

平成 30 年 5 月 29 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09837

研究課題名(和文) 一過性局所神経脱落徴候から迫る新たな脳アミロイド・アンギオパチーの病態と診断法

研究課題名(英文) Pathogenesis and diagnostic approach for cerebral amyloid angiopathy by focusing transient focal neurological episodes

研究代表者

中島 誠(Nakajima, Makoto)

熊本大学・医学部附属病院・特任教授

研究者番号：90530147

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：TFNEが急性期脳卒中病院患者中に少なからず見られ、診断にMRIによる画像診断が重要であることを見いだした。また孤発型と遺伝性のアミロイドーシスとの間でのTFNEの比較では、遺伝性ATTR型アミロイドーシスにおいて幻覚を中心とする視覚症状を有する症例が多かった。CAAのバイオマーカーについての検討では、物忘れ外来において、脳表ヘモジデロシスは、CAAと関連の深いアルツハイマー病や脳葉型微小出血と強く関連していた。さらにCAA患者の血管の構成成分を検討し、SRPX1が病態に強く関連することを見いだした。治療については、脳血管性認知症の治療薬について、文献レビューを他国の研究者とともに行った。

研究成果の概要(英文)：We reported that TFNE was detected in not a few patients in acute stroke hospitals and neuroimaging using MRI was the key for diagnosis. The difference in TFNE between A-beta type and ATTR type amyloid angiopathy were compared: patients with ATTR type amyloidosis demonstrated hallucination more frequently than those with A-beta type amyloid angiopathy. In memory clinic, we found that cortical superficial siderosis was strongly associated with Alzheimer disease and also with strictly lobar microbleeds. SRPX1 was detected as an important constitute of arteries in CAA patients. Finally, we reviewed literatures regarding drugs for vascular cognitive impairment.

研究分野：神経内科

キーワード：神経症候学 脳表ヘモジデロシス 限局性くも膜下出血 一過性脳局所徴候 脳皮質下出血

1. 研究開始当初の背景

脳アミロイド・アンギオパチー(CAA)は、高齢者において β -amyloid等が脳の皮質動脈や髄質動脈の血管壁に蓄積することによって脆弱化させ、認知機能障害や大脳皮質下出血を来す重要な疾患である。

CAAでは、一過性局所神経脱落徴候(Transient focal neurological episodes: TFNE)をくり返すことが知られるようになった(Charidimou, *Stroke* 2012)。その特徴は、短時間かつステレオタイプの身体片側の感覚障害(表在覚鈍麻や異常知覚)であり、限局した部位から拡大することがあり、時に運動麻痺や発語障害を伴う。その病態機序や適切な治療法は未確立である。ただし抗血栓療法は、上述の皮質下出血を誘発ないし重症化させる恐れがある。深刻な問題は、一過性脳虚血発作(TIA)と誤診されることにより、治療が正反対になる危険を孕んでいる点である。しかし一過性の神経症状を訴える患者が来院した際に、TIAとTFNEを臨床の現場で正しく鑑別することは容易ではない。病理所見によらない、臨床情報や簡便な検査による鑑別法を確立することが急務である。

病理所見によらないCAA診断の鍵は、画像診断である。近年MRIの普及と技術向上により、皮質や皮質下の葉性微小出血や、限局性脳表へモジデロシスもしくはその急性期所見と考えられる限局性くも膜下出血が、CAAの重要な画像所見として注目されている。これらは脳の髄膜動脈や皮質動脈の破綻を意味し、反復性の皮質下出血発症の予測因子となる可能性がある(Charidimou, *Neurology* 2013)。さらに大脳表面のmicroinfarctの診断は、従来病理組織でなければ困難と考えられていたが、最近3D-FLAIRやdouble inversion recovery-FLAIRを用いることで、通常のMRI機器でも可能であることがわかってきた(Ii, *J Neuroimaging* 2013)。一方でCAAと虚血性脳卒中との診断には、血中や髄液中のバイオマーカーも手がかりとなる可能性がある。

2. 研究の目的

- (1) 上述のTFNEと呼ばれる一過性神経徴候が、どの程度TIAと誤診されているか、またTFNEにはどのような特徴があるのかを明らかにすること。
- (2) CAAの早期診断を実現するために、TFNE、種々の画像所見、およびバイオマーカーがどのように有用であるか、どの因子を用いればよいのかを前向き研究の中で明らかにすること。
- (3) これらのマーカーが病態をどのように反映しているのかを究明し、A β の脳血管壁への蓄積をどのようにして抑制できるか、また蓄積しても発症しにくい環境を構築できるかを模索すること。

3. 研究の方法

まず後ろ向き研究として、急性期病院に一過性脳虚血発作のために入院した症例における、CAAの画像所見を有する症例を選出し、これらの患者背景および臨床症候の特徴を明らかにする。

