

胞癌の1例. 肝臓 2010; 51(1): 21-7.

- 2) 木下晃吉, 板垣宗徳, 青木孝彦, 松平 浩, 石黒晴哉, 二上敏樹, 上竹慎一郎, 瀧川真吾, 瀬嵐康之, 小池和彦, 穂苅厚史, 石川智久, 高橋宏樹, 銭谷幹男, 田尻久雄, 尾高真. 肝移植後, 再発性C型肝炎に対する interferon, ribavirin 加療中に, 肺, 縦隔リンパ節結核を発症した1例. 肝臓 2009; 50(9): 520-6.
- 3) 会澤亮一, 高倉一樹, 久保恭仁, 吉澤 海, 北原拓也, 安部 宏, 松岡美佳, 相澤良夫, 田尻久雄. carboplatin (CBDCA), etoposide (VP-16) による化学療法と放射線療法の併用が奏効した原発性食道小細胞癌の1例. 日消誌 2009; 106(9): 1334-42.
- 4) 板垣宗徳, 加藤智弘, 有廣誠二, 田尻久雄. 【消化器診療 示唆に富む症例】小腸病変を伴う潰瘍性大腸炎の1症例. 消臨 2009; 12(4): 397-8.
- 5) 二上敏樹, 貞岡俊一, 中尾 裕, 高木一郎, 田尻久雄. Percutaneous transluminal angioplasty (PTA) が奏功したIV型 Budd-Chiari 症候群の1例. 日消誌 2009; 106(8): 1202-11.

神 経 内 科

教授: 持尾聰一郎	自律神経
准教授: 岡 尚省	自律神経
准教授: 栗田 正	神経生理
講師: 松井 和隆	脳血管障害
講師: 鈴木 正彦	神経核医学

教育・研究概要

I. 変性疾患

1. Parkinson 病 (PD) における性機能低下に関する検討

PD ではしばしば性欲減退がみられ, うつ状態や自律神経障害と関連があるとされている。PD 患者 52 名で BDI-II (Beck Depression Inventory Second Edition) を用いて抑うつの程度を調べ, 性欲減退の項目との関係のみた。さらに心電図 R-R 間隔変動係数を用いて自律神経機能と性欲減退との関係のみた。

2. PD の嗅覚障害に関する検討

PD の非運動症状の一つとして嗅覚障害が注目されており, PD の早期診断に有用とされている。PD の剖検脳を用いたこれまでの研究で, PD では病期が進行すると肉眼的にも嗅球が萎縮することを発表した。PD 患者の嗅球の体積を頭部 MRI で測定し, 各病期における嗅覚テストの結果と比較検討した。

3. PD の易疲労性に関する検討

PD 患者 81 名で Parkinson Fatigue Scale (PFS-16), Mini-Mental State Examination (MMSE), Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), Parkinson's Disease Sleep Scale (PDSS), Parkinson's Disease Questionnaire-39 (PDQ-39), Beck Depression Inventory (BDI-II), [¹²³I] MIBG 心筋シンチグラフィーを評価した。PD の易疲労性への影響因子を検討するため, PFS-16 とその他の因子の関連について重回帰分析を行った。

4. 神経変性疾患の自律神経機能障害の検討

心臓交感神経機能を反映する [¹²³I] MIBG 心筋シンチグラフィーと血行力学的自律神経機能検査法である Valsalva 試験により PD の心血管系自律神経機能障害の研究を行った。起立性低血圧のない未治療の初期から [¹²³I] MIBG 心筋シンチグラフィーで異常を示し, また心血管系の自律神経機能障害も認めることを明らかにした。また, PD の嗅覚障害について, 嗅覚検査法 (OSIT-J) を用いて評価し, 他の自律神経機能障害との関連について検討した。

さらに、病初期のPDや多系統萎縮症における起立性低血圧について、Head up tilt 検査 (HUT) と血中の各種ホルモン動態の測定により、その相違について検討した。

