



日本医科大学大学院 医学研究科  
脳病態画像解析学講座  
2018年 活動報告



日本医科大学大学院 医学研究科 脳病態画像解析学講座 寄附講座教授  
三品 雅洋

2018年11月30日

## 緒言

2014年12月に開設されました日本医科大学大学院医学研究科脳病態画像解析学講座も4年目です。4回目の活動報告をご報告申し上げます。2019年11月でこの寄附講座は終了です。最終年は、これまでの積み残した研究成果全てを世に送り出すこと、を目標に尽力いたします。

## 主なできごと

2017年12月18日 Frontiers in PharmacologyにアデノシンA1受容体の加齢変化の論文が掲載

2018年1月1日 教育目的のブログ「脳神経内科をまわる研修医に伝えていること」を立ち上げ

2018年2月23日 第37回日本画像医学会のシンポジウム「パーキンソン病を伴う認知症疾患」において講演

2018年5月26日 第53回日本神経学会総会において、骨折での入院患者における認知症ケアチーム介入の実態を報告

2018年5月29日 The Best Doctors In Japan 2018-2019に選出

2018年6月30日 第33回日本老年精神医学会において、「簡易な神経所見のとり方実践講座」を担当

2018年7月27日 Alzheimer's Association International Conference 2018において骨折での入院患者における認知症ケアチーム介入の実態を報告

2018年10月28日 第22回Neurology SPECT定量検討会を当番世話人として企画。

2018年11月1日 日本医科大学武蔵小杉病院 神経内科の名称が、「脳神経内科」に変更

2018年11月15日 第58回日本核医学会学術総会において、東アジア核医学会とのジョイントシンポジウム「Movement disorder」で講演

2018年11月19日 日本医大式脳卒中ポケットマニュアル出版



## 主な研究活動

### 健常者におけるアデノシンA<sub>1</sub>受容体の加齢変化の研究

Mishina M, Kimura Y, Sakata M, Ishii K, Oda K, Toyohara J, Kimura K and Ishiwata K: Age-Related Decrease in Male Extra-Striatal Adenosine A<sub>1</sub> Receptors Measured using <sup>11</sup>C-MPDX PET. Front Pharmacol. 8 (12) Article 903, 2017  
doi: 10.3389/fphar.2017.00903

アデノシンA<sub>2A</sub>受容体は主に線条体に多く分布しますが、アデノシンA<sub>1</sub>受容体は脳皮質にも豊富に存在し、脳内の量はA<sub>2A</sub>受容体を圧倒します。私たちは、線条体において、アデノシンA<sub>1</sub>受容体は加齢により減少、しかしアデノシンA<sub>2A</sub>受容体は保たれるという論文を発表しています (Mishina M et al. Synapse 2012)。A<sub>1</sub>とA<sub>2A</sub>受容体を対比するため線条体に限定したのですが、視床や脳皮質におけるアデノシンA<sub>1</sub>受容体の加齢変化については検討していませんでした。この論文では、線条体以外の領域で加齢による減少を明らかにしました。アデノシンは言うなれば疲労物質で、睡眠の誘発に関連します。アデノシンA<sub>1</sub>受容体の減少は、高齢者の不眠に関係あるかもしれません。

この研究は、平成16～18年度科学研究費補助金 基盤研究 (B) 「アデノシン受容体を指標にした脳・心筋・骨格筋の新しいPET診断法」 (No. 16390348、研究代表者石渡喜一)、平成17～19年度科学研究費補助金基盤研究 (C) 「アデノシン受容体PETによるパーキンソン病の病態解明とテーラーメイド医療への応用」 (No. 17590901、研究代表者三品雅洋)、平成20～22年度科学研究費補助金基盤研究 (C) 「PETによるアデノシン受容体のドーパミン調節機構と抗パーキンソン病薬副作用の関係」 (No. 20591033、研究代表者三品雅洋)、平成20～22年度科学研究費補助金 基盤研究 (B) 「PETブレインバンクの構築」 (No. 20390334、研究代表者石渡喜一)、平成23～25年度学術研究助成基金助成金 基盤研究 (C) 「PETを用いたアデノシン受容体とパーキンソン病の不随意運動の関係についての研究」 (No. 23591287、研究代表者三品雅洋)のもと実施されました。東京都健康長寿医療センター研究所との共同研究でした。

