

断と治療。東京：日本メディカルセンター，2007。p. 320-4.

- 3) 山崎琢士，田尻久雄。VII. 薬物療法 2. 胃・十二指腸疾患。田尻久雄，斉藤大三，北野正剛編。胃の臨床：食道・胃十二指腸病変の診断と治療。東京：日本メディカルセンター，2007。p. 325-32.
- 4) 山崎琢士，田尻久雄。コラム：好酸球性胃腸炎。田尻久雄，斉藤大三，北野正剛編。胃の臨床：食道・胃十二指腸病変の診断と治療。東京：日本メディカルセンター，2007。p. 235-6.
- 5) 小田原俊一，田尻久雄。コラム：メネトリエ病。田尻久雄，斉藤大三，北野正剛編。胃の臨床：食道・胃十二指腸病変の診断と治療。東京：日本メディカルセンター，2007。p. 177-8.

## 神 経 内 科

教 授：井上 聖啓	脊髄
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：佐藤 浩則	神経免疫
講 師：鈴木 正彦	神経核医学

### 教育・研究概要

#### I. 変性疾患

##### 1. 脊髄小脳変性症に対する taltirelin hydrate の有用性の検討

脊髄小脳変性症 (SCD) に対する taltirelin hydrate の有効性を検討した。対象は本剤投与中の SCD 20 例とした。圧センサーを内蔵した指 tapping 装置を用いて失調の定量的評価を約 4 年間に亘って行った。叩打振幅のばらつきと叩打間隔はほとんど不変であり，増悪がないことから本剤の有効性が示唆された。

##### 2. パーキンソン病の嗅覚障害に関する研究

パーキンソン病 (PD) では病初期から嗅覚障害が出現することが報告されている。同症状について障害の程度および部位を病理学的に検討した。他の変性疾患に比べ PD では嗅球より中枢側での変性が明らかであった。

PD の嗅覚障害のスクリーニングテストとして，線香を嗅がせて何の臭いか問う方法を開発した。健康人に比して PD 群では有意に異常を示し，線香を用いた簡便法の有用性が示された。

##### 3. 認知症を伴うパーキンソン病，レビー小体型認知症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を用いて認知症を伴うパーキンソン病 (PDD)，レビー小体型認知症 (DLB) の視覚情報処理機能と幻視の関係を検討した。幻視を伴う PDD, DLB は知的機能が同程度のアルツハイマー病に比べ事象関連電位の潜時が延長しており，視覚情報処理機能の障害と幻視の関連が示唆された。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。

##### 4. 神経変性疾患の神経核医学検査による検討

脳神経核医学的手法を用いた神経変性疾患 (パーキンソン症候群・認知症) の早期鑑別診断，発症前診断の確立を検討している。学内研究としては脳血流

SPECT 検査データを画像解析ソフト (iNEUROSTAT+)にて検討し、MIBG 心筋シンチグラフィ所見とも対比させた。学外共同研究として東京都老人総合研究所ポジットロン医学研究施設にて多系統萎縮症の線条体ドパミン神経の変性機構の解明を、また認知症に関して FDG-PET を用いて疾患特異的な画像所見の構築を目指した。筑波大学との共同研究では 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。

#### 5. パーキンソン病における自律神経障害の検討

PD ではしばしば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  $^{123}\text{I}$ -MIBG 心筋シンチグラフィと Valsalva 試験、起立試験および脈拍と血圧周波数解析による血行力学的自律神経機能検査法により PD の心血管系自律神経機能障害の研究を行った。

PD では病期の進行に伴い発汗機能障害を呈する。発汗量を定量できる evaporimeter を用いて PD の発汗機能を測定し、発汗障害と他の自律神経障害との関連について検討した。

#### 6. 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) は、運動神経細胞 (MNs) が緩徐進行性かつ選択的に障害されるが、MNs のみが選択的に障害される分子機構は未解明である。運動神経細胞の選択的脆弱性に関する分子細胞機構を検討した。ラットの舌下神経の MNs 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。

## II. 脳血管障害

### 1. 3DSRT を用いた脳血流の定量評価 (特に脳卒中患者に関して)

3DSRT は Brain SPECT 画像を標準脳に展開した後 ROI (region of interest) をかけて脳の局所の血流を細かくみることができする方法であり、患者間の脳血流を比較したり、治療法の違いによる血流の改善度を評価したりすることが可能である。脳梗塞後の脳血流を測定し、経時的変化を検討している。

