・非交通性の水頭症を呈しており、ステロイド治療は初期には有効であったが、減量に伴い水頭症が悪化した。オンマリリザーバーを留置し定期的に髄液を排液した方が効果なく、第3脳室底開窓術を施行した。外科手術により、1例では水頭症が改善しADLも自立した。一方で、1例は外科手術の効果なく、更にVPシャント術を施行したが、徐々に全身状態が悪化し死亡に至った。PET-CTではVPシャントによる腹腔内への病変の波及はみられなかった。VPシャント術で腹腔内に病変が波及した報告はないが、本例も同様に全身性にステロイド投与が行われているためと考えられた。生存中の2例は、ステロイドと免疫抑制剤の併用治療を継続し、神経症状は安定している。【結論】神経サルコイドーシスに伴う水頭症に対しても、初期にはステロイド治療は有効と考えられる。しかし、急速進行例や薬物治療無効例では非可逆的な神経症状を残す可能性があるため、積極的な外科的治療が予後を改善する可能性が示唆された。

Pj-065-5

脊髄サルコイドーシスの治療に関する臨床的検討

¹京都大学病院 神経内科, ²京都大学医学研究科てんかん・運動異常生理学
○三橋賢大¹, 北村彰浩¹, 小林勝哉¹, 上村紀仁¹, 葛谷 聡¹, 山下博史¹,
澤本伸克¹, 近藤誉之¹, 漆谷 真¹, 池田昭夫^{1,2}, 高橋良輔¹

【目的】脊髄サルコイドーシスは稀な疾患であり標準的治療は確立されていない。自験例の治療経過について検討する。【方法】2009年～2015年に当科入院し、脊髄サルコイドーシスと診断された5症例につき、臨床所見、画像所見の治療経過を比較検討した。【結果】対象は男性1例、女性4例で発症時の平均年齢は63.2歳であった。いずれも頸髄病変で、MRI上は長大な髄内T2高信号病変（平均4.4椎体）と比較的限局した造影効果を呈していた。症状出現～治療までの期間は平均9.9ヶ月（1.5～17ヶ月）であった。治療は全例にメチルプレドニゾロン（mPSL）パルスを施行した後、プレドニゾロン（PSL）を1例には0.5mg/kg/d、残り4例には1mg/kg/dで開始した。全例で治療開始後早期に画像所見の改善を認めたが、症状改善は治療までの期間が長いほど乏しい傾向であった。PSLを0.5mg/kg/dで開始した1例は治療後1か月で再発を認め、残り4例のうち1例は半年後に0.3mg/kg/dに減量していたところで再発を認めた。再発時にはいずれもMRI上の病変拡大が明らかなであった。残り3例は0.5mg/kg/dまでを半年かけて漸減し、再発なく経過している。5例中1例で経過中にステロイドミオパチーを呈したためメトトレキサートの併用を行いステロイド0.2mg/kg/dまで再発なく減量できている。【考察・結論】脊髄サルコイドーシスは治療開始が遅れるほど症状改善に乏しい傾向があり、早期診断治療が望まれる。治療に対する画像所見の改善は良好で、治療効果判定及び再発の判定にも有用と考えられた。症状が軽度でも再発する場合はありPSL0.5mg/kg/d以降は特に漸減に慎重を要する。標準的治療の確立のため今後の症例の蓄積が望まれる。

Pj-065-6

当施設における神経サルコイドーシスの髄液所見および髄液サイトカインの検討

大分大学神経内科学講座

○後藤 恵, 片山徹二, 天野優子, 戴内健一, 石橋正人, 麻生泰弘, 軸丸美香, 花岡拓哉, 木村成志, 松原悦朗

【目的】当施設で経験した神経サルコイドーシスの急性期における髄液所見および髄液サイトカインを臨床病型と併せて比較検討する。【方法】2003年から2014年の間に神経サルコイドーシスと診断し、中枢神経もしくは末梢神経に病変を認めた18症例について、病型および髄液所見を診療録より抽出した。この内14症例の治療前髄液について、Bio-Plexマルチプレックスシステムを用いてサイトカインを測定した(Bio-Plex Pro™ヒトサイトカイン 21-plex イムノアッセイ, Bio-Plex Pro™ヒトサイトカイン 27-plex イムノアッセイ)。対象群として年齢をマッチさせた脊髄小脳変性症(SCD)と多発性硬化症(MS)患者髄液を用いた。中枢神経サルコイドーシス、末梢神経サルコイドーシス、SCD、MSについてANOVAで4群比較を行い、多重解析にはBonferroni法を用いた。【結果】18例の平均年齢は54.8±18.3歳であった。2006年の診断基準で病型分類すると、実質内肉芽腫性病変は6例、髄膜病変3例、脳神経麻痺4例、脊髄神経麻痺5例であった。髄液所見では18例中12例で蛋白の上昇を認めた。髄液糖/血糖の低下を7例に認め、髄膜病変でより低い傾向が見られた。また、7例で細胞数の上昇を認めた。中枢神経サルコイドーシスでは、MSと比較して髄液蛋白の上昇と、髄液糖/血糖の低下が認められた。髄液サイトカインについて、SCF, GM-CSF, M-CSF, MIP-1β, MIG, FGF-basic, IP-10, HGFが有意な上昇を認めた。これらのサイトカインは細胞性免疫や肉芽腫形成に関係し、過去の報告で肺サルコイドーシスにおいて血清中やBALF中での上昇を認めていた。【結論】神経サルコイドーシスは、髄液蛋白と細胞数の上昇と髄液糖/血糖の低下が認められた。髄液中のサイトカインではSCF, GM-CSF, M-CSF, MIP-1β, MIG, FGF-basic, IP-10, HGFが上昇しており、いずれも細胞性免疫や肉芽腫形成に関係していた。

Pj-066-1

血清抗サイログロブリン抗体陽性の有神経症候患者における臨床的特徴に関する検討¹熊本市市民病院 神経内科, ²熊本大学 神経内科○阪本徹郎¹, 山川 誠¹, 渡利来里¹, 橋本洋一郎¹, 安東由喜雄²

【目的】抗サイログロブリン抗体(抗Tg抗体)は慢性甲状腺炎などの甲状腺疾患や明らかな橋本脳症の症例はもとより、脳症以外の神経症候を有する疾患や、臨床的に無症候の個体であっても陽性例をしばしば経験する。ここでは有神経症候で抗Tg抗体陽性の患者の病像、治療内容について包括的に検討することを目的とした。【方法】2013年7月1日から2015年10月31日までに当院神経内科の外来または入院診療を受けた症例のうち抗Tg抗体検査を行った症例を抽出した。検査を行った患者のうち抗Tg抗体価が施設基準値より高値(陽性)の症例について、主たる神経症候、病名、自己抗体検査異常、甲状腺機能異常の有無、治療内容について後方視的に検討を行った。【結果】調査期間中に抗Tg抗体検査を実施した症例は61症例あり、うち10例(16.4%)で陽性であった。陽性例のうち脳炎・脳症の病像を呈した患者が5例(50%)、てんかんを有する患者が4例(40%)、多発性硬化症を否定できない患者が2例(20%)、ギラン・バレー症候群を呈した患者が1例であった(10%)。陽性例のうち抗核抗体陽性の患者が5例(50%)、甲状腺ホルモン補充療法を要した患者が2例(20%)であった。ステロイド治療は8例の陽性例で施行され、うち7例(87.5%)で有効性を認めた。ステロイド治療のうち2例は免疫グロブリン大量静注療法(IVIg)を併用しており、2例(100%)とも有効性を認めていた。ステロイド治療を行わなかった症例はいずれも主たる神経症候がてんかんに関するもののみであった。【結論】本結果をもって抗Tg抗体陽性患者に対するステロイドまたはIVIgの有効性を議論することは困難であるが、抗Tg抗体陽性患者の神経症候においては種々の自己免疫介在性の病態が存在し、それらに対するステロイド等による免疫抑制療法等が有効である可能性が示唆されるものと考えられた。

Pj-066-2

橋本脳症の症状の多様性と再発様式の一貫性についての検討

鹿児島大学病院神経内科・老年病学

○米田孝一, 牧 美央, 野村美和, 高畑克徳, 吉村道由, 荒田 仁, 道園久美子, 岡本裕嗣, 渡邊 修, 高嶋 博

【目的】橋本脳症の臨床症状の多様性と再発症状について検討する。【方法】症例は2013年5月～2015年11月に当科に入院し、①精神神経症状(脳症)の存在、②抗甲状腺抗体の存在、③免疫療法に対する反応性の存在の三項目を満たした、橋本脳症と診断した17名(女性14名、男性3名、年齢33歳～75歳、平均53.6±13.7)で、その臨床症状と再発を認めた症例については再発症状についても検討する。【結果】発症年齢の平均は48.4±13.8歳であった。臨床徴候は歩行障害、脱力、痺れ、失調、不随意運動、パーキンソニズム、痙攣、意識低下、認知機能低下など多彩な神経・精神症状を呈していた。抗甲状腺抗体は全例陽性で、甲状腺疾患の既往が8例でみられた。画像検査では頭部MRIで萎縮を認める場合はSPECTで同部位の血流低下を認めたが、萎縮がなくとも血流低下のみ認める症例も存在した。小脳、脳幹の萎縮を伴い、多系統萎縮症や進行性核上性麻痺に近い臨床症状を示すものが存在した。また、パーキンソニズムを呈した症例で行ったDATscanでは取り込み低下を認めなかった。ステロイド療法は全ての症例で効果を認めたが、そのうちの6例で症状の再燃が見られた。その際の臨床徴候は初回と同様であった。その中には免疫吸着療法や免疫抑制剤を併用する必要があるとされた症例も存在した。【結論】橋本脳症は、小脳症状を主とするものから大脳に病変の首座があると考えられるものまで多様な臨床症状を呈していた。ただし、症状が再発するときとは、同様の症状を呈し、臨床徴候には一貫性があった。

Pj-066-3

自己免疫性てんかんにおける末梢血リンパ球の表面抗原解析¹京都大学大学院医学研究科 臨床神経学, ²京都府立医科大学大学院医学研究科 神経内科学, ³愛媛大学大学院医学研究科 老年・神経・総合診療内科学, ⁴京都府立医科大学附属北部医療センター 神経内科, ⁵京都大学大学院医学研究科 てんかん・運動異常生生理学講座, ⁶京都大学医学部附属病院 地域医療ネットワーク医療部○端祐一郎¹, 坂本光弘¹, 十川純平¹, 岡田洋一郎¹, 藤井ちひろ², 越智博文³, 中川正法⁴, 水野敏樹², 下竹昭寛⁵, 松本理郎⁵, 漆谷 真¹, 池田昭夫⁵, 高橋良輔¹, 近藤誉之⁶

【目的】抗神経抗体の発見により、自己免疫が病態に関与するてんかんが明らかになり、自己免疫性てんかんとして注目されている。本研究では、抗神経抗体陽性例に加え、抗神経抗体の標的となりやすい扁桃体がMRI画像で腫大している症例の末梢血リンパ球の表面抗原を解析し、自己免疫性てんかんの免疫病態を明らかにする。【方法】2015年4月から11月に当院神経内科を受診した、抗GAD抗体陽性てんかん3例、抗VGKC抗体陽性てんかん7例、MRIで放射線科医、神経内科医とも扁桃体が腫大していると判断したてんかん9例と健常者17名の末梢血リンパ球を解析した。解析項目はB細胞分画およびB細胞活性化マーカー(CD80, CD86, CD69), T細胞活性化マーカー(CD25, HLA-DR, CD69)とした。本研究は当院医の倫理委員会の承認を得て行った。【結果】健常者群と比較して、抗GAD抗体陽性てんかん症例ではT細胞中のCD25陽性細胞の割合が(mean 5.54% vs. 10.5%; p<0.05)。抗VGKC抗体陽性てんかん症例ではT細胞中のCD69, CD25陽性細胞の割合が[†](CD69: 0.26 vs. 1.89%; p<0.05, CD25: 5.54% vs. 8.34%; p<0.01)上昇していた。また、扁桃体が腫大しているてんかん症例でも同様の結果を得た(CD69: 0.26 vs. 1.63%; p<0.0005, CD25: 5.54% vs. 8.45%; p<0.05)。【結論】抗神経抗体陽性のてんかん症例で、免疫の変動が示された。また、扁桃体腫大を呈する患者の少なくとも一部は、免疫異常が示唆された。

Pj-066-4

感染性および免疫性神経疾患における髄液中アデノシンデアミナーゼ値の検討¹洛和会音羽病院 神経内科, ²済生会 野江病院, ³滋賀県立成人病センター, ⁴京都大学医学部付属病院○榊原 梢¹, 小澤恭子¹, 濱谷美緒², 木下智晴¹, 安藤功一³, 丸浜伸一郎⁴, 山田真弓¹, 江原祥子¹, 内田 司¹, 宇佐美清英¹, 猪野正志¹, 中村重信¹

【目的】髄液中アデノシンデアミナーゼ(ADA)値は、結核性中枢神経感染症の診断に有用なマーカーとされている。昨年度、我々は急性散在性脳脊髄炎(ADEM)症例の髄液中ADAが上昇していることを報告した。今回、感染性および免疫性神経疾患の髄液中ADAを検討した。【方法】2011年4月から2015年9月の間に当院で経験した無菌性髄膜炎20例、細菌性髄膜炎5例、肥厚性硬膜炎1例、ヘルペス脳炎1例、辺縁系脳炎1例、ADEM3例、多発性硬化症(MS)8例の髄液中ADAとリンパ球数を比較した。無菌性髄膜炎の原因検索には各種ウイルス抗体の抗体測定を行った。【結果】髄液中ADA上昇のカットオフ値を8に設定した。ADA上昇を認めた症例は、無菌性髄膜炎3/20、細菌性髄膜炎2/5、肥厚性硬膜炎0/1、ヘルペス脳炎1/1、辺縁系脳炎1/1、ADEM3/3、MS0/8であった。無菌性髄膜炎の原因は特定できなかった症例がほとんどであり、ADAの上昇を認めた3例のうち1例はアシクロビル感染を伴っており、1例はCMVIGMが陽性であった。また、髄液中のADAとリンパ球数の関係を検討したところ、細菌性髄膜炎では相関関係を示唆する結果であった一方、無菌性髄膜炎では明らかな相関関係は認めなかった。いずれの疾患についても、結核菌培養およびPCR検査は陰性であった。【結論】今回検討した症例はいずれも結核性髄膜炎は否定できると考えられたが、一部の症例で髄液中ADAの上昇を認めた。髄液中ADAとリンパ球数には必ずしも相関関係を認めなかった。症例数は少ないが、辺縁系脳炎やADEMでは全症例でADAが上昇しているのに対し、無菌性髄膜炎ではADAの上昇をみない症例がほとんどであり、ADAが各疾患の病態に関与している可能性が示唆される。

Pj-066-5

脳脊髄液中可溶性インターロイキン2受容体の上昇例の鑑別診断

金沢大学大学院脳老化・神経病態学(神経内科学)

○坂下泰浩, 岩佐和夫, 坂井健二, 池田篤平, 山田正仁

【目的】脳脊髄液(CSF)中の可溶性インターロイキン2受容体(sIL-2R)が上昇する疾患として悪性リンパ腫や炎症性疾患が知られている。CSF sIL-2R上昇例の鑑別診断法を確立する目的で、CSF sIL-2R上昇例の診断および脳脊髄液所見との関連について検討した。【方法】2012年1月から2015年10月の間に当科でCSF sIL-2Rを測定した連続100例を対象とした。sIL-2RはELISA法にて測定し、測定感度以上(>50U/mL)であった例を上昇群とし、これらの症例の診断、CSF所見の特徴よりCSF sIL-2Rの上昇する疾患の鑑別法を検討した。【結果】100例中11例(11%)でCSF sIL-2Rの上昇を認めた。上昇を認めた症例の診断は悪性リンパ腫(3例)、クリプトкокカス髄膜炎1例)、ウイルス性髄膜炎1例)、神経サルコイドーシス(1例)、多発性骨髄腫の中枢神経再発(1例)、自己免疫性頭頸炎(1例)、癌性髄膜腫症(1例)、中枢神経血管炎(1例)、再発性視神経炎(1例)であった。中枢神経系病変を有する悪性リンパ腫は全例でCSF sIL-2Rが上昇していたが、中枢神経系病変を有さない悪性リンパ腫例ではCSF sIL-2Rの上昇は認めなかった。CSF sIL-2R上昇例の解析では、中枢神経系病変を有する悪性リンパ腫例におけるCSF細胞数は他の疾患群と比較して有意に低く(p<0.05)。sIL-2Rと細胞数の比(sIL-2R/細胞数)のROC解析では、カットオフ値を12.2とした場合、感度100%、特異度75%であった。CSF細胞診でリンパ腫細胞が検出された例はなかった。【結論】CSF sIL-2Rの上昇を認める疾患は多岐にわたることが判明した。中枢神経系に病変を有する悪性リンパ腫ではCSF細胞数は他の疾患群と比較して有意に少なく、髄液sIL-2Rと細胞数の比は中枢神経系に病変を有する悪性リンパ腫と他疾患の鑑別において有用な診断マーカーである可能性が示唆された。

PJ-066-6

デノスマブによるステロイド性骨粗鬆症に対する患者満足度調査結果

¹順天堂大学医学部附属順天堂医院 脳神経内科, ²順天堂大学医学部附属江東高齢者医療センター 脳神経内科
○星野泰延¹, 横山和正¹, 富沢雄二², 服部信孝¹

【目的】神経免疫疾患に使用されるステロイド製剤は、副作用として骨密度低下、骨粗鬆症を引き起こす。これまでビスフォスフォネート製剤を中心とした予防・治療が行われてきたが、次のような難点がある。①吸収率を維持するため、さまざまな注意事項がある。②患者のコンプライアンス維持のため製剤工夫がされているが、アドヒアランス低下が報告されている。③ビスフォスフォネート製剤は3年以上の長期にわたり服用すると骨密度上昇効果に頭打ちがあることが報告されており、長期ステロイド服用患者への対応が単独では困難である。破骨細胞が活性化に必須なRANKLの抗体製剤であるデノスマブ製剤は、6ヶ月に1回皮下に投与する注射製剤であり、ビスフォスフォネート製剤のような上記デメリットを回避できる可能性がある。【方法】今回、神経免疫疾患患者でステロイドを投与している40名に対してビスフォスフォネート製剤からデノスマブ製剤に切り替えてアンケート調査を実施し満足度とそのアドヒアランスへの有用性を検討した。尚本研究はUMIN000011461として倫理委員会の承認も得た前向き試験でのアンケート調査である。【結果】ビスフォスフォネート製剤からデノスマブへ切り替え、アンケート調査結果が前後で得られた症例38症例を解析した。ビスフォスフォネート投与中はコンプライアンスに疑問を持っていなかった症例もデノスマブ投与後にはビスフォスフォネート製剤の服薬し難さを訴える症例が散見された。また、ビスフォスフォネート製剤とデノスマブ製剤のどちらを選ぶかを質問にも多くがプラリア製剤を選択した。【結論】外来において服薬状況確認困難な事も多い、骨密度上昇が得られない症例では、ビスフォスフォネート製剤が効果不十分か、コンプライアンス不良なのかを迷うケースがあるが、患者満足度が高く外来で行うデノスマブ製剤は神経免疫疾患のステロイド副作用予防補助薬として有用である。

PJ-067-1

ヒトパピローマウイルスワクチン関連神経免疫異常症候群12例の神経学的検討

¹伊勢赤十字病院神経内科, ²伊勢赤十字病院リウマチ・膠原病科, ³東京医科大学医学総合研究所
○山崎正植¹, 西口大和¹, 内藤 寛¹, 大西孝宏², 西岡久寿樹^{2,3}

【目的】近年、子宮頸癌ワクチンすなわちヒトパピローマウイルス（HPV）ワクチン接種後の副作用が報告され、HPVワクチン関連神経免疫異常症候群（HANS）という概念が提唱された。本研究でHANS患者の特徴を明らかにする。【方法】2014年1月1日から2015年11月30日までに当院リウマチ・膠原病科でHANSと診断され、神経内科を受診した患者12名を対象にした。病歴、神経所見、検査結果について診療録で後方視的に調べた。【結果】ワクチン初回接種年齢は平均16.8歳（12.8-45.5）、発症時の接種回数は1.8回（1-3）、初回接種から発症までの期間は8.4か月（0日-42.5か月）であった。使用されたのは2価ワクチンが9例、4価が3例であった。問診ではアレルギー歴が多かった（11/12例）。主な症状は疲労・倦怠感（100%）、睡眠障害（100%）、高次脳機能障害（92%）、頭痛（92%）、体の痛み（92%）、月経異常（92%）、めまい・ふらつき（75%）などであった。当院受診までに神経内科、精神科、心療内科、小児科、整形外科などを受診しており、前医での診断は自己免疫性脳炎、ワクチン接種後小脳炎、体位性起立性頻拍症候群、不安障害、身体表現性障害、線維筋痛症、関節リウマチなどであった。脳波で9例中2例に棘波や徐波を認めた。頭部MRIで10例中異常を認めた例はなかった。脳血流シンチグラフィで11例中10例に小脳や後頭葉の血流低下を疑う所見があった。神経学的には、筋肉痛や関節痛などの自覚所見を除いた他覚的所見において異常がない例が多く、明らかに不自然さを感じた例が3例あった。筋肉痛や関節痛においてCK上昇や関節破壊を示唆する所見はなかった。高次脳機能検査で異常を呈した症例は6例中3例であった。【結論】従来の神経学的診察では異常が検出されないか、もしくは説明困難な症例があった。

PJ-067-2

子宮頸癌ワクチン接種後神経障害の症状・治療についての臨床的検討

鹿児島大学 神経内科
○荒田 仁, 東 桂子, 松浦英治, 高嶋 博

【目的】子宮頸癌ワクチン接種後に体中の痛みや自律神経症状、運動障害、精神症状、記憶学習障害などの多彩な神経症状が出現する例があることが知られている。本疾患に特徴的な臨床症状、検査所見を明らかにし、有効な治療法についても検討する。【方法】2012年～2015年に当院を受診した子宮頸癌ワクチン接種後に神経症状を発症した患者26例を対象に臨床症状、各種抗体の出現の有無、画像検査、高次機能検査、皮膚生検での表皮内神経線維密度、HLAタイピング、治療効果などを検討した。【結果】85%の患者で非特異的な疼痛を認めた。54%以上で高次機能障害や精神症状、46%以上で自律神経症状、69%以上で運動障害を認めた。48%で何れかの抗ガングリオシド抗体が陽性であり、17%で抗gnAChR抗体が陽性であった。皮膚生検では75%で表皮内神経線維密度の低下を認めた。SPECTでは71%の患者で大脳に多発性の脳血流低下部位を認めたが、頭部MRIで異常所見を認めたのはわずか8%であった。HLAは多くの患者でDPB1*0501を有しており、既知の自己免疫疾患と類似のパターンを示した。20例でステロイド治療を行ったが8例で軽度の効果を認めたのみだった。15例で血液浄化療法を行ったところ12例で有効だった。【結論】多くの患者血清で通常健常者ではみられない頻度で自己抗体が検出された。画像的には頭部MRIで異常は捉えられなくとも、SPECTでは多くの患者で大脳の多発性の脳血流低下を認めており、自己免疫機序による中枢神経障害の存在が疑われた。また皮膚生検所見より末梢での自律神経障害の合併も疑われ、発汗障害や起立性低血圧の原因となっている可能性も考えられた。免疫療法としてステロイドを使用した効果が限定的だった。今回の検討では血液浄化療法（IAPP）が最も有効で著効例もみられたが再燃する例も多くみられた。維持療法としてアザゾプリンを使用した低用量では効果が薄く、より安全で有効な治療法開発が急務である。

PJ-067-3

子宮頸癌ワクチン接種後神経障害の症状・病態についての臨床的検討

鹿児島大学 神経内科
○高畑克徳, 牧 美充, 岡田敬史, 荒田 仁, 高嶋 博

【目的】HPVワクチン接種後に重篤な副反応が出現することがあり社会的に問題となっている。痛みだけでなく自律神経症状、高次機能障害、精神症状、運動症状など多彩な症状を呈する。HPVワクチンは他のワクチンと比べ強力な抗体産生惹起作用を有しており、免疫機序を介して神経系が障害されている可能性がある。患者の臨床症状・検査結果などを考察し、HPVワクチン接種後神経症状の病態について検討する。【方法】2012年～2015年に当院を受診したHPVワクチン接種後に神経症状を発症した患者26例を対象に臨床症状、各種抗体の出現の有無、画像検査、高次機能検査、皮膚生検での表皮内神経線維密度、HLAタイピングなどを検討した。【結果】22例の患者で頭痛や四肢体幹の疼痛を認めた。14例以上でてんかんや記憶障害や精神症状を含む高次機能障害、12例以上で発汗低下や起立性低血圧などの自律神経症状、18例以上で四肢脱力などの運動障害を認めた。各種抗体値を測定したところ23例中11例で何れかの抗ガングリオシド抗体が陽性であり、24例中4例で抗gnAChR抗体が陽性であった。皮膚生検では75%の患者で表皮内神経線維密度の低下を認めた。SPECTでは施行した71%の患者で大脳に多発性の血流低下部位を認めたが、頭部MRIで異常所見を認めたのはわずか2例であった。HLAは多くの患者でDPB1*0501を有しており、既知の自己免疫疾患と類似のパターンを示した。【結論】多くの患者血清で通常健常者ではみられない頻度で自己抗体が検出された。MRIで異常は捉えられなくともSPECTでは多くの患者で大脳の多発性の脳血流低下を認めており、自己免疫機序による中枢神経障害の存在が疑われた。大脳が多発性に障害された際の神経症状については未知な点が多いが、中枢神経の器質的障害が疼痛や運動障害や精神症状の原因となっている可能性が高い。また皮膚生検所見より末梢での自律神経障害の合併も疑われ、発汗障害や起立性低血圧の原因となっていると考えられた。

PJ-067-4

子宮頸癌ワクチン接種後の中枢神経障害：脳血流検査、脳波、内分分泌検査異常について

¹東京慈恵会医科大学病院 神経内科, ²帝京大学溝口病院 神経内科・脳卒中センター, ³東京慈恵会医科大学 放射線科, ⁴東京慈恵会医科大学 糖尿病代謝内分泌内科, ⁵横浜市立大学 小児科, ⁶一般財団法人難病治療研究振興財団, ⁷東京医科大学医学総合研究所
○平井利明¹, 黒岩義之², 内山真幸³, 林 毅⁴, 横田俊平^{5,7}, 中村郁朗⁶, 中島利博⁷, 西岡久寿樹^{6,7}, 井口保之¹

【目的】子宮頸癌ワクチン接種後の副反応は心因反応と解釈されているが、我々は他覚的異常を証明するため、同意の得られた患者に脳血流、脳波、内分分泌の各検査を行った。【方法】対象は2014年4月から2015年10月までに当院に複数回の通院歴があり、上記副反応の疑いで登録された患者35例（中央値18歳、14から22歳）。診断は西岡らの診断予備基準2014に従った。ワクチン接種以前に精神神経疾患歴がある例を除外した。脳血流検査では塩酸N-イソプロピル4-ヨードアンフェタミンを投与、他施設の10歳代標準脳データ（N=19, 15.5±5.2歳）を対照とし、three-dimensional stereotactic surface projectionにおいてZ値2以上の相対的血流低下部位を評価した。次に血流低下部位を明瞭化するためStereotactic Extraction Estimationを用いて解析し、ビクセル数が50以下の小部位、脳表から深部の部位は除外した。てんかんが否定できない患者には脳波検査を施行した。内分分泌負荷検査で視床下部・下垂体系を評価した。【結果】登録患者のうち、脳血流検査を施行した患者は29例で、上記の条件では27例に異常を認め、19例で前部帯状回に相対的血流低下を認めた。脳波検査では13例中5例に異常徐波を認めた。内分分泌検査は10例で行われ、インスリン低血糖試験で9例に、性腺刺激ホルモン放出ホルモン負荷試験で7例に、アルギニン負荷試験で5例に視床下部障害を示唆する異常を認めた。負荷後の内分分泌機能は尤過剰と低下例が混在した。副腎皮質刺激ホルモンとコルチゾールの日内変動の異常は5例に認め、一日の尿中コルチゾール量は全例で正常であった。【結論】脳血流所見は慢性疲労症候群やうつ病に類似する点もあったが、内分分泌負荷試験ではそれらを否定する特異な結果が得られた。子宮頸癌ワクチン接種後の副反応は心因反応ではなく視床下部を中心とした器質的中枢神経障害と考えられている。

PJ-067-5

子宮頸がんワクチン接種後の女兒に出現する高次脳機能障害の検討

¹信州大学病院 脳神経内科, リウマチ・膠原病内科, ²信州大学医学部附属病院 リハビリテーション部
○尾澤一樹¹, 木下朋実¹, 日根野晃代¹, 石原早紀子², 岡島良樹¹, 池田修一¹

【目的】子宮頸がん（HPV）ワクチン接種後に多彩な症状を来し、背景に自律神経障害があると我々は報告した。さらに最近、自律神経障害による症状が改善した後に、高次脳機能障害を示唆する症状を呈する例がある。HPVワクチン接種後の高次脳機能障害を示唆する症状の原因を明らかにする。【方法】対象は2013年6月から2015年10月の間にHPVワクチンの副反応が疑われ当院を受診した13～19歳（平均年齢 16.00±1.58 歳）の98例のうち他の疾患と診断した9例を除いた89例。この中でSPECT、FDG-PETなどの脳機能画像検査を施行した15例（平均年齢 16.87±1.77歳）と高次脳機能検査を施行した17例（平均年齢 16.56±1.55歳）を検討した。脳機能画像検査と高次脳機能検査のいずれかを施行したのは20例（平均年齢 16.57±1.71歳）、両者を施行したのは14例（平均年齢 16.79±1.63 歳）であった。【結果】脳機能症状は記憶力低下7例（35.0%）、集中力低下5例（25.0%）、羞明5例（25.0%）、視覚性認知障害3例（15%）、過眠4例（20.0%）、運動機能障害（ふるえ5例（25%）、麻痺4例（20.0%））であった。頭部MRIでは異常を認めた症例はなかった。脳機能画像検査では10例（66.7%）で異常を認め、その中で後頭葉6例（40.0%）、頭頂葉6例（40.0%）、側頭葉4例（26.7%）で血流低下を認めた。高次脳機能検査では10例（58.8%）で異常を認め、いずれの症例でもTrail-Making-Test（TMT）での遅延を認めた。WAIS-IIIでの処理速度低下も4例（23.5%）でみられた。代表例1例を示す。19歳女性。右下肢のふるえ、右上下肢脱力、羞明、集中力低下を認めていた。当初TMT遅延があり、SPECTでは左後頭葉の血流低下を認めていた。内服、リハビリなどを行い、TMTは正常化し、左後頭葉の血流低下は消失し、脳機能画像と臨床症状の相関が示唆された。【結論】HPVワクチン接種後の高次脳機能障害の診断、評価には脳機能画像や高次脳機能検査を行う必要がある。

Pj-067-6

子宮頸がんワクチン接種後副反応疑いで受診した女児でみられた明確な神経疾患

¹信州大学医学部 脳神経内科, リウマチ・膠原病内科, ²諏訪赤十字病院 神経内科, ³佐久総合病院神経内科
○池田修一¹, 日根野晃代^{1,2}, 木下朋実¹, 尾澤一樹¹, 阿部隆太³, 岡島良樹¹

【目的】子宮頸がん予防のHPV (human papilloma virus) ワクチン接種後に出現する副反応が社会問題となっている。患者の訴える症状は非常に多岐であり、出現時期も様々である。また明らかな検査異常を認めないことも多く、診断には他疾患の除外が重要である。HPVワクチン接種後副反応を訴える患者でワクチンと関連がない疾患を呈している例もあり、これらの病態を明らかにする。【方法】2013年6月から2015年11月までHPVワクチン接種後副反応疑いで当院を受診した106例 (平均年齢16.6±3.2歳) で診察、検査結果などから明らかにワクチンと関連ないと診断した14例を検討した。【結果】14例の診断は、全身性エリテマトーデス (SLE) 2例、麻疹ワクチン接種後小脳炎1例、統合失調症2例、片頭痛1例、てんかん1例、外傷後肋間神経・肩甲上神経痛1例、後頭神経痛1例、脊髄障害 (脊髄動脈瘤疑い) 1例、Guillain-Barré症候群1例、Ehlers-Danlos症候群/本態性振戦1例、所見なし (不安感、不登校のみ) 2例であった。症状は発熱、頭痛、脱力などワクチン接種後でみられる症状とはは同様であったが、神経痛は一部の神経に限局し圧痛を伴っており、てんかんは脳波異常を認め、脊髄障害では症状と一致した脊髄病変を画像で確認した。統合失調症と所見なしの症例は精神症状のみで四肢の冷感や疼痛、自律神経症状を認めず、ワクチンに関連する症状はないと判断した。ワクチン接種から症状発現までの時期は、接種直後から50ヶ月と多様であり (平均16.7±16.6ヶ月)、片頭痛と本態性振戦は接種前より症状が出現していた。また本態性振戦は父親も同様の症状があり、遺伝性が示唆された。【結論】HPVワクチン接種後副反応疑いで受診したうち13%で他疾患と診断した。早期治療で回復できる疾患も含まれており、これらを見逃さないための詳細な問診、診察が必要であり、特に神経内科領域の鑑別が重要と考えられる。

Pj-068-1

我が国の常染色体劣性シャルコー・マリー・トウース病 (AR-CMT)

¹鹿児島大学医学部歯学部附属病院 神経内科, ²東京大学医学部附属病院 神経内科
○橋口昭大¹, 吉村明子¹, 樋口雄二郎¹, 中村友紀¹, 岡本裕嗣¹, 松浦英治¹, 高嶋 博¹, 三井 純², 石浦浩之², 辻 省次²

【目的】シャルコー・マリー・トウース病 (CMT) 包括的遺伝子検査で診断した常染色体劣性シャルコー・マリー・トウース病 (AR-CMT) を抽出し、我が国におけるAR-CMTの特徴を解析する。【方法】全国の医療施設からのCMT遺伝子検査の依頼でかつ患者より書面で同意の得られた症例を対象とした。DNAは患者末梢血より抽出した。2005年4月から2013年4月までマイクロアレイ法で対象27遺伝子, 2013年5月からは2014年6月までillumina社Miseq[®]で対象60遺伝子, 2014年7月からはlife technologies社Ion ProtonTMで対象72遺伝子としてターゲットリシーケンスを施行した。マイクロアレイ法で陰性だった症例においては家族歴や病歴より304例を選出しエクソーム解析を実施し165対象遺伝子に関して変異の有無を検索した。結果よりホモ接合体あるいは複合ヘテロ接合体の変異を抽出した。【結果】2015年5月までに1278例の解析が終了し、32例にホモ接合体あるいは複合ヘテロ接合体の変異を認めた。内訳は、PRX変異6例, SH3TC2変異6例, GDAP1変異5例, FGD4変異4例, GAN変異3例, IGHMBP2とC12orf63の変異が2例ずつ, MFN2, NEFL, SBF2, SETXの変異がそれぞれ1例ずつ認められた。【結論】1278例中32例 (2.5%) にホモ接合体あるいは複合ヘテロ接合体の変異が認められた。PRX変異によるCMT4FとSH3TC2変異によるCMT4Cが6例ずつと最も多かった。FGD4変異によるCMT4Hも4例と多く、これらは脱髄型CMTである。原因不明とされている脱髄性ニューロパチーには少なからずAR-CMTが含まれていると考えられる。

Pj-068-2

CMTにおける急性増悪例の検討

北里大学医学部神経内科学
○清水和敬, 花島隼子, 大沼沙織, 金子淳太郎, 近藤裕子, 柳田敦子, 碓井 遼, 井島大輔, 阿久津二夫, 飯塚高浩, 西山和利

【目的】通常CMT1Aでは緩徐進行性の経過を辿るが、神経症状が急性に悪化する症例が稀に存在することが知られている。一方それらの詳細な報告は殆どない。本研究の目的は急性増悪したCMT1Aの臨床像を報告することである。【方法】過去10年間に当科でCMTと診断した患者の内、症状が急性増悪した症例を後方視的に検討した。【結果】遺伝子検査、神経伝導検査、神経生検のいずれかによりCMTと診断されたのは16例 (9例が遺伝子検査でCMT1A確定) だった。この内2例 (12.5%) で症状の急性増悪を認めた。症例1は、小学校低学年の頃からつま先歩きであり、緩徐に四肢筋力低下が進行していた。4年前から急に四肢筋力低下と感覚障害が悪化し、3年前に歩行不能となった。前医でCIDPと診断されIVIg療法を受け、手指筋力低下の改善と悪化を繰り返していたが、当院へ紹介され受診した。電気生理学的検査結果からCMTを疑い、遺伝子検査でCMT1Aと確定した。しかし、これまでの臨床経過を踏まえIVIg療法を再実施したところ両手指の筋力は改善し、神経伝導検査でもCMAP振幅は増大し、伝導ブロックも改善したことからCMT1AとCIDPの合併例と考えた。症例2は、7年前から糖尿病を指摘されたが放置していた。5年前から下肢筋力低下を自覚し、1月前から四肢筋力低下と足底感覚障害が急速に出現し受診した。CIDPが疑われ、IVIg療法が行われたが効果はなかった。神経生検と遺伝子検査からCMT1Aと確定診断した。糖尿病の厳格な治療により症状の増悪はみられなくなったことから、急性増悪は糖尿病による影響と考えられた。【結論】CMT1Aにおいても神経症状が急性増悪する症例が存在する。神経毒性薬剤は症状増悪因子と知られているが、CMTでは末梢神経の脆弱性に加え、CIDPや糖尿病などの合併疾患が急性増悪の病態に関与している可能性がある。神経症状が増悪した症例では、治療可能な合併疾患の有無について留意する必要がある。

Pj-068-3

糖尿病神経障害診断におけるDPNチェックの有用性

和歌山県立医科大学附属病院 紀北分院 内科
○佐々木秀行, 山根木美香, 栗栖清悟, 中西一郎, 小河健一, 田中寛人, 上谷光作

【目的】神経伝導検査装置DPNチェック (HDN-1000, オムロンコリン) は、ベッドサイドでも腓腹神経の感覚神経伝導速度 (CV)、神経活動電位 (AMP) の測定が可能である。我々は糖尿病神経障害 (DN) を考える会の簡易診断基準 (簡易基準)、病期分類およびそのコンポーネントや自律神経機能とDPNチェックの関連性を調べた。【方法】外来通院中のDM患者51例において自覚症状 (両側性の足のシビレ、痛み、異常感覚)、両側内踝振動覚 (VT; アルミ製C-128音叉)、両アキレス腱反射 (ATR)、深呼吸時心電図R-R間隔変動係数 (CVdb)、起立性低血圧 (OH: 起立血圧試験で収縮期血圧低下幅>20mmHg) を調べ、DPNチェックの成績と比較した。CV、AMPの評価は検査機器内蔵の年代別基準値に従い両側性低下のみを異常とし、CV、AMPの1個以上の異常例をDN1、両者異常例をDN2と判定した。さらに正常、Mild-DN (CVのみ低下)、Moderate-DN (AMP低下)、Severe-DN (導出不能) の重症度に分けた。統計学的検定にはカイ二乗法、 κ 係数による一貫度評価法を用いた。【結果】異常出現率 (%) は自覚症状15.7、VT異常 (10秒以下): 41.2、ATR異常: 40.8、CVdb異常: 34.3、OH: 12.5、簡易基準適合: 29.4、CV異常: 33.3、AMP異常: 17.3、DN1: 39.2、DN2: 11.8であった。DN1およびDN2と各異常所見の頻度はVT、OHとCVdb以外と有意に関連し、 κ 係数は自覚症状: 0.26、0.50、VT異常: 0.23、0.23、ATR異常: 0.53、0.34、CVdb異常: 0.10、0.08、OH: 0.10、0.08、簡易基準適合: 0.53、0.48で、自覚症状、ATR、簡易基準との一貫度は中等度。VT、OH、CVdbとの一貫度は不良であった。DN1およびDN2が簡易基準適合例を突出する感度 (%) は80、40、特異度 (%) 78、100、陽性中率 (%) 60、100であった。病期分類と重症度は有意に関連し2次重み付け κ 係数は0.54で中等度の一貫度であった。【結論】DPNチェックによるDN診断は簡易基準と中等度の一貫度を示し、特にDN1は感度・特異度ともに約80%で有用と考えられる。

Pj-068-4

糖尿病性神経障害では自覚症状の有無で、電気生理学的重症度、病理学的変化に差がない

¹青森県立中央病院 神経内科, ²弘前大学医学部分子病態病理学講座
○鈴木千恵子¹, 今 智矢¹, 船水章央¹, 上野達哉¹, 羽賀理恵¹, 西島春生¹, 新井 陽¹, 布村仁一¹, 馬場正之¹, 富山誠彦¹, 水上浩哉¹, 八木橋操六¹

背景・目的: 糖尿病性神経障害の重症度は、従来患者の自覚症状や診察所見で判定されてきた。これは簡便さという長所がある一方、客観性に欠けるという短所がある。本症における客観的指標として、糖尿病性神経障害の電気生理学的重症度分類、表皮内神経密度があげられる。これらの客観的指標と、従来の臨床的病期分類にはどのような関係があるのか明らかにすることを目的とし検討を行った。方法: 対象: II型糖尿病患者85名、全例に糖尿病性神経障害病期分類による病期判定、電気生理学的重症度分類を評価した。同意の得られた65名の患者で右下腿から皮膚生検を行い表皮内神経密度を計測した。病期分類及び、これに含まれる臨床徴候 (自覚症状、アキレス腱反射、振動覚、表在覚、自律神経障害、運動障害) と電気生理学的重症度、表皮内神経密度との関連について検討した。結果: 糖尿病性神経障害病期分類と電気生理学的重症度分類は、弱い相関があった ($r=0.296$, $p=0.005$)。アキレス腱反射の消失がある群で、電気生理学的重症度が高く ($p<0.01$)、表皮内神経密度は有意に低下していた ($p<0.01$)。その他の項目 (自覚症状・振動覚低下・表在覚低下・自律神経障害・運動障害の有無) では、いずれも電気生理学的重症度、表皮内神経密度ともには有意差はなかった。考察: 糖尿病性神経障害の臨床項目のうち、電気生理学的重症度、表皮内神経密度で有意差があったのは、アキレス腱反射の低下のみであり、他の臨床徴候の有無ではいずれも有意差はなかった。とくに自覚症状の有無は、しばしば本症の発見の契機になる重要な臨床項目とみなされており、治療効果判定にもよく用いられるが、電気生理学的重症度や表皮内神経密度の低下と関連しないことが示された。このことは、自覚症状を治療効果判定の評価基準に用いるのは不適切であることを示している。本症におけるあらたな評価基準の構築が望まれる。

Pj-068-5

糖尿病性末梢神経障害のBNBを構成する非細胞性バリアーの組織学的検討

山口大学大学院医学系研究科神経内科学
○尾本雅俊, 神田 隆

【目的】BBBと比べてBNBでは、基底膜構造を中心とした「非細胞性バリアー (CENI 2010)」は未解明なことが多い。神経内膜内微小血管の基底膜肥厚が病理学的特徴の一つである糖尿病性末梢神経障害で、非細胞性バリアーの組織学的特徴を明らかにする。【方法】糖尿病性末梢神経障害3症例 (49、61、64歳男性) の生検凍結固定腓腹神経を用いた。罹病期間11±3.6年、全例で腓腹神経SNAP低下か、導出できなかった。対照としてALS剖検例の凍結固定末梢神経と大脳を用いた。HE染色で末梢神経内膜内および大脳小血管を確認して、免疫組織染色でラミニン $\alpha 4$ 、 $\alpha 5$ 、 $\beta 1$ 、 $\beta 2$ 、 $\gamma 1$ の染色性を評価した。電子顕微鏡を用いて腓腹神経内膜内小血管を観察した。【結果】いずれの検体でもラミニン $\alpha 5$ 、 $\beta 1$ 、 $\beta 2$ 、 $\gamma 1$ は大脳とALS末梢神経で同等に染色された。ラミニン $\alpha 4$ は大脳と比較してALS末梢神経で染色性低下がみられた。糖尿病性末梢神経障害の肥厚した基底膜では、ALS末梢神経と比べてさらに染色性低下がみられた。電子顕微鏡観察では糖尿病性末梢神経障害全例で小血管周囲を何重にも取り巻く基底膜を認め、それ以外の異常所見はなかった。【結論】糖尿病性末梢神経障害の中には自己免疫の関与が強い症例があることが指摘されており、近年のin vitro解析では高血糖に起因する非酵索性糖化反応亢進の産物であるAGEsが、BNBの破壊を引き起こすことを確認している。これまでにEAEでのT細胞の中枢神経内浸潤には、ラミニン $\alpha 4$ を介した炎症惹起性T細胞の基底膜への接着が寄与することが明らかとなっている (Nat Med 2009)。本検討で糖尿病性末梢神経障害での非細胞性バリアーを構成すると考えられる肥厚した基底膜は、ラミニン-511 ($\alpha 5 \beta 1 \gamma 1$) と521 ($\alpha 5 \beta 2 \gamma 1$) が主体となっていることが示された。自己免疫の関与する糖尿病性末梢神経障害でのT細胞のBNB構成非細胞性バリアー通過は、中枢性炎症疾患でのBBB通過とは異なった分子を介していると考えられた。

Pj-068-6

基礎疾患に糖尿病を有する末梢神経障害症例における細胞性免疫の関与について

金沢医科大学病院 神経内科

○真田 充, 内田信彰, 河合宇吉郎, 大野美樹, 中西恵美, 長山成美, 富岳 亮, 田中恵子, 松井 真

【目的】糖尿病は増加の一途を辿る生活習慣病であり、予備群を合わせて現在約2000万人以上が罹患している疾患である。神経内科領域でも糖尿病性多発神経障害に加え、脳血管障害や認知症の危険因子となっていることから、実地臨床の現場で遭遇することが非常に多い。また末梢神経疾患に関しては、潜在的に糖尿病性多発神経障害を合併していることがあり、CIDPなど免疫介在性末梢神経障害では難治性の経過を示すことが多い。今回、我々は基礎疾患に糖尿病を有する末梢神経障害症例における末梢血免疫モニタリングを行い、細胞性免疫異常の有無について検討した。【方法】対象は平成27年4月以降に末梢神経障害精査目的にて入院精査を受けた8名。末梢血免疫モニタリングはflow cytometryを用いてリンパ球亜分画を測定し、基礎疾患に糖尿病を有する患者群（4名）と非糖尿病群（4名）に分けて解析した。【結果】糖尿病を有する患者群では非糖尿病患者群に比して末梢血CD4⁺CD25⁺細胞が有意に増加し（21.3% vs 15.7%）、CD4⁺CD25dim炎症性活性化ヘルパーT細胞も糖尿病群において有意に増加（16.6% vs 9.6%）していた。【結論】基礎疾患に糖尿病を有する症例では潜在的に全身性炎症を伴っている可能性が示唆された。特に免疫介在性末梢神経障害を有する症例の場合、糖尿病性多発神経障害の合併に加え、糖尿病自体が増悪因子となっている可能性があり、免疫療法の導入及び治療効果判定をより慎重に行う必要があるものと考えられた。

Pj-069-1

家族性アミロイドポリニューロパチーにおける神経障害性疼痛の検討

熊本大学病院 神経内科

○野村隼也, 三隅洋平, 植田光晴, 増田曜章, 大林光念, 山下太郎, 安東由喜雄

【目的】トランスサイレチン（TTR）型家族性アミロイドポリニューロパチー（FAP）において、神経障害性疼痛は患者のQOLを低下させる重要な症候である。一方、疼痛は主観的かつ複雑な症候であり客観的に評価することが困難であり、これまで系統的な解析がなされていない。本研究では、TTR型FAPにおける神経障害性疼痛の実態を明らかにすることを目的とした。【方法】当施設を受診したTTR型FAP患者の連続14症例を対象とした。持続性の疼痛および電撃痛の頻度、程度、部位について調査し、FAPの病期、神経伝導検査所見、肝臓移植療法をはじめとするFAP治療、各種疼痛治療との関連を解析した。【結果】持続性の疼痛、電撃痛の頻度はそれぞれ64%、57%で、部位は下肢末梢優位であった。持続性疼痛および電撃痛の程度は、FAPの罹病期間と関連していた。また、肝臓移植を受けた患者では、疼痛の程度が比較的軽度であった。持続性疼痛の程度と、腓腹神経活動電位の低下が関連していた。各種疼痛治療の効果は不十分な症例が多かった。【結論】TTR型FAPでは神経障害性疼痛が高頻度かつ高度に認められ、本症候に対する効果的な治療法の確立が必要と考えられる。

Pj-069-2

肥大型心筋症に心アミロイドーシスを併発しタファミディスで治療したTTRFAPの1症例

徳島大学病院 神経内科

○山崎博輝, 宮崎由道, 大崎裕亮, 野寺裕之, 瓦井俊孝, 和泉唯信, 梶 龍児

【目的】トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー（TTRFAP）は遺伝的に変異を起こしたトランスサイレチン（TTR）が前駆蛋白となり生じたアミロイドの蓄積が原因となる。タファミディスの変異TTRの四量体構造を安定化させる作用を持つTTRFAPの末梢神経障害の進行抑制に対する治療薬である。今回心アミロイドーシスを合併したTTRFAP患者にタファミディスを投与し末梢神経障害、心機能改善に有効と考えられたので報告する。【方法】患者は71歳の男性。30歳代で肥大型心筋症（HCM）と診断され、循環器内科通院中。68歳で四肢末梢の冷感から始まり、70歳で四肢のしびれ感と両足の踏ん張りが効きづらい、71歳で歩行時のふらつきに至ったことから当科を紹介受診した。臨床的に軸索長依存性の感覚運動ポリニューロパチーで、神経生理検査所見でも矛盾なく、生検にて腓腹神経のアミロイド沈着を認めた。家族内集積は明らかでなく孤発例と考えたが、遺伝子検査にてTTR Val30Met FAPと診断した。また神経症状の出現頃より心電図で低電位とⅠ度房室ブロックがみられ始めたことから心筋生検を行った結果、HCMの所見に加えてアミロイド沈着を認め、HCMの経過中に心アミロイドーシスを合併したものと診断した。タファミディスで治療した。【結果】タファミディス開始後より、緩徐に悪化していた神経症状、神経生理検査所見の進行が停止し、治療が有効であると考えた。また心電図で低電位化と房室ブロックの進行がなく、エコーでも左室駆出率に改善がみられたことから心機能改善にも効果があるものと考えた。【結論】タファミディスはアミロイド沈着による多臓器障害に対し有効であることが示唆された。

Pj-069-3

家族性アミロイドポリニューロパチーの末梢神経伝導検査における手根管症候群の頻度

熊本大学病院 神経内科学

○竹口真希子, 山下太郎, 中原圭一, 増田曜章, 高松孝太郎, 三隅洋平, 植田光晴, 安東由喜雄

【目的】手根管症候群（CTS）は家族性アミロイドポリニューロパチー（FAP）患者において高頻度にみられる症候である。CTSの診断では臨床症状に加え補助検査として末梢神経伝導検査が有用である。本症におけるCTS合併の頻度を評価することを目的として、末梢神経伝導検査所見について後方検討を行った。【方法】2011年4月から2015年9月まで当科に入院したFAP患者で末梢神経伝導検査を施行された55例を対象とした。正中神経手掌-手首間感覚神経伝導速度（SCV）が指-手掌間SCVに比べ10m/s以上低下している例をCTSとし、更に正中神経運動遠位潜時（DML）の延長の有無を評価した。感覚神経活動電位（SNAP）が手掌刺激で導出不能であった症例ではDMLのみの評価とした。また併せて尺骨神経DMLとSCVも評価した。DMLおよびSCVの基準値は当科で設定し使用されているものを用いた。【結果】55例中29例にCTSがみられた。16例で正中神経手掌-手首間SCVが指-手掌間感覚SCVに比べ低下し、その中の12例で正中神経手掌-手首間SCVが基準値より低下していた。5例でDMLの延長を認めた。またSNAPが導出不能でDML延長を認めたのが13例であった。FAPの発症年齢と罹病期間はCTSのある群で56.1（27.0-79.5）歳、3.8（0.1-18.1）年、CTSのない群で52.0（23.4-76.7）歳と4.0（0.1-20.6）年だった。CTSの頻度は、発症年齢が50歳未満の群で45.4%、50歳以上の群で57.6%、遺伝子型がV30M型で45.0%、非V30M型で63.6%であった。【結論】CTSは高齢発症、非V30M型のFAP患者に高頻度みられることが明らかとなった。また29例中16例で尺骨神経の異常も伴っており、CTSによる絞扼障害に加え上肢のニューロパチーによる障害の存在についても検討が必要である。

Pj-069-4

道北地域における高齢発症V30M型TTR-FAP2症例の検討

旭川医科大学病院 内科学講座 循環呼吸神経病態内科学分野

○鹿野耕平, 浅野目明日香, 竹口史織, 高橋佳恵, 齋藤 司, 澤田 潤, 片山隆行, 佐藤伸之, 長谷部直幸

【目的】TTR-FAPの非集積地帯である道北地域における、高齢発症V30M型トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー（TTR-FAP）の特徴を明らかにする。【方法】当院における高齢発症V30M型TTR-FAP 2症例の臨床的特徴について解析した。【結果】症例1は男性、発症年齢は55歳で72歳時に診断。四肢遠位優位の筋力低下と筋萎縮および触痛覚鈍麻、深部覚障害、自律神経障害を認めた。家族歴不明、神経伝導検査では感覚優位軸索障害型を示した。心臓超音波検査では左室肥大を認め、腹壁脂肪生検にてアミロイド沈着を認めた。タファミジスにて治療開始し2年経過するも四肢筋力低下、自律神経症状は進行。症例2は女性、発症年齢は70歳で73歳時に診断。四肢遠位優位の筋力低下と筋萎縮および触痛覚鈍麻、深部覚障害を認めた。家族歴不明、神経伝導検査では感覚優位軸索障害型を示した。心臓超音波検査では心室中隔と左室壁肥厚を認めた。心筋生検でTTR陽性アミロイド沈着を認めた。74歳時にジフルニサルが開始されたが感覚障害は徐々に進行し、半年後にタファミジスに変更後も症状は進行した。【結論】2症例の共通点として、発症から診断まで長期間を要し、四肢遠位優位の感覚障害、心臓病変の合併、遺伝歴不明、治療反応性の乏しき、症状の慢性進行が挙げられた。道北地域における高齢発症V30M型TTR-FAPの報告はなく、今後の症例の蓄積が必要と考えられた。

Pj-069-5

家族性アミロイドポリニューロパチーにおける末梢神経障害の軸索興奮性測定による解析

熊本大学病院 神経内科

○山下太郎, 増田曜章, 三隅洋平, 植田光晴, 高松孝太郎, 安東由喜雄

【目的】家族性アミロイドポリニューロパチー（FAP）では、神経病理学的に軸索変性型の末梢神経障害を主徴とするにもかかわらず、これまで生理学的に軸索機能に有効に評価する方法が乏しかったため病態に不明点が多い。本研究の目的は、FAPにおける末梢神経に対する軸索興奮性測定により軸索障害の病態を明らかにすることである。【方法】トランスサイレチン（TTR）型FAP患者17人（男9人、女8人、V30M型12人、F33V型1名、A36D型1名、G47V型1名、S50I型1人、T60A型1名、年齢50.4±14.7、51.9（28.5-72.6）歳、罹病期間4.7±3.3、4.6（0.6-14.0）年）、正常対照7人（男5人、女2人、46.6±5.1、49（36-51）歳）を対象とした。閾値電気緊張法（QTRAC Version 4.0）により軸索興奮性測定を施行し、強さ時間曲線解析を行った。手首部で正中神経を刺激し短母指外転筋から複筋活動電位を記録した。データは平均±標準偏差、中央値（最小-最大）で表した。【結果】強さ時間曲線検査における時定数は、FAP患者で0.40±0.10、0.41（0.18-0.51）であり、正常対照群0.48±0.07、0.48（0.41-0.57）と比較して低い傾向がみられ、罹病期間との間に負の弱い相関がみられた。【結論】FAPの末梢神経軸索において、持続性Na電流の減少により、閾値下における過分極が生じていることが考えられた。FAPに対する軸索興奮性測定は、FAPの重症度評価に有用である可能性が示された。

Pj-069-6

トランスサイレチンアミロイドーシスの表皮内神経線維密度と臨床像の関連

¹熊本大学 大学院生命科学研究部 神経内科学分野, ²熊本大学 大学院生命科学研究部 構造機能解析学分野, ³熊本大学医学部附属病院 神経内科 アミロイドーシス診療体制構築事業
○増田曜章¹, 植田光晴¹, 岡田匡充¹, 田崎雅義², 三隅洋平¹, 山下太郎^{1,3}, 大林光念², 安東由喜雄¹

【目的】異型トランスサイレチン (TTR) 由来の家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP) は小径線維ニューロパチー (SFN) で発症することが多い。一方、野生型TTR由来の非遺伝性アミロイドーシスである老人性全身性アミロイドーシス (SSA) でも、SFNが生じることが近年明らかになりつつある。本研究では、皮膚生検組織を用いた表皮内神経線維密度 (IENFD) が、本症の早期診断および病態マーカーとなるかを検討した。【方法】当院で加療中のFAP患者 32名 (Val30Met変異群 20名, 非Val30Met変異群 12名), FAP肝を用いたドミノ肝移植セカンドレシビエントでアミロイド沈着を認めた症例 (Iatrogenic amyloid neuropathy: IAN) 3名, およびSSA患者 3名を対象として、臨床所見、神経伝導検査、CASE-IVを用いた痛温覚閾値と、IENFDを解析した。皮膚生検は下腿外果上方より行い、PGP 9.5およびIV型コラーゲンに対する抗体を用いた2重免疫蛍光染色にて解析した。【結果】IENFDは、全FAP患者では 4.6 ± 3.2 本/mmと減少し、Val30Met群にて 3.7 ± 2.9 本/mm, 非Val30Met群にて 6.2 ± 3.1 本/mmであった。IENFDは、①罹病期間、②末梢神経障害の重症度、③痛温覚閾値、とそれぞれ負の相関を認め、無症候の症例、神経伝導検査で異常を認めない症例でも減少していた。また、IANでは 2.9 ± 1.9 本/mm, SSAでは 4.4 ± 2.0 本/mmであり、これらのTTRアミロイドーシスでもIENFDの減少を認めた。【結論】IENFDは各種のTTRアミロイドーシスの早期診断および病態評価法として有用と考えられる。

Pj-069-7

Val30Met TTR型FAP患者に対するTTR四量体安定化薬の長期的効果

¹信州大学病院 脳神経内科, リウマチ・膠原病内科, ²信州大学 バイオメディカルセンター, ³信州大学医学部附属病院 卒後臨床研修センター
○大橋信彦¹, 関島良樹^{1,2}, 小平 農¹, 森田 洋³, 池田修一^{1,2}

【目的】TTR四量体安定化薬であるジフルニサル、タファミジス(ビンダケル®)はトランスサイレチン(TTR)型家族性アミロイドポリニューロパチー(ATTR-FAP)の原因蛋白である変異型TTR四量体を安定化し、末梢神経障害の進行を抑制することが2~3年間のランダム化比較試験で確認されている。本研究ではジフルニサルとタファミジスの2剤を長期にわたり内服継続したFAP患者で、modified BMI (mBMI)、MRC sum score、運動神経伝導機能に対する効果を検討するとともに、発症年齢や内服開始時期による効果の違いについても検討した。【方法】対象はVal30Met ATTR-FAP患者15名(男性11名, 女性4名, 年齢 60.4 ± 17.5 歳)。TTR四量体安定化薬は末梢神経障害出現1~6年後 (26±17) に開始した。TTR四量体安定化薬開始前および内服後1年毎に3~10年 (5.7 ± 1.9) にわたってmBMI、MRC sum score、尺骨神経および脛骨神経の複合筋活動電位(CMAP)、遠位潜時、運動神経伝導速度(MCV)を評価し、これらの経時的変化を既報の自然経過と比較した。【結果】mBMIは自然経過(-20.7~34.0/年)と比べ増悪は軽度(-15.5/年)であった。MRC sum scoreは緩徐な増悪(-0.62/年)を認めたが、若年発症例・発症2年以内のTTR四量体安定化薬早期導入例で保たれる傾向にあった。CMAPは軽度の増悪を認めたが(尺骨神経: 内服前 5.2 ± 3.0 mV, 内服5年後 4.0 ± 3.1 mV, 脛骨神経: 内服前 6.4 ± 6.4 mV, 内服5年後 4.2 ± 7.0 mV), 自然経過(尺骨神経: -0.8 mV/年, 脛骨神経: FAP発症2年以内に急速に低下, 5~8年程度ではほぼ消失)と比べ保たれる傾向にあった。遠位潜時、MCVは軽度増悪~不変であった。【結論】TTR四量体安定化薬はVal30Met ATTR-FAP患者において、長期的に症状の進行を抑制し、特に若年発症例、早期導入例で有効性が高い可能性がある。

Pj-070-1

神経痛性筋萎縮症に対するステロイドと大量免疫グロブリン併用療法の治療反応性

聖隷浜松病院 神経内科
○高嶋浩嗣, 内山 剛, 山本大介, 佐藤慶史郎, 大橋寿彦

【目的】神経痛性筋萎縮症 (NA) に対する治療としてステロイド治療が推奨されているが、ステロイド治療に大量免疫グロブリン静注療法 (IVIg) を加えた治療の有用性を示唆する報告も散見される。NAに対してIVIgとステロイド治療で初回治療介入した症例の治療反応性につき報告する。【方法】臨床的にNAと診断され、IVIg (0.4g/kg×5日) とmPSL half pulse (mPSL 500mg×5日) を施行した9例 (男性8例, 女性1例, 年齢 47 ± 11 歳) を対象とした。治療開始後に筋力の改善を認めた時期を検討した。【結果】全例でIVIgとmPSL half pulseを1クールのみ施行しており、発症から5.7ヶ月 (0.5~15ヶ月) で治療開始となった。1ヶ月以上経過した症例では、前医で頸椎症に対する検査が行われている症例が多かった。筋力の改善は9例全例で認め、平均して19日 (3日~90日) より効果が発現した。全例中3例では、筋力はMMT 5までの改善を認め、それぞれ発症0.5ヶ月から1ヶ月の症例の早期介入例であった。一方で既報告通り1-15ヶ月経過した症例 (6例) でも治療への有効性が示唆された。なお、筋力の改善が始まった時期は3日はほどでみられた例 (6例) と、24-30日でみられた例 (2例) の2峰性が示唆された。【考察】既報告でのNAに対する未治療例、ステロイド単独治療例に比し、IVIg療法とステロイド併施例では筋力の改善に有効である可能性が示唆された。治療への反応が良好な症例は早期介入例が多く、早期の強力な治療介入が機能予後に重要と考えられ、NAに対する免疫学的治療により筋力の改善が得られやすいと考えられた。さらに、発症12ヶ月経過した症例でも治療への反応性はあり、慢性期でも治療介入を検討するべきと考えられた。筋力改善が始まった時期に差があり、IVIgの作用機序が単一でないと推察される。

Pj-070-2

神経痛性筋萎縮症-本邦における臨床像についての検討-

¹東京都健康長寿医療センター 神経内科, ²帝京大学医学部神経内科, ³横浜労災病院神経内科, ⁴亀田メディカルセンター神経内科
○東原真奈¹, 園生雅弘², 今福一郎³, 福武敏夫⁴, 仙石鍊平¹, 村山繁雄¹

【背景】欧米からの報告例では、神経痛性筋萎縮症 (NA) において長胸神経、腋窩神経、肩甲上神経が高頻度に障害されると記載されていることが多い。しかし、我々は、筋電図外来での経験をもとに、長胸神経麻痺を伴う典型的NAはむしろ稀である印象を持ってきた。【目的】本邦におけるNAの臨床像の特徴を明らかにする。【方法】2005年10月から2015年8月までに筋電図検査を施行したNA症例を対象とし、臨床情報および筋電図所見を後方視的に検討した。NAの対象基準は、遺伝性NAの診断ガイドラインに準拠したが、発症時に疼痛のない症例であっても、その他の所見がNAとして典型的であれば対象に含めた。一方で、本邦におけるNAの重要な鑑別疾患である頸椎症性筋萎縮症などの他疾患は、神経所見、電気生理所見、画像所見をもとに診断し、除外した。【結果】最終的に30名のNA症例を検討対象とした。男女比は20:10で男性に多く、発症年齢は 47 ± 14 歳であった。86%の症例で発症時に疼痛を伴っており、典型的な"elbow flexion-shoulder adduction"の肢位は53%の症例で観察された。障害の分布パターンとしては、上肢遠位筋のみが障害された遠位障害型が73%、肘部より近位の筋が障害された近位障害型が17%、混合型が10%であり、遠位障害型が多かった。また障害された神経は、後骨間神経 (50%) が最多で、前骨間神経 (33%)、前骨間神経以外の正中神経 (33%) がそれに次いで多かった。特に、前骨間神経以外の正中神経においては、横腕手根屈筋と円回内筋に病変が限局したものが半数を占めていた。近位型の中では、肩甲上神経 (27%)、腋窩神経 (23%) の頻度が多かったが、欧米で多いと報告される長胸神経 (10%)、筋皮神経 (3%) は少なかった。【結論】本邦においては欧米と異なり、長胸神経麻痺を伴う"典型的なNA"は稀である。後骨間神経など遠位の末梢神経の障害頻度が高い特徴があり、本邦のNA診断に重要な知見である。

Pj-070-3

急性の多発単神経炎を生じる好酸球性血管炎性肉芽腫症 (EGPA) 3例の組織学的検討

大阪医科大学
○谷 裕基, 中村善胤, 重清太郎, 塚原彰弘, 宇野田喜一, 山根一志, 細川隆史, 石田志門, 中嶋秀人, 木村文治

【目的】EGPAは血管炎症候群の一つに分類され、臨床症状に多発単神経炎を認めることが今年、今回、急性の多発単神経炎を生じ、神経生検を行った好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の3症例について、臨床所見、画像所見および他部位の生検の意義を検討した。【症例】(症例1) 46歳男性。45歳から気管支喘息。右下肢痛より発症し、40日の経過で歩行不可能となった。下肢遠位中心の異常感覚と下腿筋萎縮を伴う筋力低下、神経伝導検査では四肢のSNAPおよびCMAPの低下を認めた。末梢血好酸球 $5060/\mu\text{L}$ 、MPO-ANCA陰性、腓腹神経組織は有髄線維の軽度脱落のみで血管炎の所見は乏しかった。(症例2) 75歳女性。既往に50歳からの気管支喘息。右下腿に違和感を自覚し、14日の経過で四肢遠位の異常感覚を伴う筋力低下を生じ寝たきりとなった。神経伝導検査では四肢の波形導出が不可能で、好酸球 $23700/\mu\text{L}$ 、MPO-ANCA陰性。神経生検では僅かな脱髄と有髄線維の脱落を認めたが血管炎の所見を認めなかった。MRIで大腿部に信号変化を認め、筋生検も行ったが神経原性の筋萎縮の所見であった。(症例3) 73歳女性。既往に喘息は無いが画像で副鼻腔炎を認めた。右手の異常感覚で発症し、20日の経過で四肢異常感覚と両側下垂足となった。神経伝導検査では四肢のSNAPとCMAPの低下を認めた。好酸球 $2150/\mu\text{L}$ 、MPO-ANCA陰性。腓腹神経と同部の血管に炎症細胞の浸潤を認めず、腓腹神経の枝と周囲神経組織の生検部で血管周囲への炎症細胞浸潤を認めた。3症例とも入院後症状は進行していたが、ステロイドパルスとステロイド内服にて症状の進行は止まり改善傾向となった。【結論】EGPAに伴う急性発症する多発単神経炎において腓腹神経や同部の血管に炎症細胞の浸潤は乏しく、画像変化を呈した部の筋生検でも血管炎の所見は乏しい。多発単神経炎を生じるEGPAでの組織学的な診断は微細な神経とそれに伴う微小血管を含めた周囲結合組織の生検が診断に有用と考えられた。

Pj-070-4

ANCA関連血管炎性ニューロパチーの臨床病理学的検討

和歌山県立医科大学 神経内科学講座
○村田顕也, 安井昌彰, 高 真守, 中山宜昭, 萬 翔子, 細川万生, 梶本賀枝, 楳谷泰寛, 廣西昌也, 伊東秀文

【目的】ANCA関連血管炎(AAV)ニューロパチーの臨床病態の解析と治療法を検討する。【方法】当院にて加療したAAVニューロパチー6例を対象に、臨床症状・病理像を後方視的に解析した。AAVの診断はWattsらの分類アルゴリズムと厚労省指定難病診断基準に準拠した。【結果】対象は、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (EGPA) 3例 (男性2名, 女性1名, 受診時年齢 65.0 ± 16.5 歳) と顕微鏡的多発血管炎 (MPA) 3例 (男性2名, 女性1名, 受診時年齢 64.3 ± 11.7 歳) に分類された。全例下肢の感覚障害で初発し、歩行障害が出現した。発熱はMPA 1例でのみ認められた。全例とも感覚障害は下肢優位に多発単神経炎型に分布し、筋力は足趾で高度に低下し下垂足をEGPA 2例、MPA 2例に認めた。感覚・運動障害は左右差を有した。EGPA 3例の好酸球数は著増 ($6444 \pm 24915/\mu\text{L}$) していたが、MPA 3例では $2000/\mu\text{L}$ 以下であった。PR3-ANCAは全例陰性であったが、MPO-ANCAはEGPAの2例を除き陽性であった。全例ともCRPは陽性を示したが、胸部画像・尿検査は正常範囲内で、肺・腎病変は併発していなかった。神経伝導検査では、下肢の遠位・感覚神経はともに軸索障害を呈していた。皮膚生検を施行したEGPA 1例では、白血球破砕性血管炎像を、腓腹神経生検を施行した5例では細胞浸潤を伴った壊死性血管炎と急性軸索変性像を認めた。寛解導入療法としてEGPAはプレドニゾン (パルス) のみ認めた。IVIg療法で症状管理が可能であったが、MPA例は、更にシクロフォスファミドやアザチオプリンの追加投与が必要であった。【結論】厚労省基準ではEGPA 3例は確定例に、MPA 3例は疑い例に該当した。MPAでは、肺・腎病変が重要視され、対象例は病型分類では限局型に重症度分類では軽症例に該当した。しかし、臓器限局型AAVとMPAは本質的には同一との報告もあり、MPAではたとえ末梢神経炎型であっても、早期からステロイド療法に免疫抑制薬を併用することが重要である。

Pj-070-5

当院における血管炎性ニューロパチーの臨床的特徴の検討

¹豊見城中央病院 神経内科, ²東京医科歯科大学 脳神経病態学
○長谷川樹里^{1,2}, 西平 靖¹, 遠藤一博¹

【目的】当院で4年間に病理学的に血管炎と診断した9例について、臨床的特徴を明らかにする。【方法】2011年1月から2014年11月までに当院で腓腹神経生検を施行し、病理学的に血管炎と診断した9例（男性4名、女性5名、年齢54～79歳）についての基礎疾患、臨床症候、末梢神経伝導検査（NCS）を含む検査所見等を検討した。【結果】臨床診断の内訳は、ANCA関連血管炎単独が2例、脳梗塞とANCA関連血管炎の合併が1例、NMOSDとANCA関連血管炎の合併が1例、RA単独との合併が1例、RAと封入体筋炎との合併が1例、SLEとシェーグレン症候群との合併が1例、バルボウイルス（PV）B19感染によるものが1例、原因不明が1例であった。臨床症状は数ヶ月の経過で悪化する多発単神経障害が多く、1年以上の慢性経過の2例では陳旧性血管炎の所見であった。ANCA関連血管炎が関与しているものは全身症状、炎症反応高値を認めた。脳梗塞を伴うものは左半身麻痺、複視、構音障害で発症し、NMOSD合併例では既存の下肢の運動・感覚障害の増悪と足底反射母趾背屈の消失があり、封入体筋炎合併例では既存の四肢筋力低下の増悪を認めた。重症度に関わらず4例では深部腱反射は保たれており、中枢病変の合併例（NMOSD、脳梗塞）2例では深部腱反射の亢進を認めた。NCSでは6例でM波の振幅低下を認めたが軽微な異常のみの例もあった。【結論】基礎疾患に神経疾患を伴うものでは経過が典型的でないことも多く、深部腱反射も多くで保たれていた。これらでNMOSDや封入体筋炎と血管炎性ニューロパチー合併の報告はなく、これらの疾患に急な症状の悪化や新たな症状の出現があれば末梢神経障害の合併の可能性を考慮することは重要である。また、PVB19感染関連ニューロパチーはステロイドが有効でない場合もあり、血管炎性ニューロパチーの鑑別として留意する必要がある。

Pj-070-6

血管炎性ニューロパチーでの血管炎の広がりと分類に関する検討

山口大学大学院医学研究科 神経内科学
○藤川 晋, 本田真也, 尾本雅俊, 小笠原淳一, 古賀道明, 川井元晴, 神田 隆

【目的】血管炎症候群の分類には Chapel Hill Consensus Conference(CHCC)2012 が用いられているが、適切な分類が出来ない症例が存在する。当科で診断した血管炎性ニューロパチー症例でのCHCC2012分類の妥当性を検討した。【対象・方法】2004年-2015年の間に、当科で診断した血管炎性ニューロパチー32例の内、末梢神経生検を施行しかつ血管炎を確認した15例（男性6例、女性9例、年齢中央値62.5歳）を対象とし、CHCC2012に基づく分類について検討した。【結果】5例は顕微鏡的多発血管炎(MPA)、4例は好酸球性多発血管炎性肉芽腫症に分類された。3例は非全身性血管炎性ニューロパチーに分類された。1例は末梢神経以外に直腸結膜の小動脈に局限した壊死性血管炎がある全身性血管炎性ニューロパチーであった。2例は結節性多発動脈炎(PN)とMPAの境界例と考えられた。この2例のうち1例は、73歳女性で、ANCA陰性であった。腓腹神経上膜の細胞膜周囲に炎症細胞浸潤があり、有髄線維は高度に脱落し、ミエリン球が散見された。四肢の指尖部壊死を伴っていた他、血管造影で足関節以遠、手指関節以遠の中型血管の描出が不良であった。別の1例は53歳男性で、MPO-ANCA陽性で、腓腹神経上膜の微小血管に壊死性血管炎があった。多発性脳梗塞とともに腹部中型血管に多数の動脈瘤がみられた。2例とも、中型血管を病変の主座としており当科ではPNと診断したが、CHCC2012では中型血管炎に合併する末梢神経障害での細胞膜血管炎や、ANCA陽性の中型血管炎の存在が想定されていないためMPAに分類される症例であった。【結論】血管炎性ニューロパチーでの血管炎の広がりや自己抗体の有無は個々の症例によって幅があり、血管炎性ニューロパチーに特化した分類法の確立が必要である。

Pj-070-7

MPAによるニューロパチーとNSVNにおける臨床病理学的特徴についての検討

¹名古屋大学医学系研究科 神経内科, ²名古屋大学医学系研究科
○高橋美江¹, 小池春樹¹, 飯島正博¹, 川頭祐一¹, 池田昇平¹, 勝野雅央¹, 祖父江元²

【目的】顕微鏡的多発血管炎(microscopic polyangiitis; MPA)は好中球細胞質抗体(anti-neutrophilcytoplasmic antibody; ANCA)と関連した全身性の血管炎症候群であり高率にニューロパチー(MPA-associated neuropathy; MPAN)をきたすことが知られている。一方末梢神経に局限した血管炎である非全身性血管炎性ニューロパチー(nonsystemic vasculitic neuropathy; NSVN)も多く報告されているが、両者の病態の差異については明らかになっていない。今回、両者の臨床病理学的特徴を比較検討した。【方法】腓腹神経生検にて血管炎を確認した105例の臨床病理所見を比較検討した。内訳はANCA陽性のMPAN49例（男性19例女性30例；年齢66.9±11.5）とANCA陰性のMPAN 28例（男性17例女性11例；年齢64.5±12.5）、NSVN28例（男性15例女性13例年齢59.6±16.1歳）。そのうちのそれぞれ22例、15例、23例においては補体及びmyeloperoxidase (MPO)に対する免疫染色を施した。【結果】発症年齢、男女比、及び末梢神経障害の病型に有意差を認めなかった。血清CRP、ESR、WBC値はMPANで有意に上昇を認めた。末梢神経伝導検査では脛骨神経の運動複合筋活動電位及び腓腹神経の感覚複合筋活動電位に有意差を認めなかった。神経ときはぐしでは、軸索変性像をそれぞれ80.4±28.4%、70.0±34.3%、63.5±31.7%認めた($p < 0.001$)。また抗C3d抗体を用いた蛍光抗体法ではNSVN群では15例(71.4%)で沈着がみられたのに対しMPAN-ANCA陽性群では2例(9.1%)、陰性群では2例(13.3%)であった($p < 0.001$)。これに対してMPAN群ではANCA陽性例、陰性例ともに神経上膜の血管内皮myeloperoxidase(MPO)陽性白血球の接着がNSVNと比較して多くみられた。以上よりMPANでは血管炎の発症機序に白血球による血管内皮への障害が関与しているのに対し、NSVNでは補体を介した血管障害が関与している可能性が示唆された。【結論】MPAとNSVNでは血管炎の機序が異なることが示唆された。

Pj-071-1

当院における自己末梢血幹細胞移植後POEMS症候群の長期予後の検討

神戸市立医療センター中央市民病院 神経内科
○川本未知, 石井淳子, 吉村 元, 上田 潤, 上田哲大, 藤原 悟, 引網亮太, 村瀬 翔, 幸原伸夫

【目的】POEMS症候群におけるautologous stem cell transplantation (ASCT)後の比較的短期的臨床的回復について既に多くの報告がなされているが、長期の臨床的及び神経学的予後についてはD'Souzaらによる報告（追跡期間中央値45ヵ月）等少数のみであり、我々の施設でASCTを施行した7症例について臨床的及び神経学的長期予後を検討した。【方法】2004年3月から2014年4月までに当院に新規に入院したPOEMS症候群14例（30歳～79歳、男11名女3名）のうち当施設でASCTを施行した7例（30歳～66歳、男5名女2名）について、施行後の臨床経過、VEGF、神経学的所見、神経伝導検査について検討した。ASCT後の追跡期間は24-120ヵ月であった（中央値60ヵ月）。【結果】移植に伴う敗血症などの感染合併症は認めたが移植関連死は認めなかった。移植前のADLは2例が寝たきり全介助、1例が車いす、3例が介助歩行を要し、1例のみ独歩可であったが、移植後2年で全例杖歩行もしくは独歩可能となった。移植後は早期より胸水や浮腫などの体液貯留減少に伴うADLの改善がみられ、それに伴って1ヵ月目よりVEGFの速やかな低下が認められた。VEGFは1例を除き追跡期間中低値で推移した。四肢の感覚障害や運動障害の客観的改善は遅くとも3ヵ月目より見られ、上肢や下肢近位の改善が先行した。下肢遠位の筋力低下や異常感覚は長期持続する例が多かったが、4年以上経過した例においても緩やかな改善が持続した。神経伝導検査では約3ヵ月目より上肢のCMAP、SNAP、神経伝導速度の改善を認め、3年以上の長期経過では下肢CMAPにも改善がみられた。移植後全例で血液学的再発や臨床症状の再燃を認めない寛解状態が2～10年維持されていた。【結論】POEMS症候群に対するASCTは臨床的にも神経伝導検査のいずれにおいても改善をもたらし、長期にわたる寛解と予後の改善が期待できる

Pj-071-2

シスプラチンとNivolumab起因の薬剤性末梢神経障害における神経伝導検査所見の比較

筑波大学附属病院 神経内科
○柳葉久実, 富所康志, 中馬越清隆, 石井亜紀子, 石井一弘, 渡邊雅彦, 玉岡 晃

【目的】免疫チェックポイント阻害薬は各種の悪性腫瘍に対する新たな治療法として世界的に注目されているが、稀な副作用として末梢神経障害がある。nivolumabによる末梢神経障害を発症した症例について、従来より多く使用され、末梢神経障害の副作用が知られているシスプラチンと神経伝導検査の特徴について比較した。【方法】Nivolumabによる末梢神経障害を発症した85歳女性例と、シスプラチンによると考えられる末梢神経障害を発症した80歳男性、61歳男性、50歳女性、68歳男性の4症例につき、神経伝導検査で正中神経、尺骨神経、脛骨神経、腓骨神経、腓腹神経の遠位潜時、振幅、伝導速度、F波出現率と潜時について比較した。またnivolumabによる末梢神経障害例に関して、腓腹神経生検の病理組織像を検討した。【結果】Nivolumabによる末梢神経障害症例は、すべての運動神経の振幅が著明に低下し、正中神経、尺骨神経ではF波所見を認めF波導出率は低下していた。感覚神経は導出不可能であり、感覚神経優位、軸索障害優位な混合性末梢神経障害の所見であった。病理学的には有髄線維は小径線維優位に中等度で脱落し、myelin ovoidを認め、ときほぐし法ではmyelinの脱落および節性脱髄を軽度認め、神経伝導検査結果と一致する所見であった。シスプラチンによる末梢神経障害の4症例は、2例で遠位潜時の延長を認め、3例で振幅低下、3例で伝導速度低下、4例すべてでF波出現率または潜時に異常を認めた。脱髄所見が優位な症例は3例であった。Nivolumab症例に比べて、F波以外の異常所見は軽度であった。【結論】Nivolumabで末梢神経障害をきたした症例を初めて報告した。今後、免疫チェックポイント阻害薬の使用が増えることが予測され、副作用としての末梢神経障害に注意が必要である。

Pj-071-3

de novo amyloidosis (医原性FAP)における生化学的解析とその臨床像

¹信州大学病院 脳神経内科, リウマチ・膠原病内科, ²信州大学バイオメディカル研究所, ³東京都総合医学研究所
○吉長恒明¹, 矢崎正英^{1,2}, 関島良樹^{1,2}, 亀谷富由樹³, 池田修一^{1,2}

【目的】肝移植時に摘出された家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP) 患者肝をグラフトとして使用するドミノ肝移植では、ドミノ・レシビエントに発症するde novo amyloidosis (医原性FAP) が最大の問題である。今回我々は、当院のドミノ・レシビエントにおける医原性FAPの発症状況、組織アミロイド沈着動態について検討した。【方法】当院でドミノ肝移植を受けた9名と、他院でドミノ肝移植を施行後、当院で経過観察を行っている2名のドミノ・レシビエント（男性6名、女性5名、肝移植時平均年齢53.9 ± 9.8歳）について、組織アミロイドの沈着状況、アミロイド沈着に起因するFAP関連症状の有無について検討した。【結果】11名のドミノ・レシビエントのうち5名で、アミロイド沈着に起因すると考えられる末梢神経障害の発症を認めた。肝移植からアミロイド沈着までの平均期間は6.5 ± 3.6年で、発症時の年齢は57.4 ± 9.8歳であった。下肢のしびれが症状である。アミロイドは継時的に胃十二指腸粘膜の生検で検出し、いずれも変異型TTRの比率が高かった。1例でFAP患者肝(F30L)をグラフトとするドミノ・レシビエント患者ではFAPドナーは移植後早期に心不全で死亡しており予後不良の変異と考えられたため、TTR安定化薬剤を早期より投与され、アミロイド沈着・症状発症までの期間が12年と長かった。PyP心筋シンチが陽性であり心アミロイドにも注意が必要である。【結論】ドミノ肝移植後医原性FAPは移植後約5年で発症することが多く、一般的なFAP患者の発症（生後30年以降）よりかなり短期間で発症し、組織アミロイド沈着は、移植後極めて早期の段階から生じている可能性が高い。医原性FAPの発症予防に、トランスサイレチン阻害剤による移植後早期からの治療介入の有効性について検討する必要がある。

PJ-071-4

医原性トランスサイレチンアミロイドーシスの臨床像の解析

熊本大学病院 神経内科

〇三隅洋平, 植田光晴, 山下太郎, 田崎雅義, 増田曜章, 安東由喜雄

【目的】トランスサイレチン (TTR) 型家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP) において, 異型TTRは主に肝臓で産生されることから肝移植療法が行われるが, FAP患者から摘出された肝をグラフトとしたドミノ肝移植は, 世界的なドナー不足の中で末期の肝疾患患者の救命手段として本邦においても多数行われてきた。これらのドミノレシピエントの一部にアミロイドーシスを生じることが報告されているが, 病態, 臨床像の詳細は明らかにされていない。本研究は, FAP肝のドミノレシピエントの臨床像を明らかにすることを目的とした。【方法】TTR型FAP肝をグラフトとしたドミノ移植を受けた二次レシピエント23例 (男性17例, 女性6例) を対象とした。臨床症候の評価および腹壁脂肪および消化管粘膜生検によるアミロイド沈着の有無の確認を定期的に行った。また, 医原性アミロイドーシスを発症した症例については, 神経症候の詳細な評価, 神経伝導検査, 心電図R-R間隔解析, ¹²³I-MIBG心筋シンチグラフィ, 心臓超音波検査を行い, ドナーであるFAP患者と比較した。【結果】二次レシピエント23例中9例にアミロイド沈着を認め, 肝移植から発症までの平均期間は8.7年間であった。アミロイド沈着を認めた9例中5例が症候性であったが, 初発症状は下肢末梢部位の温痛覚低下あるいは異常感覚のみの症例が多く, 自律神経症状は軽微であった。FAP臨床スコアおよび各種自律神経機能評価においても, 通常のFAPと比較し自律神経障害の程度は軽度であった。【結論】医原性トランスサイレチンアミロイドーシスは, 通常のTTR型FAPと病態, 臨床像が異なることを念頭に診療を行う必要がある。

PJ-071-5

宮崎県土呂久公害における砒素中毒患者の40年間の感覚障害の推移

宮崎大学医学部 内科学講座 神経呼吸内分泌代謝学分野

〇石井信之, 望月仁志, 海老原由佳, 塩見一剛, 中里雅光

【目的】砒素の慢性暴露により末梢神経障害をはじめ, ボーエン病, 皮膚癌, 肺癌といった含めた様々な症状を起こすことが知られている。現在でも発展途上国では大きな問題であるが, 本邦では宮崎県土呂久鉱山 (1962年閉山) で公害としての砒素中毒が大きな社会問題となった。当科では1972年に降同地域の検診を毎年行っており, 今回は砒素暴露患者の約40年間の感覚障害の推移について検討した。【方法】1972年から行われている宮崎県土呂久鉱山周辺住民への検診結果から, 10年以上かつ10回以上の検診を受けている患者のみを対象とした。糖尿病, 大酒家, 胃切除の既往のある患者は除外した。感覚障害は表在覚と深部覚に分け, それぞれ診察内容から0から2の重症度をつけた (0は異常なし)。統計解析は傾向分析で長期推移を, 回帰分析の傾きと切片で表在覚と深部覚の差を検出した。【結果】対象患者は計28名で, 表在覚は28名 (男11名, 女17名), 深部覚は18名 (男6名, 女12名) だった。傾向分析では, 表在覚は経時的な傾向はなかったが ($P=0.47$), 深部覚は悪化傾向だった ($P<0.001$)。回帰分析からは, 深部覚は表在覚に比べて傾きが有意に大きかったが ($P=0.02$), 1972年時点 (X軸) の重症度 (Y軸) には統計学的有意差はなかった ($P=0.08$)。【結論】砒素暴露後40年間の感覚障害は深部覚が進行性で悪化した。その一方で表在覚には一定の傾向は見られなかった。加齢による変化は表在覚優位もしくは両者に生じるため, 本結果からは砒素は中枢神経系や末梢神経系の大径線維に対しては長期的に障害が進行する可能性が示唆された。

PJ-072-1

横隔神経M波-各種神経疾患の比較検討-

埼玉医科大学総合医療センター 神経内科

〇成川真也, 杉本恒平, 宮内敦生, 田中 覚, 古谷真由美, 鈴木理人, 齋藤あかね, 原 渉, 田島孝士, 小島美紀, 伊崎祥子, 吉田典史, 王子 聡, 傳法倫久, 深浦彦彰, 野村恭一

【目的】横隔神経M波を測定し, 脱髄性と軸索障害性ニューロパチー, 筋萎縮性側索硬化症 (ALS), 筋強直性ジストロフィー1型 (DM1) など各種疾患を比較し, 特徴を検討した。【方法】対象は, 健康者群50例 (年齢38±18歳), 典型的CIDP群10例 (年齢40±21歳), 非典型的CIDP群7例 (年齢45±13歳), Charcot-Marie-Tooth病1A型 (CMT) 群7例 (年齢48±21歳), ALS群18例 (年齢68±15歳), AIDP群16例 (年齢53±19歳), AMAN群12例 (年齢42±17歳), 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (EGPA) 群8例 (年齢56±13歳), DM1群10例 (年齢42±12歳), 9群とした。横隔神経M波は, 関電極を胸骨剣状突起上, 不関電極を肋骨下縁, 胸鎖乳突筋の後縁で刺激し, 左右横隔神経M波を誘発した。立ち上がりの潜時 (Lat) と基線-陰性波頂点の振幅 (CMAP) を計測した。LatとCMAPについて多群間比較を行った。【結果】健康者群はCMAP0.54±0.20mV, Lat6.33±0.65ms, 典型的CIDP群はCMAP0.29±0.21mV, Lat12.71±6.65ms, 非典型的CIDP群はCMAP0.46±0.35mV, Lat11.90±6.71ms, CMT群はCMAP0.35±0.16mV, Lat17.33±4.43ms, ALS群はCMAP0.28±0.20mV, Lat8.57±2.20ms, AIDP群はCMAP0.32±0.18mV, Lat8.77±2.50ms, AMAN群はCMAP0.32±0.21mV, Lat7.32±1.20ms, EGPA群はCMAP0.31±0.17mV, Lat6.40±0.93ms, DM1群はCMAP0.33±0.16mV, Lat6.72±0.76msであった。健康者群と比較して他疾患群は全て危険率5%で有意にCMAP低下を認めた。各疾患群で有意差はなかった。Latは健康者群と比較し, 典型的と非典型的CIDP群, CMT群, AIDP群で有意に延長を認めた。CMT群は全ての群よりLatが有意に延長を認めた。典型的と非典型的CIDP群はCMT群以外の群全ての群よりLatが有意に延長していた。【結論】横隔神経M波CMAPは, 健康者より全ての群で低下していた。補助換気を要した症例で高度なCMAP低下を認めた。Latは脱髄性ニューロパチーのみで延長し, CMTとCIDPは高度の延長を認め, 鑑別診断に有用な可能性が示唆された。

PJ-072-2

指神経障害：神経伝導検査による障害部位同定の試み

青森県立中央病院 神経内科

〇馬場正之, 鈴木千恵子, 富山誠彦, 布村仁一, 新井 陽, 西郷春生, 羽賀理恵, 船水章史, 上野達哉, 今 智矢

【目的】手指1～2本に限局したしびれを呈して電気診断を依頼された5症例で, 神経伝導検査 (NCS) による指神経障害の確認と障害部位の同定を試みた。限局性の指しびれ診断におけるNCS手法について考察する。【症例#1】左母指・示指しびれを訴える22歳男性警察官。勤務交代で白バイ乗務を始めた2週間後から左母指尺側と示指尺側に不快なしびれと感覚鈍麻あり受診。手掌部Tinel徴候陽性。感覚NCSで左母指・示指SNAPが右側の25-30%に低下。インチング法でTinel徴候部を挟む伝導時間が他部の250%まで延長。【症例#2】スノーダンプによる除雪作業後から左母指と示指に不快なしびれと痛みを生じた74歳主婦。手掌部Tinel徴候陽性。左母指・示指SNAPが右側の20-25%に低下。インチング法でTinel徴候部を挟むSNAP伝導時間が他部の250%に延長。【症例#3】三年前自転車走行中に転倒して右手掌受傷, 手掌部化膿果の排膿処置後から右環指の不快なしびれと疼痛を訴える45歳男性。診察では右環指側面に限局性表在感覚低下あり。NCSでは健側に比して病側環指正中神経SNAP振幅が半減。【症例#4】自転車で転倒直後から右指の痛みを訴えた4歳児。NCSで示指・中指SNAPの著明な低振幅あり。順行性記録によるインチング法でSNAP振幅80%低下部位を手掌部に同定。【症例#5】右示指先端部側面側の感覚鈍麻に気づき, 脳卒中を心配して受診した75歳農夫。正中神経NCSに感覚電位左右差無し, 症状側浅撓骨神経SNAP振幅が対側に比して半減。【考察と結論】病歴で手掌部の圧迫や外傷が疑われる患者の電気診断では①症状指SNAPの他指との比較, ②右他指との比較が手掌部指神経障害の診断確定に有効である。②インチング法による振幅変化と伝導時間遅延所見で障害部位をピンポイントで同定できる場合がある。

PJ-072-3

健常小児における神経超音波検査による神経断面積と影響因子に関する検討

¹中国労災病院 神経内科, ²広島大学大学院医歯薬保健学研究院脳神経内科学,³広島市立リハビリテーション病院〇杉本太路^{1,2}, 越智一秀², 北村 健¹, 元田敦子¹, 六車一樹¹, 細見直永², 郡山達男³, 松本昌泰²

【目的】既報において平均年齢11.4歳のシャルコー・マリー・トゥース病 (CMT) 1A患者では健常小児と比較して神経超音波検査によって末梢神経肥厚が観察されることを報告しており (Yiu et al. Neurology. 2015), 若年時既に異常が蓄積されていることが示唆された。演者らは成人の脱髄型CMT患者の神経肥厚において超音波検査が診断補助に有用であり, スクリーニング検査を行う際の推奨測定部位を併せて提案している (Sugimoto et al. J Neurol. 2013)。本検討ではYiuらの報告よりもさらに若年の健常児に神経超音波検査を実施して神経断面積を測定し神経断面積に影響を与える因子について検討を行った。【方法】対象は6歳までの健常児とし, 両側正中神経上腕部と両側尺骨神経前腕近位部の神経断面積を測定するとともに, 性別, 年齢, 身長, 体重, body mass index, 首首周囲径, 四つ這い動作開始時期, 歩行開始時期を調べた。【結果】健常小児13名 (女児8名), 4.4±1.8歳 (平均±標準偏差), 身長1.02±0.13 m, 体重16.3±4.3 kg, BMI15.6±1.60, 首首周囲径: 右11.41±0.93 cm, 左11.52±0.97 cmであった。健常児全例で手技を中止することなく, 全例で神経を同定可能であった。神経断面積は正中神経上腕部で4.8±1.2 mm², 尺骨神経前腕近位部で2.9±0.8 mm²であった。多変量解析で神経断面積と関連する因子は正中神経上腕部で身長 ($F=18.3$, $p<0.001$), 尺骨神経前腕近位部で年齢, 歩行開始時期 ($F=9.8$, $p<0.001$) であった。【考察】Yiuらの検討でも年齢や身長が神経断面積の関連因子であり, 年齢と身長の相関が高いことから簡便性を考慮し年齢で基準値作成を行っている。我々の検討でも身長と年齢は高い相関を示していた ($r^2=0.97$)。6歳以下の小児を対象とした正中神経上腕部と尺骨神経前腕近位部の神経断面積の評価においても年齢あるいは身長を考慮することが望ましいと考えられた。今後脱髄型CMT小児例との比較検討が期待される。

PJ-072-4

末梢神経生検における創部感染症合併のリスク解析

岐阜大学医学部附属病院 神経内科・老年内科

〇竹腰 顕, 林 祐一, 安西将大, 山田 恵, 村上宗玄, 吉倉延亮, 木村曉夫, 大塚 貴

【目的】末梢神経生検は末梢神経障害の診断や治療上において有益となることが多い。一方で患者への侵襲が大きく創部感染などの合併症が生じるリスクがある。そこで当院での末梢神経生検施行例を解析し, 創部感染症合併のリスクファクターを検討した。【方法】対象は2005年1月から2015年8月にかけて当院にて腓腹神経生検を施行した連続79例である。神経生検施行後に創部発赤, 熱感, 血液検査にて炎症反応上昇を認めた場合, 創部感染発症とした。評価項目は年齢, 性別, 発症から神経生検施行までの期間, 臨床診断, 入院時採血データ (HbA1c (NGSP), 総蛋白, アルブミン, ヘモグロビン, 白血球数), 腫瘍の有無, 高血圧症の有無, ステロイド, 免疫抑制剤の内服の有無, 徒手筋力テストの結果, 抜糸までの期間, 創部感染の有無とした。フィッシャーの正確確率検定を用いて後方視的に症例検討を行った。【結果】創部感染を認めた症例は4例 (3.16%) で, 神経生検を施行した側の腸腰筋がMMT3以下の場合, 創部感染のリスクが高かった ($p<0.05$)。その他の評価項目について有意差はなかった。【考察】神経生検を施行した側の腸腰筋がMMT3以下の症例の術前ADLは車椅子移動が多く, 生検後翌日の安静解除後も臥床している期間が長かった。創部感染と下肢の運動量が関連している可能性がある。

Pj-072-5

免疫学的治療により改善した両側性声帯麻痺2症例の臨床像

横浜市立市民病院 神経内科
○金塚陽一, 山崎舞子, 林竜一郎, 山口滋紀

【目的】両側性声帯麻痺は過去報告例が少なく、対応に苦慮することが考えられる。診療経験をもとに臨床像を解明する。【方法】2014年6月以後に当科に入院した、2例の両側性声帯麻痺患者の臨床像を解析した。【結果】(症例1) 82歳女性。2014年6月某日に咳嗽出現、数日後に呼吸困難出現、両側性声帯麻痺を認め緊急気管切開術を施行。免疫グロブリン大量静注療法 (IVIG) 1クール、副腎皮質ステロイドパルス療法 (IVMP) を2クール施行し徐々に改善したため気管切開は閉鎖。2015年2月某日夜間に再度呼吸困難発症。両側性声帯麻痺を認め気管内挿管施行、後日気管切開術を再施行。IVMPを2クール施行しプレドニゾン (PSL) 内服へ変更。同入院時髄液所見で蛋白細胞乖離を認め末梢性神経障害を考慮した。その要因としてMGUSと考えられるIgG λ 型M蛋白血症を認めた。声帯麻痺は軽快したが再発を考慮し気管切開は維持することとした。2015年5月にも両側性声帯麻痺の再発を生じたが、IVMP1クールを施行し寛解。以後はPSLにアザチオプリン (AZT) を併用し加療継続したところ再発なく経過した。(症例2) 79歳男性。2014年5月に不明熱を生じ、前医でMPO-ANCA関連血管炎と診断。シクロフォスファミド (CPA) を投与され寛解し、PSL内服による維持療法を施行されていた。2014年9月より左側声帯麻痺を発症。2015年3月に呼吸困難を生じ両側性声帯麻痺と診断。気管切開術施行。同時期に嚥下困難となり経管栄養開始。同年4月某日に当院入院。多発性下脳神経麻痺を呈しており、MPO-ANCA関連血管炎による病態と考えIVIG 1クール、IVMP 1クールを施行。以後PSL、AZT内服で加療継続したところ症状軽減し経口摂取可能となる。声帯麻痺も改善を認めたが気管切開を維持する方針とした。【結論】自己免疫学的機序に基づき生じる両側性声帯麻痺の存在が考慮され、これを念頭に置いた原因検索および免疫学的治療を行うことで改善する可能性が示唆された。

Pj-072-6

片側動眼神経麻痺の予後予測因子の検討

済生会福岡総合病院 神経内科
○鳥山敬佑, 入江研一, 田中恵理, 中垣英明, 川尻真和, 山田 猛

【目的】片側動眼神経麻痺は原因が不明ことも多く、その機能予後には症例によって差がある。明らかな原因(脳動脈瘤、脳血管障害、外傷など)を伴わない動眼神経麻痺について、機能予後と臨床的特徴の関連を調べ、予後に関わる因子を明らかにする。【方法】2008年1月から2015年11月までに当科に入院した原因不明の片側動眼神経麻痺患者連続25例を対象とした。症状改善の有無が不明であった症例(1例)、瞳孔所見の記載のなかった症例(1例)は対象から除き、最終的に23例を登録した。入院中の症状改善と眼痛、合併症(糖尿病、高血圧)、散瞳、髄液の異常所見、治療との関連を調べた。入院中に眼球運動、眼瞼下垂、瞳孔散大のいずれかに少しでも改善がみられた場合に改善あり、と定義した。統計解析はカイ二乗検定、多変量ロジスティック回帰分析を用いた。【結果】男性が13例(57%)、女性は10例(43%)であった。入院期間は平均12.2日(3-31日)であり、入院中に改善がみられたのは15例(65%)であった。眼痛は10例(43%)にみられた。糖尿病、高血圧の合併はそれぞれ11例(48%)、13例(57%)にみられた。病側の散瞳は8例(35%)にみられ、髄液検査は19例(82%)で施行されており、そのうち17例で正常であった。2例で髄液蛋白増多がみられた。治療としては14例(61%)でステロイドパルス、2例(9%)でステロイドハーブパルス、2例(9%)でプレドニゾンの内服治療を行い、5例(22%)は治療を行わなかった。カイ二乗検定で症状の改善と関連があったのは散瞳がないこと($P=0.0415$)であり、その他の項目は症状改善と関連は無かった。多変量ロジスティック回帰分析では有意な関連を認めなかった。【結論】散瞳の有無は片側動眼神経麻痺の予後と関連すると思われる。症例数が23例と限られており、また、長期的な予後の評価はできておらず、今後のさらなる検討が必要である。

Pj-073-1

短腓骨筋内神経について

鹿児島大学病院 神経内科
○牧 美央, 野村美和, 永田龍世, 鯨島光平, 湯地美佳, 吉村道由, 荒田 仁, 橋口昭大, 松浦英治, 高嶋 博

【背景】腓腹神経生検では感覚神経についての情報が得られず、末梢の運動神経については電気生理的な検討が主体である。筋肉内神経の評価を通して運動神経の観察が可能なのではないのかと考えた。【目的】末梢神経障害疑いで腓腹神経生検と短腓骨筋生検が行われた症例で、筋内神経の評価を行うことで運動神経の同定が可能かどうかを検討する。【方法】H25年4月からH27年11月までに当科に入院した患者で短腓骨筋生検を行った21例(男性12名、女性9名 年齢: 25~83歳)について短腓骨筋内に神経を見いだす確率、腓腹神経所見との違いや筋紡錘との位置関係などで運動神経と同定できるものがあるか検討した。また、アセチルコリンの免疫染色を行って運動神経の同定を試みた。【結果】21例中18例で短腓骨筋内に神経を観察することができた。腓腹神経で得られた所見と異なる病理像を示す神経線維の存在や筋紡錘と離れた位置にある大きな神経線維束の存在などから、少数ではあるが運動神経の可能性が高いと考えられるものを見出すことが出来た。アセチルコリンの免疫染色で運動神経を同定することはできなかった。【結論】短腓骨筋内神経はある程度高い確率で観察されるが、神経所見の違いや筋紡錘との位置関係をから運動神経であると推測できるものは少数であり、免疫染色などで運動神経を区別する必要がある。今回のアセチルコリンの免疫染色では有用な情報は得られなかったが、今後さらに研究を進めていく必要がある。

Pj-073-2

下肢灼熱感を主訴に来院し、家族歴を有した肢端紅痛症の1家系

¹神純病院 神経内科, ²鹿児島大学 神経内科, ³藤元総合病院
○中地 亮¹, 宮城哲哉¹, 石原 聡¹, 城戸美和子¹, 諏訪園秀吾¹, 袁 軍輝², 高嶋 博², 末原雅人³

【目的】肢端紅痛症とは主に手足の疼痛、発赤、浮腫を特徴とする疾患で、運動など体温の上昇や室温の上昇によって症状が引き起こされる。大部分は原因不明の孤発性であるが、約15%がSCN9A変異により発症するとされている。家族性肢端紅痛症はまれな疾患であり、臨床的特徴について検討した。【方法】下肢灼熱感の訴えのある1家系について臨床症状、末梢神経伝導検査を行った。症例1は17歳男性。9歳頃より暖かい季節になると両側足背部、足底部の灼熱感、疼痛が出現。冬も扇風機で足を冷やし、17歳から氷水に足を浸けるようになり、皮膚の浮腫、色調変化が著明であった。症例2は症例1と一卵性双生児。運動時足背部の灼熱感が発現するため、靴ひもを強く縛って対処している。症例3は13歳女性。7歳頃から足底部の灼熱感を自覚。灼熱感のため夜間不眠あり。両足背部の熱感あり。白血球中、尿中 α グラクトシダーゼは正常であった。症例4は症例1~3の父親。離婚しており詳細は不明だが、結婚した時には足の灼熱感の訴えがあった。【結果】症例1と症例3で神経学的検査、末梢神経伝導検査(NCS)を行った。神経学的所見として、症例1、症例3とも皮膚の所見以外は他覚的な異常所見は認めなかった。NCSの結果は、症例1では腓腹神経SNAPの軽度低下を認めた。症例3では、正中神経のF波出現率が25%と低下。両側腓腹神経SNAPが導出できなかった。症例1でSCN9A変異(c.406A>G, p.I1136V)を認めた。【結論】下肢の灼熱感を訴え、特に氷水に下肢を浸すなど特異な行動を起こす患者で、家族歴を有する場合にはSCN9A変異による遺伝性肢端紅痛症を疑う必要がある。また、この家系において、従来の報告では認めなかった腓腹神経の軸索障害も認めため、肢端紅痛症との関連について検討を要した。

Pj-073-3

慢性活動性EBウイルス感染症に合併した末梢神経障害の臨床的特徴

¹東京医科歯科大学医学部附属病院神経内科, ²横浜市立大学医学部附属病院神経内科・脳脊中医学, ³東京医科歯科大学医学部附属病院血液内科
○天野永一郎¹, 大久保卓哉¹, 服部高明¹, 齊藤麻美², 東山雄一², 児矢野繁², 田中章景², 新井文子³, 三浦 修², 横田隆徳¹

【目的】慢性活動性EBウイルス感染症(CAEBV)に合併した末梢神経障害に関して、臨床経過、各種検査所見を比較検討する。【方法】2015年12月までに当院に入院しCAEBVと診断された23例のうち、末梢神経障害を合併した4例の臨床経過、各種検査所見に関して検討した。【結果】症例は全4例(男性3、女性1)で、感染細胞型はCD4陽性細胞2例、CD8陽性細胞1例、CD4細胞およびCD56陽性細胞が1例であった。病型はCIDP型が1例、recurrent AIDP型が1例、Mononeuritis multiplex型が1例、Subacute Polyneuropathy型が1例であった。神経生検では、CIDP型では神経束内、血管周囲にリンパ球の直接浸潤を認め、recurrent AIDP型では脱髄を認めるもリンパ球浸潤を認めなかった。Mononeuritis multiplex型では、神経上膜の小さな血管周囲および内腔に浸潤を認め、Subacute Polyneuropathy型もリンパ球浸潤は無かった。治療反応性は、CIDP型は化学療法、IVIgでも改善せず、その後の化学療法・骨髄移植を経て寛解後に改善した。Recurrent AIDP型では化学療法中に急性発症、IVIgで改善後に再燃し、PSL内服で再度軽快し、骨髄移植を経て更なる改善を得た。Mononeuritis multiplex型では他院でmPSLパルス施行するも改善なく、移植待機中である。Subacute Polyneuropathy型は化学療法中に発症したが全身状態が悪化し、追加の化学療法を施行中である。【結論】CAEBVにおける末梢神経障害の病型は多様であり、末梢神経への直接浸潤が無い症例において免疫治療が奏効する可能性がある。腫瘍細胞による末梢神経・血管の直接障害だけでなく、免疫介在性の機序が想定される。

Pj-073-4

サルコイドニューロパシーにおける血清ACEと可溶性IL-2受容体の臨床意義に関する検討

富士市立中央病院
○河野 優, 森田昌代

【目的】サルコイドーシスは原因不明の全身性肉芽腫性疾患であり、末梢神経障害(サルコイドニューロパシー)の合併は極めて稀である。サルコイドニューロパシーの臨床像は極めて多彩であり、診断補助となる血清学的マーカーも存在しないため診断に難渋する場合が多い。今回、我々はサルコイドニューロパシーにおいて血清ACEと血清可溶性IL-2受容体(sIL2R)が診断補助のマーカーになりうるかについて検討を行った。【方法】2015年4月から2015年11月までにサルコイドニューロパシーとして診断・加療した3症例を対象とした。本疾患の診断は、診断基準をもとに、サルコイドニューロパシーを示唆する臨床所見があり、組織診断にて非乾酪性肉芽腫を認め、全身反応を示す検査所見を満たす症例とした。全症例において、初発症状、神経症状、末梢神経障害のパターンを抽出するとともに、神経伝導速度検査と血清ACE、sIL2Rの測定を行い、診断に関する有用性を検討した。【結果】対象症例はいずれも女性、年齢は59歳、67歳、73歳と比較的高齢発症であった。初発症状は皮膚症状が2例、眼症状が1例であった。神経症状は四肢疼痛が2例、痺れと筋力低下が1例であり、末梢神経障害のパターンはいずれも多発性単神経障害型であった。神経伝導速度検査は2例で異常を認めず、1例で伝導ブロックが認められた。血清ACEは1例でのみ上昇し、sIL2Rはいずれの3症例でも上昇を認め、神経症状と相関する傾向を示した。【結論】サルコイドニューロパシーにおいて、sIL2R値上昇の陽性率は高く、臨床症状と相関するものが示された。一方で血清ACE値上昇の陽性率は高くはないことが示唆された。sIL2Rはサルコイドニューロパシーにおいて診断補助のマーカーになりうると考えられた。

PJ-073-5

運動優位ニューロパチーを呈したシェーグレン症候群2例：ALSとの鑑別

帝京大学病院 神経内科
○内田雄大, 北國圭一, 白岡 朗, 小川 剛, 千葉隆司, 河村保臣,
畑中裕己, 園生雅弘

【背景】シェーグレン症候群(SJS)のニューロパチーは感覚優位型のものがよく知られており、運動優位のものは稀とされる。今回、我々は運動優位ニューロパチーを呈したSJSの2例を経験したので、その症候・電気生理学的所見について報告する。【症例】症例1は80歳女性、症例2は70歳男性。両者とも月単位で進行する上肢筋力低下を主訴としていた。各種神経筋疾患や膠原病は精査により否定され、一方で両者ともにSS-A, SS-B抗体が陽性であり精査により厚生労働省のSJS診断基準を満たした。神経所見では、両例とも左右差の明確な両上肢筋力低下を認めた。特に症例1は末梢神経支配ではなく髄節支配に一致する筋力低下を認め、針筋電図所見でも、例えば同じ橈骨神経支配筋でもC7支配の上腕三頭筋は保たれるが、C8支配の短母指伸筋は強く障害され、他の神経でもC8/T1筋の障害が強いという髄節性のパターンを呈した。障害髄節に対応する傍脊柱筋でも脱神経が明確で、前角ないし前根での障害が示唆された。また症例1は臨床的な感覚障害は明らかではないが、腓腹神経SNAPが消失し、症状のない下肢運動神経伝導検査で伝導速度低下、時間的分散の増大などの脱髄を思わせる所見を呈した。症例2ではC6レベルの明確な自覚的及び他覚的感覚障害を認めたが、それに対応する電気生理学的所見はSEPを含め捕まらなかった。両例とも上位運動ニューロン障害は認めず、針筋電図でもALSを支持する線維束自発電位は認めなかった。症例1は免疫グロブリン静注療法、症例2はステロイド療法が施行されたが明らかな改善は認められなかった。症例1は8カ月、症例2は6カ月にわたり経過観察されているが、症例1は停止性。症例2は緩徐に進行している。【結論】SJSでも運動優位のニューロパチーを呈することがある。他覚的感覚障害の存在、潜在性感覚神経障害の電気生理による検出、髄節性の麻痺の分布などがALSとの鑑別における手がかりとなるかもしれない。

PJ-074-1

小児ストレスレッグス症候群の臨床的特徴

久米クリニック
○久米明人

【目的】小児ストレスレッグス症候群(RLS)患者の臨床像を明らかにすること【方法】①2010-2015年11月に下肢の異常感覚があり、患者または家族がRLSを疑って当院を受診した15歳以下の患者を抽出した。②初めに問診と診察と神経学的検査によりRLS mimicsを除外診断した。次に2003年版国際RLS研究グループ小児診断基準に従い必須4項目を全て満たし、下肢の異常感覚を自分の言葉で表現できるか、あるいは睡眠障害、家族歴、周期性四肢運動(PLM)のいずれかが確認できた場合にdefinite RLSと診断した。③個々のRLS症例の自覚症状、罹患部位、重症度、生活への影響、検査成績、治療を後ろ向きに調査して要約した。【結果】患者または家族がRLSを疑って受診した小児患者は34例で、内訳はRLS mimics 5例(positional discomfort 3例、アトピー性皮膚炎1例、不安1例)、definite RLS 27例。診断基準を満たさない者2例。RLS群では女性が48%、発症年齢平均6.7±SD3.4歳、罹病期間2.9±3.0年、家族歴33%。自覚症状はむずむずする7例、かゆい5例、くすぐったい3例、虫がいる3例。罹患部位は下腿74%、足63%、大腿52%、腕22%、顔19%。日中にも発現するのが63%、週2日以上が67%。生活への影響は授業が52%、睡眠37%。PLMは終夜ポリグラフ検査で3例中3例、下肢静止試験で16例中12例に確認、血清フィリチンは22±10ng/ml、重症度は間歇型または軽度が13例、持続型かつ中等度以上が14例。ドパミン製剤投与は間歇型1例と中等度以上14例に実施し、有効9例、無効または不明6例。継続的な薬物治療を選択したのは7例(pramipexole 4例、rotigotin 2例、gabapentin enacarbil 1例)、1例で問題となるaugmentationが発現し薬物治療を中止した。【結論】医療機関を受診する小児RLS患者の中には、成人患者と同じように自覚症状を訴えて、授業や睡眠など日常生活に支障をきたしている中等度のRLSが存在しており、必要に応じて薬物治療も考慮すべきである。

PJ-074-2

急性期脳梗塞患者におけるストレスレッグス症候群の検討

¹獨協医科大学病院 神経内科、²獨協医科大学看護学部看護医科学（病態治療）、³獨協医科大学越谷病院神経内科
○椎名智彦¹, 岡村 穂¹, 鈴木圭輔¹, 岩崎晶夫¹, 沼尾文香¹, 松原健朗¹, 竹川英宏¹, 宮本雅之², 宮本智之³, 平田幸一¹

【目的】ストレスレッグス症候群(restless legs syndrome, RLS)は安静時、夜間に顕著となる下肢の不快感、下肢を動かしたいという強い欲求により不眠の原因となる睡眠関連運動障害である。RLSを生じる脳病変部位として大脳皮質、脳幹、基底核などが報告されている。我々は急性期脳梗塞患者を対象にRLS合併頻度および、RLS合併例の特徴を明らかにする目的で前向きに横断調査を施行した。【方法】2015年4月から当院神経内科に急性期脳梗塞で入院した30例を対象とした。RLSの診断は国際RLS研究グループの診断基準をもとに面接法で行った。ビッツバーク睡眠質問票(PSQI)、エプワース眠気尺度(ESS)、ベック抑うつ尺度II (BDI-II)を全例に施行した。【結果】RLSは30例中1例(3.33%)にみられた。その症例は放線冠の脳梗塞であり、RLSは脳梗塞の発症前から存在していたが、入院を契機に診断され、ドパミンアゴニストが著効した。RLS診断の必須4項目中3項目を満たしたのは2例(6.67%)、2項目を満たしたのは2例(6.67%)、1項目を満たしたのは3例(10%)であった。【結論】本検討では脳血管障害により新規にRLSが発症した症例は確認されなかった。今後さらなる症例の蓄積が必要である。

PJ-074-3

パーキンソン病の睡眠障害とメラトニン分泌の関連についての検討

¹名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学、²名古屋大学大学院医学系研究科病態解析学講座、³名古屋大学大学院医学系研究科医科学専攻神経遺伝情報学
○鈴木将史¹, 中村友彦¹, 上田美紀¹, 岡田曉典¹, 長谷川聖², 平山正昭², 勝野雅史¹

【目的】パーキンソン病(PD)は入眠困難、中途覚醒、早朝覚醒など夜間の睡眠障害に加え、昼間の突発的睡眠、傾眠など様々な睡眠障害を呈する疾患である。近年、PDにおいて概日リズムを形成するホルモンであるメラトニンの分泌が低下することが報告されているが、メラトニンと睡眠障害の関連についてはあきらかとなっていない。今回、我々は唾液を用いて非侵襲的にメラトニン濃度を測定し、PDにおける昼夜の睡眠障害と唾液中メラトニン濃度の関連について検討を行った。【方法】PD16例で起床後(8~9時)・昼(14~15時)・眠前(20~21時)に唾液を採取し、メラトニン濃度を測定した。睡眠の指標としてPDSS(Parkinson's Disease Sleep Scale)を、日中過眠の指標としてESS(Epworth sleepiness Scale)を評価し、唾液中メラトニン濃度との関連を検討した。【結果】PDでは本来メラトニン分泌が抑制される昼にメラトニン濃度が上昇している症例を認め、ESSと昼のメラトニン濃度には有意な相関を認めた($R^2=0.43$, $p<0.01$)。一方でPDSSと眠前メラトニン濃度には有意な負の相関を認めた($R^2=0.32$, $p<0.05$)。【結論】メラトニンとPDSS・ESSには相関を認めたことから、PDにおいてメラトニンは睡眠障害に関与している可能性が考えられた。昼のメラトニン分泌が亢進している症例では日中過眠をきたしやすい傾向があり、唾液中のメラトニンは日中過眠の指標となる可能性が示唆された。一方、今回の検討ではPDSSと眠前メラトニン濃度には負の相関を認めた。睡眠を誘発するメラトニン濃度が眠前に高い症例で睡眠の質が悪いという関連が示されたことになるが、PDでは通常夜間におけるメラトニン分泌のピークが昼から眠前に移動している可能性も考慮され、就寝中のメラトニン濃度測定を含めさらなる検討が必要と考えられた。

PJ-074-4

特発性REM睡眠行動障害が疑われた4症例

東海大学大蔵病院 神経内科
○梁 正淵, 森谷祐介, 大貫知英, 高橋若生, 吉井文均

目的：特発性REM睡眠行動障害(IRBD)はレビー小体病(LBD)の主症状発症前症状として注目されている。IRBDが疑われる4症例の心理検査、DATやMIBGを検討する。方法：<症例1>75歳 男 40歳代より夜中に大声を発し、隣で寝ている妻を叩いたり蹴ったり、カーテンを引きちぎることがあり、受診。嗟声以外に神経学的所見なし。<症例2>65歳 男 64歳の夏より怖い夢を見て隣で寝ている妻に危害を加え、受診。50歳代より勃起不全。神経学的所見は認めず。<症例3>71歳 男 60歳になって夢で物や動物が落ちてきて大声を出すようになる。その後、幻視、錯視も自覚し、受診。神経学的には両側姿勢時振戦のみ。<症例4>82歳 女 70歳後半より追いかけられる夢をみて夜中に大声を出し、障子を壊すこともあった。長女が大声の寝言を聞き、受診。神経学的には両側姿勢時振戦のみ。結果：罹病期間は1年未満が1症例、1~9年1症例、10~30年1症例、30年以上が1症例。MMSEは23~30点、WAISは79~128。3症例で前頭葉機能障害が疑われた。全症例でうつはなく、1症例で強い不安状態が疑われた。MIBGの取り込み障害が疑われたのは3症例。DATでドパミン欠乏が疑われたのは1症例で、MIBG、DATともに陽性であったのは罹病期間が最も長い1症例であった。結論：IRBDが疑われる症例において、各種検査結果を比較した報告はまれである。IRBDが疑われる症例では前頭葉機能の低下や心臓交感神経節後線維終末の障害は高率であった。また、パーキンソン症状がなくとも線条体でドパミン欠乏が示唆される症例を1例認め、今後、縦断的調査を試みる。

PJ-074-5

REM sleep behavior disorder(RBD)における画像診断の有用性

¹長崎北病院 神経内科、²長崎北病院 放射線部、³井上病院 呼吸器内科、⁴済生会長崎病院 睡眠医療センター
○湯淺隆行¹, 村川茉里恵¹, 中尾洋子¹, 一瀬克浩¹, 佐藤秀代¹, 富田逸郎¹, 瀬戸牧子¹, 越智 誠², 吉嶺裕之³, 近藤英明⁴, 佐藤 聡¹, 辻畑光宏¹

【目的】RBDはパーキンソン病、レビー小体型認知症(DLB)、多系統萎縮症などのsynucleinopathyに先行して認められることが知られている。RBDを呈する症例について、MIBG心筋シンチをはじめとする各種検査で客観的異常所見がみられるか検討した。【方法】夜間の異常行動が認められた10症例(男性7例、女性3例、平均年齢71.9±6.9歳)を対象とした。なお、大声、奇声のみの症例は対象としなかった。上記症例に対し、認知症に関するQuestionnaire、記憶検査(HDS-R, MMSE, WMS-R)、嗅覚検査(OSIT-J)、polysomnography(PSG)、脳血流SPECT(eZIS, vbSEE解析)、MIBG心筋シンチ、DaT scan、頭部MRI(VSRAD)検査を施行した。【結果】RBDの出現から当院受診までの期間は1ヶ月から10年の範囲で、記憶検査におけるMMSEの成績は平均28.9±0.88だった。MIBG心筋シンチは全例でearly, delayのH/M比が低下し、washout rateは亢進していた。脳血流SPECTは8例で施行し、DLBほどではなかったが3例で軽度の後頭葉の血流低下を認めた。DaT scanは6例で施行し、うち3例で低下を認めた。【結論】少数例の検討ではあるが、RBDを呈する症例ではMIBG心筋シンチにおいて集積低下が示され、脳血流SPECT、DaT scanより高率に異常所見を認めた。RBDを有する症例の早期の診断、病態把握にMIBG心筋シンチが有用である可能性が考えられた。

Pj-074-6

レム睡眠行動異常症における光干渉断層法による網膜神経層の検討

¹獨協医科大学越谷病院 神経内科, ²獨協医科大学看護学部看護医科学（病態治療）, ³獨協医科大学神経内科
○宮本智之¹, 宮本雅之^{2,3}, 鈴木圭輔³, 小川知宏¹, 横田隆子¹, 尾上祐行¹

【目的】レム睡眠行動異常症（REM sleep behavior disorder: RBD）と神経変性疾患における病態解明のために、RBDとパーキンソン病（Parkinson disease: PD）の患者を対象に光干渉断層法（optical coherence tomography: OCT）により乳頭周囲の網膜神経層（retinal nerve fiber layer: RNFL）の厚さを測定し健常者の厚さの比較とドーパミン機能との関連性を比較検討した。【方法】眼科疾患（緑内障など）を合併していない年齢をグループマッチさせた健常者（69.8歳）、RBD（68.7歳）、PD（68.9歳）に対してOCTを用いて乳頭周囲のRNFLを測定した。さらに、RBD、PDに対象にドパミントランスポーターイメージング（DATスキャン）を測定し、線条体集積をSBRで評価した。【結果】乳頭周囲の平均RNFL（ μm ）は、健常者 93.2、RBD 91.2、PD 89.8とPDで低値であったが、統計学的な有意差はみられなかった。各セグメント間のRNFLにおいても同様の結果であった。平均RNFLとDATスキャンにおける線条体集積値（SBR）の相関について検討したところ、RBD、PDともに有意な相関関係は認められなかった（Sperman順位相関係数）。【結論】乳頭周囲のRLNFの厚さはRBD、PDにおいて健常者と比較し差がみられなかった。今後は網膜神経層別の解析が必要である。