5. 認知症を伴う Parkinson 病 (PDD), Lewy 小体型認知症 (DLB) における幻視と視覚情報処理機能の関係に関する神経生理学的検討

相貌刺激による視覚性事象関連電位と聴覚性事象関連電位を用いて PDD, DLB の視覚情報処理機能と幻視の関係を検討した。

6. 神経変性疾患の神経核医学検査による検討

これまで空間分解能の低い脳 SPECT 画像の topographical な変化は同定が困難であったが、MRI と融合させることでこの問題を解決可能となった。Parkinson 症候群や認知症疾患において、脳 MRI と IMP-SPECT 合成画像の有用性について検討した。

[¹²³I] MIBG 心筋シンチグラフィは PD の鑑別診断法として確立しているが、スティック型嗅覚同定能力検査法 (OSIT-J) との相関関係を検討した。

Alzheimer 病 (AD) の診断にアミロイド PET の有用性が注目されている。2種の PET アミロイドプローブ [¹¹C] PIB, [¹¹C] BF227 の AD 脳における集積の特徴を比較検討した。

7. ビタミン D サプリメントによる PD 臨床症状の検討

近年の研究により、黒質にはビタミン D 活性化酵素とその反応性タンパクが豊富に存在することが確認された。このことはビタミン D が黒質において重要な役割を演じている可能性を示唆する。ビタミン D の投与により PD の臨床症状が変化するか否か、2重盲検ランダム化プラセボ試験を行う。

II. 脳血管障害

1. 脳梗塞における神経超音波を用いた臨床研究
組織プラスミノゲンアクチベーター (t-PA) 投与による早期血流再開通が神経予後の改善に繋がることは多くの臨床研究で証明されているが、t-PA 投与中や直後の時点での早期再開通を超音波で確認している研究は日本では少ない。t-PA 静注療法の適応を満たす発症3時間以内の超急性期脳梗塞患者において、経頭蓋超音波で閉塞血管を特定し (ウインドウ不良例では頭蓋外の血管)、t-PA 投与後15分毎に残存血流をモニタリングし再開通の有無を評価した。

2. 頭蓋内外動脈解離患者の皮膚膠原線維超微形態異常に関する検討

頭頸部動脈解離は、欧米では頭蓋内内頸動脈に多く見られる一方、日本では頭蓋外椎骨動脈での発症が多いとされている。欧米人の頭蓋内動脈解離患者の皮膚膠原線維を電子顕微鏡で検索した結果、形態異常を示すことが知られている。皮膚生検を実施した例は、頭蓋外動脈解離患者6例、頭蓋内動脈解離患者1例であり、症例を蓄積している。

III. 末梢神経障害

1. 糖尿病神経障害の早期発見に関する研究

糖尿病性ポリニューロパチー (DPN) では末梢神経の最遠位部である足部から障害が始まる。本年度は足部に感覚症状のない糖尿病患者において足部の診察と神経伝導検査を実施し、潜在性の神経障害を検討した。この結果、2項目以上の異常を34%の患者に認め、DPNは自覚症状の無い時期から出現することが確認された。

2. 表皮内神経 (IENF) の超微形態の研究

ヒトの表皮内神経 (IENF) へのアプローチは PGP9.5 抗体による免疫学的手法が主体であるが、超微形態の特徴はこれまで十分に知られていない。本研究では IENF を PGP9.5 抗体を用いた免疫学的手法と超微形態的の両面から検討する。

3. Zoster sine herpete (ZSH) による迷走神経麻痺の検討

ZSHは皮疹を伴わない水痘帯状疱疹ウイルス (VZV) による末梢神経障害だが、皮疹を欠くために診断がしばしば困難である。ZSHにより迷走神経麻痺を呈した症例の臨床症状および診断法について検討した。

