
最終講義

神経疾患治療への道 —この10年間の歩み—

水野敏樹*

京都府立医科大学大学院医学研究科脳神経内科

Road to Treat Neurological Diseases -Progress Over the Past 10 Years

Toshiki Mizuno

*Department of Neurology,
Kyoto Prefectural University of Medicine*

抄録

私が教室を主宰した2013年から2022年の10年間で神経疾患への治療は大きく変貌した。他分野で用いられていた分子標的薬が神経免疫性疾患に応用されるだけでなく、これまで治療が難しいと考えられていた遺伝性疾患に対するアンチセンスオリゴヌクレオチドによる治療、片頭痛やアルツハイマー病に対する抗体療法、急性期脳梗塞による脳血管内治療など新たな治療開発が続いた。その治療法開発の経緯、当科の対応を振り返りながら、これからの神経治療を展望したい。

キーワード：重症筋無力症，視神経脊髄炎，成人白質脳症，PGK欠損症，CADASIL。

Abstract

In the 10 years between 2013 and 2022, when I conducted the department of neurology, the treatment of neurological diseases has changed dramatically.

Initially, molecularly targeted agents used in other medical fields were applied to neuroimmune diseases, but then new therapies have been developed, including antisense oligonucleotide therapy for genetic diseases that were considered difficult to treat, antibody therapy for migraine or Alzheimer's disease, and endovascular therapy for acute stroke. I would like to look back on the history of the development of these therapies and our department's response to them, as well as look forward to the future of neurotherapy.

Key Words: Myasthenia gravis, Neuromyelitis optica, Adult-onset leukoencephalopathy, PGK, CADASIL.

令和5年7月17日受付 令和5年7月20日受理

*連絡先 水野敏樹 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上路梶井町465番地
mizuno@koto.kpu-m.ac.jp
doi:10.32206/jkpum.132.09.573

1. 山口恭平先生から学んだこと

(I) 基本的な神経診察法と考え方

どの医師にとっても良い先輩を持つことは重要である。自分の進むべき道を示してくれる先輩、あこがれる先輩を医師になってから早い時期に見つけられることは幸せなことである。私にとってそれは当時第一内科講師であった山口恭平先生だった。山口先生はちょうどアメリカでレジデント生活を過ごされて帰国された直後だったので、アメリカでのレジデント生活を詳しく教えて頂いた。多くの知識も教えて頂いたが、研修医だった自分にとって印象に残っているコメントは、「正常と思う患者さんでも、とにかく多くの患者さんでまず全ての神経学的診察法を取りなさい」だった。「慣れてくればいくらでも簡略化しても良いが、レジデントの時にはさぼってはいけない。迷った時には基本に戻れば良いのだから、戻れる基本をしっかり身につけなさい。」このポリシーは今でも自分の診察の基本であり、若い先生へ伝えたいことである。

(II) わからないことをわからないという

“わからないことをわからない”というのは医師にとってはハードルが高いことである。医師の経験年数が長くなるほど、“わからない”と言うことはハードルが高くなる。神経疾患は未だに診断がつかないこともある分野であり、診断が難しい疾患も多数ある。しかし診断をつけられないことは自分の未熟さ、無力さを示すことであり、それを患者さんに対して伝えることは簡単ではない。患者さんからは「この先生は信頼できない」という不安に繋がり、後輩の医師に対して告げれば、「この先生は専門医？」とか「大学の先生なのに」などと評価を受けることになる。ただそれを無理して断定的な診断をつけると、間違った診断をすることにつながり、「わからない」ということを言うのは大変勇気がいることである。しかし神経疾患は経過をみないと診断がつかないこともしばしばあり、初診時にすぐに診断をつけられる疾患は限られている。山口先生から教えて頂いたことは「所見を見た

ままに記録する」ことである。解釈がはいつてしまうと診断が違う方向へ行ってしまうかもしれない。実際神経疾患に関する古い記録は驚くほど丁寧にその所見が述べられている。その例を示しながら山口先生からは「無理をして診断をつけなくても良い。所見を正しく記録しなさい」と言われた。実際その記録から後になってから、何年も経ってから診断が明らかになることがあった。そして診断がつけられなかったことをそのままにしておくのではなく、その後も常に忘れずに考え続けることを教えられた。

(III) おかしいと思えば今の常識を疑う

①重症筋無力症

40年前から治療を続けている重症筋無力症の患者さんがおられる。ちょうど私が研修医だったときに入院されていた患者さんで、現在も治療を受けておられる(図1a)。この患者さんの治療について「患者さんの都合で初期の治療開始が遅れたことから、それが難治性につながってしまった」と常に山口先生は反省を言われていた。自分の反省を常に後輩に伝えることも、自分の非を認めることも全くこだわられないその態度は常に自分自身を律する学ぶべき姿だった。

重症筋無力症はちょうどその時期は抗Aセチルコリン受容体(AChR)抗体が同定され、胸腺摘除、コリンエステラーゼ阻害薬、ステロイド大量治療により大きく予後が改善した時期であった。その後本症が重症化した場合に血液浄化療法、免疫グロブリン大量療法が有効であること、タクロリムス・シクロスポリンなど免疫抑制剤による効果が認められるようになったが、決定的な予後改善には至っていなかった。決定的な予後改善はこれまでの常識からは異なるところから来た。以前は重症筋無力症では注目されていなかった補体の役割である。補体が主病態として有名な発作性色素尿症に対する新しい分子標的治療として開発されたエクリズマブが重症筋無力症の治療にとってもブレイクスルーになった。重症筋無力症の筋病理で補体がそれほど目立つ役割を示していなかったため、私自身抗原抗体反応のステップを止めるのでは

なく、補体の役割を阻害することで、重症筋無力症の病態を制御できるかと思っていなかった。それが難治性全身重症筋無力症に対してエクリズマブの有効性が明らかになり¹⁾、40年前から治療を続けていた症例についてもその症状は限定的であるが改善し、それまで定期的に必要だった大量ガンマグロブリン療法は不要となっ