Pj-074-7

閉塞性睡眠時無呼吸症候群における口腔内装置治療と経鼻的持続陽圧呼吸療法の比較

¹徳島大学大学院 医歯薬学研究部 医科学部門 内科系 臨床神経科学分野, ²関西電力病院 神経内科・睡眠関連疾患センター
○谷口浩一郎^{1,2}, 立花直子², 濱野利明², 梶 龍兒¹

【目的】現在日本では、閉塞性睡眠時無呼吸症候群（OSAS）治療において、経鼻的持続陽圧呼吸（CPAP）療法では保険診療上無呼吸低呼吸指数（AHI） $\geq 20/\text{h}$ という縛りがある。それに対し、口腔内装置（OA）治療については明確な導入基準がない。今回、睡眠専従医のOSAS診療をretrospectivelyに調査し、OA導入とCPAP導入を行っている状況を比較し、OAの適応について考察する。【方法】鼾や無呼吸、眠気などを主訴に、2つの医療機関の睡眠専従医を受診し、2010年6月～2014年8月にかけて終夜睡眠ポリグラフィ（PSG）を行ってOSASと診断され、CPAP導入となった39例（男35人、女4人、年齢 60.5 ± 11.8 歳、BMI $26.7 \pm 4.5\text{kg}/\text{m}^2$ ）とOA導入となった20例（男16人、女4人、年齢 53.9 ± 13.4 歳、BMI $24.3 \pm 2.9\text{kg}/\text{m}^2$ ）を対象に、治療導入の前後の状況と選択した理由を後方視的に検索した。【結果】CPAP導入群とOA導入群では、AHIが $47.1 \pm 17.9/\text{h}$ ： $23.2 \pm 11.1/\text{h}$ 、%time in SpO₂<90% in sleepが $16.2 \pm 20.2\%$ ： $3.0 \pm 3.7\%$ であった。AHI $\geq 20/\text{h}$ だがOA導入になった群は12例（男9人、女3人、53.6 ± 13.7 歳、BMI 23.8 ± 3.1 ）で、AHIは 29.1 ± 10.5 、%time in SpO₂<90% in sleepが $4.2 \pm 4.4\%$ であり、全例3か月後も使用継続しており、終夜PSGを再検できた7例中6例でAHIの低下を認めた。この群においてCPAPでなくOAが選択された理由として、SpO₂<90%となる時間の割合がCPAPと比べ高いこと、他にライフスタイル上OAがより適切であったことが挙げられた。【結論】SpO₂<90%となる時間の割合が高くなければ、AHIによらずOAを導入してもよいと考えられる。

Pj-075-1

認知機能障害を疑われた慢性統合失調症患者のロールシャッハテストによる検討

八幡大蔵病院 精神科・内科・神経内科
○石川和彦

【目的】統合失調症の陰性症状は改善が難しいことが多く数十年にわたる入院になりその後認知症を発症して死亡することもあり、この状態を各種認知機能テストで調べると認知機能が障害されていることは知られている。この状態をpreclinical dementiaやMCIと評価するのは多少の問題もある。ロールシャッハテストにおいては非構造的な知能を評価することもできた多面的に人格を評価することもできる。今回我々はロールシャッハテストに現れたこうした患者の適応的な面と病的な面を拾い上げてみることにする。【方法】精神科病院に30年以上（平均42.5年）入院している慢性統合失調症の患者12名（男性8名、女性4名、平均年齢70.6歳）に対してロールシャッハテストを施行した。【結果】反応数は10から53（平均27.9）で正常や正常以上のものが多かった。体験型はほとんどが両型で極端な内向型が3名いた。F%は高いものが多く（平均73.4%）紋切り型思考を表すと考えられた。ΣF+%は高いものも低いものもいたが平均は42.2%と低く現実検討力の低さが現れていると考えられた。A%は高いものが多く（平均61.8%）抑うつ感や紋切り型思考を示すと考えられた。P反応は半数以上で正常以上（平均5.1）で常識の欠如を示すと考えられた。課題への取り組み方を示すW:DはW優位のものD優位のもの半半ずつぐらいを占めた。【結論】全体的に思考の貧困や常識の欠如など退院を困難にしている要因が読み取れるスコアを示すものが多かった。しかし反応数は正常や正常以上をしめすものも多くあり検査に熱心に取り組もうとしたりある面協力的でロールの取りやすいところも見て取れた。体験型や把握型のばらつきはpreclinical dementiaやMCIの方に向かいながらもユングの言う個性化の過程をとっているものと考えられた。こうした患者にロールシャッハテストはコミュニケーションツールとしても認知トレーニングツールとしても有効である。

Pj-075-2

音楽性幻聴を呈した6症例の検討

昭和大学病院 神経内科

○二村明徳、四郎丸あずさ、黒田岳志、石垣征一郎、加藤大貴、河村 満、小野賢二郎

【目的】音楽性幻聴は実際には演奏されていないにも関わらず、メロディーや歌、楽器演奏などを聴く複雑性聴覚性幻覚の1つである。近年は難聴や脳血管障害、認知症を背景とした症例の報告がある稀な神経症候である。その病態は明らかでなく、確立された治療法はないが、抗てんかん薬や認知症改善薬で軽快することが報告されている。当院で経験した音楽性幻聴6症例の患者背景・臨床症状・検査所見・治療への反応性などをまとめ報告する。【患者背景】平均年齢は79.1歳（65歳から92歳）、男：女は2：4で女性が多かった。背景疾患は6例中4例に老人性難聴があり、認知症3例（レヴィ小体型認知症2例、老人性認知症1例）、アミロイドアンギオパチー1例、全症例に精神疾患の既往はなかった。【臨床症状】4症例が幻聴を主訴とし受診した。音楽性幻聴の内容としては童謡が最も多く（6例中4例）、その他に歌謡曲（3例）、軍歌（3例）、民謡（2例）、君が代（2例）、クラシック（1例）であった。音楽性幻聴の発症当時に明らかな認知症症状はなかった。【検査所見】脳MRIでは脳梗塞を示唆する明らかな所見はなかった。123IMP-脳血流SPECTではレヴィ小体型認知症の2例では両側後頭葉の血流低下を認め、その他4例では右側頭葉に血流低下を認めた。【治療内容】3症例に抗てんかん薬、2症例に認知症改善薬、1例に抗精神病薬が使用されていた。精神障害使用例以外の5症例で音楽性幻聴は軽快していた。【結論】音楽性幻聴の発症には難聴や認知症が関連し、抗てんかん薬や認知症改善薬で改善していた

Pj-075-3

小脳性無言症を呈した2症例

JAとりで総合医療センター 神経内科

○小林 禪、太田浄文、富満弘之、新谷周三

【目的】小脳性無言症は主に小児における後頭蓋窩腫瘍術後の合併症として報告されており、他の背景疾患により生じることが稀である。我々は小脳性無言症を呈した脳症、脳梗塞の症例を経験したため報告する。【方法】2例の患者の臨床経過、画像所見を検討した。【結果】症例1は10歳代後半の男性。主訴は意識障害。入院時JCS I-3。簡単な指示には従えたが無言状態であった。鼻腔ぬぐい液からインフルエンザウイルス（AH3）を検出した。髄液検査では細胞数、蛋白は正常であったが、IL-6は10.2 pg/mlと上昇していた。MRIで小脳は腫脹し、両側歯状核と中小脳脚に拡散低下を認めた。SPECTでは両側小脳に血流低下を認めた。ベラミビル投与、mPSLパルス療法、IVIGを行い、意識は速やかに改善し、身振り手振りで意思疎通できるようになったが、発語はなく無言症の状態であった。無言症は第45病日まで持続しその後は徐々に改善した。症例2は30歳代前半の男性。主訴は意識障害。頭部MRIで両側小脳、両側後頭葉、右延髄外側、右海馬、右視床に拡散低下を認め、CTアンギオグラフィーでは右椎骨動脈が起始部より描出されず、右椎骨動脈閉塞と判断した。第3病日に意識障害が悪化し、CTで小脳浮腫に伴う脳幹圧迫、水頭症が判明し、同日開頭減圧術、脳室ドレナージ術を行った。術後、意識は徐々に改善し、簡単な指示には従えるようになったものの、発語はなく、問いかけに対する言語応答も乏しく、無言症であると判断した。SPECTでは両側小脳、両側後頭葉に血流低下を認めた。第52病日に転院した。【結論】小脳性無言症は稀であるが、背景疾患に関わらず両側小脳の障害で生じ得る。

Pj-075-4

虚血性大脳白質病変を有する患者における言語流暢性試験と脳血流

¹東京医科大学 神経内科学分野, ²中野江古田病院 内科

○加藤陽久¹, 長谷川明², 関 美雪¹, 井上 文¹, 上田優樹¹, 福田友里愛¹, 齊藤智子¹, 小林万希子¹, 赫 寛雄¹, 相澤仁志¹

【目的】虚血性大脳白質病変を有する患者における言語流暢性と脳血流の関連を検討するためにword fluency testを行い、脳血流を測定した。【方法】当院外来通院中の慢性期虚血性大脳白質病変を有する右利き患者17例（男性8例・女性9例、69.0 ± 2.6 歳、Fazekasによる深部皮質下白質病変grade 1.6 ± 0.9 ）を対象とした。神経心理検査はMMSEとword fluency testを行い、認知症を発症していると考えられるMMSEが23点以下の症例は除外した。Word fluency testは文字流暢性課題として「い」「し」「に」「れ」を、カテゴリー流暢性課題として「動物」「果物」「乗り物」を用いた。脳血流は¹²³I-IMP、SPECTで測定し、stereotactic extraction estimation analysisを用いて、Brodmann area（BA）ごとの関心領域内におけるコントロール群よりも低値の局所脳血流の部位の広がり程度とword fluency testの結果との相関を検討した。【結果】Word fluency testと局所脳血流とのあいだに相関がみられた領域は、文字流暢性課題の「れ」において左前帯状皮質を中心とした領域にみられたが、「し」や「い」、あるいはカテゴリー流暢性課題と脳血流とのあいだに有意な相関がみられた領域はなかった。【結論】文字流暢性課題は主として左背外側前頭前野や帯状回が、カテゴリー流暢性課題は側頭葉の機能が関わっているとされており、本研究においても文字流暢性課題と帯状回との関連が示唆された。接頭音とそれに続いて形成される名詞の数は、仮名ごとに多様であり、今回用いた仮名では、「し」「い」「に」「れ」の順に名詞数が少なくなると言われている。本研究の対象のように比較的健常人に近い能力を有する者を対象とした文字流暢性試験の場合、名詞数が少ない仮名のほうが有用である可能性が示唆された。

【目的】特異性正常圧水頭症 (iNPH) は、歩行障害・認知障害・尿失禁の三徴候を呈する疾患であり、外科的介入 (Shunt術) により治療可能な疾患である。しかし、長期経過を観察した場合、必ずしも効果を維持できない症例が散見される。今回iNPH患者の長期経過を、ドパミントランスポーターイメージング (DAT) を用い比較・検討する。【方法】当院外来フォロー中のiNPH患者13例 (probable:5, definite:8) に対しDATを実施。定量的評価としてSBR (Specific Binding Ratio: SBR_{ratio}) 値を用い分布を検討した。また、definite iNPH例について、歩行可能から車椅子生活に至るまでの独歩可能期間を後方視的に調査・検討した。【結果】対象13例 (男性:9、女性:4) の平均年齢は78.6±3.7歳、SBR値の平均は3.02±1.4、分布はSBR値 ≥ 4.0 例、4.0~2.0例、 ≤ 2.0 例であった。視覚的に正常 (Normal) 4例、中程度低下 (Eagle wing, Egg shape) 7例、著明低下 (Burst striatum) 2例を認めた。definite iNPH例での術後から車椅子生活までの平均期間は、SBR値が正常の4例で46.0ヶ月、低下の4例で35.7ヶ月であった。【考察】iNPH症例には比較的高率に何らかのドパミントランスポーター異常を併発している可能性があることを昨年示した。本年はSBR値が正常のiNPH症例にて、長期 (術後5年以上) に歩行を維持する例が多く、低下例では歩行を維持できない例が多い傾向にあった。したがってprobable iNPHのshunt術の適応・予後予測において、DATの結果は重要な情報となることが考えられた。【結論】iNPH症例におけるドパミントランスポーターイメージングの意義を、Shunt術の予後判定の面から述べた。

Pj-076-5

舞踏症における大脳基底核のPETによる糖代謝の検討

宮崎大学医学部 内科学講座 神経呼吸内分泌代謝学分野
○高妻美由貴, 海老原由佳, 中里祐毅, 杉山崇史, 望月仁志, 原 善根, 谷口晶俊, 塩見一剛, 中里雅光

【目的】舞踏症を引き起こす疾患は変性疾患, 代謝性疾患, 薬物性, 炎症性, 血管障害など多岐に渡り, FDG-PETにて大脳基底核領域に糖代謝異常を呈することが知られている。今回, 当科でFDG-PETを施行した舞踏症患者について検討した。【方法】対象は当科で経験した舞踏症患者4例, 臨床症状, FDG-PETでの糖代謝について比較検討した。【結果】症例1は36歳女性, 28歳より顔面や四肢に不随意運動が出現し, 31歳時に遺伝子検査でハンチントン病と診断された。FDG-PETでは両側尾状核・被殻に高度な糖代謝低下を認めた。症例2は90歳女性, 高血糖に伴う顔面と左半身の不随意運動があり, 糖尿病性舞踏病と診断された。FDG-PETでは右レンズ核の脳糖代謝低下を認め, 血糖の改善に伴い不随意運動は消失した。症例3は62歳女性, 56歳時に右大動脈瘤破裂に対しクリッピング術を施行されたが, 術後より右頸部の不随意運動が出現した。FDG-PETでは右大脳半球の著明な糖代謝低下があり, 左レンズ核にも軽度低下がみられた。症例4は72歳女性, 1週間の経過で発症し増悪する左半身の不随意運動を主訴に入院した。左上下肢の錐体路徴候が陽性であったが新規発症脳梗塞は認められなかった。FDG-PETでは右レンズ核の糖代謝亢進を認めた。【結論】ハンチントン病では尾状核, 糖尿病性舞踏病ではレンズ核, 脳虚血では病変に一致した糖代謝低下を認めた。頭部MRIで病変を指摘できない症例ではFDG-PETの結果から病変を推測できる可能性がある。

Pj-076-6

Huntington病のdopamine transporter scanの所見

東邦大学医療センター大森病院 神経内科
○川邊清一, 三浦 健, 給前まや, 森岡治美, 柳橋 優, 石川裕一, 平山剛久, 高澤隆紀, 池田 憲, 岩崎泰雄

【目的】Huntington病(HD)は線条体を構成する尾状核の著明な萎縮, 線条体の神経細胞脱落をきたすことが病理的な特徴であるが, HD患者でのdopamine transporter scan (DAT-Scan)がどのような所見を呈するのか今まではよく知られてはいない。今回我々はHDと診断され, DAT-Scanを施行された4人についての所見を検討した。【方法】HDの患者でDAT-scanを施行された4例の所見を検討した。また, specific binding ratio (SBR)と年齢, 発症からの期間, CAGリピート数などの関連があるか統計学的に評価した。【結果】症例の年齢は39歳から79歳, 男性1例, 女性3例であった。発症から検査までの期間は3年から9年, CAGリピート数は44から52であった。いずれの症例でもSBRは低下していた(257, 36, 273, 368)。また, DAT-scanの画像では両側の線条体での集積低下を示したが, 相対的に被殻よりも尾状核頭での集積低下が強かった。SBRとCAGリピート数, 発症からの期間との間には有意な相関は見られなかったが, 年齢との間には有意な相関がみられた($p=0.046$)。【考察】HD4例のDAT-scanで線条体での集積低下がみられた。Parkinson病とは異なり尾状核頭での集積低下が目立った。SBRは年齢と相関がみられたが年齢に伴う変化を見ているだけかもしれない。HDにおける線条体の機能の評価をする検査としてDAT-scanは有用である可能性が示唆された。

Pj-076-7

FP-CIT-SPECTを用いたハンチントン病の黒質線条体ドパミンシステムの評価

¹相模原病院 神経内科, ²相模原病院 放射線科, ³かわしま神経内科クリニック
○堀内恵美子¹, 中村聖悟¹, 宮下真信¹, 大沼広樹¹, 公文 彩¹, 大森智子², 佐々木諒², 佐藤みゆき², 瀧川政和², 川嶋乃里子³, 長谷川一子¹

【背景】ハンチントン病(HD)では早期には尾状核・被殻のmedial spiny neuronが障害されるが, 進行すると全脳の神経細胞にも障害が及ぶ。HDの線条体の神経細胞の障害をドパミントランスポーター画像により評価できるかを検討した。【方法】線条体のドパミントランスポーターの評価をFP-CIT SPECTを用いて行った。また, SBR値(FBP)と各症例の臨床情報(罹病期間, 発症年齢, CAG repeat, 服用薬剤, UHDRS重症度, 認知機能)等との関連についても検討した。【結果】症例は男性1例, 女性3例の4例, 年齢は55.7±19.8歳(M±SD, 45~63歳) 罹病期間は10.25±4.27年(M±SD, 4~13年), 使用薬剤はtetraabenazine 37.5~50 mg, (4例中3例), amantadine, risperidone 1mg (4例中2例), valproate, clonazepam等であった。検査1年以内に施行されたHDS-Rは0~17点であった。FP-CIT SPECT SBR値の左右の平均値は1.62±1.36 (M±SD) (-0.15~3.16)で, 当院のカットオフ値と比較して低下していた。また, 取り込みは尾状核を含む基底核の前方部分で低下していたが, 後方では保たれる傾向にあり, パーキンソン病(PD)でのパターンとは異なっていた。症例数が少ないが, 発症年齢が低年齢, 罹病期間が長期であるほど, SBR値が低下する傾向が示された。4例中, SBR値が顕著に低下を示した症例(右 -0.16, 左 -0.15, 平均 -0.15)は経過13年の45歳男性例で, 経過中にミオクロヌスを舞踏運動と共に示し, 全身痙攣発作を合併し, 現在廃疾の状態にある。【考察】自験HDのFP-CIT SPECTではSBR値は低下しており, SBR値の低下は尾状核を含む前方部分で顕著であった。また発症年齢が若く罹病期間が長期であるとSBR値は低値である傾向がみられた。今後, いわゆる小脳型や発症早期例などについても検討が必要である。【結論】FP-CIT SPECTにより, HDに於ける線条体病変をドパミン終末の障害~消失により観察することが可能であることを示すことができた。

Pj-077-1

髄膜炎および髄膜脳炎患者における頭部MRI拡散強調画像と臨床像との関連性について

金沢大学大学院脳老化・神経病態学
○山口浩輝, 坂井健二, 岩佐和夫, 山田正仁

【目的】髄膜炎および髄膜脳炎の症例において, 頭部MRI拡散強調画像の異常信号の有無と, 臨床徴候や髄液所見との関連性を明らかにする。【方法】2010年1月1日から2015年11月30日までの期間に髄膜炎または髄膜脳炎と診断し, 頭部MRIを撮像した19例について, 拡散強調画像で脳表, 脳溝, 脳実質のいずれか1つ以上に高信号を認めた群(DWI陽性群)と, 高信号を認めなかった群(DWI陰性群)とで, 臨床症候や髄液所見を比較検討した。【結果】DWI陽性群は細菌性髄膜炎2例, クリプトкокカス髄膜脳炎1例, リウマチ性髄膜炎1例だった。細菌性髄膜炎では1例が脳表と皮質下白質及び深部白質に高信号を認め, T2の結果と合わせて同部位への微小出血も認めていた。他の1例は脳表と皮質下白質に高信号を認めた。クリプトкокカス髄膜脳炎では, 両側大脳皮質下白質から白質に高信号を認めた。リウマチ性髄膜炎では, 脳表と脳溝に高信号を認めた。DWI陰性群は, 細菌性髄膜炎疑い2例, 結核性髄膜炎疑い1例, クリプトкокカス髄膜脳炎1例, ヘルペス性髄膜炎2例, 原因不明の無菌性髄膜炎4例, 原因不明の無菌性髄膜炎5例だった。細菌性髄膜炎の症例では髄液細胞数が多い傾向があったが, 両群で比較した髄液の細胞数, 蛋白, IgG indexには有意な差は見られなかった。【結論】髄膜炎と髄膜脳炎の症例において, 炎症や膿瘍, 出血が拡散強調画像で高信号に描出された。髄液細胞数, 蛋白, IgG indexについては, 拡散強調画像の高信号の有無とは関連がなかった。

Pj-077-2

ハンチントン病の長期経過の脳MRI画像所見について

脳神経センター阿賀野病院 神経内科
○青木賢樹, 近藤 浩, 佐藤達哉, 横関明男, 近藤 崇

【目的】ハンチントン病を患い長期経過された患者3名の脳MRIの画像の変化について経過観察する。【方法】長期入院されているハンチントン病患者3名の脳MRIを撮像し, 経年的に経過観察する。ハンチントン病の脳MRI画像所見では尾状核の萎縮が早期診断に有用であるとは周知の事実であるが, 長期経過されたハンチントン病の患者は, 介護の関係で施設や長期療養型の病院に入院されることが多いため画像検査等は撮れなくなることが多い。つまり長期療養中の病院での脳MRIなど経過観察はなかなか病院の検査機器の関係などで, 経過追うことは困難となることが多い。今回, 我々の病院では, 神経専門の長期療養型病院として, 脳MRI, 脳波など検査も可能であり, 経過を追うことができた3例の, 脳MRIの画像変化について検討を加えた。【結果】経過が長期に渡る程, 脳MRIでは大脳全般の萎縮が進行して, むしろ尾状核の変化を早期より不明にしていけることが判明した。無論脳萎縮はあるが水頭症のように皮質が菲薄化して脳室の拡大が著明となる。しかし, 脳波ではむしろ徐波が目立たず案外波形が残存していることが判明した。臨床的には意識疎通は困難であり, 顔面の表情はあるように見える。呼吸不全, 咽頭麻痺などはないが, 経口摂取は困難で経管栄養に移行している。

Pj-077-3

小脳皮質萎縮症におけるVoxel-based Morphometryの検討(第2報)

¹東京医科大学病院, ²東京医科大学八王子医療センター 神経内科
○上田優樹¹, 小林万希子¹, 井上 文², 田口丈士¹, 田中伸幸², 南里和紀², 相澤仁志¹

【目的】小脳萎縮をきたす疾患には, 多系統萎縮症, 遺伝性脊髄小脳変性症, 皮質性小脳萎縮症, 甲状腺機能低下, 自己免疫性小脳萎縮症などが挙げられる。今回, voxel-based morphometry (VBM)によって, 小脳皮質萎縮症の差異を検討した。【方法】対象は2005年以降, 当院および関連施設を受診した小脳萎縮症のうち, 遺伝子検査にて遺伝性小脳変性症と診断された12例(SCA6 12例, SCA3 6例, SCA31 2例, DRPLA 2例), CCA25例, 抗甲状腺抗体陽性小脳失調症12例, 抗GAD抗体陽性小脳失調症5例である。VBM画像解析については, Voxel-based Specific Regional Analysis System for Alzheimer's Disease (VSRAD) advanceを利用した。各疾患グループの差異の検討については, VBM画像の平均像と比較した。【結果】SCA6群(平均年齢67.7歳, 平均罹患期間12.7年, 独歩可能2人), SCA31群(平均年齢75歳, 平均罹患期間10年, 独歩可能2人)では小脳半球・虫部の灰白質萎縮が目立ち, 小脳白質の萎縮は歯状核に対称性に認めた。SCA3群(平均年齢64.7歳, 平均罹患期間11.5年, 独歩可能3人)では, 小脳半球・虫部の萎縮は目立たず, 小脳脚・脳幹・小脳の白質の萎縮が著明であった。DRPLA群(平均年齢67.5歳, 平均罹患期間2年, 独歩可能2人)では, 脳幹, 歯状核周囲の軽度白質萎縮を認めたが, 小脳灰白質の萎縮は認めなかった。CCA群(平均年齢63.6歳, 平均罹患期間7.4年, 独歩可能20人), 抗甲状腺抗体陽性小脳失調症群(平均年齢76.2歳, 平均罹患期間10.7年, 独歩可能6人)では小脳半球の灰白質萎縮を認めたが, 小脳白質の萎縮は認めなかった。抗GAD抗体陽性小脳失調症群(平均年齢71.4歳, 平均罹患期間7.6年, 独歩可能4人)では, 小脳半球の灰白質萎縮を認めたが他と比べて軽度であった。【結論】VSRADadvabceによるVBMにて小脳皮質萎縮症の比較を行った。同解析ではCCA, SCDおよび自己抗体陽性小脳失調症の鑑別に有用である可能性がある。

Pj-077-4

アルツハイマー病における血管周囲腔の拡大：3T-MRIによる検討

¹三重大学大学院医学系研究科 神経病態内科学, ²三重大学大学院医学系研究科 放射線医学, ³三重大学大学院医学系研究科 認知症医療学
○伊井裕一郎¹, 前田正幸², 松山裕文¹, 木田博隆³, 佐藤正之³, 谷口 彰¹, 富本秀和¹

【目的】脳MRIで描出される血管周囲腔の拡大 (dilatation of perivascular spaces: DPVS) は脳小血管病の画像マーカーの一つであり、基底核領域 (BG-DPVS) は細動脈硬化症、大脳白質領域 (WM-DPVS) は脳アミロイド血管症 (CAA) との関連が指摘されている。今回、AD患者におけるWM-DPVSおよびBG-DPVSと他の脳小血管病変との関連について検討した。【方法】AD患者40例 (男性9例, 平均年齢74.3歳, 平均MMSE20.8点) を対象とし、3T-MRI装置を用いてWM-DPVSおよびBG-DPVSと微小出血、白質病変、ラクナ梗塞との関連を検討した。DPVSはStandards for Reporting Vascular changes on nEuroimaging (STRIVE) に則り評価した。DPVSの重症度は、Maculicichら (2004) による4 point visual rating scale (0 = no DPVS, 1 = ≤10 DPVS, 2 = 11-20 DPVS, 3 = 21-40 DPVS, 4 = >40 DPVS) を用いて評価し、3以上 (DPVS≥21) を重度とした。微小出血はsusceptibility-weighted images (SWI) で検出し、分布はmicrobleeds anatomical rating scale (MARS) により評価した。白質病変はage-related white matter changes (ARWMC) scaleにより評価した。【結果】各DPVSスコア平均値はWM-DPVSが2.6、BG-DPVSが2.0で、重度WM-DPVSは23例 (57.5%)、重度BG-DPVSは10例 (25%) であった。WM-DPVS優位 (WM-DPVSスコア > BG-DPVSスコア) は22例 (55%)、BG-DPVS優位 (BG-DPVSスコア > WM-DPVSスコア) は7例 (17.5%) であった。WM-DPVS優位22例とBG-DPVS優位7例との比較では、微小出血の分布、頻度、数量に有意差は無かったが、BG-DPVS優位群でラクナ梗塞の頻度が高く (42.9%, $p = 0.075$)、白質病変スコアが有意に高かった ($p = 0.033$)。【結論】AD患者ではWM-DPVS優位の傾向がみられ、背景にあるCAAを反映している可能性がある。WM-DPVS、BG-DPVSともに微小出血との関連はみられなかったが、BG-DPVSではラクナ梗塞および白質病変との関連が示唆された。

Pj-077-5

脳ドック受診者のMRI上無症候性偶発頭蓋内病変に関する検討：the Kashima Scan study

¹佐賀大学病院 神経内科, ²佐賀大学病院 放射線科, ³祐愛会 織田病院 放射線科
○小杉雅史¹, 薬師寺祐介¹, 西原正志², 中島順子³, 原 英夫¹

【目的】本邦における健康人における脳MRI上の無症候性偶発頭蓋内病変の種類および頻度を調べる。【方法】脳ドック受診者連続例を対象とした。2名の放射線科専門医が頭部MRI検査でのT2/FLAIR/MRA画像より確認できた実質性病変および血管病変の種類それぞれについて集計を行った。【結果】1086名 (平均年齢64.7歳, 男性48.7%) が解析対象となった。未破裂動脈瘤は54名 (5.0%) に見られ、内頸動脈が15名 (1.4%) と最も多かった (ICA 15 (1.4%), Acrom 11 (1.0%), MCA 8 (0.7%), ACA 6 (0.6%), BA 6 (0.6%), IC-PC 3 (0.3%), BA-SCA 3 (0.3%), PCA 3 (0.3%), PICA 2 (0.2%), VA 2 (0.2%))。脳血管狭窄は39名 (3.6%) に見られ、中大脳動脈狭窄が18例 (1.7%) と最も多かった (PCA 8 (0.7%), ICA 7 (0.6%), ACA 6 (0.6%), VA 2 (0.2%), BA 1 (0.1%), 多発 1 (0.1%))。海綿状血管腫は5名 (0.5%)、嚢胞性腫瘍は23名 (2.1%)、副鼻腔炎は106名 (9.8%)、ヴェルガ腔は11名 (1.0%)、血管破格は14名 (1.3%) (重複MCA 6 (0.6%)、遺残原始3叉動脈3 (0.3%)、前大脳動脈2 (0.2%)) に見られた。その他の所見として、脱髄病変疑い2例 (0.2%)、もやもや血管1例 (0.1%)、聴神経腫瘍1例 (0.1%) を認めた。【結論】無症候性偶発所見の中では未破裂動脈瘤、脳動脈狭窄などの血管病変が多く、腫瘍性病変は低かった。これらの所見頻度は本邦健康人のMRI読影の際の参考になりうる。

Pj-077-6

3T MRIによる皮質微小梗塞の描出；CAAにおける ex vivo MRIと病理所見の直接比較

¹三重大学病院 神経内科, ²三重大学病院 中央放射線部, ³医療法人さわらび会 福祉村病院
○丹羽 篤¹, 伊井裕一郎¹, 松尾 皇¹, 伊藤 愛¹, 高瀬伸一², 前田正幸², 赤津裕康³, 橋詰良夫³, 富本秀和¹

【目的】皮質微小梗塞 (CMI) はアミロイド血管症と関連し認知機能低下と強く関連する。サイズは数十ミクロンから5mmとばらつきがあり、画像上は"invisible lesion"とされるレビューも報告されている。我々は高磁場MRIによりCMIの画像化が可能であることを世界で初めて報告したが (Ii Y, VasCog 2011 (abstr.)), J Neuroimaging 2013; 23: 28-32)。今回、剖検脳で病理と画像の直接比較を行った。【方法】病理学的に脳アミロイド血管症 (CAA) と診断され、皮質微小梗塞 (CMI) が認められた認知症患者10名 (男性4名, 86.1±5.0歳) のホルマリン固定脳を対象とした。脳ブロックを3D FLAIR, double inversion recovery (DIR) 法で*ex vivo*撮影した後、免疫組織化学的にβアミロイド陽性部位を検討した。【結果】通常の脳MRIの撮像では温度の影響を考慮する必要はないが、*ex vivo* MRIでは温度が信号強度に影響する。至過撮像条件に関する予備的検討では47℃で最良のS/N比を得た。CAAの10症例で2-3ブロックの検索を行い、病理学的に確認されるCMIは症例毎に最大8か所で認めた。このうち画像で検出される頻度は0-50%とばらつきがあり、大径のものが描出されやすい傾向にあった。βアミロイド免疫組織化学ではCMI部位で老人斑が消失しその軟膜側に変性した陽性血管の集簇を認めた。Microbleedsについても同様の検討を行い、画像・病理対応を認めている。【結論】3 Tesla MRIで観察される皮質に限局する高信号域はCMIと病理学的に対応することが示された。また、CMIの一部はCAAに起因することが本研究でも確認された。3 Tesla MRIは臨床的に汎用性があり、本法を用いたCMIの臨床研究の進展が期待される。

Pj-077-7

超急性期脳梗塞におけるSWI hypointense vessel signの有用性

埼玉医科大学総合医療センター 神経内科
○田島孝士, 傳法倫久, 原 渉, 鈴木理人, 杉本恒平, 田中 寛, 古谷真由美, 宮内敦生, 石塚慶太, 齋藤あかね, 久保田昭洋, 成川真也, 伊崎祥子, 小島美紀, 吉田典史, 王子 聡, 三井隆男, 深浦彦彰, 野村恭一

【目的】我々は発症後4.5時間以内の超急性期にみられるFLAIR hyperintense vessel sign (FHV) が血行再開通により消失し、消失した領域は慢性期に虚血性変化を呈さないことからpenumbra検出に有用であることを報告している (第41回日本脳卒中学会総会・札幌)。今回我々は磁化率強調画像における hypointense vessel sign (SHV) の有用性を検討した。【方法】2014年1月から2015年8月までに発症4.5時間以内に来院し、頭部MRIで内頸動脈 (ICA)、中大脳動脈 (MCA) 閉塞が確認されrt-PAを施行した超急性期脳梗塞連続14例にrt-PA施行前 (発症後平均128分) 後 (同337分) にMRIを施行し、再開通の程度をmodified Mori grade (mMG) を用いて評価した。このうちmMG2の2例を除いた12例をmMG3の再開通群 (5例) とmMG0の非再開通群 (7例) に分類しSWI hypointense vessel signの変化および、1週間後のCT変化を検討した。【結果】1. 平均年齢68.5歳 (24-84)、性別男8・女4、病型心原性10・アテローム血栓性1・その他1、責任血管ICA1・MCA11。2rt-PA施行前NIHSS (中央値) 開通群16.5・非再開通群18.5、ASPECTS+W (中央値) 再開通群7・非再開通群7.5と群間差なし。3. 退院時NIHSS (中央値) 開通群1 ($p = 0.04$)・非再開通群10、退院時mRS (中央値) 再開通群0.5・非再開通群4 ($p = 0.04$) と、非再開通群で有意に高値。4rt-PA施行前後でのSHV消失率は再開通群80%・非再開通群25%と再開通群で有意に高率 ($p = 0.03$)。5rt-PA施行前後でのSHV消失群・SHV非消失群別の1週間後CT低吸収域出現率はSHV消失群25%・SHV非消失群31%と有意差なし。【結論】超急性期脳梗塞においてSHVはpenumbraとischemic coreを含む広範なmisery perfusion areaを示す可能性が示唆された。

Pj-078-1

くり返す末梢性めまい発作により生じた脳形態異常

ファミリークリニック森のくまさん 神経内科
○高野政彦

【目的】末梢性めまいは発作がくり返されることがあり、外来診療で診療する機会が多い。ほとんどは短期間で軽快して後遺症などを残すことは無いが、中にはめまい発作に関連する予期不安から、パニック発作様症状を併発して2次性の障害を生じる症例がある。こうした不安症状を引き起こすほどのくり返すめまい発作を認める症例では、脳に形態学的な変化を生じているのか、MRI検査を行い比較検討する。【方法】複数回のめまい発作を生じて当院を受診した症例のうち、パニック発作様の症状を認めた3症例に対して、MRI撮影を行い通常の画像診断とVSRAD plusを用いた大脳灰白質体積の解析を行う。【結果】MRIによる通常の画像診断では3例とも異常を認めなかった。VSRADではめまい発作の経過が比較的に3例中2例で側頭葉内側面の扁桃体と思われる部位に萎縮を認めた。【結論】めまい発作を繰り返し、なおかつストレス脆弱性を認める症例では、不可逆的な変化が扁桃体に生じることがある。この脳表面の変化はうつ病で生じる形態異常と同じである。末梢性めまい患者の中にはくり返すめまい発作のたびにパニック発作様の不安症状を強めていく感受性の高い症例が存在する。従って外来診療でめまい患者を診療する際には、適切な心理ケアとともにめまいを比較的に短期間でくり返さないように経過観察することが必要である。

Pj-078-2

PiB-PETで脳内のアミロイド蓄積に左右差を認めた症例の検討

¹相澤病院 脳卒中・脳神経センター 神経内科, ²相澤病院 PETセンター, ³慈恵会 脳画像研究所
○道徳 整^{1,3}, 柿澤昌希¹, 磯部 隆¹, 佐藤宏匡¹, 小口和浩^{2,3}, 橋本隆男^{1,3}

【目的】アルツハイマー病 (AD) や脳アミロイド血管症 (CAA) におけるアミロイド蓄積の分布と、臨床症状やCAAに関連した出血性病変の分布との関係を明らかにする。【方法】認知症精査や脳皮質下出血、脳梗塞を契機に当院を受診し頭部CT・MRI、PiB-PETが施行された症例のうち、専門医によるPiB-PET (橋の集積で正規化したSUVR-P画像) の視覚的評価で各脳葉のアミロイド蓄積に顕著な左右差を認めた症例を抽出した。アミロイド蓄積の分布と臨床診断、認知症の症状、血腫およびT2*強調画像 (T2*WI) における微小出血 (MBs) の分布、脳表ヘモジデロシス (SS) の分布との関係について検討した。【結果】認知症精査では25例に、CAA精査では7例にPiB-PETを施行した。全32例中、アミロイド蓄積の左右差は8例で認められた (Probable CAA: 2例, AD: 5例, 脳血管性認知症 (CAA疑い): 1例)。T2*WIにおける出血性病変とアミロイド蓄積の分布の一致は5例で確認出来た。早発型ADの2例 (病型: Posterior cortical atrophy疑い, Logopenic aphasia) はアミロイド蓄積と脳萎縮の分布が一致していた。Probable CAAの1例はアミロイド蓄積およびMBsの分布が優位ではない側に多発する再出血を認めた。【結語】アミロイド蓄積に顕著な左右差を認める症例において、CAA関連の出血性病変の分布と、特徴的な脳萎縮部位および関連する認知機能障害はアミロイド蓄積の優位部位と相関する。アミロイド蓄積の程度とCAAの再出血部位の予測に関しては更なる検討を要する。

Pj-078-3

11C-PIB-PETを用いた遺伝性ATTRアミロイドーシス診断の試み

¹信州大学医学部 脳神経内科, ²リウマチ・膠原病内科, ²信州大学 バイオメディカル研究所, ³慈泉会脳画像研究所
○江澤直樹¹, 関島良樹^{1,2,3}, 矢崎正英^{1,2}, 小口和浩³, 池田修一^{1,2}

【目的】遺伝性ATTRアミロイドーシスは、トランスサイレチン (*TTR*) 遺伝子変異に起因する常染色体優性の遺伝性疾患である。本症の診断には、臨床症状に加え、組織生検によるアミロイド沈着と*TTR*遺伝子の証明が必要である。アミロイド沈着の証明は一般に組織生検で行われるが、侵襲性や一部の組織のみしか評価できないといった問題点が存在する。一方、アルツハイマー病においては、Pittsburgh compound B (¹¹C-PIB)を用いたアミロイドPETが非侵襲的な脳アミロイド沈着の評価法として定着している。今回我々は、ATTRアミロイド沈着の診断における¹¹C-PIB-PETの有効性について検討した。【方法】対象は、遺伝性ATTRアミロイドーシス患者16名(男性8名, 女性8名, 平均年齢, 48.6±10.9歳)。*TTR*遺伝子型は、V30M (p.V50M) 15例, G47R (p.G67R) 1名。対象患者に対して、¹¹C-PIBを用いたアミロイドPETを実施し、アミロイド沈着を評価した。16名中13名は頭頸部のみ、3名は頭頸部を含む全身の撮影を行った。【結果】頭頸部の¹¹C-PIB-PETでは、発症から10年以上経過した11名で脳への異常集積を認めた。遺伝性ATTRアミロイドーシスにおける異常集積パターンはアルツハイマー病とは全く異なっており、大脳および小脳表面にびまん性の比較的淡い集積を認めた。中枢神経以外の頭頸部では、皮膚・皮下組織・筋に15名、涙腺に14名、耳下腺に11名、鼻粘膜に3名で異常集積を認めた。全身検索を行った3名では、心臓に2名、腎臓に1名で異常集積を認めた。【結論】¹¹C-PIB-PETは、非侵襲的に遺伝性ATTRアミロイドーシス患者の全身のアミロイド沈着を評価することが可能である。¹¹C-PIB-PETは、今後本症の早期診断や治療効果の判定に利用できる可能性がある。

Pj-078-4

血糖値上昇による脳内ブドウ糖代謝能の変化

¹東京都健康長寿医療センター 神経画像, ²脳神経疾患研究所 南東北創薬・サイクロン研究所, ³福島県立医科大学 生体機能イメージング
○石橋賢士¹, 我妻 慧¹, 石渡喜一^{1,2,3}, 石井賢二¹

【目的】FDGはブドウ糖代謝能(CMRglc)を測定するPETトレーサである。CMRglcの測定には労力を伴うため、一般にはFDG分布がCMRglcの指標として用いられている。近年、血糖値の上昇に伴い、脳内のFDG分布がアルツハイマー病型に変化することが報告されたが、CMRglcの変化については言及されていない。本研究は、動脈採血を伴うdynamic FDG-PET検査を行うことにより、CMRglcと血糖値の関係を解析することを目的とした。【方法】若年健常者12名を対象とした。各々の被験者に対し、動脈採血を伴う60分間のdynamic FDG-PET検査を、2つの条件(絶食条件と糖負荷条件)で施行した。関心領域(VOI)を、前頭葉、頭頂葉、側頭葉、後頭葉、線条体、小脳、白質に設定して、2-tissue compartment modelからCMRglcを算出した。VOI解析として、絶食条件と糖負荷条件の間でpaired t testを行った。続いて、Patlak plotから大脳皮質全体を参照領域としたnormalized CMRglc mapを作成した。Voxelwise解析として、絶食条件と糖負荷条件の間でpaired t testを行った。また、検出力の違いの指標として変動係数をCMRglcとnormalized CMRglcで比較した。【結果】VOI解析では、各領域で絶食条件と糖負荷条件のCMRglcに有意差は認めなかった。Voxelwise解析では、楔前部と頭頂葉外側に絶食条件>糖負荷条件を示す有意なクラスターを認めた(P<0.001 uncorrected)。変動係数は、CMRglcで0.06-0.19, normalized CMRglcで0.002-0.004であった。【結論】Voxelwise解析により、糖負荷により楔前部と頭頂葉外側のCMRglcが低下することが示唆された。VOI解析で有意差が検出されなかった原因の1つとして、CMRglcのばらつきが大きさが考えられた。

Pj-078-5

Phase-Contrast MRI (PC-MRI) による脳室拡大例の髄液・血液動態の検討

土浦協同病院 神経内科
○小寺 実, 町田 明, 高島 実, 井上千秋

目的: iNPHの機序を明らかにするため脳室拡大例(VE)の髄液・血液動態をPC-MRIで検討した。対象: 歩行障害, 認知症と尿失禁のいずれかを認め、Evans index > 0.30かつ高位円蓋部クモ膜下腔狭小化を認めるVE19例(年齢76.8±7.2歳 12例でタック試験(T)と111In-DTPA脳槽シンチ(RIC)を行い3例にL-P shunt術(LPS)を施行)と健常者(HC)5例(年齢24.6±2.6歳)。方法: Philips 1.5T Ingeniaにより中脳水道(AQ), C2クモ膜下腔(SAS), 上矢状静脈洞(SSS), 直静脈洞でPC-MRIを行った。後処理は、AZE社製soft-wear & KleidaGraph ver4.5で解析した。統計処理はSPSS ver18を使用した。結果: AQ絶対速度(AV)とAQ絶対流量(AF)はVEとHCでoverlapを認めた。VE19例では、AQ平均面積とAQ AVは有意(p=0.0196)な正の相関(r=0.530)、C2SAS平均面積とC2SAS AVは有意(p=0.0047)な負の相関(r=-0.619)を認めた。T後にC2SASでは、AV, AF, 収縮期拡張期速度振幅差(VAD), 収縮期拡張期流量振幅差(FAD)の絶対値は有意(AV 0.6578±0.4102 vs 0.8020±0.3478 p=0.0214 AF 787.874±413.496 vs 884.191±365.738 p=0.007 VAD -0.5780±0.4597 vs -0.8816±0.4106 p<0.0001 FAD -0.6772±0.4680 vs -1.02435±0.4745 p=0.0003)に増加した。C2SAS FADおよびSSSIにおけるAFの絶対値は、T前のVEでは、HCに比較して有意(FDA -0.6772±0.4679 vs -1.7064±0.3816 p=0.0066 AF -2820±858 vs -5180±181 p=0.0002)に減少しており、C2SAS FADとSSS AFは、VEとHCで殆どoverlapを認めなかった。LPSの効果があった3例は、全例ともRICで脳室逆流現象を認めた。この3例と残りのVE16例と各種パラメーターにおける差異は認めなかった。結論: AQのAVとAFはVEとHCでoverlapを認め、AFの値からhyerdynamic, normodynamicとhypodynamicに分類でき、LPSが有効の1例はhypodynamicであった。T後にVEのC2SASの髄液動態はHCに近づいた。C2SAS FADとSSS AFはVEとHCを区別する指標となり得る。

Pj-078-6

成人アレキサンダー病患者の脳幹の形態学的MRI画像解析

¹京都府立医科大学大学院 神経内科, ²京都府立医科大学 北部医療センター
○吉田誠克¹, 安田 怜¹, 水田依久子¹, 中川正法², 水野敏樹¹

【目的】アレキサンダー病(AxD)の成人症例のMRI画像は脳幹の異常、典型的には"tadpole appearance"や"eye spot sign"と表現される延髄の萎縮・信号異常が特徴である。しかし、客観的な形態学的評価はこれまで報告されていない。本研究では日常診療における本病の診断補助に寄与することを目的に通常のMRI撮像法を用いたAxDの脳幹の形態学的解析を行った。【方法】対象は延髄・脊髄優位型(2型)あるいは中間型(3型)AxD疑いのためにGFAP遺伝子検査を依頼された症例のうち、MRI画像データがえられた29成人症例(GFAP遺伝子変異陽性群(M(+))群): 17例, 変異陰性群(M(-))群): 12例)。脳幹の形態学的評価はRaininko Rら(1994)の報告を参考に、矢状断(T1強調画像)および水平断(T2強調画像)にて行った。矢状断による評価は、中脳: 橋上端との境界部から上丘と下丘の間中までの距離、橋: 腹側部中央から第4脳室床への垂直距離、延髄: 延髄頸髄移行部のkinkから腹側面への垂直距離。水平断による評価は、橋: 両側の三叉神経起始部を結んだ距離、延髄: 可視範囲で最も尾側の最小水平距離とした。さらに延髄/中脳比(矢状断)、延髄/橋比(矢状断および水平断)、橋/中脳比(矢状断)を評価した。統計解析はMann-WhitneyのU検定にて行った。【結果】患者の平均年齢はM(+))群54.5歳, M(-))群53.4歳。中脳矢状断(M(+))群/M(-))群, 以下同様): 14.0mm/13.5mm, 橋矢状断: 20.1mm/18.3mm, 橋水平断: 32.0mm/28.6mm, 延髄矢状断: 6.7mm/10.3mm (p<0.01), 延髄水平断: 8.2mm/13.0mm (p<0.01), 延髄・中脳比: 0.48/0.74 (p<0.01), 延髄・橋比(矢状断): 0.33/0.57, 延髄・橋比(水平断): 0.26/0.46 (p<0.01), 中脳・橋比: 0.68/0.70であった。【結論】通常のMRI撮像法を用いた延髄の形態学的評価はAxDの診断補助として有用である。さらに矢状断あるいは水平断の延髄・橋比<0.40は特にAxDとの関連が強いことが示唆された。

Pj-078-7

HTLV-1関連脊髄炎の脊髄は前後方向優位に萎縮する

宮崎大学医学部附属病院 神経呼吸内分泌代謝内科
○谷口晶俊, 望月仁志, 高妻美由貴, 中里祐毅, 杉山崇史, 塩見一剛, 中里雅光

【目的】HTLV-1 associated myelopathy / Tropical spastic paraparesis (HAM/TSP)は緩徐進行性の痙性不全対麻痺と脊髄萎縮を特徴とする脊髄症である。解剖学的に脊髄の分水嶺領域は横断面では左右に横円形を示すが、HAM/TSPではこの血流が遅い部位で病理学的変化がより強く認められる。分水嶺の萎縮がもたらす形態学的変化を調べるため、我々は脊髄の前後径と左右径についてその比率も含めて正常人と比較した。【方法】HAM/TSP患者15名についてMRIを用いて脊髄の前後径と左右径とその比を測定し、正常人と比較した。それぞれの値は第2, 第4, 第6頸椎と第2, 第6胸椎レベルで調査した。【結果】頸椎では全ての断面において患者の前後径、左右径はともに有意に短縮していた。一方胸椎では、前後径のみ脊髄は有意に短縮していた。また、全ての断面で前後径/左右径比は低下していた。【結論】HAM/TSPの病態の根底には血流の低下が深く関与しており、側索を含む血流低下領域で萎縮が認められている。今回の調査結果はこれまでの病理学的な報告と一致しており、生体患者において脊髄の形態学的変化を確認することができた。

Pj-079-1

成人発症の片側大脳萎縮症の臨床像の検討

¹徳島大学医歯薬学研究部臨床神経科学, ²静岡てんかん・神経医療センター
○古川貴大¹, 松井尚子¹, 宮本亮介¹, 佐光 亘¹, 山本伸昭¹, 和泉唯信¹, 高橋幸利², 梶 龍児¹

【目的】片側大脳萎縮を来す疾患としてはParry-Romberg症候群(PRS)やDyke-Davidoff Masson症候群(DDMS), Rasmussen脳炎が知られている。PRSは同側の顔面の萎縮が、DDMSは頭蓋骨の肥厚がそれぞれ特徴的な所見であり、また、Rasmussen脳炎も含めて基本的には小児期もしくは若年発症とされている。一方、成人発症で進行性の片側大脳萎縮を来した場合、その診断や治療に苦慮することが多い。当院で経験した症例について臨床像をまとめ、検討を行った。【方法】2015年度に当院に通院もしくは入院歴がある症例で、発達や成長に問題がなく、成人発症で片側に広範な大脳萎縮を来したものを登録した。それらの臨床像について後方視的に検討を行った。【結果】6例が条件を満たした。平均発症年齢は47.8±15.3歳(24-64歳)で、男女比は2:4。大脳萎縮を来したのは右が2例、左が4例だった。顔面の萎縮を認めた症例はなかったが、頭蓋骨の肥厚を2例で認めた。初発症状はてんかんが2例、左半身の異常感覚が2例、右手の振戦、右手の萎縮がそれぞれ1例ずつだった。てんかんは5例に認め、Parkinsonismは2例、dystoniaは3例、高次脳機能障害は全例に認めた。MRIでは皮質中心の萎縮が4例、白質中心の萎縮が2例で、5例は萎縮部位に白質変性を伴っていた。脳幹や小脳の萎縮は認めなかった。髄液所見は2例で異常所見を認め、そのうち1例は髄液の抗GluRε2抗体が陽性であった。経過は、2例が数ヶ月もしくは数年の間にてんかんを繰り返して脳萎縮が急速に進行し、その後、は停止した。それ以外の4例については脳萎縮の進行は緩徐であった。【結論】成人発症の片側大脳萎縮症の臨床像は多彩であり、今後の症例の蓄積が必要である。

Pj-079-2

Pure autonomic failureの起立性低血圧に対するpyridostigmine治療効果の検討

埼玉医科大学 神経内科

○伊藤康男, 三宅晃史, 光藤 尚, 田村直俊, 荒木信夫, 山元敏正

【目的】純粋自律神経機能不全症（PAF）は緩徐進行性に末梢性自律神経が障害される神経変性疾患である。起立性低血圧（OH）が特徴であるが、長期経過例では治療抵抗性となり、臥位高血圧を合併することから治療に難渋する場合がある。AChE阻害薬であるpyridostigmineは交感神経賦活後の交感神経節後線維からのノルアドレナリン分泌を促進させるため、臥位高血圧を来すことなくOHに有効と考えられている。今回、我々は臥位高血圧を合併したPAFのOH症状にpyridostigmineが長期にわたり有効であった症例を経験したので文献的考察を踏まえ報告する。【方法】OHにpyridostigmineが有効であったPAFの4例（自験1例、報告3例）。平均年齢65.3歳（55～80歳。男3例、女1例）を対象とした。【結果】全例で初診時すでにpyridostigmine以外の昇圧剤の服薬歴があり、無効かつ臥位高血圧を合併していた。立ちくらみや失神などの症状出現からpyridostigmine開始までの罹病期間は9.8年（4～20年）であり、自験例は最短であった。Pyridostigmine投与量は3例が180mg/日、1例は不明であった。¹²³I-MIBG心筋シンチグラフィのH/Mは3例が低下、1例が正常であった。全例で著明なOHを認めたが、pyridostigmine投与により臥位高血圧の悪化はなく、OHは改善した。退院後の観察期間は約6ヵ月～3年（1例が不明、自験例3年）であったが、全例で観察期間中の症状悪化は認めなかった。全例でpyridostigmine投与後に腹痛、下痢などの副作用はなかった。【結論】PyridostigmineはPAFの難治性OHに対して臥位高血圧の悪化させずに長期間有効であり、かつ副作用が少ないことから有効性の高い薬剤である。

Pj-079-3

取り下げ演題

Pj-079-5

脳表ヘモジデリン沈着症の臨床・画像的検討と病態の解明

1和歌山県立医科大学病院 神経内科, 2和歌山労災病院 神経内科, 3和歌山県立医科大学病院 脳神経外科

○細川万生¹, 中谷公美子², 楳皮谷泰寛¹, 北山真理³, 西岡和哉³, 村田顕也¹, 中尾直之³, 伊東秀文¹

【目的】当科にて精査しえた脳表ヘモジデリン沈着症（SS）の臨床症状および画像を検討し、本症の病態機序を解明する。【対象】頭部MRIにて脳表ヘモジデリン沈着症と診断された8例（男性4名、女性4名、平均年齢59.6歳。平均罹病期間51ヶ月）。【結果】初発症状は感音性難聴4例、小脳症状4例。全例で感音性難聴を、5例で錐体路徴候を認めた。認知症状は2例で認めた。髄液検査では、5例で赤血球の混在を認め、全例でフェリチンとタンパク、総タウ蛋白およびリン酸化タウタンパクが増加していた。MRI検査では全例大脳・小脳・脳幹表面にT2強調画像で低信号が確認された。脊髄表面にも低信号を認めた6例では、椎体後面の腹側硬膜内に脳脊髄液貯留Fluid-filled collection（FFC）を認め、constructive interference in steady state（CISS）反転MRI画像を検索し得た3例では硬膜欠損部位が同定でき術中所見で確認しえた。【考察】脳表ヘモジデリン沈着症はくも膜下腔への持続的あるいは反復出血により脳脊髄軟膜下や上皮下にヘモジデリンが沈着し、種々の神経徴候を呈する疾患である。FFCはSSにおける硬膜欠損部の存在を示唆しているが、髄液漏出部位の同定はこれまでのMRI検査では困難であった。髄液は硬膜欠陥部を通してくも膜下腔からFFCに流入し低髄圧症が出現する。この髄液圧格差は硬膜欠陥部に隣接している脆弱血管からの微小出血を誘発しうる。【結論】CISS反転法により硬膜欠損部の同定が可能となった。髄液漏出部位の同定はFFCを有するSSでは非常に有益で治療の観点からも重要である。

Pj-079-6

脳表ヘモジデリン沈着症に対する止血剤の効果

広島市民病院 脳神経内科

○前谷勇太, 河野通裕, 藤井裕樹, 上利 大, 野村栄一, 山脇健盛

【目的】脳表ヘモジデリン沈着症（SS）は進行性の疾患であり、これまで確立された治療法はない。止血剤の有効性を示唆する報告もあるが、ほとんどが1例報告であり、投与方法・投与期間については一定の見解はない。【方法】止血剤（カルバゾクロム、トラネキサム酸）投与（点滴静注または内服）を行ったSS 3例において、その前後での臨床症状、髄液所見、MRI所見について検討する。症例1：X歳男性。X-33歳時に右側頭葉海綿状血管腫に対して放射線治療。X-5歳時から歩行障害、難聴、嗅覚低下が出現、徐々に増強。X-2歳時SSと診断。X歳時当院入院。症例2：Y歳女性。Y-8歳時歩行障害が出現。Y-6歳時から嗅覚低下、Y-3歳時難聴が出現。SSと診断。Y歳時当院入院。症例3：Z歳女性。Z-49歳時より脊椎変形。Z-47歳時より嗅覚低下、難聴あり、Z-44歳時に完全聾。その後徐々に歩行障害が進行、Z-5歳時にSSと診断。【結果】症例1。髄液所見：血性。RBC 4,600 / μ l。止血剤点滴を2週間施行し、髄液は黄色調でRBCは35 / μ lとなった。その後内服を継続し、1ヶ月後の髄液は微濁でRBC 54 / μ lであった。症例2。髄液所見：血性。RBC 30,300 / μ l。止血剤点滴2週間後の髄液は、血性でRBC 83,800 / μ lであった。症例3。髄液は黄色調、RBC 1,090 / μ l。4年間止止血剤内服後の髄液は、無色透明 RBC 27 / μ lであった。臨床症状、MRI所見は止血剤投与前後で変化はなかった。【考察および結論】止血剤点滴投与前後での髄液中RBCは、1例は著明に改善、1例は増悪し、長期内服後では軽度の改善がみられた。改善を認めた2例は出血源が推測できた例であるが、増悪した1例は出血源が明らかでなかった点は予測に反した。SSに対する止血剤治療は試みる価値がある治療と考えるが、今回の検討はごく少数例であり、今後統一した投与方法および投与期間にて検討すべき治療と考える。

Pj-080-1

19年間継続してリハビリテーションを行い、現在も機能改善を認める脳外傷の1例

京都桂病院

○宮崎博子, 西田毅之

【はじめに】18歳で交通事故により脳外傷を受傷したが、継続してリハビリテーション（以下、リハ）を行うことにより、現在も改善を認める一症例を経験したので報告する【症例】X年11月30日、交通外傷。外傷性くも膜下出血、脳挫傷、びまん性軸索損傷。2週間昏睡、1年間レスピレーター管理。その後全身状態が安定しリハ専門病院に転院した。両足内反尖足に対しアキレス腱延長術、下顎骨折に顎関節固定術を施行された。X+2年、発声障害、摂食嚥下障害の精査とリハを目的に、当院リハ科に紹介転院。左優位のケイ性四肢麻痺、四肢体幹の運動失調、音声障害・嚥下障害ならびに注意障害、記憶障害など広範囲の高次脳機能障害あり。ADLは車椅子全介助レベル。摂食嚥下障害を嚥下造影検査で評価し食事環境設定を行ったところ、むせが消失し食事時間が短縮した。発声は努力性で1～2音節で中断、鼻咽腔閉鎖不全ならびに痙攣性発声障害によるものと診断し、他院の形成外科に転院して鼻咽腔閉鎖術を施行された。続けて顎関節形成術を実施。その後は自宅退院し身体障害者1級に準ずるサービスを受け訪問リハを継続した。X+14年、歩行の可能性を期待して当院外来で通院リハを開始。発語は流暢になり自分の意図する処を表現できるが、当院でリハを行ったことは覚えていない。6ヶ月間のPTにより立位、歩行の安定性が向上し、骨盤介助による60m歩行3セットが可能になった。通院リハ終了後は訪問リハを再開。X+12年から高次脳機能訓練施設に週3回通所し、料理や右手ピアノ、X+16年から廃用手であった左手を補助手として使用したハーブ演奏などを行っている。年数回家族旅行に参加。X+18年、他院でボツリヌス療法を実施、ケイ性が減弱して介助量が軽減、身体障害者等級が2級に減じている。【おわりに】若年者では、脳損傷後の機能改善が長期にわたって期待できる。リハの継続が必要な体制の充実が望まれる。

Pj-079-4

当科で経験した脳表ヘモジデリン沈着症の臨床的・放射線学的特徴

信州大学医学部 脳神経内科, リウマチ・膠原病内科

○高橋佑介, 木下朋美, 宮崎大吾, 関島良樹, 池田修一

【目的】脳表ヘモジデリン沈着症（superficial siderosis: SS）は繰り返すくも膜下腔への慢性的な出血により、脳表にヘモジデリンが沈着することで発症する。指定難病として登録されている患者数は100人未満と稀である。本研究ではSSの早期診断、治療につなげるため本症の臨床的・放射線学的特徴について検討した。【方法】2007年～2015年に当科でSSと診断した6例について臨床像、初発症状、発症原因、MRI画像所見（T2*、FIESTA像）、ミエロCT、髄液所見、治療について検討した。【結果】男女比は2：4。診断時の年齢は36～70歳（59±11）。初発症状は難聴が3名、筋萎縮が1名、物忘れが1名、1例は無症候で健康診断にて指摘された。全経過中に難聴は4名、小脳失調は2名にみられた。6例中1例は複数回の外傷歴、1例は硬膜内髄外脊髄腫瘍、1例は無セルロプラスミン血症と慢性硬膜下血腫に対する穿頭術が原因と考えられた。他の3名は誘因不明であったが、脊髄MRIで硬膜外への髄液貯留を認め、微細な硬膜欠損による慢性的な出血が原因と考えられた。また全例で脊髄表面にT2*低信号を認めた。頭部MRIは全例で中脳、橋、延髄表面、小脳溝、頭蓋底にT2*低信号を認めた。3例に小脳萎縮を認め、1例は経過中に小脳萎縮が出現した。筋萎縮で発症した1例では臨床的にはC4～Th1の高度筋萎縮、筋力低下、線維束収縮を認め、MRIでは脊髄前面の長大なくも胸下囊胞と、前角の信号変化を認めたことから、多髄節性筋萎縮症を合併したと考えた。この例ではFIESTA像、ミエロCTで硬膜欠損部を推定することができ、今後外科的治療の予定である。硬膜内髄外脊髄腫瘍の1例では腫瘍摘出術が実施され、病理学的には血管腫であった。【結語】脳表ヘモジデリン沈着症は多彩な疾患に伴って発症するが特異性が多く、その原因として硬膜の微細な欠損が考えられる。これらの患者では硬膜欠損部の早期同定により治療が可能であり、本病態に留意が必要である。

Pj-080-2

ポリオ罹患者の神経筋超音波所見の検討（下肢）

¹国立病院機構箱根病院神経筋・難病医療センター 神経内科, ²産業医科大学医学部 リハビリテーション医学講座, ³帝京大学医療技術学部 臨床検査学科, ⁴横浜市立大学大学院医学研究科 神経内科学・脳卒中医学
○渡辺大祐^{1,4}, 蜂須賀明子², 塚本 浩³, 阿部達哉¹, 佐伯 寛², 田中章景⁴, 小森哲夫¹

【目的】ポリオ罹患者（ポリオ）では脊髄前角細胞数の減少から末梢の運動神経軸索数も減少していると考えられ、超音波検査で得られる末梢神経幹の形態に異常が認められる可能性がある。また運動ニューロン障害から骨格筋に神経原性変化を来しており、超音波画像上で評価できる可能性がある。本検討では下肢の神経筋超音波所見を検討する。【方法】ポリオ24名（男11名、女13名）と健常対照24名（男12名、女12名）に対して、超音波画像上で坐骨神経、脛骨神経、総腓骨神経、腓腹神経の神経幹断面積と、大腿四頭筋の厚さを両側で測定した。各測定結果について、（A）ポリオ群と健常群、（B）ポリオ群内における米国国立リハビリテーション病院の分類（NRH）に基づく重症度別（軽症:NRHI・II、中等症:NRHIII、重症:NRHIV・V）で比較した。また超音波画像上の大腿四頭筋の厚さと、Hand-held Dynamometerで測定した筋力との相関について検討した。【結果】各神経幹断面積は（A）（B）いずれの検討でも有意差はなかった。大腿四頭筋の厚さは（A）ポリオ群が健常群より減少（ $18.0 \pm 6.8\text{mm}$ vs $21.8 \pm 4.8\text{mm}$, $P < 0.01$ ）し、（B）軽症より中等症・重症で減少（ $25.7 \pm 6.0\text{mm}$ vs $18.6 \pm 6.4\text{mm}$ ・ $15.1 \pm 5.1\text{mm}$, $P < 0.01$ ）していた。またポリオ群で大腿四頭筋の厚さと筋力は相関していた（ $P < 0.01$ ）。【結論】本検討と同時に施行された上肢末梢神経に関する検討では、頸部神経根の神経幹断面積がポリオ群において健常群よりも縮小していた。下肢末梢神経においても運動成分の割合の多くなる神経根部のほうがポリオの病態を反映しやすい可能性があるが、超音波検査では抽出が困難である。超音波画像上の大腿四頭筋の厚さは中等症以上のポリオで減少し、筋力と相関する。

Pj-080-3

神経疾患におけるRR間隔変動係数（CVRR）の比較に基づく検討

倉敷中央病院 神経内科

○田端宏充, 吉井大祐, 岡田真里子, 大嶋 理, 西田 聖, 養手美彩子, 入江剛史, 藤井大樹, 佐藤眞也, 森 仁, 北口浩史, 山尾房枝, 進藤克郎

【背景と目的】心電図RR間隔変動係数（CVRR:coefficient of variation of R-R interval）は自律神経機能、特に副交感神経機能を反映していると言われている。当科では、自律神経機能のスクリーニングとして、主に予定入院患者のCVRRを測定している。CVRRの網羅的解析を行い、神経疾患ごとの特徴を検討した。【方法】2014年4月から2015年10月までの期間にCVRRを測定した当科の入院患者256例において、疾患ごとのCVRRの平均値の比較を行った。【結果】全患者のデータにおいて、これまでの報告の通りに年齢と有意な相関を示した（ $R = -0.61$, $p < 0.001$ ）。次に、重症筋無力症（ $n = 17$ ）、多発性硬化症/視神経脊髄炎（ $n = 14$ ）、脳梗塞（ $n = 24$ ）、運動ニューロン疾患（ $n = 7$ ）、ギラン・バレー症候群/フィッシャー症候群（ $n = 8$ ）、多巣性運動ニューロパチー（ $n = 9$ ）、慢性炎症性脱髄性多発神経炎（ $n = 10$ ）、てんかん（ $n = 13$ ）、神経調節性失神（ $n = 5$ ）、パーキンソン病（ $n = 19$ ）、進行性核上性麻痺（ $n = 5$ ）、多系統萎縮症（ $n = 5$ ）、無菌性髄膜炎（ $n = 8$ ）、脳炎（ $n = 11$ ）のサブグループに分け、年齢で補正した全体の平均値からのずれを比較したところ、パーキンソン病群、進行性核上性麻痺群、多系統萎縮症群、脳炎群においてCVRRが有意に低下していた（ $p < 0.05$ ）。自律神経障害をしばしば合併するギラン・バレー症候群/フィッシャー症候群や、チルト試験中に副交感神経優位となる神経調節性失神群では、CVRRの低下は認められなかった。脳炎群において更に詳細な検討を行ったところ、髄液中IL-6濃度とCVRRの間で有意な相関を認めた（ $p < 0.05$ ）。【結論】PD関連疾患では自律神経機能低下を併発することは知られているが、そのスクリーニングとしてCVRRは既報告の通り有用と考えられた。また、脳炎の病勢を測る1つの指標としてCVRRを利用できる可能性が示唆された。

Pj-080-4

神経変性疾患の髄液検査において年齢と髄液グルコース値が髄液乳酸値に与える影響

¹北海道大学神経内科, ²北海道大学病院 医療情報企画部

○中野史人¹, 佐久嶋研¹, 梅木玲緒奈², 遠藤 晃², 加納崇裕¹, 廣谷 真¹, 矢部一郎¹, 佐々木秀直¹

【目的】髄液乳酸値は髄膜炎の鑑別診断に有用なマーカーのひとつであるが、近年はアルツハイマー病等の神経変性疾患においてミトコンドリア機能との関連について検討が行われている。今回我々は、神経変性疾患患者を髄液乳酸値に影響を与える要因の検討を行った。【方法】2007年4月から2015年3月までに入院で髄液検査を実施した神経変性疾患と診断又は疑われた患者を対象とした。電子カルテから患者背景及び髄液検査結果並びに退院時要約による診断を抽出し、髄液乳酸値に影響を与える要因を探索的に検討した。【結果】全83例（男性45例、女性38例）が抽出され、平均年齢（範囲）は64.5歳（21-83歳）であった。髄液乳酸値（SD）は65歳未満（ $n = 37$ ） 14.4 mg/dl （0.3）と比較し、65歳以上（ $n = 46$ ） 15.5 mg/dl （0.3）で高値（ $p < 0.05$ ）であった。髄液乳酸値と髄液グルコース値の間に相関係数0.487（ $p < 0.05$ ）と中等度の相関を認めた。加えて、性別、年齢、髄液細胞数、髄液蛋白、髄液グルコース値を用いて、髄液乳酸値に対する重回帰分析を行ったところ、年齢と髄液グルコース値が独立して影響を与える因子であった。【結論】神経変性疾患の患者において、年齢と髄液グルコース値は髄液乳酸値に影響を与える因子である可能性が示された。髄液乳酸値を用いた神経変性疾患の髄液プロフィールの検討では、これらの関係を考慮する必要がある。

Pj-080-5

当院における神経病理解剖133例の検討

¹新渡戸記念中野総合病院 神経内科, ²東京都医学総合研究所 脳病理形態研究室, ³新渡戸記念中野総合病院 病理, ⁴東京医科歯科大学 包括病理学, ⁵東京医科歯科大学 脳神経病態学
○融 衆太¹, 内原俊記², 宮下彰子¹, 齋藤和幸¹, 笹栗弘貴¹, 小林高義¹, 廣川勝彦³, 北川昌伸⁴, 横田隆徳⁵

【目的】臨床診断と神経病理診断を比較検討する。【方法】1991～2015年度までの間に当院で行った神経病理解剖症例の臨床・病理学的検討を施行した。【結果】計380例の剖検が行われ、剖検率は内科全体で6.9%、神経内科では17.35%であった。うち133例（神経内科99例）において神経病理解剖が行われた。当院は289床の規模であるが、神経内科4人常勤体制でコンスタントに剖検を行ってきた。また2013年度には、「在宅神経疾患療養者の看取りを病理解剖を通して活かす試み-東京都中野区を中心とした予備的研究」を行い、3例の剖検を行った。臨床診断の内訳は、神経変性疾患36例：DLB15例、PSP7例、AD5例、MSA2例など、脳血管障害27例、ALS7例、筋強直性ジストロフィー6例、細菌生髄膜炎2例、その他内科疾患59例が主な疾患であった。毎月行われたCPCでの臨床診断の正診率は82%であり、特に変性疾患においては、臨床診断と病理診断が乖離する例がみられた。臨床的にDLBと診断した例の病理診断は、6例はDLBであったが、レヴィー病理に嗜銀顆粒性認知症+PSPの合併1例、レヴィー病理にADの合併3例、レヴィー病理を伴わないAD2例、PSP2例であった。このうち、MIBG心筋シンチグラフィにて心筋への集積低下を認めた6例全例で結果的にレヴィー病理を認めた。臨床的にADと診断した例の病理診断は、3例がAD、レヴィー病理合併が2例あった。臨床的にPSPと診断した例の病理診断は、3例がPSPであったが、1例においては病理診断基準を満たさないPSP病理のみ認めた。【結論】臨床診断と病理診断が乖離する例がみられ、この意味でも病理解剖の重要性を再認識した。現行の臨床診断基準あるいは病理診断基準には限界があり、MIBG心筋シンチグラフィなどは診断の補助に有用と考えた。これまでにこれらの神経病理解剖に関する学会発表24題、論文発表8本（英文7、和文1）を行った。今後の課題として、現在brain bankを構築する準備を行っている。

ポスター
(日本語)

5月20日(金)

Pj-081-1

pure dysarthriaとなるラクナ梗塞は多くない

帝京大学医学部神経内科

○桑原 碧, 小川 剛, 松倉清司, 山本淳平, 神林隆道, 千葉隆司, 北國圭一, 宮地洋輔, 畑中裕己, 園生雅弘

【目的】構音障害のみを呈するラクナ梗塞をFisherはpure dysarthria (PD)と記載したが、軽度な中枢性顔面神経麻痺まで含めれば構音障害を主訴とするラクナ梗塞の多くが顔面神経麻痺を伴った構音障害 (dysarthria with facial paresis; DFP)ではないかと考え、当院で診療した構音障害を主訴としたラクナ梗塞についてPDとDFPの頻度やその特徴を後ろ向きに検討した。【方法】2009年4月1日から2014年10月31日の間に当科で急性期脳梗塞と診断した患者から、突然発症の構音障害を主訴とし、四肢に運動感覚障害や失調がみられなかったラクナ梗塞症例を抽出し、後ろ向きに臨床的特徴を検討した。【結果】18名 (男性13名, 女性5名)が抽出され、平均年齢は67.8±9.3歳であった。PDはわずか1名のみで、17名は軽度なものも含めて中枢性顔面神経麻痺を伴うDFPであった。危険因子としては来院時高血圧 (140/90mmHg以上) を呈していたものが15名で、他の3名も降圧剤を内服しており、全例に高血圧症がみられた。また脂質異常症は13名(72%)、糖尿病は4名(22%)、喫煙歴は13名(72%)にみられた。頭部MRIにおいて急性期の原因病巣と考えられたのは放線冠13名(72%)、内包3名(16%)、中脳1名(6%)、橋1名(6%)であった。PDでは橋に病変がみられた。退院時に17名で自覚的に症状の改善がみられ、5名では症状が消失しており、予後は良好と考えられた。しかし退院2ヶ月後に被殻出血により1例が死亡していた。【結論】今回の検討では本当のPDは少なく、構音障害を呈しながら四肢に麻痺や失調、感覚障害のないほとんどのラクナ梗塞はDFPであった。過去の報告でもPDは少ないとしたものがあり、構音障害を主訴とする脳梗塞患者においては特に顔面神経麻痺の有無を正確に診断する必要がある。高血圧症の管理は再発リスクとともに脳出血リスクを減じるためにも特に重要と考えられた。

Pj-081-2

Homolateral ataxia and crural paresisの臨床的特徴：筋力低下の分布を中心に

帝京大学医学部神経内科

○松倉清司, 宮地洋輔, 白岡 朗, 桑原 碧, 千葉隆司, 北國圭一, 畑中裕己, 園生雅弘

【目的】Fisherの記載したataxic hemiparesisはラクナ症候群のひとつとして知られているが、最初同著者らはhomolateral ataxia and crural paresis (HACP)として報告している。この原著では、下肢の特に足関節と足趾に強い麻痺であり、通常錐体路性の麻痺では障害されにくい足関節や足趾の底屈が背屈と同等に侵された例も記載されている。しかし以降、同症候群の筋力低下の分布の詳細については報告が乏しい。本研究では、HACPの、筋力低下の分布を中心とした臨床的特徴を明らかにすることを目的とした。【方法】2009年から2015年までの入院患者データベースから、片側上下肢に失調があり、下肢優位の麻痺で、かつ下肢でも遠位優位の麻痺を呈した脳梗塞例をHACPと定義して後方視的に抽出し、その臨床的特徴、特に下肢筋力低下の分布について検討した。【結果】対象患者は12例(男性9例, 女性3例)、年齢は71±11 (51-88) 歳。筋力低下は、一般に錐体路性の麻痺で障害されやすいと考えられ、腸腰筋8例 (67%)、大腿屈筋6例 (55%)、前脛骨筋5例 (42%)、足趾伸筋で9例 (82%) でみられた一方、通常の錐体路障害では筋力低下を来すことは稀な下腿三頭筋の明確な麻痺も3例 (27%) で見られ、また、足趾屈筋の麻痺は12例 (100%) で認められ、筋力低下を足趾屈筋のみに認めた例も1例 (8%) あった。構音障害は5例 (42%)、感覚障害は5例 (42%) でみられた。責任病巣は橋2例 (17%)、内包後脚から放線冠1例 (8%)、放線冠7例 (58%)、皮質下から皮質2例 (17%)。ラクナ梗塞は1例 (8%) のみで、8例 (67%) がbranch atheromatous disease (BAD)、3例 (25%) が分水嶺梗塞であった。7例 (58%) で症状の進行がみられた。【結論】HACPでは通常の錐体路性の麻痺とは異なり、足趾屈筋が特に障害されやすい。また、ラクナ梗塞よりもBADや分水嶺梗塞の機序による例が多く、進行性脳卒中となりやすい点も要注意である。

Pj-081-3

急性期脳卒中患者のベッドサイドでの眼球運動評価 (第2報)

¹横浜市立脳卒中・神経脊髄センター 神経内科, ²横浜市立脳卒中・神経脊髄センター 脳神経血管内治療科, ³横浜市立脳卒中・神経脊髄センター 臨床検査部, ⁴横浜市立大学 神経内科

○工藤洋祐¹, 天野 悠¹, 渡邊耕介¹, 桔梗英幸¹, 今関良子¹, 山本正博¹, 甘利和光², 田中 理³, 高橋幸治³, 田中章景⁴, 城倉 健⁴

【目的】眼球運動は空間認知と関連し、脳卒中中の機能予後にも影響し得るが、急性期患者での定量的評価は困難であった。我々はベッドサイドで使用可能な眼球運動測定装置を用いて、急性期脳卒中患者での眼球運動の定量的評価を行い健常者データと比較し、病態を検討した。【方法】レーザーポインタで天井に投射した視標を用い、仰臥位の被検者にハーフミラー付きCCDカメラ内蔵Frenzel眼鏡を装着して、15° ランダムsaccadeと正弦波smooth pursuitをビデオ眼振計で定量的に評価した。測定項目はsaccadeではlatency, accuracy, peak velocityとし、smooth pursuitではgainとした。急性脳卒中患者55例 (平均70歳 脳出血8例 脳梗塞47例 全例一側大脳病変) を対象とし健常者66例のデータで補正、脳卒中中の臨床的データと関連を検討した。【結果】脳卒中患者の健側へのsaccadeのlatencyは延長し、accuracyとpeak velocityは低下する傾向、患側向きsmooth pursuitのgainが低い傾向を認めた。健側へのsaccade accuracy低下は健常者データを踏まえても右側病変でより目立っており、臨床的な半側空間無視のスケールで異常のない患者にも左右差は認められた。【結論】一側大脳病変患者における眼球運動異常はsubclinicalな半側空間無視や注意障害を反映している可能性があると思われた。

Pj-081-4

正中縫線核と背側縫線核の障害は脳卒中後うつを生じる

¹東京医科歯科大学大学院脳神経病態学分野, ²札幌医科大学医学部リハビリテーション医学講座, ³JAとりで総合医療センター神経内科, ⁴武蔵野赤十字病院神経内科, ⁵土浦協同病院神経内科, ⁶国立精神神経医療研究センター病院
○沼沢洋行¹, 服部高明^{1,2}, 石合純夫², 小林 禪³, 鎌田智幸⁴, 小寺 実⁵, 石橋 哲¹, 三條伸夫¹, 水澤英洋^{1,6}, 横田隆徳¹

【目的】縫線核からの上行線維は、主に正中縫線核と背側縫線核のセロトニン含有細胞から起こる。正中縫線核、背側縫線核を障害する脳幹梗塞が、うつを示すか明らかにする。【方法】橋・中脳の急性期初発脳梗塞18症例 (右利き, 男:女=13:5, 年齢=66.0±5.3歳, MMSE-J=27.1±2.7点) を対象とした。Montgomery Åsberg Depression Rating Scale (MADRS)を用いてうつを評価した。1.5T MRIで取得した拡散テンソルカラーマップとプロトン密度強調画像を用いて、橋上部から上小脳脚交叉の高さまで連続する被蓋正中の中縫線核、中脳水道周囲灰白質の腹側正中の構造を背側縫線核として同定した。梗塞により縫線核が障害された「障害あり群」と障害されていない「障害なし群」に分類し、MADRSスコアをMann-WhitneyのU検定で比較した (有意水準5%)。【結果】障害あり群 (5例)、障害なし群 (13例) のMADRSスコア (平均±標準偏差 [範囲]) は、それぞれ17.6±8.9 [8-28]、7.0±4.4 [0-15] であり、障害あり群が有意に高かった (P=0.02)。【結論】正中縫線核、背側縫線核を障害する脳幹梗塞にはうつを示す症例がある。脳卒中後うつの基盤の一部として、正中縫線核、背側縫線核の破壊に伴うセロトニン上行性投射系の障害が示唆された。

Pj-081-5

脳卒中後の認知・運動機能、抑うつとビタミンD

秋田県立リハビリテーション・精神医療センター リハビリテーション科

○横山絵里子

【目的】サルコペニアや抑うつなどの認知・運動機能とビタミンD (ViD) との関連性が報告されており、慢性期脳卒中における認知・運動機能、抑うつとViDとの関連を検討した。【方法】対象は慢性期脳卒中94例で、年齢の中央値は72歳、罹病期間の中央値は109日、診断は脳梗塞52例、脳内出血35例、破裂脳動脈瘤7例である。入院時に長谷川式簡易知能評価スケール (HDS)、握力、下肢運動年齢 (MA)、上肢機能検査、Barthel index (BI)、functional independence measure (FIM) による日常生活活動 (ADL) 評価を行った。栄養評価では、body mass index (BMI)、血清アルブミン (Alb)、ヘモグロビン (Hb)、総リンパ球数、総コレステロール、ビタミンB₁、B₆、B₁₂、葉酸、1,25-(OH)₂ビタミンD、カルシウム、亜鉛、総ホモステチンを測定した。Spearmanの順位相関係数を用い、ViDと機能評価、ADL、栄養指標との相関関係を検討した。また、脳卒中後に大うつ病エピソードを2週間以上持続して認める抑うつ群37例と、抑うつのない対照群57例の2群間で栄養指標を比較した。【結果】相関関係の検討で、ViDはHDS、MA、BIと有意な正の相関を認めた (p<0.05)。ViDと他の栄養指標間ではAlb、Hbと有意な正の相関を認めた (p<0.05)。ViDは抑うつ群で対照群と比較して低値であったが有意差はなかった。【結論】慢性期脳卒中では、ViDと認知・運動機能との関連が示唆された。ViDは低蛋白や貧血で低い傾向を認め、機能低下はViD低値も含めた低栄養と関連する可能性も考えられた。

Pj-081-6

脳血管障害による高次脳機能障害者の頻度について

¹広島県立障害者リハビリテーションセンター 広島県高次脳機能センター, ²広島大学大学院医歯薬保健学研究院応用生命科学部部門脳神経内科学

○村田芳夫¹, 近藤啓太¹, 細見直永²

【目的】65歳未満で発症する若年性認知症は、日常生活において大きな支障をきたし社会問題となっているが、その原因として脳血管障害の頻度が最も多いことが報告されている (平成21年厚生労働省発表など)。脳卒中の予防を啓発する目的で、当センター受診者の実態調査を行い、65歳未満発症の脳血管障害に起因する高次脳機能障害者の頻度を検討した。【方法】平成23年4月1日から平成27年3月31日までの4年間に当センターを新規受診した患者を対象とした。対象者のうち、65歳未満発症の脳血管障害に起因する高次脳機能障害者の病型分類 (脳出血、脳梗塞、くも膜下出血) を行い、頻度を調査した。【結果】調査期間における新規受診患者数は508人で、このうち脳血管障害 (脳出血、脳梗塞、くも膜下出血) 者は211人 (41.5%)、頭部外傷者は201人 (39.6%)、脳炎・一酸化炭素中毒後遺症者を含むその他は96人 (18.9%) であった。全受診者のうち65歳未満発症の高次脳機能障害者確定者は355人であり、脳血管障害者は135人 (病型別には脳出血76人; 男58/女18、くも膜下出血31人; 男22/女9、脳梗塞28人; 男25/女3) と38.0%を占めていた。【考察】このたび、過去4年間の当センターにおける65歳未満発症高次脳機能障害者の原因を調査した。若年性認知症としてアルツハイマー病や前頭側頭葉変性症などの変性疾患を含めた従来の報告との比較は単純にはできないが、認知機能低下などを含む高次脳機能障害の原因として脳血管障害の頻度が高いことが確認された。高次脳機能障害者は長期にわたる治療・リハビリテーションを要し、社会復帰が困難となることで本人のみならず家族も多大な負担を強いられる事例が多いことから、支援を強化するとともに、原因となる脳血管障害を予防する取り組みをさらに啓発していくことが重要であることが示唆された。

Pj-082-1

視床梗塞により偽性外転神経麻痺を呈した二症例の検討

帝京大学ちば総合医療センター 神経内科
○野村 誠, 藤倉幹生, 月江友美, 東田和博, 石川広明, 関香奈子, 鈴木 仁, 栗田 正, 尾野精一

偽性外転神経麻痺(pseudoabducens palsy：以下PAPと略)は、外転神経自体の障害以外の原因で眼球の外転障害が生じるものであるが、本邦での報告は少ない。我々は、視床傍正中中部梗塞により一過性のPAPを呈した2症例を経験したので報告する。症例1は心房細動の既往のある78歳男性。複視と左上下肢の筋力低下で発症した。頭部MRIでは右視床傍正中中部の急性期梗塞を認め、外転神経核に明らかな異常は認められなかった。以上より外転神経核ではなく、右視床傍正中中部梗塞により偽性外転神経麻痺を生じたと診断した。症例2は高血圧の既往のある68歳男性。複視と左上下肢のしびれで発症した。頭部MRIでは右視床傍正中中部の急性期梗塞を認め、外転神経核に明らかな異常は認められなかった。以上より外転神経核ではなく、右視床傍正中中部梗塞により偽性外転神経麻痺を生じたと診断した。PAPは外転神経自体の障害以外の原因による眼球外転障害を意味し、その機序としてCaplanは、本質的には過剰に更新した軸索機能が原因と述べている。対側眼に過剰な軸索による過内転が生じ、側方視時患者は過内転した眼位で固定してしまい、それ以上の外転が制限されてしまうと考えられている。本邦での偽性外転神経麻痺の報告は過去4例と少なく、一過性で見逃されていた可能性がある。

Pj-082-2

Medial Longitudinal Fasciculus (MLF) 症候群を呈した急性期脳梗塞の検討

岩手県立中央病院
○坂本 至, 土井尻寛介, 高橋 賢, 小原大治, 大澤宏之, 高橋弘明, 菊池貴彦

【目的】 虚血性脳卒中の神経学的所見として MLF 症候群を呈することがあるが、MRI 画像で脳梗塞巣が確認できないことも経験される。MLF 症候群で発症した虚血性脳卒中例の画像所見について検討した。【方法】 2014 年 3 月～2015 年 9 月に当科に急性期または亜急性期の虚血性脳卒中で入院となった 628 例を対象とした。入院時神経学的所見で MLF 症候群の有無、その他の神経学的異常所見、急性期脳梗塞巣について検討した。【結果】 急性期虚血性脳卒中 628 例中、神経学的所見で MLF 症候群を呈したのは 9 例（1. 4％）であった。そのうち MLF 症候群を単独に呈した（MLF単独群）のは 6 例（67％）、他の随伴症状を呈した（MLF随伴群）のは 3 例（33％）と MLF 単独群が多かった。MRI で脳幹部に急性期脳梗塞巣を認めたのは 9 例中 4 例（44％）で、MLF 単独群 2 例（33％）、MLF 随伴群 2 例（67％）と MLF 随伴群が多かった。【結論】 MLF 症候群を呈した虚血性脳卒中例の病巣検出率は全体の半数以下であった。MLF 単独の場合は更に病巣検出率が低かった。MLF 症候群を呈した場合は画像所見のみでなく、入院初期の詳細な神経診察が必要と考えた。

Pj-082-3

片側ワレンベルグ症候群における中枢性低換気リスク因子の検討

災害医療センター 神経内科
○喜納里子, 飯田真太郎, 古木美紗子, 大林正人, 三明治裕知

【目的】 延髄外側症候群は、椎骨動脈やその枝である後下小脳動脈の閉塞によって生じる症候群であり、病変の広がりによって様々な症状をきたすことが知られている。中枢性低換気の合併に関しては急性期の報告が散見され、亜急性期の報告がごく少数認められるのみである。その特徴を明らかにするため、自験例における臨床経過や画像所見の検討を行った。【方法】 2011年4月から2015年11月に延髄外側症候群で当科を受診し、加療した患者全18症例の基礎疾患、症状、検査所見、治療と経過について解析した。【結果】 対象は全18症例、うち中枢性低換気を発症した症例は3例であり、平均発症年齢は76歳で、男2名、女1名、急性期発症が2例、亜急性期発症が1例であった。慢性肺疾患を含めた基礎疾患や血液検査所見、神経症状、治療などの患者背景に関して、中枢性低換気発症群と非発症群間に有意差は認められなかったが、発症群においては全例で球麻痺を合併していた(Fisher: $p = 0.24$)。画像所見は、中枢性低換気発症群全例で下オリブ核にかかる程度の、比較的大きな梗塞範囲(large type)を認めた(Fisher: $p = 0.0049$)。中枢性低換気の発症時期における相違は明らかではなかった。また、中枢性低換気を認めなかった1症例においてもlarge typeを認めたが、他の2症例に比し高位が低く梗塞範囲が外側に位置し、球麻痺の程度もごく軽度であった。【結論】 延髄外側症候群におけるlarge typeは、中枢性低換気リスク因子となりうることが示唆された。梗塞範囲が広く、球麻痺症状が強い場合は亜急性期においても中枢性低換気が生じる可能性があり、注意を要する。

Pj-082-4

当院におけるWallenberg症候群の23例の臨床的検討

¹豊田厚生病院 神経内科, ²豊田厚生病院 総合内科
○宇佐美恵子¹, 赤塚和寛¹, 渡口賢隆², 富田 稔¹, 服部直樹¹

【目的】 脳幹部梗塞は嚥下障害の高危険群であり、中でもWallenberg症候群は咽頭期障害により高率で嚥下障害となる。誤嚥性肺炎の回避や経口摂取の時期決定に関して、球症状の適切な評価および早期リハビリ介入が必要である。今回、我々はWallenberg症候群を対象に嚥下障害を中心に臨床的特徴を検討した。【方法】 2010年4月～2015年12月、当院で経験したWallenberg症候群23例（44-87歳：平均67歳、男性17例・女性6例）を対象に、1) 臨床特徴、2) 嚥下・摂食リハビリ、3) 経過・予後について後方視的に検討した。【結果】 1) 初発症状では嚥下障害17例、温痛覚障害17例、小脳失調16例、めまい10例、眼振10例、構音障害10例、顔面神経麻痺8例、嚔煙5例、Horner症候群5例、吃逆2例、片麻痺1例。2) 早川分類ではⅢ型8例、Ⅰ型4例、Ⅱ・Ⅳ型各3例、分類不能5例。3) 病因別ではアテローム血栓性12例、椎基底動脈解離5例、ラクナ梗塞5例、心原性1例。4) 危険因子では高血圧14例、喫煙2例、糖尿病6例、高脂血症4例、心房細動1例。5) 在院日数9～50日、平均在院日数23日。6) 嚥下障害は23例全例に認めた。摂食・嚥下リハビリの対象は14例でそのうち、11例は嚥下造影の評価を1回施行、8例は咽頭クリアランスの高度低下のため嚥下造影の評価は2回以上施行。7) 早期の経口摂取困難は6例であり、内訳は経静脈栄養2例、胃瘻栄養2例、経鼻経管栄養2例。8) 嚥下・摂食リハビリはバルーン法・頸部回旋法併用8例、頸部回旋法3例、直接摂食訓練3例。9) 長期予後では常食摂食は21例にのぼったが、一方で認知症増悪および誤嚥性肺炎合併で2例死亡。【結論】 嚥下障害の機能回復において早期の嚥下評価・嚥下造影、リハビリ介入、食形態の変更が効果的であると思われる。また長期のリハビリが必要と予想される症例では頻回な嚥下機能評価を行い、積極的に胃瘻造設など代替栄養摂取方法を考慮すればQOLを含め機能予後の向上が十分期待される。

Pj-082-5

体幹偏倚を呈した延髄梗塞の臨床的特徴

和歌山県立医科大学病院紀北分院 内科
○中西一郎

【目的】 一側への体幹偏倚を呈した延髄梗塞3症例の臨床的特徴を報告する。【方法】 3症例とも基礎疾患として糖尿病があり、「右へ倒れて行ってしまう」ことを主訴に受診。症例1では回転性めまいの先行があり、右上下肢の四肢失調と右顔面、左腰～下肢全体の温痛覚低下、症例3は左下肢全体の温痛覚低下を認めたが、いずれも深部感覚に異常はなく、症例2は体幹偏倚以外の神経学的異常は認めなかった。頭部MRIで3症例とも右延髄中部外側縁に線状ないし点状の新鮮血腫を認め、頭部MRAでは右椎骨動脈の壁不整を認めた。3症例いずれも抗血栓薬での治療が開始され、経過とともに体幹偏倚は消退したが、症例1,3の温痛覚低下は残存した。【結果】 3症例で認めた延髄病変はいずれも後脊髄小脳路(DSCT)を含んでいた。DSCTは下肢からの深部感覚を非交叉性に小脳中間部の皮質に伝える経路であり、DSCTの遮断により同側への体幹偏倚が起きたと考えた。症例1,3で認めた一側下肢の分節性解離性感覚障害については、病変が延髄外側脊髄視床路の下肢体性局在の部分のみを遮断したことで生じたと考えられた。【結論】 一側への体幹偏倚をみたら、典型的なワレンベルグ症候を呈していなくても、延髄外側障害を想定し、丹念に同部位の画像診断を行う必要がある。

Pj-082-6

Isolated body lateropulsionで発症した延髄梗塞の特徴

埼玉医科大学病院 神経内科
○池田 桂, 中里良彦, 田中 愛, 光藤 尚, 田村直俊, 高橋一司, 荒木信夫, 山元敏正

【目的】 延髄梗塞で生じるbody lateropulsion (BL：体軸の一側への傾斜と転倒傾向)の多くは、延髄上部の背外側病変によるWallenberg症候群の部分症状であり、めまい、眼振、失調などの神経症候を高頻度に伴う。今回はBLを唯一の臨床症候(isolated body lateropulsion：iBL)として発症した延髄梗塞の3例を経験したので文献例も含めてその特徴を検討する。【方法】 iBLで発症した延髄梗塞23例（自験3例と文献20例：65±12歳、男性17例、女性6例）を対象とし、自験例を提示し、自験・報告例の臨床的特徴を検討した。【結果】 (1) 自験例：症例1：64歳女性。突然、左へ身体が傾くようになったため当科に入院した。歩行時の傾き以外にめまい、小脳症状なし。BLは第5病日に改善した。症例2：71歳男性。左へ身体が傾きうまく歩けなくなったため当院を受診した。BL以外に神経学的異常所見なし。第3病日、右上下肢温痛覚低下、嚔煙、嚥下機能障害、左Horner症候群が出現した。BLは第8病日までに徐々に改善した。症例3：67歳男性。突然、左へ身体が傾くようになり入院。BL以外に神経学的異常所見なし。第4病日、右上下肢温痛覚低下が出現した。3症例とも脳MRIでは転倒方向と同側の延髄下部外側にDWI高信号を認めたが、MRAで動脈解離は認めなかった。アテローム血栓性機序による脳梗塞と診断した。(2) iBL報告23例のまとめ：iBL発症後の随伴症状としては、13例(57％)でlateropulsion出現から1週間以内(3～6病日)に病巣と反対側の体幹、上下肢で温痛覚障害が出現した。脳MRIでは1例(吻側延髄背外側)を除き、22例(97％)で延髄下部外側に病巣を認めた。【結論】 延髄下部では解剖学的に後脊髄小脳路(DSCT)が外側辺縁に位置し、神経核などの障害がないため、同部の小梗塞ではDSCTのみが障害されてiBLが生じる。同部ではDSCTと脊髄視床路が近接しているため、梗塞病巣が広がり脊髄視床路に及ぶ結果、反対側の温痛覚障害を伴う。

Pj-083-1

Mass effectを伴う広範な小脳梗塞6例の臨床的検討

横須賀共済病院 神経内科
○五十嵐奨, 下田 浩, 高橋祐子, 新美祐介, 入岡 隆

【目的】小脳梗塞の実地臨床では、軽いめまい症状のみ呈する例から重篤な意識障害を呈する例まで幅が広く、治療方針も病状に応じて変わる。今回、Mass effectを伴う広範な小脳梗塞6例において、臨床的検討を行い、その特徴を抽出した。【方法】67歳から87歳までの男性3例、女性3例の6例の臨床症状・経過、脳卒中危険因子・病型分類、脳MRI・CT画像診断、転帰を解析した。【結果】全6例とも発症時は意識清明だったが、うち3例は頭痛・嘔吐または血圧や脈拍の上昇を認めた後、最大7時間以内にJapan coma scale (JCS) 3桁の意識障害となった。病型はアテローム血栓性梗塞が5例、椎骨動脈解離が1例だった。脳MRI・CT画像による梗塞巣の検討では、6例中後下小脳動脈(PICA)領域+上小脳動脈(SCA)領域+前下小脳動脈(AICA)領域+延髄が1例、PICA領域+SCA領域+AICA領域が1例、PICA領域+SCA領域+延髄が2例、PICA領域+SCA領域が2例だった。転帰については、2例は発症2日目に閉塞性水頭症となり、うち1例は開頭外減圧術・脳室ドレナージを施行、後に回復期リハビリテーション病院へ転院。もう1例は内科的管理のみで、死亡退院となった。1例は発症14日目に小脳梗塞が再発し、再発2日目に閉塞性水頭症となり、開頭外減圧術を施行、後に回復期リハビリテーション病院へ転院した。残り3例は内科的管理のみで症状悪化なく、リハビリテーション期間を経て、自宅退院となった。【結論】外科的治療介入した2例と死亡退院した1例は何れも急速に意識障害を呈する前に頭痛・嘔吐または血圧や脈拍の上昇があったが、その場では迅速な対応はとられなかった。また、発症時の症状・所見や画像診断は、外科的治療介入した例と内科的管理のみの例の間で明らかな差はなかった。Mass effectを伴う広範な小脳梗塞症例の入院管理において、頭痛・嘔吐や血圧・脈拍の変動が病状進行の警告となりうるため、注意を要する。

Pj-083-2

椎骨動脈解離の画像的検討

仙台市立病院
○池之内初, 洪井 彩, 遠藤 薫, 樋口じゅん

【目的】椎骨動脈解離の画像に関する所見の陽性率を検討する。【方法】2014年11月15日より2015年11月14日までに当科入院した椎骨動脈解離例に対して、その臨床的背景と画像所見を検討した。画像所見は頸動脈エコー、MRI、脳血管撮影を全例で施行し、エコーでは椎骨動脈の平均血流速度を検討し、MRIは入院時に拡散強調像(DWI)、MRアンギオグラフィー(MRA)、T2*強調画像(T2*WI)、入院中にDWI、T1強調画像(T1WI)、BPASを撮像した。解離の診断はSCADS-Japanの診断基準に従った。【結果】同期間入院した急性期脳梗塞は194例であり、椎骨動脈解離は6例であった。解離症例の平均年齢は48±10歳。女性1例であった。高血圧症は2例、脂質異常症は2例、糖尿病はならず、喫煙歴を5例に認めた。全例で後頭部痛を認め、発症から来院までは中央値4日(IQR 3.83-5.75)であった。解離は全例片側であり、部位はV3が1例、V4が5例であった。頸動脈エコーでは全例で病側の平均血流の低下もしくは拡張末期血流の消失を認めた。DWI陽性は来院時には2例、再検でも3例のみであった。BPAS/MRAの乖離はV4の5例で、Intramural hematomaは全例で認めた。来院時血管閉塞例は2例で血管形態の変化は4例、double floorは2例で認めた。【結論】DWIは必ずしも参考にはならず、一方でIntramural Hematomaは全例、BPAS/MRAの乖離は多く認められ、T1WIやBPASを積極的に撮像する意義がある。また、エコーでは全例で平均血流または拡張末期血流が低下しており、症状が軽微な症例においても精査のきっかけとなる。

Pj-083-3

前下小脳動脈領域梗塞 7 例の検討

¹日本大学医学部 内科学系 神経内科学分野、²日本大学医学部 内科学系 総合内科学分野
○小川克彦¹, 秋本高義¹, 高橋恵子¹, 鈴木 裕¹, 亀井 聡¹, 相馬正義²

【目的】前下小脳動脈(anterior inferior cerebellar artery:AICA)領域梗塞の臨床像を検討した。【方法】MRIでAICA領域に梗塞を認めた7例(32～72歳、男性6例・女性1例)を対象とし、神経所見・画像所見・危険因子を解析した。【結果】梗塞の分布小脳1例、両側中小脳脚1例、橋外側1例、中小脳脚・橋外側1例、橋外側・中小脳脚・小脳1例、中小脳脚・小脳2例(1例は両側)であった。初発症状:起立歩行障害は5例にみられた。急性めまいは4例(回転性:3例、浮動性:1例)にみられた。頭痛・頸部痛は2例にみられた。難聴と耳鳴はそれぞれ1例にみられた。神経所見:起立歩行障害は7例にみられた。めまいは4例(回転性:3例、浮動性:1例)にみられ、四肢の協調運動障害は4例にみられた。眼振は6例(注視方向性:3例、定方向性:3例)にみられ、1例はBruns眼振であった。眼球運動障害では側方注視麻痺が1例、外転神経麻痺・内斜視が1例にみられた。構音障害は3例にみられ、1例は鼻声を伴っていた。末梢性顔面神経麻痺は2例にみられた。聴覚障害は5例にみられ、難聴4例、耳鳴1例であった。ホルネル症候群は2例にみられた。軽度の片麻痺は1例にみられ、交代性表在感覚障害が2例にみられた。危険因子:7例に確認され、高血圧症5例・高脂血症3例・糖尿病3例・喫煙2例であった。血管所見:6例に血管検査が施行され(血管造影:1例、MRA:5例)、血管造影が施行された1例では後下小脳動脈の動脈瘤がみられた。MRA施行例では、片側椎骨動脈狭窄が3例、脳底動脈狭窄が1例、両側椎骨動脈/脳底動脈狭窄が1例にそれぞれみられた。【結論】聴覚障害に小脳失調やめまいを呈する患者にはAICA領域梗塞を考慮する必要があるが、5例で聴覚障害と歩行や体幹の失調を呈していた。また、1例は前庭症状のみを呈しており、AICA領域梗塞の診断には注意する必要がある。

Pj-083-4

延髄内側梗塞—25例の検討

日本大学医学部内科学系神経内科学分野
○秋本高義, 小川克彦, 森田昭彦, 鈴木 裕, 亀井 聡

【目的】延髄内側梗塞の臨床所見と画像所見について検討した。【方法】1999年3月～2015年5月までに当科を受診しMRIにより延髄内側梗塞が証明された症例の臨床症状・所見、画像について後方視的に検討した。【結果】25例(男性20例、女性5例、27～88歳)が該当し、そのうち延髄内側梗塞のみのものが17例、橋梗塞を合併したものが6例、延髄外側梗塞を合併したものが1例、小脳梗塞を合併したものが1例であった。延髄内側の梗塞巣は上部限局が21例、下部限局が1例、上部～中部に連続するものが2例、上部～下部に連続するものが1例であった。初診時の主訴は運動麻痺が19例と最も多く、感覚障害11例、構音障害9例、歩行障害6例、嘔気・嘔吐5例、頸部痛2例、複視1例であった。神経学的所見は眼振11例、顔面神経麻痺9例、舌下神経麻痺4例(病巣側1例、対側3例)、単麻痺3例、片麻痺19例、四肢麻痺1例、感覚障害を呈したものが18例であった。梗塞巣は拡散強調画像において、最も早いものでは発症6時間で陽性となったが、66時間時点でも陰性の例もあった。原因は大血管アテロームによるものが12例、心原性塞栓症1例、椎骨動脈解離5例、不明7例であった。【結論】延髄の血管支配は腹内側、腹外側、外側、後側に分けられ、前2者の虚血により延髄内側梗塞が生じる。本検討では梗塞巣は上部が最も多く既報と一致した。症候学的には運動麻痺を主訴とするものが最も多く、腹側に錐体路が存在することと一致した。Dejerine症候群は既報において3.5～71%と報告されているが、本検討では4%であった。延髄内側梗塞では橋梗塞を合併するものや腹内側と腹外側両方に梗塞範囲が及ぶものがあり、アテローム血栓性機序により複数の枝が梗塞し生じることが多いと考えられた。

Pj-083-5

診断までに時間を要した急性期延髄外側梗塞例の特徴について

川崎医科大学病院 脳卒中科
○和田裕子, 植村順一, 山下 睦, 北野貴也, 祢津智久, 向井智哉, 八木田佳樹

【目的】急性期の延髄外側梗塞例では、非典型的な症状を呈する例やMRI拡散強調画像(DWI)での偽陰性例があることから、診断に難渋することがある。本研究では急性期延髄外側梗塞の診断について検討した。【方法】2010年1月～2015年8月に発症7日以内に入院した急性期脳梗塞のうち、DWIで延髄外側に限局した梗塞巣を認めた連続26例を対象とした。頭頸部痛を除く神経症状の出現から初めてDWI陽性を確認するまでのMRI検査回数と所要時間を検討した。次に発症からDWI陽性確認までの所要時間を48時間未満と以上の群に分けて、症状や背景因子を比較した。【結果】(1)MRIの回数は、1回12例(46.1%)、2回11例(42.3%)、3回3例(11.5%)、(2)所要時間は、6、12、24、48、72、96時間以内が各々2例(7.7%)、5例(19.2%)、12例(46.1%)、19例(73.1%)、22例(84.5%)、23例(88.5%)であった。96時間以上必要であったのは3例であった。(3)48時間未満の群では、以上の群より、めまい・構音障害(各57.9% vs 14.3%)、悪心嘔吐・ホルネル徴候・嚥下障害(各63.2% vs 14.3%)、眼振(52.6% vs 14.3%)、四肢の失調(47.3% vs 0%)を高率に認めた。解離性の感覚障害(94.5% vs 71.4%)は、48時間未満では顔面+半身型が多い(53% vs 14.3%)一方、以上の群では分節性や顔面の一部などの型(26.3% vs 42.9%)が多かった。一方、病変側へ倒れるbody lateropulsion(BL)は、両群ともに多かった(94.7% vs 85.7%)。【結論】画像所見や典型的な症候を欠く例でもBLは陽性であることが多く、BLは延髄外側梗塞を疑う手がかりとなる可能性が示唆された。

Pj-083-6

延髄梗塞、小脳梗塞と耳性めまいとの判別における、生命徴候や生化学検査の有用性

近森病院 神経内科
○佐島和見, 葛目大輔, 森本優子, 金子恵子

【目的】救急外来の初診において、延髄梗塞や小脳梗塞と耳性めまいとの判別に苦慮する場合も少なくない。これらの判別における生命徴候や生化学検査の有用性について検討した。【対象】2013年10月1日から2015年9月30日の間に当院に入院した延髄梗塞や小脳梗塞27人(平均年齢77.7±11.6歳、男性11人、入院時NIHSS 3.0±3.5)、耳性めまい56人(平均年齢68.0±16.1歳、男性24人)。【方法】年齢、身長、体重、Body Mass index(BMI)、来院時収縮期血圧、来院時拡張期血圧、体温、SpO₂、心拍数、WBC、リンパ球数、RBC、Hb、Ht、CRP、LDH、GOT、GPT、ALP、γ-GTP、BUN、Cre、eGFR、CRP、T-Cho、TG、HDL、LDL、ChE、血糖値、HbA_{1c}、BNP、PT-INRを評価した。統計解析はIBM SPSS 19.0 regressionを用いて行った。二群間の群間差検定はMann-Whitney U検定もしくは χ^2 検定を実施した。二群間で群間差を認めた項目において、ロジスティック解析を行った。耳性めまいの要因分析を行った。いずれの統計解析においても、 $p < 0.05$ を有意差ありと判断した。【結果】二群間で有意差を認めた項目として、年齢(脳梗塞vs耳性めまい 77.7±11.6歳 vs 68.0±16.1歳, $p=0.01$)、リンパ球数(脳梗塞vs耳性めまい 1410±780/ μ L vs 2460±1230/ μ L, $p=0.001$)、ALP(脳梗塞vs耳性めまい 266±91/ μ L vs 217±71/ μ L, $p=0.02$)、eGFR(脳梗塞vs耳性めまい 57±29.7/ μ L vs 82.9±33.1/ μ L, $p=0.001$)、ChE(脳梗塞vs耳性めまい 259.8±62/ μ L vs 304±73/ μ L, $p=0.001$)で群間差を認めた。上記の項目でロジスティック解析を行ったところ、リンパ球数(OR=1.114 95%CI 1.044-1.189 $p=0.001$)、eGFR(OR=1.027 95%CI 1.006-1.047 $p=0.011$)で耳性めまいとの間で関連性を認めた。【結論】延髄梗塞や小脳梗塞と、耳性めまいとを鑑別する指標として、リンパ球数とeGFRが関連性を認めた。

Pj-084-1

胸部大動脈ステント内挿術後の脳梗塞合併についての検討

¹新潟大学医歯学総合病院 神経内科, ²新潟大学脳研究所 神経内科学分野, ³新潟大学大学院医歯学総合研究科 呼吸循環外科学分野
○赤岩靖久¹, 二宮 格¹, 上村昌寛², 鳥谷部真史², 長澤綾子³, 岡本竹司³, 青木賢治³, 榛沢和彦³, 名村 理^{2,3}, 下畑享良², 西澤正豊²

【目的】胸部大動脈ステント内挿術（TEVAR）は、高齢者や合併症を有するハイレスクな症例に対しても、胸部大動脈置換術に比べて低侵襲で行えるが、ステントグラフト留置の際にステントグラフトが頸部分枝に及ぶため、脳梗塞の合併が常に危惧される。TEVAR術後の脳梗塞の発症頻度とその特徴について検討した。【方法】2011年1月から2015年11月にTEVARを施行した185例（男性146例、平均年齢70.4歳）を対象とした。TEVARが実施された胸部大動脈瘤（TAA）と胸部大動脈解離（DAA）の内訳は、2011年TAA22例・DAA1例、2012年229例、2013年2819例、2014年2416例、2015年2222であった。【結果】TEVAR後に症候性の急性期脳梗塞を認めた症例は10例（男性10例、平均年齢74.1歳）であり、脳梗塞を認めなかった群と比べて年齢が高い傾向にあったが有意差は認めなかった（ $p=0.292$ ）。内訳は、TAA7例・DAA3例であり、2011年0例、2012年1例（DAA1）、2013年0例、2014年3例（TAA3）、2015年6例（TAA4DAA2）と経年的に増加傾向にあった。ステント留置部位は、上行から弓部が1例、弓部が6例、遠位弓部が3例であった。症状は、片麻痺、四肢麻痺、構音障害、失語、遷延性意識障害であった。頭部MRIにて、後方循環系を主体に病変を認めた症例と、前方循環系の左側を主体に病変を認めた症例があったが、前方後方および左右どちらにも散在性に病変を認めた症例が多かった。退院時のmRSは、1-3が4例、4-5が5例、6が1例であった。【考察】TEVARは、手術適応とならないようなハイレスクな症例も対象となりうるため、大動脈の粥腫病変からの塞栓症のリスクも高まることが予想される。TEVAR症例の増加とともに脳梗塞発症例も増加しており、脳梗塞発症後の予後も不良であるため、TEVAR後に脳梗塞を発症しやすいリスク因子の検討や、脳梗塞発症を防ぐための手技の確立が早急に必要であると考えられる。

Pj-084-2

放射線照射部位の遅発性血管狭窄により脳梗塞が生じた2例

¹田附興風会医学研究所 北野病院 神経内科, ²田附興風会医学研究所 北野病院 脳神経外科
○細木 聡¹, 小松研一¹, 里井 斉¹, 岩崎孝一², 松本禎之¹

【目的】放射線治療の進歩で頭頸部癌の長期生存例が増えている。一方、照射後の血管障害で脳梗塞やTIAは2～5倍へ増加する。しかし、照射後に脳血管の評価が継続されることは稀で、また患者教育や動脈硬化リスク因子の管理に関しても十分とはいえないのが現状である。今回、頭頸部腫瘍へ放射線照射を受けた後13～23年遅れて主幹動脈狭窄による脳梗塞をきたした2例を経験したため報告する。【方法】放射線照射既往があり、主幹動脈の狭窄ないし閉塞により脳梗塞をきたした2例で、照射野と狭窄部位の対応やリスク因子の管理状況を検討した。【結果】症例1] 40代男性。13年前頭蓋咽頭腫に手術放射線療法を施行。喫煙継続中。右大脳半球に分水嶺梗塞を発症。2時間7分でrt-PAを投与し血管造影を施行。右内頸動脈末端部以遠で描出が不良であったが側副網の発達は良好であった。症状改善と血管造影所見から血栓回収は行わず。アスピリンとクロピドグレルで加療していたが2カ月後に同様の梗塞を再発。血行再建術は希望されず、シロスタゾールを追加。以後再発認めず。【症例2] 60代男性。23年前上咽頭癌に放射線化学療法を施行。虚血性心疾患にステント留置されアスピリンとクロピドグレルを内服中。高脂血症は十分治療されていたが、喫煙は継続中であった。今回左小脳梗塞を発症。CTアンギオグラフィーで両側椎骨動脈起始部に限局的狭窄を認めた。同部位は、照射野に含まれているものの相対的に低線量の部位であった。アスピリンとクロピドグレルを継続し、以後脳梗塞再発認めず。【結論】2例とも放射線照射後の遅発性血管狭窄により脳梗塞を生じた。特に上咽頭癌の場合にはリンパ節転移を想定し広範囲に照射されることが多く、頸部血管起始部や鎖骨下動脈まで含めた評価が必要である。また、2例とも放射線照射後脳梗塞に至るまで喫煙を継続しており、悪性腫瘍の観点に加え脳梗塞リスクの観点からも十分な患者教育が必要である。

Pj-084-3

心臓血管手術に伴う症候性虚血性脳卒中の発症頻度

熊本大学大学院生命科学研究所 先端生命医療科学部門脳神経科学講座神経内科学分野
○波辻聡司, 稲富雄一郎, 佐藤寛紀, 関東祐喜子, 池田知聡, 神宮隆臣, 本多由美, 永沼雅基, 池野幸一, 米原敏郎, 安東由喜雄

【目的】当院における心臓血管手術後の虚血性脳卒中発症頻度と発生予測因子について調査した。【方法】対象は2014年10月から2015年9月の1年間に単施設で行われた心臓血管手術222例（冠動脈バイパス術 55例、弁置換術60例、胸腹部大動脈瘤手術 107例）。術後2週間内に症候性虚血性脳卒中を発症する頻度とその背景因子を調査した。【結果】症候性虚血性脳卒中は全体で6例（2.7%）に発生し、内訳は冠動脈バイパス術 1例（1.8%）、弁置換術1例（1.6%）、胸腹部大動脈瘤手術4例（3.7%）であった。手術症例の平均年齢 69.8±10.8 歳で、男性は 66.2%（147例）であった。高血圧75.7%（168例）、脂質異常症45%（100例）、LDL 102.1±34.0、喫煙 36.0%（80例）で、発症群、非発症群間での統計学的有意差はなかった。糖尿病は非発症群 25.1%（54例）、発症群66.7%（4例）と発症群で多く認めた（ $p=0.03$ ）。HbA1cは非発症群5.9±0.8、発症群7.3±1.6と発症群で高値であった（ $p=0.06$ ）。【結論】心臓血管手術後に症候性虚血性脳卒中は2.7%に発症していた。糖尿病の有無は心臓血管手術後に症候性虚血性脳卒中の発生予測因子となりえた。

Pj-084-4

睡眠中に発生した脳卒中症例

¹青森県立中央病院 神経内科（脳卒中ケアユニット）, ²青森県立中央病院 神経内科
○布村仁一¹, 富山誠彦², 鈴木千恵子², 新井 陽², 西郷春生², 上野達哉², 羽賀理恵², 今 智矢², 船水章央², 馬場正之²

【目的】脳卒中発症の危険因子についての検討は多く、対策が叫ばれているが、個々の症例における直接的な発症の原因についてはほとんど検討されていない。一般に虚血性脳卒中中は睡眠中、起床時に発症しやすく、出血性脳卒中中は日中活動時に多く発症すると言われているが、睡眠中発症と思われる出血性脳卒中中も稀ならず経験する。今回我々は睡眠中に発症したと思われる脳卒中症例について、病型ごととの頻度について検討した。【対象・方法】6か月間に入院した全脳卒中患者を対象に発症時間を後方視的に検討し、睡眠中発症と思われる症例を抽出してその病型の頻度を検討した。【結果】一過性脳虚血発作を除いた全脳卒中入院は249例、内訳は脳梗塞（CI）144例、脳出血（ICH）67例、くも膜下出血（SAH）38例であった。睡眠中に発症したと思われる症例は35例（14%）で、内訳はCI 25例（17%）、ICH 8例（12%）、SAH 2例（5%）であった。CIにおいてはラクナ梗塞7例、アテローム血栓性8例、心原性10例であった。【考察】今回の検討で睡眠中発症と思われる症例は確かに虚血性脳卒中中に多かったが、出血性脳卒中中でも決して稀ではないことが確認された。また虚血性脳卒中中でも活動中に多いと思われていた心原性塞栓症が少なくなかったことが注目される。睡眠中に発症する脳卒中の発症機序は現時点では不明であるが、睡眠のステージ変化に伴う自律神経機能の変化が関連する可能性が指摘されている。今後根本的な脳卒中発症機序の解明、予防法の確立において、発症時のより詳細なデータの収集、解析が必要と思われる。【結論】脳卒中中は睡眠中に虚血性、出血性問わず稀ならず発症する。脳卒中発症機序の解明、予防法の確立等に重要な知見と思われ、今後の詳細な検討が必要である。

Pj-084-5

内頸動脈超音波検査を用いた卵円孔開存症の診断

¹獨協医科大学 神経内科 脳卒中部門, ²獨協医科大学 超音波センター, ³獨協医科大学 神経内科
○鈴木綾乃¹, 竹川英宏^{1,2}, 鈴木圭輔³, 塚原由佳¹, 岩崎晶夫¹, 西平崇人¹, 岡村 穂¹, 平田幸一³

【目的】奇異性脳塞栓症の原因として肺動静脈瘻や卵円孔開存症（patent foramen ovale：PFO）が知られており、その診断には経食道心臓超音波検査（transesophageal echocardiography：TEE）や経頭蓋超音波ドプラ検査が用いられるが、検査困難例も存在する。われわれは頸動脈超音波検査（carotid ultrasonography：CUS）を用いたPFOの診断率について検討した。【方法】虚血性脳卒中中で入院し、TEEおよびCUSを施行した連続21例（55.5±13.5歳、男性13例、女性8例）を対象とした。PFO診断はTEEを用い、Valsalva負荷に、右肘静脈から生理食塩水9mlと空気1mlを攪拌したコントラスト剤を注入して行った。PFOの径は左房内に出現した粒状エコーの最大数が5個以下の場合には「小」、6～25個は「中」、26個以上は「大」と定義した。CUSによるPFOの診断はセクタ型探触子を用い右内頸動脈で施行した。Valsalva負荷中にコントラスト剤を注入して行った。注入後約5秒後にValsalva負荷を解除し、パルスドプラ波形にhigh-intensity transient signalsが出現したものと定義した。【結果】TEEでPFOが検出されたのは5例でCUSは8例であった。TEEを基準とした場合、CUSのPFO診断率は、感度80.0%、特異度25.0%、陽性的中率25.0%、陰性的中率80.0%であった。PFO径が「大」であった症例は3例存在し、CUSでPFOの診断がなされたのは感度50.0%、特異度92.3%、陽性的中率80.0%、陰性的中率75.0%を示した。【結論】CUSでPFOを否定することが可能であり、さらにPFO径が大きい例では高い診断率が得られる。

Pj-085-1

脳梗塞の危険因子としての喫煙の意識調査（人間ドック受診者対象に）

¹熊本赤十字病院 神経内科, ²熊本大学大学院 神経内科
○和田邦泰¹, 長尾洋一郎¹, 平原智雄^{1,2}, 寺崎修司¹, 安東由喜雄²

【目的】脳梗塞発症予防のために禁煙が普及することが望ましい。そこで、市民の喫煙の実態および喫煙と脳卒中（脳梗塞）に関する意識を知ることとして調査した。【方法】2014年12月の当施設人間ドック受診者全員を対象にアンケート調査を行った。本人の喫煙状況、家族の喫煙状況、喫煙を含む脳卒中の危険因子について質問した。【結果】総受診者2362人中1413人から回答が得られた（回収率60%：52±10歳、男性760人、女性653人）。本人の喫煙状況は、喫煙者220人（15.6%）、過去喫煙者323人（22.6%）、非喫煙者758人（76.5%）だった。家族に喫煙者がいるのは、282人（20.0%）で、その割合は回答者本人が喫煙者の場合23.6%、喫煙者でない場合21.0%だった。「脳卒中を起こしやすくすると思われるものを選んでください。」という間で、高血圧を選んだのが、1292人（91.4%）、脂質異常症が1067人（75.5%）、喫煙が1004人（71.1%）、肥満が921人（65.2%）、家族に脳卒中を起こした人がいることが668人（47.3%）、糖尿病が604人（42.7%）、飲酒が502人（35.5%）、不整脈が282人（20.0%）だった。喫煙を危険因子と考える割合は、男性で760人中541人（71.2%）、女性で653人中463人（70.9%）と男女間で差はなかった（ $p=0.91$ ）。一方、喫煙者で225人中176人（78.2%）、過去喫煙者で323人中239人（74.0%）、非喫煙者で758人中520人（68.6%）と喫煙者で喫煙を脳卒中の危険因子と認識する割合が有意に高かった（ $p=0.011$ ）。なお、喫煙量が脳梗塞に与える影響については、喫煙量に関係なくリスクと考える人が1413人中475人（33.6%）、喫煙量が多いほどリスクが高いと考える人が1413人中716人（50.7%）、低くなくと考える人が1413人中12人（0.8%）だった。【結論】脳卒中（脳梗塞）の危険因子としての喫煙の認知度は、高血圧、脂質異常に次いで高く、非喫煙者よりもむしろ喫煙者が認識している。禁煙指導の強化が脳梗塞予防に有効であることが示唆された。

