

## 神 経 内 科

教授：持尾聡一郎	自律神経
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 (全日空へ出向)	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) 患者の振戦の治療に関する研究

PD 患者および健常者の手関節部における運動回数を、Actigraph を用いて定量的に測定した。姿勢時および静止時の振戦に対して zonisamide 25mg の投与前と投与 1, 3, 6 ヶ月後で経過を観察した。

##### 2. Alzheimer 病 (AD) の嗅覚障害に関する研究：線香を用いた簡便法による検討

AD では初期症状として嗅覚障害がみられると言われている。AD で改訂版・長谷川簡易知能スケール (HDS-R) や罹病期間との関連性を検討した。健常者 93 名と AD16 名に対し、坐位閉眼状態で線香を鼻先で嗅がせて、何のにおいかを問う。

##### 3. PD 関連疾患の嗅球の形態学的検討

PD 関連疾患患者に嗅覚検査と頭部 MRI, <sup>123</sup>I-MIBG 心筋シンチグラフィを実施し、嗅球体積測定が PD 関連疾患の鑑別に有効か検討した。

##### 4. 神経変性疾患の自律神経機能障害の検討

<sup>123</sup>I-MIBG 心筋シンチグラフィと 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。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. PD における血漿 BNP 値と臨床的諸病態との関連

心房細動、心不全合併例を除いた PD 患者 51 例で血漿 BNP 値を測定し、<sup>123</sup>I-MIBG 心筋シンチグラフィ、年齢、罹病期間、Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)、起立性低血圧 (OH) の有無、Parkinson Fatigue Scale (PFS-16) による易疲労性の評価を行い、血漿 BNP 値とそれぞれの因子との関連を検討した。

##### 6. 認知症を伴う PD (PDD), レビー小体型認知症 (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につき AD 患者を対照として検討した。

##### 7. 神経変性疾患の神経核医学検査による検討 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。

2 種の PET アミロイドプローベ [<sup>11</sup>C] PIB, [<sup>11</sup>C] BF227 の AD 脳における集積の特徴を比較検討した。

脳萎縮量定量評価ソフト VSRAD, 脳血流分布の統計解析ソフト eZIS を使い、形態と機能という 2 つの modality に対して認知機能障害の程度を表す同一の指標を求め、両情報を統合的に比較検討した。

##### 8. 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。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った。

#### 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 (rt-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、rt-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、NIHSS の推移、治療前後の MRA との比較を行った。

#### 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では末梢神経の最遠位部である足部から障害が始まる。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た。

#### IV. 筋疾患

1. 全身型重症筋無力症 (MG) 患者の周術期におけるタクロリムス投与時期の検討  
近年重症筋無力症 (MG) 患者へのタクロリムスの投与が適応拡大した。MG 全身型かつ胸腺摘出術

を実施する症例でタクロリムス投与時期を検討した。

## V. 基礎研究

### 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

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) は運動ニューロン (MNs) 選択的な疾患とされているが、グリア細胞が疾患の病因として重要な役割を演じるとする報告も増えてきている。アストロサイトは活動維持に多量の 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。ニューロンはグルコースだけでなく、ラクテートも ATP 産生の器質として利用できるが、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に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 阻害薬の効果を検証した。

### 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

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 の運動症状に関しては、Actigraph を用いた研究を行った。振戦を有する PD 患者では発症早期からの zonisamide 投与が治療上有用であることが明らかになった。

一方で PD の非運動症状にも着目した。

PD の頭部 MRI では、他の PD 関連疾患に比し、有意に嗅球体積が減少することが判明した。これは、前年度剖検脳の嗅球で確認したことと合致しており、パーキンソン病関連疾患のスクリーニング検査として嗅覚検査や  $^{123}\text{I}$ -MIBG 心筋シンチグラフィのみならず MRI の有用性が示唆された。

これに関連し、AD については線香を用いた簡便な嗅覚検査を行った。AD では約 87.5 % と高頻度に異常が認められ、HDS-R と関連はみられたが、罹病期間とは関係がみられないことが分かった。

PD では起立性低血圧のない未治療の初期から  $^{123}\text{I}$ -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。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。

