

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語)
障害者対策総合研究開発事業
(英語)
Research and Development Grants for Comprehensive Research for Persons with Disabilities

研究開発課題名： (日本語)
脳脊髄液減少症における自律神経機能異常の関与の検討
(英語)
Disturbance of autonomic nervous function in the severe cases of intracranial hypotension

研究開発担当者 (日本語)
埼玉医科大学医学部神経内科 教授 荒木 信夫

所属 役職 氏名： (英語)
Department of Neurology, Saitama Medical University,
Professor, Nobuo Araki

実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

(1) 分担研究 (日本語) 脳脊髄液減少症における自律神経機能異常の解明
開発課題名： (英語) Analysis of the function of the autonomic nervous activity in the severe cases of intracranial hypotension

研究開発分担者 (日本語) 埼玉医科大学医学部神経内科 教授 荒木 信夫
所属 役職 氏名： (英語) Department of Neurology, Saitama Medical University,
Professor, Nobuo Araki

(2) 分担研究 (日本語) 脳脊髄液減少症における自律神経機能の後方視的検討
開発課題名: (英語) Retrospective analysis of the autonomic nervous function in the cases of intracranial hypotension

研究開発分担者 (日本語) 埼玉医科大学医学部神経内科 教授 山元 敏正
所属 役職 氏名: (英語) Department of Neurology, Saitama Medical University, Professor, Toshimasa Yamamoto

(3) 分担研究 (日本語) 腰椎穿刺後頭痛ならびに脳脊髄液減少症患者の自律神経機能検査の妥当性の評価
開発課題名: (英語) Analysis of the autonomic nervous function in the cases of post lumbar puncture headache and intracranial hypotension

研究開発分担者 (日本語) 埼玉医科大学医学部神経内科 非常勤講師 田村 直俊
所属 役職 氏名: (英語) Department of Neurology, Saitama Medical University, Assistant Professor, Naotoshi Tamura

(4) 分担研究 (日本語) 脳脊髄液減少症の診断に関する助言
開発課題名: (英語) Special advice to the diagnosis of intracranial hypotension

研究開発分担者 (日本語) 国際医療福祉大学 神経内科 教授 大塚 美恵子
所属 役職 氏名: (英語) Department of Neurology, International University of Health and Welfare Hospital, Professor, Mieko Otsuka

(5) 分担研究 (日本語) 腰椎穿刺を施行する患者における抗自律神経アセチルコリンレセプター抗体の測定
開発課題名: (英語) Analysis of anti-ganglionic acetylcholine receptor antibody in patients following lumbar puncture

研究開発分担者 (日本語) 熊本大学大学院生命科学研究部 アジア神経難病研究・診療寄附講座 特任教授 中根 俊成
所属 役職 氏名: (英語) Asian Neurological Intractable Diseases Research and Clinic (AIDReC), Graduate School of Medical Sciences, Kumamoto University/ Specially Appointed Professor/ Shunya Nakane

(6) 分担研究 (日本語) 腰椎穿刺を施行する患者における起立試験と抗自律神経節アセチルコリンレセプター抗体測定、髄液型トランスフェリン測定のためのサンプルの収集

開発課題名： (英語) Analysis of orthostatic hypotension and taking samples from the patients underwent lumbar puncture for analysis of anti-ganglionic acetylcholine receptor antibody and cerebrospinal form transferrin

研究開発分担者 (日本語) 熊本市市民病院神経内科 首席診療部長 橋本 洋一郎

所属 役職 氏名：(英語) Department of Neurology, Kumamoto City Hospital
Top medical treatment director Yoichiro Hashimoto

研究開発分担者 (日本語) 埼玉医科大学医学部神経内科 助教 光藤 尚

所属 役職 氏名：(英語) Department of Neurology, Saitama Medical University,
Research Associate, Takashi Mitsufuji

(7) 分担研究 (日本語) 腰椎穿刺を施行する患者における自律神経機能検査の結果の分析ならびに統計処理

開発課題名： (英語) Statistical analysis of the autonomic nervous function in patients underwent lumbar puncture

研究開発分担者 (日本語) 埼玉医科大学医学部情報技術支援推進センター 教授 椎橋 実智男

所属 役職 氏名：(英語) Information Technology Center, Saitama Medical University,
Professor, Michio Shiibashi