Pj-085-2

急性期脳梗塞においてsmall dense LDLが及ぼす影響についての検討

岡山医療センター 神経内科
○真邊泰宏, 柚木太淳, 河野祥一郎, 奈良井恒

【目的】small dense LDL (sdLDL)は粒子サイズが小さく比重の重いLDLであり、回収され難いうえに、血管内皮に取り込まれやすく、加えて酸化されやすいため動脈硬化を特に促進することが分かっており、虚血性心疾患の重要な危険因子であることが明らかとなった。しかし脳血管障害との関係は十分に検討されていない。sdLDLが急性期脳梗塞に及ぼす影響を検討した。【対象、方法】2006年1月から2012年12月まで当科に入院した発症48時間以内の脳梗塞連続530例(男性305名, 女性225名, 平均年齢72歳)の後ろ向き調査。入院後5日以内に血液検査(空腹時)を行い、Tcho, HDL, TG, LDL (Friedewald式), アポ蛋白B (ApoB)を測定した。LDL/ApoB比が1.2以下をsdLDL存在群、それ以外を非存在群とした。sdLDLの存在率、年齢、性別、危険因子、入院時NIHSS、退院時mRSを両群及び正常群50例(男性35名, 女性15名, 平均年齢72歳)と比較した。また、ロジステック回帰分析で予後不良(退院時mRSが3以上)に関する独立した因子を調べた。【結果】sdLDLの存在率は脳梗塞群で59.1%(ラクナ梗塞54.1%, アテローム血栓性梗塞59.2%, 心原性塞栓性63.6%), 正常群(32%)と比較して有意に高かった。存在群は非存在群に比べて男性、喫煙、高血圧、虚血性心疾患、退院時mRSが有意に高かった。独立した予後不良因子は年齢、男性、心房細動、sdLDLの存在であった。【結論】急性期脳梗塞においてもsdLDLの存在は予後不良に関係することが示唆された。

Pj-085-3

高中性脂肪血症は穿通動脈近位部閉塞に関連する

¹済生会熊本病院 神経内科, ²熊本大学大学院生命科学研究部 先端生命医療科学部門脳神経科学講座神経内科学分野
○永沼雅基¹, 稲富雄一郎¹, 波止聡司¹, 神宮隆臣¹, 本多由美¹, 池野幸一¹, 米原敏郎¹, 安東由喜雄²

【目的】穿通動脈領域梗塞において、その長軸方向における閉塞部位についての検討は少ない。今回我々はラクナ梗塞における穿通動脈閉塞部位とそれに影響を与える因子について検討した。【方法】対象は2011年10月から2015年9月までに単施設に入院した脳梗塞連続2604例中、中大脳動脈領域の初発ラクナ梗塞190例(年齢70.2±11.8歳, 男性59%, 入院時NIHSS score 3 [中央値], 最終未発症確認時間入院759分[中央値])である。ラクナ梗塞病巣を拡散強調画像の冠状断で評価し、病巣近位端を穿通動脈閉塞部位とした。対照群を、脳実質底面部から閉塞部位までの距離に基づき、10mm未満(近位閉塞群:P群)、10mm以上20mm未満(中間位閉塞群:M群)、20mm以上(遠位閉塞群:D群)の3群に分け、3群間での比較検討を行った。【結果】年齢、性別、発症前modified Rankin Scale (mRS)、高血圧、脂質異常症、喫煙には3群間に差はなかった。糖尿病 (P群50.0%:M群 29.2%、D群 24.0%, p=0.016)、血糖 (170; 139; 125 mg/dl, p=0.003)、HbA1c (6.8; 6.5; 5.9%, p=0.017)、HDLコレステロール (51; 59; 60 mg/dl, p=0.018)、中性脂肪 (244; 153; 112 mg/dl, p<0.001)、CRP (0.10; 0.07; 0.07 mg/dl, p=0.043)は3群間に差を認めた。順序ロジスティック解析を実施すると、中性脂肪高値は近位部閉塞と、低値は遠位閉塞と関連していた (p<0.001)。入院時NIHSS scoreは近位部閉塞群ほど高値 (p<0.001)であったが、入院中の症状進行の頻度には差はなかった (p=0.061)。【結論】中性脂肪高値はラクナ梗塞における穿通枝の近位部での閉塞と関連していた。

Pj-085-4

コントロール良好糖尿病の脳梗塞/TIAの発症予測因子1,5-anhydro-D-glucitolの意義

¹脳神経センター大田記念病院 神経内科, ²脳神経センター大田記念病院 内科
○志賀裕二¹, 金谷雄平¹, 竹島慎一¹, 竹丸 誠¹, 藤川康典², 高松和弘¹, 下江 豊¹, 栗山 勝¹

糖尿病 (DM) は脳梗塞 (CI) の重要な危険因子である。しかしコントロール良好のDM患者がCIや一過性脳虚血発作 (TIA) を起こすことも少なくない。【目的】コントロール良好 (HbA1c <7%) DM患者におけるCI/TIA発症予測因子としての1,5-anhydro-D-glucitol (1,5AG) 値を評価する。【方法】2009年から2014年の間に、CI/TIAで当院に入院した患者で、DM罹患患者1246人の患者を後方視的に検討し、HbA1c <7%の群 (CI-low, n=588) と、HbA1c値≧7%の群 (CI-high, n=658) に分類した。また対照群としてCI/TIAの既往のないDM外来患者394人を同様にnon-CI low (n=199) およびnon-CI high (n=195) に分類した。CI-lowとnon-CI low, およびCI-highとnon-CI highの間で1,5AG値を統計学的に比較検討した。【結果】HbA1c高値のCI-highとnon-CI high (8.7±7.2% vs 8.9±7.1%, P=0.73) の間には1,5AG値に有意差は認めなかった。しかし、HbA1c値が<7%の低値のCI-Lowはnon-CI-lowと比較して有意に低値であった (12.6±8.2% vs 15.2±8.8%, P<0.001)。【結論】HbA1cはDMコントロールの指標とされているが、コントロール良好の多くのDM患者にCI/TIAは合併する。短期の高血糖状態を反映する1,5AGは、CI/TIAのもう1つの発症予測因子の可能性がある。

Pj-085-5

広範な右中大脳動脈領域の脳梗塞における重症度関連因子

¹横浜医療センター 神経内科, ²横浜市立大学医学部神経内科
○高橋竜哉¹, 浅野徹也¹, 小林絵礼奈¹, 田中章景², 遠藤雅直¹

【目的】脳梗塞患者では一般に梗塞の範囲と症状の重症度は相関するが時に梗塞の範囲が広いにも関わらず症状が軽い例が存在する。本研究を通じ、広範梗塞の重症度に関連する因子を同定する。【対象】当科に入院し、平成21年4月から平成27年3月までの間に転科や死亡を除き退院した中大脳動脈領域の脳梗塞患者。梗塞の範囲はASPECTS-DWI (Alberta Stroke Programme Early CT Score - Diffusion Weighted Images)を採用し、MRIを施行できなかった例は除外した。失語の影響を避ける為対象を右のみとした。【方法】診療録を後方視的に参照し、年齢、性別、脳梗塞のタイプ、入院時のNIH stroke scale (NIHSS) とJapan coma scale (JCS)、ASPECTS-DWI、脳卒中や認知症の既往歴、退院時のNIHSSとmodified Rankin scale (mRS)、在院日数、栄養摂取方法などの項目を調査した。広範な脳梗塞としてASPECTS-DWIで中央値を超えるものと定義し抽出後、退院時のNIHSSを基に軽症例と中等症以上例の2グループに分けて比較検討した。【結果】146例の右中大脳動脈領域脳梗塞患者のうち、中央値ASPECTS-DWI 6を超える広範梗塞61例を抽出し、NIHSS 9以上(重症例)30例と8以下(軽症例)31例の2グループに分類した。両グループ間で年齢、脳卒中のタイプでは差を認めなかったが、入院時のJCS、在院日数、脳卒中や認知症の既往、経口摂取率、退院時のmRSで差を認めた。ASPECTS-DWIの各項目に見るとレンズ核、内包後脚、特に深部白質が重症化と関連が深かった。【結論】右中大脳動脈領域の脳梗塞の場合レンズ核、内包後脚、特に深部白質に病変があると重症化しやすい事が明らかになった。

Pj-085-6

ラクナ梗塞患者における右左短絡と脳卒中再発リスクの検討

川崎医科大学脳卒中医学
○北野貴也, 祢津智久, 向井智哉, 山下 陸, 植村順一, 和田裕子, 八木田佳樹

【目的】卵円孔開存は奇異性脳塞栓症に関連することが知られている。また、複数回の脳梗塞の既往がある卵円孔開存例は脳梗塞再発のリスクが高いと報告されている。一方で、ラクナ梗塞患者における卵円孔開存の意義は不明である。今回我々は、塞栓源となる高リスク心疾患がないラクナ梗塞患者を対象に、右左短絡の有無が脳梗塞再発のリスクとなるかを検討した。【方法】2004年2月から2015年8月までに当科に入院した、ラクナ梗塞696件のうち抗凝固薬の内服があるものを除外し、右左短絡の検索がなされていた163例 (67.4±10.9歳, 男126例)を対象とした。右左短絡の有無と患者背景因子、退院時抗血小板薬の有無、および当院での脳卒中再発入院の有無を後方視的に検討した。【結果】右左短絡陽性は44例、陰性は119例であった。右左短絡陽性例は陰性例と比較し、年齢が若かったが (63.5±13.1歳 vs. 68.8±9.6歳, p=0.005)、性別、高血圧、糖尿病、脂質異常症には差がなかった。右左短絡の内訳は、卵円孔開存37例、肺動静脈瘻2例、詳細不明5例であった。全体の中で退院時抗血小板剤内服率は117例 (73.1%)であった。3年以内の当院の脳卒中再発入院は右左短絡陽性患者で10例 (22.7%)、陰性患者で20例 (16.8%)であり、両群で差はなかった (p=0.379)。年齢、性、高血圧、糖尿病、脂質異常症、右左短絡の有無、退院時抗血小板薬の有無で多変量解析を行うと、脳卒中再発には糖尿病 (ハザード比[HR] 2.91, 95%CI 1.33-6.25)、脂質異常症 (HR 0.33, 95%CI 0.12-0.77) が関連したが、右左短絡陽性は関連しなかった。【結論】ラクナ梗塞患者において、右左短絡陽性はその後の脳卒中再発と関連しなかった。

Pj-085-7

脳梗塞再発例におけるリスク因子と日常生活障害度の解析

福岡大学病院 神経内科
○野瀬可南子, 緒方利安, 福原康介, 坪井義夫

【目的】脳梗塞再発のリスク因子として、血糖コントロール不良な糖尿病、高血圧症、心房細動が知られている。脳梗塞再発患者は、初発時に生じた神経学的後遺症の影響による発症直前の日常生活動作障害に、さらに再発後加わった日常生活動作障害を呈する可能性が高い。我々は当院における脳梗塞初発例と再発例を比較し、再発例の背景因子、日常生活障害度、予後について検討した。【方法】2010年4月から2014年12月31日まで当院に入院した急性期脳梗塞患者369例 (平均年齢71±12歳, 男性244例, 女性125例)を対象とした。初発群と2回以上の再発群に分類し、それぞれの群で、年齢、性別、基礎疾患、生活歴、病型、発症前のmodified Rankin Scale、発症時のNIHSS、発症前の抗血栓薬の服用の有無、退院時の転帰を評価し、初発群と再発群を比較した。【結果】369例中322例 (87%)は初発群で、47例 (13%)は再発群であった。再発群の特徴は男性が有意に多く (再発群vs初発群:40例 (85%) vs.204例 (63%), p=0.003)、虚血性心疾患の合併率が高かった (14例 (30%) vs.47例 (15%), p=0.019)。また、発症前のmodified Rankin Scaleは再発群で有意に高く (1 vs.0 (いずれも中央値), p<0.001)、発症前の抗血栓薬の服用の頻度も多かった (37例 (79%) vs.101例 (31%), p<0.001)。一方で年齢、病型、発症時のNIHSS、退院時の死亡や自宅退院率には差がなかった。また従来言われている糖尿病 (15例 (32%) vs.116例 (36%), p=0.628)、高血圧 (37例 (79%) vs.224例 (70%), p=0.232)、心房細動 (11例 (23%) vs.67例 (21%), p=0.703)の影響は、今回の解析ではみられなかった。【結論】男性や虚血性心疾患の合併例が再発群で多く、動脈硬化が強い例で再発が多い可能性が考えられた。このようなハイリスク群では発症前の抗血栓薬の服用は、その後の再発予防に寄与していないと考えられる。

Pj-086-1

病前の独居は脳梗塞患者の受診行動，退院に影響する

¹平塚共済病院 神経内科，²横浜市立大学医学部 神経内科学・脳卒中医学
○菅原恵梨子¹，鈴木 聡¹，山本良央¹，桃尾隆之¹，田中章景²

【目的】病前に独居であった患者の急性期脳梗塞発症時の受診行動，経過，転帰を明らかにする。【方法】2014年7月～2015年6月の期間において，発症7日以内に当院へ入院した脳梗塞患者連続261例のうち，病前に独居であった患者37例（14.2%）に関して後方視的に検討した。【結果】独居患者の平均年齢は77歳で，その他患者の74.4歳に比べやや高齢であった。男性22例の平均年齢は73.1歳，女性15例で82.7歳と女性が有意に高齢であった。自力で医療機関を受診，ないし救急要請した割合は35%（13/37例）で，自力以外の来院経路として目撃者や自宅を訪ねた親戚，ヘルパーが救急要請したものが多かった。入院時平均NIHSSは7.4点，自力受診13例の平均NIHSSは3.6点で，自力受診以外の平均9.5点より有意に軽症であった。入院時NIHSS高値の場合，非独居患者では救急要請率が高く来院までの時間が有意に短かったが，独居患者ではそのような傾向はなかった。病型が心原性脳塞栓症の場合自力受診ないし救急要請できたのは15.4%（2/9例）で，その他病型の39.3%（11/28例）に比べ低かった。rt-PA投与率は非独居症例と同様であった。転帰が転科，死亡の症例を除いた平均入院期間は独居患者24.4日で，その他の20.7日と比較してやや長かった。自宅退院が13例（37.1%），回復期転院19例（51.3%），療養型病院転院3例，施設入所及び死亡が1例ずつで，非独居患者より自宅退院が少なく回復期転院となる割合が多かった。【結論】独居の急性期脳梗塞患者は非独居患者と比較しやや高齢であった。非独居患者は入院時重症であるほど救急要請され早期に医療機関を受診するが，独居患者の場合そのような傾向はなく，重症例では自力での救急要請が困難であるためと考えられた。回復期転院が多く，平均在院日数がやや長かった。独居生活者は今後増加の一途をたどると考えられ，発症時から重症の場合も早期受診可能とする方法につき検討が必要である。

Pj-086-2

脳卒中患者のX線写真の大動脈弓部石灰化と超音波での大動脈複合粥腫病変所見との関連

¹国立循環器病研究センター 脳血管内科，²国立循環器病研究センター 脳神経内科，³国立循環器病研究センター 脳卒中集中治療科
○山口佳剛¹，田中智貴²，泊 晋哉¹，吉村壮平¹，阿部宗一郎²，菊野宗明¹，奥野善教²，殿村修一²，高賀政利³，長束一行²，豊田一則¹

【目的】経食道心エコー検査（TEE）で観察される大動脈複合粥腫病変（aortic complicated lesions：ACL）は，脳梗塞の重要な塞栓源と考えられている。我々は単純X線における大動脈弓部石灰化がACLの存在を予測できるかについて検討を行った。【方法】2012年1月～12月に当科で施行したTEE全420件のうち，脳梗塞242例，一過性脳虚血発作57例，計300例を対象とした。単純X線における大動脈弓部石灰化Grade分類（0石灰化なし，1点状または薄い石灰化，2肥厚した石灰化，3全周性石灰化）および大動脈弓部壁外縁～内膜石灰化間の距離を計測し，TEEにおける大動脈弓部ブラークの厚さ（mm）およびACLの存在との関連を検討した。ACLは大動脈弓部における厚さ4mm以上のブラーク，または潰瘍形成や可動性を有するブラークと定義した。【結果】71例/300例（23.7%）にACLを認めた。大動脈弓部石灰化のGradeが上がる毎に大動脈ブラークの厚さ，およびACL陽性者の割合が上昇する有意な傾向をみとめた（ $p<0.01$ ）。また，大動脈弓部壁外縁～内膜石灰化間の距離の四分位で比較すると，分位が上がる毎に大動脈ブラークの厚さ，およびACL陽性者の割合が上昇する有意な傾向をみとめた（各 $p<0.05$ ， $p<0.01$ ）。大動脈弓部壁外縁～内膜石灰化間の距離によるACL予測精度をROC解析で検討すると，5.6mmをcut offとした場合の感度は72.0%，特異度は68.9%，AUC 0.72（95%CI 0.623-0.818）であった。ロジスティック回帰分析では，石灰化Grade 2以上の存在は，交絡因子で補正してもACL陽性への有意なオッズ比（OR）を示した（Grade 2-3: OR 2.75, 95%CI 1.40-5.40, Grade 3: OR 10.1, 95%CI 2.66-38.2, $p<0.01$ ）。大動脈弓部壁外縁～内膜石灰化間の距離においてもACL陽性への有意なORを示した（1mm増加に対するOR 1.76, 95%CI 1.34-2.60, $p<0.01$ ）。【結論】脳卒中患者における単純X線の大動脈弓部石灰化は大動脈複合粥腫病変の存在の予測に有用であることが示された。

Pj-086-3

ヒトにおいて脳動脈狭窄が拡大血管周囲腔の存在を促進するかについての横断的検討

国立国際医療研究センター国府台病院 脳神経内科
○本田和弘

目的 脳内のアミロイドクリアランスについて，動脈拍動の関与が提唱されているが，ヒトでの詳細な検討は行われていない。脳動脈拍動の減弱がアミロイドクリアランス経路として示唆されている血管周囲腔ドレナージシステムの機能低下を惹起し，血管周囲腔拡大を来すかを「脳動脈の高度狭窄は拡大血管周囲腔の存在を促進する」という仮説をたて検証した。【方法】対象は平成23年1月1日から平成25年7月31日までの期間に当院にて脳MRIとMRAを同日に撮影した患者のうち，MRAにて左右一方の内頸動脈あるいは中大脳動脈水平部起始部より末梢の描出が無く，かつ拡散強調画像による急性期脳梗塞を認めない症例。ただし狭窄側または非狭窄側に陈旧性大脳皮質梗塞を認める症例は除外した。脳動脈狭窄以外の患者背景を一致させるため，症例毎に動脈狭窄側をケース，非狭窄側をコントロールとしてペアとし，MRI T2強調画像軸位断にて動脈狭窄側および非狭窄側の大脳基底核領域および半卵円中心での拡大血管周囲腔を計数し得点化した。症例全体で狭窄側につき，拡大血管周囲腔の存在頻度に差があるか符号検定を用いて検討した。【結果】25例が対象となった。平均年齢は70.8歳で40代3例，60代7例，70代9例，80代6例で，男性17人，女性8人であった。狭窄側は右13例，左12例で，無描出血管は中大脳動脈10例，内頸動脈15例であった。微小出血は2例に認めた。狭窄側/非狭窄側で差が観察されたのは大脳基底核領域5例，半卵円中心14例で，共に統計学的有意差を認めなかったが，半卵円中心は $p=0.057$ であった。【結論】横断的検討にて脳動脈狭窄は拡大血管周囲腔の存在を促進しているとは結論できなかったが，例数が少ないための検出力不足の可能性も残った。例数を増やして検討を行う必要がある。

Pj-086-4

後大脳動脈領域の脳梗塞の検討～視床病変の有無を中心に～

埼玉医科大学国際医療センター 脳卒中内科
○安部鉄也，水野諭児，佐野博康，長嶺唯斗，丸山 元，福岡卓也，出口一郎，林 健，棚橋紀夫，高尾昌樹

【目的】後大脳動脈領域の脳梗塞における視床病変の有無での臨床的特徴，病型，予後について明らかにする。【方法】2013年4月1日から2014年12月31日までに当院で入院加療した後大脳動脈領域に脳梗塞を発症した連続30例を視床病変の有無で分け比較検討する【結果】年齢は57歳から90歳，性別は男性が23例，女性が7例であった。視床に病変を認める群（A群）は21例で，認めない群（B群）は9例であった。脳梗塞の病型ではA群，B群共に心原性脳塞栓症が多く，A群で62%（13/21例），B群で67%（6/9例）であった。3ヵ月後のmRSはB群では全例でmRS2以下であったのに対し，A群ではmRS4以上が38%（8/21例）であった。A群のうち，両側視床に病変を有するのは5例で，mRS5が2例，mRS6が3例と非常に予後が不良であった。片側の視床に病変を有する例は，左視床が11例，右視床が5例，mRS4以上は19%（3/16例）で3例全て左視床に病変を認めた。視床の障害部位で検討すると，medial nuclear groupを含む視床内側梗塞は3例で全例mRS4以上。一方，ventral nuclear groupを含む視床外側梗塞は12例でmRS4以上は1例のみであった。【結論】後大脳動脈領域の脳梗塞は，心原性脳塞栓症が多く，視床病変を有する例で予後不良であった。特に左視床に病変を有する場合の予後が悪く，視床内では視床内側に病変を有する場合に予後不良である。

Pj-086-5

脳梗塞急性期に降圧薬を中止できた症例の臨床特徴

名古屋第二赤十字病院 神経内科
○安井敬三，伊藤達哉，川上 裕，植松高史，小川知里，大岩康太郎，宮嶋真理，両角佐織，加藤重典，長谷川康博

【目的】脳梗塞急性期は血圧が上昇するが，脳循環の自動調節能が障害されているため降圧治療は梗塞巣が拡大するおそれがある。亜急性期に降圧薬を再開しようとする，適正な血圧が維持されて降圧薬が不要になる症例がみられる。これは安静，減量のほか過剰な塩分摂取が是正されるなどの要因が挙げられる。今回，脳梗塞の急性期治療中に降圧薬を中止できた症例の臨床特徴を検討する。【対象】2013年1月から6月までに入院した高血圧既往のある脳梗塞108例。【方法】退院時に降圧薬を処方した78例（降圧群）と，処方しなかった30例（中止群）に分け，入院中の臨床および検査所見を後ろ向きに比較検討した。【結果】降圧群と中止群の間では，年齢，性別は差がなかったが，糖尿病（28% vs 43%），脂質異常症（39% vs 47%），心房細動（19% vs 23%），脳卒中の既往（30% vs 33%）は中止群に多かった。検査値は，入院時NIHSS（4.6 vs 6.1），TAT（9.0 vs 14.0），D-dimer（3.9 vs 6.5），grade2以上のDWMH（56% vs 65%）が中止群に多く，EPA/AA（0.45 vs 0.39）は降圧群に多かった。脳梗塞病型では，アテローム性（28.2% vs 33.3%）が中止群に多かった。【結論】中止群は降圧群に比してアテローム性危険因子がより多いことが判明した。

Pj-086-6

レンズ核線条体領域脳梗塞における初期治療薬の選択と臨床経過における検討

国立病院機構災害医療センター 神経内科
○飯田真太郎，喜納里子，大林正人，三明裕知

【目的】レンズ核線条体動脈（LSA）領域における脳梗塞は急性期において穿通枝領域がアテローム性に閉塞し，分岐粥腫型脳梗塞として急性期に進行性増悪の経過をとる例が多いことが知られている。今回，分岐粥腫型脳梗塞の定義を満たしうるLSA領域脳梗塞において，初期における治療薬および臨床経過における増悪との関連について明らかにすることを目的とした。【方法】2010年10月より2015年10月までに当施設に入院したLSA領域脳梗塞症例のうち，「①病側主幹動脈高度狭窄（MRAによる内頸動脈の途絶および頸動脈超音波検査でのECST法にて50%以上の有意狭窄）を認めない，かつ②心房細動を認めない」をいずれも満たす例を対象とし，初期治療薬の選択とその後の臨床経過における初期増悪の有無，および出血合併症の有無につき後方視的に検討を行った。【結果】上記基準を満たすLSA領域脳梗塞は90例（男性55例，女性35例），平均年齢は69.9歳であった。初期治療として74例（82.2%）にて抗凝固療法（アルゴトロバンまたはダルトパリン）が選択されていた。抗血小板療法はアスピリン100mg/日，クロピドグレル75mg/日，シロスタゾール200mg/日，オザグレルナトリウム160mg/日のいずれかが用いられ，抗血小板薬単剤群は54例（60.0%），抗血小板薬二剤併用群は32例（35.6%），抗血小板薬併用群は3例（3.3%），抗血小板薬三剤併用群は1例（0.1%）であった。単剤群54例のうち14例（25.9%），二剤併用群32例のうち12例（37.5%）に進行性増悪がみられ，両群の増悪率に有意差は認めなかった（ $P=0.40$ ）。併用群では3例すべてで初期の進行性増悪を認め，三剤併用群の1例も進行性増悪を認めた。一方で出血イベントは単剤群で1例（1.8%），二剤併用群で0例（0.0%）と両群とも少なかった（ $P=0.44$ ）。【結論】LSA領域脳梗塞の初期治療としての抗血小板薬二剤併用療法は，抗血小板薬単剤治療と比較し進行性増悪を有意に予防しないが，出血イベントは増加させない。

Pj-087-1

北海道における多系統萎縮症レジストリ研究：HoRC-MSA

¹北海道大学大学院医学研究科神経病態学講座神経内科学分野、²北海道大学大学院医学研究科医学統計学分野、³旭川医科大学内科学講座循環呼吸神経病態内科学分野、⁴中村記念病院神経内科、⁵札幌医科大学公衆衛生学講座、⁶札幌医科大学神経内科学講座、⁷北海道大学病院臨床研究開発センター、⁸北海道医療センター、⁹北海道保健福祉部健康安全局地域保健課感染症・特定疾患グループ、¹⁰HoRC-MSA研究グループ
○松島理明¹、佐久嶋研¹、矢部一郎¹、伊藤陽一²、片山隆行³、佐光一也⁴、森 満⁵、下濱 俊⁶、佐藤典宏⁷、菊地誠志⁸、佐々木秀直¹、北海道保健福祉部健康安全局地域保健課感染症・特定疾患グループ⁹、HoRC-MSA研究グループ¹⁰

【背景】我々は先行研究として、北海道における多系統萎縮症(MSA)の疫学的概況について特定疾患臨床調査個人票(個票)を用いて後方視的に横断調査を行った。これをHoRC-MSA (Hokkaido Rare disease Consortium for MSA)のstep1とし、それを継続発展させてHoRC-MSA step2を開始した。【目的】MSA患者レジストリを構築し前向きコホート調査にて自然態研究を行う。【方法】北海道大学病院自主臨床研究審査委員会の承認を得て、北海道で受理された平成24-25年度の個票データをもとに道内医療施設を通じてMSA患者を募集し、患者レジストリ構築を開始した。対象患者は郵送質問票等で調査し結果を解析した。【結果】調査対象は道内在住の801名。平成26年11月から平成27年10月末までに121名より研究参加の意向あり、89名より文書で同意を得た。84名(平均年齢68歳、男性42名/女性42名、MSA-P=30%、MSA-C=56%、probable MSA=73%)で2008年のMSA診断基準に合致しているかなどを確認し、48名でUnified MSA Rating Scale (UMSARS)等の評価を行った。UMSARS part2の平均は24.6/56で、UMSARS part4の1.3点(歩行可能レベル)は40%以下であった。また、99名の転医、87名の死亡も確認された。転医先が明らかでない例の内訳では療養型施設が58.4%であった。【結論】HoRC-MSAを利用してMSA患者の臨床疫学データを収集し、これまで情報が不十分であった転医等に関わる新たな知見も報告することができた。病初期の患者登録や終末期にかけての患者追跡が今後の課題である。引き続き前向きコホート研究を行い、次年度からは経時的なデータも合わせて成果を公表する。

Pj-087-2

多系統萎縮症の初診時所見の検討

東京都立神経病院 脳神経内科
○後藤由也、藤 陽子、角南陽子、板東充秋、磯崎英治

【目的】神経難病である多系統萎縮症(MSA)について、確定診断の決め手となり得る症候を明らかにすることで、早期の神経内科受診や早期診断に結びつけることを目的に本研究を行った。【方法】対象は当院外来を2014年4月～2015年11月に再診した患者のうち、すでに当院で精査入院を行い診察と画像所見からMSAと確定診断を受けている症例20例。対象患者の診療録から、初診時の主訴や神経学的所見を抽出して検討した。【結果】初診時平均年齢は平均64.1(50-81)歳、男女比は男:女=12:8、病型は画像上被殻病変の有無により分類しMSA-P: MSA-C=10:10、自覚症状発現から初診までの期間は平均26.1(6-48)ヶ月であった。初診時の患者の主訴で最も多いものは「ふらつき」で12例、次いで「ふらつきを伴わない歩行障害」が5例であった。問診により聴取した初発症状は、主訴と同傾向ながら頻度での発症が3例あった。神経学的所見として、パーキンソンズムでは四肢筋強剛が12例で認められた一方、安静時振戦は2例と少なかった。小脳症状は測定障害が12例あり、自律神経症状は排尿障害が12例、排便障害が10例であった。その他の神経学的所見として腱反射亢進11例、つぎ足歩行不能がMSA-Pの病型患者も含め11例で認められた。小脳症状、パーキンソンズムともに他覚的に症状の左右差を14例で認めた。【結論】MSAでは「ふらつき」「歩行障害」を主訴に受診する症例が多く、神経学的所見としては四肢筋強剛、測定障害に加え、排尿排便障害、自律神経徴候、つぎ足歩行不能、所見の左右差を伴う例が多く認められた。以上の点に注意して問診、診察を行うと診断に結びつきやすい可能性がある。それらを指標に神経内科の受診を検討いただくよう一般医家の先生方や社会に向け啓発する意味があると考えられる。

Pj-087-3

多系統萎縮症と尿酸との関連（病型別の検討）

¹横浜市立大学医学部神経内科学・脳卒中医学、²横浜市立大学市民総合医療センター神経内科
○児矢野繁¹、上田直久²、土井 宏¹、岸田日帯²、釘本千春¹、上木英人¹、中江啓晴¹、木村活生²、東山雄一¹、齊藤麻美¹、田中章景¹

【背景・目的】多系統萎縮症(MSA)は以前から疫学的に尿酸値との関連性が注目されてきた。このため、MSAと尿酸値との関連性を多数例の解析を通じ病型別に検討し、さらに各種神経変性疾患における結果と比較することを目的とする。【対象・方法】対象はMSAの診断基準を満たす患者160例(男82例、女78例)で発症年齢は41.86歳(平均61.1歳)、経過は1-23年(平均5.8年)、病型別にはMSA-Cが100例、MSA-Pが60例であった。これらの症例の血清の尿酸値および髄液尿酸値と臨床データの関連性を検討し、さらに比較および疾患対照群としてパーキンソン病(PD)100例及びその他の変性疾患群(PSP,CBD,ALS)50例においても解析を行った。【結果】MSAの血清尿酸値は160例中48例(30%)で低値を示した。このうち血清尿酸値が2mg/dl以下は15例(9.4%)であった。血清尿酸値は経過が長いほど、障害の程度が強いほど低値を示した。髄液の尿酸値では有意差はないもののMSAにおいて低い傾向が認められた。MSAの病型別の検討では血清尿酸値が低値を示す頻度はMSA-Cで100例中26例(26%)(2mg/dl以下は5例(5%)),MSA-Pで60例中22例(37%)(2mg/dl以下は10例(17%))と明らかにMSA-Pのほうが血清尿酸値は低い傾向にあった。その他の変性疾患ではPDにおいて100例中33例(33%)とで血清尿酸値は低値を示し、MSAと同等であった。他の疾患群では血清尿酸値の異常は認められなかった。【結論】MSAでは血清尿酸値は経過とともに低くなる傾向にあり、特にMSA-Pで顕著であった。パーキンソン病でも血清尿酸値が低いことから、パーキンソン病とMSA-Pの低尿酸血症には共通の要因が関連している可能性がある。

Pj-087-4

多系統萎縮症の高次脳機能障害：聴覚的言語性記憶検査を用いた検討

¹東京都立神経病院 脳神経内科、²東京都立神経病院 精神神経科
○飛澤晋介¹、板東充秋¹、阪口優理²、阪田真代²、磯崎英治¹

【目的】多系統萎縮症(MSA)の高次脳機能障害について、聴覚的言語性記憶評価としてRey聴覚性言語学習検査(RAVLT)、一般知能評価としてRaven色彩マトリックス検査(RCPM)、前頭葉機能評価としてFrontal Assessment Battery(FAB)を用いて検討する。【方法】RAVLTおよびRCPMを同時施行したMSA 62例(男性35例、女性27例、MSA-C 36例、MSA-P 26例、年齢64.8±8.3才:47~87才)にて、RAVLTと検査時の年齢・経過年数・UMSARS(unified MSA rating scale)との関連性を検討した。年代別により5群に分け、各々を健常群と比較した。第6施行(遅延再生)数を第5施行数で除した値を遅延再生率とし、50%を基準に2群に分け評価した。RAVLTとRCPMの相関性についても検討した。更にRAVLTとFABを同時施行したMSA 33例(男性22例、女性11例、MSA-C 20例、MSA-P 13例、年齢66.2±7.5才:49~80才)にて同様に相関性を検討した。RAVLTの年代別の平均・標準偏差値は神経心理検査概論第3版(Straussら)より引用した。RCPM 24点、FAB 10点をカットオフ値とした。【結果】MSAにおけるRAVLTの第1~6施行毎の平均値は、各年代で健常群より低下していた。健常群より-1SD以下の割合は54.0±4.8%、-2SD以下の割合は22.5±3.1%であった。遅延再生率50%以下の割合は、MSA全体の32.3%であった。遅延再生率50%以下の年齢は64.9±7.7才、経過年数は3.5±2.8年、UMSARSはpart I 20.8±5.7, part II 20.0±5.5であった。遅延再生率50%以下でRCPM24点以下は5例(8.1%)、RCPM25点以上は15例(24.2%)であった。遅延再生率50%以下でFAB10点以下は5例(15.2%)、FAB11点以上は8例(24.2%)であった。【結論】MSAにおいて、発症年齢によらず、発症早期または運動症状が比較的軽度の段階でも、聴覚的言語性記憶の低下が起きていると考えられた。一般知能や前頭葉機能の低下がなく聴覚的言語性記憶の低下だけという症例が見られた。海馬等の記憶回路に発症早期より障害が起きていると考えられた。

Pj-087-5

認知機能低下を示す多系統萎縮症の脳内ネットワーク解析所見

¹名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科学、²名古屋大学 脳とこころの研究センター

○原 一洋¹、渡辺宏久²、今井和憲¹、川畑和也¹、大嶽れい子²、榊田道人¹、坪井 崇¹、中村亮一¹、伊藤瑞規¹、熱田直樹¹、Epifanio Bagarinao²、勝野雅史¹、祖父江元²

【目的】近年、多系統萎縮症(MSA)では認知機能低下を認めることが指摘されている。しかし、認知機能低下の発現機序は十分に解明されていない。そこで今回我々はVoxel-based morphometry (VBM)、tract-based spatial statistics (TBSS)、安静時脳機能MRIを同時に施行し、MSAにおける脳内ネットワーク基盤解析を検討した。【方法】対象はMSA-P 12例とMSA-C 15例、年齢・性別で統計的に有意差のない健常者27例と比較検討した。当病院倫理委員会の承認の上、MSA全例でunified MSA rating scale (UMSARS)を評価し、認知機能の評価にはAddenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R)を用いた。3.0T MRIを施行し、VBMによる大脳皮質と皮質下灰白質の萎縮、TBSSによる解剖学的神経回路、安静時脳機能MRIによる機能的神経回路の評価をそれぞれ行った(FDR, P<0.05)。また同様にMSA群をACE-Rの正常群 14例と異常群(認知機能低下群) 13例で分類した上でも比較検討も行った。【結果】MSA-C、MSA-PともにVBMにて大脳萎縮は認めなかった。また認知機能低下群も大脳萎縮は認めなかった。安静時脳機能MRIではsaillience networkと背側default mode networkで軽微な機能的回路の異常を認めたが全体的には良く保たれていた。一方、TBSSではMSA-C群とMSA-P群ともに前頭葉を中心とした皮質下の解剖学的回路の障害を認め、両群で有意差はなかった。また認知機能から見た分類では、低下群においてのみ前頭葉を中心として広範囲に解剖学的結合の異常を認めた。【結論】認知機能低下を示すMSAでは、皮質の萎縮はなく、機能的神経回路は保たれる一方で、前頭葉中心とした皮質下白質の解剖学的結合が広範に障害されており、病態と関連しているものと考えられた。

Pj-088-1

MSA-CにおけるVBM画像を用いた脳萎縮率の評価（第2報）

東京医科大学病院 神経内科

○齊藤智子、田口丈士、南里和紀、上田勇樹、小林万希子、加藤陽久、赫 寛雄、相澤仁志

【目的】前回学術大会では、小脳失調症状が前景にある多系統萎縮症(MSA-C)において、Voxel-Based Morphometry (VBM)解析で得られた全脳に対する萎縮率(Extent)による年間萎縮率0.66%(灰白質)を算出した。今回は、voxel-based Stereotactic Extraction Estimation (vbSEE)解析を用いて各部位における詳細な年間萎縮率の評価をおこなった。【方法】対象はMSA-Cと診断した中から2007年以降にVBM解析をした29例(のべ46例;男性10例)と、複数回の評価をおこなった11例(男性4例)。MSA-Cの診断基準は、Gilmanらの診断基準でprobableまたはpossibleの症例でパーキンソンズムに比べて小脳症状が前景に立つものとした。VSRAD advanceにより得られたVBM画像をvbSEE解析し、各部位(大脳、小脳前葉・小脳後葉・片葉小節葉、脳幹(中脳・橋・延髄))の萎縮Voxel数とExtentを算出した。経過年数と比較した萎縮率の分布と、複数回の評価をおこなった例より初回と最終回のMRIを比較して年間萎縮率を算出した。p<0.05を統計学的有意とした。【結果】罹病期間とは、橋が弱い相関、小脳前葉・小脳後葉・中脳・延髄が中等度の相関をみとめた。帰属直線から求めた年間萎縮率は小脳前葉4.6%、小脳後葉4.2%、中脳6.7%、橋2.9%、延髄10.9%と算出された。Y切片から求めた発症時萎縮率は、小脳前葉61.8%、小脳後葉51.9%、橋87.3%、延髄50.5%、中脳27.6%であった。X切片から求めた最短の発症前期間は4.1年であった。複数回おこなった例の年間萎縮率は、小脳前葉0.1~14.3%(中央値3.2%)、小脳後葉2.0~8.8%(4.3%)、中脳0.9~30.7%(9.0%)、橋0.2~32.2%(5.0%)、延髄0.7~37.4%(10.5%)であった。【考察・結語】小脳前葉と橋は発症時萎縮率が高く、中脳と延髄は橋に遅れて萎縮がはじまり高い萎縮率をもって萎縮が進展した。一方、大脳の経年的萎縮変化は確認できなかった。今回の結果は、MSA-Cにおける萎縮変化の進展過程を示したのと考えられた。

Pj-088-2

MSA-CにおけるVBM画像を用いた萎縮性変化の評価

¹東京医科大学病院 神経内科学分野, ²東京医科大学八王子医療センター 神経内科
○田口丈士¹, 南里和紀², 上田優樹¹, 田中伸幸², 齊藤智子², 小林万希子¹, 井戸信博¹, 加藤陽久¹, 柿 寛雄¹, 相澤仁志¹

【はじめに】前学術大会にて、MSA-C例のVBM画像をもちいて灰白質・白質別に画像病期分類をおこなった。この各画像病期分類を基に、大脳・脳幹・小脳の各部位の萎縮の拡がりや程度の変化について検討した。【方法】対象は2007年以降にVoxel-Based Morphometry (VBM) 解析をしえたMSA-C29例 (のべ46例)。男性10例・女性19例、発症年齢は48歳～78歳 (中央値59歳)。MSA-Cの診断はGilmanらの診断基準で probable または possible の症例で小脳症状が優位なものとした。VSRAD advanceにより得られたVBM画像を voxel-based Stereotactic Extraction Estimation (vbSEE) の LEVEL1～3解析により大脳・小脳・虫部の各小葉、脳幹 (中脳・橋・延髄) の Extent (拡がり) と Zスコア (程度) を算出した。灰白質 (GM): 小脳半球 Zスコアを grade1-4 に、白質 (WM): 小脳脚と橋の Zスコアから grade1-5 に画像病期分類をおこない、grade別に各部位の Extent と Zスコアを調査した。p < 0.05 を統計学的有意とした。【結果】GM gradeは GM2-3 間・GM3-4 間で、WM gradeは WM3-4 間・WM4-5 間で有意に罹患年数に差がみられた (p < 0.05 ~ p < 0.001)。橋 Extent は WM1 低値で、WM2-4 では高値かつプラトーとなった。WM 中脳・延髄は低 grade では萎縮がみられず、declive・uvula・虫部各小葉は GM 低 grade でも萎縮が進んでいた。GM・WM grade いずれも、各小脳小葉との間で Zスコア・Extent に相関がみられた。WM grade では橋の Zスコア、GM grade では declive の Zスコアに高い相関がみられた。大脳と GM・WM grade に有意な変化はみられなかった。【考察・結語】VBM 画像は、日常診療で浸透している診断ツールであり、小脳失調症の病型分類に有用である。vbSEE 解析により進展度の把握が容易となり、診断精度の向上にもつながると考えられた。

Pj-088-3

多系統萎縮症のMRI T2*所見 - 鉄沈着におけるMSA-PとMSA-Cの差違

名古屋市総合リハビリテーションセンター 神経内科
○堀本佳彦, 日比野敬明, 稲垣亜紀, 田島稔久, 深川和利, 蒲澤秀洋

【目的】多系統萎縮症 (MSA) 患者では被殻への鉄沈着が病理学的に指摘されており、生前のMRIでもこれを示唆する所見が報告されている。そこで鉄と病態との関連を明らかにすべく、鉄沈着の描出に鋭敏とされるT2*強調像所見の、病型による差異を検討した。【方法】MSA患者28例 (MSA-C 18例, MSA-P 10例) を対象に施行したMRI所見について、被殻、淡蒼球、歯状核のT2*強調像低信号陽性率とKraftらのscoreを、病型別に比較検討した。MSA-Cは撮像時平均年齢55.8±2.7歳 (37-85歳) で罹病期間3.3±0.0年 (1-11年)、MSA-Pは年齢64.3±14.8歳 (53-79歳) で罹病期間4.2±4.3年 (0.7年) であった。撮像時60.4 ± 14.8歳 (37-80歳) の頭蓋内に病変のない13例 (男性4例, 女性9例) を正常対照とした。発症年齢および撮像時の罹病期間とUMSARS part IVによる重症度には病型による有意差を認めず、撮像時年齢も病型間および両病型と正常対照の間に有意差を認めなかった (p > 0.05)。所見の比較には、マンホイットニーのU検定を用いた。【結果】MSA-Cにおいて、軽度でも被殻にT2*低信号を認めたのは7例39%であった。MSA-Pでは8例80%に被殻の低信号を認め、6例は被殻で淡蒼球よりも強い信号強度の低下 (Kraft score 2, 3) を示した。両病型とも淡蒼球の低信号出現には正常対照との有意差を認めなかった (p > 0.05) が、被殻での出現はMSA-Pのみが正常対照に比して有意 (p < 0.001) で、病型差も有意であった (p < 0.01)。Kraft score でもMSA-Pのみが正常対照との有意差を示した (p < 0.05) が、病型差は認めなかった (p > 0.05)。歯状核では病型差は有意であった (p < 0.05) が、両病型とも正常対照との差は有意ではなかった (p > 0.05)。【結論】被殻のT2*低信号はMSA-Pに有意であり、被殻への鉄沈着がMSAのパーキンソニズムに関連している可能性が考えられた。淡蒼球の低信号は正常との有意差を認めず、生理的なものと示唆された。

Pj-088-4

多系統萎縮症 (MSA-C) における小脳失調と線条体機能のlateralityについての検討

東名古屋病院 神経内科
○榊原聡子, 齋場郁子, 齋藤由扶子, 橋本里奈, 片山泰司, 横川ゆき, 見城昌邦, 犬飼 晃

【目的】多系統萎縮症の中でもMSA-Cは小脳失調で発症し、lateralityをもって発症することも多く、進行期まで左右差が持続することもあれば差が不明瞭になることもあり、またパーキンソニズムが合併すると小脳失調がわかりにくくなることもしばしば経験する。小脳失調と線条体病変のlateralityについて、症状、画像の両面から検討したい。【対象・方法】対象はMSA-C患者15名 (罹病期間平均6.4±3.2年、検査施行時平均年齢65.8±5.4歳)。全例に問診、神経学的診察、DAT スキャンにおける線条体のSpecific Binding Ratio (SBR) を施行し、左右差について検討した。【結果】小脳失調に左右差のある症例を12例 (80%) みとめた。DAT スキャンでSBRのAsymmetry Index (AI)=[(L-R)/0.5 (L+R)]×100 で左右差が明らか (10%以上) な症例を11例 (73%) 認めた。初発症状に左右差が有り、かつAI上左右差が明らかな9例について、小脳失調の優位側とSBRのlateralityに規則性があるか検討したところ、小脳失調の優位側と同側で線条体機能がより低下している症例が4例 (44%)、反対側の線条体機能がより低下している症例が5例 (56%) であった。小脳失調優位側とSBRのlateralityについての関連性は乏しいと考えられた (p=0.48)。【結論】MSA-Cでは左右差のある小脳失調で発症しても、線条体病変優位側との対応は画像上明らかでない。このことは、発症時小脳病変に左右差があり、その後被殻へと病変の範囲が拡大する際に必ずしも特定の投射経路を経由するのではない可能性を示唆すると考えられる。

Pj-088-5

多系統萎縮症におけるドバミントランスポーターシンチグラフィの検討

神戸大学大学院医学研究科神経内科学
○上田健博, 徳岡秀紀, 辻佑木生, 佐竹 渉, 関口兼司, 古和久朋, 菊田典生, 戸田達史

【目的】ドバミントランスポーターシンチグラフィ (ダットスキャン) は黒質ドバミンニューロンの変性・脱落を定量的に評価でき、パーキンソン病では発症時に既に集積低下していることが診断の助けとなる。一方で、線条体シナプスにおける節後ニューロン病変が主座となる多系統萎縮症 (MSA) においては、ダットスキャンの所見について一定の見解は得られていない。今回我々はMSAにおけるダットスキャンの特徴を明らかにすることを目的とした。【方法】ダットスキャンを施行したMSA患者13名 (臨床病型としてMSA-C 6名, MSA-P 6名、どちらにも分類できないShy-Drager型 1名) の臨床情報を後方視的に検討した。【結果】全体でのSpecific Binding Ratio (SBR) の平均値は3.89±2.24であった。左右の平均SBRが4以上の6症例はいずれも発症2年以内であり、そのうち平均SBR 6以上の3症例はいずれもMSA-Cであった。左右差はMSA-CよりMSA-Pで顕著にみられた。形状はMSA-Pでは全例ドット型を呈したのに対し、MSA-Cのうち4例はコンマ型を呈した。【結論】MSA-Cの発症早期ではダットスキャン集積の定量値や形状が保たれることがあり、臨床診断において注意が必要と思われる。

Pj-088-6

多系統萎縮症のDAT Scanによる検討

¹川口市立医療センター 神経内科, ²日本大学医学部神経内科
○荒木 俊彦¹, 横田優樹¹, 菅野 陽¹, 長沼朋佳¹, 石川晴美², 三木健司², 亀井 聡²

【目的】2014年からドーパミン代謝であるDATScanがパーキンソン病・パーキンソン症候群・レビー小体型認知症の診断に用いられるようになった。今回我々は多系統萎縮症 (MSA) のMSA-PおよびMSA-CにてDATScanによる検討を行った。また一部の症例ではMIBG心筋シンチおよびIMP-SPECTも行いPDとの鑑別診断についての検討した。【方法】2008年改訂されたMSA国際臨床基準で診断したMSA-P: 8例 (平均年齢66.1歳, 男3例・女5例) とMSA-C: 8例 (平均年齢65.1歳, 男4例・女4例) についてDat Scanをおこない、形態診断はKahramanらによる分類を用いGrade5 (Normal), Grade4 (Eagle wing), Grade3 (Mixed type), Grade4 (Egg shape), Grade5 (Burst striatum) に分類し、定量的指標であるSBR値左右平均値と左右差について検討をおこなった。【結果】MSA-P 8例: 平均罹病期間: 2.7年, H-Yの平均: 1.9, 形態ではGrade5: 0, Grade4: 0例, Grade3: 0例, Grade4: 8例, Grade5: 0で、SBRの平均値2.14, 左右差は25.7%であった。一方MSA-C 8例では平均罹病期間3.1年, H-Yの平均: 2.9, 形態ではGrade5: 0, Grade4: 5例, Grade3: 1例, Grade4: 2例, Grade5: 0で、SBRの平均値は3.98, 左右差は5.9%であった。またMSA-P 8例中4例でMIBGを施行し、早期像2.25から3.68, 後期像2.43から3.87とパーキンソン病やレビー小体型認知症のような低下所見は認めなかった。またIMP-SPECTをMSA-C 8例中4例で施行し小脳の血流低下を認めた。【結論】MSA-PとMSA-CでのDATScanの形態の比較では、MSA-Pでは被殻での取り込みの低下がMSA-Cよりも優位で、またSBRの平均値の低下および左右差もMSA-Pで優位であると推察され、MSA-Pでは被殻および線条体でのドーパミン節前繊維の障害がMSA-Cよりも強いと推察される。一方MSA-PやMSA-CをPDと鑑別するには、MIBG心筋シンチやIMP-SPECTを併用することで可能となることも推察された。

Pj-088-7

多系統萎縮症のDaT-SPECTの検討

国立病院機構 あきた病院 神経内科
○畠山知之, 武田芳子, 小原講二, 阿部エリカ, 小林道雄, 和田千鶴, 芋田 強, 石原傳幸, 豊島 至

【目的】多系統萎縮症 (MSA) では、黒質と線条体の両方が変性することで、パーキンソン病と同様に黒質線条体系ドーパミンニューロン終末が減少する。¹²³I-Ioflupaneを用いたDaT-SPECTにより、黒質線条体系ドーパミンニューロン終末の変性を視覚的に評価することが可能になった。今回我々は、DaT-SPECTを用いてMSAのドーパミンニューロン終末の変性を評価し、サブタイプと罹病期間による相違について検討した。【方法】2014年7月から2015年9月の期間に当院に入院していたMSAの患者19名 (MSA-P 4名, MSA-C 15名) を対象にした。MSA-Pは平均年齢66.3±3.2歳、平均罹病期間6.6±1.5年、MSA-Cは平均年齢65.9±7.5歳、平均罹病期間9.9±5.5年であった。DaT-SPECTの線条体への集積の違いを視覚的に比較した他、画像再構成プログラム (QSPECTプログラム) を元に特異的結合比 (SBR) を算出し比較した。【結果】MSA-Pでは集積低下が高度であり、4例とも線条体は全く描出されなかった。MSA-Cでも集積が低下していたが、罹病期間が比較的短い症例では不明瞭ながらも集積を認めた。カットオフ値を4とすると、SBRはMSA-Cの2例を除く17例で有意に低下していた。また、MSA-PとMSA-Cを比較すると、MSA-Pで有意に低値であった。MSA-PではMSA-Cに比べて、罹病期間が短い症例でも高度の低下を示した。MSA全体では罹病期間とSBRに弱い負の相関 (R²=0.25) が見られたが、MSA-Cに限定すると相関がよりはっきりした (R²=0.58)。【結論】今回のDaT-SPECTの集積低下の違いから、MSA-Cに比べてMSA-Pでは線条体のドーパミンニューロン終末の減少がより早期から強く起こることが示唆された。

Pj-089-1

Spinocerebellar ataxia type 3 (SCA3) におけるドバミントランスポーターシンチの検討

¹長崎北病院 神経内科, ²長崎北病院 放射線科
○中尾洋子¹, 湯浅隆行¹, 一瀬克浩¹, 富田逸郎¹, 佐藤秀代¹, 瀬戸牧子¹, 佐藤 聡¹, 辻畑光宏¹, 越智 誠²

【目的】2011年の本学会において、我々はSCA3ではMRI神経メラニンイメージングにて黒質緻密部の信号強度が低下することを報告した。今回黒質線条体系のドバミンニューロン節前線維の評価をドバミントランスポーターシンチにて行ったので報告する。【方法】対象はSCA3が8例(男性5例, 女性3例, 年齢25〜60歳, 平均45.1±12.1歳), SCA6が2例(男性, 65歳, 71歳), multiple system atrophy cerebellar type (MSA-C) が4例(男性, 57〜85歳, 平均71.2±12.0歳), ドバミントランスポーターシンチは2検出器型ガンマカメラInfinitia Hawkeye 4 (GE Healthcare) を使用し, ¹²³I-FP-CIT (イオフルパン) 静注後3時間で撮像した。データ処理は自動集積解析プログラムDaTQUANT (GE Healthcare) で行い, 各関心領域の集積がnormal databaseに対してどの程度差があるかをscore化して評価した。【結果】SCA3では7例(87.5%)で線条体での集積低下(−1.66〜−2.63SD)を認めた。うち5例は線条体全体での低下を示し, 2例は被殻での集積低下が主体であった。MSA-Cでは4例全例で線条体全体での集積低下(−1.69〜−3.23SD)を認めた。一方SCA6では2例とも正常範囲であった。また, すべてのSCA3でMRI神経メラニンイメージングによる黒質緻密部の信号強度低下を認めた。【結論】SCA3では, MSA-Cと同様にドバミントランスポーターシンチで線条体への集積低下を高率に認め, 黒質線条体系のドバミンニューロンの変性を支持するものと考えられる。

Pj-089-2

当院の過去15年間におけるMachado-Joseph病の予後の検討

¹脳神経センター阿賀野病院 神経内科, ²石川脳神経内科医院
○横関明男¹, 佐藤達哉¹, 近藤 崇¹, 青木賢樹¹, 石川 厚^{1,2}, 近藤 浩¹

【目的】当院に入院歴のあるMachado-Joseph 病(MJD)症例の機能および生命予後, 死因を解析する。【方法】当院に2000年から2015年までに入院歴のある18名のMJD症例を対象とした。発症年齢, 入院時年齢, 歩行不可能となった年齢, 経口摂取が不可能となった年齢と経管栄養の有無, 死亡年齢, 全経過年数と死因について解析を行った。【結果】発症年齢(中央値, 最年少〜最高齢)は41(27〜56)歳, 入院時年齢は61(43〜76)歳であり, 発症から入院までの期間は17.5(8〜29)年であり, 入院時歩行不可能の症例は, 9人(50%)であり, 入院の要因で最も多かったのが介護負担の増大や主介護者の加齢により, 在宅生活が不可能である事であった。経口摂取不可能の年齢は61(40〜77)歳であり, 経管栄養実施者は7名(うち, 胃瘻は6名)であった。死亡例は, 11名であり, 肺炎が5名(45.5%)と最も頻度が高く, 敗血症2名(18.1%), 慢性呼吸不全/急性胆嚢炎/痰による窒息/食事の摂取不可がそれぞれ1名(9.1%)であり, 8名(72.7%)は感染症が死因であった。気管切開を実施した症例は4例, 人工呼吸器管理を行った症例は2例, 死亡例の中で, 人工呼吸器管理を実施した患者は1名であった。死亡例のうち, 経管栄養実施者は6名(54.5%)であり, 死亡年齢と経口不可能年齢に強い相関を認めた(死亡年齢=0.876×経口不可能年齢+10.831, R²=0.845)。【結論】当院のMJD症例は, 当院に入院している他の神経変性疾患と比較して, 積極的な処置は行わず, 自然に経過をみる症例の割合が高かった。MJDの進行期には構音障害, 認知機能低下により意思疎通が困難になること, 発症から死亡まで約20年と長期であること, key personとなる家族がすでにMJD症例の介護の経験があり, 進行期の病状に対する受け入れができていない可能性があること, などが要因であると考えられる。

Pj-089-3

脊髄小脳失調症7型(SCA7)の遺伝子異常と臨床症状の関連について

松江医療センター 神経内科
○足立芳樹, 下山良二

【目的】脊髄小脳失調症7型(SCA7)は, 黄斑変性を伴う常染色体優性遺伝性脊髄小脳変性症であり, 本邦での報告は数家系のみである。ATXN7遺伝子CAGリピート異常伸長が原因で, リピート数により臨床症状が異なると報告されているが本邦でのSCA7の詳しい報告は少ない。日本人SCA7の臨床症状および遺伝子を含む検査所見の特徴について明らかにすることを目的とした。【方法】15年以上の経過観察ができた症例を含むSCA7の1家系内発症者を対象とした。当初高齢発症の孤発性多系統萎縮症(MSA)と診断された女性を発端として, 3世代, 4人の発症者を有する。中年期発症2人については, SCA7を含むCAGリピート数など脊髄小脳変性症関連遺伝子変異, MSAの原因遺伝子の1つであるCOQ2遺伝子多型についてフラグメント解析などを用いて検査した。【結果】発症年齢は, 幼児期から高齢期まで幅があり, 幼児期発症者のATXN7遺伝子リピート数は約120リピート, 中年期発症者2人は約42と異常伸長していた。高齢発症者はDNA検査ができなかった。検討ができた中年期発症者2人ではCOQ2遺伝子多型など他の遺伝子変異は認めなかった。このうち経過の長い1人でビタミンE値が低下していた。この症例では眼底OCT検査も施行したが黄斑変性および網膜色素上皮の脱落がみられた。幼児期発症者は進行が早く2年の経過で肺炎のため死亡し, 著明な視力障害を病初期から認めた。中年期発症では, 失調症状の数年後に視覚障害を呈し, 高齢発症者は明らかに視覚障害はみられなかった。中年期発症の1人は精神症状が目立ち, 易興奮性や体感幻覚がみられた。【結論】SCA7は, リピート数により臨床症状が異なり, 視力障害や精神症状など多彩な症状が見られる。リピートが少ない場合, 孤発性多系統萎縮症と診断されている場合があり, 眼底検査や遺伝子検査が診断に有用である。

Pj-089-4

嚥下造影検査を用いた脊髄小脳変性症8型の嚥下障害の検討

¹国立病院機構大牟田病院 神経内科, ²国立病院機構大牟田病院 リハビリテーション科, ³福岡大学医学部歯科口腔外科学講座
○菅原三和¹, 酒井光明², 梅本丈二^{1,3}, 渡邊暁博¹, 荒畑 創¹, 河野祐治¹, 笹ヶ迫直一¹, 藤井直樹¹

【目的】遺伝性脊髄小脳変性症8型(SCA8)は, 経過を通じて小脳症状を主体とする純粋小脳失調型で, 緩徐な経過を辿り予後は比較的良好な疾患である。経過中に嚥下障害を来す事が知られているが, 嚥下障害の経過の詳細を評価した報告は無い。今回我々は, 嚥下造影検査(VF)を用いてSCA8の嚥下障害の進行や重症度について検討した。【方法】遺伝子検査にて診断が確定したSCA8の症例3例(男性2例, 女性1例)に対して最低1年以上の間隔をおいて複数回のVFを行った。評価は日本摂食嚥下リハビリテーション学会の定めたスケールを用い, 口腔期を口腔内保持, 食塊形成, 咽頭への送り込み, 咽頭期を嚥下反射惹起時間, 喉頭侵入, 誤嚥, 喉頭蓋谷残留, 梨状陥凹残留とし, これらをそれぞれ正常(3), やや異常(2), 異常(1)の3段階で評価した。またDysphagia outcome severity scale (DOSS), 舌圧でも評価した。【結果】初回VF時の平均年齢は68.7±1.5歳, 平均罹病期間は15.7±1.5年, 口腔期の平均スコア8±1, 咽頭期の平均スコアは12.3±3.1, DOSSの平均は5±1, 平均舌圧は16.8±4.3kPaであった。平均2.6年後の最終VFで口腔期, 咽頭期のスコアやDOSSの値に有意な低下は見られなかった。【結論】SCA8では経過中に嚥下障害の出現が認められるものの, その進行は緩徐であった。しかし初回評価時に既に口腔期, 咽頭期ともに障害が認められる症例もあり, 早期からの定期的な評価が望ましいと思われた。

Pj-089-5

歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症における自律神経障害

河村病院 神経内科
○河村信利, 河村真実, 中島弘幸, 田平 武, 河村保男

【目的】歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症(DRPLA)は運動症状, 認知機能障害, てんかん発作などを主徴とするが, 自律神経障害の有無およびその病変の広がりについては知られていない。DRPLAにおける自律神経障害について検討することを目的とした。【方法】DRPLA3例を対象として, Valsalva試験, 起立試験, 呼吸性心拍変動, 定量的軸索反射性発汗試験(QSART)からなる総合的自律神経評価法(CASS)を施行した。【結果】DRPLA3例の平均年齢は67歳, 平均罹病期間は16年であった。Atrophin 1遺伝子の平均CAGリピート数は58回であった。3例全てにおいてCASSによる自律神経機能異常を認めた。1例では臨床的に起立性低血圧, 完全房室ブロックがみられ, CASSは8点と高度全般性の自律神経障害を認めた。1例は臨床的に頻尿などがみられ, CASSでは起立性低血圧は認めないものの, 高度の心臓迷走神経障害を認め, CASS6点と中等度の障害を認めた。1例は不随意運動などにより心臓迷走神経の評価は不能であった。交感神経指標では起立性低血圧は認めないものの, 発汗指標では高度の発汗障害を認め, CASSは3点以上で軽度以上の自律神経障害が示唆された。QSARTは全例において異常を認め, 節後性発汗運動機能障害が示唆された。【結論】DRPLAでは主に潜在性ではあるが中等度以上の自律神経障害の存在が示唆され, その病変は節後性交感神経系にも及んでいる可能性が考えられた。

Pj-089-6

抗甲状腺抗体陽性の脊髄小脳失調症6型と31型における小脳失調重症度の検討

¹東京医科歯科大学 脳神経病態学分野, ²東京医科歯科大学 長寿健康人生推進センター, ³独立行政法人 国立精神・神経医療研究センター
○銭谷怜史¹, 三條伸夫¹, 石川欽也², 桑原宏哉³, 水澤英洋³, 横田隆徳¹

【目的】甲状腺機能低下症に伴う小脳失調症状はホルモン補充療法によって軽快するが, 自己免疫性小脳失調症に対してはステロイド剤など免疫療法が有効な場合もある。抗甲状腺抗体を有する脊髄小脳失調症6型(SCA6), と31型(SCA31)の患者における臨床症状, 頭部MRI画像に対して, 自己抗体の影響を検討した。【方法】臨床症状と遺伝子検索でSCA6, SCA31と確定診断した患者の甲状腺ホルモンと抗甲状腺抗体(抗Tg抗体, 抗TSH受容体抗体, 抗TPO抗体)を測定し, 臨床症状, Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA), 頭部MRIの脳幹・小脳の萎縮を比較検討した。【結果】SCA31患者が16例, SCA6患者が14例の30例を解析した。いずれかの抗甲状腺抗体はSCA6患者14例中4名(29%) SCA31患者16例中8名(50%)で陽性であり全体では30例中12名(40%)で陽性であった。甲状腺機能異常を示す者はいないが, 抗体陽性群と陰性群の間に性別, 発症年齢, 罹患年数に有意差は認められなかった。抗体陽性群のSARAは16.5±5.6点(median±interquartile range)で, 陰性群のSARAは12.0±8.3点であった。SARAは合計点および各項目で抗体陽性群の方が抗体陰性群よりも高い傾向があったが統計学的有意差は認められなかった(Mann-Whitney U test, P=0.147)。頭部MRIにおける脳幹萎縮と小脳萎縮の程度は両群間に有意差は認められなかった。抗体陽性群のうち1例は症状の進行が急速であり, 免疫療法を行ったところ小脳失調に改善を認めた。【考察・結論】本研究では抗甲状腺抗体陽性率が40%であり, イギリスの脊髄小脳変性症(SCA)患者の橋本病を含めた自己免疫性疾患合併率である6%と比較して高値であった。日本のSCA6とSCA31では抗甲状腺抗体陽性例が多い可能性がある。また抗体陽性例は免疫療法で症状が軽快する可能性がある。抗甲状腺抗体陽性のSCAに関する, 大規模な観察・介入研究を検討する必要があると考えられる。

Pj-089-7

KIF1Aの新規変異によるSPG30とSCA31とを併せ持つ1家系にみられた、臨床的遺伝的特徴

¹国立病院機構新潟中央病院 神経内科、²下越病院神経内科、³山梨大学大学院医学工学総合研究部神経内科学講座、⁴新潟大学脳研究所生命科学リソース研究センター遺伝子機能解析学分野
○長谷川有香¹、小池亮子¹、黒羽泰子¹、谷 卓¹、松原奈絵¹、川上明男²、高 紀信³、瀧山嘉久³、池内 健⁴

目的：Hereditary spastic paraplegia 30 (SPG30)は、常染色体劣性遺伝形式で、小児期に発症し緩徐進行性の痙性対麻痺を呈する疾患で、これまでに原因となる*KIF1A*遺伝子内の2つのミスセンス変異が報告されている。一方、SCA31は比較的高齢発症で純粋小脳失調を呈し、*BEAN*遺伝子のintron内の変異伸長5塩基配列の挿入が原因である。我々は、このSPG30とSCA31の稀な2つの遺伝子変異を併せもつ1家系の、臨床的遺伝的特徴について検討した。方法：両親がいとこ婚で、痙性対麻痺と小脳性運動失調症状を呈する56歳男性発端者と、小脳失調のみを呈する両親と姉妹について、臨床経過ならびに小脳失調症及び痙性対麻痺関連遺伝子の検討を行った。結果：発端者は、小児期より軽度精神発達遅滞と痙性対麻痺を呈し、ごく緩徐に進行したが、54歳頃から軽度的小脳失調症状が加わった。56歳時には、軽度精神発達遅滞、軽度小脳失調、両足内反変形、両下肢痙縮、下肢遠位筋力低下、振動覚低下がみられた。頭部MRIで小脳の軽度萎縮を認めた。家系内に多くの小脳失調を呈する者があり、両親と姉は60歳代に、妹は44歳時に小脳失調が出現し、臨床型はいずれも純粋小脳失調型だった。小脳失調症状を呈する5例全てに、*BEAN*のintron内に、伸長した(TGGAA)_n配列の挿入を認め、SCA31と診断した。発端者が常染色体劣性遺伝形式の痙性対麻痺を合併している可能性を考え、SPG遺伝子の解析を施行したところ、*KIF1A*遺伝子内に新規ミスセンス変異をホモ接合性に認めた。両親は同変異をヘテロ接合で有していた。ホモ接合でのみ痙性対麻痺の表現型がみられ、精神発達遅滞と末梢神経障害を伴うSPG30の臨床的特徴を有していることから、SPG30と診断した。結語：発端者の臨床症状は、SPG30とSCA31の両者によると考えられる。本邦ではSPG30と診断された初めての例となる。SPG30とSCA31の稀な2つの遺伝子変異を併せもつ1家系内の臨床的遺伝的特徴を報告した。

Pj-090-1

脊髄小脳失調症患者における橋底部MRI信号変化と臨床所見の関連性についての研究

¹東京医科歯科大学大学院脳神経病態学分野（神経内科）、²東京医科歯科大学医学部附属病院長寿・健康人生推進センター、³東京医科歯科大学臨床試験管理センター
○東 美和¹、尾崎 心¹、曾我一将¹、石井 俊²、佐藤 望¹、富田 誠³、石川欽也²、横田隆徳¹

【目的】Hot cross bun sign (HCBS)とpontine midline linear hyperintensity (PMH)は多系統萎縮症(MSA)に特徴的な頭部MRI所見だが、脊髄小脳失調症(SCA)でも認める場合があることが近年指摘されている。SCA患者でのHCBSおよびPMHについて検討し、MSA患者と比較する。【方法】2006年から2015年までに当科を受診したSCA患者110例(SCA1:5例、SCA2:5例、MJD:33例、SCA6:32例、SCA31:32例、DRPLA:3例)の頭部MRI所見より、HCBSもしくはPMHの存在する頻度を調べた。HCBS・PMHの存在と年齢、罹患年数、症状、CAGリピート長、SARA scoreとの相関関係を検討し、MSA患者50例と比較した。2群間比較には、連続変数に対してはMann-Whitney U検定を、カテゴリ変数に対してはFisherの正確検定を使用した。【結果】SCA患者全体では、HCBSは3.6%、PMHは25.5%に存在した。SCA subtypeによりHCBSもしくはPMHを有する率は異なっておりSCA1、SCA2、MJD、DRPLAで比較的高頻度で存在した一方、SCA6患者では低頻度、SCA31患者ではともに認めなかった。HCBSもしくはPMHが存在する群(陽性群)と陰性群で年齢、罹患年数、SARA scoreに有意差はなかったが、有意に自律神経障害の合併が多かった(p=0.003)。MJDでは、罹患年数、SARA scoreには差が見られず、陽性群で年齢が有意に高齢であり(p=0.01)、CAGリピート長は有意に短かった(p=0.035)。一方で、対照としたMSA患者では、HCBSは50%、PMHは40%に存在した。既報と同様、年齢、SARA scoreでは有意差は見られず、罹患年数は長い傾向にあった(p=0.486)。【考察】小脳失調症患者の頭部MRIでHCBSやPMHを認めた際、非純粋小脳失調型SCAを考慮する必要がある。SCAにみられる橋底部MSA様画像変化は、罹患年数よりも年齢や自律神経障害、CAGリピート長との関連が示唆される。

Pj-090-2

文章を読み上げる際の眼と声の協調関係 一脊髄小脳変性症における検討一

¹東京大学神経内科、²福島県立医科大学神経内科
○寺尾安生¹、徳重真一¹、寺田さとみ¹、佐々木拓也¹、濱田 雅¹、辻 省次¹、宇川義二²

【目的】脊髄小脳変性症(SCD)では様々な読字障害を呈することが知られている。文章を読み上げる際の眼と声の協調関係をSCD患者と年齢をマッチした健常者で調べ、SCD患者における読字障害の原因を明らかにする。【方法】対象は小脳症状を主体とするSCD患者10名(男性7名、女性3名、61.7±9.2歳)、健常者8名(男性4名、女性4名、66.0±17.0歳)。被験者の眼前50cmの位置に置いた17インチモニターに5-14行の横書きの日本語の文章のない文字列(各文字の幅は視角0.6-1.3度)を提示し、ヘッドホンで音声記録すると同時に、画面上を見る被験者の視線の位置をビデオ式アイトラッキングシステムで計測した。文章の難度(読みやすさ)、文字の大きさを各画面ごとに様々に変化した。1秒あたりのサッカード数、平均サッカード振幅、平均注視時間、眼と声の協調関係(主として視線が同じ部位をよみあげる音声に対してどの程度先行あるいは追従するか)を解析した。【結果】読み上げのスピードはSCD群で有意に正常人より遅かった。正常人では文字の大きさが小さいほど、また文章の難度が高くなるほど、サッカードの振幅は小さくなる傾向があった。SCD患者でも同様の傾向を認めたが、文章を読む際の視線の位置のばらつきが大きかった。全体として1秒あたりのサッカード数は両群で差がなかったが、サッカード平均振幅はSCD群(2.48±0.58度)では正常者(2.90±0.73度)より小さく、平均注視時間はSCD群(308.8±42.6ms)では正常者(262.7±47.5ms)より長い傾向があった。改行時以外に視線が右から左に戻る頻度は、SCD群で21.1%、正常群で20.0%と両群で有意差がなかった。眼と声の協調関係についてもSCD群で正常群よりばらつきが大きかった。【結論】文章を読み上げる際の眼と声の協調関係が障害されていることが、SCDにおける読字障害の一つと考えられた。

Pj-090-3

携帯歩行計による小脳性歩行障害の解析

筑波大学医学医療系神経内科学
○三宅善嗣、石井一弘、保坂孝史、柳葉久実、山口哲人、森山哲也、野原誠太郎、遠坂直希、中馬越清隆、富所康志、石井亜紀子、辻 浩史、渡邊雅彦、玉岡 晃

【目的】歩行障害を伴う疾患の歩行状態を記録可能な小型の携帯歩行計が開発され、パーキンソン病患者における定量的な歩行解析が試みられている。第55回学術大会で、我々は、小脳性歩行障害を呈する患者で携帯歩行計を用いた定量的解析を行い、小脳性歩行障害の特徴や失調の重症度との関連について報告した。その後、対象患者数を増やして解析を行い、小脳性歩行障害に関して詳細に検討した。【方法】対象は2013年5月～2015年11月までに当院当科を受診した小脳失調症状を有する23症例であり、男性14例、女性9例であった。背景疾患は、多系統萎縮症14例(MSA-C 13例、MSA-P 1例)、遺伝性脊髄小脳変性症8例、一次進行性多発性硬化症1例であった。年齢は37歳～73歳(平均59.6歳)であり、小脳失調の評価指標であるSARAスコアは4～16点(平均9.4点)であった。腹部中央に携帯歩行計(見守りゲイト®)を装着した状態で10m歩行を複数回(2～3回)施行し、平均加速度、歩行速度、歩幅、上下変動量、左右変動量等のパラメータを解析し、SARAスコアと各パラメータとの相関を調べた。【結果】健常者に比べ、小脳性歩行障害を呈する患者では左右変動量が大きく、SARAスコアと左右変動量との間に正の相関を認めた。また、SARAスコアと歩行速度の間には負の相関を認めた。一方、SARAスコアと歩幅、SARAスコアと平均加速度の間には有意な相関を認めなかった。【結論】小脳性歩行障害では、体幹の前後左右の動揺が増し、左右変動量が大きくなる。また、体幹の動揺を安定させるべく、代償性に開脚歩行を行うことで歩行が遅くなる。本研究では、SARAスコアと左右変動量、及び歩行速度との間に相関を認めており、携帯歩行計による小脳性歩行障害の定量化が可能であることが示された。携帯歩行計は、小脳性歩行障害に対する治療介入の効果判定ツールとして活用が期待される。

Pj-090-4

脊髄小脳変性症における歩行解析(第二報)

¹北海道大学大学院医学研究科 神経内科学分野、²北海道大学大学院医学研究科医学統計学分野、³株式会社MCHC R&Dシナジーセンター
○白井慎一¹、矢部一郎¹、松島理明¹、伊藤陽一²、米山 満³、佐々木秀直¹

【背景と目的】われわれは2014年より小脳性運動失調による歩行障害について分析し、そのゆらぎを定量化することで、その測定値が指標候補になり得るか検討している。測定にはモーションコーダー(LSIメディエンス)を使用し、開閉眼の立位並びに6分間歩行を行い、得られた3次元(左右、上下、前後)の加速度信号を2回積分して歩行運動の相対軌道を求め、立位、直進時、方向転換時における各方向の相対軌道の平均値と変動係数(CV)を算出した。今回は、健常者25名とパーキンソン病25名、純粋小脳型の脊髄小脳変性症(SCD)25名を対象に解析を行い、小脳性運動失調の生理学的指標として、直線歩行時の左右平均振幅の胸背部での測定値が最も適している可能性があることを報告した。今回、測定時間を短縮して同様の結果を得ることができるか検証し、1年以上の経過で再測定し歩行解析の鋭敏性について検討した。【方法】前回得られたSCD25名の測定値を前半と後半部分に分けてSARAとの相関を検討した。経時的変化については、歩行障害が増悪しSARA歩行パート6点以上となったものを除いた16名を対象として、開眼・閉眼立位と6分間歩行を前回と同様の方法で再測定を行い、effect sizeの推定を行った。【結果】6分間歩行における前後半の比較では、歩行解析測定値とSARAとの相関係数をBrand-Altman plotに適用し、それぞれの測定値とSARAの級内相関係数を求めると0.976であり、差異のない結果であった。経時的変化についての検討では、80%の検出力のもと、30%の治療効果を確認するのに必要な症例数を算出した。最小となったのは、直線歩行時の左右平均振幅の胸背部測定値であり、170名であった。その他、胸背部測定の直線歩行時の上下CVで400名、SARA合計スコアで507名であった。【結論】歩行解析はより短縮して施行できる可能性がある。また、歩行解析は評価スケールと比較し、より鋭敏な評価指標である可能性が示唆された。

Pj-090-5

年1回の入院集中リハビリを反復したSCA6の経過

¹広島市立リハビリテーション病院 脳神経内科、²広島市立リハビリテーション病院 リハビリテーション科、³まつおか内科 脳神経内科、⁴広島西医療センター 神経内科、⁵広島大学大学院 脳神経内科学
○加世田ゆみ子¹、池田順子¹、杉原勝宣²、郡山達男¹、松岡直輝³、牧野恭子⁴、渡辺千種⁴、丸山博文⁵、松本昌泰⁵

【目的】脊髄小脳変性症に対する短期集中リハビリテーションは運動障害を改善する。短期効果は多数報告されており、長期効果についても半年後の効果持続が報告されている。短期集中リハの反復が長期予後を改善すると推測される。短期集中リハを反復した3症例の経過を報告する。【方法】1) 対象はSCA6女性患者3名。初回入院時の平均年齢65才、罹病期間11年。2) リハ介入：介入期間7～8年で、年1回の短期集中リハ入院を反復した。入院期間4週間で、一日6単位のPT、OT、STと、磁気刺激治療(M1刺激 14回)を実施した。【結果】1) 短期効果(入・退院時比較)：ICARS(合計)平均4点、Berg Balance Scale 平均3点、STEF平均4点改善した。2) 長期経過：7～8年後の最終入院時に、ICARS合計点は初回入院より平均点悪化していた。3) リハ阻害因子として、腰痛、肥満などが存在した。【結論】3症例は、自宅で介護保険によるリハを継続しており、短期集中リハとの組み合わせが有効であったと推測される。長期効果については、多施設研究などによるデータの集積が必要と考えられる。

Pj-090-6

脊髄小脳変性症に対するバレニクリン酒石酸塩の治療効果の検討

¹新潟大学脳研究所 神経内科, ²新潟大学脳研究所 脳神経疾患資源解析学分野
○他田正義¹, 徳永 純¹, 徳武孝允¹, 石原智彦¹, 野崎洋明¹, 関根有美¹, 堅田慎一¹, 横関明男², 小野寺理², 西澤正豊¹

背景: vareniclineは $\alpha 4 \beta 2$ 神経ニコチン性Aセチルコリン受容体に対する部分作動薬であり, 世界各国で禁煙薬として広く使用されている。脊髄小脳失調症3型(MJD) 患者を対象としたvareniclineの二重盲検無作為化比較試験において, SARA歩行などのサブ項目の改善効果が示されている (Zesiewicz, et al. Neurology 2012)。目的: MJD以外の病型を含む脊髄小脳変性症(SCD)日本人患者に対してvareniclineの有効性および安全性を検討する。方法: 無作為クロスオーバー試験で, 評価者盲検法で行った。SCD (多系統萎縮症を含めない) の成人患者を対象とし, 2群 (低用量群と高用量群) に無作為割付けした。vareniclineを低用量 0.5 mg/日または高用量 2 mg/日で各々8週間(第1期間)経口投与し, 2週間のwashout期間の後, 投与量をcross-overし再試験した(第2期間)。主要評価項目としてSARA (Scale for the Assessment and Rating of Ataxia), 副次評価項目として重心動揺検査, Timed Up & Goテストなどが含まれた。投与8週後および20週後をエンドポイントとして全項目を評価し, 低用量群と高用量群で比較検討した。結果: 29例が登録され, 有効解析症例は24例であった (平均年齢 57.67歳, 32~82歳; 平均SARAスコア11.31; 疾患内訳 MJD 9例, SCA6 5例, 皮質小脳萎縮症 5例, SCA31 1例, その他4例)。最も頻度の高い副作用は嘔気5例に認められ, 全例が試験開始3週までに脱落した。重篤な副作用はみられなかった。SARA合計, SARA各項目スコアのクロスオーバー分析で, 持ち越し効果は認められなかった。治療効果の解析では, SARA合計スコアの変化に両群間で差は認めなかったが, 唯一, 歩行のサブ項目において高用量群が低用量群に比して有意にスコアの悪化が少なかった。結論: vareniclineはSCD日本人患者においても, 体幹失調を改善する可能性がある。また, 既報と同様, SARA合計スコアを改善するような顕著な治療効果は認めなかった。

Pj-090-7

脊髄小脳変性症でのプリズム順応課題に対するTRH療法の効果

¹北里大学医学部神経内科学, ²福島県立医科大学神経内科
○清水崇宏¹, 花島律子¹, 堤 涼介¹, 清水和敬¹, 宇川義一², 西山和利¹

【目的】TRH [Thyrotropin releasing hormone (protirelin tartrate : Hirtinin®)] 療法は脊髄小脳変性症患者において失調症状に対する治療として広く用いられているが, その効果を客観的に評価する方法は少ない。小脳機能の異常を客観的に検出できる方法としてプリズム順応課題が報告されており, 近年では脊髄小脳変性症患者においてプリズム順応の異常が報告されている。今回, 我々は脊髄小脳変性症患者に対するTRH療法の効果について, プリズム順応課題を用いて検討した。【方法】対象は脊髄小脳変性症患者5例 (男性3例, 女性2例, MSA-C 3例, SCA6 2例, 平均罹病期間7.1±2.7年 (4年~10年))。TRH療法 (ヒルトニン2mg経脈的投与を1日1回14日間連日投与) の前後でInternational Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS) およびScale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA) の変化, プリズム順応課題の残効果の変化について検討した。【結果】5例全体ではTRH療法前後でSARAの総得点では有意な変化を認めず (p=0.21), プリズム順応課題の成績ではTRH療法後にプリズム順応課題の残効果が有意に小さくなった (p=0.047)。ICARS・SARAの得点に改善が見られた4例だけの検討においても, プリズム順応課題の残効果は有意な変化が見られなかった (p=0.13)。【結論】TRH療法により臨床スケールで改善が示唆された症例でもプリズム順応課題の改善はみられなかった。TRH療法の運動失調改善効果はノルアドレナリン代謝異常を修飾することによると推測されており, 主に姿勢や歩行の改善に効果を有すると考えられている。プリズム順応の残効果が無いことから, TRHは小脳の順応機能には影響しないと考えられた。今後, さらに多数例での検討が必要である。

Pj-091-1

紀伊半島に多発する筋萎縮性側索硬化症剖検例の臨床像

¹国立病院機構 三重病院 神経内科, ²愛知医科大学 加齢医学研究所 神経病理部門, ³三重大学大学院医学系研究科 腫瘍病理学, ⁴三重大学 地域イノベーション学研究科, ⁵鈴鹿医療科学大学 看護学部
○佐々木良元¹, 三室マヤ², 森本 悟³, 小久保康昌⁴, 葛原茂樹⁵

【目的】紀伊半島南部は筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の集積地として知られているが, 高集積の原因は今なお不明である。本研究では, 病理診断された紀伊半島に多発するALSの臨床像を明らかにする。【方法】対象はALS/パーキンソン認知症複合 (PDC) 多発地区に在住し, 1996~2013年にALSと病理診断された10例 (男性3例, 女性7例) である。病理学的には, 全例でTDP-43病理にタウ病理を伴っていたが, 1例は加齢性変化によるものであった。1例で施行された既知のALS/FTLD関連遺伝子解析では変異を認めなかった。家族歴, 出身地, 臨床症候および脳画像所見を後方視的に検討した。【結果】6例でALS/PDCの家族歴を認め, そのうち2例は常染色体優性遺伝形式を示した。4例は調査した範囲で孤発例であった。出身地は, 多発地区が5例, 隣接地区が3例, 他地区が2例であった。発症年齢は57~78歳 (平均66.9歳), 死亡年齢は66~81歳 (平均71.7歳), 罹病期間は9~160か月 (平均59.1か月) であった。人工呼吸器装着は2例で, 呼吸器装着期間はそれぞれ2か月と89か月であった。初発症状は, 上肢筋力低下5例, 下肢筋力低下1例, 球麻痺2例, 筋痙攣1例, 認知症1例であった。全例で下位運動ニューロン徴候を認め, 7例で上位運動ニューロン徴候を認めた。3例で認知症を認め, PDCと同様に自発性低下が目立つ前頭型を示し, 脱抑制を示した例はなかった。1例でパーキンソニズム (筋強剛) を認めた。脳画像では, 認知症を伴う例で前頭側頭葉萎縮を認めた。【結論】紀伊半島に多発するALSでは, ALS/PDCの家族歴および認知症を有する頻度が高いが, 運動ニューロン症候については, 古典型ALSと臨床的に区別することは困難である。

Pj-091-2

紀伊半島に多発する筋萎縮性側索硬化症の病理像

¹愛知医科大学病院 加齢医学研究所 神経病理, ²三重病院 神経内科, ³三重大学 地域イノベーション研究科, ⁴鈴鹿医療科学大学 看護学部
○三室マヤ¹, 吉田真理¹, 佐々木良元², 岩崎 靖¹, 小久保康昌³, 葛原茂樹⁴

【目的】紀伊半島南部の牟婁地方はグアムと並び, 筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の2大集積地として知られている。紀伊半島のALSは, ALSやパーキンソン認知症複合 (PDC) の家族歴を有する例が多く, 遺伝素因が疑われている。紀伊半島のALSの病態を明らかにする目的で, 紀伊半島のALS剖検例について, 病理学的特徴を詳細に検討した。【対象と方法】対象は紀伊半島多発地区のALS 10例 (平均発症年齢66.9歳, 平均死亡年齢71.7歳, 平均罹病期間59.1ヶ月)。10例中6例にALSやPDCの家族歴を有し, 10例中3例は認知症を伴っていた。各症例のホルマリン固定パラフィン包埋標本を用いて, 通常染色, Gallyas染色, 免疫染色 (AT8, pTDP-43, α synuclein, β amyloid) を施行し, 病理学的に検討した。【結果】10例全例に上位および下位運動ニューロンの変性を, 7例にBunina小体を認めた。pTDP-43免疫染色では, 全例で神経細胞質内封入体を認め, 7例で海馬歯状回顆粒細胞に陽性像を認めた。神経細胞突起や核内封入体は目立たなかった。タウの免疫染色では, 全例に神経原線維変化(NFT)を認めた。1例は, NFTの分布は皮質深層優位で加齢性変化に伴う変化と考えられたが, 9例ではNFTが密度の割に皮質浅層優位に広範囲に分布し, ghost tangleが目立ち, 軟膜直下や血管周囲に局所的なグリア封入体を伴っていた。7例にsynuclein病理 (うち3例はHEでLewy小体あり) を, 2例に老人斑を, 3例にアミロイドアンギオパチーを認めた。【考察】紀伊半島多発地区のALSは, タウとTDP-43を主体とするmultiple proteinopathyの病理像を呈していた。特にタウ病理では, 90%の症例で紀伊PDCと共通の病理所見を呈しており, 両疾患の異同を考えるうえで興味深いと思われる。

Pj-091-3

和歌山県における筋萎縮性側索硬化症の発症状況と発症関連遺伝子に関する研究

¹和歌山県立医科大学 神経内科学講座, ²関西医療大学 保健医療学部, ³広島大学 原爆放射線医科学研究所 放射線影響評価研究部門 分子疫学研究分野
○廣西昌也¹, 中山宜昭¹, 紀平為子², 吉田宗平², 森野豊之³, 川上秀史³, 伊東秀文¹

【目的】かつて筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の多発地であった和歌山県の, 現在のALSの発症状況と発症関連遺伝子の関与を検討する。【方法】1) 和歌山県下の内科, 脳神経外科, 精神科, 整形外科を標榜する全病院・診療所に対して, 2013年におけるALS患者の動向に関するアンケート調査を施行した (2014年9月-12月) 2) 和歌山県立医科大学附属病院神経内科に1999~2015年に受診・入院したALS患者を抽出, 出身地や家族歴の有無, 発症関連遺伝子の保有について検討を行った。【結果】アンケートを送付した762施設のうち, 439施設 (51%) から返答を得た。調査期間中に各施設に受診・入院したALS患者は97人 (男 57, 女 40) おり, 2013年中に発症したALS患者は12人 (男 9, 女 3) であった。これによると10万人あたりの粗有病率は9.68, 粗発症率は1.20となった。2000年の米国の人口構成年齢階層を用いて直接法で年齢調整を行った場合, 有病率は5.08 (男 6.08, 女 4.04), 発症率は0.69 (男 0.92, 女 0.43) であった。男では65歳, 女では70歳より高齢での有病率が高かった。和歌山県を保健所の管轄にもとづいて紀北・紀中・紀南の3地方に分けけると, 紀北地方の粗有病率, 粗発症率がそれぞれ8.50および1.40, 紀中地方が11.92および0, 紀南地方では11.80および1.02であった。1999~2015年に和歌山県立医科大学附属病院神経内科に受診・入院したALS患者は209人 (男 119人, 女 90人) おり, 家族歴のあるものが10名あったが, 同一家系であることが確認されたのはSOD1変異をもつ1家系3名のみで, その他既知のALS発症関連遺伝子のスクリーニング検査を行った41例で発症に関連する遺伝子異常は確認されなかった。【結論】和歌山県の男性のALSの発症率は現在でもわずかながら高い可能性がある。今のところ和歌山県のALS多発に関連する特異的な遺伝子は明らかでない。

Pj-091-4

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 患者におけるエダラボンの使用状況

岩手医科大学病院 神経内科・老年科
○大浦真矢, 水野昌宣, 宮澤晴奈, 齋藤あゆみ, 石塚直樹, 米澤久司, 寺山清夫

【目的】2015年6月にエダラボンの効能追加が認められALSの進行抑制に使用されるようになった。エダラボンは点滴製剤で2クール目以降は, 14日間のうち10日間投与し14日間休薬し以後これを繰り返す。ALS患者はADL低下し症状も進行していく。また, 専門医の加療を希望し遠方から通院する患者も多い。当院ではエダラボンの導入以降は, 患者の居住地近郊での治療継続を行う方針としているが, 今回当院でのエダラボンの使用意義を調査した。【方法】当院通院中のALS患者のプロフィール, エダラボンの導入継続状況をカルテベースで調査した。【結果】2010年4月から2015年10月の間で当院に入院または通院したALS患者は, 134名。2015年6月から11月まで, 当院外来を定期通院していたALS患者30名の中で7名 (23.3%) にエダラボンを導入した。2クール以降は全例外来で継続し, 4名は他院を紹介して継続。また, 遠方の病院に通院中の患者2名は, 当院で導入し紹介元に逆紹介し継続した。エダラボンの副作用は, 白血球減少1名のみであった。エダラボン投与中断者は, 現時点ではない。また, 全例リゾールを併用している。【結論】ALS患者にエダラボンの点滴投与を継続するには, 緊密な医療連携が重要である。

Pj-091-5

筋萎縮性側索硬化症におけるモルヒネの有用性の検討

国立病院機構東名古屋病院 神経内科
○橋本里奈, 榎原聡子, 見城昌邦, 横川ゆき, 片山泰司, 齋藤由扶子,
饗場郁子, 犬飼 晃

【目的】当院での筋萎縮性側索硬化症におけるモルヒネ使用について、実態を明らかにし、有用性について検討する。【対象と方法】2012年5月から2015年5月までの間に、当院に入院歴がありモルヒネを使用した筋萎縮性側索硬化症を対象としモルヒネの効果、副反応および臨床経過について後方視的に検討した。【結果】上記期間に筋萎縮性側索硬化症と診断された入院加療を行った33例のうち、モルヒネを投与されたものは9例であった（男性4例、女性5例、平均年齢66.8±10.3歳）。モルヒネの初期投与量は13.9±6.1mg（2.5-20mg）、維持投与量は30.3±29.1mg（5-100mg）であった。Numerical Rating Scale（NRS）による呼吸苦の評価を施行した7例のうち、全例でNRC改善を認めた（導入前NRS 5.6±1.3、導入後NRS 1.1±1.2）。死亡した7例のうち3名は呼吸苦が改善したため自宅退院が可能となり、在宅で看取ることができた。副反応として便秘、眠気を認めたが、重篤なものは認めなかった。【考察】筋萎縮性側索硬化症において、モルヒネ使用により呼吸苦は改善し、重篤な副反応は認めなかった。病院での投与はもちろんのこと、在宅での看取りに対しても有用性が示唆された。

Pj-091-6

筋萎縮性側索硬化症患者における呉医療センターでのエダラボン治療経験の報告

国立病院機構 呉医療センター 神経内科
○神原智美, 倉重毅志, 富村 光, 土師正太郎, 末田芳雅, 鳥居 剛

【目的】 エダラボンの筋萎縮性側索硬化症 (Amyotrophic Lateral Sclerosis: ALS) における機能障害の進行抑制効果が確認され臨床使用が可能となつてから3ヶ月が経過した。当院においてエダラボン治療成績について解析した。【方法】 2014年1月～2015年10月の期間に当院に入院歴のあるALS患者21人のうち後追跡可能であつた20人を対象とした。エダラボン治療介入群8人と非介入群12人について、初入院時と3ヶ月後のALSFPRS-r scoreを評価し、その変化率について統計解析を行った。【結果】 エダラボン治療介入群のALSFPRS-r score平均は初入院時27.3 \pm 9.7点、3ヶ月後17.5 \pm 14.8点。介入群のALSFPRS-r score平均は初入院時28.1 \pm 13.0点、3ヶ月後23.5 \pm 16.1点であつた。エダラボン治療介入群と非介入群ではALSFPRS-r scoreの変化率について有意差は出なかつた ($p=0.144$)。重症度を軽症 (重症度分類1・2) と重症 (重症度分類3～5) 別に分けたものでは、軽症群では治療介入群・非介入群ともにALSFPRS-r scoreの前後変化がなかつた (治療介入群 $p=0.328$)。重症群では治療介入群・非介入群ともにALSFPRS-r scoreは悪化傾向であり、既報と同様の傾向であつた。【結論】 投与開始3ヶ月ではALSFPRS-r scoreに差はない点は既報と一致した。入院で治療を行うメリットとしてリハビリ向上による身体機能維持効果や家族の介護負担の軽減が挙げられ、機能予後の向上や療養環境の改善が期待できる。

Pj-092-1

筋萎縮性側索硬化症患者における抗LRP4抗体とその臨床像の検討

¹長崎川棚医療センター 神経内科, ²長崎川棚医療センター 臨床研究部
○前田泰宏^{1,2}, 樋口 理², 酒井和香¹, 成田智子¹, 権藤雄一郎¹, 永石彰子¹,
福留隆泰¹, 松尾秀徳^{1,2}

【背景】 抗LRP4抗体は、重症筋無力症の第三の自己抗体として知られている。2014年Tzartosらによって、孤発性筋萎縮性側索硬化性症(ALS)患者において同抗体陽性例の存在が報告された。【目的】 当院のALS患者において抗LRP4抗体の有無を調べ、その臨床像を検討することを目的とした。【対象】 2014年1月1日から2015年11月31日までに当院へ入院したALS患者の内、同意を取得した症例13例を対象とした。【方法】 患者血清をluciferase immunoprecipitation systemsを用い、抗LRP4抗体を測定した。【結果】 抗LRP4抗体陽性例は1例(38.4%)であった。陽性群、陰性群それぞれ、発症時の平均年齢は67.8歳、61.4歳、F/M ratio 0.67、0.33であった。El Escorial classificationでは、前者はdefinite 0、probable 3、possible 1、後者はdefinite 2、probable 4、possible 2であった。併存疾患として、脊椎疾患、悪性腫瘍を両群で数例認め、自己免疫疾患の合併は前者に1例のみ認めた。【結論】 当院のALS患者においてもTzartosらの報告と同様に、抗LRP4抗体陽性例を認め、両群間で臨床像の差も認めなかった。また、2013年MartinらはALSにおいて発症前の自己免疫疾患の存在を報告している。本検討においても、抗LRP4抗体陽性群において自己免疫疾患を合併している例を認めた。抗LRP4抗体の病理性や意義に関して、文献的考察を加え報告する。

Pj-092-2

球脊髄性筋萎縮症に対する疾患特異的機能評価スケール (SBMAFRS) の開発

¹名古屋大学病院 神経内科, ²米国立神経疾患・脳卒中研究所, ³国立長寿医療研究センター, ⁴名古屋大学大学院医学系研究科神経変性・認知症制御研究部
○橋詰 淳¹, 土方靖浩¹, 山田晋一郎¹, 稲垣智則¹, 鈴木啓介³,
Christopher Grunseich², Angela Kokkinis², Kenneth Fischbeck²,
祖父江元⁴

【目的】 脊髓性筋萎縮症（SBMA）に対する疾患特異的機能評価スケールを開発し、その信頼性、妥当性、及び感度の検討を行う。また、同様の英語版スケールを作成することで、本スケールの英語圏での利用も可能とする。【方法】 SBMAFRSの各評価項目は、SBMA患者に関する過去の臨床的データを参考に、日常的にSBMAの診療に従事する神経内科学専門医師7名が作成した。日本語版及び英語版SBMAFRSに於いて、信頼性評価として評価者間信頼性及び評価者内信頼性を、妥当性評価として項目の内的妥当性、併存妥当性及び構成概念妥当性の検討を行った。また、本指標の感度を検討する目的に、48週間にわたる縦断的な評価を行った。【結果】 SBMAFRSの評価項目は、言語・唾液分泌・頻・喉下・舌・嚥下・摂食動作・着衣・座位からの立ち上がり・仰臥位からの起き上がり・おぼれ・歩行・階段・呼吸に関する14項目とし、各項目は0点から4点までの5段階とした。日本人被験者80例、米国人被験者15例に対して評価を行ったところ、SBMAFRS合計点の分布に明確な天井効果は認めずSBMAFRS合計スコアの信頼性を評価したところ、それぞれ日本語版では評価者内信頼性が0.910、評価者間信頼性が0.797、英語版では評価者間信頼性が0.837と十分な信頼性があることが確認された。また、既存の評価スケールであるALFSRS-R、Limb Norris score、Norris bulbar scoreのスコアとの相関も良好で、高い併存妥当性も確認された。縦断的検討では、SBMAFRSのStandardized Response Meanは0.48で、既存の評価スケールと比較して、臨床症状の縦断的変化に対する感度が高い事が確認された。【結論】 新たな疾患特異的評価スケールであるSBMAFRSを作成した。その信頼性及び妥当性が確認され、経時変化に対する感度が高い事が確認された。臨床試験へ応用するためには、適切な定量的評価が可能で、かつ、より反応性に優れた定量的評価スケールへ再構成していく必要がある。

Pj-092-3

免疫グロブリン大量療法単独治療の多巣性運動ニューロパチーにおける軸索変性の検討

1東京医科歯科大学保健衛生学研究科生命機能情報解析学分野, 2東京医科歯科大学医学部附属病院検査部, 3東京医科歯科大学大学院脳神経病態学分野
○赤座実穂¹, 内田 匡², 尾崎 心³, 佐藤 望³, 西田陽一郎³, 大久保卓哉³, 石橋 哲³, 三條伸夫³, 笹野哲郎¹, 角 勇樹¹, 横田隆徳³

【目的】多発性運動ニューロパチー(MMN)に対する免疫グロブリン大量療法(IVIg療法)は有効であるが、長期的には二次性の軸索変性が生じるかの出現が報告されている。しかしながらどのような症例にIVIg療法開始後も軸索変性が生じるかは明らかでない。当院でIVIg単独療法にてフォロー中のMMN患者との末梢神経生検検査(NCS)所見を後方視的に検討し、病変部位や伝導異常の程度と軸索変性の出現を検討する。【方法】IVIg単独療法中の上肢に症状のあるMMN患者5例(年齢38～51歳、男性3例、女性2例、罹患年数3～20年)を対象とした。IVIg療法開始後から繰り返し施行されているNCSより、病変部位の同定、伝導障害の程度、二次性軸索障害の有無を評価した。観察期間が長期にわたる患者は最近10年の結果を用いた。【結果】正中、尺骨、橈骨神経で伝導検査が施行された。近位部はErb点まで刺激されていた。15神経に病変を認め、2神経は治療開始時すでに軸索変性生じており、1神経でのみIVIg療法開始後に軸索変性が生じた。残り12神経では①最遠位刺激部-肘間：3神経(CMAP area比：11.12.19%)、②肘-腋窩間：3神経(CMAP area比：44.55.67%)、③腋窩-Erb点間：5神経にfocalな伝導障害部位を認めたが軸索変性は生じなかった。CMAP Area比が10～20%と局所的伝導障害が比較的高度でも軸索障害を生じない例があり病変部位や伝導障害の程度とIVIg療法開始後の軸索障害との明らかな関係は指摘できなかった。IVIg治療中に軸索障害が出た1例は再発が顔面や踵で3回以上10%維持検査が必要であり、罹患年数20年、罹患神経数6本と最も多かった。一方で、経過中に軸索変性を認めなかった他4例は罹患年数3-10年、IVIg単独療法経過は3ヶ月から10年、年間再発回数は2回以下であった。【結論】軸索変性の出現と病変部位や伝導障害の程度との明らかな関連は認めず、再発が顔面である場合には軸索変性が出現しやすいと思われる。

Pj-092-4

平山病類似の病態からミエロパチーが進行したCervical flexion myelopathyの2症例

¹住友病院 神経内科, ²住友病院整形外科, ³淀川キリスト教病院
○田村暁子¹, 藤森孝人², 堂園 将³, 平野博久¹, 井上 穰¹, 関谷智子¹,
當間圭一郎¹, 西中和人¹, 宇高不可思¹

【目的】平山病の臨床的特徴を呈しながら、数千年の経過で進行しミエロパチーをきたした cervical flexion myelopathy を2例経験したので報告する。【方法】2症例とも女性で、10歳頃から右上肢遠位筋の萎縮、筋力低下が徐々に進行、寒冷麻痺、手指振戦も認められ、症状の突然停止がなく、頸部前屈時に上肢にしびれが放散した。症例1は20歳で右上肢遠位に感覚神経痛が出現、数年後には右行障瘓、排尿障害が出現。左手の萎縮、筋力低下も出現し、30歳で当科入院。神経所見は右優位に両側の上腕三頭筋、前腕屈筋、手内筋の萎縮および筋力低下、蹠手反射を認めた。上腕三頭筋で腱反射は消失、以下は亢進し両側Babinski陽性。右上下肢遠位で表在胝胝、両頭筋で深部覚高度低下、痙性失調様歩行であった。症例2は右手の筋力低下が緩徐に進行し、48歳で手指の機能が全廃、右足で頓くよりなり当科受診。右上肢の筋萎縮、筋力低下の分布は症例1と類似、右下肢痙性麻痺、右前腕内側から4-5手指の表在胝胝、右上下肢遠位の振動覚低下を認めた。【結果】2症例とも正中、尺骨の運動神経伝導検査は複合筋活動電位が高度低下、感覚神経伝導検査は正常で、正中神経の体性感覚誘発電位はN9-N11の伝導遅延を認めた。脳図因は神経所見が乏しく、症例1はC5-Th1、症例2はC7-Th1の支配筋で高度の神経原性変化を認めた。頭椎MRIはC4-6:脊椎後弯、C2-Th1で脊髓高度萎縮、扁平化、C6で髄内高信号化を認めた。前屈位でC4-6の硬膜管後壁の前方移動、右優位の頸部圧迫を認めた。本症例は平山病類似の病態と考えられたが、下部頸部の前角群から始まり、長期経過で白質におよぶ病変障害をきたしたと考えられた。椎体固定術を施行し、症例1は術後4か月で頸部前屈時のしびれが消退、症例2は術後1年で右手の機能がおよび右痙性麻痺が改善した。【結論】病態は平山病に類似するが、進行性にミエロパチーを呈し、手術療法を要した稀な症例を経験した。

Pj-092-5

平山病における頸椎異常について

福岡大学病院 神経内科

○横手 顕, 合馬慎二, 福原康介, 津川 潤, 坪井義夫

【目的】平山病は、若年者に発症する上肢の一侧遠位優位の筋力低下と筋萎縮を主徴とする疾患である。その病因には、発育による身長と脊柱の伸びの不均衡が影響している可能性が示唆されており、また頸椎の変形所見を合併しやすいとの報告はあるものの、その詳細は不明である。今回、平山病における頸椎アライメントについて検討を行った。【方法】2010年1月から2015年8月までに当院を受診した患者で、臨床症状、画像所見にて平山病と診断した14名 (HD群) と、30歳以下で頸椎MRIを撮像した108名 (Control群) を対象とした。頸椎MRI 矢状断において、頸椎アライメントをC2-7 Cobb, Centroid measurement of cervical lordosis (CCL), absolute rotation angle (ARA), C7 slope (C7S), Ishihara curvature index (ICI) の5種類の測定方法で評価した。【結果】C2-7 Cobb, CCL, ARAの角度において、HD群はControl群に比し優位に減少していた (mean C2-7 Cobb: 5.98 versus 3.15; $p=0.009$, mean CCL: -6.24 versus 6.62; $p<0.001$, mean ARA: -5.24 versus 8.51; $p<0.001$). ICIにおいても、HD群において優位に小さかった (-2.56 versus 6.98; $p<0.001$). しかし、C7Sにおいては両群間で優位な差はみられなかった (5.37 versus 33.1; $p=0.594$). 【結論】これらの結果から、平山病では頸椎アライメントの特徴として、ストレートネックもしくは後弯をきたすことが多いことが判明した。これらの要因が平山病の病態に関連している可能性があり、今後のさらなる検討が必要である。

Pj-092-6

平山病における血清サイトカインプロファイル解析

¹千葉大学大学院医学研究院 神経内科, ²千葉大学大学院医学研究院 分子病態解析学, ³千葉大学医学部附属病院 マスベクトロメトリー診断学
○別府美奈子^{1,2}, 澤井 摂^{1,2}, 三澤園子¹, 森 雅裕¹, 伊藤彰一¹, 曾川一幸², 西村 基², 松下一之², 野村文夫³, 桑原 聡¹

【目的】平山病患者ではアトピー性疾患の合併の頻度が高く、IgEの上昇がみられるなど、アトピー素因の関連が指摘されている。今回、我々は平山病のサイトカインを調べることにより、アトピー素因との関連を明らかにすることを目的とした。【方法】平山病患者11例 (男11例, 平均年齢22歳) と正常対照 12例 (男12例, 平均年齢22歳) の血清を用い、マルチプレックスサスペンションアレイ法にて、47種類 (interleukin (IL)-1 β , IL-1 receptor antagonist (IL-1ra), IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12 (p70), IL-13, IL-15, IL-17, eotaxin, fibroblast growth factor (FGF)-2, granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF), granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), interferon (IFN)- γ , 10kDa IFN- γ -induced protein (IP-10), monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), macrophage inflammatory protein (MIP)-1 α , MIP-1 β , platelet-derived growth factor (PDGF)-BB, regulated upon activation, normal T cell expressed and secreted chemokine (RANTES), tumour necrosis factor (TNF)- α , VEGF, IL-1 α , IL-2R α , IL-3, IL-12 (p40), IL-16, IL-18, CTACK, GRO- α , HGF, IFN- α 2, LIF, MCP-3, MCP-3, MIF, MIG, β -NGF, SCF, SCGF- β , SDF-1 α , TNF- β and TRAIL) のサイトカイン・ケモカインを測定した。【結果】平山病では正常対照に比べ、eotaxin, MCP-1, RANTES, MIP-1 β の4つのサイトカインが上昇していた。またこのうちMCP-1の数値は患者握力と相関がみられた。EotaxinとRantesは、CCケモカイン受容体3に結合し、好酸球・好塩基球の遊走に関わっており、気管支喘息では血中のEotaxinの上昇がみられ、アトピー性疾患に関与すると考えられている。【結論】アレルギー性炎症は平山病の病態に関与している可能性がある。

Pj-093-1

当院での過去15年間にける封入体筋炎患者の臨床経過

福井大学病院 神経内科

○山口智久, 北崎佑樹, 遠藤芳徳, 岸谷 融, 白藤法道, 井川正道, 林 浩嗣, 山村 修, 濱野忠則

【目的】我々は、当院での最近15年間の封入体筋炎(Inclusion Body Myositis:IBM) 患者3例の初発症状、検査、治療、治療経過を調査し、その臨床的特徴を評価した。【方法】2001年12月から2015年11月までの期間に当科に受診したIBM患者3例【結果】3例中、男性2名女性1名。平均発症年齢は57.3歳。初発症状は2例が両下肢近位筋力低下、1例は左上肢近位筋力低下であった。血清CK値は、2例は軽度上昇 (200~500IU/L) に留まったが、1例は3000IU/L以上に上昇した。3例とも筋生検にて線粒体空胞、Perimysium血管周囲の炎症細胞浸潤を認めた。SLEや強皮症など膠原病合併例はなく、抗Jo-1抗体は陰性であった。終末期を除いて肺炎患や悪性疾患を合併した例はなかった。1例は発症15年目に重度のAS、心不全を認めた。いずれの症例においても、初回のステロイド治療に対しては血清CK値と筋力の改善を認めた。3例中1例は、2015年に確定診断しステロイド治療中であるが、他の2例は約15年近い経過とともにステロイドへの反応性は乏しくなり、また有害事象が強くなったため、ステロイド投与を漸減得ざるを得なくなったが、減量の度に筋炎の再燃を認めた。ステロイド以外の治療として、1名は免疫グロブリン、免疫抑制剤、分子標的薬投与を行ったが、反応性は不良であった。経過として、3例中2例は発症から7~15年でADL低下により自立歩行困難となり、2例とも発症15年目に誤嚥性肺炎に罹患。1例は死亡、もう1例は慢性病床管理となった。【結論】封入体筋炎に対し、長期的に筋力改善効果を示す治療薬はないが、3例とも初回のステロイド治療によって筋力改善を認めており、少なくとも短期的には患者のADL改善に寄与するためステロイド導入の意義はあると思われた。発症から平均8年で嚥下障害を認め、平均10.2年で車椅子生活となり、誤嚥性肺炎が生命予後を左右する要因の一つと考えられた。

Pj-093-2

孤発性封入体筋炎における変形性膝関節症の臨床的特徴

¹奈良県立医科大学 神経内科, ²奈良県総合リハビリテーションセンター 神経内科

○杉江和馬¹, 江浦信之¹, 杉江美穂², 塩田 智¹, 絹川 薫¹, 岩佐直毅¹, 桐山敬生¹, 上野 聡¹

【目的】孤発性封入体筋炎 (sIBM) は、中高年期に発症する最も頻度の高い難治性筋疾患で、緩徐進行性の大腿四頭筋の筋力低下・筋萎縮を特徴とする。一方、変形性膝関節症 (KOA) は、膝関節軟骨の変性・損傷を特徴とする退行性変性疾患である。今回、sIBM患者におけるKOAの臨床的特徴について検討した。【方法】2012年1月から2015年11月に診療を行ったsIBM患者30例のうち、筋生検のための短期診療の患者8名を除く22例を対象とした。sIBMの診断は、全例で筋生検を行い、ヨーロッパ神経筋センターのsIBM診断基準 (2011) に基づく。KOAについて、その臨床的特徴と、膝関節の単純X線像によるKellgren-Lawrence (K-L) 分類、下肢骨格筋・膝関節MRIについて検討した。【結果】sIBM 22例全例で、下肢骨格筋MRIでの高度の大腿四頭筋萎縮と、筋組織でのrimmed vacuolesを認めた。sIBM 22例のうち、KOAは14例 (64%; 男性9例, 女性5例) で認めた。KOA (+) 群では、K-L分類grade 2以上を示し、膝関節MRIでは、多数例で骨棘形成や関節の扁平化が目立ち、関節軟骨の菲薄化、軟骨下骨の骨硬化を認めた。また反張膝を3例で認めた。一方、KOA (-) 群 8例 (36%; 男性5例, 女性3例) では、K-L分類grade 1以下で、膝関節に画像的に明らかな異常所見を認めなかった。KOA (+) 群とKOA (-) 群において、現在の年齢と罹病期間で明らかな有意差を認めたが、発症年齢やBMI、血清CK値では相関はみられなかった。【結論】本研究では、sIBM患者の64%でKOAを呈し、特に膝関節および関節軟骨の高度の変形を認めた。KOAの増悪因子として、加齢、女性、肥満に加え、大腿四頭筋の筋力低下が重要であり、KOAはsIBMの合併症として考慮すべき病態と考えられる。

Pj-093-3

当院で筋生検を行った封入体筋炎の患者数と臨床的特徴

名古屋大学病院 神経内科

○野田成哉, 中西浩隆, 木村正剛, 飯島正博, 小池春樹, 勝野雅史

【背景・目的】神経内科専門医へのアンケート調査から、2005年から5年間に新規診断した本邦における封入体筋炎 (Sporadic Inclusion Body Myositis:sIBM) の患者は1000人から1500人と算定されている。当院で筋生検を行ったsIBMの患者数と特徴を把握する。【方法】2000年1月から2014年12月までの15年間に当院に1225例の筋生検の依頼があり、本邦におけるDefinite sIBMを満たしていた症例は61例 (男女=43:18) であった。5年ごとに分けて、sIBMの患者数と臨床的特徴を調査した。【結果】sIBM61症例の平均発症年齢は65.1 \pm 8.0歳。平均診断年齢は69.0 \pm 7.4歳。平均罹病期間は48.9 \pm 32.3ヶ月。平均CK値は519 \pm 329であった。2000年~2005年の筋生検数は371例でsIBMは7例 (1.8%)、2005年~2010年の筋生検数は417例でsIBMは18例 (4.0%)、2010年~2015年の筋生検数は437例でsIBMは36例 (8.2%) であった。男女比、発症年齢、診断年齢、罹病期間、臨床症状、CK値は5年ごとで有意差を認めなかった。年平均患者数は、2000年~2005年の5年間と比較して、2010年~2015年の5年間の方が有意に増加し ($p<0.005$)、筋生検数におけるsIBM症例数の割合も有意に増加していた ($p<0.001$)。【結論】当院で筋生検を行ったsIBMの臨床的特徴は、過去の報告と比較して差はなかった。2010年以降、sIBMの全国規模での詳細な実態調査は行われていないが、当院近隣地区の患者数はさらに増加している可能性が示唆された。

Pj-093-4

下腿三頭筋におけるエコー輝度の解離は封入体筋炎に特徴的である

¹徳島大学病院 神経内科, ²東京慈恵会医科大学 神経内科, ³徳島県立中央病院 神経内科, ⁴東京女子医科大学 神経内科

○松井尚子¹, 野寺裕之¹, 高松直子¹, 寺澤由佳², 森 敦子¹, 島谷佳光^{1,3}, 大崎裕亮¹, 丸山サラディニ恵子⁴, 和泉唯信¹, 梶 龍児¹

【目的】超音波検査が封入体筋炎 (inclusion body myositis, IBM) の補助検査として有用であるかを検討する。【対象・方法】対象はコントロール3例、多発筋炎 (PM)・皮膚筋炎 (DM) 3例、IBM 3例。コントロールは明らかな神経筋疾患を呈さない症例で、PM/DMの診断基準はヨーロッパ神経筋センターのガイドラインに、IBMはIBMの研究班に沿った。超音波診断装置 (LOGIQ7) の周波数11MHzのリニア型プローブを使用し、四肢骨格筋の観察を行い、IBMでの特徴を検討した。さらに、生検筋のHE染色標本を顕微鏡で3箇所観察し、ImageJで筋線維径ならびに脂肪の面積を計測し、3群での比較検討を行った。次に、コントロール11例、PM・DM11例、IBM11例を対象に、右上下肢の骨格筋のエコー輝度の計測を行った。また4カ所の筋 (深指屈筋 (FDP)、尺側手根屈筋 (FCU)、腓腹筋 (GC)、ヒラメ筋 (soleus)) についてエコー輝度とHeckmattスコアを評価した。さらに、隣接した筋肉の差異 (FDPとFCU, GCとsoleus) についてもエコー輝度とHeckmattスコアで検討した。【結果】①筋線維径はIBMでばらつきが目立ち、なおかつ、脂肪の割合が多かった。②IBMでは、FDPとFCU, GCとsoleus間ではエコー輝度の明暗差 (FDP-FCU contrast, GC-soleus contrast) を認めた。③IBMではGC-soleus contrastはFDP-FCU contrastより、顕著であった。【考察】IBMにおける、エコー輝度上昇の背景には、筋線維の著明な大小不同や脂肪組織への置換、線維化などがあると考えられる。また、IBMにおけるGC-soleus contrastは、診断に有用である。【結論】IBMの補助診断に筋エコーは有用である。

Pj-093-5

封入体筋炎（IBM）の治療戦略の検討

鹿児島大学病院 神経内科・老年病学
○湯地美佳, 高畑克徳, 牧 美充, 安藤匡宏, 田代雄一, 橋口昭大,
吉村道由, 荒田 仁, 渡邊 修, 高嶋 博

【目的】IBMの病理では、高率にsuccinate dehydrogenase (SDH) 濃染像やcytochrome c oxidase (CCO)欠損がみられる。IBMをミトコンドリア異常の観点から検討し、病理所見に基づいた治療の提案も試みる。【方法】2004年～2015年まで当科に入院した封入体筋炎患者19名（男性7名、女性12名。）について、筋病理でRRF・CCO欠損・SDH濃染像がどれほどの割合で存在するか検討した。また、加療を試みた症例については、治療反応についても検討した。【結果】IBM患者19名の筋病理において14名でミトコンドリア異常の可能性が示唆された。その内訳は、CCO欠損のみを認めた症例が5例、SDH濃染像のみを認めた症例が1例、CCO欠損とRRFを認めた症例が1例、CCO欠損とSDH濃染像を認めた症例が6例、CCO欠損とRRFとSDH濃染像を認めた症例が1例であった。筋病理よりミトコンドリア異常の疑われた3症例についてL-アルギニン塩酸塩の点滴静注を行ったところ、1例で筋力低下の著明な改善を、1例で著明な歩容の改善を認めた。【結論】今回の検討では、IBM症例の74％にミトコンドリア異常を疑わせる所見を認めた。ステロイド投与では12例中9例で筋力低下の軽度改善を、L-Arginine投与で3例中に有効性を認めた。特にL-Arginine投与については著明に改善する例もあり、今後の症例の蓄積が望まれる。

Pj-093-6

孤発性封入体筋炎における抗NT5C1A抗体の病態におよぼす影響

¹熊本大学大学院生命科学研究部 神経内科学分野, ²熊本再春荘病院神経内科
○俵 望¹, 山下 賢¹, 興梠 舞¹, 松尾淳一¹, 張 霄¹, 道鬼つかさ¹,
松尾圭将¹, 中根俊成¹, 前田 寧², 安東由喜雄¹

【目的】孤発性封入体筋炎（sIBM）は欧米において50歳以上で最多の後天性筋疾患であるが、その病態については未だ不明な点が多い。近年sIBM患者血清においてCytosolic 5'-nucleotidase 1A（NT5C1A）に対する自己抗体の存在が明らかとなり、病態の鍵を握る抗体として注目されている。本研究ではsIBMの病態における抗NT5C1A抗体の病因的意義を明らかにすることを目的とした。【方法】sIBM53例、皮膚筋炎31例、多発性筋炎36例、壊死性ミオパチー8例、その他の筋疾患41例、神経原性筋萎縮疾患15例、その他の自己免疫疾患15例、健常対照10例の血清を用いてCell-based assay法により抗NT5C1A抗体を検出し、抗体陽性率ならびに抗体陽性sIBMの臨床像および病理像を検討した。【結果】抗体陽性率はsIBM：34.0％であり、壊死性ミオパチー：25.0％、多発性筋炎：13.9％、皮膚筋炎：12.9％、その他の自己免疫疾患ならびに神経原性筋萎縮疾患、健常対照は抗体陰性であった。抗体陽性sIBM骨格筋ではタイプ2線維の萎縮を認め、NT5C1Aとp62との共局在を呈する頻度が高い傾向にあった。また抗体陽性であった壊死性ミオパチーの筋病理像を検討した結果、p62の筋形質内凝集を認めた。【結論】抗NT5C1A抗体は蛋白分解経路の異常や筋萎縮と関連している可能性が示された。

Pj-093-7

次世代シーケンサーを用いた封入体筋炎のミトコンドリア遺伝子の検索

¹鹿児島大学 大学院医歯学総合研究科神経内科・老年病学, ²鹿児島大学 医学部保健学科学療法学専攻基礎理学療法学
○平松 有¹, 岡本裕嗣¹, 吉村明子¹, 橋口昭大¹, 樋口逸郎², 高嶋 博¹

【目的】封入体筋炎(inclusion body myositis：IBM)は骨格筋に線取り空胞と呼ばれる特徴的な組織変化を生じる筋疾患で、その病態は以前不明な点が多い。筋病理にてチトクロームCオキシゲナーゼ(CCO)欠損線維や赤色ぼろ線維(ragged-red fibers：RRF)、コハク酸脱水素酵素(succinate dehydrogenase：SDH)染色での濃染像などの所見が他の炎症性筋疾患より高頻度に見られることからミトコンドリア異常が病態に関与している可能性も考えられている。今回、当科においてIBMと診断された症例の筋病理の所見の他、ミトコンドリアDNA(mtDNA)をLong range PCRと次世代シーケンサー(Next Generation Sequencing：NGS)を用いて検索した。【方法】症例は2004年から2013年までに当科でIBMと診断された15例(平均年齢72歳、男7例 女8例)、全例インフォームドコンセントを行い、筋生検及びDNA検索の同意を得た。筋内から抽出したDNAを試料とし、NGSはIllumina社のMiSeqを使用した。【結果】筋病理ではCCO欠損線維のみを認めた症例が8例、CCO欠損とRRFを認めた1例、CCO欠損線維とSDH濃染像を認めた症例が4例であった。mtDNAのLong range PCRでは10例(67％)に欠失がみられた。次世代シーケンサーを用いたmtDNAの検索索では、“common deletion”として知られている8469-13447の欠失が5例みられた他、IBM症例で既報告の548-4442欠失が2例、8636-16073欠失が5例みられた。明らかな点変異はみられなかった。【結論】今回の検討でもIBM症例の多くにミトコンドリア異常がみられた。次世代シーケンサーを用いたmtDNA欠失の検索はLong range PCRよりも感度を高くすることができると考えられる。しかし変異率が低いものについては病的意義が不明なところも多く、正常対照や他の筋炎などとの比較を現在行っている。また今後、IBMについてはmtDNA欠失の原因となるような核遺伝子の検索も行っていく予定である。

Pj-094-1

当院で経験した炎症性筋疾患の臨床的特徴と治療導入の実際

¹信州大学医学部附属病院 脳神経内科, リウマチ・膠原病内科, ²信州大学医学部附属病院難病診療センター
○小林千夏¹, 宮崎大吾^{1,2}, 中村昭則², 池田修一¹

【目的】過去7年間に皮疹を伴わない筋力低下・高CK血症から炎症性筋疾患が疑い精査・治療を行った多発筋炎・封入体筋炎・壊死性筋症の臨床像を比較する【目的】方法2008年から2015年にかけて筋生検を施行した20症例の筋病理及び治療反応性を検討した【結果】年齢16-81歳、男女比5:15、4例は細胞浸潤を伴わない筋線維の壊死・再生を認め壊死性筋症と診断、12例は多発筋炎と診断、残り4例は炎症細胞浸潤とともに線取り空胞を認め封入体筋炎と診断した。壊死性筋症は全例が女性であり、平均60歳(47-79歳)、3例で抗SRP抗体が、1例が抗HMGR抗体陽性であった。血清CRP値は全例が陰性(0.01 mg/dl)であり、治療前の血清CK値は平均3944(1506-6193) IU/lであった。多発筋炎は男女比2.8、平均60歳(16-81歳)、血清CRP値は平均0.34mg/dl(0.02-1.38)であり、治療前の血清CK値は1875(231-4285) IU/lであった。封入体筋炎は男女比3:1、平均70歳(67-75歳)、血清CRP値は平均0.307 mg/dl(0.05-0.84)であり、治療前の血清CK値は929(375-2271) IU/lであった。壊死性筋症の血清CK値は他の炎症性筋疾患に比べて有意に高値であったが、多発筋炎と封入体筋炎の間には有意差はなかった。20例中19例で治療を行い、その全例でステロイドを投与した。壊死性筋症全例、多発筋炎10例、封入体筋炎2例でカルシニウム阻害薬を併用した。壊死性筋症3例、封入体筋炎1例に大量免疫グロブリン療法を併用した。併用薬剤の投与開始時期は治療開始時が多く、少なくとも治療開始2週間以内には併用薬の投与を行った。治療後のCK値低下は壊死性筋症では2-4週で認めたのに比べ、多発筋炎では2週間以内、封入体筋炎では1週間以内であった。【結論】壊死性筋症は多発筋炎と比較し治療に反応するまでの期間が長い傾向があったが、2-3ヶ月とする既報と比較すれば短期であった。治療早期から多剤を用いることで治療反応性の短縮が得られる可能性がある。

