

最終講義

神経内科学教室20年の歩み
—神経病治療法の発展とともに—

東京女子医科大学 脳神経センター 神経内科

マル ヤマ ショウ イチ
丸 山 勝 一

(受付 平成6年9月7日)

1. 本学における神経内科の発展

—診療科から講座へ—

昭和48年(1973)4月に“縦割り総合”制を目指して、従来2講座あった内科学教室を統合、総合内科学講座が創られたが、翌昭和49年(1974)4月には神経内科が診療科の一部門として開設されスタートした。当時は、教授：1、助手：2で極めて小所帯で、病棟は7床、外来は神経専門外来として、週2回に過ぎず、疾患の種類も多くない状態であった。数年後、総合内科が管理上の問題から内科1、内科2の2講座に再分されるとともに、神経内科は内科2の構成診療科となった。病棟は内分泌内科の31床に対し、神経内科の病床も17床と10床の増加となり、その後は稀な神経疾患も入院するようになり、地方会での症例報告数も次第に増加し得るに至った。

昭和55年(1980)には、神経内科は、内科2講座より脳神経センターに移管され、同センターの脳神経外科、神経放射線科とともに脳神経センターの独立部門としてスタートすることができた。病床も18床が追加されて33床となり、また、神経専門の外来も連日午前午後とも担当し得る内容がさらに充実するに至った。

昭和59年(1984)、即ち診療科としてスタートしてから10年を経て、「神経内科学講座」に昇格、スタッフも教授、助教授、講師3、助手12に増員され、名実ともに完全講座となった。

最近の外来診療数は、各年度とも新患者数約3,600名、同全患者数約60,000名で、入院患者数は現在まで4,300症例を超えるに至っている。

2. 教育

学部教育については、神経内科学を女子の医学生に容易に理解せしめ、且つ論理的に診断を進める能力の養成に努めた。

MDプログラムにおいては、神経内科はU-5に属し、チュートリアル問題の精撰と、低学年における“early exposure”として早期の病棟実習を試みることににより、神経内科学に対する興味を喚起し、知識の修得を容易にするよう努めた。既に2年を経過したが、何れも所期の目的を達しつつあると考えている。

卒後教育としては、教室員のみならず、内科の他教室からの研修医に対する神経内科学の臨床教育レベルを、他の医科大学のそれと常に対比して遺漏無きことを期したが、教室内については、内科認定医・専門医数、神経学会認定医数は、受験資格のある教室員全員に近い50数名の多きを数えるに至っており、私立医科大学の神経内科学教室の中でも上位に位置すると言っても過言ではない。

教室員数をみると、その男女比が、前半10年に2：1であったものが、後半の10年には1：2と逆転している。これは、教室が、女性である本学卒業生の研修・研究活動の円滑な実施を目指して

Shoichi MARUYAMA [Department of Neurology, Neurological Institute, Tokyo Women's Medical College]: Activity expansion of the Department of Neurology for twenty years: Along with the treatment advances of neurological diseases

いること、体力、研究活動への適性等からみて神経内科学そのものが本学卒業生の従事し易い領域であり、初期研修後の臨床修練が、結婚後もまた育児とともに並行して継続し得ること、医病院開業に際しても神経内科的臨床修練を直ちに応用し得ること、等に依るものと思われる。

卒後教育を充分に行うためには、優れた指導者のもとで、高度の医療が行われ得る複数の関連病院の確保が不可欠であるが、幸にして、当教室は、優れた指導者を擁する神経専門病院に関連病院としての協力を得て、教室員のローテーションを行っている。

以上が教室の凡そ20年の経過であるが、その間、神経疾患の診療・研究・教育の内容の向上を目指して努力してきた。その内容について逐一述べることは限られた時間内には困難であるが、教室としての学会報告、症例報告等の内容を顧みるとき、可成の成果を挙げ得たと考えている。

3. 治療とその研究体制

例年、3月には多くの教授が退職され、私もその最終講義を拝聴したが、その際に、私の最終講義には、神経疾患の治療を中心にしようと漠然と考えていた。

着任当時の神経病学は、診断と症例報告が主体で、神経疾患の特異的治療については未だ緒に就いたばかりであった。教室はその頃にスタートしたことになるので、いわば神経内科学の診断と治療の進歩と軌を一にして教室が発展してきたとも言えることから、以下当教室における研究内容を、主として治療を軸として述べ、それを、“教室の20年の歩み”としたいと思う。ほんの一部をご紹介しますに止まらざるを得ず、誠に羊頭狗肉の感が深いですが、時間の制約がありご容赦頂きたい。

神経疾患の治療については、“神経疾患は治らない”とされる先入観が一般的であり、30数年前、母校の内科学教室で専門分野を選ぶ際に、臨床神経学を希望した私に、先輩の一人が「進行性で治らない疾患を対象にする神経学を専門に選ぶのは愚かではないか。行けば飯の食い上げになるぞ。」と忠告とも揶揄とも言えるお言葉を頂いた。当時としては尤もな見解で、かような見方があってか、

神経病学を目指す者は、必ずしも多くはなかったように思う。しかしながら、現在、病因の解明が進むに連れて、かつて治療手段が全くないとされていた神経疾患にもかなりの対策が可能になっており、また、神経学会員は7,000名を超え、神経学を目指す若い医師がさらに増しているのが実情である。

従って、“神経疾患は治らない”という考え方は、かなり修正されつつあるが、神経難病の治療の開発には困難の多いことは事実で、原因療法が不可能な場合も少なくないため、適切な対症療法をも開発する必要がある。またたとえその効果が充分でない治療法に対しても、QOLの改善策として重要視することが必要と考える。

私自身を治療法の開発に駆り立てたものには、患者さんの強い要望と評価があった。進行性に失調症状が出現し、中年のいわゆる働き盛りに臥床生活になってしまう神経疾患の一つに脊髄小脳変性症があるが、その患者さんの一人がTRH療法(後述)後、我々からみてそれほど著明な改善ではないような印象であったにも拘らず、「湯呑み茶碗を手で持って、初めて独力でお茶が飲めるようになった」と歓喜と感謝とを表されたことや、ボツリヌス毒素により治療された脳性麻痺の患者さんが、「歩行が容易になった」、「今までできなかった微妙な運動が可能になった」と目を輝かせて謝意を表されたことなどを経験すると、病因に根ざした根本的治療は勿論のこと、対症療法であってもその開発にできるだけ努力を払う必要があると考えている。

4. 研究テーマと研究グループの変遷

草創期の研究に際しては、設備が無い、各専門領域の直接の指導者がいないというハンデを背負っていたが、最も早く研究活動がスタートしたのは、脳血管障害の研究で、次いで神経眼科学的研究である。

1) 脳血管障害に関する研究

教室がスタートした頃、1970年代前半には虚血性脳血管障害の治療にアスピリン投与が注目されるようになった。教室でも、それに関連して血小板機能の検討が開始された。

(1) 血小板機能

当時教室には測定器具が無かったため、中央検査室の中村助教授（当時）の御好意を得て、器具を借用して実施するような状態であった。

昭和50年代の初めに、チクロピジンが糖尿病性網膜症の治療に用いられていることを知り、教室の内山が、虚血性脳血管性障害の治療への応用を試みた。

TIA, RIND の症例群でチクロピジンを投与し、投与前後夫々の3カ月間の発作回数をみると、投与後の発作頻度、およびその減少率は、著明に低下し、アスピリン投与に遥かに優ることが明らかになった(表1)¹⁾。この臨床データに基づき、全国規模の臨床治験が生まれ、本薬の有用性が確立されるに至り²⁾、中央薬事審議会の承認を得られて全国の、さらには欧米においても広く用いら

表1 TIA・RINDの発作頻度に関する Ticlopidine の効果

年齢	性	治療開始前 3カ月間の 発作数	治療後の発作 数/観察期間	減少率*	
				実数	比率(%)
52	♂	4	0/3	0/4	0
50	♂	6	0/3	0/6	0
47	♂	2	2/12	2/8	0.25
53	♀	30	24/12	24/120	0.2
46	♀	3	0/19	0/19	0
81	♀	3	1/3	1/3	0.33
42	♂	11	1/8	1/29	0.03
57	♂	4	0/15	0/20	0
55	♂	5	0/3	0/5	0
72	♀	5	1/12	1/20	0.05
71	♂	3	2/3	2/3	0.67
54	♂	2	1/3	1/2	0.5
78	♂	3	0/3	0/3	0
51	♀	4	0/7	0/9	0
74	♀	5	0/3	0/5	0
50	♂	126	0/8	0/336	0
72	♀	2	2/4	2/3	0.67
64	♂	7	1/24	1/56	0.02
60	♂	3	0/16	0/16	0
59	♂	3	0/14	0/14	0
60	♀	3	0/14	0/14	0
56	♀	45	7/6	7/90	0.08
64	♂	2	2/7	2/5	0.4
57	♂	5	0/3	0/5	0
69	♀	3	1/15	1/15	0.07

