

Pj-001-1 頸動脈浮遊血栓に対する、ステントリトリバーによる血栓回収とCASの併用

○山本 雄貴^{1,2}、山本 伸昭¹、黒田 一駿¹、松田 知大³、島田 健司³、兼松 康久³、高木 康志³、和泉 唯信¹
¹徳島大学病院 脳神経内科、²徳島県立中央病院 脳神経内科、³徳島大学病院 脳神経外科

【目的】頸動脈のアテローム硬化性狭窄病変に浮遊血栓が付着する病態は、ときに急速な神経症状増悪を呈し、緊急治療を要する場合がある。ステントリトリバー(SR)による浮遊血栓の回収と頸動脈ステント留置術(CAS)をおこなった2例を報告する。【方法】症例①は60歳代男性。右手のしびれで発症した左内頸動脈(ICA)中等度狭窄と散在性梗塞に対して抗血小板剤が開始された。2日後に右上肢麻痺と失語症状が増悪した。血管造影ではICA狭窄部に付着する3mm大の浮遊血栓を認め、遠位塞栓のリスクから早急な治療が必要と考えられた。総頸動脈と外頸動脈をバルーンで血流遮断した状態で、遠位ICAにフィルターデバイスを留置した。狭窄遠位に6mmのSRを展開して回収したところ、白色血栓が回収され、直後の撮影では浮遊血栓は消失した。続いて通型通りのCAS手技をおこなった。症例②は80歳代男性。右ICAの高度狭窄による軽度の左麻痺で入院。3日後に意識障害と左麻痺が増悪した。血管造影で狭窄遠位に小さな浮遊血栓を認めた。症例①と同様のプロテクションをおこなった上で、6.5mmのSRを展開し、SRのプッシュワイヤーを軸に再狭窄部をバルーン拡張したうえで回収した。小さな白色血栓が回収され、続いてCAS手技をおこなった。【結果】症例①は術後modified Rankin Scale (mRS) 1まで神経症状改善したが、偶発的に消化管悪性腫瘍が見つかり加療を継続している。症例②は術後ステント内血栓の突出を認め、追加で2回のステント留置を要したがmRS 3で転院した。【結論】浮遊血栓を伴う頸動脈病変の治療はコントロールが難しいが、血管内治療を行う場合は術中遠位塞栓やステント留置後の血栓性合併症のリスクが懸念される。浮遊血栓をSRで回収することで、周術期の合併症を予防し、より安全にCAS手技をおこなえる可能性がある。

Pj-001-2 高齢者の急性脳梗塞に対する血栓回収療法の適応を考える

○木村 健介^{1,2}、田野崎真人¹、奥島 敏美¹、野田頭達也²、今 明秀²、鈴木 一郎²
¹八戸市立市民病院脳神経内科、²八戸市立市民病院救命救急センター、³八戸市立市民病院脳神経外科

【目的】血栓回収療法は発症24時間以内の主要血管閉塞を伴う脳梗塞に対して標準的治療であり、本邦の脳卒中ガイドラインでもグレードAの治療である。現在血栓回収療法には年齢制限はない。しかし、若年者に比べて高齢者では機能的予後が悪く、年々増大する医療費の観点から若年者より適応を厳しくする必要があると考えられる。本研究では治療を行った症例を後期高齢者と非後期高齢者に分けて、機能的予後と医療費に対する治療効果を検討することが目標である。【方法】2017年4月~2022年3月に当院で血栓回収療法を行った226例(術前ADLが自立)を75歳以下(100例)、76歳以上(126例)に分けて、機能的予後をmodified ranking scale (mRS)を比較、さらに2群それぞれで医療費に対する治療効果を検討した。【結果】75歳以下では90日後の予後良好群(mRS≤2)が59人(59.0%)、予後不良群(mRS≥4)は30人(30%)だった。76歳以上ではmRS≤2は31人(24.6%)、mRS≥4は86人(68.2%)と機能的予後が悪く、85歳以上に限定するとmRS≤2が13.9%、mRS≥4が79.0%とさらに悪かった。75歳以下では59人がリハビリ転院、うち26人(44.1%)がmRS≤2、76歳以上では85人とリハビリ転院例が多く、そのうちmRS≤2は13人(15.2%)のみだった。在院日数・入院医療費は75歳以下で(28.3±21.7日、342.9万±135.3万円)、76歳以上で(29.2±18.7日、341.3万±95.8万円)と、急性期病院のみに限定すれば有意差はなかったが、76歳以上ではリハビリ病院・療養施設へ転院となってリハビリを継続して行った場合でも、75歳以下と比べてリハビリによる治療効果が低く、結果として費用対効果も悪いことが明らかになった。【結論】高齢者に対する血栓回収療法は若年者と比べて機能的予後が非常に悪く、高齢者では治療適応を厳しくする、高齢者では術後のADL不良例に積極的リハビリを控えるなど、患者背景や病状経過に応じて対応を変えることで、今後の医療費の増大に備えていく必要がある。

Pj-001-3 当院における破裂中大脳動脈瘤に対するコイル塞栓術の治療成績

○芹澤 悠太¹、鈴木 浩二¹、林 克也²、橋本憲一郎¹、松浦威一郎²、相川 光広¹、山内 利宏²、宮田 昭宏²
¹千葉県救急医療センター 脳神経内科、²千葉県救急医療センター 脳神経外科

【目的】当院では破裂中大脳動脈瘤に対してコイル塞栓術を第一選択としている。破裂中大脳動脈瘤に対してコイル塞栓術を施行した症例について患者背景や治療内容を後方視的に検討した。【対象・方法】2020年1月から2022年10月に破裂中大脳動脈瘤に対してコイル塞栓術を施行した113例のうち、血腫除去術を要しなかった破裂中大脳動脈瘤13例を対象とした。年齢、性別、重症度、部位、他部位の瘤の合併、瘤のサイズ、Dome Neck比、Adjunctive Technique、治療効果、合併症、再出血や再治療の有無を分析した。【結果】女性12例、平均65.4歳(60歳以下5例、61-80歳5例、81歳以上3例)、重症度はWFNS grade 1が1例、2が5例、3が2例、4が3例、5が2例だった。瘤の部位はM1 2例、M1分岐部10例、M2 1例だった。他部位の瘤合併を4例に認めた。瘤の最大径は平均6.3mm(2.8-12.7mm)、dome neck比は平均2.1だった。治療手技としてはSimple Technique 9例であり、Adjunctive TechniqueはDouble Catheter Technique 3例、Stent Assisted Technique 1例だった。治療効果はComplete Occlusion 3例、Neck Remnant 4例、Body Filling 5例だった。1例でコイルの血管外逸脱を認め2例で術後に脳梗塞を認めた。入院期間内に再出血した症例はなかった。1年以上フォローした5例では瘤の再発はなかった。【考察】治療対象には、81歳以上の高齢症例や10mm以上の大型瘤も含まれていた。急性期に再出血した症例はなく、1年以上フォローした症例では瘤の再発はなかった。術後長期間フォローした症例が少なく、今後も経過を追う必要があると考えられた。【結論】破裂中大脳動脈瘤に対するコイル塞栓術は、当院においては急性期の再出血予防効果が得られていた。今後、長期的な治療効果について検証する必要がある。

Pj-001-4 取り下げ演題

Pj-001-5 急性期脳梗塞に対する血栓回収療法におけるコレステリン結晶の観察方法と頻度

○松本 典子、片野 雄大、鈴木健太郎、齊藤 智成、黛 優美子、中村 佑介、上田 颯英、深澤 美樹、森瀬 翔哉、木村龍太郎、沼尾紳一郎、中上 徹、青木 淳哉、須田 智、西山 康裕、木村 和美
日本医科大学病院 脳神経内科

【目的】急性期脳梗塞に対する血栓回収療法の血栓病理所見と塞栓源については一定の見解は得られていない。コレステリン結晶が回収血栓内に認められれば粥腫塞栓と診断しうるが、結晶は病理染色過程で消失し、病理標本上はcleftとして観察される。血管内視鏡を用いた研究で、血液内や血栓内のコレステリン結晶を偏光顕微鏡を用い無染色で観察しうる手法が報告されている。今回、偏光顕微鏡を用いた観察方法とHE染色におけるcleftの検出頻度について検討した。【方法】当施設で主幹動脈閉塞を伴う急性期脳梗塞に対して血栓回収療法を施行した118症例(男性64例、76.7±11.0歳)を対象とした。主幹動脈閉塞部位から血栓および血液10 mLを回収し、偏光顕微鏡を用いて観察した。偏光顕微鏡を用いたコレステリン結晶とHE染色におけるCleftの検出頻度について比較した。【結果】118例中13例(11.0%)で回収された血栓あるいは血液のいずれかで偏光顕微鏡を用いた観察によりコレステリン結晶が認められた。うち、血栓が回収された9例の入院後に確認された塞栓源の内訳は内頸動脈狭窄2例、中大脳動脈狭窄1例、心房細動2例、心房細動と内頸動脈狭窄1例、内頸動脈狭窄と陳旧性心筋梗塞1例、塞栓源不明2例であった。偏光顕微鏡を用いた血栓の観察では9例中8例(88.9%)で、HE染色上は9例中2例(22.2%)でコレステリン結晶あるいはcleftが観察された。有意差はなかったが、HE染色と比べ、偏光顕微鏡を用いた方法の方が回収血栓内のコレステリン結晶の観察頻度が高かった(p=0.057)。【結論】HE染色と比べ、偏光顕微鏡を用いた方法の方が急性期脳梗塞に対する血栓回収療法により得られた回収血栓内のコレステリン結晶の観察頻度が高かった。偏光顕微鏡を用いた血栓や血液内の観察手法は粥腫塞栓の診断に有用な可能性がある。

Pj-001-6 CASPER Rxを用いた頸動脈ステント留置術の初期成績

○猪奥 徹也¹、宮地 茂²、大島 共貴²、松尾 直樹²、川口 礼雄²、横田 麻央²
¹愛知医科大学 脳卒中センター、²愛知医科大学 脳神経外科

【目的】頸動脈ステント留置術(CAS)において術中のステント内ブランク突出(ISPP)は虚血性合併症と関連している。CASPER Rx(テルモ、東京)はISPPの抑制が期待できるダブルレイヤー構造を有しており、本邦でも2020年10月より使用可能となった。当施設でのCASPERを使用した頸動脈ステント留置術(CAS)例の初期成績を明らかにする。【対象と方法】CASPER導入後の2020年10月から2022年7月までのCAS連続78例中、CASPERを使用したCAS例を対象とし、背景因子と手術内容、治療成績を検討した。全例で遠位あるいは近位のプロテクション、前拡張・後拡張を行い、手技終了時に血管内超音波でのステント内ブランク突出(ISPP)の診断を実施した。【結果】CAS連続78例中、対象は19例(24%)であった。背景因子として年齢中央値78歳(45-90歳)、高血圧症7例、糖尿病5例、脂質異常症3例、症候性脳梗塞11例(58%)、不安定ブランク11例(58%)、高度石灰化5例(28%)、狭窄中央値78% (50-95%)であった。手術内容として回収血液やフィルターでのdebris視認例はなく、手技終了時のISPPもみられなかった。治療成績として全例でステント留置に成功し、周術期合併症はなかった。術後の同側DWI陽性8例(42%)であったが、全て無症候性であった。慢性期再狭窄を2例(11%)のみとみ、再治療を実施された。【結論】当院でのCASPERを使用したCASは症候性脳梗塞・不安定病変がそれぞれ約6割含まれ、術後のDWI陽性例を約4割のみとみ、周術期合併症はなく、初期成績は良好であった。その一方で慢性期再狭窄率が1割のみとみられ、今後の症例選択が重要である。

Pj-002-1 多発性嚢胞腎を背景に発症した虚血性脳血管障害 4 症例の特徴

○三枝 亜希、鶴岡 淳、辻田真吉、中島 紗樹、秋場 健史、越川 浩明、栗田 正、佐石かおり 帝京大学ちは総合医療センター 脳神経内科

【目的】多発性嚢胞腎 (PKD) は両側腎臓、肝臓を中心に多発性の嚢胞が出現し、腎機能が徐々に低下する遺伝性疾患である。常染色体顕性遺伝性多発性嚢胞腎 (ADPKD) での脳血管障害の発生は8.5% - 21.3%と非ADPKD患者1.6%-13.8%に比して有意に高く脳出血の頻度が高い。脳動脈瘤は腎外病変として広く知られ、破裂のリスクに対する積極的アプローチが厚労省の診療ガイドラインにて推奨されているが、虚血性障害に注目した研究は少ない。PKDを背景に発症する脳梗塞の特徴を明らかにする。【方法】2011年から2022年10月の間に当科で脳血管障害の急性期治療を行った患者のうちPKDの合併を認めた4症例について検討した。【結果】平均初発年齢は64.3±9.7歳、1例は透析導入後、その他3例の平均クレアチニン値は2.1±0.9 mg/dlであった。4例全例脳梗塞で初回入院しており、脳幹2例、放線冠1例、高皮質の微小梗塞1例の内訳であった。病態機序はアテローム血栓性3例、artery to artery 塞栓1例であった。4例中2例で内頸動脈狭窄を認め、4例中2例で脳底動脈径4.5mm以上のdolichoectasiaを認めた。4例中1例は脳梗塞を繰り返した後、脳出血を発症した。【考察】今回の検討では多発性嚢胞腎を有する脳梗塞はすべて穿通枝を中心とした小梗塞であった。ADPKDの原因変異はPKD1の異常が85%、PKD2の異常が15%を占めるが、それぞれの遺伝子産物であるpolycystin-1, polycystin-2は血管内皮細胞やその周囲の平滑筋に発現し、血管構築に重要な役割を担っていると考えられており、遺伝子変異が血管障害に深く関与していると想定されている。血管構築の異常に伴う血管壁の変化が小血管梗塞に関連している可能性が示唆され、脳小血管病のリスク因子の一つとしてPKDをPKD以外の腎障害に伴う血管障害と比較検討する必要性が考えられた。

Pj-002-2 幼少期に硬膜移植歴を有し医原性脳アミロイド血管症が疑われた 2 例の臨床的検討

○上田 潤裕¹、佐々木拓也¹、上田 颯英^{1,2}、織茂 賢太^{1,3}、矢下 大輝^{1,3}、間野かがり¹、北村 美月¹、川南 貴博¹、今福 一郎¹ ¹横浜労災病院 脳神経内科、²日本医科大学付属病院 脳神経内科、³東京大学医学部附属病院 脳神経内科

【目的】近年、ヒト硬膜移植を行った数十年後に脳皮質下出血を発症し、移植硬膜からの伝播による医原性脳アミロイド血管症 (CAA) が疑われる報告例が散見される。今回、当院の硬膜移植後若年性脳皮質下出血の症例での臨床的特徴を検討した。【方法】2例の臨床経過を検討した。【結果】症例1: 40歳代男性。幼少時 (X年) の右前頭骨好酸球肉芽腫全摘術時、ヒト硬膜移植術を行った。X+35年に左前頭葉皮質下出血を発症した。既往の高血圧は内服で管理良好だったが、X+36年に左前頭葉、X+37年に右前頭葉、X+39年に右前頭葉と、脳皮質下出血を繰り返した。頭部MRIの磁化率強調画像 (SWI) で両側前頭葉優位に広汎な微小出血を認めた。脳血管造影で異常はなかった。病変分布からCAAを疑い、髄液アミロイドβ (Aβ) は低下しており、脳内のアミロイド沈着が示唆された。高度な四肢麻痺が残存し、療養型病院へ転院した。症例2: 40歳代男性。幼少時 (Y年) の急性硬膜下血腫手術時、右頭頂側頭部にヒト硬膜移植術を行った。Y+41年Z日に右側頭痛を自覚し、Z+1日から業務でのミスが増えた。Z+6日に頭部CTで右前頭葉皮質下出血を認めた。高血圧はなく、頭痛以外の神経学的異常はなかった。頭部MRIでは右大脳半球の脳溝に時相の異なると思われるくも膜下出血が散見された。脳血管造影で異常は認めず、病変分布からCAAを疑った。【結論】幼少期に硬膜移植歴があり、若年性脳皮質下出血を呈した2例を報告した。若年性CAAにおいて幼少期のヒト硬膜移植及び硬膜非使用の頭蓋内手術歴を有する例の報告が散見しており、本邦でも5例の報告がある。ヒト硬膜移植片や滅菌不十分な手術器具を介したAβが直接伝播し脳血管や実質に沈着する機序が想定されており、今回の2例も移植硬膜から医原性にCAAを発症した可能性を強く疑った。本邦ではヒト乾燥硬膜が1973年から97年まで使用されており、若年性脳出血では幼少期の脳手術歴をよく確認する必要がある。

Pj-002-3 透析患者の脳卒中における危険因子の解析

○赤岩 靖久¹、今井 優希¹、添田 眞¹、林 瑞香¹、丸山 元¹、沼畑 恭子¹、吉澤 健太¹、小川 知宏¹、尾上 祐行¹、竹田 徹朗¹、鈴木 謙介²、宮本 智之¹ ¹獨協医科大学埼玉医療センター 脳神経内科、²獨協医科大学埼玉医療センター 腎臓内科、³獨協医科大学埼玉医療センター 脳神経外科

【目的】脳卒中患者では、超急性期の血栓回収治療や血栓溶解治療、急性期の脳保護薬や血圧管理、慢性期の直接経口抗凝固薬や新規抗血小板薬などによって、生命予後と機能転帰の改善および再発予防が期待できるようになってきた。一方、慢性腎臓病 (CKD) 患者では、虚血性・出血性いずれの脳卒中発症リスクが高いにもかかわらず、脳卒中治療ガイドライン2021においても、未だ推奨度やエビデンスレベルの高い記述が少ないのが現状である。当院の透析患者における脳卒中の特徴について検討する。【方法】2021年1月～2021年12月に当院に入院した血液透析患者357例 (男性251例、平均66.9歳) を対象とし、虚血性および出血性脳卒中を発症した患者を解析した。【結果】脳卒中発症は12例 (3.4%) (男性8例、平均69.1歳) に認められた。脳梗塞5例、脳内出血5例、くも膜下出血1例、急性硬膜下血腫1例であった。既往歴は、心房細動3例、心筋梗塞3例、弁膜症術後1例、発症時抗血栓薬内服5例であった。退院時転帰は、死亡3例、他院転院3例、自宅退院6例であった。【結論】CKD患者では、動脈硬化の進展などによる心血管イベントが増加する。とくに透析患者では、心房細動・心不全などの合併で、虚血性脳卒中を生じやすいのみならず、抗血栓薬の使用などによる出血性脳卒中も発症しやすい。超急性期治療では、血管内治療での造影剤使用による心不全悪化や、血栓溶解薬による出血性合併症が危惧される。積極的降圧療法は脳出血の転帰を改善する一方で、過度な降圧が心・腎での院内死亡の増加につながるから、血圧管理が困難となる症例も経験する。脳・心・腎 連関を考慮した、それぞれの科の連携による治療が、患者の予後改善には重要であると考えられる。

Pj-002-4 左室拡張機能障害合併の非心原性脳梗塞患者における機能予後

○石塚健太郎、水野 貴文、星野 岳郎、高橋駿太郎、若生 翔、新井 里子、遠井 素乃、北川 一夫 東京女子医科大学大学 脳神経内科

【目的】左室拡張機能障害 (LVDD) は、心筋弛緩障害や左室コンプライアンスの低下を伴う病態生理であり、いずれも安静時や労作時の充満上昇、さらにはその後の心不全につながる可能性がある。本研究はLVDDを合併した急性期脳梗塞患者の機能予後を比較検討することを目的とした。【方法】2013年11月から2020年1月までに当科で入院加療を行った急性期脳梗塞患者のうち、当科の脳卒中レジストリーに登録された連続889例 から高度の僧帽弁逆流症、僧帽弁輪石灰化、僧帽弁手術後の症例を除外した非心原性脳梗塞563例を対象とした。LVDDの診断は2016年のアメリカ心臓学会およびヨーロッパ心臓学会のガイドラインに基づき行なった。予後についてはmodified Rankin Scale (mRS) が3-6の群を予後不良群として1年後の機能予後を評価した。また、脳梗塞の病型についてはTOAST分類に基づいて分類を行なった。【結果】登録された563例のうち、1年後の機能予後を評価し得た患者は543例であり、そのうちLVDDを保有していた患者の割合は121例 (22.3%) であった。LVDDを保有する群は、LVDDのない群に比べて発症1年後のmRS≧3の割合が有意に多かった (35.5% vs. 25.6%, P = 0.031)。病型別に比較をすると、アテローム血栓性脳梗塞の患者群ではLVDDを保有する群で機能予後不良が多い傾向にあった (41.9% vs. 27.2%, P = 0.12)。一方でラクナ梗塞の患者では、LVDDを保有する群とない群での有意差はみられず (21.2% vs. 17.2%, P = 0.61)、分類不能の患者でも同様にLVDDを保有する群、保有しない群での群間差はみられなかった (38.1% vs. 30.8%, P = 0.39)。【結論】LVDD合併の急性期脳梗塞患者においては、1年予後不良の傾向があることが示唆された。

Pj-002-5 当院における肺癌と脳梗塞の背景因子と生命予後に関する検討

○盛満 真人、入江 研一、溝口 詩乃、姫野 洋平、上野俊太郎、立石 貴久、谷脇 考恭 久留米大病院 呼吸器・神経・膠原病内科

【目的】悪性腫瘍に合併したTrousseau症候群に関する報告で、血液バイオマーカーとしてD-dimer高値、また予後にもその数値が関与しているとされている。今回、肺癌の診断となり、当院に入院加療中に脳梗塞を発症した患者における、背景因子、脳梗塞の予後因子に関して検討した。【方法】2020年7月1日～2022年5月31日に当院に入院した肺癌患者を対象とした。患者は症候性、無症候性に関係なく、全頭部MRIを後方視的に2人以上の脳神経内科医で確認した。脳梗塞発症時の病型診断はTOAST分類より診断した。脳梗塞発症からの予後評価はmRSで行い、3ヶ月後及び6ヶ月後の生命予後に関してはカルテ上の記載より確認した。肺癌合併の脳梗塞症例18人のうち、6ヶ月後の死亡群と非死亡群の背景因子を比較検討した。二群間における解析をt検定及びMann-WhitneyのU検定を用いて統計解析を行った。また、最も6ヶ月死亡に関与した因子とD-dimerに関してKaplan-Meier検定を行った。【結果】肺癌入院患者のうち、18人の脳梗塞を発症した。女性が44%、年齢は71.8±7.2歳であった。肺癌は非小細胞肺癌が79%でそのうち腺癌が67%であった。脳梗塞病型はTrousseau症候群が11人 (61%)、アテローム血栓性脳梗塞が2人 (11%)、心原性脳塞栓症が1人 (0.6%)、ESUSが4人 (22%) であった。6ヶ月死亡群と非死亡群における背景因子を単変量解析し、D-dimerは10.4±10.1 (ng/mL) vs 5.2±2.1, p=0.408と有意差はなく、多発脳梗塞病変のみが6ヶ月死亡に関与していた (100% vs 40%, p=0.002)。多発脳梗塞病変とD-dimer (中央値>7.0) におけるKaplan-Meier法を行い、Log rank検定は多発脳梗塞病変がp=0.008、D-dimer>7がp=0.175と多発脳梗塞病変が生存率に関与していた。【結論】肺癌患者は非脳梗塞症例においてもD-dimer高値を示しており、一般的な肺癌患者のTrousseau症候群と同様にD-dimerが指標になりにくく、生命予後には多発脳梗塞病変が関与していた。

Pj-003-1 細胞外水分比 (ECW/TBW) 増加が急性期脳梗塞の転帰に与える影響

○秋本 高義、杉山 諒太、大下 菜月、名取 直俊、廣瀬 聡、溝口 知孝、横田 優樹、二宮 智子、原 誠、石原 正樹、中嶋 秀人 日本大学医学部 内科学系神経内科学分野

【目的】細胞外水分比 (ECW/TBW) は体水分 (TBW) に対する細胞外水分 (ECW) の比を示す。浮腫を伴う疾患ではECWが増加すること、加齢やサルコペニアなどは細胞内水分 (ICW) が減少することでECW/TBWが増加すると報告されている。これまでに肝硬変、透析症例などでECW/TBWと臨床的転帰との関連が報告されている。今回、我々は急性期脳梗塞 (AIS) 患者においてECW/TBWが脳梗塞不良因子となるかについて検討した。【方法】2021年8月15日～2022年9月29日までAISで入院し、本人もしくは家族より同意を得られたAIS患者に対し、入院期間中に体成分分析装置Inbody s10®を用いて臥位でECW/TBWを測定した。AISは急性発症の神経学症状に矛盾ない箇所MRI 拡散強調画像もしくはCTで病変が確認されたものとした。転帰は退院時modified Rankin scale 0-2を良好群、3-6を不良群とした。各種因子につき単変量解析を行い、ECW/TBWが独立した転帰因子となるかについてはロジスティック回帰分析を行った。単変量解析時にはECW/TBWを100倍した%ECW/TBWを用いた。統計解析はp<0.05を有意とした。【結果】解析期間内に150例のAISが入院 (19.96歳: 中央値77歳、男性73例) でECW/TBWが測定された。うち転帰良好群は62例であった。単変量解析では、転帰不良群の患者は有意に高齢 (P<0.001)、入院前自力歩行不能の割合が高く (P<0.001)、NIHSS高値 (P<0.001)、ECW/TBW高値 (P<0.001) であった。年齢、性別、NIHSS、入院前自力歩行可能/不能、%ECW/TBWを従属変数とした多変量解析では%ECW/TBW (P=0.001, OR 2.539, 95%CI=1.466 - 4.396) は自力歩行不能可能 (P=0.038, OR 5.555, 95%CI=1.097 - 28.137)、NIHSS (P<0.001, OR=2.762, 95%CI=1.772 - 4.304) とは独立した転帰不良因子であった。【結論】AIS入院中の患者の転帰予測にECW/TBW測定が有用な可能性が示唆された。

31日 一般演題 ポスター (日本語)

Pj-003-2 ラクナ梗塞後の脳卒中早期再発に関する因子の検討

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

【目的】我々は前年度本会でラクナ梗塞後の早期再発に微小出血が関与していることを報告した。本研究では対象を増加させ、さらに深部型と皮質型での検討および個数による違いを検討した。【方法】本研究は後ろ向き研究である。2005年1月から2020年10月までに当院に入院した初発ラクナ梗塞患者のうち、発症から7日以内の患者を抽出し、そのうち発症前mRS \leq 2であり2年間の観察が可能であった患者を対象とした。2年以内に再発した群（再発群）と再発しなかった群（非再発群）に分類し、両群間での背景因子や画像的特徴を比較検討した。【結果】期間中の対象患者は968例であった。再発群は97例（10.0%）、非再発群は971例（90.0%）であった。再発のうち脳出血は12例（12.4%）、脳梗塞もしくはTIAが85例（87.6%）であり、再発までの期間は229日（中央値）であった。再発群は非再発群に比べ高齢（70歳 vs 69歳、 $p=0.045$ ）であり、来院時NIHSSが高値であり（3 vs 2、 $p=0.039$ ）、微小出血が多かった（69.1% vs 40.3%、 $p<0.001$ ）。多変量解析では年齢（aOR 1.03、CI[1.00-1.05]、 $p=0.033$ ）、入院時NIHSS（aOR 1.13、[1.03-1.23]、 $p=0.008$ ）、喫煙（aOR 1.93、[1.19-3.15]、 $p=0.008$ ）と微小出血（aOR 3.27、[2.07-5.17]、 $p<0.001$ ）が再発に関与する独立した因子となった。微小出血を部位で分類すると、深部型は再発に関連する（aOR 3.52、[2.09-5.94]、 $p<0.001$ ）が、皮質型は関連を認めなかった（aOR 1.64、[0.60-4.51]、 $p=0.334$ ）。微小出血の個数では1個、2-4個、5-9個は其々個数が増加すればORも増加（2.69/3.69/4.79、 $p<0.01$ ）し、再発に関連するが、10個以上になると関連が薄れる（OR 2.39、 $p=0.45$ ）ことが示唆された。【結論】ラクナ梗塞患者の早期再発には深部型微小出血、喫煙、入院時NIHSS、年齢が独立した危険因子であった。

Pj-003-3 脳梗塞急性期CT灌流画像における虚血コア／ペナンプラ体積と関連する因子の検討

○河瀬 真也、柴田 曜、瀧川 洋史、花鳥 律子
鳥取大学医学部脳神経科学講座脳神経内科学分野

【目的】脳梗塞超急性期の治療適応判定における指標の一つとして用いられるCT灌流画像（CT perfusion: CTP）の虚血コア／ペナンプラ体積に関連する因子を明らかにするために検討した。【方法】2021年6月から2022年9月までに当院でCTPを撮像した発症24時間以内の脳梗塞の内、虚血コア／ペナンプラ体積が測定できた症例を対象とした。単変量解析として虚血コア、ペナンプラ、および両者を合わせた予測梗塞体積と来院までの時間、来院時平均血圧、脂質、血糖、尿酸、腎機能、BNP、D-dimerの相関の有無をSpearman順位相関係数にて検討した。年齢、性別、来院時NIHSS、単変量解析での有意因子を投入して虚血コア、ペナンプラ、予測梗塞体積それぞれに対して重回帰分析を行った。統計学的検討では $p<0.05$ を有意とした。【結果】解析対象は72例（平均年齢79.3歳、男性34例、心原性脳塞栓症51例）であった。虚血コアは平均血圧、尿酸と逆相関し、ペナンプラは平均血圧と逆相関を示した。予測梗塞体積は平均血圧、尿酸と逆相関を示した。重回帰分析では虚血コアに対して平均血圧と尿酸、ペナンプラに対して平均血圧が独立して関連し、逆相関を示した。予測梗塞体積に対しては平均血圧が独立して関連し逆相関を示したが、尿酸の関連は消失した。【結論】脳血流量低下は平均血圧低下が影響して梗塞巣の大きさと相関することが知られており、本検討の結果から来院時平均血圧が虚血コアとペナンプラを合わせた最終的な梗塞巣の大きさを反映する可能性が示唆された。また尿酸は梗塞巣由来の酸化ストレスに対する保護的な作用を有する可能性が知られている。本検討の結果から尿酸値はCTPにおける虚血コアの範囲のみを反映している可能性が示唆された。

Pj-003-4 脳梗塞治療介入時間の短縮に伴う治療効果の検討

○有竹 洵^{1,2}、林 健太郎¹、大森 直樹²、上田 真大²、朝山 康祐²、
岩佐 憲一²、金井由貴枝²、高村 真広²、安部 哲史^{1,2}、三瀧 真悟²、
長井 篤²
¹鳥根大学医学部附属病院 高度脳卒中センター、²鳥根大学医学部 脳神経内科

【目的】当院では2020年10月に高度脳卒中センターを開院した。開院前までは救急外来で非専門医が初期対応し、必要に応じて脳卒中専門医へコンサルトされていたが、開院後は脳卒中の疑いから専門医が初期対応し、治療介入までの時間が短縮した。一般的に治療介入の時間が短縮すると治療効果が向上するが、具体的にどの程度の時間で、症状がどの程度改善するかは分かっていない。今回は高度脳卒中センターの開院前後で治療、症状がどの程度変化したかを検証した。【方法】2018年10月から2022年8月までの期間に当院救急外来を受診し、脳神経内科または脳神経外科が対応した症例を集積した。高度脳卒中センターの開院前後（前：2018年10月から2020年9月、後：2020年10月から2022年8月）のそれぞれで、救急外来を受診してから血栓溶解療法（rt-PA）開始までの時間・試行回数、機械的血栓回収療法開始（Mechanical thrombectomy:MT）までの時間・試行回数および治療介入例で頭蓋内出血を来した症例を調査した。【結果】調査期間中に1649例（前702例、後947例）を脳神経内科、脳神経外科が対応し、506例（前171例、後335例）が脳梗塞で入院となった。治療開始の中央値はrt-PAで前76.2分（17-136分）、後55.6分（17-116分）、MTで前106.9分（54-175分）、後67.7分（21-121分）と有意な短縮を認め、試行回数はrt-PAで前17例、後43例、MTで前11例、後54例と増加した。治療介入例で頭蓋内出血を来した症例は前5例（25%）、後7例（8.6%）であった。入院前のmRSは高度脳卒中センター開院前後で変化はなかったが、退院時のmRS 0-2は前45.9%、後52.5%と改善を認めた。【結論】高度脳卒中センターを開院し、専門医が初期対応をすることで、治療介入までの時間が短縮し、mRS 0-2が6.6%増加した。治療介入の機会が増えた点、より多くのペナンプラが救えるようになった点が今後の改善に繋がったと考えられる。

Pj-003-5 アディポネクチンと無症候性脳梗塞および大脳白質病変の関連性

○朝山 康祐、大森 直樹、上田 真大、金井由貴枝、岩佐 憲一、
有竹 洵、高村 真広、安部 哲史、三瀧 真悟、長井 篤
鳥根大学医学部附属病院 脳神経内科

【目的】アディポネクチンはさまざまな臓器保護作用を有する善玉タンパク質と考えられてきたが、一方で近年心血管疾患の予後不良と関連するなどの報告がなされ、アディポネクチンパラドックスとして注目されている。アディポネクチン値と脳卒中リスクに関して複数のメタアナリシスが結果が矛盾しており、無症候性脳血管障害に対しては一定した見解はまだない。以上より本研究の目的はアディポネクチンと無症候性脳血管障害の関連を明らかにすることである。【方法】2007年1月から2022年3月までに当施設の脳ドックを受診した検査者3076名の内、アディポネクチン値を測定した検査者716名（女性334名、男性382名、平均年齢63.5±11.5歳）を対象とした。アディポネクチン値により2群に分け、アディポネクチン値と各臨床パラメータ、脳MRIでの無症候性脳梗塞（SBI）の個数と脳室周囲白質病変および深部皮質下白質病変の重症度分類との関連性を解析した。【結果】対象者のうち、アディポネクチン高値群は357名（平均8.3 μ g/mL）、低値群は359名（平均2.6 μ g/mL）であった。単変量解析では高値群は低値群より高齢（ $p<0.001$ ）、男性（ $p<0.001$ ）が高頻度で、BNP・eGFRは有意に高値（ $p<0.001$ 、 $p=0.01$ ）であった。また飲酒歴・喫煙歴・脂質異常症・糖尿病を有する頻度は低く（ $p<0.001$ 、 $p<0.001$ 、 $p<0.001$ 、 $p=0.002$ ）、BMIは有意に低値（ $p<0.001$ ）であった。重回帰分析では年齢・性別・BMI・BNP・eGFR・飲酒・喫煙の有無・生活習慣病（高血圧・脂質異常症・糖尿病）の有無を統制後、アディポネクチン値とSBI個数（ $\beta=0.09$ 、 $p=0.047$ ）が有意に正の相関を示した。【結論】アディポネクチン高値はSBI個数の独立した危険因子であり、アディポネクチンはSBIの重症度を反映するバイオマーカーになる可能性が示唆された。

Pj-003-6 潜因性脳梗塞症例での発作性心房細動同定における入院時 Δ BNPの有用性の後方視的検討

○北村 彰浩^{1,2}、小川 暢弘²、金子 隼也²、佐々木 周²、山本 寛²、
山川 勇²、小橋 修平²、塚本 剛士²、矢端 博行²、田村 亮太²、
岡本 直己²、音羽 祐兵²、杉山 誠治²、片山 英明²、畑 俊嘉²、
田塾 郁実²、田中 智大²、真田 充²、漆谷 真^{1,2}
¹滋賀医科大学神経難病研究センター臨床研究ユニット脳神経内科学部門、
²滋賀医科大学病院 脳神経内科

【背景】潜因性脳梗塞における発作性心房細動（PAF）の同定は心原性脳塞栓症（cardioembolic stroke: CES）の再発予防のみでなく急性期の治療法選択にも重要である。近年、複数の因子を組み合わせた予測スコアが提唱されているが、より簡便に早期から応用できる予測因子の開発が望まれる。【方法】2022年4月1日から11月17日まで当科で入院加療し、入院時と第3病日までに2回BNPを測定した脳梗塞症例を後方視的に解析した。BNPの差（ Δ BNP）と対数変換したBNPの差（ Δ LogBNP）を、来院時洞調律であったPAFによるCES症例（PAF_CES群）、その他のCES症例（CES群）、アテローム血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞、BAD症例を合わせた非CES群で比較解析し、PAFの予測因子となりうるかを検討した。【結果】上記期間の脳梗塞75症例のうち44症例（男性24例、年齢73.3±14.7歳）が対象となった。 Δ BNP（pg/ml）の平均値はPAF_CES群（4例：男性2例、年齢81.2±13.9）で58.7±50.3、CES群（5例：男性3例、年齢85.8±3.2）で211.7±176.2、非CES群（2例：男性14例、年齢71.0±14.1）で37.4±47.5であった。PAF_CES群の Δ LogBNPは他2群より低値であった（単回帰分析、vs CES群： $p=0.04$ 、vs 非CES群： $p<0.01$ ）。病型に加え、tPA静注療法・血栓回収療法・脳主幹動脈閉塞の有無、NIHSS、年齢、性別、糖尿病・高血圧・脂質異常症の有無を独立変数に含めた重回帰分析でも、PAF_CES群の Δ LogBNPは非CES群より低値であった（ $p=0.02$ ）。PAF_CES群と他2群の判別における Δ LogBNPのAUCは1.0（95% CI 1-1）であった。【考察】脳梗塞急性期治療では輸液負荷等により入院後BNPは上昇傾向となるが、PAF_CES群は洞調律化した後からBNPが低下するため Δ BNPが低値を示すと考えられる。【結論】 Δ BNPは潜因性脳梗塞症例におけるPAFをより簡便で早期に同定できる可能性があり今後の症例の蓄積と前向き研究での評価が望まれる。

Pj-004-1 初回頭脳MRI拡散強調画像で病巣を認めなかった脳虚血症例の解析

○松田 信二¹、鈴木優太郎¹、内田 智彦¹、大隅 菜央²、奥山 翼²、
石毛 聡²、大石 博道²、町田 利生²
¹東千葉メディカルセンター 脳神経内科、
²東千葉メディカルセンター 脳神経外科

初回頭脳MRI拡散強調画像で有意な所見を呈さなかった脳虚血症例のうち再検査で虚血巣を確認した症例と確認しなかった症例の差を検討した。【対象】対象は2019年4月から2022年9月までに当施設に入院した脳虚血症例1192例のうち、発症48時間以内に来院し、初診時National Institute of Health Stroke Scale（NIHSS）5以下、初回頭脳MRI拡散強調画像で虚血巣を呈さなかった84例、男性51、女性33、平均年齢71歳。【方法】頭部MRI拡散強調画像再検査で虚血巣を確認した39例（脳梗塞群）と確認できなかった45例（一過性脳虚血発作群、TIA群）を比較した。検討項目は、患者背景（年齢、性別、病前自覚の有無、各種危険因子）、初診時NIHSS、50%以上の脳血管狭窄の有無、入院後の神経症状増悪または再発の有無、退院時自覚の有無、最終的に判断したTrial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment（TOAST）分類による発症機序。R ver. 4.1.2をEZR上で用いて、Fisher検定、t検定、Mann-Whitney検定で統計処理を行った。危険水準0.05未満を有意と判定した。【結果】脳梗塞群はTIA群と比較して、心不全合併高率（28%対9%、 $p<0.03$ ）、初診時NIHSS高値（中央値2対0、 $p<0.01$ ）、入院後の神経症状増悪または再発高率（13%対0%、 $p=0.02$ ）、退院時自立低率（59%対91%、 $p<0.01$ ）であった。【結論】本研究における脳虚血症群はTIA群と比較して心不全合併が高率である以外に基礎データに差を認めなかった。脳梗塞群は初診時NIHSS高値であり、神経症状の増悪あるいは再発が多かったことで結果的に退院時自覚の割合が低かったが、治療にそれを見ずすることは困難と思われる。初診時に一過性脳虚血発作が想定された場合でも脳卒中ケアユニットへの収容を含めた十分な観察と治療が必要である。

Pj-004-2 巨細胞性動脈炎と診断した虚血性脳血管障害5症例における画像的特徴

○松岡 千紘、田中瑛次郎、尾原 知行、福永 大幹、水野 敏樹
京都府立医科大学大学院医学研究科脳神経内科学

【目的】虚血性脳血管障害で発症し、側頭動脈生検から病理学的に巨細胞性動脈炎(GCA)と診断した5症例における臨床的および画像的特徴について明らかにする。【方法】2010年から2022年までに当院に入院し、側頭動脈生検を実施し病理学的にGCAと診断した脳血管障害症例を対象に、臨床所見や検査所見、画像的特徴について後方視的に検討した。【結果】男性は3名、女性は2名で年齢は68-82歳であった。1例は発症時すでにGCAの診断で治療介入されていた。随伴する全身症状として、発熱が1例、リウマチ性多発筋痛症の合併による関節炎が2例、頭痛が2例、眼症状が1例にみられた。血液検査では、CRPは0.37-7.64 mg/dLと全例で軽度から中等度上昇し、赤沈1時間値も40-94mmとすべての症例において上昇していた。1例は両側網膜中心動脈閉塞症、4例は脳梗塞で発症した。梗塞巣は、それぞれ右放射冠、延髄外側、両側大脳、両側小脳であり、両側に発症した2例は経過中に血管狭窄の進行や脳梗塞の再発を認めた。3例で両側内頸動脈狭窄、2例で両側中大脳動脈狭窄を認め、5症例すべてで椎骨動脈(VA)に狭窄や閉塞がみられ、1例は両側VAが完全に閉塞していた。また、両側VA閉塞をきたした1例を除く4例に、VAの硬膜貫通部での全周性肥厚と造影効果のみ認められた。【結論】GCAと診断された5例で、脳虚血病巣の有無や局在に関わらず、両側VAの狭窄や閉塞がみられた。狭窄は硬膜貫通部に見られ、壁の造影効果を伴った。脳梗塞や視力低下をきたした症例において、炎症所見と両側VA狭窄・閉塞を認めた場合、GCAを鑑別にあげ、側頭動脈生検も含めた精査を積極的に実施するべきであると考えられる。

Pj-004-3 Long insular artery梗塞の臨床的検討と冠状断画像の有用性

○羽入龍太郎、坪口晋太郎、二宮 格、石黒 敬信、今野 卓哉、金澤 雅人、小野寺 理
新潟大学脳研究所脳神経内科

【目的】放線冠はlenticulostriate arteries (LSAs), long insular arteries (LIAs), white matter medullary arteries (WMMAs)から血流を受けている。本研究では、LSA梗塞に比して知見の乏しいLIA/WMMA梗塞について、その症候や病態を明らかにすることを目的とした。【方法】2007年から2021年に当院に入院した脳梗塞症例840例のうち、冠状断画像でLIA/WMMA領域に新鮮梗塞巣を認めた症例について、臨床像、塞栓源の有無、治療選択を後方視的に検討した。【結果】LIA梗塞を3例、WMMMA梗塞を1例認めた。発症時、全例で構音障害と顔面麻痺を認め、dysarthria-facial paresisを呈した。1例は発症後に軽度の上肢麻痺が出現し、アテローム血栓性の機序が疑われた。BNPの中央値は29.8(最大値266.8 最小値15) pg/ml、D-dimerの中央値は0.9(最大値1.4 最小値0.7) μg/mlだった。4例中3例で塞栓源を指摘できず、1例は心房細動を有し抗凝固薬を内服していた。全ての症例で急性期治療に抗血小板薬を使用した。【結論】LIA梗塞、WMMMA梗塞のいずれの症例も発症時にdysarthria-facial paresisを呈した。両者ともLSA梗塞に比して放線冠の前方が障害されやすいため、顔面麻痺を呈しやすいため、LSA梗塞は重度の上肢麻痺を呈することがあるが、LIA梗塞は上下肢麻痺がないか、あっても軽度であり、両者の鑑別は麻痺の進行予測のうえで重要である。既報ではLIA梗塞は塞栓性が多いとされるが、本研究からは非塞栓性機序も考慮される。LIAとLSAは近隣領域を還流するが、冠状断画像におけるシルビウス裂と側脳室前角を結ぶ線上がLIAの支配領域であり、冠状断画像が診断に有用である。

Pj-004-4 血栓回収術前MRIでの閉塞部血管径推定：撮像シーケンス別検討

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

【背景】血栓回収術における閉塞血管径はデバイス選択に重要な情報であり、例えば吸引カテーテルを用いたa direct aspiration first-pass technique (ADAPT)では、閉塞血管に対してできるだけ径の大きな吸引カテーテルを用いることが、再開通率の向上につながる。しかしながら、血管造影時の血管径の直接計測では、デバイス準備の遅れから再開通治療の遅れを招くリスクがある。【目的】診断時のMRIの撮像シーケンスの中から、閉塞血管径の推定に最適なシーケンスを特定することで、血管造影前に閉塞血管径を知る方法を確立する。【方法】2019年4月～2022年10月に血栓回収術を行われた161例のうち、術前評価に当院で脳MRIを施行し、閉塞血管がM1もしくはM2であった83例を対象とした。診断MRIで用いるT2*, FLAIR, MRA元画像, MRA-MIP像において、PACS画面上で用手的に閉塞部血管径を測定し、血栓回収術中の血管造影で直接計測した血管径と比較した。【結果】血管造影時に測定した閉塞血管径に対する比(平均±SD)は、T2*が1.64±0.55、FLAIRが1.06±0.37、MRA元画像が1.17±0.39、MRA-MIP像が0.91±0.28であり、MRA-MIP像が最もばらつきが少なく計測されていた。計測不能であった例が、T2*で7例、FLAIRで22例であった。【結論】測定はばらつきが少ないことから、診断時のMRIによる閉塞血管径の推定には、MRA-MIP像の径を利用し、必要に応じた係数(当施設では1/0.91)を乗ずるのが最適と考えられる。

Pj-004-5 脳主幹動脈閉塞症例において頭部MRIのFVHは、leptomeningeal anastomosisと関連する

○木村龍太郎、齊藤 智成、片野 雄大、森瀬 翔哉、渡邊 開斗、木戸 俊輔、西山 康裕、木村 和美
日本医科大学大学院 神経内科

【目的】脳梗塞急性期例、特に脳主幹動脈閉塞症例ではMRIにおいて、Fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) vascular hyperintensities (FVH) が多数例に認められる。FVHは狭窄や閉塞の近位および遠位の血流領域で観察されるとの報告がある。FVHを認める症例は血管造影においてleptomeningeal anastomosis (LMA) が観察される症例にみられる。FVHとLMAとの関連を示した報告は我々が調べた限り少ない。我々は、FVHとLMAの関連を検討した。【方法】対象は、当院で2014年1月から2021年5月にMRI後に急性期血栓回収療法(MT)を施行した急性期脳梗塞患者で前方循環の主幹動脈閉塞例を対象とした。FVHはMRIのFLAIRにおいて対側と比較して脳血管の高信号を認めるものと定義した。LMAはMT時の診断において逆行性にACAからMCAに逆行性に側副血行路を認めるものと定義した。患者をFVH陽性群と陰性群に分け、LMA陽性群と陰性群に分けた。FVHとLMAの関連を後方視的に検討した。【結果】313例が対象となり、患者背景は、男189例(60.4%)、77歳[68-83]、NIHSS 15[8-22]、ASPECTS 7[5-8]であり、高血圧212例(67.7%)、糖尿病61例(19.5%)、脂質異常症112例(35.8%)、心房細動105例(33.5%)であった。TOAST病型は、心原性脳塞栓症166例(53.0%)、アテローム血栓性脳梗塞80例(25.6%)であった。閉塞血管は、ICA 89例(28.4%)、M1 136例(43.5%)であった。FVH陽性群293例(93.6%)、陰性群20例(6.4%)であり、LMA陽性群217例(69.3%)、陰性群96例(30.7%)であった。FVH陽性例においてLMAが陽性となる感度は97.7%、特異度は15.6%であり、陽性的中率は72.4%、陰性的中率は75.0%であった。【結論】脳主幹動脈閉塞症例において頭部MRIのFVHとLMAは関連していた。

Pj-004-6 Arterial Spin-Labeling MR画像法での血栓性M1閉塞に伴う分水嶺領域脳梗塞の病態解析

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

【目的】我々はArterial Spin-Labeling (ASL) MR画像法を用いた脳循環の評価法が、内頸動脈や中大脳動脈(MCA)起始部閉塞例に伴う分水嶺領域脳梗塞の病態解明、特に血行力学的脳梗塞と血栓性脳梗塞の鑑別に有用であることを報告してきた。昨年は、MCA近位部(M1)の血栓性閉塞に伴う脳梗塞では、半月門中心領域(CSO)よりも放線冠領域(CR)で、血行力学的機序が関与した分水嶺領域脳梗塞が高率に発生する可能性を報告した。今回は、CO2反応性(CO2R)を含めたSPECT画像結果に加え、血管造影結果とも比較検討した。【方法】入院時MRAで片側M1閉塞を伴う血栓性脳梗塞24症例(男性7例、年齢40-85才)(再発2症例を含む)を対象に、入院一週間前後で3T-MRI(GE社)を用いたASL画像を早期相(Post Labeling Delay (PLD) Time =1525ms)および後期相(PLD Time =2525ms)で作成、その結果から3群すなわちI: 正常灌流(早期相・後期相共に正常灌流)群、II: 遅延灌流(早期相のみ灌流低下)群、III: 灌流障害(早期相・後期相共に灌流低下)群に分類。DWI画像より脳梗塞病型を判定し、Acetazolamide負荷前後のSPECT画像および血管造影結果とも比較検討した。【結果】I群(n=5): 灌流正常群では、CRでの脳梗塞を認めず、施行した3例で安静時血流は全例正常で、1/3例でCO2Rの低下を認めた。II群(n=15): 遅延灌流群では、分水嶺領域梗塞が5例(CSO: 1, CR: 5)で出現。安静時血流は5/5例で正常で、CO2Rは4/5例で低下した。III群(n=4): 灌流低下群では、全例でCRでの脳梗塞が発症(p<0.05、vs I群)、検索した1例で安静時血流が低下した。血管造影施行例では、II群(n=3)で側副ACAからの側副血行およびMCA逆流を認めたが、III群(n=1)では側副血行が不十分で、ASLの結果とも相関し、CR領域脳梗塞への血行力学的機序を示唆した。【結論】ASL-MR画像は、血栓性M1閉塞症例での脳梗塞病態解明に有用と考えられた。

Pj-005-1 当院認知症外来における深部静脈血栓症の有病率の調査

○西嶋 春生¹、鈴木千恵子²、清野 翔太¹、三浦 万紀¹、片貝 敦子¹、渋谷 絵里¹、藤田 真子¹、木下 郁²、引地 浩基¹、富山 誠彦²
¹弘前大学医学部附属病院 脳神経内科、²弘前大学大学院医学研究科 附属脳神経血管病態研究施設 脳神経内科学講座

【目的】神経変性疾患患者では運動機能の低下から身体活動が低下し、深部静脈血栓症発症のリスクが増す。パーキンソン病や筋萎縮性側索硬化症、また寝たきり状態の重度の認知症患者では深部静脈血栓症の有病率が高い。しかし運動機能の低下を伴わない軽度認知症患者、軽度から中等度の認知症患者においても有病率が高いかどうかについては明らかではなく、今回調査を行った。【方法】認知機能の低下を主訴に当院脳神経内科の認知症外来を受診し、抗血栓療法・悪性腫瘍罹患・安静を要する外傷歴などの除外基準に該当しなかった患者に研究調査について説明し、同意が得られた患者を対象とした。身体診察と血液検査を行い、下肢の理学所見で深部静脈血栓症が疑われた場合は血液検査でDダイマーが高値(1 μg/mlを超える)の場合に、下肢静脈エコーを施行して深部静脈血栓の有無を調べた。【結果】2022年8月1日から2022年10月24日までの間に当院脳神経内科の認知症外来を受診した14例でスクリーニングを行った。5例が除外基準に該当し、残りの9例に研究調査の説明を行い7例から同意を得た。7例の診断は軽度認知障害2例、軽度アルツハイマー型認知症3例、中等度アルツハイマー型認知症2例であった。このうち身体所見の異常または血液検査上のDダイマー上昇を認めた3例で下肢静脈エコー検査を施行したところ、2例で深部静脈血栓を発見した。1例(軽度認知障害)は両側で中枢性であり、1例(軽度アルツハイマー型認知症)は両側で末梢性であった。2例とも抗凝固療法を開始し、塞栓症の発症なく経過している。【結論】運動機能低下を伴わない軽度認知障害及び軽度から中等度のアルツハイマー型認知症患者においても深部静脈血栓症のリスクが高まっていることが示唆された。

Pj-005-2 7つの生活習慣と神経症傾向・認知機能との関係 ～ 京都丹後地区中高年者疫学調査から～○丹羽 文俊、高橋 央、安田 怜、近藤 正樹、中川 正法、水野 敏樹
京都府立医科大学 脳神経内科

【目的】さまざまな生活習慣は精神神経機能に関連しているか。今回我々は京都丹後地区の中高年疫学調査から、生活習慣と神経症傾向および認知機能との関連を検討する。【方法】対象は、京都丹後地区の住民健診に参加された66～69歳中高年442名とした。質問調査にはFrederickら・井原らの既報の手法に基づいて喫煙、飲酒、肥満度、朝食、間食、運動、睡眠の計7つの生活習慣を盛り込み、それぞれ良い・悪いの2群に分けた。神経症傾向評価尺度は自記式Cornell Medical Index (CMI) を、認知機能尺度は当学会で既報の簡易Clinical Dementia Rating (CDR) を用いた。CMIでは症状の軽い領域Ⅰ・Ⅱ群を神経症傾向なしW群、そして領域Ⅲ・Ⅳ群を神経症傾向ありS群として、またCDRでは正常N群と問題ありA群として、各々2群に分けた。各生活習慣因子の分布をみるとともに神経症傾向や認知機能との関連を統計学的に検討した。【結果】全対象者における生活習慣の良い群の割合は、喫煙しない92.3%、飲酒しない43.0%、BMIは正常範囲53.4%、朝食はほぼ毎日摂る94.1%、間食はしない56.6%、運動をする41.9%、睡眠が7時間以上25.6%であった。一方、簡易CDRでA群は64.0%、CMIでS群は5.7%であった。CDRやCMIに対し生活習慣の各因子の関連をみる χ^2 乗検定では、神経症傾向と朝食習慣でオッズ比3.5 ($p=0.03$)、認知機能低下と間食習慣でオッズ比 4.0 ($p=0.04$)、という関連がみられた。また同様にロジスティック回帰でも各因子の寄与度をみると、神経症傾向は飲酒習慣 (オッズ比2.4 (95%信頼区間: 1.0-5.6))、認知機能低下は間食習慣 (オッズ比1.6 (95%信頼区間: 1.0-2.4)) に、関連が示された。【結論】中高年にとって良い生活習慣が良い精神神経活動に通じることはいうまでもないが、それを支持する結果であり、本検討では特に食習慣の関連が大きいことも示唆された。生活習慣因子の詳細な定量化で因果推論のさらなる解析が望まれる。

Pj-005-3 当院もの忘れ外来を受診した主観的認知機能低下の特徴○久徳 弓子、三原 雅史、砂田 芳秀
川崎医科大学 神経内科学

【目的】当院もの忘れ外来を受診した(主観的認知機能低下; SCD) 患者の臨床的特徴、神経心理検査結果、画像検査結果との関連を考察する。【方法】2018年1月～2022年9月に当院もの忘れ外来を受診した患者のうちHDS-R >20/30かつDASC-21 <30/84の患者107人(男性34人、平均年齢72.8±9.3歳)の診療録の情報(患者背景、神経心理検査、画像所見)を後方視的に検討した。さらに、精神症状なし群 (ABS 0: 65人) とあり群 (ABS 1以上: 42人) とに分け、2群間の違いを検討した。【結果】記憶障害を主訴とした患者は83%で、妄想、意欲低下が3%、次に遂行機能低下、幻視、易興奮が続いた。背景疾患はHT 54.2%、DL 50.5%、DM 28.0%、悪性腫瘍 21.3%、整形外科疾患 18.5%、精神疾患 17.6%と一般的な有病率より高かった。神経心理検査ではMMSE 25.9±2.9、HDS-R 25.7±3.1、MoCA 20.7±3.5、FAB 13.1±2.4、数字の逆唱3.6±0.9、DASC-21 25.4±2.4、ABS 1.7±3.4、GDS 4.4±3.6であった。頭部MRI では約半数に脳血管障害の存在や海馬をはじめとする脳萎縮を認めた。脳血流SPECTでは頭頂葉 23.5%、後部帯状回 19.1%、楔前部 8.8%に年齢に比べて+2SD以上の集積低下を認めた。ABSの2群間比較ではDASC-21 24.9±2.4 vs 26.0±2.4、J-ZBI 9.3±10.9 vs 18.8±17.9と有意差を認めた。【結論】SCD 者は健康高齢者に比べて2倍以上認知症になりやすいといわれている。認知症のBPSDは介護負担度に影響を及ぼすとされているが、SCDの段階からすでに精神症状の存在が介護負担度に影響を及ぼしていることがわかる。

Pj-005-4 小学生に認知症を知ってもらうための試み○阿南 知世¹、御厨 大輔²、佐藤千香子¹、鈴木 鮎子¹、堀本 佳彦¹、稲垣 亜紀¹、田島 稔久¹、日比野敬明¹、蒲澤 秀洋¹
¹名古屋市総合リハビリテーションセンター 脳神経内科、
²社会福祉法人尾張旭市社会福祉協議会 地域包括支援センター

【目的】小学生に認知症を知ってもらうために、学童保育を利用したワークショップ (WS) を開催したので報告する。【方法】演者のこどもが在籍する学童保育において、夏季休業期間を利用し、認知症を知ってもらうためのWSを開催した。対象は、学童保育を利用している1-6年生86人。その他、学童保育のスタッフも参加した。会場は2箇所、午前午後1回ずつ開催した。コーディネーターは学童保育のある市の社会福祉協議会講地域包括センターの担当者に、講師は同市で働くケアマネジャーに依頼した。事前に演者、コーディネーター、講師、学童スタッフで複数回の打ち合わせを行った。ワークショップは90分に設定し、最初の20分で認知症についての説明、休憩をはさみ、行動心理症状 (BPSD) を寸劇にしてみてもらい、最後の20分でまとめとアンケート用紙の記載とした。アンケート内容は①認知症を知っているか。②WSで感じたことのメモ。③WSでわかったこと。とした。【結果】事前の打ち合わせでは、同市がかかえる認知症診療の問題点について、多職種から意見を聞くことが出来た。また、寸劇をつくるにあたって、学童スタッフも認知症について勉強した機会がなかったことから、市の主催する認知症サポーター養成講座を受けてもらったり、演者やケアマネジャーが指導を行った。WSでは、寸劇で盛り上がり、子ども達からはたくさんの意見が出された。アンケート①から、概ね4年生以上では、認知症の事を何らかの形で聞いたことがあった。③では、概ね4年生以降で良好な理解が得られた。【結論】小学生を対象にした認知症WSでは、寸劇を交えたり、平易な説明を心がけることで、小学生にも認知症を知ってもらうきっかけが出来た。今後は、社会に対して認知症の啓蒙が必要である。

Pj-005-5 取り下げ演題**Pj-006-1** パーキンソン病の非運動症状と患者背景の関連: 多施設共同研究○森本 倫美¹、飯嶋 陸¹、大熊 泰之²、鈴木 圭輔³、吉井 文均⁴、野川 茂⁵、長田 高志⁶、服部 信孝⁷、北川 一夫¹
¹東京女子医科大学病院 脳神経内科、
²順天堂大学医学部付属静岡病院 脳神経内科、
³獨協医科大学病院 脳神経内科、⁴済生会湘南平塚病院 神経内科、
⁵東海大学医学部付属八王子病院 脳神経内科、
⁶国立精神・神経医療研究センター 脳神経内科、
⁷順天堂大学医学部付属順天堂医院 脳神経内科

【目的】パーキンソン病 (Parkinson's disease: PD) は、運動症状に加え便秘、嗅覚障害、睡眠障害、精神障害など、多様な非運動症状 (nonmotor symptoms: NMS) が現れる。今回われわれはPDのNMSに関連する因子を検討した。【方法】2015年2月から2022年7月まで6施設より登録されたMini Mental State Examination 24点以上の外来PD患者を対象とした。PDの評価は、Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating scale (MDS-UPDRS) パートI-IVを用い、NMSは、MDS-UPDRS パートI (非運動症状の自己評価)、レム睡眠行動障害 (RBD) 質問票により評価した。年齢は70歳未満群と70歳以上 (高齢) 群に分類、罹病期間はカットオフ値を5年として早期群と進行期群に分類、性差は男性と女性に分類し、パートIを比較した。【結果】PD 431例 (男性202例)、平均年齢67.7歳、平均罹病期間6.4年、パートI総スコアは平均9.9であった。パートI総スコアは年齢、罹病期間、パートII、III、RBDと有意に正相関 ($p<0.01$) した。パートIの下位項目について、高齢群では、認知機能障害、幻覚、睡眠、排尿、便秘で有意に高く、進行期群では幻覚、睡眠、眠気、痛み、排尿、便秘で有意に高値であった。性差では、不安感では女性で高く、眠気、排尿、RBDは男性で高かった。パートIIに影響する因子は、パートIIとLevodopa equivalent doseであった。【結論】自己質問評価によるNMSは、高齢、罹病期間が長い、自覚的・他覚的な運動機能の低下、およびRBDを有する患者で重度であった。また、性差を認めた。

Pj-006-2 パーキンソン病に伴う非運動症状の変動がQOLに及ぼす影響について○柿本 麻子^{1,3}、川添 美紀²、三嶋 崇靖¹、藤岡 伸助¹、坪井 義夫¹
¹福岡大学医学部 脳神経内科、²福岡大学医学部 公衆衛生学、
³小西第一病院 脳神経内科

【目的】パーキンソン病 (PD) の進行期に、運動症状の日内変動を示すwearing-off現象が出現し、患者QOLに影響を与えることが知られている。wearing-off現象は運動症状のみならず非運動症状の変動を伴うことがあり、非運動症状のwearing-off現象がどのようにQOLに影響を与えるかは明らかでない。wearing-off質問票 (9-item wearing-off questionnaires: WOQ-9) とPDQ8 (8-item Parkinson's Disease Questionnaire) を用いて、wearing-off現象とPD患者QOLの相関を調べることを目的とした。【方法】2015年7月から2018年7月まで期間に当施設で外来・入院診療を行った患者375名に関して、wearing-off現象で分類を行った。wearing-off現象がない群 (NoFL)・運動症状もしくは非運動症状の片方のみwearing-off現象がある群 (MFL or NFL)・運動症状と非運動症状の両方でwearing-off現象がある群 (MNFL) に分類し検討を行った。【結果】罹病期間が長くなるほどwearing-off現象は増加した ($p=0.038$)。NoFL ($n=149$)、MFL or NFL ($n=133$)、MNFL ($n=93$) の3群で比較すると、発症時年齢はNoFL群が他の群より高齢であった ($p<0.0001$)。MNFL群はMFL or NFL群に比べPDQ8のスコアが高く、QOLが低かった ($p<0.001$)。多変量解析では非運動症状のwearing-off現象はQOL悪化の独立した因子であることが示された ($p<0.001$)。【結論】PD患者は非運動症状の変動が加わることでQOLが悪化することが示唆された。

Pj-006-3 パーキンソン病の病期進行と疲労: 8年の追跡調査

○清水 宏紀、形岡 博史、菅田 真由、桐山 敬生、杉江 和馬
奈良県立医科大学 脳神経内科

【目的】パーキンソン病 (PD) で転倒は病期進行に関わる。独自に作製した階段状に狭くなる通路 (長さ7m、幅70-160cm) を用い、独歩可能なPDにおける転倒の危険因子を縦断的に探索し、前頭葉機能低下 (FABスコア) が転倒を予測しうることを報告している。この研究対象であったPD患者を8年追跡し、前頭葉機能低下が病期進行のリスクになるかを検証した。【方法】対象はこの研究に95例登録し、最終的に8年追跡した45例。登録時に評価した18の独立変数 (年齢、罹病期間、転倒歴、抗PD薬、UPDRS、認知、疲労、睡眠、前頭葉機能、バランス運動能力等) が、8年後のHoehn-Yahr stageに基づく病期進行に関連するかを分析した。【結果】32例が病期進行を示し (D群)、13例は進行を認めなかった (non-D群)。病期進行群 (Develop群) で、年齢 (D vs non-D: 70.3 ± 8.2 vs 65.8 ± 7.0 歳, $p = 0.033$)、疲労Brief Fatigue Inventory (BFI) スコア (34.6 ± 20.8 vs 15.0 ± 13.5 , $p = 0.003$)、Zung鬱尺度 (45.5 ± 7.1 vs 39.4 ± 5.9 , $p = 0.011$) および不安尺度 (39.2 ± 5.0 vs 34.6 ± 7.9 , $p = 0.026$) が有意に高かった。多変量ロジスティック回帰分析で、BFIスコア (OR = 1.048, $p = 0.045$, 95% CI = 1.001-1.098) が病期進行と有意に関連していた。D群の全てのBFIサブスコア (general fatigue, mood, walking ability, normal work, interpersonal relationships, enjoyment of life) がnon-D群に比べ高値であった。【結論】8年後のPD病期進行を予測できるのは、前頭葉機能低下でなく疲労の程度であることが示唆された。

Pj-006-4 パーキンソン病の小字症と眼球運動についての検討

○上月 直樹¹、徳重 真一¹、寺尾 安生²、内堀 歩¹、宮崎 泰¹、市川弥生子¹、廣岡 俊輝¹、松本 正博³、Md Al Mehedi Hasan³、愼 重剛⁴、小林 光輔¹、千葉 厚郎¹
¹杏林大学医学部附属病院 神経内科、²杏林大学 病態生理学教室、³会津大学 コンピュータ理工学部、⁴帝京大学 脳神経内科

【目的】パーキンソン病 (PD) の一症状として小字症 (micrographia) があり、特に書いた文字が徐々に小さくなる場合はprogressive micrographia (PM) と呼ばれる。小字症は手の運動症状として捉えられるが、今回我々はPDにおける小字症と眼球運動との関連について検討した。【方法】PD患者23名 (71 ± 8.5 歳 (mean \pm SD)、Hoehn & Yahr 2.1 \pm 0.44)、年齢のマッチした健常者 (HC) 16名 (70 ± 5.5 歳) を対象とした。5文字の漢字の単語 (日日日日日 (H5課題)、日給支給日 (日給課題)) を顔から30cmの距離にある34 \times 27cmのタッチパネルに指で横書きで上下に2行書き、指が描いた軌線と各文字の大きさ、書字中の視線の動きを同時に記録した。PD群において、H5課題における各被検者の1行目の5文字の面積の散布図を作成し、その近似直線の傾きが健常者の平均値 \pm 2SD未満のものをPMと定義した。HC群、PDでPMを呈した群 (PM群)、PDでPMを呈さなかった群 (非PM群) に分け解析、各文字の書いている間の注視点の分布を書字の前半、中盤、後半に分け注視時間を加味しヒートマップとして作成した。また注視点の座標と各注視点の注視時間から、前半、中盤、後半の注視点の重心座標を各被検者について算出し解析を行った。【結果】全PD患者のうちPMは4名で認められた。H5課題において注視点のヒートマップでは、全群で経時的に各文字の左上から右下へ注視点が移動する傾向が見られたが、PM群では他群に比して注視点の経時的なy軸方向への移動が小さい傾向を認めた。同様の傾向は日給課題でも認められた。またH5課題において前半から中盤にかけての注視点の重心座標の経時的なy軸方向への移動は、PM群では他群に比して有意に小さかった。【結論】PM群では書字中に垂直方向の眼球運動制限があり、PMを引き起こす一因となっている可能性がある。

Pj-006-5 パーキンソン病における呼吸困難感の検討

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

【背景・目的】パーキンソン病 (PD) は、振戦、筋強剛、寝動などの運動機能障害を主症状とする神経変性疾患であるが、多彩な非運動症状も合併する。呼吸困難は、PDの11-40% (Mov Disord. 2020;35 (3):379-388) に認められる。これまでの研究でPDでは病初期から呼吸中枢の障害が示唆されている (Respiratory Physiology & Neurobiology. 2011;179:300-304) が、呼吸困難の原因とその治療に関しての詳細な検討はなく、Levodopa投与にて呼吸困難が改善する患者が多いことは経験している。そこで我々は、①PDでは呼吸困難の感受性が亢進しているのか。②呼吸困難の改善はパーキンソン症状の改善によるものなのか、Levodopaによる呼吸中枢の感受性の改善なのか、を検討する目的でPD患者の換気応答を行なった。【方法】確定診断後のPD患者 (n=16) を対象とし、Levodopa投与前の呼吸困難有り (有群、n=10)、呼吸困難無し (無群、n=6) の2群に分類した。全例にLevodopa投与前後、呼吸困難、呼吸数、CO2換気応答 (呼吸CO2変化に対する分時間気量変化)、P0.1を測定し、変化量、群間差を比較検討した。【結果】有群はLevodopa投与前の呼吸中枢の感受性が高かった ($p < 0.01$)。有群はLevodopa投与で呼吸困難が改善し、P0.1が低下した。全群でLevodopa投与前後の呼吸数、1回換気量に有意変化はなかった。【結論】Levodopa投与による呼吸困難の改善は、胸郭の寝動の改善ではなく過度に亢進した呼吸中枢の感受性が軽減したことによる可能性が高い。

Pj-006-6 パーキンソン病における幻視出現の要因についての検討

○岡田 雅仁、兎矢野 繁
横浜南共済病院 脳神経内科

【はじめに】幻視は、パーキンソン病の経過が長い患者に比較的多くみられ、対応に苦慮することも多い症状であるが、出現の有無については個人差があり、その背景については十分に明らかにされていない。そこで、該当患者の臨床的特徴から幻視リスクとなる要因や背景を検討する。【目的】発症後10年以上を経過した5名 (現在80.8 \pm 4.7歳) のパーキンソン病患者について幻視の有無を後方視的に調査する。調査内容は、1) パーキンソン病の運動初発症状、2) 経過年数、3) HY、4) 幻視の出現時に影響を及ぼしたと推測された薬剤、5) 現在の状況である。【結果】1) 振戦4名、寝動・筋強剛1名、2) 発症14.5 \pm 3.1年 (10-17年) 目に出現、3) 幻覚発症時HY3 1名、HY4 3名、4) アマンタジン3例、その他1例ずつトリフェキソフェニジル、プラミベキソール、セレギリン、ディオキセチン、レボメプラマジン (他院処方)、フルニトラゼパム (他院処方)、また消化管出血後に発生した可能性がある症例が1例あった。5) すべてにおいて幻視が日常生活に支障があるレベルには進行せず、2名はD2受容体遮断薬少量使用された。【考察】幻視に関連する因子は、日常生活動作の重症度、軽症であったことは、寝動が優位であったことが関連している可能性があった。パーキンソン病のガイドライン2018では、抗コリン薬、アマンタジンやセレギリン使用の場合、中止をの選択が進められているが、これらの薬剤は長く使用されており、原因そのものというよりもtriggerになった可能性が高いと思われる。

Pj-007-1 L-ドパ含有製剤で治療開始した早期パーキンソン病患者における薬剤処方パターンの検証

○栗崎 玲一¹、加葉田大志朗²、伊田 寛之³、新居 賢樹³、太田美穂子³、新谷 歩³、古澤 嘉彦³
¹国立病院機構熊本再春医療センター 脳神経内科、²大阪公立大学 大学院医学研究科医療統計学、³武田薬品工業 ジャパンメディカルオフィス

【目的】国内のL-ドパ含有製剤により治療を開始した早期パーキンソン病 (PD) 患者における、levodopa adjunctive therapyの実践パターンを明らかにすること。【方法】医療機関由来のDPC (Diagnosis Procedure Combination) データから、L-ドパ含有製剤により治療を開始した早期PD患者のデータを抽出した。日本においてウェアリングオフ現象発現前の早期からの使用が認められている薬剤分類5種 (麦角系ドパミンアゴニスト:DA、非麦角系DA、MAO-B 阻害薬、アマンタジン、抗コリン薬) を解析対象とし、L-ドパに続く2剤目抗PD薬の処方パターンを検証した。また、2剤目抗PD薬処方前後でのL-ドパ投与量の増減傾向の変化を分割時系列解析を用いて検証し、2剤目抗PD薬の処方から3剤目抗PD薬処方までの期間をKaplan-Meier法により解析した。【結果】解析対象9,592例のうち、53%が女性であり、平均年齢は73歳であった。2剤目に処方された抗PD薬の内訳は、非麦角系DA (55.9%)、MAO-B 阻害薬 (27.8%)、アマンタジン (7.7%)、抗コリン薬 (7.2%)、麦角系DA (1.4%) の順であった。2剤目抗PD薬開始時のL-ドパ投与量は全体の8割以上の患者で300 mg/日以下であり、年齢の上昇に伴い増大する傾向にあったものの、その後のL-ドパ処方量の増加は抑えられる傾向にあった。2剤目抗PD薬の処方から3剤目抗PD薬の処方までの期間は、中央値で2.28年であった。【結論】国内のL-ドパ含有製剤により治療を開始した早期PD患者における、levodopa adjunctive therapyの実践パターンが示された。本研究の結果から国内の医師の多くが、運動症状の改善および運動合併症の発現リスクの抑制を考慮し、L-ドパ投与量が約300 mg/日の段階を一つの目安に、2剤目抗PD薬の追加を検討していることが示唆された。

Pj-007-2 パーキンソン病関連疾患診療におけるL-DOPA challenge test の有用性について

○景山 卓
東海記念病院 脳神経内科

【目的】自施設の症例を通じて、パーキンソン病およびパーキンソン症候群診療におけるL-DOPA challenge test (LCT) の有用性を報告する。【方法】2021年11月から2022年11月に当院に入院し、入院時にパーキンソン病およびパーキンソン症候群と診断されていた患者のうち、LCTを施行した9名を後方視的に検討した。LCTでは検査前日夕からL-DOPA製剤を中止し、当日9時にUPDRS score Part IIIを評価したのち、L-DOPA換算で250mgを内服させて、その30分後から30分間隔で120分後まで、UPDRS score Part IIIを評価した。なお、起立歩行が困難な症例については、一部診察項目を割愛した。【結果】9名の内訳は女性5名と男性4名であった。発症年齢は中央値75歳 (70-78歳)、罹病期間は3年 (3-7年)、Hoehn & Yahr重症度分類の中央値はIII度であった。入院時診断別ではパーキンソン病が3名であったのに対し、他のパーキンソン症候群例では進行性核上性麻痺2名、多系統萎縮症1名、家族性パーキンソン症候群1名、原因不明のパーキンソン症候群が2名であった。LCT実施理由はL-DOPA治療の効果に対する患者の不安や不信感を取り除く目的や、パーキンソン病との鑑別、使用中の抗パーキンソン病薬治療効果の評価を目的とするものであった。パーキンソン病の3名では全例においてLCTで症状の有意な改善がみられた。他のパーキンソン症候群の6名ではLCTで有意な改善がみられた例は1名のみであった。ただし進行性核上性麻痺の1名ではLCT実施中に筋固縮や無動の部分的な改善がみられ、家族性パーキンソン症候群の1名ではLCT実施中には改善はみられなかったが、終了3時間後からADLの改善がみられた。【結論】LCTはパーキンソン病やパーキンソン症候群において治療方針を決定するために有用である。

Pj-007-3 パーキンソン病の薬物治療開始時期と予後の検討

○今井絵里子¹、横井 克典¹、辻本 昌史²、鈴木 啓介²、山岡 朗子¹、堀部賢太郎¹、武田 章敬¹、新畑 豊¹、鷺見 幸彦^{1,3}
¹国立長寿医療研究センター 脳神経内科、
²国立長寿医療研究センター 先端医療開発推進センター、
³認知症介護研究・研修大府センター

【目的】パーキンソン病における薬物治療開始時期と予後の関係を検討する。【方法】当院に2019年1月～2020年12月に受診した患者で、MDS診断基準を満たす320例のうち、薬物治療開始時期が特定できる277例について検討した。発症から薬物治療開始までの期間(発症～薬物治療開始)と発症からYahr3、4、5に達するまでの期間(発症～Yahr3、4、5)の相関を検討した。発症～薬物治療開始につき、中央値で早期群と晩期群に分け、Yahr3、4、5に達した時期をイベントとし、Kaplan-Meier法、ログランク検定で解析した。発症～薬物投与開始、発症年齢、初発症状、薬物治療開始時の投与薬物につき、Yahr3、4、5に達した時期をアウトカムとし、Cox比例ハザード分析を行った。【結果】発症～薬物治療開始と発症～Yahr3、4、5に相関を認めた(Yahr3 : R = 0.454 p < 0.001 Yahr4 : R = 0.270 p = 0.004 Yahr5 : R = 0.364 p = 0.010)。ログランク検定で、Yahr3、4に達した時期をイベントとした分析において早期群、晩期群に有意差を認め、早期群で予後不良であった(Yahr3 : p < 0.001 Yahr 4 : p = 0.003)。Yahr5では有意差は認めなかったが、同様の傾向を示した。Yahr3、4に達した時期をアウトカムとしたCox比例ハザード分析では、発症年齢、初発症状とともに独立した有意な予後因子として示された(Yahr 3 : HR = 0.986 p < 0.001 Yahr4 : HR = 0.987 p = 0.005)。Yahr5では有意ではなかった。【結論】発症から薬物治療開始までの期間は年齢、初発症状と並び独立した予後因子として示され、Yahr3、4では早期治療開始群で予後不良であった。今後さらなる背景因子の検討や、薬物治療開始時期の検討は必要である。

Pj-007-4 Parkinson病の夜間・早朝症状に対するロビニロール貼付剤の有効性

○村田 隆彦^{1,2}、小原 智子¹、川嶋 雅浩²
¹盛岡医療センター 脳神経内科、²岩手県立二戸病院

パーキンソン病(PD)では、運動症状のほかに、非運動症状であるうつ、認知機能障害、睡眠障害、嗅覚障害が高率に合併し、ベッドサイドで施行可能である睡眠障害の評価方法として、Parkinson's disease sleep scale (PDSS) やその改訂版であるPDSS-2が広く用いられている。【目的】PDSS-2を参考に15項目からなる簡易な質問表を作成し、Parkinson病における夜間・早朝の症状に対するロビニロール貼付剤の有効性について検討した。【対象・方法】2020年1月より2022年8月の間に当科外来を受診した睡眠障害に対する薬物治療を行っていないParkinson病患者16例(平均年齢74.9±7.2歳、罹病期間3.6±2.5年、Yahr's stage 2.8±0.6)と神経疾患を有さない正常対照群39例(平均年齢73.6±4.7歳)を対象とし、質問表を用いてParkinson病における夜間・早朝の症状について評価した。さらに、ロビニロール貼付剤による加療(開始・変更)を行った3～6ヶ月後に、再度Parkinson病患者に対して質問表を用いて夜間・早朝の症状について評価し、夜間・早朝の症状に対する貼付剤の有効性について検討した。【結果】1) 何らかの所見が正常対照群36例中27例(75.0%)に認められたのに対して、ロビニロール貼付剤使用前のParkinson病群では全例に見られた(P<0.005)。2) 15項目のうち10項目で正常対照群に比してロビニロール貼付剤使用前のParkinson病群で有意に多く選択された(P<0.05)。3) 選択項目数は、初回評価Parkinson病群に比して、ロビニロール貼付剤8mg使用のParkinson病群では明らかに有意差を認めなかったが、ロビニロール貼付剤16mg使用のParkinson病群では有意に少なかった(P<0.05)。【結論】PDSS-2を参考に作成した15(16)項目からなる簡易な質問表において、Parkinson病における夜間・早朝の症状に対するロビニロール貼付剤の有効性が示された。

Pj-007-5 取り下げ演題

Pj-007-6 DLBパーキンソニズムに対するゾニサミド追加とレボドパ増量投与の非劣性比較試験

○森 悦朗¹、池田 学²、織茂 智之³、山田 知美⁴、小西 修⁵
¹大阪大学大学院連合小児発達学研究所行動神経学、
²大阪大学大学院医学系研究科 精神医学、³上野賀世田谷通りクリニック、
⁴大阪大学医学部附属病院未来医療開発部データセンター、
⁵住友ファーマ株式会社 メディカルアフェアーズ部

【目的】DLBパーキンソニズムの治療は、PDの薬物療法に準じてレボドパ製剤の投与が推奨されているが、幻覚・妄想の既往がある、或いは治療効果不十分時にレボドパを増量するのが良いか、ゾニサミドを追加投与するのが良いか検討された報告はこれまでにない。今回、我々は300 mg/日以下のレボドパ製剤で治療されているDLB患者に対して、25 mg/日ゾニサミド(ZNS群)を24週間追加投与した時の運動機能障害に対する有用性を100 mg/日レボドパ製剤増量群(レボドパ群)と比較することを目的に本研究を実施した。【方法】研究参加に文書による同意を得たProbable DLB患者をZNS群もしくはレボドパ群にランダムに割り付けそれぞれ24週間投与した。主要評価項目はMDS-UPDRS Part III合計スコア、安全性項目はMMSE、NPI-12、副作用を評価した。本研究は当大学臨床研究審査委員会の承認を得て実施した。【結果】ランダム化された50例のうち47例が有効性評価、49例を安全性評価対象とした。ベースライン(BL)の平均年齢は79.1歳、DLBの平均罹病期間は1.7年、MDS-UPDRS Part III合計スコアの平均値は40.2点、レボドパ製剤の1日平均投与量は198.9mgであった。24週時におけるZNS群のMDS-UPDRS Part III 合計スコアのBLからの変化量は-4.4点、レボドパ群の変化量は2.0点、各群間の変化量の差は-6.4点となり、非劣性マージンとして設定した上限である3点以下を達成した。副作用発現例数はZNS群で1例、レボドパ群では4例の発現があった。【結論】レボドパ群において運動症状改善効果が示されなかったことから、非劣性を検証するためには更なる検討が必要である。しかし、ZNS群においてパーキンソニズムを改善する可能性が示唆され、優越性の可能性も示唆されたことから、優越性を検証する試験デザインを踏まえた検討が必要である。

Pj-008-1 脳深部刺激術周術期における五苓散の効果について

○松浦 慶太¹、梶川 博之³、中村 直子²、松山 裕文²、田部井賢一⁵、荒木 朋浩¹、新堂 晃大^{1,2}
¹三重大学病院 認知症センター、²三重大学 脳神経内科、
³鈴鹿回生病院 脳神経内科、⁴鈴鹿回生病院 脳神経外科、
⁵東京都立産業技術大学院大学産業技術研究科

【目的】パーキンソン病(PD)の脳深部刺激術(DBS)周術期において、リード周辺に浮腫が発生し高次機能や運動症状への影響があることを過去に我々は報告している。五苓散の使用の有無による浮腫への影響および臨床症状への影響を検討することを目的とした。【方法】本研究は、後方視的に診療録より検討を行った。両側視床下核DBSを一期的に行い、術前および術後12週に評価を行えた29例を対象とした。全例術後7日目にMRI評価を行った。周術期にめまい、ふらつき、硬膜下血種などの理由で五苓散を使用した症例が11例あった。【結果】五苓散なし群(G-)が18例、五苓散あり群(G+)が11例認め、それぞれ平均年齢及び罹病期間が63.3歳、13.7年および64.9歳、13.6年であった。MDS-UPDRS、MMSE、MoCA-Jなどの評価に2群間の差は認めなかった。1週間後のMRIにて、リード刺入部近傍の浮腫の体積は、G+が6261±7213mm³でG-が2249±2186mm³であった(p=0.039)。また、1週間後のTMT-Aが、G+が65±42秒、G-が136±63秒とG+群の方が良く(p=0.002)、12週間後のTMT-A改善はG+が82±43秒、G-が25±76秒とG+群の方が有意に大きかった(p=0.032)。【結論】五苓散を用いていた群では、周術期における、リード刺入部近傍の浮腫は有意に小さく、TMT-Aにおいて、有意にG+群の方が良好であり精神運動速度の改善に寄与している可能性が示唆された。五苓散はAQP4を介した抗浮腫効果が報告されており、DBS周術期のリード周囲の浮腫に対する抑制効果が示唆された。今後は前向きな検討にて、浮腫や症状において差異があるかの検討が必要と考える。

Pj-008-2 パーキンソン病患者の視床下核における局所神経活動-脳深部刺激療法導入の影響

○田口宗太郎¹、名倉 崇弘¹、齋木 英資¹、道勇 学²
¹愛知医科大学病院パーキンソン病総合治療センター、²愛知医科大学神経内科

【はじめに】脳深部刺激療法(Deep Brain Stimulation: DBS)の機器の進歩により、パーキンソン病(Parkinson's disease: PD)患者の症候を反映する局所神経活動(Local field potentials: LFP)の病的変化を感知し、リアルタイムに刺激パラメータを調整するフィードバック技術が実用化されている。しかし、個々の病態に応じて最適に刺激を調整する技術は発展の途上にある。【目的】個々の患者のLFPを同定し、DBSに活用する手段を確立する。【方法】両側視床下核DBSを導入したPD患者2名のLFPを覚醒・PD治療薬中断下で測定し、刺激導入前後の変化や症候との関係の評価した。【結果】症例A: 53歳男性、罹患6年間・右優位のPD症候。術前の国際運動障害疾患学会のUnified PD Rating Scale (MDS-UPDRS) part III: 18点、PD治療薬(Levodopa equivalent dose: LED) 650mg/日。術後・刺激導入前のpart III: 19点、LED: 600mg/日、左視床下核LFP: 周波数 19.53 Hz、強度 (Least significant bits) 中央値 2503 [四分位範囲 2238, 2733]。刺激導入後のpart III: 8点、LED: 300mg/日、刺激: 電流量 1.0mA、周波数 125Hz、パルス幅 60us、LFP: 強度 367 [330, 444] (Mann-Whitney U検定: p=0.005)。症例B: 63歳女性、罹患14年間・左優位症候。術前のpart III: 51点、LED: 1298 mg/日。術後・刺激導入前のpart III: 30点、LED: 1198mg/日、右視床下核LFP: 周波数 16.6 Hz、強度 110 [105, 186]。刺激導入後のpart III: 24点、LED: 1098mg/日、刺激: 電流量 1.0mA、周波数 125Hz、パルス幅 60us、LFP: 強度 155 [113, 189] (p=0.37)。【考察】両症例ともDBS導入で症候改善と治療薬減量が得られ、LFPは症例Aで抑制されたが症例Bでは抑制されなかった。症例BはLFPの周波数選択が不適切であったか局所破壊効果の減衰が未だ十分でなかった可能性がある。【結論】LFPの理解には未知の部分が多く、今後更に症候を蓄積して検討してゆく必要がある。

Pj-008-3 本態性振戦に対するMRガイド下集束超音波による片側視床破壊術の長期治療成績

○伊藤 恒¹、山本 一徹²、福武 滋³、亀井 徹正⁴、山口 敏雄⁵、平 孝臣⁶
¹湘南東部総合病院 脳神経内科、²湘南藤沢徳洲会病院 機能的神経疾患センター、³平塚市民病院 脳神経内科、⁴湘南藤沢徳洲会病院 脳神経内科、⁵国際集束超音波治療研究所、⁶東京女子医科大学 脳神経外科

【目的】本態性振戦 (ET) に対するMRガイド下集束超音波 (MRgFUS) による視床破壊術の長期治療成績を検討した。【方法】薬剤抵抗性のET 10例を対象とした。全例が右上肢振戦の治療を希望したために、MRgFUSによる左視床中間腹側核 (Vim) の破壊術を施行し、施行から60ヶ月後までClinical Rating Scale for Tremor (CRST) で振戦の程度を、Quality of Life in Essential Tremor Questionnaireで患者の生活の質を、それぞれ評価した。さらに、観察期間中に認められた有害事象についても評価した。【結果】右上肢振戦は治療後に全例で改善し、12ヶ月後のCRSTの右上肢得点は治療前から60.2%低下したが、治療から6ヶ月以内の振戦再増悪が2例で認められた。他の症例においても36ヶ月後から右上肢振戦の増悪傾向が認められ、60ヶ月後のCRSTの右上肢得点の低下は33.5%であった。いっぽう、左上肢振戦と生活の質の改善は認められなかった。治療中・治療直後に生じた有害事象は軽度かつ可逆性であり、遅発性の有害事象は認められなかった。【結論】MRgFUSによる片側Vim破壊術は薬剤抵抗性のETに対する有効かつ安全な治療選択肢となりうるが、治療効果を改善するために治療ターゲットの座標設定や超音波の照射方法について検証・改善する必要がある。また、患者の生活の質を向上させるためには両上肢振戦の治療が必要であるのかもしれない。

Pj-008-4 MRgFUS Vim ThalamotomyにおけるBrain Mapping Applicationの有効性

○小坂田陽介¹、平林 秀裕²、森原 隆太³、山下 徹³、阿部 康二⁴、久我 純弘¹、大西 英¹
¹大西脳神経外科病院、²国立病院機構 奈良医療センター、³岡山大学病院、⁴国立精神神経医療研究センター

【目的】MRgFUSによる凝固術はDBSやRFAと異なり、試験刺激や試験凝固による効果確認が出来ない。したがって、何度か繰り返して超音波照射を行い、凝固温度が上昇しないと正しい場所にlesionが形成されているか判断できない。我々はより正確な凝固のために、視床Vim核を可視化可能なbrain mapping application (Brainlab® Elements:以下Elements) を使用し術前計画を立てている。今回Elementsの使用前後における治療への影響について後方視的に検討した。【方法】2019年2月～2022年6月の期間にET、TDPDに対してMRgFUSによるvim thalamotomyを実施した80症例を対象にした。従来のSchaltenbrandのatlasに従って術前計画を行った40症例をA群、2020年12月以降のElements使用した40症例をB群とした。Pallidotomy, bilateral surgeryは除外した。全て同一術者による手術で、視床Vim核の凝固を意図して治療計画を立てた。【結果】A群とB群を比較して、AC-PC長 24.0 vs 23.4 mm (p=0.06)、第三脳室幅は8.3 vs 8.5 mm (p=0.35)。ターゲット形成部位はmidlineから外側に15.1 vs 14.9 mm (p=0.29)、第三脳室壁から外側に10.7 vs 10.5 mm (p=0.056)、mid AC-PCから後方に5.42 vs 5.38 mm (p=0.78)、AC-PC lineから上方に1.54 vs 1.57 mm (p=0.85)であり両群同様の位置に形成されていた。照射回数は8.9 vs 6.7回 (p<0.01)、術中ターゲット移動回数は1.24 vs 0.78回 (p=0.02)とB群で有意に少なかった。術直後のlesion volumeは60.9 vs 53.3 mm³ (p=0.06)とB群で小さい傾向であった。治療成績は両群同等であった。【結論】術前計画を従来のSchaltenbrandらによって報告されたatlasに準じた場合と、Elementsを使用した場合、最終的なlesion形成部位、治療成績は同じであった。しかし、Elementsを使用することで超音波照射回数、術中のターゲット移動回数が有意に少なく、より短時間で正確な位置にlesionを形成できた。

Pj-008-5 低SDRの本態性振戦患者に対する集束超音波治療効果の検討

○日野 栄絵¹、眞木 二葉¹、山口 敏雄²、鎗木 真弓¹、仲野 雅幸²、高崎 正人¹、岩室 宏一³、飯島 健⁴、長谷川泰弘¹、山野 嘉久⁷
¹新百合ヶ丘総合病院 脳神経内科、²新百合ヶ丘総合病院 脳神経外科、³国際集束超音波治療研究所、⁴新百合ヶ丘総合病院 麻酔科、⁵順天堂大学 脳神経外科、⁶新百合ヶ丘総合病院 放射線診断科、⁷聖マリアンナ医科大学 脳神経内科

【目的】Magnetic resonance guided focused ultrasound thalamotomy (MRgFUS) は一般的に skull density ratio (SDR) 0.4以上で温度上昇が得られ臨床効果があるとされている。SDRが0.3と低い症例では温度上昇が得られず、効果が乏しいとの報告もある。本研究では、SDRが0.35以下の症例に対してMRgFUSを施行し、治療結果と問題点について検討した。【方法】2019年6月～2022年3月にMRgFUSを行った本態性振戦の患者のうち、SDRが0.35以下の連続21例を対象とした。MRgFUSの標的部位はPCからACPCの長さの1/4前、正中から14～15mm外側、1.5～2mm前方ACPC面より上方に設定した。また、補正として内包線体路の後縁をlandmarkとした。臨床効果判定は、the score of the clinical rating scale of tremor (CRST) の総合得点、各項目で評価した。評価時期はFUS前、施行1週間後とした。また、凝固果の推定体積をMRIから算出した。【結果】男性が15例、治療側は左Vimが20例であった。平均年齢は67.1歳、罹病期間は24.5年であった。平均SDR0.32、平均Element数98.8、平均Skull area373.6、平均skewness1.03、平均照射回数85回、平均最高温度51.2℃、平均Max Energy34326.2J、術後凝固果の平均体積は116.9mm³であった。術前後のCRST PartAは11.6から6.4点、PartBの治療側は8.5から3.5点、PartCは10.6から5.3点、総合点は37.1から21.9点といずれも有意に改善した。術後1週間後で75%以上の改善を認めたのは11例 (52.4%)、51～74%改善は4例 (19%)、50%以下の改善は6例 (28.6%)であった。18例 (86%) で 49℃以上の温度上昇があり、凝固果を認めた。47℃未満の3症例では、凝固果は得られず効果もなかった。CRST総合点と凝固果の体積が有意に相関していた。また、凝固果の体積は平均温度とElement数に相関していた。【結論】SDRが低値でも、凝固温度が上昇するものはあり、SDRが低いことを絶対的な除外基準の1つと見なすべきとは言えなかった。

Pj-008-6 反復脊髄磁気刺激法のパーキンソン病に対する効果

○三ツ井貴夫^{1,2}、松浦美恵子²、川村 友香²、枝川 和代²、高原 美香¹、谷口浩一郎¹、牧 由紀子²
¹徳島病院 脳神経内科、²徳島病院 臨床研究部

【目的】反復脊髄磁気刺激法 (rTMS) は、非侵襲的で痛みのない技術であり、脊髄刺激 (SCS) と同様の慢性疼痛の緩和に有効であることが知られている。我々はrTMSがパーキンソン病に合併した腰曲りの改善に有効であることを見出した。本研究ではパーキンソン病患者の運動機能に対するrTMSの有益な効果を評価した。【方法】試験デザインは、無作為化、単一盲検、プラセボ対照試験で、単一施設のパーキンソン病患者におけるrTMSを偽刺激と比較した。参加者 (n = 100) は、症状が安定したパーキンソン病患者より募集した。rTMSグループ (n = 50) またはプラセボグループ (n = 50) のいずれかに、ベースラインの情報を基に、重症度を加味し層状ランダム割り付けを行った。参加者は入院し、同様のリハビリテーションを受け、さらにrTMS (一連の50の刺激) またはシャム刺激を週に2回、4週間施行された。一次評価項目は、ベースラインから介入後までのパーキンソン病評価尺度 (UPDRS) およびTimed Up and Go (TUG) スコアの合計スコアの変化の群間差であった。【結果】グループ間のベースラインから刺激後までのTUGとUPDRSの合計スコアの平均変化の差はいずれも有意であった (それぞれP = 0.001と0.005)。フォローアップ期間中 (3か月目と6か月目)、TUGおよびUPDRSスコアの改善は、シャムグループよりもrTMSグループの方が有意に大きかった。【結論】rTMSは、機能的可動性を含む自発運動状態を改善する可能性のある単純で安全な介入であり、PD患者の追加治療オプションとして検討する必要がある。

Pj-009-1 パーキンソン病における四肢反復運動のセンサーフリー計測

○瀬戸 瑛子¹、小玉 聡¹、代田悠一郎^{1,2}、濱田 雅¹、戸田 達史¹
¹東京大学大学院 医学系研究科 神経内科学、²東京大学医学部附属病院 検査部

【目的】パーキンソン病における四肢の反復運動の定量化には従来3Dモーションキャプチャーが用いられてきたが、特殊な機器の装着や設備が必要であり、臨床現場ではより簡便に評価する方法が望まれる。今回、動画や静止画から深層学習を用いて人物の関節点の2次元座標を推定する姿勢推定ライブラリを使用することで、反復運動をセンサーフリーに定量化することを試みた。【方法】パーキンソン病の運動症状の評価に用いられる四肢の反復運動の課題 (手指の開閉、つま先・踵のタッピング) について、パーキンソン病患者 (15例/上肢 30肢・下肢30肢) に対し内服前 (オフ)・後 (オン) で3Dモーションキャプチャーによる計測を行い、同時に撮影した動画を姿勢推定ライブラリで解析した。得られた姿勢推定データと3Dモーションキャプチャーの計測結果から反復運動の振幅・速度、およびそれらの推移を算出し、その結果を3Dモーションキャプチャーと姿勢推定ライブラリで比較した。【結果】3Dモーションキャプチャーと姿勢推定ライブラリで課題間の相違なく回数・速度に関する項目はほぼ一致していた。一方、振幅に関する項目では不一致が目立ち、姿勢推定ライブラリで2次元座標をもとにしての影響が考えられ、補正の必要性が示唆された。また、姿勢の推定エラーの影響もあり、撮像条件の検討が必要と思われる。振幅・速度の推移に関する項目も同様の傾向にあった。【結論】姿勢推定ライブラリを使用することで特殊な機器の使用を必要としない簡便な四肢の反復運動の定量化が可能であり、ライブラリの特性を生かした撮影方法の工夫や補正を行うことで有用性を高められると考えられた。

Pj-009-2 Parkinson病患者における認知機能とアプノモニター解析

○館野 琴葉^{1,2}、富樫 尚彦¹、川浪 MM¹、宮下 真信¹、近藤 裕子¹、公文 彩¹、佐川美土里¹、長谷川一子¹
¹国立病院機構相模原病院 脳神経内科、²北里大学病院 脳神経内科

【目的】アルツハイマー型認知症では睡眠時無呼吸 (SAS) を合併すると認知症が起りやすいことが知られている。また、REM睡眠行動異常 (RBD) を有すると10～15年で認知症を含めた神経変性疾患に進展することも明らかとなっている。昨年、パーキンソン病患者におけるSASについて検討した。その結果、パーキンソン病患者は健康高齢者とSAS罹患の頻度の有意差はなかった。今回は、SASの頻度とパーキンソン病患者の認知機能を比較した。本研究では、パーキンソン病患者の認知機能とアプノモニター解析結果を比較検討した。【方法】症例はパーキンソン病患者15人である。Yahr3-5、男女比8:7、L-dopa製剤300-1200mgの内服をしている患者を対象とした。平均年齢は77.9歳。平均罹病期間は13.2年、平均BMIは21.7。アプノモニターを用いて、最長無呼吸時間、最低SpO2、AHI (apnea-hypopnea index) を計測した。認知機能はMMSE、FAB、日本版Rivermead行動記憶検査で評価を行った。【結果】15人中、認知機能検査を施行できた13人に関しては、MMSEの平均値は25.9±3.6、FABの平均値は13.3±2.3であった。15人の睡眠時無呼吸の平均値は5.87±7.4であった。15人中睡眠時無呼吸を認めたのは6人だった。睡眠時無呼吸がない患者での、MMSEの平均値は27.1±2.5、FABI4.1±2.2であった。睡眠時無呼吸がある患者での、MMSE24.5±4.2、FABI2.3±2.1であった。AHIはFABとは明らかな相関を認めなかったが、MMSEと負の相関を認めた (r = 0.82)。認知機能と罹病期間、BMI、最長無呼吸時間、最低SpO2は相関しなかった。【結論】アルツハイマー型認知症では、睡眠中は覚醒時に比べてアミロイドβを速く除去でき、睡眠時間が短くなるとアミロイドβPETの検討でもアミロイドβ沈着が多いことも示されている。睡眠時無呼吸を認めるパーキンソン病患者においても、AHIが重度であるほど、認知機能低下があることが示唆された。

Pj-009-3 パーキンソン病における軽度認知機能障害と脳血流シンチグラムの特徴

○黒羽 泰子¹、高橋 哲哉¹、荒井 祐生²、吉野美穂子²、小林 彩夏¹、小野 純花¹、斎藤奈つみ¹、畠野 雄也¹、若杉 尚宏¹、春日 健作³、長谷川有香¹、松原 奈絵¹、池内 健³
¹国立病院機構 西新潟中央病院 脳神経内科、²国立病院機構 西新潟中央病院 リハビリテーション科、³新潟大学 脳研究所 遺伝子機能解析学分野

【目的】認知症を発症する前段階にあるパーキンソン病 (PD) 例の特徴の抽出は重要な課題である。明らかな認知症のないPD例における神経心理学的所見と脳血流シンチグラムに着目し、軽度認知障害を伴うPD (PD-MCI) を検討した。【方法】対象は認知症を伴わないPD 71例である (男性35例)。WAIS-III、WMS-R、語の流暢性、ストループテスト、レーヴン色彩マトリクスを用いて認知機能を評価した。MDS task force criteria level IIを用い、PD-MCI群とPD-nondemented (PD-ND) 群に分類し、臨床経過と神経心理検査の各指数を群間比較した。SPM8を用いたVoxel-based解析を行い、PD-MCI群とPD-ND群間で各指数や局所脳血流を比較し、各指数と局所脳血流の相関を評価した。【結果】対象41/71例がPD-MCIと判定された。PD-MCI例の年齢は67.1±8.6歳、罹病期間は11.5±5.8年、L/Dバ換算量は763.1±297.8mg/dlで、H-Y分類は2度3例、3度28例、4度10例、UPDRS part IIIは18.7±8.6点であった。符号、記号探し、数唱 (逆唱)、ストループ干渉率、遅延再生記憶指数でPD-MCI群では、z-scoreの平均が1.5以上と低下傾向にあった。PD-ND群とPD-MCI群の間で、遅延再生が直後再生と比較し低下しやすい傾向は示されなかった。Voxel-based解析においては、PD-MCI群とPD-ND群で局所脳血流に有意な差は指摘できなかった。相関解析では、レーヴン色彩マトリクスと右側尾状核 (Peak level P_{FWER} : 以下 $P=0.039$)、視覚記憶指数と右側上頭回 ($P=0.039$)、視覚性対連合学習 (直後再生) と橋 ($P=0.046$) の血流が有意な相関を示した。【結論】PD-MCI群では、処理速度、遂行機能、遅延再生が特に低下していたが、必ずしも遅延再生が直後再生と比較し低下しやすいわけではなかった。視空間認知機能に影響される課題と血流低下の関連性の臨床的意義については、縦断的な観察が必要と思われる。

Pj-009-4 パーキンソン病患者における前頭葉簡易機能検査 (FAB) 得点と年齢の関係

○公文 彩^{1,2}、佐川美土里¹、川嶋乃里子²、長谷川一子¹
¹相模原病院 神経内科、²かわしま神経内科クリニック

【目的】FAB得点は加齢の影響を受けることが知られている。しかしパーキンソン病 (PD) においてFAB得点と年齢に関連がなかったとする報告 (高木ら、2002) もある。本研究ではPD患者のFAB得点について年代別に検討し、年齢との関連を明らかにする。【方法】当院に通院または入院していた、Mini Mental State Examination (MMSE) 24点以上のPD患者576名 (男性233名、女性343名、年齢72.4±8.1歳、罹病期間8.9±7.0年、MMSE 27.5±1.9点、Hoehn & Yahr stage 3.0±0.7) を対象として、年代ごとのFAB平均得点を算出した。また、重症度をUnified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) で評価し、重症度に差がない高齢群 (年齢≥75) と若年群 (年齢<75) 各215名ずつの2群でFAB得点を比較した。【結果】FAB得点の全体平均は13.9±2.5点で、本邦のPDを対象とした先行研究 (高木ら、2002) の結果13.3±3.2点とほぼ同水準であった。以下、各年代の人数と平均点を示し、() に健常者に対する先行研究結果 (寺田ら、2009) を示す。40代は7名で17.4±0.5 (16.1±1.0) 点、50代は45名で16.3±1.6 (15.3±1.4) 点、60代は168名で15.0±1.8 (14.6±0.9) 点、70代は268名で13.2±2.3 (14.4±1.3) 点、80代は87名で12.4±2.4 (データなし) 点であった。また、高齢・若年の2群比較では、高齢群 (80.0±3.3歳、UPDRS total 25.1±11.1) が12.8±2.3点、若年群 (67.9±5.6歳、UPDRS 25.0±11.6) が14.4±2.3点で、高齢群が優位に低下していた ($p<0.000$)。【結論】認知機能が保たれたPD患者のFAB得点は、年齢とともに低下していた。年代別平均点は若年では健常者と変わらず、70代で健常者より下回る可能性が示唆された。PDにおけるFAB得点の解釈には年齢の影響を考慮する必要がある。今後はさらに対象を増やし、UPDRS Part2 (ADL) との関連や、FABの各下位項目における年齢・教育歴との関連などを検討する予定である。

Pj-009-5 withdrawn

Pj-010-1 定量的磁化率マッピングを用いた進行性核上性麻痺における赤核萎縮の定性評価

○坂野 文彦¹、大嶽れい子¹、神田 好加¹、辻村 優次¹、中野 頌子¹、林 和孝¹、加藤 邦尚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 政子¹、水谷 泰彰¹、渡 さゆり¹、村山 和宏²、植田 晃広¹、伊藤 瑞規¹、外山 宏²、島田 宏久¹
¹藤田医科大学病院 脳神経内科、²藤田医科大学病院 放射線科

【目的】QSM (Quantitative Susceptibility Mapping、定量的磁化率マッピング) は組織が持つ磁化率を定量評価できるようにマッピングする手法であり、鉄成分を豊富に含む脳深部諸核の形態を明瞭に描出すると期待されている。これまで我々は、QSMを用いた進行性核上性麻痺 (PSP) における赤核萎縮の可視化について報告した。今回、PSPにおける赤核萎縮について定量的評価を導入し、パーキンソン病 (PD) および健常者と比較し鑑別における有用性を検討した。【方法】NINDS-SPSP診断基準でProbable以上を満たすPSP 27例 (男性13例、女性14例)、MDS診断基準でProbable以上を満たすPD 36例 (男性19例、女性17例) と年齢・性別をマッチさせた健常者25例 (男性15例、女性10例) を対象とし、キョーノン製3.0T脳MRIを用い撮像した。QSMにおける赤核萎縮の程度を冠状断での垂直方向の萎縮に着目してLevel 0-3の4段階 (0:萎縮なし、1:軽度萎縮、2:中等度萎縮、3:高度萎縮) に分類し、対象群間で比較した。【結果】各群でのLevel 0-3の内訳は、健常者群:0 (12例)/1 (12例)/2 (0例)/3 (1例)、PD群:0 (13例)/1 (14例)/2 (7例)/3 (2例)、PSP群:0 (2例)/1 (4例)/2 (5例)/3 (16例) で、Fisherの正確検定ではPSP群とPD群または健常者群の間に有意差を認め (ともに $p < 0.0001$)。Level 2-3をPSP関連病的萎縮と定義した際、PSP群と健常者の比較では感度77.8%、特異度96.0%であった。またPSP群とPD群の比較では感度77.8%、特異度75.0%であった。【結論】QSMを用いた赤核萎縮の定性評価は、PSPとPDまたは健常者を鑑別する上で有用なツールとなる。

Pj-010-2 進行性核上性麻痺の臨床亜型とDAT SPECT所見

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

【目的】進行性核上性麻痺 (PSP) ではドパミントランスポーター (DAT) SPECTで線条体の取り込み低下所見が知られている。また、PSPには臨床的特徴の異なるさまざまな臨床亜型があることが知られているが、それぞれの臨床亜型によってDAT SPECT所見に違いがあるのかは明らかになっていない。今回、我々はPSP患者の臨床亜型とDAT SPECT所見の関係を検討した。【方法】2005年1月から2017年10月の間に当院を受診し、DAT SPECT検査を実施したPSP患者を後方視的に調査し、性別、年齢、罹病期間、症状および神経学的所見を電子カルテから抽出した。MDS-PSP診断基準に従って、臨床亜型に分類した。DAT SPECT検査は、¹²³I-ioflupaneを静注して3-4時間後に撮像した。DAT SPECT画像における定量的指標であるSpecific Binding Ratio (SBR) をDaTVIEW®正規化画像より算出した。【結果】対象はPSP 48例 (男性29例、平均75.8歳) で、臨床亜型はPSP-RS 17例、PSP-PGF 11例、PSP-P 5例、PSP-F 1例、PSP-SL 2例、PSP-CBS 6例、PSP-PI 6例であった。DAT SPECT検査実施時の罹病期間は平均3.5 (±SD 2.6) 年で、SBRは平均1.37 (±1.16) と低下していた。各臨床亜型のSBRを比較したが、有意な差は認めなかった。【結論】PSPの臨床亜型とSBRに関連は認められなかった。

Pj-010-3 相貌失認と失書で発症したposterior cortical atrophyの大脳皮質基底核変性症剖検例

○角南 陽子¹、板東 秋秋¹、宮腰 夏輝¹、小森 隆司²、高橋 一司¹
¹都立神経病院脳神経内科、²都立神経病院検査科病理

【目的】Posterior cortical atrophy (PCA) を呈した大脳皮質基底核変性症 (CBD) の症例報告は稀少であり、自験例の病理学的検討を報告する。【方法】剖検時63歳の右利き男性。家族も右利きのみ。書字障害で発症。経過2年の評価ではMMSE 24/30、失読失書、右半側空間無視、構成障害、相貌失認、右同名半盲を認め、頭部MRIで左頭頂後頭葉の萎縮、脳血流シンチで左前頭葉・頭頂葉と両側の後頭葉外側の血流低下を認めた。経過3年で書字読字機能は全廃し、相貌失認や右半側空間無視も悪化。MMSE 17/30と低下し、前頭葉機能障害も出現した。経過5年で行動より大脳盲を疑い、意思疎通はほぼ全廃し、それとともに錐体外路徴候が出現し、全経過6年で誤嚥性肺炎を起こし永眠された。左右差が目立つ進行性の後頭葉皮質機能障害で、アルツハイマー型認知症 (AD) の髄液バイオマーカーが正常だったこともあり、臨床的には背景病理としてCBDを疑った。【結果】剖検所見では、後頭頭頂葉の大脳皮質・皮質下白質・被殻・淡蒼球、中脳黒質に変性の主座があり、腫大神経細胞、タウ陽性のアストロサイトおよびオリゴデンドロサイト封入体を持った孤発性タウオパチーであった。変性部位にはリン酸化タウが多数認められ、大脳半球に左優位両側の皮質変性を有し、ballooned neuron、pretangleと斑状のタウ陽性アストロサイト封入体を認め、CBDと病理診断した。【結論】相貌失認を呈したPCA-CBDとしては初の報告となる。本例は左優位の後頭頭頂葉の外側に病理変化が強く、失読失書の責任病巣と考えた。相貌失認の病巣は、一側性、特に左半球は稀で、本例でも両半球の関与を疑う。進行期には、行動上大脳盲が疑われたが、一次視覚野は比較的保たれ、白質や連合野の重要性を示唆する。髄液ADバイオマーカーが正常かつ症状の左右差が目立つPCAは、背景病理としてCBDを考慮すべきである。

Pj-010-4 大脳皮質基底核変性症(CBD)の臨床像

○田原 大資、赤木 明生、陸 雄一、曾根 淳、宮原 弘明、吉田 眞理、岩崎 靖 愛知医科大学 加齢医学研究所

【目的】CBDの確定診断には病理学的検索が必須である。病理学的に確定したCBDの臨床像を検討する。【方法】1993年から2020年にかけて当施設で病理診断したCBD症例について、性別、初発症状、全経過年数、死亡時年齢、経管栄養と気管切開の有無、死因、臨床病型を後方視的に検討した。臨床病型はArmstrongらの診断基準(Neurology.2013;80(5):496-503.)によった。臨床情報の詳細が不明な症例は除外した。【結果】全症例数は32例で、除外対象は3例だった。残り29例(男性14名、女性15名)について、初発症状はパーキンソンズが9例(31.0%)、歩行障害(易転倒性)が8例(27.6%)、行動異常または認知障害が7例(24.1%)、失行が3例(10.3%)、不随意運動が1例(3.5%)、言語障害が1例(3.5%)だった。全経過年数は平均6±2.7年(2.5年~12年)、死亡時年齢は平均69.1±7.0歳(54歳~86歳)だった。経管栄養は23例で施行され、発症から経管栄養導入までの経過年数は平均4.5±2.0年(2.5年~10.5年)だった。気管切開は3例で施行され、発症から気管切開施行までの経過年数は平均5.2±1.5年(3年~6.5年)だった。死因は、肺炎が18例、窒息が4例、尿路感染症が2例、併存症(癌)が2例、消化管出血が1例、不整脈が1例、突然死が1例だった。臨床病型の内訳は、probable corticobasal syndrome (CBS)が2例(6.9%)、possible CBSが4例(13.8%)、前頭葉性行動空間症候群が3例(10.3%)、原発性進行性失語非流暢性/失文法型が1例(3.5%)、進行性核上性麻痺症候群が17例(58.6%)であり、2例は診断基準を満たさず分類不能であった。【結論】性差、発症年齢、全経過年数は既報告とおおむね一致している。全経過年数や経管栄養までの期間は報告による差が大きく、CBDの臨床経過の多様性を示唆している。臨床病型は既報告に比べ進行性核上性麻痺症候群の割合が高く、本邦でのCBDの臨床的特徴である可能性がある。

Pj-010-5 大脳皮質基底核症候群に対する大脳皮質基底核変性症の診断基準(Armstrong基準)の検討

○武久 康¹、川口 洋子¹、宇都宮春佳²、西村 真帆²、小川さおり² ¹岡山赤十字病院 脳神経内科、²岡山赤十字病院 リハビリテーション科

【目的】大脳皮質基底核変性症(corticobasal degeneration/CBD)という名称は病理診断名として使用され、代わって2001年より大脳皮質基底核症候群(corticobasalsyndrome/CBS)という名称が臨床診断名として使用されるようになった。臨床診断基準に関しては、まずCBSに対する診断基準は複数作成され、現在ではMayo基準や改訂Cambridge基準が使用されることが多い。さらに2013年、国際コンソーシアムはCBS以外の病型を含む大脳皮質基底核変性症(corticobasal degeneration/CBD)の診断基準を作成した(Armstrong基準)。その内容はCBS、前頭葉性行動・空間症候群(frontal behavioral-spatial syndrome/FBS)、非流暢/失文法型原発性進行性失語(nonfluent/agrammatic variant of PPA/naPP)、進行性核上性麻痺症候群(PSP syndrome/PSPS)の4つのサブタイプに分類し、CBSは診断の確からしさからさらにprobableとpossibleに分類された。このArmstrong基準を用いて検討した。【対象・方法】当科で通院加療中の、改訂Cambridge基準を満たすCBS患者16名(男性5名、女性11名(平均年齢75.7±7.7歳))を対象とし、DaT-SPECT、MIBG心筋シンチグラフィ、脳血流SPECT等検査を施行しArmstrong基準に基づき診断を検討した。【結果】probable CBS4名、possible CBS6名、FBS1名、naPP2名、PSPS3名であった。【結論】改訂Cambridge基準を満たすCBS患者16名をArmstrong基準に基づき診断を検討したが、対象がCBSのみでないことに注意すべきである。DaT-SPECT、MIBG心筋シンチグラフィ、脳血流SPECT等の検査を施行し除外診断が必要である。

Pj-010-6 大脳皮質基底核症候群は地域の脳神経内科医には手に負えない疾患か?

○布村 仁一 青森新都市病院 脳神経内科

【背景】大脳皮質基底核症候群(CBS)は臨床診断名として使われるが背景病理が多彩であることが知られ、さらに近年はCBSを呈する代表疾患である大脳皮質基底核変性症(CBD)における症候の多様性が示され、地域で働く脳神経内科医にとっては眼の前の患者をどう理解すべきか難しい状況になっている。【目的・対象】当科は開設されちょうど3年になるが、この間に経験したCBSを疑う症例を振り返り、地域における神経変性疾患診療の課題を考察する。【結果】この3年間で当科ではCBSを疑う症例を10例経験している。5例は改定Cambridge基準によりCBSと診断された。2例は進行性核上性麻痺の症候を呈しながら上肢の失行、ジストニアを認め、残る3例はCBSらしい失行、ジストニアを主症状としているが、言語を含めた認知機能には問題がなく改定Cambridge基準を満たさない症例であった。しかしながらこれらの症例もArmstrong基準ではclinical research criteria for probable sporadic CBDに相当すると思われた。【考察】CBSは基本的には運動症候を中心とした症候を呈するCBDの疾患概念が、病理像が実は多彩であったということから考えられた臨床診断名と理解される。逆にCBD病理を認めた症例では臨床症候が一樣ではないことから複雑な診断基準が提唱された。しかもわが国では難病に指定するために臨床的にCBDの病名を用いなければならない同じ患者が違う診断基準を使うことで診断が異なるという混乱が生じている。近年はさまざまな検査法が開発される神経変性疾患の病理像を臨床的に診断できる可能性も示されているが、地域の一般病院でそのような検査を行うことは困難である。剖検も難しく、現状CBS等複雑な神経変性疾患の診断、治療については特殊な検査が可能で最終的な診断可能な施設に集約するべきかもしれない。

Pj-011-1 ボツリヌス治療を行った眼瞼痙攣の疫学的調査

○寺本 傑、柴田健太郎、三瓶 一弘 佐渡総合病院 脳神経内科

【目的】当科における眼瞼痙攣症例の疫学的調査を行った。【方法】期間：2021年9月から2022年8月の1年間。対象：当科で診断もしくは、他院などから紹介を受け実際にボツリヌス治療(A型ボツリヌス製剤注射)を行った眼瞼痙攣症例を調査した。【結果】結果は(男4/女3)であった。当市(2022年4月人口51,295人)での眼瞼痙攣の有病率は13.6(10万人)であった。全例ボツリヌス治療により症状は改善し定期的な注射を継続している。【結論】ジストニアを対象とした疫学的調査は世界的に見ても多くない。本邦で局所性ジストニアについては1993年鳥取(中島ら)、2000年京都(松本ら)などでの調査がなされたが、本格的な疫学調査は2007年「ジストニアの疫学、診断、治療法に関する総合的研究班」によって、全国5都道府県(北海道、秋田、宮城、愛知、鳥取)における2000-2003年のアンケート調査が行われた。そこでジストニア関連疾患(眼瞼痙攣、痙攣斜頸や書痙など)の有病率や診療・治療状況の把握などの調査が初めてなされた。注目すべきは過去二者の調査に比べて有病率が格段に増加したことであった。これは有効性の高いボツリヌス治療が1996年眼瞼痙攣、2001年痙攣斜頸で保険承認され、病気の治癒率とその認知度が向上したことが一番の要因と考えられる。これらの認知度向上に伴い将来的な有病率増加は予測されていたものの、その後目立った調査はなされていない。今回当科単独で調査を行ったが、当院は人口の移出・移入が少ない点、また市内唯一のボツリヌス治療施設である医療機関であるという点で、かなり信頼に足る数字と言える。正確にはさらに高い有病率が予想されるが、本疾患における今後の有用なデータとなるだろう。

Pj-011-2 本態性振戦およびジストニア性振戦の9軸モーションセンサを用いた特徴抽出

○坪井 崇¹、澤田 桂都²、星野 聖奈³、樋口 萌花⁴、武藤 学⁵、伊藤 芳記⁶、石崎 友崇⁶、種井 隆文⁶、中坪 大輔⁶、前澤 聡⁶、鈴木 将史¹、佐藤 茉紀¹、玉腰 大悟¹、平賀 経太¹、佐竹 勇紀¹、齋藤 竜太⁶、勝野 雅史¹

¹名古屋大学神経内科学、²名古屋大学コンピュータ科学科、³名古屋大学大学院工学研究科物質科学専攻、⁴名古屋大学工学部化学生命工学科、⁵名古屋大学神経外科学、⁶名古屋共立病院集束超音波治療センター

【背景】本態性振戦(ET)とジストニア性振戦(DT)の鑑別はしばしば困難であり、バイオマーカーも確立されていない。様々なモダリティを用いた既報告の結果から、ETの病態基盤は小脳-視床-大脳皮質ネットワークの異常にあると考えられるようになってきている。一方のDTにおいては、小脳-視床-大脳皮質ネットワークの異常に留まらず、大脳基底核-視床-大脳皮質ネットワークの異常も併存している可能性が示唆されている。両者の正確な鑑別は、適切な薬物治療や脳深部刺激・集束超音波治療などの手術治療の選択のために重要である。【方法】今回我々はMovement Disorders Societyの2018年振戦診断基準に基づいて臨床診断されたET 15例とDT 20例を対象に、9軸モーションセンサを用いた姿勢時および運動時振戦を記録し、既報告にある各種パラメータをPython上で解析した。【結果】Peak frequencyは、姿勢時振戦でET群 6.7 ± 1.1Hz、DT群 5.4 ± 1.8Hz(p=0.008)、運動時振戦でET群 6.4 ± 1.1Hz、DT群 5.0 ± 1.5Hz(p=0.002)といずれもET群で有意に高かった。姿勢時振戦のFrequency width half magnitude(FWHM)はET群 0.6 ± 0.2、DT群 1.3 ± 1.3(p=0.004)、運動時振戦のTremor stability index(TSI)はET群 0.0 ± 0.0、DT群 0.6 ± 1.2(p=0.024)といずれもETよりもDTが高く、DT群で振戦のリズムがより不規則であることが示唆された。【結論】今回の検討結果から、9軸モーションセンサを用いた解析によって、ET・DTの振戦の相違点を抽出可能であることが分かった。特に、FWHMとTSIはいずれも振戦のリズムの規則性の程度を表すパラメータであるが、我々の対象群においてもETとDTの振戦のリズムの規則性の相違を検出できるパラメータであることが示唆された。今後は、既存のパラメータの組み合わせや新規パラメータの開発を通して、ETやDTの客観的な診断や重症度評価のマーカーとして確立することが期待される。

Pj-011-3 固定ジストニアの異常姿勢においては安静時筋収縮が欠如しうる

○池澤 淳、横地 房子、沖山 亮一、高橋 一司 都立神経病院 脳神経内科

【目的】固定ジストニア(fixed dystonia)は安静時に消失しない固定した異常姿勢と定義される稀な神経症候である。通常のジストニアに比べて、若年女性に好発・末梢性の外傷後に発症・他部位への急速な進展・複合性局所疼痛症候群に併発・感覚トリックや動作特異性の欠如といった特徴があり、一般に心因性と考えられている。しかし、一部の生理学的・画像的研究において通常のジストニアと同様の異常が報告されることがあり、その境界は医学研究の進歩によりかえって不明瞭にもなっている。表面筋電図検査は不随意運動の基本的な検査であるが、固定ジストニアにおける検査所見は確立しておらず、本研究はその特徴を明らかにすることを目的とした。【方法】2017年~2022年に入院精査により固定ジストニアと診断した4症例について表面筋電図所見を後方視的に検討した。4例全例が女性、平均年齢26.5歳(平均罹病期間2.5年)。全例において急性発症し経過中に急性増悪が見られた。2例に外傷の先行があり、3例で発症早期に疼痛がみられた。2例は経過観察中に症状が自然寛解した。【結果】4例全例において、安静時に異常肢位を伴っていたにもかかわらず、異常肢位の理論的な罹患筋(例：膝関節伸展時の大腿四頭筋)に持続収縮は認められなかった。さらに、3例において、異常肢位を他動的に動かすと外力に抵抗するように筋収縮が見られることがあった。全例において負荷時のオーバーフローは観察されなかったが、2例で動作時の共収縮が見られた。1例は検査中に症状が急性増悪し、周期が変動する振戦を示した。【結論】固定ジストニアの異常姿勢は、安静時筋収縮が欠如し外力に対する抵抗性であった。ジストニアを異常な筋収縮と定義した際に、固定ジストニアは通常のジストニアと異なるものであると考えられ、病態の違いが示唆される。

Pj-011-4 首下がり徴候を主訴に来院した患者の臨床像

○山田 剛平
名古屋市立大学西部医療センター 脳神経内科

【目的】首下がり徴候を主訴に神経内科外来を受診した患者の中から、線条体機能変性を有する群をスクリーニングするための神経症候を探索する。【方法】2019年4月から2022年11月の間に、首下がり徴候を主訴に当院神経内科外来を受診した5例の患者を対象とする。各患者の臨床症状や脳MRI画像所見、DAT-SPECT所見、診断に関して後方視的に検討した。【結果】5例中3例の患者ではDAT-SPECTによって線条体ドパミン神経機能障害が見出された。3例は運動異常症を有し、瞬目過多(2例)、体幹ジストニア(2例)、口舌ジスキネジア(1例)がみられた。3例ともにパーキンソン病が疑われた。線条体ドパミン神経機能障害がない2例の患者では運動異常症は認めなかった。1例は頸部限局性筋炎、もう1例は心因性症状が疑われた。【結論】首下がり徴候を訴える患者が脳神経領域や体幹に運動異常症を有する場合、神経変性疾患の潜在を念頭に置く必要がある。

Pj-011-5 統合失調症に合併した全身性ジストニアに対するDBSの適応についての検討

○谷村 純¹、八子 武裕²、橋本 隆男¹
¹相澤病院 脳神経内科、²相澤病院 脳神経外科

【目的】統合失調症に合併する全身性ジストニアに対するDBSの有効性と問題点を明らかにする。【方法】症例1:40代女性。30代で統合失調症を発症し抗精神病薬治療を開始した。40代で頸部、体幹が捻転する全身性ジストニアを発症し寝たきり重介助状態となった。症例2:40代女性。20歳代で統合失調症を発症し抗精神病薬治療を開始した。30代で頸部と体幹の後屈、両上下肢が伸展する全身性ジストニアを発症し寝たきり重介助状態となった。2例とも薬物療法は無効で両側GPI DBSを施行した。IPGは充電式を採用した。【結果】2例ともDBSは著効し、摂食と歩行が自立した。Fahn-Marsden Evaluation Scale for Dystonia (max 120)は、症例1は術前68から術後11へ、症例2は54.5から27.5へ減少した。症例1は充電操作やDBS装置の不具合に神経質になり問い合わせの電話を頻回にかけ、しばしばパニック状態となった。ジストニアは精神症状に連動して変動した。症例2は充電手技やプログラム操作を習得できず、しばしば刺激OFFとなり救急外来へ搬送された。両者とも、脳神経内科と精神科が連絡をとって治療を行った。【結論】2例とも抗精神病薬による遅発性ジストニアが疑われる重度の運動障害があったが、GPI DBS後にADLは著明に改善した。一方、DBS装置に関連して精神状態が不安定となり、精神症状や認知機能障害のためにDBSを有効に動作させることが難しかった。統合失調症など精神疾患に合併するジストニアのDBS治療では、充電式IPGの選択は慎重に行う必要があり、精神科医師と介護者のバックアップが必須である。

Pj-012-1 筋萎縮性側索硬化症における発症前症状の検討

○小森 祥太¹、橋詰 淳^{1,2}、山田晋一郎¹、伊藤 大輔¹、岸本 祥之¹、勝野 雅央^{1,2}
¹名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科学、
²名古屋大学大学院医学系研究科 臨床研究教育学

【目的】筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis ; ALS) は、全身骨格筋の筋力低下や筋萎縮の出現をもって発症しているが、潜在的には既に神経変性が進行していることが想定される。本研究では、ALS患者の運動機能が低下する前の症状を聴取することにより、発症前症状の特徴について明らかにする。【方法】当院において、改訂El Escorial基準のpossible以上を満たすALS患者を対象とし、種々の発症前症状に関して対面あるいは電話でアンケート調査を実施した。ALSの発症は筋力低下の出現と定義し、発症前の症状として感覚障害、自律神経障害、睡眠障害、認知機能障害および有痛性筋痙攣 (muscle cramp) について調査し、臨床症状や電気生理学的所見と比較検討した。【結果】2022年5月~2022年10月の期間に男性34例、女性18例に実施した。発症部位は上肢発症19例 (36.5%)、下肢発症25例 (48.1%)、球麻痺発症8例 (15.4%) であった。罹病期間は3-12ヶ月 (中央値14ヶ月)、ALSFRS-Rは8-46点 (中央値39点) であった。発症前症状としては有痛性筋痙攣が15例 (28.8%) と最多であり、全例で四肢発症型であった。また、感覚障害は10例 (19.2%) でみられ、異常感覚6例、疼痛3例、感覚鈍麻1例であった。有痛性筋痙攣の部位は11例 (73.3%) で発症部位と一致しており、同症状の出現から発症までの期間は1-323ヶ月 (中央値13ヶ月) であった。【結論】ALSの発症前症状として有痛性筋痙攣が最多であった。発症前の有痛性筋痙攣は四肢発症のALSでみられ、筋力低下の発症部位と一致する傾向があった。ALSにおける発症前の有痛性筋痙攣は、発症前の神経変性を反映している可能性がある。

Pj-012-2 コロナ禍での筋萎縮性側索硬化症診療への影響と多職種連携の効果

○佐藤 恒太、佐藤 達哉、久保 智司、姫野 隆洋、岡本美由紀、齋藤 明子、高橋 幸治、片岡 敏、寺澤 由佳、下江 豊、郡山 達男
脳神経センター大田記念病院 脳神経内科

【背景】脳卒中急性期病院かつ難病拠点病院である当院は、近年の神経難病患者の増加に対応するため、2019年12月より多職種による専門チームを結成した。【目的】筋萎縮性側索硬化症 (ALS) におけるコロナ禍の影響と多職種連携による診療の変化について明らかにする。【方法】神経難病に対する多職種専門チーム結成前 (コロナ禍前: 2018年1月から2019年12月) と結成後 (コロナ禍: 2020年1月~2022年10月) におけるALSの診療状況について後方視的に検討した。【結果】2018年1月から2022年10月までの間で初診として診療した外来および入院のALS患者は52名 (男性31名)、平均年齢は65.9±10.3歳であった。多職種チーム結成前の2019年12月までの対象患者は26名、結成後2021年1月から2022年10月までの対象患者は26名であったが、コロナ禍の影響のためか初診時点で発症2年以上経過している症例が前半は0名であったのに対し、後半では6名に増加した (p=0.01)。多職種チーム結成後は計画的なレスパイト入院を平均12.5件/年から30.1件/年に増加させた結果、予定外の緊急気管切開術の施行数は平均4件/年から1件/年に減少し、1回あたりの入院期間は平均23.1±21.5日から12.1±13.6日に短縮した (p=0.02)。その一方で脳神経内科初診時から胃瘻、非侵襲的陽圧換気療法や気管切開術までの期間に両群間で有意差はなく、生存分析でも両群間で有意差はなかった。【考察】コロナ禍での発症から時間が経過したALSの割合が増えた一方、多職種専門チームの取り組みによって、診療の質を担保しつつ効率的な診療を提供できていた。【結論】多職種連携によって、多忙な急性期病院においてもALSに対して効率的な診療を提供することが可能である。

Pj-012-3 筋超音波と閾値追跡 2 連発経頭蓋磁気刺激の併用による筋萎縮性側索硬化症の超早期診断

○大谷 亮、澁谷 和幹、鈴木 陽一、水地 智基、青墳 佑弥、狩野 裕樹、諸岡菜里恵、大樺 萌子、三澤 園子、桑原 聡
千葉大学大学院医学研究科脳神経内科学

【目的】筋萎縮性側索硬化症 (ALS) は、進行性の上位・下位運動ニューロンの変性脱落を特徴とする神経難病である。ALSの診断基準は改定を繰り返しているが、感度や病早期の診断には十分ではないとの指摘がある。一方、筋超音波 (US) による線維束性収縮の検出や、閾値追跡法2連発経頭蓋磁気刺激検査 (TT-TMS) による運動野興奮性増大機能異常の検出が、ALS診断に有用との報告がある。USとTT-TMSを組み合わせることで、ALS早期診断に寄与するかを検討した。【方法】2018年7月から2022年9月までに当院を受診し、最終診断がALSであり、系統的針筋電図検査やUS、TT-TMS検査を施行した症例を対象とした。USとTT-TMSを下位・上位運動ニューロン徴候として採用した場合に、Awaji診断基準、Updated Awaji診断基準による診断グレードがどの様に変わらるかを検討した。【結果】対象症例は83症例であり、男性52例、平均年齢は66.8歳、罹病期間は平均17.8ヶ月 (罹病期間1年未満33名) であった。US・TT-TMSを併用することで、Awaji診断基準のprobable以上が59.0%から81.9%に上昇し、Updated Awaji診断基準のprobable以上が68.7%から88.0%に上昇を認めた。罹病期間1年以内の患者においてもそれぞれ、69.7%が91.0%に、75.8%が93.9%に上昇した。【結論】ALSの診断において、USとTT-TMSの併用は診断感度の上昇や早期診断に有用である可能性がある。

Pj-012-4 ALS診断におけるGold Coast 診断基準の有用性

○大成 圭子¹、岩中行己男¹、橋本 智代¹、岡田 和特¹、真船 浩介²、足立 弘明¹
¹産業医科大学病院 神経内科、
²産業医科大学 産業生態科学研究所 産業精神保健学研究室

【目的】ALSの診断にAwaji診断基準が用いられてきたが、2021年にGold Coast診断基準が提唱された。Gold Coast診断基準はAwaji診断基準より感度が高いと報告されている。当院での確定診断できたALS症例に関して診断基準による感度の違いを統計的に検討した。【方法】呼吸器装着または死亡まで全経過を追いALSと確定診断した89人を対象とした。全経過が1年以内の経過の早い患者群、3年より経過の長い患者群とその中間群に分類してレトロスペクティブに臨床症状を比較した。また、初診時にAwaji診断基準とGold Coast診断基準で診断が可能であった割合を調べた。さらにそれぞれの診断基準において診断可能な割合が、経過の違いによって異なるかに関しても統計学的な比較を行った。【結果】全経過が1年以内29人、1~3年以内28人、3年より長い経過32人であり、発症から発症までの期間に有意差がみられた (P=0.00)。球症状、上肢または下肢での筋力低下などの初発症状による有意差はなかった。初診時にAwaji診断基準で診断 (definite/probable) できたのは、39人 (感度43.8%) であったのに対してGold Coast診断基準では82人 (感度92.1%) と有意に感度は高かった (P<0.00)。また、Gold Coast診断基準では全経過の1年以内のALSでより感度が高い傾向が見られた (P=0.07)。【結論】Gold Coast診断基準はAwaji診断基準と比べて初診時診断の感度が高く、経過の早いALSでより高い傾向を認めた。

Pj-012-5 筋萎縮性側索硬化症における体重減少と運動ニューロン以外への病変拡大の関連

○林 健太郎¹、松田 千春²、中山 優季²、木田 耕太¹、原口 道子²、清水 俊夫¹、小森 隆司³、高橋 一司¹
¹東京都立神経病院 脳神経内科、²東京都医学総合研究所 難病ケア看護プロジェクト、³東京都立神経病院 検査科病理

【目的】筋萎縮性側索硬化症 (ALS) は病初期の体重減少が生命予後と関連することが知られているが、その機序は明らかではない。またALSの病変のメルクマールとして酸化TDP-43陽性細胞質内封入体 (pTDP-43ir NCI) が判明し、ALSは必ずしも運動ニューロンに変性が限局しない多系統変性症であることも知られてきている。【目的】ALSにおける運動ニューロン以外への病変拡大と体重減少との関連について調査する。【対象】NIV (Non-invasive ventilation) および気管切開、人工呼吸器導入を行わず死亡し、剖検で酸化TDP-43陽性封入体 (pTDP-43ir NCI) のあるALSと診断された症例のうち、発症前、診断時と、死亡時の身長体重が測定できていた16例 (男性9例、女性7例)。【方法】臨床録を後方視的に調査し、発症年齢、発症部位、発症から診断、死亡までの期間、発症前、診断時、死亡時の体格指数 (BMI)、発症から診断時、死亡時までの単位期間あたりのBMI低下率 (ΔBMI) を明らかにした。病理学に脊髓、中心前回に加えて、海馬、頭頂葉皮質、中脳、延髄を評価し、運動ニューロン以外の部位にpTDP-43ir NCIが見られた症例を拡大群、見られなかった症例を限局群として比較した。【結果】拡大群6例、限局群10例では、平均発症年齢は71.8歳、71.5歳、診断までの平均期間は12.3ヶ月、14.9ヶ月、平均罹病期間は25.7ヶ月、34.6ヶ月、ΔBMIは診断時までで0.686、0.322 kg/m²/month (P= 0.313, Mann-Whitney's U test)、死亡時までで0.520、0.392 kg/m²/month (P= 0.635, Mann-Whitney's U test) であり、いずれも統計学的な有意差がなかった。【考察】今回検討した部位に関しては、体重減少とpTDP-43ir NCIとの関連はあきらかではなかったが、今後は視床下部等、自律神経・代謝系ニューロンとの関連の検討が必要である。

Pj-013-2 末梢血immunophenotypeと筋萎縮性側索硬化症進行度との関連

○田村 亮太¹、田口 良太²、山田 知広²、和田 英貴¹、綾木 孝³、真田 充¹、高橋 良輔³、漆谷 真¹
¹滋賀医科大学病院 内科学講座 脳神経内科、²株式会社カン研究所、³京都大学大学院医学研究科 臨床神経学 脳神経内科

【目的】筋萎縮性側索硬化症 (ALS) は症状進行に様々な末梢血の炎症性サイトカインや免疫細胞が関与している可能性が示唆されてきている。本研究では末梢血のimmunophenotypingを用いて機能予後と免疫動態の関係を明らかにする。【方法】2018年4月から2021年10月の時点で当院に受診したALS症例のうち、同意が得られた方を対象とした。免疫細胞に注目した末梢血のフローサイトメトリーを施行し、同時に血清neurofilament light chain (NFL) とphosphorylated neurofilament heavy chain (pNFH) の測定も行い、発症時から採血時点までのΔALSFRS-R (decrease/month) との関連を検討した。【結果】16例のALS症例で検査を施行した。平均年齢68.6歳 (59-80)、男性7例 (43.8%)、球麻痺型3例 (18.8%)、罹患期間は平均23.9か月 (4-118)、ALSFRS-R平均37.8 (15-47)、ΔALSFRS-R平均0.891 (0.03-3.6)であった。血清NFLは平均157pg/mL (57-445)、血清pNFHは平均483pg/mL (0-1560) であり、いずれもΔALSFRS-Rと有意な相関がみられた (NFL:r=0.902,p<0.001, pNFH:r=0.589,p=0.021)。またΔALSFRS-Rと有意に相関する末梢血中の免疫細胞は、CD56+CD16+ NK cells (r=-0.564,p=0.023)、naïve B cells (r=0.545,p=0.029) の2種類であり、前者は負の相関、後者は正の相関を示した。さらに血清NFLもしくはpNFH と相関を示す免疫細胞サブタイプを検討したところ、CD56+CD16+ NK cells において血清NFL (r=-0.623,p=0.013)、pNFH (r=-0.528,p=0.043) のいずれとも有意な負の相関を認めた。【結論】末梢血中のCD56+CD16+ NK cellsはALSの進行速度や血清NFL、pNFH と負の相関を示し、ALSの予後予測の指標となる可能性がある。またNK cellが関与する免疫動態のさらなる解析により、ALS病理理解や治療開発につながることを期待される。

Pj-013-4 筋萎縮性側索硬化症における中心前回の血流量量化 (第2報)

○山川 徹¹、齊藤 勇二²、重本 蓉子³、佐藤 典子³、高橋 祐二¹
¹国立精神・神経医療研究センター病院 脳神経内科、²東京都立神経病院 脳神経内科、³国立精神・神経医療研究センター病院 放射線科

【目的】筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の診断には上位および下位運動ニューロン障害の両者を認めることが必須であるが、発症早期には診断基準を満たさない例は少なくなく、また病状の進行に伴い、下位運動ニューロン症候が強くなると上位運動ニューロン症候が目立たなくなる例もある。ALS診断における上位運動ニューロン障害の評価は、神経診察以外に確立されたものはない。本研究では、ALSにおける中心前回の上位運動ニューロン障害が脳血流SPECTで定量的に検出できるかを検討した。【方法】Awaji基準で診断グレードがpossible以上に相当したALS患者のうち、99mTc-ECDを用いた脳血流SPECTが施行された68例を対象とした。患者背景は平均年齢 (脳血流SPECT施行時) 66.9±10.1歳、平均罹病期間3.0±3.5年、男性32例、女性36例、診断グレードはdefinite 9例、probable 38例、possible 21例、初発部位は上肢21例、下肢19例、球麻痺22例、首下がりが3例、呼吸筋麻痺1例、その他2例であった。上位運動ニューロンの存在する中心前回ははじめてとする局所脳血流量の算出には、解析ソフトとして3DSRT[®]、FineSRT[®] (FUJIFILM社) を用いた。対照群は、ノーマルデータベース (60-87歳、男性9例、女性13例) の領域別脳血流正常値とした。【結果】ALSと対照群の中心前回血流量は、右側は37.3 vs 43.4 (ml/100g/min)、左側は38.7 vs 43.5 (ml/100g/min) であり、両側ともALS群で有意に低かった (P<0.001)。診断グレードのdefinite・probable・possibleで中心前回血流量に有意差はなかった。【結論】ALSで中心前回の血流は、診断グレードが低い段階からすでに低下しており、上位運動ニューロン障害を定量的に示すことができる可能性がある。

Pj-013-1 筋萎縮性側索硬化症のエネルギー消費量とグレリン値

○長岡 詩子¹、高田 和子²、清水 俊夫¹、高橋 一司¹
¹東京都立神経病院 脳神経内科、²東京農業大学 応用生物科学部 栄養科学科

【目的】筋萎縮性側索硬化症 (ALS) は、人工呼吸器装着前にはエネルギー消費量 (Total energy expenditure, TEE) が増加し、体重減少が著明である予後であるが不良である。グレリンは、摂食促進、エネルギー蓄積作用を持つホルモンであるが、これまで我々は、特に男性ALS患者においてグレリン低値は独立した予後不良因子であることを示してきた。今回、ALSのTEEとグレリン値の関係を検討した。【方法】ALS患者20名 (男性6名、女性14名) において、TEE測定とグレリン値測定を行った。TEE測定は二重標識法にて行った。二重標識法は、D (重水素) と¹⁸O (酸素-18) の二種類の安定同位体で標識された水 (D₂¹⁸O) を投与後に、尿中の安定同位体比 (D/H, ¹⁸O/¹⁶O) の変化を測定することによりTEEを算出する。グレリン値はActive Ghrelin ELISA Kit[®] (三菱化学メディアエンス) を用いてELISA法にて測定した。【結果】ALS患者20名は、平均年齢66.9 (46.6-81.8) 歳、平均罹病期間2.7 (0.6-13.8) 年、平均ALSFRS-R 34.1 (16.0-48.0)、経管栄養導入者が7名、非侵襲的陽圧換気療法導入者が1名であった。除脂肪体重 (FFM) で補正したTEE (TEE/FFM) とグレリン値との間に相関が認められた (p<0.05)。TEEおよびTEE/FFM とグレリン値の比は、いずれも有意に女性より男性で高かった。【結論】ALS患者では、交感神経の活性化等によりエネルギー必要量が増大し、それを補うだけのエネルギー摂取が出来ないために、負のエネルギー出納となり体重が減少すると考えられる。グレリン値とTEE/FFMの相関は、負のエネルギー出納を是正するためにエネルギー消費量増大に相関してグレリン値が上昇すると考えられた。TEE/Ghrelinおよび (TEE/FFM)/Ghrelinが男性患者で有意に高く、男性患者では女性患者よりエネルギー消費量増大に見合うだけのグレリン上昇が不十分であり、その細胞代謝を十分に低下させることができない可能性があると考えられた。

Pj-013-3 筋萎縮性側索硬化症における脳内ドパミン系機能と脳容積との関係

○高嶋 浩嗣^{1,2}、寺田 達弘^{1,2}、松平 敬史^{1,2}、川口 典彦¹、荒木 保清¹、杉浦 明¹、小尾 智一¹、尾内 康臣²
¹静岡てんかん・神経医療センター 脳神経内科、²浜松医科大学先端医学教育研究センター 生体機能イメージング研究室

【目的】筋萎縮性側索硬化症 (ALS) では、大脳皮質や基底核など多系統的に病理変化が及ぶことが示唆されており、ALSも変性疾患特有の連続体の一病態と捉えられる。そこで我々は脳内ドパミン系に着目してALSのドパミン機能と認知機能障害および筋萎縮の関連性を検討した。¹²⁵I FP-CIT SPECTを用いてALSのdopamine transporterを評価し、大脳灰白質容積との関連をMRIによるvoxel based morphometry (VBM) で検討した。【方法】対象は孤発性ALS患者38名 (平均年齢70.5±9.2歳) で、全例に¹²⁵I FP-CIT SPECTと³T 頭部MRIを撮像した。神経心理検査ではFABを施行し、年齢を合致させた正常群と比較した。運動症状の重症度はALSFRSで評価した。【結果】¹²⁵I FP-CIT SPECT画像からDaT View[®]を用いて線条体のSBRを求め、年齢で補正したZ-scoreを算出した。MRIのSPGR画像をStatistical Parametric Mapping12 (SPM12) によるVBM解析を行い、Z-scoreと脳灰白質容積との相関を検討した。また、Z-scoreと神経心理検査、ALSFRSとの相関を検討した。【結果】38例中10例で¹²⁵I FP-CITの両側の集積を平均したZ-scoreが-2SDを下回った。FABの点数は12.2±3.2点で、正常群と比較して低下していた。VBMではZ-scoreの低下と前頭葉の灰白質容積の低下との間に有意な相関関係を認めた。ALSFRSとZ-scoreとの間には有意な相関を認めなかった。【結論】ALS例では基底核でのドパミン系の異常が生じており、前頭葉の萎縮と相関していた。ALS病理がもたらす基底核や中脳皮質投射系ドパミン細胞の機能異常がALSの前頭葉機能障害に関与している可能性がある。

Pj-013-5 Bright tongue signはALSでの口腔相での嚥下機能低下に先行する

○倉重 毅志¹、同道 頼子¹、勝間田莉帆¹、村尾 智美¹、金谷 雄平¹、杉浦 智仁¹、大下 智彦¹
¹呉医療センター 脳神経内科

【背景】MRIのT1強調矢状断像で舌が高信号を示す所見はBright tongue signと呼ばれ、原因として舌筋の脂肪置換が指摘されている。Bright tongue signはALSと関連する画像所見と考えられているが、bright tongue signがALSでの構音障害・嚥下障害をどのように反映しているかに関して検討した。【目的・方法】2014年~2019年に精査の際に頭部又は頸椎MRIでT1強調矢状断像を施行されたALS患者45人 (M:F=28:17、発症時年齢 71.9±10.6歳、診断時ALSFRS-R 35.6±7.9、球麻痺型:上肢型:下肢型=17:14:14) を後方視的に検討した。正中矢状断で舌断面面積の50%以上がT1高信号を呈する場合をbright tongue sign陽性とした。構音障害および口腔相での嚥下障害は、咽頭相・食道相での嚥下障害は嚥下内視鏡で評価を行った。【結果】Bright tongue sign陽性群は25人 (球麻痺型:上肢型:下肢型=14:5:6) で、そのうち22人が精査時までに陽性を示していた。Bright tongue sign陰性群は20人であった。ALSFRS-Rは陽性群で35.3±8.1、陰性群で35.8±7.8であった (p=0.70)。陽性群のうち、22人が構音障害を呈していたが、陰性群では5人のみであった (p<0.01)。口腔相での嚥下障害を指摘されたのは陽性群では12人、陰性群では認めなかった (p<0.01)。咽頭相での嚥下障害は陽性群は8人だが、陰性群は1人のみであった (p=0.20)。食道相の嚥下障害は両群とも認めなかった。また、肺活量は陽性群で2115.9±896.6ml、陰性群で2869.5±990.6mlであり (p=0.02)、陰性群では全例が1年以上経過をフォローアップされていたが、陽性群では3ヶ月以内での死亡例が3人含まれていた。【考察】Bright tongue signはALS患者の嚥下における口腔相での嚥下障害に先行する画像所見であり、咽頭相・食道相との関連は乏しいと考えられる。一方Bright tongue signはALS患者の肺活量と関連しており、予後不良因子の可能性が有る。



Pj-014-1 中小脳脚sT1w/T2w比による多系統萎縮症とパーキンソン病の鑑別

○王 嘉琪¹、杉山淳比古¹、横田 元²、平野 成樹¹、山本 達也^{1,3}、山中 義崇^{1,4}、荒木 信之¹、伊藤 彰一^{1,5}、Friedemann Paul⁶、桑原 聡¹
¹千葉大学大学院医学研究科脳神経内科学、²千葉大学大学院医学系研究科 画像診断・放射線治療学、³千葉県立保健医療大学作健健康科学部 リハビリテーション学科、⁴千葉大学病院浦安リハビリテーション教育センター、⁵千葉大学大学院医学研究科 医学教育学、⁶ドイツ ベルリ シャリテ医学院 脳神経内科

キーワード：パーキンソン病、多系統萎縮症、MRI、中小脳脚【目的】ミエリンに鋭敏なMRIコントラストである標準化T1/T2比 (sT1w/T2w比)を用い、中小脳脚sT1w/T2w比によりパーキンソン症優位型多系統萎縮症(MSA-P)とパーキンソン病(PD)を識別することが可能か検討する。【方法】MSA-P 35例と年齢・性別をマッチさせたPD 32例、および健常対照 17例を対象に、sT1w/T2w比マップを作成、中小脳脚sT1w/T2w比値を算出した。MSA-P、PD、および健常対照群の識別における中小脳脚sT1w/T2w比の有用性を評価した。【結果】中小脳脚sT1w/T2w比は、MSA-PにおいてPDおよび健常対照群より有意に低値であり(p=0.001、p<0.001)、MSA-PをPDおよび健常対照群と鑑別する上で高い診断精度を示した(area under the curve値はそれぞれ0.724と0.919)。また、中小脳脚sT1w/T2w比はPDと健常対照群を鑑別する際においても、高い診断精度を示した(area under the curve値は0.814)。【結論】中小脳脚sT1w/T2w比は、MSA-PとPDの識別において有用なバイオマーカーである。

Pj-014-2 多系統萎縮症における嚥下障害と生命予後の関連について

○和田 隆秀¹、浅野 友梨¹、清水 俊夫¹、内藤 理恵²、渡辺 由季²、川添 傑也¹、木田 耕太¹、林 健太郎¹、飛澤 晋介¹、高橋 一司¹
¹東京都立神経病院 脳神経内科、²東京都立神経病院 神経耳科

【背景】多系統萎縮症(MSA)の生命予後不良因子として、発症1年以内の起立性低血圧、3年以内の尿道カテーテル留置、75歳以上の発症などが知られている。嚥下障害もMSAの生命予後に大きく関わると考えられる。【目的】MSA患者の嚥下障害と生命予後の関連を明らかにする。【方法】2010年1月から2021年10月までに当院に入院したclinically establishedまたはclinically probable MSA患者197例(男性100例、女性97例、診断時35歳~82歳)を対象とした。性別、発症年齢、嚥下内視鏡検査による兵頭スコア、排尿障害(尿失禁または残尿100ml以上の排尿困難)または起立性低血圧が出現した時期などの情報を診療録から抽出した。エンドポイントを死亡または気管切開とし、嚥下障害と生命予後との関連を検討した(log-ranktest、Cox比例ハザードモデル)。【結果】解析対象は、嚥下内視鏡検査の所見から兵頭スコアを算出可能な患者67例(気管切開前の早期転院症例97例と、嚥下内視鏡検査は実施したが兵頭スコアが算出できない患者33例は除外)。嚥下内視鏡検査後の生命予後は、兵頭スコア合計3点(中央値)以上の群で、3点未満の群と比較し不良だった(p=0.015)。多変量解析では、兵頭スコア3点以上、運動症状出現後3年以内の自律神経症状、発症年齢59.2歳(中央値)以上が、生命予後に影響する独立した因子であった(p<0.05)。【結論】MSA患者において、兵頭スコア高値(3点以上)は、自律神経障害出現までの期間とは独立した生命予後不良因子である。

Pj-014-3 多系統萎縮症の神経原性の起立性低血圧に関する検討

吉崎 智子、○荒木 信之、山中 義崇、桑原 聡
千葉大学病院

【目的】2022年にThe Movement Disorder societyによって提唱された多系統萎縮症(MSA)の診断基準では起立性低血圧(OH)の基準が緩和されたが神経原性OHであることが求められる。OHについての基準のMSA診断における能力と特徴については症例の集積が必要である。初診時にOHを認めた多系統萎縮症・レビー小体型認知症・純粋自律神経機能不全・Parkinson病患者の神経原性OHの頻度を調査する。【方法】1998年から2022年の間に当院当科を受診したMSA117例(女性51例、男性66例、平均年齢64±8.9)、レビー小体型認知症(DLB)51例(女性29例、男性66例、平均年齢77±6.5)、Parkinson病231例(女性117例、男性114例、平均年齢65±9.1)、純粋自律神経機能不全(PAF)36例(女性9例、男性27例、平均年齢73±8.3)を後ろ向きに検討し、各疾患でOHを認めた例のうち、神経原性であった割合を調べた。ヘッドアップティルト試験にて安静臥位とtilt3分後の収縮期血圧・心拍数(それぞれsSBP、sHR、tSBP、tHR)から計算されるtHR-sHR/sSBP-tSBP(ΔHR/ΔSBP)が0.5未満のものが神経原性OHと定義される。【結果】OHを認めた割合はMSA、DLB、PAF、PDでそれぞれ62.4%、53.7%、88.9%、30.7%であった。そのうち神経原性OHであったのはMSA:83.6%、DLB:88.2%、PAF:93.8%、PD:70.4%であった。その頻度は4群間では有意差を認めなかった。【結論】MSA、DLB、PAFで初回の検査でOHを認めるもののうち8割以上、PDでは7割以上で神経原性を認めた。OHの神経原性の基準のみでは、MSA特異性は低く、他の診断項目とあわせて診断をしていく必要がある。

Pj-014-4 多系統萎縮症における起立性低血圧に関連するリスク因子の検討

○大羽 知里¹、村尾 厚徳¹、畑中 麻衣¹、岸本 祥之¹、鈴木 将史²、原 一洋¹、勝野 雅央¹
¹名古屋大学医学部附属病院脳神経内科、²名古屋大学医学部附属病院検査部

【目的】多系統萎縮症(MSA)は、自律神経障害、パーキンソンズム、小脳失調を呈する進行性の神経変性疾患であるが、その臨床表現型は多彩である。MSAにおいて自律神経障害の一つである起立性低血圧は、ADLや予後にかかわる重要な症候だが、どのような病型において起立性低血圧が起きやすいかはあきらかでない。一方パーキンソン病においては、起立性低血圧とDAT SPECTの集積、嗅覚、認知機能には関連があることが報告されている。今回我々は、MSAにおける起立性低血圧とDAT SPECTの集積、種々の症状との関連の有無につき単検例を用いて検討した。【方法】MSA患者37例(MSA-P 18例、MSA-C 19例)のHead-up tilt testにおける収縮期血圧変化(ΔSBP)、嗅覚(OSIT-J)、認知機能(MMSE)とDAT SPECTのSBRを測定した。病型を考慮し、各パラメータの比較や関連性について解析を行った。病型についてはクラスター解析による群分けもおこない、起立性低血圧を来しやすい群の特徴について検討を行った。【結果】MSA-PとMSA-Cでは各パラメータに明らかな有意差は認めなかった。MSA全体では各パラメータに有意な相関は認めなかったが、MSA-PにおいてはΔSBPとDAT SPECT SBRに有意な相関を認めた(r=0.65、p<0.01)。クラスター解析により分類されたΔSBPの低下が大きい群の特徴として、病型はMSA-Pが多く、DAT SPECT SBRは低値であった。今回の検討ではΔSBPとOSIT-J、MMSEには明らかな関連を認めなかった。【結論】MSA-PにおいてはDAT SPECT SBRは起立性低血圧と関連があり、起立性低血圧の指標となる可能性が考えられた。一方MSA-CにおいてSBRの低下がない症例でも起立性低血圧を来すことがあり、起立性低血圧を来しやすいMSAの特徴についてはさらなる検討が必要と考えられた。

Pj-014-5 多系統萎縮症新診断基準の有用性の検討

○市之川萌奈美^{1,2}、松島 理明¹、工藤 彰彦¹、佐久嶋 研¹、西本 尚樹¹、澤田 潤¹、松岡 健¹、南 尚哉¹、佐光 一也¹、武井 麻子⁸、久原 真⁹、佐藤 典宏³、佐々木秀直¹⁰、矢部 一郎¹
¹北海道大学神経内科、²帯広厚生病院脳神経内科、³北海道大学病院臨床研究開発センター、⁴旭川医科大学脳神経内科、⁵伊達赤十字病院神経内科、⁶北海道医療センター脳神経内科、⁷中村記念病院脳神経内科、⁸北海道脳神経内科病院、⁹札幌医科大学脳神経内科、¹⁰函館中央病院脳神経内科

【目的】2022年にWenningらによって多系統萎縮症(MSA)の新診断基準(MDS criteria)が提案された。今回我々は、Hokkaido Rare-disease Consortium for MSA(HoRC-MSA)に登録された患者データを用い、従来の診断基準であるSecond consensus statement(旧診断基準)と比較検討することでMDS criteriaの有用性を検討した。【方法】対象はHoRC-MSAに登録されている患者のうちMRIや症状経過等の追加情報の確認が可能であった症例とした。また対照群として、錐体外路症状を伴う患者のうち、自律神経症状、及び小脳症状を伴ったMSAとの鑑別を要する患者を診療情報端末から抽出した。【結果】2014年11月から2022年6月までに同意を得た患者のうち、上記の条件で抽出したMSA患者65名と対照群25名について各診断基準を比較検討した。初回評価時のMDS criteriaにおける、Clinically Established、Clinically Probable、Possible Prodromalまで含めた感度は92.3%(CI:87.8-93.6%)、特異度は96.0%(CI:84.2-99.3%)、陽性的中率は98.3%(CI:93.5-99.7%)であった。また直近時の評価を用いると、感度95.4%(CI:91.1-96.6%)、特異度96.0%(CI:84.9-99.2%)、陽性的中率98.3%(CI:94.0-99.7%)であった。一方旧診断基準においては、感度100.0%(CI:96-100%)、特異度76.0%(CI:65.7-76.0%)、陽性的中率91.5%(CI:87.9-91.5%)であり、MDS criteriaの特異度が有意に高かった(p=0.027、χ²=4.9)。【結論】旧診断基準と比較してMDS criteriaは発症初期、進行期においても大きく感度や特異度が低下することはなく、むしろ特異度は上昇することから、臨床試験における対象選択等において有用な診断基準と考えられる。

Pj-014-6 多系統萎縮症の臨床所見と髄液5-HIAA

○長尾龍之介、水谷 泰彰、伊藤 瑞規、大嶽いり子、安達 隼輔、加藤 洋介、辻村 優次、江坂 好加、中野 頌子、林 和孝、河野 邦尚、坂野 文彦、東 篤宏、菊池 洗一、前田 利樹、村手健一郎、廣田 政古、島 さゆり、植田 晃広、渡辺 宏久
藤田医科大学病院 脳神経内科学

【背景】多系統萎縮症(MSA)では、脳幹セロトニン神経細胞脱落は自律神経不全や突然死に関連することが知られているが、その他の臨床所見との関連についての詳細な報告はなされていない。【目的】MSAの臨床所見と髄液5-HIAAとの関係を検討する。【方法】対象は当施設に通院中または入院歴があるMSA 69例(possible 9例、probable 59例、possible or probable 1例、MSA-C 40例、MSA-P 29例、男性36名、女性33名、平均年齢62.7歳、平均罹病期間30.4ヶ月)とコントロール群40名(男性28名、女性12名、平均年齢62.9歳)。MSA群とコントロール群で髄液5-HIAAを比較し、MSA群のうち32例(possible 2例、probable 30例、MSA-P 16名、MSA-C 16名、男性16名、女性16名、平均年齢62.25歳、平均罹病期間36.6ヶ月)で詳細な臨床スコアとの相関を検討した。【結果】髄液5-HIAAはコントロール群と比べてMSA群で有意に低下していた(MSA群10.0(1.1-25.6)ng/mL、コントロール群19.2(4.5-38.6)ng/mL、P<0.001)。MSA-P群はMSA-C群に比して低下している傾向があった(MSA-C群11.0(1.7-23.7)ng/mL、MSA-P群8.7(1.1-25.6)ng/mL)。各種臨床スコアと髄液5-HIAAの検討ではUMSARS Part 1、UMSARS Part 1とPart 2の歩行、起立性低血圧症状、動作時振戦において有意な負の相関(P<0.05)を認めた。【結論】MSAにおける髄液5-HIAA低下はADL全般、起立性低血圧や振戦、歩行障害を中心とする運動機能異常に関連している可能性が考えられた。

Pj-015-1 神経サルコイドーシスにおける髄液BAFF値の検討

○角 華織、増田 曜章、秋吉 裕子、木村 成志、松原 悦朗
大分大学医学部付属病院 神経内科学講座

【目的】サルコイドーシスは、非乾酪性類上皮細胞肉芽腫病変を形成する原因不明の全身性炎症性疾患である。なかでも神経サルコイドーシスは、重症化しやすいため、早期診断および早期治療が重要である。サルコイドーシスの発症には、Th1過剰免疫反応が起因していると考えられるが、一方でB細胞も病態に関与していると考えられている。本研究の目的は、髄液中のB-cell activating factor (BAFF) が、神経サルコイドーシスの病態評価や診断マーカーとなるかを検討することである。【方法】2003年7月から2021年3月に、当院で神経サルコイドーシスと診断した患者22名、疾患対象群(非自己免疫性神経疾患)14名を対象として、ELISA法を用いて髄液BAFF値を測定し、髄液BAFF値と臨床所見、検査所見との関連について解析した。【結果】髄液BAFF値は、神経サルコイドーシス群で中央値0.08437 ng/ml、疾患対象群で全例定量下限未満と、神経サルコイドーシス群で有意に上昇していた (p=0.001)。髄液BAFF値は、髄液中の細胞数、蛋白、ACE、リンチーム、sIL-2Rと正の相関を示した。免疫治療前後で、髄液を測定した13名の神経サルコイドーシス患者では、治療前と比較して治療後髄液BAFF値の有意な低下を認めた (p=0.0156)。【結論】髄液BAFF値は、神経サルコイドーシス患者における病態マーカーとして有用である。

Pj-015-2 神経・筋サルコイドーシスにおける血清ACE上昇例についての臨床的検討

○富永 健太¹、上田 真之²、作石おかり²、濱田 雅¹、戸田 達史¹
¹東京大学医学部附属病院 脳神経内科、
²帝京大学ちば総合医療センター 脳神経内科

【背景】神経・筋サルコイドーシスは多様な症候を呈し得る炎症性疾患であり、特異的なバイオマーカーに乏しく、診断に難渋することが多い。一部の症例で血清中ACE (s ACE) が上昇することが知られるが、どのような症例で上昇するかは明らかでない。そこでs ACE上昇がみられた神経・筋サルコイドーシスの臨床的特徴について後方視的に検討した。【方法】2007年4月から2022年10月の期間に当科入院歴のある神経・筋サルコイドーシス症例を対象とした。Neurosarcoidosis Consortium Consensus Group診断基準でpossible以上を満たすものを神経サルコイドーシス(NS)とし、筋サルコイドーシスも準じた。臨床的特徴として、神経筋外サルコイドーシス(generalized sarcoidosis: GS)発症からの罹病期間、血清可溶性インターロイキン2受容体 (sIL-2R)、s ACE、並びに各種髄液所見を解析項目とした。【結果】NS 14例(脳神経障害型7例、脊髄炎型6例を含む)中4例(28.6%)と筋サルコイドーシス2例全例にs ACEの上昇を認めた。病型との相関は認められなかったが3例の水頭症を認めいづれも上昇は認めなかった。s ACEを独立変数として単回帰分析を行ったところ、GS発症からの期間、sIL-2R値が有意な正の相関を、IgG indexが負の相関を示した (p<0.05)。さらに重回帰分析でもGS発症からの期間、sIL-2R値については有意な相関を示した (p<0.05)。【結論】神経・筋サルコイドーシスにおけるs ACE値はGS発症からの罹病期間とsIL-2R値に相関することが示された。NSに全身性炎症を背景に伸展してくるとの全身所見が乏しいisolated typeが知られているが両者の病態が異なる可能性が示唆された。

Pj-015-3 エクリズマブ、ベラプロスト塩酸塩での治療を試みたデブス病の一部検例

○中村 大和^{1,2}、澤村 正典¹、山田 浩²、八木 宏明³、村松 彩⁴、鈴木 誠¹、宮崎 龍彦⁵、堀 晃暢²、田中 宏明²、勝山 祐輔²、吉田 英史²、金 剛²、原田 清²、高橋 良輔¹
¹京都大学医学部附属病院 脳神経内科、²静岡県立総合病院 脳神経内科、
³静岡県立総合病院 皮膚科、⁴静岡県立総合病院 病理診断科、
⁵岐阜大学医学部附属病院 病理診断科

【目的】デブス病は特徴的な皮疹を有し、腸管穿孔や脳血管障害で致命的な経過を辿る極めて稀なvasculopathyである。病態に補体系の関与が示唆され、海外で抗C5モノクローナル抗体(エクリズマブ)、PGI2アナログ(トレプロスタニル)による治療が試みられている。今回我々は、デブス病の皮膚科診断のち神経症状の出現、悪化をみた若年症例に対して、本邦において初めてエクリズマブ、ベラプロスト塩酸塩にて治療を試みた症例を経験した。本研究は自験例を元に文献的レビューを行い、デブス病の病態と治療について剖検結果も含めて検討する。【方法】17歳男性、X-2年1月に体幹部に皮疹が出現し、デブス病と診断された。X年9月に腹痛を主訴に救急外来を受診し、腸管微小穿孔の診断で保存的に加療された。3週間後に右上下肢麻痺が出現し当科を受診した。頭部MRIでは多発脳梗塞、脳静脈血栓、脳表髄膜の造影効果を認め、デブス病による中枢神経合併症が疑われた。運動麻痺と意識障害の進行を認め、院内倫理委員会の承認を得て、X年11月からエクリズマブ、ベラプロスト塩酸塩の適応外使用が試みられたが改善なくX+1年6月に死亡した。家族の同意のもと病理解剖を行った。【結果】脳脊髄血管において血栓性動脈炎の所見を認め、内膜には補体C5b、MxAの沈着あり、既報告に合致していた。エクリズマブ、トレプロスタニルでの治療例は10例の先行報告があり、神経症状を合併した3例のうち2例で改善、1例で無効であった。【結論】本邦で初めてエクリズマブを使用したデブス病の症例を経験した。本症例の病態にも補体系の関与が病理的に示唆されたが、エクリズマブ、ベラプロスト塩酸塩併用療法は奏功しなかった。血管炎機序も踏まえた免疫療法の強化が必要であった可能性が示唆された。また、中枢神経症状発症前からエクリズマブの予防的投与も検討すべきと考えた。

Pj-015-4 シクロフォスファミド治療を行ったアミロイドアンギオパチー関連白質脳症5例の検討

○出口健太郎¹、河野 智仁¹、樹下 明典¹、出口 章子¹、若林 宏²
¹岡山市立市民病院 脳神経内科、²岡山市立市民病院 膠原病・リウマチ内科

【目的】アミロイドアンギオパチー関連白質脳症(cerebral amyloid angiopathy-related inflammation; CAA-ri)は、脳に沈着したアミロイドβに対する何らかの免疫応答が原因であると推測され、副腎皮質ステロイドや免疫抑制薬による治療が推奨されているが、治療法が十分には確立していない。【方法】当院でCAA-riと診断し、シクロフォスファミド(CPA)を使用した5症例について、症状経過、画像所見などを検討した。【結果】該当患者は、59歳男性、78歳男性、79歳男性、84歳女性、89歳女性の5例であった。3例の患者は病前に認知機能低下が指摘されていた。認知機能低下の急激な進行から入院までの期間は、約2週間から2か月であった。頭部MRIでは施行した全例で、T2WI、FLAIR画像において大脳に浮腫を伴う高信号病変を認め、同部位にT2*で多数のmicrobleedsを認めた。Churgらの提唱した診断基準では、全例probableであった。脳生検は、全例で施行しなかった。ステロイド治療を先行させたのは2例で、1例は不穏で継続が困難、1例はステロイド不応性のため、CPA治療を導入した。また、CPA治療を先行させたのが3例で、2例は入院時より不穏状態が強く、1例は高度の糖尿病があった。いずれの症例もCPAパルス1-3クール行い、特に重篤な副作用を生じることなく、症状、画像所見は改善した。【結論】CPAは当科で経験した全例で奏功した。また、ステロイド治療では、せん妄、不穏が増悪したが、CPA治療では精神症状も落ち着く傾向にあった。本疾患では、早期からCPA治療を考慮してよいと考える。

Pj-015-5 当院におけるリウマチ性髄膜炎の臨床的特徴の検討

○黒澤 豪¹、神林 隆道¹、萩原 夕紀²、山本 淳平¹、古川 裕一¹、北國 圭一¹、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板橋中央総合病院 総合診療科

【目的】リウマチ性髄膜炎は多様な臨床症状を呈し、しばしば診断に難渋することがある。早期診断が予後改善のためにも重要であり、自験例の臨床的特徴をまとめ既報告と比較検討した。【方法】2017年以降に当院で入院加療となり、頭部画像検査所見、血液・髄液検査所見、治療反応性含む臨床経過、その他の疾患の除外診断を経て最終的にリウマチ性髄膜炎と診断した症例を後ろ向きに抽出し、これらの症例について臨床症状および各種検査所見を評価した。【結果】3例の症例が抽出された。初発症状としては3例で異常行動があり、1例では意識障害・癲癇発作も認めた。3例ともリウマチの既往があり、数年の経過を有し、免疫学的治療が行われていた。血液検査ではリウマトイド因子・抗CCP抗体は全例で陽性で、その他の自己抗体は陰性であった。髄液検査では細胞数は全例で正常であり、蛋白増加は1例のみで認められた。髄液中のIL-6(基準値4 pg/ml)は全例で上昇しており、抗CCP抗体は2例で陽性であった。抗CCP抗体の抗体価指数(基準値>1.3)は2例で高値であった。頭部MRIでは2例が片側、1例が両側にテント上の軟膜や硬膜にそった拡散強調像での高信号病変を前頭葉や頭頂葉、側頭葉に認め、全例で一部に造影効果を認めた。前頭葉に沿った病変は全例に認められた。治療としては全例でステロイド投与が行われ、臨床症状および画像所見も改善傾向を認めた。全例で経口ステロイドは持続投与とされていたが、3例中1例で再発を認め免疫治療の強化を要した。【結論】リウマチの既往があることに加えて、頭部画像所見は早期にリウマチ性髄膜炎を疑うことに役立つ。特に前頭葉を含む病変は特徴的であり、自験例においては全例で異常行動を認めた。急性の意識障害や精神症状で受診する患者においては、リウマチ性髄膜炎も鑑別に挙げ、発症早期からの適切な診断、治療介入を行うことが重要である。

Pj-015-6 COVID-19 ワクチン接種に関連したVZV vasculopathyの検討

○藤澤 奏恵、田中 翔子、阿部亜妃子、阿部 暖、松田 希、中原登志樹、金井 数明
福島県立医科大学 脳神経内科学講座

【目的】COVID-19ワクチンはいくつかの合併症を呈し得ることが報告されているほか、帯状疱疹発症リスク上昇を生じる可能性が報告されている。VZVは血管壁に親和性が高いことが報告され、中枢神経系で時にvasculopathyを生じることが報告されている。今回当院を受診した症例におけるCOVID-19ワクチン接種とVZV vasculopathyの関連について検討する。【方法】2022年4月から2022年9月までに当院を受診した症例におけるCOVID-19ワクチン接種に関連したVZV vasculopathyの有無について検討した。【結果】2022年4月から2022年9月までに当院を受診した症例のうち2名でCOVID-19ワクチン接種に関連したVZV vasculopathyが生じたと考えられた。症例1は接種の翌日から体調不良と発熱を認め、その後2週間後に異常行動を認めその後脳炎と診断され当院に入院した。髄液PCRにてVZVが検出された。その後出血を伴う多発性血管病変を生じ死亡し剖検となった。症例2は接種の1ヶ月後に左側頭部の頭痛と左眼瞼腫脹が生じ、その後まもなく左MCA領域の脳梗塞を生じた。1年後にCOVID-19を罹患し、その1か月後に全く同様の左側頭部の頭痛と左眼瞼腫脹を生じ、その後腫脹部に皮疹が生じ帯状疱疹の診断となった。【結論】2例は共にワクチン接種後に典型的な皮疹を伴わないZoster sine herpette (ZSH)を生じ、その後VZV vasculopathyを発症した可能性が示唆された。VZV vasculopathyの3分の1はZSHに伴い発症するとされ、既報とも矛盾しない。COVID-19ワクチンにより帯状疱疹の発症が増加するとの複数の報告があり、VZV vasculopathy発症との関連が推定された。

Pj-016-1 RAISE-XT: Safety of zilucoplan in patients with myasthenia gravis [Encore Presentation]

○村井 弘之^{1,2}, 増田 真之^{2,12}, Angela Genge^{3,12}, Yessar Hussain^{4,12}, Henry J. Kaminski^{5,12}, M. Isabel Leite^{6,12}, Renato Mantegazza^{7,12}, 稲澤 公明^{8,12}, Tuan Vu^{9,12}, Melissa Brock¹⁰, Babak Boroojerdi¹⁰, Mark Vanderkelen¹⁰, Guillemette de la Borderie¹⁰, Petra W. Duda¹⁰, James F. Howard Jr.^{11,12}

Objective To evaluate the safety and efficacy of zilucoplan, a C5 inhibitor, in patients with generalized myasthenia gravis (gMG) in an interim analysis of RAISE-XT (NCT04225871). Methods RAISE-XT, a Phase 3, multicenter, open-label extension study, recruited patients with gMG who completed a parent zilucoplan study (NCT03315130/NCT04115293). All patients self-administered daily subcutaneous injections of zilucoplan 0.3 mg/kg. Primary outcome was incidence of treatment-emergent adverse events (TEAEs). Key secondary outcomes included Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living (MG-ADL) score. Results Among 199 patients enrolled in RAISE-XT, 104 continued zilucoplan from their parent study (zilucoplan group) and 95 switched to zilucoplan from placebo (placebo-switch group). Median exposure at data cut-off was 2530 days (range 29-765). 169 (84.9%) patients experienced a TEAE; 46 (23.1%) patients experienced a serious TEAE. Most common TEAEs were headache and worsening of MG, both in 33 (16.6%) patients. At extension study Week 12, after 24 weeks of zilucoplan, the zilucoplan group achieved a least square mean change in MG-ADL score from double-blind study baseline of -6.30 (95% CI: -7.44, -5.15). MG-ADL reduction from baseline for the placebo-switch group, after 12 weeks of zilucoplan, was -6.32 (95% CI: -8.00, -4.65). Conclusion Zilucoplan demonstrated a favorable long-term safety profile. Efficacy in patients who had previously received zilucoplan continued to improve and was demonstrated for those who switched from placebo. The study is ongoing. Funded by UCB Pharma.

Pj-016-3 重症筋無力症における生物学的製剤〜エクリズマブ、ラブリズマブ、エフガルチギモド〜

○濱田 征宏¹, 山名 正樹¹, 道浦 徹², 上野 周一¹
¹和泉市立総合医療センター 脳神経内科, ²近畿大学医学部 脳神経内科

【目的】近年、免疫性神経疾患において様々な生物学的製剤が使用できるようになり、従来の治療に難渋してきた症例にも対応できるようになった。重症筋無力症(MG)における生物学的製剤は抗補体療法として2017年エクリズマブ、2022年ラブリズマブ、抗FcRn抗体薬としてエフガルチギモドが使用可能になった。MGは市中病院でもしばしば遭遇し、生物学的製剤の必要性が今後増える事が予測される。そこで、当院のMGにおける生物学的製剤の使用状況を検討し、市中病院での生物学的製剤の使用意義を検討した。【方法】当院でのMGに対する生物学的製剤の使用状況、継続率、有効性など検討した。【結果】エクリズマブは5例の導入を行った。エクリズマブは全例合わせて計178ヶ月、平均35.6ヶ月の使用状況であった。エクリズマブ継続中のナイセリア感染症は認めなかった。エクリズマブ継続中1例で胸腺腫再発に伴うMG再燃を認めたが、その他全例でMG再燃無く経過。抄録登録時点でエクリズマブ継続2例でラブリズマブに変更。エクリズマブ継続中2例で全身麻酔下手術を要し、いずれも術後にMG増悪は認めなかった。エクリズマブ継続症例全例でPSL維持用量の減量が可能で、平均8.1mg/日の減量が可能であった。エフガルチギモドは2例で導入、1例は抗アセチルコリン受容体抗体陽性例、1例はダブルセロネガティブ症例であった。導入後、いずれも2回目の投与後からMG症状の改善が見られ、低IgG血症を認める他は特に副作用は認めなかった。【結論】当院でのエクリズマブ/ラブリズマブ継続症例で重篤な感染症は認めず、胸腺腫再発症例を除き全例でMG再燃を抑制でき、PSL維持用量の減量も可能であった。エフガルチギモドは全例で有効性が高く、外来でのMG治療の新たな選択肢として考えられた。MGにおける生物学的製剤の導入は市中病院レベルでも可能であり、有効性も高く、当院では今後もMGに対する生物学的製剤の使用が多くなると推測された。

Pj-016-5 重症筋無力症における胸腺外悪性腫瘍の合併と免疫チェックポイント阻害薬使用例の検討

○吉積 一樹¹, 渡邊 将平¹, 木村 卓¹, 久保田智哉², 鶴沢 顕之³, 川口 直樹⁴, 増田 真之⁴, 紺野 晋吾⁵, 南 尚哉⁶, 寒川 重⁷, 渡辺 源也⁸, 鈴木 靖士⁸, 長根百合子¹⁰, 高橋 正紀², 鈴木 真明⁹, 槍澤 公明¹⁰

【目的】重症筋無力症(MG)における胸腺外悪性腫瘍合併の頻度と免疫チェックポイント阻害薬使用例におけるMGへの影響を明らかにする。【方法】日本MGレジストリー多施設研究(Japan MG registry study 2021)に登録された1710人中悪性腫瘍の有無が判明している1704人を対象として悪性腫瘍の合併頻度、腫瘍の原発巣、胸腺腫合併の有無とMGの治療内容を検討した。また免疫チェックポイント阻害薬(ICIs)の使用が判明している2例について使用後の経過を調査した。【結果】MG患者1704人中、悪性腫瘍合併は130人(7.6%)であった。腫瘍合併群は非合併群と比較して年齢が有意に高く(69.0 vs 59.4, P値<0.001)、胸腺腫合併例が有意に多かった(32.3% vs 23.8%, P値=0.034)。免疫抑制剤や高用量ステロイドの使用率に差はなかった。腫瘍の原発巣としては大腸(20.2%)が最多で乳房、前立腺、肺、腎、尿路系と続いた。悪性腫瘍を合併した130人のうちICIs治療が行われたのは2人(1.5%)であり、いずれも悪性黒色腫に対してニボルマブが投与された。2例中ICIs開始時に免疫抑制剤が中止となった1例でMGの増悪が認められたが、2例ともCKの上昇は認めなかった。【結論】胸腺腫合併MGは以前より悪性腫瘍合併頻度が高いと報告されていたが今回の調査でも同様の結果となった。ICIs投与後、1例はMGが増悪していたがCKの上昇といったICIsに合併するMGとしての特徴が少なく、ICIsの影響よりも免疫抑制剤中止や腫瘍の進行が影響している可能性が考えられた。

Pj-016-2 当院の難治性全身型重症筋無力症症例に対するラブリズマブの治療効果

○渡辺 源也¹, 新井 萌子², 八坂 亜季³, 大友 瑞貴¹, 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, ³公立刈田総合病院

【目的】重症筋無力症(MG)では、従来の治療で効果が乏しい難治性MGが存在し、2022年8月に長時間作用型C5補体阻害薬であるRavulizumab(Rav)が承認された。今回、当院でRavを使用した症例について報告する。【方法】2022年9月以降に当院の全身型MGでRavを導入した5例に関して検討した。【結果】症例1は48歳男性でg-TAMG(胸腺関連重症筋無力症)。2019年10月~2020年1月に速効性治療(FT)を行ったが、筋筋症状が残存し、2020年9月にRavの第3相試験に参加した。Myasthenia Gravis Activities of Daily Living scale(MG-ADL)は7点から2点まで改善し、現在はプレドニゾロン(PSL)7mg/day、シクロスポリン(CyA)150mg/dayで症状安定。症例2は75歳女性でg-TAMG。2019年にFT目的で3回/年の入院し、難治性MGとして2020年3月からEculizumab(Ecu)を開始した。MG-ADL 7点から4点まで改善、2022年10月にPSL 5mg、CyA 50mgを継続し、Ravに変更した。症例3は63歳女性でg-LOMG(後期発症重症筋無力症)。2013年10月~2014年1月にFT目的で3回入院し、2014年10月からEcuの第3相試験に参加。以後、MG-ADL 2-4点経過、PSL 5mg、CyA 200mgを継続し、2022年10月にRavに変更した。症例4は48歳男性でg-EOMG(早期発症重症筋無力症)。2015年7月に初回FTを施行、退院後に外来でステロイドパルス療法を行い、2.5回/年のFT入院のため、2020年2月にEcuを開始した。MG-ADL 4.5点で不変、眼瞼下垂が難治でFT目的に2回入院。2022年10月にPSL 6mg、CyA 200mgを内服し、Ravに変更した。症例5は60歳女性でg-LOMG。2021年10月に初回FTを施行、2022年9月までFT目的で3回入院。遠方で外来通院が困難なため、MG-ADL 7点、PSL 10mg、Tac 3mgで2022年11月からRavを開始した。【結論】当院ではEcuからRavに変更、Ravのみ使用した症例を認め、補体阻害薬の効果は一定ではなかった。Rav等の補体阻害薬の適応症例の臨床的特徴は明らかではなく、今後の検討が必要である。

Pj-016-4 全身型重症筋無力症に対するエクリズマブの長期使用経験

○奈良井 恒、表 芳夫、高宮 資宜、真邊 泰宏
岡山医療センター 脳神経内科

【目的】エクリズマブは治療抵抗性を示す全身型重症筋無力症に対する治療として2017年に適応拡大された。使用開始後に重症筋無力症状の改善が得られることは知られているが、長期投与についての報告には乏しい。当院にて長期に観察した5例について報告する。【方法】当院に通院している重症筋無力症患者のうち治療抵抗性を示し、エクリズマブの投与を行った5例についてQMGスコア、MG-ADLスケールを用いて治療効果を追跡した。【結果】5症例は男性2症例、女性3症例であり、平均年齢63.8歳(52-77歳)、観察期間は平均3.2年(1.5-4年)であった。5症例とも投与開始後4週目までに顕著な重症筋無力症状の改善を認めた。疾患の特性から症状の変動は大きかったが、2年ないし3年経過後に症状の悪化した症例を3症例認めた。【結論】エクリズマブを投与することによって治療抵抗性を示す重症筋無力症の治療経過を観察した。長期的には治療効果が減弱する可能性があり今後の症例の蓄積が必要と思われる。

Pj-016-6 重症筋無力症における発がんリスクの予備的検討

○石井亜紀子、大内 翔悟、鈴木 哲、三橋 泉、高橋 華、猪狩 弘大、田中真由子、辻 浩史、中馬越清隆、富所 康志、石井 一弘
筑波大学病院 神経内科

外来通院中の重症筋無力症(MG)患者に胸腺腫以外のがんの発生が相次いだため、MGにおける発がんリスクを検討した。対象と方法:2006年~2022年まで外来に通院しているMG患者30例(男女比1:1、平均年齢64.0+13.1歳)。経過観察中に10例ががんを発症した。後方視的に筋無力症の発病年齢、治療期間、胸腺腫の有無、胸腺摘除術の有無、免疫抑制剤の使用期間と種類、がんの発生年齢、発生した癌の種類について統計的に解析した。結果:筋無力症の発病年齢と治療期間、胸腺腫の有無、胸腺摘除術の有無、免疫抑制剤の使用期間と種類、発生した癌の種類については統計的な有意差は認められず、60歳以上の患者でのがん発生率が有意に高いという結果が得られた(χ^2 乗検定、 $p=0.03$)。考察 スウェーデンの報告ではMG特に遅発性胸腺腫合併MGに癌の発生が多く、MG患者の死因の1位は癌である。また、免疫抑制剤使用との関連も報告されている。今回、16年/10例のがん発生が認められ、60歳以上の患者でがん発症率が高いという結果が得られた。ま症例数が少ないこともあり、胸腺腫や免疫抑制剤との関連は認められなかったが、診断が遅れる傾向にあった。通常高齢になるにつれてがん発生率は上昇するため、今後、症例数を増やすとともに年齢補正を行った検討を予定している。

Pj-017-1 再発性のMS患者に対するオファツムマブ長期データ：服薬遵守状況と投与継続率 [アンコール演題]

○井上 聖香¹、Enrique Alvarez²、Carrie M. Hersh³、Derrick Robertson⁴、Ayan Das Gupta⁵、Xixi Hu⁶、Ronald Zielman⁷、Ibolya Boer⁸、Andy Cheadle⁶、Jeffrey A. Cohen⁹
¹ノバルティス ファーマ株式会社、²University of Colorado School of Medicine, Aurora, CO, USA、³Cleveland Clinic Mellen Program for MS, Lou Ruvo Center for Brain Health, Las Vegas, NV, USA、⁴Multiple Sclerosis Division, Department of Neurology, University of South Florida, Tampa, FL, USA、⁵Novartis Healthcare Pvt. Ltd, Hyderabad, India、⁶Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, NJ, USA、⁷Novartis Pharma B.V., Amsterdam, the Netherlands、⁸Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland、⁹Department of Neurology, Mellen MS Center, Neurological Institute, Cleveland Clinic, Cleveland, OH, USA

[Objective] To evaluate compliance and persistence with OMB treatment in RMS patients for up to 4 years across the OMB core studies and ALITHIOS extension study. [Method] Patients completing the core ASCLEPIOS I/II, APOLITOS and APLIOS trials could enter ALITHIOS. Compliance was analyzed for up to 4 years, continuous (OMB in core) and newly switched (teriflunomide core and OMB extension) groups. The number of patients continuing OMB and discontinuing treatment in ALITHIOS, and reasons for discontinuations are also presented. [Result] As of 25-Sep-2021, in the overall (N=1969), continuous (N=1292), and newly switch groups (N=677), 94.9%, 95.1%, and 94.4% of patients were compliant with OMB therapy, respectively. In total, 1715 patients entered the ALITHIOS; 12 (0.7%) of these were screening failures, and 1703 patients were enrolled in the study and received study treatment; 1508 (87.9%) were ongoing in the study, and 195 (11.4%) discontinued study treatment. The primary reasons for discontinuation in the ALITHIOS were patient/guardian decision (4.4%); adverse event (3.8%); pregnancy (0.7%); physician decision (0.7%); lack of efficacy (0.7%); lost to follow-up (0.5%); death (0.3%); non-compliance (0.1%); and protocol deviation (0.1%). [Conclusion] Overall ~95% of patients were compliant with OMB treatment across core studies and the open-label extension study, indicating high compliance with monthly subcutaneous OMB therapy. In addition, only a small proportion of RMS patients treated with OMB setting discontinued treatment, indicating high treatment persistence.