た(図1b)。さらに現在は胎児性Fc受容体阻害薬 エフガルチギモド²⁾も治療導入され、今後この疾患に関する予後は大きく改善されることが期待される。

②視神経脊髄炎と多発性硬化症

2000年に至るまで本邦では視神経と脊髄を侵

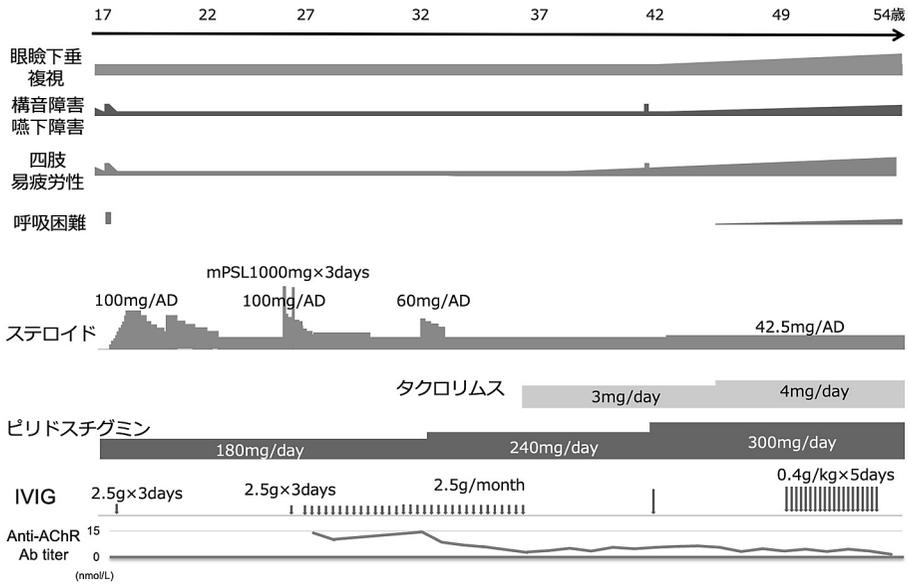


図1a 40年にわたる重症筋無力症の経過

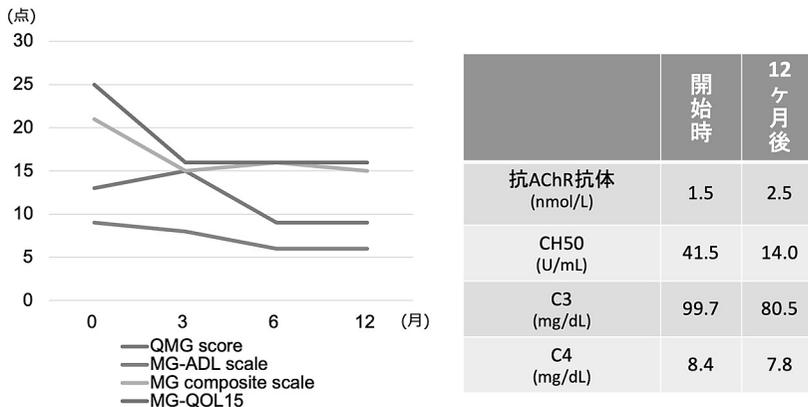


図1b エクリズマブ開始後経過。エクリズマブ開始後、大量γグロブリン療法を中止した。12ヶ月後よりPSLの漸減を開始した。開始3ヶ月後よりMG-ADL scale/MG composite scale/MG-QOL 15が改善し、6ヶ月後よりQMG scoreが改善した。

す神経免疫性疾患は多発性硬化症と診断され、現在の厚生労働省特定疾患でも視神経脊髄炎と多発性硬化症は同じカテゴリーとして扱われている。ほぼ同じような部位で脱髄病変を生じるため病理学的にも両疾患を鑑別することは簡単ではなく、同一疾患として扱われてきたのも無理がないかもしれない。しかし本邦で多発性硬化症と診断されている患者さんの症状は欧米でみられる多発性硬化症患者さんよりも重症で症状が異なることは指摘され、それを欧米型、アジア型と分けることが試みられ、疾患を地域別の亜型に分けるようなことは行われていたが、この二疾患が全く異なる疾患だと考える神経内科医はいなかった。欧米で2000年まで多発性硬化症の再発予防のために開発された薬剤はインターフェロンだけで、急性期には副腎皮質ステロイドが有効でも間歇期にはステロイドを長期に使用することに無効だとされてきた。そのため日本でも多発性硬化症と診断した患者にも間歇期にはステロイドは投与せずインターフェロンが導入されたが、一部の患者さんではむしろ再発が増加した。それを現場で敏感に感じ取っていたのは長期に多発性硬化症と診断した患者さんを診療していた山口先生だった。私が研修医の時に見た患者さんは図2のように繰り返し神経症状を再発されていた³⁾。山口先生はこの患

者さんに対して当時常識とされている通りに治療法を選択すると症状が悪化することを気づかれ、間歇期の再発予防薬として副腎ステロイドを選ばれていた。

そして2000年を過ぎると本邦で発症が多い多発性硬化症と診断されていた症例は実はアクアポリン4抗体陽性を示し、アストロサイトをベースとした別の疾患で視神経脊髄炎として一つの疾患単位として独立することになった⁴⁾。視神経脊髄炎はオリゴデンロサイトをベースとした多発性硬化症とは全く異なる疾患であることが確立したのだ。この疾患概念が確立すると、本疾患に対する治療法はステロイドが再発予防に有効であることが指摘されるようになり、本邦での視神経脊髄炎の再発は減少した。また本疾患に対してもエクリツマブが再発抑制に有効であること⁵⁾が示され、さらに新たな分子標的療法としてIL6に対する抗体療法⁶⁾が報告され、視神経脊髄炎に対するdisease modifying therapyとして確立された。この疾患概念の転換と治療の変遷を体験した者として、現在の常識が必ず正しいとは限らないことを若い先生方へ伝えておきたい。医師がガイドラインを学びその通りに治療したとしても、治療がうまく行くとはい限らない。その時に自分の診断、治療法の選択が正しいかを振り返るとともに、ガイドライン

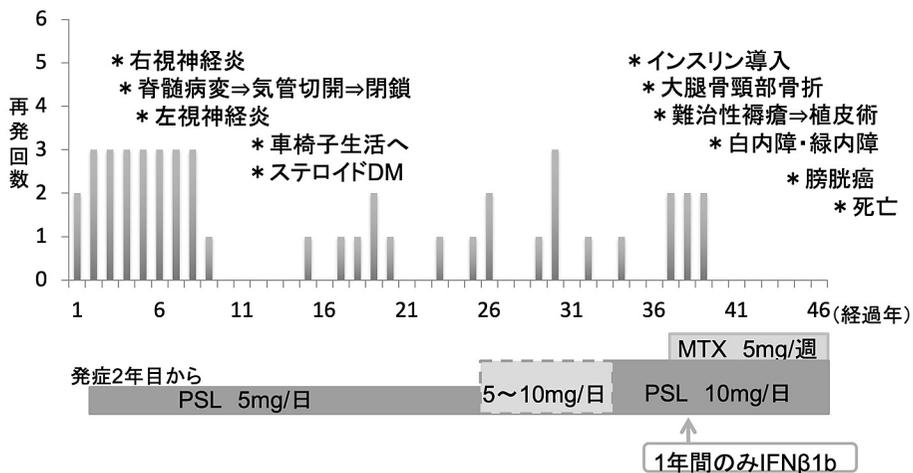


図2 当初多発性硬化症と診断されていた視神経脊髄炎の経過³⁾

が本当に正しいかを実際の医療現場で感じた感覚から常に考えて頂きたい。

2. 脳神経内科治療変革の分岐点

(I) アンチセンスオリゴヌクレオチド治療薬

これまでの遺伝性疾患に対するアプローチとしてポンベ病やファブリーに対する酵素補充療法が開発されてきたことは最近の進歩として重要であったが、アンチセンスオリゴヌクレオチドによる治療薬として脊髄性筋萎縮症に対するヌシネルセンが上梓された2017年はエポックメイキングな年であった⁷⁾。遺伝性疾患でも潜性遺伝形式の疾患に対する治療として酵素補充療法は遺伝子発現が欠損して、産生が難しい酵素、不足する酵素を補う考え方である。一方アンチセンスオリゴヌクレオチド薬は顕性遺伝形式の疾患でgain of toxic functionのような疾患でもその遺伝子発現を抑制することで治療が可能になることから、これまでの遺伝性疾患に対するアプローチを大きく変えられる可能性がある。一方その臨床における実用化としてはアンチセンスオリゴ薬の代謝、投薬経路、投薬後の効果の持続性など様々な問題があり、ハードルが高く、なかなか実用化が難しかったことは容易に理解できる。それが脊髄性筋萎縮症という特殊な疾

