

1

脳神経のエコー検査

京都府立医科大学大学院医学研究科脳神経内科学 学内講師 ■ 能登祐一

key words:

ultrasound, optic nerve, facial nerve, vagus nerve, accessory nerve

要 旨

abstract:

近年の超音波機器の進歩により、高周波数のプローブを用いることで、高解像度の超音波検査が可能となり、脳神経内科の領域においても、神経筋疾患の診断・評価において神経筋超音波検査の有用性が広く認知され始めている。そしてさらに、脳神経を超音波検査で観察、評価し、それを臨床に応用する試みの報告が蓄積されつつある。現在、超音波検査可能な脳神経は、視神経、顔面神経、迷走神経、副神経である。視神経の超音波検査は、頭蓋内圧亢進症や視神経炎の診断、顔面神経の超音波検査は末梢性顔面神経麻痺の診断、迷走神経の超音波検査はギラン・バレー症候群などの自己免疫性ニューロパチー、パーキンソン病の評価、副神経の超音波検査は頸部外傷時の評価における有用性が報告されている。

インや用語集が報告され、今後広く普及していくことが予想される^{1,2)}。

神経超音波検査は非侵襲的に末梢神経の走行や形態を評価できるツールであり、手根管症候群などの圧迫性ニューロパチー³⁾、シャルコー・マリー・トゥース病をはじめとする遺伝性ニューロパチー⁴⁾、慢性炎症性脱髄性多発神経根炎 (chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: CIDP)⁵⁾や多巣性運動ニューロパチー⁶⁾に代表される自己免疫性ニューロパチーなど、さまざまな末梢神経疾患の診断率向上に寄与することが報告されている。

上述のように、神経筋超音波検査の普及が進む中、新たなサブドメインとして、脳神経の超音波検査の有用性についての報告が蓄積されつつある。観察可能な神経としては、視神経、顔面神経、迷走神経、副神経があげられる。

 動 向

近年の超音波機器の技術革新により、高周波数のプローブを用いることで、高解像度の超音波検査が可能となり、脳神経内科の領域においても、神経筋疾患の診断・評価における神経筋超音波検査の有用性が認知され始めた。アメリカからは、脳神経内科領域での神経筋超音波検査のガイドラ

A. 視神経の超音波検査

視神経は、網膜の杆体錐体の刺激により生じる感覚電位を伝達する神経で、眼球後面から眼窩を通り視神経管を通り頭蓋内に至る。視神経は眼窩内、視神経管内では脳と同様に硬膜、くも膜、軟膜の3層に包まれている。眼球後端の視神経乳頭

周囲の網膜にはくも膜下腔先端が隣接している。そのため、頭蓋内圧亢進がある場合、視神経乳頭周囲の網膜が膨隆し、乳頭浮腫所見を呈する。

視神経の超音波検査の方法は、transorbital sonography (TOS) と呼ばれ、臥位にて閉眼した状態で眼球の上と側面に大きなジェルパッドもしくはジェルを乗せた透明なシートを載せ、その上からリニアプローブを置き、視神経乳頭部をイメージングする。プローブの周波数は7~10 MHzで十分である。実施における最も重要なことは、水晶体と網膜の超音波による障害を防ぐために、超音波機器のThermal indexを0に、Mechanical indexを0.2以下に設定することである。計測するパラメーターは主に、① 視神経径、② 視神経鞘径、③ 視神経乳頭膨隆長の3つである。

臨床への応用としては、頭蓋内圧亢進症、もしくは多発性硬化症などにみられる視神経炎の評価についての報告がある。

脳損傷、頭蓋内出血、水頭症、脳腫瘍などさまざまな状況で頭蓋内圧は亢進し、頭蓋内圧亢進の確定は髄液検査や脳室カテーテルなど侵襲的な手法によってなされてきた。Jeubらは、TOSを用いて、視神経鞘径は頭蓋内圧亢進患者において有意に増大しており、髄液穿刺後に改善し、ROC解析にて頭蓋内圧亢進の診断のための視神経鞘径のカットオフ値は5.8 mm (AUC: 0.844) が最適であると報告している⁷⁾。本報告では、視神経乳頭膨隆は頭蓋内圧亢進患者にてのみ認めたものの、髄液穿刺後の有意な改善はなかった。

