

# Neuro Science

## Selected Papers



2017 5 Vol.2

2016 2017  
12 ▶ 2  
の論文紹介

編集

鈴木 則宏 先生 慶應義塾大学医学部神経内科教授

対象雑誌 | 発行時期：2016年12月～2017年2月

総合誌(基礎)	Nature, Science, Cell, Annals Internal Medicine, Proc Natl Acad Sci, Nature communications
総合誌(臨床)	BMJ, The Lancet, NEJM
神経科学・臨床神経	Brain, Neurology, Ann Neurol, Am J Neurodegener Dis, J Neurosci, Lancet Neurol, Nat Clin Pract Neuro, Ann Rev Neurosci, Behav Brain Sci, Nat Neurosci, Trends Neurosci, Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry
脳血管障害	Stroke, Journal of stroke and cerebrovascular disease, J Cereb Blood Flow Metab
ALS	Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener, Acta Neuropathol
パーキンソン病	Movement Disorders
頭痛	Headache, Cephalalgia
認知症	Dementia and Geriatric Cognitive Disorders, Alzheimer Dis Assoc Disord, Alzheimers Dement, Am J Alzheimers Dis Other Demen

論文選定方法

1. 対象雑誌に2016年12月～2017年2月〔Epub ahead of print〕も対象としたため、実際には2017年3月以降に発行されたものも含まれます)に掲載された原著論文より、「脳血管障害」「パーキンソン病」「頭痛」「てんかん」「多発性硬化症」「認知症」「ALS」に関する論文を検索。
2. 掲載論文は、選定委員が疾患ごとに、臨床医にとって有用と考えられるとの観点から厳選します。
3. 掲載論文について、疾患ごとに編集の鈴木則宏先生と各選定委員がともに推薦した論文約10論文を中心に掲載します。
4. 掲載論文について、編集部で抄訳を付します。
5. 掲載論文および抄訳は、鈴木則宏先生の編集を経て決定となります。



脳血管障害

1

Liberman AL, Zandieh A, Loomis C, et al

Symptomatic Carotid Occlusion Is Frequently Associated With Microembolization

Stroke. 2017 ; 48 : 394-9.

頸動脈閉塞による脳虚血のメカニズムについて検討するため、前向きな観察研究を行った。頸動脈狭窄または閉塞により虚血性脳卒中/TIAを発症した47例に経頭蓋ドプラ法による検査を行ったところ、頸動脈狭窄例では37% (7/19例)、頸動脈閉塞例では39% (11/28例)に微小塞栓を認めた。一方、画像診断により38% (15/39例)が分水嶺梗塞と診断され、その40%に微小塞栓が認められた。このように、微小塞栓は分水嶺梗塞を含めた頸動脈狭窄例に好発していることから、虚血性脳卒中発症機序に何らかの役割を果たしていることが示唆される。

2

Timm FP, Houle TT, Grabitz SD, et al

Migraine and risk of perioperative ischemic stroke and hospital readmission: hospital based registry study

BMJ. 2017 ; 356 : i6635.

片頭痛が術後30日以内の虚血性脳卒中中の発症や再入院と関連するかについて検討するため、124,558例を対象とした前向きな病院施設レジストリ研究を行った。その結果、片頭痛を有する症例は周術期の虚血性脳卒中中の発症リスクが高く (調整オッズ比: 1.75, 95% CI: 1.39-2.21), 再入院率も高いことが認められた (調整オッズ比: 1.31, 95% CI: 1.22-1.41)。また、片頭痛を前兆の有無に分けて解析すると、前兆のある片頭痛 (調整オッズ比: 2.61, 95% CI: 1.59-4.29) は、前兆のない片頭痛 (調整オッズ比: 1.62, 95% CI: 1.26-2.09) に比べ、虚血性脳卒中中の発症リスクが高かった。片頭痛は、周術期の虚血性脳卒中中リスクとなることが明らかとなった。

3

Traylor M, Malik R, Nalls MA, et al

Genetic Variation at 16q24.2 Is Associated With Small Vessel Stroke

Ann Neurol. 2017 ; 81 : 383-94.