### パーキンソン病における代謝型グルタミン酸受容体1型分布の研究

これまで私たちは、ポジトロン断層撮影法 (PET) を用いてパーキンソン病におけるドーパミントランスポータ・ドーパミンD<sub>2</sub>受容体・シグマ<sub>1</sub>受容体・アデノシンA<sub>1</sub>およびA<sub>2A</sub>受容体密度を検討、ドーパミン欠乏に対する代償機構を明らかにしました。2013年、東京都健康長寿医療センターでは<sup>11</sup>C-ITMM PETにより代謝型グルタミン酸受容体1型のヒトでの定量測定が可能となりました。そこで、パーキンソン病におけるグルタミン酸系の役割を検討し、病態の解明・治療戦略への応用を試みる研究を開始しました。

代謝型グルタミン酸受容体1型は小脳のプルキンエ細胞に豊富に存在します。大脳基底核回路と小脳はともに運動調節を担っています。中心前回など大脳皮質で二つの情報が統合され、小脳にフィードバックされます。大脳基底核回路と小脳の直接の相互作用はない、と長年考えられていました。しかし最近、狂犬病ウイルスなど神経向性ウイルスを用いた神経トレーシング法の研究により、小脳核から線条体への投射と、視床下核から小脳半球への投射が明らかになり、大脳基底核と小脳の直接相互作用の存在が示唆されました。

今回の研究では、大脳基底核回路に問題があるパーキンソン病で小脳に影響がありました。しかし、パーキンソニズムの左右差、運動症状あるいは非運動症状の重症度との関連は見出せませんでした。大脳基底核と小脳の直接相互作用が強い信号であれば、少なくとも、パーキンソニズムの左右差と小脳機能の左右差が関連すると思われます。しかし私たちの研究ではそれは証明されませんでした。

本研究は、東京都健康長寿医療センター神経画像研究チームと東京慈恵会医科大学葛飾医療センター神経内科鈴木正彦先生との共同で実施されました。平成24～27年度科学研究費補助金 基盤研究（B）「代謝型グルタミン酸受容体1型の分子イメージング：ファーストインヒューマン研究」（No. 24390298、研究代表者石渡喜一）を使用しました。論文がまもなく完成予定です。

## ドパミントランスポータ画像の解析方法

欧州に遅れること13年、本邦でも2014年よりドパミントランスポータを画像化する<sup>123</sup>I-ioflupane SPECT (DaTSCAN) が使用可能となりました。DaTSCANの定量的評価として、Tossici-Boltら(2006)によって提案された方法が頻用されています。この方法で算出されるspecific binding ratio (SBR) は、線条体の部分容積効果を受けないことが長所です。しかし脳室や脳溝の拡大があると、バックグラウンドの集積を低く測定されてしまいます。線条体の台形ROIにおいてはSBRは高く、バックグラウンドROIにおいてはSBRが低く算出される原因になり得ます。そのため、視覚読影と異なる数値が算出されることがありました。SBRを算出するためのソフトウェアとして、AZE VirtualPlace準（株式会社AZE）がありますが、SBRを計算するためのモジュール「DaTView」に、脳の外に該当するボクセルを除去するオプションがつけました。そこで、脳実質外のボクセルを計測から除外する方法（threshold method）で、SBRがどのように変化するか、また変化に影響を及ぼす因子を検討しました。どうやら、脳室の拡大とシルビウス裂の開大でSBRの影響が異なるようです。日本医科大学脳神経内科の林俊行先生が論文を投稿し、お返事待ちです。

また、近畿大学 生物理工学部・システム生命科学科 生体システム研究室の木村裕一教授との共同研究で、deep learningを応用したDaTSCANの自動診断を検討しました。京都大学人間健康科学系専攻検査技術科学の渡辺翔吾先生が解析し、高い診断能を実現しました。論文提出準備中です。