Pj-094-2

当院での自己免疫性筋疾患の検討

福井大学病院 神経内科
○白藤法道, 北崎佑樹, 山口智久, 遠藤芳徳, 岸谷 融, 井川正道, 林 浩嗣, 山村 修, 濱野忠則

【目的】炎症性筋疾患は感染性と自己免疫性に分けられる。実際に臨床で経験する炎症性筋疾患の多くは自己免疫性筋炎である。当院での自己免疫性筋炎の臨床的特徴、診断、治療内容、経過について報告する。【方法】平成18年4月から平成28年3月の約10年間に入院し自己免疫性筋疾患(多発性筋炎30名、皮膚筋炎3名、封入体筋炎3名)と診断した症例について後方視的に検討した。【結果】対象は36名(男：女＝20：16)で、平均年齢(中央値)は50.7±10.5歳であった。初発症状が近位筋優位の筋力低下33名、筋外症状(発熱、皮診、間質性肺炎など)が3名であり、合併症(自己免疫疾患、悪性腫瘍、甲状腺疾患など)を3名が伴っていた。全例で筋生検を施行し、病理像で筋組織内の炎症細胞浸潤をみとめたのは25名で、筋線維の壊死・再生像をみとめたのは15名であった。12名に筋炎特異自己抗体、もしくは筋炎関連自己抗体が検出された。抗ARS抗体6名(抗Jo-1抗体5名、抗E抗体1名)、抗SRP抗体4名、抗HMGR抗体2名であった。治療は全例免疫療法を行っており、ステロイドパルス療法30名、免疫グロブリン大量療法5名であった。プレドニゾロン内服治療の継続が5名、免疫抑制薬の併用が2名であった。当院退院後に追跡できた13名の経過では、症状の改善が10名(29％)、免疫抑制療法にも関わらず全介助状態は3名(9％)であった。【結論】病態、症状、治療反応性に関連する種々の自己抗体が見出され、臨床的に有用な指標となっている。治療の中心はステロイドであるが免疫抑制薬や免疫グロブリン大量療法も有効であり、早期に適切な治療を行うことが重要である。

Pj-094-3

抗ARS抗体陽性筋炎の臨床病理学的検討

¹和歌山県立医科大学 神経内科, ²京都大学 神経内科, ³慶應義塾大学 医学部 神経内科
○中山宜昭¹, 樽谷潤子¹, 細川万生¹, 安井昌彰¹, 綾木 孝², 村田顕也¹, 鈴木重明³, 伊東秀文¹

【目的】当科で経験した抗ARS (aminoacyl transfer RNA synthetase)抗体陽性筋炎3例の、臨床像・筋病理像における特徴を明らかにする。【方法】抗E抗体陽性筋炎2例(症例A：38歳女性、症例B：61歳女性)、抗PL-7抗体陽性筋炎1例(症例C：40歳男性)を対象に診療録を用いた後向き検討を行った。【結果】臨床症状：3例とも初発症状は筋症状ではなかった(症例A：発熱、症例B：乾性咳嗽、症例C：皮膚掻痒感)が、筋力低下は重急性に近位部優位に進行した。間質性肺炎、発熱、関節痛は3例に確認されたが、皮膚症状は2例(症例A：ショールサイン、機械工の手、症例C：四肢紅斑)のみで認めた。検査所見：3例とも血清CK値上昇(853～5201 IU/l)、炎症反応上昇、抗核抗体(細胞質型)、抗SS-A抗体上昇が認められた。筋病理像：筋線維の大小不同、血管周囲への炎症細胞浸潤、好塩基性を伴わない軽度の筋束周囲萎縮、血管内皮へのC5b-9沈着が3例で共通していた。症例A、CではCD8陽性リンパ球が非壊死筋線維を取り囲む像をわずかに認めたが、筋線維内への細胞浸潤は見られなかった。治療：全例とも筋症状には副腎皮質ステロイドが著効したが、症例Cでは間質性肺炎に対して、シクロスポリンの追加投与が必要であった。【結論】抗E抗体陽性筋炎、抗PL-7陽性筋炎では、皮膚筋炎様の典型的な筋束周囲萎縮は呈していなかったが、血管周囲の細胞浸潤像、血管内皮への補体沈着といった血管病変が特徴的であった。一部の症例でCD8陽性リンパ球が非壊死筋線維を取り囲む多発筋炎様の所見も認められたが、わずかであった。抗ARS抗体陽性筋炎では、皮膚症状の有無にかかわらず、血管病変が首座である可能性が推察された。

Pj-094-4

抗cytoplasmic 5'-nucleotidase 1A (cN1A) 抗体陽性筋疾患の臨床的特徴

¹国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター 病院 神経内科, ²国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター 疾病研究第一部
○川添倭也¹, 西村洋昭², 山本敏之¹, 森まどか¹, 大矢 寧¹, 野口 悟², 西野一三², 村田美穂¹

【目的】Cytosolic 5'-nucleotidase 1A (cN1A) は骨格筋でのDNA修復に関与する酵素で、2013年に封入体筋炎 (IBM) 患者の血清から抗cN1A抗体が同定された。抗cN1A抗体陽性患者の臨床像は報告が少なく不明である。高度の嚥下障害で発症した抗cN1A抗体陽性患者を経験したので、当科での抗体陽性患者の臨床像を検討した。【方法】筋炎の統合的診断プロジェクト (2010年11月～2013年6月) に参加した49人を対象とした。筋病理診断では、皮膚筋炎 (DM) 2人、IBM 7人、多発筋炎 (PM) 12人、免疫介在性壊死性ミオパチー9人 [抗signal recognition particle抗体陽性 (SRP) 6人、抗3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase抗体陽性 (HMGCR) 2人、その他1人]、非炎症性筋疾患19人であった。嚥下機能は嚥下造影検査 (VF) で評価した。抗cN1A抗体は組み換えcN1A蛋白を用いたELISA法で測定した。【結果】炎症性筋疾患30人中7人が抗cN1A抗体陽性であった (IBM 1人、PM 4人、SRP 1人、HMGCR 1人)。非炎症性筋疾患19人は全例抗体陰性であった。VFでは炎症性筋疾患30人中14人に嚥下障害を認めた (DM 1人、IBM 4人、PM 5人、SRP 4人)。VFで嚥下障害を認めた14人中6人が抗体陽性であった (感度35%)。VFで嚥下障害を認めない16人中15人が抗体陰性であった (特異度93%)。抗cN1A抗体陽性7人の臨床像に関して、SRP 1人とHMGCR 1人は血清CK数千以上と高値で、四肢・体幹の筋力低下が主体だった。IBM 1人と経過十数年のPM 2人はCK 400 IU/Lと軽度高値で、四肢・体幹の筋力低下と嚥下障害を認めた。高度の嚥下障害で発症したPM 2人は経過2～3年と短い。CK 300 IU/L未満で四肢筋力は保たれていた。治療に関しては、経過十数年のPM 1人以外は、ステロイド、免疫グロブリン大量療法、タクロリムスなど何らかの免疫療法に反応した。【結論】抗cN1A抗体陽性患者では嚥下障害を認めることが多く、IBM患者を含めて免疫治療にある程度の効果を認めた。

Pj-094-5

抗MDA5抗体陽性筋炎の臨床像の検討

¹東京大学病院 神経内科, ²虎の門病院 神経内科
○平賢一郎¹, 内尾直裕¹, 池永知誓子¹, 前田明子², 清水 潤¹, 辻 省次¹

【背景】抗MDA5抗体は急速進行性間質性肺炎を伴う無筋症型皮膚筋炎に出現する筋炎特異自己抗体として知られている。MDA5はウイルス由来のdsRNAを認識するRIG-I like receptorでありIFN- α/β の誘導に関与し、皮膚筋炎の筋障害機序を考える上で重要である。【方法】2004～2015年に当科で組織診断した筋炎で、抗MDA5抗体陽性であった症例の臨床像を検討した。【結果】症例は38例 (男18、女20)、年齢は51.9 \pm 11.7歳 (23～72歳)。全例で典型的皮疹があり、Sontheimerの分類基準でclassic DMは29例、hypomyopathic DMは6例、amyopathic DMは3例、癌合併は1例 (乳癌stage IIIB)、発熱20例、嚥下障害6例、呼吸障害 (%VC 80%以下) 11例、筋痛21例、間筋痛29例、画像IP所見 34例、上肢近位筋力低下24例、下肢近位筋力低下25例であった。血清CK 365 \pm 589 IU/L, CRP 1.1 \pm 1.1mg/dL, フェリチン 854.9 \pm 796.4 ng/mL, ESR 46.5 \pm 26.6 mm/h, KL-6 688 \pm 351U/mLであった。CK正常は24例、かつ筋力低下は18例 (47.4%)。針筋電図で安静時活動を認めたのは11例 (28.9%)。IP増悪例は13例 (死亡5例) で、内訳はclassic DM 9例 (死亡4例)、hypomyopathic DM 1例 (死亡1例)、amyopathic DM 3例 (死亡0例)。死亡5例はすべて入院1ヶ月以内の急性増悪であった。【結語】典型的DMは76.3%で、筋症状を呈した。IP増悪例はhypo/amyopathic DM例で有意に高い。CK正常で筋力低下例があり、また針筋電図で安静時活動を認めた例は少ないため注意が必要である。

Pj-094-6

抗HMGCR抗体陽性筋症の臨床病理学的検討

¹和歌山県立医科大学 神経内科, ²慶応義塾大学医学部 神経内科
○萬 翔子¹, 細川万生¹, 高 真守¹, 檜皮谷泰寛¹, 村田顕也¹, 鈴木重明², 伊東秀文¹

【目的】抗3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzyme A Reductase (HMGCR) 抗体陽性筋症の臨床病態を検討する。【方法】当科で経験した抗HMGCR抗体陽性筋症2例の臨床症状・骨格筋病理像を後方視的に解析した。【結果】症例Aは70歳男性。5年前からスタチン内服歴があり、重急性に進行する下肢近位部の中程度の筋力低下と血清CK高値 (10425 IU/L) を主訴に来院。症例Bは77歳女性。スタチン内服歴はないが8年前よりCK値が持続高値 (1000～3000 IU/L) であったが筋力低下は自覚していなかった。1年前から進行する四肢近位部筋力低下と嚥下障害を主訴に来院。2症例とも血清抗ARS・SRP抗体は陰性。抗HMGCR抗体は陽性で、下肢筋の針筋電図では筋原性変化を認めた。MRIでは、両大腿筋、大腿二頭筋、右大腿四頭筋に、T2WI, STIR法にて高信号を認めた。大腿四頭筋で施行した筋生検では、2症例とも筋線維は円形で大小不同を呈し、多数の壊死・再生線維が存在した。炎症細胞浸潤は血管周囲やendomysiumにわずかに存在するのみで、筋線維内にはマクロファージが浸潤し、CD8陽性Tリンパ球は認めず壊死性筋症の病理像を呈していた。市販抗体 (Sigma) を用いた免疫染色にて、HMGCRはNCAM (Neural cell adhesion molecule) 陽性の再生筋線維の筋細胞質に発現し、その発現パターンは患者血清を用いた染色パターンと一致した。症例Aではアルブスタチン中止し、mPSL 1000 mgのパルス療法 (3日間) にてCK値は814 IU/Lまで低下し、無投薬で正常化した。症例BではmPSL 1000mgのパルス療法 (3日間) にてCK値は2983 IU/Lから851 IU/Lまで低下し、PSL 20 mg/日内服後療法で経過観察中である。【結論】壊死性筋症には、抗HMGCR抗体が陽性となる一群が存在する。本抗体の病的意義は不明であるが、再生筋線維に発現したHMGCRが抗原である可能性が推定された。本症の発症には何らかの免疫機序の介在が示唆され、病初期から免疫抑制治療が必要と考える。

Pj-094-7

抗Mi-2抗体陽性ミオパチーの臨床病理学的検討

奈良県立医科大学 神経内科学
○江浦信之, 杉江和馬, 上野 聡

【目的】抗Mi-2抗体は筋炎特異的自己抗体の一つであり、特に皮膚筋炎の疾患標識自己抗体と考えられている。しかしその検出頻度は高くなく、臨床病理学的意義については検討された報告は少ない。今回、抗Mi-2抗体陽性ミオパチーの臨床病理学的特徴について検討した。【方法】筋生検を施行した炎症性ミオパチー97例 (多発筋炎 (PM) 68例、皮膚筋炎 (DM) 29例) から、血清抗Mi-2抗体陽性例を抽出し、臨床経過、筋病理所見、治療反応性について検討した。【結果】炎症性ミオパチー97例のうち、12例 (12.4%) が抗Mi-2抗体陽性であった。DM 7例、PM 5例で、男性 5例、女性 7例であった。診断時の平均年齢は53 (7-88) 歳であった。10例 (83%) で筋力低下があり、9例 (75%) で皮膚症状を認めた。嚥下障害は2例 (17%) で認めた。間質性肺炎の合併は4例 (33%)、悪性腫瘍の合併は1例 (8%) であった。血清クレアチンキナーゼ値は平均2,843 (118-13,325) IU/Lであった。筋病理所見では、8例 (67%) で壊死・再生、8例 (67%) で炎症細胞浸潤、7例 (58%) でperifascicular atrophyを認めた。10/11例 (92%) でステロイドが投与され、その全例で治療反応性は良好であったが、減量に伴う再燃を繰り返した2例では免疫抑制剤の追加を要した。【結論】今回の研究で、抗Mi-2抗体は皮膚筋炎、多発筋炎患者ともに認められ、全例でステロイドに対する治療反応性は良く、予後良好であった。一方で、既報告に比べて間質性肺炎の合併例が多くみられ、抗Mi-2抗体ミオパチーの病態解析のためには、さらなる症例の蓄積が必要である。

Pj-095-1

末梢血リンパ球の表現型および動態解析による皮膚筋炎と多発筋炎の比較研究

信州大学医学部脳神経内科, リウマチ・膠原病内科
○下島恭弘, 上野賢一, 岸田 大, 関島良樹, 池田修一

【目的】皮膚筋炎 (DM)・多発筋炎 (PM) における末梢血リンパ球の解析を行い、2群間の比較とともに免疫学的特徴を明らかにする。【方法】当科で診療した治療導入前のDM患者70名 (男性24名、女性46名、平均53 \pm 17歳) およびPM患者33名 (男性10名、女性23名、平均59 \pm 17歳) を研究対象として、末梢血リンパ球数およびflow cytometry (FACS) を用いたT細胞の表現型解析を行い、DMおよびPMで比較を行った。また、抗CD3/CD28抗体で刺激したT細胞内転写因子 (STAT1, 3, 4, 6) とFoxP3の発現をRT-PCR法を用いたmRNAレベルで解析し、健康コントロールと比較した。【結果】末梢血リンパ球数はPM患者に比してDMで有意な減少傾向を示した ($p < 0.0001$)。FACSを用いた表現型解析では、CD4陽性細胞数、CD8陽性細胞数ともにPMに比してDMで有意に低値であった ($p < 0.005$)。細胞内転写因子の検討では、DMにおいてCD4陽性細胞内の転写因子発現が有意に抑制されていたが ($p < 0.05$)、CD8陽性細胞では健康コントロールと有意差を認めなかった。PMではCD4、CD8陽性細胞ともに、健康者に比して転写因子の発現に有意差は示されなかった。CD4陽性細胞のFoxP3発現は、DM・PMともに健康コントロールと有意差を認めなかった。DMでは、PMおよび健康コントロールに比してCD3の発現頻度有意差を認めなかったが、抗CD3/CD28抗体で刺激したCD4陽性細胞のZAP70リン酸化が有意に抑制されていた ($p < 0.05$)。【結論】DM・PMともにリンパ球の病態関与が知られているが、末梢血でのリンパ球動態は2群間で異なる背景が示された。一方でT細胞受容体刺激を介した細胞内シグナル伝達の解析結果からは、DMにおけるCD4とCD8陽性細胞数減少の機序がそれぞれ異なると考えられ、これらの病態関与を解明する更なる研究の必要性が示唆された。

Pj-095-2

皮膚筋炎初期において筋炎特異抗体別に発現する分子の網羅的検討

東京大学病院 神経内科
○内尾直裕, 平賢一郎, 池永知誓子, 辻 省次, 清水 潤

【目的】筋炎病理の初期段階において筋炎特異自己抗体ごとに特徴的な遺伝子発現パターンが存在するか明らかにする。【方法】皮膚筋炎 (DM) 症例のうち、非壊死筋線維上のMHC-class I抗原の発現亢進を認めるが炎症細胞浸潤・壊死線維変化が乏しい筋組織像を示した筋炎特異自己抗体陽性例 (抗Jo-1 抗体陽性4例、抗MDA5 抗体陽性4例、抗Tif1 γ 抗体陽性4例) の生検筋組織から抽出したtotal RNAを用いてマイクロアレイによる遺伝子発現解析を施行。【結果】3群で共通してコントロールと比較し有意にfold change 3倍以上に発現が変動した遺伝子は478個だった。Pathway解析では上位5位はComplement and coagulation cascades, Cytokine receptor interaction, NOD-like receptor signaling pathway, Toll-like receptor signaling pathway, Chemokine signaling pathwayであった。またMDA5群、Jo-1群、Tif1 γ 群単独で発現変化していた遺伝子はそれぞれ329個、661個、339個だった。各群それぞれで有意な変化を示したpathwayの上位3位はMDA5群で Circadian rhythm-mammal, Jak-STAT signaling pathway, Allograft rejection, Jo-1 群で Graft-versus-host disease, Allograft rejection, Autoimmune thyroid disease, Tif1 γ 群で Metabolism of xenobiotics by cytochrome P450, cytokine-cytokine receptor interaction, Drug metabolism-cytochrome P450だった。【結論】DMでは生検筋のHE染色で壊死・再生像が指摘できない初期段階において、mRNAレベルでは筋炎特異自己抗体に共通して、補体活性化や自然免疫の機序が関与していることが示唆された。また筋炎特異自己抗体によって特徴的な遺伝子発現パターンが存在する可能性が示された。

PJ-095-3

多発性筋炎/皮膚筋炎患者の血清CK値が正常化するのに要する治療期間の検討

北海道大学病院 神経内科
○西村洋昭, 長井 梓, 小渡貴司, 上床 尚, 白井慎一, 高橋育子, 松島理明, 中野史人, 廣谷 真, 加納崇裕, 矢部一郎, 佐々木秀直

【目的】血清クレアチンキナーゼ(CK)値は、多発性筋炎/皮膚筋炎(PM/DM)患者において高値を示し、PM/DMの治療中の改善度の指標として用いられている。血清CK高値は筋線維の壊死を反映しているとされており、可及的速やかに血清CK値を正常化させる事が、PM/DMにおいて筋力の低下を防ぐための一要因と考えられる。一方、PM/DMの治療には、多くの場合長期間を要し、患者に精神的経済的に多大な負担を強いるため、どの程度の期間で初期治療から維持療法に移行できるかを知る事は重要と考える。本研究では、その一つの目安として、PM/DM患者の血清CK値が治療により正常化するのに要する期間を検討した。【方法】2006年度から2014年度までに当科で筋生検を行い、PM/DMと診断し、血清CK値が正常化するまで入院治療を行った患者16例(男性5例, 女性11例)を対象とした。【結果】治療開始前の血清CK値は最も高い患者で10900 U/L, 最も低い患者で354 U/Lであった。治療開始から血清CK値が正常化するのに要する日数は、最長で95日, 最短で5日であった。血清CK値1000 U/L未満の患者3名および1140 U/Lの患者1名はいずれも1カ月以内に血清CK値が正常化した。血清CK値2000 U/L以上の患者12名は血清CK値が正常化するのに1カ月以上を要した。血清CK値2000 U/L未満の患者4名はプレドニン内服のみで治療されていたが、血清CK値2000 U/L以上の患者12名はプレドニン内服に加えて1〜3コースのステロイドパルス療法も行われ、その内1名は免疫抑制剤の併用、2名は大量免疫グロブリン療法と免疫抑制剤の併用が行われた。血清CK値2000 U/L以上の患者間では、治療開始前と血清CK値が正常化するのに要した日数に明らかな関連はなかった。【結論】PM/DMにおいて、血清CK値が正常化するのに要する期間は、治療前の血清CK値によらず最長で約3カ月間である。但し治療前の血清CK値が1000 U/L程度までであれば1カ月以内に正常化する事も期待できる。

PJ-095-4

抗SRP抗体陰性免疫介在性壊死性ミオパチー2例の臨床、病理学的検討

¹大阪赤十字病院 神経内科, ²京都大学医学部附属病院 免疫・膠原病内科, ³国立精神・神経医療センター 神経研究所 疾病研究第一部
○梶川駿介¹, 中村 毅¹, 辻 雄太¹, 篠藤祐也¹, 田端涼子¹, 峠 理絵¹, 鈴木 聡¹, 高橋牧郎¹, 松尾崇史², 三森経世², 西野一三³

【目的】当院における抗SRP抗体陰性壊死性ミオパチー2例の臨床的特徴、筋病理、治療経過について検討する。【方法】2013年〜2015年までに当院に入院した壊死性ミオパチー患者を対象に、臨床経過、検査所見、治療経過を比較検討した。【結果】抗SRP抗体陰性で壊死性ミオパチーと筋生検で診断された例は2例存在した。症例1は、半年で進行した嚥下障害と四肢近位筋の脱力で入院し、血液検査でCK 7880IU/L、針筋電図で右三角筋、左腕二頭筋に筋原性変化を認めた。左上腕二頭筋生検では壊死性ミオパチーが示唆された。抗SRP、ARS抗体は陰性、抗核抗体、抗Scl-70抗体が陽性であった。呼吸不全を併発し人工呼吸管理を要したが、メチルプレドニゾンパルス療法を2回施行、プレドニゾン55mg/日、タクロリムス3mg/日を開始し症状は軽快した。症例2は、4ヶ月で進行した四肢近位筋の筋力低下と嚥下障害で入院した。血液検査でCK 3562IU/L、針筋電図で右上腕二頭筋、大腿直筋に筋原性変化を認めた。更にCTで間質性肺炎を疑う所見も認めた。左大腿直筋生検で壊死性ミオパチーが示唆され、抗SRP、ARS、HMGR抗体は陰性、抗核抗体、SS-A、SS-B、C-ANCA抗体が陽性であった。プレドニゾン45mg/日、シクロスポリン100mg/日を開始し症状は改善したが、嚥下障害が残存し治療開始3ヶ月で転院した。【結論】上記2例は抗SRP抗体陰性、うち1例は抗HMGR抗体陰性であったが、いずれの症例も抗核抗体と各種自己抗体が陽性であった。壊死性ミオパチーには抗SRP抗体、抗HMGR抗体以外の自己抗体に関連する例が存在する。難治性のことが多いが、2例とも悪性腫瘍の関連はなく、ステロイドとカルシニューリン阻害剤で症状改善を認め、抗SRP抗体陰性壊死性ミオパチーにカルシニューリン阻害剤が選択剤となる可能性が示唆された。

PJ-095-5

抗SRP抗体陽性筋症7例の臨床・病理組織像と治療経過の検討

山口大学大学院医学系研究科 神経内科学
○本田真也, 小笠原淳一, 尾本雅俊, 古賀道明, 川井元晴, 神田 隆

【目的】抗SRP抗体陽性筋症は皮膚筋炎・多発筋炎とは異なる疾患概念であり、その臨床像、病理像には多様性があると報告されている。当科で治療した抗SRP抗体陽性筋症7例の筋病理像と臨床的特徴について検討した。【対象・方法】2011年から2015年の間に抗SRP抗体陽性筋症と診断した連続7例について、各症例の臨床所見、筋病理を含めた検査所見、治療内容を検討した。【結果】症例は30歳〜71歳(中央値55歳)で男性3例、女性4例であった。2011年と2014年のそれぞれ約半年間で3例ずつの集積がみられ、5例が下肢近位筋から発症した。嚥下障害は4例にみられ、皮膚症状、間質性肺炎、悪性腫瘍は全例で認めなかった。血清CK (peak値)は4254〜14157 IU/Lであった。筋肉MRIではT1高信号を伴わないT2高信号域を全例で認め、同部位から筋生検を行った。筋病理は全例でHE染色で筋線維の大小不同、壊死再生像が多くみられ、3例では血管周囲に明らかな炎症細胞を認めた。HLA-ABCが高発現した筋線維は3例で散見され、そのうち1例では生検組織内に広範囲に認めた。C5b-9免疫染色では程度の差はあるが全例で筋内鞘小血管や一部の筋線維に補体複合体の沈着が認められた。いずれの症例もステロイド単独でCK値は低下したが筋力は十分に改善せず、IVIgを追加することで筋力は改善傾向となった。【結論】抗SRP抗体陽性筋症の筋病理像では一般的にHLA-ABCの高発現した筋線維が乏しいと報告されているが、7例の中には通常の筋炎でみられるような高発現した筋線維を広範囲に認める症例が存在した。また、C5b-9染色で全例に筋内鞘小血管や筋線維の一部に補体複合体の沈着を認めたことから、補体介在性の障害機序が考えられた。抗SRP抗体陽性筋症では補体抑制効果のあるIVIgの早期投与が有効である可能性がある。

PJ-095-6

抗SRP抗体陽性筋症の臨床病理学的特徴

名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科
○中西浩隆, 小池春樹, 飯島正博, 野田成哉, 木村正剛, 勝野雅史

【目的】当院で経験した抗SRP抗体陽性筋症を後方視的に検討し、臨床像や病理像、治療反応性の特徴を明らかにすることを目的とした。【方法】対象は2013年から2015年の間に当院、および関連病院で抗SRP抗体陽性筋症と診断した症例9例である。各症例の臨床所見や検査結果を後方視的に検討し、臨床病理像の検討を行った。【結果】男性は2例、女性は7例であり、筋炎発症時の平均年齢は53.7歳(17〜84歳)であった。初発症状は下肢の筋力低下が6例と最も多く、その他に下肢・体幹の筋力低下が1例、筋痛が1例、無症候性の高CK血症が1例であった。平均CK値は7150IU/Lであり、当院で経験した多発筋炎や皮膚筋炎と比べて高値であった。筋電図検査では低電位の筋原性変化を示した症例が4例あった。筋病理像では全例で壊死再生像を認め、細胞浸潤は目立たない症例が多かったが、一部の症例では強い細胞浸潤像を認めた。MHC class Iは広範に発現している症例が8例であり、1例では少数のみ陽性発現を示した。MHC class IIは7例で発現亢進を認めた。治療にはPSLを中心にIVIg、CyA、AZP、タクロリムス等が使われており、9例中5例で改善を認めた。1例は呼吸筋の筋力低下が強く現れ、肺炎で死亡し、2例は治療に反応せず症状に変化なく、1例は併存した食道がんの影響もあるが、症状が悪化していた。【結論】抗SRP抗体陽性筋症では従来、細胞浸潤やMHC class Iの発現はないか、あっても限局的とされてきたが、広範に発現する症例も存在することが明らかになった。また、ステロイド単剤では治療に難渋することもあるが、各種免疫抑制治療を組み合わせることで良好な経過をたどる症例も多く存在することが明らかになった。

PJ-096-1

シェーグレン症候群における筋症の臨床的、病理組織学的特徴の検討

¹東京医科歯科大学 脳神経病態学分野, ²浴風会病院 神経内科, ³横浜市立みなと赤十字病院 神経内科
○平田浩聖¹, 小林正樹^{1,2}, 金澤俊郎³, 石橋 哲¹, 石川欽也¹, 横田隆徳¹

【目的】シェーグレン症候群に合併する筋症は、筋痛を伴う筋力低下を呈し、皮膚筋炎/多発筋炎や封入体筋炎に類似した筋炎像を呈すると報告されてきたが、きわめて希な合併症のため症例の蓄積は十分でなく、未だ疾患概念として定まっていない。したがって、当科における本疾患3例について臨床症状、病理所見、治療反応性を詳細に検討した。【方法】2015年1月から2015年11月に当院および関連病院で、厚生労働省によるシェーグレン症候群の診断基準を満たし、筋症状を伴った3例(男性1例、女性2例)を対象とし、臨床所見、血清学的所見、治療反応性、筋生検所見を分析した。【結果】2例は両下肢近位筋の筋力低下で発症し、入院時にシェーグレン症候群と診断された。1例はシェーグレン症候群の発症から数年経過後に緩徐進行性の四肢近位筋優位の筋力低下を示した。全例で皮膚症状は認めず、血清CK値は2000 IU/L以下であった。抗SS-A抗体は2症例で陽性、抗Jo-1抗体は全例で陰性であった。病理組織所見は、いずれも筋線維の大小不同、壊死・再生、炎症細胞浸潤、MHC-class Iの筋膜上の発現亢進を認めた。炎症細胞浸潤は、endomysium, perimysiumにCD4陽性T細胞が優位(CD4/CD8比: 55%以上)で、perivascularにCD4陽性T細胞とCD20陽性B細胞の浸潤、血管壁の補体の沈着を認めた。perifascicular atrophyは認めなかった。2例でステロイド投与(PSL 1g/kg)が行われ、臨床症状、検査所見の改善を認めた。1例は、中等症例であったが無治療で改善した。【結論】シェーグレン症候群に伴う筋症は、慢性的経過で進行する四肢近位筋優位の筋力低下を呈し、ステロイド反応性良好で、皮膚症状は伴わずJo-1抗体陰性であるが、病理像から皮膚筋炎に類似したCD4陽性T細胞が主体となった液性免疫による血管炎が筋症の病態に関与する可能性が示唆される。

PJ-096-2

ANCA関連血管炎に伴う筋病変の検討

名古屋医療センター 神経内科
○越前祐明, 平野聡子, 榎原健二, 若林由佳, 渡部真志, 高谷美和, 原田康三子, 村上あゆ香, 小林 麗, 岡田 久, 奥田 聡

【目的】ANCA関連血管炎(以下AAV)の臓器病変は腎が最も多く、次いで肺、末梢神経が多いが、まれに筋症状を生じることがある。多発筋炎等との鑑別が重要であり、AAVに伴う筋病変の特徴を検討した。【方法】2012年5月〜2015年7月にAAVの経過中に筋症状を呈した5例について、診療録をもとに後方視的に臨床経過を検討した。【結果】年齢は64歳から80歳で、2例が男性、3例が女性であった。4例が間質性肺炎と診断されていた。5例全例で両下肢筋痛があり、2例が大腿に、3例が下腿に限局した筋痛を認め、全例で軽度の筋力低下を認めた。血液検査では、全例に炎症反応上昇を認めたが、CKの上昇は認めなかった。全例が、MPO-ANCA陽性(うち1例はPR3-ANCAも弱陽性)で、4例が顕微鏡的多発血管炎で、1例が多発血管炎性肉芽腫症と診断された。MRIではT2WI、STIRで、筋痛部位に一致して高信号を認めた。2例で筋生検を施行し、血管炎の所見を認めた。その他の臓器病変として、1例に末梢神経障害を認めたが、AAVの臓器病変として多いとされる筋炎は全例で認めなかった。初期治療は全ての症例にグルココルチコイド(以下GC)が使用され、速やかに症状は軽減した。維持療法としては、GC単剤、またはGC+免疫抑制剤が使用され、全例で経過は良好であった。【結論】AAVによる臓器症状として筋筋炎はまれであるが、多発筋炎等の炎症性筋疾患と比較して血液検査所見、筋痛の分布・性状、治療反応性において明らかに異なる特徴があった。全例で筋症状をきっかけにAAVと診断され、2例では筋生検で確定診断に至った。

Pj-096-3

サルコイド慢性ミオパチー/肉芽腫性筋炎は、筋ジストロフィーに似た筋罹患選択性がある

¹国立精神・神経医療研究センター 病院 神経内科, ²同 神経研究所 疾病研究一部
○大矢 寧¹, 若杉憲孝¹, 水野由輝郎¹, 森まどか¹, 西野一三²

【目的】サルコイドーシスに伴うミオパチーの中で、腫瘤形成が目立たない肉芽腫性筋炎で、慢性ミオパチーを呈する病型は、筋罹患の選択性があることを示す。【方法】筋病理診断で肉芽腫性筋炎を示した臨床的に慢性ミオパチー例で、臨床所見と筋CT/MRIなどの画像所見を検討した。【対象】中高年4女性例。2例で、心筋も含めた評価にFDG-PET、また筋MRIを一部の部位で行えた。4例とも肺・縦隔病変は軽度であった。3例でステロイド、うち1例では免疫抑制剤も使用した。2例で8ないし11年の経過とCT所見の変化を追えた。【結果】下肢筋力低下の進行とともに階段昇降、起立、歩行に支障を来した。1例で尖足変形が目立った。上肢では握力低下もあり、深指屈筋優位に手指屈曲と手関節背屈などが弱かったが、上肢を拳上できた。筋CTでは大腿で、大内転筋、大腿二頭筋長頭、半膜筋に脂肪浸潤・萎縮がみられたが、半腱様筋は残存していた。大腿四頭筋、中でも大腿直筋、一部の例では中間広筋、また縫工筋、薄筋、長内転筋は比較的残存していた。下腿では下腿三頭筋、とくに腓腹筋内側頭は萎縮していた。進行例で腓腹筋の他に、ヒラメ筋にも前脛骨筋も萎縮がみられた。骨盤レベルで中脛筋や大脛筋が萎縮していて、胸椎や腰椎の傍脊柱筋や腹直筋などの萎縮もみられた。尖足変形・下腿筋萎縮が目立った1例も胸椎傍脊柱筋は萎縮がみられていた。また、左右差が大腿や下腿などの一部の筋でみられた。なおMRI撮像範囲では筋内の腫瘤形成は認められなかった。FDG-PETでは筋内集積はびまん性だったが、肺門部リンパ節などの他に、筋内高集積部位も若干だがみられた。【考察】大腿で半膜筋以外のハムストリングと大内転筋が萎縮し、下腿も腓腹筋内側頭から萎縮を来す傾向がある。この筋罹患の選択性は肢帯型筋ジストロフィー2Aなどに類似点がある。また慢性多発筋炎ないし封入体筋炎とは選択性も異なり、程度も目立つ。

Pj-096-4

腸腰筋膿瘍の成因についての検討

JAとりで総合医療センター

○高岡 賢, 太田淨文, 佐野達彦, 小林 禪, 富満弘之, 新谷周三

【目的】腸腰筋膿瘍の成因を検討する。【方法】2008年から2015年に腸腰筋膿瘍で入院した患者について後方視的に検討した。【結果】症例は15例で、年齢の中央値は66歳。1例が女性であった。膿瘍形成は大腿筋13例(86%)で、腸骨筋は2例(13%)認めた。椎間板炎に伴うものが5例(33%)で、その他に腎囊胞感染と消化管穿孔に伴う症例を各々1例認めた。糖尿病を伴う症例は2例あり、その全ての患者で膿瘍が両側大腿筋や傍脊柱筋、中殿筋、硬膜外にまで及んでいた。腰椎MRI検査で14例(93%)に骨棘形成、12例(80%)に腰椎圧迫骨折があり、大腿筋を圧迫し同部位に膿瘍の形成を認めた。【結論】腸腰筋膿瘍は大腿筋に膿瘍形成が多く、その原因として腰椎骨棘形成と腰椎圧迫骨折が考えられた。また糖尿病患者では周囲の筋肉等に膿瘍が拡大する可能性があり、注意が必要である。

Pj-096-5

抗NT5C1A抗体の筋毒性検討

¹熊本大学大学院神経内科生命科学研究部神経内科学分野, ²熊本再春荘病院神経内科
○興侶 舞¹, 俵 望¹, 山下 賢¹, 中根俊成¹, 松尾淳一¹, 張 霄¹, 道鬼つかさ¹, 松尾圭将¹, 前田 寧², 安東由喜雄¹

【目的】近年、孤発性封入体筋炎(sIBM)患者血清中にCytosolic 5'-nucleotidase 1A (NT5C1A)を標的とした自己抗体が存在することが報告された。当初の報告ではsIBM診断において高い特異度を持つとされていたが、最近では全身性エリテマトーデスやシェーグレン症候群、その他の炎症性筋疾患においても陽性頻度が高いことが報告されており、本抗体がsIBMの病態に直接関与しているのか、バイオマーカーに過ぎないのか未だに明らかにされていない。そこで、今回我々は抗NT5C1A抗体そのものが細胞生存や蛋白分解経路に直接関与しているか明らかにすることを目的とした。【方法】抗NT5C1A陽性患者血清および健常者血清から硫酸アンモニウム沈殿およびHi Trap protein Gカラムを用いてIgGの抽出を行い、PBSに溶解した。次にヒト横紋筋内腫細胞培養培地に7mg/mlの最終濃度でそれぞれのIgGおよび等量のPBSを添加し、MTS assay法による細胞毒性評価を行った。また抗p62抗体、抗TDP-43抗体、抗 γ H2AX抗体を用いた免疫染色を行った。【結果】抗体陽性患者IgG添加培養細胞では健常者IgGおよびPBS添加培養細胞に比較して、細胞数減少は確認できなかった。PBS添加細胞に比較して健常者IgGならびに抗体陽性患者IgGを添加した培養細胞においてはp62の発現が亢進していたが、特に患者IgG添加細胞ではsIBM骨格筋で認めるようなdot状のp62凝集を認める頻度が高かった。【結論】抗NT5C1A抗体は細胞生存には直接的な影響を及ぼさずに、蛋白分解経路に影響を与える可能性がある。

Pj-097-1

成人型Krabbe病の病初期における画像および電気生理学的所見についての検討

¹東京大学医学部附属病院神経内科, ²大阪大学大学院医学系研究科小児科学
○光武明彦¹, 平賢一郎¹, 徳重真一¹, 上田順子¹, 松川敬志¹, 石浦浩志¹, 岩田 淳¹, 寺尾安生¹, 清水 潤¹, 酒井規夫², 辻 省次¹

【目的】Krabbe病はgalactocerebrosidase (GALC)の欠損により中枢・末梢神経系に脱髄をきたす疾患で、遅発型は乳児型と異なり非典型的な経過をたどる。遅発型Krabbe病の自験例につき画像・神経伝導検査(NCS)の特徴を検討した。【方法】2012年～2015年に当科入院した遅発型Krabbe病2例の経過、神経学的所見、画像・NCS所見を比較検討した。【結果】症例1は55歳女性。10歳より痙性対麻痺、上肢の巧緻運動障害が緩徐に進行。40歳時NCSで運動・感覚神経ともにNCV著明低下を認め、頭部MRIで皮質下～中脳に両側錐体路に沿ってT2高信号域を認めた。白血球GALC活性は0.053 nmol/h/mg (正常値1.93-5.58)で、GALC遺伝子にIle66Met変異とSer7Terの複合ヘテロ変異を認めKrabbe病と診断した。診断11年後、末梢神経障害は進行したが中枢神経障害の明らかな進行は無く、髄液タンパクは69 mg/dLと上昇していた(Tokushige et al, 2014)。症例2は16歳男性。経過約1年で痙性対麻痺が進行。神経学的所見・NCSで末梢神経障害なし。頭部・脊髄MRIで両側内包後脚～脳幹～腰髄に両側錐体路に沿ってT2高信号域を認め、髄液タンパクは20 mg/dLと正常であった。白血球GALC活性は0.04 nmol/h/mg (正常値0.75±0.27)で、GALC遺伝子にp.Leu618Ser変異を認めた点も特徴的であった。Krabbe病はNCV著明低下が診断上、手がかりになることが多いが、症例2のように異常を示さない例がある。また画像所見は皮質下～内包にかけて錐体路T2高信号域がよくみられるが、症例2のように脊髄側索高信号がみられる例があり、画像やNCS所見が従来考えられていたより多様性があることは診断上留意すべき点と考えられた。

Pj-097-2

POLR3A関連白質ジストロフィーの姉妹例¹トヨタ記念病院, ²横浜市立大学医学部神経内科学・脳卒中医学○古川宗磨¹, 鈴木淳一郎¹, 中井紀嘉¹, 西田 卓¹, 國井美紗子², 土井 宏², 田中章景², 伊藤泰広¹

【目的】POLR3A関連白質ジストロフィーはRNAポリメラーゼⅢのサブユニットA (POLR3A)の遺伝子変異により、髄鞘低形成、低ゴナドトロピン性の性腺機能低下、歯牙発生異常を呈し、4H症候群として特徴付けられる常染色体劣性白質ジストロフィーである。今回、POLR3Aの遺伝子異常を認めた姉妹例を経験し、その臨床像を検討した。【方法】姉妹とも初潮の発来なく無月経で経過した。一部乳歯は残存し永久歯の先天性欠損を認め歯牙発生異常もみられた。頭部MRI上、共に髄鞘低形成、小脳・脳幹萎縮、脳梁低形成を認めた。妹：評価時37歳。処女歩行の遅延あり。四肢痙性、歩行障害で15歳より車椅子移動となった。以後、発達退行をきたし、運動障害も進行し寝たきりとなり、誤嚥性肺炎を反復した。経過中でんかん発作と筋痙攣発作を頻発した。27歳で胃瘻造設。30歳時に骨粗鬆症による右大腿骨転子下骨折など病的骨折と思われる骨折を反復した。内分泌学の検査ではエストロゲンを含むゴナドトロピン低値を認めた。姉：2歳時より痙性、歩行障害が出現。4歳頃が発達のピークで以後、退行を認めた。12歳で寝たきり。でんかん発作が頻発した。28歳で経鼻栄養開始となり、誤嚥性肺炎を繰り返した。30歳で肺炎併発後に挿管管理後に気管切開し呼吸管理となる。32歳時、気道出血で死亡した。【結果】妹の検体で遺伝子解析の結果、POLR3A遺伝子にc.2554A>G(p.M852V), c.2668G>T(p.V890F)のヘテロ接合体変異を認めた。【結論】4H症候群の姉妹例はまれである。性腺機能低下は共に認めたが、臨床経過は姉の方が重症で、他の遺伝的、環境要因なども病態の進行に関与する可能性が示唆された。また本症候群では骨折の報告はないが、エストロゲン分泌不全が早期からの骨粗鬆症をきたし、易骨折性を招く可能性が示唆された。

Pj-097-3

成人型ニーマン・ピック病C型兄弟例のHPBCD髄注療法:1年間の報告

¹自治医科大学附属さいたま医療センター 神経内科, ²東北大学病院 薬剤部, ³佐賀大学医学部 小児科, ⁴脳神経疾患研究所 先端医療研究センター・遺伝病研究所
○崎山快夫¹, 近田彩香¹, 眞山英徳¹, 小野さやか¹, 滑川道人¹, 前川正充², 松尾宗明³, 衛藤義勝⁴

【目的】ニーマン・ピック病C型(NP-C)は肝脾腫と神経症状を主徴とする代謝異常症である。2012年治療薬のMiglustatが保険収載されたが、神経症状の安定を得られるのは成人例の一部に留まる。小児例で治験や倫理的使用が行われているHPBCD (2-hydroxypropyl-beta-cyclodextrin)髄注療法を成人例に実施し、1年が経過したためその経験を報告する。【症例】37歳男性と29歳男性の兄弟例。兄は20歳精神症状で発症、歩行・嚥下障害が緩徐に進行し34歳で胃瘻増設、35歳でNP-Cと診断された。Miglustat開始し一時改善が見られたが安定に至らず2年目で気管切開となった。弟は20歳知的退行で発症、運動障害合併し26歳でNP-Cと診断された。Miglustat開始し一時改善が見られたが安定せず2年目で誤嚥性肺炎を初発した。【方法】4週毎のHPBCD髄注を実施。脳脊髄液中のHPBCD濃度を測定、効果判定目的にNPC-ADL scoreと血清oxysterol、尿中胆汁酸測定を行った。【結果】副作用無く実施できており、神経学的に進行抑制がみられている。血清oxysterolは低下傾向となっている。【結論】髄液中のHPBCD濃度測定が副作用防止に役立ちと考えられた。血清oxysterolは診断のマーカーであるが病勢のマーカーにも有用な可能性があった。

Pj-097-4

神経フェリチン症のパーキンソニズム、不随意運動に対する治療の検討

¹横浜市立大学附属市民総合医療センター 神経内科, ²横浜市立大学大学院医学研究科 神経内科学・脳卒中医学
○中澤謙介¹, 木村活生¹, 山浦弦平¹, 岸田日帯¹, 上木英人², 釘本千春², 中江啓晴², 土井 宏², 兄矢野繁², 上田直久¹, 田中章景²

【目的】神経フェリチン症 (NF) は脳内鉄沈着を伴う神経変性症 (Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation; NBIA) の一病型でありFTL遺伝子の変異で発症する。錐体外路症状 (コレア様不随意運動, パーキンソニズム, ジストニア, 特有の構音障害) や認知機能低下など多彩な症状を来す。発症・進行の時期によりそれぞれ問題となる症状が異なるが、有効な治療法はなく対症療法に留まる。神経フェリチン症のパーキンソニズムやコレア様不随意運動などが主症状である症例に対する治療効果を検討した。【方法】対象はNFと診断確定した患者2例であり、各々パーキンソニズム、コレア様の不随意運動が主症状であった。これらに対し薬物加療や脳深部刺激療法 (DBS) を検討し、治療効果を臨床症状から判定した。【結果】症例1は経過11年の52歳女性。歩行困難で発症し、現在の主症状は動作緩慢などのパーキンソニズムが主体であった。L-DOPA加療を施行し動作緩慢は著明に改善し、その後1年間経過するもL-DOPAの内服加療にてパーキンソニズムの悪化なく経過中である。症例2は経過7年の67歳男性。主症状は上肢のコレア様不随意運動。四肢のジストニア・oral dyskinesiaであった。内服加療で若干の症状改善が図れるも副作用のため継続困難であったため、淡蒼球内節を標的にしたDBSを施行し、これらの不随意運動は著明に改善した。【結論】NFのパーキンソニズムに対しL-DOPA治療が長期間有効であったという報告はない。また不随意運動に対しTetrabenazineなどの投与例の報告は散見されるがDBSの有効性に関する報告はなく、有効な治療法は確立していない。各症例ごとに症状は多彩であるが、パーキンソニズムが著明な症例や病期ではL-DOPAが長期にわたり有効である可能性があること、また不随意運動のコントロールが難しい症例ではDBSが効果的であることが示唆され、積極的な治療を行うべきと考えた。

Pj-097-5

頸部痛を主訴とせず来院したCrowned dens syndromeの3症例

¹城西病院 内科, ²城西病院 整形外科
○渡辺有希子¹, 黒木宏之¹, 関口恭弘², 矢野康生¹, 小田友里¹, 根岸雅嗣¹, 竹内雅文¹, 玉城哲雄¹, 玉城成雄¹, 笠原 督¹

【はじめに】Crowned dens syndrome (CDS) は、ピロリン酸カルシウムを主成分とした結晶の沈着を軸椎歯状突起周囲に認める疾患である。発熱、頸部痛 (回旋痛) を認め、炎症反応の上昇を伴う。頸部痛と炎症反応上昇を呈する高齢者では稀ではない疾患と考えられている。当院では頸部痛を主訴とせず来院し、髄膜炎などの感染症と鑑別を要したアルツハイマー型認知症 (AD) 患者のCDSを、1年間で3例経験したので報告する。【症例1】AD、糖尿病、慢性腎臓病にて施設入所中の92歳男性：インフルエンザA型の診断にて入院。ペラミビルを使用し一旦解熱したが、入院7日目に再度発熱、活気がなくなった。主治医の回診の際に、右肩の痛みの訴えあり、頸椎CT施行した。【症例2】ADで通院中の83歳女性：10日前からの発熱、食欲低下、歩行障害を主訴に入院。診察時にJolt accentuation様の頸部回旋時痛があり、髄膜炎が疑われた。髄液検査前に施行したCTにて歯状突起周囲の石灰化所見あり。【症例3】AD、糖尿病、慢性心不全で施設入所中の92歳男性：発熱と食欲低下を主訴に来院。診察時に左頸部から肩にかけての痛みの訴えあり、椎体周囲の感染症を疑いCT施行。歯状突起周囲の石灰化を認めた。上記3症例いずれにおいても、CT所見よりCDSと診断し、PSLを開始。速やかな症状の改善を認めた。【考察・結論】高齢者の炎症反応上昇を伴う頸部痛では、CDSは重要な鑑別疾患である。しかし、当院での経験からは、認知症患者では頸部痛を主訴とせず、食欲低下などの非特異的症候や、合併した他疾患により受診され、感染巣不明の状態として各種検査が行われることも多いのではないかと推測する。非特異的症候で受診された高齢者の頸部痛の訴えを聞き逃さず、頸椎CTを施行することが、CDSの早期診断に重要であると考えられる。

Pj-097-6

Crowned Dens Syndrome (CDS) 35 症例の臨床的解析

¹青和クリニック 神経内科, ²長岡西病院 神経内科, ³日本大学医学部 神経内科
○高橋輝行¹, 田村正人^{2,3}, 亀井 聡³, 高須俊明^{1,2,3}

【目的】Crowned Dens Syndrome (CDS) は、1985 年に Bouvet 等により初めて提唱された疾患概念で、軸椎歯状突起 (Dens) を囲む環椎横靭帯 (TLA) にピロリン酸カルシウム等の結晶が沈着し、急性の激しい頸部痛を来す症候群である。本研究にて我々は、CDS における TLA 石灰化の半定量的評価法を新たに提唱し、その有用性を検討した。【方法】2010~14年の間に激しい後頸部痛を主訴に受診し、頸椎単純 CT にて TLA 石灰化を認め、CDS と診断した 35 症例を対象とした。TLA 石灰化を、その部位と分布 (形状) を反映した Stage と、CT 値を基にその程度を反映した Grade に分類し、両者をスコア化して半定量的に評価した。加えて、後頸部痛も表情評価法 (FRS) で半定量的に評価し、炎症反応マーカー (CRP 等) との相関や治療効果について統計学的に解析した。【結果】TLA 石灰化の半定量的評価では、Stage と Grade 単独よりも、両者を合計した総合スコアが有意に強く、且つ直線的に CRP 値と相関した ($R^2=0.82$, $p<0.001$)。また、非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) と副腎皮質ステロイドの治療の前後で CRP 値と FRS スコアを比較したところ、両者共にステロイドの治療後で著明に優位な改善を認めた ($p<0.001$)。さらに、多変量ロジスティック回帰分析にて、ステロイドの急な中断は、CDS の疼痛再発に対する独立した危険因子である可能性が示唆された。【結論】本研究にて、TLA 石灰化と CRP 値は有意に相関しており、我々が新規に提唱した半定量的評価法が有用である事が示された。加えて、CDS の治療においては、NSAIDs よりもステロイドの方が有意に優れており、今後、低容量 (15-30mg/日) のステロイドを第一選択とし、その漸減を行う事が強く推奨される。

Pj-098-1

溶血性尿毒症症候群に脳症を発症した2例の臨床的検討

¹筑波大学附属病院水戸地域医療教育センター 総合病院水戸協同病院 神経内科, ²筑波大学附属病院水戸地域医療教育センター 総合病院水戸協同病院 総合診療科, ³筑波大学 神経内科
○梶 有貴^{1,2}, 織田彰子¹, 塩谷彩子¹, 荒木孝太², 任 明夏², 兄玉祐希子², 小林裕幸², 保坂孝史³, 中馬越清隆³, 玉岡 晃³

【目的】溶血性尿毒症症候群 (HUS) に脳症を発症するのは約10%と言われている。その画像所見は脳のびまん性浮腫や両側深部灰白質病変などが多いとされているが様々である。治療は支持療法が主体であり、特異的治療は確立されていない。今回我々はHUSに脳症を伴った2症例の臨床的特徴について検討した。【方法】HUSに脳症を発症した2症例における頭部MRI所見や臨床経過について検討した。【結果】第一例は91歳女性。腹痛、下痢、粘血便の後、急性腎不全、溶血性貧血、血小板減少をきたした。便より腸管出血性大腸菌O-157、ペロ毒素が検出され、HUSと診断された。腎機能障害出現から3日後に意識障害、強直間代性痙攣が出現した。頭部MRIでは両側視床および両側後頭葉から側頭葉、頭頂葉にかけて浮腫性病変を認め、posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) と考えられた。血液透析や抗てんかん薬などの支持療法のみでHUS、脳症ともに徐々に軽快し、頭部MRI上の異常所見も一部を除き軽快した。第二例は20歳女性。腹痛、下痢、血便の後、急性腎機能障害と溶血性貧血、血小板減少をきたした。便より腸管出血性大腸菌O-26、ペロ毒素が検出され、HUSと診断された。支持療法で軽快傾向がみられたが、腎機能障害出現から4日後、意識障害が出現した。頭部MRIでは両側視床、被殻に異常信号を認めた。支持療法と共にステロイドパルス療法を施行したところ、脳症は改善し、頭部MRI上の異常信号も消失した。【結論】HUSに伴う脳症でPRESを呈する症例は稀ではあるが存在し、注意を要する。またHUSに伴う脳症においてステロイド療法の効果は確立されていないが、使用を検討する価値があるものと考えられた。

Pj-098-2

カルシウム代謝異常による神経・精神症状

吹田徳州会病院 神経内科
○川上英孝

【目的】カルシウム代謝異常に伴う神経・精神症状の出現については、頻度は高くないものの治療が奏効するため、見落としてはならない病態と考えられる。今回、難治性てんかんとして低カルシウム血症の一例を他院から紹介されたことを契機にして、自院での見落としがないかどうか、一例を隅々を図った。【方法】平成26年7月に開院してから平成27年9月末までのカルシウム測定値全数をチェックし、基準値範囲から外れたデータについて全ての症例を振り返った。【結果】血清カルシウムを測定した全延べ数は892件であった。うち、補正なしの低カルシウム血症 (8.5mg/dL以下) は280例であり、そのほとんどは低アルブミン血症、または/かつ、慢性腎不全によるものであった。補正カルシウム低値4例において、めまい、しびれ、顔面けいれん、および不穏などの神経・精神症状が出現していたが、そのうち、2例のみが診断され、治療されていた。カルシウム高値 (10.2mg/dL以上) 8例のうち2例において、支離滅裂な会話、傾眠傾向などの明らかな精神症状が出現していたが、1例は救急外来からそのまま他医精神科に送られていた。【結論】一般的に、血清カルシウムは血清ナトリウムや血清カリウムよりも重要視されていない傾向にあると考えられる。また、血清カルシウム測定は、血清アルブミンを同時に測定して評価しなければならないこともルーティン採血から外れやすくなる原因になるかも知れない。血清カルシウムは、他の電解質よりも厳密に基準値範囲内にコントロールされていることを念頭において、その高値および低値は様々な神経・精神症状の原因になりうることを銘記したい。

Pj-098-3

低血糖性脳症における臨床的特徴・MRI所見の検討

名古屋医療センター 神経内科

○柳原健二, 平野聡子, 越前康明, 若林由佳, 渡部真志, 高谷美和, 原田祐三子, 村上あゆ香, 小林 麗, 岡田 久, 奥田 聡

【目的】低血糖性脳症は、治療に反応して回復する場合もあるが不可逆的経過をとることもある。MRI所見では、大脳皮質や海馬、大脳基底核、脳梁膨大部、内包後脚、大脳深部白質などの様々な部位の異常信号の報告があり、一般に大脳皮質や広範囲の白質の病変がある場合は予後が悪いと言われているが、長期の神経学的な予後の予測因子は明らかになっていない。低血糖性脳症患者の臨床経過と予後を検討する。【対象・方法】当院にて2009年11月から2015年11月までの間に、臨床的に低血糖性脳症の診断となった入院患者9例を対象とし、これらの臨床経過を後方視的に検討した。【結果】9例は41-86歳、平均73.4歳で、男性4例、女性5例であった。全例でMRIにて異常所見を認め、4例 (44.4%) では画像所見に左右差があった。全例でMRIでの異常所見は経時的に消褪傾向であった。病変部位は、側脳室周囲白質7例 (77.8%)、半卵円中心5例 (55.6%)、放線冠6例 (66.7%)、内包後脚4例 (44.4%)、大脳基底核2例 (22.2%)、海馬4例 (44.4%)、大脳皮質3例 (33.3%) であった。大脳皮質病変は全例で広範に認められ、2例は後方優位で、1例は前方優位であった。来院時のGCSは全例が3-6点で、5例 (55.6%) ではGCS10-15点に改善した。この内4例は1週間以内に改善したが、1例は約2ヶ月の経過で改善した。一方、4例 (44.4%) は、GCS4-6点で改善が認められなかった。皮質病変のない例では66.7% (6/9) で意識の改善を認め、広範な大脳皮質病変を持つ1例でも意識の改善があった。SU剤使用例は4例あり、75% (3/4) で意識の改善を認めなかった。【結論】低血糖性脳症の全例でMRIの異常所見があり、側脳室周囲白質が最多であったが、左右差のある例もあり、脳血管障害などの鑑別にも注意が必要である。広範な皮質病変があるにも関わらず、緩徐に意識が改善する例もあり、経時的な評価が必要である。SU剤使用は予後不良因子の可能性がある。

Pj-098-4

高アンモニア血症を示し、肝内肝外シャントを認めなかった代謝性脳症の臨床的検討

¹京都博愛会病院 神経内科, ²京都博愛会病院 消化器内科, ³京都博愛会病院 精神科, ⁴信州大学医学部 神経内科
○林 紗葵¹, 大井長和¹, 多田秀樹², 栗岡成人², 石川浩介³, 矢崎正英⁴

【目的】高アンモニア血症を示し、腹部造影CTにて肝内肝外シャントを認めなかった代謝性脳症の臨床的検討をすること。【対象と方法】対象は2015年4月から10月までの間に当院にて入院加療した2症例。症例1:36歳男性。主訴は転倒する。4月某日（day1）とday8に歩行中、意識消失なく前方に倒れたため、day8に当科を受診。神経学的に左優位の両上肢の陰性ミオクローヌス、両側手指の微細運動揺動を認めた。血中NH3は312g/dL。脳波で前頭部優位の全般性間歇性デルタ波を認めた。Day33のミノ酸分析（同日NH3 115 μg/dL）で、血中シトルリンは723nmol/ml（正常値20.44±8）と異常高値。遺伝子検査にてSLC25A13G>Aを認め、成人発症2型シトルリン血症と診断した。糖質制限食にて神経徴候は消失し、血中NH3は正常化した。症例2:48歳男性。主訴は左半身が動かしにくい。2015年9月某日（day1）、統合失調症でのデイクア中に意識障害と左半身麻痺が出現したため当科を受診。神経学的には軽度の意識障害、軽度の上肢の陰性ミオクローヌス、左不全麻痺、血中NH3 270 μg/dLを認め入院。脳波では軽度びまん性脳症を認めた。Day2に補液のみで意識清明となり、NH3 33 μg/dLと正常化した。Day14のミノ酸分析（NH3 143 μg/dL）では、血中グルタミン酸582nmol/ml（108.44±4）、シトルリン36.4nmol/ml（20.44±8）、β-アラニン 8.7nmol/ml（<7.7）、オルニチン 142.9nmol/ml（43.2±9.5.7）といずれも軽度高値を認めたが臨床的意義は不明であった。【結果】両例ともに腹部造影CTにて肝内肝外シャントを認めなかった。症例1は成人発症2型シトルリン血症であり、低炭水化物食の食事療法で寛解を得た。症例2は診断未確定であるが抗精神薬を内服中であり、薬剤性的高アンモニア血症による代謝性脳症が考えられた。【結論】高アンモニア血症を示し、肝内肝外シャントを認めない成人の代謝性脳症の原因は、遺伝性疾患から薬剤性疾患まで種々である。

Pj-098-5

アルコール性ペラグラの頻度、特徴、予後

千葉労災病院 神経内科
○平賀陽之, 小出恭輔, 青墳佑弥

【目的】ペラグラは栄養障害の一つとして古くから知られているが本邦では稀となっているとされており、現代における臨床的特徴の詳細は明らかではない。アルコール性ペラグラの頻度と臨床像の現状を明らかにすることでアルコール大量常用者のビタミン補充療法について再検討する。【対象】2006年4月から2015年3月までに当科に入院したアルコール性ペラグラ例について臨床症状・経過を検討した。【結果】期間中の全入院4342名中ペラグラは4例（0.1%、平均年齢62歳、男性3例女性1例）であった。1例が運動失調、1例が四肢筋力低下と嘔吐、1例が意識障害、もう1例は全身痙攣と精神症状を主徴とした。初診時に皮膚炎、下痢、精神症状/認知機能低下のペラグラの古典的3徴を全て満たした例はなく、全例で初診時にペラグラの診断がつかずビタミンB1を含む混合ビタミンB製剤の経静脈的投与後に症状が急速に悪化した。ニコチン酸濃度は4例中3例が低下しており1例は正常下限であった。ニコチン酸アミド内服投与にて神経徴候は4例中3例で急速に改善し、1例の精神症状は遷延したが長期経過で軽快した。1例の嘔吐の原因はペラグラによる喉頭炎であった。2例は多発ニューロパチーを合併しておりビタミンB1も低値であった。【結論】ペラグラでは古典的3徴を初期に満たすことは少なく、また運動失調、嘔吐や痙攣といった非典型的な症状を呈しうることで、ビタミンB1欠乏も伴い臨床像が複雑になることから初期診断が困難になりうる。ビタミン補充療法後に症状が悪化した原因はビタミンB1投与により補酵素である活性型ニコチン酸の必要量が高まったことが悪化の原因と考えられた。ビタミンB1補充後に神経症状が悪化するアルコール大量常用者ではペラグラを念頭に置く必要があり、最初からニコチン酸の補充も考慮する必要がある。

Pj-098-6

アルコール依存症に関連した意識障害における急性期治療の介入について

¹東京都立松沢病院 神経内科, ²東京都立松沢病院 内科, ³東京都立松沢病院 精神科
○北見真喜子¹, 長尾知子², 八木 仁³, 石本佳代³, 井藤佳恵³, 田邊一孝¹

【目的】アルコール依存症に関連した意識障害における急性期治療の介入について、自験例をもとに検討する。【方法】症例は42歳～57歳男性5例。全例において、アルコール飲酒歴、BMI（Body Mass Index）、臨床症状、検査所見および治療前後での経過を検討した。【結果】臨床および検査所見の特徴として、1. 中年男性2. 早期飲酒しない少量飲酒歴 3. 入院時低栄養ないし入院前摂食低下 4. 貧血傾向 5. 血中ビタミンB1値は正常範囲 6. 典型的な画像所見を示さなかったことがあげられた。また臨床経過として、1. カロリー増量ベースが比較的急であった 2. 食事開始後3～22日後に意識障害が出現した 3. ビタミン大量療法開始しない再開後速やかに意識状態が改善した点がみられた。【結論】アルコール依存症の患者さんにおいて、1. 低栄養ないし入院前摂食不良な場合、一見意識状態が正常に見えていても、栄養補給開始およびカロリー増量で意識が悪化する可能性がある 2. ビタミン大量療法終了後の食事再開においても、再度の意識状態悪化に注意が必要である 3. ビタミンB1以外のさまざまな栄養素や微量金属欠乏状態が併存している可能性があることが示唆された。

Pj-099-1

高度な脳内石灰化を認めたアルツハイマー病高齢者の剖検例

¹名古屋市厚生院 神経内科, ²愛知医科大学 加齢医学研究所
○岩瀬 環¹, 水野友之¹, 吉田真理²

【目的】両側性到大脳基底核や小脳歯状核に石灰化をきたす原因不明の疾患を慣例的にFahr病と呼び、石灰沈着の好発部位は大脳基底核、半卵円中心、大脳皮質谷部、視床、小脳皮質、小脳白質、歯状核などで、毛細血管と細動脈が石灰化することが知られているが、これらの病変分布を神経病理学的に詳細に検討し報告する。【方法】死亡時85歳、女性例の剖検脳を検討した。【結果】大脳は穿通動脈が白質深部や基底核を中心に石灰化した。大脳皮質は石灰化した白質に接する溝溝の谷に石灰化がみられた。小脳にも同様な歯状核や白質を中心とした石灰化がみられた。アルツハイマー病理は、老人斑CERAD C、神経原線維変化Braak stage V。【結論】石灰化は主に血管壁に認め、大脳、小脳とも白質と皮質の石灰化に連続性がみられた。基底核の高度な石灰化は、血管の分枝や毛細血管の発達も関係していると考えられた。比較的高度なアルツハイマー病理を認めたが、amyloid-βの排出経路のlymphatic drainageに関わる大脳皮質、クモ膜下腔の血管には石灰化は少なかった。

Pj-099-2

橋中心髄鞘崩壊症と橋外髄鞘崩壊症についての臨床的検討

¹京都博愛会病院 神経内科, ²京都博愛会病院 消化器内科, ³京都大学医学部付属病院 循環器内科
○大井長和¹, 林 紗葵¹, 多田秀樹², 山上新太郎³, 杉山裕章³

（目的）橋中心髄鞘崩壊症（CPM）と橋外髄鞘崩壊症（EPM）の臨床像を解析して、血中Na濃度との関係調べること。（対象と方法）対象は、2015年度に経験したCPM+EPMの1症例とCPMの1症例。症例1：88歳男性、日本人。主訴は、本人からなく、看護師から2015年の5月某日（day1）に急に意識障害が消失したこと。既往歴は、55歳；虚血性心疾患、Af、84歳；歩行障害が発現し、PSPと診断。62歳；冠動脈stent。2015年4月に胸部苦悶が発現したために、入院となり心不全の加療を利尿薬で受けていた。day1の神経学的所見は、意識混濁、頸部および右優位の固縮、口尖らし反射と吸引反射陽性を認めた。day-2, day2のNa血中濃度は、161mEq/L、166mEq/Lで、脳MRIで橋と両側の中小脳脚にDWI/FLAIRでHISA、ADCでHISAを認めた。以後、血中Na濃度が正常化するも神経学的に改善なし。症例2：59歳男性、日本人。主訴は、本人からなく、看護師から2015年4月某日（day1）に発現した意識障害。肺炎と嚥下障害が、2015年1月から発現して、栄養低下が進行するために当院に同年2月初旬に転院して加療中。既往歴で53歳；統合失調症となり、以後は他院にて入院加療中。58歳；薬剤性肝障害、甲状腺機能低下症、薬剤性低血糖症。神経学的（day2）には、意識混濁、両手の拘縮、深部腱反射の低下を認めた。day-4, day2, day4の血中のNa血中濃度は、それぞれ139、137、140 mEq/Lで正常範囲。脳MRIで橋にDWI/FLARでHISA, ADCでHISAを認めた。day3に意識が傾眠となり、改善するもday4に痙攣が発現した後から増悪した。以後、血中Naが正常化するも神経学的には改善なし。（結果）症例1は、高Na血症に伴うCPM+EPMで、症例2は正常Na血症に伴うCPMと考えた。脳MRI所見から、両例の病巣は血管原性浮腫と考えられた。（結論）CPM及びEPMは、Na濃度異常による浸透圧性脱髄症候群と考えられているが、正常Na血症でも発現することからNa以外の因子の関与が示唆された。

Pj-099-3

外眼筋肥大による眼瞼下垂で発症した老人性全身性アミロイドーシス

¹都立神経病院 脳神経内科, ²都立神経病院 神経放射線科, ³熊本大学大学院生命科学研究部構造機能解析学分野
○井上智之¹, 飛澤晋介¹, 柳下 章², 大林光念³, 磯崎英治¹

【目的】片側の上直筋肥大による眼瞼下垂で発症し、その後手根管症候群を来した老人性全身性アミロイドーシスを経験した。過去の報告を含め、臨床的検討を行った。【方法】右上直筋肥大による眼瞼下垂で発症し、その後手根管症候群を来した老人性全身性アミロイドーシス患者の神経学的所見、頭部MRI所見、電気生理学的所見、病理学的所見、遺伝子検査所見をまとめ、既報告例との比較検討を行った。【結果】症例は78歳女性。76歳時に右眼瞼下垂で発症した。77歳時に他院の眼科を受診し頭部MRIで右上直筋の肥大を認め、ステロイド投与が行われたが効果もなく漸減中止された。77歳時から左第2～4指の痺れ感、触覚鈍麻が出現し精査入院した。神経学的には右眼瞼下垂と左第1～4指の表在覚低下を認めた。血液検査では甲状腺機能は正常、甲状腺関連抗体は陰性、ACE、リゾチーム正常、IgG正常、エドロフォニウムテスト陰性、反復刺激試験正常。頭部MRIでは右上直筋の腫大を認めた。末梢神経伝導検査では運動神経で両側正中神経の潜時延長、振幅低下あり、感覚神経では正中神経で導出されず、右正中神経の振幅低下あり、両側手根管症候群と診断した。左手根管症候群に対して左手根管開放術を行った。術中に採取した屈筋支帯がダイレクトファーストスカーレット染色陽性であったことからアミロイドーシスの可能性を考え、遺伝子検査を提出し、遺伝子変異は認めず、野生型トランスサイレチン陽性であり老人性全身性アミロイドーシスと診断した。【結論】眼筋アミロイドーシスはアミロイドの沈着部位により眼瞼下垂、複視、眼球運動制限をきたしうる。報告例の多くは経過観察が行われ、眼症状については比較的前後は良く本例の経過と合致した。眼症状がアミロイドーシスの初発症状となり得ることに注意が必要である。

Pj-099-4

Laser microdissectionを用いたアミロイドーシス沈着病態解析への応用

¹信州大学バイオメディカル研究所, ²信州大学医学部脳神経内科, リウマチ・膠原病内科, ³東京医科学総合研究所
○矢崎正英¹, 吉長恒明², 関島良樹², 池田修一², 亀谷富由樹³

【目的】Laser microdissection (LMD) 法は、組織沈着物質をレーザーカッターを用いて切削・回収するシステムで、アミロイドーシスにおける強力な診断ツールとして確立されてきている。極めて微量な沈着蛋白も高純度に回収が可能なため、これまで解析ができなかった病早期のアミロイド解析も可能となった。今回、LMDによるプロテオーム解析法を、家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP) における分子病態解析に活用した。【方法】FAP患者の肝臓を移植されたドミノ肝移植レシピエント2名の十二指腸粘膜における沈着早期アミロイドと、肝移植施行10年後に、角膜潰瘍穿孔から眼球摘出術を受けたFAP患者における眼球組織内の虹彩・網膜・外眼筋沈着アミロイドを、LMDとタンデムマスをを用いたプロテオーム解析法により、アミロイド蛋白内の野生型・変異型トランスサイレチン(TTR)の構成比を解析した。【結果】2名のドミノ・レシピエントのアミロイド解析では、変異型TTRが95%以上を占めていた。また一例では、経時的にアミロイド蛋白を解析し、1年後の解析では野生型TTRの比率が上昇しており、FAP肝由来の蛋白からなる伝播性アミロイドのseed病変と考えられた。眼球アミロイドの解析では、眼球内の虹彩・網膜では90%以上が変異型TTRで構成されており、眼球外的眼筋では、変異型と野生型TTRの構成比が逆転し、変異型TTRの比率は30%であった。特に網膜と眼筋アミロイドの物理的距離は2mm程度しか離れていなかったが、生化学的組成には大きな違いがあり、一臓器内における沈着アミロイドの不均一性を同定した。【結論】LMD法は、組織をホモジナイズしてアミロイド蛋白を回収していた、従来のアミロイド解析法では解析ができなかったseed病変の病態解明や、一臓器内のアミロイド蛋白の不均一性などの解析に有効であり、今後、アミロイドーシス含めた蛋白沈着病の病態解析には、極めて重要なツールとなる。

Pj-099-5

ミトコンドリア遺伝子ND6に変異を認めた両側線条体壊死症の2家系3症例の検討

¹群馬大学大学院 医学系研究科 脳神経内科学, ²北関東神経疾患センター
○平柳公利¹, 石澤邦彦¹, 藤田行雄¹, 牧岡幸樹¹, 金子由夏², 相原優子², 田中 真², 池田佳生¹

【目的】両側線条体壊死症の家族例2症例、孤発例1症例について臨床的、遺伝学的な検討を行うことを目的とする。【方法】(症例1) 42歳男性。幼少期からの緩徐進行性の全身性ジストニアのため受診。脳MRIで両側線条体壊死の所見を認めたが、ジストニア以外に視神経萎縮や難聴、ミオパチーなどの所見なし。(症例2) 44歳男性。症例1の兄。臨床像、脳MRI所見は症例1と同様であるが、表現型は症例1と比較してより重症。症例1、症例2の両親に同症なし。(症例3) 24歳男性。同症の家族歴なし。歩行時のふらつきを主訴に受診。脳MRIで両側線条体壊死の所見と、体幹部にジストニア様の姿勢を認めたが、視神経萎縮の所見なし。3症例ともに臨床像および脳MRIの所見から、既報のミトコンドリア遺伝子異常による両側線条体壊死症が疑われ、インフォームドコンセントを取得したのち、末梢血由来のミトコンドリアDNAの解析を行った。【結果】症例1はミトコンドリア遺伝子域を網羅的に解析し、ミトコンドリア遺伝子ND6にG14459A変異を認めた。症例2、症例3についてはND6遺伝子についてサンガー法により解析し、いずれも同変異を認めた。G14459A変異についてRFLPでの解析を行ったところ、症例1、症例2ではG14459Aのホモプラスミーを認め、症例3ではヘテロプラスミーを認めた。3症例ともにG14459A変異の他に、A14605GのSNPを認め、プラスミドシーケンスの結果、G14459A変異とA14605GのSNPの連鎖を認めた。【結論】両側線条体壊死症の家族例2症例、孤発例1症例で、いずれもミトコンドリア遺伝子ND6にG14459A変異を認めた。G14459A変異において、臨床表現型の重症度とヘテロプラスミーの変異率との関連が示唆された。G14459A変異とレアSNPであるA14605Gが連鎖しており、2家系の変異が同一の創始者に由来している可能性が示唆された。

Pj-099-6

次世代シーケンサーを用いたミトコンドリア病の原因遺伝子の同定

¹鹿児島大学大学院歯学総合研究科 神経内科, ²東京大学 神経内科
○岡本裕嗣¹, 吉村明子¹, 平松 有¹, 袁 軍輝¹, 安藤匡宏¹, 樋口雄二郎¹, 橋口昭大¹, 石浦浩之², 三井 純², 辻 省次², 高嶋 博¹

【目的】ミトコンドリア病は遺伝学的に不均一な病態である。ミトコンドリアDNA (mtDNA)に異常を認めなかった場合、関連する核DNA遺伝子の数が膨大であることから、これまで原因不明のままのミトコンドリア病が多数存在した。近年、次世代シーケンサー (NGS)の登場により網羅的解析が可能になってきた。ミトコンドリア病診断パネルを設定し、診断効率について検討する。【対象】当科に診断依頼のあったミトコンドリア脳筋症疑い310例。そのうち、mtDNA変異の好発部位を探索した後に、全mtDNAに異常を認めない症例を対象とした。また軸索型Charcot-Marie-Tooth病 (CMT) と診断された原因未同定の247例も対象として検索した。【方法】次世代シーケンサーは、主にMiseq (illumina), Ion Proton (Life Technologies)を用いた。NGS検査を行う条件として、mtDNA欠失、筋病理の異常など独自の基準をもうけて選定した。CMTについては軸索型に限定して検索した。検索する遺伝子として、ミオパチー、横紋筋融解関連遺伝子40個を含むミトコンドリア病関連遺伝子168をミトコンドリア病診断パネルとして評価した。【結果・結論】ミトコンドリア脳筋症31例について評価し、31例中7例6遺伝子に病的変異を認めた。病的変異が同定された症例は、外眼筋麻痺が軽度であることなど、症状に気付き難く、成人発症ミトコンドリア病の診断のむづかしさを示している。またニューロパチーについては7遺伝子にホモ接合体および複合ヘテロ接合体異常を同定した。現在、病的意義について検討中である。ミオパチー、ニューロパチー共にミトコンドリア病が潜在的に存在する可能性がある。

Pj-100-1

Epstein-Barrウイルス脳炎5例の臨床経過と治療反応性の検討

東京医科歯科大学大学院脳神経病態学分野 (神経内科)
○板谷早希子, 尾崎 心, 桑原宏哉, 佐藤 望, 石橋 哲, 三條伸夫, 横田隆徳

【目的】Epstein-Barr Virus (EBV)による脳炎の報告の中には死亡例や後遺症を残した例の報告も多いが、治療が奏効し改善が得られる症例も存在する。EBV脳炎の臨床経過、治療反応性を検討し、今後の診療に役立てる。【方法】2004年4月～2015年10月に入院したEBV脳炎の5症例について後方視的に、診療録から臨床経過、血液・髄液検査、頭部MRI画像検査の結果などを検討した。【結果】症例は25歳から44歳 (平均35.4歳)で、男性3例、女性2例であった。4例は既感染、1例は初感染だった。初感染の1例はEBVによる急性肝障害の2週間後に歩行障害を認め、小脳炎と診断し副腎皮質ステロイド (CS)にて加療した。既感染の4例はいずれも単核球優位の細胞数増多を認め、髄液EBV PCR陽性からEBV脳炎と診断。2例でヘルペス脳炎類似の側頭葉内側病変、2例で視床下部病変を認めた。視床下部病変の2例のうち、1症例で後に抗AQP4抗体陰性の視神経脊髄炎を発症。もう1例では単相性の経過だが抗AQP4抗体陽性となった。EA-DR-IgGが陽性となったのは視床下部病変の1例のみで、全例で髄液EBV-PCRは10⁴ copy/ml未満であった。4例とも治療は抗ウイルス薬とCSの併用で行っており、1例はアシクロビル (ACV)とCSを併用、1例はホスカルネット (FOS)のみで改善せず1週間後よりCSを併用した。また、別の2例ではACVで治療開始し、CSを併用するも改善得られず、ACVからガンシクロビル (GCV)に治療変更し改善した。【結論】視床下部病変の2例において、1例で視神経脊髄炎を発症。1例で抗AQP4抗体が陽性となっていることから、脳炎改善後も慎重な観察が必要であると考えられた。一方でearly antigenが陰性の症例も多く、経過も良好であることから、CAEBVなどの腫瘍化とは異なる病態が想定された。治療は全例でCSを併用し改善しており免疫学的機序の関与が示唆された。抗ウイルス薬では、ACV無効の症例においてGCVが有効な可能性が考えられ、またFOSも有効であった。

Pj-100-2

Small vessel multifocal vasculopathyを呈した帯状疱疹脳炎の2症例

¹信楽園病院 神経内科, ²信楽園病院 リハビリテーション科
○下畑光輝¹, 渡部裕美子^{1,2}, 田中 一¹

【目的】帯状疱疹脳炎の病態機序としてGildenらにより血管炎の関与が指摘され、以後症例が集積されつつある。Small vessel multifocal vasculopathyを呈した2症例を経験したので臨床、検査所見等を報告する。【症例1】74歳男性。高血圧で加療中だった。仙骨部帯状疱疹発症から1週間後に意識障害、運動性失語、左顔面麻痺、痙攣を呈した。側頭極、海馬傍回、島、小脳にFLAIR画像で類円形の高信号病変を認めた。一部病変はT2STARで低信号を呈し、血管炎による微小出血が示唆された。髄液検査で著明な細胞、蛋白増多、VZV DNA陽性、抗VZV IgG抗体価指数の上昇を認めた。アシクロビル、メロベネム、デキサメタゾン、フェニトイン投与により翌日には意識清明となり、数日で失語も消失した。7か月後の時点で軽度の左顔面麻痺とT2 STARで微小な低信号のみが残存した。【症例2】64歳女性。特記すべき既往なし。4日前からの右側頭痛を主訴に受診した。体幹に多数の無痛性発赤疹あり。意識障害 (I-3)、右眼外転障害、左顔面麻痺、体幹失調、項部硬直あり。両側大脳、小脳の皮質～皮質下にFLAIR画像で多数の高信号病変を認め、一部はT2 STARで低信号を呈した。【考察】今回経験した2症例は共にsmall vessel multifocal vasculopathyを来し、多彩な神経症状、髄液、画像所見を呈したが、アシクロビル等の投与により比較的良好な経過を得た。診断、病勢の評価には既報通りIgG抗体価指数や髄液IL-6が有用だった。帯状疱疹MRIでは治療開始の遅延に伴い死亡や高度障害を来しうること、無疹性の症例が少なくないことが報告されており、原因不明の脳炎、髄膜炎ではVZVの関与を考慮する必要がある。

Pj-100-3

当科における水痘・帯状疱疹ウイルス髄膜炎8例の検討

東京通信病院 神経内科
○日出山拓人, 羽尾暁人, 鈴木淳子, 関 大成, 前川理沙, 椎尾 康

【目的】水痘・帯状疱疹ウイルス (VZV) は、髄膜炎を起こし、脳炎、脳神経麻痺など、さまざまな神経障害を髄膜炎に合併することがある。当科で経験したVZV髄膜炎8例の特徴を明らかにする。【方法】当科において2012年11月から2015年11月までの3年間で (総入院 357±34.4 人/年 (mean±SD, 以下同)) に髄膜炎と診断された40例中、血清または髄液からVZVが直接検出されたVZV髄膜炎8例の特徴を年齢、性別、臨床徴候、採血・髄液検査結果、画像診断などから検討した。【結果】男女比は、3:5と女性に多く、年齢は55.4±16.3歳。髄膜炎に合併した神経障害は、脳炎、Ramsay-Hunt症候群、外転神経麻痺、虚血性視神経症が各1例であった。症状出現から受診まで2.9±0.8日、発熱と頭痛が全例、項部硬直は50%に見られた。入院期間は、20.4±11.7日であった。既往歴は糖尿病が38%、10月に25%が発症していた。受診時の検査所見は、リンパ球優位の髄液細胞数上昇 (171.1±281.3/μl、リンパ球数 156±273.5/μl)、髄液タンパク増加 (154.3±271 mg/dl)、髄液β2MG (4.3±2.3 mg/dl)、髄液糖 (56.7±12.5 mg/dl)、採血では白血球増多 (6200±1806/μl)、CRP上昇 (0.42±0.32 mg/dl) であった。頭部造影MRIで髄膜増強効果は25%に見られた。死亡例は無く、全例アシクロビルで加療され、62.5%でステロイドを併用した。髄膜炎単独群と合併症群で比較した結果、髄液タンパク (42.3±7.9 vs 266.3±348.9 mg/dl (Mann-Whitney 検定 (以下同) p<0.05))、入院期間 (11.5±5.5 vs 29.3±9.5 日 (p<0.05)) で有意差を認め、合併症群は男性、項部硬直を入院時に認め、髄膜増強効果、髄液β2MGが高値である傾向があり全例ステロイドを用い、後遺症なく退院した。【結論】VZV髄膜炎において、男性で項部硬直を呈し、髄液タンパク著増、β2MG高値、MRIで髄膜増強効果を示した場合、脳炎、脳神経障害といった神経合併症をきたす傾向があり、慎重な経過観察が必要である。

Pj-100-4

帯状疱疹関連運動障害患者のMRI画像の検討

天理よろづ相談所病院 神経内科
○新出明代, 酒巻春日, 月田和人, 山中治郎, 和田一孝, 田中寛大, 古川公嗣, 神辺大輔, 景山 卓, 末長敏彦

【目的】帯状疱疹関連運動障害症例でのMRI画像を検討し、臨床像や病態との関連について明らかにする。【方法】2011年1月から2015年10月に入院した帯状疱疹関連運動障害症例で、入院時に皮疹と運動障害の責任病巣となる脳、脊髄のMRI（T2強調画像、造影T1強調画像、STIR）と、臨床症状・経過、検査、治療について検討した。【結果】帯状疱疹関連運動障害は18例（男性11例、女性7例、年齢中央値70歳）で、脳神経障害が2例、segmental paresisが16例あった。MRIで運動障害の原因となる神経根に造影効果のある病変をみとめた症例が5例（頭髄領域3例、胸髄・腰髄領域各1例）あり、そのうち2例は同側の髄内（後索1例、病側にびまん性1例）の異常信号をみとめた。これら5症例での髄液検査では細胞と蛋白の上昇は軽度で、2例で髄液中の帯状疱疹ウイルス（VZV）-PCRが陽性であった。抗ウイルス薬やステロイドパルス療法を施行後、5例とも筋力低下は改善し、改善後のMRIでは神経根の造影効果は改善していた。また、神経根に異常をみとめなかった症例のうち6例（頭髄領域2例、胸髄領域1例、腰仙髄領域3例）で、検索しえた筋力低下のある筋の一部に、STIRで高信号変化をみとめた。針筋電図では安静時自発電を伴う軽度の神経原性変化をみとめ、血液検査でCKの上昇はなく、神経障害による変化と考えられた。【結論】帯状疱疹では、稀に運動障害が合併することが知られているが、その病態は十分に明らかにされていない。後根神経節に潜伏しているVZVが再活性化し、炎症が後根神経から脊髄を介して前角細胞へ波及する可能性が考えられている。MRIで神経根や脊髄が造影されることはこの可能性を支持するものと考えられる。また、神経根の造影病変がなくともSTIRで筋の高信号をみとめる所見からは、神経根を介さない末梢神経レベルで炎症が波及している可能性も考えられ、今後さらなる検討が必要である。

Pj-100-5

ウイルス感染に伴う多発脳神経障害4例の臨床的検討

JCHO神戸中央病院 神経内科
○原 敦, 小別所博

【目的】ウイルス感染に伴う多発脳神経障害の臨床的特徴を明らかにする。【方法】1年間での自験例4例を後方視的に検討した。【結果】症例1は40代男性。発熱・リンパ節腫脹に続発する両側顔面麻痺を認め来院した。両側Ⅶ障害を認めた。血清学的にEpstein Barrウイルス（EBV）の初感染パターンを呈し、髄液細胞数 $18/\mu\text{l}$ 、髄液EBV-DNAが陽性であった。ステロイド加療で軽快した。症例2は60代男性。右咽頭痛で来院した。喉頭蓋の発赤・白斑、右Ⅴ・Ⅷ・Ⅸ・X障害を認めた。血清学的にEBVの再活性化パターンを呈し、髄液細胞数 $345/\mu\text{l}$ 、髄液EBV-DNAが陽性であった。ステロイド加療で軽快した。症例3は50代女性。右咽頭痛、右顔面麻痺で来院した。右鼓膜の水疱、右Ⅴ・Ⅶ障害を認めた。髄液細胞数 $11/\mu\text{l}$ 。アシクロビル（ACV）・ステロイド加療を開始し、髄液単純ヘルペスウイルス、水痘・帯状疱疹ウイルス（VZV）-DNAが陰性であることを確認しACVを中止した。ステロイドを継続し軽快した。症例4は70代女性。咽頭痛・嘔声で来院した。喉頭蓋の発赤・水疱、右Ⅷ・Ⅸ・X障害を認めた。髄液細胞数 $1/\mu\text{l}$ 。ACVとステロイド加療を行い、髄液VZV-DNAが陽性であったため同加療を継続した。症状は軽快した。4例中3例で髄液中ウイルスDNAが検出され、2例がEBVで、1例がVZVであった。全例で経過が良好であった。【結論】ウイルス感染による脳神経障害患者で、臨床所見を考慮した上での髄液中のウイルスDNA測定が原因ウイルスの特定、治療の選択に有用であった。

Pj-100-6

無菌性髄膜炎の入院期間長期化に係わる因子の検討

社会医療法人近森会 近森病院
○森本優子, 葛目大輔, 佐島和見, 小松奏子, 金子恵子

【目的】無菌性髄膜炎の治療は主に対症療法であり、一般的に予後良好な疾患とされている。無菌性髄膜炎による入院期間長期化に係わる因子を検討する。【対象】2006年10月1日から2015年5月30日の間に当院に入院した無菌性髄膜炎103人（平均年齢 36.4 ± 15.0 歳、男性45人）とし、7日以内の入院患者群を“短期入院群（S群）”、8日以上入院患者を“長期入院患者群（L群）”と群別した。【方法】Vital signとして、来院時収縮期血圧、拡張期血圧、体温、SpO₂、生化学検査として、白血球、リンパ球数、CRP、髄液検査として、初圧、細胞数、リンパ球数、蛋白、糖を評価した。統計解析はIBM SPSS 19.0 regressionを用いて行った。二群間の群間差検定はMann-Whitney U検定もしくは χ^2 検定を実施した。二群間で群間差を認めた項目において、ロジスティック解析を用いて、L群の要因分析を行った。いずれの統計解析においても、 $p < 0.05$ を有意差ありと判断した。【結果】S群24人（平均年齢 32.7 ± 11.0 歳、男性9人）、L群79人（平均年齢 40.8 ± 17.7 歳、男性36人）であった。二群間で有意差を認めた項目として、体温（S群vs L群： $37.4 \pm 0.9^\circ\text{C}$ vs $37.8 \pm 1.1^\circ\text{C}$, $p=0.015$ ）、髄液細胞数（ $437.0/3\text{mm}^3$ vs $543.1/3\text{mm}^3$, $p=0.05$ ）で群間差を認めた。上記の項目でロジスティック解析を行ったところ、体温（OR=2.023 95%CI 1.099-3.722 $p=0.024$ ）で関連性を認めた。【結論】体温が長期入院の因子となる事が判明した。【Keyword】無菌性髄膜炎、体温、髄液蛋白

Pj-101-1

Paradoxical reactionがみられた結核性髄膜炎の2症例

帝京大学ちば総合医療センター
○関春奈子, 藤倉幹生, 月江友美, 東田和博, 石川広明, 鈴木 仁, 栗田 正

【目的】結核性髄膜炎において、適切な抗結核療法が施されているにもかかわらず、頭蓋内結核腫の悪化がみられること（paradoxical reaction、以下PR）があり、その発症時期は数週間から数か月にわたり、程度は様々で、病状の悪化に伴う増悪かの判断が難しく、時に重篤な経過をとることがある。今回我々は結核性髄膜炎の治療中に頭蓋内結核腫の増悪がみられ、異なる治療が奏功した2症例を経験したので報告する。【症例提示】症例1は45歳男性、食思不振、頭痛、嘔気嘔吐、意識障害で発症、胸部CTで肺結核がみられ、髄液検査で結核性髄膜炎合併と診断。症例2は38歳男性、倦怠感、体重減少、頭痛、意識障害で発症、胸部レントゲンで粟粒結核がみられ、髄液検査で結核性髄膜炎と診断。ともに生来健康で、HIV感染合併は認めず、また抗菌菌培養において薬剤耐性菌は認めなかった。両者に対し、デキサメタゾン併用で、イソニアジドおよびリファンピシン、ピラジナミド、エタンプトールの4剤併用抗結核療法を施行した。徐々に意識レベルは改善し、肺炎像を含め改善がみられていたが、約2か月後より頭蓋内結核腫および脳幹周囲炎の増悪を認め、PRと考えられた。症例1はステロイドを増量するも奏功せず、意識障害も出現したため、SMを追加したところ症状改善がみられた。症例2ではステロイド増加により、症状は緩徐に改善した。いずれの症例もステロイドを漸減終了し、再発は認めていない。症例1ではステロイドが有効であり、脳動脈狭窄を認め、狭窄部位での血流低下と脳浮腫、組織の低酸素などにより薬剤の効果が十分に発揮できず、PRが生じた可能性がある。また症例2では宿主側の免疫力回復に伴い、AIDS合併結核にみられるような免疫再構築症候群によりPRを引き起こしたと考えられた。【結論】抗結核療法においてPRはよく知られる現象であるが、原因が解明されてはならず、症例に応じて治療を選択すべきであると考えられた。

Pj-101-2

細菌性髄膜炎急性期における頭蓋内出血合併例の検討

金沢大学大学院 脳老化・神経病態学(神経内科学)
○朝川美和子, 池田篤平, 坂井健二, 山田正仁

【目的】細菌性髄膜炎の急性期に頭蓋内出血を合併した症例の特徴を明らかにする。【方法】1995年4月から2015年11月までに入院加療した細菌性髄膜炎症例について、急性期に頭蓋内出血を生じた症例を抽出し、その臨床症候、脳脊髄液検査や培養検査の結果、画像的特徴を解析し、頭蓋内出血の原因や危険因子を検討した。（結果）細菌性髄膜炎で入院加療した症例は20症例（平均年齢 59.7 ± 18.6 歳、男性9例、女性11例）。頭蓋内出血を合併した症例は2例であった。症例1は50歳女性。高血圧があり、頭痛および意識障害で発症した。脳脊髄液検査は施行できなかったが、血液培養で肺炎球菌を検出し、画像にて髄膜の造影効果が認められ細菌性髄膜炎と診断した。発症から3.5時間後の頭部CTで頭蓋内出血は認めなかったが、5.5時間後の頭部MRIで左側頭葉に出血性梗塞及び硬膜下膿瘍を認めた。症例2は73歳女性。高血圧があり発熱、意識障害で発症した。髄液検査で細胞数の増多、蛋白上昇、糖減少を認めた。髄液培養は陰性だったが、血液培養でMSSAを検出し細菌性髄膜炎と診断した。入院時の頭部CTで右破綻、左小脳に高吸収域、クモ膜下出血、頭部MRIのFLAIR画像で造影効果を伴わない病変、及びT2*画像で大脳皮質、皮質下優位の微小出血の所見を認めた。アミロイドPETや脳脊髄液Aβ₄₂は正常であり、脳アミロイドアンギオパシー（CAA）の存在は否定的であった。感染性心内膜炎は検査結果より否定的であった。細菌性髄膜炎の急性期に頭蓋内出血を認めた2例と頭蓋内出血を認めなかった18例の比較では、臨床症候で出血合併例に特異的なものはなかった。（結論）細菌性髄膜炎の急性期において20例中2例にて頭蓋内出血が認められた。出血を認めた1例ではCAAの合併は否定的であった。

Pj-101-3

Listeria monocytogenesによる細菌性髄膜炎の臨床的特徴の検討

¹群馬大学医学部附属病院 脳神経内科、²前橋赤十字病院 神経内科
○関根彰子¹、平柳公利¹、牧岡幸樹^{1,2}、水島和幸²、針谷康夫^{1,2}、池田佳生¹

【目的】*Listeria monocytogenes*（以下Listeria菌）は髄膜炎など中枢神経感染症の原因菌としては本邦では乳幼児期で比較的频率が高いことが知られるが、成人では頻度は低い。一方で日和見感染としての側面もあり、近年の高齢化や免疫抑制療法の普及などにより本邦でも報告は増加している。他の一般的な起因菌と異なりカルバペネム系・セフェム系の抗生剤の有効性が低く治療を選択する際に注意を要する点からも細菌性髄膜炎の起因菌として留意する必要がある。また臨床的特徴として脳神経障害などの脳幹障害の合併例の記載が散見される。これまでに経験したListeria菌の髄膜炎(疑い例も含む)と他の起因菌による細菌性髄膜炎について臨床症状および検査所見の特徴を検討した。【方法】対象医療機関において2011年12月1日から2015年10月30日までの期間に治療した細菌性髄膜炎と考えられた患者10名について菌種、合併症、基礎疾患、治療、転帰について検討し、Listeria菌とその他の起因菌間で比較した。【結果】Listeria菌は4例で検出された。患者年齢中央値81歳。基礎疾患としては悪性腫瘍(乳癌)が1例、多発性骨髄腫1例であったが特に基礎疾患がない例もみられた。合併症として水頭症2例、痙攣2例、発症急性期にはJapan Coma Scale 2桁以上の意識障害は全例で認めた。頭部MRIで脳幹病変を呈した例はなかった。抗生剤は菌種が確定し次第ABPCに変更し、うち全例で検査所見の改善をみたが、臨床症状の改善がみられない例が多く予後については2例で死亡、2例で要介護状態に留まった。1例は菌種判明直後に死亡しペニシリン系薬剤は未投与であった。【結論】成人におけるListeria菌感染については高齢者に多く、予後不良例が多い。既報告例では脳幹病変の合併が多いが、早期に脳室炎による水頭症、痙攣などtent上の障害による合併症をきたし、生命・機能予後としては改善に乏しく重篤になりやすい傾向もあることが示唆された。

Pj-101-4

細菌性髄膜炎，脳膿瘍における髄液細菌遺伝子検査の有用性の検討

¹旭川赤十字病院 神経内科，²愛生会病院，³九州大学 大学院医学研究院 細菌学分野
○浦 茂久¹，長沼亮彦¹，黒島研美¹，吉田一人¹，河端 聡²，林 哲也³

【目的】細菌性髄膜炎で菌量が少ない場合や抗菌薬投与例，また脳膿瘍では髄液のグラム染色や培養法による原因菌同定が困難な場合がある。これらの症例で原因菌検索に髄液の細菌遺伝子診断の有用性を検討した。【方法】髄液検査上，多核球優位の細胞数増加，蛋白高値，糖低値を示し，髄液のグラム染色や培養法で原因菌同定が困難であった細菌性髄膜炎，脳膿瘍の4例でbroad-range PCR法による髄液の細菌遺伝子検査を施行した。【結果】症例1は60歳代の男性，頭痛，意識障害で発症し，菌性上顎洞炎からの髄膜炎であった。遺伝子検査で，複数の嫌気性菌と*Streptococcus*属菌を認め，菌周病菌の混合感染であった。症例2は70歳代の男性，頭痛，意識障害で発症し，副鼻腔炎からの髄膜炎であった。前医で抗生剤が使用されていた。遺伝子検査で，*Klebsiella pneumoniae*が検出された。症例3は60歳代の女性，発熱，意識障害で発症し，螺旋形洞炎からの髄膜炎であった。髄液，鼻汁の培養で*Klebsiella pneumoniae*が同定されメロベネム点滴で加療し改善していたが，約1月後から症状，髄液所見が悪化した。菌交代を考えたが，髄液培養では同定できず，遺伝子検査を施行しモラクセラ属の菌種を認めた。症例4は70歳代の女性，全身倦怠感，歩行障害で発症し，脳MRIで脳膿瘍，抗酸菌培養で放線菌を認め，遺伝子検査で*Nocardia nova*が検出された。いずれの症例も髄液の細菌遺伝子検査による起因菌が判明後に抗生剤の変更を行い，症状，髄液所見の改善を認めた。【結論】1. 複数の細菌に感染している症例2. 抗菌薬が既に投与されている症例3. 治療中に菌交代現象が考えられる症例4. 培養が困難な病原体による中枢神経感染症の症例では髄液の細菌遺伝子検査が有用である。

Pj-101-5

中枢神経系細菌感染症に対するセフトリアキソン使用に伴う胆嚢内偽胆石形成の検討

群馬大学大学院医学系研究科脳神経内科学
○塚越設貴，石澤邦彦，平柳公利，長嶺 俊，牧岡幸樹，藤田行雄，池田佳生

【目的】セフトリアキソンは中枢神経系細菌感染症に対して高頻度かつ高用量で使用される薬剤の一つである。元来，小児に好発することで知られていたが，近年成人から高齢者においてもセフトリアキソン使用に伴う胆嚢内偽胆石形成が問題となっており，当院での経験症例について臨床的に検討した。【方法】当院に入院歴のある中枢神経系細菌感染症患者のうち，セフトリアキソン投与歴のある患者を対象に，投与量，投与期間，腹部CTおよび腹部エコー画像での胆嚢内偽胆石形成の有無，中止後の経過について検討する。【結果】当院でセフトリアキソン治療が行われた中枢神経系細菌感染症患者のうち，3名で胆嚢内偽胆石形成を認めた。対象となった疾患は細菌性髄膜炎1名，脳膿瘍2名であった。1例は腹痛を認めたが，2例は無症候性であった。年齢は34歳，39歳，70歳で，いずれも男性であった。使用量は4g/日の高用量で38日～70日の長期間の投与が行われていた。2例は投与中止により可逆的に改善を認めたが，1例は投与中止にも関わらず，画像所見での改善は認めなかった。【結論】髄膜炎や脳膿瘍など，神経内科領域の感染症治療において，セフトリアキソンを高用量かつ長期間使用することは決して珍しいことではない。自覚的症状や血液検査における変化が乏しい症例もあるため，セフトリアキシンの使用が胆嚢内偽胆石形成に関わることを常に念頭におきながら，定期的な腹部CTや腹部エコーなどを行い，胆嚢内偽胆石形成の早期発見に努める必要がある。

Pj-101-6

成人の肺炎球菌性髄膜炎ではいつまで抗菌薬投与が必要か？

倉敷中央病院 神経内科
○大嶋 理，森 仁，進藤克郎

【目的】Chaudhuriらの報告によると，成人の肺炎球菌性髄膜炎における抗菌薬の投与期間は10-14日間が目安とされる。一方で抗菌薬終了基準には諸説あり，臨床症状の改善，髄液所見の正常化，全身の炎症所見正常化が必要であり，さらに1週間抗菌薬を追加すべきとする意見もある。実際には各施設で経験則に基づく治療期間の設定が行われているが，坂田らの全国調査では約3年間，108施設において肺炎球菌性髄膜炎の報告は30例にすぎず，施設での経験則に妥当性はない。つまり抗菌薬終了基準が不明瞭な現状がある。髄液正常化は必要な条件であろうか？検討を行った。【方法】2005年10月-2015年10月までの10年間に当院に入院した細菌性髄膜炎53例のうち，細菌性髄膜炎の診断基準を満たし，起因菌を肺炎球菌と同定し，脳膿瘍を合併しない14例(男：女=5：9，平均年齢56歳)について，抗菌薬投与期間，髄液所見の推移，治療終了の決定因子に関して検討した。【結果】抗菌薬の投与期間は29±17(12-59)日[平均±標準偏差(最小値-最大値)]で記載，以下同様]であった。初診時の髄液細胞数は2440±3242(17-11680)/μlとなり，治療期間中最後の検査では22±13(4-44)/μlとなった。最後の髄液検査は入院後22±12(3-55)日に行われた。髄液細胞数は治療開始後20日の時点で，治療終了時と同等まで収束した。治療終了の決定因子は，髄液検査の改善が4例(29%)，末梢血の炎症所見の改善が6例(43%)，抗菌薬の有害事象が4例(29%)であった。【結論】成人の肺炎球菌性髄膜炎の治療期間に関して，一次病巣や続発性感染症の治療を考えなくてもよい場合は，髄液細胞数の正常化を治療終了の基準にする必要はなく，20日間を念頭に治療すべきであることが示唆された。

Pj-102-1

GSS(P102L)の一家系における臨床像の多様性と小脳磁気刺激を用いた障害部位の検討

¹東京通信病院 神経内科，²東京大学医学部附属病院 神経内科
○羽尾曉人¹，日出山拓人¹，佐々木拓也²，徳重真一²，濱田 雅²，椎尾 康¹

【目的】Gerstmann-Straussler-Scheinker症候群(GSS)は，遺伝性プリオン病の一つで，codon 102 Pro→Leu(P102L)の変異を伴うGSS102は，古典型と称される。典型的には，50代で運動失調が出現して，2-3年の経過で進行した後に，認知症状が加わり，5-6年の経過で無言無動になり，死に至るとされるが，その臨床経過は多彩である。GSS102の一家系について，家系内での臨床像の多様性について検討した。また，正常例や小脳求心路の障害例に対して，小脳磁気刺激を施行すると，約5msの潜時で，大脳運動野が抑制されるが，小脳遠心路の障害では，この抑制が誘発されない。同検査を用い，GSS102における小脳障害部位の検討も行った。【方法】佐賀県の一家系の中で，失調症状が緩徐に進行した後に認知症状が出現した4例が指摘されており，そのうち1例が，遺伝子解析でGSS102と診断されている。その他3例については，遺伝子解析は未施行であるが，臨床症状の類似性から，同疾患が強く疑われる。各例の臨床像を比較すると共に，1例に対して小脳磁気刺激を施行した。【結果】症例1:73歳発症(現在76歳)，症例2:50代前半発症(66歳で死去)，症例3:60代発症(72歳で死去)，症例4:62歳発症(現在66歳)と発症年齢や経過年数のばらつきが目立った。高次機能評価を施行したところ，症例1では遂行機能障害のみを認めたが，症例2では記録力障害，構成失行，地誌的失認が目立った。また，症例1に対して，小脳磁気刺激を施行したところ，刺激後6～8msの抑制を認めず，遠心路の障害に矛盾しない所見であった。【結論】本家系では，発症年齢や高次機能において，臨床像は多彩であった。GSS102において，発症年齢とプリオン遺伝子codon 129多型との関連が指摘されており，追加検討を要する。また，小脳磁気刺激検査の結果，GSS102における小脳遠心路の障害が示唆された。

Pj-102-2

クロイツフェルト・ヤコブ病におけるMRI拡散強調像の意義

北里大学医学部 神経内科学
○金子 厚，花島律子，増田 励，柳田敦子，染小英弘，碓井 遼，阿久津二夫，飯塚高浩，西山和利

【目的】クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)は発症率約1人/100万人の稀な疾患であるが，近年画像検査の普及により早期にCJDが鑑別上考慮される印象がある。当科CJD診断例の詳細を分析した。【方法】H27年1月から11月に当科に受診し，診断したCJDを後方視的に検討して，初診時から異常を示した検査所見や診断の契機になった所見を分析した。【結果】CJD患者は4人であった。4例ともプリオン遺伝子codon129MMで3例は典型的孤発型MMで(症例1,2,3)，1例はCodonV180Iであった(症例4)。初発症状は症例1では視覚障害，症例2，症例3は軽度の認知障害であった。症例4はめまいのみであった。症例2,3,4は紹介受診の理由がMRI拡散強調画像(DWI)で異常所見のためであった。全例とも初診時にはミオクロスムスや周期性同期性放電(PSD)はみられなかった。症例1,2,3では初診時から2～3か月でミオクロスムス，PSD出現し認知機能が進行した。症例4では7か月間は自立生活可能であった。全例ともT-Tau蛋白であり，数か月後で進行する認知機能低下をもって診断された。MRIDWIで異常部位は症例1,3では後頭側頭葉皮質で前頭葉に進行していき基底核にも異常がみられた。これに対して症例2,4では前頭葉頂側頭葉に高信号呈し後頭葉にはみられなかった。【結論】既報告で知られるようにCJDにおいてMRIDWI皮質異常は初期に出現して，初期から感度が高い検査であると考えられた。日本のプリオン病診療ガイドラインでは診断基準には入っていないが，診断を早期から疑わせる重要な根拠になっていた。CodonV180Iでは認知機能低下に気が付く前からMRI異常が顕著で，後頭葉病変がないのが特徴であった。MRIDWI異常所見が診断のきっかけに特に重要であった。

Pj-102-3

コドン 232遺伝子異常が確認されたクロイツフェルトーヤコブ病の病理解剖例

¹成田記念病院 神経内科，²愛知医科大学加齢医学科学研究所 神経病理，³東北大学大学院 医学系研究科
○横井風兒¹，岩崎 靖²，三室マヤ²，北本哲之³，吉田眞理²

A 68-year-old Japanese man gradually showed abnormal behavior and gait disturbance with bradykinesia. Slowly progressive dementia, including memory disturbance and disorientation, was also observed. Cerebral cortical hyperintensity on diffusion-weighted MRI was observed. The patient progressed to an akinetic mutism state with mild myoclonus, and atypical periodic sharp-wave complexes were observed by electroencephalogram. He was clinically suspected of having atypical CJD and died after 19 months total disease duration. The brain weighed 1160 g and Spongiform changes with varying vacuole size and gliosis was extensive in the cerebral cortex and basal ganglia. The cerebellum showed mild spongiform changes of the molecular layer and mild neuron loss in the Purkinje cell layer. PrP immunostaining showed mainly coarse-type combined with diffuse synaptic-type PrP deposition in the cerebral gray matter. Numerous plaque-type PrP depositions were observed in the molecular layer of the cerebellum. Analysis of the PrP gene revealed a methionine-to-arginine (Met-to-Arg) substitution at codon 232 (M232R) with Met homozygosity at codon 129. Western blot analysis of protease-resistant PrP indicated type 2 dominant PrP combined with type 1. Genetic CJD with M232R substitution in the PrP gene has only been reported in Japan. Two clinical phenotypes (rapid-type and slow-type) were suggested in the M232R CJD cases (despite the presence of the same PrP genotype).