ゲノムワイド関連解析 (GWAS) により脳卒中およびその病型に関するゲノム領域は同定されているが、小血管脳卒中 (small vessel stroke) の遺伝的要因についてはまだ解明されていない。そこで、本研究では3段階絞り込み法を使ったGWASにより、小血管脳卒中における遺伝的変異を探索した。その結果、50,728例のコントロールに対して4,203例の小血管脳卒中では、第16染色体16q24.2に強力な関連が検出された。このタグ SNP (rs12445022) は大脳白質病変とも強く関連していたが、頭蓋内出血との関連は認められなかった。このように、16q24.2領域の遺伝的変異は小血管脳卒中と関連していた。

パーキンソン病

4

Tholfen LK, Larsen JP, Schulz J, et al

Changes in insomnia subtypes in early Parkinson disease

Neurology. 2017 ; 88 : 352-8.

診断から5年以内のパーキンソン病 (PD) 患者を対象に、PDと不眠との関連について、コホート研究から182例の治療開始前のPD患者を抽出し、5年間の追跡調査を行った。不眠の発症頻度はコントロール群と比較し、PD患者で高くなかったが、不眠のサブタイプに分けて解析すると、PD患者では1年後に中途覚醒が増加し、これにはドパミンアゴニストの服用と、うつ病評価尺度であるMADRS (モントゴメリー/アスペルグうつ病評価尺度) のスコアが高いことが関連していた。その一方、入眠障害は5年の追跡期間中、徐々に減少し、これとともに日中過眠の減少も認められた。

5

LeWitt PA, Li J, Lu M, et al

Metabolomic biomarkers as strong correlates of Parkinson disease progression

Neurology. 2017 ; 88 : 862-9.

49例の未治療パーキンソン病 (PD) 患者を対象に、血漿や脳脊髄液 (CSF) 中の低分子成分 (1.5 kDa 以下) を測定し、PDの進行を予測するバイオマーカーについて、超高性能液体クロマトグラフィーを用いて検討した。LASSO (least absolute shrinkage and selection operator) を用いた解析から、PDの重症度の増悪 (UPDRS パート2とパート3の合計スコア) と、15のコンパウンドの血漿濃度の変化が高い相関を示した。3つのコンパウンドはキサンチン骨格をもち、4つは中鎖脂肪酸あるいは長鎖脂肪酸であり、血漿の代謝プロファイルは、PD進行の予測因子となる可能性が示唆された。

てんかん

6

Choi H, Pack A, Elkind MS, et al

Predictors of incident epilepsy in older adults: The Cardiovascular Health Study

Neurology. 2017 ; 88 : 870-7.

高齢者に対するてんかん発症の予測因子について、米国のコホート研究 (CHS) と診療報酬請求データベースから検討した。5,888例の抽出症例の中で、315例 (3.7%) がてんかんに罹患していた。14年間の追跡期間中120例 (2.47/1,000例/年) が新たにてんかんを発症し、黒人 (ハザード比: 4.04, 95% CI: 1.99-8.17), 脳卒中の既往例 (ハザード比: 3.49, 95% CI: 1.37-8.88) で発症リスクが高く、75~79歳の症例は65~69歳の症例よりも発症リスクが高いことが示された (ハザード比: 2.07, 95% CI: 1.21-3.55)。米国においては、黒人、75歳以上の高齢者、脳卒中既往がてんかんの予測因子となることが示唆された。

## 頭痛

# 7

Raggi A, Giovannetti AM, Leonardi M, et al

### Predictors of 12-Months Relapse After Withdrawal Treatment in Hospitalized Patients With Chronic Migraine Associated With Medication Overuse : A Longitudinal Observational Study

Headache. 2017 ; 57 : 60-70.

薬剤離脱療法後12カ月間における、薬剤使用過多による頭痛(薬物乱用頭痛)の再発に関する予測因子についての検討を行った。入院患者177症例を対象としたところ、60例(33.8%)が慢性片頭痛へと再発し、38例(21.5%)が再度の離脱療法を受けることとなった。離脱療法歴、退院後の救急搬入、登録時の高BDI(ベック抑うつ評価尺度)-IIスコア(抑うつ)などが両者の予測因子となっていた。さらに、登録時の頭痛の頻度も再度の離脱量を受ける予測因子であった。薬剤離脱療法後には十分なフォローアップが求められ、特に頭痛の頻度が高い症例や気分障害を有するような症例には注意が必要である。

# 8

Grossman TB, Robbins MS, Govindappagari S, et al

### Delivery Outcomes of Patients with Acute Migraine in Pregnancy : A Retrospective Study

Headache. 2017 ; 57 : 605-11.