## 脳卒中登録研究のためのデータベースの構築

脳卒中は1980年までは日本における死因別死亡率の第1位でしたが、血栓溶解療法など医療の進歩により現在では4位となりました。それでもなお要介護の主因であり、社会の影響が大きい疾患であることには変わりありません。急性期病院に加え、市民の救急要請・搬送システム・リハビリテーション・介護施設も重要な役割を担います。脳卒中診療を改善するには、単に新しい治療方法を開発するだけでなく、地域の診療体制を含めた評価と対策が求められます。そのためには疫学調査により「敵を知る」ことが必要です。

そこで、日本医科大学付属病院神経・脳血管内科では、搬送された脳卒中患者を全例登録し調査する研究を2014年9月より開始しました。すでに約2,000例が登録されています。このデータベースを元に、今年も論文いくつか完成しました。

## 認知症ケアチーム

認知症の患者さんも、がんなどの治療で入院したり、転倒による骨折で救急搬送されます。しかし、入院により認知症症状が悪化したり、患者さんとスタッフでのコミュニケーションがうまくいかず身体疾患の治療を円滑に受けられなかったりすることがよくあります。そこで平成28年度診療報酬改定では、「身体疾患のために入院した認知症患者に対する病棟における対応力とケアの質の向上を図るため、病棟での取組や多職種チームによる介入を評価する」ための、認知症ケア加算が新設されました。川崎市の認知症疾患医療センターである日本医科大学武蔵小杉病院では、神経内科専門医・認知症看護認定看護師・社会福祉士で構成される「認知症ケアチーム」を2016年5月に創設しました。「認知症ケアチーム」は、病棟と連携し、認知症症状の悪化の予防・入院生活の環境整備・認知症患者とスタッフの円滑なコミュニケーション方法に介入します。定期的なカンファレンスを実施し、各病棟を回診して、認知症ケアの実施状況を把握するとともに、患者家族・病院スタッフに助言をします。

日本医科大学武蔵小杉病院は窪田裕子認知症看護認定看護師を中心に、成果をあげています。回診ではreality orientationやvalidation療法など認知症看護のテクニックを用いながら、認知症を有する入院患者の見当識障害や周辺症状悪化の予防をしています。

日本医科大学武蔵小杉病院は残念ながら紙カルテ、検査・他科受診などでカルテが病棟にないことがあります。その状況でも認知症ケアチームが患者情報を把握できるよう、FileMakerを用いた回診システムを開発しました。iPad用のFileMakerはバーコードリーダーが内蔵されているため、カルテやリストバンドのバーコードを読み、過去の診療情報を瞬時に出すことができるようになりました。すでに600例以上が登録されました。このデータベースを元に、肺炎の入院が最も多いですが、次いで骨折が多いことがわかりました。そこで整形外科との共同研究で、骨折患者における認知症の実態についても調査しました。骨折患者の約3割が認知症に該当していました。骨折の理由は調査しておりません

が、おそらく認知症では注意障害やバランスの障害で転倒しやすいのではないかと考えております。整形外科単科病院でも、きっと認知症患者が多数入院されているのではないかと想像します。

## 教育

### 認知症ケア回診を通じた認知症コミュニケーション法

高齢化により本邦の認知症患者数はまもなく700万人を超えようとしています。前項に記載したように、日本医科大学武蔵小杉病院の入院患者の1割、骨折患者では3割がサポートを要する認知症患者でした。したがって、小児科以外の医師では、認知症診療が日常業務の一部です。脳神経内科・精神科・脳神経外科など専門診療科以外でも認知症患者とのコミュニケーション法の会得が必須であると考えます。看護師も同様ですが、回診で議論したり診療報酬で義務付けられている講習会で勉強していますので、この手法は浸透し、認知症患者とのトラブルや不要な抑制帯の使用は減ってきました。

そこで私たちは、医学生・研修医を対象に、認知症ケア回診を通じた認知症診察の教育を始めました。認知症患者が入院後不穏になる理由、reality orientation・validation therapyなどを使ったケア法をレクチャーし、認知症看護認定看護師による認知症との会話法を見学、そして実際に認知症患者より日時・場所・入院理由を聴取するなど実習します。