Pj-017-2 多発性硬化症患者における認知機能障害、疲労、抑うつと脳萎縮の関連について

○渋谷 涼子¹、山本 真守¹、小西 宏史²、石黒 幸治³、温井 孝昌¹、服部 憲明¹、中辻 裕司¹
¹富山大学附属病院脳神経内科、²富山県リハビリテーション病院・こども支援センター脳神経内科、³富山大学附属病院リハビリテーション部、⁴富山大学附属病院リハビリテーション科

【目的】日本人多発性硬化症 (MS) における認知機能障害、易疲労性、抑うつ傾向と脳萎縮との関連について検討する。【方法】当院で2017年~2022年に認知機能、疲労および抑うつを評価したMS患者30名の頭部MRIを後方視的に評価した。MS患者は再発寛解型22名、二次進行型6名、一次進行型2名からなり、女性が18名、初発年齢33.7歳、平均罹病期間11年、総合障害度評価尺度 (Expanded Disability Status Scale, EDSS) 3.2であった。認知機能評価にはBrief Repeatable Battery of Neuropsychological tests (BRB-N) を用い、疲労はFatigue Severity Scale (FSS)、抑うつはBeck Depression Inventory-second edition (BDI-II) を用いて評価した。脳萎縮の指標として、上記評価前後3か月以内に撮像した頭部MRI FLAIR軸位断において、第三脳室径 (third ventricle width : TVW) を測定した。【結果】TVWとEDSSは正の相関 (r=0.517, P=0.003) を認めた。またTVWは、BRB-Nのspatial recall testを除く全項目において負の相関が認められ、特にSymbol Digit Modalities Test (SDMT) と強い相関 (r=-0.6058, p=0.0004) を認めた。一方、TVWおよびBRB-Nの各項目と、FSS、BDI-II、オリゴクローナルバンドの有無、罹病期間、初発年齢から疾患修飾薬開始までの期間に有意な相関は認められなかった。【結論】今回の検討ではMS患者において、TVWはEDSSおよびBRB-Nの多くの項目と関連したが、疲労、抑うつ、罹病期間、治療介入までの期間とは関連しなかった。TVWは患者の認知機能低下を反映する簡便なマーカーとなりえる。

Pj-017-3 二次進行型多発性硬化症における重症度と関連する臨床的特徴

○王子 聡、古川 義浩、山元 正臣、橋本 ばく、宮内 敦生、原 渉、門間 一成、傳法 倫久、荒木 学、深浦 彦彰、野村 恭一、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】二次進行型多発性硬化症 (Secondary progressive multiple sclerosis: SPMS) における重症度と関連する臨床的特徴について明らかとする。【対象・方法】当科通院中MS 133例のうち、SPMS 29例 (22%) を対象とした。症例を最終受診日におけるKurtzke総合障害度スケール (Expanded Disability Status Score of Kurtzke: EDSS) が4を超える症例 (severe: S群) とそれ以外の2群 (non-severe: NS群) に分けて臨床的特徴について後方視的に比較検討した。臨床的特徴は発症年齢、性別、罹病期間、MS発症からの総再発回数、年間再発率 (annual relapse rate: ARR)、progression index (PI)、最終EDSS、喫煙歴、oligoclonal IgG band (OCB)、IgG index、初期治療の内容 (インターフェロン療法とそれ以外) を含めて解析した。最終EDSSと臨床的特徴の相関について検討した。【結果】S群9例、NS群21例であった。NS群と比較してS群においてMS発症後の総再発回数 (p = 0.034)、最終EDSS (p<0.001)、ARR (p = 0.039)、PI (p = 0.01) の中央値、喫煙歴の頻度 (p = 0.048) がそれぞれ有意に高値であった。年齢、罹病期間、OCB、IgG index、初期治療内容に群間差はなかった。最終EDSSは総再発回数 (r = 0.39, p = 0.034)、PI (r = 0.41, p = 0.026) との有意な相関を示した。【結語】EDSSで示されるSPMS重症度はMS発症からの総再発回数、ARR、PI、喫煙歴と関連することが示された。SPMSに至る以前の再発寛解型MSの段階からHigh Efficacy Therapyを含めた確実な再発抑制療法、喫煙習慣の是正による治療介入が二次進行期におけるEDSSの重篤化を予防することに寄与する可能性が考えられた。

Pj-017-4 高齢発症の多発性硬化症における臨床的特徴

○新見 淳¹、勝元 敦子^{1,2}、佐藤和貴郎^{2,3}、林 幼偉^{1,2}、岡本 智子^{1,2}、山村 隆^{2,3}、高橋 祐二¹
¹国立精神・神経医療研究センター病院 脳神経内科、²国立精神・神経医療研究センター病院 多発性硬化症センター、³国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 免疫学研究部

【目的】高齢発症 (60歳以上) の多発性硬化症 (multiple sclerosis, MS) における臨床的特徴を検討する。【方法】2018年 11月から2022年 10月までの間に当院入院歴のあるMSから、発症年齢が 60歳以上である症例を抽出し、臨床的特徴を評価した。【結果】515例の中 4例 (0.78%、男性 3例、女性 1例) が高齢発症だった。発症年齢は 68.8±8.0 (60-79) 歳、罹病期間は 6.3±1.9 (4.9) 年であった。再発寛解型MSが 2例、二次進行型MSが 2例であった。最近に評価した総合障害度評価尺度 (expanded disability status scale, EDSS) は 6.0±1.1 (4.5-7.5) であった。1年あたりのEDSS進行度は 0.31±0.21 (0.0-5) /年であった。1年あたりの再発回数は、臨床では 1.0±0.34回/年 (0.6-1.4)、画像では 0.29±0.07回/年 (0.22-0.40) であった。全例で下肢の筋力低下・感覚障害・振動覚低下を認めた。病変数には 7.5±3.8 (4-14) 個であった。大脳病変を認めた症例が 1例 (病変の個数は4個)、脳幹病変を認めた症例が 3例であった (病変の個数は 3例とも 1個)。全例で脊髄病変を認めた (病変の個数は 5.8±1.9 (4-9) 個)。全例で疾患修飾薬 (disease modifying drug, DMD) を使用していた。【結論】当院入院歴のある高齢発症のMS 4例では、全例で、下肢の筋力低下・感覚障害・振動覚低下を認め、複数の脊髄病変を認め、DMDを使用していた点が特徴であると考へた。

Pj-017-5 当院で経験した進行型多発性硬化症 3 症例の臨床的検討

○紙谷ひかる、鈴木 奈々、植村 友裕、菊地 史織、鹿野 耕平、齋藤 司、澤田 潤、中川 直樹
旭川医科大学病院 第一内科

【目的】多発性硬化症 (MS) のうち、再発寛解型としてある期間経過した後、明らか再発がないにもかかわらず障害が進行する二次進行型MSと初発から障害が一貫して進行する一次進行型MSは活動性の高さの観点から合わせて進行型MS (PMS) と呼ばれる。二次進行型MSについてシボニモドの有効性が示されているが、PMSに対する明確な治療指針が確立していない現状がある。当院で経験したPMS症例について、神経症状や進行の経過、疾患修飾薬 (DMD) の効果について臨床的特徴を明らかにすることを目的とした。【方法】2019年から2022年までの間、当院に入院したPMS3例の臨床的特徴や治療方法、経過について後ろ向きに解析した。【結果】3例は全て女性で、初発時の年齢は28歳~56歳であった。全例で脳に病変がみとめられ、1例は脊髄にもみられた。初発時の神経症状は1例で下肢筋力低下、2例で四肢感覚障害であった。発症から平均で10.3年が経過しており、全再発回数は平均4.6回、EDSSは平均4.5から6.5まで悪化した。急性期治療としては全例でステロイドパルスが行われ、DMDはナタリズマブ、シボニモド、オファツムマブなどが使用された。ナタリズマブが使用された症例は2例であり、投与期間中の症状進行は抑えられていた。また早期にナタリズマブを投与された症例では他の症例と比較して再発回数やEDSSの悪化について比較的良好であった。2例は自宅生活が可能であったが、1例は施設入所が必要となった。【結論】MSは発症時より進行型か、再発寛解型かの暫定的な診断をする必要があるが、経過中の活動性について再評価される必要がある。早期の評価により、PMSと判断された時点でナタリズマブを投与された症例では、その投与前と比較して活動性が抑えられていた。PMSでは早期からのナタリズマブでの治療が有効である可能性がある。

Pj-017-6 多発性硬化症における睡眠時無呼吸症候群の臨床的特徴と認知機能障害に関する検討

○寺内 貴廣¹、水野 昌宣²、前田 愛美¹、鈴木真紗子¹、前田 哲也¹
¹岩手医科大学 脳神経内科、²済生会宇都宮病院

【目的】多発性硬化症 (MS) における睡眠時無呼吸症候群 (SAS) の特徴を明らかにし、認知機能との関連を検討する。【方法】外来通院中のMS患者でSASの診断歴がない連続症例と、神経疾患やSASの診断歴がない健常者を前向きに登録した。SASの指標として、簡易モニターであるPMP300E (フィリップス・ジャパン、東京) を用いてRespiratory Event Index (REI)、3% Oxygen Desaturation Index (3%ODI) を測定した。認知機能をSymbol Digit Modalities Test (SDMT)、Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT)、Mini-Mental State Examination (MMSE)、気分障害をApathy Rating Scale (ARS)、Beck Depression Inventory second edition (BDI-II)、睡眠障害をEpworth Sleepiness Scale (ESS)、Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) で調査し、統計学的な検討を行った。【結果】基準を満たすMS群66例 (女性52例、年齢42.9±9.4歳、BMI23.7±4.2、罹病年数11.3±7.8、EDSS 2.0±2.1)、健常群29例 (女性20例、年齢40.1±10.2歳、BMI21.2±2.7) を登録した。両群間でREIと3% ODIには有意差を認めなかった (p=0.396, p=0.948)。REI≥5のMS群をSA群 (18例)、REI<5を非SA群 (48例) とし、健常群 (29例) との3群比較では、SA群が年齢、体重、BMIが高値傾向 (p=0.003, p=0.021, p=0.008) で、SDMT、PASAT、MMSEが低値傾向であった (全てp<0.001)。またSA群・非SA群でARSが高値 (p=0.034) であり欲低下を認めた。ESSやPSQIに関しては有意差を認めなかった (p=0.710, p=0.056)。【結論】MSのSAS指標値は健常者と同程度で、海外からのポリソムノグラフィーを用いた既報を支持する結果であった。MSではSAS指標値と認知機能検査に有意な関連を認めることから、SASと認知機能障害の関連性を示唆する結果と考へた。交絡因子の検討を行いMSにおける特異性を検討する必要がある。

Pj-018-1 取り下げ演題

Pj-018-2 自己免疫性glial fibrillary acidic protein astrocytopathy 3例の臨床的特徴の検討

○岸 諒太、鈴木奈穂美、滑川 将気、新保 淳輔、福島 隆男、牧野邦比古 新発田病院 脳神経内科

【目的】自己免疫性glial fibrillary acidic protein astrocytopathy (GFAP-A) の臨床的特徴について検討する。【方法】2016年4月1日から2022年10月31日の期間において当科入院した自己免疫性GFAP-Aの症例を後方視的に検討した。【結果】自己免疫性GFAP-A症例は3例あり、20歳代女性、50歳代男性、60歳代男性であった。全症例で初発症状として発熱症状があった。他に振戦 (3/3例)、歩行障害 (3/3例)、咳嗽 (2/3例)、傾眠 (2/3例)、排尿障害 (1/3例)、認知機能低下 (1/3例) を認めた。検査所見は全症例で単核球優位の髄液細胞数増多 (平均132/mm³ (114-149/mm³))、髄液蛋白数増多 (平均130.3mg/dl (107-156mg/dl))、オリゴクローナルバンド陽性、髄液中抗GFAP α抗体陽性を認めた。画像所見は頭部MRIで側脳室周囲のFLAIR高信号 (1/3例)、軟膜の造影像 (2/3例)、脊髄MRIで軟膜造影像 (2/3例)、髄内造影像 (1/3例) を認めた。治療開始までの期間は平均65日 (40-99日) であった。急性期治療として全例がメチルプレドニゾン静注療法 (IVMP) 1g3日間を3コース施行された。後療法として全例がプレドニゾン内服を行った。初回内服量は平均40mg (30-60mg) であった。全症例で治療により画像所見と検査所見は改善を認め、症状も消退傾向となり、mRS0-1で自宅退院した。全症例でステロイド漸減中であるが、うち1症例で精神症状が再燃し、IVMP施行も改善は乏しく、免疫グロブリン大量静注療法 (IVIg) 施行で症状は改善した。他症例でも漸減中に症状変動や髄液細胞数の再上昇があり、経口ステロイド量の調整を行っている。【結論】当科で経験したGFAP-Aの3症例はいずれもステロイド反応性であった。ステロイド漸減中に再発する症例もあったがIVIg治療の追加により症状は改善した。画像上脊髄病変がある症例で再発が多いと報告されており、当院で経験した症例においても脊髄病変がある1症例で再発した。再発する症例ではIVIg施行の追加が有効である可能性がある。

Pj-018-3 特異な造影効果を伴う白質脳症を呈した自己免疫性GFAPアストロサイトパチーの54歳女性

○岡 大典¹、菅原 隆¹、石澤 邦彦¹、甘利 雅邦¹、瓦林 毅¹、岡本 幸市¹、高玉 真光¹、木村 暁夫¹、下畑 享良¹、中田 聡²、好本 裕平²、山崎 文子³、横尾 英明³、東海林幹夫¹
¹老年病研究所附属病院 脳神経内科、²群馬大学医学部附属病院 脳神経外科、³群馬大学医学部附属病院 病態病理学、⁴岐阜大学大学院医学系研究科 脳神経内科学分野

【目的】頭部MRIで白質脳症を呈する症例の場合、代謝性疾患、遺伝性疾患、薬剤性脳症や自己免疫性脳炎などが鑑別される。我々は頭部MRIで広範な大脳白質病変に特異な造影効果を認めた自己免疫性GFAPアストロサイトパチーの症例を報告し、MRI画像の特異性に考察を加えた。【方法】54歳女性。入院4か月前から歩行失調、頭痛、背部痛が出現。入院3か月前から休職した。X-4日から徘徊が出現し、自宅のトイレの場所やスマートフォンの使い方がわからなくなりX日に当院入院。見当識障害、記憶障害、地誌的見当識失認、観念失行と頭痛、背部痛を認めた。両側第2-5指に異常感覚があり、下肢腱反射は亢進し、両下肢病的反射陽性、Romberg徴候陽性、失調性歩行を認めた。MMSEは19点であった。頭部MRIで両側扁桃体から海馬、後頭葉白質にかけて広範なT2WI高信号病変を認めた。両側側脳室脈絡叢、脳室周囲に造影効果があり、側脳室体部から放射状造影効果も認めた。脊髄MRIでC3~T5高位脊髄中心灰白質にT2WI高信号域を認め、びまん性に造影効果を認めた。脳脊髄液検査で、細胞数 67 /μl、蛋白 247 mg/dlと上昇、糖は正常で、OCB陽性だった。脳脊髄液中抗GFAP抗体陽性であり、脳生検では血管周囲にCD3、CD20陽性リンパ球浸潤を認め、脳実質内にはCD8陽性リンパ球ならびにマクローファージ浸潤を認めたが異形細胞はみられなかった。自己免疫性GFAPアストロサイトパチーと診断した。【結果】ステロイドパルス療法を2クール施行し、脊髄病変は消退傾向となったが記憶障害が残存したためIVIgも併用し、改善した。【結論】MRIによる脈絡叢、脳室周囲と放射状の造影効果はアストロサイトパチーの障害に伴う広範な脳血液関門の破壊の存在を示唆している。本疾患では免疫治療に対する反応が良好とされ、本例でもIVMP、IVIgなど積極的な免疫治療を施行したことが軽快に寄与したと考えられる。

Pj-018-4 当科で経験した自己免疫性GFAPアストロサイトパチー 3例の臨床的特徴の検討

○田尻 正輝¹、奥村 学¹、望月 祐介¹、高曾根 健¹、木村 暁夫²、下畑 享良²、関島 良樹¹
¹信州大学医学部 脳神経内科、リウマチ・膠原病内科、²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GFAPアストロサイトパチー (GFAP-A) は髄液抗GFAP抗体陽性によって診断される自己免疫性脳炎である。本研究の目的は、2019年から2022年までに当科で経験したGFAP-Aの臨床的特徴を明らかにすることである。【症例1】23歳男性。SARS-CoV2に感染したが軽症のため自宅療養し発熱などの症状は自然軽快した。感染14日目から意識障害、発熱、頭痛が出現、徐々に増悪し感染22日目に当科に入院した。見当識障害、四肢のミオクロームス、項部硬直、排尿障害あり。軽度の低Na血症と髄液細胞数増多あり。頭部MRIで明らかな造影病変なし。髄液抗GFAP抗体が陽性でありGFAP-Aと診断した。ステロイドパルス療法 (IVMP) とプレドニゾン内服で症状は速やかに消失し、第25病日に自宅へ退院した。【症例2】45歳男性。発熱、排尿障害、意識障害のため救急搬送。低Na血症と髄液細胞数増多があり無菌性髄膜炎として加療されたが呼吸不全が進行し当科に転科した。頭部MRIで側脳室周囲の軽微な線状造影効果があり、IVMPと血漿交換を行い意識障害は改善したが歩行障害や排尿障害が残存した。髄液抗GFAP抗体が陽性でありGFAP-Aと診断した。当科入院8病日に転院した。【症例3】62歳女性。発熱、歩行障害で前医を受診。頭部MRIで深部白質の線状造影効果を指摘され当科へ入院。排尿障害と胸膈レベル以下の感覚障害あり。低Na血症と髄液細胞数増多があり、頸胸髄MRIで髄内信号異常を指摘された。IVMPを行い、歩行障害、異常感覚、排尿障害は改善傾向となった。髄液抗GFAP抗体が陽性でありGFAP-Aと診断した。21病日に自宅へ退院した。【結論】原因不明の髄膜炎患者においては、明らかな頭部の線状造影効果を呈さない場合にもGFAP-Aを鑑別しに必要がある。SARS-CoV2感染後の脳脊髄炎の中にも本症が潜在している可能性があり、特徴的な随伴症状がある際には抗GFAP抗体の検索を検討すべきである。

Pj-018-5 抗LGI1抗体陽性辺縁系脳炎 5例における診断の契機となった所見の検討

○瀬古 健登¹、加納 裕也¹、山崎 真優²、水谷 佳祐¹、宇佐美寿彦¹、丹野 雄平¹、湯浅 浩之¹、高田 幸児¹
¹豊川市民病院 脳神経内科、²公立陶生病院 脳神経内科

【目的】抗leucine-rich glioma-inactivated 1 protein (LGI1) 抗体陽性辺縁系脳炎では、短期記憶障害だけでなく遂行機能障害や視空間認知障害など多様な臨床所見を呈する。本疾患に特徴的な所見としてfaciobrachial dystonic seizure (FBDS) があるが、FBDSに先行して認知機能障害を呈することもあり診断に難渋することもある。本研究では抗LGI1抗体陽性辺縁系脳炎の診断の契機となった所見を検討した。【方法】2020年3月から2022年10月に2施設で診断された抗LGI1抗体陽性辺縁系脳炎を対象とし、患者背景、臨床所見、検査所見、治療後について後方視的に検討した。【結果】患者は5例 (男性3例、女性2例)、年齢は平均73.2歳 (56-87歳)、全例で発症前のmRSは0だった。初発症状は、FBDSが1例、認知機能障害が3例、強直間代性痙攣が1例で、初診時には辺縁系脳炎、アルツハイマー型認知症、レビー小体型認知症、脳腫瘍疑い、脳梗塞疑いと診断された。発症から最終的な診断までの期間は平均15.2ヶ月 (2-41ヶ月) だった。全例で亜急性発症の認知機能障害を呈し、1例は認知機能障害が出現する前にFBDSを認めたが、他の4例ではFBDSは指摘されなかった。検査は頭部MRIで4例は片側または両側の海馬および扁桃体にFLAIRで信号上昇を認め、MRI所見が目立たなかった1例は¹⁸F-FDG PETで両側内側頭葉の糖代謝亢進を認めた。髄液の異常は認めなかった。治療後は全例でステロイドパルス療法を行い、2例は大量ガンマグロブリン療法を併用し、最重症時のmRSは平均1.4 (0-2) で、治療後は平均0.2 (0-1) まで改善した。治療中の再発は認めなかった。【結論】FBDSが診断の契機となった症例は5例中1例のみであった。治療可能な神経疾患を見落とさないという点から、画像検査を契機として本疾患を早期から鑑別しにあげることが極めて重要である。

Pj-018-6 抗LGI1抗体陽性自己免疫性てんかん 2例における臨床的特徴の検討

○表 芳夫、奈良井 恒、高宮 資宜、真邊 泰宏 岡山医療センター 脳神経内科

【目的】自己免疫性てんかんは十分な検討がされていない。【方法】抗LGI1抗体陽性自己免疫性てんかん2例の症状、治療、経過、予後について検討した。【結果】症例1は50代男性。X-1年1月、ふわっとする前兆に続いて無目的に手を動かしていた。X-1年11月、睡眠中に強直けいれん発作あり。その後も同様の発作を認め、X年1月に当院に精密入院。神経学的所見、髄液所見に異常を認めなかった。長時間脳波で発作に続いて四肢の自動症を伴う意識減損発作を捕捉し、発作時脳波は右前頭部起始であった。頭部MRIでは右扁桃体腫大を認め、レベチラセタム、ラモサミド内服開始後、てんかん発作は減少した。血清抗LGI1抗体陽性が判明後、ステロイドパルス療法を行い、てんかん発作は消失した。症例2は60代女性。Y年7月中旬から洗濯機が動かさなくなるなど認知機能低下を認め、7月下旬に近医受診。MMSE 18/30と認知機能低下を認めたが経過観察となった。8月初旬に手のふるえを認め、近医へ救急搬入後に全身けいれん発作を認めた。頭部MRIにて辺縁系脳炎が疑われ、当院に転院となった。神経学的には意識レベルはGCS E1V1M4で不随意運動は認めなかった。レベチラセタムと低Na血症を認め、髄液検査は細胞数1/μL、蛋白58mg/dLと軽度蛋白上昇を認めた。脳液は前頭部に間欠的δ波混入を認めたがてんかん性放電は見られなかった。頭部MRIは右扁桃体・海馬にT2高信号病変を認めた。レベチラセタム投与とステロイドパルス療法を行い、認知機能の改善を認めた。血清抗LGI1抗体陽性が判明、低Na血症についてはSIADHと考えられ、Na負荷で改善を認めた。【結論】抗LGI1抗体陽性自己免疫性てんかんの多くは辺縁系脳炎の病像を呈し、焦点発作を来す。一方、ステロイドパルス療法などの免疫治療に対する反応性は良好とされている。上記2症例はこれら特徴を有しており、速やかな治療介入により良好な治療反応性が得られた。

Pj-019-1 高齢Duchenne型筋ジストロフィー患者に対するビルトラルセンの効果及び安全性

○荒畑 創、崎崎 愛理、渡邊 暁博、栄 信孝、河野 祐治、山本 明史、笹ヶ道 直一、大牟田病院 脳神経内科

【背景】ビルトラルセン (Viltolarsen:VLS) はデュシェンヌ型筋ジストロフィー (DMD) の治療薬として2020年5月承認された国産初の核酸医薬品であるDMD遺伝子のエクソン53スキッピングがその原理であり、80mg/kgを週1回1時間かけて静脈内投与する。病状が進行する前の幼少期での導入が効果的であり、望ましい投与方法は一日一回であるが、血中滞留性の面から週1回の静脈投与を終生反復することとなり、患者や家族にとって負担も少なくない。9歳患者においても回数を重ねる点滴確保が難しく、CVポート導入の報告 (赤池ら2021) もある。今回VLS投与を行った高齢DMD患者2症例を報告する。【症例1】27.4歳。DMDエクソン50-52に欠失。PSL内服無し。体重48.7kg、BUN17、Cr0.09、CK203、シタタンC0.96mg/L、NTproBNP77pg/mL、EF36.0%。ADLは全介助【症例2】40.5歳。DMDエクソン52に欠失。PSL内服無し。体重37.6kg、BUN13、Cr0.09、CK20、シタタンC 1.01mg/L、NTproBNP1940pg/mL、EF25.8%。ADLは全介助【結果】週1回のVLS投与 (投薬マニュアル江口ら2021) を継続、定期的な運動機能評価を運動可能な機能に対し実施 (陣内らの評価方法2021)。症例1は294日間の投与を実施、症例2は91日間の投与を実施出来たものの、それ以降の継続については点滴のルート確保困難による穿刺痛を理由に、両患者の希望によりより中断、中断後の各検査については了解を頂けた症例1は体重48.5kg、BUN22、Cr0.08、CK203、シタタンC 0.95mg/L、NTproBNP106pg/mL、EF35.4%。症例2は体重48.9kg、BUN19、Cr0.11、CK32、NTproBNP2160pg/mL、EF25.6%。投与の前後での自覚的变化及び客観的变化は認められなかった。【結論】比較的短期間であるが、30歳若しくは40歳の高齢DMD患者においてもVLSの投与は安全に行うことが可能であった。【結語】高齢DMD患者に対するVLSによる効果と安全性について検討した。週1回の静脈投与に対する患者の動機付け及び苦痛のない投与方法の確保が課題である。

Pj-019-2 女性ジストロフィン異常症における、知的障害、精神症状についての検討

○大岩 宏子¹、森 まどか¹、石原奈保子²、大矢 寧¹、鶴沼 敦¹、吉田寿美子^{3,4}、南 成祐^{2,5,6}、西野 一三^{2,6}、高橋 祐二¹
¹国立精神・神経医療研究センター病院 脳神経内科診療部、
²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、
³国立精神・神経医療研究センター病院 精神リハビリテーション部、
⁴国立精神・神経医療研究センター病院 精神科診療部、
⁵国立精神・神経医療研究センター病院 臨床検査部、
⁶国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 疾病研究第一部

【目的】女性ジストロフィン異常症 (保因者) の身体症状として、骨格筋・心筋障害が知られているが、発達障害や精神症状については不明な点が多い。女性ジストロフィン異常症の生育歴、精神症状、発達の特徴について検討した。【方法】当院受診中で病理学的あるいは遺伝子検査、家族歴で確定診断した女性ジストロフィン異常症のうち、同意を得られた患者に対し知能評価 (JART: Japanese Adult Reading Test, WAIS: Wechsler Adult Intelligence Scale) や、抑うつ (CES-D: The Center for Epidemiologic Studies Depression Scale)、不安傾向 (STAI: State-Trait Anxiety Inventory)、生活の質 (SF36: MOS short form 36 health survey)、発達 (AQ-J: Autism-Spectrum Quotient, CAARS: Conners' Adult ADHD Rating Scales) に関する検査を行い、IQや抑うつ傾向、不安、発達障害について検討した。精神疾患の既往も評価した。【結果】8名が研究に参加し、平均年齢は37.5歳であった。受診契機については、骨格筋症状の発端者が4名、男性患者の女性親族が4名であった。全員歩行可能で7名に筋力低下が見られた。Duchenne型筋ジストロフィーの保因者が5名、Becker型筋ジストロフィーの保因者が3名であった。平均病前推定IQは87.8±15.4 (68.2-107.1)、平均全検査IQは70.8±7.6 (58.0-78.0)、7名中3名が抑うつ、6名が不安状態であり、SF36では身体的、精神的、役割/社会的側面の全てにおいて7名中4名以上が国民平均未満のスコアであった。精神疾患のある患者は5名 (パニック障害2名、うつ病1名、不安障害1名、自閉スペクトラム症1名) であった。【結論】女性ジストロフィン異常症では、平均IQや生活の質が低く、不安、抑うつ傾向があり、精神疾患の合併率が高かった。女性ジストロフィン異常症患者を診断した場合、身体症状のみならず発達や精神症状にも配慮する必要がある。

Pj-019-3 デュシェンヌ型筋ジストロフィーにおける微量栄養素と病態に関する検討

○馬場 悠輔¹、高橋由布子¹、生田目禎子¹、重山 俊喜²、村上てるみ¹、中山 可奈¹、鈴木 幹也¹、田村 拓久¹、尾方 克久¹
¹国立病院機構東埼玉病院 神経内科、²国立病院機構東埼玉病院 循環器科

【目的】進行期のデュシェンヌ型筋ジストロフィー (DMD) における微量栄養素欠乏、特に心筋障害を来しうるセレン (Se) 欠乏と病態との関連を検討する。【方法】2016年1月~2022年7月に当院利用歴があるDMD患者のうち微量栄養素に関する情報が得られた51例を後方視的に観察した。血清Se中央値を境に対象をSe低値群 (L-Se群) とSe高値群 (H-Se群) に分類し、両群の臨床的特徴を解析した。【結果】対象は年齢37.0±9.4歳、男性50例、女性1例、BMI 15.6±3.2 kg/m²であった。血清Seは平均8.7±2.5 μg/dL、中央値 8.6 (7.7-10.5) μg/dLであり、血清亜鉛 (Zn, 63.5±11.9 μg/dL)、血清遊離カルニチン (41.5±24.4 μg/dL) とともに低値傾向であった。年齢はL-Se群 (37.0±7.8歳) とH-Se群 (37.0±11.0歳) に有意差なかった (p=0.99)、経口摂取 (L-Se群11.5%、H-Se群48.0%、p<0.01)、気管切開下陽圧換気 (TPPV) 導入 (L-Se群84.6%、H-Se群48.0%、p<0.01) に有意差があった。経管栄養患者における経管栄養継続期間に有意差なかった (L-Se群80.8±45.3ヶ月、H-Se群102.7±64.7ヶ月、p=0.25)。心筋障害に関し、L-Se群で血漿脳性ナトリウム利尿ペプチド (幾何平均値±幾何標準偏差) が高値 (L-Se群33.4±2.78 pg/mL、H-Se群18.9±2.65 pg/mL、p=0.047)、心臓シンチグラフィでの左室駆出率 (LVEF-pool) が低値 (L-Se群30.8±19.1%、H-Se群55.6±14.0%、p=0.020) で、心電図異常 (12誘導心電図のI, aVL, V5-6での複数の深いQ波またはHolter心電図での2連発以上の非持続性心室頻拍) が多かった (L-Se群92.0%、H-Se群66.7%、p=0.037)。L-Se群でLVEF-pool低値という結果は年齢、BMIを補正した重回帰分析でも有意であった。【結論】進行期DMD患者において、微量栄養素 (Se, Zn, カルニチン) の血中濃度が低い傾向にあり、血清Se値と非経口摂取、TPPV導入、心筋障害との関連が示唆された。多数例での検討や介入研究による、微量栄養素欠乏と臓器障害の病態解明が期待される。

Pj-019-4 Dysferlinopathy長期経過例 3例の臨床的検討

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

【目的】Dysferlinopathy (三好型遠位型ミオパチー/肢帯型筋ジストロフィー) 3例の臨床経過について検討する。【方法】Dysferlinopathyの3例 (男性1例、女性2例) を対象とした。診療録を参照して臨床所見、合併症について解析した。疾患関連遺伝子エクソーム解析あるいは全エクソーム解析を行い、発症に関連するバリエーションを同定した。【結果】病歴では、3例とも病発期より近位筋に加えて遠位筋 (2例で腓腹筋) の筋力低下を認め、四肢筋力低下/筋萎縮が緩徐に進行し、臨床的に三好型遠位型ミオパチー/肢帯型筋ジストロフィーに矛盾しなかった。遺伝学的解析では、3例ともDYSF遺伝子にc.1620C>G、p.Tyr540Terをホモ接合性に認めた。ClinVarに臨床的意義が登録されていなかったが、アレリズム度が低く (jMorp 38KJPNでは0.000090)、ナンセンスバリエーションであることから、発症に関連するバリエーションと考えられた。聴取した範囲ではそれぞれ別家系と考えられた。解析時の年齢の中央値 (最小値~最大値) は、71歳 (69~85歳)、解析時の罹病期間は56年 (52~62年)、発症時年齢は17歳 (15~23歳) であった。車椅子使用時の年齢は40歳 (40~45歳) であった。車椅子までの罹病期間は23年 (22~25年) であった。嚥下機能は比較的保たれており、食事は経口摂取であった。BNPの軽度上昇を認めたが、心機能は保たれていた。呼吸機能は、1例は罹病期間55年時に非侵襲的陽圧換気療法を導入し、1例は拘束性換気障害 (%VC 54.3%) を認めるが自発呼吸であり、1例は正常 (%VC 80.8%) であった。3例とも罹病期間50年以上であるが、高CK血症を認めた。【結論】DYSF遺伝子のTyr540Terのホモ接合性変異はdysferlinopathyの発症に関連するバリエーションと考えられる。

Pj-019-5 withdrawn

Pj-020-1 ATTRv患者に対するVutrisiranとPatisiranの有効性比較 HELIOS-A試験 Post-hoc解析

○関島 良樹¹、Michael Polydefkis²、Frank Birklein³、Davide Pareyson⁴、Marcia Waddington Cruz⁵、David Danese⁶、Kelley Capocelli⁶、Madeline Merkel⁶、Chongshu Chen⁶、John Vest⁶、David Adams⁷
¹信州大学大学院 脳神経内科、²膠原病内科、³Department of Neurology, Johns Hopkins University School of Medicine、⁴Clinic and Polyclinic for Neurology, Johannes Gutenberg University of Mainz、⁵Department of Clinical Neurosciences, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta、⁶Clementino Fraga Filho University Hospital, Federal University of Rio de Janeiro (UFRJ)、⁷Alnylam Pharmaceuticals、⁸Neurology Department, APHP, CHU Bicêtre, INSERM U1195, Université Paris-Saclay

[Objective] Assess the relative efficacy of RNAi therapeutics for ATTRv amyloidosis with polyneuropathy. [Methods] In the Phase 3 HELIOS-A study (NCT03793979), patients with ATTRv with polyneuropathy were randomized (3:1) to vutrisiran (25 mg SC, Q3M) or patisiran (0.3 mg/kg IV, Q3W). Prespecified comparisons previously established the clinical efficacy of vutrisiran vs external placebo (from the Phase 3 APOLLO study of patisiran). The HELIOS-A patisiran arm served as a reference group, and comparison of TTR reduction between vutrisiran and within-study patisiran was included as a secondary endpoint. Here, additional post-hoc analyses comparing the HELIOS-A vutrisiran and patisiran arms on clinical outcomes are reported: neuropathy impairment (modified Neuropathy Impairment Score+7 [mNIS+7]), QOL (Norfolk-QOL-DN). [Results] HELIOS-A enrolled 164 patients (vutrisiran, n=122; patisiran, n=42). TTR reduction with vutrisiran was non-inferior to that observed with patisiran (median difference [vutrisiran-patisiran] [95% CI], 5.28% [1.17, 9.25], 95% CI lower limit >10%). In the current analysis, least-squares mean (±SE) changes from baseline to Month 18 for vutrisiran and patisiran, respectively, showed similar treatment effects: mNIS+7 (0.06±1.48 vs. 1.53±2.58; p=0.6248), Norfolk-QOL-DN (-2.5±1.8 vs. -0.8±3.0; p=0.6472). [Conclusions] At Month 18, vutrisiran and patisiran showed numerically and statistically similar efficacy for treating the polyneuropathy manifestations of ATTRv. These post-hoc findings demonstrate comparable efficacy between vutrisiran and patisiran.

Pj-020-2 トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー (TTRofAP) の臨床的検討

○喜多也 志^{1,2}、幡中 典¹、田畑 昌子¹、小西 吉裕¹、加藤 信介¹、東 靖人¹、大林 光念³、山下 太郎³、安東由喜雄³、植田 光晴³、伊達 紫¹、大里 雅光⁴
¹姫路中央病院 神経内科、²県立はりま姫路総合医療センター 脳神経内科、³熊本大学 脳神経内科、⁴宮崎大学神経呼吸内分泌代謝

【目的】トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー (TTR-FAP) の臨床像を自験例で検討する。【対象および方法】2010年から2022年の間に、末梢神経障害症状がありトランスサイレチン遺伝子変異を認められた7例を対象に、家族歴、罹病期間、初発症状、神経学的所見、自律神経症状、髄液所見、TTR遺伝子検査・血清質量分析、電気生理学的所見、心アミロイドーシス所見、生検所見、治療経過を後方視的に調査した。【結果】1) 平均発症年齢55.0±16.3歳(32から70歳) 2) 家系内類症は6例、TTR遺伝子変異はVal30Met 5例、Ile107Val 2例、血清質量分析でのTTR異形ピーク5例 3) 平均罹病期間2.85±1.2年、中央値2年 3) 初発症状: 全例四肢遠位部感覚障害 4) 初診時神経学的所見: 四肢筋力低下5例、四肢表在知覚障害7例、四肢深部知覚障害3例、下肢深部腱反射消失5例 5) 経過中自律神経症状: 下痢或いは便秘5例、発作性嘔吐1例、尿閉・発汗障害1例 6) 髄液(4例): 細胞数正常例、蛋白上昇2例。末梢神経伝導検査: 運動神経軸索障害5例(脱髄性障害4例合併)、感覚神経軸索障害7例(脱髄性障害2例合併)、針筋電図(4例): 安静時放電3例、神経原性運動単位混入4例、脱神経所見1例 7) 生検病理: アミロイド沈着は胃・直腸で3例/6例、腹股脂肪は2例/5例、腓腹神経は0例/2例、心筋は0例/1例 8) 心アミロイドーシス合併は4例疑い、血清BNP有意上昇は2例のみ 9) TTR修飾治療: 5例に対しタファジス5例、パチシラン3例(前者3例、後者2例)使用も症状進行性 10) 最終Hughes Grade: 平均観察期間8.0±4.4年で1・2・3・4が各1例、6が3例(原疾患1、他疾患2) 【結論】TTR遺伝子変異が同じでも発症年齢や臨床型など表現型は異なる。

Pj-020-4 ATTRvアミロイドーシス患者の難治性下痢に対するコレステミドの有効性・安全性の評価

○望月 祐介¹、加藤 修明¹、矢崎 正英²、桑原 直子³、中川 沙織³、関島 良樹¹
¹信州大学医学部脳神経内科、リウマチ・膠原病内科、²信州大学バイオメディカル研究所、³新潟薬科大学薬学部薬品分析化学研究室

【目的】ATTRvアミロイドーシスは難治性下痢症をひき起こすことがあり、下痢症を改善可能な薬剤が強く求められている。コレステミドは高コレステロール血症に対して保険認可されている胆汁酸吸着剤であるが、経験的に胆汁性下痢症に対する有効性が知られている。既存の対症療法薬で制御困難な下痢症を有するATTRvアミロイドーシス患者に対するコレステミドの有効性と安全性を評価する。【方法】下痢症に対する既存の対症療法薬で制御困難な下痢症状(ブリスリム便形状スケール6以上)を有するATTRvアミロイドーシス患者に対して下痢時にコレステミド500mgを1回3錠内服し、下痢便の回数(回/week)、下痢便の割合、自覚症状、mBMI、およびEQ-5D-5Lを前観察期間と投薬期間とで比較検討した。【結果】対象者の平均年齢は53歳(36歳-73歳)、男性6名(75%)、女性2名(25%)。遺伝子型はV30M 5名、非V30M 3名。下痢便の回数(Mean±SD)は7.68±4.08から5.26±3.55へ有意に改善した(P=0.044)。しかし、下痢便の割合やmBMI、EQ-5D-5Lは投薬前後で有意差を認めなかった。また、投薬に伴う有害事象は認めなかった。【結論】コレステミドはATTRvアミロイドーシス患者の下痢症状に対して有効な可能性があるが、さらに多数例での検討が必要である。なお本研究は当院倫理委員会の承認を得て行った。

Pj-020-6 11C-Pittsburgh B-PETを用いたパチシラン治療効果の検討

○高曾根 健¹、望月 祐介¹、高橋 佑介¹、吉長 恒明¹、加藤 修明¹、柳澤 新²、矢崎 正英³、小口 和浩³、関島 良樹¹
¹信州大学医学部 脳神経内科、リウマチ・膠原病内科、²信州大学医学部画像医学教室、³信州大学バイオメディカル研究所神経難病センター、⁴慈泉会脳画像研究所/相澤病院PETセンター

【目的】遺伝性ATTR (ATTRv) アミロイドーシスはトランスサイレチン (TTR) 遺伝子変異に起因する常染色体優性の遺伝性疾患である。本症は全身組織にアミロイドが沈着することで末梢神経障害、自律神経障害、心筋症など引き起こす。治療としては肝移植やTTR四量体安定化薬に加えてTTR mRNAを標的とした低分子干渉RNA製剤であるパチシランが開発され、その有効性が期待されている。また、近年¹¹C-Pittsburgh B-PET Imaging (PiB-PET) などのアミロイドイメージングで全身のアミロイド沈着を評価することが可能となり、当科では特に若年発症のV30M型ATTRvアミロイドーシス患者(ATTRV30M)においてPiB-PETが病変の検出に優れていることを過去に報告した。本研究の目的は、アミロイドイメージングを用いてパチシランの治療効果を検討することである。【方法】5名の若年発症ATTRV30Mアミロイドーシス患者をパチシラン導入前と導入2年後において評価した。PiB-PET Imagingを用いて心臓PiB集積量(MBR=myocardium/background ratio)を測定した。また、血液検査ではNT-proBNP、BNP、心臓超音波検査では左室後壁厚(LVPW)、心室中隔壁厚(IVS)、左心駆出率(EF)、E/e'の導入前後での変化率(%)を評価した。【結果】パチシラン導入時の年齢は、31.6±4.8歳(性別は男性4名、女性1名)、MBR (Mean±SD) はすべての症例でパチシラン導入前(4.16±1.28)から導入2年後(3.00±0.58)で減少した。一方で、他項目の変化率に一定の傾向はみられなかった(変化率の範囲はNTproBNP -51~49、BNP -100~34、LVPW -23~13、IVS -15~23、EF -9~3、E/e' -25~15)。【結論】パチシランによる治療で心筋のアミロイド沈着は減少する。PiB-PETは血液検査や心臓超音波検査より鋭敏に治療効果を評価できる可能性がある。

Pj-020-3 腱反射亢進を認める遺伝性ATTRアミロイドーシスの臨床的特徴の検討

○野崎 一郎、池田 篤平、小松 潤史、坂下 泰浩、島 綾乃、柴田修太郎、篠原もえ子、小野賢二郎
金沢大学大学院 脳神経内科学

【目的】遺伝性ATTRアミロイドーシスは末梢神経障害を呈する疾患であるが、腱反射亢進を示す症例が存在する。腱反射亢進の臨床的特徴を検討した。【方法】p.Val50Met変異を有する遺伝性ATTRアミロイドーシス症例について、初診時の腱反射亢進の有無別に、栄養指標としてmodified BMI (mBMI)、神経障害の指標としてNIS-LL、MRC sum score、握力、compound autonomic dysfunction test (CADT) について治療開始から最終フォローアップ時点までの変化量を検討した。【結果】p.Val50Met変異を有する遺伝性ATTRアミロイドーシス症例は8例で、そのうち腱反射亢進症例は3例であった。症例1: 発症時45歳、女性。治療開始12年後の各スコアの変化量は、mBMI +104、NIS-LL +6、MRC sum score -3、握力 +10.1/+6.9 kg (右/左)、CADT +1であった。症例2: 発症時55歳、男性。治療開始1年後の各スコアの変化量は、mBMI +171、NIS-LL 0、MRC sum score 0、握力 +2.8/-1.0 kg (右/左)、CADT -3であった。症例3: 発症時50歳、男性。治療開始12年後の各スコアの変化量は、mBMI -65、NIS-LL +16、MRC sum score -10、握力 -23.0/-21.5 kg (右/左)、CADT -1であった。腱反射の減弱・消失症例は5例(発症年齢の中央値 64歳、男:女 = 2:3、中央観察期間 5年)で、各スコアの変化量の中央値は、mBMI -30、NIS-LL +15、MRC sum score -6、握力 -10.5/-8.7 kg (右/左)、CADT -1であった。【結論】腱反射亢進を認める遺伝性ATTRアミロイドーシス患者の中には栄養状態、神経症状の進行が比較的軽度な例が存在する。

Pj-020-5 ATTR Tyr114Cysアミロイドーシスに対するパチシランの治療効果の検討

○野村 隼也、三隅 洋平、植田 光晴
熊本大学病院 脳神経内科

【目的】遺伝性ATTRアミロイドーシスは、遺伝的に変異を起こしたトランスサイレチン (TTR) がアミロイドを形成し、全身諸臓器に沈着することで、末梢神経障害、自律神経障害、心症候、眼症候、中枢神経症候など多彩な臨床症状を呈する。近年、本疾患に対する治療法として、遺伝子サイレンシング療法であるsiRNA (パチシラン) が臨床応用されている。本研究では、眼・髄膜型であるATTR Tyr114Cysアミロイドーシスに対する、パチシランの治療効果を検討する。【方法】当科でパチシランを導入したATTR Tyr114Cysアミロイドーシス5症例(41.0±5.1歳)を対象として、Kumamoto score、nerve conduction studies (NCS)、sudocan、心筋マーカー(BNP、hs-TnT)、心エコー (IVSTd、E/e')、MIBG心筋シンチ、髄液検査、頭部造影MRI、眼科評価を行い、パチシラン治療前後で各種評価項目を比較した。【結果】パチシランの投与期間は、1.0±0.08年であった。全例で血中TTR濃度は治療後に低下した(p=0.0002)。5症例のうち4症例で、硝子体混濁を認め治療後も増悪した。5症例のうち1症例で、治療後の頭部造影MRIで新たな髄膜病変を認めた。その他の評価項目に関しては、治療後で増悪を認めなかった。【結論】ATTR Tyr114Cysアミロイドーシスにおいて、眼・中枢神経症候以外の症候に対してパチシランの進行抑制効果があると考えられるが、治療中に眼・中枢神経症候の増悪に注意が必要である。

Pj-021-1 帯状疱疹性神経障害の臨床的特徴

○布施純史郎、柳澤 哲朗、鈴木絵理佳、浅野 剛平、野原 太陽、加藤 智之、荒木 周、両角 佐織、安井 敬三
日本赤十字社愛知医療センター 名古屋第二病院 脳神経内科

【目的】帯状疱疹ワクチンが2016年に、アメナメビルが2017年に、FilmArray®髄膜炎・脳炎パネルが2019年に認可されるなど帯状疱疹関連の診療は近年新たな段階に移行している。帯状疱疹性神経障害の発生率とその特徴について検討した。【方法】2021年10月から2022年9月に当院に入院した帯状疱疹性神経障害10例の臨床的特徴をまとめ、その臨床像について検討した。【結果】発症病型と帯状疱疹の部位は髄膜炎が7例(頭部1例、頸部1例、体幹部4例)、髄膜脳炎が1例(体幹部)、神経根炎が2例(頭部)であった。髄液細胞数や蛋白の中央値はそれぞれ85/μL (21-997)、77 mg/dL (48-562)であった。発症時の年齢の中央値は69歳(25-89)であり、入院前の帯状疱疹治療は3例が未治療、7例がアメナメビルを使用されていた。入院後の治療は全例でアシクロビル点滴投与を行い、退院時mRSが入院時に比して2段階の低下を2例で認めたが他の症例では0-1段階の低下であった。【結論】調査期間ではアメナメビル使用下で髄膜炎症例が多数みられ、体幹部帯状疱疹に合併した髄膜炎症例が多く認められた。アメナメビルは腎機能に応じた用量調整が不要である点が注目されているが、髄液移行性の低さが懸念される。腎機能が良好でアシクロビル脳症のリスクが低い症例では、神経障害の発症を予防する観点からアメナメビル以外の治療を検討した方がよいと考えられる。

Pj-021-2 帯状疱疹性髄膜炎における神経後遺症予後因子の検討

○石代優美香、柿沼 佑樹、加藤 悠太、久保田怜美、森 友紀子、黒田 岳志、村上 秀友
昭和大学医学部内科学講座 脳神経内科学部

【目的】水痘・帯状疱疹ウイルス (VZV) は、再活性化を起こし帯状疱疹を生じる。併発症である帯状疱疹性髄膜炎は、一部に神経症状を残すことが知られており、患者のQOLを著しく低下させるが、その予後因子の検討は少ない。本研究では、入院加療を行った帯状疱疹性髄膜炎患者において、患者背景・臨床検査所見・治療内容を後方視的に調査し、神経後遺症の予後因子を検討した。【方法】2018年1月1日から2022年8月31日までに帯状疱疹性髄膜炎で入院した患者を対象とし、診療録から患者背景、入院時臨床症状、検査項目 (血液、髄液検査)、治療内容および後遺症 (退院時の神経症状) を抽出し、神経症状を後遺する予後因子を検討した。【結果】対象は54例 (男性34例、女性20例、平均年齢53.5歳)、基礎疾患を有する症例は31例であった。全例のうち21例 (37.0%) が三叉神経痛9例、顔面神経麻痺5例、胸腰椎領域神経痛5例、膀胱直腸障害2例、右上肢不全麻痺1例、滑車神経麻痺1例、外転神経麻痺1例、認知機能低下1例) で神経後遺症をきたした。t検定では神経後遺症を有する全患者群または三叉神経痛を後遺する患者群と、神経後遺症のない患者群の2群間で、年齢、血液検査 (CRP、Cr値)、髄液検査 (細胞数、蛋白質濃度、IgG index、VZV PCR値)、治療開始日数に有意差はなかった。またカイ二乗検定では、三叉神経痛を後遺する群は有意に高齢者であった (p<0.001)。三叉神経痛の後遺についての、基礎疾患の有無、治療開始日数、髄液IgG index、メコバミン使用の有無、神経疼痛薬の使用の有無を考慮したロジスティックス回帰解析では、基礎疾患 (p=0.0163、オッズ比13.4、95% CI 1.109-165.1)、神経疼痛薬の使用 (p<0.001、オッズ比 0.0079、95% CI 0.00031-0.199) が関連していた。【結論】神経後遺症としては神経障害性疼痛が多く、特に基礎疾患のある患者では、早期の神経疼痛薬の導入で神経予後の改善が期待できる。

Pj-021-3 水痘-帯状疱疹ウイルス感染症による神経合併症に関する臨床的検討

○高宮 資直¹、石田 将大²、中野由美子³、表 芳夫¹、奈良井 恒¹、真邊 泰宏¹
¹国立病院機構 岡山医療センター 脳神経内科、²倉敷中央病院 脳神経内科、³岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 脳神経内科学

【目的】水痘-帯状疱疹ウイルス (varicella-zoster virus: VZV) 感染症に伴う神経障害に関して、経験した症例をまとめて報告する。【方法】2014~2022年にかけて、当科で経験したVZV感染症の神経合併症と考えられた10症例の臨床データより考察する。【結果】10症例の内、6症例が髄膜炎 (内、2症例で髄膜炎尿閉症候群、1症例でRamsay Hunt 症候群を併発)、2症例が脊髄炎、1症例が髄膜炎、1症例が多発性骨髄腫であった。基礎疾患としては髄膜炎症例で多発性骨髄腫に対して化学療法を長期継続中、髄膜炎の1症例で関節リウマチ (メトトレキサート、プレドニゾロン長期服用中)、1症例で前立腺癌 (ビカルタミド服用のみ)、また髄膜炎2症例と脊髄炎1症例で糖尿病を有していた。帯状疱疹出現から神経合併症発症までの期間は、脊髄炎2症例 (42、45日) を除いて中央値4.1 [1-9] 日であった。また入院時の髄液細胞数は同じく脊髄炎2症例 (1、2/μL) を除いて中央値58 [1-377]/μL、蛋白濃度は脊髄炎2症例 (23、28 mg/dL) を除いて中央値66.5 [49-137] mg/dLであり、脊髄炎と他の臨床病型との乖離が目立った。治療はアシクロビル静注およびステロイドパルス療法を行い、全症例で比較的良好な病状の改善を認め、臨床病型によっても明らかな予後の差異は認めず比較的良好であったが、Ramsay Hunt 症候群を併発した症例では顔面麻痺が、髄膜炎尿閉症候群を発症した症例では尿閉が遺残した。【結論】VZV感染症に伴う神経合併症は多彩であるが、脊髄炎は帯状疱疹出現から遅れて発症し、髄液所見は炎症に乏しい傾向が認められ、他の臨床病型とは発症機序を異にする可能性が推察された。

Pj-021-4 アメナメビルが浸透した本邦における帯状疱疹の神経合併症の治療経験

○大竹 悠介、柳田 美晴、河野 達啓、細井 泰志、伊藤 充子
浜松医療センター 脳神経内科

【目的】帯状疱疹後の髄膜炎、segmental zoster paresis (SZP)、脊髄炎、脳炎は帯状疱疹の神経合併症である。本邦ではアメナメビルが広く用いられるが、髄液移行性が低い点に注意が必要である。またアメナメビル服用に生じた神経合併症の報告は少ない。【対象】2020年1月より2022年10月までの期間、当科で治療を行った19歳から91歳までの帯状疱疹の神経合併症の11例 (男性8名、女性3名) を報告する。【結果】65歳以上の高齢者が多く、髄膜炎が4例、SZPが4例、脊髄炎が2例、脳炎が1例であった。精神疾患、脳梗塞、悪性腫瘍などの基礎疾患が多く、アメナメビルが11例中7例と広く用いられていた。【髄膜炎】意識障害、髄膜刺激徴候がみられ、髄液中のVZV-PCR検査は陽性で、予後は良好であった。【SZP】帯状疱疹の発症から2~25日後に麻痺が発症し、平均21日で当科を受診した。髄液のVZV-PCR検査を行った全例で陰性で、治療後は、筋力低下の改善がみられた。【脊髄炎】症例1) 54歳男性。右胸部の帯状疱疹で発症し、1週間後に臍部から両下肢への異常感覚が出現した。胸髄 (Th2-7) の中心部にT2WIで高信号域がみられた。症例2) 91歳女性。右肩から背部にかけての帯状疱疹後に右上肢の近位筋の麻痺を発症した。頸髄中心部 (C4-5)、右棘上筋から棘下筋、肩甲下筋にかけてT2WIで高信号域がみられた。【脳炎】87歳男性。右眼部に帯状疱疹を発症後1週間後、小刻み歩行となり、急激に認知機能が低下した。髄液細胞数増多、VZV-PCRは陽性であった。頭部MRIや髄液の異常はなく、帯状疱疹による髄膜炎と判断した。アメナメビル服用に生じた神経合併症に対しても、アシクロビル、またステロイドパルスの併用で軽快が得られた。【結論】本邦では広くアメナメビルが用いられるが、帯状疱疹の神経合併症を起こしやすい基礎疾患のある高齢者には当初より髄液移行性のある薬剤から始める事も選択肢であり、今後の症例の蓄積が必要である。

Pj-021-5 下位脳神経麻痺を来したzoster sine herpete3例の検討

○下村 雅浩、小田 哲也、岡山 公宣、都留 朝希、久後 啓介、上月 惇、橋本 黎、細見 雅史、濱口 浩敏
北播磨総合医療センター

【目的】水痘帯状疱疹ウイルス (VZV) の初感染や再活性化による脳神経障害では、第Ⅶ・Ⅷ神経が障害されるRamsay-Hunt 症候群が有名だが、下位脳神経を障害する症例も報告されている。中でも皮疹を伴わないものはzoster sine herpete (ZSH) と呼ばれ、診断に難渋することが多い。当院で経験した3例の臨床的特徴について検討する。【方法】2013年から2022年にかけて当院で皮疹を伴わない下位脳神経障害を来したZSHと診断した3例を後方視的に検討した。【結果】3例のうち、男性2例、女性1例であり、年齢は33-76歳であった。初発症状は、嚥下障害2例、構音障害1例であった。いずれも頭痛や側頭部痛を認めたが、皮疹は認めなかった。全例で片側の軟口蓋挙上不良を認め、2例で嚙声を、1例で開鼻声を認めた。また1例では入院1週間後に顔面麻痺の出現も認めた。耳鼻咽喉科での評価にて、全例で片側声帯麻痺を認めており、麻痺側はいずれも頭痛・側頭部痛と同側であった。症状の寛解までは2ヶ月-8ヶ月と幅があり、嚥下障害が目立った2例の内1例では胃腸造設を行った。血液検査では、血清中のVZV IgM陽性例が2例、ペア血清でVZV IgGの4倍以上の上昇を認めた例が1例であった。髄液検査を施行した2例中1例で髄液中のVZV DNA PCR陽性と判明した。また全例で頭部MRIを全例で施行し、明らかな異常所見を認めなかった。髄液中VZV DNA PCR陽性例についてはアシクロビル点滴を行い、2回陰性を確認し終了した。他の2例では1週間後のパラシクロビル内服を行った。また2例でステロイドパルス療法を追加で行った。【結論】ZSHは早期診断が難しい。治療介入が遅れることで重大な後遺症が生じる恐れがあるため、急性発症の多発性脳神経障害では皮疹を認めない場合でも、VZV感染症の可能性を考慮し積極的に治療介入を開始すべきである。

Pj-022-1 内側頭葉てんかんの頭皮上脳波の発作時DC shiftsとHFOsの臨床的特徴

○安達 智美¹、十川 純平²、小林 勝哉¹、友田 陽子¹、梶川 駿介³、松橋 眞生⁴、高橋 良輔¹、池田 昭夫¹
¹京都大学大学院医学研究科臨床神経学、²京都大学大学院医学研究科呼吸管理睡眠制御学、³国立病院機構京都医療センター脳神経内科、⁴京都大学大学院医学研究科てんかん・運動異常生理学

【目的】発作時DC shiftsと発作時HFOsは発作焦点の同定における新たなバイオマーカーとして期待されている。両者は、頭蓋内脳波では多数例で検討されているが、頭皮上脳波での報告は少ない。そこで、内側頭葉てんかん (MTLE) 患者を対象に、頭皮上脳波の発作時DC shifts/HFOsの特徴を検討した。【方法】当院当科の長時間ビデオ脳波データベースの一部 (2019年9月~2022年7月) から、臨床的に診断が確定したMTLE患者の発作時脳波を解析した。1回のみ発作記録の患者と、従来法の発作時脳波起始 (cEEG onset) が明確でない患者は除外した。発作時DC shiftsの解析条件は、平均基準電極法を用い、時定数を2秒に設定し、1画面60秒表示 (cEEG onsetを0とし±30秒) とし、発作時DC shiftsの定義は周波数0.1Hz未満、振幅50μV以上、陰性または陽性の3秒以上持続する電位とした。発作時HFOsの解析条件は、平均基準電極法を用い、1画面30秒表示 (cEEG onsetを0とし±15秒) とした。時間広域周波数帯域脳波解析ソフトを用い、周波数解像度5~10Hz、周波数帯域0~200Hzで短時間フーリエ変換を行い、時間周波数解析を行った。発作時HFOsの定義は、周波数80Hz以上、背景活動から突出したバンド活動とした。また、周波数30~80Hzの活動をfast activities (FAs) とした。発作時DC shiftsと発作時HFOs/FAsは、2人の脳神経内科医で再現性を確認した。【結果】MTLE患者14人を解析した。年齢は35歳±11.4歳 (平均±標準偏差)、男性3人、焦点側は左8人、右5人、両側1人であった。発作時DC shiftsは14人中4人 (28.6%) に、発作時FAsは1人 (7.1%) に認められた。【結論】MTLE患者において、発作時DC shiftsと発作時FAsは頭皮上脳波で記録され、局在はcEEG onsetに一致した。cEEG onsetと異なる手法として焦点同定に役立つ可能性がある。

Pj-022-2 発作間欠期てんかん性放電による背景脳波の変化を機械学習にて検出する試み

○山口 高弘¹、岡留 敏樹¹、向野 隆彦¹、上原 平^{2,3}、下川 能史⁴、重藤 寛史⁵、磯部 紀子¹
¹九州大学大学院医学系学府神経内科学分野、²国際医療福祉大学成田病院脳神経内科、³福岡山王病院、⁴九州大学大学院脳神経外科、⁵九州大学大学院医学研究科保健科学部門検査技術科学分野

【目的】発作間欠期てんかん性放電 (IED) による背景脳波の変化を、機械学習を用いて検出する。【方法】当院で2005年から2021年までに頭蓋内・頭皮上脳波同時記録を行い、術後予後良好 (Engel Ia) なてんかん患者6名と、コントロールとして長時間ビデオ脳波モニタリング検査を受けた非てんかん患者17名を対象とした。頭蓋内脳波にて出現しているIEDを目視で同定し、さらに他のIEDから2秒以上離れているIEDのみを用いて、頭皮上脳波のIED出現前1秒、後1秒を切りとったエポックを作成した。頭皮上脳波でもIEDを同定できるエポックを除外し、739個のエポックを解析した。コントロールからも同数のエポックを作成し、特徴量を電極ごとに計算した。サポートベクターマシンで分類し、クロスバリデーション法で有用性を確認した。また、分類に最も寄与した特徴量について検討した。【結果】正解率は0.86、適合率は0.88、再現率は0.82と良好な結果が得られた。【結論】頭皮上脳波において、発作間欠期てんかん性放電による背景脳波の変化を機械学習にて検出できる可能性が示唆された。

Pj-022-3 高齢発症でてんかん症例における初回脳波及び長時間ビデオ脳波モニタリング検査の評価

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

【目的】高齢発症でてんかん症例は発作症状に気づかれにくく、更には自身で発作症状をうまく表現できない時もあり診断に苦慮することが多い。高齢発症でてんかん症例における初回外来脳波検査及び長時間ビデオ脳波モニタリング検査の特徴及びてんかん性異常所見の検出率について検討する。【方法】対象は2020年4月1日から2022年9月30日までの期間に当院の外来を受診し、最終的に65歳以上で発症したてんかんの診断となった症例。発症年齢、受診時年齢、性別、初発症状及び他の発作症状、併存疾患、当院初診時もしくは前医受診時の外来脳波所見、当院での長時間ビデオ脳波モニタリング検査 (VEEG) における発作時及び発作間欠期の脳波所見について検討した。【結果】症例数は15例 (男性8例、平均発症年齢は70.6 ± 4.7歳であった。初診時に当院外来で脳波検査を受けたのは14例、前医受診時に脳波検査を受けたのは1例であった。15例全員にVEEG検査を行った。初発発作の発作型は意識減損発作が10例、焦点起始両側強直間代発作が5例であった。経過中に記憶が抜けるなどの記憶力低下を自覚もしくは指摘されたのは7例であった。併存する精神神経疾患はパーキンソン病が1例、うつ病が1例であった。当院初診時もしくは前医受診時の外来脳波で発作間欠期でてんかん性異常所見を呈したのは9例であった。VEEGでは、臨床症状を伴う発作時脳波が捕捉されたのが6例、発作時脳波のみの潜在性発作が1例、また発作間欠期でてんかん性異常所見を認められたのは13例であった。VEEGで捕捉された発作は6例とも意識減損発作であった。【結論】初診時の通常脳波検査でてんかん性異常所見がみられない場合でも、VEEGを施行することで実際の発作を確認出来る機会があるだけでなくてんかん性異常波の捕捉率が高くなる。VEEGは高齢発症でてんかんの診断や評価に有用であることが示された。

Pj-022-4 長時間ビデオ脳波検査による心因性非てんかん性発作の診断の有用性

○木村 友彦¹、小玉 聡¹、代田悠一郎^{1,2}、濱田 雅¹、渡辺 雅子³、戸田 達史¹
¹東京大学医学部附属病院脳神経内科、²東京大学医学部附属病院検査部、³新宿神経クリニック

【目的】心因性非てんかん性発作 (psychogenic nonepileptic seizures; PNES) は、脳の異常な電氣的興奮とは無関係に、てんかん発作と似た症状をきたす状態を指す。今回、長時間ビデオ脳波検査 (long-term video electroencephalography; LVEEG) によりPNESと診断した症例の臨床的特徴について検討した。【方法】2017年6月から2022年10月に施行したLVEEGでPNESと診断した症例を抽出し、背景因子や発作の特徴、退院後の転帰について検討した。PNESの判断は、てんかん専門医を含む2名で行った。【結果】対象期間中にLVEEGは97例で実施し、そのうち12例 (12.4%) をPNESと診断した。12例の平均年齢は30.0歳 (中央値: 26.5歳)、女性が8例 (66.7%) であった。知的障害との合併は6例 (50%)、1回の発作持続時間は9例 (75%) で5分以上であった。発作症候は多様であったが、いずれも咬舌・打撲傷・失禁は認めなかった。もともと抗てんかん薬を内服していた9例のうち真のてんかん発作も有していたと判断した症例は6例 (66.7%) で、3例はPNES単独と判断した。また9例中6例 (66.7%) では抗てんかん薬の減量が可能であった。PNESの告知を行うのみで発作頻度が著明に減少した症例が2例存在した。【結論】今回検討したPNES症例の特徴は既報とおおむね一致していた。また一般にPNESは治療が難しいとされているが、当科ではPNESの診断を確定・告知したことで、多くの症例において抗てんかん薬の減量が出来、一部は自然寛解していた。PNESを疑う症例に対して早期にLVEEGを施行し診断をつけることで、抗てんかん薬の使用を節する可能性が示された。

Pj-022-5 非けいれん性でてんかん重積における周期性放電の電気生理的転帰関連因子の探索

○甲田 一馬¹、十河 正弥¹、木村正夢嶺¹、森本 耕平¹、的場 健人¹、古東 秀介¹、千原 典夫¹、関口 兼司¹、影山 恭史²、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兵庫県立尼崎総合医療センター脳神経内科

【目的】非けいれん性でてんかん重積 (NCSE) において、周期性放電 (periodic discharge; PD) を伴う症例は転帰が不良であることが報告されている。一方で、PDを伴う場合でも比較的転帰良好である症例も存在する。本研究では、PDを呈した症例における脳波上の転帰関連因子を探索した。【方法】2012年3月から2022年2月までに当院及び共同研究施設に入院した患者で、NCSEを疑いルーチン脳波検査を施行した症例のうち、electrographic seizureを伴わず、PDを示した55症例を対象とした。30~60分の記録のうち、16電極の平均基準導出法 (Av) と耳朶基準電極導出 (Ref) を用いて、瞬目や筋電図のアーチファクトを含まない60秒を切り出し、周期性成分の振幅が最大および最小となる電極について、周波数解析および統計的特徴量を算出した。転帰は退院時のmRS scoreが1-3であるものを良好群とした。【結果】転帰良好群は13例、不良群は42例であった。振幅が最大の電極については、60秒間の各サンプル点における振幅の中央値が小さい (負の値) ものが転帰良好であった (U検定p=0.003 (Av), p=0.036 (Ref))。振幅が最小の電極については、 α 帯域と徐波 (1-6Hz) 帯域のパワーの比がより大きいものが転帰良好であった (U検定p<0.001 (Av, Ref))。これら2変数を説明変数として二項ロジスティック回帰分析を行ったところ、有意なモデルが得られ (p<0.001 (Av, Ref), 的中率86.3%)、各変数も有意 (p=0.028, p=0.048 (Av), p=0.047, p=0.005 (Ref)) であった。【結論】周期性放電の振幅が最小の電極における α 帯域のパワーは、残存する脳機能を反映しているものと考えた。最大の電極における振幅は周期性放電に後続する陰性電位と関連している可能性がある。回帰分析の結果から、これらは独立して転帰に関連していると考えられた。

Pj-022-6 地方の2次医療機関のてんかん診断におけるArterial Spin Labeling (ASL) の有用性の検討

○森 拓馬¹、中村 友紀^{1,2}、尾山 琴海¹、田邊 肇¹
¹川内市医師会立市民病院、²鹿児島大学病院

【背景】当院は人口約11万2000人の医療圏における神経救急の役割を担っており、脳血管障害を始め、様々な症例を経験するが、救急現場での脳波検査が施行できず、脳血管障害とてんかんの鑑別に苦慮する場合も多い。今回、地方医療の救急現場でのてんかん診療のASLの有用性を含めて後方視的に検討を行った。【目的】当院の救急現場における頭部MRI検査でのASLでてんかん患者における有用性について検討する。【方法】2022年4月~2022年10月までに当科に入院したてんかん症例13例について症状 (発作形式)、原因、誘因、検討、血液データ、画像所見、脳波所見、抗てんかん薬の選択、退院時転帰などについて検討を行い、ASL所見との関連について検討した。【結果】症例13例 (平均56歳 (±23.6歳, 16-86歳)、男性7例、女性6例) であった。症状は強直間代発作が9例、意識障害が1例、失語症が3例だった。発作の原因は脳血管障害・頭部外傷後が5例 (脳梗塞、脳出血、くも膜下出血、脳挫傷、硬膜下血腫それぞれ1例)、ヘルペス脳炎後が1例、不明が7例だった。発作の誘因としては睡眠不足・疲労・ストレスが4例、抗てんかん薬の減薬が1例、感染症 (COVID-19含め) が4例、その他 (手術、飲酒など) が3例、誘因不明が1例だった。脳波で異常所見を認めた症例は10例 (76.9%) であり、来院時の画像検査のASLでは7例 (53.8%) に局所的な過灌流を認めた。特に失語症を呈した3例では3例ともに左側頭葉の血流上昇を認めた。【結論】てんかんの診断にASLは有用と考えられ、緊急での脳波検査や核医学検査などの実施が難しい地方の2次医療機関の救急現場ではASLの画像の意義が大きく、脳血管障害との鑑別にも有用である。また、ASLでの過灌流は皮質に多くみられ、皮質症候 (失語症など) を呈する場合には臨床症候と画像所見が合致することが多い可能性がある。

Pj-023-1 東日本大震災被害地域の岩手県沿岸における頭痛リスク因子研究-2012-2020年の変遷

○石橋 靖宏¹、工藤 雅子²、前田 哲也²、下田 陽樹³、坂田 清美³、小川 彰¹
¹北上済生会病院 脳神経内科、²岩手医科大学 脳神経内科・老年科、³岩手医科大学衛生学公衆衛生学、⁴岩手医科大学

【目的】東日本大震災後における頭痛合併頻度と頭痛との関連因子の変化を検討する。【方法】厚生労働科学研究費補助金「岩手県における東日本大震災被災者の支援を目的とした大規模コホート研究」の一環として、頭痛に関する問診を2012年から2020年まで行った。対象者は2012年から2020年までの期間それぞれ5897名、5573名、5383名、5308名、5061名、4881名、4730名、4586名、4291名であった。①年齢、②性別、③精神的因子 (ストレス、K6、睡眠障害)、④メタボリック症候群、⑤喫煙習慣、⑥飲酒習慣、⑦運動習慣、⑧住居 (仮設住宅居住経験など)、⑨震災による心的外傷後ストレス障害 (PTSD) 関連因子、⑩ソーシャルネットワーク因子 (友人の有無など) について、頭痛を持つ群と持たない群との違いを調査した。【結果】頭痛の頻度は2012年から2020年にかけて25.5%から14.7%へと有意に減少した。頭痛を持つ群は持たない群に比較して調査期間を通して若年で、女性に多く、精神的因子、PTSD関連因子を持つ頻度が高く、メタボリック症候群、飲酒習慣、運動習慣を持つ頻度が低かった。仮設住宅、避難所居住経験を持つ頻度は頭痛を持つ群でそれぞれ2015年、2016年までは高く、以後は差を認めなかった。友人を持つ頻度は2012年には両群で差を認めなかったが、2013年からは頭痛を持つ群で低かった。【結論】仮設住宅、避難所居住経験は頭痛の関連因子と考えられたが、震災後45年で関連性を認めなくなってきた。震災に関連するPTSD、ソーシャルネットワークは震災後9年を経過しても頭痛との関連因子である。

Pj-023-2 東日本大震災被害地域の岩手県沿岸における片頭痛リスク因子研究-2012-2020年の変遷

○工藤 雅子¹、石橋 靖宏²、前田 哲也²、下田 陽樹³、坂田 清美³、小川 彰¹
¹岩手医科大学 脳神経内科・老年科分野、²北上済生会病院 脳神経内科、³岩手医科大学衛生学公衆衛生学、⁴岩手医科大学

【目的】東日本大震災被害地域の居住者において片頭痛の関連因子を検討する。【方法】厚生労働科学研究費補助金「岩手県における東日本大震災被災者の支援を目的とした大規模コホート研究」班では被災者の健康に関する追跡調査を行っている。この研究の一環として、頭痛に関する問診を2012年から2020年まで行い、片頭痛に関連する因子を検討した。対象者は2012年から2020年までの期間それぞれ5905名、5577名、5385名、5309名、5063名、4884名、4733名、4588名、4291名であった。精神的因子 (ストレス、K6、睡眠障害)、住居因子 (避難所や仮設住宅居住経験)、メタボリック症候群、喫煙習慣、飲酒習慣、運動習慣、震災による心的外傷後ストレス障害 (PTSD) 関連因子、ソーシャルネットワーク因子 (友人の有無など) について片頭痛を持つ群と持たない群との違いを検討した。【結果】頭痛の有無が判明している被験者のうち片頭痛を有する率は2012年から2019年にかけてそれぞれ2.2%、1.9%、2.0%、1.6%、1.9%、1.6%、1.5%、1.6%、1.4%で、徐々に減少傾向にあった。片頭痛群は若年で、女性、精神的因子を持つ頻度が高く、メタボリック症候群、飲酒習慣の頻度が低かった。PTSD関連因子を持つ頻度は片頭痛群で2019年までは高かったが2020年には差を認めなかった。住居因子は2017年以降は認めなくなかった。運動習慣には差が無かった。ソーシャルネットワーク因子の影響は2013年から2017年まで強かったが2018年以降は低下してきている。【結論】PTSD関連因子、ソーシャルネットワーク因子、住居因子は片頭痛の関連因子であるが、その影響は次第に減少してきている。

Pj-023-3 思春期頭痛の臨床的特徴：当院頭痛外来患者 34 例の検討

○関谷可奈子、高橋 真実、青山あずさ、穂苅万李子、野崎 洋明、他田 正義、佐藤 晶、五十嵐修一
新潟市民病院 脳神経内科

【目的】思春期頭痛の特徴と診療上の留意点を明らかにするために、当院頭痛外来における10代患者の、思春期の頭痛の病型、起立性調節障害 (OD) 併存の割合、予後因子について検討した。【方法】2018年10月から2022年6月までに当院頭痛外来を受診した10代患者34例 (13歳-19歳、男15例女19例) の臨床情報を後方視的に調査した。【結果】病型では片頭痛が68% (OD・緊張型頭痛合併例含む)、緊張型頭痛5%、OD単独16%。その他の頭痛には、てんかん性頭痛、副鼻腔炎、自己免疫性脳炎があった。薬剤使用過多による頭痛 (MOH) の例はなかった。慢性連日性頭痛は全体の約20%であった。OD合併率は52% (18例/34例) で、ODの有病率 (中学生15-25%、高校生20-30%、日本学校保健会) より高かった。サブタイプ分類では体位性頭脈症候群 (POTS) が最も多く、15例/18例であった。予後は、最終23%、かかりつけ医へ逆紹介23%、頭痛外来通院中29%、精神科へ紹介6%であった。経過良好群 (頭痛減少、日常・学校生活への支障少ない) は72%で、この群の特徴として、ODの合併がないかあっても軽度、連日性頭痛でない、不登校がない、ことが挙げられた。経過不良群 (頭痛不変・増悪、不登校持続、生活への支障大) は27%で、この群の特徴として、うつ・不安障害など精神疾患の合併、長く不登校、連日性頭痛、身体的重症度の高いODの合併、受験など心理社会的要因が強い、が挙げられた。【結論】頭痛外来では難治性の思春期頭痛に遭遇することが多い。適切に対応するためには、思春期頭痛の特徴を認識することが重要である。特にODは見逃されていることが多く、思春期頭痛診療では片頭痛のみならずODの適切な診断と対応が必要である。また頭痛の背景にある心理社会的要因に対して、家庭・学校・心理士・小児科医・精神科医など複数機関・多職種との連携が重要であり、思春期特有の対応の難しさや課題も多い。

Pj-023-4 COVID-19 罹後や新型コロナワクチン接種後の一過性の片頭痛の症状増悪についての検討

○八木 洋輔、横田 隆徳
東京医科歯科大学大学院 脳神経病態学分野

【目的】片頭痛を有する患者では、COVID-19罹後や新型コロナワクチン接種後に片頭痛の症状悪化が起こり得ることが報告されている。また、頭痛はいわゆる"Long COVID"の症状や新型コロナワクチンの副反応として重要と考えられている。COVID-19罹後や新型コロナワクチン接種後に片頭痛の症状増悪を来した自験例について、その臨床的特徴を報告する。【方法】当科で診療中の片頭痛患者のうち、COVID-19罹後や新型コロナワクチン接種後に片頭痛の症状悪化を来した症例を抽出し、患者背景や臨床経過を記載する。【結果】症例1は40歳代女性。予防治療としてはCGRP関連抗体薬とカルシウム拮抗薬を使用中であった。頭痛の回数は月2-3回程度であったが、COVID-19に罹患し療養解除となった後から連日頭痛を生じるようになった。予防治療は変更せず、1ヶ月程度で頭痛の回数は月数回以下に改善した。その間、急性期治療としては以前より使用していたトリプタン製剤を継続して使用していた。症例2は50歳代女性。予防治療としてはCGRP関連抗体薬を使用中であった。月10回程度の頭痛があり、CGRP関連抗体薬の切り替えを行っていたところであったが、新型コロナワクチン接種後に頭痛回数が増加し、連日頭痛を生じるようになった。切り替え後のCGRP関連抗体薬を継続し、1ヶ月程度で頭痛の回数は月数回以下に改善した。その間、急性期治療としては以前より使用していたNSAIDsやトリプタン製剤を継続して使用していた。【結論】自験例では、いずれも予防治療としてCGRP関連抗体薬を使用中であった。COVID-19罹後や新型コロナワクチン接種後に一過性に片頭痛の症状増悪を認めたが、従前の片頭痛治療薬を継続することで、概ね1ヶ月程度で症状の改善を認めた。

Pj-023-5 片頭痛患者を対象にフレメズマブを評価した日韓検証試験のMSQOL解析

○松森 保彦¹、石田 美紀²、伊庭 克拓²、中井 正三³、古賀 信幸³
¹仙台頭痛脳神経クリニック、²大塚製薬株式会社 新薬開発本部、³大塚製薬株式会社 メディカル・アフェアーズ部

【目的】片頭痛は日常生活への疾病負担が最も大きい神経疾患であることが報告されている。そこで、反復性片頭痛患者 (EM) 及び慢性片頭痛患者 (CM) の生活の質に対するフレメズマブ皮下投与の影響をMigraine-Specific Quality of Life (MSQOL) を用いて検討した。【方法】日韓検証試験は、日本人及び韓国人のEM及びCMを対象とした日韓多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験であり、4週間のスクリーニング期及び12週間の二重盲検治療期から構成された。フレメズマブ月1回投与群 (EMは225 mg/225 mg/225 mg、CMは675 mg/225 mg/225 mg : M群)、3ヵ月1回投与群 (675 mg/P/P : Q群)、プラセボ投与群 (P/P/P : P群) のいずれかに1:1:1の比で無作為に割り付けた。探索的評価項目のMSQOLは、被験者が過去4週間の生活の質に対する片頭痛及び片頭痛治療の影響をMSQOL質問票で自己評価した。【結果】EM (357例) 及びCM (571例) に対して、治療初回投与後12週までのMSQOLを4週ごとに検討した。MSQOLは、日常生活の遂行が片頭痛により制限される程度 (RRドメイン : 7項目)、日常生活の遂行が片頭痛により阻害される程度 (RPドメイン : 4項目)、及び片頭痛の感情面への影響 (EFドメイン : 3項目) が測定された。EM及びCMにおいて、MSQOLのRR、RP及びEFを示す全てのドメインは、P群と比較してM群とQ群ともに初回投与後4週から最終評価時の12週まで改善が認められた。【結論】フレメズマブ皮下投与したEM及びCMでは、患者報告アウトカム (PRO) のMSQOLで評価される生活の質が改善された。

Pj-024-1 Stroke mimics を呈した高血糖脳症 2 症例の検討

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

【目的】Stroke mimicsを呈する血糖異常として低血糖脳症が知られているが、今回脳卒中様発作を呈した高血糖脳症の2症例を経験したので報告する。【方法】症例1は54歳男性、突然の道順障害を呈して来院。診察では右上下1/4盲を認め、HbA1c 14.6%、随時血糖 500 mg/dLと未治療の糖尿病を認めた。症例2は39歳男性、糖尿病で治療歴あるも自己中断され、突然の右視野の狭窄を訴えて来院。診察では右同名性半盲を認め、HbA1c 13.8%、随時血糖 379 mg/dLであった。急性期脳梗塞を疑って頭部MRI施行すると、症例1および2ともに左後頭葉内側の皮質にDWIで淡い高信号、ADCでやや低下、FLAIRで皮質下白質の低信号を認めた。また脳血流SPECTでは左後頭葉の集積増強を認めた。入院の上、経口血糖降下薬とインスリンで血糖コントロールを開始し、血糖改善とともに症状改善を認め、治療後の頭部MRIで皮質および皮質下白質の異常信号改善を認めた。【結果】本症例で認めた皮質下白質におけるFLAIR/T2WIの低信号はsubcortical dark signalと呼ばれ、非ケトン性高血糖などで認められることがある。病態としては血糖上昇による急激な浸透圧差がミエリン融解を引き起こす可能性が指摘されているが詳しいメカニズムは不明である。【結論】Stroke mimicsの鑑別として高血糖に随伴する脳卒中様発作を認めた際には積極的にMRI検査を施行することが望ましい。

Pj-024-2 両側側頭葉皮質下出血例にみられた多様式失認 (多モダリティ失認)

○長岡 正範¹、平野 絵美²、海老原歩美²、早乙女遥香²
¹友志会リハビリテーション翼の舎病院 リハビリテーション科、²友志会リハビリテーション翼の舎病院 リハビリテーション部門

【目的】物体認識には視覚、触覚、聴覚など多くのモダリティが利用されるが、その発達過程は新生児期の言語発達が重要な働きをしていると言われていた。皮質下出血で触覚、視覚、聴覚など複数のモダリティ (多様式) 失認を経験し、物体認知に対する言語の役割について考察した。【方法】症例 : 75歳男性、主訴 : 腰が痛い、既往歴 : 腰椎圧迫骨折、現病歴 : 外出先から自宅に戻れなくなり、警察に保護され急性期病院に入院。当初は意識疎通困難な状態であったが、会話が可能になり、発見後14日目に当院に入院した。診断 : 両側側頭・頭頂・後頭葉の皮質下出血。現症 : 意識清明、質問や指示に協力的だが保続・喚語困難があった。右同名半盲を認めたが麻痺や体性感覚障害を認めず。入院後、日常会話は可能になりADLは1ヶ月で監視レベル、4ヶ月ではほぼ自立となった。職員の名が分からないことから視覚失認を疑い、神経心理学検査を行った。【結果】当初は検査が困難だったが、3ヵ月後の標準失語症検査SLTAは読み書き不能、復唱のみ可能、標準高次視覚検査VPTAは線分二等分・抹消、物体の模写は可能だが、物品・相貌・色彩認知は不可であった。日常会話に問題はないが失読・失書があり、視覚失認、病態失認を認めた。実際の物品を手にとっても呼称・操作もできないことから触覚失認と判断した。匂いや音の識別も困難であった。意味記憶は良好だった。一方、物品名を口頭で伝えると操作できるようになった (ビデオ供覧)。5ヶ月の入院でMMSE 27点、SLTA、VPTAも一部改善し退院した。【結論】両側側頭・後頭・側頭葉皮質下出血により視覚失認と触覚失認など多様式失認を呈した患者を報告しリハビリテーションの効果を検討した。視覚・触覚では認識できなかったが、物品名を耳にした途端、操作できるようになったのは、角回を通じた連合野 (触覚・視覚) の覚醒Arousal of associations (Geschwind 1965) の効果と推定した。

Pj-024-3 取り下げ演題

Pj-024-4 映画「シャイニング」に見られる高次脳機能障害、特に保続について

○古谷 博和、寺田 朋未
高知大学病院 脳神経内科

【目的】高次脳機能障害では奇妙な行動、反応が見られることが多いが、今回映画の中に高次脳機能障害が効果的に使用されている作品を呈示する。【対象】映画「シャイニング (The Shining)」は作家スティーヴン・キングの小説(1977)を原作として1980年にスタンリー・キューブリックが監督して製作された。小説家志望でアルコール依存症のジャック・ニコルソン演じる主人公が、巨大ホテルの冬の管理人として家族3人で暮らす中、徐々に狂気に陥って行く状況が描かれている。映画の中で主人公が狂気に向かう様子を描くのに純粋視覚幻覚や運動性保続と思われる症状が描かれているが、後者は主人公がタイプライターを打ちつつ作成している長大な小説が、実は「All work and no play makes Jack a dull boy(仕事ばかりで遊ばない。今にジャックは馬鹿になる)」ということわざの延々とした繰り返しだったことがわかり、観客に恐怖感を与える。【結果】同じ言葉や動作を繰り返す「保続(perseveration)」には運動性や言語性が知られていて、この例は運動性保続と考えられる。保続は発達障害、統合失調症、前頭葉側頭葉変性症(FTLD)などの前頭葉障害で見られるが、本例ではその設定から統合失調症やFTLDの初期である可能性が考えられる。【考察・結論】神経徴候と考えられる症状を取り入れた映画作品には、「レナードの朝」や「潜水服は蝶の夢を見る」のような明らかに特定の疾患を対象としたものもあるが、本作品は制作者が経験したと思われる高次脳機能障害の症例を良く観察し、作品の中に効果的に取り入れて名作となった映画作品と言える。脳神経内科医も同様の優れた観察力を持つ必要があるといえよう。

Pj-024-5 当院外来高次脳機能障害受診患者の社会的背景

○溝淵 敬子、旭 俊臣
旭神経内科リハビリテーション病院 神経内科

【目的】高次脳機能障害を持つ人が社会復帰や療養をするうえで、症状が回復するには限界がある。家族・学校や職場の協力が必須である。核家族化と非正規雇用増加は、協力的体制構築には不利になると考えられる。社会制度を充実させることで補える要素を明らかにする。【方法】過去の1年間、当院外来に、高次脳機能障害について初診した患者について、診療録から社会的背景を抽出し、検討する。【結果】受診した患者は18人で、男性が13人、女性が5人であった。年齢は16歳から74歳。受診時に協力した人は、配偶者(内縁を含む)が多く半数、次いで本人のみが4人、親2人、兄弟・子・上司であった。発症前は、他の疾患で自宅療養中の一人以外は就労していた(専業主婦を含む)。6人は正規雇用。当院に求めることは、半数でリハビリテーション、再評価が6、診断が5、運転再開が3であった。4人で、交通事故後後遺診断を求められた。10人は、終診時または5年後に就労していた。発症前正規雇用だった6人のうち4人が復職。非正規雇用だったものは半数が復職または新規就労していた。【結論】高次脳機能障害について、女性の方が受診に繋がらない可能性がある。外来リハビリテーション、診断や再評価が必要とされている。受診や相談を本人だけでしている例が少なくない。発症前に正規雇用であったものの方が、復職しやすい。

Pj-025-1 頭頸部前屈と首下がりでの頭部挙上時での筋電図とボツリヌス治療効果

○大澤美貴雄¹、飯嶋 睦²
¹東京クリニック、ボツリヌス神経治療センター、
²東京女子医科大学、脳神経内科

【目的】頭頸部の前屈は、痙性斜頸(頸部ジストニア)の基本的異常姿勢の一つであり、antecaput、すなわち頭蓋の頸椎に対する前屈と、antecollis、すなわち頸椎の後彎による前屈に分類される。首下がり、すなわち下部頸椎から上部胸椎レベルの後彎増強は、前頸部筋の緊張亢進による場合、痙性斜頸の一つに分類され、前屈の類縁症候である。そのボツリヌス毒素(BTX)治療は、針筋電図(EMG)による対象筋の詳細な検討がなされていない。前頸部筋のEMGを座位安静時のみならず、前屈からの挙上が、前頸部筋の共収縮により困難であることから、前屈位からの挙上時にEMGを記録し、BTX治療の標的筋とその効果を検討した。【方法】対象は、前屈18例、首下がり9例、計27例で、平均年齢66.9歳、A型BTX24例、B型BTX3例。前屈と首下がりに対するBTX治療の直前に、前頸部筋のEMGを前屈位とそれからの挙上時に記録し、同治療の対象筋を同定し、1カ月後に治療効果を検討した。【結果】EMG上の異常筋放電は、前屈時、前屈例9例(50.0%)、首下がり4例(44.4%)では認められなかったが、前屈位からの挙上時には全例で認められた。その最大振幅幅が、前屈例で胸鎖乳突筋(SCM)11例(61.1%)、首下がり例では斜角筋(Scal)7例(77.8%)であった。BTX最多投与筋は、前屈例でSCM13例(72.2%)、首下がり例でScal7例(77.8%)であった。BTX治療による前屈位からの挙上困難の改善は、前屈例で10例(55.6%)、首下がり例では9例(100%)であった。【結論】1)EMGの異常所見は、前屈位では検出が不十分であり、前屈位からの挙上時での前頸部筋の共収縮の検討が有用である。2)EMG所見に基づく、BTX治療の主な対象筋は、前屈例でSCM、首下がり例ではScalであり、Scalがantecollisの原因筋であることから、首下がりとantecollisの病態が近似する。3)BTX治療効果は、前屈例に比し首下がり例で優れ、後者ではScalへのBTX施注が有効である。

Pj-025-2 小脳病変から見たHolmes振戦の発症メカニズム

○中村 匡宏¹、磯野 理^{1,2}、那須 徹也^{1,2}、日沼 雄二^{1,2}、
中村 紀子^{1,2}
¹京都民医連あすかい病院 脳神経内科、
²京都民医連あすかい病院 リハビリテーション科

【目的】Holmes振戦(HT)は小脳、赤核、視床、淡蒼球節のネットワークに関連した部位で生ずるとされる(Jousta, 2019)。今回我々は小脳病変でHTを発症した症例を比較し、HTの発症機序を考察した。【対象及び方法】小脳病変でHTを発症した既報告例4例と自験例2例について、①病因と頭部MRI画像所見、②HT発現時期、③パーキンソン振戦(PDT)の有無、④ドーパミン(DA)効果の有無を比較検討した。【結果】症例:A:82歳(Avila, 2017)B:36歳(Brittain, 2011)C:81歳(Kim, 2008)D:59歳(Deuschl, 1999)E:71歳(自験例)F:72歳(自験例)。①病因・病変部位:A:脳萎縮、片側小脳、橋延髄、同側視床、B:脳萎縮、片側小脳・同側中脳、C:脳萎縮、片側小脳半球散在、D:脳腫瘍、片側小脳半球切除、E:脳出血、歯状核・歯状核-赤核-視床路(DRTT)のWaller変性、F:脳出血、歯状核・DRTT一部Waller変性、②HT発現時期:A:25年、B:4ヶ月、C:11日、D:17年、E:5ヶ月、F:16ヶ月、③PDT有無:A:対側+ B:-C:同側+ D:対側+ E:同側+ F:-、④DA効果:A:有効、B:無効、C:有効、D:有効、E:有効、F:有効。【考察】既報告4例では小脳の病変部位が広範囲(ABでは脳幹病変も含む)で、局在部位が明らかとは言えない。自験例2例は歯状核限局病変とDRTTのwaller変性を認めたことから、小脳性HTの責任部位は歯状核およびDRTTであると推察される。またPDTが消失し、HTにDA有効が多いことは、従来の指摘のとおりHTの発現に黒質-線条体回路も関与する可能性を示唆する。【結論】これまで報告のない小脳歯状核限局病変によるHTの検討から、HTの発現に、黒質-線条体回路とともに小脳歯状核・DRTTが深く関わる可能性が示唆された。

Pj-025-3 多点刺激法による小指球筋記録の運動単位数推定における近接電場電位に関する検討

○猪狩 龍佑¹、佐藤 裕康¹、伊関 千書¹、東原 真奈²、園生 雅弘³、
太田 康之¹
¹山形大学 第三内科 神経学分野、
²東京都健康長寿医療センター 脳神経内科・脳卒中科、
³帝京大学 脳神経内科

【目的】運動単位数推定(MUNE)は、複合筋活動電位(CMAP)面積を表面運動単位電位(SMUP)面積の平均値で除することで運動単位数を求める手法である。しかしCMAPには探索電極直下以外の筋由来の遠隔電場電位(FFP)が混入する可能性があることが知られている。特に、MUNE検査で頻用される尺骨神経ではその影響が大きく、記録されるSMUPの過半数が小指外転筋(ADM)以外の筋由来であり、感度低下の原因ともなることを筆者らは示してきた。本研究ではADMには純粋に由来する近接電場電位(NFP)に着目し、従来法でのMUNEとNFPを用いて算出したMUNEを比較することを目的とした。【方法】対象は健康者20名(43.8±8.3歳、男性12例、女性8例)。尺骨神経の多点刺激法によって従来のCMAPによるMUNEと、基準電極を近位において記録したNFPによるMUNEを算出した。【結果】従来法で記録したSMUPの面積は221±243 μVms、NFPとして記録されるSMUPの面積は434±246 μVmsで、従来法よりも大きい値をとった(p<0.001)。SMUP面積のばらつきについては、対数変換して比較すると、従来法では2.14±0.42、NFP MUNEでは2.56±0.28で、NFPの方が有意に分散が小さかった(p<0.001)。従来法でのMUNEの値は186.3±81.6、NFP MUNEは65.9±32.4と、NFP MUNEの方が有意に小さい値をとった(p<0.001)。値のばらつきについては、対数変換して比較すると、従来のMUNE 2.23±0.19、NFP MUNE 1.78±0.18と有意差はなかった。【結論】ADM由来のSMUPをほぼ純粋に記録するNFP MUNEの値は、他筋からのSMUPが混入する従来のMUNEよりも小さく、ADMの真の運動単位数を評価できていると考えられた。NFP MUNEでのSMUP面積のばらつきは、他筋由来の小さいSMUPがかなりを占める従来法に比べて小さく、信頼性も高いことが期待される。

Pj-025-4 宮崎県土呂久地区における住民検診を通して推測された慢性砒素中毒の病態生理

○佐藤 有生¹、杉山 崇史¹、望月 仁志¹、石井 信之³、海老原由佳¹、
宮崎 泰可²、塩見 一剛¹
¹宮崎大学病院 脳神経内科、
²宮崎大学医学部附属病院 呼吸器・膠原病・感染症・脳神経内科学分野、
³千代田病院 脳神経内科、⁴海老原総合病院 脳神経内科

【目的】宮崎県の高千穂町土呂久地区には、かつて砒素鉱山があり、1920年から1962年の間に亜硫酸の製造が行われてきた。この間、300人以上の住人が食事、水、空気、皮膚を介して砒素に暴露しており、鉱山の閉山後もしびれ感や皮膚病変などで住民が苦しんでいた。東南アジアなど、現在も井戸水などを介して慢性的な砒素暴露を避けられない地域は多く存在しているが、症状を含めた理解に乏しく介入が遅れている現状がある。今回の調査報告が現状を打開する一助となることを期待してここに報告する。【方法】当院では1973年から50年間程度、神経障害に対して住民検診を続けており、特定の住民に対しては体性感覚誘発電位や聴性脳幹反応による追加調査を行った。2020年以降は、当科が開発したスマートフォンアプリ「ふるえAI」を用いて小脳失調の有無を定量的に解析している。今回、慢性砒素中毒認定者25人、非認定者18人の計43人に対して行った調査結果を示す。【結果】自覚症状としては、慢性砒素中毒認定者ではしびれ感が最も多くかつ早期に出現すること、めまい感も多いことが分かった。しびれ感については、深部感覚障害よりも表在感覚障害が目立っており、従来からの報告通り末梢神経の小径線維が障害を受けていることが想定されたが、体性感覚誘発電位ではN9-N20間の伝導時間の延長を認めており中枢神経障害を示唆する所見も認められた。めまい感については聴性脳幹反応で異常はなく、「ふるえAI」による定量的な評価でも小脳失調も認めなかった。【結論】今回の調査から、しびれ感が末梢性と中枢性の両者が関連している可能性、めまい感が神経障害由来でない可能性が示唆された。

Pj-025-5 周期性放電に伴い陰性ミオクローヌスが出現したてんかん重積 2 例の神経生理学的検討

○芦崎太一朗¹、十河 正弥¹、甲田 一馬¹、木村正夢嶺¹、森本 耕平¹、的場 健人¹、千原 典夫¹、関口 兼司¹、影山 恭史²、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兵庫県立尼崎総合医療センター

【目的】非けいれん性てんかん重積患者で出現した周期性放電に伴う陰性ミオクローヌスの神経生理学的特徴を明らかにする。【方法】2012年3月から2022年2月まで当院および共同研究施設で、非けいれん性てんかん重積を疑い脳波検査を施行し、周期性放電を示した66症例のうち、周期性放電に伴い頭部筋の筋電図消失を呈し陰性ミオクローヌスが出現した2例の脳波・画像の特徴を検討した。【結果】<症例1> 70歳男性。入院4ヶ月前に右頭頂葉に脳梗塞を発症した。入院当日に意識レベルは、GCS E1V1M2となり、左眼球共同偏倚、左顔面のびくつき、左上下肢を屈曲させるけいれんを認めた。抗てんかん薬を投与したが、意識障害は遷延した。頭部MRIでは、拡散強調画像で右半球大脳皮質と右視床外側内側共に高信号域を認めた。脳波では、速波の重畳を伴う一側性周期性放電を右半球に認め、周期性放電に伴い両側前頭筋・側頭筋の筋電図消失を認めた。筋電図消失の持続時間は約200msであった。<症例2> 69歳女性。GCS E4V1M1の意識障害を認め、救急搬送された。左眼球共同偏倚、左上下肢のMMT2程度の運動麻痺、感覚障害を認めた。頭部MRIでは、拡散強調画像で右視床枕・視床外側および右頭頂葉皮質に高信号域を認めた。脳波では、同様に右半球優位の周期性放電に伴い両側前頭筋・側頭筋の筋電図消失を認めた。筋電図消失の持続時間は約300msであった。【結論】皮質由来のミオクローヌスの持続時間は通常50ms以下とされており、持続時間からは2症例とも皮質下由来の陰性ミオクローヌスが考えられた。既報告では視床梗塞で対側の陰性ミオクローヌスが報告される。2症例では視床と一次体性感覚野を含む大脳皮質に拡散強調画像で高信号域が認められ、既報告も踏まえ視床と一次運動感覚野の連関で陰性ミオクローヌスが発生した可能性が示唆された。

Pj-026-1 HALは何故Parkinson病患者の歩行・平衡機能の改善に有効か？

○富樫 高彦、館野 琴菜、宮下 真信、近藤 裕子、川浪 文、長谷川一子
相模原病院 脳神経内科

【目的】パーキンソン病 (PD) 患者ではOn-Off現象の有無に関わらず、Yahr4の患者の65%が前月の転倒の既往がある。すくみも重症となるにつれて顕在化する症候である。転倒、すくみともにPDのADL、QOLを低下させる要因の一つであるが、改善に有効な手段は少ない。今回、PDに対してHybrid Assisted Limb (HAL) を用いたリハビリテーション (HALリハ) を行ったところ、HALリハの前後で、歩行および平衡機能の改善を示すことができたので、文献的考察を加えて報告する。【方法】対象はHALリハを希望したPD患者13人(平均年齢72.7歳、平均罹病期間10.1年)。HALの前後で歩行機能は11人、重心動揺検査も11人について評価した。両検査ともには施行できたのは8名。歩行機能については時間(sec)、速度(m/s)、歩数(歩)、歩幅(m)の評価を行った。姿勢改善の有無については計測によって判定した。重心動揺検査は単位面積軌跡長、総軌跡長、外周面積、X軸とY軸の動揺平均中心変位、ロンベルグ率の評価を行った。【結果】HALリハ前後では姿勢の改善を認め、歩行に関しては歩行評価である時間、歩数、歩幅に差は認めなかったが、歩行速度の有意な改善を認めた (P<0.05)。また、既報告と同じくHALリハ前ではPD患者の重心中心は後方へ偏位していた。HALリハ後は重心中心に有意な変化は認めなかったが、脊髄固有反射性姿勢制御を示す単位面積軌跡長、平衡機能障害を示す外周面積で有意な改善が認められた (P<0.05)。【結論】PDの姿勢異常には固縮、ジストニア、薬物、廃用症候群、軟部組織変化、脊椎変性、固有感覚受容器の異常などの要因が関与しているとされ、これらの異常はPDの早期から認める場合もある。PDでは過去に我々が報告したように感覚統合系の乱れ(小さく感じる、体位の偏倚の認知ができない)がある。HALリハ後姿勢の改善が得られたこと、重心動揺検査での改善が認められたことから、HALリハにより感覚統合系への関与が想定された。

Pj-026-2 SBMA患者のHAL®歩行訓練間隔

○犬飼 晃、佐藤 美咲、榊原 聡子、橋本 里奈、片山 泰司、見城 昌邦、横川 ゆき、齋藤由扶子、饗場 郁子、奥田 隆
東名古屋病院 脳神経内科

【目的】SBMA患者の最適なHAL®歩行訓練間隔を探ることを目的とした【対象】遺伝子検査でSBMAと診断され、当院で複数回HAL®歩行訓練を施行した男性10名(発症時年齢 42.3±13.7(歳)、初回訓練時年齢 60.4±8.6(歳)、初回訓練時罹病期間 17.6±6.5(年))。【方法】入院で週2~3回のHAL®歩行訓練を間に通常のリハビリテーションを挟み合計回行い、これを1クールとした。クール間隔は任意とした。各クール前後で2分間歩行距離を測定した。【結果】2分間歩行距離は、①第2クール前値の第1クール前値に対する割合は、クール間隔との間に負の相関があり (r=-0.492)、線形回帰グラフから、クール間隔が6ヶ月を超えると、その値は100%を下回った。②回復してHAL®歩行訓練を実施した各患者の各クール前値の初クール前値に対する割合は、クール間隔が6ヶ月を超えると100%を下回った。③全てのクールの訓練後値の訓練前値に対する割合は、クール間隔が5および6ヶ月では有意に改善しており (p=0.014, 0.025)、4および7ヶ月でもその傾向が示された (p=0.064, 0.067)。【考察】①単回のHAL®歩行訓練の効果持続は約6ヶ月と推察された。②③回復したHAL®歩行訓練ではクール間隔が約6ヶ月で効果が消失し、また当該クールの訓練効果はクール間隔が5, 6ヶ月で有意な訓練効果が得られた【結論】SBMA患者のHAL®歩行訓練間隔は5-6ヶ月が理想的で効率が良いと考えられた。

Pj-026-3 筋強直性ジストロフィー患者に対するHAL®による血清メタボロームおよび臨床症状の変化

○平野 聡子^{1,2}、鬼頭 大志^{1,2}、野田 成哉^{1,2}、木村 正剛²、南山 誠²、久留 聡²、勝野 雅央¹
¹名古屋大学病院 神経内科、²国立病院機構鈴鹿病院 脳神経内科

【目的】HAL® (Hybrid Assistive Limb) によるリハビリテーションは筋強直性ジストロフィー (Myotonic dystrophy:DM1) 患者の運動機能を改善することが知られている。本研究ではHAL®を施行したDM1患者について、HAL®施行前後の臨床症状の変化を比較した。更に、HAL®施行前後の血清を用いてメタボローム解析を行い、HAL®による代謝産物分布の変化、および代謝系変化とリハビリテーション効果との関連について検討した。【方法】2018年1月から2021年9月までに当院に受診歴があり、遺伝子検査でDM1と診断された、HAL®施行群 (男性3例、女性6例、平均年齢51.9±8.2歳) について検討を行った。いずれも歩行が不安定か、歩行に介助を要する患者であった。HAL®前後の臨床症状として、握力、%VC、10m歩行 (歩数および秒数)、2分間歩行、歩行速度を比較した。またHAL®前後の血清を用いて、CE-FTMSのカチオンモード、アニオンモードによる測定を実施し、検出された代謝産物について比較・検討を行った。【結果】HAL®施行後、10m歩行の歩数および秒数、2分間歩行の距離が有意に改善した (すべて p < 0.001)。血清のメタボローム解析では474の代謝物質が同定され、そのうち7物質が2群間で有意差を認めた。さらにこの7物質の中で、Triethanolamine、Carnosine、Tyrosine methyl ester、Glucuroneの4物質が、HAL®で改善した臨床症状と相関が見られた。中でもCarnosineは筋肉内で増加すると運動機能が向上し、Carnosineの代謝物質であるβアラニンの投与により機能が向上したとの報告があり、HAL®の効果に関与する可能性が示唆された。【結論】HAL®は筋強直性ジストロフィー患者の運動機能を改善し、その効果にはカルノシンが関与する可能性がある。

Pj-026-4 脊髄小脳変性症患者に対する遠隔モニタリングを利用した在宅運動療法

○岸本 祥之¹、橋詰 淳²、山田晋一郎¹、伊藤 大輔¹、小森 祥太¹、阿部 友和¹、戸田 莉恵³、安永 好宏³、勝野 雅央^{1,2}
¹名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学、²名古屋大学大学院医学系研究科臨床研究教育学、³CYBERDYNE 株式会社

【目的】遺伝性脊髄小脳変性症 (spinocerebellar ataxia : SCA) に対する集約的な運動療法や装着型サイボーグであるHAL® (Hybrid Assistive limb®) の有効性が報告されている。しかし、これらの運動療法は入院や通院を基本としたものであり、患者が独自に在宅で実施することは困難である。そこで、患者自身により装着可能であり、かつ内在するセンサによる遠隔モニタリングが可能なHAL®腰タイプを用いた在宅運動療法を実施するためのプロトコルを作成する。【方法】SCA患者合計20例に対し、HAL®腰タイプを用いた運動療法を、1回20分、1週3回、4週間、合計12回自宅で実施する。主要評価項目は、Timed Up and Go Testに設定した。また、HAL®腰タイプのセンサ情報がPAD®の画面上に波形としてリアルタイムに表示され、患者が自身の運動における適切性を視覚的に確認することができるだけでなく、評価者もモニターを通じて安全性に配慮した助言ができるシステムをプロトコルに反映した。さらに、運動療法開始前に運動とモニター確認の直接指導を行い、運動療法開始後1週目と3週目には遠隔モニタリングによる再指導を行うことによって、より適切な運動療法を実施する。HAL®腰タイプに内在するセンサにより取得可能な、体幹の角度情報、脊柱起立筋の生体電位信号、機器からのアシスト情報は試験終了後に解析する。【結果】SCAに対するHAL®腰タイプと遠隔モニタリングを用いた在宅運動療法を実施する特定臨床研究プロトコルを作成し、jRCT (Japan Registry of Clinical Trials) に登録した。【結論】進行性の神経変性疾患においては、リハビリテーションの継続が困難になることがあり、質の高い運動療法を独自に在宅で実施する必要性が高まっている。

Pj-026-5 withdrawn

Pj-027-1 神経筋疾患療養型病棟の経管栄養症例における低セレン傾向について

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

【目的】セレンは必須微量元素ミネラルの1つである。通常の食生活では欠乏症をきたさないとされるが、長期に経腸栄養剤で栄養管理しているとセレン欠乏になりうる。当院療養型病棟における経管栄養症例におけるセレン値の現状把握を試みた。【方法】2022年4月から同年11月の期間に、当院療養型病棟において経管栄養で管理されている症例を中心にセレン値測定をカルテ参照し調査した。【結果】該当する症例は41人(平均年齢70.5 女性24人、男性17人)であった。主要な疾患は筋萎縮性側索硬化症14人、多系統萎縮症6人、副腎白質ジストロフィー4人、レビー小体型認知症3人などである。胃瘻27人、経鼻経管10人、経口摂取2人、腸瘻2人であった。このうち血清セレン低値(10 μg/dl)を呈したのは23人で、うち22人が経鼻経管もしくは胃瘻による経腸栄養剤管理を行っている症例であった。【結論】神経筋疾患療養型病棟に長期入院する経管栄養症例では、約2分の1強(56%)が低セレン血症を呈した。セレン欠乏は、心筋症、不整脈、易感染性、貧血、筋力低下の危険因子であり致命的になりうる。療養型病棟の長期入院症例は誤嚥性肺炎・尿路感染などの頻度が高いが、低セレン血症が影響を与えている可能性は否定できない。療養型病棟の長期入院症例、特に経腸栄養剤を用いている症例では定期的なセレン値の測定を行うとともに必要に応じてセレン製剤補充も検討する必要がある。

Pj-027-2 神経疾患患者における遠隔診療のニーズ調査

○佐々木 諒、田所 功、福井 裕介、中野由美子、柚木 太淳、武本 麻美、森原 隆太、山下 徹
岡山大学病院脳神経内科

【目的】新型コロナウイルス感染症(COVID-19)パンデミックを契機に多くの社会活動がオンライン化された。医療界においてもCOVID-19感染拡大の抑制や通院困難な患者の医療ニーズを満たすことを目的として遠隔診療を行う医療機関が増加しているが、実際にどのような患者が医療のオンライン化を希望しているかどうかについては十分に把握されていない。我々は脳神経外科外来におけるより効率的な遠隔診療導入のため、遠隔診療を希望する神経疾患患者がどのような特徴を持つのかを調査した。【方法】本調査のため、外来通院時の問題点(通院時間、病院での待ち時間等)、COVID-19による生活や医療機関受診への影響、遠隔診療を受けたかどうかとその理由を尋ねる質問紙を独自に作成し、その回答を解析した。調査対象は当院脳神経外科外来に通院中のパーキンソン病、てんかん、脳卒中、認知症、免疫介在性神経疾患、脊髄小脳変性症、筋萎縮性側索硬化症、頭痛、筋疾患、その他の神経疾患を持つ患者とその介護者とした。【結果】合計506人の調査参加者のうち、142人(28.0%)の患者が遠隔診療の利用を希望した。頭痛(60.0%)、てんかん(38.1%)患者で特に遠隔医療を希望する割合が高く、パーキンソン病(17.8%)、脳卒中(19.0%)患者では低かった。遠隔診療に必要なデジタル機器は介護者も含めると全体の約9割の患者がすでに利用できている状態であり、遠隔診療を希望する患者は希望しない患者と比較して通院時間、病院での待ち時間、COVID-19による生活や医療機関受診への影響は同等であったが、年齢(52.6 vs 62.2歳、p<0.001)は優位に低かった。【結論】脳神経外科外来において遠隔診療を導入する場合、頭痛やてんかんを持つ若年患者を優先的に対象とすることにより、より効率的にCOVID-19感染拡大リスクや患者の通院負担を軽減できる可能性がある。

Pj-027-3 神経筋慢性期病棟入院患者でのクレアチニン使用とシスタチンC使用によるeGFRの比較

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

【目的】腎機能は糸球体濾過量で表され、通常は血清クレアチニン値を利用した推算糸球体濾過量(eGFR)が用いられる。しかし筋肉量が少ない高齢者や筋肉が萎縮した患者では血清クレアチニンが低下するため、正確な腎機能評価のためには筋肉量の影響を受けないシスタチンCを利用したeGFRの使用が推奨されている。筋ジストロフィーや筋萎縮性側索硬化症(ALS)でのシスタチンCの有効性の報告は多いが他疾患での報告は多くない。神経筋疾患ごとにシスタチンCを用いたeGFRを算出し検討した。【方法】2022年4月から2022年10月の期間に当院入院中の神経筋疾患患者で血清クレアチニン(SCr)、血清シスタチンC(CysC)を同時期に測定。SCrを元に算出した糸球体濾過量(eGFRcreat)は日本腎臓学会が作成した糸球体濾過量推算式を用いた。CysCで算出した糸球体濾過量(eGFRcys)は、Horioらによる糸球体濾過量推算式を用いた。採血は全身状態が安定しているときに行った。疾患ごとにeGFRcreatとeGFRcysを比較検討した。【結果】期間中にSCrとCysCを測定したのは57名、平均70.6歳。男性24名、女性33名。疾患はALS 18名、多系統萎縮症(MSA) 10名、認知症関連疾患 10名、パーキンソン病関連疾患 8名、ミオパチー6名など。eGFRcreatとeGFRcysの平均値(ml/min/1.73m²)はそれぞれ、ALSで247.4、52.5、MSAで129.3、54.9、認知症関連疾患で136.7、72.4、パーキンソン病関連疾患で81.5、39.9、ミオパチーで527.2、64.5。筋萎縮が著明な疾患以外でもeGFRcreatとeGFRcysの値は大きく乖離していた。【結論】筋萎縮が著明なALSやミオパチー以外でも慢性期の神経筋疾患は高齢で長期臥床の患者が多く筋肉量は減少している。臨床上は目立たなくても腎機能障害をきたしている患者は多く、シスタチンCによる腎機能評価が必要と考えられた。

Pj-027-4 長野県におけるスモン訪問検診10年の変遷

○小平 農¹、中村 昭則²、関島 良樹¹
¹信州大学 脳神経内科・リウマチ・膠原病内科、
²まつもと医療センター 脳神経内科

【目的】スモン(Subacute myelo-optico-neuropathy : SMON)患者の高齢化などに伴う身体機能の低下および長野県の広い県土を鑑み、10年前より希望する患者においては自宅や入所施設などへの訪問検診を積極的に行った。スモン訪問検診10年の変遷につきまとめ、今後のスモン検診のあり方につき検討する。【方法】毎年行っているスモン検診の結果をもとに長野県におけるスモン訪問検診10年の変遷を解析する。【結果】積極的に訪問検診を取り入れた10年前より、スモン検診を行った患者のうち、約半数の患者が訪問検診を希望し、訪問検診が行われていた。訪問検診を選択するスモン患者の要因としては高い年齢、ADL(Barthel Index)の低下、強い歩行障害や下肢筋力低下などがあつた。また、訪問検診を積極的に取り入れた10年間は長野県のスモン検診率(スモン検診者数/スモン患者数)は50~60%程度で推移し、全国的にも高い水準であった。一方、2020年度以降はコロナ禍での検診となり、感染に細心の注意を払った形での検診が続いており、訪問検診率は2020年31%、2021年13%、2022年38%と大きく落ち込み、電話検診などの非対面での検診を多くの患者に対して行わなければならない状況が続いている。電話検診は簡便ではあるが、神経学的評価ができない、患者の表情を見ることができない、難聴のある患者に対しての問診に時間がかかるなどの問題点もあり、コロナ禍の始まった2020年度に電話検診を行った7名中6名は翌年以降の対面検診を希望されたが、十分対応できていないのが現状である。【結論】長野県におけるスモン訪問検診10年の変遷につき報告した。コロナ禍前は訪問検診を積極的に行うことで、多くのスモン患者に対して対面検診を行うことができていたが、コロナ禍以降は対面検診が難しくなっている。今後はオンライン検診などを含めた多様なスモン検診形態が必要となってくる可能性もある。

Pj-027-5 全国スモン患者における10年前と比較した異常知覚の程度の変化

○千田 圭二¹、堅山 真規¹、橋本 修二²、久留 聡³
¹国立病院機構若手病院 脳神経内科、²藤田医科大学医学部衛生学講座、
³国立病院機構鈴鹿病院 脳神経内科

【目的】中毒性神経疾患であるスモンは1970年に原因物質キノホルムの発売が中止されて以来新規発生がなくなったが、「スモンに関する調査研究班」において1988年度より継続されている全国検診から、現在でも多くの患者が後遺症などに苛まれていることが示されている。昨年の本学会で、スモンの後遺症の一つである異常知覚の程度が長期慢性期においても変化することが、東北地区患者を対象に解析された報告された。今回、対象患者を全国に拡大して異常知覚の程度の変化を検討した。【方法】COVID-19蔓延の影響を受けてない2019年度スモン検診に参加した全国482人のうち、2009年度検診にも参加し、両年度で異常知覚の項の記載が満たされていた298(男83、女215)人(年齢55~100(中央値82)歳)の調査個人票を対象とした。同一患者において両年度の異常知覚「程度」の変化と、2019年度の異常知覚「経過(10年前と比べて)」の記載とを突合し、10年前との異常知覚の変化を解析した。統計にはt-検定または直接確率計算法を用い、確率5%未満の場合に有意と判定した。【結果】異常知覚の「程度」の変化は悪化70人、不変169人、軽減59人であった。「程度」と「経過」の2方法で得られた異常知覚の10年前との変化を突合すると、一致113人、不一致105人であった。異常知覚の変化と、糖尿病新規発症(悪化が少ない、P<0.05)、BIスコア改善(悪化が少ない、P<0.05)、および高齢(変化が多い、P<0.001)とに関連が認められた。【結論】スモンの急性期から50年近く経過した慢性期においても異常知覚の程度が大いに変わることが、全国的に示された。この変化は、スモンの自然経過よりも、加齢や併発症に関連する可能性が大きいと考えられる。

Pj-028-1 離島の病院におけるスマートグラスを用いたDtoDtoPの脳神経内科遠隔診療の展開

○宮崎慎一郎¹、上原 裕規²、古田可奈子¹、前川 隆太¹、島村 大司¹、富田 祐輝¹、山下 颯理¹、平山 拓朗¹、島 智秋¹、長岡 篤志¹、吉村 俊祐¹、立石 洋平¹、前田 隆浩¹、辻野 彰¹
¹長崎大学病院 脳神経内科、
²長崎大学大学院医歯薬学総合研究科総合診療学分野

【目的】離島の医療資源は限られており、患者が専門的な医療を十分に受けることは未だ困難な状況にある。本研究では現地の医師を専門医が支援しながら行う遠隔医療(DtoDtoP)を行うための方法を開発、評価することを目的とした。【方法】大学病院の神経内科専門医から離島在住の患者へDtoDtoPの遠隔医療を行うために、離島の病院で現地の非神経内科専門医がカメラ付きスマートグラスを装着し、同時に4Kカメラを設置して、専門医が2画面を駆使して現地の非専門医を支援しながら患者を診察する遠隔医療を実施した。この方法をバーチャル脳神経内科外来と呼ぶこととした。通常の脳神経内科外来患者の対面診療を、バーチャル脳神経内科外来を導入した現地の非専門医と、バーチャル脳神経内科外来とは無関係の別の専門医との両者でそれぞれ独立に診察を行うことで身体所見の評価(新規患者5例、再診患者9例)や診断(新規患者5例)と比較した。【結果】身体所見の評価では14例のうち、Barré徴候の有無、安静時振戦の有無、腱反射の評価に関して1例について評価が分かれ、筋トラスに関しては2例について評価が分かれた。診断については新規患者5例中4例で一致し、1例についてはParkinson病とLewy小体型認知症とで暫定診断が分かれた。また、現地の非専門医には学習効果があり、患者にとって満足度が高かった。【結論】スマートグラスによる医師視点に4Kカメラによる広い視野を追加することで、支援を受けた非専門医による診察が専門医による対面診療とほぼ同等の評価や診断精度を得られた。スマートグラスおよび4Kカメラを用いたバーチャル脳神経内科外来は脳神経内科におけるDtoDtoPの遠隔医療に応用できる可能性がある。離島での遠隔医療を推進するために離島での遠隔医療を推進するために、より利用しやすいシステムに今後改良する必要がある。

Pj-028-2 神経難病患者でのOnline診療導入の心理的、環境的障害についての検討

○田尻 佑喜¹、柴田 曜¹、本田 誠¹、清水 崇宏¹、瀧川 洋史¹、石田 義則²、宇川 隼³、花島 律子¹
¹鳥取大学病院 脳神経内科、²竹田総合病院 脳神経内科、³福島県立医大 ヒト神経生理学講座

【目的】神経難病患者のOnline診療導入の障害要因を明らかにし、利用に消極的な患者への介入方法を検討する。【方法】神経難病患者を対象に、連携市中病院（Online診療導入後）、当大学病院（未導入）でアンケート調査を行った。導入後患者の意識調査と、未導入患者では導入希望の有無で両施設毎二群に分類した。Online診療での心配な点を、Internet接続や環境・タブレットの操作・医師との意思疎通・医師が直接触って診察がない・費用・家族負担・薬入手法の項目を5段階で評価し、生活背景として、通院方法・通院時間・診療時間・通院付き添い人の有無・歩行困難・手指動作困難・Internetの自宅利用の有無・スマートフォンからタブレットの使用の有無・Online診療時の介助の有無を質問に設定した。統計解析は、2変量解析で選択変数を絞り込み、2項logistic解析で、尤度比変数増加法による項目選択を行った。【結果】連携市中病院Online診療導入後の43名中、42名は継続利用したいと回答し、対面診療と比較し不満足な回答は1割であった。連携市中病院のOnline診療未導入94名は、32名が今後利用したい、62名が利用したくないと回答。当大学病院は241名中85名が利用したい、156名が思わないと回答した。Online診療をしない選択をとる独立した予測因子は、連携市中病院ではInternetを自宅で利用していない、Online診療時に介助が必要、自宅でのInternet接続や環境の心配が強く、費用面はより心配が少ない項目であった。当大学病院ではInternetの自宅利用がない、スマートフォンからタブレットの使用がない、医師が直接触れない心配、薬の入手方法の心配が強く、費用面への心配は少ない項目であった。両施設ともInternetの自宅使用がないが共通項であった。【結論】Internetの自宅使用がないことはより強固なOnline診療導入の阻害因子で、セルラータブレット導入や自宅Internet環境整備への補助を行うことで解消する可能性がある。

Pj-028-4 日本ブレインバンクネットワーク関西拠点の構築

○村山 繁雄^{1,2,3}、齊藤 祐子³、別宮 豪^{1,2}、望月 秀樹^{1,2}、米延 友希^{1,2}、山下 理佳^{1,2}、井上貴美子⁴、山崎みさき^{1,4}、森 千見¹、須藤 素弘⁴、大江田知子⁵
¹大阪大学大学院 連合小児発達学研究所 プレインバンクバイオリソース部門、²大阪大学医学系大学院神経内科、³東京都健康長寿医療センター高齢者ブレインバンク、⁴大阪刀根山医療センターブレインバンク、⁵宇多野病院脳神経内科

【目的】ブレインバンクは患者、臨床家、研究者による、疾患克服のための運動と米国で定義されている。疾患の最初から最後まで患者に寄り添い、生活の質を高め、死亡後剖検による確定診断を下すことで最後の貢献をすることは、脳神経内科の基本である。剖検診断と、剖検で得られたリソースを元に疾患の根治療法開発を目指すことが、本邦ブレインバンクの行動理念である。関西地区は生前献脳同意登録希望者が関東の次に多いにも関わらず、拠点がなかったため構築を行った。【方法】施設神経内科・脳卒中科を中心に、病理学科、精神科の協力を得て、生前献脳同意登録システムを構築した。さらに筆頭著者の所属に日本の大学機構としてはじめて、ブレインバンク・バイオリソース部門を創設した。さらにこれまでリサーチリソースネットワークとして国立精神・神経医療研究センターの援助を受けていた関連施設に、今年度独自に外部資金を得ることで独立拠点を樹立した。さらに国立病院機構ネットワークの元、京都の施設にも加入いただいた。【結果】生前献脳同意登録を加えたことで、長期療養型病院、精神科関連病院、かかりつけ医の協力を得ることで在宅療養のいずれからも、ブレインバンク登録を得ることが可能となった。また、国立病院機構連合と組むことで、認知症、運動障害の両方の面で、長期フォロー患者の確定診断、リソース構築を行うことができた。【結論】神経疾患患者の診断入院施設での死亡が激減し、コロナ禍もあり、開頭剖検を得ることが年々困難となっている。生前献脳同意登録は、自分の世代でかなわなくても次の世代のために脳を提供したいという患者の希望を受け止めることであり、登録者は全国に存在する。今回関西拠点を構築できたことで、特に神経難病の根治療法開発に、大きな貢献が今後期待される。

Pj-028-3 排尿自立支援加算のための排尿ケアチーム医師としての脳神経内科医の役割

○大嶋 俊香、赤塚 由美、原田 美穂、黒山 慶、重 智子、長田 純香、江崎 達也、中山ひとみ
 荒尾市民病院

【目的】当院の排尿自立支援加算のための排尿ケア回診は、研修を受けた脳神経内科医を中心に前身の排尿自立指導管理科算定から2018年より開始した。泌尿器科の常勤は不在であり、非常勤での診療のみであることから、排尿ケア回診における脳神経内科医が有する役割について検討する。【方法】排尿自立支援加算が始まった2020年4月からの2年間の診療録を後方視的に確認し、排尿ケア回診を行った患者の特徴を調査した。その中で特に脳神経内科で入院の患者についてさらに調査した。その上で、排尿自立度と下部尿路機能の面からスコア化される点数（それぞれ10点ずつ、20点が最も悪い）に対して、脳神経内科医が対応可能な項目について検討した。【結果】排尿自立度および下部尿路機能のうち尿意や尿失禁の改善には、薬物療法よりもリハビリテーションの視点が重要であった。また、自尿後の残尿が多めの症例は、トイレ誘導を含めリハビリテーションが重要であったが、尿閉もしくは残尿が非常に多い症例は、薬物療法が必要であり、泌尿器科へのコンサルトを依頼する例が多かった。のべ介入件数は整形外科が最多で、1人あたりの介入回数は脳神経外科が多かった。脳神経内科での介入のべ件数は119件、30人であった。30人のうち21人が脳梗塞の患者であり、神経難病の患者はいなかった。21人のうち、急性期病棟から退院したのは12人で、そのうち自宅退院できたのは1人であった。排尿自立度と下部尿路機能の最終的なスコアの平均は転院患者で11.8/20、退院患者で2/20点であった。回復期病棟でのスコアは転院患者で11/20、退院患者で3/20点であった。【結論】排尿ケア回診は、泌尿器科医による薬物療法は重要であるが、脳神経内科医もリハビリテーションの視点からの介入が可能であり、排尿ケアチーム医師として十分に役割を果たすことができる。脳梗塞患者のADLを拡大し、自宅退院につなげるためには、排尿自立が必要であった。

Pj-028-5 医療言語処理を活用した診療情報提供書作成補助の試み

○大木 剛¹、高橋 憲生²、小東 茂夫²、嶋田 敏³
¹医療法人社団三結会 みつば脳神経クリニック、²エニシア株式会社、³京都大学・経営管理大学院

【目的】脳神経内科は、連携、介護、福祉に関係する書類が多く医師の負担となっている。一方、医療言語処理技術を各種書類作成補助に活用し、医師の負担を軽減出来る可能性がある。そこで、書類作成負担が最も大きいと思われる診療情報提供書について、書類作成補助を試みた。【方法】脳神経内科診療所、医療言語処理技術を有する企業、業務プロセスの分析に取り組む大学の研究部門の共同研究により、診療情報提供書作成補助ソフトウェア（紹介状ソフト）を作成した。脳神経内科診療所にて、診療情報提供書作成に要した時間につき、紹介状ソフトを利用した場合（ソフト（+））と、紹介状ソフトを利用しない場合（ソフト（-））で比較した。【結果】診療情報提供書作成時間は、ソフト（+）は9件で平均32分42秒±15分04秒、ソフト（-）は38件で平均21分21秒±16分11秒であった。しかし、ソフト（+）の9件は、診療情報提供書作成目的がすべて転医か入所であったため、改めてソフト（-）の38件から診療情報提供書作成目的が転医か入所である16件を抽出し、ソフト（+）とソフト（+）/通院期間（年）およびソフト（-）とソフト（-）/通院期間（年）を算出、比較した。ソフト（+）は平均32分42秒±15分04秒、ソフト（+）/通院期間（年）は平均8分56秒/年±3分56秒、ソフト（-）は平均27分42秒±20分13秒、ソフト（-）/通院期間（年）は平均2時間17分42秒/年±6時間11分11秒/年であった。診療情報提供書作成目的を転医か入所に限定すると、ソフト（+）はソフト（-）より長く、ソフト（+）/通院期間（年）はソフト（-）/通院期間（年）より大幅に短かった（有意差なし）。【結論】医療言語処理を活用した紹介状ソフトは、まだ開発がはじまったところであるが、それでも経過の長い患者の診療情報提供書作成に有効である可能性が示唆された。さらに入院患者サマリーや学会発表スライド作成にも役立つと思われる。

Pj-029-1 頭蓋内主幹動脈狭窄症に対する急性期経皮的血管形成術の治療成績

○高橋 賢^{1,2}、野村 達史^{1,3}、倉内 麗徳²、恩田 敏之^{1,3}、稲村 茂^{1,3}、野中 雅^{1,3}、大坊 雅彦^{1,3}

¹札幌白石記念病院 脳血管内治療センター、²札幌白石記念病院 脳神経内科、³札幌白石記念病院 脳神経外科

【目的】頭蓋内主幹動脈狭窄に伴う急性期虚血性脳卒中に対する外科手術や血管内治療の有効性は確立されていない。当院で急性期に経皮的血管形成術を施行した症例の治療成績を検討した。【方法】対象は2015年1月から2022年7月に当院で頭蓋内主幹動脈狭窄に対して血管内治療を施行した42症例。背景因子、手技内容、治療成績を検討した。【結果】平均年齢71.5才、男性24例、治療血管は内頸動脈13例、中大脳動脈25例、前大脳動脈1例、脳底動脈1例、椎骨動脈1例、後大脳動脈1例。血栓回収後に狭窄が明らかになった症例は28例であった。治療手技はPTAのみが36例、PTA後にステント留置が5例、血栓回収用ステントで拡張後にステント留置が1例、留置したステントは全例Neuroform Atlasを使用した。バルーンは正常血管径に対して平均78±11%小径のサイズが選択された。開通が得られなかった症例は3例、24時間以内に再開塞した症例が4例、72時間以内の症状悪化を伴う脳卒中は7例で症候性頭蓋内出血は認められなかった。症状の悪化を伴わない頭蓋内出血を5例に認め、ステント留置症例3例が含まれていた。治療直後の狭窄率は合併症を認めなかった症例の平均が50.2±11%であるのに対し、急性閉塞群は73.2±16%と狭窄率が高く(p=0.0109)、無症候性頭蓋内出血群は36.4±11%と有意に狭窄率が低かった(p=0.0298)。【結論】頭蓋内主幹動脈病変へ急性期に治療介入する場合、控えめなPTAで狭窄率50%を目指し、必要に応じてステント留置も選択肢となりうるが、過度な狭窄改善による出血性合併症に注意が必要である。

Pj-029-2 急性期脳梗塞に対する血管内治療後の造影剤腎症の検討

○坂田 佑輔¹、木村 嘉克^{1,2}、福本 淳貴^{1,2}、高橋 真実^{1,2}、青山あずさ^{1,2}、穂苅万李子²、関谷可奈子²、鳥島部真史²、野崎 洋明²、他田 正義²、佐藤 晶²、森田 健一¹、五十嵐修一²

¹新潟市民病院 脳卒中科、²新潟市民病院 脳神経内科

【目的】急性期脳梗塞に対する血管内治療後の造影剤腎症(CIN)の臨床的特徴について検討する。【方法】ヨード造影剤使用後72時間以内に血清クレアチニン値が0.5mg/dl以上または25%以上増加したものを、CINと定義した。2017年4月から2022年3月の5年間に当院で急性期脳梗塞に対して血管内治療(機械的脳血栓回収/血栓溶解、頸動脈ステント留置、経皮的脳血管形成/ステント留置)を行った非透析患者167例について、造影剤使用量、CIN発症率、リスク因子、転帰を後方視的に検討した。統計解析はp<0.05を有意差ありとした。【結果】術中造影剤使用量は中央値106ml(21-296ml)、術前のCTAも含めた全造影剤使用量は132ml(21-304ml)であった。CINは13例(7.8%)で認め、既報告(最大造影剤用量を下回る場合は2%)より高頻度であった。CIN発症群と非発症群を比較し、リスク因子とされる年齢、慢性腎臓病(CKD、eGFR<60ml/min/1.73m²)、糖尿病とCKDの合併、NSAIDs使用、ループ利尿薬使用のいずれも有意差は認めず、全造影剤用量も有意差はなかった。CKD症例は、CKDでない症例と比し有意差はないもののCIN発症がむしろ少なかった(4.1% vs 10.6%, p=0.15)。CKD症例の全造影剤使用量(中央値118ml)はCKDでない症例(同155ml)より有意に少なく(p=0.00020)、CKD症例でもCIN発症率が上昇しなかったことの一因と考えた。CINの13例中12例は、中央値3日(1-7日)で腎機能が改善した。1例ではeGFR 65ml/minと軽度の低下が遅延した。【結論】急性期脳梗塞に対する血管内治療では既報告よりもCIN発症率が高かったが、保存治療のみで1週間以内に回復した。一日の全造影剤使用量が120ml程度であれば、CKD症例でもCIN発症率が上昇しない可能性が示唆された。

Pj-029-3 First pass TIC12B患者の追加治療における意義

○山本 伸昭¹、黒田 一駿¹、山本 雄貴¹、和泉 唯信¹、山口 泉²、曾我部 周²、高麗 雅章²、島田 健司²、兼松 康久²、高木 康志²

¹徳島大学病院 脳神経内科、²徳島大学病院 脳神経外科

【背景】急性血行再建は有効な治療であるが、その中でもFirst pass effect (FPE)を得ることが最も有効とされている。しかし、First pass後にTIC12Bとなる場合も多く、それ以上の追加治療はcontroversyな部分もある。その中で追加治療を行い、複数回のpassが必要な場合、1回のpassでTIC12C以上が得られる場合があり、それらを比較することを目的とした。【対象、方法】2019年1月に以降に脳主幹動脈閉塞に対してMT施行された患者のうちTIC1 2B以上が得られた137名をFPEが得られた患者、first pass後TIC1 2Bで1回の追加治療でTIC12C以上が得られた患者、複数回のpassでTIC1 2C以上が得られた患者、2Bで終了した患者に分けて、予後を比較した。【結果】FPE患者、1回の追加でTIC12C以上が得られた患者は同等の予後であったが(3か月後mRSの中央値2)、TIC12C以上を得るためにFirst pass後TIC1 2B患者に対して複数回の手技を要した場合には、3か月後のmRSは5であった。First passでTIC1 2Bが得られ、追加治療を行わなかった患者のmRSは3であり、有意に予後不良であった。【考察】FPE、2 passでTIC1 2C以上が得られた患者は同等の予後で、できる限り2 pass以内にTIC12C以上を目指すことが求められると考えられた。また、予後を悪化させる一因としては手技に伴う合併症が増加し、pass回数が増えることに血栓が回収しにくくなることが考えられる。FPEと2 passでのTIC1 2C以上が得られた患者の予後に差がなかったことについてはFPEでは手技時間、特に外テックカテーテル誘導などに要した時間が長く、手技時間が影響している可能性がある。

Pj-029-4 リウマチ性環軸椎亜脱臼に起因するBow Hunter症候群に母血管閉塞術が有効であった一例

○三宅 智彬¹、井上 令²、戸田真太郎¹、安田 謙¹、山尾 幸広³、眞木 崇州¹、高橋 良輔¹

¹京都大学大学院医学研究科脳病態生理学講座臨床神経学、²横須賀米海軍病院、³京都大学大学院医学研究科脳神経外科

【目的】リウマチ性環軸椎亜脱臼に起因するBow Hunter症候群(BHS)により後方循環系に脳梗塞を繰り返していた患者に対して椎骨動脈の母血管閉塞術が有効であった一例を報告する。【方法】症例は関節リウマチ罹患歴29年の70歳女性、慢性腎不全のため63歳より血液透析を行っていた。発作性心房細動が確認され、抗凝固薬を導入したが、3か月の間に後方循環系に脳梗塞を3回繰り返した。MRアンギオグラフィーで右椎骨動脈は消失と再出現を繰り返しており、3次元CTアンギオグラフィーでは右椎骨動脈が軸椎歯突起と近接していた。デジタル減分血管造影法(DSA)では頸部前屈により右椎骨動脈の消失が認められ、BHSと診断した。左椎骨動脈撮影では右後下小脳動脈を含む右椎骨動脈遠位部への逆行性血流を認めため、右椎骨動脈近位部に対して母血管塞栓術を行った。【結果】術後手技に伴う合併症は認めず、20か月以上脳梗塞の再発なく経過している。【結論】リウマチ性環軸椎亜脱臼に起因するBHSで後方循環系に脳梗塞を繰り返している症例では椎骨動脈の母血管閉塞術が再発予防対策の一つになることが示された。特に内科的治療にもかかわらず脳梗塞を繰り返している患者や併存症のため全身麻酔下での固定術が困難な患者では一つの選択肢となりうる。

Pj-029-5 Wake-up strokeに対するrt-PA療法の有効性と安全性の検討

○吉良 雄一、近藤 大祐、園田 和隆、田中 正人、川尻 真和
済生会福岡総合病院 脳神経内科

【目的】Wake-up stroke : WUSに対して、頭部MRI DWIの虚血性変化がFLAIRで明瞭でない場合に、アルテプラゼ(rt-PA)の投与が可能となったが、実臨床での有効性と安全性に関する報告は少ない。WUSに対するrt-PA療法の有効性と安全性を検討した。【方法】2019年8月から2022年7月に虚血性脳卒中中で当院に入院し、rt-PA 0.6 mg/kgを投与した症例を対象とした。最終未発症時刻から4.5時間以上経過したDWI/FLAIRミスマッチ陽性患者をWUS群とし、発症時刻判明の脳梗塞(通常群)と患者背景、有効性として退院時NIHSSと発症3ヶ月後のmRS 0-2の割合を比較した。安全性として投与7日以内の症候性頭蓋内出血、入院中の死亡の割合を比較した。【結果】989例の虚血性脳卒中患者を対象とした。WUS群 11例(73歳±26歳、男性54.5%)、通常群 146例(76歳±30歳、男性63.9%)を比較した。年齢、性別、既往歴(高血圧症、糖尿病、脂質異常症、脳梗塞)、喫煙歴に差はなかった。有効性は退院時NIHSS(WUS群 2.0 vs 通常群 2.0, p = 0.634)、発症3ヶ月後のmRS 0-2(WUS群 63.6% vs 通常群 55.8%, p = 0.429)と差はなかった。安全性は症候性頭蓋内出血(WUS群 0%、通常群 2.7%, p = 0.747)、入院中の死亡(WUS群 0%、通常群 1.4%, p = 0.865)と差はなかった。【結論】最終未発症時刻から4.5時間以上経過したDWI/FLAIRミスマッチ陽性のWUSに対するrt-PAの投与は通常群と比較して有効性と安全性に差はなく、積極的な投与を検討しても良いと考えられる。

Pj-030-1 不思議の国のアリス症候群の責任病巣は右後頭葉にあるかもしれない

○小林 優也^{1,2}、近藤 恭史¹、山本 寛二¹
¹長野市民病院 神経内科、²伊那中央病院 脳神経内科

【緒言】不思議の国のアリス症候群(Alice in Wonderland syndrome: AIWS)は若年者に多く発症し、身体イメージ、サイゾ知覚、時間知覚の変化を特徴とする。片頭痛などを原因とした二次的な機能障害によって発症し、不可逆的な脳障害はないとされているのが一般的であるが、病態機序は不明である。【方法】過去5年間に神経症状を主訴に当院の救急外来を受診し、AIWSの病状を呈した患者の特徴をまとめた。【結果】神経症状で救急外来を受診した患者4724人のうち、2人が本研究に登録された。いずれの患者も右後頭葉のisolated cortical venous thrombosisと診断され、一過性の視覚症状を経験した。【考察】画像研究による報告では病巣と症状の因果関係は明らかにされておらず、また矛盾する報告もあるが、文献的な検索では視覚の歪みを伴うAIWSは右後頭葉に病変がある報告が多く、今回の知見を支持するものであった。病変を認めた部位に因するoccipitoparietal projection systemは物体の位置・動きに認識に関連し、視覚症状を呈するAIWSの後頭頂葉の障害が発症に起因した可能性がある。また、脳卒中などの完全な脳機能障害を伴うAIWSの報告は少ないが、片頭痛やてんかんを伴う報告が多いことから、不完全で広範囲な脳機能障害がAIWSの発症に関与している可能性があり、isolated cortical venous thrombosisにより周辺の脳機能障害が発症に関与したのかもしれない。AIWSは稀な症候であるため、これまで大規模な研究は行われておらず、本報告のような症例の蓄積が病態解明には重要であると考える。

Pj-030-2 重症めまいの鑑別におけるCT眼球偏倚

○亀田 知明¹、岡田 俊一¹、三浦久美子²、加倉井綾香¹、森 昭人¹、齊藤 和弘¹、紺野 武彦³、宮脇 貴裕³、藤本 茂⁴
¹新小山市市民病院 神経内科、²苅部医院、³新小山市市民病院 脳神経外科、⁴自治医科大学 内科学講座神経内科学部門

【背景】中枢性めまいの鑑別では、眼振や運動失調などの詳細な神経学的所見が重要視されるが、救急外来における重症めまいでは、目も開けられず、起き上がれない患者も多いため、そこで、苦痛を伴う詳細な診察を行う前の限られた情報で、中枢性めまいをスクリーニングできるか検討した。【方法】2017年1月から2019年10月までに急性めまいを主訴に入院した患者を対象に、意識障害や片麻痺、構音障害、嚥下障害を伴うもの、他院からの転院症例を除外した。簡単な病歴と頭部CT検査から得られる臨床情報（年齢、心血管リスク因子、めまいの既往、頭痛・頭部痛、回転性めまい、頭部CTにおける眼球偏倚）と脳卒中との関連を検討した。【結果】条件を満たした対象は106例（脳梗塞44例、脳出血15例、良性発作性頭位めまい症32例、前庭神経炎8例、突発性難聴1例、その他6例）。脳梗塞の病型は、心原性8例、アテローム血栓性5例、その他が30例で、そのうち8例が動脈解離だった。脳卒中の予測因子について、多変量解析では、めまいの既往がないこと、頭痛・頭部痛、CTにおける眼球偏倚が有意に脳卒中と関連していた。これらの2つ以上を満たすと感度73%、特異度66%で脳卒中を予測した。3つすべてを満たした18例は全例脳卒中で、感度31%、特異度100%だった。【考察】本研究では入院を要するような重症めまい患者において、簡単な病歴と頭部CTから、脳卒中の鑑別（詳細な神経学的診察、脳MRIなど）が必要な患者をスクリーニングできることを示した。年齢や心血管危険因子は有意な因子ではなく、頭痛・頭部痛が有意であったのは、若年の動脈解離が多数含まれていたからと考えられた。頭部CTにおける眼球偏倚は、閉眼したままで持続性の眼振の存在を示すことができる所見であり、重症めまいの鑑別において有用な可能性がある。

Pj-030-3 内頸動脈解離でのきらめき感を伴う一過性単眼視力喪失

○松永 祐己¹、原 弘也³、高橋 幸治³、田中 理³、上村 直哉¹、奈良 典子¹、齊藤 麻美¹、天野 悠¹、山本 良夫¹、工藤 洋祐¹、山本 正博¹、甘利 和光²、中居 康展²、田中 章景⁴、城倉 健¹
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 脳神経外科、³横浜市立脳卒中・神経脊椎センター 臨床検査部、⁴横浜市立大学 神経内科学・脳卒中医学

【目的】内頸動脈解離では一過性単眼視力喪失（transient monocular visual loss : TMVL）を呈することがある。アテローム性頸動脈狭窄によるTMVLでは突然暗幕が下りてくると自覚されることが多いが、内頸動脈解離によるTMVLでは"scintillations", "flashing lights"といった単眼性のきらめき感、羞明を訴えることがある。不安定な血行動態を背景とし、体位変換などによる還流変化に由来する症状と推測されている。今回、内頸動脈解離の眼症状を検討した。【方法】2018年7月から2022年10月までの期間に急性期治療を行った虚血性内頸動脈解離の5例（男性3例、女性2例、平均年齢44.6歳）を後方視的に検討した。2例では誘発電位を評価した。【結果】5例中4例できらめき感を伴うTMVLを呈し、3例はTMVLが初発症状であった。入院後もTMVLがみられた3例は立位時に生じ、1例はステント留置術直後に消失し、2例は初発から16日で改善した。患側の頭痛、頸部痛、眼窩周囲痛は5例中4例でみられ、外眼筋麻痺やホルネル徴候を呈した例はなかった。視覚誘発電位は2例とも左右差がみられなかったが、網膜電図は1例で症状の変動に伴う振幅の変動を認めた。【結論】今回、きらめき感を伴うTMVLは内頸動脈解離の80%に認められ既報告より高頻度であった。単眼性のきらめき感の内頸動脈解離を示唆する診断的価値のある臨床徴候と考えられた。

Pj-030-4 垂直注視麻痺を呈した片側性中脳梗塞の責任病巣

○津田 浩昌、見附 和鷹
東京都立豊島病院 神経内科

【緒言】中脳梗塞では多彩な神経眼科学的症候が起こりうる。我々は微小な片側性中脳梗塞により垂直注視麻痺を含む複数の症候を呈した稀な2症例を経験した。神経眼科学的所見が、病巣の同定にきわめて有効であったため報告する。【症例提示】（症例1）57歳女性。既往歴：糖尿病。現病歴：突然、ふらつき感と上方・下方の見えにくさを自覚した。神経所見：上・下方注視麻痺がみられた。頭位眼反応・滑動性眼球運動・ベル現象は保たれていた。頭部MRI（左）視床穿通動脈領域の急性期梗塞が検出された。（症例2）48歳、男性。既往歴：心房中隔欠損症。突然、回転性眩暈・嘔吐を自覚した。症状が改善せず2日後に来院した。神経所見：垂直注視麻痺がみられた。頭位眼反応・滑動性眼球運動・ベル現象は消失していた。その他に、輻輳障害、両眼散瞳、対光近見反応解離、右が下転の共働型斜位、両側眼瞼後退がみられた。頭部MRI（左）視床穿通動脈領域の急性期梗塞が検出された。【考察】内側縦束側脚間質核（riMLF）は垂直方向の衝動性眼球運動信号を発する。Cajal間質核は前庭神経核から眼位や頭部の位置情報や滑動性追従運動情報を受け取るだけでなく、riMLFからの速度信号を位置運動に変換する神経積分器の役割がある。一個riMLFの障害では上方・下方注視麻痺が発症する。後交連は対光反応の経路であるが、近見反応には関与しない。ゆえに、後交連の障害では両眼散瞳・対光近見反応解離が発症する。輻輳・開散の機序は未解明であるが、中脳水道近傍は責任病巣になりうる。眼瞼後退の責任病巣は後交連である。共働型斜位は脳幹・小脳のいずれかの障害で起こりうる。ベル現象は、健常者でも一定数にはみられない症候である。以上から、症例1は梗塞巣が左riMLFに局限していたが、症例2は左側riMLF・Cajal間質核、後交連、後交連核に及んだと推定された。【結語】詳細な神経眼科学的所見は、梗塞巣の正確な同定に有用である。

Pj-030-5 脳梗塞後尿閉の実態調査

○寺澤 英夫、玉田 亮吾、松野 泰幸、清家 尚彦、瓦井 俊孝、清水 洋孝、上原 敏志
兵庫県立はりま姫路総合医療センター 脳神経内科

【目的】急性期脳梗塞に伴う神経因性膀胱で尿閉を呈することがあるが、その実態はほとんど知られていない。急性期脳梗塞に伴う尿閉の発症頻度や発症背景要因について調査した。【対象と方法】当院で2022年4月から2023年3月までに入院した急性期脳梗塞患者のうち、入院経過中に急性尿閉を呈した患者を対象とした。尿閉は、膀胱内尿量が300ml以上の貯留しても自尿のない例、あるいは、失禁を含む自尿確認後の残尿量が200ml以上を2回以上とめた例とした。脳閉の発症頻度、尿閉患者の平均年齢、性差、脳梗塞の重症度や画像所見について、診療録を基に後向き調査した。【結果】急性期脳梗塞患者312例中16例（5%）で急性尿閉を合併した。尿閉患者16例の平均年齢は81.5歳±6.4歳、性差は男性7例（44%）、非尿閉患者296例の平均年齢は73.6歳±9.4歳、男性133例（45%）であった。尿閉患者の脳梗塞重症度は、入院時NIHSS評価で中央値9（最大値34、最小値3）、入院時意識レベル（JCS）では、0は0例、1は8例（50%）、2は6例（38%）、3は2例（13%）、退院時mRS中央値4（最大値5、最小値3）であった。梗塞巣分布は、中大脳動脈領域10例で、後大脳動脈領域、分水嶺領域、脳底動脈先端部領域、後下小脳動脈領域、橋傍正中領域、放射冠周囲穿通枝領域が各1例ずつであった。中大脳動脈領域を対象にASPECTS-DWI（11点法）で評価した虚血範囲の中央値7（最大値9、最小値3）であった。【結論】尿閉は、急性期脳梗塞の合併症として稀ではなく、高齢者では発症頻度が高い。尿閉患者の脳梗塞重症度としては、中等症から重症例が多い傾向にあるが、尿閉の責任部位として関連する梗塞部位の同定は困難であった。

Pj-030-6 脊髄硬膜動脈静脈瘻 3 例の臨床的特徴

○中藤 清志、上島 翔太、渡部 理恵、星 研一、田澤 浩一
長野赤十字病院

【目的】脊髄硬膜動脈静脈瘻は発症から診断確定に時間がかかることが知られる。臨床的特徴を明らかにし診断に役立つ。【方法】当院神経内科に2010年から2022年に外来受診あるいは入院精査となった3例の臨床的特徴について後方視的にまとめた。【結果】症例1は70代女性、約1年前から歩行時にふらつき、約8カ月前に両下肢の冷感や感覚鈍麻、約6カ月前から間欠性跛行や排尿障害あり。MRIでTh8から円錐にかけて長大なT2高信号を認めた。Flow voidはなく、周囲のコモ膜下腔に造影される異常血管を認めた。3D-CTAにて右第6動脈から流入する異常血管を認めた。他院で治療方針となった症例2は70代男性、約5カ月前からの両下肢のしびれ、約1カ月前から両下肢の脱力。MRIでTh8からL5にかけてT2高信号を認めた。Flow voidや造影MRIにおける異常血管像は認めず、各種自己抗体は陰性であり特異性脊髄炎疑いでステロイドパルス3クール行われたが症状はやや悪化した。安静で症状の改善、入浴で症状悪化のエピソードがあり、3D-CTAで左上腰動脈から起始しS1/S2に流入する異常血管を認め、脳外科にて血管内塞栓術が行われた。症例3は50代男性、約9年前から両下肢の脱力あり、約8年前に排尿障害、約3年前に糖尿病性腎症により維持透析となった。約1カ月前から両下肢脱力の進行を認め、立位不可になったが安静により症状は軽快した。MRIでTh6から円錐にかけて長大なT2高信号、脊髄背側にflow voidを認めた。3D-CTAで下位胸髄レベル背側に異常血管を認めた。脳外科で血管造影右Th10レベル根髄動脈から流入する異常血管を認め、血管内塞栓術が行われた。【結論】いずれも運動での悪化や安静での改善など症状の変動を認め、特に1例はステロイドパルスでの悪化を認めた2例ではFlow voidを認めず、1例は造影MRIで異常血管を確認できなかった。下位胸髄から円錐にかけての長大な脊髄病変では本症が疑われるが、異常血管の確認には造影MRIや3D-CTAを併用することも有用である。

Pj-031-1 心房細動を有する脳梗塞患者の腸内細菌の特徴についての検討

○緒方 利安^{1,2}、川添 美紀^{2,3}、坪井 義夫²、有馬 久富³
¹福岡赤十字病院 脳神経内科、²福岡大学病院脳神経内科、³福岡大学衛生・公衆衛生学

【目的】心房細動を有する脳梗塞患者における、門に分類される腸内細菌叢の特徴を検討する。【方法】2020年10月から2021年12月までに急性期脳梗塞の診断で入院し、便検体より腸内細菌を調べ得た100例（年齢73.4±11.3歳、男性62人、女性38人）を対象。便検体を得る際は、すべての症例で患者もしくはその家族から同意を得た。脳梗塞患者については、年齢、性別、動脈硬化リスク、脳梗塞の病型やその既往、採血や心エコー所見、入院時神経学的重症度や予後についてカルテよりその情報を取得した。対象者の便検体の解析は生物技術に依頼し、次世代シーケンサーを用い、各検体より抽出した16S rRNA遺伝子（V3-V4領域）の系統解析を行い、腸内の各細菌属種を定量的に測定した。そして各細菌のデータを門ごとに抽出し、腸内細菌全体における各門の割合（%）を算出した。心房細動（AF）の有無ごとに、各腸内細菌の門の割合に違いがあるかについて統計学的に検討した。【結果】心房細動を有する患者は虚血性心疾患を有する割合が高く（ありvsなし 25.0% vs 7.9%、P=0.035）、また心エコーで測定した左房径が有意に大きかった（ありvsなし 41.8mm vs 35.9mm、P<0.001）。腸内細菌の検討では、Proteobacteria門が心房細動を有する症例で有意に低下していた（ありvsなし 6.1% vs 9.5%、P=0.016）。ROC解析において、Proteobacteria門のカットオフ値を4.86%に設定することができた（AUC 0.635、P=0.047）。【結論】心房細動を有する脳梗塞患者においては、Proteobacteria門が有意に低下していた。ROC解析ではProteobacteria門の割合のカットオフ値を4.86%に設定することができた。Proteobacteria門は炎症性腸疾患やアレルギー疾患ではその割合が増加することが示されているが、心疾患との関連の報告はなく、今回Proteobacteria門が低下した原因は不明である。

Pj-031-2 虚血性脳血管障害における可溶性C-type lectin-like receptor 2の測定 : CLECASTRO研究

- 内山真一郎¹、井上 克枝²、和田 英夫³、長尾 毅彦⁴、岡田 靖⁵、平野 照之⁶
¹山王メディカルセンター 脳血管センター、
²山梨大学医学部 大学院総合研究部 臨床検査医学、
³三重県立総合医療センター 中央検査部、
⁴日本医科大学武蔵小杉病院 脳神経内科、
⁵国立病院機構九州医療センター 脳血管・神経内科、
⁶杏林大学医学部 脳卒中医学

【目的】これまでに用いられてきた血小板機能検査は簡便性、再現性、経済性に問題があり、脳卒中診療の最前線でも普及することはない。可溶性C-type lectin-like receptor 2 (sCLEC2)は日常診療の採血で測定可能な血小板活性化の指標として注目されている。我々は急性期虚血性脳血管障害患者におけるsCLEC2のバイオマーカーとしての有用性を検討する多施設共同前向きコホート研究CLECASTRO (ClinicalTrials.gov 05579405, UMIN 000048954)を計画した。【方法】組み入れ基準と目標症例数は発症後24時間以内でmodified Rankin Scale (mRS) 0-2の脳梗塞400例、発症後7日以内のTIA100例、脳梗塞またはTIAと鑑別を要する同時疾患対照100例である。除外基準は血小板・凝固異常症、出血性脳卒中、頭部その他の外傷、手術後、出血性素因、重症感染症である。主要評価項目は脳梗塞・TIA群と対照群の血中sCLEC2値の比較、非心原性脳梗塞・TIA群と心原性脳梗塞・TIA群のsCLEC2/Dダイマー比の比較、抗血栓療法開始後の脳卒中の増悪・再発、入院時の重症度(NIH Stroke Scale)、梗塞サイズ、TIAのABCD²スコア、退院時および3か月後の転帰(mRS)と血中sCLEC2値との相関、脳梗塞病型(TOAST分類)間の血中sCLEC2値の比較である。2群間の比較はMann-Whitney U testまたはWelch test、3群間以上の比較はKruskal-Wallis testまたはWelch ANOVA、2変数間の相関はPearsonの積率相関係数またはSpearmanの順位相関係数、sCLEC2の診断精度はreceiver operating characteristic (ROC) 解析を用いて解析する。【結果】症例登録は2022年10月11日に開始し、2023年12月1日に終了予定であり、試験終了は2024年12月31日を予定している。【結論】sCLEC2は急性期虚血性脳血管障害における病態把握、病型診断、転帰の予知、抗血小板療法のための有用なバイオマーカーとしてprecision medicineの進歩に寄与することが期待される。

Pj-031-3 入院時重症度別に見た非心原性脳梗塞患者の急性期および慢性期再発について

- 永金 義成、田中 英次郎、山田 文弘、藤並 潤、徳田 直輝、沼 宗一郎、小椋 史織、前園 恵子、濱中 正嗣
京都第二赤十字病院 脳神経内科

【目的】軽症非心原性脳梗塞患者の重急性期再発に対する抗血小板薬2剤併用投与(dual antiplatelet therapy: DAPT)の有効性が示されている。しかしながら、中等症以上の患者への有効性は明らかではない。本研究では、非心原性脳梗塞患者の脳卒中再発が、入院時重症度によって異なるかどうかを調査した。【方法】2014年4月1日から2019年12月31日に発症7日以内に入院した脳梗塞連続2010例の前向き追跡調査データから、発症48時間以内に入院した非心原性脳梗塞(アテローム血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞、またはbranch atheromatous disease (BAD)型梗塞)を抽出した。発症前mRS>2、および塞栓性心疾患を有する患者は除外した。入院時のNIHSSスコアにより、軽症(≤3)と中等症以上(≥4)に分類し、発症1年後までに生じた脳卒中再発を比較した。【結果】非心原性脳梗塞606例(年齢中央値74歳、男性416例、アテローム血栓性脳梗塞229例、ラクナ梗塞197例、BAD型梗塞180例)を解析した。軽症は396例、中等症以上は210例で、年齢、性別、危険因子、脳卒中既往は両群間で差がなかった。平均355日の追跡期間中に脳卒中再発が57例(脳梗塞54例、脳内出血2例、クモ膜下出血1例)に生じ、入院時重症度別では軽症で有意に再発が多かった(11% vs 6%, P=0.0276)。再発のタイミングは、軽症では急性期(7日以内)33%、重急性期(8-90日)49%、慢性期(91日以降)18%で約半数が重急性期に再発したのに対し、中等症以上ではそれぞれ17%、25%、58%で慢性期に再発する割合が多かった。【結論】非心原性脳梗塞患者の脳卒中再発は入院時重症度によって異なり、中等症以上よりも軽症で再発率が高かった。軽症では急性期から重急性期、中等症以上では慢性期の脳卒中再発に注意が必要である。

Pj-031-4 Basilar Occlusion Syndromes (BAO)の予後因子に関する後方視的観察研究

- 堀内みちる¹、上野 達哉¹、板澤 里歩¹、吉田 広樹¹、三上 洋平¹、中村 崇志¹、羽賀 理恵¹、新井 陽¹、岩村 鴨寿²、緑川 宏²、富山 誠彦³
¹青森県立中央病院 神経内科、²青森県立中央病院 神経血管内治療部、
³弘前大学医学部医学科 脳神経内科

【目的】超急性期脳梗塞に対する機械的血栓回収療法Mechanical Thrombectomy (MT)の前方循環に対する有効性は明らかであるが、基底動脈閉塞Basilar Occlusion Syndromes (BAO)に対するMTについてエビデンスは確立されていない。我々は当院で経験した13症例を通してその予後因子を調査した。【方法】2018年10月から2022年8月末にBAOに対してMTを実施した13症例を対象とした。当院退院時のmodified Rankin Scale (mRS)を用い、mRS 0-3を予後良好群、mRS 4-6を予後不良群に分け、患者背景、臨床経過、臨床データ、合併症の有無について検討を行った。さらにDWI-PC-ASPECTSについては橋、中脳、視床、後頭葉、小脳に分け、どの部位が病変に含まれるかについて後方視的調査を行った。【結果】BAO13例中、mRS0-3の予後良好群は7例、mRS4-6の予後不良群は6例となった。平均年齢は予後良好群75.4 (10.8)歳、予後不良群76.3 (10.2)歳であった(P=0.881)。喫煙歴、飲酒歴、高血圧、糖尿病、心臓病の有無についての調査ではいずれも有意差を認めなかった。また予後良好群及び予後不良群のMT施行前平均NIHSSは26.4 (8.4) vs 29.8 (8.2) (P=0.478)、DWI-PC-ASPECTSの中央値は6.0 [6.0-7.5] vs 5.0 [5.0-5.7] (P=0.185)であった。DWI-PC-ASPECTS部位別の検討では、橋病変が予後良好群0例に対して、予後不良群5例(83.3%)で有意差を認めた(P=0.005)。発症から再開通までの平均時間は有意差を認めず、予後良好群、不良群で1例ずつTICI 2bの症例があったが、その他全てTICI 3であった。最終的な病型評価ではTOAST分類を用い、両群とも心原性脳塞栓症が最多であった。死亡例は2例でみられ、いずれも脳ヘルニアが認められた。【結論】当院におけるBAOに対するMTを行った症例の検討からは、橋病変がある症例では、mRS4-6の予後不良となることが示唆された。

Pj-031-5 脳静脈血栓症診断遅延の因子は何か

- 松本 泰子¹、中野 博人¹、山口 和由¹、林 裕²、内山 尚之²、河原 庸介²、新田 歩²、内田 亘²
¹石川県立中央病院 脳神経内科、²石川県立中央病院 脳神経外科

【背景】脳静脈血栓症(CVT)は出血合併やうっ滞性脳梗塞により重篤になりうる脳血管障害であるが、全脳梗塞の0.5%と稀で、症状・画像が多岐なため、診断に難渋することがある。【目的】自験例の臨床的所見・経過を振り返り、特に、診断難渋例の特徴を調査し、今後のCVT早期診断への足掛かりとなる、診断遅延に関する要因を見出す。【対象・方法】当院で2008-2022年に確定診断したCVT症例で、発症から初診迄の期間、臨床徴候、画像所見、D-dimer値など臨床所見と、初診から診断迄の期間に関して、後方的にカルテから調査する。【結果】対象は15例(男性8例、女性7例、平均55歳)。主訴は、頭痛7例、てんかん4例、意識障害3例、麻痺3例、寡動2例であった。出血合併例の7例のうち5例は初診時画像にて既に出血を認め、全例早期に診断がついていた。残りの2例は診断までの期間に出血を来し、出血を契機に診断に至っていた。頭痛のみの症例は発症から受診迄の期間が長いものの、受診後早期に確定診断されていた。初診から診断に2週間以上必要であった症例は局所神経症状・出血合併がなく、発症から初診迄の期間も長い傾向があった。初診から診断までに2か月以上必要であった2例の病変は表在静脈および直静脈洞で、病変が表在静脈であった症例は剖検での診断であった。DDは全例で上昇していたが、診断までの日数に関連はなかった。15例中全治が8例、3例が神経症状で後遺し、4例が死亡した。CVTが直接原因となった3例のうち2例は診断までに2ヶ月以上を要していた。【結語】発症から初診迄の期間が長いこと、非出血例、神経局在症状がないこと、頭痛以外の症状を有することが、診断に難渋する因子と考えられた。診断までに日数を要した症例の予後は不良であり、これらの因子を念頭に早期診断が望まれる。

Pj-032-1 TTE/TC-CFI double modalityでの卵円孔開存閉鎖術後のshunt grade評価

- 水間 啓太¹、野勢 崇博¹、加藤 悠太¹、三木 綾子¹、小室 浩康¹、野原 哲人¹、渡辺 大士¹、栗城 綾子²、小野賢二郎³、村上 秀夫¹
¹昭和大学医学部 脳神経内科、²昭和大学江東豊洲病院 脳神経内科、
³金沢大学 医薬保健研究域医学系 脳神経内科

【目的】卵円孔開存閉鎖術(PFO閉鎖術)の完全閉鎖率について、CLOSE試験は99.6%であったものの、RESPECT試験は71.3%(術後6か月)、REDUCE試験は75.6%(術後12か月)の結果に留まっており、内皮化の指標も明らかではない。また術後抗血栓療法中止の可否についても科学的根拠はない状況である。今回、PFO閉鎖術後のshunt gradeの経時的変化を評価すると同時に栄養状態との関連、抗血栓療法中止判断への影響について検討した。【方法】2019年12月から2022年10月の間、PFO閉鎖術を実施した患者を対象に術後1か月、3か月、6か月(6M)、12か月(12M)時点における、経胸壁心エコー(TTE)および経頭蓋カラードプラーイメージング(TC-CFI)でのmicro bubble testを実施した。6Mおよび12Mで検査可能であった症例について、two modalityでshunt grade1以下となった症例の割合、アルブミン(Alb)値での相違、抗血栓療法中止の有無について評価した。【結果】PFO閉鎖症例は40例(全例TEE grade3)で6M、12Mでの評価はそれぞれ20症例、8症例で実施された。Shunt gradeは、6Mでgrade2 (G2)以下: grade1 (G1)以下=6:14 (G1以下が70%)、12MでG2以上 : G1以下=2:6 (G1以下が75%)であった。6Mの20症例でAlb平均値はG2以上 : G1以下=3.95±0.85g/dl : 4.35±0.65g/dlとG1以下の群でやや高い傾向にあったが有意差は得られなかった。6Mでの抗血栓療法中止は6例(30%)あり1例(自己中断)を除きいずれもshunt grade1以下で60歳以下の症例であった。【結論】PFO閉鎖術後半年でのshunt grade1以下の割合は70-75%と、閉鎖率は過去のRCTと同程度と考えられ、またshunt grade1以下かつ60歳以下の症例で抗血栓療法中止が検討される傾向にあった。今後、栄養状態やデバイスサイズ・種類を含めた、より多くの症例での長期的な経過を見ていく必要がある。

Pj-032-2 CT angiographyで深頸動脈と椎骨動脈から後頭動脈へ吻合を認めた総頸動脈閉塞の3症例

- 赤荻 悠一、大澤 健太、藤沼 好克、本間 甲一
千葉県循環器病センター 脳神経内科

【目的】外頸動脈(ECA)から逆行性に内頸動脈(ICA)に血流を認め、CT angiography (CTA)で深頸動脈および椎骨動脈から後頭動脈への吻合を確認できた総頸動脈(CCA)閉塞症例を報告する。【方法】対照的な経過でCTAを撮影し、後頭動脈への吻合を確認したCCA閉塞の3症例を対象とした。【結果】症例1は76歳男性。物忘れを主訴に来院。6年前にPCIを施行し、その際に左CCAに中等度狭窄を指摘されていた。認知症の精査で撮影したMRIにおいて、頭部MRAで左CCA閉塞を認めるが頭部MRAでは左ICAは描出されており、CTAを撮影した。症例2は81歳男性。弓部大動脈瘤に対しオープンスタントグラフト内挿術を施行。術後のMRAでは頭頸部血管に狭窄は認めなかった。術後、軽度右麻痺を認め、術後3日目の大動脈CTで左CCAへのバイパスの閉塞を確認。術後7日目の頭部MRIで左大脳半球ならびに左小脳半球に散在する急性梗塞巣を確認した。頭部MRAでは左ICAからMCAは描出されており、術後9日目にCTAを撮影した。症例3は72歳女性。一過性の右上肢の脱力を繰り返し受診。MRIでは急性病変は認めないが、MRAにて左CCA閉塞を認めた。脳血流SPECTでは安静時血流、血管予備能とも保たれており、保存的加療の方針となった。1年後、視野検査中に一過性に意識消失・右麻痺が出現。その3か月後、再び視野検査中に意識消失・右麻痺が出現し、CTAを撮影した。3例とも、CTAにて左CCA閉塞を認め、鎖骨下動脈の分枝である深頸動脈および椎骨動脈筋枝から後頭動脈への吻合を確認できた。頸動脈エコーでECAに逆行性の血流を認め、後頭動脈を介しECAから逆行性にICAへ血流を認めると考えられた。【結論】症例1は慢性閉塞と思われるが、症例2は術前精査で血管狭窄を認めず、急性閉塞でも側副血行が有効に働くことがあると考えられた。CTAでは、簡便に総頸動脈閉塞症例の側副血行の評価が可能である。

Pj-032-3 活動性担癌患者における急性期脳梗塞の経頭蓋ドプラを用いた微小栓子検出

○遠井 素乃、細谷 愛、新井 里子、石塚健太郎、樋口 瑛子、水野 貴文、星野 岳郎、堤 由紀子、北川 一夫 東京女子医科大学病院 脳神経内科

【目的】担癌患者の脳卒中急性期における経頭蓋ドプラ検査を用いた栓子検出と特性を検討する。【対象】2015年1月～2022年6月までに当院脳神経内科に入院し、活動性の担癌患者でTrousseau症候群またはその疑いと診断した虚血性脳卒中患者は46例。平均年齢 70.3±10.6歳、男性 21人 (66%)、悪性腫瘍の内訳は、消化器癌26例 (肝胆膵 17、腸管癌9)、肺・気管支癌13例、乳癌2例、腎癌1例、皮膚癌1例、骨肉腫1例。頭部MRI画像で多発病巣を呈したのは 32例 (70%)、灌流する主幹動脈閉塞は37.5%だった。TCD施行は32症例で、測定時間は、60分17例、30分以下15例。脳卒中発症から検査までの期間は平均4日 (IQR 2-8)、安静時MES検出は16例 (50%)だった。全例の血清D-dimerの平均は5.95 μg/dl (IQR 2.7-13)だったが、MES陽性群 (10.8 (IQR 5.7-18.7)) は、MES陰性群 (3.1 (IQR 2.1-9.0)) と比較する、MES陽性群でD-dimer 値は有意に高かった (p=0.01)。【結論】進行期の担癌患者では脳梗塞病変は多発し、MES検出率は高く、MES陽性例では血清D-dimerも高かった。一方、担癌患者では、D-dimer 低値でもMESが検出されることから、TCDは血栓塞栓症の病態把握に有用であった。

Pj-032-4 ESUS患者の潜在性心房細動の検出に適切な心電図モニタリング期間

○中西 郁¹、河野 浩之¹、大貫 颯¹、岡崎 太一¹、緒方 健亮¹、川竹 彩音¹、山道 惇¹、齋藤 幹人¹、城野 喬史¹、丸岡 響¹、竹丸 誠¹、本田 有子¹、海野 佳子¹、佐藤 俊明²、塩川 芳明¹、平野 照之¹ ¹杏林大学医学部 脳卒中医学教室、²杏林大学医学部 循環器内科学教室、³杏林大学医学部 脳神経外科学教室

【目的】塞栓源不明脳塞栓症 (ESUS) の原因として潜在性心房細動が注目され、長期間の心電図モニタリングが行われているが、検出までの最適なモニタリング期間は不明である。心房細動の検出率は、EDUCATE-ESUS試験では7日間で68%、CRYSTAL-AF試験では3年間で30%、REVEAL AF試験では25年間で40%と報告されている。植込み型心電図記録計 (ICM) は、約3年間のモニタリングが可能であるが、侵襲性、検出後の除去や遺残、コスト面などの課題も存在する。本研究の目的は、ESUS症例における心房細動検出の関連因子と、適切な心電図モニタリング期間を明らかにすることである。【方法】2016年12月1日から2021年1月25日の期間にESUSと診断し、ICMの植込みを行った35例について心房細動の検出率と検出までの日数を後方視的に調査した。また、心房細動検出群と非検出群の2群間で、患者背景、CHA2DS2-VAScスコア、PTFV1、ホルター型心電図での発作性上室性頻拍 (PAC) の割合を比較した。【結果】ICMの植込みを行った35例は、男性24例 (69%)、年齢65 (±15) 歳、モニタリング期間は中央値539 (四分位範囲68-894) 日、CHA2DS2-VAScスコアは中央値4 (3-5) であった。モニタリング期間内に心房細動は12例 (34%) で検出され、検出までの日数は中央値46 (6-92) 日であった。心房細動非検出群と比べて、検出群では年齢 (中央値74.5 vs 67 歳, p=0.043)、PTFV1 (中央値5044 vs 1968 μV, p=0.0002)、PACの割合 (中央値23.9 vs 5.2 %, p=0.016)、CHA2DS2-VAScスコア (中央値5 vs 3, p=0.039) が有意に高かった。心房細動検出群の心房細動検出までの日数は、9例 (75%) が90日以内であった。【結論】ESUS症例に対しICMの植込みを行った症例の約3割で心房細動が検出され、そのうち75%が90日以内であった。PTFV1、PACの割合、CHA2DS2-VAScスコアが高いESUS症例では、少なくとも3ヶ月間の非侵襲的な心電図モニタリングを考慮すべきである。

Pj-032-5 潜因性脳梗塞における植え込み型心電図記録計の有用性の検討

○荻根沢真也、大原 浩司、下畑 光輝、渡部裕美子、田中 一 信楽園病院 脳神経内科

【目的】潜因性脳梗塞 (Cryptogenic stroke: CS) の原因の一つに、発作性心房細動 (paroxysmal arterial fibrillation: PAF) が挙げられ、診断において植え込み型心電図記録計 (Insertable cardiac monitor: ICM) が有用である。当科でのCS例に対するICM使用成績について報告する。【方法】2022年4月から9月の期間にCSと診断し、ICM挿入を実施した患者4例について検討した。CS診断にあたり、全例で3日以上的心電図モニタ、ホルター心電計、心臓超音波検査を実施し、4例中3例で経食道心臓超音波検査を実施した。【結果】症例1: 70歳男性。一過性のふらつきで来院。頭部MRIで両側大脳皮質に散在性の梗塞を認めた。脳梗塞発症後13日目にICMを挿入、挿入後6日目にPAFを検出した。症例2: 76歳男性。10日前からのふらつきで来院。頭部MRIで右小脳SCA領域に梗塞を認めた。脳梗塞発症後35日目にICMを挿入、挿入後19日目にPAFを検出した。症例3: 84歳男性。一過性の左麻痺で来院。右MCA領域皮質に梗塞を認めた。脳梗塞発症後8日目にICMを挿入、挿入後24日目にPAFを検出した。症例4: 88歳女性。右半身の脱力で来院。左MCA領域皮質に梗塞を認めた。脳梗塞発症から17日目にICMを挿入、挿入後5日目にPAFを検出した。発症年齢の平均は79.5歳。ICM挿入を行った4例全例でPAFを検出した。植え込みから検出までの日数は平均13.5日と短期間であった。PAF検出後は二次予防の抗血小板薬から抗凝固薬に変更し、再発なく経過した。【結論】症例を十分に検討し大動脈原性や奇異性塞栓症を除外したうえでICM挿入を実施することで、高率に、かつ早期にPAFを検出できる可能性がある。

Pj-032-6 植え込み型心電図記録計で発作性心房細動が検出された症例の臨床的特徴の検討

○小林 史弥、武澤 秀理、中島 大輔、加藤 拓真、藤井 明宏 済生会滋賀県病院 脳神経内科

【目的】当院で埋め込み型心電図記録計 (ICM) を留置した患者の発作性心房細動 (pAF) の検出率と関連する要素を検討した。【方法】2017年4月1日から2021年3月31日までの期間で、当院で経胸壁心エコー、頸動脈エコー、下肢静脈エコー、経食道心エコー、Holter心電図、頭部MRI/MRAを施行し、SSS-TOAST分類に基づいて潜因性脳梗塞 (CS) と診断され、ICMを留置した症例を対象とし、その臨床的特徴を検討した。ICMの留置と解析、pAFの確定診断は当院の循環器内科医が行った。【結果】ICMでpAFと検出されたのは9例で、循環器内科医によりpAFの確定診断に至ったのは7例であった。pAF検出までに要した期間の中央値は399日 (0-685) であった。pAFと診断された患者において、ホルター心電図での上室性期外収縮回数の中央値は66回/day (19-1699)、経胸壁心エコーでの左房拡張末期径 (LADD) の中央値は35mm (28-42)、経食道心エコーでの左心耳流入流出速度の中央値は60/47cm/s (39-87/31-67)、頭部MRI (拡散強調画像) における急性期梗塞の病変数の中央値は2個 (1-6)、梗塞径が15mmを超えるものは4例 (57%) であった。頭部MRAで脳梗塞巣と関連する頭蓋内動脈閉塞を伴うものは3例 (43%) であった。【結論】既報告よりもICM挿入時の年齢が低く、pAFの検出までに日数を要した。ICMでのpAFの偽陽性は22%あり、循環器内科医との連携が必要と考えられた。どのようなCS症例でICMにてpAFが検出されるのか検討するためさらなる症例の蓄積が必要である。

Pj-033-1 取り下げ演題

Pj-033-2 アルツハイマー病のバイオマーカーとしての瞳孔面積変化

○徳重 真一^{1,2}、寺田さとみ³、濱田 雅¹、辻 省次^{1,4}、宇川 義一⁵、寺尾 安生³

¹東京大学 脳神経内科、²杏林大学 脳神経内科、³杏林大学 病態生理学、⁴国際医療福祉大学 ゲノム医学研究所、⁵福島県立医科大学 ヒト神経生理学

【目的】高齢化社会に伴いアルツハイマー病 (AD) の患者数が増加し、その治療のための早期診断法が課題となっている。高次機能課題を行う際は一般に瞳孔が拡大するが、認知機能が低いとその反応が乏しくなることが知られている。今回我々は、視覚探索課題を実施中の瞳孔面積変化をAD患者と健常者と比較し、瞳孔の反応がAD診断に役立つかを検証した。【方法】AD患者12名 (78.7 ± 7.9歳、MMSE 19.3 ± 3.3, mean ± SD)、健常者16名 (79.4 ± 4.6歳、MMSE 26.9 ± 2.4) で、下向き多数のランドルト環の中に1つだけ混じった上向き環を探課題を実施した。環の数は4個または48個で、10回ずつ目標位置をランダムに変えて施行し、探索中の瞳孔面積の変化をビデオ式アイトラッキング装置で記録した。各被験者について、最初の探索時の瞳孔面積を1としてその後の相対的な瞳孔面積比の推移を計算し、AD患者と健常者と比較した。【結果】AD患者では健常者比べて課題実施中の瞳孔が拡大しにくい傾向にあった。ランドルト環の数が4つと単純な課題では瞳孔面積比に両群で有意差はなく (AD患者: 0.972 ± 0.0497, 健常者: 1.00 ± 0.0522, p = 0.135)、MMSEとの有意な相関もなかった (R = 0.338, p = 0.0788) が、ランドルト環が48個の複雑な課題では瞳孔の面積比はAD患者で有意に小さく (AD患者: 0.969 ± 0.0639, 健常者: 1.04 ± 0.0531, p = 0.00569)、MMSEとも正の相関がみられた (R = 0.608, p < 0.001)。ROC解析では、48個の課題を施行中の瞳孔面積比はカットオフ値を0.962とすると感度50%、特異度100%でAD患者と健常者の判別が可能であり、AUCは0.771であった。【結論】AD患者では視覚探索中の瞳孔拡大率が健常者比べて小さい傾向があった。特に探索対象の多い複雑な課題でADと健常者の差が目立った点は、AD患者の視覚情報処理の障害を反映していると考えられる。瞳孔面積の解析はADの診断に役立つ可能性がある。

Pj-033-3 血漿中ApoE4は、ApoE2およびApoE3より低値である (E2>E3>E4)

○中村 琢洋¹、瓦林 毅²、柴田 真¹、笠原 浩生¹、牧岡 幸樹¹、池田 佳生¹、東海林 研夫²
¹群馬大学大学院 医学系研究科 脳神経内科学、
²老年病研究所附属病院 脳神経内科

【目的】APOE4はアルツハイマー病 (AD) の最も強い危険因子である。しかし、現在APOE4がAD発症にどのように寄与するか具体的なエビデンスは少なく、特にアポリポ蛋白質E (ApoE) 4の病態的役割については不明な点が多く残されている。本研究の目的は、血漿中の総ApoE、ApoE2、ApoE3、ApoE4の値を質量分析計で測定し、血漿中のApoEと血液検査項目の関係を明らかにすることである。【方法】498名の被験者の血漿中の総ApoE、ApoE2、ApoE3、ApoE4を液体クロマトグラフ-質量分析計 (LC-MS/MS) を用いて検討した。【結果】Japonica Arrayを用いたタイピングによりAPOE遺伝子型が判明している398名において、APOE遺伝子型とLC-MS/MSによるApoE表現型は100% (398/398) 一致していた。総ApoE値は、APOE2/E3 = APOE2/E4 > APOE3/E3 = APOE3/E4 > APOE4/E4の遺伝子型順で分布していた。ヘテロ接合体群において、ApoE値はApoE2 > ApoE3 > ApoE4であった。ApoEレベルは、高齢、血漿アミロイドβ (Aβ) 40/42比、ADの臨床診断とは関連がなかった。総コレステロール値は、各ApoEアイソフォームの値と相関していた。ApoE2値は腎機能、ApoE3値は低密度リポ蛋白コレステロールおよび肝機能、ApoE4値はトリグリセリド、高密度リポ蛋白コレステロール、体重、赤血球形成、インスリン代謝と関連していた。【結論】血漿中ApoE濃度はApoE2 > ApoE3 > ApoE4の順で制御され、脂質や複数の代謝経路と関連するが、老化やADバイオマーカーとは直接的に関連しないことがわかった。本結果は、末梢性ApoE4がADや動脈硬化の進行に影響を与える複数の経路についての洞察を与えるものである。また本結果は、血漿 ApoE表現型の決定と定量化を同時に可能とする、LC-MS/MSの有用性を示すものである。

Pj-033-5 アルツハイマー型認知症診断における髄液バイオマーカーの自施設cut off値の検討

○竹野下 尚仁¹、山本 諒¹、金城 京子¹、金子 義嗣¹、小川 裕介¹、深澤 雷太¹、佐藤 友彦¹、石井 賢二²、清水 聰一郎¹
¹東京医科大学 高齢総合医学分野、
²東京都健康長寿医療センター研究所 神経画像研究チーム

【目的】アミロイド蓄積を反映する脳脊髄液アミロイドβ 42 (Aβ42)、アミロイドβ 42/アミロイドβ 40 (Aβ42/Aβ40) の低下は、アルツハイマー病脳で認められる病理所見と相関することが明らかにされている。アルツハイマー病による認知機能低下の診断補助を目的として、FDAから承認された初めての体外診断用医薬品である富士レビオ社のルミバルス®を用いて、診断精度と自施設内のcut off値を検討した。【方法】対象は2022年4月~10月までに当科物忘れ外来を受診し、各種通常検査に加え、精査目的に髄液バイオマーカー測定・アミロイドPET検査を施行した25名を対象とした。アミロイドPET検査においてJ-ADNIの視覚判定基準を用い、アミロイド陽性群 (n=13)、アミロイド陰性群 (n=12) の2群にわけた。富士レビオ社のルミバルス®を用いて髄液中のAβ40、Aβ42を測定し、ROC解析にて感度、特異度を算出し、自施設でのcut off値を算出した。【結果】Aβ40では、610pg/mLをcut off値と定めた場合、感度75%、特異度69.2%であった。Aβ42/Aβ40では、0.069をcut off値と定めた場合、感度83%、特異度100%であった。【結論】ルミバルス®を用いた脳脊髄液バイオマーカー測定において、Aβ42/Aβ40の低下はアルツハイマー病の診断において高い感度・特異度を呈した。脳脊髄液バイオマーカー測定に関しては、同一測定システムを用いても、施設間差や測定キットのロットの違いにより測定値が変動する等の課題が指摘されており、施設内のcut off値を定めることが診断の補助として有用であると考えられる。

Pj-034-2 早期の認知症における大脳白質病変、脳血流、認知機能障害の関連性

○黒田 岳志¹、浅野 未希¹、久保田 怜美¹、森 友紀子¹、笠井 英世¹、矢野 怜¹、稗田 宗太郎¹、小野賢二郎¹、村上 秀夫¹
¹昭和大学医学部 内科学講座 脳神経内科学部門、
²金沢大学大学院 医薬保健学総合研究科 脳神経内科学

【目的】早期の認知症 (Early stage of dementia : ESD) において、大脳白質病変 (WML) や局所脳血流 (rCBF) が認知機能に及ぼす影響を検討する。【方法】物忘れ外来を受診した方でClinical Dementia Rating≦1の方をESDとし、認知機能障害の訴えない正常対照群 (NC) と比較した。頭部MRIのVBM解析を行い、側脳室 (LV)・脳脊髄液 (CSF)・灰白質 (GM)・白質 (WM)・全WML (TWML)・脳室周囲WML (PvWML) および深部WML (DWML) の体積 (V) を測定した。123I-IMP脳血流SPECT 3D-SSP解析を使用し、Z-score>2の脳血流低下pixelの割合を各皮質領域のrCBFとした。認知機能はMini-mental state examination-Japanese version (MMSE-J) を用いて評価した。【結果】ESD 83名、NC 10名が含まれた。ESDではNCと比較して有意にMMSE-Jが低下し、GM-V、WM-Vが小さく、LV-V、CSF-V、TWML-V、DWML-V、PvWML-Vが大きく、複数の皮質領域でrCBFの低下を認めた。ESDにおいて、MMSE-Jと相関関係を示したMRI/SPECTデータでパス解析を施行した。有意な関連を示さなかったパスを除外し、適合度の指標を元に修正モデルを作成したところ、LV-V・PvWML-V・前帯状回の脳血流 (ACG-rCBF) が互いに相関関係にあり、PvWML-VがMMSE-Jに影響を与えるモデルにおいて高い適合性が認められた。【結論】ESDにおいて、LV-V・PvWML-V・ACG-rCBFの背景には脳萎縮と脳脊髄液/間質液の循環障害が関与し、PvWML-Vの増加が白質線維の障害を介してMMSE-Jに影響を与えている可能性を考えた。

Pj-033-4 アルツハイマー病の最初期病変を捉える 3D VRナビタスクと血漿GFAPの関係

○鳥 さゆり¹、大塚れい子¹、高島 明彦²、徳田 隆彦³、石垣 診祐¹、畑 純一⁵、エビファニオ バガリナオ⁶、笠井 淳史⁷、村手健一郎¹、水谷 泰彰¹、植田 晃広¹、伊藤 瑞規¹、渡辺 宏久¹
¹藤田医科大学病院 脳神経内科、²学習院大学 理学部生命科学科、³量子科学技術研究開発機構 量子医学・医療部門 放射線医学総合研究所 脳機能イメージング研究部、⁴滋賀医科大学 神経難病研究センター、
⁵東京都立大学 大学院人間健康科学研究科、
⁶名古屋大学 大学院医学系研究科総合保健学専攻ヘルスケア情報科学、
⁷MIG 株式会社

【目的】アルツハイマー病 (AD) では内側嗅内野病変出現が最初期変化とされる。同部位は、経路統合 (自身が移動した距離と方向情報を基として現在地を推定し、出発点に戻る道のりを推定する自己ナビ機能) を担うことが動物でもヒトでも報告されている。我々は経路統合を評価しうる3D バーチャリアリティ (VR) ナビタスクを開発し、昨年度の本学会で報告した。今回、このタスクで得られた健常者の経路統合指標とAD関連バイオマーカーとの関係を検討した。【方法】対象は、健常者82例 (55.4±13.1歳、22~79歳)。全例ACE-R 89点以上、MMSE 28点以上で、神経・精神疾患は無く、頭部MRIは正常であった。3D VRナビタスクでは出発地点と仮想アリーナ内を移動後に出発地点に戻ったと被験者が判断した地点との距離の差をエラー距離 (Vm) とし、経路統合指標とした。血漿GFAP、neurofilament light chain (NFL)、p-tau181、Aβ42/40を測定し、エラー距離との関係を検討した。【結果】エラー距離は、年齢 (r=0.326, p<0.01)、血漿GFAP (r=0.374, P<0.001) およびp-tau 181 (r=0.264, p<0.05) と有意な相関を示した。また以前同定した異常のカットオフである5Vm以上を示す群は、5Vm未満の群に比して血漿GFAP、NFL、p-tau181の有意な上昇を認めた。GFAPは、中央値である56歳以上45例の検討においても5Vm以上を示す群において有意に上昇していた (p<0.001)。Aβ42/40との関係は認めなかった。【結論】健常者のエラー距離の増大は、ADの血漿バイオマーカー、特にGFAPの上昇と関係していた。ADの早期病態におけるアストロサイトの関与の検討が必要である。

Pj-034-1 高齢健忘患者における認知症状推移と脳血流低下領域の関係性

○森本 耕平¹、的場 俊¹、的場 健人¹、関口 兼司¹、古和 久朋²、松本 理器¹
¹神戸大学大学院医学研究科 脳神経内科学、
²神戸大学大学院保健学研究科 リハビリテーション科学領域

【目的】高齢の健忘患者における認知機能低下の背景病態として、アルツハイマー病 (AD) が最も頻度が多いが、近年ではSNAP (Suspected non-Alzheimer disease pathophysiology) と呼ばれる病態が注目されるようになった。SNAPはADと比べて認知症状の進行が遅いことが知られている。本研究では海馬萎縮があり長期経過を追えた高齢健忘患者を対象として、脳血流SPECTによる代謝低下部位を調査した。【方法】2015年4月1日~2018年3月31日まで、当院も忘れ外来を受診された患者を対象とした。選択基準は、①健忘を主とする軽度認知障害~軽度認知症、②MMSE 20点以上、③2年以上通院してFAST評価可、④頭部MRIで海馬の視覚的評価であるMTA scoreが2以上とした。初診時と最終評価時のFASTで変化がなかった患者を非進行群、1進行した場合は緩徐進行群、2以上進行した場合は進行群として3群に分類した。脳血流SPECTのSEE解析手法による小葉レベルで、関心領域のZ-scoreを各群で比較検討した。【結果】28名の患者が対象となった。平均年齢は78.2歳、平均MMSEは24.5点であり、内訳は非進行群が12名、緩徐進行群が8名、進行群が8名だった。脳血流SPECTのSEE解析によるZ-scoreを各群で比較したところ、左下頭頂小葉において3群比較で有意差が見られ (P=0.04)、事後検定では緩徐進行群が非進行群より低下を認めた (P=0.04)。その他領域では後部帯状回、楔前部を含めて3群で有意差は認めなかった。【結論】本研究では緩徐進行群は非進行群よりも左下頭頂小葉で血流低下が見られた。ADとSNAPを比較したPET研究では頭頂葉外側で特に血流差が見られたとの報告があり、本研究に合致するものと考えた。

Pj-034-3 Y69H変異型遺伝性トランスサイレチン型膜膜アミロイドーシス二症例の脳血流SPECT解析

○齋藤 奈つみ、小林 彩夏、小野 純花、畠野 雄也、若杉 尚宏、黒羽 泰子、長谷川有香、松原 奈絵、高橋 哲哉
国立病院機構 西新潟中央病院

【目的】Y69H変異型遺伝性トランスサイレチン (ATTR) 型アミロイドーシスは主に髄膜にアミロイド蛋白の過剰沈着をおこす膜膜アミロイドーシスの一種である。臨床的には一過性局所神経徴候や進行性の認知機能低下等の特徴とする。本邦での既報は数例と少ないが、当院ではこの希少疾患を二症例経験し経時的に神経心理検査や脳血流SPECT検査での評価を実施できた。これらの関連を解析結果から考察した。【方法】(症例1) 61歳女性。53歳時に反復性の一過性右半身感覚障害や失語症状で発症。55歳時長時間ビデオ脳波検査中に症状が出現したものの脳波異常はなかった。その後も同様の症状を繰り返し、58歳時にY69H変異型ATTRアミロイドーシスと診断。神経心理検査では、当初保たれていた言語理解が低下し元々認めていた復唱障害と音韻性錯語が更に進行した。脳血流SPECTでは左前頭-側頭-頭頂葉の血流低下が進行していた。(症例2) 73歳女性。66歳時に反復性の一過性右手感覚障害や失語症状で発症。69歳時より症状出現時に転倒を伴うようになり次第に振戦も出現。72歳頃から認知機能低下を呈した。73歳時にY69H変異型ATTRアミロイドーシスと診断。神経心理検査では、言語理解は保たれる一方で近時記憶障害と復唱障害、音韻性錯語が進行した。脳血流SPECTでは、経時的に左右差が目立つようになり左中心溝前後の血流低下が目立つようになった。いずれの症例も「ロゴパニック型失語」が疑われ、この二症例において神経心理検査と同時に脳血流SPECTの経時的な変化をサブトラクション解析した。【結果】両者とも左大脳半球で血流低下の進行が認められるが、臨床症状と関連の強い縁上回に限局したものはなかった。【結論】Y69H変異型ATTRアミロイドーシス二症例における脳血流低下の進行は限局低下ではなかった。脳血流低下と機能障害の進行には解離があり、アミロイドPET等を用いた異常蛋白分布との関連を検索すべきである。

Pj-034-4 Lewy小体型認知症におけるDAT-SPECTとVOI間萎縮比の検討

○森友紀子¹、柿沼 佑樹¹、加藤 悠太¹、石代優美香¹、久保田怜美¹、黒田 岳志¹、矢野 怜¹、稗田宗太郎¹、小野賢二郎²、村上 秀友¹
¹昭和大学医学部 内科学講座 脳神経内科学部門、
²金沢大学大学院 医薬保健学総合研究科 脳神経内科学

【目的】Lewy小体型認知症 (DLB) はParkinson病と同様にLevy小体を神経病理学的指標とする疾患であり、ドパミントランスポーターシンチグラフィ (DAT-SPECT) や心筋MIBGシンチグラフィが診断に有用である。しかしDAT-SPECTの集積低下が目立たないDLB患者も存在し、DLBの病態とDATの関連についてはまだ解明されていない。大脳萎縮の評価として日本で広く使われているVSRADにおける背側脳幹と内側頭部の萎縮比 (VOI間萎縮比) (Matsuda H, et al. Neuropsychiatric Dis Treat. 2019) がAlzheimer型認知症 (AD) とDLBの鑑別に有用である可能性が示されている。本研究ではDLBにおけるDAT-SPECTとVOI間萎縮比について検討した。【方法】2018年1月から2022年10月まで通院または入院した患者で、研究参加に同意し、DAT-SPECTとVSRADを実施したDLB患者16名とVSRADのVOI間萎縮度が2未満のAD患者5名を対象とした。DAT-SPECTの視覚評価またはSpecific Binding RatioのZ-scoreによって集積低下を評価し、患者を2群 (DAT低下群、DAT正常群) に分けた。各群の灰白質VOI間萎縮比、白質VOI間萎縮比について検討した。【結果】DLBとADの比較ではDLBで有意に白質VOI間萎縮比が高値だった (DLB: 0.52±0.35, AD: 0.03±0.03 ($p < 0.005$))。さらにDAT低下群、DAT正常群に分けた群間比較においても、両群ともAD群より有意に白質VOI間萎縮比が高値であった (DAT低下: 0.46±0.36, DAT正常: 0.60±0.35 ($p < 0.01$))。DAT低下群とDAT正常群の比較において、DAT低下群の方がVOI内萎縮度が高い傾向を認めた。【結論】DAT-SPECTでの集積低下が目立たないDLBにおける白質VOI間萎縮比は、診断の支持的指標となる可能性がある。

Pj-034-5 初期Alzheimer病 (AD) における脳血流SPECTの推移と神経心理検査を用いた検討

○柏木 英人¹、吉澤 浩志¹、関 美沙¹、金子 恒一郎²、北川 一夫¹
¹東京女子医科大学 脳神経内科、²東京女子医科大学 画像診断・核医学科

【目的】初期AD患者において、重症度に応じた脳血流SPECTと神経心理検査の関連について検討した。【方法】物忘れの訴えで当科外来を受診し、神経心理検査、頭部MRI、脳血流SPECTを行った患者の中で、初診時MMSE \geq 17、CDR \leq 1の連続478例 (男性191例、女性287例、年齢 76.5±7.8歳、教育歴13.5±2.6年、MMSE 24.3±3.4点) を対象とした。MMSE24点未満をAD群 (187名、年齢: 79.1±6.2歳、教育年数: 12.8±2.7年、MMSE: 20.7±1.8点)、MMSE24点以上、記憶力が-1.5SD以下を軽度認知障害MCI群 (169名、年齢: 76.9±7.7歳、教育年数: 13.5±2.2年、MMSE: 25.9±1.7点) とした。MMSE24点以上、記憶力が-1.5SD以内であるものは自覚的認知機能低下SCD (Subjective Cognitive Decline, 122名、年齢: 72.0±8.1歳、教育年数: 14.4±2.6年、MMSE: 27.5±1.9点) とした。神経心理検査としてはMMSE、Rey聴覚性言語記憶検査、Rey複雑図形記憶検査、Stroop testを施行した。脳血流検査は全例^{99mTc}-ECDにより撮像し、SPM12により標準化、平滑化および統計解析を行った。【結果】MMSEの低下は左後部帯状回の血流低下と相関し、言語性記憶力は左側頭頂葉と左前頭葉背外側、後部帯状回に、視覚認知機能は左優位の両側頭頂葉及び左側頭葉内側面、後部帯状回に、Stroop testに関しては左優位の両側前頭葉背外側と相関がみられた。【結論】初期AD患者の認知機能の認知ドメインの違いにより、機能低下を呈する脳局在部位は異なることが示唆された。

