

the fifties. Internal Med 2006; 45(8) : 515-7.

- 2) Okamoto T, Yanaga K, Kakutani H, Tajiri H. The type of intervention on the sphincter of Oddi is also an important risk factor of cholangitis after metallic biliary stent placement. Gastrointest Endosc 2006; 64(5) : 844-5.
- 3) 小田 彩, 石川智久, 齋藤勝也, 鳥巢勇一, 石井宏則, 高橋宏樹, 穂苅厚史, 小池和彦, 鳥居 明, 銭谷幹男, 田尻久雄. メシル酸イマチニブによる治療経過が内視鏡的に観察された十二指腸 GIST の 1 例. Gastroenterol Endosc 2006; 48(5) : 1116-21.
- 4) 山根建樹, 内山 幹, 中村 眞, 石井隆幸, 畔田浩明, 畑 太悟, 小井戸薫雄, 加藤智弘, 藤瀬清隆, 田尻久雄. 圧排により胆管の著明な屈曲をきたした肝外門脈瘤の 1 例. 日消誌 2006; 103(9) : 1067-72.
- 5) 内山 幹, 中村 眞, 月永真太郎, 小井戸薫雄, 山根建樹, 藤瀬清隆, 良元和久, 石井隆幸, 大村光浩, 山口 裕, 田尻久雄. 肺癌治療切除 8 年後に腹膜播種および小腸転移により広汎な回腸狭窄を呈した 1 例. 日消誌 2007; 104(3) : 381-7.

神 経 内 科

| | |
|-----------|-------|
| 教授: 井上 聖啓 | 脊髄 |
| 教授: 持尾聰一郎 | 自律神経 |
| 助教授: 岡 尚省 | 自律神経 |
| 助教授: 栗田 正 | 神経生理 |
| 講師: 松井 和隆 | 神経病理 |
| 講師: 佐藤 浩則 | 神経免疫 |
| 講師: 鈴木 正彦 | 神経核医学 |

研究概要

I. 臨床研究

1. 運動失調に関する研究

脊髄小脳変性症 (SCD) において, 経口治療薬の taltirelin の有用性に関して検討した。以前から開発し解析を行ってきた小脳性運動失調を定量的に評価できる圧センサー内蔵の指 tapping 検査法を用いて評価した。

2. 自律神経機能障害に関する研究

パーキンソン病 (PD) を始めとする Lewy 小体病 (LBD) では自律神経機能障害を合併する。心臓交感神経機能を反映する ^{123}I -MIBG 心筋シンチグラフィと血行力学的自律神経機能検査法である Valsalva 試験により LBD の心血管系自律神経機能障害の臨床的評価を行った。PD としばしば鑑別が困難な多系統萎縮症の鑑別に ^{123}I -MIBG 心筋シンチグラフィと血行力学的自律神経機能検査が有用か否かも検討を行った。

3. 痴呆性疾患における視覚情報処理機能の神経生理学的研究

相貌刺激を用いた視覚性事象関連電位を用いて, レビー小体型痴呆 (DLB), アルツハイマー病 (AD) や幻視を伴う PD 患者の視覚情報処理機能と幻視との関係を検討した。

4. 糖尿病性神経障害に関する研究

新たに開発した足部の感覚障害に関する診察法と末梢神経伝導検査を用いて糖尿病患者の神経障害の早期発見に関する指標を検討した。

5. 神経免疫学に関する研究

多発性硬化症 (MS) は, 時間的空間的多発をみる中枢神経障害である。一方, シェーグレン症候群 (SS) の中枢神経障害も時間的空間的多発を認めることがあり, その異同は不明である。神経障害を呈する SS では乾燥症状を伴わない事が多く診断が困難である。MS と診断されている症例において, 眼および口腔内乾燥症状, 抗 Ro/SS-A, La/SS-B 抗体,

抗核抗体、血清 IgG 値、Schirmer テスト、ガムテスト、唾液腺シンチグラフィ、さらに小唾液腺生検など、SS の診断基準をみたす症例の頻度と臨床的特徴を評価した。

6. 嚥下機構に関する研究

内視鏡による探触子を用いた咽喉頭感覚検査の開発を試みた。嚥下の運動機能に関する報告は多いが、感覚の関与に関するものは少ない。その理由は簡便で客観的な咽喉頭の感覚検査法が確立していないことである。今回、先端にナイロン糸がついた探触子を内視鏡の内口から挿入して、咽喉頭に接触させることで感覚を評価する方法を開発した。

7. 脳血管障害に関する研究

脳梗塞患者における血小板由来マイクロパーティクル (PDMP) の有用性に関する研究を行った。PDMP は既存の血液凝固マーカーである β -TG、PF-4 に比べてばらつきが小さく、今後血小板活性化状態をモニターする検査として容易に施行でき安定した結果を得られる手段である。