視神経炎の診断におけるTOSの有用性については、まだ議論の余地がある。急性視神経炎患者21人にTOSを実施し、患者群で視神経径、視神経鞘径はコントロールに比し有意に増大していたという報告がある⁸⁾。一方で、前向き研究にて78人の急性視神経炎患者にTOSを実施し、コントロールとの比較を行うも、視神経径、視神経鞘径

は有意な差は認めなかったという報告もあり⁹⁾、報告ごとに結果が一定せず、視神経炎診断、評価におけるTOSの有用性を明らかにするためには、今後より多くの知見の蓄積が必要である。

B. 顔面神経の超音波検査

顔面神経は、橋下部を出て、内耳道に入り、顔面神経管を通して、茎乳突孔に至る。茎乳突孔から出た後、耳下腺内を通過しながら、顔面各筋への分枝を出す。顔面神経の超音波検査では、耳下腺内の一部のみ顔面神経を観察できる。患者を座位か枕の上に頭を乗せた側臥位にして実施する。プローブの周波数は12 MHz以上が良く、画面の深度は2~3 cmに設定する。プローブを耳朶直下に水平に置くと、耳下腺内を走行する顔面神経が観察できる。この方法は顔面神経が長軸方向で描出され、高輝度のラインで縁取られた細いチューブのような構造として観察される。計測するパラメーターは顔面神経直径が主である。健常人の顔面神経径は、高輝度ラインの直下で計測した場合、平均0.5 mmであると報告がある¹⁰⁾。臨床への応用として、末梢性顔面神経麻痺患者に顔面神経の超音波検査を実施し、患者群で、健常者に比し有意に顔面神経径が増大していた(平均1.1 mm (患者群) vs. 平均0.8 mm (健常群)、高輝度ラインの外縁で径を測定)という報告があるが、ROC解析では感度は75%にとどまり、診断のルーチンとして用いるには方法論にさらなる検討が必要な状況である¹¹⁾。

C. 迷走神経の超音波検査

迷走神経は、延髄を出て、頸静脈孔に入る。この中で、頸静脈神経節をつくり、頸静脈の下で節状神経節をつくる。その後、神経節から出て、頸部で総頸動脈と内頸動脈との間を通る。迷走神経

1

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 患者を対象とした ロピニロール塩酸塩 (ropinirole) 投与による 医師主導治験—iPS細胞創薬の黎明期

慶應義塾大学医学部生理学教室 特任講師 ■ 森本 悟

埼玉医科大学国際医療センター脳神経内科・脳卒中内科 教授 ■ 高橋慎一
慶應義塾大学医学部生理学教室 特任教授

慶應義塾大学医学部生理学教室 教授 ■ 岡野栄之

key words:

amyotrophic lateral sclerosis, ALS, iPSC-based drug discovery, drug repositioning, ropinirole hydrochloride, ROPALS trial

要 旨

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) に対する創薬は、1869年に初めてALSという疾患が報告されて以来、度重なる失敗の歴史が続いている。主な理由は、ALS患者の約90%が孤発性であり、遺伝子改変ALS動物モデルでは、完全なヒトの病態を反映できない点にある。2007年にヒトiPS細胞技術が発明され、以降数多の疾患特異的iPS細胞を用いた創薬研究が行われている。iPS細胞モデルは、孤発性患者から疾患モデルを作製できるため、疾患モデルとしての比類ないポテンシャルを秘めている。近年、iPS細胞創薬が黎明期を迎え、ezogabine, ropinirole, bosutinibの3つの薬剤がALS治療薬候補として臨床試験へと進んでいる。中でも、ropiniroleは、第1/2a相医師主導治験が終了し、ALSに対する安全性、忍容性および有効性の一端が示され、iPS細胞創薬が新たな創薬様式として極めて有用であることが世界で初めて示された。

abstract:



動 向

Jean-Martin Charcotとその同僚のAlex Joffroyにより、1869年に初めて筋萎縮性側索硬化症 (ALS) という疾患が報告され、1980年代から近代のALS臨床試験が始まって以来、世界中の研究者たちによるALS根治のための50を超えるランダム化臨床試験が実施されてきた¹⁾。しかし、これら多大な試みとそこから得られた科学的知見をもってしても、未だALSを根治し得る治療の術は確立されていない。現在ALS治療薬として承認されているものは運動ニューロンへのグルタミン酸興奮毒性を抑えるriluzoleと、酸化ストレスを軽減するedaravoneの2種類のみであり、いずれの薬剤も限定的な治療効果にとどまっている。1995年、riluzoleが世界初のALS治療薬として承認されてから2017年にALS承認薬2例目となるedaravoneが登場するまで、幾多の治療薬候補がALS動物モデルにおいて病態進行の抑制効果を示したものの、続く臨床試験でその有効性を証明することはできなかった²⁾。本邦でも、ALSにおいて神経伝達に関わるグルタミン酸受容体の一種であるAMPA受容体の異常が運動ニューロ

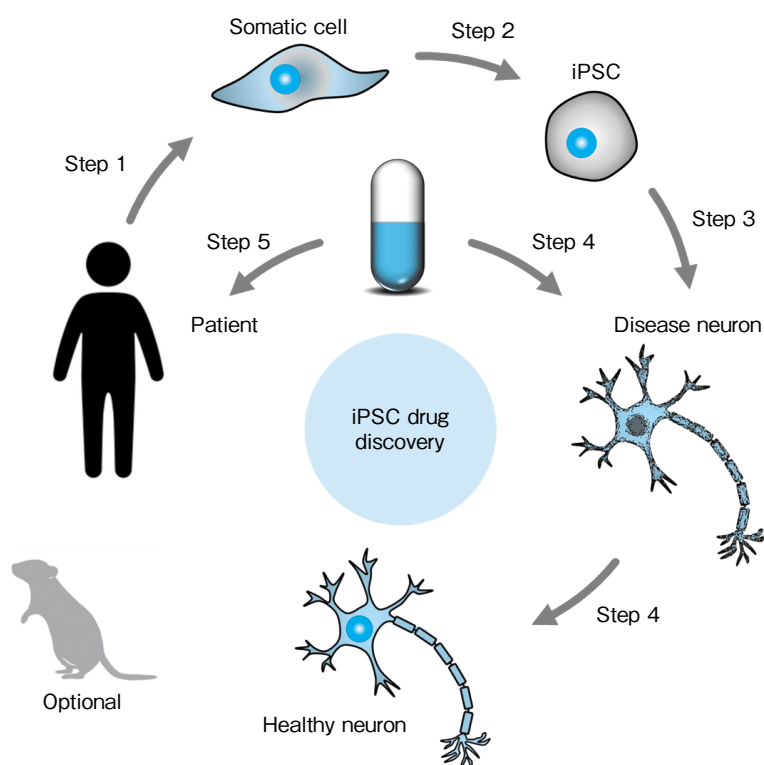


図1 ■ iPS細胞創薬の概略

患者から体細胞を採取し (step 1), その細胞に遺伝子導入を行うことでiPS細胞を樹立し (step 2), さらに目的の細胞へと分化誘導を行う (step 3). その後, 病気の細胞に対して薬剤スクリーニングを行い (step 4), 効果を示す薬剤を選定する (step 5). 動物実験は必要に応じて行う (Optional).

として, 2015年にMassachusetts General Hospitalを中心とした多施設グループによる第2相試験が開始された. 2021年2月にその結果が報告され, ezogabine (retigabine) 投与により, 経頭蓋磁気刺激法を用いて評価された運動ニューロンの興奮性が確かに抑制された. これは, ALS-iPS細胞モデルで見出された病態改善効果と一致する結果であった. しかしながら残念なことに, ALSFRS-Rや筋力といったALSの臨床的評価スケールを改善させる効果は認められなかった¹⁷⁾.