IV. 基礎研究

1. 舌下神経運動ニューロン活動におけるモノカルボン酸輸送の役割

現在までの実験にて、ラットの舌下神経運動ニューロンでは、代謝ストレスにより、グリシン放出が誘導され、その結果 NMDA 受容体活性が高まることを証明した。筋萎縮性側索硬化症 (ALS) は運動ニューロン選択的な疾患とされているが、徐々にグリア細胞が疾患の病因として重要な役割を演じている報告も増えてきている。アストロサイトの重要な役割の一つが、活動維持に多量の ATP を必要とするニューロンに対して、エネルギー源を供給することである。ニューロンはグルコースだけでなく、ラクテートも ATP 産生の器質として使用すること

が出来る。しかし、ラクテートの選択的トランスポーターであるモノカルボン酸トランスポーター (MCT) の運動ニューロンでの役割は未だ解明されていない。若年ラットの脳幹スライスのエネルギー遮断に弱い舌下神経ニューロンで膜電流を記録し、MCT の阻害薬である CHCA の効果を検証した。

2. Paired immunoglobulin-like receptor B (PirB)

欠損マウスにおける大脳皮質損傷後の中枢神経の可塑的变化と運動機能回復に関する検討
中枢神経損傷後に運動機能が回復しにくい原因の一つとしてミエリン由来の軸索再生阻害蛋白の存在がある。そのレセプターの一つである PirB の欠損マウスを用いて、大脳損傷後の運動機能回復、軸索の可塑性について評価した。

【点検・評価】

PD 患者における性欲、うつ状態、易疲労性、嗅覚障害などの非運動性症候に着目した。PD では性欲減退の程度が重症な程、抑うつや自律神経障害が強いことが明らかになった。また Quality of life の低下やうつ傾向は Parkinson 病の易疲労性に影響していた。

PD の嗅球における病理所見について学会発表し、高い評価を得た。他の Parkinson 病関連疾患においては病期が進んでも嗅球は萎縮しない傾向にあることが判明しており、画像検査や嗅覚テストなど簡便な手法による嗅覚障害の評価は、PD の鑑別診断に有用であることが示唆された。

神経変性疾患では HUT において起立性低血圧が明確でない病初期においても、ホルモン動態に異常を認めていた。また、PD と多系統萎縮症では、HUT でホルモン動態が異なっていた。生活の質を決定する起立性低血圧の有無を早期より予測することで、予後の把握に寄与するものと考えられた。

幻視を伴う PDD, DLB 患者では知的機能が同程度の Alzheimer 病 (AD) 患者に比べ有意に視覚性事象関連電位の潜時が延長している半面、聴覚性事象関連電位潜時はいずれの群も同等であった。このことから、視覚情報処理機能の選択的な障害と幻視には関連があり、この障害は側頭葉における顔の情報処理の最初の段階から始まることが示唆された。

神経変性疾患脳 MRI と SPECT の fusion 画像の臨床応用ならば PD 神経症状に対するビタミン D 二重盲検ランダム化プラセボ比較臨床試験は順調に登録患者数が増加し、今後さらに推進していく方針である。

AD 脳における [¹¹C] PIB, [¹¹C] BF227 の集積は、

感度だけではなく質的にも異なった。両剤の集積の意義は同一ではないと考えられた。

脳梗塞の神経超音波による研究では、t-PA 投与中に超音波検査を施行し得た 6 例中 3 例が経頭蓋超音波で頭蓋内血流が測定可能であった。1 例で中大脳動脈 (MCA) 水平部遠位部閉塞、1 例で右椎骨動脈遠位部閉塞と診断され、t-PA 投与により再開通所見が得られた。側頭骨での観察が不良な 3 例中 1 例でも、MCA 水平部近位部閉塞の再開通所見を同側の内頸動脈で捉えられた。経時的な経頭蓋・頸動脈超音波モニタリングは、ベッドサイドで t-PA 投与による再開通現象を捉えるのに有用と考えられた。

頭蓋内外頸部動脈解離患者における皮膚膠原線維超微形態の検討は、自然軽快することが多いために病理学的アプローチの機会に乏しい頭頸部動脈解離の発症成因を解明する糸口になりうると思われる。更なる症例の蓄積を試みたい。