2. 脳梗塞における神経超音波を用いた臨床研究  
脳梗塞の症例に頸動脈エコーと経頭蓋超音波検査を行い、頭蓋内血管の描出率、MRA 所見との対比について解析した。その結果、経頭蓋超音波による診断は、MRA とほぼ同等の診断能力を有していた。しかし、高齢女性での頭蓋内血管描出の低さが問題であった。

経頭蓋超音波による微小塞栓子の検出も行い、その為の長時間モニタリング用の固定具を作成した。モニタリング用の固定具を使用することで安定した微小塞栓子の検出が可能であった。

### 3. 頸動脈解離に於ける皮膚膠原線維の形態異常の研究

血管の膠原線維や弾性線維の異常は動脈解離の原因として推測されるが、頭頸部動脈解離は自然軽快が多く、剖検例での検討が少ない。頭頸部の血管への病理学的アプローチは難しいが、皮膚の膠原線維を検討することは容易である。皮膚膠原線維の形態異常の検討が解離の成因を解き明かす手がかりになると考え、頭頸部動脈解離と皮膚膠原線維の超微形態学的異常の関連について検討した。頭頸部動脈解離 3 例で上腕内側の皮膚膠原線維を電子顕微鏡的に評価し、全例に皮膚膠原線維の大小不動、花弁様の膠原線維の出現等の形態学的異常を認めた。

### 4. ワレンベルグ症候群における嚥下動態の解析

ワレンベルグ症候群 (WS) では球症状に左右差を認めることが多い。この左右差は嚥下障害の治療・リハビリテーション上重要である。WS の嚥下動態を嚥下内視鏡検査と嚥下造影検査で評価を行った。また、神経所見と嚥下動態との関連を検討した。過去の報告と同様に、病巣側より健側の食道入口部の通過が良い例が多かった。

## III. 末梢神経

### 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、人体では足部から障害が始まる。DPN の早期発見に役立つ指標を検討する目的で、糖尿病患者の足部の診察と神経伝導検査を実施し、従来から行われている診察、伝導検査と比較した。この結果、足趾の触覚、振動覚の診察と足底、足背の神経伝導検査がアキレス腱反射とともに DPN の早期発見に有用であることが判明した。

### 2. 表皮内神経の超微形態の研究

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、超微形態的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 抗体による免疫学的手法と超微形態の両面から検討していく。

### 「点検・評価」

PD の嗅覚障害に関して病理学的に嗅球より中枢側の障害を明らかにした。嗅球の病理学的検討をした報告は少なく、貴重な研究との評価を得た。今後

は嗅粘膜生検で一次ニューロンの障害を検討する予定である。

DLB, PDD における幻視と視覚情報処理機能障害の関係を神経生理学的に確認した研究は過去になくユニークである。

パーキンソン症候群における脳血流 SPECT データの統計学的解析は鑑別診断に有用なことが示され、日本神経学会を始めとする各方面から高い評価を受けた。多系統萎縮症 (MSA) の研究では、MSA の黒質線条体ドパミン機能は病態進行に伴い、節前、節後機能が共に低下し、両者に強い相関関係を認めることが示された。認知症の FDG-PET の検討ではびまん性レビー小体病で後頭葉代謝低下が特徴であった。後頭葉の代謝低下は、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可能性が示された。

PD における自律神経障害の検討では PD の初期から  $^{123}\text{I}$ -MIBG 心筋シンチグラフィで異常を示し、また自律神経機能検査においても心血管系の自律神経機能障害も認めた。今後は更に、 $^{123}\text{I}$ -MIBG 心筋シンチグラフィ評価と Valsalva 試験による心臓交感神経機能の関連についても検討をしていく。PD における発汗機能障害は心臓交感神経障害と明らかな関連性はなかった。発汗機能障害が顕著な例は交感神経の節後障害の合併を伴っている可能性があり、今後病理学的検討を予定している。

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では、ラットの MNs で代謝ストレスによるグリシン放出と NMDA 受容体活性を証明した。今後は ALS モデルマウスで病的な状況における運動神経細胞の分子機構を評価したい。

3 DSRT を用いた脳血流の定量評価では、百数十例の脳梗塞例を検討しており、1 年間のフォローがすすんでいる症例も数十例となっている。アンギオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) の血流変化について学会や研究会で発表した。現在はシロスタゾールの脳血流への効果についての評価中である。脳梗塞のリスクファクターと脳血流の関連について発表した。症例数を増やして更なる検討をしたい。