*減少率=観察された発作数/予想された発作数(×100%)。

れ、脳血管障害の治療に不可欠の薬剤になった。本薬開発に際して我々の研究が果たした役割の重要性を強調したい。

このような臨床効果（発作回数の減少など）と、血小板機能の変化とを対比してみると、臨床効果のあった群では血小板凝集能も有意に抑制されて

表2 血小板凝集能抑制による臨床効果
投与前血小板凝集能亢進群

		PA 正常化	
		(+)	(-)
臨床効果	(+)	17	2
	(-)	1	4
χ^2		6.82	
P		<0.01	

投与前血小板凝集能正常群

臨床効果		(+)	(-)
		7	0

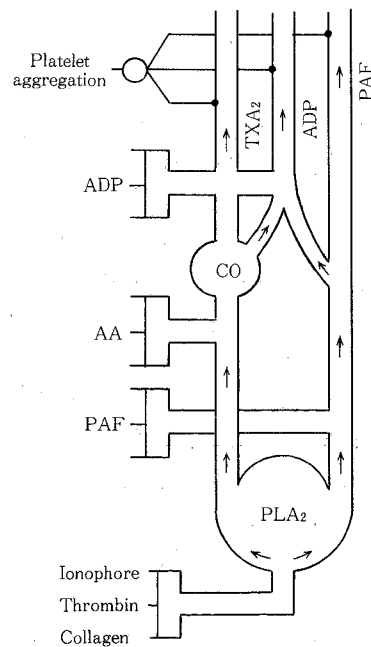


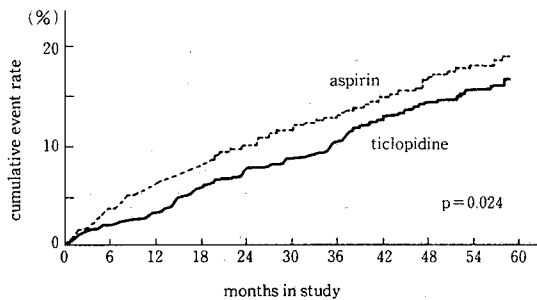
図1 血小板凝集における代謝経路

TXA₂: thromboxane A₂, CO: cyclooxygenase, PLA₂: phospholipase A₂.

Vargaftig BB. et al: Diocem Pharmacol 30:263, 1981 より引用。

いることが明らかであるが、しかしながら、少数ながら両者の相関がみられない症例もあること、また、発作があるにも拘らず発作前の血小板凝集能が正常な症例にチクロピジン投与して臨床効果が得られた症例のあることなどが問題点として残る(表2)³⁾。血小板凝集には、ADP凝集、アラキドン酸凝集、およびPAF凝集の3経路(図1)が知られているが、本研究における血小板凝集能は、mediatorとしてADPを用いて測定していることから、臨床効果と血小板凝集能改善との解離は、ADP凝集以外の経路の関与が考えられることになる。

多施設共同研究における多数例により、アスピリンとチクロピジンの二次予防効果について検討



TIC 1,529 1,485 1,442 1,366 1,160 997 819 632 457 257 122
ASA 1,540 1,460 1,398 1,324 1,143 967 801 602 411 256 122

図2 アスピリン、チクロピジンの脳卒中発作抑制作用の比較

(Williamら：N Engl J Med 321：501, 1989)

されたHassらの研究があるが(図2)⁴⁾、チクロピジン投与群1,529例と、アスピリン投与群1,540例とで脳血管障害、心臓発作の再発の頻度について5年間追跡検討し、両薬剤とも再発の予防効果が有ること、そしてその頻度はチクロピジン投与群がアスピリン投与群に比して有意に低いことを明らかにした。しかしながら両群とも抑制率はたかだか20%前後に過ぎず、再発防止が必ずしも充分でないと言わざるを得ないが、その理由として、アスピリン、チクロピジンともに上記3経路のうちの一つ1経路を抑制するに留まっている可能性を挙げることができる。

我々は、これら幾つかの事実を考慮して、アスピリン、チクロピジンの併用療法を試みている(表3)⁵⁾。

単独投与群として、アスピリンの夫々、40, 81, 300mgを投与した患者群、チクロピジンを夫々、100, 200mg投与した患者群、併用投与群としてアスピリンとチクロピジンの投与量を夫々、40mgと100mg, 40mgと200mg, 81mgと100mg, 81mgと200mgの4群について、ADP凝集、AA凝集、PAF凝集を投与前後で比較すると、単独投与群では3凝集のうち何れかが抑制されないが、併用療法では、もっとも少量であるアスピリン40mgとチクロピジン100mgの併用群ですでに3凝集とも有意な抑制がみられている。しかも、この量では、抗血栓作用を有するプロスタサイクリンの中

表3 脳虚血患者における血小板機能に対する aspirin(ASA)と ticlopidine(TIC)の単独または併用療法の効果

血小板機能検査	ASA 単独 (300 mg)			TIC 単独 (200 mg)			ASA・TIC 併用 (81 mg・100 mg)		
	N	前	後	N	前	後	N	前	後
ADP (%)	17	54±24	34±8*	24	64±21	26±22**	23	58±26	20±15***
AA (%)	17	54±37	9±18***	24	59±29	49±32	23	54±30	8±5***
PAF (%)	17	40±32	29±28	24	48±34	25±24**	23	39±30	15±13***
βTG (ng/ml)	17	89±80	70±64	24	107±77	68±49*	23	91±63	30±19**
PF4 (ng/ml)	17	48±43	38±39	24	61±52	31±27*	23	61±52	31±27**
TXB ₂ (pg/ml)	8	246±143	8±78**	15	233±183	218±145	17	215±149	78±65**
6-keto-PGF _{1α} (pg/ml)	8	40±17	24±15*	15	30±16	32±14	17	32±15	28±15
出血時間 (秒)	9	246±60	399±112*	16	278±100	459±92*	18	260±101	615±271**
血小板寿命 (日)	4	7.3±1.3	7.9±0.8	4	6.9±1.5	7.8±1.0	4	6.8±1.4	8.3±0.7
血小板融解 (%)	4	7.6±2.7	4.8±2.0	4	7.3±2.8	5.0±1.9	4	7.4±2.5	4.2±1.3*

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001.

間代謝産物である6-keto-PGF_{1α}に有意な減少は認められなかったことから、併用療法によればいわゆるアスピリンジレンマも防ぎ得ることが推定される。今後多数例での検討が必要であるが、かかる併用療法により、脳血管障害再発作の抑制がより効率的に行われる可能性が期待されている。今後多施設共同研究による確認が望まれる。かように脳血管障害の治療においては、多くの研究成果により明らかにされた病因に基づく治療薬の開発によって、最近の10数年間に二次予防が可能になってきている。

(2) 白血球, 血管内皮細胞の関与

教室では血小板のみならず白血球に関しても、凝集、濾過能の関与の有無、さらに血管内皮細胞存在下の血液レオロジー等に関する研究が相次いで行われ、夫々治療へ連なる貴重な結果が得られており、学会での評価も高いが、紙面の都合上ここでは省略させて頂く。

2) 神経眼科学的研究

神経眼科的研究は、教室の相川らを中心に行われたが、第一に糖尿病における眼症状について検討された。

糖尿病においては、眼瞼下垂(表4)、瞳孔異常が認められ、交感神経節後線維の障害によること

表4 糖尿病における眼瞼下垂

Control			
Number	Ptosis	100gr-oGTT	
		Intolerance	Normal
194	12(6.2%)	6	3
D.M			
	Number	Ptosis	
m	194	61(31.4%)	
f	49	13(26.6%)	
Total	243	74(30.5%)	
Side			
Bilateral	Unilateral		
	Rt	Lt	
56	12	6	