糖尿病神経障害の早期発見に関する研究の成果は日本臨床神経生理学会で発表し、また糖尿病学の進歩に総説として報告した。DPN の早期発見に関する検討は過去に多くあるが、足部の診察と神経伝導検査を組み合わせる検討したものは極めて少なく貴重な報告である。

ZSH による迷走神経麻痺例では耳介擦過液での PCR 法による VZV DNA 検出が有用である可能性が示唆された。

舌下神経運動ニューロン活動におけるモノカルボン酸輸送の役割の検討において、CHCA は放出確率および保持電流の有意な変化を伴わずに、興奮性シナプス後電流の振幅を減少させた。抑制性シナプス後電流には影響を与えなかった。一方、グルコース除去及び、ミトコンドリアでの ATP 産生を阻害する NaCN の投与では、興奮性シナプス後電流の変化は同様に認めたが、それに加え、ニューロンの脱分極を示す、保持電流の著明な内向きのシフトを認めた。このことから、MCT を介するエネルギーは局所的にシナプスにおいてその活動を維持するために使用されている可能性が示唆された。今後も ALS モデルマウスを使用し、病的な状況における運動神経細胞の分子機構を究明していきたい。

PirB 欠損マウスでは野生型に比し大脳損傷後の運動機能回復、および組織学的変化に有意な差はみられなかった。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Kurita A, Murakami M, Takagi S, Matsushima M, Suzuki M. Visual hallucinations and altered visual information processing in Parkinson disease and Dementia with Lewy bodies. *Mov Disord* 2010; 25(2): 167-71.
- 2) Kono Y, Itoh Y. Diffusion-weighted imaging of encephalopathy related to idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Clin Neurol Neurosurg* 2009; 111(6): 551-3.
- 3) Fukumitsu N, Suzuki M, Fukuda T, Kiyono Y. Multipoint analysis of reduced ¹²⁵I-meta-iodobenzylguanidine uptake and norepinephrine turnover in the hearts of mice with MPTP-induced parkinsonism. *Nucl Med Biol* 2009; 36(6): 623-9.
- 4) Miyamoto T, Orimo S, Miyamoto M, Hirata K, Adachi T, Hattori R, Suzuki M, Ishii K. Follow-up PET studies in case of idiopathic REM sleep behavior disorder. *Sleep Med* 2010; 11(1): 100-1.
- 5) 大野 敦, 伊東克彦, 大島康男, 太田明雄, 小花光夫, 菊池泰介, 久保田章, 栗田 正, 沢 丞, 調進一郎, 鈴木竜司, 詫摩哲郎, 田中洋一, 津村和夫, 原真純, 半田みち子, 松葉育郎, 南 史朗, 李保敦子, 植木彬夫, 三川武彦, 田中 逸. 川崎市の眼科開業医における糖尿病網膜症の管理状況 1996年と2007年のアンケート結果の比較. *川崎医師会医会誌* 2009; 26: 61-4.

II. 総 説

- 1) 持尾聡一郎, 仙石錬平, 河野 優, 岡 尚省. 【パーキンソン病 基礎・臨床研究のアップデート】治療上の問題点と対策 非運動症状 自律神経症状 性機能障害. *日臨* 2009; 67 (増刊号4パーキンソン病): 532-5.
- 2) 岡 尚省. 【Emergency 実戦ガイド】 症候と対応失神. *内科* 2009; 103(6): 1075-80.
- 3) 岡 尚省. 【パーキンソン病 基礎・臨床研究のアップデート】 検査・診断 自律神経障害とその機能検査法 心血管系. *日臨* 2009; 67 (増刊号4パーキンソン病): 194-8.
- 4) 鈴木正彦. 神経内科領域 フィルムリーディング 錐体外路系疾患. 第2回関東脳核医学研究会記録集 2009; 23-5.
- 5) 鈴木正彦. パーキンソン病治療の最新の話題 ドパミンアゴニストの気分障害への効果を中心に. *Fronti Parkinson Dis* 2009; 2(3): 125-131.
- 6) 仙石錬平. 【パーキンソン病 基礎・臨床研究のアップデート】治療上の問題点と対策 非運動症状 その

他 嗅覚障害. *日臨* 2009; 67 (増刊号4パーキンソン病): 536-9.

