
2016 年度日本神経学会中国・四国地区生涯教育講演会抄録

日 時：2016 年 6 月 26 日（日）

会 場：大社文化プレイスうらら館

認知証と糖尿病：最近の話題

大八木 保政（愛媛大老年神経内科）

認知症の発症には遺伝的要因と環境要因が深く関わる。糖尿病は高血圧や高脂血症などと並んで脳動脈硬化症を促進する環境要因の一つで、血管性認知症(VD)の大きな危険因子とされてきた。近年、福岡県久山町研究などを始めとする疫学研究で、高齢認知症の 60%以上を占めるアルツハイマー病(AD)の発症リスクとして糖尿病が大きく注目されるようになってきている。特に、AD 脳組織における糖尿病と共通する分子病態が推定されており、欧米で AD は「3 型糖尿病」と呼ばれている。一方、糖尿病患者では高齢化に伴う軽度の認知障害がしばしば見られ、AD や VD と臨床的特徴が異なる糖尿病性認知症という疾患概念も提唱されている。さらに、平均血糖高値や低血糖発作エピソードが認知症リスクとして報告されており、糖代謝異常が認知症と深く関わっていることはあきらかだが、末梢の糖インスリン代謝異常と脳機能異常を結ぶメカニズムの詳細は不明である。

私たちは、九州大学病院もの忘れ外来において、非糖尿病 AD 患者における認知機能低下と末梢インスリン抵抗性上昇の相関を見出した。また、愛媛大学病院抗加齢・予防医療センターにおいて、軽度認知障害(MCI)群で空腹時血糖やHbA1cがが高く、比較的若年層で認知機能スコアと末梢インスリン抵抗性 HOMA-IR の逆相関を認めた。従って、MCI の発症リス

クや AD の認知症進行における末梢インスリン抵抗性の重要性が確認できた。

次に、AD が脳の糖尿病状態であるならば、糖代謝異常は認知症の予防や根本的治療の重要な標的となる。実際、一般に認知症の予防で推奨されている有酸素運動や食事習慣は糖尿病の予防と共通している。最近、糖尿病治療薬の一つでインスリン抵抗性を改善するチアゾリジン使用が認知症発症を有意に減少させることが報告された。さらに、米国では軽度 AD 患者に対してインスリン点鼻や糖尿病治療薬の臨床治験が行われており、記憶障害に対する一定の効果が報告されている。また、AD モデルマウスなどの実験でも、糖尿病薬による AD 病理の軽減や認知機能の改善が報告されている。

私たちは、神経細胞内アミロイドβ蛋白(Aβ)の分解促進薬としてパーキンソン病薬であるアポモルフィン(APO)を報告した(Himeno et al, 2011)。また、APO は Aβ 分解酵素のインスリン分解酵素(IDE)を増加し、AD モデルの 3xTg-AD マウス脳で IDE 増加ならびに神経細胞のインスリン抵抗性を改善することも見出した(投稿中)。さらに、実際の AD 患者に対する短期の臨床治験で記憶障害などを部分的には改善することを確認した。従って、脳の糖尿病を改善することが AD における認知症の根本的治療につながることを期待できる。

多発性硬化症の病態と治療

山村 隆 (国立精神・神経医療研究センター神経研究所)

多発性硬化症 (MS) は代表的な中枢神経系脱髄疾患であるが、ゲノムワイド関連解析の結果や、細胞免疫を修飾する治療薬の有効性などから、今日では自己免疫疾患であることが定説になっている。MS から視神経脊髄炎 (NMO) が分離されたこと、利用できる薬剤の種類増加などもあり、過去 10 年で医療環境は大きく様変わりした。NMO は当初アクアポリン 4 抗体陽性で規定されるアストロサイトパチーであると規定されたが、最近では症候学的類似性を有する集団を NMOSD と包括的に取り扱うようになり、その中には抗 MOG 抗体陽性も含まれている。

MS のファーストライン医薬であるインターフェロン β (IFN- β) とグラチラマー酢酸塩については、レスポナーにおける有用性は明らかであるが、注射薬であることに起因するアドヘレンス不良やノンレスポナーの存在することに問題が残る。NMO は IFN- β で悪化するが、MS 症例の中にも IFN- β で悪化する場合があり、MS の多様性を示唆する。