脳梗塞の神経超音波による研究では、経頭蓋超音波の長時間モニタリング用の固定具を作成し、安定した微小塞栓子の検出が可能であった。同器具を用いて微小塞栓子の検討を進めていきたい。

ワレンベルグ症候群における嚥下動態の解析では、病巣側より健側の食道入口部の通過が良い例が多かった。今後は神経所見との関連を明確にしていく。

糖尿病神経障害の早期発見に関する研究の結果は日本糖尿病学会誌に原著論文として報告した。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Yoshioka M, Kawai Y. Activity-dependent reorganization of local circuitry in the developing visceral sensory system. *Neuroscience* 2007; 150 (4) : 905-14.
- 2) Hashimoto M, Kawasaki K, Suzuki M, Mitani K, Murayama S, Mishina M, Oda K, Kimura Y, Ishiwata K, Ishi K, Inoue K. Presynaptic and postsynaptic nigrostriatal dopaminergic functions in multiple system atrophy. *Neuroreport* 2008; 19 (2) : 145-50.
- 3) Shimada H (Research Fellowships of the Japan Society for the Promotion of Science), Kimura Y<sup>1)</sup>, Suzuki T<sup>1)</sup>, Hirata T<sup>2)</sup>, Sugiura M<sup>1)</sup>, Endo Y<sup>2)</sup>, Yasuhara K<sup>2)</sup>, Shimada K<sup>2)</sup>, Kikuchi K<sup>2)</sup> (Honda R&D Co., Ltd.), Hashimoto M, Ishikawa M<sup>1)</sup>, Oda K<sup>1)</sup>, Ishii K<sup>1)</sup>, Ishiwata K<sup>1)</sup> (Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology). The use of positron emission tomography and [ $^{18}\text{F}$ ] fluorodeoxyglucose for functional imaging of muscular activity during exercise with a stride assistance system. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng* 2007; 15(3) : 442-8.
- 4) Suzuki M, Hashimoto M, Ito Y, Ogi S, Oka H, Kurita A, Honda H, Matsui K, Kawaguchi S, Inoue K. Clinical utility of  $^{123}\text{I}$ -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(1) : 110-4.
- 5) Mishina M, Ishii K, Kitamura S, Suzuki M, Mitani K, Kobayashi S, Ishiwata K, Katayama Y. Correlation between each task of Mini-Mental State Examination and regional glucose hypometabolism in at-rest Alzheimer's disease patients. *Geriatr Gerontol Int* 2007; 7(2) : 124-30.
- 6) 持尾聡一郎, 豊田千純子, 磯部建夫, 村上善勇, 関根 威, 岡 尚省, 佐藤浩則, 栗田 正. 脊髄小脳変性症に対する taltirelin hydrate の有用性: 指 tapping を用いた検討. *神経治療* 2008; 25(1) : 47-50.
- 7) 谷口 洋, 近藤きよ美. 食事療法 半固形化栄養剤の注入方法. *難病と在宅ケア* 2008; 13(11) : 41-3.
- 8) Suzuki M, Urashima M, Hashimoto M, Inoue K. 神経変性障害の診断と治療: 心臓交感神経支配除去は Parkinson 病における動作緩慢に関連する (Diagno-

sis and therapy of neurodegenerative disorders: Cardiac sympathetic denervation correlates with bradykinesia in Parkinson's disease). Prog Med 2008; 28(3): 869.

## II. 総 説

- 1) 持尾聰一郎. 糖尿病の末梢神経障害. ドクターサロン 2007; 61: 495-9.
- 2) 坂本 剛, 井上聖啓. シェーグレン症候群. 脊椎脊髄ジャーナル 2007; 20(10): 1056-61.
- 3) 谷口 洋. 【すぐに役立つ摂食・嚥下障害治療のコツ】神経筋疾患患者の嚥下評価と訓練. Med Rehabil 2008; 88: 67-75.
- 4) 吉岡雅之, 岡 尚省. パーキンソン病の発汗異常. 神経内科 2007; 66(1): 23-9.
- 5) 大本周作, 井上聖啓. 内視鏡的胸腔内手術による慢性疼痛. 神経内科 2008; 68(1): 71-6.
- 6) 石橋敦子<sup>1)</sup>, 藤島一郎<sup>1)</sup>, 高橋博達<sup>1)</sup>, 大野 綾<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>聖隷三方原病院), 谷口 洋. 咽喉頭の感覚検査 摂食・嚥下障害の評価法として. J Clin Rehabil 2007; 16(8): 738-42.