III. 学会発表

- 1) 持尾聡一郎, 仙石錬平, 河野 優, 岡 尚省. パーキンソン病の性機能低下に関する検討. 第50回日本神経学会総会. 仙台, 5月.
- 2) 岡 尚省, 豊田千純子, 余郷麻希子, 持尾聡一郎. パーキンソン病の起立性低血圧と臨床的諸因子. 第50回日本神経学会総会. 仙台, 5月.
- 3) 栗田 正, 村上舞子, 高木 聡, 中井 望, 根本昌美, 田嶋尚子. 足部に感覚症状を有さない糖尿病患者における末梢神経障害. 第50回日本神経学会総会. 仙台, 5月.
- 4) 鈴木正彦, 吉岡雅之, 橋本昌也, 中村舞子, 仙石錬平, 高木 聡, 梅原 淳, 河野 優, 谷口 洋, 松井和隆, 持尾聡一郎. パーキンソン病と多系統萎縮症の嗅覚障害に関する検討. 第50回日本神経学会総会. 仙台, 5月.
- 5) Mishina M, Ishiwata K, Ishii K, Naganawa M, Kimura Y, Sakata M, Oda K, Suzuki M, Kobayashi S, Katayama Y. Aging effect on adenosine A2A receptors in putamen -A 11C-TMSX PET study-. The Movement Disorder Society's 13th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. Paris, June.
- 6) Mishina M, Ishii K, Kitamura S, Naganawa M, Kimura Y, Hashimoto M, Suzuki M, Ishibashi K, Oda K, Sakata M, Hamamoto M, Kim K, Kobayashi S, Katayama Y, Ishiwata K. Comparison of putaminal adenosine A2A receptors in de novo Parkinson's disease with in normals -A TMSX PET study-. Society for Neuroscience's 39th Annual Meeting. Chicago, Oct.
- 7) 谷口 洋, 下山 隆, 高木 聡, 日置美香, 河野 優, 持尾聡一郎. 重症筋無力症におけるエドロホニウムを用いた嚥下造影検査の検討. 第50回日本神経学会総会. 仙台, 5月.
- 8) Yaguchi H, Sengoku R, Kono Y, Mochio S, Fujishima I. Diagnosis of dysphagia in zoster sine herpette: PCR analysis of VZV DNA in auricular skin exudates. 18th Annual Meeting of Dysphagia Research Society. San Diego, Mar.
- 9) 谷口 洋. 病巣部位による嚥下障害の経過の検討. 第33回日本高次脳機能障害学会学術総会. 札幌, 10月.
- 10) 豊田千純子, 岡 尚省, 余郷麻希子, 持尾聡一郎. パーキンソン病 (PD) の易疲労性に関する研究. 第50回日本神経学会総会. 仙台, 5月.

