

神 経 内 科

教授：井口 保之	脳血管障害
教授：岡 尚省	自律神経
准教授：鈴木 正彦	神経核医学
准教授：谷口 洋	嚥下障害
准教授：豊田千純子	変性疾患
講師：松井 和隆	末梢神経病理
<small>(全日本空輸に outward)</small>	
講師：長谷川 節	神経・筋疾患、嚥下障害の リハビリテーション
<small>(厚木市立病院に outward)</small>	
講師：河野 優	変性疾患
<small>(富士中央病院に outward)</small>	
講師：仙石 鍊平	神経病理
<small>(東京都健康長寿医療センターに outward)</small>	
講師：三村 秀毅	脳血管障害
講師：大本 周作	変性疾患
講師：平井 利明	神経免疫
講師：寺澤 由佳	神経超音波

教育・研究概要

I. 脳血管障害に関する研究

1. 若年性脳梗塞の病態解明に関する研究

脳梗塞において55歳以下に発症するものを若年性脳梗塞と定義している。現在までに若年性脳梗塞に関する全国研究は皆無であり、原因疾患、特に遺伝性脳小血管病の占める割合、治療など未だに不明である。我々は1)若年性脳梗塞の病態を明らかにすること、2)若年性脳梗塞における遺伝性脳小血管病の頻度を正確に把握すること、3)若年性脳梗塞早期診断・治療を構築することを目的に全国多施設参加型の前向き登録研究を開始した。方法として、2016年2月から全国多施設に入院した55歳以下かつ発症7日以内の脳梗塞症例の臨床情報を前向きに登録した。

2. 塞栓源不明の脳塞栓症における心房細動検出の試み

塞栓源不明の脳塞栓症において心房細動を検出するために7日間連続体外式ホルター心電図検査を行う多施設共同試験に参加し症例を前向きに登録した。

3. 頸部貼付型超音波による右左シャント(RLS)検索

日本人高齢者では経頭蓋超音波による栓子検出は困難なことが多い。そこで、ほぼ全例で超音波が透過する頸部血管で栓子検出を行う為に開発した貼付型プローブ(PSUP)を用いてTCDと同時に

RLS検索を行い、PSUPの臨床的有用性を検証した。

4. 脳梗塞超急性期治療の時間短縮に関する検討
脳梗塞超急性期においてrt-PA静注療法および血管内治療を行うに当たり、初期診療の時間短縮は重要な課題である。当院のSCUでは院内脳卒中救急診療にストロークコーディネーターナース(SCNs)を運用する体制を全国で初めて整備した。そこでSCNsの運用が来院から治療までの時間を短縮するかを検討した。

5. 穿通枝梗塞における梗塞巣拡大因子の検討
穿通枝梗塞には病巣が15mm以下のlacunar梗塞とそれ以上のbranch atheromatous disease(BAD)があり機序の異なるものが混在しているとされる。しかし、入院時からの両者の鑑別は現在のところ困難である。我々はlacunarとBADにおいてmicrobleedsの出現率を検討し、病型分類の指標になるか検討した。また、各病型において梗塞巣拡大因子を検討した。

6. 非重症脳出血患者における血腫拡大予測スケール(NAG scale)に関する研究

脳出血患者において、発症早期の血腫拡大はおよそ3分の1に認められ、転帰不良と関連する。これまでにいくつかの血腫拡大に関連する因子が報告されている。本検討では、当院に入院した脳出血患者における血腫拡大に関連する因子を同定し、これらを用いて血腫拡大を予測するスケールを作成することを目的とした。

7. 新規脳梗塞霊長類モデルの開発と再生研究

脳梗塞動物モデルはマウスなど齧歯類が使われることが多いが、新規治療法開発を目指した前臨床研究にはヒトに近い霊長類の脳卒中モデルが必要である。我々は、デジタルサブトラクション血管造影装置を用いた経皮的動脈穿刺によるラット脳血管造影に世界に先駆けて成功した。これを発展させ、超低侵襲かつ標的血管選択性の高い、そして繰り返し経動脈的細胞投与が可能な新規脳梗塞霊長類モデルを確立することを目的とした。