J Clin Endocrinol 25 : 7-12, 1965より引用。

を指摘したが、本邦では最初の報告である。

脊髄小脳変性症についても検討され、眼裂、瞳孔の左右差、輻輳障害などの眼球運動障害が認められ、TRH治療により異常所見の改善がみられることを報告、本薬剤の治療的役割を示唆した(図3)⁶⁾。

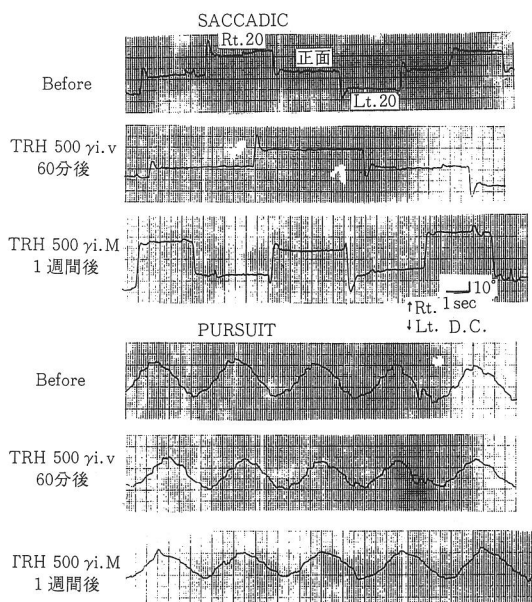


図3 脊髄小脳変性症の異常眼球運動に対するTRHの効果
54歳, 女性, Menzel, 経過5年。

表5 中脳背側症候群の眼症状

1. 眼位			
正 常	偏 位	skew deviation	
3	7	9	
2. 瞳孔の大きさ			
正 常	不同(Horner)	両側散大	両側縮小
1	6(1)	1	1
3. 瞳孔の形			
正 常	corectopia		
3	7		
4. 対光反射(20眼について)			
両側迅速	片側迅速片側消失	両側消失	
3	3	4	

また、中脳背側に病巣がある症例、即ち、中脳背側症候群について検討し、本症候群における中脳病変の特異的症候として、瞳孔が虹彩の中心から周辺に偏位している、いわゆる“corectopia”のあること、そして、それが病巣の局在診断に有用であることを早くから指摘している（表5）⁷⁾。

3) 脊髓小脳変性症に関連する研究

(1) 小脳の実験発生的検討

我々は、1965年頃から核酸阻害剤(F_{UDR}: 図4)を用いて中枢神経系の発生異常モデル動物を作り、組織学的検討を行ったが、大脳および脈絡叢(図5)、脊髓(図6)の発生異常ラット⁸⁾⁹⁾に続き、小脳についても発生異常を確認している¹⁰⁾。新生仔の生後第5, 6, 7日にF_{UDR}を投与すると、中枢神経の発達障害がみられる。その小脳の発達障

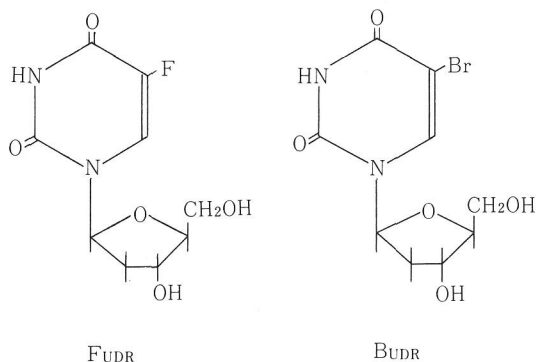


図4 核酸代謝阻害剤F_{UDR}, B_{UDR}の構造式

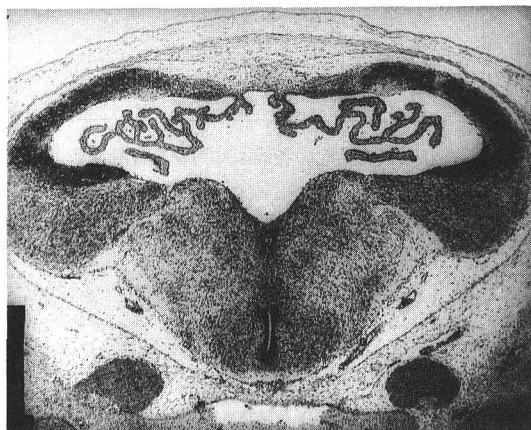


図5 胎生13日目にF_{UDR}を投与されたラット脳
単一の脳室と脈絡叢の発達障害。

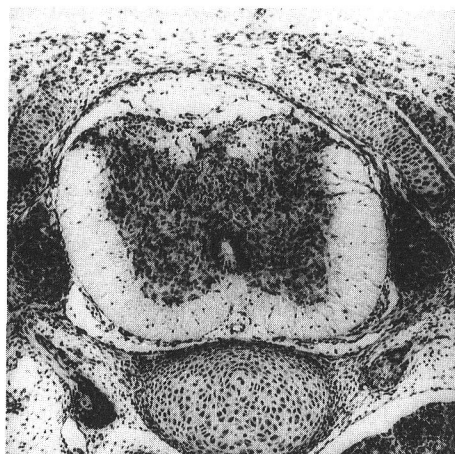


図6 胎生13日目にF_{UDR}を投与されたラット脊髓
Alar plateの発達障害により脊髓背側の異常。

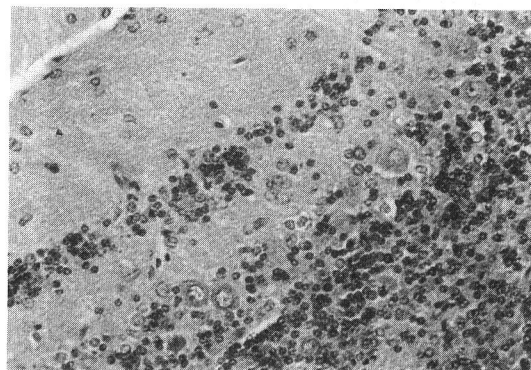


図7 第5日齢にF_{UDR}を投与された新生ラットの
小脳(21日齢)
分子層に異所性顆粒細胞層が認められる。

害を生後60日で観察すると、外顆粒層からの顆粒細胞のmigrationが障害されて、内顆粒層の発達障害と異所性顆粒細胞層の形成がみられる(図7)。この異所性顆粒細胞層の形成は、脳性麻痺児の小脳など、ヒトの症例においてみられることもあって、その生成機序の解明、さらには発症の予防法に示唆を与える可能性がある。

また、小脳のclimbing fibersの軸索内に、遺伝性失調マウスの軸索にみられたと報告されているhoney-comb like structureも観察され(図8)、遺伝的要因の解明にも関与し得る可能性もある。

(2) 臨床的研究

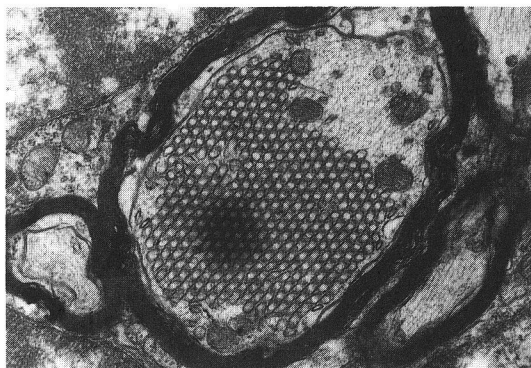
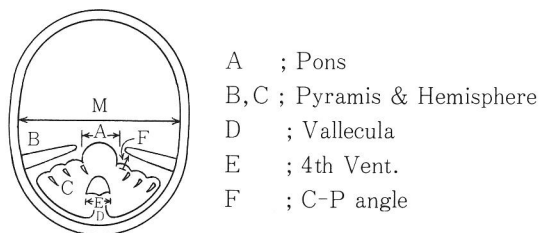