また, *SOD1* 変異を持つ家族性ALS患者から樹立されたiPS細胞由来の運動ニューロンを用いて実施された1,416個の化合物についてのスク

リーニングからは, 慢性骨髄性白血病の治療薬であるbosutinibが治療薬候補として見出され, 2019年よりALS患者に対する安全性を評価するための第1相試験が行われている¹⁸⁾. このスクリーニングでヒットした27個の化合物のうちbosutinibを含む13個が, Src/c-Abl経路を標的とするものであり, また*SOD1* 変異のみならず孤発性ALS患者や*TARDBP*, *C9orf72*といったALS原因遺伝子の変異を持つ家族性ALS患者由来iPS細胞から作製された運動ニューロンにおいても, bosutinib処置による生存率の改善が認められた¹⁶⁾. これらは従来の疾患モデルを用いた創薬研究では成し得なかった, 孤発性ALS患者から

1

口腔常在菌と全身感染症

日本歯科大学生命歯学部微生物学 教授 ■ 高橋幸裕

日本歯科大学生命歯学部微生物学 講師 ■ 才木桂太郎

日本歯科大学生命歯学部微生物学 講師 ■ 田代有美子

key words:

oral biofilm, dental plaque, oral bacteria, oral streptococci, cerebral abscess, intermedilysin, adhesin, phosphoglucosamine mutase

要 旨

abstract:

口腔常在菌は、歯科における2大疾患であるう蝕と歯周病の原因となっているのみならず、他臓器の疾患の原因菌として医学・歯学領域において注目されている。これら口腔常在菌は口腔バイオフィルム、即ちデンタルプラーク（歯垢）を形成し、口腔に定着している。このデンタルプラーク形成の初期定着菌の付着の役割を担うのがantigen I/IIやHsaといった口腔レンサ球菌のアドヘジンである。口腔常在菌が原因となる全身感染症の一つとして、アンギノース群レンサ球菌が主な原因となる脳膿瘍があるが、その主な病原因子として、*Streptococcus intermedius*の溶血毒素、いわゆるインターメディリシンが重要な役割を果たしている。また、その他の病原因子として、食細胞によるクリアランスに対する安定した抵抗性を担う要因の一つとして、細胞壁合成に関わる酵素の存在が示唆されている。

疾患であり、どちらも口腔常在菌が原因の感染症である。さらに、これら口腔常在菌は、感染性心内膜炎や誤嚥性肺炎、あるいは、いわゆるアンギノース群レンサ球菌が原因の脳膿瘍など、他臓器の疾患の原因菌として医学・歯学領域において注目されている^{1,2)}。

医科の領域では、1970年代にbacterial translocation (BT: バクテリアルトランスロケーション) は、「生きた細菌の消化管からリンパ節、肝臓、脾臓やその他の臓器への移動」と定義されたが、その後、細菌そのものとともに内毒素や外毒素、広くはその刺激により産生されるサイトカインなどの移動による病態、例えばSIRS（全身性炎症反応症候群）なども含まれるようになってきた³⁾。歯科の領域では、以前から慢性で限局性の原病巣の歯肉炎、慢性歯周炎などの歯周疾患、う蝕に続発する歯髄炎、根尖性歯周炎が原因となって、遠隔の臓器に二次疾患を起こす「歯性病巣感染」と呼ばれる概念が古くから知られており、口腔内の細菌が心内膜に定着する感染性心内膜炎がその代表例である³⁾。現在では、歯性病巣感染はBTの概念で論じられるようになってきている。