(8) 分担研究 (日本語) 腰椎穿刺を施行する患者ならびに脳脊髄液減少症患者におけるトランスフェリンの測定

開発課題名： (英語) Analysis of transferrin in the cerebrospinal fluid in patients underwent lumbar puncture and the patients with intracranial hypotension

研究開発分担者 (日本語) 福島県立医科大学医学部生化学講座 教授 橋本 康弘

所属 役職 氏名：(英語) Department of Biochemistry, Fukushima Medical University,
Professor, Yasuhiro Hashimoto

II. 成果の概要（総括研究報告）

・ 研究開発代表者による報告の場合

2016年4月に発生した熊本地震の影響で熊本市民病院ならびに熊本大学における研究開始がおくれたため、2016年度は埼玉医大神経内科の脳脊髄液減少症症例を後方視的に検討した。具体的には脳脊髄液減少症患者を対象に後方視的に起立試験の結果を検討し、体位性頻脈症候群の合併・共存について検討した。その結果、22例中7例に脳脊髄液減少症と体位性頻脈症候群の合併・共存を認めた。①脳脊髄液減少症による起立性頭痛の治療終了後に体位性頻脈症候群を発症するケース②脳脊髄液減少症が体位性頻脈症候群に共存しているケース③体位性頻脈症候群に脳脊髄液減少症が併発しているケースの3パターンがあった。その結果を、第69回自律神経学会総会で発表し、優秀演題賞を受賞した。

Our research in the Kumamoto city hospital and Kumamoto University hospital was delayed because of the Kumamoto Earthquake, which happened in April 2016, so we should change our plan. Firstly, we have done retrospective analysis of the orthostatic hypotension and the analysis of the comorbidity of postural tachycardia syndrome (POTS) in the cases of intracranial hypotension. In the results, we have found seven cases with comorbid disorders of POTS in 22 patients with intracranial hypotension. Among them, we found three types of POTS;

1) POTS was found following the treatment of intracranial hypotension, 2) POTS appeared almost simultaneous with intracranial hypotension, 3) Intracranial hypotension appeared following POTS. We presented these results in the 69th annual meeting of the Japan Society of Neurovegetative Research and got the president award.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 2件、国際誌 14件）

1. 光藤尚. びまん性硬膜肥厚と脳脊髄液減少症（解説）. NEUROINFECTION. 2016, 21 巻. 1号. 72～74.
2. 田村直俊, 光藤 尚: Wilhelm Geller 論文「低頭蓋内圧, 植物神経の興奮性過剰の症状」(1940年) —低髄液圧症候群研究の必読文献—. 自律神経 53, 294-298, 2016.
3. Nakane S*, Mukaino A, Maeda Y, Higuchi O, Matsuo H, Ando Y. Extra-autonomic manifestations in autoimmune autonomic ganglionopathy: a Japanese survey. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2017;88:367-8.
4. Maeda Y, Nakane S, Higuchi O, Nakamura H, Komori A, Migita K, Mukaino A, Umeda M, Ichinose K, Tamai M, Kawashiri SY, Sakai W, Yatsunami H, Kawakami A, Matsuo H. Ganglionic acetylcholine receptor autoantibodies in patients with autoimmune diseases including primary biliary cirrhosis. Mod Rheumatol. 2016;30:1-5.