図8 F_{UDR}投与新生ラット小脳 climbing fiber 軸索内に honey-comb like structure を認める。



$$\text{Pons \% value} = \frac{A}{M} \times 100$$

$$\text{C-P angle \% value} = \frac{F}{M} \times 100$$

$$\text{4th Vent. \% value} = \frac{E}{M} \times 100$$

図10 CT scan 上の小脳計測点

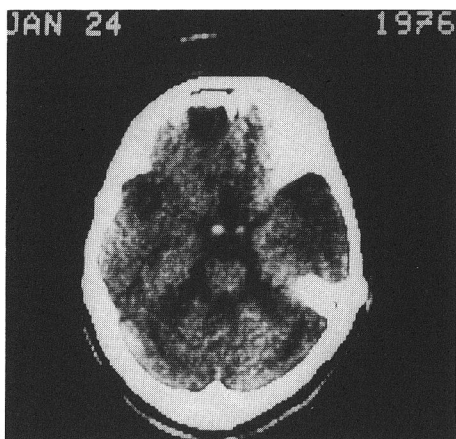


図9 脊髄小脳変性症(オリブ橋小脳萎縮症)のCT 像：脳幹と小脳半球の著明な萎縮

以上の研究実績に関連して、“脊髄小脳変性症”の厚生省班研究に参加する機会が得られ、教室挙げての臨床研究により多くの成果が得られるに至った。

以下にその一部を紹介する。

(a) EMI

岡山ら¹¹⁾は、当時、本学脳神経外科喜多村教授が本邦で初めて導入された EMI を用いて、脊髄小脳変性症症例の頭部 CT を撮像し(図9)、各種パラメーターを設定して(図10)、病型ごとの差異を検討し、変性の主座が脳幹部にあるオリブ橋小脳萎縮症と小脳皮質にある晩発性小脳皮質萎縮症の夫々で、各種のパラメーターに有意差があつて

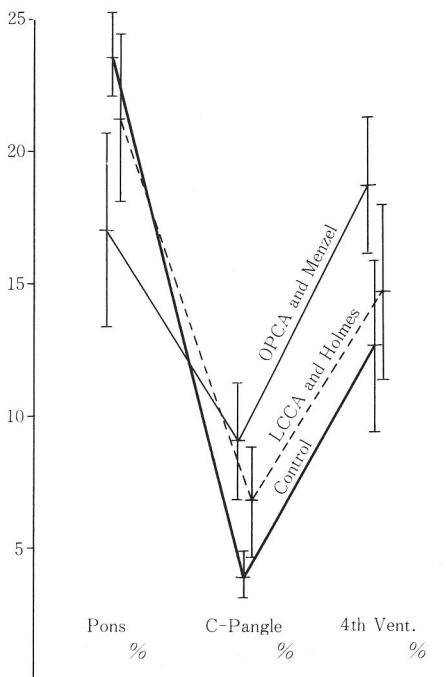


図11 脊髄小脳変性症の各病型における各計測値の比較

Thick line : normal controls, Thin line : OPCA and Menzel groups, Dotted line : LCCA and Holmes groups.

両病型を CT により鑑別し得る可能性を明らかにし(図11)、本邦における脊髄小脳変性症の画像診断の嚆矢となった。

(b) GDH および PDH の特異性：ヒトでの測

定結果

Plaitakis ら¹²⁾が、脊髄小脳変性症症例の皮膚芽細胞を培養してそのグルタミン酸脱水素酵素 (GDH) を測定し、正常者に比して有意に低値であることを報告しているが、教室の村上は、本学生化学教室の松村義寛名誉教授 (故人) と山口知子講師の協力を得て、培養細胞の代わりに比較的多量に収集しやすい血小板蛋白を用いて GDH を測定し、非遺伝型の脊髄小脳変性症においては、遺伝型に比して有意に低値であることを明らかにしている (表 6)¹³⁾。この理由は明らかでないが、遺伝型と非遺伝型とで病因に差のある可能性があり、最近では、脊髄小脳変性症の遺伝子解析が進んでいることから、今後検討すべき問題と考える。

(c) TRH 治療

rolling mouse Nagoya は、遺伝型の失調マウスであるが、祖父江ら¹⁴⁾は、TRH を腹腔内に投与して、単位時間当たりの rolling 回数が有意に減少すること、脊髄小脳変性症症例に投与して失調症状が改善したこと (図 12) を報告し、また、ヒトの本症に対する臨床試験においても症状改善が見られることを報告したが (図 13)、我々も当時症例に対して追試を行って同様の結果 (図 14) を得ている。

また、前述したごとく、電気眼振計による眼球運動の神経眼科学的観察では、TRH 投与により、衝動性、ならびに追従性眼球運動ともに正常化すること (図 3) を報告している。難病とされてい

表 6 脊髄小脳変性症の各病型と血小板内のグルタミン酸脱水素酵素

Group	Case no. determined	GDH (nmol/min/mg protein)	Group	Case no. determined	GDH (nmol/min/mg protein)
SCD			Neurologic disease		
OPCA	5	3.52±0.35 ^a	ALS	5	4.40±0.64
Menzel	4	4.42±0.44	CVA	2	4.40±0.21
LCCA	2	3.15±0.38 ^a	Others ^b	3	4.13±0.42
Holmes	7	4.67±0.72	Control	14	4.46±0.61

^ap<0.001.

^bIncludes myotonic dystrophy and Shy-Drager syndrome.

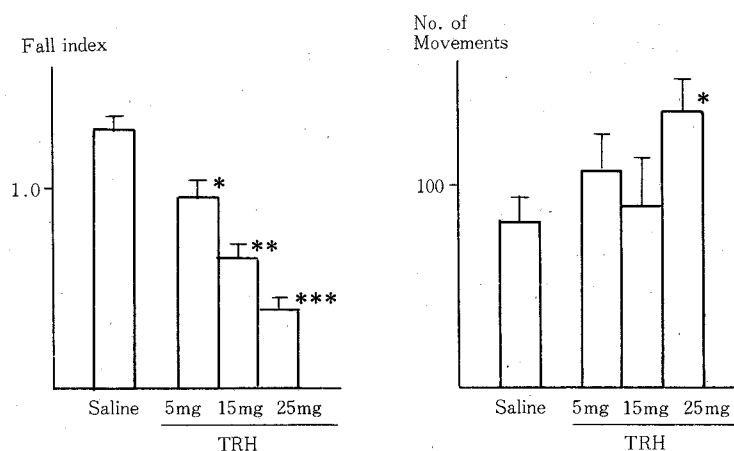


図 12 Rolling mouse Nagoya の転倒指数と運動数に及ぼす TRH の効果

TRH, 5mg/kg, n=10. TRH, 15mg/kg, n=11. TRH, 25mg/kg, n=15.

Saline, n=23. Values are mean±S.E.

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001.

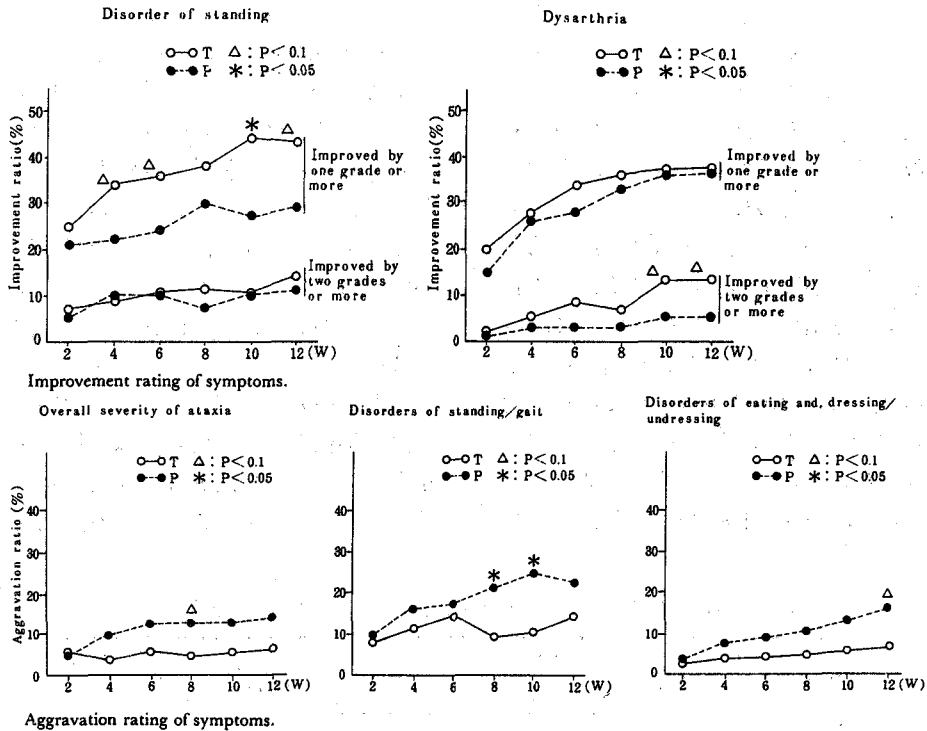


図13 脊髄小脳変性症の臨床症候に及ぼす TRH の効果 (祖父江¹⁴⁾)