患であるが、SMN2 mRNA前駆体を標的としてスプライシングは正により完全長の機能性SMNタンパク質の産生を増加させることが可能にできた。遺伝子発現を抑制して治療に応用するという手法はこれまで根本的な治療法が全くないとされてきた遺伝性疾患の治療に対して治療の可能性を示した大きな一歩であったと思われる。

(II) 当科からの発信

① Adult-onset leukoencephalopathy with axonal spheroids and pigmented glia

当科講師であった滋賀健介先生が経験した常染色体顕性遺伝形式で前頭側頭型認知症を発症した患者さんを本学分子病態病理学の伊東恭子教授が病理解剖をして報告された(図3)⁸⁾。病理学的に大変印象的な症例で、大脳白質で広範にミエリン鞘と軸索が消失し、多数のneuroaxonal spheroidsを病理所見として認めた。この所見からはHereditary diffuse leukodystrophy with Spheroids (HDLS)が最も考えられたが、この症例ではもう一つの所見としてミエリン鞘失とともにpigmented macrophagesを多数認めた。これはPigmentary type of orthochromatic leukodystrophy (POLD)で認められる所見であり、この二つの特徴的な所見を有する世界で初

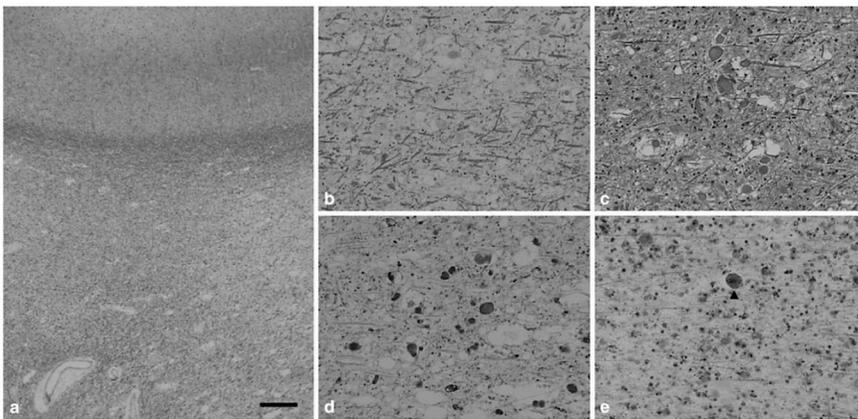


Fig. 5 a-e White matter lesions of the motor cortex from case 1. a Marked myelin loss of the subcortical white matter with spared U-fiber, KB staining. b-d Numerous axonal spheroids in the white matter lesion; b KB staining, c Bodian staining, d immunohistochemistry for ubiquitin. e Abundant sudanophilic macrophages (arrowhead) in the white matter, Sudan III (KB Klüber-Barrera). Bar a 400 μm, b-e 90 μm

Itoh K, Shiga K et al Acta Neuropathol 2006 Jan;111(1):39-45

図3 前頭側頭型認知症で発症した54歳男性の病理学的所見⁸⁾

めての症例であり、両疾患が類縁疾患であることを示唆した家系として注目された⁸⁾。両疾患は最終的に colony stimulating factor 1 receptor (CSF1R) 遺伝子の異常であることが明らかとなり、同一疾患であることが明らかとなった⁹⁾。CSF1 受容体は単球/マクロファージ系列の細胞の生存・分化・増殖に関するコロニー刺激因子1 (CSF1) の受容体であり、現在本疾患は Adult-onset leukoencephalopathy with axonal spheroids and pigmented glia (ALSP) としてまとめられている¹⁰⁾。本症例の特徴的病理学的所見が疾患概念形成に大きな役割を果たし、さらに遺伝子診断でその根拠を明らかにできたことはその後の本疾患の研究発展に寄与できたのではないかと思う。また患者さんの単球の培養から血中でもその機能異常があることを京都大学との共同研究で示すことができ¹¹⁾、現在本疾患に対しては骨髄移植療法が検討されており、治療法の進展が期待される。

② LAMBI ホモ接合性ミスセンス変異を伴う成人発症白質脳症

当科では私が後述する CADASIL の遺伝子診断を行っていること、中川正法前教授・吉田誠克前准教授がアレキサンダー病の遺伝子検査を行っていることから全国から未診断の白質脳症の遺伝子検査の依頼を頂いてきた。その症例の中で既知の遺伝子異常を認めなかった症例に対して本学ゲノム医科学田代啓教授のグループとエクソーム解析を行ってきた(図4)。その中で両親が従妹婚で、31歳から歩行障害、35歳から記憶障害、遂行機能障害、生理不順があり、頭部MRIで大脳白質のびまん性T2高信号とPeriventricular rimsを認めた症例を経験した。本例のエクソーム解析を安田怜助教が行い、laminin subunit beta 1 (LAMBI) ホモ接合性ミスセンス変異を認め、成人における大脳白質脳症の新たな疾患概念を提唱した¹²⁾。現在安田助教がこの変異を導入したショウジョウバエモデルを作成して研究を行っており、治療法への研究を進めている。

③ PGK欠損症によるパーキンソン病

当科笠井高士准教授が主治医で診療していた男性は出生時より頻回の溶血発作を繰り返し、3歳時より精神発達遅滞を指摘、支援学級に通学されており、phosphoglycerate kinase-1 (以下、PGK) 酵素活性が低下し、遺伝子検査でPGK遺伝子にp.A354P (既報告のKyoto変異と同一) を認め、小児科でPGK欠損症と診断されていた。本例では9歳頃より企図振戦、12歳頃より上下肢の企図振戦が増悪したが、レボドパ合剤50mg/dayにより症状は改善した。その後レボドパの増量で症状は軽快するものの、徐々に効果が乏しくなりコントロール目的に当院へ入院となった。本症例のパーキンソン症状は安静時振戦・企図振戦が目立ちジストニア肢位をとっており、レボドパ治療反応性は発症早期には存在したが、進行期には限定的となった。その母親は36歳時から左上肢に安静時振戦を自覚し、徐々に左半身の動作緩慢を生じた。40歳時より歩行が小刻みになり、42歳時パーキンソン病と診断された。レボドパ投与により歩行は若干の改善を認めた。42歳時に当科に紹介され以後、レボドパ300mg/dayを投与で日常生活動作は維持できていた。溶血性貧血の既往はなく、遺伝子検査で同じ変異をヘテロ接合で認め、PGK欠損症の保因者であることが確認されたが、PGK酵素活性は保たれていた。母親の症状は孤発例のパーキンソン病と区別ができず、長男と比べると発症年齢は遅く、軽症であった。