5. Higuchi O, Nakane S, Sakai W, Maeda Y, Niino M, Takahashi T, Fukazawa T, Kikuchi S, Fujihara K, Matsuo H. Lack of KIR4.1 autoantibodies in Japanese patients with MS and NMO. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2016;3:e263.
6. Nakane S, Higuchi O, Hamada Y, Maeda Y, Mukaino A, Sakai W, Kusunoki S, Matsuo H. Ganglionic acetylcholine receptor autoantibodies in patients with Guillain-Barré syndrome. *J Neuroimmunol*. 2016;295-296:54-9.
7. Mukaino A, Nakane S, Higuchi O, Nakamura H, Miyagi T, Shiroma K, Tokashiki T, Fuseya Y, Ochi K, Umeda M, Nakazato T, Akioka S, Maruoka H, Hayashi M, Igarashi S, Yokoi K, Maeda Y, Sakai W, Matsuo H, Kawakami A. Insights from the ganglionic acetylcholine receptor autoantibodies in patients with Sjögren's syndrome. *Mod Rheumatol*. 2016;26:708-15.
8. Maeda Y, Migita K, Higuchi O, Mukaino A, Furukawa H, Komori A, Nakamura M, Hashimoto S, Nagaoka S, Abiru S, Yatsushashi H, Matsuo H, Kawakami A, Yasunami M, Nakane S. Association between Anti-Ganglionic Nicotinic Acetylcholine Receptor (gAChR) Antibodies and HLA-DRB1 Alleles in the Japanese Population. *PLoS One*. 2016;11: e0146048.
9. Kuki I, Kawawaki H, Okazaki S, Hattori Y, Horino A, Higuchi O, Nakane S. Autoimmune autonomic ganglionopathy in a pediatric patient presenting with acute encephalitis. *Brain Dev*. 2016;38:605-8.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 脳脊髄液減少症と体位性頻脈症候群には関係がある, 口頭, 光藤尚, 田村直俊, 中里良彦, 山元敏正, 荒木信夫, 第 69 回自律神経学会総会 (熊本). 2016/11/11, 国内.
2. びまん性硬膜肥厚と体位性頻脈症候群を伴った脳脊髄液減少症の 1 例, 口頭, 丹沢泰彦, 光藤尚, 池田桂, 古谷友嗣, 田村直俊, 山元敏正, 荒木信夫, 第 69 回自律神経学会総会 (熊本). 2016/11/11, 国内.
3. 脳脊髄液減少症における自律神経機能異常の関与の検討について, 口頭, 光藤尚, 橋本洋一郎, 中根俊成, 橋本康弘, 大塚美恵子, 田村直俊, 山元敏正, 荒木信夫, 第 16 回日本脳脊髄液減少症研究会 (姫路). 2017/3/4, 国内
4. 脳脊髄液減少症における自律神経機能異常の関与の検討について, 口頭, 光藤尚, 橋本洋一郎, 中根俊成, 橋本康弘, 大塚美恵子, 田村直俊, 山元敏正, 荒木信夫, AMED 脳とこころの研究 第二回公開シンポジウム. 2017/3/11. 国内
5. Nakane S, Mukaino I, Higuchi O, Matsuo H, Ando Y. Heterogeneity and continuum of clinical features in autoimmune autonomic ganglionopathy: A nationwide study in Japan. 68th American Academy of Neurology, Annual Meeting, Apr 20, 2016
6. 中根俊成, 安東由喜雄. 神経系と免疫系のクロストーク. 産業医科大学大学院特別講義, May 6, 2016, 北九州
7. 中根俊成, 安東由喜雄. 免疫性末梢神経と血液浄化. 第 57 回日本神経学会生涯教育「神経難病と血液浄化」, May 19, 2016, 神戸

8. 中根俊成, 安東由喜雄. Anti-nicotinic acetylcholine receptor autoantibodies spectrum disorder. 第 57 回日本神経学会シンポジウム「Autoantibodies in neuroimmunological disorders」, May 20, 2016, 神戸
9. 中根俊成, 安東由喜雄. 自己免疫性自律神経節障害を考える. そして治療する. 第 57 回日本神経学会ランチョンセミナー, May 20, 2016, 神戸
10. 中根俊成, 安東由喜雄. 神経疾患と自己抗体のあいだ. メイヨーニューロサイエンスフォーラム, May 21, 2016, 神戸
11. 中根俊成, 犬塚貴, 安東由喜雄. 病因論的自己抗体論 Overview. 第 28 回日本神経免疫学会シンポジウム「病因論的自己抗体論」, Sep 29, 2016, 長崎
12. 中根俊成, 安東由喜雄. 自律神経障害と自己抗体のインターフェース. 第 69 回日本自律神経学会教育講演, Nov 11, 2016, 熊本
13. 中根俊成, 安東由喜雄. アセチルコリン受容体とそれに対する自己抗体に焦点づけた臨床研究. 第 56 回日本臨床化学会シンポジウム「神経と臨床化学」, Dec 3, 2016, 熊本

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 脳脊髄液減少症の難治化における自律神経機能異常の関与の検討, 光藤尚, 特定非営利活動法人脳脊髄液減少症患者・家族支援協会会報 27 号, 2016/09/09, 国内.

(4) 特許出願

なし