8. 塞栓源不明脳塞栓症(embolic stroke of undetermined source: ESUS)における頸動脈分岐部プラークサイズの検討

ESUSにおいて、発作性心房細動や僧房弁石灰化など様々な塞栓源が報告されている。ESUS症例の中で、50%狭窄以下の頸動脈プラークが塞栓源となるか不明であり検討した。

9. 静脈洞血栓症で出血性合併症をきたす画像的特徴の検討

静脈洞血栓症患者の出血性合併症にMRI suscep-

tibility-weighted imaging (SWI) で評価した静脈うっ滞が関連するか検討した。

II. 変性疾患に関する研究

1. de novo パーキンソン病 (PD) 患者における嗅覚障害と臨床的諸病態の関連

de novo PD 患者を対象に、Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) part III, mini-mental state examination (MMSE), the Odor Stick Identification Test for the Japanese (OSIT-J), 日本語版 Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS), [¹²³I] meta-iodobenzylguanidine MIBG 心筋シンチグラフィ、Coefficient variation of RR intervals (CVR-R) を評価した。OSIT-J が 4 以下の重度嗅覚障害と 5 以上の軽度嗅覚障害の臨床的諸病態の関連を検討した。

2. PD およびその関連疾患における非運動症状についての研究。

自律神経機能は心臓交感神経機能を反映する ¹²³I-MIBG 心筋シンチ、血行力学的自律神経機能検査法である Valsalva 試験、起立性低血圧、食事性低血圧、24 時間血圧測定を用いて評価した。その他の非運動症状は嗅覚障害・消化管運動障害を、OSIT-J・GSRS を用いて評価した。これらと心血管系自律神経機能障害との関連について検討した。また、PD における心血管系自律神経機能障害に対する dopamine agonist の影響を検討した。指標は 24 時間血圧変動を用いて dopamine agonist 投与前後の血圧変動の変化を評価した。

3. 携帯加速度計による PD の定量動作解析

PD の運動障害を定量的に長期モニタリングする方法である accelerometers や gyroscopes を用いた過去の研究をレビューし、運動障害評価、無動評価、歩行障害やすくみ足、振戦やジスキネジア、転倒頻度、睡眠障害や自律神経障害といった非運動症状などの項目について検証した。

4. 呼吸障害を有する筋萎縮性側索硬化症 (ALS) における経皮内視鏡的胃瘻造設術 (PEG) の検討

ALS は進行期に嚥下障害を呈し、PEG が必要となることが多い。その際に呼吸障害の存在がしばしば問題となる。呼吸障害を有する ALS 患者における PEG の現状を検討した。

5. 多系統萎縮症患者 (MSA) における, floppy epiglottitis (FE) を有する声帯外転障害 (VCAP) に対する NPPV の有用性の検討

MSA は、しばしば進行期に閉塞性呼吸障害とし

て VCAP および FE を呈する。非侵襲的陽圧換気 (NPPV) は VCAP に有効であることが知られている。一方、FE の存在下では NPPV が閉塞性呼吸障害を悪化させる可能性があるとする報告がある。そのため、MSA 患者において NPPV が FE に悪影響を及ぼすことなく、VCAP の呼吸障害を改善するかどうかを検討した。

III. 自己免疫性疾患に関する研究

1. HPV ワクチン神経免疫異常症候群に関する研究

HPV ワクチン後の神経障害は疼痛のみならず、過敏症状、自律神経障害、記憶障害など多彩であるが、これまでは心因反応とされてきた。我々はこの多彩な症状を呈する疾患群を HANS (HPV ワクチン神経免疫異常症候群) と名付け、他覚的に異常があるかを確認するために脳血流検査を行い評価した。同時に視床下部の評価としてホルモン負荷試験で評価した。

「点検・評価」

当科の大きな特色は、昨年に引き続き、急性期の脳血管障害や主に PD を中心とした変性疾患に対して様々な臨床研究を行っている点である。また本年は両領域とも基礎研究を開始した。