る脊髄小脳変性症において、治療の可能性が見出されたことは、意義が大きい。

4) 筋萎縮性側索硬化症に対する治療

筋萎縮性側索硬化症は、中年以後に発症して上位・下位運動ニューロンが進行性に侵されて、多くは数年で死亡する原因不明で治療に難渋する疾患である。我々は特異的治療法が無いことに鑑み、暗中模索ながら幾つかの治療法を試みた。

(1) TRH 治療

筋萎縮性側索硬化症に対して、脊髄小脳変性症に対する TRH の効果に類似の効果を多少なりとも期待して TRH 療法をまず試みた¹⁵⁾。かなりの症例(約50%)で自覚的な改善傾向がみられたことから、TRH 投与前後で神経生理学的検討(H波回復曲線など)を行った(図15)¹⁶⁾。臨床効果の有る群では H 波回復曲線は正常値より上方に位置して、前角細胞の被興奮性の増大が推測され、無効群では正常値に留まっていた。このことは下位ニューロン障害優位の症例に効果が有る可能性

が推測される。事実、多施設共同研究では、その傾向が示されている。我々の報告と相前後して、アメリカで大量の TRH 療法についての Engel ら¹⁷⁾の報告があり、国際的に強い関心が払われたが、両者はまったく独立に行われたもので、我々にも着想の priority があると考えている。最近に至り、脊髄小脳変性症に対する TRH の有効性は残念ながら一応否定されるに至ったが、脊髄小脳変性症には、下位ニューロン障害が優位な病型群や、Kenedy-Alter-Sung 病と呼ばれる病型群があり、H 波回復曲線などの結果からみると、このような症例ではなお何等かの効果を期待し得る可能性が残されていると考えている。

(2) その他の薬物治療

現在のところ筋萎縮性側索硬化症の薬物療法として、種々の薬物が検討されている。

即ち、①側鎖型アミノ酸(バリン、ロイシン、イソロイシンの配合薬が試みられ、グルタミン酸脱水素酵素の活性度を高めることを期待されてい

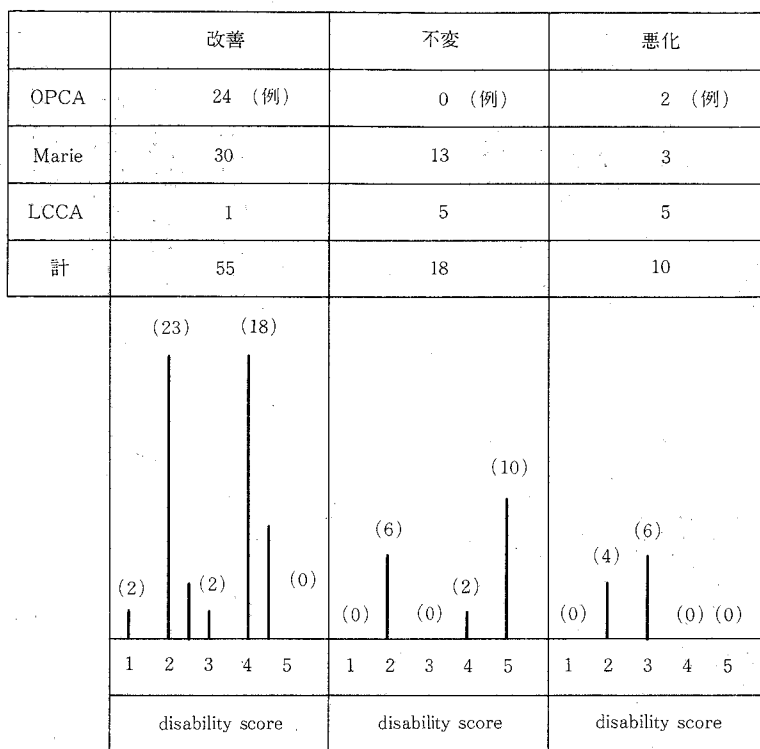


図14 脊髄小脳変性症に対する TRH の臨床効果

OPCA：オリブ橋小脳萎縮症，Marie：脊髄小脳型，LCCA：晩発性皮質小脳萎縮症。

る)，②リルゾール(神経末端からのグルタミン酸の遊離を抑制するとされている)，③ IGF，などである。脊髄小脳変性症においては，グルタミン酸代謝に異常の有ることが明らかになってきたが¹⁸⁾，一般に興奮性アミノ酸の増加は，細胞内のCa⁺⁺イオンを増加せしめて，運動神経細胞の興奮性を高め，且つ，Ca⁺⁺感受性の蛋白分解酵素を刺激して神経細胞の変性がおきるとされている(図16)。グルタミン酸脱水素酵素の活性度を高める側鎖型アミノ酸(バリン・ロイシン・イソロイシンの3種混合)を投与して臨床効果があったとする報告がある。また，抑制性アミノ酸であるグリシンの量を増加させると考えられている1-スレオニンも同じ理由で検討されている。また，神経終末からのグルタミン酸の遊離を抑制するとされるリルゾールも試みられている。当教室がその何れについても，共同研究グループの一員として参加し，それ等の薬効について検討し得ているのは，

従来の実績によるといえる。

5) Shy-Drager 症候群に対する治療

本症候群は，自律神経系に病巣の主座を有する進行性変性疾患で，多彩な自律神経障害があり，中でも起立性調節障害は，患者の日常生活に大きな障害になっている。従来は血圧を適切に上昇せしめ，起立性低血圧を改善する薬物がほとんど無かったが，最近になって一般名ミドドリンと呼ばれる薬剤が見出されて，副作用がほとんど見られないその効果は，多くの患者の福音となっている。我々は，多施設共同研究により多系統変性疾患の多数例について検討，著明な効果を確認し，これらの結果は国際脈管学会シンポジウムで報告し評価が得られた(図17)¹⁹⁾。本症の根本的治療にはならないが，本症にみられる重症の起立性低血圧はかなり改善され，また，たとえ血圧下降幅の数値的改善が僅かな場合にも自覚症状が著明に改善されることが多く，本症患者のQOLを著しく改善

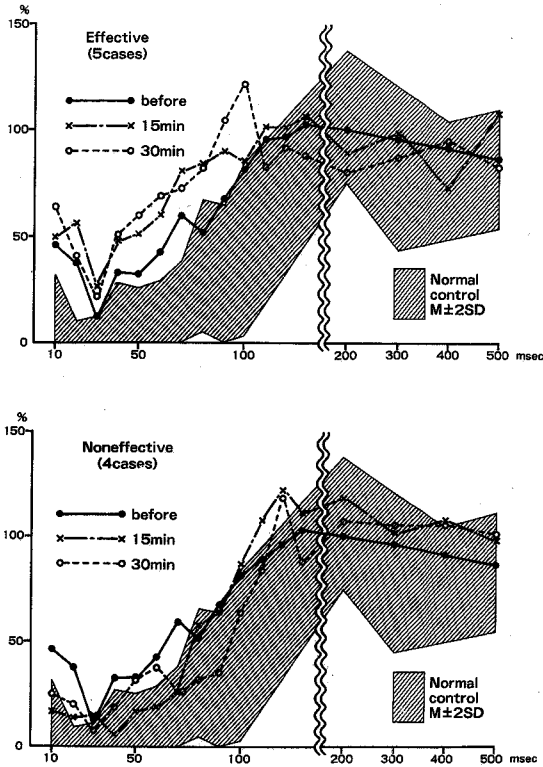


図15 脊髄小脳変性症の TRH 有効群と無効群における H 波回復曲線

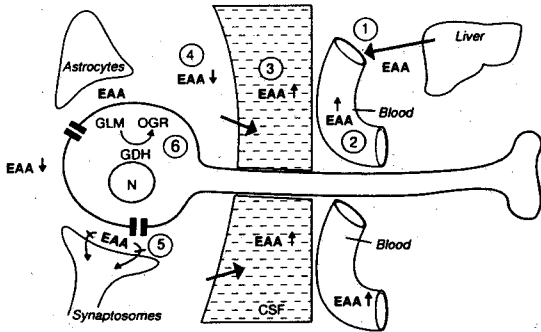


図16 筋萎縮性側索硬化症 (ALS) と興奮性アミノ酸 (EAA)