Pj-102-4

HIV関連認知障害における髄液ネオプテリンとギャングリング課題は病勢を反映する

¹愛媛大学病院 薬物療法・神経内科、²愛媛大学病院 総合臨床研修センター
○西川典子¹、高田清式²、安藤利奈¹、岩城寛尚¹、久保 円¹、永井将弘¹、野元正弘¹

【目的】これまで私たちの検討でHIV患者の髄液ネオプテリン（NP）は髄液中HIVウイルス量と相関があることが示された。近年HIV患者のQOLを阻害する因子としてHIV関連認知障害（HIV-Associated Neurocognitive Disorders:HAND）が注目されている。HANDでは5つの認知領域（言葉・言語、注意力・作動記憶、抽象化・遂行機能、記憶、情報処理速度、運動技能）の障害について神経心理学的検査を用いて評価する必要がある。その検出は容易ではなく、また、病態なども不明な点が多い。当院におけるHIV感染症患者に対して、認知機能検査としてアイオワ・ギャングリング課題を施行し、髄液NP値との相関について検討した。【方法】認知機能低下の自覚はないが診療中に何らかの認知機能障害（物忘れや集中力低下）を疑われたHIV患者16例を対象とした。16例に対してギャングリング検査と髄液検査を行った。また、7例においては治療開始（あるいは変更）後の経過中に複数回、同一検査を施行し、その経時的な推移も検討した。【結果】HANDの症例において、髄液ネオプテリン値は高値であった。ギャングリング課題では、1回の報酬は多いが長期的には損をしてしまうBad Deckを選択し続け、学習効果を認めず、獲得金額の収支がマイナスとなった。また、髄液NP値とアイオワ・ギャングリング課題には負の相関が認められた。治療介入によって髄液NP値もギャングリング課題も改善がみられた。【結論】HANDを適確に判定する際に、ギャングリング課題と髄液中でのNP量がバイオマーカーとして、診断・治療効果の補助になり得る可能性が示唆された。

Pj-102-5

鹿児島県一般人口におけるHTLV-1感染率の推計、および各種疾患におけるHTLV-1感染率

鹿児島大学病院 神経内科・老年病学
○松浦英治、田代雄一、中村友紀、野妻智嗣、渡邊 修、高嶋 博

【目的】HTLV-1ウイルスと各種疾患の関連を疫学的に評価するためには一般集団におけるHTLV-1感染率情報が必要であるが、現在、HTLV-1感染率は妊産婦検診および日赤での献血血液スクリーニングによる推計データしか存在しない。今回われわれは一般集団におけるHTLV-1感染率を推定することを目的とした。【方法】2001年から2014年までの14年間に鹿児島大学に外来受診・入院された患者のうち、手術を行った69878件の術前検査の結果を用いて各年齢別、性別毎にHTLV-1感染率を算定した。【結果】鹿児島県におけるHTLV-1感染率は、1987以降に生まれた患者ではほとんど0%に近い結果であったが、一部感染例が残っていることが判明した。30歳台から80歳代までは感染率が上昇し20%前後まで症状することが判明した。また、50歳代までは男女間の感染率に差がないものの、60歳台から女性のHTLV-1陽性率のほうが高くなることが明らかとなった。これらの結果を踏まえ、疾患別に検討したところ、HTLV-1陽性率が高いとされてきた疾患でも発症年齢が高い疾患は一般人における感染率とあまり差がないことが明らかとなった。【結論】今回のわれわれのデータは、HTLV-1と疾患の関連性を考える際に必要な最新の基礎情報となった。

Pj-102-6

入院時歩行不能状態にあったHTLV-1関連脊髄症の臨床的検討

¹熊本大学病院 神経内科、²熊本大学大学院生命科学研究部脳・神経科学講座神経内科学分野
○原健太朗¹、山下 賢²、増田曜章²、安東由喜雄²

【目的】HTLV-1関連脊髄症（HAM）は、成人T細胞白血病の原因ウイルスであるhuman T lymphotropic virus type 1（HTLV-1）感染に関連した慢性進行性の痙性脊髄麻痺を示す疾患である。通常、症状は緩徐進行性で慢性に経過するが、長期間歩行可能な症例もあれば、一方歩行不能に陥る症例もある。本研究の目的は、歩行可能なHAMと歩行不能状態に陥ったHAMにおける病態の違いを明らかにし、有効な治療法を探索することである。【方法】2010年1月～2015年10月まで当科で入院精査を行い、HAMと診断確定した15例に関して、入院時歩行可能だったHAM群と歩行不能だったHAM群で発症年齢、入院時年齢、発症からの期間、髄液中の細胞数、蛋白、IgG値、血清sIL-2R値、治療および治療後の転帰を比較した。【結果】歩行可能群（12例）と歩行不能群（3例）で発症年齢および入院時年齢、発症からの期間、血清sIL-2R値に有意差は見られなかった。一方髄液中の細胞数、蛋白、IgG値は、歩行可能群に比較して歩行不能群で有意に高値を呈した。歩行可能群および歩行不能群ともにステロイド内服あるいはステロイドパルス療法が施行されていたが、3例の歩行不能群のうち歩行可能となったのは1例のみであった。【結論】歩行不能に陥るHAMでは、発症年齢や罹病期間に関係なく、髄液中の強い炎症所見と関連することが明らかとなった。歩行不能のHAM症例についてより積極的な免疫修飾療法が有用であるか、今後検討すべき課題と考えられた。

Pj-102-7

HAM患者に対するメチルプレドニゾロンパルス療法および後療法の有効性

¹福岡大学 神経内科、²聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター
○玉木慶子¹、津川 潤¹、佐藤知雄²、山野嘉久²、坪井義夫¹

【目的】HTLV-1関連脊髄症（HAM）患者に対するメチルプレドニゾロンパルス療法の効果および後療法の必要性について検討した。【方法】施設Mと施設Fにおいて、それぞれHAM患者6例と8例の計14例に対して、パルス療法を実施し、治療前後の納の運動障害重症度（OMDS）および10m歩行時間（10mWT）を測定した。さらにパルス後、プレドニゾロン後療法の有無による長期予後の比較検討を行った。【結果】パルス後にOMDSが1グレード以上改善した例は、14例中10例（71.4%）にみられた。10m歩行が可能であった13例について10mWTが治療前後で10%以上改善した症例は11例（84.6%）であった。施設Mの6例および施設Fの2例は後療法が施行された。後療法をした施設Fの2例は長期フォローができていないため、最終的に後療法有は6例で比較検討した。後療法を実施した施設Mの6例はパルス療法後に改善したOMDSがその後も維持もしくはさらに改善したのに対し、施設Fの後療法を実施しなかった6例中OMDSの改善がみられた4例は、パルス療法後に改善したOMDSが、2ヶ月後に元のレベルに戻っていた。この施設Mの6例と施設Fの4例について、後療法の有無と改善したOMDSの長期予後には有意差がみられた（ $p=0.0048$ ）。【結論】HAM患者に対するメチルプレドニゾロンパルス療法は有効であり、後療法を実施することにより臨床的改善を持続させる可能性が示唆された。

Pj-103-1

難聴を伴ったクリプトコッカス性髄膜炎の検討

鳥根県立中央病院
○青山淳夫、伊藤芳恵、豊田元哉、卜蔵浩和

【はじめに】クリプトコッカス性髄膜炎の症状としては頭痛が最も多いが、感音性難聴も27%程度に認められる症状である。難聴の場合耳鼻咽喉科で初療がされ、髄膜炎の治療が遅れることがある。症例と文献的考察を踏まえ、難聴からクリプトコッカス性髄膜炎を早期に診断するための特徴を検討した。【方法と結果】2000年から2015年9月までにクリプトコッカス性髄膜炎と診断された症例は4例あり、2013年以降に4例が集中していた。そのうち2例に感音性難聴を認めた。発症時年齢は55歳と68歳で、受診の1か月以上前から聴力低下に加えふらつきや発熱を伴うという特徴があった。1例はMRI画像検査で中脳被蓋にT2高信号を認めたが、1例は髄液所見のみである。菌体はいずれも、cryptococcus neoformansであった。簡易聴力検査での重症度には関係なく会話レベルが可能なまでには回復したが聴力障害は残存した。そのほかの症状は難聴と比較すると改善は早いという特徴がみられた。【考察】クリプトコッカス性髄膜炎で障害される部位が蝸牛神経と前庭神経のどちらなのか、両者なのかは議論されてきたが、後述路の関与は確実といわれている。蝸牛神経から聴覚野までのどこが障害されてもおかしくない。症例数は少ないが感音性難聴が遅延する症例には、1例だけに画像変化がみられるように障害される部位はパッチーに存在するのではないかと考えられる。2例とも前庭症状を伴っており、緩徐に増悪する蝸牛前庭症状があり、頭痛発熱のような髄膜炎を示唆する症状が伴えば、かなりの確率でクリプトコッカス性髄膜炎は早期に診断できると考える。

Pj-103-2

中枢神経系真菌感染症の臨床的特徴と予後

信州大学病院 脳神経内科・リウマチ膠原病内科
○佐藤充人、宮崎大吾、関島良樹、池田修一

【目的】中枢神経系真菌感染症は頻度が低いものの免疫不全患者に発症することが多く、予後不良になることが稀ではない。当科で経験した中枢神経系真菌感染症の臨床的特徴を明らかにする。【方法】2007年11月から2015年11月までの8年間に中枢神経系真菌感染症と診断した9例の特徴について年齢、性別、基礎疾患、臨床徴候、検査結果などから検討した。【結果】6例はクリプトコッカス性髄膜炎で平均年齢69.1歳（41-80歳）、基礎疾患は関節リウマチ2例、顕微鏡的多発血管炎、リウマチ性多発筋痛症、急速進行性糸球体腎炎、悪性腫瘍が各1例であった。4例で免疫抑制薬を使用していた。入院時の症状は意識障害5例（JCS1-100）、発熱4例、頭痛1例。髄液検査では細胞数増加77.3±54.3/mm³、蛋白増加157.8±102.3mg/dl、髄液糖/血糖比低下0.18±0.14を認めた。5例で髄液墨汁染色陽性、真菌培養検査は全例陽性。髄液クリプトコッカス抗原は測定された4例全てで陽性であった（32-32768倍）。治療は全例でAMPBが使用された。1例が心肺停止で死亡。退院時のperformance statusはPS0が1例、PS2が2例、PS4が2例で髄液糖低下とPSとの相関が示唆された。2例はアスペルギルス症で共に69歳男性、糖尿病を有していた。髄液検査では軽度の蛋白上昇のみで、血清・髄液のアスペルギルス抗原、β-D-グルカン共に陰性。それぞれ硬膜生検、耳漏培養でアスペルギルスを検出した。VRCZで加療され予後は良好であった。鼻脳ムコール症を発症した28歳女性例は急性骨髄性白血病でPBSCT後であり、副鼻腔生検を行い診断した。AMPB+CPFGで加療されたが全身状態悪化し死亡した。【結論】クリプトコッカス性髄膜炎は抗免疫療法の合併症として発症することがあり、入院時の意識障害（JCS2以上）、髄液糖の低下が高度の症例で予後不良である可能性が高いと考えられた。アスペルギルス、ムコール感染は血清学的に診断することは困難で、組織学的な診断が必要となる場合がある。

PJ-103-3

真菌性髄膜炎の診断における髄液 β -Dグルカンの有用性の検討日本赤十字社医療センター
○鶴沼 敦, 松本英之, 八坂京子, 橋田秀司

【目的】真菌性髄膜炎における髄液 β -Dグルカン（以下 β DG）の有用性が、米国において多数例で検討され、診断の感度・特異度ともに高いことが報告されている。しかし、本邦においては、髄液 β -Dグルカンの臨床的有用性の認知度は低く、またその検討はまだ十分になされていない。髄液 β DGが、本邦においても真菌性髄膜炎の診断に有用であるか、検討した。【方法】髄液 β DGを測定した連続10例（真菌性髄膜炎2例、無菌性髄膜炎3例、多発性硬化症2例、正常圧水頭症1例、腎臓瘍1例、Fisher症候群1例）のうち、診断に用いた初回検体を解析した。髄液を滅菌スピッツに採取し、シリンジを用いてSRL社のスピッツに移し替えて検体を提出した。真菌性髄膜炎2例と疾患対照群8例を比較検討した。【結果】真菌性髄膜炎の1例の髄液 β DGは520 pg/mLで、髄液および血液培養からCandida albicansが検出された。もう1例は、培養とPCRは陰性であったが、髄液 β DGが2020 pg/mLと著明高値であり、抗真菌薬治療により、臨床症状の改善と髄液 β DGの低下がみられた。疾患対象群での髄液 β DGは中央値8 pg/mL、範囲<5 pg/mL–505 pg/mLであり、真菌性髄膜炎2例の髄液 β DGは有意に高値であった（ $P<0.05$ ）。【考察】真菌感染症の血液 β DGのカットオフ値は20 pg/mLであり、真菌性髄膜炎と診断するためのカットオフ値は血液検体より高値となると考えられた。この理由として、髄液採取の際のコンタミネーションの可能性を考えた。【結論】髄液 β DGは、真菌性髄膜炎の診断に有用である。ただし、コンタミネーションを防ぐ採取法の確立および髄液 β DGのカットオフ値の設定のためには、より多数例での検討が必要である。

PJ-103-4

神経梅毒の治療指標・治療反応性予測指標に関する後方視的検討

¹東京医科歯科大学大学院 脳神経病態学分野, ²新渡戸記念中野総合病院
○佐藤武文¹, 尾崎 心¹, 板谷早希子¹, 宮下彰子^{1,2}, 佐藤 望¹, 大久保卓哉¹, 三條伸夫¹, 横田隆徳¹

【目的】神経梅毒はTreponema pallidumによる神経感染症であり、後期梅毒は治療反応性に乏しいとされるが、ペニシリンG（PCG）投与で改善を認める例もある。神経梅毒症例を後方視的に解析し、治療指標と治療反応性予測指標を明らかにすべく考察した。【方法】2011年2月から2015年10月に神経梅毒と診断、加療した症例について、臨床症状、神経学的所見、血液・髄液検査、頭部画像所見を治療前後で比較検討した。【結果】5例中3例で精神症状・認知機能障害を呈し、内1例は痙攣発作で発症、後に左半身の運動感覚障害を呈した。また2例で失調を呈し、内1例では眼球運動障害、下肢深部覚障害を、1例では構音障害を呈した。5例中2例でPCGアレルギーが出現した。5例は全て後期梅毒と分類した。全例がPCG（アレルギー症例はCTRXに変更）にて治療され、神経学的所見は2例で改善し、内1例でMMSEは5から19点へと改善した。治療前後で髄液細胞数は平均22.6/mm³から8.25/mm³に、髄液蛋白は平均92.2mg/dlから58.8mg/dlに、IgG indexは平均4.33から4.30に、TPHA抗体は前値と比較して平均1倍となった。治療前IgG indexは4.33（±1.34）であり、TPHA-indexは1709.7（±731.2）であった。【考察】検査値で改善を最も鋭敏に反映したのは髄液細胞数、髄液蛋白であり治療中の反応性指標として有用であった。治療反応良好の2例ともIgG index、TPHA-indexが著しく高値であり、内1例は血清RPRも著しく高値であった。これら指標は特に中枢神経系で梅毒抗体産生が活発であり、治療力が高く治療反応性が良好であったと考えられ、治療による予後予測因子として有用と考えられた。

PJ-103-5

当院における神経梅毒7例の検討

¹香川大学医学部 神経難病講座, ²香川大学医学部付属病院 消化器神経内科, ³香川大学医学部付属病院 総合内科, ⁴香川大学医学部 看護学科 健康科学
○鎌田正紀¹, 國土曜平², 高田忠幸¹, 久米広大³, 池田和代², 浦井由光², 出口一志², 峠 哲男⁴

【目的】梅毒は、スピロヘータの一種であるTreponema pallidum（TP）による慢性の感染症である。梅毒の年間患者数は1967年の約1万1千人をピークに減少し、2001～2005年は500人台で推移していた。しかし、ここ数年、増加傾向にある。2015年には2000人を超え、厚労省から注意喚起が出された。梅毒の中でも神経系が障害される神経梅毒は、多彩な症状を呈する。当院で経験した神経梅毒症例の検討を行い、早期診断、早期治療に役立てる。【方法】当院で経験した7例の神経梅毒症例について、その臨床症状、検査所見、治療経過を検討する。【結果】平均年齢44.1歳。男女の内訳は男性6人、女性1人であった。初診時の主訴は、高次機能障害3例（認知機能低下2例、運動性失語1例）、視力障害1例、下肢異常感覚2例、歩行障害1例であった。神経学的にRomberg徴候陽性例2例、Abadie徴候陽性例1例、Argyll Robertson瞳孔陽性例1例、緊張性瞳孔陽性例1例であった。髄液検査にて細胞増加、蛋白増加、TPHA陽性、RPR陽性を認め、神経梅毒と診断した。HIVとの混合感染はなかった。頭部MRIで異常信号を認めたのは3例であった。全症例、2週間のベンジルペニシリンカリウム点滴静注により治療を行った。2例にJarisch-Herxheimer反応を認めた。1例は2クール目の治療を行った。全症例において治療後、髄液所見は改善し、数ヵ月単位での臨床症状の改善を認めた。【結論】TP感染による臨床症状は、神経系への浸潤により、早期・進行期にかかわらず多彩な初発症状を呈する可能性がある。早期に診断し、治療することで後遺症を出るだけ軽減することができるため、患者背景や年齢からも梅毒を疑い検査する必要がある。

PJ-103-6

当院における神経梅毒17例の臨床的特徴の検討

長野赤十字病院 神経内科
○松野淳洋, 佐藤俊一, 小玉 聡, 渡部理恵, 石井 亘, 星 研一, 矢彦沢裕之

【目的】感染症法による本邦梅毒の動向調査では1967年以降報告数は減少傾向であったが、2010年以降上昇傾向に転じ2014年には1671例が報告されている。当院でも過去30年間で梅毒患者は増加しており、その動向や臨床的特徴を検討した。【方法】1987年10月から2015年5月までの間に当院で入院加療を行った、神経梅毒診断確定例17例（男性15例、女性2例）を対象とした。全症例で髄液TPHAまたはSTS陽性であった。臨床項目として、年齢、性別、発症背景（特にHIV感染の有無）、早期梅毒に対する治療歴の有無、臨床病型、経過につきそれぞれ検討を行った。【結果】31歳～85歳と幅広い年齢層で発症が認められ、平均発症年齢は55.3歳であった。17例中15例（88%）が男性、2例（12%）が女性であった。88%（15例）でHIV陰性、12%（2例）でHIV感染不明、陽性例は認めなかった。早期梅毒に対し治療歴のあった18%（3例）を除き、82%（14症例）では早期梅毒に対して未治療であった。臨床病型は進行麻痺35%（6例）、脊髄痙攣18%（3例）、進行麻痺＋髄膜血管型18%（3例）、髄膜血管型・脳神経麻痺12%（2例）、髄膜血管型・脳梗塞12%（2例）、進行麻痺＋脊髄痙攣6%（1例）であった。【結論】神経梅毒は髄液異常（細胞数、蛋白増加、STS／TPHA抗体陽性）を確認することで容易に診断可能であり、治療介入可能な疾患である。無症候性神経梅毒および髄膜血管型神経梅毒の時期に十分な治療を行われた場合は一般に予後良好といわれるが、髄膜血管型で脳幹部梗塞を発症し深昏睡に至った例や、早期梅毒の時期に抗菌薬治療が開始されていたにも関わらず、神経梅毒へ移行した非典型例も認めた。例の場合も、血清梅毒反応陽性の場合積極的に神経梅毒のスクリーニングを行い、梅毒性の髄液異常を認める場合は可能な限り早期に、髄液移行性を考慮した十分な抗生剤治療を行うことが重要であると考えられた。

PJ-104-1

Lateralized Periodic Dischargeを呈したNCSEの治療後に脳萎縮を認めた2症例

天理よろづ相談所病院 神経内科
○和田一孝, 酒巻春日, 月田和人, 山中治郎, 田中寛大, 古川公嗣, 神辺大輔, 新出明代, 景山 卓, 末長敏彦

【目的】Nonconvulsive Status Epilepticus（NCSE）は診断困難で、治療に関しては一定の見解がない。症例を通し、NCSEの早期診断、早期治療の重要性を報告する。【方法】脳萎縮を伴ったLPDを呈したNCSEの2症例を後方視的に検討する。主要な検診項目は症状、診断、脳波所見、治療内容、治療介入までの期間、LPDを認めた期間、頭部MRIでの変化である。【結果】症例①は陳旧性脳出血のある61歳男性。2週間前より左手の動かしにくさがあった。JCS1、左半側空間無視、左同名半盲、左皮質性感覚障害を認めた。MRIで右頭頂後頭葉皮質に拡散強調像で高信号域を認め、脳波で頭頂葉優位で右側に拡がるLateralized Periodic Discharge（LPD）を認め、NCSEと診断しフェニトイン、カルバマゼピンで加療を開始した。内服のみで加療を行い、LPDの消失に約1ヶ月要した。半側空間無視、半盲は残存し、右頭頂葉中心に萎縮を認めた。症例②は両側頭頂葉出血のある65歳女性。フェニトイン、レベチラセタム内服中であった。主訴はJCS3、左半側空間無視で、約1ヶ月前より症状が出現し、症状増悪で当科入院。MRIで両側側頭頭頂葉中心に拡散強調像で高信号域を認め、脳波で右側頭頂葉優位にLPDを認め、NCSEと診断した。約2週間の内服調整のみでは改善なく、挿管し鎮静薬投与と内服調整を行った。症状は残存し、MRIで右頭頂後頭葉優位の両側の脳萎縮を認めた。2症例とも、内服加療に抵抗性を示し、LPD消失に1ヶ月以上かかった。また、LPDを認めた部位に急速な萎縮性変化を認めた。【考察】LPDは短期間で消失すると考えられているが、本症例のようにLPDが遷延し脳の萎縮性変化を認めることがある。LPDを伴ったけいれん重積発作と選択的神経細胞壊死に関連があるとする剖検例が報告されている。また、NCSEにおいて早期診断と早期治療が予後に関わる。内服加療に抵抗の場合は、鎮静加療も検討する必要がある。【結論】NCSEの早期診断、治療は重要である。LPD遷延と脳萎縮は関連している可能性がある。

PJ-104-2

複雑幻視を呈した非痙攣性てんかん重積状態の2例

¹横浜市立市民病院 神経内科, ²横浜市立大学 神経内科学・脳卒中医学
○山崎舞子¹, 金塚陽一¹, 林竜一郎¹, 田中章景², 山口滋紀¹

【はじめに】複雑幻視を呈したNCSE(nonconvulsive status epilepticus)の2例を経験したので報告する。【症例1】49歳男性。45歳時に歯状核核核淡蒼球ルイ体萎縮症と診断された。X月某日急につじつまの合わないことを言うようになったため救急要請となった。来院時「おいしそうなケーキがぶら下がっている」「そこにいる魚を釣る」という複雑幻視を認めた。第2病日脳波では左後頭部から側頭後頭部にかけて棘波を認めNCSEと診断した。抗てんかん薬を導入し加療したところ、幻視は速やかに改善した。後日再度複雑幻視を認め、その際実施した脳血流ECD-SPECTで両側後頭葉から頭頂葉にかけて血流増加があり同部位が責任病巣と考えられた。【症例2】41歳女性。Y月Z-7日近医でインフルエンザ予防接種を受けたため夜間より38度の発熱を認めた。Y月Z日頭痛、発熱が続き意識障害もあったため救急要請された。来院時JCS10。診察中に眼球左共同偏倚、頭部を左に曲げ両上肢を強直させる約1分間の強直間代性痙攣を認めた。抗てんかん薬を使用後全身性の痙攣の再発はなく経過し意識清明となったが、逆行性健忘と第2病日より「ジャングル」の風景が鮮明に見える「自分と家族の両腕に片仮名が羅列したものが書いてある」という複雑幻視を認めた。同日実施した脳MRIでは左頭頂葉に軽度の浮腫性変化があり、脳波で左側頭部に棘波を認め、同部位が責任病巣と考えられた。抗てんかん薬を調整し幻視は消失した。第9病日に実施した脳血流ECD-SPECTでは両側側頭葉に血流の増加を認めた。【考察】てんかんに伴う複雑幻視の発生機序として、一次視覚領域に加えて頭頂連合野、高次視覚野が関与していると考えられる。有症状時に脳波、脳血流SPECTで責任病巣を検出でき診断に至った貴重な2症例と考えられた。

Pj-1043

免疫学的機序が疑われた高齢初発てんかんの3例JCHO九州病院 神経内科
○山本明史, 迫田礼子

【目的】認知症や脳卒中などの脳器質的病変を認めない高齢初発てんかんを時に経験する。加齢自体がてんかん源性を持つとも考えられているが、血液検査や脳画像のごく軽度の異常から免疫学的機序が疑われることもあり、症例の蓄積が必要である。【方法】高齢初発てんかん3例の臨床経過を検討し、過去の報告例と比較検討する。【結果】(症例1)70代女性。時々手足をバタバタさせるが、その時の記憶がないと家族に連れられ受診。神経学的には異常なかったが、脳MRIにて右島皮質～右側頭内側部に軽度のFLAIR高信号を認めた。採血上は異常なく、カルバマゼピン(CBZ)開始したところ、症状消失しMRI所見も改善した。(症例2)60歳代女性。一過性の全身けいれん反復し受診。脳MRIで両側側頭葉内側に軽度FLAIR高信号。髄液蛋白軽度上昇、抗GAD抗体軽度上昇あり。CBZ開始し発作消失したため、免疫治療は行わなかったが、MRI所見も改善した。(症例3)50歳代女性。他院でてんかんの診断でバルプロ酸(VPA)開始されていた(詳細不明)。歩行障害で受診。痙性対麻痺を認めた。脳MRIで右側頭葉皮質下に軽度のFLAIR高信号を認めた。その後発作なく、MRI所見も改善したため、希望にてVPA中止したが発作は起こしていない。痙性対麻痺は残存している。【結論】諸報告で高齢初発てんかんでも難治例では自己抗体の関与など免疫学的機序が考えられている。本3例は難治てんかんではないが、MRI所見と経過から免疫学的機序によるself-limitingな脳炎/脳症も疑われ、高齢初発てんかんの機序の一つかもしれない。また、高齢初発てんかんは再発しやすいとされているが、抗てんかん剤が中止可能な症例もあるかもしれない。大江ら(2011)も70歳代男性の高齢初発てんかん患者で、MRI異常と髄液抗GlutRε2抗体陽性を認め、短期間で抗てんかん剤を中止できた症例を報告している。

Pj-1044

成人期に痙攣を初発したMELAS4例の臨床的検討横須賀共済病院
○下田 浩, 新美祐介, 入岡 隆

【目的】成人期に痙攣を初発したMELAS (mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes) 症例の臨床所見、検査所見CT, MRI、脳波などを検討し、神経内科・救急診療における注意点を抽出する。【方法】成人期症例4例(18歳男性1例、28歳、60歳、66歳の女性3例)の診療情報をカルテから抽出し分析した。【結果】痙攣初発時の合併症として、3例に難聴と糖尿病(2例が1型)がみられた。18歳症例のみ合併症が明らかでなかったが、若年発症の難聴や糖尿病の家族歴があった。痙攣初発時にミトコンドリア病の臨床診断を受けていた患者は60歳代の2例のみであった。初診時に全例でCTが行われていたが、60歳代の2例で著明な大脳萎縮と基底核石灰化を認めた。28歳例では大脳萎縮、18歳例ではごく軽度の基底核石灰化を認めたのみであった。全例で血液リンパ球遺伝子検査を施行し、ミトコンドリア遺伝子3243点変異を認めた。【結論】救急診療において初発痙攣患者のアセスメントは重要であるが、成人期痙攣の原因疾患として、稀ながらMELASもありうることによる必要がある。教科書的な臨床的特徴を熟知するとともに、基底核石灰化など軽度なCT異常も見逃さない姿勢が正しい診断のために重要である。

Pj-1045

脳卒中後のlate seizureの検討トヨタ記念病院 神経内科
○鈴木淳一郎, 岩田麻衣, 守吉秀行, 中井紀嘉, 西田 卓, 伊藤泰広

【背景】脳卒中後に症候性てんかんを生じる頻度は2~4%とされ、高齢発症のてんかんの主な原因である。Late seizureは再発することが多く、てんかんに移行しやすい。【目的】脳卒中後のlate seizureの臨床的特徴とてんかんに移行する要因を明らかにする。【対象と方法】2007年1月~2015年9月に当院で脳卒中後のlate seizureにて入院治療を行った128症例をretrospectiveに検討した。Late seizureの定義は、脳梗塞発症後14日以上経ってから起こるけいれんとした。【結果】128例中、88例(68.8%)が男性で、初回のlate seizureをおこした平均年齢は68.2 ± 13.7歳だった。脳卒中中の病型は脳梗塞が69例、脳出血が43例、くも膜下出血が15例、脳静脈血栓症が1例だった。脳卒中発症から初回のlate seizure発症までの期間の中央値は12ヶ月だった。Late seizureによる入院前のmRSが4.5の患者が66人(51.6%)と重症患者が多く、重積発作を来した例は46.3%、人工呼吸管理を行った例は6.3%だった。病型別で比較すると、脳卒中発症から初回のlate seizure発症までの期間は、くも膜下出血で平均6か月と短かった。初回のlate seizureで入院した85例のうち、半年以上followできた63例で検討を行うと、平均約2年のfollowで36例(57.1%)が再発した。再発のリスクが高かったのは、くも膜下出血後、early seizureを来した例、初回のlate seizureの際に拡散強調画像で皮質に高信号をみとめた例、全身麻酔管理が行われた例だった。有意差はなかった。再発時の治療は、再発群と非再発群で有意差はなかったが、血中薬物濃度が有効濃度以下の症例が多かった。【結論】脳卒中後のlate seizureに対して、高齢のため副作用が出現しやすく十分量の抗てんかん薬を投与できないこともある。しかし脳卒中後のlate seizureは再発率が高く、初回のけいれん発作から十分な加療が望まれる。

Pj-1046

痙攣時間の短い痙攣患者における、痙攣重積(間欠型)に対する病院前予測因子の検討

¹国立国際医療研究センター病院 神経内科、²国立国際医療研究センター病院救急科
○佐藤謙一郎¹, 新井憲俊¹, 大森亜希¹, 肥田あゆみ¹, 木村昭夫², 竹内壮介¹

【目的】痙攣持続時間が短くとも意識レベルの回復なく痙攣を繰り返せば痙攣重積(間欠型)に該当するが、このようなタイプの痙攣重積においては、救急隊からの受け入れ要請の時点から痙攣重積であることが明らかでない事は多くない。受け入れ要請があった時点の救急隊情報から痙攣重積となるか否かを予測する病院前予測スコアを作成した。【方法】2010年8月から2015年9月までの間に当院救急外来に救急搬送され痙攣が主訴であった15歳以上の連続症例1291例を対象とした後ろ向き観察研究。なお、心血管性および心因性に伴う痙攣、シバリング、不随意運動は除外した。痙攣持続時間が概ね5分より長いものを除外した730例について、痙攣重積51例と痙攣重積でない679例とに分類した。痙攣重積の定義はILAE分類に従い「5分以上の痙攣の持続。または意識の回復なく痙攣を繰り返すもの」とした。データ分割した後、痙攣重積の有無を目的因子として、重積の有無に関連する可能性がある複数の説明因子について多変量ロジスティック解析を行った。導出された説明因子からスコアを作成し判別能を検討した。【結果】痙攣重積と有意に関連した独立因子として、年齢50歳以上、救急隊到着時の意識レベルJCS 3桁・収縮期血圧150mmHg以上、普段の抗てんかん薬内服あり、の4つが見出された。それぞれについて2点、1点、1点、1点としてスコアを作成し検証した所、痙攣重積の判別能はROC曲線のAUC 0.738 (95% CI: 0.61~0.87) となり、合計点3点(以上)をカットオフとした時に、感度0.667、特異度0.797、陽性尤度比3.286、陰性尤度比0.418となった。点数が高いほど痙攣重積である頻度は高くなった(4点以上のとき陽性の中率36.4%)。【結論】短時間痙攣症例でも複数のリスク因子があれば重積となる可能性が高まること示唆された。他施設における外的妥当性の検証とともに、前向き検討でも結果が妥当であるか等、今後さらなる検証が必要である。

Pj-105-1

高齢発症てんかん重積に対する長時間ビデオ脳波記録の有用性安城更生病院 神経内科
○横井克典, 安藤哲朗, 川上 治, 杉浦 真, 加藤博子, 加藤隼康, 都築雨佳, 鬼頭大志, 平賀経太

【目的】高齢初発のてんかん患者での痙攣重積に対し、長時間連続ビデオ脳波記録を用いた非痙攣性てんかん重積状態(NCSE)の評価の報告は少ない。高齢発症てんかん重積患者に対して長時間ビデオ脳波記録を施行し、NCSEの出現頻度とその後の経過について評価、その意義を検討する。【方法】2015年9月より2016年4月までにてんかん重積で入院した高齢患者に対し、入院直後より長時間ビデオ脳波記録を施行。ビデオ、脳波より臨床的発作とNCSEの診断、また予後と合併症を検討する。【結果】現在症例集積中である。現在2ヵ月間で2例施行した。1例目は86歳女性。初発痙攣重積発作で入院。入院時にジアゼパム、フェニトン投与で痙攣は沈静。入院した。MRI上、脳梗塞の既往あり非誘発性てんかんと診断。入院後よりモニタリング開始した。眠っている状態に見えても脳波上は律動性棘徐波複合を頻回に認め、NCSEと診断した。モニタリング終了後も意識障害は遷延。入院8日目に意識改善も9日目に胸痛を訴え心筋梗塞と診断。迅速な治療により自宅退院でき、現在はレベチラセタム開始で発作の再燃は認めていない。2例目は103歳女性。過去に脳梗塞、症候性てんかんでフェントインの内服をしていたが、1年前から中止されていた。入院日、痙攣重積で救急搬送。来院後ジアゼパム投与で頓挫。意識障害の遷延あるも血圧低下ありフェニトインは投与せず入院。入院後よりモニタリング開始。測定当初は一部spikeを認めるものの重積は認めず、入院翌日には意識の改善を早期に認めた。合併症なく退院となった。【結論】高齢発症てんかん重積で、発作後の意識障害の遷延を認める場合にはNCSEの可能性もあり、長時間ビデオ脳波記録が診断に有用と考えられた。循環器系の合併症にも注意が必要と考えられた。

Pj-105-2

頭皮脳波で検出困難な発作間欠期てんかん性放電の特徴と脳磁図の有用性

¹東京大学大学院医学系研究科 神経内科、²福島県立医科大学 神経内科、³東京大学大学院医学系研究科 臨床病態検査医学分野
○徳重真一¹, 寺尾安生¹, 佐々木拓也¹, 弓削田見弘¹, 寺田さとみ¹, 濱田 雅¹, 辻 省次¹, 宇川義一², 湯本真人³

【目的】発作間欠期のてんかん性放電の中で、脳波(EEG)で検出しづらく脳磁図(MEG)が検出に有用である電源の特徴を明らかにする。【方法】2011年1月から2014年6月にかけて当院でMEG検査を実施した全症例159例(33.4 ± 15.3歳、男性90名、女性69名)が対象。電子カルテ上で306チャンネルMEG及び19チャンネルscalp EEGの同時記録の報告書を後方視的に調査し、MEG・EEG所見を集計・比較した。なおMEGによる電源の同定には、Elekta-Neuromag社の解析ソフト(Xfit)上で単一電流及極性モデルを用いた。【結果】EEGでてんかん性放電を検出した症例は159例中122例であり、その全例でMEGでも異常が検出されていた。一方、EEGでてんかん性放電を検出できなかった症例は37例であったが、そのうち19例ではMEGでてんかん性放電を検出した。なおEEGで所見があったがMEGで検出できないという症例は1例もなかった。このようにMEGの方がEEGより感度が高い傾向にあった。特に前頭弁蓋部の電源はEEGで検出しにくい傾向があり、MEGとEEGの両方で所見のあった122例のうちMEGで前頭弁蓋部に電源を有した症例は50例(41.0%)にとどまったのに対し、MEGで所見がありながらEEGで検出できなかった19例の中では、前頭弁蓋部の電源を12例(63.2%)と比較的高率に認めた。なお側頭葉では外側よりも内側の電源の方がEEGで検出されやすい傾向にあった。前頭弁蓋部の電源がEEGで検出しにくい理由としては、大脳皮質が内側に折れ込んでいるため、電流のベクトルが頭皮に垂直な方向を向いておらず、頭皮上から記録したEEGでは感度が低くなった可能性が考えられる。一方MEGは頭皮に平行な向きの電流を検出可能であり、前頭弁蓋部の電源も高感度に捉えることができたものと思われる。【結論】てんかんの発作間欠期の電源を検出するにはEEGよりもMEGの方が高感度である。特に前頭弁蓋部の電源はEEGの感度が低い傾向にあり、診断にはMEGが有用である。

Pj-105-3

低酸素脳症における頭上脳波所見と超低周波活動 (infraslow activity) の検討

¹京都大学大学院医学研究科 臨床神経学, ²京都大学大学院医学研究科 臨床病態検査学, ³京都大学大学院医学研究科 脳機能総合研究センター, ⁴神戸市立医療センター中央市民病院 神経内科, ⁵京都大学大学院医学研究科 てんかん・運動異常生理学
○十河正弥¹, 人見健文^{1,2}, 村井智彦¹, 松橋眞生³, 松本理器⁵, 幸原伸夫⁴, 高橋良輔¹, 池田昭夫⁵

【目的】脳波における超低周波活動 (infraslow activity = 1Hz以下の緩電位変化) は通常記録・判読条件では確認できない電位変化で、てんかん発作時や睡眠時などでの出現が報告されている。アストロサイトの細胞外カリウム濃度緩衝機能の異常や血液脳関門により生じる頭蓋内外の電位差がその形成に関与するが、意識障害患者における超低周波活動の報告は少なく、その臨床的意義は不明な点が多い。今回我々は低酸素脳症における超低周波活動について検討した。【方法】2施設における連続82例の心肺蘇生後低酸素脳症の頭上脳波を後方視的に検討した。通常脳波判読に加えて、平均電位基準法、時定数2秒、高周波フィルタ120Hzの設定を用いて、超低周波活動の有無を目視で調べた。また超低周波活動の確認には、短時間フーリエ変換による時間周波数解析も併用した。【結果】通常脳波所見として、全般性周期性放電 (generalized periodic discharges) 7症例、背景活動抑制 (back ground suppression) / 電気的大脳無活動 (electrocerebral inactivity) 5症例、群発・抑圧交代 (burst suppression) 4症例を認め、その他66症例では背景活動の徐波化、持続性徐波の出現等を認めた。群発・抑圧交代を認めた4症例中3症例で0.20-4Hzの陰性の超低周波活動を認め、いずれも群発相に一致していた。他の脳波所見を呈した症例では明らかな超低周波活動は認めなかった。【結論】低酸素脳症においても頻度は少ないが超低周波活動が出現した。群発・抑圧交代の群発相と一致して出現する点は、超低周波活動が皮質興奮性を反映するとした過去の報告 (M van Putten, et al. 2015) と矛盾しない。同報告では低酸素脳症の全例で超低周波活動を認め、周波数も0.015-0.06Hzとより低周波数であり、本研究とは出現頻度、周波数が異なっていた。本研究の超低周波活動は既報とは性質の異なる活動である可能性が示唆される。

Pj-105-4

成人てんかんの抗てんかん薬治療反応性

¹京都府立医科大学大学院医学研究科神経内科学, ²国際医療福祉大学福岡保健医療学部
○田中章浩¹, 赤松直樹², 水野敏樹¹

【目的】てんかんの発症率は小児より高齢者で高いことが明らかになっており、今後ますます成人てんかん患者が増加することが予測される。また、約70～80%の人で適切な医療により発作は抑制されるが、医療体制の不備により適切な医療を受けられない患者が少なからず存在する。以上のような背景から当院では2015年4月にてんかん専門外来を開設した。今回、その診療状況について、主に成人てんかんの抗てんかん薬治療反応性について検討した。【方法】2015年4月1日から9月30日の間に当院てんかん専門外来にてんかんの診断で通院しているてんかん患者55名 (男性21名 (38.2%)) を対象に、てんかん症候群、てんかん発作型、抗てんかん薬に対する治療反応性などについて診療録を用いて後方視的に調査を行った。【結果】受診時年齢は46.7歳、てんかん発症年齢は35.2歳であった。最も多くを占めたてんかん症候群は側頭葉てんかんが25例 (45.5%) で発作型は複雑部分発作と二次性全般化発作をそれぞれ17例 (30.9%) ずつ認めた。治療は52例に薬物療法を行っており、単剤療法が35例 (63.6%)、多剤療法17例 (30.9%) (2剤13例, 3剤1例, 4剤1例) であり、抗てんかん薬はカルバマゼピンが最も多く使用された。12か月以上の発作抑制率は72.3% (37例中27例) で60.0% (25例中15例) が単剤療法であった。また26.9% (52例中14例) で抗てんかん薬の副作用を認めた。【結論】成人てんかんの抗てんかん薬治療反応性は単剤での発作抑制率が高いことが特徴であったが、発作抑制だけでなく副作用や忍容性も考慮し抗てんかん薬を慎重に選択する必要がある。

Pj-105-5

救急室での痙攣重積に対する経口投与によるレベチラセタム急速飽和療法

¹京都第一赤十字病院 脳神経・脳卒中科, ²京都府立医科大学附属北部医療センター 神経内科, ³京都第一赤十字病院 救急科
○傳 和真¹, 今井啓輔¹, 濱中正嗣¹, 五影昌弘¹, 山崎英一¹, 山本敦史¹, 中村拓真¹, 猪岡徹也¹, 山田丈弘², 池田栄人³

【目的】救急搬送された痙攣重積例に対する経口投与によるレベチラセタム急速飽和療法 (1500mg以上単回投与、以下HD-LEV) の有用性を明らかにする【方法】2012年6月から2015年11月までに救急経由で入院した痙攣例266例中、搬入時に重積状態でありHD-LEVを実施した例を対象とした。対象において背景因子、初療内容、効果、副作用、予後を検討した【結果】HD-LEV実施は28例 (1500mg: 1例, 2000mg: 24例, 3000mg: 3例) であった。背景因子に関して、男性14例、年齢中央値73歳、初回発作22例であった。発作型は部分発作の二次性全般化 (痙攣性) が25例、複雑部分発作 (非痙攣性) が3例であった。病因は陳旧性脳卒中7例、認知症5例、脳炎4例、onset seizure/early seizure2例、陳旧性頭部外傷2例、アルコール中毒2例、脳腫瘍2例、多発性硬化症1例、不明3例であった。初療内容に関しては、フェニトイン点滴とジアゼパム静注の併用26例、静脈麻酔薬併用8例 (全例で気管挿管と人工呼吸管理) であった。効果に関しては、投与1時間後も重積持続4例、24時間以内の再発2例 (非挿管20例) のみであり、残りの22例で鎮痙できていた。副作用に関しては、HD-LEVに直接関連した重篤な副作用は1例もみられなかった。軽度の肝機能障害4例 (いずれもLEV以外が原因と考察)、継続投与中に薬剤の減量/変更を要した例8例であった。減量/変更理由は傾眠5例、易刺激性2例、尿蛋白1例であった。予後に関して、入院前の状態に回復17例、後遺症残存10例 (長期臥床による廃用6例、片麻痺や失語2例、傾眠1例、併発した脳卒中での後遺症1例)、死亡1例 (直腸潰瘍による出血性ショック) であった。【結語】救急室での痙攣重積に対する経口投与によるHD-LEVは他の抗痙攣薬併用で高齢者にも有効かつ安全に実施できており有用であった。しかし予後良好例は全体の61%にとどまっており、同療法については今後導入される点滴投与も含めて改善の余地がある。

Pj-105-6

てんかん重積治療におけるレベチラセタム投与の有効性の検討

¹平塚共済病院 神経内科, ²横浜市立大学 神経内科
○桃尾隆之¹, 鈴木 聡¹, 菅原恵梨子¹, 山本良央¹, 田中章景²

【目的】部分てんかんの重積発作時の治療には、まず、ジアゼパム、フェニトイン静注が使用され、再発予防薬については、ガイドライン上、カルバマゼピンが推奨されている。しかし、副作用の頻度が高いこともあり、近年では新規抗てんかん薬の使用が増加している。特に血中濃度上昇が速やかなレベチラセタムが投与される例が多いが、その効果についてはデータが不十分である。今回我々は部分てんかん発作後の治療について、カルバマゼピンとレベチラセタムの急性期の再発予防効果、副作用頻度などについて比較検討した。【方法】2013年4月～2015年11月にてんかん発作で入院した症例の中で、てんかん重積状態と診断され、ジアゼパム、フェニトイン静注が行われた後、カルバマゼピン (CBZ) またはレベチラセタム (LEV) で再発予防を行った計43例 (脳梗塞12例、脳出血7例、脳腫瘍3例、頭部外傷7例、アルツハイマー病6例、アルコール性2例、原因不明6例) について検討した。CBZ群は23例 (平均年齢73歳)、LEV群 (平均年齢66歳) は20例であった。【結果】人工呼吸管理を要したのはCBZ群3例、LEV群2例、てんかん重積状態後、後遺症なく回復した例はCBZ群で19例、LEV群で17例で有意差はなかった。副作用として、CBZ群で薬疹4例、腎障害1例、めまい2例、食思不振1例を認めたが、LEV群では明らかなものは認めなかった。その後の発作の再発率には差は認めなかった。【結論】レベチラセタムは部分てんかん重積状態で再発予防に関してカルバマゼピンと有効性に差はなく、副作用の発現は少ないため、いれいれ重積後の発作再発予防に有用である。

Pj-105-7

ホスフェニトインとレベチラセタム併用療法の有効性

沖縄県立中部病院
○難波雄亮, 吉田 剛, 金城正高, 城之園学

【目的】救急対応で使用されるホスフェニトインとレベチラセタムの併用療法の有効性について比較検討した。【方法】2014/8/1-2015/8/1の期間に救急外来にてんかん重積状態診断され、ホスフェニトイン点滴後にレベチラセタム内服を開始した患者を対象とした。症例は、後向きにカルテより症例を抽出した。てんかん重積状態の診断は、2人の神経内科専門医で行った。【結果】観察期間内でのてんかん重積状態の患者数は479人であった。その内ホスフェニトインとレベチラセタム併用者は18人 (4%) であった。平均年齢57.9歳、男性12人、女性6人、convulsive seizure16人、non-convulsive seizure2人であった。てんかん重積の改善は15人 (83.3%) と高く、その内24時間以内の改善は90% と高かった。【結論】過去の報告と比較しても、ホスフェニトインとレベチラセタム併用療法では、てんかん重積状態の改善率が高いものとなっている。今後は症例数を増やし、ホスフェニトインからレベチラセタムの投与までの時間の関係やホスフェニトインの維持投与の必要性について検討していく必要があると考える。

Pj-106-1

脳波判読セミナーのアンケート調査からの脳波教育の現状解析:過去5年間の実態とニーズ

¹京都大学大学院医学研究科 脳病態生理学講座 臨床神経学, ²京都大学大学院医学研究科臨床病態検査学, ³京都大学大学院医学研究科てんかん・運動異常生理学講座, ⁴九州大学大学院医学研究院脳神経病研究施設臨床神経生理学教室, ⁵岐阜大学大学院医学研究科神経内科・老年学分野, ⁶九州大学大学院医学研究院神経内科学, ⁷近畿大学内科学講座神経内科部門
○谷岡洗介¹, 人見健文², 松本理器³, 飛松省三⁴, 犬塚 貴⁵, 吉良潤一⁶, 楠 進⁷, 高橋良輔¹, 池田昭夫³

【目的】日本神経学会学術大会 (以下総会) と日本神経学会近畿地方会 (以下地方会) の脳波判読セミナー受講者の実態とニーズを明らかにする。【方法】総会5回 (2011～15) と地方会6回 (2012～15) の受講者アンケートを解析した。【結果】1) 総会のアンケート記入者は59～90名、ほぼ全員会員で専門医は約半数 (51±27%) だった。経年的には、20代・50代以上増加、30代減少、40代横ばいだった。参加者の施設の脳波計は、紙書きのみ減少、デジタル増加であった。脳波検査依頼数/月は、0件増加、1-10件横ばい、11-50件低下、51件以上常に0名だった。脳波判読件数/月は、0件増加、1-10件横ばい、11-50件増加、51件以上微減だった。高満足度の講義内容は、正常脳波、意識障害の脳波など、希望する講義は、脳波判読、正常型などだった。2) 地方会のアンケート記入者は60～149名で、ほぼ全員会員で専門医の割合は61±28%だった。経年的変化は、20代横ばい～微減、30代低下、40代増加、50代以上横ばいだった。使用脳波計は、紙書き減少、デジタル増加であった。脳波検査依頼数/月、脳波判読件数/月の割合は全て横ばいだった。高満足度の講義内容は、てんかんの脳波、脳波判読の仕方など、希望する講義は、てんかんの脳波、正常型などだった。【結論・考察】1) 総会では、20代の増加、30代の減少、脳波検査依頼・判読件数/件の増加がみられた。総会の主対象は初學者のため、それに対応した変化と考えられた。2) 地方会参加者は30代、40代が多く、これは内容が実践的で、当日参加可能なためと考えられる。地方会ではてんかん脳波の満足度と希望が共に高かった。3) 両者ともデジタル脳波計使用者が増加し、その普及を反映している。また両者とも正常型型のニーズが高く、脳波判読において問題であることが示唆された。

Pj-106-2

半年間の当院でんかん診療の調査 - 見過ごされている高齢者のでんかん

石巻赤十字病院

○加藤量広, 成川孝一, 及川崇紀

【目的】当院は石巻・登米・気仙沼医療圏(人口39万人)の地域医療支援病院であり、外来の1日平均患者数は約1000名である。でんかんは小児科、神経内科、脳神経外科の3科が主に担当している。また、当院救命救急センターには意識障害やけいれんを主症状として救急搬送される患者が多く、その中にはでんかんの既往を持つ患者や新規発症のでんかん患者が含まれる。近年、でんかん患者の生活の質を高めるためには診療ネットワークの充実が必要であることがしばしば指摘されるようになった。そのためには当院および当地域のでんかん診療の実態を知ることが必要と考え、一定期間に当院を受診したでんかん患者のデータベースを作成した。【方法】2015年4月から9月までに当院外来を受診または当院に入院したでんかん患者を対象とした。でんかんと病名登録されていても診療録の記載情報が出てんかんの実用的臨床定義(ILAE 2014)を満たさない症例は除いた。【結果】対象は580名(男321名)であった。年代で分けると、14歳以下151名、15歳から64歳323名、65歳以上106名であった。対象のうち石巻市在住の患者は346名で70%を占め、石巻市全人口に対してでんかんで当院を受診した患者の割合は、14歳以下0.42%、15歳から64歳0.23%、65歳以上0.17%であった。全対象を受診科で分けると、小児科240名、神経内科155名、脳神経外科88名で、小児科で18歳以上の患者は76名(32%)であった。【結論】当院における65歳以上の高齢者ででんかん患者の受診は、過去の主な疫学調査の報告に比べて少ない。高齢者のでんかんが見過されている可能性があると思われる。また当院においてもいわゆるキャリアオーバーの問題があり、でんかん診療における小児科と成人科の連携を十分に行う必要がある。

Pj-106-3

BAFMEにおけるPET画像上の特徴

¹京都大学大学院医学研究科 臨床神経学、²京都大学大学院医学研究科 臨床病態検査学、³京都大学大学院 人間健康科学 近未来型人間健康科学融合ユニット、⁴京都大学大学院 脳機能総合研究センター、⁵京都大学大学院医学研究科放射線医学、⁶京都大学大学院医学研究科 でんかん・運動異常生理学
○村井智彦¹、人見健文²、小林勝哉¹、下竹昭寛¹、岡田知久⁴、松本理裕⁶、富樫かおり⁵、澤本伸克³、高橋良輔¹、池田昭夫⁶

【目的】良性成人型家族性ミオクロームスでんかん(benign adult familial myoclonus epilepsy:BAFME)(Yasuda et al, 1991)は、成人発症の手指を主体とする振戦(皮質振戦)(Ikeda et al, 1990)と稀発全般発作を主徴とした疾患である。BAFMEは常染色体優性遺伝を呈し、主に本邦と欧州から報告されている。電気生理学的に皮質反射性ミオクロームスの特徴を有し、一次運動感覚野の皮質過興奮が示唆される。また欧州家系では、病理学的にブルキンエ細胞や樹状突起の消失など小脳の異常が指摘されている(van Rootselaar et al, 2007)。しかしMRIでは正常もしくは非特異的異常のみ(Striano et al, 2009)。MR spectroscopyでは小脳の機能不全の報告(Striano et al, 2009)があるのみで、機能異常の詳細な分布は不明である。¹⁸F-fluorodeoxyglucose (FDG) Positron emission tomography (PET)を用いて、BAFMEにおける前頭葉・小脳を中心とした機能異常を空間的に評価する。【方法】当院で2006年1月1日から2014年12月31日にPETを撮像された患者6名(男性1名、女性5名、撮像時年齢:44.17±13.83才)を対象として、PETデータを放射線科医の読影結果を元に解析した。【結果】PETの結果は、両側の前頭葉内側面・頭頂葉の取込み低下:1名、右側頭葉腹外側の取込み低下:1名、右側頭葉腹側部の取込み低下:1名、明らかな異常を認めない:3名であった。【結論】今回の検討ではBAFMEにおいて前頭葉、小脳などの顕著な糖代謝亢進や低下を来す病態は示唆されなかった。今後健常者との比較を含む詳細な機能画像の検討を行い、機能解析を進めていく必要がある。

Pj-106-4

日本における発作性運動誘発性舞踏アテトーゼ (PKD) におけるPRRT2遺伝子の変異解析

¹長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 医療科学専攻展開医療科学講座 精神神経科、²名古屋市立大学大学院医学研究科 新生児・小児医学分野、³東京女子医科大学附属遺伝子医療センター、⁴長崎大学大学院医歯薬学総合研究科放射線医療科学専攻 放射線生命科学講座 人類遺伝学、⁵長崎大学大学院医歯薬学総合研究科生命科学専攻 分子創薬科学講座 ゲノム創薬学、⁶医歯薬学総合研究科医療科学専攻 展開医療科学講座 リウマチ・膠原病内科
○黒滝直弘¹、小澤寛樹¹、齋藤伸治²、斎藤代子³、吉浦孝一郎⁴、岩田修永⁵、城谷圭朗⁶、白石裕一⁶

発作性運動誘発性舞踏アテトーゼ、Paroxysmal Kinesigenic Dyskinesia (PKD) は、走り出したり飛び上がるなどの随意運動の起こる初めに主に四肢の脱力が起こり、続いて不随意運動であるアテトーゼが発症する発作性の疾患である。持続時間は数秒から数分に渡り基本的に自然に消滅する。意識障害を伴わない非痙攣性のでんかんとも言われている。私たちは、1970年からPKDの臨床遺伝学的研究を行い、2007年PKDの原因遺伝子が16番染色体のセントロメア付近にあることを報告し、その後、中国のChenがその原因遺伝子PRRT2を同定。続いて2012年、小野らがPKDの原因遺伝子PRRT2が家族性乳児痙攣の原因でもあることを報告している。続いて、PRRT2は、偏頭痛や熱性けいれんの原因遺伝子としても同定され、PRRT2の関連する疾患は、臨床神経学上、大きな注目を浴びている病態である。PKDにおけるPRRT2遺伝子変異は80%以上がc649dupCであり変異のホットスポットを形成している(黒滝ら、2013)。この中で私たちは、日本でのPKDの治療の実態を研究するべく厚生労働省からの研究費によって日本小児神経学会、日本神経学会、日本精神神経学会の承認を得て、全国の小児遺伝医、神経内科医に実態調査を目的としたアンケートを実施した。その結果合計6003名に発送したところ、返却率は2382(39.7%)名であり、その中で把握できたPKDの患者さんは425名であった。うち合併症を有する147名であり、熱性けいれん、種々のでんかん、精神障害等であった。現在主治医を通じて、DNAの採取を続け現在、202名(非罹患者であるご家族の検体を含む)からの検体を得て、随時PRRT2の解析を行っているが、これまでの結果と比べPRRT2変異のない症例が特に孤発例で見られる。この結果をまとめて報告する。

Pj-106-5

Ketogenic dietが有効な不随意運動: GLUT-1欠損症候群によるジスキネジア

¹小出内科神経科、²静岡でんかん・神経医療センター、³旭川医科大学小児科
○小出泰道^{1,2}、池田浩子²、池田 仁²、今井克美²、高橋 悟³、井上有史²

グルコーストランスポーター1欠損症候群(以下GLUT-1DS)はほとんどがSLC2A1 (GLUT1) 遺伝子の異常によりグルコースの中枢神経への移送が障害され、でんかんや精神遅滞、小脳失調、痙攣麻痺、不随意運動などを生じる。多くは乳児期早期に発病→診断され、ケトン食療法が行われるが、軽症例は診断が下されず成人期を迎えているものと思われる。我々は成人期に遺伝子診断ができたGLUT-1DSによる、本邦初報告のexercise induced dyskinesiaの2例の治療経験を報告する【症例1/男性】診断時年齢29歳、周産期や幼少期の発達に異常なし。特記すべき家族歴や既往なし。4年制大学卒業後専門学校を中退。会社員として就職するも初診時には無職。幼稚園在園時ぐらいいから足がもつれて歩きづらそうにすることが長時間の運動の後にみられることに気づけていた。24歳自動車運転中に意識が減損し事故を起こしてでんかんと診断され治療が開始。髄液糖/血糖比=49/101と軽度低下あり、GLUT-1遺伝子のexon5にmissense mutationを認めた。修正アトキンス療法にてジスキネジアや失調、記憶力の改善などが認められたが、治療導入時の不眠や消化器症状に加え、維持期には糖質やカロリーの管理が困難であった。【症例2/女性】診断時年齢29歳。始語24か月と言語発達は遅かった。姉に21trisomyあり。2歳までに熱性痙攣2回あり。普通高校卒業後パート従業員として勤務するも初診時には無職。始歩の頃から長く歩くと動けなくなったりよるめいたりすることあり。1歳5か月頃から発作性の意識減損と失調性構音障害があり、5歳でけいれん発作がありでんかんと診断。その後も10数分の意識減損に手足のこわばりを伴う症状あり。髄液糖/血糖比=40/91と軽度低下あり、GLUT-1遺伝子のexon3にin-frame deletionあり。アトキンス療法でジスキネジアは消失し、歩行速度の向上、会話の流暢性などが改善した。しかし糖質の管理や過度の体重減少などの問題を認めている。

Pj-107-1

呼吸サポートチーム活動と筋萎縮性側索硬化症患者の動向

¹都立神経病院 脳神経内科、²都立神経病院 看護科、³都立神経病院 麻酔科、⁴都立神経病院 呼吸サポートチーム
○木村英紀^{1,4}、清水俊夫^{1,4}、小野原孝^{2,4}、又吉宏昭^{3,4}、板東充秋¹、磯崎英治¹

【目的】人工呼吸療法からの早期離脱のために多職種での介入を行う呼吸サポートチーム(RST)が多くの病院に設置されてきている。当院でも2014年6月に活動を開始した。しかし神経難病患者においては呼吸機能自らの障害により人工呼吸療法を導入することがほとんどであり離脱を前提としていない。また合併する呼吸器疾患の治療目的として人工呼吸療法を行うこともあるが、離脱できず人工呼吸器使用下の療養に移行することが多い。そのため当院RSTの活動は、人工呼吸療法に関する院内教育、排痰ケアを含めた呼吸リハビリの指導や非侵襲的人工呼吸療法(NIV)および侵襲的人工呼吸療法(TIV)の導入時の評価などを主体としている。介入対象としては筋萎縮性側索硬化症(ALS)患者が最も多くなっているため、RST活動開始前夜においてALS患者の動向に変化があるかどうかを検討した。【方法】RST活動開始前の2013年2月から2014年5月、活動開始後の2014年6月から2015年9月のそれぞれの16ヶ月間に当院に入院した連続ALS症例を対象とし、人工呼吸療法の状況、転帰などを診療録より調査した。【結果】RST活動開始前後でそれぞれ入院延べ数429例と411例、患者数198人(男性112人、女性86人)と182人(男性105人、女性77人)であった。NIV施行例が23例と23例、TIV施行例が14例と12例、またそれぞれの期間内での新規導入はNIVが10例と8例、TIVが14例と12例であった。【結論】RST活動開始前後で入院数、人工呼吸療法導入数に明らかな変化を認めなかった。理由として、2期間を通じて2回以上入院している症例が104例を占めることと、当院RSTは個々の症例の方針決定には関与しておらず、方針決定後に依頼に基づき介入を開始していることが考えられた。

Pj-107-2

TPPVを希望しないALS患者における終末期医療の現状について

¹熊本再春荘病院、²熊本大学神経内科
○山下哲司¹、石崎雅俊¹、奥村幸祐¹、長尾麻子¹、岡崎敏郎¹、前田 寧¹、上山秀嗣¹、安東由喜雄²

【目的】当院では、ALSセンターの開設後、入院患者数の増加とともにNPPV装着入院患者の増加がみられている。また呼吸管理の進歩に伴い、NPPV装着期間が長期化しており、TPPVを希望しない場合、「NPPV装着期間をどのように過ごすか」が特に重要となる。本検討では、TPPVを希望しない227例のALS患者における終末期医療の現状を検討した。【方法】対象はH23年～H27年の5年間にTPPVを施行せず死亡したALS患者39名(平均年齢 68.1歳、男性 59.0 %)である。死亡時の呼吸状態、モルヒネの使用、死亡場所、発症から死亡までの期間などを調査した。【結果】(1)死亡時の呼吸状態は呼吸器未装着46.2%、気管切開のみ7.7%、NPPV装着43.6%であった。平均NPPV装着期間は平均7.8ヶ月(最長20ヶ月)であった。(2)モルヒネの使用割合は20例(51.3%)であり、10例が呼吸器未装着、10例がNPPV装着患者であった。(3)死亡場所は、自宅が20.5%、当院 66.5%、他院 12.8%であった。死因はほとんどが呼吸不全であり、その他循環不全が3例、自殺が1例みられた。(4)発症から死亡までの期間は、呼吸器未装着 32.6±21.1ヶ月、NPPV装着 37.9±22.3ヶ月、気管切開のみ 41.0±4.6ヶ月であり有意差はみられなかった。またモルヒネ使用群では38.3±23.9ヶ月であり、モルヒネ非使用群 37.1±22.9ヶ月と差異はみられなかった。【結論】TPPVを希望しないALS患者において、半数はNPPV装着を希望し、1年以上装着した症例も多くみられた。NPPV装着により生存期間は延長したが、長期化することにより患者の予期しない苦痛やストレスを生じ、また高度な介護や吸引を要するため、自宅退院が困難となる症例が多くみられた。緩和ケアのためにNPPV導入する際には、長期使用時のQOLやモルヒネの使用などを十分に説明し考慮する必要がある。

Pj-107-3

神経内科を標榜する療養型病床における神経難病患者の入院受入状況¹微風会ビハラ花の里病院 神経内科, ²徳島大学 神経内科
○織田雅也¹, 伊藤 聖¹, 和泉唯信^{1,2}

【背景・目的】当院は広島県北部に所在する療養型病床で、様々な老年症候群を有する後期高齢者の継続療養受入が主体となっているが、当二次医療圏において唯一神経内科を標榜し、県の難病医療ネットワーク事業の協力病院にもなっている。今回、当院における、神経難病を有する患者の入院受入状況に関して調査した。【方法】2011年1月から2015年9月までの4年9か月の入院実績のべ1199件における、神経難病に関連する入院の状況につき調査した。【結果】神経難病を主因とした入院はのべ366件 (30.5%) であった。疾患の内訳は、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)・運動ニューロン疾患 (MND) が194件 (うち療養継続入院21件, 短期入院173件) と最も多く、以下、パーキンソン病 (PD) 関連疾患135件 (療養継続77件, 短期58件), 多発性硬化症・視神経脊髄炎19件 (療養継続3件, 短期16件), 多系統萎縮症・脊髄小脳変性症12件 (療養継続10件, 短期2件), その他 (プリオン病, 重症筋無力症, シャルコー・マリー・トゥース病) 6件であった。ALS・MNDの継続療養者のうち、8件は気管切開下人工呼吸状態であった。ALS・MNDの短期入院利用者は55例あり、そのうち34例は入退院を反復した。PDに対しては、レクリエーションやグループ活動の要素を取り入れた集中リハビリテーションのための短期入院を設定し、12例、のべ30件の入院を実施した。【結論】当院は療養型病床として、在宅療養継続困難な神経難病患者の継続療養の受け入れ施設という位置づけのほか、短期入院を受け入れることで神経難病患者の在宅療養を支援する役割も果たしている。

Pj-107-4

経腸栄養法を行った神経筋疾患患者の在院日数に関与する因子の検討¹東邦大学医療センター大橋病院 神経内科, ²東邦大学医療センター大橋病院 薬剤部
○村田真由美¹, 木原英雄¹, 小林茉莉¹, 佐々木美幸¹, 萩原 渉¹, 布施彰久¹, 井上雅史¹, 今村友美¹, 中堂浩志¹, 紺野晋吾¹, 杉本英樹¹, 藤岡俊樹¹, 奥山裕子²

【背景】摂食嚥下障害を有する患者はリハビリテーション施行後も、栄養摂取を経管栄養に頼る場合が多い。急性期治療後は円滑に後方支援病院への転院や在宅療養への移行が望まれるが、それに要する期間は患者間で差がある。【目的】経腸栄養法を施行した神経筋疾患患者の在院日数に関与する因子を検討した。【対象・方法】対象は過去6年間の入院患者のうち入院前は経口摂取を行っていたが入院後は栄養摂取を経腸栄養に依存した65人 (男性34名, 女性31名, 年齢78.4±13.5歳)。在院日数の中央値77日を基準に短期群 (n=32) と長期群 (n=33) に分けた。診療録をもとに栄養に関する生化学検査および栄養療法の詳細 (絶食期間、経腸栄養の開始時期、投与方法、投与カロリー、胃瘻の頻度など) を後向きに検討した。【結果】長期群では短期群に比べ入院時CRPが高く (6.3 : 3.0 mg/dL, p=0.02)、絶食期間 (11.2 : 19.0日, p=0.04)、経腸栄養開始までの期間 (18.5 : 30.3日, p=0.01) が長く、胃瘻例 (69 : 49%, p=0.03)、静脈栄養の併用 (90 : 71%, p=0.04)、感染による経管栄養の中止 (0.8 : 0.2回, p=0.006)、退院時に自然滴下法より用手的注入法 (66 : 40%, p=0.03) が多かった。年齢、性別、院内死亡、脳血管障害患者の割合、NSTの介入、経管前や退院時投与カロリー、開始時の投与方法、少量の経口摂取の併用には差がなかった。【結論】短期での退院には、入院時の感染症の早期治療と経管栄養中の誤嚥予防が重要である。また、用手的注入法は栄養摂取時の患者の拘束時間を短縮させる利点があるが、退院後の介護者への手技の啓発が望まれる。

Pj-107-5

開放型病床を用いた脳神経系疾患患者の診療¹東京都済生会中央病院 総合診療内科, ²東京都済生会中央病院 神経内科
○荒川千晶¹, 関根真悠¹, 足立智英¹, 星野晴彦², 此枝史恵², 山田 哲², 高木 誠², 深谷純子²

【目的】当院は地域医療の推進のため、2013年1月に開放型病床を開設し、かかりつけ医と共同診療を行う体制を構築した。開放型病床には多くの脳神経疾患症例が入院するが、開放型病床の利用用途はさまざまである。開放型病床を利用した脳神経疾患患者の特徴について調査し、今後の更なる可能性について検討した。【方法】2013年1月から2015年9月までに開放型病床に入院し、基礎疾患として脳神経系疾患を有していた37症例 (78入院) について検討した。【結果】平均年齢は82.2歳で男性17例、女性20例であった。基礎疾患としては病型診断のされていない認知症が16例と最多であり、脳梗塞後遺症が9例、アルツハイマー病が4例、筋萎縮性側索硬化症が2例、脊髄小脳変性症が2例と続いた。入院目的はレスパイトが40件、胃瘻・十二指腸瘻交換が29件、身体疾患の精査目的が19件、身体疾患の治療目的が15件と続き、認知症精査目的の入院が5件であった。病型診断の行われていなかった認知症16例の中で、認知症の鑑別診断を14例で施行し、アルツハイマー病4例、認知症を伴うパーキンソン病1例、レビー小体型認知症1例、混合型認知症2例、前頭側頭型認知症3例、慢性硬膜下血腫2例、外傷性認知症1例を診断した。慢性硬膜下血腫の2例に対しては手術を行った。入院中の合併症として、尿路感染症5例、誤嚥性肺炎2例、人工呼吸器関連肺炎1例、せん妄4例などを認めた。平均在院日数は15.8日であったが、手術症例や合併症発症例は入院期間が長期化した。【結論】開放型病床にはさまざまな脳神経系基礎疾患を有する症例が入院した。基礎疾患は認知症が最多であったが、病型診断されていない症例が多く、開放型病床入院中に鑑別診断を行うことが有用と考えられた。開放型病床の入院目的としてはレスパイト目的の他にも認知症精査目的など多様な利用方法があり、開放型病床の運営は脳神経系疾患症例の地域連携に重要な役割を担う体制と考えられた。

Pj-107-6

神経難病患者におけるスコボラミン軟膏使用時の安全性と有効性について¹北里大学医学部 神経内科学, ²北里大学医学部新世紀医療開発センター, ³群馬大学大学院医学系研究科 脳神経内科学, ⁴北里大学病院臨床試験センター
○阿久津二夫¹, 富永奈保美¹, 柳田敦子¹, 染小英弘¹, 長嶋和明³, 荻野美恵子^{1,2}, 飯塚高浩¹, 前田実花⁴, 熊谷雄治⁴, 西山和利¹

【始めに】神経難病患者の一部では、唾液分泌亢進に伴い嚥下や日常生活が障害されることがある。しかし現在、安全に唾液を減らす治療は少なく当院では院内で調剤したスコボラミン軟膏をパッチに塗り使用している。【目的】神経難病患者に対し、スコボラミン軟膏の安全性と唾液減少の有効性につき検討する。【対象】パーキンソン病3例 (YahrⅢ2例・Ⅳ1例)、Behcet病・筋強直性ジストロフィー症・多系統萎縮症各1例の計6例。【方法】本研究は患者の同意を取り、倫理委員会の了承の元でランダム化、プラセボ対照、二重盲検、クロスオーバーで施行した。プラセボと実薬試験の間は2週間以上開けて試行。患者に対し5%スコボラミン軟膏を両側の耳下1に1日1回7日間連続発布した。2・4・6・8日目の同じ時刻に唾液分泌の変化に関して2分間の口腔内綿球による唾液量測定と、VASscale, ALS-FRS, Sialorrhea Scoring Scale (以下SSSと略) とスコボラミン血中濃度測定を施行。また皮膚反応・血圧・脈拍・血算生化学データなどで安全性を確認した。【結果】安全性に関して、プラセボ投与群で不穏となり1回測定不能となった以外、皮膚反応・血圧・血液生化学検査を含め問題は認めなかった。効果に関しては、パッチ発布前唾液量で除した比が、スコボラミン群で0.93に対しプラセボ群1.08と有意差を認めなかった。同様にVASscale, ALS-FRS, SSSでも差を認めなかった。血中濃度は1人4回、計24回測定し平均6.93±5.96pg/mlで、15pg/mlを超えたのはその内4回のみであった。1名において3回15pg/mlを超え、この患者は明確に唾液の減少を自覚していた。【結語】5%スコボラミン軟膏は安全に使用できたが、有効性に関しては現在よりスコボラミン血中濃度をあげる必要があると思われる。

Pj-108-1

農山村地域における神経難病の在宅診療¹富士見高原病院 内科・神経内科, ²中新田診療所
○矢澤正信¹, 吉田敏一¹, 井上憲昭¹, 丸山恵子²

【目的】神経難病は進行期には障害の重度化や医療依存度の拡大から通院困難に陥ることが多い。その際、在宅診療を担う医療施設のない農山村地域では神経内科医が常勤する地域病院にその対応が求められる。同状況下にある当院の神経難病在宅診療の現状をまとめ、在宅療養支援強化の要点を探る。【対象・方法】2010年4月から2015年11月の間に在宅診療を行った神経難病症例の診療録から臨床診断、罹病期間、在宅診療期間中の医療処置と入院または施設入所の有無、介護保険サービス利用、家族構成と主介護者、終了時の転帰 (死亡場所) を調べた。【結果】対象患者は17例でパーキンソン病とその類縁疾患8例、多系統萎縮症4例、進行性核上性麻痺2例、脊髄小脳変性症1例、筋萎縮性側索硬化症1例、先天性筋ジストロフィー症1例。在宅診療終了時または現在の平均年齢77.6 (20~94) 歳、平均罹病期間12.3 (4~35) 年、在宅診療期間は1年未満6例、1年以上2年未満4例、2年以上4年未満4例、4年以上3例。家族構成は1世帯11 (独居1) 例で主介護者は配偶者10例、嫁か娘6例、親1例。医療処置はPEG8例、膀胱カテーテル7例、気管切開4例、人工呼吸器3例、痰吸引12例で複数の処置が8例。介護保険サービスは訪問看護11例、通所介護7例、短期入所5例で、利用なし1例。期間中のレスパイト入院は7例、死亡終了は9例 (平均年齢75.9歳) で、看取り場所は病院5例、介護施設2例、在宅2例。【結論】神経難病の在宅診療期間が半数以上で2年間未満と短かったことは、主介護者の多くが高齢の配偶者であり介護負担に加え継続的な医療処置の増加がその要因と推測した。さらに終末期には多くの例が入院または施設入所となり、在宅での看取りが困難な状況も明らかとなった。神経難病の在宅診療では病状悪化時の緊急入院の保証に加え、レスパイト目的の入院や施設入所の積極的利用と訪問看護を軸とする日常的な医療支援が必須である。

Pj-108-2

訪問診療における神経疾患と診療状況¹東京女子医科大学病院 神経内科, ²聖ベネディクト会 一生堂クリニック
○武田貴裕¹, 斎藤 博², 北川一夫¹

【目的】急速に進行する高齢化により、近年訪問診療のニーズが高まりつつある。特に認知症や脳血管障害、神経変性疾患などの神経疾患に罹患する患者が増加し、今後神経内科医による訪問診療のニーズがますます高まることが予想される。訪問診療における神経疾患の実態を理解し、神経内科医がどのように診療に貢献できるかを考える。【方法】訪問診療継続中の220例の患者について、病名、神経疾患患者数、診療状況調べる。【結果】全患者220例中神経疾患患者数は136例 (61.8%) であった。136例中、認知症62例 (28.2%) (アルツハイマー型認知症28例 (38.7%)、レビー小体型認知症3例 (4.8%)、前頭側頭型認知症3例 (4.8%)、その他32例 (51.6%))、脳血管障害46例 (20.9%) (脳梗塞28例 (61.0%)、脳出血14例 (30.4%)、くも膜下出血4例 (8.7%))、神経変性疾患16例 (7.3%) (パーキンソン病7例 (43.8%)、多系統萎縮症3例 (18.8%)、脊髄小脳変性症2例 (12.5%)、進行性核上性麻痺2例 (12.5%)、皮質基底核変性症1例 (6.3%)、ハンチントン舞蹈病1例 (6.3%))、精神・機能的疾患9例 (4.1%)、頭部外傷後3例 (1.4%) であった。【結論】認知症が最も多かったが、病型で脳血管性で診断された例がいなかった。脳血管障害は認知症に次ぎ多く、内訳も全国統計相応であった。神経変性疾患はパーキンソン病と脊髄小脳変性症は全国統計と比して少なく、その他は多かった。緩徐進行性で治療法のある変性疾患は通院加療を継続している可能性が高いと思われる。

Pj-108-3

神経難病疾患における在宅診療の問題点 -事例検討を中心に-

¹近畿大学医学部附属病院 在宅難病支援センター、²近畿大学医学部附属病院 神経内科、³近畿大学総合理工学大学院 遺伝カウンセラー養成課程、⁴近畿大学医学部附属病院 脳神経外科
○西郷和真^{1,2,3}、三井良之^{1,2}、中野直樹⁴、河野政子¹、濱田征宏^{1,2}、池川敦子²、平野牧人²、加藤天美⁴、楠 進^{1,2}

【目的】近年、「難病の患者に対する医療等に関する法律」に基づき指定される指定難病について、これまでの障害者総合支援法の対象疾病となっていた130疾病から拡大され、新規に指定難病として332疾患になった。これらの疾患の中には、遺伝子検査によって診断が確定するものが多く、遺伝的背景のある神経難病患者に対する在宅診療の問題点を経験したので報告する。【方法】当院で経験した在宅難病支援患者の内、神経疾患における難病患者について検討した。特に遺伝性有棘赤血球舞踏病の1家系例の事例を中心に、在宅診療における問題点、改善点を検討した。【結果】症例は、遺伝性有棘赤血球舞踏病の42歳男性と38歳男性の兄弟例である。常染色体劣性疾患であり、現時点では治療法はない。症状は進行性であり、兄は特に舌の不随意運動が目立つ傾向があり、口の周りを舌を噛んでしまい、変形を来していた。本疾患には根治療法は開発されていない。本例では、当院脳神経外科と協力してDBS治療を行うことで不随意運動症の軽減、寛解できた。【結論】本症例は、特定機能病院における高度な先進治療と在宅医療支援事業における介入と連携が成功した事例と考えられる。しかし、このような成功例は少なく、神経難病疾患における在宅診療の問題点として、他の難病疾患に指定されている患者よりも、遺伝的背景、ADLの低下、栄養状態の問題、家族の介護負担の差異など、特殊な事情を勘案する必要がある。また平成27年8月に情報通信機器を用いた診療（いわゆる「遠隔診療」）について、厚生労働省より診断された後の継続診療の場合には医師法20条に抵触するものではなく、特にテレビ電話等情報通信機器を通して、バイタルサイン等の観察を行い、難病の療養上必要な継続的助言・指導を行うことが可能になった。この点もふまえて、若干の文献的考察を加え報告する。

Pj-108-4

CNT progressを通じた在宅指標ザイタックスの展望

聖隷浜松病院 神経内科
○佐藤慶太郎、内山 剛、高嶋浩嗣、山本大介、大橋寿彦

【目的】ザイタックス（Zaitachs: Zaitachs: Zero aid the achievement of home scale）は当院で開発した在宅指標で、移動・食事など12項目を、患者状況（1～5）とそれに対する支援体制（+1～+5）を各5段階に査定し、両者の合計が0点となれば自宅療養が可能とした。在宅支援の可視化、数値化を試みたものである。その有用性については、すでに本総会で発表を行っている。その後も病棟や、多職種の人材が交流する場（CNT progress: Care・Nursing・Treatment progress）を通じてその普及のための検討を重ねてきた。今回はザイタックスの問題点と、その解決のための新たなツールであるブチ・ザイタックスの作成経緯と使用経験について述べる。【方法】ザイタックスを使用した患者、介護者、医療者を対象としたアンケート調査、及び3年間のCNT progressにおける意見を元にブチ・ザイタックスを新規作成し、入院・外来患者の在宅調整を行った。【結果】アンケートや病棟での使用経験、CNT progressを通じ、ザイタックスは患者・患者家族の負担感を反映しづらく、0点でも在宅に行き詰まる症例があることが指摘された。そこで介護負担感に着目した指標であるブチ・ザイタックスを作成。ザイタックス0点でも負担感の大きい症例に使用し、該当する項目に対して更なる介入を行うことで、在宅への復帰を促すことを可能とした。また外来で施行することによって適切な介入時期の見極めにも利用できる可能性も示唆された。【結論】ザイタックスは在宅での問題点、改善点の抽出に有効であるが、実際の介護負担を反映しづらい。ブチ・ザイタックスを用いることでこの問題点を補える可能性がある。またそれを現場で考えるためにCNT progressは有用であった。

Pj-108-5

筋萎縮性側索硬化症の在宅医療における考察

¹医療法人 あおぞら内科、²あおぞら内科訪問看護ステーション
○馬木良文¹、秦野正範²、吉野牧子²

【目的】当院では神経難病患者の在宅医療を支援することを目的に、訪問診療を行っている。当院で関わったALS患者について、在宅医療の現状を検証した。【方法】当院では、ALSなどの神経難病では栄養管理と呼吸管理に重点を置き、サービ担当者を会議を通じて訪問看護などと連携し在宅医療を支援している。平成22年5月より平成27年10月までに訪問診療を行ったALS患者30例（男性15例、女性15例。当院受診時の平均年齢65.0歳、30.84歳）について、初診時の状況、経過、転機などを検討した。【結果】当院受診時状況では患者・家族が紹介なく来院したものが12例。診断病院や入院先の病院などからの紹介が14例。既に訪問診療を行っている主治医から共診依頼が4例であった。紹介なく来院したものは嚥下や呼吸に問題のないものが多かったが在宅での生活に不安を感じての受診であった。紹介来院では既に気管切開、胃瘻造設され在宅環境が整っていたものが多かった。【考察】神経内科医が在宅療養に中心的に関わることで、疾患の特殊性を踏まえた栄養管理、呼吸管理を行うことが可能となる。また在宅へ足を運ぶことで患者の残存機能に生活環境を合わせることが容易となる。これによりALSの療養環境を整えることが容易となり、肺炎の発症などを予防できるようになったと考えられた。神経内科医が在宅医療に関わる意義は大きいと考えられた。

Pj-108-6

本院における在宅同行訪問事業を活用した筋萎縮性側索硬化症患者の在宅支援について

¹近畿大学病院 神経内科、²近畿大学病院 難病患者在宅医療支援センター、³近畿大学病院 リハビリテーション部、⁴近畿大学病院 患者支援センター
○三井良之^{1,2}、河野政子^{2,4}、中西利恵^{2,4}、岡島 聡³、濱田征宏¹、西郷和真^{1,2}、楠 進^{1,2}

【目的】本院では平成27年度から大阪府の委託基金事業として難病患者在宅支援事業を行っている。指定難病患者全体を対象とする事業であるが、今回の発表では、筋萎縮性側索硬化症（以下ALS）患者に焦点を当て在宅支援の実情と今後の課題について報告する。【方法】本院の難病患者在宅医療支援センターに登録され、在宅診療医とともに同行訪問事業を行ったALS患者8名（男6例、女2例）を対象とした。訪問には、往診医、訪問看護師、ケアマネ、地域保健師、患者家族が同席し、訪問後、関係者からの相談内容を検討した。【結果】8名のうち、4例はTPPV患者、1例は新規TPPV患者、1例は新規胃瘻造設患者であった。訪問回数は1人あたり1.3回、当院からは神経内科専門医が全例に訪問したが、ニーズに応じて、本院の看護師、MSW、作業療法士も同行した。往診かかりつけ医は6名ですべて神経専門医ではなく、4名が外科系、2名が内科系医師であった。訪問先は、5例が自宅、1例が自宅と介護施設、2例が介護施設であった。TPPV安定期の2例は単回訪問であったが、他疾患合併（胸膜炎）のTPPV例、家族の健康状態から介護が困難になったTPPV例、胃瘻造設後例、意思決定時期の患者には複数回の訪問が必要であった。訪問後の関係者の意見として、かかりつけ医師は医療処置に関する助言よりも疾患特性に応じた意思決定への関わりにおいて専門医の役割を期待する意見が多かった。メディカルスタッフからは疾患に関する情報提供や緊急時の対応の整備を期待するものが多かった。【結論】今回の事業に関わった在宅医は神経専門医ではないが、医療処置には十分な技術があり、むしろ進行期であっても疾患の経過に基づいた説明と意思決定支援に不安を持っていた。専門病院としては緊急時の受け入れとともに意思決定支援をサポートする役割が重要であると考えられた。

Pj-108-7

在宅筋萎縮性側索硬化症患者への災害対策アンケート調査

¹静岡富士病院 神経内科、²あきた病院 神経内科
○溝口功一¹、山崎公也¹、本間 豊¹、和田千鶴²、豊島 至²

【目的】神経難病患者に自助を促していくことは、災害対策で重要な課題である。筋萎縮性側索硬化症患者の災害対策の現状を把握する目的でアンケート調査を行った。【方法】15都道府県在住の筋萎縮性側索硬化症患者約2,200名を対象として、平成27年6月より、郵送によるアンケート調査を行った。患者への配布方法は、協力がえられた15道府県の保健所にアンケート用紙と返信用封筒を郵送し、患者への配布を依頼した。アンケートに記入後、当院へ返送してもらった。ただし、東京都では日本ALS協会東京都支部の協力のもと、所属会員に同様な方法でアンケート調査を行った。アンケートは、過去との比較ができるよう平成21年度に行なった調査を一部改変したもので、18項目からなっている。【結果】平成27年11月20日現在、回答は289通（回答率約13%）あった。男女比は4:3で、60歳以上が70%以上を占めた。在宅患者は236名で、人工呼吸器装着者は145名であった。家具の転倒防止などの生活環境関連では10～30%、医薬品や水の確保など生活・看護・介護関連は40～80%で準備が行われていた。また、予備回路の準備など人工呼吸器関連では、装着者のうち60～70%が行っていたが、外部バッテリーの確保など電源確保は20～30%でしか行われていなかった。防災訓練を行ったことがある、あるいは、参加したことがあるのは15%以下であった。災害時要援護者避難支援計画（個別計画）の策定済みの患者は10%のみであった。【結論】平成21年度に静岡県で行った調査と比較して、生活環境関連、生活・看護・介護関連、人工呼吸器関連、電源確保に関して、災害対策の準備状況は大きな変化はなかった。しかし、災害対策については地域差が大きいことを考慮すると、地域別に詳細な調査を実施する必要がある。また、自助推進のため、こうしたアンケート調査以外に、行政・医療等が介入していく必要があると考えられた。

Pj-109-1

スモン患者におけるSEIQoL-DWを用いたQOLの検討

大分大学医学部神経内科学講座
○花岡拓哉、片山徹二、後藤 恵、天野優子、石橋正人、麻生泰弘、軸丸美香、木村成志、松原悦朗

【目的】昭和40年代を中心とするスモン発症から約50年を経過しているが、患者の多くは現在も症状が残存している。高齢化の問題も加わるなかでスモン患者のQOLを規定する要因を検討しQOL向上に役立てる。【方法】スモン患者のうち同意の得られた10例（男性4例、女性6例、平均82.5歳）を対象とした。平成27年10～11月に面接を行い、ADLをBarthel Index (BI) で評価し、認知機能をMini-mental State Examination (MMSE) と日本語版Montreal Cognitive Assessment (MoCA-J) で評価した。QOL評価にはSEIQoL-DWを用いた。SEIQoL-DWは、面接の中で被験者自身が生活の重要な分野を特定しVAS (visual analog scale) を用いてレベル評価を行う患者報告アウトカム (patient reported outcome) であり、個々の被験者において重要な分野を特定することができる。【結果】10例のADLはBI平均値67.5 (25～100) であった。SEIQoL-DWを実施するには被験者自身が重要な分野を特定して評価する必要があるが、3例では十分な理解が得られず実施できなかった。実施できた7例はMMSE平均26.7点 (22～30) だったが、実施できなかった3例はMMSE平均13.3点 (11～15) と低下していた。SEIQoL-DWを実施できた7例ではSEIQoL-DWのスコア平均59.9 (33.5～87.5) であり、全例で重要な分野として「家族」「健康」「経済面」が挙げられた。さらに最も重要な分野として「家族」を挙げたものが5例と多く、全体に占める重要度も42.5～50%と大きかった。このため「家族」についての満足度の高さがSEIQoL-DWのスコアに大きく影響していた。その他に重要な分野として、経済面、新聞やインターネットなどの情報、友人、近所付き合い、住環境、余暇活動などが挙げられた。【結論】スモン患者のQOLを規定する要因として家族との関係が大きいことが判明した。家族以外にも友人や近所付き合いなど他者との関わりが重要であり、信頼できる支援者の存在がQOL向上に重要と思われた。

PJ-109-2

慢性期神経筋疾患での尿路結石と胆石の検討南岡山医療センター 神経内科
○坂井研一、麓 直浩、原口 俊、田邊康之、井原雄悦

【目的】神経筋疾患は慢性期には長期臥床状態になることが多い。長期臥床患者では、尿路結石や胆石が多く、尿路感染症や胆嚢炎、膵炎の頻度が高いが、その頻度は明らかではない。当院の慢性期神経筋疾患入院患者での尿路結石や胆石を有する頻度を検討した。【方法】2015年11月某日に当院の神経筋疾患の慢性期病棟に入院中の患者91名で検討した。そのうち1年以内に腹部CTもしくは腹部エコーを検査した患者は89名。検査所見を拾い上げて尿路結石（上部、下部）、胆石、胆管結石の有無を検討した。性別、疾患別に分けて比較した。【結果】89名の平均年齢は64.3歳。尿路結石ありは46名、胆石ありは27名、胆摘後は6名。過半数の患者が尿路結石を持ち、約1/3の患者は胆石を持つか過去に持っていたと考えられた。男性41名中、尿路結石ありは21名、胆石ありは12名、胆摘後は2名。女性48名中、尿路結石ありは25名、胆石ありは15名、胆摘後は4名で明らかな性差は無かった。疾患の内訳は筋萎縮性側索硬化症31名、脊髄小脳変性症18名、筋疾患14名、末梢神経障害7名、パーキンソン病関連疾患7名などである。脊髄小脳変性症では、16/18と尿路結石の頻度が高く、ミオパチーでは1/14と他疾患に比べて胆石の頻度が低かった。【結論】一般人口で尿路結石を有する頻度は不明である。しかし、検査した患者の過半数が尿路結石を持つのは明らかに高値と思われる。通常は上部の結石が95%程度と報告されているが、今回の検討では下部も多かった。日本での胆石保有率は5%程度と報告されているが、対象患者では1/3以上であった。慢性期神経筋疾患患者は尿路結石や胆石を有する頻度が高値であり、尿路感染症や胆嚢炎、膵炎の発症に注意する必要がある。

PJ-109-3

長期療養神経筋疾患患者における急性胆管炎・胆嚢炎¹医王病院 神経内科、²医王病院 内科
○石田千穂¹、高橋和也¹、本崎裕子¹、池田芳久¹、尾崎太郎¹、島 綾乃¹、田上敦朗²、駒井清暢¹

【目的】神経筋疾患長期療養患者における急性胆管炎・胆嚢炎の発症・治療状況について検討する。【方法】対象は、連続する6年間の当科入院患者（一日平均135.3例）のうち、急性胆管炎・胆嚢炎を発症した18症例。年齢、性別、基礎疾患名、ADL、栄養摂取方法、呼吸補助の有無、臨床症状、腹部画像所見、治療、予後について、診療録より後方視的に検討した。【結果】対象症例18例の急性胆管炎・胆嚢炎発症時平均年齢±標準偏差は68.5±15.9歳（35～88歳）、男/女＝8/10、基礎疾患は、筋萎縮性側索硬化症（ALS）6例、パーキンソン病/症候群（PD/PS）4例、多系統萎縮症（MSA）2例、筋強直性ジストロフィー（MD）2例、その他4例であった。ADLは、車椅子2例、ベッド臥床16例（うち意思疎通不能9例）、栄養摂取方法は、経口摂取4例、経腸栄養14例、気切呼吸器装着（TPPV）は8例、臨床症状として37度以上の発熱は17例（うち38度以上7例）、意思疎通可能で腹痛ありは7例、黄疸あり8例で、これら3徴候とも認めたのは3例であった。画像検査では、14例に胆道系に結石が確認され、治療は、胆嚢摘出3例、経皮経肝胆嚢ドレナージ（PTGBD）と抗菌薬併用3例、抗菌薬のみ11例、転院のため不明1例であった。再発例は6例（抗菌薬治療後4例、PTGBD後2例）で、再発時急性期死亡1例、経腸栄養断念後半年以内の死亡2例、中心静脈栄養継続1例、経腸栄養継続可能2例であった。死亡例3例はいずれも、TPPVで意思疎通不能の患者であった。【結論】急性胆管炎・胆嚢炎は、長期療養神経筋疾患患者にて高率に発症し、3徴候がそろった症例は17%と低率であった。PTGBDを行っても再発する症例があり、直接死因にもなりうるが、一旦炎症がおさまっても長期生存は期待できない場合が多いことを念頭におく必要がある。

PJ-109-4

長期療養入院中の経口摂取困難な神経難病患者への嚥下リハビリの実態医王病院 神経内科
○高橋和也、駒井清暢、石田千穂、本崎裕子、池田芳久、島 綾乃、尾崎太郎

【背景】筋萎縮性側索硬化症や脊髄小脳変性症などの神経難病疾患は、在宅看護の問題などから長期療養入院となる場合も多い。また、進行性疾患のため嚥下障害が進行し誤嚥性肺炎をきっかけに経口摂取から経管栄養となる場合も多い。一方で本人・家族が経口摂取の継続を強く希望する場合も多く、リハビリ上の問題となっている。【方法】長期療養入院中の神経難病患者のうち、2015年1～11月に誤嚥が認められるものの経口摂取を強く望まれ嚥下訓練を積極的に行った5例（筋萎縮性側索硬化症2例、多系統萎縮症、神経線維腫症II型各1例）を後方視的に検討した。【結果】全ての症例が固形、液体ともに誤嚥が認められ経口摂取は不可と判定されていた。また本人並びに家族が経口摂取を強く望まれ、介助を担当する看護師サイドと意見の対立があった。緩和ケアサポートチームをはじめとする多職種チームが参加し、1例は栄養サポートチームメンバー同席時にのみおかの摂取、その他では言語聴覚士または嚥下認定看護師とリハビリ医同席のものと飲水や味付き綿棒でのマッサージを中心に行った。患者満足感が高く、死亡退院された3例では、患者家族からも最後まで望みでも経口摂取できたことで感謝の意も得られた。【考察】経口摂取を強く望む患者や家族に対して積極的な嚥下リハビリを行うことで、医療者患者家族間の信頼関係が非常に強くなり患者満足感の高い医療ケアが行うことができると思われる。

PJ-109-5

神経難病患者に対する視線入力装置を用いたコミュニケーション支援¹諏訪赤十字病院 神経内科、²信州大学医学部脳神経内科、リウマチ・膠原病内科、³信州大学医学部附属病院難病診療センター、⁴信州大学医学部附属病院総合遠隔診療室
○日根野晃代^{1,2}、中村昭則^{2,3}、滝沢正臣⁴、木下通亨¹、安出卓司¹、宮崎大吾^{2,3}、池田修一²

【目的】神経難病患者は、特に進行例や呼吸器装着例で、コミュニケーションに難渋し、日常生活に大きな支障を来すことが多い。現在一般に用いられるコミュニケーションツールは、操作、習得に時間がかかる上、主治医、リハビリ療法士など遠隔にいる医療者と直接対話することは困難である。そこで神経難病患者に視線入力装置を導入し、その有用性と課題について検討した。【方法】筋萎縮性側索硬化症5名、多系統萎縮症1名及びGuillain-Barré症候群1名の患者に視線入力センサー（PCEye®, Tobii社）を使用してもらい、操作画面をリモート操作（TeamViewer®）により患者のニーズに合わせて随時改良した。使用した感想、利点および問題点について患者、家族、医師、看護師、介護士および療法士に対し、ヒアリング、アンケートを行った。【結果】スクリーン型に比べ、文字入力にかかる時間が短縮した。リモート操作により視線入力画面を改良でき、患者の満足度は良好であった。また文章を保存することもできるため、文字入力中に家族、医療者が待機する必要があるが、短時間で訴えを理解することが可能となり、有効との意見が多かった。問題点として、装置が高額であること、現状では導入に公的補助が困難であることが挙げられ、現在改良中である。また手指の動きや発声など他の方法でコミュニケーションが可能な患者の習得は速やかにできたが、眼球運動障害や認知機能低下のある進行例では習得が困難な場合もあり、早期からの介入が重要と考えられた。【結論】視線入力装置を用いた補助・代替コミュニケーション手段は、医師伝達が困難な神経難病患者の心理面を理解する上で非常に有用なツールとなり得る。コミュニケーションツールに十分に活用するには、早期導入、その都度の改良が必要であり、補助制度、人材確保・育成が求められる。

PJ-109-6

神経疾患における希少疾病用医療機器の指定及び承認状況国立精神・神経医療研究センター 臨床研究支援部支援室
○中村治雅

【目的】2015年11月、HAL医療用下肢タイプが緩徐進行性の神経・筋疾患患者の歩行機能を改善することを目的として使用することで、希少疾病用医療機器として承認された。近年、医薬品のみでなく医療機器分野でも神経疾患に対する開発が進んでいる。国内における希少疾病用医療機器の指定及び承認状況について調査し、今後の神経領域での開発推進の方策について検討する。【方法】公表資料を元に、希少疾病用医療機器の指定及び承認状況について調査をした。調査期間は、希少疾病用医薬品指定制度が開始された1993年から2015年3月末までとした。【結果】これまでに27品目の医療機器が希少疾病用医療機器に指定されており、うち14品目が製造販売承認を受けていた。開発領域で最も多いのは循環器領域の8品目であった。神経疾患領域では、3品目が指定されていた。HAL医療用下肢タイプ、持続投与用植込み型プログラマブルポンプが製造販売承認を受けていた。【結論】希少疾病用医療機器の指定及び承認は多くはないものの、希少難治性脳・脊髄疾患の領域での開発、承認品目も存在している。今後は、承認時の開発計画、臨床試験デザインなどを精査して、開発の効率化をはかる予定である。

PJ-110-1

神経筋難病患者の通信端末利用に関する調査¹国立病院機構東埼玉病院 臨床研究部／神経内科、²国立病院機構仙台西多賀病院内 神経内科
○尾方克久¹、鈴木幹也¹、谷田部可奈¹、門間一成¹、田中裕三¹、埜中征哉¹、田村拓久¹、川井 充¹、高橋俊明²

【目的】神経筋疾患の治療開発促進のため患者登録が推進されており、欧米ではインターネットを介し患者自身が登録する制度の整備が進められている。本邦の神経筋難病患者におけるインターネットや通信端末の利用実態を明らかにする。【対象・方法】倫理審査の承認を得て、神経筋疾患患者（主病名がICD-10のG群）に、インターネットや通信端末の利用に関するアンケートを実施した。分析可能な回答216件すべてで、患者の主病名は指定難病対象疾患であった。【結果】患者の性別は男130人・女86人、平均年齢は50.5±21.5歳（5～92歳）、居住は自宅203人・施設等10人・無回答3人、家族同居181人・独居21人・その他2人・同居者無回答11人。パソコンは現有100人・過去所有16人・未所有98人、スマートフォンは現有40人・過去所有2人・未所有171人、携帯電話（フィーチャーフォン）は現有94人・過去所有48人・未所有65人であった。パソコン現有100人中、スマートフォン現有は30人で、うち27人は携帯電話過去所有者であった。一方、パソコンもスマートフォンも未所有の91人中、携帯電話現有37人・過去所有5人・未所有47人であった。【考察】パソコンとスマートフォンをともに所有する人の大半が携帯電話過去所有者で、通信端末を使いこなす層と思われた。一方で、パソコン・スマートフォンも未所有の約4割は携帯電話のみ現有であり、フィーチャーフォンがまだ情報通信手段として活用されていることがわかった。【結論】新しい通信端末を活用する神経筋難病患者は本邦にも多いが、フィーチャーフォンもまだ活用されている。通信端末の利用が困難な患者とあわせ、患者登録や情報発信には様々な手段が用意されるよう配慮することが望ましい。

Pj-110-2

徳島県難病患者における就労状況の現状と課題

¹伊月病院 医療情報部, ²徳島大学病院 神経内科, ³国立病院機構徳島病院 神経内科, ⁴伊月病院 神経内科
○石田光代^{1,2}, 松井尚子², 橋口修二³, 和泉唯信², 西田善彦⁴, 梶 龍児²

【目的】徳島県に在住する難病患者の日常生活の実態を調査し、主に就労の現状と就労上の課題を明らかにし、今後の就労支援対策を講じる一助とする。【方法】神経変性疾患からパーキンソン病 (PD), 筋萎縮性側索硬化症 (ALS), 自己免疫性疾患から重症筋無力症 (MG), 多発性硬化症 (MS/NMO), その他難病からサルコイドーシスの5疾患に罹患している難病患者836名を調査対象とした。調査期間は2015年8月～9月、質問票によるアンケート調査 (郵送調査法) で実施した。【結果】アンケートの回答者数は535名 (PD: 333名, ALS: 38名, MG: 54名, MS/NMO: 50名, サルコイドーシス: 60名), 男女比は3.7:6.1, 年代は70代以上が全体の55.7%を占めた (回収率64.8%, 有効回収率64.0%)。回答者のうち就労者は178名 (33.3%)。自宅療養・無職は292名 (54.6%)。入院・入所中は65名 (12.1%) であり、就労者の多くはMG, MS/NMO, サルコイドーシスの3疾患であった。就労者の受療状況は通院 (96.6%) が最も多く、また、障害者手帳取得率は16.9%, 公的サービス利用率は12.4%で、主に福祉用具の貸与購入補助やホームヘルプサービスの利用がみられた。就労者のうち正規・非正規雇用率は49.4%であり、そのうち就労先への病気報告率は75.0%で、それらは就労先から通院・入院等の医療面、体調面を考慮した職務内容や勤務時間についての配慮を受けていた。現在の就労環境については、満足している者は50.6%、不満と回答した者は8.0%で、就労活動をおこなう上での課題も明らかとなった。【結論】本調査により、疾患特有の影響を加味し、今後、就労可能な難病患者がストレスなく社会活動に参画できるように、就労相談や雇用受入環境情報の充実、雇用助成の周知徹底の必要性も示唆された。

Pj-110-3

精神科病棟に入院した神経内科からの紹介患者についての分析

大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室
○鈴木由希子, 数井裕光, 末廣 聖, 東 眞吾, 佐藤俊介, 鐘本英輝, 吉山顕次, 田中稔久

【目的】神経内科診療において、精神科コンサルトが必要となる場面がしばしばある。最善の治療、患者・周囲の安全確保のために、精神科コンサルトの適切なタイミングを検討することを目的とし、当院精神科の入院患者のうち神経内科からの紹介患者について分析を行った。【方法】2010年1月から2015年10月までに、精神科外来主治医によって緊急もしくは準緊急で精神科病棟に入院した患者 (検査のみの患者は除く) のうち、①当院または他院の神経内科からの紹介で当初初診となった患者、②指定難病で当院または他院の神経内科に定期通院中の患者、を退院サマリーから検索した。同一人物については対象期間内の初回入院のみ対象とした。【結果】該当する患者は14名で、男性7名、年齢は中央値59歳 (21-82) であった。神経疾患 (重複あり) は、パーキンソン病、レビー小体型認知症が4人、てんかんが2人、前頭側頭葉変性症、クロイツフェルト・ヤコブ病、辺縁系脳炎、重症筋無力症、多系統萎縮症、脊髄性筋萎縮症、Wilson病、原因不詳の疼痛が各1人で、指定難病患者は6人であった。精神症状 (重複あり) については、抑うつ、妄想が5人、興奮、幻覚が4人であった。医療保護入院が8人、閉鎖病棟への入院が11人、隔離を要した患者が5人、拘束を要した患者が4人であった。平均在院日数は137日 (在院日数90日以上が7名) で、転帰は転院が4人、施設入所が2人、自宅退院が8人であった。退院時には、非定型抗精神病薬が7名、抗うつ薬が4名に処方されていた。【結論】神経内科からの紹介で精神科病棟に入院となった患者の疾患は、パーキンソン病・レビー小体型認知症が最も多かったが、多岐にわたっていた。半数以上の患者が、医療保護入院で閉鎖病棟に入院しており、90日以上の入院を要し、治療には非定型抗精神病薬が必要であった。

Pj-110-4

Duchenne型筋ジストロフィーに対する電動歯ブラシを用いた口腔ケア

¹金沢大学病院 脳老化・神経病態学 (神経内科), ²NHO 医王病院 神経内科
○池田篤平^{1,2}, 本崎裕子², 高橋和也², 石田千穂², 駒井清暢²

【背景】Duchenne型筋ジストロフィー (DMD) はX連鎖劣性遺伝の疾患であるが、進行性の全身の筋力の低下のため、進行期には口腔ケアを受ける必要がある。そのケアの拡充のために、電動歯ブラシ使用の有用性について検討した。【方法】口腔ケアを受けている入院中のDMD患者に対し、1ヶ月間ごとのcross over, observer blind studyを行った。歯科専門医によりPlaque control record (PCR), 歯周ポケット, Eilers oral assessment guide (OAG) を評価し、ケアに要した時間を測定した。またstudy後にケア提供者および患者にアンケートを行った。【結果】13例 (34.0±2.1歳) で全例男性: 全例経口摂取およびコミュニケーションが可能であった。PCRは電動歯ブラシ44.2±20.2vs徒手歯ブラシ64.3±24.6と有意に電動歯ブラシで低下を認めた (P=0.02)。OAGおよび歯周ポケットでは有意な差は認めなかった。ケアに要した時間について、有意差は認めなかったが、電動歯ブラシ152±60.9s・徒手歯ブラシ171±54.0sと電動歯ブラシで短い傾向を認めた。アンケートでは患者 (n=12) およびケア提供者 (n=67) の両方で電動歯ブラシを使用によって、口腔内が清潔になり、口腔ケアの労力が少なくなったと回答しており、患者の83%、ケア提供者の75%が電動歯ブラシの使用を希望した。【結論】電動歯ブラシを使用した口腔ケアでPCRが改善し、有意差はないもののケアに費やす時間が少ない傾向であった。また、アンケートでも、ケア提供者および受給者両者にて口腔の清潔が保たれており、労力が少ない実感であるという結果であった。口腔ケアへ導入を検討する価値はあるものと考えられた。

Pj-110-5

当院にて胃瘻造設を行ったパーキンソン病関連疾患患者に関する後ろ向き調査-第1報-

東京都保健医療公社荏原病院 神経内科
○野原千洋子, 大竹敏之, 有井一正, 吉村菜穂子, 小林美紀, 岡村正哉, 藤田 智, 田久保秀樹

【目的】経内視鏡的胃瘻造設術が普及し、日本では経口摂取が不可能になると高齢の変性疾患患者や認知症患者にも胃瘻造設される事が多い。多くの場合患者本人の幸せや尊厳を守るために行われているとは言いがたい。今回はその現状を把握するため、当院で胃瘻造設したパーキンソン病関連疾患患者の後ろ向き調査を行った。【方法】2013年1月から2015年5月までの2年4ヶ月間に胃瘻造設したパーキンソン病関連疾患患者19名 (PD6名, PDD又はDLB9名, MSA2名, DRPLA1名, PSP1名)、男性7名女性12名を診療録等で後ろ向き調査した。【結果】発症年齢は65.5±9.2歳でPEG施行時の年齢は77.7±8.5歳。発症からPEG施行までの平均期間は12.3±5.2年であった。又PEG施行時の介護度は13名が要介護5、2名が要介護4、3名が要介護3であった。本人の意思確認後PEGを施行したのは5名 (26%) でその内1名は当初希望されていなかったが説得により施行。PEG前の嚥下評価は7名 (37%) で施行されており、STの嚥下訓練はPEG前は8名 (42%)、PEG後は5名 (26%) で施行されていた。PEG前は13名 (69%) の患者が自宅で過ごされていたが、PEG後は自宅退院した患者は6名 (33%) と減り12名 (63%) の患者が療養型病院又は施設に転院した。経過は7名 (32%) がPEG後に亡くなり、死亡までの平均PEG後生存期間は8ヶ月16日±7ヶ月23日だった。1名がPEG後自宅でCPAとなり気管切開・呼吸器管理、生存が確認出来ている患者は2名で他10名の退院後経過は不明であった。【結論】ADLの低下した状態でPEGを施行する患者が多く、PEGの決定には患者の意思が反映されず家族や施設の問題で行われる事が多かった。疾患の早い時期に本人の治療に関する意思確認の場が必要と考えられた。又PEG後自宅に退院出来る患者がPEG前の半分以下になり、PEG導入の適応や意義を終末期医療の観点からも改めて考える時期ではないかと思う。

Pj-110-6

セーフティネット領域におけるNST/RSTの有効性の検討

¹長崎川棚医療センター 神経内科, ²NHO H26-指定-03障害NST/RST研究グループ
○永石彰子¹, 木村 隆², 小山慶信², 小林道雄², 尾方克久², 石田千穂², 溝口功一², 久留 聡², 藤村晴俊², 水本純子², 足立芳樹², 坂井研一², 荒畑 創², 福留隆泰^{1,2}, 松尾秀徳^{1,2}

【目的】障害者病棟や特殊疾患療養病棟に入院中の神経筋疾患の患者の多くは摂食・嚥下障害、運動障害、呼吸障害を有し、しばしば栄養障害や呼吸器関連の問題に遭遇する。長期療養中の神経筋疾患患者を対象に、NST (栄養サポートチーム) またはRST (呼吸サポートチーム) の介入を行い、その有効性について評価した。【方法】一般病棟以外の病棟で1年以上継続して入院している神経筋疾患患者で、本研究登録の3ヵ月前までの期間にNSTおよびRSTの介入を受けていない者を対象とした。介入1ヵ月後からの3ヵ月間を前方視的に観察し、介入1年前から (期間A)、介入直前から (期間B)、介入1ヵ月後から (期間C) のそれぞれ3ヵ月間を比較した。主要評価項目として、介入後の合併症の減少率、副次評価項目として介入後の治療内容および生化学データ、医療コストの変化をみた。【結果】NST介入により発熱日数、褥創の新規発生、感染症新規発生の有意な減少は得られなかったが、ヘモグロビン値、アルブミン値の有意な増加がみられた。医療コストは期間Bと期間Cとで減少がみられたが有意差はなかった。RST介入により発熱日数、呼吸器合併症、人工呼吸器関連のインシデント数の有意な減少は得られなかったが、医療コストは期間Bと期間Cとで有意に減少した (期間B: 116778.2±65071.6, 期間C: 114370.9±64194.2, p=0.0015)。【結論】NST介入によりヘモグロビン値、アルブミン値の有意な増加があり、栄養状態が改善することが示唆された。RST介入により個々の評価項目の有意な改善はみられなかったが、医療コストが削減された。

ポスター
(日本語)

5月21日(土)

Pj-111-1

保存的治療で軽快したPerimesencephalic nonaneurysmal SAHの2例

¹伊那中央病院 神経内科, ²伊那中央病院 脳神経外科
○吉田拓弘¹, 永松清志郎¹, 清水雄策¹, 沼田勝彦¹, 鈴木陽太², 佐々木哲郎², 佐藤 篤²

【目的】保存的治療を行ったPerimesencephalic nonaneurysmal subarachnoid hemorrhage (以下SAH) 2例の臨床経過を検討。【方法】脳幹周辺にくも膜下出血を生じ、Perimesencephalic nonaneurysmal SAHの診断で当科へ入院した2例(症例1: 20代女性, 症例2: 40代男性)の臨床的特徴を考察する。【結果】症例1: 20代女性。突然の後頭部痛を呈し来院。意識清明で神経学的果症状を認めず。頭部CTで中脳～橋腹側から左背側にかけたの脳槽に高吸収域を認め、SAHと診断。脳血管造影で動脈瘤を認めず保存的に加療した。第9病日の3D-CTアンギオグラフィーでは脳底動脈を中心とした血管彎縮を認めたがそれによる梗塞は生じず第23病日のMRAでは改善を認めた。第29病日の脳血管造影再検でも動脈瘤を認めず、症状改善し第31病日退院。症例2: 40代男性。突然の強い頭痛で発症。5分ほどで改善したが圧迫感が続くため来院。意識清明で明らかな神経学的果症状を認めず。頭部CTで中脳下部～橋腹側の脳槽に高吸収域を認め、SAHと診断。脳血管造影で動脈瘤を認めず、保存的に加療した。頭痛は改善しCTでの高吸収域は退縮傾向であった。第15病日の脳血管造影再検でも明らかな動脈瘤を認めず退院。2例はいずれも突然の頭痛で発症し、walk-inで来院していた。症例1では経過中血管彎縮を示唆する画像所見を認めたものの、2例とも意識清明のまま果症状を呈さず出血は退縮し、神経学的予後は良好であった。また2例とも2度の脳血管造影でも明らかな動脈瘤は確認されず、出血源は不明であったが、再発無く経過している。【結論】脳幹周辺に生じるSAHの中には脳血管造影でも動脈瘤が確認されない一群があり、Perimesencephalic nonaneurysmal SAHと呼ばれる。降圧を中心とした保存的治療で軽快し、比較的予後良好であるが、治療に際しては脳神経外科と連携し、注意深い経過観察が必要である。

Pj-111-2

初発脳内出血患者の危険因子についての検討

¹市立長浜病院 神経内科, ²市立長浜病院 脳神経外科
○小川雅文¹, 小室太郎², 永田裕一², 佐藤岳史², 小林 映²

【目的】初発脳内出血患者の危険因子について検討する。【方法】2014年1月から2015年10月の期間、急性期に加療した脳内出血患者全例を後ろ向きにカルテ調査し、高血圧、糖尿病などの既往症や他疾患の服薬・治療歴、撮影された例では頭部MRIのT2*像による微小出血の有無について検討した。外傷性の脳出血、動脈瘤や海綿状血管腫などの血管奇形例、脳腫瘍合併例、静脈洞血栓症及び脳内出血再発例は除外した。【結果】108例の脳内出血患者のうち以前に脳出血をおこしていた15例を除外した93例を対象とした。年齢72.3±13.2 (42～95) 歳、男性49人女性44人だった。年齢層別にみると40歳代4人50歳代16人60歳代17人70歳代17人80歳代31人90歳代8人で80歳以上が全体の約42%だったが60未満の症例も約22%を占めた。93例中高血圧治療中は40例、高血圧を指摘されたことがあるが未治療例15例と危険因子としては最も高かった。糖尿病合併は15例、脂質代謝異常治療は10例だった。脳梗塞の既往は8例、虚血性心疾患の既往は6例、脳梗塞などの治療で抗血小板薬服用は9例、心房細動などで抗凝固剤服用が7例だった。ただし発症前医療機関受診歴のない症例が3例あった。頭部MRIは46例で撮影され10例で微小出血を認めた。60歳未満の発症20例では高血圧治療中6例、高血圧未治療9例と血圧コントロール不良が大きな危険因子になっていると思われた。一方80歳以上の高齢者39人では約半数の20人に高血圧の既往があるが、10例に認知症の合併がありそのうち検索した6例中3例にMRIで微小出血がありアミロイドアンギオパチーの関与が疑われた。【結論】脳内出血は80歳以上の高齢者に多くみられるが一方60歳未満の脳内出血も全体の20%を超える高率であった。危険因子は高血圧が最も多く特に比較的若い症例では血圧のコントロールが予防にもっとも重要と思われた。高齢者でも高血圧が最も重要な危険因子であるがアミロイドアンギオパチーの関与も考えられた。

Pj-111-3

人工透析およびCKDを基礎疾患として有する例での脳出血の特徴

¹東京都済生会中央病院 神経内科, ²熊本県済生会みすみ病院 脳神経外科, ³済生会脳卒中研究グループ
○足立智英¹, 星野晴彦¹, 高木 誠¹, 藤岡正導², 済生会脳卒中研究グループ³

【目的】人工透析を導入された例での脳出血は予後不良であると言われているが、実際のデータは少ない。今回、人工透析・CKDを基礎疾患として有する脳出血例の特徴を検討した。【対象・方法】2014年度1年間に脳卒中データベースに前向きに登録された急性期脳出血症例1199例を対象とした。対象の危険因子、脳出血病型、脳卒中の既往、出血部位、手術、退院時modified Rankin score (mRS)について登録した。これらの項目と人工透析、CKDの有無との関連について検討した。【結果】対象の平均年齢71.2±14.0才、男性685例、女性514例だった。そのうち人工透析(HD)51例: 66.7才、CKD 96例: 74.2才、腎障害なし(N)1044例: 71.2才とHD例は有意に若年だった(p<0.01)。危険因子は高血圧はHD 90%、CKD 89%、N 74%といずれも高頻度だが腎障害例は有意に高率だった(p<0.01)。脂質異常はHDで有意に少なく、糖尿病はHD 51%、CKD 30%、N 15%とHDで有意に高率だった(p<0.01)。脳卒中の既往はHDでは脳出血既往例が21%と多かった。病型別ではHDは高血圧性脳出血が91%と多かったが差はなかった。出血部位は、HD、CKD、Nの順で被蓋: 26%、21%、29%、視床: 36%、29%、24%、脳幹: 15%、6%、8%、皮質下: 7%、32%、26%と有意な頻度の差を認めた(p=0.01)。手術例の割合には差がなかった。予後はそれぞれ16%、13%、17%と同程度だが、死亡例は15%、19%、28%とHD例で多かった。有意差はなかった。【結論】人工透析例での脳出血は若年、糖尿病例が多く、出血部位にも特徴があった。また、生命予後が不良だった。

Pj-111-4

脳出血を発症した透析患者の特徴ならび、急性期予後不良に関与する因子の検討

¹今村病院分院 神経内科, ²今村病院分院 腎センター
○岡田敬史¹, 中島隆宏¹, 萩原隆朗¹, 佐多玲子¹, 濱田陸三¹, 竹ノ内聖三², 三重陽一², 常盤光弘², 神田直昭¹

【背景】脳血管障害を発症した透析患者の長期予後は不良であるという報告はあるが、急性期死亡や急性期機能予後不良についての検討は少ない。我々は脳出血を発症した透析患者の急性期死亡、機能予後不良に関与する因子の検討を行った。【方法】2012年4月から2015年9月まで当院脳卒中センターに入院した発症7日以内の急性期脳出血患者230名について、急性期死亡ならびに機能予後不良(mRS 4-6)に関与する因子を検討した。検討項目は年齢、性別、高血圧・糖尿病・脂質異常の既往、入院時NIHSS、退院時mRS、血腫増大の有無、抗血栓薬(抗血小板薬、抗凝固薬含む)服用の有無、透析の有無とした。検討方法は①透析患者、非透析患者の2群について各検討項目の比較。②急性期死亡ならびに機能予後不良に関与する因子の検討を実施した。【結果】脳出血患者230名中、透析患者38名(17%)であった。透析患者は非透析患者と比して有意に男性が多く(76%, p=0.004)、年齢が若く(p=0.035)、血腫の増大が多かった(p<0.001)、急性期死亡については透析患者と非透析患者で有意な差がなかった。急性期死亡に関与する因子としては単変量解析で高齢、入院時NIHSS高値(p<0.001)、血腫増大あり(p=0.043)、抗血栓薬服用(p<0.001)が有意に関与しており、多変量解析では入院時NIHSS高値(p<0.001)、抗血栓薬服用(p=0.023)が有意に関与していた。また、機能予後不良に関与する因子としては、高齢(p=0.004)、血腫の増大(p=0.019)が有意に関与しており、多変量解析では高齢(p=0.017)、入院時NIHSS高値(p<0.001)が有意に関与していた。【まとめ】急性期脳出血患者の急性期死亡について透析の有無は関与せず、入院時の重症度ならびに抗血栓薬服用が有意に関与していた。また、機能予後についても透析の有無は関与せず、入院時の重症度ならびに血腫増大の有無が有意に関与していた。

Pj-111-5

抗血小板剤と脳出血の発症

¹伊那中央病院 神経内科, ²伊那中央病院 脳神経外科, ³伊那中央病院 脳卒中センター
○清水雄策^{1,3}, 佐藤 篤^{2,3}, 永松清志郎^{1,3}, 吉田拓弘^{1,3}, 鈴木陽太^{2,3}, 佐々木哲郎^{2,3}, 沼田勝彦¹

【目的】我々は昨年の本学会で非ビタミンK阻害経口抗凝固薬抗(NOAC) により、抗凝固剤内服中の脳出血患者の割合が減少してきていることを発表した。今回、我々は、抗血小板剤と脳出血の発症の現状について検討した。【対象・方法】 2007年4月～2015年3月までに、当院を受診された脳出血患者 769例。前記の患者の各年度別発症数、脳卒中の病型別割合について検討し、2009年4月以降の患者に関しては、抗血小板剤の内服の有無、内容に関して検討した。【結果】脳出血発症数および脳卒中の病型別割合ともに、2008年に一度ピークがあり、2011年に再度ピークを迎えた後、減少傾向になった。しかし、2014年度の発症数は微増であるが、脳卒中のなかで脳出血の占める割合はかなり多い。脳出血の抗血小板療法あるいは抗凝固療法を行っている患者の占める割合は、2009年が20%余であったものが、2011年に30.6%とピークを迎え、その後減少傾向になり、2014年は27.8%に減少している。殊に抗凝固療法を行っている患者の占める割合は、やはり、2010年の16.5%をピークに2014年は9.3%まで低下しているのに対して、抗血小板剤内服の患者は、ほとんど20%を超えている。その内訳をみると、ほとんどが抗血小板剤単剤投与である。薬剤別にみると、抗血小板剤内服患者は延べ118例いるが、その半数以上がアスピリン内服患者であった。【考察】NOAC発売以後、脳出血、殊に抗凝固薬内服中の脳出血患者は減少してきているが、抗血小板剤の内服患者には変化がない。これはステントなどの処置で複数の抗血小板剤の内服や、抗凝固剤などの併用のみならず、単剤での出血も多いことから、薬剤の選択にも起因している可能性がある。【結論】多剤併用の際には、血圧管理は言うまでもなく、投与期間などに注意することに加え、抗血小板剤の選択にも注意が必要である。

Pj-111-6

血栓溶解療法後の症候性脳出血を予測するスコアの検討

東海大学病院 内科学系神経内科
○本間一成, 大貫陽一, 瀧澤俊也

【目的】血栓溶解療法において、脳出血は重篤な合併症であり、症候性脳出血に対する予測スコアや、予後予測スコアが、いくつと報告されている。しかし、どれが優れているかははっきりしておらず、出血を最も予測するスコアについて検討した。【方法】対象は当院において2005年10月から2015年3月までにrt-PA静注療法を行った連続178例。8つのスコア(DRAGON, HAT, SEDAN, SITS-ICH, SPAN-100, ASTRAL, PRS, MSS)をそれぞれ算出し、症候性脳出血は、the National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS), European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS)-IIの定義に基づいた。スコアを独立変数、症候性脳出血を従属変数として、ロジスティック回帰解析を行い、どのスコアが最も症候性脳出血を予測するかROC解析を用いて検討した。【結果】対象178例の平均年齢は71±12歳、男性127例(71%)、症候性脳出血は、NINDS基準 18例(10%)、ECASS-II基準 14例(8%)だった。抗血小板薬はアスピリン38例、クロビドグレル6例、シロスタゾール10例使用されていた。NINDSの定義による症候性脳出血に対して moderate accuracy (AUC>0.7) だったのはDRAGON(0.70)、MSS(0.71)で、オッズ比(95%信頼区間)はDRAGON 1.57(1.12-2.32)、MSS 2.54(1.36-5.05)だった。ECASS-IIの定義による症候性脳出血では moderate accuracy はDRAGON(0.70)のみで、オッズ比(95%信頼区間)は1.53(1.05-2.35)だった。【結論】当院の症例では、DRAGONが最も症候性脳出血を予測するスコアであった。

Pj-111-7

脳梗塞および脳出血患者における、推定食塩摂取量についての検討

¹平塚共済病院 神経内科, ²横浜市立大学 神経内科
○山本良史¹, 鈴木 聡¹, 菅原恵梨子¹, 桃尾隆之¹, 田中章景²

【目的】随時尿を用い、Na排泄量から食塩摂取量が概算可能であることが報告されている。食塩の過剰摂取は高血圧ひいては脳卒中中のリスクになると考えられるが、意外なことに脳卒中患者の食塩摂取量についての報告はほとんどない。そこで、脳梗塞と脳出血での食塩摂取量の違いや、食塩摂取量が脳卒中中の重症度や予後と関連するかなをを検討した。【方法】2014年11月から2015年5月までに当科に入院した脳梗塞および脳出血症例で、食塩排泄量が算出可能であった連続129例(脳梗塞101例・脳出血28例)を対象とした。入院時の随時尿(NaCre)および、年齢・身長・体重を用いて推定食塩摂取量を算出し、両群において比較した。また食塩摂取量と重症度や予後の関連についても検討した。さらに、発症から受診までの時間経過と推定食塩摂取量の関係を検討した。【結果】患者背景として、脳梗塞群および脳出血群で、患者年齢に違いはなかったが、脳梗塞で有意に男性が多かった。入院時NIHSSは有意差がなかったが、退院時mRSは脳出血群が有意に高値であった。推定食塩摂取量は、脳梗塞群11.25±3.68g/日と脳出血群12.64±4.11g/日で差を認めず(p=0.10)、重症度や予後と相関しなかった。一方、発症から受診が遅い群で有意に推定食塩摂取量が少なかった(p<0.01)が、BNP値やレニン-アルドステロン系は発症からの時間経過と関係はみられなかった。【結論】脳梗塞と脳出血では差を認めないが、両群ともに食塩過剰摂取の傾向があった。しかし、本検討の結果からは、食塩摂取量を減らすことで脳卒中を起こした際の重症度や予後を改善できる可能性は低いと考えられる。発症から時間が経過すると推定食塩摂取量が少ない結果であったが、レニン-アルドステロン系やナトリウム利尿ペプチドの関与は否定的であった。入院前の食塩摂取量を提示し、患者指導に役立てることが、良好な血圧コントロール、そして脳卒中再発予防につながる可能性がある。

Pj-112-1

ラクナ梗塞の急性期治療における脳微小出血数の変化の検討

東京慈恵会医科大学 神経内科
○大本周作, 坂井健一郎, 寺澤由佳, 松野博優, 池田雅子, 平井利明, 三村秀毅, 豊田千純子, 井口保之

【背景】脳微小出血 (CMB) とラクナ梗塞はsmall vessel diseaseに関連するが、CMBを有するラクナ梗塞に対する急性期治療により新たなCMBが増加するという報告は未だない。【方法】2012年11月から2015年10月までに発症7日以内に当科に入院し、脳MRI susceptibility weighted imaging(SWI)を入院時と1週間後に撮影した急性期ラクナ梗塞、および同様に穿通枝梗塞を来すbranch atheromatous disease (BAD) 症例のCMB数を調査した。【結果】観察期間にラクナ梗塞群91例、BAD群39例を登録した。年齢の平均値 (±SD) はそれぞれ67.2 (±13.8) 歳, 68.5 (±13.3) 歳であった。入院時MRIでラクナ梗塞群の66例 (73%)、BAD群17例 (44%) にCMBを認めた。CMBが少数 (1-2個) の症例はラクナ梗塞群で30/91例 (33%)、BAD群で7/39例 (18%)、中等数 (3-10個) の症例はそれぞれ21/91例 (23%)、7/39例 (18%)、多数 (>10個) の症例は15/91例 (16%)、3/39例 (8%) であった。ラクナ梗塞群の68例 (75%) に抗血小板薬、13例 (14%) に抗血小板薬+アルガトロパン、1例 (1%) に血栓溶解薬 (t-PA) を、BAD群の27例 (69%) に抗血小板薬、9例 (23%) に抗血小板薬+アルガトロパン、1例 (3%) にt-PAの投与を行った。入院時と急性期治療開始1週間後のCMBの総数の変化はラクナ梗塞1例で増加がみられたのみであった。【結論】ラクナ梗塞群はBAD群に比べCMBがより多くsmall vessel diseaseの病態を反映するものであった。ラクナ梗塞およびBAD症例では、急性期治療前後でのCMB増加はまれであった。

Pj-112-2

大阪市湾岸地域の虚血性脳卒中：脳灌流領域によるラクナ梗塞危険因子の特徴

¹多根総合病院 神経内科, ²多根脳神経リハビリテーション病院, ³大阪神経疾患研究所
○白石翔一¹, 杉山慎太郎¹, 奥田佳延², 江並朋美¹, 田中なつき¹, 松原靖子¹, 北村絵未¹, 西田福子¹, 吉田智子¹, 邊見名見子¹, 青池太志¹, 柳原武彦³

【背景・目的】我々はこれまで虚血性脳卒中患者の大半が当院へ入院する港区の症例により大阪市湾岸地域の虚血性脳卒中の特徴を検討し、ラクナ梗塞についても、男性に1.5倍多く発症年齢が有意に低いこと、危険因子 (RF) では高血圧がほぼ90%と非常に多いが、脂質異常症も50%に見られ、男性では喫煙が56%と多いことなどを最近報告したが、今回はこれらの特徴を脳灌流領域別に検討した。【方法】2006/1/1~2012/12/31に急性脳梗塞で入院した港区の症例からラクナ梗塞をデータベースから抽出し、中大脳動脈 (MCA) 領域、後大脳動脈 (PCA) 領域、椎基底動脈 (VB) 領域に分けた。ラクナ梗塞はこれらの穿通枝領域で拡散強調MRIにより最長径およびスライス数で15mm以下の病巣とした。脳幹で腹側端に伸延した症例、心房細動がある症例は除外した。【結果】基準を満たした92例の内訳はMCA群62例男/女：42/20例、年齢64.8±9.8/72.5±10.7歳 (SD) P<0.01。PCA群21例 (8/13例、年齢64.6±10.5/67.7±9.0歳)、VB群9例 (5/4例、年齢68.2±5.0/66.5±5.1歳) であった。MCA群では男性13例 (30.1%) が40~59歳を占め、PCA群では男女比が逆転して60~79歳の女性が多かった。RFではMCA群全体で高血圧 (HT) が59例 (95.1%) と多いが、HT単独は11例 (17.7%) で、脂質異常症 (HL) が32例 (51.6%)、喫煙 (SM) は30例 (48.4%) で、そのうち男性は26例 (61.9%) だった。一方PCA群では女性のHTが11例 (84.6%) で、そのうちHT単独が5例 (38.5%) あり、他のRFは少なかった。VB群ではHTが7例 (77.8%) があったが、全て他のRFを伴った。【結語】MCA領域のラクナ梗塞は男性で40歳から発症し、HTが多かったが、多くは他の複数のRFを伴った。PCA領域 (視床) では女性が多く、HTのみの症例が多かった。VB領域ではHTのみの症例がなかった。これらの所見はラクナ梗塞の病因である脂肪硝子変性とアテローム硬化症の負荷を反映していると考えられる。

Pj-112-3

Branch atheromatous diseaseとラクナ梗塞における危険因子と臨床経過の比較検討

¹相澤病院 神経内科, ²相澤病院 脳神経外科
○柿澤昌希¹, 磯部 隆¹, 佐藤宏匡¹, 道傳 整¹, 佐藤大輔², 八子武裕², 北澤和夫², 橋本隆男¹

【目的】Caplanによって提唱されたbranch atheromatous disease (BAD) は穿通枝領域の梗塞であり、急性期に治療抵抗性に症状が増悪することが知られている。我々はBADとラクナ梗塞で危険因子と発症後の経過について比較検討を行った。【方法】対象は2014年4月~2015年3月までに、当院脳卒中センターで入院加療を行ったレンズ核線条体動脈 (LSA) と傍正中橋動脈 (PPA) に限局するBAD及びラクナ梗塞118例 (男性75例、女性43例、BAD29例、ラクナ梗塞89例)。BADの定義は、高木の基準に従い、1. PPA領域梗塞では橋腹側に接する特徴的な梗塞巣、2. LSA領域梗塞では頭尾方向で2mm以上の梗塞、3. 主幹動脈病変 (主幹動脈に50%以上の狭窄や閉塞) や心原性塞栓源がないものとした。危険因子は、高血圧、糖尿病、脂質異常症、虚血性心疾患、喫煙について調べた。【結果】急性期の増悪はBAD (28%) の方がラクナ梗塞 (13%) よりも高率の傾向があった。糖尿病の既往歴を有する割合はBAD (55%) は、ラクナ梗塞 (28%) より有意に高かった。入院時National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) はBADで9.4±5.7 (平均、標準偏差)、ラクナ梗塞で3.7±5.6、退院時NIHSSはBADで7.6±5.8、ラクナ梗塞で2.4±5.8だった。入院時のmodified Rankin Scale (mRS) はBADで4.2±1.4、ラクナ梗塞で2.9±1.4、退院時mRSはBADで3.2±1.6、ラクナ梗塞で1.9±1.7でありBADで有意に高かった。【結論】BAD患者において糖尿病はより大きな危険因子であった。BADではラクナ梗塞よりも急性期の増悪が高率であり、BADは入院時・退院後共にラクナ梗塞より重症の傾向があった。

Pj-112-4

BAD (Branch athromatous disease) 型脳梗塞の臨床経過と機能予後

¹名古屋市立東部医療センター 神経内科, ²名古屋市立大学神経内科
○紙本 薫¹, 佐藤千香子¹, 池田知雅¹, 北村太郎¹, 阿南知世¹, 山田健太郎¹, 大村真弘²

【目的】BAD型脳梗塞は、経過中運動麻痺が悪化することがしばしばみられ、急性期治療後のリハビリテーションにも時間を要することが多いため、その実態を明らかにすることを目的とした。【対象と方法】当院の脳卒中データベースより後方視的に抽出できたBAD連続例182例 (男性106例、女性76例・平均年齢は73±12歳) を対象とした。神経症状進行の有無により症状進行例と非進行例に分け、入院期間、在宅復帰率ならびに重症度はNIHSSを用い、ADLはmodified Rankin scale (mRS) を用いて比較検討した。なおBADの定義は、高木ら (2006) の報告に基づいて行った。【結果】182例中、神経症状が進行した症状進行例は51例 (28%) だった。入院時のNIHSSは症状進行例で平均4.0±2.9点 (中央値3)、非進行例は平均3.9±2.9点 (中央値3) と差はなかった。症状進行例における症状進行時点のNIHSSは6.9±3.2点 (中央値6) であった。平均入院期間は症状進行例が32.5±16.0日、非進行例は23.3±17.4日と症状進行例で長かった。退院時の転帰は、自宅退院が症状進行例は51例中9例 (18%)、非進行例は131例中76例 (58%) と大きく異なり、非進行例では自宅退院の比率が高いが、症状進行例では回復期リハビリテーション病棟等への転院比率が高かった。退院時のNIHSSは症状進行例で平均3.8±3.3点 (中央値3) と症状進行時点に比べ改善はしているが、入院時と変わらなかった。非進行例は平均1.9±2.5点 (中央値1) で入院時に比べ改善がみられた。退院時のmRSは症状進行例で平均3.0±1.2点 (中央値3)、非進行例は平均2.0±1.4点 (中央値2) であり、症状進行例、非進行例ともに改善がみられた。【結論】今回の検討では、症状進行例の割合は28%比較的低かった。症状進行例は、非進行例に比べて入院期間が長く、在宅復帰率が低く、急性期治療後も回復期リハビリテーションを必要とする場合が多いことから、機能予後が不良であることが明らかとなった。

Pj-112-5

健康人における10年間の白質病変の悪化に与えた要因の検討

¹済生会滋賀県病院 神経内科, ²京都府立医科大学 地域保健医療療学教室, ³京都府立医科大学 病態分子薬理学教室, ⁴京都府立医科大学 大学院医学研究科神経内科, ⁵京都工場保健会, ⁶京都府立医科大学付属北部医療センター
○田邑愛子¹, 栗山長門², 尾崎悦子², 渡邊 功², 大島洋一³, 近藤正樹⁴, 武田和夫⁵, 渡邊能行², 中川正法⁶, 水野敏樹⁴

【目的】頭部MRIで観察される白質病変は、過去の報告から認知機能低下の要因であると指摘され、継続的に悪化することが知られている。我々は、健康人における白質病変の悪化に影響を与える予測因子を明らかにするため、10年間のMRIフォローアップを行った。【方法】脳ドックを受けた健康人247名に対し、血管リスクファクター、血液データ及び10年後の白質病変悪化の有無について検討を行った。なお、白質病変のGradeが1以上進行した場合を悪化とした。【結果】247名の平均年齢は60±6.3歳、男性が166名 (67%) であった。白質病変はGrade1群が193 (78.1%) と最も多く、Grade0は11.4%、Grade2は10.5%だったが、10年後はGrade2群 (27.5%) がGrade0群 (7.7%) より多くなった。悪化した割合は23.9%であった。Grade1群193名の平均年齢は60.1±6.4歳で、男性は130名 (67.4%) であった。悪化した群は47名 (23.8%) ですべてGrade2に移行した。悪化群・非悪化群で血管リスクファクター等を検討したところ、高血圧が独立して有意に悪化群で多くみられた。年齢と悪化について検討したところ、60歳台の群では他の年代に比べて10年後にGrade2になる割合が有意に多くみられた。【結論】10年後の白質病変の悪化予測因子は高血圧既往であった。60歳代が10年間で白質病変が悪化しやすい傾向がみられた。

Pj-112-6

自由行動下血圧の変化とsmall vessel diseaseおよび認知機能低下についての検討

山形大学病院 第三内科
○和田 学, 山口佳剛, 佐藤秀則, 猪狩龍佑, 高橋謙美, 小山信吾, 川並 透, 加藤丈夫

【目的】壮年期の高血圧は、その後の認知機能およびsmall vessel disease (SVD)に大きな影響を及ぼすが、高齢期における血圧がその後の認知機能およびSVDの変化に及ぼす影響は十分に解明されていない。我々は、地域住民における自由行動下血圧 (ABP)の変化とSVDおよび認知機能との関係について検討した。【方法】山形県S市の70-72歳地域住民207名を対象に問診・診察、血液生化学検査、糖負荷試験、ABP、脳MRI、頸動脈エコー、MMSEを行い、初回検診より4年後にABP、脳MRI、MMSEを行った。2回目のMRIで1箇所以上SVDが増加した群をSVD進行群、2回目のMMSEの点数が3点以上低下した群を認知機能低下群と定義した。血圧は収縮期血圧 (SBP)、拡張期血圧 (DBP)、脈圧 (PP)、平均血圧 (MAP)のそれぞれの平均値、血圧変動性の指標としてaverage real variability (ARV)を用い、2回測定之差とSVDおよび認知機能低下との関係を検討した。【結果】SVD非進行群では、4年後の昼間DBPおよびMAPは低下していたが、進行群でこれらは上昇していた。ABPの変化とSVDとの関係では、SVD進行群および非進行群を比較すると、昼間SBP、DBPおよびMAPで有意差を認め、これらはロジスティック解析でSVD進行の独立した危険因子となった。また、認知機能低下群では4年後の昼間PPおよび昼間DBPのARVが上昇し、ロジスティック解析では、昼間DBPのARVが認知機能低下の独立した危険因子であった。【結論】地域の高齢者における自由行動下血圧から評価したSBP、DBPおよびMAPの上昇はSVDの進行と関係し、DBPの血圧変動の増加は認知機能低下と関係していた。