PGKはX染色体上に存在する解糖系酵素で、PGK欠損症はX連鎖潜性遺伝形式をとり、原則的に男児にのみ発症する。PGK-1欠損症の臨床症状は、筋型糖原病に分類され、解糖系にエネルギー産生を依存している、赤血球・筋肉に障害を生じやすく、溶血性貧血、横紋筋融解(筋症状)、中枢神経症状が特徴とされる¹³⁾。中枢神経症状としては、精神発達遅滞の報告が多く、まれにパーキンソン病様症状を呈することが記載されているが、ヘテロ保因者の女性でパーキンソン病を発症することは報告されておらず、本学小児科と共同で家族性パーキンソン病の原因遺伝子の一つとして本家系を報告した¹⁴⁾。加

えて京都工芸繊維大学山口政光教授（当時）のグループと共同でショウジョウバエのPGK相同遺伝子をknockdownしたモデルバエを作成し、

運動機能低下をきたすことを報告し、現在このモデルバエを用いてパーキンソン症状に改善につながる新たな治療法を模索している¹⁵⁾。当科

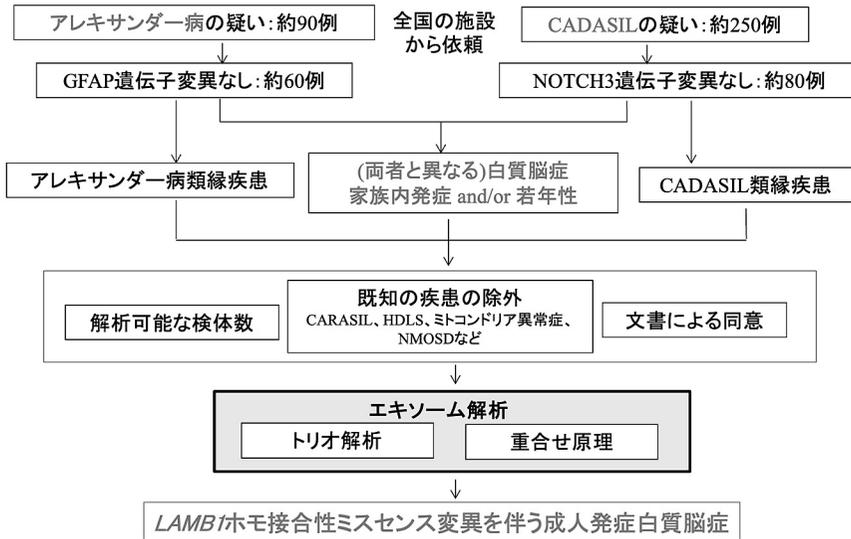


図4a 未知の白質疾患に対する網羅的遺伝子解析によるアプローチ。

- ・ 両親従妹婚
 - ・31歳 歩行障害
 - ・35歳 記憶障害, 遂行機能障害, 生理不順
- 神経学的所見:
- ・下顎・両下肢深部反射亢進, 下肢痙性
 - ・WAISⅢ: IQ 69
- 眼底所見: 軽度に網膜血管の屈曲
- 頭部MRI:
- ・大脳白質びまん性T2 高信号
 - ・Periventricular rims

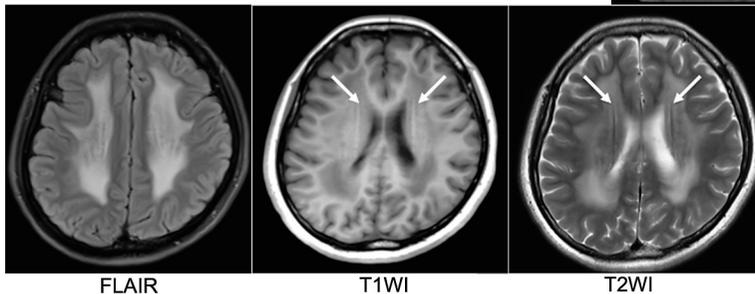
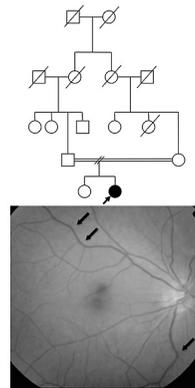


図4b 37歳女性の家系図, 神経学的所見と画像所見

はBed side to bench, bench to bed sideを合言葉に研究を進めてきたが、これらの症例の経験は稀な疾患の病態解析から大きな疾患の異常解明につながることを示しており、日々の臨床の重

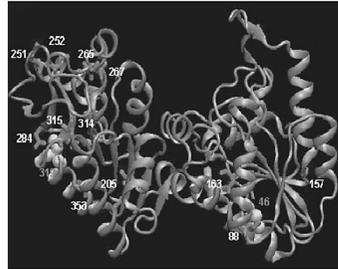
要性を強く示唆するものである。

(Ⅲ) 片頭痛診療の変遷

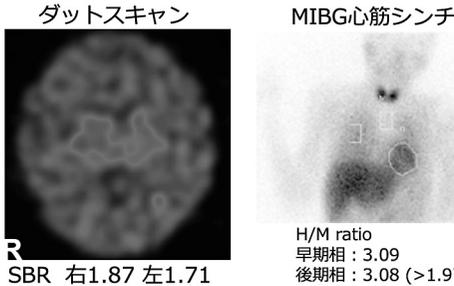
片頭痛診療は2000年代に入ってからトリプタ

16歳 男性 PGK欠損症
p.A354P (Kyoto変異)
PGK酵素活性:16 IU/g/Hb (<正常値 221 IU/gHb)

出生時より頻回の溶血発作を繰り返していた。
3歳時より精神発達遅滞を指摘、支援学級に通学
9歳頃より企図振戦
12歳頃より上下肢の企図振戦が増悪した。
L-DOPA合剤50mg/dayにより症状は改善した。
L-DOPA合剤の増量で症状は軽快するものの、
しばらくすると効果が乏しくなっていた。
15歳頃からL-DOPA合剤の増量では
振戦のコントロールができず、コントロール目的に入院。