- 11) 吉岡雅之, 橋本昌也, 中村舞子, 鈴木正彦, 岡 尚省. パーキンソン病の運動症状と発汗異常の左右差の関連性. 第50回日本神経学会総会. 仙台, 5月.
- 12) 田村洋平, 植木美乃, Hallett. M. Focal hand dystoniaにおける感覚皮質可塑性の障害. 第50回日本神経学会総会. 仙台, 5月.
- 13) 河野 優, 梅原 淳, 高木 聡, 仙石鍊平, 谷口 洋, 持尾聰一郎. 進行性核上性麻痺における自律神経障害に関する検討. 第50回日本神経学会総会. 仙台, 5月.
- 14) Mitsumura H, Arai A, Ogihara M, Kubota J, Mochio S, Furuhashi H. New probe fixation system for transcranial targeting low frequency ultrasonic thrombolysis. 14th Meeting of the European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics. Riga, May.
- 15) Mitsumura H, Ogihara M, Kubota J, Mochio S, Furuhashi H. Transcranial targeting sonothrombolysis method navigating by MRI for acute ischemic stroke. 18th European Stroke Conference. Stockholm, May.
- 16) 三村秀毅, 余郷麻希子, 古幡 博, 持尾聰一郎. 頸動脈超音波とMRAによる椎骨動脈低形成の循環動態評価. 第50回日本神経学会総会. 仙台, 5月.
- 17) 仙石鍊平, 齊藤祐子, 村山繁雄, Vonsattel JP. Brain bankの日米比較. 第50回日本神経学会総会. 仙台, 5月.
- 18) Takagi S, Kono Y, Kato F. Electrophysiological characterization of synaptic responses to chemical anoxia in different cranial motor nuclei in juvenile rat. Society for Neuroscience's 39th Annual Meeting. Chicago, Oct.
- 19) Omoto S, Ueno M, Yamashita T. Assessment of functional recovery and axonal plasticity in PirB- deficient mice after traumatic brain injury. 13th International Symposium on Neuromuscular Regeneration. Kyoto, Sept.
- 20) 梅原 淳, 徳竹賢一, 河野 優, 谷口 洋, 鈴木正彦, 持尾聰一郎. Boucher-Neuhauser 症候群診断における好中球過分薬の有用性 - 1家系3症例での検討. 第50回日本神経学会総会. 仙台, 5月.

IV. 著 書

- 1) 持尾聰一郎. 8. 神経症状と検査異常 A. 症状・所見 運動失調. 富野康日己編著. チャート内科診断学. 東京: 中外医学社, 2009. p.462-3.
- 2) 持尾聰一郎. 4. 進行期の治療. 水野美邦編. パーキンソン病診療 Q&A110. 東京: 中外医学社, 2009. p.234-5.
- 3) 栗田 正. 神経系疾患 認知症性疾患. 齋藤宣彦監修. 今日から実践! 内科確定診断完全マスター. 東京:

メジカルビュー社, 2009. p.44-50.

- 4) 鈴木正彦. 神経系疾患 変性疾患. 齋藤宣彦監修. 今日から実践! 内科確定診断完全マスター. 東京: メジカルビュー社, 2009. p.57-62.
- 5) 仙石鍊平 (翻訳). 第14章 末梢神経疾患 (前半). 村松繁雄監訳. エスクロール基本神経病理学. 東京: 西村書店, 2009. p.297-324.

V. その他

- 1) 豊田千純子, 久保田純一, 余郷麻希子, 岡 尚省. せん妄を呈した左海馬梗塞の61歳男性例. 第189回日本神経学会関東地方会. 東京, 6月.
- 2) 吉岡雅之, 橋本昌也, 村上舞子, 鈴木正彦. 潜在性の自律神経障害を認めた家族性 parkinsonism の50歳女性例. 第189回日本神経学会関東地方会. 東京, 6月.
- 3) 平井利明, 田村洋平, 栗田 正. 蝶形骨洞炎があり, 眼窩膿瘍, 脳膿瘍を併発した, 嫌気性菌による細菌性髄膜炎の56歳女性例. 第189回日本神経学会関東地方会. 東京, 6月.
- 4) 下山 隆, 井口保之, 坂井健一郎, 青木淳哉, 岩永健, 渡邊雅男, 高畠 望, 芝崎謙作, 木村和美. TCDでMESを検出した頭蓋内内頸動脈狭窄症の2例. 第28回日本脳神経超音波学会総会. 大阪, 7月.
- 5) 仙石鍊平, 坊野恵子, 三村秀毅, 河野 優, 谷口 洋, 持尾聰一郎, 松島理士, 海渡信義, 高橋幸利. 髄液抗GluRε2抗体陽性で慢性な経過を呈した難治性てんかんの23歳男性例. 第43回日本てんかん学会. 弘前, 10月.