PD において血漿 BNP 値は MIBG 心筋シンチグラフィの後期像 H/M 比と有意に負の相関を示した。また血漿 BNP 値が高いほど OH も重度だった。以上より PD において血漿 BNP 値は心臓交感神経障害の病態を反映すると考えられた。

幻視を伴う PDD, DLB 患者では知的機能が同程度の 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。

神経変性疾患における頭部 MRI と SPECT の合成画像の有用性が明らかとなった。また two-tail view という新たな解析データ提示法について検討を重ねている。

PD の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登録患者数が 130 名を超えて終了し、現在データを解析中である。

AD 患者における  $\alpha 7$  ニコチン受容体とアミロイド  $\beta$  蓄積の関係の検討については、PET によるデータ収集に関して非特異的集積が高度であったため臨床試験は終了となった。

AD, 前側頭葉変性症 (FTD), DLB における画像解析では、AD のみならず FTD や DLB でも後部帯状回で高度の萎縮および血流低下を認めた。

脳梗塞の神経超音波による研究では、6 例中 2 例で治療開始 1 時間以内の早期再開通現象を捉えることができ、いずれも転帰良好であった。再開通しなかった 1 例は症候性頭蓋内出血を伴い予後不良であった。rt-PA により早期に再開通が得られれば、神経学的予後が良好であることが示唆された。

糖尿病神経障害の早期発見に関する研究では、潜在性の神経障害が予想を超えて高率に存在することが判明した。

全身型 MG 患者のタクロリムスについての研究では、術前に投薬する群、術後に投薬する群の 2 群に分けて評価検討中である。

現在までの実験にて、ラットの舌下神経 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。今後、各神経核間、各種代謝ストレス負荷下でのグリシン放出確率、NMDA 活性の比較を行い、また 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) Oka H, Toyoda C, Yogo M, Mochio S. Olfactory dysfunction and cardiovascular dysautonomia in Parkinson's disease. *J Neurol* 2010; 257(6): 969-76.
- 2) Umehara T, Yaguchi H, Suzuki M, Isozaki E (Tokyo Metropolitan Hospital), Mochio S. Are hypersegmented neurotrophils a characteristic of Boucher-Neuhäuser syndrome? *J Neurol Sci* 2010; 295(1-2): 128-30.
- 3) 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. 脳神経核医学研究会記録集 2010; 23-5.
- 4) 仙石鍊平. 長寿フロントライン 軽度認知障害の、推定背景病理に基づく、最適認知症進展予防法の開発. *AgingHealth* 2010; 19(1): 38-41.
- 5) 鈴木可奈子, 河野 優, 田村洋平, 谷口 洋, 持尾聰一郎. Guillain-Barre 症候群における聴神経障害の神経生理学的特徴. *末梢神経* 2010; 21(1): 91-9.
- 6) 松尾賢典, 栗田 正, 田中淳子, 阿部郁朗, 海渡 健. 糖尿病性末梢神経障害の早期発見における足部神経伝導検査の有用性. *臨神生* 2010; 38(6): 379-84.
- 7) 豊田千純子, 磯部建夫, 余郷麻希子, 岡 尚省, 持尾聰一郎. Immunoglobulin A (IgA) 腎症に対するステロイド長期内服中に発症したクリプトコッカス髄膜炎の 1 例. *神経治療* 2010; 27(2): 203-7.
- 8) 池本 智, 吉岡雅之, 橋本昌也, 村上舞子, 鈴木正彦. 特異なそう痒を呈した neuromyelitis optica の 32 歳男性例. *日内会誌* 2010; 99(7): 1650-2.
- 9) 池本 智, 吉岡雅之, 橋本昌也, 村上舞子, 鈴木正彦. 強いかゆみと嘔気・吃逆を訴え目が見えなくなった 32 歳男性例. *日未病システム会誌* 2010; 16(1): 146-8.
- 10) 林 和美, 福田隆浩, 遠藤和郎, 後藤 淳, 横地正之, 河村 満, 織茂智之, 藤ヶ崎純子, 鈴木正彦. Neurological CPC 肺炎球菌による髄膜脳炎を生じ、脳梁膨大部病変を認めた 46 歳男性例. *Brain Nerve* 2011; 63(3): 271-81.