## III. 学会発表

- 1) Suzuki M, Urashima M, Oka H, Hashimoto M, Taira K, Inoue K. Cardiac sympathetic denervation in bradykinesia dominant Parkinson's disease. The 3rd International Symposium on Dopaminergic and Nondopaminergic Mechanisms in Parkinson's Disease. Osaka, Nov. [CNS Drugs 2007; 21: 81-2]
- 2) Hashimoto M, Ishii K<sup>1)</sup>, Kimura Y<sup>1)</sup>, Oda K<sup>1)</sup>, Kawasaki K<sup>1)</sup>, Ishikawa M<sup>1)</sup>, Ishiwata K<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology), Okamura N<sup>2)</sup>, Yanai K<sup>2)</sup>(<sup>2</sup>Tohoku University School of Medicine). Direct comparison of *in vivo* accumulation of two amyloid imaging probes [11C] PIB and [11C] BF227 in Alzheimer's Disease. Society for Neuroscience 37th Annual Meeting. San Diego, Nov.
- 3) Mitsumura H, Inoue K, Furuhata H. Diagnostic accuracy of transcranial color flow imaging against magnetic resonance angiography in Japanese patients with ischemic stroke. International Stroke Conference 2008. New Orleans, Feb.
- 4) 持尾聰一郎, 豊田千純子, 村上善勇, 磯部建夫, 関根 威, 岡 尚省, 佐藤浩則, 栗田 正. 脊髄小脳変性症に対する taltirelin hydrate の有用性: 指 tapping を用いた検討. 第 48 回日本神経学会総会. 名古屋, 5 月.

- 5) 栗田 正, 中村舞子, 鈴木正彦, 高木 聡, 河野 優, 伊藤保彦, 井上聖啓. 視覚情報処理機能からみた幻視を伴う Parkinson 病, Lewy 小体型痴呆, Alzheimer 病の比較. 第 48 回日本神経学会総会. 名古屋, 5 月.
- 6) 栗田 正. Parkinson 病における幻覚. 第 10 回日本薬物脳波学会学術集会. 東京, 7 月.
- 7) 鈴木正彦, 岡 尚省, 栗田 正, 伊藤保彦, 橋本昌也, 井上聖啓. パーキンソン病の脳血流分布解析. 5th International Parkinson's Disease Symposium in Takamatsu. Takamatsu, Apr.
- 8) 鈴木正彦, 橋本昌也, 伊藤保彦, 栗田 正, 岡 尚省, 松井和隆, 浦島充佳, 荻 成行, 井上聖啓. パーキンソン病の脳血流 SPECT 統計学的解析. 第 48 回日本神経学会総会. 名古屋, 5 月.
- 9) 伊藤保彦, 福田隆浩, 鈴木正彦, 秋山暢丈, 斉藤三郎, 坂本 剛, 大本周作, 平井利明, 河野 優, 森田昌代, 川口祥子, 関根 威, 井上聖啓. 3 椎体以上に及ぶ脊髄炎における抗 aquaporin 抗体と特徴的神経症状について. 第 48 回日本神経学会総会. 名古屋, 5 月.
- 10) 坂本 剛, 佐藤浩則, 福田隆浩, 井上聖啓. 乾燥症状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 48 回日本神経学会総会. 名古屋, 5 月.
- 11) 谷口 洋, 大本周作, 三村秀毅, 坂本 剛, 松井和隆, 井上聖啓, 楠 進 (近畿大学). Fisher 症候群における velopharyngeal palsy の検討. 第 48 回日本神経学会総会. 名古屋, 5 月.
- 12) 豊田千純子, 村上善勇, 磯部建夫, 持尾聰一郎. 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) の有用性の検討. 第 48 回日本神経学会総会. 名古屋, 5 月.
- 13) 吉岡雅之, 岡田知明, 井上聖啓, 河合良訓. ラットの孤束核における神経回路の生後形成と機能的意義について. 第 48 回日本神経学会総会. 名古屋, 5 月. [臨神経 2007; 47(12): 1112]
- 14) 河野 優, 下山 隆, 中村舞子, 小野内健司, 栗田 正, 田中 一 (信楽園病院). 当院で Spinocerebellar ataxia, 16q22-Linked と確認された 6 症例に関する臨床的特長の検討. 第 48 回日本神経学会総会. 名古屋, 5 月. [臨神経 2007; 47(12): 1156]
- 15) 橋本昌也, 川崎敬一<sup>1)</sup>, 鈴木正彦, 井上聖啓, 三谷和子<sup>2)</sup>, 金丸和富<sup>2)</sup>(<sup>2</sup>東京都老人医療センター), 村山繁雄<sup>1)</sup>, 織田圭一<sup>1)</sup>, 木村裕一<sup>1)</sup>, 石渡喜一<sup>1)</sup>, 石井賢二<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>東京都老人総合研究所). Lewy 小体型認知症における後頭葉の機能低下に関連する遠隔部位の機能亢進. 第 48 回日本神経学会総会. 名古屋, 5 月.
- 16) 橋本昌也, 石井賢二<sup>1)</sup>, 木村裕一<sup>1)</sup>, 織田圭一<sup>1)</sup>, 川崎敬一<sup>1)</sup>, 石川雅智<sup>1)</sup>, 石渡喜一<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>東京都老人総合研究所), 岡村信行<sup>2)</sup>, 谷内一彦<sup>2)</sup>(<sup>2</sup>東北大学). アルツハイマー病におけるアミロイドブローベ [11C] PIB 及び

