

O-01-1 Association between oculomotor impairment and PET-detectable tau pathologies in PSP patients

○Yuko Kataoka¹, Hironobu Endo¹, Kenji Tagai¹, Kiwamu Matsuoka¹, Kousei Hirata¹, Keisuke Takahata¹, Masaki Oya¹, Hideki Matsumoto^{1,3}, Shin Kurose¹, Masanori Ichihashi¹, Hitoshi Shinotoh¹, Hitoshi Shimada¹, Naomi Kokubo¹, Chie Seki¹, Kazunori Kawamura², Ming-rong Zhang¹, Takahiko Tokuda¹, Yuhei Takado¹, Makoto Higuchi¹
¹Department of Functional Brain Imaging, Institute for Quantum Medical Science, Quantum Life and Medical Science Directorate, National Institutes for Quantum Science and Technology (QST), Japan, ²Department of Advanced Nuclear Medicine Sciences, QST, Japan, ³Department of Oral and Maxillofacial Radiology, Tokyo Dental College, Japan

[Background] Vertical oculomotor impairment is a clinical manifestation characteristic of progressive supranuclear palsy (PSP), but its neuropathological basis remains unclarified. [Aims] The purpose of our study was to determine the association between ocular impairment and tau pathologies assessed by positron emission tomography (PET). [Methods] Data were obtained consecutively from February 2018 to August 2021 and included 16 healthy control (HC), 62 PSP, and 11 Parkinson's disease (PD) subjects with available clinical data. We performed neurological examinations, including assessments of the extent of eye movements (0°-50°). Tau deposits were measured by PET with a radiotracer, ¹⁸F-PM-PBB3 (florzolotau). Brain volume was assessed by T1-weighted MRI. The Kruskal-Wallis test was used to analyze comparisons among the data of the groups. [Results] The PSP group exhibited a significantly lower degree of maximal upward movements (p-value<0.001) and higher tau accumulations in the midbrain (p-value<0.001) and globus pallidus (p-value<0.001) than the PD and HC groups. In PSP, there was a moderate correlation between maximal upward eye movements and tau accumulation in the midbrain (Pearson coefficient, 0.377; p-value, 0.013) and globus pallidus (Pearson coefficient, 0.333; p-value, 0.031). Midbrain tegmentum volume was also correlated with maximal upward eye movements (Pearson coefficient 0.332, p-value 0.030). [Conclusions] We demonstrated an implication of tau depositions and related local neuronal loss in vertical oculomotor impairment among PSP patients.

O-01-3 Factors associated with long-term progression of day time sleepiness in Parkinson's disease

○Haruhi Sakamaki-tsukita¹, Kazuto Tsukita^{1,2}, Nobukatsu Sawamoto^{1,3}
¹Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Japan, ²Advanced Comprehensive Research Organization, Teikyo University, Japan, ³Department of Human Health Sciences, Kyoto University Graduate School of Medicine, Japan

Objective: Daytime sleepiness (DS) is a disabling non-motor symptom in Parkinson's disease (PD). However, factors associated with the long-term progression of DS remain to be elucidated. **Methods:** Using data from the Parkinson's Progression Markers Initiative, this observational cohort study followed 497 PD patients with Epworth Sleepiness Scale (ESS) data for a median of 6 years. We extracted data pertaining to motor and cognitive function, depression, dopaminergic drugs, and cerebrospinal fluid levels of Aβ 1-42, phosphorylated Tau, total Tau, and catecholamines. We primarily used the linear mixed-effects (LME) models to analyze their interaction effects with the longitudinal progression of DS, as measured by ESS total score. **Results:** DS became more severe as the disease advanced. Univariate LME models revealed that disease duration was the most significant factor associated with more severe DS. After adjustment of disease duration, age, and sex, multivariate LME models revealed that increased levodopa-equivalent daily dose of dopamine agonists, but not levodopa and monoamine oxidase B (MAOB) inhibitors, worse global cognitive function, and more severe depressive symptoms were associated with more severe DS. After adjustment, CSF levels of any markers were not associated with DS severity. **Conclusions:** This study revealed the characteristic features associated with the longitudinal progression of DS. Notably, there was variability in the effects of different types of dopaminergic drugs on DS, which should have important implications for routine clinical practice.

O-01-5 Low risk of catching a common cold in Parkinson's disease patients: Propensity score matching

○Shuichiro Neshige, Shiro Aoki, Tomohisa Nezu, Masahiro Nakamori, Yu Yamazaki, Hirofumi Maruyama
 Department of Clinical Neuroscience and Therapeutics, Hiroshima University Graduate School of Biomedical and Health Sciences, Japan

Introduction: As inflammatory responses play crucial roles in Parkinson's disease (PD) development, we hypothesize that physiological alpha-synuclein may contribute to inflammatory responses against infections during non-advanced stages of PD. Thus, we examined the risk of catching a common cold in PD patients as compared to other common brain diseases. **Methods:** We extracted PD (n=726, non-advanced; without dementia) and control (n=11,753, Alzheimer's disease=377, migraine=1019, epilepsy=3414, and ischemic stroke=6943) patient claims data between 2010 and 2021. After confirming the diagnosis of PD, we investigated factors associated with cold diagnoses and used propensity score matching to identify differences in the incidence of colds between them. **Results:** Diagnosis of colds in PD patients and controls was found in 1186 (9.5%) patients, which was independently associated with female (odds ratio: OR 1.59; 95%CI 1.41-1.79; P<0.0001), follow-up by neurologists (OR 1.30; 95%CI 1.15-1.48; P<0.0001), PD diagnosis (OR 0.30; 95%CI 0.20-0.45; P<0.0001) and COVID-19 pandemic period (OR 0.58; 95%CI 0.47-0.72; P<0.0001). After the matching, the incidence of colds was significantly lower in PD (3.4%; P<0.0001) compared to that in any other diseases in control (8.8-13.3%). **Conclusions:** We confirmed that PD patients might have a low risk of catching a cold by virtue of the chronic inflammation that occurs during PD onset and progression. Alpha-synuclein may provide protective resistance to viral infections by activating the immune system, probably in non-advanced PD patients.

O-01-2 Amyloid-beta42 and tau in cerebrospinal fluid as biomarkers for Progressive Supranuclear Palsy

○Hiroshi Takigawa¹, Hirohiko Takeuchi¹, Ryoichi Sakata¹, Satoko Nakashita^{1,2}, Tadashi Adachi³, Ritsuko Hanajima¹
¹Division of Neurology, Department Brain and Neurosciences, Tottori University, Japan, ²Department of Neurology, Matsue City Hospital, Japan, ³Division of Neuropathology, Department Brain and Neurosciences, Tottori University, Japan

[Objective] To assess the utility of amyloid-beta42 (Ab42), phosphorylated-tau (p-tau) and total-tau (t-tau) in cerebrospinal fluid (CSF) as biomarkers for parkinsonian disorders including progressive supranuclear palsy (PSP). **[Methods]** The CSF levels of Ab42, p-tau and t-tau were measured by ELISA and evaluated adjusted age and gender in 99 PSP, 122 Parkinson's disease (PD), 18 cortical basal syndrome (CBS) and 54 disease controls without neurodegenerative disorder (CTL). In the PSP cases, the correlation between each biomarker and the score of PSP rating scale (PSPRS), MMSE and FAB were analyzed. **[Results]** There was no significant difference in the value of Ab42 among the groups. The value of p-tau in PSP (33.5±13.7 pg/mL) and CBS (40.0±19.3 pg/mL) was significantly higher than those of PD (29.5±12.9 pg/mL) and CTL (28.6±16.4 pg/mL). The value of t-tau was highest in CBS (314.9±151.7 pg/mL) among the groups, and that in PSP (214.6±111.1 pg/mL) was significantly higher than that of CTL (176.8±108.5 pg/mL). In PSP, the value of Ab42 and t-tau was significantly correlated with the score of PSPRS, MMSE, FAB had correlation with the value of Ab42. **[Conclusion]** The value of p-tau and t-tau in CSF could be useful to distinguish tauopathy, PSP and CBS, from PD and CTL. On the other hand, the value of Ab42 and t-tau could be biomarkers of progression of PSP.

O-01-4 MIBG cardiac scintigraphy may detect Frontal dysfunction in Parkinson's disease

○Hanna Okada¹, Taku Hatano¹, Koji Kamagata², Haruka Takeshige¹, Atsuhiko Shindo¹, Wataru Uchida², Shigeki Aoki², Nobutaka Hattori¹
¹Department of Neurology, Juntendo University Faculty of Medicine, Japan, ²Department of Radiology, Juntendo University Faculty of Medicine, Japan

[Objectives] We analyzed the correlation between meta-iodobenzylguanidine (MIBG) cardiac scintigraphy and various clinical measures in patients with Parkinson's disease to determine the reliable clinical implication of MIBG cardiac scintigraphy. **[Methods]** We retrospectively collected clinical data from 88 patients (Age 63.40±10.85, Number of Men 36, Disease Duration years 9.30±6.24) who became a member of Parkinson's disease registries from September 1st 2019 to August 8th 2022 and MIBG indices (heart to mediastinum [H/M] ratio, washout rate) performed within the half a year before or after each clinical data were collected. **[Results]** We found that age, Frontal Assessment Battery (FAB), Open Essence, and Schellong test showed statistically significant correlation with H/M ratio. Among them, FAB score and Schellong test were significantly different between the two groups, one is a normal uptake of MIBG (n=16, Age 57.56±11.13) and the other is a decreased uptake of MIBG (n=72, Age 64.71±10.51) based on the standard value of H/M ratio according to standardized ME. As age should be considered as a potential cofounder, we conducted the covariant analysis with age as a covariate. The result showed that the score of FAB was significantly low value in the group of a decreased uptake of MIBG. **[Conclusion]** H/M ratio of MIBG cardiac scintigraphy has a significant correlation with age, sense of smell, autonomic function, and, most relevantly frontal lobe function. This study may help to clarify the clinical utility of MIBG cardiac scintigraphy.

O-01-6 Clinical availability of eye movement during reading

○Yasuhiro Watanabe¹, Suzuha Takeuchi¹, Kazutake Uehara², Ritsuko Hanajima¹
¹Division of Neurology, Department of Brain and Neurosciences, Faculty of Medicine, Tottori University, Japan, ²Department of Mechanical Engineering, National Institute of Technology, Yonago College, Japan

[Objective] Eyes provide valuable information for neurological diagnosis. So far, the use of diagnostic devices to analyze eye movement is limited. We explored whether the analysis of eye movements can be efficacious. **[Methods]** Patients with Parkinson's disease (PD) (n=29), spinocerebellar degeneration (SCD) (21), progressive supranuclear palsy (PSP) (19), and control subjects (19) participated in this study. The subjects read aloud two sets of sentences displayed on a monitor: one was displayed horizontally, and the other, vertically. Parameters such as eye movement speed, travel distance, and fixation/saccade ratio were extracted, and comparisons between groups were performed. Maneuvers of eye movements were also subjected to image classification using deep learning. **[Results]** Reading velocity and fixation/saccade ratio were altered in the PD group, and the SCD group exhibited ineffective eye movements due to dysmetria and nystagmus. The vertical gaze parameters showed aberrant values in PSP. Vertical written sentences were more sensitive than horizontal ones in detecting these abnormalities. In the regression analysis, vertical reading indicated a high accuracy in identifying each group. The machine learning analysis showed more than 90% accuracy in distinguishing between the control and SCD groups, and between the SCD and PSP groups. **[Conclusions]** Analyzing eye movements is useful and easily applicable.

O-02-1 10年間における我が国の重症筋無力症臨床像の変化—全国疫学調査2006と同2018の比較—

○吉川 弘明¹、中村 好一²、栗山 長門³、村井 弘之⁴、酒井 康成⁵、野村 芳子⁶、松井 真⁷、足立 由美⁸、岩佐 和夫⁹、古川 裕⁹、桑原 聡¹⁰
¹金沢大学保健管理センター、²自治医科大学、³静岡社会健康医学大学院大学、⁴国際医療福祉大学、⁵九州大学、⁶野村芳子小児神経学クリニック、⁷芳珠記念病院、⁸石川県立看護大学、⁹金沢医療センター、¹⁰千葉大学

【目的】2018年に行われた第4回重症筋無力症(MG)全国疫学調査から、MGの有病率が人口10万あたり23.1人と、2006年の第3回調査の11.8人に比べ約2倍に増加していることが判明した。今回は、全国疫学調査2006と同2018のデータを比較し、約10年間における患者臨床像の変化を解析した。【方法】難治性疾患政策研究事業の神経免疫班が2006年に実施した第3回疫学調査と、同研究班が2018年に実施した第4回疫学調査の結果を比較し、統計学的検討を加えた。【結果】性別、発症年齢、自己抗体の有無に関して記載がある2006年調査の866例、2018年調査の1191例を解析の対象とした。1) 2006年には、男性に対する女性の割合が1.7であったが、2018年には1.2人に低下した。2) 発症年齢の中央値は、2006年に46歳であったが、2018年には59歳と上昇した(p<0.0001)。3) 最重症時のMG-ADL scoreに差はなかった。4) 抗アセチルコリン受容体抗体(AChRab)陽性率に差はなかった。5) 抗筋特異的カイネース抗体(MuSKAb)陽性率は2006年に1.3%、2018年に2.9%であった(p=0.0146)。6) 初発症状としての眼瞼下垂、複視、顔面筋力低下、頸部・四肢筋力低下、呼吸困難の頻度には差はなかったが、球麻痺は2006年に13.5%、2018年に18.6%であった(p=0.0021)。7) 胸腺腫(Tm)合併は2006年に30.0%、2018年に22.4%(p=0.0001)であった。8) 2018年の調査で検証したMG臨床像4分類(1. AChRab [+]/Tm [-], 2. AChRab [+]/Tm [+], 3. MuSKAb [+], 4. Double Negative [DN])では、2018年にはDNの割合が減少し、AChRab [+]/Tm [+]/年齢が高い患者の割合が増加していた。【結論】MGの臨床像は、わずか10年足らずの間に変化していることが分かった。その変化の要因として、DNが減少し、高齢発症のAChRab [+]/Tm [+]/年齢が増加していることが考えられた。MG有病率の増加と臨床像変化の原因を明らかにするとともに、継続的な全国疫学調査を実施して患者動態を注視する必要がある。

O-02-3 わが国における難治性重症筋無力症の現状に関する検討

○平 明彦¹、村井 弘之¹、長根百合子²、鈴木 重明³、鶴沢 顕之⁴、増田 眞之⁵、寒川 真⁶、南 尚哉⁷、川口 直樹⁸、紺野 晋吾⁹、鈴木 靖士¹⁰、槍沢 公明²
¹国際医療福祉大学成田病院、²総合花巻病院脳神経内科、³慶應義塾大学神経内科、⁴千葉大学大学院医学研究センター脳神経内科学、⁵東京医科大学神経学分野脳神経内科、⁶近畿大学脳神経内科、⁷NHO北海道医療センター脳神経内科、⁸脳神経内科千葉、⁹東邦大学医療センター大橋病院脳神経内科、¹⁰NHO仙台医療センター脳神経内科

【目的】重症筋無力症(MG)の診療ガイドラインが改訂され、難治性MGが定義された。それに基づき、わが国における難治性MGの現状を解析することを目的とした。【方法】Japan MG Registryに登録された1710人のMG患者を定義に基づいて非難治性例と難治性例に分け、それぞれのMGC、MG-ADL、MG-QOL 15r、O/gELTmUN分類、MM-5mgの達成率、治療歴について検討した。【結果】難治性は全体の21.2%を占めた。MGC、MG-ADL、MG-QOL 15rの値は非難治性でそれぞれ3.0点、2.5点、6.5点、難治性でそれぞれ10.1点、6.5点、13.9点であった。病型ごとの難治性の割合は、OMG 5.8%、g-EOGM 23.0%、g-LOMG 16.8%、g-TAMG 24.0%、g-MuSKMG 53.1%、g-SNMG 32.3%とAChR抗体陰性のケースで特高であった。一度でもMM-5mgを達成したことがあるのは非難治性で72.6%、難治性で30.6%、現在もMM-5mgを達成中なのは非難治性で60.1%、難治性で12.9%であった。経口ステロイド内服量、10mgおよび20mg以上の内服期間はいずれも難治性で2倍以上であった。速効性治療についても初期から難治性の症例で多く実施されていた。免疫抑制剤は非難治性50.6%、難治性87.8%で使用されていた。【結論】わが国では20%以上のMG患者が難治性に該当した。難治性の割合はとくにAChR抗体陰性群で高かった。難治性のなかにもMM-5mgを達成しているケースがあることも明らかになった。

O-02-5 50歳未満発症の成人胸腺腫非合併AChR抗体陽性重症筋無力症における発症年齢階層別特徴

○安田 真人¹、鶴沢 顕之¹、大西 庸介¹、赤嶺 博行¹、小澤由希子¹、川口 直樹¹、寒川 真²、久保田智哉³、増田 眞之⁴、紺野 晋吾⁵、南 尚哉⁶、杉本 太郎⁷、鈴木 靖士⁸、渡辺 源也⁸、高橋 正紀⁹、鈴木 重明¹⁰、長根百合子¹⁰、槍沢 公明¹⁰、桑原 聡¹⁰
¹千葉大学大学院医学研究センター脳神経内科学、²近畿大学医学部脳神経内科、³大阪大学医学部生体病態情報科学、⁴東京医科大学神経学分野脳神経内科、⁵東邦大学医療センター大橋病院脳神経内科、⁶北海道医療センター脳神経内科、⁷広島大学病院脳神経内科、⁸NHO仙台医療センター脳神経内科、⁹慶應義塾大学神経内科、¹⁰総合花巻病院神経内科

【目的】近年65歳以上発症の重症筋無力症(MG)は、50-64歳発症MGと異なる臨床的特徴を持つと報告されている。50歳未満発症のMGも年齢階層別で臨床的特徴が異なる可能性があると考え本研究を行った。【方法】多施設共同調査(Japan MG registry study 2021)に登録されたMG1710例から、50歳未満発症の胸腺腫非合併AChR抗体陽性重症筋無力症(MG)462例を抽出した。さらにその中から小児期発症(18歳以下発症)MG85例を除いた19-49歳発症MG377人を対象とした。19-29歳発症、30-39歳発症、40-49歳発症の3群に分けて臨床的特徴を比較検討した。解析にはFisherの正確検定、Steel-Dwass検定を用いた。【結果】19-29歳発症は118人、30-39歳発症は112人、40-49歳発症は147人であった。全身体重の割合は19-29歳発症例で93.2%と30-39歳発症(75.0%)、40-49歳発症(74.8%)に比し高かった(p<0.0001)。クラーゼの発症率は19-29歳発症例で17.8%と30-39歳発症(3.7%)、40-49歳発症(2.1%)に比し高かった(p<0.001)。また最重症時のMGFA、QMG、MG-ADLスコアはいずれも19-29歳発症例で30-39歳および40-49歳発症に比べ有意に高かった(19歳-29歳 vs. 30-39歳、MGFA 28±1.2 vs. 21±0.9, p<0.001; QMG 15.6±7.3 vs. 11.3±5.8, p<0.001; MG-ADL 9.8±5.2 vs. 7.5±3.8, p=0.0039), (19-29歳 vs. 40-49歳、MGFA 28±1.2 vs. 21±0.8 p<0.001; QMG 15.6±7.3 vs. 11.7±6.1, p=0.0002; MG-ADL 9.8±5.2 vs. 7.6±4.2, p=0.0022)。30-39歳発症と40-49歳発症の比較では差は見られなかった。対象を全身体重のみに絞っても最重症時MGFAおよびQMGスコアは19-29歳発症例が他の2群に比べて有意に高かった。予後については3群で大きな差は見られなかった。【結論】19-29歳発症の胸腺腫非合併AChR-MGは30-39歳発症および40-49歳発症AChR-MGとは異なる性質を持つと考えられ、新たなサブタイプとして今後定義される可能性がある。

O-02-2 重症筋無力症治療と成果の時代変遷—Japan MG Registry study 2021からの考察

○大西 庸介¹、鶴沢 顕之¹、安田 真人¹、赤嶺 博行¹、小澤由希子¹、川口 直樹¹、久保田智哉²、増田 眞之³、紺野 晋吾⁴、南 尚哉⁵、木村 卓⁶、杉本 太郎⁷、鈴木 靖士⁸、渡辺 源也⁸、高橋 正紀⁹、鈴木 重明¹⁰、長根百合子¹⁰、槍沢 公明¹⁰、桑原 聡¹⁰
¹千葉大学大学院医学研究センター脳神経内科、²大阪大学医学部生体病態情報科学、³東京医科大学神経学分野脳神経内科、⁴東邦大学医療センター大橋病院 脳神経内科、⁵北海道医療センター 脳神経内科、⁶兵庫医科大学 脳神経内科、⁷広島大学病院 脳神経内科、⁸NHO仙台医療センター 脳神経内科、⁹慶應義塾大学 神経内科、¹⁰総合花巻病院 神経内科

【目的】重症筋無力症(MG)は、ここ数十年で治療選択肢が増え、治療戦略が大きく変化している。本研究では、これら変化によるMG患者への影響を明らかにするためMGの罹病期間別の臨床像について調査した。【方法】多施設共同調査(Japan MG Registry study 2021)にて2021年4月から10月の間に登録されたMG患者1710例のうち、罹病期間が明らかでない1707例を対象とした。罹病期間を0.5年、5-10年、10-20年、20年以上に分類し、各群の重症度スコアや臨床的特徴についてSteel-Dwass検定、Fisherの正確検定で解析した。【結果】罹病期間0.5年群は467例、5-10年群は444例、10-20年群は500例、20年以上群は296例が存在した。0.5年群は10-20年群、20年以上群と比較し、最重症時のMGFA(0.5年:21±0.05, p<0.0001)・QMGスコア(0.5年:11.5±0.35, p<0.001)・MG-ADL(0.5年:7.07±0.23, p<0.0001)が低かった。また0.5年群は他の群と比較し初回のfast-acting treatment (FT) 試行までの期間が短く(0.5年:3.1±3.6ヶ月, p<0.001)、全経過のプレドニゾン(PSL)最高用量が少なく(0.5年:14.4±0.9mg, p<0.01)、治療開始1年以内のPSL最高用量が少なく(0.5年:13.7±0.9mg, p<0.05)、カルシニューリン阻害薬(CNIs)使用例のうち3ヶ月以内に導入された例が多く(0.5年:65.8%, p<0.0001)、胸腺摘除術が少なく(0.5年:27.2%, p<0.0001)、minimal manifestations or better with PSL 5mg/日(MM-5mg)を早く達成していた(0.5年:8.5±2.4ヶ月, p<0.0001)。また0.5年群と5-10年群は、10-20年群と20年以上群と比較し治療開始半年以内に免疫グロブリン大量療法(0.5年:1.4±0.1単位, 5-10年:1.0±0.1単位, p<0.0001)、ステロイドパルス療法(0.5年:1.2±0.1単位, 5-10年:1.4±0.1単位, p<0.001)を多く試行されていた。【結論】罹病期間の短いMGは、早期からCNIsの投与やFTを試行されており、PSL最高用量が少なく、早期にMM-5mgを達成していた昨今のMGの標準治療の移り変わりを反映していると考えられた。

O-02-4 重症筋無力症患者骨格筋における補体制御因子発現に関する検討

○岩佐 和夫^{1,5}、古川 裕^{2,5}、吉川 弘明³、山田 正仁^{4,5}、小野賢二郎⁵
¹石川県立看護大学看護学部 健康科学講座、²金沢医療センター 脳神経内科、³金沢大学保健管理センター、⁴九段坂病院 内科(脳神経内科)、⁵金沢大学医薬保健研究域医学系 脳神経内科学

【目的】重症筋無力症(MG)における抗アセチルコリン受容体(AChR)抗体の病態メカニズムの一つに補体介在性の運動終板破壊がある。補体による自己組織の損傷には自己免疫反応の他に過剰な活性化においても惹起される可能性を有することから、補体活性化を調整する補体制御因子が存在している。CD59はほぼ全身の細胞膜上に発現している補体制御因子であり、C5b-8とC9の結合を阻害し膜侵襲複合体の形成を抑制している。この研究では、CD59がMGの補体制御に関与している可能性を考え、MG骨格筋におけるCD59の発現について検討を行った。【方法】MG患者16例(含胸腺腫合併例)および非筋原性疾患患者6例の骨格筋を用いた。免疫組織染色および骨格筋におけるCD59の発現を調べた。また、ウェスタンブロット法により骨格筋における同タンパク発現量、qRT-PCRによりCD59およびAChR mRNAの発現量を相対的に定量化した。【結果】MGおよびコントロール群の骨格筋ではCD59は細胞膜上に発現していた。さらに、CD59の発現は運動終板に集約していた。MGにおけるCD59タンパク発現量はコントロール群と比べ有意に高く(p=0.01)、クラーゼ症例を除いた解析では、QMGスコア(r=0.54, p=0.043)およびMG-ADLスコア(r=0.56, p=0.037)と相関を示した。さらにAChR mRNAの発現量をベースにして算出したCD59 mRNAの発現量は、MGの臨床スコアと相関を示した。(QMGスコア:r=0.663, p=0.01; MG-ADLスコア:r=0.638, p=0.014; MGFA:r=0.715, p=0.003)。【結論】骨格筋におけるCD59の発現は運動終板に集約し、その発現量はMGの病態と関連する可能性が示された。

O-02-6 重症筋無力症が社会生活に及ぼす影響: 治療院中452例を対象とした患者意識調査

○川口 直樹¹、津田 耕一²、田中 望²、原田 大輔²
¹脳神経内科千葉 脳神経内科、²アルジェニクスジャパン株式会社

【目的】重症筋無力症(MG)患者の長期的な寛解を得ることは容易でない場合があり、社会生活に困難を来すことも少なくない。本研究ではMG患者の実態を把握し、患者が認識する課題を明らかにすることを目的とした。【方法】MG患者会である全国筋無力症友の会及び筋無力症患者会の協力で、現在、定期的に治療院中の成人MG患者を対象に、オンラインまたは郵送でアンケート調査を2022年4月から5月の期間に実施した。【結果】合計452例分の有効回答データを集計し、平均年齢は60.4歳、平均罹病期間8.4年、MG自己抗体は抗アセチルコリン受容体抗体陽性62%、抗筋特異的チロシンキナーゼ抗体陽性3%、抗LRP4抗体陽性1%、いずれの抗体も陰性14%、不明18%であった。患者が抱える症状/困っている症状の上位は、それぞれ易疲労性75%/52%、眼瞼下垂60%/29%、複視54%/32%、腕や下肢の脱力51%/26%であった。生活への満足度は全体の27%が不満と回答し、特に60歳未満での割合は高い傾向にあった。有職該当者(就職・就学中、あるいはその経験がある者)のうち、51%がMGのために仕事や学校を辞めており、職場や仕事内容を变えた患者も51%で見られた。該当者の62%、66%がMGのために働く時間の短縮および欠勤の日数が増加したと回答した。職場の同僚や上司に病気の症状を理解して貰えなかった、怠けていると思われたとの回答も38%、33%で見られた。主治医とのコミュニケーションに関しては、全体の13%が満足していないと回答し、特に治療に不満の集団においては、その割合が38%と高かった。【結論】今回の調査を通じて、MGは仕事など社会生活への影響が大きいことが再確認された。また、主治医と患者間のコミュニケーションに改善の余地があることが示唆された。MG患者は、周囲の理解や共感が得られず就労や社会参加の機会を損失しており、今後の課題である。

O-03-1 Impact of blood viscosity on wake-up stroke

○Motohiro Okumura, Takeo Sato, Takahiro Ishikawa, Tatsushi Kokubu, Junichiro Takahashi, Tomomichi Kitagawa, Ryoji Nakada, Maki Tanabe, Asako Onda, Tepei Komatsu, Kenichi Sakuta, Kenichiro Sakai, Tadashi Umehara, Hidetaka Mitsumura, Yasuyuki Iguchi
Department of Neurology, The Jikei University School of Medicine, Japan

Background and Purpose: A mechanism of wake-up stroke (WUS) is proposed as thrombogenesis due to an increased sympathetic nervous activity in the morning. Blood viscosity (BV) which is associated with blood stagnation and thrombosis could be accelerated by sympathetic nervous activity and higher age. Here, we aimed to determine the association between BV and WUS in relation to the age. **Methods:** We included consecutive patients with ischemic stroke excluding unknown onset patients. WUS was defined as ischemic stroke occurring during sleep. Hematocrit-derived BV at high shear rate (300 sec^{-1}) was calculated using the following formula: $BV = 1.4175 + 5.878 \cdot Ht - 12.98 \cdot Ht^2 + 31.964 \cdot Ht^3$ ($Ht = \text{Hematocrit at admission}/100$). First, we assessed whether BV could be associated with WUS in the whole cohort. Second, we classified our cohort into elderly group (≥ 65 years) and younger group (< 65 years), assessing the impact of BV on WUS in each group. **Results:** We included 1,671 ischemic stroke patients (1,204 [72%] male, median age 69 years) and WUS was observed in 407 (24%) patients. Of 1,671 patients, 1,036 patients were classified into older group (695 [67%] male, median age 77 years) and 268 (26%) patients were identified as WUS. In multivariable logistic regression with the whole cohort, BV was not associated with WUS ($p = 0.432$). With older patients, higher BV was significantly associated with WUS (OR 1.380, 95% CI 1.052-1.810, $p = 0.020$), but with younger patients, BV was not ($p = 0.147$). **Conclusions:** Higher BV might be related to the development of WUS especially in older patients.

O-03-3 Histogram analysis: new methods for diagnosing CADASIL

○Daiki Fukunaga¹, Tomoyuki Ohara¹, Ikuko Mizuta¹, Akiko Watanabe-hosomi¹, Hiraku Matsuura¹, Koji Sakai², Kei Yamada², Toshiki Mizuno¹
¹Department of Neurology, Graduate School of Medical Science, Kyoto Prefectural University of Medicine, Japan. ²Department of Radiology, Graduate school of Medical Science, Kyoto Prefectural University of Medicine, Japan

[Objective] Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) is a hereditary cerebral small vessel disease (CSVD) caused by mutations in the NOTCH3 genes. MRI features of CADASIL are diffuse white matter hyperintensity (WMH) which involves the temporal tip and external capsule. However, it can be difficult to differentiate between WMH by CADASIL and hypertensive CSVD in the early stages. We hypothesize that WMH by CADASIL and hypertensive CSVD on MRI scans show different quantitative characteristics by radiomics analysis because of having different pathologies. **[Methods]** We retrospectively collected 28 CADASIL and 33 lacunar strokes (LA) with deep subcortical White Matter Hyperintensity (DSWMH) of Fazekas Grade 2 or higher on a same MRI scanner. WMH on MRI FLAIR images were divided into two regions: lesions $\geq 1 \text{ cm}$ from the ventricles (DS: corresponding to DSWMH) and lesions $< 1 \text{ cm}$ (PV: corresponding to periventricular lesions). Histogram analysis of WMH was performed to compare kurtosis, skewness, and variance between the two groups. **[Results]** In DS, skewness was significantly lower in CADASIL (0.49 ± 0.49) than LA (1.03 ± 0.57) ($p < 0.01$). Kurtosis was also lower in CADASIL (2.57 ± 0.75) than LA (3.70 ± 2.01) ($p < 0.01$). In PV, there were no significant differences in two groups. **[Conclusion]** In CADASIL, skewness and kurtosis of the DSWMH histogram were significantly lower than that of LA. As a result, histogram analysis in DSWMH may be useful for differentiating CADASIL from hypertensive CSVD.

O-03-5 Association between small plaque lesions on CT angiography and ESUS

○Junpei Nagasawa, Hiromi Konaka, Ryuichi Okamoto, Mari Shibukawa, Harumi Morioka, Sayori Hanashiro, Masaru Yanagihashi, Takehisa Hirayama, Junya Ebina, Osamu Kano
Department of Neurology, Toho University Faculty of Medicine, Japan

[Objective] Plaques considered to be the source of embolism in cerebral infarction are usually 50% or more stenotic, ulcerated, or mobile plaque. Small plaques have not been considered to be a source of embolism, but recent studies, mainly using ultrasound, have reported that even small plaques can become emboli. In this study, we examined the possibility that small plaques can become emboli using CT angiography examinations in ESUS patients. **[Methods]** We retrospectively reviewed our single institutional database of hospitalized stroke patients between April 2019 and December 2020 and enrolled patients with ESUS during the study period. See CT angiography studies in patients with anterior circulation ESUS. The presence or absence of carotid artery plaque lesions ipsilateral and contralateral to the cerebral infarction lesion was evaluated. ESUS was diagnosed using the diagnostic criteria of the ESUS International Working Group. **[Results]** During the study period, 29 patients (12%) were classified as ESUS with unilateral anterior circulation. Nine patients (31%) had plaques more than 3 mm on the ipsilateral side of the infarction. Two patients (6%) had plaques of 3 mm or larger on the contralateral side of the infarct. ESUS patients tended to have plaques larger than 3 mm on the ipsilateral side of the infarction. **[Conclusions]** Even small non-stenotic carotid plaques were considered to be the cause of cerebral infarction.

O-03-2 Pons hyperintensity is associated with ischemic damage of middle cerebellar peduncle in CADASIL

○Haotian Yan¹, Chen Ling¹, Qing Peng¹, Zihao Zhang², Yunchuang Sun¹, Yu Guo¹, Li Bai¹, Zhaoxia Wang¹, Wei Zhang¹, Yun Yuan¹
¹Department of Neurology, Peking University First Hospital, China, ²State Key Laboratory of Brain and Cognitive Science, Beijing MRI Center for Brain Research, Institute of Biophysics, Chinese Academy of Sciences, China

Objective: Autosomal dominant cerebral arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) is an inherited cerebral small vessel disease caused by Notch3 mutation. Though hyperintensities trisecting the pons lead to the 'Mercedes-Benz' sign (MBs) and a quadrisection of the pons can lead to a 'hot cross bun' sign (HCBS). We explored the expression of HCBS and MBs in CADASIL and its relationship with the ischemic damage of the middle cerebellar peduncle (MCP). **Materials and methods:** The clinical data of 106 patients with CADASIL confirmed by genetic examination were collected. All patients underwent head MRI. T1 mean, axial T2 and 3D T2 flair were performed on the pons. Diffusion tensor image (DTI) fiber tracking was performed in 18 CADASIL patients and 10 normal controls. **Results:** MRI of 106 patients showed 12 cases had bilateral MCP lesion and among them, 2 cases had HCBS and 2 cases had Mercedes-Benz sign. The average age of onset of patients with bilateral MCP lesions was 43 years. The median course of disease at the time of MRI examination was 4.5 years. The main clinical manifestations included paralysis, vertigo, neuropsychological disorder, gait disorder and bulbar symptoms. DTI results showed that the mean, radial and axial diffusion ratio of MCP in patients with MCP damage were significantly higher than those in normal controls. **Conclusion:** Our study confirms for the first time that vascular HCBS and MBs can occur in cerebral small vessel disease, and further confirms that the ischemic damage of bilateral MCP is related to its formation.

O-03-4 withdrawn**O-03-6 Association between cerebral small vessel disease and prehospital delay in acute ischemic stroke**

○Marina Masui¹, Takeo Sato¹, Motohiro Okumura¹, Takahiro Ishikawa², Tatsushi Kokubu¹, Junichiro Takahashi¹, Tomomichi Kitagawa¹, Maki Tanabe¹, Asako Onda¹, Tepei Komatsu¹, Kenichi Sakuta¹, Kenichiro Sakai¹, Tadashi Umehara¹, Hidetaka Mitsumura¹, Yasuyuki Iguchi¹
¹Department of Neurology, The Jikei University School of Medicine, Tokyo, Japan, ²The Jikei University School of Medicine, Tokyo, Japan

Objective: Whether the severity of cerebral small vessel disease (SVD) is associated with prehospital delay remains unclear. We aimed to elucidate the association between the severity of SVD and the prehospital delay. **Methods:** Consecutive ischemic stroke were screened. Inclusion criterion was: 1) onset to door time within 14 days. Exclusion criteria were: 1) in-hospital ischemic stroke, and 2) unable to evaluate the total SVD score. MRI was used to evaluate the total SVD score as follows: lacune of presumed vascular origin, cerebral microbleeds, basal ganglia perivascular spaces, and white matter hyperintensity were each scored as 1 point, and the total was defined as the total SVD score (4 points, the severest). Patients were divided into two groups, onset to door time within 4.5 hours (early-arrival group) and over 4.5 hours. We assessed whether the total SVD score could be related to the two groups. The logistic regression analysis was adjusted by sex and the following prespecified prehospital delay factors: age, neurological severity, atrial fibrillation, hypertension, diabetes mellitus, pre-modified Rankin Scale score, smoking, and anticoagulant therapy. **Results:** We screened 2,112 consecutive ischemic stroke patients, including 1,754 (1,253 (71%) male, median age 69 years). Of all, 649 patients (37%) were included in the early-arrival group. In the multivariable analysis, the total SVD score negatively associated with the early arrival (OR 0.918, 95% CI 0.847-0.995, $p = 0.038$). **Conclusions:** SVD burden could be associated with the prehospital delay in acute ischemic stroke.

O-04-1 Lysophagy protects against propagation of alpha-synuclein aggregation via lysosomal vesicle rupture

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

[Objective] Intercellular propagation of misfolded α -Synuclein (α Syn) aggregates is thought to be the core of pathogenesis in synucleinopathies. We aimed to clarify how exogenous α Syn aggregates interact with native α Syn in the cytoplasm and seed aggregation, and what defense mechanisms protect against this invasion. [Methods] We investigated intracellular dynamics of exogenous α Syn aggregates, seeded aggregation of endogenous α Syn, and cellular defending response using cell-based model. We also examined how the dysfunction of those cellular defense contribute to the propagation of α Syn aggregation. [Results] We found that exogenous α Syn aggregates accumulated in lysosomes and induced lysosomal vesicle rupture, and selective autophagy was upregulated against damaged lysosome (lysophagy). We also found endogenous seeded aggregation were initiated around ruptured lysosomes. Importantly, autophagy regulator FIP200 knockout cells lacking lysophagy showed significantly higher seeded aggregation than wild-type cells, suggesting that lysophagy prevents the escape of aggregates from damaged lysosomes and subsequent seeded aggregation. In the lysophagy-deficient state, various damages to lysosomal vesicles by lysomotoric factors, reduced lysosomal enzyme activity, and specific structural polymorphisms of α Syn fibrils dramatically exacerbated the propagation of α Syn aggregation. [Conclusions] Our results suggest the disease progression and severity can be associated with the combination of damage to lysosomal membranes and impaired lysophagy in synucleinopathies.

O-04-3 Neuronal activity drives autophagic secretion of α -synuclein [Encore Presentation]

○Yoshitsugu Nakamura, Taiki Sawai, Kensuke Kakiuchi, Takafumi Hosokawa, Shimon Ishida, Shigeki Arawaka
Osaka Medical and Pharmaceutical University, Japan

[Objective] The molecular mechanisms that regulate extracellular secretion of α -synuclein (α S) remain unclear. We investigated how increasing neuronal activity affects α S secretion. [Methods] Using mouse primary cortical neurons or SH-SY5Y cells stably expressing α S, we assessed effects of neuronal activity on extracellular secretion of α S via an autophagic mechanism (n=3-6). [Results] Increasing neuronal activity by glutamate or KCl and elevating intracellular Ca^{2+} levels by Ca^{2+} ionophore A23187 enhanced α S secretion in primary neurons. α S secretion induced by glutamate was suppressed by intracellular calcium chelator, BAPTA-AM. Rapamycin-mediated mTOR inhibition increased α S secretion, whereas this increase was suppressed in Beclin 1-heterozygously deficient mouse primary neurons. siRNA-mediated knockdown of ATG5 inhibited glutamate-induced α S secretion in SH-SY5Y cells. Increasing neuronal activity by glutamate or KCl and A23187 increased LC3-II to β -actin ratio and decreased intracellular p62 levels in primary neurons. BAPTA-AM inhibited increasing LC3-II to β -actin ratio induced by glutamate. Blocking amphisome formation by tetanus toxin and inhibition of amphisome trafficking to plasma membrane by siRNA-mediated knockdown of Rab8a significantly reduced glutamate-induced α S secretion. Immunofluorescence analysis revealed that glutamate induced colocalization of α S, LC3 and RAB7 in primary neurons. [Conclusions] These findings show that neuronal activity drives autophagy-based secretion of α S through affecting intracellular Ca^{2+} concentration and amphisome formation.

O-04-5 Functional analysis of potential target molecules related to BBB breakdown in multiple sclerosis

○Kinya Matsuo¹, Hideaki Nishihara², Francisco David³, Bruggmann Rémy³, Engerhalt Britta⁴

¹Yamaguchi university graduate school of medicine, Japan, ²Department of Neurotherapeutics, Yamaguchi university of medicine, Japan, ³the Interfaculty Bioinformatics Unit of the University of Bern, Switzerland, ⁴Theodor Kocher Institute, Switzerland

[Objective] Blood-brain barrier (BBB) breakdown is a major pathological hallmark of multiple sclerosis (MS). Recent studies of MS tissues have suggested that BBB breakdown occurs throughout the entire course of MS, and may thus be a promising therapeutic target for MS. We have established a novel protocol, the extended endothelial cell culture method (EECM), allowing to differentiate human induced pluripotent stem cells (hiPSCs) in to brain microvascular endothelial cell (BMEC)-like cells showing a mature endothelial immune phenotype. When compared to EECM-BMEC-like cells from healthy controls (HC), MS-patient derived EECM-BMEC-like cells showed disrupted tight junctions and increased surface adhesion molecules as observed in MS *in vivo*. In the present study, we explored novel target molecules related to BBB breakdown in MS and analyzed their role in BBB function. [Methods] We performed RNAseq transcriptome profiling of EECM-BMEC-like cells derived from HC and MS patients and identified significantly differentially expressed genes between MS and HC-derived EECM-BMEC-like cells. The role of identified targets in EECM-BMEC-like were analyzed in the presence or absence of chemical inhibitors of the respective target molecules. [Results] Several targets were identified which we are currently analysing with respect to their contribution to barrier function by employing chemical inhibitors [Conclusions] We will discuss the role of the most promising target molecule that may be involved in BBB maintenance and may serve as a novel therapeutic target for BBB stabilization in MS.

O-04-2 Phosphorylated JIP4 mediates lysosomal clustering and autophagy in response to oxidative stress

○Yukiko Sasazawa¹, Sanae Souma², Yoshiki Miura³, Ayami Suzuki², Ryota Hashimoto³, Yuki Date², Masaya Imoto², Takashi Ueno³, Shinji Saiki², Nobutaka Hattori^{2,3,4}

¹Research Institute for Diseases of Old Age, Juntendo University Graduate School of Medicine, Japan, ²Department of Neurology, Juntendo University Faculty of Medicine, Japan, ³Biomedical Research Core Facilities, Juntendo University Graduate School of Medicine, Japan, ⁴Neurodegenerative Disorders Collaborative Laboratory, RIKEN Center for Brain Science, Japan

[Objective] We recently reported that polyamine metabolism was significantly changed in Parkinson's disease (PD) patients, and consequently the amount of toxic aldehyde acrolein was upregulated from the early stage in PD patients' serum (*Ann Neurol* 86:251-263, 2019; *EMBO J*, 41: e111476, 2022). Acrolein is perpetuating oxidative stress which is involved in PD pathogenesis. Therefore, the analysis of acrolein-induced cellular responses can provide insight into PD molecular pathogenesis. [Methods] The cellular responses to acrolein were analyzed in neuroblastoma SH-SY5Y cells by western blotting and immunocytochemistry. JIP4 phosphorylation was analyzed by Phos-tag PAGE and MS analysis. [Results] We showed that acrolein facilitated lysosomal clustering around the microtubule organizing center by newly identified protein complex JIP4/TRPML1/ALG2, thereby enhancing autophagy, an intracellular degradation system in the lysosome. We also confirmed that JIP4 phosphorylation by CaMK2G was important for lysosomal clustering in response to acrolein. In addition, JIP4 KO cells, in which lysosomal clustering did not occur, were more vulnerable to the toxicity of acrolein, suggesting that the lysosomal clustering and subsequent autophagy are defense responses against oxidative stress. [Conclusion] Acrolein, upregulated in PD patient's serum, induced lysosomal clustering and autophagy by phospho-JIP4/TRPML1/ALG2 complex. Since these cellular responses are defensive against oxidative stress, regulation of lysosomal positioning would be a target for PD therapy.

O-04-4 Analysis on binding of serum-derived amyloid-associated proteins to amyloid fibrils

○Yohei Misumi¹, Yuri Tabata¹, Masayoshi Tasaki², Konen Obayashi³, Shiori Yamakawa¹, Toshiya Nomura¹, Mitsuharu Ueda¹

¹Department of Neurology, Kumamoto University, Japan, ²Department of Biomedical Laboratory Sciences, Kumamoto University, Japan, ³Department of Morphological and Physiological Sciences, Kumamoto University, Japan

[Objective] Most amyloid signature proteins such as serum amyloid P component, apolipoprotein E (ApoE), and ApoA-IV are derived from serum proteins, and some have reportedly been involved in the formation and stabilization of amyloid fibrils, as well as in excretion and degradation of amyloid precursor proteins. The objective of this study was to clarify the processes and mechanisms by which these specific proteins deposit together with amyloid fibrils. [Methods] After 1 h of incubation of serum samples (n = 5) with amyloid fibrils derived from A β 1-42 or human insulin, binding of serum proteins to amyloid fibrils were analyzed by liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) and western blotting. [Results] LC-MS/MS and western blotting showed that specific serum proteins including ApoA-I, ApoE, ApoA-IV, ApoC-III, and vitronectin adhered to amyloid fibrils at high concentrations *in vitro*. The profile of these proteins commonly occurred in both A β and insulin amyloid fibrils and was mostly consistent with the composition of amyloid signature proteins. The adhesion of serum proteins to amyloid fibrils reached a maximum in a short time (within 10 min). Approximately 0.2-0.3 mg of serum proteins bound to 1.0 mg of insulin amyloid fibrils. [Conclusions] We demonstrated that a significant amount of proteins in serum showed preferential binding to amyloid fibrils *in vitro*. Our results suggest that amyloid signature proteins coexist with amyloid primarily dependent on the binding activity of each serum protein to amyloid fibrils.

O-04-6 Involvement of LacNAc in HTLV-1 cell-to-cell contact infection and the discovery of its inhibitors

○Daisuke Kodama¹, Masakazu Tanaka¹, Toshio Matsuzaki², Satoshi Nozuma³, Eiji Matsuura³, Hiroshi Takashima³, Shuji Izumo¹, Ryuji Kubota¹

¹The Joint Research Center for Human Retrovirus Infection, Kagoshima University Campus, Division of Neuroimmunology, Japan, ²Medical Corporation Sanshukai Ohkatsu Hospital, Japan, ³Department of Neurology and Geriatrics, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Japan

[Objective] HTLV-1 which causes HTLV-1-associated myelopathy (HAM) expands proviral load (PVL) via cell-to-cell contact infection *in vivo*. Here, we focused glycan that is situated at outermost layer of plasma membrane. [Methods] Using 12 membrane protein samples of CD4+ T cells from HAM, carriers, and controls, we performed glycome analysis by lectin array. We also performed enzyme-linked lectin assay (ELLA), flowcytometry (FCM), immunofluorescence microscopy, qRT-PCR of responsible enzyme gene, qPCR of PVL, infectivity assay, and conjugate formation assay using several glycan inhibitors. [Results] The significant highly expressed signals by lectin array for HAM were only STL, UDA, and LEL. The common specific affinity of the lectins is disaccharide N-acetylglucosamine (LacNAc). Thus, it is the significant glycan for HAM. It was supported by ELLA. The LacNAc gene, *beta-1,3-N-acetylglucosaminyltransferase 2 (B3GNT2)* mRNA was upregulated in HAM and correlated with PVL. In FCM and microscopy, LacNAc was high in HTLV-1-infected cells and negative in uninfected cells. HTLV-1 infectivity assay and conjugate formation assay using the specific lectins, LacNAc metabolic inhibitor 4-F-GlcNAc, and compound X revealed that LacNAc is involved in HTLV-1 infection via conjugate formation. Results showed a very strong correlation ($r = 0.87-0.93$). The drugs inhibited infectivity (82% by 4-F-GlcNAc 100 μ M; 87% by UDA 0.75 μ M). [Conclusions] LacNAc is involved in HTLV-1 cell-to-cell contact infection and LacNAc inhibitors are the firstly found compounds which inhibit the mechanism for HAM.

O-05-1 Exosome GJA1-29k is a blood marker for progressive multiple sclerosis reflecting glial inflammation

○Maimaitijiang Guzailiayi¹, Jun-ichi Kira^{1,2,3}, Ayako Sakoda^{1,2}, Katsuhisa Masaki¹, Mitsuru Watanabe¹, Satoshi Nagata¹, Ozdemir Ezgi¹, Ryo Yamasaki¹, Noriko Isobe¹, Xu Zhang¹, Tomohiro Imamura^{1,3}, Yuri Nakamura^{1,2,3}

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

Objective: Astroglia connexin (Cx) 43 is lost in acute multiple sclerosis (MS) and neuromyelitis optica (NMO) lesions but increased in chronic MS lesions. *GJA1* coding Cx43 (43k) produces truncated isoforms without channel function, which act on nuclear transcription, upon stress. We aimed to clarify roles of these isoforms expressed in exosomes (Exs) in neuroinflammation and establish new secondary progressive MS (SPMS) markers. **Methods:** Serum Exs extracted by precipitation from 48 MS (34 relapsing remitting MS (RRMS), 14 SPMS), 35 NMO (aquaporin 4-IgG⁺ in 27), 20 other inflammatory neurologic diseases (OIND), and 17 healthy controls (HC) were subjected to quantitative western blots for CD63 (Ex marker) and Cx43, and single molecule array for Ex neurofilament L (nFL) and glial fibrillary acidic protein (GFAP). **Results:** ExCD63, 43k and 29k did not significantly differ among the subjects. 29k was higher in MS than NMO, OIND, and HC ($p < 0.001$), and higher in NMO than OIND and HC ($p < 0.01$). 11k was less in NMO than MS and HC ($p \leq 0.001$). In MS, 29k was highest in SPMS; SP>remission>relapse>HC ($p < 0.001$) while in NMO, 29k was increased at relapse compared to HC ($p < 0.01$) but decreased in remission. Thus, 29k was higher in SPMS than NMO in remission ($p < 0.01$). ExGFAP was higher in MS than HC ($p < 0.01$; SP>remission, $p < 0.0001$) while ExnFL was higher in NMO than HC ($p < 0.001$; relapse>remission, $p = 0.0762$). **Conclusion:** Ex29k increase relates to acute relapse in MS and NMO and chronic progression in SPMS. Ex29k together with ExGFAP is a new blood marker for early detection of silent progression in SPMS.

O-05-3 High-efficacy therapy reduces brain volume loss in Japanese patients with multiple sclerosis [Encore Presentation]

○Hiroaki Yokote^{1,2}, Yusei Miyazaki¹, Shuta Toru³, Yoichiro Nishida², Takaaki Hattori², Masaaki Niino⁴, Nobuo Sanjo², Takanori Yokota²

¹ Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious Diseases Center Komagome Hospital, Japan, ² Tokyo Medical and Dental University, Japan, ³ Nitobe Memorial Nakano General Hospital, Japan, ⁴ Hokkaido Medical Center, Japan

Introduction: High-efficacy therapy (HET) can favourably affect disability progression and brain volume loss in patients with multiple sclerosis (MS). However, whether HET also affects regional brain volume loss remains unclear. Additionally, there is limited evidence regarding the effectiveness of HET in Asian individuals with MS. **Objectives:** The aims of this study were to compare the clinical disease activity as well as regional brain volume loss in Japanese patients with MS receiving HET or low-efficacy therapy (LET). **Methods:** This cohort study included 44 patients with relapse-onset MS who underwent HET ($n = 19$) or LET ($n = 25$). First, we observed neurological status of study patients and measured the regional brain volume change using three-dimensional T1-weighted magnetic resonance imaging and FreeSurfer software. Then, we developed generalised linear mixed models (GLMMs) to evaluate associations between changes in volume and the treatment type. **Results:** The average observation period was 2.0 ± 0.16 years. During which, HET was associated with a significantly higher rate of a "no evidence of disease activity-3" status than LET ($p = 0.012$). HET also positively correlated with volume changes in the left cortex ($\beta = 0.65$, $p = 0.048$), left ($\beta = 0.98$, $p = 0.0033$) and right ($\beta = 0.77$, $p = 0.019$) caudates, and right putamen ($\beta = 0.87$, $p = 0.0077$) after adjusting for age, sex, and MS severity scores in the GLMMs. **Conclusions:** HET improves the two-year prognosis of Japanese patients with relapse-onset MS by reducing disease activity and regional brain volume loss.

O-05-5 Progressive brain white matter atrophy in NMOSD: an MRI volumetric study

○Hiroki Masuda¹, Masahiro Mori¹, Shigeki Hirano¹, Akiyuki Uzawa¹, Tomohiko Uchida^{1,2}, Mayumi Muto^{1,3}, Ryohei Ohtani^{1,4}, Reiji Aoki¹, Satoshi Kuwabara¹

¹ Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Japan, ² Department of Neurology, Eastern Chiba Medical Hospital, Japan, ³ Department of Neurology, Chiba Rosai Hospital, Japan, ⁴ Department of Neurology, Kimitsu Central Hospital, Japan

[Objective] To compare longitudinal brain atrophy rates in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) with healthy controls (HCs). **[Methods]** The longitudinal brain atrophy rate in patients with anti-aquaporin-4 antibody-positive NMOSD (AQP4+NMOSD) was compared with age-sex-matched HCs recruited from the Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative study and another study performed at our hospital. **[Results]** Twenty-nine patients with AQP4+NMOSD and 29 HCs were included. Both groups included 75.9% females. The median patient age, disease duration and Kurtzke's expanded disability status scale score were 59.0 years, 7.0 years, and 3.5, respectively. The numbers of patients with a history of optic neuritis, myelitis, and myelitis with a long cord lesion were 20, 25 and 18, respectively. The time between MRI scans was longer in the AQP4+NMOSD group compared with the HCs (median: 3.2 vs 2.9 years, $P = 0.009$). The annualized normalized white matter volume (NWV) atrophy rate was higher in the AQP4+NMOSD group compared with the HCs (median: 0.37 vs -0.14, $P = 0.018$). In patients with AQP4+NMOSD, the maximum spinal cord lesion length negatively correlated with NWV at baseline MRI and the annualized NWV atrophy rate negatively correlated with years of continuous prednisolone usage at baseline MRI (Spearman's rho = -0.41 and -0.43, $P = 0.027$ and 0.019, respectively). **[Conclusions]** Not only dying back degeneration but also subclinical active lesions may be involved in the pathogenesis of higher brain white matter atrophy rate in patients with AQP4+NMOSD.

O-05-2 Microstructural myelin abnormality of normal-appearing white matter in multiple sclerosis

○Haruhiko Motegi^{1,7}, Kenji Kufukihara^{1,2}, Satoshi Kitagawa¹, Koji Sekiguchi¹, Junichi Hata^{3,5,8}, Hirokazu Fujiwara⁴, Masahiro Jinzaki⁴, Hideyuki Okano^{5,8}, Masaya Nakamura⁶, Yasuyuki Iguchi⁷, Jin Nakahara¹

¹ Department of Neurology, Keio University School of Medicine, Japan, ² Department of Neurology, National Hospital Organization Tokyo Medical Center, Japan, ³ Graduate School of Human Health Sciences, Tokyo Metropolitan University, Japan, ⁴ Department of Radiology, Keio University School of Medicine, Japan, ⁵ Department of Physiology, Keio University School of Medicine, Japan, ⁶ Departments of Orthopedic Surgery, Keio University School of Medicine, Japan, ⁷ Department of Neurology, The Jikei University School of Medicine, Japan, ⁸ Laboratory for Marmoset Neural Architecture, RIKEN Brain Science Institute, Japan

[Objective] We have previously developed an advanced MRI method (q-space myelin map; qMM) to depict myelin-specific changes in multiple sclerosis (MS) patients (Fujiyoshi et al. J Neurosci 2016). We aimed to determine the utility of qMM to discern the microstructural myelin abnormality in normal-appearing white matter (NAWM) and its correlation with clinical symptoms in MS. **[Methods]** This retrospective single-center observational study recruited patients with MS at our hospital from Feb. 2014 to Oct. 2022. Expanded Disability Status Scale (EDSS) and MRI were evaluated. The Processing Speed Test (PST) data were collected when available. For a quantitative comparison of qMM, we calculated Myelin Index (MI) with the formula: GV_{qMM}/GV_{ref} , where GV is mean gray value in the region of interests (ROIs) and reference (REF) area. The MI was assessed in NAWM including corpus callosum (CC), cerebral peduncles (CP), middle cerebellar peduncles (MCP), posterior limbs of the internal capsule (ICp), and corona radiata (CR). **[Results]** Ninety-nine MS patients (69 females; mean [SD] age, 39.8 [10.2] years; median [IQR] EDSS score 1 [0-3]) were examined. PST data (score 59 [51.5-72]) was available for 45 patients. The average MI of NAWM (CC, CP, MCP, ICp, and CR) was 5.36 [5.18-5.47]. A negative correlation was observed between EDSS and the average MI of NAWM ($r = -0.36$, $p = 0.0002$), whereas PST was positively associated with the MI of CC ($r = 0.44$, $p = 0.003$). **[Conclusions]** The microstructural myelin abnormality in NAWM measured by qMM may be associated with physical and cognitive decline in MS.

O-05-4 Serum glial fibrillary acidic protein is useful to predict multiple sclerosis disability progression

○Jun-ichi Kira^{1,2,3}, Guzailiayi Maimaitijiang², Yuri Nakamura^{1,2,3}, Ayako Sakoda^{1,2}, Yoshie Yamato¹, Yuki Yanagihara^{1,2}, Yasutaka Iwanaga^{1,2,4}, Ken-ichiro Yamashita^{1,2,4}, Akira Yokote¹, Keiko Haro^{1,2}, Shozo Tobimatsu¹, Xu Zhang², Tomohiro Imamura^{2,3}

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

Aim: We reported that timed 25-foot walk (T25FW) and foot-dorsiflexion power are useful for predicting high Kurtzke's Expanded Disability Status Scale (EDSS) scores in Japanese multiple sclerosis (MS) patients. We aimed to clarify correlation between these quantitative disability measures and blood neuro-damage markers in MS. **Methods:** EDSS, Functional Scale (FS), 9 Hole Peg Test (9HPT), T25FW, CogEval relevant to Symbol Digit Modality Test, and grasping and foot-dorsiflexion power were prospectively measured in 24 MS patients (14 relapsing remitting MS (RRMS) in remission and 10 secondary progressive MS (SPMS), age 47 ± 11 years, 20 females). Serum neurofilament L (sNFL) and glial fibrillary acidic protein (sGFAP) levels were measured by single molecule array in MS patients and 15 healthy controls (HCs). **Results:** sGFAP was higher in SPMS than RRMS and HCs ($p < 0.01$) while sNFL was higher in SPMS than HCs ($p < 0.05$). sGFAP but not sNFL positively correlated with EDSS ($p = 0.6752$, $p = 0.0003$). sGFAP correlated positively with sensory and cerebellar FS and T25FW and negatively with foot-dorsiflexion power. By ordered logistic regression, T25FW, foot-dorsiflexion power, and sGFAP were independent predictors of high EDSS score but other quantitative measures were not. EDSS-worsened patients during follow-up periods tended to have higher sGFAP than EDSS-improved patients. **Conclusion:** In Japanese MS, sGFAP but not sNFL levels are associated with EDSS scores, reflecting glial inflammation. T25FW, foot-dorsiflexion power and sGFAP are useful quantitative tests for silent disability progression.

O-05-6 A retrospective study of 335 patients with cerebellar ataxia

○Akihiko Kudo, Hiroaki Yaguchi, Keiichi Mizushima, Megumi Abe, Azusa Nagai, Hisashi Uwatoko, Shinichi Shirai, Ikuko Iwata, Masaaki Matushima, Ichiro Yabe

Neurology, Faculty of Medicine and Graduate School of Medicine, Hokkaido University, Japan

[Objective] Cerebellar ataxia (CA) is caused by various mechanisms. It is important to distinguish immune-mediated cerebellar ataxia (IMCA) from other types of CA because of its treatable potential. The aim of this study was to clarify the clinical features of IMCA that are different from those of other types of CA. **[Methods]** We selected patients with CA for initial admission from 3,312 patients for whom medical records were available and who were admitted between April 1, 2002 and March 31, 2022. **[Results]** There were 335 patients with CA and 15 patients with IMCA. There were 5 patients with paraneoplastic cerebellar degeneration (PCD) and 10 patients with non-PCD in the patients with IMCA. The non-PCD patients included 5 patients with Hashimoto encephalopathy, 2 patients in whom specific autoantibodies were detected (VGCC and Sez621 antibodies), and 3 patients in whom no specific autoantibodies were detected. Immunotherapy was performed for 9 of the 10 patients with non-PCD and was effective for 7 patients (77.8%). There were 38 patients with other demyelinating and inflammatory diseases, 222 patients with neurodegenerative disease, and 35 patients with other diseases. In neurodegenerative diseases, there were 123 patients with multiple system atrophy (MSA), 48 patients with hereditary spinocerebellar degeneration (SCD), 26 patients with sporadic SCD and 25 patients with other diseases. The diagnosis was not clear for the remaining 25 patients. **[Conclusions]** IMCA is rare type of CA, but cases of non-PCD respond well to immunotherapy and should not be overlooked.