脳梗塞患者において頸動脈エコーと経頭蓋超音波検査を用いて血管評価を行った。評価項目として、頭蓋内血管の描出率、MRA 所見との対比、頭蓋外血管と頭蓋内血管の循環動態の関係などについて解析を行った。また、機能的な動脈硬化性変化を捉えることが可能な超音波診断装置を用いて、健常成人と脳梗塞患者の検査を行い動脈硬化パラメータと脳梗塞の発症の関連を検討した。

8. 神経核医学的検討

脳血流 SPECT 検査データを画像解析ソフトである iNEUROSTAT+ を用いて検討した。また、 ^{123}I -MIBG 心筋シンチグラフィを用いた臨床研究も進めている。positron emission tomography (PET) は解像度に優れ、神経変性疾患の病態評価に有用である。東京都老人総合研究所ポジトロン医学研究施設において、PET を用いて多系統萎縮 (MSA) における黒質線条体系の機能障害機序および Lewy 小体病 (LBD) における部位別の代謝機能障害について検討を行った。また、筑波大学との共同研究として、MPTP 投与パーキンソン病モデルマウスを用いた MIBG 集積低下の機序に関する基礎的な研究を推進している。

9. 神経病理学的研究

Lewy 小体病 (LBD) において嗅球の神経病理学的検討を行った。嗅覚は LBD の初期症状として重視されているが、嗅球の神経病理学的検討は少ない。高齢者総合救急病院連続剖検 270 例について抗リン酸化 α シヌクレイン抗体免疫染色により LB 関連

α シヌクレインノパチー (LBAS) の有無を評価し、嗅球病変の位置づけを試みた。

II. 基礎的研究

1. 運動神経細胞の選択的脆弱性に関する分子細胞機構の解明

筋萎縮性硬化症 (ALS) における運動神経細胞 (MNs) の選択的脆弱性に関して、ミトコンドリア機能障害、低酸素などの代謝ストレスが関与する可能性が示唆されている。しかし、なぜ MNs のみが選択的に障害されるのか、その分子機構は未解明である。今回、運動神経細胞の選択的脆弱性の分子細胞機構解明を目的とした。若年ラットの急性脳幹スライスを作成し、パッチクランプ法により運動神経細胞 (MNs) に電極を置き、代謝性ストレス負荷時の電気生理学的応答を評価した。

2. ラットの延髄孤束核における神経回路の解析

尾側部孤束核 (cNTS) は循環・呼吸・消化に関する内臓知覚情報を処理する。さらに、ラットの cNTS に小型と大型神経細胞の 2 つの細胞集団が存在し、生後発達で単一細胞レベルのグルタミン酸と GABA シナプス後電流パターンが変化することが知られている。そこで、GABA シナプスの生後変化について検討した。生後 2 週以降に小型神経細胞上の軸索細胞型 GABA シナプスが著減することが判明した。また、血圧・心拍数の変化から、グルタミン酸受容体活性ブロックで成熟期でも軸索細胞型 GABA シナプスが残存し、圧受容器反射が亢進することが明らかとなった。これらの微細構造変化は活動依存性と推測され、cNTS を幼若型から成熟型に移行させる神経回路再構築の一端である。

「点検・評価」

脊髄小脳変性症 (SCD) に対する taltirelin は、指 tapping を用いた検査法により、4 年を経過しても運動失調の程度は不変であり有用であることが示唆された。 ^{123}I -MIBG 心筋シンチグラフィと Val-salva 試験による自律神経機能検査法では、PD では未治療の初期から ^{123}I -MIBG 心筋シンチグラフィで異常を示し、また多系統萎縮症との鑑別にも有用であることが示された。相貌刺激を用いた視覚性事象関連電位では視覚情報処理機能と視視との関係を検討し国際学会のシンポジウムに採択された。足部の感覚障害に関する診察法と末梢神経伝導検査では、足趾の触覚、振動覚の診察と足底、足背の神経伝導検査が糖尿病性神経障害の早期発見に有用であることが判明した。多発性硬化症 (MS) と