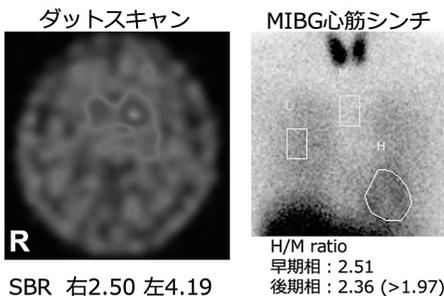
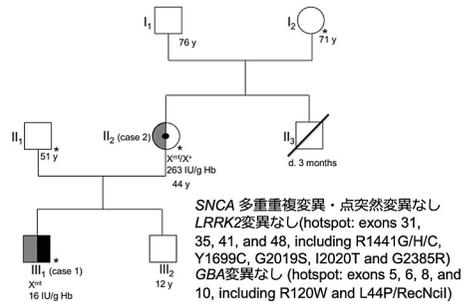
Beutler E. Br J Haematol 136 3 2007



本症例のパーキンソン症状
 ・安静時振戦・企図振戦が目立つ
 ・極めて若年発症
 ・ジストニア肢位？
 ・レボドパ治療反応性は
 発症早期には存在するようだが
 進行期にはかなり限定的
 ・ドパミン神経終末変性は顕著
 ・心臓交感神経変性は伴わない

図5a PGK欠損症と診断されていた男児におけるパーキンソン症状.¹⁴⁾

44歳 女性 PGK欠損症ヘテロ保因者
p.A354P (Kyoto変異)
PGK酵素活性:335 IU/g/Hb (>正常値 221 IU/gHb)
溶血性貧血の既往なし
36歳時から左上肢に安静時振戦を自覚した。
徐々に左半身の動作緩慢を生じた。
40歳時より歩行が小刻みになった。
42歳時、他院においてParkinson病と診断された。
L-DOPA合剤(100mg/day)を投与された。
L-DOPA治療開始後、歩行障害の若干の改善を認めた
42歳時に当科に紹介され以後、治療を継続している
現在、L-DOPA合剤300mg/dayを投与されYahr3aを維持



PGK欠損保因者にもパーキンソン症状を生じることがある (リスク因子?)
 保因者のパーキンソン症状はPDと区別できない
 PGK欠損症患者に比べて発症年齢は遅く、軽症

図5b 母親におけるパーキンソン症状.¹⁴⁾

ン製剤の普及により急性期治療はこれまでのNSAIDや制吐剤だけではなくなくなった。しかし発作を予防する治療はCaブロッカー、 β ブロッカー、抗うつ薬、抗てんかん薬などによって試みられてきたが、発症そのものを抑制することは難しい難治例も多い。

頭痛は成人の日常生活・社会生活、そしてその質を大きく阻害するにも関わらず、手軽に入手が可能な鎮痛剤で対応され、その本質的な病態や鑑別診断する不十分だったと言わざるをえない。2021年以降抗 Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) またはその受容体に対する抗体であるガルカネツマブ、エレヌマブ、フレネツマブが続いて上市され、90%という奏効率で片頭痛を抑制することができるようになった¹⁶⁾。このような強力な治療薬の出現により、改めて片頭痛の診断の重要性が現在見直されている。

(IV) アルツハイマー病治療の変遷

アルツハイマー病に対する治療法開発は1990年代からアミロイド仮説に基づいて様々な根本的治療が考案されてきた。中でも病理学的指標である老人斑に対するワクチン療法はその病態を考える上で重要な示唆を与えた。初期にはアミロイド斑そのものに対するワクチン療法がおこなわれたが、アミロイド斑が除去されても臨床症状が進行することが明らかになり¹⁷⁾、アルツハイマー病のもう一つの重要な所見であるタウ病変による神経細胞脱落が重視されることになった。またワクチンによる能動免疫ではなく抗体薬による受動免疫が安全性の観点から重視され、治療標的も老人斑として不溶性となったアミロイド凝集物ではなく、その前段階である可溶性アミロイド、A β オリゴマーとする方向へシフトした¹⁸⁾。またアルツハイマー病の自然史として臨床的にアルツハイマー病を発症する時点では既に脳神経細胞脱落があり、10年前にはタウの病理変化が進行、さらに10年前からアミロイド病変が始まっていることが、遺伝性アルツハイマー病患者、そして孤発性アルツハイマー病患者でもPET研究、髄液マーカー研究で明らかにされた¹⁹⁾。この自然歴からもアルツハ

イマー病には発症前の長い潜在期間があり、その時期から病態制御をする必要性が強調され、disease modifying therapyの概念が提唱され、アルツハイマー病の根本治療のためには発症前からの治療開始が重要視されるようになってきた(図6)。この考え方はパーキンソン病などの他の神経変性疾患でも重視され、発症前からの臨床徴候やバイオマーカー研究が現在大規模に進められている。

一方アミロイドに対する抗体療法の過程でアミロイドの脳外排出機構として脳血管の役割が見直され、アルツハイマー病に付随する脳血管アミロイド症の意義が再確認されている²⁰⁾。一方抗体療法によって大量のアミロイドを脳内から除去しようとした場合には炎症を引き起こすことも認識され、Amyloid Related Imaging Abnormalities (ARIA) を制御しながら抗体療法を行う必要性も認識されるようになった²¹⁾。

その結果2022年Lecanemabがアメリカでは認可され²²⁾、現在本邦でも同薬の認可が申請中であり、いよいよアルツハイマー病に対する大きな治療変革が起きようとしている。今後はどのような患者さんを対象にいつから治療を始めるか、その費用を通常の保険診療で行うかなど社会実装に向けての準備が必要であろう。

(V) 脳梗塞治療の変遷

欧米に遅れること10年、2005年本邦でも組織プラスミノゲンアクチベーターtPAによる血栓溶解療法が可能になったが²³⁾、脳梗塞発症後4.5時間以内に治療を開始する必要がある、内頸動脈塞栓のような大血管での閉塞に対しての血管再開通率は必ずしも高くはなかった。2015年血管内治療による血栓除去療法が内科的治療と比較して予後良好なことを示すエビデンスが続いて示され^{24,27)}、その適応も発症後6時間以内の脳梗塞と適応範囲が広がった。この治療法だと内頸動脈起始部病変など重症化する血管閉塞でも再開通が得られるようになり、重篤な麻痺症状や失語症状が改善することから一気に本邦でも脳血管内治療の施行数が増加した。

血管内治療は本邦では主として脳神経外科医

が行ってきた治療法だったが、現在京都第一日赤脳神経・脳卒中科部長の今井啓輔先生は早くから血管内治療に取り組み、神経内科医で血管内治療を行ってきたパイオニアである²⁸⁾。加えて血管内治療指導医として若手育成にも力を入れ、脳神経内科医もこの治療法習得を目指す若

手医師が全国的にも増加した。

血管内治療の適応は発症後6時間から8時間に広がり、さらに1日を経過した症例でも脳梗塞中心部の壊死が進んでいない場合には適応があることが示されるようになってきている²⁹⁾。このため血管内治療の適応を適切に決定できる施