O-06-1 ロピニロール塩酸塩はALS脊髄運動ニューロンのコレステロール合成経路を抑制する

○高橋 慎^{1,2,3}、森本 悟^{1,2}、加藤玖里純¹、中村 志穂¹、小澤 史子¹、伊東 大介^{1,2}、伊達 悠岳¹、岡田 健佑^{1,2}、中原 仁²、岡野 栄之¹

¹慶應義塾大学医学部生理学教室、²慶應義塾大学医学部神経内科、³埼玉医科大学国際医療センター 脳神経内科・脳卒中内科

【目的】筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 患者脊髄運動ニューロン (MNs) に対するロピニロール塩酸塩 (ROPI) の病態進展抑制のメカニズムを探索する。【方法】疾患特異的induced pluripotent stem cells (iPSCs) 由来のMNs (iPSC-MNs) に対する既存薬スクリーニング結果とドラッグリポジショニングに基づくALS医師主導治験 (ROPALS試験) では、ALS患者へのROPI投与の安全性と忍容性が確認された (第62回学術大会: Late Breaking Session)。大規模データベース (Pooled Resource Open-Access ALS Clinical Trials: PRO-ACT) から抽出した対照群との比較において、1年間のROPI継続投与ではALSFRS-Rにて病態進展抑制効果が示唆された。そのメカニズム探索のため、ROPALS試験に参加した孤発性ALS患者20名、および健康者3名のiPSC-MNsを用いて、in vitroにおける経時的な神経突起の変化、mRNAの網羅的発現変動を検討し、ROPI暴露処置による影響を解析した。【結果】ALS患者由来iPSC-MNsは、健康者として正規化後の最大神経突起長が有意に短かった (p=4.75E-04, Student's t-test)。患者20例中、神経突起の短縮を認めた14例について、in vitroにおけるROPI暴露処置により正規化後最大神経突起長が有意に改善した (p=8.99E-04, Student's t-test)。さらに、時系列RNA-seq解析の結果、ROPI処置によりコレステロール合成経路に関与する酵素群の遺伝子発現が広範に抑制されていた。転写因子解析の結果、ROPI影響下の遺伝子群に共通する転写因子のうち、SREBF2が最も寄与度の高いものとして同定された。FatosatinによるSREBP2活性阻害、atorvastatin、pitavastatinによるHMG-CoA還元酵素阻害によって、家族性ALS患者iPSC-MNsにおける正規化後最大神経突起長短縮が有意に改善した (p<0.05, MANOVA test)。【結論】ROPIのALS病態抑制メカニズムの一つとして、運動ニューロンにおけるコレステロール合成経路の抑制が想定される。

O-06-3 患者申出療養によるIgG4自己抗体陽性CIDP患者へのリツキシマブの有効性と安全性評価

○深見 祐樹¹、飯島 正博^{1,2}、清水 忍²、西脇 聡志²、木下 文恵²、安藤 昌彦²、小池 春樹¹、勝野 雅央¹

¹名古屋大学 神経内科学、²名古屋大学附属病院 先端医療開発部

【目的】IgG4サブクラス自己抗体陽性例の治療抵抗性CIDPに対し、当該POC臨床試験 (RECIPE試験: NCT03864185) に引き続き行われた患者申出療養による臨床研究 (JRCTs041210046) のリツキシマブの有効性と安全性を評価した。【対象・方法】過去にIgG4抗NF155抗体が陽性であることが示された症例で、CIDPの治療目的でリツキシマブ又はプラセボを点滴静注投与された5例を対象とした (1例は12年前に当院での投与例、4例はRECIPE試験の被験者でリツキシマブ投与例3例とプラセボ投与例1例)。患者申出療養による臨床研究の実施期間中は、副腎皮質ステロイド、IVIg等の既存治療は継続可能とする一方、CIDPの病勢に影響しうる治療 (副腎皮質ステロイド、IVIg、血漿交換、等) の新たな開始や既存量からの増量は不可とした。評価項目は、リツキシマブ投与開始から26週後、38週後又は52週後の3ポイントにおけるadjusted INCAT Disability Scale、Martin vigorimeterによる握力 (左、右)、Rasch-Built overall disability scale (R-ODS)、MRC Sum Score、神経伝導検査所見、髄液蛋白濃度、等を設定した。【結果】2021年6月に第1例目を登録、2021年11月に5例の組入を完了し、2022年11月において5例全例の52週後評価を完了した。5症例中4例においてINCAT scaleで1ポイント以上の改善および握力、R-ODS、MRC Sum Scoreの改善を認めた。この中にはRECIPE試験におけるプラセボ投与例でのINCAT scale非改善例も含まれ、今回のリツキシマブ投与により改善を呈した。なお、52週評価で改善のなかった1例では評価中に転倒による足関節骨折を認めたが、本剤投与との関連はないものと判断した。その他、臨床研究を継続する上での安全性は認められなかった。【結論】RECIPE試験に引き続き、難治性CIDPの臨床像を示す抗NF155 IgG4抗体陽性例におけるリツキシマブの有効性と安全性が確認された。

O-06-5 gMG患者におけるエフガルチギモドの長期安全性及び有効性: ADAPT-SC+試験の中間報告

○鶴沢 顕之¹、James F Howard, Jr²、George Li³、Vuan Vu⁴、Temur Margania⁵、Denis Korobko⁶、Marek Smilowski⁷、Krzysztof Banaszekiewicz⁸、Li Liu⁹、Sophie Stealand¹⁰、Jan Noukens¹⁰、Benjamin Van Hooricke¹¹、Jana Podhorna¹²、Yuebing Li¹³、植村 公明¹²、Francesco Sacca¹³、Heinz Wiendl¹⁴、Jan De Bleeker¹⁵、Renato Mantegazza¹⁶

¹千葉大学医学部附属病院 脳神経内科、²The University of North Carolina、³Medsol Clinical Research Center Inc、⁴University of South Florida Morsani College of Medicine、⁵New Hospitals、⁶State Budgetary Healthcare Institution of Novosibirsk Region 'State Novosibirsk Regional Clinical Hospital'、⁷Medical University of Silesia、⁸Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawla II、⁹argenx、¹⁰Curare Consulting BV、¹¹Cleveland Clinic、¹²総合花巻病院 脳神経内科、¹³Federico II University of Naples、¹⁴University of Münster、¹⁵Ghent University Hospital、¹⁶Fondazione Istituto Neurologico Carlo Besta

Purpose: To assess long-term safety and efficacy of subcutaneous efgartigimod coformulated with recombinant human hyaluronidase PH20 (EFG PH20 SC) in patients (pts) with generalized myasthenia gravis (gMG). Background: In ADAPT-SC, based on IgG reduction at week 4, EFG PH20 SC was noninferior to EFG IV (US/Japan/EU approved) and had similar clinical improvement (Myasthenia Gravis Activities of Daily Living [MG-ADL] score). Pts who completed ADAPT-SC or enrolled in ADAPT+ could enroll in ADAPT-SC+ (ongoing open-label extension). Methods: EFG PH20 SC 1000mg was administered in 4-weekly injection cycles; subsequent cycles started ≥28 days later based on clinical evaluation. Efficacy was assessed by MG-ADL. Results: As of Mar 2022, 164 pts received ≥1 dose open-label EFG PH20 SC. Mean±SD study duration was 170±59 days (72 pts/yr observation). Most adverse events (AEs) were mild/moderate. Most common AEs were injection site erythema (26%), headache (15%), and COVID-19 (12%). All injection site reactions (ISRs) were mild/moderate and did not lead to treatment discontinuation. Most ISRs occurred in cycle 1, ≤24h postdose, and resolved spontaneously; incidence decreased with subsequent cycles. Two deaths (metastatic renal cancer; COVID-19) were unrelated to EFG. MG-ADL score improved from baseline in cycle 1 at week 4 (mean±SE: 4.0±0.3), with repeatable improvements in later cycles. Onset and repeatability of MG-ADL improvements were similar to EFG IV in ADAPT/ADAPT+. Conclusion: Multiple cycles of EFG PH20 SC were efficacious and well tolerated, with no new safety risks seen.

O-06-2 片頭痛患者における Lasmiditan の長期投与: CENTURION 試験 [アンコール演題]

○小森 美華¹、Roos Caroline²、David Ayer³、Dustin Ruff³、John Krege³、Lily Qian Li³、Messoud Ashina⁴

¹Eli Lilly Japan, K.K.、²Hôpital Lariboisière, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris、³Eli Lilly and Company、⁴Danish Headache Center, Dept. of Neurology, Rigshospitalet Glostrup, University of Copenhagen

【Objectives】This open-label extension (OLE) of the CENTURION study collected data for ≤1 year about dose optimization, patterns of use, migraine-related disability, and quality of life (QoL) during lasmiditan (LTN) treatment.【Methods】Patients (pts) 18 years with migraine who completed the CENTURION phase 3 study (NCT: NCT03670810) and treated at least 3 migraine attacks were permitted to continue in the 12-month OLE. Pts were assigned to oral LTN 100 mg at the start of the OLE; the dose could be subsequently adjusted to 50 or 200 mg to optimize tolerability and efficacy. Instruments included the Migraine Disability Assessment (MIDAS) and Migraine Specific QoL Questionnaire (MSQ) v. 2.1.【Results】In all, 477 pts entered the OLE and 445 (intention-to-treat, 93.3%) treated ≥1 attack with LTN. Most pts remained on LTN 100 mg (47.0%), with 21.1% increasing to 200 mg and 15.5% decreasing to 50 mg; 15.5% had multiple dose changes. Mean improvements in MIDAS Total Score were observed, with a mean (SD) change from baseline (BL) of -13.0 (24.9) at month 12. Pts showed a mean improvement in the MSQ v2.1 total score from BL of 11.3 (19.4) at month 12. The three most reported treatment-emergent adverse events (TEAEs) were dizziness (35.7% of pts, 9.5% of attacks), paresthesia (16.2%, 5.1%), fatigue (14.6%, 3.0%). Most TEAEs were mild or moderate in severity.【Conclusions】Pts reported improvements in migraine-related disability and QoL. There were no new safety findings with longer exposure. This presentation was originally disclosed at American Headache Society, 2022.

O-06-4 Rozanolixizumab in MuSK antibody-positive myasthenia gravis: Phase 3 outcomes [Encore Presentation]

○植村 公明^{1,2}、Henry Kaminski^{2,15}、Artur Druzzak^{3,15}、Julian Grosskreutz^{4,15}、Ali A Habib^{5,15}、Renato Mantegazza^{6,15}、Sabrina Sacconi^{7,15}、杉本 太路^{8,15}、鈴木 重明^{9,15}、高橋 正紀^{10,15}、John Vissing^{11,15}、Tuan Vu^{12,15}、Marion Boehnlein¹³、Bernhard Greve¹³、Vera Brihl^{14,15}

¹総合花巻病院 脳神経内科、²Department of Neurology & Rehabilitation Medicine, George Washington University、³Department of Neurology, Municipal Hospital Poznan、⁴Precision Neurology, Department of Neurology, University of Lubeck、⁵Department of Neurology, University of California、⁶Fondazione Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, Istituto Neurologico Carlo Besta、⁷Université Côte d'Azur, Peripheral Nervous System and Muscle Department, Pasteur 2 Hospital, Centre Hospitalier Universitaire de Nice、⁸広島市立広島市民病院 脳神経内科、⁹慶應義塾大学 医学部 神経内科、¹⁰大阪大学大学院医学系研究科 生体機能情報科学講座 臨床神経生理学、¹¹Copenhagen Neuromuscular Center, Department of Neurology, Rigshospitalet, University of Copenhagen、¹²Department of Neurology, University of South Florida Morsani College of Medicine、¹³UCB Pharma、¹⁴University Health Network、¹⁵MyclarinG Study investigators

Objective Analyze efficacy of rozanolixizumab, an FcRn inhibitor, in a subgroup of patients with muscle-specific kinase antibody positive (MuSK-Ab+) generalized myasthenia gravis (gMG). Methods The double-blind Phase 3 MyclarinG study (MG003/NCT03971422) randomized patients (≥18 years, MGFA Class II-IVa gMG, AChR-Ab+ and/or MuSK-Ab+) to weekly rozanolixizumab 7mg/kg, 10mg/kg or placebo for 6 weeks. The primary endpoint was Day 43 change from baseline (CFB) in Myasthenia Gravis Activities of Daily Living (MG-ADL) score; other efficacy endpoints were Myasthenia Gravis Composite (MGC) and Quantitative Myasthenia Gravis (QMG) scores. Efficacy was statistically tested in the overall population and described in prespecified antibody subgroups. Results Patients (n=200 [21 historical MuSK-Ab+]) were randomized to rozanolixizumab 7mg/kg (n=66 [8]), 10mg/kg (n=67 [8]) or placebo (n=67 [8]). Day 43 least-squares mean CFBs in MG-ADL for the overall population were 3.37 for 7mg/kg and 3.40 for 10mg/kg vs 4.78 for placebo (both dose groups p<0.001); MGC and QMG CFBs for both rozanolixizumab groups were also significantly different to placebo CFB (p<0.001). Antibody subgroup Day 43 CFBs for 7mg/kg, 10mg/kg and placebo were as follows: MG-ADL: -7.28, -4.16, 2.28 (MuSK) vs -3.03, -3.36, -1.10 (AChR); MGC: -4.14, -3.56, -1.40 (MuSK) vs -4.65, -6.70, -1.83 (AChR); and QMG: -0.79, -7.01, -3.87 (MuSK) vs -6.14, -7.77, -3.09 (AChR). Conclusion Rozanolixizumab improved MG-specific outcomes in MuSK-Ab+ gMG, consistent with results in AChR-Ab+ gMG and the overall population. Funding: UCB Pharma.

O-06-6 ブロックチェーン技術の導入による脊椎症の臨床研究の効率化

○桑原 宏哉^{1,2}、上野 太郎³、遠藤 明史⁴、平井 高志⁵、山本 浩平⁶、椋澤 義明⁷、田中 佑美⁷、石橋 忠理⁷、萬 巴里子⁷、坂巻 泰則⁷、矢島 祐介⁷、黒木 大陽⁷、小池 竜司^{7,8}

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 医療イノベーション推進センター、³サスマド株式会社、⁴東京医科歯科大学 臨床試験管理センター、⁵東京医科歯科大学 整形外科学分野、⁶東京医科歯科大学 人体病理学分野、⁷東京大学 臨床研究推進センター

【目的】臨床研究の実施に際して、取得データの信頼性を担保しつつ、デジタル技術を活用した効率化が求められている。データ改ざんが困難なブロックチェーン技術を導入した臨床研究システムでは、モニタリング作業における実地での照合作業が不要であり、本研究ではブロックチェーン技術を導入した脊椎症の臨床研究システムにおいて、診療データ取得やモニタリングに係る作業の効率化を検証する。【方法】頸椎症や腰椎症による疼痛症状のある患者を対象とした。従来法 (n=10) では、医師やCRCが紙ワークシートに診療情報を、患者は質問票用紙に自身の病状をそれぞれ記入し、これらの原資料をCRCが手動でeCRFに入力し、モニターがeCRFと各々の原資料との照合作業を実施した。ブロックチェーン法 (n=10) では、医師やCRCが原資料となるワークシートに診療情報を入力することで、これらの診療情報は自動的にeCRFに同期され、従来法のような紙ワークシートや質問票用紙との照合作業は不要となった。各々の手法で診療データ取得やモニタリングに係る作業の所要時間等を記録し、効率化の比較検討を行った。【結果】医師やCRCの診療データ取得に係る所要時間は、従来法で中央値100.6分に対しブロックチェーン法で中央値68.4分と短く、ブロックチェーン法では多数の紙ワークシートや質問票用紙の事前準備、また事後のeCRFへの入力が必要であったことが反映された。モニタリングに係る所要時間は、従来法で中央値40.5分に対しブロックチェーン法で中央値21.9分と短く、ブロックチェーン法では紙ワークシートや質問票用紙とeCRFとの照合作業が不要であったことが反映された。【結論】ブロックチェーン技術を導入した臨床研究システムを用いることにより、脊椎症の臨床研究は、診療データ取得やモニタリングの作業において、取得データの信頼性を担保しつつ効率化が実現する。

O-07-1 withdrawn

O-07-2 Impact of Atrial Fibrillation on Cognitive Impairment in Dementia Patients

○Taizen Nakase¹, Yasuko Tatewaki¹, Naoki Tomita¹, Hayato Odagiri², Yumi Takano¹, Michiho Muranak¹, Yasuyuki Taki¹
¹Dept. of Aging Research & Geriatric Medicine, IDAC, Tohoku Univ., Japan,
²Division of Radiology, Tohoku Univ. Hospital, Japan

Objective: Atrial fibrillation (AF) is a strong risk factor for Alzheimer's disease (AD) independent of ischemic stroke. However, the association between AF and AD progression has not been well elucidated. Therefore, we investigated the association between AF and the severity of dementia in patients with AD and mild cognitive impairment (MCI). **Methods:** Following approval of the institutional ethics committee, patients with newly diagnosed AD or amnesic MCI were enrolled in this study (n=170). Cognitive function was assessed using the Mini-Mental State Examination (MMSE). Based on the MRI data, the cerebral volume, cerebral microbleeds (CMBs), periventricular white matter lesions (WMLs), and deep WMLs were evaluated. The regional cerebral blood flow (rCBF) was measured using ¹²³I-IMP SPECT. **Results:** Patients with AF were 14 (8.2%, AF group) and those with sinus rhythm were 156 (91.8%, SR group). The AF group had significantly lower MMSE scores than the SR group on admission (average [standard deviation; SD]: 19.4 [4.4] and 22.0 [4.4], respectively; p=0.0347). Cerebral volume and CMBs did not differ between the two groups. The periventricular WMLs, but not the deep WMLs, were significantly larger in the AF group than in the SR group (mean [SD] mL: 6.85 [3.78] and 4.37 [3.21], respectively; p=0.0070). There was no significant difference in rCBF in the areas related to AD pathology between the two groups. **Conclusion:** AF may accelerate cognitive decline in AD and MCI patients along with periventricular WMLs.

O-07-3 Gait analysis under dual task paradigms in patients with mild cognitive impairment and mild dementia

○Chia Rung Hsu
 Department of Neurology, Shuang Ho Hospital, Taipei Medical University, New Taipei, Taiwan

Objective Walking required intact executive function and cognition. Thus, people with mild cognitive impairment were susceptible to fall. Walking with dual-task showed better sensitivity to detect cognitive impairment due to consuming limited capacity of cognitive function. Current research still lacked a clear insight in the relation between dual-task gait, cognitive impairment, and brain lesions. **Methods** Participants with diagnosis of mild cognitive impairment (MCI, n=24) and mild dementia (n=24) had been recruited. Cognitive function was assessed through psychological examinations. Brain image was analyzed by Fazekas score and medial temporal atrophy score. Gait was evaluated through walking 30 meters with a wearable device while performing single- or dual-task. **Results** Gait variability during cognitive dual-task was significantly increased (P=0.02) in dementia group compared with MCI group, but not in other single- or dual-task paradigms. MCI group showed significantly better gait performance in the 2nd single-task walking than the 1st (P=0.01), which was not demonstrated in the dementia group. Brain image analysis showed more severe Fazekas score and medial temporal atrophy (MTA) score had worse gait performance under dual-task. **Conclusion** Higher gait variability during cognitive dual-task was demonstrated in dementia group. More severe white matter lesion and hippocampus atrophy group showed worse gait performance under dual-task. MCI group showed better gait performance during the 2nd single-task walking, suggesting that MCI patients may have capability of learning after training.

O-07-4 Risk of Dementia in Patients Receiving Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants: A Meta-Analysis

○Hsu Jin-yi^{1,2}, Li Yun-syuan³, Loh Ching-hui^{1,2,4}
¹Center for Aging and Health, Hualien Tzu Chi Hospital, Buddhist Tzu Chi Medical Foundation, Taiwan, ²School of Medicine, Tzu Chi University, Taiwan, ³Department of Pharmacy, Hualien Tzu Chi Hospital, Buddhist Tzu Chi Medical Foundation, Taiwan, ⁴Department of Family Medicine, Hualien Tzu Chi Hospital, Buddhist Tzu Chi Medical Foundation, Taiwan

Objective The association between atrial fibrillation (AF) and the increased risk of dementia is well documented. There is inadequate evidence regarding the optimal choice of oral anticoagulants to prevent dementia in patients with AF. Therefore, we conducted a systematic review and meta-analysis to investigate the association between the risk of dementia in patients with AF using non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) and those using warfarin. **Methods** We conducted a search in PubMed, Embase, Cochrane Library, Web of Science, and ClinicalTrials.gov from inception until October 24, 2022. We included studies that showed results for dementia in patients with AF using NOACs in comparison to those using warfarin. Random-effects models were used to synthesize the pooled relative risk (RR) of dementia. The subgroup analyses stratified by individual NOAC, study design, geographical location, or follow-up duration were conducted. **Results** We included 16 studies, 7 randomized controlled trials and 9 cohort studies, with 1,037,636 patients. NOAC users displayed a lower risk of dementia than warfarin users (pooled RR, 0.87; 95% confidence interval [CI], 0.82-0.93), with moderate heterogeneity (I² = 63%). Compared to patients using warfarin, subgroup analyses of patients using NOACs showed that only rivaroxaban was significantly associated with a lower risk of dementia (pooled RR, 0.89; 95% CI, 0.82-0.97), while other NOACs showed a trend of reduced risk of dementia. **Conclusion** Compared to patients with AF using warfarin, those using NOACs had a reduced risk of dementia.

O-07-5 Comparison between DSQIID total/sub-item scores and plasma p-tau in adults with Down syndrome

○Takashi Kasai¹, Chisen Takeuchi^{2,3}, Makiko Shinomoto¹, Harutsugu Tatebe¹, Fukiko Morii^{1,5}, Takuma Ohmichi¹, Fujino Yuzo¹, Kanako Menjo¹, Osako Miho², Yoko Mochizuki², Toshiki Mizuno¹, Takahiko Tokuda¹

¹Department of Neurology, Kyoto Prefectural University of Medicine, Japan, ²Department of Neurology, Tokyo Metropolitan Kita Medical and Rehabilitation Center for the Disabled, Japan, ³Department of Genetic Medicine, The Jikei University, Japan, ⁴Department of Functional Brain Imaging, Institute for Quantum Medical Science, National Institutes for Quantum Science and Technology, Japan, ⁵Department of Molecular Pathobiology of Brain disease, Kyoto Prefectural University of Medicine, Japan

[Background] People with Down syndrome (DS) are at a high risk of developing Alzheimer's disease (AD) with aging. The Dementia Screening Questionnaire for Individuals with Intellectual Disabilities (DSQIID) is an appropriate screening tool for detecting dementia in DS. However, it remains unclear whether this questionnaire genuinely reflects the neuropsychiatric signs of DS-AD with biomarker-based diagnoses. **Objective** To validate the usefulness of DSQIID for detecting DS-AD, we compared plasma P181-tau (p-tau) level to the total score and each sub-item score of the DSQIID. **Methods** Plasma p-tau levels and apolipoprotein E (ApoE) types were determined in 56 individuals with DS. Among them, 43 completed the DSQIID. Thirty-three controls were enrolled to set the reference value for plasma p-tau levels. **Results** The plasma p-tau level in the DS group was age-dependently elevated and reached an abnormal cut-off over the age of 40 years. Age-related elevation of p-tau level was steeper in DS individuals with the ApoE4 allele than without ApoE4, validating the usefulness of plasma p-tau as a surrogate indicator of AD-DS development. In contrast, although DSQIID total and some sub-item scores were positively correlated with plasma p-tau level, all these significant correlations disappeared after age adjustment. Moreover, two sub-items, "Talks to self" and "Generally appears more forgetful," were significantly negatively correlated with plasma p-tau level after age-adjustment. **Conclusions** These results suggest that there is room for improvement in DSQIID for detecting DS-AD.

O-08-1 片頭痛に関する本邦での大規模横断的疫学調査:片頭痛に関するスティグマと社会的負担

○五十嵐久佳¹, 小森 美華², 植田 要², Anthony J. Zagar³, Dena H. Jaffe⁴, 松森 保彦⁵, 竹島多賀夫⁶, 平田 幸一⁷
¹富士通クリニック 内科(頭痛外来)、川崎、日本、
²日本イーライリラー株式会社、神戸、日本、³Eli Lilly and Company, Indianapolis, USA、⁴Cerner Enviza, Jerusalem, Israel、
⁵仙台頭痛脳神経クリニック、仙台、日本、
⁶社会医療法人寿会 富永病院、大阪、日本、⁷獨協医科大学、壬生、日本

Objective: To characterize migraine stigma among persons with and without migraine and the impact of migraine-related stigma on those with migraine. **Methods:** Data were obtained from a web-based survey [Observational survey of the Epidemiology, Treatment and Care Of Migraine; OVERCOME (Japan)] conducted in Japanese population with and without migraine, respectively. Participants without migraine responded to 11 attitudinal questions related to persons with migraine. Among participants with migraine, we assessed how frequently they experienced migraine-related stigma using a novel 12-item questionnaire (Migraine Related Stigma, MiRS) and the relationship of stigma with disability (Migraine Disability Assessment Scale, MIDAS) and interictal burden (Migraine Interictal Burden Scale-4, MIBS4). **Results:** Among participants without migraine (n=2008), 76 percentage (%) of participants reported not knowing anyone with migraine, and only less than 10 % of participants felt that people with migraine have stigma about migraine for 11 attitudinal questions. Among participants with migraine (n=17,071), approximately 17% reported "migraine impacts me a little more or a lot more than others", and 30-40% tended to hide their headache from others. Greater migraine-related stigma was positively related to the number of headache days, increased MIDAS, and MIBS4 across all monthly headache days. **Conclusion:** This study suggests that stigma and burden of migraine are under-recognized in Japan. Migraine-related stigma was associated with disability and interictal burden.

O-08-2 日本人片頭痛患者 165 例に対するリアルワールドのフレマネズマブの有効性の検討

○菊井 祥二、團野 大介、村方 健治、宮原 淳一、杉山 華子、太田久仁子、柏谷 嘉宏、竹島多賀夫 富永病院 脳神経内科

【目的】片頭痛の発症抑制薬である抗CGRP抗体であるframanezumab (F)が本邦で上市され、1年が経過したので、リアルワールドでの有効性を検討する。【方法】2021年9月1日から2022年8月31日までに最適使用推進ガイドラインに従いFが投与された片頭痛患者165例(男:女=17:48,45.5±16.0歳)に対して、継続状況、12週投与への移行、継続する既存予防薬の変化、安全性を確認し、自覚症状および頭痛ダイアリー等により確認できる月間頭痛日数(MHD)、月間片頭痛日数(MMD)、平均MHD、MMDの変化率などから、著効例と無効例の応答予測因子を検討した。【結果】反復性片頭痛(EM)が53例、慢性片頭痛(CM)が112例であり、67例で薬剤使用過多による頭痛(EM)を併発していた。著効例は25例(14.5%、EM:CM=12:13)で、無効例は30例(17.6%、EM:CM=32:7)であった。著効例、無効例におけるMOH併発はそれぞれ7例(28.0%)、17例(56.7%)で、これまでに使用した既存の経口予防薬数はそれぞれ1.3±0.8(劑)、2.0±1.2(劑)と無効群の方が多かった。抗CGRP関連抗体薬としてFの初回投与群126例(76.3%)では著効例が24例(19.0%)であるのに対し、Fが2劑目19例(11.5%)、3劑目10例(6.1%)ではそれぞれ1例(2.6%)、0例(0%)であった。83例(50.6%)で4週毎の投与を継続し、7例(4.2%)で投与間隔の延長、30例(18.1%)で12週投与に移行していた、1例(3.3%)でごく軽度のwearing offの訴えがあった。14例(8.5%)が有効による休薬が選択され、30例(18.3%)が無効-効果不十分のため、中止や他剤変更が行われた。既存の予防薬は33例(20.1%)で休薬や減量が行われた。注射部位反応が4例で最も多く、その他、便秘、皮疹などがみられたが、重篤な有害事象はなかった。【結論】リアルワールドでもFの有効性、安全性が確認された。応答予測因子としては、ベースラインの片頭痛日数が少ない、Fの初回投与が正の因子で、MOHの併発、既存の予防薬数が多いが負の因子と推察された。

O-08-3 抗CGRP抗体製剤のリアルワールドの片頭痛治療効果について

○藤井 明弘¹、深沢 良輔^{1,2}、石井亮太郎²、加藤 拓真¹、小林 史弥¹、中島 大輔¹、武澤 秀理¹ ¹ 済生会滋賀県病院 脳神経内科、² 京都府立医科大学大学院医学研究科 脳神経内科学

【目的】片頭痛治療薬として期待されていた抗CGRP抗体製剤が2021年より使用可能となり、当院では100例を超える使用経験が蓄積された。当院での抗CGRP製剤のリアルワールドでの効果を解析する。【方法】2021年4月末の上市以降に当院で抗CGRP抗体製剤を使用した片頭痛患者(反復性片頭痛:EM、慢性片頭痛:CM)のうち、2022年8月までに使用を開始した症例を対象に、片頭痛分類、年齢、性別、頭痛日数(日/月)、頭痛減少日数(日/月)、100%反応率、75%反応率、50%反応率、注射時の疼痛などを検討した。【結果】1) 抗CGRP抗体製剤の投与を開始した片頭痛患者は144例で、女性112例、平均年齢43.9歳(18-83歳)だった。片頭痛分類は、EM90例、CM54例だった。2) 3剤それぞれの使用患者(ガルカネズマブ83例、エレスマブ36例、フレマネズマブ24例)の背景には差はなかった。3) 頭痛減少日数(1か月後、5か月後)はそれぞれガルカネズマブ6.6日、7.0日、エレスマブ2.8日、3.0日、フレマネズマブ3.2日、2.0日だった。ガルカネズマブは、他の抗GRP抗体製剤に比較して、治療開始直後より有意に頭痛日数の減少が認められた。そして、その効果は5ヶ月目まで持続していた4) 注射時の疼痛(NRS)はガルカネズマブ6.0、フレマネズマブ5.9、エレスマブ4.3とエレスマブが他の2剤に比較して軽度だった。5) 局所反応以外の有害事象は、エレスマブで便秘4例、眠気3例、めまい3例が見られ、エレスマブで多くみられた。【考察-結語】ガルカネズマブが他の抗GRP抗体製剤に比較して、治療開始直後より有意に頭痛日数の減少が認められ、その効果は5ヶ月目まで持続していた。ガルカネズマブのloadingが好影響を与えていると考える。

O-08-4 脳波、機能的磁気共鳴画像の同時計測 (EEG-fMRI) による片麻痺性片頭痛患者の病態検討

○立岡 悠¹、宇佐美清英²、細川 恭子¹、鳥 淳³、下竹 昭寛¹、松橋 眞生²、團野 大介⁴、竹島多賀夫¹、立岡 良久⁵、澤本 伸克⁶、高橋 良輔¹、池田 昭夫² ¹ 京都大学大学院医学研究科 臨床神経学、² 京都大学大学院医学研究科 てんかん・運動異常生理学講座、³ 京都大学大学院医学研究科 脳機能統合研究センター、⁴ 社会医療法人 寿会 富永病院 脳神経内科・頭痛センター、⁵ 医療法人 立岡神経内科、⁶ 京都大学大学院医学研究科 人間健康科学系専攻 未来システム・技術創造部門

【目的】片麻痺性片頭痛(Hemiplegic migraine: HM)は、運動麻痺(筋力低下)を呈する。前兆のある片頭痛の一種の病型である。我々は、HM患者で発作間欠期においてもてんかん性放電などの脳波異常を認めることを報告したが、それらと関連する脳領域と発作時の症状や病態との関連は明らかではない。本研究では、HMの脳波異常所見が関係する脳活動領域を同定し、HMの病態解明を試みた。【方法】神経内科専門医かつ頭痛専門医の資格をもつ医師によりHMと診断された2症例において、安静時の脳波と機能的磁気共鳴画像の同時計測(EEG-fMRI)を協力施設で施行した(IRB取得済み)。脳波異常(全般性棘徐波、徐波)の出現時点を基準として、血流動態応答関数(HRF)によりBOLD信号変化モデルを作成し(time-shift model = -8+4 s)、モデルに相関するfMRIのBOLD信号変化部位を統計的に検出した(一般線形モデル)。【結果】症例1(27歳女性、孤発性HM)は脳波検査で全般性棘徐波複合を認め、その出現時点を基準に0 sで右前頭前野に賦活を認めた。症例2(38歳男性、孤発性HM)は全般性デルタ波を認めたが、明らかな局所的な賦活を示唆するBOLD信号変化は認めなかった。【結論】HM患者では全般性脳波異常を呈する場合があり、1例では右前頭葉の活性化を認め、片麻痺性片頭痛における運動症状と関連する領域と考えられた。しかし、本症例の発作時の運動症状は右上下肢の筋力低下で、fMRIにおける賦活領域とは対側であり、その病的意義は不明である。HMの病態と同部位との関連については今後の症例の蓄積が求められる。

O-08-5 医学生への頭痛の実態および頭痛教育の有効性に関する検討

○鎌田 麻美¹、工藤 雅子¹、鈴木真紗子¹、齋藤あゆみ^{1,2}、石塚 直樹¹、前田 哲也¹ ¹ 岩手医科大学内科学講座 脳神経内科・老年科分野、² 盛岡赤十字病院 脳神経内科

【背景】一次性頭痛である片頭痛では日常生活支障度が高く、労働生産性が低下するにも関わらず、患者の定期的受診率が低いことが問題になっている。その原因として患者のみならず医療関係者の認識不足があげられている。頭痛診療の向上には、将来医師となる医学生への頭痛の実態把握を踏まえた医学教育の実践が有効な可能性がある。【目的】医学生への頭痛の実態を明らかにするとともに、医学教育による頭痛診療に関する理解度について調査する。【方法】本学医学部に在籍する1~3学年の学生にWeb上で独自に作成した自記式調査を行い、頭痛の有病率や頭痛性疾患に関する理解度を調査した。得られた回答について、一次性頭痛の講義を受講済みの学生(3年生)を教育群、未受講の学生(1、2年生)を未教育群とし、2群間で統計的に比較した。【結果】有効回答数は教育群113人(男性61人、女性52人、平均年齢23.0±2.9歳)、未教育群171人(男性115人、女性56人、平均年齢21.0±2.8歳)であった。頭痛経験者は176人おり、有病率は62.0%であった。また男性84人(50.9%)に対して女性92人(77.3%)と女性が有意に多かった(p<0.001)。頭痛を有する学生のうち頭痛時の対処法については、医療機関を受診すると回答した学生は11人(6.3%)のみであった。頭痛分類や頭痛治療の現状などに関する認識を有している学生は、未教育群に比べて教育群に有意に多かった(p<0.001、p<0.001)。【結論】医学生への頭痛の実態を明らかにした。治療目的に医療機関を受診すると回答した学生は医学生であっても極めて少なく、頭痛診療に対する理解や知識があること適切な対処ができることには乖離が推測された。近年、頭痛専門外来の設置や片頭痛に対する新薬の開発などにより、頭痛診療均等化の必要性が提唱されているが、医学生に対する頭痛教育の重要性について注目すべきであると考えられた。

O-08-6 孤発性レム睡眠行動障害における錯視反応と転帰

○宮本 雅之^{1,2}、宮本 智之³ ¹ 獨協医科大学看護学部 看護医科学(病態治療)領域、² 獨協医科大学病院 脳神経内科、³ 獨協医科大学埼玉医療センター 脳神経内科

【目的】孤発性レム睡眠行動障害(isolated REM sleep behavior disorder, IRBD)において、レビー小体型認知症(dementia with Lewy bodies, DLB)の神経心理症候のひとつである錯視反応がみられることが報告されている。今回、我々はIRBDにおける錯視反応の陽性率と転帰(α シヌクレインノパチー発症)との関連を後方視的に調査した。【方法】対象は2016年1~12月の1年間にノイスパレドリアテストを行ったIRBDの連続77例である。RBDの診断は病歴およびビデオ監視下での終夜睡眠ポリグラフ検査(PSG)にて行った。IRBDの転帰は2022年11月に後方視的にカルテ調査を行った。本研究は当施設の生命倫理委員会の承認のもとで行った。【結果】対象者の年齢は70.6±6.3歳、男性66例、女性11例、MMSE 28.0±2.0点、MoCA 23.2±3.3点、FAB 15.5±1.9点、1987UPDRS part III 3.0±2.6点、錯視反応は40例(51.9%)で陽性であった。2016~2022年の期間で、22例(28.2%)に α シヌクレインノパチー(α syn)の発症がみられ、その内訳はDLB 11例、パーキンソン病(PD) 10例、多系統萎縮症(MSA) 1例であった。ベースライン時に錯視反応陽性であった40例のうち、転帰調査時にIRBDのままであった例は29例(72.5%)、DLB 8例(20.0%)、PD 3例(7.5%)であった。一方、錯視反応陰性であった37例のうち、転帰調査時にIRBDのままであった例は26例(70.2%)、DLB 3例(8.1%)、PD 7例(18.9%)、MSA 1例(2.7%)であった。【結論】今回の調査でIRBDの約半数において錯視反応がみられた。 α syn発症例のなかではPDよりもDLB発症例の方が錯視反応がみられる傾向にあり、発症する α synの病型予測に役立つ可能性がある。

O-09-1 認知症における脳脊髄液 α シヌクレインの臨床的有用性の検討

○五十嵐一也^{1,2}、春日 健作¹、月江 珠緒¹、菊地 正隆³、宮下 哲典¹、岩坪 威¹、池内 健¹、the Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative⁵ ¹ 新潟大学脳研究所 遺伝子機能解析学、² 新潟大学脳研究所 神経内科学、³ 京都大学大学院 新領域創成科学研究科、⁴ 東京大学大学院 医学系研究科 神経病理学分野、⁵ the Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative

【目的】本研究は認知症患者における脳脊髄液 α シヌクレイン測定の有用性を明らかにすることを目的とした。【方法】Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiativeに参加し、ベースラインでCSFを採取された177例を対象とした。本研究にあたり書面による同意を取得した。CSF α シヌクレイン、A β 42、リン酸化タウ(pTau)、総タウ(tTau)、ニューロフィラメント軽鎖(NFL)を測定した。CSF α シヌクレインと年齢、男女差、MMSE、及び各バイオマーカーとの相関を解析した。CSF α シヌクレインの臨床的有用性を検討する目的でAD認知症群(CSF A β 42/40比陽性、pTau陽性、n = 49)と軽度認知障害(MCI)群(n = 82)と健常群(n = 46)を比較した。【結果】CSF α シヌクレインは年齢(r = 0.3279)、MMSE(r = -0.3435)と有意な相関を認めた。CSF α シヌクレインは、AD認知症群とMCI群において健常群に比べ有意な増加を認めた(p < 0.0001)。またCSF A β 42(p = 0.0112)、pTau(p < 0.0001)、tTau(p < 0.0001)、NFL(p < 0.0001)の陽性群において陰性群と比較して有意な増加を認めた。CSF α シヌクレインのカットオフ値をGaussian mixture modelをもちいて > 707.5 pg/mLと算出すると、陽性群において陰性群に比べ年齢(p = 0.0152)、CSF pTau(p < 0.0001)、tTau(p < 0.0001)、NFL(p < 0.0001)が有意に高く、MMSE(p = 0.0041)が有意に低かった。【結論】CSF α シヌクレインはシヌクレインノパチーの診断バイオマーカーとしての役割のみならず、全般性認知機能と相関するマーカーであった。また、他のCSFバイオマーカーとも強い相関を認めた。

O-09-2 アルツハイマー病における脳脊髄液バイオマーカーとMMSEとの関連

○金丸 和富¹、栗原 正典¹、波多野敬子¹、井原 涼子¹、東原 真奈¹、仁科 裕史¹、岩田 淳¹、齋藤 祐子²、村山 繁雄^{1,2}
¹東京都健康長寿医療センター 神経内科・脳卒中科、
²東京都健康長寿医療センターブレインバンク

【目的】アルツハイマー病 (AD) において、脳脊髄液バイオマーカー (A β 42, tau, ptau-181, HVA, 5HIAA) と MMSE 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AD (NIA-AAの診断基準: McKhann GM, et al, Alzheimers Dement 2011; 7: 263-269) で、かつ、CSF A β 42: 500pg/ml以下, tau: 300pg/ml以上, ptau-181: 50pg/ml以上のすべてを満たす症例を対象とした。合計329例 (75.8 \pm 8.2歳, 女性203人, 男性126人, MMSE: 18.0 \pm 6.9, 0-30)。承諾を得た後、腰椎穿刺によって得た脳脊髄液を用い、CSF A β 42, tau, ptau-181をELISA (Fujirebio, Belgium) により測定、また、HVA, 5HIAAは、HPLCを用いて測定した。それらの結果とMMSEとの関連を検討した。【結果】対象全例のCSFバイオマーカーは、A β 42 (pg/ml): 300.6 \pm 103.5, tau (pg/ml): 615.1 \pm 256.5, ptau-181 (pg/ml): 99.8 \pm 38.4, HVA (ng/ml): 31.0 \pm 17.0, 5HIAA (ng/ml): 17.0 \pm 9.3であった。A β 42とtauは、MMSEと有意に相関し (A β 42: p=0.022, tau: p=0.008), MMSEが低下すると、A β 42は、さらに低値、tauは高値となった。一方、ptau-181は、MMSEとは相関せず、初期から高値をとったモノアミンでは、HVAがMMSEと有意に相関し、MMSEが低下すると低値となったが (p<0.001), 5HIAAは関連しなかった。年齢との関連では、HVA, 5HIAAは、いずれも年齢と有意に相関し、若年例で低値をとった (HVA: p=0.008, 5HIAA: p<0.001)。A β 42, ptau-181は年齢との関連はなかったが、tauは、やや相関し高齢ほどやや低値だった (p=0.02)。【結論】CSF ptau-181は、初期から高値をとりADの早期診断に有用である。モノアミンでは、HVAの低下が、認知機能低下と関連した。

O-09-4 脳脊髄液中アクアポリン 4 はアルツハイマー病において高値である

○北山 仁久^{1,2}、平野 成樹^{1,2}、仲野 義和¹、和泉末知子^{1,2}、小泉 湧芽^{1,2}、青木 玲二¹、石川 愛^{2,3}、柏戸 孝一^{2,4}、吉山 容正²、森 雅裕¹、桑原 聡^{1,2}
¹千葉大学大学院医学研究院脳神経内科学、²千葉市認知症疾患医療センター、
³国立病院機構千葉東病院 脳神経内科、⁴柏戸病院 脳神経内科、
⁵稲毛神経内科・メモリークリニック

【目的】アルツハイマー病 (AD) 患者において脳内のアミロイド β 42 (A β 42) 蓄積は、その発症に寄与していると考えられている。アクアポリン4 (AQP4) はアストロサイトによく発現し種々の蛋白の排泄にかかわっており、A β 42蓄積にも関与している可能性がある。そしてAQP4はグリア細胞繊維性酸性タンパク質 (GFAP) とともに、アストロサイトの障害に関連して脳液中で上昇することが知られている。そこで我々は、ADにおいて脳液中のAQP4及びGFAPを測定し、他疾患と比較することでその病態を明らかにすることを目的とした。【方法】脳脊髄液検体研究の同意を得た症例から、ADまたは軽度認知障害と診断し脳液A β 42低値が確認されたAD群33例 (平均69.6 \pm 8.1歳、男女=16:17) とその他の神経変性疾患と臨床診断された非AD群37例 (平均71.0 \pm 7.9、男女=17:20) を集めた。非AD群には筋萎縮性側索硬化症18例、進行性性格上性麻痺6例、皮質基底核症候群6例、特発性正常圧水頭症3例、脳血管障害3例、前頭側頭型認知症1例が含まれた。そのうち19例は脳液A β 42測定済みで8例が低値であった。ELISA法で脳液AQP4及びGFAP測定し、Mann-Whitney U検定で群間比較した。p値0.05未満を有意とした。【結果】AQP4の中央値と四分範囲はAD群で0.0446 (0.0416-0.0508)、非AD群で0.0284 (0.0250-0.0432)であり、AD群で高値であった (P<0.001)。一方でGFAPはAD群で1.12 (0.697-1.75)、非AD群で1.02 (0.799-1.44)であり、両群間に有意差はなかった。AQP4によるADと非ADを鑑別する受信者動作特性曲線を作成すると、曲線下面積は0.83であり、Yoden指数による最良値は感度70.3%、特異度100%であった。【結論】アルツハイマー病は脳液AQP4が上昇する。

O-09-6 アルツハイマー病での内側側頭葉萎縮とCOGNISTATの関連

○小島 一步、鈴木 政秀、武藤 真弓、小河原一恵、小沢 義典
千葉ろうさい病院 認知症疾患医療センター

【目的】アルツハイマー病 (AD) をはじめとする認知症の診断には神経心理検査および神経画像検査は必須である。COGNISTATは多岐にわたる認知機能を比較的簡便に評価できる神経心理検査である。本研究ではADにおけるCOGNISTATと頭部MRIによる脳形態画像との関連を明らかにすることを目的とした。【方法】2020年4月1日から2022年9月30日までに当院物忘れ外来を受診し、臨床的にADと診断した56名の患者を対象とした。男性25例、女性31例で年齢78.7 \pm 4.5歳であった。神経心理検査として日本語版COGNISTAT、MMSEを施行した。頭部MRIで3次元T1強調画像を取得し、Voxel-based morphometric解析を行い、脳灰白質容積とCOGNISTAT総得点および下位11因子との関連を調べた。年齢、性別を交絡因子とし、統計学的関連はcluster-level FWE corrected p < 0.05とした。【結果】両側内側側頭葉での灰白質容積の減少がCOGNISTAT下位因子の類似スコア低値と有意に相関した。COGNISTAT総得点および、その他の下位因子では有意な相関関係は認められなかった。【結論】ADにおいて、COGNISTAT下位因子の類似スコアは内側側頭葉萎縮の程度と関連している可能性がある。

O-09-3 血漿ニューロフィラメント軽鎖と脳脊髄液バイオマーカーの臨床的有用性の検討

○春日 健作¹、月江 珠緒¹、五十嵐一也^{1,2}、石黒 敬信²、徳武 孝允²、小野寺 理¹、池内 健¹
¹新潟大学脳研究所 遺伝子機能解析学、²新潟大学脳研究所 神経内科学

【目的】ニューロフィラメント軽鎖 (NFL) は、疾患特異性はないものの、神経変性・損傷により血漿中で上昇することが報告されている。本研究は脳神経内科診療における血漿NFLの有用性を明らかにすることを目的とした。【方法】当施設にアルツハイマー病 (AD) 関連脳脊髄液 (CSF) バイオマーカーの解析依頼のあった症例のうち、同時に血漿が採取された170例を対象とした。本研究にあたり書面による同意を取得した。CSF A β 42/40比、リン酸化タウ (pTau)、総タウ、NFL、および血漿NFLを測定した。血漿NFLと年齢、MMSE、および各バイオマーカーとの相関を解析した。血漿NFLの臨床的有用性を検討する目的で、AD認知症群 (CSF A β 42/40比陽性、pTau陽性、n = 65) と精神疾患群 (n = 4) およびアミロイド血管症関連炎症 (CAA-ri) 群 (n = 8) を比較した。またパーキンソン病 (PD) 群 (n = 2) と進行性核上性麻痺 (PSP) 群 (n = 6) を比較した。【結果】血漿NFLは年齢 (r = 0.244)、MMSE (r = -0.215)、CSF pTau (r = -0.158)、CSF NFL (r = 0.678) と有意な相関を認めた。血漿NFLは、AD群において精神疾患群にくらべ増加を認め (p = 0.01)、AD群にくらべCAA-ri群ではさらに上昇していた (p < 0.01)。またPD群にくらべPSP群で上昇する傾向を認めた (p = 0.07)。【結論】血漿NFLは神経変性・損傷を反映し、全般性認知機能と相関するマーカーであった。またAD認知症と精神疾患との鑑別、ADに対する抗体療法モニタリング (脳浮腫の検出)、さらにPDとPSPの鑑別における有用性が示唆された。

O-09-5 PreclinicalAD診断のためのATN分類による神経心理検査の同定とカットオフ値の設定

○井桁 之総^{1,2}、逸見 功³
¹国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 認知症科、
²公益財団法人 沖中記念成人病研究所、³日本赤十字看護大学

【目的】ATN分類を用いてPreclinical AD診断に有用な神経心理検査を同定し、診断のカットオフ値を検討した。【方法】対象者は当科外来患者132名 (男67,女65) (年齢71.2 \pm 7.5) でNIA-AA診断基準を基にAD49名、MCI23名、正常60名に分類された。MMSE, ADAS, FAB, GDS, WMSR (Attention/Concentration (A/C), Delayed recall (DR), Logistic memory II (LM-II)) を評価し、脳液A β 42/pTau181, tTauをELISAで測定した。ROC解析でAD脳液マーカーのCut off値を決め (i) A-T-N- (n=37) (ii) A+T-N- (6) (iii) A+T+N- (13) (iv) A+T+N+ (22) (v) A+T+N+ (5) (vi) A-T+N- (27) (vii) A-T+N+ (10) (viii) A-T+N+ (12)の8群に分類し神経心理検査を比較した。このうちAD continuumの①アミロイド (A) 形成期: (i) vs (ii) (iii) (iv) ②タウ (T) 形成期: (i) (ii) vs (iii) (iv) ③神経変性 (N) 期: (i) (ii) (iii) vs (iv) でROC解析を行い、各神経心理検査における診断のAUC、Cut off値、感度、特異度を測定し、各ATNステージの判別能を検討した。【結果】ATN分類でMMSE, ADAS, FAB, DR, LMIIは神経変性につれ低下した。A形成期の判別能に優れるのはDR:AUC 0.89 (cutoff 58, 感度91%, 特異度88%), LM-II AUC 0.88 (cut off 7, 感度80%, 特異度91%)。ADAS:AUC 0.88 (cut off 6.6, 感度74%, 特異度92%)であった。T形成期ではA/C:AUC 0.96 (cutoff 57, 感度91%, 特異度88%), DR:AUC 0.91 (cut off 58, 感度95%, 特異度73%), LM-II:AUC 0.88 (cut off 6.6, 感度74%, 特異度92%)であり、N形成期ではA/C:AUC 0.80 (cutoff 32, 感度80%, 特異度76%), DR:AUC 0.80 (cut off 32, 感度80%, 特異度76%), LM-II:AUC 0.801 (cut off 8, 感度89%, 特異度63%)であった。【結論】Preclinical ADを判別するのに有効な神経心理検査とそのカットオフ値は①WMSR Delayed recall 35点以下 ②同LM-II 7以下 ③ADAS-cog 6.6以上だと思われる。

O-10-1 心房細動を有する腎機能障害患者の脳梗塞再発予防に対する抗凝固療法の検討-FSR研究-

○佐原 範之^{1,2,3}、緒方 利安¹、山中 圭¹、岡田 卓也¹、山田 次郎¹、松尾 龍^{2,3,4}、脇坂 義信²、吾郷 哲朗^{2,4}、鴨打 正浩^{3,4}、北園 孝成^{2,4}

¹福岡赤十字病院 脳神経内科、²九州大学大学院医学研究院病態機能内科学、
³九州大学大学院医学研究院医療経営・管理、
⁴九州大学大学院医学研究院附属総合コホートセンター

【目的】心房細動と腎障害を有する脳梗塞例で、腎障害の程度とワルファリン・直接経口抗凝固薬 (DOAC) の有効性の関係については報告が少ない。心房細動と腎障害を有する脳梗塞例で、抗凝固薬の種類が腎機能の障害の程度により脳梗塞再発率に影響しているかについて検討を行った。【方法】対象は2007年から2019年にFukuoka Stroke Registry (FSR) に登録された17,074例の脳梗塞症例のうち、心房細動を有し、推算糸球体濾過量 (eGFR) が15 \leq eGFR<60 (mL/min/1.73m²) の腎障害を有し、かつ退院時にワルファリンもしくはDOACが処方された1,482例 (年齢81.2 \pm 8.8歳、男性729例) である。透析患者は除外した。これらの症例を慢性腎臓病のステージ分類を元に45 \leq eGFR<60 (軽度群)、30 \leq eGFR<45 (中等度群)、15 \leq eGFR<30 (重度群) の3群に分類した。FSRに登録されて5年以内の脳梗塞再発率がワルファリン (W群) とDOAC (D群) で異なるかどうかを、腎障害の程度ごとに検討した。統計学的検定はログランク検定とCox比例ハザードモデルを用いた。【結果】腎障害が軽度群、中等度群、重度群の患者はそれぞれ864 (W群: 437, D群: 427) 例、461 (W群: 269, D群: 192) 例、157 (W群: 122, D群: 35) 例であった。FSR登録から5年以内の脳梗塞再発率のログランク検定による比較では、軽度群 (W群vsD群: 24.0% vs 17.3%, P=0.050)、中等度群 (W群vsD群: 28.4% vs 22.6%, P=0.115)、重度群 (W群vsD群: 21.5% vs 27.0%, P=0.166) だった。Cox比例ハザードモデルでは、軽度群 (HR 1.53, 95%CI 1.00-2.34, P=0.052)、中等度群 (HR 1.66, 95%CI 0.93-2.96, P=0.09) でワルファリンの方が再発率が高い傾向だったが、重度群 (HR 0.55, 95%CI 0.19-1.57, P=0.26) では差がなかった。【結論】心房細動と腎障害を有する脳梗塞例では、軽度・中等度腎障害ではDOACが有用である可能性が示唆されたものの、重度腎障害ではDOACの効果はみられなかった。

O-10-2 ヘパリンあるいは直接Xa阻害薬によるがん関連脳卒中再発予防に関する後向き検討

○陳 佑佳、富樫 淳、砂金 瑛実、黒川 幸子、植杉 剛、安田 高志、徳岡健太郎、野川 茂
東海大学八王子病院 神経内科

【目的】がんは日本人の死因の中で最多で、その9%はがん関連血栓症 (CAT) すなわち、静脈血栓症 (VTE) および、がん関連脳卒中 (CAS) を含む動脈血栓症である。担がん患者におけるVTE再発予防に関しては、直接Xa阻害薬の有効性が明らかにされたが、CASの再発予防効果については明らかではない。本研究はCASにおける未分画ヘパリン (UFH) および経口直接活性型第X因子阻害薬 (DiXaI) の再発予防効果を比較することを目的とした。【対象・方法】2014年10月から2022年9月までに当院に入院し、活動性がんを合併していた脳梗塞患者連続74例 (75.0±9.7歳、男38例、女36例) で、69例 (93.2%) が喉がんを有していた。UFHを静注または皮下注した群 (n=27) およびDiXaIを内服した群 (n=15) について、再発、出血などによる中止の有無を検討した。【結果】UFH群では脳梗塞再発は認めなかったが、DiXaI群では3例 (20%) に再発を認めた。また、UFH群のうち4例は脳梗塞発症前に、がんに伴うPE・DVTで既にDiXaIを内服していた。また、卵巣癌2例では手術までUFHを使用し、その後外来で化学療法を施行し得ている。再発したDiXaI群3例は全て、初発から約1ヶ月以内での発症であったが、発症時はいずれもD-dimerの再上昇を認めた。出血性イベントを発症したのは各2例 (UFH群7%、DiXaI群13%) で、UFH群ではそれぞれ消化管出血、頭蓋内出血がみられ、DiXaIでは2例共に消化管出血であった。またUFH群では2例に血小板減少が認められた。【結論】当院での後向き検討では、CASの再発予防にはDiXaIよりヘパリンの方が有用であった。血中に放出されたムチンは直接プロトロンビンを活性化し凝固系を亢進するのみならず、セクレタンを介した血小板・単球・血管内皮細胞間の相互作用を促し、血栓形成に関与する (Varki A, 2007)。ヘパリンは後者の機序も抑制するため、より有効であると考えられる。

O-10-3 慢性期における脳卒中片麻痺患者のVirtual Realityを用いた脳再プログラム療法の効果

○原 正彦^{1,2,3}、新本 啓人³
¹島根大学 地域包括ケア教育研究センター、²mediVR リハビリテーションセンター大坂、³mediVR リハビリテーションセンター東京

【目的】慢性期における脳卒中患者に対する身体機能改善を目的としたリハビリテーション (リハビリ) は効果が限定的であることが多く、拘縮予防や日常生活能力の維持が目的となることが多い。今回我々は仮想現実 (Virtual Reality, VR) 技術を応用した脳再プログラミング療法が、脳卒中後慢性期片麻痺患者の機能改善に及ぼす効果を検証するため、単群多施設共同前向き介入研究を開始した (UMIN-CTR:UMIN000041770)。【対象】対象は発症12か月以上が経過した慢性期脳卒中症例で症状が固定しているとして評価された患者。目標登録症例は15例。治療にはmediVR社製「mediVRカグラ®」を用いた。本機器は大学における産学連携活動によって開発され既に市販されている医療機器であり、点推定と多信号生体フィードバックを用いて脳の可塑性を刺激することで治療効果を発揮すると考えられている。介入方法は「座位」で「左右交互」のリーチングを患者に促す形で行われ、外来で週1~3回、1回30分程度の介入を行った。治療効果判定は上肢及び歩行機能を中心に行った。【結果】抄録登録時点で6名の治療中であり全例が脳出血例であった。平均年齢は55歳、男性 67%、発症後平均52か月が経過。50%で短下肢装具が使用され、半側空間無視合併が17%、中核性卒中後疼痛 (CSP) 合併例が33%で認められた。介入期間平均は4ヶ月で上肢機能はFugl-Meyer Assessmentで15.5点向上し、歩行機能は10m歩行 (快過) が7秒短縮した。この際、全例で下肢の分離運動の改善を認めていたため短下肢装具を簡易版に変更した上で計測を行った。また、CSP症例での疼痛スケールは運動時Numerical Rating Scaleで4点の改善を認めた。発表時は典型例の動画供覧及び、最新のデータを用いて報告を行う。【結論】mediVRカグラガイド脳再プログラミング療法は脳出血後慢性期片麻痺患者の上肢及び歩行機能改善に、外来治療でも効果を発揮できる可能性が示唆された。

O-10-4 植込み型心電図記録計のモニタリング終了後の潜在的脳梗塞例の検討

土井尻 遼介¹、園田 卓司¹、滝川 浩平¹、○大井 清貴¹、加藤 可奈子¹、小田 桃世²、遠藤 秀晃³、木村 尚人⁴、菊池 貴彦¹
¹岩手県立中央病院 脳神経内科、²岩手県立中央病院 リハビリテーション科、³岩手県立中央病院 循環器内科、⁴岩手県立中央病院 脳神経外科

【目的】潜在的脳梗塞 (CS) に対する発作性心房細動 (PAF) の検出に植込み型心電図記録計 (ICM) の有用性が示されているが、PAFが検出されないCS (非PAF発症例) はそれ以外の原因検査をしていく必要がある。本検討ではICMでのモニタリング終了後の臨床像の検討を行うことを目的とした。【目的】2016年12月から2022年9月までに当科に入院したCS例のうちICMを施行した236例中ICMでのモニタリングが終了した96例を対象とした。ICMでのPAF検出率、再発性脳梗塞の有無、非PAF検出例でのCSの原因について検討した。【結果】ICMのモニタリングが終了したのは96例であり、年齢中央値70 (59-76) 歳、男性 54例 (56%)、観察期間は中央値1080 (731-1190) 日であった。使用機種はReveal LINQ 76例、Confirm Rx 19例、Biomonitor III 1例であった。96例中39例 (41%) でPAFが検出され、直近の脳梗塞発症からICM植込みまで中央値13 (9-20) 日、ICM植込みからPAF検出まで中央値204 (25-367) 日であった。観察期間中に再発性脳梗塞は4例 (4%) に検出し全例非PAF検出例であった。非PAF検出例でのCSの考えうる原因としてAtrial cardiopathy 20例 (35%)、PFO11例 (19%)、大動脈弓部複合粥腫変例14例 (24%)、50%未満の頸動脈もしくは頭蓋内動脈プラーク5例 (8%)、抗リウマチ薬治療群1例 (1%)、脳動脈解離2例 (3%)、多血症1例 (1%) であった。【結論】CSでのICMでのモニタリング終了後は41%にPAFを認めた。非PAF症例の場合は更なるCSの原因探索と脳梗塞再発に注意が必要である。

O-10-5 急性機能梗塞のゴースト虚血コアはコア拡大速度が大きく有効再開通を得た時に出現する

○齋藤 幹人¹、河野 浩之¹、大貫 颯¹、山道 惇¹、緒方 健亮¹、城野 喬史¹、中西 郁¹、竹丸 誠¹、本田 有子¹、海野 佳子¹、塩川 芳昭¹、平野 照之¹
¹杏林大学 脳卒中医学教室、²杏林大学 脳神経外科教室

【背景と目的】近年、急性期脳梗塞においてCT灌注画像 (CTP) で虚血コアと判定された領域 (推定虚血コア) よりも、機械的血栓回収療法 (MT) 後の脳梗塞病巣が縮小する現象 (GIC) が注目されている。本研究の目的は、GIC出現に関連する因子を明らかにすることである。【方法】対象は2019年4月から2022年7月に血管再開通療法を実施した内頸動脈、中大脳動脈閉塞による急性期脳梗塞患者のうち、CTPで治療適応を判断し、治療24-72時間後に頭部MRIを撮影した症例である。治療前の虚血体積はVitre 4D CT perfusionで解析し、再梗塞体積 (FIV) は治療24-72時間後の頭部DWI高信号域体積とした。また推定虚血コアを発症からCTP撮影までの時間 (O to CTP) で除した値をコア拡大速度と定義した。MTによる有効再開通はmTICI grade 2c-3とした。推定虚血コアとFIVとの差が10ml以上をGIC (+) 群、10ml未満をGIC (-) 群と定義し、GICに関連する因子を明らかにするため群間比較した。【結果】対象患者97例のうち、GIC (+) 群は21例 (23%、女性7例、平均76歳)、GIC (-) 群は76例 (77%、女性35例、平均79歳) だった。来院時NIHSS (中央値 GIC (+) 群 21 vs. GIC (-) 群 21.5, p=0.19)、ASPECTS (8 vs. 8, p=0.93)、O to CTP (126分 vs. 165分, p=0.16) は二群間で有意差はなかった。GIC (+) 群では推定虚血コア (27.9 ml vs. 17.3 ml, p=0.01)、コア拡大速度 (14.2 ml/h vs. 4.8 ml/h, p=0.02) が高く、FIVは有意に小さかった (10.8 ml vs. 29.5 ml, p=0.01)。またGIC (+) 群ではmTICI2c-3の割合が高く (95% vs. 53%, p=0.01)、MT開始から再開通までの時間が短く (21分 vs. 44分, p=0.01)、退院時NIHSS改善値が大きかった (18 vs. 9, P=0.03)。多変量解析ではコア拡大速度 (オッズ比1.03) とmTICI2c-3 (オッズ比 26.69) が独立した関連因子だった。【結論】コア拡大速度が大きく、有効再開通が得られる場合にGICが出現する。

O-10-6 脳梗塞関連の不随意運動における脳梗塞領域の検討

○岡田 直也¹、村上 文伸¹、増田 恭隆^{1,2}、根鈴 怜治¹、花鳥 律子¹
¹鳥取大学医学部脳神経科学分野脳神経内科学講座、²鳥取県立中央病院

【目的】脳卒中に関連した不随意運動の頻度は、脳卒中全体の約1%とされている。責任領域として典型的な部位が脳梗塞によって障害される場合には、対応する不随意運動の出現が予測されるが、他領域の脳梗塞で生じた非典型例の報告も散見される。我々は脳梗塞に関連した不随意運動について、症状ごとに病巣を分類し、その割合を検討した。【方法】2000年から2022年に国際誌で発表された論文の中で、PubMedを用いて脳梗塞関連の不随意運動 (舞踏運動、パリスム、振戦、ミオクローヌス、ジストニア、パーキンソニズム) の報告を抽出し、それぞれの不随意運動を脳梗塞の領域別に分類した。【結果】97件の文献が該当した。舞踏運動34例 (大脳18例、基底核8例、視床2例、内包・外包2例、複数領域4例)、パリスム28例 (大脳9例、基底核10例、視床3例、視床下核4例、複数領域2例)、振戦35例 (大脳13例、視床3例、脳幹4例、小脳3例、基底核4例、複数領域8例)、ミオクローヌス12例 (大脳3例、視床6例、複数領域3例)、ジストニア42例 (大脳6例、視床18例、基底核13例、脳幹1例、複数領域2例、梗塞箇所不明2例)、パーキンソニズム6例 (大脳2例、基底核2例、複数領域2例) であった。大脳領域の脳梗塞が原因の不随意運動のうち、舞踏運動、パリスム、振戦を生じた割合はそれぞれ53%、30%、37%であり、ミオクローヌスやジストニアの25%、14%と比べて比較的頻度が高かった。さらに大脳病変による舞踏運動、パリスムのうち約80%は側頭葉や頭頂葉に病変を認め、振戦は約90%で前頭葉に病変を認めた。【結論】脳梗塞関連の不随意運動のうち、舞踏運動、パリスム、振戦においては基底核領域の直接障害のみならず、基底核を制御する大脳の障害によっても生じることが示唆された。また舞踏運動やパリスムと振戦とは大脳病変の分布に違いが見られることが示された。

O-11-1 多発性硬化症における高度および軽度脳萎縮率群の比較検討

○藤盛 寿一、中島 一郎
東北医科薬科大学 脳神経内科学

【目的】近年、多発性硬化症 (MS) ではNo evidence of disease activity-4の長期維持が治療上重要視され、脳萎縮の進行をいかに抑えるかが治療目標の1つとなっている。このため脳萎縮率の高い症例を早期に見極めて治療介入を行う必要があるが、その方法は十分には確立していない。本研究では高い脳萎縮率を示すMS症例の特徴を明らかにし、それらの症例を早期に同定可能にすることを目的とする。【方法】MS患者82例 (再発寛解型71例、二次進行型11例) を対象として3D脳MRI画像を撮像し、画像解析ソフト「Icobrain MS」および「FreeSurfer」を用いて、各種脳容積および全脳年間萎縮率を算出した。その上で脳萎縮率の高い症例の特徴について検討した。【結果】罹病期間と全脳年間萎縮率を用いてクラスター解析を行うとMSはSM (short duration with mild atrophy rate) 群41例、SS (short duration with severe atrophy rate) 群22例、LM (long duration with mild atrophy rate) 群19例の3群に分類された。ROC解析を行うと、罹病期間15.8年、全脳年間萎縮率0.43%が分類上のカットオフ値として設定された。SM群は他の2群と比較して、病巣容積とT1白質低信号容積が有意に減少し、全脳および全灰白質の萎縮が有意に軽度であった。またSM群はSS群に比べて有意にEDSSおよびMSSSが低く、情報処理速度低下が軽度で、皮質灰白質および深部灰白質の萎縮が軽度であった。一方でSS群は、他の2群と比較して全脳および全灰白質の年間萎縮率が有意に増加していた。LM群は、他の2群と比較して有意に罹病期間が長く、SS群と比較して発症年齢が有意に若く、SM群と比べて有意に高齢であった。【結論】発症から約16年未満のMSは全脳年間萎縮率0.43%を境界として高度および軽度脳萎縮率群の2群に分類され、前者は後者に比較してEDSSとMSSSが高く、情報処理速度が低下し、病巣容積やT1白質低信号容積が増加し、全脳および灰白質萎縮が顕著であった。

O-11-2 拳児希望の多発性硬化症患者へのナタリズマブの extended interval dosing therapy○田中 正美^{1,2}¹京都民医連中央病院 脳神経内科、²偕行会城西病院