シェーグレン症候群 (SS) の関連に関する研究は日本神経学会総会で報告された。内視鏡による探触子を用いた咽喉頭感覚検査では、健常な若年者および高齢者においても喉頭蓋では全例で同検査法が可能であった。披裂部では内視鏡が周囲に接触するなどして検査できない例を少数認めた。高齢者は若年者に比べて感覚が低下している傾向があったが、複数回施行した症例ではやや再現性が低く、麻酔法や探触子の工夫が必要と思われた。今後は嚥下障害の症例に同検査法を応用していくことを検討している。脳梗塞患者において頸動脈エコーと経頭蓋超音波検査を用いて血管評価に関する研究は国際学会で報告された。PET を用いた研究では、MSA では、黒質線条体ドーパミン機能は病態進行に伴い節前、節後機能がともに低下し、両者に強い相関関係を認めることが示された。LBD の PET 所見は後頭葉代謝低下が特徴的で幻視と関係すると言われているが、後頭葉の代謝低下が辺縁系、中脳、尾状核などの遠隔部位の機能亢進と関連していることが示された。これらの成果は国際学会で報告された。LBD の嗅球の神経病理学的検討では、嗅球の LBAS は早期より出現し中枢神経系で最初に LB が出現する部位のひとつであることが確認された。この成果も国際学会で発表された。運動神経細胞の選択的脆弱性に関する分子細胞機構の研究も国際学会で発表され、また、孤束核に関する研究は欧文誌に掲載された。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Yoshioka M, Okada T, Inoue K, Kawai Y. Pattern differentiation of excitatory and inhibitory synaptic inputs on distinct neuronal types in the rat caudal nucleus of the tractus solitarius. *Neurosci Res* 2006; 55: 300-15.
- 2) Yoshioka M, Tashiro Y, Inoue K, Kawai Y. Postnatal development of GABAergic axon terminals in the rat nucleus of tractus solitarius. *Brain Res* 2006; 1107: 111-20.
- 3) Oka H, Mochio S, Yoshioka M, Morita M, Onouchi K, Inoue K. Cardiovascular dysautonomia in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Acta Neurol Scand* 2006; 113: 221-7.
- 4) Oka H, Mochio S, Onouchi K, Morita M, Yoshioka M, Inoue K. Cardiovascular autonomic dysfunction in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2006; 241: 59-65.
- 5) Oka H, Mochio S, Morita M, Onouchi K, Yoshioka M, Inoue K. Visual hallucination and cardiovascular autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 2006; 117: S296-7.
- 6) Hayashi Y, Kawazoe Y, Sakamoto T, Ojima M, Wang W, Takazawa T, Miyazawa D, Ohya W, Funakoshi H, Nakamura T, Watabe K. Adenoviral gene transfer of hepatocyte growth factor prevents death of injured adult motoneurons after peripheral nerve avulsion. *Brain Res* 2006; 1111: 187-95.
- 7) Suzuki M, Hashimoto M, Ito Y, Ogi S, Oka H, Kurita A, Honda H, Matsui K, Kawaguchi S, Inoue K. Clinical utility of ¹²³I-metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy in cases of idiopathic Parkinson's disease, autosomal recessive juvenile parkinsonism, multiple system atrophy, and dementia with Lewy bodies. *未病と抗老化* 2007; 16: 110-4.
- 8) 谷口 洋, 藤島一郎¹⁾, 高橋博達¹⁾, 大野 綾¹⁾, 黒田百合¹⁾, 関 敦郎¹⁾(¹聖隷三方原病院). 輪状咽喉筋切除術が無効で喉頭挙上術の追加により経口摂取が可能となったワレンベルグ症候群による嚥下障害の一例. *日摂食嚥下リハ会誌* 2006; 10(1): 72-6.
- 9) 谷口 洋, 藤島一郎¹⁾, 大野友久¹⁾(¹聖隷三方原病院). 内視鏡による探触子を用いた咽喉頭感覚の検査法の開発. *耳鼻と臨* 2006; 52(補4): S256-62.
- 10) 谷口 洋, 久富 護, 関根 威, 松井和隆, 長友真理子, 井上聖啓. 耳介擦過液の PCR 法が診断に有効であった zoster sine herpete による舌咽迷走神経麻痺の 1 例. *臨神経* 2006; 46(9): 668-70.
- 11) 谷口 洋, 藤島一郎¹⁾, 大野友久¹⁾, 高橋博達¹⁾, 大野 綾¹⁾, 黒田百合¹⁾(¹聖隷三方原病院). ワレンベルグ症候群における食塊の下咽頭への送り込み側と食道入口部の通過側の検討. *日摂食嚥下リハ会誌* 2006; 10(3): 249-56.
- 12) 大本周作, 佐藤浩則, 栗田 正, 井上聖啓. 指腹に感覚障害を呈した高位頸髄脊髄炎の 3 症例. *臨神経* 2006; 46(5): 328-31.
- 13) 栗田 正, 高木 聡, 仙石鎌平, 坂本 剛, 井上聖啓, 片山 晃. 神経救急医療における神経生理学的検査の現状と有用性—当院における調査から— . *日神救急会誌* 2006; 19: 8-10.
- 14) 大本周作, 佐藤浩則, 栗田 正, 井上聖啓. 指腹に感覚障害を呈した高位頸髄脊髄炎の 3 症例. *臨神経* 2006; 46: 328-31.
- 15) 平井利明, 鈴木正彦, 栗田 正, 井上聖啓. Friedreich ataxia の 19 歳男性例における神経学的症候と、神経生理学検査所見、腓腹神経生検所見. *臨神経* 2006; 46: 85-90.