脳血管障害の領域では本年の大きな特徴は若年性脳梗塞の病態解明に関する多施設共同研究を当科主導で開始したことである。2016 年 12 月末日現在で 34 施設に参加していただき、122 例の登録がある。今後症例蓄積により、本邦における若年性脳梗塞の臨床的特徴を明らかにしていく予定である。また、近年の話題に多い ESUS に対する多施設共同研究にも参加しており 31 例登録のうち 1 例に心房細動が見つかった。ESUS に関しては当科の特徴である超音波検査結果を検討し 2.6mm 以上の頸動脈プラークは ESUS の原因となる可能性を報告した。昨年に引き続き行っている PSUP の有用性の検討では TCD よりも感度の高い新たなプローブの開発を行っている。また、院内の脳卒中診療体制の改善においてもチーム医療を実践しており、SCNs の導入により脳卒中急性期治療までの時間短縮をはかっていることを確認した。それに加え、院内脳卒中教育にも力を入れており、院内発症脳卒中の治療成績を上げられるよう努力している。他にも、静脈洞血栓症の出血性合併症には SWI における静脈拡張所見が関連していることや脳出血における入院時期・血糖高値および入院前抗凝固薬の使用が

血腫拡大因子になることなどを報告した。

変性疾患においてはPDの非運動症状に関する研究が数多く継続されており、本年得られた結果としては、未治療PD患者では嗅覚障害が軽度な方が認知機能がよく、消化器症状の自覚が強かった。¹²³I-MIBG心筋シンチの心筋への取り込み低下とValsalva試験における自律神経機能評価が関連していた。24時間血圧ではnon-dipperと心筋への取り込み低下が関連していた。一部のdopamine agonistでは投与後の24時間血圧変動で夜間血圧降下が認められるようになり、心血管系自律神経機能の改善効果が示唆される結果となった。

その他にもMSAの声帯外転障害や呼吸障害を有する進行期ALS患者におけるPEG造設術に際しNPPVが有用であることも検討し報告した。

自己免疫疾患に関してはHANSという未だ機序の解明されていない新たな疾患群に対して先進的な検討を行い、同世代と比べて帯状回の相対的血流低下が重要であること、また視床下部の機能障害が示唆されることを発見し報告、論文で発表した。

これらの臨床研究に加え、基礎研究も開始している。脳血管障害領域では新規脳梗塞薬長類モデルの開発と再生研究の計画を進めており、2016年度東京慈恵会医科大学萌芽的共同研究推進費、2017年度文部科学省科学研究費(若手研究B)を取得し今後発展させていく予定である。PDの分野では、本学再生医学研究部との共同研究でiPS細胞を用いた病態研究を行っており、PD患者のiPS細胞の樹立に成功した。このin vitro疾患モデルを用いてPDの病態に迫る研究を進めている。