口腔レンサ球菌は、元来口腔に定着している口

 動 向

我が国において、う蝕と歯周病は、罹患率は減少しているものの、依然として歯科における2大

腔常在菌である。レンサ球菌属を構成する6菌群の中で、主に口腔に常在するのは、ミテリス群、サリバリウス群、ミュータンス群、アングイノサス群の4群である^{1,2)}。これら口腔レンサ球菌が全身疾患の原因となるケースは、主に感染性心内膜炎や脳膿瘍など菌血症による感染症と、誤嚥により呼吸器系にレンサ球菌が侵入することで発症する誤嚥性肺炎に大別される^{4,5)}。上述の「病巣感染」は、前者のケースの一因となる。

歯周病原菌と全身疾患との関連については、様々な報告がある。糖尿病と歯周病との関連については、*Porphyromonas gingivalis*など特定の菌種が慢性歯周炎（いわゆる「歯槽膿漏」）の主要な病原菌であることが関連づけられる以前から知られていたことである⁶⁾。また、歯周病原菌が産生する酪酸などの短鎖脂肪酸が酸化ストレスを誘導し、免疫担当細胞にアポトーシスやネクローシスを誘導する可能性⁷⁾、*P. gingivalis*のリポ多糖が非アルコール性脂肪肝疾患を誘発する可能性⁸⁻¹⁰⁾が示唆されている。さらには、メタボリックシンドローム、早期低体重児出産、動脈硬化との関連性を示唆する報告もある¹¹⁾。

最近のメタゲノム解析によって、常在菌が全身に及ぼす影響に関する研究が進められ、様々な成果をあげている。口腔常在菌では、*Fusobacterium*が食道がんの進展・予後に関与しているという報告¹²⁾、腸内細菌叢の乱れに乗じて口腔に存在する*Klebsiella*が腸管内に定着することにより、ヘルパーT細胞の過剰な活性化を引き起こし、クローン病や潰瘍性大腸炎など炎症性腸疾患の発症に関与する可能性があることを示唆する報告¹³⁾などがある。

A. レンサ球菌アドヘジン antigen I / II

口腔は消化管の門戸であり、培養可能な細菌で

数百種、VNC (viable but non-culturable) 細菌も含むと8,000種以上の細菌が生息しているとされている。これらの微生物が特有の生息場所、いわゆる「ニッチ」を求めて、それぞれの部位で特有のフローラを形成している。口腔は他の消化管と同様粘膜上皮に被われているが、口腔フローラ形成でユニークなのは、何と言っても「歯」の存在であろう。舌背、頬粘膜、歯肉などの粘膜上皮、歯の表面、歯肉と歯の間に存在する歯肉溝、それらを被う唾液などが、フローラの生態学的特徴を決めている。現代人の食生活で口腔清掃を怠ると、唾液由来の成分から成るペリクルを介して歯の表面に細菌が急速に付着、定着・増殖し、1 mgあたりおよそ 10^8 (1億) 個の細菌から成る微生物集団である口腔バイオフィルム、いわゆる「デンタルプラーク (歯垢)」と称される特有の生態系を形成する^{1,2)}。

口腔のニッチは、大まかには唾液、口腔粘膜、歯面、歯肉溝がある。いずれの部位においても最優勢なのは口腔レンサ球菌である。唾液や口腔粘膜では*Streptococcus salivarius*が最優勢であるが、歯面や歯肉溝ではその比率は減少し、代わりに、*Streptococcus sanguinis*, *Streptococcus gordonii*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus oralis*などの、いわゆるミテリスレンサ球菌群が最優勢となる。これらの細菌群は、唾液中の成分（おもにムチン、高プロリン蛋白、アミラーゼなど）が歯面に吸着して形成されるペリクルと称される薄膜を介して歯面に最初に付着し、自らが初期プラークを形成するとともに、他の口腔細菌の定着の足掛かりとなる。これらのレンサ球菌群と比較すると、*Streptococcus mutans*などのミュータンス群レンサ球菌は、生息の比率としては劣勢であるが、この菌群は粘着性非水溶性グルカンを生産し、これが口腔バイオフィルムのマトリックスとなり、これら菌群の歯面への強固な定着、さらにはう蝕の発症に