【目的】ナタリズマブ (NTZ) は多発性硬化症 (MS) の最強の再発予防薬の一つだが、進行性多巣性白脳症 (PML) リスクがあり、リスクを下げる目的で、RyersonらによりNTZの投与間隔を空ける方法 (EID) でPMLリスクが低下し、米国人患者でのトラフの血中濃度は体重と逆相関して線状に低下する。これにより、トラフ濃度を下げることによりPMLリスクが下がり、世界中で利用が拡大した。しかし、EIDの理論的根拠が誤解され、平均的日本人で米国人と同じEID投与法では、PMLリスクの低減にはならない。治療データから6週毎に80 kg以上の患者に投与すると、活動性をコントロールできないことも示唆されている。【方法】2016年11月以降、2022年11月まで拳児希望患者8例に6週毎に妊娠30週までNTZを投与し、出産1週間後に再開した。医療記録を後方視的に解析した。【結果】直前の薬剤は4例がフィンゴリド (FTY)、フマル酸ジメチルが2例、グラチラマー酢酸塩 (GA) と無治療 (前医にて開始) が各1例であった。FTY以外はMS自体の活動性のコントロールのため、GAを利用しなかった。8例に投与し、出産時の年齢は25から41歳 (平均34歳) 妊娠までの罹病期間は3から18年 (平均9.5年)、妊娠までのNTZ投与回数は3から45回 (平均13.7回)、初回投与の際のJCV indexは0.08から3.7 (平均1.46) であった。全例経陰分娩で誕生し、早産、流産、死産、大奇形はなかった。再発例はなかったが、出産後、1例に脳梁に小さな新病変 (妊娠中最終投与後から出産後に出現か?) が認められたのみであった。【結論】妊娠は計画性が重要で、妊娠したら中断するのではなく、妊娠しても再発する可能性があり、疾患活動性の高いMS患者ではEIDでNTZ投与をするべきであると思われた。EIDの背景についても概説した。

O-11-3 フィンゴリドとフマル酸ジメチルが及ぼすMS患者末梢血リンパ球表面マーカーの相違○宗 勇人¹、清水 優子^{1,2}、池口亮太郎¹、根東 明広¹、北川 一夫¹¹東京女子医科大学病院 脳神経内科、²東京女子医科大学病院 医療安全科

【目的】多発性硬化症 (MS) の疾患修飾 (DMD) は7種8剤となり治療選択が広がった。フィンゴリド (FTY) はhigh-efficacy, フマル酸ジメチル (DMF) はmoderate-efficacyの経口薬としてアドヒアランスが良好である。上記2剤の免疫学的相違を検討するため各々の投与を行ったMS患者末梢血リンパ球表面マーカーについて検討した。【方法】対象は2012年1月~2021年12月まで当科通院加療中のMS患者でFTY治療群37例 (男女比15:22, 平均年齢40.94±7.47歳) とDMF治療群48例 (男女比9:39, 平均年齢41.36±9.72歳) 末梢血単核球 (PBMC) を抽出しフローサイトメトリーを用い投与前と投与1年後のTh1関連性ケモカインはCXCR3, Th2関連性ケモカインはCCR4, CD4⁺Th1/Th2, CD4⁺CXCR3⁺/CD4⁺CCR4, CD8⁺Tc1/Tc2, CD8⁺CXCR3⁺/CD8⁺CCR4, Natural Killer (NK) 細胞: CD116⁺CD56⁺, γ δ T細胞: CD3⁺ γ δ ⁺/CD3⁺Regulatory T (Treg) 細胞: CD25⁺CD4⁺CD127⁺を測定、年齢性差、病型、EDSSの比較を行った。各々の6年間の観察期間の再発率はKaplan-Meier法を用いて比較した。【結果】FTY投与群とDMF投与群で統計学的有意差 (p<0.05) がみられたのはCD4⁺Th1/Th2, NK細胞, γ δ T細胞, Treg細胞, EDSS, DMF投与群はFTY投与群と比較し有意にCD4⁺T細胞がTh1からTh2へシフトしており, EDSSは低値, 末梢血中のNK細胞, γ δ T細胞, Treg細胞はFTY投与群が有意に高値, 再発率はFTY投与群で有意に低値だった。【結論】DMFはCD4⁺Th1/Th2シフトの是正と, 疾患活動性を反映する γ δ T細胞の減少が治療効果機序に関連していると示唆された。一方FTYでは疾患安定化の指標となるNK細胞およびTregが有意に高値で, 再発率も有意に低値であることから, 治療効果機序の一つと考えられた。 γ δ T細胞高値は末梢血リンパ球の分布変化による影響も示唆された。今回の結果からFTYとDMFの治療発現機序の相違が明らかになりPBMCの表面マーカーはDMD選択の一助になる可能性が示唆された。

O-11-4 PHR/ePROでみる多発性硬化症のPatient's Burden

○櫻井 謙三、伊佐早健司、今井 健、鷹尾 直誠、山野 嘉久

聖マリアンナ医科大学病院 脳神経内科

【目的】多発性硬化症 (Multiple Sclerosis: MS) における再発や増悪は十分な評価のもと治療が介入されているが、しばしばみられる疲労や抑うつ、睡眠障害などは十分に評価および治療介入がなされていない。IT技術の発展もあり、様々なPersonal Health Record (PHR) / electric Patients Reported Outcome (PRO) が開発される中、いままですべて評価しえなかったMS患者の疾病負担をPHR/ePROを用いて評価した。【方法】当院通院中の多発性硬化症患者を対象に、ePROを用いて背景、就労状況、疲労、抑うつ、睡眠状況、疼痛、FAS (Fatigue Assessment Scale) および生きがいを、PHRを用いて一日歩数および一日でのスマートフォンの操作時間を収集し、MS患者の特徴や両者の相関を評価した。Web上で回答できるようQRコードを作成し、印刷された書類を患者に郵送し、Web上で得た回答の解析を行った。【結果】2022/11/24現在、62例のMS患者に対し、19例の回答を得た。平均年齢は38.3±15.5歳、女性が13例 (68.4%)、罹病期間の中央値は5-10年未満が6例 (31.6%)、身体障害度は異常なしが14例 (73.7%) であった。就労はフルタイムが12例 (63.2%)、一日平均歩数は4077±1119歩、一日平均スマートフォン操作時間は281.7±152.9分、「やりたいことができている」との回答は11例 (52.6%) であった。抑うつはスマートフォンの一日操作時間と負の相関を示し、うつ傾向では操作時間が有意に短かった (r=-0.59, p<0.05)。また、有意差こそないものの疲労の強い症例では一日歩数が少なく (r=-0.394)、特にMS未発症の自分を想定した疲労度と現在の疲労度の差において、一日歩数との相関は強い傾向がみられた (r=0.43)。【結論】MS患者のQOL向上には疾病負担を評価することが必要となるが、PHR、ePROはMSにおいても有用である。すでに自動で検出可能な一日歩数やスマートフォン操作時間は、疲労や抑うつ症状を評価する指標となりうる可能性がある。

O-11-5 フィンゴリドを服用したMS患者におけるJCVに対する免疫応答の検討 (中間解析結果)○戸田 裕之¹、斎木 豊和²、吉良 潤一^{3,4}¹ノバルティスファーマ株式会社 メディカル・アフケアズ本部、
²田辺三菱製薬株式会社、³国際医療福祉大学、⁴福岡中央病院脳神経センター

【目的】本研究は、フィンゴリド長期服用多発性硬化症 (MS) 日本人患者における抗JCV抗体状態、及び抗体価の挙動の検討を目的として実施された。今回、MS患者のベースラインデータの公表のため、中間解析を行った。【方法】本研究は18ヵ月間の多施設共同、前向きコホート研究であり、フィンゴリド0.5 mg/日を2年以上処方されている患者 (コホート1)、及び新規にフィンゴリド治療を開始した患者 (コホート2) を対象とする。主要評価項目として、コホート1における研究期間中の抗JCV抗体陽性率の経時的な変化、及び観察時点における抗JCV抗体価のベースラインからの変化量を評価する。【結果】2022年7月までに登録された103例のコホート1、及び2例のコホート2を中間解析対象とした。平均年齢はコホート1で42.8歳、コホート2で33.0歳、両コホートにおいて女性が過半数を占めた (63.1%及び50.0%)。スクリーニング前12ヵ月間で臨床的再発を認めなかった患者の割合は97.1%及び50.0%であった。コホート1では81.6%、コホート2では50.0%が抗JCV抗体陽性と判定され、抗JCV抗体価指数の平均値は2.1及び0.9であった。両コホートにおいて再発寛解型MSが最も多く (78.6%及び100%)、二次性進行型MSは20.4%及び0%であった。コホート1では臨床的再発が登録時点までに5回以上あった例が最も多く50.5%であり、コホート2では2例とも3回であった。コホート1で88.3%、コホート2で50.0%がフィンゴリド以外の前治療を受けており、皮下注インターフェロン β -1b (38.8%及び0%) 及び筋注インターフェロン β -1a (36.9%及び50.0%) に次いでメチルプレドニゾロン (29.1%及び0%) が最も多かった。【結論】これらのコホートは、日本人MS患者の指標となる重要な情報であり、今後の研究においてこれらベースラインデータを参照し、フィンゴリドの安全性及び長期服用した際のJCVに対する免疫応答の挙動に対する影響の検討を行う。

O-11-6 イネビリズマブの視神経脊髄炎スペクトラム障害に関する特定使用成績調査 (第1報)○藤原 一男¹、奥村 恭子²、肥田 英明²、山内 佐織²、幸 敏志²、廣田 晋也²、永野 義人²¹福島県立医科大学医学部多発性硬化症治療学講座、²田辺三菱製薬株式会社

【目的】イネビリズマブ (以下、本剤) は、治験 (N-Momentum試験) において視神経脊髄炎スペクトラム障害 (NMOSD) の再発予防効果が確認され、2021年3月にNMOSDに対する薬剤として承認された。2021年6月より本剤の使用実態下における長期の安全性及び有効性に関する情報を収集・検討するための特定使用成績調査 (UMIN00004431) を実施中である。今回、本調査の第1報として、患者背景及び安全性に関する中間集計結果を報告する。【方法】本調査はGPSPに準拠し、本剤の投与を開始したNMOSD患者全例を対象としている。今回、2022年6月までにデータ固定した28例を対象に患者背景及び本剤の安全性についての中間解析を実施した。【結果】安全性解析対象症例は28例で、男性は3例、女性は25例であった。年齢 (平均±標準偏差 [SD]) は56.8±15.6歳、NMOSDの症状は視神経炎53.6%、急性脊髄炎75.0%、最後野症状 (嘔気・嘔吐・しゃっくり) 17.9%、急性脳幹症候群14.3%、間脳のMRI病変を伴う症候性ナルコレプシーあるいは急性間脳症候群3.6%、脳MRI病変を伴う症候性大脳症候群7.1%であった (重複集計)。観察期間 (平均±SD) は37.9±10.4日で、副作用は17.86% (5/28例) で発現し、その内訳は注入に伴う反応2件、傾眠、視力障害、間質性肺炎疾患、舌炎、そう痒症、注射部位紅斑、倦怠感、総補体値上昇は各1件であった。また、重篤な副作用の発現割合は7.14% (2/28例) で、その内訳は視力障害1件、間質性肺炎疾患1件であった。【結論】本調査は計画通りに進行しており、今後も情報収集を継続し、イネビリズマブの適正使用を推進する。当日の発表では、2022年12月までにデータ固定された症例の患者背景及び安全性データを報告する予定である。

O-12-1 パーキンソン病患者におけるすくみ足と予測的姿勢制御の関連

○大沼 亮^{1,2}、星 文彦³、山崎 弘嗣³、滝澤 良輔¹、酒井 朋子²、神野 哲也^{2,5}
¹ 目白大学 保健医療学部、
² 東京医科歯科大学大学院 リハビリテーション医学分野、
³ 埼玉県立大学大学院 保健医療福祉学研究所、⁴ 了徳寺大学 健康科学部、
⁵ 獨協医科大学埼玉医療センター

【目的】本研究はパーキンソン病 (PD) 患者の片脚立位テスト (OLS) でスマートフォン (スマホ) の加速度計を用い、すくみ足 (FOG) と予測的姿勢調整 (APA) の関連を評価した。【方法】対象は健康高齢者10名とすくみ足のないPD患者 (PD-FOG群) 7名、すくみ足のあるPD患者 (PD+FOG群) 7名とした。実験装置は加速度計 (AMWS020)、スマホ (iphone6)、スマホ用のfree application (phyphox) を使用した。スマホと加速度計をベルトに取付けて骨盤 (L5) に装着し、両足部位は骨盤幅に指定した。左右2回ずつ計4回の計測を行い、左右の足上げ条件を指定した。OLS動作開始合図で時間軸を正規化し、加速度の左右方向成分を計測した。加速度は立脚脚方向への最大値時点迄の時間 (peak latency; PL) と移動量 (peak magnitude; PM) をAPA特徴量として解析した。統計処理は高齢者、PD-FOG群、及びPD+FOG群のPLとPMの比較をするために一元配置分散分析を用いた。また、PLをPMで比したAPA Ratio (APAr) を3群で同様に比較した。【結果】PD+FOG群は高齢者及びPD-FOG群と比較し、PLの遅延とPMの低下を認めた (p<0.01)。また、PD+FOG群は同様にAPArが有意に低かった (p<0.01)。APArは高齢者、PD-FOG群、及びPD+FOG群をクラスター化した。ROC曲線においてAPArの閾値は0.46となり、PD+FOG群を特定した (area under the curve: 0.95; sensitivity: 94.1%; specificity: 85.7%)。【結論】FOGがあるPD患者はFOGがないPD患者よりもAPA障害を有することが示された。APArを用いたスマホベースの評価はAPA障害を明らかにし、FOGを有するPD患者を簡易的に識別できる可能性がある。これらの測定は臨床医や理学療法士が研究室や病院だけでなく、在宅環境でもFOGを有するPD患者のAPA障害の評価に役立つ。

O-12-2 嗅覚が保たれるParkinson病患者の臨床像

○神田 好加¹、大嶽れい子¹、安達 隼輔¹、河野 洋介¹、辻村 優次¹、中野 頌子¹、林 和孝¹、加藤 邦高¹、坂野 文彦¹、菊池 洗一¹、東 篤宏¹、長尾龍之介¹、前田 利樹¹、廣田 政司¹、水谷 泰彰¹、島 さゆり¹、植田 晃広¹、伊藤 瑞規¹、武藤多津郎²、渡辺 宏久¹
¹ 藤田医科大学医学部、² 中部国際空港診療所

【目的】Parkinson病 (PD) では80%以上に嗅覚の低下を認め、診断基準にも含まれている。しかし、嗅覚が保たれる症例の臨床像の検討は十分なされていない。今回、嗅覚正常群における臨床像の特徴を明らかにする。【方法】当院通院中で、MDS Criteria 2015の probableを満たしたPD 180例を対象とし、OSIT-Jを行い、6点以下を低下群、7点以上を正常群とした。PD全例で、PDの全般スケール (MDS-UPDRS)、認知機能 (FAB、ACE-R、MMSE、MoCA-Jなど)、QOL (PDQ-39)、うつ (GDS-15)、嗅覚 (OSIT-J)、REM睡眠行動障害 (RBDSQ-J)、自律神経不全 (SCOPA-AUT)、日中過眠、衝動性について評価し、嗅覚正常群と嗅覚低下群における臨床像の違いを検討した。【結果】嗅覚正常群は、22例 (12.2%) に認められた。正常群は低下群に比べ年齢が低く (64.2±13.6 vs. 71.9±8.3, p = 0.016)、女性が多く (68.2% vs. 45.5%, p = 0.047)、MDS-UPDRSのPart I (7.0±4.9 vs. 11.0±6.2, p = 0.002) とPart III (27.7±16.0 vs. 35.0±16.3, p = 0.039) が軽く、SCOPA-AUTが低く (10.2±9.0 vs. 14.5±7.6)、RBDSQ-Qが低く (3.0±1.7 vs. 5.1±3.1, p=0.003)、幅広い高次認知機能が有意に保たれていた。ロジスティクス解析では、FABとRBDSQ-Jにより正常群と低下群をAUC 0.88で鑑別可能であった。【結論】PDにおいて嗅覚正常群は、病変の拡がりや限定的であり、異なる臨床病型を捉えている可能性がある。

O-12-3 瀬川病の母乳栄養についての検討

○川井未知子、星野 恭子、上東 雅子、長尾 ゆり、野崎 真紀、小島 泰子、福水 道郎、木村 一恵、林 雅晴
瀬川記念小児神経学クリニック

【目的】瀬川病のドパ製剤内服下での母乳栄養に関しては限られた情報しかなく、母乳育児に対する不安を感じる患者も多い。瀬川病患者のドパ製剤内服状況と母乳栄養に関する検討を行った。【方法】1998年～2021年までに出生した経験のある瀬川病患者を対象とし、出産後の母乳栄養について診療録を後方視的に検討した。カルテ記載が不十分な症例は、電話で聞き取りを行った。本研究は当院の倫理審査委員会の承認 (SMNCC22-05) を受けて実施した。【結果】瀬川病患者は11名 (出生時年齢20歳～38歳)、授乳対象となった児は17名。ドパ製剤の種類と1日量は、レボドパ単剤8名 (500-1000mg)、レボドパ・ドパ脱炭酸酵素阻害薬 (LD-DCI) 3名 (200-300mg)。ドパ製剤を内服中に3ヶ月以上母乳栄養とした患者は6名 (児9名) でレボドパ単剤4名、LD-DCI 3名。初乳のみ投与した患者は1名 (児3名) で第2子まではレボドパ単剤、第3子はDCI。母乳栄養は行わなかった4名 (児5名) はレボドパ単剤だった。母乳栄養の期間は10日～18ヶ月 (中央値8ヶ月)。母乳栄養を行わなかった3名は、2000年以前の出産で、医師から母乳投与を禁止されていた。1名は「内服中の母乳が不安」で自主的にしなかった。母乳栄養では「母乳量は普通～多かった」と感じたのは5名だった。一方で、母乳分泌量が少ないまたは自然に止まったのは2名だった。【結論】当院のドパ製剤内服中の母乳栄養は1998年L-dopaの母乳移行は微量であるという論文 (Neurology) 以降、増えていた。LactMed2021には文献的考察が示されている。また一般的にドパミンは乳汁分泌抑制作用があるが、母乳分泌が十分な例がみられた。瀬川病女性患者には重要な課題であり、出産を控えた患者が安心して母乳栄養を選択できるように情報を蓄積していきたい。

O-12-4 精神症状を呈した瀬川病 6例

○星野 恭子、長尾 ゆり、平野 嘉子、川井未知子、小島 泰子、野崎 真紀、福水 道郎、木村 一恵、林 雅晴
昌仁腎修会 瀬川記念小児神経学クリニック

【はじめに】瀬川病 (SD; DYT5; OMIN 128230) の精神症状については既に報告があり、GCHIが下流のモノアミン神経を制御することで考察される。今回、精神症状を呈し現在も治療を行っている6例を報告する。【対象及び方法】対象は2015～2022年に遺伝学的に診断された瀬川病6例 (男性2 女性4, 20-58歳)。診療録より精神症状の経過を後方視的に検討した。【結果】6例中5例は小児期に下肢姿勢シフトニアで発症ドパが奏功。1例 (症例5) は20歳台に内反足と体幹のねじれ感にて発症。全例ともシフトニアはほぼ改善している。症例を提示する。症例1 (F) : 以前より軽い強迫症状を認めていた。40歳台より頭痛、50歳台にめまいや不安が強くなり睡眠障害も併発し睡眠導入剤開始。その後強迫症状が増悪し選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) を併用している。症例2 (F) : 40歳台より不安が出現。当初軽微な症状が次第に気分変動や感情失禁を伴い精神科受診。SSRIを開始され現在も併用している。症例3 (M) : 小児期より対人関係の問題あり。10代後半孤立感、不安が強くなり学校中退。その際に軽度知的障害、自閉スペクトラム症 (ASD) と診断。その後社会不安が強くなりSSRI、抗不安薬を併用中。症例4 (F) : 小児期から知的障害あり支援学校を卒業。20歳台抑うつと不安が出現し精神科に併診中である。症例5 (M) : 20歳台焦燥感、不安と被害妄想出現、30歳台、精神科にて統合失調症と診断、向精神薬により体幹筋緊張増強、40歳台瀬川病と診断。現在も症状は継続。症例6 (F) : 20歳台、学生生活が多忙で不眠となったことを機に不安、抑うつ、摂食障害が出現。SSRIを併用している。【考案】今回の6例の精神症状は主にセロトニン神経障害が示唆された。瀬川病はドパ剤で運動症状が安定することから軽微な精神症状に気づかれないことも多いが放置すると慢性化する傾向にあるため、精神症状に対しても適切な評価と介入が望まれる。

O-13-1 アルツハイマー病理を背景とする原発性進行性失語の多様性評価と分類

○勝瀬 一登^{1,2}、柿沼 一雄¹、森原 啓介^{1,3}、松原 史歩¹、川上 暢子、小川 七穂^{1,4}、太田 祥子¹、戸田 達史¹、松田 実^{1,5}、菅野 重範、鈴木 匡子¹
¹ 東北大学大学院医学系研究科高次機能障害学分野、
² 東京大学大学院医学系研究科神経内科学分野、
³ 横浜市立大学大学院医学系研究科神経内科学・脳卒中医学分野、
⁴ 春日井市民病院リハビリテーション技術室、⁵ いずみ社診療所

【目的】アルツハイマー病理 (AD) を背景とする原発性進行性失語 (PPA) は、ロコベニック型ばかりが強調されているが、実臨床ではしばしば多様な言語症状を経験する。今回、AD-PPAの脳血流画像・神経心理検査から特徴量を抽出し、その多様性を定量化し分類することを試みた。【方法】2018年4月～2022年9月に当科に入院したPPA連続39例のうち、脳脊髄液Aβ42/40低値・P-tau高値を示すAD-PPA 12例 (ロコベニック型3、意味型2、非流暢型1、失名辞型4、混合型2例、全例右利き)、及び言語症状のないアルツハイマー型認知症 (DAT) 4例を対象とした。IMP-SPECTの3D-SSP解析結果にstereotactic extraction estimation法を適用し、大脳皮質56領域における血流低下度を導出した。計16例の血流低下度に対して主成分分析を行った後、PPA 12例に対して各主成分とWAB失語症検査・失語症語彙検査の下位項目・数値とのSpearman相関を求めた。【結果】血流低下度の第1～第5主成分は各々、(1) 左中側頭回/左縁上回/左下側頭回/左上側頭回、(2) 左側頭極/左海馬傍回/左下側頭回、(3) 両側下前頭回/左中前頭回/左上前頭回、(4) 左上後頭回/左角回/左上頭頂小葉、(5) 右頭頂回、の血流低下に対応した。ロコベニック型と混合型の全例が(1)の高値を、一部が(4)の高値を示した。意味型と意味型も満たす混合型は(5)の高値を示した。失名辞型の半数は(2)の高値を、残り半数は(4)の高値を示した。DATの半数は(5)の高値を示した。(1)はWAB復唱 (ρ=0.70)、WAB呼称 (ρ=0.78)、順唱 (ρ=0.21) と、(2)は意味カテゴリー別名詞検査聴理解 (ρ=0.68) と、(4)はWAB呼称 (ρ=0.45) と負の相関を示した。AD-PPAで病初期から順唱が4桁以下に低下するという既報告に対し、本検討では41%に留まった。【考察】主成分分析で抽出された血流低下部位の組合せは言語的特徴と対応し、AD-PPAの多様性を整理できた。AD-PPAは既報告より幅広いスペクトラムを有する可能性がある。

O-13-2 原発性進行性失語の聴覚および聴覚的音韻処理機能障害と関連脳領域の検討

○川上 暢子、太田 祥子、森原 啓介、菅野 重範、鈴木 匡子
東北大学大学院医学系研究科 高次機能障害学分野

【目的】原発性進行性失語 (primary progressive aphasia (PPA)) における聴覚および聴覚的音韻処理機能障害とそれに関連する脳領域を明らかにする。【方法】PPA連続症例のうち平均純音聴力40dB以上の患者を除く27名 (nonfluent/agrammatic variant (nfvPPA) 13名、logopenic variant (lvPPA) 3名、semantic variant (svPPA) 7名、mixed type 4名) を対象に、言語を含む神経心理学的検査、¹²³I-IMP-SPECTを行った。基本的聴覚機能として純音聴力と時間分解能を評価し、聴覚的音韻処理能力の評価として語音識別能を調査した。語音識別能80%をカットオフとして、語音識別低下群および語音識別非低下群に分け、臨床的データ、脳血流を比較した。【結果】PPA患者のうち8名が語音識別能低下群に分類され、全PPAサブタイプを含んでいた (nfvPPA 3名、lvPPA 2名、svPPA 2名、mixed type 1名)。語音識別能低下群は非低下群と比べ、WAB失語症検査の失語指数 (Aphasia quotient (AQ)) が低下していたが、他の言語機能や認知機能、人口統計学的データに有意差はなかった。聴覚機能に関して、語音識別能低下群は非低下群に比べて純音聴力が高音域で不良であったが、時間分解能には有意差がなかった。脳血流については、語音識別能低下群では、両側の上側頭回中部における局所脳血流が有意に低下しており、両群間で差があった平均純音聴力、AQを調整した上で右側上側頭回の血流低下は明らかだった。【結論】PPAサブタイプで聴覚的音韻処理能力の低下を呈する症例があることが明らかとなった。左側に加え、右側上側頭回の機能も低下し、両側上側頭回の機能低下となることが聴覚的音韻処理能力の低下に関連すると考えられた。

O-13-3 pontine cognitive affective syndromeと cerebellar cognitive affective syndrome

○板東 充秋¹、角南 陽子¹、長岡 詩子¹、平塚 純子²、神足かおり³、高橋 一司¹、井上 里美⁴、栗崎 博司¹
¹都立神経病院 脳神経内科、²都立神経病院 精神科、³都立神経病院リハビリテーション科、⁴石神井公園ひろクリニック

【目的】認知、情動、行動の障害の橋病変(PCAS)例の検討【方法】橋例を小脳や橋・小脳例と比較【結果】①橋例48歳女。正中右寄り後3/4橋出血で左麻痺、失調。血流は橋と右優位側小脳の低下と左優位側前頭葉の軽度低下。易刺激性、落ち込み、一事のみ考えこわすに注意しても謝らない、暴言、音楽に興味ない、無為、長い話を理解せず、PC使えず。解雇。WMS-R言語性低下、FAB13、WCST中断。Wason Selection Task (WST)とRule Falsification Taskは検査理解が疑似論理推論の障害。FauxPas低下。②橋例63歳男。大酒家。橋正中梗塞。橋と両側小脳・前頭葉内側血流低下。軽度の左失調性麻痺。万引き、転倒、ミニカーを集め散らかす、服が常に同じなのを指摘され興奮。社会的手続き不可。FABとWCST正常、視覚記憶とRBMT低下、WST検査理解が疑似論理推論の障害。FauxPas低下。DEX(姉)病後増悪、演者分類で認知始め全項目悪化。③小脳例55歳男。右小脳内下梗塞で左麻痺。話を忘れ言っても気づかず。就労中止。物が見つからず考えとまらず、言い違い、感情を伴う易怒性、恐がり、発作的落ち込み、意欲低下。WMS-R正常、FAB15、WCST軽度障害。WST社会的交換低下。DEX(妻)病後大きく増加、病後は情動が悪いが変化は認知が最大。本人評価も悪いが抑制困難の自覚なし。④橋・小脳例54歳男。橋正中と右小脳の梗塞。血流は右小脳と右橋部で低下し左前頭頂葉で僅かな低下。車で人に気づかず、仕事の時間違い顔や名前を覚え、タイプミスの書類を提出、大工仕事雑、鬱で希死念慮。WAIS-IIIや語流暢性、mStroop、RAVLT、ROCFT、RBMT正常。WMS-R遅延軽度低下、KWSTとSDS軽度異常。例①のみ左利き。【結論】PCASはCCASと共通点が多いが正中病変が重要で橋自体の機能障害の可能性あり前頭葉の関与は検討要。

O-13-4 VitaminB12 欠乏者に対するB12 補充後の認知機能障害とホモシステイン値の改善の検討

上野亜佐子^{1,2}、○濱野 忠則²、勝木 歩^{1,2}、山口 智久^{1,2}、榎本 崇^{1,2}、井川 正道²、山村 修²、永田美和子³、中本 安成²
¹福井県済生会病院 脳神経内科、²福井大学 第二内科、³中村病院

【目的】ビタミンB12 (Vit B12) 欠乏症は、認知機能障害、高ホモシステイン血症(HHCy)、海馬萎縮と関連していると報告されている。しかし、Vit B12補充による認知機能障害の改善は報告がさまざまであり、今回我々はB12補充による認知機能の変化を検討することを目的とする。【方法】対象は物忘れ外来を受診した1,716例の中で、Vit B12欠乏(<233pg/ml)を認めた102人(5.8%)のうち、前後1-3か月後でMMSE、またHcy測定を行った37例(男性19例、女性18例、平均年齢79.8±8.2歳)である。Vit B12補充前後でのMMSEとホモシステイン値(Hcy)を検討した。また治療前のVit B12、Hcyと海馬萎縮との関連を検討した。海馬萎縮の評価はVSRAD (voxel-based specific regional analysis system developed for the study of Alzheimer's disease)を用いた。【結果】Vit B12補充後にMMSEは20.7+6.7点から22.9+6.2点へと有意に改善した(p<0.01)。Vit B12欠乏者では平均Hcy値は27.5±23.4nmol/mL(3.7-13.5)と上昇していたが、Vit B12投与後に平均Hcy値は11.1±4.1 nmol/mLと有意(p<0.01)に減少した。MMSEの改善とHcyの低下との相関は認めなかった。海馬萎縮はMMSEと相関していたが、Hcyとは相関を認めなかった【結語】Vit B12欠乏者に対し、B12補充により少なくとも短期間での認知機能障害の改善を認めた。またB12補充によりHcyの改善を認めた。

O-14-1 MOG抗体関連疾患を対象とした全国疫学調査(二次調査報告)

○中村 正史¹、小川 諒¹、藤盛 寿一¹、鶴沢 顕之²、佐藤 泰憲³、長島 健悟⁴、栗山 長門^{5,6}、桑原 聡²、中島 一郎¹
¹東北医科薬科大学医学部脳神経内科学、²千葉大学大学院医学研究科脳神経内科学、³慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学、⁴慶應義塾大学病院臨床研究推進センター、⁵静岡社会健康医学大学院大学社会学部健康医学部門、⁶京都府立医科大学大学院医学研究科地域保健医療療学

【目的】本研究は、厚生労働省難治性疾患克服研究事業(課題名:神経免疫疾患のエビデンスに基づく診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者QOLの検証)として行われた。神経内科専門医、小児神経専門医、神経眼科会員が勤務する3790施設を対象とした一次調査では、225施設から887人の患者が報告され、昨年の日本神経学会学術大会で患者数、粗有病率、粗罹患率を推計・報告した。今回は二次調査の結果を報告する。【方法】一次調査で「症例あり」と回答した施設を対象に、各症例の発症年齢、初発症状・臨床病型、再発回数、髄液・MRIなどの検査所見、急性期治療・再発予防治療などを調査した。【結果】746人分の回答を得た。男女比はやや女性に多く(53.4%)、発症年齢の中央値は28歳だった。発症時臨床病型は、視神経炎が全年齢層で約40%を占め、小児期発症例では急性散在性脳脊髄炎(ADEM)、成人期発症例では脳炎、脳幹脳炎、脊髄炎が比較的多かった。初発症状やMRI所見も臨床病型を反映していた。再発は53.5%の症例でみられ、再発回数の中央値は1回だったが、20回以上の例もあり、初回再発までの中央値は7か月だった。全経過でみられた症状とMRI所見でも、小児期発症例ではADEM、成人期発症例では脊髄炎が多いことが示唆された。アクアポリン4抗体の陽性率は0.8%で、髄液において細胞増多と蛋白上昇をそれぞれ60.4%と47.8%で認め、髄液オリゴクローナルバンドは29.4%で陽性だった。急性期にはステロイドパルス療法が大半の症例で施行されたほか、血漿浄化療法や免疫グロブリン大量静注療法も行われ、いずれも高い有効性を示した。再発予防では、大半の例で経口プレドニゾロンが用いられていたほか、小児期発症例では間歇的免疫グロブリン静注療法もしばしば用いられ、有効性が示唆された。

O-14-2 中枢性脱髄疾患(MOGAD、AQPAD、MS)の年間再発率はいずれも初年度に高い

○青山 辰次、森 雅裕、鶴沢 顕之、栢田 大生、内田 智彦、武藤 真弓、大谷 龍平、青木 玲二、桑原 聡
千葉大学大学院医学研究科 脳神経内科

【目的】MOGAD、抗アクアポリン4抗体関連疾患(AQPAD)、および再発寛解型MS(RRMS)の三群でどのような再発率の推移をたどるかを明らかにすること。【方法】2012年~2022年の間に当科で1年間以上フォローされ、発症から1年以上経過したMOGAD 62例、AQPAD 102例、RRMS 59例を対象とした。抗AQP4抗体と抗MOG抗体はいずれもCBA法で測定し、後ろ向きにカルテ情報より再発回数等について情報を収集した。統計解析において三群間の比較では多重比較法を用いた。【結果】観察期間はAQPAD(中央値7年)、MOGAD(中央値5年)、RRMS(中央値9年)で、観察期間中にMOGADとMOGAD間で有意差を認めた。単相性経過はAQPAD16%に比し、MOGADで44%と多かった(p=0.0002)。発症~1年後、1年後~2年後、2年後以降の再発率(各①、②、③とする)は平均値(標準偏差)でAQPADでは1.53(0.80)、0.41(0.78)、0.26(0.30)で、MOGADでは1.32(0.66)、0.27(0.67)、0.19(0.45)、RRMSでは1.54(0.70)、0.34(0.60)、0.33(0.28)であり、3群とも①>②、①>③(いずれもp<0.0001)で、②と③の間には有意差を認めなかった。3群間では①、②では有意差を認めず、③ではMOGADがAQPADおよびRRMSと比較し有意に低かった(MOGAD vs. AQPAD: p=0.007, MOGAD vs. RRMS: p=0.0002)。MOGAD、AQPADともに初発時から長期維持療法として免疫抑制治療を開始した群の方が年間再発率は低い傾向を認めたが統計学的に有意と言えなかった。【結論】MOGAD、AQPAD、MSとも再発率は初年度に高く、いわゆるクラスターがAQPADだけのものではないことが示唆された。MOGADの予後の良さが明確になるのは2年目以降と考えられた。中枢性脱髄疾患はすべて、現行治療下において初期特に1年目の治療をより強化すべきなのかもしれない。

O-14-3 高齢多発性硬化症患者における再発予防に関する研究

○根東 明広¹、清水 優子^{1,2}、宗 勇人¹、池口亮太郎¹、北川 一夫¹
¹東京女子医科大学病院 脳神経内科、²東京女子医科大学病院 医療安全科

【目的】多発性硬化症(multiple sclerosis: MS)は、20~40歳で発症することが多い中枢神経の自己免疫性脱髄性疾患である。高齢MS患者では疾患活動性が低下すると考えられているが、疾患修飾薬を含む免疫治療薬の減量・中止の可否については一定の見解が得られていない。本研究では、高齢MS患者における免疫治療薬の減量・中止の可否について明らかにすることを目的とする。【方法】当科に通院歴のあるMSと診断もしくはMSが疑われた50歳以上の患者において、再発の有無、年間再発率、重症度(EDSS: Expanded Disability Status Scale of Kurtzke)、進行型への移行について解析を行った。【結果】当科に通院歴のある50歳以上のMS患者(MS疑いを含む)のうち治療歴を確認できた85例を検討した。男性は23例、女性は62例であった。再発発症例が48例、二次性進行型が26例、tumefactive demyelinating lesionが7例、病型不明が4例であった。免疫治療介入群は58例(インターフェロンβ 19例、フルメチルメチル 15例、フィンゴリド 13例、ナタリズマブ 2例、オファツムマブ 1例、その他の免疫抑制薬が8例)であった。治療介入群では再発は21例(36.2%)、非介入群で8例(29.6%)であった。進行型への移行は、それぞれ20例(34.5%)と7例(25.9%)であった。平均EDSSは、介入群で4.3±2.3、非介入群で4.1±3.0であった。いずれにおいても有意差は認めなかった。【結論】治療介入群と非介入群間で、再発率や進行型への移行率、EDSSに有意差はなかった。そのため、高齢MS患者において免疫治療薬の減量・中止を検討できる可能性がある。しかし、再発を来す例もあり、リスクの検討が必要と考えられた。

O-14-4 本邦における自己免疫性GFAPアストロサイトパチーの治療と予後の検討

○木村 暁夫、竹腰 顕、大野 陽哉、吉倉 延亮、下畑 享良
岐阜大学大学院医学系研究科 脳神経内科学分野

【目的】自己免疫性glial fibrillary acidic protein (GFAP)アストロサイトパチー(GFAPA)は、主に髄膜炎・髄膜脳脊髄炎を呈する自己免疫性神経疾患である。これまでに本疾患の治療法は確立しておらず、予後も明らかにされていない。本邦における本疾患の治療と予後の現状、および予後関連因子を明らかにすることを目的に研究を行った。【対象・方法】GFAPA患者115例(年齢中央値51歳;男性68例)を対象とした。対象患者の治療内容と予後を後方視的に検討した。予後関連因子を明らかにするために最終観察時modified Rankin Scale (mRS)が3以上に経過する因子を、二項ロジスティック回帰分析を用いて検討した。【結果】111例(97%)の患者で免疫療法が施行された。内訳は、ステロイドパルス106例、デキサメタゾン10例、免疫グロブリン大量静注療法28例、血液浄化療法8例、リツキシマブ2例、シクロオスファミド1例であった。また呼吸器装着を17例に必要とした。後療法として93例にプレドニゾロン、7例にアザチオプリン、2例にタクロリムスを使用した。予後はピーク時のmRSの中央値が5(範囲:0-5)で、最終観察時(観察期間中央値:4ヵ月)のmRSの中央値は1(範囲:0-5)であった。一方、最終観察時mRSが3以上の症例が37例(32%)存在し、再発を9例(8%)に認め、最終観察時に69例(60%)は何等かの神経学的異常所見を合併し、認知機能障害を22例、排尿障害を19例に認めた。予後関連因子は、年齢(OR=1.068, p=0.003)、ステロイドパルスの回数(OR=2.499, p=0.002)、ピーク時のmRS(OR=2.703, p=0.006)であった。【結論】本邦におけるGFAPA患者の治療と予後の現状を明らかにした。予後は一般的に良好であるが、最終観察時に認知機能障害や排尿障害などの異常所見をみとめる患者が複数存在した。予後関連因子として、高齢者でピーク時のmRSが高い患者では、予後不良となる可能性が高いことが明らかとなった。

O-15-1 Pathological evaluations of patients of CANVAS with biallelic expansion of AAGGG and ACAGG repeats

○Taishi Wada¹, Hiroshi Doi¹, Masaki Okubo¹, Mikiko Tada¹, Naohisa Ueda², Wakana Tominaga¹, Haruki Koike³, Kohei Hosoda¹, Haruki Nakamura¹, Keita Takahashi¹, Misako Kumii¹, Yosuke Miyaji¹, Yuichi Higashiyama¹, Satoko Miyatake^{4,5}, Masahisa Katsuno³, Satoshi Fujii¹, Naomichi Matsumoto¹, Hideyuki Takeuchi¹, Fumiaki Tanaka¹

¹Department of Neurology and Stroke Medicine, Yokohama City University Graduate School of Medicine, Japan, ²Department of Neurology, Yokohama City University Medical Center, Japan, ³Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Japan, ⁴Department of Human Genetics, Yokohama City University Graduate School of Medicine, Japan, ⁵Clinical Genetics Department, Yokohama City University Hospital, Japan, ⁶Department of Molecular Pathology, Yokohama City University Graduate School of Medicine, Japan

[Objective] Cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome (CANVAS) is a late-onset, autosomal recessive neurodegenerative disorder caused by biallelic expansions of intronic AAGGG (AAGGG-Exp) and/or ACAGG (ACAGG-Exp) repeats in *RFC1*. The aim of this study is to evaluate their pathological features and assess the differences in findings according to repeat sequences. [Methods] We pathologically evaluated two autopsied CANVAS patients: an 86-year-old female with biallelic AAGGG-Exp who had typical triad of CANVAS and an 83-year-old female with biallelic ACAGG-Exp who showed typical triad as well as a motor neuron involvement. [Results] Both patients showed loss of Purkinje cells, degeneration of posterior columns, loss of large and small myelinated fibers in the sural nerve, and loss of myelinated fibers predominantly in small fibers of the femoral nerve. Loss of dorsal root ganglion neurons with Nageotte nodules was identified for the first time in genetically-confirmed CANVAS cases. Degeneration of the vestibular nucleus was more apparent in the patient with AAGGG-Exp, while degeneration of Clarke's column and inferior olive nucleus were more severe in the patient with ACAGG-Exp. Notably, atrophy of the ventral root and loss of anterior horn cells were observed only in the patient with ACAGG-Exp. [Conclusions] Our findings support the evidence that sensory disturbance in CANVAS is based on neuropathy, and motor neuronopathy might be accompanied especially in patients with ACAGG-Exp.

O-15-3 Identification of a unique microglia population exacerbating multiple system atrophy

○Dai Matsuse¹, Hiroo Yamaguchi^{1,2}, Yuji Nishimura¹, Katsuhisa Masaki¹, Tatsunori Tanaka¹, Toru Saiga¹, Masaya Harada¹, Kenji Tanaka¹, Ryo Yamasaki¹, Noriko Isobe¹, Jun-ichi Kira^{1,4,5}

¹Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Japan, ²School of Physical Therapy, Faculty of Rehabilitation, Reiwa Health Science University, Japan, ³Department of Neuropsychiatry, School of Medicine, Keio University, Japan, ⁴Translational Neuroscience Center, Graduate School of Medicine, and School of Pharmacy at Fukuoka, International University of Health and Welfare, Japan, ⁵Department of Neurology, Brain and Nerve Center, Fukuoka Central Hospital, Japan

Aim: Multiple system atrophy (MSA) shows oligodendroglial pathology with α -synuclein (α -syn) accumulation. The aim of this study is to elucidate glial populations exacerbating MSA. Methods: We generated TetO- α -SynA53T Tg/+; PLP-tTA Tg/+ double transgenic mice (A53T α -syn mice), which express mutant human A53T α -syn in oligodendroglia starting at 8 weeks of age when doxycycline was removed from feed. Results: A53T α -syn mice developed progressive ataxia and motor weakness at around 22 weeks, culminating in death around 30 weeks. At 16 weeks, phosphorylated α -syn started to accumulate focally in oligodendroglia. These lesions showed pronounced demyelination with increased infiltration of Iba-1-positive microglia expressing arginase-1 (Arg1) and toll-like receptor 2 (Tlr2). Single-cell RNA sequencing of CD11b⁺ cells from A53T α -syn mice brain revealed a unique microglia cluster highly expressing *Sdc4*, *Tgm2*, *Tlr2*, *Arg1*, and inflammatory cytokine genes that surrounded phosphorylated α -syn aggregates. Administration of BLZ945, a colony-stimulating factor-1 receptor inhibitor, just before the onset of motor symptoms increased these α -synuclein-associated microglia and worsened demyelination. Abundant infiltration of similar microglia was observed in human MSA pontocerebellar lesions and active lesions in autopsied multiple sclerosis cases, in which α -syn is also reportedly involved in inflammatory activity. Conclusion: These findings suggest that a unique α -synuclein-associated microglia subset engages in progressive demyelination.

O-16-1 筋萎縮性側索硬化症患者における電子聴診AI解析を用いた嚙下音の検討

○中森 正博¹, 石川 若芸¹, 渡邊 友彬¹, 都甲めぐみ¹, 内藤 裕之¹, 高橋 珠世², 向井 明里², 清水 慶隆², 丸山 博文¹

¹広島大学大学院 脳神経内科学, ²広島大学大学院 歯科麻酔学

[目的] 神経診療において、ベッドサイドで非侵襲的、簡便かつ反復的に実施できる嚙下音の評価は誤嚥性肺炎や窒息予防の観点から極めて重要である。演者らは、舌圧測定や舌超音波での嚙下音の評価の有用性を積み重ねてきた。今回、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 患者の嚙下音の評価における新たなツールとして電子聴診AI解析を用いた嚙下音評価を導入し有用性を検討した。[方法] 書面での同意の得られたALS患者について検討した。エア・ウォーター社の電子聴診器を使用し、胸骨上端にBluetooth搭載の電子聴診器を当てた状態で3mlの水嚙下を3回行い、遠隔でその際に生じる水流入音の断続音成分をAIにより判別し、最大値を嚙下音指数とした。また、舌圧測定をJMS社製測定器で行い、3回測定の最大値を舌圧値とした。電子聴診器での嚙下音指数と舌圧値、患者背景 (年齢、性別、BMI、ALSFRS-R、%VC、リンパ球数、血清総コレステロール値、血清アルブミン値) との関連性を検討した。本研究は当施設倫理審査の承認を得て実施した。[結果] ALS患者22名 (年齢64.7±12.1歳、女性12名、罹病期間27.2±25.8カ月) で評価した。ALSFRS-R中央値は40.5 (最小18, 最大47) であった。全症例の嚙下音指数は平均0.219±0.084、舌圧値は平均27.2±16.6kPaであった。単変量解析で嚙下音指数と有意に相関する因子として、性別、罹病期間、ALSFRS-R、舌圧値が得られ、ステップワイズ法による多変量解析でALSFRS-Rが独立した有意な相関因子であった (p=0.005)。[結論] ALSにおける嚙下音評価において、電子聴診AI解析を用いた嚙下音評価は既存の指標との相関が見られ、新たな手法としての有用性が示唆された。今後、嚙下音検査との詳細な比較検討が必要である。

O-15-2 Marked upregulation of GPR17-positive premyelinating oligodendrocytes in multiple system atrophy

○Yuji Nishimura¹, Katsuhisa Masaki¹, Dai Matsuse¹, Hiroo Yamaguchi¹, Tatsunori Tanaka², Shoko Sadashima³, Naokazu Sasagasako⁴, Ryo Yamasaki¹, Hiroyuki Honda³, Noriko Isobe¹, Toru Iwaki³, Jun-ichi Kira^{1,5,6}

¹Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Japan, ²Sumitomo Pharma, Japan, ³Department of Neuropathology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Japan, ⁴Department of Neurology, Neuro-Muscular Center, National Omuta Hospital, Fukuoka, Japan, ⁵Translational Neuroscience Center, Graduate School of Medicine, and School of Pharmacy at Fukuoka, International University of Health and Welfare, Japan, ⁶Department of Neurology, Brain and Nerve Center, Fukuoka Central Hospital, Japan

Aim: The pathological hallmark of multiple system atrophy (MSA) is the deposition of glial cytoplasmic inclusions (GCIs) that cause oligodendrocytic dysfunction and demyelination, the pathogenesis of which is not fully understood. We aimed to investigate the recruitment of oligodendrocyte lineage cells in the demyelinating lesions of MSA. Methods: We pathologically evaluated oligodendrocyte lineage cells in the cerebellar afferent fibers from 15 cases with MSA and four cases with muscular dystrophy as controls. Different markers were used for each cell type: NG2 for oligodendrocyte precursor cells (OPCs), GPR17, BCAS1 and ENPP6 for premyelinating oligodendrocytes (PreOLs), and TPPP for mature oligodendrocytes. We classified demyelinating lesions of MSA into three stages: early (Stage I), intermediate (Stage II) and late stage (Stage III) based on demyelination severity with Klüver-Barrera staining. Results: Many phosphorylated α -synuclein-positive GCIs were seen in TPPP-positive mature oligodendrocytes of Stage I whereas those were less frequent in Stage II and rare in Stage III. A number of NG2-positive OPCs were observed in Stages I and III, while less frequent in Stage II. GPR17-positive PreOLs were slightly increased in Stage I, most frequent in Stage II, and absent in Stage III. BCAS1- and ENPP6-positive PreOLs were rarely seen in all stages. Some GPR17-positive PreOLs were immunopositive for apoptotic factor Xafl. Conclusion: Since GPR17 is considered as negative regulator for oligodendrocyte differentiation, GPR17 in PreOLs could be a novel therapeutic target for MSA.

O-15-4 Early and extensive alterations of glial connexins in multiple system atrophy

○Katsuhisa Masaki¹, Yuji Nishimura¹, Dai Matsuse¹, Hiroo Yamaguchi¹, Tatsunori Tanaka², Shoko Sadashima^{1,3}, Naokazu Sasagasako⁴, Ryo Yamasaki¹, Toru Iwaki³, Noriko Isobe¹, Jun-ichi Kira^{1,5,6}

¹Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Japan, ²Sumitomo Pharma, Japan, ³Department of Neuropathology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Japan, ⁴Department of Neurology, Neuro-Muscular Center, National Omuta Hospital, Fukuoka, Japan, ⁵Translational Neuroscience Center, Graduate School of Medicine, and School of Pharmacy at Fukuoka, International University of Health and Welfare, Japan, ⁶Department of Neurology, Brain and Nerve Center, Fukuoka Central Hospital, Japan

[Objective] The hallmarks of multiple system atrophy (MSA) are aberrant accumulation of phosphorylated α -synuclein in oligodendrocytes, forming glial cytoplasmic inclusions (GCIs), and extensive demyelination. Glial connexins (Cx), which form gap junctions, play critical roles in myelin maintenance. We aimed to investigate expression pattern of Cx in MSA. [Method] We evaluated Cx in the cerebellar afferent fibers in 15 autopsied cases with MSA. We classified demyelinating lesions into three stages based on Klüver-Barrera stain: early (Stage I), intermediate (Stage II), and late (Stage III). [Results] MAG, but not MOG, was preferentially decreased in Stage I, suggesting distal oligodendroglial type demyelination. GCIs were frequently seen in Stage I but less frequently observed in Stages II and III. TPPP-positive oligodendrocytes were preserved in Stage I but successively decreased in Stages II and III. Even at Stage I, Cx32 was nearly absent from myelin. Cx32 was re-distributed in the oligodendrocyte cytoplasm and co-localized with GCIs. Cx47 gradually decreased at the oligodendrocyte surface in a stage-dependent manner. Cx43 was down-regulated in Stage I but up-regulated in Stages II and III. Cx43/Cx47 gap junctions significantly decreased from Stage I to III. Activated microglia/macrophages and T cells infiltrated in Stage I rather than Stages II and III. [Conclusion] Early and extensive alterations of glial Cxs, particularly Cx32 loss, occur in MSA and may accelerate distal oligodendroglial type demyelination through disruption of inter-glial communication.

O-16-2 発症早期ALSの診断における神経超音波を用いた腕神経叢評価の有用性

○山崎 博輝¹, 高松 直子², 福島 功士³, 花田 健太¹, 大崎 裕亮², 和泉 唯信²

¹徳島大学病院 脳神経内科, ²徳島大学大学院医歯薬学 臨床神経科学分野, ³和歌山生協病院 内科

[目的] 筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の診断は発症早期であるほど難しい。超音波での頸神経根の萎縮の検出がALS診断の一助になることは既に報告されている。一方で腕神経叢も超音波で描出でき、断面積 (cross sectional area: CSA) の評価も可能である。ALS患者では腕神経叢断面積 (plexus-CSA) の減少が推測されるが、これに関する研究はない。また頸神経根の萎縮において発症早期のALS患者を対象とした研究はない。今回我々は発症早期のALS患者の診断における神経超音波を用いた腕神経叢評価の有用性につき検討したので報告する。[方法] 2015年4月~2022年7月に当院で発症1年未満で診断したALS患者51例を対象に、後方視的に評価した。両側の第6頸神経根の断面積 (C6-CSA)、第5頸神経根の断面積和 (C-CSA sum)、plexus-CSAの値を、健常者から得た施設基準値と比較した。ALSの診断にはUpdated Awaji基準を用いた。神経の描出には12MHz高周波リニア型プローブを用い、各頸神経根は側頭部よりアプローチし横突起から出た部位の断面で、腕神経叢はBauteらの手法を用い、鎖骨上窩よりアプローチし、第一肋骨と鎖骨下動脈が形成する角で第5頸神経根-第1胸神経根由来の枝をすべて含む断面で描出し、それぞれトレス法にて断面積を測定した。[結果] ALS患者群のplexus-CSA値は健常対象群と比し有意に小さい結果であった (ALS群 vs 健常対象群: 男性73.8±9.5 vs 80.7±6.9mm² (p=0.04)、女性61.3±11.4 vs 71.5±8.2mm² (p=0.02))。一方、C6-CSA、C-CSA sumでは両群間に有意差は認められなかった。なお患側が健側より小さいplexus-CSAを呈した例は51例中26例 (51%) と、約半数に留まった。よって健側、患側問わずplexus-CSA値の減少はALSの発症早期からみられるものと推察された。[結論] 発症1年未満の早期ALSにおいては、神経超音波を用いた腕神経叢の評価は頸神経根の評価よりも有用な補助診断ツールとなる可能性がある。

O-16-3 ALSにおけるfasciculationは筋の深部で生じやすく、自覚されにくい

- 木田 耕太¹、森島 幸¹、川添 僚也¹、浅野 友梨¹、明神 寛暢¹、木村 英紀¹、金子 亮²、篠塚 一摩²、小池 清美²、吉本 紅子²、村山 典子²、小森 隆司²、岩田 啓³、中山 優季⁴、清水 俊夫⁴、高橋 一司⁴
- ¹都立神経病院 脳神経内科、²東京都立神経病院 検査科、³千葉県千葉リハビリテーションセンター リハビリテーション科、⁴東京都医学総合研究所 難病ケア看護ユニット

【目的】筋萎縮性側索硬化症(ALS)の診断においてfasciculation (fas)は重要な所見である。ALS患者では筋超音波検査(US)により非ALS患者(non-ALS)と比較して有意にfasが検出されやすいと考えられているが、fasの質的な差異、特に筋内での分布や運動パターンなどの特徴についてはまだ明らかではない。USで観察されるfasciculation (US-fas)の筋内における分布などの特徴でALSとnon-ALSが鑑別可能か検討した。【方法】針筋電図(EMG)とUSを実施したALS 31人と筋力低下または筋のビクつきが主訴のnon-ALS 19人、合計383筋について、US-fasの有無及びその筋内の出現部位を深部、浅部、両者の3パターンに分類して評価した。また筋力、ビクつきの自覚の有無、体表から観察されるfasの有無、EMGで観察される安静時自発電位(fib-psw, FP)またALSに特異的なcomplex form FPについて二群間で比較した。【結果】体表から観察されるfasciculationの検出率には両群に差がなかったが、ALSではnon-ALSと比してUS-fasが有意に高率に観察された($p=0.0422$)。一方で、ALSではnon-ALSと比して筋のビクつきの自覚は有意に低く($p<0.0001$)、US-fasは深部で観察された($p<0.0001$)。ALSでは有意にcomplex form FPが高率に検出された($p<0.0001$)。【結論】ALSではfasがUSで高率に観察される。ALSのUS-fasはnon-ALSと比して筋内深部で生じやすく、しばしば自覚症状に乏しい。ALS診断において、自覚症状及び神経学的診察だけではfasが見逃される可能性が高く、US-fasまたはEMGによるfasciculationの検出が必要である。

O-16-4 ALS患者体液由来細胞外小胞におけるmiRNAプロフィールと経時的変化

- 森本 悟^{1,2}、加藤麻里純¹、高橋 慎一^{1,2,3}、中村 志穂¹、小澤 史子¹、伊東 大介¹、伊達 悠岳²、岡田 健佑²、中原 仁²、岡野 栄之¹
- ¹慶應義塾大学医学部生理学教室、²慶應義塾大学医学部神経内科、³埼玉医科大学国際医療センター 脳神経内科・脳卒中内科

【目的】筋萎縮性側索硬化症(ALS)患者体液由来細胞外小胞(EVs)内miRNAプロフィールおよび経時的変化を明らかにする。【方法】ALS医師主導治験(ROPALS試験)に参加した孤発性ALS患者20名および健康者10名の血清および脳脊髄液(CSF)より神経系細胞由来EVsを単離した(ALS患者のサンプルは経時的に採取)。EVs内miRNAを抽出後miRNA-seqを行い、群間比較および時系列解析を行った。【結果】ALS患者と健康者の血清ならびにCSF由来EVs含有miRNA量をそれぞれ症例群間で比較した。その結果、双方で共通して有意な変動を認めたmiRNA群を7種同定し、これらはaxon guidance ($p=2.4E-6$)に関わるmRNAを標的としていた。ROC解析の結果、特定の血清中あるいはCSF中miRNAの組み合わせを、ALS診断バイオマーカー候補として同定した(それぞれ、AUC 0.949, 感度1.000, 特異度0.909, AUC 0.885, 感度1.000, 特異度0.885)。時系列解析の結果、血清において経時的に含有量が上昇したmiRNAはaxon guidance ($p=1.3E-7$)に関わるmRNAを、減少したmiRNAはMAPK signaling pathway ($p=2.0E-7$)に関わるmRNAをそれぞれ標的としていた。一方、CSFにおいて経時的に含有量が上昇したmiRNA群はmitophagy関連FoxO signaling pathway ($p=1.2E-4$)に関わるmRNAを、減少したmiRNA群はMAPK signaling pathway ($p=2.0E-7$)に関わるmRNAをそれぞれ標的としていた。【結論】ALS患者体液EVs由来miRNAを測定することで、疾患診断や病態進行評価に資する可能性がある。

O-17-1 Concurrent estimation of clinical status of patients with Parkinson's disease from their blinking

- Noriko Nishikawa¹, Genko Oyama¹, Daiki Kamiyama¹, Chihiro Abe¹, Shin Tejima², Mitsumasa Kurita², Koushi Yamamoto², Wataru Sako¹, Taku Hatano¹, Nobutaka Hattori¹
- ¹Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine, Japan, ²Sumitomo Pharma Co., Ltd., Japan

[Objective] Spontaneous blinking is regulated by a neural circuit mediated by the basal ganglia. The blink frequency varies in Parkinson disease (PD) and other diseases associated with dopamine abnormalities. In this study, the authors investigated the possibility for the use of blink information as a digital biomarker to estimate clinical indices of PD based on a machine learning method. [Methods] An uncontrolled, open-label and exploratory clinical study was conducted. Their blink data were collected from before to 4 hours after administration of L-dopa/DCI. L-dopa plasma concentration and MDS-UPDRS part III were also assessed every 30 minutes. The study was initiated upon approval from the Research Ethics Committee. [Results] The study subjects included 20 PD patients with a mean age of 63.1 years and disease duration of 12.2 years. We constructed a model to estimate clinical symptoms from blink data taken during a 3-minute measurement window using blink parameters such as blink frequency, duration, and other parameters as well as levodopa administration time that were selected by machine learning techniques. The model was developed to estimate the clinical symptoms simultaneously from the blink data. The model successfully estimated MDS-UPDRS Part III score ($R^2=0.83$), patient symptom diary on/off ($R^2=0.83$), presence of dyskinesia ($R^2=0.79$), and plasma L-dopa concentration ($R^2=0.77$) with a high degree of accuracy. [Conclusions] We demonstrated the potential of blink as a valuable, noninvasive digital biomarker that reflects the clinical status of PD in real time.

O-17-3 Online-tele-rehabilitation for dysphagia in patients with neurological disease

- Sonoko Nozaki¹, Maiko Nishiguchi², Yoko Nakano³, Mika Nakeichi⁴, Sawako Matsumoto¹, Yasukazu Terasaki², Toshio Nishikimi¹
- ¹Wakakusa-Tatsuma Rehabilitation Hospital, Japan, ²Kansai Rosai Hospital, Japan, ³Aiaihoumonkango Station, Japan, ⁴Visiting Nurse Station Tabelu, Japan

Online-tele-rehabilitation (O-TR) for dysphagia in patients with neurological disease is helpful for instruction and monitoring of various aspects of eating. It is defined as real-time video consultation between doctor and patient. The 2018 "Guidelines for appropriate enforcement of online-telemedicine" of the Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW) outlined three basic principles: 1) obtain information about the patient's daily-life that will improve the quality of medical care; 2) secure accessibility and increase opportunities for medical care; and 3) encourage active participation in treatment to maximize its effect. [Aim] To assess whether O-TR can be offered to patients with dysphagia in line with the MHLW guidelines. [Method] Home-visiting staff shared video of patients' eating habits with hospital staff via a PC or cellphone. O-TR was performed 126 times for 11 patients with neurological disease (age: 67.5 ± 22.7 y, 25-93 y). The effects of O-TR were evaluated against the three MHLW principles. [Results] 1) O-TR decreased the incidence of pneumonia or suffocation and improved the care technique of staff/family. Surgical interventions were arranged in a severe case. 2) Regarding accessibility, real-time eating habits were shared visually, and the otolaryngologist provide rehabilitation instructions via O-TR in a postoperative case. 3) Active participation of the patient/family in rehabilitation increased. [Conclusion] Deglutition O-TR provides medical care that complies with the MHLW guidelines.

O-17-2 A comparative study of anti-Parkinson's disease drugs against dysphagia

- Makito Hirano¹, Chiharu Isono², Makoto Samukawa¹, Yuji Higashimoto², Yoshitaka Nagai¹
- ¹Department of Neurology, Kindai University Faculty of Medicine, Japan, ²Department of Rehabilitation Medicine, Kindai University Faculty of Medicine, Japan

Background: Dysphagia is a potentially fatal symptom in Parkinson's disease (PD). The importance of continuous dopaminergic stimulation (CDS) in swallowing has been suggested (JNS 2019;404:5). **Methods:** This retrospective open-label evaluator-blinded study examined swallowing functions using videofluoroscopic study of swallowing (VFSS), before and 1-6 weeks after the administration of various anti-PD drugs in 45 patients who had mid-to advanced-stage of PD already treated with other anti-PD drugs. The results were evaluated by two doctors and a speech therapist blinded to clinical information, according to a Japanese scale established by the Japanese Society of Dysphagia Rehabilitation, the Dysphagia Outcome and Severity Scale (DOSS, an international scale), and pharyngeal transit time (PTT). Anti-PD drugs included oral safinamide (50 mg/day, $n=11$), opicapone (25 mg, $n=10$), and levodopa (200 mg, added on rotigotine, $n=10$), and rotigotine transdermal patch (4.5 mg, $n=14$). Parkinsonism was evaluated with UPDRS-part III. **Results:** Rotigotine significantly improved all scores but Japanese scale oral score ($p<0.05$, Wilcoxon signed-rank test). Safinamide significantly improved Japanese scale oral phase score, total score, and PTT. Opicapone significantly improved DOSS score. Levodopa improved no VFSS scores. UPDRS scores improved in all groups. **Conclusion:** This is the first study to show the effects of safinamide and opicapone on swallowing. Efficiency may vary considerably between drugs associated with CDS. In addition, pre-used drugs might affect the results.

O-17-4 withdrawn

O-18-1 Modeling blood-brain barrier dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis○Hideaki Nishihara¹, Kinya Matsu², Satoru Morimoto³, Hideyuki Okano³¹Department of Neurotherapeutics, Yamaguchi University, Japan, ²Department of Neurology, Yamaguchi University Graduate School of Medicine, Japan, ³Department of Physiology, Keio University School of Medicine, Japan

Objective: Pathological studies show blood-brain barrier (BBB) disruption in many central nervous system (CNS) diseases including amyotrophic lateral sclerosis (ALS). Due to the limited access to disease-related BBB samples, it still is not well understood, if BBB malfunction is causative for disease development or rather a consequence of the neuroinflammatory or neurodegenerative process. Here we aim to model BBB dysfunction in ALS. **Methods:** The TAR DNA-binding protein gene (*TARDBP*) mutant isogenic iPSCs (*G295S*, *K263E*) with the same genetic background but harboring *TARDBP* mutations and genome-editing non-targeting control were enrolled in this study. In addition, one clone from familial ALS patients with *TARDBP* mutation was used. hiPSCs were differentiated into brain microvascular endothelial cell (BMEC)-like cells using the extended endothelial cell culture method (EECM) as *in vitro* model of the BBB. **Results:** ALS-derived hiPSCs can be differentiated into BMEC-like cells, which resemble primary human BMECs in morphology, molecular junctional architecture, and diffusion barrier characteristics. ALS-derived EECM-BMEC-like cells possess functional ICAM-1 and VCAM-1 expression. **Conclusions:** Pure endothelial phenotype and functional adhesion molecule expressions are advantages of our novel ALS-derived BBB model. This model allows us to analyze the function of the BBB, therefore we anticipate answering how BBB dysfunction contributes to ALS pathomechanisms. Furthermore, we make use this model to identify novel therapeutic targets for BBB stabilization.