妊婦における片頭痛急性期発作と分娩アウトカムとの関連について検討を行った。片頭痛急性期発作により神経内科に入院中の妊婦86例について、後ろ向きに調査した。頭痛の内訳は、前兆のある片頭痛35例(40.7%)、慢性片頭痛12例(12.8%)、片頭痛発作重積27例(31.4%)であった。合併症の発生頻度は有害事象54.7%、早期産28.0%、子癇前症21.3%、帝王切開30.6%、出生時低体重18.7%であり、帝王切開に関しては一般集団よりも低頻度であった。半数を超える症例が何らかの有害事象を示したことから、片頭痛急性期治療で来院する妊婦に対しては厳重な監視が有益である可能性がある。

## 多発性硬化症

# 9

Nielsen NM, Munger KL, Koch-Henriksen N, et al

### Neonatal vitamin D status and risk of multiple sclerosis : A population-based case-control study

Neurology. 2017 ; 88 : 44-51.

多発性硬化症(MS)の発症リスクと胎児期のビタミンD欠乏症には関連性が疑われている。今回われわれは新生児期のビタミンD値がMS発症リスクに及ぼす影響を検討するべく、バイオバンクに保管されている乾燥血液スポットサンプル(DBSS)を液体クロマトグラフタンデム質量分析装置で解析した。その結果、新生児期DBSS中の25-ヒドロキシビタミンD(25(OH)D)濃度が低いとMS発症リスクが高まることが明らかになった。25(OH)D濃度を5分位群別に解析すると、濃度が最も高かった群は最も低かった群に比べオッズ比が0.53(95% CI: 0.36-0.78)となった。また新生児期の25(OH)D濃度が25 nmol/L増加すると、MS発症リスクは30%低下した。以上より、新生児期のビタミンD値が低濃度であればMS発症リスクが高まることが明らかとなった。

## 認知症

# 10

Fan Z, Brooks DJ, Okello A, et al

### An early and late peak in microglial activation in Alzheimer's disease trajectory

Brain. 2017 ; 140 : 792-803.

アルツハイマー病の進展過程におけるミクログリア活性化を評価する目的で、[11C](R)-PK11195と11C-PIB PETを用いて評価した。54~77歳の30例(軽度認知障害8例、アルツハイマー病8例、対照14例)を対象に、14±4カ月間の追跡調査を行った。健常者に比して軽度認知障害例ではミクログリア活性化は登録時に41%、追跡終了時には21%の上昇を認めた。ただし、軽度認知障害では追跡終了時にミクログリア活性化は18%減少していた。一方、アルツハイマー病ではミクログリア活性化は36%増加しており期間中増加傾向にあった。これにより、アルツハイマー病の病態が推移する際、ミクログリア活性化には、早期の保護的ピークと後期の炎症促進性のピークの二峰存在する可能性が推測された。したがって、後期段階におけるミクログリアの炎症をターゲットにした治療は有用であることが示唆される。

## ALS

# 11

Scekic-Zahirovic J, Oussini HE, Mersmann S, et al

### Motor neuron intrinsic and extrinsic mechanisms contribute to the pathogenesis of FUS-associated amyotrophic lateral sclerosis

Acta Neuropathol. 2017 ; 133 : 887-906.

SOD1が原因遺伝子となる家族性筋萎縮性側索硬化症(ALS)においては、運動神経だけでなくグリア細胞もその病態に関与することが知られているが、TDP-43やFUSなどによる家族性ALSの発症機序については明らかではない。そこで、ALS変異FUSトランスジェニックマウスを作製、解析を行った。ALS変異FUSヘテロ接合でALS患者と同様の運動ニューロン疾患の表現型を軽度ながら示していた。一方、FUS欠損ヘテロ接合は、運動障害は出現しなかった。Cre/loxPシステムによりALS変異FUSを運動神経選択的に除去したところ、症状の出現遅延を認めたが、運動症状は消失しなかった。発現解析では、ミエリン関連の遺伝子の低下、オリゴデンドロサイトの増加が運動症状に関与している可能性が示唆された。以上より、ALS変異FUSは、運動細胞だけでなくグリア細胞等も介して運動症状を引き起こすと考えられた。



**サノフィ株式会社**  
〒163-1488  
東京都新宿区西新宿三丁目20番2号