次に一過性神経脱落徴候を呈した症例を前向きに登録し、MRI画像所見、予後との関連を前向きに調査する。葉性微小出血や脳表へモジデロシスが認められた場合、将来の脳出血のリスクを予測するため、前向きにフォローアップする。

各症例の血液、髄液を保存し、既知のバイオマーカーおよびCAA診断の可能性のあるマーカーを測定する。また脳血管イベント時と慢性期とで、これらの推移を調べる。

4. 研究成果

- (1) TFNEの頻度と特徴: 2014年度に熊本赤十字病院に、一過性神経脱落徴候を呈して入院した連続症例においてTFNEの頻度を調査した。期間中101例が同徴候のため入院し、うち2例(2.0%)において脳表へモジデロシスを呈しており、いずれも脳葉型の微小出血を有していたことから、CAAの可能性が高いと考えられた。神経症候は、1例は構音障害、1例はくり返す半身の異常知覚であった。さらに2015年度に他の1例で限局性へモジデロシスが認められた。

済生会熊本病院では2005年から2011年までの間に8例(全虚血性脳血管障害患者の0.14%)が脳表へモジデロシスの前段階である限局性くも膜下出血を来しており、うち2例で経過中に皮質下出血を来し、原因としてCAAが疑われた。

熊本大学医学部附属病院では、2014-2015年度に限局性くも膜下出血もしくは脳表へモジデロシスを呈した症例が10例あり、CAAが6例で疑われた。これらのうち、TFNEと思われる症候を呈した者は1例であった。

以上のように各施設における頻度を検討したが、患者背景が施設によってまちまちであった。今後、一定の基準で同時期に症例を収集する必要がある。

一方新たな研究として、一過性脳局所徴候(TFNE)の臨床的意義を検証するため、TFNEを来した過去の症例を、A β 型のアミロイドアンギオパチー症例と、遺伝性ATTR型アミロイドーシスの患者に分類して特徴を検討した。遺伝性ATTR型アミロイドーシスにおいては、幻覚を中心とする視覚症状を有する症例が多く、一方A β 型においては、高血圧などの血管リスク因子を有する症例が多く見られた。TFNEの症候自体には、特徴的な差違は認められなかった。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 5 件)

1) Inoue Y, Nakajima M, Uetani H, Hirai T, Ueda M, Kitajima M, Utsunomiya D, Watanabe M, Hashimoto M, Ikeda M, Yamashita Y, Ando Y. Diagnostic significance of cortical superficial siderosis for Alzheimer's disease in patients with cognitive impairment. *Am J Neuroradiol* 2016; 37: 223-227.

2) Inoue Y, Nakajima M, Hirai T, Ando Y. Reply. *Am J Neuroradiol*. 2016;37:E26.

3) Inatomi Y, Nakajima M, Yonehara T, Ando Y. Successful switching of anticoagulants in a patient with superficial siderosis and atrial fibrillation. *Neurol Clin Neurosci* 2016; 5: 36-38.

4) Smith E, Cieslak A, Barber B, Chen Y, Chen J, Donnini I, Edwards J, Field TS, Frayne R, Hegedus J, Hanganu V, Ismail Z, Kanji J, Nakajima M, Noor R, Peca S, Sahlas D, Sharma M, Sposato L, Swartz R, Zerna C, Black S, Hachinski V: Therapeutic strategies and drug development for vascular cognitive impairment. *J Am Heart Assoc* 2017; 6: e005568.

5) Inoue Y, Ueda M, Ando Y, et al. Sushi repeat-containing protein 1: a novel disease-associated molecule in cerebral amyloid angiopathy. *Acta Neuropathologica* 2017; 134: 605-617

[学会発表] (計 4 件)

1) 長尾洋一郎, 中島誠, 安東由喜雄ほか. 一過性神経脱落徴候を呈した患者における脳表へモジデローシス. 第 41 回日本脳卒中学会総会. 2016 年 4 月 14 日, 札幌.

2) 中島誠, 井上泰輝, 山下太郎, 安東由喜雄. 脳アミロイドアンギオパチーの臨床像. 第 57 回日本神経学会学術大会. 2016 年 5 月 18-21 日, 神戸.

3) 井上泰輝, 中島誠, 山下太郎, 安東由喜雄. 脳アミロイドアンギオパチーのメカニズムとその予防への応用. 第 57 回日本神経学会学術大会. 2016 年 5 月 18-21 日, 神戸.

4) Nakajima M, Takeuchi Y, Nagao Y, Masuda T, Yamashita T, Terasaki T, Ando Y. Comparison of clinical features in transient focal neurological episodes

between hereditary transthyretin type and AB type cerebral amyloid angiopathy. International Symposium on Amyloidosis, Mar 26-29, 2018, Kumamoto

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等: なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中島 誠 (NAKAJIMA, Makoto)

熊本大学医学部附属病院脳血管障害先端医療寄附講座・特任教授

研究者番号: 90530147