

〔研究紹介〕

神経内科学: 講座紹介

桑 原 聡

I. はじめに

千葉大学大学院医学研究院・神経内科学講座の紹介を行うにあたって、まず臨床神経学全般の現状について述べたいと思います。神経内科は脳、脊髄、末梢神経、筋肉までの非常に広い領域を対象とする臨床医学であり、高齢化社会を迎えているわが国において社会的要請度は益々高まっています。神経内科に課せられた使命の一つとして、アルツハイマー病、パーキンソン病、脳血管障害、糖尿病性ニューロパチーなどの急激な増加に対応できる医療体制の確立が挙げられます。神経疾患には難病が多く治療がないと言われた時期もありました。しかし変性疾患や免疫性疾患の病態の解明には目覚ましい進歩がみられ、新規治療法が次々に開発されています。アルツハイマー病に対する抗アミロイドモノクローナル抗体（脳内に沈着したアミロイドは著減します）、球脊髄型筋萎縮症に対するリユープリン療法（LH-RHアナログであり、アンドロゲン依存性の異常凝集蛋白核内移行を阻止して運動ニューロン死を抑制します）などの病態に即した分子標的療法が国内においても既に第3相臨床試験に入っています。PETを用いたアルツハイマー病のアミロイド画像は神経細胞死への第一ステップとされる脳内アミロイド沈着を明確に示すことができます。

免疫性神経疾患に関しても、今や重症筋無力症の寛解率は80%を超えており難病ではありません。グラム陰性菌である *Campylobacter* とヒト神経系に発現するガングリオシドとの分子相同性を基盤とする軸索型ギラン・バレー症候群の自己免疫誘導の発症機序はほぼ完全に解明されました。

また、この10年で責任遺伝子座が同定された神経変性疾患は数百を超えと言われており、神経変性に至るカスケードのどこかの作用点を阻害する治療法が次々に臨床に導入される日は遠くないとされています。

このような臨床神経学の現状と展望を踏まえて、千葉大学神経内科学教室のミッションとして、(1) 国際的に最高レベルの医療を実践すること、(2) 最先端の神経科学・臨床的研究を新規治療の開発を強く意識して進めること、そして (3) 優秀な神経内科専門医を多数育成して地域医療に貢献することを掲げています。この実現は実際には大変な作業ではありますが、達成すべく医局員一同努力をしているところです。これらの活動の中から、本稿では当教室の歴史とともに診療・研究の現状について紹介させていただきたいと思います。

II. 千葉大学神経内科学教室の歴史・概略

千葉大学神経内科学教室は1978年に開設されました。当時は脳機能研究施設の第二部門・神経内科研究部として活動が始まりましたが、その5年後に脳機能研究施設は発展解消し、神経内科は独立講座となりました。初代教授は「神経症候学」で有名な平山恵造教授であり、順天堂大学脳神経内科（助教授）より着任されました。そこに旧第一内科の神経グループから渡辺誠介先生が助教授、後の第二代教授である服部孝道先生が松戸市立病院神経内科から助手として赴任されて診療が開始されました。筆者（桑原）の入局は1984年であり、発足6年目の教室の創世～発展期でした。

平山教授の診察を見て感銘を受けたことは、従来の通説、概念に全くとらわれずに、常に自分の解釈に基づいて症候をとらえて、新しい神経症候を数多く発見されたことが挙げられます。自分と同じレベルの探究心と洞察力を教室員に要求したいという親心に起因すると思われませんが、その指導は非常に厳しいものでした。教授回診では皆が直立不動で緊張しながらも平山教授の解説を一語一句聞き流すまいとしていたのを記憶しています。この患者を十分に診察し、症候を自分なりの判断で解釈してとらえるという態度は浸透し、その後教室の伝統として受け継がれることとなりました。

1995年には服部孝道先生が第二代教授に就任されました。服部教授は教室員それぞれの自主性を尊重し、それぞれの道を進むための援助を頂いたと思います。国際的な視点を持つことを非常に強調され、英文での発表を奨励された結果、教室からの英論文は徐々に増加し2000年以降に当教室から公表された論文の総Impact factorは各年102～164で推移しており、小さな教室としては頑張っていると思われます（研究の項で後述）。この間、河村満先生が昭和大学神経内科教授、山田達夫先生が福岡大学第五内科（後に神経内科）教授として転出されています。

教室員は徐々に増加し2009年入局の5名を加えて90名を超えました。関連病院も徐々に増加し、現在は以下の19病院になっています：（ ）内は定員数。

松戸市立病院	(5)
成田赤十字病院	(5)
千葉労災病院	(4)
千葉東病院	(4)
千葉県循環器病センター	(4)
旭神経内科病院	(4)
鹿島労災病院	(3)
君津中央病院	(3)
千葉市立青葉病院	(3)
千葉県救急医療センター	(2)
千葉県リハセンター	(2)
下都賀総合病院	(2)
東邦大学医療センター佐倉病院	(2)