### ローテーション研修医・学生のためのブログ

現在、日本医科大学武蔵小杉病院と新松戸中央総合病院で、学生・研修医の指導の機会があります。短期間のローテーションで、出会う症例によって教えることは異なります。逆に、脳卒中や認知症などcommon diseaseでは同じことを話しています。そして誰に何を教えたか、当方の記憶は怪しい…そこで、研修医に教えたことをブログに掲載し、共有できるようにしました。まだまだ発展途上、かなり偏ったコンテンツです…

<http://neurologyresident.blogspot.com>

まもなく3万ページビューを突破します。

## 業績

### 論文

### 原著

Sakamoto Y, Okubo S, Nito C, Suda S, Matsumoto N, Nishiyama Y, Aoki J, Shimoyama T, Kanamaru T, Suzuki K, Mishina M, Kimura K: Insufficient warfarin



therapy is associated with more severe stroke symptoms than no anticoagulation in patients with atrial fibrillation and acute anterior-circulation stroke. *Circulation J.* 82(5), 1437-1442, 2018

Suda S, Aoki J, Shimoyama T, Suzuki K, Sakamoto Y, Katano T, Okubo S, Nito C, Nishiyama Y, Mishina M, Kimura K: Stroke-associated infection independently predicts 3-month poor functional outcome and mortality. *J Neurol.* 265(2) 370-375, 2018

Mishina M, Kimura Y, Sakata M, Ishii K, Oda K, Toyohara J, Kimura K and Ishiwata K: Age-Related Decrease in Male Extra-Striatal Adenosine A<sub>1</sub> Receptors Measured using <sup>11</sup>C-MPDX PET. *Front Pharmacol.* 8 (12) Article 903, 2017

Suda S, Shimoyama T, Suzuki S, Ouchi T, Arakawa M, Aoki J, Suzuki K, Sakamoto Y, Okubo S, Nishiyama Y, Nito C, Mishina M, Kimura K: Prevalence and clinical characteristics of cortical superficial siderosis in patients with acute stroke. *J Neurol,* 264(12) 2413-2419, 2017

Sakamoto Y, Okubo S, Nito C, Suda S, Matsumoto N, Abe A, Aoki J, Shimoyama T, Takayama Y, Suzuki K, Mishina M, Kimura K: The relationship between stroke severity and prior direct oral anticoagulant therapy in patients with acute ischaemic stroke and non-valvular atrial fibrillation. *Eur J Neurol* 24(11) 1399-1406, 2017

## 総説

三品雅洋：Superager。老年精神医学雑誌 29(3) 232-233, 2018

## 著書

三品雅洋：脳卒中の医療連携—前方連携と後方連携—。木村和美・西山康裕編、日本医大式脳卒中ポケットマニュアル、2018、pp114-119、医歯薬出版株式会社、東京

三品雅洋：【脳卒中急性期に行う各種検査】SPECT検査。木村和美・西山康裕編、日本医大式脳卒中ポケットマニュアル、2018、pp216-219、医歯薬出版株式会社、東京

## 学会発表

### 一般講演

Watanabe S, Sugimoto N, Kimura K, Nemoto M, Yamada T, Ishii K, Mishina M :  
Image diagnosis for Parkinson syndrome using DaTSCAN based on deep learning。  
第58回日本核医学会学術集会、2018年11月15日～11月17日、宜野湾

Hayash T, Mishina M, Sakamaki M, Kimura K : An effect of brain atrophy in  
quantitative analysis of <sup>123</sup>I-Ioflupane SPECT。第58回日本核医学会学術集会、2018年  
11月15日～11月17日、宜野湾

山下真理、稲垣千草、根本留美、加藤真衣、並木香奈子、井上香名子、長久美江子、檜村  
正美、北村伸、野村俊明、三品雅洋：高齢者の物忘れ相談におけるフレイルチェックの有  
用性。第8回日本認知症予防学会、2018年9月22日-24日、東京

中村拳、三品雅洋、木村和美：Fisher症候群による遅発性顔面神経麻痺の1例。第86回日  
本医科大学医学会総会、2018年9月1日、東京

Mishina M, Kubota Y, Uehara Y, Miura S, Sakamaki M, Kawaji H, Kimura K: Clinical  
features of bone fractures in patients with dementia intervened by dementia care  
team. The Alzheimer's Association International Conference 2018, July 22 - 26,  
2018, Chicago