した。従来適切な治療薬がなかったことから、この薬剤の開発は高く評価された。

ミドドリンは副作用の無いことなどから使い易い薬剤で、その後、相次いで世に出たアメジニウム、L-DOPS 等に比し優るとも劣らないもので、その有用性は高い。

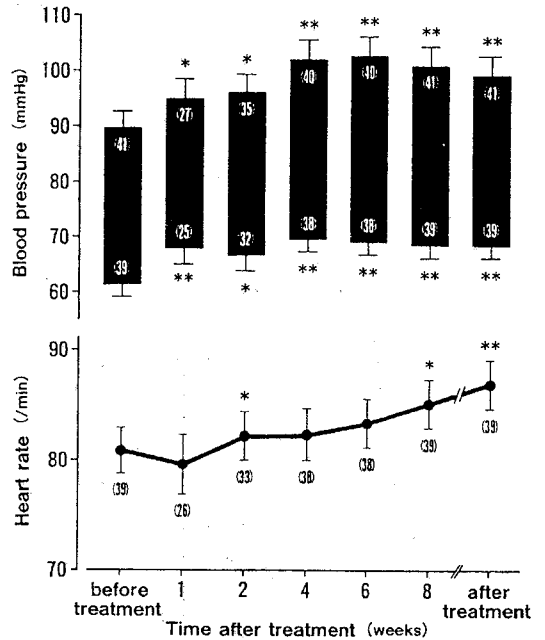


図17 多系統萎縮症の血圧と心拍に及ぼすミドドリンの効果
mean±S.E., () : n, * : p<0.05, ** : p<0.01 (paired t-Test, vs. before treatment).

6) 神経疾患における日内リズム異常とその治療

神経疾患では日内リズムに異常のあることが知られており、当教室でも組織的に検討を行っている²⁰⁾²¹⁾。

血圧、脈拍の日内リズムについて、多発脳梗塞群を正常群と比較すると、正常群では収縮期血圧、拡張期血圧ともに、夜間の平均血圧が昼間のそれに比較して有意に低値であるが、多発脳梗塞群では、夜間の血圧低下に有意差がみられなかった(図18)。さらに、多発脳梗塞群を痴呆が有る群と無い群に分けて検討すると、痴呆の無い群では正常の日内リズムが保たれているが、有る群では有意な夜間の血圧低下がみられなかった(図19)。痴呆の有る場合には、日内リズム形成機能に不可欠な脳部位が障害されている可能性と、その部位が痴呆の責任病巣に関連する可能性とが示唆される。

また、ピソプロロール投与例では、収縮期血圧が夜間に低下し、日内リズムの正常化が伺われ、痴呆症候群の治療についてのヒントが得られる可

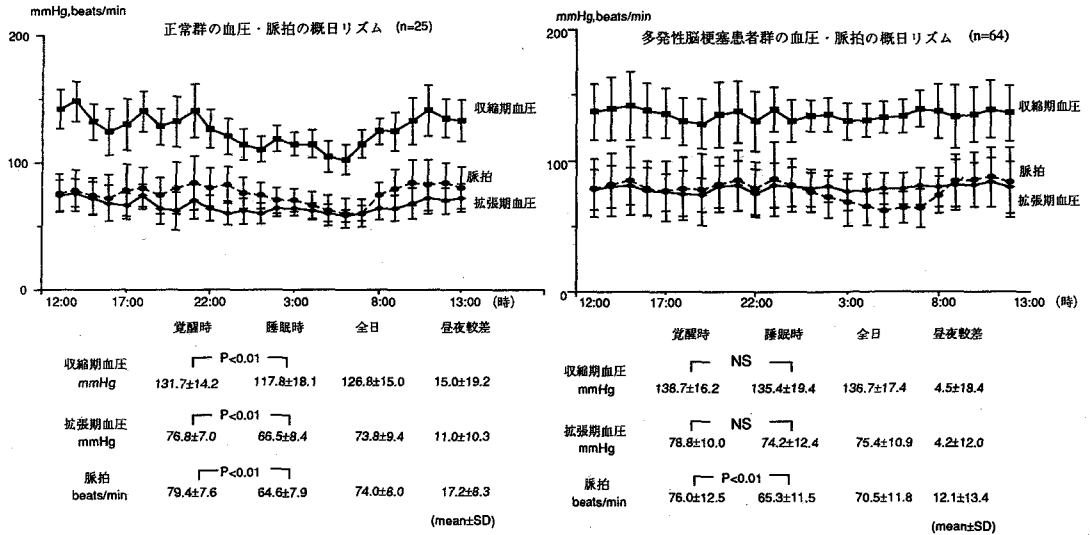


図18 正常群と多発性脳梗塞群における血圧・脈拍の概日リズム

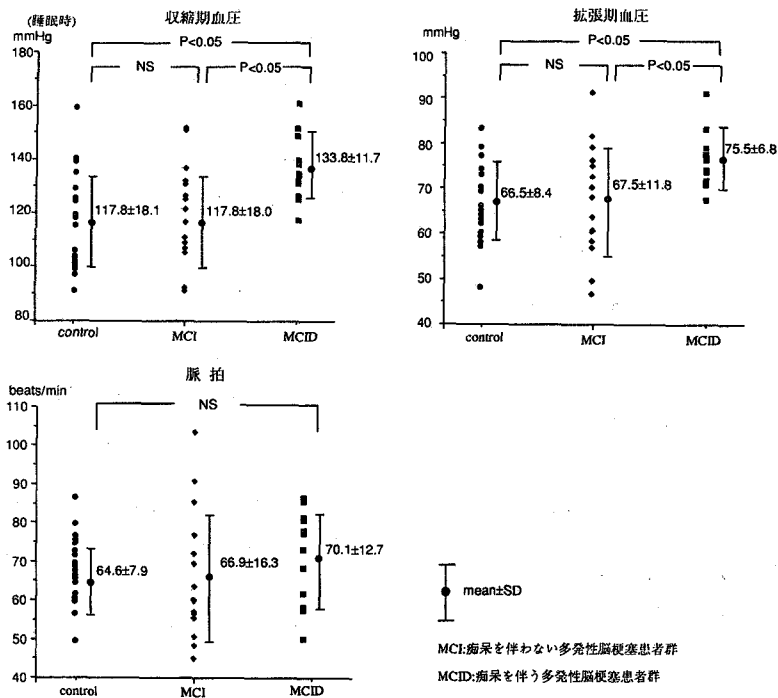


図19 正常群、痴呆を伴わない多発性脳梗塞群および痴呆を伴う多発性脳梗塞群の血圧、脈拍の日内較差

能性がある (図20)。

7) 神経生理学的研究と治療への応用
 神経疾患の電気生理学的研究も、活発に行われ

てきた。特に有能なパズファインダーが、文部省の科学研究費により導入されてからは、その研究範囲は著しく拡大した。

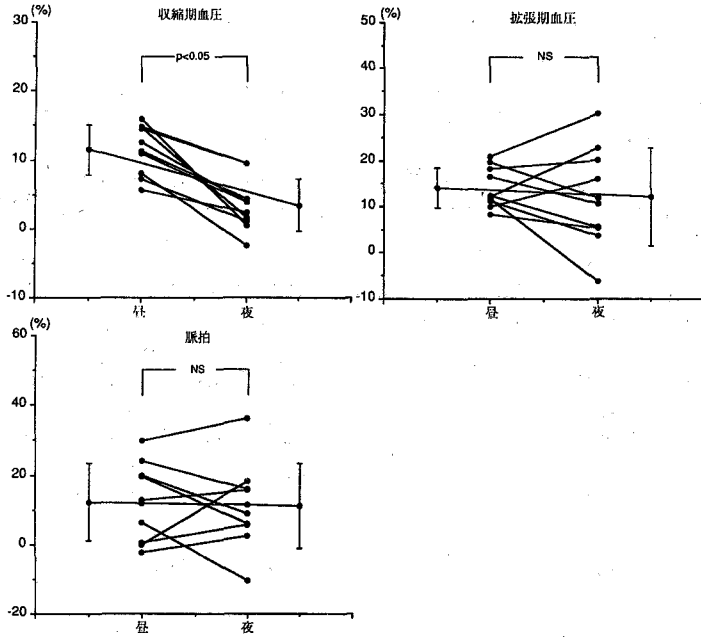


図20 Bisoprolol 投与による概日リズム異常の改善
 降圧率 = (投与前の平均値 - 投与後の平均値) ÷ 投与前の平均値 × 100.