セカンドライン医薬としてはフィンゴリドおよびナタリズマブが国内で承認されている。いずれもファーストラインでコントロールできない症例の治療において有用であるが、進行性多巣性白質脳症 (PML) を含む重症感染症の懸念があり、また中止時のリバウンドの問題が明確になってきている。

MS は近年内外で患者数が増加している。その要因として、我々は生活習慣の欧米化 (westernization) に伴う腸内細菌叢の変調が関係するのではないかと考えてきた。腸管粘膜には自己免疫病態を抑制するリンパ球が存在するが、その生存や機能に腸内細菌が影響を与えることが明らかになってきた。我々は患者糞便の腸内細菌の 16S リボソーム RNA 配列を次世代シーケンサーにより解析したところ、MS 患者腸内細菌叢で有意な偏倚 (dysbiosis) が存在することが確認された。また個々の細菌では、炎症性短鎖脂肪酸を生成する能力を有するクロストリジウム属細菌の減少などが確認された。このような変化が MS の原因なのか結果なのかは明らかではないが、動物性脂肪が多く食物繊維の少ない食生活の影響や抗生物質の過使用が関係している可能性もあり、今後の詳細な検討が必要である。

パーキンソン病治療研究の現在・過去・未来

高橋 良輔 (京都大学医学研究科臨床神経学)

パーキンソン病は神経変性疾患の中では例外的に有効な対症療法が存在する疾患である。これまで 2 つの治療革命といわれるのがレボドパ治療の確立と深部脳刺激 (Deep Brain Stimulation) である。レボドパ治療に関しては Arvid Carlsson がノーベル賞、George Cotzias がラスカー賞を、深部脳刺激に関しては Mahlon R. DeLong と Alim Louis Benabid がラスカー賞を授与されている。また、パーキンソン病でドパミンが欠乏することは佐野勇と Oleh Hornykiewicz によって、最初に報告された。このような治療学の進歩の歴史を振り返ることによって、革新的治療法の開発には、基礎医学と臨床医学の融合が決定的な役割を果たすことを学ぶことができる。いっぽう、未来のパーキンソン病治療の目標は Disease Modifying Therapy (疾患修飾療法) の確立である。パーキンソン病の分子病態理解に基づく神経保護治療、iPS 細胞由来ドパミン神経の移植治療の進歩と今後の見通しについて概説する。

脳梗塞の病態と治療

北園 孝成（九州大病態機能内科学）

我が国における脳卒中による死亡率は昭和 40 年頃から激減しており、その大きな要因は降圧療法の進歩に伴う脳出血による死亡率の低下である。一方で生活習慣の変化に伴って脳梗塞による死亡率は次第に増加しており、ここ 20～30 年はほぼ横ばいの状態である。脳卒中の発症率を見ると、脳出血、脳梗塞ともに年々減少してきているものの、その病型別には異なる傾向を示し、リスク因子の変化や高齢化に伴い脳梗塞の患者数は上昇してきている。脳梗塞はラクナ梗塞、アテローム血栓性脳梗塞、心原性脳塞栓症、分類不能の病型からなる疾患群である。各病型によって治療法や予後が大きく異なることから、急性期における病型診断は極めて重要であるが、近年の MR や神経超音波検査などの画像診断の進歩に伴い、高い精度での病型診断が可能となってきた。脳梗塞の超急性期には t-PA を用いる血栓溶解療法が広く行われており、また、各種血栓回収デバイスの進歩により、血管内治療（機械的血栓回収療法）も積極的に行われるようになってきた。一方、慢性期には積極的なリハビリテーションとともに、抗血栓療法およびリスク管理による再発予防が重要である。ラクナ梗塞やア

テローム血栓性脳梗塞などの非心原性脳梗塞の抗血栓療法としては抗血小板薬、心原性脳塞栓症の抗血栓療法としては抗凝固薬が推奨されている。長年にわたってワルファリンが唯一の抗凝固薬であったが、平成 23 年に新規経口抗凝固薬であるトロンビン阻害薬が認可され、その後、3 種類の Xa 阻害薬が認可され、脳梗塞再発予防としての抗凝固療法も新たな時代を迎えている。本講演では脳梗塞の病態と治療に関して、我々が行っている脳卒中コホート研究 Fukuoka Stroke Registry (FSR) の最近の知見を含めて、概説したい。また、昨年発表された脳卒中治療ガイドライン 2015 の内容も触れる予定である。