Pj-035-1 イストラデフィリンはパーキンソン病における滑動性眼球運動障害を改善する

○藤田 祐之、川口 江美、豊本 高史、白崎 浩隆
 藤田神経内科病院 脳神経内科

【目的】パーキンソン病 (PD) では滑動性眼球運動 smooth pursuit において速度利得 pursuit gain が低下し、衝動性眼球運動 catch-up saccadeが増加することが知られている。先行研究では smooth pursuit はドパミン作動系の直接制御を受けないことが示唆されている。非ドパミン作動薬の選択的アデノシンA2A受容体拮抗薬イストラデフィリンは、レボドパ製剤下でOFF時間を短縮し、体性運動機能を改善する。本研究はイストラデフィリンがPDの smooth pursuit を改善するか、さらに眼球運動機能が体性運動機能と関連しているかを検討した。【方法】レボドパ製剤他使用中でOFF時間短縮を目的にイストラデフィリン20-40mg 投与されたPD患者6名 (72.8±7.4歳) において投与前および4-8週間後に、赤外線アイトラッキングシステムを用いて水平方向 smooth pursuit を定量化した。また、練習効果を判定するために、PD患者5名 (66.6±9.3歳) でイストラデフィリンなしで4週間インター前後に測定した。ON時においてイストラデフィリン投与前後で pursuit gain (眼球速度/視標速度)、saccade rate (saccade数/秒) を評価した。【結果】イストラデフィリンはPDの pursuit gain を有意に増加し、追視中の saccade rate を減らす傾向にあった。ON時におけるMDS-UPDRS IIIのベースラインからの変化は、イストラデフィリン前後での有意差はなかった。【結論】イストラデフィリンはPD患者ON時の smooth pursuit 眼球運動機能を改善したが、体性運動機能に有意な変化はみられなかった。この結果は smooth pursuit が非ドパミン作動系による制御をうけ、眼球運動制御は体性運動系のものとは少なくとも部分的に異なるという仮説を支持している。

Pj-035-2 パーキンソン病におけるイストラデフィリンの認知機能の改善効果の検討

○金井 雅裕、山口 啓二
 一宮西病院 脳神経内科

【目的】パーキンソン病 (PD) は運動症状だけではなく、注意力や実行機能などの認知機能低下を来すことが知られている。イストラデフィリン (ISD) はパーキンソン病患者に対して運動症状改善効果が認められているが、PDのモデルラットやサルにおいて認知機能を改善させるという報告がある。PD患者においてISDが認知機能の改善効果を示すか検討した。【方法】PD患者にNon-Motor Symptom Scaleを実施し、Attention/memoryの項目のいずれかで1以上かつMMSE20点以上の患者に対してISDを処方した。内服前と内服3か月後で認知機能に改善認められるか検討した。評価項目は計算、数唱課題 (順唱、逆唱)、言語流暢性課題 (指定されたカテゴリー (動物、果物、乗り物) に属するものを述べる意味カテゴリー流暢性検査と指定された文字 (い、か、し) から始まる単語を述べる文字流暢性課題)、記憶テスト (標準言語性対連合学習検査、Benton視覚記憶検査) とした。その他にUPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) やFOG-Q (freezing of gait questionnaire) を評価した。結果はWilcoxon符号付順位検定で検討した。【結果】対象は14人 (男性7人)、年齢は63-79歳、Hoehn & Yahr分類2-4だった。UPDRSのpart III ($p=0.01$) で改善を認め、part IIにおいて有意差はつかないものの改善傾向を示した ($p=0.051$)。認知機能検査に関しては、計算 ($p=0.04$) と言語流暢性検査 ($p=0.04$) において内服後において症状の改善効果も認めた。特に、文字流暢性課題では特に顕著であった ($p=0.01$)。【結論】ISDはPD患者の実行機能を改善させる可能性がある。

Pj-035-3 取り下げ演題**Pj-035-4** パーキンソン病患者におけるラサギリンの安全性と有効性: 国内製造販売後調査

○服部 信孝¹、梶田 美香²、藤本 真二²、井筒 美和²
¹順天堂大学大学院医学研究科 神経学、
²武田薬品工業株式会社 ジャパンメディカルオフィス

【目的】日本のパーキンソン病患者におけるラサギリンの安全性と有効性を評価することを目的とした。【方法】2018年11月以降にラサギリンによる治療を開始したパーキンソン病患者を対象とした製造販売後調査を行った。通常、ラサギリンとして1mgを1日1回経口投与し、最長で24か月間観察した。安全性評価項目は有害事象、副作用、感染症の発現割合とし、主な有効性評価項目はUPDRS part III合計スコアとした。本調査は、GPSP省令をはじめ、関連する規制要件を遵守して実施した。【結果】データ収集した986例中、961例を安全性評価対象集団とした。平均年齢±標準偏差は72.5±9.0歳、女性・男性の割合はそれぞれ53.8%・46.2%であった。副作用の発現頻度は189例 (19.67%) であり、1%以上発現した副作用はジスキネジア (n=39, 4.06%)、起立性低血圧 (n=22, 2.29%)、幻覚 (n=18, 1.87%)、幻視 (n=15, 1.56%)、悪心 (n=15, 1.56%)、転倒 (n=15, 1.56%)、浮動性めまい (n=13, 1.35%)、傾眠 (n=12, 1.25%) であった。1%以上発現した重篤な副作用は幻覚 (n=18, 1.87%)、幻視 (n=15, 1.56%) であった。年齢層別の副作用の発現頻度は65歳未満、65歳以上75歳未満、75歳以上でそれぞれ16.07%、19.94%、20.82%であり、発現頻度が高い副作用の種類は各年齢層で大きな違いはなかった。有効性評価対象集団958例のうち投与前後のUPDRS part III合計スコアデータがある症例における平均値±標準偏差は、投与前開始時では28.5±14.4、最終評価時では25.5±15.0であった。【結論】日本のパーキンソン病患者に対するラサギリンの長期使用時の安全性及び有効性において新たな懸念事項はみられなかった。

Pj-035-5 パーキンソン病患者におけるコーヒー摂取後のアデノシンA2A受容体占拠率

○石橋 賢士¹、三浦 義治²、上高 祐人¹、多胡 哲郎¹、坂田 宗之¹、豊原 潤¹、石井 賢二¹
¹東京都健康長寿医療センター 研究所 神経画像、
²東京都立駒込病院 脳神経内科

【目的】近年の疫学研究から、コーヒー摂取によりパーキンソン病の罹患率が低下することが示唆されている。脱カフェインコーヒーでは、このような効果が消失するため、コーヒー成分の中で、カフェインが抗パーキンソン病効果を担っていると考えられている。脳内では、カフェインは主にアデノシンA2A受容体拮抗薬として作用する。パーキンソン病とコーヒー摂取の関係を理解するために、パーキンソン病患者におけるコーヒ(カフェイン)摂取後のアデノシンA2A受容体占拠率の算出を本研究の目的とした。【方法】5名のパーキンソン病患者に「カフェイン禁止の状態」と「カフェイン摂取の状態」の計2回、¹¹C-preladenant PET検査を行い、アデノシンA2A受容体占拠率を算出した。カフェイン禁止の状態では、PET検査前日からカフェイン制限を行った。カフェイン摂取の状態では、3名の患者はカフェイン129.5mg、2名の患者はカフェイン259mgを含有した缶コーヒーを摂取後にPET検査を行った。また、各状態におけるPET検査の直前に血中カフェイン濃度を測定した。【結果】血中カフェイン濃度の平均値は、カフェイン禁止の状態では0.374 μg/mL、カフェイン129.5mg摂取で4.48 μg/mL、カフェイン259mg摂取で8.92 μg/mLだった。アデノシンA2A受容体占拠率の平均値は、カフェイン129.5mg摂取で54.2%、カフェイン259mg摂取で65.1%だった。【結論】平均的なコーヒー飲用者の摂取量は1日3杯程度と報告され、カフェイン150-300mg程度に相当する。血中カフェイン半減期(3.7時間)を踏まえると、コーヒー飲用者では常時50%程度の占拠率が得られていると推測できる。アデノシンA2A受容体を介して何らかの薬理作用が発現し得る十分な占拠率と言える。

Pj-035-6 薬剤併用によるパーキンソン病患者の一次運動野における神経可塑性への影響

○守安正太郎¹、清水 崇宏¹、本田 誠^{1,2}、宇川 義一³、花島 律子¹
¹鳥取大学医学部脳神経科学講座脳神経内科学分野、
²鳥取県立厚生病院脳神経内科、³福島県立医科大学医学部ヒト神経生理学講座

【目的】これまで我々は、未治療もしくはL-Dopa単剤治療中の早期PD患者において、4連発磁気刺激法(QPS)による一次運動野(M1)の長期増強(LTP)様効果の程度が、パーキンソン症状、特に動作緩慢と筋強剛と負の相関を示すことを報告した。今回、我々は対象をレドドパ以外の薬剤も併用している患者にも拡大し、症状とLTP様効果との関連が同様にみられるか検討した。【方法】対象はPD患者24名(うちレドドパ単剤 21名、MAOB阻害剤 2名、COMT阻害剤 1名、ゾニサミド 1名、イストラドフィン 1名使用)、健常者(HC) 13名。M1にLTP様効果を誘導する4連発磁気刺激法(QPS-5)を与え、QPS-5前後での運動誘発電位振幅の比(MEP比)をLTP様効果の指標とした。PD患者は薬剤投与時(PD with drug)と非投与時(PD without drug)で行った。QPS前後のMEP比をHCとPD患者で比較し、PD患者では、MEP比とMDS-UPDRS、MEPを測定した側の上半肢での動作緩慢、筋強剛、振戦との相関関係を分析した。【結果】PD患者の19名で投与と非投与の両者で実施し、2名はwithout drugのみ、3名はwithout drugのみとなった。PD without drugではLTP様効果の程度はHC(p=0.002)とPD with drug(p=0.028)のいずれと比較しても有意に減弱し、HCとPD with drugは有意差を認めなかった(p=0.474)。PD患者のMEP比はMDS-UPDRS Part I(r=-0.401)とPart III(r=-0.332)に対して有意な負の相関を認め、測定した側の上半肢の運動緩慢(r=-0.326)との負の相関を認め、測定した側の上半肢の筋強剛と振戦とは有意な相関を認めなかった。【結論】今回、レドドパ単剤のみではなく他の薬剤も併用している患者にも対象を拡大して分析を行ったが、早期PD患者と同様に内服によるLTP様効果の回復がみられ、UPDRS Part IおよびPart IIIとの負の相関がみられた。運動症状の中では運動緩慢との相関が単剤と同様にみられ、内服の種類によらず運動緩慢と強い関係があると考えられた。

Pj-036-1 パーキンソン病の主観的評価と脳微細構造の変化との関連

○鯨井 仁¹、小川 崇²、進藤 淳彦¹、竹重 遥香¹、波田野 琢¹、内田 航²、鎌形 康司²、青木 茂樹²、服部 信孝¹
¹順天堂大学医学部 脳神経内科、²順天堂大学医学部 放射線科、
³順天堂大学医学部附属浦安病院 脳神経内科

【目的】パーキンソン病(PD)患者の診療では、しばしば患者の主観的評価と医療者の客観的評価の解離が生じることがある。PDQ-39はPD患者の主観的指標の信頼性と妥当性が担保されており、8個の下位項目と総合的指標(Summary Index, SI)を評価する39個の質問からなる。この主観的な評価と客観的な評価との関連や、脳微細構造の変化に焦点を当てた研究はなく、本研究で解明することを目的とする。【方法】認知機能に問題のないPD患者71症例に対し、PDQ-39および各種客観指標(MDS-UPDRS、年齢、性別、Hohen&Yahr重症度(H&Y)、MMSE、FAB、MoCA-J、LEDD)について評価し、同時に3T-MRIを撮影した。日常生活動作の指標であるpart2がSIと強い相関を認めたためPDQ-39のSIでcut off値20を設定し、高値群(High-PDQ39, n=37)と低値群(Low-PDQ39, n=27)で患者背景の群間差の解析を行った。MRIデータは健常対象群(HC, n=27)も含め先進的拡散技術による白質の解析を行った。【結果】MDS-UPDRS part1・2、H&Y、FABでいずれも高値群のスコアが高く有意差を認めた(P<0.05)。他の主要項目では有意差を認めなかった。MRI解析では低値群のAxial diffusivity(AD)、Mean diffusivity(MD)、Radial diffusivity(RD)等では有意差を認めたが高値群ではIsotropic volume fraction(ISOVF)で有意差を認めるだけで他のパラメータでは有意差を認めなかった。H&Yを1・2の群と3以上の2群に設定し、MDS-UPDRS part3(on)では軽症/中等症群と重症群(cut off値34)の2群間を設定し、それぞれMRIデータで群間比較したところ、H&YではADで有意差を認めたが他のパラメータでは有意差を認めなかった。MDS-UPDRS part3(on)では2群間では有意差を認めなかった。【結論】PDQ-39高値群と健常者には白質に大きな差が認められず、低値群で優位に差が認められることから、PDQ-39は社会的な影響や関わりなどの患者を取り巻く環境や患者自身の価値観などが影響を与えている可能性がある。

Pj-036-2 パーキンソン病における再認記憶障害の神経基盤に関する検討

○杉村 容子^{1,2}、馬場 徹¹、川崎 伊織³、戸恒 智子¹、大泉 英樹¹、田中 洋康¹、高橋 俊明¹、吉岡 勝¹、鈴木 匡子¹、武田 篤^{1,2}
¹仙台西多賀病院 脳神経内科、
²東北大学大学院医学系研究科 高齢者認知・運動機能障害学講座、
³福島県立医科大学保健科学部作業療法学科、
⁴東北大学大学院医学系研究科 高次機能障害学

【目的】パーキンソン病において認知機能障害は一般的な非運動症状であり、治療戦略や安定した療養生活を整える上で適切に把握することは重要である。パーキンソン病では注意・遂行機能・視空間認知および記憶といった認知ドメインの障害を伴いやすいことが知られており、現行のパーキンソン病認知症(以下、PDD)臨床診断基準では記憶障害の特徴として再認記憶が保たれやすいことが指摘されているが、実臨床では認知症を伴わない患者においても再認記憶成績にばらつきがある。本研究では、PD患者における再認記憶障害がどのような脳領域の障害と関連するかを明らかにしようとした。【方法】2017-2020年にMini Mental State Examination(以下、MMSE)を実施し、かつMMSEを実施した時期前後3ヶ月以内のfMRI画像データがあるパーキンソン病患者214名を対象に解析をおこなった。MMSEの3単語再生課題で失点した場合に、まずカテゴリヒントを提示し想起できずかを確認、それでも失点した場合に3択の選択肢を提示し再認記憶を評価した。ヒント無しで正答した場合に3点・カテゴリヒントで正答した場合に2点・3択再認できた場合に1点とした9点満点の評価を追加して再認記憶スコアを算出し、さらにVoxel Based Morphometryを用いて再認記憶スコアと正の相関を示す脳領域を解析した。【結果】10段階の再認記憶スコアは扁桃体・海馬および海馬傍回・委縮と強い正の相関を示した。【結論】PD患者において再認記憶障害が重症であるほど海馬萎縮が強くなっており、これはAD病理合併による海馬萎縮を反映した所見と推察された。PDDの約1/3がAD病理を合併していることが近年のシステムティックレビューで報告されている。本研究では、簡便なMMSEにおける再認記憶評価がAD病理合併を推定する上で有用であり、また重複病を持つ患者を認知症発症前から捉えることができるものと考えられた。

Pj-036-3 パーキンソン病におけるニューロメラニンMRIの中脳黒質体積測定による評価

○新保 和賢¹、大浦 大輔^{3,4}、井原 達夫²
¹北海道脳神経外科記念病院 脳神経内科、²小樽市立病院 脳神経内科、
³小樽市立病院 放射線科、⁴北海道大学 大学院保健科学院

【目的】脳幹の神経メラニンはパーキンソン病における有用な神経変性のマーカーの一つと考えられている。現在、3テスラMRIのT1強調画像により神経メラニンの信号を検出することが可能となっておりパーキンソン病では中脳黒質と青斑核において著明な低下が多く報告されている。しかし、その評価方法は報告により様々であり一定していない。特に日常診療に比較的簡単に適用可能なものとして①信号強度より算出したcontrast ratio(CR)を用いる方法②ニューロメラニン陽性黒質体積測定法が知られている。①のパーキンソン病診断における有用性については以前本学会で報告した。今回、②の体積測定法につき正常コントロールの特徴とパーキンソン病診断における有用性を評価し、①と比較して検討した。【方法】対象は正常コントロール10名、PD患者15名。3T MRI (Ingenia, Philips)ニューロメラニン画像を撮影した。画像から必要な部分を切り出し、各画像の最大値から10%下の値を抽出、ピクセル数から体積を計算した。CRは前回の報告に基づいて測定した。【結果】正常コントロールではニューロメラニン陽性黒質体積は120 mm³~455 mm³の範囲となっていた。パーキンソン病では体積は統計的有意差をもって低下していた。【結論】ニューロメラニンMRIによる黒質体積評価はパーキンソン病の診断に有用だった。CRによる評価との比較では、黒質内での部位の情報が見失われるため、初発から進行する過程の観察については劣っているが、定量性の観点からは有利と考えられた。

Pj-036-4 人工知能によるドパミントランスポーターシンチグラフィを用いたパーキンソン病の診断

○村尾 厚徳¹、玉腰 大悟¹、植松 高史¹、畑中 麻衣¹、平賀 経太¹、佐竹 勇規¹、岸本 祥之¹、小倉 礼¹、原 一洋¹、大山慎太郎¹、勝野 典央¹
¹名古屋大病院 脳神経内科、
²名古屋大学 未来社会創造機構 予防早期医療創成センター

【目的】パーキンソン病の診断にはInternational Parkinson and Movement Disorder Societyで提唱されている診断基準が用いられ「シナプス前性のドパミン系が機能画像検査により正常と評価される」ことが絶対的除外基準として定義される。そのためドパミントランスポーターシンチグラフィ(DAT SPECT)の評価は診断において重要である。しかしその画像評価については、視覚的評価や線条体全体のspecific binding ratio(SBR)の異質性を評価することが一般的で、評価者ごとのばらつきや微細な変化を捉えることが困難など、従来の評価方法は問題点が多い。そこで今回我々は人工知能を用いたDAT SPECTの画像を微細に、かつ均一に評価する診断手法の開発を試みた。【方法】当施設でDAT SPECTを開始した2014年5月から2021年4月において本検査を施行した全症例のうち、経験豊富な神経内科医が病歴や診察所見などからパーキンソン病と診断したものをパーキンソン病群(A群)、本態性振戦もしくはパーキンソン病ではないと診断したものを対照群(B群)として、学習群・試験群=7:3に無作為に抽出、その上で一般的なパソコンで操作可能な汎用性の高いSqueezeNetによる転移学習を学習群で実施した。画像解析には黒質線条体を含むスライスの加算値を二次元画像として使用した。更に鑑別精度の正確性につき、試験群を用いて検証した。【結果】A群として356例、B群として102例が収集された。学習群としてA群より249例、B群より71例無作為に抽出し、SqueezeNetを用いて学習群による転移学習を実行し学習機を作成した。試験群として割り当てられたA群107例、B群31例を用い、作成した学習機による画像解析を実施したところ、精度94.93%で鑑別を行うことができた。【結論】人工知能を用いたDAT SPECTを評価したところ精度が非常に高く、また普及においても今回の画像解析は一般的なコンピュータで施行しているため、今後臨床応用が可能と思われる。

Pj-036-5 Parkinson病発症時の振戦型、非振戦型における線条体節前Dパミン神経障害の検討

○山口 智子¹、横山 敏¹、瀬尾 和秀¹、川崎 一史¹、岡田真里子¹、松成 一朗²、山元 直¹
¹埼玉医科大学 脳神経内科、²埼玉医科大学 核医学診療科

【目的】Parkinson病には様々な臨床病型があり、それぞれ病態が異なっている可能性がある。これまで臨床病型ごとの黒質線条体の節前Dパミン (DA) 神経機能については十分に検討されていない。今回我々は、DAトランスポーターSPECTの結果を後方視的に検討し、PD患者の運動症状出現時の振戦型・非振戦型における黒質線条体の節前DA神経機能の相違の有無を詳細に検討した。【方法】対象はDAT SPECTを運動症状発症から3年以内に施行し、症状に左右差のある128例 (71.2 ± 9.1歳; mean ± SD) で、振戦型と非振戦型の2群に分類した。振戦型の年齢と罹病期間は、70.8 ± 9.5歳 (48例)、1.4 ± 0.8年であり、非振戦型では71.5 ± 8.9歳 (80例)、1.1 ± 0.8年であった。節前DA神経機能の評価には、生理的加齢の影響を除外するため、SBRではなくZ-scoreを使用した。その上で振戦型と非振戦型におけるZ-scoreの差の有無、発症時の年齢とZ-scoreの回帰直線の傾きの差を検討した。Z-scoreは解析ソフトウェアDaT QUANT®を使用し、線条体、被殻前部と後部、尾状核のそれぞれで算出した。【結果】①Z-scoreの比較：振戦型と非振戦型の病巣優位側の比較では、振戦型・非振戦型群の間にいずれの部位でも有意差は得られなかった。病巣非優位側では、振戦型は非振戦型に比較して、線条体と被殻前部で優位に高値であった (各P<0.05)。②発症年齢とZ-scoreの回帰直線の傾きの差：病巣優位側、非優位側ともに、振戦型と非振戦型の回帰直線の傾きは負であったが、傾きの差に有意差はなかった。【結論】①本症の振戦は必ずしも線条体節前DA神経機能に起因しておらず、振戦型と非振戦型では病態が異なる。②運動症状を来す節前DA神経機能の関与は、発症年齢が高くなるほど低下するが、その影響は振戦型と非振戦型では変わらないと考えられる。

Pj-036-6 パーキンソン病、多系統萎縮症、進行性核上性麻痺の早期鑑別診断における核医学的検討

○松田 憲幸、道具 伸浩、温井 孝昌、林 智宏、山本 真守、渋谷 涼子、田中 遼、廣澤 宏明、三井 太一、古田理佐子、前坂 弘輝、馬場 孝輔、中辻 裕司
富山大学附属病院 脳神経内科

【目的】パーキンソン病患者の診断に用いられる¹²³I-FP-CITドパミントランスポーターSPECT (DAT-SPECT)と¹²³I-MIBG心筋シンチグラフィ (MIBG)の結果を他のパーキンソニズムを呈する疾患と比較して、その診断における有用性を検討する。【方法】2016年11月から2022年10月までに当科で入院して診断したパーキンソン病 (PD) 51例、多系統萎縮症 (MSA-P、MSA-C) 21例、ならびに進行性核上性麻痺 (PSP) 10例を対象として、DAT-SPECTとMIBGを施行した。その集積、左右差、経時変化を検討した。【結果】DAT-SPECTの集積低下 (SBR) はPDだけでなくMSA-PとPSPでも低下していたが、MSA-Cでは低下はみられなかった。非対称性指数はPDとMSA-P、PSPで有意に高かったが、MSA-Cでは上昇はみられなかった。MIBGのH/M比 (早期像) ではPDはMSA-PとPSPと比較して有意に集積低下していた (P<0.01)。H/M比 (後期像) では加えてMSA-Cと比較してもPDで有意に集積低下がみられた (P=0.045)。Washout rateはPDにおいて、MSA-P、MSA-C、PSPのいずれとの比較でも有意に上昇がみられた (P<0.01)。【結論】DAT-SPECTのみの結果からPDとMSA-PおよびPSPを区別することは難しい。パーキンソニズムを呈する疾患を鑑別するためにはMIBGも併用することが有効である。

Pj-037-1 パーキンソン症候群患者における血中GDF15値の検討

○宮上 紀之^{1,2}、伊藤 裕子¹、山西 祐輝¹、多田 聡¹、安藤 利奈¹、矢部 勇人²、永井 将弘¹
¹愛媛大学病院 臨床薬理神経内科、²済生会松山病院 脳神経内科

【目的】Growth differentiation factor 15 (GDF15) はストレス応答サイトカインであり、心血管疾患、悪性腫瘍、腎不全など疾患において血中GDF15値の上昇が報告されている。我々は今までに、パーキンソン病 (PD) 患者では健常者と比較して血中GDF15が高値であるという報告を行った。しかし、PD以外のパーキンソン症候群患者における血中GDF15値の検討は十分に行われていない。本研究の目的は、PD患者およびパーキンソン症候群患者における血中GDF15値を測定し、GDF15のバイオマーカーとしての有用性を検討することである。【方法】2020年11月から2022年10月の間に、本人より同意の得られた、PD、進行性核上性麻痺 (PSP)、多系統萎縮症 (MSA)、大脳皮質基底核変性症 (CBS)、レビー小体型認知症 (DLB) 患者を対象とした。過去1年間悪性腫瘍の診断または治療が行われた患者、また血中クレアチニン値が1.5mg/dLを超える患者は除外した。GDF15値はELISA法を用いて測定を行った。【結果】PD患者47人 (年齢73.0 ± 8.2歳、男性24人)、PSP患者15人 (年齢72.0 ± 8.2歳、男性8人)、MSA患者9人 (年齢64.8 ± 8.5歳、男性7人)、CBS患者4人 (年齢74.0 ± 3.2歳、男性2人)、DLB患者4人 (年齢77.5 ± 8.8歳、男性1人) が本研究に含まれた。血中GDF15値は、PD患者1393.9 ± 552.4pg/mL、PSP患者1491.3 ± 620.8pg/mL、MSA患者832.6 ± 226.3pg/mL、CBS患者907.8 ± 275.0pg/mL、DLB患者1246.0 ± 581.8pg/mLであった。【結論】PSP患者の血中GDF15はPD患者より高値であった。一方、パーキンソン症候群の中でMSA患者の血中GDF15が最も低値であったが、年齢も最も低かった。

Pj-037-2 Parkinson病における血清GFAPの臨床的意義

○安達 隼輔¹、大嶽れい子¹、河野 洋介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、廣田 政古¹、水谷 泰彰¹、島 さゆり¹、植田 晃広¹、伊藤 瑞規¹、武藤多津郎²、渡辺 宏久¹
¹藤田医科大学大学院 脳神経内科、²中部国際空港診療所

【目的】近年、神経変性疾患におけるアストロサイトの役割が注目されているが、Parkinson病 (PD) における検討は不十分である。今回、PDにおける血清GFAPの臨床的意義を検討する。【方法】当院通院中でMDS Criteria 2015のProbableを満たしたPD 75例 (男性 44例、女性 31例) と年齢と性をマッチさせた健常者 28例 (男性 13例、女性 15例) を対象として、SIMOAを用い、血清Aβ40、Aβ42、GFAP、p-tau 181、NFLを測定した。PD全例で、PDの全般スケール (MDS-UPDRS)、認知機能 (FAB、ACE-R、MMSE、MoCA-J)、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 (ESS)、衝動性 (J-QUIP) について評価した。一般化線形モデルを用い、GFAP、p-tau、NFL、年齢、性、教育年数に着目してMoCA-Jとの関係を検討した。【結果】PD群では、血漿GFAPとNFLが有意に増加していた。GFAPはAβ42/40とは相関せず、p-tau 181 (r=0.5332, p<0.0001)、NFL (r=0.3872, p=0.0006) と相関していた。臨床スコアとの関係において、GFAPは高次脳機能、特にMoCA-Jと最も高い相関を認めた (r=0.5103, p=0.0007)。一般化線形モデル解析では血清GFAPは、年齢、性とともに有意にMoCA-Jと関係していた (p=0.0043)。【結論】PDにおいてGFAPは有意に上昇し、特にMoCA-Jスコアの低下と相関していた。辺縁系や大脳皮質のアストロサイトの変容がPDの認知機能低下に影響する可能性がある。

Pj-037-3 パーキンソン病のprodromal症状を有する集団における尿中titin濃度の上昇

○佐竹 勇紀¹、服部 誠¹、平賀 経太¹、玉腰 大悟¹、坪井 崇¹、佐藤 栄紀¹、志水 英明²、山本 昌幸³、若井 正一⁴、勝野 雅央¹
¹名古屋大学神経内科学、²だいどうクリニック、³久美愛厚生病院、⁴中東遠総合医療センター

【目的】パーキンソン病 (PD) の前駆状態を示唆するマーカーとしてレム睡眠行動障害、便秘、嗅覚低下といった非運動症状が用いられている。骨格筋機能の低下が運動症状発症前から生じていると報告されているが、prodromal PDにおける筋障害を示すバイオマーカーは明らかでない。Titinはsarcomereを構成する蛋白質で、筋組織の障害により分解、尿中へ排泄される。尿中titin濃度を測定しprodromal症状を有する集団における筋障害を検討した。【方法】健診受診者からSCOPA-AUT、SAOQ、RBDSQを含むアンケートを取得し、これらのうち2つ以上で異常を示す者をハイリスク者 (HR)、3項目いずれも正常であった者を健常者 (HC) とし、HR 60例、HC 40例に二次精査を実施した。ELISAにより尿中titin N-fragment濃度を測定した。尿中クレアチニン濃度 (Cr) により尿の濃度を補正し、Cr補正尿中titin濃度 (titin/Cr) を求めた。【結果】Titin/CrはHR群5.43 (IQR 4.05-8.6) pmol/mg creatinineとHC群5.21 (IQR 3.83-6.47) pmol/mg creatinineで有意な差を認めなかった (p=0.26)。HRのうち13例でDaT SPECT異常を、14例でMIBG異常を認め、DaT SPECT異常例では正常例と比較してtitin/Crは有意に高値であった (p<0.05)。HR群においてtitin/Crは年齢、CKと正の相関を、DaT SPECT SBR値、MoCA-Jスコアと負の相関を認めたが、多変量解析ではCK、DaT SPECT SBR値の関連が認められた。【結論】Titin/CrはPDのprodromal症状を有しDaT SPECT異常を有する例で高値であり、筋障害の存在が示唆された。

Pj-037-4 パーキンソン病患者血清中α-galactosidaseの酵素学的特徴と臨床的意義

○前田 利樹¹、水谷 泰彰¹、苗代 和樹¹、大嶽れい子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、東 篤宏¹、菊池 洗一¹、長尾龍之介¹、村手健一郎¹、廣田 政古¹、島 さゆり¹、植田 晃広¹、伊藤 瑞規¹、武藤多津郎²、渡辺 宏久¹
¹藤田医科大学病院 脳神経内科、²藤田医科大学 中部国際空港診療所

【目的】Fabry病は、α-galactosidase A (GLA) の遺伝的欠損や活性低下で発症するライソソーム病として知られているが、近年パーキンソン病 (PD) 発症との関連が報告されている。PDにおける血清GLA活性の変化について、酵素反応速度論的および酵素免疫定量的解析を加え、その機序を明らかにする。さらに病態におけるGLAの変化の意義を考察する。【方法】対象はMDS Criteria 2015のprobableを満たしたPD連続66例。年齢と性をマッチさせた正常対照 (NC) 群60例を設定し、両群で血清GLA活性を人工基質である4-methylumbelliferyl derivativeを用いて測定した。またPD群での血清GLA活性に関してLineweaver-Burkプロット分析によりミカエリス定数 (Km) と最大速度 (Vmax) を算出し、比較検討した。また、血清GLA蛋白量をELISA法で測定し、両群間で比較し、血清GLA活性との相関も調べた。またPD群での血清GLA活性に関して臨床指標および血漿中のneurofilament light chain (NFL) との関連性を検討した。【結果】血清GLA活性はPD群で有意に低下していた (p < 0.0001)。Vmax値はPD群で有意に低下 (p = 0.0009) していたが、Km値に有意差はなかった (p = 0.1012)。血清GLA蛋白量はPD群で有意に低下 (p = 0.0009) し、血清GLA活性と有意な正の相関を認めた。また、PD群の血清GLA活性・蛋白量は年齢と有意な負の相関関係を示した。さらにPD群の血清GLA活性は、Hoehn-Yahr重症度、FAB、血漿NFLと有意な相関関係を示した。【結論】PDにおけるGLAの変化は、加齢に伴うGLA蛋白濃度の減少に加え、大脳皮質の広範な病変の拡がりを反映している可能性がある。

Pj-037-5 未治療パーキンソン病患者における血清アディポネクチンの検討

○菅田 真由、形岡 博史、杉江 和馬
奈良県立医科大学

【目的】レヴィー小体に脂質成分が含有することや、パーキンソン病 (PD) と生活習慣病、脂質との関連を示す報告が蓄積されている。我々は脂肪の燃焼させる分泌蛋白であるアディポネクチン (APN) が、進行性核上性麻痺や対照者と比較しPDの血清で有意に上昇していたことを報告している。また、PDヒト脳におけるAPNの免疫染色ではAPNが α -シヌクレインパターに由来するレヴィー小体に局在し、組換えAPNで神経細胞において α -シヌクレインの凝集が抑制されることも示されている。しかし、PD患者での血清APNが疾病により上昇しているのか、あるいは他の要因による結果であるかは定かではない。未治療PD患者で、血清APNを比較検討した。【方法】各々の臨床診断基準より診断した未治療PD 38、抗PD治療薬を投与しているPD 47、MSA-P23、PSP33例、神経脂質糖疾患を有さないコントロール25例の血清からAPNと糖脂質、およびBMIを測定し、群間比較を行った。【結果】各群の血清APNは、未治療PD群では14.9 \pm 7.9、治療薬投与PD群18.3 \pm 7.8、MSA-P15.5 \pm 8.5、PSPは13.7 \pm 6.3 (μ g/ml)であり、コントロール群のAPNは13.5 \pm 7.2 (μ g/ml)であった。各群間比較で治療薬投与PD群のAPNは、未治療PD群 ($p=0.033$) やPSP ($p=0.011$) に比べ有意な上昇を認めた。未治療と治療薬投与PD群間では、BMI (22.5 \pm 3.1vs20.8 \pm 3.25, $p=0.045$) とGlu (125 \pm 50.8vs101 \pm 27.1 mg/dl, $p=0.011$)、PD罹患期間 (2.2 \pm 2.2 vs6.8 \pm 5.5年, $p<0.011$) に有意な差が見られたが、他の糖脂質等では有意差を認めなかった。【結論】抗PD治療薬投与PDの血清APNの上昇はPSPとの鑑別に有用であることが示唆された。未治療PDの血清APNは他疾患との鑑別には有用ではなかった。今回の検討では抗PD治療薬、PD罹患期間、BMI、血糖がPDにおける血清APN上昇を規定している可能性はあるが、未治療PDのAPN値も含め、今後の症例蓄積が必要である。

Pj-038-1 びまん性レヴィー小体病の診断に脳波検査が有用である

○金井 光康^{1,2}、針谷 康夫^{1,2}、古井 啓¹、高橋 秀輔¹、
島崎 裕子²、美原 盤^{1,2}
¹美原記念病院 脳神経内科、²美原記念病院 認知症疾患医療センター

【目的】びまん性レヴィー小体病 (DLB) 診断の支持的バイオマーカーとして、形態画像検査で側頭葉内側部が比較的保たれること、核医学検査で後頭葉の活性低下を伴う全般的な取り込み低下、脳波検査で後頭部の著明な徐波活動が挙げられている。経済的かつ非侵襲的な脳波診断の有用性について検討する。【方法】2019年6月から2022年5月に当院認知症疾患医療センターを受診、Probable DLBと診断された30例を対象とした。DLBの臨床診断基準 (2017) に基づき診断をした。中核的特徴を1つのみ有する症例は、MIBG心筋シンチグラフィでないしDaT SPECT検査を追加し診断の補助とした。138例のアルツハイマー病 (AD) を対照として比較検討した。脳波は10-20電極法で安静閉眼覚醒時に記録し、背景活動の周波数およびシータ波出現の有無、出現部位について検討した。脳MRI検査以外に¹²³I-IMP脳血流シンチグラフィ検査 (SPECT) を撮像した。認知機能の評価はmini-mental state試験 (MMSE) を用いた。【結果】DLB群は女性と男性が15例ずつで、平均年齢81.3 \pm 5.3歳、MMSEは19.2 \pm 4.8点であり、AD群 (年齢81.2 \pm 5.8歳、MMSE得点19.0 \pm 5.0) と有意差は無かった。基礎波周波数はDLB群が8.8 \pm 1.3Hz、AD群が9.4 \pm 1.1HzとDLB群で有意に徐波傾向だった ($p<0.01$)。MMSE総得点と相関はみられなかったが、下位項目の即時想起と有意に相関した ($r=0.40$, $p=0.03$)。DLB群では17例にシータ波を認め、10例が後頭部優位に出現した。シータ波の出現部位とSPECTにおける血流低下部位は13例で近似した。【結論】DLB患者の脳波所見について検討をした。徐波化の原因として、アセチルコリン作動性神経の障害が考えられており、コリンエステラーゼ阻害薬の治療効果が期待できる。脳波のみでDLB診断には至らないが、有用な補助検査になりうると考える。

Pj-038-2 レヴィー小体病患者およびハイリスク者の神経変性関連血液バイオマーカーに関する検討

○平賀 経太¹、服部 誠¹、佐竹 勇紀¹、玉腰 大悟¹、坪井 崇¹、
佐藤 菜紀¹、志水 英明²、山本 昌幸³、若井 正一⁴、横井 克典⁵、
鈴木 啓介⁶、新畑 豊⁶、鷺見 幸彦⁶、中村 昭範⁶、徳田 隆彦⁶、
勝野 雅央⁶
¹名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学、
²だいたいクリニック 健診センター、³久美愛厚生病院、
⁴中東遠総合医療センター、⁵国立長寿医療研究センター、⁶量子医学研究所

【目的】レヴィー小体病 (LBD) はパーキンソン病 (PD) とレヴィー小体病認知症 (DLB) を含む疾患概念で、 α -シヌクレインの神経細胞内蓄積を病理学的特徴とするが、とくにDLBでアルツハイマー病 (AD) 病理の共存が高頻度に認められ、認知機能低下の出現や進行と関連することが報告されている。近年、認知症の血液バイオマーカー (BM) として、AD病理のBMである血漿アミロイド β ($A\beta$)、リン酸化タウ181 (p-Tau181) や神経変性のBMであるニューロフィラメント軽鎖 (NfL) が測定可能となった。本研究ではLBD患者およびハイリスク者におけるこれら血液BMの検討を行った。【方法】PD38名、DLB41名、ハイリスク者 (HR) (自律神経障害、嗅覚障害、レム睡眠行動異常 (RBD) のうち2つ以上が認められた者) 81名、ローリスク者 (LR) (上記のいずれも認めない者) 27名の血漿 $A\beta$ 、p-Tau181、NfLを測定し、認知・運動機能・非運動症状との相関を検討した。自律神経障害、嗅覚障害、RBDの検出にはSCOPA-AUT、SAOQ、RBDSQの各質問紙を使用した。【結果】血漿 $A\beta$ は他群と比較してDLBで有意に高く、PDで有意に低下していた。血漿p-Tau181は他群と比較してDLBで有意に上昇していた。血漿NfLはLRと比較して、HR、PD、DLBで有意に上昇していた。また、LBD (PD+DLB) において血漿 $A\beta$ 、p-Tau181、NfLは認知機能 (MoCA-J, Stroop test、Line orientation test) およびMDS-UPDRS part3の軸症状のサブスコアと相関を認め、HRにおいて血漿NfLはStroop test、軸症状のサブスコアと弱い相関を認めた。【結論】DLB患者の多くでAD病理を共存していることが示唆された。また、血漿 $A\beta$ 、p-Tau181、NfLはLBDの認知機能および軸症状の評価に有用なBMであると考えられた。さらに、ハイリスク者では $A\beta$ やp-Tau181の変化はみられずNfLのみ上昇していたことから、NfLを用いることで α -シヌクレインによる神経障害を発症前から検出できる可能性があると考えられた。

Pj-038-3 レヴィー小体病患者・レヴィー小体病ハイリスク者の嗅覚機能へのNOS-DX1000の有用性の検討

○福島 大喜、平賀 経太、玉腰 大悟、佐竹 勇紀、服部 誠、
植松 高史、佐藤 菜紀、坪井 崇、勝野 雅央
名古屋大学医学部附属病院脳神経内科

【目的】レヴィー小体病は運動症状の発症前に便秘やREM睡眠行動異常症 (RBD)、嗅覚障害などのprodromal症状を呈すること、画像異常が出現し得ることが知られており、早期診断のバイオマーカーとして着目されている。嗅覚障害の検出において、現時点で保険適応のあるT&Tオルファクトメーターは専用の部屋と徹底的な換気を要するなど手続きが煩雑であり、実臨床で広く用いられるまでには至っていない。なお دستیック (OSIT-J) は薬事承認が得られておらず、保険診療として行うことができない。そのため、レヴィー小体病患者およびレヴィー小体病ハイリスク者の嗅覚障害を簡便かつ安価にスクリーニング可能な方法が開発されることが望まれている。今回、新規に開発されたにおい提示装置であるNOS-DX1000 (T&Tオルファクトメーターの臭素をカートリッジとして内蔵した装置) を利用し、嗅覚機能の測定結果を比較検討した。【方法】対象は、レヴィー小体病患者5名、レヴィー小体病ハイリスク者2名 (レヴィー小体病のprodromal症状である自律神経症状、RBD、嗅覚異常のうち2つ以上を有する者)、自律神経障害、嗅覚障害、RBDの検出にはSCOPA-AUT、SAOQ、RBDSQの各質問紙を使用した。健康者7名の3群とした。OSIT-JとNOS-DX1000を使用し、嗅覚機能の測定結果を比較検討した。主要評価項目は「NOS-DX1000とOSIT-Jの結果の相関」とし、Spearmanの相関係数を使用して解析した。【結果】NOS-DX1000を用いて算出した認知の値とOSIT-Jのスコアは相関を示した ($r = -0.543$, $p = 0.045$)。【結論】NOS-DX1000を用いることでOSIT-Jと類似した嗅覚機能測定が可能となり、嗅覚障害の検出において有用と考えられた。現在さらに症例を蓄積中である。

Pj-038-4 レヴィー小体病の非運動症状を有する集団における、レヴィー小体病前駆期患者検出の試み

○玉腰 大悟¹、服部 誠¹、佐竹 勇紀¹、平賀 経太¹、坪井 崇¹、
佐藤 菜紀¹、志水 英明²、山本 昌幸³、若井 正一⁴、勝野 雅央⁶
¹名古屋大学神経内科、²だいたいクリニック、³久美愛厚生病院、
⁴中東遠総合医療センター

【目的】レヴィー小体病では運動障害や認知機能障害の出現前から自律神経障害、嗅覚障害、レム睡眠行動異常といった非運動症状やDaT SPECT・MIBG心筋シンチグラフィの異常が出現し、前駆期状態と考えられる。アンケート調査からレヴィー小体病前駆期患者の検出に有用な非運動症状を検討する。【方法】健診受診者11362人からSCOPA-AUT、SAOQ、RBDSQを含むアンケートを取得し、前述の3尺度の内2つ以上で異常を示す者をレヴィー小体病ハイリスク者と定義した。ハイリスク者94人に二次精査を施行し、内50人は1-4年の期間で2回以上の縦断評価を施行した。DaT SPECTやMIBGの異常を認めた者をレヴィー小体病前駆期患者と考え、結果を解析した。【結果】ハイリスク者94人の初回評価でDaT SPECT異常は26人、MIBG異常は17人、両方の異常は8人、いずれかの異常は35人 (37.2%) に認められた。SAOQはMIBG異常群で有意に低値 ($p<0.01$) で、DaT SPECT異常群で低値の傾向だった。SCOPA-AUT、RBDSQは有意差を認めなかったが、SCOPA-AUTの便秘症状 (質問5+6) はMIBG異常群で有意に高値 ($p=0.01$) で、RBDSQ質問6.1 (「夢を見ている時に誰かとしゃべる」) などがMIBG異常群で有意に陽性者が多かった。SAOQ、SCOPA-AUTの便秘症状、RBDSQの一部を用いたロジスティック回帰分析で、MIBG異常の予測にSAOQは有用で (OR=0.022, $p=0.17$)、得られた予測値によるROC解析はAUC 0.820だった。50人の縦断評価でレヴィー小体病発症者は認めなかったが、DaT SPECT異常が6人 (6/38人) に、MIBG異常が4人 (4/45人) に新規に出現した。DaT SPECT異常の新規出現群で初回評価時のSAOQが有意に低値だった。【結論】レヴィー小体病前駆期患者の検出にアンケートによる非運動症状を組み合わせた評価が有用で、SAOQは画像異常出現前からの異常を捉えられる可能性がある。今後縦断評価の対象者増加や期間延長により、より適切な評価尺度やレヴィー小体病発症までの経過を検討したい。

Pj-038-5 当院におけるパーキンソン症候群・特発性正常圧水頭症 (iNPH) 合併例の臨床的特徴

○石原 資¹、佐野 輝典²、高尾 昌樹²、高橋 祐二¹
¹国立精神・神経医療研究センター病院 脳神経内科、
²国立精神・神経医療研究センター病院 臨床検査科

【目的】臨床的にiNPHと診断された患者で、治療効果が持続せず別の変性疾患と最終診断される例がある。パーキンソン症候群では、進行性核上性麻痺 (PSP) や大脳皮質基底核変性症 (CBD) のタウオパチーにiNPH合併例が多いという報告がある。我々はiNPH合併のパーキンソン症候群の臨床的特徴を検討した。【方法】2014年1月~2020年8月の期間に、パーキンソン症候群で当院へ入院した1426例 (パーキンソン病/レヴィー小体病型認知症 (PD/DLB) 878例、PSP 192例、大脳皮質基底核変性症候群 (CBS) 72例、多系統萎縮症 (MSA) 284例) のうち、Evans index>0.3、くも膜下腔の不均衡な拡大を伴う水頭症 (DESH) を満たすiNPH合併26例について臨床情報を後方視的に検討した。【結果】iNPH合併26名は、入院時年齢 78 \pm 6.4歳、罹病期間 6.2 \pm 3.9年、MMSE 21 \pm 6.6、FAB 10 \pm 4.9であった。尿失禁 15例、wide-based gait 17例、姿勢反射障害は全例に認め、脳血流SPECT高位門蓋部の血流増加は24例に認められた。Tap testは15例に有効であり、3例は併存疾患 (PSP、CBS) の存在からシャント術が実施されなかった。シャント術を実施した8例中6例で歩行改善を認めた。iNPHを合併するパーキンソン症候群は、PD/DLB 10例、PSP 13例、CBS 3例、MSA 0例であった。PD/DLB合併例では、上肢の静止振戦 4例、MIBG心筋シンチグラフィの異常 8例、嗅覚異常 6例、筋活動抑制を伴わないREM睡眠 3例であった。PSP合併の9例がMDS基準でprobable PSPを満たした。CBS合併全例がArmstrong基準のprobable CBSを満たした。剖検例は2例存在し、臨床診断:PSP+iNPH、病理診断:iNPHと、臨床診断:PSP-RS+iNPH、病理診断:CBD+iNPHであり、後者はシャント術で一時的な歩行改善があった。【結論】iNPHと他のパーキンソン症候群合併例が一定数存在する。姿勢反射障害を全例で認め、シャント術の有効な例があった。併存疾患が進行性である点に留意した上でシャント実施を検討する必要がある。

Pj-039-1 ALS疑い528症例の臨床分類、術後経過をみた後ろ向き研究

○如中 裕己、濱田 雄一、立山 佳祐、松倉 清司、古川 裕一、千葉 隆司、神林 隆道、北國 圭一、小林 俊輔、園生 雅弘 帝京大学病院 脳神経内科

【目的】ALS (Amyotrophic lateral sclerosis) の精査依頼を受け筋電図室で検査を行った患者の臨床徴候の内訳、ALSを心配して受診する患者の割合、紹介前に手術を検討された症例、または手術されたからの紹介された症例について調べる。【方法】2011年から2022年4月まで単一施設にてALS疑いで診察および筋電図検査をした症例と最初他の疾患が疑われて検査後ALSと診断した症例を後ろ向きに解析する。【結果】528例がエントリーされ、筋電図で診断確定した症例は381例、即断はできず経過観察を要した症例が14例、臨床評価と筋電図検査から否定された患者は13例であった。ALSを否定された患者の内訳はALS phobiaが33例、その他はパーキンソン症候群、頸椎性筋萎縮症 (CSA)、筋疾患などであった。最初重症筋無力症が疑われALSと診断された症例は4例いた。ALS患者381症例の初発部位は上肢発症136症例 (36%)、下肢発症131症例 (34%)、球症状106症例 (28%)、首下り6症例、呼吸不全2症例であった。また上位運動ニューロン徴候を伴わない進行性筋萎縮症 (Progressive Muscular atrophy; PMA) は381症例中73症例 (19%) であった。手術後にALSと診断されたのは31症例 (うちPMA7例)、うち頸椎手術が17症例、腰椎手術が6症例、胸椎手術5症例、膝、手根管、肘管が1症例ずつであった。ALSの可能性を手術前に説明された症例は1例のみであった。【結論】筋電図室で72% (381症例) にALSの診断がなされ、うちPMAの比率は19%であった。術後の経過悪化後に初めてALSが疑われた症例が30症例であった。ALSは脊椎症の手術前に除外診断に挙げられるが、PMAでは特にCSAと誤診されて手術される例が多いものと思われる。十分な臨床症候の検討と正しい電気生理学的検査が診断には必須であり、脳神経内科医、とりわけ電気診断の専門性を有する脳神経内科医が筋力低下を来す症例にfirst touchする環境を整えることが強く望まれる。

Pj-039-3 和歌山県におけるTARDBP遺伝子N352S変異ALSの集積

○中山 宜昭¹、池本明由実¹、堀 昂平²、丹羽麻也子¹、小上 修平¹、南野 麻衣¹、松本 拓也¹、樽谷 潤子¹、高橋麻衣子¹、阪田麻友美¹、高 真守¹、中西 一郎³、湯川佳代子¹、山下 博史⁴、久米 広大⁵、川上 秀史⁵、宮本 勝一¹、伊東 秀文¹

¹和歌山県立医科大学病院 脳神経内科、²NHO 和歌山病院 脳神経内科、³白浜はまゆう病院 脳神経内科、⁴日本赤十字社和歌山医療センター 脳神経内科、⁵広島大学 原爆放射線医科学研究所 分子疫学研究分野

【背景】本学が位置する紀伊半島ではALSが多発し、さらにその南部(牟婁郡とその周辺地域)では通常のALS病理に加えてタウ病理を伴う紀伊ALSが存在するがこの原因は明らかでない。紀伊半島発症ALSの遺伝学的背景を明らかにすべく網羅的遺伝子解析を行った。【方法】本学および和歌山県内に存在する関連医療機関において診断したALS 138例に対し遺伝子解析を施行した。【結果】13例 (男性8例、女性5例) において既知のALS病原変異であるTARDBP遺伝子c.1055A>G p.N352S変異が検出された。孤発例が3例、家族歴を有する症例が10例で、うち2例は同一家系であり、9家系が同定された。家族歴聴取により9家系内で20例のALS症例が認められた。全ての症例で血縁関係は認められず、常染色体顕性遺伝と考えられた。遺伝子変異例と家族歴聴取で同定した症例を合わせた23例について臨床的特徴を検討した。男性13例、女性10例で、発症年齢は平均67.0歳であるが43~81歳と幅広く分布し、同一家系内でも親子がほぼ同時期に発症するなど不均一性がみられた。全経過は7カ月~27年3カ月 (TPPV使用生存中) だが、TPPV装着を死亡とみなし全経過が確定している症例に限ると7カ月~8年9カ月、平均4年1カ月であった。4例はTPPV不使用で年以て生存した。運動症状初発部位は75%が上肢遠位部であり、73%が下位運動ニューロン障害優位型で、上位運動ニューロン障害優位型はなかった。認知機能検査施行例の半数で前頭葉機能を中心に軽度の成績低下を認めたが、認知症例はなかった。パーキンソニズムを呈した例はなかった。ルーツは牟婁郡とその周辺地域が1例、より北部の和歌山県が18例、大阪府が2例、不明2例であった。【結論】本変異ALSの集積は紀伊半島におけるALS多発の一要因と考えられるが、紀伊ALS病因との関連は不明である。

Pj-039-5 上肢遠位筋発症ALS患者におけるpropagation仮説の検証

○飯田真太郎¹、叶内 匡²、服部 高明¹、金井 数明³、中里 朋子⁴、服部 信孝¹、横田 隆徳²
¹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、²東京医科歯科大学大学院 歯学総合研究科 臨床検査医学分野、³福島県立医科大学 脳神経内科学講座、⁴順天堂大学順天堂医院 脳神経内科学

【目的】ALSの病変進展において、連続的あるいは一定速度でのプリオン様のCell-to-cell propagationが存在すると仮定した場合、進展にかかる時間は脳および脊髄での距離関係に一次的に相関するはずである。以上の仮説を検証する。【方法】改訂El-Escorial基準でprobable laboratory supported以上を満たす上肢遠位筋で発症したALSのうち、その次に肩と下肢への症状進展が見られた29例を対象とした。各症例で手から足までの領域外進展時間、手から肩までの領域内進展時間を後方視的に収集し、領域外/領域内進展時間比を算出した。また全脊椎MRIを撮像した12例を対象に、脊髄内において手 (C8髄節) から足 (L5髄節) までの領域外進展距離と、手から肩 (C5髄節) までの領域内進展距離を元に、領域外/領域内距離比を算出した。皮質での距離は複数の既報による手・肩・足領域の各標準脳座標を元に、皮質と白質の境界面に沿った各距離を測定し、領域外/領域内距離比を4通り算出した。各症例の進展時間比が脊髄および皮質の距離比の平均値±2.5SDの範囲内にあるかどうかを検証した。【結果】領域外/領域内進展時間比の中央値は1.20 (0.29-6.00) であった。領域外/領域内距離比の平均値±2.5SDの範囲は、皮質では1.04-3.69、脊髄では5.00-8.45であった。29例中12例 (41.4%) は領域外/領域内進展時間比が1以下であった。これらの進展時間比と距離比に加え臨床所見を総合すると、臨床所見の情報がある27例のうち、上記仮説に合致する例は皮質では7例 (25.9%)、脊髄では1例 (3.7%) のみであった。【結論】上記仮説は、少なくとも遠くの部位への進展に関しては中核的な進展様式ではないと考えられる。ALSの病変進展にはその他様々な進展様式が関与している可能性がある。

Pj-039-2 水疱性類天疱瘡を併した筋萎縮性側索硬化症の臨床的特徴

○佐久間美帆、中山 博輝、朴 文英、松田明日菜、市野瀬慶子、水谷 真之、藤ヶ崎浩人 東京都立真東病院 脳神経内科

【目的】2000年代より、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) に水疱性類天疱瘡 (BP) を合併する症例が複数報告されている。当院でも3名の合併例を経験したため、報告する。【方法】当院で近年までに入院したALS患者のうち、BPを併した症例を診療録から後方視的に抽出し、文献的考察を加えた。【結果】ALS患者146名のうち3名 (2%) にBPが合併していた。3名とも男性で、気管切開・経腸栄養を要する長期臥床の患者であった。BP診断時の平均年齢は63歳だった。ALS発症からBP診断までの罹病期間は平均5.3年であった。1名のみで抗BP180抗体は陽性であった。別の1名では、ALS発症の2年前から皮膚病変の出現と消退を繰り返していた。2例ではプレドニゾロンで、1例ではジアフェニルスルホンとニコチン酸アミドで治療した。プレドニゾロンを投与した2例では、当初は減量で再燃もみられたが、それぞれ5 mg/日と10mg/日で安定した。【結論】これまでにBPの独立した危険因子として、長期臥床、神経疾患、ALSなどが報告されている。本報告のうち1例はALS発症の前より皮膚疹が生じていたため、免疫介在性にBPを併したことを疑う。ALS患者では皮膚基底膜における代謝の変化によってIV型コラーゲンが減少しているとの報告がある。そのような基底膜の構造的な変化と、BPを引き起こす自己免疫反応の何らかの異常などがALSとBPの合併に関与している可能性がある。

Pj-039-4 筋萎縮性側索硬化症に合併した異常眼球振動の臨床的意義についての検討

○中馬越清隆¹、東野 望¹、松元 駿弥¹、銀治田倫英¹、三橋 泉¹、高橋 華¹、鈴木 哲¹、大内 翔悟¹、猪狩 弘大¹、田中真由子¹、石井 一弘¹、玉岡 晃¹、小金澤史²
¹筑波大学医学医療系神経内科学、²筑波大学医学医療系神経生理学

【目的】我々は過去の報告で筋萎縮性側索硬化症 (ALS) において、非注視 (暗所開眼) 時に異常眼球運動振動であるsquare-wave jerks (SWJs) が出現することを示した。さらにこのSWJsはALS患者の肺活量と相関を認めたことから、病的な現象として捉えられる結果を得た。今回ALS患者の臨床パラメータに注目し、非注視SWJsとの関係について詳細に検討した。【方法】ALS群15名 (男性9名、女性6名、68.3±10.6歳) を対象に、罹患者数、肺機能検査、高次機能検査 (MMSE、FAB) といった各種臨床パラメータを調査した。ALS群に電気眼振計を用いた眼球運動検査を実施し、暗所開眼の非注視時におけるSWJsを記録した。SWJsの矩形波の頻度、持続時間、振幅を測定し解析した。またこれらのSWJsのパラメータと臨床パラメータとの関係を統計的に検討した。【結果】高次機能の指標となるMMSE点数とSWJsの頻度が正の相関を認め (R=0.55, P=0.013)。またFAB点数とSWJsの振幅が正の相関 (R=0.47, P=0.042) を認めた。罹患者数とはSWJsの振幅が負の相関 (R=-0.64, P=0.004) を認め、SWJsの持続時間も負の相関を認めた (R=-0.47, P=0.049)。肺活量に関してはSWJsの持続時間と負の相関を認めた (R=0.59, P=0.021)。【結論】ALSで認める非注視SWJsのパラメータが、罹患者数や高次機能、肺機能検査といった臨床パラメータとの間に相関があることが明らかとなった。本結果から、比較的身体的負担の少ない眼球運動検査によって得られる非注視SWJsがALSの臨床パラメータとして活用できる可能性が示された。

Pj-040-1 筋萎縮性側索硬化症における運動皮質興奮性とastrogliosisの関連についての検討

○東原 真奈¹、石橋 賢士²、小松 大樹¹、栗原 正典¹、松原 知康¹、メンバルバティ¹、バンデンボスマフィー、波多野敬子¹、井原 涼子¹、齋藤 祐子¹、加藤 貴行¹、仁科 裕史¹、金丸 和富¹、野生 雅弘¹、村山 繁雄³、徳丸 阿耶⁴、ブチッチ スティーブ¹、石井 賢二⁵、岩田 淳¹
¹東京都健康長寿医療センター 脳神経内科・脳卒中科、²東京都健康長寿医療センター研究所神経画像研究チーム、³東京都健康長寿医療センター高齢者ブレインセンター、⁴シドニー大学付属コンコード病院脳・神経研究センター、⁵東京都健康長寿医療センターリハビリテーション科、⁶帝京大学医学部脳神経内科、⁷東京都健康長寿医療センター 放射線診断科

【目的】近年、関値法を用いた経頭蓋二連発磁気刺激検査法 (T-TMS) の発展により、ALSでは発病早期から運動皮質興奮性の増大を認めることが明らかになった。また、¹⁸F-THK5351 PETは、astrocyteのMAO-Bに結合する特性によりastrogliosisを検出可能で、神経変性の評価に有用とされる。本研究ではALS患者における運動皮質興奮性とastrogliosisの関係を調べることを目的とした。【方法】対象はGold Coast基準に基づき診断したALS患者。発症側の短母指外転筋 (APB) を記録時と、T-TMSにより短母指皮質内抑制 (SICI)、皮質内促進、短母指皮質内促進を評価した。さらに、SICI<55%の時に運動皮質興奮性増大 (cortical hyperexcitability) があるとされ、安静時運動閾値が95% maximum stimulator output以上の時にinexcitableと判定した。また、¹⁸F-THK5351集積によって反映されるastrogliosisについて、専門医が視覚的に評価した。【結論】ALS患者6例 (女性4名; 70.3±10.7歳) において検討した。臨床病型はALS2例、ALSFTD3例、PMA1例であり、発症部位は球麻痺1例、上肢2例、下肢3例であった。T-TMSによる検討では、2例でinexcitable、3例でcortical hyperexcitabilityを認めた。inexcitableであった2例の中心前回には¹⁸F-THK5351の強い集積を認め、中心前回のastrogliosisがinexcitable cortexの原因と考えた。また、cortical hyperexcitabilityを認めた3例のうち、1例では中心前回に¹⁸F-THK5351の集積を認めたが、残り2例では中心前回に集積を認めなかった。すなわち、cortical hyperexcitabilityがastrogliosisに先行する可能性が考えられた。また皮質興奮性異常を認めなかった例は、球麻痺型ALSで、¹⁸F-THK5351集積は中心前回外側部に局限しており、APB記録によるT-TMSで異常を呈しなかったと考えた。【結論】T-TMSと¹⁸F-THK5351 PETを組み合わせた検討は、ALSの病態生理の理解に有用である。

Pj-040-2 原発性側索硬化症における末梢神経軸索興奮性変化

○大楠 萌子、澁谷 和幹、諸岡来里恵、大谷 亮、水地 智基、狩野 裕樹、青埴 佑弥、三澤 園子、桑原 聡 千葉大学病院 脳神経内科

【目的】原発性側索硬化症 (PLS) は運動ニューロン疾患の一つであるが、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) との異同が議論されている。ALSの末梢運動神経ではNa電流増大やK電流低下といった興奮性増大が報告されているものの、PLSにおいて末梢神経軸索興奮性変化を検討した報告はない。PLSの末梢神経軸索興奮性検査 (NET) 所見を通して、ALSとの異同を検討する。【方法】2001~2021年に当院を受診したPLS症例7例において、その臨床、NETを含む電気生理学的検査所見をALS109例、健康データ (HC) 35例と比較検討した。【結果】PLS: ALS症例の背景としてはそれぞれ、平均年齢61.2: 65.9歳、罹病期間3.2: 1.5年、男性3: 67例、球型4: 27例であった。正中運動神経の平均複合筋活動電位 (CMAP) 振幅はそれぞれ (PLS: ALS: HC)、7.846: 10.8mVであった。正中運動神経NETでは (PLS: ALS: HC)、strength-duration time constantで0.457: 0.481: 0.462ms、depolarizing threshold electrotonus (40-60ms) 56.7: 56.5: 50.7%、(90-100ms) 51.0: 51.4: 45.5%、Superexcitability-25.54: -26.46: -22.76%、Subexcitability16.6: 17.1: 17.9%であった。【結論】PLSではALSより軽度であるがCMAP振幅低下やカリウム電流低下を示唆する所見を認め、神経興奮性増大が認められた。PLSではALSと同等の下位運動ニューロン病変が認められることが示唆された。

Pj-040-3 長期人工呼吸管理下にある筋萎縮性側索硬化症患者の肺胸郭コンプライアンスの標準化

○木村 英紀^{1,5}、小野原 孝^{2,5}、坂本 雄樹^{3,5}、重井 耕介^{4,5}、清水 俊夫¹、高橋 一司¹ ¹都立神経病院 脳神経内科、²都立神経病院 看護科、³都立神経病院 リハビリテーション科、⁴都立神経病院 麻酔科、⁵都立神経病院 呼吸サポートチーム

【目的】急性期の人工呼吸管理の指標である肺胸郭コンプライアンス (CrS) を長期の人工呼吸管理における指標とするために検討を行ってきたが、症例を増やす中で同程度のCrSでも呼吸状態に差があることが分かってきた。症例による違いを補正するために標準化を試みた。【方法】呼吸サポートチームが介入した気管切開下陽圧人工呼吸管理 (TIV) 中の筋萎縮性側索硬化症患者9症例を対象とした。各症例の診療録より人工呼吸器管理に関連する臨床経過と共に、人工呼吸器を装着した時点や設定を変更した時点での人工呼吸器の設定値、モニター値を調査した。CrSは1回換気量÷(ピーク圧-PEEP)の式を基本として機種や設定値、得られたモニター値より各症例、各時点の実態を最も反映できる形で算出した。標準化には日本呼吸器学会肺生理専門委員会による予測肺活量を用いた。各症例の身長と各時点での年齢より予測肺活量を求め、肺活量が3 Lとなるように標準化した。標準化CrSはCrS×3L÷予測肺活量の式より算出した。【結果】症例は男性5例、女性4例、発症年齢は33~74歳、TIV開始年齢は42~75歳、TIV開始時の罹病期間は6~174ヶ月、TIV継続期間は11~149ヶ月であった。9症例より520時点のCrSと標準化CrSが得られた。各症例の標準化CrS値を臨床経過と合わせ比較すると、1回換気量の著しい減少など呼吸器管理が難しくなった状態では標準化CrSが25 ml/cmH₂Oを下回ることが判明した。【結論】予測肺活量を用いてCrSを補正することで長期の人工呼吸管理の基準の1つになり得ると考えられた。

Pj-040-4 進行期筋萎縮性側索硬化症患者におけるメタボリック症候群と肺換気機能の関連の検討

○西山 穰、徳永 純、東郷 将希、沼山 貴也 狭山神経内科病院 神経内科

【目的】進行期の筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 患者では呼吸不全に伴い人工呼吸器管理を要するが、換気機能低下により管理に困難をきたす患者も存在する。また進行期のALS患者では代謝低下により高頻度メタボリック症候群 (Mets) の合併を認めることが報告されている。今回我々は呼吸器管理下のALS患者を対象に、Metsの合併と換気機能との関連について検討した。【方法】対象者は当院入院中のALS患者24名。空腹時採血検査と腹囲測定を行い、2005年IDF基準に従いMetsの有無を判定した。腹囲測定は仰臥位で臍の高さの周径を呼吸終末時に測定した。換気機能評価の指標として肺胸郭コンプライアンス (CrS) を用いた。CrSの算出法として、呼吸器の設定モードが量規定の者には1回換気量設定値÷(ピーク圧実測値-PEEP)、圧設定の者には1回換気量実測値÷(吸気圧設定値-PEEP)の各式を用いた。患者群をMets群と非Mets群に分けて群間比較を行った。血液データや罹病期間、呼吸器使用開始からの期間との関連も検討した。本研究は所属施設の倫理委員会より承認を受けており、検討患者より文書による承諾を得ていた。【結果】対象患者は平均年齢71.4歳、男性10名女性14名。患者中6名(25%)にMetsの合併を認めた。CrSは平均24.6ml/cmH₂O。CrSと罹病期間の間には有意な負の相関を認めた (R=-0.47, p=0.02)。Mets群と非Mets群の間でCrSに有意差はみられなかった (27.1 vs 23.8, p=0.48)。CrSと血液データや腹囲との間に有意な相関は認めなかった。【結論】CrSと罹病期間との相関は既報告に一致する傾向であった。今回の検討では、Metsに伴う内臓脂肪増加とCrSとの関連は示されなかった。無気肺合併や排痰ケア関与の有無等を検討に加えることが必要と考えられた。

Pj-040-5 脊髄性筋萎縮症における反復神経刺激試験の予後予測への有用性

○矢野 直志、中村 友紀、永田 龍世、大山 賢、樋口雄二郎、湯地 美佳、橋口 昭大、松浦 英治、高嶋 博 鹿兒島大学病院 脳神経内科

【目的】脊髄性筋萎縮症 (SMA) 患者において、反復神経刺激 (RNS) 試験の所見の特徴および臨床経過との関連を明らかにし、臨床的意義を検討する。【方法】2018年~2022年10月の期間に、ヌシネルセン治療目的に入院したSMA患者を対象とし、RNS試験、運動機能、呼吸機能の所見の経時的変化を診療録を用いて後方視的に検討した。RNS試験は3Hz低頻度刺激で僧帽筋、小指外転筋にて行い、漸減率10%以上を陽性と定義した。運動機能は拡大Hammersmith運動機能評価スケール (HFMSSE)、上肢モジュール改訂版 (RULM) を用いて評価した。呼吸機能については%肺活量 (% VC) を評価した。初回入院時のRNS試験における刺激1発目のCMAP振幅、減衰率と関連する因子を検討し、また初回入院時のRNS試験が最終入院時の身体機能の予後予測に有用かどうかを検討した。【結果】対象となったSMA患者は17例 (2型3人、3型13人) の年齢は18~71歳 (平均45.7歳)、平均追跡期間は30.5カ月であった。小指外転筋のCMAP振幅はSMN2遺伝子のコピー数3の群 (6例) よりもコピー数4の群 (11例) の方が有意に高く、HFMSSE、RULM、%VCと強い正の相関を示した。またRNS試験では陽性群が7例、陰性群が4例、導出不能例が6例であった。RNS陽性群と陰性群間で、SMN2遺伝子のコピー数、発症年齢、%VC、HFMSSE、RULMに差はなかった。HFMSSE、RULMの改善と減衰率の減少は負の相関を示した (r=-0.460, r=-0.539)。初回入院時の小指外転筋におけるRNS試験の減衰率は最終入院時のRULM、%VCの改善と負の相関を示した (r=-0.438, -0.476)。【結論】小指外転筋のCMAP振幅は運動機能、呼吸機能などの臨床症状の重症度を反映し、またSMN2遺伝子のコピー数と有意に関連した。RNS試験における小指外転筋の減衰率は上肢運動および呼吸機能の予後予測に有用である可能性がある。

Pj-040-6 筋萎縮性側索硬化症に対する非侵襲的陽圧換気療法を用いた経皮内視鏡的胃瘻造設術

○川井 元晴、高橋 志織、谷岡ゆかり、木之下秀樹 脳神経筋センターよしみず病院

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の栄養管理目的で胃瘻造設術を施行する時期に明確な基準はないが、%FVCが50%未満では造設時のリスクが中等度以上に増大するとされており、経皮内視鏡的胃瘻造設術 (PEG) を安全に施行するためには呼吸機能が維持されている時期が望ましい。しかしながら、様々な理由により呼吸機能障害が進行した状態でPEGを希望されることがしばしば経験される。非侵襲的陽圧換気療法 (NPPV) を併用したPEG施行について評価を行った。【目的】進行期ALSに対するNPPV併用下のPEG施行の有用性と安全性を評価する。【方法】2022年1月から11月の期間でNPPVを用いPEGを施行したALSの4名 (男性3名、女性1名、平均年齢62.5歳) を対象とし、罹病期間、初発症状、呼吸機能を含めた臨床所見、PEG施行時の状況および有害事象の有無を評価した。NPPV併用下のPEGには、消化器内科医と外科医がPEG造設を、脳神経内科医が状態把握を行った。看護師は生体モニタリングおよび術中の介助を行い、臨床工学技士がNPPVの管理を行った。NPPV併用下で内視鏡が使用できるインターサージカルブロンコスコーピマスキを使用した。【結果】PEGまでの平均罹病期間は1年10カ月 (1年2ヶ月~2年2ヶ月) と比較的短く、2名は球症で発症していた。%FVCは30.50%が3名、30%以下が1名であった。第1例、2例の2名は静脈麻酔を使用せず局所麻酔のみで施行した。呼吸状態の悪化など重篤な有害事象は全例でみられず、経管栄養を開始することが可能であった。【結論】%FVCが低下しPEG施行リスクが高いALS患者ではNPPVを用いた呼吸補助が鎮静下でも安全に施行できる有用な手法であると考えられた。

Pj-041-1 GFAP遺伝子D78N変異を有するAlexander病3家系の臨床的検討

○森本 展年¹、森本みずき¹、平 佑貴¹、高橋 義秋¹、水田依久子²、吉田 誠克³ ¹香川県立中央病院 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、³独立行政法人地域医療推進機構神戸中央病院 脳神経内科

【目的】アレキサンダー病 (Alexander disease: AxD) はGFAP変異を原因とする稀な神経変性疾患である。当院で診断したGFAP遺伝子p.D78N変異を有する成人型AxDの3家系について報告する。【方法】2018年~2022年に当科で診断したAxDの3例の臨床的特徴を検討した。【結果】症例1は72歳・男性。50歳頃にはふらつき・歩行障害が出現、60歳から排尿障害のため腎盂炎や低血圧による失神を繰り返した。祖父が類症が疑われた。神経学的所見としては注視誘発眼振・構音障害・体幹失調・病的反射を認め、脊髄側弯と首下がり呈した。高度の起立性低血圧と尿閉および睡眠時無呼吸を認めた。MRIでは延髄および脊髄に著明な萎縮と脳室周囲にT2高信号領域を認めた。症例2は61歳・男性。50歳頃から歩行障害出現し徐々に進行した。神経学的所見では注視誘発眼振・構音障害・嚥下障害・両下肢筋力低下・病的反射に加え、膀胱直腸障害・起立性低血圧・睡眠時無呼吸を認めた。脊髄側弯と腰曲がり・首下がり呈した。MRIでは延髄・脊髄の萎縮と延髄髄体のT2高信号変化を認めた。家族歴からは祖父・父親・娘が類症でいずれも突然死していた。症例3は48歳・男性。45歳頃からは不眠・発汗・不安感を自覚、夜間は尿失禁を生じるようになった。47歳頃からふらつき・歩行障害を生じた。母親が類症。神経学的初見では注視誘発眼振・構音障害・病的反射を認めた。起立性低血圧や睡眠時無呼吸は認めなかったが声門閉鎖筋縮 (喉頭痙攣) を認めた。脊髄側弯あり。MRIでは延髄と脊髄の萎縮に加え延髄腹側のT2高信号変化と中心管拡大を認めた。【考察】GFAP遺伝子p.D78N変異はWadaらによる既報の遺伝子変異である。他の成人型AxDと同様に多形な症状を呈し、特に起立性低血圧や睡眠時無呼吸などの自律神経障害に注意して診療する必要がある。

Pj-041-2 成人発症アレキサンダー病における電気生理学的検討

○堀内由莉乃¹、濱田 雅¹、代田悠一郎²、小玉 聡¹、戸田 達史¹
¹ 東京大学医学部附属病院 脳神経内科、² 東京大学医学部附属病院 検査部

【目的】成人発症アレキサンダー病 (AxD) はGFAP遺伝子変異による一次性アストロサイト病であり、緩徐進行性の経過をとる希少疾患である。診断は遺伝学的検査および病理学的検査による。多彩な神経症状を呈し電気生理学的検査も異常を呈する率が高いとされるがその詳細は明らかではない。今回、当科で経験した成人発症AxDにおける電気生理学的検査異常の詳細を検討した。【方法】2009年から2022年までに成人発症AxDと診断され電気生理学的検査を施行した1家系3例における聴性脳幹反応 (ABR)、視覚誘発電位 (VEP)、脳波 (EEG)、体性感覚誘発電位 (SEP)、運動誘発電位 (MEP)、神経伝導検査 (NCS) の所見に関して後方視的に比較検討を行った。【結果】3症例はいずれもGFAP遺伝子にA364T変異を有し、発症は50-60代で初発症状は認知機能低下、嚥下障害、運動失調と各々異なったが進行に伴い歩行不能となった。全例でEEGに特記すべき異常は指摘できなかった。1/3例でABRにおける頂点間潜時の延長を認めたが各成分の導出は良好であった。2例でVEP、SEP、MEP、NCSが実施され、VEPは1/2例でp100潜時の軽度延長を認めた。SEP (2/2例) では上肢N13-N20潜時差が軽度延長したが下肢では正常範囲であった。MEP (2/2例) では四肢でCMCTは延長していた。NCSは1例で上肢CMAPの低下、1例で下肢MCVの低下を認めた。感覚神経は比較的保たれていた。【結論】成人発症AxDではSEPに比してMEPの異常が目立つ傾向にあり、病変分布の差異を反映している可能性がある。

Pj-041-3 GFAP遺伝子にヘテロ接合性のp.A364T変異を認められた成人型Alexander病の1家系の検討

○中村悠弥子¹、木村 友彦¹、角元 利行¹、松川 敬志¹、阿部 浩幸²、間野 達雄^{1,3}、濱田 雅¹、戸田 達史¹
¹ 東京大学医学部附属病院 脳神経内科、² 東京大学大学院医学系研究科 病因・病理学専攻病理学、³ 国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 疾病研究第四部

【目的】Alexander病 (AxD) の原因となるGFAP遺伝子変異はこれまで100種類以上同定されているが、genotype-phenotype関連性は明確でない。本報告では同遺伝子にp.A364T変異を有するAxDの同一家系内における臨床的特徴を検討する。【対象と方法】GFAP遺伝子に既知の変異p.A364T (c.1090G>A) をヘテロ接合性に有する1家系3症例 (剖検1例を含む) のAxDの臨床的特徴を後方視的に抽出した。【結果】症例1初診時64歳女性。52歳時歩行障害で発症し、初診時杖なしの自立歩行であったが、転倒を繰り返して17ヶ月で歩行不能となった。初診時より首下がり、65歳時に重度の閉塞性睡眠時呼吸症候群 (OSAS) を認めCPAPを導入。MRIで延髄から上位頸髄の萎縮及び橋から頸髄の錐体路に沿ったT2WI高信号域を対称性に認め、遺伝子検査で上記変異を認め延髄・脊髄優位型AxD (2型) と診断。症例2初診時55歳男性。50歳よりOSASを認め、52歳で顔面、下肢の不随意運動、首下がりが出発例1と同様の画像所見を呈し、55歳時に遺伝子検査で2型AxDと診断。57歳時より自立歩行であったが、転倒を契機に杖歩行、翌年歩行不能となり、59歳で胃瘻造設術、60歳で気管切開術を施行 [症例3] 初診時67歳女性。66歳時認知機能障害が出現し、初診時改訂版長谷川式簡易知能評価スケール (HDS-R) は14点であった。MRIでは症例1と同様の画像所見に加え前頭葉白質のT2WI高信号域が目立ち、同年遺伝子検査でAxDと診断。その後前頭葉後部が顕在化し、68歳時の脳血流SPECTでは前頭葉に血流低下を認めた。72歳で誤嚥性肺炎により死亡。剖検ではAxDに特徴的な病理所見に加えて中脳黒質および前頭頭葉皮質の神経細胞にTDP-43沈着像を呈した。【結論】本家系では全症例中高年でAxDを発症し、2例では転倒後に急速な運動症状の進行を認め、1例では認知機能障害を合併し剖検でTDP-43沈着を認めた。首下がりやOSASは成人発症AxDの診断および病状進行に際し留意すべき所見であると考えられる。

Pj-041-4 当院自験例におけるGFAP新規変異成人型アレキサンダー病の臨床的特徴

○船水 章央¹、吉田 誠克²
¹ 福岡和白病院、² JCHO 神戸中央病院

【目的・方法】アレキサンダー病 (AxD) はGFAP遺伝子変異による進行性の常染色体優性白質ジストロフィーであり発症頻度は270万人に1人と稀な疾患である。短期間で増悪した神経症状を主訴に来院し特徴的な画像所見、遺伝子解析の結果から成人型アレキサンダー病と診断し得た症例を経験したので過去の症例との比較、文献的考察を加え報告する。【目的・方法】自験例1例と過去文献報告のあった過去文献報告のあったAxD他症例との臨床的、画像的特徴について比較検討を行った。【結果】自験例は40代女性、構音障害、歩行障害の増悪にて来院。既往に睡眠時無呼吸症候群、過活動性膀胱、母方の叔母に脊髄小脳変性症あり。40代より歩行障害、構音障害が緩徐に出現してきたが急速に呂律不調と歩きにくさが進行し歩行困難となり当科入院となった。入院時所見：意識清明、衝動性眼球運動障害、軌口蓋の不随意運動、失調性構音障害、嚥下障害、四肢末梢の錯感覚、四肢体幹失調、足底反射骨屈、頻尿、尿失禁あり。特に口蓋ミオクロームスは覚醒時常時出現しており嚥下・構音障害に大きく寄与していた。採血では抗核抗体陽性、sIL-2受容体上昇、髄液検査では軽度の蛋白細胞解離あり。MRIでは高度の脳幹～上位胸髄までのT2強調高信号、萎縮像を認めた。遺伝子検査はGFAP遺伝子変異あり (D78G)、これまで報告のない新規変異であった。【結論】自験例が先行し比較的急速に歩行障害が進行、特徴的なMRI所見と遺伝子診断により確定診断に至ったAxDの1例を経験しその特徴について報告した。自験例の神経症状と小脳失調症状が中核症状であるが、特徴的なMRI画像所見と口蓋ミオクロームスについては疾患特異性が高い所見と考えられる。

Pj-041-5 原発性家族性脳内石灰化症 (PFBC/FIBGC) の1家系における臨床・遺伝学的検討

○末原 雅人¹、榎原 貴裕²、大窪 隆一¹、吉田 崇志³、平方 翔太¹、安藤 匡宏²、樋口雄二郎²、橋口 昭大²、高嶋 博²
¹ 藤元総合病院 神経内科、² 鹿児島大学医学部 脳神経内科、³ 鹿児島市立病院 神経内科

【目的】原発性家族性脳内石灰化症 (PFBC/FIBGC) 3兄弟の臨床症状解析と原因遺伝子検索【対象・方法】広範な脳内石灰化を認めた3兄弟に対し、次世代シーケンサーを用いて原因遺伝子検索を行った。【結果】症例1 (長男)：34歳から歩行障害。39歳での当科初診時、小脳性運動失調、錐体路徴候、糖尿病。49歳ではchorea/dystonia, rigidity、構音・嚥下障害も加わり、気管切開・胃瘻管理下の在宅療養中に誤嚥性肺炎や尿路感染を反復し52歳で死亡。症例2 (次男)：38歳で糖尿病、41歳でも膝下出血、48歳での当科初診時、軽度の下肢振動覚低下のみの異常で、5歳時でも他の神経学的異常なく。症例3 (三男)：36歳頃から手の震え、41歳頃から軽度の発語不明瞭、46歳での当科初診時、軽度の小脳性構音障害・駆歩・四肢失調を認めたが、51歳でFisher症候群に罹患し、52歳時、運動失調は僅かに進行。3症例に共通して両側大脳基底核、視床、小脳歯状核などに広範な石灰化を認め、症例1のみは進行性の小脳・脳幹萎縮も認めた。両親 (検査時、父76歳、母73歳時) には神経学的異常なく、有意な脳内石灰化も認めなかった。遺伝子解析結果：NBIA関連18遺伝子、およびSLC20A2, XPR1, PDGFRB, PDGFRB, JAM2に病的変異は認めなかったが、3症例全員、MYORG遺伝子にc.488G>T, p.W163L homozygous変異を認め、両親は同変異のheteroであった。さらに症例1と父親においてはSCA17の原因遺伝子TBPに42回のリピート伸張を認めた。【考察・結論】3症例は同年齢での頭部CTでの脳内石灰化に有意な差異は認めなかったが、臨床経過には大きな差異を認め、最重症例の症例1ではSCA17-TBPのリピート伸張の関与が疑われた。他2例は高度の脳内石灰化にも関わらず、症例1の死亡年齢を超えても再発後～軽度の小脳性運動失調のみであり、今回明らかになったMYORGの新規変異は、他因子が関与しなければ基本的に比較的軽症に留まる可能性が示唆された。

Pj-041-6 前方視的な神経変性疾患臨床経過研究のための総合レジストリTReNDの構築

○雑賀 玲子¹、向井 洋平¹、常山 篤子¹、中元ふみ子¹、小田 真司¹、石原 賢¹、濱 由香¹、波多野賢二²、山口 和彦³、原 貴敏⁴、高尾 昌樹⁵、高橋 祐一¹
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 医療情報室、³ 国立精神・神経医療研究センター病院 神経研究所 微細構造研究部、⁴ 国立精神・神経医療研究センター病院 リハビリテーション科、⁵ 国立精神・神経医療研究センター病院 臨床検査部、⁶ 国立精神・神経医療研究センター病院 総合内科

【目的】神経変性疾患は早期の段階では典型的な所見が揃わず、診断が困難なことがある。経過中に症状が変化し、途中で診断が変わることも珍しくない。このような背景から神経変性疾患をひとつのレジストリに登録し、病態の進展する疾患Trajectoryを見据えた評価項目で継続的に評価を行うことで、早期の段階から進行期までを網羅した疾患研究を行うことを目指して統合的疾患レジストリTReND (inTegrated Registry for Neurodegenerative Disorders) を構築した。【方法】対象はパーキンソン病/レビー小体認知症 (PD/DLB)、脊髄小脳変性症 (SCD)、多系統萎縮症 (MSA)、進行性核上性麻痺/皮質基底核変性症 (PSP/CBS)、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) と診断した患者あるいは疑い患者とした。当院神経内科専門医で検討し病歴上のmile stoneと神経学的症状、治療、各疾患の評価スケール、検査結果から全疾患の共通項目と各疾患特異的な項目をそれぞれ設定した。確定診断ができていない早期の段階であっても登録可能とし、前方視的に研究可能な体制を整備した。同意が得られた患者について電子カルテデータから上記項目を収集し臨床情報DBを構築した。既存症例・検体に関して、バイオバンクミックスデータベース (DB)、網羅的ゲノム解析DB、個別疾患研究DBを構築し、臨床情報DBと共通IDで連結した。【結果】2022年6月～2022年11月20日まで全疾患合わせて165例を登録した。登録時点の診断の内訳はPD/DLB 83例、MSA 30例、PSP/CBS 23例、SCD 20例、ALS 8例、不明・その他 4例であった。さらに、既存検体として195例のバイオバンクミックスDB、308例の網羅的ゲノム解析DBを構築し、臨床情報DBとの連結を進めた。【結論】今後症例数を増やすとともに登録症例の経時的変化を追跡する予定である。本研究のデータを用いて神経変性疾患の各疾患Trajectoryを明らかにし、鑑別診断に有用な因子、治療反応性に関連する因子を探索したい。

Pj-042-1 抗MOG抗体関連疾患 11 症例の臨床像の解析

○安藤 宏明¹、鈴木 宏幸¹、岡本亜香里¹、伊藤 千弘¹、湯浅 知子¹、安本 明弘¹、川頭 祐一¹、丹羽 淳一¹、倉橋 宏和²、奥村 彰久²、山本 敬子³、瓶井 資弘³、道勇 学¹
¹ 愛知医科大学病院 神経内科、² 愛知医科大学病院 小児科、³ 愛知医科大学病院 眼科、⁴ 愛知医科大学メディカルセンター

【目的】抗myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) 抗体関連疾患の臨床的特徴を明らかにする。【方法】当院で診療を行った抗MOG抗体関連疾患患者11症例の臨床データを解析して、過去の報告と比較検討した。【結果】男女比は6:5、発症年齢は5-47歳。初発時の臨床病型は、ADEM5例、視神経炎3例、脳炎2例、脊髄炎1例であった。脳脊髄液所見は、細胞数2-374/μL、蛋白26-135mg/dL、ミエリン塩基性蛋白は検出感度以下～1560pg/ml、オリゴクローナルバンドは3例で陽性であった。急性期治療は、ステロイドパルスのみが8例、ステロイドパルス+IVIgが2例、免疫治療なしが1例、血液浄化療法を行った症例はなかった。ステロイドパルスを2クール行った症例や、IVIgを併用する症例もあったが、概ね治療への反応性は良好であった。ステロイド後療法は8例で行われ、ほぼ全例でプレドニゾン (PSL) 0.5-1mg/kg程度で開始されていた。維持療法は7例で行われており、全例でPSLが使用され、4例でアザチオプリン、1例でタクロリムス、1例で4～6週間のIVIgが併用されていた。1例は、典型的な多発性硬化症患者の抗体陽性例であったことから、疾患修飾薬 (フルマ酸ジエチル、オファツマブ) が使用されていた。7例で再発を認め、そのうち1例は異なる病型で再発していた (ADEM→皮質性脳炎)。【結論】抗MOG抗体関連疾患の神経症候は多様であるが、急性期治療への反応性は概ね良好であった。一方でPSLによる維持療法導入後も再発を繰り返して障害が残存する症例もあり、適切な維持療法の確立に向けてさらなる症例の蓄積が必要である。

1日 一般演題 ポスター (日本語)

Pj-042-2 MOGADのGlymphatic systemのDTI-ALPSを用いた解析

○宮地 真由¹、富沢 雄二¹、星野 泰延¹、コッス タビデ¹、秋原 彰文¹、鎌形 康司¹、関根 永久²、高林 海斗²、田岡 俊昭³、仲谷 元²、横本 和正⁴、長縄 慎二³、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、³名古屋大学医学部附属病院放射線科、⁴東静岡神経センター

【目的】MOGAD (Anti-Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein antibody-Associated Disorders) は近年疾患概念が形成された中枢神経免疫介在性疾患であるが、詳細な病態は未だ不明である。Glymphatic systemは中枢神経の老廃物処理機構として注目されている。DTI-ALPSは拡散画像による解析法で、間質液動態ひいてはglymphatic systemのバイオマーカーと考えられている。今回我々はDTI-ALPSを用いてMOGADにおいてglymphatic systemの変化があるかを検討した。【方法】当院を受診した、血液中の抗MOG抗体が陽性であり、中枢神経障害(視神経含む)を呈し、神経障害の原因として他疾患が除外された21例について、年齢、性別、罹病期間、重症度(EDSS)、およびDTI-ALPS indexを29人の健常対照群と比較した。パラメトリック値の群間差についてはStudent's t-test、頻度分析はχ²乗検定を用い、相関の解析としてパラメトリック値にはPearsonの相関係数を、ノンパラメトリック値にはSpearmanの相関係数を用いた。本研究にあたっては医学系研究等倫理委員会の承認を得た。【結果】MOGAD群(平均年齢43.7±16.5歳、女性73.7%)は健常対照群(平均年齢41.4±14.6歳、女性69.0%)と比較しALPS-indexが有意に低値であった(1.56±0.13 VS 1.64±0.11)。また、MOGADにおいてEDSSとALPS-indexの間には有意な逆相関を認めた(rho = -0.4669 p値 = 0.0439)。【結論】MOGADではDTI-ALPS indexが有意に低値で、間質液動態の異常、ひいてはglymphatic systemの障害の可能性があり、MOGADの病態やglymphatic systemの生理を考える上で重要と考えた。

Pj-042-3 抗MOG抗体関連疾患 2 自験例に対する血液浄化療法の効果の検討

○鈴木 哲¹、辻 浩史¹、中馬越清隆¹、大内 翔悟¹、三橋 泉¹、猪狩 弘大¹、田中真由子¹、富所 康志¹、石井亜紀子¹、中島健太郎²、白井 俊明¹、石井 龍太²、斎藤 知栄²、山縣 邦弘²、石井 一弘¹
¹筑波大学 医学医療系 神経内科学、²筑波大学附属病院 血液浄化療法部

【目的】抗MOG抗体関連疾患(MOGAD)の急性期治療における血液浄化療法の有用性を明らかにする。【方法】当施設に入院し、初期治療のステロイドパルス療法で十分な改善を得られなかったMOGAD2例に対する血液浄化療法の効果を報告する。【結果】症例1は32歳男性。X-41日より原閉、両側視力障害、意識障害が出現増悪しX日に入院した。入院時意識レベルはJCS II-20に低下しており、脳MRIでは両側大脳皮質・大脳脚・第四脳室周囲等に散在性のT2WI高信号病変を認め、抗MOG抗体陽性でMOGADによる急性散在性脳脊髄炎(ADEM)と診断した。ステロイドパルス療法を実施したが意識障害及び知的退行が残存し、単純血漿交換(PE)4回の追加によりこれら的高次脳機能・精神障害が改善した。症例2は34歳男性。X-10日より失語症状が急速に出現しX日に入院した。喚語困難を中心とする著明な失語症及び近時記憶障害を認め、脳MRIでは左側頭葉外側皮質を中心に広範なT2WI高信号病変を認めた。抗MOG抗体が陽性でMOGADによる皮質性脳炎と診断した。ステロイドパルス療法を実施したが依然高度の喚語困難が残存し脳MRIにおける病変はむしろ増悪したため、PE4回を追加した。PE終了後喚語困難は明らかな改善を認め、脳MRIでの病変はほぼ消失した。失語症の改善については標準失語症検査により定量的評価を行うことができた。【結論】MOGADは再発性視神経炎、視神経脊髄炎、ADEM、皮質性脳炎等多様な表現型の中核疾患・脱髄疾患を呈する。一般にステロイド治療への反応が良好とされるが、その効果が不十分であった際に他の治療方針が十分に定まっているとは言えない。近年、神経病理学的研究において抗MOG抗体の炎症・脱髄への直接的関与が示唆され、病原性自己抗体としての位置づけが確立しつつある。本例ではPEによる抗体除去が高次脳機能を中心とする神経症状の改善に寄与した。重症例のMOGADに対しては、血液浄化療法を選択するべきである。

Pj-042-4 当科で経験した抗MOG抗体関連疾患(MOGAD) 7 例の検討

○細川 裕子¹、宮上 紀之¹、越智智佳子¹、山西 祐輝¹、多田 聡¹、安藤 利奈¹、金子 仁彦²、高橋 利率^{2,3}、永井 将弘¹
¹愛媛大学病院 臨床薬理神経内科、²東北大学 脳神経内科、³NHO 米沢病院 脳神経内科

【目的】ミエリンオリゴデンドロサイト糖蛋白(myelin oligodendrocyte glycoprotein: MOG)は中枢神経系の髄鞘の外表面に存在する蛋白質の一つである。視神経脊髄炎の中で抗MOG抗体が陽性になる疾患が知られるようになり、近年、抗MOG抗体関連疾患(MOG associated disease: MOGAD)という疾患概念が確立されつつある。徐々に疾患的特徴が明らかになってきているが、未だ他の炎症性疾患と判別困難な場合も多い。今回、当科で経験したMOGAD症例の臨床的特徴を検討し報告する。【方法】当院で2013年10月から2022年8月に当科で経験したMOGAD症例に関して、臨床経過、血液、髄液、MRI画像検査をまとめた。【結果】症例数は7例、うち男性4名、女性3名、平均年齢は37.0±7.0歳だった。症状は異常感覚、歩行障害、脳神経麻痺、意識消失など多岐にわたったが、最も多い症状は発熱(4例)だった。治療前mRSは平均2.0±0.5と比較的軽症だった。抗MOG抗体は血清で陽性が6例(うち2例は髄液も陽性)、髄液のみ陽性が1例だった。髄液細胞数は平均26.4±34.3/μL(中央値12、最大値100)、髄液蛋白は47.3±20.0mg/dL、IgG indexは平均0.51±0.1、オリゴクローナルバンドは全例で陽性だった。炎症所見に関して、CRPは全例で正常であり、髄液ネオプテリンは平均26.2±12.2pmol/mL(抗AQP4抗体陽性NMOSDでは平均52.8)、MRI画像では、急性散在性脳炎3例、皮質性脳炎1例、視神経炎1例、脊髄炎(頸髄1例、胸髄1例)を呈し、既報告における特徴と矛盾しなかった。治療は全例でステロイドパルスが施行され、6例で経口ステロイド内服による後療法が実施された。全例で治療後mRSは改善し、MRI画像所見は4例で消退および縮小傾向を認めた。【結論】少数の報告ではあるがMOGADの疾患的特徴を把握しえた。発熱や髄液細胞数増多など炎症を疑う所見を認める一方でCRPや髄液ネオプテリンの上昇は認めず、炎症所見に乏しい可能性がある。

Pj-042-5 脱髄疾患の視神経急性期における眼科所見の比較

○井戸 信博¹、日山出拓人¹、加藤 陽久¹、毛塚 剛司²、赫 寛雄¹
¹東京医科大学大学院 脳神経内科、²東京医科大学病院 眼科

【目的】多発性硬化症(MS)と視神経脊髄炎(NMOSD)はともに視神経炎を発症し、その数ヶ月後に網膜神経細胞層(RNFL)が非薄化する。既報告ではその時期の両疾患のRNFLの厚さ(RNFLT)などの差異の有無を確認し、各疾患の特徴を評価することが多い。本研究では、MSとNMOSDにおいて初回の視神経炎発症時の眼科所見を比較し、両疾患に差異があるかを評価した。【方法】2004年から2020年にかけて、視力低下を自覚し当院を受診したMS患者17名、NMOSD 25名を対象とし、後ろ向きに評価した。NMOSDの患者は2015年のMSOS診断基準を満たし、抗アクアポリン(以下AQPと記す)4抗体陽性の患者とした。視神経炎を罹患した眼をON、罹患していない眼をnONとした。傍乳頭のRNFLTの平均値および四分点を光干渉断層計(OCT)で測定した。視神経炎の病変をMRIで検出するために、眼窩造影MRIを行った。データ解析は、IBM SPSS 26を用いて行った。すべての統計解析は、p値が<0.05で有意とした。【結果】発症年齢はMSが34.17(±7.15)歳、NMOSDが50.92(±11.96)歳であった(p<0.01)。初回の視神経炎までの罹病期間はMSは0(0-18)ヶ月、NMOSDは0(0-125)ヶ月で差を認めなかった(p=0.539)。同一疾患の平均RNFLTでは、ONとnONで差を認めなかった(MS: p=0.93、NMOSD: p=0.94)。またON、nONをMS、NMOSDで比較したところ、ON、nONの平均RNFLTは両疾患で差を認めず(ON: p=0.88、nON: p=0.54)、いずれも正常より薄かった。個々の症例で、nONの平均RNFLTが正常+2SDより厚い症例はMS、NMOSD合わせて7例いたが、それらの症例のONでは、平均RNFLTは正常+2SD以上が5例、眼窩MRIで造影効果があるのが5例だった。【結論】MS、NMOSDともに自覚的な急性視神経炎発症前から潜在的に視神経炎を発症している可能性がある。また、視神経炎発症時に非罹患眼のRNFLTを測定することで、罹患眼の治療効果や、視力低下の予測が可能になりうる。

Pj-042-6 当院で経験した抗MOG抗体陽性皮質性脳炎患者 2 例の臨床的検討

○石澤 邦彦¹、岩崎 幸理¹、岡 大典¹、菅原 隆¹、甘利 雅那¹、瓦林 毅¹、岡本 幸子¹、金子 仁彦²、高橋 利率³、池田 佳生¹、高玉 真光¹、東海林幹夫¹
¹老年病研究所附属病院 脳神経内科、²東北大学医学部附属病院 脳神経内科、³独立行政法人国立病院機構米沢病院 脳神経内科、⁴群馬大学医学部附属病院 脳神経内科

【目的】自己免疫性脳炎において、抗ミエリンオリゴデンドロサイト糖蛋白質(myelin oligodendrocyte glycoprotein; MOG)抗体が陽性となる一群が存在することが明らかになってきており、その一群をFLAMES(fluid-attenuated inversion recovery-hyperintense lesions in anti-MOG-associated encephalitis with seizures)と分類することが提唱されている。当院で経験したFLAMESの2例を報告し検討する。【方法】FLAIR像で皮質的特徴的な高信号を呈し、FLAMESと診断した2例について検討した。【結果】第1症例は29歳女性。意識障害、頭痛、発熱(38.8℃)、右不全麻痺で入院となり、頭部MRIで左側の島皮質、中前頭回、中上側頭回、中心前後回、角回、頭頂葉の皮質下白質にFLAIR高信号病変を認めた。血清、髄液ともに抗MOG抗体陽性でありMOGADと診断した。ステロイドパルス療法(IVMP)を2コース行い、症状は改善した。第2症例は37歳女性。頭痛、嘔気、発熱(38.3℃)で入院となり、頭部MRIで左島皮質、中前頭回、中上側頭回、中心前後回、角回、頭頂葉皮質にFLAIR高信号病変を認めた。血清、髄液ともに抗MOG抗体陽性でありMOGADと診断した。IVMPを2コース行い、症状は著明に改善した。後療法としてプレドニゾン25mg/日内服開始、漸減して退院したが、退院19日後に右下肢の痺れで来院。頭部MRIで右前頭回、左後頭回、左大脳脚、右下小脳脚に新規のFLAIR高信号病変を認めた。外来でIVMP2コース再施行し、症状は著明に改善した。【結論】FLAMESは予後良好とされているが、2例目のように再発をきたす例や、皮質以外にも病変を及ぼす例がある。FLAMESが皮質性脳炎を起こす機序は明らかになっていないが、本症例において皮質性脳炎がFLAIR像では確認できるにも関わらず、DWIやT1WI-ガドリニウム造影では確認できないことから、血管性浮腫の存在が示唆された。今後FLAMES症例の蓄積による病態解明が望まれる。

Pj-043-1 抗AQP-4抗体陽性視神経脊髄炎スペクトラム障害(NMOSD)に対するサトラリズマブ導入例

○田中真由子¹、中馬越清隆¹、猪狩 弘大¹、三橋 泉¹、鈴木 哲¹、大内 翔悟¹、辻 浩史¹、富所 康志¹、石井亜紀子¹、石井 一弘¹
筑波大学附属病院 神経内科

【目的】視神経脊髄炎スペクトラム障害(NMOSD)は再燃予防の治療介入が重要であり、ステロイド内服維持療法が主流であるが長期治療になる場合副作用が問題となる。近年サトラリズマブが治療適応となり当科においても導入を実施している。今回、ステロイド内服治療維持療法からサトラリズマブ導入した症例を検討した。【方法】抗AQP-4抗体陽性患者2症例を対象とした。1例は40歳女性で延髄からC5の長大病変を認め、ステロイドパルス後約5か月でプレドニゾン(PSL)を10mgまで減量したところ肥満や高脂血症を合併した。もう1例は63歳女性で2017年に脊髄長大病変で発症し、その4ヶ月後に右視神経炎で再燃した。ステロイドパルス、単純血漿交換療法で改善するも視力低下と中心暗点が残存した。約9ヶ月間PSL30mgを継続したが肥満や糖尿病が合併した。2症例ともステロイド有害事象により2021年にサトラリズマブを導入した。サトラリズマブ導入後はステロイド減量を実施し、経過観察中の臨床症状およびMRI画像によるNMOSDの再燃について評価した【結果】40歳女性例はサトラリズマブ導入には杖付き歩行レベルであったが、導入後に杖なしで歩行可能となった。両例ともPSLは約半年で減量中止できた。両例とも導入後に重篤な副作用はなく、臨床症状およびMRI画像でもNMOSDの再燃や進行を認めなかった。【結論】今回の2症例ではサトラリズマブ導入によりPSL減量に成功し、臨床症状及びMRIで再燃を認めなかった。ステロイド有害事象の少ないNMOSD症例ではサトラリズマブ導入により再燃なくステロイド容量を減らすのに有効であることが示された。症例2では導入後に歩行障害の改善を認めており、サトラリズマブの効果自体も示唆された。

Pj-043-2 サトラリズマブを導入した視神経脊髄炎関連疾患の臨床的特徴の検討

○石井 淳子、吉村 元、竹中 友洋、小泉 直史、櫻井 靖久、藤原 悟、岡 良祐、吉田 匡信、下山 佳織、荒木 健、前川 嵩太、高杉 純司、尾原 信行、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】近年、視神経脊髄炎関連疾患 (NMOSD) の再発予防薬として様々な生物学的製剤が適応となっているが、導入対象患者や導入時期、現行治療薬の減量法等明確な基準はない。当院におけるサトラリズマブ導入患者の臨床的特徴を解析し、今後の治療法選択の一助とすることを目的とした。【方法】2022年11月現在当院に通院中のNMOSD患者のうち、サトラリズマブを導入した7例(男性1例、女性6例)について、罹病期間、再発回数、導入理由・時期、導入時のPSL量、導入後のPSL減量率等を後方視的に解析した。【結果】年齢は20歳代1例、50-70歳代各2例、罹病期間は1-23年(中央値6年)、サトラリズマブ導入前の再発回数は0-8回(中央値1回)であった。導入前の治療薬は、6例がPSL単剤、1例がPSL+シクロフォスファミド併用であった。導入理由は、全例でより強力な再発予防効果への期待、PSL減量、シクロフォスファミド中止目的で、糖尿病・緑内障・圧迫骨折等PSLによる副作用が問題となっている例が多かった。導入時期及び導入時のPSL量は、直近の再発から2-5年経過している寛解期に3例(PSL 10-16 mg/日)、再発時あるいは初発時の急性期治療から3-14週後に4例(PSL 22.5-40 mg/日)であった。1例で脳出血による入院で3ヶ月間サトラリズマブ中断後に再開しており、1例で悪性腫瘍に対する化学療法のため中断していた。現時点で再発やサトラリズマブとの関連が疑われる有害事象はなかった(導入から1-89週後)。導入直後の1例及び中断中の1例を除く5例では、PSLを8-88%(中央値40%)減量できていた。【結論】全例において、PSLあるいは免疫抑制剤の減量目的で、投与方法の簡便性からサトラリズマブが選択されていた。NMOSDの寛解期及び急性期治療後早期のいずれの時期に導入しても、再発なくPSL減量可能であった。

Pj-043-4 NMO/NMOSDに対しEculizumabからsatralizumabへ疾患修飾療法薬を変更した治療経験

○崎山 快夫 自治医科大学附属さいたま医療センター 脳神経内科

【目的】NMO/NMOSDに対して複数の分子標的薬が疾患修飾療法として保険収載されたが治療薬変更の報告は少ない。当施設でEculizumab (Ecu) からsatralizumab (Sat)へ変更した2症例を経験したので報告する。【方法】症例1は48歳女性。23歳胸髄病変で発症。ステロイドパルスで改善するが、後療法でステロイドを減量するたびに再発し、ステロイドパルスを繰り返していた。35歳で抗AQP4抗体陽性確認しNMOSDと診断。40歳azathioprine (AZA) は肝障害、tacrolimusは下痢で内服できず、PSL漸減に伴い再発を繰り返していた。45歳 cyclosporine (Cy) 併用開始したが、PSL15mg未満には減量できず。X-2年1月 Ecuを開始、5月からCy漸減しX-1年6月で終了、PSLを漸減開始。患者から強い希望があり7月よりSatへ変更、X年10月でPSL 2mgまで漸減した。症例2は37歳女性。X-3年12月頭痛、左片麻痺を発症。右中脳病変があり、抗AQP4抗体陽性が判明しNMOSDの診断ステロイドパルス療法、血漿交換療法、PSL 15mg、AZA 100mgで後療法が開始され、回復期リハビリテーションを経てX-2年5月に自宅退院。8月よりEcuを開始され、11月に当院に転医となった。PSL、AZAの減量を開始し、X-1年10月、PSL 5mg、AZA 50mgに減量した時点で希望ありSatに変更した。11月でAZA終了、X年10月でPSL3mgまで減量できていた。【結果】EcuからSatへの変更は安全に実施できた。Ecu投与により血清補体価(CH50)は感度以下に抑制されていたが、Satへの変更後検出されるようになったが低値であった。【結論】疾患修飾療法の変更に伴い病勢が変化する可能性があり治療薬の変更は慎重に行う必要がある。

Pj-043-6 バイオ製剤登場による視神経脊髄炎患者の予後推移

○宮本 勝一、中山 宜昭、伊東 秀文 和歌山県立医科大学 脳神経内科

【目的】視神経脊髄炎 (NMOSD) の再発予防にバイオ製剤が続々と上市されている。既存の治療薬で効果不十分だった症例に対してもバイオ製剤は有効であり患者予後の改善が期待されている。本研究ではバイオ製剤登場による予後推移について検討した。【方法】最近5年間 (2018-2022年) に当院通院歴のあるNMOSD患者の診療情報を後ろ向きに調査した。診断は2015年国際パネル診断基準を用いた。【結果】患者数は36名(女性31名)、平均発症年齢は49.3歳、抗AQP4抗体陽性は35名(97.2%)、病変部位は視神経16名(42.1%)、脊髄30名(78.9%)、大脳・脳幹20名(52.6%)、膠原病合併は6名(16.7%)であった。年別推移では、患者数は2018年13名→2019年17名→2020年21名→2021年26名→2022年29名と年々増えており、平均年齢は58.4歳→59.2歳→58.4歳→54.5歳→53.6歳とやや若年化していた。再発予防治療は、プレドニゾン(PSL)服薬割合は76.9%→82.4%→85.7%→84.6%→75.9%と著変ないが、平均用量 (mg/day) は9.1→8.6→12.0→9.2→6.4と減少傾向であった。免疫抑制薬使用割合は61.5%→58.8%→57.1%→38.5%→44.8%と減少していた。バイオ製剤使用割合は0%→0%→19.0%→30.8%→41.4%と上市后大幅に増えた。予後の推移は、再発症例割合では23.1%→29.4%→47.6%→30.8%→27.6%と変動していたが、平均EDSSでは4.42→4.91→4.55→4.31→4.02と軽症化傾向であった。5年間でバイオ製剤は13名(36.1%)に使用されているが、再発は1名で治療開始後のPSL減量中であった。バイオ製剤単剤は4名、PSL併用は9名で平均用量は7.8 mg/dayだった。有害事象は1名で重症感染症を認めた。【結論】バイオ製剤が適応となる重症例の紹介が増え、患者全体の重症度は軽度改善に留まっているが、バイオ製剤導入例は十分な再発予防とPSL服薬量減少が達成できていた。今後もバイオ製剤導入例は増加し、通院患者全体の予後はさらに改善することが予想される。

Pj-043-3 当院のNMOSD患者におけるsatralizumabの使用経験とポリファーマシーへの寄与について

○池口亮太郎¹、清水 優子^{1,2}、根東 明広¹、宗 勇人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】視神経脊髄炎スペクトラム障害 (NMOSD) では、従来ステロイド・免疫抑制剤を中心とした治療が行われてきたが、サトラリズマブなどの分子標的薬の有効性を示すことが明らかになり、治療戦略は変遷を遂げている。本研究は、NMOSD患者におけるサトラリズマブ治療の有効性、特にNMOSD患者で課題となっているポリファーマシーへの寄与について明らかにすることを目的とする。【方法】当院に通院・入院したサトラリズマブ治療を行ったNMOSD患者11名を対象とし、サトラリズマブ導入前後の再発回数、EDSS、疼痛 (NRSスコアで評価)、投与している薬の数、ステロイドの量などについて比較検討した。【結果】サトラリズマブを導入した11名は全例女性、平均発症年齢は40.2±10.9歳、導入時平均年齢は52.6±9.6歳、導入前のEDSS中央値は4.5であった。サトラリズマブ導入後の平均観察期間は31.0±36.8ヶ月であり、観察期間中に再発はなかった。また重篤な感染症や死亡例もなかった。導入後最終follow-up時点のEDSSは4.5と導入前と比較し変化はなかった。サトラリズマブ導入時に用いていた薬剤は平均で12.2種類、導入後は13.0種類であり差はなかった。導入前にプレドニゾロンを内服していた患者は10例であった。導入前のプレドニゾン平均内服量は11.0 mg/日、導入後は7.3 mg/日であり、有意差が認められた (p < 0.05)。また導入前のNRSスコア中央値は7、導入後は4と有意差が認められた (p < 0.01)。【結論】サトラリズマブ導入後に明らかな再発はなく、既報告同様にNMOSDにおける有効性が示された。導入前後で用いている治療薬の数には差はなかったが、ステロイドの減量や疼痛抑制に寄与している可能性が示唆された。ステロイドを内服しているNMOSD患者では、胃潰瘍や骨粗鬆症予防のため複数の薬を内服していることが多いため、本研究の結果よりサトラリズマブはポリファーマシーの改善に寄与する可能性がある。

Pj-043-5 神経脊髄炎患者における分子標的治療による減薬の可能性の検討

○高井 凜¹、星野 泰延¹、富沢 雄二¹、横山 和正^{1,2}、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東静脳神経センター

【目的】視神経脊髄炎 (Neuromyelitis optica spectrum disorders: NMOSD) は免疫性神経疾患である。また抗Aquaporin4抗体 (抗AQP4抗体) はNMOSDの発症に関与していることが知られている。この疾患の急性期治療はステロイドパルスや血液浄化療法が中心となり、再発予防治療として経口ステロイド治療、免疫抑制剤を用いる。しかし再発した際は重篤の後遺症が残存することがある。そのためステロイド製剤の減量に至らず、高血圧や糖尿病などを代表としたステロイド合併症を併発することがあり、合併症に対する治療を要することがある。そこに近年、抗AQP4抗体陽性NMOSDに対して再発予防として分子標的製剤が保険適応となり治療の選択肢が増えた。またそれらの製剤の併用結果としてステロイド製剤を減量することが可能となった。そこで我々は、分子標的製剤によりステロイド合併症等が軽減されることで、減薬効果があると予測し、後向き研究を行った。【方法】対象は抗AQP4抗体陽性視神経脊髄炎患者のうち分子標的製剤を開始した9例について検討した。開始後1年間の内服錠数と種類数について、また同時にステロイド製剤の内服量について後向き研究を行った。【結果】分子標的製剤を開始した全例でステロイド製剤の減量に至った。また6例でステロイド製剤を除いた内服錠数数が減量でき、3例では種類数も減量に至っていた。【結論】分子標的製剤の使用により薬剤減量ができ、ステロイド製剤を含めた副作用のリスクを軽減できる可能性がある。また一部症例で錠数も減量できており、薬剤管理の負担減、残薬の減少の一助となる可能性がある。今後さらに症例を重ねることで、ステロイド製剤の減量方法や分子標的製剤の新たな利点を示せることができると考えた。

Pj-044-1 二次進行型多発性硬化症における脳血流低下

○中村 雅一¹、村田 彰宏²、緒方 昭彦¹ ¹北海道脳神経外科記念病院 脳神経内科、²日本メジファイジックス株式会社 メディカルアフェアーズ部

【目的】多発性硬化症 (MS) における神経変性は重症度、予後を反映するが、臨床的には評価困難である。アルツハイマー病などの神経変性疾患診療では、SPECTによる脳血流低下と神経変性との関連が示唆される。我々は、再発寛解型 (RR) MS患者に¹²³I-IMP SPECTを施行し、健常人に比して小脳血流が低下することを2021年の本学会で報告した。本年は、神経変性の進行した二次進行型 (SP) MSにおける脳血流低下の悪化を検証した。【方法】対象はMcDonald診断基準2017を満たすRRMS患者4人(女性3人、男性1人、41.9±7.4歳)とSPMS患者4人(女性4人、48.3±1.4歳)。¹²³I-IMP SPECTを撮像し、three-dimensional stereotactic surface projection (3D-SSP)、及びstereotactic extraction estimation (SEE) 解析 (z-score≥1) により、両群を区別し得る年齢、罹病期間、EDSSと各脳領域の血流との関連を評価し、さらに、両群における各脳領域の血流を比較した。【結果】対象8人において罹病期間と脳幹左側の血流との間に負の相関を認めた (ρ=-0.714, p=0.047)。RRMS (n=4) とSPMS (n=4) との間では、SPMSにおいて脳幹右側 (p=0.036)、その中でも橋右側 (p=0.033) の血流が有意に低下していた。【結論】MSでは脳幹血流低下が二次進行型への移行を反映する可能性があり、大脳とともに脳幹における神経変性の臨床的意義も検討されるべきと考える。

Pj-044-2 多発性硬化症治療における免疫セマホリンSema4AとDMD反応性の関連の検討

○甲田 亨¹、奥野 龍樹¹、木下 允¹、望月 秀樹¹、宮本 勝一²、新野 正明³、清水 優子⁴、山本 真守⁵、熊ノ郷 淳⁶、中辻 裕司⁵
¹大阪大学 神経内科、²和歌山医科大学 脳神経内科、³北海道医療センター、⁴東京女子医科大学 脳神経内科、⁵富山大学 脳神経内科、⁶大阪大学 呼吸器免疫アレルギー内科

【目的】多発性硬化症 (MS) の疾患修飾薬の選択は年々増えているが、治療開始前に適切に治療を選択するためのバイオマーカーは確立されていない。我々は血清中の免疫セマホリンSema4Aが多発性硬化症 (MS) 患者の約30%が高値を示し、Sema4A高値MS患者がIFN-β治療抵抗性を示す一方、フィンゴリモド (FTY) が有効であることを報告している。本研究ではグラナチマー酢酸塩 (GA)、シメチルフルマル酸 (DMF) 及びナタリズマブ (NTZ) についてSema4Aと治療効果の関係について検討する。【方法】GA、DMF、NTZ使用中もしくは使用歴のあるMS患者 (GA、DMFは再発緩解型MS、NTZは二次進行型MSも含む) の血清と臨床データを収集し、血清Sema4Aの測定を行った。Sema4Aの高低値による臨床的特徴と治療効果 (該当治療介入前後の臨床的再発回数、年間再発回数、EDSS変化率、画像的再発回数) を評価した。また、高次脳機能等についてBICAMS、BDI-II、FSS、FAMSによる評価も行った。【結果】対象者はGA41例、DMF68例、NTZ18例であった。Sema4A高値の割合はそれぞれ31.7%、26.5%、33.3%であった。GA、DMFともに臨床的再発率、EDSS、画像的再発についてSema4A高値・低値での差を認めなかった。NTZは少数の検討であるがSema4A高値例、低値例ともにEDSSの変化や臨床的再発回数には差は見られなかった。また、高次脳機能等との相関についてはSema4A高値MS患者では抑うつ症状が強い傾向がみられた。【結論】GA、DMFについてSema4A高値MSでは有効であった。ナタリズマブについては少数例での検討であるが、Sema4A高値MSでも効果がある可能性が示唆された。

Pj-044-4 多発性硬化症を対象とした脳脊髄液由来細胞外小胞のプロテオーム解析

○岩原 直敏¹、齋藤 太郎¹、村岡 賢²、久原 真¹
¹札幌医科大学病院 脳神経内科、²国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 医薬基盤研究所 創薬デザイン研究センター

【目的】本研究の目的は多発性硬化症 (Multiple Sclerosis; MS) の、診断ならびに進行を予測するためのバイオマーカーを探索し、測定方法を確立することである。【方法】本学にて通院中のMS患者31名、視神経脊髄炎患者 (NMOSD) 26名、他の神経疾患 (OND) 21名を対象に、脳脊髄液中の細胞外小胞の網羅的プロテオーム解析、ならびに臨床情報の解析を行った。本研究は2021年1月14日に本学の臨床研究審査委員会にて承認を受けている。【結果】各群の年齢の中央値はMS:40歳、NMOSD:59歳、OND:49歳で群間に優位な差はなかった。女性の割合はMS:75%、NMOSD:54%、OND 50%であった。またMS群におけるCSF採取時のEDSSの平均は2.85で、二次進行型MSは2例のみであった。プロテオーム解析の結果、全体で3589のタンパク質が同定され、ONDと比較しMSやNMOSDではCD19、CD20、CD11c、osteopontinなどのB細胞やDisease associated microglia (DAM) のマーカーとなるタンパク質の上昇が確認された。加えて、galectin9がMSの年間でのEDSS変化量と相関した。【結論】CSF中の細胞外小胞を解析より、MSやNMOSDにおけるB細胞をはじめとしたリンパ球やDAMの存在を示唆する所見が得られた。CSF中の細胞外小胞を解析することは神経免疫疾患の病態を解明する上で非常に有効な手段であると考えられる。

Pj-044-6 多発性硬化症におけるSDMT及びT25FWの有用性の臨床的検討

○井上 貴司¹、大岩 慧¹、藤井信太郎²、大塚 祐貴³、堀内 一宏¹
¹市立函館病院 脳神経内科、²釧路労災病院 神経内科、³北海道大学病院 神経内科

【目的】多発性硬化症 (multiple sclerosis; MS) の進行には再発による悪化と、再発によらない進行 (progression independent of relapse activity; PIRA) の2種類が知られている。早期にPIRAを検出する為に近年SDMT (symbol digit modality test) やT25FW (timed 25-foot walk) が有用とされており、実臨床における有用性を検討した為報告する。【方法】2021年2月~2022年10月に当院外来でMSの診断・治療が行われた41例に関して、SDMT、T25FWを約6ヶ月毎に評価した。年齢は26歳~66歳、女性30例、男性11例、再発寛解型MS (relapse remitting MS; RRMS) が23例、二次進行型MS (secondary progressive MS; SPMS) が18例であった。臨床的に症状の非常に軽微な3例を除き、38例が疾患修飾薬を使用していた。【結果】SDMTは4点以上あるいは10%以上の悪化を、T25FWは20%以上の悪化を有意とした。経過中にSDMTは9例、T25FWは8例の悪化が確認された。臨床的にRRMSと判断されていた内6例 (26%) で悪化が確認され、その内5例 (80%) は脳萎縮よりも先行していた。使用された薬剤別では、シボニド使用3例の内2例は開始から1年以内にSDMTの悪化があった。オファツムマブ16例の内1年以上追跡できたのは3例、6ヶ月以上追跡できたのは12例あり、いずれの症例も未だSDMTの悪化は無い。【結論】これまで臨床的にRRMSと判断されていた症例の中でも、経時的にSDMT並びにT25FWの評価を行う事で早期にPIRAを検出できる可能性がある。治療効果判定としても有用性が高いと思われる、今後の更なる追跡期間が必要である。

Pj-044-3 フィンゴリモドおよびフルマル酸ジメチル使用多発性硬化症患者の疾患活動性関連細胞分画

○渡邊 充¹、松尾江梨子¹、福元 高子¹、田中 栄蔵¹、小柳 文乃²、眞崎 勝久¹、松下 拓也¹、吉良 潤^{1,3,4}、磯部 紀子¹
¹九州大学大学院医学研究院神経内科学、²九州大学医学部医学科、³国際医療福祉大学トランスレーショナルニューロサイエンスセンター、⁴福岡中央病院脳神経センター脳神経内科

【目的】私たちは、無治療日本人多発性硬化症 (MS) 患者ではγδ T細胞中のVδ2⁺細胞の割合が減少し、総合障害度と負の相関を示すことを報告した。今回、MS治療で使用される経口疾患修飾薬のフィンゴリモド (FTY) およびフルマル酸ジメチル (DMF) を長期使用した際の末梢血中のγδ T細胞を含むリンパ球分画への影響や治療反応性との関連を検討した。【方法】1年以上FTY治療を受けているMS患者45人 (女性 33人、年齢 [中央値] 42歳、罹病期間 13年、DMF使用 5.3年) と、DMF治療中のMS患者22人 (女性 17人、年齢 44歳、罹病期間 11.5年、FTY使用 1.9年)、無治療MS患者11人 (女性 9人、年齢 43歳)、健常者22人 (女性 11人、年齢 39.5歳) を登録した。末梢血単核球細胞を分離し、リンパ球分画をフローサイトメトリー法にて解析した。患者は、治療開始後NEDAを満たすか否 (EDA) によって2群に分け、各細胞分画の割合を比較した。【結果】年齢、性別に群間差はみられなかった。治療期間はFTY治療群の方がDMF治療群より長かった。白血球数は無治療MS患者群に比べ、両治療群で低く、さらにFTY治療群の方がDMF治療群より低かった。FTY治療下MS患者では、NEDA群の方がEDA群よりCD4⁺ T細胞、Vδ1⁺Vγ9細胞割合が低く、Vδ2⁺Vγ9細胞、transitional B細胞割合が高かった。DMF治療FMS患者では、NEDA群の方がEDA群よりCD8⁺ T細胞、γδ T細胞、effector memory CD4⁺ T細胞、IFNγ産生CD4⁺ T細胞、memory B細胞割合が低く、naïve CD4⁺ T細胞、naïve B細胞割合が高かった。【結論】FTY使用者とDMF使用者における疾患活動性に関連するリンパ球分画は異なっていた。治療反応性のバイオマーカーとしてリンパ球分画を利用する際には、薬剤ごとに異なる細胞種を設定する必要があると考えられる。

Pj-044-5 中枢神経系炎症性脱髄疾患患者における小児期逆境体験とメンタルヘルスに関する研究

○稲川 雄太¹、岡本 智子¹、小川真太郎²、吉田寿美子³、林 幼偉¹、山村 隆¹、高橋 祐二¹
¹国立精神・神経医療研究センター病院 脳神経内科診療部、²国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所 行動医学研究部、³国立精神・神経医療研究センター病院 精神リハビリテーション部、⁴国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 免疫研究部

【目的】小児期逆境体験 (ACEs) はエピジェネティックな変化を介して成人後も持続する生物学的修飾を加えることが報告されており、多発性硬化症 (MS) などの疾患の発症に関連する可能性が示唆されている。本研究では中枢神経系炎症性脱髄疾患患者におけるACEsの実態や神経心理評価尺度との関係を探的に検討する。【方法】当院の中枢神経系炎症性脱髄疾患患者41人 (MS 30人、視神経脊髄炎スペクトラム障害 [NMOSD] 11人) を対象とした。ACEsの評価尺度としてCTQ-6 (幼少期トラウマ質問票6項目版)、神経症状評価尺度としてEDSS (Expanded Disability Status Scale of Kurtzke)、認知機能評価尺度としてSDMT (記号・数字モダリティ検査)・JART (Japanese Adult Reading Test)、その他心理評価尺度としてSF-8 (QOL評価)、STAI (状態・特性不安検査)、BDI-II (ベック抑うつ質問票第2版) を使用した。2変量の相関はSpearmanの順位相関係数を用いて解析を行い、統計学的有意水準はp<0.01と定めた。【結果】対象者の詳細は男9人、女32人、平均年齢50.4±13.7歳、平均発症年齢40.9±14.5歳であった。CTQ-6における身体的虐待項目 (8人が「あり」と回答) および精神的虐待項目 (15人が「あり」と回答) の合計得点と (中枢神経系炎症性脱髄疾患) 患者 (n=41) 発症年齢に負の相関を認めた (ρ = -0.58, p<0.001)。SDMT得点が著しく低い群を除外しても相関結果に変化はなかった。CTQ-6の合計得点 (平均 ± SD 11.7 ± 6.2) とSTAIにおける状態不安得点 (48.8 ± 14.3) および特性不安得点 (51.1 ± 13.5)、BDI-II得点 (19.9 ± 12.0) に正の相関を認めた (ρ = 0.40, p<0.009, ρ = 0.49, p<0.001, ρ = 0.58, p<0.001)。CTQ-6とEDSSやSF-8、SDMT、JARTには有意な相関は認めなかった。【結論】ACEsは中枢神経系炎症性脱髄疾患の発症年齢や患者のうつ状態・不安状態に影響を及ぼす可能性が示唆された。

Pj-045-1 高齢者の脳炎の治療にステロイドの併用が必要である症例はどのくらいあるのか?

○鈴木 洋司、金本 忠久、内田 宗吾、小関 昭仁、森下 直樹、酒井 直樹
焼津市立総合病院 神経内科

【目的】高齢者の脳炎は発熱と意識障害から疑うことになる。単純ヘルペスウイルスや帯状疱疹ヘルペスウイルスによる脳炎を除けば、ステロイド (ス剤) を中心とした免疫抑制剤が奏効することが多い。診療を振り返ると、そのタイミングが遅れることが稀ではなかったため、その傾向を考察する。【方法】市立病院では、ウイルス性脳炎と傍感染性脳炎、急性散在性脳脊髄炎、自己免疫性脳炎の区別は容易でない。これらをまとめて脳炎として検討した。多発性硬化症と視神経脊髄炎、橋本病や膠原病との関連が明らかな脳炎は除外した。2006年1月2022年1月20日まで入院治療を行った脳炎症例は63例であった。75歳以上で当院にて脳炎の診断を受け、①細胞数が10¹⁰個/μl以上または、②MRIで脳炎を示唆する所見を認める、のいずれかを満たす症例は14例であった。【結果】14例の内、ヘルペス脳炎が1例あった。2例は細菌性髄膜炎が否定できないため治療開始時よりス剤を併用して速やかに軽快した。1例は合併症で使用できず、1例はス剤が不要であった。残りの9例はス剤追加後に症状が改善した。この9例をス剤必要症例として特徴を検討した。発症から抗ウイルス剤の投与開始まで14日以上経過したものが5例、抗ウイルス剤開始からス剤開始まで14日以上経過したものが4例あった。どちらかの遅延があると退院時のmRS4以上が80%であった。画像上異常所見を認めたものが5例あり、そのうち大脳基底核と脳室周囲の白質に病変を含むものが4例あった。【結論】75歳以上の脳炎症例において、当院ではス剤を必要とする症例が多く、一部は画像的な特徴が類似していた。

Pj-045-2 緊急減圧術を要した肥厚性硬膜炎の臨床病理学的特徴の解析

○中島 章博¹、佐治 越爾¹、清水 宏²、豊島 靖子³、岡本浩一郎⁴、若杉 尚宏⁵、柳村 文寛⁶、三瓶 一弘⁷、柿田 明美⁸、小野寺 理¹、河内 泉^{1,8}

¹新潟大学脳研究所 脳神経内科、²新潟大学脳研究所 病理学分野、³阿賀野病院 脳神経内科、⁴新潟大学脳研究所 トランスレーショナル研究分野、⁵国立病院機構 新潟中央病院 脳神経内科、⁶国立病院機構 新潟病院 脳神経内科、⁷厚生連佐渡総合病院 脳神経内科、⁸新潟大学大学院医歯学総合研究科 医学教育センター

【目的】肥厚性硬膜炎 (hypertrophic pachymeningitis; HP) は、自己免疫もしくは感染機序を介した慢性炎症により、脳あるいは脊髄の硬膜がびまん性・部分的に肥厚する疾患である。中枢神経に圧迫をきたし、緊急減圧術を要する免疫介在性HP症例の詳細を明らかにすることを目的とした。【方法】1993年から2022年に当院で診察した免疫介在性HP 56例 (Cranial HP 51例、Cranial & Spinal HP 1例、Spinal HP 4例) から、臨床・免疫・病理学的特徴を後方的に検討した。【結果】免疫介在性HP 56例 (特発性 34%、MPO-ANCA陽性 36%、PR3-ANCA陽性15%、その他 15%) のうち、緊急減圧術が施行された症例は、MPO-ANCA陽性Spinal HP 4例 (女性3人、男性1人; 平均年齢62歳 [SD 6.8]; 観察期間中央値11.5年) であった。椎体レベルでの肥厚硬膜の分布は、胸椎に100% (4/4例)、腰椎に75% (3/4例)、頸椎に25% (1/4例) であった。HP発症時に、50% (2/4例) がHP単独症例であった。75% (3/4例) で病理学的に肉芽腫性炎症を認め、50% (2/4例) でWatt'sのアルゴリズムで多発血管炎性肉芽腫症に分類された。50% (2/4例) に髄液細胞数高値 ($\geq 50/\mu\text{l}$)、100% (4/4例) に髄液蛋白高値 ($\geq 50\text{ mg/dl}$)、50% (2/4例) にキサンチン結晶を認めた。神経症状出現から減圧術施行までの期間中央値は、57.5日 (IQR 14-105) であった。平均mRS値は、減圧術施行前3.7、退院時3.0であった。【結論】緊急減圧術を要する免疫介在性HPが存在する。

Pj-045-3 当院に入院した抗GAD抗体関連神経症候群 5例の臨床的検討と免疫治療の有効性

○小田健太郎、永田 龍世、樋口雄二郎、松浦 英治、高嶋 博 鹿兒島大学病院 脳神経内科

【目的】抗Glutamic acid decarboxylase (GAD) 抗体はStiff Person症候群 (SPS) のみならず、小脳失調や辺縁系脳炎、ミオクロウズなどを呈する患者にも認め、GAD-antibody spectrum disorders (GAD-SD) と呼ばれる。今回、当院入院患者におけるGAD-SDについて臨床的特徴と免疫治療の反応性を検証した。【方法】2011年1月から2022年11月に当科に入院した患者から、血清抗GAD抗体が100 U/mL以上で神経障害を呈した症例を抽出。各症例の臨床像と急性期免疫治療の反応性を後方的にまとめた。【結果】対象は5例で全例女性、診断時の平均年齢は59歳 (37-76歳) であった。小脳失調を4例、錐体路徴候を3例、SPSを2例、高次脳機能障害を2例で認めた。抗GAD抗体は全例で血清・髄液ともに強陽性であった (血清2000-241000U/mL、髄液847-3900U/mL)。髄液所見は高次脳機能障害のみを呈する1例で細胞数が軽度上昇し、2例では蛋白の軽度上昇を認めるものの概ね正常であった。1例で前縦隔に腫瘍性病変を認めたが組織型は不明であった。末梢神経伝導検査を4例で施行しておりSPSの2例でafter dischargeを認めた。針筋電図検査ではSPSの2例を含む計3例で施行されたが安静時の持続放電は認めなかった。5例全てで頭部MRIが施行され3例に小脳萎縮、1例に側室後角周囲のT2W高信号を認めた。脳血流SPECTを3例で施行され、1例で小脳・脳幹部の血流低下、1例で大脳皮質全体の血流低下を認めた。急性期の免疫治療としてステロイドパルス療法は全例全てで施行されており、SARA、歩行速度、認知機能の改善を認めた。IVIgは2例、血液浄化療法は2例で施行されておりそれぞれ1例ずつ歩行機能の改善を認めた。4例が糖尿病を合併していた。【結論】今回の検討ではGAD-SDでは糖尿病合併例や小脳症状を呈する例が多かったが、他にも多様な症状を呈した。全例で急性期の免疫治療が奏功し、有効性が示唆されるが、症例数が少なく今後の症例の蓄積が必要である。

Pj-045-4 前障の異常信号 (claustrum sign) を呈する急性脳炎 3症例の臨床・バイオマーカーの検討

○竹腰 顕¹、木村 暁夫¹、金子 仁彦²、藤盛 寿一²、猪俣 徹也³、今井 啓輔³、下畑 享良¹

¹岐阜大学大学院医学系研究科脳神経内科学分野、²東北医科薬科大学病院脳神経内科、³京都第一赤十字病院脳神経・脳卒中科

【目的】頭部MRIでClaustrum Signを呈した急性脳炎の臨床像、及びバイオマーカーを検討し、病態機序を明らかにする。【方法】急性脳炎を来し、経過中に頭部MRIで両側前障にT2/FLAIR高信号病変を認めた3例を後方的に検討した。【結果】全例とも先行感染を認め、人工呼吸器管理を要した。髄膜刺激徴候は2/3例、2/3例で難治性の痙攣重積発作を認め、錐体路徴候及び不随意運動は各1/3例で認められた。Claustrum Signは発症から平均29.3日 (8-52) 遅れて指摘された。ラット脳凍結切片を用いた脳脊髄液による免疫組織染色では1/3例で前障のアストロサイトが染色され、その1例はcell-based assay法でGFAP α 抗体陽性であった。脳脊髄液検査ではGFAP α 抗体陰性例の細胞数・蛋白は13ないし32 $\mu\text{g/L}$ 、39ないし58 mg/dLであったが、陽性例では127 $\mu\text{g/L}$ 、156.7 mg/dLと著増していた。逆に抗体陽性例ではIL-6 19.2 pg/mLであったのに対して、陰性例ではIL-6 195ないし609 pg/mLと著増していた。全例とも免疫療法が行われた。抗体陰性例では改善したが、陽性例では肺炎にて死亡した。【結論】Claustrum signを呈する急性脳炎には、少なくとも高IL6血症に伴う場合と、GFAP α 抗体を認める場合 (すなわちGFAPアストロサイトバチン) が存在することを示した。Claustrum signを呈する急性脳炎では、脳脊髄液サイトカイン測定に加えてGFAP α 抗体の検索を行うことが望ましいと考えられる。

Pj-045-5 脳神経内科の診療現場における抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体高値の臨床像

○川名 友里、加藤 量広、大嶋 龍司、黒田 宙 みやぎ県南中核病院

【目的】抗甲状腺ペルオキシダーゼ (TPO) 抗体陽性は橋本脳症診断基準の一つであるが、この抗体は健康人の約10%で陽性であり疾患マーカーとしては特異性が低い。本研究は意識障害や認知症患者のスクリーニング検査の結果、抗TPO抗体高値であった患者の臨床像を明らかにすることを目的とした。【方法】当施設で2010年4月～2022年9月の間に意識障害、認知症、脳症などのスクリーニング目的に血清抗TPO抗体を測定した患者について臨床症状、検査結果、経過を後方的に調査した。抗体価が200 IU/mL以上の場合を高値と定義した。橋本脳症の診断基準はCastilloの基準 (Arch Neurol. 2006) を用いた。【結果】期間中に抗TPO抗体を測定した患者は計584名で、弱陽性を含む抗体陽性患者総数は80名、うち27名が高値であった (男9名、女18名、年齢中央値70.2歳)。抗体高値27名のうち、最終的に橋本脳症と診断された者は1名で、他疾患が除外され橋本脳症が強く疑われた者が1名であった。他の確定診断に至った患者は22名であった。そのうち甲状腺疾患関連は8名で、内訳は橋本病3名、潜在性甲状腺機能低下症、慢性甲状腺炎、甲状腺中毒症、パセドウ病に伴う周期性四肢麻痺、甲状腺腺腫が各1名であった。甲状腺疾患非合併例は14名で、アルツハイマー型認知症2名、その他認知症2名、脳梗塞2名、レビー小体型認知症、高齢てんかん、うつ病、本態性振戦、パーキンソン病、単神経炎、脳腫瘍、フィッシュバー症候群が各1名であった。橋本脳症が疑われる例を除いた3名が最終的に原因不明であった。【結論】抗TPO抗体高値の患者においても橋本脳症の確定診断に至る例は少数であった。高齢者におけるステロイドによる診断的治療の利益・不利益を考慮すると、十分な除外診断が重要と考えられた。

Pj-045-6 特発性小脳失調症に対する免疫療法の有効性と安全性を検証する多施設医師主導治験

○吉倉 延亮¹、山原 直紀¹、竹腰 顕¹、木村 暁夫¹、中村 勝哉²、松嶋 聡³、岸本 祥之⁴、原 一洋⁵、高橋 祐二⁶、勝野 雅央⁷、水澤 英洋⁸、下畑 享良¹

¹岐阜大学大学院医学系研究科 脳神経内科学分野、²信州大学医学部内科学第三教室 脳神経内科、リウマチ・膠原病内科、³長野県厚生農業協同組合連合会 鹿教湯三才山リハビリテーションセンター 鹿教湯病院、⁴名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科学、⁵国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター

【目的】2018年、本邦から特発性小脳失調症 (idiopathic cerebellar ataxia; IDCA) の診断基準が提唱された。診断基準の必須項目は、①孤発性、②30歳以上の発症で緩徐な進行、③画像上の小脳萎縮、の3つである (Yoshida et al. J Neurol Sci 2018)。本診断基準に基づいてIDCAと診断する場合には、自己免疫性を含む二次性小脳失調症を除外する必要がある。我々は、ラット小脳凍結切片を用いた免疫組織染色を用いて、IDCAの診断基準を満たす3割の患者血清中に抗小脳抗体が検出されることを見出した。このような患者に対する、免疫療法の有効性と安全性を検証する必要がある。【方法】抗小脳抗体陽性IDCA患者を対象として、①抗小脳抗体陽性であり、目標抗体数は20例とした。SARA score 10点で層別化し、登録後の第1週、第3週に介入する先治療群と、4週間の前観察期間のうちに5週目と7週目に介入する後治療群の2群に、1:1で割付けを行う。主要評価項目は、「4週目時点における、2群間におけるSARA scoreのベースラインからの変化量の差」とした。【結果】認定臨床研究審査を終了し、2021年1月より開始した。本研究の登録期間はJRCT (Japan Registry of Clinical Trials) 公表日～2023年11月31日、研究期間はJRCT公表日を予定している。【結論】IDCAは希少疾患であることから、参加施設を募り、試験を速やかに完遂したい。

Pj-046-1 眼咽頭遠位型ミオパチーと診断し、既知の遺伝子変異を認めた9例の嚥下機能の検討

○黒澤 亮二¹、山本 敏之¹、森 まどか¹、大矢 寧¹、江浦 信之²、飯田 有俊²、西野 一三²、高橋 祐二¹

¹国立精神・神経医療研究センター病院 脳神経内科、²国立精神・神経医療研究センター メディカルゲノムセンター

【目的】眼咽頭遠位型ミオパチー (Oculopharyngodistal myopathy: OPDM) は近年、原因遺伝子が明らかとなった成人発症の筋疾患で、98%に嚥下障害を合併するという報告もある。本研究では臨床的にOPDMが疑われ、既知の遺伝子変異を確立した患者の嚥下機能を評価した。【方法】2005年5月から2022年11月の間に当院に入院し、嚥下造影検査 (VF) を施行したOPDM患者のうち、LRP12遺伝子、GIPCI遺伝子、NOTCH2NL遺伝子のいずれかの変異を認めた9例 (男4、女5) を対象とした。発症年齢と初発症状、嚥下障害の出現年齢、初回のVF所見と年齢、BMI、臨床症状、その後の誤嚥性肺炎発症の有無、死亡年齢について検討した。【結果】9例の原因遺伝子は、LRP12遺伝子が6例、GIPCI遺伝子が2例、NOTCH2NL遺伝子が1例であった。発症年齢の中央値は39歳 [四分位範囲 (IQR) 32-43] で、初発症状は遠位筋力低下が3例、顔面筋力低下が3例、開声声が2例、嘔吐が1例であった。嚥下障害の出現年齢中央値は55歳 (IQR 42-66) であった。VF時の年齢中央値は61歳 (IQR 46-68)、BMI中央値は19.4 (IQR 18.5-20.0) で、全例に開声声と眼瞼下垂、上下肢遠位の筋力低下が見られた。VFでは全例に咽頭収縮不良と喉頭蓋谷の食物残留があり、7例で軟口蓋挙上不良が見られた。GIPCI遺伝子、NOTCH2NL遺伝子変異患者ではいずれも食道入口部の開大不良が見られたが、LRP12遺伝子変異患者6例中4例は食道入口部の開大は良好であった。観察期間中に6例が誤嚥性肺炎を発症し、発症時の年齢中央値は60.5歳 (IQR 51-70) であった。LRP12遺伝子変異患者2例が80歳 (肺炎)、72歳 (栄養失調) で死亡し、NOTCH2NL遺伝子変異患者1例が59歳 (窒息) で死亡した。2例は追跡不能であった。【結論】遺伝子検査でOPDMと診断した患者は、全例嚥下時の咽頭収縮不良を認めた。LRP12遺伝子変異患者では食道入口部の開大が比較的保たれた。高頻度に誤嚥性肺炎を発症し、死因は何れも嚥下機能に関連した。

1日 一般演題 ポスター (日本語)

Pj-046-2 眼咽頭遠位型ミオパチーの機能予後と外眼筋厚の検討

○小松 大樹¹、後藤 良司¹、濱田 雅¹、石浦 浩之^{1,2}、戸田 達史¹
¹ 東京大学医学部附属病院 脳神経内科、
² 岡山大学医学部附属病院 脳神経内科

【目的】眼咽頭遠位型ミオパチー (OPDM) は多彩な筋力低下症状を来す、近年原因遺伝子が同定された成人発症の筋疾患である。機能予後は知られておらず、当院の症例をまとめる。【方法】2003年~2022年10月に当院で遺伝学的検査を施行され、LRP12遺伝子のCGGリピート伸長が判明したOPDM1の5家系6例を後方視的に検討した。男性4例：女性2例で、最終フォロー時の年齢は58±7歳であった。外眼筋麻痺・眼瞼下垂・構音障害・嚥下障害・四肢筋力低下を始めて自覚した年齢に加え、前脛骨筋 (TA)・腓腹筋 (GC) のMMTが片側でも2以下になった年齢、歩行に何らかの補助具を導入した年齢、車いすを導入した年齢も記録した。発症年齢からの経過年数を症状ごとに整理しKaplan-Meier曲線を描きMST (median survival time) から各症候の出現時期を推定した。このうち5例にOPDM2 (1例)、GNEミオパチー (2例) と当院で遺伝学的に診断した例を加え、頭部MRIから内・外側直筋の厚さを計測して左右の和を求め、2018年~2022年10月に診断した眼球運動障害のない40-59歳の脳梗塞10例の平均±2SDを正常下限として比較した。【結果】初発時の年齢は36±11歳であり、初発症状は全て四肢筋力低下であった。MSTは、GC筋力低下 (4例) が17年、眼瞼下垂 (4例) が21年、構音障害 (2例) が27年、TA筋力低下 (3例) と歩行補助具導入 (3例) が29年、車いすの導入 (2例) が32年の順であった。外眼筋厚に関しては、内側直筋で正常下限を下回ったのはOPDM1の4例とOPDM2の1例で、外側直筋でOPDM1の3例とOPDM2の1例であった。各9、10年後まで外眼筋麻痺が指摘されていないOPDM1の2例も含め、この症例でもいずれかは正常下限以下だった一方、GNEミオパチーの2例ではどちらの筋でも正常範囲内だった。【考察】四肢遠位筋力低下が他の症候より先行する時期が長く他の遠位型ミオパチーと鑑別を要する例が多いことが分かったが外眼筋萎縮からまだ顕在化していない外眼筋麻痺を推定できる可能性がある。

Pj-046-4 当院で経験した非ジストロフィー性ミオトニー 3 症例の臨床的特徴

○駒井 清暢¹、石田 千穂¹、高橋 和也¹、本崎 裕子¹、清水 愛¹、朝川美和子¹、久保田智哉²、高橋 正紀²
¹ 国立病院機構 医王病院 北陸神経筋疾患センター・脳神経内科、² 大阪大学大学院医学研究科 保健学専攻生体病態情報科学講座 臨床神経生理学

【目的】非ジストロフィー性ミオトニー症候群は筋強度を主症状とするまれな筋疾患であり、臨床症状と遺伝子異常等から先天性ミオトニー、先天性パラミオトニー等に分類されている。今回当院で経験した非ジストロフィー性ミオトニー症候群の3例について臨床的特徴をまとめる。【方法】方法は後方視的観察研究。2008年1月から2021年12月に当院を受診し、非ジストロフィー性ミオトニー症候群と診断された例の診療録から、その臨床症状を抽出分析した。【結果】対象はA氏、B氏、C氏 (B氏の子) の3例で、それぞれ初診年齢は35歳、61歳、15歳だった。自覚的に学童期から運動開始時の不都合があり、全例準備運動を行うことや短時間動作を続けることで不都合が軽減することに気付いていた。初診時、共通して把握ミオトニーと母指球筋に叩打ミオトニーを認め、針筋電図では刺入時ミオトニー放電があった。3例とも日常生活動作に大きな不都合がなくBarthel Indexは90点以上あり、少なくとも4年間以上筋力低下や筋強度症状の悪化なく経過した。これらの臨床的特徴からThomsen病を疑い、十分な説明の元で各例の遺伝子検査同意を取得し共同研究施設で遺伝子解析を行った。全例で塩化物イオンチャネル遺伝子 (CLCN1) に既知の変異が検出され、臨床遺伝学的にThomsen病と診断している。【結論】当院で経験したCLCN1遺伝子に変異の確認されたミオトニー症候群を報告した。

Pj-047-1 1型糖尿病を合併したCIDP症例の臨床的特徴についての検討

○野中和香子、出口 一志、正木 勉
香川大学医学部消化器・神経内科

【目的】慢性炎症性脱髄性多発神経炎 (CIDP) は糖尿病を合併することがあるが、1型糖尿病を合併した報告例は少ない。当院における1型糖尿病を合併したCIDP症例について臨床的特徴を検討した。【方法】自施設で経験した1型糖尿病を合併したCIDPの3症例について臨床情報を既報告と比較検討した。【結果】症例はすべて男性。下肢筋力低下で発症し、末梢神経伝導検査でEFNS/PNSガイドラインのCIDP電気生理学的診断基準でdefiniteであった。全例で脳脊髄液蛋白高値 (平均170 mg/dL) を認め、2例で神経根肥厚所見を認めた。発症年齢の中央値は51歳 (36-62歳) で、CIDP発症時の糖尿病罹患年数は1年~7年であり、内訳はインスリン抗体陽性の1型糖尿病が1例、GAD抗体陽性の緩徐進行1型糖尿病が2例であった。GAD抗体陽性の2例については慢性甲状腺炎も合併しており、多腺性自己免疫症候群3A型と考えられた。全例ともM蛋白血症は認めなかった。寛解導入療法としてIVIg療法を全例で施行し、MMTの改善を認めた。2例はIVIg維持療法にて長期間安定化が得られた。1例はIVIgの有害事象で継続困難となり、テキサメタゾンパルス療法を施行し有効であった。【考察】糖尿病悪化のリスクからステロイド併用はせず、IVIg療法を行い良好な治療効果が得られた。既報ではCIDPの発症は糖尿病罹患前、後と発症時期はさまざまであり、自験例はほぼ同時期に糖尿病とCIDPを発症したのみであった。これまでの研究で脾島周囲のシュワン細胞と末梢神経のシュワン細胞に共通の自己抗原が存在しているのではとの説も提唱されている。1型糖尿病を合併したCIDP症例について文献的考察を加えて報告する。

Pj-046-3 ミトコンドリア病における嚥下機能の検討

○栗原 堇¹、山本 敏之¹、大矢 寧¹、森 まどか¹、後藤 雄一²、高橋 祐二¹
¹ 国立精神・神経医療研究センター病院 脳神経内科、
² 国立精神・神経医療研究センター メディカル・ゲノムセンター

【目的】Kearns-Sayre syndrome (KSS) とProgressive External Ophthalmoplegia (PEO) は眼症および筋力低下を来すミトコンドリア病で、多臓器に障害を来すKSSは臨床経過が重篤であることが知られている。本研究では、KSSとPEOの嚥下を評価した。【方法】対象は、2005年1月から2022年10月の間に当院に入院し嚥下造影検査を施行した患者の中で、眼瞼下垂もしくは眼球運動障害を認め、ミトコンドリアDNA変異を有する患者あるいはミトコンドリア病の筋病理を呈する患者とした。網膜色素変性症、失調、心伝導障害、難聴、発達障害や低身長、認知機能低下、振戦、心筋症の多臓器障害のいずれかを呈する4例 (女1例、男3例) をKSS、これらの多臓器障害のいずれも呈さない5例 (女1例、男4例) をPEOとした。さらに、DNAと筋病理から、PEO 5例中2例をAutosomal dominant PEO (以下AD-PEO) とした。対象の嚥下造影検査と臨床的特徴を検討した。【結果】発症の平均年齢はKSSで20歳、PEOで28歳、AD-PEOで28歳であった。初発症状はKSSでは眼瞼下垂・複視3例、筋力低下1例、PEOとAD-PEOはいずれも眼瞼下垂・複視であった。評価時点での平均年齢はKSSで40歳、PEOで25歳、AD-PEOは39歳であった。呼吸機能検査で拘束性障害をKSS 1例、PEO 1例で認め、KSS 1例では気管切開術後であった。ADLはKSS 1例が伝い歩きであったが、他の患者は独歩自立であった。AD-PEO 2例は、誤嚥や咽頭残留、咽頭拡大を認めなかった。誤嚥はKSS 4例中1例、PEO 3例中1例に認め、喉頭蓋谷の残留はKSS 3例、PEO 3例、梨状陥凹の残留はKSS 3例、PEO 3例に認められた。中咽頭の拡大はKSS 3例、PEO 2例、下咽頭の拡大はKSS 4例中1例、PEO 3例中2例に認められた。【結論】KSS、PEOともに嚥下障害を合併しうることを示した。また、AD-PEOに嚥下障害は認められなかった。

Pj-046-5 神経筋疾患患者における気管切開カニューレ留置に伴う椎体陥凹に関する検討

○林 友豊^{1,2}、齊藤 利雄²、豊岡 圭子²、松村 剛²
¹ 大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学、
² 国立病院機構 大阪刀根山医療センター 脳神経内科

【目的】神経筋疾患の中には長期の気管切開カニューレ留置を要する疾患が存在する。気管切開カニューレの留置に伴う合併症は幾つも知られているが、カフ接触部の椎体陥凹を認めることはあまり知られていない。今回、入院患者を対象に椎体陥凹の頻度や関連因子に関して検討した。【方法】当施設において2021年2月から2022年3月の間に入院中の気管切開カニューレ留置を要する神経筋疾患の症例を対象とし、椎体陥凹の頻度や陥凹を呈する症例の特徴を後方視的に解析した。【結果】対象症例55例で検討し、椎体陥凹は17例 (30.9%) に認められた。検討した症例はDuchenne型筋ジストロフィー21例、Becker型筋ジストロフィー1例、筋強度直性ジストロフィー18例 (先天性筋強度直性ジストロフィー2例)、福山型先天性筋ジストロフィー5例、顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー1例、脊髄性筋萎縮症2例、筋萎縮性側索硬化症2例、ミトコンドリア病2例、多発筋炎1例、多系統萎縮症1例、Pompe病1例であった。平均年齢は42.0±15.3歳、男性35例、女性20例であった。椎体陥凹は主に第1胸椎に見られ、第7頸椎、第2胸椎に広がる症例も見られた。椎体陥凹に影響する因子として、多変量ロジスティック解析では気管切開後期間が有意な因子としてあげられた。また陥凹の重症度に関しては、椎体と気管切開カニューレのカフの角度などが影響していた。【結論】気管切開カニューレの長期留置に伴う椎体陥凹は稀な合併症ではなく、病態によって合併することを念頭に置くことが重要であると考えられる。

Pj-047-2 本邦での遺伝性ニューロパチーにおけるNOTCH2NL2遺伝子リピート異常伸長解析

○安藤 匡宏¹、樋口雄二郎¹、吉村 明子¹、袁 軍輝¹、堂園 美香¹、平松 有¹、崎山 佑介¹、橋口 昭大¹、岡本 裕嗣²、松浦 英治¹、高嶋 博¹
¹ 鹿児島大学病院 脳神経内科、² 鹿児島大学 医歯学域医学系 医学部 保健科学科

【目的】2019年に神経核内封入体病 (NIID) の原因としてNOTCH2NL2遺伝子のGGCリピート異常伸長が報告された。NIIDの表現型は多様で、認知症やパーキンソン病、振戦、運動失調、痙攣、末梢神経障害、自律神経障害などを呈する。近年、遺伝性ニューロパチー (IPN) やCharcot-Marie-Tooth病 (CMT)、遠位型遺伝性運動ニューロパチーのコホートでNOTCH2NL2遺伝子のGGCリピート異常伸長が同定されることが報告された。今回、我々は全国から遺伝子検査依頼をいただいたIPN/CMT症例に対してNOTCH2NL2遺伝子のリピート異常伸長解析を行う。【方法】当科に遺伝子検査依頼があった2692例のうち、パネル解析や全エクソーム解析、RFC1遺伝子解析などで遺伝子診断がつかなかった1783症例を対象とした。リピートの同定はrepeat primed PCRにて行い、リピート数の解析は蛍光アンプリコン長解析PCRにて行った。リピート数のcut offは≥60リピートとした。【結果】22家系26症例にNOTCH2NL2遺伝子のリピート異常伸長を同定した。リピート数は71-222であった。PMP22重複を除くと、IPN/CMTの原因として7番目の頻度であった。発症年齢は32.7 ± 12.4歳で、NIIDと比較して若年発症であった。電気生理学的解析では軸索型、脱髄型いずれも呈した。NOTCH2NL2遺伝子リピート異常伸長を有する症例の脳MRI画像は正常所見から軽度の脳萎縮、白質脳症を呈するものまで様々であった。NIIDに特徴的とされる拡散強調画像のU-fiber高信号は1症例のみ認められた。一部の症例では皮膚生検、筋生検、神経生検が施行され、核内封入体が同定された。【結論】NOTCH2NL2遺伝子のリピート異常伸長がNIIDの原因だけではなく、本邦のIPN/CMTコホートにおける一つの重要な原因であることを示した。

Pj-047-3 本邦のgiant-axonal neuropathy (GAN) 4家系の臨床的特徴

○穂原 貴裕¹、安藤 匡宏¹、樋口雄二郎¹、吉村 明子¹、袁 軍輝¹、野口 悠¹、見島 史一¹、堂園 美香¹、竹内 美佳¹、武井 潤¹、樋口 昭大¹、岡本 裕嗣²、高嶋 博¹
¹鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 神経病学講座 脳神経内科・老年病学、²鹿児島大学 医歯学域医学系 医学部 保健学科

【目的】現在Charcot-Marie-Tooth (CMT) 病には多数の遺伝子変異が同定されているが、16q23.2に位置し、gigaxoninをコードするGANもその一つである。GANを原因遺伝子とするGAN1はAR-CMT2に分類され、腫大した巨大軸索「Giant-Axon」を末梢神経に認める疾患として1972年に初めて報告された。GAN1の臨床型は2種類に分類され、より若年発症かつ進行が早く、末梢神経障害に加えて中枢神経障害や、毛髪や骨格の異常、思春期早発症など多彩な症候を伴うclassical-phenotypeと、発症年齢と進行が遅く末梢神経障害が主体でCMTに類似したmild-phenotypeとに分かれる。当院遺伝子検査にて同定した本邦のGAN1の4家系5症例について臨床的特徴について検討した。【方法】当院ではCMTに関する原因遺伝子について、2007年から解析を行ない、2012年からはIllumina Miseq又はIon Protonを用いて GANを含めた60、72或いは103の遺伝子をTarget resequencing法で解析を行っている。これらの解析でGAN変異を認めたGAN1患者4家系5症例について、臨床所見及び検査所見の分析を行った。【結果】発症年齢は平均43歳(15-8歳)で、全症例が歩行障害で発症し、遠位側の筋力低下と、感覚障害を伴っていた。2症例に粗でカールした毛髪を認め、3症例で側弯を、2症例でCMT様の四足を認めた。発症年齢の最も早い2家系2症例(1.5、3歳)は進行も早く呼吸補助を要し頭部MRIで白質病変を認め、classical-phenotypeであった。他方で、3症例は進行が遅く中枢神経障害を乏しい、mild-phenotypeであった。電気生理検査は全症例で軸索障害を示した。【結論】本邦のGAN遺伝子変異を認めた疾患は2家系でclassical-phenotype、2家系でmild-phenotypeであった。多彩な症候をきたす疾患だが、毛髪異常や側弯は特徴的な所見であり、これらに伴う小児末梢神経障害ではGAN1を鑑別に挙げ遺伝子検査を実施する必要がある。

Pj-047-5 NEFH遺伝子変異によるCharcot-Marie-Tooth病の表現型の広がり

○長友 理沙、武井 潤、大山 賢、安藤 匡宏、樋口雄二郎、橋口 昭大、松浦 英治、高嶋 博
鹿児島大学病院 神経内科

【目的】2016年にCharcot-Marie-Tooth病2CC型の原因として報告されたNeurofilament heavy (NEFH) 遺伝子はニューロフィラメントH鎖タンパクをコードし、末梢および中枢神経の軸索構造の維持や細胞内輸送に関与する。NEFHの変異部位によりCMTやALSなどの病型をとることが知られているが、希少な疾患であり臨床像は不明な部分が多い。本研究の目的は、NEFH変異を有する4家系の臨床像を明らかにすることである。【方法】エクソーム解析にてNEFH変異が確認された4家系の病歴、神経所見、神経伝導検査(NCS)および針筋電図検査(EMG)の所見を提示する。また、筋生検と神経生検を行った症例についてその結果を提示する。【結果】4家系ともNEFHのc.3017dup (p.Pro1007Alafs*56) 変異を有しており、3家系はCMT、1家系はSMAと臨床診断されていた。CMT-phenotypeの3家系は、中年以降の発症であり、電気生理学的には軸索型の運動感覚ニューロパチーを呈していた。そのうち1家系はニューロパチー以外に難聴・糖尿病・心疾患などミトコンドリア病合併を示唆する濃厚な家族歴を有し、筋生検にてCCO部分欠損とragged red fiberを認め、ミトコンドリア遺伝子解析にて8つの点変異も確認され、ミトコンドリアミオパチーの合併も示唆された。神経生検では有髄線維密度の低下と髄鞘の菲薄化を認めた。また、別の1家系では錐体路徴候を伴っていた。一方、SMA-phenotypeの1家系は、中等度以上の近位感覚位の筋力低下を呈し、EMGでは高振幅持続的運動単位電位を呈し、motor NCSではほぼ正常であったことから、前角細胞の障害が示唆された。血液検査では4家系で高CK血症を伴っていた。【結論】本研究で提示したNEFH変異症例の中には、典型的なCMTに加え錐体路徴候を伴う症例(HMSN-V型)やSMAの表現型を呈する症例もあり、表現型の広がりも観察された。また、高CK血症や筋病理所見からミトコンドリアミオパチーも病態に関与している可能性が示唆された。

Pj-048-2 原発性シェーグレン症候群によるsensory neuronopathyの4例の後方視的検討

○小関 昭仁、鈴木 洋司、内田 宗吾、森下 直樹、金本 忠久、酒井 直樹
焼津市立総合病院 脳神経内科

【目的】sensory neuronopathy (SN) は、傍腫瘍性神経症候群、自己免疫疾患、ウイルス感染症、薬物等の毒性、遺伝子異常等により生じ、自己免疫疾患では原発性シェーグレン症候群(pSS)の頻度が高い。pSSによるSNは慢性進行性に経過するが進行や治療反応性を評価する適切な指標は確立されていない。本研究では種々の方法で評価されたpSSによるSNの長期経過を報告し、後方視的に検討する。【方法】2011年1月から2022年11月に当院を受診した、ACR/EULAR基準を満たすpSS、かつ、Camdessancheによる感覚神経節障害の診断基準でpossibleまたはprobableに該当する患者を対象に、性別、発症時年齢、診断時年齢、追跡期間、神経学的所見、機能評価、神経伝導検査、治療法、転帰を後方視的に調査した。【結果】4名がpSSと診断された感覚神経節障害の診断基準でpossibleまたはprobableに該当した。性別は全て女性、診断時年齢は54-75歳、発症から診断時までの経過は4-12ヶ月、追跡期間は18-120ヶ月であった。神経学的所見では、開閉脚および開閉眼での立位可能時間、上下肢位置と振動覚の評価、機能評価では、mRS、Barthel Index、INCATスコア、10m歩行テストのうち、症例毎にいずれか複数の項目で評価された。治療は、副腎皮質ステロイドが4例、免疫グロブリン大量静注療法が4例、ステロイドパルス療法が3例、シクロホスファミドパルス療法が3例、血漿交換療法が2例、ミコフェノール酸モフェテルが2例、ペニシリンが2例、タクロリムスが1例、トキシマブが1例に行われた。神経学的所見、各機能評価、神経伝導検査で経過とともに増悪傾向を示したが増悪せず経過する期間も観察され、増悪期間と安定期間が同時期に並行していた項目もみられた。【結論】評価が安定した期間では治療が奏功していた可能性が示唆される。複数の評価項目に相関関係がある可能性を乏しめる。疾患進行や治療反応性を適切に評価できる指標の確立が求められる。

Pj-047-4 日本における遺伝性ニューロパチーの包括的遺伝子解析

○吉村 明子¹、安藤 匡宏¹、樋口雄二郎¹、袁 軍輝¹、橋口 昭大¹、岡本 裕嗣²、高嶋 博¹
¹鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 脳神経内科・老年病学、²鹿児島大学医学部保健学科 基礎理学療法学科

【目的】遺伝性ニューロパチー (Inherited peripheral neuropathy: IPN) の代表であるCharcot-Marie-Tooth病 (CMT) は末梢神経系が主に障害される遺伝性神経疾患であり、明確な遺伝子診断は困難である。本研究では包括的遺伝子解析を実施し、本邦におけるIPN/CMTの遺伝学的特徴を明らかにする。【方法】対象は2007年4月から2022年7月に、PMP22の重複・欠失陽性検体をあらかじめ除外し、日本全国から依頼を受けたIPN/CMT 2780例。遺伝子解析は、DNAマイクロアレイ、次世代シーケンサーによるパネル化した包括的遺伝子解析、全エクソーム解析、コピー数変異 (CNV) 解析、RFC1リピート伸長解析、NOTCH2NL2リピート伸長解析を用いて行った。【結果】全体の診断率と遺伝学的特徴をまとめた。病的もしくは病的意義の高い症例を959例(34.5%) 同定した。MFN2、GJB1、MPZ、MMEの順で高頻度だった。MFN2は20歳以下発症の患者に最も多く、GJB1とMPZはそれぞれ21-40歳発症症例と41歳以上発症症例の主要な原因であった。一方、脱髄型ではGJB1、軸索型ではMFN2が主要な原因であった。さらに、MPZの重複を1症例、GJB1遺伝子の欠失を2症例、RFC1リピート伸長を18症例、NOTCH2NL2リピート伸長を23症例同定した。【結論】包括的な遺伝子解析により、我々のIPN/CMT症例の遺伝学的特徴が明確に示された。我々の同定したMMEは本邦における原因遺伝子の中で4番目の頻度であった。また近年リピート伸長異常の解析も進歩しており、IPNの診断においてRFC1やNOTCH2NL2のリピート解析も重要である。IPNの臨床的特徴と遺伝学的特徴のさらなる解析は、効率的な遺伝子検査の開発や早期診断に役立つと考えられる。

Pj-048-1 当院で経験した全身性アミロイドーシス7症例に関する臨床的検討

○植村 友裕、鈴木 奈々、紙谷ひかる、菊地 史織、鹿野 耕平、齋藤 司、澤田 潤、中川 直樹
旭川医科大学病院脳神経内科

【目的】アミロイドーシスは何らかの原因によって不溶性の異常な線維性蛋白質であるアミロイドが全身臓器に沈着し、末梢神経障害や心伝導障害などを来す疾患の総称である。近年疾患修飾薬の開発が進み、予後の改善が見込める疾患となりつつあるが、希少疾患であることから臨床的特徴について不明な点も多い。本研究では当院で経験した全身性アミロイドーシス7症例の背景を検討し、その臨床的特徴を明らかにすることを目的とした。【方法】当院で診療したアミロイドーシス7症例の発症年齢や病型、合併症などについて解析した。【結果】病型としては7例のうち3例は家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP)、3例はALアミロイドーシス、1例は未分類であった。発症年齢の中央値は75歳(55-92歳)、発症から診断までの期間の中央値は4年であった。7例中6例が腹壁脂肪生検によってアミロイドーシスの診断に至った。FAP症例は全例において高齢発症(中央値70歳)で、トランスサイレチン遺伝子変異 (Val30Met) を有し、家族歴は明らかではなかった。また3例中2例は意義不明の単クローン性免疫グロブリン血症 (MGUS) を伴っていた。ALアミロイドーシスの症例においては全身倦怠感や起立性低血圧などのポリニューロパチー以外の症状で発症していることが多く、起立性低血圧などの自律神経障害の合併が2例にみられ、全例で多発性骨髄腫の合併がみられた。7例中6例で左室肥大などの心疾患を合併していた。【結論】全体として高齢で発症し、診断まで数年単位の長期間を要する症例が多かった。家族歴が明らかではない高齢発症のMGUSを伴うポリニューロパチーの症例においてもFAPの可能性を考慮する必要がある。自律神経障害はALアミロイドーシスにおいてFAPよりも頻度が高い可能性がある。

Pj-048-3 当科における好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の臨床的検討

○徳田 真、永田 龍世、小田健太郎、樋口雄二郎、崎山 佑介、松浦 英治、高嶋 博
鹿児島大学病院 脳神経内科

【目的】好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (EGPA) の臨床症状をまとめ、早期診断や予後に寄与しうる所見を検討する。またステロイドや免疫抑制薬、抗IL-5モノクローナル抗体製剤、免疫グロブリン静注療法 (IVIg) などの寛解・維持療法の有効性と問題点について検討する。【方法】2017年4月-2022年3月の期間に当科に入院したEGPA (診断基準のProbableを満たす) の患者8例を対象に性別、発症年齢、罹病期間、パーミンガム血管炎活動性スコア (BVAS)、治療内容についてまとめた。【結果】発症時平均年齢は55.9歳(40歳~70歳)で男女比は1:3で、初回治療までの平均期間は8.9ヶ月、平均罹病期間は9.5年であった。全例で末梢神経障害を、喘息既往、好酸球増多を高頻度で認め、成人発症の喘息は1例を除き、10年以上にEGPAと診断された。平均BVASは6.6で発症年齢や罹病期間や治療内容とには関係がなかった。全例がプレドニゾン (PSL) を内服していた。4例がアザチオプリン (AZA) を併用していたが、うち2例は肝機能障害で中止していた。4例が抗IL-5モノクローナル抗体製剤を使用していたが、うち2例は難治性喘息に対する用量で使用されていた。EGPAの診断後、抗IL-5抗体製剤を導入まで最長で3年であった。シクロホスファミドやメトトレキサート使用例はなかった。7例で末梢神経障害による疼痛が強く、複数回IVIgを施行されていた。全8例PSLが5mg/日を維持できているのは1例のみであった。神経伝導検査の重症度と疼痛の強さとの相関の検討は困難であった。【結論】成人発症の喘息が早期診断に寄与するものと考えられる。維持療法ではPSLやAZAを中心に使用しており、BVASの変化はないものの多くで末梢神経障害による疼痛が残存していた。末梢神経障害の予後の改善に早期の抗IL-5モノクローナル抗体製剤の導入が効果が期待され、今後症例の蓄積が望まれており、当科でも積極的な導入を検討する。

1日

一般演題
ポスター
(日本語)

Pj-048-4 免疫介在性末梢神経疾患における感覚神経障害分布から見た病態解明の試み

○常山 篤子¹、渋谷 和幹²、三澤 園子²、水地 智基²、鈴木 陽一³、中村 圭吾²、狩野 裕樹²、桑原 聡²
¹国立精神・神経医療研究センター病院 脳神経内科、
²千葉大学院医学研究院・脳神経内科学、³国保旭中央病院 脳神経内科

【目的】免疫介在性末梢神経障害の感覚神経伝導検査では、血液神経関門の解剖学的部位により神経伝導異常の分布が規定されていると考えられている。【方法】典型的慢性炎症性脱髄性多発神経炎 (typical chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy : typical CIPD) 24名、Multifocal CIPD 10名、抗neurofascin (NF) 155抗体陽性ニューロパチー 6名、抗MAG (myelin associated glycoprotein) 抗体陽性ニューロパチー 10名、AIDP (acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy) 10名、POEMS症候群 15名、糖尿病性末梢神経障害 15名を対象として、神経伝導検査における逆行法での正中神経、尺骨神経、浅腕骨神経、腓腹神経の感覚神経活動電位 (sensory nerve action potential : SNAP) 振幅を、年齢を考慮した正常値と比較し解析した。【結果】Multifocal CIPD、抗NF155抗体陽性ニューロパチー、POEMS症候群、糖尿病性末梢神経障害では、いずれの神経においてもSNAP振幅が低下していた。一方、typical CIPDおよびAIDPでは、正中神経、尺骨神経のSNAP振幅が低下していたが、浅腕骨神経と腓腹神経で振幅が保たれていた。【結論】Typical CIPDやAIDPでは、血液神経関門を解剖学的に欠く神経遠位部が優位に障害されるため、正中・尺骨神経と浅腕骨・腓腹神経に差異が生じたことが類推され、抗体介在性の病態が疑われると考えられた。

Pj-048-5 当科における神経生検の適応疾患の検討

○寒川 真¹、坂田 花美¹、山下 翔子¹、寺山 敦之¹、竹内 啓喜²、岡 伸幸³、桑原 基¹、西郷 和真¹、平野 牧人¹、三井 良之¹、楠 進⁴、永井 義隆¹
¹近畿大学病院 脳神経内科、²国立病院機構京都部病院 脳神経内科、
³京都近衛リハビリテーション病院、⁴地域医療機能推進機構

【目的】神経生検は、診断に難渋する末梢神経障害を診断するための切りの良い検査であり、得られる情報は多いものの侵襲的であるため適応疾患を慎重に選択する必要がある。本検討では当院で神経生検を行った疾患を調査し、神経生検の適応疾患と検査意義について検討する。【方法】当科にて2016年から2021年の6年間に神経生検を施行した25例について、診療録より情報を得た。【結果】神経生検を受けた年齢は平均63歳 (27-83歳)、性別は男性15名、女性10名であった。神経生検前の疑い病名は、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー (CIPD) 9例、血管炎性ニューロパチー8例、アミロイドニューロパチー2例、MAG抗体陽性ニューロパチー1例、傍腫瘍性ニューロパチー1例、原因不明ニューロパチー3例であった。神経生検後の診断病名は、CIPD 4例 (NF155抗体陽性例含む)、血管炎8例、ATTRvアミロイドーシス1例、ALアミロイドーシス1例、MAG抗体陽性ニューロパチー1例、CANVASI例、糖尿病性ニューロパチー2例、多発性運動ニューロパチー1例、サルコイドーシス1例、MGUSに伴うニューロパチー、シェーグレン症候群2例、不明2例であった。【考察】神経生検を施行した25例はいずれも検査によって23例の診断が確定した。神経生検前と後で診断名が同じ症例は14例であったが、残りの11例中9例は、神経生検およびその他の検査によって診断名が変更、あるいは新たに確定した。これら9例は、神経生検が確定診断および治療方針の決定に大きく寄与しており大変有用であったと考えられる。特に近年注目されているNF155抗体陽性ニューロパチーに関しては術前はCIPDの診断であり、抗体検査とともに神経生検検査の重要性が確認されている疾患であることが改めて確認された。【結論】神経生検は、末梢神経障害の診断に大変有用である。日常生活動作に支障を来し、かつ診断に難渋する末梢神経疾患には、神経生検を施行すべきである。

Pj-049-1 当院のCOVID-19 罹患後及びワクチン後に生じた神経学的兆候を呈した症例の検討

○前田 泰宏、天野 貴徳、松岡隆太郎、藤本 武士
佐世保市総合医療センター 脳神経内科

【背景】SARS-CoV-2コロナウイルスによって引き起こされたCOVID-19は呼吸器症状に加え、味覚障害や嗅覚障害などの神経学的兆候を呈することが報告されている。また、SARS-CoV-2ワクチン接種後にギランバレー症候群や横断性脊髄炎などを呈した報告もみられる。【方法】我々は、2020年1月1日から2022年10月までに当科で経験したCOVID-19罹患後またはSARS-CoV-2ワクチン接種後に神経学的症状を呈した症例に対して臨床的な検討を行うこととした。(研究実施計画番号2022-A012) 【結果】COVID-19感染後罹患後に神経学的症状を呈した症例は5例であり、3例はいわゆるbrain fogと表現される頭が冴えないなどの症状を呈し、1例は慢性炎症性脱髄性多発神経炎のような症状、1例は脳梗塞を生じた。また、SARS-CoV-2ワクチン接種後の症例は6例で、2例は髄膜炎を呈し、1例はLGI-1抗体陽性辺縁系脳炎、1例は視神経脊髄炎アスペクトラム障害、2例で脳梗塞を発症した。【結論】COVID-19罹患後またはSARS-CoV-2ワクチン接種後に神経学的症状を呈する症例は存在する。病態に関して、文献的な考察を交えて検討する。

Pj-049-2 当院に入院したクリプトコッカス髄膜炎についての臨床的検討

○大山 賢、樋口雄二郎、橋口 昭大、松浦 英治、高嶋 博
鹿児島大学病院 脳神経内科

【目的】クリプトコッカス髄膜炎は、主に鳥類の乾燥糞に生息するC.neoformansが経気道的に感染し、血行性に播種することによって発症する。HIVや免疫抑制剤使用等の細胞性免疫が低下した患者に起こるが、健常者にも発症することがある。また、脳実質病変を来した後遺症を残す例や、死亡する例もある。今回、当院に入院したクリプトコッカス髄膜炎について臨床的検討を行った。【方法】2000年4月から2022年3月まで当院に入院し、クリプトコッカス髄膜炎と診断された14例について後方視的に検討した。【結果】14例のうち、平均年齢は60.9歳 (30歳~82歳)、男性は10例 (71%) であった。免疫低下が疑われる患者は11例 (79%) であったが、HIV感染者は2例 (14%) のみで、3例 (21%) は健常者であった。髄液墨汁染色は8例 (57%)、髄液培養は4例 (29%) が陽性で、全員で血清・髄液のクリプトコッカス抗原が陽性であった。肺病変が見られたのは8例 (57%) で、頭部画像で脳実質に病変がみられたのは10例 (71%)、うち脳梗塞は8例 (57%) であった。全員が抗真菌薬で治療され、2例に頭蓋内圧亢進に対しドレーナージが施行されたが、自宅に退院したのは6例 (43%) で、6例 (43%) は何らかの症状が残存したために転院となり、2例 (14%) が死亡退院した。自宅退院ができなかった8例中、7例に脳実質病変がみられた。免疫再構築症候群と判断された症例はなかった。【結論】当院でのクリプトコッカス髄膜炎患者は、既報と同じく、免疫低下が疑われる例が多かったが、HIV感染者は少なく、健常者にも感染がみられた。脳梗塞を含め脳実質に病変がみられる例が多く、予後へ影響する一因と考えた。

Pj-049-3 当院で経験した中枢神経アスペルギルス感染症例の検討

○奥村 学、望月 佑介、高曾根 健、佐藤 充人、大橋 信彦、田澤 浩一、関島 良樹
信州大学医学部附属病院

【目的】アスペルギルス感染症は脳脊髄など中枢神経系に及ぶことがあり、中枢神経障害および脳血管障害をきたし特に重篤な経過を辿りうる。当院で経験した中枢神経アスペルギルス症の臨床的特徴を明らかにする。【方法】2007年9月~2022年9月までの15年間に、アスペルギルス感染症による中枢神経が同定された、またはその疑いがあった症例について、年齢、性別、基礎疾患、臨床徴候、血液・髄液検査、画像所見から検討した。【結果】該当する症例が4例あり、いずれも60歳以上であった。うち3例では慢性の糖尿病が基礎疾患にあった。残り1例には免疫力低下をきたす基礎疾患はなかった。4例とも血液・髄液培養からアスペルギルスは同定されず、初診時の血中・髄液中アスペルギルス抗原は陰性であった。経過で髄液中アスペルギルス抗原が陽性となったのは1例であった。β-Dグルカンの高値を認めたのは1例であった。3例は病巣の生検、あるいは耳漏培養によってアスペルギルスを検出した。臨床徴候はⅡ、Ⅲ、Ⅵ、Ⅶ、Ⅷ、Ⅸといった脳神経障害が主で、眼窩先端症候群に至ったのが2例であった。3例は頭蓋内に造影効果に伴う病変を認めたが、1例は画像上では造影を伴う異常病変はみられなかった。うち1例は経過でアスペルギルスによる内頸動脈壁破壊からくも膜下出血を発症し死亡した。残り3例はポリコゾールで治療され、いずれも予後は良好であった。【結論】いずれの症例も血液・髄液培養ではアスペルギルスを同定することはできず、β-Dグルカン上昇、髄液中アスペルギルス抗原陽性は1例のみでみられた。中枢神経系アスペルギルス症は血液や髄液を用いた抗原・培養などで診断することは困難で、病変組織を用いた検査が必要となる場合が多い。治療が遅れると血管破壊による脳血管疾患を誘発しうるため、生検を含めた早期鑑別と治療介入が必要である。

Pj-049-4 ステロイド単独内服中に発症した進行性多発性白質脳症の検討

○岡田真里子¹、池田 桂²、横山 立¹、大田 一路¹、石澤 圭介³、中里 良彦¹、山元 敏正¹
¹埼玉医科大学病院 脳神経内科・脳卒中内科、²東京都立神経病院 脳神経内科、
³埼玉医科大学病院 中央病理診断部・病理診断科

【目的】進行性多発性白質脳症 (PML) の原因としてHIV感染と非HIV感染に分けられる。非HIV感染の患者では免疫抑制剤・疾患修飾薬内服中の免疫不全患者での発症が多い。さらに、近年では生物学的製剤使用によるPML発症に注意喚起されているがステロイド単独内服でPMLを発症した報告は稀である。HIV以外の基礎疾患を有するPMLの中央生存期間は3か月とされ極めて予後不良である。今回、低用量のステロイド単独内服中に発症したPMLの2症例を経験したので、文献例も含めて報告する。【方法】ステロイド内服のみでPMLを発症した自験例2例および文献例6例を対象とし、基礎疾患、ステロイド投与量、投与期間、予後を検討した。【結果】自験例：症例1は自己免疫性溶血性貧血に対しステロイド9mg/日を内服中の10か月後に左上肢脱力で発症。脳生検、JCウイルスDNA遺伝子検査でPMLと診断した。メフロキン、ミルタザピン投与で3年後の現在も生存している。症例2は急性リンパ性白血病に対する骨髄移植後、移植片対宿主病に対してステロイド10mg/日を内服、16年後にふらつきで発症。脳MRI所見、JCウイルスDNA遺伝子検査でPMLと診断した。診断直後に絞扼性イレウスで死亡した。文献例：基礎疾患はSLE 3例、高安病、好酸球増多症、ANCA関連疾患が各1例であった。ステロイド内服量 (プレドニゾロン換算) は0.75mg~40mg、内服期間は4か月~4年であった。2例にメフロキン、ミルタザピン、1例にメフロキンのみが投与されていた。2例は投与された2例はともに5か月後にも生存していた。【結論】HIV感染や生物学的製剤投与以外でも免疫不全状態となる基礎疾患、ステロイド内服時はPMLの発症に注意する必要がある。PMLは予後不良とされているが、メフロキン、ミルタザピン治療により生命予後は改善する可能性がある。

Pj-049-5 当院におけるHIV-PMLと薬剤関連PMLの臨床的差違およびCD4陽性リンパ球数の検討

- 白井宏二郎¹、北崎 佑樹¹、真田采也¹、佐々木宏仁¹、遠藤 芳徳¹、榎本 崇¹、井川 正道¹、山村 修¹、森田美穂²、岩崎 博道²、山内 高弘^{2,3}、中道 一生¹、濱野 忠則¹
¹ 福井大学医学部附属病院 脳神経内科、
² 福井大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科、
³ 福井大学医学部附属病院 感染症内科、⁴ 国立感染症研究所 ウイルス第一部

【目的】進行性多巣性白質脳症 (Progressive multifocal leukoencephalopathy:PML) の誘発因子としては、従来のヒト免疫不全ウイルス (Human immunodeficiency virus:HIV) 感染に加え、近年では抗体医薬品の投薬を背景とした非HIV感染の薬剤関連PMLが増加しており、自験例について検討した。【方法】2014年4月1日～2022年10月30日の期間に当院で診断されたPML 3例 (平均年齢68.3±SD22.8) における誘発因子と臨床経過を検討した。【結果】自験例はHIV-PML 1例 (36歳、男性)、薬剤関連PML 2例 (Case1: 84歳、男性、Case2: 85歳、女性) であった。HIV-PMLのHIV罹患期間は24ヶ月であった。薬剤関連PMLの背景疾患はCase 1が多発性骨髄腫 (Multiple myeloma:MM)、Case2が関節リウマチ (Rheumatoid arthritis:RA) であり、誘発因子としてCase1はヒト型抗CD38抗体であるDaratumumab (投薬期間 1ヶ月)、Case2はT細胞活性化阻害薬であるAbatacept (投薬期間 19ヶ月) が使用された。診断としてはHIV-PML例は髄液中JCV-DNAが2回陰性 (< 200 copies/mL) であり脳生検で得られた組織のreal time PCR (9,453 copies/cell) でPMLと診断したが、薬剤関連PMLは髄液中JCV-DNAが陽性 (Case1: 85 copies/mL、Case2: 137 copies/mL) となりPMLと診断した。PML発症時のCD4陽性リンパ球数はHIV-PML 75/μL、薬剤関連PML (Case1) 132/μLといずれも低値であった。治療についてはHIV-PMLでは抗ヒトウイルス療法が行われた際に免疫再構築症候群 (IRIS) が生じたのに対し、薬剤関連PML 2例では原因薬剤の中止時に明らかなIRISの出現は認めなかった。HIV-PMLでは治療転帰が良好であったが、薬剤関連PMLでは転帰不良であった。【結論】HIV-PMLおよび薬剤関連PMLの両者でCD4陽性リンパ球数の低下した際にPMLが発症しており、同値の関与が示唆された。抗体医薬品の投与により薬剤関連PMLが今後増多する可能性を考慮すべきである。

Pj-050-2 てんかん患者でビタミンB12 低値を認めた症例の検討

- 道具 伸浩、温井 孝昌、山本 真守、林 智宏、渋谷 涼子、松田 憲幸、田中 遼、廣澤 宏昭、古田理佐子、前坂 弘輝、三井 太一、高澤 秀平、馬場 孝輔、中辻 裕司
富山大学 脳神経内科

【目的】てんかん患者のうち、ビタミンB12低値を伴っていた症例の臨床症状や背景因子について検討する。【方法】2022年1月時点で、てんかんにいし全身痙攣発作を生じて当科外来を通院している患者で、検査に同意を得られた者にビタミンB12、ビタミンB12、葉酸を測定した。ビタミンB12が低値を認めた患者を抽出し、発症年齢、頭部MRI所見、基礎疾患の有無、使用薬剤、採血項目 (白血球、赤血球、ヘモグロビン、MCVなど)、ビタミンB12欠乏症の有無 (亜急性性連合性脊髄変性症、舌炎、錐体路障害など) の有無を評価した。【結果】てんかん/全身痙攣発作患者39例のうち、8例 (20.5%) にビタミンB12低値 (180ng/mL未満) を認めた。年齢は25-89歳 (中央値51歳) に分布し、3例 (37.5%) が40歳未満であった。随伴するビタミンB12欠乏症は、巨赤芽球性貧血1例、舌炎・味覚障害と亜急性性連合性脊髄変性症は0例であった。胃亜全摘術は1例で受けており、自己抗体を測定した者のうち胃内因子抗体陽性は0例で胃壁細胞抗体陽性は2例だが、1例はいずれも陰性であった。プロトンポンプ阻害薬は2例、葉酸は1例に長期投与されており、偏食や素食主義者はいなかった。【結論】ビタミンB12欠乏症は成人では巨赤芽球性貧血、舌炎、味覚障害、亜急性性連合性脊髄変性症を呈することが多く、痙攣発作は小児で出現することが知られている。ビタミンB12は動物性の食品に多く含まれており、胃切除術後やA型胃炎以外にも慢性萎縮性胃炎やプロトンポンプ阻害薬でも吸収が低下する。成人例のてんかんや痙攣発作でもビタミンB12低値を呈する症例が存在したが、血算や神経学的所見でビタミンB12欠乏症の存在を予測することは困難であった。てんかんや全身痙攣発作を生じた患者には積極的にビタミンB12を測定することが必要である。

Pj-050-4 側脳室周囲異所性灰白質を伴うてんかんの臨床的特徴

- 松原崇一朗¹、浜崎 禎²、原田 美保^{2,3}、植田 光晴³
¹ 熊本大学病院 脳神経内科、² 熊本大学病院 脳神経外科、
³ 熊本大学病院 中央検査部

【目的】側脳室周囲異所性灰白質 (PVHN: periventricular nodular heterotopia) は、神経細胞の遊走障害により生じ、側脳室表面に沿った神経細胞結節が特徴である疾患である。本疾患ではてんかん発作を認める場合があり、しばしば難治に経過することが知られている。本研究では本病態の臨床的特徴および治療反応性を明らかにすることを目的とした。【方法】2015年4月～2022年10月に自己抗体を受診したPVNH 8例のうち、4例にてんかん発作を認め、うち治療に至った3例を (女性3例) を対象とし、臨床的特徴及び治療反応性を検討した。【結果】対象3症例の年齢は35-51歳であった。症例1: 35歳女性、中学生発症の側頭葉起始と考える焦点てんかん、両側対象性にPVNHを認めた。明らかな知能低下なし。ラモトリギン反応性が良好で、2年以上の発作消失が得られている。症例2: 35歳女性、小学校高学年発症の非定型欠伸発作、強直発作を認め、軽度知能低下があり、両側対象性にPVNHを認めた。薬剤抵抗性だが、調整により月1-2回の発作が残存している。症例3: 51歳女性、感音性難聴、軽度知能低下あり、20代発症の側頭葉起始の焦点てんかんがあり、複数の薬剤抵抗性に経過。両側非対象性にPVNHで右側頭葉の軽度萎縮を認めた。長時間ビデオ脳波モニタリングで単一の右内側側頭葉起始の頻回に認められた。50歳時に右側側頭葉切除術、日単位の発作が半年程度で発作消失が得られている。【結論】PVNHにおいても症例毎に神経所見の異常、発作型や治療転帰が大きく異なり、個別に治療方針を検討する必要がある。

Pj-050-1 てんかん患者における抑うつ症状の検討

- 兼元みずき、浅野 未希、村上 秀友
昭和大学病院 脳神経内科

【背景】てんかん患者は発作以外にも様々な精神・心理・社会的ストレスに晒される。側頭葉てんかんには高頻度でうつ病が合併し、てんかん外科後4-12%にうつ病が発生する。抗てんかん薬使用にともない一定の頻度で抑うつをきたすことも知られており、てんかん患者におけるうつ病の有病率は23% (一般人口2.6%) と報告されている (Epilepsia. 2010; 2322-2333)。てんかんにうつ病が合併した場合、QOLが低下し自殺リスクが上昇することも知られている (Epilepsia. 2003; 44 (Suppl. 6))。てんかん治療のゴールとして発作抑制に加え生活の維持を目指す場合、抑うつの評価は重要と考えられる。【目的】脳神経内科で診療中のてんかん患者における抑うつ症状の頻度について検討する。【方法】X年10月1日～11月30日にA病院脳神経内科に入院または通院中の既診断てんかん患者のうち、てんかん以外の併存症がなく、担当医から見て抑うつ状態の存在を疑わない9人につき、抑うつ症状の有無を「てんかん患者用の神経学的障害うつ病評価尺度 (Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy, NDDI-E)」を用いて検討した。9人は使用薬剤数1-2剤で1年以上無発作であった。一部の患者ではてんかん患者における生活の質の評価尺度 (Quality of Life in Epilepsy Inventory (QOLIE-31)) の評価を行った。【結果】NDDI-Eの平均は9.55±2.55点であり、有意なうつ病の可能性を示唆する13点を越える患者は一名のみで、その一名は月経前のみで症状で月経前緊張症候群の関与が疑われたため婦人科に紹介した。スコアでは意欲の低下や苛立ちへの加点が目立った。検査後、患者からは診断初期やコントロール不良時に苦痛だった経験、生活への不安が表出されることが多かった。【結論】患者に明らかなうつ病疑いはなかったが、精神的苦痛があり、てんかん診療において抑うつ症状の存在を常に念頭に置き、対応することが重要と考えられた。

Pj-050-3 当院通院中の成人てんかん患者の診療状況 (第3報)

- 松尾 宏俊¹、田中 章浩^{1,3}、中村 拓真^{1,3}、能登 祐一^{1,3}、孫 明子¹、丸尾 知里²、齋藤 実²、中島 正之²、水野 敏樹³
¹ 近江八幡市立総合医療センター 脳神経内科、
² 近江八幡市立総合医療センター 脳神経外科、
³ 京都府立医科大学大学院医学研究科 脳神経内科学

【背景・目的】新規抗てんかん薬により、てんかん薬物療法の選択肢が広がったが、その実態は明らかになっていない。そこで、今回一般外来における成人てんかん診療の臨床的特徴について、治療の変遷を踏まえて検討した。【対象と方法】2021年1月から12月までの1年間に、てんかんにて当院の脳神経内科または脳神経外科の外来を定期受診した成人の患者402例 (男性 215例、女性 187例、2021年12月末時点での平均年齢 54.3歳) を対象として、臨床的特徴を後ろ向きに解析し、同様の研究を行った前回 (2016年)、前々回 (2011年) の結果と比較検討した。【結果】患者数は、前々回の181例、前回の276例から増加していた。初発年齢のピークは10歳代と70歳代にあり、二峰性の分布を示していた。原疾患が明らかなのは198例 (49.2%) あり、その内訳としては、脳卒中が最も多かった。1年間の発作抑制率は76.4%で、前回 (66.3%)、前々回 (71.3%) よりも向上していた。すべての抗てんかん薬の使用状況としては、調査期間の最終受診の時点で、レベチラセタム (LEV) が31.9%で最も多く、次いでバルプロ酸Na (VPA) 19.0%、ラコサミド (LCM) 8.7%の順だった。前回、前々回と比較して、LEVの増加が顕著であった。【考察・結論】発作抑制率は前回と比べて向上した。その背景として、新規抗てんかん薬の影響が減少し、これらの薬剤の特徴である副作用の軽減により、減薬や自己中断などが減少し、結果として服薬アドヒアランスの向上につながったと考えられた。