### II. 総 説

- 1) 持尾聰一郎, 仙石鍊平, 河野 優. 【Parkinson 病の新しい問題点】 Parkinson 病の excessive sexual behavior. *神経内科* 2011; 74(1): 41-4.
- 2) 栗田 正. Parkinson 病の脳波 事象関連電位を中心に. *日薬物脳波会誌* 2010; 11(1): 45-52.
- 3) 栗田 正. 視覚誘発事象関連電位の最近の進歩 Parkinson 病を中心に. *臨神生* 2010; 38(3): 148-53.
- 4) 繁田雅弘, 鈴木正彦, 見市義亮, 櫻井 孝, 高屋雅彦, 浦上克哉. 【アルツハイマー型認知症の諸問題を再考する】 アルツハイマー病診療のスキルアップを考える この症例をどう診るか. *老年精医誌* 2011; 22(増刊 I): 7-21.
- 5) 谷口 洋. 嚥下障害と構音障害 病巣部位と経過観察 脳梗塞における病巣部位による嚥下障害の検討. *高次脳機能研* 2010; 30(3): 407-12.
- 6) 三村秀毅. 脳梗塞の診断と治療. *東京内科医会誌* 2010; 26(2): 128-34.
- 7) 池村雅子, 仙石鍊平, 齊藤祐子, 深山正久, 村山繁雄. 【レヴィ小体をめぐって】 末梢神経のレヴィ小体. *Brain Med.* 2010; 22(2): 159-65.
- 8) 仙石鍊平. 【ブレインバンク】 国際的最先端ブレインバンクの現状と日本ブレインネット構築への提言. *Brain Nerve* 2010; 62(10): 1035-42.
- 9) 仙石鍊平. 【味覚と嗅覚】 嗅覚と神経疾患 パーキンソン病の嗅覚障害の病理. *Clin Neurosci* 2010; 28(11): 1294-5.

### III. 学会発表

- 1) Kurita A, Suzuki M, Murakami M, Takagi S, Matsui K. Visual information processing functions are selectively impaired in Lewy body disease with dementia, but not in Alzheimer's disease. International Conference on Alzheimer's Disease 2010. Honolulu, July.
- 2) Kurita A, Matsuo Y, Takagi S, Murakami M, Nemoto M, Tajima N. Clinical utility of nerve conduction studies of the foot for the early detection of subclinical polyneuropathy in Japanese diabetic patients. 29th International Congress of Clinical Neurophysiology. Kobe, Oct.
- 3) Mitsumura H, Arai A, Mochio S, Furuhashi H. Evaluation of thrombolysis in brain ischemia (TIBI) classification using unilateral angle-corrected flow velocity of middle cerebral artery. 15th Meeting of the European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics. Madrid, May. [*Cerebrovasc Dis* 2011; 29 (Suppl. 1): 44]
- 4) Sengoku R, Kono Y, Mochio S. Ultrastructural ab-