O-18-3 Calretinin activates microglia to produce CC-motif ligand 2 relevant to clinical severity of ALS○Shintaro Hayashi^{1,2}, Ryo Yamasaki¹, Yuko Kobayakawa¹, Jun-ichi Kira^{1,3,4}, Noriko Isobe¹¹Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Japan, ²Department of Neurology, Gunma Rehabilitation Hospital, Japan, ³Translational Neuroscience Center, Graduate School of Medicine, and School of Pharmacy at Fukuoka, International University of Health and Welfare, Japan, ⁴Department of Neurology, Brain and Nerve Center, Fukuoka Central Hospital, Japan

Objective: In ALS spinal cord, massive infiltration of microglia with foamy appearance and reduction of small-caliber axons can be observed in anterolateral funiculi outside the corticospinal tracts (ALFoC) (Hayashi S, et al. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener 2019). In human spinal cord, axons immunopositive for calcium-binding proteins (CaBPs) are abundant in ALFoC (Fournet N, et al. Brain Res 1986), which prompted us to examine if CaBPs, such as calretinin (CR), calbindin (CB), and parvalbumin (PV), activate microglia. **Method:** Cultured mouse microglia (1×10^4 cells/100 μ l/well) were incubated with CR, CB, PV, and neurofilament light chain (NFL) at 1nM, 10nM, 100nM concentrations and with culture medium alone. Measurement of 17 cytokines/chemokines (CXCL1, GM-CSF, IFN- γ , IL-1 β , IL-10, IL-12, IL-13, IL-17A, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, CCL2, CCL3, CCL4, TNF- α) in culture supernatants was performed by Immunoassay Panel (ab235656) at day 1, 2, and 3. At each day, microglial cells were fixed by paraformaldehyde and crystal violet staining was done. **Results:** CCL2 was significantly elevated at day 3 with CR (100nM), but not with CB, PV, and NFL incubations. No CCL4 elevation was observed by incubation with CR, CB, PV, and NFL and remaining 15 chemokines/cytokines were undetectable. **Conclusions:** Given that CCL2 concentration in ALS cerebrospinal fluid was significantly correlated with clinical severity (Tateishi T, et al. J Neuroimmunol 2010), our study first suggests that CR is a novel therapeutic target to ameliorate clinical severity of ALS.

O-19-1 Epitope mapping of anti-neurofascin 155 antibodies in a large cohort of autoimmune nodopathy○Hidenori Ogata¹, Amina Abdelhadi^{2,3}, Zhang Xu⁴, Ryo Yamasaki^{1,2}, Jun-ichi Kira¹, Noriko Isobe^{1,2}¹Department of Neurology, Kyushu University Hospital, Japan, ²Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Japan, ³Department of Medical Microbiology and Immunology, Faculty of Medicine, Zagazig University, Egypt, ⁴Translational Neuroscience Center, Graduate School of Medicine, International University of Health and Welfare, Japan

Objective: To identify the epitopes of autoantibodies against neurofascin 155 (NF155), consisting of six immunoglobulin domains, four fibronectin type III (Fn) domains, a transmembrane domain, and a short cytoplasmic domain, among a large cohort of Japanese patients with anti-NF155 positive (NF155+) autoimmune nodopathy. **Methods:** Stable cell lines expressing NF155, neurofascin 186 (NF186), which is a splicing variant of NF155, or third and fourth Fn domains (Fn3-Fn4) within NF155 were developed. Other truncation variants of NF155, such as third Fn (Fn3), fourth Fn (Fn4), and shorter Fn3-Fn4 domains, were transiently expressed on the membrane surface of HEK293 cells. Flow cytometric cell-based assay (CBA) were performed to determine the expression of each protein and identify the epitopes in 100 IgG4 NF155+ and four non-IgG4 NF155+ patients and eight healthy controls. Western blot (WB) was conducted for representative samples. **Results:** The expression of NF186, NF155, Fn3-Fn4, and other truncation variants of NF155, was confirmed by both CBA and WB. Flow cytometric CBA showed that autoantibodies in all 104 NF155+ patients bound to Fn3-Fn4. No samples were reactive to NF186, Fn4, and shorter Fn3-Fn4, while serum from only one IgG4 NF155+ patient (1.0%) was also reactive to Fn3. WB for the serum samples from 5 IgG4 NF155+ and one non-IgG4 NF155+ patients confirmed their reactivities against Fn3-Fn4. **Conclusion:** Our present study among a large cohort clarified that the primary epitope of anti-NF155 antibodies is located in Fn3-Fn4 domain but not Fn3 or Fn4 domain.

O-18-2 Regulation of TDP-43 solubility via its spatial organization by nucleic acid binding○Motoki Miura^{1,2}, Fumika Sakae^{1,2}, Hirokazu Matsuno^{1,2}, Kento Morita^{1,2}, Rintaro Hara^{1,2}, Takanao Yokota^{1,2,3}¹Department of Neurology and Neurological Science, Tokyo Medical and Dental University, Japan, ²Center for Brain Integration Research (CBIR), Tokyo Medical and Dental University, Japan, ³TMDU Nucleotide and Peptide Drug Discovery Center (TIDE), Tokyo Medical and Dental University, Japan

Objective: Aggregation of the 43 kDa TAR DNA-binding protein (TDP-43) is a pathological hallmark of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and frontotemporal lobar degeneration (FTLD). RNA binding and TDP-43 dimerization have been suggested to ameliorate TDP-43 aggregation. However, the relationship between these factors and solubility of TDP-43 is largely unknown. **Methods:** To evaluate TDP-43 solubilization by oligonucleotide binding, we developed new oligonucleotides which prevent TDP-43 dimerization via spatial separation. Using *in vitro* aggregation model, we evaluated effects of these oligonucleotides on the solubility of wild-type and oligomerization-deficient TDP-43. **Results:** Both TDP-43 preferable UG-repeats sequence and new oligonucleotide induced one-to-multiple complexes of oligonucleotide and TDP-43. UG-repeats sequence antagonized aggregation of wild-type TDP-43 but could not that of oligomerization-deficient TDP-43. In contrast, new oligonucleotides could ameliorate the aggregation of both wild-type and oligomerization-deficient TDP-43. **Conclusions:** We uncovered that two distinct mechanisms exist for modulating TDP-43 solubility by RNA binding: one is via N-terminal domain dimerization and the other is via spatially separation of two TDP-43 molecules without dimerization. This study provides new molecular insights into the regulation of TDP-43 solubility.

O-18-4 withdrawn**O-19-2** IgG2 autoantibody relates to IVIg response and onion bulb formation in LGI4+ autoimmune nodopathy○Xu Zhang¹, Jun-ichi Kira^{1,2,3}, Akira Yokote², Ayako Sakoda^{2,3}, Takayasu Mishima⁴, Yoshio Tsuboi¹, Ryota Sato¹, Takashi Kanda⁶, Hidenori Ogata¹, Noriko Isobe¹, Masaki Kobayashi⁵, Kazuo Kitagawa⁷, Yukihiko Namihira⁸, Yusuke Ohya⁹, Yuko Fukata¹⁰, Masaki Fukata¹⁰, Tomohiro Imamura^{1,3}, Guzaillayi Maimaitijiang¹, Yuri Nakamura^{1,2,3}¹Translational Neuroscience Center, Graduate School of Medicine, International University of Health and Welfare, Okawa, Japan, ²Department of Neurology, Brain and Nerve Center, Fukuoka Central Hospital, International University of Health and Welfare, Fukuoka, Japan, ³School of Pharmacy at Fukuoka, International University of Health and Welfare, Okawa, Japan, ⁴Department of Neurology, Faculty of Medicine, Fukuoka University, Fukuoka, Japan, ⁵Department of Neurology and Clinical Neuroscience, Yamaguchi University Graduate School of Medicine, Ube, Japan, ⁶Department of Neurotherapeutics, Yamaguchi University Graduate School of Medicine, Ube, Japan, ⁷Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan, ⁸Department of Neurology, Tokyo Women's Medical University Hospital, Tokyo, Japan, ⁹Department of Cardiovascular Medicine, Nephrology, and Neurology, Graduate School of Medicine, University of Ryukyus, Okinawa, Japan, ¹⁰Division of Membrane Physiology, National Institute for Physiological Sciences, Okazaki, Japan

Objective: To elucidate roles of IgG subclass antibodies in anti-Leucine Rich Repeat LGI Family Member 4 antibody-positive (LGI4+) autoimmune nodopathy (AN) we discovered. **Methods:** We developed cell-based assay for anti-LGI4 antibody and surveyed 120 chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) cases seronegative for known anti-nodal antibodies. Clinical records and IgG subclass was investigated. **Results:** We found 6 LGI4+ AN cases. IgG subclass analysis detected IgG1 in 4, IgG2 in 6, IgG3 in 4, and IgG4 in 5 while the dominant IgG subclass was IgG4 in 5 and IgG2 in 1. These patients had a relatively old onset age (mean 58 years), presenting typical CIDP in 5 and multifocal acquired demyelinating sensory and motor neuropathy in 1. The onset was subacute in 3 and chronic in other 3. All showed motor weakness and deep and superficial sensory impairment. Romberg sign and finger tremor were seen in 4. Cerebrospinal fluid showed extremely high protein amounts (mean 394 mg/dl, 182 to 618). Spinal root hypertrophy was found in all 3 chronic cases. Intravenous immunoglobulin (IVIg) was partially effective in 4/4 patients, despite IVIg is ineffective in IgG4 autoimmunity. Of note, a patient with predominant IgG2 but without IgG4 anti-LGI4 antibodies showed onion bulb formation in the biopsied sural nerve. IgG2 LGI4 antibodies blocked Schwann cell myelination signals via autocrine mechanism and increased undifferentiated Schwann cell proliferation. **Conclusion:** LGI4+ AN patients show a partial response to IVIg and onion bulb formation, which may relate to IgG2 autoantibodies.

O-19-3 withdrawn

O-19-4 Electrophysiological features of Guillain-Barré syndrome in Mongolian adult patients

○Sarangerel Jambal, Gantuya Gantumur, Rentsebat Munkhbayar, Dagvajantsan Byambasuren
Reflex clinic, Mongolia

Background: Incidence and predominant subtypes of GBS differ geographically. Demyelinating subtypes in Europe and North America and axonal subtypes in Asia are predominant. Electrophysiological subtypes have not been determined in Mongolia. **Aim:** we aimed to determine common electrophysiological subtypes of Guillain-Barré syndrome in Mongolia. **Methods:** In our study, 75 patients referred to Reflex Neurological Clinic between 2016 and 2019 were retrospectively reviewed. After excluding the cases by the criteria, patients were classified as demyelinating, axonal, normal and equivocal subtypes based on Hadden criteria. We compared the electrophysiological features of axonal and demyelinating subtypes. **Results:** The difference between the mean and the group of variables was calculated using the T-test and the Chi-square test. There was no significant association between seasonal factors and electrophysiological subtypes. Among 75 patients with Guillain-Barré syndrome, a nerve conduction study was performed in the first week on 36% of patients, 33.3% in the 2nd week, and others in the 3rd-4th week after symptom onset. Electrophysiology subtypes were classified as demyelinating (65.3%), axonal (20%), within the normal range (5.4%) and equivocal (9.3%) based on Hadden criteria. The absence of F-waves on electrophysiological examination was higher in patients within 14 days of the disease onset, whereas non-sensory changes were higher in patients after 14 days. **Conclusion:** The acute inflammatory demyelinating neuropathy (AIDP) was the most frequent subtype of GBS in Mongolia.

O-20-1 Deep Learning Pipeline for Diagnosing Alzheimer's Disease and Tauopathies on Whole Slide Images

○Shunsuke Koga¹, Minji Kim², Hiroaki Sekiya¹, Nicholas Martin¹, Monica Castanedes-casey¹, Gary Yao², Dennis Dickson¹, Tae Hyun Hwang²

¹Department of Neuroscience, Mayo Clinic, Japan, ²Department of Artificial Intelligence and Informatics Research, Mayo Clinic, Japan

[Objective] To develop a pipeline for diagnosing Alzheimer's disease (AD), corticobasal degeneration (CBD), globular glial tauopathy (GGT), Pick's disease (PiD) and progressive supranuclear palsy (PSP), on a single whole slide image (WSI) of tau immunohistochemistry. **[Methods]** We used clustering-constrained-attention multiple instance learning (CLAM) on WSIs of patients with AD (n=30), CBD (n=20), GGT (n=10), PiD (n=20), PSP (n=20) and non-tauopathy (n=20). Three sections (A: motor cortex; B: cingulate and superior frontal gyri; C: caudate nucleus and putamen) with tau immunohistochemistry were scanned and converted to WSIs. We evaluated the models using 5-fold cross-validation. Attention-based interpretation analysis was performed to understand the morphological features contributing to the diagnosis. Within highly attended regions, we also augmented gradient-weighted class activation mapping (Grad-CAM) to the model to visualize cellular-level evidence of the model's decisions. **[Results]** The model trained in Section B showed the highest diagnostic accuracy (0.873 ± 0.087). In AD, the heatmap showed the highest attention in the gray matter of the superior frontal gyrus. The Grad-CAM showed the highest attention in neurofibrillary tangles in AD, threads in the white matter in CBD, globular astrocytic lesions in GGT, Pick bodies in PiD, and coiled bodies in PSP. **[Conclusions]** Our diagnostic pipeline demonstrated the feasibility of CLAM for the classification task on WSIs, which encourages further investigation, focusing on clinicopathological correlation studies.

O-20-3 Legmin-resistant tau fibril fold produces CBD-specific C-terminal tau fragment

○Daisuke Taniguchi¹, Shotaro Shimomura^{2,3}, Taku Hatano¹, Yuzuru Imai^{1,4}, Nobutaka Hattori^{1,5}

¹Department of Neurology, Juntendo University Graduate School of Medicine, Japan, ²Research Institute for Diseases of Old Age, Juntendo University Graduate School of Medicine, Japan, ³Department of Diagnosis, Prevention and Treatment of Dementia, Juntendo University Graduate School of Medicine, Japan, ⁴Department of Research for Parkinson's Disease, Juntendo University Graduate School of Medicine, Japan, ⁵Neurodegenerative Disorders Collaborative Laboratory, RIKEN Center for Brain Science, Japan

OBJECTIVE The detergent-insoluble 37-40kDa C-terminal tau fragments (CTFs) of corticobasal degeneration (CBD) are considered to have a biochemical diagnostic value. However, it remains to be clarified which protease generates disease-specific CTFs. **METHODS** We generated antibodies that specifically recognize the N-terminal end of CTFs. Using these antibodies, biochemical analysis and immunohistochemistry were performed with autopsied brains of CBD, progressive supranuclear palsy (PSP), Alzheimer's disease (AD), and controls (n=5, each) along with cultured cells and mice seeded with tau fibrils. **RESULTS** While AD- and PSP-type tau fibrils at N167 and N368 were cleaved by the lysosomal protease legumain (LGMN), CBD-type fibrils were resistant to the LGMN cleavage at N368, resulting in the generation of CBD-type CTFs. The cleavage property of LGMN on CBD-type tau fibrils was also observed in tau fibrils amplified in cultured cells and mice using tau seeds from CBD patients. The resistance of LGMN cleavage in CBD-type tau fibrils was lost by denaturing tau fibrils, indicating that the CBD-specific cleavage pattern is due to the CBD-specific tau fibril fold. Consistent with the above biochemical observation, astrocytic plaques in CBD were negative with anti-tau N368 cleavage site-specific antibody, while tufted astrocytes in PSP were positive. **CONCLUSIONS** Our study using tau fragment-specific antibodies supports the presence of CBD-specific tau fibril folds. It would contribute to developing novel pathological diagnoses for tauopathy-associated neurodegenerative diseases.

O-20-2 Histopathological characteristics of patients with late-onset multiple system atrophy

○Misato Ozawa^{1,2}, Rie Saito¹, Takuya Konno³, Tetsuhiko Ikeda⁴, Akio Yokoseki⁵, Takashi Tani⁶, Yasuko Kuroha⁶, Osamu Onodera³, Reiji Koide², Shigeru Fujimoto², Akiyoshi Kakita¹

¹Department of Pathology, Brain Research Institute, Niigata University, Japan, ²Division of Neurology, Department of Medicine, Jichi Medical University, Japan, ³Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University, Japan, ⁴Department of Neurology, National Hospital Organization Niigata National Hospital, Japan, ⁵Department of Neurology, Brain Disease Center, Agano Hospital, Japan, ⁶Department of Neurology, NHO Nishiniigata Chuo Hospital, Japan

Objective: Despite the increased recognition of late-onset multiple system atrophy (LO-MSA), details of its histopathological features remain unknown. This study aimed to clarify the histopathological characteristics of LO-MSA in comparison with usual-onset MSA (UO-MSA). **Methods:** Among 97 patients with pathologically confirmed MSA, we retrieved 4 with LO-MSA (age at onset ≥75 years) and 24 with UO-MSA (age at onset 55-65) with a disease duration similar to that of LO-MSA. We semiquantitatively assessed the severity of degeneration in the SN and OPC systems. To evaluate the autonomic system, the numbers of serotonergic neurons in the ventrolateral nucleus of the medulla (VLM) and nucleus raphe obscurus, and cholinergic neurons in the intermediolateral nucleus were counted using immunohistochemistry for tryptophan hydroxylase and choline acetyltransferase, respectively. **Results:** Most of the cases of LO-MSA and UO-MSA corresponded to the OPCA type (3/4 and 18/24), while degeneration of the SN and OPC systems in the former tended to be milder than in the latter (1.0 vs. 2.0 and 2.5 vs. 3.0). When restricted to OPCA-type cases, the grades of degeneration of SN and total SN and OPC in LO-MSA were significantly lower than those in UO-MSA (1 ± 0, 1.74 ± 0.56, P < 0.05, 3.67 ± 0.58 vs. 4.6 ± 0.70, P < 0.05). The number of serotonergic neurons in the VLM of LO-MSA patients remained significantly higher than in UO-MSA patients (4.33 ± 1.53 vs. 1.50 ± 1.35, P < 0.01). **Conclusion:** In comparison to UO-MSA, degeneration of the SN and autonomic systems may be milder in LO-MSA.

O-20-4 Automated Whole Slide Analysis of Sural Nerve Biopsy by Machine Learning Application

○Daisuke Ono^{1,2}, Honami Kawai¹, Hiroya Kuwahara¹, Takanori Yokota¹

¹Department of Neurology and Neurological Science, Tokyo Medical and Dental University, Japan, ²Department of Neuroscience, Mayo Clinic, USA

[Objective] Whole slide image (WSI), a method of digitizing the entire specimen, has enabled comprehensive pathological analyses. In peripheral neuropathology, whole slide-level measurement of nerve fibers could bring us new insights. However, it is not fully investigated because it needs human annotations. In this study, we aimed to develop an application that automatically measures and analyzes WSIs of peripheral nerves. **[Methods]** The application consists of three parts: 1) segmentation of nerve fascicles by Mask R-CNN, 2) detection of myelinated fibers by Faster R-CNN, and 3) segmentation of myelin by DeepLab v3+. We performed supervised learning using 86 toluidine blue stained WSIs from 70 sural nerve biopsy cases. **[Results]** The model predictions were sufficiently good: 1) mask mAP (mean Average Precision): 0.861 for fascicle segmentation, 2) mAP: 0.711 for detection of myelinated fibers, and 3) mIOU (mean Intersection over Union): 0.817 for segmentation of myelin. The application automatically measured nerve density, diameters, myelin thicknesses from a WSI input. This high throughput analysis (70 cases, 264,178 fibers) revealed previously undetectable differences. For instance, comparison of vasculitic (n=9) and demyelinating neuropathies (n=6) revealed the rate of small diameter fibers (< 6 μm) was significantly higher in the demyelination group at 0.88, than in the vasculitic group at 0.76 (P < 0.05). **[Conclusions]** We performed the automated whole slide analysis by the application. This will be released to the public for further analysis at multiple institutions.

O-21-1 ヒトトランスサイレチン遺伝子発現は修復シュワン細胞で著増し、神経障害を増強する

○村上 龍文^{1,2}、伊藤 由理³、三五 一憲³、渡部 和彦¹、砂田 芳秀¹
¹川崎医科大学 神経内科、²川崎医療福祉大学リハビリテーション学部、³東京都医学総合研究所疾患制御研究分野、⁴杏林大学保健学部

【目的】家族性アミロイドポリニューロパシー (FAP; hATTR) では異型トランスサイレチン (TTR) が末梢神経に沈着し、神経障害を起こすがその病態機序は不明である。我々はこれまでシュワン細胞でTTR遺伝子を発現しているのを見出し、異型TTR遺伝子発現疾患モデルマウスのDRG由来の不活化シュワン細胞培養細胞TgS1を確立し、シュワン細胞の神経障害への関与について研究をすすめてきた。今回はこのTgS1を用い、TTR遺伝子発現はシュワン細胞が修復細胞に変化した際に増加することを発見し、異型TTRの神経沈着に関与すると考えられるので報告する。【方法】TgS1をシュワン細胞増殖培地 (SCM) と非増殖培地 (CM) で培養し、TTR遺伝子とシュワン細胞分化マーカーの遺伝子発現をqRT-PCRで調べる。次に両培地でRNA sequencingで発現が変動する遺伝子を探索し、修復シュワン細胞マーカー遺伝子の発現を定量する。さらに免疫細胞染色とウエスタンブロット法でTTR蛋白の細胞内局在と分泌を調べる。【結果】TgS1はCM培地では増殖が停止し、TTR遺伝子発現は約2300倍と著明に増加し、分化マーカーではミエリン蛋白であるMpzは減少し、Sox10やNgnfrは増加していた。修復シュワン細胞マーカーであるc-Jun、Sox2、Gdnfは増加していた。修復プログラムの主要転写因子c-JunをsiRNAでknock downするとTTR遺伝子発現は減少した。TTR蛋白はGolgiに局在しており、細胞外に分泌された。【結論】TgS1がCMで、修復細胞の表現型となり、TTR遺伝子発現を著明に増加させ、軸索伸長に働いていることが示唆された。FAPでは未発症の時期よりDRG (Murakami et al. 2022) や末梢神経近位部でアミロイド沈着が始まることが推察されている。これら部位でのアミロイド沈着により軸索障害が生じ、障害遠位部で成熟シュワン細胞が修復シュワン細胞へ変化し、異型TTR産生を増加させ、神経内膜へのTTR沈着を増強、伝播させていると思われる。

O-21-3 選択的小径線維刺激を用いた大脳誘発電位による末梢神経障害性疼痛の病態解析

○磯瀬沙希里^{1,2}、大森 茂樹^{2,3}、渡辺 慶介^{2,3}、國分さゆり¹、齋藤裕美子¹、石川 愛¹、武田 貴裕¹、伊藤喜美子¹、本田 和弘¹、水地 智基²、三澤 園子²、桑原 聡²
¹国立病院機構 千葉東病院 脳神経内科、²千葉大学大学院医学研究院 脳神経内科、³諏訪中央病院 脳神経内科

【目的】神経障害性疼痛はアロペニア・痛覚過敏を特徴とし、末梢神経からの持続的な入力による中枢性感作はその病態機序を複雑化するとされる。表皮内電気刺激は疼痛に関連する小径線維 (A δ ・C線維) を選択的に刺激することができ、同手法に基づく疼痛関連誘発電位は皮質応答の異常検出に有用と考えられる。今回、表皮内電気刺激による疼痛関連誘発電位を用いて、末梢神経障害における神経障害性疼痛の病態について検討を行った。【方法】神経障害性疼痛を有する末梢神経疾患患者48名、疼痛症状のない末梢神経疾患患者48名、健常対照10名を対象とし、表皮内電気刺激法による小径線維 (A δ ・C線維) の選択的刺激を行い、手背・足背の各部位について疼痛関連誘発電位を記録、潜時・振幅・振幅比 (C/A δ 線維) の各項目について検討した。大径線維評価として神経伝導検査を一側上下肢で行い、疼痛症状はVAS (Visual analogue scale) を用いて評価した。【結果】疼痛群・非疼痛群・健常群の3群間において年齢・性別に有意差はなく、疼痛群・非疼痛群では罹病期間に有意差はなかった。基礎疾患としては、疼痛群・非疼痛群共に糖尿病が最も多く、次いで血管炎だった。神経伝導検査では、疼痛群で非疼痛群に比べ、有意な大径線維障害を認めた。疼痛関連誘発電位では、疼痛群・非疼痛群において、健常群に比べて有意に刺激閾値上昇、下肢での遠位潜時延長を認め、さらに疼痛群では、非疼痛群または健常群と比べ、有意なA δ 振幅低下および振幅比増大を認めた。また、手背・足背刺激ともに、振幅比と疼痛症状 (VAS) に有意な相関関係も認めた。【結論】神経障害性疼痛を有する末梢神経疾患患者では、表皮内電気刺激に対する皮質反応性の異常が見られ、かつ疼痛症状と有意に相関した。同手法による疼痛関連誘発電位検査は神経障害性疼痛の客観的指標となりうる。

O-22-1 エクオール産生能と脳血管障害との関連の検討

○野田浩太郎^{1,2}、服部 頼都¹、猪原 匡史¹
¹国立循環器病研究センター 脳神経内科、²東京医科歯科大学大学院 歯学総合研究科 脳神経病態学分野

【目的】エクオールはイソフラボン的一种で、摂取された大豆製品から産生されるエストロゲン類似物質である。その産生能は腸内エクオール産生菌の有無に依存し、欧米人の約2割、アジア人の約5割しか保有しない。冠動脈疾患、骨粗鬆症、認知症への様々な効果が報告されるが、大豆摂取後にその恩恵に与れるのはエクオール産生者のみである。しかし、これまで脳血管障害との関連は報告されておらず、我々は脳卒中の各病型とエクオール産生能の関連を検討した。【方法】2019年9月から2021年10月に当院に入院した脳卒中患者のうち、バイオバンク登録例の血清エクオール濃度、臨床情報を調査した。血清エクオール濃度 0.5 nmol/L以上をエクオール産生者と定義した。 χ^2 検定、ロジスティック回帰分析を用いて解析した。【結果】ラクナ梗塞42例、アテローム血栓性脳梗塞40例、心原性脳塞栓症38例、塞栓源不明脳塞栓症20例、脳内出血40例、その他の脳血管障害20例の200例で平均年齢71.2歳であり、男性は142名 (71%) だった。85名 (42.5%) がエクオール産生者で、脳梗塞病型のうち、心原性脳塞栓症が最もエクオール産生者が少なかった (29% [11/38], $p=0.044$)。さらに、多変量解析においてエクオール産生者は非産生者と比べて、有意に退院時神経学的予後は良好であった ($p=0.04$, OR 2.70, 95%CI 1.04-6.35)。【考察】脳卒中患者におけるエクオール産生者の実態を明らかにした。エクオールの心房細動に対する抑制効果や神経保護作用の可能性が示唆された。

O-21-2 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症における好酸球脱顆粒の超微形態に関する定量的検討

○小池 春樹^{1,2}、仁紫 了爾^{1,2}、八木 覚¹、古川 宗磨¹、深見 祐樹¹、勝野 雅夫¹
¹名古屋大学脳神経内科、²大同病院脳神経内科

【目的】好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (EGPA) は抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連血管炎に分類される疾患であるが、好酸球による組織障害も重要であることが示されている。今回、好酸球による脱顆粒に関連した病態を検討した。【方法】対象は腓腸神経生検を施行したEGPA 18例 (男性12例、女性6例)。5例がANCA陽性であり、13例がANCA陰性であった。生検で得られた検体から超薄切片を作成し、透過型電子顕微鏡を用いて好酸球の形態を観察した。【結果】神経上膜にある血管内の好酸球は血管内皮に隣接し、内皮細胞間の接合部位に密着する傾向があった。また、内皮の細胞間や細胞質に突起を侵入させた好酸球も観察され、血管外への遊走を試みていると推測された。好酸球の脱顆粒様式は、特異的顆粒の断片を小胞経路で細胞外に放出するpiecemeal脱顆粒と、細胞膜の消失により細胞質内の特異的顆粒を直接外部に放出するcytolysisの2種類があることが確認できた。合計1777個 (血管外1171個、血管内606個) の好酸球における脱顆粒の頻度を検討したところ、piecemeal脱顆粒とcytolysisをそれぞれ81%と4%に認めた。血管外の好酸球におけるpiecemeal脱顆粒とcytolysisの頻度はそれぞれ80%と6%であったのに対し、血管内の好酸球におけるそれぞれの頻度は83%と1%であった。CytolysisはANCA陽性例 (2%) よりも陰性例 (7%) で多くみられた ($p<0.05$)。血管内の好酸球、特にcytolysisを呈した好酸球の周囲には血小板とフィブリンの凝集がみられた。【結論】好酸球の脱顆粒様式には少なくとも2つの様式があることが明らかになった。脱顆粒は血管外のみでなく血管内でもみられ、血栓の形成もEGPAの組織障害に関与していることが示唆された。

O-21-4 痛性糖尿病神経障害と無痛性糖尿病神経障害の臨床神経生理学的検討

○馬場 正之¹、上野 達哉¹、羽賀 理恵¹、中村 崇¹、三上 洋平¹、板澤 里歩¹、堀内みちる¹、吉田 広樹¹、新井 陽¹、鈴木千恵子²、松井 淳³、小川 吉司³
¹青森県立中央病院 脳神経内科、²弘前大学医学部 脳神経内科、³青森県立中央病院 糖尿病センター

【目的】糖尿病多発神経障害 diabetic polyneuropathy (DPN) に無痛性と痛性との二型が生まれる理由が不明である。一部症例で神経障害性疼痛が発生する基盤を知るために、痛性DPNと無痛性DPNのC線維機能と大径線維機能を比較検討した。【方法】73歳以下の2型糖尿病患者178名をDPN臨床診断基準と神経障害性疼痛の有無から、DPN無し (N群)、無痛性DPN (PL群)、痛性DPN (P群) に分けた。小径線維機能解析にはIloImpeto Medical社製Sudoscanscan2を用いて足底皮膚に分布するC線維による足底 electrochemical skin conductance (ESC : 単位 μ Siemens) を求めた。大径線維障害度は脛骨神経CMAPと腓腸神経SNAP記録から判定するBDC分類 (J Diab Invest 2020;11:5) を用いた。【結果】症例内訳はN群96例、PL群43例、P群39例で、平均年齢、BMI、HbA1c値、糖尿病罹病年数は全群同等であった。P群の足底ESC値は49.9 \pm 24.2 μ SはN群76.2 \pm 15.2 μ SとPL群65.1 \pm 17.7 μ Sより有意に低下 ($p<0.02$) していた。P群ではPin-Prick感の低下頻度 (PL群26%、P群82%) が有意に高い一方、アレキス反射低下消失と振動覚低下発生率は差が無かった。しかし、BDC平均値は2.5 \pm 1.1でPL群の1.7 \pm 1.0より有意に高値 ($p<0.001$) であった。【考察】DPNにおける小径線維障害と疼痛の関わりは以前から指摘されてきた。Sudoscanscanで測定されるESC値は表皮内神経線維密度を反映することが確認されているので、P群での顕著なESC値低下は小径線維障害がPL群よりもP群で重度であることを示す。Pin-Prick感低下がP群で有意に高率であることもP群と小径線維障害の関連を示すものと考えられる。一方、アレキス反射や振動覚などの大径線維障害徴候はP群・PL群間で差がなかったものの、大径線維機能の客観的指標であるBDC解析ではP群の大径線維障害が潜在的に高度であることが示された。【結論】DPNの疼痛発生には小径・大径両線維の機能変化が関わりと推定される。

O-22-2 DOAC内服中の心房細動患者における、脳主幹動脈閉塞症のリスク因子の検討

○齋藤 智成¹、宮崎彩記子²、須田 智¹、西山 康裕¹、宮内 克己²、代田 浩之²、木村 和美¹
¹日本医科大学付属病院 脳神経内科、²順天堂大学医学部附属順天堂医院 循環器内科

【背景】DOAC内服中心房細動 (AF) 患者で脳主幹動脈閉塞 (LVO) を発症する症例を多く経験する。我々はDOAC内服中AF患者におけるLVO発症リスクを検討するため、RAFFINE研究 (AFでDOAC内服中のイベント発生予測因子の調査を目的とした多施設共同前向き観察登録研究、観察期間3年) とPASTA研究 (DOAC内服中の脳卒中発症患者の多施設共同前向き観察登録研究) の症例情報を用いて比較検討した。【方法】対照群をRAFFINE研究でDOAC内服中に脳卒中を発症しなかった1587例とし、疾患群をPASTA研究でDOAC内服中にLVOを発症し血栓回収療法が行われた76例とした。疾患群のDOAC用量が、通常量10例・減量基準による低用量36例・過量4例・不適切低用量26例となっていたため、それぞれの用量で傾向スコアによるマッチングを行なったところ、対照群から76例が抽出された。2群間で、CHADS2の項目 (CHF, HT, 年齢, DM, TIA既往, 脳梗塞既往)、女性、冠動脈疾患、末梢動脈疾患、BNP、体重を比較検討した。【結果】CHADS2の中で、CHF、HT、DM、TIA既往では有意差が認められず ($p=0.1, 0.8, 1, 1$)、疾患群で年齢が高 (中央値72 (60-84) vs. 80 (68-92), $p<0.01$)、脳梗塞既往が多かった (15.8% vs. 36.8%, $p<0.01$)。女性、末梢動脈疾患は有意差が認められなかった ($p=0.13, 0.19$)。疾患群ではBNPが高値で (中央値 98.3 vs. 220.5, $p<0.01$)、体重が低値であった (中央値 60 (43-76) vs. 58 (38-79), $p<0.05$)。冠動脈疾患は対照群が多かった (23.7% vs. 3.9%, $p<0.01$)。【結論】DOAC内服中AF患者では、高齢、脳梗塞既往、BNP高値、体重低値がLVO発症に関連していた。

O-22-3 穿通枝脳梗塞のrt-PA静注療法後症状増悪のmSVDスコアによる予測

○吉田 匡伸、前川 嵩太、尾原 信行、高杉 純司、荒木 健、藤原 悟、吉村 元、石井 淳子、下山 佳織、櫻井 靖久、小泉 直史、竹中 友洋、太田 和馬、岡 良祐、幸原 伸夫、川本 未知
神戸市立医療センター中央市民病院 脳神経内科

【目的】穿通枝脳梗塞ではrt-PA静注療法後早期に神経症状増悪をきたす症例をしばしば経験するが、症状増悪に関連する因子は明らかでない。MRI所見から脳小血管病を0-4点で半定量的に評価するスコアであるModified cerebral small vessel disease (mSVD) スコアがrt-PA後の穿通枝脳梗塞患者における神経症状増悪及び転帰に関連するか検討した。【方法】2012年2月から2022年7月までに当院でrt-PAを行った穿通枝脳梗塞症例を対象とした。rt-PA後24時間以内にNIHSS2点以上悪化した群を増悪群(P群)、悪化しなかった群を非増悪群(NP群)として後方視的に検討した。90日後mRS≤2を転帰良好とした。【結果】登録患者46例(男性52%)のうち、P群は14例(35%)であった。年齢(中央値71歳[QR62-83])、発症前mRS(0(0-0))、来院時NIHSS(7(5-9))で、両群間で有意差を認めなかった。P群ではNP群に比して脂質異常症が多い傾向にあった(77% vs 45%; p=0.054)。発症からrt-PAまでの時間は2群間で有意差を認めなかった。P群ではNP群に比してmSVDスコア≥1の患者が有意に多かった(79% vs 44%; p=0.029)。rt-PA後24時間以内の頭蓋内出血は有意差を認めなかった。転帰良好はP群で有意に少なかった(7.1% vs 48%; p=0.0075)。年齢と性別、脂質異常症、mSVDスコアを用いて多変ロジスティック回帰分析を行ったところ、mSVD≥1はrt-PA後の症状増悪の独立した因子であった(OR 6.04, 95% CI 1.10-33.0; p=0.038)。【結論】脳小血管病を評価することで穿通枝脳梗塞患者におけるrt-PA後の症状増悪を予測できる可能性がある。

O-22-4 潜因性脳梗塞における心房頻拍は埋込み型心電図記録計留置後の心房細動検出と関連する

○山崎 英一¹、森本 将史²、津田 泰任³、土井辰彦⁴、園田 和隆⁵、高下 純平⁶、岩田 智則⁷、上野 祐司⁸、山上 宏⁹、藤堂 謙一¹⁰
¹横浜新都市脳神経外科病院 脳神経内科・血管内治療科、²横浜新都市脳神経外科病院 脳神経外科、³横浜新都市脳神経外科病院 循環器内科、⁴岩手県立中央病院 脳神経内科、⁵福岡県済生会福岡総合病院 脳神経内科、⁶国立循環器病研究センター 脳血管内科、⁷東海大学医学部 脳神経内科、⁸順天堂大学医学部 脳神経内科、⁹国立病院機構大阪医療センター 脳卒中内科、¹⁰大阪大学大学院医学系研究科 神経内科・脳卒中科

【目的】潜因性脳梗塞(CS)における心房頻拍(PAT)と埋込み型心電図記録計(ICM)留置後の心房細動(AF)検出の関連を明らかにする。方法として2016年10月から2020年9月までに国内8施設でCSIに対するAF検出(2分以上持続、目視確認)を目的としてICMを留置し、CRYPTON-ICM registryに登録された連続417例のなかで留置前にホルター心電図を実施した症例を対象とした。対象について、ICM留置前ホルター心電図でPATが検出された群(PAT群)と検出されなかった群(Non-PAT群)に分類しICM留置後のAF検出の関係を後方視的に解析した。本検討ではPATは10連発以上のものと定義した。結果: CRYPTON-ICMに登録された417例のうち、389例が解析対象となり、そのうちPAT群は60例、Non-PAT群は329例であった。PAT群/Non-PAT群において背景因子として年齢中央値 76/69歳、男性58.5/65.0%、CHADS2中央値 3/3点であった。AF検出率は56.7/26.4%(Odds比 3.64, 95%信頼区間 2.04-6.41, P値<0.0001)でPAT群において高率に見られた。また、AF検出例のうち、AF burdenが計測可能であった121例を対象とした層別解析では、PATの有無でAF burden 0.1%以上の割合に差はなかった(44.1% vs 41.7%, P=0.84)。結論: CSにおいて、ホルター心電図におけるPATはICM留置後のAF検出と関連しており、AF検出の予測因子となりうる。

O-23-1 成人デュシェンヌ型筋ジストロフィー患者における社会的側面のアンケート調査

○森 まどか¹、石垣 景子²、本橋 裕子³、石原奈保子⁴、鶴沼 敦¹、高橋 祐二¹、吉田寿美子⁵、中村 治雅⁶
¹国立精神・神経医療研究センター 脳神経内科、²東京女子医科大学病院 小児科、³国立精神・神経医療研究センター 病院 小児神経科、⁴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 パイオリソース部、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 病院 臨床研究支援部

【目的】集学的治療の進歩により、デュシェンヌ型筋ジストロフィー(Duchenne muscular dystrophy, DMD)の子供が改善したことからメンタルヘルスや成人後の社会生活が注目されるようになった。DMDの社会的・精神的側面と生活の現状・問題点を解明する。【方法】神経・筋患者登録(Remudy)に登録中の成人DMD患者を対象としたアンケート調査を行った。アンケート構築には筋疾患専門脳神経内科医、小児科医・臨床心理士が携わり、中枢神経障害と社会的側面に注目し作成した。対象患者はステロイド投与なしで12歳まで又はステロイド投与ありで14歳までに歩行喪失した20歳以上の男性dystrophinopathy患者とした。【結果】対象の448名にアンケートを送付し直接記入ないしweb入力で回答を依頼した。宛先到達せず6名、対象外5名、死亡の申告18名を除くと回答は183名(41%)から得られた。年齢27.6歳(20-61歳)、発症3.8歳(0-10)、歩行不能9.8歳(5-14)だった。患者への疾患の説明は主に小児科医(45%)、両親(28%)が担っていた。21%が発達障害(知的障害26名、自閉症スペクトラム障害13名)があり、学校生活で31%がいじめを経験し、6割以上が身体症状が原因と回答した。精神科受診率は7%13例にであったが、過半数で診断名が把握されていなかった。就労経験は31%にあり、うち40%が継続できず、就労しなかった理由と合わせ身体障害が主な原因だった。生活形態は家族同居85%、施設病院等入所10%、独居2%、同居の場合主たる介護者は母60%だった。【結論】DMD患者ではいじめ被害・精神疾患を制御することが、学童期からの周囲の配慮が必要である。就労する患者は増加しているが身体的な制約が大きい。成人でも介護は主に両親、特に母が担っており、DMDの予後改善に伴い介護環境が変化してゆくと予想される。生存情報を得ることで今後患者登録の自然歴研究としての価値が高まる可能性がある。

O-23-2 成人筋ジストロフィー患者における入院時の嚥下障害スクリーニング

○山本 敏之、森 まどか、滝澤 歩武、大矢 寧、高橋 祐二
国立精神・神経医療研究センター 脳神経内科

【目的】成人筋ジストロフィーは、しばしば嚥下障害を合併し、入院中の嚥下性肺炎の発症や窒息事故、体重減少の原因になりうる。本研究では、筋ジストロフィーの病型と日本語版嚥下障害質問票(SDQ)から、嚥下障害を簡便にスクリーニングすることを目的とした。【方法】2010年10月から2022年11月までの間に、当院に入院し、嚥下造影検査(VF)を実施した成人筋ジストロフィー患者282人を対象とした。肢帯型筋ジストロフィー(LGMD)33人、ベッカー型筋ジストロフィー(BMD)13人、顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー1型(FSHD1)36人、デュシェンヌ型筋ジストロフィー(DMD)52人、筋強直性ジストロフィー1型(DM1)142人、眼咽頭型筋ジストロフィー(OPMD)6人であった。すべての患者は日常の食事を経口摂取していた。VFでは液体バリウム10mlの嚥下を評価し、誤嚥、喉頭蓋谷の残留、梨状陥凹の残留のいずれかを認めた場合、嚥下障害と判定した。病型別に嚥下障害合併率を求め、25%以下を低リスク群、26%から74%を中リスク群、75%以上を高リスク群に分類した。そして、中リスク群に分類された患者のVF結果とSDQの判定結果をカイ二乗検定で検討した。【結果】筋ジストロフィー全体の嚥下障害合併率は59.0%で、そのうち誤嚥 15.5%、喉頭蓋谷の残留 39.4%、梨状陥凹の残留 46.1%であった。病型別の嚥下障害合併率は、それぞれ低リスク群 LGMD 6.1%、BMD 15.4%、FSHD1 25.0%、中リスク群 DMD 67.3%、高リスク群 DM1 78.9%、OPMD 100%であった。SDQはDMDの嚥下障害を、感度 0.46、特異度 0.82、陽性的中率 84.2%、陰性的中率 43.7%で判定した(p<0.05)。【結論】低リスク群のLGMD、BMD、FSHD1は、嚥下障害の自覚がなければ常食の継続で良いと考えた。高リスク群のDM1、OPMDは、嚥下障害の自覚がなくても嚥下調整食への変更が必要と考えた。DMDは、自覚から嚥下障害が疑われれば、適切な食形態調整が必要と考えた。

O-23-3 僧帽筋の超音波所見は顔面上腕肩甲型筋ジストロフィーの診断に寄与しうる

○山川 勇、田村 亮太、矢端 博行、塚本 剛士、小橋 修平、小川 暢弘、北村 彰浩、真田 充、漆谷 真
滋賀医科大学病院 脳神経内科

【目的】顔面上腕肩甲型筋ジストロフィー(以下FSHD)は独特の筋力低下のパターンを持つ比較的頻度の多い筋ジストロフィーであり、左右差が強く肩甲付近の筋力低下による挙上困難で発症することが多い。近年、治療法の開発も進んでおり診断が重要な疾患と考える。今回、我々はFSHDの患者の障害筋のパターンから僧帽筋の障害に対して棘上筋の障害が乏しいことに着目し、簡便に行える超音波検査が診断に寄与できる可能性を考え検討した。【方法】家系の異なるFSHDの患者2名と上肢の挙上が困難な患者(封入体筋炎、壊死性ミオパチー、ALS、多巣性運動ニューロパチー)の患者5名に超音波検査を行った。実際には肩にエコープローブを当て僧帽筋と棘上筋のコントラストの有無を確認した。【結果】FSHDの患者では僧帽筋の輝度の亢進・萎縮を認めたが、棘上筋では輝度の亢進・萎縮は目立たず、明確なコントラストを見とめた。対象となる棘上筋の上肢の挙上が困難な患者においては僧帽筋と棘上筋の明確なコントラストは認めなかった。【結論】FSHDの診断において超音波検査における僧帽筋と棘上筋のコントラストは特徴的である可能性があり、診断に寄与できるかもしれない。

O-23-4 後頸部筋群から体幹部傍脊柱筋を主体とするirAE筋炎の臨床像

○大崎 雅央、藤原 昌、逸見 文昭、宇羽野 恵、上坂 義和
虎の門病院 脳神経内科

【目的】免疫チェックポイント阻害薬の免疫関連有害事象(irAE)としての筋炎は重症筋無力症を疑わせる症状を合併することが多く、体幹および四肢近位筋の筋力低下を認めることが多い。今回、四肢近位筋の障害に乏しく、後頸部筋群から体幹部傍脊柱筋を主体とするirAE筋炎の自験例の臨床像を検討した。【対象と方法】2020年4月から2022年3月までの期間に、当院で悪性腫瘍に対して免疫チェックポイント阻害薬を投与後に、後頸部筋群から体幹部傍脊柱筋を主体とする筋炎を発症した患者3例を対象とし、臨床的特徴および治療効果を検討した。【結果】患者の年齢は67-75歳で、男性2名、女性1名であった。3例中2例は抗PD-1抗体、1例は抗PD-L1抗体が投与された。初発症状は3例とも首下がり、免疫チェックポイント阻害薬投与後44-155日で発症した。経過中に頭部〜体幹を中心とする筋力低下(頸部背肢 MMT 3-4レベル)を認めたが、四肢筋力低下は目立たなかった。3例とも抗AChR抗体は陰性で、また、反復刺激筋電図でwaningは認めず、その他重症筋無力症を疑う所見に乏しかった。3例とも頭部MRIで後頸部筋群のみならず脂肪抑制T2高信号を認め、造影剤を使用した2例では2例とも造影効果を認めた。また、3例とも針筋電図で、頭部〜体幹の傍脊柱筋で線維自発電位などの安静時活動を認めた。血清CK値は1例で最大 2226IU/Lまで上昇したが、残る2例は300IU/L台と上昇は軽度であった。3例中1例はIVIg施行後にステロイド内服、残る2例はステロイドの内服のみ治療により、治療開始後4-10週で首下がり症状は改善した。【結論】irAE筋炎には、首下がりを主徴とし、四肢近位筋の障害に乏しく、後頸部筋群から体幹部傍脊柱筋を主体とする筋炎の臨床像を呈する場合があります。今後の症例の蓄積が重要である。

O-24-1 質問紙を用いた抗ミトコンドリア抗体陽性筋炎の全国実態調査：二次解析○前田 明子¹、高嶋 郁海²、川原 拓也²、久保田 暁¹、清水 潤³、戸田 達史¹¹東京大学病院 脳神経内科、
²東京大学医学部附属病院 臨床研究推進センター、
³東京工科大学 医療保健学部 理学療法学科

【目的】2022年本学会学術集いで報告した「質問紙を用いた抗ミトコンドリア (Anti-mitochondrial Antibody; AMA) 抗体陽性筋炎の全国実態調査」で得られた二次調査データを用い、各アウトカムに関連する因子を探索する。【方法】質問紙で解答を得た過去10年に日本神経学会認定施設811施設で経験されたAMA筋炎85症例を対象とし集計を行った。筋炎再発、緊急入院・急変、初回治療で筋力改善なし、心臓デバイス、呼吸器導入、死亡をアウトカムとし、これらに関連のある変数について単変量解析及び多変量解析で検討した。【結果】初回治療時ステロイド高用量投与例、心エコー異常例、ホルター心電図異常例を約70~80%、筋生検炎症所見、拘束性換気障害合併例を約50%、初回治療時より免疫抑制剤投与を約15%に認めた。血清CK値の中央値は714U/L、治療開始までの時間の中央値は22.5ヶ月であった。初回治療で筋力改善なし例は約50%、再発例、心臓デバイス導入例は約30%、緊急入院・急変例、呼吸器導入例は約20%、死亡例は約10%を占めた。単変量解析では緊急入院・急変に対して心エコー異常 (OR 3.70, 95%CI 1.25-10.93, p=0.018)、心臓デバイス導入に対して心エコー異常 (OR 8.00, 95%CI 1.70-37.67, p=0.009)、治療開始前期間 (OR 2.99, 95%CI 1.10-8.16, p=0.032)、呼吸器導入に対して血清CK高値 (OR 0.26, 95%CI 0.08-0.82, p=0.021) が有意な関連を示した。多変量解析では再発に対して治療期間で調整したもとの拘束性換気障害 (aOR (調整済みオッズ比) 3.01, 95%CI 1.02-8.90, p=0.047) が、緊急入院・急変に対して心エコー異常、筋生検炎症所見で調整したもとの拘束性換気障害 (aOR 3.78, 95%CI 1.08-13.28, p=0.038) が有意な関連を示した。【結論】AMA筋炎の拘束性換気障害は、再発、緊急入院・急変の危険因子となることを明らかにした。

O-24-3 運動器症候群 (ロコモティブシンドローム) 早期診断における自律神経学的連関○栗山 長門¹、尾崎 悦子^{1,2}、松井 大輔²、小山 見英²、渡邊 功²、山田 恵³、水野 敏樹³、渡邊 能行⁵¹公立大学法人 静岡社会健康医学大学院 社会健康医学研究科、
²京都府立医科大学大学院医学研究科 地域保健医療疫学、
³京都府立医科大学大学院医学研究科 脳神経内科学、
⁴京都府立医科大学大学院医学研究科 放射線診断治療学、
⁵京都先端科学大学 健康医療学部

【背景】高齢者の介護予防に向けた健康づくり(維持)のために、ロコモティブシンドローム(運動器症候群)の早期検出を適切に行うために、本シンドロームに特異性の高い指標が求められている。LSは、筋肉の量と機能が低下する状態であり、疫学的に、要介護、認知機能低下、死亡リスクなどを上げる要因とされている。近年、自律神経系が筋のホメオスタシスと関連すること (J Physiol Sci 2021)、および、加齢により自律神経の恒常性が障害される (Arch Gerontol Geriatr 2018) ことが報告されている。交感神経は、筋神経の約4割を占めて筋繊維上に分布しているが、その関連についての詳細な報告は少ない。【目的】我々は、加齢により、筋・骨のホメオスタシスが障害されるロコモティブシンドローム(LS)で、自律神経活動がどのように関与しているか、地域住民健診データにて解析を行った。【方法】対象は、検診受診者216名(男141名、75.1歳)。LSの重症度判定は、日整外学会 2015年度版にて実施し、非ロコモ群(NL)、プレロコモ群(PL)、ロコモ群(LS群)の3群に群分けした。自律神経活動として心拍変動RR間隔変動解析(HRV)、生活習慣、筋力などについて比較検討した。【結果】上記3群間で有意であったのは、LSと関係する筋力低下、自律神経活動指標であった。上記群間(NL, PL, LS群)では、LF/HF比(交感神経指標)は、4.1 vs 3.4 vs 2.7と低下を認めた (p<0.05)。各群間でCVR-Rは低下、心拍平均も低下を認めるも有意ではなかった。BMIは群間で増加を認めたが、糖尿病、eGFR、高血圧などは差異を認めなかった。【考察】LSにおいて、筋力低下のメカニズムは、交感神経の生理学的活動が関与していた。本メカニズムについて、コルチゾールとの関連を検討中である。【結論】ヒトにおける自律神経系が、筋のホメオスタシスに関与している可能性が示唆され、HRV解析は、高齢者ロコモ健診にて有用である可能性がある。

O-24-2 炎症性筋疾患におけるEULAR / ACR 分類基準と針筋電図の役割○北國 圭一¹、内田 雄大¹、畑中 裕己¹、小林 俊輔¹、清水 潤²、園生 雅弘¹¹帝京大学病院 神経内科、²東京理科大学 リハビリテーション学科

【目的】炎症性筋疾患 (IIM) について2017年にEULAR/ACR 分類基準が提唱された。この基準には筋力低下、生、CK値、病理所見などが含まれるが針筋電図は考慮されていない。今回、当科で経験したIIM患者をEULAR/ACR 分類基準を用いて分類し針筋電図がIIM診断にどのように貢献するかを検討した。【方法】過去12年間に当施設で針筋電図が施行された成人患者で臨床経過に基づいてエキスパートにより polymyositis (PM)、DM (dermatomyositis)、amyopathic DM (ADM)、IBM (inclusion body myositis) と確定診断された例を後ろ向きに抽出した。各症例についてEULAR/ACR分類基準に基づきprobabilityを算出しDefinite/probable例はsatisfied例としてPM、DM、ADM、IBMに分類した。これら症例について針筋電図におけるFib/PSWと分類基準に含まれる項目の陽性率を調査した。【結果】79例が抽出された。75例がSatisfied群、4例がUnsatisfied群に分類された。Fib/PSWはUnsatisfied群においても全例で認められ、Satisfied群 (95%) との間に頻度の差は認められなかった。臨床診断されたIIM全体 (79例) でFib/PSWは高頻度に認められていた (95%)。一方、筋力低下 (86%)、CK値 (84%) では陰性例が認められていた。これら筋力低下がない11例中の8例 (72%)、CK上昇がない13例中10例 (77%) においてもFib/PSWは陽性であった (各々、P = 0.004, P = 0.03, McNemer's test)。43例は針筋電図の行われた対側あるいは同側の同じ筋で生検が行われていた。これらの筋でFib/PSWがある場合、筋病理の陽性率は100%であった。【結論】IIMの分類基準を満たさない例であってもFib/PSWが認められ診断の一助となる可能性がある。また筋力低下、CK上昇が認められない例においてもFib/PSWが筋障害のマーカーとして役立つ可能性がある。針筋電図は筋生検の部位決定にも有用である可能性がある。異常より針筋電図はEULAR/ACR分類基準に補完的役割を果たせる。

O-24-4 神経筋疾患で握力は握力計の位置・持ち方次第で何倍になりうるか○大矢 寧、高橋 祐二
国立精神・神経医療研究センター 脳神経内科

【目的】握力測定は筋力評価で最も一般的に行われている。健常者では握力は手関節角度にも依存し、一般的には軽度の背屈位で高くなる。神経筋疾患では進行に伴い、同じ姿勢位置で握力測定ができなくなることが多い。握力計の持ち方・位置によって握力はどの程度変わるかを検討した。【方法】2022年X月の1か月間の筆頭演者の外来の神経筋疾患患者183人の握力を後方視的に検討した。車いす患者も多いことから姿勢は座位とし、患者が自発的にデジタル握力計を持つ (持つ手を下ろす) 条件1と、大腿もしくはテーブルの上に握力計を置いて行う条件2の2つの比較を試みた。条件2で縦に持つか横に持つかは、握力が大きい方を採用した。【結果】条件1の握力計を下ろして持てないか握力5kg以下で測れないのが65人 (36%)、知的障害で測定できないのが3人、握力正常範囲で条件2をしていなかったのが12人、握力が正常でないが時間的余裕などで条件2をしていなかったのが19人 (10%) いた。両側とも2条件がほぼ不変か変動範囲内だったのが57人 (31%)、両側ないし一側が条件1より条件2で明らかに上がったのが22人 (12%)、やや上がった (が変動範囲であるのを否定できない) 5人いた。条件2で上がった22人は、手関節背屈や捻屈が弱い、条件1で掌屈・尺屈しがちな例が多く、顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー (FSHD) やカルパイン3変異患者、ジストロフィンやFHL1変異保有女性などの筋疾患の他に、Charcot-Marie-Tooth病や後天性の病態の患者もいた。握力は条件2では約1.5倍から2倍前後までなった。但し条件1で尺屈が目立つFSHD患者でも条件2では握力が低かった例もある。【結論】手関節などの近位部の筋力が握力には影響し、筋力の分布次第では、測定条件によって握力は約2倍前後まで変わらう。

O-25-1 トランスサイレチン型遺伝性アミロイドーシスにおける発症前遺伝子診断の現状

○中村 勝哉^{1,2}、佐久 彰子¹、吉長 恒明²、関島 良樹²
¹信州大学医学部附属病院 遺伝子医療研究センター、
²信州大学医学部 脳神経内科、リウマチ・膠原病内科

【目的】発症前診断とは、①at risk者に対して、②まだ発症が確認されない時点で、③将来の発症の危険性を判定すること、を目的に行う遺伝学的検査を指す。遺伝性神経疾患の多くは原因療法が確立していないため、発症前診断は、来談者の理解度や支援体制の状況を考慮し、慎重な対応が求められてきた。一方、トランスサイレチン型遺伝性アミロイドーシス (ATTRvアミロイドーシス、以下FAP) は、肝移植術が原因療法として確立しているが、手術の侵襲性、ナー不足などの理由により適応外となる患者が多いことが課題であった。2013年、TTR四量体安定化薬が上市され、FAPの治療は第二の変革期を迎えている。こうした背景のもと、我々は、当院におけるTTR-FAPの遺伝カウンセリング(GC)の状況を後方視的に検討し、治療法の進歩がGCに及ぼした影響を経時的に検討する。【方法】1998~2021年に当院にTTR-FAPに関連したGCを希望して来院した来談者を受診録より抽出、後方視的に検討した。FAPに関連したGCを希望した来談者を受診録より抽出、後方視的に検討した。【結果】FAPに関連した来談者203名の目的は、発症前診断が105名、診断確定が44名、情報収集が22名などであった。発症前診断を目的に来談した105名の初診時年齢は平均 34.3歳であり、年代別では20代が50名(48%)と最多であった。84名(80%)が、発症前診断に実際に受検し、変異陽性34名(40%)、陰性50名(60%)であった。変異陽性者中32名が当院での定期的な経過観察が開始され、12名でアミロイド沈着が確認し治療導入、12名が現在も経過観察を継続している。【結論】有効な疾患修飾療法が確立しているFAPにおいては、発症前診断目的の来談者の多くが実際に受検しているが、20代の来談者が多く、多様化するライフイベントに配慮する必要がある。サーベイランスや治療は長期に渡るが過去には中断例もみられ、医療介入への円滑な支援もGCの場に求められる。

O-25-2 リピート病における安価で情報量の多い新規遺伝解析方法の確立

○太刀川慶史、三橋 里美、清水 高弘、今井 健、山野 嘉久
聖マリアンナ医科大学大学院 脳神経内科

【目的】現在、40種以上のリピート病で遺伝子上の責任領域が同定されており、新しいリピート病の報告も相次いでいる。これまで、診断には個別のリピート領域ごとに患者のリピート数を解析することで行われてきた。従来の方法では候補領域が多い場合に、解析が煩雑になることに加え、リピート数以外の情報が得にくいという問題がある。リピート内構造やDNAメチル化が疾患病態に関与する場合もあり、今後はリピート領域内の詳細な情報も必要となる可能性がある。ロングリードや、ショートリードの全ゲノムシーケンス(SRWGS)を用いた網羅的リピート解析法が開発されているが、今までに両者の結果を比較した報告はない。本研究の目的は、様々なリピート病の解析をより安価で網羅的に、大規模に行える方法を模索することである。【方法】Cas9ターゲットによるナノポアシーケンス(Cas9seq)を用いた18領域に対するリピート病パネルを作成し、小型のflongleフローセルによって安価にリピート数・リピート内構造・DNAメチル化を検出する方法を開発する。これにより種々のリピート病患者の責任領域解析を行う。さらにCas9seqとSRWGSそれぞれの方法での解析結果を比較する。【結果】7例のリピート病患者で、Cas9seqにより18領域のリピート数・DNAメチル化・リピート内構造を同時検出することを実現した。カバレッジとon target率の中央値(四分位範囲)は、39.5(22.0-60.0)、10.2%(9.9-11.1)であった。リピート数が150塩基以下であればCas9seqとSRWGSで高い相関性が見られた($r=0.98, p<0.001$)。【考察】Cas9seqとSRWGSはリピート病の網羅的診断に有用である。特にCas9seqは全ゲノム解析に比して安価であり、今後、大規模な検体の解析を実現できる可能性がある。

O-25-3 若年性脳卒中における網羅的遺伝子解析の有用性についての検討

○高 梨世子、清水 高弘、三橋 里美、鍋木 圭、太刀川慶史、
山野 嘉久
聖マリアンナ医科大学大学院 脳神経内科

【目的】単一遺伝子性の脳卒中は約1~5%を占めると言われ、脳卒中に関連する網羅的遺伝子解析が提唱されている。しかし、遺伝解析によって病態を説明する情報がある程度得られるか不明であることから、若年性脳卒中患者における網羅的遺伝子解析の有用性を検討した。【方法】当科を受診した脳卒中患者のうち、承諾が得られた60歳以下の若年性脳卒中患者9例に対して、全ゲノムシーケンスを実施し、単一遺伝子性の脳卒中を引き起こす遺伝子として提唱されている232遺伝子について(PMID: 36253534)、病的なバリエーションの有無を検討した。【結果】若年性脳卒中患者9例中2例でABCC6、FBN1に病的なバリエーションを認め、ABCC6のバリエーションを認めた症例は48歳男性、左橋背側に脳梗塞を認め、ラクナ脳梗塞と診断された。MR Angiography (MRA)では頭蓋内主幹動脈に狭窄は認めなかったが、左椎骨動脈に強い蛇行を認めた。FBN1のバリエーションを認めた症例は54歳女性、頭部MRIでは右基底核から放射冠に梗塞を認め、MRAで頭蓋内右内頸動脈が狭窄しており、アテローム血栓性脳梗塞と診断された。フォローアップのMRAにおいて、狭窄部に数珠状狭窄所見を認めたことから、線維筋性異形成(FMD)の病態が疑われた。【結論】ABCC6は、常染色体性遺伝性疾患である弾性線維性仮性黄色腫の原因遺伝子であり、弾性線維の変性により、皮膚、眼、心・血管などに多彩な症候を呈するが、片アレル性のバリエーションでも、血管蛇行や小血管病発症との関連が報告されている。FBN1遺伝子はマルファン症候群の原因遺伝子であるが、全身の結合組織が脆弱となり、FMDに関連する遺伝子として報告されている。このように遺伝子解析と臨床データを併せて評価することで、脳卒中の病態を明らかにできる可能性がある。

O-25-4 脊髄性筋萎縮症治療薬ヌシネルセンの国内使用成績全例調査：2022年5月中旬集計

○橘 洋介、佐藤 竜介、牧岡 大器、星野 美鈴、金 明寿
バイオジェン・ジャパン

【目的】脊髄性筋萎縮症(SMA)の治療薬であるヌシネルセンの使用実態下での安全性及び有効性を調査するため、国内での販売開始後本剤を使用した全患者を対象に使用成績調査(全例調査、2017年8月~2025年8月終了予定)を実施中である。本学会では、販売開始から2022年5月30日まで固定されたデータを用いた中間集計結果を報告する。【方法】安全性は副作用、重篤な有害事象並びに副作用、及び重点調査項目等で、有効性は死亡までの期間、系統的呼吸管理導入までの期間、死亡又は系統的換気導入までの期間、系統的呼吸管理が不要となるまでの期間、運動機能評価、生存期間、及び全般改善度等で評価した。【結果】安全性解析対象524名中、SMA患者は522名(適応外使用及び本期間中に原疾患情報未入手の各1名を除く)で、うち乳児型SMA患者(Type I、以下乳児型)は153名(29.3%)、乳児型以外のSMA患者(Type II-IV、以下乳児型以外)は369名(70.7%)であった。投与開始時の年齢(乳児型では月齢)は、乳児型では6ヶ月以下17.6%、6ヶ月超24ヶ月以下18.3%、24ヶ月超64.1%、乳児型以外では15歳以下40.7%、15歳超65歳未満53.1%、65歳以上6.2%であった。発症から本剤投与開始までの期間が13.1週超の患者割合は、乳児型で83.0%、乳児型以外で98.4%であった。総投与期間の中央値(範囲)は、乳児型で799(1~1549)日、乳児型以外で715(27~1452)日であった。副作用の発現割合は全体で10.1%、乳児型で17.0%、乳児型以外で7.3%(以下同順)で、全体で2%以上で発現した副作用は発熱(それぞれ2.3%、3.9%、1.6%)であった。重篤な有害事象はそれぞれ14.1%、25.5%、9.5%、重篤な副作用はそれぞれ2.5%、5.9%、1.1%の患者に認められた。【結論】調査開始から約5年間で収集した524名のデータから、本剤の新たな安全性の懸念は認められなかった。学術集会では有効性の結果も報告する。

O-25-5 脊髄性筋萎縮症患者7名に対するリズジブラムの治療効果

○山下 徹、柚木 太淳、中田 有美、松岡 千加、佐々木 涼、
田所 功、中野由美子、武本 麻美、森原 隆太、石浦 浩之
岡山大学病院 脳神経内科学

<背景> 脊髄性筋萎縮症(SMA)は、主にSMN1遺伝子の欠損によって脊髄や脳の一部の運動神経が次第に脱落変性し、体幹や四肢の筋萎縮や筋力低下が進行する遺伝性疾患である。長い間、SMAに対する有効な治療薬がない時代が続いていたが、近年ヌシネルセンやリズジブラムなどの新規治療薬が相次いで登場してきた。リズジブラムは経口投与が可能な低分子薬で、SMN2のメッセンジャーRNA前駆体スプライシングを修飾し、血中の機能性SMN蛋白の増加をもたらすことで治療効果が発揮されると考えられている。2~25歳のII型およびIII型SMA患者に対して行われたSUNFISH試験で有効性が認められているが、成人患者での治療有効性や長期経過については未だ不明な点が多い。<方法> 今回、当院通院中の脊髄性筋萎縮症患者でリズジブラム投与を開始している7名の臨床情報、SMN遺伝子関連情報、運動機能測定結果(SMA拡大Hammersmithスコア、Revised Upper Limb Module (RULM)スコア、握力)、肺活量等から後方視的解析を行い、その安全性と治療効果を検討した。<結果>本研究には19~62歳のSMA2型4名、SMA3型2名、SMA4型1名が含まれ、そのうち1名はヌシネルセントリウムからの移行例であった。リズジブラム導入時のHammersmithスコア、RULM、握力の平均値はそれぞれ22.3、21.3、7.4kgであった。現在投与開始して6か月後までのフォローでは、握力のみ8.4kgと改善傾向を認め、他のスコアは横ばいであった。また1例でリズジブラム投与後皮膚疹を認めたが、症状は軽く自然軽快した。<考察> SMAに対するリズジブラム投与は大きな副作用なく、治療改善効果は限定的であった。ただ今後も注意深く治療効果の評価を続ける必要がある。また特に成人型SMAにおいては各評価バッテリーでは軽微な変化がとらえづらく、より感度が高い評価バッテリーや髄液や血清のバイオマーカーの開発が必要と考えられる。

O-26-1 プリオン病の現行診断基準とWHO、CDC、EU、国際コンソーシアムの診断基準との比較検討

○塚本 忠^{1,4}、雑賀 玲子¹、高尾 昌樹^{2,4}、水澤 英洋^{3,4}、
プリオン病サーベイランス委員会¹

¹国立精神・神経医療研究センター病院 脳神経内科、
²国立精神・神経医療研究センター病院 総合内科、
³国立精神・神経医療研究センター、⁴プリオン病サーベイランス委員会

背景：1999年に開始したプリオン病サーベイランス調査事業は、全国で発症するプリオン病患者を悉皆的に検討している。2022年9月までに6691例を検討し、4554例をプリオン病と診断した。診断基準はWHO基準(1999-2009年)を改変したものである。この診断基準では髄液14-3-3蛋白は診断に使用されるが、髄液RT-QuIC検査やMRI DWIの高信号は考慮されない。一方、2017年EU、2018年CDC、2021年国際コンソーシアム(IC)の診断基準ではRT-QuICおよびMRI DWI/FLAIR高信号が基準に入っている。目的：サーベイランス委員会の討議で孤発性CJD(sCJD)と診断された症例(definite例、probable例、possible例)および保留症例が、各種診断基準でどのような診断になるかを確認する。方法：現行診断基準、WHO(1999-2009年)、EU、CDC、ICの各診断基準のフローチャートを作成し、自動判定を行うアルゴリズムを開発した。サーベイランス委員会で、definite sCJDとなった2例、probable sCJD 66例、possible sCJD 20例、保留8例の計96例を各種診断基準のフローチャートに照らし合わせて夫々診断を得た。結果：definite sCJDは委員会2例から他の基準では1例となったが、これは調査票の入力ミスによるためである。Probableは委員会66名がWHO2009で60、EU 83、CDC 83、Lancet 81例となった。Possible例は、20例からWHO2009 1例、CDC、EUは0例、IC 1例と減った。現行でのpossible症例が他診断基準でprobableとなる症例が多い。考察：現行の診断基準では、症状の揃わない早期のプリオン病で、possibleにも至らず診断不明となってしまう症例での、他の診断基準ではprobableと診断される症例数が多くなる。結論：今後、RT-QuICの結果やMRI DWIの結果などを取り入れた診断基準への移行も考慮する必要がある。

O-26-2 日本における原因不明の脳炎および髄膜炎患者におけるグン媒介性脳炎の関与

○大平 雅之¹、好井健太郎²、高野 愛³、麻生 泰弘⁴、中嶋 秀人⁵、水澤 英洋⁶、小林 康宏⁷、Lisa R. Harper⁸、Juanita Edwards⁸、Cody Bender⁸、Andreas Pilz⁸、Frederick J. Angulo⁸、和田 耕治⁷、Wilhelm Erber⁸、Harish Madhava⁸、Jennifer C. Moisi⁸、Luis Jodar⁸、高尾 昌樹¹
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 総合内科 / 臨床検査部、²長崎大学高度感染症研究センター、³山口大学 共同獣医学部病態制御学講座、⁴大分県立病院 神経内科、⁵日本大学 医学部内科学系神経内科学分野、⁶国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター、⁷フェイザー株式会社 ワクチンメディカルアフェアーズ部、⁸Medical Development and Scientific/Clinical Affairs, Pfizer Vaccines.