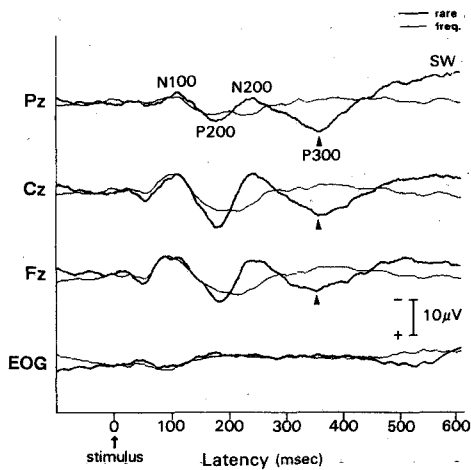


図21 正常者の P₃₀₀ 波形

検査法として、視覚誘発電位 (VEP), 体性感覚誘発電位 (SEP), 聴性脳幹反応 (ABR), 事象関連電位 (P₃₀₀ など) などが用いられている。

(1) 多発性硬化症においては、VEP の異常があつて、その異常は病状の寛解増悪に伴つて変動することが観察されており、診断ならびに各種薬

剤の治療効果の確認に役立っている。

(2) 痴呆においては、事象関連電位 P₃₀₀ を検討 (図21)²²⁾、年齢、および痴呆スケール値と有意に相関することが確認されており、薬物治療前後の値の比較による治療効果の判定などに応用され (図22)、痴呆その他の高位脳機能の客観的評価法の一つとして有用性を指摘して、学会でも高い評価を得ている。このように、神経生理学的方法で薬剤の有効性をチェックすることによって、痴呆についても薬物治療の可能性が示唆されている。

(3) ボツリヌス毒素の治療への応用²³⁾

ボツリヌス菌毒素を「眼瞼痙攣」の治療に用いられ始めたのは外国ではすでに10年以上になるが、最近になって、本邦でも検討されるようになり、当教室でも検討する機会に恵まれた。薬物療法が必ずしも充分でない「眼瞼痙攣」, 「半側顔面痙攣」, 「痙攣斜頸」等に著効があり、特に、脳性麻痺の「痙攣麻痺」, 「ジストニア」に対して有効であつて、四肢の巧緻運動の改善は QOL を著しく改善せしめ、その有用性は高い。本質的には対症療法であるが、このような治療法の開発は、神

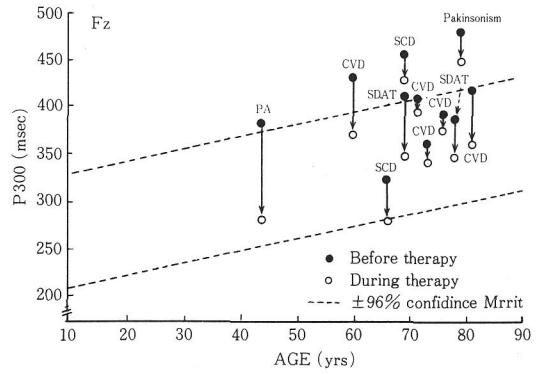
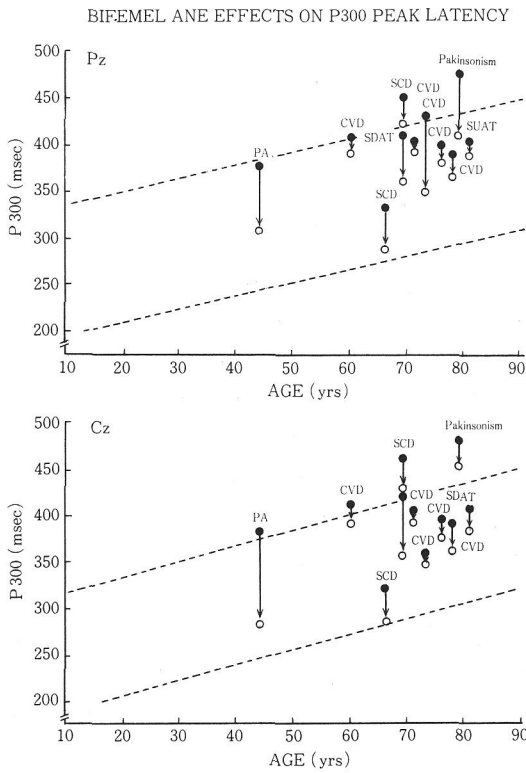


図22 各種神経疾患の P₃₀₀頂点潜時の薬剤による改善 (塩酸ピフェメラン)

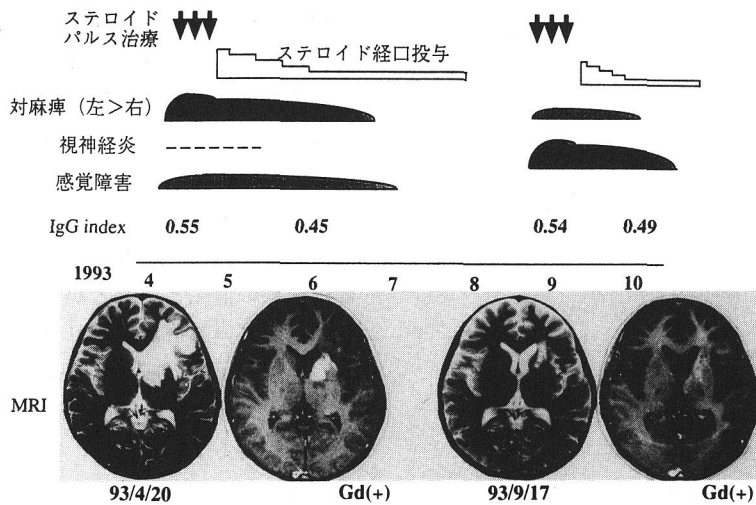


図23 多発性硬化症とステロイドパルス療法 (14歳女性)

経病治療学上、極めて意義の大きいことを指摘したい。

8) 神経免疫学的研究²⁴⁾²⁵⁾と治療
神経疾患の病因に免疫学的異常が関与すること

が知られ、病因の解明と治療とに免疫学的方法が駆使されるようになった。当教室でも神経免疫学的研究を目指す若い学徒が多く、多発性硬化症などの脱髄性疾患や炎症性神経疾患における髄液異

常などを中心に、免疫学的基礎研究や臨床研究、さらには治療法の開発など多くの成果が得られている。

(1) 多発性硬化症：本症は、なお、いわゆる難病とされ、かなり以前から使用されていた副腎皮質ステロイドによっても必ずしも予後はよくないが、ミエリン抗体、抗原提示機能など病因的機序が解明されるにつれて、多発性硬化症に対するステロイドパルス療法(図23)などが行われて、寛解期を著しく延長することができるようになってきている。

(2) Guillain-Barré 症候群(急性炎症性脱髄性多発神経炎)に対する免疫抑制薬

(3) 重症筋無力症に対する胸腺摘出、免疫抑制薬などのほか、①血漿交換療法、②免疫吸着療法など(図24, 25)が工夫されるようになって、そ

の予後は飛躍的に改善してきている。特に約四半世紀前には、クリーゼで死亡する重症筋無力症が少なくなかったことを思うと、予後の改善には目を見張らせるものがあり、難病に対する医学的治療のチャレンジが確実に成果を挙げていることは明らかで、誠に今昔の感に堪えない。

5. 終わりに

以上研究活動を中心に当教室の発展について述べたが、夫々の研究グループは、独自の研究を行いながら、連携を保って研究活動を行ってきている。夫々チーフに有能な適任者を得ていることもあって、神経内科学教室として均衡のとれた発展が可能であったと考えている。

神経病の治療の歴史を述べることは、とりもなおさず当教室の歩みを述べることにもなった。今や、“神経病は治らない”という時代から、“神経病はかなりの程度治療が可能”、“神経病の病因解明の進展により、治療法が著しく進歩しつつある”時代へと進みつつある。神経病治療におけるこれら先達による成果を無にしないよう努めることが強く望まれるところである。