- normalities of dermal connective tissue in Japanese patients with spontaneous cervical artery dissection. 17th International Congress of Neuropathology. Salzburg, Oct.
- 5) Shimoyama T, Mitsumura H, Suzuki K, Sengoku R, Kono Y, Yaguchi H, Mochio S. Arterial stiffness is associated with cerebral microbleeds in acute stroke patients. 19th European Stroke Conference. Barcelona, May.
  - 6) 持尾聰一郎, 仙石鍊平, 河野 優, 岡 尚省. Alzheimer 病の嗅覚障害に関する検討: 線香を用いた簡便法. 第 51 回日本神経学会総会. 東京, 5 月. [日本神経学会総会プログラム・抄録集 2010; 51 回: 279]
  - 7) 鈴木正彦, 橋本昌也, 村上舞子, 吉岡雅之. OSIT-J による PD とパーキンソン症候群の鑑別診断の有用性. 第 4 回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres. 京都, 10 月.
  - 8) 谷口 洋, 栗田 正. 外枝の障害を強く認めた全身麻酔下手術後の末梢性舌下神経麻痺の 1 例. 第 34 回日本嚥下医学会総会. 東京, 2 月.
  - 9) 豊田千純子, 岡 尚省, 余郷麻希子, 持尾聰一郎. パーキンソン病 (PD) の易疲労性と臨床的諸病態. 第 51 回日本神経学会総会. 東京, 5 月.
  - 10) 吉岡雅之, 橋本昌也, 中村舞子, 鈴木正彦. 早期の多系統萎縮症患者における自律神経障害の検討. 第 51 回日本神経学会総会. 東京, 5 月.
  - 11) 三村秀毅, 荒井あゆみ, 作田健一, 下山 隆, 仙石鍊平, 古幡 博, 持尾聰一郎. tPA 静注療法による早期再開通を TC-CFI と MRA で確認し得た中大脳動脈閉塞の 2 例. 第 13 回日本栓子検出と治療学会 (Embolus 学会). 福岡, 11 月.
  - 12) 橋本昌也, 今井那美, 吉岡雅之, 川崎敬一, 村上舞子, 鈴木正彦. 左手のふるえで発症し認知症を併発した 55 歳女性例. 第 4 回パーキンソン・運動障害疾患コンgres. 京都, 10 月.
  - 13) 仙石鍊平, 荒井あゆみ, 下山 喬, 三村秀毅, 坊野恵子, 山崎幹大, 作田健一, 梅原 淳, 河野 優, 森田昌代, 持尾聰一郎. 経頭蓋超音波と MRA で確認し得た tPA 投与による中大脳動脈閉塞の早期再開通. 第 127 回成医会総会. 東京, 11 月.
  - 14) 仙石鍊平, 松島理士, 河野 優, 森田昌代, 持尾聰一郎. Non-convulsive status epilepticus の経過中に大脳白質病変を伴った痙攣後脳症の 2 例. 第 44 回日本てんかん学会. 岡山, 11 月.
  - 15) 仙石鍊平, 谷口 洋, 露無松里, 持尾聰一郎. 食道バルーン法により嚥下障害が改善した封入体筋炎の 2 例. 第 34 回日本嚥下医学会総会. 東京, 2 月.
  - 16) 平井利明, 池田雅子, 柴崎隆正, 山村倫啓, 谷口 洋, 栗田 正, 高野浩邦, 佐々木寛, 小林進, 卵巣切除と免疫療法が有効であった, 抗 NMDA 受容体抗体脳炎の 19 歳女性例. 第 43 回成医会柏支部例会. 柏, 12 月.
  - 17) 大本周作, 上野将紀<sup>1)</sup>, 持尾聰一郎, 高井俊行 (東北大学), 山下俊英<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>大阪大学). Paired immunoglobulin-like receptor B (PirB) ノックアウトマウスにおける外傷性脳損傷後の運動機能回復および神経可塑性. 第 33 回日本神経科学大会. 神戸, 9 月.
  - 18) 互 健二, 橋本昌也, 吉岡雅之, 川崎敬一, 村上舞子, 鈴木正彦. 認知症における vbSEE を用いた Voxel-based Morphometry 解析の有用性. 第 22 回日本脳循環代謝学会総会. 大阪, 11 月.
  - 19) 松野博優, 下山 隆, 谷口 洋, 仙石鍊平, 三村秀毅, 河野 優, 森田昌代, 持尾聰一郎. Rituximab による治療が有効であった抗 MAG 抗体関連ニューロパチーの 61 歳女性例. 第 21 回日本末梢神経学会学術集会. 仙台, 9 月.
  - 20) 近澤仁志, 谷口 洋, 荻 成行, 山崎ももこ, 吉田正弘, 八代利伸, 石井正則. SPECT を用いた前庭神経炎における脳血流の経時的変化の検討. 第 69 回日本めまい平衡医学会総会・学術講演会. 京都, 11 月.
- #### IV. 著 書
- 1) 日本神経学会マニュアル作成委員会 (水澤英洋 (東京医科歯科大学), 宇川義一 (福島県立医科大学), 大越教夫 (筑波技術大学), 中瀬浩史 (大森赤十字病院), 栗田 正, 清水利彦 (慶應義塾大学)). 頭痛. 日本医薬情報センター編. 重篤副作用疾患別対応マニュアル: 第 4 集. 東京: 日本医薬情報センター, 2010. p.151-68.
  - 2) 日本神経学会マニュアル作成委員会 (水澤英洋 (東京医科歯科大学), 宇川義一 (福島県立医科大学), 大越教夫 (筑波技術大学), 中瀬浩史 (大森赤十字病院), 栗田 正, 清水利彦 (慶應義塾大学)). 運動失調. 日本医薬情報センター編. 重篤副作用疾患別対応マニュアル: 第 4 集. 東京: 日本医薬情報センター, 2010. p.137-50.
- #### V. その他
- 1) 栗田 正. パーキンソン病, レビー小体病の幻視の中枢メカニズム. 機能回復神経サマーセミナー札幌. 札幌, 8 月.
  - 2) 鈴木正彦. 神経変性疾患の鑑別診断-脳核医学の臨床応用-. 葛飾区医師会第 1 回在宅医療研修会. 東京, 6 月.
  - 3) 河野 優, 鈴木可奈子, 福宮杏里, 谷口 洋, 持尾聰一郎. 広範な自律神経症状を併発した Guillain-Barré 症候群の 22 歳男性例. 第 63 回日本自律神経学会総会. 横浜, 10 月.
  - 4) 橋本昌也. PD のコリン作動性神経障害. 第 1 回