【目的】グン媒介性脳炎 (TBE) はマダニによって媒介されるフラヴィウイルス感染症で、欧州、シベリアなどで主に報告されてきた。日本では北海道での発症が確認されているが、道外での報告はない。TBEの診断は容易に行うことができないこともあり、日本においても原因不明の脳炎・髄膜炎のなかにはTBEが見逃がされてきた可能性がある。本施設共同研究では、原因不明の脳炎・髄膜炎を呈した入院患者の検体を後ろ向きに検討し、日本において未診断のTBEが存在するかどうかを検討した。【方法】15病院内に過去に入院した1歳以上の原因不明の脳炎・髄膜炎患者の、保管されている血清と脳脊髄液 (CSF) をTBE ELISAで検査した。IgG: ≥16 RU/ml, IgM: Ratio ≥0.8であった検体についてTBEウイルス (TBEV) および日本脳炎ウイルス (JEV) の中和試験を行った。中和試験の力価 >10を中和抗体陽性とし、TBEVの中和抗体の力価がJEVの4倍以上の場合にTBE陽性と判定した。本研究は各参加施設の倫理委員会での承認を得て実施した。【結果】520人分の残余検体が検討された。その中で2名の症例がTBEと診断された。1例は大分県在住の61歳女性。項部硬直、痙攣重積を認め、脳炎と診断された。髄液細胞数297/μL、総蛋白831 mg/dL、IgG Index 0.90であった。2例目は東京都在住の24歳男性。発熱、頭痛、項部硬直を呈し、髄膜炎と診断された。髄液細胞数104/μL、総蛋白69 mg/dLであった。いずれの患者も発症前1か月間の旅行歴はなく、マダニ咬傷の既往は不明であった。【結論】原因不明の脳炎・髄膜炎のなかから、TBEが原因として2例確認された。日本における原因不明の脳炎・髄膜炎の原因としてTBEも考慮する必要がある。同時に、TBE診断検査を普及かつ均質化させることも重要である。

O-26-4 長期追跡HAM患者における疾患活動性バイオマーカーの解析

○竹之内徳博^{1,2}、中嶋 伸介¹、森勢 諭²、薬師寺祐介²、大隈 和¹
¹関西医科大学 微生物学講座、²関西医科大学 神経内科学講座

【目的】HTLV-1関連脊髄症 (HAM) は症状軽減のためにIFNやステロイドが用いられるが、長期使用による副作用が問題となる。このため、最適な投薬時期の選定に有用な疾患活動性バイオマーカーが待たれている。無徴候性HTLV-1感染者と比較してHAM患者にて、HTLV-1プロウイルス量や*cadm1*発現量など明らかに高値となる分子の報告は多数ある。一方で、同一患者での疾患活動性の高い時期と低い時期のこれらバイオマーカー候補分子の比較検討をした研究は少ない。そこで、経時的に観察及びPBMCを保存されたHAM患者にて、同一個体における疾患活動性の高い時期と低い時期のバイオマーカー候補分子の測定を行った。【方法】長期follow upされているHAM患者のうち、納の運動障害度にて悪化を認めた10名の症状安定期と悪化時のPBMCを対象とした。HTLV-1プロウイルス定量、mRNA (HTLV-1 *tax*, HTLV-1 *hbx*, *cadm1*, *icam-1*, *lfa-1*, *dnam-1*, *vla-4*) 発現定量を行い、臨床症状と比較検討を行った。【結果】CD4陽性T細胞において、*cadm1*とHTLV-1プロウイルス量はともに疾患活動性の高い時期に上昇する傾向にあり、疾患活動性の低い時期は安定していた。一方、CD8陽性T細胞においてはこの傾向は認められなかった。有意差は認められなかったが一部の患者CD4陽性T細胞にて、症状悪化時期に明らかな*lfa-1*と*vla-4*の上昇が認められた。CD8陽性T細胞においてはこの傾向は無かった。今回測定したその他の分子は、CD4陽性T細胞及びCD8陽性T細胞において共に、明らかな有意な変化を認められなかった。【結論】*cadm1*及びHTLV-1プロウイルス量はHAMの疾患活動性のバイオマーカーとして有用である可能性が示唆された。一方、その他の分子については更なる検証が必要と思われる。

O-26-6 水痘帯状疱疹ウイルスによる神経障害 26 例の予後関連因子の検討

○根本 瑗、佐野 宏徳、小笠原淳一
地域医療機能推進機構徳山中央病院脳神経内科

【目的】当院で入院診療した水痘帯状疱疹ウイルス (VZV) による神経障害の出現した26例の臨床情報を後ろ視的に収集し、予後関連因子を検討する。【方法】2016年4月から2022年9月までにVZVによる帯状疱疹が出現した後に単麻痺、脳炎、髄膜炎、脊髄炎などの神経障害を呈し当科で入院診療した連続26例を対象とした。年齢、性別、帯状疱疹、紹介元の診療所もしくは病院、初診時の神経学的所見、治療前脳脊髄液のVZV PCR、VZV IgG、臨床経過、発症前と入院時と退院時のmodified Rankin scale (mRS)、アシクロビル静脈投与の有無、ステロイド治療の有無などの臨床情報を収集し、予後と関連する因子を検討した。【結果】男性14例、女性12例、平均発症年齢67.4歳であった。全例で帯状疱疹予防ワクチンを接種している記録はなかった。帯状疱疹は顔面3例、頸髄レベル10例、胸髄レベル13例、腰髄レベル6例、仙髄レベル2例であった。神経障害として単麻痺14例、髄膜炎5例、髄膜炎4例、脳炎1例、対麻痺1例、膀胱直腸障害1例であった。神経障害出現から当科受診までは平均14.0日を要した。当科を直接受診した例もしくは近隣の脳神経内科からの紹介例は6例、当院救急外来からの紹介例が6例、当院ペインクリニック外来からの紹介例が5例、当院及び近隣の整形外科からの紹介例が4例であった。アシクロビル点滴は全例で使用され、ステロイドは18例で使用されていた。発症前mRSは0が22例、1-2が3例、3-6が2例であり、当科退院時のmRSは0が8例、1-2が12例、3-6が6例であった。帯状疱疹出現から当科受診までの日数と退院時mRS、神経障害出現から当科受診までの日数と退院時mRSで有意な相関は認めなかった。入院時mRSと退院時mRS、発症時年齢と退院時mRSが有意に相関していた。【結論】入院時mRSと発症時年齢が高いほど、退院時mRSが高い傾向があった。

O-26-3 当院におけるFilmArray®髄膜炎・脳炎パネルの利用と無菌性髄膜炎に関する検討

○大友 瑞貴¹、渡辺 源也¹、新井 萌子^{1,2}、八坂 亜季^{1,3}、久保田隆文¹、突田 健一¹、鈴木 靖士¹
¹国立病院機構仙台医療センター 脳神経内科、²登米市立登米市民病院 内科、³公立刈田総合病院 内科

【目的】2022年10月よりFilmArray®髄膜炎・脳炎パネルが保険収載となった。当院では2019年9月より同キットを用いたMultiplex DNA real-time PCR検査による迅速診断を臨床応用している。自施設で髄液FilmArray (FA) を施行された患者群を抽出し、FA陰性の無菌性髄膜炎において経験的治療、入院期間、予後などに関して検討する。【方法】2019年9月以降の3年間で脳神経内科へ入院し髄液FilmArray検査を施行された194症例の患者背景、陽性例、診断について後ろ視的に検討した。2016年9月～2019年8月の期間に診断された狭義の無菌性髄膜炎症例 (髄液ヘルペス属PCR陰性: 非FA群) と2019年9月以降に診断された狭義の無菌性髄膜炎症例 (髄液FilmArray陰性: FA陰性群) について統計的手法を用いて後ろ視的に検討した。【結果】臨床的に髄膜炎・脳炎が疑われFAを施行された133例中24例でFA陽性であった。FA陽性はVZV 12例、HSV-2 5例、HSV-1 4例、S.pneumoniae 2例、Sagalactiae 1例であった。VZV・HSV-1 1例ずつが髄液細胞数増多を認めず、診断時に皮疹を認めないVZVが4例あり、Sagalactiaeは一般培養検査では検出されなかった。その他、神経根炎・脊髄炎・脳神経麻痺などが疑われた59例いずれもFA陰性であった。帯状疱疹後神経根症の2例も髄液FAは陰性であった。非FA群30例 (男性17例、女性13例、33歳 ± 12歳 (平均 ± SD)) をFA陰性群14例 (男性9例、女性5例、39歳 ± 14歳 (平均 ± SD)) と比較し、FA陰性群でアシクロビル投与率が少なく (4/14例)、アシクロビル投与期間が短かった (非FA群 7.6 ± 4.2日、FA陰性群 1.6 ± 3.7日 (平均 ± SD))、 χ^2 乗検定 $p=0.0003$ 。入院日数、予後に有意差はなかった。【結論】当院におけるFilmArray®髄膜炎・脳炎パネルの使用による迅速診断ではVZV、HSV-2、HSV-1の順に陽性例を多く認めた。FA陰性無菌性髄膜炎において、アシクロビルの使用期間が短縮されても、入院期間は同等であった。

O-26-5 髄膜炎における可溶性interleukin-2 受容体の検討

○細川 隆史、松下 愛美、吉本 祥子、小川 将司、宮川のみな、澤井 大樹、垣内 謙祐、吉本 幸世、増田 裕一、中村 善胤、太田 真、石田 志門、荒若 繁樹
大阪医科薬科大学大学院 内科学教室IV

【目的】髄液中の可溶性interleukin-2受容体 (sIL-2R) は、神経サルコイドーシスや中枢神経原リンパ腫などで上昇することが報告されている。今回我々は、髄膜炎全体において髄液sIL-2Rを測定し検討した。【方法】髄液検査を施行しsIL-2Rを測定した髄膜炎 (髄膜炎も含む) 患者84例 (男性47例、55.5 ± 20.0歳) を対象とした。髄液sIL-2RはELISA法で測定し、原因疾患、臨床症状、検査所見とともに後ろ視的に検討した。【結果】原因疾患により分類したところ、ウイルス性群13例、細菌性群8例、原因不明群39例、その他群24例 (痛性5例、NMDA受容体脳炎3例、クリプトコッカス性3例、結核性2例、MOG抗体関連疾患2名など) であった。髄液sIL-2Rは40例が測定感度の50U/ml未満であり、以後の統計解析では50U/mlとして処理した。髄液sIL-2Rは、髄膜炎全体では268 ± 486U/ml、ウイルス性群では115 ± 486U/ml、細菌性群では326 ± 320U/ml、原因不明群では163 ± 177U/ml、その他群では480 ± 824U/mlであり、細菌性群ではウイルス性群 ($p=0.11$)、原因不明群 ($p=0.11$) それぞれと比べ高い傾向があったが有意差は認めなかった。また、クリプトコッカス性と結核性をあわせた全5例はいずれも、髄液sIL-2R値の上位6例に含まれた (他1例は細菌性)。髄膜炎全体を対象とした場合、意識障害を伴った症例52例では伴っていない症例32例と比較して髄液sIL-2Rは有意に高値であり、ウイルス性群のみを対象とした場合でも同様の結果が得られた。【結論】髄液sIL-2Rはクリプトコッカス性髄膜炎、結核性髄膜炎では著明に高値であり、髄膜炎の原因診断の一助となる可能性が示唆された。また、髄液sIL-2Rは、髄膜炎の中でも特にウイルス性では意識障害と関連している可能性が示唆された。

O-27-1 末梢神経疾患の診断支援AIモデルの開発

○水地 智基¹、三澤 園子¹、櫻井 陽一²、相津 琢磨²、王 祖嘉²、森下 智之²、吉村 健佑³、緒方 健³、桑原 聡¹
¹千葉大学大学院医学研究センター脳神経内科学、²NTTコミュニケーションズ株式会社ビジネスソリューション本部スマートワールドビジネスマルチメディアヘルスマルチメディア推進室、³千葉大学医学部附属病院次世代医療構想センター

【目的】人工知能 (AI) の医療分野への応用の背景には、ディープラーニングの発展が大きく寄与しており、与えられたデータから自律的に学習し判断基準を構築できるようになった。本研究では、ディープラーニングを始めるための機械学習等の手法を利用して、末梢神経疾患の診断支援ツールとして応用可能なAIモデルを作成することを目的とした。【方法】当院で神経伝導検査を実施した患者データベースから、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー100例、ギラン・バレー症候群およびミトコンドリア病100例、シャルコー・マリー・トゥース病30例、抗MAG抗体関連ニューロパチー20例、POEMS症候群50例、その他末梢神経疾患102例を抽出した。当該症例の初診時または初回入院時の神経診察所見を収集し、神経学的検査チェックシートを参考に作成したシートに入力した。AIモデル作成ではデータの前処理、学習 (パラメータチューニング含む)、推論精度評価を行った。データの比率は学習用70%、パラメータチューニング用15%、推論精度評価用15%とした。評価対象は複数前処理、複数アルゴリズムとし、評価指標は予測した確率が「ある閾値以上の疾患の可能性あり」と予測した場合の正解率とした。【結果】前処理やアルゴリズムによらず、単一予測をした場合は80%前後の正解率、複数予測をした場合は90%前後の正解率となった。また、複数予測の正解率は最小1、最大2、平均約1.8を候補として推論した結果となる。また、各疾患別の評価値として症例数が多い疾患は精度が高く、少ない疾患は精度が低い傾向であった。【結論】末梢神経疾患の診断支援AIモデルを開発中である。今後はデータ量の不足を補うため、秘密計算AIを活用し施設から症例を登録し、モデルの改良を進める。

2日
一般演題
□演

O-27-2 自然言語処理を用いてパーキンソン病患者の早期認知機能低下は検出可能か

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

【目的】パーキンソン病(PD)の患者は90%で会話に何等かのトラブルを抱えている。これまでの研究では音響分析が中心であったが前回我々は自然言語処理による会話のテキスト解析により、認知機能正常のパーキンソン病患者を83%で健常者から識別可能なことを報告した。今回、自然言語処理によりパーキンソン病患者の早期の認知機能低下の把握が可能なかを試みた。【方法】文書による説明同意の得られたPD患者合計209例の録音データを取集し、MoCA-J ≥ 24 の認知機能正常群、19 \leq MoCA-J ≤ 23 のPD-D at level1群(PD-D1)に分け、PD群53例(男性24名、女性29名)とPD-D1群36例(男性16名、女性20名)と2群で比較検討をした。PD患者の自由会話をICレコーダーまたはボイスメモで録音し、MeCab,Cabochaを用いて文字の繰り返し、品詞分解、係り受け解析を施行し、40項目の特微量を抽出した。SVM 線形カーネルを識別器として使用し、有効な特微量を選択し、PDとPD-D1の識別能の評価をした。全症例についてMoCA-J、言語流暢性課題、UPDRSIIIを評価した。【結果】特微量として、一般名詞、格助詞、TTR、固有名詞発語割合、格助詞発語割合、動詞発語割合、副詞発語割合、連体詞発語割合、感動詞発語割合、最大係り受け距離の10項目が選択された。PD群において格助詞、動詞発語割合、格助詞発語割合、最大係り受け距離の出現頻度が有意に多かった($p < 0.001$, $p = 0.007$, $p < 0.001$, $p = 0.001$)。これらの特微量での識別で、適合率はPD 0.79, PD-D1 0.69, 再現率はPD 0.79, PD-D1 0.69, F値はPD 0.79, PD-D1 0.69とPD群は8割、PD-D1は7割程度の識別が可能であった。【結論】過去の認知症患者を対象とした同様の研究では、代名詞や語彙レベル等で有意差が示されているが、PD患者での認知機能の比較では異なる結果となった。PDの認知機能低下の言語への影響はPDに特徴的な可能性が示唆された。また、これらの特微量を使用することでPDの早期の認知機能低下の診断予測に自然言語処理が有効であることが示唆された。

O-27-3 脳波位相同期指数による脳卒中後失語症の回復評価

○河野 梯司^{1,2}、服部 憲明^{1,3}、宇野 裕²、畠中めぐみ¹、矢倉 一¹、藤本 宏明¹、北城 圭一^{2,4,5}、宮井 一郎¹
¹森之宮病院 脳神経内科、²理化学研究所 脳神経科学研究センター CBS-トヨタ連携センター 脳リズム情報処理連携ユニット、³富山大学 学術研究部医学系リハビリテーション科、⁴生理学研究所 システム脳科学研究領域 神経ダイナミクス研究部門、⁵総合研究大学院大学 生命科学研究所 生理科学専攻

【目的】脳卒中後の失語症回復予測に必要な言語関連ネットワーク機能の評価には機能的MRIや高密度脳波の有用性が報告されているが、実施できる施設は限られている。我々は頻用されている10-20法に従って測定した脳波と、同期的脳活動の指標であるPhase Synchrony Index (PSI)を組み合わせて神経ネットワーク機能を評価し、上肢麻痺の回復と非病変半球内PSIおよび失語症の重症度と下前頭葉間のPSIが関連することを報告した。本研究の目的は、この手法が失語症回復予測にも有用であることを検討することである。【方法】回復期リハビリテーション(リハ)病棟に入院した左前頭葉梗塞を有する失語症患者を対象とし、入院時に安静時脳波を測定した。失語症の評価は標準失語症検査(SLTA)を用い、発話と言語理解機能を個別にスコア化した上でリハ後の利得を回復の指標とした。本研究では、従来の知見に基づき側頭葉間PSIと右半球内PSIを関心PSIとして設定し、PSI値($\delta \sim \gamma$ 帯)と回復スコアとの相関について検討を行った。また、対照として頭頂葉間と左半球内ネットワークも評価した。相関解析はSpearmanの順位相関係数を用い、多重比較はBonferroni補正を実施した。【結果】対象患者は24名(平均67.6歳)で脳波測定は発症後37.0日、リハ期間は58.0日であった(いずれも中央値)。リハ後、発話と言語理解スコアはいずれも有意な改善を認めた。発話回復は側頭葉間PSI(γ 帯)と正の相関($\rho = 0.642$, $P = 0.017$)を示し、言語理解回復は右半球内PSI(β 帯)と負の相関($\rho = -0.687$, $P = 0.007$)を示した。一方、対照ネットワークのPSIとは有意な相関を示さなかった。【結論】特定の周波数帯において、発話回復と側頭葉間PSI、言語理解回復と右半球内PSIは独立した相関を示し、PSIが回復に関連するネットワーク機能を反映していることを示唆する。本手法は失語症回復予測にも有用であると考えた。

O-27-4 急性期脳梗塞に対する病巣側高頻度反復性経頭蓋磁気刺激の検証

○小松 鉄平¹、羽田 拓也²、奥村 元博¹、榊井満里奈¹、國分 達¹、貴田 浩之¹、高橋潤一郎¹、幕 昂大¹、中田 遼志¹、北川 友通¹、田邊 真希¹、佐藤 健朗¹、高津 宏樹¹、恩田亜沙子¹、作田 健一¹、坂井健一郎¹、梅原 淳¹、三村 秀毅¹、安保 雅博²、井口 保之¹
¹東京慈恵会医科大学 内科学講座 脳神経内科、²東京慈恵会医科大学 リハビリテーション医学講座

【目的】急性期脳梗塞における病巣側への高頻度反復性経頭蓋磁気刺激(HF-rTMS)の有効性を検証する。【方法】2019年2月から2022年6月まで、発症7日以内に入院した急性期脳梗塞で、発症7日目にNIHSSスコア1点以上の麻痺が上下肢どちらかにある症例を前向きに登録し、HF-rTMSを施行した(HF-rTMS群)。対象患者のうち、発症前mRS3以上、皮質・皮質下梗塞、症候性の脳梗塞もしくは脳出血の既往、意識障害、80歳以上、てんかんの既往のある症例は除外した。コントロール群は2015年6月から2019年1月まで当科に入院し上記基準を満たした症例を抽出した。有効性評価は転帰良好(90日後mRS0-2の割合)、安全性評価はてんかんの発症率およびNIHSSスコアの悪化を伴う全脳卒中再発と2群間で比較した。さらにHF-rTMS群において、rTMS施行から退院までにNIHSSスコア1点以上の麻痺改善と関連する因子を検討した。【結果】対象症例は78例(男性59例、年齢中央値65歳、入院時NIHSSスコア中央値3)で、HF-rTMS群とコントロール群は共に39例であった。脳梗塞発症からHF-rTMS施行までの期間は9日(中央値、四分位範囲6-12日)であった。HF-rTMS群とコントロール群で、年齢(63歳 vs 66歳, $p = 0.76$)、入院時NIHSSスコア(3 vs 4, $p = 0.33$)、主幹動脈閉塞(10% vs 10%, $p = 1.00$)に差はなかった。90日後mRS0-2の割合はrTMS群で高かった(80% vs 44%, $p = 0.002$)。HF-rTMS群にててんかんを生じた例、NIHSSスコアが悪化した例はなかった。HF-rTMS施行から退院時までにNIHSSスコア1点以上麻痺が改善した症例は34例(87%)であり、麻痺が改善しなかった症例と比較しCAVIが低い傾向があったが(9.0 vs 10.1, $p = 0.066$)、脳梗塞群などとは関連がなかった。【結論】急性期脳梗塞における病巣側へのHF-rTMSは転帰を改善する。HF-rTMSにより大脳皮質の局所神経活動が促進し、脳梗塞の転帰が改善したと推察する。

O-27-5 過活動膀胱に対する低反応レベルレーザー照射療法の単盲検ランダム化比較試験

○内山 智之^{1,2,3,7}、山本 達也^{3,7}、小野澤瑞樹¹、宮崎 淳⁴、榊原 隆次^{6,7}、桑原 聡²、村井 弘之^{1,3}
¹国際医療福祉大学 医学部 脳神経内科、²国際医療福祉大学 塩谷病院 脳神経内科、³国際医療福祉大学 成田病院 脳神経内科、⁴国際医療福祉大学 成田病院 泌尿器科、⁵千葉県立保健医療大学 リハビリテーション学科作業療法学専攻、⁶東邦大学医療センター佐倉病院 脳神経内科、⁷千葉大学 医学部 脳神経内科

【背景】過活動膀胱は尿意切迫感を必須とする症状症候群で、頻尿や場合によっては尿失禁を伴うことがあり、日本では40歳以上の成人の約1000万人以上(14.1%)が罹患していると推定されているが、治療選択肢が少なく、新規の治療の開発が急務である。【目的】仙髄神経根への経皮的低反応レベルレーザー照射がヒトの過活動膀胱に対する安全かつ有効な新しい治療法・治療機器となりうるかを探索的に、自主臨床試験の形で検討した。【対象】過活動膀胱を有する神経または泌尿器科疾患患者 15名【方法】レーザー照射群と対照群(偽レーザー照射)にランダムに割り付けられた(レーザー照射群7例、対照群8例)。レーザー照射は第三仙骨孔の左右に週2回、5分ずつ、6週間行った。排尿日誌による排尿回数の変化量(7週目-1週目)を主要評価項目、排尿日誌、尿流動態検査、国際前立腺症状スコア、キング健康調査票、過活動膀胱スコアを有効性の副次評価項目、有害事象の発現頻度、血圧値(収縮期、拡張期)、脈拍値を安全性の副次評価項目とした。【結果】患者背景に有意差はみられなかった。FAS集団において1週目と7週目の尿意切迫感回数の変化量(対照群: 1.9 \pm 3.4、照射群: -4.2 \pm 2.7) ($p < 0.002$)、最大尿意時膀胱容量の変化量(対照群: -45.3 \pm 45.3、照射群: 215.6 \pm 201.0) ($p < 0.007$)、排尿筋過活動出現時膀胱容量の変化量(対照群: -1.0 \pm 40.1、照射群で74.5 \pm 76.4) ($p < 0.041$)、OABSS合計スコアの変化量(対照群: 0.4 \pm 2.6、照射群: -3.1 \pm 1.2) ($p < 0.006$)などでレーザー照射群で有意な改善が認められた。尿の排出症状、排出機能に有意な変化や有害事象は認められなかった。【結論】今後多数例での検討が必要だが、本試験から、仙髄神経根への経皮的低反応レベルレーザーの反復照射は、尿の排出機能を増悪することなく、かつ安全に蓄尿障害および過活動膀胱を改善する可能性が示唆された。

O-27-6 意思疎通BMIの適応疾患に関するシステマティックレビュー

○中村 拓真^{1,2}、平田 雅之^{1,3}、水野 敏樹³
¹大阪大学大学院医学系研究科 脳機能診断再建学、²京都府立医科大学 脳神経内科、³大阪大学 脳神経外科

【目的】四肢麻痺や構音障害により意思疎通が難しいが、意識障害や高次脳機能障害を認めない患者がいる。そのような患者でも意思伝達を可能にする技術としてBrain-machine interfaces (BMIs)がある。BMIとは人工知能で脳信号を解読することで神経機能を代行する技術である。これまで意思疎通をサポートするBMIの適応患者の例として筋萎縮性側索硬化症(ALS)や閉じ込め症候群などが挙げられてきたが、適応患者の定義は確立しておらず、その原因疾患像や適応患者数に関する報告もなかった。今回我々は意思疎通BMIの適応となる状態をCommunication Failure State (CFS)とし、意思疎通(実用的な会話や筆談)が困難であり、高次脳機能障害がない状態と定義した。CFSの患者数や疾患像を明らかにするため、システマティックレビューを行った。【方法】CFSの原因疾患の候補として筋萎縮性側索硬化症(ALS)、脊髄性筋萎縮症(SMA)、脊髄小脳変性症(SCD)、多系統萎縮症(MSA)、多発性硬化症(MS)、パーキンソン病(PD)、脳性麻痺(CP)、筋ジストロフィー(MD)、脳血管障害、外傷、上位頸髄損傷(cSCI)を挙げた。Pubmed又は医中誌にて検索を行い、各疾患におけるcMCS患者の割合を検討した。検索単語としては各疾患名とキーワード(locked-in state, totally locked-in state, minimal communication state, communication disorder, communication)の組み合わせとした。【結果】各疾患の10万人当たりのCFS有病率はそれぞれALSが1.7-4.1、SMAが0.378、SCDが0.73、MSAが0.44、MSが0、PDが0、CPが0.28-1.6、MDが0、脳血管障害が0.2-0.7、外傷が0.035、cSCIが1.51で合計CFS有病率は5.27-9.49と推定された。【結論】国内の意思疎通BMIの適応患者数は約6000-10000人と推定された。ALS以外にも複数の疾患が意思疎通BMIの適応疾患であると考えられた。

O-28-1 withdrawn

O-28-2 Degradation of Tau Oligomer by Autophagy

○Tadanori Hamano^{1,2}, Miku Imai¹, Ryota Yamamoto¹, Hirohito Sasaki¹, Kanaan Nicholas³, Shigeo Murayama⁴, Maho Morishima¹, Hironobu Naiki¹, Shu-hui Yen¹, Koji Aoki¹, Rei Asano¹, Yuki Kitazaki¹, Tomoisa Yamaguchi¹, Yoshinori Endo¹, Soichi Enomoto^{1,2}, Norimichi Shirafuji^{1,2}, Kouji Hayashi¹, Masamichi Ikawa¹, Osamu Yamamura¹, Yasunari Nakamoto⁵

¹ Department of Neurology, University of Fukui, Japan, ² Department of Aging and Dementia (DAD), University of Fukui, Japan, ³ Michigan State University, USA, ⁴ Brain Bank for Aging Research, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital and Institute of Gerontology, Japan, ⁵ Department of Molecular Pathology, University of Fukui, Japan, ⁶ Department of Neuroscience, Mayo Clinic Jacksonville, USA, ⁷ Department of Pharmacology, University of Fukui, Japan, ⁸ Department of Gastroenterology, University of Fukui, Japan

[Objective] One of the pathological hallmarks of Alzheimer's disease (AD) is neurofibrillary tangles (NFTs) composed of highly phosphorylated tau. It has been suggested that autophagy may play an important role in the degradation of tau. We investigated whether autophagy is involved in the degradation of oligomeric tau by immunohistochemistry (IHC) using autopsied AD brains, and cell culture model of tauopathy. [Methods] The parietal lobes of autopsied 5 control and 5 AD brains were used for IHC using LC3, p62, oligomeric tau specific antibody (TOC-1) and phosphorylated tau antibody (PHF-1). Cell culture model of tauopathy which expresses wild type tau (4R0N) via Tetracycline off induction was treated with autophagy activator, lithium. Reduction of oligomeric tau was examined by Western Blot (WB) analysis. [Results] In the WB of the temporal lobe, LC3-II was generally increased in AD brains compared to control. In addition, IHC showed that oligomeric tau (TOC-1) and LC3 coexisted in AD brains. In AD and control brains with mildly phosphorylated (PHF-1) tau deposition, LC3 was colocalized. However, LC3 was not found in the neurons with extensively phosphorylated tau deposition. LC3 staining was negative, while p62 staining was positive in neurofilament thread. Autophagy activator LiCl decreased oligomeric tau in the cell culture model of tauopathy. [Conclusions] Oligomeric tau and phosphorylated tau colocalized with autophagy markers LC3 and p62. Autophagy activator LiCl decreased oligomeric tau. Present study strongly suggests that oligomeric tau may be degraded by autophagy.

O-28-4 Clonally expanded CD8 T cells at an early stage of beta-amyloid pathology

○Masaki Ohyagi^{1,2}, Mana Iizuka-koga¹, Minako Ito³, Akihiko Yoshimura¹

¹ Department of Microbiology and Immunology, Keio University School of Medicine, Japan, ² Department of Neurological Science, Tokyo Medical and Dental University, Japan, ³ Division of Allergy and Immunology, Medical Institute of Bioregulation, Kyushu University, Japan

BACKGROUND Alzheimer's disease (AD) is the most common neurodegenerative disease with pathological changes such as β -amyloid ($A\beta$) plaques and neurofibrillary tangles. While some molecules of innate immune pathways are genetic risk factors for AD, growing evidence points to a role of the adaptive immune system, especially CD8 T cells. However, it remains unknown whether CD8 T cells have beneficial or detrimental effects. **METHODS** We analyzed the pathological properties of CD8 T cells using *A β* knock-in (*A β ki*) mice which carry familial AD mutations in *A β* . Each experimental group included $n \geq 4$ mice. **RESULTS** T cell deficiency (*Cd3e^{-/-}*) in *A β ki* mice delayed $A\beta$ plaque accumulation. CD4 or CD8 T cell depletion by specific antibodies and in situ coculture with an organotypic brain slice revealed that CD8 T cells contribute to $A\beta$ plaque deposition. Single-cell RNA-seq of brain immune cells showed that *A β ki* mice lacking T cells decreased microglial conversion into disease-associated microglia, and CD8 T cells in *A β ki* mice highly express *Pdcd1* and some chemokines compared with wild-type (WT) mice. T-cell receptor (TCR) repertoire analysis unveiled limited TCR repertoire of CD8 T cells in *A β ki* mice. Retroviral transduction of the TCR in WT CD8 T cells displayed significant expansion in *A β ki* brain and modulated $A\beta$ pathology, suggesting a brain-reactive TCR. In addition, transcriptomic analysis indicated CD8 T cell-neuron crosstalk via activated CCR1/CCL5 axis in $A\beta$ pathology. **CONCLUSION** Our findings may shed new light on brain antigen-dependent clonally expanded CD8 T cells in AD.

O-28-6 RGMa signaling as a novel therapeutic target against vascular and diabetes-related dementia

○Takahide Itokazu^{1,2}, Hiroki Uno², Shinya Yamamoto², Toshihide Yamashita^{1,2}

¹ Neuro-Medical Science, Graduate School of Medicine, Osaka University, Japan, ² Molecular Neuroscience, Graduate School of Medicine, Osaka University, Japan

[Objective] Cognitive impairment is frequently caused by cerebrovascular dysfunction, and lifestyle diseases such as diabetes mellitus (DM) have been identified as a key risk factor for dementia. Although vascular dementia is considered to become more common in the next decade, its therapeutic strategy has not been established besides risk factor management. In this study, we investigated a novel molecular target for treating vascular-related cognitive impairment. [Methods] Bilateral common carotid artery stenosis (BCAS) model was used to address chronic cerebral hypoperfusion pathology ($n=59$). Streptozotocin-induced DM mouse were used as the rodent model for DM ($n=50$). For behavioral testing, novel object recognition test was performed. Immunohistochemical analysis and gene expression assay were also performed. [Results] RGMa, a membrane associated GPI-anchored glycoprotein, was found to be upregulated in the hippocampus of BCAS mouse. We also revealed that pharmacological inhibition of RGMa signaling attenuated BCAS-induced cognitive impairment as well as reduction of neural progenitor cells in the dentate gyrus. We also investigated the possible involvement of RGMa in DM-related cognitive decline, and revealed that RGMa inhibition attenuated hippocampal pathology and cognitive impairment. [Conclusion] We identified RGMa as an underlying key molecule in the hippocampal pathology in mouse models of dementia. RGMa signal inhibition might serve as a novel therapeutic strategy for treating vascular and diabetes-related cognitive impairment.

O-28-3 Amyloid Beta Is Internalized via HSPG, Lipid Raft-Dependent and Rac1-Mediated Macropinocytosis

○Keyoumu Nazere^{1,2}, Tetsuya Takahashi³, Naoyuki Hara⁴, Kazuki Muguruma⁵, Masahiro Nakamori², Yu Yamazaki², Hiroyuki Morino^{1,2}, Hirofumi Maruyama²

¹ Department of Medical Genetics, Tokushima University Graduate School of Biomedical Sciences, Japan, ² Department of Clinical Neuroscience and Therapeutics, Hiroshima University Graduate School of Biomedical and Health Sciences, Japan, ³ Department of Rehabilitation, Faculty of Rehabilitation, Hiroshima International University, Japan, ⁴ Department of Neurology, Hiroshima Municipal Northern Medical Center Asa Municipal Hospital, Japan, ⁵ Department of Neurology, Hiroshima Municipal Rehabilitation Hospital, Japan

[Objective] Amyloid beta ($A\beta$) has been identified as a major component of senile plaques. We investigated the mechanisms by which neuron cells internalize $A\beta$. [Methods] Fluorescent-labeled synthetic $A\beta$ peptides were oligomerized and added to cultured cells. The intracellular $A\beta$ was observed under a confocal microscope. Transferrin and dextran were used as markers of clathrin-dependent endocytosis and macropinocytosis, respectively. Lipid raft disruption and cleavage of heparan sulfate proteoglycans (HSPGs) were performed using methyl- β -cyclodextrin and trypsin. The activities of low molecular weight GTPases Arp6 and Rac1 in the course of $A\beta$ internalization were assessed by G-LISA. [Results] $A\beta$ oligomers were observed intracellularly in an incubation time- and concentration-dependent manner. This internalization was abolished by the addition of macropinocytosis inhibitors, disruption of lipid rafts, and cleavage of HSPGs. The small GTPases Arp6 or Rac1 are known to be activated in association with macropinocytosis, for which only Rac1 showed an approximately 3-fold increase in activity after 7 minutes treatment of $A\beta$ oligomers. In summary, the current study suggests that cells actively internalize $A\beta$ by Rac1-mediated macropinocytosis, which requires HSPGs and lipid rafts. [Conclusion] The clarification of intracellular pathways for the internalization of $A\beta$ oligomers might provide novel potential therapeutic targets for Alzheimer's disease.

O-28-5 In vivo illustration of a new anti-Alzheimer's disease drug effect on neuronal viability in mice

○Yasuomi Ouchi¹, Norihiro Harada², Toshiharu Suzuki³

¹ Dept of Biofunctional Imaging, Hamamatsu University Sch Med, Japan, ² CRL Hamamatsu Photonics KK, Japan, ³ Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Hokkaido University, Japan

Objective: A newly developed peptide for Alzheimer's disease (AD) p3-Alc β 9-19 came through a series of basic bench studies with a promising outcome on neuronal protection, which allows us to go into a clinical study. Before that, to confirm the results obtained in vitro, we used positron emission tomography (PET) with mitochondrial MC-1 imaging tracer and neuroinflammation TSPO tracer on the same *A β ^{NL-F}/A β ^{NL-F}* (APP-KI) AD mice model. **Methods:** A total of 23 mice (five 12-month-old C57BL/6 wild-type, eight APP-KI mice and ten APP-KI mice subcutaneously injected with 1mg/kg p3-Alc β 9-19) were scanned under anesthesia by PET with [18F]BCPP-EF for MC-1 activity and [11C] DPA713 for neuroinflammation using a high-resolution animal PET scanner (SHR38000). The tracer binding on the cerebral cortex and hippocampal region was estimated using the standardized uptake value ratio (SUVR). Statistical analyses were performed with one-way ANOVA and Pearson's correlation. **Results:** AD mice showed a significantly lower value of [18F]BCPP-EF SUVR and a higher level of [11C]DPA713 SUVR in the cortex and hippocampus regions than those in WT mice. The [18F]BCPP-EF SUVR in APP-KI mice was raised to the level similar to those in WT mice after administration of p3-Alc β 9-19. A negative correlation between two tracers' binding seen in APP-KI mice disappeared after p3-Alc β 9-19 administration. **Conclusions:** In vivo imaging confirmed that peripheral administration of p3-Alc β 9-19 restores the viability of mouse brain neurons impaired by the accumulated human amyloid- β 42.

O-29-1 Temporal changes in the expression of microRNAs related to acute ischemia in the gerbil hippocampus

○Yasuhiro Hamada^{1,2}, Tadayuki Takata^{1,2}, Hisakazu Iwama³, Rie Kawakita², Wakako Nonaka^{2,4}, Kazushi Deguchi², Osamu Miyamoto⁵, Takehiro Nakamura⁶, Toshifumi Itano², Tsutomu Masaki²

¹ Department of supportive and promotive medicine of the municipal hospital, Faculty of Medicine, Kagawa University, Japan, ² Department of Gastroenterology and Neurology, Faculty of Medicine, Kagawa University, Japan, ³ Basic Life Science, Faculty of Medicine, Kagawa University, Japan, ⁴ Department of General Medicine, Faculty of Medicine, Kagawa University, Japan, ⁵ Department of Medical Engineering, Faculty of Health Science and Technology, Kawasaki University of Medical Welfare, Japan, ⁶ Department of Physiology 2, Kawasaki Medical School, Japan

Objective: Restoring the expression of dysregulated microRNAs (miRNAs) has reportedly shown therapeutic potential in the gerbil cerebral infarction model. We evaluated the trends in miRNA expression following acute brain ischemia and identified miRNAs that may be therapeutic targets in gerbils. **Methods:** We induced transient brain ischemia in 38, eight-week-old, male gerbils by occluding their bilateral common carotid arteries for 5 min. The gerbils were allowed to recover for 3, 9, 18, 36, or 72 h. We evaluated cognitive function using the Y-maze test. Neuronal cell death was evaluated by quantifying the density of viable neurons in the Cornu d'Ammon 1 region of the hippocampus. miRNA expression profiles in each recovery period were determined using a microarray-based technique. miRNA expression trends from 5 to 72 h were analyzed via the Jonckheere-Terpstra test. **Results:** Cognitive function declined along with increased neuronal cell death from 36 to 72 h after ischemia. Expression of 63 and 32 miRNAs was significantly upregulated and downregulated, respectively, monotonically. Of the 32 downregulated miRNAs, 18 showed the largest reduction in expression 5 to 9 h after ischemia. A subset of these downregulated miRNAs (miR-204-5p, miR-34c-5p, miR-211-5p, miR-34b-3p, and miR-199b-3p) are associated with brain ischemia and neuropsychiatric disorders. **Conclusion:** These miRNAs may be potential therapeutic targets for cerebral infarction. Restoring the expression of these miRNAs immediately after stroke may prevent cognitive decline and neuronal cell death.

O-29-2 Neuroinflammation accelerates the brain atrophy after hemorrhage stroke

○Sungpil Joo

Chonnam National University Hospital, Korea

Objective: Brain atrophy may be accelerated after brain injury. The purpose of this study is to measure brain volume after subarachnoid hemorrhage (SAH) and intracerebral hemorrhage (ICH) to confirm the progression of brain atrophy over time and to investigate related risk factors, especially focusing on proinflammatory cytokine. **Methods:** A total of 1226 patients presented with SAH and 213 patients with ICH was enrolled over 10 years. Among them, 53 of SAH and 78 of ICH were finally included in this study. We measured the brain volume in a specific section using computed tomography images and investigated factors that may affect volume change. We also investigated the level of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokine to find out the correlation analysis between brain atrophy and neuroinflammation in both blood and CSF. **Results:** In the SAH group, the difference in volume at 6 months versus 12 months and at 12 months versus 24 months was statistically significant respectively. By multivariate analysis, a significant correlation was found with brain atrophy and sex, the presence of ICH, and diabetes respectively. In univariate and multivariate logistic regression models, there is no significant factors associated with a contralateral brain volume loss. The level of proinflammatory level was increased in CSF in both groups. **Conclusion:** Brain atrophy is accelerated after hemorrhagic stroke, especially with old age, ICH, diabetes, and in female individuals. These findings are very important to predict changes of cognitive function over time.

O-29-4 Suppression of inflammation via PCSK9 inhibition can improve outcome after ischemic injury

○Atsushi Mizuma, Masanari Shirafuji, Natsuko Fujii, Saori Kohara, Takato Abe, Eiichiro Nagata

Department of Neurology, Tokai University School of Medicine, Japan

Objective: The correlation of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9) expression after brain ischemia is still unclear. Recently, sterol regulatory element-binding protein2 (SREBP2) has been reported as a regulator of PCSK9. We previously reported the interaction of SREBP2 with PCSK9 in brain ischemia. Here we explore neuroprotective effect via PCSK9 inhibition focused on acute inflammation in ischemic injury. **Methods:** 2-3 months old C57/B6 male mice (n=21) were subjected to distal middle cerebral artery occlusion (dMCAO). To assess the neurological outcome, and ischemic brain injury in related with PCSK9 & SREBP2 expression and treatment by PCSK9 inhibition, 21 mice were used in our study and divided into 3 groups; treatment by vehicle (n=7), treatment by SREBP2 inhibitor (anacetrapib [ANA]; n=7) and PCSK9 inhibitor (evolocumab; n=7). Mice euthanized 7 days after MCA occlusion to evaluate neurological dysfunction and CD11b suppression via PCSK9 inhibition. We also evaluated ischemic volume. To evaluate neurological dysfunction, we performed several behavior studies: modified Bederson Score, elevated body swing test, sticky tape test, and corner test. **Results:** Neurological assays at 1, 3, and 7d post-dMCAO were significantly improved in dMCAO-treatment group (p<0.001), compared with dMCAO-vehicle. PCSK9 inhibition also significantly reduced infarct volume (p<0.05). Stroke-induced inflammation was suppressed by PCSK9 inhibition (p<0.01). **Conclusions:** PCSK9 inhibition can improve neurological outcome via suppression of stroke-induced inflammation.

O-29-6 Polycomb group complex regulates neurogenesis after transient ischemia in gerbil hippocampus○Yoshihide Sehara¹, Yuka Hayashi^{1,2}, Ryota Watano¹, Kenji Ohba¹, Kuniko Shimazaki³, Kensuke Kawai³, Hiroaki Mizukami¹¹Division of Genetic Therapeutics, Center for Molecular Medicine, Jichi Medical University, Japan, ²Department of Neurology, Jichi Medical University Saitama Medical Center, Japan, ³Department of Neurosurgery, Jichi Medical University, Japan

[Objective] Neurogenesis persists during the whole life in the dentate gyrus of hippocampus. Further, the neurogenesis increases after ischemia, although the mechanisms have not been elucidated. This study focuses on the role of polycomb group complex (PcG) after transient ischemia, which regulates gene silencing through histone methylation. **[Methods]** We made adeno-associated virus (AAV) vector carrying small interfering RNA (siRNA) targeting Ezh2, which is a core component of PcG. For the control group, nontargeting (NT) siRNA was also prepared. Four-week-old male gerbils were injected with 3.4×10^{10} viral genomes of AAV vector into the right hippocampus. At the age of 6 weeks, the animals were operated with 5-min-occlusion of bilateral carotid arteries. At the age of 7 weeks, the animals were injected with 5-Ethynyl-2'-deoxyuridine (EdU, 50 mg/kg body weight, twice) intraperitoneally to label newborn cells. At the age of 9 weeks, the animals were decapitated for the histological analysis (N = 5, each). **[Results]** In the NT siRNA + ischemia group, the EdU-positive cells were significantly increased compared to the control. However, Ezh2 siRNA + ischemia group showed significantly smaller number of EdU-positive cells, compared to NT siRNA + ischemia group. (Control: 20.4 ± 3.1 ; NT siRNA + sham: 14.8 ± 1.4 ; Ezh2 + sham siRNA: 17.0 ± 2.2 ; NT siRNA + ischemia: 64.2 ± 6.1 ; Ezh2 siRNA + ischemia: 32.8 ± 5.8 . Control vs NT siRNA + ischemia, p < 0.001; control vs Ezh2 siRNA, not significant). **[Conclusions]** Ezh2 abolished the post-ischemic increase of neurogenesis in the gerbil hippocampus.

O-29-3 The role of polymorphonuclear myeloid-derived suppressor cells (PMN-MDSCs) and neutrophils in strokeHaomin Yan¹, Tomohiro Kawano¹, Hideaki Kanki¹, Shintaro Sugiyama¹, Takeshi Ikegami¹, Kumiko Nishiyama¹, Munehisa Shimamura³, Shinichi Nagano^{1,2}, Hideki Mochizuki¹, Tsutomu Sasaki^{1,2}¹Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Osaka University, Japan, ²Department of Neurotherapeutics, Graduate School of Medicine, Osaka University, Osaka, Japan, ³Department of Health Development and Medicine, Osaka University Graduate School of Medicine, Japan

Objective: Immune cells play vital roles in the pathology of stroke. Neutrophils and polymorphonuclear myeloid-derived suppressor cells (PMN-MDSCs) share a similar phenotype and have attracted increasing attention in immune regulation research, yet their dynamics in ischemic stroke remain elusive. **Methods:** 192 mice were randomly intraperitoneally treated with anti-Ly6G monoclonal antibody (mAb) or saline. Distal middle cerebral artery occlusion (dMCAO) and transient middle cerebral artery occlusion (tMCAO) were applied to induce experimental stroke, and mice mortality was recorded until 28 days after stroke. Foot fault test and cylinder test were utilized to evaluate neurological deficits. Immunofluorescence staining was conducted to confirm Ly6G neutralization and detect activated neutrophils and CD11b⁺Ly6G⁺ cells. Fluorescence-activated cell sorting (FACS) was performed to evaluate PMN-MDSC accumulation in brains and spleens after stroke. **Results:** Anti-Ly6G antibody successfully depleted Ly6G expression in mice cortex but did not alter cortical physical vasculature. Prophylactic anti-Ly6G antibody treatment ameliorated ischemic stroke outcomes in the subacute phase, suppressed activated neutrophil infiltration into parenchyma and decreased NETs formation in penumbra after stroke. Additionally, prophylactic anti-Ly6G antibody treatment reduced PMN-MDSC accumulation in ischemic hemisphere. **Conclusion:** Our study suggested a novel therapeutic approach for ischemic stroke via prophylactic anti-Ly6G antibody administration.

O-29-5 Vessel-associated microglia precede cerebrovascular changes in a chronic hypertension model○Takashi Koizumi¹, Katsutoshi Taguchi¹, Ikuko Mizuta², Toshiki Mizuno², Masaki Tanaka²¹Dept. of Anatomy and Neurobiology, Kyoto Prefectural University of Medicine, Japan, ²Dept. of Neurology, Kyoto Prefectural University of Medicine, Japan

Objective: Microglial regulation of blood-brain barrier permeability is an emerging of interest in systemic inflammatory conditions. Chronic hypertension can also induce mild systemic inflammation and is a major factor in cerebral small vessel disease (cSVD). However, the dynamics of microglia in chronic and sporadic hypertension remain poorly understood. We aimed to clarify the process of microglia dynamics using a chronic hypertension model, the deoxycorticosterone acetate (DOCA)-salt-treated Wistar rats. **Methods:** the hemi-nephrectomized rats were randomly divided into DOCA-salt and control groups. To investigate the expression profiles of markers for microglia, the animals were subjected to immunohistochemical and biochemical studies in 2, 3, or 4 weeks of DOCA-salt or control groups (n=3 in each group). **Results:** in the DOCA group, hypertension occurred after 2 weeks when CLDN5 expression in vessel walls was increased and vessel-associated microglia (VAM) were also increased, although the vessel structures were normal. Three weeks of DOCA-salt administration significantly increased inflammatory VAM and the vessel wall collapsed after 4 weeks of administration. **Conclusions:** We concluded that hypertension-induced changes in vascular endothelial function result in microglial activation and migration to the vascular sides prior to vessel wall disruptions. Our results suggest that VAM could potentially regulate vascular physiology and work as initial key players in the development of hypertension-induced cSVD.

O-30-1 withdrawn

O-30-2 Dysregulated endocannabinoid system is a therapeutic target for amyotrophic lateral sclerosis

○Daisuke Ito, Atsushi Hashizume, Yohei Iguchi, Shinichiro Yamada, Yoshiyuki Kishimoto, Shota Komori, Madoka Iida, Masahisa Katsuno
Nagoya University Graduate School of Medicine, Department of Neurology, Japan

[Objective] This study aims to reveal metabolomic biomarkers of sporadic amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and to develop therapy targeting metabolomic changes. [Method] Subjects with sporadic ALS and healthy controls (HC) were recruited. Disease severity was evaluated with ALSFRS-R longitudinally. Metabolome analysis on serum of subjects was performed with UPLC-MS/MS. Chemical compounds which modulate changed metabolic pathways in ALS subjects were screened by in vitro viability assay with TDP-43 (A315T) and SOD1 (G93A) cellular models of ALS. Hit chemical compounds were further administered to SOD1 (G93A) transgenic mice. Body weight, rotarod test, survival and pathology of lumbar spinal cord were analyzed. RNA sequence of spinal cords was performed. [Result] Twenty-six subjects with sporadic ALS and 10 HCs were analyzed. Metabolomics demonstrated several metabolic pathways including endocannabinoids which were dysregulated in rapid progressed ALS subjects. Several endocannabinoids were increased in rapid progressed ALS. In vitro analysis demonstrated favorable efficacy of PF-04457845, a fatty acid amide hydrolase inhibitor which inhibits degradation of endocannabinoids. Oral administration of PF-04457845 extended survival and attenuated motor neuron loss in the mutant SOD1 mice. RNA-sequence of spinal cord revealed PF-04457845 activated IL-13 signaling which modulates microglial polarization. [Conclusion] Endocannabinoid metabolism is a progression factor of sporadic ALS. PF-04457845 ameliorates murine model of ALS through IL-13 activation.

O-30-4 The reliability study for Japanese version of Columbia Muscle Cramp Scale in ALS

○Masahiro Sawada¹, Takehisa Hirayama¹, Masaru Yanagihashi¹, Koji Fukushima², Yuishin Izumi², Tameto Naoi³, Mitsuya Morita³, Hitoshi Warita⁴, Masashi Aoki⁴, Yohei Iguchi⁵, Masahisa Katsuno⁵, Nobuhiro Ogawa⁶, Makoto Urushitani⁷, Tomohiko Ishihara⁷, Osamu Onodera⁷, Yoshitaka Murakami⁸, Osamu Kano¹
¹ Department of Neurology, Toho University Faculty of Medicine, Japan, ² Department of Neurology, Tokushima University Graduate School of Biomedical Sciences, Japan, ³ Rehabilitation Center, Jichi Medical University Hospital, Japan, ⁴ Department of Neurology, Tohoku University Graduate School of Medicine, Japan, ⁵ Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Japan, ⁶ Department of Neurology, Shiga University of Medical Science, Japan, ⁷ Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University, Japan, ⁸ Department of Medical Statistics, Toho University Faculty of Medicine, Japan

[Objective] Columbia Muscle Cramp Scale (CMCS) is a useful tool for evaluating muscle cramps commonly observed in ALS patients. We translated the CMCS into Japanese and evaluated its reliability. [Methods] Total 30 ALS patients (male:17, female: 13) from seven facilities were evaluated twice by two evaluators (doctors, nurses, physical therapists, occupational therapists, and Speech-language-Hearing Therapists). We used Kappa statistics to examine a degree of agreement in inter- and intra-reliability. Weighted kappa statistics and 95% confidence interval was applied for accounting multiple ordered response. All statistical analysis was performed by SAS 9.40. [Results] The average age was 60.4 years (standard deviation: 10.4, range: 39-77). The kappa statistics of inter-rater reliability in CMCS items showed fairly good agreement, ranged from 0.56 (cramp triggering) to 0.91 (daily activity) in visits 1 and 0.51 (severity) to 0.96 (daily activity) in visit 2. The kappa statistics of intra-rater reliability in CMCS items also showed fairly good agreement, ranged from 0.45 (frequency) to 0.79 (cramp triggering). [Conclusions] The Japanese version of the CMCS has demonstrated inter-rater and inter-rater reliability agreement and is expected to be a useful scale in the evaluation of muscle cramp in ALS patients.

O-30-6 Efficacy, Safety and Tolerability of High Caloric Diet in Amyotrophic Lateral Sclerosis

○Karen Joy B. Adiao, Mario B. Prado, Karlo M. Pedro
University of the Philippines - Philippine General Hospital, Philippines

Background Several randomized clinical trials were done to determine whether supplementation with a high caloric diet, either through carbohydrate or lipid supplementation, is safe, tolerable and improves survival. However, most of these trials are small and the results are conflicting. **Methods** Randomized prospective trials utilizing high caloric supplementation among ALS patients were systematically searched in Medline, Cochrane, Embase, Scopus, Prospero and Herdin by 2 neurologists independently. Journal articles deemed relevant were assessed for eligibility. **Results** There were 57 articles obtained from databases, 49 of which were excluded. Four articles were further excluded since all of them had different interventions. Overall, there were 311 ALS patients included in the study, 176 of them were from the intervention group while 135 were used as controls. Overall, high caloric supplementation in ALS is deemed safe and tolerable, and when adverse events, tolerability and mortality are combined using meta-analysis. Although in most journals the efficacy of giving high caloric supplementation has been generally beneficial, some of the outcome parameters are not statistically different from controls when studies are combined using meta-analysis. **Conclusions** Current evidence suggests that high caloric supplementation is generally safe and tolerable for patients with ALS. However, it has not been shown to be efficacious in improving weight and functional disability.

O-30-3 Japan REgistry for Adult subjECTs of Spinal Muscular Atrophy (jREACT-SMA) : 1-Year Interim Results

○Kentaro Sahashi¹, Toshio Saito², Hiroshi Takashima³, Fumiaki Tanaka⁴, Yachiyo Kuwatsuka⁵, Atsushi Hashizume⁶, Taihei Homma⁷, Hiromitsu Kawata⁸, Masahiko Ando⁵, Masahisa Katsuno¹, jREACT study group⁹

¹ Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan, ² Division of Child Neurology, Department of Neurology, National Hospital Organization Osaka Toneyama Medical Center, Osaka, Japan, ³ Department of Neurology and Geriatrics, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Kagoshima, Japan, ⁴ Department of Neurology and Stroke Medicine, Yokohama City University Graduate School of Medicine, Yokohama, Japan, ⁵ Department of Advanced Medicine, Nagoya University Hospital, Nagoya, Japan, ⁶ Department of Clinical Research Education, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan, ⁷ Neuromuscular Disease, Medical, Biogen Japan Ltd., Tokyo, Japan, ⁸ Medical Affairs Division, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd., Tokyo, Japan, ⁹ jREACT study group, Japan

Objective: The ongoing jREACT-SMA study (UMIN 000042015) aims to understand SMA treatment effects and natural history in adult patients (pts) with SMA (enrolment Dec 2020 to Mar 2022; planned data collection to Nov 2025). This jREACT interim analysis provides baseline (BL) (ie, at enrolment) characteristics and 1-year (yr) outcomes for adult pts with SMA. **Methods:** This is a longitudinal observational study prospectively collecting pt clinical data at least once a year for 5 years. BL characteristics and change data from BL at 1 yr for body weight (BW), % respiratory vital capacity (VC), motor functions (walking ability, HFMSSE, RULM), quality of life (SMAFRS-R, mRS), SMA treatment, tube feeding, and artificial ventilation were assessed. **Results:** As of 13 Oct 2022, 113 pts were registered, of whom 71 pts had 1-yr data. At BL, 56% were male, median age was 41 yrs (range: 18-78), 93% had type II or III SMA, mean (SD) BW was 47.8 kg (19.3), and 79 % were treated. Median change in the entire cohort (BL to 1 yr, regardless of treatment status) was 0.7% for BW and 22% for % VC. Pts walking alone at BL and 1 yr were 19% and 21%, respectively. Median total scores at BL and 1 yr were: HFMSSE, 4 and 5; RULM, 17 and 18; and SMAFRS-R, 8 and 7, respectively. Severe mRS (score=5) was reported by 62% and 59% at BL and 1 yr, respectively. Pts receiving tube feeding at BL and 1 yr were 2% and 3%, respectively, and those on artificial ventilation were 30% and 31%, respectively. **Conclusion:** The impact of treatment will be detailed and discussed in the congress presentation.

O-30-5 The reliability of Japanese version Primary Lateral Sclerosis Functional Rating Scale (PLSFRS)

○Masaru Yanagihashi¹, Takehisa Hirayama¹, Mari Shibukawa¹, Junpei Nagasawa², Koji Fujita², Yuishin Izumi², Mitsuya Morita³, Kota Bokuda⁴, Kazushi Takahashi⁴, Kazuaki Kana⁵, Naoki Atsuta⁶, Yohei Iguchi⁷, Masahisa Katsuno⁷, Yoshitaka Murakami⁸, Osamu Kano¹
¹ Department of Neurology, Toho University Faculty of Medicine, Tokyo, Japan, ² Department of Neurology, Tokushima University Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima, Japan, ³ Rehabilitation Center, Jichi Medical University Hospital, Shimotsuke, Japan, ⁴ Department of Neurology, Tokyo Metropolitan Neurological Hospital, Tokyo, Japan, ⁵ Department of Neurology, Fukushima Medical University School of Medicine, Fukushima, Japan, ⁶ Department of Neurology, Aichi Medical University School of Medicine, Aichi, Japan, ⁷ Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Japan, ⁸ Department of Medical Statistics, Toho University Faculty of Medicine, Tokyo, Japan

[Objective] To assess the reliability and the consistency of the Japanese version of the Primary Lateral Sclerosis Functional Rating Scale (PLSFRS). [Methods] Japanese patients who were eligible and consented according to inclusion and exclusion criteria were enrolled. The total number of patients who could complete the evaluation is 15 patients. The evaluation of PLSFRS is performed by the face-to-face examination by the first evaluator at the time of registration and 8 weeks later, followed by the face-to-face examination and the telephone interview by another evaluator 4 weeks after the registration. The reliability of intra-rater is by the evaluation at the time of registration and 8 weeks later, and that of inter-rater is by that at the time of registration and 4 weeks after the registration. We statistically analyze the intra-rater and inter-rater reliability about each item of PLSFRS and the consistency of PLSFRS total score between the face-to-face examination and the telephone interview with Excel ver2210 and SPSS statics 29.0.0. This study protocols were approved by the ethics committee of all participating institutions. [Results] The quadratic weighted kappa coefficient on intra-rater and inter-rater are substantial agreement (intra-rater; 0.691-1.000, inter-rater; 0.634-1.000). Moreover, the intraclass correlation coefficient (ICC) was 0.997 (95% CI, 0.992-0.999). [Conclusions] This study may provide the Japanese version of PLSFRS with the intra-rater, inter-rater reliability and the consistency between the face-to-face examination and the telephone interview.