Pj-050-5 症候性局在関連性てんかんにおけるunmet needsに関する臨床的検討

- 木塚 祐太、伊達 悠岳、小倉 直子、川邊 清一、笠井 陽介、後藤 淳
済生会横浜市東部病院 脳血管神経内科

【目的】症候性局在性てんかん (symptomatic localized-related epilepsy; SLRE) 診療では、発作コントロールに加えQOLに影響を与える多様な愁訴を認め、症例ごとに責任病巣や病態が異なる。患者のQOLに影響する反面、系統的なアプローチが困難で、過小評価されている可能性があり、その課題を明らかにする。【方法】外来通院中のSLRE患者で責任病巣を推定しやすい頭部外傷後、機能外科手術を含む脳外科術後の症例で診療録とダイアリーを後方視的に検討する。【結果】該当症例 (いずれも右利き、周産期・発達異常なし) を3例認めた。症例1: 50代 男性会社員。18歳時、SLREから二次性全般化。28歳時、左前頭葉部分切除術 (海綿状血管腫)。44歳から当院通院。発作的に「手袋をしている感覚」、「口蓋にものが貼り付く感覚」などを認める。その他神経学的異常なし。通常脳波では突発波なし。事務作業に支障あり。症例2: 40代 女性主婦。10歳より「複雑部分発作」。側頭葉てんかんで加療。23歳時に機能外科手術 (右側頭葉部分切除、前頭葉多切術)。ときにDeja-vuに次ぐ悪心を認める。bystanderによる観察で発作中、朦朧状態。一過性記憶障害あり、てんかん外科医と対応中。症例3: 50代 男性会社員。海外駐在中 (28歳) に頭部外傷手術。帰国後通常勤務。43歳より自動症、けいれんを伴う意識減損あり。SLREとして抗てんかん薬開始。間欠期の神経学的異常なし。発作なく安定。【結論】SLREでは、てんかん発作のコントロールは重要だが、てんかん発作予防のみを達成しても、生活の質に影響を与える多様な非運動症状としての愁訴を認めた。機能外科手術を含む脳外科術後のSLREは、発作性の高次感覚異常など、十分対応できていない状況も示唆された。QOLに直結する愁訴は、患者ごとに異なる状況があり、てんかん外科専門医に限られる中、てんかん診療のunmet needsの観点から今後、症例の集積と情報共有の必要性が示唆された。

1日 一般演題 ポスター (日本語)

Pj-051-1 患者ニーズで抗CGRP抗体関連薬を変更した症例の後方視的考察

○笠井 英世¹、渡辺 慶子²、安本 太郎³、渡辺 大士¹、水間 啓太¹、二村 明德²、黒田 岳志¹、矢野 怜¹、稗田宗太郎¹、小野賢二郎¹、村上 秀友¹
¹昭和大学内科学講座脳神経内科学部門、²昭和大学横浜市北部病院内科(神経)、³昭和大学藤が丘病院脳神経内科、⁴金沢大学大学院医薬保健学総合研究科医学専攻脳神経内科学

【目的】片頭痛の予防効果が高いと言われている抗CGRP抗体関連薬は、本邦では現在ガルガネズマブ・フレマネズマブ・エレヌマブの3剤が保険適応となっている。その3剤の試験データでは効果に大きな差はないが保険で認められている使用方法には差異があり、患者のニーズ(受診頻度・費用)によっては変更が好ましい場合がある。今回、患者のニーズに合わせ製剤を変更した症例に関して、後方視的に考察したので報告する。【方法】頭痛日数は頭痛ダイアリーなど本人が記録をつけ当方で確認できるもので確認した。変更前3か月の抗CGRP抗体関連薬投与期間の平均と抗CGRP抗体関連薬変更後1か月2か月3か月での頭痛日数を比較検討した。【結果】ガルガネズマブからフレマネズマブに変更して投与した16例は年齢平均44.2歳(23~62)、前兆のない片頭痛11例、前兆のある片頭痛4名で反復性片頭痛(EM)6名、慢性片頭痛(CM)9名であった。製剤変更1か月時点での頭痛日数は1.022倍、2か月時点では0.923倍、3か月時点では0.827倍と徐々に減少傾向があり、3か月時点ではp=0.0407と有意差を認めた。フレマネズマブからガルガネズマブに変更して投与した3例は年齢平均42.0歳(37~45)、前兆のない片頭痛2例、前兆のある片頭痛1名で、EM患者1名、CM患者2名であった。製剤変更1か月時点での頭痛日数は1.147倍、2か月時点では1.302倍、3か月時点では0.949倍と、同様に3か月時点で減少傾向があったが有意差はなかった。【結論】まだ合計16例の結果であるがニーズを叶える事に伴う製剤変更は片頭痛に対する抗CGRP抗体関連薬の治療効果を増強する可能性が示唆された。そのため患者のニーズに合わせるためには積極的に変更を検討できると考えられた。今後の検討が必要ではあるが無効例・効果不十分例に対しては、少なくとも製剤変更は悪化につながる可能性は低いという結果であるため、製剤変更は検討する価値があると思われる。今後も継続的に同調査を行っていく。

Pj-051-2 CGRP関連片頭痛治療薬による他の片頭痛予防薬処方への影響

○山田 丈弘¹、今井 啓輔¹、沼宗 一郎¹、崔 聡¹、長 正訓¹、田中 義大¹、長谷川真一¹、猪奥 徹也²、濱中 正嗣³
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はまなかクリニック

【目的】カルシトニン遺伝子関連ペプチド(CGRP)関連片頭痛治療薬(抗CGRP抗体薬)が2021年に承認され、片頭痛診療における予防治療の選択肢が広がった。抗CGRP抗体薬の使用においては、4-12週間を目標に効果を判定し、症状の改善が認められれば、既存の予防薬の減量、中止を検討する、とされている。抗CGRP抗体薬の使用が、その他の予防薬の処方に及ぼした影響について明らかにする。【方法】2021年5月から2022年7月の間に当科外来で抗CGRP抗体薬を導入した連続症例を対象とした。頭痛頻度の情報を詳細に収集できなかった一例は除外した。対象において背景因子と頭痛の診断名、導入した抗CGRP抗体薬の種類、導入前後3か月の頭痛日数の変化、抗CGRP抗体薬による副作用、導入前後の予防薬の処方変化を検討調査した。【結果】対象は13例であった。背景因子としては、全例女性、年齢中央値46歳(23-72)。医療従事者4例(31%)であった。頭痛診断としては、反復性片頭痛12例、慢性片頭痛1例であり、片頭痛13例中薬物使用過多による頭痛が4例で併存していた。初回に導入した抗CGRP抗体薬としては、ガルガネズマブが12例、フレマネズマブが1例であった。抗CGRP抗体薬導入前後3か月前後における、頭痛日数の1か月平均は11.0日と7.4日であった(導入後に平均3.6日減)、50%反応率は5例(38%)、無効例2例(15%)であった。副作用は2例(15%)の局所紅斑のみであった。導入3か月後にその他の予防薬が減量・休止できた例は10例(77%)であり、他の抗CGRP抗体薬への変更は4例(31%)であった。【結論】当科における抗CGRP抗体薬の導入は全例が女性であり、導入薬の9割がガルガネズマブであった。抗CGRP抗体薬の導入により、1か月の頭痛日数が平均3.6日減少し、約8割で既存の予防薬を減量・中止できていた。

Pj-051-3 薬物乱用頭痛に対する抗CGRP関連抗体製剤の有効性についての検討(第2報)

○伊藤 康男、藤田 宗吾、横山 立、岡田真理子、川崎 一史、光藤 尚、山元 敏正
埼玉医科大学大学院 脳神経内科

【目的】薬物乱用頭痛(medication overuse headache; MOH)に対するカルシトニン遺伝子関連ペプチド(calcitonin gene-related peptide; CGRP)抗体関連製剤の有効性について後方視的に検討した。【方法】2021年6月から2022年11月までのCGRP抗体製剤を新規導入した片頭痛患者70例のうち、国際頭痛分類第3版(ICHD-3)に基づきMOHと診断された患者35例(CGRP製剤導入全体の50%、44±15.3歳; mean±SD)の有効性を検討した。【結果】CGRP製剤別内訳は、galcanezumab(G群)17例(48.5%)、fremanezumab(F群)10例(28.6%)、erenumab(E群)8例(22.9%)であった。女性は25例(73.5%)、平均罹病期間は19.3±13.3年であった。片頭痛診断の内訳は、慢性片頭痛(CM)が29例(82.9%)で、前兆のある片頭痛は11例(31.4%)であった。CGRP製剤導入前の片頭痛頓挫薬既往は、アセトアミノフェン、NSAIDsが21例(60%)、トリプタン製剤が28例(80%)であった。また従来の予防薬の平均服用数は1.6剤であった。難治性頭痛となりうる共存因子のうち合併は4例(11%)、全身疼痛症候群は3例(9%)であった。CGRP製剤投与前の月の平均頭痛日数(MHD)は22±7.6日であり、投与1ヵ月後は16.9±9.05日と変化量は-5.7日(22.7%)で有意に改善した(p<0.05)。HIT-6は投与前平均65.2点、投与1ヵ月後平均58.1点で変化量は-7.1点であった。期間中のブランドスイッチ率は12例(34.3%)であった。1ヵ月後のMOHの離脱率は14例(40%)、6ヵ月後で8例(22.9%)であった。【結論】MOH患者のCGRP製剤投与1ヵ月後のMHDは有意に改善した。改善率は既報告とほぼ同様の成績であったが、MOHの離脱率は投与1ヵ月後より6ヵ月後で低かった。MOHに対するCGRP製剤の長期有効性について今後検討する必要がある。

Pj-051-4 抗CGRP関連抗体薬を3剤使用した片頭痛患者17例に対する検討

○村方 健治、菊井 祥二、團野 大介、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】2021年に本邦では片頭痛の発症抑制薬としてガルガネズマブ(G)、エレヌマブ(E)、フレマネズマブ(F)の3剤が上市され、片頭痛治療にパラダイムシフトもたらされているが、それぞれ10~15%程度のノンレスポンスの存在が知られている。これらの患者に対して、十分なエビデンスはないが、他剤への切り替えが行われ、一定数の効果が得られている。しかし、3剤の使用例を検討した報告はない。【方法】対象は2021年9月1日から2022年10月31日までに当院頭痛センターを受診した片頭痛患者で、発症抑制のために、抗CGRP関連抗体薬を使用し、自覚的に有効性が乏しいもしくは有害事象のため、最終的に3剤を使用した片頭痛患者17例(男:女=2:15、49.0±15.6歳)である。3剤目の自覚症状および頭痛ダイアリー等により確認できる平均片頭痛月間日数(MMD)、平均MMDの変化率などを検討し、これらの症例の特徴を検討した。【結果】17例全例が慢性片頭痛で、8例が薬剤使用過多による頭痛を併発していた。G→E→Fへの変更が最も多い13例(76.5%)であり、G→F→EおよびF→E→Gがそれぞれ2例(11.8%)ずつであった。3剤目における著効例はなく、自覚的に1例(5.9%)が有効、6例(35.3%)がやや有効であったが、残りの10例(58.8%)では改善がみられなかった。有効であった1例は前2剤の有害事象による変更であり、3剤目も有害事象で中止した。9例(52.9%)は十分な効果がなく投与を中止した。1例(5.9%)で双極性障害の併発がみられた。【結論】3剤目を使用した症例は有効例が少なく、抗CGRP関連抗体薬のノンレスポンスと考えられる。抗CGRP関連抗体薬が登場してもアンメットニーズは存在し、さらなる治療法の開発が望まれる。

Pj-051-5 片頭痛患者におけるフレマネズマブの効果：単施設観察研究

○鈴木 紫布、鈴木 主輔、椎名 智彦、平田 幸一
獨協医科大学 脳神経内科

【目的】フレマネズマブはCGRPモノクローナル抗体薬の中でも月1回投与(monthly)と3ヶ月毎(quarterly)の投与が可能な片頭痛予防治療薬である。今回我々はフレマネズマブの実臨床における有効性に関して報告する。【方法】対象は外来でフレマネズマブ投与を受けた片頭痛患者45例(年齢47.5±14.4歳、男性8例、女性37例)である。そのうち反復性片頭痛(EM)は20例、慢性片頭痛(CM)は25例であった。片頭痛の診断基準は国際頭痛分類第3版をもとに行った。フレマネズマブ治療前後の効果およびmonthly(M群)とquarterly投与(Q群)群の比較を行った。治療の評価には片頭痛日数/月(monthly migraine days; MMD)の変化およびフレマネズマブ投与後のMMDの50%、75%、100%反応率を用いた。【結果】CM群では1ヶ月後、3ヶ月後、6ヶ月後のMMD減少はそれぞれ-6.7±6.3日、-8.5±4.3日、-10.8±6.3日であった。CM患者における6ヶ月後の50%、75%、100%反応率はそれぞれ60.0%、20.0%、0%であった。EM群では1ヶ月後、3ヶ月後、6ヶ月後のMMD減少は-6.0±2.9日、-6.1±3.3日、-7.3±3.1日であった。EM患者における6ヶ月後の50%、75%、100%反応率は91.7%、58.3%、25.0%であった。CMおよびEM群において6ヶ月後のMMDはQ群およびM群に明らかな差はみられなかった。【結論】本検討では投与方法に関わらずEM、CMに対するフレマネズマブの6ヶ月間にわたる有効性が示唆された。

Pj-052-1 発表キャンセル

Pj-052-2 20世紀前半に生じた全体論の復興の理由

○武田 克彦
文京認知神経科学研究所

【目的】19世紀Brocaなどに端を発する大脳局在論の考え方は、20世紀前半には否定的に捉えられた。全体論の考え方が支配的であった。これはMarie, Jackson, Goldstein, Lashleyなどの学者が貢献したとされる。しかしそういう個人の貢献だけでなく、科学全体に全体論の見かたが広まっていたためではないか。その仮説を確かめる。【方法】20世紀前半に科学全般、生物学、心理学、精神医学などの領域で全体論の考えを推し進めた人物や事柄を調べた。【結果】物理学者であるDuhemは、「科学の1つの命題はそれだけでは独立していない。それは常にその科学の中の他の命題に支えられている」との考えを提出し、その後支持を得た。政治家でもあったSmutsは、宇宙における統一の起原と進歩の原理としてholismという考え方を初めて述べた。生物学でも、異なる要素が相互に不可分な形で結びつて集合体という考えがこの頃現れ、Virchowも「生命個体は分割と同時に破壊される」と述べている。心理学において、心の働きを脳の働きに還元する考え方に反発して、その考えでは排除された側面を明らかにするFreudやゲシュタルトの考え方が現れた。第一次世界大戦は多くの戦争神経症の患者を生み出したが、それらの患者は精神分析の対象となった。局在論の立場ではなく、機能的障害として神経症が捉えられた。【結論】20世紀前半に全体論的な物の考え方が多くの分野で一斉に現れ、そのことが大脳局在論の立場を弱くしたと言える。だがその後Geschwindなどが現れ再び局在論は攻勢となる。ただ例えば進化の考え方において、遺伝子相互の関係だけでなく生物個体と環境を含めた全体を考える必要があるとされるなど、全体論の考えは現代でも脈々と受け継がれている。局在論的ないわば還元主義の見かたと全体論的な視点両方が必要である。

Pj-052-4 小脳梗塞による高次脳機能障害と自動車運転についての検討

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

【目的】脳血管障害発症後の運転再開を判断するにあたり、高次脳機能障害が問題となることがある。しかし小脳損傷の患者では急性期には運動障害や目眩が出現し、高次脳機能障害を見落とすことが多い。当院では運転再開にあたって机上検査に加え、自動車運転シミュレーターでの評価を行っており、小脳障害による高次脳機能障害(Cerebellar cognitive affective syndrome:CCAS)が自動車運転に与える影響について検討を行なった。【方法】2016年1月1日から2021年12月31日までに小脳梗塞にて入院し、当院にて自動車運転シミュレーター評価を行なった12例を後方視的に検討した。運転の支障となる運動障害を認めない症例を対象とした。年齢、小脳梗塞の部位、高次脳機能検査、自動車運転シミュレーターの結果、運転再開までの期間、その後の事故率を調査した。【結果】本検討の12例はいずれも運転再開可能と判断した。平均年齢は62.4±13.2歳であった。梗塞部位の内訳は上下小脳動脈領域が1例(8.3%)、前下小脳動脈領域が1例(8.3%)、後下小脳動脈領域が10例(83.3%)であった。運転再開可能との評価までの期間は中央値で31.5(17.5-154.5)日であった。また3例(25%)では実車評価まで施行した。【結論】小脳梗塞においてはMMSEやFAB等のスクリーニング検査では検出が難しいが、配分性・持続性注意機能低下を認めることがあった。そのため急性期における安易な運転再開は危険であると考えられる。一方でこれらの高次脳機能障害は時間経過と共に改善を認めた例もあり、リハビリ及び適宜適切な評価を行う事が重要である。

Pj-053-1 当院で筋萎縮性側索硬化症と診断された反復刺激試験施行症例の漸減現象の検討

○宮野 涼空、小玉 聡¹、代田悠一郎²、濱田 雅¹、戸田 達史¹
¹東京大学大学院医学系研究科神経内科学、²東京大学医学部附属病院検査部

【目的】筋萎縮性側索硬化症(ALS)において反復刺激試験で漸減現象をしばしば認めることが知られている。ALSの漸減現象は上肢発症症例で当初報告されており、今回は、発症部位による差や被検筋筋力による差を検討した。【方法】2013年4月1日から2022年10月31日の間に当院に入院しALSと診断された症例のうち、反復刺激試験を短母指外転筋、三角筋、僧帽筋、鼻筋のいずれかで施行した症例を後方視的に検討した。【結果】上記基準を満たしたALSが33症例抽出された。初発が球麻痺、上肢、下肢は各々11例であった。そのうち10%以上の漸減現象を認めた症例は14例(42%)で、球麻痺発症が3例(27%)、上肢発症が7例(63%)、下肢発症が4例(36%)であった。球麻痺発症の3例：短母指外転筋が2筋、三角筋が2筋、僧帽筋が2筋で鼻筋が1筋。下肢発症の4例：短母指外転筋が1筋、三角筋が4筋、僧帽筋が2筋、鼻筋は0筋。筋力低下との関連では、全33例で僧帽筋の筋力低下を認めなかったが、7筋(21%)で漸減現象を認めた。一方、短母指外転筋では31筋中7筋(22%)、三角筋では33筋中9筋(27%)で漸減現象を認め、いずれも筋力低下を伴っていた。三角筋において筋力低下を伴わずに6%の漸減現象が下肢発症の1例で見られた。鼻筋は19筋中1筋(5%)のみで漸減現象を認め、この症例は三角筋と僧帽筋でも漸減現象を認めた。【結論】上肢発症の症例で最も漸減現象を認めやすく、既報通りであった。検査は上肢や顔面の筋で行ったが、球麻痺発症や下肢発症の症例において筋力低下を伴わない僧帽筋でも漸減現象を認めうることを示した。

Pj-052-3 自動車運転実車試験と高次脳機能検査結果の関連性の検討

○鈴山 耕平¹、江里口 誠¹、井手 俊宏¹、原 照子³、井上 美和³、堀川 悦夫²、原 英夫²
¹佐賀大学医学部内科科学講座脳神経内科、²福岡国際医療福祉大学、³佐賀県認知症疾患医療センター

【目的】本研究は2019年から2022年に認知機能検査と自動車運転実車試験を行った16名(平均年齢66.8歳、男性13名)を対象とし、両者の関連性を明らかにすることを目的とする。【方法】認知機能検査としてMMSE、FAB、TMT-A、TMT-B、時計描画試験、立方体模写を行った。実車試験は運転免許試験場で各参加者2回ずつ試行し、2回目の試験前にはフィードバックを行った。【結果】背景疾患はアルツハイマー型認知症、脳血管性認知症、軽度認知機能障害、脳血管障害、脊髄小脳変性症、頭部外傷だった。実車試験減点スコアは時計描画試験にのみ関連が見られた。また試験中止項目の該当例は、MMSEの時間見当識のスコアが低かった。TMT-Bが5分以内に完結できない3例はいずれも中止項目が見られ、かつ指導後も改善がなかった。【結論】複数の認知機能検査を組み合わせることが自動車運転技能評価の精度を向上させる可能性があると考えられた。

Pj-052-5 言語保持型Rett症候群の行動・精神症状、運動症状に対する薬物療法

○織本 健司¹、松石豊次郎²、堀家 慎一³
¹ふれあい東戸塚ホスピタル 総合診療内科、²聖マリア病院 小児総合研究センター・レット症候群研究センター、³金沢大学・学際科学実験センター・ゲノム機能解析分野

【目的】Rett 症候群(RTT)は6~18ヶ月の正常発達期の後、様々な運動・精神・自律神経症状が年齢依存性に認められる神経発達障害で、女兒の知的障害の原因としてはダウン症候群に続いて2番目に多いと報告されている。原因遺伝子としてX染色体上短腕のMECP2遺伝子が同定されている。MECP2分子の機能の多様性を反映して、多彩な細胞機能が報告されている。今回我々は、26歳時に初めてRTTと診断された言語能力保持型非典型型女兒症例について、神経症状、精神・行動障害に対する種々の治療薬の効果について報告する。【方法】解析対象は33歳女性、26歳時に遺伝子解析の結果、MECP2遺伝子のC末端に5塩基欠失によるフレームシフト変異が同定され、RTTの確定診断に至った症例である。ジストニア、てんかん、末梢循環不全などの多彩な神経症状が認められた。行動・精神症状として、7日周期の睡眠覚醒障害、失語、易怒性・焦燥性興奮、自傷行為、常同行為が特徴的である。治療薬として、グレリン、アリピラゾール、デキストロメトルフアン、レンボレキサント、メラトニン、エチゾラムが投与された。症状についてはビジュアル・アナログ・スケール(VASスケール)を用いて評価を行なった。【結果】グレリンはジストニア、睡眠障害、常同機能障害をはじめ幅広い治療効果スペクトラムを呈していた。アリピラゾールの投与により自傷行為、易怒性・焦燥性興奮および言語機能の改善(歌唱行為の回復)が認められた。デキストロメトルフアンは易怒性・焦燥性興奮、レンボレキサントおよびメラトニンは焦燥性興奮の沈静化、催眠作用が認められた。【考察】RTTではドーパミン系、セロトニン系、GABA系の神経機能異常が報告されている。今回検討した薬剤はいずれも上記神経ネットワークを介して薬理作用を発揮することが報告されている。今回使用した薬剤を併用することに多彩な神経症状が改善される可能性が考えられた。

Pj-053-2 結節性硬化症における皮質結節の性状とてんかん性放電の関連

○木村正夢嶺¹、十河 正弥¹、甲田 一馬¹、森本 耕平¹、的場 健人¹、古東 秀介¹、千原 典夫¹、関口 兼司¹、藤本 陽介²、千葉 公嗣³、永瀬 裕朗⁴、松本 理器¹
¹神戸大学大学院医学研究科 脳神経内科学、²神戸大学大学院医学研究科 脳神経外科学、³神戸大学大学院医学研究科 腎泌尿器科学、⁴神戸大学大学院医学研究科 小児科学

【目的】結節性硬化症(TSC)の皮質結節の性状と、発作間欠期の頭皮上脳波におけるてんかん性放電(IED)との関連を明らかにする。【方法】当院で診療を行ったTSC 87症例から、MRIと頭皮上脳波をいずれも施行されていた症例を後方視的に解析した。頭部MRI所見における皮質結節を既報告に準じて目視で分類し、T1等信号かつFLAIR高信号の結節をType A、T1低信号かつFLAIR高信号をType B、Type Bから更にmass effectを伴うものをType Cとした(A Gallagher, et al. J. Neurol. 2010)。頭皮上脳波は10-20法で記録した発作間欠期の脳波を使用し、IEDの有無の評価はPersyst14による自動判読と目視による確認を行い、10回/30分以上認めるものをIED有りとした。左右の前頭部(Fp1, Fp2, F3, F4)、側頭部(F7, F8, T3, T4, T5, T6)、頭頂部(P3, P4)、後頭部(O1, O2)におけるIEDの有無と、皮質結節の関連を、結節の種類ごとに評価した。【結果】解析対象は23例で、平均年齢は28歳、女性は9例であった。21例にてんかん発作の病歴があり、てんかん病型は、焦点てんかん7例、全般てんかん2例で、その他は起始不明であった。抗てんかん薬を3剤以上使用している難治性てんかんは7例であった。頭部MRIにおいてType A、Type B、Type Cの総計はそれぞれ、87個、37個、76個であった。それぞれ9個、4個、48個の皮質結節のある部位にIEDを認め、Type Cは有意にIEDのある部位に多く存在していた。【結論】TSCにおけるType Cの皮質結節は、頭皮上脳波で検出されるIEDと関連している可能性がある。頭蓋内結節の性状によっててんかん原性が異なることに留意すべきである。

1日
一般演題
ポスター(日本語)

Pj-053-3 視運動性刺激が追従性眼球運動に与える影響

○工藤 洋祐¹、上村 直哉¹、松永 祐己¹、奈良 典子¹、齊藤 麻美¹、天野 悠¹、山本 良史¹、山本 正博¹、甘利 和光¹、高橋 幸治¹、原 弘也²、田中 理³、田中 景章⁴、城倉 健¹
¹横浜市立脳卒中・神経脊髄センター 脳神経内科、²横浜市立脳卒中・神経脊髄センター 臨床検査部、³横浜市立脳卒中・神経脊髄センター 脳神経外科、⁴横浜市立大学 脳神経内科

【目的】ヒトの眼球運動のうち、視運動性眼振 (optokinetic nystagmus; OKN) と追従性眼球運動 (smooth pursuit) は個別に評価されることが多いが、実際の視覚的活動においては連動している。今回、視運動性刺激がsmooth pursuitに与える影響を検討する【方法】対象は神経眼科、神経眼科の既往のない健康成人4例 (平均42.8歳、男性3例、女性1例)。新規に開発された両眼同時記録が可能なビデオ眼振計で測定を行った。座位、頭部固定とした被験者にCCDカメラ内蔵ゴーグルを装着し、背景は無刺激および左右のOKN (30°/sec 等速刺激) 刺激下の3条件で、レーザーポインタでスクリーンに投射した視標を用いて、正弦波 (振幅 左右各15°, 周波数 0.3Hz、40秒間) smooth pursuitの利得 (gain: 眼球運動の角速度/視標の角速度) を定量的に評価した。【結果】無刺激下のsmooth pursuit gainの両眼平均は右/左 0.97/0.96で右OKN下では0.93/0.94、左OKN下では0.96/0.87であった。OKNは視界全体の移動に眼球を追従させ視界を安定させる働きを持ち、smooth pursuitは移動する対象物を中心窩で捉え続ける働きを持つ。OKNの緩徐相はsmooth pursuitとシステムを共有しており、また通常OKNは固視点があると抑制される。本検討ではOKN緩徐相と反対向きに移動する視標の追視でより強くsmooth pursuitが阻害される傾向があった。今回の測定条件は実社会においては運転中に歩行者の視認する能力評価などに応用可能と思われる。【結論】新規のビデオ眼振計を用いた定量的評価では、視運動刺激は緩徐相と反対向きのsmooth pursuit gainをより阻害する傾向があった。

Pj-053-5 良性成人型家族性ミオクローヌスてんかんの病態抽出: 主成分分析による巨大SEPの検討

○戸島 麻耶¹、松橋 眞生²、小林 勝哉¹、山中 治郎¹、宇佐美清英²、下竹 昭寛¹、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

【目的】良性成人型家族性ミオクローヌスてんかん (BAFME) やUnverricht-Lundborg病 (ULD) と呼ばれる皮質ミオクローヌスをきたす疾患において、体性感覚誘発電位 (SEP) の早期皮質成分が高振幅となる巨大SEPを認め、皮質の過剰興奮性を示唆する。さらにBAFMEでは上肢の巨大SEPのP25成分に重畳する高周波活動 (P25-HFO) を疾患特異的に認める (Tojima, et al. Mov Disord 2021)。巨大SEPのP25、P25-HFOの起源について、頭上多チャンネル記録SEPに対して主成分分析 (PCA) を用いて分布を検討した報告はなく、今回行った。【方法】2008年から2022年に当院で施行した頭上多チャンネル記録により上肢の巨大SEPを認めたBAFME6例とULD5例を対象とした。PCAを行い主成分ごとに頭上上でその分布を検討し、P25、N35をradialまたはtangential成分と判定した。さらにSEP波形に400~1000Hzのbandpass filterを用いてP25-HFOの有無を確認し、P25-HFOを認めた場合、同様のPCAを行い、成分を判定した。【結果】全例において、P25とN35の成分は一致した。BAFMEでは全例にP25-HFOがあり、P25、P25-HFO、N35はいずれもradial成分によると判定されたが、ULDではP25、N35の成分はradial, tangentialそれぞれあり症例によって一定せず、P25-HFOも認めなかった。【結論】上肢の巨大SEPのP25とN35は同様の起源と考えられる。BAFMEの巨大SEPのP25、P25-HFO、N35はいずれもradial成分であり、その発生機構はULDと異なる。

Pj-054-2 進行性核上性麻痺剖検例における 18F-florzolotau (PM-PBB3) PETと病理学的評価の相関

○荒木 信之^{1,2}、武田 貴裕³、遠藤 浩信⁴、高堂 裕平⁴、互 健二⁴、松岡 究^{1,5,6}、山中 義崇^{1,5,6}、平野 成樹¹、樋口 真人⁴、桑原 聡¹
¹千葉大学病院 脳神経内科、²千葉大学医学部附属病院 総合医療教育研修センター、³国立病院機構千葉東病院 脳神経内科、⁴国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構 量子生命・医学部門 量子医学研究所 脳機能イメージング研究部、⁵千葉大学医学部附属病院 浦安リハビリテーション教育センター、⁶君津中央病院 リハビリテーション科

【目的】ポジトロン断層撮影 (PET) のタウトレーサー¹⁸F florzolotau (PM-PBB3) はアルツハイマー型認知症における3リピート及び4リピートタウだけでなく進行性核上性麻痺における4リピートタウも高コントラストで識別できることが示されているが、病理学的評価との比較は今後さらなる症例の集積を要する。我々は小脳型進行性核上性麻痺 (PSP-C) の一例にてPM-PBB3 PETを行った剖検例を経験したため、PM-PBB3の集積とタウ病理の相関を詳細に検討した。【方法】症例は60台前半より歩行障害が進行した男性で、発症3年目に当科初診した。認知機能障害と核上性の垂直性眼球運動麻痺、小脳型運動失調を認め、他の疾患は否定的であり小脳型進行性核上性麻痺と診断した。翌年、頭部MRI、11C-PIB PET、PM-PBB3 PETを受け、さらにその翌年、誤嚥性肺炎を繰り返し死亡、剖検が行われた。抗リン酸化タウ抗体 (AT-8) 陽性面積 (%area tau burden) を用いて脳組織のタウの定量分析を行い、PM-PBB3 PET におけるstandardized uptake value ratio (SUVr) との相関を調査した。【結果】PM-PBB3は脳幹、視床下核、大脳基底核に有意な取り込みを示し、同部位に病理学的評価でも4リピートタウの凝集を認めた。SUVr と%area tau burdenは有意な相関を認めた (r_s = 0.63、p < 0.0001)。【結論】PM-PBB3 PETはPSP脳における異常タウ蓄積の程度およびその分布を評価できる有用なトレーサーであることが示唆された。

Pj-053-4 磁場測定による運動単位の電気活動評価

○大谷 泰¹、赤座 実徳²、叶内 匡³、夏井 洋和¹、川端 茂徳¹、渡部 泰士²、宮野 由貴¹、足立 善昭⁴、関原 謙介¹、横田 隆徳¹
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 呼吸器神経系解析学分野、³東京医科歯科大学病院 検査部、⁴東京医科歯科大学 先端技術医療応用学講座、⁵株式会社リコー リコーフューチャーズ BU、⁶金沢工業大学 先端電子技術応用研究所

【背景】骨格筋における運動単位の電気活動については主に針筋電図検査で評価されてきたが、周囲組織の抵抗や電極との距離の影響を受けるため定量性が不十分である。また、針電極で測定できる範囲は運動単位の領域に比べ狭く、全体を評価できないという問題もある。一方、生体内の電流に伴う磁場は周囲組織の遠くで減衰の仕方は変わらず、アレイ状に配置した多数の磁場センサー情報から、広範囲・高空間分解能で電流を推定することができる。これまで、我々は開発中の生体磁場計測装置 (132ch超伝導量子干渉素子磁束計) と、空間フィルター法による電流推定を用いて脊髄や末梢神経の電気活動を評価してきた。【目的】今回、磁場計測とそれに基づく電流推定により、骨格筋における運動単位の電気活動がどのように評価できるか検討した。【方法】被験者は健康成人8名、運動ニューロン疾患患者2名。正中神経を肘部において経皮的に微弱電気刺激し、全か無かで出現する短母指外転筋の単一の運動単位を誘発した。磁場センサーアレイに手掌をおき、誘発した単一の運動単位による磁場を測定し、空間フィルター法を用いて活動電流を推定した。【結果】健康者から12個、患者から2個の異なる短母指外転筋の運動単位による活動電流が推定された。筋腹中央付近に尺腕から筋線維方向に垂直に流入する内向き電流は全例で観察され、多くの例で同じ層時に筋線維方向にそって筋遠位部に遠位方向、筋近位部に近位方向の電流が観察された。運動ニューロン疾患患者では健康例に比べ大きな電流が観察された。【結論】磁場計測と空間フィルター法で短母指外転筋の活動電流を可視化できた。今回観察された内向き電流は、神経筋接合部位での活動を反映したものと考えられ、運動単位の大きさの定量的指標になる可能性がある。今後、磁場計測により定量的・低侵襲に、運動単位の評価が可能となることが期待される。

Pj-054-1 進行性の偽性球麻痺を主徴とする症例における 18F-THK5351 PETの有用性

○高橋 健祐¹、栗原 正典¹、石橋 賢士²、後藤 良司¹、東原 真奈¹、亀山 征史³、平野 浩彦⁴、波多野 敬子¹、井原 涼子¹、武田 克彦^{1,5}、仁科 裕史¹、金丸 和富¹、石井 賢二²、岩田 淳¹
¹東京都健康長寿医療センター 脳神経内科・脳卒中科、²同 神経画像研究チーム、³同 放射線診断科、⁴同 歯科・口腔外科、⁵文京認知神経科学研究所

【目的】進行性の偽性球麻痺は様々な神経変性疾患で認めうるが、他の神経所見や頭部MRIの異常がない場合には診断が難しいことがある。THK5351はタウトレーサーとして開発されたが、MAO-B発現の多いアストログリオーシスを主に検出することが判明し、様々な神経変性疾患の病変検出に応用される。そこで進行性偽性球麻痺を主徴とする症例における¹⁸F-THK5351 PETの有用性を検討した。【方法】他院精査で診断がつかず当院へ紹介となった偽性球麻痺を疑う構音・嚥下障害を主徴とする2例に対し¹⁸F-THK5351 PETを施行した。【結果】(症例1) 77歳男性。経過1年で緩徐に進行する構音障害と嚥下障害で紹介受診。ゆっくりで努力性の、リズム不整のない発語で偽性球麻痺を疑ったが、下顎反射のやや亢進を疑うほかに神経学的異常所見は指摘されず、頭部MRIや針筋電図検査での異常を認めなかった。¹⁸F-THK5351 PETでは顔面領域に相当する両側中心前回に限局する集積が見られた。(症例2) 61歳女性。経過1年で進行する構音障害と嚥下障害で紹介。ゆっくりで努力性の、短いフレーズで区切る発語が見られ偽性球麻痺を疑い、前医では認めなかった左優位の軽度の錐体路徴候や咽頭反射の亢進を指摘されたが下顎反射は正常範囲で、頭部MRIで異常を認めなかった。¹⁸F-THK5351 PETでは右優位に顔面~上肢領域に相当する両側中心前回に限局する集積が見られた。【結論】2例とも偽性球麻痺を疑う構音・嚥下障害を主徴とし、頭部MRIで症状を説明する所見を認めなかったが、中心前回への¹⁸F-THK5351集積は臨床症状とよく対応し、病変検出に有用であった。最終診断については両症例の経過を今後フォローして診断する予定である。

Pj-054-3 取り下げ演題

Pj-054-4 原因となる前庭障害のない慢性めまい患者の全脳白質解析

○齊藤 麻美¹、高橋 幸治²、上村 直哉¹、松永 祐己¹、奈良 典子¹、天野 悠¹、山本 良央¹、工藤 洋祐¹、田中 章景³、城倉 健¹
¹横浜市立脳卒中・神経脊髄センター 脳神経内科、²横浜市立脳卒中・神経脊髄センター 臨床検査部、³横浜市立大学 神経内科学・脳卒中医学

【背景】持続性知覚性姿勢誘発めまいを筆頭に、原因となる前庭障害がないにもかかわらずめまいが持続する病態が注目されている。近年の構造画像や機能画像による検討では、多系統の感覚受容と統合に関連する領域や空間認知に関連する領域、不安障害に関連する領域の灰白質容積変化や結合性変化が報告されているが、こうした慢性めまいにおける白質の検討はほとんどなされていない。【目的】前庭障害のない慢性めまいの白質変化を知る。【方法】14人の前庭障害のない慢性めまいの患者(年齢68.8±10.5歳)に対し、3.0 TのMRIスキャナーでdiffusion tensor imaging (DTI) を撮像し、FMRIB software library (FSL) を用いて全脳白質解析であるtract-based spatial statistics (TBSS) を施行した。めまいの重症度をdizziness handicap inventory (DHI) で定量化し、DHIスコアとTBSS解析結果との相関解析を行った。【結果】DHIスコアに対し、下前頭後頭葉、前視床放線、脳梁などでfractional anisotropy (FA) は負の相関、axial diffusivity (AD)、radial diffusivity (RD)、mean diffusivity (MD) は正の相関がみられた。【結論】前庭障害のない慢性めまいでは、めまい重症度と関連した白質微細構造の変化がみられた。こうした白質変化は重症度評価のみならず、病態解明にもつながる可能性がある。

Pj-055-1 マシャド・ジョセフ病 (MJD/SCA3) の若年例における療養支援の課題

○本崎 裕子¹、田上 敦朗²、高橋 和也¹、石田 千穂¹、駒井 清暢¹
¹国立病院機構 医大病院 脳神経内科、²国立病院機構 医大病院 内科

【目的】マシャド・ジョセフ病(以下MJD)は、遺伝性脊髄小脳失調症3型(SCA3)とも呼ばれ、常染色体優性遺伝形式で発症し、同一家系内に複数の症例がみられることが多い。そのため、孤発性の疾患とは異なる療養支援の問題点があると思われる。特に若年発症例における課題を明らかにする。【方法】X年1月～X+3年9月に診療したMJDのうち、20歳以下で発症した11症例の療養の状況と問題点について、診療録を用いて後方視的に調査した。【結果】11症例(7家系)について調査した。調査時点で、11例(7家系)全例で同症の親と死別していた。7例は親によりケアされていたが、4例は親がケアを放棄しており、同胞や友人がケアしていた。親がケアを放棄していた症例では、発症後の受診に遅れがみられることもあった。5例に疾患に伴う精神症状に対し抗精神病薬が投与されていたが、2例で薬物乱用があり、大量服薬歴を認めた。痰の吸引や経管栄養などの医療行為を必要としない時期からレスパイト入院や施設入所が必要であった症例は6例(54.5%)で、そのうち2例は、食事摂取や排泄がからうじて自立していても入院や施設入所が必要であった。【結論】20歳以下で発症した症例の場合、同症の親は症例の幼少期に発症しており、発症前にヤングケアラーの状態であったり、生活が困難だったりしていることがあった。その影響もあるから、自身が発症した後はケアが放棄されるなどし、療養が困難になる例が複数見られた。就労などの社会的支援も継続して必要だが、家族背景から福祉的な手続きに困難さがみられることもあり、発症早期から多職種で介入する必要があると思われる。

Pj-055-3 神経変性疾患における在宅・施設での看取り後の病理解剖症例の検討

○青木 華古¹、安達 彩織¹、内原 俊記¹、榎本 晟也¹、砂生奈那美¹、北川 昌伸²、山根 道雄¹、融 衆太¹
¹新渡戸記念中野総合病院 脳神経内科、²新渡戸記念中野総合病院 病理診断科、³新渡戸記念中野総合病院 内科

【目的】近年地域包括ケアの推進により、慢性の経過を辿る神経変性疾患において自宅や老人施設での看取りの数が増加している。神経疾患で病理解剖を行うことは最終診断や経過中の合併症を振り返ることができるとともに、疾患の原因・病態解明につながる。当院では在宅や施設での看取り後に病理解剖を行うシステムを作り、実施してきた。今回はこれまでの症例を集計し、在宅や施設での看取り後の病理解剖の意義を明らかにすることを目的とした。【方法】2010年から2022年までに神経疾患に罹患し施設療養や在宅医療現場での看取り後に当院で病理解剖を行った79症例を対象とした。患者の生前の臨床診断の情報を後方視的に集計し病理診断と比較、検討した。【結果】剖検数の内訳は、在宅からが60例、施設からが19例で剖検時の年齢は平均80歳であった。79症例のうち、59例が当院で臨床病理カンファレンスを行った。病理診断の結果は、アルツハイマー型認知症(AD)が最も多く25例、次いでレビー小体型認知症(DLB)が22例、その他進行性核上性麻痺11例、筋萎縮性側索硬化症9例、パーキンソン病7例、大脳皮質基底核変性症3例、多系統萎縮症、嗜銀顆粒性認知症、脳アミロイドアンギオパチーが各2例であった。遺伝性疾患としては筋緊張性ジストロフィーが3例、脊髄小脳失調症31型、福山型筋ジストロフィー、沖縄型神経原性筋萎縮症が1例ずつであった。また、神経変性疾患が併存していたと病理診断された症例が20症例あり、ADとDLBの併合が最も多かった。臨床診断と病理診断が異なった症例は神経疾患の合併例を除くと16症例であった。【結論】神経変性疾患における在宅・施設での看取り後の症例において病理解剖には確定診断能力があり、臨床では診断が難しい合併例や類縁疾患との区別が難しい症例も多いことから病理解剖を選択することに医学的・社会的意義があると考えられた。

Pj-054-5 中枢神経に発生した成熟B細胞腫瘍における18F-THK5351 PETの有用性の検討

○近藤壯一郎¹、東原 真奈¹、波多野敬子¹、栗原 正典¹、井原 涼子¹、石橋 賢士²、吉田 拓也³、高梨 成彦³、徳丸 阿那¹、小松 明子⁵、新井 富生⁵、齋藤 輔⁶、宮腰重三郎⁶、橘 盛昭⁷、宮本 鋼⁷、辛 正廣⁸、仁科 裕史¹、金丸 和富¹、石井 賢二²、岩田 淳¹
¹東京都健康長寿医療センター 脳神経内科・脳卒中科、²東京都健康長寿医療センター 放射線画像研究チーム、³東京都健康長寿医療センター 脳神経外科、⁴東京都健康長寿医療センター 放射線診断科、⁵東京都健康長寿医療センター 病理診断科、⁶東京都健康長寿医療センター 血液内科、⁷東京都健康長寿医療センター 化学療法科、⁸帝京大学医学部附属病院 脳神経外科

【目的】¹⁸F-THK5351はastrogliaに多く発現するMAO-Bに結合するため、astrogliosisを反映する。また、グリア系腫瘍に集積する一方で、リンパ系腫瘍細胞には集積しないことが報告されている。本発表では中枢神経に発生した異なる成熟B細胞腫瘍における¹⁸F-THK5351 positron emission tomography (PET) の特徴について明らかにする。【方法】病理学的に診断された脳リンパ腫様リンパ腫(LYG)、血管内大細胞型B細胞リンパ腫(IVLCL)、中枢神経原発悪性リンパ腫(PCNSL)に施行した¹⁸F-THK5351 PETと、脳MRI 細胞増殖が活発な腫瘍細胞に集積する¹¹C-Methionine PETについて後方視的に比較・検討する。【結果】LYGでは左側頭/後頭葉、延髄外側、右小脳半球などにMRIで造影増強効果を認め、同領域は¹¹C-Methionineの集積が強い部位と弱い部位があった。一方、¹⁸F-THK5351は全ての造影領域に集積亢進を認めた。以上よりLYGは細胞増殖が遅く、astrogliosisが強い特徴があると考えられた。IVLCLでは左深部白質、視床、線条体周囲にMRI拡散強調画像で高信号を認め、同領域に一致して¹⁸F-THK5351は集積傾向を認めた。一方、¹¹C-Methionineは左被蓋、左視床に集積が亢進し、拡散強調画像の高信号領域とは一致しなかった。以上よりIVLCLでは¹¹C-Methionineは腫瘍に集積し、¹⁸F-THK5351は腫瘍周囲の炎症に集積していると考えられた。PCNSLではMRIで造影増強効果のある傍脳室の領域に¹¹C-Methionineの集積が強く見られ、腫瘍実質であるとされた。一方、¹⁸F-THK5351は腫瘍実質には集積亢進を認めず、腫瘍周囲に弱く集積した。以上よりPCNSLにおける¹⁸F-THK5351の集積亢進は腫瘍周囲のastrogliosisを反映していると考えられた。【結論】異なる成熟B細胞腫瘍において、¹⁸F-THK5351 PETはそれぞれの腫瘍の病理組織学的特徴を反映した集積パターンを呈した。特に高齢者など脳生検による病理組織診断が困難な症例において診断補助手段となりうる。

Pj-055-2 家族や在宅医からみた在宅病歴のありかた一おだやか
な看取りを明日に活かすために

○安達 彩織¹、青木 華古¹、内原 俊記^{1,2}、榎本 晟也¹、砂生奈那美¹、北川 昌伸³、山根 道雄¹、融 衆太¹
¹新渡戸記念中野総合病院 脳神経内科、²新渡戸記念中野総合病院 脳神経研究室、³新渡戸記念中野総合病院 病理診断科、⁴新渡戸記念中野総合病院 内科

【目的】当院では、在宅からも病理解剖を行うシステムを作り、その全例をCPCで検討し、報告書を作成しご遺族や主治医へフィードバックしてきた。病理解剖の承諾、施行、フィードバックにおける実際の状況や、関係者の感じたこと・問題点を検証することで、同意の趣旨に沿ったよりよい体制構築につなげることを目的とした。【方法】当院で病理解剖を施行した患者79名の結果について解析した。また、ご遺族、主治医にアンケートを送付し、ご遺族15名(送付20名)、主治医11名(送付29名)より回答を得た。【結果】病理診断の結果は、アルツハイマー型認知症25例、レビー小体型認知症22例、進行性核上性麻痺11例、筋萎縮性側索硬化症9例、パーキンソン病7例、その他15例であった。うち2割以上では神経変性疾患の併存と診断され、臨床診断と病理診断が異なった症例は16例あった。アンケートでは、病理解剖について事前を知っていたご遺族は39%で、44%は主治医から提案されるまで知らなかった。最終決定をしたのは84%が家族で、16%が患者本人であった。病状を詳しく知りたい、医学の発展のためとの理由が半数ずつであった。報告書を受け取って9割は満足したが、専門用語が難解との意見もあった。病理解剖を受けたことについては、概ね満足でも迷いが残るとの回答もみられた。また、主治医のアンケートでは、病理解剖のきっかけは、家族や本人からの申し出であった例も含まれた。解剖の手続きは2割で負担を感じたが、報告書の内容には全例で満足との回答であった。【結論】神経変性疾患を病理で確定診断する意義を確認できた。解剖に同意をいただきながら、複雑な神経疾患の病態を家族と十分に共有できていない点で改善の余地があると考えられた。

Pj-055-4 視覚障害学生への神経内科学教育：「しゃべる触図」とタブレット学習ツールの開発

○白岩 伸子^{1,2}、鮎澤 聡^{1,3}、大越 教夫^{1,4}
¹筑波技術大学 保健科学部、²筑波技術大学保健科学部附属東西医学統合医療センター 脳神経内科、³筑波技術大学保健科学部附属東西医学統合医療センター 脳神経外科、⁴つくば国際大学 医療保健学部診療放射線学科

【目的】本学は視覚障害学生の為の大学で、保健学があり、理学療法士及び鍼灸師国家試験に合格し将来的に医療専門職となるべく、解剖学、生理学などの基礎医学から神経内科学も含む臨床医学まで幅広い医学教育が行われている。視覚障害者の視力は様々で、全盲者と弱視者両者に各自に応じた教材が必要である。従来、点字、拡大文字、DAISY (Digital Accessible Information System) 教材等に加えて点字付き触図教材があるが、細かいオーディエンテーションが難しくその活用は限定的であり、図表はほぼ使われていない現状がある。視覚障害学生への神経内科学教育の改善の取り組みについて報告する。方法：我々は、神経内科学の講義で用いる図表に、音声情報を付加する方法を試みた。音声でリンクさせた微小なドットコードを利用した「しゃべる」医療教材、全盲者にも利用可能な教材として触図に音声を付加した図表教材を試作した。また、理学療法士・鍼灸師国家試験問題には神経筋疾患が含まれるが、視覚障害学生は問題の検索自体に非常に時間がかかることが多い為、過去の国家試験問題および関連する学習項目の検索を目的としたタブレット学習ツールを作成し国家試験対策として活用した。結果：音声でリンクさせた微小なドットコードを利用した「しゃべる」医療教材の学習に対する有用性を検討した。学習後テストの正答率は音声(-)(n=3) 50%、音声(+)(n=2) 65%と音声の付加が有用である傾向が見られた。大脳野や難行路の触図に音声情報を組み合わせた図表教材では、全盲者(n=2)弱視者(n=9)共に図の利用が可能なことを示唆した。また、国家試験対策に上記タブレット学習ツールを応用して全盲者(n=3)弱視者(n=9)計12名に補講を行った結果、臨床医学各科目の正答率が平均41%から78%まで改善した。結論：神経内科学は、医療系の国家試験に重要な科目である。新規教材を試みた結果、視覚障害学生への神経内科学の教育で図表の利用が可能になり、国家試験対策としてタブレット学習ツールの応用も有用だった。

1日
一般演題
ポスター(日本語)

Pj-055-5 急性神経炎診療における脳神経内科と眼科の連携

○櫻井 靖久¹、藤原 悟¹、松崎 光博²、岡 良祐¹、吉田 匡伸¹、竹中 友洋¹、小泉 直史¹、下山 佳織¹、荒木 健¹、前川 嵩太¹、石井 淳子¹、高杉 純司¹、尾原 信行¹、吉村 元¹、幸原 伸夫¹、栗本 康夫²、川本 未知¹

¹神戸市立医療センター中央市民病院 脳神経内科、²神戸市立神戸アイセンター病院 眼科

【目的】視神経炎は病態により治療反応性や視力予後が大きく異なり、また抗AQP4抗体陽性視神経炎などの神経免疫疾患は最近治療法の変遷が著しいため、発症後早期に診断及び適切な治療を行う重要性が高まっている。当院は隣接する眼科専門病院と急性視神経炎のための診療連携を確立したためその成果を報告する。【方法】2021年1月から眼科医が外来で急性視神経炎と診断し免疫治療開始が必要と判断した症例は、全例当院救急外来を受診後脳神経内科に入院しステロイドパルス療法を開始、脳脊髄MRI、髄液検査、採血、神経学的診察などのスクリーニングを行う。速やかに症状改善しスクリーニングで異常がない症例は特発性視神経炎として眼科外来でフォロー、一方で治療抵抗例や神経免疫疾患が強く疑われる症例には入院継続しIVIgや血液浄化療法を提供することとした。本連携開始後の成果を述べる。【結果】2022年10月までに6例に入院治療を行った。うち3例が自己抗体(AQP4、MOG、MPO-ANCA)陽性で、抗AQP4抗体陽性例では血漿交換を連発し開始した後に症状は大幅に改善、入院中にサトリアズマブによる治療を開始できた。1例は自己抗体陰性だったが治療の甲斐なく盲に至った。本例は発症から1ヶ月強経過してからの紹介受診であり早期治療開始の重要性が示唆された。その他本体制のメリットとして、視神経炎急性期に眼科医の併診及び眼科的所見の記録があると慢性期の免疫治療に出会う眼の悪訴に柔軟に対応できる点、眼科病院では導入しにくい血液浄化療法も速やかに行える点、MPO-ANCA陽性例も一つだが全例で自己免疫疾患のスクリーニングを行うことで、これまで特発性とされてきた症例から新たな知見が得られる点などがあった。【結論】急性視神経炎症例への最適なマネジメントのために脳神経内科と眼科医が診療連携を構築するメリットは極めて大きい。

Pj-056-1 脳神経内科を受診した歯突起後方偽腫瘍の3症例の臨床的検討

○山本 詞子、遠坂 直希
国立病院機構 霞ヶ浦医療センター 脳神経内科

【目的】歯突起後方偽腫瘍は病変により脊髄を圧迫し、頸髄症を引き起こす稀な疾患である。整形外科からの報告が多いが、脳神経内科を受診することもあり、念頭に置く必要がある。脳神経内科で診断した歯突起後方偽腫瘍の臨床的特徴について検討する。【方法】当科で2019年6月～2021年5月に診断した歯突起後方偽腫瘍による頸髄症の症例3例について、臨床経過を比較検討した。【結果】症例1は70歳代女性、3ヶ月で進行する右上肢の筋力低下で受診。上肢では右優位、下肢では左優位の筋力低下があり、膀胱直腸障害も認められた。頭部画像で亜急性期の脳出血があり、頸椎MRIでは、歯突起後方偽腫瘍による頸髄症の他、第5椎体レベルにも頸髄圧迫を認めた。除圧術を施行され、3か月後には歩歩可能となった。症例2は70歳代男性、関節リウマチの既往があった。1か月の経過で歩行困難となり受診。上肢の筋力低下、深部覚低下があり、深部反射は四肢で低下していた。頸椎MRIで既知の歯突起後方偽腫瘍が増大しており、これによる頸髄症と考えられた。除圧術を施行され、シルバーカー歩行可能となった。症例3は80歳代女性、関節リウマチの既往があり、数日の経過で増悪する右上肢の動かしにくさがあり受診。他覚的な筋力低下はなかったが深部反射は右上肢で軽度に進進していた。脳虚血発作を疑われ施行された頭部MRIで歯突起後方偽腫瘍を認められた。【結論】本疾患は頭蓋内病変や末梢神経障害を思わせる主訴で受診することもある。症例1では他疾患の合併により複雑な神経所見を呈しており、症例2も当初は末梢神経障害を疑う神経所見であった。症例3では急性に発症した片側上肢の症状であり脳卒中を疑う経過であり、頭部MRIで病変を指摘可能であった。3例中2例は関節リウマチの既往があった。本疾患は手術で治療可能な疾患であるが、多彩な症状を呈し、基礎疾患を有しないこともあるため、本疾患を念頭に置いて診療する必要がある。

Pj-056-3 下丘症候の臨床的検討：片側下丘病変による特異な聴覚障害を呈した2症例

○他田 正義¹、羽入龍太郎¹、坂田 佑輔²、鎌田 悠志³、佐藤 晶¹、五十嵐修¹
¹新潟市民病院 脳神経内科、²新潟市民病院 脳卒中科、³新潟市民病院 耳鼻咽喉科

【目的】下丘は聴覚路を構成し、音の周波数弁別と音源定位において重要な役割を果たしている。下丘病変による神経症候(下丘症候)に関する報告は少なく、その臨床的特徴について定まった見解はない。本研究の目的は下丘症候の特徴を明らかにすることである。【方法】限局する片側下丘病変により特徴的な聴覚障害を呈した自験例2例の臨床情報を後方視的に調査した。【結果】1例目は40歳代女性。多発性硬化症で治療中に両側耳鳴が出現した。脳MRIで右下丘に限局する新規脱髄病変が認められ、責任病変と考えられた。耳鳴は、1日目はプロペラ音のようなバラバラバラといった音、9日目にヒュンヒュンヒュンという音、12日目にヒュン・ヒュンという音に変化した。さらに、人の会話が聴こえにくいという言語音の聴力障害を認めた。聴性脳幹反応(ABR)の左側刺激でV波の導出不良を認めた。症状はステロイド治療により速やかに回復した。2例目は49歳代女性。突然の両側耳鳴が出現し、脳CTで右下丘に限局する小さな脳出血が認められた。1日目はボーンという音、2日目は鐘や鈴のような音、3日目に鐘や鈴の音にインベーダーゲームの電子音のようなヒュン・ヒュンという音が交互に重なって繰り返される音に変化した。ABRの左側刺激でV波の導出不良を認めた。5日目から症状は自然軽快した。【結論】自験例と既報から、片側下丘病変の臨床的特徴として、①バラバラ(プロペラ音)、ヒュンヒュン、鐘や鈴の音、ヒュン(電子音)といった特異な性状の両側耳鳴が生じる、②音の性状が経時的に変化する、③言語音の聴力障害が生じる可能性がある(これは通常の聴力検査では検出されない性質である)、④理論的には下丘障害で周波数弁別や音源定位の障害が生じる可能性がある、⑤ABRは対側刺激でV波の潜時延長・導出不良のことがある、などが挙げられた。これらの臨床的特徴が認められたときには下丘病変を疑う必要がある。

Pj-055-6 シャルコーのヒステリー研究から脳神経内科と精神科の関係を考える

○柴山 秀博
亀田メディカルセンター 脳神経内科

【目的】同じ脳を見ているものの最善とは言い難い現在の脳神経内科と精神科の関係の改善の可能性を考える。【方法】脳神経内科学を確立したとされるシャルコー(1825-1893、以下C)が、現在では精神科疾患に分類されるヒステリー(H)の研究に後半生をささげた事実を彼の母語であるフランス語の文献も利用して検討する。【結果】1862年に5,000人の貧しい女性患者を取容するサルベトリエ病院の内科の一つの部長に就任したCは、神経所見と死後の剖検所見を対応させる臨床解剖学的方法でパーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症などを記載したが、70年に痙攣発作を起こす病棟の責任者となり、真性てんかん(H)でてんかん(HE)の区別をする必要性から、70年代後半に多彩な神経疾患を呈するHの研究に乗り出した。この時期従来の精神科医aliénisteは(精神疾患の原因を器質的、遺伝的なものに求めてHには興味を示さなかった。実証主義者としてH発作を再現するべく78年から催眠状態を利用するようになり、HEに特有に見られるとしたてんかん様状態、大きな動きとねじれ、情熱的姿勢、精神錯乱の四相を記載した。82年に世界最初の神経学講座の教授となり、Hの研究に惹かれてその講義には世界から多くの人々が集まった。HEを含むHや当時知られるようになっていた外傷後の精神的麻痺には剖検時に器質的な病変が検出されず、それを機能的動的病変と呼んだ。Hへの精神的な要素の寄与、恐怖や強い感情がHの引き金になることにも気づいていて、催眠状態下や自己暗示でそれらを想起させて治療に使えらることを示していたが、あくまでもHを器質的な枠組みの中で理解しようとした。Cの弟子、共同研究者、聴講者の中からはパリ大学精神医学講座の歴代教授、ジャネ、フロイトらが輩出した。【結論】器質的には説明できないと考えられる症状についても、器質的に考え続けることが、脳神経内科と精神科の関係の改善に寄与するかもしれない。

Pj-056-2 脳脊髄液中CEA測定を行った髄膜癌腫症9例の検討

○渡邊 緑¹、石黒 敬信¹、庄子 聡²、金澤 雅人¹、小野寺 理¹
¹新潟大学脳研究所 脳神経内科、²新潟大学医学部総合病院 呼吸器・感染症内科

【目的】髄膜癌腫症(leptomeningeal carcinomatosis; LC)の有無は担癌患者においてその後の治療方針や予後を検証する上で重要であるが、診断に難渋することも多い。本邦ではLCの原発巣として肺癌が多い。脳脊髄液(cerebrospinal fluid; CSF)中の腫瘍マーカー測定が診断に有用とする報告もある。本研究では肺癌によるLC診断のCSF中の腫瘍胎児性抗原(carcinoembryonic antigen; CEA)測定の有用性について検討した。【方法】当院で2018年4月～2022年10月の間に肺癌の経過中に、臨床症状からLCが疑われCEAを含むCSF検査を実施した連続9症例を対象とした。各症例について診療録を元に臨床的特徴、CSF及び頭部MRI所見について後方視的に検証した。【結果】男性4例、女性5例であった。LC診断時の年齢中央値71歳(53-79)、performance statusは2が3例、3以上が6例であった。組織型は腺癌8例、腺癌と扁平上皮癌の混合型が1例と腺癌が多く、EGFR遺伝子変異陽性例は8例であった。初発症状は頭痛3例、認知機能低下3例、意識障害1例、めまい・嘔吐1例、歩行困難1例であった。CSF中の悪性細胞(細胞診class IV以上)検出は5例。脳溝の造影効果や水頭症といった頭部MRI異常は7例で認め、LC診断の根拠は両者のうち少なくともいずれかであった。CSF中のCEA上昇例(5.0 ng/ml以上)は8例で認め、細胞診で診断し得なかった4例中3例でCEA上昇していた。これらはいずれも頭部MRI異常例であり、画像上の顕在化の前にCEA上昇が先行していた例もあった。【結論】肺癌によるLCの診断においてはCSF中のCEA値が診断の一助となりうる。CSF検査においては細胞診とともにCEA測定が考慮される。

Pj-056-4 両側性視神経乳頭腫脹を呈した若年女性の2症例

○朴 文英、渡邊 陸房、中山 博輝、松田明日菜、市野瀬慶子、水谷 真之、藤ヶ崎浩人
都立墨東病院 脳神経内科

【目的】視神経乳頭腫脹(optic disc swelling, ODS)は眼疾患、頭蓋内病変、全身疾患などの様々な疾患の一つの症状として現れる。中には視力または生命を脅かす疾患も含まれているため、原因の特定が重要である。両側ODSのほとんどは頭蓋内圧の上昇によって引き起こされると考えられている。今回、我々は頭蓋内圧の亢進を伴わない両側ODSの症例を経験したので報告する。【方法】当院に受診している患者のうち、両側ODSを呈した2例を対象とした。【結果】症例1：10歳代女性。突然、両側の視野がぼやけて見えるようになった。明らかな視力低下はなかったが、マリオット盲点の拡大とフリッカー値の軽度低下があった。頭部Gd造影MRIでは視神経炎を示唆する所見はなく、パターン変転刺激を用いた視覚誘発電位でもP100潜時は基準範囲内であった。髄液検査において髄液・細胞数・蛋白とも正常範囲内であった。抗AQP4抗体・抗MOG抗体は両方とも陰性であった。炎症性疾患の可能性を考慮してステロイドパルス療法を行い、自覚症状は速やかに改善した。症例2：20歳代女性。健康診断で偶発的に両側ODSを指摘された。眼圧は正常で、視力低下はなかった。頭部MRIでは頭蓋内圧を亢進させる病変はなかった。血液検査では炎症反応の上昇はなく、髄液検査においても髄液の亢進がなく、細胞数・蛋白とも正常範囲内であった。保存的治療で視力の低下なく経過している。【結論】ODSは視神経線維の軸索輸送障害によって引き起こされ、両側ODSは頭蓋内圧の上昇、感染性/炎症性、脱髄性、中毒・代謝/栄養性及び高血圧緊急症が原因となる。女性であることは、ODSのリスク因子と報告され、今回の症例も女性であった。両側ODSの予後は病因と治療に依存する。発症時に適切かつ迅速な治療を行うことが重要である。

Pj-056-5 橋中心髄鞘崩壊症様の橋病変を呈した悪性リンパ腫の検討

○山本 萌乃¹、上條 祐衣¹、武井 理紗²、奥村 太規²、川上 史裕³、高曾根 健¹、関島 良樹¹
¹信州大学医学部附属病院 神経内科、
²信州大学医学部附属病院 消化器内科、³信州大学医学部附属病院 血液内科

【目的】橋中心性髄鞘崩壊症(CPM)様の橋病変を呈する悪性リンパ腫症例の報告がこれまで散見され、背景疾患としては血管内リンパ腫(IVL)が代表的である。本研究は、当科で診療したCPM様の橋病変を呈した悪性リンパ腫症例の臨床的特徴を明らかにすることを目的とした。【方法】2022年に当科で経験したCPM様の橋病変を呈する悪性リンパ腫3症例を対象とし、その臨床像を後方視的に検討した。【結果】症例1は、発熱で発症し皮膚生検でIVLと診断した81歳女性。経過中に意識障害が出現し頭部MRIで橋病変を認めた。治療開始後、全身状態が悪化し死亡。症例2は79歳女性で、発熱と頻尿で発症し、骨盤内腫瘍の生検でびまん性大細胞型B細胞性リンパ腫(DLBCL)と診断した。化学療法開始後にせん妄状態となり画像MRIで橋病変を発見した。症例3は65歳男性で軽度の構音障害で発症した。頭部MRIで橋病変を認めた以外は全身検索で病変を認めなかった。また初診時には発熱や体重減少などの症状は認めなかった。骨髄生検と肝生検で末梢性T細胞性リンパ腫(PTCL)と診断した。化学療法を開始後、速やかに解熱が得られ、橋病変の縮小を認めた。3症例とも低Na血症や急激な血糖上昇、血漿浸透圧の上昇はなくCPMの原因となるものはなかった。【結論】IVLにおいてCPM様の橋病変の頻度が高いことが報告されているが、DLBCLやT細胞性リンパ腫でも同様の病変を呈しうる。発熱や体重減少などの全身症状を伴わなくとも、低Na血症などの要因のないCPM様の橋病変を認めた場合は、悪性リンパ腫の可能性を念頭に全身検索および慎重な経過観察を行う必要がある。

Pj-056-6 症例報告を用いた、アレキサンダー病の症状多様性の可視化

○土肥 栄祐¹、建石 由佳²、申 在紘³、多湖真一郎⁴、藤原 豊史³、山本 泰智³
¹国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 疾病研究第三部、
²国立研究開発法人科学技術振興機構 NBDC 事業推進部、
³情報システム研究機構 ライフサイエンス統合データベースセンター、
⁴富士通株式会社 コンピューティング研究所

【目的】難病・希少疾患は世界で4億人とされるが疾患数は1万を超え、一つの病名に対する患者数は少ない。学習リソースは教科書、学会、論文となり、専門医も少なく診断までの期間は平均5-7年と遅れ易い。さらに、稀な疾患が、稀な症状をとる場合、診断は難しくなる。また診断がついたとしても、疾患の中で、"どのくらい稀な症例なのか?"という問いに答えることは難しい。そこで、希少疾患の一つであるアレキサンダー病(AxD)の英文症例報告を用い、症例ごとの症状の可視化などの解析を加え、この問いに答えることが出来るか検討した。【方法】183例のAxDの症例報告から、臨床情報を構造化テキストデータとして抽出し、Python、またはPubCaseFinderの半自動アノテーション機能を用いアノテーションを行った。症例ごとに症状の組み合わせを可視化し、症状によるクラスタリングも行った。また開発中の症例登録システムを用いPhenopackets形式でのデータ出力と解析も行った。【結果】英文症例報告は構造化されておらず、構造化に多くのエフォートを要し、また症例数に比してデータ項目数が多いため、クラスタリングには症状のカテゴリー化といった工夫の必要性が伺われた。稀な症状を呈する症例の抽出は、典型例の除外によりある程度可能となった。【考察】症例報告は出版バイアスもあり、難病・希少疾患の全体像を俯瞰するためには、リアルワールドのデータ集積も必要となる。今回の取り組みから、データを効率的に集積し、十分に活用するためのツールやワークフロー開発の必要性や、この開発における課題も同時に明らかとなった。【結論】簡便な臨床データの構造化ツールや、アノテーションツール、そして、症例登録システムの開発・活用も望まれ、そのためには、医療者とエンジニアなどの異業種による協働が重要となる。

Pj-057-1 経皮的卵円孔開存閉鎖前の脳梗塞再発は抗凝固薬より抗血小板薬が多い

○河野 浩之、城野 喬史、中西 郁、丸岡 響、齊藤 幹人、山道 惇、緒方 健亮、岡崎 太一、川竹 彩音、大貫 颯、竹丸 誠、本田 有子、海野 佳子、平野 照之
杏林大学医学部 脳卒中医学

【目的】卵円孔開存 (PFO) が関与する潜性脳梗塞 (PFO-CS) の再発予防としてPFO閉鎖術がある。PFO-CSに対する抗血小板薬 (AP) 治療はPFO閉鎖より再発が多く、静脈血栓塞栓症 (VTE) 非合併または未確認の場合はAPが選択されるので、PFO閉鎖前の脳梗塞再発が懸念される。本研究の目的は、PFO閉鎖前のAP治療中の脳梗塞再発率が高いかどうかを明らかにすることである。【方法】2019年4月から2022年9月に当院に入院した脳梗塞のうち、PFO-CSと診断し、PFO閉鎖を実施した症例を調査した。初期治療は原則としてVTE合併例は抗凝固薬 (AC)、それ以外はAPとした。AP治療中に脳梗塞を再発し、AC変更後に再発がない場合はAPで再発群1例、ACで非再発1例とみなした。再発例のRoPEスコアは再計算した。P<0.1の因子を用いて脳梗塞再発の関連因子を多変量ロジスティクス回帰分析で求めた。【結果】登録した22症例は中央値56歳、60歳以上8例 (36%)、RoPEスコア中央値7点、高リスクPFO 20例 (91%)であった。5例 (23%、6回) はPFO閉鎖前に脳梗塞を再発したため、再発群6例、非再発群20例として群間比較した。非再発群に比して、再発群は年齢が高く (67 vs. 52、p=0.03)、RoPEスコアが低く (3 vs. 7、p=0.03)、AP治療 (83% vs. 35%、p=0.07) が多かった。多変量解析では低RoPEスコアとAP治療 (vs AC) が独立して脳梗塞再発に関連した。AP治療中に42% (5/12例) が脳梗塞を再発した。PFO閉鎖術後の脳梗塞再発はなかった。【結論】PFO-CS患者のPFO閉鎖前の脳梗塞再発は、AP治療、低RoPEスコアの場合に多かった。VTE非合併でも低RoPEスコアの場合はAPよりACがよいかもかもしれない。

Pj-057-2 Xa因子阻害剤関連脳出血に対するアンデキサネットアルファの当院での使用例

安田 千春¹、北村 泰佑¹、大崎 正登¹、丸山 貴子¹、横井 美央¹、村尾 恵¹、檜垣 梨央²、山口 慎也²、佐山 徹郎²、荒川 修治¹
¹製鉄記念八幡病院 脳神経内科、²製鉄記念八幡病院 脳神経外科

【背景】直接作用型経口抗凝固薬 (direct oral anticoagulant, DOAC) 投与中の頭蓋内出血患者では44%で6時間以内に血腫が増大し、血腫が10%増大することに患者の自立性低下のリスクが18%上昇、死亡率は5%上昇するといわれている。2022年5月に、直接作用型Xa因子阻害薬の中和薬であるアンデキサネットアルファが薬師取載と同時に発売され、DOAC内服中の出血合併症の重症化を軽減する目的で使用できるようになった。【目的】DOAC使用中の頭蓋内出血に対しアンデキサネットを使用した4例について提示し、問題点や注意すべき点を、文献的考察を踏まえ報告する。【症例1】73歳男性。高血圧あり。発作性心房細動でリバロキサパン15mg内服。左視床出血 (血腫量5ml)。アンデキサネット投与前後で血腫の増大なく、第3病日にリバロキサパン再開。【症例2】71歳男性。喫煙者、高血圧あり。非弁膜症性心房細動でエドキサパン60mg内服。左被殻出血 (血腫量2ml)。アンデキサネット投与後血腫の増大なく、第2病日にアピキサパン2.5mg×2再開。【症例3】93歳男性。高血圧あり。アピキサパン2.5mg×2内服中。転倒・頭部打撲による外傷性脳出血 (左側頭葉)。アンデキサネット投与後に血腫拡大あり。【症例4】82歳女性。持続性心房細動。ワーファリン内服下で脳梗塞を発生。責任血管である左PCAの再開通を確認し、同日よりアピキサパン2.5mgを開始した。翌日に同血管領域の粗大な出血性梗塞を発生。アンデキサネット投与後血腫の増大はないが、脳梗塞を再発。【考察】外傷性脳出血では受傷後に遅れて血腫が拡大することがあり、アンデキサネットアルファの半減期が約4時間であることから注意が必要。また虚血性脳卒中を合併する可能性があるためDOAC再開について検討を要す。

Pj-057-3 取り下げ演題

Pj-057-4 糖尿病を伴う急性期脳梗塞の持参薬比較 - SGLT-2阻害薬について -

○荒木 周、鈴木絵理佳、布施純史郎、柳澤 哲朗、浅野 剛平、加藤 智之、野原 太陽、両角 佐織、安井 敬三
日本赤十字社愛知医療センター名古屋第二病院 脳神経内科

【目的】Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT-2) 阻害薬は心血管疾患を防ぐ一方で、浸透圧利尿が影響して脳梗塞の誘因になりうる。SGLT-2阻害薬が脳梗塞の機序や背景に影響するかを検討し、脳梗塞急性期におけるSGLT-2阻害薬の実態を調べる。【方法】対象は糖尿病の薬物治療歴がある2017年1月から2022年6月までの急性期脳梗塞連続613例のうち、透折例を除く561例。SGLT-2阻害薬の内服前内服後の有無で2群 (S+群とS-群) に分けて後方視的に諸因子を比較した。また、入院後のSGLT-2阻害薬中止の有無と背景を調査した。【結果】SGLT-2阻害薬内服群 (S+群) 91例は全例で糖尿病を有していた。年齢はS+群が若年で (73.5 vs 76.5歳、p=0.00)、入院時NIHSSは5.51 vs 5.94、発症前/退院時mRSは0.63 vs 1.14/2.05 vs 2.66とS+群が有意に軽症であった。脳梗塞の機序はラクナ 18 vs 18%、BAD 23 vs 20%、アテローム血栓性 27 vs 27%、心原性脳塞栓 20 vs 17%、塞栓源不明 9 vs 16%で、血行力学的機序による分水嶺域の梗塞は3.3 vs 0.6%で有意差はなかった。入院時/退院時のBUNは21.3 vs 21.1/17.3 vs 19.5 mg/dl、Cretは1.00 vs 1.08/0.93 vs 1.07 mg/dlで有意差はなかったが、S+群はヘマトクリットが高値であった (42.3 vs 38.8%/41.1 vs 37.3%、p=0.00)。SGLT-2阻害薬はS+群の44%が入院中継続、20%が一時的に中止して入院中に再開、36%が退院時まで中止していた。入院時にSGLT-2阻害薬を中止した頻度は心原性脳塞栓症の28%に対し、アテローム血栓性脳梗塞は80%と多かった (p=0.00)。心原性脳塞栓症における中止は重症例に多い傾向であった (入院時NIHSSが継続例7.4 vs 中止例22.6、p=0.09)。再開例でのSGLT-2阻害薬の再開時期は入院から平均7.3日後であった。【結論】S+群は軽症例が多くヘマトクリットが高値だが、脳梗塞の機序に有意差はない。アテローム血栓性脳梗塞では脳循環障害を懸念してSGLT-2阻害薬を中止することが多い。

Pj-057-5 タスク管理アプリケーションでチーム医療を効率化し、より迅速な脳卒中治療を実現する

○松本 省二¹、中原 一郎¹、安田あゆ子²、沖田 慎平¹、青木 満¹、盛岡 潤¹、長谷部明子¹、田邊 淳¹、陶山謙一郎¹、渡邊 定克¹、石原 拓磨³、小山 裕司⁴、吉良 潤一^{5,6}
¹藤田医科大学 医学部 脳卒中科、²藤田医科大学 医学部 医療室・管理室、³岐阜大学医学部附属病院 先端医療・臨床研究推進センター、⁴東京都立産業技術大学院大学 産業技術研究所、⁵国際医療福祉大学 トランスレーショナルニューロサイエンスセンター、⁶福岡中央病院 脳神経センター 脳神経内科

【背景】脳梗塞急性期診療は時間との戦いの側面が強い。再開通療法が遅れば、後遺症のために要介護状態となる可能性を高める。脳梗塞の再開通療法を開始するためには、院内の多部署に跨る多くの診療タスクが存在し、それをいかに迅速に処理するかが鍵となる。我々は、脳卒中急性期のチーム医療をICTで支援するTask Cale. Stroke (タスカル) というシステムを開発してきた。【目的】タスカルの機能・特徴及び現在施行中のタスカルを使用した多機関共同観察研究について紹介する。【方法】タスカルは関連する部門の医療スタッフが手軽に使用できるよう、市販のスマートデバイスで運用している。タブレットには、患者到着予想時間や主要タスクの進捗等を院内どこからでも確認できるようになっている。また、重要なタイミング、すなわち、患者の搬送が決定した時や患者が病院に到着した時、対象の患者の診療が終了した時には、人工音声で診療チーム内にそのことが通知される仕組みになっている。さらに、タスカル内には診療タスクに関わる時間データが自動的に記録されるので、迅速なフィードバックの可能性となっている。これらの機能により、脳卒中急性期のチーム医療の効率化を支援し、脳卒中治療までの時短を図る狙いがある。【結果】2022年2月より、多機関共同観察研究 (国内27施設) において順次タスカルの導入を進めている。導入に先立ち、各施設とWebミーティングを行い、診療体制や診療ワークフローを確認し診療フローチャートを作成、それを参考に施設ごとにタスカルをカスタマイズ導入している。研究の主要評価項目は、患者の病院到着から再開通療法開始までの時間とし、その変化に関連する因子の解析を予定している。【結論】急性期脳卒中診療をタスカルで支援することで、脳卒中中のチーム医療の効率化を実現し、脳卒中後に要介護状態となるリスクの軽減に寄与していった。

Pj-058-1 椎骨脳底動脈窓形成に関連する脳梗塞の臨床的・画像的特徴および病態の検討

○井枝枝里子¹、宮元 伸和¹、上野 祐司²、平 健一郎¹、木島 千景¹、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山梨大学神経内科学講座

【目的】脳底窓の窓形成 (fenestration) は稀な奇形であるが、頭部MRIを行うと偶発的に発見されることがある。窓形成の好発部位は椎骨脳底動脈であり、動脈瘤を形成しても膜下出血の原因になりうるということが知られている。しかし窓形成に関連した脳梗塞の報告は稀である。我々は当院で経験した椎骨脳底動脈窓形成に関連する脳梗塞の臨床的特徴、画像的特徴および病態を検討した。【方法】当院に2016年から2021年までに入院した1245例の脳血管障害の患者の中から椎骨脳底動脈窓形成に関連した脳梗塞を抽出した。さらにPubMedにて“fenestration”, “cerebral infarction”, “basilar artery”, “vertebral artery”というキーワードで検索を行い、椎骨脳底動脈窓形成に関連する脳梗塞の症例を検索した。臨床症状や画像所見が不明な症例は除外した。【結果】当院では5例が椎骨脳底動脈窓形成に関連する脳梗塞として抽出された。初発症状としては頭痛、めまいが多く、脳梗塞の原因としては画像所見、経時的血管変化から動脈解離の病態が示唆された。既報の窓形成に関連する脳梗塞8例では、同様の血管変化が認められたが、主に原因不明の塞栓性脳梗塞と診断されていた。しかし本研究の動脈解離の基準からは既報の症例でも脳梗塞の病態として動脈解離が疑われた。【結論】椎骨脳底動脈窓形成に関連する動脈解離、血栓、動脈瘤の発生については、多くの仮説が提唱されている。更なる発生的、形態学的な検討が必要であるが、臨床医は椎骨脳底動脈窓形成に関連する脳梗塞を鑑別診断として考慮する必要がある、病態としては動脈解離である可能性を考慮し、非侵襲的な画像検査を積極的に行うことが推奨される。

Pj-058-2 周産期に発症した可逆性後白質脳症候群 (RPLS) 5例の検討

○小谷 理紗¹、佐々木拓也¹、間野かがり¹、戸村 九月²、北村 美月¹、中山 貴博¹、今福 一郎¹
¹横浜労災病院 脳神経内科、²横浜労災病院 脳神経血管内治療科

【目的】可逆性後白質脳症候群 (RPLS) には、血管内皮障害による血管原性浮腫が関与するが、子癩においては抗血管新生因子が増加することにより血管内皮障害を来し、RPLSを発症すると考えられている。今回は、周産期に発症したRPLSの症例を臨床的に比較検討した。【方法】2000年1月以降に当院でRPLSまたは子癩で病名登録された症例のうち、頭部MRIを施行した症例の臨床情報を収集し、診療録の記載を後方視的に分析した。【結果】(症例1) 30代女性、初産婦、妊娠29週目に頭痛が出現した。血液検査で肝酵素上昇、溶血、血小板減少があり、帝王切開準備中に痙攣した。頭部MRIでは両側大脳半球に血管原性浮腫を認めた。第5病日のMRIで浮腫は消退傾向だったが、頭蓋内主幹動脈狭窄が新出していた。(症例2) 30代女性、初産婦、出産後8日目から頭痛が出現し、13日目に痙攣し、頭部MRIで両側大脳半球に血管原性浮腫を認めた。出産後18日目の頭部MRIで浮腫は消退傾向だったが、頭蓋内主幹動脈狭窄が進行していた。(症例3) 10代女性、初産婦、妊娠39週の陣痛中に痙攣し、帝王切開で出産した。頭部MRIで両側大脳半球に血管原性浮腫を認めた。(症例4) 30代女性、初産婦、妊娠40週目の出産中に痙攣し、吸引分娩で出産した。頭部MRIで両側後頭葉と右基底核に血管原性浮腫を認めた。(症例5) 20代女性、初産婦、妊娠40週目の出産中に痙攣し、鉗子分娩で出産した。頭部MRIで左後頭葉に血管原性浮腫を認めた。【結論】当院で経験したRPLSの全例が妊娠後期以降の初産婦であった。経時的に血管狭窄の進行を認めた例が2例あり、可逆性脳血管痙攣症候群 (RCVS) の併発と考えられた。RCVSの合併は浮腫が広範な症例に多かったが、広範な浮腫でもRCVSを合併しない症例もあった。白質病変が改善する時期に血管収縮が増悪する場合はあり、臨床的に改善しているも血管狭窄の出現がないか注意深く画像経過を観察する必要があると考えられた。

Pj-058-4 当院の脳脊髄液減少症による硬膜下血腫の臨床的検討

○藤田 宗吾、光藤 尚、大田 一路、瀬尾 和秀、逆井 佑太、横山 立、川崎 一史、伊藤 康男、山元 敏正
埼玉医科大学病院 脳神経内科・脳卒中内科

【目的】脳脊髄液減少症により硬膜下血腫をきたした症例の臨床的因子を検討することにより、本症の治療方針を明らかにする。【方法】2011年1月1日から2022年6月2日までの期間に当院に入院し、脳脊髄液減少症を発症した症例で、硬膜下血腫を続発した7症例を対象とし、血腫部位、先行する腰椎穿刺の有無、外傷歴、発症から血腫形成までの期間、治療経過、血腫の最大径、転帰を後方視的に検討し、本症の治療方針を明らかにする。【結果】対象7例の男女比は4:3、年齢は33~71歳 (50.6 ± 18.0歳: mean ± SD) であった。血腫部位は両側5例、片側2例 (全例左側) であった。血腫形成の前に腰椎穿刺を施行した症例は7例中2例 (29%)、外傷歴があったのは7例中1例 (14%) であった。頭痛発症から硬膜下血腫出現までの期間は10~720日であった。両側の血腫では5例中2例 (50%) が、片側の血腫は2例中2例 (100%) が保存的治療 (安静、細胞外液点滴) で改善した。保存的治療で改善した5例のうち、両側の血腫の最大径 (右/左) は5mm/7mm、1mm/1mm、6mm/4mmであり、片側の血腫の最大径は14mm、7mmであった。ブラッドパッチや血腫除去術を行った2例は保存的治療中に意識障害をきたしたが、ともに両側の血腫で、血腫最大径 (右/左) は10mm/14mm、21mm/12mmであった。【結論】脳脊髄液減少症に伴う硬膜下血腫では、片側性であればブラッドパッチや血腫除去術を急ぐ必要はないが、両側性で血腫が大きい例では脳ヘルニアのリスクが高くなるため、保存的治療を行わずに、ブラッドパッチや血腫除去術を直ちに実施できるように準備が必要である。腰椎穿刺は血腫形成のリスクとして高くはない。また、経過良好な脳脊髄液減少症においても、硬膜下血腫形成が遅延して出現することがあるため、少なくとも発症後数か月間は経過観察すべきである。

Pj-059-2 機械的脳血栓回収術患者に対する早期栄養療法は嚥下機能の改善に寄与する

○前川 嵩太¹、尾原 信行¹、岡 良祐¹、吉田 匡伸¹、竹中 友洋¹、小泉 直史¹、櫻井 靖久¹、下山 佳織¹、荒木 健¹、藤原 悟¹、石井 淳子¹、高杉 純司¹、吉村 元¹、坂井 信幸²、太田 剛史²、川本 未知¹
¹神戸市立医療センター中央市民病院 脳神経内科、²神戸市立医療センター中央市民病院 脳神経外科

【目的】当院では、脳卒中急性期から的高カロリー・高蛋白栄養療法の有効性を確かめるために、脳卒中早期栄養プロトコルを作成し、入院早期からの高蛋白・高カロリーの積極的栄養療法が転帰に与える影響を検討する前向き登録研究を行っている。今回はこの登録研究からMT施行症例において栄養療法が急性期の嚥下機能や運動機能に与える影響を検討した。【方法】2022年4月から2022年9月までに先述した前向き研究に登録となったMT施行症例28例 (N+群) を対象とした。対照群は、2015年1月から2020年12月までの症例から傾向スコアを用いて選出した (N-群)。積極的栄養療法は、入院翌日から経腸栄養もしくは経口摂取を開始し、入院7日目までに目標栄養の70%以上を達成した症例をプロトコル完遂と定義した。嚥下機能はFunctional Oral Intake Scale (FOIS) で評価した。【結果】年齢、性別、来院時NIHSSでマッチングさせ27例ずつ計54例が解析対象となった。年齢中央値80.7歳 (IQR 76.0-89.8)、男性44%であった。来院時のNIHSS 19.5 (14-23)。プロトコル完遂率は81%であった。全例前方循環の閉塞症例で、心原性脳塞栓症は59.2%であった。入院から栄養開始まではN+群で有意に短かった (1.0 [1.0-1.0] vs 4.0 [2.0-4.0]; p<0.001)。誤嚥性肺炎の頻度は両群間で差を認めなかった (37.1 vs 29.6%; p=26)。その他の感染症も差を認めなかった。入院時のFOISは2群間で有意差なく (1 [1-3] vs 1 [1-5]; p=94)。2週間後のFOISは有意差を認めなかったが (4 [2-6] vs 2 [1-5]; p=25)、入院時FOIS<3 (経管栄養が必要) の35例 (N+ : 18例, N- : 17例) に限ると2週間後のFOISは、N+群で良好であった (2.5 [1.0-4.0] vs 1.0 [1.0-1.7]; p=0.21)。退院時のNIHSS、mRSは有意差を認めなかった。【結論】早期積極的栄養療法は、有害事象の増加なく急性期の嚥下機能改善につながる可能性がある。

Pj-058-3 心房細動以外の高リスク塞栓源心疾患に由来する心房性脳塞栓の臨床的特徴

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

【目的】心房性脳塞栓では、塞栓源心疾患の大半を占める心房細動以外にも、高リスク塞栓源心疾患に由来する脳塞栓が存在する。心房細動以外の高リスク塞栓源心疾患に由来する脳塞栓は多岐にわたり、一例報告が多い。本検討ではその臨床的特徴を心房細動に由来する脳塞栓と比較して検討する。【方法】対象は2014年3月から2022年3月までに当院に入院した発症7日以内の急性期脳塞栓のうち、心房性脳塞栓と診断された272例。心房細動の有無により群分けして、臨床的特徴を検討した。透析症例、ESUS (Embolic stroke with undetermined sources) は除外した。【結果】対象272例のうち、心房細動以外の高リスク塞栓源心疾患に由来する脳塞栓は28例 (10%) であった。心房細動以外の高リスク塞栓源心疾患に由来する脳塞栓では、年齢 (70.7 ± 14.0 vs 79.9 ± 8.68歳; p<0.01)、GFR推算値 (44.1 ± 23.7 vs 58.3 ± 22.4 mL/分/1.73m²; p<0.01) は有意に低値、BNP (1126 ± 1464 (n=22) vs 444.9 ± 552.1 (n=156) pg/mL; p<0.001) は有意に高値であった。男性 (68 vs 57%; p=0.13)、DWI-ASPECTS (6.36 ± 3.43 (n=25) vs 7.53 ± 2.84 (n=207); p=0.06) は低い傾向があり、超急性期治療 (29 vs 32%; p=0.80)、入院時NIHSS (15.6 ± 9.03 (n=20) vs 13.8 ± 11.0 (n=207); p=0.48)、3領域脳梗塞 (7.1 vs 4.0%; p=0.71)、入院時D-dimer (3.72 ± 13.3 (n=24) vs 3.99 ± 8.59 (n=209) ug/mL; p=0.88)、入院時CRP (1.88 ± 2.90 vs 1.18 ± 2.72 mg/dL; p=0.20)、退院時mRS (3.64 ± 1.83 vs 3.57 ± 1.78; p=0.84) は有意差を認めなかった。【結論】心房細動以外の高リスク塞栓源心疾患に由来する脳塞栓は、心房細動に由来する脳塞栓と比較して若年で発症する傾向があるも、入院時重症度や予後は有意差を認めず、心不全や腎機能低下が病状に影響している可能性も考えられる。

Pj-059-1 脳卒中発症急性期に合併する誤嚥性肺炎の危険因子と予後の検討

○柿澤 昌希¹、谷村 純¹、大竹 弘哲²、橋本 隆男¹
¹相澤病院 脳卒中・脳神経センター脳神経内科、²相澤病院 リハビリテーション科

【目的】脳卒中後の誤嚥性肺炎の合併は予後を悪化させる一因となることが知られている。今回脳卒中発症急性期に合併した誤嚥性肺炎の発症要因と予後を後方視的に検討した。【方法】対象は2021年4月1日から2022年3月31日の間に当院のStroke Care Unitに入院した患者446例でリハビリテーションを施行した症例のうち、データに欠落のない387例。誤嚥性肺炎を合併した13例と非発症374例を比較し、誤嚥性肺炎発症率及び関連する因子の統計学解析を実施した。因子はGlasgow Coma Scale (GCS)、入院時NIHSS、入退院時mRS、入院4日目・退院時Functional Ambulation Categories (FAC)、脳卒中再発の有無、病巣側について解析を行った。【結果】入院時GCSは誤嚥性肺炎なし群 (肺炎なし群) では3.66 ± 1.46 (平均、標準偏差)、あり群では9.92 ± 4.01 (p<0.05)、急性期病棟退院時mRSは肺炎なし群 2.97 ± 1.61、あり群 4.69 ± 1.18 (p<0.01)、入院4日目FACは肺炎なし群 1.63 ± 1.56、あり群 0.54 ± 0.78 (p<0.01)、急性期病棟退院時FACは肺炎なし群 2.56 ± 1.89、あり群 0.77 ± 1.24 (p<0.01) と有意差を認めた。入院時NIHSSは肺炎あり群で8.13 ± 8.06、なし群で13.6 ± 10.32 (p=0.08)、発症前mRSは肺炎あり群 1.33 ± 1.57、なし群 1.08 ± 1.32 (p=0.5) であった。脳卒中中の病巣側 (左、右、両側) と脳卒中再発の有無は肺炎なし群とあり群で有意差はなかった。【結論】脳卒中発症例において、入院時の意識障害が重症度であると急性期での誤嚥性肺炎の発症リスクが高まることが示唆された。誤嚥性肺炎発症群では急性期病棟退院時のmRS、歩行機能の低下があり、機能予後が不良であった。脳卒中再発の有無、病巣側は誤嚥性肺炎発症と関連を認めなかった。

Pj-059-3 急性期脳梗塞における嚥下障害予測スコアの構築

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

【目的】急性期脳梗塞において、遷延する嚥下障害を早期に予測することは積極的な嚥下リハビリテーション介入が必要な患者の層別化のために重要である。本研究では脳梗塞入院例の後ろ向きコホートをを用いて、遷延する嚥下障害を予測するPSD (post stroke dysphagia) スコアの作成を企図した。【方法】2018年から2020年において、急性期脳梗塞で当科入院した症例を対象とした。入院期間中に死亡した症例は除外した。嚥下機能は退院時点のFunctional oral intake scale (FOIS) を用いて評価し、PSDは経管栄養を必要とするFOIS 1-3と定義した。PSDスコアの再現性の評価のため、患者を解析群と検証群に分けた。解析群では脳梗塞における各臨床項目についてロジスティック回帰分析を用いて関連するものを抽出し、PSDスコアを確立した。また、検証群を用いてその妥当性をreceiver opening curve (ROC) 分析により評価した。【結果】795人の患者群 (中央値77歳 [IQR 66-85]; 男性57%) において、556人 (70%) を解析群、239人 (30%) を検証群に登録した。解析群において、高齢 (≥85歳)、BMI低値 (70歳未満は≤18.5 kg/m²、70歳以上は≤20kg/m²)、NIHSSスコア高値 (≥16)、低アルブミン血症 (≤3 mg/dl) がそれぞれPSDと関連した。PSDスコアは、これらの4項目について、高齢1点、BMI低値1点、NIHSSスコア高値3点、低アルブミン血症1点の点数を割り振り、最低0点、最高6点とした。ROC解析によるPSDスコアのPSDの判別能0.83 (95% CI 0.78-0.88) で、カットオフ値を2とするとPSDの感度は69%、特異度は88%であった。検証群におけるPSDスコアのPSDの判別能は0.78 (95% CI 0.70-0.86) で、解析群と差はなかった (AUC: 0.83 vs 0.78, p=0.30)。【結論】急性期脳梗塞において、本研究にて作成したPSDスコアは遷延する嚥下障害の予測に有用である。

2日
一般演題
ポスター (日本語)

Pj-059-4 高齢急性期脳梗塞患者における入院時栄養状態は経口摂取開始遅延に関連する

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

【目的】高齢急性期脳梗塞患者において早期の栄養介入が必要な症例の選別は重要である。入院時低栄養状態は経口摂取開始遅延に関連する可能性があり、入院時栄養状態と入院後の経口摂取開始時期との関連を検討した。【方法】2018年1月1日より2020年12月31日に当科入院した急性期脳梗塞連続症例のうち、65歳以上を対象とした後ろ向きコホート研究を行った。入院時栄養評価は血清アルブミン値、体重、理想体重から算出される既知のgeriatric nutritional risk index (GNRI)を用い、82未満が重度栄養リスク、82-91が中等度栄養リスク、92-97が軽度栄養リスク、98以上が栄養リスクなしと定義される。経口摂取開始時期までの日数を計算し、入院6日目までに経口摂取を開始した群を遅延なし、6日目以降に経口摂取を開始した群を遅延ありと定義した。入院時GNRIの経口摂取開始遅延への影響を評価した。【結果】551例(年齢81歳[IQR 65-84]、男性53%)のうち、59例が経口摂取開始遅延群であった。経口摂取開始遅延群は、遅延なし群と比べて高齢、発症前modified Rankin Scaleスコア高値、GNRI低値、NIHSSスコア高値であった。ロジスティック回帰分析では、年齢、NIHSSスコアと独立してGNRIは経口摂取開始遅延に関連した(GNRI連続値、調整OR 1.18、95%CI 1.13-1.22)。GNRIのリスク別での解析では、栄養リスクなし群と比べて、重度栄養リスク群で嚥下障害と有意に関連した(重度栄養リスク：調整OR 3.74、95%CI 1.44-9.70)。【結論】高齢の急性期脳梗塞患者において、入院時の高い栄養リスクは独立して経口摂取開始遅延に関連した。経口摂取開始遅延はさらなる低栄養状態につながる可能性から、代替栄養の活用が必要と考えられる。

Pj-059-5 脳卒中急性期におけるリハビリテーション提供の現状～全国アンケート調査～

○中島 誠¹、大森 智裕²、後藤 和也³、大木 宏一⁴、大山 直紀⁵、古賀 政利⁶、小山 哲男⁷、早瀬 睦⁸、太田 剛史⁹、松本 浩一¹⁰、井口 保之¹¹、藤本 茂¹²、角田 亘¹³、小笠原昭邦¹⁴

¹熊本大学 脳神経内科、²国際医療福祉大学成田病院 リハビリテーション技術部、³国際医療福祉大学成田病院 リハビリテーション技術部、⁴東京都済生会中央病院 脳神経内科・脳卒中センター、⁵川崎医科大学 脳卒中医学教室、⁶国立循環器病研究センター 脳血管内科、⁷西宮協立脳神経外科病院 リハビリテーション科、⁸福井赤十字病院 脳神経外科、⁹神戸市立医療センター中央市民病院 脳神経外科、¹⁰総合東京病院 診療技術部 リハビリテーション科、¹¹東京慈恵会医科大学 内科学講座 脳神経内科、¹²自治医科大学 内科学講座 神経内科学部門、¹³国際医療福祉大学医学部 リハビリテーション医学教室、¹⁴岩手医科大学 脳神経外科学講座

【背景】わが国の脳卒中急性期患者に対して、リハビリテーション(以下リハ)がどのような強度および密度で提供されているのかは、明らかになっていない。【方法】2022年2月から同年4月までに全国の一次脳卒中センター959施設を対象として「脳卒中急性期リハの現状と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。得られた回答から、急性期リハの初回介入時および7日後におけるリハ提供単位数および休日リハの提供状況の実態を解析した。【結果】639施設(66.6%)から有効回答を得た。保険診療上は最大9単位/日のリハが行われている施設は全体の63%であり、3連休中にまったくリハを行わない施設が19%、1日施行38%、2日施行17%、3日施行が26%であった。連休中のリハ施行日数が多い施設では、リハ療法士数やSCU病床数が多く、脳卒中患者の離床までの日数が短い傾向があった。【結論】わが国の脳卒中急性期リハ提供量においては、施設間格差が大きい。休日リハを含め十分なリハが提供されていない現状には、マンパワーなど複数の要因が影響している可能性がある。

Pj-059-6 バキューム嚥下の安全な指導法ー嚥下モニターを用いた検討ー

○國枝 顕二郎^{1,2}、藤島 一郎²、吉倉 延亮¹、木村 暁夫¹、下畑 享良¹

¹岐阜大学大学院医学系研究科脳神経内科学分野、²浜松市リハビリテーション病院リハビリテーション科

【背景】我々は、嚥下時に食道内に陰圧を形成し咽頭の食塊通過を改善させる嚥下法をバキューム嚥下と命名し報告した。バキューム嚥下では、嚥下時に呼吸筋を用いた吸気努力を行うことで胸腔内に陰圧を形成するが、指導にあたっては誤嚥の防止が重要である。本研究の目的は、バキューム嚥下の安全性について、嚥下運動と呼吸のパターンを評価できるモニター(以下、嚥下モニター)を用いて検討することである。【方法】延髄外側症候群による嚥下障害に対して、バキューム嚥下を指導した2例(44.0±4.2歳、男性2例)を対象とした。嚥下モニター装着下に5回ずつ通常の嚥下とバキューム嚥下を行い、嚥下中の呼吸の状態、および嚥下前後の嚥下と呼吸のパターンを評価した。【結果】2例とも、通常の嚥下およびバキューム嚥下中は無呼吸であった。嚥下前後の嚥下と呼吸のパターンに関しては、通常の嚥下およびバキューム嚥下前後の呼吸は、すべて呼気ー嚥下パターンであった。嚥下後は、バキューム嚥下において10回中3回に嚥下ー吸気のパターンが見られた。【結論】バキューム嚥下中は、通常の嚥下と同様に無呼吸の状態であり、バキューム嚥下中の吸気努力に伴う誤嚥リスクはなかった。バキューム嚥下後に吸気のパターンとなる場合、特に下咽頭残留の誤嚥に注意が必要である。今後多数例での検討が必要であるが、バキューム嚥下の指導にあたっては、誤嚥を防ぐためにバキューム嚥下の前後が呼気となるように指導する必要がある。

Pj-060-1 軽度認知障害患者におけるMMSEの成績とアミロイド病理の関連の検討

○古屋 佑一郎¹、本郷 悠¹、松井 太郎¹、伊佐 恵¹、石原 圭人¹、伊藤 寛宗¹、奥寺 玲奈¹、佐藤 暉¹、佐藤謙一郎²、新美 芳樹³、井原 涼子⁴、岩田 淳⁴、岩坪 威⁴、池脇 克則⁴、鈴木 一詩⁴

¹防衛医科大学校病院 神経・抗加齢血管内科、²東京大学医学部附属病院 脳神経内科、³東京大学医学部附属病院 早期・探索開発推進室、⁴東京都健康長寿医療センター 脳神経内科、⁵東京大学大学院医学系研究科 神経病理学分野

【目的】軽度認知障害は認知症の前段階と定義されるが、軽度認知障害と臨床診断される症例の背景病理はアルツハイマー病を含め、多様であることが推定される。Mini Mental State Examination (MMSE)は日常診療で最も頻用される認知機能評価バッテリーの一つであり、時間及び場所の見当、記憶(即時及び近時)、注意、言語、視空間認知機能のスクリーニングが可能である。今回我々はthe Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiatives (J-ADNI)のデータを利用して、軽度認知障害におけるベータスライムのMMSEの各項目の正答率により、アミロイド病理を予測できるか検討した。【方法】J-ADNIデータセットの233名の軽度認知障害患者のうち、ベータスライムの脳脊髄液またはPiB PETの記録がある111名を抽出した。既報告に基づき脳脊髄液Aβ₄₂<333 pg/mlまたはPiB SUVR>1.48をアミロイド陽性(アミロイド病あり)と定義した。アミロイド病理の有無とベータスライムのMMSEの総得点及び各項目の正答率の相関を統計的に解析した。【結果】111名のうち、アミロイド陽性例は74名(脳脊髄液・PETで陽性20名、脳脊髄液で陽性・PET記録無し33名、脳脊髄液で陽性・PETで陰性1名、PETで陽性・脳脊髄液記録無し15名、PETで陽性・脳脊髄液で陰性3名)、アミロイド陰性例は37名であった。MMSEの総得点はアミロイド陽性例とアミロイド陰性例で有意差を認めなかった(26.55±1.75 (SD) vs 26.73±1.87, p=0.62)。各項目の解析ではボールの遅延再生課題の正答率がアミロイド陽性例で有意に低かった(p=0.022)。一方、backward spelling課題における5文字目の正答率はアミロイド陰性例で有意に低かった(p=0.0003)。【結論】軽度認知障害患者における近時記憶障害はアミロイド病理を反映する可能性が示唆された。一方、軽度認知障害患者における注意障害はアミロイド蓄積以外の背景病理の存在を示唆すると考えられた。

Pj-060-2 髄液バイオマーカーを用いたMCI期アルツハイマー病の認知レジリエンス研究

○葛谷 聡¹、宮本 将和²、山本 洋介³、上田 紗希帆¹、打田 倫子¹、長谷川聖子¹、木下 彩栄²、高橋 良輔¹

¹京都大学医学研究科 臨床神経学、²京都大学医学研究科 在宅医療看護人間健康科学系、³京都大学医学研究科 社会健康医学系医療疫学分野

【目的】我々はこれまで髄液バイオマーカー診断された軽症アルツハイマー病(以下、AD)患者において漢字想起能力がAD進行予測因子となることを報告した。軽度認知障害(MCI)期ADにおける認知レジリエンス(以下、CR)と認知ドメインおよび漢字読み書き能力との関連を検討する。【方法】対象はもの忘れを主訴とする60歳以上の当院患者で髄液ADバイオマーカー陽性の軽症AD33例のうち、教育年数12年以上かつMMSE-J得点24点以上のMCI期AD22例。各種認知機能評価に加え、漢字読み書きテストを実施し、1年後のMMSE変化量を基準に認知機能維持群(0.4±0.5点)と進行群(-2.8±1.5点)に二分し比較検討した。【結果】両群において、年齢(74.9±3.3 vs 75.3±6.9)、教育年数(14.0±2.5 vs 13.7±2.1)、ベータスライムのMMSE-J(26.1±1.6 vs 26.9±2.2)、髄液ADバイオマーカーインデックス(1379±695 vs 1044±414)に有意な差はなく、認知機能低下の進行に認知レジリエンスの関与が示唆された。MMSE変化量(減少)との関連において、動物のカテゴリ流畅性課題(Spearman r=0.70)と漢字の書字テスト正答率(Spearman r=0.57)が有意な相関を示した。【結論】MCI期AD患者においてカテゴリ流畅性課題と漢字書字能力は共通のメカニズムで認知レジリエンスに関与する可能性がある。

Pj-060-3 CSF1R関連白質脳症：部分欠失を含む新規CSF1R変異の同定と臨床・画像的特徴

○石黒 敬信¹、今野 卓哉¹、原 範和²、朱 斌²、岡田 聡³、柴田 護⁴、雑賀 玲子⁴、北野 貴也⁵、椛津 智久⁶、濱 由香⁶、川添 俊也⁷、岩田 育子⁸、佐藤 恒太⁹、春日 健作⁹、宮下 哲典⁹、小野寺 理¹⁰、池内 健²

¹新潟大学脳研究所 脳神経内科学分野、²新潟大学脳研究所 遺伝子機能解析学分野、³東京歯科大学市川総合病院 神経内科、⁴大阪赤十字病院 脳神経内科、⁵大阪大学医学部附属病院 神経内科、⁶広島大学病院 脳神経内科、⁷国立精神・神経医療センター病院 脳神経内科、⁸東京都立神経病院 脳神経内科、⁹北海道大学病院 脳神経内科、¹⁰脳神経センター大田記念病院 脳神経内科

【目的】CSF1R関連白質脳症はCSF1R変異を原因とする常染色体顕性遺伝性疾患である。CSF1Rのtyrosine kinase domain (TKD)領域を中心とした50以上のミスセンス変異の他、スプライスサイト変異、フレームシフト変異、ナンセンス変異、微小欠失が報告されている。本研究において、CSF1R関連白質脳症に対して構造変異を含む多面的なCSF1R解析を行った。【方法】CSF1R関連白質脳症が疑われ、当施設で遺伝子検査を実施した連続100症例を対象とした。サンガー法によるCSF1Rシーケンシング解析により病的変異の有無を解析した。変異陰性例において、全エクソーム解析を用いたCSF1Rコピー数解析を実施した。コピー数異常が示唆された例について定量PCR法によるCSF1Rコピー数を決定した。さらに長鎖シーケンサーによりゲノム欠失領域を決定した。新規CSF1R変異例の臨床・画像的特徴を系統的に検討した。【結果】3種類の新規のミスセンス変異(p.N783D, p.K820D, p.F849I)、インフレーム欠失(p.K883del)、フレームシフト変異(p.E403Rfs*37)を同定した。エクソーム解析によるCSF1RのC末端領域の欠失を2例に同定した。欠失の範囲はそれぞれ18kb及び4kbであり、いずれもCSF1Rの遠位部TKDに欠損が生じていた。新規変異例において多様な臨床・画像所見を認めた。【結論】CSF1R部分欠失によるCSF1R関連白質脳症を2例に同定し、CSF1Rの構造変化が原因となることを初めて示した。通常のサンガー法を用いた解析で変異が検出されない症例は、CSF1Rの欠失など構造変異が原因となっている可能性がある。

Pj-060-4 ApoE遺伝子型による海馬容積・認知機能への影響の検討

○稗田宗太郎¹、小菅 将太¹、正路 大樹¹、森 友紀子¹、黒田 岳志¹、矢野 怜¹、小野賢二郎¹、村上 秀友¹
¹昭和大学医学部 内科学講座 脳神経内科学部門、
²金沢大学 医薬保健研究域 脳神経内科学

【目的】Apolipoprotein E (ApoE) の遺伝子型には ε2、ε3、ε4の3種があり、ε4の保持はAlzheimer型認知症発症の大きなリスク要因となる。当院物忘れ外来を受診した患者に対し、このApoE遺伝子型が海馬容積と認知機能にどのような影響を与えたのか解析を行った。【方法】対象は2018年10月から2022年8月に外来受診し研究同意を得た234例のうち、MRIの撮影が困難であった症例を除く221例。対象者にApoE遺伝子型解析、頭部MRI (VS-RAD advance)、Mini Mental State Examination (MMSE) を実施。ApoE遺伝子型ごとに検査時年齢とVS-RAD advanceでのVOI内萎縮度、全脳萎縮領域の割合、萎縮比 (VOI内/全脳)、MMSEの相関関係の有無などを解析した。【結果】遺伝子型ごとに検討した年齢-VOI内萎縮度、年齢-全脳萎縮領域の割合、年齢-萎縮比 (VOI内/全脳)、年齢-MMSEに有意な相関関係は認めなかった。遺伝子型ごとのVOI内萎縮度の比較では、ε3/ε3群 (以下3/3群) とε4/ε4群 (以下4/4群)、ε4/ε3群 (以下4/3群) と4/4群でそれぞれ有意差をもって4/4群のVOI内萎縮度が高い結果となり、全脳萎縮領域の割合でも同様の結果となった。萎縮比 (VOI内/全脳) については3/3群と4/3群、3/3群と4/4群で有意差をもって3/3群に萎縮比が低いという結果が得られた。MMSEでは各群間の有意差をもって相違は認めなかったが、中央値は3/3群より4/3群で、4/3群より4/4群で低い傾向が見られた。【結論】年齢と脳容積の相関の検討ではいずれの群間でも有意な相関関係は認められず、一方でVOI内萎縮度、全脳萎縮領域の割合の解析結果からは4/4群の遺伝子型保持が加齢とは関連のない有意な大脳萎縮をもたらす可能性があることが示唆された。また、全脳萎縮領域の割合は3/3群と4/3群で有意差がなかった一方で、萎縮比 (VOI内/全脳) では3/3群に比べて4/3群で有意な萎縮を認めたことは、ε4の保持が海馬により選択的な影響を与えている可能性が示唆された。

Pj-060-5 早期アルツハイマー型認知症における終末糖化産物の認知機能への影響

○矢野 怜¹、浅野 未希¹、小菅 将太¹、正路 大樹¹、森 友紀子¹、笠井 英世¹、黒田 岳志¹、稗田宗太郎¹、池内 健³、山岸 昌一²、小野賢二郎¹、村上 秀友¹
¹昭和大学医学部内科学講座 脳神経内科学部門、
²昭和大学医学部内科学講座 糖尿病・代謝・内分泌内科学部門、
³新潟大学脳研究所 遺伝子機能解析学分野、
⁴金沢大学医薬保健研究域医学系 脳神経内科学

【目的】前糖化異常は認知症の進行を促進することが報告されている。インスリン抵抗性はリン酸化タウの増加やtangleの形成を促進し、高インスリン血症はアミロイドβのクリアランスを低下させることが報告されている。さらに慢性的な高血糖は終末糖化産物 advanced glycation end products (AGEs) を介してそれぞれ神経毒性を促進する可能性が示唆されている。また、AGEsの増加に伴い保護的因子としてpigment epithelium-derived factor (PEDF) が増加することが知られている。これらのAGEsの作用点として血液脳関門を超えた中枢でも直接ニューロンに対し障害を与えることが想定されている。一方で血液のAGEsを検討した報告はみられるが、髄液中のAGEsを調べた研究はほとんどない。そこで髄液でのAGEsを測定しアルツハイマー型認知症との関係を検討する。【方法】物忘れ外来を受診した患者でAGEsの関与が強く想定される脳血管性認知症などを除外するため、髄液アミロイドβ1-42の低下がみられる軽度認知機能障害 (MCI due to AD)、もしくはAlzheimer型認知症 (AD) の患者を対象とした。髄液のAGEs、PEDFを測定し、Mini Mental State Examination (MMSE) に対する相関を検討した。【結果】AD患者15例およびMCI due to AD患者6例の計21例を対象とした。年齢とAGEs濃度、PEDF濃度の相関はみられなかった。髄液AGEs濃度とMMSEの相関がみられ、AGEs濃度が高いほどMMSEは低下する傾向がみられた (r=-0.502, P=0.0124)。一方でPEDFとMMSEとの相関は見られなかった (r=0.245, p=0.248)。【結論】AGEs濃度が高いほどMMSEが低下する傾向がありAGEsはAlzheimer型認知症に対する危険因子となる可能性がある。

Pj-061-1 機械学習を用いた多変量MRI特徴量によるタウ蓄積量の推定

○小野徹太郎、田中 隆寛、後藤 智章、重森 景子
大日本印刷株式会社

【目的】MRI特徴量とタウ蓄積量の関係性について明らかにするとともに、機械学習モデルを用いてタウ蓄積量の推定を行う。【方法】ADNIデータセットにおいて、Flortaucipir (AV-1451) タウPET、および3T MRIの画像情報を有する症例を対象とした。全症例数は836例 (正常467例、MCI: 273例、AD: 96例) であった。タウ蓄積量としては、タウPETと対応するMRIからFreeSurferによって得られるBraak1、Braak3/4、Braak5/6 各領域のSUVRについて、小脳皮質を参照領域のSUVRで正規化した値とした。MRI特徴量としては、マルチアトラスから得られる各容積値とした。処理方法は、まず、各タウ蓄積量に対するMRI特徴量の相関分析 (実験1) を行った。次に、目的変数をタウ蓄積量、説明変数を各特徴量として機械学習モデルによる推定 (実験2) を行った。特徴量としてはMRI特徴量と年齢・教育年数。さらにそれらに神経心理学検査を追加した場合の比較を行った。機械学習モデルはランダムフォレスト、LASSO、SVMを用いて、5-fold交差検証にて評価を行った。【結果】(実験1) Braak1、Braak3/4、Braak5/6について、Meta-temporal領域 (扁桃・嗅内野・結核状回・下側頭回・中側頭回の合成領域) の相関係数が比較的高くそれぞれ0.48、0.45、0.37であった。(実験2) Braak1、Braak3/4、Braak5/6のタウ蓄積量と予測値について、それぞれの平均二乗誤差は、0.40、0.16、0.12であった。さらに特徴量に神経心理学検査を追加するとそれぞれ0.33、0.12、0.10に低減した。【結論】MRI特徴量はタウ蓄積量に一定の相関があり、タウ蓄積量の推定に寄与することが示唆された。

Pj-061-2 MRI-TAISEKIを用いた4症例の検討

○北見真喜子¹、三笠 道太¹、塩谷 佳代²、若井 円花³、野口 法子⁴、金谷 知幸¹、平澤 基之¹
¹東京都立広尾病院 脳神経内科、²東京都立広尾病院 臨床心理士、
³東京都立広尾病院 臨床検査技師、⁴東京都立広尾病院 放射線技師

【背景】日本における認知症患者は増加の一途をたどっている。MRI-TAISEKIは海馬のみでなく脳の様々な部位の体積を量ることにより萎縮の有無がないか検討できるツールとして期待される。【目的】認知症の検査を行った患者さんへMRI-TAISEKIを使用したさいに得られた結果について検討し、増加していく認知症患者さんの診断、治療介入に役立てること。【方法】症例は79歳~81歳 (平均年齢81.25歳) 4例 (男性2例 女性2例)。対象者全例に対してカルテ記載から、認知症検査時の年齢、性別、MMSE、COGNISTAT、FABの結果を抽出する。頭部MRI画像を用いMRI-TAISEKIにて脳各部位を計測し、脳血流シンチグラフィの血流値とともに相関関係を検討する。【結果】上記4例において、1. MMSE平均24.5点 COGNISTAT平均83.75点 FAB平均14.5点であった。2. 計測した部位における脳体積の合計は、前頭葉体積と相関性があった。3. COGNISTATは前頭葉体積に影響されている可能性があった。4. FABは前頭葉・前頭葉血流と相関性があった。5. 脳血流シンチグラフィでは前頭葉と前頭葉血流と相関性があった。【結論】今回の結果では脳体積と脳血流の相関性については言及できなかった。4例と少ないことから症例数を増やすとともに、詳細な各脳部位間での比較などさらなる検討が必要である。

Pj-061-3 健常高齢者における緑茶摂取量と大脳白質病変の関連

○柴田修太郎^{1,2}、篠原もえ子¹、小松 潤史^{1,2}、島 綾乃¹、坂下 泰浩¹、村松 大輝¹、疋島 貞雄¹、小野賢二郎¹
¹金沢大学 大学院脳神経内科学、
²金沢大学 医薬保健学総合研究科認知症先制医学講座

【目的】健常高齢者における緑茶摂取量と大脳白質病変との関係を明らかにする。【方法】60歳以上 (平均年齢70.45歳、女性55%) の認知機能障害のない高齢者 (n = 794) について、1日の緑茶摂取量を調査した。また、頭部MRIでの大脳白質病変の容積をFreeSurfer version7で自動算出した。頭部MRIでの大脳白質病変容積の頭蓋内容積に対する比と、緑茶摂取量の関係を解析した。緑茶については1日の摂取量より摂取なし、200ml未満、200ml以上400ml未満、400ml以上に分けて検討した。【結果】年齢・性別・教育歴・高血圧症・糖尿病の有無、HDLコレステロール・LDLコレステロール値、Mini-Mental State Examination (MMSE) ・Geriatric Depression Scale (GDS) の合計点、ApoE E4に関して調整を行うと、緑茶を摂取しない群 (平均0.41%、95%信頼区間0.35-0.47%) と比して、200ml以上400ml未満群 (平均0.33%、95%信頼区間0.27-0.38%)、400ml以上群 (平均0.32%、95%信頼区間0.28-0.37%) では有意に大脳白質病変容積比が減少した (P = 0.028, P = 0.008)。【結論】60歳以上の健常人において、緑茶摂取は大脳白質病変の低下と関連することが明らかとなった。

Pj-061-4 高齢者における低アルブミン血症と大脳白質病変との関連

○森 誠、篠原もえ子、小松 潤史、柴田修太郎、島 綾乃、坂下 泰浩、村松 大輝、疋島 貞雄、小野賢二郎
金沢大学大学院 脳神経内科学

【目的】低アルブミン血症と認知機能障害との関連が報告されているが、血清アルブミン値と大脳白質病変との関連についてはほとんど報告がない。認知機能障害のない高齢者において低アルブミン血症が大脳白質病変の増加に影響を及ぼしているかを明らかにするため、認知機能障害のない地域高齢者における血清アルブミン値と大脳白質病変との関係について検討した。【方法】60歳以上の認知機能障害のない829名の男女を対象とした。血清アルブミン4.0g/dL未満と4.0g/dL以上に分けて大脳白質病変を年齢、性別を調整因子とした共分散分析 (analysis of covariance: ANCOVA) で解析を行った。【結果】血清アルブミン4.0g/dL未満が68名、血清アルブミン4.0g/dL以上が761名であった。血清アルブミン4.0g/dL未満では大脳白質病変容積比 (WMHV-to-eTIV ratio; %) は平均値0.40%、血清アルブミン4.0g/dL以上では0.32%で有意に低アルブミン血症では大脳白質病変容積比の増加を認めた (P = 0.049)。【結論】認知機能障害のない低アルブミン血症の高齢者では大脳白質病変容積の有意な増加を認めた。低アルブミン血症は抗酸化作用や抗炎症作用の低下、血拴活性の増加を引き起こすと考えられている。本解析結果から低アルブミン血症が大脳白質病変の増加に影響を及ぼしている可能性が考えられた。

Pj-061-5 初期Alzheimer病におけるmulti-modal imaging解析

○吉澤 浩志¹、柏木 英人¹、関 美沙¹、金子恒一郎²、北川 一夫¹
¹東京女子医科大学 脳神経内科、²東京女子医科大学 画像診断・核医学科

【目的】Alzheimer病 (AD) では症状の進行に伴い、海馬の萎縮、後部帯状回や側頭頭頂連合野の血流低下、脳弓や海馬傍回 (FC) の変化などが生じるとされる。しかし modality によるその推移の違いは明確ではない。本研究では初期AD患者において、脳局所体積計測、脳血流評価、白質線維密度計測、安静時機能的MRI (resting-state functional MRI: rsfMRI) 計測により、重症度に応じた解析を行い、合わせて神経心理profileとの関連について検討した。【方法】物忘れの訴えて当院物忘れ外来を受診した患者の中で、MMSE \geq 17、CDR \leq 1の144例 (年齢76.1 \pm 7.6歳、MMSE 24.6 \pm 3.2) を対象とした。記憶、遂行機能、注意、言語、視空間認知をcoverする神経心理検査を用い、各心理検査得点を主因子法を用いた因子分析を行い抽出された各因子の因子得点を計算した。MRIは3D-T1を用いてVBM12により脳局所体積計測を行い、脳血流SPECTは^{99m}Tc-ECDを用いて撮像し、SPM12にて解析を行った。白質線維束は64軸DTI画像からFSLのTBSSを用いてFA、MDを算出し、rsfMRIの解析は前処理に続いてconn toolboxを用いて、ROI to ROI FCを評価した。【結果】VBMでは海馬の萎縮が始まり、側頭頭頂葉の萎縮に広がり、脳血流では後部帯状回の血流低下がみられた。DTIでは初期から皮質下白質の広範な線維密度の低下がみられ、rsfMRIでも重症度による差異は明確ではなかった。また神経心理検査による各因子の低下と相関する部位は各modalityで差異がみられた。【結論】初期AD患者の脳局所体積計測、脳血流、白質線維密度、機能的結合性の推移と認知機能との相関は一致せず、それぞれ異なる段階の障害を反映していると考えられた。

2日

Pj-062-2 当科における若年性パーキンソニズムの臨床的特徴

○確井 雄大¹、島 綾乃¹、小松 潤史¹、清水 愛²、小野賢二朗¹
¹金沢大学 大学院脳神経内科学、²独立行政法人国立病院機構西宮病院

【目的】当科で経験した若年性パーキンソニズムの症例における臨床的特徴について検討する。【方法】40歳未満で発症したパーキンソン症状を有し、2012年1月から2022年11月に当科に入院した症例を対象として、各々の神経症候、画像的特徴を検討した。【結果】対象となる症例は3例であった。症例1は39歳男性。32歳に左上肢の振戦で発症した。仮面様顔貌、左優位の四肢筋強剛、左上肢姿勢時振戦、動作緩慢、すり足歩行、四肢腱反射亢進を認めた。症例2は31歳女性。29歳に右手の振戦で発症した。仮面様顔貌、右優位の四肢筋強剛、右上肢姿勢時振戦、動作緩慢、すり足歩行、右優位の四肢腱反射亢進、便秘を認めた。症例3は33歳男性。31歳に右上肢精緻運動障害と右上肢の振戦で発症した。仮面様顔貌、右上下肢振戦、右上肢筋強剛、すり足歩行、便秘を認めた。3例共に、家系内に類似症がなく、起立性低血圧、認知機能低下、高次脳機能障害は認めなかった。L-dopa製剤への反応性は3例とも良好だった。画像検査では3例ともに、頭部MRIでは異常所見を認めず、ドパミントランスポーターシンチグラフィでは線条体での集積低下を認め、MIBG 心筋シンチグラフィの集積は保たれていた。臨床診断は3例ともに若年性パーキンソン病とされた。遺伝子検査は症例1,2にてPARK1,2,4,6,8の検査を行ったが病的変異は認めなかった。【結論】当科で経験した若年性パーキンソニズムの特徴を検討した。振戦での発症、片側性のパーキンソン症状、L-dopa製剤への良好な反応性を認め、全例でMIBG 心筋シンチグラフィの集積が保たれていたことが特徴的だった。

Pj-062-4 パーキンソン病患者の骨折

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

【目的】パーキンソン病患者における骨折の発生率は15~33%であり下肢の骨折が多いことが知られている。本研究はパーキンソン病患者における骨折について臨床的特徴を明らかにする。【方法】当院で外来治療を行っているパーキンソン病患者のうち、2011年1月から2022年7月までに骨折した患者をretrospectiveに検討した。性別、年齢、体重、Body Mass Index、骨折部位、骨折した場所、罹病期間、Hoehn-Yahr重症度分類、Fracture Risk Assessment Tool (FRAX)、内服薬、骨粗鬆症の治療歴について検討した。【結果】103例 (男性46例、女性57例) のパーキンソン病患者が135回骨折した。135回の骨折時の平均年齢は76.5 \pm 8.1歳で、男性は70歳代、女性は70歳代と80歳代が最多だった。パーキンソン病の罹病期間が5年以内での骨折が43例、6年以上10年以内40例、11年以上15年以内32例、16年以上19例だった。骨折時のHoehn-Yahr重症度分類はYahr I 2例、Yahr 2 14例、Yahr 3 64例、Yahr 4 52例、Yahr 5 3例だった。骨折部位は頭頸部4例、上肢17例、胸部22例、脊椎42例、骨盤/股関節、下肢42例だった。骨折した場所は自宅が81回と最多だった。骨折時に骨粗しょう症治療薬を内服していた患者は14例のみだった。骨折時にFRAXの10年間の骨折確率 (主要骨折) が15%以上の患者は、FRAXが計算可能であった96例中59例 (61.5%) だった。【結論】既報告と同様にパーキンソン病患者では下肢の骨折が多く、パーキンソン病の発症早期から骨折することが明らかになった。骨折時に骨粗しょう症治療薬を内服していた患者が少なく、パーキンソン病患者では発症早期から骨折予防への介入が必要である。

Pj-062-1 高齢発症パーキンソン病患者の臨床的特徴と診療経過についての検討

○長谷川有香、小林 彩夏、小野 純花、齋藤奈つみ、畠野 雄也、若杉 尚宏、松原 奈絵、高橋 哲哉
国立病院機構西新潟中央病院 脳神経内科

目的: 超高齢社会で増加する高齢パーキンソン病 (Parkinson's disease:PD) 患者には若年期に発症した長期経過の進行期患者と高齢発症患者とが含まれる。高齢発症患者の臨床的特徴を理解して適切に対応することは重要である。方法: 対象は2020年4月から2021年3月に当科へ受診歴のあるPD患者321名 (男:131名,平均年齢73.1歳,H-Y3.6) のうち75歳以上の116名 (36%)。これを75歳以上発症の高齢発症群42名 (13%) と65歳未満発症の若年発症群27名 (8%) に分け、症状や薬用量などの臨床指標と2年後の転帰を後方視的に検討した。結果: 75歳以上高齢発症群 (n=42) の評価時の平均は年齢83歳 (75-91)、罹病期間5年 (0-14)、H-Y3.4 (1-5)、LEDD425mg/日、L-dopa359mg (84%)、初発症状は歩行障害20名 (48%)、振戦18名 (43%) だった。評価時生活上機能低下をきたす要因となる主たる症状は、歩行障害27名 (64%)、歩行不可・寝たきり5名 (12%)、無動13名 (31%)、振戦2名 (5%) だった。認知機能低下は18名 (43%) に、幻覚・妄想は12名 (29%) にあり、経管栄養2名 (5%)、骨折や脊椎疾患の治療歴は16名 (38%) にあった。2年後の転帰は死亡2名 (5%)、15名 (36%) が通院困難や施設入所に伴い転医し、当科受診中では22名 (52%) に減り、この平均はH-Y3.6 (1-5)、LEDD449mg、L-dopa 395mg (88%) だった。一方、65歳未満若年発症群 (n=27) の平均は年齢78.8歳 (75-86)、罹病期間19.6年 (13-30)、H-Y3.9 (3-5)、LEDD871mg/日、L-dopa 697mg (80%)、初発症状は振戦18名 (67%)、歩行障害10名 (37%) だが、評価時の主症状は歩行障害11名 (41%)、無動と運動合併症が各々10名 (37%)、14名は認知機能低下を伴った。2年後死亡4名 (15%)、当科受診継続中20名 (74%) の平均はH-Y4.0 (3-5)、LEDD810mg/日、L-dopa 629mg (78%) だった。結論: 高齢発症PD患者では、L-dopa主体に治療するも投与量は少なく、症状は歩行障害が主となり複雑で、機能低下により短期間に療養形態が見直される例が多く包括的な対応が望まれる。

Pj-062-3 顎関節脱臼を発症したパーキンソニズムの3例

○伊藤 英一¹、根本 和夫¹、河原田 勉²、石井 勉²、古川浩三郎³、杉浦 嘉泰¹
¹国立病院機構福島病院 脳神経内科、²国立病院機構福島病院 小児科、³国立病院機構福島病院 整形外科

【目的】顎関節脱臼を発症したパーキンソニズムの3例について報告する。【方法】各症例の臨床情報を収集、比較した。【結果】症例1は40歳代女性。診断はパーキンソニズムを伴う家族性前頭側頭型認知症。既往歴は胆嚢結石症。8年前よりパーキンソニズムを発症。パーキンソニズム発症7年目より顎関節脱臼を1年間で4回発症、徒手整復、下顎バンド固定を繰り返した。4回目発症で徒手整復困難のため手術を受けたが整復困難であった。そのため経管栄養に移行した。症例2は60歳代男性。診断は進行性核上性麻痺。既往歴は外傷性脾臓出血、癌性イリュース、大腸癌。11年前よりパーキンソニズムを発症した。胃食道逆流による誤嚥性肺炎反復のためパーキンソニズム発症10年目より中心静脈栄養に移行した。同11年目で顎関節脱臼を初発し徒手整復、その3週間後に再発し徒手整復、下顎バンド固定を受けた。症例3は70歳代男性。診断はレビー小体型認知症あるいは認知症を伴うパーキンソン病。既往歴は慢性B型肝炎、左内頸動脈狭窄症。3年前よりパーキンソニズムを発症した。同発症2年目に顎関節脱臼を発症、摂食嚥下困難、誤嚥性肺炎を合併した。徒手整復を受療後、摂食嚥下機能は回復、抗菌薬投与にて誤嚥性肺炎は治癒した。顎関節脱臼の発症状況は、発語、会話や摂食嚥下中の発症はみられず、歯磨き、欠伸中の発症が認められた。【結論】顎関節脱臼は徒手整復で回復し機能予後良好であるが、一部に再発・習慣性が認められ、また発症リスク因子として顔面外傷、脳血管障害、パーキンソニズム、精神疾患・向精神薬の服用歴が挙げられる (日本顎関節学会編 顎関節脱臼Q&A 2017) 当院3例中、2例で顎関節脱臼を反復し、1例は外科治療が行われ、難治であった。顎関節脱臼はパーキンソニズムの合併症のひとつに挙げられ、難治性再発性の傾向がある。

Pj-062-5 神経変性疾患における下肢深部静脈血栓症の合併率とその関連因子について

○武田 貴裕¹、國分さゆり¹、齋藤裕美子¹、石川 愛¹、磯瀬沙希里¹、伊藤喜美子¹、是木 明宏²、新井 公人¹、本田 和弘¹
¹国立病院機構 千葉東病院 脳神経内科、²国立病院機構 下総精神医療センター 精神神経科

【目的】筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、パーキンソン病 (PD)、多系統萎縮症 (MSA)、進行性核上性麻痺・大脳皮質基底核症候群 (PSP-CBS) における下肢深部静脈血栓症 (DVT) の合併率と関連因子を特定する。【方法】ALS65例、PD61例、MSA53例、PSP-CBS50例の計219例についてDダイマー値0.75 μ g/ml以上の患者 (計131例) に下肢静脈エコーを施行し下肢DVTの有無を調べた。年齢、性別等の背景や、平均収縮期血圧、収縮期血圧変動、心拍数等の循環動態因子との関連を調べた。Dダイマー値0.75 μ g/ml未満の例はDVTなしとみなした。【結果】全219例中34例 (ALS: 2例、PD: 23例、MSA: 5例、PSP-CBS: 4例) で下肢DVTと診断した。PDで他疾患より優位にDVT合併率が高かった (p<0.001)。DVT合併例 (+) では非合併例 (-) に比べ年齢 (DVT (+) 75.7歳、DVT (-) 70.9歳、p=0.007)、女性 (DVT (+) 64.7%、DVT (-) 41.5%、p=0.012)、罹病期間 (DVT (+) 110.1ヵ月、DVT (-) 76.8ヵ月、p=0.005)、腹囲 (DVT (+) 72.8cm、DVT (-) 80.2cm、p<0.001)、収縮期血圧変動 (DVT (+) 17.9mmHg、DVT (-) 15.0mmHg、p=0.025) で有意差があった。DVT関連因子の多変量解析では性別 (p=0.023)、腹囲 (p=0.035) と関連が示唆された。PDでのDVT (+)、DVT (-) 例での比較では女性 (DVT (+) 60.9%、DVT (-) 34.2%、p=0.042)、腹囲 (DVT (+) 71.7cm、DVT (-) 78.4cm、p=0.009) で有意差あり、多変量解析では収縮期血圧変動 (p=0.032) との関連が示唆された。【結論】神経変性疾患において瘦せた女性ではDVTのリスクが高く、特に血圧変動の目立つPD患者ではDVT合併に注意が必要である。

一般演題
ポスター (日本語)

Pj-062-6 パーキンソン病における咳感受性低下に関連する臨床徴候

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

【背景と目的】我々は先行研究において、パーキンソン病 (PD) における咳感受性低下は、誤嚥性肺炎発症を予測する注目すべき非運動症状であることを明らかにした。咳感受性低下は患者自身が自覚し得ない症状であり、クエン酸咳テストなどの検査で初めて検出できるが、通常の臨床場面で検査を行うことは難しい。今回我々は、PD咳感受性低下に関連する臨床徴候を明らかにするために横断研究を行った。【方法】2015~2017年に当院に通院中のPD患者129例に対し、クエン酸咳テストを施行した。クエン酸咳テストはWakasugiらの報告に準じた。クエン酸溶解生理食塩水を低濃度より1分間吸入させて咳が5回以上みられた際のクエン酸濃度を咳感受性閾値C5 (%) とし、C5>1.0%を咳感受性低下例とした。評価項目として、年齢、性、喫煙歴、PD罹病期間、H-Y重症度分類、UPDRS Part III、MMSE、DAT-SPECT検査SBR値、LED、アマングジン内服の有無、流涎・湿性嘔声・むせの既往の有無について収集した。解析1:咳感受性非低下群、低下群の2群間において、上記評価項目の差について検討した (検定およびカイ2乗検定)。解析2:解析1において差が見られた項目において、C5値との関連について検討した (Cochran-Armitage検定)。【結果】PD咳感受性低下群 (n=50) は、非低下群 (n=79) と比べ有意に男性が多かった (p<0.001)、喫煙歴、流涎および湿性嘔声を高頻度に認めた (それぞれp=0.009, p<0.001, p<0.001)。さらに、流涎、湿性嘔声は、C5値と有意な関連が示された (それぞれp=0.001, p<0.001)。【結論】咳感受性低下は、流涎、湿性嘔声と関連する。誤嚥性肺炎発症の予測には、流涎、湿性嘔声の有無が役立つ可能性がある。

Pj-063-1 パーキンソン病の脳脊髄液と血清における尿酸低下の病態

○菊池 洗一¹、大嶽れい子¹、水谷 泰彰¹、安達 隼輔¹、河野 洋介¹、辻村 優次¹、神田 好加¹、中野 頌子¹、林 和孝¹、加藤 邦高¹、坂野 文彦¹、東 篤宏¹、長尾龍之介¹、前田 利樹¹、廣田 政古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 脳神経内科学、²藤田医科大学 中部国際空港診療所

【目的】パーキンソン病 (PD) では、抗酸化作用を有する血清尿酸値は低下する。しかし、尿酸の低下がPD症状の悪化に関連するとの仮説の下、イノシンを用いて血清尿酸値を上昇しても運動症状は改善しなかった (JAMA Neurol 2022)。今回、PDの血清と脳脊髄液 (CSF) 尿酸値と、その血清に存在するプリン代謝物との関係を検討する。【方法】対象は、MDS 診断基準でprobableを満たしたPD 45例 (男性 29例、女性16例) と健常者50例。健常者血清の検討では年齢と性をマッチさせた30例 (男性 16例、女性14例)、CSFでは、年齢をマッチした神経筋疾患の無い20例 (男性16例、女性4例、検査時年齢 68.15±8.9歳) の検体を用いた。LC-MS/MSを用い、プリン代謝物 (イノシン、ヒポキサンチン、キサンチン、尿酸) を測定し、PDと健常者で対比し、臨床症状との関係を検討した。また、PDではCSFと血清のアルブミン比 (QAib) との関係も検討した。【結果】PD群は健常群に比して、血清ではヒポキサンチンと尿酸、CSFではイノシン、ヒポキサンチン、尿酸の有意な低下を認めた。CSFの尿酸値 (28.4±10.4 μmol/L) は、血清の尿酸値 (276.0±75.2 μmol/L) の約1/10と有意に低下しており、CSFの値と血清の値に相関関係はなかった。またQAibとCSFの尿酸値は有意な正の相関関係を認めた。一般化線形モデル解析では、血清、髄液ともに尿酸値は、上流物質との有意な関係は無く、他の系の影響を示す結果が得られた。【結論】CSFと血清の尿酸値はプリン代謝物の上流物質の値と有意な相関は無く、別の系 (筋量や運動量など) からの影響を受けると考えられた。また、CSF尿酸値は血液脳関門の障害に影響を受ける可能性がある。

Pj-063-2 OSIT-Jを用いたレビー小体病における嗅覚障害の特徴

○北川 友通¹、仙石 鎌平¹、池田 雅子¹、松野 博優¹、白石 朋毅²、梅原 淳²、大本 周作³、井口 保之²
¹東京慈恵会医科大学附属第三病院 脳神経内科、²東京慈恵会医科大学附属病院 脳神経内科、³東京慈恵会医科大学 葛飾医療センター

【目的】パーキンソン病やレビー小体型認知症はレビー小体が神経細胞に集積することで発症するため、総称してレビー小体病 (Lewy Body Disease; LBD) と呼ばれる。嗅球は特にレビー小体が蓄積しやすく、LBD患者は嗅覚障害を呈する。本研究では、LBD患者において障害される匂いの特徴をOSIT-Jを用いて解析した。【方法】2016年1月から2021年8月の間に当科へ精査入院した、未治療パーキンソン症候群患者を対象とした。診断基準に基づき、パーキンソン病やレビー小体型認知症と診断した患者をLBD群、その他を非LBD群とした。2群間でOSIT-Jにおける失点項目の特徴を比較した。【結果】対象は132例 (男性81例、年齢中央値 71歳) で、LBD群は90例であった。LBD群でOSIT-Jは有意に低値であり (LBD群 vs 非LBD群: 4点 vs 8点, p<0.001)、特に「香水」(p<0.001)、「メントール」(p=0.044)、「カレール」(p=0.001)、「家庭用のガス」(p=0.015)、「蒸れた靴下・汗臭い」(p=0.009)の匂いが有意に障害されていた。MIBG心筋シンチグラフィのH/M比の早期相、遅延相、Wash Out Ratioを調整した重回帰分析では、「香水」(OR 2.7, p=0.048)、「カレール」(OR 3.7, p=0.038)、「家庭用のガス」(OR 4.8, p=0.004)の障害がLBD群と独立した関連因子であった。「香水」・「カレール」・「家庭用のガス」で誤答すると1点ずつ加点された3点満点のスコアを算出すると、LBDを診断するROC曲線はAUC 0.742であり、カットオフは1点で感度89%、3点で特異度91%であった。【結論】パーキンソン症候群患者からLBD患者を検出するには、OSIT-Jの「香水」・「カレール」・「家庭用のガス」が有用である可能性がある。

Pj-063-3 パーキンソン病患者におけるプラセボ効果と局所フィールド電位の関連の検討

○清水 麻衣、加茂 晃、大山 彦光、神山 大樹、佐光 亘、西川 典子、波田野 琢、伊藤 賢伸、岩室 宏一、梅村 淳、服部 信孝
順天堂大学医学研究科 神経学講座

【目的】パーキンソン病 (PD) 患者において、視床下核 (STN) で記録された局所フィールド電位 (LFP) のうちβ帯域の活動 (β oscillation) が無動や固縮の重症度と相関し、レボドパ製剤投与や刺激によりβ oscillationが減少する事が知られている。LFPをバイオマーカーとして刺激を自動調節するアダプティブ脳深部刺激療法 (aDBS) が可能であるPerceptTM PC (Medtronic) が理め込まれたPD患者において、プラセボ効果に応じたLFPの変動が生じるかについて検討した。【方法】2020年10月から2021年10月までに当院でPerceptTM PCのDBS埋込術を行い、術後1年経過したPD患者 (n=7) に対して刺激オン/オフ、プラセボ (生理食塩水)、およびレボドパ静注の各条件において、ストリーミング機能を用いてLFPを取得した。また、各条件におけるMovement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) part IIIスコアを測定した。【結果】7名12本の電極でLFPを収集した。6人10本の電極でaDBSが設定されており、刺激自動調節機能は10本の電極すべてで良好に作動していた。刺激オン/オフおよびプラセボ/レボドパ投与により、2人4本の電極で症状を反映したLFPの変動が見られ、プラセボ投与によりMDS-UPDRS part IIIスコアが改善し、β oscillationの減衰が認められた。【結論】LFPはPDの運動症状を反映して変動し、プラセボによっても変動していることが示された。LFPが実臨床において生理的变化をどれほど正確にとらえているか、またそのための条件についてはさらなる検証が必要である。

Pj-063-4 当院におけるパーキンソン病の終夜脳波の解析について

○宮下 真信、館野 琴菜、近藤 裕子、富樫 高彦、川浪 文、佐川美土里、公文 彩、長谷川 一子
独立行政法人 国立病院機構 相模原病院 神経内科

【目的】パーキンソン病 (PD) では、疾患進行に伴って認知機能低下を認める頻度が高くなるが、認知障害発症の基盤となる病態に対する検討は少ない。近年、睡眠と認知機能についての報告がなされたため、今回我々はPDの認知機能と睡眠構築異常との関連について検討を加え報告する。【方法】対象は当院通院中で、複数回終夜脳波検査と知能検査 (WAIS-III) を施行したPD20症例 (男性10名、女性10名、平均年齢は68.7±6.76歳)。PDの診断は臨床像、DATシンチグラム、MIBGシンチグラムなどのRI結果とMRI所見、レボドパ製剤への良好な反応性により行った。対象とした症例の検査時H-Y重症度は平均3.03±0.47、平均罹病期間は14.2年であった。検査間隔は2年以上とし、検査結果について統計処理 (non-parametric 検定) を実施した。【結果】睡眠脳波の結果では睡眠構築の障害がみられ、stage1-2の浅睡眠のみが13人。浅睡眠と睡眠の断片化が3人。深睡眠は7人に認められた。REM睡眠は12人に認められ、12人のうちREM sleep with atonia (RWA) を3人に認められた。認知機能と睡眠分析との関連では、浅睡眠のみの被検者の平均IQは1回目95.2±14.2、2回目89.1±17.5であった (P<0.05)。深睡眠を認めた被検者の平均IQは1回目100.4±13.4、2回目98.0±13.2であった (P=0.345)。REM睡眠を認めた被検者の平均IQは1回目96.8±15.6、2回目93.1±18.6であった (P=0.230)。REM睡眠を認めなかった被検者の平均IQは1回目97±11.8、2回目90.9±13.0であった (P=0.12 2)。【結論】深睡眠がみられた被検者でWAISの全検査IQは1回目、2回目と比較しほぼ変化が認められなかったが、浅睡眠が見られた被検者では有意な低下を認めた。REM睡眠の有無ではREMなし群のほうがREMあり群に比較し認知機能がより低下する傾向がみられたが、有意差を得るには至らなかった。よって睡眠構築を維持することはPDの認知機能の維持に重要であることを示すことができた。

Pj-063-5 Pain Vision[®]によるパーキンソン病に関連した疼痛評価の検討

○栗原可南子、藤岡 伸助、三嶋 崇靖、坪井 義夫
福岡大学病院 脳神経内科

【目的】疼痛はパーキンソン病 (PD) 患者に高い頻度で出現する非運動症状の一つである。従来、疼痛評価として視覚的アナログ疼痛スケール (VAS)、Numerical Rating Scale (NRS) やWong-Baker Faces Pain Rating Scale (FRS) などが使用されるが、これらは主観的な評価であり、その客観性に限界があった。これに対してPainVision[®]は「電流知覚閾値」と「痛み対応電流値」から「痛み度」として疼痛を定量的評価することが可能な知覚・痛覚定量化装置である。今回我々は、PDに関連した疼痛に関してPainVision[®]での評価を行い、これまでの疼痛評価法との比較を行った。【方法】PD患者107名を対象とし、疼痛がある患者に対しては、VAS、NRS、FRSによる評価に加え、PainVision[®]を用いて、電流知覚閾値、痛み対応電流値、痛み度を評価した。疼痛がない患者に対しては電流知覚閾値のみ測定した。同時に患者背景因子や運動症状、使用薬剤、認知機能、生活の質に関して関連を検討した。【結果】PainVision[®]での測定誤差が大きい7名を除外した。疼痛のある群48名と疼痛のない群52名の比較では、疼痛のある群では罹病期間が長く (p=0.038)、レボドパ換算用量相当量が高く (p=0.001)、Hoehn&Yahr の分類が高く (p=0.015)、PIGD subtypeが多く (p=0.004)、ジスキネジア合併率が高かった (p=0.045)。「痛み度」と主観的評価との関係においてNRS (γ=0.376) には弱い正の相関がみられたが、VASとFRSでは相関がみられなかった。電流知覚閾値と罹病期間 (γ=0.347)、疾患重症度 (γ=0.259) と正の相関がみられ、発症年齢 (γ=0.308) とは負の相関がみられた。【結論】PDに関連した疼痛評価においてPainVision[®]による「痛み度」は従来の疼痛評価と相関せず、主観的要素を介さない疼痛の定量的評価と考えられる。PD患者における電流知覚閾値は罹病期間や重症度に関連し、PDに伴う末梢神経障害に関連した可能性があり今後の検討が必要である。

Pj-064-1 パーキンソン病におけるHbA1cの臨床症状への影響

○大垣圭太郎、藤田 裕明、野澤 成大、椎名 智彦、櫻本 浩隆、鈴木 圭輔
獨協医科大学病院 脳神経内科

【目的】パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者において糖尿病合併が運動症状や非運動症状に与える影響について検討した。【方法】PD 137例 (年齢69.3±9.0歳) を対象に、2年以上の糖尿病の病歴がある、あるいはHbA1c 6.5%以上である患者をPD-糖尿病合併群、それ以外をPD-糖尿病非合併群として臨床項目を比較した。PD疾患重症度の評価にはHY重症度を、運動症状の重症度にはMDS-UPDRS part IIIを用いた。非運動症状については認知機能の評価にはMMSEを、睡眠障害の評価にはPD Sleep Scale (PDSS)-2を、眠気の評価にはEpworth sleepiness scale (ESS)を、うつ症状の評価にはBeck Depression Inventory (BDI)-IIを、自律神経症状の評価にはSCOPA-AUTを施行した。【結果】全体のHbA1cは6.0±0.77であった。糖尿病合併群は30例、非合併群は107例であった。糖尿病合併PDではMMSEが低値 (P=0.004)であったが、HY、MDS-UPDRS part III、SCOPA-AUT、PDSS-2、ESS、BDI-IIは両群で有意差はなかった。糖尿病コントロール不良群 (HbA1c ≥ 7.0%) と良好群 (HbA1c < 6.9%) で臨床項目に有意差はなかった。Spearmanの順位相関係数では、HbA1cはMMSE (r = -0.30, P = 0.001) と負の相関を、年齢 (r = 0.21, P = 0.014) とMDS-UPDRS part III (r = 0.20, P = 0.031) と正の相関を認めた。二項ロジスティック回帰分析では糖尿病合併の予測因子はHY (OR = 3.410, P = 0.027) とMMSE (OR = 0.764, P = 0.029)であった。【結論】PD患者の糖尿病は認知機能や運動症状と関連がみられた。

Pj-064-2 パーキンソン病患者におけるメラトニン分泌の横断的研究

○形岡 博史¹、佐伯 圭吾²、杉江 和馬¹、大林 賢史²
¹奈良県立医科大学 脳神経内科、²奈良県立医科大学 疫学予防医学講座

目的: 概日リズム (サーカディアンリズム) とは体内で刻む、約24時間周期の生体リズムのことを指す。概日リズムは体内時計により調整され、概日リズムにより睡眠・覚醒のサイクルや血圧・体温等は変動している。松果体で分泌されるメラトニンは、概日リズムを司る視交叉上核の体内時計 (中核時計master clock) を制御し、概日リズムと睡眠の調節に関与する。そのメラトニン分泌の減少は概日リズムの乱れと関連している。パーキンソン病 (PD) 患者と非 PD 対照間でメラトニン分泌を比較した先行研究では相反する結果が散見され、大規模な研究はない。本研究はPD 患者と非 PD 高齢者の内因性メラトニン分泌を比較することを目的とし、どの要因がその分泌に関与するかを検討した。方法: 対象はPD 201 患者と地域在住の高齢者 (対照) 380 人。早朝尿中 6-スルファトキシメラトニン排泄 (UME) を測定し、内因性メラトニン分泌を分析した。結果: UMEは年齢、性別、投薬、睡眠習慣および季節を調整した後も、PD 患者と非 PD 対照者間で有意差は認めなかった (p=0.52)。PD 患者では年齢とPD重症度とは独立して、1日レドパ換算量 (LED) 四分位グループ (平均LED132, 289, 505, 973 mg/日) と UME の間に用量依存性関連が見られた (P-trend<0.001)。PD重症度や睡眠習慣、日中時間等の交絡因子とは独立してLEDが最も高い第1四分位群 (平均LED973 mg/日) は、LEDの最も低い第4四分位群 (平均LED132 mg/日) と比較して、UMEが68%増加した (178 vs 300 ng/mg cre)。また、年齢や睡眠習慣等の交絡因子で調整を行い非 PD 対照者と比較すると、より低いLEDを受けた PD 患者では UME 減少を示し、より高いLEDの患者は UME の増加を示した。結論: 交絡因子を考慮した後も、レドパの平均用量を受けたPD患者のメラトニン分泌は高齢者と比べて同程度であった。PD 患者における内因性メラトニン分泌はLED投与量によって変化する。

Pj-064-3 孤発性young-onset Parkinson's diseaseの遺伝解析

○三浦 史郎¹、渡邊 笑奈²、比留木成美²、森川 拓弥²、内山 雄介³、柴田 弘紀²
¹愛媛大学大学院 医学系研究科 脳神経内科・老年医学、²九州大学 生体防御医学研究所 ゲノミクス分野、³久留米大学医学部 放射線医学

【目的】50歳以下発症のパーキンソン病患者では遺伝的要因が重要であるとされる。本発表では我々が経験したyoung-onset Parkinson's disease (YOPD) 患者の遺伝的要因を明らかにすることを目的とする。【方法】孤発例のYOPD患者3例及びParkinsonismのない各症例の両親の末梢血からゲノムDNAを抽出し、whole exome sequencingを行い、疾患責任遺伝子変異を探索した。患者検体にParkinson's diseaseの既知責任遺伝子に疾患責任遺伝子変異がないことを確認後、Autosomal recessive / X-linked recessive / Dominant de novo mutationの3つのmodelを想定し、当該変異の有害度、公的データベースにおける当該変異のminor allele frequency、in-house exome dataなどを用いて候補責任遺伝子変異を絞り込んだ。候補責任遺伝子変異がナンセンス変異の場合、リンパ球での発現変化をリアルタイムPCRにて調べた。【結果】MIBG心筋シンチおよびDAT scanともに異常であった症例1については10番染色体SLC16A12遺伝子 exon 6 のホモ接合のミスセンス変異 (NM_213606.4: c.512G>A [p.Arg171Gln]) に絞られた。MIBG心筋シンチ正常でDAT scanで異常があり、右手関節背屈位が認められた症例2 (男性) についてはX染色体ARSD遺伝子 exon 10 のナンセンス変異 (NM_001669.4: c.1492C>T [p.Arg498X]) に絞られた。リアルタイムPCR解析にて患者リンパ球ではARSD遺伝子発現低下がみられ、nonsense mediated decayが生じていると推測された。MIBG心筋シンチおよびDAT scanともに異常であり、四肢腱反射亢進が認められた症例3については19番染色体C1C遺伝子 exon3およびexon10のミスセンス変異の複合ヘテロ (NM_015125.5: c.359G>A [p.Gly120Asp]; NM_015125.5: c.2059G>A [p.Ala687Thr]) に絞られた。【結論】責任遺伝子変異が大きな構造的変異でないのであれば、SLC16A12遺伝子、ARSD遺伝子、C1C遺伝子がYOPDの疾患関連遺伝子である可能性がある。

Pj-064-4 2次元動画解析ソフトを用いたMRgFUSの治療前後の振戦評価に対する検討

○籾木 真弓¹、真木 二葉¹、日野 栄絵¹、仲野 雅幸²、山口 敏雄³、高崎 正人⁴、岩室 宏一⁵、飯島 健⁶、長谷川泰弘¹、山野 嘉久⁷
¹新百合ヶ丘総合病院 脳神経内科、²新百合ヶ丘総合病院 脳神経外科、³国際集束超音波治療研究所、⁴新百合ヶ丘総合病院 麻酔科、⁵順天堂大学 脳神経外科、⁶新百合ヶ丘総合病院 放射線診断科、⁷聖マリアンナ医科大学 脳神経内科

【目的】Magnetic resonance-guided focused ultrasound (MRgFUS) により薬剤抵抗性の本態性振戦の治療の可能性が広がった。現在振戦評価にはClinical Rating Scale for Tremor (CRST) などが用いられるが、定性的、包括的評価である。我々はFUS前後の効果を客観的に測定することを目的に無拘束下に行われた通常の振戦に関する神経学的評価をビデオ撮影し、動画解析することによって定量的動作解析法を考案した。本研究の目的はこの評価方法の信頼性、妥当性を明らかにし有用性を検討することにある。【方法】2020年7月から2021年10月に当院でMRgFUSを施行した本態性振戦連続43例を対象とした。術後にCRSTを評価し、同時に動画撮影した。動画解析ソフト (DIPP-Motion V.2D, DITECT) を用いた。直線描画でペン先を目標点として追跡し、振戦の速度、加速度、周波数、15cmの直線を書くのに要した累積距離を測定した。またランダムに10例用いて直線描画について3人の脳神経内科医が3回施行し、検者間、個人間の誤差を検討した。【結果】評定者間信頼性を示すCronbachのアルファ値は速度0.998mm/sec、加速度0.881mm/S²、累積1.000mm、周波数0.944Hzと信頼性が高かった。再テスト信頼性は0.9以上で信頼性が高かった。43例の内訳は男女比29:14、平均年齢69.8歳、平均罹病期間27.7年、治療側は左Vimが37例、右Vimが6例、平均SDR0.42であった。CRST PartAは平均術前7.0点から術後4.0点、PartB治療側は平均術前10.0点から術後2.0点、PartCは平均術前10.6点から術後3.0点、合計は平均術前36.0点から術後18.0点と有意に (p<0.001) 改善していた。平均速度は326.2から149.5mm/sec、加速度は8336.3から2556.6mm/S²、15cmを書くのに要した距離は413.9から159.0mmと有意に改善し、周波数は5.3から4.6Hzと変化した。【結論】従来の定性的評価と比較し動画解析ソフトを用いることで定量的解析を行うことが可能であった。

Pj-064-5 NMRモード解析法を用いたパーキンソンニズムを呈する神経疾患の新規血清診断法の開発

○戸田 諭輔¹、平川 慶子²、金浦 佳雅³、沖原 香²、今田トモ子²、木村 和美¹、山崎 峰雄¹
¹日本医科大学千葉北総病院 脳神経内科、²日本医科大学 磁気共鳴分析学、³日本医科大学 法医学、⁴日本医科大学大学院医学研究科 神経内科学

【目的】パーキンソンニズムの鑑別は容易ではなく疾患特異的な血液バイオマーカーも未だない。パーキンソンニズムを呈する患者にDAT-SPECT (DAT) およびMIBG心筋シンチグラフィ (MIBG) を実施し、パーキンソン病 (PD)、非PD (non-PD) の診断を行い、我々が開発したNMRモード解析法を用いて血清検体で識別できるかを前向きに検討する。本法は血清を多数の原子や分子で構成される超分子的構造体ととらえ、血清中の水素原子核から得られたNMR信号の時間周波数特性を比較することにより血清を識別するもので、従来のNMRメタボロミクスなどの化学分析とは全く異なる方法である。【方法】2020年10月から2022年10月までに当院を受診し、振戦・歩容・筋強剛・姿勢反射障害のいずれかの症状を呈した60例から血清を採取した。血液生化学データ、頭部MRI、MIBG、DATからデータベースを作成し、診断・検査が完了できた57例に対して「NMRモード解析」(特許第6281973号) を用いて解析した。PDの臨床診断は厚生労働省 難病申請における診断基準にのっとった。MIBGは早期・後期相のいずれかの心臓縦比が2.2以下を異常とした。DATは視覚評価およびSBRによる定量的評価を行い判断した。【結果】PD群40例中MIBG異常/DAT異常29例、MIBG異常/DAT正常2例、MIBG正常/DAT異常8例、MIBG正常/DAT正常1例であった。non-PD群17例中MIBG正常/DAT異常9症例、MIBG正常/DAT正常8例であった。PDおよびnon-PD両群のうちDAT異常は46例認められた。NMRモード解析の結果、PD群とnon-PD群間で両者がクラスターを形成した。また、DAT異常群とDAT正常のnon-PD群間でクラスターが形成され、血清検体で両群を識別することが可能であった。【結論】パーキンソンニズムを呈する患者から前向きに得られた血清を用いてMDS-PD基準によるPD診断およびDAT検査異常を検出する可能性が示された。

Pj-064-6 正常圧水頭症と進行性核上性麻痺の併存例に対するシャント術の効果の予測因子の検討

○山原 直紀、吉倉 延亮、大野 陽哉、竹腰 顕、東田 和博、岡枝頭二郎、山田 恵、木村 暁夫、下畑 享良
岐阜大学大学院医学系研究科 脳神経内科学分野

【目的】近年、臨床的に進行性核上性麻痺 (PSP) と正常圧水頭症 (NPH) が併存する症例が目立っている。シャント術有効性を経験することから、治療効果の予測因子の解明を目的とした。【方法】対象は2002年1月から2022年8月にPSP (MDS-PSP基準のpossible以上) かつiNPH (特発性正常圧水頭症診療ガイドライン第3版のprobable以上) と診断された症例とした。後方視的にタックテストとシャント術の有効性を確認し、シャント術有効群と無効群で、施行前の症候や検査所見を比較した。【結果】該当例は12例 (女性5名、77.7 ± 4.3歳) で、PSPの病型は全例probable PSP-RSであった。タックテストは9/12例 (75%) で有効であった。シャント術は同意を得た8/9例で施行され (LPシャント7例、VPシャント1例)、5/8例でいずれかのiNPHの症候が改善した。シャント術が有効であった5例 (A群) と、タックテスト有効・シャント術未施行の1例を除く6例 (B群) を比較すると、初発症状、罹病期間、MMSE、Timed Up & Go Testに差は認めなかった。頭部MRIでのmagnetic resonance parkinsonism indexはA群25.3 ± 5.2、B群18.7 ± 4.0で、シャント術有効群で中脳蓋や上小脳脚の断面積の小さい傾向があった。タックテストにおける健康成人と比較した較正BSCR値のZスコアはA群 -2.0 ± 0.9、B群 -3.3 ± 1.2で、シャント術有効群で線条体集積が保たれる傾向があった。【結論】PSPとNPHの併存例において、頭部MRIで中脳蓋や上小脳脚の断面積が小さいこと、およびタックテストで線条体集積が保たれることは、シャント術有効性の予測因子となる可能性がある。今後、多数例での検討が必要である。

Pj-065-1 パーキンソン病における嚥下障害と栄養指標との関連性

○葛目 大輔、森本 優子、堤 聡、山崎 正博、細見 直永
近森病院 脳神経内科

【目的】パーキンソン病 (PD) において嚥下障害と栄養障害が密接に関連していることが報告されている。これを踏まえて、後方視的に、臨床上で使用される種々の栄養スクリーニングが嚥下障害の予測因子になりうる可能性について検討を行った。【対象】2013年11月1日～2020年2月29日までに当科に入院し、嚥下造影検査 (VF) を行ったパーキンソン病患者 24人 (男性11人、平均年齢75.3 ± 8.3歳) 【方法】嚥下造影検査 (VF) で食材が声帯を超えて気管に流入した状態を「誤嚥」と定義した。誤嚥 (+) 群及び誤嚥 (-) 群との間で、年齢、性別、体重、Body Mass Index (BMI)、Yahr分類、発症年齢、罹病期間、入院時L-dopa内服量、各種抗パーキンソン病薬の内服率、栄養指標としてMini nutritional assessment[®]-short form (MNA[®]-SF)、Geriatric nutritional risk index (GNRI)、Controlling nutritional (CONUT) scoreを用いて群間比較を行った。【結果】誤嚥 (+) 群は6人であった。二群間で群間差を検討した結果、誤嚥 (-) 群と比べて誤嚥 (+) 群では、BMI (19.6 ± 4.0 vs 22.7 ± 3.8, p=0.047)、GNRI (90.3 ± 9.0 vs 103.0 ± 9.0, p=0.010) で低かった。誤嚥に対してロジスティック解析を行ったところ、GNRI (OR 0.849, 95%CI 0.734-0.981, p=0.026) が誤嚥との関連性を認めた。ROC解析の結果、AUC=0.853, p=0.012でGNRIが採択され、GNRI 93.35以下で感度 88.2%、特異度 83.3%で誤嚥の存在を示された。【結論】PDにおいてGNRI 93.35以下では誤嚥が示唆されるので、VFや嚥下内視鏡検査を行って誤嚥を評価する必要がある。

Pj-065-2 パーキンソン病における体組成変化と臨床症状との関わり

○東 篤宏、河野 洋介、神田 好加、辻村 優次、安達 隼輔、中野 頌子、林 和孝、坂野 文彦、加藤 邦尚、菊池 洗一、長尾龍之介、前田 利樹、村手健一郎、廣田 政古、大嶽れい子、島 さゆり、水谷 泰彰、植田 晃広、伊藤 瑞規、渡辺 宏久
藤田医科大学 脳神経内科

【目的】Parkinson病 (PD) で高率に認める体重の減少に関連する体組成変化、ならびに体組成に影響する臨床症状や病態との関係を明らかにする。【方法】当院病院内で、MDS Criteria 2015の probable を満たした PD 24例 (男性16例、女性8例) と年齢と性をマッチさせた健常者 28例 (男性13例、女性15例) を対象として、体成分分析装置 Inbody770を用いて、各種体成分スコアを測定し比較した。また PD全例で、PDに関連する各種の臨床スコアを測定し、体組成との関連性について検討した。【結果】PDでは、体重、BMIの有意な低下を認めた (体重p = 0.0325, BMI: p = 0.0136)。体組成に関しては、体水分量・タンパク質量・ミネラル量・筋量の有意な変化は認めなかったが、体脂肪量・体脂肪率の有意な低下 (体脂肪量: p < 0.0001, 体脂肪率: p < 0.0001) および細胞外水分比の有意な上昇 (p < 0.0001) を認めた。体重に占める体成分毎の群間比較では体脂肪量のみがPDにおいて有意に低下していた。また、体脂肪量はOSIT-Jと正の相関 (r = 0.4708, p = 0.0270)、ESSと負の相関 (r = -0.4775, p = 0.0183) を示した。年齢との関係では、PD群の体脂肪量は健常群と比較し若年の段階から低下を認めたものの年齢に伴う変化率は同様であった。それに対し、その他の体成分では年齢に伴う変化が健常群よりも顕著であった。【結論】PD患者の体組成では、体脂肪量の減少を認め、体重減少との関連が考えられた。その変化はPD発症の早期段階から始まっている可能性が示唆された。一方、筋量は加齢による顕著な低下を認め、高齢のPDでは、体重減少の要因となりうる事が考えられた。

Pj-065-3 一般高齢者のパーキンソン病発症リスクにおける栄養摂取状況の検討

○山口 隆、田口 啓太、野崎 亮太、佐藤裕里子、寺内 貴廣、赤坂 博、石塚 直樹、前田 哲也
岩手医科大学付属病院

【目的】一般高齢者における、パーキンソン病 (PD) 前駆期検出徴候の一つ mild parkinsonian sign (MPS) の有病率を明らかにし、prodromal PDリサーチクアテリアおよび栄養状態との関連を検討する。【方法】対象はYAHABA study参加者のうち神経学的診察を行いMPSを評価し、自記式改訂版によりprodromal PD possibility (PPP) を算出した305名とした。JPSC-ADの研究プロトコル [Ninomiya, 2020] に従って臨床背景および認知機能などを調査し、栄養状態についても同様に自記式質問票を用いて食物摂取頻度法により評価した。MPSおよびPPP ≥ 0.3で各々2群について統計学的に比較検討した【結果】MPS陽性率はPPP ≥ 0.3の約5倍であった (21.0% vs 3.9%)。MPSスコアとPPPには有意な関連はなかった (p=0.273)。MPS陽性群は有意に高齢 (78.7 ± 6.2 vs 76.2 ± 5.1歳, p=0.004) でうつのスコアが高値 (p<0.001) であった。栄養ではMPS陽性群で有意に総エネルギー摂取量が少なかった (1817.5 ± 384.7 vs 1938.3 ± 434.5 kcal/日, p=0.044)。一方、PPP ≥ 0.3では総エネルギー摂取量に差はなく (1860 ± 312.7 vs 1915.0 ± 431.0 kcal/日, p=0.69)、PPP ≥ 0.3で脂質摂取が少なく (33.4 ± 8.8 vs 29.6 ± 6.0, p=0.037)、炭水化物摂取が多かった (121.4 ± 19.0 vs 132.0 ± 17.7, p=0.044)。統計学的有意差はなかったものの低尿酸血症、喫覚低下、便秘の群では高脂質・低炭水化物の食傾向であった。【結論】一般高齢者におけるMPS陽性率は2割を超えており前駆PDリスク評価に単独で用いることは適切ではないと考えた。MPS陽性者は低栄養が多い一方でPPPには差がなかったことから栄養摂取状況が理由の一つとして示唆された。またPPP ≥ 0.3では特徴的な栄養状態が認められた。PDには栄養素との関連が多数報告されているが発症に及ぼす影響は未だ不明でありさらなる検討が必要である。

Pj-065-4 パーキンソン病における栄養状態と胃瘻造設術後の生命予後の関連性

○浅野 友梨、清水 俊夫、木田 耕太、林 健太郎、沖山 亮一、高橋 一司
東京都立神経病院 脳神経内科

【目的】パーキンソン病 (PD) 患者では体重減少が生じることが知られる。栄養状態と経皮的胃瘻造設 (PEG) 後の生存率の関連性を明らかにすることは、栄養療法の見直しに役立つと考えられる。【方法】2010年1月から2021年10月までに当院に入院しPEGを施行したPD患者66例を対象とした。性別、発症年齢、PEG時の年齢、重症度 (Hoehn and Yahr分類)、body mass index (BMI)、血清アルブミン値、prognostic nutritional index (PNI)、総コレステロール値、中性脂肪値、PEGの理由・誘因などの情報をカルテから抽出した。エンドポイントとして死亡し、生存時間解析 (log-rank test)、多変量解析 (Cox比例ハザードモデル) によりPEGの生命予後とそれに関わる因子を検討した。【結果】PEG時の年齢は77.5 (SD: 標準偏差 6.1) 年、Hoehn and Yahr分類は3, 4, 5が5, 34, 26人だった。発症からPEGまでの期間は平均14.5 (8.8) 年だった。PEGの合併症は、誤嚥性肺炎が2人、横行結腸穿孔が1人だった。PEG後30日以内死亡率は1.5%、PEGから死亡までの期間は3.0 (2.5) 年、療養病床入院までの期間は0.7 (1.2) 年だった。誤嚥性肺炎など感染症で入院したままPEGを施行したのは37人 (56%) だった。Log-rank testでは、PEG時の血清アルブミンの中央値3.2 g/dlを下回る群、PEG時のPNIの第一四分位値34.7を下回る群で、PEG後生命予後が不良だった (p=0.046, 0.012)。多変量解析では有意な結果を認めなかった。PEG時のBMI、総コレステロール値、中性脂肪値、認知機能低下の有無や、感染症を契機にPEGを施行したか、認知症を伴うパーキンソン病の臨床診断の有無では、PEG後生命予後に有意差はなかった。【結論】PEGを施行したPD患者の単変量解析では、PEG時の血清アルブミン、PNIは、PEG後の生命予後と関連していた。

Pj-065-5 パーキンソン病患者の胃瘻造設の状況と術後予後に關する検討

○石田 千穂¹、高橋 和也¹、北崎 裕子¹、朝川美和子¹、清水 愛¹、田上 敦朗¹、駒井 清暢²
¹ 医王病院 脳神経内科、² 医王病院 呼吸器内科

【目的】パーキンソン病 (PD) では内視鏡下胃瘻造設術 (PEG) により薬剤投与経路を確保することによって経口摂取や運動能力の維持・改善が期待される。PD症例のPEG時の状況とPEG施行後の予後の現状について検討した。【方法】対象は、2008年4月～2022年10月に、当院診療中にPEGを施行したPD臨床診断例33例のうち、胃瘻合併1例とPEG前に気管切開 (気切) を施行した2例を除外した30例である。性別、PD発症年齢、PEG時年齢、発症～PEGの期間、PEG前レドパ内服量・Yahr分類・経口摂取や意思決定能力の有無、PEG後～死亡または気切の期間、PEG後経口摂取期間について、2022年11月時点での診療録から抽出し後方視的に検討した。値は平均 ± 標準偏差 (最小～最大) で表し、統計はp<0.05を有意差ありとした。【結果】男/女は22/8、発症年齢58.2 ± 9.80 (41～76) 歳、PEG時年齢73.8 ± 5.4 (71～83) 歳、発症～PEGは15.1 ± 8.3 (2～36) 年、PEG前レドパ量は348 ± 177 (0～600) mg、Yahr分類はⅢ 1例、Ⅳ 5例、Ⅴ 24例、経口摂取15例、意思決定能力あり13例であった。発症年齢とPEG時年齢には有意な相関 (相関係数0.533)、発症年齢と発症～PEG期間には有意な逆相関関係 (相関係数 -0.832) を認めた。発症～PEG後に経口摂取可能であったのは6例で、うち4例が4か月未満であった。PEG後～死亡/気切は中央値32 (95%信頼区間15～113) か月であった。【結論】今回の検討では、PEG後に内服・栄養投与経路を確保しても経口摂取を継続できた症例は25%と少数で、その多くが短期間にとどまった。PEG施行時にはすでにレドパが無効の重症期となっており、PEGによる経口摂取や生活活動能力の改善は良好とはいえなかった。

Pj-066-1 紀伊ALSの非運動症状の同定

○樽谷 潤子¹、中山 宜昭¹、小上 修平¹、丹羽麻也子¹、松本 拓也¹、南野 麻衣¹、高橋麻衣子¹、森 めぐみ¹、阪田麻友美¹、高 真守¹、石口 宏²、宮本 勝一¹、村田 顕也¹、伊東 秀文¹
¹ 和歌山県立医科大学 脳神経内科、² 新宮市立医療センター

【目的】Kii ALSでは通常のALSと比較し、TDP43が広範に中枢神経内に蓄積し、アミロイドβを伴わずに、嗅球、扁桃核、海馬傍回といった辺縁系などにもtauが広く蓄積する傾向がある。通常のALSでは傷害されない非運動系領域にも異常蛋白の蓄積があることから、Kii ALSでは通常のALSにはない非運動症状がみられると考えられ、その内容や発現頻度を明らかにすることを目的とする。【方法】和歌山県内の脳神経内科専門医の勤務する11施設において、同意の得られた県内発症 ALS患者を登録した。ALS-FRS、呼吸機能検査、嗅覚検査 (OSIT-J)、Beck うつ病自己評価尺度 (BDI)、睡眠障害 (RBDSQ-J)、MMSE、MoCA-J、モーズレイ性格検査、FAB、WCST、頭部 MRI、DaT SPECT、パーキンソン症状や起立性低血圧の有無といった臨床データを前向きに収集した。【結果】2019年2月から2022年3月までの間に46例が登録された。そのうち改定El Escorial診断基準でclinically probable ALS以上に相当した44例を、紀南地方出身の10例、その他の34例の二群に分け、t検定、Fisherの検定を行った。発症年齢や性別、ALS-FRSに差はなかった。有意差を認めた項目はFABの類似性 (p = 0.009)・運動系列 (p = 0.017)・合計 (p = 0.045)、MMSEの遅延再生 (p = 0.008)・図形模写 (p = 0.007)、MoCA-Jの遅延再生 (p = 0.008)、モーズレイ性格検査の外欠尺度 (p = 0.036) であり、いずれも紀南出身群で低い傾向であった。また起立性低血圧を有する確率が紀南出身群で高かった (62.5% vs 9.7%, p = 0.004)。【結論】紀南地方出身群で、起立性低血圧を有する確率が有意に高かった。Kii ALSでは認知機能障害や性格変化が起こりうることは知られているが、今回新たに起立性低血圧がKii ALSのバイオマーカーの一つとなり得る可能性が示唆された。

Pj-066-2 筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 新規治療基軸エダラボンの臨床効果に関する検証○湯浅 知子、川頭 祐一、丹羽 淳一、道勇 学
愛知医科大学病院 神経内科

【目的】ALSに対するエダラボン投与の認可は、比較的発症早期・軽症例を対象とした検証的第三相試験での効果に基づくものである。我々は、この効果がALSの実診療においてどのように変容するかについてさらに症例数を増やして再検証することを目的とした。【方法】厚労省承認後にエダラボンを導入し、予後追跡が可能なALS 44例 (男性25例/女性19例、平均年齢64.9歳; 診断Definite13/Probable31; 病型 四肢36/球8; 平均導入時期22.8ヶ月; 重症度1度10/2度18/3度10/4度6) を対象として、エダラボン導入前6ヶ月間でのALSFRS-Rスコア変化量(Δn)と、導入後6ヶ月間(6ヶ月間)でのALSFRS-Rスコア変化量(ΔN)を算出して比較検討することにより、エダラボンの病状進行に対する効果を検証した。【結果】ALS 44例におけるエダラボン導入時の平均ALSFRS-Rスコアは38.9、平均投与回数は17.1クール、最終診察評価時点での平均ALSFRS-Rスコアは29.3であった。エダラボン導入前後のALSFRS-Rスコア変化量については、平均 Δn 4.4に対して平均 ΔN は5.6であり、導入後の進行度が大きかった。しかし、この進行度の前後変化を症例毎に比較すると、20例においては投与後に進行の鈍化($\Delta n > \Delta N$)を認めており、また27例においては検証的第三相試験での実薬群が示した ΔN 5.1を下回る導入後の進行度であった。加えて、重症度3および4の15例中12例で進行の鈍化、12例で ΔN 5.1未満、さらに罹病期間が2年を超える40例中19例で進行の鈍化、24例で ΔN 5.1未満であったことから、比較的軽症例・長期経過例においてもエダラボンの効果が期待できる可能性が考えられた。【結論】本結果は、症例数を増やして再検証を行っても、ALS患者の重症度や罹病期間に依存しないエダラボン治療効果規定因子の存在を示唆するものであった。

Pj-066-3 MT-1186 (エダラボン内用懸濁液) A01 試験: 日本人での長期安全性 (48 週)○孫 雪竹、平井 学、手塚 智章、廣田 晋也、幸 敏志、永野 義人
田辺三菱製薬株式会社

【目的】エダラボンは筋萎縮性側索硬化症 (ALS) における機能障害の進行抑制薬として注射剤が承認されたが、長期にわたり頻回投与する点滴静注は、患者、介護者及び医療従事者にとって大きな負担であった。そこで、投与が容易でより利便性の高い製剤としてエダラボン内用懸濁液を開発し、ALS患者を対象とした長期安全性試験 (A01試験) で安全性及び忍容性を評価した。本報告ではA01試験に日本で登録した日本人集団65例の安全性データを報告し、また、日本で実施した静注エダラボンの治験データと比較する。【方法】A01試験はエダラボン内用懸濁液のALS患者を対象とした多施設共同、非盲検、長期安全性試験 (第3相) である。本剤105mgを14日間反復経口投与し、14日間の休業期間の後、14日間の投与期間の中で10日間反復経口投与し14日間の休業期間のサイクルを繰り返した。主要評価項目は本剤投与後24週ならびに48週での安全性及び忍容性 (治験治療下で発現した有害事象 (TEAE) など) で、評価には48週時点のデータを用いた。静注エダラボンは、MCI186-16、MCI186-17及びMCI186-19試験 (安全性統合解析集団) の48週時点の安全性データを用いた。【結果】日本人集団の患者背景は、男性43例 (66.2%)、年齢 (歳) 59.3±9.3 (平均±SD)、罹病期間 (年) 1.50±0.63 (平均±SD)、リルゾール併用60例 (92.3%) であった。本剤の投与期間中、全体集団では185例中175例 (94.6%) にTEAEが発現し、日本人集団では65例中61例 (93.8%) であった。安全性統合解析集団では126例中122例 (96.8%) にTEAEが発現した。【結論】エダラボン内用懸濁液の日本人集団のTEAEの発現は、全体集団ならびに安全性統合解析集団と同程度であり、臨床問題となる増加は認められなかった。

Pj-066-4 球脊髄性筋萎縮症患者における遺伝リテラシーの調査○山田晋一郎¹、橋詰 淳²、伊藤 大輔¹、岸本 祥之¹、小森 祥太¹、勝野 雅央^{1,2}
¹名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学、
²名古屋大学大学院医学系研究科臨床研究教育学

【目的】本邦では遺伝性神経変性疾患に関する情報提供や社会支援は限定的であり、遺伝リテラシーに関する議論が活発とは言えず、球脊髄性筋萎縮症 (SBMA) も例外ではない。そこで我々は、SBMA患者に対してアンケート調査を実施し、遺伝リテラシーを把握するのみならず、遺伝学的検査や告知、発症前診断といった遺伝性疾患特有の問題における経験や理解についても調査する。【方法】SBMAの遺伝に関する知識、遺伝情報の告知や共有などに関するアンケート用紙および返送用封筒を研究対象者に郵送した。研究対象者は、アンケートの内容を十分に了解し研究に同意する場合は、同意欄に記載した上で返送した。【結果】総配布数は472例であり、293例を回収した (回収率62.1%)。そのうち286例から同意を得て結果を解析した。子や孫などに遺伝する確率を正確に把握していた患者群を遺伝リテラシーが高い群と定義したところ、その割合は36.4%であり、それ以外の患者群に比して有意に年齢が低かった (57.9±9.3歳 vs 62.3±10.5; $p = 0.034$)。また、遺伝リテラシーが高い患者は、疾病の情報を家族や自身に関わりのある方々と共有したり、臨床研究への参加意欲が高いなどの特徴を有していた。遺伝リテラシーが高い群は、それ以外の群に比して女性のat-risk者には遺伝子検査を勧めたい意向がある一方、男性のat-risk者には必ずしも検査を勧めない傾向が認められた。【結論】SBMA患者に対する遺伝リテラシーの調査を実施し、年齢や世代間における理解や考えの相違が明らかになった。発症前検査については、早期に人生設計を行うメリットや長期間にわたって精神的負担を抱えるデメリットなどの間で揺れ動く気持ちがあると考えられる。本調査をもとに、適切な医療サービスや社会的支援の充足を図る必要がある。

Pj-066-5 球脊髄性筋萎縮症に対する自記式評価指標 SBMAPROの開発○橋詰 淳¹、山田晋一郎³、伊藤 大輔²、岸本 祥之³、小森 祥太²、森田 光哉⁵、山本 知孝⁵、勝野 雅央²
¹名古屋大学大学院医学系研究科臨床研究教育学、
²名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学、
³名古屋大学医学部附属病院脳神経内科、
⁴自治医科大学医学部附属病院リハビリテーションセンター、
⁵東京大学医学部附属病院脳神経内科

【目的】近年、臨床研究において、医療者によるアウトカム評価だけでなく患者自身による主観的評価、すなわち患者報告アウトカム (Patient-reported outcome: PRO) の重要性が特に認識されてきている。本研究では、球脊髄性筋萎縮症 (SBMA) に対する疾患特異的PROであるSBMAPROを開発することを目的とする。【方法】研究対象者は、SBMA診断基準を満たす20歳以上の患者とした。まず、SBMAPROに必要と考えられる項目をできるだけ多く列記してもらい、試行版SBMAPROを作成した。次に、試行版SBMAPROを実施し、その妥当性、構成要素間の内的一貫性を検討した。定量的指標としての妥当性の検討にはRasch分析を、構成要素間の一貫性の検討にはCronbach α 係数を用いた。【結果】SBMAの機能評価は、「口の周りの機能」「手や腕の機能」「足や体幹の機能」「気分」「社会的影響」の5つの構成要素でできているものと想定し、合計41項目からなる試行版SBMAPROを作成した。試行版SBMAPROを実施するために、106名のSBMA患者を対象として組み入れた。Rasch分析により、各項目の定量的性について検討したところ、Misfitによる除外が3項目、Threshold orderの乱れによる除外が4項目、その両方が不適切で除外された項目が3項目あり、最終的にSBMAPROは31項目となった。構成要素間の内的一貫性を検討したところ、Cronbach α 係数は、0.651-0.901と適切な範囲に分布したためSBMAPRO version 1とした。【考察】神経筋疾患を含めた各疾患領域において、その医療品評価において、生命延長効果等の客観的指標に加えて、QoLの改善も加味した「価値に基づく医療 (value-based medicine)」の考え方が確立されつつある。また、臨床研究の分散化が進む中、確立された疾患特異的PROが存在することは、その領域の分散型臨床研究が進む重要な要素となる。今後、SBMAPROの有用性を検討することにより、SBMAの臨床研究の幅が広がるのが期待できる。

Pj-067-1 新潟県、脊髄小脳変性症疫学調査-臨床調査個人票による調査○小出 眞悟、本郷 祥子、秋山 夏葵、中村 航世、小野寺 理
新潟大学脳研究所脳神経内科

【目的】脊髄小脳変性症 (SCD) は多系統萎縮症 (MSA) とそれ以外の孤発性SCD (sSCD)、遺伝性SCD (hSCD) など数多くの疾患が含まれる。治療研究の推進には疾患別の実態把握が重要である。本邦は難病法により実態調査が可能だが、臨床調査個人票の改正以来、SCDの疾患別の実数は公となっていない。またSCDの診断精度は専門医に依存すると推察される。今回、我々は、全国比で脳神経内科専門医が比較的多い新潟県において本症の実態を把握するため、臨床調査個人票を用いて、実数、発症年齢、経過を二次医療圏毎に検討した。【方法】2021年度に新潟県で指定疾患「脊髄小脳変性症 (多系統萎縮症を除く)」の更新申請が行われた430例のうち、情報が不十分であるか、他県で作成された15例を除外し、415例について診断名、誕生日、発症年、医療機関を調査した。また、PubMedで「Cerebellar Ataxia/epidemiology」のMeSH Major Topic (2005/1/1-2021/12/31) に該当した136件の論文のうち、各hSCAの頻度についての一次研究の論文12件と比較した。【結果】sSCD、hSCDの有病率はそれぞれ10万人当たり5.8人、10.9人で本邦の既報より高く、特にhSCDで高かった。常染色体優性hSCD (ADSCA) の内訳は既報と同様だった。医療圏毎では、新潟医療圏が最多で、魚沼、佐渡が少なかった。また遺伝子未同定のADSCAも36人存在した。sSCDは医療圏によらず一定数認められた。発症年齢は平均54.9歳、経過年齢は平均18.7年であった。【結論】本県のhSCDは本邦の既報より高頻度で、原因として本県での集積や他地域での過少診断、また高齢化による有病率上昇が考えられた。また、sSCDも高頻度であり、高齢発症で経過が長い傾向にあり、未診断のhSCDを含む可能性がある。脳神経内科医が比較的多く、均てん化されている本県でも、遺伝子未同定のADSCAやsSCDが一定数存在した。本症の診断精度向上の為、本症の診断ネットワークの構築が必要である。

Pj-067-2 脊髄小脳失調症 1 型の自然歴調査研究○白井 慎一¹、林 宏至²、岡田 和史³、伊藤 陽一³、佐々木秀直^{1,4}、矢部 一郎¹
¹北海道大学 神経内科、²北海道大学病院 医療・ヘルスサイエンス研究開発機構 臨床研究開発センター、³北海道大学病院 医療・ヘルスサイエンス研究開発機構 データサイエンスセンター、⁴函館中央病院 脳神経内科

【目的】現在、我々は脊髄小脳失調症1型 (Spinocerebellar ataxia type 1: SCA1) 遺伝子治療の医師主導治験を計画している。本治験の有効性評価に関する基礎資料とするため、SCA1患者の臨床症状を継続的に評価し、その自然歴を明らかにすることを目的に研究を実施した。【方法】治験対象は独力で6分間歩行が可能な患者を想定しており、それとほぼ同一の重症度にあるSCA1患者を対象とした。神経診察を24週毎に行い、疾患重症度をScale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA) と9-hole peg test (9HPT) で評価するとともに、三次元加速度計 (MG-M1100, LSI) を用い、歩行解析を実施した。また、開始時、48週、96週、144週に、¹⁸F-MP-SPECT検査 (定量)、脳MRI、血液検査も行った。統計解析計画書を策定し、定期的評価を行った。【結果】対象は遺伝子解析で確定診断されたSCA1患者10名 (うち1名患者都合で途中で中止)、男性5名、女性5名であり、同意取得時年齢 48±9.4歳 (平均±S.D.、以下同様)、罹病期間4.6±5.7年、フォロー期間136±72.9週であった。開始時のSARAは10.38±2.30であり、歩行距離は362.7±86.5 m、9HPTの利き手で35.8±8.2秒、非利き手で43.9±12.5秒であった。三次元加速度計を用いて算出した直進歩行時の左右平均振幅 (ML) は0.0387±0.0087 m (健康人上限 0.00286 m) であった。代表的な回帰係数は、SARA が0.545±0.605/年であり歩行距離は-43.5±28.2 m/年、9HPT の利き手で2.70±3.40秒/年、非利き手で6.18±4.59秒/年、ML は0.00706±0.00606 m/年であった。【結論】比較的軽症のSCA1患者の自然歴が収集できた。計画中の治験においてSARAとともに、先行研究で重症度評価の鋭敏性がSARAよりも高いことが指摘されているMLの回帰係数を主要評価項目にする妥当性を確認した。

Pj-067-3 当院で経験した脊髄小脳変性症 7 型 2 家系の臨床的検討

- 吉田 千晴¹、小松 大樹¹、馬場 智也¹、後藤 良司¹、首藤 篤史¹、松川 敬志¹、石浦 浩之^{1,2}、三井 純¹、中森 知毅¹、市川弥生子¹、後藤 順¹、中村奈津子^{6,7}、角田 和繁⁷、小畑 亮⁶、澤村 裕正⁶、戸田 達史¹
¹ 東京大学医学部附属病院 脳神経内科、² 岡山大学学術研究院 医歯薬学域 脳神経内科学、³ 横浜労災病院 救命救急センター、⁴ 杏林大学医学部 脳神経内科学、⁵ 国際医療福祉大学市川病院 脳神経内科、⁶ 東京大学医学部附属病院 眼科、⁷ 東京医療センター 眼科

【背景・目的】脊髄小脳変性症7型 (SCA 7) は、ATXN7遺伝子のCAGリピートの異常伸長による常染色体顕性 (優性) 遺伝性の疾患で、進行性小脳性運動失調と網膜色素変性症を特徴とする。本邦ではきわめて稀な疾患である。当院でSCA 7の2家系を経験したため、本邦における本疾患の臨床的特徴について検討した。【方法】当院で経験したSCA 7の2家系3症例の臨床経過を後方視的に調査した。【結果】3例とも視力低下、小脳性運動失調、錐体路徴候がみられた。症例1は25歳女性、9歳頃に視力低下で発症し、網膜色素変性症と診断され、16歳時に歩行障害が出現した。18歳頃に全盲となり、車椅子の使用を開始し、嚥下障害も進行した。24歳頃から寝たきりとなり、発話は少なく簡単な短文レベルとなった。25歳時に胃瘻を造設した。頭部MRIでは小脳半球、小脳脚、橋、延髄の萎縮に加え、経時的に大脳の萎縮もみられた。症例2は51歳女性、27歳頃に視力低下で発症し、錐体ジストロフィと診断され、31歳頃にふらつきが出現した。父方祖母と父が未診断だが類症であった。51歳現在、伝い歩きが可能で、視力は光覚弁であり、常食を摂取している。症例3は23歳男性で、症例2の長男、18歳頃に視力低下で発症し、錐体ジストロフィと診断され、21歳時にふらつきが出現した。22歳で時折伝い歩きをするようになったが、介護職を継続できる程度の機能は保たれている。頭部MRIでは橋にわずかに萎縮がみられた。ATXN7遺伝子のCAGリピート数は、症例1で60 or 61/10、症例2で50/10、症例3で47/12であり、症例1の家族歴は明らかでなかったが、父の同遺伝子のCAGリピート数は33/10と軽度で伸長していた。【結論】SCA 7の2家系を経験した。1家系では父のintermediate repeatが子で異常伸長となっており、リピート数が大きいほど発症や進行が早い傾向にあった。発症の早いSCA 7患者の進行期において、重度の高次脳機能障害が疑われる。

Pj-067-5 歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症患者における皮膚交感神経活動

- 新藤 和雅、森嶋 悠人、土屋 舞、羽田 貴礼、中島 翔、上野 祐司
山梨大学医学部附属病院 神経内科

目的：歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症 (DRPLA) は顕性遺伝性脊髄小脳萎縮症 (AD-SCD) の一つであり、本邦では患者数が比較的多いとされている。本疾患の成人例の臨床症状は、小脳性運動失調主体であり、起立性低血圧や発汗障害などの自律神経症状の報告は極めて少ない。今回、DRPLA患者において皮膚交感神経活動 (SSNA) と関連パラメータを記録出来た症例があったので結果の詳細については報告する。対象と方法：対象は、57歳女性で、X年1月頃から歩行時のふらつきを自覚し、X+1年から嚙りにくさも自覚して当院を受診した。家族歴では、母親が60歳時に他院で脊髄小脳変性症と診断されていた。現症では、認知機能低下なく、左右注視方向性眼振あり。小脳性の構音障害と四肢の協調運動障害を認め、歩行は軽度開脚歩行ながら独歩可能であった。血圧や発汗に関連する自律神経症状はみられなかった。検査所見では、血液生化学検査は異常なく、頭部MRIでは軽度小脳萎縮を認め、Atrophin-1遺伝子にCAGリピートの延長が確認され、DRPLAと診断した。方法は、微小神経電図法を用いてSSNAを腓骨神経から導出し、記録し、交感神経性皮膚反応 (SSR) と皮膚血流 (SVR) を同時に記録した。それぞれの基礎活動と電気刺激時の反応性について定量値を算出した。結果：SSNAの基礎活動は減少しており、自覚性のSSRとSVRも同様に減少していた。電気刺激による反射性パースト活動は活動は認められたが、反射潜時は軽度延長していた。SSRの誘発率は良好であったが、SVRは誘発率が低下していた。結論：DRPLAなどのAD-SCDでは、これまで自律神経障害について詳細に検討した報告は少ない。本症例では、神経活動レベルでは多系統萎縮症に類似した中枢自律神経障害を示唆する異常が確認でき、DRPLAでは潜在的な自律神経障害が存在する可能性があると思われる。