- [11C]BF227 の比較検討, 第 47 回日本核医学会学術総会, 仙台, 11 月.
- 17) 仙石鍊平, 齊藤祐子 (都老人医療センター), 初田裕幸<sup>1)</sup>, 崎山快夫<sup>1)</sup>, 望月秀樹 (順大), 井上聖啓, 村山繁雄<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>都老人研). Lewy 小体病 (LBD)初期における嗅球病理の位置づけ. 第 48 回日本神経学会総会, 名古屋, 5 月. [臨神経 2007; 47(12): 1150]
- 18) 仙石鍊平, 齊藤祐子, 池村雅子, 沢辺元司, 望月秀樹, 井上聖啓, 村山繁雄. 嗅球の Lewy 小体病理. 第 48 回日本神経病理学会総会学術研究会, 東京, 5 月. [Neuropathology 2007; 27(2): 167]
- 19) 余郷麻希子<sup>1)</sup>, 石浦浩之<sup>1)</sup>, 竹内壮介<sup>1)</sup>, 上坂義和<sup>1)</sup>, 國本雅也<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>国立国際医療センター). 脊髓梗塞の臨床的特徴. 第 48 回日本神経学会総会, 名古屋, 5 月. [臨神経 2007; 47(12): 1036]

#### IV. 著 書

- 1) Saiki S, Tamura Y. Muscular aspects of chorea-acanthocytosis. In: Walter RH, Saiki S, Danek A, editors. Neuroacanthocytosis Syndromes II. Berlin: Springer-Verlag, 2008. p. 225-38.
- 2) 持尾聰一郎. 心電図 R-R 間隔変動: CV を中心に. 日本自律神経学会編. 自律神経機能検査. 第 4 版. 東京: 文光堂, 2007. p. 159-64.
- 3) 栗田 正, 松葉育郎 (松葉医院). 足の感覚が鈍い, どうしよう? 寺内康夫. 現場の疑問に答える: 糖尿病診療 Q&A. 東京: 中外医学社, 2007. p. 210-1.
- 4) 余郷麻希子, 井上聖啓. 脊髄血管障害. 前田正信編, 松尾理監修. よくわかる病態生理 コアカリ対応 8: 神経疾患. 東京: 日本医事新報社, 2007. p. 37-42.

#### V. その他

- 1) Suzuki M, Hirai T, Ito Y, Sakamoto T, Oka H, Kurita A, Inoue K. Pramipexole-induced antecolitis in Parkinson's disease. J Neurol Sci 2008; 264 (1-2): 195-7.
- 2) 伊藤保彦, 福田隆浩. 脊髄性痒みを呈した抗アクアポリン 4 抗体陽性横断性脊髄炎の 25 歳女性例. 脊椎脊髄ジャーナル 2007; 20(7): 865-8.
- 3) 高木 聡, 藤ヶ崎純子, 橋詰良夫 (愛知医大), 横地正之 (都立荏原病院). ステロイドが有効な脊髄炎を繰り返した 69 歳女性例の脊髄生検像. Brain Nerve 2007; 59(8): 893-906.
- 4) 大本周作, 坂本 剛, 井上聖啓. Foix-Alajouanine syndrome の 65 歳男性例. 脊椎脊髄ジャーナル. 2007; 20(9): 1031-7.
- 5) 小野内健司, 小澤律子, 谷口 洋, 松井和隆. 随意的眼球運動障害を伴った Foix-Chavany-Marie 症候群の 64 歳女性例. 第 31 回日本神経心理学会総会. 金