O-31-1 Early Management of Respiratory Failure as a Prognosticative Tool In managing MillerFischer Syndrome

○Muhamad Syis S. Bin Zulkippli¹, Zainalabidin A. Bin Mohamad @ Ismail², Alwi A. Abdul Rahman³, Shuib S. Bin Rambat⁴
¹ Bentong Hospital, Pahang, Malaysia, ² Tengku Ampuan Afzan Hospital, Kuantan, Pahang, Malaysia, ³ Selayang, Selangor, Malaysia, ⁴ Malaysian Japanese Institute of Technology, UTM, Malaysia

ABSTRACT:Miller Fischer syndrome (MFS) is a sub-diagnosis of *Guillain-Barre Syndrome* characterized by ataxia, areflexia and ophthalmoplegia and lead to respiratory failure. This is a case of a 50-year-old gentleman who was presented with *Leptospirosis* and *Miller Fisher Syndrome* with respiratory failure. **CASE PRESENTATION:** A 50-year-old guy had diarrhoea for 7 days. He was brought to Emergency Department. He was lethargic, jaundiced with absence of patella reflex of left leg and abnormal gait. Blood parameters showed elevation of *liver enzymes* with increased creatine-kinase. His temperature was 40°C. He received *Ceftriaxone* 2 gm stat and intubated due to worsening of respiratory status. CT brain was normal. *Leptospirosis* serology was positive. The final diagnosis was *Septic Shock secondary to Leptospirosis and complicated with Miller Fischer syndrome*. Pulmonary function worsening but improved with immunoglobulin. **DISCUSSION:** MFS may involved respiratory component. In this case, respiratory muscle paralysis improved with immunoglobulin. Early intubation was mandatory in this case. **CONCLUSION:** Clinical assessment is crucial in management and prognostication of *MFS*. Delay in anticipating respiratory issue is detrimental. Advance airway is mandatory to augment the patient's positive response towards the treatment. Rapid clinical assessment in managing respiratory failure in *MFS* will prevent further complication.

O-31-2 withdrawn

O-31-3 Clinical diversity of patients with neuronal intranuclear inclusion disease (NIID) (3rd report)

○Tomoko Okamoto¹, Tasuku Ishihara¹, Tadashi Tsukamoto¹, Toshiyuki Yamamoto¹, Yuji Saitoh¹, Kyoko Kanazawa¹, Reiko Saika¹, Munetake Yoshitomi², Keiya Iijima², Masaki Takao³, Naomichi Matsumoto⁴, Noriko Sato⁵, Yuji Takahashi¹

¹Department of Neurology, National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry, Japan, ²Department of Neurosurgery, National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry, Japan, ³Department of Laboratory Medicine, National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry, Japan, ⁴Department of Human Genetics, Yokohama City University Graduate School of Medicine, Japan, ⁵Department of Radiology, National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry, Japan

[Objective] To investigate the clinical features of patients with NIID. [Methods] We retrospectively studied the clinical course, electrophysiological features, and brain MRI of 23 patients with NIID diagnosed by skin biopsy or genomic analysis at our hospital. Long-read genomic sequencing was conducted in nine patients. [Results] Age of onset in the 23 NIID cases (12 men, 11 women) was 16-69 years, and the period from onset of symptoms to diagnosis was 1-18 years. Initial diagnosis was variable, including cerebral infarction, Alzheimer's disease, chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, spinocerebellar degeneration (SCD), mitochondrial disease (MD), familial hemiplegic migraine, and normal pressure hydrocephalus (NPH). Two patients with NPH were fitted with ventriculo-peritoneal shunts. Encephalitis-like symptoms, headaches and intractable epilepsy during clinical course were seen in 4, 4 and 2 cases, respectively. In terms of typical NIID MRI findings, distinct high-intensity signals in the corticomedullary junction on diffusion-weighted brain MRIs were seen in 12 cases, and medial cerebellar hemisphere beside the vermis and middle cerebellar peduncle in FLAIR images was seen in 14 and 10 cases, respectively. Nerve conduction studies showed reduced velocity and amplitude of motor and sensory nerves in 20 cases. [Conclusions] There is a wide range of clinical NIID phenotypes, and NIID is an important disorders to be considered during differential diagnosis in cases of dementia, peripheral neuropathy, SCD, NPH, MD, encephalitis, epilepsy, and headaches.

O-31-4 Anti-Annexin A2 autoantibodies relate to neuropathic pain

○Kaoru Kashu, Takayuki Fujii, Hidenori Ogata, Sato Yoshidomi, Ryo Yamasaki, Noriko Isobe
Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Japan

[Objective] Autoantibodies to Annexin A2 (ANXA2), which is expressed in endothelial cells and regulates fibrinolysis, are the pathogenic antibodies in antiphospholipid syndrome. ANXA2 is also expressed in pain-conducting neurons and associated with neuropathic pain (NP). However, there are no studies on the relation between anti-ANXA2 autoantibodies (ANXA2-IgG) and NP. In this study, we assessed the prevalence and clinical significance of ANXA2-IgG in NP patients. [Methods] We screened 37 patients with NP and 82 non-NP subjects including 50 healthy controls and 32 patients with neurological diseases for serum ANXA2-IgG using enzyme-linked immunosorbent assay with recombinant ANXA2. Moreover, we assessed IgG subclasses, cerebrospinal fluid (CSF) ANXA2-IgG, and demographic features in serum ANXA2-IgG-positive patients. [Results] The frequency of ANXA2-IgG was higher in NP patients than in non-NP subjects [10.8% (4/37) vs. 1.2% (1/82), $p = 0.03$]. In subclass analysis, 80% (4/5) had predominant IgG1. CSF ANXA2-IgG was found in 80% (4/5) of serum ANXA2-IgG-positive patients. The underlying diseases in serum ANXA2-IgG-positive NP patients were chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) (n=2), Guillain-Barré syndrome (n=1), and paraneoplastic syndromes (n=1). One non-NP subject with serum ANXA2-IgG was a CIDP patient with dysesthesia. Serum ANXA2-IgG-positive-patients were all male and showed recurrent disease course (80%) and response to immunotherapy (60%). [Conclusions] ANXA2-IgG is associated with NP and a potential biomarker for immunotherapy-responsive NP.

O-31-6 Assessment of small fiber involvement in autoimmune nodopathy by quantitative sensory testing

○Takayuki Fujii, Hidenori Ogata, Ryo Yamasaki, Noriko Isobe
Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Japan

[Objective] Recent studies showed high frequency of neuropathic pain (NP) in patients with neurofascin 155-IgG-positive (NF155+) and contactin 1-IgG-positive (CNTN1+) autoimmune nodopathy (AN), which suggested that AN might involve the small fiber (SF) damage. In this study, we aimed to clarify the presence of SF involvement in AN using quantitative sensory testing (QST). [Methods] We enrolled 8 NF155+ and 3 CNTN1+ AN patients who underwent current perception threshold (CPT) testing which can elucidate the functional status of large myelinated fibers (A fibers), small myelinated fibers (A δ fibers), and unmyelinated fibers (C fibers) by measuring the CPT at settings of 2000, 250, and 5 Hz, respectively, at the unilateral median, ulnar, peroneal, and sural nerves. Results that lay outside normal range were defined as abnormal. We also collected their clinical data. [Results] Three out of 8 NF155+ and all the 3 CNTN1+ patients had NP. The ratio of CPT abnormalities of A β , A δ , and C fibers respectively in NF155+ patients were as follows: median nerve (100%, 50%, 63%), ulnar nerve (100%, 73%, 63%), peroneal nerve (100%, 63%, 38%), and sural nerve (75%, 50%, 25%), while those in CNTN1+ patients were as follows: median nerve (67%, 33%, 67%), ulnar nerve (67%, 0%, 33%), peroneal nerve (100%, 0%, 100%), and sural nerve (67%, 0%, 67%). Immunotherapy improved the CPT abnormalities of A δ and C fibers as well as A β fibers in 2 NF155+ and 1 CNTN1+ patients, resulting in relieving NP and paresthesia. [Conclusions] We firstly demonstrated SF involvement in AN by QST.

O-31-5 Electrophysiologic profile of Filipino patients chronically exposed to Arsenic

○Mario Jr B. Prado^{1,2,3}

¹University of the Philippines Manila College of Medicine, Philippines, ²Department of Neurosciences, Philippine General Hospital, Philippines, ³University of the Philippines Manila College of Public Health, Philippines

Introduction: When ingested in large amounts, acute arsenic intoxication presents with GBS like manifestation. More commonly however, arsenic polyneuropathy is acquired thru several years of exposure accompanied by other systemic signs and symptoms. **Objectives:** To describe the electrophysiologic profile of patients chronically exposed to arsenic in a local community in Central Luzon Philippines. **Methods:** Twenty two patients from a local community with elevated Arsenic level in the drinking water with or without subjective sensory symptoms were included in the study. Those who met the inclusion criteria and provided signed written consent for the nerve conduction study and electromyogram were admitted and examined. **Results:** The median age was 47.5 years (range: 28 to 84 years), 54.5% of which were males. Around 82% (18 out of 22) had evidence of neuropathy. Of this, 59% (n=13) had primary axonal loss, 13.6% (n=3) had demyelinating polyneuropathy and 9.1% (n=2) had evidence of conduction slowing in the carpal tunnel alone. Around 45% (n=10) had sensory and motor involvement, 18.2% (n=4) had pure motor manifestation, while 9.1% had sensory abnormality alone. Around 41% (n=9) had subclinical carpal tunnel syndrome with or without other forms of neuropathy. One patient had evidence of cubital tunnel slowing. **Conclusion:** Among people exposed chronically to Arsenic, there is increased risk of primary axonal degeneration detected through NCS.

O-32-1 Muscle pathology of BMD mouse models carrying sever- and milder-form exon-deletions

○Daigo Miyazaki^{1,2}, Mitsuto Sato^{1,5}, Naoko Shiba³, Takahiro Yoshizawa⁴, Akinori Nakamura^{1,6}

¹Department of Medicine (Neurology and Rheumatology), Shinshu University School of Medicine, Japan, ²Shinshu Medical Care Collaboration Center (Division of Support for Intractable Disease), Shinshu University Hospital, Japan, ³Institute for Biomedical Sciences, Shinshu University, Japan, ⁴Research Center for Supports to Advanced Science, Shinshu University, Japan, ⁵Department of Brain Disease Research, Shinshu University School of Medicine, Japan, ⁶Department of Clinical Research, National Hospital Organization Matsumoto Medical Center, Japan

[Objective] Natural history study of Becker muscular dystrophy (BMD) revealed that the phenotype may be associated with genotype of the *DMD* gene; however, the underlying mechanisms remain unclear. We produced BMD mouse models, having exon 45-47 deletion in *DMD* (ex45-47 del.) with the most frequent and representative phenotype of BMD, having ex45-48 del. with the second most frequent and milder phenotype, or having ex45-49 del. with the most severe phenotype, by genome editing. [Methods] We compared muscle strength and muscle pathology among ex45-48del., ex45-47 del., ex45-49 del. mice, littermate wild type (WT) mice, and age-matched dystrophin-lacked *mdx* mice. [Results] Forelimb grip tests at four-weeks revealed ex45-47 del., ex45-49 del., and *mdx* mice were significantly weak compared with WT and ex45-48 del. mice (n=10). Especially, ex45-49 del. mice were weak at the close levels to that of *mdx* mice. At twelve-weeks, grip strength became weak in ex45-48 del. mice, not only in ex45-47 del., ex45-49 del., and *mdx* mice. Tibialis anterior muscle pathology at four-weeks showed increased centronuclear-fibers in ex45-48 del., ex45-47 del., and 45-49 del. mice, whereas less than that of *mdx* mice. Opaque-fibers were increased especially in ex45-49del. mice at the close levels to that of *mdx* mice. [Conclusion] Mouse models carrying ex45-48del., ex45-47 del., and ex45-49 del. might be reflecting the pathology of human BMD, and can be useful to elucidate the mechanisms of BMD severities. We hope to use these models for various analyses and for the development of BMD treatments.

O-32-2 Specific Alterations of Lipidome in Urine-derived Cells from Duchenne Muscular Dystrophy's Patients○Katsuhiko Kunitake¹, Tomomi Yoshida-hashidate², Hideo Shindou^{2,3}, Yoshitsugu Aoki¹¹Department of Molecular Therapy, National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry (NCNP), Japan,²Department of Lipid Signaling, Research Institute, National Center for Global Health and Medicine (NCGM), Japan, ³Department of Medical Lipid Science, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Japan

[Objective] Lack of dystrophin caused by mutations in the *DMD* gene increases the permeability of myofiber plasma membranes to calcium ions, leading to progressive muscle wasting in Duchenne muscular dystrophy (DMD). Although the biological meaning is still unclear, alterations of phosphatidylcholine (PC) by lipidomic analysis are reported in dystrophic muscles, including high levels of PC 34:1 and low levels of PC 34:2. Incidentally, urine-derived cells (UDCs) are human primary cultured cells isolated non-invasively and repeatedly by urine collection. To date, we have reported an efficient method of reprogramming UDCs directly into myogenic cells by transducing the *MYOD1* gene. Here we hypothesize that the disease-specific PC alterations could be observed in UDCs from patients with DMD (DMD-UDCs). [Methods] We transduced the *MYOD1* gene into 4 UDCs from healthy individuals (WT-UDCs) and 4 DMD-UDCs to differentiate into myotubes. Using those myotubes, we evaluated PC profiles by LC-MS. [Results] Regarding PC 34:1 and 34:2, we could not detect significant difference between DMD- and WT-UDCs by LC-MS. Instead of those PCs, we detected different levels of PC 32:1 and 36:4 between them. [Conclusions] We demonstrate that the new specific PC alterations are seen in the DMD-UDCs. Next, we will examine whether the lipidomic profile can be changed according to dystrophin restoration following exon-skipping for DMD. Successful elucidation of the biological meaning of PC alterations in DMD might pave the way for the development of PC-modulating therapy for the disease.

O-32-4 Nationwide survey of patients with multisystem proteinopathy (MSP) in Japan○Satoshi Yamashita^{1,2}, Yuji Takahashi³, Jun Hashimoto⁴, Masahisa Katsuno⁵, Masashi Aoki⁶¹International University of Health and Welfare Narita Hospital, Japan,²Kumamoto University Graduate School of Medical Sciences, Japan,³National Center of Neurology and Psychiatry, Japan, ⁴National Hospital Organization Osaka Minami Medical Center, Japan, ⁵Nagoya UniversityGraduate School of Medicine, Japan, ⁶Tohoku University Graduate School of Medicine, Japan

[Objective] Multisystem proteinopathy (MSP) is an inherited disorder in which protein aggregates with TDP-43 form in multiple organs, including skeletal muscle, bone, and the central nervous system. Mutations in the *VCP*, *HNRNPA2B1*, *HNRNPA1*, *SQSTM1*, and *MATR3* genes have been reported as the causative genes. The purpose of this study is to conduct a nationwide epidemiological survey based on the diagnostic criteria established by the study group of MSP of the Ministry of Health, Labour, and Welfare. [Methods] We conducted a nationwide epidemiological survey by primary and secondary questionnaires among 6235 specialists of the Japanese Society of Neurology. [Results] In the primary survey, 47 patients with MSP were identified: 12 definite, 22 probable, 11 possible, and 2 non-applicable gene mutation cases. In the secondary investigation of the 19 patients, inclusion body myopathy was the most common initial symptom at 73%, followed by motor neuron disease in 11%, frontotemporal dementia (FTD) in 8%, and Paget's disease of bone (PDB) in 8%, with no cases of parkinsonism. Laboratory investigations showed a high frequency of serum CK elevation, and abnormalities on needle electromyography, muscle histology, brain MRI and perfusion SPECT. In contrast, few cases had undergone serum and bone-type ALP, bone X-ray, bone scintigraphy and histology, or dopamine transporter scintigraphy. [Conclusions] Our observation of a comparatively low frequency of FTD and PDB may suggest that ethnic differences affect the phenotype of MSP, or the disease subtypes may not be properly diagnosed.

O-33-1 末梢神経磁界からみた活動電位の伝播と生理学的特徴○中山健太郎¹, 幸原 伸夫^{2,3}, 中村 正孝¹, 朴 正旭¹, 佐藤 慎司⁴, 薬師寺祐介¹, 齋藤 貴徳²¹関西医科大学神経内科学講座、²関西医科大学整形外科学講座、³神戸市立医療センター中央市民病院、⁴株式会社リコー

[目的]近年、神経磁界から電流を再構成することにより神経軸索内外の活動電流を可視化できるようになり、今後の末梢神経疾患への応用が期待されている。今回、我々は末梢神経の磁界計測を行い、再構成された電流の特徴を示し、電位との関係についても検討した。[方法]本研究は本学の倫理委員会承認のもとで実施し、磁界計測ならびに解析は、超電導量子干渉素子 (SQUID) を用いた神経磁界計測システムで行った。健常者5人左右10肢の上腕部正中神経走行上の皮膚に1 cm間隔で10か所の探査電極を装着し、遠方に基準電極を設置した。手関節部を200回刺激し電位を計測した。続いて2000回刺激し磁界を計測し、電位と神経磁界計測結果から再構成された電流を比較した。[結果]いずれの計測も比較的容易に安定して記録可能であった。電位計測では不可能とされてきた脱分極部から前方および後方に流れる軸索内電流を可視化できた。軸索膜を横切った容積電流は、軸索から一旦遠ざかるような円弧を描き、脱分極部に帰還する様子を確認できた。電位の陰性頂点潜時と軸索内電流のzero-cross潜時、容積電流の頂点潜時はほぼ一致した。また、軸索内電流の微分波形は容積電流波形、電位波形と近似していた。軸索内電流におけるLeading Current (LC) はTrailing Current (TC) に比べて振幅は約1.53倍大きい一方で、電流長はTCがLCの約1.46倍長く、LCとTCの面積比すなわち総電流量は1.08でほぼ一致した。[結論]神経磁界計測から得られた再構成電流は、これまで報告されてきた活動電位伝播の生理学的知見によく合致しており、信頼できる新しい検査ツールであることを示唆している。磁界は骨や皮膚などの影響を受けないために電位計測が困難な部位での計測も可能であり、また軸索内電流や容積電流が可視化できるために末梢神経疾患の病態解明、診断に寄与できると期待される。

O-32-3 Circulating alpha-Klotho combats TGF-beta-induced sarcopenia○Yutaka Ohsawa, Yoshihide Sunada
Neurology, Kawasaki Medical School, Japan

[Background] α -Klotho is a longevity protein. Its deficiency shortens lifespan with senescent phenotypes including sarcopenia in mice. α -Klotho has two forms: membrane α -Klotho (m- α -Klotho) and circulating α -Klotho (c- α -Klotho). Loss of m- α -Klotho accelerates phosphate-induced aging. However, the mechanisms of senescence upon loss of c- α -Klotho remain unknown. [Objective] To investigate how loss of c- α -Klotho leads to sarcopenia. [Methods] Interactions of c- α -Klotho and muscle-wasting transforming growth factor (TGF)- β were examined *in vitro* and *in vivo*. [Results] With the aging of wild-type mice, c- α -Klotho declined, while Smad2, a TGF- β effector, became activated in skeletal muscle. c- α -Klotho suppressed TGF- β s including myostatin, GDF11, activin, and TGF- β 1 through binding to ligands as well as type II and type I kinase receptors *in vitro*. c- α -Klotho reversed impaired *in vitro* myogenesis caused by these TGF- β s. Oral administration of a small-molecule inhibitor for type I receptors restored sarcopenia in α -Klotho (-/-) mice with significant expansion of lifespan by suppression of activated Smad2 and upregulated *Cdkn1a* (*p21*) transcript, a target of p-Smad2 ($n = 10$). The inhibitor induced the slow to fast myofiber switch. Consistently, it restored muscle atrophy and weakness in elderly wild-type mice ($n = 11$). [Conclusions] c- α -Klotho has potential as a circulating physiological inhibitor counteracting TGF- β -induced sarcopenia. A novel therapy involving TGF- β blockade could be developed to prevent sarcopenia.

O-32-5 取り下げ演題**O-33-2** 脛骨神経刺激体性感覚誘発電位において、N21 電位記録の最適探査電極部位はどこか？○大石知瑞子^{1,2}, 三浦 孝顕^{2,3}, 濱田 雄一^{2,4}, 千葉 厚郎¹, 園生 雅弘²
¹杏林大学病院 脳神経内科、²帝京大学大学院 脳神経内科、³三浦内科医院、⁴住友病院 脳神経内科

[目的]脛骨神経刺激体性感覚誘発電位 (SEP) は下肢の感覚障害の評価に広く用いられている。脛骨神経SEPのN21電位は、L5/S1腰仙随後角で発生するシナプス後電位であり、通常L1棘突起 (LIS) またはT12棘突起 (T12S) 上に探査電極を置いて記録される。我々は、脛骨神経SEPが、慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパシーの末梢神経近位部病変の検出、腰部脊柱管狭窄症 (LSS) 症例における病変局在、とりわけ、感覚障害を欠くLSS例の筋萎縮性側索硬化症との鑑別などに役立つことを報告してきた。しかし、このN21電位は近接電場電位であり、探査電極の位置が振幅に影響を与える。このため、不適切な位置に電極を設置するとN21電位が振幅低下～消失してしまつて、誤った判断を招く可能性がある。本研究ではN21電位を正しく記録するための適切な探査電極部位がどこかを検討した。[方法]我々が以前に、脛骨神経刺激SEP潜時・振幅の正常値構築に用いた健常者65人 (男性32人、女性33人、年齢24-78歳) の波形を再検討した。LIS、T12S、T11Sを探査電極とし、刺激対側腓骨後を基準電極とした誘導それぞれのN21振幅を測定した。各症例においてLIS、T12S、T11SのどのレベルでN21電位が最大となるかを判定し、最大振幅に対する減少率を検討した。[結果]N21の最大振幅部位はLIS 63% (41人)、T12S 31% (20人)、T11S 6% (4人) であった。T11Sでの振幅はLISでの振幅の最高31%にまで低下する例が見られた。また、探査電極の位置がT11Sにずれることにより、N21電位振幅が基準値以下となる例が2例みられた。[結論]N21はLIS>T12Sで最大振幅となる。従って、その記録のための探査電極はLISに置くのが通常ベストと考えた。ただし、棘突起同定に迷う例では、T12SとLISは、ほぼ同一振幅のことが多いので、T12 かL1かを迷う棘突起に設置するのが、L2においてしまう危険を避けるためには望ましいと考える。

O-33-3 SUDOSCANを用いたパーキンソン病における皮膚発汗機能障害の検討

清水 崇宏¹、守安正太郎¹、種田 健太¹、徳田 直希¹、宇川 義一²、花鳥 律子¹
¹鳥取大学病院 脳神経内科学、²福島県立医科大学 ヒト神経生理学講座

【目的】近年、パーキンソン病では病初期から皮膚交感神経線維へのαシヌクレインに起因する末梢性発汗障害を認めることが報告されているが、従来の発汗検査の煩雑さや定量的評価の難しさなどから十分な検討が行われていない。今回我々は、簡便かつ定量的な末梢発汗機能検査法であるSUDOSCAN®を用いて、パーキンソン病患者の皮膚発汗機能を評価し、その臨床的意義について検討した。【方法】対象はPD27例と健康人 (HC) 10例。SUDOSCAN®を用いて両手掌と両足底で発汗機能electrochemical skin conductance (ESC)、単位μSを測定した。PDでは症状の左右差を認めること、障害優位側と非障害優位側のESCをそれぞれHCと比較した。またPD群において、Hoehn & Yahr stage、罹病期間、MIBG心筋シンチグラフィでの心縦隔比 (H/M比)、DAT-SPECTでのSpecific Binding Ratio (SBR)との関係を検討した。【結果】PD群において、障害優位側のESCは手掌・足底ともHCと比較して有意に低下していた (手掌ESC: PD 51.8±18.1 vs HC 68.1±8.6 μS, p=0.012, 足底ESC: PD 58.9±18.4, vs HC 74.7±7.3 μS, p=0.015, unpaired t-test)。一方で非障害優位側のESCはPD群とHC群で明らかな差を認めなかった。PDの進行や臨床とESCの関係については、Hoehn & Yahr stageと障害優位側の足底ESCに負の相関を認めたが (r=-0.451, p=0.018, Pearson's r)、罹病期間・MIBG心筋シンチグラフィのH/M比、DAT-SPECTの障害優位側SBRとはいずれも明らかな相関を認めなかった。【結論】SUDOSCAN®を用いた皮膚発汗機能検査は、PDと健康人を区別し、疾患全般の進行や他の臨床検査とはほぼ独立した変化を示した。PDの新しい評価法として有用である可能性がある。

O-33-4 パーキンソン病のPISA徴候における視覚認知機能

頼高 朝子¹、林 徹生²、布施木景子¹、中山茶千子¹、安藤 真矢¹、服部 信孝²
¹順天堂大学医学部附属順天堂越谷病院 脳神経内科、²順天堂大学神経学講座

パーキンソン病 (PD) では側方向に体が曲がるPISA徴候を伴うと患者の日常生活は著しく障害される。我々はPDのPISA徴候のある患者の重心動揺計のRomberg率 (閉眼時/開眼時の重心動揺) が1.0未満であったことから姿勢保持に与する視覚認知につき検討した。【方法】視覚情報は視線を微細 (microaccade) に動かすことにより新規視覚刺激が視覚野に伝わり新たな情報を獲得する。この視線運動がPDで障害され、視覚認知障害をきたしていることと予測し、視線解析 (Tobii prospectum 1200)、重心動揺検査 (Gravicorder GS-31)、神経心理検査 (MMSE、MOCA-J、CDT、WAIS-III積み木問題、Line orientation、Dot counting、Position discrimination、Cube analysis)、脳血流シンチグラフィ (IMP)、注意の指標として瞳孔径 (Tobii prospectum 1200) を加え、2年間経過観察統計解析した。【結果】認知症のない (MMSE24点以上) PD患者のうち30例がPISA-群、20例がPISA+群で年齢、性別、レドパ投与量に有意差は認めなかった。2年間観察しPISA無群のうちとなった例PISA+群を除きPISA-群と登録時よりPISAがあるPISA+群は重心動揺面積Romberg率1.0未満、一方-群は1.0以上と有意差を認め、IMPでは左視前部下にZ score 2.5以上の低下を認めた。視線解析では、有意差は認めなかったが固視のmicroaccadeはPISA+群での数は少なくその振幅小さく、速度は遅かった。PISA-群とPISA+群ではMMSE、Position discrimination、WAIS-III積み木問題、左緑上回と左眼窩回血流低下に有意差を認めた。【考察】PISA発症の以前より視覚認知に関わる緑上回血流低下、空間認知の障害が存在し、さらにPISA発症には視前部の障害を伴い視覚情報処理過程が重要である。更なる解析にて考察する。

O-33-5 筋エコー上のcontraction fasciculationによる神経原性変化と筋原性変化の鑑別

岡場 俊、野田 佳克、林 正裕、末廣 大知、関口 兼司、松本 理器
神戸大学医学部附属病院 脳神経内科

【目的】筋エコーは非侵襲的で短時間かつ広範囲の動的な観察が出来る。筋エコー輝度は神経疾患及び筋疾患で上昇するが、見た目では両者の判断が難しいこともある。神経再支配された筋は収縮時に筋束単位での粗大な動きがContraction fasciculationとしてエコー上も観察できる。この動きは神経筋疾患及びしばしば健康者でも認められ、真のfasciculationとの区別の重要性は指摘されているものの、臨床的な有用性は明らかでない。画像解析でContraction fasciculationを含めたエコー所見が筋疾患群・神経疾患群の鑑別に有用か評価した。【方法】2021年9月~2022年11月に来院した正常群、神経疾患群、筋疾患群 (n=13,16,13) に対して筋エコーを行った。12MHzリニアプローブを上腕二頭筋短軸方向に垂直に置いて、肘関節屈曲-保持-伸展を15秒間測定した。Pythonで筋輝度ヒストグラム動的表示動画検出プログラムを作成した。筋束の動きを定量化するために随意収縮時における動体検出値をframe数で除した値をContraction fasciculation ratio (CFR) とした。上腕二頭筋の安静時の輝度平均値、随意運動時の輝度変化値及びCFRに関して3群で比較した。【結果】輝度平均値は正常群 (74.5±12.0) と比較し神経筋疾患で高値であったが、筋疾患 (111.7±27.1) と神経疾患 (113.2±14.1) で有意差を認めなかった。輝度変化値は3群で有意差を認めなかった。CFRは神経疾患群で0.32±0.27と、正常群 (0.024±0.025)・筋疾患群 (0.016±0.017) に比し有意に高値であった (P<0.05)。またCFRのカットオフ値を0.08とすることで感度96%、特異度93.8%で神経疾患を判別することが出来た。(AUC:0.984, 95%CI 0.956-1) 【結論】筋エコー上のContraction fasciculationは神経原性変化と筋原性変化の鑑別に有用となる可能性がある。またContraction fasciculationは筋疾患や健康者でも認めるとされていたが、その頻度は神経疾患と比較し低いことが推察された。

O-33-6 慢性めまいの背景に存在する前庭反射の変化

城倉 健¹、高橋 幸治²、甘利 和光³、工藤 洋祐¹、奈良 典子¹、三宅 茂太²、田中 章景¹、原 弘也²、田中 理²
¹横浜市立脳卒中・神経脊椎センター 脳神経内科、²横浜市立脳卒中・神経脊椎センター 臨床検査部、³横浜市立脳卒中・神経脊椎センター 脳神経外科、⁴横浜市立大学 脳神経内科

【背景】めまいの大多数は、前庭代償により速やかに軽減するが、一部は慢性化する。我々は最近、こうしためまい慢性化に前庭反射の脱抑制が関与することを示した研究をいくつか報告した。【目的】これまでの研究をまとめ、責任病果によるめまいの慢性化に関与する前庭反射の特性の違いを知る。【方法】我々が報告した大脳虚血性変化による慢性めまいに関する2つの研究 (合計患者数156名) と延髄梗塞による慢性めまいに関する3つの研究 (合計患者数32名) から回転刺激で評価した低周波領域の前庭眼反射 (VOR) とその視覚抑制率、ビデオヘッドインパルステストで評価した高周波領域のVOR、VEMPで評価した耳石器VORの結果を抽出して解析した。【結果】大脳の虚血性変化による慢性めまいには、VORの視覚抑制率低下が有意に関連しており (p<0.0001)、VOR利得や耳石器VORは関連していなかった。一方、延髄病変による慢性めまいには、VOR利得亢進が有意に関連しており (p=0.03)、VOR視覚抑制率や耳石器VORは関連していなかった。【結論】延髄病変によるめまいの慢性化にはVOR利得亢進 (小脳からの脱抑制) が選択的に関与し、大脳病変によるめまい慢性化にはVOR視覚抑制率低下 (大脳による制御不全) が選択的に関与している。

O-34-1 進行性核上性麻痺/大脳皮質基底核変性症候群で認める語想起障害の特徴

河野 洋介¹、大嶽れい子¹、水谷 泰彰¹、辻村 優次¹、神田 好加¹、中野 頌子¹、林 和孝¹、加藤 邦尚¹、坂野 文彦¹、菊池 洗一¹、東 篤宏¹、長尾龍之介¹、前田 利樹¹、村手健一郎¹、廣田 政光¹、鳥 さゆり¹、植田 見広¹、伊藤 瑞規¹、武藤多津郎²、渡辺 宏久¹
¹藤田医科大学病院 脳神経内科、²中部国際空港診療所

【目的】進行性核上性麻痺 (PSP) / 大脳皮質基底核変性症候群 (CBS) における音楽流暢性課題および意味流暢性課題と臨床スコアとの関係を検討するとともに、Parkinson病 (PD)、多系統萎縮症 (MSA)、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) と比較・検討する。【方法】当院通院中のPSP/CBS 40例、PD 120例、MSA 39例、ALS 20例の合計219例における語流暢性課題着目し、疾患間の比較を行うとともに、他の高次脳機能検査 (MMSE、ACE-R、MOCA-J、順唱、Stroop試験 Part3、FAB、逆唱、WABの物品呼称、ADAS単語再生、ADAS単語再認、Line orientation) やうつスコア (GDS) との関係を検討した。【結果】流暢性スコアはPSP/CBS、PD、MSA、ALSを問わずに他の広範な高次脳機能スコアと有意に相関していた。CBS/PSPでは、音楽性流暢性が5.4±3.7と、PD (8.3±3.5) およびMSA (7.6±3.4) に比して有意に低下していた (p<0.001, p<0.05)。また、意味流暢性も9.8±5.1と、PD (12.8±5.0)、MSA (13.1±4.7)、ALS (13.5±4.8) に比して有意に低下していた (p<0.05, p<0.05, p<0.05)。PDでは高齢者や長期例で低下する傾向にあったが、PSP/CBSではなかった。【結論】語流暢性障害は、遂行機能、作業記憶、言語機能、注意、発動性などの影響を種々の程度で受け、主に前頭前野、緑上回、側頭葉病変で低下することが知られている。パーキンソニズムを呈する疾患で、早期から語想起障害を認める場合、PSP/CBSを考慮する必要がある。また意味流暢性課題はPSP/CBSでALSよりも障害される可能性がある。

O-34-2 パーキンソン病のQOLの経時的変化におよぼす臨床因子の検討

辻村 優次¹、大嶽れい子¹、安達 隼輔¹、河野 洋介¹、神田 好加¹、中野 頌子¹、林 和孝¹、加藤 邦尚¹、坂野 文彦¹、菊池 洗一¹、東 篤宏¹、長尾龍之介¹、前田 利樹¹、村手健一郎¹、廣田 政光¹、鳥 さゆり¹、植田 見広¹、伊藤 瑞規¹、武藤多津郎²、渡辺 宏久¹
¹藤田医科大学病院 脳神経内科、²藤田医科大学 中部国際空港診療所

【目的】近年、治療効果判定を行う上で、Patient Reported Outcome (PRO) が重視されている。Parkinson病 (PD) における PRO の代表的測定指標として、PDQ-39がある。今回、1年の経過でPDQ-39の変化に影響を及ぼす臨床的因子を検討した。【方法】MDS Criteria 2015のprobableを満たしたPD 56例 (平均年齢69.9±8.9歳)。平均12.4±2.3ヶ月の間隔でPDQ-39を評価し、summary index (PDQ-39SI) を算出し、その変化に影響を及ぼすベースラインにおけるPDの全般スケール (MDS-UPDRS)、網羅的認知機能、QOL (PDQ-39)、うつ (GDS-15)、嗅覚 (OSIT-J)、REM睡眠行動障害 (RBDSDQ)、自律神経不全 (SCOPA-AUT)、日中過眠 (ESS)、衝動性 (J-QUIP) との関係を検討した。【結果】PDQ-39は、1年で平均27.3から29.8~2.5%悪化した。下位項目では、ADLは3.50%、コミュニケーションは4.91%、社会的サポートは2.98%、認知は1.67%、身体的不快感は5.21%、運動能力は3.71%悪化した。精神的負い目は1.34%、健康観は0.52%改善した。ベースラインの項目では認知機能 (時計描画、ADAS単語再生)、運動能力 (オン時のADL、MDS-UPDRS Part 3と4)、日中過眠、嗅覚低下がPDQ-39SIの変化と有意に関連しており (R²=0.687)、特に認知機能関連、日中過眠、MDS-UPDRS Part 3のt値が3を超えていた。【結論】PDQ-39SIをアウトカムとする前方向的研究では、ベースラインにおける認知機能、日中過眠、運動能力などの影響を考慮する必要がある。

O-34-3 前頭葉性パーキンソンニズムの診断基準の提案と典型症例の提示

○横井 風児¹、三谷 幸生²
¹ 渥美病院 脳神経内科、² 渥美病院 循環器内科

【目的】パーキンソン症状を呈する脳疾患は高齢化社会では数多く存在する。パーキンソン症状を呈する脳疾患の病態は①黒質線条体ドパミン神経が障害されるタイプ(脳幹型パーキンソンニズム)と②前頭葉障害によるタイプ(前頭葉性パーキンソンニズム)の2種類に分類される。広範な両側前頭葉障害に基づくパーキンソンニズムについては神経内科ハンドブック(第4版 水野美邦編集 2002年)で初めて「パーキンソン様症状」と提唱された神経学的症状でありパーキンソン症状の発症機序として前頭葉と線条体との間に豊富な線維結合があることよるとしている。ここでは「前頭葉性パーキンソンニズム」とよぶ事にする。高齢化社会ではパーキンソン症状を呈する患者数は増加しており前頭葉性パーキンソンニズムも多く認められるが 臨床的にはかならずしも脳幹型パーキンソンニズムと鑑別されているわけではない。そこで前頭葉性パーキンソンニズムの診断基準を提唱する。【結果: 診断基準】① 臨床的にパーキンソン症状を呈する(ただし振戦なく broad-based gaitを呈することが多い) ② 核医学検査(DAT スキャン)により黒質線条体ドパミン神経の変性脱落がない ③ 知能検査(frontal assessment battery:前頭葉機能検査)にて低下 ④ 脳CTないしMRIにて前頭葉萎縮を認める ⑤ レボドパ剤は無効【結論及び考察】前頭葉性パーキンソンニズムを呈する脳疾患として正常圧水頭症 多発性脳梗塞 アルツハイマー病の一部やクロイツフェルト・ヤコブ病等多くの脳疾患が挙げられる。「脳幹型パーキンソンニズム」を呈する脳疾患群の神経病理学所見では脳幹(中脳)の黒質細胞の変性脱落を認めるのに対して前頭葉性パーキンソンニズムを呈する脳疾患群はその多様性の為神経病理学的には一定の病理所見を示さない。2例の典型的な前頭葉性パーキンソンニズムを呈する症例を提示する。1例は多発性脳梗塞例、2例目は前頭葉性認知症である。

O-34-4 診断基準を満たさない初期の多系統萎縮症(MSA-C)では中小脳脚幅の左右差を呈する

○古田みのり、佐藤 正行、塚越 設貴、対馬 義人、池田 佳生
群馬大学医学部附属病院

【目的】自律神経障害がなく小脳失調のみを呈し、Gilmanらのconsensus criteriaを満たさないが後年multiple system atrophy with predominant cerebellar ataxia(MSA-C)と確定診断に至った初期段階のMSA-Cの鑑別診断に有用な画像特性を明らかにする。【方法】頭部MRIおよび脳血流SPECTを用いて臨床および神経放射線学的に解析を行った。初診時に上記の条件を満たし、後に自律神経障害を呈し最終的にprobableまたはpossible MSA-Cの診断基準を満たした7名の患者を登録した(MSA-pc)。比較対照として3年以上自律神経障害を認めなかった脊髄小脳失調症6型患者2名と特発性小脳失調症患者3名を登録した(non-MSA-pc)。小脳に病変のない疾患対照として7名のパーキンソン病患者を登録した。【結果】頭部MRI解析ではMSA-pcはnon-MSA-pcおよび対照群と比較して、有意に橋の面積が小さく、中小脳脚幅の左右差を示した。MSA-pcの小脳血流の左右差と中小脳脚幅の左右差は有意な正の相関を示し、発症初期における小脳への求心性回路の解剖学的および機能的左右差がMSA-pcに特徴的な所見であることが示された。【結論】これらの神経画像上の特徴は、診断基準を満たさないMSA-C疑いの患者において、早期介入を促す上で臨床的に有用であると考えられる。

O-34-5 パーキンソン病における迷走神経断面面積の検討

○宮本 智之¹、沼畑 恭子¹、吉澤 健太¹、小川 知宏¹、尾上 祐行¹、赤岩 靖久¹、滝口 義晃、宮本 雅之²
¹ 獨協医科大学埼玉医療センター 脳神経内科、² 獨協医科大学看護学部看護学部

【目的】今回の研究では、パーキンソン病(Parkinson's disease, PD)を対象に、頸部超音波検査を使用し、非侵襲的に迷走神経(Vagus nerve, VN)の断面面積(crosssectional Area, CSA)を計測することでその萎縮程度を評価し、病状進行との関連性を検証することを目的とした。【方法】パーキンソン病25例(平均年齢71歳)、健常対象者45例(平均年齢65.2歳)、レム睡眠行動異常症(isolated REM sleep behavior disorder, iRBD)31例(平均74.5歳)を対象とした。頸動脈超音波を用いた各群における両側のVNのCSAを頸動脈洞のレベルで評価した。本研究は当センターと附属クリニックで実施した。【結果】PD、健常者、iRBDにおける平均VNのCSAはそれぞれ右側で有意に大きかった(PD:右1.71 ± 0.36mm² vs. 左1.45 ± 0.37mm²; 健常者:右1.83 ± 0.56mm² vs. 左1.46 ± 0.38mm²; iRBD: 右1.85 ± 0.36mm² vs. 左1.59 ± 0.38mm²)。3群の中でPDのCSAはやや小さい傾向であったが、有意差は認められなかった。VNのCSAはiRBDの右側でやや加齢とともに減少する傾向にあった。【結論】PDにおける迷走神経の断面面積の変化は、早期の時期でなく神経変性が進行した段階で明らかになることが推察された。

O-34-6 多系統萎縮症における軽度の嗅覚低下は心臓交感神経障害と相関しうる

○國分 達、梅原 淳、榊井満里奈、奥村 元博、高橋潤一郎、田邊 真希、佐藤 健朗、恩田亜沙子、小松 鉄平、坂井健一郎、三村 秀毅、井口 保之
東京慈恵会医科大学病院 内科学講座 脳神経内科

【目的】多系統萎縮症(MSA)では、軽度の嗅覚低下や心臓交感神経障害を認めることがある。同じαシヌクレイノパチーであるパーキンソン病(PD)と同様に、MSAにても両者間に相関を認めるか検討した。【方法】18名のMSA患者、31名のPD患者を対象に、¹²³I-MIBG心筋シンチグラフィ後期相とOdor Stick Identification Test for the Japanese(OSIT-J)を評価した。【結果】MSA群とPD群では年齢と性別に有意差を認めなかった[年齢:69±10(平均±標準偏差)vs.68±3 p=0.13、性別:男性10名(56%)vs.男性18名(58%) p=0.86]。一方で、¹²³I-MIBG心筋シンチ後期相、OSIT-JスコアはともにMSA群で高値であった[MIBG後期相:3.29±0.60 vs.1.80±0.84, p<0.001, OSIT-Jスコア:8±3 vs.5±3, p<0.001]。MSA群ではOSIT-Jスコアと¹²³I-MIBG心筋シンチ後期相に正の相関を認めた(r=0.46, p=0.028)。PD群にても同様の相関を認めた(r=0.36, p=0.025)。またMSAにおいて年齢とOSIT-Jの相関は認めなかった(r=-0.11, p=0.29)。【結論】同様に、MSAの嗅覚障害は心臓交感神経障害と関連性を認め、αシヌクレイノパチーでは嗅覚と心臓交感神経は平行して障害される可能性がある。

O-35-1 頭蓋内動脈狭窄による急性期脳梗塞におけるプラーク性状の経時変化

○八木田佳樹、岩本 高典、岡崎 知子、宮里 紗季、道勇 慧到、大山 直紀
川崎医科大学病院 脳卒中医学

【目的】頭蓋内動脈硬化性病変の不安定性を評価する方法として、高解像度造影3D-MRIを用いたvessel wall imaging(HR-VWI)がある。責任血管病変の同定に有用とされているが、動脈硬化プラーク性状の経時変化を評価しうるかは確立されていない。今回、頭蓋内動脈狭窄による脳梗塞例において、HR-VWIの経時変化を明らかにすることを目的とした。【方法】単施設単アームの後ろ向き研究である。2019年4月1日から2021年3月31日までに当科に入院した急性期脳梗塞例のうち、頭蓋内動脈狭窄病変が発症原因と考えHR-VWIを施行した20例を対象とした。プラークと脳実質の造影効果の比率を造影効果比と定義して定量評価を行った。HR-VWI再検査を行った症例について、造影効果比が25%以上減弱した例をプラーク安定化、25%以上増強した例をプラーク不安定化と定義した。【結果】20例のうち、退院時診断はNINDSⅢ分類では全例アテローム血栓性脳梗塞であり、TOAST分類では大血管硬化が19例、原因不明(2つ以上の原因)が1例であった。平均年齢70.7±12.6歳(mean±SD)、男性12例であった。HR-VWIは20例全例で陽性であった。脳梗塞発症前からスタチンを内服していたのは1例のみであった。脳梗塞急性期治療として全例で抗血小板薬2剤併用とスタチンの投与を開始した。このうち非再発例11例でHR-VWIの再検査を行った。初回と2回目の検査間隔は中央値101日であった。造影効果比を比較した結果、プラーク安定化は6例、プラーク不安定化は3例であった。脳梗塞再発時にHR-VWIを再検査した例は3例あり、いずれも初回より造影効果比が増強していた。【結論】症候性頭蓋内動脈狭窄病変におけるプラーク性状の経時変化は、HR-VWIで評価しうる事が示唆された。

O-35-2 脳底動脈血栓症における後交通動脈の存在と機能予後の検討

○阿久津二夫¹、白井耕太郎¹、木村 文将¹、碓井 遼^{1,2}、井島 大輔¹、西山 和利¹
¹ 北里大学医学部 脳神経内科、² 国立循環器病センター

【背景】機械的血栓回収療法の普及により脳底動脈閉塞症においても脳底動脈の再開通が可能となった。しかし分枝閉塞による梗塞が機能予後を悪化させている。特に脳底動脈血栓症は脳底動脈の遠位部を閉塞し、重度の意識障害や四肢麻痺を生じる。このため脳底動脈遠位の側副血行路の発達状況が治療後の機能予後に影響すると思われる。【目的】機械的血栓回収療法を受けた脳底動脈血栓症の機能予後と後交通動脈の存在の関係を明らかにする。【方法】診療録からの後方視的検討である。対象は2014年3月1日から2021年9月30日までに当院に入院し、機械的血栓回収療法を施行し再開通を得た脳底動脈閉塞症28例のうち、アテローム血栓症と動脈解離とTrousseau症候群を除き治療前にCTAngiography(以下CTAと略)を撮像した脳底動脈血栓症16例(男性11例)。機能予後は1か月後のmRSで評価。後交通動脈による側副血行路の存在は、治療前のCTAに基づく3次元画像で判断した。両側後交通動脈無し群(以下独立群と略)と一側もしくは両側後交通動脈あり群(以下側副群と略)の2群に分けて再灌流までの時間、初診時NIHSS、1か月後のmRSを検討した。統計解析にはPearsonのカイ2乗検定もしくはMann-Whitney U検定を用いた。【結果】独立群8例(平均年齢75.6±7.3歳)側副群8例(67.9±17.8歳)であった。最終正常確認からの再灌流までの平均時間は独立群334分に対し側副群387分(有意差なし)、初診時のNIHSSは独立群36.4点に対し側副群19.1点(p<0.01)、1か月後のmRSは独立群5.0に対し側副群2.4(p<0.01)であった。【結論】脳底動脈血栓症において受診時のCTAにおける後交通動脈の存在は、発症時のNIHSS軽症化と機械的血栓回収療法後の機能予後良好を予測する可能性がある。

O-35-3 頸部貼付型超音波による経皮的卵円孔開閉鎖術の効果・安全性評価

○三村 秀毅¹、窪田 純¹、奥村 元博¹、國分 達¹、高橋潤一郎¹、田邊 真希¹、佐藤 健¹、恩田亜沙子¹、小松 鉄平¹、坂井健一郎¹、梅原 淳¹、水間 啓太²、望月 泰秀³、村上 秀友²、新家 俊郎²、井口 保之¹
¹ 東京慈恵会医科大学 内科学講座 脳神経内科、² 昭和大学医学部 内科学講座 脳神経内科学部門、³ 昭和大学医学部 内科学講座 循環器内科学部門、⁴ 橋本電子工業株式会社

【目的】頸部貼付型超音波を用いて経皮的卵円孔開閉鎖術の効果と安全性を評価する。【方法】対象は経皮的卵円孔開閉鎖術を行う脳梗塞患者で、総頸動脈(CCA)に頸部貼付型超音波(超音波頸動脈血流モニターFURUHATA、橋本電子工業)をサージカルテープで固定し、術中のCCA血流を連続モニタリングした。全例で閉鎖術後24-48時間以内に頸部MRIを施行し、頸部貼付型超音波によるマイクロバブル法で残存シャントをInternational Consensus Criteria (ICC)のグレード分類で評価した。術中に観察した微小栓子(MES)の所見と頸部MRIの拡散強調画像(DWI)高信号の有無との関連を解析した。また、治療後の残存シャントが安静時もしくはバルサルバ負荷のいずれかでグレード0となった症例を「早期治療効果あり群」と定義し、「効果なし群」との2群間で年齢、性別、閉鎖デバイスの大きさ、麻酔の種類に差があるかを検討した。【結果】11症例(年齢中央値60歳、男性7例)を解析した。全身麻酔4例、局所麻酔7例で、挿入したデバイスの大きさは25mmが8例、35mmが3例であった。頸部MRI (DWI)の高信号は1例(9%)に出現した。全例でシースの卵円孔開閉通過時と閉鎖デバイス展開時に気泡由来のMESを少数認めた。DWI高信号を認めた1例で手技と関連のないMESを中等量認めた。早期治療効果あり群(6例)は効果なし群(5例)に比べて年齢が有意に低く(44 vs. 66歳, p=0.049)、女性が多い傾向(67 vs. 0%, p=0.06)であったが、閉鎖デバイスの大きさと麻酔の種類に差はなかった。【結論】頸部貼付型超音波は経皮的卵円孔開閉鎖術の効果と安全性を評価可能である。

O-35-5 わが国におけるCOVID-19に脳卒中を発症した165例の臨床的特徴

○西山 康裕¹、宮本 享²、木村 和美¹
¹ 日本医科大学付属病院 脳神経内科、² 京都大学医学部附属病院 脳神経外科

【背景と目的】新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の拡大は、国民の健康、経済、医療に甚大な影響を与えており、未曾有の国難とも言える。2022年9月末において、わが国では第5波のピークを超えたものの、約170万人の感染者数、1万7千人を超える死者が出ている。また、アジア、欧米諸国での状況から今後也容易に収束する見込みはないと考えざるを得ない。一方で、COVID-19関連脳卒中の報告は、その多くが海外からであり、日本からの報告は少ない。本研究は日本脳卒中学会の承認を得た上で、COVID-19患者に脳卒中が発症した患者の臨床的特徴の詳細を明らかにすることを目的とする。【方法】本研究は日本脳卒中学会の承認を得た、全国の一次脳卒中センター563施設から参加同意があり、2020年4月から開始された。2022年5月末で終了し、最終的に165例が登録された。各施設の尽力により、患者背景、採血データ、COVID-19治療、脳卒中病型、脳梗塞治療、転帰などのデータが集計された。【結果】平均70.6歳、男性109例(66%)、脳卒中病型は脳梗塞が136例(82%)、脳出血が21例(13%)、くも膜下出血が6例(4%)、TIAが1例(2%)であった。脳梗塞分類は心原性脳塞栓症が41例(30%)、アテローム血栓性脳梗塞が26例(19%)、ラクナ梗塞が13例(10%)、その他が56例(41%)とその他の脳梗塞が多い結果であった。主幹動脈閉塞は82症例と多く認められ、そのうち、ICA閉塞が24例(29%)、MCAM1が23例(28%)であった。血行再建療法を行った23例のうち、t-PA単独投与は7例(23%)、機械的血栓回収単独(MT)が16例、t-PA+MTが7例(23%)であった。転帰はmRS5-6が63例(39%)であり、転帰不良例が多かった。【結論】本学会ではCOVID-19関連脳卒中中の165症例をその背景、臨床的特徴、採血データに加え、転帰不良因子の多変量解析結果などを報告する。

O-36-1 循環濾胞性T細胞の偏倚とplasmablastsの増加が自己免疫性てんかんを特徴づける

○原 敦¹、千原 典夫¹、赤谷 律¹、錦織 隆成²、辻 麻人¹、吉村 元¹、川本 未知³、大塚 喜久⁴、影山 恭史⁵、近藤 誉之⁵、松本 理器¹
¹ 神戸大学大学院医学研究科 脳神経内科学、² 京都大学大学院医学研究科 臨床神経学、³ 神戸市立医療センター中央市民病院 脳神経内科、⁴ 兵庫県立尼崎総合医療センター 脳神経内科、⁵ 関西医科大学総合医療センター 脳神経内科

【目的】自己免疫性てんかん(Autoimmune Epilepsy (AE))は中枢神経系の炎症性疾患であり、抗てんかん薬抵抗性てんかん自己抗体の出現を特徴とする。しかし抗神経抗体の測定に時間がかかり、診断が遅れる傾向にある。本研究では臨床的検査に加え末梢血及び髄液のリンパ球フェノタイプ解析を行い、抗神経抗体陽性AE(AE/Ab(+))の診断を補完するバイオマーカーを明らかにすることを目的とした。【方法】対象は当院と関連施設で診療し、2016年にGrausらが提唱したpossible autoimmune encephalitisの診断基準を満たした23例を対象とした。一般臨床検査(髄液検査、脳波、MRI)、末梢血及び髄液のB細胞と循環濾胞性ヘルパーT細胞(circulating follicular helper T cell/cTfh)のリンパ球フェノタイプ解析を行った。フェノタイプ解析にはBD社のFortessa及びVerseを用いた。抗神経抗体を網羅的に測定し、AE/Ab(+)/13例(NMDA 5例、LGI1 4例、皮質顆粒型MOG 4例)と抗体陰性群(AE/Ab(-))10例に分類した。末梢血のリンパ球フェノタイプ解析においては健常人(HC)11例も加え各群で比較した。【結果】AE/Ab(+)群とAE/Ab(-)群で一般臨床検査に差はなかった。AE/Ab(+)群では末梢血でplasmablastsが増加した(AE/Ab(+) vs AE/Ab(-) p=0.010, AE vs HC p=0.029, unpaired t test)。また、cTfh亜群がB細胞に抗体産生を促すcTfh17に偏倚していた(AE/Ab(+) vs AE/Ab(-) p=0.008, AE vs HC p=0.006, unpaired t test)。AE/Ab(+)においてcTfh陽性unswitched memory B細胞と共刺激性受容体であるinducible T-cell costimulatorICOS発現cTfh17が正の相関を示した(p=0.005, r=0.93, Spearman順位相関係数)。【結論】AE/Ab(+)の末梢血においてB細胞とcTfhに抗体産生を促す亜群変化が見られた。末梢血におけるB細胞とcTfhの亜群解析はAEが疑われた症例からAE/Ab(+)の鑑別に有用であり、診断を補完するバイオマーカーとなる可能性がある。

O-35-4 活動性が合併の急性期脳梗塞に対する再灌流療法の転帰

○櫻井 玲¹、権 泰史¹、岡崎 周平¹、高垣 匡寿¹、橋本 弘行²、藤本 康倫³、坂口 学³、飯田 淳一³、神吉 秀明⁴、本山 靖⁴、山上 宏⁵、藤中 俊之⁵、上田 周一⁶、山際 啓典⁶、隅 寿恵⁷、藤本 京利¹、藤堂 謙一¹、佐々木 勉¹、貴島 晴彦¹、望月 秀樹¹
¹ 大阪大学大学院医学系研究科、² 大阪ろくさい病院、³ 大阪急性期・総合医療センター、⁴ 大阪警察病院、⁵ 国立病院機構大阪医療センター、⁶ 地域医療機能推進機構大阪病院、⁷ 市立東大阪医療センター

【目的】急性期脳梗塞患者の転帰は、静注血栓溶解療法(IVT)や機械的血栓回収療法(MT)の普及によって改善している。近年、がん治療の進歩によってがん生存者が増加しているが、急性期脳梗塞診療におけるがん患者の頻度やIVT、MT等の治療実態については、あまり明らかにされてない。【方法】2020年4月から2022年9月までの期間、大阪府下7施設から電子カルテと連携した急性期脳卒中全例登録レジストリ(OCR-STROKE Registry)に登録され、発症45時間以内に受診した脳梗塞患者を対象とした。がん情報(がん種、がん進行度等)を含む脳梗塞発症時の背景因子に加え、発症から来院までの時間、IVT、MTの実施状況と転帰(退院時mRS)について、活動性ががんの有無で群別し解析した。がん進行度はステージ3、4を進行がんとした。【結果】研究期間中、1,402名の急性期脳梗塞患者が登録され311名が本解析の対象となった。年齢の中央値は77歳、女性は118名(38%)であった。NIHSSの中央値は5で、IVT実施例は82名(26%)、MT実施例は70名(23%)であった。がん患者は43名(14%)で、がん種は大腸がんが最多(20%)で、肺がん(17%)、胃がん(10%)と続いた。進行がんは79%であった。がん患者では、非がん患者と比較して、IVT実施割合が有意に少なかったが(12% vs 29%; p=0.017)、MTの実施割合に差は認めなかった(28% vs 22%; p=0.37)。退院時mRSは、がん患者で非がん患者よりも不良であったが(中央値4.5vs2.1, 4lp<0.001)、IVT実施例(4.2vs3.1, 4lp=0.25)およびMT実施例(5.4vs4.2, 5lp=0.07)では両群間で差は認めなかった。【結論】がんを合併している急性期脳梗塞患者では、IVTの実施が少なく、退院時の転帰が不良であった。一方、IVT、MTを実施した患者では、がんの有無で転帰に差は見られなかった。

O-35-6 急性期脳梗塞による早期ワーラー変性の臨床的特徴の検討

○大田 一路
埼玉医科大学病院 脳神経内科

【背景】脳梗塞後のワーラー変性(WD)は、通常は発症1ヶ月以降にMRI FLAIR画像で高信号に観察される。一方、発症早期に拡散強調画像(DWI)で高信号を認めることがあり、「早期ワーラー変性」と知られている。【方法】2019年2月から2022年1月31日に運動麻痺で当科に入院した急性期脳梗塞285例中、発症14日以内に複数回MRIを撮像した105例を対象とした。水断面・冠状断で錐体路に一致したDWI高信号・ADC低信号を早期WDと定義した。早期WD(+)群22例、(-)群83例に分け、性別、年齢、ラクナ梗塞スライス(5mm)数、Brunnstrom Stage (BRS)、臨床分類、閉塞血管を検討した。【結果】A) 2群間の比較: 1) 性別(男/女): 早期WD(+)群10/12、(-)群49/34 (p=0.25, χ^2 乗検定)、2) 年齢: 早期WD(+)群74±10歳(mean±SD)、(-)群74±12歳(P=0.87, Wilcoxon検定)、3) ラクナ梗塞スライス数: 早期WD(+)群3.0±1.0枚、(-)群1.8±0.8枚(p<0.01)、4) BRS(入院/退院): 早期WD(+)群12.5±4.3/13.3±4.5、(-)群15.4±2.7/16.1±2.3 (p<0.01)。B) 早期WD(+)の検討: 臨床分類は、ラクナ梗塞(15例 68%)、アテローム血栓性梗塞(3例 14%)、心原性梗塞(2例 9%)、分類不能(2例 9%)で、部位は放線冠が15例(74%)と多かった。22例中15例がラクナ梗塞、そのうち9例(60%)がBranch atheromatous disease (BAD)であった。閉塞血管が同定し得た19例では、レンズ核線条体動脈(14例 64%)、前脈絡系動脈(4例 18%)、髄質動脈(1例 4%)であった。MRIで経過を確認し得た8例では約1ヶ月でDWI高信号が消失し、4例でFLAIR高信号を經過した。【結論】早期WDの出現に性別、年齢は無関係で、梗塞巣が大きく、運動麻痺が高度な症例が多い。早期WD群の臨床分類はラクナ梗塞が多く、閉塞血管はレンズ核線条体動脈でBADの割合が高い。【考察】早期WDとはWDに先行する錐体路の細胞浮腫をDWIで捉えた現象と考える。

O-36-2 抗NMDA受容体脳炎における髄液GluN1抗体価を推測するHIS scoreの臨床応用

○飯塚 雅貴、飯塚 高浩、長田奈緒美、金澤 直美、光畑 朋美、長嶋 誠、中村 幹昭、金子淳太郎、北村 英二、西山 和利
北里大学医学部 脳神経内科学

【背景】GluN1抗体はcell-based assay (CBA)で測定されているが、髄液抗体価と抗NMDA受容体(NMDAR)脳炎の臨床症候との関係は十分に検討されていない。抗体価を求めるには連続希釈法による複数回の染色が必要である。【目的】1回の染色により抗体価の概算値を求めることができるHIS-intensity scale (HIS) scoreを作成する。【方法】2007年1月~2022年10月に自己免疫性脳炎あるいは類縁疾患の疑いで、Dalmau labで神経表面抗体を測定した622例の内、Euroimmune社製キット(fixed CBA & immunohistochemistry IHC)を用いて髄液中のGluN1抗体価を測定した抗NMDAR脳炎62例(女性46例、発症年齢中央値27.5歳[12.74歳])を対象に、HIS scoreの有用性を検討した。HIS scoreは患者(H)から採取した高力価(2048倍)の髄液を1:2~1:2048まで4倍連続希釈し、その6段階の希釈髄液で染色し、CBAとIHC上の染色強度に基づいて強度比較panelを作成した。各scoreの概算抗体価は、score 6 (2048倍)、5 (512倍)、4 (128倍)、3 (32倍)、2 (8倍)、1 (2倍)、0 (陰性)である。【結果】62例中3例(4.8%)はscore 0(偽陰性)であった。免疫療法開始前に採取した髄液(n=46)を対象を絞ると、HIS score中央値は3.5 (0.6)であった。HIS score中央値は、抗NMDAR脳炎不全型(非典型型)(n=16)の方が典型型(n=30)より低く(3.0 vs 4.0, p<0.001)、人工呼吸器装着群(n=21)の方が非装着群(n=25)より高いscoreを示した(5.0 vs 3.0, p<0.001)。経過で測定した5例では臨床症状の改善とともにHIS scoreも減少した。【結論】HIS scoreは、単回の染色により抗体価の概算値を知ることができ臨床に有用なスコアである。

O-36-3 市販のラット脳免疫組織化学を用いたGFAP抗体スクリーニング法の有用性と限界

○長島 誠、飯塚 高浩、金澤 直美、長田奈緒美、飯塚 雅貴、
光畑 朋美、木村 文将、中村 幹昭、金子淳太郎、北村 英二、
西山 和利
北里大学医学部 脳神経内科学

【背景】Autoimmune glial fibrillary acidic protein (GFAP) astrocytopathyで測定されているGFAP抗体は、GFAPの α isoformをtransfectしたcell-based assay (CBA)と齧歯類脳免疫組織化学 (immunohistochemistry: IHC) で測定されている。【目的】GFAP抗体のスクリーニングにおける市販のラット脳IHC (commercial IHC) の有用性を検討する。【方法】2007年1月～2022年10月に自己免疫性脳炎あるいはその類縁疾患が疑われ、Dalmau labで神経表面抗体を測定した622例のうち、当科でEuroimmun社製キットを用いてcommercial IHCを実施した261例の髄液の染色パターンを評価した。次に、GFAPの染色像に矛盾しないGFAP pattern、GFAPも否定出来ないGFAP-mimicking pattern、あるいはいずれの染色パターンも認めないが臨床的にGFAP関連疾患が疑われた計31例を抽出し、髄液中のGFAP抗体をDalmau lab (live CBA) で測定した。【結果】GFAP抗体はGFAP patternを示した21例中20例(95.2%)、GFAP-mimicking patternを示した4例中1例(25.0%)に検出されたが、いずれのパターンも示さなかった6例では検出されなかった。GFAP patternの感度と特異度はそれぞれ95.2% (95% CI 76.2-99.9)、90.0% (95% CI 55.5-99.8)であった。GFAP patternを示しながら抗体陰性と判明した1例については、患者髄液と抗GFAPマウスモノクローナル抗体で二重染色し、GFAP抗体であることを確認した。GFAP抗体は男性(13例、61.9%)に多く、発症年齢中央値は55歳(18-79歳)、髄膜脳脊髄炎が8例、髄膜脳炎が7例と最も多かったが、ADEM、stiff-person spectrum disorder、脊髄炎、脳症、脱髄・抗NMDA受容体脳炎重複症候群でも検出された。【結論】Commercial IHCはGFAP抗体のスクリーニングに有用であるが、GFAPの α isoformをtransfectしたCBAでは陰性と判定される症例がある。本抗体は免疫介在性疾患のbiomarkerにはなるが、疾患の独立性に関してはさらなる検討が必要である。