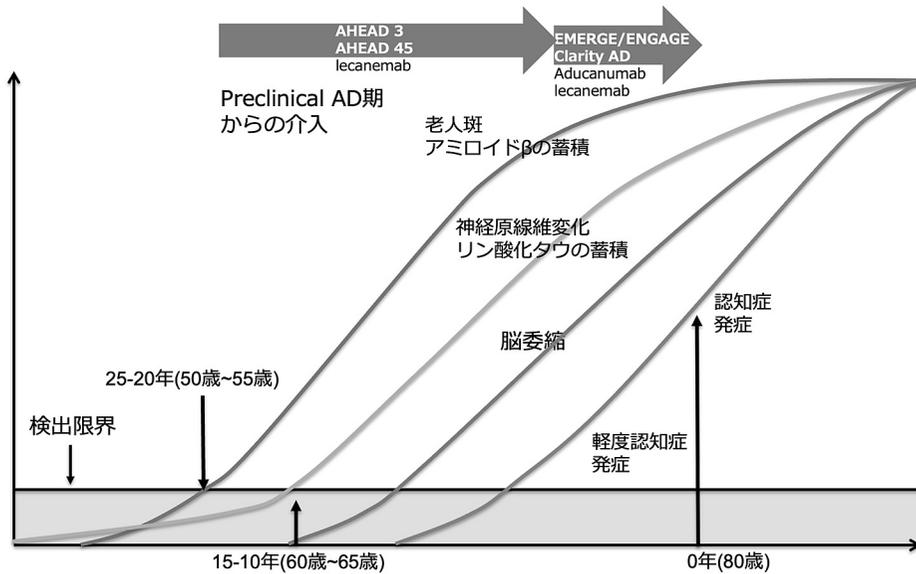


図6a アルツハイマー病で想定されている経過と発症前期における治療。Jackらの図表を改訂¹⁹⁾

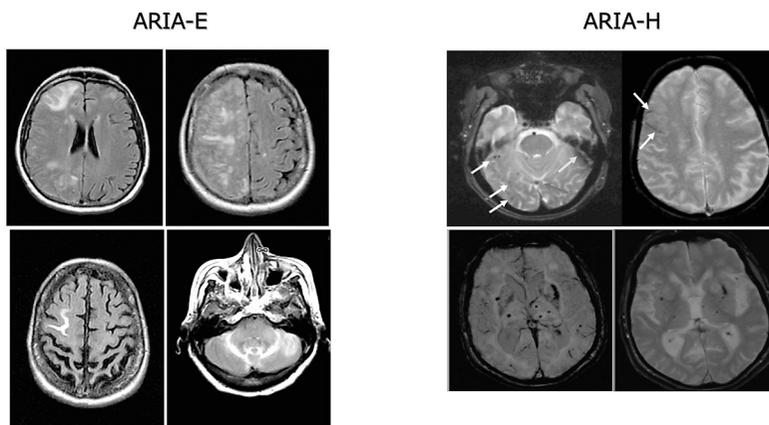


図6b 抗アミロイド薬（一般に抗体製剤）の使用によりアルツハイマー病患者の神経画像で見られる異常。ARIA-EはFLAIR画像上の浮腫性変化を特徴とする（血管性浮腫）。一般に無症状だが混乱・頭痛・歩行障害などを生じることもある。ARIA-HはT2*画像・SWI画像上の微小出血および微小くも膜下出血。一般に無症状。²¹⁾

設、また施行医がいる施設認定が脳卒中学会からなされるようになり、現在本治療法が社会実装化されるまで来ている。

3. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) の治療への道

私は大学院卒業後分子遺伝学の基礎を学び、その後臨床的にどの方向でそれを使うことを考えていた時に出会った症例がある。41歳の男性で、数年前から物忘れ症状があり、左不全麻痺を生じたため、救急受診された。脳血管障害リスクがないにも関わらず、MRIでは既に多数の脳梗塞を認めた。そしてこの患者さんの父親を当科島村元助教授が診察し、やはり若年発症の脳血管性認知症に驚かれたことを知った。本例はのちに脳卒中を繰り返し認知症に至る遺伝性疾患CADASILであることがわかった。この患者さんはその後脳梗塞を数ヶ月間に繰り返し発症され、その姉、そして子供にも遺伝する可能性が高いことから脳梗塞発症前にこの疾患を何とかしたいという思いにかられて研究を始めた。ちょうどその時期CADASIL研究を始めておられ

た英国ニューカッスル大学Kalaria教授のもとへ留学する機会を得、彼の研究室で原因遺伝子NOTCH3の解析と病態解析。さらにCADASILのオリジナルとされた家系解析にも携わり、成果をその結果をBrain誌に報告した³⁰⁾。そしてこのCADASILは脳血管障害と認知症を結ぶまさにモデル疾患であることがわかり、帰国後も研究を続けることとなった。最初は若年性脳梗塞の症例を主体に遺伝子検査を行っていたが、なかなか症例を見つけることは難しかったが、2008年に本邦における診断基準を作成し、2012年に日本神経学会の学会誌臨床神経学にCADASILの総説³¹⁾を書いてからは全国から遺伝子検査の依頼を受けるようになり、CADASILと同定した症例数は徐々に増加し、2022年までに318例が遺伝子確定診断に至った。

その後本疾患の画像、病態、発症機序に関する様々な研究を行ったが、その目標は通常の抗血小板薬では制御が困難な脳梗塞発症の予防である。当院で最初に経験したCADASIL症例は64歳女性で、軽度の左不全麻痺、失調症状を短期間に繰り返したこと、広範囲の白質病変からCADASILを疑い、遺伝子検査で確定した症例だった。この症例に脳血管選択的な血管拡張作

CADASIL診断基準

(遺伝性脳小血管病の病態機序の解明と治療法の開発班)

1. 55歳以下の発症(大脳白質病変もしくは2の臨床症候)
2. 下記のうち、二つ以上の臨床症候
 - a. 皮質下性認知症, 錐体路障害, 偽性球麻痺の1つ以上
 - b. 神経症候を伴う脳卒中様発作
 - c. うつ症状
 - d. 片頭痛
3. 常染色体優性遺伝形式
4. MRIあるいはCTで、側頭極を含む大脳白質病変
5. 白質ジストロフィーを除外できる(ALD, MLD等)
 - Definite
 - 3,4を満たし、NOTCH3遺伝子の変異、または皮膚等の組織で電子顕微鏡でGOMを認める。
 - Probable
 - 上記の5項目をすべて満たすが、NOTCH3遺伝子の変異の解析、または電子顕微鏡でGOMの検索が行われていない。
 - Possible
 - 4を満たし(側頭極病変の有無は問わない)、1もしくは2の臨床症状の最低1つを満たし、3が否定できないもの(両親の病歴が不明等)