PD レビューカンファレンス, 東京, 6月.

- 5) 平井利明, 谷口 洋, 栗田 正, 福田隆浩. 急性の精神症状と痙攣重積を呈し, 診断に苦慮した Niemann-Pick 病の16歳女性剖検例. 第195回日本神経学会関東甲信越地方会, 東京, 11月.

## 腎臓・高血圧内科

主任教授:	細谷 龍男	尿酸代謝・腎臓病学一般
教授:	栗山 哲 <small>(東京都済生会中央病院)</small>	高血圧
教授:	大野 岩男	尿酸代謝・腎臓病学一般・膠原病
教授:	徳留 悟朗 <small>(東急病院)</small>	高血圧
准教授:	川村 哲也	腎臓病学一般, 特に, 糸球体腎炎の治療
准教授:	宇都宮保典	腎臓病学・高血圧性腎障害
准教授:	山本 裕康 <small>(厚木市立病院)</small>	腎臓病学・腎不全・腎移植
講師:	横山啓太郎	腎臓病学・透析療法・副甲状腺疾患
講師:	小倉 誠	腎臓病学・透析療法
講師:	宮崎 陽一	腎臓病学一般・腎発生学
講師:	花岡 一成	腎臓病学・多発性嚢胞腎
講師:	池田 雅人	腎臓病学・透析療法
講師:	長谷川俊男 <small>(神奈川県沙見台病院)</small>	腎不全・透析療法
講師:	早川 洋	腎臓病学・腎不全・水電解質異常
講師:	石川 匡洋 <small>(川口市立医療センター)</small>	腎臓病一般・高血圧
講師:	横尾 隆	腎臓病学一般・腎再生
講師:	岡田 秀雄 <small>(神奈川県立沙見台病院)</small>	循環器病学・高血圧
講師:	寺脇 博之	腎不全・透析療法

## 教育・研究概要

### I. 腎臓病学に関する研究

1. IgA 腎症の腎予後に対するステロイドパルス療法の効果関連因子の解明

近年, 進行性 IgA 腎症に対し, 早期からステロイドパルス療法を含むステロイド治療が試みられているが, その腎予後との関連性は不明な点も多い。そこで, 当科にて診断され, ステロイドパルス治療を施行された症例 125 例を対象に解析した。その結果, ステロイドパルス療法は IgA 腎症に対し抗蛋白尿効果を示し, 12ヵ月後の尿蛋白が 0.5g/日未満である症例では, 安定した腎機能予後を示すことが示された。さらに, 扁桃摘出術の併用は, 本症における臨床的寛解率を上げる可能性も示された。

2. 慢性腎臓病に対する包括的腎臓リハビリテーション療法の取り組み