O-36-4 市販のラット脳免疫組織化学を用いた神経表面抗体スクリーニング法の有用性と限界

○長田奈緒美、飯塚 高浩、金澤 直美、飯塚 雅貴、光畑 朋美、
長島 誠、中村 幹昭、金子淳太郎、北村 英二、西山 和利
北里大学医学部 脳神経内科学

【背景】神経表面 (neuronal surface: NS) 抗体を有する自己免疫性脳炎が次々と報告されてきている。NS抗体のスクリーニングはラット脳凍結切片による免疫組織化学 (immunohistochemistry: IHC) が使用されているが、自施設で作成した切片によるIHC (in-house IHC) が可能な施設は限られている。Commercial IHCも入手可能だが、NS抗体の染色性に関してはまだ十分に評価されていない。【目的】NS抗体のスクリーニングにおけるcommercial IHCの有用性を検討する。【方法】2007年1月～2022年10月に自己免疫性脳炎あるいはその類縁疾患が疑われ、Dalmau labでNS抗体を測定した622例のうち、当科で髄液を用いてcommercial IHC (Euroimmun社製キット) を実施した261例を対象に、NS抗体陽性を示す"neuropil pattern"の感度と特異度を評価した。【結果】261例中97例にcell based assayでNS抗体を認めたのに対し、commercial IHCで"neuropil pattern"を認めたのは67例であった。感度と特異度はそれぞれ66.0% (95% CI 55.7-75.3)、98.2% (95% CI 94.8-99.6)、偽陽性率は1.8% (3/164)、偽陰性率は34.0% (33/97)であった。偽陽性者3例全例に高力価のGAD65抗体を認めた。偽陰性者33例中18例(54.5%)はNMDAR抗体、5例(15.2%)はGABA_A抗体であり、GlyR抗体陽性3例は全例"neuropil pattern"が認められなかった。また、偽陰性のNMDAR抗体陽性18例中16例(89%)は抗体価が32倍未満と低力価であった。偽陰性例の中には、in-house IHCでは"neuropil pattern"を確認できる症例もあった。【結論】Commercial IHCは髄液中のNS抗体のスクリーニングに有用であるが、抗体価が低い場合、in-house IHCに比し"neuropil pattern"を見逃す可能性がある。また、抗原の種類によっては感度が低い可能性も考慮する必要がある。

O-36-5 当院で2021年度に新規診断された自己免疫介在性脳炎の検討

○赤沼 春菜、阿部亜紀子、板垣 裕也、高橋 嶺馬、吉田 健二、
林田 有紗、松田 希、金井 数明
福島県立医科大学病院 脳神経内科学

【目的】自己免疫介在性脳炎は意識障害や痙攣、高次脳機能障害などが急性・亜急性に出現する疾患で、これまでいくつかの責任自己抗体が報告されているほか、同定に至っていない未知の自己抗体の寄与も推定されている。今回当院で2021年度に新規に診断された自己免疫介在性脳炎について検討した。【方法】2021年4月から2022年3月までに当院で新規に自己免疫介在性脳炎と診断された症例について検討した。古典的な自己抗体陽性傍腫瘍性脳炎は検討から除外した。【結果】2021年4月から2022年3月までに当院で新たに8例が自己免疫介在性脳炎と診断された(男性4例、女性4例)。診断の内訳としては、抗NMDA受容体抗体陽性脳炎2例、抗GABA_A受容体抗体陽性脳炎1例、抗GFAP抗体陽性脳脊髄炎1例、抗GAD抗体陽性脳炎1例、病因自己抗体不明3例であった。原因不明例のうち1例は免疫プロット法で抗amphiphysin抗体陽性と診断されたが免疫組織染色法で否定された。原因不明例1例では免疫組織染色法で未知の染色パターンが認められ、未同定の抗体による発症機序が推定された。【結論】自己免疫介在性脳炎の原因は多様であることが示された。自己抗体スクリーニングにおいて免疫プロット法は有力な方法であるが、偽陽性を示すこともありその解釈には注意が必要であることが改めて示唆された。免疫組織染色法は偽陽性例の除外のほか未同定の自己抗体の検出にも有力であり、自己免疫介在性脳炎の病因抗体検索における重要性が改めて示された。

O-36-6 抗NMDA受容体脳炎におけるMOG抗体の臨床的意義

○中村 幹昭、飯塚 高浩、長田奈緒美、金澤 直美、光畑 朋美、
飯塚 雅貴、長島 誠、金子淳太郎、北村 英二、西山 和利
北里大学医学部 脳神経内科学

【背景】脱髄・抗NMDA受容体 (NMDAR) 脳炎重複症候群の8割にMOGあるいはAQP4抗体が検出されると報告されている。しかし、脱髄を認めないにも関わらずMOG抗体が検出される抗NMDAR脳炎を経験することがある。また、fixed cell-based assay (CBA) でMOG抗体を測定した際には偽陽性率は20% (5/25) と報告されている。【目的】抗NMDAR脳炎におけるMOG抗体の臨床的意義を明らかにする。【方法】2007年1月～2022年10月に自己免疫性脳炎あるいは類縁疾患の疑いで神経表面抗体をDalmau labで測定した622例から抗NMDAR脳炎と確定した83例を抽出した。83例中51例を対象として、脳炎急性期に採取した血清中のMOG抗体をEuroimmun社製のfixed CBAを用いて測定し、臨床像を検討した。fixed CBAでMOG抗体陽性と判定した症例の血清では、Dalmau labでlive CBAを用いてMOG抗体の有無を確認した。【結果】MOG抗体は51例中10例(19.6%)に検出されたが、その内2例はlive CBAで陰性であり、fixed CBAの偽陽性率は20.0% (2/10)であった。MOG抗体陽性群は陰性群に比し、男性の割合が高く(6/8 vs 7/43, p=0.0020)、腫瘍合併率が低く(0/8 vs 25/43, p=0.0042)、脱髄病変の合併頻度が高かった(3/8 vs 2/43, p=0.0228)。しかし、発症年齢や、髄液NMDAR抗体価(32倍以上)、人工呼吸器装着、抗NMDAR脳炎の主要徴候、髄液細胞数増多(6/ μ L以上)、oligoclonal band陽性の有無には両群間で有意な差はなかった。MOG抗体陽性1例では皮質性脳炎を認めた。【結論】MOG抗体陽性群で脱髄あるいは皮質病変を認める頻度が高いが、4例(50%)ではいずれの病変も認めていない。2群間で主要症候に明らかな差がないことから、抗NMDAR脳炎におけるMOG抗体の臨床的意義はさらなる検討が必要である。

O-37-1 てんかん発作時のarterial spin labeling (ASL) 画像について：非重積例を含む検討

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

【目的】近年Arterial spin labeling (ASL) 法を利用しててんかん発作焦点を同定する試みが報告されているが、主に重積例が対象とされ重積状態に至らないケースでの検討は少ない。また発作後の頭部MRI上の所見としてはDWIやFLAIRでの視床の信号変化が知られるが、ASLでの視床の所見については報告が乏しい。今回我々は非重積例を含むてんかん発作後のASLの所見につきDWI、FLAIRと比較検討を行った。【方法】2019年1月～2022年10月の期間にてんかん発作のため当院へ入院した580名(のべ699例)のうち、発作後24時間以内にASL、DWI及びFLAIRを含むMRIが施行された149名(のべ163例)を対象とし後方視的に検討した。【結果】対象は男性79名、女性70名で平均年齢27.7歳(中央値77歳)であった。163例のうち来院時点の病歴から明らかとならな重積状態と診断されなかったのは113例であった。163例全体ではASLで視床、皮質における血流上昇はそれぞれ57.1%、58.9%に認められた。DWIでの信号変化は視床17.2%、皮質31.9%、FLAIRでは視床5.5%、皮質9.8%に認められた。来院時点で重積状態と診断されない113例においてASLでは51.3%に視床、52.2%に皮質での血流上昇を認め、DWI(視床15.0%、皮質25.6%)及びFLAIR(視床5.3%、皮質8.0%)と比較して高率に所見が検出された。また全体のうち来院時点で意識清明であった19例においてもDWI、FLAIRと比較してASLでは変化を認める傾向があった(視床36.8%、皮質21.1%)。【結論】ASLではDWI、FLAIRと比較して高率に発作時の画像変化が描出され、来院時点で明らかでない重積状態と判断されない群においてもその傾向が確認された。てんかん発作は病院到着までにけいれんが頓挫していることも多いが、そのような場合でもASLの追加は診断上有益であることが示唆された。

O-37-3 非痙攣性てんかん重積疑い例に対するジアゼパム静注試験の有用性と関連する因子

田中 義大¹、○今井 啓輔¹、山田 丈弘¹、沼 宗一郎¹、崔 聡¹、長 正訓¹、猪奥 徹也²、山本 敦史³、上田 凌大⁴、加藤 拓真⁵、徳田 直輝⁶、傳 和真⁷、木下真幸子⁸、中倉 真之⁹、小原 啓彦¹⁰、山中 雅美¹¹

¹京都第一赤十字病院 脳神経・脳卒中科、²愛知医科大学 脳卒中センター、³大阪医療センター 脳卒中内科、⁴国立舞鶴医療センター 脳神経内科、⁵済生会滋賀県病院 脳神経内科、⁶京都第二赤十字病院 脳神経内科、⁷西湘病院 脳神経外科、⁸国立病院機構宇野野病院 脳神経内科、⁹京都第一赤十字病院 臨床検査部、¹⁰南奈良総合医療センター 脳神経内科、¹¹南奈良総合医療センター 臨床検査部

【目的】当施設では非痙攣性てんかん重積(NCSE)疑い例に対する脳波記録下でのジアゼパムの静注試験(DT)の結果を参考に抗てんかん薬(AED)を調整している。脳波検査中にジアゼパムを静注し、異常波の50%以上の減少、または後頭部優位律動(PDR)の周波数の増加が確認された場合をDT陽性として判定している。NCSEに対するDTが臨床上有用であった例の特徴を明らかにする。【方法】2019年10月から2022年10月までに当科入院したNCSE疑い連続例のうちDTの初回実施例を対象とした。検査直前のジアゼパム静注例や全身麻酔療法例は除外した。DT実施後AED調整(陽性例はAEDを増量、陰性例は減量)により臨床症状が改善した群(I群)と改善しなかった群(N群)に分け、両群にて背景因と脳波所見を比較した。【結果】対象は26例あり、DT陽性は24例(92%)であった。DT中に補助換気を行った例や他の有害事象を合併した例はなかった。I群は18例、N群は8例であり、I群/N群にて年齢中央値81/80.5歳、男性7/3例であった。軽型てんかん重積(CSE)の先行15(28%)、5(63%)例、NCSE時の随伴症状としては意識障害18(100%)、6(75%)例、言語障害9(80%)、2(25%)例、麻痺2(11%)、2(25%)例であった。脳波所見については異常波はPDs5(28%)、3(37.5%)例、RDAs9(50%)、3(37.5%)例、SW4(22%)、2(25%)例でみられた。DT陽性は17(94%)、7(88%)例であり、陽性全例で異常波の50%以上の減少をみとめた。DT陽性例24例中、PDRの周波数増加をみとめたのは17/4(24%)例、N群1/7(14%)例であった。【結論】I群ではN群に比較しLCS先行例が少なく、言語障害など軽症例が多く、脳波所見としてはRDAのみみられた例、ジアゼパム投与後のPDR周波数の増加例が多かった。NCSE疑いに対するDTは軽症例、脳波上RDAのみみられた例、ジアゼパム投与後のPDR周波数の増加が確認される例にて臨床上有用となる可能性がある。

O-37-5 海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかんの術後発作転帰予測因子

○曾我 天馬^{1,2}、神 一敬²、柿坂 庸介²、此松 和俊^{1,2}、大沢伸一郎³、岩崎 真樹⁴、鈴木 博義⁵、青木 正志¹、中里 信和²
¹東北大学大学院医学系研究科神経内科学分野、²東北大学大学院医学系研究科てんかん学分野、³東北大学大学院医学系研究科神経外科学分野、⁴国立精神・神経医療研究センター病院脳神経外科、⁵独立行政法人国立病院機構仙台医療センター病理診断科

【目的】海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかん(MTLE-HS)は薬剤抵抗性の焦点意識減損発作を呈するが、焦点切除術による発作消失を期待できる。しかし、全例で発作が消失するわけではなく4~15%では発作が残存する。典型例では、1)熱性けいれんがある、2)4歳~16歳に発症する、3)焦点起始両側強直間代発作(FBTCS)がある、4)発作間欠時脳波でHS同側の棘波・鋭波がある、5)発作時脳波で発作起始後の10~30秒で側頭部5-9Hz律動波を呈するdelayed theta/alpha pattern (DT pattern)があるという特徴を認めるが、これらの特徴と術後発作転帰との関連は不明である。本研究の目的は、MTLE-HS典型例で認める特徴が術後発作転帰と関連するか否かを明らかにすることである。【方法】2009年2月から2020年7月に長時間ビデオ脳波モニタリング、脳画像検査を含む包括的入院検査を経てMTLE-HSの診断に至り、選択的扁桃体海馬切除術または前部側頭葉切除術を行い、病理で海馬硬化を認めた患者48例(男23例、13~67歳)の臨床的、脳波的特徴を後方視的に調査した。術後1年の発作消失を発作転帰良好とした。典型例でみられる上記1)~5)の特徴のうち該当する特徴の数を調べ、術後発作転帰との関連を検討した。【結果】48例中43例(89.6%)が発作転帰良好であった。該当する特徴が5つの患者は6例中0例(0%)、4つの患者は11例中1例(9%)、3つの患者は12例中3例(25%)、2つの患者は13例中1例(7%)、1つの患者は5例中0例(0%)、該当する特徴が全くない患者は1例中0例(0%)が発作転帰不良であった。該当する特徴の数と術後発作転帰の間に有意な関連は認められなかった。【結論】MTLE-HS典型例で認める臨床的、脳波的特徴は術後発作転帰とは明らかな関連がなかった。典型例にみられる特徴がなかったとしても、術後発作転帰の悪化を危惧する必要はない。

O-37-2 頭蓋内脳波記録に対し深層学習を用いて行ったてんかん原性領域の自動推定

○岡留 敏樹¹、山口 高弘¹、向野 隆彦¹、渡邊恵利子²、酒田あゆみ²、下川 能史³、迎 伸孝⁴、森岡 隆彦⁵、磯部 紀子¹、重藤 寛史⁶
¹九州大学大学院医学研究院 神経内科学、²九州大学病院 検査部、³九州大学大学院医学研究院 脳神経外科、⁴麻生飯塚病院 脳神経外科、⁵峰須賀病院 脳神経外科、⁶九州大学大学院医学研究院 保健学部門 検査技術科学分野

【目的】薬剤抵抗性てんかん患者に対するてんかん外科手術の術後転帰は、てんかん原性をいかに正確に推定するかにかかっている。とくにMRI異常を呈さない薬剤抵抗性てんかん患者において、頭蓋内脳波記録による評価は大変重要である。頭蓋内発作時脳波において、高周波律動やDC shiftといった広域脳波活動はそのてんかん原性領域の局在推定に有用であるが、これらの局在推定は熟練した脳波判読者が時間と労力をかけ主観的に目視にて推定してきた。本研究では、機械学習のうち、画像診断に有用である深層学習を用いて、発作時慢性硬膜下電極記録からてんかん原性領域を自動推定する手法を開発することを目的とする。【方法】対象2006年4月から2021年4月までに、当院で慢性硬膜下電極による脳波計測を受けた後に、てんかん焦点切除術を施行された患者の中で、術後予後がEngel Iaでかつ、切除範囲が慢性硬膜下電極留置部位を越えない患者9名を対象とした。補足された全ての発作を対象とし、各発作起始前後1分間の脳波データを電極ごとに1~200Hzで時間周波数解析を行い、その結果をカラーマップとして画像化した。切除範囲内の電極をてんかん原性領域としてラベリングし、畳み込みニューラルネットワーク(CNN)に学習させた。9名のうち7名の発作時脳波画像で学習させたCNNを用いて、残りの2名の発作時脳波からてんかん原性領域を推定し、その性能を評価した。【結果】9名の患者より合計2753個の発作時脳波を抽出し画像化した。精度0.80、F値0.25にててんかん原性領域を推定した。陽性適中率0.39、陰性適中率0.84、感度0.24、特異度0.90と陰性適中率・特異度が高い結果となった。【結論】CNNを用いて頭蓋内脳波からてんかん原性領域を自動的に推定することが可能であった。陰性適中率および特異度が高く、切除領域の推定に有用であると考えられる。

O-37-4 Myelin oligodendrocyte glycoprotein抗体関連疾患の脳波所見の特徴

○此松 和俊^{1,2}、藤盛 寿一³、金子 仁彦¹、神 一敬²、三須 建郎¹、中島 一郎²、中里 信和²、青木 正志¹
¹東北大学大学院医学系研究科 神経内科学分野、²東北大学大学院医学系研究科 てんかん学分野、³東北医科薬科大学医学部 老年神経内科学

【目的】近年、疾患特異的な抗Myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG)抗体が同定可能となり、MOG抗体関連疾患(MOGAD)のスペクトラムが明らかにになってきた。MOGADは、時にてんかん発作を生じるが、脳波所見に関する報告は少ない。本研究の目的は、MOGADの脳波所見の特徴を明らかにすることである。【方法】2011年1月から2022年8月までに入院加療歴があり、血清抗MOG抗体が陽性で脳波検査歴のある患者13例(男6例、18~50歳)を対象とし、脳波記録を後方視的に検討した。臨床症状と画像所見から病型を分類し、発症あるいは再発後1ヶ月以内を急性期、1ヶ月以降を慢性期と定義した。【結果】病型は脳炎9例、脳脊髄炎2例、視神経炎1例、視神経脊髄炎1例であった。脳炎の内訳は皮質性脳炎3例、脳幹脳炎1例、抗NMDA抗体陽性脳炎1例、その他4例であった。急性期脳波検査は脳炎8例(皮質性脳炎2例、脳幹脳炎1例、抗NMDA抗体陽性脳炎1例、その他4例)、脳脊髄炎2例で施行され、脳炎6例(皮質性脳炎2例、抗NMDA抗体陽性脳炎1例、その他3例)、脳脊髄炎2例で局所性律動性徐波を患側1例、脳炎2例(皮質性脳炎1例、その他1例)、脳脊髄炎1例で局所性鋭波を患側に認めた。脳炎1例(皮質性脳炎1例)と脳脊髄炎1例でictal-interictal continuumを認めた。慢性期脳波検査は脳炎4例(皮質性脳炎2例、抗NMDA抗体陽性脳炎1例、その他1例)、脳脊髄炎2例、視神経炎1例、視神経脊髄炎1例で施行され、脳炎3例(皮質性脳炎1例、抗NMDA抗体陽性脳炎1例、その他1例)で局所性律動性徐波を患側に認めた。【結論】MOGADのうち急性期には脳炎(皮質性脳炎、抗NMDA抗体陽性脳炎、その他)、脳脊髄炎で患側に発作間欠時非てんかん性異常、てんかん性異常を認めた。慢性期には脳炎(皮質性脳炎、抗NMDA抗体陽性脳炎、その他)で患側に発作間欠時非てんかん性異常を認めた。脳波検査はMOGADの病勢を鋭敏に反映する可能性があり有用である。

Pj-050-6 当院におけるてんかんに対するラコサミド点滴静注薬の使用状況

○吉澤 洸季、岩井 雄太、山岸 航介、西村 寿貴
松戸市立総合医療センター 脳神経内科

【目的】本邦のてんかん診療ガイドライン2018でレベチラセタム(LEV)の点滴静注がてんかん重積状態の治療薬として記載されているのに対し、ラコサミド(LCM)についての記載はない。今回我々は当院におけるLCM点滴静注薬の使用状況について検討し、てんかん重積患者でLCMを使用した場合の当院での使用成績について報告する。【方法】当院でLCM点滴静注薬が採用開始となった2021年2月から2022年7月までの間、LCM点滴静注薬を使用した患者30例(成人28例、小児2例)について診療カルテからデータを抽出し検討した。また、てんかん重積状態、およびてんかん重積傾向後に対するLCM点滴静注薬の使用成績について検討した。LCM点滴静注薬が最終投与となつてから1時間後および24時間後の発作の有無を評価項目とした。【結果】使用患者の年齢は67歳(IQR 47-78歳)であった。発作の原因としては脳血管障害が12例(40.0%)、外傷4例(13.3%)、脳炎4例(13.3%)と続き、全体のうち21例(70.0%)が症候性てんかんであった。てんかん重積状態で使用された12例のうち投与後1時間後に発作が消失したのは7例(58.3%)であった。てんかん重積状態および傾向後に使用された20例のうち発作の再発が抑制されたのは16例(80.0%)であった。【結論】てんかん重積に対して早期からLCM点滴静注薬を使用する事で早期のてんかん発作抑制効果を認めた。今回てんかん重積状態に対してベンゾジアゼピン系薬剤やLEV急速飽和などの治療も並行して行っており、LCMの有効性についてはさらなる検討が必要である。

O-38-1 Prevalence and associated factors of sarcopenia in patients with drug-naïve Parkinson disease

○Junichiro Takahashi, Teppei Komatsu, Marina Masui, Motohiro Okumura, Tatsushi Kokubu, Maki Tanabe, Takeo Sato, Asako Onda, Kenichiro Sakai, Tadashi Umehara, Hidetaka Mitsumura, Yasuyuki Iguchi
Department of Neurology, The Jikei University School of Medicine, TOKYO, Japan

Introduction: Sarcopenia are found in up to one-third of the general elderly population. Little was known about the prevalence and associated factors of sarcopenia in patients with PD. We aimed to screen for sarcopenia in patients with PD and to assess potential associations between them. **Methods:** From July 2021 to September 2022, patients with PD were retrospectively enrolled. All were screened for sarcopenia using skeletal muscle index (SMI) by dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) methods. We defined sarcopenia as $SMI < 5.4 \text{ kg/m}^2$ in female or $< 7 \text{ kg/m}^2$ in male. Patients were divided into two groups; sarcopenia group or non-sarcopenia group, and clinical variables were compared between them. **Result:** We enrolled 18 patients (mean age, 69 years old, 7 male). Of them, 7 patients (39%) were sarcopenia group. Age (69 vs. 68 years, $p = 0.468$), body mass index ($22.9 \text{ vs. } 21.8 \text{ kg/m}^2$, $p = 0.319$) were not different between groups. In terms of disability, gait disturbance (1 vs 0, $p = 0.0402$) and postural instability (1 vs. 0, $p = 0.0223$) were more severe in sarcopenia group. Notably, lower estradiol ($10.0 \text{ vs. } 22.7$, $p = 0.003$) and testosterone ($0.14 \text{ vs. } 4.80$, $p = 0.004$) were observed in sarcopenia group. Further, gynoid (around the hips) fat load was higher in sarcopenia group ($3580 \text{ vs. } 2681 \text{ g}$, $p = 0.0346$). **Conclusion:** Sex hormone should play important role in development for sarcopenia in drug-naïve PD. Also, decrease of muscle and subsequent increase of fat load, especially in gynoid area may be the first developing area of sarcopenia, resulted from disuse in patients with PD.

O-38-3 presentation cancelled**O-38-2** Influence of individual heterogeneity on uncertainty of randomized trials in Parkinson's disease

○Kazuto Tsukita^{1,2,3}, Haruhi Sakamaki-tsukita¹, Ryoosuke Takahashi¹
¹Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Japan, ²Advanced Comprehensive Research Organization, Teikyo University, Japan, ³Division of Sleep Medicine, Kansai Electric Power Medical Research Institute, Japan

Objective: The large individual heterogeneity in patients with Parkinson's disease (PD) can increase the "random error" of randomized clinical trials (RCTs). However, there is no notion of how much such uncertainty should be considered when interpreting RCT results. **Methods:** In this study using data from the Parkinson's Progression Markers Initiative study, we recruited 255 patients with drug-naïve PD based on the availability of baseline and 1-year follow-up data of clinical information pertaining to motor and cognitive function, depression, autonomic symptoms, and sleep-related symptoms. We performed 10,000 simulations of 1-year period RCTs without intervention, and compute the 95% confidence interval (CI) ranges of the mean difference (MD) in changes in each clinical parameter. **Results:** For all clinical parameters, we first estimated the 95% CI range of MD with a sample size of 255. Based on the results, we then developed an equation that was transferable across variable sample sizes, which was also validated by simulation. For example, for the Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale total score, 95% CI range of MD was 5.6 with a sample size of 255, and the equation was $88.8 \times N^{-0.5}$, where N is the sample size. **Conclusions:** For a comprehensive number of clinical parameters, we provided estimates of uncertainty in RCTs generated by individual heterogeneity inherent to PD. Our results highlighted the difficulty in proving meaningful treatment effects in PD, especially in RCTs with small sample sizes.

O-38-4 Triiodothyronine as a biomarker for distinguishing Parkinson's disease from multiple system atrophy

○Tadashi Umehara, Marina Masui, Tatsushi Kokubu, Junichiro Takahashi, Maki Tanabe, Takeo Sato, Asako Onda, Teppei Komatsu, Kenichiro Sakai, Hidetaka Mitsumura, Yasuyuki Iguchi
Department of neurology, The Jikei University School of Medicine, Tokyo, Japan

[Objective] We have previously reported different levels of thyroid hormones in Lewy body diseases. The aim of study is to elucidate whether thyroid hormones can be a biomarker distinguishing Parkinson's disease (PD) from multiple system atrophy (MSA). **[Methods]** De novo ninety patients [PD; N=60, MSA; N=30 (MSA-P/MSA-C=15/15) who did not have any thyroid diseases were enrolled in this study. Plasma thyroid-stimulating hormone (TSH), free triiodothyronine (fT3) and free thyroxine (fT4) were examined. **[Results]** Motor severity assessed by Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS) part 3 score was not different between patients with PD and those with MSA ($21 \pm 9 \text{ vs. } 21 \pm 15$, $p = 0.595$). Mean fT3 levels was significantly lower in patients with MSA than in those with PD ($2.39 \pm 0.24 \text{ vs. } 2.25 \pm 0.30$, $p < 0.05$). fT3 levels was inversely correlated with age and motor severity in patients with PD (age; $r = -0.367$, $p < 0.01$, motor severity; $r = -0.327$, $p < 0.01$), but not in patients with MSA. These correlations maintained even after controlling for sex and body mass index. TSH and fT4 were not different between patients with PD and those with MSA. **[Conclusions]** Plasma fT3 levels differed significantly between patients with PD and MSA who had comparable motor severity. In addition, fT3 levels reflected motor severity in PD, but not in MSA. These results suggest low fT3 would be a sensitive biomarker for distinguishing PD from MSA.

O-38-5 Low plasma lysophosphatidylcholine related to body weight and compositions in Parkinson's disease

○Yasuaki Mizutani¹, Yasuhiro Maeda², Reiko Ohdake¹, Shunsuke Adachi¹, Konoka Kanda¹, Shouko Nakano¹, Kazutaka Hayashi¹, Fumihiko Banno¹, Kunihisa Katou¹, Kouichi Kikuchi¹, Atsuhiko Higashi¹, Ryoosuke Nagao¹, Toshiki Maeda¹, Kenichiro Murate¹, Seiko Hirota¹, Sayuri Shima¹, Akihiro Ueda¹, Mizuki Ito¹, Tatsuro Mutoh³, Hirohisa Watanabe¹
¹Department of Neurology, Fujita Health University School of Medicine, Japan, ²Open Facility Center, Fujita Health University, Japan, ³Fujita Health University Central Japan International Airport Clinic, Japan

[Objective] Weight loss is a crucial non-motor phenotype of Parkinson's disease (PD), but the underlying mechanisms have not been fully elucidated. Recently, we reported the decreased subcutaneous fat mass can relate to weight loss in PD. This time, we aimed to investigate the potential relationships between body compositions and the plasma lipid pattern in PD patients. **[Methods]** We enrolled 21 PD patients (14 males, seven females) and age- and gender- matched 29 normal controls (NCs; 14 males, 15 females). We performed lipidomics using plasma collected in the morning with liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS). Among the phospholipids containing fatty acids composed of C14 ~ C22, we measured 55 lipids. Then, we compared the relationships between plasma lipidomics profiling with various body measurements (height, body weight, body mass index) and body compositions (muscle mass, fat mass, extracellular water-to-total body water ratio) with bioelectrical impedance analysis. **[Results]** PD patients showed significant reductions of 6 of the 15 lysophosphatidylcholine (LPC) lipids, 10 of the 23 phosphatidylcholine lipids and 4 of the 9 sphingomyelin lipids. Regarding the relationships to body measurements and compositions, several LPC lipids demonstrated significant positive correlations with body weight, BMI, muscle mass and fat mass in PD. Those relationships could not be observed in NCs. **[Conclusions]** Various plasma phospholipids were significantly decreased in PD. Especially, plasma LPC lipids were related to weight loss in PD.

O-38-6 Risk factors of walking disability in Parkinson's disease

○Shuro Kogawa, Jiro Oi, Ryutaro Nakamura, Akane Yamada
Department of Neurology, Kohka Public Hospital, Japan

[Objective] We conducted this retrospective study to clarify risk factors predicting walking disability in PD. **[Methods]** We reviewed clinical records of 210 patients with PD who has been referred to our hospital since January 2011 to October 2022. As characteristic factors, we extracted age at onset of PD, duration of PD, sex, falling, fracture, dysphagia, psychosis and dysautonomia. As laboratory data, we extracted albumin, BNP, eGFR and total cholesterol. As cognitive ability, MMSE and FAB were extracted. As imaging markers, we selected VSRAD Z score, DAT quant of caudate, anterior portion and posterior portion of putamen in both side and Fazekas's severity score of white matter lesion. **[Results]** 1. Forty four patients (21%) showed waling disability. 2. In patients with walking disability, age at onset and duration of PD were higher than patients who could walk. 3. Patients with walking disability experienced more frequently falling, fracture, dysphagia, psychosis and dysautonomia. 4. VSRAD Z score and Fazekas's score were significantly higher in patients with walking disability than patients who could walk. 5. FAB score was significantly lower in patients with walking disability than patients who could walk while MMSE was not different significantly between the 2 groups. 6. DAT quant of right caudate was significantly lower in patients with walking disability. **[Conclusions]** In patients with PD, atrophy of hippocampus, severe white matter lesion, dopaminergic denervation in right caudate, late onset, frontal disorder may associate with walking disability.

O-39-1 The Experiences and Perceptions of Filipino Patients with Parkinson Disease

○Gilean Gayle R. Tenefrancia, Blessie Marie S. Richardson, Roisse B. Tubar, Diane Jessica Naoe, Christianne Marie C. Andigan, Ty Alekzander F. Talamera
Saint Paul University Iloilo Philippines - College of Rehabilitation Sciences, Philippines

OBJECTIVE: The study aimed to explore the perception and experiences of patients with Parkinson's disease (PD) on Panay Island. More specifically, the researchers would like to 1) describe the experiences of patients with PD in terms of lifestyle changes, functional limitations, coping, social interaction, and community involvement; 2) identify facilitators and barriers that affect everyday function; and 3) examine the perceptions of PD patients about the efficacy of rehabilitation in the management they are receiving. **METHOD:** This is a qualitative study utilizing a phenomenological approach. **RESULT:** 10 themes were identified: 1) perception of PD, 2) coping with PD, 3) roles and responsibilities, 4) support system, 5) impact of PD, 6) social interaction, 7) societal perception of PD, 8) commitment to a rehabilitation program, 9) perception towards physical therapy (PT) rehabilitation, and 10) effects of physical therapy. **CONCLUSION:** Parkinson's disease can impact the patient's lifestyle and function, which can in turn, affect their activities and participation (i.e. work, community involvement, and home responsibilities). In order to cope with the disease positively, a healthy support system must be established, including good relationships with family and friends. This can further benefit the function and self-efficacy of the patients that is vital for their compliance in rehabilitation.

O-39-3 Analysis of adverse events in Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel therapy: A single-center study

○Ryohei Horiguchi^{1,3}, Katsuo Kimura¹, Kazuaki Hirakata¹, Tadaaki Oguri¹, Takuo Kobayashi¹, Noriko Hayashi¹, Hitaru Kishida¹, Reo Atsushaka^{1,5}, Takehide Fukuchi^{1,5}, Yosuke Miyaji², Yuichi Higashiyama², Hiroshi Doi², Hideyuki Takeuchi², Naohisa Ueda¹, Fumiaki Tanaka²
¹Department of Neurology, Yokohama City University Medical Center, Japan, ²Department of Neurology and Stroke Medicine, Yokohama City University Graduate School of Medicine, Japan, ³Emergency Department, Yokohama City University Medical Center, Japan, ⁴Gastroenterological Center, Yokohama City University Medical Center, Japan, ⁵ndoscopy Department, Yokohama City University Medical Center, Japan

Objective: Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel therapy (LCIG) improves motor complications of advanced Parkinson's disease (aPD), whereas many adverse events (AEs) related to the device have been reported. In Japan, the LCIG device was modified in 2020, however, there have been no reports on how AEs have changed with the device modification. In this study, we examined the incidence of AEs for each device in use. **Method:** We retrospectively reviewed the medical records of patients with aPD who underwent LCIG at our institute from April 2017 to November 2022. **Results:** Thirty patients were included, with a mean age of 68.8±9.3 years (y) at LCIG introduction. The mean time from PD onset to LCIG introduction was 12.4±5.8 y and the mean observation period was 18.3±14.0 months. The AbbVie J-tube® (conventional (C) tube) was used in a total of 17 patients and the J-tube® (modified (M) tube) was applied in a total of 25 patients. A total of 98 AEs were observed in both tubes. Of these, 14, 15, and 69 AEs were due to patients' intentional errors, insertion site problems, and device troubles, respectively. The overall AE rate was 1.03 and 1.15 events/patient/year for C tube and M tube, respectively. Among device troubles, tube occlusion was the most common, occurring in 7 patients each with C tube (41%) and with M tube (28%). The obstruction rate was 0.91 and 0.56 events/patient/year for C tube and M tube, respectively. **Conclusion:** Modified LCIG tube was more advantageous in terms of less tube occlusion.

O-39-5 Effects of rasagiline on motor symptoms and MRI parameters in Parkinson's disease

○Shinji Saiki¹, Kenta Shiina¹, Tatou Iseki¹, Yuri Yamashita¹, Haruka Takeshige¹, Hikaru Kamo¹, Takashi Ogawa², Kazuo Yamashiro², Kei-ichi Ishikawa¹, Daisuke Taniguchi¹, Wataru Sako¹, Yutaka Oji¹, Genko Oyama¹, Motoki Fujimaki¹, Noriko Nishikawa¹, Taku Hatano¹, Taiji Tsunemi¹, Nobutaka Hattori¹
¹Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine, Japan, ²Department of Neurology, Juntendo University Urayasu Hospital, Japan

[Objective] Although oral rasagiline administration is well established as a symptomatic therapy against Parkinson's disease (PD), its neuroprotective effects remain unclear. This prospective study for 2 years is performed to figure out rasagiline neuroprotective effect with/without levodopa on early PD assessed by clinical symptoms as well as cutting-edge techniques of cranial MRI. **[Methods]** 111 PD patients (M: 58, F: 53) on early stage with onset of motor symptoms within 3 years were recruited and were followed in 2 years without any change of other medication regimen except for daily 1 mg rasagiline addition. All patients were investigated by clinical scales for dementia, depression and motor symptoms, various omics analyses, and cranial MRIs. All data were compared with those of 50 age-matched healthy controls. **[Results]** Participants characteristics of PD were consisted of age (Mean: 63.3, SD: 9.39), Hoehn and Yahr stage (1.68, 0.593), and Unified Parkinson's Disease Rating Scale-motor section (UPDRS-III) (14.4, 8.14) before rasagiline administration. The UPDRS-III scores were significantly improved to (8.78, 5.10) in 6 months and (9.83, 5.38) in 12 months able to identify rasagiline responder (78.6 %) and non-responder (21.4 %) in 12 months. Although free water imaging showed no significant changes in responders compared to non-responders, neuromelanin volumes in responders were significantly preserved in the nigra. **[Conclusions]** At least for 1-year follow-up, rasagiline addition is effective especially on the motor symptoms as well as preservation of neuromelanin volumes.

O-39-2 Istradefylline therapy for PD plus dystonia and the blood assay of xanthine derivatives

○Naomi Kanzato¹, Koh Nakachi¹, Ryuta Tomoyose¹, Yuya Tokeji¹, Youhei Tamaki¹, Satuki Mochizuki²
¹Okinawa prefectural southern medical center & children's medical center, Japan, ²National Defense Medical College, Japan

Objective: To clarify the patho-mechanism to induce parkinson's disease (PD) plus dystonia (PDD) with companion bioassay of adenosine system derivatives. **Background:** PDD tends to occur when the effect of PD medications dip, affect specific body areas such as orofacial, peripheral limbs, and cause abnormal posture and muscle cramp. PD medications have limited effect and the other symptomatic therapy such as botulinum neurotoxins have not applicable for specific muscle areas. **Methods:** The single-center-prospective open cohort-study were conducted. The cohort with PDD (n=6), nonPD dystonia (nonPDD) controls with orofacial dystonia (n=1), axial dystonia (n=2), and SARS-Cov2 post-infection sequela limbs dystonia (n=1) were recruited. They were followed with open-label treatment in clinical practice from January 2021 to November 2022 for 20 months. The patients were evaluation with the global dystonia severity rating scales (MDS GDS), and also evaluated with blood xanthine derivatives (caffeine, A2AR protein) with ELISA methods (abcam). **Results:** The PDD appeared in the focal body areas. MDS GDS global score were 22.2 (mean, range 5-41), non-PDD were more proximal body areas. Istradefylline were marked to moderately effective in 50% of PDD, changes of MDS GDS were 14.8 (mean, range 2-37), which were 12.5 (mean, range 12-13) in nonPDD. The assay of A2AR protein of the leucocyte were higher in PDD, serum xanthine derivatives were lowered compared to nonPDD. **Conclusions:** We showed IST attenuate the PDD, which were inspected as tonic inhibitory effect of basal ganglia.

O-39-4 Effect of perception of vertical position on forward flexion posture in Parkinson's disease

○Makoto Shiraishi^{1,2}, Kyohei Mikami³, Hikaru Kamo¹, Taiji Tsunemi¹, Yasuyuki Okuma², Kenichi Fujimoto², Yuki Yokota³, Shigeru Nogawa², Takashi Osada², Morinobu Seki², Hiroshi Nagayama², Taku Hatano¹, Hideto Nakajima², Keisuke Suzuki², Toshimasa Yamamoto², Yoshihisa Ymano¹, Nobutaka Hattori^{1,2}, Mutsumi Iijima²
¹Division of Neurology, St. Marianna University School of Medicine, Japan, ²Kanto Parkinson's Study group, Japan, ³Noborito Neurology Clinic, Japan, ⁴Department of Neurology, Juntendo University Hospital, Japan, ⁵Department of Neurology, Nihon University School of Medicine, Japan

[Objective] This study investigated the effects of subjective vertical position, which a PD patient subjectively perceives as the vertical position, in exacerbating forward flexion posture when standing still. **[Methods]** A one-year prospective observational study was conducted. Posture evaluation included the forward flexion of the trunk (FFT) angle and the lateral flexion of the trunk (LFT) angle when standing still immediately after standing up, as well as the subjective vertical position (SV angle), which the patients subjectively perceive as the vertical position. **[Results]** 180 patients (mean age: 71.1 years; disease duration, 77 months; Hoehn-Yahr, 2.4; levodopa dose, 384 mg/day; percentage of patients taking a dopamine agonist, 61%) were enrolled in the study. In the analysis of 161 patients who could be observed for 12 months, the initial FFT angle was 12.0±9.7 degrees, and the initial LFT angle was 3.8±4.5 degrees, with no significant changes during observation; however, the SV angle worsened significantly by 1.4 degrees (P=0.004) after 6 months. The initial SV angle was significantly correlated with the FFT angle after 12 months (r=0.68, P=0.01). The initial SV angle (P=0.001) and the FFT angle at initial stage (P=0.001) were identified as factors that affect the FFT angle after 12 months, based on hierarchical multiple regression analysis, adjusted for age, sex, and dopamine agonist use. **[Conclusions]** The SV angle appears to be useful for predicting FFT angle progression and could show a different trend from clinical assessment items other than posture.

O-39-6 Adverse Events of Opicapone Adjunctive Therapy in 60 Consecutive Patients

○Takeshi Bo, Yuji Hashimoto, Tadashi Ichikawa
Department of Neurology, Saitama Prefectural Rehabilitation Center, Japan

[Objective] This study aimed to investigate the risk of adverse events (AEs) when opicapone (OPC) was added as adjunctive therapy to L-dopa administration. Levodopa equivalent daily dose (LEDD) with OPC is calculated as 1.5 times higher than the dose of L-dopa without OPC. **[Methods]** We retrospectively collected data on AEs in 60 consecutive patients who were administered OPC from August 2021 to October 2022. Subsequently, we evaluated the relation between LEDD and the risk of AEs before OPC administration. **[Results]** Overall, 18 patients (30%) discontinued OPC: six (10%) were non-responders, two discontinued for social reasons, and ten (17%) discontinued for AEs [including hallucination/delusion in four (7%), orthostatic hypotension (OH) in four (7%), dyskinesia in three (5%), and somnolence in three (5%)]. The LEDD was significantly higher in the group that discontinued OPC due to hallucination/delusion (LEDD: 1125±318 mg) than in the group that continued OPC (LEDD: 813±277 mg) (p<0.05). The AEs of (1) hallucination/delusion or OH and (2) dyskinesia or somnolence were positively related to a higher LEDD [(1) 1046±283 mg and (2) 596±70 mg, p<0.05] but not with age [(1) 75±9 years and (2) 63±6 years, p=0.10]. **[Discussion]** Since the addition of OPC increased the LEDD by 1.5 times, the higher the L-dopa dose before OPC administration, the higher the increase in the LEDD and therefore the more likely the occurrence of AEs. **[Conclusion]** When OPC is administered to patients with a higher LEDD, particular attention should be paid to AEs, such as hallucination/delusion and OH.

O-40-1 抗AChR抗体は無症候陽性例に対する免疫チェックポイント阻害剤投与の検討

○池田 昇平¹、市川 慶¹、糸見百直子¹、佐藤 萌美¹、武重万里子¹、加藤 潤²、富田 稔¹、服部 白樹¹
¹豊田厚生病院 脳神経内科、²豊田厚生病院 薬剤部

【目的】2014年にニボルマブが根治切除不能悪性黒色腫に承認されて以来、免疫チェックポイント阻害剤(ICI)は様々な悪性腫瘍に対して適応が拡大し、多くの担癌患者にとって福音となっている。一方で副作用として免疫関連有害事象(irAE)が問題となり、重症筋無力症(MG)の発症は稀ではあるが特に重篤になりうる。発症リスクは現時点では不明瞭である。発症例では抗Aセチルコリン受容体(AChR)抗体、抗横紋筋抗体が時に検出されるが、ICI投与前に抗AChR抗体が陽性と判明していた症例に対するICI投与例は少数の症例報告にとどまる。当院では2020年7月よりICI投与前の全症例に抗AChR抗体を測定しており、ICI投与前の抗AChR抗体の有無とその後MG発症の関連を明らかにすることを目的とし今回検討を行った。【方法】2020年7月から2022年10月までに当院でICI投与前に抗AChR抗体を測定し、ICI投与終了もしくは死亡までの経過を確認した223例を後方視的に評価した。MG発症の有無に加え、性別や年齢、平均観察期間、癌種、投与薬剤の種類などの臨床情報を抗AChR抗体の有無で比較検討した。【結果】223例の内訳は男性172例、女性51例。平均年齢は70.2±9.2歳。平均観察期間は180±165日。癌種は多い順に肺癌79例、胃癌45例、腎癌24例、尿路上皮癌22例、食道癌17例など。投与薬剤は抗PD-1抗体が163例、抗PD-L1抗体が49例、抗CTLA-4抗体と抗PD-1抗体の併用が11例であった。このうち10例が抗AChR抗体陽性であり、抗体価は0.3nmol/Lが8例、0.4nmol/Lが1例、0.6nmol/Lが1例といずれも比較的低値であった。各種臨床情報は抗体陰性例と比べ有意な差はなかった。抗体陽性の10例を含む223例全例でMGの発症を認めなかった。【結論】今回の検討ではICI投与前の抗AChR抗体の有無とその後MGの発症には関連を認めなかった。限られた症例数ではあるが、抗AChR抗体が陽性の症例にもICIが投与可能である可能性が示唆された。

O-40-3 神経免疫疾患レジストリの構築

○三澤 園子¹、水地 智基¹、青埴 佑弥¹、藤原 一男³、桑原 聡¹、中島 一郎²

¹千葉大学大学院医学研究院脳神経内科学、
²東北医科薬科大学医学部老年神経内科学、
³福島県立医科大学医学部多発性硬化症治療学講座

【目的】稀少疾患におけるエビデンス創出、新規治療開発において、疾患レジストリの意義が高まっている。一方で、これまでの疾患レジストリの中には、データの質担保、運営の持続可能性などが十分でないなどの課題を持つものもあった。以上の背景を踏まえ、本研究では神経免疫疾患を対象とした品質の担保されたレジストリを構築し、長期に運営することを目的とする。【方法】日本神経免疫学会、「神経免疫疾患のエビデンスに基づく診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者QOLの検証」研究班の支援を受け、難病プラットフォームを活用した疾患レジストリを構築する。【結果】神経免疫学会を中核に据えたレジストリの運営体制を構築した。限られた予算で一定の質の長期運営を可能にできるような、本レジストリの運営支援には特化した臨床研究支援法人を設立した。自律的な運営を可能にする資金確保を視野に、データの所有権及び利用権等を整理した。プロトタイプとして、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチーを対象としたデータベースを作成し、登録を開始した。続いて、視神経髄膜炎を対象としたデータベース構築の準備に着手した。【結論】神経免疫疾患を対象としたレジストリを構築した。今後、対象疾患の拡大を図る。当該領域では分子標的薬を中心とした新規治療開発が加速しつつある。新規治療の開発確率の向上や、タイムリーかつ適切な治療エビデンスの創出に貢献できる疾患レジストリへの育成を目指す。

O-40-5 抗IL6 阻害薬が有効であったマクロファージ活性化症候群を伴う神経免疫疾患の検討

○野村 太一¹、小谷 俊雄²、長沼 亮滋¹、網野 格¹、宮崎 雄生¹、秋本 幸子¹、新野 正明¹、南 尚哉¹、菊地 誠志¹

¹国立病院機構 北海道医療センター 脳神経内科、
²国立病院機構 北海道医療センター リウマチ科、
³国立病院機構 北海道医療センター 臨床研究部

【目的】マクロファージ活性化症候群(Macrophage activation syndrome: MAS)は感染などを契機にサイトカインが過剰産生され、高度の炎症状態を呈する。Interleukin-6(IL-6)を中心とした炎症性サイトカインによるマクロファージの刺激が病態の基礎にあるが、神経免疫疾患に合併する報告は極めて稀であり、経過に関して不明な点が多い。【方法】IL-6の関与が想定される神経免疫疾患に合併したMAS2例から、神経免疫疾患におけるMASの病態機序を検討する。【結果】1例目は53歳女性。頻回に再発を繰り返すアクアボン4抗体陽性視神経脊髄炎スペクトラム障害(Neuromyelitis Optica spectrum disorders: NMOSD)にMASを合併した。ステロイドパルス療法でMASは改善したが、視神経脊髄炎の再発を繰り返し、サトラリズマブを追加投与し、再発なく経過している。2例目は胸腺腫合併の抗Aセチルコリン受容体抗体陽性重症筋無力症(Myasthenia Gravis: MG)の59歳女性。胸腺腫切除後にMASを発症した。ステロイドパルス療法に抵抗性を示しシリスマブ投与で改善し、再発なく経過している。【結論】抗IL-6阻害薬はNMOSD及びMGにおける臨床試験でその効果が実証されており、両疾患とも病態にIL-6が深く関与すると推測される。2症例とも病勢が強く、背景でIL-6過剰産生が想定され、MASの誘引となった可能性が考えられた。これまでMASを合併したMGの報告は極少数、NMOSDの報告はなく、治療を含めた詳細な経過は不明だった。MASを合併するようなNMOSDやMGなどの神経免疫疾患では、ともに抗IL-6阻害薬により病勢のコントロールが得られる可能性があり、生物学的製剤を含め、病態機序を考えた治療薬の選択が有効である可能性がある。

O-40-2 体性感覚誘発電位と聴性脳幹反応の組み合わせはBickerstaff型脳幹脳炎の診断に役立つ

○神林 隆道¹、神谷 久雄¹、大石知瑞子^{1,2}、塚本 浩³、畑中 裕己¹、小林 俊輔¹、園生 雅弘¹
¹帝京大学病院 脳神経内科、²杏林大学病院 脳神経内科、³けんせいきりニック

【目的】Bickerstaff型脳幹脳炎(BBE)では、免疫グロブリン静注などの治療が有効な可能性があり、発症早期の正確な診断と治療開始が望まれるが、しばしば原因不明の意識障害・脳炎とされて診断が遅れることがある。抗GQ1b抗体は特異度が高く診断に有用だが、結果判明までに時間を要する。我々はこれまでの経験から、正中神経体性感覚誘発電位(SEP)異常、聴性脳幹反応(ABR)正常の組み合わせがBBEに特異的な所見であるという印象を持っている。本研究では、正中神経SEPとABR所見の、BBEの早期診断における有用性を検討することを目的とした。【方法】2001年1月から2022年9月までの、当科および関連施設に入院し最終的にBBEと診断された例を後方視的に抽出。BBEの診断基準においてprobable以上を満たし、発症早期に正中神経SEPとABRが施行された例を対象とした。正中神経SEPではN9、P13/14(内側毛帯起始部由来)、N20(大脳皮質成分)に注目し、それぞれの潜時および潜時差を評価した。N20は振幅についても評価を行った。ABRについてはI、III、V波およびI-III、III-V、I-V波潜時差を評価した。SEP、ABR共に身長、年齢、性別を考慮して作成した正常値からZ-scoreを求め、Z-scoreが2.5を超えた場合を異常とした。【結果】14例のBBEが抽出された。正中神経SEPにおいてN9は全例で導出され、N9潜時延長は14例中2例(14%)のみで認められた。一方でN9o-N20oないしP13/14o-N20o潜時差の延長、もしくはN20振幅低下・消失は14例中12例(86%)で認め、うち5例ではN20は消失していた。ABRではI波の潜時延長を認めたのは14例中1例(7%)、脳幹内での障害を示唆する所見を認めたのは14例中3例(21%)で、いずれも正常範囲からわずかに延長しているのみであった。【結論】正中神経SEPでの頭蓋内での高度な障害を示唆する所見とABRが正常ないしは軽度の異常にとどまるという所見の組み合わせはBBEの早期診断に有用である。

O-40-4 大量ガンマグロブリン治療後は一過性に甲状腺抗体、SS-A抗体、HbC抗体等が陽転化する

○白石 渉、松吉 彩乃、橋本 哲也
小倉記念病院

【目的】大量ガンマグロブリン治療(IVIg)は神経内科領域において重症筋無力症(MG)、ギラン・バレー症候群(GBS)、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(CIDP)などに行われる。ガンマグロブリン製剤は多数の献血者血漿をプールし精製された製剤で、その中には非特異的な自己抗体が含まれる。添付文書にも投与後の抗体上昇に関する記載があるが、その詳細は述べられていない。今回我々は、IVIg前後で抗体の上昇を認めた症例を複数例経験したため、報告する。【方法】当科でIVIgの前後に血液検査を施行した神経免疫疾患症例(MG 3名、GBS 2名、CIDP 3名、脳症1名)に対し、血清中の自己抗体を測定した。【結果】測定した抗体中、SS-A抗体(5/8, 63%)、TPO抗体(3/4, 75%)、TG抗体(3/4, 75%)、AChR抗体(2/2, 100%)、HbC抗体(1/1, 100%)、GAD抗体(2/2, 100%)の陽転化が認められた。リウマチ因子、抗核抗体、MPO/PR3-ANCAの陽転化はなかった。後日に抗体価を再測定した症例では、陽転化した自己抗体は、再度陰性化した。【考察】健常者でも26%に抗核抗体が、26%にSS-A抗体が陽性と報告され、TG抗体も健常者の3-18%、TPO抗体は2-3%に陽性とされる。無症状の健常献血者でも、一定の割合で自己抗体が陽性の者がいると考えられる。また、IVIg製剤にはHbC抗体陽性かつHbC抗体陽性の検体が使用されることがあり、HbC抗体上昇の原因になったと考えられる。IgMサブクラスを測定するリウマチ因子や、関節炎抗体法で測定する抗核抗体は、上昇しなかった。また、ANCAは陽性健常者が少ないため、偽陽性を示さなかったものと考えた。神経免疫疾患の症例では、治療前の検体評価が極めて重要であることが再確認された。

O-40-6 2型呼吸不全を呈し神経疾患との鑑別に苦慮した抗セントロメア抗体陽性患者2例の検討

○長沼 亮滋¹、野村 太一¹、網野 格¹、宮崎 雄生¹、新野 正明²、南 尚哉¹、小谷 俊雄³、市川 健司¹、菊地 誠志¹

¹NHO 北海道医療センター 脳神経内科、
²NHO 北海道医療センター 臨床研究部、
³NHO 北海道医療センター リウマチ科

【目的】2型呼吸不全と体重減少を主徴とし神経筋疾患との鑑別に苦慮した抗セントロメア抗体陽性患者を経験したので、その特徴を明らかにする。【方法】2型呼吸不全と体重減少から神経筋疾患を疑われ当科を受診し抗セントロメア抗体が陽性だった2例について、臨床経過や検査所見を比較検討した。【結果】症例1は76歳女性、症例2は83歳女性であった。両例とも呼吸不全を発症する1年以上前より食欲低下や体重減少が指摘されており、その後心不全や心電図異常、心雑音といった心機能障害を指摘されていた。症例1は心不全症状の精査加療中に2型呼吸不全を指摘され、症例2はある日突然意識障害を発症しCO2ナルコーシスを指摘された。両例とも肺コンプライアンスが低下しており拘束性換気障害と考えられたが、肺気腫や間質性肺炎は認めなかった。運動ニューロン疾患や筋炎などを疑い精査したが、上下部消化管蠕動不良および針筋電図で軽度の筋原性変化を認めたほか神経学的異常を認めなかった。血液検査では抗セントロメア抗体が陽性であった。症例1は手指の皮膚硬化、Raynaud現象、毛細血管異常を指摘され、全身性強皮症の診断基準を満たした。症例2は明らかな皮膚所見を欠いており診断基準は満たさなかったが、抗セントロメア抗体陽性、Raynaud現象、消化管運動低下など部分的に全身性強皮症の特徴を満たしていた。両例とも経胸壁エコーにて軽度の肺高血圧を指摘されたが、右心カテテル検査は行わなかったため分類は不明である。【結論】特異的な神経所見を欠く2型呼吸不全と体重減少を呈する例では、抗セントロメア抗体の検索が有用である可能性がある。

O-41-1 Benign autoimmunity: the binding stability of self-peptides controls tissue antigen-specific Tregs○Youwei Lin^{1,2}, Shun Sakuraba³, Yoshimasa Tanaka⁴, Takashi Yamamura¹¹Department of Immunology, National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry, Japan, ²Department of Neurology, National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry, Japan, ³National Institutes for Quantum Science and Technology, Institute for Quantum Life Science, Japan, ⁴Center for Medical Innovation, Nagasaki University, Nagasaki 852-8588, Japan

The immune system has been evolved in order to defend the host from harmful pathogens, and essentially consists of attacking responses to non-self while avoiding those to self. Remained response to self-antigen can induce autoimmunity and also tumour immunity, but their ability to cause such immune deviation varies with each antigen and also host condition, and the precise mechanism is not clarified yet. Using experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE), which is one of the animal models of multiple sclerosis, as the tool for the analysis of autoimmunity, we found that there are two kind of self-antigens, beneficial and harmful ones, which might intrinsically elicit respective responses and could be amplified by immunization in SJL/J mice (n=5 per group in each experiment, repeated 3 to 10 times). Immunization of beneficial self-antigen, PLP136-150 peptide, which can efficiently expand potent tissue antigen-specific effector regulatory T-cells (eTregs), could prevent and repair EAE. On the other hand, immunization of harmful one, PLP139-151 peptide, which cannot maintain such these eTregs, would promote and progress EAE. These eTregs emerged sequentially just after the effector T cells and co-expressed each corresponding transcriptional factors. We clarified *in silico* that such distinct responses were result from the different binding stability of these two overlapping peptides to the MHC class II molecules, which depended on the strength of hydrogen bonds influenced by peptide flanking residues. These findings may apply for alternative peptide-based therapy that is taken account of mutual balance of autoimmunity and tumor immunity.

O-41-3 Diagnostic strategy of autoimmune encephalitis based on a rat brain immunohistochemistry○Takahiro Iizuka, Naomi Nagata, Naomi Kanazawa, Tomomi Mitsuhashi, Masaki Iizuka, Makoto Nagashima, Masaaki Nakamura, Juntaro Kaneko, Eiji Kitamura, Kazutoshi Nishiyama
Department of Neurology, Kitasato University School of Medicine, Japan

Objective: Tissue-based assay (TBA) using a rodent brain immunohistochemistry (IHC) is used to screen neuronal surface (NS) antibodies (NS-Abs) while cell-based assay is used to determine NS antigen. To characterize an immunostaining pattern of 7 NS antigens (NMDAR, LGII, GABA_AR, GABA_BR, AMPAR, Caspr2, GluK2). **Methods:** We retrospectively reviewed the clinical information of 622 patients with autoimmune encephalitis or related disorder who underwent NS-Ab testing between January 2007 and October 2022 at Dalmat lab. Among those, we selected 261 patients whose archived CSF was examined with commercial IHC (Euroimmun AG) at our hospital. We characterized NS antigen-specific immunostaining pattern with both in-house IHC and commercial IHC. **Results:** 1) NMDAR revealed homogenous reactivity in the dentate gyrus molecular layer (DG-ML) with less intense dot-like reactivity in the cerebellar granular layer (CB-GL); 2) both GABA_AR and GluK2 revealed intense dot-like reactivity in the CB-GL, but GABA_AR revealed homogenous reactivity in the DG-ML while GluK2 revealed intense reactivity along the inner layer of the DG-ML; 3) LGII, Caspr2, GABA_BR, and AMPAR revealed intense reactivity in the cerebellar ML (CB-ML) but LGII revealed most intense reactivity along the middle layer of the DG-ML. Whereas, Caspr2, GABA_BR, and AMPAR revealed similar reactivity in the DG-ML but some different immunoreactivity in other regions. **Conclusions:** TBA reveals antigen-specific immunostaining pattern. A diagnostic strategy based on both clinical phenotype and IHC staining pattern is a reasonable approach.

O-41-5 withdrawn**O-41-2** CLEC16A-driven mitophagy limits astrocyte pro-inflammatory activities○Atsushi Kadowaki¹, Michael Wheeler^{1,2}, Zhaorong Li¹, Alain Ndayisaba¹, Stephanie Zandee³, Himanish Basu⁴, Chun-cheih Chao¹, Joao Mahler¹, Wendy Klement³, Dylan Neel⁴, Veit Rothhammer¹, Scott Soleimanpour⁵, Isaac Chiu⁴, Alexandre Prat³, Vikram Khurana^{1,6}, Francisco Quintana^{1,2}
¹Ann Romney Center for Neurologic Diseases, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, USA, ²Broad Institute of MIT and Harvard, USA, ³Neuroimmunology Research Lab, CRCHUM and Department of Neuroscience, Faculty of Medicine, Université de Montreal, Canada, ⁴Department of Immunology, Harvard Medical School, USA, ⁵Division of Metabolism, Endocrinology and Diabetes and Department of Internal Medicine, University of Michigan Medical School, USA, ⁶Harvard Stem Cell Institute, Cambridge, USA

[Objective] Astrocytes are abundant glial cells in the central nervous system, which play significant roles in the pathology of multiple sclerosis (MS). We sought to identify a regulator of astrocyte proinflammatory response and study its role in MS. **[Methods]** We performed CRISPR screening, genetic and small molecule perturbation in mouse primary astrocytes. We utilized experimental autoimmune encephalitis (EAE) model in astrocyte specific conditional knock out mouse and performed immunohistochemistry and single cell analysis. We validated the results in human embryonic stem cell (hESC)-derived astrocytes and MS histology. **[Results]** In a genome-wide CRISPR-based forward genetic screen we identified *CLEC16A* as a suppressor of astrocyte pro-inflammatory activities, a gene linked to MS genetic susceptibility. Gene and small molecule perturbation studies in mouse primary and hESC astrocytes in combination with metabolic and transcriptional analyses established that CLEC16A promotes mitophagy, limiting the accumulation of mitochondrial products that activate NF- κ B, the NLRP3 inflammasome and gasdermin D. Astrocyte-specific *Clec16a* knockout mice showed worsening of EAE, a pre-clinical model of MS, displaying increased astrocyte NF- κ B, NLRP3, and gasdermin D activation, and pro-inflammatory single-cell transcriptional modules. Indeed, gasdermin D activation were detected in astroglia in MS lesions. **[Conclusion]** These findings identify CLEC16A-driven mitophagy as a suppressor of astrocyte-driven pathology and a candidate therapeutic target in MS and other neurological diseases.

O-41-4 Role of Epstein-Barr virus and Mycobacterium avium paratuberculosis in CNS demyelinating disorders○Davide Cossu^{1,2}, Yuji Tomizawa¹, Yasunobu Hoshino¹, Kazumasa Yokoyama⁴, Nobutaka Hattori^{1,3}¹Juntendo University, Japan, ²Sassari University, Italy, ³Neurodegenerative Disorders Collaborative laboratory, RIKEN Center for Brain Science, Japan, ⁴Tosei Center for Neurological Diseases, Japan

Purpose. To characterize antibodies against Epstein-Barr virus (EBV) nuclear antigen 1 (EBNA1), *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* (MAP) heat shock protein (HSP) 70, and human CNS protein-derived homologues peptides in blood samples of Japanese and Italian patients with multiple sclerosis (MS), neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD), and myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease (MOGAD). Moreover, we tested the effects of these peptides in active EAE. **Methods.** A total of 200 Japanese subjects (MS=47, NMOSD=32, MOGAD=19; disease controls=32, healthy controls =70) and 200 Italian subjects (MS=100, disease controls=30, healthy controls =70), were retrospectively tested using indirect and competitive ELISAs. Group of female C57BL/6J mice received were immunized with the pathogen-derived peptides two weeks prior EAE induction. **Results.** A strong antibody response against all peptides was detected in the serum of patients with MS and NMOSD in comparison to patients with MOGAD, and control groups. Competitive immunoassay demonstrated the presence of cross-reactive antibodies to EBV and MAP antigens. Furthermore, following immunization with EBNA1₃₈₆₋₄₀₅ and MAPHSP70₃₃₃₋₅₄₅ peptides, EAE mice showed early onset and more severe disease in comparison to no treated mice. **Conclusions.** We demonstrated a strong humoral response and the significant presence of cross-reactive antibodies against EBV and MAP derived peptides in patients with MS and NMOSD, as well as the antigenic properties of these peptides in EAE model.

O-41-6 Investigation of the pathogenesis of experimental myasthenia gravis using single cell RNA analysis○Hiroyuki Akamine¹, Akiyuki Uzawa¹, Masataka Yokoyama², Hideo Handa¹, Etsuko Ogaya¹, Yosuke Onishi¹, Manato Yasuda¹, Tomoaki Tanaka², Satoshi Kuwabara¹¹Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Japan, ²Department of Molecular Diagnosis, Graduate School of Medicine, Chiba University, Japan

Background: The immunization with acetylcholine receptor from *Torpedo californica* (*Torpedo* AChR) for rodents is called as Experimental myasthenia gravis (EAMG) model and widely used for the elucidation of pathogenesis on MG. However, it is still unknown how this intervention gives rise to MG in terms of the detailed mechanism for immunological responses. **Aim:** This study is planned to reveal cellular interactions and immune pathways involved in the pathogenesis of EAMG on rats. **Methods:** *Torpedo* AChR was subcutaneously injected in an eight-week-old rat at the base of the tail, and the subiliac lymph nodes were harvested at five weeks after the immunization. The littermate rat was used as a non-immunized control. An equal number of T cells and B cells were sorted from each sample. 10393 and 8271 cells were subjected to downstream analysis in EAMG rat and control rat, respectively. **Results:** We classified three major clusters as CD4 T cells, CD8 T cells and B cells, and sub-clusters of each cell type. We revealed that the genes elevated in EAMG were more involved in cell metabolism and protein synthesis in several sub-clusters. As the result of Cell-cell interaction analysis, we identified the unique intercellular pathways in EAMG related to the development of the germinal center. **Conclusion:** By approaching the molecular interaction on single cell level, it was uncovered that several metabolic pathways are activated in the lymph nodes of EAMG. Especially, the development of the germinal center could play a central role in the immune response of EAMG.