神経内科学教室の在り方としては、臨床内容を充実せしめ、症例を豊富にしておくことが望まれる。開設初期には筋萎縮性側索硬化症や脊髄小脳変性症等の神経変性疾患が少なかったが、その後診療の向上による外来症例数の増加とともに疾患の種類も飛躍的に増加してきた。また、神経病の臨床では、剖検の重要性が高く、それを得るためには家族の信頼と了承とが不可欠であり、患者中心の質の高い診療が望まれる。質の高い診療には、教室の臨床研究の成果が基礎になるであろう。そして研究の発展は、直接間接に診療にフィードバックし得るであろうし、教育の充実をももたらすことになるであろう。

脳卒中の治療・予防、痴呆を含めた難病等変性疾患の治療、ボツリヌス毒素による治療などを求めて、全国的に多くの患者の来院があり、私立医科大学病院での至上命令である診療収入にも良い効果が示唆されている。

診療にフィードバックしてその質の向上に役立つ研究成果を挙げるためには、広い守備範囲と

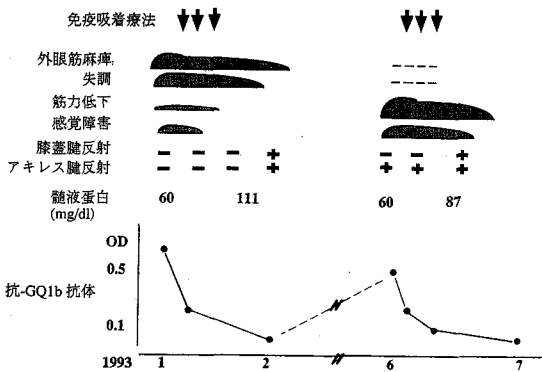


図24 免疫吸着療法の効果(多発神経炎, 39歳女性)

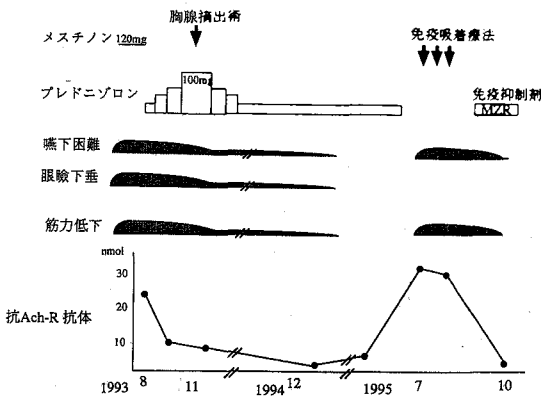


図25 免疫吸着療法の効果(重症筋無力症, 65歳男性)

夫々一級の研究レベルが必要である。しかも、治療法など、文献を頼りに行うのでは不十分で、教室のメンバーが直接に手を染めた方法を多数保持していることが必要である。また、研究設備、測定機器、治療機器が極めて高価になる最近の趨勢に鑑み、今後国際的に通用する研究活動には、基礎医学教室と臨床医学教室の密接な連携が必要になるであろう。教室の研究組織の在り方として特に重視しなければならない点と考える。

教室員全員が多くの業績を積み上げてくれたにもかかわらず、今回の紹介がその一部に留まったことを甚だ遺憾とするが、紙数に限りがあり、お許し頂きたい。

最後に、教室員によるこれらの誠意ある努力に改めて深甚の謝意を表すものである。

(1994. 3. 5, 弥生記念講堂)

文 献

- 1) 丸山勝一, 片山宗一, 吉田充男ほか: TIA・RIND に対する抗血小板剤に治療成績—チクロピジンおよびアスピリンのオープン比較試験—。臨と研 58: 3617-3626, 1981
- 2) 村上元孝, 豊倉康夫, 尾前照雄ほか: 一過性脳虚血発作 (TIA) に対するチクロピジンおよびアスピリンの効果。診断と治療 74: 2255-2274, 1986
- 3) 佐藤玲子, 内山真一郎, 丸山勝一: 虚血性脳血管障害に於ける抗血小板療法の再発予防と血小板凝集能。脳卒中 14: 462-466, 1992
- 4) Hass WK, Easton JD, Adams HP Jr et al: A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high-risk patients. N Engl J Med 311: 501-507, 1989
- 5) Uchiyama S, Takeuchi M, Osawa M et al: Platelet function tests in thrombotic cerebrovascular disorders. Stroke 14: 511-517, 1993
- 6) 相川隆司: 脊髄小脳変性症における異常眼球運動の解析。東女医大誌 54: 1014-1035, 1984
- 7) Aikawa T, Maruyama S, Kobayashi I et al: Dorsal midbrain syndrome—Oculomotor and pupil movements in ten patients—. Proceedings of the Sixth Meeting of the International Neuro-Ophthalmology Society (INOS), pp189-196, Aelius Press, Amsterdam (1987)
- 8) Maruyama S, D'agostino AN: Cell necrosis in the central nervous system of normal rat fetuses. Neurology 17(6): 550-558, 1967
- 9) Maruyama S, Chiga M, D'agostino AN: Selective cell necrosis in the fetal rat central nervous system produced by 5-fluoro-2'-deoxyuridine—A morphologic study—. J Neuropathol Exp Neurol 17: 96-107, 1968
- 10) 丸山勝一, 豊倉康夫: 核酸代謝阻害剤の小脳の発達に及ぼす影響。厚生省 脊髄小脳変性症調査研究班 昭和50年度研究業績集: 77-83, 1975
- 11) 岡山健次, 丸山勝一: 脊髄小脳変性症の CT scan による検討。神経進歩 123: 176-184, 1979
- 12) Plaitakis A, Nicklas J, Densnick RJ: Gultamate dehydrogenase deficiency in three patients with spinocerebellar syndromes. Ann Neurol 7: 297-303, 1980
- 13) Maruyama S, Yamaguchi T: Glutamate and pyruvate dehydrogenase deficiency in spinocerebellar degeneration. In Advances in Neurology, Vol 41, The Olibopontocerebellar Atrophies. (Duvoisin RC, Plaitakis A eds) pp255-265, Raven Press, New York (1984)
- 14) 祖父江逸郎: 脊髄小脳変性症に対する thyrotropin releasing hormone tartrate の治療研究。神経進歩 26: 1190-1214, 1982
- 15) 山根清美, 大澤美貴雄, 丸山勝一ほか: Thyrotropin releasing hormone (TRH) による筋萎縮性側索硬化症の治療。神経治療 1: 131-136, 1984
- 16) Kobayashi I, Kitamura E, Maruyama S: The effects of thyrotropin releasing hormone on amyotrophic lateral sclerosis: A clinical and physiological study. 東女医大誌 59(6): 540-549, 1989
- 17) Engel WK, Siddique T, Nicoloff JT et al: Effect on weakness and spasticity in amyotrophic lateral sclerosis of thyrotropin-releasing hormone. Lancet 8341: 73-75, 1983
- 18) 三木 博: ALS の治療, その現況と将来。神経治療学 10: 519-526, 1993
- 19) Maruyama S, Gotoh H, Katayama S et al: A clinical study of midodrine hydrochloride on orthostatic hypotension. Adv Vasc Pathol 130-133, 1992
- 20) 山内照夫: 脳血管障害性痴呆と血圧・脈拍の概日リズムに関する研究。東女医大誌 63: 469-479, 1993
- 21) 三浦庸子: 脳血管障害患者の血圧および脈拍の日内変動。東女医大誌 63: 537-545, 1993
- 22) 大澤美貴雄, 丸山勝一: 各種神経疾患に於ける P₃₀₀。臨床脳波 31: 103-109, 1989
- 23) 丸山勝一, 大澤美貴雄, 柴田興一ほか: 不随意運動型脳性麻痺に対するボツリヌス毒素療法を試み。厚生省心身障害研究 心身障害児(者)の医療と療育に関する総合的研究・報告書(平成4年度): 190-194, 1992
- 24) The Guillain-Barré Syndrome Group: Plasmapheresis and acute Guillain-Barre syndrome. Neurology 35: 1096-1104, 1985
- 25) 太田宏平: 炎症性神経疾患における髄液中炎症関連蛋白に関する研究。東女医大誌 57: 1373-1383, 1987