三品雅洋、鈴木正彦、石井賢二、石橋賢士、坂田宗之、我妻慧、豊原潤、張明栄、石渡喜  
一、木村和美：未治療パーキンソン病における脳内代謝型グルタミン酸受容体1型密度－  
[C-11]ITMM PET研究－。第12回パーキンソン病・運動障害疾患コンGRESS、2018年7月  
5日～7月7日、京都

稲垣千草、山下真里、根本留美、川西智也、並木香奈子、井上志津子、長久美江子、北村  
伸、野村俊明、三品雅洋：街ぐるみ認知症相談センター来談者の転帰に関する検討(その1)  
～かかりつけ医を中心とした認知症診療ネットワーク構築の進展状況～。第33回日本老  
年精神医学会、2018年6月29日-30日、郡山

山下真里、稲垣千草、根本留美、川西智也、並木香奈子、井上志津子、長久美江子、北村  
伸、野村俊明、三品雅洋：街ぐるみ認知症相談センター来談者の転帰に関する検討(その



2) ～過去10年間における診断の内訳と認知機能検査の得点の比較。第33回日本老年精神医学会、2018年6月29日-30日、郡山

三品雅洋、北村伸、水越元気、窪田裕子、上原嘉子、三浦幸、酒巻雅典、阿部新、河路秀巳、木村和美：整形外科入院の骨折患者における認知症ケアチーム介入。第53回日本神経学会総会、2018年5月23日-26日、札幌

## 教育講演

三品雅洋：その時、脳はこうなっている～認知症の診断から救急対応まで～。認知症専門研修会、2018年11月2日、札幌

三品雅洋：その症状、患者の脳はこの状態。第30回専門職向け公開講座、2018年10月17日、川崎

三品雅洋：簡易な神経所見のとり方実践講座 神経所見の取り方と病的所見の画像を用いた解説。第33回日本老年精神医学会、2018年6月29日-30日、郡山

## 特別講演

三品雅洋：アデノシンA<sub>1</sub>受容体とA<sub>2A</sub>受容体の違い。ノウリアスト発売5周年記念講演会 in 相模原、2018年9月4日、相模原

三品雅洋：臨床診断における核医学検査の活用方法。第6回東京脳核医学読影実践セミナー、2018年8月4日、東京

三品雅洋：認知症ケアスタッフが知っておくべき脳画像。第33回山陰認知症ケア研究会、2018年7月15日、米子

三品雅洋：認知症に対する多職種連携。認知症多職種連携スキルアップセミナー～顔の見える連携をめざして～、2018年4月11日、東京

三品雅洋：認知症診断・治療がこう変わる。第3回プレミアムADカンファランス、2018年2月26日、新座市

## シンポジウム

Mishina M : Molecular imaging of the non-dopaminergic system in Parkinson's disease。第58回日本核医学会学術集会、2018年11月15日～11月17日、宜野湾

三品雅洋：パーキンソニズムを伴う認知症疾患の多様性。第37回日本画像医学会、2018年2月23日～24日、東京

## 市民公開講座

三品雅洋：認知症でも伝わる会話術～これが介護の極意だ～。日本医科大学武蔵小杉病院公開講座、2018年6月16日、川崎

## 補助・委託

### 科学研究費補助金

平成30年度科学研究費補助金 基盤研究（B）「アデノシンA<sub>2A</sub>受容体の分子イメージング:ファーストインヒューマン研究」（No. 16H05396）研究分担者（研究代表者石渡喜一）

## その他の活動

### 論文査読

Journal of Nuclear Medicine、European Journal of Internal Medicine、Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseasesなど12論文



## 学会活動

日本脳卒中学会代議員

日本神経学会代議員

日本老年精神医学会評議員

## Web site

<http://www.nms.ac.jp/nppi/>

<http://plaza.umin.ac.jp/~mishina/>

<https://www.facebook.com/NMSNPPi>

<https://www.facebook.com/NMSMKHNeurology/>

<http://mmmlog.blogspot.com>

<http://neurologyresident.blogspot.com>