図7 本邦におけるCADASILの診断基準³¹⁾

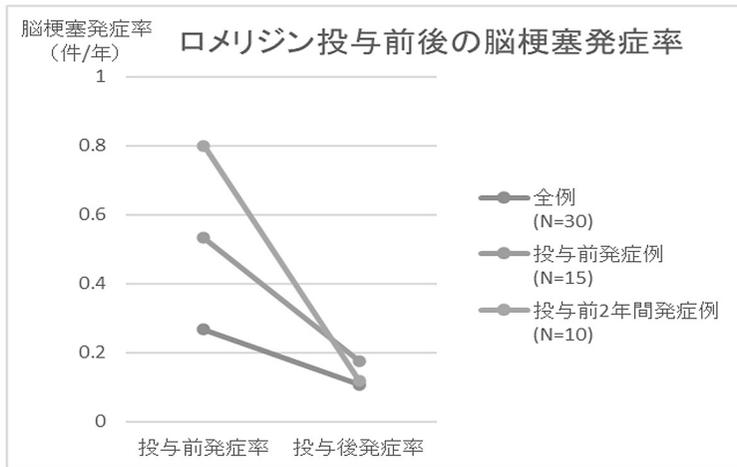


図8 塩酸ロメリジンによる脳梗塞発作抑制効果³³⁾

用を持つカルシウム拮抗剤で、脳虚血に対する脳保護効果があるロメリジン塩酸塩を投与したところ、脳血流の改善とともに認知機能の改善を認め、その後3年間にわたり脳梗塞発症を抑制できた³²⁾。この結果から京都府立医科大学倫理委員会の承認を受けてロメリジン塩酸塩のCADASIL患者への有効性を2年間にわたる30例での観察研究を単施設で行い、ロメリジン塩酸塩を内服した2年間の脳梗塞発症頻度は内服前の2年間と比較して有意に減少していることを報告した³³⁾。特に、ロメリジン内服前2年間に脳梗塞を発症した10名のサブグループでは内服後2年間の再発頻度は83%減少するという強い再

発予防効果を認めた。この結果をもとにAMEDから研究費を頂き、現在全国11施設と共同で“ロメリジン塩酸塩によるCADASIL患者に対する脳虚血イベント再発抑制”の特定臨床研究を行っている。

この10年間で治らないと言われていた神経疾患への大きな展望が開けてきた。すぐに患者さんのところまでは届かないが、確実にその歩みは進みつつある。次の世代の神経内科医が新たな道を開いてくれることを期待している。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文 献

- 1) Howard JF, Jr., Utsugisawa K, Benatar M, Murai H, Barohn RJ, Illa I, et al. Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Lancet Neurol.* 16: 976-986, 2017.
- 2) Howard JF, Jr., Bril V, Vu T, Karam C, Peric S, Margania T, et al. Safety, efficacy, and tolerability of efgartigimod in patients with generalised myasthenia gravis (ADAPT): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 20: 526-536, 2021.
- 3) Fujii C, Itoh K, Saito K, Satoh Y, Makino M, Nakagawa M, et al. Persistent microscopic active inflammatory lesions in the central nervous system of a patient with neuromyelitis optica treated with oral prednisolone for more than 40 years. *eNeurologicalSci.* 11: 17-19, 2018.
- 4) Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol.* 6: 805-815, 2007.
- 5) Pittock SJ, Berthele A, Fujihara K, Kim HJ, Levy M,

- Palace J, et al. Eculizumab in Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *N Engl J Med.* 381: 614-625, 2019.
- 6) Traboulsee A, Greenberg BM, Bennett JL, Szczechowski L, Fox E, Shkrobot S, et al. Safety and efficacy of satralizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 19: 402-412, 2020.
- 7) Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J, et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med.* 377: 1723-1732, 2017.
- 8) Itoh K, Shiga K, Shimizu K, Muranishi M, Nakagawa M, Fushiki S. Autosomal dominant leukodystrophy with axonal spheroids and pigmented glia: clinical and neuropathological characteristics. *Acta Neuropathol.* 111: 39-45, 2006.
- 9) Rademakers R, Baker M, Nicholson AM, Rutherford NJ, Finch N, Soto-Ortolaza A, et al. Mutations in the colony stimulating factor 1 receptor (CSF1R) gene cause hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids. *Nat Genet.* 44: 200-205, 2011.
- 10) Adams SJ, Kirk A, Auer RN. Adult-onset leukoencephalopathy with axonal spheroids and pigmented glia (ALSP): Integrating the literature on hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids (HDLS) and pigmentary orthochromatic leukodystrophy (POLD). *J Clin Neurosci.* 48: 42-49, 2018.
- 11) Hamatani M, Yamashita H, Ochi H, Ashida S, Hashi Y, Okada Y, et al. Altered features of monocytes in adult onset leukoencephalopathy with axonal spheroids and pigmented glia: A clue to the pathomechanism of microglial dyshomeostasis. *Neurobiol Dis.* 140: 104867, 2020.
- 12) Yasuda R, Yoshida T, Mizuta I, Watanabe M, Nakano M, Sato R, et al. Adult-onset leukoencephalopathy with homozygous LAMB1 missense mutation. *Neurol Genet.* 6: e442, 2020.
- 13) Sugie H. [I. Metabolic disease: 3. Glycogen storage diseases]. *Nihon Naika Gakkai Zasshi.* 100: 1213-1219, 2011.
- 14) Sakaue S, Kasai T, Mizuta I, Suematsu M, Osono S, Azuma Y, et al. Early-onset parkinsonism in a pedigree with phosphoglycerate kinase deficiency and a heterozygous carrier: do PGK-1 mutations contribute to vulnerability to parkinsonism? *NPJ Parkinsons Dis.* 3: 13, 2017.
- 15) Shimizu J, Kasai T, Yoshida H, Huynh AM, Nakao-Azuma Y, Shinomoto M, et al. Novel Drosophila model for parkinsonism by targeting phosphoglycerate kinase. *Neurochem Int.* 139: 104816, 2020.
- 16) Al-Hassany L, Goadsby PJ, Danser AHJ, MaassenVanDenBrink A. Calcitonin gene-related peptide-targeting drugs for migraine: how pharmacology might inform treatment decisions. *Lancet Neurol.* 21: 284-294, 2022.
- 17) Holmes C, Boche D, Wilkinson D, Yadegarfar G, Hopkins V, Bayer A, et al. Long-term effects of Abeta42 immunisation in Alzheimer's disease: follow-up of a randomised, placebo-controlled phase I trial. *Lancet.* 372: 216-223, 2008.
- 18) van Dyck CH. Anti-Amyloid-beta Monoclonal Antibodies for Alzheimer's Disease: Pitfalls and Promise. *Biol Psychiatry.* 83: 311-319, 2018.
- 19) Jack CR, Jr., Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 14: 535-562, 2018.
- 20) Weller RO, Massey A, Kuo YM, Roher AE. Cerebral amyloid angiopathy: accumulation of A beta in interstitial fluid drainage pathways in Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci.* 903: 110-117, 2000.
- 21) Sperling RA, Jack CR, Jr., Black SE, Frosch MP, Greenberg SM, Hyman BT, et al. Amyloid-related imaging abnormalities in amyloid-modifying therapeutic trials: recommendations from the Alzheimer's Association Research Roundtable Workgroup. *Alzheimers Dement.* 7: 367-385, 2011.
- 22) Sabbagh M, van Dyck CH. Response to: Multiple Cerebral Hemorrhages in a Patient Receiving Lecanemab and Treated with t-PA for Stroke. *N Engl J Med.* 388: 480, 2023.
- 23) Yamaguchi T, Mori E, Minematsu K, Nakagawara J, Hashi K, Saito I, et al. Alteplase at 0.6 mg/kg for acute ischemic stroke within 3 hours of onset: Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT). *Stroke.* 37: 1810-1815, 2006.
- 24) Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med.* 372: 1019-1030, 2015.
- 25) Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N*