国立千葉医療センター	(2)
JR東京総合病院	(2)
公立長生病院	(1)
千葉療護センター	(1)
東葛クリニック	(1)

ほとんどの病院では神経内科は内科の1グループではなく、独立標榜科として診療しています。欧米では内科（Internal Medicine）と神経内科（Neurology）は並列の関係にあるのが標準ですので、平山、服部教授が神経内科開設の際に独立科となるよう配慮されたのだと思われます。

入局者数は初期研修義務化が開始される直前の2003年までは平均7名（5～10名）／年と全国的に神経内科の入局者数としては多く、成長を続けていました。しかし初期研修義務化が始まった2004、2005年の入局者は当然0名であり、2006年から2009年の入局者は16名（各年4名）と以前より減少してしまいました。新たに神経内科を開設したいと多くの病院から要請を頂いている状況を考えて大変残念な事態であると考えられます。これは千葉大学医学部附属病院共通の問題点でもあります。今後、医学部学生教育のなかで、あるいは美しいホームページによる広報活動などを通じて、魅力的な研修プログラムやphysician scientistを目指せる千葉大病院での研修の利点を強調してマンパワーの拡充を目指したいと考えております。

2007年は教室開設30周年でしたが、服部教授の定年退任（2008年3月31日）行事もあり、記念式典系の行事は行われませんでした、というか忘れられていました。その後2008年11月1日付けで桑原が第三代教授を拝命しましたが、何分若輩であり千葉大学医学部の諸先生方のご指導を必要としております。以上の教室、千葉大学の状況を鑑み、神経内科スタッフ一同、今後とも教室を発展させ、千葉大学医学部の発展の一助となれるよう日夜努力を続けていきたいと考えておりますので、ご援助をよろしくお願い申し上げます。

Ⅲ. 臨 床

1) 入院診療

1978年の教室（診療科）開設時に15床であった

病床は、2006年までに20床と微増しましたが、常に満床であり入院までに長期間患者さんをお待たせする状況が続いていました。2008年5月のひがし棟新設時に27床になりましたが、この増床後も常に病床稼働率は100%を超えており、前述の神経内科疾患の増加と社会的需要を考えるとさらに将来はさらに増床が必要になるであろうことが予想されます。病床増より以前の時代には免疫性神経疾患（多発性硬化症、重症筋無力症など）、変性疾患（脊髄小脳変性症、運動ニューロン疾患など）で常に満床でありましたが、今後は脳血管障害、脳炎・髄膜炎、痙攣重積などの救急・急性疾患に対する入院を積極的に推進するべく体制を整えています。

新病棟10階の特別室入院患者数は29診療科のなかでも常に5位以内に入っています。基本病床数が他の診療科に比べて少ないことを考えると、特室への入院比率は高いのですが、これは神経疾患患者が富裕層に多いためでも、無理に勤めているわけでもありません。入院期間と快適性を十分に説明して患者さんのニーズに応えるべく努力している結果と考えて頂きたいと思います。

2) 外来診療

1日の外来患者数は約100名（新患、5-10名）、年間の新患は約1,500名であり、全国の大学病院神経内科の中でもおそらく5位以内に入っています。頭痛、めまい、てんかん、失神、脳血管障害、パーキンソン病、変性疾患、免疫性疾患を含めて神経疾患全体をカバーしています。

千葉大学神経内科の特徴のひとつとして免疫性神経疾患が集中していることが挙げられます。重症筋無力症は有病率10/10万人の疾患であり、千葉市には約100名の患者さんがいると推定されますが、実際に千葉大学神経内科には約350名の患者さんが通院されています。これは難治例が次々に周辺地域から紹介されて来るためであり、同様の現象は多発性硬化症（250名）、ギラン・バレー症候群などの免疫性末梢神経疾患（100名）にも生じています。これらの神経免疫疾患の診断、治療については国際的に第一線のレベルにあると自負しています。当科のホームページをみて、あるいは患者会での評判をもとに遠方から多くの患者

さんに来院していただいていることには有難いと感じるとともに責任が重大であることも認識しています。

神経因性膀胱は服部前教授の専門領域であり、柿原隆次元講師（現東邦大学医療センター佐倉病院内科准教授）、内山智之（助教）が泌尿器科、第一生理学との共同研究によって国際的にも圧倒的なトップレベルの業績を上げてきたため、全国から原因不明とされる排尿障害患者が紹介されて来ます。

専門外来としては上記の多発性硬化症、重症筋無力症以外に、アルツハイマー病、パーキンソン病、ボツリヌス治療、針灸治療の専門外来を行っています。

2008年から「遺伝性神経変性疾患のDNA診断」が高度先進医療に認定され、検査部、遺伝子診療部と共同して遺伝カウンセリングを含めて遺伝子診断を行っています。

IV. 研 究

神経内科学教室は、長い歴史と伝統を持つ千葉大学医学部の各教室と比べるとまだまだ新しい教室であり、研究施設、機器、人員も十分とは言えませんが、当科における研究のactivityは高まってきていると思われます。2000年度以降の英文原著論文数と総Impact Factorは以下のようになっています。（これは最近ホームページの改定用に算出したばかりのデータです）：