以上のように今後は臨床研究のみでなく多くの基礎研究の分野でも様々なデータを世界へ向けて発信していく予定である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Omoto S, Hasegawa Y, Sakai K, Matsuno H, Arai A, Terasawa Y, Mitsumura H, Iguchi Y. Common carotid artery stump syndrome due to mobile thrombus detected by carotid duplex ultrasonography. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2016; 25(10):23: e205-7.
- 2) Umehara T, Nakahara A, Matsuno H, Toyoda C, Oka H. Body weight and dysautonomia in early Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 2017; 135(5): 560-7. Epub 2016 Jun 30.
- 3) Umehara T, Nakahara A, Matsuno H, Toyoda C, Oka H. Predictors of postprandial hypotension in elderly patients with de novo Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)*. 2016; 123(11): 1331-9.
- 4) Sakuta K, Iguchi Y, Sato T, Sakai K, Terasawa Y, Mitsumura H. Chronic kidney disease is independently associated with acute recurrent cerebral infarct in patients with atrial fibrillation. *J Clin Neurosci* 2017; 40: 97-101. Epub 2017 Mar 9.
- 5) Komatsu T, Mitsumura H, Yuki I, Iguchi Y. Primary Sjögren's syndrome presenting with multiple aneurysmal dilatation of cerebral arteries and causing repetitive intracranial hemorrhage. *J Neurol Sci* 2016; 365: 124-5.
- 6) Komatsu T, Mitsumura H, Matsushima S, Iguchi Y. Migrating susceptibility vessel sign in posterior circulation stroke. *Am J Med* 2016; 129(8): e135-6.
- 7) Komatsu T, Terasawa Y, Arai A, Sakuta K, Mitsumura H, Iguchi Y. Transcranial color-coded sonography of vertebral artery for diagnosis of right-to-left shunts. *J Neurol Sci* 2017; 376: 97-101. Epub 2017 Mar 10.
- 8) Sato T, Umehara T, Nakahara A, Oka H. Relative adrenal insufficiency in adult-onset cerebral X-linked adrenoleukodystrophy. *Neurol Clin Pract* 2016 Oct 27. [Epub ahead of print]
- 9) Yamashita T, Miki A, Goto K, Araki S, Takizawa G, Ieki Y, Kiryu J, Tabuchi A, Iguchi Y, Kimura K, Yagita Y. Retinal ganglion cell atrophy in homonymous hemianopia due to acquired occipital lesions observed using Cirrus high-definition OCT. *J Ophthalmol* 2016; 2016: 2394957.
- 10) Saji N, Kimura K, Tateishi Y, Fujimoto S, Kaneko N, Urabe T, Tsujino A, Iguchi Y; daVinci Study Group. Safety and efficacy of non-vitamin K oral anti-coagulant treatment compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation who develop acute ischemic stroke or transient ischemic attack: a multicenter prospective cohort study (daVinci study). *J Thromb Thrombolysis* 2016; 42(4): 453-62.
- 11) Yuan JH, Hashiguchi A, Yoshimura A, Yaguchi H, Tsuzaki K, Ikeda A, Wada-Isoe K, Ando M, Nakamura T, Higuchi Y, Hiramatsu Y, Okamoto Y, Takashima H. Clinical diversity caused by novel IGHMBP2 variants. *J Hum Genet* 2017; 62(6): 599-604. Epub 2017 Mar 9.
- 12) Takagi S, Kono Y, Nagase M, Mochio S, Kato F. Facilitation of distinct inhibitory synaptic inputs by chemical anoxia in neurons in the oculomotor, facial and hypoglossal motor nuclei of the rat. *Exp Neurol*

2017; 290: 95-105. Epub 2017 Jan 19.

- 13) 谷口 洋, 宮川晋治, 下山 隆, 小山誠太, 安達 世, 荒川廣志, 小野内健司, 伊藤保彦. 筋萎縮性側索硬化症における非侵襲的陽圧換気療法を併用した経皮内視鏡的胃瘻造設術の検討. 嚥下医学 2017; 6(1): 86-91
- 14) 三村秀毅, 荒井あゆみ, 小松鉄平, 作田健一, 寺澤由佳, 井口保之. 頭蓋内椎骨動脈逆流の経時的変化を超音波で評価しえた椎骨動脈解離の1例. Neurosonology 2016; 29(2): 1-4.
- 15) 佐藤健朗, 松野博優, 大本周作, 作田健一, 寺澤由佳, 井口保之. 反復性の一過性視覚障害で発症した脳硬膜動静脈瘻を伴う脳静脈洞血栓症の1例. 臨神経 2016; 56(4): 281-4.

II. 総 説

- 1) 鈴木正彦. 認知症とパーキンソン症候群の鑑別診断における DAT SPECT の役割. 自律神経 2016; 53(2): 163-7.
- 2) 三村秀毅, 井口保之. 脳梗塞. 今日の臨床サポート (<https://clinicalsup.jp/contentlist/91.html>). 2016.
- 3) 平井利明, 黒岩義之, 田村直俊, 米田政志, 井口保之. 【神経系の交叉】自律神経・辺縁系の交叉. 神経内科 2016; 84(4): 362-74.
- 4) 平井利明, 黒岩義之, 林 毅, 井口保之. 【ヒトバピロームウイルスワクチン接種後の神経障害】ヒトバピロームウイルスワクチン接種後の神経障害 他覚的検査所見について. 神経内科 2016; 85(5): 536-46.
- 5) 平井利明, 黒岩義之, 井口保之. 【医原性精神症状】インフルエンザワクチン接種後のナルコレプシー. 神経内科 2017; 86(2): 225-31.
- 6) 作田健一, 井口保之, 村山雄一. 超急性期脳梗塞に対する血管内治療. 呼吸と循環 2016; 64(6): 609-15.
- 7) 宮川晋治, 谷口 洋. 眼で見る神経内科 胸腺腫の卵殻状石灰化. 神経内科 2016; 85(6): 681-2.
- 8) 小松鉄平, 井口保之. 【日常診療と慢性疼痛の管理】脳卒中後疼痛. 成人病と生活習慣病 2016; 46(7): 862-6.