- 16) 平井利明, 鈴木正彦, 栗田 正, 井上聖啓. Friedreich ataxia の19歳男性例における神経学的症候と, 神経生理学検査所見, 腓腹神経生検所見. 臨神経 2006; 46: 485-90.
- 17) 村上善勇, 豊田千純子, 磯部建夫, 持尾聰一郎. Blink Reflex の経過から介在ニューロン障害が示唆されたギラン・バレー症候群の妊娠35週29歳例. 末梢神経 2007; 17(2): 267-9.

II. 総 説

- 1) 鈴木正彦. Parkinsonism の早期鑑別診断における MIBG 心筋シンチグラフィの有用性. 神経内科 2006; 64: 593-6.
- 2) 岡 尚省. ¹²³I-MIBG 心筋シンチグラフィと自律神経機能検査. 神経内科 2006; 64: 597-603.
- 3) 岡 尚省. 障害から見た臨床神経生理検査の組み立て方—自律神経機能障害 (1)—. J Clin Rehabil 2006; 15(12): 1172-6.

III. 学会発表

- 1) 谷口 洋, 井上聖啓, 楠 進 (近畿大学). 健康成人における食塊の嚥下前咽頭流入とその感覚認識. 第30回日本嚥下医学会総会. 東京, 2月.
- 2) Kurita A. Neurophysiological approach to visual hallucinations in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia. 14th International Pharmacology-EEG Society Symposium. Awaji, Sept.
- 3) Suzuki M, Hashimoto M, Mishina M, Kawasaki K, Inoue K, Ishii K. Imaging of the dopaminergic system in Lewy body disease with PET. 10th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. Kyoto, Oct. [Mov Disord 2006; 21: S625]
- 4) Hashimoto M, Kawasaki K, Suzuki M, Inoue K, Mitani K, Kanemaru K, Murayama S, Oda K, Kimura Y, Ishiwata K, Ishii K. (Program No 469. 8) Intracerebral functional connectivity associated with occipital hypometabolism in dementia with Lewy bodies. Society for Neuroscience 36th Annual Meeting. Atlanta, Nov.
- 5) Mitsumura H, Inoue K, Furuhashi H. Hemodynamic relationship between extracranial internal carotid artery and middle cerebral artery in cerebral infarction by ultrasound. 11th Meeting of the European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics. Dusseldorf, May. [Cerebrovasc Dis 2006; 21(suppl 3): 48]
- 6) 佐藤浩則, 坂本 剛, 大本周作, 井上聖啓. 多発性

硬化症で観察された口唇生検異常—潜在性シェーグレン症候群の検討—. 第47回日本神経学会総会. 東京, 5月. [臨神経 2006; 46(12): 985]

- 7) Oka H, Mochio S, Morita M, Onouchi K, Yoshio-ka M, Inoue K. Visual hallucination and cardiovascular autonomic dysfunction in Parkinson's disease. 26th International Congress of Clinical Neurophysiology. Edinburgh, Sept.
- 8) 磯部建夫, 山田崇之, 村上善勇, 豊田千純子, 持尾聰一郎. 抗GQ1b抗体を認めた急性自律性感覚性運動性ニューロパチーの38歳男性例. 第179回日本神経学会関東地方会. 東京, 11月.
- 9) 坂本 剛, 佐藤浩則, 大本周作, 井上聖啓. 乾燥症候群を認めない単相性脊髄炎におけるシェーグレン症候群の検討. 第47回日本神経学会総会. 東京, 5月. [臨神経 2006; 46(12): 1136]
- 10) 小澤律子, 谷口 洋, 小野内健司, 松井和隆. 随意的な眼球運動障害を伴った Foix-Chavany-Marie 症候群の64歳女性例. 第178回日本神経学会関東地方会. 東京, 9月.
- 11) 豊田千純子, 村上善勇, 橋本昌也, 持尾聰一郎. 頸髄病変が急速に進行し, 各種の治療に抵抗性を示した多発性硬化症の23歳男性例. 第24回日本神経治療学会総会. 横浜, 7月. [神経治療学 2006; 23(3): 321]
- 12) 佐藤浩則, 井上聖啓. シェーグレン症候群の神経発症—多発性硬化症患者で観察されるシェーグレン症候群の検討—. 第17回日本リウマチ学会関東支部学術集会. 東京, 12月.

IV. 著 書

- 1) 栗田 正. 多巣性運動ニューロパチーの治療は, 岡本幸市, 棚橋紀夫, 水澤英洋編. EBM 神経疾患の治療 2007-2008. 東京: 中外医学社, 2007. p. 349-51.