O-42-1 mediVRカグラ®ガイド下治療の重症パーキンソン病患者の歩行、上肢機能の改善効果

○新本 啓人¹、原 正彦^{1,2,3}
¹mediVRリハビリテーションセンター東京、
²mediVRリハビリテーションセンター大阪、
³鳥根大学地域包括ケア教育研究センター

【目的】重症パーキンソン病 (PD) 患者におけるリハビリテーション (リハビリ) 医療のエビデンスは殆ど存在しない。今回、我々が大学発ベンチャーとして開発した仮想現実 (VR) 技術を応用したリハビリ用医療機器であるmediVRカグラ®ガイド下治療の重症PD患者における治療効果を検証する為に多施設共同前向き介入研究 (臨床試験登録番号UMIN000041770) を行った。【方法】PD専門ホーム入所中のホーンヤールの重症度分類でIV度以上かつ、過去3か月間で症状に変化が認められない者20名を対象とした。治療にはmediVR社製mediVRカグラを用い、認定セラピストによる1回20分の治療介入を週3回、3か月間 (合計36単位) 継続して行った。主要評価項目は歩行機能と上肢機能とし、それぞれTimed Up & Go TestとSimple Test for Evaluating Hand Function (STEF) で評価を行った。【結果】最終17名が試験を完了し、平均年齢は76±1.9歳、男性が11名 (64.7%) であった。ホーンヤールの重症度分類はIV度が13名 (76.5%)、V度が4名 (23.5%) で、要介護度5が4名 (23.5%) を占めた。3か月の治療介入後、TUGは28.9±22.2秒から19.9±9.2秒へと平均8.9秒短縮 (p=0.015) し、STEFは41.3±37.5点から50.9±37.3点に平均9.6点上昇 (p=0.046) した (参考資料: <https://tinyurl.com/25e5ofr4>)。試験開始時点で全例でレボドパと脱炭素酵素阻害剤の合剤が使用されており、試験終了時において15名 (88.2%) は内服の変更が無く、薬剤変更の影響は限定的と考えられた。【結論】本研究によりmediVRカグラガイド下治療を行うことで、重症PD患者でも歩行及び上肢機能の改善が得られることが示された。

O-42-3 パーキンソン病における骨格筋量の検討

○横山絵里子、宮田 美生
秋田県立リハビリテーション・精神医療センター リハビリテーション科

【目的】骨格筋量の低下はパーキンソン病 (以下、PD) の臨床経過に影響を及ぼす要因である。PDにおける低骨格筋量の頻度、および骨格筋量とパーキンソン症状、ADLや栄養指標との関連を検討した。【方法】対象は2020年9月から2022年11月に入院した53例のPD患者で、男性26例、女性27例、中央値は、年齢75歳、罹病期間6.4年、Yahr重症度4であった。生体電気インピーダンス法を用いて、骨格筋量、骨格筋量指数 (骨格筋量を身長²で除した数値: SMI) を評価した。同時期にUnified Parkinson's disease rating scale (UPDRS)、Barthel index (BI)、functional independence measure (FIM)、握力、体格指数 (BMI) を評価し、アルブミン (Alb)、ヘモグロビン (Hb)、ビタミンB群、1,25-(OH)ビタミンD (VD)、総ホモシステニン (HC)、血清鉄を測定した。低骨格筋量の判定は、SMIが男性7.0kg/m²未満、女性5.7kg/m²未満をカットオフ値とした。Spearmanの順位相関係数を用いて、SMIとUPDRS、ADL、栄養指標との相関関係を検討した。【結果】低骨格筋量は53例中35例 (66%) に認め、性別では男性26例中14例 (53.8%)、女性27例中21例 (77.8%) で、女性は男性より高率であった (P<0.01)。相関関係の検討では、SMIは握力、BI、FIM、BMI、Hb、ビタミンB₁、B₆、血清鉄と正の相関を認め (P<0.05)、年齢、HCと負の相関を認めた (P<0.05)。罹病期間、Yahr重症度、UPDRS、Alb、VDとの有意な相関は認めなかった。【結論】今回のPDの検討では低骨格筋量を66%に認めた。女性、ADL低下、加齢、低体重、貧血、ビタミンB群欠乏、鉄欠乏、高HCは、骨格筋量の低下に関連する可能性が示唆された。

O-42-5 COVID-19の流行が急性期リハビリテーションに影響を与えた一次脳卒中センターの特徴

○大山 直紀¹、大木 宏一²、中島 誠³、松本 浩一⁴、大森 智裕⁵、早瀬 睦⁶、太田 剛史⁷、古賀 政利⁸、小山 哲男⁹、藤本 茂¹⁰、井口 保之¹¹、角田 亘¹²、小笠原邦昭¹³
¹川崎医科大学 脳卒中医学教室、²東京都済生会中央病院 脳神経内科・脳卒中センター、
³熊本大学 脳神経内科、⁴総合東京病院診療技術部 リハビリテーション科、
⁵国際医療福祉大学成田病院 リハビリテーション技術部、⁶福井赤十字病院 脳神経外科、
⁷神戸市立医療センター中央市民病院 脳神経外科、⁸国立循環器病研究センター 脳血管内科、
⁹西宮協立脳神経外科病院 リハビリテーション科、
¹⁰自治医科大学 内科学講座脳神経内科、
¹¹東京慈恵会医科大学 内科学講座脳神経内科、
¹²国際医療福祉大学医学部 リハビリテーション医学教室、
¹³岩手医科大学 脳神経外科学講座

【背景と目的】脳卒中急性期リハビリテーション (以下、リハ) の重要性は周知のとおりだが、COVID-19の流行が急性期リハに与えた影響についての報告はない。本研究では、COVID-19が脳卒中急性期リハを行う施設に与えた影響について明らかにすることを目的とした。【方法】2022年2月7日から同年4月21日までに一次脳卒中センター95施設を対象として行った「脳卒中急性期リハの現状」を問うアンケート調査結果から、COVID-19の影響を受けたと答えた施設の特徴を検討した。さらに、施設の所在地と都道府県の新規COVID-19感染者数を調べ、COVID-19の流行状況が与えた影響についても検討した。【結果】639施設 (回答率: 66.6%) から有効回答が得られ、COVID-19の影響を受けたと回答した施設は61%であった。COVID-19の影響を受けなかった施設群に比し、影響を受けた施設群では脳卒中急性期リハ関連スタッフが多くなる割合が高く、休日リハを実施している割合も有意に高かった。脳卒中専門医数が少なく (2人以下) 休日リハを行っていない施設の半数がCOVID-19の影響を受けたのに対し、脳卒中専門医数が多い (3人以上) 休日リハを実施している施設では73%がCOVID-19の影響を受けたと感じていた。人口10万人あたりの新規感染者数が多い上位5都府県 (大阪、奈良、東京、兵庫、神奈川県) の施設では、前述のような施設間特徴差とCOVID-19の影響有無との関連がみられず、より多く (67%) の施設がCOVID-19の影響ありと回答していた。【結論】COVID-19の流行は、脳卒中急性期リハ関連スタッフが多く休日リハを実施している施設のリハビリテーションにより強い影響を与えていたが、新規感染者数上位5都府県では、施設に関係なく高い確率で影響を与えていた。

O-42-2 当院におけるパーキンソン病リハビリテーション入院とADL改善効果との関係

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

【目的】パーキンソン病に対する集中リハビリテーション入院の有効性は広く知られている。しかし、進行期PDにおける繰り返し入院の有効性やADL改善効果に関しては十分な研究が行われていない。【方法】2020年1月から2022年2月に当院を退院したパーキンソン病関連疾患患者231名を対象に、後方視的に年齢、性別、罹病期間、Hoehn-Yahr分類、入院時の機能的自立度 (FIM)、繰り返し入院回数、入院期間、認知機能検査、投薬内容を収集し、FIMとの関係を解析した。【結果】当院では年齢73.0±7.4歳、罹病期間9.2±5.8年とやや高齢で進行期の患者を中心に入院リハビリテーションを行っていた。繰り返し入院回数が増加するに伴い、FIM利得は低減する傾向があり、繰り返し入院回数とFIM利得の間には弱い相関関係を認めた (rs=-0.273, p<0.001)。特に5回以上繰り返し入院を行った患者では、入院1-2回目の患者に比べて有意に退院時のFIM利得が減少した。多変量解析では入院期間および繰り返し回数がFIM利得に影響する有意な因子であった (いずれもp<0.001)。【結論】パーキンソン病のリハビリテーション入院では、繰り返し入院回数が増えると入院中のADL改善効果が初期よりも期待できない可能性があり、事前に退院目標やADL改善の見込みについて患者や家族と情報を共有する必要がある。

O-42-4 脳卒中急性期リハビリテーションでの活動度拡大と合併症時対応～全国アンケート調査～

○大木 宏一¹、中島 誠²、小山 哲男³、大山 直紀⁴、古賀 政利⁵、早瀬 睦⁶、太田 剛史⁷、大森 智裕⁸、松本 浩一⁹、井口 保之¹⁰、藤本 茂¹¹、角田 亘¹²、小笠原邦昭¹³
¹東京都済生会中央病院 脳神経内科・脳卒中センター、²熊本大学脳神経内科、
³西宮協立脳神経外科病院 リハビリテーション科、
⁴川崎医科大学 脳卒中医学教室、⁵国立循環器病研究センター 脳血管内科、
⁶福井赤十字病院脳神経外科、⁷神戸市立医療センター中央市民病院脳神経外科、
⁸国際医療福祉大学成田病院 リハビリテーション技術部、
⁹総合東京病院診療技術部 リハビリテーション科、
¹⁰東京慈恵会医科大学内科学講座脳神経内科、
¹¹自治医科大学内科学講座脳神経内科学部門、
¹²国際医療福祉大学医学部 リハビリテーション医学教室、
¹³岩手医科大学脳神経外科学講座

【目的】脳卒中急性期においては早期からのリハビリテーション (以下、リハ) の実施が推奨されているが、本邦における脳卒中急性期リハの活動度・安静度拡大の時期や合併症発生時のリハ対応の実態に関するデータは存在せず、その現状把握を目的として本研究を行った。【方法】2022年2月7日から同年4月21日までに全国の一次脳卒中センター95施設を対象として脳卒中急性期における各施設での標準的なリハの進め方を問うwebアンケート調査を行った。【結果】639施設 (66.6%) から有効回答を得た。ベッド上訓練及び頭部挙上は、脳梗塞及び脳出血 (非手術) では約半数以上の施設で入院当日、ほぼ全ての施設で2日目までに開始され、くも膜下出血 (clippingまたはcoiling後) ではそれよりやや遅い傾向を認めた。離床時期は病型により異なり、ラクナ梗塞、Branch atheromatous disease、アテローム性動脈硬化症、心原性脳塞栓症、脳出血の順で遅くなり、くも膜下出血では施設間の差異が顕著であった。週末リハを行う施設・リハビリプログラムがある施設ではベッド上訓練の開始が早く、SCUを有する施設では離床の時期が早い傾向を認めた。リハ専門医を有する施設では頭部挙上の開始に遅重であった。画像検査のみで見えなかった合併症 (無症候性出血性梗塞等) の場合6割以上の施設ではリハを継続していたが、神経症状の悪化を伴う合併症 (症候性出血性梗塞、痙攣、脳ヘルニア等) や呼吸・循環動態に関わる全身合併症 (低酸素血症、心不全等) の場合、リハ進行を遅延あるいは中止する施設が多かった。【結論】ベッド上訓練・頭部挙上については多くの施設で数日までに開始されていたが、離床時期については病型間・施設間で差異を認めた。また週末リハ、SCU、リハビリプログラムの有無がリハの進捗に影響を及ぼすことが示唆された。

O-42-6 早期経口摂取訓練開始は脳梗塞後の嚥下機能改善に関連する

○宮本 達夫、池之内 初、野末 圭、山口 慧、山本 尚輝、遠藤 薫
仙台市立病院 脳神経内科

目的: 急性期脳梗塞患者において、嚥下障害を有する患者では集中的な嚥下リハビリテーションが望まれる。高度嚥下障害例において、経口摂取訓練開始時期と嚥下機能改善の関連を検討した。方法: 2018年1月1日より2020年12月31日に当科に入院した急性期脳梗塞連続症例のうち高度嚥下障害例を対象とした後ろ向きコホート研究である。嚥下機能はfood oral intake scale (FOIS) を用い、経口摂取訓練開始時と退院時の2点で評価した。高度嚥下障害は訓練開始時に代替栄養を必要としたFOIS1-3と定義した。経口摂取訓練が開始できない症例は除外した。アウトカムは嚥下機能改善とし、代替栄養を必要としない退院時FOIS4-7と定義した。嚥下機能改善と関連する項目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: 連続836例中、142例 (年齢82歳 [IQR 72-87]、男性44%、NIHSS10点 [IQR 4-17]) が対象となり、99例で嚥下機能改善を認めた。嚥下機能改善症例では非改善例と比較して男性が多く、発症前modified Rankin Scale (mRS) スコア低値、BMI低値、NIHSSスコア低値、短い経口摂取訓練開始までの時間が低かった。ロジスティック回帰分析では、短い経口摂取訓練開始までの時間 (調整OR 1.17, 95%CI 1.06-1.30) は独立して嚥下機能改善に関連した。ROC解析における嚥下機能改善を予測する経口摂取訓練開始日のAUCは0.76で、感度86%、特異度58%で、カットオフ値は4日であった。カットオフ値を用いると4日以内の経口摂取訓練開始 (調整OR 3.84, 95%CI 1.49-10.0) は同様に独立して嚥下機能改善に関連した。結論: 高度嚥下障害を有する脳梗塞患者において、早期の経口摂取訓練開始、特に4日以内の経口摂取訓練開始が嚥下機能改善に独立して関連した。介入可能な症例には早期からの嚥下リハビリが検討される。

O-43-1 Guillain-Barré症候群急性期における末梢血リンパ球サブセットと年齢、重症度の相関

○橋本 ばく、王子 聡、宮内 敦生、山元 正臣、箕輪 智己、海田 賢一
埼玉医科大学総合医療センター 脳神経内科

【目的】Guillain-Barré症候群 (以下GBS) の病態には液性免疫に加えて細胞性免疫機構も重要である。本研究では急性期GBSにおける免疫細胞の動態と臨床的特徴との関連を明らかにするため、急性期の末梢血リンパ球サブセット、サイトカインの動態と臨床的特徴、重症度との相関を解析する。【方法】2016年から2022年に、発症後2週間以内に治療前血液を採取できたGBS 37名を対象とし、18種類の末梢血T/Bリンパ球サブセットをFACS法で解析し、beads array法で7種類のサイトカインを測定した。予後不良因子である年齢について高齢群 (≥61歳, 21名) と非高齢群 (≤60歳, 16名) に分け比較し、加えてピーク時重症群 (Hughes functional grade, HFG≥4, 20名) と軽症群 (HFG≤3, 15名) についても比較検討した。【結果】高齢群は若年群に比べ、ピーク時のHFGが高く (平均4.0 v.s. 2.9; p=0.007)、ヘルパーT1細胞 (Th1) 高値 (p=0.003)、ナイーブCD8低値 (p=0.007)、エフェクターCD4高値 (p=0.003) であった。重症群は高齢で (60.8±17.0 v.s. 46.3±17.1; p=0.018)、インターロイキン (IL) 17高値 (60.2±33.8 v.s. 26.1±32.6; p=0.016)、ナイーブCD8低値 (p=0.023) が特徴であった。軽症群は若年で、ナイーブCD8高値、ヘルパーT2 (Th2) 優位であった (p=0.028)。【結論】高齢群は若年群に対して急性期にTh1応答が強いことが重症化と関連している可能性がある。重症群はTh17応答が強く、Th2低値であり、これらが重症化に寄与している可能性がある。急性期免疫動態解析はGBSの病態解明に加えて予後予測に有用である可能性がある。

O-43-2 ギラン・バレー症候群での球麻痺の標的抗原: GT1aと複合体を形成する糖脂質の探索

○古賀 道明、佐藤 亮太、藤川 晋、西原 秀昭、本田 真也、大石真莉子、藤本 雄一、竹下 幸男、前田 敏彦、清水 文崇
山口大学大学院臨床神経学

【目的】球麻痺を主徴とするギラン・バレー症候群 (B-GBS) では、血中GT1a抗体の陽性率が高いことから、GT1aが標的抗原と想定されている。しかし、GQ1b抗体とともにGT1a抗体が大部分の症例で検出されるフィッシャー症候群 (FS) で球麻痺をきたすことは少ない。この矛盾を解決しうる仮説として、「B-GBSとFSとは、検出されるGT1a抗体の抗原特異性が異なる」ことを想定し、特にGT1aと複合体を形成することでGT1aとは異なる抗原性をもたらす「糖脂質X」の探索を行った。【方法】当たり実験として、糖脂質29種をそれぞれGT1aと混合することで、B-GBS由来GT1a抗体の力価が増加する「糖脂質X」候補をELISAで探索した。さらにB-GBSとFSとで、GT1a「糖脂質X」複合体抗体とGT1a単独抗体の陽性率を比較した。【結果】「糖脂質X」候補として、糖脂質3種 (X1, X2, X3) が同定された。GT1aとの複合体 (GT1a/X1, GT1a/X2, GT1a/X3) に対する抗体の陽性率は、FS (N=25) ではそれぞれ36%、28%、44%であり、GT1a単独抗体の陽性率 (92%) よりも大幅に低かった。一方B-GBS (N=3) では、GT1a「糖脂質X」複合体3種、およびGT1a単独に対する抗体はいずれも全例で検出された。【結論】今回同定されたGT1a「糖脂質X」複合体が、GBSでの球麻痺の発現に関与している可能性が示唆された。多数例を対象にして検証する必要がある。

O-43-3 COVID-19に関連した神経合併症について

○中山 博輝¹、市野瀬慶子¹、中村ふくみ²、朴 文英¹、松田明日菜¹、水谷 真之¹、渡邊 陸房¹、藤ヶ崎浩人¹
¹ 都立墨東病院 脳神経内科、² 都立墨東病院 感染症科

【背景】新型コロナウイルス (COVID-19) 感染後に様々な神経合併症を呈することが報告されている。当院で経験したCOVID-19関連神経合併症について、既報告を併せてこれを考察する。【方法】2020年4月から2022年10月までに当院にCOVID-19で入院した2623例のうち、入院での治療介入を要する神経合併症を呈した症例の臨床症状・検査所見・治療経過につき検討した。【結果】神経合併症を呈した例は11症例であった。多発ニューロパチーは2例、脊髄炎は2例、脳炎は2例、脳梗塞は5例であった。発症年齢は平均60.3 (±25.34) 歳で、男性が7例、女性が4例であった。発熱・上気道症状出現後から神経症状出現までの期間は平均6.9 (±7.84) 日で、COVID-19の重症度は軽症7例、中等症2例、重症2例であった。多発ニューロパチー群では四肢の運動・感覚障害を呈し、神経伝導検査でF波の出現率低下や軸索障害がみられた。脊髄炎群では両下肢の運動・感覚障害、排尿困難を呈し、MRI T2WIで脊髄に信号変化があった。脳炎群では意識障害や筋緊張亢進などを呈し、MRIで大脳白質や脳幹の障害がみられた。脳梗塞群でのNIHSSスコアは平均14.5 (±12.87) 点で、機序はアテローム血栓性2例、心原性3例であった。脊髄炎・多発ニューロパチーに対しては血漿交換やステロイドパルス療法、大量免疫グロブリン療法が行われ、症状は軽快したが、一部の症例で神経症状が残存した。脳炎や心原性塞栓症を呈した例は予後が悪く、脳炎群1例と心原性塞栓症2例は死亡した。【考察・結論】自験例のCOVID-19関連多発ニューロパチーでは、一般的なギラン・バレー症候群と比較して、神経症状を呈するまでの期間が短く、脱髄所見に乏しい特徴があった。脊髄炎では全例に排尿障害がみられた。脳炎・心原性塞栓症群は予後が不良だった。多発ニューロパチーや脊髄炎は自己免疫的機序によって、脳梗塞は血栓によって生じた可能性がある。

O-43-4 COVID-19流行下におけるギラン・バレー症候群の罹患率に関する研究

○林 俊行¹、永山 寛¹、千葉 厚郎²、戸田 達史³、木村 和美¹
¹ 日本医科大学付属病院脳神経内科、² 杏林大学医学部付属病院神経内科、³ 東京大学医学部附属病院脳神経内科

【目的】COVID-19流行下におけるギラン・バレー症候群 (GBS) の罹患率は、海外では増えるという報告とそうでない報告があり、また本邦でのデータはない。本研究の目的は、GBSの罹患率におけるCOVID-19流行下と非流行下での差異を比較し、感染防御がGBSの罹患率が下がるかどうかを検討することである。【方法】東京都内の脳神経内科常勤医3名以上を有する急性期病院 (57施設) を対象にアンケート調査を実施した。2018年1月から2020年12月までに新規にGBSと診断され参加施設に入院した患者のデータを抽出した。【結果】57施設中33施設から回答を得た (回答率58.9%)。2020年のGBSの患者数は78人で、2018年 (133人)、2019年 (145人) と比べて少なかった (p=0.01)。3か月毎に分けて解析すると、2020年はCOVID-19流行前の1-3月が33人と最も多く、緊急事態宣言が出された4月を含む4-6月は9人と少なかった (p=0.001)。2020年に発症したCOVID-19によるGBS患者は2名だった。検出されたガングリオシド抗体は、抗GD1b IgG (2018年:38人、2019年:31人、2020年:19人)、抗GQ1b IgG (2018年:42人、2019年:48人、2020年:16人)、抗GT1a IgG (2018年:21人、2019年:26人、2020年:7人) の陽性者は2020年で少なく、特に抗GQ1b IgGは陽性の割合も優位に低下していた (p=0.04)。サブタイプ別に見ると、AMSAN (2018年:21人、2019年:26人、2020年:7人)、Fisher症候群 (2018年:29人、2019年:35人、2020年:13人)、Bickerstaff脳幹脳炎 (2018年:4人、2019年:8人、2020年:0人) が2020年で減少していた。【結論】東京では感染対策によりGBS患者が減り、主に呼吸器感染を契機に発症するGBSや抗GQ1b抗体に関連したサブタイプが減少していた。

O-43-5 Non-periodic hypokalemic paralysis では高率に paradoxical hypokalemiaがみられる

○平賀 陽之、小島 一步、鈴木 正秀
千葉労災病院 脳神経内科

【目的】Non-periodic hypokalemic paralysis (NPHKP) は、低カリウム (K) 血症に伴う急性の筋力低下を主徴とする症候群である。NPHKPの回復過程はよく知られていない。NPHKPの回復過程を、特に血清K値の変化に注目して検討した。【方法】過去10年間に当科に入院したNPHKPを後ろ向きに検討した。甲状腺機能亢進症の症例は除外した。【結果】NPHKPは18例 (男性12例、女性6例) で平均53歳であった。原因疾患は、尿管管アジドーシスが1例、甘草による偽性アルドステロン症が1例、偏食・食事摂取不良が2例、飲酒/慢性下痢が1例であった。3例で徒手筋力試験2以上の左右差をみとめた。麻痺は上肢優位4例、下肢優位6例、優位性なしが8例であった。初診時の血清K値は平均1.9mEq/L (1.6-2.4) で、血清CK値は平均4488U/L (564-15698) であった。K補充による治療開始から筋力の改善開始までは平均2日 (1-5日) であり、治療開始後の麻痺の増悪は4例でみとめた。治療開始から歩行可能までは平均6日であった。12例 (67%) で治療開始後も血清CK値がさらに上昇した。10例 (56%) で治療後にさらに血清K値が低下するparadoxical hypokalemiaがみられた。治療開始4日目までに血清K値が3.0 mEq/Lをこえる早期K回復群が6例、K低値が遷延する群が12例と2群に分類可能であった。早期K回復群とK回復遅延群では、検査結果と臨床症状に差はなかった。【結論】NPHKPでは、Kを補充しても約2/3の症例で血清CK値がさらに上昇し、半数以上の症例でparadoxical hypokalemiaがみられる。そのため、筋力が改善傾向であっても、心・腎合併症に注意して慎重に監視する必要がある。

O-43-6 当院において血液・髄液検査で確定診断したセフトリアキソン脳症患者の臨床的特徴

○田中 亮弘、古田 充、高田 和城、寺崎 泰和
関西労災病院 脳神経内科

【目的】セフトリアキソン (CTRX) は第三世代セファロスポリン系抗細菌薬に分類され、日常的に使用される薬剤の1つである。末期腎不全患者に対するセフェミム投与で脳症が起き得ることは知られているが、CTRXは腎機能低下時にも減量は不要とされ脳症を来し得ることはあまり認識されていない。末期腎不全患者に対して通常用量のCTRXを投与し発症した脳症について検討する。【方法】当院で2018年4月から2021年3月までにCTRX脳症と診断し、血中濃度を測定した連続3症例について後方視的に臨床的特徴を調べた。【結果】3症例は全て血液透析患者であり、年齢は66-90歳、CTRX投与量は2.4 g/日、投与開始から意識障害出現までは11-17日、CTRX総投与量としては34-48 gであった。全症例で当初は意識変容・傾眠などを呈し、その後JCS II-III群の意識障害を来した。頭部画像では慢性虚血性変化や陳旧性脳血管病変を認めるのみで、脳波検査を実施した2例では三相波が見られた。いずれの症例も薬剤投与歴から抗菌薬関連脳症が疑われ、CTRX投与中止と血液吸着実施により4-7日で後遺症なく意識は改善した。診断時のCTRXのトランプ血中濃度は306.6-731.7 μg/mLであり、健康成人に1 gを点滴静注した際のピーク濃度195.3 μg/mLを超える値を示した。髄液を採取した2症例での髄液中CTRX濃度は26.8, 48.1 μg/mLであり、血中濃度の1/20以上と高い髄液移行性を示していた。【結論】血液透析患者にCTRXを通常用量使用すると脳症を発症することがあり、こうした背景を有する患者で意識障害が出現した際には抗菌薬関連脳症の可能性を念頭に置く必要がある。病態としては血中への蓄積と髄液への高度移行性が発症に関与している可能性がある。

O-44-1 QSMを用いた視床下核の面積・磁化率評価は進行性核上性麻痺の診断に有用である

○土師 正太郎¹、佐光 亘^{1,2}、花田 健太¹、大崎 裕亮¹、松元 友暉³、原田 雅史³、和泉 唯信¹
¹徳島大学大学院医歯薬学 臨床神経科学分野、
²順天堂大学医学部 神経学講座、
³徳島大学大学院医歯薬学 放射線医学分野

【目的】進行性核上性麻痺では病理学的に視床下核 (STN) の萎縮が見られることが報告されているが、MRIによる視覚的確認は困難とされていた。今回我々は、MRIの定量的磁化率マッピング (QSM) を用いてSTNを可視化し、面積と磁化率を合わせて解析することで、PSPの診断に有用なモデルを作成することを目的として解析を行った。【方法】PSP患者16名 (男11名、女5名、年齢74.6±7.4歳 mean±SD)、パーキンソン病 (PD) 患者29名 (男13名、女16名、年齢69.5±10.7歳) を対象とした。MRIのQSMは3D-GREでmagnitude画像と位相画像をマルチエコーで撮像し、再構成した。磁化率算出はMUDICK法を用いた。MRI coronを用いて視床下核の面積と磁化率を左右それぞれ算出し、左右の平均値を疾患群間で比較した。3人の検査者がそれぞれ本測定を1回行い、うち1人の検査者は別の日に計測を3回行った。級内相関係数 (ICC) を用いてSTNの面積及び磁化率における検査間・検査内信頼性を評価した。さらにSTNの面積、磁化率、及びそれら二つを用いたロジスティック回帰モデルを作成し、PSPとPDの鑑別診断における診断能をROC curveを用いて評価した。【結果】全患者の罹患期間は351±3.00年 (mean±SD) で疾患毎に有意差を認めなかった (Welch: $p = 0.07$)。検査間相関係数はgood (面積: ICC = 0.75、磁化率: ICC = 0.74) で、検査内相関係数はexcellent (面積: ICC = 0.90、磁化率: ICC = 0.91) であった。QSMの面積はPSPでPDよりも有意に小さく、磁化率はPSPでPDよりも有意に高かった (Welch, 面積: $p = 0.001$ 、磁化率: $p < 0.01$)。PSPとPDの鑑別診断において、面積 (感度52.2%、特異度87.5%、AUC = 0.73) と磁化率 (感度68.8%、特異度86.2%、AUC = 0.79) はともに有用であったが、両者を用いたロジスティック回帰モデル (感度100%、特異度89.7%、AUC = 0.96) が最も鑑別に有用であった。【結論】QSMを用いたSTNの面積と磁化率評価はPSPとPDの早期鑑別に有用な可能性がある。

O-44-3 パーキンソン病におけるMRI上の中脳萎縮

○佐光 亘¹、須田 晃亮¹、谷口 大祐¹、進藤 淳彦¹、小川 崇¹、王子 悠¹、波田野 琢¹、鎌形 康司²、青木 茂樹²、服部 信孝¹
¹順天堂大学医学部附属順天堂医院 脳神経内科、
²順天堂大学医学部附属順天堂医院 放射線科

【目的】中脳萎縮は進行性核上性麻痺 (PSP) や正常圧水頭症などの非定型パーキンソン症候群の所見と考えられてきた。パーキンソン病 (PD) ではどれほど認められるのか、そしてどのような臨床的意義があるのかを明らかにするために本研究を行った。【方法】病理学的にレヴィ小体病 (LBD)、PSPと診断された症例13例 (男性4例、女性9例; 70.9 ± 9.25才)、6例 (男性3例、女性3例; 79.5 ± 5.46才) と臨床的にPDと診断された122例 (男性63例、女性58例; 65.4 ± 9.99才) を対象とした。診断をブライントされた測定者が、3T MRIで撮影されたstructural MRIの矢状断の中脳に対して一本の線を縦に引き、その長さを中脳の長さとして解析を行った。また臨床的に診断された症例ではFreeSurferにて皮質下領域構造と小脳・中脳・橋の容量測定も行い、中脳容量より強く中脳の長さとの相関を探索した。また、臨床的特徴との相関も解析した。【結果】PSP診断において、中脳の長さのcutoffが10.5mm、9.5mmであればそれぞれ感度100%・特異度69%、感度67%、特異度92%であった。LBD、臨床的PDでは、10.5mmをcutoffとすると15.4%、19.7%で、9.5mmをcutoffとすると7.7%、4.9%でそれぞれ中脳萎縮を呈していた。中脳の長さ減少は年齢と相関し、視床下核のmediodorsal medial magnocellular (MDm)・側坐核容量と、中脳容量と比較して強い相関があった。【結論】中脳が萎縮するPDは一定数存在し、中脳容量と比較し中脳の長さはMDm・側坐核容量とよく相関する。

O-44-5 MMSE scoreの低下に伴うCIS ratioによるADとDLBの鑑別能の変化

○浅原 有揮、石橋 賢士、亀山 征史、石井 賢二
東京都健康長寿医療センター神経画像研究チーム

【目的】Cingulate island sign ratio (CIS ratio) は18F-fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET) における後部帯状回に対する楔部と楔前部の集積値の比率で、アルツハイマー病 (AD) とレビー小体型認知症 (DLB) の鑑別に用いられる。しかし、DLBにおいてMini-mental state examination (MMSE) scoreの低下とともにCIS ratioは値が変化することが報告されており、ADとDLBに影響する可能性がある。本研究ではMMSE scoreの低下に伴うCIS ratioの鑑別能の変化を評価することを目的とした。【方法】当院にて2000年から2012年の間にFDG PETを撮影したADおよびDLB症例を対象とし、撮影前後1年以内のMMSE scoreが得られた症例を選択した。年齢が59歳以下の症例と、MMSE scoreが29点以上または15点以下の症例は除外した。対象症例のFDG PET画像を標準化後、幅1mmの矢状断でスライスを行った。正中から左右に3 mmの位置で両側領域を手動にて設定し、各症例のCIS ratioを得た。AD群とDLB群間におけるCIS ratioの統計比較を全例で行ったほか、MMSE score 25点以上、20から24点、19点以下の症例に分けて行った。また、同様の群でreceiver operating characteristic (ROC) 曲線解析を行った。【結果】AD 26例、DLB 22例のFDG PETデータを得た。CIS ratioの統計比較では有意差を認めたのは全例比較 ($p = 0.0019$) と、MMSEが20から24点の場合 ($p = 0.0005$) のみであった。ROC曲線解析ではarea under the curveが全例、MMSE 25点以上、20から24点、19点以下それぞれ0.79、0.63、0.98、0.58であった。【結論】群間比較、ROC曲線解析の結果から、CIS ratioによるADとDLBの鑑別能はMMSE scoreが20から24点の範囲で最も高いことが示唆された。ADとDLBの鑑別をFDG PETで行う際には、MMSE scoreを勘案する必要性が考えられた。

O-44-2 進行性核上性麻痺における病型ごとの中脳萎縮の進行速度についての検討

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

【目的】進行性核上性麻痺 (PSP) は臨床病型ごとに症状の進行速度や出現時期が異なる。特にPSP-Parkinsonism (PSP-P) やPSP-pure akinesia gait freezing (PSP-PAGF) はPSP-Richardson's syndrome (PSP-RS) と比較し進行が遅く、初期にはParkinson病との鑑別が困難である。またPSP-PとPSP-PAGFでは、進行期でも頭部MRIで中脳萎縮を認めない症例も多い。今回、頭部MRIで中脳萎縮の経時的進行速度と垂直眼球運動障害の出現時期が3病型でどのように異なるかを明らかにする。【方法】対象はPSP-RS 2例、PSP-P 2例、PSP-PAGF 2例である。PSP-P、PSP-PAGFは2年以上の間隔で頭部MRIを3回以上撮影した症例を選択した。PSP-Pの2例は発症後29か月、31か月追跡、PSP-PAGFの2例は発症後94か月、146か月追跡した。PSP-RSは進行が速く長期間の追跡は困難であり、1年以上の間隔で頭部MRIを2回以上撮影した症例を選択した。PSP-RSの2例は発症後25か月、19か月追跡した。脳萎縮は頭部MRIの矢状断で中脳、橋の面積をフリーハンドで計測し、面積比 (中脳/橋) を用いた。MRI施行毎にその期間の面積比の差を算出し、MRI撮影間隔の月数で割った数値の平均を求め、これを進行速度の指標とした。眼球運動障害の出現時期はカルテ記載で確認した。【結果】1.面積比 (中脳/橋) :PSP-Pでは0.60%/月 (発症29か月)、0.56%/月 (発症31か月)、PSP-PAGFでは0.32%/月 (発症94か月)、0.36%/月 (発症146か月) の速度で低下、PSP-RSでは0.77%/月 (発症19か月)、1.8%/月 (発症20か月) の速度で低下していた。2.眼球運動障害は、PSP-RSは初診時 (平均6か月) から出現、PSP-Pでは平均30か月で軽度の垂直眼球運動障害を認め、PSP-PAGFはそれぞれ94か月、146か月時点で確認されなかった。【結論】1. PSP-RS、PSP-P、PSP-PAGFの順で中脳萎縮の進行が速い。2. PSP-PAGFは発症7年以上経過しても眼球運動障害が出現しないことがある。3. 病型毎の差はタウ病理の広がりとの差と考えられる。

O-44-4 自動解析ソフトを用いた神経変性疾患の脳梁面積解析

○高 真守、中井 一磨、伊東 秀文
和歌山県立医科大学病院 脳神経内科

【目的】神経変性疾患における脳梁の萎縮について、横断的および縦断的解析を行い、疾患毎の違いについて明らかにすることを目的とした。【方法】当科のMRIデータベースにおける3T MRIのT1強調画像136例のうち、施設1 (0.55 mm slice thickness) において撮像されたPD-1群 262例 (女13名、年齢:68.8±9.6歳)、PSP群 42例 (女16、70.7±8.1歳)、CBS群 18例 (女9、72.9±5.7歳)、ALS群71例 (女23、67.5±9.4歳)、および施設2 (0.9 mm slice thickness) にて撮像されたPD-2群68例 (女38、66.7±7.9歳) とHC群97例 (女48、70.3±6.9歳) の解析を行った。SPM12にて分割化、解剖学的標準化、平滑化を行い、C8にて脳梁面積 (mm²) の測定を行い、群間比較 (Tukey検定) および年齢との相関検定を行った。【結果】脳梁面積はHC 485.2±71.7と比較し、PSP 421.2±91.3 ($p < 0.0003$)、CBS 361.2±99.6 ($p < 0.0001$) は有意に低かったが、PD-1 472.4±80.0、PD-2 496.2±77.5、ALS 486.6±82.3との有意差はなく、PD-1とPD-2の施設間にも有意差はなかった。年齢との相関はHC ($r = -0.29$, $p = 0.0042$)、PD-1 ($r = -0.47$, $p < 0.0001$)、PD-2 ($r = -0.43$, $p = 0.0003$)、ALS ($r = -0.43$, $p = 0.0002$) で有意な負の相関を認めたが、PSP ($r = -0.13$, $p = 0.42$)、CBS ($r = 0.075$, $p = 0.77$) は相関を認めなかった。経時的データを取得できたPD群45例、PSP/CBS群16例、ALS群6例に関しては、差の統計量 (平均 [95%信頼区間], p) /撮像年数は、PD (-8.6 [-3.5, -13.7], 0.0014) /2.1 ± 1.5、PSP/CBS (-10.6 [-0.8, -20.4], 0.035) /2.3 ± 2.3、ALS (-21.8 [-3.8, -39.7], 0.026) /1.0 ± 0.7であり、いずれも有意に低下していた。【結論】PSPとCBSはHCや他の神経変性疾患より有意に脳梁の萎縮を認めた。他の群は年齢との負の相関を認めたが、PSPとCBSは相関を認めなかった。いずれの疾患も経時的に脳梁の萎縮を認めた。

O-44-6 レビ小体病患者におけるパレイドリア現象の神経機構の検討

○和泉未知子^{1,2}、平野 成樹^{1,2}、杉山淳比古¹、仲野 義和^{1,2}、堀山 正嗣²、北山 仁久^{1,2}、小泉 湧芽^{1,2}、飯森 隆志³、焼越 琢郎³、桑原 聡¹
¹千葉大学大学院医学研究科 脳神経内科学、
²千葉大学医学部附属病院 千葉市認知症疾患医療センター、
³千葉大学医学部附属病院 放射線科

【目的】パーキンソン病やレビー小体型認知症を含むレビー小体病 (LBD) では、パレイドリアと呼ばれる、無意味な視覚対象から有意な物を見出す錯視に類似した現象が高頻度で認められる。パレイドリアの神経学的機序については、視覚障害や脳の安静時ネットワークのうちの一つである背側注意ネットワークの異常等が考えられているが、詳細な機構については明らかになっていない。本研究の目的は、パレイドリア現象に関わる脳領域について、LBD患者の脳血流SPECT画像を用いて調査することである。【方法】LBD患者62名を対象とし、パレイドリアテスト総点および¹²³I-IMP SPECT画像を用い、年齢と性別を共変量として重回帰分析をおこなった。【結果】パレイドリアテスト陽性 (cut off値≥1点) LBD患者は31名であった。両側頭頂連合野および両側後部帯状回の一部において、パレイドリアテストの得点と脳血流量に負の相関を認めた ($p < 0.001$ uncollected)。【結論】頭頂連合野は多様なモダリティーの感覚情報を処理し、視空間認知に関与するとされており、後帯状皮質も同様に視空間認知に関わる。また、頭頂連合野の構成要素である上頭頂小葉は背側注意ネットワークの一部に含まれる。これらのことは、頭頂連合野および後部帯状皮質の機能低下がパレイドリア現象に関わる可能性を示唆しており、従来考えられてきた神経学的機序を画像的に裏付ける結果と考えられる。

O-45-1 急性期脳梗塞に対する機械的血栓回収療法の機能予後に影響する因子についての検討

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

【目的】急性期脳梗塞患者においては再灌流療法が一般的に行われる。特に機械的血栓回収療法 (Mechanical Thrombectomy: MT) は再開通率が高く、内科的治療に比べ転帰良好の割合が高いことが示されている。しかしながら、MTにより良好な再開通が得られても良好な機能予後が得られない症例も存在する。今回我々は、MT後の機能予後に影響する因子について検討した。【方法】2019年1月1日から2022年03月31日の間に当院でMTを行った入院前activities of daily livingが自立していた急性期脳梗塞患者のうち、有効な再開通 (Thrombolysis In Cerebral Infarction grade ≥ 2) が得られた168例を対象とし、Early Neurologic Improvement (ENI: MT後24時間のNIHSS scoreが8点以上低下または0/1点) および退院時mRSについて後ろ向きに検討した (承認番号2022-102)。【結果】ENIは93例、non-ENIは75例であった。背景の比較では、non-ENIはENIに比べ血糖値および自質病変 (Fazekas scale) の値が有意に高く、発症からrt-PAおよび再灌流までの時間が長かった。多変量解析では、Fazekas scaleがENIに影響する因子として挙がった。 (odds ratio [OR] 0.572, 95% confidence interval [CI] 0.345-0.948)。退院時mRSは転帰良好群 (mRS 0-2) が64例、不良群 (mRS 3-6) が104例であった。背景の比較では、良好群は不良群に比べcreatinine clearanceが有意に高かった。一方、不良群は年齢、来院時NIHSS score、Fazekas scaleが良好群と比べ有意に高く、多変量解析では、来院時NIHSS scoreおよびFazekas scaleが退院時mRSに影響する因子であった。 (NIHSS score: OR 1.073, 95%CI 1.020-1.129, Fazekas scale: OR 2.162, 95%CI 1.458-3.205) 【結論】自質病変の程度が強いほど、MT後の早期神経症状改善および退院時臨床転帰が不良であった。来院時NIHSS scoreは、退院時臨床転帰に影響した。

O-45-2 血管内治療施行例でのASPECTS及び虚血コア体積別の転帰良好に関連するミスマッチ比

○貴田 浩之^{1,2}、井上 学¹、吉本 武史²、古賀 政利¹、猪原 匡史²、豊田 一則¹
¹国立循環器病研究センター 脳血管内科、
²国立循環器病研究センター 脳神経内科

【目的】急性前方系脳主幹動脈閉塞 (LVO) に対する血管内治療 (EVT) 施行例における転帰良好に関連する mismatch ratio の閾値をASPECTS及び虚血コア体積別に明らかにする。【方法】研究期間は2017年から2021年とし、対象は、1) 発症24時間以内の急性期脳梗塞、2) 発症前mRSスコア ≤ 2 、3) 前方循環系LVO例、4) EVT施行例、5) EVT前造影灌流画像検査施行例、とした。虚血コア体積10mL未満例及び有効再開通非達成例 (eTICI ≤ 2) は除外した。対象をASPECTS (<6点, ≥ 6 点)、虚血コア体積 (≤ 70 mL, ≥ 71 mL) で分類し、各群でreceiver operating characteristic (ROC) 曲線から感度・特異度を算出、転帰良好 (発症3か月後mRSスコア ≤ 2 点以下) と関連する最適なミスマッチ比を算出した。【結果】対象は80例 (女性31例; 年齢中央値 75 [四分位範囲 (IQR), 69-83] 歳; ASPECTS中央値 7 (IQR, 6-9) 点; 虚血コア体積中央値 32 (IQR, 16-64) mL) であった。転帰良好と関連する最適なミスマッチ比は、ASPECTS ≥ 6 点群では11.2 [area under curve (AUC) 0.55, P=0.47; 感度 0.25, 特異度0.92], ASPECTS<6点群では3.1 (AUC 0.36, P=0.43; 感度0.40, 特異度0.70) であった。虚血コア体積 ≤ 70 mL群では11.2 (AUC 0.52, P=0.84; 感度 0.24, 特異度 0.92) で、虚血コア体積 ≥ 71 mL群では 3.6 (AUC 0.55, P=0.82; 感度 0.50, 特異度 0.90) であった。【結論】転帰良好と関連するミスマッチ比のカットオフ値はASPECTS ≥ 6 点または虚血コア体積 ≤ 70 mLでは11, 低ASPECTS例或いは広範囲の虚血コア体積有する例では約3であった。

O-45-3 急性期脳梗塞における回収血栓の病理組織像とD-dimerに関する発症機序別の比較検討

○松崎 丞¹、水戸 勇貴²、大道 如毅²、石本幸太郎²、佐々木 強²、山本 直樹²、岩田 亮一^{2,3}、山縣 徹²、生野 弘道²、西川 節²
¹守口生野記念病院 脳卒中内科・脳神経血管内治療科、
²守口生野記念病院 脳神経外科、³いわた脳神経外科クリニック

【目的】急性期脳梗塞の回収血栓を病理組織学的に評価し、脳梗塞の各種病型別に比較検討する。また、D-dimerの挙動についても比較検討する。【方法】2020年4月1日~2022年7月31日、急性期脳梗塞に対して脳血栓回収療法を行った50例のうち、回収血栓を病理学的に評価できた31例 (77.6 \pm 11.3歳, 男性17例) について検討した。脳梗塞発症機序は、心原性塞栓症 (14例)、アテローム血栓症 (9例)、塞栓源不明塞栓症 (6例)、Trousseau症候群 (2例) に分類した。回収血栓は、ホルマリン固定後、HE染色、PTAH染色、CD61染色、Azan染色、MPO染色を行い、フィブリン、赤血球、血小板、膠原線維、好中球の含量を定性的に評価した。【結果】回収血栓の病理学的特徴として、心原性塞栓症と塞栓源不明塞栓症では赤色血栓で好中球は少量、アテローム血栓症では白色血栓で好中球は中等量、Trousseau症候群では白色血栓で好中球が多かった。また、膠原線維は、前三者の病型では少量から中等量は見られたものの、Trousseau症候群では全く見られなかった。一方、D-dimerの推移は、前三者の病型では経時的に低下傾向が横ばいであったが、Trousseau症候群は2例とも経時的な上昇傾向を認めた。【結論】回収血栓の病理組織学的特徴、あるいはD-dimerの経時推移から、脳梗塞発症機序を推定することが可能と考えられた。脳梗塞再発予防治療や予後を検討するうえで、脳梗塞発症機序を診断することは重要である。

O-45-4 Low-ASPECTS例に対する静注血栓溶解療法の治療成績 K-NET サブ解析

○上村 直哉¹、松永 祐己¹、天野 悠¹、齊藤 麻美¹、奈良 典子¹、山本 良央¹、工藤 洋祐¹、石川 駿²、三宅 茂太²、甘利 和光²、中居 康展²、植田 敏浩³、長谷川泰弘³、竹内 昌孝³、森本 将史⁴、壺井 祥史⁵、郭 樟吾⁵、綾部 純一⁵、田中 章景⁶、城倉 健¹
¹脳卒中神経・脊髄センター 脳神経内科、
²脳卒中神経・脊髄センター 脳神経外科、
³聖マリアンナ医科大学東横病院 脳卒中センター 脳血管内治療科、
⁴聖マリアンナ医科大学 脳神経内科、
⁵西湘病院 脳神経外科、
⁶横浜新都市脳神経外科病院 脳神経外科、
⁷川崎市病院 脳神経外科、
⁸脳神経外科東横病院 脳神経外科、
⁹横須賀共済病院 脳神経外科、
¹⁰横浜市立大学 神経内科

【目的】rt-PA療法において広範な早期虚血変化は出血性合併症と相関する。虚血範囲の評価方法としてCTやMRIを用いたASPECTSが広く用いられてきた。神奈川県内の多施設共同レジストリからLow-ASPECTS症例に対するrt-PA療法の患者特性や治療効果を解析する。【方法】K-NET registryの中間解析データを用い、rt-PA投与を受けた後方循環およびACA領域梗塞を除いた患者をLow-ASPECTS (CT-ASPECTS<7, DWI-ASPECTS<6) (L群) とHigh-ASPECTS (H群) に分け比較した。【結果】L群107例、H群949例と10%程度の症例がLow-ASPECTSであった。L群はH群に比べて、有意に高齢で (中央値78.6 vs 74.4, p<0.01) 治療前mRSが高く (中央値0.7 vs 0.5, p<0.05)、来院時NIHSSも高かった (中央値21.6 vs 14.1, p<0.01)。Onset to image timeは短かったが (中央値73 vs 93, p<0.01)、door to needle timeが長く (中央値66 vs 61, p<0.05)、onset to needle timeは差がなかった (中央値124 vs 137, p=0.5)。MT併用はL群で多かった (75% vs 58%, p<0.05)。L群では無症候性を含んだ頭蓋内出血 (28% vs 11%, p<0.01) と症候性出血が多く (7.4% vs 1.8%, p<0.01)、3ヶ月後のmRSも低かった (中央値2.3 vs 1.8, p<0.05)。【結論】L群は高齢で重症な患者背景であったが、既報通り症候性頭蓋内出血を含む出血性合併症が多く発生し治療予後も不良であったため、やはり慎重な適応の検討が必要である。発症から画像検査まではむしろ早かったが、画像からrt-PA投与まで時間がかかっており、この短縮が治療成績改善に寄与するかもしれない。

O-45-5 最終健常確認時刻から16時間以上経過した脳梗塞における機械的血栓回収療法は有効か?

○片野 雄大、齊藤 智成、森瀬 翔哉、木戸しゅんすけ、木村龍太郎、鈴木健太郎、西山 康裕、木村 和美
日本医科大学 脳神経内科

【背景・目的】機械的血栓回収療法 (MT) は、今後も更なる時間的な適応拡大が期待される治療であるが、最終健常確認時刻 (LKWT) から長時間経過した症例におけるMTの有効性は明らかにされていない。本検討では、LKWTから16時間以上経過した脳主幹動脈閉塞症例におけるMTの有効性を明らかにすることを目的とする。【対象・方法】2011年4月から2022年8月まで当院にてMTを施行した患者778名のうち、発症前mRS ≤ 3 かつLKWTから治療開始まで6時間以上経過した患者を対象としたLKWTから治療開始までの時間が6時間以降16時間未満の患者群 (Late群) と16時間以降の患者群 (Very Late群) に分類し、2群を比較検討した。【結果】期間内にMTを施行された対象患者は192例であった。そのうち、Late群は69例、Very Late群は123例であった。2群の比較では、年齢 (76歳 vs 75歳, P=0.75)、男性 (64% vs 51%, P=0.68)、発症から穿刺までの時間 (58min vs 127min, p<0.001)、アテローム血栓性脳梗塞 (31% vs 46%, P=0.36)、心原性脳塞栓症 (54% vs 39%, P=0.47)、内頸動脈閉塞 (25% vs 52%, P<0.01)、中大脳動脈水平部閉塞 (50% vs 21%, P<0.01)、入院時NIHSS (12 vs 15, P=0.10)、TICI2b以上再開通 (94% vs 87%, P=0.77)、症候性頭蓋内出血 (7% vs 7%, P=0.99)、90日後mRS 0-3 (60% vs 46%, P=0.83) であった。【結論】LKWTから16時間以上経過した患者群においてもMTは有効な可能性がある。

O-45-6 Distal trans-radial approachによるneuroendovascular intervention

○倉内 麗徳¹、野村 達史²、高橋 賢¹、恩田 敏之²、稲村 茂²、野中 雅、大坊 雅彦²
¹札幌白石記念病院 脳神経内科、²札幌白石記念病院 脳神経外科

【目的】Distal trans-radial approach (DTRA) は、従来のconventional trans-radial approach (CTRA) よりも遠位で、anatomical snuff box内のradial artery (RA) からapproachする。DTRAは自然な肢位で治療可能であり、止血圧迫時に手関節の可動域が制限されないため、患者負担の軽減が期待される。循環器科領域では報告が多いが、脳神経領域ではまだ報告は少ない。我々は2022年3月より検査、治療ともにDTRAを第一選択としている。その成績と安全性について検討した。【方法】2022年3月から9月までの連続291例を対象とした。DTRAが第一選択ではあるが、それを採用するかは緊急性やRAの触知、アクセスルートを加味して判断した。穿刺はblindもしくはエコーガイド下で行った。検査には4Fr, 11cmスーパーシース (メディキット) を使用し、治療時は4Frシースを挿入した後、3-6Fr ガイディングシース (GS)、もしくは8Fr バルーンガイディングカテーテル (BGC) に交換した。ガイディングのサイズ選択にRAの血管径は考慮しなかった。止血にはPreludeSYNC Distal™ (Merit Medical Systems) を用いた。【結果】DTRAを試みたのは156/291例 (54%) だった。そのうち検査は118例、治療は38例 (脳動脈瘤コイル塞栓術 18例、頸動脈ステント留置術 13例、経動脈的塞栓術 3例など) だった。DTRAで手技を完了したのは、検査で102/118例 (86%)、治療で28/38例 (74%) だった。治療に使用したガイディングは、6Fr GS 12例、4Fr GS 1例、3Fr GS 4例、8Fr BGC 10例だった。DTRAを断念した理由はRAのspasmが9例、穿刺不可能が12例、RAの強い蛇行が1例、目的部位まで誘導困難が3例だった。術後軽度の皮下出血を認める症例はあったものの、治療介入を要する重篤な合併症はなかった。DTRA以外では、2/8例で治療介入が必要な合併症が生じた (穿刺部血栓2例)。【結論】DTRAは合併症が少なく、neuroendovascular interventionにおいても有用なapproachとなり得る。

O-46-1 Sustained therapeutic benefits by transient reduction of TDP-43 using ENA-modified ASOs in ALS mice

○Toshihide Takeuchi^{1,3}, Kazuhiro Maeta³, Ding Xin^{2,3}, Yukako Oe³, Akiko Takeda^{2,3}, Seiichi Nagano³, Tsyuyoshi Fujihara⁴, Seiji Matsuda⁴, Shinsuke Ishigaki⁵, Kentaro Sahashi⁵, Eiko Minakawa⁶, Hideki Mochizuki⁷, Masahiro Neyra¹, Gen Sobue³, Yoshitaka Nagai^{1,2,3}
¹Life Science Research Institute, Kindai University, Japan, ²Kindai University Faculty of Medicine, Japan, ³Osaka University Graduate School of Medicine, Japan, ⁴KNC Laboratories Co., Ltd., Japan, ⁵Nagoya University Graduate School of Medicine, Japan, ⁶National Institute of Neuroscience, NCN, Japan

The abnormal aggregation of TDP-43 into cytoplasmic inclusions in affected neurons is a pathological hallmark of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and frontotemporal dementia (FTD). Although how TDP-43 forms cytoplasmic aggregates and causes neurodegeneration in patients with ALS/FTD remains unclear, reducing cellular TDP-43 levels is likely to prevent aggregation and to rescue neurons from TDP-43 toxicity. To address this issue, here we developed gapper-type antisense oligonucleotides (ASOs) against human TDP-43 using 2'-O-allyl-C-ethylene nucleic acids (ENAs), which are modified nucleic acids with high stability, and tested the therapeutic potential of lowering TDP-43 levels using ENA-modified ASOs. We demonstrated that intracerebroventricular administration of ENA-modified ASOs into a mouse model of ALS/FTD expressing human TDP-43 results in the efficient reduction of TDP-43 levels in the brain and spinal cord. Surprisingly, a single injection of ENA-modified ASOs into TDP-43 mice at 6 weeks of age led to long-lasting improvement of behavioral abnormalities until 7 months of age (n=20) and the suppression of cytoplasmic TDP-43 aggregation at 18 months of age (n=3), even after TDP-43 levels had returned to the initial levels. Our results demonstrate that transient reduction of TDP-43 using ENA-modified ASOs leads to sustained therapeutic benefits *in vivo*, indicating the possibility of a disease-modifying therapy by lowering TDP-43 levels for the treatment of the TDP-43 proteinopathies, including ALS/FTD.

O-46-3 Development of chemical modifications to overcome neurotoxicity of antisense oligonucleotide

○Takayuki Kuroda¹, Kotaro Yoshioka¹, Su Su Lei Mon¹, Toshihiro Sakamoto¹, Maho Katsuyama¹, Kie Yoshida-tanaka¹, Rintaro Iwata-hara¹, Takao Yamaguchi², Tetsuya Nagata¹, Satoshi Obika², Takanori Yokota¹
¹Department of Neurology and Neurological Science, Graduate School of Medicine and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University, Japan, ²Bioorganic Chemistry, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University, Japan

[Objective] Neurotoxicity is a bottleneck in development of antisense oligonucleotide (ASO) targeting central nervous system (CNS) diseases. This study aims to reduce late-onset neurotoxicity of ASO by introducing novel chemical modifications into ASO. [Method] We introduced gap modification such as 2'-O-methylation (2'-OMe) and 5'-cyclopropane (5'-CP) in one deoxynucleotide monomer in the gap region of ASOs. For *in vitro* assay, Neuro-2a or BE (2)-M17 cells were transfected with ASO and cytotoxicity was assessed after 72 hours of culture. For *in vivo* assay, ASO was injected intracerebroventricularly in mice (n=4) and late-onset neurotoxicity was evaluated by measuring chronological change in body weight and motor function (open-field test). [Result] A chemical modification of 2'-OMe not only reduced but also increased late-onset neurotoxicity of ASO depending on the sequence. Remarkably, even 2'-OMe increased late-onset neurotoxicity of one sequence, a chemical modification of 5'-CP reduced this late-onset neurotoxicity. [Conclusion] Introduction of chemical modifications mitigates late-onset neurotoxicity of ASO targeting CNS and will promote ASO's clinical application in the future.

O-46-5 Genome-Wide Association Study by Proxy of Alzheimer's Disease (AD) Risk in a Japanese Cohort Study

○Makiko Taira¹, Takanori Hidaka¹, Andrew J. Saykin², Fuse Nobuo¹, Masayuki Yamamoto¹
¹Department of Integrative Genomics, Tohoku Medical Megabank Organization, Tohoku University, Japan, ²Center for Neuroimaging and Indiana Alzheimer's Disease Research Center, Indiana University, USA

[Objective] Ascertainment for late-onset AD Genome-Wide Association Study (GWAS) research in general population cohort studies is challenging. GWAS by Proxy (with those of family history: GWAX) is an efficient research strategy for complex diseases, in which first-degree relatives of cases serve as a surrogate phenotype. However, recent meta-analyses combining direct GWAS have indicated very low SNP heritability of AD. [Methods] In the study, we performed a GWAX analysis of AD risk genes in a Japanese population cohort study with approximately 95K residents. Cohort participants provided information about dementia in parents or siblings for the setting of pseudo-cases or pseudo-controls. We employed a standard 2-stage GWAX approach: discovery using the proprietary Japonica Array v2 (Affymetrix [ThermoFisher]), then replication using the Japonica Array NEO. Extreme outliers and twins were excluded. Analyses were performed for all adult participants (over 20 yo) and for middle-aged/older adults (over 40 yo), plus for one vs two affected parents. The association significance threshold was 5.0E-8. [Results] Discovery revealed 604,396 SNPs (54,034,076 after imputation); replication results were similar. Association of *APOE* with a first-degree family history of dementia was confirmed. Results for the total adult population and the middle-aged/older population were similar. [Conclusion] Genetic risk for AD represents a strong effect of *APOE* superimposed upon a highly polygenic background. This is the first report of an AD risk gene investigation by GWAX in the Japanese population.

O-46-2 Cellular type-selective gene delivery system into the brain using antibody-gene binding peptides

○Hiroshi Kida, Yutaro Yamasaki, Hitomi Endo, Loreto B Feril, Katsuro Tachibana
 Department of Anatomy, School of Medicine, Fukuoka University, Japan

[Objective] One of the major barriers of gene therapy for neurodegenerative diseases is the difficulty of efficient gene delivery to the central nervous system (CNS). The antibody-gene binding peptide (AGBP) that we have discovered, forms peptide-antibody-gene complex (P.A.G complex) with a diameter of around 100 nm. Here, we have established a method for selective gene delivery to astrocytes using our P.A.G complex. [Methods] P.A.G. complexes formed by mixing plasmid DNA encoding luciferase (100 ng of secNLuc or 2μg of Luc2), AGBP, and IgG antibodies binding to Excitatory amino acid transporter-2 (EAAT2) or Aquaporin-4 (AQP4) were administered for transfection into astrocytic mouse cell clones (C8-D1A) *in vitro* and 8-week-old male BALB/c by intrathecal injection (L5/6) *in vivo* (n=3), respectively. After 48 hours, the luminescence intensity reacting with the substrate was measured. [Results] Relative luminescence unit values were 3.0 × 10⁵ *in vitro* (anti EAAT2 antibody) and 1.5 × 10⁴ and 5.7 × 10⁴ *in vivo* (anti EAAT2 and AQP4 antibody, respectively). All these values were 10-fold higher than transfection with the control P.A.G complex modified with whole human IgG. [Conclusions] Astrocyte-selective gene delivery was achieved. P.A.G complex can selectively deliver genes not only to astrocytes, but also to various types of cells, such as neurons, oligodendrocytes, and microglia, by simply changing the IgG antibody on their surface. P.A.G complex technology will contribute to the treatment of neurodegenerative diseases as a cellular type-selective therapeutic gene delivery system.

O-46-4 Rapid screening of repeat expansion diseases using nanopore sequencer

○Satoko Miyatake^{1,2}, Eriko Koshimizu², Atsushi Fujita², Hiroshi Doi³, Masaki Okubo³, Taishi Wada², Kohei Hamanaka², Naohisa Ueda¹, Hitaru Kishida⁴, Atsuhiko Matsuno⁵, Minori Kodaira⁶, Katsuhisa Ogata⁶, Atsuhiko Sugiyama⁷, Yoshiki Sekijima⁸, Hiroaki Adachi⁸, Kunihiko Yoshida⁹, Fumiaki Tabaka³, Takeshi Mizuguchi², Naomichi Matsumoto²
¹Department of Clinical Genetics, Yokohama City University Hospital, Japan, ²Department of Human Genetics, Yokohama City University Graduate School of Medicine, Japan, ³Department of Neurology and Stroke Medicine, Yokohama City University Graduate School of Medicine, Japan, ⁴Department of Neurology, Yokohama City University Medical Center, Japan, ⁵Department of Medicine (Neurology and Rheumatology), Shinshu University School of Medicine, Japan, ⁶Department of Neurology, National Hospital Organization Higashisaitama National Hospital, Japan, ⁷Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Japan, ⁸Department of Neurology, University of Occupational and Environmental Health School of Medicine, Japan, ⁹Department of Neurology, JA Nagano Kouseiren, Kakeyu-Misayama Rehabilitation Center, Kakeyu Hospital, Japan

[Objective] We aimed to develop a diagnostic method for repeat expansion diseases using a long-read sequencer to improve the current diagnostic methods with low throughput. [Methods] We employed the real-time target enrichment system of the nanopore GridION sequencer using the adaptive sampling option, in which software-based target assignment is available without prior sample enrichment, and built an analysis pipeline that outputs the most likely disease-causing loci with prioritization. Twenty-two patients with various neurological and neuromuscular diseases, including 12 with genetically diagnosed repeat expansion diseases and 10 manifesting cerebellar ataxia, but without genetic diagnosis, were analyzed. [Results] Fifty-nine targeted loci were successfully captured with generally uniform depth of coverage. We first tested 12 molecularly diagnosed patients and accurately confirmed expanded repeats in all. Next, we applied our method and a conventional method to 10 molecularly undiagnosed patients, which were performed independently by two different groups of researchers. Our method corrected inaccurate diagnoses of two patients by the conventional method, and was advantageous in speed when conventional methods require multiple tests for diagnosis. For reducing the sequencing cost, we tried the time-lag sampling method. [Conclusions] Our method is superior to the conventional diagnostic method in terms of speed, accuracy, and comprehensiveness.

O-46-6 Development of novel gene therapy for MELAS by editing mitochondrial DNA

○Ryuji Hata¹, Naoki Yahata¹, Minoru Omi¹, Tetushi Yoshikawa²
¹Fujita Health Univ. School of Medicine Dept. of Anatomy 1, Japan, ²Fujita Health Univ. School of Medicine Dept. of Pediatrics, Japan

[Objective] Induced pluripotent stem cells (iPSCs) are suitable for studying mitochondrial diseases caused by mitochondrial DNA (mtDNA) mutations. We have generated iPSCs from a patient with mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS) with the m.13513G>A mutation. Transcription activator-like effector nuclease (TALEN) has recently shown the ability to alter mtDNA heteroplasmy level in patients' cells or cybrids by introduction of double-strand breaks (DSBs) into mtDNA with pathological mutations. In this study, we tried to decrease mutant mtDNA level in iPSCs using TALEN pairs for the treatment of this disease. [Methods] We originally designed and generated m.13513G>A mtDNA-targeted TALEN to recognize the mtDNA sequence including the m.13513 position and preferentially cleave mutant mtDNA (G13513A-mpTALEN). [Results] The effect of the G13513A-mpTALEN pairs on the m.13513G>A mutation load in iPSCs at day 2 after transfection was analyzed. The percentage of G13513A mutant mtDNA in sorted cells expressing the L-mpTALEN and R-mpTALEN pair, sorted cells expressing only L-mpTALEN, and untreated cells was 52.7%, 62.3% and 64.1% (n=5 in each group), respectively. Our data demonstrated that m.13513G>A heteroplasmy level in MELAS-iPSCs was significantly decreased in the short term by transduction of G13513A-mpTALEN. [Conclusions] This mtDNA-targeted nuclease would be a powerful tool for changing the heteroplasmy level in heteroplasmic iPSCs, which could contribute to the novel treatment for this disease.