- Engl J Med. 372: 1009-1018, 2015.
- 26) Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, Levy EI, Pereira VM, et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med.* 372: 2285-2295, 2015.
- 27) Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med.* 372: 2296-2306, 2015.
- 28) Imai K, Hamanaka M, Yamada T, Yamazaki H, Yamamoto A, Tsuto K, et al. [Neurologist and emergency neuroendovascular revascularization -training programs for endovascular procedures-] . *Rinsho Shinkeigaku.* 54: 1203-1206, 2014.
- 29) Yoshimura S, Sakai N, Uchida K, Yamagami H, Ezura M, Okada Y, et al. Endovascular Therapy in Ischemic Stroke With Acute Large-Vessel Occlusion: Recovery by Endovascular Salvage for Cerebral Ultra-Acute Embolism Japan Registry 2. *J Am Heart Assoc.* 7, 2018.
- 30) Low WC, Junna M, Borjesson-Hanson A, Morris CM, Moss TH, Stevens DL, et al. Hereditary multi-infarct dementia of the Swedish type is a novel disorder different from NOTCH3 causing CADASIL. *Brain.* 130(Pt 2): 357-367, 2007.
- 31) Mizuno T. [Diagnosis, pathomechanism and treatment of CADASIL] . *Rinsho Shinkeigaku.* 52: 303-313, 2012.
- 32) Mizuno T, Kondo M, Ishigami N, Tamura A, Itsukage M, Koizumi H, et al. Cognitive impairment and cerebral hypoperfusion in a CADASIL patient improved during administration of lomerizine. *Clin Neuropharmacol.* 32: 113-116, 2009.
- 33) Watanabe-Hosomi A, Mizuta I, Koizumi T, Yokota I, Mukai M, Hamano A, et al. Effect of Lomerizine Hydrochloride on Preventing Strokes in Patients With Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy With Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy. *Clin Neuropharmacol.* 43: 146-150, 2020.

著者プロフィール



水野 敏樹 Toshiki Mizuno

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科脳神経内科学・名誉教授

略歴：1983年3月 京都府立医科大学医学部卒業。

1983年5月 京都府立医科大学第一内科。

1991年3月 京都府立医科大学大学院医学研究科博士課程修了。

1994年4月 京都府立医科大学附属脳・血管系老化研究センター神経内科学部門・助手。

1996年7月 京都府立医科大学附属脳・血管系老化研究センター神経内科学部門・講師。

2003年6月 京都府立医科大学大学院医学研究科神経内科学・准教授

2003年8月 京都府立医科大学大学院医学研究科脳神経内科学・教授

2023年4月 京都府立医科大学大学名誉教授

専門分野：脳神経内科学

最近興味のあること：AIが神経疾患の解明にどこまで役立つか

- 主な業績：1. Ashida S, Ochi H, Hamatani M, Fujii C, Kimura K, Okada Y, Hashi Y, Kawamura K, Ueno H, Takahashi R, Mizuno T, Kondo T. Immune Skew of Circulating Follicular Helper T Cells Associates With Myasthenia Gravis Severity. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021 Jan 12; **8**(2): e945.
2. Yasuda R, Yoshida T, Mizuta I, Watanabe M, Nakano M, Sato R, Tokuda Y, Omi N, Sakai N, Nakagawa M, Tashiro K, Mizuno T. Adult-onset leukoencephalopathy with homozygous LAMB1 missense mutation. *Neurol Genet*. 2020 Aug; **6**(4): e442.
3. Mukai M, Mizuta I, Watanabe-Hosomi A, Koizumi T, Matsuura J, Hamano A, Tomimoto H, Mizuno T. Genotype-phenotype correlations and effect of mutation location in Japanese CADASIL patients. *J Hum Genet*. 2020 Aug; **65**(8): 637-646.
4. Watanabe-Hosomi A, Mizuta I, Koizumi T, Yokota I, Mukai M, Hamano A, Kondo M, Fujii A, Matsui M, Matsuo K, Ito K, Teramukai S, Yamada K, Nakagawa M, Mizuno T. Effect of Lomerizine Hydrochloride on Preventing Strokes in Patients With Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy With Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy. *Clin Neuropharmacol*. 2020 Sep/Oct; **43**(5): 146-150.
5. Takewaki D, Suda W, Sato W, Takayasu L, Kumar N, Kimura K, Kaga N, Mizuno T, Miyake S, Hattori M, Yamamura T. Alterations of the gut ecological and functional microenvironment in different stages of multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020 Sep 8; **117**(36): 22402-22412.
6. Koizumi T, Taguchi K, Mizuta I, Toba H, Ohigashi M, Onishi O, Ikoma K, Miyata S, Nakata T, Tanaka M, Foulquier S, W, M, Steinbusch H, Mizuno T. Transiently proliferating perivascular microglia harbor M1 type and precede cerebrovascular changes in a chronic hypertension model *Journal of Neuroinflammation* (2019) **16**: 79
7. Mizuta I, Watanabe-Hosomi A, Koizumi T, Mukai M, Hamano A, Tomii Y, Kondo M, Nakagawa M, Tomimoto H, Hirano T, Uchino M, Onodera O, Mizuno T. *J Neurol Sci*. 2017 Oct 15; **381**:62-67.
8. Mizuno T, Kondo M, Ishigami N, Tamura A, Itsukage M, Koizumi H, Isayama R, Hosomi A, Nagakane Y, Tokuda T, Sugimoto E, Ushijima Y, Nakagawa M. Cognitive Impairment and Cerebral Hypoperfusion in a Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy With Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy Patient Improved During Administration of Lomerizine. *Clinical Neuropharmacology* 2009 Mar-Apr; **32**(2): 113-6.
9. Low WC, Junna M, Borjesson-Hanson A, Morris CM, Moss TH, Stevens DL, St Clair D, Mizuno T, Zhang WW, Mykkanen K, Wahlstrom J, Andersen O, Kalimo H, Viitanen M, Kalaria RN. Hereditary multi-infarct dementia of the Swedish type is a novel disorder different from NOTCH3 causing CADASIL. *Brain*. 130: 357-67, 2007.
10. Nakata-Kudo Y, Mizuno T, Yamada K, Shiga K, Yoshikawa K, Mori S, Nishimura T, Nakajima K, Nakagawa M. Microbleeds in Alzheimer disease are more related to cerebral amyloid angiopathy than cerebrovascular disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. **22**: 8-14, 2006.