Pj-068-1 眼振は難治性吃逆・嘔気発症NMOSDの重症化を予測する徴候である

- 藤川 晋、竹下 幸男、富田 周作、神田 創、高橋 志織、本田 真也、小笠原淳一、尾本 雅俊、古賀 道明
山口大学大学院医学研究科臨床神経学

【目的】難治性吃逆・嘔気 (intractable hiccup and nausea, IHN) で発症するNMOSD (neuromyelitis optica spectrum disorders) は早期診断がしばしば困難で、診断・治療が遅れて重症の脊髄炎や脳幹炎に進展することが多い。そこで、IHNで発症するNMOSDの早期診断と予後予測に有用な手がかりを得ることを本研究の目的とした。【方法】IHN発症NMOSD連続6症例を対象とし (女性5例)、初診した診療科、初発症状 (IHN) に続く2番目および3番目の続発症候、最重症時の臨床像とEDSSを後方視的に検討した。【結果】IHN発症NMOSD 6例中4例は消化器内科、2例は一般内科を初診し、消化器疾患や心因性疾患、呼吸器疾患が疑われていた。6例中4例で、IHNに続く2番目 (3例) または3番目 (1例) の症候として、眼振 (3例) またはめまい (1例) を生じており、その出現時期はIHN出現後2-8週間 (中央値6週間) であった。これら4例では、眼振・めまい出現から2-5週間 (中央値4週間) 後に重症の脊髄炎や脳幹炎がみられており、最重症時のEDSSは6.0-9.5 (中央値9.25) と、眼振・めまいのない2例 (EDSS=3.0, 4.0) と比較して有意に高かった (t=3.849, df=4, p=0.01832)。【結論】IHNで発症したNMOSDの多くは消化器内科を初診し、正確な診断が遅れている間に重症の脊髄炎や脳幹炎が完成し、その時点で初めて脳神経内科を受診していた。IHNで発症するNMOSDの中で重症の脊髄炎や脳幹炎に進展する例では、予兆として重症化の数週間前に眼振が出現することが多く、「消化器内科医に眼を診てもらおう」ことで早期診断・治療による予後改善につながる可能性がある。

Pj-067-4 CACNA1A遺伝子の新規同一バリエントを有し、患者毎に異なる臨床病型を呈した一家系

- 嶋崎 晴雄
埼玉医科大学 保健医療学部

【目的と方法】CACNA1A遺伝子の異常により、脊髄小脳失調症6型 (SCA6)、発作性失調症2型 (EA2)、家族性片麻痺性片頭痛1型 (FHMI) の他、てんかんや発達障害などを呈することが知られている。今回、発作性失調症を呈した発症者と、てんかんに罹患した妹、歩行時の小脳失調を呈した母親について、臨床症状を検討し、遺伝子変異を検索する。【結果】発症者は中年の男性で、13歳頃から、朝20分程度の呂律が回らなくなる発作が、疲労時に生じた。20歳時近医で脳波異常を指摘され、抗てんかん薬を処方された。29歳時当科受診。発作性の構音障害や歩行不安定を自覚していた。非発作時に左方への注視眼振が観察され、頭部MRIでは小脳中部萎縮、脳血流SPECTで左優位の小脳血流低下を認めた。脳波では両側前頭葉に棘徐波が出現していた。遺伝子解析ではCACNA1A遺伝子の新規ナンセンスバリエントが同定され、発作性失調症2型と診断した。アセタゾラミド内服を開始したが効果不十分のため、レベチラセタム内服を追加したところ、発作回数の減少が得られた。発症者の妹は、意識消失発作があり、近医で欠伸発作と診断されていた。抗てんかん薬内服で発作は消失しており、非発作時は神経学的異常を認めなかった。発症者の母親は、自覚症状はないが、診察で軽度の歩行失調が認められた。頭部MRI施行の協力は得られなかったが、遺伝子解析では両者とも発症者と同じCACNA1A遺伝子のナンセンスバリエントが同定された。【結論】今回の家系には、発作性失調症、欠伸発作、歩行失調を呈した患者が存在しており、臨床症状は異なっていたが、3例ともCACNA1A遺伝子の同一バリエントを有していた。CACNA1A遺伝子のバリエントのタイプは、EA2では欠伸やナンセンス、てんかんではミスセンスや欠失、小脳失調ではCAGリピート伸長が多いが、本家系とは同一のナンセンスバリエントであったのが特徴的である。

Pj-067-6 エクソーム解析にて診断がついた4症例

- 鎌田 正紀¹、高田 忠幸²、久米 広大³、川上 秀史³
¹ 香川大学医学部 神経難病講座、² 香川大学 自治体病院支援・推進医学講座、³ 広島大学原爆放射線医学科学研究所 分子疫学分野

【目的】遺伝性疾患が疑われる症例に対し、エクソーム解析を行い、原因遺伝子を同定する。【方法】遺伝性疾患が疑われる患者に対し、遺伝子解析について説明を行い、文書で同意を得たうえでエクソーム解析を行う。【結果】8症例にエクソーム解析を行い、4症例において原因遺伝子の同定ができた。(症例1) 主訴 歩行困難。家族歴なし。既往歴 難聴・日光過敏症・網膜色素変性症。現病歴 歩行障害が徐々に進行。神経学的所見 低身長、難聴、視力低下、小脳失調を認める。画像所見 頭部MRI：脳全体の萎縮、SPECT：脳血流は比較的保存。遺伝子診断 cokeyn症候群 [ERCC8:c.647T>G;p.V216G] (症例2) 主訴 歩行困難。家族歴 両親いとご婚。既往歴 てんかん・難聴。現病歴 歩行困難が徐々に進行。神経学的所見 難聴、錐体路症状、小脳失調を認める。画像所見 頭部MRI：頭頂部軽度萎縮、SPECT：小脳血流低下。遺伝子診断 East 症候群 [KCNJ10:c.886G>A;p.V296M] (症例3) 主訴 構音障害、歩行困難。家族歴なし。8年前から歩行障害が出現し、徐々に悪化。神経学的所見 脱抑制、構音障害、小脳失調を認めた。画像所見 頭部MRI：軽度小脳萎縮、SPECT：両側前頭葉血流低下。遺伝子診断 SCA14 [PRKCG:c.641C>T;p.T214M] (症例4) 主訴 仕事ミス増加。家族歴 母方祖母、母 認知症。現病歴 3年前から物忘れが出現し徐々に悪化。神経学的所見 認知機能障害以外異常なし。画像所見 頭部MRI：著明な萎縮なし。SPECT：頭頂葉、側頭葉で程度が強い血流低下。遺伝子診断 家族性アルツハイマー病 [APP:c.2149G>A;p.V717I] 【結論】エクソーム解析は、現在比較的低コストで行うことができ、未診断のまれな疾患の診断に有用である。ただし原因遺伝子を同定するためには、詳細な臨床情報が重要である。エクソーム解析でも診断がつかなかった場合の対策が課題である。

Pj-068-2 抗AQP4抗体陽性のNMOSd患者の髄液におけるIL-6測定の有用性の検討

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

【目的】Interleukin-6 (IL-6) は炎症性サイトカインの一つである。髄液中のIL-6の上昇は、髄腔内の炎症を示唆すると考えられており、neuropsychiatric SLE (NPSLE) や慢性進行性神経ペーチュート病などで有用性が報告されている。今回、neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSd) において髄液中IL-6測定が有用性を評価する目的で検討を行った【方法】当院にて2021年4月から2022年10月までの期間で国際パネル (IPND) NMOSd診断基準を満たした抗AQP4抗体陽性のNMOSd患者において髄液IL-6について後方視的に検討を行った。IL-6は4.3 pg/ml をカットオフとした。【結果】検討期間中、6名の抗AQP4抗体陽性のNMOSd患者において髄液中IL-6が測定されていた。1例は既診断例の再発で5例は今回NMOSdと診断された症例であった。今回5例は脊髄炎、1例は視神経炎で発症していた。脊髄炎発症の症例では治療前に採取したIL-6は全例上昇を認めていた。一例は不明熱にて入院となり経時的にIL-6の検査が行われており脊髄炎発症前からIL-6は高値で、脊髄炎発症後にIL-6が上昇し、治療後に低下していることが確認できた。視神経炎で発症した症例ではIL-6は1.8 pg/mlと上昇は認めなかった。【結論】抗AQP4抗体陽性のNMOSdにおいて髄液IL-6活動性の指標になるとと思われる。今回脊髄炎に先行してIL-6の上昇を認める症例を経験し、IL-6は脊髄炎発症を予想できる可能性が考えられた。IL-6は特殊な自己抗体と異なり院内で当日測定可能なため原因不明の脊髄炎等において診療に有用である可能性がある。

Pj-068-3 中枢神経系外病変として間質性肺炎を呈し、肺癌も合併した視神経脊髄炎の高齢男性例

○大河内 建¹、陸 雄一²、渡邊はづき¹、安藤 孝志^{1,2}、後藤 洋二¹、真野 和夫¹、吉田 眞理²、岩崎 靖²
¹日本赤十字社愛知医療センター名古屋第一病院、²愛知医学大学加齢医学研究所

【目的】AQP4は中枢神経系以外の様々な臓器に発現しており、視神経脊髄炎(NMO)では中枢神経外病変として高CK血症や肺病変を呈することがある。また、傍腫瘍症候群としてNMOを呈するケースも報告されている。今回、間質性肺炎と肺癌を合併したNMO症例を経験したので、肺組織と肺腫瘍組織の病理学的検討も含めて報告する。【方法】対象は間質性肺炎と肺癌を呈したNMOの一症例。経過中に肺腫瘍摘出手術を行い、手術検体を用いてAQP4の免疫染色を含む病理学的検索を行った。【結果】症例は75歳男性。X年3月に両下肢感覚神経障害と歩行障害を主訴に当院受診。Th10以下の感覚神経障害と軽度膀胱直腸障害、治療抵抗性の吃逆を認めた。脊髄MRIにてC6からTh9レベルに長大病変を認め、抗AQP4抗体(CBA法)陽性を認めたためNMOと診断した。診断時、右肺下葉にStageⅢAの扁平上皮癌を合併していた。また、血清CK高値も認めた。ステロイドパルス療法を2コース行った後、X年4月に肺扁平上皮癌の手術が施行された。経過は良好であったが、X年5月に急性呼吸不全を認め、両側間質性肺炎が判明した。一時、高流量酸素療法での呼吸管理を要するほど呼吸状態が悪化した。ステロイドパルス療法で寛解した。【結論】NMO症例において中枢神経外病変の合併は低頻度ではあるが、肺病変の場合は高CK血症が先行することが報告されており、注意を要する。NMO症例の肺病変の病態について肺におけるAQP4の病理学的所見を交えて考察する。

Pj-068-4 当院における抗AQP4抗体陽性視神経脊髄炎の臨床的検討

○駒井 侯太、中根 俊成、永山 寛、木村 和美
日本医科大学付属病院 脳神経内科

【目的】視神経脊髄炎は中枢神経系の自己免疫疾患で、30~40歳代の女性に多く発症することが知られているが、最近50歳以上の高齢発症の患者の診断が増加している。しかし、発症年齢による臨床像の違いは明確になっていない。本研究では当院に入院した抗AQP4抗体陽性の視神経脊髄炎で発症年齢による臨床像の違いを検討した。【方法】当院で2012年10月~2022年9月までの間に抗AQP4抗体陽性を認め視神経脊髄炎と診断した17例(男性3例、年齢:53.2±12.7歳)を対象とし、early-onset群(初発時年齢≤49歳)とlate-onset群(初発時年齢≥50歳)の2群に分けて後方視的に検討を行った。【結果】early-onset群は10例(58.8%、男性2例、年齢:44.4±4.2歳)、late-onset群は7例(41.2%、男性1例、年齢:65.1歳±10.5歳)であった。late-onset群はearly-onset群と比べ、脊髄炎での発症が多く(100±0.0% vs. 40.0±49.0%、P=0.008)、視神経炎での発症が少なかった(14.2±35.0% vs. 70.0±45.8%、P=0.022)。また、再発回数は少なかった(0.29±0.45回 vs. 2.50±1.12回、P=0.0003)が、最重症時のEDSSが高値であった(6.36±1.87 vs. 4.65±1.21、P=0.048)。【結論】今回の検討ではlate-onset群はearly-onset群と比べ、脊髄炎での発症が多く、視神経炎での発症が少なく、再発回数も少なく、最重症時のEDSSが高かった。

2日

Pj-068-5 視神経脊髄炎における妊娠・出産マネージメントの検討~妊娠前・中・後治療の観点から

○柳川 香織¹、佐治 越爾¹、中島 章博¹、小野寺 理¹、河内 泉^{1,2}
¹新潟大学 脳研究所 神経内科、
²新潟大学 大学院医歯学総合研究科 医学教育センター

【目的】免疫性神経疾患の患者では、妊娠前第2及び3トリメスターに病勢が安定化し、出産後の3か月~6か月に再発率が高くなると報告されている。本研究では視神経脊髄炎スペクトラム(NMOSD)合併妊娠における妊娠の原疾患への影響や薬剤コントロール、および児への影響や安全性について明らかにすることを目的とする。【方法】2000年1月から2021年12月のNMOSD合併妊婦連続7例(9妊娠)を対象とした。妊娠前及び妊娠期間中、出産後の各期間における再発回数、妊娠に伴う治療マネージメント、出生児の状況について検討した。【結果】平均発症年齢は24.6±7.1歳、平均出産年齢は31.6±5.7歳であった。1例(11.1%)で自然流産を認め、死産は認めなかった。妊娠前治療薬はPSL 6妊娠、治療薬なし3妊娠であり、全妊娠で妊娠前の治療方針を妊娠中に継続していた。いずれも妊娠中の再発は認めず、妊娠前後での年間再発率は、妊娠前0.44であった。一方、出産後3か月に1.31と増加を認めた。このうち産後にNMOSDの再発を認めた全例は、2000年~2014年の妊娠・出産例であり、治療なしまたはPSL 5 mg/日以下の少量内服例であった。出生児の平均出生時体重は2801.0±428.6gで、低出生体重児は1例であった。平均apgar scoreは9.2 ± 0.4であり、出生時異常を認めなかった。【結論】NMO合併妊娠においては、妊娠出産前の原疾患の疾患活動性コントロールを厳格に行うことおよび妊娠中の治療継続が、病状の安定を保ち、出産直後の再発率の向上を抑える効果があるものと考えられた。妊娠率の増加、出産後の改善、妊娠出産に伴う再発率のために、免疫性神経疾患におけるプレコンセプションケアの普及を行い、免疫性神経疾患患者の妊娠時の治療マネージメントを確立する必要がある。

Pj-068-6 17椎体に及ぶ脊髄長大病変を生じた乳癌患者の視神経脊髄炎スペクトラム障害の一例

○真喜志直子¹、上地 正人²、宮里 恵子³、宮良 哲博⁴、小山 玲奈^{5,6}、原田 毅⁵、稲福 徹也^{1,7}
¹浦添総合病院 神経内科、²浦添総合病院 腎臓内科、
³浦添総合病院 乳腺外科、⁴浦添総合病院 放射線科、
⁵浦添総合病院 脳神経外科、⁶琉球大学大学院医学研究科 脳神経外科学、
⁷稲福内科医院

【背景】視神経脊髄炎スペクトラム障害(NMOSD)の発症には自己免疫機序が想定されているが、悪性腫瘍に合併するNMOSDが複数報告されている。今回、左乳癌術後の患者に17椎体に及ぶ脊髄長大病変(LE TM)を呈するNMOSDを経験したので報告する。【症例】50歳代女性。2021年に乳癌のため左乳房切除術施行。2022年8月上旬に歩行障害が出現し、乳腺外科で脊髄単純MRIを施行したところ、C2からTh9に及ぶLE TMが指摘されたため、精査加療目的に神経内科に入院。入院後1日目よりステロイドパルス療法を行ったが症状の増悪を認めたため、入院後5日目よりステロイドパルス療法に変更した。経過中に抗アクアポリン4抗体(抗AQP4抗体)陽性が判明したため、NMOSDと診断した。ステロイドに対する治療反応性に乏しかったため、入院後21日目に血漿交換(PE)を施行した。直後より改善が見られたためPEを継続し、更なる治療として入院31日目より経静脈的免疫グロブリン大量静脈注射療法を施行した。入院後43日目より後療法としてプレドニゾン20 mg/日の内服を継続したが、下肢の筋力低下が残存したため、入院後70日目に回復期病棟に転院とした。【考察】NMOSDに合併する悪性腫瘍としては肺癌もしくは乳癌が多いと報告されている。NMOSDにおけるLE TMの中央値は抗AQP4抗体陽性例では5椎体ほどとされているが、既報から悪性腫瘍合併例ではより長い傾向があるように伺えた。上皮細胞に由来する悪性腫瘍(carcinoma)で細胞表面にAQP4が高発現する例があることから、carcinomaとLE TMの長さに関係がある可能性があると考えられる。【結論】左乳癌術後の患者に17椎体に及ぶLE TMを呈するNMOSDを経験し、標準的治療で症状の改善が得られた。

一般演題
ポスター
(日本語)

Pj-069-1 Japan MG Registry studyにおける6年間追跡例のMM-5mg達成と維持に関する検討

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

【目的】重症筋無力症(MG)患者の生活の質に基づく治療目標である、軽微症状(Minimal Manifestations)以上かつPSL≤5mg/日(MM-5mg)の達成率はいまだに不十分である。長期に免疫治療を受けているMG患者でのMM-5mg達成率の向上に寄与する因子を明らかにする。【方法】対象はJapan myasthenia gravis registryに登録された1710人のMG患者のうち2015年調査から2021年調査にかけて6年間の追跡データが得られた患者354人(男性36%、年齢58[45,69]歳、免疫療法期間7[3,12]年)。6年間のMM-5mgの新規達成と維持率、およびそれに関連する因子について多変量ロジスティック回帰分析をおこなった。【結果】1)MM-5mg達成者は、2015年調査時の48.5%から2021年調査時では56.5%と8%増加した。2)6年間で新たに61人がMM-5mgを達成したが、一方で33人はMM-5mgを維持できず、増加人数は差し引き28人であった。3)2015年MM-5mg非達成者の解析では、seronegative subtype、MG compositeによる重症度の高値が2021年のMM-5mg新規達成の負の予測因子であった(各OR:0.10、95%CI:0.01-0.87、OR:0.84、95%CI:0.72-0.97、各P=0.027、P=0.024)。4)2015年MM-5mg達成者の解析では、高齢年齢、PSL用量、重症度高値がMM-5mg維持の負の予測因子であった(各OR:0.96、95%CI:0.93-0.99、OR:0.76、95%CI:0.61-0.95、OR:0.69、95%CI:0.52-0.90、各P=0.008、P=0.015、P=0.009)。【結論】MM-5mg達成のさらなる向上にはseronegative MGの適切な診断と治療が必要である。また、高齢者がMM-5mg維持の負の因子であることは、年齢を考慮した重症度評価の必要性を示唆している。

Pj-069-2 当院で経験した重症筋無力症の臨床的特徴に関する検討

○佐藤 萌美、市川 慶、糸見百合子、武重万里子、池田 昇平、富田 稔、服部 直樹
豊田厚生病院 脳神経内科

【背景・目的】高齢発症例の増加、早期強化療法などの治療戦略の変化、さらに新規治療薬(エクリズマブ)の登場など重症筋無力症の診療状況は大きく変化している。そこで我々は過去12年間に当院で経験した重症筋無力症45例の臨床特徴および治療成績を振り返り、治療戦略の妥当性と今後の方向性を検討した。【対象・方法】2010年4月から2022年11月までに当院を受診した重症筋無力症45例(男性20例、女性25例)の患者背景、発症年齢、臨床症状、自己抗体、治療、予後を検討した。【結果】発症年齢は平均54.4歳、若年発症(19歳以下)3例、成人発症(20~64歳)26例、高齢発症(65歳以上)16例で、眼筋型20例、全身型25例であった。高齢発症群では全身型の割合が高かった(56.3%)。13例に胸腺腫、1例に胸腺過形成を認めた。抗アセチルコリン受容体抗体陽性39例、抗Musk抗体陽性4例、4例は抗体陰性、1例が抗体測定未施行であった。ステロイド治療は34例、免疫抑制剤は19例(タクロリムス15例、シクロスポリン4例)で使用。免疫グロブリン静注療法は10例、血液浄化療法は4例に施行した。6例は免疫治療を行わずリンエスチラーゼ阻害薬のみで経過良好であった。5mg-MM以上を達成したのは29例であった(65.8%)。経過中クリーゼを来したものは7例で、4例は人工呼吸管理を要した。クリーゼで発症し、緊急入院後に診断が判明した2例はいずれも高齢発症であった。経過中本疾患での死亡は0例であった。治療抵抗性の2例にエクリズマブを投与し、それぞれQMGSコア20→12、19→9、MG-ADLスケール10→6、10→9の改善を認めた。【結論】当院における重症筋無力症の臨床的特徴を報告した。免疫治療の選択肢が広がった影響もあり、寛解状態が得られた予後良好群が多数を占めていた。一方高齢発症群はクリーゼを来し易く、中にはクリーゼが初発症状となる例があり注意を要する。治療抵抗性のMGに対してはエクリズマブの効果が期待できる。

Pj-069-3 当科における10代で発症した重症筋無力症6例の検討

- 高橋 朗子¹、能口 待子²、中島 紗樹³、小玉 聡¹、石浦 浩之¹、濱田 雅¹、佐竹 渉¹、戸田 達史¹
¹東京大学大学院医学系研究科神経内科学、²東京大学医学部附属病院小児科、³帝京大学ちば総合医療センター脳神経内科、⁴岡山大学学術研究院医歯薬学域脳神経内科学

【目的】重症筋無力症は小児での発症は5歳以下ではみられるが、5~20歳の発症は少ない。抗AChR抗体も半数では陽性にならないとされる。今回、10代で発症した重症筋無力症の臨床的特徴について検討する。【方法】過去23年間(1999-2022年)に当科入院歴のある重症筋無力症で10代で発症した症例について、臨床的特徴を後方視的に検討した。【結果】過去23年間に当科入院歴のある重症筋無力症患者の総数は181例(男性78例、女性103例)であった。そのうち10代で発症した症例は6例(男性2例、女性4例)で、全て全身型であった。6例で胸腺腫は指摘されなかったが、胸腺摘出術は5例で施行された。抗AChR抗体については、3例で著明な高値、2例で軽度上昇、1例は陰性であった。抗MuSK抗体を認めた症例はおらず、1例で抗LRP4抗体が陽性であった。反復筋電図は5例でwaningを認め、テンシロン試験は5例で改善を認めた。上記胸腺摘出術の後、治療としては全例でコリンエステラーゼ阻害薬とプレドニゾンが投与され、4例ではタクロリムスが追加された。2例でクリーゼを認め、そのうち1例においては、クリーゼを起こし、他院で診断に苦慮した症例があった。【結論】当科で加療されている重症筋無力症症例のうち、10代発症は3.3%であった。いずれも全身型で、重症筋無力症として典型的な症状を呈する例は多い一方で、胸腺腫を認めなかった。他院で診断に苦慮された症例もあり、10代での発症は稀であるが重症筋無力症を疑う所見があれば必ず鑑別にあげ、慎重に診断する必要がある。

Pj-069-5 重症筋無力症患者における妊娠経過に関する検討

- 鋸屋 悦子¹、鶴沢 顕之¹、安田 真人¹、赤嶺 博行¹、大西 庸介¹、半田 秀雄¹、小澤由希子^{1,2}、桑原 聡¹
¹千葉大学大学院医学研究院 脳神経内科学、²日本赤十字社 成田赤十字病院

【目的】重症筋無力症(Myasthenia gravis: MG)は妊娠可能な年齢の女性にも発症し、日常診療において妊娠に関する対応が求められる機会は少ない。しかし、MG合併妊娠における予後に関する情報は明確になっていない。本研究ではMG患者の妊娠経過および出産後に症状の増悪を来したMG患者の臨床的特徴を検討することを目的とした。【方法】当院でMGに関して定期的なフォローアップを行い妊娠中から出産後までの経過を確認した14名の患者における計15回の妊娠経過を対象とし、出産後3ヶ月以内にMGADLスコアが2点以上増加した5例を増悪群と定義した。発症年齢や妊娠時の年齢、罹病期間、臨床病型、妊娠合併症、異常分娩、MGADLスコアの推移、出産後の経過を用いて増悪群・非増悪群の2群での比較を行い、さらに増悪群に関しては個々の症例経過についても検討した。【結果】両群で比較した臨床パラメータに有意な差は認められなかった。増悪群では、3例にステロイドの増量や血漿浄化療法などの治療強化を要した。妊娠中にも増悪を来したのは1例のみであり、自然経過で軽快傾向となったため妊娠中には治療強化を要しなかった。分娩経過については、4例は経膈分娩であったがそのうち2例で微弱陣痛のため分娩補助が行われた。1例は胎位異常により選択的帝王切開が施行された。増悪群では妊娠合併症を認めず、抗体陰性および眼筋型MGの症例は含まれていなかった。【結論】本研究では、出産後にMG症状の増悪を認めた症例については全例に共通して、治療適応となる妊娠合併症がなく、妊娠期間中に治療強化を要する増悪は認めなかった。MG合併妊娠については妊娠中の経過が良好であっても産後に急激に症状が増悪する可能性があるため、頻回に症状推移を確認する必要があると考えられる。

Pj-070-1 当院における抗アセチルコリン受容体抗体陽性重症無力症の検討

- 大津留 祥、森田ゆかり、大崎 康史、吉本 大治、寺田 朋未、高谷 博和
高知大学病院 脳神経内科

【目的】当院で治療している抗アセチルコリン受容体抗体陽性重症無力症の全体像を明らかにすること。【方法】当院で治療している重症無力症患者58例(女性32例、男性26例)の、臨床像、胸腺手術歴、病理所見を解析した。【結果】発症年齢は平均57(22-86)歳。全身型が46例で発症年齢は57(22-86)歳、眼筋型が11例で発症年齢は56(22-77)歳。胸腺手術を行ったものが40例で発症年齢は54(22-83)歳。病理所見は胸腺腫が19例(女性13例、男性6例)で、このうち18例が全身型であった。発症年齢は52(26-80)歳。胸腺腫形成例は5例(女性5例)で全例全身型、発症年齢は58(41-68)歳。退縮胸腺は13例(女性6例、男性7例)で全例全身型、発症年齢は60(42-83)歳。胸腺腫の病理所見は、type AB 4例、type B1 1例、type B3 3例、type B2 9例、minimally invasive thymoma 2例などであった。全身型の46例において、最終のPSL服用量は平均5.6mg(0~15mg)、またコリンエステラーゼ阻害剤、シクロスポリン、タクロリムスを服用しているものは各々10例、12例、9例で、経過中に血液浄化治療または免疫グロブリン大量点滴治療を行ったのは各々3例と9例であった。全身型の症例で経口PSL 5mg以下でminimum manifestationsを達成しているのは、胸腺腫、胸腺腫形成、退縮胸腺例において、各々11例、4例、7例であった。【結論】当院で経験した抗アセチルコリン受容体抗体陽性重症筋無力症の臨床像、胸腺病理、治療を述べた。

Pj-069-4 超高齢発症重症筋無力症の臨床的特徴

- 阪田麻友美、樽谷 潤子、高橋麻衣子、中山 宜昭、高 真守、宮本 勝一、村田 顕也、伊東 秀文
和歌山県立医科大学病院 脳神経内科

【背景】近年増加している高齢発症重症筋無力症(MG)の臨床像について検討されているが、超高齢発症MGの特徴はわかっていない。【目的】超高齢発症MGとそれ以外の高齢発症MG、若年発症MGの臨床的特徴について比較検討する。【方法】2016年4月~2022年10月の期間に入院歴があるMG78例を対象とし、発症年齢により若年群(50歳未満)、高齢若年群(60歳以上65歳未満)、高齢中間群(65歳以上80歳未満)、超高齢群(80歳以上)の4群に分け、臨床病型、血清抗体陽性率、最終診察日までの治療、転機について後方視的に解析する。【結果】超高齢群10例、高齢中間群25例、高齢若年群20例、若年群23例であった。臨床病型は、全身型が超高齢群60%、高齢中間群68%、高齢若年群90%、若年群69.6%で、超高齢群では全身型が少ない傾向にあった。抗AChR抗体陽性率は各群とも90%程度であった。初発症状は各群とも眼症状が大多数であったが、眼症状以外では球麻痺が超高齢群で有意に多かった。非経口速効性治療(FT)は各群とも80%以上の症例で実施された。特に超高齢群のFTのうち66.7%が早期速効性治療戦略(EFT)で、全身型はIVIg、眼筋型はステロイドパルス療法が選択され、重症有害事象はなかった。超高齢群での経口薬は、経口ステロイドもしくは免疫抑制剤の単剤投与が多かった。軽微症状(AM)以上を達成できた症例は超高齢群80%、高齢中間群76%、高齢若年群80%、若年群91.3%で、特に超高齢群でEFTを実施した患者のMM以上達成率は83.3%と良好な成績であった。生物学的製剤使用症例は超高齢群、高齢中間群には存在しなかった。【結論】超高齢発症MGでは全身型が少ないものの、初発症状から球麻痺を呈する症例が比較的多く、誤嚥性肺炎のリスクに注意する必要がある。超高齢発症MGでもIVIgやステロイドパルス療法といったFTは安全に実施でき、治療反応性もよく積極的に考慮される治療戦略と考えられる。

Pj-069-6 リアルワールドデータを用いた筋炎合併重症筋無力症のコホート研究

- 内尾 直裕、松本 祐輔、羽尾 暁人、松本 英之
三井記念病院 脳神経内科

【目的】重症筋無力症(MG)はまれに筋炎を合併することが知られており、臨床像として、抗AChR抗体陽性、胸腺腫関連、他疾患(心臓病、赤芽球病など)合併などの特徴が指摘されているが、報告例が少ない詳細は不明である。本研究では、大規模リアルワールドデータを用い、筋炎合併MGの予後や合併症を明らかにする。【方法】TriNetX®データベースから、成人MG症例の臨床データを取得後、筋炎合併MG症例と筋炎非合併MG症例を同定し、これらのアウトカムを後ろ向きコホート研究で比較検討した。アウトカムのうち、予後の評価項目としては、死亡、ICU入室、入院、人工呼吸管理、MG増悪・クリーゼを含む、合併症の評価項目としては、悪性新生物(胸腺腫を含む)、免疫不全、心臓病、赤芽球病、敗血症、COVID-19などを用いた。【結果】MG症例として60,828名を同定した。筋炎合併MG症例は3,944名で、MG症例全体の6.5%だった。筋炎非合併MG症例(対照群)は56,884名だった。筋炎合併MG症例の平均年齢は58.8±16.1歳、入院(RR 1.73)、対照群の平均年齢は61.1±17.8歳、男女比は1:1.1だった。予後の評価では、筋炎合併MG症例は対照群と比較し、MG増悪・クリーゼ(リスク比[RR] 0.95)に至るリスクに有意差はなかったが、死亡(RR 1.26)、ICU入室(RR 1.54)、入院(RR 1.73)、人工呼吸器管理(RR 1.29)に至るリスクは有意に高かった。合併症の評価では、筋炎合併MG症例は対照群と比較し、悪性新生物(RR 1.73)、免疫不全(RR 2.46)、心臓病(RR 8.94)、赤芽球病(RR 3.62)、敗血症(RR 1.64)、COVID-19(RR 1.94)を合併するリスクが有意に高かった。【結論】筋炎合併MGは筋炎非合併MGと比較し、MG増悪のリスクは高くないが、重症化や死亡のリスクが高かった。また、筋炎合併MGは筋炎非合併MGと比較し、各種合併症を合併するリスクが高かったが、心臓病や赤芽球病を合併するリスクが特に高かった。

Pj-070-2 当院におけるAChR抗体陰性全身型MG症例

- 水野 将行¹、間所 佑太¹、豊田 剛成²、大村 真弘¹、大喜多賢治¹、松川 則之¹
¹名古屋市立大学 神経内科学、²名古屋市立大学医学部付属西部医療センター 脳神経内科

【目的】2022年に重症筋無力症(MG)の新たな診療ガイドラインが刊行された。成人MGは眼筋型と全身型に分類され、さらに全身型はアセチルコリン受容体(AChR)抗体陽性3型、陰性2型に分類される。治療アルゴリズムでは、AChR抗体陰性全身型MGでは胸腺摘除や免疫吸着療法は推奨されないがAChR抗体陽性の治療方針と大きな差異は無い。しかし抗体陰性例は頻度が少なく、個別に治療方針を検討する必要がある。今回、当院におけるAChR抗体陰性全身型MG症例の特徴につき検討する。【方法】2016年4月1日~2022年10月31日に、当院当科にて全身型MGと診断されAChR抗体が陰性であった症例を後方視的に検討した。【結果】症例は7例(男性2例、女性5例)、年齢52.3±17.9歳、罹病期間4.1±5.5年、サブタイプはg-MuSKMG 3例、g-SNMG 4例(LRP4抗体陽性2例)で、g-SNMGの1例は免疫チェックポイント阻害薬による免疫関連有害事象(irAE)であった。MGFA分類はII a3例、II b2例、III b1例、V 1例であり、g-SNMGはII a3例、II b1例であった。Waningは6例、エドロホニウム試験は4例で陽性であった。悪性腫瘍の合併はirAE症例を含めて2例あった。早期速効性治療(EFT)は5例に施行され、メチルプレドニゾン静注療法2例、免疫グロブリン静注療法4例、血漿浄化療法2例であった。最終的な平均プレドニゾン投与量は6.6±6.1mg、免疫抑制薬は5例、抗コリンエステラーゼ薬は3例に投与されていた。最終的なMGFA-PISは全例MMであったが、MM-5mg達成は3例のみであった。【結論】当院のAChR抗体陰性全身型MG症例は、比較若年で女性に多く、MuSK抗体陽性例は半分弱であった。g-SNMGでは重症例は少なく、全体的にEFTも有効であった。MM-5mg達成率は半分以下であった。本検討は症例数が少なく、またg-SNMGの症例は診断に至らず潜在している可能性もある。新たなガイドラインの診断基準の変更により、今後診断される症例も増加すると考えられ、症例の蓄積が期待される。

Pj-070-3 重症筋無力症における抗アセチルコリン受容体抗体低下率と予後の関連性

○八坂 亜季^{1,2}、渡辺 源也¹、新井 萌子^{1,3}、大友 瑞貴¹、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公立刈田総合病院 内科、³登米市立登米市民病院 内科

【目的】重症筋無力症 (MG) においては、軽微症状 (minimal manifestations: MM) に到達する上での予測因子が存在しないことが臨床的問題点である。先行研究で抗アセチルコリン受容体抗体 (AChRab) の低下率 (AChRab level reduction rate: RR-AChRab) を MM の予測因子として活用することが検討されており、当院でも同様の解析を試みた。【方法】AChRab陽性のMG患者110名を対象とした。当院で免疫治療を開始し、開始後100日以内にAChRab値を測定した患者を採用している。本邦の先行研究に基づき、RR-AChRab (治療前-免疫治療開始後のAChRab値/治療前のAChRab値/2) のAChRab値測定の間の日数×100 (%/day) を算出して各臨床項目との相関を検討し、さらにRR-AChRabが高い群、低い群に分けて2群間での比較を行った。【結果】RR-AChRabとの強い相関を示したのは、ΔMG-ADL (初診時-2回目のAChRab測定時のMG-ADL) であった ($p=0.3654, p<0.0001$)。また、免疫治療開始から1年以内のMM達成を目標としたRR-AChRabのカットオフ値は、ROC曲線から0.73%/day (感度51%、特異度69%) と定められた。RR-AChRabが高い群 (>0.73, n=48)、低い群 (<=0.73, n=62) に分けて比較を行うと、ΔMG-ADL に関しては2群間で有意差があり ($p<0.0001$)、RR-AChRabが高い群ではΔMG-ADLが大きかった。免疫治療開始から1年後のMM達成の有無に関しても有意差が見られ ($p=0.0477$)、RR-AChRabが高い群でのMMへの到達が多かった。【結論】免疫治療を開始してから定期的にAChRabを測定し、RR-AChRabを解析することで、MM達成を推測できる可能性がある。

Pj-070-5 抗MuSK抗体陽性重症筋無力症患者における抗体価とQMGスコアの経時変化の後方視的解析

○上田 真之¹、作石かおり²、濱田 雅¹、戸田 達史¹

¹東京大学大学院 医学系研究科 神経内科学、²帝京大学ちば総合医療センター 脳神経内科

【目的】重症筋無力症は長期的継続的な治療を要し、管理上の有用な指標が求められる。抗MuSK抗体陽性重症筋無力症 (MuSK-MG) において抗体価と臨床的重症度の経時変化の相関が少数例で報告される一方で相関がない例も報告され、症例間のばらつきが大きいと考えられる。渉猟し得た範囲内では、症例ごとの変量効果を考慮し、かつ詳細に重症度を評価した報告は乏しい。そこで我々は当科で経験したMuSK-MG症例を対象とし、抗体価の経時変化とQMGスコアの相関を解析した。【方法】2006年4月から2022年11月までで当科入院歴のあるMuSK-MG症例を対象症例とした。抗MuSK抗体価はRIA法で測定し、臨床的重症度はQMGスコアにより評価した。両者の相関については、切片・傾きの両者に患者ごとの変量効果を想定する線形混合効果モデルにより評価を行い、統計学的検討では $p<0.05$ を有意差ありとした。【結果】7例が解析集団に含まれた。うち6例が女性で、発症年齢は中央値33歳 (22-72歳) であった。3例で挿管・人工呼吸器管理を要した。初発症状は眼症状が4例、呼吸困難が1例、四肢筋力低下が2例であった。急性期治療として免疫グロブリン大量静注療法を3例、二重膜濾過を含む血漿交換を4例で施行し、全例でステロイドが投与された。7例から抗体価と対応するQMGスコアの対が19サンプル得られた。対数変換した抗体価とQMGスコアに対して線形混合効果モデルで解析を行ったところ、両者の間に正の回帰係数が算出されたが、有意水準には達しなかった ($P>0.05$)。さらに、複数時点でサンプルが得られた7例中5例について個別に線形回帰による解析を行ったところ、抗体価とQMGスコアの間に正の回帰係数が4例で算出された。【結論】本研究では個別の解析では症例間での分散が目立っていたが、MuSK-MG症例における抗体価と臨床的重症度の間に正の相関傾向が見られた。MuSK-MGにおける臨床マネジメントとしての抗体価の経時的フォローの重要性が支持されると考えられる。

Pj-071-1 筋強直性ジストロフィーにおける甲状腺機能障害

○野田 成哉^{1,2}、村上あゆ香^{1,2}、平野 聡子^{1,2}、鬼頭 大志^{1,2}、木村 正剛¹、南山 誠¹、久留 聡¹、勝野 雅史²

¹鈴鹿病院 脳神経内科、²名古屋大学 神経内科

【目的】筋強直性ジストロフィー (DM1) では、多臓器の障害が認められる。甲状腺機能障害もその一つであるが、甲状腺機能障害に焦点を当てた検討は少ない。【方法】2011年1月から2022年9月までにDM1と遺伝子診断され、甲状腺の治療を受けていない患者連続72例について、甲状腺刺激ホルモン (TSH)、遊離トリヨードサイロニン (FT3)、遊離サイロキシン (FT4) を測定し、DM1における顕性甲状腺機能障害 (亢進症, TSH↓でFT3 and/or FT4↑; 低下症, TSH↑でFT3 and/or FT4↓)、潜在性甲状腺機能障害 (亢進症, TSH↓でFT3、FT4が正常; 低下症, TSH↑でFT3、FT4が正常)、non-thyroidal illness (NTI) (FT3↓でFT4、TSHが正常または低値) について評価した。【結果】DM1患者72例 (男女 = 34:38) の平均年齢は48.0 ± 13.8歳であった。72例中42例 (58.3%) で甲状腺機能障害を認め、NTI 29例 (40.3%)、潜在性甲状腺機能亢進症11例 (13.9%)、顕性甲状腺機能低下症1例 (1.4%)、潜在性甲状腺機能低下症1例 (1.4%)、顕性甲状腺機能低下症1例 (1.4%) であった。甲状腺機能正常群と潜在性甲状腺機能亢進症群の間で、心疾患の有無、骨折の有無、死亡率に有意差を認めなかった。NTI群では正常群と比較して、年齢が高く ($p<0.05$)、albuminが低く ($p<0.001$)、cystatin C値が高く ($p<0.05$)、心不全の合併率が高かった ($p<0.01$)。【結論】DM1では甲状腺機能障害の合併が多い。DM1におけるNTIは、年齢、低albumin、腎不全、心不全の合併と相関がある。

Pj-070-4 抗体陰性重症筋無力症と診断した患者の診断精度や臨床経過の検討

○横川 和樹、山田 稔、齋藤 太郎、岩原 直敏、松村 晃寛、鈴木秀一郎、久原 真、札幌医科大学 脳神経内科

【目的】抗体陰性重症筋無力症 (SNMG) は他疾患の除外が困難な症例が存在する可能性があり、その診断精度を高めることは今後治療選択肢が増えていくなかで重要な課題である。今回当科で診療したSNMG症例の診断精度や臨床経過を後ろ向きに検討し、診断のピットフォールを明らかにすることを目的とした。また特に難治性SNMGを予測する因子について探索を試みた。【方法】2010年から2021年の期間に当院に入院した患者のうち、SNMGと診断した患者37例を対象とした。2022年11月までの診療録から、性別、発症年齢、罹病期間、MGFA分類、併存疾患、喫煙歴、診断変更の有無、過去5年間に要した速効性治療、直近の維持治療に用いている内服プレドニゾン (PSL) の1日量などについて情報を収集した。直近5年の治療経過を追うことができた患者についてPSLの維持量5mg/日超である、もしくは5年間5回以上の速効性治療を行なった患者を転帰不良群と定義した。【結果】対象患者37名のうち診断変更に至った症例は4例であった。その内訳は慢性進行性外眼筋麻痺1例、筋萎縮性側索硬化症1例、動眼神経麻痺1例、外傷性眼瞼下垂1例であった。診断変更に至った全4症例では免疫治療への反応性が明らかでなかった。抗AChR抗体が陽転化した症例を1例認めた。SNMGの診断に変更がない患者で直近5年の治療経過を追うことができた患者は全18名で、転帰良好群10名、不良群8名であった。転帰を予測する因子について統計学的に有意なものを見出すことはできなかった。SNMGの診断に変更がない患者32名についてMGFA分類の別でclass Iとclass II以上と比較した際に、class II以上の群で有意に喫煙歴のある者が多かった。【結論】SNMG診断では他疾患の除外を常に念頭に置く必要があり、診断後の治療経過においても免疫療法に対する効果について定量的に評価することが重要であると考えた。喫煙歴がSNMGの重症度になんらかの影響を持つ可能性が示唆された。

Pj-070-6 神経筋接合部生検の有用性の検討

○長岡 篤志¹、Paniz Farshadyeganeh²、山下 魁理¹、平山 拓朗¹、島 智秋¹、吉村 俊祐¹、宮崎慎一郎¹、立石 洋平¹、大野 欽司²、辻野 彰¹

¹長崎大学大学院 脳神経内科、²名古屋大学医学系研究科神経遺伝情報学

【背景】重症筋無力症 (myasthenia gravis: MG) において、一部に自己抗体が陰性のMG (seronegative MG, SNMG) が存在し診断に苦慮する場合がある。我々はSNMG疑いの患者に神経筋接合部生検を行いP-BuTX染色での運動終板 (MEP) の濃度・密度低下や免疫染色での補体沈着を確認することで重症筋無力症の診断を行った。【目的】神経筋接合部生検の有用性を検討する【方法1】MEP解析の陽性対照として、RIAを用いてAChR抗体が明確に検出されたMG患者9名の生検検体を、陰性対照として筋無力症がなかった後に別の診断を受けた患者14名の生検検体を使用し、P-BuTX染色での運動終板濃度・密度の測定と免疫染色での補体沈着を評価した。【方法2】症例は60歳女性。小学校のころからつま先立ちが難しいことを自覚。20歳代でブレーキを踏む力が弱いことを指摘。30歳以降に階段を上るのが困難となった。40歳代には入浴後に眼瞼下垂が出現するようになり、44歳時に当院初診。診察上は上肢の軽度筋力低下あり、反復刺激試験では正中神経で44%、脛骨神経で33%、腓骨神経で45%のwaningを認め、エドロホニウム投与でCMAP回復が認められた。しかし、AChR抗体、MuSK抗体共に陰性で、本人に同意を得て神経筋接合部生検を行い評価した。【結果1】陽性対照では全例で運動終板への補体沈着が見られ、終板濃度も陰性対照と比較して有意に低下がみられた。終板密度は有意差は見られなかったが、陰性対照と比較して低下傾向がみられた。陰性対照では全例で補体の沈着は見られなかった【結果2】本症例では運動終板濃度は0.66と陽性対照群と同等の低下がみられたが終板密度は41.83と低下は見られなかった。補体沈着は確認されず重症筋無力症に合致しない所見であり、遺伝子検査を行ったところagrin遺伝子のp.L1695Q ミスセンス変異を認め、先天性筋無力症と診断した。【結論】神経筋接合部疾患の診断において神経筋接合部生検は有用であると考えられる

Pj-071-2 筋強直性ジストロフィーにおける肝線維化に関するFIB-4 indexを用いた横断的調査

○高田 博仁、今 清覚、小山 慶信、木村 珠喜、若佐谷保仁、青森病院 脳神経内科

【目的】筋強直性ジストロフィー (DM1) における合併症として、非アルコール性脂肪性肝疾患や肝機能障害が報告されている。しかし、肝硬変や肝臓に関連する肝線維化について検討した研究は見当たらない。我々は、DM1における肝線維化を明らかにすることを目的として、肝線維化の進展度合いを評価する指標であるFIB-4 indexを用いた横断的調査を行った。【方法】対象は、アルコール摂取習慣がなくHBV抗原陰性・HCV抗体陰性の遺伝子診断DM1患者83例 (女性42例、年齢45.6 ± 11.9歳、CTG反復数971 ± 516; 平均値 ± 標準偏差)。腹部CT検査から内臓脂肪面積・肝脾比を、二重エネルギーX線吸収測定法により体脂肪率 (BLR)・骨格筋量指標 (SMI) を計測し、空腹時血糖 (FBS)・空腹時血中インスリン (FIRI)・HbA1c・AST・ALT・γGTP・血小板を採血測定、HOMA-RとBody Mass Index (BMI) を計測した。FIB-4 indexを算出し、これらとの関連性につき回帰分析により検討した。【結果】DM1におけるFIB-4 index値は平均 (±標準偏差) 1.33 ± 1.16で、肝線維化が進行している可能性ありとして肝硬変検査が推奨される1.3以上の値を呈した患者が33例 (40%)、肝生検が推奨される2.67以上だった患者が4例 (5%)、肝硬変に相当するとされる3.25以上が2例認められた。DM1におけるFIB-4 indexは年齢およびASTと有意な正の相関を示したが、ALT・γGTP・FBS・FIRI・HbA1c・HOMA-R・内臓脂肪面積・肝脾比・BLR・SMI・BMI・CTG反復数とは有意な相関を認めなかった。【結論】DM1において肝線維化を生じている例は少なくないことが示唆された。本横断的調査では肝線維化に強く関わっている危険因子の特定はできなかった。経時的な調査が必要と考えられる。

Pj-071-3 筋強直性ジストロフィーにおける閉塞性動脈硬化症の検討

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

【目的】筋強直性ジストロフィーでは、その長期経過中に筋萎縮と廃用が相まって四肢の動脈が狭小化していることを動脈血ガス採血時などで経験する。しかし、閉塞性動脈硬化症 (ASO) 合併例の単発の症例報告はあるが、横断的な研究はない。特に筋強直性ジストロフィー (DM1) では糖尿病、高脂血症の合併も多いため動脈硬化の進展も加わり、下肢壊疽をきたし、切断が必要になった例もあるため、特に検討が必要と考えた。【対象と方法】ASOと診断されているDM1の3症例を後方視的に検討した。【結果】症例1、気管切開下人工呼吸療法 (TPPV)、胃瘻下で寝たきりの60歳台男性。5年前、右下肢切断。症例2、TPPV、胃瘻下で寝たきりの50歳台男性。数か月前、右下肢切断。症例3、TPPV、胃瘻下で寝たきりの70歳台女性。心房細動 (af) で経口抗凝固剤 (OAC) 内服中、ABI上左下肢のASOもあるも、虚血症状はなし。症例1, 2は感染症を契機に、血圧低下、高血糖をきたし、下肢壊疽に至っていた。【結論】TPPV下の寝たきり症例では、自動運動なくASOがあっても下肢虚血症状が出にくいため気がつかれにくい。また、頻回の吸引が必要で気道からの出血も多く、出血性副作用を考慮すると一律な抗血栓療法適応はためらわれる。結核再建術後以外のASOへのOACの適応は確立されていないが、DM1ではafの合併例も多く、OACの適応がないか、ASOの治療方針と合わせて今後検討を要すると考えられた。

Pj-071-4 筋強直性ジストロフィー患者における脳卒中発症頻度

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

「背景」筋強直性ジストロフィーは遺伝子変異により生じ、筋力低下が特徴的だが、それ以外にも多臓器に障害を生じる全身性の疾患である。脳卒中の危険因子を併発することが多いが発症頻度の検討はほとんどなされていない。「方法」本研究は多施設共同前向き観察研究の登録時データの横断的検討である。登録時に遺伝子検査結果、既往歴、内服薬、12誘導心電図、ホルター心電図、心エコー検査、臨床検査、脳MRIもしくは頭部CTによる中枢神経画像検査を評価する。一次評価項目を全脳卒中、二次評価項目を全死亡、心房細動の新規発生、CHADS2スコアである。「結果」登録症例は69例 (男性40例)、平均年齢50.2±13.4歳、CTGリピートは平均1164±677 (最小100、最大2950)、BMIは平均20.7±3.9、既往歴は高血圧2例、糖尿病15例、脳卒中1例、心房細動3例、心房粗動1例だった。心電図異常は1度房室ブロックが13例、右脚ブロック2例、左脚ブロック3例だった。脳MRIは64例、頭部CTは3例で施行されていた。深部皮質下白質病変 (DSWMH) は0が28例、1が23例、2が11例、3が5例だった。側脳室周囲病変 (PVH) は0が16例、1が33例、2が15例、3が3例だった。神経画像で脳血管障害既往を疑う症例は7例だった。内服薬は糖尿病薬15例、高脂血症治療薬12例だった。CHADS2スコアは0点が51例、1点16例、2点11例、3点4例だった。CHADS-VAScスコアは0点29例、1点29例、2点9例、6点1例だったが、2点以上の群に神経画像で脳血管障害既往を疑う症例は認めなかった。「結論」登録時のCHADS2スコアでは2点以上の症例は1例のみだが、CHADS-VAScスコアでは2点以上の症例が10例とCHADS-VAScスコアと違いが目立った。また、脳卒中の危険因子としては糖尿病や高脂血症を併発している症例が目立つがコントロールは比較的良好だった。今後は脳卒中の発症を追跡し疾患特異的な傾向の有無についても検討が必要である。

Pj-071-5 筋強直性ジストロフィーに対するNIVの効果に関する多施設共同臨床研究 (第2報)

○久留 聡¹、高橋 俊明²、鈴木 幹也³、齊藤 利雄⁴、松村 剛⁵、
 高橋 正純⁵
 ¹鈴鹿病院 脳神経内科、²仙台西多賀病院 脳神経内科、
 ³東埼玉病院 脳神経内科、⁴大阪刀根山医療センター、
 ⁵大阪大学 臨床神経生理学

【目的】筋強直性ジストロフィー (MyD) 患者への非侵襲的人工呼吸療法 (NIV) 導入効果を評価することを目的に全国10施設による多施設共同前向きオープン比較試験を実施中であり、その中間報告をおこなう。【方法】対象はNIV導入基準を満たし本研究参加への同意が得られたMyD患者 (遺伝子診断例) 29例 (男性17例、女性12例、48.4±9.1歳、(CTG) n 150~2200、中央値900) である。対象をNIV導入群と非導入群に分けて半年ごとに経過観察を行った。評価項目はMDHI、SF-36、Respcheck、Epworth sleepiness scale (ESS)、肺機能、動脈血ガス、夜間SpO₂である。【結果】29例中NIV実施が22例、非実施が7例であり、このうち経過中に前者5例、後者3例が脱落し解析対象はそれぞれ17例、4例となった。実施群と非実施群との間でベータラインのデータに有意な差は見られなかった。登録時と1年後を比較すると、実施群においてSF-36の下位項目VT (活力) が有意に改善した。MDHIに関しては両群とも1年後で有意な差はなかった。ESSは実施群で2点以上の改善5例、悪化9例、非実施群は2点以上の改善1例、悪化1例であった。Respcheckは実施群で改善7例、不変4例、悪化6例、非実施群は改善1例、悪化2例であった。夜間平均SpO₂は実施群で91.6±5.2%から94.5±2.3%へと改善傾向であった。夜間平均SpO₂の改善度とQOLスケールおよびESS、Respcheckの変化の間に相関は見られなかった。肺機能および動脈血ガス分析では両群とも1年後で有意な差は見られなかった。【結論】NIV実施群では夜間の呼吸状態が改善傾向であり、SF-36の下位項目VTの改善が認められ一定の効果があるものと考えられた。眠気の改善は症例ごとの差が大きかった。

Pj-072-2 筋萎縮性側索硬化症および封入体筋炎の鑑別における筋生検の有用性の検討

○鬼頭 大志^{1,2}、平野 聡子^{1,2}、村上あゆ香^{1,2}、木村 正剛²、
 野田 成哉^{1,2}、勝野 雅央¹
 ¹名古屋大学病院 神経内科学、²国立病院機構鈴鹿病院 脳神経内科

【目的】筋萎縮性側索硬化症 (以下ALS) および封入体筋炎 (以下IBM) は、進行性の筋力低下を呈する疾患であり、両者の鑑別が難しく確定診断のため筋生検を必要とする症例がある。両者の鑑別における筋生検の有用性に関して検討を行った。【方法】2010年1月~2021年12月に当院に依頼が筋生検を施行した症例のうち、臨床的または病理学的にALSとIBMの鑑別を要した症例を抽出した。さらに臨床的にALSとIBMの鑑別が困難のため筋生検を施行した症例群と臨床的にはIBMが疑われたが病理学的に神経原性変化でありALSの鑑別を要した症例群に振り分け、臨床的および病理学的に検討を行った。【結果】臨床的または病理学的にALSとIBMの鑑別を要した症例は17例 (男性11例、女性6例、平均年齢は69.9±6.1歳) であった。そのうち臨床的にALSとIBMの鑑別のため筋生検を施行した症例は13例であった。13例のうち病理学的に神経原性変化は7例、IBMは4例、非特異的変化は2例であった。追跡調査を行い病理学的に神経原性変化の7例はすべてALSと診断された。非特異的変化であった2例のうち1例はその後の追跡調査でALSと診断、1例は確定診断が得られなかった。また臨床的にはIBMが疑われたが病理学的に神経原性変化のためALSが疑われた症例は4例であり、追跡調査で4例は全例ALSと診断された。臨床的特徴として全17症例中CK高値例は13例、また14例に下肢近位筋の筋力低下が認められた。ALSと診断された計12例中7例に深部腱反射の亢進や病的反射陽性、2例に線維束性撃縮が認められた。【考察】臨床的には病理学的にALSとIBMの鑑別を要した症例の筋生検は17例中15例で診断に寄与しており、筋生検は有用と考えられた。臨床症状の特徴として下肢近位筋の筋力低下やCK高値例を呈する例が多かった。

Pj-072-1 封入体筋炎患者におけるエクソーム解析とトランスクリプトーム解析を用いた検討

○村上あゆ香^{1,2}、野田 成哉^{1,2}、鬼頭 大志^{1,2}、平野 聡子^{1,2}、
 勝野 雅央¹
 ¹名古屋大学 神経内科学、²国立病院機構鈴鹿病院 脳神経内科

【目的】封入体筋炎 (Sporadic inclusion body myositis; sIBM) は高齢者に頻度の高い炎症性ミオパチーであるが免疫治療への反応は乏しく、今後の新規治療薬開発のためにより詳細な病態解明が求められている。本研究ではsIBMの遺伝学的背景と病態を明らかにするために、sIBM患者の生検凍結筋組織を用いたエクソーム解析とトランスクリプトーム解析を施行した。【方法】2005年から2017年の間に筋生検でsIBMと診断された79歳以下の症例60例 (男性43例、71%、生検時年齢 69.3±6.3歳) の生検凍結筋組織からDNAを抽出し、次世代シーケンサー (Illumina HiSeq 2500) を用いたwhole exome sequencing (WES) を行った。神経筋疾患の原因遺伝子となりうる207遺伝子領域のうち、synonymous variantを除いた、minor allele frequencyが1%以下の既知遺伝子変異をrare variantとして抽出した。さらにsIBMと診断された2005年から2017年の間に筋生検でsIBMと診断された79歳以下の症例60例および非疾患群12例の生検凍結筋組織からRNAを抽出し、RNAの質が解析に十分であった44例 (男性33例、75%、生検時年齢69.2±6.5歳) および非疾患群10例 (男性7例、70%、生検時年齢66.5±8.9歳) でトランスクリプトーム解析を施行し、rare variantの検出が多かった遺伝子に関して発現を確認した。【結果】エクソーム解析の結果、ACTA1の新規variantを1例で認め、FALSで報告のあるFUSの既知variantを1例で認め、rare variantの検出が多かった遺伝子に関してトランスクリプトーム解析を用いて遺伝子発現を確認したところ、TTN、MYL2、RYR1、FLNC、ADSS1、CACNA1Sの発現低下およびHLA-DRB1、ADAM10、CRI、SCMP、HLA-Bの発現亢進を認めた。【結論】エクソーム解析とトランスクリプトーム解析の結果、sIBMの病態に関与すると思われる遺伝子が複数検出された。

Pj-072-3 機械学習アプリによる筋病理whole slide imageの網羅的測解析

○河合ほなみ¹、小野 大介^{1,2}、桑原 宏哉¹、横田 隆徳¹
 ¹東京医科歯科大学大学院脳神経病態学分野 (脳神経内科)、
 ²メイヨークリニック神経科学部門

【目的】筋病理において筋線維の数、形状は診断や病態の把握に重要であるが、それらの評価は現状では専門家による定性的評価が主体である。近年、標本全体をデジタル画像としてスキャンしたwhole slide image (WSI) による病理学的評価が定着してきており、スキャン画像を元に筋線維の数、形状などをコンピュータにより自動定量することができれば、客観性や解釈可能性等の観点から望ましい。そこで本研究では、機械学習技術を基盤とし筋線維の各パラメーターを自動で測定するアプリケーション (以下、本アプリ) を開発することを目的とした。【方法】本アプリは、まず筋線維の輪郭を検出し、次に検出された筋線維の形態学的特徴を自動で測定し可視化するという2段階の構造とした。教師データとして2020年から2022年に本学で筋生検を行った15例のヘマトキシリン・エオジン染色の画像60枚 (2000 px, 2000 px) を用いて教師あり学習を行なった。15症例 (男性8例、女性7例) の平均年齢は55.4歳であった。診断はサルコイドーシス2例、炎症性筋疾患7例、糖尿病性末梢神経障害1例、遺伝性筋疾患2例、IgG4関連疾患1名、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症1名、不明1例であった。データセットをtrain: validation: test = 0.70: 0.15: 0.15に分割し、Mask R-CNNモデルをmAP: mean Average Precisionを指標にfine tuningを行い最適化した上で、アプリの開発を行なった。【結果】筋線維のインスタンス・セグメンテーションではbox mAP: 0.874、mask mAP: 0.884と良好な予測精度が得られた。WSI画像をインポートし、自動解析によりスライド全体の筋線維の密度、大きさ、面積、輪郭の特徴などを自動で測定・計算・描画するアプリを開発した。【結論】本アプリにより自動で筋線維の各パラメーターを測定、可視化できた。今後、多数例の筋病理のWSIを網羅的に解析することで筋病理の新たな病態が明らかになることが期待される。

Pj-072-4 筋疾患が疑われるも筋生検で神経原性変化が目立った成人症例の検討

○滝澤 歩武¹、森 まどか¹、大矢 寧¹、西野 一三²、高橋 祐二¹
¹国立精神・神経医療研究センター病院 脳神経内科診療部、
²国立精神・神経医療研究センター神経研究所 疾病研究第一部

【目的】筋生検は筋疾患の診断に非常に有用ではあるが、神経原性変化が目立つ症例においては診断の決め手にならない場合がある。本研究では、筋疾患が疑われたもの筋生検で神経原性変化が目立った症例の特徴を検討することである。【方法】2012年1月から2022年7月までの期間に当院で筋生検をした成人319症例のうち、筋生検で神経原性変化が目立った症例について、生検前の臨床診断名、最終診断名等を電子カルテを用いて後方視的に調査した。【結果】13例(男性8、女性5例、平均年齢56歳)で群集萎縮あるいは筋線維タイプ群化を認めた。筋生検前の臨床診断名は、何らかの筋疾患3例、先天性ミオパチー3例、遠位型ミオパチー2例、封入体筋炎2例、炎症性筋疾患1例、筋ジストロフィー1例、ミトコンドリア病1例だった。筋電図では筋原性変化を9例、神経原性変化を2例、混在を1例に認めた。最終診断は筋疾患6例(眼咽頭遠位型ミオパチー3例、先天性ミオパチー1例、栄養障害に伴う筋萎縮疑い1例、原因不明の筋疾患1例)、筋疾患以外6例(筋萎縮性側索硬化症2例、末梢神経障害2例、頸椎症疑い1例、先天性多発性関節拘縮症1例)、未診断1例だった。筋疾患のうち眼咽頭遠位型ミオパチーと診断された3例はいずれも1個から複数の緑紋の縁を伴っており、後年に可能となった遺伝子診断によりLRP12遺伝子またはNOTCH2NL2遺伝子のCGGリピートの延長が判明し診断に至った。【結論】筋病理所見で神経原性変化が目立つ症例を、総合的に筋疾患と判断する 경우가少なからずある。その場合、後年に遺伝子検査で診断が確定できる可能性を念頭に、継続的にフォローすることが重要である。

Pj-072-5 抗TIF1γ抗体陽性皮膚筋炎3例の臨床的特徴の検討

○鈴木奈穂美、岸 諒太、滑川 将気、新保 淳輔、福島 隆男、
牧野邦比古
新発田病院 脳神経内科

【目的】抗TIF1γ(Transcription Intermediary Factor 1 gamma)抗体陽性皮膚筋炎は成人皮膚筋炎で最も頻度が高い。当院で経験した抗TIF1γ抗体陽性皮膚筋炎3例の臨床的特徴を報告する。【方法】2021年1月から2022年11月の間に当院で入院加療を行った抗TIF1γ抗体陽性皮膚筋炎3例の臨床経過、検査所見、治療経過を後方視的に検討した。【結果】症例1:50歳代女性。皮膚症状発症4か月後に嚥下障害、両上腕筋痛を自覚した。筋力低下なく、CK 162 IU/L、腫瘍検査は陰性であった。プレドニゾン(PSL)開始し2週間後に筋症状改善、8か月時点で悪性腫瘍は認めない。症例2:70歳代男性。皮膚症状、嚥下障害、四肢近位筋筋力低下(徒手筋力テスト:頸部屈筋2、三角筋2/2、腸腰筋4/4)が出現した。CK 703 IU/L、腫瘍検査は陰性であった。ステロイドパルス(IVMP)1コース、PSL、シクロスポリン開始した。3週間後に筋症状、5週間後に嚥下障害が改善した。症例3:肛門管痛が再発(4か月前)した90歳代女性。皮膚症状発症4週間後、嚥下障害、頸部・四肢近位筋力低下(徒手筋力テスト:頸部屈筋2、三角筋2/2、腸腰筋3/2、大腿四頭筋3/3)を呈し、CK 1101 IU/Lであった。IVMP1コース施行、PSLを開始した。四肢筋力は改善したが、嚥下障害、頸部筋力低下ありIVMP2コース目を施行した。筋症状は改善したが8か月後に肛門管痛の進行により死亡した。全例で皮膚症状、嚥下障害を認め、上肢近位筋筋力低下が目立った。ステロイド治療後2-4週間後筋症状は改善したが、全例で皮膚症状は残存、2/3例で嚥下障害は遷延した。悪性腫瘍合併は1/3例であった。抗体価(症例1:99 index,症例2:43 index,症例3:132 index)と重症度は一致しなかった。【結論】筋症状はステロイド反応性良好であったが、皮膚症状、嚥下障害は遷延した。40歳以上では悪性腫瘍合併率が75%以上とされ、皮膚筋炎発症後3年以内の発症も多く、定期的な腫瘍検査が肝要である。

Pj-073-1 Guillain Barre症候群の感覚神経伝導検査

○岩井 雄太、吉澤 光輝、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】ギランバレー症候群(Guillain Barre syndrome:GBS)の診断において、神経伝導検査は重要な検査の一つである。従来の電気生理学的基準は運動神経についての評価項目のみが定められていたが、近年では感覚神経伝導検査所見の重要性が指摘されるようになってきた。診断が難しいことが多い発症早期のGBSでの感覚神経伝導検査所見について検討した。【方法】2016年4月から2022年10月までに当院に入院したGBS患者のうち、発症1週間以内に神経伝導検査を行った症例の所見について検討した。感覚神経伝導検査で、GBSに特徴的とされるsural sparing patternと、acute motor axonal neuropathyを示唆すると思われるmotor dominant patternについて評価した。【結果】症例は7例で、男性5例であり平均年齢は54.8歳であった。神経伝導検査の施行日は発症2日目か1例、3日目か2例、4日目か3例、6日目か2例であり、平均4日目に施行されていた。検査時点でRajaballyのcriteriaを満たした症例は1例のみであったが、この症例では上記sural sparing patternやmotor dominant patternはみられなかった。一方、残りの6例のうち、3例でsural sparing patternを認め、1例でmotor dominant patternを認めた。【結論】本院GBS症例での検討では、従来の電気生理学的基準は満たさないものの、感覚神経伝導検査を含めて評価することでGBSとして特徴的な所見がみられた例が複数あった。GBSの神経伝導検査では感覚神経伝導検査所見を含めて評価することで感度や特異度を上昇させる可能性があると考えられた。

Pj-073-2 脱髄性ギラン・バレー症候群における回復期伝導遅延

○國分 則人、濱口 眞衣、土屋 智裕、鈴木 圭輔
獨協医科大学 脳神経内科

【目的】脱髄性ギラン・バレー症候群では回復期に伝導遅延が最も顕著になることが知られている。臨床的回復期に伝導最も遅くなるというパラドックスの病態生理は明らかではない。回復期に腓腹神経生検を行った脱髄型ギラン・バレー症候群の神経病理所見を提示する。【方法】患者は50歳代男性。重度の急性心筋症の経過中に顔面を含む上下肢近位および遠位筋の筋力低下を発症した。3ヶ月間人工呼吸器管理を要した。経時的な神経伝導検査から脱髄性ギラン・バレー症候群と診断した。鑑別診断のために回復期(第76病日)に腓腹神経生検を行った。【結果】遠位潜時は正中・尺骨神経とも第66病日に最大(16.1, 7.7ms)となり、前腕部伝導速度もそれぞれ第62、98病日に最低値(18, 38m/s)を示した。このことは遠位部優位で始まった伝導遅延が近位部に拡大したと考えられた。臨床的回復期だった第76病日の腓腹神経(神経終末からおよそ20cm)では、再髄鞘化過程と考えられる非薄化髄鞘を持つ有髄線維や軸索再生過程と考えられる再生線維のクラスターとともに、各段階のマクロファージ関連脱髄を認めた。【結論】脱髄性ギラン・バレー症候群の伝導遅延が回復期まで続く病態生理は、脱髄・軸索変性と再髄鞘化・神経再生が回復期まで混在し、徐々に入れ替わっていくことによると考えられた。本症の脱髄は数ヶ月持続する可能性があり、脱髄性ギラン・バレー症候群のtherapeutic windowは思いのほか長い可能性がある。

Pj-073-3 再発性Guillain-Barré症候群の臨床的特徴の検討

○寺山 敦之¹、桑原 基¹、吉川 恵輔¹、山岸 裕子¹、寒川 真¹、
楠 進²、永井 義隆¹
¹近畿大学 医学部 脳神経内科、²地域医療機能推進機構 本部

【目的】Guillain-Barré症候群(GBS)は単相性の経過を呈するが、稀に再発することが知られている。しかしながら再発性GBSについて多数例を検討した研究は少ない。今回我々は再発性GBSの特徴について検討した。【方法】2007年1月1日から2021年12月31日に当施設にGBSの再発として抗体測定依頼があった症例から、2回のGBSのエピソードを有し、各エピソード間が2ヶ月以上の症例を後方視的に抽出して臨床的特徴と糖脂質抗体について解析した。【結果】再発性GBSは計14例(男性9例・女性5例)で、再発時年齢は中央値34歳(5-78歳)と比較的若年で、再発までの期間は中央値2年(2ヶ月-15年)であった。先行感染は10例にみられ、そのうち消化器感染4例と呼吸器感染4例の計8例で初回時と同様の先行感染症状がみられていた。再発時、脳神経障害は4例、人工呼吸器の装着は1例でみられ、臨床病型はsensorimotorが11例、pure motorが3例であった。IgG型の糖脂質抗体は計6例で陽性で、そのうち4例は初回時・再発時ともに先行感染が消化器感染であった。単独抗原に対する抗体はGD1b抗体が3例、GM1抗体が2例、GD1a抗体が1例で陽性で、糖脂質複合体(GD1a/GD1b、GD1b/GT1b、GM1/GalNAc-GD1a、GM1/GD1a)のいずれかに対する抗体が4例で陽性であった。また、初回時・再発時の両方で抗体を測定した5例中2例で糖脂質抗体が陽性で、再発時に初回と同様の抗体が検出されていた(1例はGM1 IgG抗体、1例はGD1b IgG抗体とGM1/GalNAc-GD1a IgG抗体)。【結論】再発性GBSの特徴として、比較的若年で先行感染が初回時と類似し、糖脂質抗体陽性例では初回時と同様の抗体が陽性となることがある。

Pj-073-4 Fisher症候群における眼球運動障害の臨床的特徴

○深澤 美樹¹、中根 俊成¹、畠 星羅¹、林 俊行¹、藤澤 洋輔²、
永山 寛¹、木村 和美¹
¹日本医科大学病院 脳神経内科、²東京労災病院 脳神経内科

【目的】Fisher症候群(FS)における眼球運動障害についての報告は少ない。FSの眼球運動障害の特徴について明らかにする。【方法】2011年8月1日から2022年8月31日までの入院患者を対象とした。調査項目は年齢、性別、症状が最重症であった時の眼球運動障害、先行感染の有無、臨床症状、血清ガングリオシド抗体、治療内容等とした。【結果】FS21例(30-79歳、中央値52歳、男性15例)のうち眼球運動障害を認めた症例は18例(85.7%)であった。上転障害を認めた症例は12例(66.7%)、下転障害9例(50.0%)、内転障害12例(66.7%)、外転障害12例(66.7%)、全方向性眼球運動障害7例(38.9%)、左右対称9例(50.0%)であった。眼振を認めた症例は12例(66.7%)であった。内筋筋障害を認めた症例はなかった。ガングリオシド抗体は測定した15例のうち14例で陽性であった。陰性1例は眼振のみ認めた。抗GQ1b抗体陽性は12例(85.7%)であった。当院終診時(発症から最大1日)は13例(72.2%)で眼球運動障害が完治していた。眼球運動障害が残存した4例は、1例眼振、1例全方向性眼球運動障害、2例外転障害であった。ギラン・バレー症候群とのオーバーラップ症例(GBS-FS OL)8例では全例で眼球運動障害を認め、上転障害7例、下転障害5例、内転障害6例、外転障害6例、全方向性眼球運動障害3例、左右対称6例、眼振1例、対光反射消失1例であった。加療後は1例外転障害が残存した。【考察】FSの眼球運動障害の調査を行った。各筋による明らかな差異は認めなかった。発症から最大1日の時点で27.8%眼球運動障害が残存したが、すべてにおいて外転障害が残存しており、外転神経や外直筋は回復が遅い可能性が考えられた。また、FS2例、GBS-FS OL症例1例においては抗GQ1b抗体が陰性であり、抗GQ1b抗体以外の抗体も眼球運動に関与する脳神経に発現している可能性が考えられた。

Pj-073-5 咽頭・頸部・上腕型Guillain-Barre症候群患者の臨床・電気生理学的検討

○諸岡菜里恵¹、澁谷 和幹¹、関口 緑^{1,2}、水地 智基¹、青墳 佑弥¹、大楠 萌子¹、大谷 亮¹、狩野 裕樹¹、三澤 園子¹、桑原 聡¹
¹千葉大学病院 脳神経内科、²JR 東京総合病院

【目的】咽頭・頸部・上腕型Guillain-Barre症候群 (PCB variant GBS) はGBSの稀な亜型であるが、臨床・電気生理学的にまとまった報告は殆どない。【方法】2000年から2020年にかけて当院に急性期に来院したGBS患者285名から、最終的にPCB (Fisher症候群との合併を含む) と診断された8名について、臨床ならびに電気生理学的所見を後ろ向きに検討した。【結果】PCB患者背景は、年齢中央値45.5 (17~70) 歳、男性3名、極期Hughes Grade (HG) 中央値2.5 (1~4) であり、3名はFisher症候群との合併であった。5名に抗GT1a抗体を認めた。先行感染は上気道感染が6名、下痢が1名であった。経口摂取困難となった者は4名であった。急性期の神経伝導検査 (NCS) では、Hoらによる電気診断基準上は全ての患者で基準を満たさず、概ね正常所見であった。治療介入は免疫グロブリン静注療法を施行された者が6名、経過観察のみが2名であった。予後としては良好であり、全例が経口摂取ならびに歩行可能へと改善した。【結論】PCBでは、上気道感染を先行感染とする症例が多かった。HGが比較的軽いにも関わらず経口摂取困難となる症例が多く、注意を要することが示唆された。診断においては、NCS所見よりも、臨床所見に重きを置いて対応することが重要であると考えられた。また、予後は比較的良好であることが示唆された。これらの情報は、今後のPCB診療に役立つと考えられた。

Pj-074-2 白質ジストロフィーを呈するライソゾーム病の自験例の臨床的検討

○松山 裕文、平田 佳寛、水谷あかね、田村 麻子、新堂 晃大
三重大学医学部附属病院 脳神経内科

【目的】白質ジストロフィーをきたす代表的なライソゾーム病として異染色性白質ジストロフィー (metachromatic leukodystrophy :MLD)、クラッペ病 (Krabbe disease :KD) が挙げられる。当院で診断した自験例で臨床的検討を行う。【対象と方法】当科入院精査歴のある患者を対象とした。酵素活性の低下を認め、遺伝学的検討を行い診断に至った2症例について、診療記録を後方視的に検討した。【結果】症例1：34歳女性。32歳頃から金銭管理が困難になり、物忘れ症状が進行。34歳頃から歩行時の浮動感が出現し、前医の脳MRIで大脳深部白質の異常信号域を認めた。指鼻試験は左側で軽度拙劣、下肢の深部腱反射は亢進していた。白質高信号病変内のtigroid patternが示唆され、神経伝導検査では末梢神経障害を認め、成人発症のライソゾーム病を疑った。白血球中アリルスルファターゼA活性の低下を認め、ARSA遺伝子解析では、p.G101Dのヘテロ接合体変異とp.T411Iのホモ接合体変異を認めた。これらの結果により成人型MLDと診断した。症例2：18歳女性。11歳頃からつまづき易さと歩行速度の低下を認めた。12歳から母趾屈曲があり、前医の13歳時の脳MRIで右側大脳白質の高信号病変を認めた。両側のpes cavus、下肢の深部腱反射減弱を認め、神経伝導検査で軸索障害と脱髄が混在した末梢神経障害を認めた。シャルコー・マリー・トゥース病の遺伝学的解析では、PMP22遺伝子等に異常は無かった。神経生検ではsmall onion bulbを伴う脱髄性変化とaxonal sproutingを認めた。白血球中ガラクトセラプロシダーゼ活性の低下を認め、GALC遺伝子解析ではp.L562Tのヘテロ接合体変異を認め、成人型KDと診断した。【結論】白質ジストロフィーでは、深部腱反射で低下がなくとも末梢神経障害を認める症例があり、注意を要する。大脳白質病変と末梢神経障害を伴う若年症例では、白質ジストロフィーを念頭に置いた精査が望ましい。

Pj-074-4 偽性腸閉塞を合併した成人型MELAS2例の臨床的検討

○小竹 泰子¹、吉田 光宏¹、柳瀬 大亮²、鍛冶 稔²、池田 芳久^{2,3}、松原慶太郎^{2,4}
¹北陸病院 脳神経内科、²厚生連高岡病院 脳神経内科、³石川病院 脳神経内科、⁴金沢大学附属病院 脳神経内科

【目的】腸閉塞を合併し、栄養剤でかん発作のコントロールに難渋した成人型MELAS2例の臨床症状について後方視的に検討する。【方法】当院に入院した成人型MELAS2例の臨床症状、経過、画像検査、栄養、抗てんかん薬について診療録より調査し検討する。【結果】症例1、2とも意識障害で発症し、Stroke like episode、けいれんを繰り返し高次機能障害・精神症状・認知機能低下もみられ歩行も不能となった。症例1は発症14年後に慢性偽性腸閉塞 (CIPO) を合併、中心静脈栄養を施行した。精神症状のため中心静脈カテーテルの自己抜去や感染を繰り返した。抗てんかん薬は効果がなくなり変更を繰り返し、フェノバルビタール坐剤のみとなった。糖尿病はなかったが発症17年後に高血糖高浸透圧症候群で死亡。症例2は発症15年後に嘔吐があり腸管の拡張を認め腸閉塞も合併した。6か月以上経過しておらずCIPOの基準は満たさず。家族の希望で末梢点滴のみとしたが、アルギニンやタウリンの内服も困難となつた。10kg/3か月の体重減少、低アルブミン血症もみられた。抗てんかん薬は点滴静注に変更したが、フェニトイン血中濃度上昇、肝機能障害もみられ他剤に変更した。薬剤性肝障害は否定的であった。最後はフェノバルビタール坐剤のみとなった。同年血小板減少症を合併し死亡した。【結論】偽性腸閉塞を合併すると、中心静脈栄養や末梢点滴にせざるを得ず、抗てんかん薬の注射剤も限られる。中心静脈栄養では高血糖、糖尿病に注意が必要である。また末梢点滴では体重減少、低アルブミン血症をきたし、低アルブミン血症や肝障害のため避離抗てんかん薬が増え、薬物血中濃度が正常であっても薬物中毒が起こることがあり注意が必要である。

Pj-074-1 亜急性の意識障害を契機に診断に至ったホモシチン尿症Ⅲ型の姉弟例の検討

○三浦 万紀、鈴木千恵子、西島 春生、引地 浩基、木下 郁、清野 翔太、渋谷 浩吉、藤田 真子、富山 誠彦
弘前大学医学部附属病院 脳神経内科

【背景】メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素 (MTHFR) 欠損症は常染色体潜性遺伝性の葉酸代謝異常症で、ホモシチン尿症Ⅲ型とも呼ばれる。今回我々は亜急性の意識障害を契機にMTHFR欠損症の診断に至った姉弟例を経験したので報告する。【症例呈示】症例1は20歳男性で幼児期に精神発達遅滞と歩行の不安定さを指摘され、理学療法を継続していた。1年前に歩行障害の悪化があり精査されたが原因の特定には至らなかった。2週間前から発熱と傾眠傾向があり当科に入院した。血液検査で総ホモシチニンの著明な上昇と葉酸・ビタミンB12・メチオニンの低下を認めた。尿検査でホモシチニンの上昇とメチル尿素排泄の低下を認めた。頭部MRIで後方優位の白質脳症、脳波検査で全般性徐波、下肢の神経伝導検査で軸索障害型ニューロパチーを認めた。また全身の発汗低下と神経因性膀胱も合併していた。MTHFR遺伝子の両アレルにミスセンス変異を認め、MTHFR欠損症と診断した。ベタインと葉酸・ビタミンB6・B12の投与を開始し、意識障害は改善して退院した。症例2は26歳女性で症例1の実姉である。定型発達だが20歳時にてんかんと診断されていた。2週間前から著が使えない、時計が読めないといった症状があり日常生活が困難となり入院した。血液・尿検査と頭部MRIで症例1と同様の異常を認め、遺伝子検査でも同じ変異を認めた。症例1と同様の治療により意識障害は改善した。【考察】新生児マススクリーニングは高メチオニン血症を呈するホモシチン尿症Ⅰ型のみを検出するため、低メチオニン血症を呈するⅡ型・Ⅲ型は対象外であり、本症例のように未診断のまま経過していることがある。また遺伝性疾患でありながら青年期以降に亜急性の意識障害をきたしうる。ベタインとビタミン投与が奏効する疾患であり、亜急性の意識障害と後方優位の白質脳症を呈する症例ではホモシチン尿症Ⅲ型を念頭に精査を行う必要がある。

Pj-074-3 当院でミトコンドリア病が疑われた313例についての検討

○平松 有、岡本 裕嗣、吉村 明子、安藤 匡宏、野口 悠、袁 軍輝、樋口雄二郎、橋口 昭大、高嶋 博
鹿児島大学病院 脳神経内科

【背景・目的】ミトコンドリアの構造と機能維持には、ミトコンドリア内にあるミトコンドリア遺伝子にコードされている呼吸鎖酵素複合体や翻訳、合成に関わる遺伝子の他に、1100を超える核遺伝子が関与しており、ミトコンドリアの原因としてもミトコンドリア遺伝子の変異のほか、400個以上の核遺伝子異常が同定されている。小児においては包括的遺伝子解析によりその診断率は35~70%との報告があるが、成人においてはミトコンドリア自体が加齢による影響を受けるため、加齢・老化との違いを評価するのが困難なことも多く、遺伝子による診断確定率が低いのが現状である。今回、当院にミトコンドリア病が疑われた症例における遺伝子解析の結果について検討を行った。【方法】対象は2014年1月から2021年12月までに当院にミトコンドリア病疑いで遺伝子検査依頼のあった313例。既知のミトコンドリア遺伝子の高頻度変異を確認し、陰性例については一部、次世代シーケンサー (Miseq, Ion Proton) を用いてミトコンドリア遺伝子の網羅的解析や核遺伝子の解析を全エクソーム解析 (WES) を行った。【結果】変異がみられたのは26例 (8.3%) で、そのうちm.3243A>Gが8例、その他のミトコンドリア遺伝子変異 (m.8344A>Gやm.3697G>Aなど) が8例みられた。核遺伝子については5例でSDHAやATPTA遺伝子などに既報告の変異もしくは病的意義が疑われる変異がみられ、ミトコンドリア病以外の診断がついた症例も5例あった。【結論】成人のミトコンドリア病が疑われた症例の遺伝子診断率はまだ低いのが現状であり、既報告にもあるようにミトコンドリア病以外の疾患である場合みられる。今後はWESを優先すべき臨床症状の特定なども重要と考え、検討を行っている。

Pj-074-5 ケノデオキシコール酸による長期治療経過を含めた脳髄黄色腫症5例の臨床画像検討

○橋本 智代、岩中行己男、岡田 和将、足立 弘明
産業医科大学病院 神経内科

【目的】脳髄黄色腫症 (CTX) において治療効果や画像変化に関する報告は少ない。過去には、24歳未満での治療開始が症状改善につながるかとされる報告もある。今回我々は約20年の長期治療経過を含めたCTX自験例について、臨床症状とMRI画像を中心に治療後の経時変化を検討した。【方法】対象は当院に入院しDefiniteまたはProbable CTXと診断した5例 (男性3名、女性2名)、診断時年齢は平均30歳 (15-43) である。臨床症状、日本版mRS、知能検査と頭部・脊髄MRI検査における治療前後の変化について検討した。【結果】発症から治療開始期間については平均19.8年 (6-35) で治療期間の平均は12年 (8-21.5) である。頭部MRIの平均追跡期間は8.1年 (1.7-13.6) で、治療はケノデオキシコール酸 (CDCA) 単独治療 (投与量375-750mg/day) 3例、HMG-CoA還元酵素阻害薬併用2例、LDLアプフェレーシス併用1例であった。治療後の血清コレステロールは4例で正常値 (4.5 μg/mL以下) となっていた。治療前の頭部MRIで小脳歯状核病変を3例、脊髄後索病変3例、脊髄神経根腫大1例を認めていた。10代での早期CDCA治療例ではIQ改善を認め、成人例は治療前すでに高度IQ低値を呈していた症例以外は治療によりIQ値の軽度上昇を認めた。mRSでは1例で悪化を認めた。画像変化では10年以上のCDCA長期治療例でも治療前すでに歯状核病変が高度な症例では経時的に大脳・小脳萎縮の進行を認めた。一方、10代で早期からCDCAによる治療を開始し歯状核病変がみられなかった症例ではIQ改善が大きかった。【結論】CTXでは早期診断と早期治療が非常に重要であり、頭部MRI画像の歯状核病変は治療効果や予後の指標になる可能性がある。

2日

一般演題
ポスター
(日本語)

Pj-075-1 当院での市中発症細菌性髄膜炎の臨床的特徴と抗菌薬適正使用支援チーム(AST)の関わり

○田中 陽平^{1,2}、堅田 慎一¹、高野 弘基¹
¹立川総合病院 神経内科、²立川総合病院 抗菌薬適正使用支援チーム(AST)

【緒言】細菌性髄膜炎(BM)は致死率が20-30%と高く重篤な感染症である。早期診断し適切な経験的治療を行うことが予後を改善すると考えられる。血液培養陽性例を早期に検知するASTはBM症例に積極的に介入できる可能性がある。今回我々は当院で経験したBM症例について臨床的検討を行い、ASTとの関連性について検討したので報告する。【方法】当院でAST活動を開始した2018年4月1日から2022年10月31日の間に検出された血液培養陽性症例からBMと診断された症例、もしくは同時期に検出された髄液培養陽性症例からBMと診断された症例を抽出し、市中発症例についての臨床的特徴を検討した。【結果】対象の期間内に市中発症BMと診断された症例は計7例あった。市中発症例の年齢中央値(IQR)は84歳[79.5,88]であった。市中発症例の起病菌は*L. monocytogenes*が2例、その他各1例ずつであった(*S. pneumoniae*, *S. intermedius*, *E. faecalis*, MSSA, *S. agalactiae*: GBS)。7例中4例(57.1%)は最初脳神経系以外の診療科に入院しており診断の遅れがあった。基礎疾患を有する高齢者が多いという患者背景が起病菌の多様性に繋がった可能性がある。また実際はBMであっても意識混濁が高齢者の発熱のためと考えられBMの診断が遅れる傾向もあったが、ASTが関与することでBMの診断と適切な治療戦略に寄与できる可能性がある。

Pj-075-2 髄膜炎尿閉症候群の予後因子に関する後ろ向き観察研究

○中村 崇志¹、奥寺 玲奈²、上野 達哉¹、羽賀 理恵¹、新井 陽¹、富山 誠彦³
¹青森県立中央病院 脳神経内科、²防衛医科大学校 神経・抗加齢血管内科、³弘前大学大学院医学研究科 脳神経内科学講座

【目的】髄膜炎尿閉症候群(Meningitis retention syndrome; MRS)は無菌性髄膜炎に排尿障害・尿閉を合併する症候群である。既報告における排尿障害の持続期間は1-10週間程度で症例により大きく異なり、排尿障害の長期化を予測する因子は不明である。今回我々は、当院で経験したMRS 9例について、排尿障害持続期間を含む臨床的特徴について検討する。【方法】2010年11月から2022年9月末の間に当科に入院となった無菌性髄膜炎のうち尿閉を合併しMRSと診断した連続9例を対象に、臨床症状、脳脊髄液検査を含む臨床データ、治療、排尿障害持続期間について後ろ向きに検討した。【結果】年齢の中央値は42(IQR: 19-76)歳、男性7例、女性2例。全てで発熱を認め、5例で頭部硬直を認めた。髄膜炎発症出現から尿閉までの期間はそれぞれ中央値9日であった。3例(33.3%)で排便困難を合併した。初診時の髄液細胞数は中央値156/mm³。原因ウイルスが特定できたものは4例で、すべてがPCR法による同定でEBV(Epstein-Barr virus)陽性であった。全例でアキロウイルスが投与され、EBV陽性の4例でガンシクロビルが投与された。3例で2クール、4例で1クールのステロイドパルス療法が施行された。尿道カテーテル留置期間は中央値18(IQR: 8-53)日であった。排尿障害持続期間を1か月未満の群(短期群: 5例)、1か月以上の群(長期群: 4例)に分類し比較した結果、長期群でEBV感染、排便困難、高齢、血清CRP高値、髄液単核球割合低値、Albumin index高値、血糖高値の項目で有意差を認めた(P<0.05)。【結論】MRS症例ではEBV感染、排便困難、高齢、血清CRP高値、髄液単核球割合低値、Albumin index高値、血糖高値の場合は排尿障害が長期化する可能性がある。

Pj-075-3 当院での細菌性髄膜炎の実態について

○遠藤 芳徳、眞田采也、白井宏二郎、佐々木宏仁、北崎 佑樹、榎本 崇一、井川 正道、山村 修、濱野 忠則
福井大学病院 第二内科

【目的】当院で診断された細菌性髄膜炎の起病菌の実態を明らかにする。【方法】当院診療録(2006年3月より2022年10月)を確認した。外傷やドレーン感染による細菌性髄膜炎を除外するため、脳外科に入院していた患者は除外し脳神経内科に入院した患者のみを解析した。【結果】合計25名の細菌性髄膜炎の患者を認めた。2例は脳膿瘍を合併した。そのうち1例では肝膿瘍を合併した。男性が15名、女性が10名であった。平均年齢は62.5±13.1であった。起病菌が判明したのが15名であった。Streptococcus pneumoniaeが7名、Streptococcus intermediusが2名、α-Streptococcusが2名、Listeria monocytogenesが2名、Propionibacterium acnesが1名、Fusobacteriumが1名であった。髄液培養、血液培養などの各種培養を提出していたが11例では起病菌を検出できなかった。10例のうち5例は先行する抗生剤投与の影響が考えられた。【結論】細菌性髄膜炎のうち40%程度は起病菌が不明であった。その理由について文献も含めて考察する。

Pj-075-4 リステリア髄膜炎の菌同定～質量分析による迅速同定の有用性～

○種田 朝音、関 優介、梅田 能生、梅田麻衣子、勇 亜衣子、小宅 陸郎、藤田 信也
長岡赤十字病院 神経内科

【目的】リステリア髄膜炎は、菌の同定率が低く重篤な後遺症を残すことが多い。リステリア髄膜炎での菌の同定までの過程を検証し、質量分析による迅速同定の有用性を検討する。【方法】当科で加療したリステリア髄膜炎3例について検討する。【結果】症例1は、28歳女性。発熱と頭痛で発症し、脳脊髄液に病変を認めたが、髄液培養は陰性で、ステロイドパルスが施行された。9日後に脳脊髄液に膿瘍が出現して、意識障害をきたし前医から搬送入院した。発症17日後、2回目の髄液培養でListeria monocytogenes陽性が判明したが、重篤な後遺症が残った。症例2は82歳男性。頭痛発症、数日で四肢麻痺と意識障害をきたし入院。脳脊髄液に膿瘍形成を伴う髄膜炎と診断。髄液培養は陰性であったが、リステリア感染症を強く疑いアンピシリン、ゲンタマイシン(ACPC/GM)で加療した。リアルタイムPCRを繰り返して、約2週間後にListeria monocytogenes DNAが検出された。高次脳機能障害が残存したが意識障害と麻痺は改善した。症例3は80歳男性。多発性骨髄腫に対し化学療法中に、発熱、意識障害、四肢麻痺を生じ入院。髄液培養は陰性であったが、日和見感染からリステリア感染症を疑い、質量分析法を用いた微生物分類分析同定装置(MALDIバイオタイパー-smart)で解析したところ、翌日にListeria monocytogenesが同定された。ACPC/GMで加療し、多発性骨髄腫の体内浸潤も合併したが、髄液所見は改善した。【結論】リステリアによる髄膜炎は、髄液培養陰性例が多く診断に難渋することがある。培養検査の再検やリアルタイムPCR検査でリステリアを検出できる可能性があるが、診断には時間を要する。髄液の質量分析による迅速同定は、リステリアによる中枢神経感染症の早期診断・治療に有用である。

Pj-075-5 敗血症関連脳症の臨床症状と検査所見

○浦 茂久、石丸 誠己、布村 董、脇田 雅大
旭川赤十字病院 脳神経内科

【目的】敗血症関連脳症(sepsis-associated encephalopathy: SAE)は敗血症に起因する脳の臓器障害であり、炎症性メディエータにより直接的影響が生じたびまん性脳障害と考えられているが、明確な診断基準を認めないため診断に苦慮することが予想される。臨床症状・検査所見の特徴を検討したので報告する。【方法】2016年1月から2018年12月までに当院に入院した敗血症関連脳症5例の臨床症状(発症年齢、敗血症の原因、起病菌、Sofa score、神経所見、髄液所見、治療、予後)と画像(脳MRI、脳SPECT)・脳波所見を評価した。【結果】発症年齢は47-72歳(平均61.6歳)、男性2名、女性3名。敗血症の原因は腸炎が2例、腹膜炎が2例、腎盂腎炎が1例であり、起病菌はグラム陰性桿菌3例、グラム陽性球菌1例、グラム陽性桿菌1例であった。Sofaスコア(最高値)は平均11.6±4.82(6-18)であった。神経所見は全例で意識障害(JCS-300)を呈し3例で認知機能障害も認めた。髄液検査は3例で施行し全例で軽度の蛋白上昇を認めた。抗生剤投与と臓器障害に対する対症療法が行われ、1例のみステロイド等の免疫療法を行った。敗血症は全例で改善し、意識障害は4例で改善したが1例はJCS-200が持続した。脳MRIは3例で異常を示し血管性浮腫が2例、多発性脳梗塞が2例に認められた。脳SPECTでは3例で前頭葉の血流低下を示した。脳波所見は全例で徐波化を認め(4例はθ波、1例はδ波)、徐波化の程度は神経症状の重症度と関連していた。【結論】SAEは除外診断が重要であり明確な診断基準は認めないが、意識障害と認知機能障害を呈する事が多く、1.髄液蛋白上昇、2.脳MRIでの血管性浮腫、多発性脳梗塞の所見、3.脳SPECTでの前頭葉の血流低下、4.脳波の徐波化は補助診断に有用である。

Pj-076-1 フレマネズマブの導入例の検討

○大田健太郎¹、羽入龍太郎¹、加藤 怜¹、浦部 陽香¹、柳村 文寛¹、池田 哲彦¹、米持 洋介¹、金山 武史²、飛永 雅信²、會田 泉¹、中島 孝¹
¹国立病院機構新潟病院 脳神経内科、²飯山赤十字病院、³新潟大学脳研究所脳神経内科

【目的】片頭痛には多種多様な治療があるが、2021年8月よりフレマネズマブが使用可能となった。同薬剤は片頭痛の診断が確認された症例において、急性期治療、非薬物治療を適切に行い、1種類以上の予防薬療法を行っても日常生活に支障を来す片頭痛に適応があるが、導入が困難な例もしばしば見られる。このたび、当院にてフレマネズマブ導入を行った症例をもとに後向き研究を行った。【方法】2021年8月から2022年10月まで、フレマネズマブの導入を行った症例に対して検討を行った。非定期的に投与されている例は除外した。【結果】フレマネズマブ導入に至ったのは3例で全例女性、全例が前兆のない片頭痛であった。受診時の年齢は36±9.54歳、発症年齢は24±8.71歳、診断確定の年齢は36±9.54歳であった。導入前に2±1種類の予防薬の投与が行われたが、効果不十分または副作用による中止を余儀なくされた。導入の直接的契機は2例が頭痛症状の悪化、1例が家族の支援であった。3例中2例は以前、ガルクネズマブ導入の説明も行われたが同意には至らなかった。同意に至らなかった理由は薬価が考えられた。導入の説明を行ってからの同意に至るまで、4.17±2.47か月を要した。3例ともフレマネズマブは有効であった。導入三ヶ月以内にHIT6で57.5±4.95が51±4.24まで回復した。MIDASは症例1、症例2ともにⅢからⅡとなった。【結論】フレマネズマブはガルクネズマブと比較して、導入時の経済的負担が比較的低く、経済的負担を和らげる意味では有用である。導入困難な例では使用計画やそれによって生じる経済的負担の明示、導入によって生じるメリットの提示、家族への情報提供と支援の依頼を行うことは有用であると考えられる。片頭痛の誘発因子及び増悪因子の見直し、生活への支援、心理的支援、他治療の実施などが有用であった。

Pj-076-2 日本人反復性片頭痛患者でのgalcanezumab投与間隔における維持効果

○柴田 護¹、仁平 敦子²、丹治 由佳³、尾関 暁史³、小森 美華³
¹東京歯科大学市川総合病院 神経内科、市川、日本、
²中村記念病院、札幌、日本、³日本イーライリリー株式会社、神戸、日本

Objective: We analyzed data from a Phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of galcanezumab (GMB) in patients with episodic migraine in Japan (CGAN study) to assess the consistency of the treatment effect of GMB throughout the dosing interval. **Methods:** Patients with episodic migraine in Japan were randomized (1:1:2) to monthly 120-mg GMB (240-mg loading dose), 240-mg GMB, or placebo for a 6-month treatment period. Mean change from baseline in weekly migraine headache days, averaged across all 6 months for each week of the dosing interval was assessed. Additional analyses examined the estimated proportion of patients with migraine headache in a day by day analysis. Mixed Model Repeated Measures analysis for migraine headache days and Generalized Linear Mixed model for the estimated probabilities of migraine were utilized as statistical analysis without multiplicity adjustment. **Results:** Patients were randomized to monthly subcutaneous injections of 120-mg GMB (N = 115), 240-mg GMB (N = 114), or placebo (N = 230). Weekly migraine headache day reduction was significantly greater with 120 mg and 240 mg GMB relative to placebo every week (Both GMB doses: P<0.05). In a day by day analysis, estimated proportion of patients with migraine headache was significantly less with 120 mg and 240 mg GMB relative to placebo throughout the most of dosing interval days (Both GMB doses: P<0.05). **Conclusion:** This analysis demonstrated once monthly GMB showed consistent efficacy throughout the dosing interval relative to placebo among Japanese patients with episodic migraine.

Pj-076-3 取り下げ演題

Pj-076-4 片頭痛に対するガルカネズマブ皮下注の導入後 18 か月間における有効性と安全性の検討

○秋山 久尚、赤松伸太郎、柴田宗一郎、栗田 千尋、山野 嘉久
 聖マリアンナ医科大学内科学脳神経内科

【目的】本邦ではヒト化抗CGRPモノクローナル抗体製剤であるガルカネズマブ皮下注が2021年4月26日に上市されてから既に1.5年以上が経過し、片頭痛の予防療法にパラダイムシフトが生じている。今回、我々は18か月間のリアルワールド下におけるガルカネズマブ皮下注の有効性と安全性について検討した。**【方法】**2021年4月26日から2022年10月31日までの18か月間に、当院でガルカネズマブ皮下注を導入した慢性および反復性片頭痛83例(女性73例)を対象とし、導入時から導入18か月後までの毎月の月間片頭痛日数とHIT-6総得点、さらには経過中、皮下注の中止に至った副作用を診療録より後ろ向きに調査し有効性および安全性について検討した。**【結果】**ガルカネズマブ皮下注が導入された対象例は男性10例、女性73例の平均年齢42.6±13.3歳であった。ガルカネズマブ皮下注導入時の平均月間片頭痛日数は12.6±6.8日、HIT-6総得点は平均66.6±5.8点で、60点以上が78例(94.0%)を占めた。その後、導入1か月後、6か月後、12か月後、15か月後、18か月後における平均月間片頭痛日数はそれぞれ6.7±7.1日、5.8±6.1日、6.1±6.5日、6.3±6.8日、5.4±5.2日、HIT-6総得点は平均53.3±10.2点、52.2±9.5点、51.9±9.2点、49.3±9.0点、49.3±8.9点であり導入時と比較して両者ともに有意に減少していた(p<0.01)。また、経過中に副作用が生じたため皮下注の継続が不可能となったのは1例のみで広範な皮疹(紅斑)であった。**【結論】**ヒト化抗CGRPモノクローナル抗体製剤ガルカネズマブ皮下注の導入18か月後までの有効性と安全性について検討した。ガルカネズマブ皮下注を継続している間は、持続的に平均月間片頭痛日数、HIT-6総得点とともに有意に減少しており、大規模臨床試験と同様に有効性が認められた。また、副作用は希少であり安全性も担保されていた。今後は本邦における、さらなる長期的有効性と安全性のデータ蓄積が必要と考えられた。

Pj-076-5 日本人片頭痛患者におけるエレスマブの効果の層別解析

○北村 重和¹、竹島多賀夫²、吉田 龍司³、Reija Koukakis⁴、
 由井 大錦³、長谷部美紀³
¹甲南加古川病院 脳神経内科、²富永病院 脳神経内科・頭痛センター、
³アムジェン株式会社、⁴Amgen Inc.

【目的】日本人の低頻度反復性片頭痛(LFEM)、高頻度反復性片頭痛(HFEM)、慢性片頭痛(CM)患者を対象に、24週の本二重盲検期間のエレスマブの有効性を評価した。**【方法】**日本での片頭痛発作の予防効果を評価した2つの臨床試験(第2相「反復性片頭痛(EM)患者を対象としたエレスマブ70 mg群及びプラセボ群」及び第3相「EM、CM患者を対象としたエレスマブ70 mg群及びプラセボ群」)の24週間の二重盲検期(DBTP)の統合データを用い事後解析を行った。患者はLFEM(15日/月未満の頭痛、月間片頭痛日数[MMD]8未満)と、HFEM(15日/月未満の頭痛、MMD8以上)とCM(15日/月以上の頭痛、MMD8以上)の2つのサブグループに分類した。有効性評価項目は4から6か月目までの、MMDのベースラインからの変化量、平均MMDがベースラインから50%以上又は75%以上改善した患者の割合、患者の生活の支障度(Headache Impact Test [HIT-6])及びサブグループ間の移行率とした。層別Cochran-Mantel-Haenszel検定を用いて、反応閾値を達成するための共通オッズ比(OR)とp値を推定した。**【結果】**MMDのベースラインからの変化量は、LFEM/CM(-1.5 [-2.6,-0.4]; P = 0.005)に対しLFEM(-1.8 [-3.2,-0.5]; P = 0.007)で数値的に大きな改善が認められた。両サブグループにおいて、MMDの変化量とHIT-6スコアの変化量の間に弱いが有意な相関が認められた。治療期間中HFEM/CMからLFEMに移行した患者は、PBO群に対しエレスマブ70 mg群でより多かった。**【結論】**今回の解析結果は、様々な重症度の日本人片頭痛患者におけるエレスマブの有効性を支持した。

Pj-077-1 在宅生活が困難になった進行期神経難病の介護施設における医療支援の検討

○真鈴川 聡
 まずずがわ神経内科クリニック 神経内科

【目的】いわゆる神経難病は徐々に運動機能が低下し、時に認知機能低下や起立性低血圧・排泄障害・嚥下障害などの自律神経障害を伴い、日常生活能力(ADL)が低下する。在宅生活を維持するために、家族も参加する多職種連携情報共有システムを利用し、多角的・重層的に医療・看護・介護を提供することによりQOLを維持していることを第60回神経総会で報告した。進行すると在宅生活維持が困難になり、介護施設入所が必要となることもある。入所後も多職種連携情報共有システムを活用し、積極的な医療提供によりQOLを維持できた症例を報告する。**【方法】**2022年4月1日から同年9月30日に当クリニックで医療管理を行った入所中の進行期神経難病の15例から積極的に医療が関わった3症例について報告する。訪問看護師・理学療法士・介護士、家族、主治医が多職種連携情報共有システムに記載し、すべての情報を全員が確認し、主治医が病態を解説し、医療的な指示を行った。それぞれの職種の間わり方と治療経過、ADL/QOLを検討した。**【結果】**症例1は80歳代男性、レビー小体型認知症、高度自律神経障害を伴い、構音障害・嚥下障害が高度で、体温の変動が激しい。肺炎発症時には速やかに検査と頻回の吸痰、抗生剤治療を行い、改善した。症例2は60歳代男性、緊張性筋ジストロフィーの進行にて嚥下機能・呼吸機能悪化、胃瘻造設、BIPAP開始後に施設入所、呼吸機能低下に伴いIPPVに変更。症例3はMSAで、3か月の入所後に胃瘻造設を行った例を提示する。**【結論】**介護施設内の状況について家族を含めた多職種が多面的・経時的に報告することにより、全員が患者の状態を把握し、病態にあった適切な対応と治療を行い、高いQOLを保つことができた。この多職種チームを地域内で組み替え、多くのスタッフが関わることで、進行期神経難病の病態や対応方法の理解が地域全体で向上することを目指している。

Pj-077-2 神経難病患者の在宅関係者におけるクラウド型患者情報共有システムの利用満足度の検討

○上條 祐衣¹、日根野見代^{1,2}、藤原 尚³、滝沢 正臣⁴、
 関島 良樹^{1,2}、中村 昭則^{5,6}
¹信州大学医学部 脳神経内科、リウマチ・膠原病内科、
²信州大学医学部附属病院 信州診療連携センター、
³キッセイコムテック株式会社、⁴中央コリド-情報通信研究所 臨床研究部、
⁵国立病院機構まつもと医療センター 臨床研究部、⁶信州大学医学部内科学(3)

【目的】我々は患者、患者家族、関係者間で情報共有が可能なクラウド型患者情報共有システムを用いて神経難病患者の診療支援を行っている。今回、本システムを利用する医療関係者の満足度や地域医療連携への影響を検討した。**【方法】**2018年4月から2021年12月に本システムを利用した医療関係者66名を対象に、遠隔医療システムの利用満足度の指標であるTUQ(Telemedicine Utility Questionnaire)を改変した質問表と、地域医療連携の指標である「顔の見える関係評価尺度」についてのアンケート用紙を郵送した。「顔の見える関係評価尺度」では本システムを利用しない患者を想定した場合と利用している患者の場合について回答を依頼した。**【結果】**アンケート回収率は75.8%であった。TUQのカテゴリ別の集計では、システムの満足度は5段階評価の平均値が医師4.5±0.7、看護師3.9±0.7、療法士3.5±0.7、ケアマネジャー4.1±1.2であったが、システムの信頼性は医師3.5±0.8、看護師3.1±0.9、療法士2.3±0.6、ケアマネジャー2.8±0.9であった。「顔が見える関係評価尺度」では、システムを利用していない場合を想定した回答と、利用している患者の場合の回答について対応のあるt検定を行ったところ有意差を認めた。各カテゴリでは、他の関係者の役割や名前、顔がわかる、多職種で話し合う機会があったといった項目でシステムを利用した場合による得点が高かった。一方、病院と地域関係者間の連携や、地域に相談出来るネットワークがあるといった項目の得点には差は少なかった。**【結論】**関係者の本システムの利用満足度は高かったことから、今後はシステムの安全性や信頼性の向上を図りながら継続に利用して地域連携を促進することが重要と考えられた。

Pj-077-3 成人の小児期発症神経系疾患患者のunmet needsと医師の役割

○大迫 美穂¹、山岡 祐衣²、藤原 武男²、望月 葉子¹
¹東京都立北療育医療センター 内科・脳神経内科、
²東京医科大学 国際健康推進学

【目的】成人の小児期発症神経系疾患患者の疾患理解・unmet needs・医師の役割を明らかにする。【方法】研究1：2020年12月に当科を受診した患者を対象に患者の疾患理解、unmet needs (UN) について質問紙を用い調査した。研究2：地域医療機関に勤務する医師(地域医師)を対象に、医師から見た上記患者の疾患理解、回答者が対応できるUNについて調査した。研究3：小児期発症神経系疾患の専門家として「小児科から成人診療科への移行を語る会」参加の小児神経・脳神経内科医師(神経系医師)を対象に研究2と同じ内容のweb調査を行った。【結果】研究1：研究参加に同意した127人の患者のうち111人から回答を得た。研究2：1334医療機関に調査書を送付し276人から回答を得、うち医師は75人だった。研究3：対象者36人にフォームを送付、23人から回答を得、うち神経系医師は15人であった。患者の疾患理解の程度は、患者自身の評価、地域医師・神経系医師による評価は同程度で、患者は疾患の名称や内服薬の理解は高かったが、疾患の自然歴や合併症の知識が乏しかった。患者はUNとして側弯(37%)、移動能力の低下(26%)、装具の調整(18%)、痛み(17%)、嚥下障害(14%)、便秘(13%)、意思疎通困難(13%)、てんかん(11%)をあげた。これらのUNに対応できると答えた地域医師は約2割で、神経系医師は約8割がてんかん・嚥下障害・便秘に対応できると答えたが、側弯や移動能力の低下・装具・痛みに対応できると考えたのは約6割だった。【考察・結論】小児期発症神経系疾患患者の成人期医療への移行には、地域医療連携が欠かせない。しかし実際には、成人となった小児期発症神経系患者のUNについて、地域医療機関の医師の多くは対応が困難と考えていた。さらに、整形外科的なUNには小児神経・脳神経内科医師でも対応が困難な場合があり、地域医療機関の医師と小児神経・脳神経内科医師、整形外科を含む他科専門医間の連携が必要である。

Pj-077-4 ALSにおける患者情報共有システム関係者書き込み内容のAI解析とタグ付け機能の比較

○日根野見代^{1,2}、奥村 学²、上條 祐衣²、大江 紗季³、中村 昭則^{4,5}
¹信州大学医学部附属病院 信州診療連携センター、
²信州大学医学部 脳神経内科、リウマチ・膠原病内科、
³キッセイコムテック株式会社、
⁴国立病院機構まつもと医療センター 臨床研究部、
⁵信州大学医学部内科学 (3)

【目的】我々は、神経難病患者を中心にICTを用いた患者情報共有システムを運用している。本システム内の書き込みには、患者の日常の状況の変化や課題が含まれ、施設・業種を越えて関係者間で共有がなされているが、現状では経時的に表示されるのみであり、見逃し防止や注意喚起が課題である。今回、筋萎縮性側索硬化症(ALS)患者の在宅療養でのリスクを明らかにし、AIによる注意喚起(アラート)機能の追加を目指す。【方法】医師、看護師、リハビリ療法士、ケアマネージャーなど多職種が本システムを利用したALS患者3名(男性2名、女性1名、胃瘻造設3名、呼吸器装着1名、本システム利用期間7~30か月)の関係者間の書き込み792会話を対象とした。その中の335会話をを用いて、学習データを作成し、IBM Watson[®]に学習させ、修正をかけた精度を上げた後(最終F値:0.62)、対象会話を解析し、頻度の多いリスクを検討した。また、医師2名がリスクとして注意喚起したい会話に直接タグ付けを行い、AI解析結果と比較した。【結果】全792会話中、AIがリスクと判断したのは210会話、417単語あり、頻度の多い単語は痛み(24単語)、呼吸苦(17単語)、低下(15単語)、発熱(11単語)であった。2名の医師のタグ付けによるリスクと判断された会話はそれぞれ55会話、36会話であり、AI解析と比較し少なかった。【結論】ALSにおいては、頻度の多いリスクは、痛みと呼吸状態に関連するものであった。本システムは、施設を越えた多職種による患者の状況の書き込みと共有により患者の日常生活の状態を把握しやすく、また、重要な書き込みで注意喚起できる機能を追加することにより迅速な対応が可能と考えられる。しかしながら、本学習モデルによるAIが抽出するリスクは、医師が考えるより頻度が多く、実用化にはさらに精度やリスクの重みづけなどを検討する必要がある。

Pj-077-5 神経難病センターを基盤とした神経疾患レジストリの構築と運用

○中原 圭一、三隅 洋平、植田 光晴
熊本大学大学院 脳神経内科

【目的】神経疾患の病態解明やバイオマーカー探索を目的として、我々は神経難病センターを設置し、患者レジストリによる定期的な臨床データの収集およびバイオバンクの運用を開始した。本レジストリのデータを解析し、現状および課題を検証する。【方法】レジストリへ登録された臨床情報について解析を行った。【結果】2022年6月1日より11月18日までに当院に入院し、同意の得られた神経筋疾患患者114名が登録された。性別は男性60名、女性54名で、発症年齢中央値は57(40-68)歳、登録時年齢中央値は62(48-70)歳、罹病期間中央値は30(9.5-77)ヵ月、EQ-5D-5Lスコアの中央値は0.69(0.53-0.82)だった。疾患の内訳は運動ニューロン疾患11名、パーキンソン病/症候群8名、脊髄小脳変性症10名、多発性硬化症/視神経脊髄炎13名、筋疾患7名、神経筋接合部疾患8名、末梢神経障害31名、脳炎/髄膜炎11名、発作性/機能性疾患6名、内科疾患に伴う神経障害1名、その他8名だった。【結論】末梢神経障害患者が多い傾向が見られたが、多様な神経筋疾患患者が登録されていた。今後は関連病院を含めた多施設を対象としたレジストリ構築に向けた運用を検討する。

Pj-078-1 当院脳神経内科における外来初診患者動向の実態調査

○宮永 怜、鈴木秀一郎、横川 和樹、齋藤 太郎、岩原 直敏、松村 晃寛、久原 真
札幌医科大学附属病院 脳神経内科

【目的】札幌市中央区に位置する当院の脳神経内科を初診する患者の実態調査を行う。初診患者の初診時の主訴と診断名、実際の当科の疾患の有病率、紹介元の診療科の分布について検討する。【方法】2022年1月5日から4月28日の期間に当科を初診した患者を対象に、初診時に記載された問診票から「主訴」「発症から初診までの期間」を、診療録から「診断名」「紹介元の医療機関および診療科」を抽出し、その後の経過について検討した。加えて「もの忘れ」を主訴として受診した患者が実際に認知症と診断された割合と、主訴が多岐にわたる患者の神経疾患の有病率について検討を行った。【結果】解析期間中に脳神経内科外来を初診した実患者数は221名(男性99名、女性122名)であり、このうち紹介状のある患者は195名、問診票の記載がある患者は155名、問診と診察の結果神経疾患が否定的である患者は66名(紹介あり患者の23.1%、紹介なし患者の30.8%)であった。紹介患者のうち院内他科からの紹介が132名(67.7%)を占め、科別では整形外科が15.4%と最多で、次いで他院脳神経内科からの紹介が9.7%であった。発症から当科受診までの期間は平均50.0±94.7ヶ月で、受診まで1年未満であった患者が48.1%を占めた。患者の記載した主訴と最終診断名に乖離がある症例は10名であった。自覚的なもの忘れが主訴であった症例10名のうち、3名が認知症、1名がMCI、1名が高齢者でてんかんであり4名は神経疾患が否定的であった。問診票に5つ以上の主訴を記載した患者11名のうち、器質的疾患が否定的であったのは5名(45.5%)であった。【結論】当科外来を初診した患者の傾向に関して検討することで患者動向の実態を示した。初診患者全体の29.9%が非神経疾患患者であることが示され、これは当科が紹介状なしの患者の診療も受け入れている特性上、全体の11.8%が紹介状なしの患者であることの影響が考えられた。

Pj-078-2 2016 - 2019年の水俣病検診受診者の神経症候

○高岡 滋¹、重岡 伸一²、光永 隆丸²、光永 顕彰²、藤野 紘³
¹神経内科リハビリテーション協立クリニック、²水俣協立病院、³菊陽病院

【目的】メチル水銀曝露による健康障害は八代海沿岸全域で確認されてきた。これまで2284名の患者が公健法で認定され、1996年の政治解決で11540名、2009~12年に水俣病特措法にて55950名が被害者として救済されたが、通常以上のメチル水銀曝露を受けたものは数十万人にのぼると考えられる。2012年の水俣病特措法による救済締め切り以降も多くの患者が取り残されている可能性が高い。近年水俣病検診を受診した住民の健康状態を把握することを目的とした。【方法】①2016年から2019年にかけて、水俣病検診を受診した住民586名(68.5±10.7歳)の自覚症状と神経所見の結果を、②2004~15年に検診を受けた6991名(68.6±8.4歳)、③2006~08年の非汚染地域居住対照群85名(68.6±6.2歳)の結果と比較した。【結果】①自覚症状：両手のしびれがいつもある人は①53%、②53%、③2%、いつもまたは時々ある人は①93%、②95%、③7%。他の多くの自覚症状も③と比較して①②で大きな異常を認め、①と②の比較では大きな差を認めます。類似した症状出現傾向にあった。神経所見：右視野狭窄①33%、②22%、③2%、構音障害①20%、②11%、③2%、一直線歩行異常(軽度を含む)①67%、②58%、③13%、右閉眼指鼻試験異常(軽度を含む)①51%、②39%、③4%、右上肢痛覚障害①95%、②95%、③2%で、③と比較して①②で大きな異常を認め、視野、構音障害などは②は①より異常者が減少傾向にあったが、体幹失調、感覚障害では①②には大差を認めず、ほぼ同様の異常徴候出現傾向にあった。【結論】2016~19年の検診受診者の症候については水俣病重症者にみられる異常所見は減少傾向にあったものの、他の症候は類似した頻度で認められ、放置された被害者が数多く残されていることを示唆した。

Pj-078-3 当科におけるCOVID-19 mRNAワクチン副反応外来の実態調査

○谷藤 秀一、林 夢夏、眞山 英徳、堤内 路子、崎山 快夫
自治医科大学附属さいたま医療センター 脳神経内科

【目的】当センターでは、埼玉県疾病対策課が推進するCOVID-19 mRNAワクチン慢性期副反応外来を脳神経内科が担当している。本報告では、事業開始から当科を受診した全症例の実態把握を目的とした。【方法】2021年4月から2022年10月までにCOVID-19 mRNAワクチン副反応疑いで当科を受診した75名に関し、年齢、性別、ワクチン接種状況、臨床症状、検査所見、治療に関して調査した。【結果】75名のうち、男性24名(32.0%)、女性51名(68.0%)で、年齢平均は47.6±15.9歳であった。ワクチン接種回数は1回目31名(41.3%)、2回目28名(37.3%)、3回目8名(10.7%)、4回目1名(1.3%)、不明7名(9.3%)で、ファイザー社48名(64.0%)、モデルナ社19名(25.3%)、不明8名(10.7%)であった。接種から症状出現までの日数平均は4.51±10.1日であった。臨床症状は、接種側異常感覚/疼痛が最多で48例、頭痛7例、筋肉痛/筋力低下6例、関節痛・倦怠感5例、眩暈・呼吸困難・胸痛3例、発熱・嘔気・呼吸困難2例、複視・味覚障害・顔面痙攣・失神・湿疹・腹痛が1例であった。検体、生理、画像検査で異常を認めた症例は6名で、視神経脊髄炎2名、重症筋無力症1名、慢性炎症性脱髄性多発神経炎1名、無菌性髄膜炎1名、脳梗塞1名であった。【結論】限られた症例数の報告であり更なる症例蓄積が必要であるが、受診患者は40-50代(57.3%)・女性が多く、COVID-19 mRNAワクチン関連として報告がある症状も認められた一方で、大部分は検査異常を認めない非特異的な異常感覚/疼痛であった。

Pj-078-4 地域高齢住民における歩行, 脳領域容積体積, および大脳白質病変の性差

- 近藤 敏行¹、伊関 千書¹、星 真行^{2,3}、新藤 柁³、長橋 育恵³、小下 弘嗣³、深見 忠典⁴、青柳 幸彦⁵、山田 茂樹⁶、太田 康之¹
- ¹山形大学医学部 内科学第三講座 神経学分野、
²福島県立医科大学 保健科学部 理学療法学科、
³公立高島病院 リハビリテーション科、
⁴山形大学大学院 理工学研究科 情報科学分野、
⁵株式会社デジタル・スタンダード、
⁶名古屋市立大学 大学院医学研究科 脳神経外科学分野

【目的】高齢住民における歩行および脳の性差を明らかにする。【方法】2021年山形県高島町健診受診者のうち60歳以上で独歩可能な92人(男/女=38/54, 平均年齢73.0歳)がボランティア参加した。3m Timed Up&Go testでtime(秒), cadence=(歩数/time)×60(歩/分)を求めた。Motion capture app on iPhone, TDPT-GTを用い、直径約1mの円歩行中の関節3次元座標を記録し、最小膝関節角度(minKA; minimum knee angle), 最大膝関節角度(maxKA; maximum knee angle), 膝関節角度変動範囲(KAR; knee angle range), 股関節最大屈曲角度(HMFA; hip joint maximum flex angle)を計算した。頭部MRIから、VINCENT SYNAPSETMにより全頭蓋内容積に対する各脳領域容積の割合を、白質病変解析ソフト(PDR ファーマ)により全脳容積に対する深部白質病変(DWMH)と脳室周囲白質病変(PVH)の容積割合を求めた(以下、全部位で「容積割合」は略す)。年齢とBMIを調整した傾向スコア(最近傍法, キャリパー値0.2)により男女31人ずつのMatched pairを得てMann-Whitney U検定を施行した(R ver. 4.0.3使用)。【結果】女性ではiTUG cadenceが大きく(100.0 vs 88.6, $p < 0.001$)、頭頂葉皮質と島皮質は大きく、DWMHとPVHが小さかった($p < 0.01$)。有意ではないが、女性の方がiTUG timeが小さく(9.1 vs 10.4, $p = 0.01$)、minKAとmaxKA, HMFAが大きい傾向がみられた。【結論】高齢女性の歩行は男性に比べ、膝・股関節が屈曲傾向のまま、速度と歩調が速い傾向が認められた。白質病変は男性で多かった。

Pj-078-5 正常高齢者にみられるパーキンソン病様症状の頻度の検討

- 吉本 大治、大津留 祥、古谷 博和、松下 拓也
 高知大学医学部附属病院 脳神経内科

【目的】高齢者にどれくらいの頻度でパーキンソン病様症状(PDS)がみられるかについて検討を行った。【方法】2013年9月から2022年4月までに当院外来をてんかん発作で受診し、合併症を有しておらず、コントロール良好で全神経学所見を記録した118名(M 53, F65)を対象とした。これらの症例に対して神経学的検査で増強法を用いた四肢・頸部筋固縮、寡動、姿勢反射障害がどの程度出現するかを χ^2 検定で検討した。【結果】検討症例の平均年齢は45.4±24.3歳。46歳未満ではPDSは見られなかった。一方46-55歳でPDSは7名中1名(14.3%)、56-65歳で9名中1名(11.1%)、66-75歳で19名中3名(15.8%)、76-85歳で8名中3名(37.5%)($p < 0.05$)、86歳以上で7名中5名(71.4%)($p < 0.05$)に見られ、PDSの中では76歳以降で姿勢反射障害が有意に高頻度で出現していた($p < 0.05$)。【結論】加齢とともにドーパミンニューロンは脱落して行くが、後期高齢者である76歳以降になると神経学的検査でも有意に軽微なPDS所見が出現してくると思われた。

Pj-079-1 大規模リアルワールドデータ (TriNetX) から抽出した脳卒中の基本データ

○松本 英之、羽尾 暁人、内尾 直裕
三井記念病院 脳神経内科

【目的】当院で国際電子医療記録ネットワーク (TriNetX) の利用が可能となった。そのため、国際的な脳卒中診療について、現状把握を試みた。【方法】TriNetXから、脳卒中の基本データを後方視的に抽出した。特に脳梗塞を中心に解析をした。【結果】登録患者数は、脳梗塞(161万人)、一過性脳虚血発作(77万人)、脳出血(29万人)、くも膜下出血(20万人)であった。脳梗塞のうち、危険因子は、高血圧116万人(72%)、糖尿病62万人(39%)、脂質異常症76万人(47%)、慢性腎臓病37万人(23%)、心房細動33万人(20%)であった。使用頻度の高い主な抗血栓薬は、アスピリン91万人、クロピドグレル39万人、未分画ヘパリン56万人、ワルファリン20万人、DOAC4剤合計25万人などであった。アルテプラザーは11万人(7%)に使用されていた。頸動脈ステント留置術は39万人、頸動脈内膜剥離術は3千人に実施されていた。【考察】TriNetXは大規模データの解析を可能にするが、診断根拠が不明、入力の問題で解析が困難、数値が不正確となりうるなどの問題点がある。また現時点で、米国の主とする海外データのみで、日本は不参加である。それ故に、解釈には注意を要する。【結論】国際的大規模データでも虚血性脳卒中が、出血性脳卒中よりも多かった。抗血栓薬は古い治療薬が多く使用されていた。

Pj-079-2 糖尿病患者における虚血性脳卒中の機序、病巣と予後: 日本脳卒中データバンク

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

¹国立循環器研究センター 脳血管内科、
²国立循環器研究センター 情報利用促進部、³島根大学医学部、
⁴医療法人医誠会 法人本部

【目的】糖尿病は虚血性脳卒中の危険因子として確立しているが、脳梗塞病型毎の機能転帰や病巣分布へ与える影響は不明である。糖尿病患者における脳梗塞病型と梗塞部位病巣、病型毎の機能的転帰との関連を検討した。【方法】1999年1月から2020年12月までの、多施設登録データベースである日本脳卒中データバンクで発症7日以内、18歳以上の虚血性脳卒中患者154,443人を対象とした。全例がTrial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment基準に従い病型分類された。退院時modified Rankin Scale (mRS) スコア 3~6を機能的転帰不良と定義した。評価項目は、脳梗塞病型と病巣、病型別の転帰とした。病型と病巣は年齢、性別、高血圧、スタチン使用歴、心房細動で、機能的転帰不良は病型毎に年齢、性別、高血圧、脳卒中の既往、スタチン使用歴、抗血栓薬使用歴、静注血栓溶解療法、血管内治療、病前mRSスコア、入院時National Institute of Health Stroke Scaleスコアで調整した。【結果】42,609人(27.6%)が糖尿病を有した。糖尿病は非糖尿病病群に比べ、large-artery atherosclerosis (LA) (odds ratio 1.40, 95%CI 1.35-1.45)、small-vessel occlusion (SV) (1.04, 1.00-1.08) の割合が高く、cardioembolism (CE) (0.71, 0.68-0.75)、other determined etiology (other) (0.77, 0.73-0.80) の割合が低かった。病巣分布はテント下穿通枝領域(1.54, 1.43-1.64)、視床(1.21, 1.10-1.33)、テント下皮質枝領域(1.14, 1.00-1.31)に多く、テント上皮質枝領域(0.84, 0.78-0.89)、基底核/放線冠領域(0.91, 0.85-0.96)で少なかった。糖尿病は全病型で機能的転帰不良と関連した。(other (1.41, 1.13-1.75)、LA (1.36, 1.22-1.53)、CE (1.24, 1.04-1.46)、SV (1.16, 1.01-1.33)) 【結論】糖尿病は、LAの病型、テント下穿通枝領域の病巣が多く、いずれの脳梗塞病型でも機能的転帰不良と関連した。

Pj-079-3 COVID-19 感染症流行下での脳卒中患者数に関する検討 -第二報-

○清水 雄策、小林 謙一、春日 一希、池田 淳司、上野 晃弘
伊那中央病院 脳神経内科

【背景・目的】2020年1月から本邦でもCOVID-19感染症患者が出現し、現在、第8波が始まった状況にある。昨年、我々はそのような状況の中で脳卒中患者数が、どのように変化しただけでなく、発症時期に注目し報告した。脳梗塞、脳出血、くも膜下出血のいずれもばらつきがあり判断が難しい傾向にあったが、流行間欠期に発症者が多い傾向がみられた。脳出血はCOVID-19流行後も発症者減少が続く傾向があった。今回、我々は2021年度を含め検討した。【結果】脳卒中(376例)、脳梗塞(256例)においては、あまりはっきりした傾向はわからなかったが、脳卒中(最大-最小26-7例)、脳梗塞(16-6例)であり、前回同様COVID-19流行時期で、発症数が少ない傾向にあった。脳出血(99例)は、流行間欠期などに発症者が多く、流行とともに患者数が減少する傾向(10-1例)にあったが、前回のような発症者が居ない時期はなかった。くも膜下出血(21例)も総数はやや増加し、判断が困難であるが、やはり流行間欠期に多い傾向(3-0例)があった。【考察】今回我々は、COVID-19流行下での脳卒中患者発症時期に関して検討した。脳卒中全体、脳梗塞、脳出血、くも膜下出血のいずれもばらつきがあり判断が難しい傾向にあったが、前回同様、流行間欠期に発症者が多い傾向がみられた。患者数としては例年に戻る傾向があり、やはり活動自粛の度合いによる影響が最も考えられる。【結論】COVID-19流行下で、脳卒中患者の発症は流行、殊に活動性に関係がある可能性が有り、今後の動向を追いたい。

Pj-079-4 神経救急における地域医療連携の現状と紹介症例の特徴

長 正訓¹、今井 啓輔¹、山田 丈弘¹、沼 宗一郎¹、崔 聡¹、
田中 義大¹、猪俣 徹也²、山本 敦史³、上田 凌大⁴、加藤 拓真⁵

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

【目的】当院では2016年3月より急性期脳卒中を対象としたホットラインを運用(勤務医/開業医限定)しており、2022年4月からその対象を意識障害や痙攣にまで拡大し(Hotline for neurological emergency: HLINE)、神経救急における地域医療連携を強化している。当院でのHLINEを用いた地域医療連携の現状とともに、紹介症例の特徴を明らかにする。【方法】2016年3月から2022年10月までHLINE経由での紹介・受診した連続例を対象とした。対象において紹介元医療機関、紹介症例の背景因子・治療内容、医療機関別の治療内容を検討した。【結果】研究期間中のHLINE経由での紹介例は370例(当院未受診28例を除く)であり、紹介元医療機関は病院272例(74%)、医院98例であった。HLINEの対象拡大前(2021年9月から2022年3月)と対象拡大後(2022年4月から2022年10月)で比較すると、月毎の運用件数は5.6から6.0倍と増加していた。紹介症例については年齢中央値79歳、男性198例であり、症状として麻痺(片麻痺/単麻痺/四肢麻痺)202例(55%)、意識障害117例、構音障害61例であった。最終診断名は脳梗塞/TIA 290例(78%)、てんかん14例、脳出血11例であった。治療内容としては脳梗塞例のうち、IVtPA51例(14%)、緊急カテーテル治療110例(30%)で実施していた。紹介元医療機関別の検討では、病院からの紹介272例中222例(82%)が脳梗塞/TIAであり、49例(18%)でIVtPA、104例(39%)で緊急カテーテル治療を実施しており、医院からの紹介例よりも専門性の高い治療を多く実施していた。【結語】当院でのHLINEを用いた地域医療連携は月6件の運用数であり、紹介元医療機関は病院が74%を占めていた。紹介症例としては脳梗塞/TIAが多く、病院からの紹介例に対して専門性の高い治療をより多く実施していた。

Pj-079-5 急性期病院における脳梗塞患者の死亡率

○中江 啓晴¹、城野 誉士¹、山田 壘¹、田中 章景²、吉田 環¹
¹済生会横浜市南部病院 神経内科、²横浜市立大学神経内科学・脳卒中医学

【目的】脳梗塞は治療法の進歩に伴い、その予後に改善がみられる。しかしながら、不幸な転帰をとる例も少なくない。今回、急性期病院における脳梗塞患者の入院中死亡率とその影響因子を明らかにする。【方法】2017年4月から2022年8月までに当科に入院した脳梗塞患者916例の転帰を診療録を用いて後方視的に検討した。【結果】916例中56例(6.1%)が当科入院中に死亡していた。入院中の生存率は860例(93.9%)であり、当科から退院、転院、転科のいずれかとなった。死亡群の入院から死亡までの日数は13.9±13.7日、生存群の当科入院期間は18.9±12.5日であった。死亡群と生存群各々の年齢は84.3±8.9歳、77.3±11.1歳、性別は男性48.2%、54.9%であった。発症前mRSは1.8±2.0、0.9±1.4、入院時NIHSSは20.9±11.2、6.2±7.9であった。入院時の発症病日は2.1±2.3日、2.7±3.4日であった。TOAST分類では心原性脳塞栓症が44.6%、21.3%、アテローム血栓性脳梗塞が3.6%、11.5%、ラクナ梗塞が7.1%、20.9%、その他が44.6%、46.3%であった。rt-PA静注療法施行率は12.5%、7.0%であった。入院時もしくは入院後の誤嚥性肺炎合併率は44.6%、6.0%であった。すなわち、当科入院中の死亡群は生存群に比し、「高齢、発症前mRSが高い、入院時NIHSSが高い、心原性脳塞栓症が多い、ラクナ梗塞が少ない、誤嚥性肺炎の合併率が高い」といった特徴が有意差を以て明らかになった(p<0.05)。性別、入院時の発症病日、アテローム血栓性脳梗塞、rt-PA静注療法施行の有無については有意差がなかった。【結論】急性期病院における入院中の脳梗塞の死亡率は6.1%であった。高齢、発症前のmRS高値、入院時のNIHSS高値、心原性脳塞栓症、誤嚥性肺炎の合併が入院中死亡と関連する可能性が示された。

Pj-079-6 脳血管障害で入院しCOVID-19陽性と診断された症例の検討

○久保 智司、井上 智之、佐藤 達哉、佐藤 恒太、姫野 隆洋、
寺澤 由佳、高松 和弘、片岡 敏、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】COVID-19が報告されてから3年が経過するが未だ取束する兆しは無く、脳血管障害の疑いで救急搬送された患者がCOVID-19陽性と診断された症例も増えている。脳血管障害で入院しCOVID-19陽性と診断された症例について、その特徴を検討することを目的とした。【方法】2022年11月20日までに脳血管障害で当院へ入院し入院時検査でCOVID-19陽性と診断された患者について検討した。【結果】入院時検査でCOVID-19陽性と診断されたのは5例で、うち1例は入院後に追加検査を施行し既感染後で活動性は無いと判断された。他の4例は脳血管障害の治療とあわせてCOVID-19感染として隔離しての治療が行われ、これら4症例を検討した。いずれも2022年3月以降の症例で(3月に1例、5月に1例、11月に2例)、3例が脳梗塞(心原性脳塞栓症、アテローム血栓性脳梗塞、BADが1例ずつ)で1例はくも膜下出血(入院後にRCVSと診断)だった。いずれも自宅で生活し病前ADLは自立しており、平均年齢69歳(50-82歳)で女性3例、男性1例だった。COVID-19の感染経路として1例は同居息子が数日前にCOVID-19陽性と診断された濃厚接触者だったが、3例は明らかな濃厚接触は無く感染経路は不明であった。近くに明らかな発熱患者も認めなかった。濃厚接触者の症例は入院時に発熱を認めなかったが咳と咽頭痛を認め、抗原検査陽性だった。感染経路不明の3例はいずれも呼吸器症状は認めず発熱も1例で37.5度の発熱を認めたのみであった。また、1例は抗原検査陰性であり、追加のPCR検査で陽性と診断された。ワクチン接種歴は1例で不明であり、1例で未接種だったが2例は3または4回接種していた。【まとめ】発熱や呼吸器症状、濃厚接触が無くてもCOVID-19陽性となっている。陰性が確認されるまでは陰性と想定しない上で診療にあたる必要がある事が重要である。また、抗原検査でもPCR検査で陽性と診断されることがあり、検査方法についても注意する必要がある。

Pj-080-1 未診断白質脳症における神経核内封入体病の頻度と画像的特徴

○松浦 啓¹、水田依久子¹、玉井 知里²、安田 裕¹、渡邊一細見明子¹、福永 大幹¹、小泉 崇³、向井 麻央¹、尾原 知行¹、吉田 誠克^{1,4}、曾根 淳²、水野 敏樹¹

¹京都府立医科大学大学院医学研究科脳神経内科学、²愛知医科大学加齢医学研究所、³京都府立医科大学大学院医学研究科生体構造科学、⁴独立行政法人地域医療推進機構神戸中央病院

【目的】神経核内封入体病(NIID)はNOTCH2NL2遺伝子のGGCリピート配列伸長を原因とする常染色体顕性遺伝疾患である。その臨床像は多様で、頭部MRI画像では大脳白質病変が高頻度に認められるため、常染色体顕性遺伝形式を示す他の白質脳症との鑑別が重要となる。本研究では、当科における未診断白質脳症の症例におけるNIIDの頻度とその臨床的特徴を明らかにすることを目的とする。【方法】CADASIL(NOTCH3遺伝子)もしくはAlexander病(GFAP遺伝子)疑い症例で当科の遺伝子検査結果が陰性であった未診断白質脳症384症例(CADASIL疑い354例、Alexander病疑い24例、両疾患疑い6例)を対象とした。Repeat-primed PCR法およびFluorescence amplicon length analysis法を用いてNOTCH2NL2遺伝子のGGCリピートを解析した。NIIDと診断した症例については頭部MRI所見について検討を行った。【結果】384例のうちNOTCH3陰性例は360例であり、そのうち18例(5%)でNOTCH2NL2遺伝子のCGCリピート配列伸長を認めたが、GFAP陰性例30例にはリピート伸長例は無かった。NOTCH3陰性でNOTCH2NL2伸長例のMRI画像を解析したところ、NIIDに特徴的とされるDWI画像での皮髄境界高信号変化は58%(7/11)でみられた。T2強調画像あるいはFLAIR画像ではCADASILに特徴的とされる側頭極病変は50%(6/12)、外包病変は58%(7/12)で見られた。その一方、CADASILで見られる頻度の低い脳梁病変は91%(11/12)でみられた。【結論】CADASIL疑いNOTCH3遺伝子陰性例のうち5%がNIIDであった。CADASILとNIIDの鑑別には、MRI画像で皮髄境界のDWI画像高信号とともに脳梁病変が重要である可能性が示唆された。

Pj-080-3 ロメリジン塩酸塩によるCADASIL患者に対する脳虚血イベント再発抑制試験

○水野 敏樹¹、藤川 桂²、水田依久子¹、渡邊一細見明子¹、松浦 啓¹、福永 大幹¹、内藤あかり²、宇野 葵³、岩見 弥生³、尾原 知行¹、猪原登志子¹、手良向 聡²

¹京都府立医科大学大学院医学研究科脳神経内科学、²京都府立医科大学附属病院臨床研究推進センターデータサイエンス部門、³京都府立医科大学附属病院臨床研究推進センター研究マネジメント部門

【目的】当施設ではCADASIL患者の脳虚血発作再発に対するロメリジン塩酸塩(以下、ロメリジン)の有効性を単一後向き観察研究で報告してきた。CADASILの以下希少疾患においてはランダム化比較試験が難しいことから、これまでに観察しえたCADASILにおける脳虚血発作に関する自然歴から、ベイズ流デザインを用いてロメリジンによるCADASIL脳虚血イベント再発抑制効果を検証する単群試験を立案した。【方法】当科のCADASIL患者49例のロメリジン投与中および非投与中の臨床経過のデータから選択基準、主要評価項目、治療期間、ベイズ流の目標症例数設計を行った。【結果】脳虚血イベントを「症候性脳梗塞、TIA、DWIでの急性期脳虚血病巣の検出」と定義した。選択基準を2年間に2回以上の脳虚血イベント発症した症例とし、主要評価項目はロメリジン開始後24ヶ月間における症候性脳虚血イベント発症の有無とした。当科のヒストリカルデータから選択基準に適合する症例を抽出し、その後2年間の経過が観察できた症例を検討した。2年症候性脳虚血イベント無発症率はロメリジン非投与11例中4例(36.4%)に対してロメリジン投与8例中5例(62.5%)であった。以上から、本臨床試験における症候性脳虚血イベント無発症率の目標値を36%、試験治療で期待される症候性脳虚血イベント無発症率(デザイン事前分布のモード)を66%とした。上記ロメリジン投与8例の結果から解析事前分布をBeta(2.5, 1.5)とし、ベイズ流検出力を0.8以上にするために、目標症例数として20例を設定した。【結論】ロメリジン単群によるCADASILにおける脳虚血イベント再発抑制の臨床試験を立案し、特定臨床研究を開始した。

Pj-080-5 脳梗塞発症前のメトホルミン内服による脳小血管病に対する神経保護効果

○秋山 夏葵¹、二宮 格¹、山城 貴之²、上村 昌寛¹、服部 頼都²、猪原 匡史²、小野寺 理¹、金澤 雅人¹

¹新潟大学脳研究所脳神経内科、²国立循環器病研究センター脳神経内科

【目的】経口糖尿病治療薬メトホルミン(MET)は、脳梗塞後の神経保護作用を示す可能性がある。脳虚血モデルでは、慢性MET投与が脳内炎症性細胞の極性転換にて脳梗塞後の血管新生と機能回復を促進した。臨床研究でも、発症前MET治療が入院時の神経学的重症度の低下と3ヶ月後の良好な機能的転帰に関連することが報告されている。急性期脳梗塞例における発症前MET内服群と非内服群で比較検討し、脳梗塞の病型でMET効果に違いがあるかを検討する。【方法】1. 2010年から2021年にアテローム血拴性脳梗塞(LAA)、ラクナ梗塞およびbranch atheromatous disease(BAD)、脳塞栓症と診断し、かつ入院前に糖尿病病変のある連続例に於いて、診療録よりデータベースを作成した。2. さらに、LAA、ラクナ梗塞、BADは国立循環器病研究センターのランダムな100例を追加した。入院中に測定した検査データやNIH stroke scale(NIHSS)を比較し、統計学的には重回帰分析(Stepwise法)を行い、p<0.05を有意とした。発症前modified Rankin Scale(mRS)が4以上の患者は除外した。【結果】LAA78人、ラクナ梗塞およびBAD71人、脳塞栓症22人の合計171人の脳梗塞例が対象となった。年齢中央値75歳(68-80)、男性129人(75.4%)、MET内服53人(31%)、入院時NIHSS中央値3(1-5)、退院時NIHSS中央値1(0-3)であった。重回帰分析の結果、脳梗塞全体では退院時NIHSSがMET内服群で低かった(p=0.024、β=-0.193)。病型毎の検討では、ラクナ梗塞とBADの脳小血管病のMET内服群で、入院時NIHSSと退院時NIHSSがいずれも低かった(順にp=0.001、β=-0.313、p=0.015、β=-0.217)。【結論】脳梗塞発症前のMET内服は、神経学的重症度の低下と機能的転帰改善に関連し、神経保護的に作用する可能性がある。特に脳小血管病で、発症前投与は保護的な作用があるのかもしれない。

Pj-080-2 取り下げ演題

Pj-080-4 診断に苦慮したCADASIL6例

○稲垣 泰中¹、齊藤 聡¹、山口枝里子¹、石山 浩之¹、阿部宗一郎¹、福岡 一樹¹、吉本 武史¹、田中 智貴¹、服部 頼都¹、水田依久子²、水野 敏樹²、猪原 匡史¹

¹国立循環器病研究センター 脳神経内科、²京都府立医科大学 脳神経内科

【目的】Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarct and Leukoencephalopathy(CADASIL)の原因となるNOTCH3遺伝子変異は一般人口の0.1~1%と高頻度であるが、日本国内のCADASIL患者は1200人程度と推定されており、非典型例を中心に多くのCADASILが見逃されていると考えられる。CADASILが幅広い臨床像を呈することを示すため、診断に苦慮した6例を提示する。【方法】2021年11月~2022年11月に当院CADASILデータベースに登録された71例から抽出した。【結果】症例1:63歳男性。中大脳動脈狭窄と側頭極梗塞で入院。NOTCH3 C1250R変異(新規変異)に加え、アテローム血拴性脳梗塞の感受性遺伝子であるRNF213 R4810K多型を認め、CADASILとRNF213関連血管症の合併と診断。症例2:73歳男性。視床出血で入院。高血圧、小脳出血、糸球体腎炎の既往があり、血液透析を行われていた。R75P変異を認めCADASILと診断。症例3:84歳女性。幻視にて受診。症候性脳梗塞の既往あり。MIBG心筋シンチグラフィで心臓隔比の低下あり。R75P変異からCADASILとレビー小体型認知症の合併と診断。症例4:79歳女性。幻視にて受診。症候性脳梗塞の既往あり。ドパミントランスポートシンチグラフィで線条体に集積低下あり。C606F変異(新規変異)を認めCADASILとレビー小体型認知症の合併と診断。症例5:43歳女性。FLAIR画像で側頭尾状核に高信号を認め受診。側頭極病変なし。R75P変異からCADASILと診断。症例6:63歳女性。アドレノメデュリンを投与する医師主導治療への参加を希望し受診。58歳時に脳梗塞を発症し、皮膚生検で細動脈血管壁にNOTCH3陽性顆粒状沈着を認めた。この時はワットス皮トを中心にNOTCH3遺伝子検査を行われたが変異の同定には至らなかった。改めてNOTCH3 Exon 2-24を解析しF992C変異(新規変異)を認めCADASILと診断。【結論】CADASILの臨床像は多様であり、適切な遺伝子検査が重要である。

Pj-081-1 当院における脳微小出血(Cerebral microbleeds)の臨床像

○秋本 千鶴^{1,2}、近藤 総一^{1,2}、船越 政範¹

¹栃木県立リハビリテーションセンター、²自治医科大学

【目的】Cerebral microbleeds(CMBs)は画像診断の進歩と共に発見され、高血圧や加齢、amyloid angiopathyが原因の一つと言われているが、その実態は不明な点が多い。当院に脳関連疾患で入院した患者を対象にCMBsについて調べた。【方法】2020年度に脳関連疾患で入院した289名のうち頭部MRI画像にてT2*強調画像を撮影している214名を対象に後方視的に診療録とMRI画像(1.5テスラ)を用いて、保有率、男女差、疾患との関連、分類や個数、抗血栓薬使用に関して解析した。【結果】214名のうちCMBsは46名(21.5%)にあり、男性31名女性15名と男性に多かった。脳出血で入院した人の40.8%でCMBsがあったが、脳梗塞で入院した人では17%、その他(くも膜下出血や脳挫傷など)では10%だった。また、T2*強調画像で出血を疑う所見がある患者(脳出血既往、出血性脳梗塞も含む)では、T2*LIAなしの121名では22名(18.2%)でCMBsがあったが、T2*LIAありの93名では24名(25.8%)にCMBsがあった。CMBsの数は、2-5が16名、6-10が13名、11以上が17名だった。CMBsの分類は、脳深部(deep type)が24名、皮質/皮質下(lobar type)が9名、両方(mixed type)が13名で、mixed typeでは数が多い傾向だった。抗血栓薬は27名(58.7%)で使用しており、抗血小板14名抗凝固薬13名で、脳出血で入院した患者5名(25%)で抗凝固薬を使用していた。抗血小板薬2剤使用や抗凝固薬と抗血小板薬両方を使用している患者はいなかった。【結論】当院脳関連疾患患者では約20%にCMBsがあり、その約2/3は男性だった。CMBsは脳出血(既往)患者に多くみられ、脳出血患者のCMBsは脳梗塞患者に比較してlobar typeが少なく数が多い傾向があった。抗血栓薬はCMBsありの脳出血患者の1/4で使用していた。

3日 一般演題 ポスター(日本語)

Pj-081-2 脳微小出血の増加と認知機能低下の関連

○三瀧 真悟、朝山 康祐、金井由貴枝、岩佐 憲一、有竹 海、安部 哲史、高村 真広、長井 篤
島根大学病院 脳神経内科

【目的】脳微小出血 (CMB) に関する臨床的なエビデンスが集積されるにつれ、CMBが将来の脳梗塞および脳出血発症の強い予測因子であることは確立されたが、認知機能障害との関連性については結論が得られていない。また経時的なCMBの増加と認知機能低下の関連性を検討した前向き研究もほとんどない。そこで我々は、脳ドック受診者のコホート集団を用いて、経過中に新たに出現したCMBと認知機能低下の関連性につき検討した。【方法】2000年1月から2021年12月までに当施設の脳ドックを受診した受検者のうち、MRIおよび認知機能データを有し、1年以上フォローアップが可能であった、769名 (男性422名、女性347名、年齢 61.6 ± 8.6 歳、追跡期間 7.3 ± 3.5 年)を対象とした。CMBは存在部位によりstrictly lobarとdeep or infratentorialの2群に分類した。認知機能は簡易式知能検査、コース立方体組み合わせテスト、ウィスコンシンカードソーティングテストを用いて評価し、年齢、性、教育年数、併存疾患および無症候性梗塞、深部白質障害の有無を独立変数とした重回帰分析で脳微小出血の新規出現と認知機能低下の関連性を検討した。【結果】フォロー中に56名 (7.3%) に新たなCMBを認めた。重回帰分析では新たに出現したstrictly lobar CMBはウィスコンシンカードソーティングテストの成績低下と有意に関連した。(カテゴリー達成数: $\beta: -0.863$ [95% CI: -1.325, -0.4]; $P < 0.0001$ 、保続性誤差: $\beta: 0.605$ [95% CI: 0.025, 1.184]; $P = 0.04$ 、セットの維持困難: $\beta: 1.322$ [95% CI: 0.802, 1.842]; $P < 0.0001$) 一方でdeep or infratentorial CMBと認知機能低下には関連性を認めなかった。【結論】経時的なstrictly lobar CMBの増加が遂行機能の低下と有意な関連性を示した。

Pj-081-3 脳微小出血を認めた脳梗塞症例の検討

○坂井 健二、山田 翔太、樋口 陽
新潟県厚生農業協同組合連合会 上越総合病院 神経内科

【目的】脳微小出血を認めた脳梗塞症例の特徴を明らかにする。【方法】2022年4月から2022年10月までに急性期脳梗塞の診断で入院した症例を対象とした。1.5Tの頭部MRIのT2強調画像を用いて、脳微小出血や脳表ヘモジデリン沈着を認めた症例と微小出血を認めなかった症例 (非出血群) に分類した。脳微小出血を認めた症例については、大脳皮質や皮質下に限局していた症例 (皮質群) と大脳皮質および深部構造に認めた症例 (混合群) に分類し、臨床的な特徴を解析した。脳梗塞の病型について、ラクナ梗塞、アテローム血栓性脳梗塞、心原性脳塞栓、branch atheromatous disease (BAD) およびその他の病型に分類した。【結果】対象期間に脳梗塞で入院治療を行ったのは73例であった。非出血群は55例で、脳微小出血を認めたのは18例であった。脳微小出血を認めた症例のうち、皮質群は4例 (5.5%) で、混合群は14例 (19.2%) であった。皮質群について、modified Boston criteriaではprobable 2例、possible 2例であった。入院時の年齢について、中央値 (範囲) で皮質群は91 (87-94) 歳、混合群は74 (52-96) 歳、非出血群は78 (35-98) 歳で、皮質群で有意に高齢であった ($p = 0.018$)。性別については3群間で割合に有意差はなかった。脳梗塞の病型について、皮質群や混合群ではBADやその他の病型の症例はなかった。3群間で病型の頻度の有意差が認められ、皮質群では心原性塞栓が多く、混合群ではラクナ梗塞が多く、非出血群ではアテローム血栓性脳梗塞が多い結果であった ($p < 0.01$)。【結論】脳梗塞の急性期で入院した症例について、大脳皮質や皮質下に限局して脳微小出血を認める症例は有意に高齢発症であり、心原性脳塞栓の病型をとることが多い。

Pj-081-4 軽度認知障害における微小脳出血の検討

○増田 曜章、木村 成志、松崎 布菜、松原 悦朗
大分大学 神経内科学講座

【目的】微小脳出血 (CMBs) は、高血圧に伴う微小血管障害やアミロイドアンギオパチー (CAA) が主な原因となる。特にアルツハイマー型認知症 (AD) では皮質および皮質下に認めるCAA関連の脳葉型CMBsが特徴である。根本的な治療効果が期待できる抗アミロイド療法が臨床応用関連となった今、ADの早期診断、早期治療の重要性は増してきている。本研究は、軽度認知障害 (MCI) を対象とし、CMBsと臨床像および他の画像所見との関連を明らかにすることを目的とする。【方法】当院で2013年から2017年に診療したMCI (組み入れ基準は①65歳以上、②以前より認知機能が低下、③日常生活動作が自立、④認知症ではない、⑤CDR 0.5) において、MRI、11C-Pittsburgh compound-B (PiB) および18F-fluorodeoxyglucose (FDG)-PETを撮像した149名 (年齢 75.2 ± 6.6 歳、男性71名、女性78名) を対象として、臨床像、MRI画像、PET画像について検討を行った。【結果】149名中39名がPiB-PETで陽性であった。MMSE、ADAS-cogは、PiB陽性群で 25.5 ± 2.5 点、 10.7 ± 3.0 点、PiB陰性群で 26.4 ± 2.1 点、 7.3 ± 3.7 点と、PiB陽性群のMCIで認知機能がより低下していた ($p < 0.05$)。CMBsは全体の45名 (30.2%) に認められ、局在は脳葉に21名 (41%)、深部に31名 (23.6%) であった。脳葉のCMBsは、PiB陰性群 (6.4%) に比べて、PiB陽性群 (35.9%) で高頻度に認められた ($p < 0.05$)。一方、大脳白質病変およびFDG-PET集積は両群に明らかな差は認めなかった。【結論】脳葉のCMBsは、PiB陽性のMCIで多く認められるため、MRIによる微小脳出血の評価は、ADを背景とするMCIの鑑別に有用である。

Pj-081-5 アルツハイマー病の臨床病型における脳微小出血と脳脊髄液マーカーの解析

○池田 将樹¹、牧岡 幸樹²、笠原 浩生²、長嶋 和明²、甘利 雅邦³、岡本 幸市³、高玉 真光³、藤田 行雄²、池田 佳生²
¹埼玉医科大学 保健医療学部 共通教育部門 (脳神経内科)、
²群馬大学大学院医学系研究科脳神経内科学、
³老年病研究所附属病院 脳神経内科

【目的】アルツハイマー病 (AD) において血管アミロイド蓄積による脳アミロイドアンギオパチー (CAA) は病理学的に高頻度でみられる。ADの臨床病型における脳葉微小出血 (CMB) と脳脊髄液 (CSF) マーカーの関連について解析した。ADの臨床病型における脳葉CMBの頻度とCSFマーカーの関連について解析した。【方法】早期発症型記憶障害型AD (EOAD) 34名、後期発症型記憶障害型AD (LOAD) 38名、ロベニク失語型 (lvPPA) 18名、後部脳萎縮型 (PCA) 12名について、CMBの大脳部位による個数、^{99m}Tc ECD-SPECT、CSFのA β 1-42、A β 1-40、A β 1-38、リン酸化タウ181 (P-Tau)、総tau (T-Tau)、NFL、YKL-40をそれぞれ測定し、各群間にて比較検討した。【結果】ADの各病型ともA β 1-42では非認知症群に比して有意に低下し、P-Tau、T-Tau、NFL、YKL-40は非認知症群に比して増加した。lvPPAにおいてはCMBの数は左優位半球側にみられ、CSF NFLは他のAD病型、非認知症対照に比して高値であり、CMBの個数の増加に伴い、CSF NFLは増加を示し ($r = +0.587$, $p = 0.005$)、ECD-SPECTでは、左側頭葉に血流低下を認め、CMBの個数と逆相関を示した。AD全体として、CMBの数が増加するほどA β 1-42、A β 1-40、A β 1-38、P-Tau、T-Tauは低下した。【結論】lvPPAは神経変性による脳萎縮とともに脳葉CMBに基づく脳微小循環障害が左半球優位側に認められ、病態に関連するものと考えられた。

Pj-082-1 扁桃体病理に乏しいLimbic predominant age-related TDP43 proteinopathy (LATE) の検討

○松原 知康¹、荒川 晶¹、原 愛徒¹、織田 麻琴¹、村山 繁雄^{1,2}、齋藤 祐子¹

¹東京都健康長寿医療センター 神経病理 (高齢者バイオリソースセンター)、
²大阪大学大学院連合小児発達学研究所附属子どもの心の分子制御機構研究センターブレインバンク・バイオリソース部門

【目的】高齢者における辺縁系を中心としたTDP43蛋白の蓄積Limbic-predominant age-related TDP43 proteinopathy (LATE) に関する神経病理ステージ分類において最初期病変の見られるとされる扁桃体での病理に乏しく海馬領域に目立つ症例について、その特徴を明らかにする。【方法】海馬領域にTDP43病理を認めるが扁桃体にほとんど認めない症例8例について、後方視的にリン酸化TDP43蛋白蓄積の分布、程度について神経病理学的検討を行った。筋萎縮性側索硬化症、前頭側頭葉変性症の病理像を呈する症例は除外した。同時に他の老年性変化についても網羅的に検索した。【結果】症例の死亡時平均年齢は91歳 (86歳-104歳; 男性4例、女性4例) であった。うち5例が生前に認知機能低下を指摘されていた。リン酸化TDP43陽性封入体蓄積の最頻点、海馬支脚4例、移行嗅内野1例、海馬支脚と移行嗅内野とが同等3例であった。神経細胞質内陽性封入体に加え、海馬支脚でのニューロロリン酸化TDP43びまん性陽性所見が5例で見られた点が特徴的であった。このうち、4例ではリン酸化TDP43陽性神経核内封入体も伴っていた。なお、今回検索した全例で、Uchinoらの既報通り海馬鉤にリン酸化TDP43陽性所見を認めた。併存病理は、嗜銀顆粒性疾患が4例、レバー小体病が2例、早期アルツハイマー病が1例、進行性核上性麻痺が1例であり、純粋TDP43病理例はなかった。【結論】扁桃体にTDP43病理が乏しいが海馬支脚や移行嗅内野にTDP43病理が高度である症例も存在する。扁桃体に限定したスクリーニングではTDP43病理の合併を過小評価するおそれがある。

Pj-082-2 軽度認知障害患者における自覚的認知機能低下とMMSEの関連性

○佐野 恵理、松本 雄志、小澤 恭子、木村 透
洛和会香羽リハビリテーション病院 脳神経内科

【目的】認知症外来を受診する軽度認知障害 (MCI) の患者において、より早期から認知症へのコンパトリスクを低下させるライフスタイルを指導することが重要である。本研究ではMCI患者の認知機能低下の危険因子として自覚的認知機能低下に注目し、MMSEの経時的変化との関連について解析した。【方法】2018年1月から2020年6月に当科を受診した患者で、初診の間診表記入を患者本人が行い、初回評価時のMMSE24点以上かつ2年後のMMSEを評価し得た患者32人 (年齢 79.1 ± 4.7 歳、女性20人) を対象とした。カルテから後方視的に患者情報を収集し、2年後のMMSEの点数変化と関連する因子についてそれぞれ解析した (検定)。単変量解析で $p < 0.05$ であった因子について多変量解析を行った (ロジスティック回帰解析)。【結果】初回MMSEは 26.0 ± 1.9 点で、2年後MMSEは 23.9 ± 4.2 点であった。MMSEの低下は自覚的認知機能低下 ($p = 0.002$)、高血圧症 ($p = 0.005$) と有意に関連していた。年齢、性別、初回MMSEの点数、脂質異常症、糖尿病、認知症の薬物治療は関連を認めなかった。単変量解析で $p < 0.05$ であった自覚的認知機能低下、高血圧症、脂質異常症、糖尿病について多変量解析を行ったところ、MMSEの低下は自覚的認知機能低下 (オッズ比 12.5, 95%信頼区間 2.5-77.4) と高血圧症 (オッズ比 9.6, 95%信頼区間 2.4-45.6) と有意な関連を認めた。【結論】自覚的認知機能低下のない患者は、自覚のある患者と比較して2年後のMMSEが有意に悪化する可能性がある。外来診療において、自覚的認知機能低下のない患者へ、より重点的なライフスタイル指導の必要性が示唆された。

Pj-082-3 Vit.B12 欠乏症を伴う軽度認知障害および認知症患者における臨床的特徴の検討

○河野 達啓¹、細井 泰志¹、柳田 美晴¹、大竹 悠介¹、伊藤ゆきの²、馬嶋 里香²、伊藤 充子¹
¹浜松医療センター 脳神経内科、²浜松医療センター 精神科 臨床心理士

【目的】ビタミンB12 (Vit.B12) 欠乏症による脳症は慢性に経過し、認知機能低下を伴うことから、治療可能な認知症の一つと考えられている。Vit.B12欠乏症を伴う軽度認知障害および認知症患者における脳機能画像を含む臨床的特徴を検討する。【方法】物忘れ外来を受診した110例の患者を対象とした。Vit.B12を測定した患者は102例で、21例 (21%) でVit.B12が欠乏していた。Vit.B12欠乏症を認めた21例について18例で頭部MRIを撮像し、15例で99mTc-ECD脳血流シンチグラフィを施行した。17例で血中ホモシステインを測定した。全例でMMSEを評価した。【結果】頭部MRIを施行した18例中VSRADでZ-scoreが1以上、ratioが5倍だった例がそれぞれ12例 (67%)、8例 (44%) だった。99mTc-ECD脳血流シンチグラフィを施行した患者のうち、Severity, Extent, Ratioの全て、または一部が基準値 (それぞれ1.19以下、14.2%以下、2.22倍以下) 以上だったものが11例だった。そのうちCIS scoreが基準値 (0.281以上) 以下であったものが2例あった。血中ホモシステインは17例中10例で上昇していた。Vit.B12欠乏症を認めた21例のうちVit.B12補充のみの患者が16例 (76%)、Vit.B12補充に加えコリンエステラーゼ阻害薬 (ChEI) を投与した患者が5例 (24%) であり、全例でドネペジル塩酸塩を投与していた。Alzheimer型認知症と診断した例でMMSEを経時的に評価できたものは4例であり、Vit.B12のみを補充した例は3例、ChEIを併用した例は1例であった。そのうちVit.B12のみを補充した例ではMMSEは26点から22点に低下している例と9点から10点、26点から27点に上昇している例があった。Vit.B12の補充とChEIを併用した例では21点から24点に上昇していた。【結論】99mTc-ECD脳血流シンチグラフィでAlzheimer型認知症を疑う脳血流低下があり、Vit.B12補充のみで認知機能が低下する例では、ChEIの併用が望ましい可能性がある。

Pj-082-5 特異性正常圧水頭症における脳脊髄液所見の検討

○上田 健博、幸地 宏樹、山村 悠介、山根 俊之、田中 智子、片上 隆史、松本 明香、古谷裕季子、赤荻茉莉子、太田 雅彦、米田 行宏、影山 恭史
兵庫県立尼崎総合医療センター 脳神経内科

【目的】特異性正常圧水頭症 (iNPH) は治療可能な認知症として知られるが、アルツハイマー型認知症 (AD) などの病理を合併することがあり、治療効果との関連が注目されている。iNPHでは一般的にMRI画像所見や脳脊髄液排除試験の結果を参考にシャント術の適応を判断するが、近年では髄液バイオマーカーの研究も行われており、アミロイドβ1-42の相対的低下やリン酸化タウの高値がシャント術の効果不良と関連するとの報告がある。今回我々は自験例において脳脊髄液所見の有用性について検証を行った。【方法】2020年以降に当科でiNPH疑い患者25例 (女性12例) に対して髄液排除試験 (タップテスト) を施行した。その際の脳脊髄液所見と、臨床症状、タップテストの効果について後方視的に検討した。効果判定はMMSE, Trail Making Test, Timed Up & Go test, iNPH Grading Scaleで評価した。【結果】全25例で髄液検体採取が行われ、髄液細胞数は全例で正常範囲、髄液蛋白は5例で高値を認めた。全25例のうち11例でタップテストによる臨床的改善が認められた。年齢の中央値は改善あり:74歳、改善なし:79.5歳であった。15例でアミロイドβ1-40およびβ1-42の測定が行われ、(1-42)/(1-40)比が0.1より低かった9例のうちタップテストで改善したのは1例だけであった。また16例でリン酸化タウの測定が行われ、50 pg/mlより高かった3例のうちタップテストで改善したのは1例だけであった。頭部MRIでのくも膜下腔の不均衡な拡大 (DESH) は25例中24例で認められた。脳アミロイドアンギオパチーを示唆する皮質下の多発微小出血を1例で認め、タップテストでの改善は認めなかった。【結論】ADの髄液バイオマーカーを有するiNPH症例はタップテストの効果は乏しかった。

Pj-083-1 高齢者における潜在的記憶機能低下のリスク評価

○武井 聡子、越智 雅之、岡田 陽子、伊賀瀬道也、大八木保政
愛媛大学 脳神経内科・老年医学講座

【目的】加齢に伴う身体的フレイル、動脈硬化は認知機能低下を促進する。健常高齢者において記憶機能低下とこれらの指標を用いたリスクスコアリングの相関を検討する。【方法】2013年12月から2020年12月に当院抗加齢ドック受診者で同意を得た559名を対象とした (平均年齢67.3±10.3歳、男236名・女性323名)。身体的フレイルの指標のsimple frailty (SF) スコアでは、握力 (左右で高い方が男性 32.5kg未満、女性19.5kg未満) で1点、20秒間片足立ち (2回施行のうち長い方が20秒未満) で1点とした (計0~2点)。動脈硬化指標の腕脈波伝播速度 (baPWV) は1400 cm/sec以上で1点とした。以上のリスクスコアは合計0~3点。記憶機能はMCI screen® (日本語版、株式会社ミリア社製) の項目の1つである言語遅延再生を用いて10点満点で評価し、言語遅延再生と各項目間でPearson解析、多変量解析および一元配置分析を行った。【結果】言語遅延再生と年齢 (r = -0.328)、体重 (r = 0.126)、総コレステロール (r = 0.133)、HbA1c (r = -0.151)、SFスコア (r = -0.338)、baPWV (r = -0.260) などで有意な単相関関係を認めた (p < 0.05)。多変量解析で、SFスコア、baPWVは年齢とともに言語遅延再生と有意な逆相関があり、独立した関連因子であった (年齢: β = -0.178, p = 0.004, SFスコア: β = -0.208, p < 0.001, baPWV: β = -0.112, p = 0.049) (ステップワイズ法)。一元配置分析で、リスクスコア 0点群に対し、1点群・2点群・3点群で言語遅延再生の有意な低下がみられた (0点群5.34点 vs 1点群4.88点, 2点群4.17点, 3点群3.69点, p < 0.05)。また、リスクスコア1点群に対し、2点群・3点群でも有意な低下がみられた (1点群4.88点 vs 2点群4.17点, 3点群3.69点, p < 0.05)。【結論】SFスコア、baPWVは簡便に評価することができ、両者を組合せることは高齢者における潜在的記憶機能低下のリスク評価に有用である。

Pj-082-4 非外傷性の脳円蓋部くも膜下出血を伴うアルツハイマー病患者の検討

○瓦林 毅¹、甘利 雅邦¹、菅原 隆¹、岡 大典¹、石澤 邦彦¹、岩崎 理²、高玉 真光¹、東海林幹夫¹
¹老年病研究所附属病院 脳神経内科、²群馬大学医学部附属病院 脳神経内科

【目的】脳円蓋部くも膜下出血 (convexity SAH; cSAH) は脳動脈瘤破裂に伴うSAHと異なり、頭部外傷による場合を除くと稀な病態である。MRIで無症状の高齢者cSAHが認められることが多くなり、アミロイド血管症 (CAA) の関与が推定されている。CAAによる脳微小出血 (MB) は、家族性アルツハイマー病 (AD) の検討では軽度認知障害 (MCI) 段階から出現・増加することが示されているが、cSAHを伴う例ではMBの合併は少ない。cSAHにおけるAD病態の関与を検討した。【方法】当院もの忘れ外来で脳MRI T2 starでcSAHを認めた4例に脳脊髄液 (CSF) Aβ40, Aβ42, 総tau (t-tau), Thr181リン酸化tau (p-tau181) の測定を行い、臨床的な特徴を検討した。【結果】4症例の年齢は70±8歳で、男性1例、女性3例であった。発症から5.3ヶ月で受診し、初発症状は3例が物忘れ、1例が頭痛であった。MMSEは24.8±1.7, CDRは3例が0.5で1例が1で、認知機能低下は軽度であった。cSAHの部位は頭頂および後頭葉に多く認められた。1例では脳皮質下出血の合併が認められた。全例でMBが認められたが、MBおよびcSAHの程度はApoE 4/4の1例で著明であった。1例では発症の3年前からすでにcSAHが認められた。CSF t-tauは759±295, p-tau181は80.0±28.9, Aβ40/Aβ42は15.3±2.9と増加しており、全例A+, T+, N+のADのバイオマーカー所見であった。【結論】cSAHを伴うもの忘れ患者はADの新たな特殊型である可能性がある。

Pj-082-6 海馬垂領域の糖尿病に対する脆弱性

○鳥 綾乃、篠原もえ子¹、小松 潤史^{1,2}、柴田修太郎^{1,2}、坂下 泰浩¹、村松 大輝¹、疋島 貞雄¹、ティロー パンジャン³、館脇 康子³、瀧 靖之³、二宮 利治⁴、小野賢二郎¹
¹金沢大学大学院脳神経内科学、²金沢大学医薬保健学総合研究科認知症先制医学講座、³東北大学加齢医学研究所臨床加齢医学研究分野、⁴九州大学大学院医学研究院精神病態医学

【目的】糖尿病 (DM) 患者は非DM患者と比べ、脳容積や海馬容積が減少すると報告されているが、海馬のどの領域がDMに対して脆弱であるかについて、認知機能正常の高齢者において検討した研究はない。本研究では、DMの影響を受けやすい海馬垂領域を明らかにする。【方法】60歳以上の認知機能障害のない高齢者について頭部MRIを実施し、FreeSurfer version 7を用いた解析にて、頭部MRIにおける海馬内の11領域 (海馬垂領域) (subiculum, hippocampal fissure, presubiculum, parasubiculum, molecular layer, fimbria, Granular cell and molecular layer of dentate gyrus, HATA, CA1, 3, 4) の頭蓋内容積に対する比を算出した。DMなし群 (n = 772, 年齢中央値69歳) とDMあり群 (n = 287, 年齢中央値72歳) の海馬垂領域容積比を比較した。【結果】DMあり群では有意にfimbria容積比の低下、hippocampal fissure容積比の増加を認めた。年齢層別の検討では、若年群 (75歳未満) でDMありとfimbria容積比の低下、hippocampal fissure容積比の増加の有意な関連を認めたが、高齢群 (75歳以上) ではDMと海馬垂領域容積比の有意な関連を見出すことができなかった。【結論】hippocampal fissure周辺の領域とfimbriaは、他の海馬垂領域よりもDMに対して脆弱である可能性がある。より高齢になると、DM以外の因子による影響も加わり、DMによる上記部位の優位性がなくなる可能性がある。

Pj-083-2 認知症診療におけるアパシーの縦断的評価：やる気スコアとVitality Index

○川合 圭成、森 恵子、伊藤 益美
小田山記念温泉病院 脳神経内科

【目的】認知症診療におけるアパシーの縦断的評価法について検討する。【方法】認知症症状を悪訴として受診した患者で、2017/1/1~2022/4/30に初回の認知機能検査や日常生活動作 (ADL) や行動心理症状 (BPSD) の評価を受け、その後2回目の評価も受けた計99人 (健常認知6人、軽度認知障害 (MCI) 28人、アルツハイマー型認知症 (AD) 55人、レビー小体型認知症3人、脳血管性認知症3人、その他4人) を対象に、アパシー評価として実施したやる気スコアとVitality Indexに加えて、ADL、BPSD、うつ、介護負担の評価、および、全般的認知、記憶、視空間・構成、言語、注意、遂行機能に関する認知機能検査の縦断的変化に関して、解析した。【結果】やる気スコアとVitality Indexの初回評価はr=-0.377と中等度の相関を認めたが、半年間および1年間の変化は、それぞれr=0.344, r=0.242と相関が低かった。やる気スコアとVitality Indexの半年間および1年間の変化は、ともに、ADL、BPSD、介護負担の変化と相関を認めたが、Vitality Indexの変化とADLの変化との相関が強かった。やる気スコアとVitality Indexの半年間および1年間の変化は、ともに、認知機能の変化と相関がほとんどなかったが、やる気スコアの変化がStroop検査の変化と相関を認めた。やる気スコアとVitality Indexは、MCI群では、6か月後までは変化なく、1年後は悪化傾向があり、AD群では、徐々に悪化する傾向があったが、統計学的には有意ではなかった。健常認知、MCI群において、4例が、それぞれ、MCI、AD群への進行を認めたが、進行群と維持群を分けると、進行群ではVitality Indexが有意に悪化しているのに対して、やる気スコアに有意な変化はなかった。【結論】やる気スコアとVitality Indexの変化は、ADL、BPSD、介護負担、認知機能の変化と関連し、Vitality Indexは健常認知からMCI、MCIからADへの進行をとらえるのに有用である可能性が考えられた。

3日
一般演題
ポスター (日本語)

Pj-083-3 認知症スクリーニングにおけるカード型嗅覚検査の有用性の検討

○山城 貴之、齋藤 聡、山内 美穂、猪原 匡史
国立循環器病研究センター 脳神経内科

【目的】COVID-19の流行後、対面での認知機能検査の代用となる認知機能自己検査ツールの開発が求められるようになった。近年、嗅覚機能と認知機能との関連が注目されている。そこで我々はカード型嗅覚検査キット「かくやひめ®」の有用性について検討した。【方法】2021年11月から2022年10月までに脳血管障害精査目的に当院に入院し、Clinical Dementia Rating (CDR) を含めた心理検査が行われた患者に本研究を説明し、書面での同意を得た患者を解析対象とした。「かくやひめ®」は、カード型デバイスを指先でこすることによって塗布された匂いを内包するマイクロカプセルが破れ、「墨汁」や「材木」などの匂いが発生する。対象者はこの匂いが何であるのかを選択肢から選び、自らタブレット型端末に回答を入力する。CDR=0の患者を認知機能正常群、CDR≧0.5を認知機能障害群とした。【結果】同意取得患者87人中、高度認知症患者および鼻疾患、パーキンソン徴候、失語を有する患者を解析から除外し、80人を解析対象とした。年齢中央値は57歳 (IQR: 51-65) で、男性が47人 (59%) であった。認知機能正常群 (n=44, MMSE中央値29点 [28-30]) に比べて、認知機能障害群 (n=36, MMSE中央値26点 [23-29]) の「かくやひめ®」のスコアは有意に低値であった (中央値 78 [69-82] vs 56 [43-73], p<0.001)。ロジスティック回帰分析では、単変量解析においても、年齢、性別を調整した多変量解析においても、「かくやひめ®」のスコアと認知機能障害が有意に関連した。認知機能障害診断におけるReceiver Operating Characteristic解析では、「かくやひめ®」のArea Under the Curve (AUC) は0.77で、MMSE (AUC: 0.78) とほぼ同等であったが、MoCA (AUC: 0.91) と比べ低値であった。【結論】「かくやひめ®」を用いた嗅覚検査は認知機能障害の診断に有用であった。嗅覚検査は、認知機能障害のスクリーニングにおいて神経心理検査の一部を補完できる。

Pj-083-4 MMSEと複数の画像診断法の組み合わせによる軽度認知障害の診断精度

○木村 成志、金子 裕美、松原 悦朗
大分大学神経内科

【目的】複数の画像診断法とMini-Mental State Examination (MMSE) の組み合わせによる軽度認知障害 (MCI) の診断精度を明らかにする。【方法】健忘型MCI 65例と健常者38例を対象とした。全例にMMSE, MRI, FDG-PET, PiB-PETを施行した。二項ロジスティック回帰分析とROC曲線を用いて単一または複数の画像診断法、MMSE、年齢、性別、教育歴の組み合わせによる健常者からMCIを識別する際のAUCと誤分類率を算出した。【結果】各画像診断法の追加により、MMSE 単独の場合よりも識別精度が向上した。各画像診断法の中ではMMSEとFDG-PETの組み合わせによる精度が最も高かった (AUC:MMI 0.851, FDG-PET 0.887, PiB-PET 0.871)。MMSEと全ての画像診断法を組み合わせることで高い精度で健常者からMCIを識別することができた (AUC:0.902)。【結論】MMSEに複数の異なる画像診断法を組み合わせることで健忘型MCIを正確に識別することができる。

Pj-083-5 アルツハイマー病患者におけるremternetugの安全性とアミロイド斑減少効果

○石灰 満¹、Yan Jin²、Ivelina Gueorguieva³、Yun-Ju Cheng²、Ilke Tunali²、Sergey Shcherbinin²、David Perahia³、Krista Phipps²、Kevin Biglan²、Mark Mintun²、Matan Dabora²、Miroslaw Brys²
¹日本イーライリリー株式会社、神戸、日本、²Eli Lilly and Co, Indianapolis, USA、³Eli Lilly and Co, Bracknell, UK

Objectives: Remternetug is a monoclonal antibody directed at the pyroglutamate modification of the third amino acid of amyloid-beta peptide. A multiple ascending dose (MAD) study was designed to evaluate the safety and amyloid plaque reduction effects of remternetug in patients (pts) with Alzheimer's disease (AD). Methods: LAKB (NCT04451408) is a phase 1 multi-center, double-blind, randomized MAD study in pts with mild cognitive impairment or mild to moderate dementia due to AD. Eligible pts received intravenous (IV) infusions of placebo (PBO) or remternetug at a dose range of 250 to 2800 mg every 4 weeks (Q4W). Amyloid plaque level was measured by florbetapir PET at screening, days 85 and 169. Safety measures included MRI monitoring for amyloid-related imaging abnormality (ARIA) events. Serum samples were collected for PK and immunogenicity assessments. Results: The interim analysis included data from 41 pts received at least a single dose of study drug. ARIA-E was the most common treatment-emergent adverse event, observed in 10 pts (only 1 was symptomatic). Dose-dependent amyloid plaque lowering was observed across all dosing regimens tested (p<0.001 vs. PBO for all except 250 mg Q4W at day 85). Amyloid clearance (<241 centiloids) was achieved by 18 of 24 pts who received remternetug at a dose range of 700 to 2800 mg IV Q4W by day 169. No treatment-emergent antidrug antibodies were observed. Conclusion: Remternetug demonstrated rapid and robust amyloid plaque reduction in pts with AD. The safety, tolerability, and PK/PD data support the ongoing phase 3 trial (NCT05463731).