2000年	42編	125.7
2001年	42編	133.0
2002年	34編	102.4
2003年	37編	118.8
2004年	40編	136.3
2005年	40編	102.6
2006年	55編	163.5
2007年	40編	126.4
2008年	37編	107.5

このほかに各年度2-6編の英文総説が公表されています。この業績は全国の神経内科学教室の中でも多いほうに入るとは思われますが、これは服

部教授時代の業績です。今後どのようにして更なる発展を目指すかが問題です。臨床を進化させるためには臨床研究は必須ですが、教室員の成長とステップアップ、教室の活力、外部資金獲得、千葉大学医学部のさらなる国際的評価向上のためにも学術面をさらに充実させることは重要であると、教室員一同が認識し努力しております。

これまで臨床神経学・神経科学の分野では *Annals of Neurology* (IF, 9.9), *Brain* (9.2) などに採択されますとかなり満足していましたが、2005年頃から *Neuron* (14.2), *Lancet Neurology* (14.3) などのより上級誌にも受理されるようになり、今年(2009年)には、福武敏夫先生(元助教授、現亀田総合病院神経内科部長)が、長年ライフワークとされていた「常染色体劣性遺伝をとる禿頭、腰痛を伴う若年性大脳白質脳症(CARASILと略されます)」について多施設共同研究のもと遂に責任遺伝子座を解明し、成果を *New England Journal of Medicine* (52.6) に公表されました。これを励みとして、高い臨床的意義を持つ多施設共同臨床試験を含めた研究を推進したいと思います。現在POEMS症候群という疾患にサリドマイドによる抗サイトカイン作用が有効であることを発見し、当院臨床試験部、血液内科との協力のものと、全国規模の医師主導臨床試験を申請中であります。

現在当科には以下のような研究グループがあります：

- (1) 神経免疫(多発性硬化症、重症筋無力症、ギラン・バレー症候群)
- (2) 神経生理(神経軸索イオンチャネルのin vivo解析)
- (3) 神経因性膀胱(各種神経疾患)
- (4) 神経画像(アミロイドPETを含む)
- (5) 神経病理(アルツハイマー病、筋委縮性側索硬化症)
- (6) 神経分子遺伝学(脊髄小脳変性症、てんかん)
- (7) Movement disorder(パーキンソン病、不随意運動)
- (8) 自律神経(各種神経疾患)

しかし各グループが縦割りで研究を進めるのではなく、疾患-orientatedに、いろいろな手法を

集学的に駆使して病態に即した新規治療の開発を目的とした臨床的意義の高い研究をめざしています。全体に基礎研究に弱い面がありますので、今後本学の基礎医学教室からの一層のご指導をよろしくお願い申し上げます。

現在、以下の学内、学外、海外の施設と共同研究を行っております：

学内：

- 血液内科(POEMS症候群に対する新規治療)
- 糖尿病内科(糖尿病性神経障害の病態解明と治療)
- 脳神経外科(パーキンソン病に対する脳深部刺激治療)
- 分子病態解析学(遺伝子診断、プロテオミクスによる神経疾患解析)
- 精神神経科(神経疾患における認知機能・情動の検討)
- 第二微生物学(ギラン・バレー症候群の先行感染因子)
- 神経生物学(内因性軸索伸展因子による神経再生)
- 第一生化学(多発性硬化症バイオマーカーの探索)
- 第二生化学(多発性硬化症モデル動物の開発)
- 第一生理学(臨床神経生理学)
- 分化制御学(POEMS症候群発症機序の解明)

学外(国内)：

- 獨協医科大学神経内科(ギラン・バレー症候群の免疫機序)
- 京都大学大学院理学研究科(視神経脊髄炎モデル動物開発)
- 放射線総合医学研究所(アルツハイマー病、パーキンソン病の機能画像)
- 弘前大学精神科(チャネル変異によるてんかんの解析)
- 東京薬科大学機能形態学(イオンチャネル免疫染色)
- 鹿児島大学神経内科(自己免疫性神経疾患の治療)
- 徳島大学神経内科(軸索イオンチャネルのin vivo解析)

海外

シドニー大学生命科学部, Sydney (軸索イオンチャンネルのin vivo解析)
プリンスオブウェールズ病院神経内科, Sydney (軸索イオンチャンネルのin vivo解析)
英国王立神経研究所神経生理学, London (軸索イオンチャンネルのin vivo解析)
オクスフォード大学神経免疫学, London (神経免疫疾患の発症機構)
メイヨークリニック血液内科, MN, USA (POEMS症候群の新規治療)

V. おわりに

神経内科学教室の歴史および臨床・研究の現状について概説しました。懸命に努力はしておりますが、まだまだ力及ばぬ面が多々あり、千葉大学医学部・医学研究院・附属病院の皆様には、診療、研究、教育、その他の各方面においてお世話になることと思いますが、今後とも何とぞよろしくご指導いただけるようお願い申し上げます。