Pj-113-1

Trousseau症候群による脳梗塞を併発した悪性腫瘍の6症例の検討

燕労災病院 神経内科
○関根有美, 石川正典, 眞島卓弥

【目的】脳梗塞の原因として悪性腫瘍は重要である。既報によれば、急性期脳卒中患者のうちTrousseau症候群は3-10%と稀ではない。平成27年4月からの9か月間に、当科で急性期脳卒中患者51症例中6症例 (11.8%)のTrousseau症候群を経験した。6例の臨床経過をまとめ、Trousseau症候群の今後の治療方針について検討する。【方法】当科で経験したTrousseau症候群6症例について、動脈硬化やHTなどの悪性腫瘍に無関係の病態、悪性腫瘍関連の凝固亢進の有無と臨床経過をまとめる。【結果】悪性腫瘍の進行期は6例中4例で、3例は脳梗塞を機に悪性腫瘍と診断された。悪性腫瘍の内訳は、肺癌2例、胃癌1例、腎癌1例、造血器腫瘍2例である。次に、病態を検討する。HTとDMは各々3例、HLは2例で既往があった。AFは2例で、1例はアピキサンを使用中だが脳梗塞を再発し、もう1例は入院後に指摘された。経胸壁心臓エコーで非細菌性血栓性心内膜炎は指摘されなかった。頸動脈狭窄は1例で認めDVTも併発していた。D-Dimer上昇は6例で認めたが、DICはなかった。化学療法は1例で施行中である。脳塞栓症の原因として、腫瘍塞栓と腫瘍関連の脳血管障害は指摘されず、5例は悪性腫瘍による凝固能異常、1例は悪性腫瘍の治療関連の脳血管障害と考えられた。ヘパリン点滴静注から経口抗凝固薬に切替後、4例で再発し、3例は脳梗塞で入院後2ヶ月以内に死亡退院した。1例は肺癌、2例は造血器腫瘍であった。【結論】Trousseau症候群に対する経口抗凝固薬の2次予防には難渋している。今後は可能であれば有効性が示唆される低分子ヘパリン投与を試みたい。根本的な治療として悪性腫瘍の治療を、更には脳梗塞発症前の悪性腫瘍の早期診断が望まれる。体重減少や原因不明の疼痛出現時には早めの精査を、また日頃から検診を、市民教育として促したい。

Pj-113-2

当院におけるTrousseau症候群の検討-いかに治療すべきか-

名古屋市立大学病院 神経内科
○水野将行, 間所佑太, 山田剛平, 鈴木鮎子, 宅間裕子, 加藤大輔, 川嶋将司, 豊田剛成, 大村真弘, 大喜多賢治, 松川則之

【目的】Trousseau症候群 (以下TS)は悪性腫瘍に伴う血液凝固異常によって脳血管障害を来す病態である。ワルファリンの有効性は期待できずヘパリンが第一選択となるが、在宅注射の導入や、原疾患による出血などから抗凝固療法自体の導入も困難であることも多い。近年ではNOACの登場により脳梗塞の治療戦略は大きく変わりつつある。今回、特に治療方法を中心に、当院でのTSの臨床的特徴について検討した。【方法】2012年4月から2015年11月までに、脳梗塞を発症してTSと診断された連続17例を対象に後方視的に検討した。【結果】症例の内訳は、男性8例 (47%)、女性9例 (53%)、発症年齢は平均68.9±11.2歳であった。原発疾患は、食道1例、胃1例、S状結腸1例、膵臓3例、胆管1例、肺5例、子宮頸部3例、卵巣2例、腎盂1例、前立腺1例 (2例が重複癌)。脳梗塞が先行した後に悪性腫瘍と診断された症例を3例に認めた。出血や貧血、全身状態の悪さなどから抗凝固療法を見合わせた6例以外は、急性期に抗凝固療法を施行した。2例ではtPAの静注療法も施行した。2次予防として11例に抗凝固療法が施行された。内訳は、ヘパリンが3例、ワルファリンが3例、エドキシパンが5例であった。経過中に脳梗塞を再発したものは9例あり、ヘパリン群では1例 (33%)に、ワルファリン群では3例 (100%)に、エドキシパン群では3例 (60%)に再発を認めた。死亡まで追跡できた症例は14例 (82%)であり、全例で脳梗塞初発後の一年以内に死亡していた。【結論】ヘパリンと比較して、TSの2次予防においてはエドキシパンの有効性を認めなかった。ワルファリン投与例では全例に再発を認めたが、エドキシパン投与例では再発を認めない症例もあった。TSにおいてはエドキシパンが有効である症例が含まれている可能性があり、ヘパリン自己注射の導入が困難な症例においてはNOACがsecond choiceとなるかもしれない。今後のさらなる症例の蓄積が待たれる。

Pj-113-3

当院の担癌患者の脳梗塞についての臨床的検討

がん・感染症センター 都立駒込病院 脳神経内科
○松村 謙, 田中こずえ, 三浦義治

【目的と方法】担癌患者で脳梗塞の発症率が高いことはよく知られている。血栓塞栓症や凝固線溶系に関する研究、癌診療の進展により、担癌患者の脳梗塞の原因として、血液凝固異常や腫瘍塞栓など、さまざまな機序があることがわかってきている。しかし本邦において、この領域の臨床研究が豊富に行われているとはいえない。今回、当院における担癌患者の脳梗塞の病態を明瞭化するため、平成26年度 (平成26年4月～平成27年3月) 当院において、活動性のある癌を有する患者に発症した脳梗塞についてのデータを集積し解析を行った。【結果】当院において平成26年度に脳梗塞と診断された279例のうち、活動性のある癌を有する患者に発症した脳梗塞は26例 (9.3%)であった。脳梗塞全体に対して占める割合が高く、癌診療に重点を置く当院の特徴であると考えられた。性別は男性19例、女性7例で、平均年齢は70.2歳 (37-94歳)であった。癌の内訳は、肺癌が5例と最も多く、その他は食道癌3例、胃癌、肝臓癌、膵臓癌、胆管癌、乳癌が各2例、大腸癌、小腸癌、胆嚢癌、前立腺癌、腎臓癌、上顎洞癌、悪性黒色腫、多発性骨髄腫が各1例と、癌の種類は多岐にわたっていた。病期はStage II 以下が5例、Stage III が5例、Stage IV が16例と、高度に進行した癌の症例が多かった。脳梗塞を発症機序により分類すると血栓症7例 (27%)、塞栓症19例 (73%)で、塞栓症の割合が高かった。塞栓症には心房細動を伴う症例が5例あり、その他、動脈原性脳塞栓症や動注化学療法に関連したものの1例ずつあった。塞栓症症例のFDPの平均は32.4 (1.9-106.2) μ g/ml、D-dimerの平均は12.5 (0.6-31.1) μ g/mlで、高値であるほど生存予後不良の傾向を認めた。【結論】本報告では高度に進行した癌に合併した脳梗塞の症例が多く、その予後は癌そのものの予後に影響される部分が大きかった。今後はより早期の癌に合併した脳梗塞の症例も含めたデータの集積が重要である。

Pj-113-4

担癌患者における再発性脳梗塞の臨床的特徴

新潟大学脳研究所 神経内科
○高橋哲哉, 赤岩靖久, 上村昌寛, 二宮 格, 鳥谷部真史, 金澤雅人, 西澤正豊, 下畑享良

【背景】担癌患者では、経過中に脳梗塞を合併する頻度が高いことが知られ、Trousseau症候群とも呼ばれる。脳梗塞の再発もしばしば経験され、その予防は重要であるが再発の頻度や発症時期、危険因子についてはほとんど検討されていない。【目的】脳梗塞を合併した担癌患者について、その再発の頻度や臨床的特徴、再発に関わる危険因子を明らかにする。【方法】2007年1月から2015年10月に当院に入院した連続674例の脳梗塞症例の中で担癌状態にあった症例を対象とし、後方視的に検討した。担癌状態は未治療または加療中の悪性腫瘍が存在する場合と定義した。脳梗塞の病型はTOAST分類を使用した。再発例については、再発回数と時期を検討した。また再発例と非再発例において、悪性腫瘍の種類や進展度、DICの合併の有無について検討した。【結果】脳梗塞674例中67例の担癌患者を認めた (9.5%)。このうち脳梗塞の再発を認めた症例は15/67例 (22.4%)であり、そのうち2回以上再発を認めた症例は6/15例 (40%)であった。初発の脳梗塞から10日以内の再発が9/15例 (60%)と多く、10日から30日は3/15例 (20%)、30日以降の再発は3/15例 (20%)であった。再発例と非再発例の比較では、リンパ節または他臓器に転移を認める例は、再発例で13/14例 (92.9%)、非再発例では32/51例 (62.7%)と再発例で有意に頻度が高かった (p=0.03)。またDICは、再発例で5/15例 (33.3%)であり、非再発例1/52例 (1.9%)に比べ高率であった (p=0.0002)。【結論】担癌患者における脳梗塞は、初回の発症後、短期間で再発する頻度が高く、とくに嚴重な経過観察が必要と考えられた。また再発例では非再発例と比較し、転移やDICを合併する頻度が有意に高く、これらの症例でも嚴重な経過観察が必要であり有効な予防法の開発が期待される。一方、再発例でもDICを伴わない症例が2/3を占めるため、発症には通常の凝固異常とは異なる要因の関与が想定された。

Pj-113-5

90歳以上の高齢脳梗塞患者の退院後転帰

¹国立病院機構横浜医療センター神経内科、²横浜市立大学医学部神経内科
○小林絵礼奈¹, 浅野徹也¹, 遠藤雅直¹, 田中章景², 高橋竜哉¹

【目的】90歳以上の高齢脳梗塞患者の特徴と転帰を検討する。【対象と方法】2010年4月1日から2015年10月30日までの間に当科に入院した90歳以上の急性期脳梗塞 (O群) 76例の性別は男性18例、女性58例、平均年齢は92.8歳であった。比較対象として2014年4月から2015年3月の間に入院した90歳未満の脳梗塞患者を毎月、月初めから順に5-6例ずつ、計76例 (Y群) を選択した。Y群の平均年齢は73.8歳、男性48例、女性28例であった。後方視的に診療録を参照し、比較検討した。【結果】病型分類ではO群は心原性脳塞栓症が多く、ラクナ梗塞は少なかった。退院時modified Rankin Scale (mRS) 0-1を呈したのはO群で9例、Y群で36例、mRS2-3はO群で6例、Y群で15例であった。mRS4-5はO群で50例、Y群が19例であり、いずれも有意差を認めた。mRS4-5例の転帰では自宅退院した例がO群では6例、Y群では1例、回復期リハビリ病院へ転院した例がO群では3例、Y群では13例であった。その他 (施設や療養病院) へ退院した例がO群では40例、Y群では5例、と退院先でもいずれも有意差を認めた。【結論】90歳以上の高齢脳梗塞患者では予想通りmRS4-5を呈する例が圧倒的に多かった。90歳未満のmRS4-5の患者では回復期リハビリ病院へ転院する例が多かったのに対し、90歳以上では少なかった。一方で直接自宅へ退院する割合や施設へ退院する割合は90歳未満の患者と比較して多かった。90歳以上の高齢者では重度の後遺症が存在した場合に自宅以外、特に施設や療養病院を退院先に選択する例が多いが、その一方で重度の後遺症とは無関係に諸事情により自宅へ退院する例も多いことが明らかになった。

Pj-113-6

90歳以上の超高齢者に対する脳梗塞予防治療。統計学的分析による治療抑制因子の推定

¹安曇野赤十字病院 神経内科, ²安曇野赤十字病院 脳神経外科
○兼子一真¹, 服部 健¹, 上條幸弘², 宮武正樹², 中野 武¹

【背景・目的】超高齢者では様々な疾患において治療が制限される場合が多い。本研究では当院で経験した90歳以上の超高齢者の急性期脳梗塞患者について、臨床病態、背景などを調査し、統計学的手法で解析を加えることにより、治療が制限される原因を推測した。【対象】2010年9月から2014年7月までの46か月に当院に入院した90歳以上の急性期脳梗塞患者連続100例と同じく80歳代の患者連続266例を対象とした。【方法】診療録を用いて性別、年齢、危険因子（心房細動を含む）、梗塞病型、再発の有無と治療状況、発症前後の重症度(modified Rankin Scale: mRS)、認知症の有無、といった臨床指標を検出し、各項目を数値化。再発例の2次予防治療と心房細動の塞栓予防治療については、治療程度により4段階に数値化した。各数値を用いて、90歳以上の患者群（以下90s）と80歳代の患者群（以下80s）の各々で各臨床指標についての相関分析、重回帰分析を行い、両群の結果を比較した。尚、すべての統計は統計解析ソフトSPSS (IBM SPSS Statistics ver.20)を用いて解析した。【結果】90sでは発症前の重症度は、再発有無および2次予防の内容、心房細動の塞栓予防治療との間に明らかな因果関係を認めなかった。危険因子と再発の有無、病型でも有意な関係は無かった。一方、80sでは同項目で弱い因果関係を認めた（重回帰分析、 $r = 0.244, p < 0.05$ ）。認知症の有無では両群とも治療との明らかな因果関係を認めなかった。【結論】80歳代では状態に応じて予防治療法が選択されるが、90歳以上では状態に関係なく予防治療が適切に行われていない傾向があった。この原因としては年齢以外に明らかなものは無かった。90歳以上であっても、状態に合わせて適切な脳梗塞予防治療を行う必要があると考えられた。

Pj-114-1

当院での院内発症脳卒中の検討

地方独立行政法人 市立吹田市民病院
○酒井俊宏, 原 斉

【はじめに】入院中の脳卒中発症は原疾患の治療に影響するため、予防対策が求められる。【対象・方法】当院は病床数431床、2012年4月から2015年11月まで、当院他科入院中に発症した脳卒中32例について検討を行った。32例の内訳はアテローム血栓性脳梗塞（ATI）が15例（男7例、女8例、年齢 81.5 ± 6.9 歳）、心原性脳塞栓（CES）が8例（男4例、女4例、年齢 76.0 ± 12.6 歳）、ラクナ梗塞（LS）が2例（男65歳、女71歳）、大動脈原性塞栓（AES）が2例（男66歳、女81歳）、脳出血（BH）が5例（全て女、年齢 83.8 ± 7.4 歳）であった。【結果】ATI15例については、入院目的として手術が7例、内視鏡等の検査が3例、肺炎治療が3例、その他が2例であった。脳梗塞既往のある症例は6例で、全例に抗血小板薬が投与されていたが、うち1例は継続中に発症、5例で発症前までに中止されていた。1例は下血のため長期間中止されていた。その間にヘパリン置換を行っていた症例は1例であった。また、発症前に輸液を500ml/日以下で行っていた症例が1例であった。CES8例については、基礎心疾患が入院前に判明していたものが6例、そのうち心房細動が3例、非細菌性血栓性心内膜炎、心サルコイドーシス、拡張型心筋症が各々1例であった。また入院後に心房細動が判明したものが1例であった。1例は塞栓源不明のままであった。基礎心疾患が判明していた中で抗血小板薬を投与されていたものが1例、抗凝固薬を投与されていたものが3例であった。抗凝固薬が投与されていた3例のうち2例は発症2～11日前までに中止されていた。LS2例については、脳梗塞既往のある症例が1例であった。2例とも抗血小板薬は投与されていなかった。BH5例については、入院直前に頭部打撲があるものが2例、そのうち1例は入院後に抗血小板薬2剤に加えヘパリン投与されていた。【結論】脳卒中の発症には抗血小板薬の中止や脱水が大きく関わる。出血に関しては入院前の頭部打撲も注意すべきである。

Pj-114-2

院内発症脳卒中の特徴・院外発症脳卒中との比較：単一総合病院での検討

大阪大学医学部附属病院 脳卒中センター神経内科・脳卒中科
○坂口 学、高杉純司、権 泰史、由上登志郎、大山直紀、寺崎泰和、木村陽子、竹内麻里子、河野友裕、旗手 淳、神吉秀明、渡邊彰弘、三輪佳織、佐々木勉、望月秀樹

【目的】院内脳卒中は全脳卒中中の2-17%を占め、脳梗塞の場合rt-pA静注療法の適応になることが少なく、入院日数が延び、生命予後も悪化することが報告され、患者のQOLの低下や医療経済的にも大きな問題であることが知られている。総合病院である当施設の院内脳卒中の特徴を院外発症脳卒中との比較を通じて明らかにする。【方法】2006-2014年度の当院における急性期脳卒中連続症例を院内発症と院外発症の2群に分け、その脳卒中病型、脳梗塞病型の比較、院内25診療科別の発症頻度などを明らかにする。【結果】発症14日以内急性期脳卒中中の総数1693例のうち、院内発症は472例(27.9%)と頻度は高い。脳卒中病型は、院内/院外で脳梗塞・TIA・脳出血・くも膜下出血が、73%・11%・12%・4%/54%・9%・25%・12%となり、院内発症は脳梗塞が3/4を占める。脳梗塞病型は、心原性脳塞栓・アテローム血栓性脳梗塞・穿通枝系梗塞・その他の原因・原因不明で院内(345例)41%・10%・5%・38%・6%/院外(661例)30%・17%・20%・20%・13%となり、院内発症は心原性脳塞栓とその他の原因の脳卒中が多い。心原性では、院内発症(142例)は院外(195例)に比較して心房細動(26%/42%)が少なく、補助人工心臓(52%/6%)が多い。その他の原因は、心血管系侵襲的治療(54%)、悪性腫瘍関連(22%)が多い。診療科別では、心臓血管外科(51%)、循環器内科(10%)、消化器外科(6%)の順に多いが、全診療科で発症していた。【結論】院内発症脳卒中中は、脳梗塞が多く、特に心血管系関連、悪性腫瘍関連の脳梗塞が多く、その関連の診療科に集中しているが全診療科に起こりうるということが明らかになった。今回は単一施設での集計であるが、今後は多施設調査を施行し、施設間別、診療科別の院内発症の特徴を把握し、その予防対策を充実させなければならない。

Pj-114-3

抗リン脂質抗体症候群による脳梗塞3例の臨床的検討

¹株式会社日立製作所ひたちなか総合病院 神経内科, ²筑波大学附属病院ひたちなか社会連携教育研究センター
○保坂 愛^{1,2}, 柴垣泰郎¹

【目的】抗リン脂質抗体症候群（APS）は、免疫学的な機序を基盤として起こる血栓症であり、特に若年性脳梗塞の発症や多臓器の動脈血栓症などに関与し、多彩な臨床像を呈する。APSの脳血管障害の病型は明らかでない点も多い。今回我々は、当院におけるAPS合併脳梗塞について、臨床的検討を行った。【方法】2013年から2015年に、当院に脳梗塞で受診した患者のうち、抗リン脂質抗体症候群の診断基準を満たした3例について検討した。【結果】症例1：78歳男性。失語で発症し来院した。血液検査では、APTT延長、ループスアンチコアグラント（LAC）陽性、抗CL- β 2-GP I 抗体陽性が認められた。心電図は心房細動であり、頭部MRIでは左前頭葉皮質の脳梗塞が認められた。心原性脳塞栓またはAPSが疑われ抗凝固療法が開始された。12週後のLAC陽性、抗CL- β 2-GP I 抗体陽性を確認し、APSと確定診断された。症例2：70歳男性。糖尿病、高血圧、脳梗塞の既往があり、アスビリン内服中であった。右下肢虚性を主訴に来院した。血液検査ではAPTT延長、LAC陽性が認められた。頭部MRIでは左前頭葉の脳梗塞、左中大脳動脈の狭窄が認められた。APSまたはアテローム性脳梗塞が疑われ、アスビリンがクロビドグレルに変更となった。12週後のLAC陽性を確認し、APSと確定診断された。症例3：85歳男性。意識障害を主訴に来院した。血液検査では、APTT延長、D-dimer高値、LAC陽性が認められた。頭部MRIでは両側大脳半球皮質に多発する微小脳梗塞が認められた。APSが疑われ、抗凝固療法が開始された。12週後、LACは陰性化し、APSの確定診断に至らなかった。2年後に脳梗塞を再発し、その際LAC陽性を確認し、APSと確定診断された。【結論】APS合併脳梗塞の場合、心原性脳塞栓、アテローム性脳梗塞などと鑑別が難しい場合がある。その際、APTT延長、抗血栓薬内服下での脳梗塞発症などが本症を疑う契機になると考えられた。

Pj-114-4

過去10年間に当院で診断された血栓性血小板減少性紫斑病で脳梗塞がみられた症例の検討

¹亀田総合病院 メディカルセンター 神経内科, ²亀田総合病院 メディカルセンター 血液腫瘍内科
○田島和江¹, 藤澤恵津子¹, 福本竜也¹, 徳本健太郎¹, 戸村正樹¹, 矢野 祖¹, 三戸扶美¹, 片多史明¹, 佐藤 進¹, 柴山秀博¹, 福武敏夫¹, 末永孝生²

【目的】血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）で生じる脳梗塞は、大血管のものや散在性のものなど少数の報告にとどまっている。特徴を探るため当院でのデータで分析した。【方法】2000年10月から2015年10月までにTTPと診断された症例で、同時に脳梗塞を発症した症例を検討した。TTPの診断基準は、ADAMTS13活性10%未満であるが、同活性を測定していない場合は臨床的に診断された症例も含めた。【結果】過去15年間で、上記の診断基準に当てはまった症例は、のべ10症例（1症例が5回再発）であった。脳梗塞を発症した症例はのべ4症例（1症例が3回再発）で年齢は70歳以上であった（脳梗塞を発症していない症例は平均年齢は59歳であった）。いずれも神経症状をきたしていたが転帰はすべて退院であった。またADAMTS13活性の測定下限以下となった症例はすべて脳梗塞を発症していた。【結論】TTPで脳梗塞を発症した症例は、高齢でなんらかの神経症状をきたし、二次性TTPは否定され、ADAMTS13活性が下限以下であった。しかし症例数が少ないため今後も検討していく必要がある。TTPから脳梗塞を発症した症例内容もあげ、文献的考察もふまえて報告する。

Pj-114-5

脳梗塞患者のリハビリテーション評価における生体電気インピーダンス法の有用性の検討

¹横浜労災病院 神経内科, ²タニタ体重科学研究所
○横田亜沙子¹, 大友 岳¹, 古東秀介¹, 中村幹昭¹, 松田俊一¹, 北村美月¹, 内山朋香², 中山貴博¹, 今福一郎¹

【目的】従来、脳梗塞発症後のリハビリテーションの効果は、医師による診察および理学療法士・作業療法士による訓練の中で評価されてきた。今回、脳梗塞患者のリハビリテーションにおいて、生体電気インピーダンス法(bioelectrical impedance analysis, BIA)を用いて筋肉を評価し、その有用性を検討した。【方法】2015年5月以降、脳梗塞で当院に入院し、回復期リハビリテーション病院に転院した5名（男性5名、平均年齢72.8歳）を対象とした。入院後ベッドサイドよりリハビリテーションを開始し、ベッドサイドから訓練室へ変更となった時点で、上田による機能評価12段階法、NIHSS、SIASスケールを用いた臨床評価を行い、筋CTによる骨格筋量測定、タニタ社製MSd-100 BIAによる上腕及び大腿・下腿の評価を行い、量的評価指数(muscle cross sectional area index: MCAI)と、質的評価指数(muscle density index: MDI)を算出した。1週間毎のBIA計測、退院時の臨床評価、発症6ヶ月後の臨床評価、CT、BIA計測を行った。【結果】訓練室訓練開始から転院までの日数平均9.8日間で、NIHSS平均(28.4点から2.6点)、SIAS平均(65.4点から68.8点)、上田12段階法は各肢で改善傾向であった。BIA計測値は、麻痺側のMDIは低下傾向、健側のMCAIは増加傾向であった。現段階で発症6ヶ月後に当院を受診したのは5名中の1名で、NIHSS(6点から0点)、上田12段階法で改善を認めていた。BIA計測値は、MCAIは麻痺側においても増加していた。CT筋量も両側で増加した。【考察】入院中の約10日間では、臨床評価指数の上昇が示されたが、BIAで計測すると麻痺側のMDIは低下傾向にあった。6ヶ月後では、臨床評価指数の上昇が示され、またBIA計測で麻痺側のMCAIは増加していた。BIAは簡便な方法であり、MCAIの増加は骨格筋量の増加を意味し、本法を用いてリハビリテーションの効果客観的に評価することができると考えた。

Pj-1146

脳卒中急性期患者の生体電気インピーダンス法を用いた廃用性筋萎縮の経時的評価

¹横浜労災病院 神経内科, ²タニタ体重科学研究所
 ○古川裕一¹, 大友 岳¹, 古東秀介¹, 中村幹昭¹, 松田俊一¹, 北村美月¹, 内山朋香², 中山貴博¹, 今福一郎¹

【目的】急性期脳梗塞患者において、廃用性筋萎縮の予防のため医学的に可能な範囲で早期にリハビリテーションを開始するべきとされている。しかし、廃用性筋萎縮がいつから生じるかについての定説はない。当院では急性期脳梗塞患者は汎用型バスを用いて診療し、症状の増悪が可能な限り生じないよう、5日間の安静臥床期間を設定し、入院後2日目からベッド上でのリハビリテーションを開始している。廃用性筋萎縮が生じる時期について、生体電気インピーダンス法(bioelectrical impedance analysis: BIA)を用いて客観的に評価した。【対象】2015年5月～12月までの間で、汎用型脳梗塞バスを使用した脳梗塞急性期患者で、自宅退院可能であった患者。(男性3名, 女性1名, 平均年齢 70.5歳, 平均NIHSS 25.2点, アテローム血栓性梗塞1例, TIA2例, ラクナ梗塞1例)【方法】入院後から退院前までの7日～14日間、筋肉断面積と、タニタ社製MsD-100BIAを用いて、上腕・大腿・下腿の骨格筋の量的指数(muscle cross sectional area index : MCAI)と質的指標(muscle density index: MDI)の測定を実施した。【結果】MDIはほぼ横ばいで推移したが、MCAIはリハビリを行わなかったTIAの1名は数日間のうちに低下傾向を示した。【考察】生体インピーダンス法による量的指標・質的指標は低侵襲、客観的指標であり、安静臥床をしていても、廃用性筋萎縮は認められないと考えられた。これはベッド上のリハビリテーションの介入による効果だと考えた。【結論】軽症の脳卒中急性期患者において早期リハビリテーション介入により5日間の安静臥床では廃用性筋萎縮は生じないと推測された。

Pj-1151

脳卒中ホットラインにおけるstroke mimicsの検討

新小山市民病院 神経内科
 ○亀田知明, 林 夢夏, 直井為任, 安藤綾子, 川上忠孝

【目的】TPA静注療法を受けた患者の14%がstroke mimicsであったとの報告がある。誤診断を防ぐため、脳卒中ホットラインにおけるstroke mimicsを明らかにする。【方法】ホットラインの搬送基準を「急性発症の片麻痺」とした。対象期間中の急性期脳卒中の全入院は392例。ホットラインで搬送されたのは107例で、真の脳卒中は71例。残りの36例をstroke mimicsとして、その臨床像を調査した。【結果】36例中TPAを投与された例はなかった。取り決めとは異なり、29例は「片麻痺」を伴わず、意識障害や構音障害、感覚障害で搬送された。疾患の内訳は過去の報告と同様。てんかん発作(疑い含む)が最多の12例、失神5例、薬剤3例、血糖異常2例、感染症2例、その他の原因が12例だった。てんかん発作12例のうち11例で陳旧性の脳卒中や脳腫瘍、認知症を有していたものの、てんかんの既往があったのは1例のみだった。また実際に痙攣が確認されたのは5例のみであった。成人のてんかん発作は非痙攣性発作も多く、急性発症の局在徴候を伴う意識障害を呈するが、診断が難しいと考えられた。またてんかんの1例、失神の2例、薬剤による1例では、過去の脳卒中の後遺症である片麻痺の一次的な悪化が、新たな脳卒中の発症と誤解された。高血糖例では片麻痺と眼球共同偏倚、構音障害を認め、典型的な脳卒中と言える所見であった。また低血糖例は、糖尿病の既往がなく、外来の迅速血糖測定で初めて確認された。【結論】stroke mimicsの最多の原因はてんかん発作であり、痙攣や既往歴のない例も多い。また意識障害などに伴い、後遺症である片麻痺が強調された病態(re-expression of old stroke)はあまり知られていないが頻度が高く注意が必要である。血糖測定は既往に関わらず省略すべきではない。

Pj-1152

脳梗塞患者とstroke mimicsの患者における頸動脈エコー所見の比較

¹福岡大学病院 神経内科, ²福西会病院 神経内科
 ○米良英和¹, 緒方利安¹, 野瀬可南子¹, 福原康介¹, 坪井義夫¹, 木村 聡², 尾畑十善²

【目的】Stroke mimics(SM)は、脳卒中ではないが脳卒中類似症状を呈する症例を示す。急性期の診療では脳卒中とSMの鑑別に難渋することが多く、早急かつ簡便に行える頸動脈エコーで両者を鑑別する指標を明らかにするために、両者の頸動脈エコー所見を比較した。【方法】2015年6月から2015年10月までに、当院神経内科に脳卒中疑いで入院した症例を対象とした。脳卒中を疑った基準は、画像所見の有無は問わず、急激に神経徴候(頭痛、めまい、嘔気、意識障害、顔面麻痺、片麻痺、異常知覚など)が出現した症例とした。頸動脈エコーにて、総頸動脈から内頸動脈までの内中膜複合度(IMT)の最大値であるmax IMT、総頸動脈の最大値max IMT-C、プラークスコア(PS)、プラーク数(PN)、総頸動脈(CCA)拡張末期血流の比であるED ratio、そして総頸動脈径を測定した。最終的に脳卒中群と脳卒中ではないと診断した群(SM群)を比較した。【結果】対象は40症例(平均年齢66.2歳, 男性24名)であり、脳卒中群が34名, SM群が6名だった。年齢や性別では2群間で明らかな差はなかった。脳卒中群は、SM群よりも有意にMax IMT-Cが高値であり(脳卒中群vs SM群: 1.33mm vs 1.08mm (いずれも中央値), P=0.047)、左右CCAの径の平均とPNも高い傾向があった(CCA径: 脳卒中群vs SM群: 7.9mm vs 7.2mm, P=0.065, PN: 2 vs 1, P=0.063)。SM群の最終診断は、良性発作性頭位めまい1例、過換気症候群1例、可逆性血管攣縮症候群1例、ベル麻痺1例、脳血管性パーキンソン症1例、進行性核上麻痺1例だった。【結論】脳卒中群ではmax IMT-CがSM群よりも有意に高値であり、全身の動脈硬化を反映していると考えられた。脳卒中が疑われた患者においてmax IMT-CはSMの鑑別において有用である可能性がある。

Pj-1153

脳幹型PRESを合併した慢性腎不全の3例

東海大学八王子病院 神経内科
 ○徳岡健太郎, 高地真以子, 阿部哲郎, 飯嶋一樹樹, 安田高志, 北川泰久, 野川 茂

【目的】Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES)は、まれに脳幹部を主体とする病変を呈することがある。今回、脳幹型PRESを合併したCKDの3症例を経験し、文献の考察を加えて報告する。【症例】症例1は、60歳男性。高血圧症、統合失調症、慢性腎不全で維持透析されていた。透析終了後に意識障害を呈し、救急搬送。来院時血圧182/123mmHg、失外套症候群、四肢痙性麻痺を認め、頭部MRIでは、FLAIRで脳幹部にびまん性の高信号を認め、一部基底核にも及んでいた。ADC値は上昇しておりPRESと診断。厳重な血圧管理を行ったところ、入院第7病日には症状は改善。第14病日の頭部MRIで病変は消失。症例2は、高血圧のある50歳男性。頭痛を主訴に来院。来院時血圧220/140mmHg、血清クレアチニン5.32mg/dlと高値。頭部MRIで脳幹部を中心とする病変を認めた。降圧治療を主体に加療を行い、頭痛は消失。第15病日の頭部MRIで病変は消失。症例3は、41歳男性。意識障害、痙攣にて救急搬送。来院時血圧200/114mmHgで、血清クレアチニン3.3mg/dlと高値。FLAIRで脳幹部に高信号を認めた。降圧治療を行い、意識回復したが、四肢痙性麻痺は残存した。第31病日の頭部MRIでは病変は残存していた。【考察】脳循環自動調節のうち神経性調節は、主に頭蓋内細動脈(特に脳軟膜動脈)に対する交感神経支配によるところが大きい。また、CKDによる細動脈血管病変の進展に伴いBBB機能が障害され、急激な血圧上昇により脳幹部の浮腫性変化が惹起されたものと推察した。CKD患者で血圧コントロールが不良の場合、脳幹型PRESを来す可能性がある。

Pj-1154

Posterior reversible encephalopathy syndrome の臨床像・経過に関する検討

¹新潟大学医歯学総合病院高次救命災害医療センター, ²新潟大学脳研究所神経内科
 ○二宮 格^{1,2}, 金澤雅人², 赤岩靖久², 下畑享良², 西澤正豊²

【目的】Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES)は、痙攣や意識障害、視野障害などを急速に呈する血管原性脳浮腫を背景とした疾患で、原因として血圧の変動、薬剤などが推定されている。多くは可逆的で、再発することも無いとされてきたが、近年、後遺症を残す症例や、再発も報告されている。今回我々は、画像所見により予後が異なるかを検討することを目的とした。【方法】2000年3月から2015年10月に当院に入院し、PRESと診断した20例について、身体所見、検査データ、MRI画像及び入院前と退院時のmodified ranking scale (mRS)などについて検討した。PRESの診断は、Fugateらの基準により行った(Lancet Neurol 2015)。【結果】意識障害、痙攣、視野障害はそれぞれ、15例、7例、3例で認められた。入院時に高血圧を呈した症例は9例であり、発症前に輸血を行った症例は5例であった。急性期に血清マグネシウムの低値を認めた症例は3例で、子癇を背景とした症例で低値を示す傾向があった。MRI画像では、後頭葉のみに病変を認めた症例は5例、後頭葉以外の皮質にも病変を認めた症例は6例、基底核、脳幹に病変を認めた症例は7例であった。またMRIでは異常を認めなかった症例も2例存在した。拡散強調画像(DWI)で高信号を呈した症例は10例であり、そのうち拡散係数(ADC)も同時に低下していた症例が3例であった。MRA上、脳血管攣縮を認めた症例は6例であった。予後に関しては、退院時mRSと入院前mRSの差が0, 1, または2以上であった症例はそれぞれ、16例, 1例, 3例であり、血管攣縮や原因によらず、ADC低下例は全例mRSの悪化を認めた(P=0.001)。【結論】PRESではMRI画像での病変局在及び浮腫性変化は多岐にわたる。その一方、原因によらずDWI高信号かつADC低下例では後遺症を残すため早期の診断及び治療が重要と考えられた。

Pj-1155

Reversible posterior leukoencephalopathy syndromeと可逆性脳血管攣縮症候群

¹東海大学大磯病院 神経内科, ²東海大学医学部 脳神経外科, ³東海大学医学部 神経内科
 ○高橋若生¹, 森谷祐介¹, 大貫知英¹, 梁 正淵¹, 吉井文均¹, 長田貴洋², 瀧澤俊也³

【目的】Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome(RPLS)とその類縁疾患とされる可逆性脳血管攣縮症候群(RCVS)との病態の違いを明らかにする目的で、両疾患についての臨床的検討を行った。【方法】2008年10月から2014年12月の間に当院に入院した症例のうち、神経症候および頭部MRI所見からRPLSと診断された22例(年齢23～77歳, 平均49±14歳)およびRCVSと診断された7例(年齢23～90歳, 平均56±21歳)を対象とした。両群の背景因子、神経症候および頭部MR所見について後方視的に検討した。【結果】RPLS群では基礎疾患に腎不全を有する症例が15例(68%)に認められ、そのうち11例では高血圧を伴っていた。一方、RCVS群では高血圧が5例、薬剤性が2例に認められたが、腎不全を有する例はなかった。神経症候については、RPLS群では意識障害11例、痙攣7例、視覚障害6例の順で多くみられたが、頭痛は3例のみであった。一方、RCVS群では全例で頭痛を認めたが、意識障害を呈したのは1例のみで、痙攣や視覚障害はみられなかった。頭部MRIについては、RPLS群の全例で大脳白質、脳幹・小脳のいずれかの部位にFLAIR画像で高信号を認めたが、RCVS群では限局したくも膜下出血が1例にみられたのみであった。MRA所見はRCVS群全例、RPLS群16例(73%)で可逆的な主幹動脈の狭小を示したが、RCVS群の方がより高度かつ改善までに時間を要する傾向がみられた。【結論】RPLSは高血圧と脳血管攣縮を高頻度に伴う点でRCVSと共通しているが、背景因子、神経症候およびMRI所見において違った特徴を有することから、両者は異なる病態を有すると推察された。

Pj-115-6

当院での一過性全健忘の実態について

福井大学病院 神経内科
○遠藤芳徳, 北崎佑樹, 山口智久, 岸谷 融, 白藤法道, 井川正道,
林 浩嗣, 山村 修, 濱野忠則

【目的】一過性全健忘 (transient global amnesia: TGA) は予後良好であるとされている。当院に来院したTGAの実態を明らかにする。【方法】2006年4月より2015年9月に福井大学医学部附属病院でTGAの疑いで来院した患者58例 (男性22例, 女性36例, 平均年齢60.6歳) を対象とし, 患者背景, 施行された検査, 治療, 予後について検討した。【結果】最終的な診断はTGAが53人, 側頭葉てんかんが2人, 解離性健忘が2人, 脳梗塞が1人であった。2人にTGAの既往があった。救急外来を受診し, 神経内科にコンサルトとなっている症例が多かった。入院対応にはほとんが18人であった。合併症として高血圧が14例, 脂質異常症が12例, 糖尿病が1例であった。頭部CTは51例に施行されており, 全例で異常は認めなかった。頭部MRIは41に施行され, 異常なしが39人, 右海馬に新鮮脳梗塞が1人, 遺残海馬溝が1人であった。脳液は37人に施行され, 異常なしが35人, 右側頭葉にspikeが2人であった。SPECTは6人に施行され, 異常なしが2人, 側頭葉の血流低下が2人, 前頭葉の血流低下が1人, 前頭側頭葉の血流低下が1人であった。治療は特に行わなかったのが41人, 抗血栓薬が16人, カルバマゼピンが1人であった。抗血栓療法はほとんどが短期で中止されていたが3人で継続されていた。3人のうち2人は他疾患のためともと抗血栓薬を内服していた。また, 入院後の精査で頸動脈狭窄が指摘された1人も抗血栓薬を継続していた。TGAを再発したのが1人であった。【結論】TGAは予後良好であり抗血小板薬の継続は最小限にする必要があると考えられた。

Pj-115-7

一過性全健忘患者におけるMRI DWI海馬高信号, 髄液酸化ストレスマーカーBAPの検討

¹東邦大学医療センター 佐倉病院 内科 神経内科, ²東邦大学医療センター 佐倉病院 臨床検査部
○館野広美¹, 榊原隆次¹, 河井貴行², 尾形 剛¹, 岸 雅彦¹, 露崎洋平¹, 館野冬樹¹, 相羽陽介¹

【目的】一過性全健忘(TGA)の成因として, 優位側海馬の一過性脳虚血, てんかんなどの関与が挙げられているが, 詳細は十分に明らかでない。近年, MRI拡散強調画像(DWI MRI)海馬高信号が報告される一方, 実験的に海馬は酸化ストレスで障害されやすいとされている。TGAでのMRI DWI海馬高信号と, 髄液酸化ストレスマーカーとして抗酸化能 (Biological Antioxidant Potential:BAP) の関連を検討した。【方法】2010〜2015年に受診したTGA16名(発症・回復後早期0-11日)に高次脳機能検査, MRI DWI (1.5/3T), 髄液のBAP測定を施行した。【結果】1) 発症後早期の高次脳機能検査は全例で正常化していた。ところが, 2) コントロール群(10名)と比較し, TGA群で髄液BAP値が上昇していた。さらに, 2) TGA群の5名(31%)でDWI海馬高信号が, 特に発症後1-3日目に多く見られた。髄液BAP値とDWI海馬高信号との関連をみると, 海馬高信号(+)例と(-)例での髄液BAP値に差はなかった。【結論】TGA群の31%に, 特に発症後1-3日目に, DWI海馬高信号が見られ, 従来の報告と同様であった。さらに, 発症後早期TGA症例での髄液BAP値上昇から, 成因として酸化ストレスの関与が示唆され, DWI海馬高信号の形成に, 酸化ストレスが一部寄与している可能性も考えられた。

Pj-116-1

MRI firstで行う来院再開通時間短縮の取り組み

日本医科大学大学院 神経科学学部分野
○鈴木健太郎, 青木淳哉, 坂本悠記, 村賀香名子, 金丸拓也, 阿部 新, 須田 智, 大久保誠二, 木村悠実

【目的】脳梗塞急性期治療として, 血管内治療による急性期血行再開通療法の有用性が確立され, 治療開始時間短縮に目が向けられるようになった。当院では, 2014年8月より新病院に移転し, その後院内教育を繰り返し行い, 2015年5月より, 来院から血管内治療開始まで90分以内に行うことを目標に診療を行っている。今回の研究の目的は, MRIをスキップせずに院内教育と環境整備により治療開始時間が短縮できるかどうかを検討することである。【方法と対象】当院で急性期血行再建術を施行した急性期脳梗塞患者96例のうち, 来院からカテーテル穿刺時間の確認ができた症例を対象とした。旧病院時代の2011年4月から2014年7月(1期), 新病院移転後の2014年8月から2015年4月(2期), 院内教育を徹底した後である2015年5月以降(3期)に分類し, 来院から穿刺までの時間を検討した。【結果】91例(年齢74±12, 男性56例(62%)), 入院時NIHSS22[15-28])が登録された。3群間で, 重症度やtPA静注療法併用率に有意な差は認めなかった。来院から穿刺までの時間は, 新病院後期で有意に短い結果(1期 121[98-164]vs 2期 102[83-139]vs 3期 66[29-87], p<0.001)となり, 3期では22例中18例で来院から90分以内に穿刺が行えていた。【結語】環境整備と院内教育により, 治療開始時間は大幅に短縮した。MRI firstで診療しても, 来院から90分以内の穿刺は実現可能である。

Pj-116-2

再開通時間短縮への取り組みによる転帰改善効果

¹神戸市立医療センター中央市民病院 神経内科, ²神戸市立医療センター中央市民病院 脳神経外科
○藤堂謙一¹, 坂井信幸², 河野智之¹, 有村公一², 星 拓¹, 今村博敏², 足立秀光², 幸原伸夫¹

【背景】急性期脳梗塞に対する再開通療法において, 発症から再開通までの時間を短縮することの重要性が報告されている。当院では2015年4月より来院再開通時間を90分以下に短縮するため, 積極的な取り組みを行っており, その転帰改善効果を報告する。【方法】対象はステント型血栓回収機器が使用可能となって以降, 病前mRSが0-1, NIHSSスコアが6以上, 6時間以内に血管内治療を開始した急性脳主幹動脈閉塞39例。再開通時間90分以内を達成するための診療体制の主な変更点はMRIスキップ, CTAによる血管評価, 簡易迅速測定装置の活用, 術前脳血管造影の省略である。取り組み開始前の前期群25例, 取り組み開始後の後期群14例に分類し, 発症から来院・治療開始・治療終了までの各時間, TIC12b以上の再開通率, 頭蓋内出血 (PH2) の頻度, 退院時の転帰良好および不良 (mRS 0-2および4-6) の割合を比較した。【結果】患者背景は年齢78 (IQR:70-82) 歳, 女性14例 (36%), NIHSS19 (IQR:13-23), 術前t-PA投与26例 (67%) であった。発症からの時間は, 来院までまでは同等 (前期群75[IQR:49-106]分, 後期群66[39-103]分)。動脈穿刺まで (前期群167[IQR:130-255]分, 121[IQR:85-151]分; p<0.05), 治療終了まで (前期群326[IQR:227-353]分, 後期群198[IQR:169-233]分; p<0.01)の時間は後期群で短縮していた。TIC12b以上の再開通率 (前期群84.0%, 後期群85.7%), 頭蓋内出血 (PH2) の頻度 (前期群12.0%, 後期群7.1%), 退院時転帰良好 (前期群28.0%, 後期群50.0%) は同等であったが, 退院時転帰不良 (前期群68.0%, 後期群21.4%; p<0.01)は前期群に多かった。【結論】再開通時間短縮の試みは安全に遂行できており, 転帰改善効果が期待される。

Pj-116-3

来院から再開通まで90分以内を目指した急性期脳梗塞診療の取り組みと治療成績

¹神戸市立医療センター中央市民病院 神経内科, ²神戸市立医療センター中央市民病院 脳神経外科
○河野智之¹, 坂井信幸², 上田 潤¹, 藤原 悟¹, 上田哲大¹, 引網亮太¹, 村瀬 翔¹, 別府幹也¹, 齊藤智成¹, 有村公一², 今村博敏², 星 拓¹, 藤堂謙一¹, 足立秀光², 幸原伸夫¹

【目的】急性期脳梗塞に対する再開通療法において, 発症から再灌流までの時間を短縮することの重要性が報告されている。当院は2015年4月より診療体制を刷新し来院再灌流時間(D2R)を90分以下に短縮する試みを実施しており, その治療成績を報告する。【方法】対象は発症45時間以内の急性期脳梗塞に対して, t-PA静注後に血管内治療を追加した59症例。治療時期をMerci Retriever導入からStent Retriever導入までを第1期, Stent Retriever導入から2015年3月までを第2期, 診療体制を刷新した2015年4月以降を第3期に分類した。第2期から第3期での診療体制の主な変更点は(1)MRIからCTおよびCTAを用いた症例選択への変更, (2)血清クレアチニン値とPT-INR計測での簡易迅速測定装置の活用, (3)IV t-PAの終了を待たず速やかな血栓回収療法の開始である。評価項目は各治療時期におけるTIC12b-3の再開通率と安全性, 90日後の転帰良好(mRS 0-2)の割合とした。【結果】59例の患者背景は年齢中央値74歳 (43-90), 女性19例 (32%), 治療前NIHSS中央値 17 (7-39), 脳梗塞病型は心原性 38例 (64%), アテローム血栓性 9例 (15%), その他または分類不能12例 (20%) であった。閉塞血管はICA: 15例 (25%), M1: 30例 (51%), M2: 8例 (14%), VA-BA: 7例 (12%)であった。第1期27例, 第2期18例, 第3期14例に分類され, 3群間で患者背景に有意差はなかった。TIC12b以上の再開通率は第3期で有意に高く (第1期44%, 第2期78%, 第3期100%, p<0.001), D2Rも第3期で有意に短縮した (中央値: 第1期242分, 第2期203分, 第3期109分, p<0.001)。頭蓋内出血の割合は3群間で有意差無く, 転帰良好の割合は第3期で有意に増加した (第1期26%, 第2期61%, 第3期79%, p<0.05)。【結論】ステント型血栓回収機器の登場とD2R短縮により90日後の転帰は著しく改善した。

Pj-116-4

当施設における急性期脳梗塞に対する血行再建治療のアルゴリズムの改変効果の検討

¹東京医科歯科大学病院 血管内治療科, ²東京医科歯科大学 脳神経病態学
○三木一徳¹, 吉野義一¹, 唐鎌 淳¹, 石橋 哲², 横田隆徳², 根本 繁¹

【目的】2005年にtPA静注両方が認可され, 主幹動脈閉塞による急性期脳梗塞治療の第一選択となったがその効果が十分でないことは広く認知されている。当施設では血管内治療科の設置に伴い, 2011年よりそれまで行っていなかった脳梗塞急性期血管内治療に取り組むこととなり現在にいたる。この間, 使用デバイスの変遷, 治療アルゴリズムの改変による治療成績の変化を検討した。【方法】2011年1月から, 5年間で当施設にて脳梗塞急性期血管内治療を施行した連続35例およびtPA静注療法を施行した連続37例について, 後方視的に患者背景, 閉塞血管部位, NIHSS, DWI-ASPECTS, TIC1 score, mRS, などを検討項目とした。血管内治療について患者群を前期16例とアルゴリズム変更後の後期19例に分けて検討した。【結果】平均年齢62.6歳, 平均NIHSSは20.0, DWI-ASPECTSは7.1であった。閉塞部位はIC, BAがそれぞれ32%, 使用デバイスはLIFが9例, Merci2例, PTA3例, Penumbra17例, stent retriever7例。前期では発症-穿刺時間が350分, 発症-再開通時間が567分, 穿刺再開通時間が129分で, TIC12b以上の再開通率は64%, 90日mRS0-2は18%であった。後期では発症-穿刺時間で120分間の短縮が認められた。再開通率は72%でmRS0-2に達した症例は55%となった。8例のTIC13再開通のうち6例はstent retrieverの症例で, 7例で30日mRS 0-2であった。tPA静注療法ではアルゴリズム変更により投与開始まで60分の短縮が認められ, 症状の早期改善症例も有意に増加した。【結論】血管内治療までのアルゴリズム改変により, tPA・血管内治療ともに治療開始が早まり, 治療成功率の改善が見られた。予後の改善を目指すには診療体制の改善による発症-再開通時間の短縮が欠かせない要素であると考えられた。

Pj-116-5

脳卒中地域連携バスの運用による入院期間やリハビリ指標の推移について

¹医療法人公仁会 姫路中央病院 神経内科, ²製鉄記念広畑病院リハビリテーション科, ³医療法人仁寿会 石川病院リハビリテーション科, ⁴兵庫県立姫路循環器病センター 神経内科
○東 靖人¹, 田畑昌子¹, 白井雅宣², 寺本洋一³, 寺澤英夫⁴, 喜多也寸志⁴

【目的】脳卒中地域連携バス(以下、バス)導入後の全参加病院における入院期間と全連携病院でのFIM利得等の変化を検討しバス導入の効果を検証する。【方法】当地域で研究会により脳卒中地域連携バスが運用開始された平成20年度から平成26年度までのバス適用全症例のデータを事務局に蓄積されたデータベースを用いて解析した。主な分析項目は期間関連データとして、利用者数、発症-紹介の期間、発症-転院の期間、管理病院入院日数、総入院日数、入院待機日数、連携病院入院期間を用いた。またリハビリ効率データとして連携病院での入院時FIM、退院時FIM、FIM利得、FIM効率、在宅復帰率、急性増悪率を用いた。【結果】バス利用者は平成20年度は329名であったが平成26年度には635名と増加した。期間関連データでは総入院日数が平成20年度には139.4日から平成26年度には127.2日に短縮した。連携病院での入院日数は99.6日から90.5日に短縮していた。これ以外の期間データは明らかな変化はなかった。リハビリ効率データでは連携病院のFIM利得が平成20年度は18.22から平成22年度には20.56、平成26年度は20.88へ改善し、同様にFIM効率は17.55%から22.60%に改善した。在宅復帰率は70.0%から78.0%に改善し、転院時状態不良率も改善傾向がみられた。なお当地域内での回りハ床床数は111床から343床に増加した。【結論】バスは病院間連携や転院を促進させる効果を持つ。当地域でのバス利用例の解析では総入院期間は短縮がみられたが、これは回りハ床棟での入院期間短縮によるものが主で、転院時期の促進によるものではなかった。またリハビリ効率の指標は改善傾向が明らかであった。これらの効果は回りハ床棟でのバス連携システム整備と並行して、脳卒中医療を改善する努力によるものと思われた。

Pj-116-6

回復期リハビリテーション病院において転院が必要となった脳卒中患者の検討

¹兵庫県立リハビリテーション中央病院 神経内科, ²兵庫県立リハビリテーション中央病院 内科, ³兵庫県立リハビリテーション中央病院リハビリテーション科, ⁴神戸大学医学部附属病院 神経内科, ⁵西神戸医療センター 神経内科
○井元万紀子¹, 奥田志保¹, 上野正夫¹, 野田昌宏², 楠 仁美³, 高田俊之², 早川みづり², 富士門睦³, 一角朋子⁴, 菊田典生⁴, 高野 真⁵

【目的】回復期リハビリテーション病院に入院した脳卒中患者のうち転院が必要となった症例について、その原因や患者背景について検討した。【方法】2009年4月1日から2014年12月25日までの間に当院へ入院した脳卒中患者(くも膜下出血を除く)は996例であった(男性665例、女性331例、平均年齢63.6±14.3歳)。病型は脳梗塞589例、脳出血407例であり、そのうち、リハビリテーションの継続が困難となり転院した患者95例を対象として、原因およびその特徴について後視的に検討した。【結果】転院症例は95例(9.5%)で脳梗塞74例、脳出血21例であった。転院の原因として最も多かったのは胃腸造設と消化管出血や急性胆嚢炎などの消化器疾患で各16例(1.6%)、次いで虚血性心疾患や不整脈などの循環器疾患が15例(1.5%)、脳梗塞の再発は13例(1.3%)であり、呼吸不全や肺炎、肺塞栓などの呼吸器疾患が9例(0.9%)と続いた。脳出血の再発は1例のみであった。【結論】脳卒中回復期においても脳梗塞の再発予防は重要な課題であり、病型不明の脳梗塞や再発のリスクが高い症例では原因の精査や治療方針の再検討が必要と思われる。脳出血の再発は1例のみであり、降圧コントロールが良好であったことが示唆された。また、消化器および循環器疾患の合併も多く、入院時のスクリーニング検査や入院中における全身状態の管理も大切である。

Pj-117-1

低用量L-DOPA療法は予後が良い ―臨床データとシナプス外伝達モデルによる考察―

札幌緑心会病院 神経内科
○北川まゆみ

【背景・目的】2005年以後、パーキンソン病治療におけるL-DOPA量を原則300mg以下から400mg以下に増量した。この変更が治療後に与えた影響を調べ、その理由を既報の基礎研究データから考察する。【方法】2005年と2015年のPD患者データベースから、治療期間10年以上の認知症がない患者を選び、治療期間5年毎にオフ時のH-Y重症度、L-DOPA量、運動合併症の頻度を比較した。【結果】オフ時のH-Y重症度、L-DOPA量、wearing-offは、治療期間1.5年の2005年が2.0、165 mg、8.1%, 2015年が1.6、205 mg、7.4%で、2015年のH-Y重症度が有意に軽くなった。治療期間6-10年のオフ時のH-Y重症度はどちらも2.2であったが、H-Y3度以上の患者の割合は2005年度が23%、2015年度が37%であった。L-DOPA量とwearing-offは、2005年が216 mg、16.7%、2015年が336 mg、42.9%で2015年の方がどちらも有意に多かった。【考察】一旦wearing-offが生じると、L-DOPAを増量するほどオフ時の運動症状もジスキネジアも悪化する。L-DOPAがシナプス間隙のDバミン濃度をpulsatileに増やし、後シナプスD1受容体を介して直接路が過剰に興奮して運動合併症が生じると考えられているが、「5-HTニューロンはシナプス外DAを増加させる」「L-dopa投与後の線条体の細胞外DA濃度は正常より低い」「ジスキネジアが生じると、後シナプスのD1/NMDA受容体complexが減少する」など、この仮説と矛盾するデータも多い。D1/NMDA受容体は、シナプス外のアストロサイトと樹状突起にも存在し、L-DOPA投与後に増加するシナプス外のドバミンがグルタミン酸神経伝達を亢進させ、増加したアデノシンとA2A受容体がD2受容体の親和性を低下させ、ジスキネジアとオフ症状が同時に悪化する可能性がある。【結論】L-DOPA量を300 mg以下に抑え、D2アゴニストや非ドバミン系治療薬を併用の方がwearing-offを生じさせず長期予後が良い。

Pj-117-2

パーキンソン病患者におけるレボドパ血中濃度日内変動の解析

¹愛媛大学医学部附属病院臨床研究支援センター, ²愛媛大学医学部附属病院薬物療法・神経内科
○永井将弘^{1,2}, 久保 円², 岩城寛尚², 安藤利奈², 矢部勇人², 西川典子², 野元正弘²

【目的】レボドパはパーキンソン病薬物治療のgold standardであるが、短い消失半減期、不安定な消化管吸収など薬物動態学的欠点を有する。しかし、レボドパ血中濃度の日内変動を多数例で詳細に検討した報告は今までにない。レボドパ血中濃度日内変動のパターンを解析し、その特徴を明らかにすることは今後のレボドパ治療の向上に寄与するものと考え、今回後ろ向き研究を行った。【方法】当科にてレボドパ血中濃度が測定されたパーキンソン病患者の中で、日常診療においてレボドパ/カルビドパ合剤(100/10mg)1回1錠を1日3回毎食後に服用しており、朝から夜にかけて2時間間隔でレボドパ血中濃度測定がなされた症例を対象とした。【結果】対象患者102名の内訳は男性59名、女性52名で、平均年齢、平均罹病期間、平均重症度(H&Y)はそれぞれ72.9歳、5.9年、2.8であった。レボドパ最高血中濃度の平均は7.4 μ Mで、男性(6.6 μ M)に比べて女性(8.2 μ M)が有意に高かった。最高血中濃度は2.71~22.13 μ Mとばらつき約8.2倍の個体間差を認めた。最高血中濃度と年齢、罹病期間、重症度には有意な相関は認められなかった。各時刻における平均レボドパ血中濃度(μ M)は8時0.46、10時3.12、12時3.29、14時5.18、16時3.96、18時2.48、20時4.84、22時3.41であった。服薬2時間後より4時間後のレボドパ血中濃度が高い場合をdelayed-on現象とした場合、delayed-on現象が朝のみ認められたのは20名、昼のみ6名、夕のみ4名、朝昼10名、朝夕15名、昼夕10名、毎食後2名、なし36名であり、朝のdelayed-on現象が対象者の約半数にみられた。【結論】レボドパ血中濃度に約8.2倍の個体間差を認め、delayed-on現象は比較的前中に多くみられた。

Pj-117-3

パーキンソン病治療におけるLCE合剤からLCE合剤への変更の有効性と安全性

横浜南共済病院 神経内科
○岡田雅仁

【目的】LCE(L-dopa+carbidopa+entacapone)合剤は、それまでのLC(L-dopa+carbidopa)合剤とCOMT阻害剤併用での1剤切り替えやLC合剤使用のパーキンソン病(PD)患者の場合はL-dopa効果の延長が期待される。STRIDE-PD試験では、結果的に対照と比較してLCE合剤使用者に平均的にジスキネジアが増加したという結果が得られたが、投与間隔など試験デザインの問題も指摘され、本邦の製剤との配合比が異なるため単純に評価することが難しい。そこで、本邦の製剤でのLC合剤からLCE合剤変更における効果と安全性を検討した。【方法】PDと診断され、LC合剤からLCE合剤に変更した20名(年齢71.9±5.3歳、経過10.7±4.8年、平均HY2.7)について検討した。LC合剤の服用については、1日量600mg以下を対象とし、LCE合剤変更でも服用量、服用タイミングの変更は行わなかった。切り替えパターンは、COMT阻害剤併用のLC合剤をLCE合剤に変更した10名をA群、COMT阻害剤併用のないLC合剤をLCE合剤に変更した10名をB群とした。いずれも投与開始後2ヶ月後に運動機能の変化とジスキネジアとオフ時間について質問調査した。【結果】A群では、服用のしにくさを理由に1名中止された以外は、運動機能に差がなく9名で継続された。B群では、1名でジスキネジアの増悪が認められ、オフ短縮が2名、運動機能の改善が1名で認められ、7名が変化なく継続された。【結論及び考察】1日L-dopa投与量を変更しない条件でもLC合剤からLCE合剤への切り替えは安全に行うことができ、しかもCOMT阻害剤が追加されることによりL-dopaの効果の延長が認められ、オフ時間短縮、L-dopa投与量の減量も考えられた。反面、ジスキネジアが増悪するケースがみられたが、午後の増悪を特徴とし、L-dopa血中濃度が加算的に底上げされる可能性が示唆された。この場合、LCE合剤少量または分割投与により改善することが検討される。

Pj-117-4

パーキンソン病患者のレボドパ・カルビドパ・エンタカポン配合剤の効果発現時間

金沢医療センター 神経内科
○坂尻眞一, 新田永俊

【目的】患者への負担軽減を目的に開発販売されたレボドパ・カルビドパ・エンタカポン配合剤(ELC配合剤)は、健康成人男性を対象とした治験時には、レボドパ(L-DOPA)の吸収に影響を与えないと結論づけられた。しかし、当院で同剤に変更後L-DOPAの効果発現の遅延を自覚したパーキンソン病(PD)患者を経験したため、当院のELC配合剤内服例で、L-DOPAの効果発現時間への影響に関し、PD患者の自覚症状を中心に検討した。【対象と方法】対象は、2014年1月~2015年11月までの間に、ELC配合剤を内服したPD患者25例(平均年齢71.7±9.8歳、男/女=7/18、平均罹病期間10.3±4.6年、H-Y重症度3.48±0.6)。うち、L-DOPA合剤とエンタカポン併用から、ELC配合剤に切り替えたPD患者14例(平均年齢69.0±11.3歳、男/女=5/9、平均罹病期間10.6±4.9年、H-Y重症度3.57±0.65)。これらの患者で、後方視的に電子カルテの診療記録をもとに、L-DOPAの効果発現時間に関する自覚症状の変化を調べた。【結果】L-DOPA合剤からELC配合剤に切り替えた11例では、効果発現の遅延を自覚した例はなかった。しかし、L-DOPA合剤とエンタカポン併用から、ELC配合剤に切り替えた14例中3例(21.4%)で、L-DOPAの効果発現時間が遅延する自覚症状があった。うち2例は、L-DOPA合剤とエンタカポン併用に戻し、同問題点が解決した。【結論】ELC配合剤内服例の中には、L-DOPAの効果発現が遅れるPD患者が少なからず存在する。L-DOPA合剤とエンタカポン併用から切り替えた例のみにみられたため、wearing-off現象が高度のPD患者で、より自覚しやすい現象と推察した。

Pj-117-5

パーキンソン病の難治性疼痛に対するロチゴチンの使用経験

近畿大学医学部附属病院 神経内科
○福本雄太, 濱田征宏, 西郷和真, 三井良之, 楠 進

【目的】パーキンソン病(PD)の治療において難渋する症状に疼痛がある。疼痛の原因は様々で関節由来、骨格筋由来、神経根由来、Off-period ジストニア由来などの疼痛が知られている。疼痛全体でみるとPD患者の約半数で疼痛を自覚し、これらの疼痛が原因で歩行困難が生じるなど、ADLに支障を来すことが多い。特にPD患者は疼痛閾値が低下しており、健常人より疼痛を感じやすい。抗PD薬の調整で疼痛の緩和ができることもあるため、様々な薬を試みるが難治性の事が多く、患者、主治医ともに困ることがある。近年、PDにおける疼痛軽減にロチゴチンの有効性が報告されている。今回、疼痛のために移動に介助を要するPD患者においてロチゴチンの有効性を評価した。【方法】一般的な鎮痛薬に治療抵抗性で強固な疼痛を伴うために移動に何らかの介助を要するPD患者において疼痛に対するロチゴチンの有効性を検討した。疼痛の評価は日本ペインクリニック学会提唱のFace Scaleを用いた。【結果】6例(男3女3)の進行期PD患者でロチゴチンを使用した。疼痛部位は膝関節の裏、下腿、足趾が最も多く、2例で両側坐骨神経痛様の疼痛を認めた。1例は歩行器歩行、1例は認知機能障害と四肢拘縮にて寝たきり、4例が疼痛のため車椅子状態であった。平均年齢は69歳で、PD罹患期間は平均10年で、病期は平均Hoehn・Yahr4.8であった。疼痛の出現は罹患後平均5年であった。最終的に6例中5例で疼痛軽減効果を認め、Face Scaleは平均5点改善しHoehn・Yahrも3.8と改善を認め、車椅子4例の内2例は歩行可能になった。ロチゴチン有効量は平均13.5mg/日であり、1例が新規。2例が他のドーパミンアゴニスト(DA)からの変更、2例が他のDAに追加であった。【結論】ロチゴチンは他のDAと比較してD1受容体の親和性が強く、D1受容体は疼痛抑制系に作用すると考えられており、ロチゴチンはパーキンソン病における難治性疼痛に有効である可能性が考えられた。

Pj-117-6

アクチグラフを用いたパーキンソン病の睡眠障害に対するロチゴチンの改善効果の検討

藤田神経内科病院 神経内科
○藤田祐之, 白崎浩隆, 藤田長久

【目的】パーキンソン病における睡眠障害は一般によくみられる症状であり、質問票を用いた評価においてロチゴチン貼付剤の改善効果が示されている。本研究では、客観的な評価法としてアクチグラフを用いて、進行期パーキンソン病における睡眠障害に対するロチゴチン貼付剤の効果を検討した。従来使用されているParkinson's Disease Sleep Scale-2 (PDSS-2)の質問票と、アクチグラフでの評価との整合性を検討した。【方法】対象は、Hoehn & Yahr重症度分類III以上の進行期パーキンソン病患者6名。ロチゴチン貼付前後にActiGraph社製アクチスリープモニター (GT3X-BT)を用いて、連続7日間の計測を行った。Parkinson's Disease Sleep Scale-2を用いた患者の自覚による評価もあわせて行った。すべての例においてL-dopa製剤のほか他の抗パーキンソン病薬を併用していた。【結果】ロチゴチン貼付後に、日中の活動量の増加傾向と夜間覚醒の減少、睡眠効率の改善効果がみられた。PDSS-2ではスコアの改善が見られない例においても、アクチグラフにおいて明らかな改善を認める例がありPDSS-2質問票とアクチグラフでの評価に差異がみられた。【結論】連続7日間のアクチグラフはパーキンソン症状の日内および日差変動の評価に有用で、パーキンソン病患者における睡眠障害の評価に優れていると考えられた。PDSS-2の質問票で自覚的な変化がない場合も、アクチグラフでは変化をとらえていることがあり、客観的な評価を行う重要性が示唆された。

Pj-117-7

ハイスループットスクリーニングによるα-シヌクレインの凝集阻害因子の検討

¹大阪大学大学院医学系研究科神経内科学、²大阪大学蛋白質研究所
○藪本大紀¹, 荒木克哉¹, 仲谷利栄¹, 宗 正智², 後藤祐晃², 望月秀樹¹

【目的】多くの神経変性疾患において、患者の脳内に疾患特異的な蛋白質凝集体が形成されることがわかっており、これらが発症に深く関与していると考えられている。最近では凝集体の主成分である疾患特異的蛋白質をターゲットとした凝集抑制治療が試みられているが、一般的な蛋白質凝集アッセイ法では調整した蛋白質溶液を数日以上振盪し続けることが必要であり、この方法による凝集阻害因子のスクリーニングには1週間程度かかり、一度に複数の測定を行うことは難しい。大阪大学蛋白質研究所で開発された全自動蛋白質凝集誘導検出装置HANABIは超音波照射によって凝集反応を促進させながら、最大96サンプルに対して自動で蛍光測定が可能なハイスループットスクリーニング装置であり、今回、我々はパーキンソン病(PD)における疾患特異的蛋白質であるα-シヌクレインに対する凝集抑制治療に有用な因子の探索を行った。【方法】数mg/mlのα-シヌクレイン溶液100ulに適当な濃度に調整した凝集阻害因子の候補(薬剤、色素、抗体など)を1ul添加し、さらにチオフラビンTを終濃度が5μMとなるように加える。この溶液を100ulずつHANABI測定用のウェルに注入し、HANABIに装着して測定を開始すれば、数時間から1日程度で目的とする凝集曲線が得られる。この曲線をもとに凝集抑制効果についての解析を行った。【結果】HANABIを用いることで効率的に複数の候補の中から凝集阻害効果を認める化合物を抽出できた。また、阻害効果としてはドーパミン、ノルアドレナリンといったカテコラミンに比較的高い阻害効果を認めた。【結論】HANABIは神経変性疾患における疾患特異的蛋白質の凝集阻害因子のハイスループットスクリーニングが可能であり、今後さらに阻害因子の検討を進めていくことでPDの凝集抑制治療に有用な未知の因子を見出すことが期待される。

Pj-118-1

姿勢異常を呈したパーキンソン病患者におけるイストラデフィリン有効性の後方視的検討

大阪赤十字病院 神経内科
○峠 理絵, 辻 雄太, 梶川駿介, 篠藤祐也, 田端涼子, 中村 毅, 鈴木 聡, 高橋牧郎

【目的】イストラデフィリン(IST)はアデノシンA₂A受容体拮抗薬で、線条体中型有棘神経細胞に作用する非ドーパミン系薬剤であるが、脳深部刺激療法と同様、姿勢異常を改善させる可能性が示唆されてきた。我々は、パーキンソン病(PD)の姿勢異常に対するISTの有効性を後方視的に検討した。【方法】姿勢異常を呈した当科通院中のPD患者41例において、IST 20mg/日を開始、8週間以上の内服期間中、自覚的に姿勢異常が改善したものを有効と判定した。また、有効群と無効群について、臨床的特徴をt検定と χ^2 検定を用いて比較検討した。【結果】有効群21例、無効群18例。2例は嘔気、ふらつきの副作用にて数日で中止した。また、有効群の57%、無効群の22%がIST 40mg/日に増量された。有効群のうち18例は8週後に、3例は平均17.3週後に改善を認めた。各群において、性別、年齢、罹病期間、Yahr重症度、認知症や幻覚合併率について差はなかったが、有効群ではlevodopa equivalent doseが多く(826.8±194.1 v.s. 651.9±135.8 mg/day)、DaT SPECTにおける左右SBRの平均が低下傾向を示し(1.03±1.70 v.s. 2.17±0.57)、ゾニサミド50mg内服例が多い傾向(24% v.s. 6%)であった。【結論】ISTは、PDの姿勢異常に対し51%で有効であり、ドーパミン系製剤内服量の多い進行期PD患者においても効果を認めることが示唆された。また、少数だが長期間の観察が必要な例が存在した。姿勢異常改善例ではゾニサミド50mgの併用が多かった。ISTの姿勢異常改善効果については、今後前向き多施設共同コホート研究が必要である。

Pj-118-2

イストラデフィリンはジスキネジアを呈する患者に効果がみられる

横浜神経内科・内科クリニック
○山田人志

【目的】イストラデフィリンは症状の日内変動を有するパーキンソン病(PD)のoff時間の短縮効果を有する薬剤であるといわれている。しかしながら、まだ使用の歴史も浅く、どのような患者に投与すれば、どのような効果が期待できるかはよくわかっていない。そこで、その効果の特徴と効果を有する患者の特徴を検討した。【方法】対象は平成26年6月1日から平成27年5月31日までの間にイストラデフィリンを投与したPD患者51例(男18例、女33例)。投与3ヶ月後の有効性(UPDRS parts II, III, IV)と安全性を検討した。【結果】51例中20例は投与3か月未満で中断したため、投与3か月以上の31例(男11例、女20例、平均年齢68.8±7.5歳、平均罹病期間13.1年±5.5、重症度Yahr重症度3.6±0.7)を検討した。UPDRS part IIは14.5から12.2と有意に改善した。Part IIIは23.2から22.6と有意の改善はなかった。しかしIVbの日内変動のスコアが2.4から2.0と有意の改善を示した。IVaのジスキネジアのスコアは変化なかった(1.3から1.4)。Offの減少を認めた患者の92%はジスキネジアを呈していた。効果を認めなかった患者では、ジスキネジアを有していたのは29%であった。有害事象はジスキネジアの悪化が6%、夜間不眠3%、体幹屈曲3%とであった。【結論】イストラデフィリンの主な効果はoff時間の短縮であった。効果を示した患者の多くはジスキネジアを呈していた。しかしながらジスキネジアの悪化を伴うことはほとんどなかった。イストラデフィリンは、日内変動を有し、他の抗パーキンソン薬を増量または追加するとジスキネジアの悪化のリスクのある患者に期待ができると思われた。その効果は直接路を刺激することなく、間接路を主に刺激することによってと考えられた。

Pj-118-3

SPECT-SEE解析を用いたPDにおける日中過眠に対するイストラデフィリンの効果

聖マリアンナ医科大学病院 神経内科
○佐々木直, 眞木二葉, 山徳雅人, 伊佐早健司, 篠原健介, 田中成明, 鈴木 祐, 内野賢治, 田中啓太, 小倉 英, 原 大祐, 櫻井謙三, 清水高弘, 秋山久尚, 長谷川泰弘

【はじめに】我々は本会でイストラデフィリンの臨床効果について運動症状の改善のほか、非運動症状の改善効果を示すことを報告してきた。今回、非運動症状、特に日中過眠に着目しSPECT-SEE(Stereotactic Extraction Estimation)解析を試みたので報告する。【目的】パーキンソン病(PD)における日中過眠(Excessive Daytime Sleepiness: EDS)に対するイストラデフィリンの治療効果をSPECT-SEE解析にて評価する。【方法】2013年8月から2015年11月までの期間、当科外来ならび入院にてSPECT-IMP(pre)施行されたPD症例を対象とした。さらに、その対象群よりイストラデフィリン投与症例を抽出し、投与後のSPECT-IMP(post)画像をSSE解析を用いて各部位の血流量(CBF mL/min/100g)・Z-scoreの変化量(Δ)を算出した。日中の眠気はMDS-UPDRSの項目の加点とEpworth Sleepiness Scale(ESS)を用いた。【結果】43例のPD(男性:18例、平均年齢76.2±5.5、平均罹病期間:5.3±3.1、平均H&Y:3.0±0.9)が抽出された。うち18例のPD患者(男性:8例、平均年齢:75.5±5.8、平均罹病期間:4.7±3.8、平均H&Y:3.0±0.9)がイストラデフィリンによる治療が開始され、かつ投与前後でSPECT検査が施行された。投与前EDS症例12例(66.7%)が何らかの眠気を訴え、投与前前後のESS score(中央値)は各々9、6.5(p=0.082)であった。SPECT-SEE解析によるΔmCBFの変化量低下傾向(-1.44 p=0.052)を示した。左基底核ΔCBF(-1.02 p=0.042)・左視床ΔCBF(-1.69 p=0.052)であった。またZ-scoreの変化に有意差は示されなかった。【結論】A2A受容体は側坐核に高発現している。アデノシン作用はGABA作動性神経に興奮性に作用し、その投射先の神経系を抑制する。基底核・視床の血流低下はイストラデフィリンによる側坐核のA2A受容体に対しての拮抗作用を間接的に評価できる可能性があり、PETやfMRIに比し簡便であり今後の情報集積が望まれる。

Pj-1184

初発パーキンソン病に対するセレギリン単剤投与の効果～DATスキャンによる予測

昭和大学医学部内科学講座神経内科学部門
○村上秀友, 杉田俊寿, 石垣征一郎, 加藤大貴, 小野賢二郎

【目的】セレギリンの単剤投与が保険審査上認可され、未投薬の初発パーキンソン病(PD)に対する初回治療法の選択肢に加わった。セレギリンの単剤投与はB型モノアミン酸化酵素の阻害により患者自身の脳内の内因性ドパミンを有効活用する作用機序のため、効果は黒質線条体系のドパミン作動性神経の変性の程度に依存する可能性がある。一方、線条体のドパミン作動性神経の機能を評価するDATスキャンも実用化され、活用法が検討されている。そこで、未投薬の初発PD患者に対するセレギリン単剤投与の効果予測するバイオマーカーとしてのDATスキャンの有用性を検証した。【方法】未投薬の初発PD患者12例に初回の薬物療法としてセレギリンを単剤で開始し、7.5～10.0mg/日まで漸増投与した。投与前後におけるUnified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)で評価した運動症状の改善度と投与前のDATスキャンのSpecific Binding Ratio (SBR)との関連性をSpearmanの相関係数で比較した。【結果】セレギリンの維持用量に達していた投与開始1～2か月後の時点でUPDRS part III (motor score)は有意に改善した。SBR(左右平均値)はセレギリン投与前のUPDRS part III (motor score)とは相関を示さなかったが、UPDRS part III (motor score)の投与前からの改善度とは有意な負の相関($p < 0.05$)を示し、SBRが低い症例ほどセレギリン単剤投与により大きな改善が得られた。【結論】セレギリン単剤投与による運動症状の改善効果は、黒質線条体系の障害が強いと予想されるSBRが低い症例ほど大きい。セレギリンは内因性ドパミンの活用以外の作用機序を有する可能性がある。

Pj-1185

セレギリンを服用したパーキンソン病患者に対する全身麻酔下手術の安全性の検討

名古屋第二赤十字病院 神経内科
○植松高史, 両角佐織, 加藤重典, 安井敬三, 長谷川康博

【目的】セレギリンは選択的MAO-B阻害薬でありパーキンソン病(PD)の治療に使用されるが、非選択的MAO阻害薬と麻酔薬併用による術後譫妄や、エフェドリン併用による発作性高血圧を引き起こす危険性があることから、全身麻酔下手術の場合、2週以上前からセレギリン中止を推奨する意見がある。しかしセレギリンで安全性を検討した文献はないため自験例で検証する。【方法】2010年1月から2015年9月までに全身麻酔下で手術を施行されたPDのうちセレギリンを内服していた10例(sel群)と、セレギリンを内服していなかった23例(non-sel群)を後方視的に比較検討した。【結果】non-sel群のうち1週間の休薬が1例(4%)、2週間の休薬が2例(9%)が含まれていた。sel群とnon-sel群の平均年齢はそれぞれ75歳(66-85)と78歳(66-88)、平均麻酔時間は213分(102-375)と206分(80-410)、平均出血量は253ml(0-1385)と377ml(0-2522)であった。昇圧薬としてエフェドリンが使用されたのはそれぞれ7例(70%)と14例(61%)であった。術中に収縮期血圧180以上になったものは1例(10%)と8例(35%)であったが、エフェドリンによる発作性高血圧を来したものは両群ともみられなかった。術後に譫妄を来して薬剤を要したものは1例(10%)と4例(17%)、不穏な言動はあったが自然軽快したものは2例(20%)と5例(22%)であった。手術から退院までの平均日数はそれぞれ21日(8-40)と18日(8-52)であったが、sel群のうち1例が急性硬膜下血腫に対する開頭血腫除去術後に死亡した。【考察】セレギリンが術後譫妄や発作性高血圧を有意に上昇させるという結果は得られなかった。セレギリン使用下でも安全に全身麻酔下手術が行われており、果たして中止が必要か、多数例の検討が必要である。

Pj-1186

尿中8-OHdGを用いたゾニサミドによるパーキンソン病の酸化ストレスの抑制効果

1名古屋大学大学院医学系研究科病態解析学講座, 2秋田県立脳血管研究センター, 3名古屋大学附属病院検査部, 4名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学講座
○平山正昭¹, 湊 智美¹, 前田哲也², 中村友彦³, 勝野雅央⁴

【目的】パーキンソン病(PD)の発現にミトコンドリア異常や環境ストレスなどの酸化ストレスの亢進が考えられている。8-OHdGは酸化ストレスによりDNAのグアニンが障害されることにより増加し、酸化ストレスマーカーとして用いられている。尿中8-OHdGがPDの認知症状に関与することを報告し経時的に測定してきた。そこでPD患者に対する各種治療薬の抗酸化ストレス効果を薬剤投与前後の尿中8-OHdGから検討した。【方法】数年来尿中8-OHdGを測定したPD患者の336検体(122名)をレトロスペクティブに検討した。2回以上尿中8-OHdGを測定した患者群の中で、パーキンソン病治療薬を新規に開始する前の尿中8-OHdGとその後6ヶ月以上継続服用した時に尿中8-OHdGを測定した患者73例を選び、その前後のYahrスコア、L-dopa投与量、尿中8-OHdGの変化を解析した。【結果】1) 122名の最初に測定した尿中8-OHdG値は、年齢と罹病期間に有意な相関が見られた。2) 前後比較を行なった症例はCOMT阻害剤30例、MAO阻害剤27例、アマンタジン15例、ドパミンアゴニスト40例、ゾニサミド40例であった。L-dopaは全ての症例を最初から使われていたため、ベースラインの8-OHdG値と1年後を比較した。3) H-Yは全ての薬剤で1年後に軽度以上昇していた。4) 8-OHdG値はドパミンアゴニストで有意に上昇(10.7 to 12.2 ng/mg Cr)ゾニサミドで低下していた(12.2 to 11.1 ng/mg Cr)($P = 0.069$)。【考察】ゾニサミドは、抗てんかん薬でありながらパーキンソン病治療薬としても認可され、基礎実験では抗酸化作用も報告されている。本研究では純粋なMAO阻害剤ではなく他の薬剤が複合した効果を否定出来ないが、疾患進行の予防効果に関して今後検討する意義を秘めていると考えられる。

Pj-119-1

パーキンソン病に対するDBS適応判定におけるEARLYSTIMULUSの有用性

1順天堂大学 脳神経内科, 2順天堂大学 脳神経外科, 3順天堂大学 運動障害疾患病態研究治療講座, 4順天堂大学 メンタルクリニック
○中村亮太¹, 梅村 淳^{2,3}, 大山彦光¹, 下 泰司^{1,3}, 中島明日香¹, 城 崇之¹, 関本智子¹, 伊藤賢伸⁴, 中島 円², 新井 一², 服部信孝¹

【目的】パーキンソン病(PD)に対する脳深部刺激療法(DBS)は、適切な患者に行えばほぼ確実な効果が期待できることからその適応判定は非常に重要である。EARLYSTIMULUS(www.earlystimulus.com)は、メドトロニック社が世界各国のDBSの専門家に協力を依頼して開発したDBS適応評価補助ツールである。DBS施行施設への紹介推奨度を1～9の点数で評価し、DBSにあまり馴染みのない医師にとってもDBS施行施設への紹介推奨度が容易に判定できる(7点以上を強く推奨と判定)。今回我々はこれまでにDBS適応評価を行った患者を対象に後ろ向きにEARLYSTIMULUSによる評価を行い、適応評価におけるその有用性について検討した。【方法】DBSを目的に当院を紹介され、神経内科、精神科、脳外科から構成される専門チームによる詳細な適応判定を行った連続116症例を対象とした。適応判定の結果、DBSを強く推奨する適応群(Y群)は67例、DBSにより一定の効果が期待でき患者が望めば施行可能群(P群)は30例、その時点ではDBS適応なし群(N群)は19例であった。【結果】EARLYSTIMULUSによる評価では、Y群は全例7点以上(平均8.3点)、P群は5～9点(平均7.1点)、N群では3～9点(平均6.5点)であった。N群でも7点以上だった症例が10例あり、適応なしと判定された理由として、PD診断の誤りまたは疑いありが5例で、その他は年齢、認知機能、うつ、ドパ反応性など複合的な要因であった。【結論】EARLYSTIMULUSは、DBSの適応評価のための一次スクリーニングとしては有用であるが、実際の適応判定については施行施設においてさらに詳細な評価を行う必要がある。特に正確なPDの診断については十分に検討すべきである。

Pj-119-2

深部脳刺激後のコントロール困難なすくみ足に対する両側脚橋被蓋核刺激術の効果

1相澤病院 神経内科, 2相澤病院 脳神経外科, 3相澤病院 ガンマナイフセンター
○佐藤宏匡¹, 柿澤昌希¹, 磯部 隆¹, 道傳 整¹, 橋本隆男¹, 八子武裕², 四方聖二³

【目的】薬物療法、深部脳刺激術でコントロール困難なすくみ足に対して両側脚橋被蓋核刺激術(PPN DBS)を施行し、効果を解析することにより本治療の適応と作用機序を検討する【方法】症例1は70歳女性。53歳右手の振戦で発症。55歳からすくみ足が出現。L-dopaで症状は改善した。57歳、wearing offとジスキネジアが出現。61歳、両側淡蒼球刺激術を施行し症状は改善した。その後、薬剤と刺激調整を行ったが運動症状は悪化。70歳、onでHoehn-Yahr3度、offで4度。ジスキネジアと高度のすくみ足を認め、日常生活が困難になった。症例2は68歳女性。58歳、右手の振戦で発症。57歳、左視床ノックイフを施行し振戦の改善を認めた。50歳からすくみ足、60歳からジスキネジアが出現した。62歳、両側視床下核刺激術を施行し、一時的にすくみ足は改善したが再度悪化。68歳、onでHoehn-Yahr3度、offで4度。高度のすくみ足のため日常生活が困難になった。上記2例に対して院内の倫理委員会で承認を得、インフォームドコンセントを得た上でPPN DBSを施行した。Leksellフレームを用い、SurgiPlanで刺入点とターゲットを設計。マイクロレーディングにてPPNを確認して刺激電極を留置した。【結果】20-30Hzの双極刺激で1例目では術後にすくみ足は著明に改善し屋外歩行も可能になった。2例目では改善がやや乏しくすくみ足は残った。【結論】PPN DBSは視床下核や淡蒼球DBS後の歩行障害悪化に対して検討すべき治療選択肢と考える。作用機序は、脊髄への下行路と基底核、視床への上行路の活動変化が考えられるが、併用する他部位のDBSの違いで効果が異なる可能性がある。

Pj-119-3

脳深部刺激療法(DBS) 周術期管理における神経内科医と脳神経外科医の連携

1埼玉県総合リハビリテーションセンター 神経内科, 2埼玉県総合リハビリテーションセンター 脳神経外科, 3日本大学医学部脳神経外科学講座, 4埼玉県総合リハビリテーションセンター リハビリテーション科
○橋本祐二¹, 大淵敏樹², 小林一太³, 大島秀規³, 堀 匠⁴, 日誌正樹¹, 文村優一¹, 市川 忠¹

【目的】パーキンソン病に対する機能外科療法として脳深部刺激療法(DBS)が広く行われるようになっている。DBS治療が成功するには適切な患者選択、的確な術後、術後の刺激・薬剤調整が非常に重要であるが、最終的な患者選定や周術期管理は多くの施設で脳神経外科医が主導となっている。神経内科医と脳神経外科医がこの期間を連携することでDBS適応患者の選定が拡大しえるかをみた。【方法】当センターにおいてDBSを開始した2015年7月以降手術を受けた連続症例を対象とした。一般的な患者適応評価ツールとしてEARLYSTIMULUSを使用した。【結果】対象患者は5例。EARLYSTIMULUSで「DBS療法を紹介を検討する際の絶対評価基準」を満たした症例は3例、評価に適さない症例は2例であった。前者でエキスパートバルによる推奨においては、「紹介に推奨しない」1例、「推奨する」1例、「強く推奨する」1例であった。DBS療法に適さないと判断された症例は、薬物抵抗性の精神症状を有する患者、ドパミン作動薬による運動機能改善が認められない患者であった。精神症状を有する症例は罹病期間14年の56歳女性。運動症状変動があり、比較的強いジスキネジアを認めていた。他院脳神経外科にDBS適応検査入院し、姿勢異常はDopa不応性であったもののDopa負荷試験で45.5%の改善を示した。しかし、入院中に幻視・幻聴・妄想が強くなり術後の精神症状増悪の可能性が高いと判断されDBS療法導入が困難にて退院となった。しかしDBS治療への強い希望があり、薬剤調整を兼ね当センターに入院し、神経内科医が周術期管理として抗精神病薬による精神症状コントロールを図り、周術期に精神症状の増悪なく手術を実施できた。【結論】神経内科医と脳神経外科医が特に周術期に密に連携することで、これまでDBS療法に適さないとされた症例への適応拡大が期待される。

Pj-119-4

パーキンソン病に対する脳深部刺激療法～DBSの介護者負担に対する影響について～

¹福岡大学病院 神経内科, ²福岡大学病院 脳神経外科
○林 優佳¹, 樋口正晃¹, 森下登史², 津川 潤¹, 深江治郎¹, 井上 亨², 坪井義夫¹

【目的】パーキンソン病 (PD) の精神神経症状は介護者負担に影響を及ぼし, PD 患者の介護者は通常より, 気分障害を高率に合併することが報告されている。PD 治療の今後を考えた場合に, 介護者負担の軽減は非常に重要な問題だと思われる。今回, PD に対する脳深部刺激療法 (DBS) の介護者負担に対する影響について検討する。【方法】DBS の適応条件を満たし, 2015 年 1 月以降, 当院で DBS を施行し, 少なくとも 6 か月のフォローを行えた 5 名の PD を対象とした。臨床評価項目として患者本人に Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) part III, part IVa, Parkinson's disease quality of life questionnaire (PDQ-39), Self-Rating Depression Scale (SDS), L-dopa Equivalent Daily Dose (LEDD), apathy scale (AS), 認知機能検査を, 介護者に Neuropsychiatric Inventory (NPI) を用いて, 術前と, 術後 1 か月, 術後 6 か月において評価を行った。【結果】本研究では, 5 名は淡蒼球内節-DBS を施行した。DBS 後, 運動症状の改善と PDQ-39 における患者 QOL の全体的な改善を認めた。しかしながら, 術後介護者からの NPI では, 各評価項目の重症度に様々な変化を認めた。【結論】本研究結果から, DBS 後に運動症状が改善した後にも, 新たな介護者負担が増す場合もあることが明らかとなった。DBS 治療による介護者負担の軽減のためには, 個々に対応が必要であり, DBS の効果や影響については, 更なる検討が必要であると考えられた。

Pj-119-5

パーキンソン病における経頭蓋直流電気刺激を用いたニューロリハビリテーションの展開

¹名古屋市立大学 リハビリテーション医学分野, ²名古屋市立大学 神経内科, ³名古屋大学大学院 リハビリテーション療法学
○植木美乃¹, 堀場充哉¹, 野鳥一平³, 清水陽子¹, 佐橋健斗¹, 板本将吾¹, 青山公紀¹, 水谷 潤¹, 松川則之², 和田郁雄¹

【目的】頭皮上から微弱な経頭蓋的直流電気刺激 (tDCS) を与えながら課題を遂行することで, 課題遂行機能が改善することが報告されている。本研究では, 健康高齢者, パーキンソン病患者 (PD) にミラーセラピーを用いた手指の運動技能学習課題と tDCS を施行し, 運動学習効果を検討した。【方法】健康高齢者 12 名, PD 7 名, 運動技能学習課題と tDCS もしくはシャム刺激を組み合わせたリハビリを 20 分間行い (早期学習), 前後で運動技能 (ボール回転数) と運動誘発電位 (MEP) の振幅上昇率により脳可塑性を評価した。1 週間後に同様のリハビリを 20 分間行い後期学習の効果を検討した。【結果】健康高齢者では, tDCS 群で左手指の早期運動技能学習得が有意に向上すると同時に, MEP の有意な上昇を認め運動皮質の脳可塑性が誘導された。PD では, tDCS 群でシャム群と比較して早期運動技能学習得が有意に向上し, MEP の有意な上昇も認めた。後期学習では tDCS 群とシャム群で有意差は認めなかった。【考察】tDCS と運動学習課題を組み合わせることで PD のリハビリテーションとして有用である可能性が示唆された。PD におけるニューロリハビリテーションの新たな展開を含めて報告する。

Pj-120-1

両側視床下核脳深部刺激術を施行したパーキンソン病患者における発話機能の縦断的検討

¹名古屋大学 神経内科, ²名古屋大学 脳とこころの研究センター, ³名古屋大学耳鼻咽喉科, ⁴名古屋大学 脳神経外科
○坪井 崇¹, 渡辺宏久^{1,2}, 田中康博¹, 大嶽れい子¹, 原 一洋¹, 伊藤瑞規¹, 藤本保志³, 梶田泰一⁴, 勝野雅央¹, 祖父江元¹

【目的】視床下核脳深部刺激術 (STN-DBS) は進行期パーキンソン病 (PD) に対する有効な治療法であるが, 術後の発話機能悪化が問題となる場合がある。我々は過去に STN-DBS 術後の発話障害には 5 つの臨床型があること, またそれぞれの臨床型に応じた治療法の可能性について報告した。発話障害を起こさない最適な DBS 治療を達成するため, STN-DBS 術前から術後に渡って縦断的に発話機能を含む包括的な評価を行った。【方法】対象は当院にて両側 STN-DBS を施行した PD 患者連続 25 症例である。術前に発話機能 (標準ディヤスリア検査, GRBAS 尺度), 運動機能 (UPDRS III, IV), 高次脳機能検査 (MMSE, MoCA-J を含む), QOL (PDQ-39), ADL (S&P Scale) を施行し, 術後 3, 6, 12, 18, 24 ヶ月に定期評価を施行した。【結果】術後 1 年の時点では, 術前と比較して UPDRS IV ($p = 0.001$), QOL ($p = 0.022$), off 時の ADL ($p = 0.001$) の有意な改善を認めた。一方で, 発話明瞭度は有意に悪化していた ($p = 0.001$) (対応のある t 検定)。全例の解析では 24 ヶ月時点まで発話明瞭度は緩徐に悪化する結果であったが, 個々の症例を解析すると, 明らかな悪化を認めない症例もみられた。術後の発話明瞭度の悪化は年齢 ($r = 0.405$), 罹病期間 ($r = 0.432$) と有意な相関を認めたが, 術前の運動機能や認知機能とは有意な相関を認めなかった (Spearman の順位相関係数)。【結論】STN-DBS 術後に有意な運動合併症, QOL, ADL の改善を認めた。術後の定期的な発話機能のモニタリングにも関わらず, 一部の症例において発話機能の悪化を認めた。その変化は多くの例で軽微であり, 術前の発話のレコーディング記録と対比しなければ発話障害の指摘は困難であった。高齢であること, 罹病期間が長いことが, 術後の発話明瞭度の予測因子であった。発話障害を起こさせない DBS 治療戦略の開発のためにはさらなる病態解明が求められる。

Pj-120-2

パーキンソン病患者の描画能力と脳血流変化の解析: 両側視床下核脳深部刺激の影響

¹千葉大学大学院医学研究院神経内科学, ²放射線医学総合研究所分子イメージング研究センター分子神経イメージング研究プログラム, ³獨協医科大学病院排泄機能センター, ⁴千葉大学大学院医学研究院脳神経外科, ⁵千葉大学医学部附属病院リハビリテーション部, ⁶千葉大学大学院医学研究院総合医科学, ⁷千葉大学大学院医学研究院放射線科
○古川彰吾^{1,2}, 平野成樹^{1,2}, 山本達也¹, 樋口佳則⁴, 内山智之^{1,3}, 朝比奈正人⁶, 山中義崇^{1,5}, 堀越琢磨⁷, 桑原 聡¹

【目的】パーキンソン病患者の描画能力と脳機能の関連については, 時計描画の異常 (Cosentino, 2004) や, 脳深部刺激による低下と刺激中止による改善 (Drago, 2009) の一例など報告があるものの, 未だ不明な点が多い。本研究では, パーキンソン病患者に対する視床下核脳深部刺激療法の導入前後において脳血流 SPECT を撮像し, 描画能力の変化と脳局所機能との関連を解析した。【方法】対象はパーキンソン病患者 21 名, 両側視床下核脳深部刺激療法の導入前および導入後 4-6 か月において, Western aphasia battery の描画試験を施行し, 同時期に ¹²³I-IMP SPECT を撮像した。画像については Matlab2012b および SPM8 を用いて統計画像解析, 関心領域解析をおこなった。加えて, 得られた脳局所の血流変化については, SPSS による平方ユークリッド距離に基づく WARD 法を利用したクラスター解析をおこなった。【結果】20 名中 8 名 (40%) において, 術後に描画試験で 2 点を超える得点の低下を認めた。描画試験の得点と脳局所血流の相関を調べると, 術後においては背外側前頭葉皮質 (Brodmann 8, 9 野) と正の相関を認めた。クラスター解析において, 術後に描画能力が低下した群では, 上前頭回の血流は術後に増加しているものの, 他の前頭葉の領域と同様に血流低下のクラスターに分類された。【結論】脳深部刺激療法後にパーキンソン病患者の一部で描画能力が低下していた。脳血流の解析より, 描画能力の低下については, 術後の前頭葉機能の低下が影響している可能性が示唆された。

Pj-120-3

両側 STN DBS 前後の薬剤調整と刺激調整について ～マニュアル化の試案～

¹東京都立神経病院 脳神経内科, ²東京都立神経病院 脳神経外科
○近藤円香¹, 沖山亮一¹, 上山 勉¹, 横地房子¹, 岩室宏一², 川崎 隆², 谷口 真², 磯崎英治¹

【目的】当院では, 2000 年の DBS 適応以来, 視床下核 (STN) DBS を行ってきた。STN DBS 前後の薬剤調整と刺激調整は, 過去の経験からいくつかの原則を設け行っているが, 具体的な投与量や漸減期間などに決まりはなく症例ごとに異なる。本研究は, 両側 STN DBS 前後の薬剤調整と刺激調整についてのマニュアル化を試みる目的で行った。【方法】対象は, 当院で 2014 年 9 月～2015 年 8 月に両側 STN DBS を施行した 8 例。DBS 前後の薬剤と刺激の調整方法, その時期を列記し問題点等を明らかにした。【結果】症例は平均 54 歳, 男性 4 例, 女性 4 例。入院は手術前 7 日または 8 日。原則は, 脱水・感染・不眠・便秘などに留意し, Parkinsonism-hyperpyrexia syndrome の予防に細心の注意を払うことを前提とし, リード挿入手術後は, 半減期の長い薬剤から漸減し, 術前には L-dopa 主体まで薬剤を減量, リード挿入後から IPG 埋め込みまでは, 微小破壊効果を想定し, 直後は L-dopa のみ再開した。必要に応じてアゴニストの追加を考慮した。IPG 埋め込み後は, 弱い刺激で開始し漸増させ, 必要に応じてアゴニストの追加・増量を行った。術後に精神症状が出現した場合は以上を特に慎重に行った。以上の原則のものと調整で, 薬物減量に伴い経口摂取が著しく障害された例はなかった。術前に問題となることが最も多かった症状は不眠であり, 8 例中 5 例に認め, 多くはクロナセパムの内服継続または増量で対応できていた。アゴニストを含む L-dopa 以外の薬剤の中止の時期は最大 6 日間症例により差があり, 術後の精神症状出現との関連性も疑われた。術後早期のアゴニストの追加はリード挿入後の off 症状に対して 7 日目から開始している症例が 2 例, 8 日目から開始している症例が 1 例あった。【結論】以上の結果を基に, L-dopa の調整方法, アゴニストの再開・増量の基準, 刺激開始・調整のタイミング, 不眠に十分注意することなどの配慮を盛り込んだマニュアルの試案を作成した。

Pj-120-4

早期パーキンソン病に対する片側視床下核刺激療法の長期予後

¹東京都立神経病院 脳神経内科, ²同脳神経外科
○浅野友梨¹, 沖山亮一¹, 横地房子¹, 岩室宏一², 川崎 隆², 谷口 真², 磯崎英治¹

【目的】一側優位の早期パーキンソン病に対する片側視床下核刺激療法 (STN-DBS) の術後 10 年の予後を明らかにする。【方法】X 年から X+2 年に片側 STN-DBS を行った発症 6 年以内 (34～69 か月: 平均 54.7 か月) のパーキンソン病 7 例 (男 4 例, 女 3 例, 平均手術時年齢 51 歳) を対象として, 術後 2 年での予後を検討した結果 (脳と神経 2005), 7 例中 2 例で前屈, 屈屈が問題となり対側手術が追加された。また Levodopa (LED) 換算量は術前後で有意な低下を認めなかった。UPDRS-III は平均 72.6% 改善し, 全例で就業継続が可能な QOL を維持し, 運動症状改善においては良好な成績であった。今回は同一症例の術後 10 年での予後を, Hoehn-Yahr stage (HY), UPDRS-III, LED 換算量などで検討した。【結果】術後 10 年において, 7 例中 2 例では HY が各々 1.5, 2, LED 換算量は平均 438mg で, パーキンソン症状は軽く薬物量は比較的に少ない良好な成績だった。4 例では経過中に対側の手術が追加された。その内 2 例は姿勢異常のため術後 2 年以内の早期に対側手術が行われ, 術後 10 年 HY は各々 2, 3, UPDRS-III は 10, 22 (平均 16), LED 換算量は平均 713mg だった。残り 2 例では Wearing-off と非手術側の筋強剛やジスキネジアが緩徐に悪化したため対側手術が行われ, 術後 10 年 HY は各々 3, 4, UPDRS-III は 10, 47 (平均 28.5), LED 換算量は平均 766mg だった。早期, 後期対側手術群間でのパーキンソン症状や薬物量に有意差はなかった。7 例中 1 例では Wearing-off や四肢体幹のパーキンソン症状が悪化したため, 幻覚出現のため対側手術は行われなかった。術後 10 年 HY は 4, UPDRS-III は 24, LED 換算量は 975mg と多かった。STN-DBS との関連が疑われる事象として, 2 例で重度の構音障害, 3 例で衝動制御障害を認めた。【結論】片側 STN-DBS 手術 7 例の術後 10 年の予後は, 段階的な対側手術施行例を含む 5 例で HY 3 以下と良好だった。顕著な左右差のある PD では, 早期の片側 STN-DBS 手術を治療選択肢に加えるべきである。

Pj-120-5

両側STN-DBSの10年の経過を振り返り適応を考える

¹東京都立神経病院 脳神経内科, ²同脳神経外科
○落合郁紀¹, 沖山亮一¹, 横地房子¹, 岩室宏一², 川崎 隆², 谷口 真², 磯崎英治¹

【目的】両側視床下核脳深部刺激術（STN-DBS）を施行したパーキンソン病（PD）患者の10年の経過を振り返り、STN-DBSのより良い適応を検討する。【方法】2004-2005年に両側STN-DBSを施行したPD患者18例（手術時平均年齢56±8歳、平均罹病期間12.4±4.2年）を対象に、10年後の状態をA：YahrⅣまで、B：YahrⅣにとどまるが言語症状・精神症状などパーキンソン病に関連する症状で何らかの処置・介助が必要な例、C：YahrⅤないしDBS抜去・電源offの3群に分類した。各例の手術時年齢、罹病期間、幻覚の有無、心理検査の異常の有無、Yahr分類、術前・術後・10年後の内服薬のL-dopa換算量、周術期トラブル、身体合併症の有無など種々の背景を分析し、予後との関連を調査した。【結果】3例は10年後の評価を実施できなかった。それ以外の15例はA群5例、B群7例、C群3例であった。B群には、精神症状（幻覚・妄想・不安）が3例、薬剤減量が必要とする衝動制御困難が1例、骨折を伴う転倒傾向が3例、吃音が2例あった（重複あり）。手術時罹病期間が長いほど経過が良い傾向にあった。C群の1例はクローン病の合併により予後不良、残りの2例は精神症状の出現により予後が不良だった。術後、幻覚・妄想などの精神合併症を来した例はその後同様な症状を反復し予後が悪化する傾向にあった。【結論】本研究のように比較的若年のパーキンソン病に対するSTN-DBSの適応を考える上においても、精神症状の合併には十分留意する必要があると思われる。

Pj-121-1

Parkinson 病の運動症状進行の臨床上の予測因子の検討 - 3年間の検討 -

東名古屋病院 神経内科
○大飼 晃, 榑原聡子, 橋本里奈, 片山泰司, 横川ゆき, 見城昌邦, 饗場郁子, 齋藤由扶子

【目的】Parkinson 病の運動症状の進行程度を臨床上で予測可能か検討することを目的とした。【対象】当科で観察中のUK Parkinson's Disease Society Brain Bank clinical diagnostic criteria の基準を満たした患者 45例（男性 22例、女性 23例）。【方法】初診時患者背景、運動症状（MDS-UPDRS Part2 & Part3）、MIBG-心筋シンチグラムH/M値と3年後の運動症状進行度との相関、回帰を検討した。【結果】初診時年齢 68.2±8.4歳、発症年齢60.8±8.4歳、罹病期間 92.0±41.7ヶ月、観察期間、35.4±3.9か月、MIBG H/M early 1.628±0.310, delay 1.391±0.385, MDS-UPDRS Part2 10.8±4.7, Part3 26.6±8.5。3年後 MDS-UPDRS Part2 15.6±9.8, Part3 32.2±12.1, Part2 & Part3 とともに有意に増悪。Part2 変化量に対する相関係数は、年齢 0.2801 (p=0.0624)、発症年齢 0.1590、罹病期間 0.3065 (p=0.0406)、MIBG H/M 初期値 -0.2328, 後期値 -0.2262, 初期Part2値 -0.1078, 初期Part3値-0.0570, Part3 変化量に対する相関係数は、年齢 0.1742, 発症年齢 0.1386、罹病期間 0.1719, MIBG H/M 初期値 -0.1553, 後期値 -0.1260, 初期Part2値 0.2475, 初期Part3値 -0.1645。【考察】自覚的運動症状は、年齢が高く、罹病期間が長いほど進行が速い傾向があった。観察開始時MIBG H/M 初期値、後期値とも3年後の運動症状進行予測に有用ではなかったことは、Lewyの末梢と中枢での進行動態の相違を反映したものと考えられた。観察開始時MDS-UPDRS Part2 & Part3 初期値が3年後の運動症状進行予測に有用ではなかったことは、中枢でのLewy 進行程度も症例により一定ではないことを示唆しているものと考えられた。【結論】Parkinson 病の自覚的運動症状は、年齢が高く、罹病期間が長いほど進行が速い傾向があったものの、総じて運動症状進行程度は症例により様々に臨床上的で明確な予測は困難だと考えられた。

Pj-121-2

パーキンソン病の側屈に対する新たな治療標的

奈良県立医科大学病院 神経内科
○形岡博史, 澤 信宏, 岩佐直毅, 江浦信之, 桐山敬生, 杉江和馬, 上野 聡

【目的】パーキンソン病(PD)患者は側屈姿勢を呈しうる。その機序としてジストニアや固縮などが考えられ、外腹斜筋や腹直筋、腸腰筋、傍脊柱筋群がボツリヌス治療の標的であった。我々は傍脊柱筋に顕著な左右差を認め、短期リハビリ療法のみでその筋断面積の左右差が消失した症例を経験しており、従来報告されてきた以外の体幹筋に、側屈の新たな治療標的になりうる顕著な左右差を示す体幹筋があるかを放射線学的に検討した。【方法】対象は側屈姿勢を呈したPD 8患者。体幹CT (L4-Th6) を撮像し、顕著な左右差のあった体幹筋の断面積をL4椎体上縁でROI解析を用い計測した。【結果】側屈(右6、左側屈2人)のCobb角度は11°から34°(中央値、16.5°)であった。傍脊柱筋肥大は下部胸椎から上位腰椎レベルにかけて顕著であり、6人が側屈と対側に筋肥大を認めた。側屈発症前6ヶ月間に1人でレボドパの追加を、プラミベキソールが2人に増量されていた。7人が背筋痛を訴え、1人で軽度血清CKが上昇していた。ROI解析で腰方形筋(p=0.005)と大腰筋(p=0.046)の筋断面積に有意な左右差がみられ、その筋肥大は側屈と反対側(5人)と同側(2人)にみられ2つのパターンを呈していた。内腹斜筋(P=0.141)と外腹斜筋(P=0.529)には有意な左右差はなかった。左右差のあった体幹筋の脂肪変性は5人に認めたが、側屈発症後短期間に評価した2人には脂肪変性はなかった。【結論】側屈と対側の筋肥大は正常姿勢への戻すための代償性の変化であり、同側の筋肥大はジストニアが関与し、側屈と同側に筋肥大を認める腰方形筋と大腰筋はボツリヌスやリハビリの新たな治療標的になる可能性がある。

Pj-121-3

パーキンソン病患者における音刺激による歩行改善の生理学的メカニズムの解明

¹慶應義塾大学病院 リハビリテーション医学教室, ²済生会神奈川県病院
○西田大輔^{1,2}, 山田絵美², 加藤健治¹, 水野勝広¹, 江端広樹², 里宇明元¹

【背景】パーキンソン病患者の歩行障害に対して音などの外部刺激を与えると歩行障害が改善することが示され、音リズム刺激を用いたリハビリテーションが実施されるようになった。しかし、その生理学的メカニズムはまだ十分に解明されていない。そこで、音リズムに合わせて歩行イメージを行う時の機能的MRI (fMRI) を撮像し、音刺激により歩行リズムが改善される生理学的メカニズムを明らかにすることを目的とした。【方法】患者群として音刺激で歩行がより円滑に行えるパーキンソン病患者7名(平均年齢74.5歳、男性1名)、対照群として健康若者7名(平均年齢31.5歳、男性4名)、健康高齢者14名(平均年齢71.5歳、男性7名)を対象とした。被験者は音刺激(100回/分のビープ音)下、もしくはホワイトノイズの下で歩行イメージをするように指示しfMRI撮像を行った。【結果】音刺激を行った患者では両側補足運動野と右小脳が活性化されていたが、ホワイトノイズ下ではそれに加えて側頭葉、後頭葉で広範に活性化されていた。健康若者ではホワイトノイズ、音刺激ともに両側補足運動野が活性化されていたが、小脳での活性化は認めなかった。健康高齢者では両側補足運動野に加えて若年者では認めなかった左側頭回の活性化を認めた。【考察】パーキンソン病患者では音刺激により両側補足運動野と右小脳が活性化され、その他の部分は抑制された。この結果は音刺激がパーキンソン病患者の補足運動野や小脳の活性化を促し、運動バランスのプログラムを改善している可能性が示唆された。また、健康者若年者と高齢者の比較から、加齢による聴覚処理系の変化が示唆されたが、患者群で認めた小脳の活性化は認めず、疾患による影響が考えられた。本研究は音刺激による歩行改善の即時効果の解明の糸口となると考えられる。

Pj-121-4

パーキンソン病とパーキンソン症候群に対する入院リハビリテーションの有効性の比較

¹西神戸医療センター 神経内科, ²兵庫県立リハビリテーション中央病院 神経内科
○高野 真¹, 上野正夫², 奥田志保²

【目的】これまで、我々は、パーキンソン病（PD）患者に対して、集学的な入院リハビリテーション（リハ）が有効であることを報告してきた。今回、PDとPD以外のパーキンソン病関連疾患（パーキンソン症候群、PS）に対する入院リハの効果と比較検討した。【方法】リハ目的に入院したパーキンソン病関連疾患患者のうち、入院中に抗パーキンソン病薬の変更を行わなかったPD患者61例（男性28例、女性33例、平均年齢69.2±7.9歳）とPS患者10例（多系統萎縮症4例、進行性核上性麻痺3例、純粋無動症3例、男性8例、女性2例、平均年齢68.7±7.3歳）を対象として、入院リハの効果を確認するために検討した。入院時と5週後に、50m歩行試験（歩行率、歩行速度、歩幅）、Functional Independence Measure (FIM)、簡易上肢機能検査（STEF）の評価を行い、比較検討した。【結果】PD群とPS群との間で、入院時の年齢、罹病期間、50m歩行の歩行率、歩行速度、歩幅、FIM、STEFに有意な差を認めなかった。PD群では入院リハにより、50m歩行試験の歩行率が、111.9±19.8から118.0±13.8へ、歩行速度が49.5±17.9 m/sから58.3±17.1 m/sへ、歩幅が43.5±11.7 cmから48.1±13.3 cmへと改善しており、FIM、STEFを含め全評価項目で、有意な改善をみとめた（p<0.01）。一方、PS群では、運動FIMでは、改善を認めたが（p<0.05）、50m歩行試験を含め、他の項目では有意な改善を認めなかった。【結論】PDは入院リハにより、歩行機能、上肢機能、日常生活動作が改善した。一方、PSでは歩行機能の改善はなく、PDに比べ全般的に改善が乏しかった。

Pj-121-5

パーキンソン病の非運動症状に対する集学的リハビリテーションの効果

¹兵庫県立リハビリテーション西播磨病院 神経内科, ²兵庫県立リハビリテーション西播磨病院 リハビリテーション科, ³兵庫県立リハビリテーション西播磨病院 リハビリテーション部, ⁴西播磨総合リハビリテーションセンター ふれあいスポート交流館
○丸本浩平^{1,2}, 細江弥生³, 徳増慶子³, 堀尾典之⁴, 高橋竜一¹, 多々野誠¹, 横山和正¹

（背景）パーキンソン病(以下PD)では運動症状以外にうつ、認知機能障害、睡眠・覚醒障害、痛み、疲労、嗅覚障害、自律神経障害など非運動症状を伴いQOLの低下をもたらす。治療としては薬物治療などの対症療法が中心となるが、治療に難渋すること多く、その他の治療法の開発が期待される。（目的）PD患者の非運動症状に対する集学的リハビリテーション(以下：リハ)の効果を調べる。（対象と方法）期間は2015年2月から8月で、対象はH&Y 重症度ステージⅡ～Ⅳの患者とした。入院にて理学療法、作業療法、言語療法、集団療法(リズム運動、水中運動)、患者教育などの集学的リハを8週間行った。入退院時に運動症状（UPDRS-part3）、QOL(PDQ-39)、うつ(GDS)、認知機能（Stroop test、BADS、Memory Updating、立方体模写など）、睡眠・覚醒障害（PDSS、ESS）、痛み(PDAS)、疲労(PDFS-16)を評価した。また入院中は抗PD薬の変更をしない。統計学的解析はJMP10.0.2を用いて有意水準をp<0.05とした。（結果）PD 15症例が研究に参加し、平均68.3歳、平均罹病期間10.6年、平均H&Y 3.3であった。リハの前後の比較では、運動症状は有意に改善し（p<0.01）、非運動症状としてはうつ(GDS: p<0.05)、認知機能(Stroop test: p<0.05, BADS: p<0.05, Memory Updating: p<0.05, 立方体模写: p<0.01)、覚醒障害(ESS: p<0.01)が有意に改善し、痛み(PDAS: p=0.09)、疲労(PDFS-16: p=0.13)は改善傾向を認めた。（結論）PDに対する集学的リハは非運動症状を改善させる可能性がある。

Pj-121-6

パーキンソン病患者交流会を介しての生活指導の試み滋賀県立成人病センター リハビリテーション科
○中馬孝容

【目的】パーキンソン病 (PD) のリハビリテーション (リハ) の有効性についてさまざまな文献が報告がされている。PD患者が自主練習の指導を受ける機会はあるが、自主練習を継続できる者は多くはない。そこで、患者交流会を介して自主練習に対する考え方の変化について検討を行った。【方法】対象は、当科外来にてリハ指導を行ったことのあるPD患者で、今回の試みに対して同意を得ることができた者8名 (男性5名、女性3名、平均年齢70.1±4.9歳、Hoehn&Yahr重症度分類 (HY) stage2~3) である。1か月に1度、3回にわたり、自己紹介、約10分の姿勢に関するレクチャー、体操を行った後に4名毎の2グループで意見交換を行った。当センターリハスタッフ、リハセンター保健師がファシリテーターとして参加した。KJ法にて、PDに関連した日常における困っていることについて意見交換を行い、それをもとに、自らの生活のふりかえりや、工夫をしていることなどについて話し合いを行い、終了時にアンケートを行った。この試みについては当センター倫理委員会にて承認を得ている。【結果】患者同士の会話では、各々が苦労していること、工夫していること、考え方を変えた経験があることなどが含まれ、興味をもって意見交換に臨むことができ、疾患との付き合い方、日常における体操の重要性などの理解が深まったようであった。アンケート記載では、HYstage2の者は多くの記載をされていたが、ほとんどのHYstage3の者においては簡易な表現となり、文字数も少なかった。【結論】外来リハでは自主練習指導を行うが、継続できない者は多い。今回のような患者同士の交流会を行うことで、自主練習の継続や生活での工夫などの考え方を深めることはできると推測された。また、HYstage2の者においては、自分の考えをまとめ、記述する能力は維持できており、発症早期より今回のような交流会を開催した方がより効果的であると推測された。

Pj-122-1

パーキンソン病およびレビー小体型認知症における嚥下障害の検討東京慈恵会医科大学附属柏病院 神経内科
○宮川晋治、須田真千子、谷口 洋

【目的】パーキンソン病 (PD) やレビー小体型認知症 (DLB) における嚥下障害について、発症からの経過年数や重症度との関連を明らかにする。【方法】2007年1月から2015年10月までの間に当院当科で入院加療歴のあるPD、DLB患者のうち、嚥下障害のため代替栄養が必要となりPEGあるいはCVポート造設した例を対象とした。診療録を後方視的に検討した。比較のために他のパーキンソン関連疾患 (多系統萎縮症MSA、進行性核上性麻痺PSP) についても同様に検討した。性別、年齢、病型、PEGあるいはCVポートを造設した時点での罹病期間、Hoehn-Yahrの重症度分類、modified Rankin Scale (mRS) について調べた。【結果】PEGあるいはCVポートを造設したのは、PDが11例であったのに対し、DLBは7例であった。またMSAは7例、PSPは6例であった。年齢の平均はPDが75.9歳、DLBが76.1歳であり差は認めなかった。しかし、Hoehn-Yahrの重症度分類の平均は、PDが4、DLBが4.6とPDよりもDLBの方が重症度が高い傾向にあった。また代替栄養が必要となるまでの罹病期間の平均について、PDが平均10.6年であったのに対し、DLBでは平均3.2年であり、DLBではPDよりも早期に嚥下障害が出現していることが判明した。これはMSAの平均4.4年やPSPの平均2.8年と同程度の罹病期間であった。また、PDの11例のうち、認知症を伴うPD (PDD) は7例と過半数を占めていた。認知症のないPDとPDDでは、年齢、代替期間が必要となるまでの罹病期間の平均、およびHoehn-Yahrの重症度分類の平均ともに差を認めなかった。【結論】DLBではPDに比べて早期に嚥下障害を来す。また、PDの中でも代替栄養が必要となったのは、認知症を伴う症例が過半数を占めていた。認知機能障害は嚥下障害の出現に影響している可能性がある。

Pj-122-2

肺炎を合併したパーキンソン病における臨床的背景の検討¹東海大学病院 内科学系神経内科、²東海大学医学部付属大磯病院 神経内科
○向井雅子¹、馬場康彦¹、吉井文均²、瀧澤俊也¹

【目的】パーキンソン病 (PD) の長期経過中に併発し得る誤嚥性肺炎は、生命予後を左右する身体合併症の一つである。本研究では、誤嚥性肺炎を併発したPDの臨床的背景について検討した。【方法】2013年4月から2015年8月に入院治療を要したPD例を対象として、後方視的に調査した。入院の原因となった身体合併症を肺炎群と非肺炎群に分類し、両群の臨床および治療経過について検討した。【結果】肺炎群は23例 (35%)、非肺炎群は43例 (65%) で、両群間で年齢、性別、発症年齢、罹病期間、ウェアリングオフやジスキネジアの有無に有意差は認められなかった。肺炎群の5例 (21.7%) と非肺炎群の4例 (9.3%) が入院中に死亡した。両群間の発症年齢と罹病期間は同等であったが、肺炎群では重症例が多く、また、幻覚の合併率と経管栄養導入の割合が有意に高かった。L-dopa等価換算量は肺炎群で有意に低かった。【結論】誤嚥性肺炎を併発したPDでは幻覚の合併が多く、L-dopa主体の薬物治療が行われていた。幻覚の合併により不十分な薬物治療とならざるを得ず、運動症状の重症化を来すとともに誤嚥性肺炎の併発を招き、予後に影響を与える重要な因子であることが示唆された。

Pj-122-3

パーキンソン病における肺炎発症は咳感受性低下と関連している国立病院機構 宇多野病院 神経内科 臨床研究部
○富田 聡、大江田知子、梅村敦史、高坂雅之、朴 貴瑛、東郷一行、上原尚子、田口智之、田原将行、山本兼司、杉山 博、澤田秀幸

【目的】進行期パーキンソン病 (PD) 患者では、嚥下造影検査中に食塊が気道に侵入しても咳反射が起こらないことがある。また、胃瘻や経鼻胃管による栄養下にもかかわらず、誤嚥性肺炎がしばしば発生する。これらのことから、PDでは咽喉頭の求心性感覚入力障害が生じており、その結果、咳反射が惹起されず気道防御能が低下している可能性に注目した。すなわち、PDでは、嚥下に関する運動機能の障害だけでなく、この感覚障害が肺炎発症の要因になり得ると考えた。本研究では、PD患者の咳感受性と誤嚥性肺炎発症との関連について検討した。【方法】UK brain bank PD診断基準を満たし、認知機能低下あるいは重度のパーキンソン症状により検査施行不能であるもの、およびACE阻害薬内服中を除いた。経口摂取中のPD患者76名 (男性48名、平均年齢72.9±7.4歳)、および健康対照15名を対象とした横断研究。咳感受性検査は、Wakasugiraの報告 (Dysphagia 2008) に準じた。超音波ブライザ (オムロン社製NE-UI7) によりクエン酸溶解生理食塩水を吸入させ、咳反射が1分間に5回以上みられたクエン酸濃度を、咳誘発閾値C5とした。PD発症後の誤嚥性肺炎の既往のあるPD群をケース、既往のないPD群をコントロールとした。咳誘発閾値は、健康者15名 (男性6名、平均年齢69.9±8.2歳) と比較した。次に、咳感受性低下が肺炎発症に与える影響の強さを、多変量ロジスティック解析により算出した (年齢・性別・疾患重症度で調整)。【結果】PD患者76名のうち、ケース群は13名 (17%) であった。コントロール群のC5は健康者と差異が無かったのに対し、ケース群のC5は有意に高値であった (P<0.001)。また、C5が2倍高くなると、肺炎発症のリスクは22.4 (95%CI 2.2-220.1) 倍高くなると推定された (P=0.008)。【結論】PDの誤嚥性肺炎発症には、咳感受性低下が関与していることが示された。

Pj-122-4

パーキンソン病における肺CT所見と肺炎増悪因子の検討近藤医院
○近藤文雄

【目的】パーキンソン病患者において肺炎予防・治療は予後に関わる重要な課題である。近年の研究において嚥下障害はごく早期から始まっていることが証明されており、その病理的機序も徐々に解明されつつある。しかしその誤嚥頻度と実際の肺炎発症や、肺病変の検討の報告は少ない。今回我々はパーキンソン病患者における肺病変の検討、及び肺病変の増悪因子を検討する為此の研究を行った。【方法】H&YのステージでIIb~IVbのパーキンソン病患者122名 (男性70名 平均年齢77±9.12、女性52名 平均年齢76±7.31) に肺CTを行い後・下区域の炎症後反応の分布を測定し、肺病変のない群、軽症な肺病変を認める群、より重篤な肺病変を認める群に分け、各群において、BMI、HgbA1c、UPDRS part III、UPDRS 2.3、食事に必要な時間、低血圧の有無、プロトンポンプインヒビター (PPI) 内服の有無を検討した。【結果】CT所見上分類した各群において、年齢、UPDRS part III総得点、食事に必要な時間、HgbA1cに有意差は見られなかった。PPI内服はCT所見のない群において、軽症群及び重症群と比べ投与されている比率が高い傾向を示したが有意差は認めなかった。UPDRS 2.3のスコアは所見のない群と軽症群及び重症群に有意差を認めたが、軽症群と重症群に有意差は認めなかった。BMIは所見のない群と軽症群に有意差は認めなかったが、重症群では他の2群と比し有意に低値であった。過去4年間に実際に抗生物質治療を要した肺炎は20症例に認め、体重減少のリスク比は24と高値を呈し悪性新生物の合併の26.25や、認知力低下の10.5等を大きく上回る結果となった。【結論】体重減少はそれ自体が肺病変の増悪に関与する因子の一つであり、また体重減少はより重症の肺炎発症の大きなリスクであることが示唆された。