Pj-084-1 パーキンソン病における睡眠障害と自律神経症状の臨床症状への影響

○藤田 裕明、大垣圭太郎、野澤 成大、椎名 智彦、櫻本 浩隆、鈴木 圭輔
獨協医科大学大学院 脳神経内科

【目的】パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者において睡眠障害と自律神経症状が臨床項目に与える影響について検討した。【方法】PD 137例 (年齢69.3±9.0歳) を対象に、睡眠障害をPD Sleep Scale (PDSS)-2、自律神経症状をSCOPA-AUTにより評価し、臨床項目の比較を行った。疾患重症度の評価にはHY stageを、運動症状の重症度にはMDS-UPDRS part IIIを、認知機能の評価にはMMSEを、眠気の評価にはEpworth sleepiness scale (ESS) を、うつ症状の評価にはBeck Depression Inventory (BDI)-IIを用いた。【結果】全体のPDSS-2総得点は13.0±8.9、SCOPA-AUT総得点は10.6±7.6であった。PDSS-2≧15を睡眠障害あり (SD+)、SCOPA-AUT≧10を自律神経症状あり (AutD+) とすると、SD-AutD-51例、SD-AutD+35例、SD+AutD-12例、SD+AutD+ 39例であり、4群においてMDS-UPDRS part III (P=0.033)、MMSE (P=0.044)、ESS (P=0.003)、BDI-II (P<0.001) で有意差を認めた。SD+AutD+群はSD-AutD-群と比較しHY (P=0.008)、MDS-UPDRS part III (P=0.037)、MMSE (P=0.024)、ESS (P<0.001)、BDI-II (P<0.001) が重度であった。二項ロジスティック回帰分析ではBDI-II (OR=1.235, P<0.001) がSD+AutD+の予測因子であった。【結論】PD患者において睡眠障害と自律神経症状が重度であると疾患重症度、運動症状、認知機能、抑うつ症状が重度であった。

Pj-084-2 Parkinson病における交感神経皮膚反応はMIBG心筋シンチグラフィとDAT SPECTと相関する

○小澤 正和^{1,3}、森島 亮¹、木田 耕太¹、木村 英紀¹、川添 僚也¹、篠塚 一摩²、小池 清美²、小森 隆司²、清水 俊夫¹、高橋 一司¹
¹東京都立神経病院 脳神経内科、²東京都立神経病院 検査科、³東京慈恵会医科大学大学院 脳神経内科

【目的】Parkinson病 (PD) や多系統萎縮症 (MSA) では早期から交感神経が障害され、進行とともに重篤化する。今回PD、MSA、進行性核上性麻痺 (PSP) における交感神経皮膚反応 (SSR)、¹²³I-MIBG心筋シンチグラフィ (MIBG)、¹²³I-FP-CIT SPECT (DAT) の関連を検討する。【対象】2017年から2022年にparkinsonism精査入院を行ったDe novo症例を、入院時に臨床診断し経過の中で適切に変更した。PD62例 (男32例、女30例、罹病期間2.5±2.1年)、MSA20例、PSP18例で検討した。【方法】全例初入院時にSSRとMIBGを施行し、Hoehn-Yahr重症度 (H-Y)、MMSE、CV_{R-R}、DATのspecific binding ratioの左右平均値 (SBR) も評価した。SSRは潜時と頂点間振幅を四段で測定し平均値を算出した。無反応な症例では振幅は0とした。各疾患群の評価項目をKruskal-Wallis検定と比較した。また、疾患毎に評価項目間の関連をSpearmanの順位相関係数で比較した。【結果】3群間 (PD/MSA/PSP) の比較では、年齢 (70.1±13.0/63.8±13.0/75.9±7.80, p=0.016) と、MIBGの早期像H/M比 (Early) (p<0.001)、後期像H/M比 (Delay) (2.01±0.76/3.15±0.39/3.02±0.68, p<0.001)、洗い出し率 (WR) (p<0.001) で差を認めた。SSRの潜時 (1.57±0.42/1.46±0.49/1.32±0.55 秒, p=0.423) と振幅 (0.97±1.02/0.78±0.94/0.77±1.38 mV, p=0.083) を含めその他の評価項目では群間差はなかった。PDでは、SSRの振幅は罹病期間、H-Y、MMSE、CV_{R-R}とは関連を示さなかったが、年齢 (r=-0.409, p<0.001)、Early (r=0.269, p=0.034)、Delay (r=0.345, p=0.006)、WR (r=-0.402, p=0.001)、SBR (r=0.470, p<0.001) と相関を示した。一方MSAとPSPではSSRの振幅はいずれの項目とも相関しなかった。また、PDにおいてのみDelayとSBRが有意な相関を示した (r=0.305, p=0.025)。【結論】PDではSSRの振幅とMIBGのDelayとDATのSBRがそれぞれ相関していた。PDの神経変性は、MSAやPSPと異なり、より広範に及び、その障害の程度が相関していた。

Pj-084-3 自律神経機能の変動と心拍変動に関する検討

○鈴木 将史^{1,2}、大羽 知里¹、畑中 麻衣¹、勝野 雅央¹
¹名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学、²名古屋大学医学部附属病院検査部

【目的】Coefficient of Variation of R-R Interval (CVRR) 等の心拍変動パラメーターは、自律神経機能に応じて変動し、測定条件により値が大きく異なる。しかしながら測定条件により心拍変動パラメーターがどのように変化するか、その変化がパーキンソン病 (PD) や多系統萎縮症 (MSA) などの疾患によって異なるか十分な検討はなされていない。今回我々は自律神経機能の変動と心拍変動の関連、疾患による差異についてあきらかにするため検討を行った。【方法】PD104例、MSA69例、コントロール44例に対してCVRRを含む心拍変動パラメーターを測定した。CVRRは臥位で副交感神経優位な条件 (CVRR-P)、立位で交感神経優位な条件 (CVRR-S) で測定し、CVRR-PとCVRR-Sの差をCVRR変化量とした。既存の自律神経機能検査としてHead-up Tilt試験、Valsalva負荷、心筋MIBGシンチグラフィ (H/M比) を評価し比較や関連性について解析を行った。【結果】コントロール、PD、MSAの各群でCVRR-PよりCVRR-Sは有意に低下していた (コントロール 2.38 ± 0.91 vs 1.82 ± 0.64, p<0.001; PD 1.52 ± 0.59 vs 1.10 ± 0.44, p<0.001; MSA 1.32 ± 0.53 vs 1.05 ± 0.39, p<0.001)。PDにおいてCVRR-SはH/M比後期相と有意な相関を認めた (r = 0.51, p<0.001)。CVRR変化量はコントロール>PD>MSAで低下を認めた (0.55 ± 0.60 > 0.41 ± 0.46 > 0.27 ± 0.40)。コントロールとPDにおけるROC解析では、CVRR-PよりCVRR-SのAUC値が優れていた (0.80 vs 0.85)。CVRR-SのAUC値はTilt試験での血圧変化 (AUC = 0.80)、Valsalva負荷での血圧変化 (AUC = 0.75) よりも高い値であった。【結論】心拍変動パラメーターは交感神経機能優位な条件で低下するが、その変化量はコントロールと比較しPDやMSAでは少なくなる。交感神経機能優位な条件の心拍変動パラメーターは既存の自律神経機能検査よりも敏感に自律神経障害を検出できる可能性がある。

Pj-084-4 パーキンソン病における血圧日内変動の異常は運動量の減少が関与している

〇出口 一志¹、野中和香子¹、川北 梨愛¹、高場 啓太¹、紀乃 正志¹、喜多 誠¹、千葉 雄太¹、栗本 淳¹、濱田 康宏¹、高田 忠幸¹、峠 哲男¹、正木 勉²
¹香川大学病院 脳神経内科、²香川大学病院 消化器内科

【目的】パーキンソン病 (PD) では血圧日内変動の異常が高率に認められる。健康者では血圧日内変動が運動量に依存するとの報告があることから、PDにおける血圧日内変動の異常に疾患進行に伴う運動量の減少が関与しているかを検討する。【方法】対象は当院通院中のPD 67例。研究参加時の臨床情報 (年齢、性別、罹病期間、UPDRS Part3、起立試験、運動合併症、薬剤) を収集し、PDQ39への回答を依頼した。携帯型自動血圧計 (ABPM) による自由行動下の24時間血圧測定を行い、同時にアクチグラフ (手首装着) による運動量の測定を行った。【結果】ABPMの結果から、dipper型22例、non-dipper型25例、reverse-dipper型20例に分類された。3群間において、年齢、性別、罹病期間、UPDRS Part3、起立性低血圧、運動合併症の有無、薬剤 (LEDD) は同等であった。アクチグラフによる解析 (FreedsonおよびNeroアルゴリズム) では、3群間において有意な運動量の差はみられなかった。一方、PDQ39のsummary indexは3群間で有意な差がみられ、reverse-dipper型がdipper型およびnon-dipper型よりも有意に高スコアであった。【結論】24時間に限定したアクチグラフによる解析では3群間に有意な差は見られなかったが、PDQ39の低位項目の結果から、運動量の低下とreverse-dipper型の発現との間に関連性が示唆された。また、運動量の低下に加え、情緒不安定性、烙印、身体的不具合の問題が患者の外出機会を制限するかもしれない。このような状況下における全般的な運動量の減少がreverse-dipper型の発現に影響している可能性が考えられた。

Pj-084-6 パーキンソン病の左室拡張能低下はMIBG心筋シンチとは関連しない

〇二村 明德、小尾 俊敦、慶長 雅人、渡邊 晋平、松岡 馨、鍋島 陽子、刑部祐友子、高橋 聖也、安本 太郎、野元 祥平、馬場 康彦
昭和大学藤が丘病院 脳神経内科

【背景】パーキンソン病 (PD) では自律神経機能障害が認められ、心臓の交感神経の脱落を反映するMIBG心筋シンチは診断に有用である。PDでは下腹浮腫を認める例が多いなど心機能低下を疑われる例も多い。我々はパーキンソン病の心機能を後方視的に検討し、心筋MIBG検査と比較した。【方法】当院でPDと診断した43例と対照群20例 (AD 2例、PSP6例、その他12例) の心エコー検査14項目 (EF, LVdD, LVDs, LVMI, E/A, Septal, Lateral, LAVI, TRPG max, IVC径, AR/TR/MR/PRの程度) と心筋MIBG検査 (心臓縦断早期、後期、洗い出し率) とを比較した。【結果】PD群は平均年齢75.6歳 (± 6.0)、対照群は76.8歳 (± 5.9) であった。Mann-WhitneyのU検定においてSeptalとLateralがPD群で優位に低下し、左室拡張能低下が認められた (PD vs non-PD: Septal: 19.9 (± 3.3) vs 14.0 (± 4.5), $p < 0.05$; Lateral: 8.1 (± 2.6) vs 11.0 (± 3.2), $p < 0.05$)。重回帰分析では、PD群のSeptalにはARの重症度が、Lateralには年齢の関連が示唆されたのに対し、non-PD群では両者に洗い出し率や年齢の関与が示唆された。【考察】PD群ではnon-PD群と比較し左室拡張能低下を認めた。PD群の左室拡張能低下は心筋MIBGとの相関はなく、心臓交感神経機能低下とは異なる機序であることが示唆された。

Pj-085-2 レボドパ/カルビドパ配合経腸用液 (LCIG) の経鼻空腸管による試験投与期間の検討

〇向井 洋平、三土修一郎、黒澤 亮二、三森 雅広、栗原 董、新見 淳、山川 徹、石原 資、瀨 由香、小田 真司、滝澤 歩武、塚本 忠、高橋 祐二
国立精神・神経医療研究センター病院 脳神経内科

【目的】レボドパ/カルビドパ配合経腸用液 (LCIG) は胃瘻作成前に経鼻空腸管 (NJチューブ) を留置し、試験投与を行うことができる (以後、試験投与)。本研究の目的は、試験投与の効果判定に最適な評価期間を明らかにすることである。【方法】LCIGの試用期間を予め定めず、患者が希望する限り継続可能として試験投与を実施した症例を対象とした。LCIGの最適化までに要した日数、薬剤変更回数とタイミング、LCIG投与量の推移、脱落例の中止理由、導入症例の予後について診療録から後方視的に情報収集した。【結果】男性19例、女性13例が該当した。平均年齢62.7±7.9歳、パーキンソン病平均罹病期間12.7±4.8年、ウェアリングオフの出現から平均6.1±3.4年であった。試験投与開始から効果判定終了までの平均期間は13.3±14.9日であり、平均の薬剤変更回数は8.4±7.4回であった。試験投与期間1-14日間で19例がLCIGの効果あり (胃瘻適応あり) と判断され、15-19日の間にさらに2例が効果ありと判断された。薬剤最適化に41日、51日を要した2例は、患者・家族の強い希望で胃瘻を作成したが、胃瘻作成後3年以内にトラブラスムジスキネジアや精神症状でLCIG治療継続が困難と判断されていた。試験投与中に不安や焦燥感などで脱落した4例であり、全例がLCIG開始から8日以内に脱落していた。LCIG効果なしと判断された5例はいずれも中止の判断が下されるまで20日以上を要した。【結論】約2週間あれば、LCIG試験投与の効果判定は可能である。20日を要して最適化できなかった症例は薬剤調整に難渋し脱落する例が多く、導入例も後日トラブラスムジスキネジアや精神症状によりLCIGでの治療継続が困難になった。

Pj-084-5 自律神経障害を呈したPRKN遺伝子変異を有する家族性パーキンソン病 (PARK2) 姉妹例

〇齊藤 明子¹、政岡 幸樹¹、宗兼 麻美¹、久徳 弓子¹、大澤 裕¹、三原 雅史¹、西村 広健²、吉野 浩代³、西岡 健弥³、砂田 芳秀¹
¹川崎医科大学 神経内科学、²同 病理部、³順天堂大学 老人性疾患病態・治療研究センター

【背景】PRKN遺伝子変異を有する家族性パーキンソン病 (PARK2) では神経病理学的には黒質・青斑核の選択的変性を特徴としLewy小体は通例観察されないため孤発性パーキンソン病の特徴とされる自律神経障害は認めないといわれる。【目的・方法】自律神経障害を呈し、遺伝子解析の結果PRKN遺伝子c.535-3A>G p.G179Rfs*10 exon5に変異を認めPARK2と診断した姉妹例を経験し、姉は死後剖検を行ったためその病理学的所見と文献的考察を加え報告する。【結果】症例1: 高校生時両手指の振戦で発症し筋固縮も出現した。23歳時に若年性パーキンソン病と診断され、32歳以降は当科にて薬剤調整のため入院を繰り返した。54歳時より便秘が出現し下剤を開始した。63歳時より認知機能低下が顕在化し64歳時、頻回な低血糖発作、黄変性イレウスにて入院。123 I-MIBG心筋シンチグラフィで集積低下を認めた。尿量低下・低栄養に伴う全身浮腫が出現し、血圧低下・徐脈を認め去した。病理解剖では黒質・青斑核・孤束核等に神経細胞脱落が目立ったが、Lewy小体の存在は確認されなかった。症例2: 27歳時左足の歩行困難で発症した。51歳時には不随意運動、55歳頃より易転倒性が増加した。姉同様薬剤調整のため当科入院を繰り返した。頻発、起立性低血圧を認めた。63歳時に施行した123 I-MIBG心筋シンチグラフィで集積低下を確認している。【考察】PARK2では嗅覚障害、自律神経障害、認知症の合併は少なくMIBG集積は正常とされる。PARK2でもLewy小体が存在している報告例もあるが、今回の症例では剖検でもLewy小体の存在は確認されず、自律神経障害を含めたPARK2の多彩な臨床徴候の背景にはLewy小体病理以外の異常が存在している可能性が示唆された。

Pj-085-1 進行期パーキンソン病のデバイス補助療法導入評価におけるQOLの重要性

〇上野 達哉¹、羽賀 理恵¹、新井 陽¹、富山 誠彦²
¹青森県立中央病院 脳神経内科、²弘前大学医学部付属病院 脳神経内科

【目的】進行期パーキンソン病 (aPD) のデバイス補助療法 (DAT) 適応を判断する際に、5-2-1 criteriaが導入の目安とされているが、実臨床ではDAT導入までの患者意思決定に時間を要する。5-2-1 criteriaは患者の症状をみて一方、QOLは考慮できていない。我々は、5-2-1 criteriaを満たしたaPDにおいてDAT評価の有無でQOLに差がないか検討した。【方法】2020年1月1日～2022年6月30日に当科PD外来受診5-2-1 criteriaを1つ以上満たしたaPDでDAT評価 (NJ tryout) をしたDAT群、及び評価未実施のnon-DAT群について検討した。QOL評価にParkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39) を使用した。性別及び年齢調整に傾向スコアマッチングを用い、caliperを0.2SDと設定し、non-DAT群/DAT群を2:1で抽出した。【結果】結果は中央値、四分位範囲で示した。non-DAT群69例及びDAT群12例では年齢 71.0(63-74.5)歳 vs 59.5(55.5-63.5)歳 (P=0.001)、罹病期間 9.0(6.0-14.0)年 vs 10.0 (9.0-11.5)年 (P=0.641)、PDQ-39 37.0(20.5-56.0)点 vs 57.0(45.0-65.0)点 (P=0.0264) と年齢とPDQ-39で有意差を認めた。性別及び年齢調整後の傾向スコアマッチング後のnon-DAT群18例及びDAT群9例の比較では、年齢 62.0(60.0-65)歳 vs 61.0(59.0-65.0)歳 (P=0.642)、罹病期間 7.5(5.0-12.0)年 vs 10.0(9.0-12.0)年 (P=0.295)、PDQ-39 30.5(17.0-54.0)点 vs 58.0(41.0-64.0)点 (P=0.033) とPDQ-39で有意差を認めた。【結論】DAT評価をしたaPDではPDQ-39が有意に高いことが示された。5-2-1 criteria以外にもQOLに着目することがDAT導入時の意思決定に有用な可能性がある。

Pj-085-3 当施設におけるレボドパカルビドパ持続経腸療法の長期予後

〇三土修一郎、向井 洋平、三森 雅広、栗原 董、黒澤 亮二、新見 淳、大岩 宏子、山川 徹、石原 資、瀨 由香、小田 真司、滝澤 歩武、塚本 忠、高橋 祐二
国立精神・神経医療研究センター病院 脳神経内科診療部

【目的】レボドパカルビドパ持続経腸療法 (LCIG) は進行期パーキンソン病に対し、オフの短縮やトラブラスムジスキネジア (TD) の改善が期待されている。2年間の観察研究についてはGlobal Long-term Registry on Efficacy and Safety of the Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel in Patients with Advanced Parkinson's Disease in Routine Care (GLORIA) studyがあるが、長期観察例の報告に乏しい。当施設で導入したLCIGの長期予後を検討した。【方法】当施設で2014年3月から2020年9月までにLCIGを導入したPD患者を対象とし、24ヶ月時点でのオフ時間・TD時間変化を既報告と比較した。また、運動症状の変化を1ヶ月ごとのon時のMDS-UPDRS part IIIで追跡した。診察時の状態による影響を減少させるため、3ヶ月間の平均値で評価した。重大なイベント (MDS-UPDRS part III 10点以上の増加や入院を必要としたイベント) についても集計した。さらに長期観察し得た症例に関しては、治療効果・イベントについて2022年9月時点で検討した。【結果】男性9例、女性9例が該当し、LCIG導入時の平均年齢は60.9±8.9歳、PDの平均罹病期間は15.3±6.1年であった。導入前と24ヶ月後のオフ時間の変化は-4.7±2.2時間であり、GLORIA study (-3.9±3.5時間) と概ね同様の傾向が見られた。TD時間の変化は-0.9±3.4時間であった。また、MDS-UPDRS part IIIの変化は、+1.1±13.0であった。18例のうち6例が2022年9月までにLCIG中止し、うち3例は淡蒼球刺激療法に移行した。2022年9月までに重大なイベントは43回 (0.49回/年) 認め、その主な原因は、薬剤調整の必要な運動症状悪化 (19回)・精神症状 (15回)・消化器症状やチューブトラブル (6回) であった。【結論】LCIGはオフ時間やTDを長期的にも改善させた。また、病勢増悪の契機は運動症状悪化だけでなく、精神症状が多かった。

3日
一般演題
ポスター (日本語)

Pj-085-4 パーキンソン病のL-ドパ持続経腸療法 (LCIG) 導入症例における治療薬の使用状況

○佐藤 豊大¹、谷口 葉子¹、藤岡 哲平¹、川嶋 将司¹、大喜多賢治¹、植木 美乃²、久保田英嗣³、松川 則之¹
¹名古屋市立大学 神経内科学、²名古屋市立大学 リハビリテーション医学、³名古屋市立大学 消化器・代謝内科学

【目的】進行期のParkinson病 (PD) 治療において、L-ドパ持続経腸療法 (LCIG) の導入に際してはL-ドパ以外の治療薬をL-ドパに置換することが多いが、L-ドパ以外の治療薬を継続する場合もある。LCIG治療におけるL-ドパ以外のPD治療薬の使用状況を調査し、LCIGと他の治療薬の併用の臨床的意義を検討した。【方法】対象は、2019年1月から2022年9月までの期間に当院でLCIG治療を開始した7症例。調査期間において、LCIG導入時と観察期間の最終受診時の治療薬の使用状況およびL-ドパ以外の治療薬の投与量 (LEDDで換算) と患者プロフィールを後方視的に調査した。期間中にLCIGを終了していた例は、終了時点の治療薬を調査した。【結果】LCIG導入時の平均年齢は69.9±10.6歳、罹病期間は14.6±4.1年、On時のHoehn-Yahrスコアは2~4、L-ドパ量は557±130mg/日、L-ドパ以外の治療薬の総量は424±241mg/日であった。治療期間は11~44ヶ月 (平均29ヶ月) で、5例が調査期間後もLCIGを継続している。最終受診時または終了時でのL-ドパ量は1151±270mg/日、非L-ドパ治療薬の量は210±316mg/日であった。L-ドパ以外の薬剤は5例で併用があり、ドパミンアゴニスト4例、ドロキシドパ2例、アマタジン1例、COMT阻害薬1例であった (重複あり)。【結論】LCIG導入後にL-ドパ以外の治療薬は大半で減量された。しかし、夜間のoff症状や、起立性低血圧など非運動症状の治療のためにL-ドパ以外の治療薬を必要とする症例もあった。LCIG治療においても、症例に応じた薬剤選択が進行期PDの長期的治療には求められる。

Pj-085-5 LCIG療法における午後の運動症状悪化をレボドパ薬物動態から解析する

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

【目的】レボドパ・カルビドパ配合経腸用液 (LCIG) 療法は、経口レボドパ治療に比して安定したレボドパ血中濃度の維持に期待ができる。しかしLCIG療法を導入したパーキンソン病 (PD) 患者の49%で、午後には運動症状の悪化がみられたとの報告がある。本研究では、LCIG療法における午後の運動症状悪化とレボドパ薬物動態の関係について検討した。【方法】対象は、LCIG療法を導入したPD患者17例。Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) part III、レボドパと3-O-methyl dopa (3-OMD) 血中濃度を9時から17時まで1時間毎に評価した。午前のUPDRS part IIIの最良値に比べて、午後にはUPDRS part IIIの最悪値が30%以上上昇したものを午後症状悪化群、午後以外を悪化なし群と定義した。9時の3-OMD/レボドパ比をベースラインとした変化率の経時的変化を評価し、2群間の差を反復測定分散分析を用いて検定した。【結果】午後症状悪化群は12例、悪化なし群は7例。2群間で年齢、性別、罹病期間に有意差はなかった。平均LCIG用量は各々839mg/日、896mg/日、平均レボドパ換算用量は1149mg/日、1041mg/日であり、いずれも2群間で有意差はなかった。症状悪化群では、経時的にUPDRS part IIIの上昇がみられたが、それに先行して3-OMD/レボドパ比 (変化率) が上昇した。一方、悪化なし群の3-OMD/レボドパ比 (変化率) は、UPDRS part IIIとともに概ね一定に推移した。3-OMD/レボドパ比 (変化率) の経時的変化は、2群間で有意差を認めなかった (p = 0.005)。【結論】3-OMDは、血液脳関門でレボドパと競合し、濃度依存性にレボドパの脳内移行を阻害することが報告されている。LCIG療法における午後の症状悪化には、レボドパに対する3-OMDの相対的増加が関与している可能性がある。

Pj-086-1 進行性核上性麻痺病理所示したパーキンソン病関連疾患の診断名遷遷

○笹ヶ迫直一¹、渡邊 暁博¹、柴 信孝²、荒畑 創¹、河野 祐治¹、山本 明史¹、本田 裕之²、岩城 徹²
¹国立病院機構大牟田病院 脳神経内科、²九州大学大学院医学研究部 脳神経病理

【目的】病理学的に進行性核上性麻痺と確定された症例における臨床診断名の調査【方法】対象は2002年1月~2021年12月に病理解剖された症例で、進行性核上性麻痺 (PSP) 病理所示した症例。患者カルテ情報より発症年齢、性別、病歴、症候、検査所見、罹病期間、初診時、経過中及び死亡時診断名を得た。【結果】PSP確定例は18症例 (男性12例、女性6例) が得られた。平均発症年齢68.9歳 (52~82歳)、平均死亡時年齢78.9歳 (59~91歳)、平均罹病期間9.8年 (5~21年)。初診時診断名がPSPであったのは4例で、非PSPはパーキンソン病10例、レビー小体型認知症1例、大脳皮質基底核変性症1例、脊髄小脳変性症1例、多発脳梗塞1例であった。死亡時診断名がPSPであったのは13例で、非PSPはパーキンソン病3例、パーキンソン病+血管性パーキンソンニズム1例であった。初診時にPSPと診断された症例は易転倒性が根拠の一つとされていた。初診時非PSP診断例では、運動症状悪化が早いこと、垂直性眼球運動障害の出現、頭部画像変化等を根拠に経過中に診断名が変更されていた。3例のレビー小体病合併例があり、その内2例の死亡時診断は非PSPであった。【結論】初期の臨床症候からPSP診断に至ったのは18例中4例 (22%) に留まっていた。最終的には13例 (72%) がPSP診断に至ったが、3例 (17%) にはレビー小体病が合併し、最終臨床診断名決定に影響した症例があった。

Pj-086-2 深層学習によるデジタル病理画像からのタウ陽性細胞の自動検出

○永井 貴大¹、田中 英智²、柿田 明美²、奥田修二郎³、小野寺 理¹
¹新潟大学脳研究所 脳神経内科、²新潟大学脳研究所 病理学分野、³新潟大学医学部 メディカル AI センター

【目的】神経変性疾患は専門的訓練を積んだ医師の病理診断で最終的に診断されるが、標本全体を見て症例を評価することは容易ではない。本研究では、デジタル化された病理画像の全体から深層学習を用いてタウ蛋白が蓄積した細胞を検出する人工知能を構築することを目的とした。【方法】当施設にて病理解剖を行った症例から、大脳皮質基底核変性症 (CBD) 10症例、進行性核上性麻痺 (PSP) 15症例のパーチャルスライドを選択した。この中からCBD 7症例、PSP 8症例を選択し、Astrocytic plaque (AP) 268個、Tufted astrocyte (TA) 299個、Neuronal cytoplasmic inclusion (NC) 594個、Oligodendrocyte (OL) 523個の4種のタウ陽性細胞をアノテーションし、オブジェクト検出人工知能モデルYOLOv3に学習させた (モデル1)。続いて、全25症例のパーチャルスライド全領域に対し、モデル1によるタウ陽性細胞の検出を行った。次に、25症例を学習用と評価用にランダムに6:4に分け、別の深層学習モデル (モデル2) に、症例のタウ陽性細胞座標データを学習させ、疾患を判別できるかどうかを調べた。【結果】モデル1は、CBDでAPを、PSPでTAを標本の皮質領域に帯状に検出した。多いPSP症例ではTAを2000個程度検出した。NCも皮質領域に帯状に検出し、多い症例では3000個程度検出した。OLは散在して検出されたが他3種より検出数は少なかった。モデル2は最高90%の正解率で、CBDとPSPを正しく判別した。【結論】タウ陽性細胞を、疾患の判別ができるレベルで検出できるYOLOv3モデルが構築できた。このYOLOv3モデルは標本全体を評価可能であり、タウ蛋白の蓄積の度合いの症例間での比較などに有用である可能性がある。

Pj-086-3 上小脳脚の萎縮に左右差を呈する進行性核上性麻痺の病理学的特徴

○古泉 龍一^{1,2}、赤木 明生¹、陸 雄一¹、宮原 弘明¹、曾根 淳¹、田中 章景¹、吉田 眞理¹、岩崎 靖¹
¹愛知医科大学 加齢医学研究所、²横浜国立大学 神経内科学・脳卒中医学

【目的】パーキンソンニズムが非対称であったとしても、進行性核上性麻痺 (Progressive Supranuclear Palsy: PSP) と診断することが可能である。上小脳脚の萎縮は、パーキンソン病よりもPSPで頻繁に起こることが報告されている。また、ギラン・モラレ三角の神経解剖と一致して上小脳脚が非対称性に萎縮し、小脳の遠心路の神経解剖に一致して変性を伴うPSPの症例も報告されている。したがって、本研究ではブレインバンクの連続剖検例から、非対称性な上小脳脚萎縮とギラン・モラレ三角の変性を伴うPSP症例を特定することを目的とした。【方法】神経病理学的にPSPと診断された48例を解析して、上小脳脚を含む脳病変の臨床病理学的な非対称性を調査した。両側の上小脳脚のうち、幅が狭い方を萎縮側、幅が広い方を非萎縮側とそれぞれ定義した。萎縮側に対する非萎縮側の上下小脳脚の幅が2倍以上であれば非対称性上小脳脚萎縮群に、2倍未満であれば対称性上小脳脚群に振り分けた。神経細胞の喪失、萎縮/髄鞘淡明化、タウ病理の程度を3段階で半定量的に評価し、両群間で比較した。【結果】非対称性上小脳脚萎縮群は、全体の48例中7例 (14.6%) であった。両群間で上下小脳脚の非萎縮側の幅に有意差はなかったが、萎縮側の幅は非対称性上小脳脚萎縮群で有意に小さかった (0.5 mm vs 0.9 mm, P = 0.0146)。臨床症候の非対称性については両群間で有意差はなかった。非対称性上小脳脚萎縮群で、上小脳脚の萎縮側は小脳歯状核におけるタウ病理の優位側に対応しているが、赤核における髄鞘淡明化とタウ病理および中心被蓋路と下オリブ核におけるタウ病理の優位側とは反対であった。【結論】PSPでは上小脳脚の萎縮に左右差を呈する症例が存在する。PSPの病理は、ギラン・モラレ三角の系統的な神経解剖と一致していた。PSPでは神経変性は片側から始まり、当初は正常であった側に向かって非対称に進行する可能性がある。

Pj-086-4 高齢者連続剖検コホートをを用いた中脳における嗜銀顆粒の分布に関する検討

○荒川 晶^{1,3}、塩谷 彩子¹、原 愛徒^{1,3}、織田 麻琴¹、松原 知康¹、仙石 鍊平¹、村山 繁雄²、戸田 達史²、齊藤 祐子¹
¹東京都健康長寿医療センター 高齢者ブレインバンク、²大阪大学大学院連合小児発達学研究所附属子どものこころの分子統御機構研究センター ブレインバンク・バイオリソース部門、³東京大学大学院 医学系研究科 神経内科学

【目的】嗜銀顆粒性疾患は、迂回回・扁桃体から側頭葉・前頭葉へと進展する4リベイトクオパターで高齢者の認知機能低下の一因である。近年認知症に加えてparkinsonismを呈し、辺縁系に加えて黒質にも嗜銀顆粒を認めた症例が報告され、脳幹への嗜銀顆粒性疾患の広がりが指摘されている。一方で、その頻度は明らかにされておらず、高齢者連続剖検コホートを用いてこれを明らかにする。【方法】2016年6月から2019年11月の期間に当施設にて開頭剖検を行った152例のうち、中脳が評価可能であった143例を対象とした。中脳の黒質緻密部・黒質網様部・赤核・中心灰白質・上丘を検討対象とし、リン酸化タウ免疫染色及びGallyas染色を用い、部位毎の密度を検討した。加えて辺縁系の嗜銀顆粒の密度、分布と比較した。診療録を用いて後方視的に臨床像を検討した。【結果】いずれかの部位にリン酸化タウ免疫染色陽性の嗜銀顆粒を認めた症例は143例中88例であった。黒質緻密部に81例、黒質網様部に51例、中心灰白質は67例、上丘は33例、赤核は22例に嗜銀顆粒の蓄積を認めた。黒質緻密部の密度が高い症例ほど、黒質網様部や中心灰白質、上丘、赤核と中脳全体に広範な広がりが見られた。中脳の嗜銀顆粒は50代以下では6例中1例に対し、80歳以上では62例中32例に嗜銀顆粒の蓄積を認め、90歳以上では24例中22例に認められた。辺縁系に多数の嗜銀顆粒蓄積を認めた (Saito stage 3) 12例のうち、中脳に多数の嗜銀顆粒を伴った5例では、辺縁系にのみ多数の蓄積を認めた7例と比べて、年齢が高く転倒歴 (4例/3例) および眼球上転制限 (2例/0例) を有する症例が多かった。【結論】中脳における嗜銀顆粒は黒質緻密部を主体として、黒質網様部や中心灰白質、加えて赤核や上丘へ広がっていた。また年齢が高齢化するにつれ頻度や密度は高まる傾向が見られた。姿勢反射障害や眼球運動制限に、中脳の嗜銀顆粒が関与している可能性が示唆された。

Pj-086-5 純粋自律神経不全症の神経病理学的検討

○原 愛徒^{1,3}、村山 繁雄^{1,2}、荒川 晶³、織田 麻琴¹、松原 知康¹、戸田 達史¹、齋藤 祐子¹
¹東京都健康長寿医療センター 老年病理学研究チーム、²大阪大学大学院連合小児発達学研究所附属子どものこころの分子統合機構研究センター プレインバンク・バイオリソース部門、³東京大学大学院 医学系研究科 神経内科学

【目的】純粋自律神経不全症 (pure autonomic failure: PAF) は、孤発性、成人発症、緩徐進行性の自律神経系の変性疾患であり、臨床的には起立性低血圧など様々な自律神経症状を示すが、他の神経症状は伴わない。PAFの鑑別診断として、多系統萎縮症、パーキンソン病、レビー小体型認知症が挙げられるが割合はきわめて少ない。当施設でPAF2例の剖検を得たのでその特徴を検討する。【方法】症例1は死亡時88歳男性で60代からめまいとふらつき、失神があり、便秘、発汗障害、嗅覚低下も出現した。途中、軽度認知機能低下を指摘された。その後、心原性脳塞栓症を発生、嚥下性肺炎を繰り返して88歳で死亡した。症例2は85歳男性で73歳時に高度の便秘と動揺性血圧が出現、81歳頃から起立性低血圧や尿失禁、夜間徘徊が出現した。85歳時には認知機能低下が指摘され、同年、尿路感染症による敗血症で死亡した。【結果】両症例ともに、肉眼所見では青斑核に高度の脱色素を認めたが、中脳黒質の脱色素は比較的軽度であった。組織学的には副腎周囲脂肪織内神経束や交感神経節、中間外側核や後根神経節、迷走神経背側核、延髄網様核、背側縫線核、青斑核、黒質、視床下部、島回、マイネルト基底核、移行嗅内野、海馬CA2、前帯状回、前頭・側頭・頭頂葉にレビー小体病変を認め、DLBコンセンサスガイドラインで新皮質型に該当するような広がりであった。両症例ともに青斑核の色素細胞の脱落が高度であったのに対して黒質の色素細胞の脱落は軽度であり、辺縁系においては海馬CA2でレビー小体病変が強く、通常のレビー小体病変とは異なった分布であった。【結論】相対的に黒質の変性が軽度であることがPAFの特徴で、パーキンソン病が明らかでなかったことと関連している可能性がある。また、辺縁系において海馬CA2のレビー小体病変が相対的に強い点は、PAFをフォローする際晩期には認知機能にも留意が必要であることを支持する所見である。

Pj-087-1 パーキンソン病患者の終末期における低血糖についての臨床的特徴

○朴 貴瑛、大江田知子、野元 翔平、石原 稔也、高坂 雅之、富田 聡、澤田 秀幸
宇多野病院 脳神経内科 臨床研究部

【目的】パーキンソン病 (PD) の終末期には予期せぬ低血糖がみられることがあり、時に致死的となる。PD患者の低血糖に関する臨床的背景について検討した。【方法】症例対照研究。2006年1月から2022年8月までに当院で死亡したPD患者で、年齢、罹病期間、身長、体重、疾患重症度、認知症、精神症状などの臨床情報が記載されている患者のうち、死亡6か月以内に重症低血糖 (50mg/dl以下) を起こした低血糖群と非低血糖群の2群に分け、最低血糖日の血清Alb、AST、ALT、BUN、Cre、CRP値および一日摂取カロリーを診療録より抽出し比較検討した。【結果】99名の患者のうち、低血糖群が24名 (24%、血糖25.0±15.1 mg/dl)、非低血糖群が75名 (血糖80.1±22.9mg /dl) であった。低血糖群では低血糖発症から死亡までの平均日数は23.5日であった。低血糖群は非低血糖群に比して有意に年齢が低く、BMIも低い傾向があった。(低血糖群 BMI 14.8±2.3、非低血糖群 BMI 16.3±3.1、p=0.053) また、摂取カロリーは有意に低かった。(低血糖群538.3±395 kcal、非低血糖群911±448 kcal、p<0.001) AlbやCre、CRPに有意差はみられなかったが、低血糖群は非低血糖群に比して有意に肝機能の上昇をみとめた。(低血糖群AST 198.4±276.8 ALT 90.3±123.6 IU/L、p<0.001、非低血糖群AST 312.2±249.9 ALT 17.7±15.7 IU/L、p<0.001) 【結論】PD患者の高度の痩せと嚥下機能低下等による栄養失調が、低血糖発作の背景となっていると推測され、PDの栄養療法的重要性が改めて示された。また、栄養障害関連肝障害が合併する可能性が示唆され、終末期には慎重な病態把握が必要である。

Pj-087-2 進行性核上性麻痺での自宅療養可能期間

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

【目的】全ての神経変性疾患は症状の現状維持が不可能である。したがって、自宅療養できなくなる日が必ず訪れ、その日に向けての準備が外来診療の基本となる。昨年、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) と多系統萎縮症について調査した。本年度は、現時点での進行性核上性麻痺 (PSP) について調査し、症状自覚から、自宅療養できなくなるまでの期間を明らかにする。【方法】2001年1月1日から2021年3月31日までに、PSPの症状を自覚し、当院脳神経内科への受診歴があり、カルテが保存されていたPSPの例とした。当院通院期間が1年未満の例、認知症が先行した例は除外した。診療録を用いて後方視的に症状自覚時を発症時期とし、それから自宅療養できなくなるまで期間を調査した。【結果】PSP 62例 (男36、女26) が対象となった。発症年齢は中央値 69.6歳 (男 69.0歳、女 70.0歳)、在宅療養期間は中央値 68.6月 (男 68.5月、女 76.0月) であった。男女間で有意差なく、昨年調査したALSより有意に長かった。在宅不能時まで追跡できた45例では、39例が入院し、1例死亡、施設入所 5例であった。また在宅療養期間はほぼ対数正規分布に従い、発症から3、4、5、6年目で、次の半年間で在宅不能になる割合は、それぞれ、6.4%、9.0%、10.7%と予測された。【結論】症状自覚からPSPでは約3-6年の間は自宅で十分療養できる。しかし中央値以前でも、半年間で10%前後は施設入所あるいは入院となり、普段からの備えが重要である。

Pj-087-3 静岡県中部におけるパーキンソン病のリハビリのクリニカルパス (第1報)

○北村 純一、甲賀 啓介、根本 琢磨、松近 祐史、不知 周、田中 友希
駿甲会 甲賀病院 脳神経内科 リハビリテーションセンター

目的: パーキンソン病 (PD) は進行期の病期に対応したリハビリテーション (以下、リハ) のクリニカルパス (以下、CP) が必要な神経疾患である。方法: 当院の位置する地区の人口は46万人であり、PD患者は1400名と推定される。本院はリハスタッフが豊富なために、市立病院からの外来と入院リハ依頼をうけ、在宅診療クリニックへつなげるGATE CONTROL病院として機能するためにCPを検討した。結果: PD病のCPは、1) 評価法は多職種で共有しやすいホーンヤールステージ (以下、ステージと略) を用いた。2) PD病の病期に応じたシームレスなCPはステージIIからVの病期に応じて、(1) 早期リハはステージIからIIを対象に、転倒予防と就業を目標に外来リハで行う。神経内科での早期診断と転倒予防にはパラソリハが有用である。(2) 治療リハには特定疾患の記載が必要であり、ステージIIIとIVを対象に日常生活動作自立を目標に内服調整と入院リハを行う。すくみ足などには課題指向型リハが有用である。日常生活全介助と経鼻胃管状態で転院し、内服とリハで日常生活自立し、訪問看護支援で単身生活が可能となった症例を報告する。(3) 介護リハはステージVが対象となり、介護者の介助量軽減と胃腸造設を含めた嚥下障害へのリハの取り組みが必要である。介護保険による訪問看護、訪問リハと通所介護施設での在宅生活支援リハへと連携するためには主治医意見書の記載が必要である。1年に6回の包括ケア病棟でのレスパイト・リハ入院により在宅生活を継続している胃腸造設状態のヤールステージVの症例を報告する。結果: PD病のリハのCPは成立する。結論: PD病のCPは地域包括ケアによる医療と福祉の連携 (医福連携) によりシームレスなCPとなる。第2報はリハスタッフとナースからのPD病の地域連携におけるCPへの取り組みについて報告する。

Pj-087-4 当院における進行性核上性麻痺患者に対するアドバンス・ケア・プランニングの取り組み

○柳田 美晴¹、河野 達啓¹、大竹 悠介¹、細井 泰志¹、細谷真由美²、藤下 典子²、尾田優美子³、伊藤 充子¹
¹浜松医療センター脳神経内科、²浜松医療センター看護部、³訪問看護ステーション細江

【目的】慢性神経疾患へのアドバンス・ケア・プランニング (Advance Care Planning: ACP) は患者の意向尊重において重要であるが、認知機能障害の進行は大きな障壁となる。進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy: PSP) は主症状に認知機能障害を含み、診断時から認めることが多い。本研究はPSPに対するACPの進め方を確立させることを目的に、当院の取り組みと課題を報告する。【方法】2021年10月1日~2022年9月30日に当科においてPSPと診断された3名を対象に、転倒・外傷予防、摂食方法、人工呼吸器の選択について案内し (以降、ACP面談)、ACPシートの記入を依頼して通院の様子を観察した。【結果】症例1: 72歳、男性。2021年発症、2022年6月告知後にACP面談。面談時は理解良好な印象であったが、通院時は脱抑制、情動失禁を認め、将来に対して悲観的にACPを拒否した。家族は患者の今の気持ちを尊重し、ACPシートを記入しなかった。症例2: 84歳、男性、施設入所中。2021年発症、2022年1月告知、2022年7月ACP面談。面談内容は理解は困難で、発語は簡単なものに限られた。ACPシートの記入を妻に依頼したが、長女は遠方に在住しており、一人で悩んでしまった。症例3: 78歳、女性。2020年発症、2021年告知、2022年8月ACP面談。具体的な要求についての発言はなかったが、代理意思決定者は夫を希望した。施設入所を控えており、その前に家族会議を開くことができた。【結論】PSPの認知機能障害は前頭側頭型認知症の特徴を示し、自身の感情の制御が困難な場合がある。ACPの開始時期は告知直後の受容過程より告知から時間をあけた方が、患者の感情に応じて柔軟な対応できる。家族側も告知内容や患者の症状を受け入れる時間ができ、将来への見通しが立てやすい印象だった。一方で、診断から期間があいたACPは、施設入所や認知機能障害の進行によって患者の意向を確認する手段が減ることが課題であった。

Pj-087-5 パーキンソン病患者におけるカルニチンと筋肉量についての検討

○水上 平祐、白石 眞、赤松伸太郎、太刀川慶史、鎗木 真弓、山野 栄久、鎗木 圭、菊池 崇之、柴田宗一郎、松本 博文、聖マリアンナ医科大学病院 脳神経内科

【目的】長鎖脂肪酸のミトコンドリア内への移送に必須の誘導体であるカルニチンは、生体内で遊離カルニチンと、アシルカルニチンの2つが存在し、体内では主に骨格筋に存在する。体重減少を呈するパーキンソン病 (PD: Parkinson's disease) 患者では、疾患特異的に脂肪組織および筋肉量が低下し、血中カルニチン濃度が低下している可能性がある。本研究ではPD患者に対しDEXA (Dual-energy X-ray absorptiometry) 法X線骨密度測定装置を用いて筋肉量を調査し、血中カルニチン濃度との関係を調査する。【方法】PD患者入院症例を対象とし、多系統萎縮症 (MSA: Multiple system atrophy) 患者症例を対称群とした。筋肉量はDEXA法X線骨密度測定装置を用いて測定し、骨格筋量指数 (SMI: Skeletal Muscle mass index) を評価した。また、患者背景と血中カルニチン濃度を調査した。進行期等によって骨密度測定が困難な症例は除外した。遊離カルニチン濃度、アシルカルニチン/遊離カルニチン比によって患者をカルニチン欠乏症群 (以下、欠乏症群)、カルニチン欠乏症予備群 (以下、予備群)、正常群に分類した。【結果】対象はPD13例、MSA4例。PD群は、年齢17.5±7.9歳、性別男性7例 (53.8%)、BMI 22.2±4.4だった。PD群で欠乏症群は1例、予備群は3例、正常群9例だった。MSA群では欠乏症群、予備群のいずれも0例だった。PD群、MSA群の比較では、年齢: PD群17.5±7.9歳、MSA群67.8±10.8歳 p=0.650、BMI: PD群22.2±4.4、MSA群21.6±1.8 p=0.955、SMI: PD群6.4±0.9、MSA群5.2±1.4 p=0.102。PD群の欠乏症および予備群の4例、正常群9例の比較では、BMI: 18.2±1.8、24.0±3.9 p=0.020、SMI: 6.1±0.9、6.6±0.9 p=0.414と、欠乏症および予備群は正常群に比べ低体重状態であった。【結論】PD患者は潜在的なカルニチン欠乏症のリスクを有している可能性があり、低体重状態であった場合には血中カルニチン濃度の評価が有用と思われる。

Pj-087-6 継ぎ足歩行の障害とすくみ足はパーキンソン病患者の転倒要因である

○梶本 賀義、廣西 昌也
和歌山県立医科大学附属病院紀北分院 脳神経内科

【目的】パーキンソン病(PD)における転倒の危険因子は重症度や姿勢反射障害、すくみ足などが指摘されている。最近では継ぎ足歩行の障害も転倒リスクになると報告されている。今回われわれは、転倒歴のあるPD患者に関して臨床的特徴を調べ、転倒と関連する要因について検討を行った。【方法】外来通院中のPD患者(58名)を対象とした。全症例を過去1ヶ月の転倒歴から2群(非転倒群、転倒群)に分類した。診療記録から後方視的に年齢、性別、罹病期間、Hoehn & Yahr stage分類(H&Y)、UPDRS motor score、継ぎ足歩行、すくみ足、Mini-Mental State Examination(MMSE)、Frontal Assessment Battery(FAB)、Geriatric Depression Scale(GDS)、Apathy Score(AS)について調査し、各項目について2群間で比較を行った。【結果】転倒群(11名、平均年齢71.4±6.0歳、男性27.3%)と非転倒群(47名、平均年齢72.4±7.3歳、男性40.4%)の2群間で比較したところ、H&Y(2.7±0.6 vs 2.1±0.7, p=0.0034)、UPDRS motor score(26.6±11.1 vs 17.7±8.7, p=0.0050)、MMSE(25.6±3.1 vs 27.9±2.3, p=0.0076)の項目において転倒群の方が有意に悪かった。さらに継ぎ足歩行の障害(72.7% vs 14.9%, p<0.0001)やすくみ足(90.9% vs 19.1%, p<0.0001)を伴うPD患者が転倒群で有意に多かった。年齢、性別、罹病期間、FAB、GDS、ASの項目では2群間に有意な差は認められなかった。有意差のあった項目を説明変数とし、転倒の有無を目的変数としたロジスティック回帰分析では、継ぎ足歩行の障害(p=0.0493、オッズ比18.93)とすくみ足(p=0.0081、オッズ比40.67)が転倒と関連する有意な項目として選択された。【結論】継ぎ足歩行の障害とすくみ足は、PD患者において転倒と関連する因子である可能性が示唆された。

Pj-088-1 3Dモーションキャプチャーによる軽微な小脳性運動失調とパーキンソニズムの鑑別

○上田 直久¹、伊東 毅²、林 紀子¹、東山 雄一²、宮地 洋輔²、木村 活生¹、土井 宏²、岸田 日帯¹、竹内 英之²、田中 章景²
¹横浜市立大学附属市民総合医療センター 脳神経内科、²横浜市立大学大学院医学研究科神経内科学・脳卒中医学

【目的】病初期の脊髄小脳変性症(SCD)とパーキンソン病(PD)における軽微な上肢運動障害は、診察のみでは違いを捉えることが困難な場合がある。本研究では、3D運動解析により病初期のSCD患者とPD患者、健康者(HC)の指鼻指試験(FNT)、回内回外試験(DDK)を比較し、軽微な小脳性運動失調とパーキンソニズムの特徴および鑑別点を明らかにする事を目的とした。【方法】対象はSCD患者20名、PD患者20名、HC20名。脳神経内科専門医2名以上が診察し、SCDではSARAの上肢項目が1点以下、PDではMDS-UPDRSの上肢項目が1点以下の患者を対象とした。FNTでは参加者の指と目標物に、DDKでは母指、小指および肘関節にマーカーを装着し、それぞれ3回と10回繰り返した。3Dモーションキャプチャーを用いて指・肘関節の軌跡を捉え解析した。FNTでは指の速度に関して①指-目標間での最高速度に達する位置、②指-目標間の前1/3、中間1/3、後1/3部位における平均速度を算出した。DDKでは③回転運動角度の合計、④回転運動角度の変化、⑤角速度の変化、⑥肘関節の動揺性を対象群間で比較検討した。【結果】①対象群間で有意差なし、②SCDは後1/3における平均速度比が高い、③PDは回転運動角度の合計が小さい、④PDは前半よりも後半で回転運動角度が小さい傾向がある、SCDは回転運動角度がばらつく傾向がある、⑤対象群間で有意差なし、⑥対象群間で有意差なし。【考察】SCDとPDの運動障害の特徴を比較する研究は進行例で行われているが、病初期の軽微な運動障害について検討した報告はみられない。本研究の結果、3D運動解析により、診察では差が明らかでないSCDとPDの極初期の運動障害を鑑別可能である可能性が示唆された。本解析結果は、通常の観察では捉えにくい軽微なSCDの測定障害や、PDの無動・筋強剛を反映している可能性が考えられた。今後は進行例での解析も併せてSCDとPDの運動障害の特徴を解明していきたい。

Pj-088-2 当院における特発性小脳失調症の臨床病理学的検討

○川浪 文¹、宮下 真信¹、宮城 雄一¹、富樫 尚彦¹、館野 琴菜¹、市川 つわ¹、村山 繁雄²、柳下 三郎¹、長谷川一子¹
¹独立行政法人 国立病院機構 相模原病院 脳神経内科、²地方独立行政法人 東京都健康長寿医療センター 脳神経内科

【目的】小脳皮質に局限した病理変化を呈する疾患は皮質性小脳萎縮(CCA)と呼ばれ、我が国で有病率が高い疾患の一つである。CCA例は海外では多系統萎縮症(MSA)や中毒、傍腫瘍症候群に含まれるとして、病型の存続が危ぶまれていた。近年、CCAに対して、特発性小脳失調症(IDCA)としての臨床診断基準(吉田ら2018年)が我が国から提唱された。当院においてIDCAの診断基準に合致した症例の病像分析、剖検所見について検討した。【方法】2001~2022年の間に当院に通院歴のある患者を対象とした。IDCA臨床診断基準に基づき、30才以降の成年発症、緩徐進行性、罹病期間5年以上の小脳性運動失調を呈する症例で、頭部画像で両側性小脳萎縮を呈する症例を抽出した。MSA、遺伝性脊髄小脳変性症、その他の小脳性運動失調をきたす疾患は除外した。死亡時に同意が得られた症例について病理解剖を行った。【結果】IDCA診断基準合致例は9例であった。男女比は5:4。平均発症年齢は55.6±11.9才。最終診察時の平均年齢は78.7±7.7才。平均罹病期間は23.0±9.8年であった。臨床症状は、滑動性眼球運動障害、小脳性言語、小脳失調性歩行などの小脳症が主であった。その他の所見として、排尿障害が7例、筋固縮が2例、便秘、起立性調節障害、レム睡眠行動異常、開眼失行、声帯開大不全がそれぞれ1例であった。経過中2例が悪性腫瘍を発症した。悪性腫瘍と診断された時点での罹病期間は21年、25年であった。病理解剖は3例で取得できた。死因は誤嚥性肺炎が2例、腎不全が1例であった。病理学的所見は小脳皮質のプルキンエ細胞脱落を特徴とし、いわゆるMSA病変と異なっていた。【結論】当院のIDCAについて検討した。IDCAは罹病期間が長く、臨床症状や病理像に、加齢性変化や合併症が加わることが予想され、直接死因も原病以外となることと推測される。IDCAの疾患概念を確定するためにはIDCAの病理像の蓄積が必要と有り、貴重と考え報告した。

Pj-088-3 患者自記式運動失調症評価尺度(PROM-Ataxia)日本語版の作成

○小田 真司¹、高橋 祐二¹、芦澤 哲夫²、水澤 英洋¹
¹国立精神・神経医療研究センター病院 脳神経内科、²Stanley H. Appel Department of Neurology, Houston Methodist Research Institute and Weil Cornell Medical College at Houston Methodist Houston, TX, United States

【背景】小脳性運動失調の評価は、これまでSARA(Scales for the assessment and rating for ataxia)をはじめとする客観的な臨床評価スケールに限られ、患者のADLやQOLを反映した評価指標が存在しなかった。そこで2021年、Schmahmannらは運動失調患者における患者自記式の評価指標として、PROM-Ataxia(Patient-Reported Outcome Measure of Ataxia)を開発した。PROM-Ataxiaは身体面、日常生活動作、精神面の3つの領域から成る計70項目(280点満点)の質問票である。患者のADLやQOLを直接反映し、かつ機能的変化を捉え得る指標であるため、脊髄小脳変性症(Spinocerebellar degeneration: SCD)患者の自然歴研究に活用されることが期待されている。今回我々は、PROM-Ataxiaの日本語版の作成を行った。【目的】PROM-Ataxia日本語版を作成する。【方法・結果】PROM-ataxiaの原作者に許諾を得た上で、日本語を母国語とする、SCD診療に精通した複数の脳神経内科医により、PROM-ataxiaの順翻訳作業を行った。原文で使用されている単語の語義を原作者と協議し、入浴や寝具の扱いなど海外との文化的差異を考慮しつつ、原文に忠実かつ自然な日本語になるよう修正した上で初版を作成した。今後逆翻訳作業を行い、検証を経て日本語版最終版を完成する予定である。【結論】PROM-Ataxia日本語版の作成中であり、本邦におけるSCDの自然歴研究や臨床試験のデザイン等において役立つと期待される。

Pj-088-4 ハンカチ・ガイド：小脳性運動失調性歩行を改善する手技・歩行の同期について

○南雲 清美
汐田総合病院 脳神経内科

【目的】ハンカチ・ガイドは三角折りにしたハンカチの両端を介護者と患者がそれぞれ片手で把持し患者がそれを軽く引きながら共に歩く手技で小脳性運動失調性歩行が改善する事を報告した。前回ハンカチ・ガイドは患者の歩行と介護者の歩行とを同期させる事を定性的に報告した。今回その同期について定量的に検討を行った。【対象】IDCA患者は脊髄小脳変性症(SCD)7例と片側小脳血管障害(CVD)7例の14例、健康対照者(HC)は7例。HCとSCDでは右手を、CVDは健康側の手(NH)と運動失調側の手(AH)を検討した。【方法】被験者はハンカチ歩行を行い長さ10mの歩行路を5往復する間に測定を行った。A.ハンカチ歩行時の患者と介護者のハンカチを把持する手の上・下動における、1.被検者と介護者の手の周波数の比較、2.相互相関係数、3.時間差を求めた統計は一元配置分散分析法を用いた。【結果】A-1.被検者の手の周波数はHC 2.0±0.2、SCD 1.7±0.3、CVD-N 1.5±0.2、CVD-A 1.4±0.3 Hz、介護者の手の周波数はHC 2.1±0.1、SCD 1.8±0.2、CVD-N 1.5±0.3、CVD-A 1.4±0.3 Hzで、両者とも周波数はほぼ等しい。A-2.患者と介護者の手の相互相関係数はHC 0.76±0.16、SCD 0.58±0.27、CVD-N 0.53±0.18、CVD-A 0.49±0.2であり、HCがCVDより有意に大きい。A-3.時間差 HC +3.6±120 ms、SCD -0.8±46、CVD-N -81±190、CVD-A -190±24で、HCに比してCVD-Aは有意に遅れた。【考察】ハンカチ・ガイド時のハンカチにかかる張力は両脚支持期の後半にピークを持つ周期的な力を示す。この周期的な力によって小脳性運動失調患者と介護者の歩行のcentral pattern generatorを同期させ患者の歩行運動を改善すると考える。今回の結果からハンカチを把持する上肢と上体に運動失調が少ない場合に同期が高くなる傾向が認められた。上肢に運動失調を有する場合でも上肢を伸展し関節運動を少なくする事により同期の程度に向上が認められた。

Pj-088-5 多系統萎縮症と脊髄小脳変性症の画像上鑑別における小脳ASL-CBFの有用性

○北崎 佑樹¹、井川 正道^{1,2}、遠藤 芳徳¹、榎本 崇一¹、山村 修¹、辻川 哲也^{2,3}、岡沢 秀彦²、木村 浩彦³、濱野 忠則¹
¹福井大学医学部附属病院 脳神経内科、²福井大学 高エネルギー医学研究センター、³福井大学医学部附属病院 放射線科

【目的】多系統萎縮症(MSA)と脊髄小脳変性症(SCD)はともに小脳失調を呈するが、その鑑別は困難なことが多い。今回、MSAとSCDの画像的差異を明らかにするため、脳MRIによるvoxel-based morphometry(VBM)解析とarterial spin labeling(ASL)による脳血流(CBF)評価を行った。【方法】2015年1月から2022年4月に当院を受診したMSA 26例(年齢64.5±6.5、男性17例)、SCD 28例(年齢54.0±18.6、男性15例)を対象とした。パーキンソン病(PD) 30例(年齢67.2±8.8、男性15例)を対照群とした。T1強調画像とCBF画像に対しSPM12iによってDARTELによる解剖学的標準化を行い、小脳と全脳に関心領域を設定し脳容積とCBFを算出した。小脳容積は全脳容積で除したnBVを、小脳血流は測定値(CBF)および全脳容積で除したnCBFの両者を用い、3群間の差および容積と血流の相関を検討した。【結果】小脳のnBV、nCBFとも、PD群と比較してMSA群(p<0.0001, p<0.0001)とSCD群(p<0.0001, p<0.005)の両群で低値であったが、MSA群とSCD群の間に有意差はなかった。一方、小脳のCBFは、MSA群ではPD群とSCD群の両群に対し低値(p<0.0005, p<0.05)であったが、PD群とSCD群の間に有意差はなかった。小脳でのnBVに対し、nCBFとの間にはMSA群(r=0.56, p<0.005)、SCD群(r=0.52, p<0.005)ともに有意な相関がみられたが、CBFとの間ではMSA群のみで有意な相関がみられ(r=0.61, p<0.005)、SCD群ではみられなかった(r=0.13, p=0.50)。【結論】SCDとMSAともに小脳の萎縮が認められ、nCBFによる評価では萎縮度と相関する小脳血流の低下が両者ともにも認められた。しかし、CBFによる評価ではSCDではMSAと異なり有意な血流低下は認められず、萎縮度との相関もなかった。脳血流SPECTでのnCBFによる評価に比べて、ASLを含む脳MRIでは小脳の萎縮度とともにCBF値の評価が可能であり、MSAとSCDの鑑別に有用である。

Pj-088-6 ホモ接合性HPDL遺伝子の新規変異による常染色体性痙性対麻痺 (SPG83) の一家系

○児島 史一¹、岡本 裕嗣¹、安藤 匡宏¹、野口 悠¹、穂原 貴裕¹、竹内 美佳¹、吉村 明子¹、袁 軍輝¹、平松 有¹、樋口雄二郎¹、崎山 佑介¹、橋口 昭大¹、松浦 英治¹、高嶋 博¹
¹鹿児島大学医学総合研究科 神経病学講座 脳神経内科・老年病学、²鹿児島大学医学部医学科 医学部 保健学科

【目的】遺伝性痙性対麻痺 (Hereditary Spastic Paraplegia: HSP) は進行性の下肢の痙性麻痺を主徴とする疾患群で、数多くの原因遺伝子が同定されている。今回、AR (常染色体性) HSP 1家系の原因遺伝子検査および臨床情報解析を行った。【方法】純粋型を呈する発端者 (姉) と、複合型を呈する弟を全エクソーム解析にて原因遺伝子の検索を行った。また臨床情報や画像的特徴を解析した。【結果】全エクソーム解析にて2名に共通するHPDL遺伝子の新規ホモ接合性変異を同定した。コントロールデータベースに登録なく、insilico解析ではdamagingでは両親にヘテロ接合性変異を認めた。発端者の姉は、10歳時に痙性対麻痺を発症し、12歳で杖歩行、13歳で独歩不能となった。精神発達遅滞や認知機能障害は認めず、頭部MRIで明らかな異常は認めなかった。弟は1歳時検診で痙性麻痺が疑われ、精神発達遅滞と痙性対麻痺を認めた。頭部MRIで脳梁低形成とFLAIRで大脳白質に高信号域を認めた。【結論】ホモ接合性HPDL遺伝子の新規変異によるAR-HSP (SPG83) の一家系を同定した。HPDL遺伝子はホモ接合または複合ヘテロ接合変異により、若年発症の純粋型や全体的な発達遅延と大脳白質病変を伴う乳児発症の複合型 (NEDSWMA; neurodevelopmental disorder with progressive spasticity and brain white matter abnormalities) を発症することが知られている。HPDLは神経系内に発現し、ミトコンドリアに局在化していることも知られ、ミトコンドリア機能や代謝異常に関与している可能性も示唆されている。HPDL遺伝子変異によるNEDSWMAにおいてはケトン食により改善した症例が報告されており、数少ない治療可能な病態である可能性がある。そのためAR-HSPにおいては積極的にHPDLの遺伝子検査を行う必要がある。

Pj-089-2 抗アクアポリン4抗体陽性視神経脊髄炎の急性期治療戦略を後方的に再考する

○堂園 美香、崎山 佑介、安藤 匡宏、大山 賢、野妻 智嗣、道園久美子、松浦 英治、高嶋 博
鹿児島大学大学院医学総合研究科神経病学講座脳神経内科・老年病学

【目的】近年、エクシズマブやサトラリズマブといった分子標的薬が登場してから、抗アクアポリン4抗体陽性視神経脊髄炎 (抗AQP4-NMO) の再発予防に関心が高まっている。一方で、急性期治療に関してはステロイドパルス療法や血液浄化療法を早期から施行することが推奨されているが、具体的にどのタイミングで血液浄化療法を行うべきかを検討した報告は少ない。当院の過去12年間に於ける急性期治療について後方的に調べ、最近の文献も引用して急性期治療戦略について再考する。【方法】2011年から2022年に入院した抗AQP4-NMOの急性期治療内容と効果についてカルテベースで後方的に調べた。効果判定はEDSSで行った。【結果】本研究に4名 (発作回数36件) がエントリーし、その男女比は4:20で、入院時の平均年齢は55歳 (中央値58歳、最年少15歳、最高齢79歳) だった。ステロイドパルス療法は33件に施行された。血液浄化療法は25件に選択され、1件以外は免疫吸着療法 (IAPP) が施行された。IAPP導入理由は①重症度が高い、②視神経炎の合併、③ステロイド抵抗性で、パルス療法を先行したケースが22件と大半を占めた。全36件のEDSSの平均値は治療前5.01、治療後4.18であり、血液浄化療法実施群25件の転帰は、完全寛解0例、部分寛解18件、不変7件と判定された。【結論】文献によると、NMO患者105名 (発作回数207件) に対して血液浄化療法を実施した研究では、発作から治療まで5日以内であれば完全寛解率が高く、遅くとも20日未満が推奨されている。なかには、パルス療法に先行して血液浄化療法を行うケースも含まれていた。本研究でも血液浄化療法を20日未満に導入した症例の方が治療効果は良好な傾向にあった。抗AQP4-NMOの急性期治療戦略は「いかに早く血液浄化療法をおこなうか」であると再認識した。

Pj-089-4 当科における血液浄化療法の経験

○牧 美充、竹歳 卓人、吉元 裕亮、吉田 崇志、徳浦 大樹、重昌 裕也、宮下 史生、渡邊 修
鹿児島市立病院 脳神経内科

【目的】当科では、自己免疫機序の神経・筋疾患に対して免疫療法の一つとして血液浄化療法を行っている。これまで、より安全に、より効率的に血液浄化療法を行う方法を模索してきた。当科で行っている血液浄化療法の工夫について検討する。【方法】1. 脱血・送血ルートの確保について検討する。2. 血漿分離を通常使用されるプラズマフローOP (OP-05D) ではなく、エバキューアプラス (EC-4A10D) に変更した効果について検討する。【結果】1. 吸着カテを留置すると感染症や血栓症のリスクが増大する。患者の同意が得られ、穿刺が可能な症例では浄化療法の度に両側鼠径をそれぞれ、透析針で穿刺し、終了後は抜針し、圧迫する手技で感染症や血栓症のリスクを回避することが出来る。2021.4.1~2022.3.31の間に施行した血液浄化療法は20人、30クール(1クール:3~7回) だったが、そのうち、18クールは抜き差しで行った。2. 2022年のアフェレシス学会の報告を参考に血漿分離でEC-4A10D (小孔径をIgGとフィブリノーゲンの間に置いた血漿分離器) を使用した症例では、13因子やフィブリノーゲンの値は変化しなかった。【結論】カテ留置ではなく、抜き差しを行うことで留置に伴う感染症や血栓症のリスクを回避できる。血漿分離器をEC-4A10Dにすることで血漿処理量を増大させ、凝固因子欠乏を防ぐことが出来る。

Pj-089-1 当院の視神経脊髄炎スペクトラム障害患者におけるタクロリムスの有用性についての検討

○内藤 裕之¹、杉本 太路¹、都甲めぐみ¹、音成 秀一郎¹、中森 正博¹、青木 志郎¹、山崎 雄¹、越智 一秀²、郡山 達男³、丸山 博文¹
¹広島大学病院 脳神経内科、²県立広島病院 脳神経内科、³脳神経センター大田記念病院脳神経内科

【目的】視神経脊髄炎スペクトラム障害 (NMOSD) は一度のattackで重篤な後遺症を生じうるため発症早期から再発抑制のための治療設計が重要である。タクロリムス (TAC) は他の免疫性神経疾患に有用だがNMOSDに対する有用性の報告は少ない。本研究はプレドニゾン (PSL) 単独治療とその後方的比較によりNMOSD患者でのTACの再発抑制効果と至適導入時期を明らかにする。【方法】2015年4月~2022年9月の間に当科で治療歴があり、2015年国際パネLNMOSSD診断基準を満たし、PSLまたはTACを半年以上使用したNMOSD41名 (女性 37名、平均発症年齢 45.5±16.2歳、平均罹病期間13.1±12.6年、平均治療期間8.7±8.3年、抗アポリン4抗体陽性33名[80.5%]) を対象とした。PSL単独群とTAC (併用あるいはTAC単独) 群に分類し、治療効果を比較した。治療薬や分子標的薬の導入、TAC中止以降は解析期間から除外した。【結果】PSL単独群は16例、TAC群は25例 (PSL併用92%、TAC単独8%) だった。PSL内服開始からTAC追加までの平均期間は8.4ヶ月 (1.2-34.8) だった。全体での再発率は68.3% (28/41) で、TAC群はPSL単独群と比べて再発率が有意に少なく (20.0% vs. 68.8%, p=0.002)、導入後の年間再発率も低かった (0.07 vs. 0.23, p=0.025)。最終のPSL投与量はTAC群で有意に少量 (平均値6mg vs. 11mg, p=0.025) であり、TAC群で2例はPSLを中止して3ヶ月中止が2例 (再発のため) だったが、有害事象での中止はなかった。PSL開始3ヶ月以内のTAC導入は7例で、3ヶ月以降での導入した例 (n=16) と比較して再発率は低かった (0% vs. 31.3%, p=0.040)。【結論】TAC群はPSL単独群と比べて有意に再発率は低く、最終のPSL投与量も少量だった。PSL投与開始から早期でのTAC併用は高い再発抑制効果が期待され、さらなる検証を要する。

Pj-089-3 視神経脊髄炎患者へのモノクローナル抗体製剤投与によるQOL変化のアンケート結果

○植田 晃広¹、鳥 さゆり²、前田 利樹²、水野 正美²、大嶽れい子²、辻村 優次²、中野 頌子²、林 和孝²、坂野 文彦²、加藤 邦尚²、東 篤宏²、菊池 洗一²、長尾龍之介²、廣田 政古²、石川 等真¹、水谷 泰彰²、伊藤 瑞規³、伊藤 信二³、武藤 洋平^{2,4}、渡辺 宏久²
¹藤田医科大学 岡崎医療センター 内科学 脳神経内科、²藤田医科大学 医学部 脳神経内科、³藤田医科大学 ばんだね病院 内科学 脳神経内科、⁴藤田医科大学 中部国際空港診療所

【目的】視神経脊髄炎 (NMOSD) 患者の再発予防として種々のモノクローナル抗体 (mAb) 製剤が使用可能となった。mAb製剤は注射を必要とし、患者負担が増大する可能性がある。一方で、高い予防効果や既存薬の副作用から解放されQOLが改善する可能性もある。我々は、mAb製剤を用いた患者に、種々の臨床評価とアンケートを用いて、QOLの変化を検討した。【方法】NMOSDの予防としてmAb製剤を新規に用いた患者12例 (エクシズマブ使用8例、サトラリズマブ使用4例) に、投与前と投与開始後6ヶ月後と12ヶ月後に、各種臨床評価 (神経学的評価、EDSS、mRS、視力、採血、PSL量など) と、QOL評価としてSF-36v2、NEI VFQ-25、NAS-J、EQ-5D-3L、SEI QOL-DWを用いて、前向きに評価した。【結果】投与後12ヶ月まで、EDSS、mRSや視力など身体機能に有意な変化無く、再発も認めなかった。PSL投与量は12ヶ月後まで有意に減少した。6ヶ月後までは、HbA1c、空腹時血糖、LDL-Cが有意に減少したが、12ヶ月後には有意ではなくなった。SF-36v2では12ヶ月後に体の痛みで有意な改善を認めた。NEI VFQ-25、EQ-5D-3Lでは有意な変化を認めなかった。NAS-Jで6ヶ月後と12ヶ月後においても視覚に關した不安・うつに有意な改善を認めた。SEI QOL-DWでは6ヶ月後にはindex値で有意な改善が認められたが、12ヶ月後には有意ではなくなった。SEI QOL-DWでの身体的機能に關する患者の重み付けが有意に低下した。【結論】mAb製剤の導入6ヶ月後時点で既に、視覚に關した心理的適応を推定するNAS-Jで不安・うつが改善しており、その効果は12ヶ月後まで継続していた。半構造化面接を用いる包括的なQOL評価法のSEI QOL-DWのindex値の改善は12ヶ月後には有意ではなかったが、身体的機能に對する患者の重み付けは有意に低下していた。このことは、mAb製剤の高い予防効果が、患者の視覚に關する不安・うつを改善し、身体機能に對する患者の心配を低下させていると考えられた。

Pj-089-5 当科に入院したCOVID-19 ワクチン関連症例の後方的検討

○麻生 泰弘、大成 佳奈、安高 拓弥、上杉 聡平、石橋 正人、岡崎 敏郎
大分県立病院 脳神経内科

【目的】日本国内では2021年2月にCOVID-19ワクチンが製造販売承認され、同年4月から接種が開始された。接種開始後、このワクチンによる様々な副作用が報告されている。本研究では、当科に入院した患者のうち、COVID-19ワクチンの関与が疑われた症例について後方的に検討した。【方法】2021年6月から2022年10月までに当科へ入院した587例の患者のうち、COVID-19ワクチンの関与が疑われた症例について調査した。調査内容として、年齢・性別・症候や疾患、接種回数、ワクチン接種から症状出現までの期間、臨床的特徴を検討した。【結果】調査した17か月間にCOVID-19ワクチン接種との関連が疑われた症例は19例であった。年齢の中央値は67歳 (33~87歳)、ワクチン接種または症状出現までの期間の中央値は1日 (0~18日) であった。全例がPizer社またはModerna社のmRNAワクチン製剤の接種であった。症候・疾患として、意識障害、認知機能の増悪、多発脳梗塞、VZV髄膜炎、無菌性脳炎、脳症、Guillain-Barré症候群、急性散在性脳脊髄炎、パーキンソン病の増悪、多発性硬化症の再発、脊髄症、全身の疼痛、Transient myoclonic state with asterixisなどが挙げられた。原因と考えられたワクチンは、1回目接種が5名、2回目接種が8名、3回目接種が5名、4回目接種が1名であった。【結論】COVID-19 mRNAワクチンの副作用は様々で、その発症機序が解明されていないものが多い。ワクチンとの関連を示唆する明確な基準もなく、その副作用と診断することも難しい。ワクチン接種から短期間で発症する症例ではワクチンとの関連を指摘しやすいが、接種から発症までの期間が長い症例では、その関連を証明することは困難である。一方で、病歴や精査の結果からワクチンとの関連が強く疑われる症例もある。日本におけるCOVID-19 mRNAワクチン接種率は高く、神経内科領域の副作用についても、今後の症例の蓄積や研究が必要と考える。

3日
一般演題
ポスター (日本語)

Pj-090-1 日本人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+試験の最終解析

○増田 眞之¹、鶴沢 顕之²、高橋 正紀³、村井 弘之⁴、James F Howard, Jr⁵、Renato Mantegazza⁶、Sophie Stealand⁷、Benjamin Van Hoorick⁷、Caroline T'joen⁷、檜沢 公明⁸
¹東京医科大学 神経学分野 脳神経内科、²千葉大学医学部附属病院 脳神経内科、³大阪大学医学部附属病院 神経内科、⁴国際医療福祉大学 脳神経内科、⁵The University of North Carolina、⁶Fondazione Istituto Neurologico Carlo Besta、⁷argenx、⁸総合花巻病院 脳神経内科

Purpose: To evaluate long-term safety and efficacy of efgartigimod (EFG) in patients (pts) with generalized myasthenia gravis (gMG). Background: EFG, a human IgG1 antibody Fc fragment, blocks the neonatal Fc receptor. Safety and efficacy of EFG for gMG was demonstrated in ADAPT, a 26-week placebo-controlled study. Pts who completed ADAPT were eligible for ADAPT+ (3-year open-label extension; NCT03770403). Japanese pts participated in both ADAPT and ADAPT+. Methods: EFG was administered (10mg/kg IV) in cycles of 4 weekly infusions; subsequent cycles were ≥ 4 weeks apart based on response. Efficacy was assessed by patient-reported Myasthenia Gravis Activities of Daily Living (MG-ADL) score; physician-assessed Quantitative Myasthenia Gravis (QMG) score was also used in year 1. Results: As of 31 January 2022, 111 acetylcholine receptor antibody positive (AChR-Ab+) and 34 AChR-Ab- pts received EFG, including 10 Japanese pts (7 AChR-Ab+; 3 AChR-Ab-). Mean ± SD study duration was 548.0 ± 231.79 days. Treatment-emergent adverse events (TEAEs) were mostly mild/moderate; the most common were headache (25%), nasopharyngitis (14%), COVID-19 (12%), and diarrhea (10%). Rates of TEAEs did not increase with additional cycles. Repeatable improvements were seen in MG-ADL (up to 14 cycles) and QMG (up to 7 cycles); mean ± SE MG-ADL improvement at week 3, cycle 1 was 5.1 ± 0.31. No notable differences were observed between Japanese and non-Japanese pts. Conclusion: Repeated treatment cycles of EFG in ADAPT+ were efficacious and well tolerated in both non-Japanese and Japanese pts with gMG.

Pj-090-3 全身型重症筋無力症に対してエフガルチギモドを使用した臨床効果の解析

○半田 秀雄、鶴沢 顕之、安田 真人、大西 庸介、赤嶺 博行、鋸屋 悦子、桑原 聡
千葉大学大学院医学研究院 脳神経内科学

【背景・目的】重症筋無力症 (MG) に対する新規治療薬であるエフガルチギモド使用例を前方向的に解析し、その有効性及び免疫パラメーターとの関連性を解析した。【方法】2022年6月から10月までに当科でエフガルチギモドを投与したMG患者において、治療開始時および治療開始後 (Day 1, Day 15, Day 29, Day 57) で採血検査 (アセチルコリンレセプター抗体 (AChR抗体) 価/筋特異的チロシンキナーゼ抗体 (MuSK抗体) 価、総IgG、リンパ球分画、C3c、C4、CH50) を施行するとともにMG評価スケール (MG Composite scale (MGC)、MG-ADL、MG-QOL15r-J) を評価し、その経時的な変化を解析した。【結果】投与患者は全8例、平均61歳、男女は同数で、AChR抗体陽性例が6例、MuSK抗体陽性例が2例であり、プレドニゾンの平均使用量は13.8mg/日であった。免疫学的検査では、総IgGがエフガルチギモド投与前、Day 15、Day 29においてベースラインから平均465.9mg/dL (開始前の53.6%)、579.6mg/dL (開始前の66.6%) の有意な減少があり、AChR抗体、MuSK抗体価はいずれもDay 29においてベースラインの抗体価から平均65%の有意な減少があった。8例のMGCの総スコアはDay 15、29、57においてそれぞれ平均7.6、-10.3、-7.0点で有意に減少し、MG-ADLの総スコアもDay 15、29、57においてそれぞれ平均-4.1、-5.3、-4.6点で有意に減少した。MG-QOL 15r-Jの総スコアは全観察期間で有意な変化を認めなかった。また、開始時の血清抗AChR抗体価/抗MuSK抗体価はDay 15のΔMGADL、Day 29のΔMGCとそれぞれ強い負の相関関係があった。【考察・結論】エフガルチギモドはAChR抗体陽性MG、MuSK抗体陽性MGいずれにおいても臨床症状の改善と病理性自己抗体の減少効果を確認した。開始時の血清抗AChR抗体価/抗MuSK抗体価が高いとMGC、MG-ADLが低下しやすく、臨床効果の予測に有用と考えられた。

Pj-090-5 当センターでの重症筋無力症患者への抗 FcRn 抗体フラグメント製剤の使用経験の報告

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

背景 重症筋無力症ガイドライン2022ではSNMGの診断に有用な支持的診断所見として、血漿浄化療法によって改善を示した病歴が記載された。また難治性MGの定義と、早期速効性治療 (EFT)、分子標的薬が記載された。目的 診断の難しいSNMGを含む従来治療で十分な改善がなかったMG患者12名を抗 FcRn 抗体フラグメント製剤 (以下FcRn antagonist) で治療した。その分析を目的とする。方法 診療録を元に後方視的に分析した。結果 OMG1名、EOMG1名、LOMG2名、TAMG2名、SNMG6名。SNMGの診断内訳は、アンチレックス試験陽性3名、反復刺激試験陽性1名、血液浄化療法で改善2名、MGFA1は1名、MGFA2aは6名、MGFA2bは1名、MGFA3aは3名、MGFA3bは1名。FcRn antagonist治療により血清IgG値は減少しMGADLスコアは血清IgGの推移と相関した。MGADLスコアの改善は1点から8点と様々であった。改善の大きい症例は血漿浄化で改善した病歴があった。またIVMPに抵抗性のOMGの眼症状も改善傾向を示した。2サイクル目のタイミングは症例によって異なっていた。特長的なエピソードの2名を紹介する。1名はエクリズマブ治療中に抗体価が上昇し症状悪化した。エクリズマブからFcRn antagonistに切り替え、その後患者希望でエクリズマブを再導入した。FcRn antagonistで抗体価が改善しエクリズマブも再度奏効した。もう一例は認知機能は正常だが高齢で理解力が悪い患者。精神症状に影響をおよぼすIVMP。長時間の点滴カテーテル留置が必要なIVIGや血漿浄化は実施困難だった。1回の治療時間が短いFcRn antagonistをEFTとして使用したところ症状改善し患者満足度は高かった。考察 分子標的薬はその有効性から医師患者双方に有益である。本剤は高額で投与終了の目安がないことから適応患者の選択と終了時期の検討が重要である。本剤では次の投与サイクルのタイミングにも検討が必要である。結論 FcRn antagonistは抗体陽性、抗体陰性MGの両者に有効である。

Pj-090-2 重症筋無力症患者に対するFcRn拮抗薬エフガルチギモドを含めた治療戦略の臨床的検討

○桐山 敬生、安東 孝記、出口 晶子、田中 聡人、七浦 仁紀、形岡 博史、杉江 和馬
奈良県立医科大学病院 脳神経内科

【背景】重症筋無力症 (MG) の治療は早期に非経口速効性治療を行い、日常生活に支障がない (minimal manifestation) レベル以上でプレドニゾン (PSL) 5mg/日以下 (MM-5mg) を到達することが推奨されているが、エフガルチギモド (EFG) をどのような患者に投与するのが適しているか定まっていない。当科におけるMG患者の治療状況を解析し、EFG治療例について臨床的に検討した。【方法】対象は2018年11月～2022年10月の5年間で当院に受診歴のあるMG患者146名 (男性58名、女性88名、眼筋型34名 (23.3%)、胸摘術後61名 (41.8%)、発症5年未満36名 (24.7%)) について、治療薬、MM-5mgの達成率、血液浄化療法、免疫グロブリン大量療法 (IVIg)、抗補体製剤を使用した患者数、EFG治療を受けた患者の投与理由、治療効果等について後方視的に検討した。【結果】免疫抑制剤使用者は57名 (39.0%)、PSL10mg/日以下は130名 (89.0%)、免疫治療していない患者42名 (27.4%)、MM-5mg達成は146名中81名 (55.5%)、発症5年未満の患者でMM-5mg達成は16名 (44.4%) で、過去5年間で血液浄化療法11名、IVIg13名、抗補体製剤4名、EFG6名で治療されていた。EFG投与患者は抗AChR抗体5例、抗MuSK抗体1例で、平均罹患期間10年7ヶ月、免疫抑制剤に加え平均PSL13.3mg/日を内服していた。EFG導入理由はクラーゼ時の血液浄化療法後の維持が3名、抗補体製剤投与中や中止後の増悪が3名、高用量ステロイド患者の減量目的が1名、安定していた患者の増悪時が1名であった。治療効果は軽度改善から著効まであり、投与前後でMGADLが3点以上改善していたのは3名。ほぼ無症状になった著効例は発症4年以内で32歳と最も若く、症状増悪時のIVIgや血漿交換の効果が強い症例であった。また、抗AChR抗体価が治療前後であまり低下していなかったが症状は著明に改善していた。【結論】EFGはIVIgや血液浄化療法に代わりとして有効であった。抗AChR抗体価の推移はEFGの効果と相関しない例もある。

Pj-090-4 抗体陰性全身型重症筋無力症に対するエフガルチギモドの投与例の検討

○堀内 一宏、井上 貴司、大岩 慧
市立函館病院 脳神経内科

【目的】全身型重症筋無力症に対して抗 FcRn 抗体フラグメント製剤であるエフガルチギモドが治療の選択肢となり、日本では抗AChR抗体陰性例においても投与が可能である。今回、当科にて抗体陰性 (抗AChR抗体、抗MuSK抗体陰性) 全身型重症筋無力症 (Seronegative Myasthenia Gravis: SNMG) に対してエフガルチギモドの投与を行い、投与前後で評価を行ったため報告する。【方法】2022年6月～10月に当院外来にてエフガルチギモドにて治療を行った、SNMG8例、合計9クール (1クール週1回10mg/kg、4週間投与) についてMG-ADLスコア、MG Composite Scale、MG-QOL15r-Jを治療前後に評価し検討した。年齢は44歳～65歳、女性6例、男性2例、罹病期間は3年～24年、プレドニゾン4mg～9mg (平均5.6mg)/日、タクロリムス6例、シクロスポリン1例、以前の症状改善目的のIVIg投与回数は1回～7回 (平均3.6回) であった。【結果】MG-ADLスコアは治療前1～15 (平均9) 後0～12 (平均7.1) であった。MG-ADLスコア2点以上の低下をレスポナーと判断すると5例 (56%) がレスポナーであり悪化した症例は無かった。MG Composite Scaleは治療前1～31 (平均18.5) 後0～24 (平均12.4)、不変が2例、MG-QOL15r-Jは治療前6～24 (平均17.5) 後5～26 (平均16.4) であったが2例は悪化した。【考察】本症例はMG-ADLスコア2点以上の低下をレスポナーと判断すると5例 (56%) がレスポナーであり悪化した症例は無かった。MG Composite Scaleは治療前1～31 (平均18.5) 後0～24 (平均12.4)、不変が2例、MG-QOL15r-Jは治療前6～24 (平均17.5) 後5～26 (平均16.4) であったが2例は悪化した。【結論】エフガルチギモドはSNMGに対して、ノンレスポナーもいるが症状を悪化させることはなく、半数以上の症例にて改善が得られ、安全に使用可能であった。SNMGへのエフガルチギモドの投与についてはさらなる使用経験の蓄積を要する。

Pj-090-6 エフガルチギモドを導入した全身型重症筋無力症5症例の臨床的検討

○高木あかり、吉村 賢二、森畑 宏一、三枝 隆博
大阪市立総合医療センター

【目的】胎児性Fc受容体 (FcRn) は、IgGのライソゾームでの分解を回避させ血中放出を促進させることにより、血中IgG半減期を延長すると考えられている。その阻害薬は、血中IgG濃度を減少させる効果を示し、抗体介在性自己免疫疾患の治療薬として効果が期待される。抗FcRn抗体フラグメント製剤エフガルチギモドaの点滴投与は、2021年12月に米国で抗アセチルコリン受容体 (AChR) 抗体陽性全身型重症筋無力症 (gMG) に対し承認され、本邦でも2022年1月にgMGに対して承認された。1週おき4回を1サイクルとする投与を繰り返すが、免疫抑制剤使用時には合併症リスクにより投与判断に難渋する。自施設例を検討する。【方法】エフガルチギモドaを導入したgMG 5例で、自覚症状と血清IgG濃度の推移を評価した。内訳は、抗AChR抗体陽性2例、抗MuSK抗体陽性1例、抗体陰性2例、年齢は40-60歳代、全例がMGFA class IIIであった。導入時にステロイドとカルシニューリン阻害剤を併用しており、ステロイドパルス・免疫グロブリン大量療法・血漿交換・免疫吸着療法・エクリズマブの施行歴があった。【結果】初回サイクルでMG-ADLスコア (-5点前後) と倦怠感の改善を認め、血清IgGは70-85%減少した。1例においてステロイド副作用による顎骨壊死のため投与延期し、1例においてIgG低値のため投与延期し、重篤な感染症合併はなかった。【結論】既存の治療の効果が不十分のgMG症例において、エフガルチギモド導入により既報告とほぼ同等のMG-ADL低下とIgG減少をみとめた。複数のFcRn阻害薬の臨床研究が進められており、投与サイクル間隔や中止においては臨床症状に応じたindividualized dosingが採用されているが、IgG値に基づく投与基準や長期投与の安全性と効果については十分な知見がなく、症例の蓄積が必要である。

Pj-091-1 単一施設におけるフマル酸ジメチル使用132例の後方視的検討

○佐藤 翔紀^{1,2}、上床 尚^{1,2}、矢口 裕章²、山田 萌美¹、佐藤 和則¹、川島 淳¹、深澤 俊行¹、矢部 一郎²
¹さっぽろ神経内科病院、²北海道大学 神経内科

【目的】多発性硬化症 (MS) には複数の疾患修飾薬 (DMD) が存在し、初期より High Efficacy Treatment (HET) を行うことで長期的予後を改善させるとされる。フマル酸ジメチル (DMF) は HET に含まれないが、内服薬で感染リスクが比較的低いといった利点がある。今回われわれは単一施設における多数例の使用経験から DMF の有用性について検証する。【方法】2007年10月から2022年10月に当院を受診し DMF 使用歴のある MS 患者について、DMF 投与前後の DMD の種類、変更理由、年間再発率を評価した。【結果】DMF 使用歴のある138症例のうち、情報が乏しい6例を除いた132例を評価対象とした。女性105例、男性27例で、投与開始時の平均年齢は30.6歳であった。調査終了時点で DMF 継続例は60例あり、中止例69例の主な理由は再発や新規/拡大 MRI 病変が32例、二次進行型 MSへ移行が9例、腹部症状9例、リンパ球減少8例、潮紅2例であった。3例は転医したため DMF を継続しているか不明であった。DMD 導入においては、DMF を一剤目として使用した症例は24例、他剤からの変更は108例で、変更前の DMD はインターフェロンβ-1b が31例、インターフェロンβ-1a が29例、フィンゴリドが28例、グラチラマー酢酸塩が12例、その他8例であった。フィンゴリドから切り替えた28例のうち17例にリバウンド現象を疑う再発を認め、DMF から変更とした DMD は再発寛解型 MS ではナタリズマブ (12例)、二次進行型 MS ではシボニド (9例) が最多であった。また、DMF 使用中の年間再発率は平均1.1 (継続群0.29、中止群1.78)、中央値0で、オリゴクローナルバンドと年間再発率の関連は認めなかった。【結論】DMF の中止理由は効果不良が最多で HET へ変更を要するが、その一方 DMF を初期導入から継続可能な患者群が存在すると考えられる。DMF の良い適応例を評価するための基準について今後さらなる検討が望ましい。

Pj-091-2 フマル酸ジメチルの安全性と有効性：前治療DMT別サブグループ使用成績調査中間解析

○横山 和正¹、越智 博文²、深澤 俊行³、佐藤 竜介⁴、牧岡 大器⁴、佐藤 弥生⁴、土屋 文⁴、谷 裕美子⁴、知念いち乃⁴、山村 隆⁵
¹東静脳神経センター、²順天堂大学医学部、³愛媛大学大学院医学系研究科 難病・高齢医療学講座、⁴さっぽろ神経内科病院、⁵バイオジェン・ジャパン株式会社、⁶国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 免疫研究部

【目的】フマル酸ジメチル (本剤) は、多くの試験で多発性硬化症 (MS) 患者における良好な結果を得ているが、前治療 DMT (特にフィンゴリド (FTY) やナタリズマブ (NTZ)) から本剤へ切り替える際の、適切な患者像及び方法に関するデータは限られている。本解析では、FTY 及び NTZ から本剤に切り替えた MS 患者について、本邦実臨床下における本剤の安全性と有効性を検討する。【方法】2022年3月時点で本剤使用下における本剤の安全性と有効性を検討する。【結果】安全性解析対象 (n=600) の本剤使用成績調査の中間解析より、安全性解析対象及び前治療 DMT (特に FTY と NTZ) 別サブグループ解析を行った。【結果】安全性解析対象 (n=1843) 及び FTY (n=458)、NTZ (n=62) から本剤へ切り替えた患者の本剤使用理由は、「安全性/忍容性の懸念」がそれぞれ45.1%、86.7%、87.1%であった。本剤使用中 (n=600、216、28) の主な理由は、効果不十分/MS の悪化 (12.2%、24.0%、27.4%) であった。切り替え理由が効果不十分以外の患者で、前治療 DMT が FTY と NTZ のグループの年間再発率 (ARR) は、本剤使用前1年間、使用後1年目及び2年目でそれぞれ0.38、0.44、0.19 (n=383、395、240)、及び0.27、0.35、0.10 (n=62、62、35) であり、2年目に減少する傾向がみられた。その内、前治療 DMT が FTY のグループにおいて、休業期間が7日以内であった場合の ARR は、本剤使用前1年間、使用後1年目及び2年目においてそれぞれ0.18、0.32、0.13 (n=233、234、145) であり、休業期間が短い患者で ARR が低い傾向がみられた。また、安全性や、年齢、本剤投与前の ARR 別の患者の疾患活動性等についても報告する。【結論】本中間解析は、他剤から本剤に切り替えた患者群について述べる。結論は使用成績調査固定後に報告する。

Pj-091-3 フィンゴリドの投与間隔と再発予防効果の検討

○上床 尚^{1,2}、佐藤 翔紀^{1,2}、山田 萌美²、佐藤 和則²、白井 慎一¹、岩田 育子¹、松島 理明¹、矢口 裕章¹、川島 淳²、深澤 俊行²、矢部 一郎¹
¹北海道大学 神経内科、²さっぽろ神経内科病院

【目的】フィンゴリド (FTY) は、連日の経口投与を行う多発性硬化症に対する疾患修飾薬 (DMD) だが、リンパ球減少や肝機能障害により連日の投与が困難となることがある。これらの副作用に対し、投与間隔の延長を行う場合があるが、投与間隔延長した際の再発予防効果については十分なエビデンスがない。我々は FTY 投与間隔を延長することによる再発予防効果の変化を検証するため、単施設における後方視的検討を行った。【方法】2007年10月から2022年10月に当院を受診し、FTY 投与を行った症例を連日投与群と投与間隔を延長した群 (延長群) に分類し、それぞれの患者背景・再発予防効果の比較を行った。【結果】対象は67例、41例 (61.19%)、導入時年齢 40.34±9.90歳、導入時罹病期間 11.29±10.09年であった。全症例において連日投与で導入されたが、26例 (38.81%) で投与間隔が延長 (隔日投与25例、週3回投与1例) された。FTY 投与期間は連日投与群で1117.68±957.45日、延長群で2453.65±1053.21日であり、延長群で優位に長かった (p<0.05)。延長群における連日投与期間は1271.77±959.48日、延長後の投与期間は1183.04±803.46日で、投与間隔延長前後の投与日数に有意差は認められなかった。投与期間延長の理由はリンパ球減少12例、肝機能障害2例、抗JCVC抗体陽転2例、PML 懸念7例、その他3例であった。全投与期間中の Annual relapse rate (ARR) は、連日投与群で0.0916、延長群で0.0261と延長群で低い傾向にあった。延長群における連日投与中の ARR は0.0256、投与間隔変更後の ARR が0.0300であり、投与間隔延長による再発抑制効果の変化は見られなかった。【結論】本研究では、FTY 投与間隔延長による再発予防効果の悪化は認められず、また、投与間隔を延長することによって、長期間の投与が可能となることが示唆された。他の DMD 投与が困難な場合には、投与間隔を伸ばした FTY 投与が選択肢の1つとなりうる。

Pj-091-4 日本でのナタリズマブ治療実態を調査する多施設共同後ろ向き観察研究 -REFIND study

○中島 一郎¹、大橋 高志²、神田三智弘³、谷 裕美子³、横山 和正^{4,5}
¹東北医科薬科大学、²東京女子医科大学八千代医療センター、³バイオジェン・ジャパン株式会社、⁴順天堂大学医学部附属順天堂医院、⁵東静脳神経センター

【目的】日本の実臨床下でのナタリズマブ (NTZ) の多発性硬化症 (MS) 患者における治療実態および疾患活動性を調査する。【方法】REFIND study (以下、本研究) は多施設共同、後ろ向き、観察研究であり、2021年10月-2022年4月末の期間に、本研究への同意が得られた2018年1月1日以降に NTZ を1回以上投与された20歳以上の MS 患者を対象としてデータを収集した。主要評価項目は、NTZ を1年以上投与された再発寛解型 MS 患者 (RRMS) における標準間隔治療 (SID、Standard interval dosing) のみ、延長間隔投与 (EID、Extended interval dosing) のみ、SID から EID (SID/EID) へ切替の3つの投与パターンを解析し、投与パターン別の NTZ 投与前後の年間再発率 (ARR) を負の2項帰帰モデルで解析を行った。【結果】本研究へ全国20施設から登録された MS 患者206名において、NTZ を1年以上投与した RRMS 患者は121名で平均年齢 (±SD) 36.0±9.4歳、平均投与期間32.8ヶ月であった。この RRMS 患者における NTZ の投与パターンは SID 13名、EID 49名、SID/EID 59名で、それぞれの NTZ の平均投与間隔 (±SD) は30.8±1.6日、45.7±3.4日、38.7±3.4日であった。NTZ 投与開始1年前と投与開始後1年目のそれぞれの群の ARR と減少率は、全体:1.04、0.13 (87.5%減少, p<0.0001)、SID:1.08、0.62 (42.6%減少, p=0.265)、EID:0.95、0.02 (97.9%減少, p=0.0075)、SID/EID:1.10、0.12 (89.1%減少, p=0.0058) であった。【結論】実臨床下における日本人 MS 患者への NTZ の投与パターンおよび有効性が確認された。本解析では症例数のリミテーションはあるが、EID のみまたは SID/EID の NTZ 投与パターンにおいても有効性が示唆された。更に詳細な解析を加えて報告する。

Pj-091-5 当院でオファツムマブを導入した11例の検討

○永田 龍世、樋口雄二郎、徳田 真、小田健太郎、橋口 昭大、道園久美子、松浦 英治、高嶋 博
鹿児島大学病院 脳神経内科

【目的】多発性硬化症 (MS) の患者に対して当院でオファツムマブを導入した症例について、臨床的特徴と導入理由についてまとめる。【方法】2021年6月から2022年11月までに当院でオファツムマブを導入した症例について後方視的にまとめた。【結果】期間中、当院でオファツムマブを導入した症例は11例 (男性8例) であり、うち3例が初回の疾患修飾薬 (DMD) 導入であった。MS 発症時の平均年齢は29.3±9.7歳、発症からオファツムマブ導入までの平均年数は12.2±11.3年であり、初回導入例については発症から導入までの平均年数は6.3±6.8年であった。8例は過去にオファツムマブ以外の DMD を導入しており、前回の DMD 導入からオファツムマブ導入までの平均年数は4.0±3.0年であった。検査所見について、11例中8例で髄液オリゴクローナルバンドが陽性であった。9例で視覚誘発電位検査を行ない5例で P100 の延長を認めた。10例で EIA 法での抗 AQP4 抗体陰性を確認しているが、うち5例では CBA 法でも陰性を確認している。8例で血清抗 MOG 抗体を測定したが、いずれも陰性であった。抗 JCVC 抗体は8例で測定しており、7例で陽性、1例は±の判定であった。導入理由としては再発が2例、変更前 DMD による副作用が1例であった。また、視神経炎の再発や脊髄病変の再発などのため抗 AQP4 抗体陰性の視神経脊髄炎 (NMOSD) の可能性を否定できない症例が3例あった。その他、成人 Still 病を併発している症例や本人の escalation therapy への希望などもあった。期間中、全例で MS の再発や進行性多巣性白質脳症 (PML) の発症はなく、オファツムマブを継続できている。【結論】2022年11月現在、日本では MS に対する DMD は8種類 (9薬剤) 使用できるが、オファツムマブは B 細胞に着目して開発された新規 DMD である。DMD を選択するにあたり、以前は再発の有無や PML のリスクなどを考慮していたが、オファツムマブは NMOSD の可能性や併存症なども判断材料になり DMD の選択の幅が広がると考えた。

Pj-091-6 当院のオファツムマブ導入多発性硬化症患者の臨床成績の後方視的検討

○三森 雅広¹、勝元 敦子^{1,2}、佐藤和貴朗^{2,3}、林 幼偉^{1,2,3}、雑賀 玲子^{1,2}、岡本 智子^{1,2}、山村 隆^{2,3}、高橋 祐二¹
¹国立精神・神経医療研究センター 脳神経内科診療部、²国立精神・神経医療研究センター多発性硬化症センター、³国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 免疫研究部

【目的】オファツムマブ (OFA) は2021年5月に本邦で使用可能となった多発性硬化症 (MS) の疾患修飾薬 (DMD) であり、第3相試験で良好な再発率・障害抑制効果を示した。しかし EDSS (Expanded Disability Status Scale) 4.5以上の群に対する臨床成績は不明である。当院における OFA 導入例の臨床成績を評価し、EDSS 高値群と低値群を比較した。【方法】当科で OFA を導入し、かつ導入後12ヶ月以上当院で臨床経過を追跡してきた MS 全例を対象とした。評価項目は (1) 導入後12ヶ月時点での EDSS 上昇の有無 (2) MS 症状増悪による OFA 中止または他剤追加の有無 (3) 導入前後12ヶ月のステロイドパルス・血液浄化・免疫グロブリン静注による追加治療回数、とした。 (1) (2) に該当するか、 (3) で導入後12ヶ月で、導入前12ヶ月の50%以上の回数行っている場合を効果不十分、それ以外を有効とした。【結果】観察期間は2021年9月-2022年11月、対象患者は45例、病型は再発寛解型 (RR) MS 17人、一次進行型 (PP) MS 6人、二次進行型 (SP) MS 22人、性別は男性12人、女性33人、導入時点の平均年齢50.4 (±9.9) 歳、平均発症年齢35.3 (±10.4) 歳、平均罹病期間15.1 (±9.0) 年、EDSS 中央値は6.0 (4.5-7.0) であった。45例のうち有効例は16例 (35%)、効果不十分例は29例 (65%) であった。EDSS 上昇・不変・低下例は各6、34、5例であった。有効例と効果不十分例について、性別、導入時点の年齢、導入時点の EDSS、発症年齢、罹病期間、使用歴のある DMD の数、において有意差はなかった。病型別の有効率は RR 47% (8/17例)、PP 33% (2/6例)、SP 29% (6/22例) であった。EDSS4.0以下の群と4.5以上の群では、有効率は順に55% (6/11例)、29% (10/34例) であった。EDSS4.5以上の群の方が、EDSS4.0以下の群より有効率が低かったものの、有意差はなかった (p=0.16)。【結論】オファツムマブの有効率は、EDSS4.0以下の群と4.5以上の群と比較すると、EDSS4.5以上の群で有効率が低い傾向であった。

3日
一般演題
ポスター (日本語)

Pj-092-1 両側線条体にMRIT2 高信号域を呈した、傍腫瘍性神経症候群抗体陽性のパーキンソニズム

○真田 采也加、山口 智久、北崎 佑樹、白井宏二郎、高久 直子、上野亜佐子、佐々木宏仁、遠藤 芳徳、榎本 崇一、白藤 法道、井川 正道、山村 修、濱野 忠則
福井大学医学部付属病院 脳神経内科

【目的】急性にパーキンソニズムを呈し、頭部MRIにて両側線条体がT2強調画像で高信号域を示すとともに、傍腫瘍性神経症候群抗体が陽性となった2症例を報告する。【方法】症例1:55歳、女性。生来健康。急性発症のパーキンソニズムを発症した。症例2:57歳、女性。生来健康。2か月前から認知機能低下、食欲低下が出現。その後発熱、意識障害、パーキンソニズムが出現した。【結果】2例とも両側線条体、および被殻外側にT2、FLAIR画像にて高信号域を呈した。またDAT scanでの取り込みの低下を認めた(症例1 SBR 1.85/2.17、症例2 SBR 2.86/3.12)。症例1、2ともに、MIBG心筋シンチでは異常を認めなかった。傍腫瘍性神経症候群抗体として、症例1ではSOX1抗体とzic4抗体、症例2は抗Recoverin抗体が陽性であった。両者ともステロイドパルス療法、IVIgにて症状は軽減したが、L-Dopaの反応性は乏しかった。【結論】急性発症のパーキンソニズムを呈し、両側線条体にT2、FLAIR画像で高信号域を呈する例では傍腫瘍性神経症候群抗体陽性となる場合があり、早急に免疫療法を考慮すべきと考えられた。

Pj-092-2 発症早期の自己免疫性てんかんの臨床的特徴の検討

○種本 真将¹、横川 和樹¹、齋藤 太郎¹、岩原 直敏¹、松村 晃寛¹、鈴木 秀一郎¹、山本 彬広²、外山 祐一郎³、古山 裕康⁴、溝淵 雅広⁵、佐光 一也³、久原 真¹
¹札幌医科大学 脳神経内科、²王子総合病院 脳神経内科、³札幌厚生病院 脳神経内科、⁴札幌山の上病院 脳神経内科、⁵中村記念病院 脳神経内科

【目的】薬剤抵抗性のてんかんの一部に自己免疫性の病態を背景とする一群が存在し、神経細胞表面抗原に対する抗体を有する場合がある。全例で抗体を測定することは難しく、主症状がてんかん発作である時は診断が遅れることも多い。近年報告されている自己免疫性てんかんの診断補助スコアが発症早期の抗体陽性例の検出や免疫治療有効例の検出に有用かどうかは不明であり、今回検討を行った。【方法】2012年9月30日から2022年9月30日までに当科にててんかん発作と考えられる症例で入院し自己抗体陽性であったか、または免疫治療を行った患者を対象とし、カルテベースに患者情報及び臨床検査の結果を後方視的に解析した。【結果】対象は20名であり、自己免疫性脳炎14例、新規難治性てんかん重症化状態(NORSE)3例、多発性硬化症2例、橋本脳症1例であった。自己抗体は11例で陽性であり、最も多かったのは抗LGI1抗体(4例)であった。入院時のAntibody Prevalence in Epilepsy and Encephalopathy (APE²) scoreは平均6.2で全例でカットオフ値以上、Antibodies Contributing to Focal Epilepsy Signs and Symptoms (ACES) scoreは平均2.3で15例でカットオフ値以上であった。また入院時に精神症状を伴わない症例は11例であり、伴った9例と比べて有意に治療開始まで日数を要した(2895±3880日 vs 116±159日, p<0.05)。【結論】自己免疫性てんかんは精神症状などを欠いたり、自己抗体が陰性であればしばしば診断や免疫治療開始が遅れることがある。APE² scoreやACES scoreは発症早期の自己免疫性てんかんのスクリーニングに高い感度を有することが予想され、有用である可能性が示唆された。

Pj-092-3 当科で診療した自己免疫性脳炎、脳症の予後因子の検討

○小上 修平、高 真守、宮本 勝一、伊東 秀文
和歌山県立医科大学 脳神経内科

【目的】当科で診療した自己免疫性脳炎、脳症の症例について、後方視的に予後因子を検討した。【方法】2013年1月1日から2022年10月31日までに当科へ初回入院し、Grausらの診断基準を満たす自己免疫性脳炎、脳症の症例について、診療記録から後方視的に患者情報を収集した。全症例について性別、年齢、治療開始までの日数、治療内容、発熱や痙攣の有無、髄液所見、退院時modified Rankin Scale (mRS)などを収集し、患者情報と退院時mRSとの相関を検討した【結果】35例を対象とし、急性散在性脳脊髄炎(acute disseminated encephalomyelitis: ADEM)4例、抗MOG抗体関連疾患1例、自己免疫性GFAPアストロサイトパチー4例、抗GluR抗体陽性脳炎4例、immune-related Adverse Events (irAE)3例、抗NMDA受容体脳炎8例、抗VGKC複合体抗体関連脳炎1例、橋本脳症2例、抗体陰性例8例に分類した。女性はADEM群で75%、抗GluR抗体陽性脳炎群で100%、抗NMDA受容体脳炎群で63%と多く、抗体陰性群は13%と少なかった。年齢の平均値は抗NMDA受容体脳炎群が30.75 ± 15.28歳と最も若く、irAE群が70.67 ± 5.69歳と最も高齢だった。発症から治療開始までの平均日数は28.25 ± 38.29日で、初回治療は32例(91%)でステロイドパルス療法が選択されていた。発熱の有無、髄液中蛋白値、IgG index、発症から治療開始までの日数と退院時mRSに相関は見られなかったが、年齢(r=0.34, p=0.043)、痙攣の有無(r=0.46, p=0.006)、髄液中単核球数(r=-0.35, p=0.042)は退院時mRSとの相関が見られた。【結論】若年、痙攣を認めないこと、髄液中単核球高値が、自己免疫性脳炎、脳症の予後良好因子の可能性が示唆された。【謝辞】抗体を測定いただいた先生方にこの場をお借りして感謝いたします。

Pj-092-4 単施設で診療した自己免疫性脳炎連続 43 例の検討

○清水 幹人、星 拓、隅蔵 大幸、東田 京子、深阪 勲、永島 希、伊藤 舞、佐藤 拓真、澤田 甚一、坂口 学
大阪急性期・総合医療センター 脳神経内科

【目的】自己免疫性脳炎は通常3か月以内の進行で精神症状や記憶障害などを生じる疾患である。近年、神経細胞表面あるいはシナプス蛋白質に対する新規の自己抗体が次々に発見され病態メカニズムが盛んに研究されている。N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR)、leucine-rich glioma-inactivated 1 protein1 (LGI1)、contactin-associated protein 2 (CASPR2) などに対する抗体が一般的とされているが、現在においても40~50%の症例で原因が特定できないとされている。今回、当院における自己免疫性脳炎の症例の蓄積が得られたため、実態解明を目的として研究を行った。【方法】2019年1月から2022年9月までに当院に入院した脳炎を疑う症例のうち、2016年のGrausらの診断基準でPossible以上を呈し、感染性脳炎が否定された患者43人に対して自己抗体等の検索を行い、retrospectiveに症例検討をおこなった。またoligoclonal bandもしくはIgG index陽性を認めた症例に対しては、新規抗原検索もおこなった。【結果】抗NMDAR抗体6名、抗myelin-oligodendrocyte glycoprotein (MOG)抗体7名、抗CASPR2抗体1名、抗a-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor (AMPA)抗体1名の陽性を認めた。その他、neuropsychiatric SLE (NPSLE)、急性散在性脳脊髄膜炎(ADEM)などが10名認められ、原因不明の脳炎が19名(44%)であった。また腫瘍合併症は3名みとめ、卵巣奇形腫合併の抗NMDAR抗体脳炎は存在しなかった。画像においては特に抗MOG抗体陽性例が多様であった。COVID19感染直後に抗NMDAR抗体脳炎を呈した症例が1名存在し、その他明らかな先行感染を伴った症例は認めなかった。また抄録作成時点では新規抗原の候補となる分子は認めなかった。【結論】既報告と比較し抗MOG抗体陽性の頻度が高い傾向にあった。抗MOG抗体陽性症例は様々な画像所見を呈し診断に難渋することも多く、積極的に疑い検査を行う必要がある。

Pj-092-5 抗NMDA受容体抗体脳炎 3 例の臨床的特徴の検討

○滑川 将気、岸 諒太、鈴木奈穂美、新保 淳輔、福島 隆男、牧野邦比古
新潟県立新発田病院 脳神経内科

【目的】抗N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体抗体脳炎について臨床的特徴を検討する。【方法】これまで当院で抗NMDA受容体抗体脳炎と診断された3例の臨床的特徴を後方視的に検討した。【結果】年齢はそれぞれ29歳、35歳、73歳で全例男性であった。初発症状は頭痛(2/3例)、痙攣(1/3例)、咳嗽(1/3例)であった。初発症状出現から平均16日後(14~18日後)に幻覚や妄想といった精神症状が出現し、当院に入院した。入院時は平均37.7度(37.4-38.1度)の発熱を認めた。初回の髄液検査では細胞数 平均34/mm³(0.89/mm³)と細胞増多は軽度であり、蛋白は平均39 mg/dl (29.52 mg/dl) と上昇しておらず、全例でオリゴクローナルバンドが陽性だった。また、全例で髄液抗NMDA受容体抗体が陽性と判明した。頭部MRIでは辺縁系に異常信号を認めた症例はなく、髄液細胞増多があった2例では髄膜のガドリニウム増強効果も認めた。脳液では全例でびまん性徐波を認め、1例はextreme delta brushを認めた。腫瘍検索では73歳の1例のみで肺小細胞癌の合併が見つかった。治療は全例でステロイドパルス療法を行い、1例は精神症状が残存していたため免疫グロブリン大量静注も行った。腫瘍合併例はステロイドパルス療法により精神症状の改善が得られたものの、腫瘍については緩和治療となり、後療法は行わなかった。非腫瘍合併2例はプレドニゾロンによる後療法を行い、精神症状は改善し、社会生活を問題なく送ることができる状態となり、現在まで明らかな再発は認めない。【結論】自験例は辺縁系に画像異常を伴わず、髄液細胞増多は軽微で蛋白上昇にも乏しいことが特徴的であった。頭痛などの前駆症状を伴った後に精神症状を来した場合、画像や髄液検査で異常を認めなくても抗NMDA受容体脳炎の可能性を考える必要がある。

Pj-092-6 IgLON5 抗体関連疾患を示唆する臨床的特徴の検討

○大野 陽哉¹、伏屋 公晴¹、田所 功¹、山下 徹²、佐藤 大祐³、佐藤 裕康³、太田 康之³、木村 暁夫¹、下畑 享良¹
¹岐阜大学大学院医学系研究科 脳神経内科学分野、²岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 脳神経内科学、³山形大学医学部内科学第三講座 神経学分野

【目的】IgLON5抗体関連疾患は変性疾患と類似する症候を呈し、臨床的な鑑別が困難なことがある。本研究の目的は、本症を示唆する臨床的特徴を、日本人3症例をもとに検討することである。【方法】Cell-based assay法で血清IgLON5抗体が陽性であった3症例の臨床像について後方視的に検討した。【結果】患者の診断時の年齢は54、71、78歳、発症から初診までの期間は2年、2年、4年であった。自覚症状としては複視、歩行障害、巧緻運動障害、構音・嚥下障害、嘔吐、呼吸困難感、体重減少、痛性筋痙攣、反復性の意識消失を認めた。神経学的所見としては、眼球上転制限、筋固縮・ジストニア、肢節運動失行・皮質性感覚障害、構音・嚥下障害、喉頭喘鳴、声帯麻痺、四肢・体幹の運動失調、手指振戦、腱反射亢進、Babinski反射・Chaddock反射陽性、舌・両下腿筋の萎縮および線維束性取縮、自律神経障害(頻尿、起立性低血圧、便秘、下痢)を認めた。初期診断は、大脳皮質基底核症候群が1例、多系統萎縮症が2例であった。睡眠合併症として、睡眠時無呼吸症候群を2例で、パラソミアを1例で認めた。脳脊髄液検査では、蛋白上昇を2例(51、54 mg/dL)、細胞数上昇を1例(6 /μL)、IgLON5上昇(3.3)を1例、オリゴクローナルバンド陽性を1例で認めた。頭部MRIでは右頭頂葉優位の大脳萎縮を1例で認めたが、脳実質の信号変化は3例とも認めなかった。DATシンチでは両側線条体の集積低下を1例で認めた。脳血流SPECTでは両側頭頂葉の集積低下、両側大脳の非特異的集積低下例、正常例を各1例認めた。HLA検査では、HLA-DQB1*05:01陽性例、HLA-DRB1*10:01陽性例、双方の陽性例を1例ずつ認めた。【結論】IgLON5抗体関連疾患を示唆する指標は、起立性低血圧と球麻痺の合併といった、変性疾患では説明困難な症候の組み合わせであると考えられた。画像検査は非特異的な場合が多いが、脳脊髄液検査やHLA検査が診断の補助として有用である。

Pj-093-1 翼状肩甲を呈した抗HMGR抗体陽性壊死性ミオパチーの2例

○濱 由香¹、森 まどか¹、鶴沼 敦¹、滝澤 歩武¹、大矢 寧¹、西野 一三^{2,3}、高橋 祐二¹
¹国立精神・神経医療研究センター病院 脳神経内科、
²国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 疾病研究第一部、³国立精神・神経医療研究センター、ゲノム診療開発部・臨床ゲノム解析部

【目的】方法抗HMGR抗体陽性免疫介在性壊死性ミオパチー (immune-mediated necrotizing myopathy, IMNM) は亜急性進行性の筋力低下をきたす疾患であるが、慢性に進行することがあり筋ジストロフィー類似の筋選択性や翼状肩甲を認め筋ジストロフィーの鑑別疾患となることがある。当院に入院した翼状肩甲を呈した抗HMGR抗体陽性IMNM2名について検討した。【結果】症例1は27歳男性。24歳時に両腕が水平までしか挙がらないことに気が付き、26歳時にしゃがみ立ちが困難になった。来院時、頸部・体幹と近位優位の四肢の筋力低下と翼状肩甲を認め、血清CKは7667 IU/Lであった。CTで肩甲帯と大腿後面に選択性の強い萎縮と脂肪置換を認め、MRIで上腕三頭筋と大腿四頭筋にSTIR高信号を認めた。症例2は49歳女性。34歳時に両腕が挙がりにくくなった。47歳時に臥位から起き上がりにくくなり、翌年大腿が上がりにくくなった。来院時、頸部・体幹、近位優位の四肢の筋力低下と翼状肩甲を認め、血清CKは3278 IU/Lであった。CTで肩甲帯と大腿後面に選択性の強い筋萎縮と脂肪置換を認め、MRIで上腕筋と上腕二頭筋、大腿四頭筋と大腿二頭筋にSTIR高信号を認めた。いずれの筋病理でも筋線維の大小不同、壊死・再生線維、MAC (membrane attack complex) の筋線維膜上への沈着を認めた。両者とも、顔面肩甲骨上腕型筋ジストロフィーや肢帯型筋ジストロフィーの原因となる遺伝子異常を認めず、筋病理所見および抗HMGR抗体が陽性であったことから抗HMGR抗体陽性IMNMと診断した。免疫グロブリン療法、プレドゾンとタクロリムスの内服を開始し、筋力低下と高CK血症は改善し治療反応性が明らかであった。【結論】慢性経過の抗HMGR抗体陽性IMNMでは、筋ジストロフィー類似の高度な筋選択性を認め翼状肩甲を呈することがある。治療反応性が期待できる本疾患では、顔面肩甲骨上腕型筋ジストロフィーや肢帯型筋ジストロフィー等との鑑別が重要である。

Pj-093-3 当院で経験した心病変を伴う免疫介在性壊死性ミオパチーの3症例の臨床的検討

○鈴木 奈々¹、紙谷ひかる¹、植村 友裕¹、菊地 史織¹、鹿野 耕平²、齋藤 司¹、澤田 潤¹、中川 直樹¹、西野 一三²
¹旭川医科大学病院 脳神経内科、
²国立精神・神経医療研究センター 疾病研究第一部

【目的】免疫介在性壊死性ミオパチー (IMNM) は、免疫学的な機序を背景とする特発性炎症性筋疾患の一つであり、関連する自己抗体として抗SRP (signal recognition particle) 抗体、抗HMGR (3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase) 抗体がある。IMNMは時に心病変を伴うとされ特に抗SRP抗体陽性例においては心病変を伴うことが比較的多いとされる報告があるものの、IMNMに伴う心病変については不明な部分も多いことから、その特徴を明らかにすることを目的とした。【方法】2016年から2022年までの間に当院で経験した心病変を伴うIMNMの3症例について、患者背景や合併症、検査所見、臨床経過について解析した。【結果】全例女性で、発症年齢は平均80.3歳、そのうち2例は抗SRP抗体陽性、1例は抗HMGR抗体陽性だった。全例に高血圧、2例に脂質異常症 (うち1例でスタチン内服歴あり)、1例に胃腸を合併していた。診断時の平均血清CK値は7100 U/Lと著明高値であった。心エコー図において左室駆出率は全例で基準範囲内だったが、左室肥大が全例、左室拡張障害、左室後壁運動異常、心嚢液貯留がそれぞれ1例ずつに認められた。2例でトロポニンI陽性だったが虚血性疾患は否定的であった。治療として免疫グロブリン療法やステロイドパルス療法で初期加療を行い、その後の免疫抑制療法を継続し、全例で筋力回復を認め、うち1例では免疫療法後にFDG-PET検査における心筋の異常集積の消失がみられた。【結論】IMNMに伴い心病変としては左室肥大が高頻度に認められた。心エコー図やトロポニンIはIMNMの心病変の評価指標として有用である可能性があり、また早期の強力な免疫抑制療法が心病変も改善させうることが考えられた。

Pj-093-5 当院における免疫介在性壊死性ミオパチー症例の検討

○猪狩 弘大、中馬越清隆、辻 浩史、富所 康志、石井 亜紀子、石井 一弘
筑波大学医学医療系 神経内科学

免疫介在性壊死性ミオパチー (IMNM) は壊死、再生を主徴とする特発性炎症性筋疾患である。治療に関してはステロイドパルス療法、免疫抑制剤、免疫グロブリン大量静注 (IVIg) 療法、血漿交換療法 (PE) などを組み合わせて行われることが多いが、疾患活動性のコントロールがやや困難であり重症化することも知られている。本疾患ではエビデンスのある治療法が定まっていないことから、今回疾患活動性がコントロールされている当院での症例を検討し、治療についての考察を行った。【方法】2015年1月から2022年11月までに当院で診察した、抗signal recognition particle (SRP) 抗体または抗抗HMGR抗体 (HMGR) 抗体陽性のIMNM患者の3名 (男性2名、女性1名、68.3±10.6歳) で検討を行った。【結果】いずれの患者もプレドニゾン内服40mg/日で維持療法を開始し、他の免疫抑制剤は服用していなかった。これに加え、定期的に2例がIVIg療法を単独で施行し、1例がIVIg療法とステロイドパルス療法を施行する形で維持療法を行っていた。全例とも年単位でのプレドニゾン減量 (8.10mg/日連日) を継続しており、再燃は無く経過している。【結論】IMNMは疾患活動性のコントロールに免疫抑制剤やPEが必要な症例が存在するが、当院の症例ではIVIg療法やステロイドパルス療法を組み合わせることによって再燃することなくプレドニゾン減量に成功していた。IMNM維持療法の治療選択の一つとして、この併用は疾患活動性のコントロールに有効な治療と考えられた。

Pj-093-2 合併抗体は特異的筋病理像を修飾するか？免疫介在性壊死性ミオパチー例における検討

○北村明日香¹、清水 潤^{1,2}、前田 明子¹、久保田 暁¹、戸田 達史¹
¹東京大学大学院 医学系研究科 神経内科学、
²東京工科大学 医療保健学部 リハビリテーション学科

【目的】筋炎症例では、筋炎特異抗体が出現する場合、通常は一人に一つの筋炎特異抗体が出現する。しかし、筋炎特異抗体が出現する例でも、時に筋炎関連抗体や、膠原病合併筋炎において出現するオーバーラップ抗体が出現する場合がある。これらの抗体の存在により、筋炎の病理像が修飾されるのではないかと考えた。免疫介在性壊死性ミオパチー (IMNM) で、筋炎関連抗体およびオーバーラップ抗体 (合併抗体) の併存で筋病理像が変化するかを検討した。【方法】IMNM連続40例 (抗SRP抗体陽性20例、抗HMGR抗体陽性20例、男性22例、女性18例、平均年齢62歳) を対象とした。合併自己抗体の有無はコマースキットで評価した。病理所見は半定量的指標を用い、HE染色で炎症像、壊死再生像の程度を、免疫組織学的変化は各種免疫染色を行った上で染色性を評価した。【結果】17例 (42.5%) で合併抗体 [SS-A/Ro (10)、RF (6)、AMA-M2 (3)、CCP (2)、Ku (2)、Mi-2 (1)、RNP (1)、SS-B (1)、AChR (1)、重複あり] を認めた。合併抗体の有無で、炎症細胞浸潤の程度、壊死再生線維の頻度には有意差はなかった。一方、免疫組織化学では、MxAの筋線維上の発現は両群で陰性、MHC-class II の非壊死筋線維上の発現頻度には有意差はなかったが、合併抗体群においてMHC-class I の発現がより広範 (筋線維の50%以上) である症例の頻度が高く (p<0.05)、MxAの血管の発現は合併抗体群で有意に高頻度であった (合併抗体群 9/17 (53%) v.s. 非合併群 1/23 (4%), p<0.001)。【結論】IMNMでは、半数近くの症例で何らかの合併抗体が併存していた。免疫組織学的検討により、IMNMの筋病理像が合併抗体の存在により影響を受けることが明らかになった。

Pj-093-4 抗SRP抗体陽性壊死性ミオパチーの下肢MRI所見

○高久 直子¹、白藤 法道¹、佐々木宏仁¹、山口 智久¹、北崎 佑樹¹、遠藤 芳徳¹、榎本 崇一¹、上野亜佐仁¹、林 浩嗣¹、北川 正道¹、山村 修¹、安川 善博²、濱野 忠則¹
¹福井大学医学部脳神経内科、²安川病院脳神経内科

【目的】抗SRP抗体陽性壊死性ミオパチーは免疫介在性壊死性ミオパチーに分類され、比較的頻度が高く筋障害は重症化しやすい。今回我々は抗SRP抗体陽性壊死性ミオパチー6例の下肢筋MRI所見の特徴について検討した。【方法】抗SRP抗体が陽性となった壊死性ミオパチー6症例の下肢筋MRI (T1, STIR) 画像を撮影し、罹患部位を検討した。同時に筋生検も実施した。【結果】6例の平均年齢は61.7 ± 8.6歳、性別は全例女性であった。CKの平均値は4228 + 2551 IU/Lであった。症例1: 70歳、女性。四肢筋力低下あり。CK 8,517。症例2: 68歳、女性。下股脱力と訴える。CK 5,081。症例3: 52歳、女性。手のこわばり、歩行障害あり。CK 1,928。症例4: 50歳、女性。四肢脱力。CK 1,977。症例5: 63歳、女性。全身の皮疹、頸部のごく軽度の脱力のみ。CK 2,876。症例6: 67歳、女性。脱力無し。CK 5,351。MRI T1強調画像で、大臀筋 (GLM)、腸腰筋 (ILP)、半腱様筋 (SM) の3群は6例中6例で萎縮がみられた。その他、大腿二頭筋長頭 (BL) は5例、外側広筋 (VL)、中間広筋 (VI) は4例、大内転筋 (AM)、半腱様筋 (ST) は3例で萎縮を認めた。下腿では、腓腸筋外側頭 (GL) 5例、腓腸筋内側頭 (GM) 4例で萎縮を認めた。STIR画像では、VL, VIIは6例、GLM, BLは5例、AM, SMは4例で高信号域を呈した。また下腿では、ヒラメ筋 (S)、前脛骨筋 (TA) は5例、HLは4例、GMは3例で高信号域を示した。いずれも大腿全体の萎縮を認め、特に屈筋群で顕著であった。また筋全体が淡く高信号域となる傾向が認められた。なお、筋生検では全例で壊死性ミオパチーの所見がみられた。【結論】抗SRP抗体陽性壊死性ミオパチーでは明らかでない場合でもGLM、ILP、SMが全例で萎縮しており、STIR画像でILP, VL, VIが全例で高信号域を示した。下肢筋MRI画像により抗SRP抗体陽性ミオパチーの罹患部位を正確に把握することが可能と考えられた。

Pj-093-6 骨格筋CTを用いた抗ミトコンドリア抗体陽性筋炎の体幹筋評価に関する検討

○山田 一貴、前田 明子、久保田 暁、清水 潤、戸田 達史
東京大学医学部附属病院 脳神経内科学

【目的】抗ミトコンドリア抗体 (AMA) 陽性筋炎は慢性経過をとり、傍脊柱筋を含めた体幹筋の筋力低下・筋萎縮を生じる疾患である。今回CTを用いて、これまで他覚的評価が困難であった体幹筋を他覚的および経時的に定量的評価すること目的とする。【方法】対象は2011年4月1日から2021年3月31日までに筋生検を施行しAMA筋炎と診断された12例のうち胸部CTが2回以上撮影された11例。Th8傍脊柱筋、L3傍脊柱筋、腸腰筋、腹直筋を徒手でsegmentationし断面積をimage Jで解析した。ハンスフィールドユニット (HU) で-190~-30を脂肪織、-29~-29を異常筋、30~-150を正常筋と定義した。各種臨床情報は診療録を参照した。【結果】男性2例、女性9例で初回画像撮影時年齢は中央値59歳 (38~74) だった。Th8で10例、L3で9名は2回目のCTが行われ、1名は右腹直筋にアーチファクトを認めた。初回CTでTh8傍脊柱筋、L3傍脊柱筋、腸腰筋、腹直筋の全筋 (正常筋+異常筋) の断面積 (平均±SD) (mm²) は468±136, 1299±388, 538±207, 334±161、うち正常筋は204±108, 821±400, 374±189, 169±89だった。2回目CTで全筋は412±102, 1180±319, 434±118, 269±101、うち正常筋は151±73, 675±394, 239±105, 117±80だった。全筋に対する正常筋の割合 (%) は初回が41.0±13.8, 60.0±20.9, 67.8±11.4, 48.0±17.0、2回目が35.1±10.2, 53.8±18.0, 53.0±14.6, 33.8±28.8だった。【結論】骨格筋CTでの評価ではAMA筋炎症例では、正常筋量低下は傍脊柱筋だけではなく腸腰筋にも認め、経時的に減少することを示した。

3日
一般演題
ポスター (日本語)

Pj-094-1 CIDP/抗MAG抗体関連ニューロパチー/MMN全国疫学調査：二次調査結果報告

- 青埴 佑弥¹、澁谷 和幹¹、三澤 園子¹、水地 智基¹、狩野 裕樹¹、諸岡菜里恵¹、大谷 亮¹、大柳 萌子¹、松井 麻貴²、長島 健悟³、佐藤 泰憲⁴、栗山 長門^{4,5}、桑原 聡¹
¹千葉大学大学院医学研究科 脳神経内科学、²慶應義塾大学大学院 健康マネジメント研究科、³慶應義塾大学病院 臨床研究推進センター 生物統計部門、⁴公立大学法人 静岡社会健康医学大学院大学 社会健康医学部、⁵京都府立医科大学大学院医学研究科 地域保健医療疫学

【目的】2021年に我々が行った慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー (CIDP)、抗myelin-associated glycoprotein (MAG) 抗体関連ニューロパチー、多発性運動ニューロパチー (MMN) 全国疫学調査の一次調査で、有病率はそれぞれ10万人当たり3.31人、0.28人、0.40人と判明した。二次調査では各疾患における臨床症状、治療実態、予後について明らかにする。【方法】診察患者数を調査した一次調査において診察患者者より回答された、脳神経内科34施設 (CIDP 1964人、MAG 178人、MMN 248人)、小児科40施設 (CIDP 53人MAG 0人、MMN 2人) に対し、臨床症状、治療内容、予後を調査した。【結果】209施設 (59%) から回答が得られ、CIDP 1340人、抗MAG抗体関連ニューロパチー 137人、MMN 125人の患者の臨床情報が収集された。二次調査で収集された患者集団の男女比は一次調査で得られた結果と変わらなかった。CIDPの発症年齢中央値は52歳、病型はTypical CIDPが49%、CIDP variantsが47%であった。NF155抗体陽性率は42%、CNTNI抗体陽性率は0.4%であった。1st line治療以外の治療薬を要する難治例は10%存在していた。病型別の予後を解析した結果、Typical CIDPは37%、Multifocal CIDPは34%の症例で12ヶ月後に治療終了達成できていたが、Distal CIDPは22%と治療終了達成率が不良であった。抗MAG抗体関連ニューロパチーは発症年齢中央値が68歳、MGUSを伴う症例が98%を占め、全例IgM型のM蛋白血症であった。リクシマブ療法によりOverall neuropathy limitation scale (ONLS) が以上改善した症例は56%であった。MMNは発症年齢中央値が42歳、伝導ブロックを認める症例が55%、GM1-IgM抗体陽性率が50%であった。免疫グロブリン療法への治療反応率は85%と高く、副腎皮質ステロイド療法は25%と低かった。【結論】CIDP、抗MAG抗体関連ニューロパチー、MMNの最新の臨床症状、治療内容・反応性、予後を明らかにした。

Pj-094-2 未治療CIDP患者における末梢神経腫大の意味するもの

- 能登 祐一、北大路隆正、辻 有希子、水野 敏樹
京都府立医科大学大学院医学研究科 脳神経内科学

【目的】慢性炎症性脱髄性多発根神経炎 (CIDP) のEAN/PNS診断基準の2021年の第二回改訂にて、神経超音波検査が診断の正確性を高める画像診断ツールとして新たに盛り込まれ、今後神経超音波検査の普及が見込まれる。本研究では、EAN/PNS診断基準における神経超音波検査の基準の妥当性と、未治療CIDPの神経腫大の意義について検討した。【方法】対象は、治療実施前に神経超音波検査を実施したEAN/PNS診断基準を満たした CIDP15例 (平均年齢57.1歳、男性10名)。EAN/PNS診断基準における神経超音波検査における正中神経と頸部神経根の腫大基準を満たす割合を算出した。また、神経断面積 (正中神経前腕部、上腕部、C6神経根の各部位とその総和) と、臨床パラメーター (罹病期間、髄液タンパク濃度、疾患重症度とその治療後変化 (治療開始6ヶ月後) の程度 (握力、MRC sum score、Overall Neuropathy Limitations Scale (ONLS))) の相関の有無を検討した。【結果】CIDP患者の臨床病型の内訳はTypical CIDP 11名、Distal CIDP 3名、Multifocal CIDP 1名であった。EAN/PNS診断基準の神経腫大基準を満たしたのは15名中7名 (67%) であった。また、正中神経の前腕部断面積は、罹病期間と髄液タンパク濃度、C6神経根断面積と断面積3部位の総和は、髄液タンパク濃度と相関があった (いずれもp < 0.05) が、神経断面積と疾患重症度との相関は認めなかった。【結論】神経超音波検査は、電気診断基準を満たさないpossible CIDPにおいて実施することを提唱されているが、本研究にて電気診断基準を満たすCIDPにおいては、神経腫大の基準を満たす例は半数程度にとどまることが明らかとなった。また、未治療診断時の神経断面積は髄液タンパク濃度と相関があり病勢の強さを反映している可能性はあるが、疾患重症度とは相関せず、治療反応性を予測するマーカーとしての有用性は示されなかった。

Pj-094-3 当院で経験したmultifocal CIDP 3例の比較検討

- 森下 直樹、内田 宗吾、小関 昭仁、金本 忠久、鈴木 洋司、酒井 直樹
焼津市立総合病院 脳神経内科

【目的】multifocal CIDPの臨床的特徴、適切なマネージメントについて再考する。【方法】当院でmultifocal CIDPと診断した3例について、受診に至るまでの経過、臨床的特徴、治療反応性について比較検討した。【結果】症例1: 45歳女性、8年前に右手の巧緻運動障害で発症、その後年単位で歩行障害や左上肢の障害へ進行した。NCSではMCV低下やtemporal dispersionが顕著で、MRIやエコーでは腕神経叢肥厚が見られた。IVIgを3クール行うも反応なく、1年後に経口デキサメタゾンパルス療法を導入したところ4ヶ月目から握力およびMRCスコアの改善を認めた。症例2: 29歳女性、17年前に右手の運動感覚障害、16年前に左下肢感覚障害が出現した。5年前に右顔面神経麻痺、4年前に右三叉神経領域の感覚障害が出現しPSL内服およびIVIgにより改善した。その後新たに左手の運動感覚障害が出現、NCSでは尺骨神経でconduction blockを認め、MRIでは腕神経叢および左尺骨神経の肥厚を認めた。経口デキサメタゾンパルス療法を導入した。症例3: 54歳男性、3年前に右手の運動感覚障害で発症、4ヶ月前に左手と右下肢しびれ感が出現した。NCSでは右正中神経でconduction block、MRIで右腕神経叢の肥厚を認めた。IVIgを1クール施行したが反応なくまた皮膚出現のため中止、その後経口デキサメタゾンパルス療法を半年以上継続したが無効であった。製剤を変更しIVIgを3クール追加したところ右上肢運動障害の改善を認めた。【結論】いずれの症例も進行は緩徐であり長期経過であった。NCSでは種々の脱髄所見を示したが遠位潜時延長は目立たなかった。MRIやエコーによる評価がいずれも有用であった。IVIg、ステロイドいずれかには反応を示したが、その効果発現には数ヶ月を要した。

Pj-094-4 急性発症CIDP 3例の電気生理学的、免疫学的解析：AIDPとの急性期における鑑別点の同定

- 山元 正臣、橋本 ばく、宮内 敦生、古川 義浩、門間 一成、王子 聡、傳法 倫久、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】急性発症CIDP (A-CIDP: acute-onset CIDP) の中に、初発時にギラン・バレー症候群 (GBS) と診断される症例が存在する。急性期における両者の鑑別点を明らかにするため、A-CIDPとGBSを電気生理学的、免疫学的に解析した。【方法】GBSとして免疫治療を受けたA-CIDP 3例と2019年6月から2022年4月まで当院に入院した脱髄性GBS (以下AIDP) 12例の臨床所見、神経伝導検査 (NCS) 所見を比較検討した。髄液interleukin-8 (IL-8) を残余検体のあるA-CIDP 2例、AIDP 9例で測定した。【結果】A-CIDP3例 (66歳女性、74歳女性、53歳男性; 平均発症年齢64歳) の発症から入院までの期間は4~12日 (平均9日)、初回再発までの期間は各36、176、50病日 (平均87病日) であった。明確な感覚障害を訴えたのは1例のみで、2例はピーク時に独歩不能であり、2例に自律神経障害を認め、3例とも脳神経障害はなく、人工呼吸器を要しなかった。抗ガングリオシド抗体は全例陰性であった。2例がIVIg開始後4週でHughes gradeが1段階改善した。AIDP 12例 (男性7例) は平均発症年齢51歳で、10例 (83%) に脳神経障害を認め、10例 (83%) はピーク時に独歩不能で、5例 (42%) に人工呼吸器を要した。初回のNCSでA-CIDP 2例がHoらの基準でAIDPと判断され、EAN/PNS CIDP guideline 2021の基準も満たし、1例のみsural-sparing pattern (SSP) を認めた。再発時には3例ともSSPを認めなかった。急性期における髄液IL-8高値はAIDPを認め、A-CIDPの鑑別点に有用であると考えられた (平均313.0 v.s. 64.2 pg/ml; p = 0.059)。【結論】A-CIDPで脳神経異常を伴わず人工呼吸器を要さない点、初期NCSでSSPを認めない点はA-CIDPを示唆する。急性期における髄液IL-8はAIDPを示唆し、A-CIDPの鑑別点に有用であると考えられた。

Pj-094-5 Sensory CIDPにおける脛骨神経SEPの特徴

- 千葉 隆司¹、北國 圭一¹、神林 隆道¹、大石知瑞子²、園生 雅弘¹
¹ 帝京大学医学部附属病院 脳神経内科、² 杏林大学医学部附属病院 神経内科

【目的】CIDPの亜型には、感覚障害のみを呈するSensory CIDPがある。感覚神経の神経伝導検査だけでは、近位部の異常がつかまらないことや、脱髄性と軸索性との鑑別が困難なことがある。脛骨神経SEPではN8、P15、N21電位を導出することで末梢神経～後根～脊髄入口部までの病変局在が可能である。2010年に我々は、Typical CIDPの脛骨神経SEPの特徴について報告した。本研究ではSensory CIDPにおける脛骨神経SEPについて病変の局在からその特徴を明らかにすることを目的とした。【方法】2002年から2022年6月までの期間で、当院と研究協力している病院においてSensory CIDPと診断した症例の脛骨神経SEP所見を後ろ向きに検討した。我々は、臨床的に感覚障害を認めること、神経伝導検査では運動神経に異常は認めず感覚神経の異常の有無はとわれないこと、免疫グロブリン大量療法にて症状の改善を認めたこと、これら所見とSEPの所見とを合わせ、総合的にSensory CIDPと診断した。【結果】6例が抽出された。神経伝導検査において、感覚神経において、5例で異常を認め、1例で異常を認めなかった。脛骨神経SEPにおいて、6例中4例で、N8とN8o-N21の比較から、末梢神経での近位側優位の延長・障害が示された。残りのうち1例でもN21の二峰性から神経根部での障害が示唆された。【結論】Sensory CIDPの脛骨神経SEPでは、末梢神経近位側優位に障害される傾向を認めた。これはtypical CIDPと同様であった。脛骨神経SEPはSensory CIDPの診断に有用であると考えられた。

Pj-095-1 NF155 抗体陽性例における中枢神経障害合併規定因子の検索：髄腔内受動免疫による検討

- 山崎 啓史¹、本郷 悠¹、高崎 寛¹、松井 太郎¹、伊佐 恵¹、石原 圭人¹、伊藤 寛宗¹、奥寺 玲奈¹、池脇 克則¹、海田 賢一²、鈴木 一詩¹
¹ 防衛医科大学 神経・抗加齢血管内科、² 埼玉医科大学総合医療センター 脳神経内科

【目的】傍絞輪蛋白Neurofascin (NF) 155に対するIgG抗体はautoimmune nodopathy (AN) の代表的病原抗体である。同抗体陽性例の一部は中枢神経病変を伴い中枢末梢連合脱髄症 (combined central and peripheral demyelination: CCPD) を来す。NF155抗体陽性例がCCPD、ANという異なる臨床表現型をとる要因は未解明である。本研究の目的は、患者IgG髄腔内受動免疫マウスを作成し、NF155抗体陽性CCPD、ANの病態の差異を解析することである。【方法】NF155抗体陽性CCPD、AN症例および同抗体陰性healthy control (HC) 血清から得た精製IgG溶液、CCPD血清IgGからNF155抗体を吸収除去したIgG溶液を作成した。当科で確立したマウス髄腔内持続試験投与実験系を用い、各試料を28日間投与した。各群を行動学的、組織学的に比較した。加えて、各血清IgG中のNF155抗体以外の抗マウス脳組織蛋白抗体をwestern blot assayにより検索した。【結果】CCPD、AN、HC血清IgG投与群 (各n=7) の行動解析では、投与day28において、CCPD血清IgG投与群のみで後肢歩調の拡大を認めた。各個体脳組織の免疫染色では、CCPD血清IgG投与群で、microglia marker Iba1の染色性と共局在するヒトIgG沈着を認めた。一方、他2群では同様の所見はなかった。NF155抗体吸収処理を加えたCCPD血清IgG投与個体の脳組織でも、microgliaへのヒトIgG沈着が確認された。Western blot assayでは、NF155の分子量に一致しない70~80 kDaおよび約40 kDaのマウス脳組織蛋白に対するCCPD血清IgGの反応を認め、AN、HC血清では同様の反応はなかった。【結論】髄腔内投与されたCCPD症例IgGは、NF155抗体非依存的にmicrogliaに沈着し、AN症例IgGと異なる病原性を示す。CCPD症例血清はAN症例血清と異なり、NF155抗体以外のIgG型抗脳組織蛋白抗体を含む。NF155抗体陽性症例における中枢神経病変の有無は、同抗体以外の抗中枢神経組織抗体の有無により規定される可能性がある。

Pj-095-2 当院で経験した抗NF155抗体陽性autoimmune nodopathy 6例の臨床的特徴

○今村美智恵、中原 圭一、植田 光晴
熊本大学大学院生命科学研究部 脳神経内科学講座

【目的】抗NF155抗体陽性autoimmune nodopathyは、若年発症、感覚性失調、振戦、下肢遠位の筋力低下が特徴的と報告されている。治療はIVIg抵抗性でステロイドが有効と報告されているが、ステロイド治療の効果が十分得られない症例も経験する。本研究の目的は、当院で経験した抗NF155抗体陽性autoimmune nodopathyの臨床的特徴や治療反応性をもとに難治例の特徴について明らかにすることである。【方法】2017年から2022年に当科へ入院し、抗NF155抗体陽性autoimmune nodopathyと診断された6名を対象とした。性別、発症年齢、先行感染、診断までの期間、初発症状、各種臨床症候、検査所見、治療方法、治療前後のmRS、経過などを後方視的に検討した。【結果】男性2例、女性4例、平均発症年齢17.8歳、先行感染ありは2例であった。発症から診断まで1年以上を要した症例は2例であった。初発症状はいずれも下肢から出現していた。姿勢時振戦、協調運動障害、下肢の表在覚低下、深部覚低下を5例で認めた。腱反射は下肢で消失が3例、四肢で消失が3例であった。歩行は4例でwide base、2例で起立不可であった。髄液蛋白の平均値は356.2 mg/dlであった。頭部MRIは4例で脳神経の腫大を認め、脊髄MRIでは全例で神経根の腫大を認めた。本症の確定診断が十分に全例でIVIgが施行されていた。4例でステロイドパルス療法、5例でステロイド内服、2例で血液浄化療法が行われ、2例とも治療前のmRSが4と高度の障害を認めていた。【結論】治療前の症状が重度であるや治療抵抗性になる場合が多く、早期診断が重要である可能性が示唆された。

Pj-095-3 Chronic Immune Sensorimotor Polyradiculopathyが考えられた52歳男性例

○畠 星羅、中根 俊成、林 俊行、片野 雄大、永山 寛、木村 和美
日本医科大学付属病院 脳神経内科

【目的】腹筋痙攣が先行し、免疫介在性の神経根を主体とした末梢神経障害を経験した例で報告する。【症例】52歳男性。起床時に左腹部膨隆と同部位の感覚鈍麻・じんじん感、左腰のズキズキとした痛みを自覚した。近医で腹部CTが撮像されたが異常なく帰宅された。しかし、その後右腹部膨隆も出現し、感覚鈍麻とじんじん感が右腹部にも広がり、その後Th4レベルとL1レベルまで広がった。同時に両腰背部のズキズキした痛みが増し、夜も眠れなくなった。前医で全脊椎MRIは異常なく、両側上腕のじんじん感も出現したため同日当院受診し、精査加療目的に入院した。体幹に皮疹なく、両側の腹筋痙攣を認めた。握力は23/22kg、両上肢近位遠位筋ともにMMT5程度の低下を認めた。腱反射は両上肢で消失、膝蓋腱反射は両側低下していた。Th8-L1領域に感覚鈍麻、じんじん感を認めた。髄液検査では単核球優位で細胞数50/ml、蛋白125mg/dlと上昇を認めた。VZVウイルスPCRは陰性、抗体価指数上昇を認めなかった。膠原病関連、悪性腫瘍は認めなかった。NCSでは上肢で遠位は正常であったが、F波の出現率低下を認めた。針筋電図ではTh12レベルの傍脊柱起立筋で急性脱神経所見を認めた。胸髄MRIで胸髄神経根腫大は認めなかった。Th8-L1領域に強く、C5領域まで広がるような広範な神経根を主体とする末梢神経障害が予想された。免疫介在性の異常を考慮し、ステロイドパルス3クール、大量免疫グロブリン投与を施行したところ、感覚障害、腹筋痙攣を含む筋力低下の改善を認めた。【結論】腹筋痙攣をきたす症例はVZV感染が多く報告されているが、本症例で感染は認めず、免疫介在性の異常を考えた。近年、Chronic Immune Sensorimotor Polyradiculopathy (CISMP) という概念が出現しており、CIDPに似た概念として浸透しつつある。本症例は胸髄レベルを主体としたCISMPである可能性が考えられ、腹筋痙攣を初発症状とした貴重な報告と考えた。

Pj-095-4 CANVASにおける運動神経・筋障害の検討

○小巻 奨吾¹、久保田 暁¹、前田 明子¹、北村明日香²、清水 潤³、大澤 一太¹、近藤 篤史¹、池村 雅子⁴、光武 明彦⁵、小玉 聡¹、アルマンズール アセム¹、松川 敬志¹、三井 純⁶、石浦 浩之^{1,7}、戸田 達史¹
¹ 東京大学医学部附属病院 脳神経内科、² 東京大学大学院医学系研究科神経内科学、³ 東京工科大学医療保険学部リハビリ科学、⁴ 東京大学医学部附属病院病理部、⁵ 国際医療福祉大学三田病院脳神経内科、⁶ 東京大学医学部附属病院プレジジョンメディスン神経学講座、⁷ 岡山大学病院脳神経内科

【目的】CANVAS(cerebellar ataxia with neuropathy and vestibular areflexia syndrome)は小脳性運動失調、両側前庭障害、末梢神経障害を3主徴とする疾患である。末梢神経障害は感覚神経に選択性が高いが、臨床的には線維束性収縮や筋萎縮、針筋電図で慢性神経原性変化を認めた症例などが報告されており、剖検例では脊髄前角の神経細胞脱層や前根の軸索腫脹を認めたとの報告がある。しかし運動神経・筋障害についての検討は少なく、病理所見を含め検討した。【方法】当院で経験したCANVASの入院症例4例について、臨床症状および電気生理所見、筋病理所見を検討した。【結果】4例中2例は男性であり診断時年齢は69歳から81歳、罹病期間は14年から50年と幅広く分布していた。小脳症状・感覚障害・前庭機能障害の3徴が揃っていたのは4例中3例であり、1例では感覚症のみであった。遺伝子検査では4症例とも両アレルでAAGGGリピートまたはACAGGリピートの伸長を認めた。神経所見としては全例で四肢遠位優位感覚障害を認める一方で線維束性収縮や筋萎縮を認めた症例はなかったが、1例で腱反射亢進および腸腰筋の筋力低下を認めており、3例で四肢腱反射の低下または消失を認めていた。神経伝導検査では全例全ての被検神経でSNAPの低下を認めている一方、CMAP・MCVには明らかな異常を認めなかった。筋病理学的評価は2例(1例は剖検例、1例は左短腓骨筋の生検例)で施行されており、いずれの症例でも群集萎縮やfiber type groupingなどの慢性神経原性変化を認めた。【結論】当院のCANVAS症例4例について神経・筋障害を比較検討した。神経伝導検査ではCMAPが保たれるが、筋病理所見では慢性神経原性変化を認めており、運動神経障害を示す所見と考えられた。CANVASにおいては、神経伝導検査で捉えられない運動神経障害が存在する可能性がある。

Pj-095-5 Facial diplegia and paresthesia (FDP) の治療の検討

○西村 和記、蛭谷 征弘、橋本 隆男
相澤病院 脳神経内科

【目的】Facial diplegia and paresthesia (FDP) は稀な神経疾患であり、Guillain-Barré症候群の亜型と考えられている。FDPはその希少性のため治療法は確立されていない。FDPに対する治療の有効性を明らかにするため、当院で経験したFDP患者2例を対象に治療経過を検討した。【方法】68歳女性と67歳男性の2症例について検討した。両症例とも感冒症状から数日後に重度の両側顔面神経麻痺を発症し、運動症状を伴わない深部腱反射の低下、下肢知覚障害、髄液中の蛋白細胞解離がみられた。2症例共に入院後免疫グロブリン療法 (IVIg) を投与開始した。その後の両症例の治療経過について検討した。【結果】診断時点で顔面神経麻痺の程度は両症例とも柳原法0点と所見上は同程度に重度であったが、治療初期に実施した顔面神経伝導検査では症例2が症例1に比較して遠位潜時はより延長し、筋活動電位は低下していた。髄液所見とMRIでの顔面神経所見に明らかな差はなかった。症例1は発症から6日後に、症例2は発症から9日後にIVIgを投与開始した。その後症例1は発症から1ヶ月で閉眼、閉口が可能になった一方で、症例2は麻痺が遷延し発症2ヶ月時点でプレドニソロン投与を開始したものの効果はみられず、閉眼に9ヶ月、閉口に1年6ヶ月を要した。【結論】FDPでは発症からできるだけ早期にIVIgを開始することでより良好な神経予後を得られる可能性がある。

Pj-096-1 V180I遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病の生存期間に影響する因子の検討

○岩崎 靖、赤木 明生、陸 雄一、曾根 淳、宮原 弘明、吉田 眞理
愛知医科大学 加齢医学研究所

【目的】V180I遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病(Creutzfeldt-Jakob disease; CJD)は、プリオン病の家族歴を認めない、高齢発症、進行が緩徐など特徴的な臨床所見を呈することが指摘されている。長期経過例が多いことも指摘されており、V180I遺伝性CJDの生存期間に影響する因子を検討した。【方法】当研究所で剖検および病理学的検索を行い、プロテアーゼ抵抗性PrPのウエスタンブロット解析、プリオン蛋白遺伝子解析にてV180I遺伝性CJDの確定例(defined)と診断した19例(男性3例、女性16例)を後方視的に検討し、全経過および患者の背景因子を統計学的に解析した。【結果】発症年齢は69歳から90歳(平均78.8歳)、全経過は6ヶ月から122ヶ月(平均46.3ヶ月)であった。男性の全経過は平均31.0ヶ月、女性の全経過は平均41.9ヶ月で、性別による全経過の有意差はなかった(p=0.14、Welch's t-test)。コドン129多型は15例がMet/Met、4例がMet/Val多型を有し、いずれの症例もVal多型はV180I変異と異なるアレルに存在した。Met/Met例の全経過は44.1ヶ月、Met/Val例は52.4ヶ月で、コドン129多型による全経過の有意差はなかった(p=0.69、Welch's t-test)。経管栄養が施行された症例は11例(経鼻8例、胃瘻3例)で全経過は68.1ヶ月、施行されなかった例は8例で全経過は16.3ヶ月であった。経管栄養施行例の方が未施行例よりも有意に長期延命していた(p<0.001、Welch's t-test)。死因は肺炎が7例(平均全経過27.9ヶ月)、衰弱死(自然死)が5例(平均全経過15.6ヶ月)、中枢性の呼吸不全が7例(平均全経過86.6ヶ月)であった。【結論】経管栄養の導入により長期経過を呈する例が多かったが、延命治療が施行されず比較的短い経過で衰弱死する例もあった。長期経過例では中枢性の呼吸不全で死亡する例が目立ち、経管栄養などの積極的な延命治療を行ってもV180I遺伝性CJDの生存期間には限界があることが示唆された。

Pj-096-2 当院における孤発性Creutzfeldt-Jakob病 8 剖検例の臨床病理学的検討

○伊藤 樹樹¹、安藤 孝志^{1,2}、渡邊はづき¹、後藤 洋二¹、真野 和夫¹、赤木 明生²、吉田 眞理²、岩崎 靖²
¹ 日本赤十字社愛知医療センター名古屋第一病院 脳神経内科、² 愛知医科大学 加齢医学研究所

【目的】本邦はプリオン病の剖検率が先進国としては低いことが問題とされている。本研究では当施設で病理解剖した孤発性Creutzfeldt-Jakob病(sCJD)を評価し、その臨床病理学的特徴を比較検討した。【方法】1999年11月から2021年7月に当科で臨床的にsCJDと診断し、かつ病理解剖を行った症例を診療記録や剖検記録を用いて後方視的に評価した。【結果】臨床的にsCJDと診断した13例のうち8例(男性3例、女性5例)で病理解剖が行われ、全例が病理学的にもsCJDに合致した。当施設の剖検率は61.5%だった。剖検した8例の発症年齢は中央値69歳(範囲 60-82歳)だった。初発症状は8例中4例が認知機能障害だったが、視覚異常、後頭部痛、右手の書字障害、右上肢痙攣で発症した症例が1例ずつ含まれていた。右上肢痙攣で発症した症例は初診時には局在関連てんかんが疑われていた。脳波は全例で周期性同期性放電を認めた。頭部MRIは4例で拡散強調像における大脳皮質の高信号を認め、2例は脳萎縮以外に異常がなく、2例は不明だった。発症から無動性無言に至るまでの経過は中央値2か月(範囲 2-6か月)、全経過の中央値は9.5か月(範囲 2-21か月)だった。長期生存例は経管栄養もしくは経静脈栄養が行われていた。脳重は中央値1020g(範囲 700-1200g)だった。プリオン蛋白遺伝子解析、Western blot解析は8例中7例で施行され、全例がParCh1分類でMM1型だった。病理所見は肉眼的には全例で大脳皮質の広範な萎縮を認め、長期生存例では海馬・脳幹の萎縮を伴う例がみられた。組織学的所見は、短期生存例は急性性海綿状脳症、長期生存例は全脳型に合致した。全経過20か月を超えた2例は橋核神経細胞の脱落や錐体路変性を認めた。【結論】当科におけるsCJDの剖検率は61.5%であり、本邦の中では比較的高いと考えられた。解析した7例全例がMM1型だったが、初発症状がやや非典型的であった症例が含まれており、病理解剖による確定診断の重要性が示唆された。

3日
一般演題
ポスター(日本語)

Pj-096-3 富士富士宮医療圏におけるCreutzfeldt-Jakob病の臨床的特徴

○高津 宏樹^{1,2}、去川 裕基²、高橋 麻葵²、河野 優²、佐藤 克也³、北本 哲之⁴
¹東京慈恵会医科大学 葛飾医療センター 脳神経内科、²富士市立中央病院 脳神経内科、³長崎大学医薬薬学総合研究科 運動障害リハビリテーション学講座、⁴東北大学大学院医学系研究科 病態神経学分野

【背景と目的】Creutzfeldt-Jakob病 (Creutzfeldt-Jakob disease; CJD) の発症率は人口100万人あたり年間1.2人と稀である。約75%が孤発性CJDで約20%が遺伝性CJDで占められている。CJDの発症に関して特定の地域での偏在性が指摘されている。今回当施設におけるCJDの臨床的特徴および経過を検討した。【方法】2017年01月から2022年4月まで当院に入院したCJD症例を対象とした。診断に関しては、孤発性CJDはWHO診断基準のほぼ確実例とし、遺伝性CJDは臨床症状及びプリオン蛋白遺伝子 (prion protein gene: PRNP) の変異を有するものとした。後視的に臨床的特徴(年齢、男女比、臨床症状、検査所見)を集積した。また孤発性CJDと遺伝性CJDとの臨床所見の比較検討を行った。【結果】対象は11人(年齢中央値74歳、女性3人)で、うち7人(64%)が遺伝性CJD患者であった。PRNP変異はE200Kが5例、V180Iが1例、M232Rが1例であった。家系図での遺伝を確認できたのはE200Kの1家系・2症例であり、その内1例はE219K多型を有するものであった。富士及び富士宮市の出生患者は11人中9人であった。初発症状で多く認められたのは金銭管理、交通手段、電話及び洗濯などの手段的日常生動作の障害であった。患者の36%では初診時に自発語なく、45%は独歩受診であった。初発症状から無動無言に至るまでは中央値2.5ヶ月であった。11例中10例の死亡が確認され、10例が当院初診時から12ヶ月(中央値: 3.5ヶ月)の間に死亡した。孤発性CJDと遺伝性CJDの臨床症状に有意な差は認められなかった。【結論】当院でのCJD症例は遺伝性CJDが多く、特にE200K例が多かった。富士富士宮医療圏において遺伝性CJDの地域集積性があると考えられ、更なる疫学調査が望まれる。

Pj-096-4 脳剖検で診断がついたMM2 視床型孤発性クワイツフェルト・ヤコブ病症例

○本田 和弘¹、高尾 昌樹^{2,3}、安田 真人⁴、櫻井 透⁵、澁谷 和幹⁶、桑原 聡⁴、北本 哲之⁶、齋藤裕美子¹、國分さゆり¹、石川 愛¹、磯瀬沙希里¹、武田 貴裕¹、新井 公人¹、伊藤喜美子¹
¹国立病院機構千葉東病院 脳神経内科、²国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター病院臨床検査部 総合内科、³公益財団法人脳血管研究所美原記念病院、⁴千葉大学大学院医学研究科 脳神経内科学、⁵医療法人社団明康会 かない内科、⁶東北大学大学院医学系研究科 病態神経学分野

【目的】生前診断が困難で、脳剖検にて診断がついたMM2視床型クワイツフェルト・ヤコブ病(CJD)症例を供覧する。【方法】症例は40代女性。初発症状は眼瞼下垂、複視、呂律不良。2ヶ月後から嚥下困難も出現し、重症筋無力症が疑われ大病院で精査したが診断が支持しなかった。寡動を認め、ドパミントランスポートシンチングラフィーにて両側取り込み低下を認めた。発症3ヶ月後からふらつき歩行、4ヶ月後から音に対する驚愕反応が顕著となった。眼瞼下垂、下顎振戦、嚥下障害、寡動、姿勢反射障害、深部腱反射亢進、指鼻試験で軽度失調が認められた。MMSEは25点で、軽度の認知機能低下も示唆された。脳MRI、脳波は異常なかったが、脳血流シンチングラフィーにて両側視床の血流低下を認めた。自己免疫性脳症を考へステロイドパルス療法を施行したが効果はなかった。各種自己抗体も陰性。LTPにも反応しなかった。発症7ヶ月で当院へ転院後、CJDに関する髄液や遺伝子検査結果が陰性と判明。発症9ヶ月後のMMSEは23点。12ヶ月後も簡単な指示に従えたが、嚥下障害のため胃瘻造設を要した。筋生検にてミトコンドリア病は否定。16ヶ月までは介助歩行可能だったが、17ヶ月から傾倒、呻吟、顔面のジストニアが出現。27ヶ月までは時々返事が出来たが、32ヶ月から顔面、体幹にミオクローヌス出現。呻吟が著明になり、経皮的酸素飽和度の低下を認めた。肺炎にて発症33ヶ月後に死亡。他院で剖検となった。【結果】病理診断は孤発性CJD MM2視床型。大脳にも散在する病変を認め、沈着パターンはシナプス型が主体で典型的なperivascular patternや小脳のOplaque-like depositを認めなかった。【結論】孤発性CJD MM2視床型の臨床診断は困難である。後方視的に脳血流シンチングラフィーでの視床での血流低下が診断の手がかりと考えられた。

Pj-096-5 当院にけるプリオン病 44 例の臨床・遺伝・病理学的検討

○石川 愛¹、小出 瑞穂¹、高尾 昌樹^{2,3}、北本 哲之⁴、齋藤裕美子¹、國分さゆり¹、磯瀬沙希里¹、武田 貴裕¹、伊藤喜美子¹、新井 公人¹、本田 和弘¹
¹国立病院機構千葉東病院 脳神経内科、²国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター 臨床検査部、³美原記念病院、⁴東北大学大学院医学系研究科 病態神経学分野

【目的・方法】10年間(2012-2022年)に当院を受診・入院したプリオン病44例(ほぼ確定、確定)の臨床・遺伝・病理学的検討を行った。臨床経過は第1期に倦怠感、ふらつき、めまい、活動性の低下、視覚異常、抑うつなど非特異的症候を認め、第2期に認知機能障害が急速に進行し、第3期に無言無動症状になるとされる。初発症状を1期と2期で分類し検討を行った。【結果】男性21例、女性23例、平均発症年齢74歳であった。遺伝性プリオン病12例(V180I 9例、M232R 1例、insertion 1例、GSS 1例)、孤発性プリオン病30例。insertionは96塩基4-オクタペプチドリビート変異で今までに報告のないものであった。死亡36症例中21例(58%)に解剖を行い、孤発性のうちMM2C: 11例、MM2M: 1例、MM2C: 1例、MV: 1例であった。MM2Cでは小脳病変が軽い病理を呈した。臨床経過では症状出現から病院受診まで平均約3か月経過し、診断確定までに平均2.4か所の病院を受診していた。孤発性クワイツフェルトヤコブ病(sCJD)のうち、初発症状がふらつきや視覚障害(第1期)が13例、認知症の進行(第2期)は17例で、初発症状が1期の群は平均67歳と若年で、4例(30%)が髄液t-tau陰性であった。初発症状が2期の群は平均75歳と高齢であった。GSSを除く遺伝性クワイツフェルトヤコブ病(gCJD)では発症年齢平均81歳と高齢で10例(90%)が認知症の進行の発症であった。【考察】遺伝子検査・病理解剖により、これまでに報告のないinsertionや小脳病変が軽いMM2Cなどの珍しい症例もあり、遺伝子診断や病理解剖の重要性が示された。臨床経過では症状出現から病院初診まで数か月の期間を要し、初発症状が第2期症状の群は高齢が多く、高齢者では病期第1期を見逃している可能性があり注意が必要である。

Pj-096-6 MRI拡散強調画像で両側視床高信号を呈したプリオン病の2症例

○岸田 日帯¹、國井美紗子²、多田美紀子²、林 紀子¹、木村 活生¹、宮地 洋輔²、東山 雄一²、土井 宏²、竹内 英之²、上田 直久¹、児矢野 繁²、北本 哲之⁴、田中 章景¹
¹横浜市立大学附属市民総合医療センター 脳神経内科、²横浜市立大学医学部 神経内科・脳卒中科、³横浜南共済病院 脳神経内科、⁴東北大学大学院医学系研究科 病態神経学分野

【目的】プリオン病の診断には脳MRI拡散強調画像検査(MRI-DWI)が有用である。通常、大脳皮質・基底核に高信号域を認めるが、今回、両側視床に異常信号を認めたプリオン病剖検2症例を呈示する。【方法】プリオン病2症例の臨床経過、非典型的脳MRI-DWI画像、病理所見を示す。【結果】①死亡時61歳女性。X年4月から失調症状が進行し8月に起立歩行不能、構音障害、認知症、ミオクローヌスを認めた。脳MRI-DWIで大脳基底核・視床内側に高信号域がみられ、髄液14-3-3蛋白陰性、結tau蛋白陽性、脳波では周期性特異的鋭波結合(PSWCs)陰性、プリオン蛋白(PrP)遺伝子検査ではE200K変異、129MV、219EE多型だった。X+1年3月に死亡(全経過11か月)、剖検能組織のWesternblot(WB)でtype intermediateと少量のtype 2プリオンを認め、遺伝性CJD、E200K変異と確定診断した。②死亡時76歳男性。Y年10月(71歳)よりふらつき、構音障害が継続に進行した。Y+1年6月(72歳)、HDS-R 30点、脳MRI-DWI検査で両側視床高信号域を認めた。Y+2年9月、小脳失調が出現し、HDS-R 22点、髄液検査では14-3-3・結tau蛋白、RT-QUICとも陰性、脳波でPSWCs陰性であった。PrP遺伝子検査では変異なく、129MV、219EE多型だった。Y+3年11月に歩行不能、発語困難となり経管栄養を開始した。Y+5年6月腹膜炎で死亡(全経過4年8ヶ月)した。WBでtype2プリオンを少量認め、孤発性CJD、MM2C(sv+lv)と確定診断した。【結論】非典型的脳MRI-DWI画像を呈する認知症の場合は、プリオン病を疑って脳脊髄液検査、プリオン蛋白遺伝子検査を行うとともに、病理解剖を施行し診断を明らかにすることが重要である。

Pj-097-1 脊髄梗塞における筋梗塞の合併は稀ではない

○野崎 洋明、高橋 真実、木村 嘉克、福本 淳貴、青山あずさ、坂田 佑輔、徳村万季子、関谷可奈子、鳥谷部真史、他田 正義、佐藤 晶、五十嵐修一
新潟市民病院 脳神経内科

【目的】筋梗塞を合併した脊髄梗塞の既報例はごく少数であり、その頻度や臨床的特徴は明らかになっていない。本研究では、自施設での脊髄梗塞例における筋梗塞の合併頻度とその臨床的特徴を明らかにすることを目的とした。【方法】2010年1月1日から2022年9月30日までに当院で脊髄梗塞と診断された入院患者について、診療録を用いた後方視的検討を行った。まず、Zalewskiらの基準を用いて診断を再考し、probableあるいはdefiniteであった48例について、年齢、性別、大動脈疾患や心房細動の有無、血管病危険因子(高血圧、糖尿病、脂質異常症、喫煙、大酒)、検体検査データ、画像検査データを抽出した。次に、48例のうち、神経症状の発症から7日以内に血清CKが測定されていた40例について、分節動脈により灌流される筋のMRI拡散強調画像での高信号変化、またはガドリニウム造影効果を呈した場合に筋梗塞と判定した。【結果】40例中5例(10.7%)に筋梗塞の合併を認めた。筋梗塞合併5例と筋梗塞非合併35例の2群間で、年齢、性別、大動脈疾患の合併率、心房細動の合併率、各血管病危険因子の合併率に有意差を認めなかった。筋梗塞合併例の年齢の中央値は59歳(31~85歳)、男女比は4:1、血清CKの中央値は512 U/L(215~4281 U/L)であった。4例で血清CKが増加していたが、1例では正常上限に留まっていた。筋梗塞の部位は全て脊柱起立筋であり、脊髄梗塞の部位は全例でTh6椎体レベルより尾側に位置していた。病因は2例で大動脈瘤周術期、1例で分節動脈の解離、2例で不明であった。【結論】脊髄梗塞における筋梗塞の合併は稀ではない。下部胸髄より遠位部の脊髄梗塞では、他の部位よりも筋梗塞の合併頻度が高い可能性がある。脊柱起立筋の筋梗塞も脊髄梗塞を支持する重要な所見である。

Pj-097-2 神経救急の現場におけるヘッドセットEEGを用いた迅速脳波検査

○浅野 剛平¹、寶珠山 稔²、布施純史郎¹、柳澤 哲朗¹、鈴木絵理佳¹、加藤 智之¹、野原 太陽¹、荒木 周¹、両角 佐織¹、安井 敬三¹
¹日赤愛知医療センター名古屋第二病院 脳神経内科、²名古屋大学大学院医学系研究科 総合保健学専攻

【はじめに】非痙攣性てんかん重積発作(NCSE: non-convulsive status epilepticus)はてんかん重積の20-30%を占める。意識障害のみを呈するNCSEでは脳波検査前に診断を確定することは難しく、抗てんかん薬による治療開始が遅れ、非可逆的な後遺症を残す場合がある。近年NCSEの検出に有用なデジタル脳波や持続脳波モニタリングの活用がなされるようになり、装着が簡易なため救急外来でのヘッドセットEEG(HS-EEG)の使用が期待された。【方法・結果】2019年にHS-EEGを緊急脳波検査の用途で導入。NCSEが鑑別となる意識障害の患者132例(男68例、女64例、平均年齢64歳)に主に救急外来で医師が装着した。132例のうち、15例(11%)でNCSEと診断できた。HS-EEGの判読に当たり、NCSEの典型例およびNCSEと鑑別を要する他疾患の典型例のHS-EEG所見を提示する。また頭部の動きによるアーチファクトや電極ジェル短絡による脳波平坦化などHS-EEG特有のアーチファクトについて検討する。【考察】HS-EEGは、脳波非専門医によって装着、計測がなされる場合がほとんどである一方、HS-EEGの結果に基づく治療方針の決定は救急外来で求められるため、アーチファクトを除外してHS-EEGを判読することが必要となる。【結論】NCSEかどうか判別が困難な場合もあり、今後の検討を要するが、まずはHS-EEG判読アルゴリズムを作成することでNCSEの治療開始を遅らせないよう、救急・集中治療医などにも活用してもらえることを目指す。

Pj-097-3 一酸化炭素中毒の急性期重症度と遅発性脳症発症の関係

○鈴木 康弘、狩野 允芳、兒島 辰哉、高森 元子、吉井 仁
静岡済生会総合病院 脳神経内科

【目的】一酸化炭素中毒の遅発性脳症発症の予測に使えるパラメーターを検討する。【方法】過去17年間に当院に受診した一酸化炭素中毒者158例のうち、発症6週間後まで追跡した65人の医療記録を後方視的に分析した。61例には急性期に高気圧酸素治療が行われた。15例が遅発性脳症を発症した(症状が回復した後発症の間欠型が6例、9例は不完全に回復中、症状が増悪した)。50例は発症しなかった。評価項目を説明変数、遅発性脳症発症の有無を応答変数として、単変量および多変量ロジスティック回帰分析を行った。説明・応答両変数の関係の強さの指標としてLikelihood Ratio Test値を用いた。【結果】遅発性脳症発症と関係の強いパラメーターは、血中CKやLDHのピーク時の値、急性期にいったん歩行可能になるまでの日数、自殺か事故か、来院時のCK値、急性期のMRIの拡散強調画像での異常の有無、などだった。2変数を組み合わせ、ピークCK値+歩行可能になるまでの日数×40というスコアで1600をcutoffとすると、100%の感度と82%の特異度で遅発性脳症発症を予測できた。さらに施行した高気圧酸素治療の回数もパラメーターに加え、ピークCK値+歩行可能になるまでの日数×40-高気圧酸素治療回数×200というスコアで2000をcutoffとすると、93%の感度、92%の特異度で遅発性脳症発症を予測できた。【結論】急性期に歩行可能になるまでの日数を含めた計算式は、遅発性脳症発症の予測に利用できる。

Pj-097-4 神経学的異常が遷延する軽度外傷性脳損傷における臨床所見と血清・髄液サイトカイン

○野口 悠、永田 龍世、野妻 智嗣、松浦 英治、高嶋 博
鹿児島大学病院 脳神経内科

【目的】軽度外傷性脳損傷mild traumatic brain injury (mTBI)は外部からの物理的な力により、頭部に力学的エネルギーが加わる結果生じる急性の脳損傷であり、受傷30分以上経過した後のGCSが13-15であることを満たした上で、神経学的異常を呈する概念である。頭部の画像異常はなく、それらの大半が短期間で軽快する一方で、一部の症例では受傷後6ヶ月以降まで神経学的異常が遷延することが知られている。神経学的異常が遷延したmTBIにおける臨床所見の特徴と、血清・髄液中のサイトカインの関与を明らかにする。【方法】2016年4月から2022年8月までに当科に入院した症例から抽出した38例を対象とした。臨床所見は入院時点での情報と重症度Glasgow Outcome Scale (GOSE)を用いて、GOSE 8-5の軽症群(23例)とGOSE 4-1の重症群(15例)に分けた。また髄液検査を施行した症例では、入院後の血清・髄液サイトカインを測定した。サイトカインの測定にはMILLIPLEX® マルチプレックスアッセイキットを使用した。解析にはクラスター分析とGraph Pad Prism 9を用いた統計解析を行った。【結果】対象38例のうち男性が9例、女性が29例。受傷時の平均年齢が35.0(±15.4)歳、入院時の平均年齢が40.2(±15.1)歳、発症から入院までの平均期間が54.3(±72.1)ヶ月であった。運動障害が94.6%、感覚障害が89.2%、自律神経症状が76.3%に認められた。受傷機転を軽症群と重症群と比較したところ、統計上の有意差はなかった。mTBI群とdisease control群でサイトカインを比較したところ、血清サイトカインの解析ではIL-1β、IL-Ra、IL-6、IL-7、IL-8、G-CSF、IFN-α2、MIP-1β、VEGF-Aが有意に上昇していた(p<0.05)。髄液サイトカインの解析ではEotaxin、G-CSFが有意に上昇していた(p<0.05)。【結論】神経学的異常が遷延するmTBIにおいて、重症度と受傷機転との関連性は認められず、血清・髄液中の炎症性サイトカインが上昇していた。

Pj-097-5 神経救急疾患における髄液中IL-6 測定の意義

○沼 宗一郎¹、今井 啓輔¹、山田 丈弘¹、崔 聡²、長 正訓¹、田中 義大¹、猪俣 徹也²、上田 凌大³、加藤 拓真⁴
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国立病院機構舞鶴医療センター脳神経内科、⁴済生会滋賀県病院 脳神経内科

【目的】髄液中のIL-6値(CSF-IL6)は中枢感染性疾患や自己免疫疾患で上昇する。三次救急病院である当院では神経救急疾患を疑った場合は積極的にCSF-IL6を測定している。神経救急疾患におけるCSF-IL6を測定する意義を明らかにする。【方法】2021年11月から2022年10月までに当施設を救急受診もしくは入院中に発症した神経救急疾患疑い(急速進行性の頭痛、意識障害、神経脱着症状など)に対してCSF-IL6を測定した連続例を対象とした。フォローアップ目的の測定例は除外した。実際に神経疾患と診断された症例(N群)と多臓器疾患と診断された症例(O群)の二群に分類し、両群間でCSF-IL6とともに、その他の背景因子を比較した。さらにN群を自己免疫性疾患(A群)、感染性疾患(I群)、それ以外の疾患(S群)の3群に分類し各因子を比較した。【結果】対象は全体で99例あり、N群70例(髄膜炎21例、脳炎8例、てんかん8例、その他例33例)、O群29例(全身感染症15例、その他14例)であった。背景因子としてN群/O群にて、年齢中央値は61歳/68歳、男性は35例/18例であった。髄液の細胞数は9個/5個、蛋白は51/44 mg/dL、CSF-IL6は19.2/14.1pg/mL(p=0.17)であった。N群中のA群/I群/S群では、年齢中央値は51歳/58歳/74歳、男性は6例/9例/20例、髄液中の細胞数は8個/138個/3個、髄液中の蛋白は50.93/41 mg/dL、CSF-IL6は29.3/203.7/10.5 pg/mLであった。【結論】神経救急疾患例では多臓器疾患例(半数が全身感染症)と比較し、髄液中の細胞数と蛋白値とともに、CSF-IL6が高値となる傾向がみられ、神経疾患診断例の中でもI群でそれらが顕著であった。神経救急疾患疑い例におけるCSF-IL6の測定は感染症を含めた中枢神経疾患とそれ以外の疾患の鑑別の一助となる可能性があるが、その意義については今後の症例集積で明らかにしていく必要がある。

Pj-097-6 呼吸不全を契機に診断された神経筋疾患の後方視的検討

○林 康文、谷藤 秀一、眞山 英徳、堤内 路子、崎山 快夫
自治医科大学さいたま医療センター

【目的】神経筋疾患が未診断のまま症状が進行し、呼吸不全で救急搬送される症例はしばしば見られる。当センターにて経験した、上記のような経過の症例について、臨床経過・検査所見を後方視的に検討した。【方法】2019年から2022年までに、初発症状から半年以上経過後に呼吸不全をきっかけとして当センターへ搬送された患者の中で、救急治療中に気管挿管となり、その後難治性の神経筋疾患を指摘された4例の臨床的所見を検討した。【結果】4例が対象となり、男性が3名、女性が1名であった。それぞれの疾患は壊死性ミオパチー、多系統萎縮症、重症筋無力症、先天性ミオパチー疑いであり、脱力や呼吸苦といった初発症状出現から最長で半年、最長で10年以上にかけ症状が徐々に進行した。3例では経過中に医療機関を受診しており、残り1例の先天性ミオパチー疑いの症例は同胞が顔症で他院にて精査されていたが、患者には情報共有されず未受診であった。2例では感染を契機に、それ以外では自然経過で呼吸不全へと陥ったことで当センターへ救急搬送され、緊急気管挿管となった。いずれの症例も気管切開が行われ、内2例では退院時までに呼吸器を離脱できなかった。4例とも治療に対する反応性は乏しく、以降も症状の進行が予想された。【結論】いずれの疾患についても症状が増悪したことで呼吸不全へと陥り、本人の意思決定の無いまま人工呼吸器管理となっている。患者が疾患について正しく判断し意思決定を事前に行うために、初発の時点で適切な機関へと紹介されるよう、各医療機関や市井に対する神経筋疾患の啓発が重要である。

Pj-098-1 Aマーカー測定キットの精度の検討

○山本 諒¹、清水聡一郎¹、竹野下尚仁¹、稲川 雄太¹、石井 賢二²、佐藤 友彦¹、深澤 雷太¹
¹東京医科大学病院 高齢総合医学分野、²東京都健康長寿医療センター研究所 神経画像研究チーム

【目的】認知症診療におけるAT(N)分類のAマーカーを自施設で測定し、日常診療に用いる意義について検討した。【方法】当科外来を受診し、診断目的に各種通常検査に加え、髄液バイオマーカー、アミロイドPET(11C-PiB)を施行した47例を対象とした。髄液検体の採取直後に診断目的でSRLに髄液中Aβ42、Aβ42/Aβ40の測定を依頼した。臨床応用目的に凍結保存していた検体を富士レリオのAβ測定キットを用いて測定した。髄液測定キットでは試薬として富士レリオの「ルミバルスβ-アミロイド1-42」[ルミバルスβ-アミロイド1-40]を用いた。アミロイドPETは都立健康長寿医療センターに依頼し、AIBL(Australian Imaging Biomarker & Lifestyle Flagship Study of Ageing)によるCentiloidを用いた。アミロイドPET陽性群をAD連続体としてAD群、陰性群をnon-AD群と分類した。2群を分類するのに最適な髄液Aβ42、Aβ42/Aβ40のROC解析を用いたカットオフの設定と、SRLと自施設でのデータの比較を行い、自施設での測定の有用性について検討した。【結果】まずは自施設とSRLでのAβ42のデータの比較を行った。AD群では相関係数0.761、non-AD群では0.816であった。Aβ42/40ではAD群で相関係数0.904、non-AD群では0.816であった。次に自施設で測定したAβ42、Aβ42/40でそれぞれROC解析を行い、cut off値を求めたところ、Aβ42で555pg/mL、Aβ42/40で0.078であった。【結論】自施設でのAマーカー測定ではSRLの結果と高い相関関係にあり、日常診療における診断目的には有用になりうると考えられた。

Pj-098-2 髄液細胞数と髄液インターロイキン6の上昇に解離を生じた症例についての検討

○水谷 佳祐、瀬古 健人、宇佐美寿彦、加納 裕也、丹野 雄平、高田 幸児
豊田市民病院 脳神経内科

【目的】髄液インターロイキン6(IL-6)は感染症をはじめ様々な炎症性疾患で重要な役割を果たすことが知られている。一般的に髄液中のIL-6も炎症等の病態を反映して髄液細胞数と共に上昇するが、一部で髄液細胞数と髄液IL-6の値に解離を認める例がある。今回我々は髄液細胞数が正常でIL-6のみ上昇を認めた症例について検討を行った。【方法】2017年4月1日~2022年10月31日に当院を受診した症例のうち、髄液IL-6を測定し髄液細胞数が正常の症例について検討を行った。【結果】髄液検査でIL-6の上昇を伴った92例のうち、髄液細胞数が5個/μl以下だった30例を対象とした。疾患の内訳は、てんかん発作10例、脳血管障害5例、ギランバレー症候群2例、脳アミロイドアンギオパチー関連炎症2例、ウイルス感染症疑い2例、neuropsychiatric SLE (NPSLE) 1例、転移性脳腫瘍1例、真菌性髄膜炎1例、肥厚性硬膜炎1例、神経ベーチェット1例、抗LGI-1抗体陽性辺縁系脳炎1例、多発性硬化症1例、可逆性後頭葉白質脳症1例、特発性脊髄炎1例だった。てんかん発作や脳血管障害では病型毎にばらつきはあるがそれ以外の髄液IL-6は平均579.6pg/ml、364.2pg/mlであり、抗LGI-1抗体陽性辺縁系脳炎(112pg/ml)、神経ベーチェット(102pg/ml)と共に比較的高値を示した。一方でギランバレー症候群(8.1pg/ml、17.3pg/ml)やNPSLE(8pg/ml)、脳アミロイドアンギオパチー関連炎症(26.2pg/ml、51.7pg/ml)では髄液IL-6の上昇は比較的低値であった。また30症例のうち17例では髄液蛋白も正常で、てんかん発作の3例とNPSLEの1例では髄液蛋白・頭部MRI共に異常を認めなかった。【結論】少数例の検討だが脳血管障害やてんかん発作の他、自己免疫性疾患や感染症でも髄液細胞数が正常で髄液IL-6が高値を呈する例を認めた。また一部の症例では髄液蛋白や画像検査でも異常を認めず、神経疾患の可能性を見逃さないために髄液IL-6の測定が有用となる症例があると考えられた。

3日
一般演題
ポスター
(日本語)

Pj-098-3 COVID-19感染後の血小板機能亢進の遷延

Pj-098-4 withdrawn

○奈良 典子、上村 直哉、松永 祐己、天野 悠、齊藤 麻美、
山本 良央、工藤 洋祐、桔梗 英幸、山本 正博、城倉 健
横浜市立脳卒中・神経脊椎センター 神経内科

【背景】COVID-19患者の脳梗塞発症率は罹患後1年経過しても高いことが報告されている。機序としてCOVID-19感染に関連する凝固能亢進や血小板凝集能亢進が推定されているが、血小板凝集能は、測定が複雑なために、COVID-19感染急性期から慢性期まで連続して解析した研究は極めて少ない。【目的】簡易かつ迅速に血小板凝集能を評価できる血液自動分析装置を使用し、COVID-19患者の血小板凝集能を急性期から慢性期まで経時的に解析した。【方法】2021年3月から2021年10月に当院に入院したCOVID-19患者連続63名を対象とした前向き観察研究を行った。入院1日目、5日目、10日目、40日目(±5日)に血液サンプルを採取し、全自動血液分析装置(セルダイサファイア、アボット社)のスキヤッタグラム上の血小板凝集塊を4段階評価することで、簡易に血小板凝集能を評価した。【結果】対象患者の平均年齢は52.6±15.5歳で、男性が61.9%を占めた。入院1、5、10日目の急性期における血小板凝集塊の出現率は42.6%、72.9%、72.7%であり、レベル2以上の易凝集性は凝集塊陽性者の7.7、44.2、55.0%に認めた。さらに、炎症マーカーが正常化している入院40日目の慢性期においても、患者の69.2%に血小板凝集塊が残存し、レベル2以上の易凝集性は凝集塊陽性者の66.7%に及んだ。【結論】COVID-19患者では、炎症反応と乖離して慢性期においても血小板凝集能が亢進し続けている。こうした特異的な血小板凝集能亢進の遷延は、COVID-19罹患後の血栓症リスクの一役を担っている可能性がある。

3日

Pj-098-5 脳生検症例における診断と予後についての後方視的検討

○木崎 利哉¹、石黒 敬信¹、棗田 学³、大石 誠³、柿田 明美²、
藤井 幸彦²、小野寺 理¹、金澤 雅人¹
¹新潟大学脳研究所 脳神経内科、²新潟大学脳研究所 病理学分野、
³新潟大学脳研究所 脳神経外科

【目的】症状進行性で脳実質の占拠性病変を認め、診断確定目的に脳生検が考慮されるが、侵襲性や後遺症のリスクの面から、必要性を十分に検討する必要がある。本研究では、当科が関わった脳生検実施例における診断や治療、予後を検討することを目的とした。【方法】2018年4月1日から2022年3月31日の間に当院に入院し、当科が診断及び治療に関わった症例を検索した。脳生検が実施された症例を抽出し、術前診断、病理結果、治療及び予後について後方視的に検討した。【結果】入院総数2126例中8例が該当した。術前に疑われていた疾患は悪性腫瘍、脱髄性疾患、感染症のいずれかであり、7例で中枢神経系原発悪性リンパ腫(primary central nervous system lymphoma: PCNSL)が鑑別に挙げられていた。血液検査では、LDHは中央値198U/L(122-385U/L)、可溶性IL-2受容体は中央値460U/mL(246-1797U/mL)であった。脳生検により確定診断がついた例は3例であり、進行性多巣性白質脳症2例、PCNSL(びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫)1例であった。確定診断に至らなかった5例は、非特異的な炎症や脱髄の所見が認められた。そのうち4例はステロイドによる治療介入が行われ、いずれも治療反応性が得られた。診療録で経過を追跡できた範囲では、4例中1例で生検2年後に原発性滲出性リンパ腫を発症していたが、他の3例は増悪を認めなかった。脳生検に伴う合併症は、8例中1例で出血による貧血が認められたが輸血により改善をみた。神経学的な後遺症は全ての症例で認められなかった。【結論】当科が関わる脳生検実施症例ではPCNSLは常に鑑別に挙がるが、診断に至る例は少ない。しかし、確定診断に至らずとも、治療方向性が定まり、treatableな病態については予後が期待できることが多い。

一般演題
ポスター
(日本語)

Pe-001-1 Vertebral artery tortuosity on magnetic resonance imaging/angiography and vascular risk factors

○Takayuki Katayama¹, Kae Takahashi¹, Osamu Yahara¹, Kenji Kuroda², Takashi Kimura², Jun Sawada³, Yasuyuki Fukuda⁴, Shin-ichi Kawasaki⁴
¹Department of Neurology, Asahikawa City Hospital, Japan, ²Department of Neurology, Asahikawa Medical Center, Japan, ³Department of Neurology, Asahikawa Medical University Hospital, Japan, ⁴Department of Radiology, Asahikawa City Hospital, Japan

[Objective] We aimed to investigate the relationships between extracranial vertebral artery (VA) tortuosity and risk factors among the residents of Asahikawa, northeast Japan. [Methods] We retrospectively surveyed the participants of "brain dock" medical brain checkups, involving magnetic resonance imaging and angiography. We measured VA tortuosity, and risk factors were evaluated based on medical interviews, questionnaires, and medical records. [Results] We enrolled 659 participants in this study. VA tortuosity was significantly correlated with age (odds ratio [OR] 1.067, 95% confidence interval [CI] 1.040-1.094, $p < 0.001$) and smoking history (OR 1.674, 95% CI 1.039-2.696, $p = 0.034$) and was more marked in females than males (OR in males 0.479, 95% CI 0.298-0.771, $p = 0.002$). [Conclusions] VA tortuosity was correlated with age and smoking history, and was more marked in females than males.

Pe-001-3 In-hospital ischemic stroke treated with mechanical thrombectomy

○Masahiko Ichijo, Yoshiki Sakurai, Natsuki Nakatani, Shuho Fujiki, Toshiyuki Watanabe, Tomoyuki Kamata
 Department of neurology, Musashino Red Cross Hospital, Japan

[Objective] Although in-hospital ischemic stroke (IHS) accounts for approximately 2-17% of all ischemic stroke cases, the usefulness of mechanical thrombectomy (MT) for IHS is unclear. The purpose of this study was to evaluate the effectiveness of MT for IHS, to identify issues, and to formulate future countermeasures. [Methods] Patients who underwent MT from January 2020 to July 2022 were included. Patients transported from other hospitals were excluded. We compared time-related parameters and clinical indicators between IHS and community-onset stroke (COS) who underwent mechanical thrombectomy. [Results] 12 cases of IHS and 57 cases of COS were enrolled. There were no significant differences in patient backgrounds including age, NIHSS at presentation, and the percentage of patients treated with thrombolytic therapy. In IHS, compared with COS, the time from discovery to imaging (82 minutes [35.5-253.75] vs. 36 [24.5-53], $P=0.021$) and the time from imaging to cath lab entry (69 [64-110.75] vs. 58 [46.5-66], $P=0.044$) were significantly delayed. Time from cath lab entry to puncture and time from puncture to reperfusion and percent of TIC12b/3 (7/12 vs. 47/57, $P=0.12$) were not significantly different between the two groups. [Conclusion] This study suggests that stroke symptom recognition and knowledge of ischemic stroke should be improved in high-risk departments. Because of the high frequency of IHS, management needs to be organized as in the case of COS.

Pe-001-5 Prevalence of cerebral small vessel disease in Adult Japanese Patients with Fabry

○Jun Sawada¹, Nana Suzuki¹, Hikaru Kamiya¹, Tomohiro Uemura¹, Shiori Kikuchi¹, Tsukasa Saito¹, Takaaki Sawada², Kimitoshi Nakamura², Naoki Nakagawa²
¹Department of Neurology, Asahikawa Medical University Hospital, Japan, ²Department of Pediatrics, Kumamoto University, Japan

[Objective] Fabry disease (FD) is a hereditary lysosomal storage disease that presents with various neurological symptoms including stroke at a young age. Cerebral small vessel disease (SVD) is well-characterized with MRI manifestations including a combination of lacunar infarcts, white matter hyperintensities, enlarged perivascular spaces, and cerebral microbleeds. Limited information is currently available on the prevalence of SVD in Japanese patients with FD. Therefore, we herein examined the characteristics of SVD in adult Japanese patients with FD. [Methods] We reviewed neurological symptoms and brain MRI findings in the medical records of sixteen adult Japanese patients with FD diagnosed by a gene analysis of the α -galactosidase gene. [Results] Thirteen out of sixteen patients with FD presented with the following neurological symptoms: hypohidrosis ($n=8$), acroparesthesia ($n=7$), headache ($n=6$) [migraine ($n=4$)], cerebral infarction ($n=3$), psychiatric symptoms ($n=2$), and epilepsy ($n=2$). All patients showed cardiac involvement, and ten patients had renal involvement. Upon brain MRI, two patients presented with lacunar infarction, six with periventricular hyperintensity, ten with deep white matter hyperintensity, and fifteen with enlarged perivascular space. Two out of ten patients had microbleeds. Cerebral SVD tended to appear more frequently in correlation with the severity of clinical features associated with FD. [Conclusions] Patients with FD frequently showed SVD findings on brain MRI. SVD may correlation with the severity of FD clinical symptoms.

Pe-001-2 Blood viscosity in ischemic stroke: association with small vessel disease and intraarterial signal

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

[Objective] Blood viscosity (BV) is an important determinant of local flow characteristics. BV is also related to the small vessel endothelial function and thrombogenesis. However, the associations between BV, cerebral small vessel disease (SVD), and embolism remain unclear. We aimed to verify these associations in acute ischemic stroke patients. [Methods] Consecutive ischemic stroke patients were screened. Inclusion criteria were: 1) onset to door time within 7 days; 2) able to obtain MRI with DWI, T2, FLAIR, and SWI; and 3) able to calculate BV as follows, hematocrit-derived BV at high shear rate (300 sec^{-1}) = $1.4175 + 5.878 \cdot \text{Ht} - 12.98 \cdot \text{Ht}^2 + 31.964 \cdot \text{Ht}^3$ (Ht = Hematocrit at admission/100). First, we assessed whether BV could be associated with high total SVD score defined as 2 or more. Second, we assessed whether BV could be associated with intraarterial signal on FLAIR. All the binominal logistic regression analyses were adjusted by sex, age, atrial fibrillation, hypertension, diabetes mellitus, and dyslipidemia. [Results] We screened 2,112 consecutive ischemic stroke patients, including 1,752 (71%) male, median age 69 years). Of all, 1,091 patients (62%) showed high total SVD score, and 584 patients (33%) demonstrated intraarterial signal. First, BV was independently associated with high total SVD score (OR 0.777, 95% CI 0.637-0.947, $p = 0.012$). Second, BV was also independently associated with intraarterial signal (OR 0.701, 95% CI 0.582-0.845, $p < 0.001$). [Conclusions] Lower BV were related to both severe SVD and intraarterial signal which is a sign of embolism.

Pe-001-4 Adverse neurological events and stroke-like syndrome after COVID-19 vaccination

○Kongkiat Kulkarntrakorn, Wikawee Sirisuk, Wasithep Limvorapitak, Praween Lolekha, Kanthida Methaset, Thammasat University, Thailand

[Objectives] To describe neurological adverse events following immunizations (AEFIs) and stroke-like syndrome associated with immune stress related response (ISRR) after COVID-19 vaccination. Characteristics of ISRR were compared to minor ischemic stroke patients during the same period. [Methods] During March to September 2021, we collected data of participants aged ≥ 18 years who received COVID-19 vaccine and developed AEFIs from one large vaccination center. Data of neurological AEFIs patients and minor ischemic stroke patients were collected from hospital electronic medical record. [Results] COVID-19 vaccine were administered at TUVF for 245,799 doses. AEFIs were reported in 129,652 instances (52.6%). ChAdOx-1 nCoV-19 viral vector vaccine has the most frequent occurrence of AEFIs (58.0%), and neurological AEFIs (12.6%). ISRR was diagnosed in 107 from 119 patients who had neurological AEFIs (89.9%) and all patients who has follow-up data showed clinical improvement. In comparison with minor ischemic stroke, ISRR patients had significantly less ataxia, facial weakness, weakness of arm/leg and speech disturbances ($P < 0.001$). [Conclusion] The incidence of neurological AEFIs after COVID-19 vaccination was much higher in ChAdOx-1 nCoV-19 vaccine (12.6%) than inactivated vaccine (6.2%) and mRNA vaccine (7.5%). However, most neurological AEFIs were ISRR, had mild severity and resolved within 30 days. Stroke-like symptoms occurred less than patients with minor ischemic stroke.

Pe-002-1 Living arrangements and education duration associated with regular hospital attendance in MCI or AD

○Yasuyuki Honjo^{1,2,3,4}, Ippei Kawasaki¹, Kuniaki Nagai¹, Shun Harada¹, Noriyuki Ogawa¹
¹Kyoto Kaisei Hospital, Japan, ²Kyoto Miniren Asukai Hospital, Japan, ³Kyoto Narabigaoka Hospital, Japan, ⁴Department of Occupational Therapy, Faculty of Health Sciences, Kyoto Tachibana University, Japan

[Aim] Keeping regular hospital visits can be difficult for older patients with cognitive impairment. This study investigated the relationship between individual factors of patients with MCI or AD and their regular attendance at hospital appointments. [Methods] New outpatients with MCI or AD ($N=550$) at five clinics were divided into two groups according to whether or not they regularly attended all scheduled appointments for the next 6 months. Cognitive function was assessed using the HDS-R and MMSE. We then compared these scores according to attendance. Next, we classified patients into four groups according to AD severity and analyzed the relationship between AD stage and attendance. We also compared attendance according to whether clinics were located in Kyoto City or nearby satellite cities. [Results] Living with family was significantly associated with regular attendance. Approximately half of patients who lived alone did not regularly attend appointments. Longer duration of education was also significantly associated with regular attendance. Patients with mild or moderate AD attended appointments more regularly than patients with MCI or moderate-to-severe AD. Cognitive function was significantly better, and there was a significantly higher proportion of patients with MCI or AD at first visit, among patients living in Kyoto City than among those in satellite cities. [Conclusions] Living arrangements and duration of education are important factors in attending regular treatment appointments.

Pe-002-2 Investigate cerebrospinal fluid volumes to evaluate idiopathic normal pressure hydrocephalus

○Hongliang Li, Yan Xing, Chunyan Liu, Hong Tai, Qiong Yang
Department of Neurology, Aviation General Hospital, Beijing, 100012, China, Japan

Objective: Idiopathic normal pressure hydrocephalus (INPH) is a potentially reversible syndrome characterized by complex symptoms, difficulty in diagnosis and lack of detailed clinical description. To design a method to measure the actual amount of hydrocephalus in patients with INPH and to evaluate normal pressure hydrocephalus. **Methods:** 67 patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus (INPH), 32 Alzheimer's disease (AD) patients and 30 healthy control (HC) subjects were included. All subjects underwent 3D T1-weighted MRI. Statistical parametric mapping 12 was used for preprocessing images, statistical analysis, and voxel-based morphometric gray matter (GM) volume, white matter (WM) volume, and cerebrospinal fluid (CSF) volume analysis. Pearson's correlation analysis and Bonferroni's statistic corrected one-way ANOVA were used to determine the relationship among demographic variables. **Results:** The INPH patients had higher Evans index (EI) and lower callosal angle (CA) compared to the AD patients and HCs. Compare to the HCs, the AD and INPH patients has significantly less GM and WM. The INPH patients accumulated large amounts of CSF volume ratio in their brains compared to the other groups. The CSF volume ratio was positively correlated with EI and negatively with CA in all 3 groups. **Conclusion:** Intracranial CSF ratio was strongly correlated with traditional image biomarkers of EI and CA. Idiopathic normal pressure hydrocephalus can be accurately assessed by measuring intracranial CSF, and provide a method for distinguishing INPH from AD also.

Pe-002-3 The diagnostic accuracy of Dat image and MIBG scintigraphy in dementia with Lewy bodies

○Zhihui Tang^{1,2}, Shigeki Hirano^{1,2}, Yume Koizumi^{1,2}, Michiko Izumi^{1,2}, Yoshihisa Kitayama^{1,2}, Hiroki Mukai^{1,2}, Takashi Uno^{1,2}, Satoshi Kuwabara^{1,2}
¹ Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Japan, ² Department of Diagnostic Radiology and Radiation Oncology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Japan

<Purpose> In clinical diagnosis, DAT image and MIBG scintigraphy can be effectively used to assist in the diagnosis of patients with DLB, but only one of them is performed in consideration of the physical and economical burden on patients. The purpose of this study was to evaluate the diagnostic accuracy of the DAT image and MIBG in DLB subjects who underwent both scans. **<Method>** We performed retrospective demographic analysis and clinical status on those who fulfilled fourth Report of the DLB Consortium criteria for probable DLB. Patients with probable DLB (n =67; 26 female, 41 male) who underwent both DAT image and MIBG scintigraphy were enrolled. [The criteria for diagnosis of abnormality. DAT view with <-2.0, Smart MIBG with heart-to-mediastinum ration < 2.20 in delayed image and washout ratio> 35%] The sensitivity and positivity rate of Dat Scan and MIBG were calculated. Moreover, the effect of cholinesterase inhibitors on cognitive function, and levodopa on motor function were propelled. **<Results>** In 115 DLB, male were predominant (58.3%), the average age of onset was 74.6 years old (SD=6.8). MMSE total score was 21.6 (SD=5.6). In terms of the core clinical features, cognitive fluctuation was present in 63.5%, parkinsonism in 82.6%, visual hallucinations in 57.4%, and RBD in 40% of DLB patients. The sensitivity of DAT and MIBG was 77.5% and 64.3%. The positivity rate of DAT and MIBG was 77.6% and 64.2%. **<Conclusion>** In stand-alone diagnostic means, the diagnostic accuracy of DAT image was slightly higher than that of MIBG in the diagnosis of DLB.

Pe-002-4 Cluster analysis of Neuropsychiatric Symptoms and relation with 18F FC119S PET in AD

○Yong Tae Kwak¹, Youngsoo Yang²
¹ Department of Neurology, Hyoja Geriatric Hospital, Korea, ² Department of Neurology, Soonchunhyang University College of Medicine, Cheonan Hospital, Cheonan, Korea

Purpose: Neuropsychiatric symptoms of dementia affect the majority of patients with Alzheimer's disease (AD), and result in a greater cognitive and functional impairment. We designed this study to explore the followings: 1) to examine the frequency and types of neuropsychiatric symptoms 2) to detect clustered-groups in the domains of the Korean-Neuropsychiatric Inventory (K-NPI) 3) to examine relationship between the newly defined groups and the qualitatively defined anatomical regional locations of amyloid burden. **Method:** Descriptive and cluster analyses of the 12 K-NPI domains were done in 143 psychoactive medication free AD patients who underwent an ¹⁸F-FC119S PET scan between March 2019 to February 2022. After clustering these domains, these clustered-group of patients were compared with the regional amyloid depositions. **Results:** The mean Korean-Mini Mental Status Examination (K-MMSE), Clinical Dementia Rating (CDR) scale, and K-NPI scores were 19.7, 0.13, and 19.1, respectively. According to cluster analysis, four major clusters were identified. These groups are compared with ¹⁸F-FC119S PET scan topography. **Conclusion:** This study identified the clustered-domains for K-NPI, and showed regional amyloid deposition difference according to these groups in study subjects. This attempt may clarify the complex and bizarre behavioral and will help to understand the pathophysiology of various neuropsychiatric symptoms seen in AD.

Pe-002-5 withdrawn**Pe-003-1** High neocortical tau PET signal in the absence of amyloid beta

○Hitoshi Shinotoh^{1,2}, Kenji Tagai¹, Kiwamu Matsuoka¹, Hironobu Endo¹, Kousei Hirata¹, Keisuke Takahata¹, Yuko Kataoka¹, Naomi Kokubo¹, Takahiko Tokuda¹, Harutsugu Tatebe¹, Yuhei Takado¹, Kazunori Kawamura³, Ming-rong Zhang³, Takeshi Ikeuchi¹, Hitoshi Shimada^{1,5}, Makoto Higuchi¹
¹ Department of Functional Brain Imaging, Institute for Quantum Medical Science, National Institutes for Quantum Science and Technology (QST), Japan, ² Neurology Clinic Chiba, Japan, ³ Department of Advanced Nuclear Medicine Sciences, QST, Japan, ⁴ Department of Molecular Genetics, Brain Research Institute, University of Niigata, Japan, ⁵ Center for Integrated Human Brain Science, Brain Research Institute, University of Niigata, Japan

[Objective] Neocortical 3-repeat/4-repeat tau aggregates are rarely observed in the absence of amyloid beta (amyloid). We report three cases with negative amyloid but high neocortical tau PET signal. **[Methods]** Thirty-seven patients with probable Alzheimer's disease (AD), 32 patients with mild cognitive impairment (MCI), and 97 healthy volunteers underwent tau (¹⁸F-florolotau) and amyloid (¹¹C-PIB) PET at QST. Centiloid < 20 was defined as negative amyloid. The presence of neocortical tau aggregates was defined quantitatively and visually. **[Results]** Thirty-five patients had high neocortical tau PET signal in a pattern consistent with Braak tau stages 5 to 6. Most (32/35) patients were amyloid positive but three (one MCI and two probable AD) patients were amyloid negative. The three patients with typical AD patterns of tau PET signal did not have diabetes mellitus, a history of head trauma or a family history of dementia. **[Conclusion]** A few patients have high neocortical tau aggregates without amyloid.