III. 学会発表

- 1) Toyoda C, Umehara T, Matsuno H, Oka H. (Poster) Dual hit theory is right?: olfactory dysfunction and digestive dysfunction are dissociated in de novo Parkinson's disease. NMDPD 2016 (11th International Congress on Non-Motor Dysfunction in Parkinson's disease and Related Disorders). Ljubljana, Oct.
- 2) Toyoda C, Umehara T, Nakahara A, Matsuno H, Oka H. (Poster) Olfactory dysfunction and autonomic symptoms based on questionnaires in de novo Parkinson's disease. The 13th International Conferenc on

Alzheimer's and Parkinson's Disease. Vienne, Mar.

- 3) Kono Y, Wakabayashi T, Kobayashi M, Ohashi T, Eto Y, Ida H, Iguchi Y. (Poster) Cerebral microbeeds in Fabry Disease are stabilized by long-term enzyme replacement therapy. ESC 2016 (25th Europe Stroke Conference). Venice, May.
- 4) Mitsumura H, Arai A, Sakai K, Terasawa Y, Kubota J, Iguchi Y. (Poster) Comparative study between novel probe and transcranial Doppler for diagnosis of patent foramen ovale. ESNCH 2016 (21st Meeting of the European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics). Budapest, May.
- 5) Mitsumura H, Arai A, Komatsu T, Sakuta K, Sakai K, Terasawa Y, Kubota J, Iguchi Y. (Poster) Novel probe attached to the cervix can evaluate right-to-left shunt more precisely than transcranial Doppler. International Stroke Conference 2017. Houston, Feb.
- 6) Yogo M, Morita M, Suzuki M. (Poster) Survey of prodromal symptoms of Parkinson's disease in Japan. 20th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. Berlin, June.
- 7) Sakuta K, Iguchi Y, Sato T, Sakai K, Terasawa Y, Mitsumura H. (Poster) Chronic kidney disease is independently associated with subacute recurrent ischemic stroke in patients with atrial fibrillation. ESOC 2016 (The 2nd European Stroke Organization Conference 2016). Barcelona, May.
- 8) Sakuta K, Yuki I, Ishibashi T, Kaku S, Nishimura K, Sasaki Y, Murayama Y. (Poster) Peri-operative Dual Antiplatelet Therapy for the Coil Embolization of Unruptured Brain Aneurysms: The efficacy and the side effect. International Stroke Conference 2017. Houston, Feb.
- 9) 井口保之. (ホットトピックス 07: 塞栓源不明の脳塞栓症) 攻めの塞栓源検索 ESUS から Embolic Stroke of Ascertained Source (ESAS) へ. 第 57 回日本神経学会学術大会. 神戸, 5 月.
- 10) 井口保之. (シンポジウム 5: 脳塞栓症の診断と塞栓源の検索に関する意見交換) 塞栓源不明脳梗塞の征圧. 第 3 回日本心臓血管脳卒中学会学術集会. 東京, 6 月.
- 11) Iguchi Y. (Symposium 27) Silent atrial fibrillation: diagnosis, therapy and prognosis. 第 63 回日本不整脈心電学会学術大会. 札幌, 7 月.
- 12) 井口保之. (シンポジウム 8: 脳卒中における診療連携の課題) Prehospital stroke management の展望. 第 34 回日本神経治療学会総会. 米子, 11 月.
- 13) 長谷川節, 西村智子, 忍澤千津子, 谷口 洋. (一般口演: 第 7 群「症例-1」) 急性発症の嚥下障害で背部痛を伴う場合は破傷風を考慮すべきである. 第 40