Pj-122-5

嚥下造影検査によるパーキンソン病患者の肺炎発症と経口摂取中止の予測国立精神・神経医療研究センター病院 神経内科
○若杉憲孝、山本敏之、村田美穂

【目的】パーキンソン病 (PD) 患者の嚥下造影検査 (VF) 所見から、検査後2年間の肺炎発症と経口摂取中止のリスクを検討した。【方法】2012年4月1日から2014年3月31日に当院でVFを行ったPD患者 212人 (男 105人、女 107人、罹病期間 中央値 8.3年、modified Hoehn & Yahr重症度 中央値3.0) を対象とした。すべての患者は日常の食事を経口摂取し、PDの治療を受けていた。検査以前に経口摂取を中止した患者、嚥下障害をきたす他の疾患を合併した患者、観察期間中に診断が変更になった患者は除外した。VFでは液体バリウム10mlの嚥下から、喉頭蓋蓋の残留、梨状窩の残留、喉頭侵入、誤嚥を評価した。診療録から、VF後2年間の肺炎発症と経口摂取中止の時期を調査した。肺炎発症と経口摂取中止のそれぞれに影響するVF所見と累積発症率を検討した。【結果】VF所見は、喉頭蓋蓋の残留 68人 (32%)、梨状窩の残留 42人 (20%)、喉頭侵入 40人 (19%)、誤嚥 32人 (15%) であった。検査後2年間に肺炎を発症した患者は16人 (8%)、経口摂取を中止した患者は11人 (5%) であった。Coxの比例ハザード分析から、誤嚥のみが肺炎発症と経口摂取中止のそれぞれに有意に影響する因子であった (p<0.01, <0.01)。生存分析による検査後2年間の累積肺炎発症率は、誤嚥した患者 47%、誤嚥しなかった患者 4%、また、累積経口摂取中断率は、誤嚥した患者 26%、誤嚥しなかった患者 2% であった。どちらの発症率も誤嚥した患者で有意に頻度が高かった (Log Rank検定, p<0.01, <0.01)。【結論】PD患者のVFでは、誤嚥が予後の予測に有用な所見であり、誤嚥を認めた患者の、検査後2年間の肺炎発症率、経口摂取中止率は有意に高いことを示した。VFで誤嚥を認めないPD患者は、検査後2年間は肺炎発症、経口摂取中止のリスクが低く、経過観察可能であると考えた。

Pj-122-6

喉頭マイクログフォンを用いた、パーキンソン病患者の自然嚥下回数の測定

¹都立墨東病院 内科, ²墨東病院 リハビリテーション科
○市野瀬慶子¹, 渡邊陸房¹, 小野大介¹, 水谷真之¹, 新見昌央², 藤ヶ崎浩人¹

【目的】近年、喉頭マイクログフォンを用いた嚥下回数測定デバイスの有効性が報告されている。当検査は嚥下造影検査と比較しベットサイドで簡便に行うことができ、かつ自然嚥下を検出しやすい特徴がある。パーキンソン病（PD）患者における自然嚥下頻度の検討は希少であることから、今回我々は、パーキンソン病患者における自然嚥下回数の測定を試みた。【方法】2015年当院入院したPD患者5人を対象に、L-dopa内服後2時間を目安に座位安静時に喉頭マイクログフォンを用いて10分間喉頭音を記録し、記録音の聴覚的判断・音声波形の視覚的判断による嚥下回数の測定し、患者の年齢、性別、罹患期間や、同条件で診察したUPDRS、誤嚥性肺炎との関連を検討した。【結果】10分間の自然嚥下回数は1〜14回（以下中央値：2）であった。女性1例、男性4例、年齢64〜82歳（70）、罹患期間3〜15年（6）で、いずれもL-dopa投与下（450-600mg/日）にあった。UPDRSパートⅠ〜Ⅲのスコアのうち精神症状項目は1-16（11）、日常生活動作項目35-59（43）、運動能力項目35-87（41）、治療合併症項目3-10（8）、Yahr3-5であった。誤嚥性肺炎を併発した嚥下障害合併は1例であった。【考察・結論】自然嚥下回数が最も少なかった症例は、高度嚥下障害・誤嚥性肺炎を合併していた。自然嚥下回数の最も多かった例は、UPDRSの唾液・嚥下障害項目のスコアが最も低かった。なお、嚥下回数は、UPDRSの総合点やYahr重症度とは必ずしも相関しない傾向にあった。パーキンソン病患者における自然嚥下頻度の低下は、嚥下機能や誤嚥性肺炎との関連の可能性が示唆される。今後、さらに症例数を蓄積し臨床像との相関を解析していく方針である。

Pj-122-7

パーキンソン病患者の摂食・嚥下障害と介護食・配食サービスに関する調査

¹札幌医科大学医学部公衆衛生学講座, ²医療法人溪仁会 定山溪病院 神経難病センター 神経内科, ³医療法人北祐会 北祐会神経内科病院, ⁴医療法人社団祥和会 いわみざわ神経内科・内科CLINIC, ⁵札幌医科大学医学部神経内科学講座, ⁶まつしめ耳鼻咽喉科めいみい・耳鳴りクリニック
○松島愛子¹, 松本昭久², 森若文雄³, 本間早苗³, 伊藤和則⁴, 山田恵子⁴, 下濱 俊⁵, 松島純一⁶, 大西浩文¹, 森 満¹

【目的】本研究の目的は、誤嚥性肺炎を予防するための取り組みとして、パーキンソン病（PD）患者を対象に、介護食、配食サービスの利用等、食の工夫についての実態を調査すること、及び、利用することで得られた利点を明らかにすることである。【方法】PD患者の食の工夫を明らかにするために質問紙調査を実施した。1回目の調査期間は2013年2月から10月で、対象者は北海道内の3医療機関に外来通院中の244人のPD患者であった。2回目の調査は2015年5月に実施し、1回目の参加者244人に質問紙を郵送した。嚥下障害の悪化評価の解析にt検定を用いた。1回目と2回目の平均年齢はそれぞれ71.2歳（±8.4）と70.3歳（±8.3）であった。【結果】2回の質問紙の回収率は85.7%（n=209人）で、有効回答率は98.1%（n=205人）であった。1回目の調査以降に対象者の嚥下障害に悪化が見られるか検定を行った結果、有意差が見られた（p<0.001）。平均値を見ると、調査対象者には2回の調査期間（228か月）に、嚥下障害の悪化が見られることが分かった。2回目の調査で介護食を利用しているのは3人で、配食サービスの利用者は18人（重複2人）と共に少なかった。しかしながら、1回目の調査では介護食と配食サービスの合計利用者は8人だったので、ほぼ倍増していた。配食サービスを利用した利点を複数選択で尋ねたところ、自分や家族・介護人の家事が軽減されたという回答が多く、栄養のバランスが改善されたと思う、という回答もあった。【結論】本研究結果から、今後、PDの進行、嚥下障害の進行に伴い、介護者の負担を軽減するために、食の工夫の一環として介護食、配食サービスの取り入れも選択肢の一つと考えられる。

Pj-123-1

Parkinson病患者において予期せぬ入院加療が必要となる原因

¹岩手県立二戸病院 神経内科, ²岩手医大内科学講座（神経内科・老年科分野）
○村田隆彦¹, 川嶋雅浩¹, 米澤久司², 寺山靖夫²

【目的】Parkinson病における予期せぬ入院加療が必要となる原因について検討した。【対象・方法】当科にてParkinson病（PD）の診断で定期通院している患者のうち2011年1月より2015年10月の間に当科での予期せぬ入院加療を必要とした54例（平均年齢 78.0±7.8歳、罹病期間9.0±5.6年、Yahr's stage 3.7±0.5）と当科での予期せぬ入院加療を必要とした他の神経疾患を有する疾患群114例（平均年齢 83.6±6.5歳、血管障害性パーキンソン症候群19例、進行性核上性麻痺9例、Alzheimer型認知症72例、血管性認知症18例）を対象とし、予期せぬ入院加療が必要となった原因について検討した。【結果】1）PD群では、嚥下性肺炎33例（61.1%）、尿路感染症などの炎症性疾患8例（14.8%）、脳梗塞6例（11.1%）、慢性硬膜下血腫1例（1.8%）、症候性てんかん1例（1.8%）、悪性腫瘍1例（1.8%）、原疾患の増悪4例（7.4%）を契機に予期せぬ入院加療が必要となった。2）他の神経疾患を有する疾患群では、嚥下性肺炎50例（43.9%）、尿路感染症などの炎症性疾患4例（3.5%）、脳梗塞34例（29.8%）、摂食障害12例（10.5%）、症候性てんかん3例（2.6%）、悪性腫瘍2例（1.8%）、原疾患の増悪9例（7.9%）を契機に予期せぬ入院加療が必要となった。3）PD群33例（61.1%）、他の神経疾患を有する疾患群50例（43.9%）で、嚥下性肺炎を契機に予期せぬ入院加療が必要となっており、PD群で有意に多い傾向が見られた（P<0.04）。【結論】Parkinson病の診療においては、嚥下性肺炎の発症を契機に予期せぬ入院加療が必要となることが多く、その発症予防に十分に留意する必要があると考えられる。

Pj-123-2

急性呼吸不全を呈したパーキンソン症候群5例の臨床的検討

横須賀共済病院神経内科
○高橋祐子, 下田 浩, 五十嵐奨, 新美祐介, 入岡 隆

【目的】急性に末梢性・中枢性呼吸不全を呈したパーキンソン症候群の臨床的特徴を検討する。【方法】2012年1月から2015年11月までに当院で加療したパーキンソン症候群の患者のうち、急性呼吸不全を呈した5例を対象とした。呼吸不全の経過、分類、パーキンソン症候群の臨床経過などを検討した。【結果】呼吸不全発症時の年齢は64歳から79歳。4例が末梢性呼吸不全、1例が中枢性呼吸不全を呈した。末梢性呼吸不全のうち3例で声帯麻痺、1例で喉頭狭窄を呈し、気道確保後に呼吸不全が改善した。中枢性呼吸不全は呼吸器感染症罹患中に急性にCO2ナルコーシスを発症した。末梢性呼吸不全を呈した4名のうち2名がパーキンソン病、1名が進行性核上性麻痺、1名が確定診断未定の二次性パーキンソニズムであった。中枢性呼吸不全を呈した1名は体幹に強い固縮を呈し、MIBG-心筋シンチグラフィで取り込み低下があり、治療初期のL-dopaへの反応性が良好でパーキンソン病として治療中であった。うつ病の既往と体重減少があり、若年で死亡した不眠症の同胞がいることから、パーキンソン症状に中枢性低換気、うつ病、体重減少を合併する常染色体優性遺伝疾患であるPerry症候群が疑われた。呼吸器感染症治療後も慢性的な低換気が持続し、人工呼吸器管理を離脱できなかった。【結論】中枢性呼吸不全1例は急性呼吸不全を発症するまでの経過がパーキンソン病や進行性核上性麻痺と類似した点があった。パーキンソン症候群の患者では中枢性呼吸不全発症にも注意を要する。

Pj-123-3

パーキンソン病におけるサルコペニアの検討

国立精神・神経医療研究センター 神経内科
○田港朝也, 山本敏之, 若杉孝孝, 村田美穂

【目的】パーキンソン病（PD）では、しばしば骨格筋量の低下が見られる。骨格筋量の低下に、筋力低下、もしくは運動機能の低下を伴った状態は、サルコペニアと定義される。サルコペニアを合併したパーキンソン病の特徴と、その予後について調査した。【方法】2010年10月から2015年9月までの間に、当院で2重エネルギーX線吸収測定法（DXA）と嚥下造影検査（VF）を実施したPD患者179人を対象とした。DXAですべての対象の四肢骨格筋量を測定し、身長²の2乗で除した値（SMI: skeletal muscle index）を求めた。そして、日本の健康成人の平均SIMの2標準偏差以下の対象をサルコペニア群、それ以外を非サルコペニア群に分類した。この2群において、年齢、性別、PDの罹病期間、Hoehn & Yahr重症度（H&Y重症度）、VF所見をMann-Whitney検定で比較した。また、DXA後最長3年間の診療録を調査し、転倒発生、経管栄養開始、死亡のそれぞれについて、Kaplan-Meier法で2群を比較した。【結果】サルコペニア群 81人（年齢中央値 71歳、男 44人、女 37人、PDの罹病期間中央値8.0年、H&Y重症度中央値3）、非サルコペニア群 98人（年齢中央値 68歳、男 47人、女 51人、PDの罹病期間中央値 7.5年、H&Y重症度中央値2）であった。サルコペニア群と非サルコペニア群のVF所見はそれぞれ、誤嚥 18.5%、9.2%、喉頭蓋谷の残留 50.6%、32.7%、梨状窩の残留16.0%、10.2%であった。年齢、H&Y重症度、総脂肪量、VFでの喉頭蓋谷の残留は有意差があった。検査後3年間の経管栄養開始はサルコペニア群7.4%、非サルコペニア群0%で、累積経管栄養開始率はサルコペニア群で有意に高かった（p<0.01）。検査後3年間の累積転倒発生率、および死亡率は2群に有意な差はなかった。【結論】PD患者の45.2%にサルコペニアを合併した。サルコペニアを合併したPD患者は、有意に高齢で、H&Y重症度が高かった。また、VFでは嚥下障害を認め、経口摂取困難となるリスクが高かった。

Pj-123-4

パーキンソン病患者における骨折の臨床的検討

熊本再春荘病院 神経内科
○岡崎敏郎, 長尾麻子, 山下哲司, 奥村幸祐, 石崎雅俊, 前田 寧, 上山秀嗣

【目的】パーキンソン病（PD）における骨折の臨床的特徴や要因について検討する。【方法】2015年11月時点で当院に通院しているPD患者186名（男性76例、女性110例、平均年齢：73.1±8.5歳）のうち、PD発症後に骨折をきたした症例を抽出し、骨折部位や受傷原因を検討した。さらに、骨折をきたした症例（骨折群）と、同等数の骨折をきたさなかった症例（非骨折群）を対象として、年齢、性別、罹病期間、Body Mass Index（BMI）、腎機能（血清Cr値、eGFR）、DXA法を用いた骨密度測定での骨塩定量検査（骨密度、同年代比、YAM）、UPDRS part3、改定Hoehn&Yahr重症度分類、L-dopa換算量（LED）を比較検討した。【結果】全体の11%にあたる20例に骨折を認めた。骨折部位は椎体骨折が最も多く（12例）、大腿骨近位部骨折（6例）が次いで多く認められた。受傷原因は転倒（12例）が最も多く認められたが、残りの8例中7例では明らかな外傷なく椎体の圧迫骨折を発症していた。骨折群（20例）と非骨折群（17例）の比較では、骨折群は女性が多く、骨密度とYAMが有意に低値であった。【結論】女性のPD患者では、年齢や罹病期間、運動障害の程度によらず定期的に骨密度評価を行い、骨粗鬆症の診断と治療を早期に実施することが骨折の予防に重要と考えられた。

Pj-123-5

パーキンソン病と手根管症候群の関連について

都立神経病院
○上山 勉, 沖山亮一

【目的】近年パーキンソン病 (PD) と手根管症候群 (CTS) に関連について報告があり、振戦が原因かどうかなど議論されている。我々の施設ではパーキンソン病に脳深部刺激療法 (DBS) を行っているが、それらの患者に手根管症候群の併発を多く経験してことからPDとCTSの合併率が高いかどうか、CTSを起こしやすいパーキンソン症状について検討した。【方法】後方視的に2005年から2015年に当院に入院したPDとCTSの診断のある患者について合併率やそれら疾患の発症時期や発症時の症状などを調べた。【結果】当院に入院したPDの診断のある患者2057名に対してCTSが合併した人数は9名で0.5%程度であり、一般男性有病率と大差なかった。男性1名、女性8名であり、女性に多い点も一般有病者と変化なかった。原因と思われる症状については過去の報告にあったように振戦との関連ははっきりしなかった。固縮やジスキネジアなどCTS発症時の症状は様々であった。9名中4名でDBS治療を行っていた。【結論】PDはCTSの合併率は一般有病者とその割合・性差で大差なく、特にCTSがPDに併発しやすいということはなかった。PD患者にCTSが合併する誘因についてもとくに特定はできなかった。当施設でDBSを行うことが多いため、他施設に比しバイアスがあるが、DBS施行率がPD/CTS合併患者に多い点からジスキネジアや日内変動などDBSの適応になりやすい症状がCTSに発生に関連していることが疑われた。

Pj-123-6

パーキンソン病における低ナトリウム血症および空腹時低血糖と臨床的諸病態との関連

東京慈恵会医科大学附属第三病院
○中原淳夫, 梅原 淳, 岡 尚省

【目的】パーキンソン病(PD)では副腎髄質にレビー小体が沈着することが知られている。一方、副腎機能低下患者の中にパーキンソニズムを呈する群があることが報告されている。一般の臨床において血中ナトリウム (Na) 濃度と空腹時血糖 (FBG) 値から副腎機能低下を推定することが可能である。今回我々はPD患者におけるNa濃度およびFBG値とPDの臨床的諸病態との関連を検討した。【対象】2012年9月から2015年11月までの早期未治療PD患者83例である。【方法】後方視的にNa低値群とFBG低値群、また両方が低値であった群(両者低値群)を抽出した。MIBG-心筋シンチグラフィ、運動症状の重症度(UPDRS partⅢ)、臨床病型(無動強剛型/振戦優位型・混合型)、Head up tilt table(HUT)による起立時の血圧変化、75g経口ブドウ糖負荷試験(75gOGTT)による食後の血圧変化、甲状腺機能を評価しその関連について検討した。検定にはWilcoxon検定と重回帰分析を用いた。【結果】Na低値群13例(15.7%)、FBG低値群11例(13.3%)、両者低値群2例(2.4%)であった。Na濃度とFBG値との間に関連はなかった。Na低値群およびFBG低値群とそれぞれが正常である群との比較では、MIBG-心筋シンチグラフィ、UPDRS partⅢ、臨床病型、HUT、75gOGTTによる血圧変化、甲状腺機能においていずれも有意差はなかった。両者低値群2例のうち1例は血中コルチゾール低値であった。この症例では副腎皮質ステロイドを投与しUPDRS partⅢが35点から13点まで改善した。【結論】血中Na濃度およびFBG値とPDの臨床的諸病態に有意な関連はなかった。しかし、低Na濃度と低FBG値の両方を認めるPD患者の中には潜在的に副腎機能が低下している例があり、副腎機能低下の治療を行いパーキンソニズムの改善を認めた。このことから、副腎機能低下とPDとの関連について、さらに症例の蓄積を行い検討することが重要と考えた。

Pj-123-7

パーキンソン病におけるい痩と安静時代謝、食事摂取量の関係

¹国立病院機構 宇多野病院 神経内科 臨床研究部、²国立病院機構 宇多野病院 栄養管理室
○朴 貴瑛¹, 大江田知子¹, 張友香子², 森 裕子¹, 梅村敦史¹, 富田 聡¹, 高坂雅之¹, 杉山 博¹, 澤田秀幸¹

【目的】パーキンソン病 (PD) の体重減少に安静時代謝亢進および食事摂取量低下が関与しているかを明らかにする。【方法】低BMI群をケース、そのほかをコントロールとしたケースコントロール研究。2015年6月23日から11月24日まで当院で加療したPD患者男性26名、女性31名を、体重減少の影響は男女で異なるため男女別々に検討した。評価項目は、年齢、罹病期間、H-Y重症度、ジスキネジア、認知症、精神症状、LED (levodopa equivalent dose)、呼吸ガス分析装置にて安静時代謝測定、生体電気インピーダンス法を用いた体組成検査、食事摂取頻度調査票による食事摂取量を調査した。BMIで3分位に分割し、低BMI群 (PD男性BMI<21、PD女性BMI<18.5) と中・高BMI群を合わせた群を比較した。【結果】男性において低BMI群 (9人) は中・高BMI群 (17人) に対して認知症が有意に多かった (低BMI群4人、中・高BMI群 0人、p=0.003)。骨格筋指数に有意差はなかったが、体脂肪率は、低BMI群で有意に低かった (低BMI群14.4%、中・高BMI群 22.9%、p=0.001)。安静時代謝、食事摂取量には有意差はなかった。女性の低BMI群 (10人) は中・高BMI群 (21人) に対して長罹病期間でジスキネジアが有意に多かった (低BMI群 5人、中・高BMI群 5人 p =0.03)。体重あたりの安静時代謝は、低BMI群で有意に高値であった (低BMI群 30.8kcal/kg、中・高BMI群 24.5kcal/kg、p<0.001) が、除脂肪体重で補正すると有意差はなかった (低BMI群 36.1kcal/kg、中・高BMI群 35.9kcal/kg p=0.899)。食事摂取量に有意差はなかった (低BMI群 1902kcal/日、中・高BMI群1987/日 p=0.604) が、体重あたりの食事摂取量は低BMI群で有意に高値であった (低BMI群 50.3kcal/kg、中・高BMI群 38.9kcal/kg p=0.005)。【結論】PD患者のい痩に安静時代謝の亢進は関連していないかった。女性はジスキネジアが関与し、体重あたりの食事摂取量はむしろ増加していた。

Pj-124-1

急性呼吸不全を呈し人工呼吸管理開始後に診断された筋萎縮性側索硬化症5例の検討

山口大学大学院医学系研究科 神経内科学
○藤澤美和子, 本田真也, 小笠原淳一, 尾本雅俊, 古賀道明, 川井元晴, 神田 隆

【目的】筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis: ALS) では通常呼吸不全は進行期に問題となる症状である。しかし、急性呼吸不全出現時、または人工呼吸管理を契機にALSと診断されることがある。人工呼吸管理開始後に診断されたALSの臨床的特徴を検討した。【対象・方法】2012年9月～2015年2月の期間で、急性呼吸不全のため挿管された後に当科に紹介されALSと診断した5例(男性2例、女性3例、年齢65～85歳 (中央値78 歳))を対象とし、初発症状、症状出現から神経内科受診までの期間、神経内科受診時の症状などを比較した。【結果】症状出現から神経内科受診までの期間は2～12ヶ月 (中央値 6ヶ月) で、最短例では初発症状が食欲低下と全身倦怠感であり、当科初診時の四肢筋力低下はごく軽度で、呼吸筋症状による呼吸不全のために挿管となった症例であった。一方、他の4例では、初発症状が構音障害、上下肢の筋力低下や筋肉のやせであり、当科初診時には舌萎縮・fasciculationをみとめ、4例中2例は誤嚥が挿管の原因であった。これら4例では四肢や体幹筋の明らかな筋萎縮とfasciculationがあり、ALSの進行期であった。全症例で挿管前の血液ガス分析では、pH 7.162～7.364 (中央値 7.256)、pCO₂ 60.0～141.1 mmHg (中央値 81.3 mmHg)、pO₂ 59.6～192.4 mmHg (中央値 68.0 mmHg) と高CO₂血症をみとめ、受診最短例と他の4例に差はなかった。また、全症例挿管前の経過中に開業医の受診歴があった。【結論】急性呼吸不全を来した挿管後にALSと診断される例があるが、今回の検討では、4例 (80 %) は神経内科への受診が遅れ、進行した段階での発見が原因と考えられた。しかし、稀に呼吸筋から障害され、人工呼吸管理を要する状態であっても筋力低下・萎縮が軽度な例がある。意思決定前の挿管を避けるためには、ALSでは呼吸困難を示唆する症状として食欲低下や全身倦怠感などの非特異的の症状を呈することを開業医に啓蒙する必要がある。

Pj-124-2

気管切開下陽圧人工呼吸 (TPPV) 管理下で耐糖能異常を来したALS患者4例の検討

燕労災病院 神経内科
○眞島卓弥, 竹島 明, 宇津見宏太, 石川正典, 関根有美

【目的】気管切開下陽圧人工呼吸 (TPPV) 管理下で急激に耐糖能悪化を来したALS患者4例について後方視的に検討した。【症例1】72歳男性。4年前よりTPPV管理下で入院中。1日800kcalの経管栄養中に高血糖高浸透圧性昏迷を来した。発症1年前のHbA1cは5.6%だったが、6ヶ月前6.5%、3ヶ月前7.2%、1ヶ月前7.5%と上昇、発症時は10.8%と急上昇していた。【症例2】69歳男性。3年前よりTPPV管理下で入院中。1日1000kcalの経管栄養でHbA1cが3ヶ月の間に6.5%から9.7%に上昇した。【症例3】60歳女性。2年前よりTPPV管理下で自宅療養。1日1125kcalの経管栄養中、3ヶ月毎のレスパイト入院時の検査でHbA1cが5.6%、7.6%、10.4%と上昇した。【症例4】67歳女性。2年前よりTPPV管理下で自宅療養。1日1050kcalの経管栄養中、1年ぶりのレスパイト入院時の検査でHbA1cが6.3%から7.5%に上昇していた。【結果】4例とも糖尿病の既往はなかったが、TPPV導入時のHbA1cは5.6%～6.3%と糖尿病型には至らないものの軽度高値を示していた。その後体重、HbA1cとも上昇傾向を示したため、経管栄養を減量すると、体重増加は抑制されたがHbA1cはさらに上昇した。また全例に脂肪肝および高トリグリセライド血症 (300mg/dl以上) の合併を認めた。抗GAD抗体は症例1で50U/ml、症例4で27U/mlと弱陽性、他2例は陰性だった。【考察】日本糖尿病学会の指針ではHbA1c5.6%以上は糖尿病の疑い、または糖尿病ハイリスク群とされている。またALS患者ではTPPV導入後に必要栄養量が低下し、栄養過多に陥りやすいことが知られている。今回の検討ではTPPV導入期にHbA1cが軽度高値にともなう場合でも、その後急激に悪化することがあることが示唆され、そのような症例では特に慎重な経過観察が必要であると考えられた。

Pj-124-3

筋萎縮性側索硬化症における侵襲的陽圧換気導入時の血圧低下

徳島大学医学部 神経内科
○山本雄貴, 垂髪祐樹, 山崎博輝, 沖 良祐, 武内俊明, 山本伸昭, 野寺裕之, 和泉唯信, 梶 龍兒

【目的】筋萎縮性側索硬化症 (ALS) では呼吸筋低下による呼吸不全が出現する。患者、家族の希望があれば非侵襲的陽圧換気 (NPPV) や気管切開下陽圧換気 (TPPV) を適切なタイミングで導入することが望ましい。しかし呼吸不全が急速に進行する症例では、緊急での気管内挿管、侵襲的陽圧換気 (IPPV) を必要とする場合がある。今回我々は緊急でのIPPV導入を必要とした進行期ALSの患者で、いずれもIPPVの導入時に著明な血圧低下をきたした3症例を経験したので報告する。【方法】自験3症例についてカルテ記録より後方視的に情報の収集をおこなった。【結果】症例① 62歳男性。嚥下困難で発症。経過2年6ヶ月。入院時の努力性肺活量 (FVC) 26%。NPPV導入目的に入院すると適合せずIPPVを導入した。血圧109/72mmHgから47/37mmHgに低下した。15分程度で血圧の上昇が得られたが42時間の昇圧剤使用を必要とした。症例② 80歳男性。右上肢の筋力低下で発症。経過6ヶ月。早期に呼吸障害が進行 (FVC 36%) したため準緊急でIPPVを導入した。血圧124/77mmHgから49/31mmHgに低下した。血圧が上昇するまでに1時間以上を要した。症例③ 65歳男性。右上肢の筋力低下で発症。経過1年6ヶ月。エタラボン点滴のため入院 (FVC 49%) するも喀痰排出困難となり緊急でIPPVを導入した。血圧141/91mmHgから41/28mmHgに低下した。血圧上昇まで約1時間を要し、その後48時間にわたって昇圧剤を使用した。症例②と③では血圧低下時に心拍数の上昇がみられなかった。またいずれの症例においても臓器虚血などの合併症はなかった。【結論】ALSにおいてIPPV導入時に血圧低下がおこる原因としては①Ⅱ型呼吸不全の急激な解除②鎮静薬の使用や導入前の血管内脱水が考えられる。ALSにおけるIPPV導入時には急激な血圧低下を想定した対応が必要である。

PJ-124-4

ALS患者の性別とTPPV導入の関連性について

国立山形病院 神経内科
○永野 功, 亀谷 剛, 小林和夫

【目的】進行期の筋萎縮性側索硬化症(ALS)患者にとって、生命維持の目的で気管切開・人工呼吸器装着(TPPV)を行うか否かが最大の自己決定になる。この決定には、呼吸機能低下の状況や認知機能障害の有無など医学的要因以上に、患者の人生観や家族関係、経済状況など社会的要因が影響を与えることが予想される。患者の社会的役割がTPPV決定に与える影響を知るために患者の性別(ジェンダー)を取り上げ、当科で経験したALS患者を対象にしてTPPVの導入に患者の性別や年齢がどのように影響したかを調査した。【方法】山形病院神経内科の過去20年間の診療録を後方視的に調査、入院歴のあるALS患者について死亡例を抽出し、性別・発症年齢・TPPV導入の有無について調べた。【結果】調査期間中に入院歴のあるALS患者の総数は150名(男82名、女68名)、そのうち入院中に死亡した患者は68名(男36名、女32名)であった。この68名の発症年齢は男で 63.2 ± 10.8 歳、女で 66.4 ± 11.1 歳。未実施は65.3 \pm 9.1歳。女でTPPV実施は発症年齢 60.4 ± 16.1 歳、未実施は 68.8 ± 7.7 歳であった。性別とTPPVの有無について検定を行ったところ、男性では女性に比べTPPV実施頻度が有意に高かった。発症年齢とTPPV導入との関連性では、年齢が若いほどTPPVが実施される傾向があった。また、TPPV決定の状況については、女性では患者本人の意思で導入を拒否する傾向がみられた。【結論】当科のALS患者においてはTPPV実施に明らかな性別による差がみられ、女性では男性よりもTPPV実施率が低く、したがってより早く死亡する状況がみられた。以上の結果から、ALS患者の社会的な性役割がTPPV選択に影響する可能性が示唆される。

PJ-124-5

呼吸器装着の有無による筋萎縮性側索硬化症患者の予後

国立病院機構まつもと医療センター
○武井洋一, 宮平鷹揚, 小口賢哉, 大原慎司

【目的】当院に入院歴のある筋萎縮性側索硬化症(ALS)患者について、呼吸器装着の有無による予後の違いと、呼吸器装着患者の合併症、死因について後方視的に検討する。【方法】過去8年間に当院を受診、入院したALS患者を連続的に抽出し、診療録等から発症年齢、罹病期間、経管栄養の有無、気管切開の有無、非侵襲的陽圧換気(NPPV)および気管切開後陽圧換気(TPPV)の有無、予後につき集計した。TPPVの有無による予後の検討を行うため、Kaplan-Meier法を用いてそれぞれ呼吸療法毎に生存率を計算し、比較検討した。【結果】抽出されたALS患者は47名(男性24名、女性23名、ALS発症年齢平均 66.6 ± 11.0 歳)。47名のうち、呼吸器を装着した患者は20名(42.6%)、気管切開のみは4名、NPPVのみが3名、気管切開もNPPVも施行しなかった患者は20名。呼吸器を装着しなかった患者の50%生存率は発症から36か月であったのに対し、呼吸器装着患者では125か月であった。気管切開のみ、あるいはNPPVのみの患者では呼吸器を装着しない患者と生存期間に有意差は認めなかった。TPPVを施行した患者のうち、発症年齢が65歳未満11名と65歳以上9名での生存率は明らかな有意差を認めなかった。TPPVを施行した患者20名のうち9名が死亡しており、4名が胆道感染、5名は肺炎および胸水貯留が原因であった。【結論】1985年以降10年間の本邦の分析では、呼吸器管理を行った患者の生存期間の平均は49.1か月とされているが、今回の研究では、TPPVを施行したALS患者の生存期間中央値は発症年齢に関わらず約10年であった。TPPVを施行した患者の生存期間が伸びている要因として、呼吸器装着後の感染症や合併症の予防・管理が以前に比べ向上したことが考えられる。

PJ-124-6

筋萎縮性側索硬化症(ALS)患者の人工呼吸器装着後のケア 25年間のまとめ

八鹿病院 脳神経内科
○近藤清彦

【目的】当院は地域中核病院としての総合病院であり、1990年からALS患者のケアに取り組み、気管切開後人工呼吸器装着(TIV)後に在宅療養と長期入院のどちらでも選択可能な療養態勢を確立してきた。その経緯を振り返り、ALS患者の人工呼吸器装着後のケアのあり方を検討した。【方法】1990年4月から2015年3月までの25年間に当院でTIVを行ったALS患者のケアの取り組みを分析し、人工呼吸器装着後のケアにおいて必要なことを検討した。【結果】25年間で診療したALS患者のうち、呼吸不全を呈した74名中64名がTIVを選択し、うち50名は在宅療養を行った。NIVのみ6名、気管切開のみ2名、NIVと気管切開の両者ともなしが2名だった。呼吸器装着ALS患者をケアする態勢として、院内では①ALSケアチーム組織、②療養介護事業導入、院外では①保健所を中心とした院外関係機関のネットワークを組織、②訪問診療・看護態勢確立、③災害対策として自宅へ発電機を配置した。ケア技術として、①残存機能を活用した意思伝達手段の確立、②気管カニューレの工夫による発声、③痰の自動吸引装置導入、④カファリスト、⑤食事を覚えてもらってからミキサーして注入などを実施。心のケアとして音楽療法を導入した。療養介護事業導入によるマンパワー増大で病棟でのTIV患者の受け入れ枠が10名から20名に拡大できた。【結論】人工呼吸器装着ALS患者を支えるためには、①ケア技術、②院内・在宅のケア態勢、③心のケアが必要である。病棟への生活支援員配置はALS患者の療養生活充実には有用であり、総合病院におけるALSケア態勢のひとつの形になると思われる。音楽療法導入はALS患者の癒しのみでなく生きる力を高める。ALS患者のTIV後のケアを充実させることはALS患者の生活の質(QOL)を向上させる。

PJ-125-1

非侵襲的人工呼吸器装着により6ヶ月以上の延命が得られたALSの臨床特性

大阪医科大学病院
○廣瀬昂彦, 木村文治, 石田志門, 藤原真也, 細川隆史, 山根一志, 宇野田喜一, 谷 裕基, 太田 真, 中嶋秀人

【目的】筋萎縮性側索硬化症(ALS)における非侵襲的人工呼吸器装着(=NIV)は重要な治療方針の一つであるが、短期に死亡または侵襲的人工呼吸器装着(=TIV)へ移行する症例も見受けられる。今回は、NIVにより6ヶ月以上延命が得られた症例(長期群)とそれ以下の症例(短期群)に分けて要因を検討した。【対象・方法】2000年以後呼吸麻痺まで経過観察したALS症例105例の中でNIV導入を行い6ヶ月以上の長期生存群37例、6ヶ月以下の短期生存群22例に分け検討した。【結果】1) NIV 2000年以後、導入率は56%。年代を経る毎に導入率は増加を示す一方、TIVは減少傾向を示した2) 男女比、在宅率、配偶者の有無には両群間で差はなかった3) 長期群ではTIVへの移行率(22%)が短期群(50%)より有意に低かった4) 長期群では発症から診断までの平均期間(17ヶ月)が短期群(11ヶ月)より遅く、診断時の進行速度(Δ ALSFRRS-R)が短期群より有意に遅かった5) NIV導入時球症状の存在は長期群で有意に少なかった6) 発症からNIVまでの期間は短期群で平均20.5ヶ月、長期群で25.5ヶ月であった7) NIV導入時肺活量(%FVC)は測定可能であった症例では長期群%FVC 48%、短期群%FVC 33%と有意差を認め、測定不能例は短期群10例(45%)、長期群8例(22%)であった。8) NIV導入時の動脈中pO₂、pCO₂濃度、BMI、血清クレアチニン、血清アルブミンには有意差は認めなかった。【結論】ALSの呼吸不全状態においてNIVが導入可能であれば、確実に予後を改善できる治療方法であるが、NIV後の延命効果は個々症例進行速度および球症状の有無に関連した。長期生存群でのNIVからTIVへの移行する症例が有意に少なく、この事が2010年以後TIV導入率減少に関連する可能性が示唆された。

PJ-125-2

気切下人工呼吸療法中の筋萎縮性側索硬化症患者の感染症

国立病院機構 大牟田病院 神経内科
○笹ヶ迫直一, 菅原三和, 渡邊暁博, 荒畑 創, 河野祐治, 藤井直樹

【目的】気切下人工呼吸(TPPV)導入後の筋萎縮性側索硬化症(ALS)患者の死因として、感染症は大きな原因を占めている。ALS患者のTPPV導入後の感染症発現状況を件数、感染巣に着目し後方視的に調査した。【対象】2014年11月～2015年10月の期間中に当院の神経難病病棟に入院中であった患者で、TPPVが施行されていたALS患者。【方法】TPPV導入後に発熱があり、採血上炎症所見が認められ、非経口的抗生剤の投与が行われた場合を感染エピソードとした。臨床症状、胸部単純X線写真、血液検査や検尿所見から感染巣を出来る限り特定し、呼吸器感染、尿路感染、胆道系感染およびその他・不明に4分類した。なお、TPPVが他院で導入された後に当院に転入院した場合で入院前の臨床情報が十分得られないケースでは、当院入院中の期間を観察対象とした。【結果】計17名(男性12名、女性5名、うち死亡例は男性の1名)の患者で調査出来た。TPPV開始年齢は中央値66歳(43～78歳)、観察月数は中央値36月(8～48月)であった。14名はTPPV導入前から経管栄養が開始されていた。全患者分を合わせた総感染エピソードは85件、総観察月数は579月、前者を後者で割ったものを感染頻度とすると平均0.15(件/月)であった。総感染エピソード85件の内訳は呼吸器が49件で最多、尿路が10件、胆道系が8件、その他・不明が18件であった。患者毎の総感染頻度は最低で0.021、最高で0.50、患者毎の呼吸器感染頻度は最低で0.021、最高で0.30(死亡例)であった。経口摂取出来ていた患者の呼吸器感染頻度は平均0.051、経管栄養を受けていた患者のそれは平均0.102であった。【結論・考察】感染症の出現頻度が比較的高い患者があった。感染症罹患率を上げる要因の分析が今後の課題である。

PJ-125-3

ALS患者に対する換気補助療法の予後

¹名古屋大学、²名古屋第一赤十字病院、³徳島大学、⁴自治医科大学、⁵三重大学、⁶ビバアラ花の里病院、⁷岡山大学、⁸静岡富士病院、⁹東邦大学医療センター大森病院、¹⁰千葉大学
○横井大知¹、熱田直樹¹、渡辺はづき²、中村亮一¹、平川晃弘¹、伊藤瑞規¹、渡辺宏入¹、狩野雅夫¹、和泉唯信³、森田光哉⁴、谷口 彰⁵、織田雅也⁶、阿部康二⁷、溝口功一⁸、狩野 修⁹、桑原 聡¹⁰、梶 龍児³、祖父江元¹、JaCALS^{1,2,3,4,5}

【目的】ALS患者において換気補助療法の導入は予後に大きく影響する。しかしながら気管切開を伴う永続的な換気補助療法(TPPV)を導入した後の予後については十分に明らかにされていない。今回我々は多施設共同ALS患者前向きコホートであるJaCALS(Japan Consortium for ALS research)からALS患者の永続的換気補助療法導入後の生命・機能予後について解析した。【方法】2006年1月から2014年12月までにJaCALSに登録されたALS患者1008例のうち、TPPVが導入された174例について検討した。TPPV導入後の生命予後について、性別、発症年齢、登録時改訂El Escorial診断基準、初発症状(上肢筋力低下、下肢筋力低下、球症状)の有無、NPPV導入の有無、TPPV導入前の胃腸造瘻の有無、登録時リルゾール内服の有無、発症からTPPV導入までの期間の10項目について、Kaplan-Meier生存解析、Cox回帰分析を行った。機能予後について、TPPV導入後に、運動機能(発語、嚥下、上肢機能、歩行、寝返り)がどのくらい維持されているか3か月ごとのALSFRRS-Rの電話調査から検討した。【結果】TPPV導入後の3年生存率は84.8%、5年生存率は70.2%であった。Log rank検定では高齢群と若年群に生存曲線の有意差(p<0.001)があり、高齢群でのTPPV導入後5年生存率は52.2%。若年群では78.1%であった。さらに上記の10項目でのCox回帰分析では、発症年齢のみ有意な予後因子であることが示された(p=0.001 Hazard ratio 3.58)。運動機能について、TPPV導入時には嚥下や上肢・体幹の機能は約40～50%の割合で廃絶しておらず、1年後も上肢機能は約15%、体幹の機能は約25%で廃絶していなかった。【結論】我が国のALS患者に対するTPPV導入後の生命予後について、発症年齢が独立した予後因子であることが示された。上肢や体幹機能は長期に維持されている症例も少なくはなく、残存する運動機能に対してどのようなサポートをおこなうべきか検討する必要がある。

Pj-125-4

呼吸不全をきたしたALSにおけるより安全な胃瘻造設術の検討

¹国立病院機構熊本再春荘病院神経内科, ²国立病院機構熊本再春荘病院外科, ³熊本大学大学院生命科学研究所神経内科学分野
○長尾麻子¹, 石崎雅俊¹, 山下哲司¹, 奥村幸祐¹, 岡崎敏郎¹, 前田 寧¹, 上山秀嗣¹, 川田康誠², 山下 賢³, 安東由喜雄³

【目的】筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者に対する経皮的胃瘻造設術は、現疾患に伴う呼吸不全、誤嚥、鎮静剤の影響などにより呼吸不全進行例ではリスクが高く、%FVCが50%以上の時期に施行することが望ましいとされる。従来から用いられているPull法による胃瘻造設術は経口的内視鏡操作を2回必要とし、誤嚥性肺炎のリスクが高いことが問題点とされている。近年、内視鏡の再挿入が不要なIntroducer法による胃瘻造設術が施行されており、比較的安全性が高いと考えられている。本研究では、呼吸不全をきたしたALSにおけるより安全な胃瘻造設術を検討することを目的とした。【方法】当院では2013年7月から、経鼻内視鏡を用いたIntroducer法による胃瘻造設術を開始した。本検討では、胃瘻造設術を施行したALS患者においてPull法・Introducer法の2群で比較検討を行った。【結果】Pull法群（n=14）で術前にNPPVを使用していた症例は2例（14.3%）であった。術前にPaCO₂ 45 torr以上であった症例はなく、%FVC 50%未満は4例（28.8%）あり、術後1例で肺炎を合併した。一方、Introducer法群（n=17）では術前にNPPVを使用していた症例は6例（35.2%）であった。術前にPaCO₂ 45 torr以上の症例は5例（29.4%）、%FVCが50%未満は1例（52.9%）であり、術後肺炎や呼吸不全の悪化はみられなかった。また術後CRP値はIntroducer法群で有意に低値であった（p<0.05）。【結論】経鼻内視鏡を用いたintroducer法による胃瘻造設術の導入により、呼吸機能低下をきたしたALS症例に対しても比較的安全性に胃瘻造設が実施可能であった。

Pj-125-5

筋萎縮性側索硬化症患者の気管切開法と合併症の検討

¹トヨタ記念病院 神経内科, ²トヨタ記念病院 耳鼻咽喉科
○守吉秀行¹, 古川宗磨¹, 岩田麻衣¹, 鈴木淳一郎¹, 中井紀嘉¹, 西田 卓¹, 古田敏章², 伊藤泰広¹

【目的】筋萎縮性側索硬化症（以下ALS）患者では病気の進行に伴い、気管切開が必要になることが少なくない。中には不測の急変で緊急の気管切開が施工される場合がある。ALS患者の気管切開法と合併症の関連を検討する。【方法】対象は2002年3月から2015年11月まで当院神経内科で加療したALS患者69名のうち、気管切開を行った患者14例。気管切開方法とその後の合併症を診療録から調査し検討した【結果】11例で外科的気管切開（10例耳鼻科医、1例非耳鼻科医）が、3例で非耳鼻科医により経皮的気管切開が施行された。外科的気管切開例では3例で不良肉芽切除を要し、1例でカンニューレの機種変更を要したが、重篤な合併症は生じなかった。一方、経皮的気管切開例では3例とも問題となる合併症をきたした。1例は気管孔が輪状軟骨に近接して作られ、輪状軟骨炎、蜂窩織炎を発症した。1例は気管に比して小さな気管孔が正中に対して右斜めに作られ、カフが気管を閉鎖できず、口腔からの空気漏れにより換気が不十分となった。適合カンニューレを選別することで対応した。1例は気管孔が尾側方向に斜めに深く作られていた。気管孔の距離が長く、カフ上部の吸引孔が気管内に届かず吸引が不能だった。また気管前壁が後方に押しやられ上気道は狭窄させていた。さらに、気管孔が腕頭動脈に接しており、気管腕頭動脈瘤となる危険が懸念された。【結論】経皮的気管切開は緊急時の気道確保には有用であるが不適切な位置に気管孔が造設されやすく様々な合併症を生じる可能性がある。ALS患者では恒久的使用を前提に気管切開を行うことが多い為、手技に習熟した医師による外科的気管切開術が望ましいと考えられた。

Pj-126-1

妄想を呈した筋萎縮性側索硬化症の3症例

¹NHO 医王病院 神経内科, ²NHO 医王病院 内科
○本崎裕子¹, 島 綾乃¹, 尾崎太郎¹, 池田芳久¹, 田上敦朗², 高橋和也¹, 石田千穂¹, 駒井清暢¹

【目的】妄想を呈した筋萎縮性側索硬化症（ALS）3症例について比較検討する。【方法】診療録に基づき3症例の臨床所見、経過を比較検討した。【結果】症例1：X年秋頃（73歳時）呼吸困難感にて発症。X+1年2月に気管切開人工呼吸器管理（TPPV）。以後入院療養、筆談にて意志疎通。同年11月頃より、「痰の中に虫がいる」などの訴えを繰り返し認めたが、上肢麻痺の進行に伴い意志疎通困難となった。その後locked-in stateとなった。症例2：X年初め（54歳時）右上肢麻痺にて発症。X+1年12月TPPVとなり、以後入院療養、パソコンにて意志疎通。X+5年初め頃より「勝手に麻薬を投与され中薬にされる」「口の中に異物がある」等の訴えあり。塩分補正のためのNaCl投与に関連していると思われたが、繰り返し訴えがあり、クエチアピン12.5mg/日投与し改善。しかし、同年秋頃より「看護師により虐待される、殴られる」「勝手に麻薬を投与され中薬にされた」等の訴えを繰り返し認めた。頭部CTで前頭葉、側頭葉の萎縮を認めた。10月頃よりパソコンの操作が困難となり、意志疎通困難となった。X+6年10月locked-in stateとなった。症例3：X+1年（72歳時）両下肢麻痺にて発症。X+5年10月TPPVとなり、以後入院療養、パソコンにて意志疎通。X+7年5月より、「塩分を飲まれ攻撃される」「殺される」等の訴え出現。精神科にて、妄想性障害としてペロスピロン、オランザピン、リスパドール投与がなされたが改善せず。薬剤中止し経過観察。頭部CTで前頭葉、側頭葉の萎縮を認めた。【考察】3症例とも、TPPV状態で、長期入院にて療養しているALS患者で、TPPV施行時点では認知機能の低下は指摘されていなかった。いずれも麻薬の投与はなかった。2例で、頭部CTで前頭葉、側頭葉の萎縮を認めており、大脳萎縮と妄想が関連した可能性があると思われた。【結語】ALSにおいて、妄想は、生じうる症状の可能性があるとされた。

Pj-126-2

筋萎縮性側索硬化症患者の認知機能評価におけるMoCA-Jの有用性についての検討

群馬大学医学部附属病院 脳神経内科
○長嶋和明, 牧岡幸樹, 藤田行雄, 池田将樹, 池田佳生

【目的】筋萎縮性側索硬化症（以下、ALS）では、一部の患者に認知機能障害を認める。しかし軽症の患者では従来の神経心理検査では異常を検出できないことがある。そこで軽度認知障害患者の検出を目的に開発されたMontreal Cognitive Assessmentの日本語版であるMoCA-Jを用いて、ALS患者の認知機能障害について検討を行った。【方法】当院に受診歴のあるALS患者でMoCA-Jを用いて認知機能評価が行われた患者を対象とした。MoCA-Jのカットオフ値は既報告から25/26点に設定し、26点以上をMoCA-J正常群（以下、N群）、25点以下をMoCA-J低下群（以下、M群）、MoCA-Jが25点以下かつMMSEまたはFABでも異常を認めた群を認知機能低下群（以下、D群）とし、3群間で患者背景（ALS発症年齢、性別、初発症状、罹病期間、臨床症状）、下位項目別の失点状況と項目別のMMSE、FABとの比較検討を行った。【結果】対象ALS患者は63名（N群21名、M群27名、D群15名）で、1例を除き全例で同時にMMSEとFABも施行していた。検査時までの罹病期間に差はなかったが、N群で発症年齢が若く、M群で男性例が多く球麻痺発症が少ない傾向があった。物忘れの自覚はM群とD群で多かった。MoCA-Jの下位項目別の検討では、すべての項目でN群、M群、D群の順に正答率が悪くなる傾向を認めた。命名、見当識の正答率は各群とも良好だったが、言語機能はN群においても正答率が低く、遅延再生、遂行機能はM群、D群の正答率の低下が顕著であった。MoCA-Jでは言語機能の項目でMMSEやFABより、また遅延再生の項目でMMSEよりスコア低下を鋭敏に検出できていたが、抽象概念、遂行機能の項目ではFABのほうがスコア低下を鋭敏に検出できていた。【結論】ALS患者にMoCA-Jを利用することで、潜在的に存在する認知機能低下を検出できる可能性がある。ALS患者の認知機能障害は、言語機能からはじまり、遅延再生、遂行機能の順に障害されることが示唆される。

Pj-126-3

ALSにおけるDEX質問紙の成績の検討

¹都立神経病院 脳神経内科, ²都立神経病院 精神神経科
○板東充秋¹, 角南陽子¹, 磯崎英治¹, 阪口優理², 阪田真代²

【目的】BADS検査に含まれ、日常生活での遂行機能に関する症状の予備評価に用いられるDEX質問紙を用い、ALS、ALS-Dの遂行機能に関する症状を検討した。【対象】症例 ALS 5例 ALS-D 9例 AD疑い 3例。ALS-Dは経過中の性格変化や行動、心理検査などで診断した。【方法】DEX質問紙の評価者は最も親密な他者（配偶者や子供、その他の介護者）で、入院時を現在とし、病前（身体症状の発症前）と現在を評価してもらった。総点と、DEXのマニュアルに従い「行動」「認知」「情動」「その他」の項目別点数と、その平均点を比較した。RCPMやFABなど他の心理検査との関係も検討した。病前からの症状の増悪か新出の症状かも検討した。【結果】1. ALSは病前の点数が0～10、発症後の増加は0～5。ALS-Dは病前が0～36で増加は0～32。AD疑いは病前が3～13、増加は22～57。2. 病前の点数が1以上の例数と増加例数は、それぞれ、ALSは、4/5と3/5、ALS-Dは、6/9と8/9、AD疑い例は、3/3と3/3。3. ALS-Dでは、RCPMが保たれてもDEXが増加する例がある。4. ALS-Dで、FABが同じでもDEXが大きく異なる例があった。5. 「行動」、「認知」、「情動」、「その他」のうち、点数が最も多い例数は、それぞれ、ALSは、2/5、0/5、2/5、1/5。ALS-Dは、3/9、1/9、3/9、2/9。ADは、0/3、1/3、2/3、0/3だった。6. 新出症状の点数が病前であった症状より多い例は、ALSは1/5、ALS-Dは6/9、ADは2/3だった。【結論】1. ALS-Dでは、遂行機能に関する症状が出現や増悪することがALSに比べて多い。2. 症状は身体症状の前に出現することがある。3. この症状は、一般知能検査や簡易前頭葉機能検査と並行しない。4. ALS-Dで、病前の症状の増強と思われる例もあるが、新しい症状の出現例が多い。5. DEX質問紙は、評価者や評価時期など検査方法に注意が必要だが、日常生活での遂行機能に関する症状を評価するのに有用な可能性がある

Pj-126-4

球脊髄性筋萎縮症における大脳白質病変と高次機能障害について

都立神経病院 脳神経内科
○角南陽子, 板東充秋, 磯崎英治

【目的】球脊髄性筋萎縮症(SBMA)における大脳白質病変と高次機能障害について検討をすすめる。【方法】2005年～2015年に当院入院歴のあるSBMA11例を対象とし、頭部MRI所見、特に大脳白質病変、動脈硬化リスクファクター、高次機能障害を検討した。【結果】11例中8例に大脳白質病変を認めた。動脈硬化リスクファクターは大脳白質病変を伴う群では7例、伴わない群では2例でみられた。大脳白質病変を伴う5例（70～80歳）の高次機能所見は、①MMSE19.FAB10.RCPM20と全般的知能低下があり、書字では脱字と錯字を認めた。動脈硬化リスクファクターがないにも関わらず左右対称のびまん性大脳白質病変を認め、前頭側頭葉の萎縮と同部位の血流低下を認めた。②MMSE23.FAB9（語頭音1語）.RCPM 22と前頭葉優位の機能障害を認めた。高血圧があり頭部MRIでは橋や基底核の虚血性変化も伴い、前頭葉は萎縮していた。③MMSE30.RCPM27.KWCST CA5.PEN4.DMS0と年齢相応に保たれ、文字盤で脱字や誤字は認めなかった。高血圧、脂質異常症があり、大脳白質に斑状の異常信号を認めた。④MMSE27/30.FAB10/18であり、文字盤では脱字や誤字が散見され、易怒性や粗暴性など性格変化が目立った。頭部MRIでは放線冠の出血性梗塞も伴い、前頭葉萎縮が経時的に進行し、前頭側頭葉の血流低下を認めた。⑤高次機能評価はなされていないが、ナースコールを連打するなど抑制困難な様子がみられ、頭部MRIは白質変化は軽度でもあるも前頭葉萎縮が顕著であった。【結論】SBMAの大脳白質病変において動脈硬化リスクファクターを伴わない例があり、加齢や非特異的な病理変化の他に軸索変性を反映していると推察される。白質病変を伴う例では高次機能障害を認めることが多かった。前頭葉萎縮や機能低下を示す例や脱字を伴う例もあり、認知症を伴う筋萎縮性側索硬化症(ALS-D)と類似する高次機能障害を呈した。文献的考察も含め、SBMAにおける高次機能障害の特徴や画像所見との関連について検証をすすめる。

PJ-126-5

Globular Glial Tauopathyの臨床的特徴，自験2例と既報例との比較

¹新潟大学脳研究所臨床神経科学部門 神経内科学分野，²富山県立中央病院 神経内科，³富山大学附属病院 神経内科，⁴新潟県厚生連佐渡総合病院 神経内科，⁵新潟大学脳研究所病態神経科学部門 病理学分野，⁶富山県立中央病院 病理診断科，⁷新潟大学脳研究所バイオリソース研究部門 遺伝子機能解析学分野，⁸脳神経センター阿賀野病院 神経内科，⁹小谷谷さくら病院 神経内科，¹⁰新潟県立中央病院 神経内科
○三浦 健^{1,2,4}，青木賢樹^{2,8}，高嶋修太郎²，眞野 篤^{4,9}，堅田慎一¹，日崎直実^{1,4}，石黒敦信¹，石黒舞乃¹，島野雄也^{1,10}，相川あかね⁶，石澤 伸⁶，竹内亮子^{1,5}，田中英智⁵，豊島靖子⁵，春日健作⁷，三瓶一弘⁴，柿田明美⁵，高橋 均⁹，池内 健⁷，西澤正豊¹

【目的】Globular Glial Tauopathy (GGT) は進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy: PSP) や大脳皮質基底核変性症 (corticobasal degeneration: CBD) とは異なる特徴をもったグリア細胞内へのタウ蓄積を認める疾患として、病理学的にその存在が近年指摘された。臨床的には前頭側頭型認知症の病像を呈するものから筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis: ALS) 類似の運動ニューロン疾患の病像を呈するものまで、幅広く報告されている。本疾患の鑑別に有用な臨床的特徴を明らかにする。【方法】運動ニューロン疾患の病像を呈し、病理解剖によりGGTの診断に至った自験2例、及び文献検索により得られた既報のGGT41症例を対象とした。また自験1例において脳脊髄液バイオマーカーの検討を行った。【結果】自験例1は85歳女性。臨床診断はALS-D。76歳時歩行障害で発症。経過中、急速な認知機能低下が見られた。81歳時に撮影した頭部CTでは左側優位の前頭葉側頭葉の萎縮を認めた。自験例2は76歳女性。臨床診断はALS。認知機能低下は軽く、舞踏病様の不随意運動を伴っていた。既報41症例にこれら自験2例を加えて臨床像を検討した。女性：27例。男性：16例であった。平均発症年齢は68.3歳（44～85歳，中央値69）。平均罹病期間は5.5年（3～14年，中央値5）であった。31例（72%）に認知機能低下の記載があり、27例（66%）に上位運動ニューロン徴候を認めた。パーキンソニズムは28例（53%）に見られた。脳脊髄液バイオマーカーを検討した1例では総タウ29.5 pg/ml（正常66.3±27.4）、リン酸化タウ13.0 pg/ml（正常24.2±11.3）であり、明らかなタウ蛋白の上昇は認めなかった。【結論】前頭側頭型認知症、錐体外路症候、運動ニューロン症状が様々な程度と組み合わせて出現していた。錐体外路症状を伴うALSや上位運動ニューロン徴候を伴うPSPなど、典型例とは異なる所見の合併をみた場合には、本症も鑑別に挙げる必要がある。

PJ-127-1

前頭側頭型認知症の臨床評価におけるCambridge Behavioral Inventoryの有用性と特徴

¹名古屋大学医学系研究科 神経内科，²名古屋大学 脳とこころの研究センター
○今井和憲¹，渡辺宏久²，榊田道人¹，田中康博¹，大嶽れい子²，伊藤瑞規¹，熱田直樹¹，勝野雅央¹，祖父江元²

【目的】前頭側頭型認知症 (FTD) の臨床評価におけるCambridge Behavioral Inventory (CBI) の有用性を他の臨床指標と比較してその妥当性を検討するとともに、各疾患群のCBI下位項目の特徴を明らかにする。【方法】2015年3月以降に当院を受診したFTD21名（行動障害型前頭側頭型認知症 (bvFTD) 7名，意味性認知症 (SD) 7名，進行性非流暢性失語 (PNFA) 7名），筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 23名，アルツハイマー型認知症 (AD) 32名にCBIを行い、その下位項目とDisability assessment for dementia (DAD), Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised (ACE-R), Neuropsychiatric Inventory (NPI) との相関を確認した。また各疾患群のCBI下位項目の特徴を検討した。【結果】CBI下位項目のうち、精神徴候 (Anxiety) とNPI総点の相関係数は0.734と強く相関した ($p < 0.001$)。また気分 (Anxiety) と脱抑制を除く各下位項目は対応するNPI下位項目と相関した。記憶とACE-Rの記憶は相関係数0.770と強く相関し ($p < 0.001$)。日常生活とセルフケアの合計点とDAD合計点の相関係数は-0.659と負の相関を示した ($p < 0.001$)。疾患群間の比較では、SDはbvFTDと類似した精神徴候を示したが、PNFAは精神徴候は乏しかった。bvFTDやSDでも記憶の障害が認められた。【結論】CBIはアンケート様式で簡便に情報を収集可能であり、その下位項目は他の臨床徴候と相関し、精神神経徴候やADLを評価する良い指標であると考えられた。また、bvFTDとSDは、脱抑制、食習慣、ステレオタイプ、運動行動などで高値を示し、その臨床特徴を良く反映すると思われた。

PJ-127-2

筋萎縮性側索硬化症および前頭側頭型認知症の行動・性格変化評価 (ALS-FTD-Q-J)

鳥取大学医学部 医学科脳神経医学講座 脳神経内科学分野
○渡辺保裕，伊藤 悟，足立 正，中島健二，ALS-FTD-Q-Jリサーチグループ

【目的】近年筋萎縮性側索硬化症 (ALS) と前頭側頭型認知症 (FTD) の病理的、遺伝的な共通性が指摘されており、ALSはFTDに類似した行動・性格変化を呈しうる。しかし精神、運動症状のため患者からの聴取は一般に困難で、病態把握には家族等からの問診が重要となる。ALSとbehavioral variant型FTD (bvFTD) 症例の精神症状の評価としてオランダより報告されたALS-FTD-questionnaire (ALS-FTD-Q; Neurology 2012;79:1377-1383) の日本語版 (ALS-FTD-Q-J) を作製し、日本人例での妥当性を評価する。【方法】ALS例、ALS-bvFTD例、bvFTD例、健康者に対して、全国17施設での共同研究調査を実施する。全例でALS-FTD-Q-Jを実施し、匿名化の上臨床情報を得る。ALS症状を有する例にはFrontal Behavioral Inventory (FBI)，ALS Functional Rating Scale-Revised (ALSFRS-R)，Frontal Assessment Battery (FAB)，Montreal Cognitive Assessment (MoCA)，Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)，他を実施する。日本版ALS-FTD-Qの妥当性の検討とオランダと日本でのALS/bvFTD症例の比較を行う。【結果】ALS：92例，ALS-bvFTD：6例，bvFTD：16例，対照者：32名の計146名を解析した。ALS-FTD-Q-Jの素点は、ALS群で 9.5 ± 8.7 (mean \pm SD)，31.3 \pm 7.4 (ALS-bvFTD)，48.9 \pm 14.0 (bvFTD)，4.4 \pm 4.1 (健康者) で、ALS群とその他の3群を統計学的な有意差をもつて区別可能であった。ALS-FTD-Q-Jは素点の前頭葉行動評価尺度であるFBIと、原著と同様に高い相関を示した。原著ではALS-FTD-QはFABやMoCAと中等度の相関しHADSや運動機能との相関は乏しかった。一方、本邦での検討ではHADSとの中等度の相関を示したもののFABやMoCA、運動機能との相関に乏しかった。【結論】ALS-FTD-Q-Jは日本人のALS/bvFTD例の評価にも有用であることを示した。ALS/bvFTD例の特徴を更に描出するために、今後は縦断的に症例を追跡することを検討する。

PJ-127-3

前頭側頭型認知症における自然歴に関する検討

¹名古屋大学病院 神経内科，²名古屋大学 脳とこころの研究センター
○榊田道人¹，渡辺宏久¹，今井和憲¹，大嶽れい子²，田中康博¹，陸 雄一¹，伊藤瑞規¹，熱田直樹¹，勝野雅央¹，祖父江元^{1,2}

【目的】前頭側頭型認知症 (FTD) の自然歴を検討し、予後に影響を与える因子を推定する。【方法】対象は、2012年11月1日以降に名古屋大学を受診し、2015年10月までの3年間の経過を観察しえたFTD患者42例 (behavioral variant frontotemporal dementia (bvFTD) 患者15例，semantic demantia (SD) 患者9例，progressive non-fluent aphasia (PNFA) 患者10例，FTD with motor neuron disease (FTD-MND) 患者8例)。初診時に各種高次脳機能，ADL (DAD)，精神神経徴候 (NPI-Q)，画像検査，髄液検査を実施した。死亡あるいは施設入所・長期的な入院をエンドポイントとし、 Kaplan-Meier法を用いて生存曲線を求め、ログランク検定を用いて各群間の有意差を検討した。またコックス回帰分析を行い予後因子の評価を行った。【結果】初診時における年齢、罹病期間に有意差は認められなかったが、NPI-QはbvFTDにて高値であり、DADはbvFTDおよびFTD-MNDにて低値であった。高次脳機能検査ではSDにてMMSE、語想起が低値、ADAS再認識課題が高値であった。経過中に42名中8名が死亡し、死因は呼吸不全3名、肺炎3名、その他2名であった。入所・入院に至った例は16名で、呼吸不全や肺炎に加え、脱抑制行為やADL低下に伴う介護困難が原因であった。ログランク検定を用いたKaplan-Meier曲線の検討では死亡、入所・入院ともに4群間に有意差を認めた。コックス回帰分析では、MNDの合併により死亡のリスクが増加する傾向があり、初診時にADLや記憶の低下例では有意に入所・入院に繋がりがやすい傾向が認められた。行動障害型と言語障害型の2群間比較では入所・入院をエンドポイントとした場合の行動障害型が有意に不良であった。【結論】MNDの合併や初診時から認められる記憶障害やADL低下はFTDの予後を推定する重要な因子と考えられた。

PJ-127-4

FTD-MND患者におけるドバミントランスポーターシンチグラフィの意義に関する検討

筑波大学病院 神経内科

○森山哲也，石井亜紀子，遠坂直希，三宅善嗣，野原誠太郎，柳家久実，辻 浩史，中馬越清隆，富所康志，石井一弘，渡邊雅彦，玉岡 晃

【目的】筋萎縮性側索硬化症 (ALS) は従来、認知症を伴わないとされてきたが、前頭側頭型認知症 (FTD) の臨床病理学的概念が提唱されて以降、FTDとALSの合併例が相次いで報告され、両者の関連性が注目されている。FTD患者においては、これまでの報告よりドバミントランスポーターシンチグラフィ (DATシンチ) の取り込み低下を来した例が散見されている。本研究では、FTDを合併したALSの診断におけるDATシンチの有用性について検討する。【方法】ALSと診断した症例のうち、IMP-SPECTと臨床症状によりFTDの合併が認められた3症例 (年齢 67-78歳，男女比 1:2) と、ALSのみの1症例 (51歳，女性) について、DATシンチにおける集積異常の有無について検討した。【結果】症例1は67歳女性。入院時より字性錯語を伴う書字障害があり、IMP-SPECTで両側前頭葉、側頭葉下部の血流低下を認め、FTDの合併と診断した。DATシンチでは右優位に両側性の集積低下を認めた。症例2は78歳男性。入院時HDS-R 22/30点と軽度低下を認め、特に言語の流暢性が低下していた。IMP-SPECTで両側前頭葉下部と側頭葉の血流低下を認め、FTDの合併と診断した。DATシンチでは左優位に両側性の集積低下を認めた。症例3は76歳女性。入院時HDS-R 25/30点と明らかな低下はないものの、非流暢性の言語障害を認め、手掌顔反射が両側陽性であった。IMP-SPECTで両側前頭葉、側頭葉の軽度血流低下を認め、FTDの合併と診断した。DATシンチでは左右差のない両側性の集積低下を認めた。症例4は51歳男性。明らかな認知機能障害や言語障害はなく、IMP-SPECTでは特異的な血流低下を認めなかった。DATシンチでは集積低下を認めなかった。【結論】FTD-MNDと診断した3例において、いずれもDATシンチにおける集積低下を認めた。FTDの合併を認めないALSの1例においては、DATシンチにおける集積低下はなかった。FTDを合併するALSにおいて、DATシンチが診断に有用である可能性が示唆された。

PJ-127-5

Dopaminetransporter scanで顕著な結合低下を示したN279K変異の前頭側頭葉変性症の5例

順天堂大学医学部附属順天堂医院 脳神経内科

○竹重遥香，林 徹生，中山茶千子，西岡健弥，波田野琢，本井ゆみ子，服部信孝

【目的】17番染色体に連鎖する前頭側頭型認知症 (FTDP-17) の中でエクソン10内のN279K変異はパーキンソニズムを優位に示しPallido-ponto-nigral degeneration と称されている。本研究では同変異をもつ5例のドーパミントランスポーターシンチグラフィ (DATscan) と臨床的特徴を明らかにする事を目的とする。【方法】異なる家系に属する5症例の平均年齢41 \pm 2.2歳，男性3名，女性2名で、平均罹病期間は2.2 \pm 1.2年，平均発症年齢は39 \pm 2.8歳だった。全例にDaTscanを実施し Specific binding ratio (SBR: 線条体/背景組織比) 値を算出し臨床所見と共に検討した。【結果】初発症状はそれぞれ右下肢振戦、常同運動、片足の跛行、認知機能低下、自動車事故の反復等不注意な行動で、5例中4例で性格変化、2例で垂直方向性の眼球運動制限を認め、HDS-R 25.25 \pm 6.53，MMSE27.75 \pm 2.77，FAB16.25 \pm 0.43であった。パーキンソニズムはUPDRS part IIIの全項目記載のある3例で平均8 \pm 1.40で、Yahr IまたはIIであり、静止時震戦、姿勢異常を呈した例はなかった。抗パーキンソン病薬は1例のみ軽度の効果を認めた。全例とも頭部MRIで明らかな萎縮を認めず、脳血流シンチでも軽度の前頭葉の血流低下を認めるのみであった。DATscanのSBRは右0.85 \pm 0.44，左0.92 \pm 0.59，平均0.68 \pm 0.22と全例で異常低値だった。【結論】5例とも罹病期間が短くパーキンソニズムが軽微で他の画像所見に乏しいにも関わらず著しいSBRの低下を認め、N279K変異例における黒質神経細胞障害が早期からおこる可能性を示唆していると考えた。DaTscanとその他の所見に乖離のある症例においてタウ N279Kを疑い検索を行う必要性が示された。

Pj-127-6

前頭側頭葉変性症と筋萎縮性側索症の線索体ではstriosomeの障害が特徴である

¹名古屋大学 神経内科, ²愛知医科大学 加齢医科学研究所, ³名古屋大学大学院医学系研究科
○陸 雄一¹, 渡辺宏久¹, 吉田眞理², 三室マヤ², 岩崎 靖², 石垣詔佑¹, 祖父江元^{1,3}, 勝野雅央¹

【目的】前頭側頭葉変性症 (FTLD) は、行動異常、言語障害、運動ニューロン障害を特徴とする神経変性疾患である。病理学的には、TDP-43、FUS、tauなどの異常タンパク凝集や神経細胞脱落を前頭側頭葉皮質などに認める。一方、近年の研究では特にTDP-43に関連したFTLDにおいて高率に線索体（尾状核・被殻）が障害されることが報告されている。しかし線索体病変がFTLD発症にどのように関係するかは不明である。我々は、線索体の投射ニューロンを構成するコンパートメントであるstriosome、matrixが、FTLD患者においてどのように障害されるかを病理学的に検索した。【方法】対象はTDP-43に関連したFTLDおよび筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の連続剖検例59例。尾状核、被殻の連続切片を用いて線索体投射ニューロンを標識するcalcein (CN)、striosomeを標識するenkephalin (Enk)、matrixを標識するcalbindin-D (Ca-D) に対する免疫組織化学を行った。【結果】FTLD全例と、ALS患者55.2%において、CN陽性の線索体投射ニューロンの脱落を認めた。FTLD患者の67.7%と、投射ニューロン脱落を認めたALS患者の75.0%ではstriosomeに一致した投射ニューロンの脱落を認め、残りの患者ではstriosomeとmatrixに及ぶ広範な神経細胞脱落を認めた。【結論】今回の結果から、TDP-43に関連したFTLD、ALSではstriosomeの投射ニューロンから障害される可能性が示唆された。Striosomeは前頭前野や辺縁系から入力を受け、情動、遂行機能などに関連していると考えられている。TDP-43に関連したFTLD-ALS spectrumにおいて、striosomeは共通した病変好発部位であると考えられた。

Pj-128-1

当院ALSセンターにおける現状と課題～第2報～

¹熊本再春荘病院 神経内科, ²熊本大学 神経内科
○石崎雅俊¹, 奥村幸祐¹, 山下哲司¹, 長尾麻子¹, 岡崎敏郎¹, 前田 寧¹, 上山秀嗣¹, 安東由喜雄²

【目的】当院は平成21年10月に「ALSセンター」を開設し、熊本県難病拠点病院として筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 患者診療の中核を担っている。平成22年当院におけるALS診療の実態、展望について報告した。今回、ALSセンターを開設し6年目を迎え、第2報として現状、今後の課題について検討した。【方法】H23年～H27年度5年間に当院で診療したALS患者115名 (平均年齢 68歳) における診療状況を調査し、H18～H22年度5年間と比較検討した。【結果】(1) H18-H22調査では新規ALS患者は9.7名/年、入院患者94名、延べ入院回数388回であったのに対し、H23-H27調査では新規ALS患者は14.8名/年、入院患者115名、延べ入院回数455回と増加した。(2) 主な入院目的は胃瘻交換・レスパイト目的 42.9%、合併症治療 25.5%、エダラボン投与 (治験含む) 2.3%であり、その他、教育・方針決定、精査、台風避難入院などであり、内訳はH18-H22調査とほぼ変化はなかった。(3) H23-H27調査における呼吸状態はNPPV 39.1%、TPPV 29.6%、未装着は35.7%であったのに対し、H18-H22調査では、NPPV 20%、TPPV 42%、未装着は27%とNPPV 装着症例の入院増加がみられた。(4) H23-H27調査における転帰は在宅 39%、入院中 20.9%、転居 13.9%、死亡 26.1%であり、H18-H22調査と比較し入院中ALS患者の割合が増加した。【結論】ALSセンターの開設後、新規患者、入院患者数ともに増加した。一方、NPPV患者、自宅退院が困難な症例が増加しており、呼吸管理、心理社会的支援が必要となってきている。今後、チーム医療の更なる充実、在宅医や近隣医療機関との連携が重要である。

Pj-128-2

当院における筋萎縮性側索硬化症の診療状況と転帰に関する検討

¹近江八幡市立総合医療センター 神経内科, ²東近江総合医療センター 神経内科, ³滋賀医科大学 神経内科, ⁴京都府立医科大学附属北部医療センター 神経内科, ⁵京都府立医科大学 神経内科
○松尾宏俊¹, 藤井ちひろ^{1,5}, 田原美喜¹, 孫 明子¹, 宮田清典¹, 小泉 崇^{1,5}, 五影昌弘^{1,5}, 田中章浩^{1,5}, 山田文弘^{1,4,5}, 前田憲吾², 金 一暁³, 川合寛道³, 中川正法^{1,5}, 水野敏樹⁵

【目的】滋賀県東近江地域 (医療圏人口約25万人) の中核病院で診療した筋萎縮性側索硬化症 (以下、ALS) 患者の診療内容や転帰を把握し、その課題を検討する。【対象・方法】2006年10月から2015年9月までの9年間に当院にて診療したALS患者28例 (男性 17例、女性 11例、発症時の平均年齢 69.9歳) を対象として、診療の状況と転帰を後向きに解析した。【結果】患者の発症年齢としては、60歳台が最も多く、約半数を占めた。発症から診断までに要した期間は、平均10.2ヵ月だった。初発症状は、構音障害が13例 (46.4%)、単肢の筋力低下が10例 (35.7%) だった。頸椎症の合併は7例 (25.0%)、経管栄養の実施は12例 (42.9%; その内訳は、胃瘻造設11例、経鼻胃管1例)、呼吸補助手段の使用は8例 (28.6%; その内訳は、人工呼吸器管理3例、非侵襲的陽圧換気療法4例、在宅酸素療法1例)、リゾールの使用歴があったのは22例 (78.6%) だった。調査最終時点で存命中の4例を除いた死亡例24例に着目すると、平均死亡年齢は70.5歳、その平均罹病期間は31.0ヵ月だった。在宅での死亡例はのみ2例 (8.3%) だった。直接死因では、呼吸不全が14例 (58.3%)、突然死が5例 (20.8%)、自殺が2例 (8.3%)、その他が3例 (12.5%) だった。剖検を実施できたのは、6例 (25.0%) だった。【考察・結論】滋賀県東近江地域でのALS診療の現状を明らかに出来た。呼吸補助に比べると経管栄養の割合が高く、日常生活の中でケアとしては、この点へ重点的な対策が求められる。また終末期の突然死や自殺のケースもあり、患者だけでなく家族への心理的なサポートが必要と考えられた。

Pj-128-3

当院における診療経過からみた筋萎縮性側索硬化症患者の臨床像の変遷

千葉東病院 神経内科
○小出瑞穂, 磯瀬沙希里, 伊藤喜美子, 吉山容正, 新井公人

【目的】近年、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 発症の高齢化や臨床病型の特徴など、いくつかの疫学的知見が指摘されている。今回我々は、当院における過去10年間のALS初診患者を対象に診療記録に基づく後方視的検討を行い、当院での診療経過から近年のALS診療における動向について検討した。【方法】2004年1月から2015年11月までに当科を初診したALS患者332例を対象とし、臨床型、年齢層、初診診療科、診断までの期間、予後や臨床経過、治療内容に関して診療記録を用い調査した。【結果】対象症例は332例 (男性192例、女性140例)、うち家族性ALS 4例であった。孤発性ALSの発症時年齢は平均64.3歳であり、そのうち70歳以上は47%を占め、10年間で70歳以上の占める割合は増加していた。全体の臨床病型については、球麻痺型 (37%) が最も多く、次いで上肢型 (33%)、下肢型 (23%) であり、呼吸症状や首下がりは数%であった。70歳以上の高齢発症群においては球麻痺型 (44%) が特に多かった。初回診療科については、30%は神経内科以外の科であり、その中では整形外科が最も多く、脳外科や耳鼻科、内科もみられた。発症から診断までは1.3年であり、10年間で大きな変化は認めなかった。治療選択に関しては、胃瘻造設 (53%)、侵襲的人工呼吸器装着 (10%) であり、全体の半数は発症2.8年で死亡もしくは人工呼吸器装着に至った。死亡が確認できている症例 (195例) において、その死因は呼吸筋麻痺による呼吸不全 (74%) が最も多く、次いで肺炎 (10%) であった。【結論】本検討から、ALS発症の年齢層・臨床病型の変化などの可能性が示唆され、今後ALS診療での診断・治療選択においてはこれらを配慮した診療指針が必要と考えられる。

Pj-128-4

ALS患者の神経内科受診遅延例の問題点

山口大学大学院医学系研究科 神経内科学
○小笠原淳一¹, 前田敏彦¹, 尾本雅俊¹, 佐野泰照¹, 古賀道明¹, 川井元晴¹, 神田 隆¹

【目的】ALS患者の当科受診に至る経過・症状を検討し、受診が遅延する症例の特徴と問題点を明らかにする。【方法】2010年～2015年に当科で診断したALS 患者63例 (平均62.3歳、39～84歳) が対象。発症から医療機関初診と医療機関初診から当科受診までの期間、受診した医療機関の受診科と数を検討した。医療機関初診から当科受診までの期間の平均は5.3か月であり、平均より長期の症例 (遅延例 16例) と短期の症例 (早期例 47例) の受診状況と症状を比較した。【結果】発症から医療機関初診までの期間 (月) は総平均7.8 (1～22)、遅延例7.7 (1～19)、早期例8.3 (1～22)。医療機関初診から当科受診までの期間 (月) は総平均5.3 (1～48)、遅延例は平均13.8 (6～48)、早期例は平均2.5 (1～5)。受診した診療科の種類と受診回数は、遅延例は平均2.9か所、早期例は平均2.6か所。初診科は遅延例で整形外科50%、神経内科13%、早期例で整形外科39%、神経内科17%。臨床病型は遅延例で古典型50%、進行性筋萎縮型19%、球麻痺型6%。早期例では古典型47%、進行性筋萎縮型23%、球麻痺型22%、呼吸筋型7%。線維束性収縮は遅延例の56%、早期例の89%で認めた。遅延例の3例がCTS、1例がOPLLの手術を受け、早期例の2例がCTSの手術を受けていた。【結論】遅延例では受診科と初診受診科は整形外科が多い傾向であった。球麻痺型が少なく、線維束性収縮が出現しにくいため、非専門医には診断が難しい症例の傾向があった。ALS患者の神経内科受診遅延の改善には整形外科との十分な連携とALSへの注意喚起が必要である。

Pj-128-5

筋萎縮性側索硬化症患者の医療処置法の選択に影響を及ぼす要因についての検討

熊本大学大学院生命科学研究部神経内科学分野
○天野朋子, 山下 賢, 高松孝太郎, 三隅洋平, 安東由喜雄

筋萎縮性側索硬化症患者の医療処置法の選択に影響を及ぼす要因についての検討¹熊本大学大学院生命科学研究部神経内科学分野天野朋子¹, 山下賢¹, 高松孝太郎¹, 三隅洋平¹, 安東由喜雄¹【目的】筋萎縮性側索硬化症 (ALS) は、難治性致死性疾患である。本症は進行性のため、状況に即した説明が必要であり、状態によって、運動・コミュニケーション・嚥下・呼吸などに関する医療処置法の選択が迫られる。ALSの診療ガイドラインでは状態に応じて数回に分けて説明することが推奨されているが、ALSによる呼吸器装着者の42%は患者の意志ではなく緊急時の対応として呼吸器を装着したことが報告されている。本研究では、ALS患者において嚥下障害や呼吸障害に対する医療処置法の円滑な意思決定に影響を及ぼす要因を明らかにすることにより、より濃厚なインフォームドコンセントを行うべき患者像を明らかにすることを目的とした。【方法】2014年8月から2015年8月に、当科に入院しALSと診断され、調査に同意した9例を対象とした。同じ内容の告知を行った後、定期的にうつ状態や身体機能の状態を評価し、嚥下障害や呼吸障害に対する医療処置法についての意志決定を確認した。教育歴、職業、同居家族数、診断時の呼吸機能など、医療処置法の選択に影響を及ぼす要因について検討した。【結果】低学歴、非指導的職業の患者は、医療処置法の選択の意志決定が遅れる傾向が見られた。球麻痺症状が強く四肢麻痺が軽い患者は、意思決定が遅かった。同居家族人数、ALS機能評価尺度、うつ状態、呼吸状態は円滑な意思決定には影響しなかった。【結論】低学歴、非指導的職業、球麻痺が強く四肢麻痺が軽い患者には、より濃厚なインフォームドコンセントが必要である。

Pj-128-6

筋萎縮性側索硬化症の在宅看取りにかかわる要因の分析

¹医王病院 神経内科, ²医王病院 呼吸器内科○駒井清暢¹, 石田千穂¹, 高橋和也¹, 本崎裕子¹, 池田芳久¹, 島 綾乃¹, 尾崎太郎¹, 田上敦朗²

【目的】近年、重症神経難病に対する在宅療養支援体制の整備や終末期患者の在宅療養へのシフトが進み、進行期筋萎縮性側索硬化症（ALS）においても在宅での看取りを望まれる例が少なくない。本研究は、ALSの在宅看取りを行うために求められる要因検討を目的とする。【方法】在宅療養での看取りを強く望まれたALSの自験8例について、診療録から後方視的に患者背景、在宅療養支援体制、経過転帰等を分析した。【結果】患者背景は、死亡時50歳代1名、60歳代5名、70歳代2名、男性2例女性6例、全経過平均4年1ヵ月（1年4ヵ月～10年）、初発症状の部位別では上肢4例、下肢2例、球症状2例だった。在宅で亡くなったのは5例で、穏やかな看取りを達成できたのは4例であり、ALS進行による呼吸不全死は3例、1例の死因は悪性腫瘍だった。1例は介護者の不在時に亡くなって、穏やかな看取りの可能だった例はいずれも当院と往診医の訪問診療、訪問看護介護ステーションによる支援を受けており、急な変化にも重層的で柔軟に対応できる体制ができていた。3例は当院への入院療養中に看取ったが、入院原因は患者状態の変化とそれに合わせた在宅療養支援体制の不足、すなわち在宅緩和治療の困難や主介護者の入院などだった。【結論】進行期ALS医療・ケアの多様化複雑化に伴い、看取りの場も多様化しつつある。地域の医療・ケア資源との密着な連携によって穏やかな看取りを実現できる一方で、病像や支援体制の変化により看取り方の見直しを迫られることも少なくない。今後のALS在宅看取りには、症例蓄積と地域医療介護資源との情報共有、連携強化が重要である。

Pj-129-1

当院におけるNeuromyelitis optica spectrum disorderの臨床像

¹亀田メディカルセンター 神経内科, ²東北大学 神経内科○徳本健太郎¹, 福本竜也¹, 戸村正樹¹, 矢野 祖¹, 田島和江¹, 片多史明¹, 佐藤 進¹, 柴山秀博¹, 高橋利幸², 福武敏夫¹

【目的】視神経脊髄炎neuromyelitis optica (NMO)は、aquaporine 4 (AQP4)抗体の発見により、従来考えられていたよりも多彩な臨床像を含むNMO spectrum disorder (NMOSD)という概念へと拡大され、2015年には新たな診断基準が発表された(Neurology 2015; 85: 177-189)。当院におけるNMOSDの臨床像を検討した。【方法】2006年1月から2015年10月まで当院神経内科に入院歴のあるNMOSD患者で後方視的にカルテレビューを行い、年齢、性別、症状、治療、予後について検討した。【結果】前述のNMOSDの基準を満たす患者は12例(男性3例、女性9例)、発症年齢中央値は62歳(29-88歳)。観察期間中央値は91ヶ月(18-242ヶ月)、初発病変は脊髄炎8例、視神経炎1例、最後野症候群2例、視床病変1例であった。再発は合計37回で、脊髄炎29回、視神経炎6回、その他2回であった。AQP4抗体陽性例は11例、陰性例1例、オリゴクローナルバンドは全例で陰性であった。初発・再発の合計49回のうち41回でステロイドパルス療法が施行され、血漿交換を施行した例はなかった。慢性期の再発予防について治療の詳細が追跡できた11例(全例AQP4抗体陽性)について、治療法、年間再発率(ARR)を調査した。無治療で経過観察された期間を有するのは6例で、その間のARR中央値は0.56(0.12-7.9)であった。ステロイド投与例は10例、ARRは0.13(0.0-8.4)、アザチオプリン投与例(6ヶ月以上)は4例、ARRは0.09(0.0-6.1)、インターフェロンβ投与例は2例でARR3.1(0.96-5.3)であった。ステロイド単独投与は9例で行われ、ARR0.27(0.0-6.1)。【結論】発症年齢が既報告に比して高かった。AQP4抗体の発見と、NMOの疾患概念の拡大により、早期からNMOSDの診断につき、適切な治療を受ける機会が増え、自然歴のARRよりも低下する傾向が認められた。一方で再発を繰り返す治療抵抗性の患者も存在した。8年間の無治療期間の後に再発した例もあった。インターフェロンβ使用で再発が増える可能性が報告されているが、今回の検討でも再確認された。

Pj-129-2

難治性掻痒を呈した視神経脊髄炎(NMO)の3症例の臨床的検討

愛媛県立中央病院 神経内科

○松本雄志, 二宮怜子, 近藤総一, 鴨川賢二, 富田仁美, 岡本憲省, 奥田文悟

【目的】難治性掻痒は多発性硬化症(MS)の突発性症状として知られており、発症機序として、ephapse形成や脊髄後角でのガストリン放出ペプチドの関与などが想定されている。視神経脊髄炎(NMO)における報告は希少であるため、我々は自験例から難治性掻痒を呈するNMOの臨床的特徴を検討した。【方法】対象は2010年1月から2015年11月までに抗AQP4抗体陽性NMO患者で難治性掻痒を呈した3例である。掻痒の発現時期、性状、持続時間、随伴症状、責任病変について検討した。【結果】患者は男性1名、女性2名で、掻痒の出現時の年齢中央値は27.3歳、平均罹病期間は23.3ヶ月であった。頸髄病変が2例、胸髄病変が1例であった。脊髄MRIでは全例で脊髄灰白質を主体の病変を認めたが、掻痒出現時には、病巣は比較的中心部から後角領域に局限しており、浮腫性変化も少なかった。再発の随伴症状としては、2例では難治性吃逆と両下肢の感覚失調、1例で不全片麻痺が認められた。掻痒は全例とも再発時に他の神経症状に先行して出現しており、2例では持続時間は数十秒程度の突発性症状を繰り返したのに対し、1例では2週間持続した。掻痒の出現部位は病変のデルマトームにはほぼ一致しており、掻痒部に痛みや感覚鈍麻を伴っていた。強い掻痒ため高度の掻破痕が認められたが、抗ヒスタミン薬や抗アレルギー薬は無効であり、ステロイド療法によって経過した。1例はNMOの再発時に掻痒を繰り返したが、他の2例には掻痒の出現は見えていない。【結論】難治性掻痒は脊髄病変に伴って出現し、他の神経徴候に先行して病巣に一致した部位に出現していた。長大で浮腫の強い病巣が出現する極期よりも病変が脊髄灰白質に局限する再発早期に出現することが示唆された。難治性掻痒はNMOの再発徴候の1つとして留意する必要がある。

Pj-129-3

抗MOG抗体および抗AQP4抗体陽性のNMOSD症例の臨床的特徴に関する検討

¹旭川医科大学病院 神経内科, ²東北大学神経内科○澤田 潤¹, 竹口史織¹, 鹿野耕平¹, 浅野目明日香¹, 高橋佳恵¹, 齋藤 司¹, 片山隆行¹, 高橋利幸², 長谷部直幸¹

【目的】近年抗aquaporin-4 (AQP4)抗体陰性のneuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD)で、抗myelin-oligodendrocyte glycoprotein (MOG)抗体陽性である症例が報告されているが、その病態や臨床的特徴については未解明の部分が多い。当院における抗MOG抗体および抗AQP4抗体陽性のNMOSD症例を解析することにより、その特徴を明らかにすることを目的とした。【方法】当院の抗MOG抗体および抗AQP4抗体陽性のNMOSD症例の臨床的評価項目について、それぞれ解析した。【結果】抗MOG抗体陽性例は1例(女性)、抗AQP4抗体陽性例は13例(女性11、男性2)であった。抗MOG抗体陽性例は27歳で発症し、8回視神経炎のみを起こしたが、急性期のステロイド投与で軽快し、免疫維持療法は実施されなかった。抗AQP4抗体陽性例に関して、発症平均年齢は51.2歳、平均再発回数は3.3回であり、病変部位について視神経炎は8例、脊髄炎は11例(病変長が3椎体以上:9例、1椎体2例)、大脳病変は9例で認められた。大脳と脳幹に病変を有し、視神経炎と脊髄炎が認められない症例が1例あった。ステロイドや免疫吸着療法による急性期治療に反応を示したものが多かったが、ステロイドによる再発予防治療実施下で、再発を繰り返し重篤な後遺症を残したものが2例あった。【結論】当院における抗MOG抗体陽性例は、抗AQP4抗体陽性例と比べて少数で、発症年齢は低く、再発回数が多かったが、ステロイドの投与で軽快した。また既報の抗MOG抗体陽性症例と比べても、再発回数が多かった。抗MOG抗体陽性NMOSDの病態や治療については未解明の部分が多く、今後症例の蓄積による検討が必要と考えられた。

Pj-129-4

視神経炎と脊髄炎を認めないNMOSDの臨床的特徴 ～全国臨床疫学調査結果より

¹近畿大学医学部 神経内科, ²北海道大学 予防医学講座公衆衛生学, ³九州大学医学部 神経内科, ⁴福島県立医科大学 多発性硬化症治療学, ⁵金沢医科大学 神経内科, ⁶京都府立医科大学 地域保健医療療学
○宮本勝一¹, 玉腰暁子², 吉良潤一³, 藤原一男⁴, 松井 真⁵, 栗山長門⁶, 楠 進¹

【目的】2012年に実施されたNMO全国臨床疫学調査ではNMOSD患者数は4290人と推計された。患者群は、①NMO診断基準を満たす症例、②脊髄病変を欠くNMOSD (①以外で再発性あるいは両側同時に発症した視神経炎症例)、③視神経病変を欠くNMOSD (①以外で3椎体以上連続する脊髄病変をきたした急性特発性脊髄炎症例)、④これら以外で抗AQP4抗体陽性NMOSDの4つに分類され、各群の推計患者数は①2040名、②890名、③990名、④370名であった。本研究は、上記③群、つまり視神経病変や脊髄病変を認めないが抗AQP4抗体が陽性の患者群について、その特徴について報告する。【方法】2012年に行われたNMO全国臨床疫学調査の第二次調査で回収された1194人分の調査票から基本情報を得た。診断基準は、診断は2006年Wingerchuk基準を用いた。【結果】患者の性別はNMOSD全体では女性比は男性の約6倍であったが、④群はほぼ全員が女性であった。平均発症年齢はNMOSD全体で42.2歳(中央値43歳)、④群は41.2歳(中央値41歳)と差がなかったが、平均罹病期間はNMOSD全体では9.8年、④群は6.1年と短かった。地域別には、NMOSD全体と同様に南日本で有病率が高かった(北日本0.15、南日本0.35、p値<0.001)。その他、④群に特徴があった項目は、臨床再発回数が少ないこと(6回以上:NMOSD全体26.5%、④群3.4%)、SLEの合併が多いこと(NMOSD全体2.3%、④群6.8%)、橋本病の合併が少ないこと(NMOSD全体5.2%、④群0%)、大脳病変や脳幹病変が多いこと(大脳病変:NMOSD全体17.4%、④群32.2%、脳幹病変:NMOSD全体21.4%、④群47.5%)、日常生活動作が保たれていること(正常歩行:NMOSD全体42.9%、④群61.0%)などであった。【結論】④群は他群と異なった病態をもつのか、あるいは、他群と比べて罹病期間が短いため、今後の経過中に視神経病変や脊髄長大病変が出現して他群に含まれていくのか、今後の経過を追跡して確認する必要がある。

Pj-129-5

高齢発症抗AQP4抗体陽性視神経脊髄炎関連疾患の臨床的特徴の解明

熊本大学病院 神経内科

○山川詩織, 山下 賢, 高松孝太郎, 安東由喜雄

【目的】視神経脊髄炎関連疾患(NMOSD)は、主として視神経と脊髄を傷害する炎症性脱髄性疾患であり、抗アクアポリン4(AQP4)抗体が病態形成に関与する。一般にNMOSDは多発性硬化症よりも発症年齢が高いことが指摘されている。本研究では、高齢発症のNMOSDと若年発症のNMOSDにおける病態の違いを明らかにすることを目的とする。【方法】2010年1月～2015年10月まで当科で精査加療を行い、抗AQP4抗体陽性NMOSDと診断確定した19例に関して、50歳以降に発症した群(高齢発症群)と50歳未満に発症した群(若年発症群)で男女比、再発回数、病巣部位、髄液中の細胞数、蛋白、多核球比、治療および治療後の転帰を比較した。【結果】高齢発症群(7例)と若年発症群(12例)で男女比や病巣部位に明らかな差は見られなかったが、高齢発症群では、若年発症群に比較して再発回数が少なく、髄液中の細胞数が高い傾向にあり、多核球比が増加していた。治療に関しては、高齢発症群および若年発症群ともにステロイドパルス療法後にステロイド内服が行われていたが、高齢発症群のうち1例は死の転帰をとった。【結論】高齢発症群では再発回数は少ないものの、髄液所見からより強い炎症が関連している可能性が示された。高齢発症のNMOSDの病態解明にはさらなる症例の蓄積が必要と考える。

Pj-129-6

視神経脊髄炎関連疾患 (NMOSD) 診断基準改定による臨床への影響についての検討

¹青梅市立総合病院 神経内科, ²東北大学 神経内科, ³国立病院機構米沢病院
○西李依子¹, 佐野百合子¹, 田尾 修¹, 高橋真冬¹, 高橋利幸^{2,3}

【目的】病態解明に伴い視神経脊髄炎(NMO)の疾患概念が拡大し、視神経脊髄炎関連疾患(NMOSD)という名称が誕生し2015年にNMOSDの診断基準が改定された。これによる臨床への影響を検討する。【方法】2011年9月から2015年9月の期間に当院で入院加療したNMO(以下、2006年のWingerchukらの診断基準を満たす症例をNMOと表記するものとする)・NMOSDに加え多発性硬化症(MS)、視神経炎、脊髄炎、脳炎を対象に診断の見直しを行った。さらにNMO・NMOSDの症例で髄液所見や画像所見、臨床経過などを比較した。【結果】NMOは5例あり、発症からNMOの診断基準とNMOSDの新診断基準を満たすまでの期間に差があったのは1例のみであった。新たにNMOSDの診断に至ったのは2例で、いずれも2007年にWingerchukらが提唱したNMOSDの臨床像には合致していなかった。NMO5例とNMOSD2例の合計7例で臨床像を検討した結果、髄液細胞数の少ない群(A群:NMO4例)と多い群(B群:NMO1例、NMOSD2例)で画像所見や臨床経過にある傾向が見られた。初回髄液細胞数の平均値はA群:7.1/ μ lでB群:87.1/ μ lであった。造影増強効果を伴う症候性の脊髄・脳病変を有する症例はA群で3例あったがそのうち2例はそれぞれ合計5.6椎体にわたる縦長脊髄病変の中に5mm厚1スライスに点状に見られるのみであるのに対し、B群の2例の脳病変(NMO:1例はアレギーのため未施行)では病変全体または病変内部に複数見られた。臨床経過ではA群の2例でステロイドに抵抗性を示し血浄化療法を併用し4例全例で再発があったが、B群ではいずれもなかった。【結論】NMO・NMOSDの中には炎症所見や脳血流開門の破壊が顕著で予後が良好な症例がありNMOSDの2例はいずれも当てはまっていた。このような症例が加わることでNMO・NMOSDの臨床像が多様化する事が予想される。本研究は少数例の比較であるが同一疾患群の中でも複数の病型が存在する可能性があり、早期からの適切な治療選択のためにも今後更なる検討が必要である。

Pj-130-1

MOG抗体陽性視神経炎におけるMRI所見の特徴

¹長崎大学病院脳神経内科, ²長崎総合科学大学工学部工学科医療工学コース,
³金沢医科大学神経内科, ⁴長崎大学大学院歯歯薬学総合研究科眼科・視覚科学教室,
⁵長崎大学病院第一内科
○上野未貴¹, 中嶋秀樹¹, 本村政勝², 田中恵子³, 藤川亜月茶⁴, 長岡篤志¹, 向野晃弘¹, 吉村俊祐¹, 白石裕一¹, 川上 純⁵, 辻野 彰¹

【背景】Myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) 抗体は視神経炎 (ON; optic neuritis) との関連性が報告されている。われわれは、MOG抗体陽性ONの臨床的特徴として眼痛の頻度が高いと報告した(Nakajimaら, 2015)。今回はMRI所見に焦点をあてた。【目的】特発性ON連続症例において、MOG抗体を測定し抗体陽性例のMRI所見について考察する。【方法】2009年4月～2015年9月の間に急性ONと診断し原因を特定できなかった特発性ONの入院症例についてMOG抗体の有無とMRI所見などの臨床的特徴を後方視的に検討した。【結果】急性ON(疑いを含む)は73例あり、診断が確定したON(視神経脊髄炎 (NMO)neuromyelitis optica) およびNMO関連疾患7例、多発性硬化症6例、虚血性視神経症4例、薬剤性視神経症3例、眼窩先端症候群、Leber 遺伝性視神経症、眼窩腫瘍および解離性障害が各々2例)を除く特発性ONは38例あり、特発性ONのうち9例(23.7%)でMOG抗体陽性であった。MRI所見の特徴として、MOG抗体陽性ONでは視神経の腫大を8例(88.9%)に認め、MOG抗体陰性ONと比較し有意差を認めた ($p=0.003$)。ガドリニウム造影を実施した全6例で視神経などに造影効果があった。大脳皮質および髄膜病変を伴う症例が2例(22.2%)あったが、脳幹・小脳病変を伴う症例はなかった。また、ステロイドパルス療法などの治療後にMRIを撮像したMOG抗体陽性ON6例中5例(83.3%)で画像上の改善があり、MOG抗体陰性ONと比べ有意に多かった ($p=0.014$)。【結論】当院における特発性ONのうちMOG抗体陽性例は23.7%で、MRI上の視神経腫大、ステロイド治療後の改善がMOG抗体陰性ONと比較し有意に多かった。

Pj-130-2

視神経脊髄炎 (NMO) における延髄病変の検討

兵庫県立姫路循環器病センター 神経内科
○清水洋孝, 寺澤英夫, 喜多也寸志

【目的】視神経脊髄炎(NMO)において、延髄病変に注目して症状や臨床経過との関連について調査する。【対象と方法】2005年1月～2015年11月に当センターにて入院加療を行ったNMOと確定される12症例(男性3例, 平均初発年齢49.0 \pm 17.1歳)を対象とした。延髄病変を呈した例をA群、それ以外の例をB群とし、臨床所見やMRI画像、平均再発期間(初発～最終再発の期間/再発回数)を診療録により後方視的に検討した。【結果】延髄病変を呈したのは4例(男性1例, 平均初発年齢43.5 \pm 20.3歳)であった。抗AQP4抗体はA群の1例が未検である以外は陽性であった。視神経症で初発したのはA群3例、B群2例であった。延髄以外の脳病変はA群2例、B群3例でみられた。難治性吃逆・嘔気はA群の2例でみられた。平均再発期間はA群9.0 \pm 9.1ヶ月、B群15.2 \pm 6.3ヶ月で両群間に有意差はみられなかった。しかし難治性吃逆・嘔気を認めた2例では平均再発期間が1.6 \pm 0.2ヶ月であり短期間に再発を繰り返す傾向があった。【結論】NMO症例において、難治性吃逆・嘔気症状と延髄から脊髄に渡る長大な病変を呈した例では短期間に再発を繰り返す傾向がみられ、病勢との関連が示唆された。

Pj-130-3

抗AQP4抗体陽性NMOSDにおけるshort myelitis lesionsについての検討

富山大学病院 神経内科
○田口芳治, 高嶋修太郎, 道具伸浩, 温井孝昌, 小西宏史, 吉田幸司, 林 智宏, 山本真守, 田中耕太郎

【目的】Neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD)の脊髄炎病巣は、3椎体以上のlongitudinally extensive myelitis lesions (LEML)とMRI水平断で中心灰白質を傷害する横断性脊髄炎であることが特徴とされている。しかし、日常診療において抗AQP4抗体陽性NMOSD例に3椎体未満の短小な脊髄炎を経験することがある。現在のところ抗AQP4抗体陽性NMOSDにおける3椎体未満の脊髄炎については、十分に検討されていない。今回、抗AQP4抗体陽性NMOSDにおける3椎体未満のshort myelitis lesionsの頻度と特徴について検討した。【方法】2005年8月から2015年8月の期間に脊髄炎のために当科に入院した抗AQP4抗体陽性NMOSD19例(平均年齢53 \pm 15歳, 女性15例)を対象とした。脊髄炎は脊髄MRI(T1WI, T2WI, Gd造影)で評価し、T2WI矢状断で3椎体以上の病変をLEML、3椎体未満をshort myelitis lesions (SML)とした。抗AQP4抗体陽性NMOSDにおけるSMLの頻度を明らかにするとともに、SML例の特徴を背景因子、脊髄MRI所見、髄液所見、退院時mRSなどについてLEML例と比較検討した。【結果】SMLは19例中5例(26.3%)に認められた。初発の脊髄炎例に限ると15例中4例(26.7%)であった。SMLの部位は頸髄3例、胸髄2例であった。年齢、性別、発症からMRI施行期間、発症前の免疫調整薬服用は、SMLとLEMLの間に有意な差はなかった。SMLはLEMLと比較し、T2WI水平断で片側病変($p<0.05$)、視神経炎の既往($p<0.01$)、髄液細胞数正常($p<0.05$)が有意に多く、退院時の機能予後が有意に良かった($p<0.01$)。【結論】抗AQP4抗体陽性NMOSDにおいて3椎体未満の脊髄炎は稀ではない。3椎体未満の脊髄炎であっても、積極的に抗AQP4抗体を測定し、NMOSDの診断を行う必要がある。

Pj-130-4

Neuromyelitis optica spectrum disorderの診断における誘発電位検査の有用性

¹産業医科大学大病院 神経内科, ²産業医科大学 産業生態学研究所 精神保健学研究所, ³東北大学 神経内科, ⁴国立病院機構 米沢病院 神経内科
○大成圭子¹, 岡田和将¹, 真船浩介², 高橋利幸^{3,4}, 足立弘明¹

【目的】Neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD)は抗アクアポリン4抗体陽性であり、臨床症状、画像所見から多発性硬化症 (multiple sclerosis MS) と異なる疾患であるが、鑑別が難しいことがある。これまでMSの誘発電位検査の報告は多くあるがNMOSDにおいては少ない。MSとNMOSDにおいて誘発電位検査所見に違いがあるか比較検討をおこなった。【方法】NMOSD患者23人と再発寛解型多発性硬化症 (relapsing-remitting MS RRMS) 患者26人を対象とした。初診時に視覚誘発電位 (visual evoked potential VEP)・聴性脳幹反応 (auditory brainstem response)・体性感覚誘発電位 (somatosensory evoked potential SEP)・運動誘発電位 (motor evoked potential MEP)をおこない、臨床症状とと比較した。【結果】初診時EDSSにおいてNMOSD患者は3.9とRRMS患者2.1に対して有意に高かった。RRMS患者ではVEPでP100潜時延長と下肢MEPで中枢伝導時間の延長を有意な所見として認めたが、NMOSDでは両者において電位が誘発されず、症状の重症度との関係が考えられた。また、以前から報告されているようにRRMSでは臨床的には神経学的所見がないのに誘発電位検査で異常を呈することがあったが、NMOSDではほとんどsubclinicalな異常所見がみられなかった。【結論】誘発電位検査においてもNMOSDとRRMSには相違点があり鑑別するうえで重要な検査と考えられた。

Pj-130-5

NMOSD患者涙液中の抗AQP4抗体測定

千葉大学大学院医学研究院 神経内科学
○森 雅裕, 鶴沢顕之, 内田智彦, 栢田大生, 大谷龍平, 桑原 聡

【背景】約7割のneuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) 患者血清中に水分子チャネルのaquaporin-4 (AQP4) に対する自己抗体が認められることが広く知られている。この血清抗AQP4抗体には侵襲的で痛みを伴う採血を経なければならぬ。【目的】涙液中の抗AQP4抗体測定系を立ち上げ、NMOSD患者涙液中に抗AQP4抗体が存在するかを明らかにすること。また、存在すれば涙液中抗AQP4抗体の臨床的意義を明らかにすること。【方法】今回はパイロット試験という位置づけで、7名のNMOSD [男性1名, 女性6名, 年齢の中央値 (IQR) は56.8 (16.1) 歳], 3名の多発性硬化症 (MS) [男性1名, 女性2名, 年齢の中央値 (IQR) は42.7 (7.4) 歳], 1名の正常対照 (NC) [男性1名] を対象とし、シルマー試験紙を用いた涙液採取を行い、うちNMOSD7名は涙液採取と同時に血清採取を行い、正常対照24名から得られた血清とともに、血清は1000倍希釈、涙液は20倍希釈で全長AQP4 (M23相当) を用いたELISA法による抗AQP4抗体を測定した。NMOSDの対照としてnon-NMOSD (MS3名+NC1名) を用いた。血清抗AQP4抗体に関しては正常対照24名の平均+3SDをカットオフとした。【結果】涙液中抗AQP4抗体の中央値 (IQR) はNMOSDで0.349 (0.356), non-NMOSDで0.212 (0.134) であった。NMOSDにおいて涙液抗AQP4抗体は血清抗AQP4抗体との間に強い相関を認めた ($P=0.029$, $R^2=0.6532$)。【結論】少数例での検討であり、今後症例数の追加が必要であるが、涙液においても抗AQP4抗体がNMOSDで上昇している可能性が示された。非侵襲的な抗体測定が可能となるかもしれない。

Pj-130-6

視神経脊髄炎における血液脳関門脆弱化の機序に関する検討

千葉大学病院 神経内科
○内田智彦, 森 雅裕, 鶴沢顕之, 栢田大生, 大谷龍平, 桑原 聡

【背景】視神経脊髄炎（NMO）は血清抗aquaporin-4抗体が血液脳関門（BBB）を通過してastrocyteを傷害すると考えられているが、その機序は明らかにされていない。【目的】BBBの透過性に影響を与えることが知られているMatrix metalloproteinase（MMP）がNMOにおいてもBBB破綻に影響をしているかを明らかにすること。【方法】対象はNMO29人（NMO19人、NMOSD10人）、再発寛解型多発性硬化症（RRMS）29人、ONDS27人（炎症性疾患10人、非炎症性疾患17人）、MMPs、Tissue Inhibitor of Metalloproteinases（TIMPs）を急性期髄液、血清で測定し、Th17関連サイトカイン、臨床・検査上の特徴との相関を調べた。BBB破綻の指標として髄液／血清アルブミン比（Qalb）を用いた。vs MS, $P=0.01$ ；【結果】①NMO群では髄液MMP-2（vs MS, $P=0.005$ ；vs ONDs, $P=0.022$ ）、TIMP-1（vs MS, $P=0.002$ ；vs ONDs, $P=0.01$ ）、IL-6（vs MS, $P=0.01$ ；vs ONDs, $P=0.01$ ）が有意に高値であったが血清では有意差のある項目は認めなかった。②髄液／血清MMP-2、TIMP-1、IL-6比はいずれも0.05以上であった。③Qalbは髄液MMP-2（ $\rho=0.7532$ ； $P<0.0001$ ）、TIMP-1（ $\rho=0.6041$ ； $P=0.001$ ）、IL-6（ $\rho=0.4497$ ； $P=0.021$ ）と強い相関を示した。④髄液MMP-2は髄液IL-6（ $\rho=0.547$ ； $P=0.002$ ）と強い相関を示した。【結論】NMOにおいてMMP-2はBBB破綻に関与し、中枢神経内でIL-6により分泌が刺激されている可能性が示唆された。

Pj-131-1

抗ガングリオシド抗体関連脳幹脳炎における体性感覚誘発電位所見の検討

¹天理よろづ相談所病院 神経内科, ²近畿大学医学部 神経内科, ³京都大学医学部 神経内科
○景山 卓¹, 酒巻春日¹, 島 淳^{1,3}, 月田和人¹, 山中治郎¹, 古川公嗣¹, 和田一孝¹, 田中寛大¹, 神辺大輔¹, 新出明代¹, 楠 進², 末長敏彦³

【目的】抗ガングリオシド関連脳幹脳炎患者における体性感覚誘発電位（somatosensory evoked potential: SEP）所見の特徴を検討する。【方法】当院に入院した抗ガングリオシド関連脳幹脳炎患者3例について、発症年齢、初発症状、入院時神経学的所見、頭部MRI所見、および正中神経刺激によるSEP所見を診療録より調査した。【結果】症例1はふらつきで発症し、発症5日目に入院した。意識障害、外眼筋麻痺、失調、感覚障害、筋力低下がみられ、頭部MRIでは明らかな異常は見られなかった。血清より抗GA1抗体が検出された。発症6日目に施行したSEPではN20以降の成分の消失がみられ、この変化は18日目で遷延した。免疫グロブリン大量静注療法により症状は改善し、SEP所見も正常化した。症例2はふらつきと健忘のため発症5日目に入院した。意識障害、外眼筋麻痺、眼振がみられ、頭部MRIでは両側側頭葉にT2高信号変化がみられた。血清抗GM1抗体、抗GD1b抗体が陽性であった。ステロイドパルス療法および免疫グロブリン大量静注療法を施行されたが、精神症状が残存した。発症11日目に施行したSEPではP14以降の波の消失がみられた。P14は19日目より回復したが、N20以降の成分は発症37日目でも導出されなかった。症例3はふらつきおよび意識障害のため発症6日目に入院した。意識障害、外眼筋麻痺、眼振、失調、深部腱反射の消失、感覚障害がみられたが、頭部MRIでは異常はみられなかった。血清抗GQ1b抗体、抗GT1a抗体が陽性であった。免疫グロブリン大量静注療法により症状は改善した。発症12日目に施行したSEPではP14以降の波の消失がみられ、この変化は発症22日目まで遷延した。【結論】SEP所見は抗ガングリオシド関連脳幹脳炎の病勢・重症度と相関する可能性が示唆された。一方、同様のSEP所見の変化は抗GQ1b抗体陰性症例でも確認された。

Pj-131-2

抗transglutaminase 6(TG6)抗体陽性神経疾患患者の臨床症状の特徴

¹かわさき記念病院 神経内科, ²東京医科大学八王子医療センター
○佐藤健治^{1,2}, 南里和紀², 井上 文², 上田優樹², 石河朝子², 田中伸幸²

【目的】グルテン感受性を示す抗体の一つに抗transglutaminase 6(TG6)抗体が報告され、特にグルテン失調症での陽性率が高い。しかし、本邦では報告がまだなく、抗TG6抗体陽性患者の臨床症状の特徴を明らかにする。【方法】4例の抗TG6抗体陽性神経疾患患者の臨床症状を診療録から後方視的に検討した。【結果】症例1：65歳男性、抗TG6 IgA抗体100.5 U/mL、軽度の構音障害、筋力低下、四肢失調を認めた。体幹失調は高度で歩行は開脚位で継足歩行は不能であった。下肢腱反射は低下から消失し、Th2.3レベル以下の感覚低下、振動覚低下、自律神経系では便秘を認めた。ステロイドパルス、大量免疫グロブリン療法は無効で、症状の改善と増悪を繰り返した。症例2：58歳男性、抗TG6 IgA抗体36.2 U/mL、HDS-R 24/30と軽度認知機能低下、注視方向性眼振、両側外転神経麻痺、複視、構音障害、四肢筋力低下、安静時振戦、四肢失調、失調性歩行、右上肢しびれ、右下肢感覚障害、振動覚低下、四肢腱反射亢進を認めた。頸椎症を認め手術を行ったが症状は進行したが、大量免疫グロブリン療法、ステロイドパルスが著効した。症例3：69歳女性、抗TG6 IgA抗体73.7 U/mL、両下肢感覚障害、下肢腱反射消失、歩行障害、閉脚立ちで動揺、ロンベルグテスト陽性、両側Chaddock反射陽性であった。ステロイドパルスの効果は一時的で大量免疫グロブリン療法は無効であった。症例4：81歳女性、抗TG6 IgA抗体 57.5 U/mL、下肢で軽度筋力低下、四肢、体幹失調あり独歩不能、振動覚は両足趾で消失、両下肢深部腱反射消失、両側Babinski反射陽性であった。ステロイド治療と無グルテン食は無効であったが、大量免疫グロブリン療法が有効であった。【結論】抗TG6抗体陽性患者4例に共通した症状としては、末梢神経障害、運動失調であったが、脊髄障害、眼球運動障害、眼振、認知機能低下など多彩な症状を呈した。

Pj-131-3

抗グリン受容体抗体陽性PERMの2例の検討

東京医科歯科大学病院 脳神経学病態分野
○沼波 仁、尾崎 心、大久保卓哉、一條真彦、吉岡耕太郎、石橋 哲、三條伸夫、横田隆徳

【目的】PERM(progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus)は、Stiff-person症候群（SPS）スペクトラムの疾患で、SPS同様に四肢・体幹の筋強剛を呈し、脳神経症状や驚愕現象、myoclonusを伴う自己免疫性脳脊髄炎である。抗グリン受容体抗体が発見され、病態への関与が想定されている。抗体陽性PERM2症例について臨床的特徴を検討した。【方法】PERM2症例の、症状経過・治療反応性、自己抗体を含む血液・髄液所見について既報告例10例と比較検討をした。【結果】症例1は43歳男性、発症17日前に上気道炎症状を伴い、多発脳神経障害、ミオクロヌスを発症し受診。呼吸状態の悪化から5病日に挿管し、28病日に血漿交換を施行後症状改善した。その後約1年間再発なし。症例2は75歳女性、発症2ヶ月前から右下肢筋痙攣症状みられ、下肢痙攣性と全身性ミオクロヌスで受診。14病日に上気道閉塞出現し気切管理。59病日に胸腺腫摘除術を行って症状改善。退院後2ヶ月で原因不明の全身性浮腫を認め10ヶ月後に心不全・肺炎で死亡。既報告10例（平均年齢48.1歳、男女比8：2）の臨床症状、発症までの経過、髄液所見、治療反応性、予後と比較したところ、多発脳神経障害、ミオクロヌスは全例で認め（10/10）、発症から最重症化まで平均54.5日、髄液細胞数は平均26.5/μl、挿管管理5例。治療内容は免疫療法から腫瘍摘出まで様々、平均再発回数0.8回であり、全体像として本症例2例と類似していた。【結論】今回経験した2症例では臨床症状、最重症度に関しては、既報告例と同様であり抗グリン受容体抗体陽性性に共通した結果と考えられた。一方で、大多数を占める慢性発症症例に対して、急性発症する例があり先行感染などの誘因を伴う可能性が考えられた。

Pj-131-4

スティッフパーソン症候群の臨床像と治療の検討

¹徳島大学 神経内科, ²熊本大学 神経内科, ³伊月病院 神経内科
○武内俊明¹, 松井尚子¹, 古川貴大¹, 中根俊成², 西田善彦³, 梶 龍兒¹

【背景】スティッフパーソン症候群（Stiff-person syndrome, SPS）は、体幹を主部位として、間歇的に筋硬直や筋痙攣が発生し、さらには全身へと症状が進行する疾患である。病初期の限局した症状の場合、局所性ジストニアと診断され加療されていることがある。数種類の自己抗体が原因物質とされ、GABAの生成に関わる抗GAD抗体や抗amphiphysin抗体が、特に重要視されている。SPSは突然死をひきおこすこともあり、診断と治療指針の確立が必要である。【目的】SPSの臨床像について報告し、治療法を検討する。【対象・方法】当施設で経験したSPS6例について、臨床像と治療を検討する。【結果】男性1例と女性5例。平均発症年齢は49歳。病型分類では、古典型SPS2例、限局型SPS3例、脳幹症状随伴型SPS1例。すべて抗GAD抗体陽性（抗体価11500-95600 U/ml）。半数に1型糖尿病を合併した。治療はステロイド、免疫抑制剤、血液浄化療法、免疫グロブリン大量静注療法（IVIg）。抗痙攣剤が投与されていた。その後、1例が死亡、4例が治療前後でmodified Rankin Scale（mRS）に変化なく、1例で改善（mRS 5→2）を認めた。【考察】自験例では最重症期に血液浄化療法を行い、その後ステロイド、免疫抑制剤に加え、IVIgを併用している症例のみ、障害スケールが長期的に改善しており、複合的な免疫療法が予後を改善させる可能性がある。

Pj-131-5

脳脊髄液中抗GAD抗体上昇を呈した神経疾患における臨床的特徴の検討

浜松医科大学医学部付属病院
○渡邊一樹、黒田 龍、河野 智、武内智康、坂尾万幾子、細井泰志、宮嶋裕明

【目的】抗GAD抗体は1型糖尿病のみならずStiff-person症候群、小脳性運動失調、てんかんなどの各種神経疾患の病態に関連することが報告されている。本研究は、脳脊髄液中の抗GAD抗体上昇を認めた神経疾患の臨床的特徴について検討した。【方法】小脳性運動失調または不随意運動を呈する患者7例（男性5例、女性2例、平均年齢53.8歳）を対象とし、血清及び脳脊髄液中抗GAD抗体濃度をRIA法により測定しその臨床特徴について検討した。【結果】7例中2人が小脳性運動失調、2人がジストニア、2人が振戦と小脳性運動失調、1人がミオクロヌスと小脳性運動失調の神経症状を呈していた。全例に脳脊髄液中抗GAD抗体の上昇（平均271U/mL）を認め、抗GAD抗体indexの著しい上昇（平均456.9）を認めた。しかし、血清抗GAD抗体上昇を認めた症例は3例のみであった。ステロイドパルス療法を施行した全例で無効であり、大量免疫グロブリン静注療法（IVIg）は2例中1例のみ有効であった。【結論】小脳性運動失調や不随意運動を呈する症例に脳脊髄液中抗GAD抗体上昇とで抗GAD抗体index高値の一群が存在する可能性が示唆された。一部症例ではIVIg療法が有効であり、病態との関連が示唆された。

PJ-131-6

オプソクロヌス・ミオクロヌス症候群に対する免疫吸着療法の治療効果

鹿児島大学病院 神経内科・老年病学

○吉田崇志, 大山徹也, 崎山佑介, 吉村道由, 荒田 仁, 岡本裕嗣, 高嶋 博

【背景・目的】オプソクロヌス・ミオクロヌス症候群(OMS)はオプソクロヌス、小脳失調、体幹・四肢のミオクロヌスを主要症状とする稀な疾患である。傍腫瘍性機序によるものがよく知られているが、それ以外に非腫瘍性だが自己免疫性機序を疑われる症例も散見される。当科にてOMSとして診断した2症例に免疫吸着療法(IAPP)を試み、その効果について検討した。【対象・結果】症例1は40歳男性。X年3月中旬頃より感冒を前駆症状として、その後めまいが出現した。徐々に全身性のけいれんと眼振が出現し、OMSと診断された。頭部MRIでは明らかな異常を指摘されず、全身検索でも悪性腫瘍は指摘し得なかった。髄液検査では細胞数増加とIgG index高値を認め、mPSL pulseの効果は限定的であったが、自己免疫性の機序の関与を疑いIAPPを行なったところ、著明な改善を得た。症例2は33歳女性。15歳頃から瞬目が多いことを指摘されており、19歳頃からは頸部の不随意運動を自覚するようになった。20歳代には眼球、四肢にも不随意運動を伴い臨床的にOMSと診断されるも明らかな悪性腫瘍は認めなかった。髄液検査は正常範囲であったが、頭部MRIにて頭頂葉深部白質および右傍側脳室前角に異常信号を指摘され、自己免疫性の機序の関与を疑いIAPP施行したところ、症状に改善が得られた。【考察】これまで非腫瘍性のOMSに対しては抗てんかん薬やベンゾジアゼピン系薬などによる対症療法が一般的で、免疫介入療法による効果は限定的とされてきたが、本研究の2症例ではIAPPにより一定の効果が得られた。OMSに対しIAPPが奏功した例の報告は数少ない。【結語】非腫瘍性OMSに対しIAPPを施行し改善が得られた2症例を経験した。近年抗糖脂質抗体や抗NMDAR抗体陽性のOMSの症例も報告されており、積極的に免疫学的加療を行うことで改善が得られる可能性が示唆された。

PJ-131-7

当院での抗ganglionic AChR抗体陽性患者の検討

¹鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 神経病学講座 神経内科・老年病学, ²熊本大学大学院生命科学研究部 神経内科学分野, ³国立病院機構長崎川棚医療センター/西九州脳神経センター 臨床研究部
○永田龍世¹, 牧 美充¹, 吉村道由¹, 荒田 仁¹, 松浦英治¹, 渡邊 修¹, 高嶋 博¹, 中根俊成², 樋口 理³

【背景】抗ganglionic AChR抗体(以下、抗gAChR抗体)は自律神経節におけるアセチルコリン受容体抗体として発見されたが、陽性患者では、自律神経障害のみではなく、中枢神経症状を呈する場合がある。【目的】抗gAChR抗体陽性患者の自律神経症状や中枢神経症状について検討する。【方法】2013年4月から2015年8月までに当科に入院した患者で抗gAChR抗体が陽性だった10例(男性3例、女性7例)について、臨床症状、検査所見や治療反応性について検討する。【結果】全症例でα3サブユニット陽性。4例でα3/β4両陽性であった。10例中、明らかな自律神経症状を呈したのは9例であり、排尿障害5例、便秘4例、その他循環動態不全などであった(一部重複を含む)。その他の神経症状としては非特異的な感覚障害5例、疼痛3例、その他四肢体幹の脱力や認知機能低下などを認め(一部重複を含む)。中枢神経障害による症状が疑われた。5例では脳血流シンチグラフィで何らかの血流異常を認めた。9例で免疫学的加療を施行し、6例でステロイドパルス、3例で免疫グロブリン大量投与、3例で血液浄化療法を選択した(一部重複を含む)。7例は有効であったが2例は無効であり、有効だった症例も入院期間中に完治せず、後療法や再入院での加療継続等が必要だった。【結論】抗gAChR抗体陽性例で自律神経障害以外に中枢神経症状がみられるのは、中枢神経に存在するα7サブユニットを含め、抗gAChR抗体がポリクローナルに産生されているからではないかと推測した。治療に関しては、一旦改善傾向となっても再燃する症例もあり、完治は困難なため、急性期治療や維持療法に関する症例の蓄積を要する。