Pe-003-2 Mitochondrial dysfunction is associated with cognitive decline in Alzheimer's disease

○Tatsuhiko Terada^{1,2,3}, Joseph Therriault³, Takashi Matsudaira^{1,2,3}, Tomoyasu Bunai¹, Hirotsugu Takashima^{1,2}, Takashi Odo², Norihiko Kawaguchi², Yasukiyo Araki², Tomokazu Obi², Hideo Taukada¹, Pedro Rosa-neto³, Yasuomi Ouchi¹
¹ Department of Biofunctional Imaging, Preeminent Medical Photonics Education & Research Center, Hamamatsu University School of Medicine, Japan, ² Department of Neurology, Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders, Japan, ³ McGill University Research Centre for Studies in Aging, Japan, ⁴ Hamamatsu Photonics KK, Japan

[Objective] In addition to the amyloid and tau, mitochondrial dysfunction is observed in Alzheimer's disease (AD). However, it remains unclear how mitochondrial dysfunction is associated with cognitive decline and AD pathology. The purpose of this study is to investigate the association between mitochondrial complex I dysfunction and neuropsychological assessment or neurodegeneration in AD using PET. **[Methods]** Thirty two amyloid and tau positive AD patients (CDR 0.5 or 1) underwent MRI (brain atrophy) and series of PET with [¹⁸F]BCPP-EF (mitochondrial complex I), [¹¹C]PIB (amyloid deposition) and [¹⁸F]FDG (glucose metabolism). Neuropsychological assessment is comprised the MMSE, WMSR-logical memory, and FAB. Local associations among these biomarkers were evaluated with voxel-based regressions models. **[Results]** [¹⁸F]BCPP-EF SUVR was significantly lower in the medial temporal area. MMSE correlated with [¹⁸F]BCPP-EF SUVR in parahippocampus, anterior cingulate, and lateral temporal cortex. In the parahippocampus, [¹⁸F]BCPP-EF SUVR was associated with WMSR. Association with FAB was observed in the frontal area and caudate. Furthermore, reduced [¹⁸F]BCPP-EF SUVR were associated with reduced [¹⁸F]FDG SUVR in the widespread area, gray matter volume reduction in the parahippocampus, but not [¹¹C]PIB SUVR. **[Conclusions]** Mitochondrial dysfunction was present even at an early stage of AD, and associated with domain-specific cognitive decline. The association between mitochondrial dysfunction and AD pathology indicated mitochondrial dysfunction underlies neurodegeneration in AD.

Pe-003-3 CSF biomarkers in non-AD control subjects in the presence of statins, a preliminary study

○Yasushi Tomidokoro, Kazuhiro Ishii

Dept. of Neurology, Institute of Medicine, University of Tsukuba, Japan

Objective Previous studies have shown that statins reduce $A\beta$ production *in vitro* and suppress $A\beta$ deposition in rodent models depending on age and duration of treatment. Dose-dependent effects of statins on CSF biomarkers were analyzed to investigate whether statins could be safe, low-cost anti- $A\beta$ drug candidates in preclinical or even before preclinical stages of Alzheimer's disease (AD). **Methods** CSF data obtained from non-AD control neurological disorder subjects in former studies were retrospectively analyzed to compare $A\beta$ 1-42/ $A\beta$ 1-40 ratio, p-tau and total tau against the dosage of statins. Cases demonstrating high level of p-tau were excluded so that only cases categorized into A-/T- in ATN system were studied. Some cases were excluded because the dosage of statin was not present in the medical records. **Results** Cases taking atorvastatin (N=4; ages 61-82 years) showed a positive correlation between dose and $A\beta$ 1-42/ $A\beta$ 1-40 ratio ($r^2=0.93$, $p=0.036$). No negative correlations were observed between dose and p-tau ($r^2=0.56$, $p=0.25$), and between dose and total tau ($r^2=0.64$, $p=0.20$). There were not statistically significant positive or negative associations among cases taking pravastatin (N=5; ages 63-87 years) or rosuvastatin (N=10; ages 55-78 years). Four patients received the same dose of pitavastatin and were excluded from the analysis. **Conclusion** Our preliminary data raised the possibility that atorvastatin suppresses $A\beta$ accumulation at pre- or very early stages of the AD continuum. A larger number of cases is needed to confirm the protective effect of atorvastatin.

Pe-003-4 CSF and serum Galectin-3 in Alzheimer's disease○Kazuya Goto^{1,2}, Akira Kuzuya², Yuji Fukushima¹, Wataru Akahata¹, Yasuto Tanabe^{1,2}, Ryosuke Takahashi², Ryuji Ueno^{1,3}¹ Kyoto University Graduate School of Medicine, Department of Regulation of Neurocognitive Disorders, Japan, ² Kyoto University Graduate School of Medicine, Department of Neurology, Japan, ³ Cyn-K, LLC, USA

[Background & Objective] Alzheimer's disease (AD) is the major cause of dementia and neuroinflammation is related to the pathomechanism of AD. Galectin-3 is known to be a pro-inflammatory regulator and it is recently reported that cerebrospinal fluid (CSF) and serum galectin-3 increased in AD patients. In this study, we examined CSF and serum galectin-3 in AD and non-AD patients in our institute. **[Methods]** Thirteen AD patients and eleven non-AD patients were enrolled. Diagnosis of AD was confirmed based on NIA/AA AD criteria and CSF AD biomarkers. CSF and serum galectin-3 were measured by ELISA kit. **[Results]** Levels of CSF galectin-3 in AD group were slightly high but not significant compared to ones in non-AD group. On the other hand, levels of serum galectin-3 in AD group didn't increase compared to non-AD group. **[Conclusions]** This is a pilot study and more samples are required, but our data may implicate that only CSF galectin-3 increased in AD.

Pe-003-5 Estimates of Amyloid abnormalities across the Alzheimer Disease Clinical Spectrum in Japan○Akitoshi Takeda¹, Minatani Shinobu¹, Willemijn J Jansen², Julie Oomens², Yoshiaki Itoh¹¹ Department of Neurology Osaka Metropolitan University, Japan,² Department of Psychiatry and Neuropsychology, Maastricht University, Japan

Background: Cerebral amyloid aggregation is a characteristic histopathological event in Alzheimer disease (AD), the occurrence of which can be detected by biomarkers in cerebrospinal fluid (CSF) and on positron emission tomography (PET) scans. **Objective:** To examine the prevalence of amyloid abnormality in individuals with clinical AD dementia and cognitively normal controls. **Methods:** We analyzed the pooled data of 60 participants who underwent ¹⁸F-PiB-PET and ¹⁸F-FDG-PET at our hospital, of whom 16 had normal cognition (70.50 ± 12.92 years; 9 men, 7 women), and 44 had clinical AD dementia (69.82 ± 9.78 years; 26 men, 18 women). Thirty patients with AD dementia further underwent CSF testing to measure CSF p-tau and $A\beta$. We estimated the positivity and concordance rates of PiB-PET and FDG-PET in AD dementias, and estimated the concordance rates of PiB-PET and spinal fluid p-Tau and $A\beta$. The positivity rate of PiB-PET was also evaluated in the normal cognition group. This study was conducted as part of the Amyloid Biomarker study. **Results:** The number of patients who tested positive for PiB-PET and FDG-PET in the AD dementia group was 36 (81.8%) and 15 (62.5%), respectively. In AD dementia, detection of amyloid abnormalities with PET-base was similar to that with CSF-base. Consistent with the global results, in the normal cognition group, PiB-PET was positive in 3 patients (18.8%). **Conclusion:** The CSF- and PET-based estimates were similar for those with clinical AD dementia. Among persons with normal cognition, PiB-PET positivity appeared to be less than 20%.

Pe-003-6 withdrawn**Pe-004-1** Clinical profile of early drug-naïve Parkinson's disease aged ≥ 80 years at diagnosis○Keiko Hatano¹, Ryoji Goto², Masanori Kurihara¹, Ryoko Ihara¹, Mana Higashihara¹, Yasushi Nishina¹, Masashi Kameyama³, Kazutomi Kanemaru¹, Atsushi Iwata¹¹ Department of Neurology, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital and Institute of Gerontology, Japan, ² Department of Neurology, the University of Tokyo hospital, Japan, ³ Department of Diagnostic Radiology, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital and Institute of Gerontology, Japan

Objective: To reveal the clinical profile of early drug-naïve Parkinson's disease (PD) aged ≥ 80 years at diagnosis, because it has been scarcely reported. **Methods:** PD patients (UKPDSBB) who had been diagnosed from 2020 to 2022 and whose duration of parkinsonism was < 5 years were retrospectively evaluated. Depending on the age at diagnosis, patients were divided into a group aged ≥ 80 years and a control group aged < 80 years. The following data were obtained before treatment: sex, duration of parkinsonism, presence of each parkinsonism (bradykinesia, rest tremor, rigidity, recurrent falls, or gait freezing or festination), scores of Hoehn-Yahr and UPDRS III, presence of non-motor symptoms, CVR-R, presence of orthostatic hypotension, cerebrospinal fluid (CSF) levels of t-tau, p-tau, $A\beta$ 42, HVA, and 5-HIAA, early and delay H/M ratios and washout rate in ¹²³I-MIBG scintigraphy, average SBR in ¹²³I-Ioflupane SPECT, education years, scores of MMSE, FAB, and GDS, and presence of dementia. **Results:** Nineteen patients were included in the group aged ≥ 80 years (age (median (IQR): 84 (82-86))), and 48 patients were included in the control group (age: 74 (69-78)). Statistically, all the data investigated were not significantly different between the two groups. **Conclusion:** The clinical profile of early PD aged ≥ 80 years at diagnosis did not show a significant difference compared to the control group.

Pe-004-2 Update on Perry disease in Japan: Analysis of long-term survivors and genetic counseling○Takayasu Mishima¹, Shinsuke Fujioka¹, Akihiro Watanabe², Aki Kuratomi³, Hiroyuki Honda⁴, Naokazu Sasagasako², Yoshio Tsuboi¹¹ Department of Neurology, Fukuoka University Hospital, Japan,² Department of Neurology, National Hospital Organization Omuta National Hospital, Japan, ³ Department of Neurology, National Hospital Organization Kumamoto Minami National Hospital, Japan, ⁴ Department of

Neuropathology, Graduate School of Medical Sciences, Japan

Objective: Perry disease (Perry syndrome) is a rare autosomal dominant disorder clinically characterized by parkinsonism with depression, apathy, weight loss, and respiratory symptoms. Five families in Japan have been identified as having the disease. Except for the Omuta family (p.F52L) with slow progression, which included one long-term case, the disease duration is approximately 5 years, and there are no reports of long-term follow-up or long-term survival. To date, no genetic counseling has been provided for this disease. In this study, we report additional cases of long-term Perry disease and the genetic counseling we initiated. **Methods:** We evaluated data obtained from a multicenter survey of patients of Japanese origin with suspected Perry disease, who visited neurology departments in Japan from January 2017 to October 2022. **Results:** We identified two cases of long-term survival (>5 years) with tracheostomy invasive ventilation (TIV) in the Fukuoka 1 family (p.G71A). Genetic counseling was also conducted in the Fukuoka 1 family (p.G71A) and the Omuta family (p.F52L). **Conclusions:** TIV is an important factor in long-term survival in Perry disease. In addition, since Perry disease is an adult-onset and severe hereditary disorder, it is necessary to enhance genetic counseling.

Pe-004-3 A randomized study investigating the efficacy of elobixibat in Parkinson's disease; CONST-PD

○Taku Hatano¹, Genko Oyama¹, Kotaro Ogaki², Yasushi Shimo³, Noriko Nishikawa¹, Taiji Tsunemi¹, Nobutaka Hattori¹, CONST-PD investigators^{1,2,3}

¹Department of Neurology, Juntendo University Faculty of Medicine, Japan, ²Department of Neurology, Juntendo Urayasu Hospital, Japan, ³Department of Neurology, Juntendo Nerima Hospital, Japan

Background Constipation is the high prevalence of autonomic dysfunction in patients with Parkinson's disease (PD). We hypothesized that erobixibat would be suitable as the treatment option for constipation due to PD. **Objective** To elucidate the effectiveness of erobixibat for the treatment of constipation in PD patients. **Methods** This study enrolled patients with clinically established PD and consisted of 2-week observation and 4-week treatment periods. Patients were allocated to either the elobixibat or placebo group. The efficacy was assessed by the changes in daily spontaneous bowel movements (SBM) frequency and stool form, QOL surveillance, safety information, and use of drugs, including the investigational drugs, dopamine and its equivalents, and rescue medicine. **Results** Seventy-seven patients, including 38 in elobixibat and 39 in the placebo group, were enrolled. Thirty-seven each completed the study. SBM frequency per week significantly increased from 4.2 ± 2.6 at baseline to 5.9 ± 3.2 at Week 4 in the elobixibat group ($p=0.008$) but not in the placebo group (from 4.5 ± 2.7 to 5.3 ± 3.5 ; $p=0.09$). Subgroup analyses showed that stool form was improved by elobixibat, accompanying an improvement in patients' satisfaction scores of JPAC-QOL. **Discussion** Elobixibat might be effective for chronic constipation in patients with PD. However, the robustness of the drug's effectiveness is limited when compared with the placebo group. **Conclusion** This class I evidence provides that elobixibat might be a possible therapeutic option for chronic constipation in PD.

Pe-004-5 Longitudinal Study of Psychiatric Symptoms in PD Patients Associated with the COVID-19 Pandemic

○Fukiko Kitani-morii^{1,2}, Takashi Kasai¹, Kanako Menjo¹, Takuma Ohmichi¹, Makiko Shinomoto¹, Yuzo Fujino¹, Toshiki Mizuno¹

¹Department of Neurology, Kyoto Prefectural University of Medicine, Japan, ²Department of Molecular Pathobiology of Brain Diseases, Kyoto Prefectural University of Medicine, Japan

Objective: To determine the influence of prolonged COVID-19 pandemic on the psychiatric symptoms of Parkinson's disease (PD) patients. **Methods:** Ambulatory PD patients were assessed longitudinally for depression (PHQ-9, the cutoff value was 10), anxiety (GAD-7, cutoff 7), insomnia (ISI-J, cutoff 15), and MDS-UPDRS part 2 using paper questionnaires. Controls were family members of PD patients. **Results:** A total of 5 surveys were conducted between May 2020 and May 2022. At baseline, 39 PD patients and 32 controls participated. The mean age was 72 years in the PD group and 66 in the control, and the mean MDS-UPDRS part 2 score for the PD group was 16. Seven patients dropped out (1 withdrew consent, 2 died, and 4 had worsening general condition), and the mean MDS-UPDRS part 2 score increased progressively from 16 in the first study to 22 in the fifth study, but the difference was not statistically significant. In the PD group, anxiety and insomnia scores tended to worsen from 2020 to 2021, but both showed improvement after 2021. Depression continued to worsen in the PD group, although it did not reach statistical significance (median PHQ-9 score increased from 7 in the first study to 10 in the fifth ($p=0.77$)). **Conclusion:** Social recommendations for behavioral restrictions related to COVID-19 in the study area ended in March 2022, and the improvement in anxiety and insomnia in PD patients may reflect the social situation. On the other hand, depression showed an exacerbation trend in the PD group, which may reflect motor symptom, considering the increase in MDS-UPDRS part 2.

Pe-005-1 Calcium-calmodulin-calcineurin signaling modulates alpha-synuclein transmission

○Jun Ueda, Norihito Uemura, Ishimoto Tomoyuki, Taguchi Tomoyuki, Sawamura Masanori, Nakanishi Etsuro, Ikuno Masashi, Matsuzawa Shuichi, Yamakado Hodaka, Ryoosuke Takahashi
Department of Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine, Japan

[Objective] The intercellular transmission of pathogenic proteins plays a crucial role in the progression of neurodegenerative diseases. Previous research has shown that the neuronal uptake of such proteins is activity-dependent; however, the detailed mechanisms underlying activity-dependent α -synuclein transmission in Parkinson's disease remain unclear. To examine whether α -synuclein transmission is affected by Ca^{2+} -calmodulin-calcineurin signaling in cultured cells and mouse models of Parkinson's disease. **[Methods]** Mouse primary hippocampal neurons ($N = 6$) were used to examine the effects of the modulation of Ca^{2+} -calmodulin-calcineurin signaling on the neuronal uptake of α -synuclein preformed fibrils. The effects of modulating Ca^{2+} -calmodulin-calcineurin signaling on the development of α -synuclein pathology were examined using a mouse model injected with α -synuclein preformed fibrils ($N = 7$). **[Results]** Modulation of Ca^{2+} -calmodulin-calcineurin signaling by inhibiting voltage-gated Ca^{2+} channels, calmodulin, and calcineurin blocked the neuronal uptake of α -synuclein preformed fibrils via macropinocytosis. Different subtypes of voltage-gated Ca^{2+} channel differentially contributed to the neuronal uptake of α -synuclein preformed fibrils. In wild-type mice inoculated with α -synuclein preformed fibrils, we found that inhibiting calcineurin ameliorated the development of α -synuclein pathology. **[Conclusion]** Our data suggest that Ca^{2+} -calmodulin-calcineurin signaling modulates α -synuclein transmission and has a potential as a therapeutic target for Parkinson's disease.

Pe-004-4 Lumboperitoneal shunt surgery on iNPH comorbid with Parkinson's disease (LPS-PD study)

○Taiji Tsunemi¹, Tomoyo Shimada¹, Anri Hattori¹, Madoka Nakajima², Nobutaka Hattori¹

¹Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine, Japan, ²Department of Neurosurgery, Juntendo University School of Medicine, Japan

[Objective] Parkinson's disease (PD) concomitantly presents in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH) and affects its clinical features. DAT scan is useful for the detection of comorbid PD. Importantly, our retrospective analysis showed that lumboperitoneal shunt (LPS) surgery improved the disease courses including prognosis in patients with iNPH+PD. In this study, we tried to confirm the effect of LPS surgery on iNPH+PD by the anterospective, multi-site, randomized controlled study (LPSPD study). **[Methods]** From May 2021, according to the criteria, we started to recruit patients with PD comorbid with iNPH (iNPH+PD), who were randomly divided into two groups. LPS surgery was conducted immediately after establishing the diagnosis in one group (Group1), and three months after in the other group (Group2). We conducted a clinical assessment using our test battery and brain MRI and SPECT at certain time points. **[Results]** We have recruited 26 patients with iNPH+PD till September 2022. Twelve patients were included in the Group1, and 20 patients were included in Group2. The gender, average age, and scores of Hoehn & Yahr and MMSE were not statistically different between groups. No significant surgery-related abnormal effects have been observed. **[Conclusions]** We have succeeded to start the study. We will keep recruiting participants till May 2023.

Pe-004-6 Identifying biomarkers associated with mild cognitive impairment in Parkinson Disease

○Deng Xiao¹, Yilin Ning², Seyed Ehsan Saffari^{1,2}, Eng-king Tan^{1,3}, Nan Liu², Louis Cs Tan^{1,3}

¹National Neuroscience Institute, Singapore, ²Centre for Quantitative Medicine, Duke-NUS Medical School, Singapore, ³Duke-NUS Medical School, Singapore

Objectives: 1) To prioritise the important variables associated with mild cognitive impairment (MCI) in Parkinson's Disease (PD); 2) To explore new blood biomarkers related to PD-MCI. **Methods:** Shapley variable importance cloud (ShapleyVIC)-assisted variable selection was used to identify a subset of variables from 41 variables potentially associated with PD-MCI in a cross-sectional study. Backward selection was used to further identify the variables that associated with PD-MCI. Relative risk was used to quantify the association of final predictors and PD-MCI in the final multivariable log-binomial regression model. **Results:** Among 41 variables analysed, 22 variables were identified as significantly important variables associated with PD-MCI and 8 variables were subsequently selected in the final model, indicating shorter education year, history of hypertension, higher MDS-UPDRS motor score, higher levels of TG, APOA1, and SNCA rs6826785 non-carrier were associated with increased risk of PD-MCI ($p<0.05$). **Conclusions:** Our study highlighted the strong association between TG, APOA1, SNCA rs6826785 and PD-MCI by machine learning approach. Screening and management of high TG and ApoA1 levels might help prevent the cognitive impairment in early PD patients. SNCA rs6826785 could be a novel therapeutic target for PD-MCI. ShapleyVIC-assisted variable selection is a novel and robust alternative to traditional approaches for future clinical study to prioritize the variables of interests.

Pe-005-2 Phenotype-based classification of idiopathic Parkinson's disease derived iPSCs and its application

○Akihiro Yamaguchi^{1,2}, Kei-ichi Ishikawa^{1,2,3,4}, Shinji Saiki², Nobutaka Hattori^{2,3,4}, Wado Akamatsu¹

¹Center for Genomic and Regenerative Medicine, Juntendo University Graduate School of Medicine, Japan, ²Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine, Japan, ³Department of Research and Development for Organoids, Juntendo University School of Medicine, Japan, ⁴Neurodegenerative Disorders Collaborative Laboratory, RIKEN Center for Brain Science, Japan

[Objective] Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disease caused by the loss of midbrain dopaminergic neurons, but the clinical manifestations and pathological mechanisms are heterogeneous. Identifying the subtypes of PD based on pathophysiology is critical to developing a more efficient personalized care approach. To address this issue, we tried subtyping PD by analyzing the phenotype of neurons derived from idiopathic PD patient-derived iPSCs. **[Methods]** We performed cluster analysis of iPSC-derived dopaminergic neurons from more than 50 patients with idiopathic PD based on multiple cell phenotypes, and analyzed their clinical characteristics and drug responsiveness. **[Results]** We detected statistically significant differences, especially in the groups with significant cellular vulnerability and impaired mitochondrial clearance, and were able to discriminate clusters with high accuracy (AUC0.83) by using the clinical phenotypes. Furthermore, the *in vitro* phenotypic recovery effects of candidate compounds differed among the groups. **[Conclusions]** Subtyping based on the cellular phenotypes may be useful in the development of disease-modifying drugs with which clinical characteristics and cellular phenotypes are associated.

Pe-005-3 The characterization of iPSC derived-blood brain barrier (iBBB)○Tomoyo Shimada¹, Taiji Tsunemi¹, Asako Yoroiwaka¹, Yukio Takeshita², Takashi Kanda², Nobutaka Hattori^{1,3}¹Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine, Japan, ²Department of Neurology and Clinical Neuroscience, Yamaguchi University Graduate School of Medicine, Japan, ³Neurodegenerative Disorders Collaborative Laboratory, RIKEN Center for Brain Science, Japan

[Introduction] Parkinson's disease (PD) is pathologically characterized by the accumulation of alpha-synuclein (α -syn), the critical component of Lewy bodies/neurites. The pathological and experimental studies have revealed that phosphorylated α -syn aggregates initially accumulate in the peripheral tissues and then spread into the central nervous system (CNS), and vice versa. The blood-brain barrier (BBB) is a barrier for α -syn propagation in either direction. To explore the role of BBB in developing PD, we set to establish the BBB model using induced pluripotent stem cells (iPSCs). [Methods] We differentiated blood vascular endothelial cells (BECs), pericytes, and astrocytes from iPSCs generated from normal individuals. After confirming the successful differentiation by immunocytochemistry, we constructed iPSC-derived BBB (iBBB) and analyzed it structurally and functionally. [Results] iBBB contained a single layer of squamous endothelial cells, which showed a higher value in transepithelial electrical resistance (TEER) than BECs monolayer ($n = 3$, $p < 0.0005$), suggesting iBBB had a more substantial barrier function. In addition, the apparent permeability of dextran showed size dependency. The permeability of transferrin, which was significantly higher than that of the same size dextran, was decreased by a dynamin inhibitor ($n = 4$, $p < 0.05$), demonstrating carrier-mediated and active transport. [Conclusion] We succeeded in generating iBBB which has similar characteristics to the conventional cell-culture-based BBB models.

Pe-005-5 withdrawn**Pe-005-4** Studying Asian-related LRRK2 risk variants in the patient iPSC-derived neurons○Bin Xiao¹, Eng King Tan^{1,2}¹National Neuroscience Institute, Singapore, ²Duke-NUS Medical School, Singapore

Objective Parkinson disease is a devastating neurodegenerative disorder, afflicting mostly the elderly worldwide. Studies on PD-causative genes, including LRRK2, provide invaluable clues for the understanding and treatment of the disease. We have previously identified that the simultaneous presence of Asian-related LRRK2 risk variants, i.e. S1647T, R1628P and G2385R, significantly lowers the age at onset of PD. To elucidate the mechanisms of these LRRK2 variants, we studied the pathophysiologic changes in the PD patient induced pluripotent stem cell-derived neurons. Methods iPSCs were generated from the blood cells of PD patient and were subsequently differentiated into dopaminergic neurons characterized biochemically. Neuronal and mitochondrial functions were examined in the neurons with or without the Asian-related LRRK2 variants. Results Peripheral blood mononuclear cells with or without the Asian-related LRRK2 variants were successfully reprogrammed into iPSCs which were differentiated into DA neurons. We found that the number and length of DA neuronal dendrites were decreased in the neurons with the Asian-related LRRK2 variants. In addition, mitochondria were more fragmented with mitochondrial potential decreased and mitochondrial reactive oxygen species increased. Conclusions In summary, our study provides evidence of the compromised cellular functions caused by the Asian LRRK2 variants in the patient iPSC-derived neurons and sheds light to the pathogenesis of PD.

Pe-006-1 Lipid mediator analysis in a mouse model of Prodromal Parkinson's Disease

○Masashi Ikuno, Hodaka Yamakado, Ryosuke Takahashi

Department of Neurology Kyoto University Graduate School of Medicine, Japan

[Objective] To reveal the pathophysiology and to develop the disease modifying therapy of Parkinson's disease (PD), establishment of biomarkers in the prodromal stage is an urgent need. Because PD is considered a systemic disease even in the early stage, we have been conducting studies on a metabolomic analysis of the plasma from a mouse model of prodromal PD (p-PD). Among them, we previously reported on the change of lipid metabolism such as acylcarnitine in the metabolomic analysis of blood plasma of a mouse model of PD based on GBA mutations. [Methods] In the present study, we performed metabolomic analysis especially focused on lipid mediator using blood plasma from the new mouse model of prodromal PD which represent important prodromal symptoms of PD. 5 samples for each group were prepared for analysis in liquid chromatography- time-of-flight mass spectrometry (LC-TOFMS). [Results] The levels of acylcarnitine and free fatty acids in p-PD mice are increased. These results imply an abnormality in β -oxidation in mitochondria. Consistent with these results, the immunoblot analysis showed a defect in mitochondrial complex I assembly in p-PD mice. [Conclusions] These results suggest that systemic mitochondrial dysfunction may exist in p-PD mice and contribute to the pathogenesis of PD, potentially being useful as early biomarkers for PD.

Pe-006-2 Distinct distribution of neurodegeneration between homozygous and heterozygous mice *Psap* mutations○Kentaro Gejima¹, Yutaka Oji¹, Ryo Wakamori¹, Ayami Okuzumi¹, Taku Hatano¹, Nobutaka Hattori^{1,2}¹Department of Neurology Juntendo University School of Medicine, Japan, ²Neurodegenerative Disorders Collaborative Laboratory, RIKEN Center for Brain Science, Japan

[Objective] Recent investigations have revealed a genetic link between gene mutations of lysosomal storage disorders (LSDs) and the risk of Parkinson's disease (PD). The prosaposin gene (*PSAP*), an essential gene for lysosomal sphingolipid metabolism, is also a causative gene for familial PD. It has been unclear what causes the different clinical courses between LSDs and PD, in which homozygous (Ho) *PSAP* mutations of LSD genes essentially cause LSDs. In contrast, heterozygous (Het) *PSAP* mutations cause PD. [Method] We generated transgenic mice by introducing a pathogenic *Psap* Ho and Het mutation (p.C509S). Immunohistochemistry was performed to detect neurodegeneration of the cerebellum and the substantia nigra using antibodies to calbindin for Purkinje cells and antibodies to tyrosine hydroxylase (TH) for dopaminergic neurons. ANOVA performed statistical analyses with multiple comparisons. [Results] Cell count for TH-positive cells in the substantia nigra revealed a significant decrease in the number of TH-positive neurons in both Ho and Het mutated mice compared with wild-type at 18 months old ($n=3$). Cell count for cerebellar Purkinje cells revealed a significant decrease in the number of calbindin-positive cells in the cerebellum of *Psap* Ho mutated mice at six months old ($p<0.001$) but not in Het mice ($n=3$). [Conclusion] Their results demonstrated that the *Psap* mutation could cause differential neurodegeneration patterns between homozygotes and heterozygotes. Further studies will be needed to elucidate what causes these differences in neurodegeneration.

Pe-006-3 Lesional differences in the medial forebrain bundle and striatum of 6-OHDA Parkinson's disease mice○Masato Okitsu^{1,2}, Masayo Fujita¹, Kazushi Takahashi², Kazutaka Ikeda¹¹Addictive Substance Project, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science, Tokyo, Japan, ²Department of Neurology, Tokyo Metropolitan Neurological Hospital, Tokyo, Japan

[Objective] 6-Hydroxydopamine (6-OHDA) is often used to model Parkinson's disease (PD) in animals, resulting in dopamine neuronal cell death. The medial forebrain bundle (MFB) and striatum (STR) are typical targets, but symptoms and pathological changes vary depending on the targeted site. We compared differences in motor symptoms in unilaterally 6-OHDA lesioned mice between MFB and STR. [Methods] Wild-type mice ($n=10$) were allocated to the left MFB ($n=5$) and STR ($n=5$) groups, followed by 6-OHDA lesioning. Before and 2 and 4 weeks after lesioning, motor function was evaluated using the rotarod, cylinder, and methamphetamine rotation test. [Results] One mouse in the STR group died 10 days after lesioning. Two weeks after 6-OHDA lesioning, motor symptoms were observed in both groups. In the rotarod test, the latency to fall was shortened from 238 ± 53.7 (mean \pm SD) to 223 ± 123.0 sec in the MFB group ($p=0.69$) and from 260 ± 84.1 to 135 ± 80.7 sec in the STR group ($p=0.02$). In the cylinder test, the mean percentage of wall touch with the affected side foreleg decreased from 52.7 ± 6.44 to $50.7 \pm 6.44\%$ in the MFB ($p=0.15$) group and from 51.9 ± 0.9 to $33.3 \pm 22.4\%$ in the STR group ($p=0.22$) although each result was not statistically significant. Considering the rotation test, two and three mice in the MFB and STR groups exhibited rotation behavior, respectively. [Conclusion] 6-OHDA administration to MFB and STR could induce different degrees of PD symptoms. In addition, we plan to report the results of behavioral experiments for dopamine dysregulation syndrome-like symptoms and pathological analysis.

Pe-006-4 The peripheral blood abnormalities in a mouse model for prodromal Parkinson's disease

○Jiarui Chang, Tomoyuki Taguchi, Hodaka Yamakado, Ryosuke Takahashi

Department of Neurology Kyoto University Graduate School of Medicine, Japan

Introduction The prodromal stage of Parkinson's disease (PD) provides an excellent opportunity for disease-modifying therapies (DMTs), and peripheral abnormalities in PD have attracted attention as non-invasive biomarkers as well as clues to the pathophysiology of the disease. Recent studies have reported that patients with PD in the prodromal and early stages exhibited anemia and lymphocytopenia, but their underlying mechanisms remain unclear. **Methods** We have generated animal model for prodromal PD (alpha synuclein BAC transgenic mice: aS BAC Tg mice) which faithfully recapitulate the prodromal symptoms. We examined whether this mouse model recapitulated the peripheral blood abnormalities of PD by general examination and flow cytometric analysis. **Result** Anemia (n=5, 7 months) and lymphocytopenia (n=6, 12 months) were observed in aged aS BAC Tg mice. Moreover, the neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) and the number of NK cells are also increased in these mice. These findings are consistent with those in PD patients. **Conclusion** aS BAC Tg mice recapitulate the peripheral abnormalities of prodromal and early PD. Although the mechanism is not well understood, it is possible that these abnormalities reflect a phenotype of aS overexpression in the periphery that is independent of the CNS lesions, or that they reflect a peripheral immune system response to CNS lesions. We plan to further investigate these possibilities in another PD mouse model, aS propagation model, in which lesions occur only in the CNS.

Pe-007-1 Homocysteine promotes phosphorylation and aggregation on alpha-synuclein○Soichi Enomoto¹, Kojiro Usui¹, Sayaka Sanada¹, Hirohito Sasaki¹, Peizhou Jiang², Shu-hui Yen², Yuki Kitazaki¹, Yoshinori Endo¹, Masamichi Ikawa¹, Youshi Fujita³, Osamu Yamamura¹, Tadanori Hamano¹¹Department of Neurology, Faculty of Medical Sciences, University of Fukui, Japan, ²Mayo clinic Jacksonville, USA, ³Department of Neurology, Fujita Neurology Hospital, Japan

[Background] Lewy body (LB) is a hallmark of Parkinson's disease (PD) and dementia with lewy bodies (DLB). The main constituent of LB is alpha-synuclein (*aSyn*). Once *aSyn* has been hyperphosphorylated, this protein tends to form aggregate. Homocysteine (Hcy) is produced from the amino acid methionine by demethylation. Vitamin B₆, B₁₂ or folate deficiency can be the cause of hyperhomocysteinemia (HHcy). Hcy can cause synaptic dysfunction and neuronal death. Hcy is known as a risk factor of ischemic heart disease and Alzheimer's disease. Plasma Hcy levels are high in PD patients treated by Levo-Dopa. We have investigated the possible influence of Hcy on *aSyn* phosphorylation by using cell culture model. [Methods] Inducible neuronal *aSyn* transfectant 3D5 cell from M17D neuroblastoma cell line, which can express wild type *aSyn* by tetracycline (Tet) Off induction was used. After induction of *aSyn*, 3D5 cells were exposed to 100 μ M of Hcy for 24 hours. Total and phosphorylated *aSyn* levels were examined by Western blot analysis. [Results] After Hcy treatment, morphological study showed the decrease of viable cells. Phosphorylated *aSyn* at Ser129 was significantly increased by Hcy treatment. Addition of folic acid counteracted increase in phosphorylation *aSyn*. Caspase activation was also observed by Hcy treatment. Toxic oligomeric *aSyn* was increased, too. In brain lysates from HHcy mice, the levels of phosphorylated *aSyn* was increased. [Conclusions] Although the exact mechanisms should be examined, Hcy enhances the phosphorylation levels of *aSyn*, and oligomeric synuclein formation.

Pe-007-3 Loss of MPAN-related C19orf12 alters lipid metabolism and autophagy-lysosome pathway in Drosophila○Kenta Shiina¹, Akio Mori¹, Yoshimi Miki², Makoto Murakami², Noriko Ueno³, Yoshiki Miura³, Taku Hatano¹, Yuzuru Imai¹, Nobutaka Hattori^{1,4,5}¹Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine, Japan, ²Center for Disease Biology and Integrative Medicine, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Japan, ³Laboratory of Proteomics and Biomolecular Science, Biomedical Research Core Facilities, Juntendo University Graduate School of Medicine, Japan, ⁴Department of Research for Parkinson's Disease, Juntendo University Graduate School of Medicine, Japan, ⁵Neurodegenerative Disorders Collaborative Laboratory, RIKEN Center for Brain Science, Japan

Background: *C19orf12* mutations lead to mitochondria membrane protein-associated neurodegeneration (MPAN). In addition to iron accumulation, MPAN exhibits Lewy body pathology in the brain, similar to Parkinson's disease. Although the exact role of *C19orf12* is still unclear, our previous *Drosophila* study reported that the overexpression of *C19orf12* rescued acyl-chain shortening in phospholipids (PLs) by loss of another NBIA gene phospholipase A2 group VI (*PLA2G6*), suggesting that *C19orf12* is involved in lipid metabolism. Here, we investigated the changes in lipid metabolism and autophagy-lysosome pathway by *C19orf12* loss in *Drosophila*. **Methods:** Lipids from *C19orf12*-deficient fly heads were analyzed by liquid chromatography-mass spectrometry. Lipid droplets, autophagosomes, and lysosomes in the fat bodies were observed by microscopy. Autophagy markers, and *aSyn* (Syn), were quantified by Western blot and transcriptomic analysis. **Results:** In *C19orf12*-deficient fly brains, the PL acyl chain length was not changed while phosphatidylethanolamine increased. Autophagy markers and autophagosome-like structures accumulated, suggesting that autophagic flow was compromised. Consistent with the above observation, starvation-induced autophagy was impaired and Syn tended to accumulate in the brain. **Conclusions:** We revealed that *C19orf12* loss led to the disruption of lipid metabolism and autophagy-lysosome pathway. Alteration of lipid metabolism suggested to cause Syn aggregation. Our studies would help to understand risk lipids for Syn aggregation and pathogenic mechanisms of MPAN.

Pe-006-5 withdrawn**Pe-007-2** Single-Dose Intranasal alpha-Synuclein PFFs Induces Lewy Neurite-Like Pathology in Olfactory Bulb○Masanori Sawamura, Rie Hikawa, Junichiro Ohira, Hodaka Yamakado, Ryosuke Takahashi
Kyoto University Hospital, Japan

Background: The propagation of *aSyn* (*aSyn*) aggregates is believed to be involved in the progression of Parkinson's disease. Recently, it has been suggested that *aSyn* aggregates are formed in the nasal mucosa and propagate to the olfactory bulb (OB); however, there is limited experimental evidence. **Objectives:** To verify whether an intranasal single dose of *aSyn* preformed fibrils (PFFs) induces *aSyn* pathology in the OB of wild-type mice. **Methods:** *aSyn* PFFs were administered into the nasal cavity of wild-type male mice and sacrificed at 1, 3, 6, and 12 months post-inoculation (mpi) to evaluate phosphorylated *aSyn* (p-*aSyn*) pathologies. **Results:** No p-*aSyn* pathology was observed at 1 mpi, but Lewy neurite-like *aSyn* aggregates first appeared at 3 mpi, and the number of aggregates gradually increased at 6 and 12 mpi. P-*aSyn* positive aggregates were observed in the olfactory nerve, glomerulus, periglomerular cells, and mitral cells in the olfactory bulb, but not in other central olfactory systems such as the anterior olfactory nucleus or the piriform cortex. P-*aSyn*-positive aggregates co-localized with ubiquitin and p62, known as Lewy body markers. **Conclusions:** Single-dose intranasal *aSyn* PFFs induces Lewy neurite-like pathology in the OB, which suggests that *aSyn* propagation from the olfactory mucosa to the OB in humans and potential dangers of *aSyn* PFFs inhalation in experiments.

Pe-007-4 Effects of autophagic degradation on insoluble α -synuclein under basal and rapamycin-induced states

○Taiki Sawai, Yoshitsugu Nakamura, Kensuke Kakiuchi, Shigeki Arawaka

Department of Internal Medicine IV, Division of Neurology, Osaka Medical and Pharmaceutical University, Japan

[Objective] Impairment of autophagy is thought to cause deposits of proteinaceous aggregates and neurodegeneration in Parkinson's disease. Here we investigated how the balance between degradation and extracellular secretion in autophagy affects solubility change of *aSyn* (*aS*). [Methods] Using mouse primary cortical neurons, we treated cells with a cocktail of lysosomal hydrolase inhibitors under basal and rapamycin-induced autophagic conditions. We assessed solubility change of intracellular *aS* by separating cell extracts into 1% Triton X-soluble and 1% Triton X-insoluble fractions. [Results] Inhibition of lysosomal hydrolases increased intracellular levels of LC3-II and premature form of cathepsin b, indicating blockade of autophagic flux under basal condition. This inhibition promoted intracellular accumulation of insoluble *aS* and extracellular *aS* secretion. Under rapamycin-induced autophagic condition, inhibition of lysosomal hydrolases further promoted intracellular accumulation of insoluble *aS*, although *aS* secretion was increased more greatly than basal autophagic condition. In contrast, under rapamycin-induced autophagic condition without lysosomal hydrolase inhibition, secreted *aS* was increased with reduction in intracellular soluble *aS*. [Conclusions] Our data suggest that inhibition of autophagic degradation causes insoluble *aS* formation under basal condition even though autophagic secretion of *aS* is induced. Additionally, there is a possibility that promotion of autophagic flux pushes insoluble *aS* formation in inhibition of autophagic degradation.

Pe-007-5 withdrawn

Pe-007-6 withdrawn

Pe-008-1 Reduction of GGGGCC repeat RNA by hnRNP A3 suppresses neurodegeneration in C9orf72-ALS/FTD flies

○Tomoya Tamiato^{1,3}, Toshihide Takeuchi^{2,3}, Morio Ueyama^{1,3}, Kohji Mori⁴, Manabu Ikeda⁴, Hideki Mochizuki⁵, Yoshitaka Nagai^{1,2,3,5}
¹Dept Neurology, Kindai Univ Faculty of Med, Osaka, Japan, ²Life Science Research Institute, Kindai Univ, Osaka, Japan, ³Dept Neurotherapeutics, Osaka Univ Grad Sch of Med, Osaka, Japan, ⁴Dept Psychiatry, Osaka Univ Grad Sch of Med, Osaka, Japan, ⁵Dept Neurology, Osaka Univ Grad Sch of Med, Osaka, Japan

Objective: The abnormal GGGGCC (G4C2) repeat expansion in *C9orf72* gene is the most common cause of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and frontotemporal dementia (FTD). The accumulation of G4C2 repeat RNA as RNA foci, and the dipeptide repeat proteins (DPR) produced by unconventional repeat associated non-AUG (RAN) translation are pathological hallmarks of *C9orf72*-ALS/FTD (C9-ALS/FTD) and are both thought to be involved in the pathogenesis. Since G4C2 RNA is likely to be the most upstream therapeutic target in the pathogenic cascade of C9-ALS/FTD, lowering the G4C2 RNA levels is expected to mitigate their toxicity. Recently, knockdown of heterogenous ribonucleoproteins (hnRNP) A3, which is known to bind to G4C2 RNA, was shown to increase G4C2 RNA levels in cell cultures, suggesting its involvement in the G4C2 RNA stability. In this study, we aimed to reveal the roles of hnRNP A3 and other RNA-binding proteins (RBPs) in G4C2 RNA levels and their therapeutic potentials *in vivo*. **METHODS&RESULTS:** We used previously established C9-ALS/FTD fly models taking their advantages in genetic analysis. We revealed that the overexpression of hnRNP A3 reduced G4C2 RNA levels resulting in suppression of RNA foci, DPR expression, and eye degeneration in C9-ALS/FTD flies. Interestingly, other RBPs that bind to G4C2 RNA, including IGF2BP1, hnRNP A2B1, hnRNP R and SF3B3, also reduced the G4C2 RNA levels and suppressed eye degeneration. **CONCLUSION:** These results suggest that a class of RBPs negatively regulate the G4C2 RNA levels, suggesting their therapeutic potentials for C9-ALS/FTD.

Pe-008-3 Disease-associated mutations dysregulate phase separation of RBPs in neurodegenerative diseases

○Hitoki Nanaura¹, Minako Yamaoka¹, Naohiko Iguchi¹, Takao Kiriya¹, Eiichiro Mori², Kazuma Sugie¹
¹Department of Neurology, Nara Medical University, Japan, ²Department of Future Basic Medicine, Nara Medical University, Japan

[Objective] RNA-binding proteins (RBPs) are prone to self-associate and drive phase transitions into liquid-like or gel-like states. Regulating self-association of RBPs, including fused in sarcoma (FUS) and other heterogeneous nuclear ribonucleoproteins (hnRNPs), to suppress the formation of pathogenic fibrils, is crucial in the prevention of neurodegenerative diseases such as amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and frontotemporal dementia. However, the way in which disease-associated mutations affect phase transition is little understood. **[Methods]** In order to analyze the function of phase modifiers and investigate the effect of amino acid mutation on phase transition, we performed biochemical examinations. Recombinant proteins including RBPs and phase modifiers were expressed in BL21 (DE3) and was purified using affinity beads. Hydrogel droplets of mCherry-tagged low-complexity (LC) protein sequences of hnRNPs were prepared. **[Results]** For hydrogel binding assay, purified GFP-fused LC proteins were diluted to 1 micro M and incubated, showing the polymerization of the LC domain of hnRNPs. Co-incubation of peptidylprolyl isomerase led to decreased intensity of GFP signals across the hydrogel droplets, suggesting that peptidylprolyl isomerase blocked polymerization of LC domain of hnRNPs. Disease-associated mutations driven phase transitions of LC domains of hnRNPs. **[Conclusions]** Disease-associated mutations of ALS dysregulate phase transitions of RBPs. Peptidylprolyl isomerases act as phase modifiers of RBPs.

Pe-008-2 Simple and efficient scarless genome-editing in patient-derived lymphoblastoid cell lines

○Satoshi Yokoi¹, Ryoichi Nakamura², Genki Tohnai², Naoki Atsuta², Yohei Okada³, Gen Sobue⁴, Masahisa Katsuno¹
¹Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Japan, ²Department of Neurology, Aichi Medical University, Japan, ³Department of Neural iPSC Research, Institute for Medical Science of Aging, Aichi Medical University, Japan, ⁴Aichi Medical University, Japan

[Objective] Neurodegenerative disorders, such as amyotrophic lateral sclerosis (ALS) or frontotemporal lobar dementia (FTLD), are known to have autosomal dominant inheritance. Lymphoblastoid cell line (LCL) cells from patients with neurodegenerative disorders are potential resources to generate induced pluripotent stem cells (iPSCs). In this study, we examined the method of scarless genome-editing in LCL cells to generate isogenic wild-type models. **[Methods]** The LCL of ALS patient with FUS R521H heterozygous mutation was obtained from Japanese Consortium for Amyotrophic Lateral Sclerosis Research (JaCALS). CHOPCHOP, a web tool for selecting target sites for CRISPR/Cas9, was used for searching guide RNA (gRNA). Cas9 protein/fluorescently labeled gRNA complex was induced to LCL cells by electroporation. Single-cell sorting of label-positive LCL cells was performed 48h after electroporation by FACS Aria. The genome-editing efficacy was analyzed by TaqMan qPCR and sanger sequencing. **[Results]** The candidate target sites of CRISPR/Cas9 were two sequences which were located two or three nucleotides apart from the mutation. The bulk analysis revealed that gRNA located near the mutation had higher genome-editing efficacy. After single-cell cloning, 43 colonies were obtained from 672 wells, and 10 colonies were accurately edited to wild-type. **[Conclusions]** This method can easily and efficiently obtain wild-type LCL cells. As the mutation near the cut site mitigates the off-target effect to wild-type strand, the gRNA location could be considered to obtain high genome-editing efficacy.

Pe-008-4 Analysis of TDP-43 pathology for upper motor neurons in ADAR2-conditional knockout mice

○Takuto Hideyama, Sayaka Teramoto, Makiko Naito, Jun Yamazaki, Tomoko Saito, Haruhisa Kato, Shin Kwak, Hitoshi Aizawa, Hiroo Terashi
 Department of Neurology, Tokyo Medical Hospital, Japan

[Objective] ALS is a common neurodegenerative disease of unknown etiology of upper motor neurons (UMNs) dysfunction. Adenosine deaminase acting on RNA type 2 (ADAR2) mediated RNA editing of GluA2 mRNA at the Q/R site was commonly deficient in the lower motor neurons (LMNs) of ALS. We have developed genetically modified mice (AR2 mice) in that the ADAR2 gene is selectively knocked out in cholinergic neurons. AR2 mice indicated progressive loss of LMNs with TDP-43 pathology in an ADAR2-deficient manner. However, the changes of UMNs in AR2 mice is unknown. We investigated whether similar degeneration is observed in the motor cortices of AR2 mice. **[Methods]** We compared the number of pathological TDP-43 and the morphology of Betz cells in primary (M1) and secondary motor cortex (M2) of 12-month-old AR2 mice (n=5) with age-matched wild-type mice (WT; n=5) using Mann-Whitney's U-test. Sections of the M1 and M2 segments of these mice were sequentially immunostaining for ADAR2, GFAP, and TDP-43. **[Results]** TDP-43 pathology in AR2 mice is observed with lacking ADAR2 immunoactivity. The number of Betz cells with TDP-43 pathology was significant increased both in M1 (the number of Betz cells with TDP-43 pathology /section, mean ± SEM: for AR2 mice, 5.73 ± 0.16; for WT mice, 0.41 ± 0.11, p < 0.01) and M2 (for AR2 mice, 8.67 ± 0.48; for WT mice, 0.86 ± 0.20, p < 0.01) of AR2 mice. The diameter of Betz cell with TDP-43 pathology was smaller than that of normal Betz cell. **[Conclusions]** These results indicate that deficient ADAR2 activity is likely involved in TDP-43 pathology of UMNs of AR2 mice.

Pe-008-5 A novel reporter, TDP-DiLuc, detects TDP-43 monomerization preceding TDP-43 pathology

○Kotaro Oiwa^{1,2}, Seiji Watanebe², Kazunari Onodera³, Yohei Iguchi¹, Yohei Okada^{3,4}, Masahisa Katsumi¹, Koji Yamana²
¹Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Japan, ²Department of Neuroscience and Pathobiology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya University, Japan, ³Department of Neural iPSC Research, Institute for Medical Science of Aging, Aichi Medical University, Japan, ⁴Department of Neurology, Aichi Medical University School of Medicine, Japan

[Objective] Cytoplasmic aggregation of TDP-43, also known as TDP-43 pathology, is a pathological hallmark of amyotrophic lateral sclerosis (ALS). We have recently revealed that physiological TDP-43 dimerization/multimerization is impaired in the postmortem brains and spinal cords of sporadic ALS patients and that expression of dimerization-deficient mutant TDP-43 in Neuro2a cells and iPSC cell-derived motor neurons recapitulates TDP-43 pathology. The aim of this study is to create a high-throughput assay for quantifying TDP-43 dimerization/multimerization to investigate the mechanism underlying TDP-43 pathology. [Methods] We established "TDP-DiLuc," a novel bimolecular fluorescence complementation assay based on the NanoBiT® system for the evaluation of TDP-43 dimerization in living cells. [Results] TDP-DiLuc revealed that various stresses linked to aberrant RNA metabolism in ALS impaired TDP-43 dimerization/multimerization. Time-course analyses of TDP-43 alterations in actinomycin-D-treated cells showed that TDP-43 pathological changes, such as cytoplasmic mislocalization, reduced solubility, and phosphorylation, were preceded by TDP-43 monomerization as detected by TDP-DiLuc. Finally, we screened for TDP-43 dimerization using an ALS-causative gene library containing 18 genes and their 36 disease-linked mutants and detected VCP as a potential modifier of TDP-43 dimerization/multimerization states. [Conclusions] Monomerization of TDP-43, an early molecular event prior to TDP-43 pathology, might constitute a potential biomarker and an attractive therapeutic target for ALS.

Pe-009-2 Study of penetrance of SCA6

○Yuya Hatano, Tomohiko Ishihara, Sachiko Hirokawa, Osamu Onodera
 Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University, Japan

[Objective] Spinocerebellar ataxia type 6 (SCA6) is an autosomal dominant disorder caused by the CAG repeats expansion in the *CACNA1A* gene. Individuals with >20 CAG repeat expansion are expected to develop SCA6 at some time in their life (Yabe et al. J Neurol Sci. 1998). We examined the relationship between the onset age, family history and CAG repeat length in a large SCA6 group to determine more precise penetrance of pathological alleles of SCA6. [Methods] We analyzed CAG repeat length in 320 SCA6 patients diagnosed by genetic testing, whose family history was noted in our institute. We defined familial as cases with a family history in the second degree of consanguinity. The difference in the familiarity rate between 21 and >22 CAG repeat was tested with the Fisher's exact test. To exclude the effect of de novo mutations, only cases with a family history of parents or siblings, in which there were siblings and the ratio of sibling incidence was known, were tested with the Wilcoxon rank sum test to see if there was a difference in the ratio of sibling incidence between 21 and >22 CAG repeats. [Results] Familial SCA6 reached 90.3% in >22 repeats cases, while only 63.8% were familial in 21 repeats cases ($p = 6.5e-5$). The average proportion of cases within the sibling groups was 38% in >22 repeats, whereas only 23% in 21 repeats cases ($p = 0.030$). Age of onset differed significantly between 21 repeats (60.2 ± 8.0 years) and >22 repeats cases (42.6 ± 9.7 years) (Wilcoxon rank sum test $p < 2.2e-16$). [Conclusions] In SCA6, 21 CAG repeat may be incomplete penetration.

Pe-009-4 AJA030-002:Phase II Study of a Protein Aggregation Inhibitor for Polyglutamine Disease

○Tomohiko Ishihara¹, Kensuke Ikenaka², Yuji Takahashi³, Takanori Yokota⁴, Kinya Ishikawa⁴, Makito Hirano⁵, Yoshitaka Nagai⁵, Osamu Onodera¹
¹Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University, Japan, ²Osaka University, Japan, ³National Center of Neurology and Psychiatry, Japan, ⁴Tokyo Medical and Dental University, Japan, ⁵Kindai University, Japan

[Objective] Polyglutamine (polyQ) disease is caused by polyQ chains derived from abnormal CAG repeats elongation in the causative gene. The protein undergoes a conformational change from a monomer to an insoluble polymer. Small molecules that affect the conformational change and stabilize the native conformation are called chemical chaperones. We found L-arginine as a candidate drug for treatment by chemical chaperone action for the polyQ disease through assay systems screening and animal experiments (Minakawa EN et al. Brain. 2020). We are conducting a Phase II clinical trial using L-arginine (AJA030-002), which will end in FY2022. [Method] The design of the clinical trial is a placebo-controlled, double-blind, randomized intergroup study (Investigator Initiated Trial), and is being conducted at five sites. The target population was adult patients with spinocerebellar ataxia type 6. The number of patients was 20 in both the test and control groups. The dose was 0.38 g/kg/day of L-arginine in the study drug group, and the observation period was 52 weeks. The primary endpoint was the change from baseline in SARA total score at 48 weeks. [Results] The observation period for all cases ends at the end of October 2022. [Conclusions] Statistical analysis will be completed, and results reported during FY2022.

Pe-009-1 Paradoxical MRI exacerbation in anterior temporal lobe in superficial siderosis after dural closure

○Takaaki Hattori¹, Narumi Kitsuka¹, Nobuo Sanjo¹, Jun Oyama², Toshihiko Yoshii³, Atsushi Okawa³, Takanori Yokota¹
¹Tokyo Medical and Dental University, Department of Neurology and Neurological Science, Japan, ²Tokyo Medical and Dental University, Department of Radiology, Japan, ³Tokyo Medical and Dental University, Department of Orthopedic surgery, Japan

[Objective] Superficial siderosis with spinal dural defect can be treated with surgical dural closure. We aimed to elucidate alteration of the cerebral MRI for years after the dural closure. [Methods] Twenty-five patients with superficial siderosis who had successful dural closure were retrospectively enrolled. Sequential MRI images were visually evaluated. [Results] After surgery, two patients had abnormal high intensity on T2-weighted image (T2-WI) and fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) in the ipsilateral temporal tip in 3-4 years, and one patient had high intensity in the ipsilateral anterior temporal lobe and in the contralateral temporal tip in 5 years. All three patients had normal intensity on T1, T2 and T2*-WI and FLAIR in the anterior temporal lobe before surgery. Two of the three patients had poor cognitive function before surgery. [Conclusions] The dural closure for superficial siderosis can cause paradoxical MRI exacerbation in the anterior temporal lobe for some patients in several years after surgery. These patients may have the preexisting pathologies, other than iron deposition, in the anterior temporal lobe with poor cognitive performance before surgery. The iron removal for years after surgery may cause the secondary inflammation that is targeted to the anterior temporal lobe-specific pathologies such as tau/amyloid-beta proteins, resulting in the newly occurring abnormal MRI findings.

Pe-009-3 A clinical, genetic, and pathological study of autosomal recessive spinocerebellar ataxia-8 in Japan

○Akihiko Mitsutake^{1,2}, Mizuho Kawai¹, Akira Arakawa^{1,3}, Toshiyuki Kakumoto¹, Takashi Matsukawa¹, Yuichiro Shiota^{1,4}, Kaori Sakuishi^{1,5}, Jun Mitsui⁶, Makiko Yogo⁷, Masahiko Suzuki⁸, Nobutaka Hattori⁸, Hiroyuki Ishiura⁹, Shigeo Murayama¹⁰, Shoji Tsuji^{6,11}, Tatsushi Toda¹

¹Department of Neurology, The University of Tokyo Hospital, Japan, ²Department of Neurology, International University of Health and Welfare Mita Hospital, Japan, ³Department of Neurology and Neuropathology (Brain Bank for Aging Research), Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital and Institute of Gerontology, Japan, ⁴Department of Clinical Laboratory, The University of Tokyo Hospital, Japan, ⁵Department of Neurology, Teikyo University Chiba Medical Center, Japan, ⁶Department of Precision medicine neurology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Japan, ⁷Department of Neurology, The Jikei University Katsushika Medical Center, Japan, ⁸Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine, Japan, ⁹Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama University, Japan, ¹⁰Molecular Research Center for Children's Mental Development, United Graduate School of Child Development, Osaka University, Japan, ¹¹Institute of Medical Genomics, International University of Health and Welfare, Japan

[Objective] SCAR8, caused by biallelic *SYNE1* pathogenic variants, typically presents with late-onset, slowly progressive cerebellar ataxia. The majority of pathogenic variants are truncating ones localized throughout the gene. We aimed to reveal clinical, genetic, and pathological features of SCAR8. [Methods] Whole-exome sequencing revealed four patients with cerebellar ataxia harboring biallelic *SYNE1* variants. Compound heterozygosity was confirmed by nucleotide sequence analysis of subcloned PCR products or droplet digital PCR. The autopsy was performed on one patient presenting with pure cerebellar ataxia who died of cerebral infarction at the age of 69. [Results] Parental consanguinity was present in the two patients carrying homozygous variants (p.R525I* and p.H506Pfs*30). Two patients without parental consanguinity had compound heterozygous variants (p.Q165I* and p.Q242I* and c.20983-2A>G; c.20826+2T>C). Age at onset varied from childhood to 43. Additional symptoms included pyramidal signs. Autopsy of a patient carrying compound heterozygous variants of p.Q165I* and p.Q242I* showed Purkinje cell loss in the cerebellar cortex and mild neuronal loss in the inferior olive. [Discussion] Clinical features were consistent with those described in previous reports. A reported case of autosomal SCAR8 (Saito et al. 2021) showed atrophy of the Olive-Ponto-Cerebellar system, while the present case showed marked Purkinje cell loss in the cerebellar cortex with the preservation of pontine nucleus, similar to those described in a previous report on autopsied CCA (Ota et al. 2008).

Pe-009-5 Natural history and epidemiological study of multiple system atrophy in Hokkaido: HoRC-MSA project

○Masaki Matsushima¹, Ken Sakushima¹, Yasuhiro Kanatani², Naoki Nishimoto³, Jun Sawada⁴, Takeshi Matsuoka⁵, Haruo Uesugi⁶, Naoya Minami⁷, Kazuya Sako⁸, Asako Takei⁹, Shin Hisahara¹⁰, Akiko Tamakoshi¹¹, Norihiro Sato¹², Hideno Sasaki¹³, Ichiro Yabe¹⁴, Department of Health and Welfare, Hokkaido Government¹⁵, Sapporo City Public Health Office¹⁶, HoRC-MSA study group¹⁵

¹Department of Neurology, Hokkaido University, Japan, ²Department of Clinical Pharmacology, Tokai University School of Medicine, Japan, ³Hokkaido University Hospital Clinical Research and Medical Innovation Center, Japan, ⁴Cardiovascular, Respiratory and Neurology Division, Department of Internal Medicine, Asahikawa Medical University, Japan, ⁵Department of Neurology, Date Red Cross Hospital, Japan, ⁶Aizen Hospital, Japan, ⁷Department of Neurology, Hokkaido Medical Center, Japan, ⁸Department of Neurology, Nakamura Memorial Hospital, Japan, ⁹Hokkaido Neurological Hospital, Japan, ¹⁰Department of Neurology, Sapporo Memorial University School of Medicine, Japan, ¹¹Department of Public Health, Faculty of Medicine and Graduate School of Medicine, Hokkaido University, Japan, ¹²Hakodate Central General Hospital, Japan, ¹³Department of Health and Welfare, Hokkaido Government, Japan, ¹⁴Sapporo City Public Health Office, Japan, ¹⁵HoRC-MSA study group, Japan

[Objective] To investigate epidemiological information of multiple system atrophy (MSA) patients in Hokkaido by using the data from the Hokkaido Rare-disease Consortium for MSA (HoRC-MSA). [Methods] We started recruitment of MSA patients in November 2014. Postal surveys were sent to medical facilities and MSA patients. Clinical information is collected from attending doctors and patients at the time of registration and annually. [Results] As of October 31, 2022, informed consent to this study was obtained from 250 MSA patients. Diagnostic criteria and their activity of daily living were examined for 234 patients. The number of MSA-C cases was 146 (62%), and decreased over time to 33% in 7 years. Forty-six percent of those patients had difficulty walking. The average Unified MSA rating scale part 4 changed from 3.3 (MSA-P = 3.6, MSA-C = 2.9) to 4.8 (MSA-P = 5.0, MSA-C = 4.5). At registration, rigidity was present in 51%, while tremor was seen in 25%. Levodopa usage increased from 38% to 67%. Urinary disturbances were observed in about 40%. Dysuria medication was used in 36% at registration, and although drug use declined over time, urinary catheter use increased from 22% to 83%. Use of vasopressors increased from 24% to 47%. [Conclusions] Our registry could provide useful prospective cohort data. MSA-P was more severe and MSA-C decreased year by year. Medication use increased as symptoms progressed. It is necessary to investigate the factors behind the variation in the progression of MSA symptoms.

Pe-010-1 withdrawn

Pe-010-2 The design of LUMINESCE: A phase 3 trial of satralizumab in patients with gMG

○Takamichi Sugimoto¹, Henry Kaminski², Chongbo Zhao³, Gerd Meyer Zu Hörste⁴, Kevin C. O'Connor⁵, Gaëlle Klingelschmitt⁶, Petranka Krumova⁶, Stuart Bolt⁷, Ivana Vodopivec⁶, Siân Lennon-Chrimes⁷, Hiroyuki Murai⁸

¹Department of Clinical Neuroscience and Therapeutics, Hiroshima University, Japan, ²Department of Neurology & Rehabilitation Medicine, George Washington University SMHS, USA, ³Department of Neurology, Huashan Hospital, Fudan University, China, ⁴Department of Neurology, University Hospital of Münster, Germany, ⁵Department of Neurology and Immunobiology, Yale University School of Medicine, USA, ⁶F. Hoffmann-La Roche Ltd, Switzerland, ⁷Roche Products Ltd, UK, ⁸Department of Neurology, International University of Health and Welfare, Japan

Introduction: Generalized myasthenia gravis (gMG) is a rare, autoimmune disease affecting the neuromuscular junction. Interleukin-6 (IL-6) has been associated with disease activity and severity in autoimmune diseases, and may be a viable therapeutic target in gMG. LUMINESCE (NCT04963270; jRCT2021210024) is a randomized, double-blind (DB), placebo-controlled study to evaluate the efficacy, safety, pharmacokinetics (PK), and pharmacodynamics (PD) of satralizumab, which is an IL-6 receptor inhibitor and not approved for gMG, in a broad patient population with gMG. **Methods:** LUMINESCE will enroll up to 240 participants (incl. up to 20 adolescents) with seropositive gMG (AChR-IgG+, MuSK-IgG+ or LRP4-IgG+), a Myasthenia Gravis Foundation of America severity Class II-IV, a Myasthenia Gravis Activities of Daily Living (MG-ADL) score ≥ 5 , and receiving stable background therapy. Participants will be randomized 1:1 to receive either satralizumab or placebo plus standard of care. LUMINESCE has a 24-week DB period, followed by a 2 year open-label extension period. **Results:** The primary endpoint is mean change in total MG-ADL score at Week 24 in the AChR-IgG+ population. Key secondary endpoints will assess mean change in total MG-ADL score at Week 24 in the overall population, safety, PK/PD data, serum and cellular mechanistic biomarkers, and the immunogenicity of satralizumab. **Conclusion:** LUMINESCE is the first study to assess inhibition of IL-6 signaling in gMG. The study sites in Japan will also be introduced on the day.

Pe-010-3 MYASTHENIA GRAVIS IN CRISIS AS AN INITIAL PRESENTATION OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS A CASE REPORT

○Geode Allan V. Diansuy, Melchor Allan L. Siriban, Jeshya A. Chio
Zamboanga City Medical Center, Philippines

Abstract Systemic lupus erythematosus (SLE) and Myasthenia Gravis (MG) are two autoimmune diseases that have a higher incidence in young females, with positive antinuclear antibodies which have presentational similitude. **Objective,** we report a rare case of Myasthenia Gravis (anti-AChR Radioimmunoassay positive) in Crisis as an initial presentation of Systemic Lupus Erythematosus (FANA Positive and EULAR2019) - who came in due to chronic history of body malaise, joint pain, followed by ptosis and eventually respiratory depression. **Method:** a descriptive study involving clinical identification-differentiation of symptoms and management (in a limited setting) of both disease entities were initiated. SLE and MG are two different clinical syndromes that may precede each other; **Results:** Patient was worked up and was treated with mechanical ventilatory support and weaning, pulse therapy then eventually oral steroids, oral pyridostigmine, and immunosuppressant - clinical improvement of ocular symptoms was seen within 60 hours and resolution of muscle weakness seen with 1 week of therapy, and eventually extubated after 10 days. At present, she is on oral prednisolone, pyridostigmine and azathioprine. With follow-up creatinine of 0.52mg/dL and no neurological symptoms. In **conclusion,** lupus patients with fatigability and decreased muscle strength, the possibility of MG should always be considered. The association between SLE and MG is complex.

Pe-010-5 withdrawn

Pe-010-4 withdrawn

Pe-011-1 NRP1+ Th cells expand CD11c+ B cells that are potent source of brain reactive autoantibodies

○Eiichiro Amano^{1,2}, Ben Raveney², Takanori Yokota¹, Takashi Yamamura², Shinji Oki²

¹Tokyo Medical and Dental University, Department of Neurology and Neurological Science, Japan, ²Department of Immunology, National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry, Japan

[Objective] We recently revealed that NRP1⁺ T-helper (Th) cells govern autoreactive responses in animal models of systemic lupus erythematosus in BXS_B.Yaa mice, and deletion of the autoimmunity-associated *NR4A2* gene in T cells abolished NRP1⁺ Th cell development. In this study, as NRP1⁺ Th cells appeared to control autoantibodies, we now examine how the autoreactive trait of NRP1⁺ Th cells reflects B cell autoreactivity. **[Methods]** Serial changes in splenic CD11c⁺ B cells, an autoimmune-associated B cell subset, were evaluated in BXS_B.Yaa mice with or without *NR4A2* gene. NRP1⁺ Th cells derived from diseased BXS_B.Yaa mice were co-cultured with B cells from non-diseased BXS_B.Yaa mice and the development of CD11c⁺ B cells was examined. CD11c⁺ and CD11c⁻ B cells isolated from BXS_B.Yaa mice were immortalized, and we measured the autoreactivity of IgG antibodies they produced. **[Results]** CD11c⁺ B cell were significantly expanded in diseased BXS_B.Yaa mice, with Fas⁺GL7⁺ subsets particularly increased and was diminished in *Nr4a2* cKO mice ($p < 0.05$). CD11c⁺ B cells were increased after coculture of splenic CD11c⁺ B cells with NRP1⁺ Th cells *in vitro*. Intriguingly, IgGs derived from CD11c⁺ B cells showed reactivity to brain lysates. **[Conclusions]** NRP1⁺ Th cells promote CD11c⁺ B cell expansion with a Fas⁺GL7⁺ phenotype in BXS_B.Yaa mice, which is impaired in *NR4A2* cKO mice. NRP1⁺ Th cells promote expansion of CD11c⁺ B cells that are potent source of brain reactive autoantibodies. Therefore, NR4A2 may act to regulate autoimmunity by changing B cell phenotype.

Pe-011-2 Early postnatal allergy induces inflammation in the olfactory bulb and leads to autistic traits

○Eizo Tanaka, Ban-yu Saitoh, Amina Abdelhadi, Ryo Yamasaki, Noriko Isobe
Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Japan

[Objective] Although the prevalence of ASD is increasing, its detailed pathomechanism is yet to be elucidated. We aimed to clarify the association between neonatal allergic exposure and ASD occurrence. [Methods] Adult female C57BL/6J mice were immunized with adjuvant (alum) or ovalbumin (OVA) emulsified by adjuvant. After immunization, mice were mated, and offspring were born in full-term. Postnatal mother and infant were simultaneously exposed to aerosolized 2.5% OVA three times per week. Control mice were exposed to phosphate-buffered saline (PBS). After weaning, behavioral testing and histopathological analysis were conducted for male offspring. [Results] OVA-inhaled mice (n=22) showed decreased sociability and increased repetitive behavior than alum-inhaled mice (controls, n=20) (p=0.013). Histopathological analysis revealed that OVA-inhaled mice (n=4) showed increase of astroglia and microglia in the olfactory bulb of the infant (p=0.021 and p=0.019, respectively), as well as increase of eosinophils in the nasal mucosa, compared to controls (n=5). OVA-inhaled mice also showed the decrease of FOSB-positive neurons in the medial prefrontal cortex. Golgi-staining of medial prefrontal cortex showed the decrease of spine density and proportion of mature spines, in OVA-inhaled mice (n=5) than in controls (n=5) (p=0.063 and p=0.039, respectively), suggesting the impairment of stimuli-induced synaptogenesis by OVA exposure. [Conclusion] Postnatal allergic exposure induces ASD phenotype as well as allergic rhinitis by glial inflammation in the olfactory bulb parenchyma.

Pe-011-4 The Clinical and Radiological Features and Prevalence of Neuro-Behçet's Disease: A Multicenter Study

○Danya A. Aljafari¹, Rawaf Alsharif¹, Hadeel Maadawi¹, Alhanouf Alwagdan¹, Ziyad Alghwein², Sultan Alshehri², Osama Khojah¹, Ahmad Abulaban^{2,4,5}, Yaser Almalik^{2,3}, Seraj Makkawi^{1,6,7}

¹College of Medicine, King Saud bin Abdulaziz University for Health Science- Jeddah, Saudi Arabia, ²College of Medicine, King Saud bin Abdulaziz University for Health Science- Riyadh, Saudi Arabia, ³Division of Neurology, King Abdulaziz Medical City (National Guard Health Affairs), Riyadh, Saudi Arabia, ⁴King Abdullah International Medical Research Center, Riyadh, Saudi Arabia, ⁵Department of Medicine, Ministry of the National Guard-Health Affairs, Riyadh, Saudi Arabia, ⁶King Abdullah International Medical Research Center, Jeddah, Saudi Arabia, ⁷Department of Medicine, Ministry of the National Guard-Health Affairs, Jeddah, Saudi Arabia.

Objective: Neuro-Behçet's disease (NBD) is defined as the primary neurological involvement in patients who are suffering from the systemic symptoms of BD. The variety of clinical presentations seen in NBD and the long list of similar conditions makes it a challenging diagnosis. This retrospective study aims to determine the prevalence and the characterization of the neurological involvement in patients with Behçet's disease presented to our hospital in Jeddah and Riyadh. Methods: This is a retrospective cohort study. It was conducted in our hospital in the year of 2021. All patients diagnosed with NBD from 2016 to 2021 in our facility were included. A consecutive sampling technique was used. A data collection sheet was utilized. It included the neurological signs and symptoms, the involvement site on MRI and the outcome and disability status, which was measured by the modified Rankin scale. Results: One-hundred and eighteen BD charts were reviewed during the study period and a total of 35 (16.28%) were found to have NBD and were included in the study. The main clinical features of NBD were headache (48.6%), and weakness (40%). The most involved sites on imaging were the diencephalon (31.4%) and basal ganglia (25.7%). The disability of patients ranged from being asymptomatic (48.6%) to having a moderately severe disability (11.4%). Conclusion: The clinical and radiological findings were consistent with previous reports. The relatively high prevalence of NBD among our population and the high number of severely disabled individuals with NBD prompt further research.

Pe-012-2 Characteristics of Guillain-Barré syndrome in super-elderly individuals

○Mai Minamino¹, Katsuchi Miyamoto^{1,2}, Motoi Kuwahara², Keisuke Yoshikawa², Jinsoo Koh¹, Susumu Kusunoki¹, Yoshitaka Nagai², Hidefumi Ito¹

¹Wakayama Medical University, Japan, ²Kindai University Faculty of Medicine, Japan

Objective: Japan has the world's largest super-aging population, and the number of elderly patients with various diseases is increasing. Herein, we reported the characteristics of super-elderly patients, aged over 80 years, with Guillain-Barré syndrome (GBS), a typical neuroimmune disease. There have been no reports, including overseas examining the characteristics of super-elderly onset GBS. Methods: During the period 2019-2021, 74 patients over the age of 80 years diagnosed with GBS at our university were analyzed as the super-elderly group patients. The control group comprised 74 consecutive patients aged < 79 years, under the same conditions. Results: The mean age was 83.5 years in the super-elderly group and 51.7 years in the control group. Prior infection was recognized in 50% of cases in the super-elderly group and 77% of cases in the control group with fewer cases in the super-elderly group. The mean number of days until peak symptom presentation was longer in the super-elderly group. Ataxia and respiratory muscle paralysis were more common in the control group. Electrophysiological examination revealed the demyelinating form was particularly common in the super-elderly group. Hughes functional grading scale was more severe in the super-elderly group. Intravenous immunoglobulin was the most common treatment in both the groups, with no difference in efficacy. Conclusions: Super-elderly onset GBS tends to be severe, but responds well to treatment, therefore it is important to diagnose and treat aggressively, even in the absence of prior episodes of infection.

Pe-011-3 Quality of life of patients following anti-NMDA receptor encephalitis

○Satoshi Hirose, Yuki Yokota, Makoto Hara, Hideto Nakajima
Division of Neurology, Department of Medicine, Nihon University School of Medicine, Japan

Objective: Immunotherapies improve the neurological outcomes of patients with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis (anti-NMDARE). However, the long-term effects of the disease on quality of life (QOL) have not been determined. Methods: Self-reported questionnaires were administered via Japanese anti-NMDARE patient associations. The questionnaires assessed 1) the onset date, 2) neurological outcome as measured by the modified Rankin Scale (mRS), 3) sequelae, and 4) return to previous work or school life. Additionally, the Neuro-QOL assessment was used to evaluate QOL in 12 domains. Patients aged ≥ 18 years with a ≥ 2 -year interval between disease onset and response date were included in the analyses. Wilcoxon signed-rank test was used to determine the statistical significance of the differences in Neuro-QOL scores between patients and healthy controls. Results: We received responses from 27 patients, 22 of whom met the inclusion criteria. A favorable outcome was achieved in 82% of the patients (mRS 0-2), sequelae remained in 50% of the patients, and 73% resumed their baseline lives. Patients had lower Neuro-QOL scores than controls in the domains of "satisfaction with social roles/activities" (p = 0.042) and "ability to participate in social roles/activities" (p = 0.028). Conclusions: The findings suggest that QOL in social domains is worse in patients with anti-NMDARE even after achieving a neurologically favorable outcome.

Pe-012-1 Efficacy and Safety of Eculizumab in a Phase 3 Trial in Guillain-Barré Syndrome

○Satoshi Kuwabara¹, Sonoko Misawa¹, Hirokazu Ishida², Tomoyuki Kasuya², Erik Kupperman³, Lin Qun³, Glen Frick³

¹Department of Neurology, Chiba University, Japan, ²Alexion Pharma GK, Japan, ³Alexion, AstraZeneca Rare Disease, USA

Objective: To evaluate the efficacy and safety of the anti-complement C5 antibody eculizumab in severe Guillain-Barré syndrome (GBS). Methods: In this phase 3 randomized, double-blind, multicenter trial in Japan (NCT04752566), eligible adults with severe GBS received standard of care (SOC) IVIg and were randomized 2:1 to additionally receive weekly intravenous infusions of either eculizumab or placebo (pbo) for 4 weeks and were followed for 20 more weeks. Primary endpoint (PEP): time to first Hughes FG score ≤ 1 . Key secondary endpoints (SEPs): % of participants achieving FG ≤ 1 at weeks 8 and 24 or FG improvement ≥ 3 at week 24. Safety measures included incidence of adverse events (AEs) that were treatment-emergent (TEAEs), serious (SAEs), and/or led to study drug discontinuation. Results: Overall, 37 participants received eculizumab (51% women, mean age 56 years) and 20 received pbo (25% women, mean age 56 years). Five participants discontinued in the eculizumab group and two discontinued in the pbo group. The PEP and key SEPs did not achieve statistical significance (PEP HR: 0.9; 95% confidence interval: 0.45-1.97; p < 0.89). Incidences in eculizumab and placebo groups, respectively, for safety endpoints: TEAEs: 91.9% and 95.0%; SAEs: 10.5% and 5%; TAEs leading to study drug discontinuation: 2.7% and 0%. There were no cases of meningococcal infection reported in the trial. Conclusions: Clinical outcomes did not differ among participants with severe GBS who received SOC IVIg and were treated with eculizumab or received placebo over 24 weeks. No new safety signals were identified.

Pe-012-3 The impact of COVID-19 on occurrence and anti-glycolipid antibodies in Guillain-Barré syndrome

○Keisuke Yoshikawa¹, Motoi Kuwahara¹, Atsushi Terayama¹, Yuko Yamagishi^{1,2}, Susumu Kusunoki^{1,2}, Yoshitaka Nagai¹

¹Department of Neurology, Kindai University Faculty of Medicine, Japan, ²Japan Community Health care Organization, Japan

Objective: Guillain-Barré syndrome (GBS) is an acute immune-mediated neuropathy, approximately 70% of which has antecedent infections. The COVID-19 is an infection caused by the SARS-CoV-2 which has been spreading rapidly. However, the impact of COVID-19 pandemic on GBS is still controversial. We aimed to investigate the changes of occurrence and anti-glycolipid antibodies positivity rates between before and after COVID-19 pandemic. [Methods] Serum samples from patients with neurological diseases were sent to our laboratory from various hospitals throughout Japan for testing anti-glycolipid antibodies using ELISA. Among them, we extracted 6528 cases suspected of GBS between February 2017 and October 2022. We compared the number of those cases and anti-glycolipid antibody positivity rates between before (2017-2019) and after (2020-2022) COVID-19 pandemic. [Results] The number of the cases were 3889 before pandemic and 2639 after pandemic. Average number of cases per month was 108 before pandemic, and 78 after pandemic. The positive ratio of IgG antibodies was 44% vs 45% (p > 0.05). Positive rate of anti-GD1b and -GQ1b IgG antibodies were significantly decreased from 15% to 12% and from 9% to 5% (p < 0.01, respectively), while those of anti-GM1 antibodies were significantly increased from 18% to 29% (p < 0.01). [Conclusions] The number of patients suspected of GBS possibly decreased after COVID-19 pandemic. Prevention of the spread of COVID-19 could influence the positivity rate of each anti-glycolipid antibody.

Pe-012-4 CASE SERIES ON MILLER FISHER SYNDROME: AN UNUSUAL INCREASED INCIDENCE AT THE END OF THE YEAR

○Mutiah Muftihaturrahmah, Yudiyanta Yudiyanta,
Indra Sari K. Harahap, Ahmad Asmedi
Neurology Department, Faculty of Medicine, Universitas Gadjah Mada,
RSUP DR Sardjito, Yogyakarta, Indonesia

Abstract Objective We aimed to report six new cases of Miller Fisher Syndrome (MFS) that were newly diagnosed at the end of 2022 in our hospital. We focused on the possible differences of clinical data and treatment response of the patients. **Methods** We diagnosed 6 patients with MFS (ophthalmoplegia, ataxia, and areflexia) within the period of 6 weeks. We collected the data on clinical course, serological CSF, nerve conduction study, morbidities, and treatment of the patients. Medical Research Council (MRC) score and modified Erasmus GBS Outcome Score (mEGOS) were assessed for functional outcome. **Results** Of the six patients, the mean age was 38.5 ± 11.73 years, 5 out of 6 patients were male, and all of them met the triad symptoms of MFS preceded by influenza-like symptoms. One patient, a 26 years-old male, was treated in ICU due to severe dyspnea with endotracheal intubation. The mean MRC score on admission was 6.5 ± 8.57 . CSF analysis showed albuminocytological dissociation in four patients and nerve conduction studies suggested polyradiculopathy in four patients. Four patients received serial plasma exchange, one patient in the ICU received intravenous immunoglobulin, and the other patient was observed without immunotherapy. All of the patients' clinical condition on discharge showed improvement with mean mEGOS score of 0.33 ± 0.51 . **Conclusions** Our experience of increased incidence of MFS patients at the end of 2022 showed that the reported cases were consistent with the classic MFS in terms of clinical characteristics and treatment response.

Pe-012-5 Bickerstaff Brainstem Encephalitis with Diffuse White Matter Involvement: A Case Report

○Grace Elyse Angeles, Mario Jr B. Prado, Gerald T. Pagaling,
Clare Angeli Enriquez
University of the Philippines - Philippine General Hospital, Philippines

Background: It has been recognized that Miller-Fisher/Bickerstaff's brainstem encephalitis/ Guillain-Barre (MFS/BBE/GBS) form a continuous spectrum which present with ophthalmoplegia, ataxia, hyporeflexia and ascending weakness. While laboratory findings often show positive anti-ganglioside antibodies and albuminocytological dissociation, there are very few reported cases that show otherwise. **Case Presentation:** Here we present a case report of a 38-year-old female strongly supporting the clinical signs and symptoms of the MFS/BBE/GBS spectrum but with negative anti-ganglioside antibodies, normal cerebrospinal fluid (CSF) findings, as well as abnormal electroencephalogram (EEG) and craniocervical magnetic resonance imaging (MRI). **Conclusion:** Findings of negative anti-ganglioside antibodies, as well as the lack of albuminocytological dissociation in CSF studies should be considered in patients with clinical findings of MFS/BBE/GBS spectrum.

Pe-012-6 Enhancement effect of phosphatidic acid on IgM reactivities to GM1 in multifocal motor neuropathy

○Motoi Kuwahara¹, Atsushi Terayama¹, Keisuke Yoshikawa¹,
Yuko Yamagishi¹, Susumu Kusunoki^{1,2}, Yoshitaka Nagai¹
¹Department of Neurology, Kindai University Faculty of Medicine, Japan,
²Japan Community Health care Organization, Japan

[Objective] Phosphatidic acid (PA), which is one of the acidic phospholipids, increases the reactivities of IgG anti-GM1 antibodies in Guillain-Barré syndrome (GBS). Herein, we investigated the effects of PA on IgM anti-GM1 antibodies in multifocal motor neuropathy (MMN). [Methods] We examined IgM antibodies to isolated GM1 and GM1 added with PA (GM1/PA) in 37 MMN patients and 48 control subjects including 24 with amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and 24 healthy subjects (HC) using ELISA. We defined that IgM reactivities specific to GM1/PA were positive when the reactivities were as follows; 1) Optical densities (ODs) of IgM reactivities to GM1/PA were higher than 0.1 in subjects without IgM anti-GM1 antibodies and 2) ODs of IgM reactivities to GM1/PA were 0.2 higher than ODs of IgM reactivities to GM1 in subjects with IgM anti-GM1 antibodies. [Results] IgM anti-GM1 antibodies were positive in 20 (54%) with MMN and two (4%) controls (one in HC and one in ALS). The IgM reactivities specific to GM1/PA were detected in nine (24%) with MMN and three (6%) controls (all in HC) ($p < 0.05$). Antibody reactivities against GM1/PA were higher than those against GM1 in MMN ($p < 0.0001$). Overall, the numbers of patients who had either IgM anti-GM1 antibody or IgM antibody specific to GM1/PA were 26 (70%) in MMN and four (8%) in controls, respectively ($p < 0.01$). Its sensitivity and specificity were 70% and 91%. [Conclusion] PA enhances IgM reactivities to GM1 in MMN. IgM antibodies to GM1/PA may be useful as a diagnostic marker for MMN.

Pe-013-1 The characteristics of cerebrovascular diseases in pseudoxanthoma elasticum, literature review

○Shoichiro Ando, Sho Kitahara, Masahiro Uemura, Osamu Onodera
Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University, Japan

[Objective]Pseudoxanthoma elasticum (PXE) is one of the hereditary diseases that mainly impairs elastic fibers. The most common causative gene is ATP binding cassette, subfamily C, member 6 (ABCC6) gene mutation. Some reports previously have demonstrated the relevance of cerebrovascular diseases (CVDs) and PXE. However, the characteristics of CVDs in PXE have not been fully understood. In this study, we aim to illustrate the CVDs characteristics in the literature review. [Methods]We conducted a comprehensive search of articles regarding PXE and CVDs with PubMed. To avoid omissions, we searched not only for Mesh terms but also for the terms related to them. The articles reporting PXE cases, which met the diagnostic criteria with detailed descriptions of CVDs, were included. [Results]We picked out 511 articles and eventually included 16 articles (18 PXE cases) in this study. The mean age at onset was 41.5 (±12.5) years old. The prevalence of vascular risk factors was relatively low hypertension at 50%, diabetes mellitus at 16.7%, and dyslipidemia at 22.2%. The most common CVDs-phenotype was symptomatic cerebral infarction (13/18, 72.2%). Other CVDs associated phenotypes included symptomatic intracranial hemorrhage (16.7%), gait disturbance, and cognitive impairment (11.1%, respectively). [Conclusions]It has suggested the relationship between PXE and CVDs, especially ischemic stroke. Due to the small sample size in this study, further PXE cases presenting CVDs need to be analyzed.

Pe-013-2 Proposal of a novel disease entity: pro-hemorrhagic CADASIL

Hiroyuki Ishiyama¹, Hyunjin Kim^{2,3}, Satoshi Saito¹, Soichi Takeda³, Misa Takegami⁴, Soichiro Abe¹, Tomotaka Tanaka¹, Kazuo Washida¹, Yumi Yamamoto¹, Kazunori Toyoda⁵, Masatoshi Koga⁵, Toshiaki Mizuno⁶, Masafumi Ihara¹

¹Department of Neurology, National Cerebral and Cardiovascular Center, Japan. ²Department of Neurology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Japan. ³Department of Advanced Medical Technologies, National Cerebral and Cardiovascular Center, Japan. ⁴Department of Preventive Medicine and Epidemiology, National Cerebral and Cardiovascular Center, Japan. ⁵Department of Cerebrovascular Medicine, National Cerebral and Cardiovascular Center, Japan. ⁶Department of Neurology, Graduate School of Medical Science, Kyoto Prefectural University of Medicine, Japan

Objective: We evaluated the association between hemorrhagic phenotypes in CADASIL and East Asia-specific *NOTCH3* p.R75P mutation, with the predicted mechanism using in silico analysis. Methods: We included CADASIL patients admitted to our institute from 2015 to 2022. The association between the p.R75P mutation and hemorrhagic phenotypes (symptomatic intracerebral hemorrhage [sICH] and multiple cerebral microbleeds [mCMB] [total CMB>5]) was evaluated. The association was validated in a Korean CADASIL cohort. We compared the differences in predicted NOTCH3 structure and aggregation score between the p.R75P mutation and conventional cysteine-altering variants. Results: Among 63 patients (median age, 55 years; male, 56%), 15 with the p.R75P mutation showed higher prevalence of sICH (adjusted relative risk [aRR] [95%CI], 10.6 [2.2-99.5]; $P=0.01$) and mCMB (3.9 [1.6-9.8]; $P<0.01$) after adjusting for age, sex, and hypertension. In the Korean validation cohort, ($n=55$; 55 years; 31%), the p.R75P group was also associated with sICH (7.5 [2.3-25.0]; $P<0.01$) and mCMB (1.9 [1.0-3.6]; $P=0.03$). The structural analysis showed solvent-exposed cysteine residues in the conventional variants, and altered proline outside the permissible region in p.R75P group. The change in aggregation score from the wild-type was lower in the p.R75P group than the mean of the conventional variants (0.59 vs. 1.81). Conclusions: The *NOTCH3* p.R75P mutation could induce structural and functional NOTCH3 changes, different from those in conventional variants, leading to hemorrhagic phenotypes in East Asian CADASIL.

Pe-013-3 CORRELATION BETWEEN SERUM URIC ACID LEVEL AND THE SEVERITY OF ACUTE ISCHEMIC STROKE

○Qurani H. Nuraningrum, Abdul Gofir, Indarwati Setyaningsih, Vega P. Putri
Gadjah Mada University, Indonesia

Objective: Stroke is one of the major causes of death and disability. Ischemic stroke accounts as the most frequent strokes. High serum uric acid level has been found to have an association to stroke incidence and mortality. This study aimed to assess whether serum uric acid level on admission is correlated with the severity of acute ischemic stroke. Methods: This is a cross sectional study using data from stroke registry of Stroke Unit Dr Sardjito General Hospital Yogyakarta, Indonesia in January 2020-August 2022. All new cases of first time acute ischemic stroke proven by non-contrast head CT-Scan were consecutively included as subjects. Patients previously known history of hyperuricemia with and without treatment were excluded. Modified Ranking Scale (mRS) was used to scale the degree of disability in stroke patients on admission, maximum and minimum severity scores were 6 and 0, respectively. Fasting serum uric acid level was measured within 12 hours after patient's admission. Data was analyzed using Spearman correlation analysis. Results: The majority of patients were male (54.7%, $n=163$) with the mean age 59 ± 12.16 years. The mean uric acid level was 6.05 mg/dL. The correlation analysis showed that uric acid levels had a significant correlation with mRS score ($p=0.047$), the higher serum uric acid level is correlated with higher mRS score (increased stroke severity). However, the correlation coefficient is quite low. Conclusions: This study showed a significant correlation between uric acid levels and mRS scores indicating the degree of disability of the patient.

Pe-013-4 A randomized controlled study of different parenteral fluid amounts in acute ischemic stroke outcome

○Mintra Tangrungruengkit, Pongsatorn Chanthavanich
Nopparat Rajathanee Hospital, Thailand

Objective Fluid therapy in ischemic stroke is aimed at maintaining cerebral blood flow. There is no definitive guideline for optimal dosage of parenteral fluid. We conducted the study to compare the outcome of stroke patients who received different amounts of parenteral fluid either the maintenance or the liberal regimen. Method This study was a prospective, randomized, open-label trial. We enrolled acute ischemic stroke patients aged 18-85 years with NIH Stroke Scale score from 2 to 18 who presented within 72 hours after onset. Patients were randomly allocated to receive the maintenance fluid regimen (25-30 ml/kg/day of normal saline) or the liberal regimen (50-60 ml/kg/day) for 3 days. The primary outcome was the favorable neurologic status defined as Modified Rankin scale (mRS) score of 2 or lower at 3 months after stroke. Results A total of 85 patients were enrolled (Maintenance, $n=41$, Liberal, $n=44$). The rate of favorable outcome (mRS ≤ 2) at 3 months was not significantly different, 90.7% in the liberal group and 82.5% in the maintenance group, respectively (the risk difference 8.2%, $P=0.272$). Subgroup analysis revealed the liberal group had higher rate of favorable outcome in the large artery atherosclerosis subtype, without statistically significant (88.9% in liberal group and 64.3% in maintenance group, $P=0.095$). There was no difference of the secondary outcomes as fluid-related complications or stroke deterioration. Conclusions Three days of liberal parenteral fluid therapy has not improved ischemic stroke outcome compared to the maintenance fluid regimen.

Pe-013-5 AN EARLY-STAGE PRIMARY BRAIN TUMOR PRESENTED WITH A STROKE-LIKE CLINICAL MANIFESTATIONS

○Grendy G. Kurniawan¹, Yudiyanta Y. Yudiyanta¹, Kusumo K. Dananjoyo¹, Laksmi L. Prawitosari²
¹Gadjah Mada University, Indonesia, ²RSUD Banyumas, Indonesia

Introduction: Glioblastoma multiforme is the most common primary brain tumor in adults accounting for 45.2% of malignant primary brain tumors and classified as a grade IV astrocytoma by WHO. Patients typically present with progressive neurological symptoms, often as seizures or confusion and occasionally with intracranial hemorrhage. Case Report: A 68 years-old male presented with a decreased consciousness for the last 3 months, which got worsened a day prior to admission. He had 2 previous history of stroke causing sequelae of weakness, memory disturbance, face drooping, and neck seizure. On physical exam, the general condition was weak, GCS E4MxVx global aphasia. Vital sign revealed hypertension. Neurological exam suggested right lateralisation and right CN VII UMN palsy. Hoffman-tromner and Babinski were positive on the right side. A non-contrast head CT scan showed glioblastoma multiforme on the left cerebral hemisphere and right subfalcal herniation; subarachnoid hemorrhage of the left frontoparietal lobe, lacunar infarction of the left thalamic and right internal capsule. Discussion: Brain tumor may lead to direct vascular occlusion causing cerebral infarction in the corresponding arterial territory. Various explanations include procoagulant effect, mechanical compression and/or tumoral cell infiltration. Hemorrhagic stroke can cause direct adverse effects on the tumor within the cranial vault. The best treatment for glioblastomas is surgical resection combined with radiation therapy and chemotherapy, however the family refused to receive treatment.

Pe-014-1 withdrawn

Pe-014-2 Pathological analysis of tau and p-TDP-43 deposition in the temporal lobe in Alzheimer's disease

○Hideyuki Moriyoshi^{1,2}, Akagi Akio², Yuichi Riku^{1,2}, Sone Jun², Miyahara Hiroaki², Katsuno Masahisa¹, Yoshida Mari², Iwasaki Yasushi²

¹Department of Neurology, Nagoya University, Japan, ²Department of Neuropathology, Institute for Medical Science of Aging, Aichi Medical University, Japan

Objective: To clarify tau and p-TDP-43 deposition of temporal lobe of Alzheimer's disease (AD). **Method:** The subjects are 40 pathologically confirmed patients with AD. Twenty control cases are prepared. We investigated frequency of AT-8 and p-TDP-43 immunopositive structure of temporal lobe including amygdala or hippocampus. **Result:** Mean age of AD cases was 82.6 (± 9.0) years, and control cases were 73.6 (± 10.1) years. Median duration of the disease was 6 years (1-18). In AD cases, 12 cases coexisted dementia with Lewy body pathology, and 4 cases coexisted ALS pathology. All AD cases have p-TDP-43 immunopositive structure on the transentorhinal cortex, entorhinal cortex, subiculum and amygdala. About 60 percent of AD case have p-TDP-43 immunopositive structure on the middle temporal gyrus. The frequency of p-TDP-43 immunopositive structure was statistically predominant than control cases in any region. Intriguingly, in the control cases, the p-TDP-43 immunopositive structure appeared most frequently (about 60%) in the transentorhinal cortex. Tau immunopositive structure was present in all regions where p-TDP-43 immunopositive structure was present. **Conclusion:** In AD cases, p-TDP-43 immunopositive structure in medial temporal lobe appeared more frequently than previous reports. This result questioned the independency of AD pathology and limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy (LATE). Furthermore, in control cases, p-TDP-43 appeared transentorhinal cortex at high frequency. This result is not compatible to previously suggested pathological stage of LATE.

Pe-014-4 Syk inhibitor decreased oligomeric tau

○Tomohisa Yamaguchi¹, Rei Asano¹, Kiyonao Sada², Nicholas M Kanaan³, Shigeo Murayama⁴, Koji Aoki⁵, Hirohito Sasaki¹, Yen Shu-hui⁶, Naoko Takaku¹, Yuki Kitazaki¹, Yoshinori Endo⁷, Soichi Enomoto^{1,7}, Norimichi Shirafuji^{1,7}, Masamichi Ikawa¹, Osamu Yamamura¹, Tadanori Hamano^{1,7}

¹Department of Neurology, University of Fukui Hospital, Japan, ²Department of Genome Science and Microbiology, Faculty of Medical Sciences, University of Fukui, Japan, ³Michigan State University, College of Human Medicine, USA, ⁴Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital and Institute of Gerontology, Japan, ⁵Department of Pharmacology, University of Fukui, Japan, ⁶Mayo Clinic Jacksonville, USA, ⁷Department of Aging and Dementia (DAD), Faculty of Medical Sciences, University of Fukui, Japan

Objective Neurofibrillary tangle (NFT) composed of highly phosphorylated tau is one of the pathological features of Alzheimer's disease (AD). Spleen tyrosine kinase (Syk) is a non-receptor tyrosine kinase that may be associated with AD. We investigated the effects of a Syk-specific inhibitor, BAY61-3606, or R406 on the phosphorylation levels of tau protein and oligomeric tau using cell culture model of tauopathy, MIC cell. **Methods** We utilized human neuroblastoma cell line MIC cells, which expresses wild type tau (4R0N) via tetracycline off induction. Reduction of phosphorylated tau protein and oligomeric tau protein by Syk inhibitor was examined by using various phospho-tau antibodies, and tau oligomer specific antibody (TOC-1). Influences of activity of autophagy by Syk inhibitor was also examined by western blot analysis. **Results** 72 kDa of Syk protein was identified in this cell line. Tau phosphorylation detected by various phospho-tau antibodies, including PHF-1 and CP13, AT270, was reduced by 1 or 10 μ M Syk inhibitors. Oligomeric tau (TOC-1) was also reduced by Syk inhibitors. Syk inhibitors also inactivated glycogen synthase kinase 3 β (GSK3 β). Autophagy activation was detected by increased LC3-II and decreased P62. **Conclusions** In summary, Syk inhibitors decreased total tau, as well as phosphorylated tau via autophagy and inactivation of tau kinases including GSK3 β . Syk inhibitors also reduced oligomeric tau. **Conclusion** Syk inhibitors may be promising for the treatment of tauopathies, including AD.

Pe-015-1 Three-dimensional motion analysis in Parkinson's disease

○Hirofumi Matsumoto¹, Makoto Shiraishi¹, Ariaki Higashi², Sakae Hino¹, Mayumi Kaburagi¹, Heisuke Mizukami¹, Futaba Maki^{1,3}, Junji Yamauchi⁴, Kenichiro Tanabe⁴, Tomoo Sato⁴, Yoshihisa Yamano^{1,4}

¹Department of Internal Medicine, Division of Neurology, St. Marianna University School of Medicine, Japan, ²SYSTEM FRIEND INC., Japan, ³Department of Neurology, Shin-yurigaoka General Hospital, Japan, ⁴Department of Rare Diseases Research, Institute of Medical Science, St. Marianna University School of Medicine, Japan

Objective: To evaluate the usefulness of a three-dimensional motion-analysis system (AKIRA[®]) as a quantitative measure of motor symptoms in patients with Parkinson's disease (PD). **Methods:** This study included 48 patients with PD. We measured their motion during 2 m of walking using AKIRA[®], we calculated the tilt angles of the neck and trunk, ankle height, and gait speed, then we compared these parameters with the MDS-UPDRS and the Hoehn and Yahr scale. Furthermore, we measured these AKIRA[®] indicators before and after 1 year of observation. **Results:** The forward tilt angle of the neck showed a strong correlation with the scores on parts II, III, and the total MDS-UPDRS ($r_s = 0.619, 0.602, 0.635$, respectively), and the tilt angle of the trunk showed a moderate correlation with those measures ($r_s = 0.431, 0.418, 0.439$, respectively). The lateral tilt angle of the trunk showed a moderate correlation with a freezing of the gait (MDS-UPDRS 2.13) and a postural instability (MDS-UPDRS 3.12) ($r_s = 0.432, 0.408$, respectively). Regarding changes over the course of 1 year ($n = 34$), the total scores on part III of the MDS-UPDRS and the forward tilt angle of the neck improved ($p = 0.020, 0.013, 0.003$, respectively), while the lateral tilt angle of the trunk worsened ($p = 0.008, 0.021$, respectively). **Conclusions:** The forward and lateral tilt angles of the neck and trunk as measured by AKIRA[®] can be a candidate for quantitative severity index in patients with PD.

Pe-014-3 Transthyretin has a positive effect on Alzheimer's disease by connecting intracellular Amyloid-beta

○Yuri Mizuno^{1,2}, Hiroyuki Honda³, Hideko Noguchi³, Sachiko Koyama³, Hiroyuki Murai², Noriko Isobe¹

¹Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Japan, ²Department of Neurology, International University of Health and Welfare, Narita, Japan, ³Department of Neuropathology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Japan

Objective Transthyretin (TTR) is able to bind Amyloid-beta (A β) and prevent the formation of A β fibrils in vitro, and it has been highlighted in the field of Alzheimer's disease (AD). However, the existence of an interaction between A β and TTR in the actual human AD brain remain to be elucidated. Herein we examined the role of TTR by using post-mortem brain samples. **Methods** Paraffin sections and extracted protein were prepared from five AD and control (non-AD) brain tissues. Immunohistochemistry was performed to detect TTR expression patterns, and immunofluorescent staining was examined to reveal intracellular and extracellular TTR-to-A β binding. We also performed TTR western blotting with brain extract. **Results** Immunohistochemistry revealed that the TTR signal was mainly detected in the cytoplasm of neurons and glia. In the several brain parts, intracellularly TTR-positive area was significantly increased in the AD compared to the same brain region of non-AD section. TTR protein level in the human AD brain was also increased in western blotting. Co-staining with multiple antibodies showed that TTR and A β oligomer were colocalized in the cytoplasm of neurons. On the other hand, TTR was not detected in extracellular A β plaques. **Conclusions** We found increase of TTR and colocalization of TTR with A β in neurons in human AD brain. In AD model mice, it has been already reported that increased TTR production accelerates combining with intracellular A β , leading to prevention of A β aggregation. It is speculated that TTR also plays a similar role in human AD brain.

Pe-014-5 SV2B can reduce amyloid beta production by inhibiting intracellular trafficking of BACE1

○Takafumi Wada¹, Akira Kuzuya¹, Kohei Okawa¹, Chika Honjo¹, Mizuki Matsumoto¹, Sakiho Ueda¹, Kazuya Goto², Yasuto Tanabe², Ryouseki Takahashi¹

¹Department of Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine, Japan, ²Department of Regulation of Neurocognitive Disorders, Kyoto University Graduate School of Medicine, Japan

Objective Alzheimer's disease (AD) is characterized by the accumulation of Amyloid β (A β), which is produced through the cleavage of amyloid precursor protein (APP) by β -site APP-cleaving enzyme 1 (BACE1). Nascent BACE1 is produced in endoplasmic reticulum as the immature form, and then becomes the mature form via intracellular trafficking. The cleavage of APP by BACE1 is the rate-limiting step of A β production, but clinical trials using BACE1 inhibitors have ever ended up failing probably because of low specificity for substrate and targeting site of the inhibitors. Previously, we identified synaptic vesicle protein 2B (SV2B) as a novel binding partner of BACE1 and demonstrated that SV2B negatively regulates A β production possibly by altering BACE1 localization. The objective of this study is to clarify the underlying mechanism by which SV2B is involved in the localization of BACE1. **Methods** HEK 293 cells were transiently co-transfected with plasmids expressing BACE1-FLAG and either SV2A-V5, SV2B-V5 or empty by lipofection (each $n=11$). 36 hours after transfection, HEK 293 cells were collected and soluble lysates were subjected to Western blot to analyze the expression levels of immature and mature BACE1, respectively. **Results** The mature: immature ratio of BACE1-FLAG was significantly reduced under co-overexpression of SV2B, compared to SV2A or empty. **Conclusions** Our results indicate that SV2B can negatively regulate BACE1 maturation via the intracellular trafficking, resulting in limiting A β production.

Pe-015-2 Development of an Algorithm to Automatically Assess Motor Symptoms of Parkinson's Disease

○Satoko Sekimoto¹, Genko Oyama¹, Yuta Nonomiya², Tatsunaga Hayashi², Mano Soshi², Shinji Chiba³, Nobutaka Hattori¹

¹Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine, Japan, ²BonBon Inc, Japan, ³National Technology Office, Microsoft Japan Co., Ltd., Japan

Objective To assist non-specialists in evaluating patients with advanced PD (Parkinson's disease) who have difficulty visiting specialists' hospitals, we developed an algorithm to automatically rate the severity of motor symptoms of PD. This study aims to assess the accuracy of this algorithm. **Methods** Twenty-three patients with PD were recruited. A neurologist assessed the study participants in person with MDS-UPDRS (MDS-Unified Parkinson's Disease Rating Scale) part III with videotaping. Each of these videos was analyzed using video analysis software (MediaPipe), and an algorithm for determining MDS-UPDRS part III scores based on the frequency of the movements in the videos was produced, which determined whether the score was one or below or above one. The algorithm's accuracy was evaluated using the neurologist's evaluation as the gold standard. **Results** The average age of the study participants was 63.3 \pm 8.6 years, the male-to-female ratio was 16:7, and the average disease duration was 12.7 \pm 6.0 years. The accuracy of right toe-tapping was 0.828, left toe-tapping was 0.690, right lower limb agility was 0.862, and left lower limb agility was 0.724. The results show that this algorithm can estimate whether patients with PD have mild symptoms with high accuracy. **Conclusion** We developed an algorithm to automatically evaluate motor symptoms of PD by means of video analysis. Further evaluation of the other items of the MDS-UPDRS part III and accumulation of data for severe cases will be required for future practical use.

Pe-015-3 Elucidation of visual dysfunction in Lewy body disease using information technology

○Takashi Uematsu¹, Takashi Tsuboi¹, Keita Hiraga¹, Yuki Satake¹, Daigo Tamakoshi¹, Taiki Fukushima¹, Maki Sato¹, Hideo Yokota², Masahisa Katsuno¹

¹Nagoya University Graduate School of Medicine Department of Neurology, Japan, ²RIKEN Center for Advanced Photonics Image Processing Research Team, Japan

[Background] Patients with Lewy body disease (LBD) are known to cause various types of visual impairment, such as decreased contrast sensitivity and dysfunction of color vision. Several research groups have shown impairments in object recognition in visual evaluation batteries. Humans recognize three dimensions using not only binocular disparity but also pictorial cues such as shadowing, shading, and texture gradient. Therefore we hypothesized that LBD may also affect three-dimensional perception through impaired perception of pictorial cues. [Methods] We assessed motor and cognitive function and performed novel image recognition tests in LBD patients and healthy controls enrolled in a cohort study. During novel image recognition trials we collected eye tracking information using Tobii Spectrum®. [Results] At the time of abstract preparation, 19 LBD patients and 11 healthy controls were tested. Mean age was 68.7 and 65.5 years, respectively ($p = 0.197$). The correct response rates for the task of distinguishing whether a spherical object was a shaded image or a monochromatic circle were 77.1% and 89.0% ($p=0.014$), for detecting texture joints were 71.9% and 83.3% ($p=0.012$), and for recognizing whether a texture-mapped cubic objects were 3D or not were 77.9% and 90.3% ($p=0.005$). Eye tracking information suggested that LBD patients paid less attention to the areas needed for identification and had less scope to search for pictorial cues. [Conclusions] Patients with LBD may have impaired perception of three dimensions due to impaired perception of pictorial cues.

Pe-015-5 Free-water Imaging in the white matter under Selegiline Treatment in Parkinson's Disease

○Haruka Takeshige-amano¹, Taku Hatano¹, Koji Kamagata², Christina Andica^{2,3}, Takashi Ogawa⁴, Atsuhiko Shindo¹, Wataru Uchida², Yasushi Shimo⁵, Genko Oyama¹, Atsushi Umemura⁶, Masanobu Ito⁷, Masaaki Hori⁸, Shigeki Aoki², Nobutaka Hattori^{1,9}

¹Department of Neurology, Faculty of Medicine, Juntendo University, Japan, ²Department of Radiology, Faculty of Medicine, Juntendo University, Japan, ³Faculty of Health Data Science, Juntendo University, Japan, ⁴Department of Neurology, Faculty of Medicine, Juntendo University Urayasu Hospital, Japan, ⁵Department of Neurology, Faculty of Medicine, Juntendo University Nerima Hospital, Japan, ⁶Department of Neurosurgery, Faculty of Medicine, Juntendo University, Japan, ⁷Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, Juntendo University, Japan, ⁸Department of Radiology, Toho University Omori Medical Center, Japan, ⁹Neurodegenerative Disorders Collaborative Laboratory, RIKEN Center for Brain Science, Japan

[Objectives] To elucidate white matter (WM) and substantia nigra pars compacta (SNpc) microstructural differences between PD patients with and without selegiline treatment. [Methods] In the first/second cohorts, there were 22/15 PD patients treated with selegiline (PD+selegiline, age, $67.77 \pm 9.35/63.87 \pm 7.45$ years; disease duration, $9.14 \pm 3.64/8.60 \pm 3.64$ years), 33/23 PD patients without selegiline (PD-selegiline, age, $67.52 \pm 6.31/64.52 \pm 8.15$ years; disease duration, $9.88 \pm 3.47/9.78 \pm 4.60$ years), and 25/20 healthy controls (HCs, age, $67.84 \pm 1.84/64.60 \pm 5.70$ years), respectively. Diffusion tensor imaging (DTI) and Free-water (FW) DTI indices of WM were analyzed using both voxel-wise whole-brain and tract-wise analyses. FW in the SNpc was compared using region-of-interest analysis. [Results] Conventional DTI and FW-DTI indices of major WM tracts significantly differed between the PD-selegiline and HC groups consistently in both cohorts. Compared with the PD+selegiline group, FW was significantly higher in the PD-selegiline group in the inferior fronto-occipital fasciculus, superior longitudinal fasciculus, and superior and posterior corona radiata (first cohort) and the forceps major, splenium of the corpus callosum, and left cingulum (second cohort). However, FW was not significantly different between the PD+selegiline and PD-selegiline groups in the SNpc. [Conclusions] This result suggests the possibility of selegiline protective effects on the WM microstructure of PD patients detected by FW imaging.

Pe-016-2 Genetic analysis of GBA2 for Parkinson's disease in Japan

○Mayu Ishiguro¹, Hiroyo Yoshino², Yuanzhe Li¹, Aya Ikeda¹, Manabu Funayama^{1,2}, Kenya Nishioka¹, Nobutaka Hattori^{1,2,3}

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

[Objective] *GBA1* is one of important genetic risk for Parkinson's disease (PD). *GBA2* is a homologous gene of *GBA1*, a non-lysosomal glucosylceramidase localized to the endoplasmic reticulum (ER). *GBA2* variants have been reported to cause cerebellar ataxia and hereditary spastic paraplegia. We considered that *GBA2* variants may also be involved in the pathogenesis of PD. In the present study, we investigated the prevalence of *GBA2* variants in PD patients. [Methods] We enrolled 447 patients with familial PD without known variants in PD-associated genes from our PD DNA bank. We screened all coding regions and splicing junctions of *GBA2* using the Sanger method. Detected variants were evaluated for pathogenicity using *in silico* prediction tools, and allele frequencies in public databases such as the Genome Medical alliance Japan Whole Genome Aggregation Panel (GEM-J WGA) and the genome aggregation database (gnomAD). [Results] We identified four rare missense heterozygous variants. Among them, the prediction tools indicated that p.G304C was "disease causing", and p.G304C was not recorded in any public databases. Segregation analysis could not be performed because this patient and his affected family member had already passed away. The other variants were predicted to be "polymorphism". [Conclusions] We detect a rare variant that likely affects protein function. Further studies are needed to determine the effect of this variant on ER and apoptosis and to further analyze more cases in order to conclude a relationship between this variant and the development of PD.

Pe-015-4 Gait problems and motor complications in Parkinson's disease

Yukari Morita, Sho Ohtsuru, Tomomi Terada, Daiji Yoshimoto, Tomohiro Shogase, Yasushi Osaki, Hirokazu Furuya
Department of Neurology, Kochi Medical School Hospital, Japan

[Aim] Patients with Parkinson's disease (PD) suffers gait problems (GP) like falls, necessity for gait assistance or freezing of gait, and motor complications (MC) namely ON/OFF fluctuations or dyskinesia, after treatment introduction. The aims of the study are to observe these symptoms during early disease course. [Patients and methods] We included 125 patients with PD whom we introduced the medications. The mean follow-up period was 43 months. We categorized them into three groups. In the group 1, the patients showed the GP earlier than the MC. In the group 2, the patients showed the MC earlier than the GP. In the group 3, the patients did not show either. We calculated levodopa equivalent dose at the treatment introduction (sLED), one year after (LED1) and at the onset of the MC (LEDmc). [Results] In the group 1, the mean age at onset (AO) was 73 years old. They experienced the GP after 12 months. sLED and LED1 were 120mg and 266mg. 27 of them later showed the MC with the LEDmc of 343mg. In the group 2, the mean AO was 67 years old. They experienced the MC after 22 months. sLED, LED1 and LEDmc were 126mg, 296mg and 331mg. In the group 3, the mean AO was 68 years old, and sLED and LED1 were 132mg and 241mg. [Conclusions] Among the patients showed the GP earlier than the MC, sLED and LED1 were 120mg and 266mg. LEDmc were between 334mg and 340mg. The results showed that we may be able to prevent the GP and MC during the early disease course, if we titrate to the higher LED, but not exceeding LEDmc.

Pe-016-1 Abnormally low liver enzymes and pyridoxal depletion in Parkinsonian patients treated with levodopa

○Daiki Kamiyama, Noriko Nishikawa, Shinichi Ueno, Chihiro Abe, Kou Tsuyama, Ryo Wakamori, Taku Hatano, Nobutaka Hattori
Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine, Tokyo, Japan

[Objective] Abnormally low serum levels of alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) have frequently been observed in patients with parkinsonism who take levodopa (LD). Since pyridoxal phosphate (PALP), a derivative of VitB6, is not added in this assay, AST and ALT are low in the case of decreasing serum VitB6 levels. While on fixed-dose LD/dopa decarboxylase inhibition (DCI), LD is metabolized mainly via the COMT-mediated pathway. During this metabolic process, VitB6, VitB12 and folate are consumed, and homocysteine is produced. We examined the relationship between liver enzyme levels, vitamin B levels, and daily LD dosage in parkinsonian patients treated with LD/DCI. [Methods] A cross-sectional study was conducted on parkinsonian patients taking LD/DCI from our hospital. Patient characteristics and medications were collected. Values of AST, ALT, VitB6, VitB12, folate and homocysteine were measured. Each value was compared between the group with ALT<10 and those with ALT≥10. [Results] Fifty-two patients (49 PD, 1 DLB, 1 PSP, and 1 SCA3) on LD medication were included. The low ALT group (24 patients) with ALT<10 had significantly higher daily levodopa intake ($p<0.05$), lower AST ($p<0.05$), and lower VitB6 ($p<0.01$) than the normal ALT group (18 patients). AST was not as sensitive an indicator as ALT. There were no significant differences between the two groups in age, sex, duration of disease, amount of DCI, VitB12, folate or homocysteine. [Conclusions] Abnormally low liver enzymes may be indicators of VitB6 deficiency in parkinsonian patients treated with LD/DCI.

Pe-016-3 Accumulation of AIF in neuronal and glial inclusions in brains with alpha-synucleinopathies

○Yasuhiro Kawamoto¹, Takashi Ayaki², Takakuni Maki², Nobukatsu Sawamoto³, Ryosuke Takahashi²

¹Center of Neurological and Cerebrovascular Diseases, Koseikai Takeda Hospital, Japan, ²Department of Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine, Japan, ³Department of Human Health Sciences, Kyoto University Graduate School of Medicine, Japan

[Objective] Parthanatos is a caspase-independent cell death pathway initiated by poly (ADP-ribose) polymerase 1 (PARP-1) hyperactivation. Overactivated PARP-1 promotes the release of apoptosis-inducing factor (AIF) from the mitochondria to the cytosol, and nuclear translocation of AIF induces extensive fragmentation of DNA. The aim of this study is to investigate the immunohistochemical localization of AIF in brains with Parkinson's disease (PD), dementia with Lewy bodies (DLB) and multiple system atrophy (MSA). [Methods] We performed immunohistochemical studies on AIF in formalin-fixed, paraffin-embedded sections from 7 normal subjects, 8 patients with PD, 5 patients with DLB and 8 patients with MSA using the avidin-biotin-peroxidase complex method. The specificity of AIF immunolabeling was confirmed by preabsorption of the primary antibody with its blocking peptide. [Results] In the normal and diseased brains, neuronal somata and processes were immunostained with AIF. Brainstem- and cortical-type Lewy bodies and Lewy neurites were intensely immunoreactive for AIF in the brains with PD and DLB. Intense AIF immunoreactivities were also observed in glial and neuronal cytoplasmic inclusions in various regions of the brains with MSA. Preabsorption experiments showed that no specific immunopositive staining was detected in the negative control sections. [Conclusion] Our results suggest that a widespread accumulation of AIF may occur in alpha-synuclein-containing inclusions, and that AIF may be associated with the formation of these inclusions in brain with alpha-synucleinopathies.

Pe-016-4 Female as a predictor for side effects after switching to ropinirole patch for Parkinson's disease

○Rie Tohge^{1,2,8}, Satoshi Kaneko¹, Mitsuaki Oki³, Shinya Asayama⁴, Hiroyuki Hatsuta⁵, Reika Wate⁶, Norihiro Takenouchi⁷, Yusuke Yakushiji¹

¹Department of Neurology, Kansai Medical University, Japan, ²Department of Neurology, Kansai Medical University Medical Center, Japan, ³Department of Neurology, Tanabe Neurosurgery Hospital, Japan, ⁴Department of Neurology, Tsukazaki Hospital, Japan, ⁵Hatsuta Neurology Clinic, Japan, ⁶Izumi Neurology Clinic, Japan, ⁷Department of Microbiology, Kansai Medical University, Japan, ⁸Department of Neurology, Ishikiriseiki Hospital, Japan

[Objective] In women with Parkinson's disease (PD) who switch to ropinirole patch from another dopamine-receptor agonist, the dose is often reduced due to side effects such as exacerbation of peak-dose dyskinesia, hallucinations, and drowsiness. We analyzed whether female sex was a predictor of dose reduction or the discontinuation of the patch after the medication switch (outcome) in patients with PD. [Methods] This multicenter retrospective cohort study included 106 patients with PD who switched to ropinirole patch. After the exclusion of 14 patients who discontinued patch due to insufficient efficacy or dermatologic issues, the patient background characteristics were compared between the outcome group (n=20), which included patients who underwent dose reduction or discontinuation of patch 3 months after the medication switch, and the control group (n=72), which included patients who continued treatment with the patch. Multivariate logistic regression analysis, Student's *t* test, and Fisher's exact test were used, as appropriate (significance, $p < 0.05$). [Results] The outcome group was significantly more likely to be female ($p=0.03$), to be under 70 years of age ($p=0.04$), and to exhibit peak-dose dyskinesia ($p=0.05$). Multivariate analysis including these independent variables revealed that female sex and age <70 years were significantly associated with the outcome (odds ratio (OR) 4.69, 95% confidence interval (CI) 1.13-19.4 and OR 3.97, 95% CI 1.23-12.8, respectively). [Conclusions] Further studies with larger cohorts are warranted to identify risk factors for the outcome.

Pe-017-1 Verification of mitophagy in Parkin knockout mice

○Shigeto Sato, Sachiko Noda, Nobutaka Hattori
Department of Neurology, Juntendo University Graduate School of Medicine, Japan

[Objective] Damaged mitochondria are eliminated by the coordinated action of PINK1 / Parkin to maintain the quality of mitochondria. Although many findings have been accumulated regarding its molecular mechanism *in vitro*, but *in vivo* evidences of mitophagy are not sufficient. Therefore, in order to clarify how Parkin is associated with mitophagy *in vivo*, we focused on the dopaminergic neurons of Parkin knockout (KO) mice exhibiting motor symptoms and evaluated the mitophagy. To understand the physiological and pathological roles of mitophagy, we established Parkin KO / OMP25 transgenic (Tg) mice. [Methods] We crossed Parkin KO mice and mitochondria visualized mice (OMP25 Tg mice) to follow the behavior of mitophagy in dopaminergic neurons with aging. [Results] Parkin KO mice (n=5) exhibited dopaminergic neuronal loss with age-dependent manner. These changes were associated with the reduction of mitochondria complex activity and the abrogation of inner mitochondria structure. Fragmented mitochondria were accumulated in dopaminergic neurons of Parkin KO mice (n=5). Furthermore Parkin KO / OMP25 Tg mice (n=5) did not demonstrated mitophagy with aging, but also young Parkin WT / OMP25 Tg mice (n=5) partially showed mitophagy. [Conclusions] Mitophagy is not activated in aged mice. In younger age, mitophagy is certainly suppressed in Parkin KO mice, but Parkin-independent mitophagy may be existing in dopaminergic neurons.

Pe-017-3 Distinct biological activity of Lewy body alpha-Synuclein strain in mice

○Norihiro Uemura^{1,2}, Marotta Nicholas², Ara Jahan², Meymand Emily², Zhang Bin², Kameda Hiroshi³, Koike Masato³, Luk Kelvin², Trojanowski John², Lee Virginia²

¹Department of Neurology, Kyoto University Hospital, Japan, ²Center for Neurodegenerative Disease Research, University of Pennsylvania School of Medicine, USA, ³Department of Cell Biology and Neuroscience, Juntendo University Graduate School of Medicine, Japan

[Objective] Lewy body diseases (LBD) are characterized by intraneuronal inclusions called LB composed largely of aggregated α -Synuclein (α Syn). Although extraction of α Syn aggregates from LBD brains (LB- α Syn) is widely described, recombinant fibrils templated from this material often fail to recapitulate the biochemical and functional signatures of LB- α Syn. We recently demonstrated that aggregates amplified from LB- α Syn (ampLB) show distinct biological activities *in vitro* compared to human α Syn preformed fibrils (hPFF) formed *de novo*. The objective of this study is to compare the *in vivo* biological activities of hPFF and ampLB in mice. [Methods] We injected hPFF and ampLB into wild-type mice (n=25 and 52, respectively) and mice expressing only human α Syn (Thy1:SNCA/*Snea*^{-/-} mice; n=13 and 23, respectively) and analyzed them. [Results] We found the differences in biological activity between hPFF and ampLBs in wild-type mouse brains - seeding activity, latency in inducing pathology, distribution of pathology, morphology of neuronal inclusions, and cell-type preference. Injection of ampLB into mice expressing only human α Syn (Thy1:SNCA/*Snea*^{-/-} mice) induced pathology with morphological features similar to those of LBD subjects that were distinct from those induced by hPFF-injection or spontaneously developing pathology with aging. Importantly, α Syn aggregates in ampLB-injected Thy1:SNCA/*Snea*^{-/-} mice maintained the unique biological and conformational features of original LB- α Syn. [Conclusions] These results indicate that ampLB injection in mice faithfully model key aspects of LBD *in vivo*.

Pe-016-5 High Level of Uric Acid is Associated with Striatum Atrophy in Normal Aging

○Jen-hung Wang¹, Yu-ling Chang², Joshua O. S. Goh², Raymond Y. Lo¹
¹Hualien Tzu Chi Hospital, Taiwan, ²National Taiwan University, Taiwan

Purpose: The neuroprotective role of uric acid (UA) for Parkinson's disease has been recently challenged. The present study examined the association between UA and gray matter (GM) volume within basal ganglia among older adults. **Methods:** We enrolled senior volunteers aged 60-80 in Hualien county during 2014-2018. We collected blood samples and tested UA levels among other vascular risks. MRI brain scans were performed at baseline and repeated with a 2-year follow-up. GM volumes of 7 regions of interest (ROI) were measured, including putamen, caudate, thalamus, globus pallidus, nucleus accumbens, amygdala, and hippocampus. A generalized linear model was employed to evaluate the association between UA and ROI volume at baseline and follow-up after adjusting for age, sex, body mass index, blood pressure, glucose and lipid. **Results:** We enrolled 170 volunteers aged at 66.9 years, with female preponderance (71%), and mini-mental state examination score of 27.6. Older age was associated with atrophic changes in all 7 ROIs. Cross-sectionally, higher levels of UA were associated with reduced volume in left/right nucleus accumbens ($p = 0.002$ and 0.036), left/right putamen ($p = 0.001$ and 0.003), and right hippocampus ($p = 0.021$) at baseline. Longitudinally, similar associations remained in left nucleus accumbens and right putamen ($p = 0.013$ and 0.014) for those with repeated MRI scans (n=90). **Conclusions:** Among healthy older adults, higher levels of UA were associated with greater brain atrophy in nucleus accumbens and putamen. UA does not appear to be neuroprotective for the striatum.

Pe-017-2 Metabotropic glutamate receptor type 5 antagonist prevents dyskinesia in Parkinson's disease rat

○Hikaru Kamo¹, Hirokazu Iwamuro², Ryota Nakamura³, Ayami Okuzumi¹, Takashi Ogawa³, Asuka Nakajima⁴, Nobutaka Hattori^{1,5}, Yasushi Shimo⁴

¹Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine, Japan, ²Department of Neurosurgery, Juntendo University School of Medicine, Japan, ³Department of Neurology, Juntendo University Urayasu Hospital, Japan, ⁴Department of Neurology, Juntendo University Nerima Hospital, Japan, ⁵Neurodegenerative Disorders Collaborative Laboratory, RIKEN Center for Brain Science, Japan

Levodopa induced dyskinesia (LID) is a frequent problem in advanced Parkinson's disease (PD). To investigate the mechanism of LID electrophysiologically and the efficacy of metabotropic glutamate receptor 5 (mGluR5) antagonist for the LID, we recorded neuronal activity of the entopeduncular nucleus and examined responses to cortical electric stimulation in control (n=6) and 3 groups of PD model Long-Evans rats: PD group (n=6) with intraperitoneal administration of saline twice daily for 14 days, LID group (n=8) with levodopa/benserazide (L/B) and MTEP group (n=6) with L/B plus 3-(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)ethynylpyridine (MTEP) as well. The MTEP rats showed less LID than the LID rats ($p < 0.05$, Steel-Dwass test), while the control and PD groups did not show the LID. Regarding the cortically evoked responses, the typical triphasic pattern (early excitation, inhibition, and late excitation) was observed in the control group. However, in the other groups, the inhibition phase was modified; it was disappeared in the PD group, partially observed in the LID group, and again fully suppressed in the MTEP group. Additionally, to examine chronic effect of MTEP, we injected L/B alone to the LID and MTEP rats at intervals for washout of 14-days drug administration and revealed that the suppressive effect on the LID was lasting in the MTEP rats ($p < 0.05$, Steel-Dwass test). These results suggest that the cortico-striato-entopeduncular pathway which was main origin of the inhibition phase is important in the mechanism of LID, and the antagonism of mGluR5 can lessen the LID.

Pe-017-4 Mesencephalic glia contributes to alpha-synuclein expression and neurotoxicity in parkinsonian model

○Ikuko Miyazaki¹, Ryo Kikuoka¹, Nami Isooka¹, Chiharu Sogawa², Norio Sogawa³, Yoshihisa Kitamura⁴, Masato Asanuma¹

¹Dept. of Med. Neurobiol. Okayama Univ. Grad. Sch. of Med., Dent. and Pharmaceut. Sci., Japan, ²Dept. of Clin. Eng., Fac. of Life Sci., Hiroshima Inst. of Tech., Japan, ³Dept. of Mol. Eng. and Drug Dev. Sci., Grad. Sch. of Oral Med., Matsumoto Dental Univ., Japan, ⁴Dept. of Pharmacother., Sch. of Pharm., Shujitsu Univ., Japan

Objective: Exposure to pesticides, such as rotenone or paraquat, increases the risk of Parkinson's disease (PD). It is reported that rotenone induces alpha-synuclein (α Syn) aggregation and neuronal death. Recently, we demonstrated region-specific astrocyte-microglia interaction promoted rotenone-induced non-cell-autonomous dopaminergic neurodegeneration. In this study, we examined effects of regional difference in glial cells on neuronal α Syn expression and neurotoxicity. **Methods:** We prepared mesencephalic neuronal culture and glial (astrocyte+microglia) cell culture from the mesencephalon or striatum of Sprague-Dawley rat embryos (n=12) at 15 days of gestation. Mesencephalic neuronal cultures were treated with conditioned media from mesencephalic or striatal glial cell culture (Rot-GCM), which were pre-treated with rotenone for 48 h. We explored α Syn expression and cell viability in dopaminergic, serotonergic and GABAergic neurons. **Results:** Treatment with Rot-GCM from mesencephalic, but not striatal, glial cells increased α Syn expression in dopaminergic and serotonergic neurons; however, the Rot-GCM caused neuronal damage only in the dopaminergic neurons. Rotenone exposure did not induce both α Syn upregulation and neurotoxicity in GABAergic neurons. **Conclusions:** These results suggest that regional specificity of glial cells could contribute to neuronal α Syn expression, and that some factors in addition to α Syn accumulation are involved in dopaminergic neurodegeneration.

Pe-017-5 withdrawn

Pe-017-6 Parkin forms self-aggregation and self-ubiquitination by uncoupler and accumulates on mitochondria

○Tohru Kitada¹, Mustafa T Ardah², M Emdadul Haque²¹Otawa-Kagaku, Neuroscience, Japan, ²Department of Biochemistry and Molecular Biology, College of Medicine and Health Sciences, UAE University, United Arab Emirates

[Objectives] Recent studies have shown that the redox molecule Parkin reacts directly with H₂O₂ leaked from mitochondria by CCCP (carbonyl cyanide m-chlorophenyl hydrazone) and is deposited on mitochondria. When the mitochondrial inner membrane is disrupted by CCCP, all contents, including Ca²⁺ and reactive oxygen species, are released, the intracellular environment undergoes dramatic changes, and multistep enzymatic reactions, including E3 ligase, are expected to be disturbed. In this dramatic intracellular change, we observed dynamics and structural changes of the Parkin protein by using our multiple protein expression system in cultured cells. [Methods] We constructed a cell culture system capable of stably expressing Parkin, Ubiquitin, FAF1 (substrate protein of Parkin), and PINK1. We expressed various combinations of these proteins and analyzed them after treatment with H₂O₂, CCCP, or MPTP (1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine). [Results] We observed that Parkin forms self-aggregates and self-ubiquitinates and accumulates on mitochondria rather than Parkin monomers being recruited to mitochondria by CCCP administration. It was also suggested that PINK1 phosphorylates these aggregates. Furthermore, we observed that Parkin suppressed alpha-synuclein (a-SYN) expression and its aggregation in another a-SYN-overexpressing cultured cell system. [Conclusions] Parkin, which has two functions, has a strong aspect as a redox molecule that reacts with H₂O₂ due to the collapse of the mitochondrial inner membrane, and this property may be applied to improve a-SYN pathology.

Pe-018-1 Comprehensive Analysis of TRPML1 complex involved in lysosomal clustering using proximity labeling

○Shumpei Shimizu¹, Yukiko Sasazawa², Yoshiki Miura³, Shinji Saiki¹, Nobutaka Hattori^{1,4}¹Department of Neurology, Juntendo University Graduate School of Medicine, Japan, ²Research Institute for Diseases of Old Age, Juntendo University Graduate School 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 toxic aldehyde acrolein levels increased in serum of Parkinson's disease (PD) patients promoted autophagy with perinuclear lysosomal clustering via a novel protein complex containing TRPML1/ALG2/phosphorylated JIP4 (*EMBO J*, 2022; 41: e111476); however, the components of the complex have not been clarified precisely. Here, we aimed to elucidate the TRPML1 complex involved in lysosomal clustering in response to acrolein as well as oxidative stress. [Method] We identified the components of TRPML1 complex by using the enzyme-catalyzed proximity labeling (PL), a new approach to study interaction of proteins in living cells. Addition of biotin initiates covalent tagging of endogenous proteins within 10 nm of the PL enzyme TurboID. Subsequently, the biotinylated proteins are harvested using streptavidin magnetic beads, and identified by mass spectrometry. [Results] We established TurboID fused TRPML1 stably expressed-SH-SY5Y cells (SH-SY5Y/TRPML1-TurboID). Next, we determined the optimal concentration of exogenous biotin required for efficient labeling. To identify the proteins which interact with TRPML1 in response to acrolein, proteins which were labeled with biotin in response to acrolein were collected with streptavidin magnetic beads and identified with mass spectrometry. As a result, we identified 15 proteins as candidates for the components of TRPML1 complex involved in lysosomal clustering. [Conclusion] Using TurboID-based PL, we identified 15 proteins as candidates for the components of TRPML1 complex involved in lysosomal clustering.

Pe-018-3 Autophagy inducer screening based on the lysosomal positioning against Parkinson's disease

○Yuki Date^{1,2}, Yuki Sasazawa^{2,3}, Hideyuki Saya¹, Masaya Imoto², Eisuke Itakura³, Shinji Saiki⁶, Nobutaka Hattori^{1,2,3,6,7}¹Department of Biology, Graduate school of Science and Engineering, Chiba University, Japan, ²Juntendo University Graduate School of Medicine, Japan, ³Research Institute for Diseases of Old Age, Japan, ⁴Fujita Cancer Center, Japan, ⁵Department of Biology, Graduate school of Science, Chiba University, Japan, ⁶Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine, Japan, ⁷Neurodegenerative Disorders Collaborative Laboratory, RIKEN Center for Brain Science, Japan

[Objective] Autophagy plays an important role in proteostasis by degrading nucleic acid, proteins, and organelles, including a-Synuclein associated with the pathogenesis of Parkinson's Disease (PD). Although many autophagy inducers have been identified as potential therapeutic agents against neurodegeneration, none have been clinically established as disease-modifying drugs for PD. Therefore, we develop a novel autophagy screening system focusing on lysosomal clustering, the phenomenon of the final step of autophagy. [Methods] To monitor lysosomal clustering, we generated SH-SY5Y cell line co-expressing GFP-γ-tubulin (MTOC) and LGP120-mCherry (lysosome) and created a high-throughput screening system by automated imaging analysis using INCellAnalyzer2200 and ImageJ. [Results] We screened more than 1200 clinically available compounds and identified 63 novel lysosomal clustering chemicals. Among them, we identified eight chemicals as autophagy inducers based on the autophagy-flux analysis with tandem LC3 plasmid DNAs. These chemicals accumulated the lysosomes in a Jip4-dependent manner and induced mTORC1-independent autophagy. [Conclusion] We developed a new screening method for lysosome-clustering chemicals. We suggest that the lysosomal clustering chemical screening may be a novel screening strategy that identifies mTORC1-independent autophagy inducers.

Pe-018-2 Rab40 targets DNAJC13 to the ubiquitin-proteasomal degradation

○Kazuki Sato¹, Takahumi Hasegawa¹, Shun Ishiyama¹, Takaaki Nakamura¹, Shun Yoshida², Naoto Sugeno¹, Masashi Aoki¹¹Division of Neurology, Department of Neuroscience & Sensory Organs, Tohoku University Graduate School of Medicine, Japan, ²Department of Neurology, National Hospital Organization Yonezawa Hospital, Japan

[Objective] DNAJC13, the causative molecule of autosomal dominant familial Parkinson's disease (PD) (PARK21), is localized to early endosomes and its missense mutations cause late-onset parkinsonism with Lewy body pathology. Intriguingly, comprehensive screening for Rab-binding protein revealed that human DNAJC13 interacts with each isoforms (Rab40A, Rab40B, Rab40C) of Rab40 small Rab GTPase. Rab40 is known to form a complex with Cullin-RING E3 ubiquitin ligases (CRLs) to degrade binding molecules via ubiquitin-proteasomal pathway. The aim of this study is to confirm the possible involvement of Rab40 in the degradation process of DNAJC13. [Methods] HEK293 cells stably expressing mCherry-tagged human Rab40A, Rab40B, or Rab40C were transfected with EGFP-tagged human wild-type DNAJC13. The subcellular localization and interaction of DNAJC13 and Rab40 were confirmed by confocal laser microscopy and co-immunoprecipitation. Deletion analysis of DNAJC13 was performed to identify its binding site with Rab40. The degradation kinetics and the levels of ubiquitination of DNAJC13 were evaluated in the presence of Rab40. [Results] Confocal microscopy and co-immunoprecipitation confirmed the interaction between Rab40 and DNAJC13. Domain deletion analysis showed that a specific region of DNAJC13 was involved in the binding to Rab40. Proteasome inhibition increased the half-life and degree of ubiquitination of DNAJC13, which were further affected by the coexistence of Rab40. [Conclusions] DNAJC13 might be a substrate of Rab40-CRLs and degraded by the ubiquitin proteasome machinery.

Pe-018-4 Sortilin acts as an endocytic receptor for alpha-synuclein fibril

○Shun Ishiyama¹, Takafumi Hasegawa¹, Naoto Sugeno¹, Junpei Kobayashi¹, Shun Yoshida¹, Takaaki Nakamura¹, Kazuki Sato¹, Michinori Ezura¹, Akio Kikuchi¹, Atsushi Takeda², Masashi Aoki¹¹Department of Neurology, Tohoku University Hospital, Japan, ²Department of Neurology, National Hospital Organization Sendai Nishitaga Hospital, Japan

[Background] Cell-to-cell spreading of misfolded a-synuclein (a-SYN) plays a key role in the pathological progression of Parkinson's disease (PD). Receptor-mediated endocytosis would contribute to the uptake of a-SYN in both neuronal and glial cells. [Objectives] The purpose of this study is to determine the receptor involved in pathogenic a-SYN endocytosis on the cell surface and establish disease-modifying therapy targeting the receptor. [Methods] We performed comprehensive screening using a membrane protein library of the mouse whole brain in combination with affinity column chromatography, LC-MS/MS, and co-immunoprecipitation and identified sortilin as a binding partner to a-SYN fibrils. Intracellular uptake and trafficking of a-SYN by sortilin were evaluated using cultured cells, and the presence of sortilin in PD patients' Lewy bodies was examined by immunohistochemistry. [Results] The intracellular uptake of a-SYN fibrils was dependent on the expression level of sortilin on the cell surface, and the internalization and endosomal sorting of a-SYN fibrils and sortilin were observed under confocal microscopy. The ten conserved cysteines (10CC) segment of sortilin was involved in the binding and endocytosis of a-SYN fibrils and pretreatment with a 10CC domain-specific antibody significantly hindered a-SYN fibril uptake. Sortilin presented in the core structure of Lewy bodies. [Conclusions] These results provide evidence that sortilin act as a neuronal endocytic receptor for pathogenic a-SYN, and yields important insight for the development of disease-modifying targets for PD.

Pe-018-5 Parkinson's disease-linked prosaposin gene mutation affects progranulin trafficking

○Ryo Wakamori¹, Yutaka Oji¹, Taku Hatano¹, Kentaro Gejima¹, Ayami Okuzumi¹, Shin-ichi Ueno¹, Kahori Shiba-fukushima², Risa Nonaka³, Kei-ichi Ishikawa⁴, Wado Akamatsu⁴, Nobutaka Hattori^{1,5}

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

[Objective] The PSAP gene (*PSAP*) is also a novel gene for familial Parkinson's disease (PD). Progranulin (PGRN), which has the neuroprotective and lysosomal function, binds to PSAP that is transported to the lysosome via cation-independent mannose 6-phosphate receptor (CI-M6PR) or sortilin. We evaluated whether PD-linked PSAP mutations could alter the subcellular localization of PSAP and PGRN. [Methods] We generated isogenic induced pluripotent stem cells (iPSCs) that were introduced to heterozygous and homozygous PD-linked *PSAP* mutation (p.C412Y) by CRISPR/Cas-9 genome-editing technique, which were differentiated into dopaminergic neurons (iPSC-DAs). Lysosomal protein levels in iPSC-DAs were analyzed by immunoblot. Lysosomal localization of PSAP and PGRN in iPSC-DAs was evaluated by immunofluorescence. Statistical analyses were performed using one-way ANOVA with a post hoc test. [Results] Intracellular PSAP and PGRN protein levels in iPSCs with each *PSAP* mutation were significantly higher than those of wild-type iPSCs ($p < 0.01$). The protein levels of CI-M6PR and sortilin were not significantly changed. Immunofluorescence revealed that PGRN and PSAP reduced co-localization with LAMP1 and CI-M6PR in iPSC-DAs with *PSAP* mutation. [Conclusion] These results, demonstrating that the *PSAP* C412Y mutation caused the alteration in subcellular localization of PSAP and PGRN in iPSC-DAs, suggest that PSAP dysfunction can also affect the function of PGRN. Further studies should be needed to elucidate how the dysfunction of PSAP and PGRN leads to the pathomechanisms of PD.

Pe-019-1 Natural history of ALS and Parkinsonism-dementia complex of the Kii peninsula of Japan (Kii ALS/PDC)

○Yasumasa Kokubo¹, Ryogen Sasaki², Satoru Morimoto³, Tameko Kihira⁴, Sohei Yoshida⁴

¹Kii ALS/PDC Research Center, Mie Univ. Graduate School of Regional Innovation Studies, Japan, ²Dept. of Neurology and Medicine, School of Nursing, Suzuka University of Medical Science, Japan, ³Dept. of Oncologic Pathology, Mie University, Graduate School of Medicine, Japan, ⁴Neurological disease center, Kansai University of Health Sciences, Japan

Purpose: We analyzed natural history of Amyotrophic Lateral Sclerosis and parkinsonism-dementia complex of the Kii peninsula of Japan (Kii ALS/PDC). Subjects and Methods: We registered the available clinical information on 236 suspected cases of Kii ALS/PDC diagnosed or interviewed between the 1910s and 2021 in the H area of Mie Prefecture and surrounding areas in a registry and clarified the epidemiological picture. Results and Discussion: The mean age at disease onset and mean age at death increased, and the mean duration of disease increased. The youngest case was exceptionally young-onset, at age of 17, and the next youngest onset was at age 34, both with ALS. The longest survival was 25 years for PDC type. We reported the initial symptoms, clinical course, and cause of death. In the future, we would like to clarify the clinical characteristics of ALS type and PDC type in groups divided around 1990 according to the time of onset, in order to elucidate the factors that have caused significant changes in clinical disease types over the decades.

Pe-019-3 The impact of HAL therapy on ALS patients

○Harumi Morioka¹, Takehisa Hirayama¹, Tatsuki Sugisawa², Junpei Nagasawa¹, Masaru Yanagishashi¹, Mari Shibukawa¹, Sayori Hanashiro¹, Junya Ebina¹, Kiyoko Murata¹, Naohiro Washizawa³, Satoru Ebihara⁴, Takashi Nakajima⁵, Yoshitaka Murakami⁶, Osamu Kano¹

¹Department of Neurology, Toho University Faculty of Medicine, Japan, ²Department of Rehabilitation, Toho University Faculty of Medicine, Japan, ³Nutrition Therapy Center, Toho University Faculty of Medicine, Japan, ⁴Department of Internal Medicine and Rehabilitation Science, Japan, ⁵Departments of Neurology and Rehabilitation Medicine, National Hospital Organization Niigata National Hospital, Japan, ⁶Department of Medical Statistics, Toho University Faculty of Medicine, Japan

Objective: Rehabilitation plays an important role in maintaining the physical function and quality of life (QOL) in patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS). The Hybrid Assistive Limb (HAL) is the world's first cyborg-type wearable robot that supports gait training based on the wearer's intended motion. Our objective was to evaluate the effects of HAL therapy on walking ability and QOL in ALS patients. **Methods:** The criteria included patients with an unsteady gait with the ability to walk more than 10 m with assistance from a caregiver and/or a walker. Patients underwent HAL therapy once per day (20-40 minutes per session) for 9-10 days for at least 4 weeks. Walking ability was evaluated using the distance of the 2-minute walk test (2MWT), and the speed (m/sec), step length (m/step) and cadence (step/sec) of the 10-meter walk test (10MWT) without the assistance of HAL. As for QOL, we evaluated using SF-36 and the decision regret scale. **Results:** We evaluated 20 patients who completed 1 course. To evaluate the effectiveness of HAL, paired t-test was used for the results. With 1 course of training, the 2MWT revealed a mean gait distance of 86.62 m at baseline and 102.56 m after therapy ($P = 0.0001$). The cadence of the 10MWT changed from 1.89 at baseline to 1.91 steps/sec after 1 course ($P = 0.608$). **Conclusions:** Although there is no curative care for ALS, HAL therapy is suggested to be effective in ameliorating walking ability in ALS patients.

Pe-018-6 withdrawn**Pe-019-2** Clinical features of six cases of amyotrophic lateral sclerosis with lower limb-onset

○Saki Nakashima, Masahiko Tsujita, Jun Tsuruoka, Takeshi Akiba, Hiroaki Koshikawa, Aki Mitsue, Akira Kurita, Kaori Sakuishi, Teikyo University Chiba Medical Center, Department of Neurology, Japan

[Purpose] "Classic" form amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is characterized by the presence of distal muscle atrophy and progressive weakness typically spreading from an upper limb to all extremities with subsequent bulbar/respiratory impairment. Cases with weakness beginning at the lower extremities are less common and can be a diagnostic challenge. In this study, we aim to describe the features of ALS with lower extremity onset. [Methods] We investigated the clinical profiles of six ALS patients initially presenting with leg weakness admitted to our hospital between 2012 and 2022. [Results] The age onset of the patients were relatively young with a median age of 51.5 years. Average time from symptom onset to diagnosis was 18 months. The time to implement respiratory devices was not later than that of classic ALS reported in literature. Nerve conduction studies were evaluated in three patients. F-wave frequency was decreased at the time of diagnosis in two. Shorter time periods reaching diagnosis correlated with earlier induction of gastrostomy or ventilator support. [Conclusion] F-wave abnormalities in asymptomatic upper extremity may serve as a helpful clue to consider ALS in patients with progressive lower limb weakness. Shorter time from onset to diagnosis may be a potential prognostic factor for predicting earlier need for nutritional/respiratory assistance.

Pe-019-4 The urgent need to advance disaster preparedness for amyotrophic lateral sclerosis patients

○Mari Shibukawa¹, Takehisa Hirayama¹, Harumi Morioka¹, Masamichi Hozumi¹, Hiroshi Tsuda¹, Naoki Aotsuta², Yuishin Izumi³, Yuki Nakayama⁴, Toshio Shimizu⁵, Haruhisa Inoue⁶, Makoto Urushitani⁷, Koji Yamanaoka⁸, Masashi Aoki⁹, Satoru Ebihara¹⁰, Atsushi Takeda¹¹, Osamu Kano¹

¹Department of Neurology, Toho University Faculty of Medicine, Japan, ²Department of Neurology, Aichi Medical University School of Medicine, Japan, ³Department of Neurology, Tokushima University Graduate School of Biomedical Sciences, Japan, ⁴Unit for Intractable Disease Nursing Care, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science, Japan, ⁵Department of Neurology, Tokyo Metropolitan Neurological Hospital, Japan, ⁶Center for iPS Cell Research and Application (CiRA), Kyoto University, Japan, ⁷Department of Neurology, Shiga University of Medical Science, Japan, ⁸Department of Neuroscience and Pathobiology, Research Institute of Environmental Medicine, Nagoya University, Japan, ⁹Department of Neurology, Tohoku University Graduate School of Medicine, Japan, ¹⁰Department of Internal Medicine and Rehabilitation Science, Tohoku University Graduate School of Medicine, Japan, ¹¹Department of Neurology, National Hospital Organization, Sendai Nishitaga Hospital, Japan

[Objective] Preparation for disaster is a very important issue for amyotrophic lateral sclerosis (ALS) patients. We investigated preparation for disaster of ALS patients and their caregivers including families. [Methods] We held a nationwide webinar in September 2022, titled "ALS cafe", and distributed a self-report questionnaire to the participants. We asked questions about items such as awareness of social countermeasures, stockpiles, and electricity demand. [Results] Forty-eight ALS patients (27 male, 21 female) and 49 caregivers (16 male, 33 female) responded, and the average age of them was 60.0 ± 9.3 and 56.4 ± 11.2 , respectively. The median ALSFRS-R was 30.5 and 19% of ALS patients were on a ventilator. Fifty-four percent of ALS patients were using electrical devices such as ventilators, aspirators, and electric beds. More than 75% of ALS patients answered that they were not prepared for disasters. 57% of caregivers did not respond to questions about disaster preparedness. Less than 30% of ALS patients confirmed the means of transportation. A quarter of ALS patients did not stockpile food and beverages at all. 46% of ALS patients did not have any of the government-recommended preparation equipment, such as batteries. Sixty percent of ALS patients answered that they would like to maintain electrical power for more than 24 hours, however 61.3% of ALS patients who use electrical equipment do not have backup power in blackout or how much backup power they have did not understand. [Conclusions] ALS patients and their caregivers inadequately prepared for disasters.

Pe-019-5 withdrawn

Pe-020-1 Chemical chaperones ameliorate neurodegeneration via improvement of cholesterol biosynthesis○Takashi Sugiyama^{1,2}, Naoya Murao², Hideki Nishitoh²¹Department of Neurology, Faculty of Medicine, University of Miyazaki Hospital, Japan, ²Laboratory of Biochemistry and Molecular Biology, Faculty of Medicine, University of Miyazaki, Japan

[Objective] Although chaperone therapies alleviating endoplasmic reticulum (ER) stress have recently shown promise in the treatment of neurodegenerative diseases, the detailed mechanisms remain unclear. We have previously reported that mice with a central nervous system-specific deletion of *Derlin-1*, which encodes an essential component for ER quality control, are useful as models for neurodegenerative diseases such as spinocerebellar degeneration. Cholesterol biosynthesis is essential for brain development, and its disruption inhibits neurite outgrowth, causing brain atrophy. In this study, we report a novel mechanism by which chemical chaperones ameliorate brain atrophy and motor dysfunction. [Methods] We investigated the changes in ER stress and the cholesterol biosynthesis pathway in the cerebellar tissue, and the changes in brain atrophy and motor dysfunction in CNS-specific *Derlin-1*-deficient mice treated with chemical chaperones. [Results] In *Derlin-1*-deficient mice, ER stress was induced in the cerebellum, whereas the administration of a chemical chaperone did not alleviate the ER stress condition. However, chemical chaperone treatment improved the impaired cholesterol biosynthesis pathway through SREBP-2 activation and simultaneously improved brain atrophy and motor dysfunction. [Conclusions] Altogether, this study demonstrates that ER stress may not be the point of action of chaperone therapy and that improvement of brain cholesterol biosynthesis by chemical chaperones shows promise as a novel therapeutic strategy for neurodegenerative diseases.

Pe-020-2 Gordon Holmes syndrome and SCA17-DI: pathologic features of 2 patients with Huntington-like disorder○Rie Saito¹, Yui Tada², Daisuke Oikawa³, Yusuke Sato⁴, Keisuke Iwanaga^{5,6}, Akira Satoh⁵, Makiko Seto⁵, Kodai Kume², Nozomu Ueki⁷, Masahiro Nakashima⁷, Shintaro Hayashi^{1,8}, Yasuko Toyoshima^{1,9}, Fuminori Tokunaga³, Hideshi Kawakami², Akiyoshi Kakita¹¹Dep. of Pathol., Brain Research Institute, Niigata Univ., Japan, ²Dep. of Molecular Epidemiology, Research Institute for Radiation Biology and Medicine, Hiroshima Univ., Japan, ³Dep. of Medical Biochemistry, Graduate School of Medicine, Osaka Metropolitan Univ., Japan, ⁴Dep. of Chemistry and Biotechnology, Graduate School of Engineering, Tottori Univ., Japan, ⁵Sec. of Neurol., Nagasaki Kita Hosp., Japan, ⁶Aburagizaka Clinic, Japan, ⁷Dep. of Tumor and Diagnostic Pathol., Atomic Bomb Disease Institute, Nagasaki Univ. Graduate School of Biomedical Sciences, Japan, ⁸Dep. of Neurol., Mishima Hosp., Japan, ⁹Dep. of Neurol., Brain Disease Center, Agano Hosp., Japan

Object: To clarify the neuropathologic and genetic features in 2 families with autosomal recessive Huntington-like disorder. **Method:** We examined histopathologically the brains of 2 patients (a male aged 66 years, patient 1; and a female aged 75 years, patient 2) from different families with Huntington-like disorder (HLD) including chorea and dementia, and cerebellar recessive ataxia. The disease duration was 11 and 13 years, respectively. Whole-exome sequencing was performed. **Results:** Histopathologically, both patients had similar features of degeneration, including severe loss of Purkinje cells in the cerebellar cortex, and moderate neuronal loss with gliosis in the caudate nucleus and inferior olivary nucleus (IO). Neuron reduction was also seen in the frontal and motor cortices, where the white matter showed diffuse myelin pallor. On the other hand, neuronal accumulation of CAG aggregates, as detected by immunohistochemistry for 1C2, was observed in the CNS of patient 2, but not in patient 1. Genetic analysis revealed a novel homozygous mutation, Y482H in *RNF216*, a known cause of Gordon Holmes syndrome (GHS) with hypogonadism and cerebellar recessive ataxia in patient 1, and an intermediate allele (41 and 38 CAG/CAA repeats) in *TBP* and a heterozygous missense mutation in *STUB1* (p.P243L), establishing a diagnosis of SCA17-digenic inheritance (SCA17-DI) in patient 2. **Conclusion:** Our findings clarify the clinicopathologic characteristics of GHS and SCA17-DI. When encountering patients with HLD, GHS and SCA17-DI should be considered.

Pe-020-4 Improvement of clinical signs/symptoms of spinocerebellar ataxia type 19 by dalfampridine

○Yaz Y. Kisanuki, John Oas

The Ohio State University Wexner Medical Center, Department of Neurology, USA

Objective: Spinocerebellar ataxia type 19 (SCA19), due to *KCND3* variant, presents slowly progressive cerebellar ataxia with some episodic features. No cure is available to date. We report a pedigree of four SCA19 patients (sharing the same variant on *KCND3*), all demonstrating favorable response to both ataxia, measured by SARA (Scale for the Assessment and Rating of Ataxia) scale, and episodic ataxia by dalfampridine, a potassium channel blocker. **Methods:** *KCND3* genetic test (CLIA-certified, Invitae.com) was done over a pedigree of familial ataxia to diagnose SCA19. These patients underwent outpatient clinical examination, EKG, brain MRI, and neurovestibular lab test. They received Dalfampridine 10mg extended release by mouth twice daily, and were evaluated for serial clinical examinations. **Results:** All 4 SCA19 patients in the same pedigree tolerated well on dalfampridine without any noticeable side effects. All of them showed a) disappearance of "episodes" of ataxia attacks, and b) partial improvement over SARA scale from their "pre-treatment" values. These favorable effects have been sustained for over 15-20 months. **Conclusions:** This is a small-sized, open-label (unblinded) case report, thus results still need a careful interpretation. Nonetheless, SCA19 patients may be considered for the usage of dalfampridine, since presumed mechanism of its action is blocking potassium channel, where *KCND3* may be one of the targets. Ideally, a prospective, placebo-controlled, double-blinded clinical study should be pursued to verify the efficacy of dalfampridine over SCA19 patients.

Pe-020-3 Characterization of a genetic variant identified in SCA3 patients with delayed onset of disease○Yi-ching Chang¹, Yao-chou Tsai¹, En-cheng Chang¹, Yu-chien Hsu¹, Yi-ru Huang¹, Yu-shuen Tsai³, Yi-chung Lee^{2,4}, Yi-chu Liao⁴, Ming-tsan Su⁷, Ueng-cheng Yang³, Yijiang Chern⁶, Bing-wen Soong^{7,8}, Tzu-hao Cheng^{1,2}¹Institute of Biochemistry and Molecular Biology, National Yang Ming Chiao Tung University, Taipei, Taiwan, ²Brain Research Center, National Yang Ming Chiao Tung University, Taipei, Taiwan, ³Center for Systems and Synthetic Biology, National Yang Ming Chiao Tung University, Taipei, Taiwan, ⁴Department of Neurology, Taipei Veterans General Hospital, Taipei, Taiwan, ⁵Department of Life Science, National Taiwan Normal University, Taipei, Taiwan, ⁶Institute of Biomedical Sciences, Academia Sinica, Taipei, Taiwan, ⁷Department of Neurology, Shuang Ho Hospital, Taipei, Taiwan, ⁸Taipei Neuroscience Institute, Taipei Medical University, Taipei, Taiwan

Objective: Spinocerebellar ataxia type 3 (SCA3) is an inherited neurological disorder caused by the expression of mutant ATXN3 gene containing an expanded segment of CAG repeats, translating protein with a long stretch of polyQ track that is aggregation-prone and detrimental to neurons. While an inverse correlation between CAG repeat length and age of disease onset (AO) has been well documented for SCA3, individuals with variation in a predicted AO are often observed, suggesting genetic modifiers that influence the disease progression of SCA3 and pathogenicity of mutant ATXN3 might exist. **Methods:** Here, we used an array of biochemical and functional assays to investigate a protein inhibitor of activated STAT1 (PIAS1) gene variant that was identified in a SCA3 patient with delayed onset of disease. **Results:** We found that PIAS1 is a SUMO E3 ligase of ATXN3, which can stabilize ATXN3 protein and enhance accumulation of ATXN3 mutant protein in the insoluble fraction of protein lysates. PIAS1 genetic knockdown results in a decrease of mutant ATXN3 protein and rescues functional defects in a *Drosophila* model of SCA3 (N=3, n=5). More importantly, by characterizing a PIAS1 gene variant identified in SCA3 patients with late disease onset, the variant exhibits a biochemical defect in SUMOylation specifically to mutant ATXN3 protein, leading to a decrease of protein aggregates and cell death in cultured neurons. **Conclusions:** Our findings suggest that the PIAS1 gene variant is likely functioning as a genetic modifier to delay AO of SCA3.

Pe-021-1 withdrawn

Pe-021-2 The design of METEOROID: A phase 3 trial of satralizumab in patients with MOGAD

○Yuji Tomizawa¹, Friedemann Paul², Eoin P. Flanagan³, Tania Kumpfel⁴, Romain Marignier⁵, Kazuo Fujihara⁶, Cheryl Hemingway⁷, Ivana Vodopivec⁸, Daniela Stokmaier⁸, Kristina Weber⁹, Michael Levy⁹

¹ Juntendo University, School of Medicine, Department of Neurology, Japan, ² Charité-Universitätsmedizin Berlin, Germany, ³ Mayo Clinic, USA, ⁴ Institute of Clinical Neuroimmunology, University Hospital, LMU, Munich, Germany, ⁵ The University Hospital of Lyon, France, ⁶ Department of Multiple Sclerosis Therapeutics, Fukushima Medical University, School of Medicine, Japan, ⁷ GOSH and ICH, London, UK, ⁸ Roche, Switzerland, ⁹ MGH, USA

Introduction: Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease (MOGAD) is a rare, demyelinating disease of the central nervous system. Interleukin-6 (IL-6) is thought to play a key role in MOGAD. METEOROID (NCT05271409; jRCT2021220005) will assess satralizumab (STR), an IL-6 receptor inhibitor not approved for MOGAD, in patients with MOGAD. **Methods:** METEOROID will enroll up to 152 patients (≥12 y) with relapsing MOGAD (≥2 attacks, consistent with optic neuritis, transverse myelitis, acute disseminated encephalomyelitis, or other brain, brainstem, or cerebellar syndrome compatible with demyelination) confirmed by MOG-IgG cell-based assay. The study comprises an event-driven double blind (DB) period, followed by an open-label extension (OLE) period. Patients will be randomized 1:1 to STR or placebo, administered subcutaneously at Weeks 0, 2, 4 and Q4W thereafter. Patients receiving azathioprine or mycophenolate mofetil at screening are permitted to maintain a stable dose during the study. Oral steroids must be discontinued by Week 16. Patients can enter the OLE and receive STR after completing the DB period or after an adjudicated relapse in the DB period. **Results:** Primary endpoint: time to first MOGAD relapse in the DB period, adjudicated by an independent committee. Key secondary endpoints: relapse rate, active neuroaxis MRI lesions, annualized rate of hospitalizations, and proportion of patients receiving rescue therapy. **Conclusions:** METEOROID will evaluate the efficacy and safety of STR in patients with MOGAD. The study sites in Japan will also be introduced.

Pe-021-4 The design of CIELO: A phase 3 trial of satralizumab in patients with autoimmune encephalitis (AE)

○Hidetō Nakajima¹, Hesham Abboud², Sarosh R. Irani³, Soon-tae Lee⁴, Amanda Piquet⁵, Sean J. Pittock⁶, Ann E. Yeh⁷, James Overall⁸, Sharmila Rajan⁹, Muna El-khairi¹⁰, Jeffrey M. Gelfand¹¹

¹ Nihon University, Neurology, Japan, ² UH Cleveland Medical Center, USA, ³ NDCN, Oxford University, UK, ⁴ Seoul National University Hospital, Korea, ⁵ University of Colorado, USA, ⁶ Mayo Clinic, USA, ⁷ SickKids, University of Toronto, Canada, ⁸ F. Hoffmann-La Roche Ltd., Switzerland, ⁹ Genentech, Inc., USA, ¹⁰ Roche Products Ltd., UK, ¹¹ UCSF, USA

Introduction: AE is a group of rare, antibody-mediated neurological diseases. Interleukin-6 (IL-6) is thought to play a key role in AE. CIELO (NCT05503264; jRCT2011220016) will assess satralizumab (STR), which is an IL-6 receptor inhibitor and not approved for AE, in patients with N-methyl-D-aspartic acid-receptor (NMDAR) and leucine-rich-glioma-inactivated-1 (LGI1) AE. **Methods:** CIELO will enroll 102 patients (≥12y) with NMDAR AE and 50 patients (≥18y) with LGI1 AE for a 52-week double blind (DB) period (Part 1) and optional extension period (Part 2). Patients will receive subcutaneous STR or placebo at Weeks 0, 2, 4, and Q4W thereafter, ± baseline immunosuppressants. In Part 2, patients can continue DB treatment, receive open-label STR, or discontinue treatment and continue study assessments. **Results:** Primary endpoint: proportion of patients with a modified Rankin scale (mRS) score improvement ≥1 from baseline without rescue therapy at Week 24. Key secondary endpoints: time to mRS improvement ≥1 without rescue therapy; time to rescue therapy; time to seizure freedom without rescue therapy; and Week 24 values for Montreal cognitive assessment score, Rey auditory verbal learning test score (LGI1 AE), mRS score (NMDAR AE) and change from baseline in clinical assessment scale of encephalitis (CASE) score. Safety, pharmacokinetics and biomarker assessments will be evaluated. **Conclusion:** CIELO will provide data for STR in patients with AE. The study sites in Japan will also be introduced on the day.

Pe-022-1 COMET: Efficacy & safety of avalglucosidase alfa after 145 weeks in late-onset Pompe disease (LOPD) [Encore Presentation]

○Mitsunobu Ikeda¹, Priya S. Kishnani², Jordi Diaz-manera³, Mazen M. Dimachkie⁴, Benedikt Schoser⁵, on behalf of the COMET Investigator Group

¹ Sanofi, Japan, ² Division of Medical Genetics, Department of Pediatrics, Duke University Medical Center, Durham, NC, USA, ³ John Walton Muscular Dystrophy Research Centre, Newcastle University and Newcastle University NHS Foundation Trust, Newcastle Upon Tyne, UK, ⁴ University of Kansas Medical Center, Department of Neurology, Kansas City, KS, USA, ⁵ Friedrich-Baur-Institute, Department of Neurology, LMU Klinikum München, München, Germany

Objective: Compare safety & efficacy of avalglucosidase alfa (AVA) vs alglucosidase alfa (ALG) in treatment-naïve LOPD. **Methods:** COMET (NCT02782741) had a 49-wk primary analysis phase (PAP) & an ongoing extended treatment phase (ETP). **Results:** 100 patients (pts; age 16-78y) entered the PAP. AVA-arm: 51 received AVA 20 mg/kg/2wks in the PAP+ETP. Switch-arm: 49 received ALG 20 mg/kg/2wks in the PAP; 44 entered the ETP to receive AVA 20 mg/kg/2wks. Improvement or stabilization from Baseline to Wk145 were seen for primary & secondary outcomes of respiratory & motor function: changes (LS mean[SE]) in upright PVC % predicted: AVA-arm, +1.43 (1.23); Switch-arm, +1.26 (1.35) & in 6-min walk test: AVA-arm, +20.65 (9.60) m; Switch-arm, +0.29 (10.42) m. Other Wk145 outcomes had similar trends. Treatment-emergent adverse events (TEAEs) during AVA exposure occurred in 50 (98%) AVA-arm (PAP+ETP) & 43 (98%) Switch-arm pts (ETP). While on AVA, 18 (35%) AVA-arm & 12 (27%) Switch-arm pts had treatment-emergent serious AEs; 4 & 2 of them, respectively, were treatment-related. 5 pts discontinued the ETP for 6 TEAEs; 4 were treatment-related (ocular hyperemia & erythema lin same pt, urticaria, respiratory distress) & 2 were non-treatment-related (acute MI, pancreatic adenocarcinoma). Switch-arm pts had no safety-/immunogenicity-related concerns. **Conclusions:** Wk145 data show sustained treatment effect & continued benefit with AVA beyond the PAP & stabilization of treatment effect after switch from ALG to AVA, supporting the long-term maintenance of clinically meaningful outcomes with AVA.

Pe-021-3 Efficacy and Safety of Inebilizumab as Treatment for Newly Presenting NMOSS [Encore Presentation]

Dewei She¹, John W. Lindsey², Evantha Bernitsas³, Naruyasu Komorita⁴, Bruce A. Cree⁵

¹ Horizon Therapeutics, USA, ² Division of Multiple Sclerosis and Neuroimmunology, University of Texas Health Science Center at Houston, USA, ³ Multiple Sclerosis Center, Wayne State School of Medicine, USA, ⁴ Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation, Japan, ⁵ UCSF Weill Institute for Neurosciences, Department of Neurology, University of California San Francisco, USA

Objective: Inebilizumab (INE) is an anti-CD19, B-cell depleting monoclonal antibody for adults with AQP4 antibody-seropositive (AQP4+) neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSS). The study objective is to evaluate the efficacy and safety of INE as treatment for newly presenting NMOSS. **Methods:** N-Momentum (NCT02200770) was a global phase 2/3, double-blind trial with a 28-week randomized, placebo-controlled period and an open-label extension of ≥2 years. Post-hoc analyses were conducted for participants (ptcs) with AQP4+ NMOSS enrolled after their first attack. Pctcs received intravenous INE 300 mg or placebo (PBO) on day 1, day 15 and received INE 300 mg every 26 weeks thereafter. Primary endpoint was time to first adjudicated attack. Disability was assessed as secondary endpoint via the Expanded Disability Status Scale (EDSS). **Results:** Of the 37 pctcs enrolled after their first attack, 1/24 INE-treated (42%) and 3/13 PBO-treated pctcs (23.1%) had an adjudicated attack (hazard ratio [HR]: 0.160). By comparison, of the 176 pctcs with ≥2 pre-study attacks, 17/137 INE-treated (12.4%) and 19/39 PBO-treated pctcs (48.7%) had an adjudicated attack (HR: 0.212). There were no significant differences between pctcs with 1 pre-study attack and those with ≥2 pre-study attacks for either attacks or EDSS worsening. Rates of treatment-emergent adverse events were comparable in newly diagnosed pctcs and in those with ≥2 pre-study attacks. **Conclusions:** The efficacy and safety of INE in AQP4+ adults with newly presenting NMOSS were similar to those with ≥2 pre-study attacks.

Pe-021-5 Long-term outcome and quality of life in patients with autoimmune encephalitis

○Yuki Yokota, Satoshi Hirose, Makoto Hara, Hideto Nakajima

Division of Neurology, Department of Medicine, Nihon University School of Medicine, Japan

Objective: To analyze long-term outcomes and quality of life (QoL) in patients with autoimmune encephalitis (AE) who were treated in our hospital. **Methods:** Patients who met the Graus criteria 2016 for "possible AE" and were not classified as "reconsider diagnosis" between 2011 and 2020 completed self-reported questionnaires. The questionnaires include Neuro-QoL evaluation in 12 domains, modified Rankin Scale (mRS), return to previous work or school life or not, and have sequelae or not. The Wilcoxon signed-rank test was used to determine whether the differences in Neuro-QoL scores between patients and healthy controls were statistically significant. Besides, we examined the differences in Neuro-QoL scores between the patients who had sequelae and not using a Mann-Whitney test. **Result:** Twenty-one participants were recruited. Patients were over 15 years, and the term from onset to answer the questionnaires was over 2 years at least. Every patient had a successful outcome (mRS ranged from 0 to 2). Ninety percent of patients were able to resume their normal lives. We looked into the differences in QoL between the patients without sequelae and with sequelae. Patients with any sequelae demonstrate lower Neuro-QoL scores in domains of "anxiety" (p = 0.012), "satisfaction with social roles and activities" (p = 0.008), and of "ability to participate in social roles and activities" (p = 0.003). **Conclusions:** Patients with AE sequelae had worse QoL in the areas of anxiety and social interaction.

Pe-022-2 ENDOTHELIAL BARRIER DISRUPTION AND PLATELET THROMBI IN SURAL NERVES OF 2 CASES WITH POEMS SYNDROME

○Hiroki Takeuchi¹, Yasumasa Yamamoto², Junichi Miyahara³, Takao Takeshima³, Akihiko Ozaki⁴, Teruaki Kawasaki⁵, Shinichiro Maruhama¹, Makiko Ota¹, Hiroshi Sugiyama¹, Kazuyuki Kawamura¹, Keiko Furuta⁶, Haruyasu Koda⁶, Nobuyuki Oka^{1,7}

¹ Department of Neurology, NHO Minami Kyoto Hospital, Japan, ² Department of Neurology, Kyoto Katsura Hospital, Japan, ³ Department of Neurology, Tominaga Hospital, Japan, ⁴ Department of Neurology, Osaka Red Cross Hospital, Japan, ⁵ Kyoto General Dementia Center Clinic, Japan, ⁶ Center for Anatomical, Pathological, and Forensic Medical Researches, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Japan, ⁷ Kyoto Knoe Rehabilitation Hospital, Japan

Background: The pathogenesis of POEMS syndrome has been still unknown, however, hypercoagulability and vasoendothelial damage might play a crucial role. **Patient 1:** A 43-year-old woman suffered from numbness in her lower extremities, gait disturbance, amenorrhea, and skin changes for 1 year. Hepatosplenomegaly, the elevation of plasma VEGF, and sclerotic bone lesion in the ilium were compatible with POEMS syndrome. Sural nerve biopsy showed endoneurial edema and demyelination. Electron microscopy showed uncompact myelin. The occlusion of the epineurial vessel was caused by a platelet thrombus with some fibrin. **Patient 2:** A 47-year-old woman suffered from numbness in all extremities, motor weakness in the legs, and skin pigmentation for 1 year. Thrombocytosis and plasma VEGF elevation were detected. Serum IgA-λ type M protein was detected. Sural nerve biopsy revealed a decrease in myelinated fiber density, axonal degeneration, and uncompact myelin. We found a platelet thrombus, occlusion of the epineurial vessel, and platelet degranulation associated with endothelial barrier disruption. We also found platelet adhesion to endothelial cells of the endoneurial blood vessel, suggesting the prodromal stage of thrombogenesis. **Conclusions:** We detected the very early stages of thrombogenesis in POEMS syndrome. In general, platelet thrombi are rarely seen in nerve biopsies. It may drive the production of VEGF, which has various pathogenic roles in POEMS syndrome. Platelet thrombi also cause nerve ischemia and changes in microvascular permeability.

Pe-022-3 Clinicopathological features and outcomes of 105 patients with idiopathic inflammatory myopathy

○Ai Yamanaka, Nobuyuki Eura, Tomo Shiota, Minako Yamaoka, Yukako Nishimori, Naohiko Iguchi, Maki Ozaki, Hitoki Nanaura, Naoki Iwasa, Takao Kiriyama, Tesseki Izumi, Hiroshi Kataoka, Kazuma Sugie
Department of Neurology, Nara Medical University, Japan

[Objective] Idiopathic inflammatory myopathy (IIM) is diagnosed on the basis of clinical symptoms, muscle pathology, and myositis specific antibodies (MSA). The aim of this study was to analyze the clinicopathological features and treatment outcomes of patients with IIM. [Method] We analyzed clinical and pathological findings of IIM patients, who underwent muscle biopsy from 2008 to 2020. Patients with inclusion body myositis was excluded. [Results] 105 IIM patients (male: female = 32:73) were enrolled, with a median age of 62. MSA were detected in 75 patients (TIF1 γ 16, Mi2 6, MDA5 4, NXP2 2, SRP 14, HMGC12, ARS 16), and anti-mitochondrial-M2 antibodies (AMAM2) in 5. Median serum CK levels were highest in patients with HMGC12 (8,172 IU/L). Interstitial lung disease (ILD) was found in 3 patients (20%) in TIF1 γ , 4 (67%) in Mi2, 4 (100%) in MDA5, 6 (42%) in SRP, 1 (20%) in AMAM2, and 15 (88%) in ARS. Cancer was associated with 9 patients (60%) with TIF1 γ , 3 (50%) with Mi2, 3 (21%) with SRP, 2 (17%) with HMGC12, and 1 (6%) with ARS. Immunosuppressor-using group was significantly younger ($p=0.046$) and had fewer cancers ($p=0.003$) than non-using group. Of the 19 traceable patients with cancers, 11 (58%) died of cancer. [Conclusion] Malignancy and ILLD were complicated with almost all types of MSA. Patients without cancers tended to receive immunosuppressors in addition to steroids. The prognosis of IIM patients with cancer was relatively poor despite intervention.

Pe-022-5 Quantitative analysis of brain atrophy in patients with myotonic dystrophy (DM1) using MRI

○Takahiro Nakayama
Department of Neurology, Division of Neuromuscular Disease, Yokohama Rosai Hospital, Japan

[Objective] In several cases of myotonic dystrophy (DM1), the relation of cognitive impairment with brain volume decrease of some lobes have been reported. We reported the new method of quantitative analysis of brain atrophy in DM1 patients. [Subjects] 1) Control databases were established, from brain images of 278 patients aged from 5 to 89 year-old with headaches or cerebral concussions, using a 3T-MR scanner. 2) The images of 18 patients with DM1 whose brains had been scanned using 3T-MR scanners were used. Their averaged age was 48.35, and they were not bed-ridden. Their CTG repeat expansion was between 200 and 1500. Their age, sex, number of CTG repeats, cognitive impairment, and use of respirator were also collected. [Method] We investigated their brain volume of each lobe using cloud base brain volumetry (<https://braingps.mricloud.org/>). The each lobe volume was standardized by total intracranial volume, and age-adjusted using regression function of each lobe of control subjects. We statistically analyzed them compared with control, and with the clinical data of the subjects using SPSS. This study was carried out in accordance with internal ethical review board of our hospital. [Results] Their MR images showed brain volume decrease in the frontal lobe and brain stem ($p<0.05$). The multiple regression analysis showed that the frontal lobe volume are related to their age and the diagnosis of DM1 ($r=0.613$). [Conclusion] The brain volumetry of may play a important role in clinical analyses and medical trials.

Pe-023-2 Charcot-Marie-Tooth disease with optic atrophy: clinicopathologic features of an autopsied patient

○Hideki Hayashi¹, Rie Saito¹, Hidetomo Tanaka¹, Shin Koide^{2,4}, Akinori Miyashita³, Norikazu Hara³, Osamu Onodera², Takeshi Ikeuchi³, Takashi Nakajima¹, Akiyoshi Kakita¹
¹Department of Pathology, Brain research institute, Niigata university, Japan, ²Department of Neurology, Brain research institute, Niigata university, Japan, ³Department of Molecular Genetics, Brain Research Institute, Niigata University, Japan, ⁴NHO Niigata Hospital, Japan

Objective: To clarify the clinicopathologic characteristics of a Japanese patient with Charcot-Marie-Tooth disease (CMT). **Methods:** The clinical features were recorded and autopsied tissue was examined histologically. **Results:** The male patient, aged 72 years at the time of death, had developed gait disturbance at the age of 5 years, and thereafter muscle atrophy and sensory disturbance in the upper and lower limbs had gradually developed. Visual disturbance was not noted. Histologically, however, severe atrophy of the bilateral optic nerves and chiasm was evident, the axons being markedly reduced. Neuronal loss with gliosis was also evident in the visual tracts, including the lateral geniculate body and striate cortex. No other CNS regions were affected. Severe neuronal loss in the spinal anterior horns and neurogenic muscular atrophy of the iliopsoas and anterior scalenus muscles were evident. The dorsal column pathway was also involved, showing marked myelin pallor in the posterior funiculus and neuronal loss in the dorsal root ganglia. The peripheral nerves, including the spinal anterior and posterior nerve roots and sural nerve, were severely affected and myelinated fibers were depleted. Ultrastructurally, clusters of fragmented mitochondria were detected in the sural nerve. **Conclusion:** The histopathologic characteristics of the patient, including severe neuronopathy with optic atrophy, peripheral neuronopathy, and aberrant mitochondria in the peripheral nerve, appear to be consistent with those of CMT 2A. Whole-exome sequencing may aid classification of this disorder.

Pe-022-4 Genetic Spectrum and Founder Effect of Non-dystrophic Myotonia: A Japanese case series study

○Jun-hui Yuan, Yujiro Higuchi, Akihiro Hashiguchi, Masahiro Ando, Akiko Yoshimura, Tomonori Nakamura, Yusuke Sakiyama, Hiroshi Takashima
Department of Neurology and Geriatrics, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Japan

[Objective] Non-dystrophic myotonias (NDM) are rare skeletal muscle channelopathies, mainly linked to two voltage-gated ion channel genes, *CLCN1* and *SCN4A*. Aim of this study is to identify the clinical and genetic features of patients with NDM in Japan. [Methods] We collected a Japanese nationwide case series of patients (88 pedigrees) with clinical diagnosis of NDM (1999 ~ 2021). Gene panel sequencing, covering *CLCN1* and *SCN4A* genes, was performed using Sanger and Illumina MiSeq platforms. Then haplotype analysis was carried out on hot spot variants. [Results] Among 71 out of 88 pedigrees, variants classified as pathogenic/likely pathogenic/unknown significance were detected from *CLCN1* (31 probands), *SCN4A* (36 probands), or both genes (4 probands), and 11 of them were novel. Pedigrees carrying mono-allelic *CLCN1* variants were more commonly seen than that with bi-allelic/double variants (24:7). Compared to patients with *CLCN1* variants, patients harboring *SCN4A* variants showed younger onset age (5.64 ± 4.70 years vs. 9.23 ± 5.21 years), fewer warm-up phenomenon, but more paramyotonia, hyperCKemia, transient muscle weakness, and cold-induced myotonia. Haplotype analysis verified founder effects of the hot spot variants in both *CLCN1* (p.T539A) and *SCN4A* (p.T1313M). [Conclusions] This study reveals variants in *CLCN1* and *SCN4A* from 80.7% of our case series, extending genetic spectrum of NDM, and would further our understanding of clinical similarity/diversity between *CLCN1*- and *SCN4A*-related NDM, as well as the genetic racial differences.

Pe-023-1 withdrawn**Pe-023-3** The duration ratio in NCS can be an indicator for distinguishing demyelinating CMT from CIDP

○Takasama Kitaoji, Yu-ichi Noto, Yuta Kojima, Yukiko Tsuji, Fukiko Kitani-morii, Toshiki Mizuno, Masanori Nakagawa
Department of Neurology, Graduate School of Medical Science, Kyoto Prefectural University of Medicine, Japan

Objective: To elucidate the utility of the proximal to distal compound muscle action potential (CMAP) duration ratio to distinguish between demyelinating Charcot-Marie-Tooth disease (CMT) and chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP) compared with nerve ultrasound. **Methods:** Thirty-nine demyelinating CMT patients and 19 CIDP patients underwent nerve conduction studies (NCS) and nerve ultrasound. NCS parameters, including CMAP duration ratio calculated by dividing the value at the proximal site by that at the distal site and nerve cross-sectional area (CSA) measured by ultrasound, were compared between the two groups. The diagnostic sensitivity and specificity of each parameter were analyzed. **Results:** CMT patients had significantly longer distal latency, lower motor conduction velocity, lower p/d CMAP duration ratio, and higher nerve CSA than CIDP patients ($p < 0.05$). The area under the curve (AUC) value of the CMAP duration ratio exceeded 0.95 when CMT was considered "positive," and a cut-off value of 1.13 resulted in high diagnostic sensitivity and specificity (84.6 and 100 % for median nerve, 97.4 and 85.7 % for ulnar nerve, respectively), whereas the AUC value of nerve CSA ranged from 0.70 to 0.81. **Conclusion:** The CMAP duration ratio could effectively distinguish between demyelinating CMT and CIDP. Adding the CMAP duration ratio to a routine NCS may improve the accuracy of the diagnosis of demyelinating CMT.

Pe-023-4 Intravenous administration of adeno-associated virus 9 in a symptomatic mouse model of Fabry disease

○Yuka Hayashi^{1,2}, Yoshihide Sehara¹, Ryota Watano¹, Kenji Ohba¹, Yoshio Sakiyama², Hiroaki Mizukami¹
¹Division of Genetic Therapeutics, Center for Molecular Medicine, Jichi Medical University, Japan, ²Jichi Medical University Saitama Medical Center, Japan

[Objective] Fabry disease (FD) is an inherited lysosomal storage disease caused by deficiency of *α*-galactosidase A (*α*-Gal A), an enzyme that hydrolyzes globotriaosylceramide (Gb3) in lysosome. Accumulation of Gb3 in tissues induces cellular dysfunction leading to organ failure. Although enzyme replacement therapy and molecular chaperone therapy are available, these therapies have several limitations. The present study was performed to assess the efficacy of adeno-associated virus (AAV)-mediated gene therapy for FD. **[Methods]** We used human Gb3 synthetase-transgenic (TgG3S) / *α*-Gal A knockout (GLAko) mice that have elevated Gb3 accumulation in the major organs compared to GLAko mice, which have been widely used as a model for FD. The mice were intravenously injected with 2×10^{12} vector genome AAV9 vectors containing human *α*-Gal A cDNA at the age of 6 weeks. **[Results]** *α*-Gal A enzymatic activity was elevated in the plasma, heart, and liver of TgG3S/GLAko mice to levels corresponding to 224%, 293%, and 105% of wild-type (WT), respectively. The brain and kidney showed no significant increases in *α*-Gal A activity despite significantly increased viral genome copy numbers in these organs. TgG3S/GLAko mice had a significantly shorter lifespan (median survival of 11 months) than WT controls. The survival was not prolonged by AAV injection possibly because of the lack of transgene expression in the brain and kidney. **[Conclusions]** The injection timing and administration route may be important to achieve sufficient expression of *α*-Gal A in the whole body for the amelioration of lifespan.

Pe-023-6 Potential neurotoxicity associated with Methotrexate: Case-series from a single-center cohort

○Natnasak Apiraksattayakul¹, Jiraporn Jitrapaikulsan^{2,3}, Theerawat Kumutpongpanich³
¹Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University, Thailand, ²Siriraj Neuroimmunology Centre, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University, Thailand, ³Division of Neurology, Department of Medicine, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University, Thailand

Background and Objectives: Methotrexate (MTX) treatment can cause substantial toxicity, potentially leading to increased mortality and morbidity, especially neurotoxicity. We sought to describe case series of patients with MTX-associated neurotoxicity. One of them was radiculopathy, which had rarely been reported before. **Methods:** A retrospective chart review was conducted in Electronic Cohort Database and selectively included patients diagnosed with encephalopathy, myelopathy, and radiculopathy with recent administration of MTX. **Results:** Among 507 registered patients receiving MTX, 27 (5.3%) developed MTX-associated neurotoxicity. Nineteen of them (70.3%) were pediatrics (age ≤ 18 years), and others were adults (age > 18 years). The median age at the onset was 11 (range 3-15) years in pediatrics and 39.5 (range 19-67) years in adults, respectively. Around eighty percent were male. Routes of administration included intrathecal/intraomaya (IT/IO) (37.0%), intravenous (IV) (22.2%), or combined (40.7%). The median cumulative dose was 73.5 (range 12-120) mg in IT/IO, 27 (range 18-72) g/m² in IV, and 7.1 (range 3.5-27.2) g in combined. No significant risk factors were identified. Encephalopathy (77.8%), myelopathy (18.5%), and radiculopathy (3.7%) were confirmed by magnetic resonance imaging (MRI). Two-thirds of patients showed worsening symptoms even after cessation of MTX administration. **Conclusions:** MTX-associated neurotoxicity showed an unfavorable prognosis and occurred even after a single dose of administration. Recognition and prompt management might improve clinical outcomes.

Pe-024-2 Long-term prognosis of adverse effects after HPV vaccination: 10-year follow-up

○Toshiaki Hirai¹, Yoshiyuki Kuroiwa^{1,2,3}, Kanako Suzuki³, Yasuhisa Baba¹
¹Departments of Neurology, Mizonokuchi Hospital, Teikyo University School of Medicine, Japan, ²Medical office, Ministry of Finance, Japan, ³Medics Clinic Mizonokuchi, Japan

[Objective] The purpose of our study is to investigate the natural history and long-term prognosis of HPV vaccination (HPVV)-associated neuro-immunopathic syndrome (HANS) proposed by Nishioka. **[Methods]** We enrolled 34 patients (all females, 22-34 years old) who were diagnosed as HANS in our hospitals, and were traceable by us for 10 years from 1st HPVV. We evaluated modified Rankin Scale (mRS) every 6 months during the period between 1st HPVV and 120 months after 1st HPVV. We classified them into mRS-based subgroup A (mRS=0, 1, 2) and B (mRS=3, 4, 5), and estimated the fluctuation of mRS in the following 5 groups: 1) total HANS group, 2) active treatment group with hospitalization, 3) passive treatment group without hospitalization, 4) bivalent vaccine group, and 5) quadrivalent vaccine group. **[Results]** The average of mRS in the total HANS group reached the maximum (3.15) at 4 years after 1st HPVV and then decreased to 2.18 at 10 years after 1st HPVV. When the number of subgroup B patients reached the maximum, the ratio of subgroup B/total HANS group was 77, 88, 65, 77, and 75% in each group. The ratio of subgroup B/total HANS group at 10 years after 1st HPVV was 42, 59, 23, 46, and 25% in each group. The number of subgroup B patients in group 2 and 4 reached the plateau at 8 years after 1st HPVV. **[Conclusions]** The number of subgroup B patients reached the maximum at 4 years after 1st HPVV. The prognostic outcome of HANS at 10 years after 1st HPVV was shown to be very poor, especially in group 2 and 4. Further investigation on the adverse effects of HPVV should be needed.

Pe-023-5 Neurological manifestations associated with nitrous oxide use

○Yihui Goh^{1,2}, Kay Wp. Ng^{1,2}
¹National University Hospital, Singapore, ²Department of Medicine, Yong Loo Lin School of Medicine, National University of Singapore, Singapore

Purpose Nitrous oxide, also known as "laughing gas", is increasingly being used as a recreational drug. It is easily available via "whippit" canisters used as cream dispensers in baking. The prolonged use of nitrous oxide can cause neurologic manifestations due to the functional inactivation of vitamin B12. **Method** We report two patients who presented to our hospital after nitrous oxide abuse. They were both young patients in their twenties. Both patients presented with subacute lower limb weakness and sensory ataxia, after months of nitrous oxide abuse via "whippit" canisters. Myeloneuropathy was present in both patients, with nonenhancing T2 hyperintensities in the posterior aspect of the cord on MRI and reduced lower limb compound muscle action potentials on nerve conduction studies. They also had evidence of functional B12 deficiency with raised homocysteine. **Results** They were treated with parenteral B12 and methionine. Patient 1's myeloneuropathy had resolved with treatment and he was able to return to work. However, he subsequently abused nitrous oxide again and developed recurrent myeloneuropathy. Patient 2 had also improved with treatment. He had residual weakness and sensory ataxia but was able to return to work after rehabilitation. **Conclusion** The abuse of nitrous oxide can lead to significant neurologic consequences, such as subacute combined degeneration of the spinal cord and peripheral neuropathy. Early identification of nitrous oxide abuse with prompt treatment can improve outcomes.

Pe-024-1 Three cases of pyogenic ventriculitis complicated by bacterial meningitis without neurosurgery

○Koji Furukawa, Atsushi Tsujimura, Shunsuke Tamaki, Kazuma Ota, Yoshiaki Matsumoto, Toshimichi Moriuchi, Yosuke Taruno, Masakazu Miyamoto, Kenichi Komatsu, Makio Takahashi
 Department of Neurology, Kitano Hospital, The Tazuke Kofukai Medical Research Institute, Japan

[Objective] Pyogenic ventriculitis (PV) commonly occurs as a complication following management with external ventricular drains or ventricular shunts. PV has a treatment-refractory poor prognosis. We discuss PV complicated with bacterial meningitis, not attributed to neurosurgery procedure, and compare it with that of previous reports. **[Methods]** We collected three cases of PV complicated with bacterial meningitis, not attributed to neurosurgery from April 2016 to October 2022. **[Results]** Case 1 A 68-year-old woman visited our hospital with consciousness disturbance, fever and lower back pain. *Streptococcus agalactiae* was detected in the cerebrospinal fluid (CSF), and diffusion-weighted magnetic resonance imaging (DW-MRI) of the brain showed intraventricular hyperintensity. Lumbar MRI revealed an abscess formation in the iliopsoas. Case 2 An 84-year-old woman visited our hospital with consciousness disturbance and fever. *Escherichia coli* was detected in the CSF, and DW-MRI of the brain showed intraventricular hyperintensity. She had cholangitis. Case 3 An 82-year-old man visited our hospital with consciousness disturbance. *Klebsiella pneumoniae* was detected in the CSF, and DW-MRI of the brain showed intraventricular hyperintensity. He had liver abscess and endophthalmitis. **[Conclusions]** Three cases of PV complicated with bacterial meningitis not attributed to neurosurgery had other abscesses or infection developed owing to the hematogenous seeding of other multiple organ sites.

Pe-024-3 Primary neurolymphomatosis presented as recurrent cranial neuropathies: A Case Report

○Hao-peng Liang¹, Ming-kai Chuang², Jia-ying Sung¹
¹Taipei Municipal Wanfang Hospital, Taiwan, ²National Taiwan University Hospital, Taiwan

Purpose: We report a case of primary neurolymphomatosis (NL) presented as recurrent cranial neuropathies and describe the role of CSF flow cytometry in diagnosing the disease. **Case Report:** A 62-year-old woman presented with recurrent left facial palsy. She also had insidious onset lower limbs weakness, left face numbness, dysphagia and weight loss. MRI spine and cranial nerves showed thickening and enhancement of multiple cranial nerves, cauda equina and lumbosacral nerve roots. Lymphoma was suspected, but biopsy of lumbar nerve and paraspinal mass lesion were unable to reach diagnosis. CSF cytology were also negative twice before flow cytometry revealed monoclonal B cells, suggestive of B cell lymphoma. Patient later received rituximab with high dose methotrexate (R-HDMTX) and intrathecal chemotherapy. She had remission of her symptoms afterward. **Conclusion:** Primary neurolymphomatosis is a rare disease and high index of suspicion is required for early diagnosis. CSF flow cytometry provides additional information and could be a useful tool in diagnosing NL.

Pe-024-4 BRAIN ABSCESS AS A RARE COMPLICATION IN PATIENTS WITH CONGENITAL HEART DISEASE: CASE SERIES

○Gheanita Ariasthapuri, Desin Pambudi, Sejahtera, Sekar Satiti
Neurology Department, Faculty of Medicine Gadjah Mada University, RSUP dr Sardjito Yogyakarta Indonesia, Indonesia

Objective: Brain abscess is an uncommon but potentially fatal infection of the brain parenchyma that can affect people with CHD. A right-to-left shunt that bypasses the pulmonary circulation and causes tissue hypoxia and cyanosis is linked to cyanotic cardiac conditions. Herein, we discuss cases of uncorrected CHD presenting as a multiple abscess. **Method:** Observational retrospective case series, conducted using electronic medical data from two patients. **Result:** We reported two cases of brain abscess in patients with congenital heart disease. First case, a 18 year-old boy was admitted to Neurology Department with complaints of right sided weakness, headache and seizure. He was diagnosed with Tetralogy of Fallot in the late infancy. Second case, a 31 year-old woman with complaints of headache and two episodes of general tonic clonic seizure. Contrast-enhanced computed tomography scan of the brain confirmed the diagnosis of brain abscess by demonstrating a well-defined ring-enhancing hypodense lesion. They were diagnosed with CHD within the late childhood but because of severe financial limitations, they had not undergone any cardiac surgical repair. After the craniotomy abscess removal, both patients had a recovery, and no neurological impairments were noted, and referred to cardiac department for correction. **Conclusion:** This study highlights important clinical, early detection and correction of cardiac defects to prevent serious complications resulting in childhood morbidity and mortality. **Keywords:** Congenital Heart Disease, Tetralogy of Fallot, Brain Abscess, Headache

Pe-025-1 Effects of 40 Hz high-definition tACS on subjective sleep quality and cognition in preclinical AD

○Hanna Lu^{1,2}, Yang Shu¹, Jing Li¹, Suk Ling Ma¹, Linda Chiu Wa Lam¹, Yun Kwok Wing¹, Li Zhang¹
¹The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong SAR, China, ²The Affiliated Brain Hospital of Guangzhou Medical University, Hong Kong SAR, China

Objective: To investigate the effects of gamma-band (40 Hz) high-definition transcranial alternating current stimulation (HD-tACS) on subjective sleep quality and domain-specific cognitive function in patients with mild neurocognitive disorder due to Alzheimer's disease (NCD-AD). **Methods:** This study was a double blind, sham-controlled randomized clinical trial. Fifty mild NCD-AD patients were randomly assigned to receive a 4-week course treatment of either HD-tACS, or HD-transcranial direct current stimulation (HD-tDCS), or sham HD-tDCS. Global cognition was assessed by Montreal Cognitive Assessment (MoCA). Subjective sleep quality was assessed by Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI). PSQI total score >5 was defined as sleep disturbances. **Results:** The mean score of PSQI was 11.7 in mild NCD-AD patients. Repeated sessions of 40 Hz HD-tACS and HD-tDCS treatments significantly enhanced the subjective sleep quality and cognition. Compared with tDCS, the individuals who received 40 Hz HD-tACS had more improvement on sleep quality (score changes of PSQI: 6.01 vs. 3.72, P<0.001) and cognitive function (MoCA: 2.5 vs 1.56) during a 2-month follow-up period. **Conclusions:** Mild NCD-AD patients with sleep disturbances who received 40 Hz HD-tACS had pronounced enhancement in subjective sleep quality and global cognition. To identify novel modality of brain stimulation is important toward an effective strategy for comorbidities in preclinical AD.