- 回日本嚥下医学会総会ならびに学術集会, 東京, 2月.
- 14) 森田昌代, 余郷麻希子, 大本周作, 橋本昌也, 吉岡雅之, 川崎敬一, 稲葉 敏, 浅野次義, 鈴木正彦. (ポスター: 認知症(認知症疾患医療センター・取り組み) Pj-010-7) 葛飾区における認知症診療ネットワークの取り組み(第2報). 第57回日本神経学会学術大会, 神戸, 5月.
- 15) 谷口 洋, 宮川晋治, 須田真千子, 小野内健司, 下山 隆, 佐藤文哉. (ポスター: MG(臨床研究) Pj-022-5) 重症筋無力症における深在性真菌症の合併についての検討. 第57回日本神経学会学術大会, 神戸, 5月.
- 16) 河野 優, 森田昌代. (ポスター: 末梢神経障害(その他2) Pj073-4) サルコイドニューロパシーにおける血清 ACE と可溶性 IL-2 受容体の臨床意義に関する検討. 第57回日本神経学会学術大会, 神戸, 5月.
- 17) Umehara T, Atsuo Nakahara, Matsuno H, Toyoda C, Oka H. (ポスター: PD (Autonomic disturbance/dysphagia) Pe-028-5) Predictors of postprandial hypotension in elderly Parkinson's disease. 第57回日本神経学会総会, 神戸, 5月.
- 18) 宮川晋治, 須田真千子, 谷口 洋. (ポスター: PD (嚥下障害) Pj-122-1) パーキンソン病およびレビー小体型認知症における嚥下障害の検討. 第57回日本神経学会学術大会, 神戸, 5月.
- 19) 小松鉄平, 作田健一, 坂井健一郎, 寺澤由佳, 大本周作, 三村秀毅, 豊田千純子, 井口保之. (一般口演 107 (卒中 O-107): 潜因性担瘤脳梗塞 III 4 卒中 O-107-6) 塞栓源不明脳塞栓症における頸動脈分岐部ブランクサイズの検討. 第42回日本脳卒中学会学術集会, 大阪, 3月.
- 20) Matsuno H, Umehara J, Toyoda C, Oka N. (一般口演: PD (Clinical research 1) O-04-4) Depression is associated with abnormal nocturnal blood pressure fall in de novo Parkinson's disease. 第57回日本神経学会学術大会, 神戸, 5月.
- 血診療読本. 東京: 中外医学社, 2016. p.48-60.
- 4) 小松鉄平, 井口保之. 第3章: SCU で診る重大疾患と他の病態 (6) 一過性脳虚血発作 (TIA) の緊急性. 豊田一則 (国立循環器病研究センター) 編著. SCU グリーンノート. 東京: 中外医学社, 2016. p.186-92.

V. その他

- 1) 井口保之. 超急性期脳梗塞に対応する診療体制構築. 日本医師会生涯教育講座. 東京, 9月.
- 2) 岡 尚省. パーキンソン病の自律神経機能障害. パーキンソン病を考える会. 東京, 6月.
- 3) 森田昌代. 開業医のためのかかりつけ医療講座: 第5回 認知症ケア. Clinic bamboo 2016: 422: 57-63
- 4) 豊田千純子. 早期パーキンソン病患者の治療のアプローチ-QOL を考えた運動・非運動症状への対応-. Tokyo PD Club. 東京, 9月.
- 5) 河野 優. ファブリー病における脳梗塞の特徴. 第12回日本ファブリー病フォーラム. 東京, 7月.

IV. 著 書

- 1) Oka H. Heart rate variability and neurological disorders. In: Iwase S (Aichi Med Univ), Hayano J (Nagoya City Univ), Orimo S (Kanto Central Hosp), eds. Clinical Assessment of the Autonomic nervous System. Tokyo: Springer Japan, 2016. p.179-97.
- 2) 鈴木正彦, 川崎敬一. 認知症・パーキンソン症候群臨床と画像との対応: MRI・SPECT を中心に. 東京: 金原出版, 2016.
- 3) 三村秀毅, 井口保之. 第1章: 脳出血診療 4. 脳出血の局在と症候学. 豊田一則¹⁾, 高橋 淳¹⁾ (国立循環器病研究センター) 編著. 脳出血・くも膜下出