PJ-132-1

抗AQP4抗体陽性NMOSDにおける急性期の末梢血T・Bリンパ球サブセットの検討¹埼玉医科大学総合医療センター 神経内科, ²東北大学神経内科○田中 覚¹, 古谷真由美¹, 鈴木理人¹, 齋藤あかね¹, 久保田昭洋¹, 田島孝士¹, 成川真也¹, 原 渉¹, 伊崎祥子¹, 小島美紀¹, 吉田典史¹, 三井隆男¹, 深浦彦彰¹, 傳法倫久¹, 高橋利幸², 藤原一男², 野村恭一¹

【目 的】抗aquaporin4抗体陽性neuromyelitis optica spectrum disorder (AQP4-NMOSD)の急性期のT・Bリンパ球サブセットを解析し、病態を明らかにする。【対象・方法】発症から2週間以内で疾患活動期治療前のAQP4-NMOSD 15例を対象とした。患者から採取した末梢血約2mlを用いて、全血を使用し各種T・Bリンパ球の表面マーカーにつき染色し、FACS Cantot2 (Becton Dickinson and company)を用いフローサイトメトリー法にて測定を行った。測定項目は、Tリンパ球ではcytotoxic T (CD8+ CD11b-), 活性化CD4 (CD4+ HLA+), 活性化CD8 (CD8+ HLA+), regulatory T (CD4+ CD25high)およびNK (CD3- CD16/56+), Bリンパ球はplasmablast (CD19+ CD27+ CD38high CD180-), memory B (CD19+ CD27+), naive B (CD19+ CD27-), transitional B (CD19+ CD24high CD38 high)とした。対照として健常者の55例を設定し、統計学的検討を行った。抗AQP4抗体は東北大学医学部神経内科に測定を依頼した。【結果】AQP4-NMOSDはPlasmablastで健常者群と比較して有意に高値であった(p=0.007)。Bリンパ球サブセットに関してはmemory B, naive B, transitional Bは有意差を認めなかった。Tリンパ球サブセットに関しては全て有意差を認めなかった。【結語】AQP4-NMOSDの急性期においてplasmablastが病態に関与している可能性が示唆された。

PJ-132-2

Neuromyelitis optica安定期における末梢血単球数は、再発抑制効果を示す指標である

埼玉医科大学総合医療センター 神経内科

○王子 聡, 杉本恒平, 宮内敦生, 古谷真由美, 田中 覚, 石塚慶太, 鈴木理人, 齋藤あかね, 原 渉, 成川真也, 久保田昭洋, 田島孝士, 小島美紀, 伊崎祥子, 吉田典史, 三井隆男, 傳法倫久, 深浦彦彰, 野村恭一

【目的】Neuromyelitis optica(NMO)の安定期において、免疫抑制療法が再発予防に有効であるが、経口Prednisolone (PSL)を含めた免疫抑制薬の再発抑制効果を反映する臨床的指標は知られていない。今回、我々は抗Aquaporin4抗体陽性NMO (AQP4Ab-NMO)症例に対する免疫抑制療法の再発抑制効果と末梢血白血球(WBC)、および白血球分画の絶対数との関連性について検討し、再発抑制効果を示す指標を決定することを目的とした。【方法】安定期AQP4Ab-NMO15例を対象とした。観察期間は増悪後2年間とした。対象を増悪から2年以内に再発を来した群(R2y: relapse < 2years)、増悪がない群(NR2y)に分け、経過中における末梢血WBC数(/mm3)、好中球(Ne)、好酸球(Eo)、好塩基球(Ba)、リンパ球(Ly)、単球(Mo)、血小板(Pl)の絶対数(/mm3)、および経過中の治療内容を後ろ向きに比較検討した。【結果】R2y7例、NR2y8例であった。観察期間内にR2yでC9回、NR2yでT71回の末梢血サンプルが得られた。NR2yと比較して、R2yでは末梢血Neは有意に高値を示し、末梢血Eo, Ly, Moは有意に低値であった。治療内容ではR2yとNR2yともに経口PSL量の中央値10(mg/day)であり、群間差はなかったが、Tacrolimus (TAC)使用頻度がNR2yにおいて有意に高かった。PSL単独と比較して、TAC併用した場合、末梢血Mo, Baは有意に低値を示した。R2yとNR2yを分けた末梢血Moのcut-off値は、407/mm³感度、特異度とも68%)であった。【結論】経口PSL, TACを用いたAQP4-NMO安定期における再発抑制効果は、PSLの薬理学的効果による末梢血Ne高値、Eo, Ly, Mo低値と関連した。TAC併用は、NR2y、および末梢血Mo, Ba低値と関連した。TAC併用は、PSL単独と比較し、末梢血Moをより低値とし、安定期におけるNMO疾患活動性をより抑制することが示された。PSL, TACを用いたNMO安定期における再発抑制療法では、疾患活動性の指標として末梢血Mo絶対数が臨床的に有用であることが示唆された。

PJ-132-3

自己免疫性脳脊髄炎の病態理解における髄液中GFAPの有用性の検討

東京大学医学部附属病院 神経内科

○小口絢子, 作石かおり, 上田順子, 林 俊宏, 岩田 淳, 寺尾安生, 清水 潤, 辻 次次

【目的】視神経脊髄炎(NMO)は視神経炎と3椎体以上の長大病変を有する脊髄炎を特徴とする自己免疫性疾患である。抗AQP4抗体がNMOに特異的な自己抗体であり、抗AQP4抗体陽性NMO (p-NMO)ではアストロサイトの障害が中心に存在することが明らかにされつつある。GFAPはアストロサイトに特異的なグリア細胞線維性酸性タンパク質であるが、近年NMOの髄液中に著明に上昇していることが注目されている。一方、従来からGFAPは脊髄損傷などで著明高値となり、神経損傷の程度を非特異的に反映するとも報告されており、我々は各種自己免疫性脳脊髄炎において髄液中GFAPを測定し、GFAPの病態特異性について検討した。【方法】当科で経験したp-NMO 5例、抗MOG抗体陽性NMO 2例、一次進行型多発性硬化症(MS)2例、再発寛解型MS 5例、神経ベーチェット病(NBD)4例、神経サルコイドーシス(NS)2例の治療導入直前の活動期の髄液を用いてELISA法でGFAP濃度を測定した。【結果】p-NMOの髄液中GFAPは著明高値(33.45±0.31ng/ml)を示し、画像上の病変の広がり程度に必ずしも相関しないことを確認した。これに対して抗MOG抗体陽性NMOはp-NMOと比べGFAPは有意に低値(1.34±0.12 ng/ml)ではあったが、他の疾患群(0.25±0.015 ng/ml)と比較して有意な上昇を認めた。【結論】p-NMOは既報告と同様にGFAP著明高値を示した。一方、NBDやNSでは脊髄炎の広がり程度に関わらずGFAP陰性であり、GFAPはアストロサイトの障害を示唆する障害として特異性があると考えられた。なお抗MOG抗体陽性NMOでも髄液中GFAPはNBDやNSと比較して上昇しており、抗AQP4抗体陰性NMOにおいてもアストロサイトの障害が関与している可能性が考えられた。

PJ-132-4

自験16例から分析した脳脊髄根末梢神経炎 (EMRN) の臨床像と抗体活性

藤田保健衛生大学 医学部 脳神経内科学

○鳥さゆり, 植田晃広, 水谷泰彰, 村手健一郎, 廣田政古, 引地智加, 石川尊真, 新美芳樹, 木澤真努香, 伊藤信二, 朝倉邦彦, 武藤多津郎

【目的】脳脊髄根末梢神経炎(Encephalomyeloradiculoneuropathy:EMRN)は、急性・亜急性に中枢神経～末梢神経が障害される疾患で、我々は最近本症患者試料中に種々の抗中性糖脂質抗体が存在する事を報告した。これまで本症と思われる自験16例について、その臨床像と抗体活性の実態を明らかにした。【方法】自験16例について、臨床像と治療前後の抗中性糖脂質抗体活性を既報の方法で測定した。【結果】16例では、男女比は8:8と差はなく、先行感染が14例に見られ、上気道炎がほとんどであった。意識障害は全例、人工呼吸器を必要とする重症例が9例みられた。全例に運動もしくは感覚障害を認め、自律神経障害を認めた。髄液所見は各々平均で細胞数70.81/μL、蛋白88.62 mg/dL、IgG12.68 mg/dLと異常を認めた。MRIで12例に脳・脊髄に異常所見を認めた。神経伝導検査では全例にF波導出不良などの障害を認め、軸索型障害が主であった。14例にステロイドパルスや、γグロブリン大量静注療法(IVIg)などの免疫治療を行っている。予後は13例が軽快し、自宅退院している。2例では両下肢麻痺が残存し、1例は他の合併症で死亡。全例の急性期血清で抗lactocylceramide抗体を認め同時に髄液中も抗体活性を検出したが、全例で症状改善後陰性化した。【結論】全例に、広範な中枢～末梢神経障害を認め、何らかの自律神経障害を呈していた。免疫療法に良好な反応を呈する症例が多いが、治療抵抗性を示す例も少数例ながら存在する事が明らかとなった。抗体活性は、病勢とよく相関しており本症のバイオマーカーとなる事を確認した。中枢神経障害、末梢神経障害、自律神経障害を相前後して呈する場合、本症も疑い積極的に抗中性糖脂質抗体を検索する必要があると考えられた。

Pj-132-5

自己免疫性神経疾患における新規抗血管内皮抗体の同定

岐阜大学病院 神経内科・老年内科
○吉倉延亮, 木村暁夫, 村上宗玄, 竹腰 顕, 山田 恵, 林 祐一, 犬塚 貴

【目的】多発性硬化症や視神経脊髄炎および中枢神経ループスなどの自己免疫性神経疾患において、抗血管内皮抗体の存在を示唆する報告がある。抗血管内皮抗体はこれらの疾患における血液脳関門(Blood Brain Barrier; BBB)の機能破綻を起こし、疾患の発症と進展に関与している可能性が示唆されている。今回、自己免疫性神経疾患患者の血清中よりヒト大脳微細血管内皮細胞の膜表面抗原を認識する新規抗血管内皮抗体の検出と同定を行った。【方法】ヒト大脳微細血管内皮細胞をlive cellの状態で、対象患者の血清を用いた免疫染色および免疫沈降を行い、抗血管内皮抗体を検出した。対象は、多発性硬化症(CMS) 15名、視神経脊髄炎(NMO) 15名、中枢神経ループス(NPSLE) 6名とした。各疾患患者の血清中から抗血管内皮抗体を検出した後、LC-MS/MSを用いて認識抗原蛋白の同定を試みた。【結果】免疫染色においてNMO患者4名、MS患者4名、NPSLE患者2名に抗血管内皮抗体を検出した。そのうち、免疫沈降によってNMO患者2名にそれぞれ約30kDa, 約90kDaおよび約40kDa, 約90kDaの抗原蛋白を認識する抗血管内皮抗体を検出した。これらの抗体が認識する抗原蛋白を質量分析にて同定中である。【結論】大脳微細血管内皮細胞の膜表面抗原を認識する、いくつかの抗血管内皮抗体を検出した。これらの抗体が認識する抗原蛋白の同定を進め、より多数例での検討による疾患特異性の解析を行う。また同定した抗血管内皮抗体がBBBの機能に及ぼす影響についても検討する。

Pj-132-6

ステロイド性骨粗鬆症に対する抗RANKL抗体製剤デノスマブの有効性と安全性

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

【目的】神経免疫疾患では継続的なステロイド投与が必要な疾患が多く、ビスフォスフォネート製剤（ビス剤）使用患者、未使用患者に対してデノスマブ皮下注射による前向き研究を行いその効果、安全性を検討する。【方法】倫理委員会の承認及びUMIN000011461登録後臨床試験を開始した。神経免疫疾患40例（ビス剤からの変更25例、新規15例、男性11例、女性29例、NMO17例、MG14例その他9例）について年齢、性別、女性においては閉経の有無、既存骨折の有無、追跡期間中の新規椎体、非椎体骨折の有無、研究開始時のプレドニゾロン投与量、ビタミンD投与量、免疫抑制剤の併用の有無、研究開始時までのグルココルチコイド投与量、ステロイドパルス療法の有無、ビス製剤使用年数、腰椎正面・側面骨密度、骨代謝マーカーとして血中NTX、尿中NTX、血中ビタミンD、カルシウム、リン、マグネシウム、骨型ALP、カルシトニン、インタクトPTH、尿中カルシウム、リンをデノスマブ投与前及び1年後で比較検討し解析を行った。【結果】ステロイド投与中の神経免疫疾患は診断前にもかかわらず骨量および血中NTXの改善を認めた。経過中低カルシウム血症、高カルシウム血症、皮疹、肺炎、腎障害などの副作用は特に認めなかった。経過中明らかな病的骨折増加を認めなかった。MGで定期的な血液浄化療法を行っている症例では効果を認めなかった。【結論】神経免疫疾患におけるステロイド骨粗鬆症に対するデノスマブは有効でありヴァージンケース及びビス剤からの変更投与例においても改善効果を示し3年を越えたビス剤継続使用患者での改善効果も認められたことは頭打ち効果のないこの薬剤の長所であり効果安全性において優れていた。

Pj-133-1

小脳失調症を主症状とした辺縁系脳炎2例の臨床的検討

¹香川大学医学部附属病院 神経内科、²香川大学 神経難病、³香川大学医学部附属病院 総合内科、⁴香川大学 健康科学、⁵香川大学医学部附属病院 消化器内科、⁶高松神経内科クリニック
○國土曜平¹、高田忠幸²、久米広大³、池田和代¹、鎌田正紀²、出口一志¹、峠 哲男⁴、正木 勉⁵、山本光利⁶

【背景】辺縁系脳炎の経過中、失調を呈する例が報告されているが、その責任病変は必ずしも明らかにされておらず、失調の機序については十分な検討がなされていない。【方法】当科を受診した辺縁系脳炎のうち小脳失調を主症状とした2例を対象とした。臨床像および画像所見（頭部MRI、脳血流SPECT）を検討し、小脳失調症を呈した機序について考察した。【結果】症例①30代女性。X5日、上気道炎症状あり。X日歩行時のふらつき出現。X+6日に歩行困難となりX+8日に当科入院。入院時、構音障害はなかったが著明な体幹失調を認めた。認知機能はMMSE29、HDS-R27、FAB10。振動覚を含めその他神経学的所見は正常。MRIで両側帯状回を含む前頭葉内側面にFLAIRで高信号変化あり。SPECTで両側前頭葉内側、中脳、橋、小脳に血流低下あり。ステロイドパルス1クールにより解熱。その後、統合失調症様症状出現し、ステロイドパルス3クール、IVIg1クール、血漿交換1回により、症状消失。抗NMDA受容体抗体陽性よりNMDA受容体脳炎と診断。症例②50代男性。Y4日発熱あり。Y日に書字時の振戦出現。Y+11日解熱。Y+18日構音障害、歩行障害出現。Y+19日記録力低下出現し、近医入院。髄液中の細胞数・蛋白上昇を認め、ステロイドパルス、アシクロビルの投与が開始された。Y+20日当科に転入院。構音障害あり、指鼻試験、踵膝試験は拙劣で歩行は不能であった。認知機能はMMSE22、HDS-R15、FAB10。MRIは正常で、SPECTは両側前頭葉内側、中脳に血流低下あり。ステロイドパルスを2クール追加し、認知機能、失調の改善を認めた。抗体価指数の上昇から単純ヘルペス脳炎疑いと診断。【考察】随意運動は、一時運動野、補足運動野、前頭前野、小脳などにより構成される回路によって制御されている。我々が経験した2例においては、ともに前頭葉内側面の血流低下を認めており、補足運動野、前頭前野を含む前頭葉機能低下が失調の原因であることが示唆された。

Pj-133-2

抗NMDA受容体脳炎にみられるextreme delta brushの自験3例での検討

¹神戸市立医療センター中央市民病院 神経内科、²京都大学大学院医学研究科てんかん・運動異常生理学講座
○上田 潤¹、川本未知¹、引網亮太¹、石井淳子¹、村瀬 翔¹、吉村 元¹、松本理郷²、幸原伸夫¹

【目的・方法】2012年Schmittら（EDB）は抗NMDA受容体脳炎で連波が重畳したdelta activityが特徴的にみられ、“extreme delta brush (EDB)”と命名したが本邦での報告は少ない。当院で15年間に経験した抗NMDA受容体脳炎4例のうちEDBを呈した3例について検討した。【結果】症例1：22歳女性。健忘症。異常行動で発症し、腹部CTで卵巣腫瘍を認めた。入院時てんかん重積状態であり、人工呼吸管理の上、抗てんかん薬投与、卵巣嚢腫核出術、免疫療法を施行。その後抗NMDA受容体抗体が陽性と判明し、抗NMDA受容体脳炎と診断した。入院後の脳波は臨床症状の変化に伴いexcessive beta activity, generalized rhythmic delta activity, EDB等変遷した。EDBは入院2週間後より出現し入院5週間後には消失した。入院2ヶ月後より意識レベル、高次脳機能、運動機能の改善がみられた。症例2：26歳女性。幻覚、全身痙攣で発症。入院6ヶ月後にてんかん重積状態のため人工呼吸管理となり、その直後の脳波でEDBがみられた。7年後卵巣嚢腫摘出。症例3：15歳女性。記録力低下、痙攣で発症し入院。抗てんかん薬、免疫療法で加療。入院2週間後に無呼吸発作とてんかん重積状態のため人工呼吸管理となり、入院18週間後の脳波でEDBがみられた。3年後卵巣嚢腫摘出。症例2,3は2007年以前のため抗NMDA受容体抗体は測定されていないが、卵巣嚢腫の合併と特徴的な臨床経過より抗NMDA受容体脳炎と判断した。【結論】EDBは抗NMDA受容体脳炎の30.4%でみられるとされるがその機序について詳細は不明で、抗NMDA受容体抗体によりNMDA受容体が内化され、その働きが低下し大脳皮質の過興奮とそれに伴う連波が生じ、これが大脳半球の機能低下を反映したdelta activityとともに出現するのではないかと推察されている。てんかん重積を伴い人工呼吸管理を要した3例でEDBを呈しており、海外での報告同様、重症抗NMDA受容体脳炎に特徴的所見と考えられたので報告した。

Pj-133-3

当院で過去6年間に経験した辺縁系脳症連続11例の臨床的検討

¹帯広厚生病院 神経内科、²北海道大学 神経内科
○佐藤智香¹、脇田雅大¹、堀内一宏¹、保前英希¹、矢部一郎²、佐々木秀直²

【目的】当院は当地区（人口35万人）で急性期神経内科診療を担っており、重篤な脳症のほとんどをカバーしている。当地区における辺縁系脳症の臨床像を検討することで本邦における成因を明らかにする。【方法】2010年1月から2015年12月までの6年間に当院で経験した辺縁系脳症連続11例について原因、臨床経過、画像所見などについて臨床的に検討した。【結果】単純ヘルペス脳炎（HSE）が5例（男性3例、女性2例、平均75.2歳）、非ヘルペス性辺縁系脳症（NHLE）が6例（男性3例、女性3例、平均41.3歳）だった。HSEでは発熱、意識障害が主訴で、直接当科を受診した。入院時のmodified Rankin Scale（mRS）は4-5で、1例が肺炎により死亡し、4例はmRS2-3に改善した。レスビレータ装着は1例で、平均在院日数は50日だった。脳MRIでは拡散強調像とFLAIR像で辺縁系に高信号を認め、片側性が3例、両側性が2例で、治療後もFLAIR高信号が残存した。NHLEはNMDAR脳炎が2例、GlutR δ2陽性抗体が1例、タクロリムス内服に関連した辺縁系脳症、肺小細胞癌に合併した傍腫瘍性辺縁系脳炎、不明が各1例だった。6例中4例は精神症状のために精神科を経由し当科受診となった。死亡が1例、その他はmRS1-3で退院した。レスビレータ装着は3例で、平均在院日数は124.5日だった。NHLEでは脳MRIの拡散強調像で異常高信号は認めず、FLAI像で辺縁系に高信号を認める例が3例あり、片側性が1例、両側性が2例だった。治療後FLAIR高信号は改善した。【結論】HSEとNHLEはほぼ同数だった。入院期間中はNHLEで長い傾向があった。またHSEでは脳MRIで治療後もFLAIR高信号が残存し、細胞障害性脳炎であることが示唆される一方で、NHLEでは脳MRIで異常信号を認めないこともあり、免疫原性の浮腫性変化などが示唆された。

Pj-133-4

辺縁系脳炎におけるGDF15およびFGF21の検討

¹筑波大学病院 神経内科、²久留米大学小児科
○石井亜紀子¹、山本詞子¹、野原誠太郎¹、柳葉久実¹、森山哲也¹、遠坂直希¹、三宅善嗣¹、ハツ賀秀^{1,2}、古賀靖敏²、保坂孝史¹、寺田 真¹、山口哲人¹、相澤哲史¹、儘田直美¹、辻 浩史¹、富所康志¹、中馬越清隆¹、石井一弘¹、渡邊雅彦¹、玉岡 晃¹

目的血清中のGDF15（Growth differentiation factor 15）およびFGF21（Fibroblast growth factor 21）は、ミトコンドリア脳筋症における新規のバイオマーカーとして近年、注目されている。GDF15はミトコンドリア脳筋症以外に悪性腫瘍や低酸素で上昇することが知られており、ミトコンドリア脳筋症における脳梗塞様発作で上昇すると考えられている。今回我々は、ミトコンドリア脳筋症との鑑別が必要となりうる辺縁系脳炎について、GDF15およびFGF21を測定し、脳炎の重症度、髄液所見や画像所見との相関の有無を検討した。対象当院神経内科で診断したミトコンドリア脳筋症16例（MELAS14例、CPEO2例、男女比1：1、平均年齢43.6±15.6）、辺縁系脳炎15例（抗GlutR抗体陽性辺縁系脳炎 7例、抗NMDAR抗体陽性辺縁系脳炎 2例、その他脳炎 6例、男女比3：5、平均年齢46.5±17.0）方法ELISA法により血清中GDF15およびFGF21を測定し、後方視的に髄液細胞数、蛋白濃度、MRI所見、後遺障害の有無を統計的に検討した。結果ミトコンドリア脳筋症では平均FGF21 855±676.8 pg/ml、GDF15 2860.7±2530.0 pg/mlであった。辺縁系脳炎では平均FGF238.2±195.2 pg/ml、GDF15786.2±682.4 pg/mlであり、有意にミトコンドリア脳筋症で高値であった。辺縁系脳炎において、FGF21 およびGDF15は髄液細胞数、後遺障害、脳MRI病変の有無とは相関しなかったが、髄液蛋白とは相関する傾向が認められた。結論辺縁系脳炎においても髄液蛋白上昇がある場合にFGF21およびGDF15が上昇する可能性がある。しかし、値はミトコンドリア脳筋症より低値であり、交絡因子とはならないことが明らかになった。辺縁系脳炎とミトコンドリア脳筋症では脳障害機序が異なるため、GDF-15やFGF-21の上昇の程度の差が生じたと考えた。

Pj-133-5

辺縁系脳炎における原因別臨床像の比較検討

岐阜大学大学院医学系研究科 神経内科・老年学分野
○木村暁夫, 吉倉延亮, 竹腰 顕, 山田 恵, 林 祐一, 犬塚 貴

【目的】辺縁系脳炎の臨床像を明らかにし、原因別に比較検討する。【方法】急性・亜急性に精神・神経症状を呈し、MRIにて大脳辺縁系に異常信号病変を認めた、連続30例の辺縁系脳炎患者を原因別に分類し、臨床的特徴を比較検討した。【結果】9名が単純ヘルペス脳炎(HSE)で、残りの21名が非ヘルペス性辺縁系脳炎(non-HSE)であった。21名のnon-HSE患者の内、9名が辺縁系脳炎に関連する既知の自己抗体が陽性[non-HSE Ab(+)]であり、残りの12名が陰性[non-HSE Ab(-)]であった。既知の自己抗体は、抗VGKC複合体抗体が4名で、NMDAR, GABAB, AMPA, Hu, Ma2に対する自己抗体がそれぞれ1名ずつであった。年齢の中央値は61(20-82)歳、男性が22名、non-HSE患者の4名に悪性腫瘍の合併がみられた。発症から入院までの日数の中央値は3.5(0-180)日で、入院日数の中央値は42(10-124)日であった。24名にアシクロビル併用下にステロイドパルスが施行され、発症から治療開始までの中央値は6(1-180)日、退院時のmodified Rankin Scale(mRS)の中央値は3(1-6)であった。発症1年以内の死亡者は3名であった。HSE群とnon-HSE群との比較では、HSE群で有意に髄液細胞数の上昇、MRIにおける辺縁系以外の異常信号病変の合併、経過中の失語症を認めた。一方、non-HSE群で有意に、痙攣発作を初発症状として認めた。non-HSE Ab(+)群では、HSE群およびnon-HSE Ab(-)群と比較し、発症から入院およびステロイドパルス開始までの日数が長かった。予後に関しては、年齢と退院時のmRSが正の相関を示した。またnon-HSE群のみの検討では、ステロイドパルス開始までの日数と退院時のmRSが正の相関を示した。【結論】辺縁系脳炎において、HSE群・non-HSE Ab(+)群・non-HSE Ab(-)群の患者数はほぼ同数であった。HSE群とnon-HSE群の鑑別に有用である特徴的な画像および臨床所見が存在した。non-HSE群では、早期のステロイドパルスが、良好な予後と関連した。

Pj-133-6

抗NMDAR脳炎における脳脊髄液所見と臨床経過との関連

金沢大学大学院 脳老化・神経病態学(神経内科学)
○清水 愛, 坂井健二, 浜口 毅, 山田正仁

【目的】N-methyl D-aspartate receptor (NMDAR)に対する自己抗体が病態に関与するとされる抗NMDAR脳炎において、脳脊髄液所見と臨床経過との関連を明らかにする。【方法】対象は血清および脳脊髄液検査結果より抗NMDAR脳炎と診断した5例。発症年齢の中央値は27歳(21-68歳)で、男性1名、女性4名。臨床経過、脳脊髄液所見や画像所見を解析した。【結果】全例で異常行動や記憶力低下といった精神症状を認め、2例では感冒様症状、1例で全身強直性痙攣が先行した。3例では精神症状に引き続き不随意運動、自律神経症状を認めた。2例では中核性低換気のため人工呼吸器管理を行った。2例は精神症状のみで回復した。腫瘍合併は成熟奇形腫2例、未熟奇形腫1例で、いずれも腹腔鏡下で切除された。腫瘍検査開始から切除までは最長1日、最長87日であった。脳脊髄液検査では単核球優位の髄液細胞数増多(7-435/μL)があり、IgG index上昇(0.80-2.32)がみられた。オリゴクローナルバンド(OCB)は3例で陽性であった。頭部MRI検査では1例でのみ異常がみられ、腫瘍が広範囲に造影され、両側側頭葉内側はFLAIR高信号を呈した。全例でmPSLパルス(1g/day)にて開始され、2例ではブレドニゾン内服の後療法を行った。大量ガンマグロブリン療法、血漿交換の追加により4例で治療開始後20-60日以後に意識障害は改善し、うち3例で髄液細胞数、IgG index、OCBが全て正常化した。髄液細胞数増多が著明であった症例では、OCB以外の髄液所見は正常化した。その後も全身痙攣、自律神経症状、中核性低換気は遷延した。シクロホスファミドパルス追加も改善はみられていない。【結論】抗NMDAR脳炎において、病初期の髄液細胞数増多は治療抵抗性の指標となる可能性がある。

Pj-133-7

抗NMDA受容体脳炎に対する免疫吸着療法の有効性

大阪医科大学病院 神経内科
○重清太郎, 中村善胤, 塚原彰弘, 谷 裕基, 宇野田喜一, 山根一志, 細川隆史, 石田志門, 中嶋秀人, 木村文治

【はじめに】抗NMDA受容体脳炎は長期昏睡状態となることが多く中核性低換気の頻度も高い。我々は早期の免疫吸着療法導入が奏功した抗NMDA受容体脳炎3例を経験した。【症例1】27歳女性。頭痛、発熱の2週間後、感情失禁、幻聴、意識障害が出現し入院。JCS30、発語はあるも意味不明で会話不能。項部硬直なし。髄液細胞数199/μL、蛋白と糖正常。頭部MRI、FLAIRで左大脳半球皮質に高信号病変を認めた。第9病日に右上肢ジストニー様運動と口ジスキネジアが出現。ステロイド薬投与に加え第17病日に免疫吸着療法を開始し、第21病日から意識レベル改善し第45病日に退院した。【症例2】20歳女性。発熱の1週間後、幻聴、不穏、意識障害が出現し入院。JCS3、項部硬直なし。髄液細胞数19/μL、蛋白と糖正常。意識レベルの低下と口ジスキネジア、咬舌が出現。第10病日にステロイド薬投与に加え免疫吸着療法を開始し意識レベル改善を認めた。第24病日からIVIGを施行して第70病日に退院した。【症例3】17歳女性。発熱、感冒症状の1週間後に意識障害と異常行動が出現し入院。JCS3、項部硬直なし。髄液細胞数38/μL、蛋白と糖は正常。頭部MRI異常なし。意識レベル低下し、左上肢ミオクローヌス、口ジスキネジアが出現した。ステロイドパルス療法と免疫吸着療法を開始し、その後に自発呼吸減弱を認めたが人工呼吸器管理には至らず、IVIGを施行して第96病日に退院した。3例とも髄液中抗NMDA受容体抗体陽性で卵巣奇形腫は認めなかった。【結論】抗NMDA受容体脳炎では腫瘍の検索とともに、ステロイド、IVIG、血漿交換療法などの免疫療法を行い、効果不良例ではリツキシマブ、シクロホスファミドの追加投与が推奨され、有効性が示されているが、治療が長期間に渡ることも少なくない。これら3例では精神症状と不随意運動より抗NMDA受容体脳炎を考えて早期に免疫吸着療法を導入したことが重症化の防止と治療期間の短縮に繋がったと考えられた。

Pj-134-1

再発性多発軟骨炎に伴う脳炎2症例の検討

1京都大学医学部付属病院 神経内科、2京都大学医学部付属病院 免疫・膠原病内科、3京都大学医学部付属病院 脳神経外科
○岡田信久¹, 和田隆史¹, 樽野陽亮¹, 真木崇州¹, 吉藤 元², 丹治正大³, 三橋寛大¹, 山門穂高¹, 上田紗希帆¹, 前川嵩太¹, 引網亮太¹, 木下久徳¹, 綾木 孝¹, 山下博史¹, 澤本伸克¹, 漆谷 真¹, 池田昭夫¹, 高橋良輔¹

【目的】再発性多発軟骨炎は全身軟骨に反復炎症を引き起こす自己免疫疾患である。神経症状を呈するものは3.9%程度と稀で、病態については不明な点が多い為、その臨床・病理像について検討する。【方法】当院で再発性多発軟骨炎に伴う脳炎と診断された2症例の検討を行い、文献的考察を加える。【結果】症例①60歳、女性。両耳軟骨炎の症状があり生検で再発性多発軟骨炎と診断されステロイド治療中、後頭部痛、物忘れ、手指振戦などの症状が出現。その後4~5ヶ月の経過で認知・自覚機能障害が進行し、無言・無動となった。頭部MRIで脳室拡大、脳室周囲・皮質下の白質病変、髄液検査で細胞数、蛋白、IgG indexの上昇を認めた。再発性多発軟骨炎に合併した脳炎と診断し、ステロイド、シクロホスファミド、アザチオプリンによる治療を開始したが難治し、高度神経障害が残存した。症例②76歳、男性。パーキンソン徴候や物忘れ、幻視などが出現。その後2~3ヶ月の経過で認知・運動障害が急速に進行し、意思疎通は困難となり、起立・歩行に全介助を要する状態となった。頭部MRIで皮質の萎縮、脳室拡大、脳室周囲白質病変、髄液検査でIgG indexの上昇を認めた。神経症状以外に耳症状はなかったが、全身FDG-PETにて両耳、多関節への集積を認め、再発性多発軟骨炎が疑われた。耳軟骨生検で再発性多発軟骨炎に合致する病理所見が得られ、脳生検でも同疾患として矛盾のない血管周囲のCD8陽性T細胞優位の浸潤、脳実質の活性化アストロサイトの増生などを認めた。インフリキシマブによる治療を開始し髄液IgG index、炎症所見は改善し症状の進行を抑制できたが、認知・運動機能障害は残存した。【結論】急速に進行する認知・運動機能障害では軟骨炎症状が明らかでなくとも、再発性多発軟骨炎を鑑別に挙げ、全身FDG-PETなどの精査を検討したほうがよい。病状が進行すると不可逆的となりうるため、早期診断・治療が重要である。

Pj-134-2

関節リウマチの免疫療法中に発症した急性脳炎2例

1京都第一赤十字病院 脳神経・脳卒中科、2京都第一赤十字病院 リウマチ内科
○猪奥徹也¹, 今井啓輔¹, 濱中正嗣¹, 五影昌弘¹, 山崎英一¹, 傳 和真¹, 山本敦史¹, 中村拓真¹, 福田 瓦², 角谷昌俊²

症例1, 64歳女性。関節リウマチ(RA)に対してタクロリムス(FK506)、エタネルセプト(ETN)投与中。歩行時のふらつきを自覚するようになり当科を受診。神経学的に軽度意識障害と右不全麻痺があり、頭部MRI-DWI・FLAIRにて両淡着球から内包膝部、両視床の高信号域をみとめ、脳液にて両頭頂葉優位の徐波がみられた。急性白質脳症を疑い、FK506とETNを休業するとともに、ステロイドパルス療法(HDMP)とアシクロビル(ACV)点滴を実施した。しかし入院後症状は増悪し、再検査したMRIにて白質病変が増悪していたため、血漿交換とステロイド後療法を追加した。その後は徐々に改善しMRIでの白質病変も消滅傾向となったため、第64病日に退院した。髄液HSV-PCRは陰性で腫瘍性病変もなかったが、血清・髄液中の抗Glu-R抗体が陽性であった。症例2, 68歳女性。RAに対してFK506とETN投与中。慢性腎不全の透析中に痙攣が出現し当院に救急搬送。神経学的に意識障害、右共同偏視、強直性痙攣があり、ジアゼパムでの鎮痙後にフェニトインとレベチラセタム(LEV)投与した。頭部MRI-DWIにて左視床内側と左側頭後頭葉の高信号域をみとめ、脳液にて左側頭部優位のPLEDs様波がみられた。急性脳症を疑い、FK506とETNを休業するとともに、HDMPとACV点滴を実施した。HDMP後より意識障害は急速に改善し第20病日に退院した。髄液中HSV-PCRは陰性で腫瘍性病変もなかったが、血清・髄液中の抗Glu-R抗体が陽性であった。退院後、FK506とETNを他院で再開されたところ、11ヶ月目に急性脳症を再発した。両症例ともRAの免疫療法中に発症した急性脳症であり、発症機序として自己免疫介在性のものが疑われた。薬剤の関連も含め文献的考察を加えて報告する。

Pj-134-3

当院で経験したリウマチ性髄膜炎の3症例

1筑波大学医学医療系 神経内科、2筑波大学医学医療系 診断病理学、3筑波大学医学医療系 脳神経外科

○遠坂直希¹, 渡邊雅彦¹, 石井亜紀子¹, 野原誠太郎¹, 三宅善嗣¹, 森山哲也¹, 柳葉久実¹, 辻 浩史¹, 富所康志¹, 中馬越清隆¹, 石井一弘¹, 王岡 晃¹, 大和万里子², 松下信悟², 野口雅之², 土月映治², 伊藤嘉朗², 阿久津義光³, 石川芳一³, 坂村 明³

【目的】関節リウマチの中核神経系合併症は比較的少なく、リウマチ性髄膜炎はかなり稀とされる。当院で経験したリウマチ性髄膜炎3症例を検討し文献的考察を加え報告する。【方法】当院で生検または剖検によりリウマチ性髄膜炎と確定診断がなされた3例について比較検討を行った。【結果】症例1は78歳女性。40歳時に関節リウマチと診断されステロイド内服治療をされていた。失語、食思不振、発熱を認め入院となった。環状関節亜脱臼による術後であり項部硬直は評価困難。髄液細胞数は10/3視野(多核球10)、髄液糖59mg/dL、髄液蛋白53mg/dLであり、ステロイド治療を行う前に急変し剖検にて確定診断となった。症例2は74歳男性。61歳時に関節リウマチと診断されステロイド内服治療となっていた。認知機能障害、歩行障害が出現し入院となった。髄液細胞数は30/3視野(多核球27)、髄液糖50mg/dL、髄液蛋白85mg/dLであり、ステロイドパルス施行後は認知機能、炎症反応及び髄液所見は改善した。症例3は73歳男性。58歳時に関節リウマチと診断されステロイド内服治療となっていた。下肢の一過性脱力が出現し入院となった。髄液細胞数は44/3視野(多核球42)、髄液糖62mg/dL、髄液蛋白43mg/dLであり、ステロイドパルス施行後、脱力発作は消失し、髄液所見は改善した。症例2及び3は共に髄膜刺激徴候を欠き、また関節リウマチの活動性の亢進は認めなかった。生検所見では軟膜への炎症細胞浸潤、壊死組織と泡沫細胞浸潤を認めたがリウマチ結節は確認できなかった。【結論】当院で経験した症例では関節リウマチの活動性とは相関せず、髄膜刺激徴候を欠き、生検でリウマチ結節を認めなかった。臨床所見のみでは診断が困難な例があるが、ステロイドによく反応することから、臨床的に疑われる場合、生検や早期治療が重要である。

Pj-134-4

当院における脳炎・脳症の臨床的及び疫学的解析

信州大学病院 脳神経内科 リウマチ・膠原病内科
○小林優也, 大橋信彦, 宮崎大吾, 岸田 大, 小平 農, 加藤修明,
関島良樹, 池田修一

【目的】近年, 自己免疫性脳炎・脳症に関連する自己抗体が多く報告され, 旧来原因不明とされていた脳炎・脳症の診断が可能になりつつある。本研究では, このような診断技術の進歩により脳炎・脳症の診断に変化が生じているのかを明らかにする目的で, 当院で経験した脳炎・脳症患者を解析した。【方法】対象は, 2010年1月〜2015年11月までの期間に当院で入院診療を行った脳炎・脳症患者24例。診療録を後方視的に検討し, 患者数の推移, 患者属性, 原因疾患等について解析した。細菌性・結核性・真菌性髄膜炎, 進行性多巣性白質脳症, 肝性脳症, 中枢神経ループス, 神経ベーチェット病は対象から除外した。【結果】対象患者24名の内訳は, 男性13名, 女性11名, 平均年齢50±19.6歳。脳炎・脳症の原因が特定可能であった患者は15例(男女比8.7, 53.6 ± 20.6歳)。特定された原因疾患は, ヘルペス脳炎4例, 抗NMDA受容体脳炎3例, 抗VGKC複合体抗体脳炎2例, 抗GAD抗体脳炎2例, インフルエンザ脳症1例, Bickerstaff型脳幹脳炎1例, 橋本脳症1例, 抗Ma2抗体脳炎1例。原因が特定できなかった患者は9例(男女比5.4, 45.3±18.9歳)。2010〜2012年における患者数は2.7/年であったのに対し, 2013〜2015年では5.7/年であった。原因不明例は, 2010〜2012年で8例中4例(50%)であったのに対し, 2013〜2015年では16例中5例(31%)であった。【結論】近年, 当院における脳炎・脳症の患者数は増加していた。これは, 新たな脳炎・脳症の疾患概念および治療法の確立により, 脳炎・脳症を疑われ当院を紹介受診する患者が増えたためと考えられた。また, 脳炎・脳症の原因となる自己抗体が研究および商業ベースで測定可能となったことにより, 原因特定率が向上したと考えられた。一方で, 近年でも原因未確定の脳炎・脳症患者が存在しており, 今後新たな疾患が概念が確立される可能性がある。

Pj-134-5

免疫療法が実施された急性脳炎・脳症例の特徴

¹京都第一赤十字病院 脳神経・脳卒中科, ²京都府立医科大学附属北部医療センター 神経内科
○山本敦史¹, 今井啓輔¹, 濱中正嗣¹, 五影昌弘¹, 山崎英一¹, 傳 和真¹, 中村拓真¹, 猪岡徹也¹, 山田丈弘²

【目的】免疫療法が実施された急性脳炎・脳症の特徴を明らかにする。【方法】2010年4月から2015年10月までに当院に緊急入院した急性脳炎・脳症のうち, 小児例を除いた連続98例を対象とした。対象をステロイドパルス療法, 免疫グロブリン大量静注療法, 血漿交換療法のいずれかの免疫療法が実施された群(IT群), 実施されなかった群(NT群)の二群に分け, 背景因子, 急性期の症状と検査所見, 原因疾患, 転帰を比較した。IT群では具体的な治療法も調べた。【結果】IT群/NT群は47/51例であった。背景因子はIT群/NT群にて男性14/36例, 発症年齢中央値51/68歳でありIT群で女性が多かった。急性期の症状はIT群/NT群にて発熱32(68%)/16(31%)例, 痙攣16(34%)/18(35%)例, 精神症状25(53%)/22(43%)例とIT群で発熱が多かった。検査所見は髄液異常(細胞数/蛋白上昇)31(66%)/11(30%)例, MRI異常(FLAIR/DWI高信号)29(62%)/18(35%)例, てんかん性異常波10(21%)/5(10%)例でありいずれの検査異常もIT群で多くみられた。原因疾患はIT群/NT群にて傍感染性9(19%)/12(24%)例, 代謝性1(2%)/10(20%)例, 自己免疫性16(34%)/1(2%)例, 高血圧性0(0%)/3(6%)例, 薬剤性0(0%)/6(12%)例, 原因不明21(45%)/19(37%)例であり, 自己免疫性/原因不明がIT群で多い傾向にあった。IT群での治療法の内訳はステロイドパルス療法47(うちプレドニゾン内服療法18)例, 免疫グロブリン大量静注療法8例, 血漿交換療法8例であり全例でステロイド療法を実施していた。転帰はIT群/NT群にて在院日数中央値37/25日, 直接自宅退院26(55%)/36(71%)例, 死亡3(6%)/2(4%)例であり, IT群では在院日数が長く, 直接自宅退院例が少なかった。【結論】免疫療法が実施された急性脳炎・脳症例では, 女性, 発熱, 検査異常, 自己免疫性/原因不明, 転帰不良が多かった。脳炎の転帰改善はステロイドを中心とした免疫療法のみでは不十分であり, 他の治療との組み合わせも考慮する必要がある。

Pj-135-1

大脳皮質基底核症候群におけるミオクロウスの病態生理

¹東京医科歯科大学大学院 脳神経病態学分野, ²東京医科歯科大学病院 検査部
○新宅 洋¹, 叶内 匡², 横田隆徳¹

【目的】大脳皮質基底核変性症・症候群(CBD・CBS)におけるミオクロウスの臨床的に皮質起源と考えられているが, 客観的データに基づく検討はまだ少ない。当院の例と文献報告を比較し, CBSでのミオクロウスの電気生理検査を中心にまとめ, その特徴を明らかにする。【方法】1980年から2015年までに当院の入院歴があり, ミオクロウスを呈した患者で, 臨床的にCBS-CBDと考えられた6例を対象とした。臨床所見, 電気生理検査, 頭部MRI, SPECTを対象患者および文献報告例と比較検討した。【結果】対象患者は全例臨床症状に明らかな左右差を認めた。頭部MRI, SPECTは対象患者のいずれも大脳皮質の非対称性萎縮, 前頭葉から頭頂葉の非対称性血流低下が認められた。電気生理検査では, 症例1で病側にgiant SEPを認め, 大脳皮質感覚野から運動野を経由する古典的な反射経路が疑われた。症例2と3は典型的なgiant SEPは伴わないが, N20-P25振幅が増大していた。この2例中1例は最短潜時42.0msのC-reflexを認めた。症例1とは異なる病態による大脳皮質感覚野の興奮性上昇が示唆された。症例4-6はSEPで異常所見がなく, 感覚刺激によるMEP振幅の異常増大が病側で見られ, 大脳皮質運動野の興奮性上昇が示唆された。この3例中2例では最短潜時60.8ms, 61.2msのC-reflexを認め, 症例1, 3とは異なる反射経路が疑われた。文献的にはSEPが正常かつMEPで皮質運動野の興奮性上昇が示唆され, C-reflexの潜時が40ms未満であることから, 感覚入力が大脳皮質運動野へ皮質感覚野を介さずに投射する経路の関与を提唱する報告例を認めた。【結論】CBSの反射性ミオクロウスには, 電気生理検査の観点から, 異なる複数の反射経路があると考えられる。画像検査, 病理学的検査を合わせて更なる検討が必要である。

Pj-135-2

病初期の進行性核上性麻痺(PSP)と多系統萎縮症(MSA-C)の電気眼振図(ENG)比較

¹天草病院 神経内科, ²銀座内科・神経内科クリニック, ³順天堂大学脳神経内科
○横田淳一^{1,2,3}, 霜田里絵^{2,3}

【目的】昨年, 本学会に於いて初期進行性核上性麻痺(PSP)が疑われた3症例の電気眼振図(ENG)検査所見を検討し報告した。3例ともENG所見は(i)顕著なsquare wave jerks(ii)水平・垂直smooth pursuitともsaccadic pursuit(iii)水平・垂直二点交互視はsaccade方向によりhypometric(時にovershoot)で, しかも(ii)(iii)は垂直でより顕著など共通した3特徴を認めた。今回, 病初期の臨床鑑別診断の難しい多系統萎縮症(MSA-C)3症例のENG検査を行い, PSP症例と比較検討を行ったので報告する【方法】起立・歩行時のふらつき, 易転倒性, 左右注視眼振など認められた発症数か月以内の初期MSAを疑わせた3症例(女性, 42, 48, 63歳)につきENG検査を行った【結果】3例のENG所見は, いずれも水平注視眼振(PSPより顕著)や上記3特徴などの点でPSPのENG所見と類似した特徴が認められた。しかしながら, smooth pursuitは水平・垂直とも同程度のcatch-up saccadeの混入目立ち障害され, 視運動性眼振・温度眼振は解発不良, visual suppression不良など異なった特徴が認められた【結果】異常眼球運動の責任病巣として, PSPでは前頭報告でsaccade及びpursuit双方に関与する虫部後葉(VL/VII)または室頂核尾部など小脳の比較的限局した神経回路の障害が考えられたが, 今回のMSAのENG所見からは上記部位に加えて小脳片葉や橋核・前庭核など脳幹諸核など病初期より広範囲の小脳・脳幹病変が考えられた。病初期のPSPとMSAの臨床鑑別診断が難しい例も多いが, 今回の検討で上記のような異なった特徴を有するENG所見が認められた点は両者の鑑別診断上有意義と考えられた。

Pj-135-3

Gille de la Tourette症候群の眼球運動検査による基底核障害の評価について

¹小児神経学クリニック, ²東京都医学研 脳発達 神経再生, ³東京大学 医学部 神経内科
○星野恭子¹, 長尾ゆり¹, 林 雅晴², 木村一恵¹, 八森 啓¹, 福田秀樹¹, 徳重真一³, 寺尾安生³

【はじめに】Gille de la Tourette症候群(GTS)の病態は, 基底核, 特に線条体にaberrant focusが生じ, Basal ganglia-thalamocortical circuitにおいて下流にある運動にかかわる神経機構の一部が脱抑制されることによると考えられている。また併発する強迫性障害の発症に脱抑制の関与が報告されている。【目的】今回我々は, 当科を初診した成人GTS例について, 眼電位(EOG)による衝動性眼球運動検査を施行し, 基底核障害の評価を行った。【対象】2015年1月〜10月まで当院を初診しEOG検査を施行した16例。男性14例, 女性2例, 平均年齢25.5±8.9歳(16.0〜47.8歳)。併発症状として, 強迫性障害(OCD)11例, 前頭葉てんかん2例認めた。【方法】Informed consentの上検査を施行。課題は視覚誘導性サッカード(visually guided saccade, VGS), 記憶誘導性サッカード(memory guided saccade, MGS)を用いた。【結果】1.MGSにおける潜時の遅れ: 6例(37.5%) 2.MGSにおけるSaccade to cueの頻度上昇: 5例(31.2%), 全例OCD合併例であった。3. Memory Saccadeの達成率の低下: 8例(50%)に認めた。【考察】Saccade to cueの上昇は, 軽度の上丘の脱抑制所見, MGSにおける潜時の延長は基底核機能障害による随意運動の発現障害が示唆された。MGSは基底核直接路の機能評価に適していると考えられており, GTSの病態に基底核障害の関与が示唆された。またOCD11例中5例(45.5%)はSaccade to cueの上昇を呈し脱抑制が示唆された。小児GTSのSaccade to cue上昇は注意力低下・衝動性によると推測され異なる病態が示唆された。

Pj-135-4

パーキンソン病における眼球運動の解析 ー8方向計測の試み

¹東京大学病院 神経内科, ²横浜労災病院, ³福島県立医科大病院 神経内科
○寺田さとし¹, 寺尾安生¹, 徳重真一¹, 松田俊二², 弓削田晃弘¹, 濱田 雅¹, 宇川義一³, 辻 晋次¹

【目的】パーキンソン病(PD)で, 眼球運動の特徴を二次元的に確認する。大脳基底核障害であるPDでは, 反射に近い眼球運動である視覚誘導性サッカード(VGS)では影響が出にくく, 大脳基底核の関与が大きいとされる記憶誘導性サッカード(MGS)で障害を強く認めることが知られるが, サッカードの方向でこの障害がどのように変わるか検討した。【方法】対象はPD 10名: Yahr分類 I〜III度, 72.2 ± 10.6 (mean ± SD) 歳と, 健康者(NC) 19名: 68.7 ± 6.0 歳。中央から垂直・水平・斜め方向の8方向へ10°または20° LED点灯を移動し, 衝動性眼球運動をEye Link IIで計測した。VGS, MGで最初のサッカードの潜時・振幅を, 水平・垂直・斜め方向試行と比較した。またMGSでは成功率も検討した。【結果】NC群で水平方向に比べ垂直方向で潜時延長を認め, PD群でも同様の傾向を認めた。NC群との比較では, VGSで斜め方向のみPD群の潜時延長が有意で, 水平以外の方で振幅低下が有意だった。多段階型サッカード(2段階以上)をPD群で多く認めたが(PD群53.2%, NC群30.3%), オーバーシュート型サッカードの出現率では有意差を認めなかった(PD群1.3%, NC群1.4%)。MGSではPD群で振幅低下・潜時延長を認め, 成功率は, PD群で低下していたが有意差を認めなかった(PD群26%, NC群39%)。【結論】PD群では, 課題に関わらず振幅低下が特徴的で, 全般的にMGSでVGSより障害が強かったが, VGSでも垂直成分を含むサッカードでは振幅低下を認め, 斜め方向のサッカードで潜時延長を認めた。さらに, 脊髄小脳変性症でみられやすいオーバーシュート型サッカードの頻度がNC群と変わらない一方, 多段階型サッカードの増加を認め, これらはPD群の特徴と考えられた。

Pj-135-5

経頭蓋磁気刺激を用いたパーキンソン病におけるジスキネジアの検討

¹福島県立医科大学 神経内科, ²東京大学 神経内科
○榎本博之¹, 門脇 傑¹, 村上丈伸¹, 榎本(中谷)雪¹, 寺尾安生², 宇川義一¹

【目的】我々はquadripulse stimulation(QPS)を用いて、ヒトにおける運動野皮質可塑性の検討してきた。一方、パーキンソン病においては運動野皮質レベルでの可塑性の異常が指摘されており、特にジスキネジアを呈する症例では脱増強の異常が報告されている。そこで、パーキンソン病患者における皮質可塑性異常の有無の評価を試みた。【方法】文書による同意を得たパーキンソン病患者20人及びコントロールとして健常者10名を対象とした。皮質興奮性の指標としては右第一背側骨間筋の運動誘発電位の振幅(MEP)を用いた。前値のMEPを測定後、(実験1)刺激直下運動野に促進性効果(LTP)をもたらす磁気間隔を5msecの刺激(QPS-5)、抑圧性効果(LTD)をもたらす刺激間隔50msecの刺激(QPS-50)のいずれかを30分間行なった後、再びMEPを経時的に測定した。(実験2) QPS-5を30分間行なった後、再びMEPを経時的に30分間測定した。その後、QPS-50を試行し、再びMEPを経時的に60分間測定し、各々刺激前との振幅比を計算し、運動野皮質興奮性の評価とした。【結果】健常者においてはLTP様効果、LTD様効果、脱増強様効果が認められた。一方、パーキンソン病患者においてはoff期においては、興奮性変化はLTP様、LTD様いずれの効果も高度に減弱していたが、on 期においてはLTP様効果、LTD様効果のいずれの効果も健常者と同様のレベルに改善していた。しかし、臨床的にジスキネジアを有しない群では脱増強様効果も健常者と同レベルの効果が認められたが、ジスキネジアを有する群では脱増強様効果が認められなかった。【結論】パーキンソン病ではQPSによるLTP様効果、LTD様効果が臨床的なoffで減弱し、onで回復する事が示されたが、ジスキネジアを有する症例では脱増強様効果のみが回復せず、パーキンソン病におけるジスキネジアの発症の運動野皮質可塑性の異常が関与することが示唆された。

Pj-135-6

Short-latency afferent inhibitionの制御にドーパミン作動性神経が関与する

福島県立医科大学大学院 神経内科
○吉田健二, 村上丈伸, 宇川義一

【目的】Short-latency afferent inhibition (SAI)は、コリン作動性神経機能異常を反映すると言われている。また幻覚や認知機能障害を有するパーキンソン病 (PD) 患者においてSAIが減弱することが報告されており、コリン系機能障害による結果と考えられる。一方、早期PDでは運動症状側のSAIが反対側よりも強いことや、L-ドパ投与によりSAIが減弱するといった報告から、SAIはドーパミン作動性神経機能も影響していると推察される。今回我々はPDのオフ・オン時および症状側・非症状側におけるSAIを記録し、ドーパミン作動性神経機能の影響について検討した。【方法】当科通院中のL-ドパ内服治療中のPD11名を対象とした。問診、神経学的診察およびイオフルパンスPECTを用いて症状側と非症状側を確認した。条件刺激として正中神経に感覚閾値3倍の電気刺激を行い、N20潜時+2ms後に対側一次運動野に磁気刺激(試験刺激)を行い、第一背側骨間筋(FDI)から運動誘発電位(MEP)を測定した。試験刺激単独および条件+試験刺激を各々ランダムで10回測定し、単独刺激のMEP振幅平均値に対する条件+試験刺激のMEP振幅平均値の比をSAIとした。L-ドパ内服後2時間(オン時)と最終服薬から5時間以上経過した時点(オフ時)で、両側FDIよりSAIを記録した。【結果】全症例で症状側と対側線条体のイオフルパン集積低下が一致した。オフ時には症状側のSAIが非症状側よりも有意に増強した。オン時では症状側のSAIが軽減し、非症状側と差が見られなかった。非症状側ではオン・オフで変化がなかった。【結論】PDにおいて、オフ時に過剰に増大していた症状側のSAIがL-ドパ投与にて軽減し、非症状側と差が見られなくなったことから、ドーパミン作動性神経もSAIに関与している。

Pj-135-7

パーキンソン病患者における光刺激強度による単純反応時間と選択反応時間の変化

相澤病院 神経内科
○磯部 隆, 柿澤昌希, 佐藤宏匡, 道傳 整, 橋本隆男

【目的】パーキンソン病(PD)における光量依存性の視覚認知障害を調べるために、PD患者と健常対象(NC)において単純反応時間(SRT)と選択反応時間(CRT)の光刺激強度による変化を比較した。【方法】PD3人(年齢46-75歳、Hoehn & Yahr 3度、MMSE 29-30)とNC3人(年齢54-60、MMSE30)を対象とした。PD群ではパーキンソニズムの左右差が少ない場合は利き手で、左右差が大きい場合には両側で測定した。抗PD薬は中止せずそのまま服用した。SRTは音響音から2-3秒後に1cm四方の光源から持続0.1秒、輝度4段階(10, 100, 1000, 10000 lx)の光刺激がランダムに提示され、光刺激の開始から示指でボタンを押すまでの時間を測定した。CRTは十文字に5個配置された光源のうち中心を含む3つの光源を同時に発光させ、縦あるいは横に一直線に揃ったパターンでのボタンを押すように指示し、パターンと光強度をランダムに変えて反応時間と正答率を計測した。外れ値への対応として、データ全体の下位10%およびCRT1000 ms以上を除外した。【結果】SRTはPD群、NC群共に光強度に指数関数的負の相関を認め、PD群はNC群に対して反応時間が遅延し暗い光でより顕著であった(PD群vsNC群: 10 lx: 297 vs 224, 10000 lx: 231 vs 208 ms)。CRTはPD群、NC群ともに光強度との相関はなく、全ての光強度の平均反応時間はNC群に比べPD群で遅延し、その差はSRTの差より大きかった(PD群vsNC群: 568 vs 438 ms)。CRT測定時の正答率はPD群75%、NC群88%とPD群で悪かった。左右差の大きいPD患者でSRTに左右差はなかったが、全ての光強度の平均CRTは症状の悪い側でより遅延した(良 vs 悪: 456 vs 513 ms)。【結論】PD群では光刺激に対するSRT、CRTともにNC群に比べて遅延し、SRTは暗い光刺激で差が大きかった。SRTではNC群、PD群ともに光量依存性は消失した。

Pj-136-1

下肢末梢神経伝導検査における振幅左右差 (第2報): 年齢層別検討からの原因の推測

¹杏林大学病院 神経内科, ²帝京大学病院 神経内科
○大石知瑞子¹, 園生雅弘², 千葉厚郎¹

【目的】末梢神経伝導検査(NCS)において、複合筋活動電位(CMAP)がないし、感覚神経活動電位(SNAP)の振幅の左右差が50%を超えると異常であるとする、所謂「50%ルール」が広く用いられている。しかし、我々は昨年の本学会で、健常者の検討から、下肢NCSでは50%ルールが必ずしも適用できないことを報告した。本研究では、年齢層別の検討を行うことにより、この左右差の原因を推定することを試みた。【方法】対象は健常者68例(男31人、女37人、25歳~93歳)。下記のNCSを左右両側で施行した。運動神経伝導検査(MCS)では、脛骨神経、深腓骨神経短趾伸筋(EDB)記録と前脛骨筋(TA)記録、感覚神経伝導検査(SCS)では、腓腹神経(順行、逆行)、浅腓骨神経、内側足底神経、CMAPもしくはSNAPの頂点間振幅を測定し、左右差を評価した。対象を、A群: 26例(39歳以下: 男12人、女14人)、B群: 18例(40歳~59歳: 男11人、女7人)、C群14例(60歳以上: 男8人、女6人)と3群に分類し、年齢層別での検討を行った。【結果】脛骨神経と深腓骨神経TA記録のMCSは全例で左右差50%以内であった。年齢層別に分類すると、50%を超える左右差が見られたのは、腓骨神経EDB記録MCSでA群23%、B群6%、C群29%、SCSでは、腓腹神経順行法A群4%、B群0%、C群14%、逆行法A群8%、B群6%、C群7%、浅腓骨神経A群12%、B群11%、C群36%、内側足底神経A群8%、B群6%、C群0%であった。いずれも加齢に伴う有意な変動はなかった(Mann-Whitney U 検定)。【結論】下肢NCSでの振幅左右差50%以上の例の比率に、加齢に伴う有意な増加は見られなかった。このことから、振幅の大きい左右差が生じるのは、加齢に伴う潜在的な単ニューロパチーの合併などが原因ではなく、生来の変異のためであると推定された。

Pj-136-2

FAPにおける順行性感覚神経伝導検査 (near nerve法) の有用性

¹信州大学医学部 脳神経内科・リウマチ・膠原病内科, ²信州大学医学部附属病院 卒後臨床研修センター
○小平 農¹, 森田 洋², 大橋信彦¹, 池田修一¹

【目的】トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー(FAP)では発症後に軸索障害が急速進行するため、通常の表面電極を用いた逆行性感覚神経伝導検査(逆行法)による感覚神経活動電位(SNAP)の導出が発症早期より不能となる。逆行法と比較し、より小さなSNAPが導出可能とされている針電極を用いた順行性感覚神経伝導検査(near nerve法)のFAPにおける有用性を検討する。【方法】対象はFAP患者104名に施行した感覚神経伝導検査266回。上肢では尺骨神経、下肢では脛骨神経で表面電極を用いた逆行法を行い、SNAPの導出できなかった場合にnear nerve法を追加施行した。逆行法でSNAP導出が不能で、near nerve法でSNAP導出可能であった割合や長期経過観察例につき検討し、near nerve法の有用性を検討した。【結果】尺骨神経では逆行法266回中、SNAP導出可能が217回(82%)、導出不能が49回(18%)であった。Near nerve法を追加施行した20回中、SNAP導出可能が18回(90%)、導出不能が2回(10%)であった。脛骨神経では逆行法127回中、SNAP導出可能が30回(24%)、導出不能が97回(76%)であった。Near nerve法を追加施行した64回中、SNAP導出可能が44回(69%)、導出不能が20回(31%)であった。トランスサイレチン四量体安定化薬にて治療中のFAP症例においては、near nerve法により5年にわたり感覚神経伝導機能を評価可能な症例もあった。【結論】FAPにおいてnear nerve法を用いることにより、逆行法のSNAP導出不能例の多くでもSNAPの導出が可能となり、感覚神経伝導機能の長期経過観察も可能となる。一方、near nerve法は検査に多少の熟練を要し、針電極と神経との位置関係によりSNAPの振幅が大きく変動するなどの問題点もある。

Pj-136-3

重症筋無力症患者における反復刺激誘発筋電図からみた臨床像の検討

福岡大学病院 神経内科
○津川 潤, 小倉玄睦, 米良英和, 井上琴恵, 深江治郎, 坪井義夫

【目的】重症筋無力症(MG)の診断は、典型的症状を有している場合には比較的容易であるが、典型的な症状を有さず、特異的抗体が陰性である場合には、電気生理検査が重要となる場合がある。電気生理検査の一つである反復刺激誘発筋電図(RNST)は、複数の被検筋で行われる場合が多いが、各筋での陽性率が異なることが知られている。われわれは、MG患者において複数の筋でRNSTを行い、被検筋ごとの臨床的特徴について検討した。【方法】当院で診察したMG患者46例において、ADM、Trapezius、Frontalisの3筋においてRNSTを行い、陽性率および各被検筋ごとにRNST陽性群とRSNT陰性群の臨床的特徴について検討した。【結果】各筋における陽性率は、ADM (n=40) 27.5%、Trapezius (n=35) 57.1%、Frontalis (n=29) 48.3%であった。3つの筋をすべて検査した22例における検討では、TrapeziusはADMに比べ有意に陽性率が高いことが示された(p=0.016)。RNST陽性・陰性の比較では、ADM、Trapezius、Frontalisすべてにおいて、陽性群が陰性群に比べ抗ACh-R抗体価が有意に高く(p=0.002)、Frontalisにおいては、陽性群が陰性群に比べQMGsが高い(p=0.003)ことが示された。【結論】MG患者におけるRNSTでは、Trapeziusの陽性率が高く、RNSTは、3筋すべてで行うことが望ましいが、特にTrapeziusを優先させるべきである。Frontalis陽性群は、陰性群に比べQMGsが高いことから、RNSTにおいて、Frontalis陽性の症例は重症度が高い症例が含まれていると考えられる。

Pj-136-4

振動覚の伝導経路に関する臨床的考察

新潟大学脳研究所 神経内科
○金澤雅人, 西澤正豊

【目的】深部感覚は、関節位置覚と振動覚からなる。関節位置覚と振動覚は、さまざまな神経障害により同程度傷害される事が多いが、時に関節位置覚と振動覚の障害の程度に乖離することがある。関節位置覚は、脊髄後索を上行するが、振動覚の脊髄経路は脊髄後索以外も想定されている。今回、深部感覚障害を呈した症例のMRI画像所見を踏まえて、振動覚の伝導経路に関して臨床的に検討した。【方法】12年4月から15年11月まで当科に入院し、振動覚と関節位置覚の障害を呈した例を後ろ向きに検討した。病変の局在は、末梢神経伝導検査、頭部脊髄MRIで同定し、末梢神経、脊髄（後索、側索）、頭蓋内（大脳・脳幹）に分類した。糖尿病薬で加療されているかHbA1c値6.5%以上の糖尿病症例は除外した。【結果】対象は、41例存在した。末梢性神経障害例（N=25）は、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎、POEMS症候群、血管炎など原因は様々であったが、振動覚のみが低下消失していた例（N=13）と、振動覚と関節位置覚共に障害していた例（N=12）であった。また、脳幹病変による例（N=3）は、延髄2例、橋1例で、振動覚のみの低下例（N=2）と、両者が傷害されていた例（N=1）であった。一方、視神経脊髄炎、悪性リンパ腫、頸椎性脊髄症など多岐にわたる脊髄障害の例（N=13）は、関節位置覚が保たれ、振動覚が障害されていた例（N=5）（病変局在：後索病変2例、側索病変1例、後索+側索病変2例）と両者が傷害されていた例（N=5）（病変局在：後索病変3例、側索病変1例、後索+側索病変1例）のほかに、振動覚が保たれ、関節位置覚が障害された例（N=3）（病変局在：後索病変2例、後索病変+側索病変1例）を認めた。【結論】振動覚は、後索のみならず、側索内側も上行すると考えられる。そのため、脊髄障害では、病変局在によって、振動覚が保たれる関節位置覚傷害の乖離性障害を呈する少数例が存在する。

Pj-136-5

痙性斜頸のボツリヌス(BTX)治療における針筋電図モニタの有用性

¹東京クリニック ボツリヌス神経治療センター、²東京女子医科大学 神経内科
○大澤美貴雄¹, 飯嶋 睦²

【目的】痙性斜頸(ST)のBTX治療成績を向上させるには、モグラ叩き現象や、未治療時の回旋が改善・消失した後も残存する対側への回旋困難における原因筋の正確な評価が必須である。前者は、BTX治療で標的筋の筋緊張亢進が改善するも、類似する機能を有する他の頸部筋の緊張が代わりに入り進し、同治療前の異常頭位に近似した頭位が惹起される現象ある。本研究では、上記症状の評価に対する針筋電図(nEMG)モニタの有用性を検討した。【対象】モグラ叩き現象の評価に、主症状が頸頭部の回旋6例、側屈4例で、全例未治療例、ボツリヌスA型毒素(BTA)治療を5回以上反復中の一側回旋困難の評価には5例。【方法】BTAは、初回100単位より開始し、約3ヶ月間隔で、効果、副作用をみながら漸増した。尚、BTA 100単位を生理食塩液2mlで溶解した。nEMGは、隆椎付近の体表面に置かれた電極と、BTAを詰めた注射筒の注射針根元を鰐口クリップで噛ませ、頸頭部筋刺入時の両者間の電位差を、BTA施注直前に記録した。【結果】1) BTA初回治療のBTA低用量でも、回旋、側屈全例でモグラ叩き現象が認められた。nEMG上の最大振幅は、前者で初回治療前に回旋側の頭板状筋、下頸斜筋から2回目治療直前には回旋側の肩甲挙筋、回旋対側の胸鎖乳突筋等に全例変化した。側屈例では初回治療前に胸鎖乳突筋、上頸斜筋等から2回目治療直前には頭板状筋、僧帽筋前縁等に全例変化した。2) 一側回旋困難例では、nEMG上、最大振幅筋は、安静時の回旋側頭半棘筋、対側胸鎖乳突筋と、困難側への回旋試行時、回旋側下頸斜筋、広頸筋等で、両者で、5例中4例で相違した。【結論】1)nEMGモニタは、BTX治療によるモグラ叩き現象で微妙に変化する原因筋を的確に評価しうる。2) 一側への回旋困難例では、nEMGモニタ上、困難な回旋試行時、回旋困難に関与する筋を同定し、そのBTX施注で回旋困難を消失させる。以上より、nEMGモニタはBTX治療成績を向上させる。

Pj-137-1

rTMSは脳卒中後麻痺手の動作時脳活動をどのように変化させるか 2

福井総合病院 リハビリテーション科
○村松倫子, 佐藤万美子, 林 広美, 三浦豊章, 小林康孝

【目的】近年、1Hz以下の低頻度の反復性経頭蓋磁気刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation: rTMS)を用いて運動野を刺激することにより、大脳半球間抑制を減弱させることができるようになった。我々は、慢性期脳卒中患者の健側運動野へ刺激を行い、半球間抑制を減弱させることにより患側の運動野の活動を変化させ、患肢の機能を改善するとともに、rTMS前後でfunctional MRI (fMRI)を撮影し、脳活動の変化を可視化しようと試みた。【方法】脳卒中発症から6か月以上経過した慢性期脳卒中患者、10名。患側は左脳7名、右脳3名。rTMSはマグネシウム社の8の字コイルを用い、刺激は健側運動野に1Hの頻度で1200発/回を1日2回、10日間与えた。rTMS施行中は患肢に対する通常のリハビリを併用した。上肢機能は、握力、簡易上肢機能検査(STEF)など9種の評価法を用いて評価した。fMRIはGE社のOptima MR360 1.5T機を用い、echo planar imaging (EPI)法を用いて撮影を行った。EPI法はTR 3秒、TE 40ミリ秒、flip angle 90度、スライス厚4.0mm、マトリックス64×64で撮影した。撮影中に、左手を開閉または指タップを10秒ずつ3回行う課題を与え、その間の脳活動を検討した。麻痺が重度の場合は運動のイメージを行わせた。構造画像としてT1画像を撮影した。運動の評価及びfMRIをrTMSの前後に行い比較した。【結果】全例において、上肢機能評価では点数の向上を認めた。fMRIでは、rTMS前に比べrTMS後で、脳活動が限局したものの3例、活動が消失したか拡散したもの3名、変化のないもの4名であった。【結論】適切なリハビリにrTMSを組み合わせたことにより、慢性期の脳卒中患者であっても運動機能の改善を導くことができる。また、脳活動にも変化を引き起こすことが可能であるが、その評価の際には課題の設定などを適切に行う必要がある。

Pj-137-2

携帯歩行計を用いた片麻痺患者の歩行解析 第2報

¹順天堂大学医学部附属浦安病院 リハビリテーション科、²順天堂大学医学部附属浦安病院 脳神経内科、³株式会社LSIメディエンス、⁴東京医科大学 医学教育学講座
○相場彩子^{1,2}, 西山あゆみ¹, 志村秀樹², 卜部貴夫², 米山 満³, 三苫 博⁴, 林 明人^{1,2}

【目的】歩行障害の中でも片麻痺は視覚的に分かりやすく、傍目にも気づきやすい。携帯歩行計は歩行の加速度変化を簡単に記録できるツールである。今回、われわれは昨年に引き続き、携帯歩行計を用いて片麻痺患者の歩行を解析し、2つの指標（水平面のスピン、Y変位差）が片麻痺患者の歩行評価に有用であったので報告する。【方法】自立歩行可能な片麻痺患者9名（左麻痺5名、右麻痺4名、平均60歳）で深部感覚障害のない患者を対象とした。体幹部に歩行計を装着し10m歩行（5m往復）にて、歩行速度、歩幅、歩行率、加速度、歩行計の描く軌道を解析し、age matchした健常者の歩行と比較検討した。実際の計測は発表者が行い、歩行解析は別の担当者が実際の患者の歩行を観察せずに行った。【結果】健常者では水平面で歩行計の描く軌道（水平面のスピン）が8の字様にクロスすることが観察できた。麻痺患者では水平面のスピンにおいて軌道がクロスせず楕円形を描き、左麻痺では時計回り、右麻痺では反時計回りの軌道を描いた。水平面のスピンの時計回りを+1、反時計回りを-1と設定すると、健常者では+1、左麻痺では+1、右麻痺では-1に近づくことが観察され、数値化できた。次に冠状面における上下方向の変位をY変位差と設定すると、健常者では左右対称の軌道を描くためにY変位差は0、左麻痺ではプラス、右麻痺ではマイナスに分類できた。本計測では、全ての対象患者において左右どちらの麻痺かを、実際の歩行を観察せずとも判別する事ができた。【結論】片麻痺患者の歩行を客観的に評価する方法として、携帯歩行計の軌道における2つの指標（水平面のスピン、Y変位差）が有用であると考えられた。今後、歩行携帯計による歩行速度、歩幅、歩行率、加速度に加えて、軌道を解析することで歩行障害を検出できる可能性があり、健診などを含めた臨床の現場で活用できるツールであると考えられた。

Pj-137-3

慢性期脳卒中患者の歩行障害に対するハンカチ・ガイド トレーニングの効果

汐田総合病院 神経内科
○南雲清美, 菊池雷太, 廣瀬真次

【目的】小脳障害患者の運動失調性歩行に対してハンカチ・ガイドは歩行全体を改善させる効果がある事を報告した。今回、慢性期脳卒中患者の歩行障害に対しての効果について検討を行った。【対象】患者9例（男性5例、女性4例）、平均年齢72.0±9.2歳、経過平均2.8年、病変：視床4例、内包後脚3例、被殻1例、脳幹1例、健常対照者7例。【方法】1. 定性的評価：ビデオ撮影、歩行分析検査を施行し評価した。2. 定量的評価：1) 自由（杖）歩行、2) ハンカチ・ガイド歩行（健側手指でハンカチを把持した）、3) その後の自由（杖）歩行、以上の3条件での歩行速度、歩幅、歩調の3因子について評価した。3. 測定方法：10 mの歩行路を3回歩行させて測定した。【結果】1. 定性的評価：ハンカチ・ガイドによって患側下肢にも体重をのせる事が可能となり、あるいはそれを安定化させた。それによって骨盤が水平に維持され歩行が正常化した。2. 定量的評価：1) 自由歩行に比較してハンカチ・ガイド歩行では歩幅は広がり歩調は増加し、歩行速度は19%有意に改善を認めた。2) 自由歩行に比較して、ハンカチ・ガイド後の自由歩行においても、歩行速度は6%有意に改善を認めた。【考察】慢性期脳卒中患者の歩行では常に健側下肢に体重を載せながらゆっくり前進するのが特徴である。ハンカチ・ガイドでは体重を患側下肢にも載せることが可能となり、歩行に改善を認めた。ハンカチ・ガイドの効果としては運動麻痺を代償するのではなく、むしろバランスを向上させ上体の姿勢を安定化させる事と、転倒を防ぐ安心感を与え歩行を正常化すると考える。慢性期脳卒中患者に対しハンカチ・ガイドを使ったりハビリを行う事は歩容の改善に対して有意義と考えられる。

Pj-137-4

脳卒中後うつ病に対するデュロキセチンの効果

鹿児島大学病院霧島リハビリテーションセンター リハビリテーション科
○松元秀次, 下室蘭恵, 川平和美

【はじめに】脳卒中後うつ病 (post-stroke depression: PSD) は、脳卒中後遺症の中でも頻度の高いもので、リハビリテーションを実施していくうえでの阻害因子である。PSD の診断は内因性うつ病と異なり身体機能、認知機能などの影響を受け、その診断の難しさが指摘されており、治療に難渋する場面も多い。【目的】PSDを伴う脳卒中患者に対してセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬であるデュロキセチンを投与し、うつ症状や痛みの評価、生活の質 (quality of life: QOL) の評価を行った。【対象と方法】対象は脳卒中患者24名（年齢56.4±18.2歳）、デュロキセチンは20mgから投与を開始し、1-2週後に40mgへ増量した。評価項目は、うつ状態についてはハミルトンうつ病評価尺度 (HAM-D)、疼痛についてはNumeric Rating Scale (NRS) と簡易疼痛調査 (brief pain inventory: BPI)、QOLについてはBPIの機能障害項目を用いた。投与前と投与8週後の各評価項目の比較を行った。【結果】投与前のHAM-Dは、15.4±4.8とKearnsの基準 (17項目版)での中等度のうつ病が多くを占めていた。投与8週後には、9.2±4.6と有意な改善がみられた。NRSは、6.4±2.5から3.4±2.3、BPIの疼痛重症度項目は、最も強い痛みで7.5±2.8から4.7±1.5へ有意な改善がみられた。QOLとしてのBPIの機能障害項目は、7項目の平均で6.4±2.6から4.4±3.4へ有意に変化した。特に日常生活の全般活動、気分・情緒、睡眠で改善が大きかった。【結論と考察】デュロキセチンは、うつ病改善と疼痛緩和の効果を同時に得ることができ、リハビリテーションを進めるうえでも効果が期待される。

Pj-137-5

脳梗塞における言語聴覚士の早期介入の影響

¹横浜医療センター神経内科, ²横浜市立大学医学部神経内科
○浅野徹也¹, 小林絵礼奈¹, 遠藤雅直¹, 田中章景², 高橋竜哉¹

【目的】脳梗塞患者における早期リハビリテーションの重要性はよく知られているが、本研究では言語聴覚士の早期介入がもたらす影響について検討する。【対象】当科に入院し、平成26年4月から平成27年3月までの間に転科や死亡を除き退院した脳梗塞患者の内、医師の判断で入院時禁食とし、意識がJapan coma scale (JCS)1桁であるものを対象とした。【方法】診療録を後方視的に参照し、年齢、性別、脳梗塞のタイプ、入院時のNIH stroke scale (NIHSS)とJCS、失語の有無、言語聴覚士介入時期、退院時食事形態(刻み食以上の経口摂取率)、退院時のNIHSS、modified Rankin scale (mRS)、在院日数などの項目を調査した。言語聴覚士介入時期が2日以内を早期介入群とし、3日以降に開始になった後期介入群との2グループに分けて比較検討した。【結果】58例の対象脳梗塞患者は、早期介入群30例と後期介入群28例の2グループに分類された。両グループで、年齢、性別、脳梗塞のタイプ、入退院時のNIHSS、失語の有無、mRS、刻み食以上の経口摂取率では差を認めなかった。在院日数は早期介入群では平均24.7日で、後期介入群の34.4日に比べ有意な短縮を認めた。【結論】JCS1桁の脳梗塞患者における2日以内の言語聴覚士の介入は、在院日数の短縮をもたらす可能性があると考えられた。

Pj-137-6

神経機能解剖学的に説明困難な上下肢麻痺患者へのrTMS併用リハビリテーションの試み

¹信州大学病院 第三内科, ²鹿教湯三才山リハビリテーションセンター 鹿教湯病院 神経内科
○小川有香¹, 尾澤一樹¹, 井井 聡², 関島良樹¹, 池田修一¹

【目的】近年、反復経頭蓋磁気刺激治療 (rTMS) は、その低侵襲性ゆえ、うつ病、パーキンソン病、難治性疼痛等、神経疾患の症状を改善させる手段として応用されている。今回、当科で経験した、神経機能解剖学的に説明困難な上下肢麻痺患者に対しrTMS併用リハビリテーションを行い、その治療効果について検討した。【方法】対象は、片麻痺を生じ精査を行うも異常を認めなかった、若年女性2例(暫定)。入院のうえrTMSを施行した。倫理委員会の承認を得て、本人、家族に検査結果、rTMSの成果、リスクと安全性を説明し、同意を得た。上肢に8の字コイルを、下肢にダブルコーンコイルを使用し、病側大脳半球運動野に10Hzの高頻度rTMSを10分間(1000発)行い、集中的リハビリと自主トレを行った。これを1セッションとして10日間行い、以後は0.2Hzの低頻度rTMSを5分間(60発)施行後に同様のリハビリを行うセッションを14日間行った。効果判定は関節可動域(ROM)や治療前後のfMRI等で評価した。【結果】(暫定)有害事象は認めなかった。1例目は、治療開始後、約3週間現在で手指の屈曲伸張、手の回内回外や肘関節屈曲(重力に抗する)を認めるまでに回復した。2例目は、治療導入に向け準備を進めている。【考察】conversion患者の運動麻痺に対するrTMS併用リハビリが有効であったとする報告を散見するが、いずれもプラセボコントロールが不十分で、プロトコルや評価方法に統一性がなく、多施設多数例での報告はない。エビデンスレベルの高いRCTが待たれる。【結論】rTMS併用リハビリテーションは、神経解剖学的に説明困難な上下肢麻痺を認める患者に有効である可能性が示唆された。

Pj-138-1

パーキンソン病における認知機能低下と入院リハビリテーション効果との関連性の検討

城南病院神経内科
○内野克尚, 小出達也, 内野 誠

【目的】PD患者で、認知機能低下の重症度と入院リハビリテーション(入院リハ)効果の関連性を明らかにする。【方法】2014年1月から2015年4月までの期間に当院で入院リハを施行したPD患者連続107例のうち、PDDに関連しないアパシー、抑うつ、幻覚妄想症状の合併と、他疾患における運動機能障害がみられる症例を除いた58例(平均年齢:74.8±6.8歳、入院期間:81.3±43.6日、罹病期間:8.0±4.8年、抗PD薬レボドパ換算量(LED):386±218mg/日、Hoehn-Yahr重症度:3.9±0.8)について、認知機能評価をMMSE、MOCA-J、FABを用いておこなった。認知機能低下群(MMSE≤23点、MOCA-J≤25点、FAB≤12点)と正常群(MMSE≥24点、MOCA-J≥26点FAB≥13点)の両群間の入院リハ効果を、FIM effectivenessを用いて後方視的に調査した。【結果】MMSE、MOCA-Jにおいて、認知機能低下群と正常群間で、入院リハ効果に有意差はみられなかったが、FABでは、12/13点間をcut offとすると、認知機能正常群に比べて低下群において有意に入院リハ効果が低かった(P=0.0196)。【結論】PD患者の認知機能低下は、入院リハ効果と関係しており、リハ効果を評価する認知機能スケールとして、前頭葉機能評価(FAB)が有用であることが示唆された。入院リハ効果を事前に予測する因子のひとつとして、入院リハの適応、リハメニューを検討する際に有用となる可能性がある。

Pj-138-2

床振動情報に基づく歩行パターン解析からみた転倒リスクの検出

¹福井大学医学部附属病院 神経内科, ²横浜国立大学 大学院工学研究院 システムの創生部門, ³福井大学医学部附属病院 リハビリテーション部, ⁴福井大学医学部 地域プライマリケア講座, ⁵電気通信大学 大学院情報工学研究科, ⁶福井県済生会病院 脳神経センター 神経内科
○山村 修¹, 加藤 龍², 佐久間良顕², 久保田雅史³, 伊藤有紀子⁴, 横井浩史⁵, 榎本崇一⁶, 濱野忠則¹

【目的】神経疾患のADL維持にとって、転倒リスクの検出と迅速な予防対策の実施は重要な課題である。今回我々は新たな転倒検地センサ一開発の一環として、床振動情報による歩行パターン解析と転倒リスクの検討を行ったので報告する。【対象と方法】対象は6名(男性5名、女性1名、平均69.7±16.1歳)で、内訳は健康者1名、脳梗塞(BI、軽度片麻痺)2名、慢性下肢動脈閉塞症(PAD)1名、多系統萎縮症(MSAC)1名、脊髄小脳変性症(SCD)1名で、健康者以外は転倒経験者であった。ベニヤ板で全長7mの歩行路を作成し、床振動音収集センサー3台を等間隔に設置して振動情報を収集した。被験者は素足で歩行路を5回歩行し、3台のセンサーから振動音を収集した。収集音から被験者の左右各脚のステップ時間を算出した。同時に3次元動作解析装置(モーションキャプチャー VICON-MX、カメラ10台、以下MC)を用いた歩行解析も行った。【結果】MC解析では転倒経験者は健康者よりも歩行速度が遅く(51.2±21.0 vs 96.3cm/s)、頸椎側方変位が大きかった(5.0 vs 77.8mm)。各脚のステップ時間のばらつきに関しSDが0.4秒以上をリスクと設定した場合、被験者のうち3名(BI、MSAC、SCD)4股が高リスクであった。また2名でステップ時間の有意な左右差を認めた(BI例、左脚0.59±0.01秒 vs 右脚0.56±0.01秒、 $p<0.01$ 、PAD例、左脚0.70±0.04秒 vs 右脚0.63±0.02秒、 $p<0.01$)。【結語】転倒経験者は全例でステップ時間の有意な左右差もしくは各脚のステップ時間のばらつき所見のいずれかを有していた。床振動情報による歩行パターンの解析は、見守りセンサーとして転倒リスクの検出と転倒予防に寄与する可能性が示唆された。

Pj-138-3

Training Strategy for Parkinson's Disease Moderateの実施状況①-身体機能に着目-

¹相模原病院 リハビリテーション科, ²相模原病院 神経内科, ³鳥取医療センター リハビリテーション科, ⁴鳥取医療センター 神経内科
○堀川拓海¹, 池山順子¹, 丸谷龍思¹, 澤田 誠², 森岡真一³, 森 智美³, 野崎 心³, 土居 充⁴, 下田光太郎⁴, 長谷川一子²

【はじめに】パーキンソン病(PD)の治療にはリハビリテーション(リハビリ)の継続が不可欠であり、患者自身による自主訓練が鍵となる。リハビリは早期に介入する重要性が知られており、LSVT®BIGは運動機能低下に有効であるが、自主訓練が定着しづらい点がある。一方、パンフレット等で広く知られる"リハビリ"は簡便である一方で、運動機能改善には不十分である。今回自主訓練の継続を念頭におき、運動機能改善を目的としたリハビリプログラム Training Strategy for Parkinson's Disease Moderate (TSPD-M)を作成し、その効果と今後の展望について報告する。【TSPD-P】速いリズムの音楽に合わせ、steppingなど14項目を設定した。TSPD-Mは速いリズムの音楽に合わせ、患者に身近なものとなるよう工夫した。自主訓練を継続できるようにDVD・パンフレットを作成し、配布した。また訓練実施頻度の確認および意欲の向上のためにリハビリ日誌を作成した。【方法】PD患者5名(Yahr II~III)に対して、入院3週間で全15セッションのTSPD-Mを実施した。実施前後にTimed up and go Test (TUG)と10m歩行試験を実施し、姿勢評価は静止立位の体幹前傾・側屈角度を、筋力はMMTにて評価した。【結果】平均的な症例を提示すると、TUGは13.59→8.88秒、10m歩行は10.22→7.19秒、21→15歩、歩幅0.48→0.67m。姿勢は前傾10°・左側屈5°→前傾・側屈0°、筋力は体幹屈曲3→4、体幹伸張4→5へと改善を示した。【考察】TSPD-M実施により歩行・姿勢・筋力改善が得られた。TSPD-Mでは速いリズムの音楽で行うことで運動意欲の改善を促し、運動内容を益々難しく患者に身近なものとする事で覚えやすく、また必要な運動範囲を患者と共有しやすくなったことが、運動範囲の拡大を可能にしたと考える。今回は訓練中の転倒はなかったが、自主訓練中の転倒の有無、また自主訓練により更なる機能改善を得られているかを症例数を重ね、検討してきたい。

Pj-138-4

Training Strategy for Parkinson's Disease Moderateの実施状況②-発声機能について-

¹国立病院機構 相模原病院 リハビリテーション科, ²国立病院機構 鳥取医療センター リハビリテーション科, ³国立病院機構 鳥取医療センター 神経内科, ⁴国立病院機構 相模原病院 神経内科
○池山順子¹, 堀川拓海¹, 丸谷龍思¹, 森 智美², 澤田 誠², 森岡真一², 野崎 心², 土居 充³, 下田光太郎³, 長谷川一子⁴

【はじめに】パーキンソン病患者に対してのリハビリテーション介入は必要に応じて身体機能・言語機能訓練を行うが、病院や介護保健領域では言語聴覚士が不在のために言語機能訓練を行えない場合がある。今回身体機能訓練だけでなく発声訓練も含んだ新規リハビリテーションプログラム Training Strategy for Parkinson Disease Moderate (TSPD-M)を作成し検討したので、発声機能面の効果およびTSPD-M実施状況について報告する。【TSPD-Mの作成方法】運動機能訓練として全14項目を選定した。ほとんどの項目で数を数えながら運動を行うよう設定した。また運動機能訓練のひとつは声門閉鎖を促すために上肢を振りおろしながらの発声訓練を設定した。TSPD-Mの自宅でも行えるようパンフレットとDVDを作成し、渡すこととした。また訓練実施回数の把握および訓練実施の動機づけのために訓練日誌も作成した。【方法】入院患者に対しTSPD-Mを1週間に5日、全15セッション実施した。発話に関する評価として、TSPD-M実施前後に母音発声時の声量測定および発声持続時間を測定し、検討した。【結果】Hoehn-Yahr重症度分類II-IIIの入院患者5名に実施した。平均的な症例を提示すると声量は介入前74dB→91dBに、MPTは1.81秒→1.36秒に改善した。日常生活内でも声量の改善を認めた。訓練日誌には訓練実施の有無を記載していた。入院中の自主訓練も行っていたが、自主訓練の実施場所に苦慮している場面も見受けられた。【考察】TSPD-Mを実施したことで母音発声時の声量・発声持続時間ともに改善した。パーキンソン病の発声訓練ではLee Silverman Voice Treatment LOUDの有効性が報告されているが、訓練の実施には有資格者を必要とする。それに対しTSPDは発声訓練に特化せず、身体訓練と共に発声を行う訓練方法である。TSPD-Mは言語聴覚士不在の臨床現場でも声の改善をもたらす訓練方法となる可能性が示唆された。

Pj-138-5

「片付けられない症候群」を呈したパーキンソン病関連疾患患者の精神・心理学の検討

徳島病院

○谷口百合, 宮田 七, 川道久美子, 有井敬治, 三ツ井貴夫

【背景】パーキンソン病（Parkinson's disease: PD）及び進行性核上性麻痺（Progressive supranuclea palsy: PSP）は、錐体外路徴候を示す進行性の神経変性疾患である。我々はPD/PSP患者で、いわゆる「片付けられない症候群」が観察されたことから、若干の検討を加えて報告する。【対象と方法】対象はPD3例（患者1・3）、PSP1例（患者4）である。本4例は、常に病室を片付けている動作をするものの、かえって前よりも散らかしてしまうという共通する傾向があった。本患者に片付けられない症候群チェックリストで片付けに関する意識調査を実施した。また、認知機能検査としてMMSE、FAB、MoCA-J、BADsを実施し、神経症的傾向を評価するためにMPI性格検査を実施した。【結果】本患者の片付けに関する意識調査では、片付けられない症候群で当てはまるべきほとんどの項目が当てはまらず、「片付けられない」ことの自覚の欠如が認められた。認知機能検査は4例ともにMoca-Jで軽度～重度の認知機能低下を認めたが、MMSE、FAB、BADsでは必ずしも低下はみられず、認知機能の低下はあるもののその程度は様々であった。MPI性格検査は、4例ともに神経質というよりはなおらで、内向的でもない、健常と変わらない結果であった。【考察】本4例の「片付けられない」病識の欠如は、認知機能の低下により、自分の遂行機能障害の存在を自覚できないことが関与していると考えられた。本4例の「片付けられない症候群」には、もともと綺麗好きな（病的ではないが、こだわりが強い）性格であることと、認知機能障害に伴う遂行プログラムの障害を合併したことが影響していると考えられた。

Pj-138-6

HTLV-1関連脊髄症におけるHALを使用した歩行リハビリテーションの長期経過の研究

国立病院機構新潟病院 神経内科

○遠藤寿子, 池田哲彦, 飛永雅信, 大田健太郎, 会田 泉, 米持洋介, 中島 孝

【目的】HAMは発症すると痙性対麻痺による歩行障害や膀胱直腸障害などにより次第にADLが低下する。HAMの治療としてはステロイドやインターフェロン α などがあるが、症状の進行を完全に抑制することは難しく、治療薬の開発研究とともに、歩行訓練を含むリハビリテーションプログラムを工夫することが、車椅子生活や寝たきりになることを可能な限り回避し、ADLを維持するために重要である。そこで、HAM患者に対するホイストを使用した通常の歩行訓練とロボットスーツHAL（HAL-FL05など）を使用した歩行訓練の長期的効果を検討した。【対象・方法】2014年2月から2015年12月までにロボットスーツHALを使用し、歩行訓練を実施したHAM症例を抽出し、診療録から基本情報、歩行訓練の実施内容、2分間歩行テスト（2MWT）の結果などを後方視的に集積し、ホイストを使用した通常の歩行訓練（以下、ホイスト歩行訓練）の累積回数、HAL（FL-05など）を使用した歩行訓練（以下、HAL歩行訓練）の累積回数と歩行機能変化を検討する。【結果】症例は12症例（年齢59.8±10.8歳、男性：女性=1:11、OMSD4.6）。ホイスト歩行訓練は9症例で実施した（訓練回数3.21回）。ホイスト歩行訓練では6回の歩行訓練で歩行機能の改善がプラトーとなった。HAL歩行訓練は12症例で実施した（訓練回数10.57回）。9回以上のホイスト歩行訓練を実施した8症例のうち5症例でHAL歩行訓練によって歩行機能がさらに改善した。歩行訓練開始後1年以上（13-21か月）経過している4症例において訓練開始時と比較して最終評価時の2MWTは平均1.35倍の距離を維持していた。【結論】HAMにおけるHAL歩行訓練はホイスト歩行訓練に比較して、歩行機能改善効果が高く、ホイスト歩行訓練で歩行機能がプラトーに達した症例でもHAL歩行訓練を追加することでさらに歩行機能が改善すると思われる。今後、HAMにおけるHAL歩行訓練の長期的な歩行改善効果についてさらに検討する必要がある。

Pj-138-7

神経難病に対する集成的リハビリテーションの效果に影響する因子の検討

みどり病院 神経内科

○矢島隆二, 江口郁代, 川村邦雄, 成瀬 聡

【目的】パーキンソン病（PD）をはじめとした神経難病に対するリハビリテーションの重要性が知られている。本研究では、当院で集中リハビリテーションを行った神経難病患者において、FIMの改善度に及ぼす因子を検討した。【方法】PD、多系統萎縮症（MSA）、皮質基底核症候群（CBS）、マンシャド・ジョセフ病（MJD）と臨床診断した患者で、突発的な合併症で急変した患者を除き、69単位/日のリハビリテーションを週に6日行った25名（平均：71±9.3歳）を対象とした。男性12名、女性13名、PD17名、MSA4名、CBS2名、MJD2名、入院時および退院時のFIMを測定し、FIMの改善度をリハビリテーション効果の指標とした。入院時のMMSE、年齢、リハビリテーション期間、基礎疾患、入院前居住環境ごとに、FIMの改善度を検討した。【結果】全例のFIMの改善度は8.0±9.8であった。MMSEのカットオフを23/24とした認知機能非低下群（14名）の平均年齢は70±10歳、認知機能低下群（11名）では73±8.7歳であった。入院時のFIMは、認知機能低下群で有意に低かったが（ $P<0.05$ ）、FIMの改善度は両群で有意差を認めなかった。MMSEとFIMの改善度は、全例の解析では相関がみられなかったが（ $r=0.14$ ）、認知機能低下群のみの解析では正の相関を示す傾向がみられた（ $r=0.33$ ）。50代から80代までの年代別の検討および最長5か月までのリハビリテーション期間の検討では、FIMの改善度には有意差はみられなかった。基礎疾患ではPDおよびMSAでよりFIMの改善度が高い傾向がみられた。入院前居住環境が自宅の群では、施設および他院からの入院群に比してFIMの改善度が高い傾向がみられた。【結論】主にPDおよびMSA患者での検討であったが、認知機能低下群でもリハビリテーションの効果は期待できることが示唆された。高齢であることはリハビリテーションの効果を損なうのではなく、特に自宅療養患者に対しては、より積極的

Pj-139-1

小学生に対する脳卒中教材もしくは授業による保護者への啓発効果：吹田プロジェクト

¹国立循環器病研究センター 脳血管内科、²大阪府済生会中津病院 神経内科、³国立循環器病研究センター 予防医学・疫学情報部
○石上晃子^{1,2}, 横田千晶¹, 西村邦宏³, 大山 賢¹, 泊 晋哉¹, 日野天佑¹, 和田晋一¹, 有水琢朗¹, 豊田一則¹, 峰松一夫¹

【背景と目的】我々は、第56回神経学会で、医師の授業がない、小学生向け脳卒中啓発教材配布のみでも小学生とその保護者に脳卒中啓発効果があることを報告した。今回改めて、解析法として繰り返し測定自己相関を考慮した混合効果モデルを用い、各児童、保護者を個々に識別した知識の変化を縦断的に解析し直した。【方法】対象は、公立小学校6校の小学生（10-12歳）とその保護者である。児童を、脳卒中医師による45分間の危険因子、脳卒中症状、脳卒中発症時の対処法の授業を受けた授業群と、マンガ冊子供覧、アニメ視聴のみの教材群に分けた。両群とも、マンガ冊子に自宅に持ち帰らせ、内容を保護者に伝えるよう指示した。児童、保護者に症状、危険因子を問うアンケートを介入前・直後・3か月後に行い、それぞれ12点、14点満点で数値化した。児童、保護者をそれぞれ出席番号で特定し、各個人の3時点の点数の反復データを縦断的に解析し、知識の改善を評価した。【結果】対象は、児童 562（授業/教材群 323/239）名、その保護者 485（275/210）名であった。児童では、授業、教材群とも、介入前/3か月後で症状（7.3/9.2対7.2/8.9点）、危険因子（9.9/11.8対10.1/10.8点）とも有意に改善したが、3か月後は授業群での点数が有意に高かった。保護者の3ヶ月後は、症状は両群とも同様に改善したが（9.6/10.0対9.6/10.0点）、危険因子は授業群でのみ改善した（10.9/11.2対11.0/11.0点）。3ヶ月後のFASTメッセージ正解率は、両群の児童、保護者とも有意差なく高かった。【結論】児童に対する教材のみの脳卒中啓発は、児童とその保護者に一定の啓発効果があったが、医師の授業を加えた方がより知識定着に効果があった。

Pj-139-2

救急隊による小学生脳卒中啓発活動とその効果：明石プロジェクト 第二報

¹国立循環器病研究センター 脳血管内科、²大西脳神経外科病院

○泊 晋哉¹, 横田千晶¹, 日野天佑¹, 有水琢朗¹, 和田晋一¹, 大山 賢¹, 豊田一則¹, 大西英之², 峰松一夫¹

＜背景・目的＞我々は2014年9月より救急隊による小学生とその保護者への脳卒中啓発「明石プロジェクト」に着手している。第56回日本神経学会学術総会ではその第一報として3校における啓発効果を報告した。今回の目的は、11校における啓発効果と市民の受療行動の変化を明らかにすることである。＜方法＞啓発活動の対象は2015年9月までに授業前後、3か月後のアンケートまで追跡かつ回収できた11校の児童874名とその保護者489名。受療行動の対象は2014年9月～2015年7月までに基幹病院での脳卒中救急入院516名中、アンケート回収が可能であった223名。児童は、救急隊員より我々の開発した小学生用教材を用いた脳卒中講義を受け、その後、啓発アニメDVDを視聴した。授業後、啓発マンガ冊子とマグネットポスターを家庭に持ち帰り、その内容を保護者に伝えるよう指示された。授業前後と3か月後に児童、保護者に脳卒中の症状、危険因子を問うアンケートを行い、結果はそれぞれ7点満点で計算し、脳卒中知識の向上を評価した。基幹病院での脳卒中入院例またはその家族に対して、「FAST」「顔・腕・言葉で救急車」の認知度についてアンケート調査を行った。＜結果＞児童/保護者とも介入前に比し、3か月後、症状（5.84→6.79/6.42→6.85点）、危険因子（5.54→6.33/5.74→6.35点）ともに有意に点数が高かった。3か月後の発症時の適切な対処法についての正答率は、児童（82%→90%）、保護者（87%→93%）ともに有意に改善した。基幹病院でのアンケートの正答率（「知っている」「聞いたことがある」）は2割であった。＜結論＞救急隊による脳卒中授業により児童とその保護者に啓発効果があった。脳卒中啓発メッセージの認知度については今後経過を追う必要がある。

Pj-139-3

ホームヘルパーの脳卒中、認知症、急変時対応（転倒・骨折・窒息）に関する研修の効果

¹札幌医科大学大学院 神経内科、²北海道ホームヘルプサービス協議会、³秋田県ホームヘルプサービス協議会、⁴国立病院機構九州医療センター臨床研究部脳血管センター脳血管内科、⁵済生会小樽病院 神経内科
○齊藤正樹², 米谷ゆかり³, 七戸キヨ子², 中村祐貴¹, 倉内麗徳⁴, 野中隆行¹, 外山祐一郎², 大橋一慶², 矢坂正弘², 岡田 靖⁴, 下濱 俊¹

目的：脳卒中、認知症と関連する急変時対応に関する介護スタッフの教育内容と効果を検証する。対象：研修前後の変化を調査できたA群（訪問系職員が85.7%、ホームヘルパー2級と介護福祉士が約80%）。方法：研修前後で質問紙で調査を行い、文章で同意を得た回答n=35を解析した。結果：認知症サポートキャラバン受講済みは57.1%。この年間で認知症サポートキャラバン以外の認知症研修を受講済みは31.4%であった。有意差をもって研修後に認識度が改善したものは、「脳卒中になりやすい病気・人」として、「不整脈、心臓病、糖尿病、高コレステロール血症、認知症、TIA、一過性黒人障、高齢者、運動習慣がない」が、「脳卒中の初発症状」では「視野障害、激しい頭痛」、「tPAの知識と脳卒中発見法」では「投与時間（正答は29%）」、「有害事象としての出血（正答0%）」、F.A.S.T.（知らない97%）であった。「手足の皮下出血の写真」を見て97%がその原因（抗血栓薬）を指摘できなかった。認知症の原因として「高血圧、糖尿病、脳卒中、脂質異常症、高齢、喫煙、運動習慣を持たない」、前腕と大腿骨頭部以外の骨折を指摘する率は低かった。MCIの1年後の認知症およびその移行率（10→20%）の正答率は、29から65.7%に上昇した。認知症に「なりやすい病気」として、高血圧、不整脈、心臓病、糖尿病、高コレステロール血症、脳卒中を、「なりやすい人」として高齢者、喫煙者、肥満、大酒家、運動習慣がない、血縁者に認知症がいる、などが研修前後、認識度が上昇した。考察：動脈硬化性疾患の管理が認知症に重要である認識は高くなかったが、研修後に関心度は上昇した。結語 脳卒中や認知症、応急処置を含めたホームヘルパーの医学教育システムが必要である。

Pj-139-4

新内科専門医制度における神経内科研修

¹亀田メディカルセンター 神経内科, ²亀田メディカルセンター 卒後研修センター
○片多史明^{1,2}, 福本竜也¹, 徳本健太郎¹, 藤澤恵津子¹, 戸村正樹¹, 矢野 祖¹, 田島和江¹, 三戸部扶美¹, 佐藤 進¹, 柴山秀博¹, 福武敏夫¹

【背景】2017年4月からスタートする新内科専門医制度では、専門医受験資格の一つとして、研修手帳に示されている疾患群の幅広い診療経験が求められている。【目的】当院（急性期総合病院 917床：日本神経学会教育施設、内科専門研修プログラム基幹施設申請予定）における、内科研修手帳疾患群（神経内科領域）の経験状況を調査する。【方法】2015年7月に、当院内科に在籍する後期研修医を対象に、内科研修手帳疾患群の経験状況に関する質問紙調査を行った。【結果】期間内には、計18名の内科系後期研修医（後期1年目8名、2年目6名、3年目4名）から回答を得た。神経内科領域の疾患群毎経験状況（入院症例）は、神経1（脳血管障害）94%、神経2（感染性・炎症性疾患）83%、神経3（中枢性脱髄疾患、免疫性末梢神経疾患、免疫性筋疾患）56%、神経4（末梢神経疾患、筋疾患）72%、神経5（変性疾患）89%、神経6（認知症疾患）83%、神経7（機能的疾患）56%であった。神経3、神経7では、いずれも統計学的に有意に、他疾患群と比較して入院患者での経験割合が少なかった（ $p=0.03$ ）。外来診療経験を加えた場合、神経3は94%、神経7は100%に経験割合が上昇した。【結論】内科専門研修プログラムを運営する場合、所属専攻医に限られた研修期間で幅広い内科疾患群の診療経験を積ませる必要がある。そのためには、個々の専攻医の研修状況、現在までの経験症例/未経験症例に応じた、入院患者・外来患者の臨機応変な担当医選定が重要である。内科疾患群の中には、入院患者での経験頻度が比較的に少ないものがあり、神経内科領域では神経3（中枢性脱髄疾患、免疫性末梢神経疾患、免疫性筋疾患）、神経7（機能的疾患）がそれにあたる。内科専門科毎の短期間ローテーションでは、診療経験を積むことが出来ない疾患群が生じる可能性があり、研修システム的大幅な見直しが必要である。

Pj-139-5

ルーブリックを用いたフィードバック：神経内科後期研修に対する試み（第2報）

¹京都府立医科大学 総合医療・医学教育学, ²京都府立医科大学 神経内科学
○滋賀健介¹, 尾原知行², 水野敏樹², 松田 剛¹, 山脇正永¹

【目的】神経内科レジデントの診療・プレゼンテーション能力の評価に、mini-CEXを用いた継続的評価について昨年度本学会で報告した。更に明確なフィードバックをめざして、2015年度より、ルーブリック評価表を用いた評価とフィードバックを導入した。今回、新たに開発したルーブリック評価表の信頼性について検討した。【方法】病棟カンファレンスにおいて、神経内科レジデントの診療・症例提示能力の程度を明示した独自の神経内科ルーブリック評価表を作成した。本評価表では、診療・症例提示能力を5つの大項目に分け、それぞれ4つの小項目を設定し（合計20項目）、各小項目について3段階評価表を作成した。毎週レジデント1名に、15分間で受検患者1名を症例提示・診療させるカンファレンスを行い、カンファレンス終了後、同席した病棟医5〜8名に該当レジデントのパフォーマンスについて評価表に記入させた。計16回の評価セッションの全回に参加した病棟医3名の評価に関して（1）評価表の各小項目の評価点の一致率について κ 係数で、（2）各評価項目の順位についてKendallの一致係数で検討した。【結果】（1）小項目の評価点一致率では、9項目で $\kappa>0.41$ とある程度の一致が得られた。（2）評価点の順位相関では、10項目で有意な順位相関を示した。また大項目総合点については、5項目それぞれにおいて有意な順位相関を示した。（3）総合評価点と総括評価についても有意な順位相関を示した。【結論】ルーブリックの各小項目においての評価点の一致率は十分高くはなかった。この点については、評価者の立場の違いや評価標準の違いが反映されていた可能性がある。その一方で、小項目・大項目・総合評価の順位については、評価者3人の一致率は概ね良好であり、評価指標としてある程度の信頼性が示された。

Pj-139-6

都市型病院神経内科外来通院患者への自動車運転に関するアンケート調査

松戸市立病院 神経内科
○西村寿貴, 中川陽子, 伊藤敬志, 福島剛志, 小島重幸

【目的】てんかんならびに認知症患者の自動車運転事故は世間に大きな影響を与えている。しかし、神経疾患患者の自動車運転（以下運転）に関する調査はほとんどなく、運転に関するアンケート調査を通じて運転実態を明らかにする。【方法】2015年6月から9月までの3ヶ月間、当院神経内科外来を定期通院している患者全員にアンケート調査を行った。【結果】対象は1123人で男性572人（51%）、年齢（中央値：68歳）、疾患の内訳はてんかん257人（23%）が最多で、以下、パーキンソン病を含むパーキンソン症候群206人（18%）、TIAを除く脳卒中200人（18%）認知症80人（7%）であった。疾患毎の年齢（中央値）、性別（男性）、mRS（中央値）、病前の運転免許証取得率、アンケート時運転している率（運転者/運転免許証取得者）、疾患発症後運転免許証を返納した率（返納者/運転免許証取得者）、医師から運転禁止を言われているにも関わらず運転している率（人数:運転禁止者/現在運転中の患者）は以下の如くであった。てんかん（42歳、44%、0、52%、47%、12%、6人:10%）、パーキンソン症候群（75歳、50%、2、64%、35%、23%、2人:4%）、脳卒中（71歳、67%、1、73%、44%、20%、3人:5%）、認知症（79歳、50%、2、57%、13%、9%、0人:0%）、その他の疾患（64歳、48%、1、75%、55%、9%、6人:4%）。【結論】てんかん、脳卒中は40%強の患者が運転を継続している一方で、パーキンソン症候群と脳卒中では20%強の患者が運転免許証を返納していた。認知症は10%強の患者が診断後運転を継続していたが、医師の忠告を無視して運転を続ける者はいなかった。てんかん患者では、医師の忠告を無視して運転を続けるものが多く働き盛りのためと考えたが、今後対策が必要である。

Pj-140-1

三次救急病院におけるER経由で入院した急性脊髄症例の特徴

¹京都第一赤十字病院 脳神経・脳卒中科, ²京都府立医科大学付属北部医療センター 神経内科
○山崎英一¹, 今井啓輔¹, 濱中正嗣¹, 五影昌弘¹, 傳 和真¹, 山本敦史¹, 中村拓真¹, 猪俣徹也¹, 山田丈弘²

目的:三次救急病院ER経由で入院となった内因性の急性脊髄症例の特徴を明らかにする。方法:2011年4月から2015年10月に当院を救急受診した脊髄症54例のうち、明らかな外傷例と再発例を除外した36例を対象とした。対象について背景因子、画像所見、原因疾患、治療内容、転帰を検討した。結果:背景因子について発症年齢中央値は64歳(19-91歳)、男性16例。初発症状は脱力17例、異常感覚9例、疼痛6例、視野障害1例、ふらつき1例、構音障害1例、尿閉1例であり、発症様式は突然発症5例、急性発症25例、亜急性発症6例であった。初診時重症(歩行不能)は18例(50%)であった。画像所見について脊椎MRIで異常がみられたのは28例であり、病変は全33病変中、頸髄15例、胸髄15例、腰髄3例であった。原因疾患について初診時に確定できたのは7例(硬膜外血腫2例、腫瘍性疾患5例)のみであったが、最終的に確定できたのは29例(81%)であった。その内訳は血管障害5例(梗塞3例、硬膜外血腫2例)、脱髄疾患7例(NMO2例、MS2例、CIS2例、ADEM1例)、自己免疫疾患3例(アトピー性脊髄炎、Sjogren症候群2例)、感染性疾患1例(VZV)、腫瘍性疾患5例(原発性2例、転移性3例)、代謝性疾患3例(アルコール性脊髄症1例、亜急性連合性脊髄変性症2例)、頸椎症4例、原因不明8例(21%)であった。治療内容についてステロイド療法21例(58%)、抗血栓療法5例、化学療法3例、抗ウイルス薬3例、ビタミン剤のみ15例であった。転帰についてステロイド療法21例中16例で改善がみられた。退院時歩行可能は25例(69%)であり、入院中の死亡は2例(いずれも転移性悪性腫瘍)であった。経過:三次救急病院ER経由で入院となった急性脊髄症の特徴としては、重症かつ初診時原因不明が多く、脱髄疾患で第一選択となるステロイドを58%で使用していたが、最終的な原因として同疾患は19%にとどまっていた。三次救急病院ER経由の脊髄症では多様な疾患を念頭において治療にあたるべきである。

Pj-140-2

Foix-Alajouanine症候群をきたした脊髄血管奇形の4例

青森県立中央病院 神経内科

○今 智矢, 岩下充宏, 上野達哉, 船水章央, 西蔭春生, 新井 陽, 鈴木千恵子, 布村仁一, 馬場正之, 富山誠彦

【目的】亜急性壊死性脊髄炎(Foix-Alajouanine症候群)は進行性の筋萎縮性対麻痺、解離性知覚障害、蛋白細胞解離などを特徴とする亜急性ミエロパチーである。本症候群の主因は硬膜動静脈瘻などに代表される脊髄内・外血管奇形である。本症候群は、長大な脊髄病変を呈する症例では重要な鑑別診断となりうる。今回我々は脊髄血管奇形によるFoix-Alajouanine症候群と診断した4例を経験したので報告する。【方法】当科で経験した4例のFoix-Alajouanine症候群の特徴について検討した。【結果】年齢は平均66歳(57歳〜76歳)で全て男性であった。主訴は全例歩行障害で、症状出現から診断までの期間は平均9か月(3〜14ヶ月)。初診医の診断は3例が脊髄炎で1例が脊髄腫瘍であった。神経学的には、対麻痺は全例、感覚障害は全例、うちレベルのある感覚障害は1例、腱反射亢進は3例、病的反射は1例で認めた。抗アクアポリン4抗体は全例陰性であった。髄液蛋白は全例上昇しており、2例は蛋白細胞解離を、2例は髄液細胞数の軽度上昇を伴っていた。画像所見では、全例がMRIでの長大な脊髄病変とflow voidを認め、3例が脊髄硬膜動静脈瘻、1例が脊髄辺縁部動静脈瘻であった。病変部位は3例が胸髄、1例が頸髄であった。治療は、3例が外科手術を、1例が経過観察を行い、手術をした3例は全例症状の改善を認めた。【結論】我々の症例は全例が初診医の診断と最終的な診断が異なっていた。更に発症から診断まで平均9か月を要していた。本症候群は治療により症状の改善も見込める疾患であるため、脊髄の長大病変では脊髄血管奇形によるFoix-Alajouanine症候群の可能性に留意するべきである。

Pj-140-3

当院における脊髄梗塞9例の臨床的検討

松戸市立病院

○中川陽子, 西村寿貴, 伊藤敬志, 福島剛志, 小島重幸

【目的】脊髄梗塞は対麻痺や感覚障害ならびに膀胱直腸障害などの症状をきたしADLが低下することが多い。脊髄梗塞の診断は現在MRIが最も有効であるが、虚血像が出るまでには時間を要することがあり、臨床経過や諸検査で診断治療することが多い。【方法】2005年1月から2015年9月までの、当科に入院し神経学的所見と諸検査から脊髄梗塞と診断した患者を後方視的に検討した。【結果】対象は9例で男性3例(33%)、年齢69歳(中央値)、既往歴は高血圧症3例、脂質異常症、糖尿病、心房細動は各1例ずつだった。臨床像は前脊髄動脈症候群が3例であった。症状は麻痺(対麻痺6例、片麻痺3例)と感覚障害(痛覚低下)は全例で、膀胱直腸障害は6例(66%)に認めた。椎体路徴候であるBabinski徴候は急性期は4例(44%)で陽性だった。病変部は頸髄が2例、胸髄2例、胸腰髄移行部(Th9-L1)3例、円錐部2例(L1-2)だった。急性期治療は7例で行われ、うち6例は抗凝固薬と抗血小板薬投与の併用療法。ステロイドは2例で行い、退院時mRSは4(中央値4)だった。【結論】当院では女性例の方が多く、対麻痺ではなく片麻痺(不全型Brown-Sequard症候群)で発症する人もいた。十分な抗血栓療法を施行しても、転帰が不良であった。

Pj-140-4

急性脊髄梗塞14例の臨床像および転帰の検討

国立循環器病研究センター

○和田晋一, 泊 晋哉, 松木孝之, 長束一行, 豊田一則

【目的】脊髄梗塞は比較的に稀な疾患であり、病態や治療転帰についてはいまだ不明な点が多い。【方法】対象は2010年1月～2015年10月までに当院に発症14日以内に入院した急性期脊髄梗塞患者。患者背景、発症経過、神経所見、画像所見、治療、転帰を評価項目とした。【結果】14例を登録した。男性が11例と多く、年齢は中央値73歳（範囲:56～80歳）であった。発症後中央値1日（0～9日）で入院した。塞栓源として3例に心房細動、偽腔開存型の大動脈解離既往、および両者の合併を認めた（各1例）。他の心血管疾患危険因子は高血圧10例、脂質異常症10例、糖尿病5例、喫煙7例、心血管疾患既往1例で、1例はいずれの危険因子・塞栓源疾患も有さなかった。初発症候は運動障害が6例、疼痛が5例、異常感覚が3例、突発完成が8例、24時間以上かけた緩徐進行が6例だった。臨床像の分類では、前脊髄動脈症候群が10例、Brown-Sequard症候群が2例、横断性梗塞が1例、後脊髄動脈症候群1例だった。病変部位は頸髄3例、頸胸髄2例、胸髄4例、胸腰髄4例、腰仙髄1例で、3椎体以上にわたる病変を8例で認めた。急性期抗血栓薬単独が4例、抗凝固薬単独2例、その併用が5例であり、3例は抗血栓療法を受けなかった。他の急性期注射薬はエタラボン7例、ステロイドパルス5例、グリセロール2例であった。退院時歩行障害は10例、排尿障害は8例で残存しており、退院時転帰不良（mRS 3-5）は8例、3ヶ月後転帰不良は7例で死亡例はなかった。3椎体以上の病変長を認めた8例中5例（63%）、腰髄を含む病変を認めた5例中4例（80%）で3ヶ月後の転帰は不良だった。【結論】脊髄梗塞の過半は機能的転帰が不良であった。梗塞の部位や広がりて転帰を推測できる可能性がある。

Pj-140-5

当院における特発性頸椎硬膜外血腫15例の臨床的特徴

¹国立病院機構仙台医療センター神経内科、²国立病院機構仙台医療センター整形外科、³国立病院機構仙台医療センター脳神経外科、⁴涌谷町民医療福祉センター
○千葉哲矢^{1,4}、突田健一¹、渡辺源也¹、三浦永美子¹、田野大人¹、小川真司²、上之原広司³、鈴木靖士¹

【目的】特発性頸椎硬膜外血腫（spontaneous cervical epidural hematoma：以下SCEDH）は非常に稀であるが、脳卒中の重要な鑑別疾患であり、早期診断を要する。今回われわれは、当院で経験したSCEDHの臨床的分析を行った。【方法】2007年から2015年11月までに当院で加療されたSCEDH連続15症例について、後方視的に検討した。【結果】15症例のうち、男性6例、女性9例、発症時の平均年齢は72.3±10.0歳、発症前の抗血栓薬服用は6例（40%）にあった。発症から診断までの時間は平均で32.9±32.3時間（最短2時間・最長102時間）、急性期脳梗塞の初期診断で抗血栓薬を投与されたのは2例（13.3%）であった。症状として、頸部から背部の痛みは15例全例（100%）にあり、片麻痺8例（53.3%）、四肢麻痺4例（26.7%）、対麻痺1例（6.7%）、単麻痺1例（6.7%）、感覚障害8例（53.3%）、膀胱直腸障害6例（40%）、呼吸筋麻痺2例（13.3%、うち1例は気管切開）に認められた。診断は全例MRIでなされ、血腫はC3-C6に多かった。治療として手術（血腫除去術）は8例（53.3%）に行われた。平均在院日数は30.2±20.2日であり、転帰として自宅退院が9例（60%）、後遺症のため転院が6例（40%）であった。また、手術例8例と保存的加療例7例を比較すると、前者で平均の在院日数は長かった（45.1±20.9日 vs 13.1±3.6日）。後遺症のため転院となった例は、手術例8例中5例（62.5%）に対し、保存的加療例7例中1例（14.3%）と、前者で多い傾向にあった。【結論】SCEDHは頸部から背部の痛みを伴い、片麻痺で発症しやすい。診断に時間を要する例や、脳梗塞と誤診される例が散見された。手術が必要となる症例では、転帰不良となる傾向にあった。

Pj-140-6

女性の神経因性の排尿障害に対するシロドシンの有効性と安全性に関する検討

¹獨協医科大学大学院 排泄機能センター、²獨協医科大学 神経内科、³千葉大学 医学部 神経内科、⁴千葉大学 医学部 泌尿器科、⁵東邦大学医療センター佐倉病院 神経内科
○内山智之^{1,2,3}、山本達也³、加賀勘家^{1,4}、布施美樹^{1,4}、柴田千晴¹、橋本謙一²、門脇太郎^{2,4}、渡邊由佳²、榊原隆次²、山西友典¹、桑原 聡⁴、平田幸一²

【緒言】女性の神経因性膀胱、特に尿の排出障害（排尿障害）の治療は少なく、対処に悩むことも少なくない。近年、 α 受容体阻害薬が女性の非神経因性の排尿障害に対して有効であるとの報告が散見され、これらの検討から神経因性の女性の排尿障害にも α 受容体阻害薬が有効である可能性が推察される。しかし検討がないほか、安全性、特に血圧への影響が懸念される。【目的】血圧への作用が少ないとされている選択的 α 1A 受容体阻害薬のシロドシンに着目し、女性の神経因性の排尿障害に対する有効性と安全性に関する探索的研究を行った。【対象】排尿症状および残尿を有した女性15症例。【方法】4週間の観察期間後、シロドシンの内服を12週間行った。4mg分2で開始し、半数例は4週間後に8mg分2に増量した。評価は、観察期間前後と内服2/4/8/12週後に、問診、排尿症状およびQOLの各種スコア、尿流・残尿測定、Schellong testにて行った。【結果】使用后、血圧への影響はみられず、その他の有害事象も認めなかった。排尿症状は全例で改善し、スコアは8と12週後に優位な低下を認めた。残尿も全例で減少した。蓄尿症状も全例で改善し、スコアは4週以降に優位な低下を認めた。【結語】シロドシンは女性の神経因性の排尿障害を安全に改善する可能性があると考えられた。

Pj-140-7

バクロフェン髄注療法におけるフレックスモードの使用経験

岡山医療センター 神経内科

○奈良井恒、柚木太淳、河野祥一郎、大森信彦、真邊泰宏

【目的】重度の痙縮への治療として中枢性筋弛緩薬であるバクロフェンを脊髄腔内へ持続投与するバクロフェン髄注療法（ITB療法）は原因を問わず痙縮を軽減することが可能である。ただし、痙縮の強い症例では1日投与量が多くなる結果、短時間で薬液補充を繰り返すこととなり、患者負担が増える傾向にある。今回、フレックスモードを使用することにより1日のバクロフェン投与量を減量し得た症例を経験したので報告する。【方法】ITB療法施行中に単純連続モードでバクロフェン投与量が増加した症例のうち、フレックスモードへの変更を希望した症例4例を対象とした。対象症例へのバクロフェン投与方法を単純連続モードからフレックスモードへ変更し、変更前後でのAshworth評点、歩容、バクロフェン投与量について検討した。【結果】4例中3例は一日のうちに複数回のボーラスを組み込み、1例は夜間のみ流量を減量した。いずれの症例も痙縮を増悪させることなく、一日のバクロフェン投与量を20%程度減量することができた。ボーラスを組み込んだ症例のうち1例ではボーラス投与後に一時的に脱力といった過量投与の症状が見られたが、ボーラス量を減量することによって速やかに症状は消失した。【結論】4例とも単純連続モードからフレックスモードに変更することで1日投与量を20%程度減量しても痙縮コントロールは良好であった。