Pe-025-3 Excessive daytime sleepiness associated with new-onset diabetes mellitus and glucose intolerance

○Shinji Ohara¹, Ryusuke Takaki¹, Shigeto Sasaki²
¹Department of Neurology, Iida Hospital, Japan, ²Department of Internal Medicine, Iida Hospital, Japan

Objective: Excessive daytime sleepiness (EDS) is a common and often challenging complaint in neurological practice. We report on two young adults, who presented with EDS as a first manifestation of type 2 diabetes mellitus (T2DM) and impaired glucose tolerance (IGT). **Patients and Results:** **Patient 1** A 24 year-old man had a 3-months history of EDS. The Epworth Sleepiness Scale (ESS) score was 9. A postprandial sleepiness was suggested; when he tried delaying breakfast by 2 hr, he became sleepy 2 hr later. With a carbohydrate-free diet, his sleepiness lessened. He became sleepy during a 75g OGTT; his glucose reached 224 mg/dl at 120 min, associated with a 10.6-fold increase in insulin from the fasting-state. A diagnosis of T2DM was made. On anti-diabetic medication, his EDS disappeared. A second OGTT then revealed improved glucose tolerance versus the previous result. **Patient 2** A 29-year-old female was referred for possible narcolepsy. She had 3-month history of EDS. She frequently fell asleep in the shower. Her ESS score was 17. She had family history of T2DM. The CSF orexin level was normal. She became sleepy during OGTT, which showed normal glucose values. However, there was an 11.3-fold increase in insulin at 120 min from the fasting state. She was diagnosed as IGT. Anti-diabetic medication resulted in the disappearance of her EDS. **Conclusions:** EDS can be an earliest manifestation of new-onset T2DM or IGT and its detection by an OGTT could lead to effective treatment. We speculate that postprandial insulin overproduction might be contributory to the EDS in our patients.

Pe-024-5 withdrawn**Pe-025-2** Sleep disorder in idiopathic normal pressure hydrocephalus assessed by a sheet sensor, Vital Beats

○Chifumi Iseki¹, Daisuke Kumaki², Shinji Susa³, Hikaru Kawahara¹, Ryusuke Igari¹, Hiroyasu Sato¹, Katsuhiko Sato², Fujio Higuchi², Shizuo Tokito², Yasuyuki Ohta¹

¹Division of Neurology and Clinical Neuroscience, Department of Internal Medicine III, Yamagata University School of Medicine, Yamagata, Japan, ²Research Center for Organic Electronics, Yamagata University, Yonezawa, Japan, ³Division of Endocrinology, Metabolism, and Diabetology, Department of Internal Medicine III, Yamagata University School of Medicine, Yamagata, Japan

[Purpose] To detect the possible sleep disorder in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus using a sheet sensor. **[Methods]** The study was conducted from November 2020 to October 2021 at our neurology unit with the participation of 10 idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH) patients and 11 controls constructed with not-progressed diabetes mellitus or myopathies, etc.; the age of all were > 60 years old. The piezoelectric sheet, Vital Beats (Future Ink Corp.), was set under the bed mattresses, which measured pulse waves, breathing, and body motions without direct contact with the bodies. From the sheet sensor data, respiratory rhythms were analyzed. **[Results]** Among the iNPH patients, OSA and CSA were found in 6 (60%) and 7 (70%) individuals, respectively. Three subjects with iNPH presented both OSA and CSA. CSA in iNPH patients tended to be continued long (over 30 minutes). Among the controls, CSA was found in 5/11 (45%) individuals, while no one showed significant OSA. None of the iNPH patients and controls had noticed sleep apnea. **[Conclusion]** The non-invasive sensor sheet could detect latent sleep apnea. iNPH patients had relatively severe sleep apneas of both obstructive and central forms.

Pe-025-4 withdrawn

Pe-025-5 withdrawn

Pe-025-6 Delusional Misidentification Syndrome in Basal Forebrain Lesion

○Simon Kang Seng Ting

National Neuroscience Institute, Singapore

Introduction Delusional misidentification syndrome (DMS) is where a patient reduplicates or incorrectly identifies persons, places, objects or events due to false beliefs. DMS owing to brain lesions are heterogeneous in locations, although it has been shown to be more commonly associated with lesions in the right frontal lobe areas. We describe a patient with basal forebrain lesion resulting in amnesia compounded with features of delusional misidentification and specific impairments in emotional perception. **Case Report** A 68-year-old man had undergone pituitary surgery and had developed basal forebrain bleed postoperatively. Four months after, family members noted significant impairments in cognition, including delusional misidentification of his daughter and his house. Neurobehavioral examination showed MMSE score of 18/30, impaired visual and verbal memory, and executive function. Comprehensive Affect Testing System (CATS) showed impaired emotional affect perception. **Conclusion** Basal forebrain lesion typically produced amnesic syndrome. While DMS typically seen in right hemispheric or bifrontal lesion, its description in basal forebrain is uncommon. In this case, we demonstrated DMS from a basal forebrain lesion likely results from mismatch between factual retrieval and emotional processing, as basal forebrain lesion typically affects the neuroanatomy that processes and regulates memory, executive functions, and emotions. This case highlights the importance of recognizing DMS in basal forebrain lesion and reaffirms the brain-behavior correlation underpinning DMS phenomenon.

Pe-026-1 Correlation between memory function and glucose metabolism in temporal lobe epilepsy

○Naoya Mimura¹, Akihiro Shimotake¹, Maya Tojima¹, Junpei Togawa², Mitsuhiro Sakamoto³, Tomohiko Murai⁴, Yasutaka Fushimi⁵, Tomohisa Okada⁶, Atsushi Shima⁷, Nobukatsu Sawamoto⁷, Ryosuke Takahashi¹, Akio Ikeda⁸

¹Department of Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine, Japan, ²Department of Respiratory Care and Sleep Control Medicine, Kyoto University Graduate School of Medicine, Japan, ³Department of Neurology, Otowa Hospital, Japan, ⁴Department of Neurology, Kyoto City Hospital, Japan, ⁵Department of Diagnostic Imaging and Nuclear Medicine, Kyoto University Graduate School of Medicine, Japan, ⁶Human Brain Research Center, Kyoto University Graduate School of Medicine, Japan, ⁷Department of Human Health Sciences, Kyoto University Graduate School of Medicine, Japan, ⁸Department of Epilepsy, Movement disorder and physiology, Kyoto University Graduate School of Medicine, Japan

[Background] Some temporal lobe epilepsy (TLE) patients have a decline of cognitive function. But the correlation of ¹⁸F-FDG-PET and psychometric battery scores in TLE patients is not fully understood. The object of this study is to know the anatomic-functional correlation between ¹⁸F-FDG-PET hypometabolism and decrease in psychometric battery scores in TLE patients and to elucidate essential areas for cognitive function. **[Methods]** Among the archives of psychometric battery (Wechsler memory scale revised: WMS-R) which were conducted between 2012 and 2015, TLE patients who also underwent ¹⁸F-FDG-PET were selected. 70 TLE patients (33 left TLE, 21 right TLE, 4 bilateral TLE, 12 inconclusive) were enrolled and healthy control data of ¹⁸F-FDG-PET (n = 40) was used for the statistical analysis. Image data processing was done by using SPM12. **[Results and discussion]** Among 70 TLE patients, the average scores of WMS-R verbal memory was 84.9 ± 18.9 and that of WMS-R visual memory was 95.9 ± 17.5, respectively. Lower scores of WMS-R verbal memory correlates with glucose hypometabolism in the left medial temporal lobe. Lower scores of WMS-R visual memory correlates with glucose hypometabolism in the left frontal lobe, left thalamus, bilateral occipital lobe. The result of WMS-R verbal memory may be associated with the fact that almost half of the patients were left TLE and language areas are mainly located in the left side. The results of WMS-R visual memory indicate the contribution of frontal lobe to maintain the memory function.

Pe-026-2 withdrawn

Pe-026-3 Network modification in irritative zones of epilepsy: a comparison between CCEP and HCP connectomes

○Masaya Togo¹, Riki Matsumoto¹, Katsuya Kobayashi², Takuro Nakae³, Naoya Mimura², Mayumi Otani², Kiyohide Usami⁴, Akihiro Shimotake², Takayuki Kikuchi⁵, Kazumichi Yoshida⁶, Masao Matsuhashi¹, Takeharu Kunieda⁶, Susumu Miyamoto⁵, Toshihiko Aso⁷, Takuya Hayashi^{7,8}, Ryosuke Takahashi², Akio Ikeda⁴

¹Division of Neurology, Kobe University Graduate School of Medicine, Japan, ²Department of Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine, Japan, ³Department of Neurosurgery, Shiga General Hospital, Japan, ⁴Department of Epilepsy, Movement disorder and physiology, Kyoto University Graduate School of Medicine, Japan, ⁵Department of Neurosurgery, Kyoto University Graduate School of Medicine, Japan, ⁶Department of Neurosurgery, Ehime University Graduate School of Medicine, Japan, ⁷Laboratory for Brain Connectomics Imaging, RIKEN Center for Biosystems Dynamic Research, Japan, ⁸Department of Brain Connectomics, Kyoto University Graduate School of Medicine, Japan

Objective: We investigated the network modification in focal epilepsy by comparing the effective connectivity (EC) of cortico-cortical evoked potential (CCEP) with the resting-state functional MRI database in healthy subjects. **Methods:** Subjects were 8 patients with intractable focal epilepsy who underwent subdural grid implantation for presurgical evaluation. Single pulse electrical stimulation was delivered to all the neighboring pairs of 820 electrodes, and CCEP amplitudes were recorded. We classified electrodes into 4 groups: seizure onset zone (SOZ) defined by two epileptologists; highly irritable zone (HIZ) with spikes ≥ once per 3 pages; low irritable zones (LIZ) with spikes < once per 3 pages; and non-irritable zone (NIZ). The dense functional connectome in young adult Human Connectome Project (HCP) was parcellated by electrodes on the individual's 32k cortical mesh surfaces to generate functional connectivity (FC). The correlation between EC and FC was calculated for each electrode. **Results:** The rate of electrodes with significant correlation between EC and FC was 22% (19/86) in SOZ, 18% (9/48) in HIZ, 46% (44/96) in LIZ, and 38% (225/590) in NIZ. The rates in SOZ and HIZ were significantly lower than those in LIZ or NIZ (corrected P<0.05). **Conclusion:** The EC revealed by CCEP was modified in the cortical areas with seizure-related high irritability as compared with those with lower irritability where a mild correlation with FC was found. The CCEP may help us to determine the abnormal network potentially useful for planning treatment strategies.

Pe-026-4 Research productivity among Filipino neurologists: a bibliometric analysis

○Almira Doreen Abigail O. Apor, Roland Dominic G. Jamora
University of the Philippines Manila College of Medicine - Philippine General Hospital, Philippines

Purpose: Philippine research productivity in neurology has not been fully characterized. We investigated the research output of adult and child neurologists in the Philippines and correlated this to the Philippine socioeconomic and healthcare indices among different regions. **Methods:** We used electronic databases to retrieve studies published by Filipino neurologists using the 2022 Philippine Neurological Association website as reference. We included all studies published until December 2021. Official government region-specific socioeconomic indices were used. Correlational analysis was done on bibliometric indices and collected data. **Results:** We retrieved 746 articles from 274 of 526 Filipino neurologists which were published in 245 publications over 45 years with 12,409 total citations. The National Capital Region had the most publications (n = 662, 88.7%) and citations (n = 10,377, 83.6%). Research productivity was positively correlated with population, gross domestic product (GDP), health expenditure, number of healthcare establishments, neurologists, and research personnel. **Conclusions:** The Philippine research landscape is dominated by articles of neurologists belonging to institutions in the National Capital Region, which has the greatest number of neurologists, training institutions, and highest GDP. There is a need to address the disparity seen in other regions to bridge gaps in healthcare, health human resources, and health information through research.

Pe-026-5 Association between intractable spinal cord sarcoidosis and mechanical compression

○Hiroshi Kuroda^{1,2}, Yoshiaki Takai¹, Kimihiko Kaneko¹, Yuki Matsumoto¹, Chihiro Namatame¹, Hirohiko Ono¹, Toshiyuki Takahashi¹, Tatsuro Misu¹, Kazuo Fujihara^{3,4}, Masashi Aoki¹

¹Department of Neurology, Tohoku University Graduate School of Medicine, Japan, ²Department of Neurology, South Miyagi Medical Center, Japan, ³Department of Multiple Sclerosis Therapeutics, Fukushima Medical University School of Medicine, Japan, ⁴Southern TOHOKU Research Institute for Neuroscience, Japan

[Background and objective] Spinal cord sarcoidosis (SCS) often coincides with mechanical compression (MC) due to orthopedic disorders, and in some patients with the coincidence show intractable clinical course. We aimed to reveal the association between intractable clinical course of SCS and mechanical compression. **[Methods]** We retrospectively reviewed clinical data and MRI findings of patients with SCS; made a comparison between clinical course of SCS with MC and that of SCS without MC. Intractable clinical course was defined as prolonged clinical and radiological activity after sufficient treatments or frequent relapse after treatment tapering. **[Results]** Total number of patients with SCS was 22 (male 10, female 12, median age 58 years old). In 22 patients with SCS, 14 patients had MC due to orthopedic disorders, and 12 patients showed colocalization of SCS with MC, and the colocalization was observed exclusively in elder patients (> 50 years old). As to clinical course, 6 of 12 patients with the colocalization (50%) showed intractable clinical course, and none of 10 patients without the colocalization (0%) showed intractable course ($P = 0.015$). **[Conclusion]** SCS frequently affected the spinal cord with MC due to orthopedic disorders exclusively in elder patients, and the colocalization of SCS and MC may result in intractable clinical course.

Pe-027-2 withdrawn**Pe-027-1 Data augmentation improves machine learning-based identification of needle EMG resting discharges**

○Hiroyuki Nodera, Toshihiko Suenaga
Department of Neurology, Tenri Hospital, Japan

[Objective] Development of computer-aided identification of needle EMG (nEMG) discharges can increase the clinical use of nEMG. In order for machine learning algorithms to achieve high diagnostic accuracy (DA), a large number of data is necessary. Data augmentation is thus important, but adequate data augmenting methods have not been established for the present task. The aim of the present study was to compare various data augmenting methods in DA by treating nEMG signals as audio data. **[Methods]** Two-second signals of resting nEMG discharges were extracted [N=386: 72 CRDs, 31 Endplate-potentials, 72 fasciculations, 89 fibrillation/positive-sharp-waves, 65 myotonic-discharges, 57 noise-artifacts]. Nine kinds of audio transformation were performed in the training dataset (slow, fast, high- or low-pitch, addition of uniform or Gaussian noise, low-pass, high-pass or bandpass filtering). The Mel Frequency Cepstrum Coefficient (MFCC) and its derivatives were extracted, that were used for multiple machine-learning algorithms to compare DA. **[Results]** Hierarchical clustering showed that the MFCC trends of the original datasets were similar to fast and slow transformations. The baseline accuracy was 89.9% (neural network, 2-layers) by 30 mean MFCCs, whereas the addition of one transformation showed that high-pass filtering increased the accuracy to 91.9%. Addition of seven transformations eventually increased DA to 92.9%. **[Conclusions]** Audio augmentation was effective in increasing DA. Frequency filtering was the most effective method, although it changed the MFCC trend considerably.

Pe-027-3 Novel technology for splice modulation in CNS by PMO/RNA heteroduplex

○Mitsugu Yanagidaira, Testuya Nagata, Juri Hasegawa, Satoshi Ishii, Satoe Ebihara, Takanori Yokota
Tokyo Medical and Dental University, Japan

[Background] Antisense oligonucleotides (ASOs) are promising technology to combat neurological diseases otherwise untreatable by conventional drugs. ASOs are classified into two categories: gapmer ASOs and steric block ASOs. Growing number of ASO drugs from both categories have been approved, however, improving ASO potency is still the quite challenging issue for clinical use. Recently we reported a novel technology, gapmer DNA/RNA heteroduplex oligonucleotides (HDO), which enhance therapeutic benefits of gapmer ASOs. Since steric block ASOs have a broad application via manipulating RNA processing, HDO technology for steric block ASOs are desirable. **[Objective]** We screened optimal structure of HDO to potentiate steric block ASOs activity *in vivo*. **[Method]** We used 25-mer PMO targeting dystrophin RNA which induces exon 23 skipping. We hybridized the parent PMO and its complementary strand with the same length to make duplex oligo and tested several ligand conjugated to complementary strand. **[Result]** We found that PMO/RNA HDO conjugated ligands at 5' end of complementary RNA boosted skipping potency by 4.6-13.1 fold in *mdx* mice brain by efficient delivery via ICV route (n=47). Besides, The animal model treated with PMO/RNA HDO showed improved phenotype compared to parent PMO without any detectable toxicity (n=49). **[Conclusion]** PMO/HDO is a novel technology for the treatment of intractable neurological diseases.

Pe-027-4 Possible Cross-talk of nicotinic acetylcholine receptor and Trk-neurotrophin receptor in PC12 cells

○Tatsuro Mutoh¹, Yoshiaki Niimi²
¹Fujita Health University Hospital, Japan, ²The University of Tokyo, Japan

[Objective] To elucidate the mechanism of nicotine-induced neuroprotection on neuronal cells, we examined its effects on Trk-neurotrophin receptor signaling pathway. **[Methods]** We prepared PC12 cells which are overexpressing Trk-neurotrophin receptor by a stable transfection of human trk cDNA (Pctrk cells). Various concentrations of nicotine (Nic) and nerve growth factor (NGF) were utilized for the treatment. We examined Nic on the NGF-induced Trk autophosphorylation and NGF-induced morphological differentiation of Pctrk cells. Next, we tested the expression of alpha7 nicotinic acetylcholine receptor (a7nAChR) and the effects of specific agonist PNU282987 on NGF-induced Trk and mitogen-activated protein kinase (MAPK) phosphorylation. We also examined Nic on the expression of mitophagy-related proteins. We prepared membrane rafts fraction to locate a7nAChR and Trk receptors with sucrose-density gradient ultracentrifugation of the cells. **[Results]** Nic clearly augments NGF-induced Trk autophosphorylation and NGF-induced MAPK phosphorylation in the cells. Morphological differentiation was also strongly enhanced with Nic and NGF co-treatment than NGF alone. Trk and a7nAChR were co-localized within membrane rafts and Nic treatment enhanced a7nAChR localization within membrane rafts in cells. Moreover, co-immunoprecipitation assay revealed both receptors were recovered in each-immunoprecipitates. **[Conclusions]** These results strongly indicate that a cross-talk between a7nAChR and Trk receptors augments neurotrophin-receptor mediated neuroprotective action in Pctrk cells.

Pe-027-5 withdrawn

Pe-028-1 Effective delivery of lipid conjugated DNA/RNA heteroduplex oligonucleotide to acute ischemic brain

○Keiko Ichinose^{1,2}, Fuying Li¹, Ishibashi Satoru¹, Eri Iwasawa¹, Motohiro Suzuki¹, Kie Yoshida¹, Yoshioka Kotaro^{1,3}, Tetsuya Nagata^{1,3}, Kaoru Mogushi⁴, Takanori Yokota^{1,3}

¹ Department of Neurology and Neurological Science, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University, Japan, ² Tokyo Metropolitan Hospital, Japan, ³ Center for Brain Integration Research, Tokyo Medical and Dental University, Japan, ⁴ Innovative Human Resource Development Division, Institute of Education, Tokyo Medical and Dental University, Japan

[Objective] We previously developed a α -tocopherol-conjugated DNA/RNA heteroduplex oligonucleotide (Toc-HDO), which strongly silences target gene in various organs. However, drug delivery to the brain is limited by blood brain barrier (BBB). We recently found the expression of lipoprotein receptors to be upregulated in the brain endothelial cells (ECs) and neurons soon after ischemia. It suggests that lipoprotein-associated lipids could be suitable ligands for delivery to ischemic brain, even before the BBB disruption in acute phase. We aimed to examine the gene-silencing effect of Toc-HDO targeting *Malat1*, the non-coding RNA known for its important role of brain ischemia, and its therapeutic efficacy. [Methods] The permanent middle cerebral artery occlusion operation was performed in mice followed by intravenous administration of Toc-HDO 3 hrs after operation. The gene-silencing effect was analyzed by rt-PCR (N=3 for each group). The delivery of drug to the ischemic regions were analyzed by quantification of the fluorescence intensities (N=3 for each group). Treatment effects including infarct volume and microarray were examined. [Results] Toc-HDO significantly reduced *Malat1* expression in ischemic cortex compared with other treatment groups and contralateral cortex. Toc-HDO was predominantly delivered to ischemic region. Toc-HDO-treated mice had a significantly larger brain infarct volume, and aggravate expressions of inflammatory, apoptotic, or angiogenesis factors in mRNA microarray analysis. [Conclusion] This study provides proof-of-concept that lipid-HDO is a promising gene-silencing technology for stroke treatment in acute stage.

Pe-028-3 miRNA-mediated polarization of oxygen-glucose deprivation-induced peripheral blood mononuclear cells

○Yutaka Otsu¹, Masahiro Hatakeyama¹, Takeshi Kanayama¹, Natsuki Akiyama¹, Itaru Ninomiya², Kaoru Omae², Osamu Onodera¹, Masanori Fukushima³, Takayoshi Shimohata⁴, Kanazawa Masato¹

¹ Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University, Japan, ² Translational Research Center for Medical Innovation, Foundation for Biomedical Research and Innovation at Kobe, Japan, ³ Foundation of Learning Health Society Institute, Japan, ⁴ Department of Neurology, Gifu University Graduate School of Medicine, Japan

[Objective] Cell therapy has developed over recent years to facilitate functional recovery in patients with stroke. Although we have shown that the peripheral blood mononuclear cells preconditioned by oxygen-glucose deprivation (OGD-PBMC) administration induced angiogenesis and axonal outgrowth by vascular endothelial growth factor (VEGF) as well as functional recovery following cerebral ischemia, the therapeutic mechanisms remain largely unknown. Here, we investigated the therapeutic mechanisms of OGD-PBMC by secretome. [Methods] We prepared PBMCs from humans by centrifugation. We compared levels of miRNA in conditioned media under normoxic and OGD conditions in vitro. Then, we inhibited miRNAs and examined the levels of transcription factors and cytokines using Western blot and Luminex assays. [Results] Firstly, the ratio of miR-155-5p in OGD-PBMCs to normoxic PBMC was low (0.37; P = 0.011, n = 3). The miRNA inhibition increased the expression of hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α) (P = 0.040), but not nuclear factor-kappa B, after OGD (n = 6) and secretion of vascular endothelial growth factor (VEGF) (P = 0.042) (n = 4) in PBMCs. [Conclusions] We found that the therapeutic potential of human OGD-PBMCs was mediated by secretome including the decreased level of exosomal miR-155-5p and upregulation of VEGF via HIF-1 α axis.

Pe-028-5 withdrawn**Pe-028-2** Gut microbial LPS-induced neuroinflammation and cognitive impairment in diet-induced obese mice

○Toshiki Inaba¹, Yamashiro Kazuo², Kurita Naohide², Ueno Yuji^{1,3}, Miyamoto Nobukazu¹, Hira Kenichiro¹, Nakajima Sho^{1,3}, Kijima Chikage¹, Nakaguro Ryohei⁴, Urabe Takao², Hattori Nobutaka^{1,3}

¹ Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine, Japan, ² Department of Neurology, Juntendo University, Urayasu Hospital, Japan, ³ Department of Neurology, University of Yamanashi, Japan, ⁴ Metabologenomics Inc, Japan, ⁵ Neurodegenerative Disorders Collaborative Laboratory, RIKEN Center for Brain Science, Japan

[Objective] White matter lesions (WMLs) are involved in the pathological processes leading to cognitive decline and dementia. Recently, bacterial lipopolysaccharide (LPS) derived from gut microbiota has emerged as a potential trigger of inflammation in obesity. We investigated the effect of LPS-induced inflammation on cognitive function and white matter lesions (WMLs) in obesity. [Methods] Wild-type C57BL/6J (n=64) and TLR4 knockout C57BL/6 mice (n=40) were maintained on a high-fat diet (HFD) or a low-fat diet (LFD), and chronic cerebral hypoperfusion was induced by bilateral carotid artery stenosis (BCAS) in these mice. Analysis of gut microbiota, cognitive function, brain histology and biochemical analysis were performed. [Results] HFD caused obesity in wild-type mice and induced more severe cognitive impairment and WMLs after BCAS compared with LFD. Furthermore, HFD caused gut dysbiosis and increased intestinal permeability and plasma levels of LPS and proinflammatory cytokines. HFD-fed mice had greater LPS levels and a higher neuroinflammatory status, including increased TLR4 expression in WMLs. In TLR4-knockout mice, HFD caused obesity and gut dysbiosis as in C57BL/6 mice, but it did not promote cognitive impairment or WMLs after BCAS, and no difference was found between HFD-fed and LFD-fed mice in LPS levels or inflammatory status in either plasma or WMLs. [Conclusions] Our findings suggest that inflammation contributes to cognitive impairment and WML progression in HFD-induced obesity, and that gut microbial LPS might be involved in the induction of inflammation via TLR4.

Pe-028-4 Hematoma Aspiration Relief Mitochondrial Dysfunction in Severe Intracerebral Hemorrhage Rats

○Hock-kean Liew^{1,2,3}, Wei-fen Hu², Chien-hui Lee⁴, Sheng-tzung Tsai^{3,4,5}, Hsin-yi Huang¹, Shaik Ismail Mohammed Thangameeran⁵, Cheng-yoong Pang^{1,3,5}

¹ Department of Medical Research, Hualien Tzu Chi Hospital, Buddhist Tzu Chi Medical Foundation, Hualien, Taiwan, ² PhD Program in Pharmacology and Toxicology, Tzu Chi University, Hualien, Taiwan, ³ Neuro-Medical Scientific Center, Hualien Tzu Chi Hospital, Buddhist Tzu Chi Medical Foundation, Hualien, Taiwan, ⁴ Department of Neurosurgery, Hualien Tzu Chi Hospital, Buddhist Tzu Chi Medical Foundation, Hualien, Taiwan, ⁵ Institute of Medical Sciences, Tzu Chi University, Hualien, Taiwan

[Objective] Severe ICH accompanied by large hematoma causing compression, increased intracranial pressure (IICP), midline shift, brain herniation, and eventually lead to death. Urgent surgical removal of the large hematoma could be lifesaving but failed to improve the functional outcome. A suitable animal model for mimicking the clinical relevance of human counterparts for severe ICH injury, which needs surgical hematoma removal, is desperately needed. We established a novel severe ICH-permitting hematoma aspiration rat model and studied the impact of mitochondrial dysfunction. [Methods] We established a novel severe ICH-permitting hematoma aspiration rat model by intrastriatal microinjection of 0.6 U of collagenase in 3 ml sterile saline over 15 minutes. A total of 0.15 mL of hematoma was aspirated 6 hours after severe ICH induction. Effects of hematoma aspiration on hematoma volume, midline shift, mortality rate, oxidative stress, ATP level, mitochondrial dysfunction, and neurological function were measured in rats. [Results] Hematoma aspiration significantly reduced hematoma volume, midline shift, neuroinflammation, oxidative stress, neuronal cell death, and neurological deficit and blunted the mortality rate in Severe ICH injury rats. Hematoma aspiration significantly reduces mitochondrial dysfunction, restores ATP levels, and relieves mitochondrial swelling. [Conclusion] Our newly established Severe ICH-permitting hematoma aspiration rat model would be closely relevant to the clinical severe ICH patient surgical hematoma evacuation.

Pe-029-1 Relationship between ATG9A and Tau proteins

○Hiroo Kasahara¹, Makioka Kouki¹, Yamazaki Tsuneo², Okamoto Koichi³, Takatama Masamitsu³, Ikeda Yoshio¹

¹ Department of Neurology, Gunma University Graduate School of Medicine, Japan, ² Department of Rehabilitation, Gunma University Graduate School of Health Sciences, Japan, ³ Department of Neurology, Geriatrics Research Institute and Hospital, Japan

[Objective] Autophagy is an intracellular process in which cytosolic components are degraded in lysosomes. Autophagy-related (ATG) proteins are necessary for autophagosome formation. The pathological hallmarks of Alzheimer's disease (AD) include senile plaques (SPs), which contain amyloid β (A β) protein fibrils and dystrophic neurites (DNs) which contain phosphorylated Tau (pTau). Previous report have described that DNPs contain abundant autophagosomes and cathepsin-containing autolysosomes. Subcellular localization of ATG9A in DNPs and the function of ATG9A were investigated. [Methods] Immunoreactivity against ATG9A in brains of AD patients and controls were examined. Neuro2A cells transfected with the microtubule-associated protein Tau (MAPT) gene were used to examine the relationship between ATG and Tau proteins. [Results] Immunostaining with the anti-ATG9A antibody, revealed that ATG9A-positive structures were observed in hippocampus of AD patients. Double immunofluorescence staining revealed that the A β core of SPs was not stained by anti-ATG9A antibody. In contrast, DNPs stained by anti-pTau antibody were also labeled by anti-ATG9A antibody. We knocked down the ATG9A gene in Neuro2A cells transfected with the MAPT gene and examined whether knockdown of ATG9A altered tau expression. Neuro2A cells with small hairpin RNA knockdown of ATG9A showed decreased expression of tau protein compared to control cells. [Conclusions] We report that ATG9A protein is localized in DNPs of AD brains. Examination of Neuro2A cells suggested that ATG9A may be involved in Tau expression.

Pe-029-2 Lithium chloride reduces phosphorylated tau protein

○Rei Asano¹, Hirohito Sasaki¹, Tomohisa Yamaguchi¹, Soichi Enomoto¹, Koji Aoki², Norimichi Shirafuji¹, Asako Ueno¹, Masamichi Ikawa¹, Osamu Yamamura¹, Yen Shu-hui³, Tadanori Hamano¹

¹Department of Neurology, University of Fukui Hospital, Japan, ²Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, University of Fukui, Japan, ³Department of Neuroscience, Mayo Clinic Jacksonville, USA

[Objective] One of the pathological hallmarks of Alzheimer's disease (AD) is neurofibrillary tangles (NFTs), which are formed by highly phosphorylated tau. Autophagy lysosome system (Eur J Neurosci 27: 1119, 2008) and proteasome are known to play important roles as tau degradation pathways. Lithium chloride (LiCl) has been shown to inhibit phosphorylated tau by inhibiting glycogen synthase kinase3B (GSK3B), one of the major tau kinases. We investigated the decrease of phosphorylated tau by LiCl by using cell culture model if taupathy expressing wild-type tau via TetOff induction system. [Methods] Ten to 50 mM of LiCl treatment (24 hours) was performed to neuroblastoma cells (MIC) expressing wild-type tau protein (4R0N) via TetOff induction. Total and phosphorylated tau (PHF-1) levels and autophagy activation were examined by Western blot (WB) analysis. [Results] ATP assay disclosed that the rate of living cell kept over 80% when LiCl concentration was less than 50mM. Reduction of total tau (Tau5) and phosphorylated tau (PHF-1, CP13, AT180 and AT270) with LiCl treatment was detected by WB analysis. C-terminal truncated tau species detected by TauC3 was also reduced by LiCl treatment. In addition, decrease of P62, suggesting autophagy activation was observed. Major Tau kinase, GSK3B was also inactivated by LiCl. [Conclusions] LiCl may decrease the phosphorylated tau through suppression of tau kinase, GSK3B, and activation of autophagy.

Pe-029-4 Donepezil reduces phosphorylated tau

○Hirohito Sasaki¹, Koujiro Usui¹, Sayaka Sanada¹, Yuki Kitazaki¹, Yoshinori Endo¹, Souichi Enomoto¹, Shu Hui Yen², Nicholas M. Kanaan³, Masamichi Ikawa¹, Osamu Yamamura^{1,4}, Tadanori Hamano¹

¹Department of Neurology, Faculty of Medical Sciences, University of Fukui, Fukui, Japan, ²Department of Neuroscience, Mayo Clinic Jacksonville, Jacksonville, FL, USA, ³Department of Translational Science and Molecular Medicine, College of Human Medicine, Michigan State University, Grand Rapids, MI, USA, ⁴Department of Community Medicine, Faculty of Medical Sciences, University of Fukui, Fukui, Japan

[Objective] Donepezil, acetylcholine esterase inhibitor is widely used to treat Alzheimer's disease (AD) to improve cholinergic neuronal function. The accumulation of filamentous inclusions in the central nervous system in the form of neurofibrillary tangles (NFTs) is a pathologic hallmark of AD. NFTs are composed of tau protein, which is extensively phosphorylated. In a previous study, it was found that Donepezil decreases annual rate of hippocampal atrophy in suspected prodromal Alzheimer's disease. However, this mechanism is not clear yet. So, we examined that the effects and mechanisms of donepezil on tau metabolism. [Methods] We used transfectant MIC cells, which overexpress human 4R0N tau. The levels of total and phosphorylated tau were examined before and after administration of donepezil by Western blotting and immunocytochemistry. [Results] Morphological study detected that 5 - 100 nM of donepezil has no cytotoxic effects on MIC cells. It was proven that 5 to 50 nM of donepezil reduced the phosphorylation tau protein detected by PHF-1, CP13, and AT 180. Cyclin dependent kinase5 (cdk5), which were major tau kinases were downregulated by donepezil treatment. Cleaved caspase3, as well as caspase cleaved tau was also reduced by donepezil treatment. Oligomeric tau detected by tau oligomer specific antibody TOC1 was also reduced by donepezil treatment. [Conclusions] In cellular models, we found that donepezil decreases phosphorylated tau. These results suggest that donepezil may have disease-modifying effects on AD brain by reducing phosphorylated tau.

Pe-030-1 MIBG uptake of the major salivary glands between PD and PSP/CBS

○Junya Ebina¹, Mari Shibukawa¹, Harumi Morioka¹, Junpei Nagasawa¹, Masaru Yanagihashi¹, Takehisa Hirayama¹, Nobutomo Ishii², Sunao Mizumura³, Yukio Kobayashi⁴, Satoshi Orimo⁵, Osamu Kano¹

¹Department of Neurology, Toho University Faculty of Medicine, Japan, ²Central Radiology Division, Department of Radiology, Toho University Omori Medical Center, Japan, ³Department of Radiology, Toho University Faculty of Medicine, Japan, ⁴Department of Radiological Technology, Kanto Central Hospital, Japan, ⁵Kamiyoga Setagaya Street Clinic, Japan

[Objective] ¹²³I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) myocardial scintigraphy is clinically useful for differentiating Parkinson's disease (PD) from atypical parkinsonian syndrome like progressive supranuclear palsy (PSP) and corticobasal syndrome (CBS). However, extracardiac features of MIBG uptake in PD remain unclear to date. Then, we aimed to investigate the MIBG uptake of the major salivary glands between PD, PSP/CBS and controls in the present study. [Methods] We recruited 57 patients with PD, 10 patients with PSP/CBS and 26 patients with controls who underwent MIBG scintigraphy at our hospital. The head and chest planar images were scanned in the early and delayed phase, and the MIBG uptake was calculated in the parotid, submandibular glands and myocardium, via mediastinum. [Results] Both early and delayed phase parotid MIBG uptake and the delayed phase submandibular MIBG uptake significantly reduced in PD, compared to PSP/CBS (early parotid: p = 0.029, delayed parotid: p = 0.008) (delayed submandibular: p = 0.038) and to controls (early and delayed parotid: p < 0.001) (early and delayed submandibular: p < 0.001). On the other hand, there was no statistical difference between PD and PSP/CBS in the early phase submandibular MIBG uptake. The myocardial MIBG uptake also significantly reduced in PD, compared to PSP/CBS and controls (early and delayed myocardium: p < 0.001, respectively). [Conclusions] We think that the parotid and submandibular sympathetic denervation would occur in PD.

Pe-029-3 Apomorphine activates insulin signaling and protects cells from Alzheimer's amyloid-beta toxicity

○Saho Fujishita, Satoko Takei, Shiroh Miura, Masayuki Ochi, Yasumasa Ohyagi
Department of Neurology and Geriatric Medicine, Ehime University, Japan

[Objective] Diabetes-related mechanism is suggested in the Alzheimer's disease (AD) pathogenesis. We have reported improvement of cognitive function and neuronal insulin resistance by apomorphine (APO) in the 3xTg-AD mice. We further studied the APO effects on insulin signaling, comparing with other dopamine agonists and anti-diabetic drugs. [Methods] A mouse neuroblastoma cell line, neuro-2a (N2a), was used. We measured levels of phosphorylated Akt (pAkt), a marker of insulin signaling, by western blot and TR-FRET. Besides APO, two dopamine agonists (Ropinirole, Pramipexole) and three anti-diabetic drugs (Metformin, Vildagliptin, Liraglutide), were also studied. In addition, NT157 was used as an inhibitor of insulin signaling. To evaluate the toxicity of amyloid- β (A β) 40 and 42, Cell Counting Kit-8 was employed. [Results] First, treatment with APO, but not Ropinirole and Pramipexole, increased pAkt levels, indicating a novel APO effect other than dopamine agonist. Second, the anti-diabetic drugs increased pAkt levels, indicating upregulation of the insulin signaling. Third, NT157 treatment inhibited the APO effect on pAkt, indicating that APO enhanced the insulin receptor stimulation. Fourth, treatments with 1 μ M A β 40 or A β 42 decreased the pAkt levels, and APO counteracted these A β effects. At last, cell viability was decreased when treated with 15 μ M A β 42, and APO counteracted the A β toxicity. [Conclusions] APO has a novel effect to promote insulin signaling and protect neuronal cells from A β toxicity, which may contribute to the cure for AD.

Pe-029-5 withdrawn**Pe-030-2** IgG index of cerebrospinal fluid correlates with cardiac uptake of ¹²³I-MIBG in Parkinson's disease

○Hidetomo Murakami¹, Yukiko Mori¹, Ishigaki Seichiro¹, Kenjiro Ono^{1,2}

¹Department of Neurology, Showa University School of Medicine, Japan, ²Department of Neurology, Graduate School of Medical Sciences, Kanazawa University, Japan

[Background] Neuroinflammation, which is induced by aggregation of α -synuclein, is suggested to be a part of the pathogenesis of Parkinson's disease (PD). Whereas, as a consequence of aggregation, Lewy bodies, the pathological hallmark of PD, emerge in neuronal cells. ¹²³I-MIBG scintigraphy is a marker indicating presence of Lewy body pathology. On the other hand, role of IgG index, which is a marker of immune activation and inflammation, have been rarely examined in PD. **Aim:** We examined correlations of IgG index with the other clinical assessments in drug naïve PD patients. **Method:** 20 drug naïve PD patients were included in this study. All participants underwent ¹²³I-MIBG scintigraphy (heart to mediastinum (H/M) ratio, wash out rate), ¹²³I-Ioflupane SPECT (Specific Binding Ratio for the striatum) and lumbar puncture before the treatment. Analyzing cerebrospinal fluid, IgG index were calculated. Age, education and duration from symptom onset were assessed as patient background factors. Motor function was assessed using the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) as its total score and subscores for tremor, rigidity, bradykinesia, gait and postural instability. Cognitive function was assessed using the Montreal cognitive assessment. IgG index was compared with these parameters using Spearman correlation analysis. **Results:** IgG index showed significant correlation only with H/M ratio of the early (r=-0.563, p=0.010) and delayed (r=-0.466, p=0.038) images of the ¹²³I-MIBG scintigraphy. **Conclusion:** Higher IgG index in drug naïve PD patients suggests emergence of Lewy bodies.

Pe-030-3 Striatal degeneration and Cerebellar fiber alterations of Parkinson's disease

○Atsuhiko Shindo¹, Takashi Ogawa¹, Taku Hatano¹, Shinichi Ueno¹, Wataru Sako¹, Kouji Kamagata², Christina Andica², Haruka Takeshige-amano¹, Wataru Uchida¹, Genko Oyama¹, Atsushi Umemura³, Hirokazu Iwamuro³, Masanobu Ito⁴, Atsushi Nakanishi², Kouji Murakami², Shigeki Aoki², Nobutaka Hattori^{1,5}

¹Department of Neurology, Faculty of Medicine, Juntendo University, Tokyo, Japan, ²Department of Radiology, Faculty of Medicine, Juntendo University, Tokyo, Japan, ³Department of Neurosurgery, Faculty of Medicine, Juntendo University, Tokyo, Japan, ⁴Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, Juntendo University, Tokyo, Japan, ⁵Neurodegenerative Disorders Collaborative Laboratory, RIKEN Center for Brain Science, Saitama, Japan

[Background] The striatal dopamine transporter image obtained by [¹²⁵I] FP-CIT (DAT) SPECT, which indirectly reflects dopaminergic neurodegeneration, has been reported to be associated with pathological conditions of PD. Caudate and putamen play important roles in the mental and motor functions, respectively. Thus, we aimed to show divisional evaluation of caudate and putamen in DAT-SPECT might be useful for capturing several symptoms of PD. [Method] 71PD patients with clinical and image data available were reviewed, and the SCENIUM (Siemens Healthineers) was used to calculate caudate and putamen distribution volume ratio (DVR) and assessed correlation between DVR and clinical scales and white matter tracts calculated from diffusion MRI (dMRI) techniques. [Result] Putamen and caudate DVR were correlated with akinetic scores negatively and with tremor scores positively. So was caudate DVR with cognition scores positively. Comparing between tremor dominant (TD) and postural instability and gait difficulty (PIGD), caudate and putamen DVR of TD were significantly higher than PIGD despite equal duration from onset to DAT-SPECT and MDS-UPDRS part3. In TOI analysis, between caudate and putamen DVR and dMRI, superior and inferior cerebellar peduncle (SCP, ICP) change in dMRI has correlation to caudate and putamen DVR, and in addition, MK and RK of TD were significantly higher than PIGD in SCP. [Conclusion] Our result showed caudate and putamen DVR were associated with PD symptoms and SCP or ICP fiber alterations, and compared to PIGD, SCP fiber preservation of TD was suggested.

Pe-030-5 Degeneration of Nigral Dopaminergic Neurons in Dementia with Lewy Bodies and Parkinson's Disease

○Keizo Sugaya¹, Masato Okitsu¹, Yasuhiro Nakata², Tomoya Kawazoe¹, Jun Ikezawa¹, Ryoichi Okiyama¹, Fusako Yokochi¹, Kazushi Takahashi¹

¹Department of Neurology, Tokyo Metropolitan Neurological Hospital, Japan, ²Department of Neuroradiology, Tokyo Metropolitan Neurological Hospital, Japan

Objective: To investigate differences in nigrostriatal dopaminergic neuron degeneration between dementia with Lewy bodies (DLB) and Parkinson's disease (PD) in the early stages of these diseases. **Methods:** Using 3-Tesla neuromelanin-sensitive MRI and [¹²⁵I]-FP-CIT dopamine transporter SPECT, we developed an integrative neuroimaging analysis, focusing on the relationships and laterality of three variables, including neuromelanin-related contrast in the substantia nigra (NRC_{SN}) and locus coeruleus (NRC_{LC}) and the specific binding ratio (SBR) in the striatum. We retrospectively enrolled patients with DLB, PD, and essential tremor as controls (n = 29, 52, and 18, respectively). **Results:** We found a significant difference in NRC_{SN} and NRC_{LC} between the right and left hemispheres in all three groups. Based on the findings of a partial correlation between NRC_{LC} and NRC_{SN} and between NRC_{LC} and SBR, we successfully eliminated the effect of the asymmetrical nature of pigmented neurons. Thereafter, linear regression between NRC_{SN} and SBR showed no significant correlation in either hemisphere in DLB although the NRC_{SN} and SBR showed a significant decrease. In PD, the correlation between NRC_{SN} and SBR remained significant and showed interhemispheric asymmetry associated with different degrees of disease progression seen in the lateralization of motor manifestations. **Conclusion:** Our results suggest that the loss of the soma and presynaptic terminals occurs independently in DLB whereas tightly connected, asymmetrical degeneration of the soma and presynaptic terminals occurs in PD.

Pe-031-1 a-synuclein aggregation and proteomics in Parkinson's disease and Multiple system atrophy

○Shin-ichi Ueno¹, Taku Hatano¹, Ayami Okuzumi¹, Shinji Saiki¹, Yoshiya Oda², Nobutaka Hattori^{1,3,5}

¹Department of Neurology, Faculty of Medicine, Juntendo University, Japan, ²Department of Lipidomics, Faculty of Medicine, The University of Tokyo, Japan, ³Neurodegenerative Disorders Collaborative Laboratory, RIKEN Center for Brain Science, Japan

Objective: In Parkinson's disease (PD) and multiple system atrophy (MSA), it has been proved that a-synuclein (AS) aggregates are present not only in the central nervous system but also in the blood and systemic peripheral neurons. Peripheral AS seeds may be involved in the pathogenesis, but details remain unknown. To elucidate pathogenic factors due to AS seed aggregation, we investigated the association of blood AS aggregation and proteomics in PD and MSA. **Methods:** The study included 113 PD, 37 MSA, and 88 control subjects. A real-time quaking-induced conversion method was performed using the serum to measure the forming rate, T1/2, Tmax, and AUC of AS aggregation. The proteomics analysis was performed using the serum in the same subjects. **Results:** In PD, ten proteins were found to correlate with forming rate of AS aggregation, nine proteins (Gal-3, IGFBP-1, CTSZ, PCAM-1, MMP12, IL-18, NCRI, GDF15, TFRC) had a positive correlation and one protein (FKBP7) had a negative correlation. In MSA, 16 proteins were also found to correlate with forming rate of AS aggregation, ten proteins (CD8A, CD4, CD40-L, CXCL12, FASLG, CCL19, KLK6, CASP-3, TRAIL, MMP12) had a positive correlation and six proteins (PD-L2, IL-7, MCP-1, MCP-4, CASP-8, TIE2) had a negative correlation. **Conclusions:** The forming rate of AS aggregation in the serum of PD and MSA may be associated with the immune system, blood-brain barrier system, autophagy-lysosome function, oxidative stress, and programmed cell death. Thus, these alterations may reflect on the pathogenesis of PD and MSA.

Pe-030-4 Harmonization of DAT-SEPCT to increase diagnostic accuracy of Parkinson's disease in PADNI cohort

○Noritaka Wakasugi¹, Harumasa Takano¹, Mitsunari Abe¹, Nobukatsu Sawamoto², Toshiya Mura², Toshiaki Mizuno⁴, Teruyuki Matsuoka⁴, Ryo Yamakuni³, Hirooki Yabe³, Hiroshi Matsuda⁴, Takashi Hanakawa^{1,2}

¹National Center of Neurology and Psychiatry, Japan, ²Kyoto University Graduate School of Medicine, Japan, ³Fukushima Medical University, Japan, ⁴Graduate School of Medical Science, Kyoto Prefectural University of Medicine, Japan, ⁵Department of Biofunctional Imaging, Fukushima Medical University, Japan

[Purpose] Dopamine transporter single-photon emission computed tomography (DAT-SPECT) is an indispensable method for investigating Parkinson's disease (PD). However, the difference in SPECT scanners may confound DAT measures in a multicentre study. Here we assessed the impact of the harmonization of multisite data on the differentiation between patients with PD (PDs) and matched healthy participants (HCs) in a multicentre cohort study, the PADNI. **[Methods]** We computed a specific binding ratio (SBR) of DAT in 72 HCs and 81 PDs, using the following correction method: the age-sex correction only, the scanner correction involving phantom-scanning, the standardization of operation for SBR computation, and their combination, along with a data-driven approach. We investigated the changes in the SBR and area under the receiver operating characteristic curve (ROC-AUC) for the diagnostic accuracy. **[Results]** Without correction, the SBR yielded fair discrimination of PDs and HCs (Hedge's $g=2.82$ and ROC-AUC=0.926). Age-sex correction exerted a moderate effect ($g=2.76$ and ROC-AUC=0.936). Of the multisite harmonization methods, the combination of phantom and operation correction displayed the largest changes ($g=4.32$, ROC-AUC=0.992), followed by the data-driven correction ($g=3.99$, ROC-AUC=0.987). **[Conclusions]** We demonstrated the usefulness of the prospective correction with phantom scanning and operation standardization for the DAT-SPECT data in a multicentre cohort. The data-driven correction was another powerful method whereas the corrected value requires cautious interpretation.

Pe-030-6 Structural and functional alteration of Parkinson's Disease with subjective cognitive impairment

○Kiyooki Takeda¹, Nobukatsu Sawamoto^{1,2}, Atsushi Shima^{1,2}, Daisuke Kambe¹, Koji Furukawa¹, Akira Nishida¹, Haruhi Sakamaki¹, Kenji Yoshimura¹, Ikko Wada¹, Yusuke Sakato¹, Yuta Terada¹, Hodaka Yamakado¹, Etsuro Nakanishi¹, Masanori Sawamura¹, Ryosuke Takahashi¹

¹Department of Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine, Japan, ²Department of Human Health Sciences, Kyoto University Graduate School of Medicine, Japan

[Objective] Individuals with Subjective cognitive impairment (SCI) convert to Alzheimer's Disease (AD) or mild cognitive impairment (MCI) with higher prevalence than those without SCI. Recently in the Parkinson's disease (PD), the early detection of the risk for developing the dementia is warranted because of the effects for the quality of life. However, the structural and functional alterations of the PD patients with SCI remain unknown. So we investigated structural alteration using MRI and functional alteration using single photon emission computed tomography with [¹²³I]-iodoamphetamine (IMP-SPECT) in PD-SCI. **[Method]** The subjects were patients with PD in our hospital, sixty-nine patients were judged as cognitive normal based on the PD-MCI level II criteria, of which 38 were defined as "PD with normal cognition (PD-NC)" and 31 were classified as "PD-SCI" by applying MDS-Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) part 1.1.1 score. The participants underwent 3T-MRI with magnetization prepared rapid acquisition with gradient echo (MPRAGE) sequences and the IMP-SPECT. The alteration was evaluated with voxel-based morphometry (VBM) and voxel-wise comparison of the IMP-SPECT using SPM12 software. **[Results]** The comparison using VBM demonstrated that patients with PD-SCI had significantly decreased gray matter density in the left parietal lobe compared with PD-NC. Hyperperfusion in PD-SCI was found in the temporal lobe, compared with PD-NC. **[Conclusion]** The longitudinal study is warranted to elucidate the risk for conversion of PD-SCI to PD-MCI or the PD with dementia.

Pe-031-2 Brain atrophy associated with apnea hypopnea index in multiple system atrophy

○Yusuke Nakagawa^{1,2}, Tatsuhiko Terada^{1,3}, Hirotsugu Takashima^{1,3}, Norihiko Kawaguchi¹, Yasukiyo Araki¹, Takashi Matsudaira^{1,3}, Tomokazu Obi¹

¹Department of Neurology, NHO Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders, Japan, ²Department of Neurology, Japanese Red Cross Shizuoka Hospital, Japan, ³Department of Biofunctional Imaging, Preeminent Medical Photonics Education & Research Center, Hamamatsu University School of Medicine, Japan

[Objective] Sleep-related breathing disorder (SRBD) is prominent manifestation in multiple system atrophy (MSA). Several ex-vivo studies suggested that the SRBD reflects the extension of the neurodegeneration to the respiratory nuclei in the brainstem. However, the understanding of the underlying neuroanatomical changes associated with the sleep apnea in the living MSA brain is lacking. The purpose of this study is to investigate the abnormalities of brain grey matter (GM) and white matter (WM) volume in MSA and its in vivo association with apnea hypopnea index (AHI). **[Methods]** Twenty-one patients with probable MSA and age-matched fifteen normal controls underwent structural MRI. Polysomnography was performed overnight while being continuously monitored in all MSA patients. Voxel-based morphometry was performed to explore the brain volume reduction in MSA than control by using SPM 12. To identify the brain region where brain volume was correlated with AHI, a correlation analysis was carried out. **[Results]** The GM and WM volume of brainstem and cerebellum in MSA group was significantly lower than those in the control group. In the MSA group, AHI was correlated with the GM volume of cerebellum and the WM volume of cerebellar peduncle and medulla. **[Conclusions]** This in vivo imaging study demonstrated that the brain volume loss in the medulla and cerebellum was associated with AHI in MSA. In addition to the medulla, the cerebellum plays a role in the regulation of breathing. Atrophy both of the regional medulla and cerebellum might partially explain the sleep apnea in MSA.

Pe-031-3 White matter differences between MSA-P and MSA-C using fixel-based analysis

○Takashi Ogawa¹, Taku Hatano², Koji Kamagata³, Wataru Uchida³, Christina Andica³, Haruka Takeshige², Atsuhiko Shindo², Wataru Sako², Yasushi Shimo⁴, Genko Oyama², Atsushi Umemura⁵, Hirokazu Iwamura⁵, Shigeaki Aoki², Nobutaka Hattori²
¹Department of Neurology, Juntendo University Urayasu Hospital, Japan, ²Department of Neurology, Faculty of Medicine, Juntendo University, Japan, ³Department of Radiology, Faculty of Medicine, Juntendo University, Japan, ⁴Department of Neurology, Juntendo University Nerima Hospital, Japan, ⁵Department of Neurosurgery, Faculty of Medicine, Juntendo University, Japan

[Objective] Investigating white matter alterations in multiple system atrophy (MSA) as oligodendroglialopathy is important in understanding the underlying pathology. We used fixel-based analysis (FBA), which can detect alterations of fiber-density and fiber-bundle cross-section especially in crossing fibers. [Methods] We used two MSA cohorts (n=20,48), in which MSA-P (n=31) and MSA-C (n=17) were classified in the 2nd cohort and compared with age, sex, and disease duration-matched Parkinson's disease (n=2028) and healthy control (n=20,30). Using 3T-MR scanner, whole brain and tract-of-interest analysis, and correlation with clinical symptoms were performed on the reproducible tracts in the two cohorts. In addition, FBA of cases without putaminol-slit and/or pontine-cross-sign (without-cases) was performed. [Results] Twelve specific tracts of brainstem and pyramidal tracts were identified, including external-capsule (EC) and fornix. Vertical and anteroposterior fiber degeneration was observed in EC of MSA-P, whereas only anteroposterior degeneration was observed in MSA-C. In other tracts, MSA-C caused stronger fiber degeneration than MSA-P. Significant correlations were observed between more wide range of tracts and clinical symptoms in MSA-C compared with MSA-P. FBA was able to detect abnormalities even in without-cases. [Conclusions] FBA revealed differences in white matter degeneration between MSA-P and MSA-C. In addition, the difference can be detected even without-cases, and it can be said that FBA is a useful method for early detection of white matter degeneration.

Pe-031-5 Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration

○Yasushi Osaki, Yukari Morita, Sho Ohtsuru, Tomohiro Shogase, Daiji Yoshimoto, Tomomi Terada, Hirokazu Furuya
 Department of Neurology, Kochi Medical School Hospital, Japan

[Aim] There are overlapping clinical symptoms between progressive supranuclear palsy (PSP) and corticobasal degeneration (CBD). We aimed to differentiate PSP and CBD, if we based on the hypothesis that apraxia other than limb kinetic apraxia (LKA), visuospatial dysfunction or dystonia is specific for CBD. [Patients and methods] We included 49 patients who met diagnosis of suggestive of PSP-P, possible or probable PSP or CBD. We reviewed the clinical symptoms, and recategorised them into PSP, CBD and undiagnosed, based on the hypothesis. [Results] There were four suggestive of PSP-P patients. Regarding the other 45 patients, the results were below. The last clinical diagnoses were PSP (n=27) and CBD (n=14). Four patients, all of them had SNGP at the first visits, were recategorised into undiagnosed. Of these, three had dystonia and one had visuospatial dysfunction, later. Any of apraxia other than LKA, visuospatial dysfunction or dystonia was seen in ten patients with CBD and all undiagnosed patients, with the mean latency of 22 months. Two patients were recategorised into CBD due to asymmetric MRI scan. Freezing of gait was seen in all categories. SNGP after the first visits, asymmetric onset, aphasia and LKA were seen in PSP and CBD. [Conclusions] Apraxia other than LKA, visuospatial dysfunction or dystonia can differentiate PSP from the others, after 22 months on average. It was difficult to differentiate CBD from undiagnosed, but not from PSP.

Pe-032-1 Mechanism of O-GlcNAcylation in Parkin

○Yukiko Maki, Takao Mitsui, Nichika Sumitomo, Megumi Seo, Reiko Oshima
 Department of Clinical Research, Tokushima National Hospital, Japan

Introduction We have found that Parkin is intracellularly modified with O-GlcNAc (O-GlcNAcylation) and localized to mitochondria. Addition and removal of O-GlcNAc are carried out by O-GlcNAc transferase (OGT) and O-GlcNAcase (OGA), respectively. OGT/OGA are found in the nucleus and mitochondria of cells and are responsible for the maintenance of neuronal function within the cell. In this study, we identified the intracellular O-GlcNAc modification sites of Parkin, and examined the relationship with OGT and in vitro O-GlcNAcylation. Materials and methods Parkin was purified from a cultured cell and examined for modified glycans by immunoblotting and enzyme digestion. Monosaccharide analysis, glycoblotting, and ETD mass spectrometry analysis were performed on Parkin. The relationship between parkin and OGT was examined by immunoprecipitation. In vitro O-GlcNAcylation was performed by adding OGT and UDP-GlcNAc to purified Parkin. Results When the deglycosylating enzymes O-glycosidase and Sialidase A were added simultaneously to the glycosylated parkin, there was a shift in the height of the bands of the non-glycosylated Parkin. Monosaccharide analysis suggested that Parkin was O-glycosylated. Glycoblotting analysis showed that (HexNAc) 1 was the major component, and the Click-iT reaction also confirmed O-GlcNAc modification. Examination of O-HexNAc addition sites in ETD analysis identified 9 HexNAc sites. Parkin was coprecipitated with OGT. Parkin was O-GlcNAcylated with OGT in a concentration-dependent manner. Conclusion Parkin was found to bind OGT and be O-GlcNAc modified.

Pe-031-4 Association between the complement system and disruption of the blood brain barrier in MSA

○Makoto Shibata¹, Takumi Nakamura¹, Hiroo Kasahara¹, Kouki Makioka¹, Tsuneo Yamazaki², Koichi Okamoto³, Masamitsu Takatama³, Yoshio Ikeda¹
¹Department of Neurology, Gunma University Graduate School of Medicine, Japan, ²Gunma University School of Health Sciences, Japan, ³Geriatric Research Institute and Hospital, Japan

Objective: It has been suggested that neuroinflammation via the complement system and disruption of the blood-brain barrier (BBB) are involved in the pathological process of neurodegenerative diseases. This study investigated the involvement of the complement system and leakage of fibrinogen, a marker of BBB disruption, in multiple system atrophy (MSA). Method: Brain tissue from the pons was obtained from 5 patients with MSA, 3 with Parkinson's disease (PD), and 5 control subjects with no signs of neurodegeneration. Sample tissues were immunostained with anti-complement and anti-fibrinogen antibodies using a commercially available one-step polymer detection system or double immunofluorescence techniques. Staining findings were quantified using ImageJ software. Results: Significant complement deposition (C4d, C3d, C1q, and membrane attack complex) was found in the vessel walls of MSA brains compared to the control and PD groups. C4d and fibrinogen were co-localized in some vessel walls, and fibrinogen leakage was observed around the vessel. Fibrinogen-positive cells were colocalized with microglial markers and an astrocytic marker. Immunostaining with anti-C4d and anti-C3d antibodies revealed complement-activated oligodendrocytes (CAOs), previously reported to be positive in many neurodegenerative diseases. The number of CAOs was significantly increased in MSA compared to the control and PD groups. Conclusion: Results of immunostaining suggested the involvement of the complement system and disruption of the BBB in the pathogenesis of MSA.

Pe-031-6 Lived Experiences Of Men With X-linked Dystonia Parkinsonism of Panay in Panay Island, Philippines

○Peter Iii P. Malhabour, Virmon Val Tugbang, Christian Lawrence R. Jacobo, Christianne Marie C. Andigan, Jan Delfin, Ty Alekzander F. Talamera
 Saint Paul University Iloilo Philippines - College of Rehabilitation Sciences, Philippines

OBJECTIVE: This is a qualitative study aimed to explore every day in-depth experiences of Filipino men with XDP. METHOD: A phenomenological research design through semi-structured one-to-one interviews was used to gather the in-depth experiences of 15 men with XDP. The interview is divided into two phases to allow the researchers to explore areas that may have been significant. This also allows the participants to identify possible corrections and have an opportunity to add more details from what they have initially provided. RESULT: Interview transcripts were thematically analyzed. Eight themes emerged: (1) Encountered Manifestations, (2) Encumbrance in Activities, (3) Treatments, (4) Emotion Centered on the Negative, (5) Dealing with the Displeasing, (6) Societal Obstacles, (7) Pillars of Support, and (8) Recognized Needs. Men with XDP suffer from motor control disturbance which is the root of other predicaments such as loss of occupation, daily challenges, emotional problems, and increased demands on their basic needs. CONCLUSION: Filipino men affected by X-Linked dystonia-parkinsonism (XDP) of Panay experiences a progressive and debilitating disorder that affects the physical, mental, emotional and psychological aspects of their life. The participants have coped with the challenges through diverting attention, acceptance, adaptation, and support they received from their loved ones.

Pe-032-2 The critical role of protein X on the pathophysiology of GBA1-related Parkinson's disease

○Etsuro Nakanishi, Tomoyuki Taguchi, Masanori Sawamura, Norihito Uemura, Hodaka Yamakado, Ryosuke Takahashi
 Department of Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine, Japan

[Objective] Parkinson's disease (PD) is one of the most prevalent neurodegenerative disorders, but there is still no disease modifying therapy for it. Recent genetic studies have identified heterozygous mutations in the GBA1 gene as the strong risk factor for sporadic PD. Previously, we have reported that the *gba1* knock-out (KO) medaka display abnormal swimming movement, non-selective neuronal loss, and α -synuclein accumulation in the brains. We have established a system in which candidate compounds are administered to *gba1* KO medaka to examine whether they improve the GBA1-related phenotypes. [Methods] The candidate compounds were administered to *gba1* KO medaka from the 4 weeks post-fertilization which is prior to the onset of motor symptoms, and the survival rate were analyzed (n=6-8 for the candidate compounds and n=6-11 for vehicle). [Results] The protein X inhibitor could improve the survival rate. Furthermore, the expression level of protein X was increased in A53T SNCA bacterial artificial chromosome transgenic mouse compared with that in wild type mouse. [Conclusions] The protein X may be a key player for the pathophysiology of PD and could be a novel therapeutic target.

Pe-032-3 Stimulation-induced changes in alpha-synuclein level and oscillatory activity in substantia nigra

○Tatsuya Yamamoto^{1,2}, Setsu Sawai^{2,3}, Yoshitaka Yamanaka², Nobuyuki Araki², Atsuhiko Sugiyama², Shigeki Hirano², Satoshi Kuwabara²

¹Department of Rehabilitation Sciences, Chiba Prefectural University of Health Sciences, Japan, ²Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Japan, ³Neurology Division, Department of Internal Medicine, Sakura Medical Center, Toho University, Sakura, Japan, Japan

[Objective] An abnormal oscillatory activity is related to the pathogenesis of Parkinson's disease (PD), which is modulated by deep brain stimulation. Furthermore, a recent animal study also suggested that the activation of neuronal activity increases alpha-synuclein levels. We aimed to clarify the relationships between the alpha-synuclein level and oscillatory activity and their changes induced by electrical stimulation of the substantia nigra. [Methods] Experiments were conducted under urethane anesthesia in normal Sprague-Dawley rats (n=4). We stereotactically inserted a microdialysis probe attached to a tungsten electrode into the substantia nigra. Electrical stimulation of the substantia nigra was performed. We calculated the power of delta, theta, alpha, and beta frequency and measured the alpha-synuclein level by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). We calculated the ratio to the basal levels of alpha-synuclein levels in the substantia nigra with respect to the stimulation phase. [Results] The alpha-synuclein levels significantly increased to 2.16 ± 0.48 post-stimulation compared to pre-stimulation ($p=0.043$). Weak negative correlations were found between the power of delta, theta, alpha, and beta frequency and the alpha-synuclein levels pre, during, and post-stimulation without statistical significance. [Conclusion] The alpha-synuclein levels in the substantia nigra significantly increased after electrical stimulation of the substantia nigra. Weak negative correlations might exist between the alpha-synuclein levels and the power of oscillatory activity.

Pe-032-5 Parkinson's disease-linked prosaposin gene mutation causes abnormalities in the Golgi apparatus

○Yutaka Oji¹, Kentaro Gejima¹, Ryo Wakamori¹, Risa Nonaka², Shin-ichi Ueno¹, Ayami Okuzumi¹, Taku Hatano¹, Wado Akamatsu³, Nobutaka Hattori^{1,4}

¹Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine, Japan, ²Department of Clinical Data of Parkinson's Disease, Juntendo University Graduate School of Medicine, Japan, ³Center for Genomic and Regenerative Medicine, Juntendo University School of Medicine, Japan, ⁴Neurodegenerative Disorders Collaborative Laboratory, RIKEN Center for Brain Science, Japan

[Objective] The prosaposin gene (*PSAP*), which is a causative gene for lysosomal storage disorder, has been reported to be a novel gene for familial Parkinson's disease (PD). Mutations in the saposin D domain of *PSAP*, which is required to lysosomal transport of PSAP, are associated with PD. We aimed to investigate how *PSAP* saposin D mutation affect dopaminergic neurons. [Methods] CRISPR/cas9 was used to introduce PD-related *PSAP* mutations (p.C412Y) into iPSC cells derived from healthy subjects (JB6). iPSC cell lines, such as JB6, homozygous for p.C412Y, and heterozygous for p.C412Y, were differentiated into dopaminergic neurons (iPSC-DAs) and were applied for biochemical and morphological analyzes. Statistical analyses were performed using one-way ANOVA with post hoc test. [Results] The protein levels of endoplasmic reticulum stress markers were not significantly changed. The protein levels of GM130, a Golgi-marker protein, were decreased in *PSAP*-mutant iPSC-DAs ($p < 0.0001$). The GM130 protein levels were increased by treatment with a proteasome inhibitor MG132. Electron microscopic analysis revealed morphological changes in the Golgi such as decreased stacking and length of the Golgi cisternae in *PSAP*-mutant iPSC-DAs ($p < 0.0001$). [Conclusion] Decrease in protein levels of GM130 that is involved in the morphologies of the Golgi apparatus can be involved in various neurological diseases including PD. Further studies will be needed to elucidate how dysfunctions in the Golgi apparatus caused by *PSAP* mutations could lead to dopaminergic neurodegeneration.

Pe-033-2 Single cell analysis reveals oligodendrocyte heterogeneity in spinal and bulbar muscular atrophy

○Madoka Iida¹, Kentaro Sahashi¹, Tomoki Hirunagi¹, Kenji Sakakibara¹, Kentaro Maeda¹, Tomohiro Akashi¹, Kunihiko Hinohara^{2,3,4}, Masahisa Katsumo¹

¹Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Japan, ²Department of Immunology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Japan, ³Institute for Advanced Study, Nagoya University, Japan, ⁴Center for 5D Cell Dynamics, Nagoya University Graduate School of Medicine, Japan

[Objective] Spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA) is a neuromuscular disease caused by the expanded CAG repeats in the androgen receptor (AR) gene. It is widely held that nuclear inclusions induce neuronal cell death via transcriptional dysregulation, but precise mechanism remains elusive. To elucidate the molecular pathogenesis, we performed single-nucleus RNA-sequencing (snRNA-seq) on spinal cords from a transgenic mouse model of SBMA (AR-97Q) and wild type mice at different disease stages: pre-onset, around onset, early stage and advanced. [Methods] Nuclei were isolated from flash frozen spinal cords (4 mice and 10,000 nuclei for each condition) and were loaded onto a Chromium Single Cell processor (10x Genomics). After snRNA-seq, the dataset was analyzed with R software. Oli-neu Mouse oligodendroglial precursor cell line was used to validate the results of snRNA-seq. [Results] Comparison of wild-type and AR-97Q mice at each week showed that oligodendrocytes were the most altered of all cell types. Gene Ontology (GO) analysis and pathway analysis revealed that the functions of ion channels, glutamate receptor and cell adhesion molecule functions in oligodendrocyte were activated from pre-onset to early stage of disease in AR-97Q mice, suggesting that cell excitation and synapse activation occur early in SBMA. These changes were not observed in the advanced stage. [Conclusions] Investigation of molecular mechanisms with snRNA-seq provided us comprehensive findings of each cell type. It revealed that excitotoxic process can be central to the pathogenesis in SBMA and can be a potential therapeutic target for SBMA.

Pe-032-4 Impact of alpha-synuclein fibril structure on seeding activity in Parkinson's disease models

○Junichiro Ohira, Masanori Sawamura, Tomoyuki Taguchi, Tomoyuki Ishimoto, Jun Ueda, Masashi Ikuno, Shuichi Matsuzawa, Hodaka Yamakado, Ryosuke Takahashi
Department of Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine, Japan

[Introduction: *a*-synuclein (*a*S) preformed fibrils (PFFs) has been used to create models of *a*S propagation in Parkinson's disease, and sufficient sonication is required for their propagation. This suggests the size of PFFs is important for efficient propagation. [Methods: The PFFs were sonicated by the high-performance sonicator under strong and weak condition and conventional water bath sonicator for the same 5 minutes, and for 1, 30, 60, and 120 minutes under strong conditions. Each sonicated PFF was analyzed for *in vitro/in vivo* seeding activities, after size confirmation by electron microscopy. [Results: Strong sonication with the high-performance sonicator produced significantly shorter fibrils than conventional sonication. The size of PFFs after 30 minutes of sonication with the new sonicator (S30) bottomed out and remained similar in size with further sonication. S30 developed strongest phosphorylated *a*S pathology in primary neurons and could spread the farthest after inoculation into the mouse olfactory bulb, while S60 developed far less pathology. RT-QUIC also revealed seeding activity was highest in S30, and lower in S5 and S60. Thioflavin T fluorescence signal gradually decreased with longer sonication time, probably due to the disruption of the β -sheet structure. [Conclusion: Both fibril size and β -sheet structure are important for the efficient propagation and reproducibility of experiments. Intense sonication with the high-performance sonicator for 30 minutes appears to be the optimal condition for generating *a*S PFFs for propagation models.

Pe-033-1 Effects of the Hybrid Assistive Limb use on gait in patients with spinal and bulbar muscular atrophy

○Takehisa Hirayama¹, Harumi Morioka¹, Tatsuki Sugisawa², Tatsuhiro Yokoyama¹, Masamichi Hozumi¹, Ryuichi Okamoto¹, Hiromi Konaka¹, Mari Shibukawa¹, Junya Ebina¹, Sayori Hanashiro¹, Junpei Nagasawa¹, Masaru Yanagihashi¹, Masayuki Uchi², Ikuko Okuni², Osamu Kano¹
¹Department of Neurology, Toho University Faculty of Medicine, Japan, ²Department of Rehabilitation Medicine, Toho University Faculty of Medicine, Japan

[Objective] Spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA) progressively impairs gait function, resulting in the need for patients to use a wheelchair approximately 20 years after the onset. We report on 2 cases in which robot-assisted training using the hybrid assisted limb (HAL[®]) resulted in a good outcome for SBMA gait function. [Methods] Six courses of treatment with HAL[®] were performed to 2 males aged 62 (Case 1) and 71 (Case 2) with SBMA. They were receiving leuprorelin therapy. Each course had a four to five week duration, during which the treatment was performed nine times, with a rest period of at least two months between each course. A 2 minute walk test (2MWT) and a 10 m walk test (10MWT) were performed to examine gait ability, and a blood test to examine serum creatine kinase (CK) levels was performed before and after each course of treatment. [Results] In Case 1, the walking distance of 2MWT increased by 33.2% and the walking speed of 10MWT increased by 31.4% over the 2 years, showing an improvement trend ($p=0.004$, $p=0.0296$). In Case 2, the walking distance of 2MWT increased by 42.8% over the 2 years, showing an improvement trend ($p=0.012$), the walking speed of 10MWT did not show improvement trend, however increased by 4.6%. Although serum CK levels did not show a downward trend, decreased by 53.5% and 30.7% in Case 1 and Case 2 over the 2 years, respectively. [Conclusions] In combination with leuprorelin therapy, robot-assisted training using the HAL[®] the gait ability of two patients with SBMA.

Pe-033-3 Elucidating early pathophysiology of spinal-bulbar muscular atrophy using disease-specific iPSCs

○Kazunari Onodera^{1,2}, Daisuke Shimojo^{1,3}, Yasuharu Ishihara³, Akinobu Ota⁴, Fuyuki Miya⁵, Muhammad Irfanur Rashid¹, Takuji Ito¹, Rina Okada¹, Yoshitaka Hosokawa⁴, Manabu Doyu⁶, Gen Sobue⁷, Masahisa Katsumo², Hideyuki Okano³, Yohei Okada¹

¹Department of Neural iPSC Research, Institute for Medical Science of Aging, Aichi Medical University, Japan, ²Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Japan, ³Department of Physiology, Keio University School of Medicine, Japan, ⁴Department of Biochemistry, Aichi Medical University School of Medicine, Japan, ⁵Center for Medical Genetics, Keio University School of Medicine, Japan, ⁶Department of Neurology, Aichi Medical University School of Medicine, Japan, ⁷Aichi Medical University, Japan

[Objective] Spinal-bulbar muscular atrophy (SBMA) is an adult-onset neuromuscular degenerative disease caused by CAG repeat expansion in androgen receptor (AR) gene. Findings from mice models have indicated that testosterone-dependent mutant AR aggregations play important roles in neuronal degeneration. We generated induced pluripotent stem cells (iPSCs) from SBMA patients and established more accurate disease models to investigate the pathogenesis of SBMA. [Methods] We established iPSCs from 4 SBMA patients and 3 age-matched controls. SBMA-iPSC derived motor neurons (MNs) were used for transcriptome analysis, which revealed early disease related factors. We verified those molecules whether they would be biomarkers or therapeutic targets. [Results] Established iPSC-derived disease model showed early pathophysiology of SBMA before mutant AR aggregation was formed. Transcriptome analysis revealed dysregulation of synapse associated genes in SBMA-MNs and several disease-associated molecules including *CALCA* (CGRP-1). The overexpression of those molecules in control-MNs induced neurodegenerative phenotypes, such as neurite length deterioration. Moreover, the phenotypes in SBMA-MNs were rescued by the inhibitors of identified molecules. We investigated the downstream signaling pathways of those factors to identify therapeutic targets. [Conclusions] Using this disease model, uncovering early pathophysiology, and identifying novel biomarkers and therapeutic targets may contribute to early diagnosis and therapeutic interventions for SBMA patients.

Pe-033-4 Morphological multiparametric analysis of a cell model of spinal and bulbar muscular atrophy○Kenji Sakakibara¹, Yuta Imai², Madoka Iida¹, Kentaro Sahashi¹, Ryuji Kato², Masahisa Katsuno¹¹Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Japan, ²Department of Basic Medicinal Sciences, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Japan

[Objective] Spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA) is a neuromuscular disease caused by CAG repeat expansions in the *androgen receptor* (AR) gene. We demonstrated an innovative approach of morphological multiparametric analysis to assess pathological processes and to find novel therapeutics for SBMA. [Methods] We used mouse myoblast C2C12 cells stably expressing AR-97Q as a cellular model of SBMA (97Q cells) and those stably expressing AR-24Q as control cells (24Q cells). 5 alpha-dihydrotestosterone (DHT) which is known to aggravate the pathology of SBMA and pioglitazone (PG) which is known to enhance the viability of 97Q cells were administered to 24Q and 97Q cells. Then, genetic analysis was performed to select and administer drugs that act on different pathways in 24Q and 97Q cells. Imaging was performed and cell morphology was assessed by AI to measure multiparameters such as width and length. Finally, LDH assays were performed to evaluate in vivo changes. [Results] Although 24Q and 97Q cells were indistinguishable in single parametric analysis, they became distinguishable in multiparametric analysis. In PCA, DHT-treated 97Q cells moved away from 24Q cells and PG-treated 97Q cells shifted toward 24Q cells. When other drugs selected from the gene analysis were administered, naratriptan was suggested to be effective in both image analysis and LDH assays, while a p38 inhibitor and nifedipine suggested a partial effect in image analysis. [Conclusions] We developed a novel image analysis platform to evaluate live cells to assess drug efficacy and for further drug screening.

Pe-033-6 withdrawn**Pe-033-5** Kaempferol promotes the degradation of mutant proteins via a novel mTOR-dependent autophagic pathway

○Hiroaki Adachi, Zhe Huang, Tomoko Toyota, Qiang Qiang

Department of Neurology, University of Occupational and Environmental Health School of Medicine, Japan

[Background] In chronic neurodegenerative diseases, such as spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA) commonly observed phenotypes include the abnormal accumulation of disease-causing proteins and the formation of nuclear and cytoplasmic inclusions. [Materials and Methods] We examined the effects of the natural flavonoid kaempferol in cultured cell models of neurodegenerative diseases expressing mutant androgen receptor (AR), huntingtin, atrophin-1 and ataxin-1. We administered kaempferol to AR-24Q and AR-97Q SBMA transgenic mice at doses of 0 mg/kg (n=15) or 30 mg/kg (n=15) respectively everyday via oral gavage from age 6 to 30 weeks and examined various neurological and behavioral parameters. [Results] Kaempferol preferentially decreased the expression of those causative proteins in the neuronal cell models (p < 0.01). The expression levels of the autophagic marker LC-3 II and phospho-beclin-1 were significantly elevated in the cells after treatment with kaempferol (p < 0.01). Kaempferol also decreased the expression of p62 (p < 0.01). Kaempferol treatment showed improvement of motor dysfunction, alleviated body weight loss and enhanced survival rate in comparison with vehicle treated SBMA transgenic mice (p < 0.05). [Conclusions] These findings demonstrated that kaempferol induced autophagosome formation and enhanced the preferential degradation of the disease-causative proteins, and is a potential therapeutic reagent for the prevention of neurodegenerative diseases associated with the accumulation of polyQ-expanded proteins.

Pe-034-1 Siponimod inhibits inflammasome activation in microglia

○Hiroyasu Komiya, Hideyuki Takeuchi, Akihiro Ogasawara,

Yuki Ogawa, Keita Takahashi, Shun Kubota, Syunta Hashiguchi,

Kenichi Tanaka, Misako Kunii, Mikiko Tada, Hiroshi Doi,

Fumiaki Tanaka

Department of Neurology and Stroke Medicine, Yokohama City University, Japan

Objectives: Siponimod is the first oral drug approved for active secondary progressive multiple sclerosis. It acts as a functional antagonist of sphingosine-1-phosphate receptor 1 (SIP₁) via SIP₁ internalization and an agonist of SIP₂. However, the details of anti-inflammatory effects of siponimod on microglia has yet to be elucidated. Here, we investigated the mechanism of the anti-inflammatory effect of siponimod on microglia. **Methods:** Mouse primary microglia were prepared from the neonatal brains of C57BL/6J mice. Microglia were stimulated with lipopolysaccharide (LPS) or LPS plus nigericin following pretreatment with siponimod. To block the binding of siponimod to SIP₁, microglia were pretreated with W146 (SIP₁ antagonist) before siponimod administration. Protein levels of cytokines were evaluated by ELISA (n=5). Activation of inflammasome was assessed by caspase-1 cleavage using immunoblotting and ASC aggregation using immunostaining. **Result:** Siponimod did not alter the production levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-6 (IL-6) in LPS-stimulated microglia. However, both siponimod and W146 significantly suppressed the production levels of IL-1 β in microglia stimulated with LPS plus nigericin. Additionally, siponimod reduced the protein level of cleaved caspase-1 and inhibited ASC aggregate formation in microglia. **Conclusion:** Our data suggests that siponimod might exert its anti-inflammatory effects by inhibiting inflammasome activation in microglia via the SIP₁ receptor antagonization.

Pe-034-3 Histopathological classification in tumefactive inflammatory demyelinating lesions○Yoshiki Takai¹, Tatsuro Misu¹, Yukiko Shishido², Jiro Akimoto³, Chihiro Namatame¹, Yuki Matsumoto¹, Hirohiko Ono¹, Kimihiko Kaneko¹, Kazuo Fujihara^{1,4}, Masashi Aoki¹¹Department of Neurology, Tohoku University Graduate School of Medicine, Japan, ²Department of Pathology and Applied Neurobiology, Kyoto Prefectural University of Medicine, Japan, ³Department of Neurosurgery, Tokyo Medical University, Japan, ⁴Department of Multiple Sclerosis Therapeutics, Fukushima Medical University, Japan

Background: Tumefactive inflammatory demyelinating lesion (TDL) is defined as one with >2 cm in diameter and features of inflammatory demyelinating pathology. Its neuropathological findings are diverse and comprise a variety of pathologies, but there have been no attempts on its histopathological classification. **Objective:** To classify the histopathological features of TDLs. **Methods:** We used samples of brain biopsies from 38 cases of TDLs collected during the period between 1998 and 2021. All demyelinating lesions were classified using immunohistochemistry. **Results:** Confluent demyelinating lesions with well-defined borders and myelin-phagocytic macrophages localized at the lesion edges, typically seen in multiple sclerosis, accounted for 18% (7/38) of all cases. This was followed by perivenous demyelinating lesions, a feature of acute disseminated encephalomyelitis, in 16% (6/38) of them. Balo's disease-like concentric demyelinating lesions were seen in three other cases. In addition, an unclassified demyelinating pattern characterized by widespread infiltration of myelin-phagocytosing macrophages in the tissue with myelin pallor on KB staining was observed in five cases. On the other hand, there were 14 other cases with necrotic tissue damage with loss of astrocytes. Among them, five had relatively minor perivascular tissue damage and necrotic demyelinating lesions around them, and four others showed inflammatory demyelinating lesions around extensive coagulation necrosis. **Conclusion:** TDL showed diverse demyelinating pattern, but there were some common background pathology.

Pe-034-2 Deletion of Nox4 enhances remyelination by enhancing phagocytic capacity of microglia/macrophages○Kei Yamanaka^{1,2}, Kuniyuki Nakamura², Tomoya Shibahara², Yoshinobu Wakisaka², Jiro Kitayama¹, Tetsuro Ago², Takanari Kitazono²¹Department of Neurology, Japanese Red Cross Fukuoka Hospital, Fukuoka, Japan, ²Department of Medicine and Clinical Science, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan

[Objective] Nox4 is a major reactive oxygen species-producing enzyme that modulates cell stress responses. We here examined the effect of Nox4 deletion on demyelination-remyelination. [Methods] We used a model of cuprizone (CPZ)-associated demyelination-remyelination in wild-type (n=89) and Nox4-deficient (Nox4^{-/-}) mice (n=91). We also isolated oligodendrocyte precursor cells, microglia, macrophages, and astrocytes from wild-type and Nox4^{-/-} mice. [Results] Remyelination following CPZ withdrawal was significantly enhanced in Nox4^{-/-} mice with an increased accumulation of IBA1-positive cells in the corpus callosum. Consistently, locomotor function was significantly better during the remyelination phase in Nox4^{-/-} mice. Nox4^{-/-} microglia and macrophages both showed enhanced phagocytic capacity of myelin debris and produced increased amounts of trophic factors upon phagocytosis. The expression of trophic factors leading to oligodendrogenesis and remyelination was higher, in parallel with the accumulation of IBA1-positive cells, in the corpus callosum in Nox4^{-/-} mice. Nox4 deletion suppressed phagocytosis-induced increase in mitochondrial membrane potential, enhancing phagocytic capacity of macrophages. Treatment with culture medium of Nox4^{-/-} macrophages engulfing myelin debris enhanced cell growth and expression of myelin-associated proteins in cultured oligodendrocyte precursor cells. [Conclusions] Nox4 deletion promoted remyelination by enhancing microglia/macrophage-mediated clearance of myelin debris and the production of trophic factors leading to oligodendrogenesis.

Pe-034-4 NMO-IgG from patients with different symptoms can cause similarly distributed lesions in rat model

○Chihiro Namatame¹, Tatsuro Mitsu¹, Yoshiki Takai¹, Yuki Matsumoto¹, Yoichiro Abe², Masato Yasui², Masashi Aoki¹
¹Department of Neurology, Tohoku University Graduate School of Medicine, Japan, ²Department of Pharmacology, Keio University Graduate School of Medicine, Japan

[Objective] This study aims to compare the characteristics of lesions caused by NMO-patient-derived IgG (NMO-IgG) from patients with different clinical features, by transferring NMO-IgG to humanized-AQP4 (hAQP4) rats. [Method] We obtained NMO-IgG from 2 acute NMO patients' plasma. Both patients showed high titer of AQP4 antibody and severe symptoms; NMO1 showed severe optic neuritis, myelitis and disturbed consciousness due to brain lesions, while NMO2 showed severe optic neuritis alone. We generated hAQP4 rats by genome editing technology. We immunized 26 hAQP4 rats (8-10 weeks old) with myelin basic protein conjugated with complete Freund adjuvant. When rats showed initial clinical symptoms, we intraperitoneally injected 2mg, 20mg or 40mg of NMO-IgG, or 40mg of control-IgG. 2 days after IgG injection, we sacrificed rats and examined histopathology of brains and spinal cords. [Result] AQP4 loss lesions were found in NMO1-IgG and NMO2-IgG group. These lesions were associated with GFAP loss, positive for membrane attack complex and neutrophil infiltration, while axons and myelin sheaths were relatively preserved. The lesions located in brain, optic nerve, brainstem and spinal cord, with no difference between NMO1-IgG and NMO2-IgG group. [Conclusion] NMO-IgGs from patients with different lesion locations can cause similarly distributed lesions in CNS of animal models.

Pe-034-5 Blocking of astroglial Cx43 hemichannel successfully ameliorates CNS inflammation in MS model mice

○Ezgi Ozdemir¹, Ryo Yamasaki¹, Satoshi Nagata¹, Mitsuru Watanabe¹, Hiroo Yamaguchi^{1,2}, Katsuhisa Masaki¹, Jun-ichi Kira³, Hideyuki Takeuchi⁴, Noriko Isobe¹
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, ³Translational Neuroscience Center, Graduate School of Medicine, and School of Pharmacy at Fukuoka, International University of Health and Welfare, Japan, ⁴Department of Neurology and Stroke Medicine, Graduate School of Medicine, Yokohama City University, Japan

Objectives: Connexin (Cx) 43 gap junction channel proteins are overexpressed in chronic lesion of multiple sclerosis (MS) and experimental autoimmune encephalitis (EAE) at chronic phase, reflecting astrogliosis. We aimed to elucidate the role of overexpressed Cx43 in MS by therapeutic administration of a novel CNS-permeable pan-Cx blocker, INI-0602 (INI), in chronic EAE. Methods: EAE was induced by immunizing MOG₃₅₋₅₅ in C57BL6 mice. Following the peak of acute EAE, INI (40 mg/kg) or saline was intraperitoneally administered every other day from day postimmunization (dpi) 17 to 50. Results: EAE clinical signs were significantly attenuated at chronic phase ($p=0.0006$) and demyelinated areas were reduced in INI-treated mice ($p=0.003$), compared to saline-treated mice ($n=20$ /group). Infiltration of CD3⁺ T cells, Iba1⁺ microglia, F4/80⁺ macrophages and C3'GFAP⁺ A1 astroglia in the lumbar spinal cord lesions significantly decreased in INI mice. Flow cytometry analyses of CD4⁺ T cells from the CNS tissues of INI mice revealed decrease in Th17 ($p=0.02$) and Th17/Th1 ($p=0.007$) cells at dpi 24 and Th1 ($p=0.04$) cells at dpi 50, compared to saline-treated mice ($n=6$ /group). Furthermore, INI treatment of astroglia *in vitro* reverted A1 phenotype astroglia formation by suppressing calcium-orientated communication and inhibited ATP-induced dye uptake, consequently hemichannel (HC) activation. Conclusion: Overexpressed astroglial Cx43 in chronic EAE and MS lesions might exacerbate neuroinflammation. Astroglial Cx43 HC could be a novel promising therapeutic target for chronic progressive MS.

Pe-035-1 Tight association between HLA alleles and autoantibodies in dermatomyositis

○Munenori Oyama¹, Yuko Ohnuki^{2,3}, Akinori Uruha⁴, Yoshihiko Saito^{5,6}, Yukako Nihimori⁵, Shingo Suzuki⁷, Michio Inoue^{5,6}, Jantima Tanboon^{5,6,8}, Naoko Okiyama⁹, Takashi Shiina⁷, Ichizo Nishino^{5,6}, Shigeaki Suzuki¹

¹Department of Neurology, Keio University School of Medicine, Japan, ²Department of Medical Ethics, Tokai University School of Medicine, Japan, ³Department of Clinical Genetics, Tokai University Hospital, Japan, ⁴Department of Neurology, Tokyo Metropolitan Neurological Hospital, Japan, ⁵Department of Neuromuscular Research, National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry (NCNP), Japan, ⁶Department of Genome Medicine Development, Medical Genome Center, National Center of Neurology and Psychiatry (NCNP), Japan, ⁷Department of Molecular Life Science, Tokai University School of Medicine, Japan, ⁸Department of Pathology, Faculty of Medicine, Siriraj Hospital, Mahidol University, Japan, ⁹Department of Dermatology, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University (TMDU), Japan

[Objective] To investigate the HLA associations with five dermatomyositis-specific autoantibodies in Japanese patients diagnosed by muscle pathology. [Methods] 175 patients diagnosed as dermatomyositis based on pathology were included. These patients underwent full investigation for dermatomyositis-specific autoantibodies (against TIF1- γ , MDA5, Mi-2, NXP2 and SAE). HLA class I and class II genotyping (HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1 and -DPB1) was performed in these patients and 460 healthy controls. [Results] All patients except two (99%) with dermatomyositis had any one of these autoantibodies. These five autoantibodies were found independently in all autoantibody-positive patients and associated with different clinical features and HLA each other. Seven alleles were detected in the patients with dermatomyositis in Japan higher than in healthy controls. Among them, the association with six alleles became stronger and other seven HLA associations were observed after stratifying autoantibodies. In addition, DRB1*0407 (14% vs. 1%, OR=28.9, $p=9.7 \times 10^{-5}$, corrected $p=1.2 \times 10^{-9}$) and DQB1*0601 (48% vs. 19%, OR=4.0, $p=1.3 \times 10^{-5}$, corrected $p=1.5 \times 10^{-4}$) have tight association with anti-Mi-2 antibodies. [Conclusions] We revealed dermatomyositis-specific autoantibodies defined immunogenetic subsets of dermatomyositis.

Pe-035-3 Identification of LAMP-2 targets associated with autophagy

○Minako Yamaoka¹, Noriyoshi Isozumi², Eiichiro Mori², Kazuma Sugie¹

¹Department of Neurology, Nara Medical University, Japan, ²Department of Future Basic Medicine, Nara Medical University, Japan

[Objective] Lysosome-associated membrane protein 2 (LAMP-2) is one of major lysosomal membrane proteins and plays an important role in autophagy, especially in autophagosome-lysosome fusion. Defect of LAMP-2 is known as a cause of Danon disease which muscle biopsy is characterized by accumulation of autophagic vacuoles with sarcolemmal features. However, molecular mechanism of how LAMP-2 deficiency impair autophagy pathway in Danon disease is not elucidated. Here, we searched for LAMP-2 interacting factors by proximity labeling (PL) and gained a new insight about its biological function in autophagy. [Method] In order to find LAMP-2 targets associated with autophagy, we used TurboID-based PL assay that is useful for an interactome analysis *in vivo*. We prepared an expression system for LAMP-2 tagged with TurboID in HEK293T. Using this system, we searched for candidates of LAMP-2 targets. We further validated the interactions between LAMP-2 and the candidates by pull-down assays and co-immunoprecipitation. [Result] The proper targeting of LAMP-2 to lysosome was confirmed by immunostaining. Candidates for LAMP-2 targets were detected by mass spectrometry. Of those candidates, some protein-protein interactions were suggested to associate with autophagy. [Conclusion] We found the candidates for LAMP-2 targets which associate with autophagy. Our results might be one step in clarifying the mechanism of autophagy disruption in Danon disease.

Pe-035-2 Generation of *in vitro* model cells for skeletal muscle channelopathies

○Tomoya Kubota¹, Satoe Takahashi², Risa Yamamoto¹, Ruka Sato¹, Aya Miyano¹, Reina Yamamoto¹, Mizuki Yamamoto^{1,3}, Aono Fukumoto¹, Kosuke Yamauchi¹, Kazuaki Homma^{2,3}, Masanori Takahashi¹

¹Department of Clinical Laboratory and Biomedical Sciences, Division of Health Sciences, Osaka University Graduate School of Medicine, Japan, ²Department of Otolaryngology - Head and Neck Surgery, Feinberg School of Medicine, Northwestern University, Japan, ³The Hugh Knowles Center for Clinical and Basic Science in Hearing and Its Disorders, Northwestern University, Japan

[Objective] Skeletal muscle channelopathies are genetic disorders caused by mutations in ion channel genes. Experimentally evaluating the pathogenicity of disease-associated variants and identifying potential therapeutic molecules for pathogenic ones are important for improving the clinical care for skeletal muscle channelopathies. To this end, we generated *in vitro* model cells for skeletal muscle channelopathies based on HEK293T cells. [Methods] We established HEK293T-based stable cell lines expressing mTurquoise2-tagged Nav1.4 and Kir2.1 (or these variants) using the Sleeping Beauty transposon system. We evaluated the membrane targeting efficacies of mutant channels using a novel fluorescent dye-based assay. We measured gating pore currents (GPs) electrophysiologically using the whole-cell patch clamp technique and optically using a Synergy Neo2 plate reader. [Results] We could quantify the membrane targeting efficacies of mutant channels. GPs were detected both electrophysiologically and optically in the model cells with mutant Nav1.4. [Conclusions] Our model cells allow *in vitro* characterization of the variants and have the potential to be used for subsequent drug screen.

Pe-035-4 withdrawn

Pe-036-1 Ictal direct current shifts and high frequency oscillations in neocortical epilepsy by scalp EEG

○Yoko Tomoda¹, Jumpei Togawa², Katsuya Kobayashi¹, Kiyohide Usami³, Akihiro Shimotake¹, Masao Matsuhashi³, Ryosuke Takahashi¹, Akio Ikeda³

¹ Department of Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine, Japan, ² Department of Respiratory Medicine, Kyoto University Graduate School of Medicine, Japan, ³ Department of Epilepsy, Movement Disorders and Physiology, Kyoto University Graduate School of Medicine, Japan

[Objective] To assess the property of ictal DC shifts and ictal HFOs on scalp EEG. It may help us to predict the prognosis for epileptic surgery and delineate the pathophysiology of epileptic seizure onset. **[Methods]** We conducted an observational study in 11 neocortical epilepsy patients who underwent scalp-recorded video EEG monitoring from 2019 to 2022 at our department of the hospital. Habitual clinical seizures or subclinical seizures with identical conventional EEG pattern were included and the patients who had less than 2 seizures were excluded. Ictal DC shifts were defined as sustained negative and/or positive potentials for longer than 3 s with amplitude of at least 50 μ V. Ictal HFOs and fast activities were defined as oscillatory activities higher than 80 Hz and 30-80 Hz, respectively. We analyzed power spectrogram by wide frequency band EEG analysis software for the frequency range of 0-120 Hz with frequency resolution of 10 Hz. **[Results]** We so far completed analysis in 8 patients (frontal lobe epilepsy (FLE), 3; lateral temporal lobe epilepsy, 2; occipital lobe epilepsy, 1; Multifocal, 2). None of them showed any ictal DC shifts, but 1 FLE patient showed fast activity. **[Conclusion]** It was already reported that scalp-recorded ictal DC shifts has low sensitivity. It was due to significantly attenuated amplitude because of thick cortical bone or artifacts (motion, EMG artifacts, electrode pop). It remains to be solved whether similar effects may occur on ictal HFOs. More patient data will be analyzed to find features of ictal DC shifts and ictal HFOs on scalp EEG.

Pe-036-3 Suppression of interictal epileptiform discharges (IEDs) in motor areas by voluntary movements

○Kyoko Hosokawa¹, Kiyohide Usami², Akihiro Shimotake¹, Masao Matsuhashi², Yukihiko Yamao³, Takayuki Kikuchi³, Kazumichi Yoshida³, Ryosuke Takahashi¹, Akio Ikeda²

¹ Department of Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine, Japan, ² Department of Epilepsy, Movement Disorders and Physiology, Kyoto University Graduate School of Medicine, Japan, ³ Department of Neurosurgery, Kyoto University Graduate School of Medicine, Japan

Background It was known that the occurrence of interictal epileptiform discharges (IEDs) and epileptic seizure can be affected by several internal activities. Event-related desynchronization (ERD) is well-recognized phenomenon which reflects a change of brain activity related to motions. In this study, we sought to evaluate that voluntary movements that cause the ERD can modify the occurrence of IEDs in motor areas. **Methods** Three patients who underwent implantation of subdural electrodes for epilepsy surgery were recruited. We used electrocorticogram (ECoG) data of movement-related cortical potential (MRCP) (#IRB R0603). To remove the affect of MRCP and physiological signal, high-pass filter was set to 20 Hz. ECoG activities with amplitude more than ± 3 SD compared to baseline were detected as IEDs. We evaluated the modification of IEDs of -2 to +1 seconds around the onset of movement. We also assessed the presence of ERD. **Results** A total of 19 electrodes in motor areas were analysed. IEDs were significantly reduced with 9 out of 19 electrodes by any of the voluntary movements of limbs or face. IEDs tended to reduce after the onset of movements. Meanwhile, on the electrodes close to primary motor area, IEDs reduced before the onset of movement. IEDs tended to reduce on the electrodes with ERD. **Conclusion** The occurrence of IEDs in motor areas reduced by voluntary movements. The difference of cortical location between movements and IEDs affected the modification of IEDs. If we select more suitable movements, IEDs may be suppressed effectively, leading to seizure control.

Pe-036-5 withdrawn**Pe-036-2** Utility of EEG evaluation during intravenous diazepam for outcome prediction of status epilepticus

○Hiroya Ohara¹, Masami Yamanaka², Masako Kinoshita³

¹ Department of Neurology, Minami Nara General Medical Center, Japan, ² Department of Clinical Laboratory, Minami Nara General Medical Center, Japan, ³ Department of Neurology, National Hospital Organization Utano National Hospital, Japan

BACKGROUND: There's no consensus on EEG change during intravenous antiseizure medication and outcome of NCSE. **DESIGN/METHODS:** Department of Neurology and Department of Clinical Laboratory in our hospital made an EEG evaluation agreement of NCSE based on the Salzburg criteria. When the EEG of patients with suspicion of NCSE fulfilled more than 6 consecutive rhythmic delta activities (RDAs), an EEG-technologist immediately consulted a board-certified neurologist to decide diazepam infusion, and clinical and EEG findings were observed by subsequent recording for at least 15 minutes. In this study, we retrospectively evaluated the EEG of patients who underwent diazepam infusion between October 1, 2021 and September 30, 2022. EEG findings were classified using ACNS2021 and utility for outcome prediction was assessed. Outcome was classified according to the modified Rankin scale (mRS) at discharge. **RESULTS:** Of 40 patients, 13 patients were excluded due to unknown outcome: 6, EEG not eligible for assessment: 4, and overlapping: 3, and 27 patients (15 males, age 77.4 ± 17.2 years (mean \pm SD)) were included in total. Rhythmic delta activities and/or periodic discharges were transiently suppressed by diazepam in 21 patients. mRS was improved in 8, unchanged in 9, and worsened in 10. 6 patients were with death outcome (mRS=6). Presence of evolving brief potentially ictal rhythmic discharges (BIRDs) was significantly associated with death outcome ($p < 0.05$, Fisher's exact test). **CONCLUSIONS:** Presence of evolving BIRDs after intravenous diazepam is useful to predict poor prognosis of NCSE.

Pe-036-4 Adult-onset epilepsy in cardiofaciocutaneous syndrome with MAP2K1 mutation: A case report

○Masako Kinoshita¹, Sachiko Ohori², Kohei Hamanaka², Atsushi Fujita², Naomichi Matsumoto², Rie Tsuburaya Suzuki³

¹ Department of Neurology, National Hospital Organization Utano National Hospital, Japan, ² Department of Human Genetics, Yokohama City University Graduate School of Medicine, Japan, ³ Department of Pediatric Neurology, National Hospital Organization Utano National Hospital, Japan

Objective: Cardiofaciocutaneous syndrome (CFCS) is a rare genetic disorder presenting with congenital heart defects, craniofacial dysmorphism, and skin abnormalities. The patients with CFCS often had neurologic abnormalities including intellectual disability and epilepsy. Regarding epilepsy in CFCS, there is limited information about symptomatic characteristics and therapeutic strategies. **Methods:** We report the long-term clinical course of a woman in her 40s with genetically confirmed CFCS carrying a *MAP2K1* mutation. The patient presented psychomotor delay from infancy and had severe intellectual disability. In her 30s, she first developed combined generalized and focal epilepsy which was difficult to treat due to drug-induced hypersensitivity syndrome. Her refractory epilepsy was finally controlled with a combination of three antiepileptic drugs; especially lacosamide was effective to suppress generalized tonic convulsions. **Results:** In her 40s, we reached a diagnosis of CFCS by whole genome sequencing revealed a pathogenic *MAP2K1* mutation. **Conclusion:** In patients with CFCS, the onset of epilepsy is common in childhood, thus little is known about adult-onset epilepsy and its prognosis. The present case provides detailed information about clinical course and treatment of epilepsy which may be useful for optimal treatment and prognostic prediction in CFCS.

Pe-036-6 Incomplete hippocampal inversion is not a cause of focal epilepsy

○Takahiko Mukaino¹, Toshiki Okadome², Takahiro Yamaguchi², Emi Yamada³, Shinri Ohta³, Ryo Mitoma⁴, Takako Mitsudo⁴, Shunsuke Tamura⁴, Yoji Hirano⁴, Osamu Togao⁵, Koichi Hagihara⁶, Noriko Isobe², Hiroshi Shigeto⁷

¹ Kyushu University Hospital, Department of Neurology, Japan, ² Kyushu University, Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Japan, ³ Kyushu University, Department of Linguistics, Faculty of Humanities, Japan, ⁴ Kyushu University, Department of Neuropsychiatry, Graduate School of Medical Sciences, Japan, ⁵ Kyushu University, Department of Molecular Imaging and Diagnosis, Graduate School of Medical Sciences, Japan, ⁶ Fukuoka Sanno Hospital, Epilepsy and Sleep Center, Japan, ⁷ Kyushu University, Division of Medical Technology, Department of Health Sciences, Graduate School of Medical Sciences, Japan

[Objective] Although incomplete hippocampal inversion (IHI) is generally considered unrelated to epilepsy, this remains controversial. In addition, there are few studies on the quantitative imaging features of IHI. Here, we examined the volumetric characteristics of IHI. **[Methods]** We evaluated 208 subjects (135 focal epilepsy (FE) and 73 healthy controls (HC)) who underwent MRI. IHI status was classified into three groups: definite, probable, and none, while blinding clinical information. FreeSurfer was used to evaluate the volumes of hippocampal subfields. The volumes of the head, body, tail and internal structures of the left and right hippocampus with and without IHI were compared by laterality index (LI). **[Results]** 160 subjects (94 FE and 66 HC) without hippocampal lesions were analyzed. IHI, categorized in either definite or probable group, was found in 34 FE and 23 HC subjects. The majority of IHI was left-sided IHI with normal right hippocampus in both groups (22 FE (FE_LIHI+) and 19 HC (HC_LIHI+)). They were compared with no IHI (60 FE (FE_IHI-) and 43 HC (HC_IHI-)). LI of the hippocampal body was significantly higher in LIHI+ than LIHI- in both groups (FE_LIHI+ vs. FE_LIHI-, $p=0.0099$; HC_LIHI+ vs. HC_LIHI-, $p=0.0007$). Additionally, this higher LI in LIHI+ subjects was derived from higher LI of the subiculum in the hippocampal body. **[Conclusions]** IHI was comparably detected in FE and HC. In the LIHI+ individuals, the volume ratio of the left hippocampus with abnormal rotation was increased in the body, especially in the subiculum, irrespective of affection status.

Pe-037-1 A study on red flag signs in migraine patients○Piromya Jaiboon², Airin Pongsaranuntakul¹¹Doctor of Medicine, Chulabhorn International College of Medicine, Thammasat University, Thailand. ²Division of Neurology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Thammasat University, Thailand.

Background: The clinical practice guidelines recommend that the Red Flag signs (Warning Signs) should be determined as to diagnose for secondary headache prior to investigations; however, it is plausible for the patients with primary headache as in migraine to possess similar symptoms which thereby lead to investigations. **Objective:** This study aims to interpret the prevalence of the red flag signs including their corresponding factors, among migraineurs. **Method:** A cross-sectional study was conducted in adult patients diagnosed as Migraine (according to ICH-III criteria) at the Headache Clinic, Maharaj-Nakorn Chiang Mai Hospital, from October 2018 to October 2019, targeting for demographic data, characteristics of headache, the signs as well as other factors. **Results:** The prevalence of the red flag signs in patients with migraine is approximately 89% (n=73); the progressive headache at 48.8% (n=40), the awakening headache at 48.8% (n=40) and the postural aggravation 42.7% (n=35) are the three most common presentations of the signs. The associated factors in migraineurs with red flag signs are orbit pain (AOR 6.14, 95% CI 1.05-35.86, p-value 0.44), tension headache (AOR 6.14, 95% CI 1.05-35.86, p-value 0.44) and noise (AOR 0.12, 95% CI 0.02-0.64, p-value 0.013). **Conclusion:** The red flag signs are predominant presentation in migraine patients depending on factors such as the pain characteristics, the headache sites and the pain-stimulating factors. The results are expected to be implemented for avoiding over investigation especially when resources are limited.

Pe-037-3 Prediction of patients with chronic migraine from evoked oscillations with the EEG classifier○Hsiao Fu-jung, Chen Wei-ta, Wang Shuu-jiun
National Yang Ming Chiao Tung University, Taiwan

Objective: Although altered pain processing was associated with the pathophysiology of migraine patients, whether the modulation of cortical oscillations could be the potential brain signatures for patients with chronic migraine (CM) remains debatable. **Method:** We used EEG to directly record evoked cortical activity during non-painful (NP), painful (PF), and repetitive painful (RP) tasks. The EEG data were analyzed to obtain the oscillatory responses and examine the cortical modulation for experimental pain and habituation processing. The electrophysiological pain-related oscillatory attributes were used to identify the patient with CM based on a machine-learning model with validation. **Results:** This study included 80 participants-40 HCs and 40 patients with CM. The EEG findings revealed that longer latency of alpha activities was noted in CM. Alpha powers were larger for NP and RP tasks in CM, whereas larger alpha increases were observed for the PF task in HC. Moreover, the activation ratios of NP/PF and RP/PF represented the frequency modulation and power habituation in HC but not in CM. By utilizing oscillatory data to establish classification models, we discovered that the model with the oscillatory features exhibited fine performance in differentiating patients with CM from HC (training data set: accuracy = 82.8%, AUC = 0.88; testing data set: accuracy = 88.8%, AUC = 0.875). **Conclusion:** These findings imply that oscillatory characteristics of sensory processing and cortical modulation can be reliable for identifying patients with CM.

Pe-037-5 Changes in atmospheric pressure can cause Spreading Depression-First mechanism of migraine attacks○Hitoshi Maeda, Yuuka Akimoto, Shunichi Kuwana
Department of Rehabilitation, Faculty of Health Sciences, Uekusa Gakuen University, Japan

[Objective] We examined whether Spreading depression (SD) can occur when the atmospheric pressure changes. [Methods] All procedures were approved by the Animal Experiment Committee for the handling of animal experiments at Uekusa Gakuen University. 30 mice were used for control experiments, and another 35 were used for the migraine model. We made a specific chamber attached a vacuum valve, which can artificially reduce internal pressure, and directly imaged cortical activity of using the autofluorescence of mitochondrial flavoproteins, which was presented previously at this conference. [Results] When the pressure in the chamber began to decrease, there was an enhancement change in fluorescence from the tissue around the cerebrovascular vessels, and it was found that the fluorescence intensity increased by a barometric pressure drop of about 5 hPa, and it spread diffusely to neighboring tissues. The fluorescence of the blood vessels decreased in reverse. When the barometric pressure drop was stopped, the fluorescence changes also returned to normal state. SD was unclear in wild-type mice, but clearly occurred in migraine model mice. Even if the inner ear constriction was chronically injured, SD was re-generated. [Conclusions] Atmospheric pressure change can trigger SD. Compared to the electrical stimulation, SD is generated from the vicinity of each blood vessel by the barometric pressure stimulation. Therefore, environmental changes such as atmospheric pressure changes can cause SD, which can be a factor in migraine attacks.

Pe-037-2 withdrawn**Pe-037-4** Effect of blue, white, and green light on KCl-induced cortical spreading depression○Eiji Kitamura, Naomi Kanazawa, Takahiro Iizuka,
Kazutoshi Nishiyama
Department of Neurology, Kitasato University School of Medicine, Japan

Objectives: To examine the effect of blue, white and green light on KCl-induced cortical spreading depression (CSD) in Sprague-Dawley (SD) rat. **Backgrounds:** Tiredness, psychiatric stress and changes in atmospheric pressure are well known as a migraine trigger. Lighting, including light-emitting diode (LED) and computer or mobile phone screens, also provokes migraine attacks. Particularly, blue light is more likely to cause photophobia in migraineurs compared with green light. **Methods:** We used 18 male SD rats. Under anesthetizing condition, three bone fenestrations were opened to measure the cerebral blood flow (CBF) and direct current (DC) potential, and drop KCl solution. 1.0M KCl solution was applied through the bone fenestration onto the cortical surface to induce CSD. In each rat, CSD was twice induced by KCl solution first in a dark room without photic stimulation (as a control) and secondarily under photic stimulation using a headset of blue, white, or green LED (1000Lx) (n=6, respectively). We measured % changes in CBF, % changes in DC potential, the number of CSDs and the duration of CSDs. **Results:** The number of CSDs was significantly increased in blue LED than green LED stimulation (17.0 ± 3.1 vs. 7.0 ± 1.3, p=0.021), but there was no significant difference between blue and white (17.0 ± 3.1 vs. 12.5 ± 7.8, p=0.284), or white and green LED (12.5 ± 7.8 vs. 7.0 ± 1.3, p=0.334) stimulation. **Conclusion:** Blue LED stimulation increased the frequency of KCl-induced CSD, suggesting that blue stimulation may increase the susceptibility of the brain to CSD, but not green stimulation.

Pe-038-1 A radical change of emergency transporting time for epileptic seizures during a social pandemic○Hidetada Yamada, Shuichiro Neshige, Megumi Nonaka,
Yoshiko Takebayashi, Haruka Ishibashi, Shiro Aoki, Yu Yamazaki,
Hirofumi Maruyama
Department of Clinical Neuroscience and Therapeutics, Hiroshima University Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima, Japan

Objectives: To identify the social factors associated with a change in emergency transporting time for people with seizures during the COVID-19 pandemic. **Methods:** A multi-city study using population-based data from four-city fire services (Hiroshima, Okayama, Fukuyama, and Takamatsu) evaluated consecutive cases transported for epileptic seizures via emergency medical services (EMS) from 2016 to 2021. We compared the baseline clinical factors and EMS processing data among them during the pre-pandemic (2016-2019), early-pandemic (2020), and middle-pandemic (2021) periods. We conducted a linear regression analysis to identify the social factors associated with on-scene time delay. **Results:** Included of 8106 cases (pre-pandemic=5767, early-pandemic=1248, middle-pandemic=1091; a mean age=52.2 ± 23.6 years) were transported with impaired consciousness (82.6%) and fever (12.2%) during the night (31.3%). The on-scene time was decreased in the early-pandemic (16.4 minutes) relative to that in the pre-pandemic (17.2 minutes) and middle-pandemic (17.9 minutes) periods (P<.001). Linear regression analysis revealed the on-scene time was decreased in cases during the early-pandemic period (0.71 minutes), but was increased in cases during the middle-pandemic period (0.72 minutes). The number of patients newly diagnosed with COVID-19 did not affect the time. **Conclusion:** On-scene time drastically changed following the COVID-19 pandemic initiation, independent of the increased number of transport and COVID-19 patients. Timely system changes are critical to meet dramatic social change.

Pe-038-2 withdrawn

Pe-038-3 withdrawn

2
日**Pe-038-4** Collaboration with local institutions for proper follow up of abused patients in outpatients ward○Norimasa Mitsuma¹, Rieko Keda², Shinichi Miyhao¹¹Department of Neurology, Meitetsu Hospital, Japan, ²Abuse Committee, Meitetsu Hospital, Japan

[BACKGROUND] Abused neurological patients need regular checkups to ensure if they are receiving appropriate care for safe and healthy lives. However, it is often difficult to follow up patients in the outpatient ward. It is important to collaborate with local medical institutions and social welfare facilities to monitor patients' conditions. [Object] The Abuse Committee reviews over 50 cases of abused patients, investigates the basis for abuse, and establishes possible solutions to prevent recurrence. Physician reports to the committee on discovering not showing up for their appointments. The committee contacts local facilities involved to ensure that patients are seen by their physicians not only to check their medical conditions but also to ensure that the abuse was not continuing. [Results] 5 patients whose medical conditions were left unattended due to lack of caregiver support required follow-up at the pharmacy to ensure that medications were received and taken. In cases of inadequate caregiver support, local social welfare facilities supporting patients prompt them to show up for their appointments and report to the hospital if and when they left for the hospital or returned home safely. This practice also allowed us to check on the status of the patient's life and care. Various other approaches were taken. [Conclusion] It is often difficult to construct a safety network by passively supporting abused patients. Actively supporting them through possible means will improve health conditions of these patients and will be useful for preventing recurrence of abuse.

Pe-038-5 withdrawn**Pe-039-1** withdrawn**Pe-039-2** Dynamic changes of PGC-1alpha isoforms in mechanotransduction mediated by extracellular matrix○Yuri Yamashita^{1,2,3}, Kouta Kuwahara¹, Manabu Funayama^{2,3}, Satoshi Nakada⁴, Aurelien Kerever^{1,3}, Nobutaka Hattori^{2,5}, Eri Hirasawa^{1,2,3,4}¹ Aging Biology in Health and Disease, Graduate School of Medicine, Juntendo University, Japan, ² Department of Neurology, Faculty of Medicine, Juntendo University, Japan, ³ Research Institute for Diseases of Old Age, Graduate School of Medicine, Juntendo University, Japan, ⁴ Japanese Center for Research on Women in Sport, Graduate School of Health and Sports Science, Juntendo University, Japan, ⁵ Neurodegenerative Disorders Collaborative Laboratory, RIKEN Center for Brain Science, Japan

[Objective] PGC-1 α is a representative molecule associated with the beneficial effects of exercise. About 10 recently reported isoforms, exhibits diverse functions involved in not only mitochondria biogenesis but muscle hypertrophy and angiogenesis. We reported that the absence of perlecan, an extracellular matrix (ECM) proteoglycan, enhanced motor stimuli. We analyzed the mechanotransduction mechanism focusing on PGC-1 α isoforms mediated by ECM. [Methods] 14-16 weeks-old WT-Tg and perinatal lethality-rescued perlecan knockout (*Hspg2*^{-/-}Tg) male mice were used. Quadriceps were collected immediately or 3 hours after a single treadmill exercise, or 1.5 days after 2 weeks of exercise. The RNA expressions of PGC-1 α isoforms; the isoforms derived from proximal or alternative promoter, and specific splicing form *NT-PGC-1 α* , were compared by qPCR between these groups (n=3-4 in each group, total 28 mice). [Results] Alternative promoter-derived isoforms expressions significantly increased 3 hours after exercise, in particular, *Hspg2*^{-/-}Tg mice showed higher expressions than WT-tg mice. Furthermore, a significant increase in *NT-PGC-1 α* was also observed after 3 hours of exercise in *Hspg2*^{-/-}Tg mice, but not in WT-tg mice. [Conclusion] Without perlecan, the expressions of almost all of PGC-1 α isoforms were upregulated, reflecting that perlecan suppress mechanical stress. Considering that both *NT-PGC-1 α* and perlecan regulated *IGF-1* and *myostatin* in previous studies, *NT-PGC-1 α* -*IGF1-myostatin* pathway might be responsible for the mechanism of mechanotransduction via perlecan.

Pe-039-3 Amelioration of HD-associated Phenotypes by Chemical Interference of SUPT4H/SUPT5H Complex Formation

○ Yun-yun Wu^{1,2}, Ning Deng³, Yanan Feng³, Wen-chieh Hsieh¹, Jen-shin Song⁴, Yu-shiuan Lin¹, Ya-hsien Tseng¹, Wan-jhu Liao¹, Yi-fan Chu⁵, Yu-cheng Liu⁶, En-cheng Chang¹, Chia-rung Liu¹, Sheh-yi Sheu⁵, Ming-tsan Su⁷, Hung-chieh Kuo⁸, Stanley N. Cohen³, Tzu-hao Cheng^{1,2,9}

¹Institute of Biochemistry and Molecular Biology, National Yang Ming Chiao Tung University, Taipei, Taiwan, ²Taiwan International Graduate Program in Molecular Medicine, National Yang Ming Chiao Tung University and Academia Sinica, Taipei, Taiwan, ³Department of Genetics, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA, USA, ⁴Institute of Biotechnology and Pharmaceutical Research, National Health Research Institutes, Zhunan, Taiwan, ⁵Department of Life Science and Institute of Genome Sciences, National Yang Ming Chiao Tung University, Taipei, Taiwan, ⁶Institute of Biomedical Informatics, National Yang Ming Chiao Tung University, Taipei, Taiwan, ⁷Department of Life Science, National Taiwan Normal University, Taipei, Taiwan, ⁸Institute of Cellular and Organismic Biology, Academia Sinica, Taipei, Taiwan, ⁹Brain Research Center, National Yang Ming Chiao Tung University, Taipei, Taiwan

Objective: Huntington's disease is an autosomal dominant neurodegenerative disorder caused by CAG repeat expansion in the coding sequence of huntingtin gene. As monogenic disorder, the abundance of mutant gene product is the primary determinant for the onset and progression of HD. Accumulated evidence also suggest that mutant HTT suppression could mitigate or prevent the HD pathological development. In our earlier studies, we showed the transcription elongation complex SUPT4H/SUPT5H is required for RNA polymerase II transcribing over DNA region containing a long stretch of CAG repeats. Also, genetic knockdown of SUPT4H results in a decrease of mHTT expression and an alleviation of motor function deficits in a HD mouse model. **Method:** By performing high throughput screening of small molecule libraries using two independent cell-based reporter assays, we have identified a nucleoside compound enabling to interfere with the complex formation of SUPT4H/SUPT5H. **Results:** We demonstrated the compound can inhibit the expression of mHTT gene in a variety of HD cultured cell models, including proliferative murine striatal neuronal cells and terminally differentiated GABAergic neurons. On top of this, in GABAergic neurons, an increased sensitivity to oxidative stress caused by mHTT is reversed by the nucleoside compound. Moreover, alleviation of HD neurodegenerative phenotypes is observed in a *Drosophila* model of HD. **Conclusion:** Our findings suggest that the SUPT4H/SUPT5H protein complex is a potential therapeutic target to lower mutant HTT expression and prevent HD progression.

Pe-039-5 Immune-mediated neuron cell death and its relevance to pathogenesis of neurodegenerative diseases

○ Shinji Oki, Chenyang Zhang, Raveney Ben, Takashi Yamamura, Fumio Takahashi
Dept. of Immunol., National Institute of Neuroscience NCNP, Japan

[Purpose] Neurodegeneration is a pathological process of cell autonomous/non-cell autonomous neuronal death and subsequent collapse of neural networks. Although proteinopathy has been exclusively underscored in association with neurodegeneration, molecular mechanism of non-cell autonomous neurodegeneration is not clarified yet. In this study, we analyzed immune-cell mediated neurodegeneration in authentic mouse models of neurodegenerative diseases (NDs). **[Methods]** Accumulation of Eomes+ Th cells in the central nervous system of mSOD1 and 5xFAD mouse were estimated. Antigenic properties of ORF1 protein encoded by long interspersed nuclear element-1 (LINE-1, L1) gene were examined. Cell cycle dependent upregulation of L1 genes in primary neurons were quantified by QPCR. **[Results]** We demonstrate that Eomes+ Th cells accumulate in the CNS of mSOD1 and 5xFAD mice and secrete neurotoxic granzyme B upon stimulation (n=9 each). Spinal cord neurons derived from diseased mSOD1 mice showed upregulation of L1 gene expression (n=9). Eomes+ Th cells exert typical neurotoxicity after stimulation with ORF1 antigen (n=9). Interestingly, partial cell cycle progression promotes selective derepression of L1 in neurons under neurodegeneration (n=9). **[Discussion]** As aberrant cell cycle progression and L1 derepression are features of damaged neurons commonly observed in NDs, neuroinflammation-induced CNS accumulation of Eomes+ Th cells and L1 derepression, followed by neuronal cell death may materialize propagation of immune mediated-neuronal cell death and provide a previously unappreciated pathogenic mechanism of NDs.

Pe-039-4 Exploring cell-type-specific neuronal toxicity by mutant HTT using an isogenic pair of HD iPSCs

○ Wan Jhu Liao¹, Ya Hseng Tseng¹, Hung Chih Kuo², Tzu Hao Cheng^{1,3}
¹Institute of Biochemistry and Molecular Biology, National Yang Ming Chiao Tung University, Taipei, Taiwan, ²Institute of Cellular and Organismic Biology, Academia Sinica, Taipei, Taiwan, ³Brain Research Center, National Yang Ming Chiao Tung University, Taipei, Taiwan

Background and Objective: Huntington's disease (HD) is a dominantly inherited neurodegenerative disorder, caused by the expression of the mutant huntingtin (HTT) gene. While mutant HTT expresses ubiquitously in the central nervous system, neuronal atrophy is most evident in the striatum of HD patients, which is predominantly comprised of GABAergic medium spiny neurons (MSNs). The differential vulnerability of neural cell types to mutant HTT has been reported for years; however, the mechanisms accounting for this cell type-specific toxicity remain elusive. **Methods:** A correction of the mutant HTT gene allele using the CRISPR/Cas9 approach was conducted to generate an isogenic pair of human HD-iPSC and normal iPSC. Upon induced differentiation of iPSCs into different neuronal cell types, the effect of mutant HTT on GABAergic neurons was compared to the one in another neuronal cell type, especially under oxidative stress conditions. **Results:** We found that, under oxidative stress, HD-iPSC-derived GABAergic neurons exhibit worse cell viability compared to isogenic normal control, but this mutant HTT-mediated effect is not prominent for motor neurons. Unlike motor neurons, GABAergic neurons show a relatively low abundance of gene transcripts that are involved in the anti-oxidative response pathway. **Conclusions:** Mutant HTT causes a negative impact on the response of cells to oxidative stress. GABAergic neurons carry an intrinsically low level of anti-oxidative activity, which may account in part for their vulnerability in the brain of HD patients.

Pe-039-6 Cryo-electron microscopic analysis reveals shooting-out microtubules in early axonal regeneration

○ Kenichiro Taira¹, Yamada Yurika¹, Satish Bodakuntla¹, Nirakar Basnet², Hana Nedozralova³, Christian Biertümpfel¹, Naoko Mizuno¹

¹Laboratory of Structural Cell Biology, National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA, ²Institute for protein innovation, Cambridge, Massachusetts, USA, ³Central European Institute of Technology, Brno, Czech Republic

Objectives: To show the structural mechanism of microtubule-stabilized axonal regeneration in central nervous system at early stages using cryo-electron microscopy (cryo-EM). **Methods:** Thalamus explants were prepared from mice embryos. Distal axonectomy was done by cutting and clearing away distal parts. Axons treated with Epoplone B (EpoB), as a microtubule-stabilizing drug, were compared with those without EpoB. Cryo-EM analysis included: (1) montage images at 13,500x; (2) tomography taken at 33,000x; (3) microtubules snapshots at 81,000x by single-particle analysis (SPA). **Results:** Axons treated with EpoB regenerated after axonectomy on live imaging (p < 0.001). On cryo-EM analysis, membrane closure happened immediately after axonectomy. Without EpoB for 1 hour, most axons degenerated with membranes forming bubble-like entities sealing cellular components. However, treated with EpoB for 1 hour, bundles of microtubules shot out from the injured site with breaking membrane seal and abundant vesicular trafficking. The length of exposed microtubules reached around 20 μm beyond the injury site, which was higher than the control without EpoB (p < 0.001). SPA revealed that microtubules were physiologically assembled with 13 protofilaments and the orientations were aligned with the plus ends (6Å). The inner lumen part lacked EpoB density at the binding pocket, suggesting that EpoB was not on every tubulin in regenerating microtubules. **Conclusion:** Shooting-out microtubules occurred without membrane coverage at early stages of axonal regeneration on cryo-EM analysis.

Pe-040-1 EVs derived from astrocytes regulated by microglial inflammatory responses improve stroke recovery

○Chikage Kijima¹, Toshiki Inaba¹, Kenichiro Hira¹, Nobukazu Miyamoto¹, Kazuo Yamashiro², Takao Urabe², Nobutaka Hattori^{1,4}, Yuji Ueno³

¹Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine, Japan, ²Department of Neurology, Juntendo University Urayasu Hospital, Japan, ³Department of Neurology University of Yamanashi, Japan, ⁴Neurodegenerative Disorders Collaborative Laboratory, RIKEN Center for Brain Science, Japan

[Objective] The interaction between microglia and astrocytes after stroke is not fully elucidated. We explored the underlying molecular mechanisms of the crosstalk between them after stroke. [Methods] We subjected adult rats to middle cerebral artery occlusion (MCAO) and sacrificed at 3, 7, 14, 28 and 56 days. We compared expressions of Iba-1, GFAP, C3d, and S100A10 in the peri-infarct area. Cultured microglia and astrocytes were obtained from neonatal rats, and were subjected to oxygen-glucose deprivation (OGD). Cultured astrocytes was treated with microglia-conditioned medium (MCM) and P2Y₁ receptor antagonist (MRS2179). Extracellular vesicles (EVs) derived from OGD astrocytes were administrated into the peri-infarct area after MCAO. Tetraspanin and microRNA expression of EVs were analyzed. [Results] In the peri-infarct area, C3d⁺ astrocytes increased from day 14 to 56, while S100A10⁺ astrocytes decreased in the acute phase, increased from day 14 to 28 after MCAO (N=4, p<0.001). *In vitro*, MRS2179 reduced the expression of GFAP and C3d, MCM increased the expression of S100A10 in OGD astrocyte via suppression of MAPK/NF- κ B/TNF- α or IL-1 β signaling (N=8, p<0.05). EVs derived from OGD astrocytes treated with MRS2179 and MCM were enriched in CD9 and CD81CD9 tetraspanins and miR-146a-5p (N=4, p<0.05). The EVs increased the expression of S100A10 and pNFH⁺ axons in the peri-infarct area and improved neurological defects after MCAO (N=6-7, p<0.05). [Conclusions] EVs derived from astrocytes regulated by microglial inflammatory responses improved stroke recovery by delivering miR-146a-5p.

Pe-040-3 Tissue remodeling by peripheral blood mononuclear cells preconditioned by oxygen-glucose deprivation

○Takeshi Kanayama¹, Masahiro Hatakeyama¹, Natsuki Akiyama¹, Yutaka Otsu¹, Itaru Ninomiya¹, Osamu Onodera¹, Takayoshi Shimohata², Masato Kanazawa¹

¹Niigata University, Japan, ²Gifu University, Japan

Purpose: Peripheral blood mononuclear cells preconditioned by oxygen-glucose deprivation (OGD-PBMCs) has potential therapeutic effects against ischemic stroke. We aimed to investigate the histological changes in the brain after cell administration. Methods: PBMCs were centrifuged from human blood, and OGD was applied for 18 h. The OGD-PBMCs were administered to rats 7 days after ischemia (OGD-PBMC group, n = 6; control group, n = 6). Brain specimens were obtained 3 or 21 days after administration, and immunofluorescence staining (IFS) was performed using a human cytoplasm-specific antibody (STEM121), IFS using both VEGF and various cell markers was also performed. In addition, the expression of the endothelial marker (CD31) and the axonal marker (SMI31) was quantitatively evaluated. Results: STEM121-positive cells were observed at the ischemic border 3 days after OGD-PBMC administration, but not 21 days after administration. The number of VEGF-positive microglia was increased at the ischemic border 21 days after OGD-PBMC administration compared to that of the control (8.4 ± 4.9/view vs. 3.0 ± 5.0/view, p < 0.001). The expression of CD31 and SMI31 was increased at the ischemic border 21 days after OGD-PBMC administration compared to that of the control (2098.9 ± 1365.5 μ m² vs. 1980.6 ± 1194.2 μ m², p = 0.039; 955.7 ± 586.4 μ m³ vs. 609.5 ± 367.3 μ m³, p = 0.05, respectively). Conclusion: The administration of human OGD-PBMCs increased the percentage of VEGF-positive microglia after migration into the brain parenchyma. The expression of CD31 and SMI31 in the ischemic border was also enhanced by human OGD-PBMC administration.

Pe-040-5 IMMUNOPROTEASOME INHIBITION MODULATES MICROGLIA POLARIZATION IN INTRACEREBRAL HEMORRHAGE

○Wei Fen Hu^{1,2}, Shaik Ismail Mohammed Thangameeran^{2,3}, Cheng Yoong Pang^{2,3}, Chia Ho Lin^{1,2,4}, Hock Kean Liew^{1,2,4}

¹PhD Program in Pharmacology and Toxicology, Tzu Chi University, Hualien, Taiwan, ²Department of Medical Research, Hualien Tzu Chi Hospital, Buddhist Tzu Chi Medical Foundation, Hualien, Taiwan, ³Institute of Medical Sciences, Tzu Chi University, Hualien, Taiwan, ⁴Neuro-Medical Scientific Center, Hualien Tzu Chi Hospital, Buddhist Tzu Chi Medical Foundation, Hualien, Taiwan.

Objective: ICH induces rapid proteasome over-activation leading to exacerbation of ER stress/disruption of protein homeostasis, leading to severe neuroinflammation. We intended to clarify the type of proteasome expression and its role in hematoma clearance. **Materials & Methods:** Human (n=10) and rodent tissue (n=6) proteasome expression and neuroinflammation were examined by RT-qPCR and immunoblotting, respectively. Immunofluorescent staining detected the cell type expressing proteasome subtype. RBCs were labelled with the CFDA and incubated with the microglia. Co-treated with ONX-0914 (immunoproteasome specific inhibitor; 100 nM). After non-phagocytosed RBCs were removed. Phagocytosed CFDA-labelled RBCs within cells used water swelled breaks and dissolve the fluorescent and the measured fluorescence value is the cell phagocytosis ability. **Results:** Immunoproteasome were induced in rodent and human ICH tissue. Immunoproteasome distributed around the hemorrhagic area, and mainly colocalized in microglia which expressed clearance marker CD163. *In vitro* erythrophagocytosis assay found that co-treated with ONX-0914 increased phagocytosis of microglia. **Conclusion:** Immunoproteasome inhibition exerts neuroprotective effect via hematoma clearance and anti-inflammation.

Pe-040-2 Platelet-rich plasma-derived exosomes therapy for post-ischemic stroke

○Yoshifumi Miyauchi¹, Yuji Ueno^{1,2}, Hai-bin Xu¹, Chikage Kijima¹, Kenichiro Hira¹, Toshiki Inaba¹, Nobukazu Miyamoto¹, Nobutaka Hattori^{1,3}

¹Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine, Japan, ²Department of Neurology, University of Yamanashi, Japan, ³RIKEN Center for Brain Science, Japan

[Background and Purpose] Several growth factors such as TGF- β and VEGF are produced in platelets. PRP therapy is developed as regenerative therapy for locomotive diseases. Exosome is shown as restorative therapy after stroke, and exercise-loading effects on exosomes have also been reported. PRP-derived exosomes or exercise-loaded exosomes for stroke therapy is not fully studied. [Methods] We generated adult male Wistar rats (8 weeks old) without loading exercise (N=8) and adult male Wistar rats (8 weeks old) that had been loaded to treadmill exercise (30min, 15m/min, 3 times per week) for 4 weeks starting from 4 weeks old (N=8). From these rats, we purified PRP and platelet-poor plasma (PPP), and extracted exosomes from these PRP and PPP, respectively. These exosomes were evaluated by western blotting and EXOVIEW. [Results] In Western blots, expression of TGF- β and CD63 was relatively higher in PRP-derived exosomes from rats with loading exercise, compared to PRP-derived exosomes from rats without exercise (1.95 ± 0.58 [arbitrary units], p=0.07 and 3.32 ± 1.50 [arbitrary units], p=0.09, respectively), while there was no significant difference in the expression of VEGF. Analysis of the distribution of tetraspanins on exosomes by EXOVIEW showed that CD63 tended to be relatively highly expressed in PRP-derived exosomes with exercise-loaded than in PPP-derived exosomes without exercise (p=0.1). [Conclusion] PRP-derived exosomes with exercise-loaded may highly contain TGF- β and CD63. Their therapeutic effect needs to be analyzed *in vivo* and *in vitro* experiments.

Pe-040-4 withdrawn**Pe-041-1** Expression of Rubicon, an autophagy regulator and LAP protein, is increased in Alzheimer's disease

○Koki Makioka¹, Tsuneo Yamazaki², Masamitsu Takatama³, Koichi Okamoto³, Yoshio Ikeda¹

¹Gunma University Graduate School of Medicine, Japan, ²Gunma University School of Health Sciences, Japan, ³Geriatrics Research Institute and Hospital, Japan

Background: Autophagy dysfunction causes pathological changes in many neurodegenerative diseases, including Alzheimer's disease (AD). Additionally, it was recently demonstrated that non-canonical autophagy dysfunction induces AD-like pathology in mice. These findings indicate that canonical and non-canonical autophagy play crucial roles in preventing neurodegeneration in AD. Rubicon is a negative regulator of canonical autophagy and has recently gained attention for its crucial role in non-canonical autophagy, including LC3-associated phagocytosis (LAP). Here, we focus on the expression of Rubicon in both canonical and non-canonical autophagy and investigate its localization in neurodegenerative diseases. **Methods:** Brain autopsy samples were obtained from 18 patients with neuropathologically confirmed AD and from 8 patients without dementia. Tissue sections (5- μ m thick) were formalin-fixed, paraffin-embedded, and stained with anti-Rubicon antibodies using the One-Step Polymer Detection System or double immunofluorescence. **Results:** In the AD samples, the density of Rubicon-positive cells was higher than that of the control samples. Rubicon was localized in microglial markers around senile plaques as well as in Hirano bodies. **Conclusion:** Rubicon expression increased in AD brains and was localized in microglia. Rubicon might play important roles in neurodegeneration, especially in AD pathogenesis via microglia-associated neuroinflammation.

Pe-041-2 Different responses of microglia-specific TAK1 deletion in the mouse models of Alzheimer's disease

○Atsuko Katsumoto^{1,2,4}, Crystal Miller², Hitomi Sato³, Guixiang Xu⁴, Xiaoxia Li², Bruce Lamb⁴, Fumiaki Tanaka¹
¹Department of Neurology and Stroke Medicine, Yokohama City University Graduate School of Medicine, Japan, ²Department of Neurosciences, The Cleveland Clinic Lerner Research Institute, USA, ³Internal Medicine, Japan Self Defense Forces Hospital Yokosuka, Japan, ⁴Stark Neurosciences Research Institute, Indiana University-School of Medicine, USA

[Objective] TGF- β activated kinase 1 (TAK1), a key mediator in the TNF inflammatory signaling pathway, is activated by many inflammatory signals but also exerts anti-cell death processes. We have previously demonstrated that the deficiency of microglial TAK1 (TAK1cko) induced continuous inflammasome activation accompanied by enhanced receptor-interacting protein kinase 1 (RIPK1) expression, leading to exacerbation of tauopathy in the hTau mice. In this study, we investigated the microglial TAK1 inhibition on neuroinflammation in the APPPS1 mouse model of AD. [Methods] Transgenic Cx3cr1^{Cre/+}; TAK1^{fl/fl}, APPPS1 mice (APPPS1; TAK1cko), Cx3cr1^{Cre/+}; TAK1^{fl/fl}; APPPS1 mice (APPPS1) and Cx3cr1^{Cre/+}; TAK1^{fl/fl} mice (TAK1cko) were analyzed for microglial activation, inflammasome activation, and amyloid pathology by immunohistochemistry at 4 months and 8 months of age. [Results] At 4-month-old, amoeboid microglia were clustered in APPPS1 mice, while microglia were hyper-ramified in APPPS1; TAK1cko mice, which was the opposite response to microglial TAK1 deficiency in hTau mice. Expression of inflammasome ASC and RIPK1 were not different between groups. Microglial activation was sustained, and amyloid deposits were observed in the cortex and the hippocampus in APPPS1 mice at 8 months. In contrast, APPPS1; TAK1cko mice had significantly reduced numbers of A β immunoreactive plaques. [Conclusions] Microglial TAK1 deficiency yielded opposite results in the mouse model of tauopathy and amyloid. It is conceivable that the signaling pathway of TAK1 regulation is different in these models.

Pe-041-4 Comparison of vascular cognitive impairment mouse models with different diameters of microcoils

○Narufumi Yanagida, Akihiro Kikuya, Shintaro Toda, Ken Yasuda, Takakuni Maki, Ryosuke Takahashi
 Department of Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine, Japan

[Objective] Bilateral common carotid arteries stenosis (BCAS) model is a mouse model of vascular cognitive impairment (VCI) with prolonged cerebral hypoperfusion. The BCAS model with 0.18mm microcoils has been the most widely used so far. However, the 0.18mm BCAS model is not sufficient to evaluate the pre-clinical stage of VCI because it induces sharp and substantial cerebral blood flow (CBF) reduction just after the surgery and working memory impairment at 1 month postoperatively. Therefore, the purpose of this study is to create the BCAS model with milder cerebral hypoperfusion using 0.20mm microcoils and compare it with the 0.18mm BCAS model. [Methods] Adult C57BL/6J male mice were subjected to sham and BCAS surgery using 0.18mm and 0.20mm microcoils. Temporal profiles of CBF and histological changes were evaluated and compared between groups. [Results] As expected, the 0.20mm BCAS mice showed milder CBF reduction compared with the 0.18mm BCAS mice (Sham, N=5; 0.18mm BCAS, N=5; 0.20mm BCAS, N=4). The density of GFAP-positive astrocytes and Iba-1-positive microglia were increased in both the 0.18mm and 0.20mm BCAS mice, but to a lesser extent in the 0.20mm BCAS mice. [Conclusion] The 0.20mm BCAS mice showed milder CBF reduction and glial activation. The 0.20mm BCAS model may be useful in examining the pre-clinical stage of VCI. Moreover, the detailed comparison of 0.18mm and 0.20mm BCAS models would enable us to investigate how different levels of cerebral hypoperfusion and hypoxia affect the alterations of neurovascular unit and brain-organ connection.

Pe-041-6 White matter microstructural changes in idiopathic NPH using voxel-based R2* relaxometry analysis

○Yuya Kano^{1,2}, Yuto Uchida^{2,3}, Hirohito Kan⁴, Keita Sakurai⁵, Shin Kobayashi⁶, Kento Seko¹, Keisuke Mizutani¹, Toshihiko Usami¹, Yuhei Tanno¹, Koji Takada¹, Noriyuki Matsukawa²
¹Department of Neurology, Toyokawa City Hospital, Japan, ²Department of Neurology, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, Japan, ³The Russell H. Morgan Department of Radiology and Radiological Science, Johns Hopkins University School of Medicine, USA, ⁴Department of Integrated Health Sciences, Nagoya University Graduate School of Medicine, Japan, ⁵Department of Radiology, National Center for Geriatrics and Gerontology, Japan, ⁶Department of Radiology, Toyokawa City Hospital, Japan

[Objective] The combination of R2* relaxometry and quantitative susceptibility mapping (QSM) can distinguish between white matter (WM) microstructural changes and iron deposition. We aimed to explore WM microstructural changes associated with cognitive impairment in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH) using R2* relaxometry analysis in combination with QSM. [Methods] We evaluated 16 patients with clinically diagnosed iNPH and 18 age- and sex-matched healthy controls (HC). To compare structural MRI analyses, a voxel-wise one-way analysis of covariance (ANCOVA) was used with age, sex and total intracranial volume as covariates. Then an atlas-based ANCOVA adjusted for age and sex was performed. Finally, partial correlation analyses were performed to assess the relationships between the R2* and cognitive performance adjusted for age. [Results] In the voxel-based group comparisons, the R2* in the iNPH group was lower in some WM regions, including the superior longitudinal fascicle (SLF) and sagittal stratum (SS), than R2* in the HC group. The mean susceptibility values in almost all brain regions were negative, indicating no paramagnetic iron deposition was detected in the WM of all subjects. There was a significant positive correlation between R2* and cognitive performance in the left SLF and right SS. [Conclusions] R2* relaxometry analysis for WM microstructural changes provided more insights into the biology on demyelination and changes in the surrounding environment. This analysis highlighted the association of SLF and SS in patients with iNPH.

Pe-041-3 Analysis of genetic background of adult leukoencephalopathies

○Hiroshi Doi¹, Masaki Okubo¹, Ryoko Fukai¹, Misako Kuni¹, Taishi Wada¹, Hitaru Kishida², Yoshuke Kudo³, Shigeki Yamaguchi⁴, Keita Takahashi¹, Mikiko Tada¹, Satoko Miyatake^{5,6}, Yasuhiro Ito⁷, Naohisa Ueda², Shigeru Koyano⁸, Hideyuki Takeuchi¹, Naomichi Matsumoto⁵, 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, Yokohama Brain and Spine Center, Japan, ⁴Department of Neurology, Yokohama Municipal Citizen's Hospital, Japan, ⁵Department of Human Genetics, Yokohama City University Graduate School of Medicine, Japan, ⁶Clinical Genetics Department, Yokohama City University Hospital, Japan, ⁷Department of Neurology, TOYOTA Memorial Hospital, Japan, ⁸Department of Neurology, Yokohama Minami Kyosai Hospital, Japan

[Background] Leukoencephalopathies comprise a broad spectrum of disorders of various etiologies. We previously analyzed the genetic background of 101 patients with adult leukoencephalopathies, and revealed that neuronal intranuclear inclusion disease (NIID) and cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) are two major causes of Japanese non-acquired adult leukoencephalopathy. [Methods] We analyzed additional 52 patients of Japanese patients with genetically unresolved adult leukoencephalopathy using repeat-primed PCR (RP-PCR) for detecting GGC expansion in *NOTCH2NL* responsible for NIID and whole-exome sequencing (WES). As for WES, the patients with "likely pathogenic" and "pathogenic" variants were picked up according to American College of Medical Genetics (ACMG) guidelines. Only index cases were examined in the pedigree. Patients with apparent acquired diseases/conditions were excluded. [Results] As the results of RP-PCR for 52 patients, we found five patients with GGC expansion in *NOTCH2NL*. As the results of short-read WES for the remaining 47 patients, we found seven patients with "likely pathogenic" / "pathogenic" *NOTCH3* variants for CADASIL as the major cause of adult leukoencephalopathy. In addition, "likely pathogenic" / "pathogenic" *HTRA1*, *RRM2B*, *COL4A*, variants were found independently in one patient. Rate of NIID and CADASIL in our expanded cohort was similar to our previous studies. [Conclusion] NIID and CADASIL were reconfirmed as frequent causes in Japanese adults with non-acquired leukoencephalopathy.

Pe-041-5 Cell-type specific histone modification analysis in the brain

○Tatsuo Mano, Tadafumi Hashimoto
 National Center of Neurology and Psychiatry, Japan

[Objective] Brain tissues contain a variety of cells with different roles in cooperation with each other or independently. In neurodegenerative diseases, not only neuronal abnormalities but also abnormalities in oligodendrocytes, astrocytes, microglia, and other cell types form the pathology as a whole. To analyze such cell-specific functions and abnormalities, we performed cell type-specific histone modification analysis. [Methods] Nuclei were isolated from mouse brain tissue and stained with fluorescence-labeled antibodies against cell type-specific markers (NeuN for neurons, Olig2 for oligodendrocytes, PAX6 for astrocytes, and PU.1 for microglia), and separated on a cell sorter. Histone modification analysis of H3K4me3 and H3K27ac was performed by CUT&Tag (Cleavage Under Targets and Tagmentation) method using 50,000 nuclei from each nucleus. The number of nuclei was reduced from 50,000 to 10,000 without any change in the genome-wide modification pattern. For each cell type, histone modification patterns reflecting the characteristics of the corresponding cell type were confirmed. [Conclusions] From this study, it was found that multiple modifications of four cell types can be analyzed by CUT&Tag from about 20 mg of brain tissue. In the future, we will apply this method to autopsy brains and animal model brains for neurodegenerative diseases.

Pe-042-1 Increased serum xanthine oxidase activity in patients with Parkinson's disease

○Takamasa Nukui¹, Haryuni Ratna Dini^{1,2}, Takashi Shirakura³, Nobuhiro Dougu¹, Tomohiro Hayashi¹, Mamoru Yamamoto¹, Ryoko Shibuya¹, Noriyuki Matsuda¹, Ryo Tanaka¹, Hiroaki Hirotsawa¹, Risako Furuta¹, Hiroki Maesaka¹, Taichi Mitsui¹, Syuhei Takasawa¹, Kousuke Baba¹, Yuji Nakatsuji¹
¹Department of Neurology, Faculty of Medicine, University of Toyama, Japan, ²Research Center for Radioisotope, Radiopharmaceutical, and Biodosimetry Technology, National Research and Innovation Agency, Indonesia, ³Pharmaceutical Development Research Laboratories, Teijin Institute for Bio-Medical Research, Teijin Pharma Limited, Japan

[Objective] Oxidative stress is considered a key player in the development of Parkinson's disease (PD). Therefore, we examined serum xanthine oxidase (XO) activity, which is a major source of oxidative stress, in patients with PD and assessed whether it could be used as a biomarker for disease activity. [Materials and Methods] Forty-one serum samples from patients with PD were assayed for XO activity using the fluorescence method of measuring the conversion of pterin to isoxanthopterin. Thirteen serum samples from patients with other neurological diseases (ONDs), including cervical spondylosis and idiopathic normal pressure hydrocephalus, were assayed as controls. We divided the patients with PD into two groups based on the Hoehn & Yahr (H&Y) staging (H&Y ≤ 2 [n=14] or H&Y ≥ 3 [n=27]) and evaluated the correlation between serum XO activity and the severity of PD. [Results] Serum XO activity was significantly higher in the patients with PD than in those with ONDs (median 0.15 vs. 0.23 pmol IXP/min/mL, $p < 0.05$). The patients with PD in the H & Y ≥ 3 group had significantly higher serum XO activity than those with ONDs (median 0.15 vs. 0.31 pmol IXP/min/mL, $p < 0.05$). A positive correlation was observed between serum XO activity and the H & Y stage ($r = 0.5558$, $p < 0.01$, covariate-adjusted Spearman's test). [Conclusions] Serum XO activity was higher in the patients with PD than in the controls and correlated with disease severity. Serum XO activity may be a useful biomarker for disease activity in patients with PD.

Pe-042-2 Filamentous alpha-synuclein in exosomes can be a biomarker and contributor to Parkinson's disease

○Yuta Ishiguro, Taiji Tsunemi, Asako Yoroisaka, Tomoyo Shimada, Nobutaka Hattori
Juntendo University School of Medicine, Department of Neurology, Japan

[Objective] Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disease whose pathological feature is the deposition of Lewy bodies composed of α -synuclein (α -syn). There are a number of studies looking for PD biomarkers, one of which involves exosomes, nano-sized extracellular vesicles, which may contribute to the spread of Lewy disease. This study aims to investigate whether exosomes can be a biomarker and pathological contributor to PD. [Methods] PD (n=142), multiple system atrophy (MSA) (n=18), progressive supranuclear palsy (PSP) (n=28), and controls (n=105) were recruited. Exosomes were purified from serum and measured by the Nanosight. We quantified the total and filamentous α -syn in exosomes. Also, we have generated human α -syn PFFs and then collected α -syn PFFs containing exosomes (ExoPFFs). We analyzed the uptake of Exo PFF into H4 cells or dopaminergic (DA) neurons. [Results] The exosomes in patients with PD statistically significantly decreased compared to controls ($p = 0.002$). The results showed that levels of exosomal α -syn filaments per exosomes in PD statistically significantly increased compared to controls ($p < 0.0001$), and to MSA ($p = 0.03$) or PSP ($p = 0.04$). PD with decreased MIBG uptake have significantly higher exosomal α -syn filaments than controls ($p=0.004$). Also, compared to PFFs, ExoPFFs were more quickly taken up by either H4 cells or DA neurons ($p=0.001$). [Conclusion] These results indicate that the exosomal α -syn filaments can be a useful biomarker for PD and that exosomes may play an important role in the transfer of toxic α -syn.

Pe-042-4 Serum zonulin levels in patients with Parkinson's disease

○Takuma Ohmichi¹, Makiko Shinomoto¹, Shinji Ashida¹, Takashi Kasai¹, Fukiko Kitani-morii^{1,2}, Yuzo Fujino¹, Kanako Menjo¹, Toshiki Mizuno¹
¹Department of Neurology, Kyoto Prefectural University of Medicine, Japan.
²Department of Molecular Pathobiology of Brain Diseases, Kyoto Prefectural University of Medicine, Japan

[Background] It has been suggested that impaired intestinal barrier function may be associated with Parkinson's disease (PD), based on the hypothesis that pathogenic alpha-synuclein propagates from the gut to the brain in PD. Zonulin is a tight junction-associated cytoplasmic protein and a potential biomarker of the disruption of the mucosal barrier. One small sample case-control study showed elevated serum levels of zonulin in PD patients. We evaluated patient characteristics, inflammatory cytokines, and serum zonulin levels in a larger sample of PD patients and healthy controls. [Method] In serum samples of the PD group (n=84) and the control group (n=41), zonulin levels were measured by ELISA. TNF- α , IL-13, IL-4, IL-10, IL-6, IL-2, TNF- β , IFN- γ , IL-12p70, APRIL, BAFF, and sCD40L levels were measured by a custom Bio-Plex multiplex assay only in the PD group. [Result] There was no significant difference between PD and control groups (PD: 42.4 ± 9.8 ng/ml, control: 42.2 ± 9.8 ng/ml). Serum zonulin levels in the PD group did not correlate with clinical parameters and cytokines except for body mass index (Spearman $r=0.28$, $p=0.01$). [Discussion] No association between PD and serum zonulin level could be demonstrated.

Pe-043-1 Characterization of new disease-associated LRRK2 variants found in Parkinson's disease cohort

○Toshiki Tezuka^{1,2}, Mayu Ishiguro¹, Daisuke Taniguchi¹, Jun Ogata³, Ryota Ishii³, Aya Ikeda¹, Yuanzhe Li¹, Hiroyo Yoshino⁴, Taro Matsui⁵, Kenichi Kaida⁶, Manabu Funayama^{1,4,6}, Kenya Nishioka¹, Yuko Saito⁷, Shigeo Murayama⁸, Yuzuru Imai^{1,3}, Nobutaka Hattori^{1,3,4,6,9}

¹Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine, Tokyo, Japan, ²Department of Neurology, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan, ³Department of Research for Parkinson's Disease, Juntendo University Graduate School of Medicine, Tokyo, Japan, ⁴Research Institute for Diseases of Old Age, Juntendo University Graduate School of Medicine, Tokyo, Japan, ⁵Division of Neurology, Anti-aging and Vascular Medicine, Department of Internal Medicine, National Defense Medical College, Saitama, Japan, ⁶Center for Genomic and Regenerative Medicine, Graduate School of Medicine, Juntendo University, Tokyo, Japan, ⁷Department of Neuropathology, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital and Institute of Gerontology, Tokyo, Japan, ⁸Molecular Research Center for Children's Mental Development, United Graduate School of Child Development, University of Osaka, Osaka, Japan, ⁹Neurodegenerative Disorders Collaborative Laboratory, RIKEN Center for Brain Science, 2-1-Hirosawa, Wako-shi, Saitama 351-0198, Japan

(Purpose) Some rare variants in the *LRRK2* gene cause familial and sporadic Parkinson's disease (PD). The gene product of *LRRK2* contains multiple protein domains, including armadillo repeat, ankyrin repeat, leucine-rich repeat (LRR), Ras-of-complex (ROC), C-terminal of Roc (COR), kinase, and WD40 domains. Biochemical effects of disease-linked missense variants found in some of these domains were analyzed in terms of *LRRK2* functions. Pathological analysis of *LRRK2* variants was also performed on one case. (Methods) We performed the genetic screening of the *LRRK2* gene in our PD cohort. New *LRRK2* rare variants identified by the screening were biochemically and pathologically characterized. (Results) Through genetic screening, we identified seven *LRRK2* rare variants, p.S1120P, and p.N1221K in LRR domain, p.I1339M, p.S1403R, and p.V1447M in ROC domain, p.I1658F in COR domain, and p.D1873H in kinase domain from familial PD cases. The pathological analysis of the PD patient with p.V1447M revealed Lewy pathology in the substantia nigra, globus pallidus, and frontal and parietal cortex, sparing the limbic cortex. The kinase activity of LRRK2 p.N1221K, p.S1403R, p.V1447M, and p.I1658F was significantly higher than that of wild-type (WT) LRRK2 *in vitro*. LRRK2 p.I1339M had lower GTPase activity than LRRK2 WT *in vitro*. LRRK2 p.D1873H significantly enhanced the dimerization activity of LRRK2 in cultured cells. (Conclusions) We identified seven new disease-associated variants of LRRK2. These variants exhibited altered properties in terms of kinase activity, GTPase activity, and dimer formation.

Pe-042-3 Is mitokine GDF-15 a useful biomarker in Parkinson's disease?

○Tatou Iseki¹, Kei-ichi Ishikawa^{1,2}, Shinji Saiki¹, Yoko Imamichi¹, Wado Akamatsu², Nobutaka Hattori^{1,2,3}
¹Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine, Japan, ²Center for Genomic and Regenerative Medicine, Juntendo University School of Medicine, Japan, ³Neurodegenerative Disorders Collaborative Laboratory, RIKEN Center for Brain Science, Japan

[Purpose and background] GDF-15 is a mitokine that is elevated in mitochondrial disease and is a potential biomarker for disease diagnosis. Mitochondrial dysfunction is recognized as an important factor in the pathogenesis of Parkinson's disease (PD), but the utility of GDF-15 as a PD-specific biomarker is still controversial. One report showed higher serum GDF-15 levels of PD patients compared to that of healthy controls, but other report stated no difference. In this study, we evaluated the usefulness of GDF-15 as a clinical biomarker in PD. [Method] PD cases were diagnosed as clinically established PD in Movement disorder society's Criteria 2015. Plasma samples from 30 healthy subjects (15 males and 15 females, mean age 64.6 ± 8.87 years) and 116 PD subjects (75 males and 41 females, mean age 63.5 ± 9.96 years) were analyzed for GDF-15 using the ELISA. Disease-specific profiles (disease duration, Hoehn-Yahr stage, MDS-UPDRS part III, levodopa equivalent dose, etc.) and data of blood chemistries were analyzed subsequently. [Results] There was no difference in GDF-15 levels between the healthy and PD groups (Control 947 ± 480 , PD 957 ± 449 , $p=0.917$). Subanalysis showed a correlation of GDF-15 level with age (correlation coefficient: 0.708, $p<0.001$), and the correlation was stronger in the PD group than in the control group. [Conclusion] In this study, there was no difference in plasma GDF-15 levels between the PD and the normal group. However, age-related changes in GDF-15 might be a biomarker for PD, which might reflect the severity of age-related mitochondrial dysfunction.

Pe-042-5 The assessment of inflammation markers IL-1beta and IL-6 before and after FMT in patients with PD

○Karol Sadowski, Dariusz Kozirowski, Monika Figura, Lukasz Milanowski, Aleksandra Antoniak, Julia Nowak, Mateusz Kopczyński, Marta Grzyb
Department of Neurology Faculty of Health Science Medical University of Warsaw, Poland

One of the possible origins of Parkinson's disease (PD) is the enteric nervous system, but the individual mechanisms are still not fully explained. Therefore, more attention is being paid to the inflammation in PD, which is, among other things, modulated by the microbiota present in the large intestine. It seems that its alteration after fecal microbiota transplant (FMT) may have a crucial effect on the level of inflammation in PD. The aim of the present study was to assess the change of the IL-1beta and IL-6 markers of inflammation before and after FMT in PD patients. We included 20 patients with PD, their mean age was $61.9 (+/-7.9)$, 13 males and 7 females. In our randomized study, patients received the special FMT manufactured from healthy donors (allo-FMT) or auto-FMT from themselves by colonoscopy. We collected the plasma samples before and three months after FMT, which were analyzed by ELISA method. There were no serious adverse events related to the procedure in our study. The statistical analysis revealed lower IL-1beta ($p=0.041$) and IL-6 ($p=0.035$) levels in the allo-FMT group after three months compared to the baseline. We didn't observe similar results in the auto-FMT group ($p>0.05$). The results showed that the level of IL-1beta ($p=0.021$) and IL-6 ($p=0.034$) were significantly lower after allo-FMT than after the auto-FMT in the plasma of PD patients after three months. We conclude that FMT could be a safe and effective method in PD for reducing inflammation.

Pe-043-2 Genome and transcriptome analysis of ARJP patients with PRKN monoallelic variants

○Manabu Funayama^{1,2,3}, Victor Shamanskiy², Yoshino Hiroyo¹, Nonaka Risa^{2,3,4}, Tanaka Masashi², Akamatsu Wado³, Hattori Nobutaka^{1,2,3,4,5}

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

[Objective] *PRKN* is the causative gene for autosomal recessive juvenile parkinsonism (ARJP) and is most frequent in Japanese Parkinson's disease (PD). We often identify *PRKN* monoallelic mutations in ARJP patients. In this study, we performed genome and transcriptome analyses to investigate whether *PRKN* determines the ARJP phenotype or whether disease-modifying genes are present. [Subjects and Methods] Five ARJP patients (mean age at onset 24.7 ± 12.9 years) with monoallelic variants in *PRKN* were enrolled in this study. All patients underwent RNAseq, in addition, 3 of 5 patients underwent whole genome analysis and structural variants (SV) analyses. [Results] SV analysis using whole genome sequencing data identified a heterozygous deletion in *PRKN* exon 2 in one case. This patient was confirmed to have a compound heterozygous mutation of *PRKN*. Transcriptome analysis identified one gene that were markedly and significantly downregulated in all cases. [Conclusion] When there is a discrepancy between phenotype and genotype, it is possible that (1) there is a mutation that cannot be detected by typical genetic testing methods, (2) another genetic mutation is responsible, or (3) there is a phenotype-modifying gene, and genome and transcriptome analysis is an effective tool to identify the cause.

Pe-043-3 A new alternative approach to identify PD-related genes by chemical genomic screening

○Mitsuhiro Kitagawa¹, Manabu Funayama², Masaya Imoto¹, Shinji Saiki¹, Nobutaka Hattori^{1,2,3}
¹Department of Neurology, Juntendo University, Japan, ²Institute for Diseases of Old Age, Juntendo University, Japan, ³Neurodegenerative Disorders Collaborative Laboratory, RIKEN Center for Brain Science, Japan

[Objective] PD (Parkinson's disease)-GWAS (genome-wide associated study) is a powerful approach for finding PD-related genes today. However, many patients with unknown PD genes and/or risk genes still exist, and a new approach to PD-related genes is required. Here we tried to search for PD-related genes by chemical genomic screening using the cellular aSyn (*a*-Synuclein) aggregation model, an approach based on gene function. [Methods] Neuroblastoma SH-SY5Y cells stably expressing aSyn-EGFP were used as a model for cellular aSyn aggregation by PFF introduction. Dot aSyn aggregation was quantified by IN Cell Analyzer. The chemical library was supplied by AdAMS (Advanced Animal Model Support). [Results] By using SH-SY5Y/aSyn (WT)-EGFP clone as aSyn aggregation model, we tested 367 target-identified chemicals (AdAMS library) for their abilities to increase aSyn aggregation. As a result, SB431542, TGF β R inhibitor showed both increases in aSyn aggregation and p-aSyn (S129) accumulation, suggesting that TGF β R and its related genes may be candidates for PD-related genes of aSyn aggregation. Next, we searched for SNVs over TGF β R and its associated genes from 25 sporadic PD patients. Although several SNVs were observed, no more frequent SNVs in patients were found. Surveys are still ongoing. [Conclusions] To find new PD-related genes, we conducted cellular chemical genomic screening and found TGF β R and its related genes as candidates for genes of aSyn aggregation. The search for PD risk SNVs in these genes in PD patients over healthy control is still under investigation.

Pe-043-5 Genetic screening by targeted gene panel of the GBA1 gene in Parkinson's disease

○Yuanzhe Li¹, Hiroyo Yoshino², Yutaka Oji¹, Taku Hatano¹, Manabu Funayama^{1,2}, Kenya Nishioka¹, Nobutaka Hattori^{1,2,3}
¹Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine, Japan, ²Research Institute for Diseases of Old Age, Graduate School of Medicine, Juntendo University, Japan, ³Neurodegenerative Disorders Collaborative Laboratory, RIKEN Center for Brain Science, Japan

[Objectives] *Glucosylceramidase beta 1* (*GBA1*) variants have been reported as a risk factor for Parkinson's disease (PD). The presence of pseudogenes makes it difficult to accurately determine the variant on the *GBA1* gene. Therefore, we aim to identify *GBA1* variants by a new method, targeted gene panel sequencing, dividing the sequences in a pseudogene (*GBA1P*). [Methods] We set up targeted gene panel screening using Ion Torrent System. *GBA1* analysis was performed in 814 PD patients using a custom panel and Ion Torrent S5 System. Recombination variants of *GBA1* that could not be analyzed by normal variant calling were detected by amplicon coverage analysis. [Results] In total, we found 80 PD patients with heterozygous variants that were reported to be pathogenic in Gaucher disease (IVS2DS+1G-A, p.R120W, p.F213I, p.D409H, p.L422fs, p.L444P, and RecNciI). The Sanger method validated all pathogenic variants detected in the panel sequencing. [Conclusions] Using panel sequencing, *GBA1* variants were detected in 9.8% of PD patients, allowing *GBA1* analysis with the same accuracy as the Sanger method. Our new strategy will benefit future genetic analysis by being able to distinguish pseudogenes in short read sequencing.

Pe-044-2 A novel mouse model to investigate the formation of oligodendroglial a-synuclein aggregates in MSA

○Tomoyuki Ishimoto¹, Miki Oono¹, Takashi Ayaki¹, Katsuya Nishida², Seiji Kaji¹, Takakuni Maki¹, Shu-ichi Matsuzawa¹, Itaru Funakawa², Ryojike Takahashi¹, Hodaka Yamakado¹
¹Department of Neurology Kyoto University Graduate School of Medicine, Japan, ²Department of Neurology, National Hospital Organization Hyogo-Chuo National Hospital, Japan

[Objective] In multiple system atrophy (MSA), alpha synuclein (*a*S) aggregates are observed mainly in oligodendrocytes (OLGs) and called glial cytoplasmic inclusions (GCI). Experimental study reported that in mice injected *a*S preformed fibrils (PFFs), *a*S accumulated in OLGs long after the *a*S aggregate formation in neurons. However, detailed spatial and temporal analysis of *a*S aggregate formation in OLGs is technically difficult due to the background neuronal aggregates. The aim of this study is to create a mouse model that enables sensitive and specific detection of *a*S aggregates in OLGs. [Method] We generated transgenic mice that express human *a*S-GFP fusion proteins in OLGs under the control of CNP promoter (CNP-SNCAGFP Tg mice) and inoculated *a*S PFFs (N=20), PBS (N=3), MSA (N=2) or dementia with Lewy bodies (N=2) brain homogenates and histologically analyzed. [Result] The mice injected *a*S PFFs initially exhibited distinct GFP-positive aggregates in the processes of OLGs at 1 month post inoculation (mpi), and their number and size increased overtime in a centripetal manner. In postmortem brains of patients with MSA, some aggregates were observed in the processes of OLGs, suggesting *a*S aggregates may be initially formed in the processes and develop toward the cell body in MSA. The number of *a*S aggregates observed at 2 mpi in OLGs of mice treated with brain homogenates tended to correlate with those in original brain samples. [Conclusion] CNP-SNCAGFP Tg mice are useful for monitoring the development of *a*S aggregates in OLGs and investigating the formation of GCIs in MSA.

Pe-043-4 Comprehensive genetic analysis in Japanese Parkinson's diseases

○Hiroyo Yoshino¹, Yuanzhe Li², Aya Ikeda², Arisa Hayashida², Kensuke Daida², Mayu Ishiguro², Manabu Funayama^{1,2,3}, Kenya Nishioka², Nobutaka Hattori^{1,2,3,4}
¹Research Institute for Diseases of Old Age, Graduate School of Medicine, Juntendo University, Japan, ²Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine, Japan, ³Center for Genomic and Regenerative Medicine, Graduate School of Medicine, Juntendo University, Japan, ⁴Neurodegenerative Disorders Collaborative Laboratory, RIKEN Center for Brain Science, Japan

[Objective] The causative or susceptible genes of Parkinson's disease (PD) were categorized from *PARK1* to *PARK24*. Recently advanced technologies in genetic screening have enabled comprehensive genetic analysis. We aimed to elucidate the prevalence of PD-related genes in PD. [Subjects and Methods] We screened 24 PD- and five dementia-related genes by gene panel sequencing using Ion Torrent systems in 1,435 Japanese patients diagnosed with PD, including 785 with familial PD (FPD) and 650 with sporadic PD (SPD). The copy number variants (CNVs) of *PRKN* and *SNCA* were analyzed using the multiplex ligation-dependent probe amplification methods. In this study, only variant-positive patients with previously confirmed pathogenicity were used in the detection frequency analysis. [Results] We identified variants of *SNCA*, *LRRK2*, *VPS35*, *CHCHD2*, and *MAPT* in autosomal dominant inherited (AD) genes, or *PRKN*, *PINK1*, *PLA2G6*, and *VPS13C* in AR gene in 113 patients comprising 74 FPD and 39 SPD. The frequency of patients with pathogenic variants was 7.9% in all cases, 9.4% for FPD, and 6.0% for SPD, that of patients with AD gene variants significantly higher in FPD than in SPD (4.1% vs. 0.8%, $p < 0.0001$). At the same time, the two groups had no difference in AR genes. Patients with *PRKN* variants were the most common; about half had young-onset SPD. [Conclusions] The AD genes are involved mainly in FPD, while the AR genes should be considered not only in ARPD but also in SPD. *PRKN* is a major genetic factor in Japanese PD.

Pe-044-1 Development of novel therapeutics and early discrimination techniques for Lewy body diseases

Ichiro Kawahata¹, Tomoki Sekimori¹, Hideki Ohizumi², Atsushi Takeda², Kohji Fukunaga¹
¹Grad Sch Pharm Sci, Tohoku Univ, Japan, ²NHO Sendai Nishitaga Hosp, Japan

[Objective] Lewy body disease is characterized by the propagation and accumulation of the causative protein *a*-synuclein (*a*S). We previously reported that type 3 fatty acid-binding protein (FABP3) is critical for *a*S pathology. Therefore, this study aimed to develop novel therapeutics and techniques to discriminate early Lewy body diseases targeting FABP3. [Methods] We employed FABP3^{-/-} or wild-type C57BL/6 mice to evaluate the pathogenic significance of FABP3 and the therapeutic effect of FABP3-targeting ligands. Human plasmas were collected in the related facility and analyzed various biomarkers by ELISA. All analyses were performed with the approval of the Human Ethics Committee. [Results] Intrastriatal injection of *a*S did not show propagation to the midbrain in FABP3^{-/-} mice (n=10), and FABP3 ligand MF1 prohibited *a*S aggregation and neuronal loss (n=12). ELISA analysis of human plasma, which screens MF1-sensitive Lewy body diseases, revealed that plasma FABP3 is elevated in Parkinson's disease (PD, n=84) and dementia with Lewy bodies (DLB, n=47). We also demonstrated the disease-specific alteration in plasma concentration of other FABP family proteins as well as *a*S, A β 42, Tau, GFAP, NF-L, and UCHL-1. Furthermore, we established the scoring technique discriminating between PD (n=84), DLB (n=47), Alzheimer's disease (AD, n=145), and healthy controls (n=30). [Conclusions] Our data indicate that FABP3 is the potential therapeutic target for Lewy body diseases and that our screening method discriminates AD, PD, and DLB, which may contribute to conquering *a*-synucleinopathies.

Pe-044-3 Autopsy findings in a patient with hereditary spastic paraplegia and a heterozygous GCH1 mutation

○Shoko Hongo^{1,2}, Mari Tada¹, Tetsuhiko Ikeda⁴, Tetsuo Ozawa⁵, Lixin Liu³, Akinori Miyashita³, Takeshi Ikeuchi³, Osamu Onodera², Takashi Nakajima⁴, Akiyoshi Kakita¹
¹Department of Pathology, Brain Research Institute, Niigata University, Japan, ²Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University, Japan, ³Department of Molecular Genetics, Brain Research Institute, Niigata University, Japan, ⁴Department of Neurology, National Hospital Organization, Niigata National Hospital, Japan, ⁵Department of Internal medicine, National Hospital Organization, Niigata National Hospital, Japan

[Objective] To describe the clinicopathologic features of a patient with hereditary spastic paraplegia (HSP) and a heterozygous mutation of *GTP cyclohydrolase 1* (*GCH1*), which is the causative gene of dopa-responsive dystonia (DRD). [Methods] Clinical follow-up, with neuropathologic and genetic analysis. [Results] A 62-year-old woman who had had difficulty running in childhood visited a neurologist due to gait worsening. Her mother had had Parkinson's disease, and her daughter had gait disturbance. Neurological examination revealed lower limb hyperreflexia and spastic gait. Brain MRI showed no significant alterations. She died of lip squamous cell carcinoma at the age of 65. Whole-exome sequencing revealed a heterozygous frameshift mutation (p.Lys93Argfs*25) in *GCH1* but no other HSP-related genes. At autopsy, there was no evident degeneration of the motor cortex, pyramidal tracts, or spinal anterior horns. In the substantia nigra, any neuronal loss was unclear, but scant neuronal melanin pigment and gliosis were evident. Tyrosine hydroxylase (TH) immunoreactivity (ir) was preserved in the substantia nigra neurons, but decreased in the nerve terminals of the caudolateral striatum. *GCH1*ir in the substantia nigra neurons was decreased. [Conclusion] The histological findings in this case were similar to those of previously reported DRD patients. The decreased THir in the caudolateral striatum, which forms a loop with the motor cortex, implied that an impairment of the cortico-basal ganglia loop might be involved in the pathogenesis of spastic paraplegia.

Pe-044-4 withdrawn

Pe-044-5 Pathological study of PSP-like syndrome cases with mutations in BSN and BSN knock-in mice

Hiroaki Yaguchi¹, Masahiro Wakita¹, Mika Otuki², Satoshi Tanikawa³, Yasuo Miki¹, Akihiko Kudo⁴, Azusa Nagai¹, Hisashi Uwatoko¹, Yasunori Mito⁵, Kaichi Yoshizaki⁶, Taichi Hara⁷, Takeshi Ikeuchi⁸, Shinya Tanaka^{3,9}, Koichi Wakabayashi¹, Ichiro Yabe¹

¹Department of Neurology, Faculty of Medicine and Graduate School of Medicine, Hokkaido University, Japan, ²Graduate School of Health Sciences, Hokkaido University, Japan, ³Institute for Chemical Reaction Design and Discovery (WPI-ICReDD), Hokkaido University, Japan, ⁴Department of Neuropathology, Hirosaki University Graduate School of Medicine, Japan, ⁵Department of Neurology, Brain Science Center, Sapporo City General Hospital, Japan, ⁶Department of Disease Model, Aichi Developmental Disability Center, Japan, ⁷Laboratory of Food and Life Science, Faculty of Human Sciences, Waseda University, Japan, ⁸Department of Molecular Genetics, Brain Research Institute, Niigata University, Japan, ⁹Department of Cancer Pathology, Faculty of Medicine and Graduate School of Medicine, Hokkaido University, Japan

Objective: We previously reported that mutations in the *BSN* gene cause tauopathy. We performed the further analysis to elucidate the mechanism of *BSN* proteinopathy. **Methods:** Genetic analysis, neuropathological analysis and analysis of clinical symptoms were performed in this study. Systematic behavioral analyses of motor and cognitive functions were also performed. **Results:** First, we detected the second autopsy PSP-like syndrome case with *BSN* mutation, in which the c.7625C>T (p. Thr2542Met) mutation of *BSN* was found. The basic lesions including tauopathy and hippocampus atrophy in the second case were very similar to those in the first case. Second, we generated a mouse model of PSP-like syndrome with the *BSN*.P3882A variant. Behavioral analyses (Wt: n=11, Mtn=11) revealed that locomotor activity in the home cage and percentages of correct alternation in the Y-maze test were profoundly decreased in *BSN*.P3882A variant mice compared to those in wild-type mice. In contrast, locomotor activity in the open-field test, motor coordination and motor skill learning in the rotarod test, and learning and memory in the novel object recognition test were comparable in wild-type and *BSN*.P3882A variant mice. **Conclusions:** We showed the results of a pathological study of a case of PSP-like syndrome with mutation in *BSN*, which is the second case reported in the world. The clinical phenotype and pathological findings are similar in the first and second cases. Moreover, behavioral analyses suggested that *BSN*.P3882A variant mice exhibit working memory impairment.

Pe-045-1 Impairment of saccade adaptation derived from cerebellum in hereditary spinocerebellar atrophy

○Satomi Inomata-terada¹, Naohiko Togashi², Ritsuko Hanajima³, Kazuko Hasegawa², Masashi Hamada⁴, Yoshikazu Ugawa^{1,5}, Yasuo Terao¹

¹Department of Medical Physiology, Kyorin University, Japan, ²Department of Neurology, Sagami National Hospital, Japan, ³Department of Neurology, Tottori University, Japan, ⁴Department of Neurology, The University of Tokyo, Japan, ⁵Department of Human Neurophysiology, Fukushima Medical University, Japan

[Objectives] Adaptation is the basis of motor learning, for which the cerebellum is considered to play an important role. We compared saccade adaptation in hereditary spinocerebellar degeneration (SCA) with normal controls (NC) and Parkinson's disease (PD). **[Methods]** Subjects were 7 SCA (SCA6 or 31) patients with pure cerebellar symptoms, 22 NC and 12 PD patients. Subjects performed the visually guided saccade tasks to the presented target. In the first 30 trials, the target was presented laterally at 12 degrees from the center (baseline). In the next 80 trials, the target shifted centripetally by 20% when the eye exceeded reference velocity during the first saccade (perturbation). In the final 40 trials, the target was presented at the same position as baseline. The target shift occurred in two ways; abruptly (constant shift throughout perturbation) and gradually (shift increased incrementally up to the same final shift). We compared the error distance of first saccade. **[Results]** The after-effect post-perturbation was detected in both types of task in NC and PD patients. In contrast in SCA patients, the after-effect was not noted in abrupt task, and for mean and SD of error distance, the interaction between subject groups and time was significant ($p=0.001, 0.048$). In the gradual task, the after-effect was weaker in SCA patients than in NC or PD patients but still present. **[Conclusion]** In SCA patients adaptation was disturbed, but still present if the target shift occurred gradually. The difference between SCA and PD suggests cerebellar feature of this task.

Pe-045-3 Variants in SPTAN1 in patients with hereditary spastic paraplegia

○Hiroyuki Ishiura^{1,2}, Tatsuo Mano^{1,3}, Atsushi Sudo¹, Kishin Koh^{1,5}, Yoshihisa Takiyama^{1,6}, JASPAC⁷, Takashi Matsukawa¹, Jun Mitsui⁸, Takahiro Nakayama⁹, Shoji Tsuji¹⁰, Tatsushi Toda¹

¹Department of Neurology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Japan, ²Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama University, Japan, ³Department of Degenerative Neurological Diseases, National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry, Japan, ⁴Department of Neurology, Graduate School of Medical Sciences, University of Yamanashi, Japan, ⁵Department of Neurology, Yumura Onsen Hospital, Japan, ⁶Department of Neurology, Fuefuki Central Hospital, Japan, ⁷Japan Spastic Paraplegia Research Consortium, Japan, ⁸Department of Precision Medicine Neurology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Japan, ⁹Department of Neurology, Division of Neuromuscular diseases, Yokohama Rosai Hospital, Japan, ¹⁰Institute of Medical Genomics, International University of Health and Welfare, Japan

[Objective] Hereditary spastic paraplegia (HSP) is a genetically heterogeneous disorder characterized mainly by slowly progressive lower limb spasticity. Variants in *SPTAN1*, encoding nonerythrocytic all-spectrin, were originally identified in patients with developmental and epileptic encephalopathy (DEE5) in a heterozygous state. After that, patients with milder forms showing intellectual disability (ID) or epilepsy have been reported. In addition, it is reported that variants in *SPTAN1* cause HSP and hereditary ataxia. Here we examined variants in *SPTAN1* in patients with HSP. **[Methods]** We examined 805 patients with a clinical diagnosis of HSP who had undergone exome-sequencing analysis. Rare variants in *SPTAN1* (NM_001130438.3), whose minor allele frequencies were less than 0.1% in in-house controls or public databases, were selected. In addition, variants registered in ClinVar as benign or likely benign were excluded. **[Results]** A known heterozygous pathogenic variant (c.55C>T, p.Arg19Trp) was found in six patients from three families. All the patients with sufficient clinical information showed juvenile-onset pure-form HSP, whereas variable intrafamilial severity was observed in a family. A novel variant (c.2687T>C, p.Phe896Ser) was found in a juvenile-onset patient with pure-form HSP. **[Conclusion]** The c.55C>T (p.Arg19Trp) variant has been reported in 14 families with HSP, which is also present in the Japanese HSP case series. Because variants in *SPTAN1* may lead to variable phenotypes, further studies will be needed to determine the pathogenicity of the novel missense variant.

Pe-045-2 Long-read sequencing revealing intragenic deletions in exome-negative spastic paraplegias

○Hiromi Fukuda^{1,2}, Takeshi Mizuguchi², Hiroshi Doi¹, Misako Kuni¹, Hideto Joki^{1,3}, Tatsuya Takahashi³, Hiroyasu Komiya¹, Mei Sasaki⁴, Yosuke Miyaji¹, Sachiko Ohori^{2,5,6}, Naomichi Matsumoto², Fumiaki Tanaka¹

¹Department of Neurology and Stroke Medicine, Yokohama City University, Japan, ²Department of Human Genetics, Yokohama City University, Japan, ³Department of Neurology, National Hospital Organization Yokohama Medical Center, Japan, ⁴Department of Neurology, Yokohama Minami Kyosai Hospital, Japan, ⁵Department of Clinical Genetics, Yokohama City University Hospital, Japan, ⁶Department of Genetics, Kitasato University Hospital, Japan

[Introduction] Hereditary spastic paraplegias (HSPs) are a heterogeneous group of neurodegenerative disorders characterized by progressive spasticity and weakness in the lower extremities. To date, over 80 aberrant genes have been identified. To diagnose HSP, multiple technologies, including microarray, direct sequencing, multiplex ligation-dependent probe amplification, and short-read sequencing, are often chosen based on the frequency of HSP subtypes. Although the diagnostic algorithm varies by clinician, exome sequencing (ES) is now commonly used. However, the diagnostic rate in HSP is still only approximately 50%. **[Methods]** We applied long-read sequencing (LRS) to 7 ES-negative cases in 5 families who were clinically diagnosed with HSP. To identify pathogenic structural variations (SVs), we used SvAnna which can prioritize SVs in LRS data using phenotype information. We also used dnarrange which can detect patients only SVs by filtering benign SVs in healthy controls. All candidate SVs were confirmed using breakpoint polymerase chain reaction and Sanger sequencing. **[Results]** We detected intragenic deletions of *SPAST* in four families and *PSEN1* in one family. Deletion size ranged from 4.7 kb to 12.5 kb and involved 1-7 exons. All deletions were entirely included in one long read. We retrospectively performed an ES-based copy number variation analysis focusing on pathogenic deletions but did not accurately recognize these deletions. **[Conclusion]** We could demonstrate the efficiency of LRS in detecting intragenic pathogenic deletions in ES-negative spastic paraplegias.

Pe-045-4 withdrawn

Pe-045-5 Inactivation of the mouse synaptotagmin 14 gene recapitulates cerebellar ataxia○Kunihiro Yoshida^{1,2}, Takahiro Yoshizawa³, Mitsuto Sato², Mitsunori Yamada²¹Department of Neurology, Keakey-Misayama Rehabilitation Center, Keakey Hospital, Japan, ²Department of Brain Disease Research, Shinshu University School of Medicine, Japan, ³Research Center for Advanced Science and Technology, Shinshu University, Japan

[Background] We have reported two siblings with mental retardation and slowly progressive cerebellar ataxia who were found to carry a p.Gly484Asp variant in the synaptotagmin 14 (*SYT14*) gene by whole exome sequencing (Doi H, et al. Am J Hum Genet 2011;89:320-327). This autosomal recessive disease was later named SCAR11 (OMIM #614229). Since then, no other SCAR11 families have been reported. [Objective] To elucidate whether the *SYT14* variant can cause cerebellar ataxia. [Methods] The CRISPR RNA (crRNA) targeting *SYT14*, trans-activating crRNA, Cas9 nuclease, and single-strand DNA with a p.Gly484Asp variant were introduced into the pronuclear-stage mouse fertilized eggs by electroporation. F0 male mice carrying the variant were then mated with C57BL/6J female mice. Heterozygous mice, which were obtained after backcross mating of several generations of male heterozygous mice with C57BL/6J female mice, were mated to generate homozygous mutant mice. Four or five mutant mice were analyzed clinically and pathologically at the age of 12 months. [Results] The mutant mice developed a fine tremor from the age of 4-6 months. At the age of 12 months, the mutant mice showed obviously poorer performance in balance beam and rotarod tests than wild-type mice. Lifespan was not different between the mutant and wild-type mice, but the mutant mice weighed significantly less. Pathologically, Purkinje cell density did not appear to be decreased in the mutant mice, but a detailed study is now in progress. [Conclusions] Inactivation of mouse *SYT14* recapitulates cerebellar ataxia.

Pe-046-2 Small fiber neuropathy after SARS-CoV-2 vaccination examined by IENFD measurement○Nobue K. Iwata¹, Hirota Maekawa¹, Yuto Sakai¹, Yoko Tsuboyama¹, Akihiko Mitsutake¹, Hiroki Mizukami²¹Department of Neurology, International University of Health and Welfare, Mita Hospital, Japan, ²Department of Pathology and Molecular Medicine, Hirotsaki University Graduate School of Medicine, Japan

Objective: To describe cases of small fiber neuropathy after SARS-CoV-2 vaccination using intra-epidermal nerve fiber density (IENFD) measurement. Methods: Two female patients aged 50s (patient1) and 40s (patient2) who visited our clinic with subacute burning sensation and pain in the distal limbs within a few days after SARS-CoV-2 vaccination (Pfizer and Moderna, respectively) were clinically evaluated. Skin biopsies were conducted at the distal leg 10 cm above the external malleolus and at the upper lateral aspect of the thigh. The biopsied tissues were immunostained by PGP 9.5, and IENFD were measured. After the biopsy, the patients were treated with intravenous methylprednisolone (IVMP) and intravenous immunoglobulin (IVIg). Results: Both showed solely distal dominant burning dysesthesias and pain of the extremities, unaccompanied by other neurological abnormalities. Other causes of neuropathies were excluded by their past medical histories, lab tests, and spinal MRI. Their nerve conduction studies were normal. IENFD at the distal legs decreased to half of those at the proximal thigh (14.1 and 30.0/mm for patient1; 15.5 and 29.7/mm for patient2). Symptomatic therapy such as gabapentin did not improve their symptoms. Their symptoms alleviated responding to IVMP and IVIg. Conclusions: Favorable response to immunotherapy and the results of IENFD evaluation suggest that small fiber neuropathy may manifest after SARS-CoV-2 vaccination and might be an immune-mediated process. Immunotherapy is an option to treat patients with small fiber neuropathy after SARS-CoV-2 vaccination.

Pe-046-4 Co-culture of immortalized DRG neurons and Schwann cells for the study of peripheral neuropathies○Kazunori Sango, Yuki Takezawa, Shizuka Takaku
Diabetic Neuropathy Project, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science, Japan

[Objective] This study is aimed at establishing a stable co-culture system with immortalized rat dorsal root ganglion neurons ND7/23 and immortalized rat Schwann cells IFRS1. [Methods] ND7/23 cells ($2 \times 10^5/\text{cm}^2$ at seeding) were maintained for 5-7 days in Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM) supplemented with 1% fetal bovine serum (FBS), non-essential amino acids, nerve growth factor (NGF; 10 ng/mL), and a Rho kinase inhibitor Y27632 (5 μ M). Upon observation of neurite extension under a phase-contrast microscope, the ND7/23 cells were exposed to an anti-mitotic agent mitomycin C (MMC; 1 μ g/mL) for 12-16 h, then co-cultured with IFRS1 cells ($2 \times 10^3/\text{cm}^2$) and maintained in DMEM supplemented with 5% FBS, ascorbic acid (50 μ g/mL), NGF (10 ng/mL), and ciliary neurotrophic factor (CNTF; 10 ng/mL). [Results] The same protocol was repeated 5 times to confirm the sustenance of the co-cultures for longer than 28 days; MMC pretreatment was effective in the prevention of NSC-34 cells overgrowth, whereas CNTF can alleviate the MMC toxicity against the co-cultured cells. Double-immunofluorescence staining conducted at 21-28 days of co-culture revealed myelin basic protein (MBP)- or peripheral myelin protein 22 (PMP22)-immunoreactive IFRS1 cells surrounding β III tubulin-immunoreactive neurites emerging from ND7/23 cells. [Conclusions] This co-culture system will be suitable for high throughput screening of the molecules and pathways involved in the development and progression of diabetic and other peripheral neuropathies, and beneficial for novel therapeutic approaches against them.

Pe-046-1 Establishment of reference value of wrist-forearm ratio for diagnosis of carpal tunnel syndrome○Jun Tsugawa¹, Kimiya Sakamoto², Sho Takeshita¹, Sachiko Shirakawa¹, Toshio Higashi², Yoshio Tsuboi³¹Department of Neurology, Fukuoka University Chikushi Hospital, Japan, ²Department of Neurosurgery, Fukuoka University Chikushi Hospital, Japan, ³Department of Neurology Fukuoka University School of Medicine, Japan

<Introduction>Carpal tunnel syndrome (CTS), the most common focal neuropathy, is easily diagnosed from a typical history, physical examination, and electrodiagnostic studies. However, atypical cases may be challenging to diagnose even with an electrodiagnostic exam. Nerve ultrasound has emerged as a supportive tool with diagnostic value for CTS. Hobson-Web reported that the optimal wrist-forearm ratio (WFR) of 1.4 on nerve ultrasound has 100% sensitivity for diagnosing CTS. This study aimed to establish our original reference value for WFR and compare it with previous studies. <Methods>We enrolled study subjects fulfilling AANEM CTS criteria, typical symptoms, and neurophysiological findings from October 2018 to May 2022. All subjects with CTS and healthy volunteers underwent a nerve ultrasound study performed by a neurologist with more than five years of experience. Collected data were calculated and compared between CTS patients and controls. The optimal cut-off value was calculated using the ROC curve. <Result>Overall, 12 CTS patients were enrolled for analysis. Median nerve size at the wrist, forearm and WFR was increased in patients with CTS compared with controls. A WFR cut-point of >1.59 yielded a sensitivity of 91% and a specificity of 76%. <Conclusion>This study revealed that our original WFR cut-off value for diagnosing CTS was higher than in previous studies. Due to differences in US machines and procedures among facilities, actual US reference values should be established for individual facilities.

Pe-046-3 The effect of IgG from CIDP and MMN on the blood-nerve barrier○Fumitaka Shimizu¹, Ryota Sato¹, Yoichi Mizukami², Kenji Watanabe², Sonoko Misawa³, Naoko Matsui⁴, Yukio Takeshita¹, Toshihiko Maeda¹, Yuishin Izumi¹, Satoshi Kuwabara³, Takashi Kanda¹¹Department of Neurology and Clinical Neuroscience, Yamaguchi University Graduate School of Medicine, Japan, ²Center for Gene Research, Yamaguchi University, Japan, ³Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Japan, ⁴Department of Neurology, Tokushima University Graduate School of Medicine, Japan

Background: Breakdown of the blood-nerve barrier (BNB) is a key pathological process in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) and multifocal motor neuropathy (MMN); however, the detailed molecular mechanism underlying this phenomenon remains unclear. Objective: To evaluate the molecular mechanism underlying the immunoglobulin (Ig) G from CIDP and MMN patients on BNB-endothelial cells. Methods: IgGs were purified from sera of patients with typical CIDP (n=15), multifocal CIDP (n=14) or MMN (n=12), and healthy controls (HCs, n=15). Human peripheral nerve microvascular endothelial cells (PnMECs) were incubated with IgG. Molecular changes in PnMECs after CIDP/MMN-IgG exposure were evaluated by RNA-seq (1), a high-content imaging system (2) and 10-kDa dextran permeability (3) in PnMECs was measured. Results: (1) TNF- α /CCL20 (MIP-3 α)/ICAM-1 gene in typical CIDP and TNF- α /VCAM-1/NF- κ B/CSF2 (GM-CSF) gene in multifocal CIDP were significantly up-regulated. (2) Increase of MIP-3/GM-CSF/VCAM-1 protein in typical CIDP group and increase of TNF- α /VCAM-1 protein in MMN group were observed. (3) Permeability was increased after exposure to IgG from typical CIDP. Conclusion: Increase of cell adhesion molecules, MIP-3/GM-CSF/VCAM-1, induced by IgG from typical CIDP may give rise to the entry of inflammatory cells (lymphocytes/monocytes) across the BNB. Increase of BNB permeability was induced not by IgG from multifocal CIDP and MMN but IgG from typical CIDP, thus suggesting that typical CIDP-IgG plays an important role on initiating BNB breakdown.

Pe-046-5 withdrawn

Pe-046-6 withdrawn

3
日

一般演題
ポスター
(英語)