

中枢神経系自己免疫疾患の臨床経過と認知機能に関する研究

分担研究者 河内泉¹⁾
共同研究者 若杉尚宏¹⁾, 佐治越爾¹⁾, 柳村文寛¹⁾, 穂苅万李子¹⁾,
柳川香織¹⁾, 小野寺理¹⁾,

研究要旨

視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica spectrum disorder; NMOSD) と多発性硬化症 (multiple sclerosis; MS) は代表的な中枢神経系の自己免疫疾患である。MS では髄鞘障害が、NMOSD ではアストロサイト障害が一義的な原因であると考えられており、近年、NMOSD の標的自己抗原の一つがアクアポリン 4 (AQP4) であることが明らかとなっている。MS は「炎症と変性」病態により身体機能と認知機能が障害を受けた結果、家庭生活と社会生活の両面で生活の質の維持が困難になる場合があるが、これまでに身体機能障害に比較し、認知機能障害の詳細は明らかにされていない。本研究では、MS を対象に認知機能障害を縦断的に解析し、臨床経過と認知機能の関係を明らかにすることを目的とした。中枢神経系自己免疫疾患を持つ日本人症例を対象に、認知機能検査日本語版 BRB-N (Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests) を行った。このうち 3 年以上の間隔で 2 回の BRB-N 検査を受けた 16 名の MS 症例を抽出し、その臨床経過と認知機能障害を検討した。今回、解析した MS 16 症例は、男 6 名・女性 10 名、再発寛解型 MS 13 名・進行型 MS 3 名、初回検査時の平均罹病期間 12.1 年 (SD 10.3 年)、平均年齢 39.3 歳 (SD 8.5) であった。初回と 2 回目の認知機能検査を行った期間の平均は 5.6 年 (SD 1.6 年)、平均年間再発率 0.2 (SD 0.2)、平均 EDSS 変化率 +0.1 (SD 0.3)、BRB-N index 変化率 +0.4 (SD 0.5) であった。BRB-N 下位項目のうち、健常者の平均スコア-1SD 未満の項目が 3 つ以上存在するものを認知機能障害ありとした場合、初回検査で 56%、2 回目検査で 63% の MS 患者に認知機能障害を認めた。今後、他の中枢神経系自己免疫疾患との比較検討することで、MS 独自の認知機能の経過と神経変性病態を抽出できる可能性がある。

研究目的

多発性硬化症 (multiple sclerosis; MS) と視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica spectrum disorders; NMOSD) は中枢神経系自己免疫疾患の代表的疾患である。MS では髄鞘障害が、NMOSD ではアストロサイト障害が一義的な原因であると考えられており、近年、NMOSD の標的自己抗原の一つがアクアポリン 4 (AQP4) であることが明らかとなっている。

MS は「炎症」の視点からみれば自己免疫疾患であるが^{1, 2)}、「変性」の視点からみれば神経変性疾患と捉えることができるため³⁾、「炎症と変性」という二大病態が相互に関連しあいながら MS の病変が形成されると考えられている⁴⁻⁶⁾。この仮説に従えば、MS は (1) 「炎症」が盛んな早期の relapsing disease と (2) 「変性」が病態の主体を成す progressive disease に大きく分類される。

MS は「炎症と変性」病態により身体機能と認知機能が障害を受けた結果、家庭生活と社会生活の両面で生活の質の維持が困難になる場合があるが、これまでに、身体機能障害に比較し、MS の認知機能障害の詳細は明らかにされていない。特にアジア人 MS における認知機能障害は横断的解析^{7, 8)}が主体で、縦断的解析は報告されていない。そこで本研究では、日本人中枢神経系自己免疫疾患である MS を対象に認知機能障害を縦断的に解析し、臨床経過と認知機能の関係を明らかにすることを目的とした。

研究方法

中枢神経系自己免疫疾患を持つ日本人症例を対象に、認知機能検査日本語版 BRB-N (Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests)^{7, 8)} を行った。このうち 3 年以上の間隔で 2 回の BRB-N 検査を受けた 16 名の MS 症

例を抽出し、その臨床経過と認知機能障害を検討した。認知機能検査の他に、身体機能障害を評価する目的で the Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS)、認知機能スクリーニング試験としてアンケート形式の MS Neuropsychological Screening Questionnaire (MSNQ)、疾病と社会生活への影響を評価する目的で the Environmental Status Scale (ESS)、抑うつを評価する目的でハミルトンうつ病評価尺度試験 (HDRS)、疲労を評価する目的で Fatigue Assessment Instrument (FAI)、疼痛を評価する目的で Brief Pain Inventory (BPI)、意欲を評価する目的で Apathy Scale (AS) を行った。

研究結果

今回、解析した MS16 症例は、男 6 名・女性 10 名、再発寛解型 MS 13 名・進行型 MS 3 名、初回検査時の平均罹病期間 12.1 年 (SD 10.3 年)、平均年齢 39.3 歳 (SD 8.5) であった。初回と 2 回目の認知機能検査を行った期間の平均は 5.6 年 (SD 1.6 年)、平均年間再発率 0.2 (SD 0.2)、平均 EDSS 変化率 +0.1 (SD 0.3)、BRB-N index 変化率 +0.4 (SD 0.5) であった。BRB-N 下位項目のうち、健常者の平均スコア -1SD 未満の項目が 3 つ以上存在するものを認知機能障害ありとした場合、初回検査で 56%、2 回目検査で 63% の MS 患者に認知機能障害を認めた。

考察・結論

日本人 MS を対象に認知機能検査 BRB-N を用い、縦断的に認知機能と身体機能の評価した。今後、他の中枢神経系自己免疫疾患との比較検討することで、MS 独自の認知機能の経過と神経変性病態を抽出できる可能性がある。

文献

1. Hohlfeld R, Dornmair K, Meinl E, Wekerle H. The search for the target antigens of multiple sclerosis, part 2: CD8+ T cells, B cells, and antibodies in the focus of reverse-translational research. *Lancet Neurol* 2016;15:317-331.
2. Hohlfeld R, Dornmair K, Meinl E, Wekerle H. The search for the target antigens of multiple sclerosis, part 1: autoreactive CD4+ T lymphocytes as pathogenic effectors and therapeutic targets. *Lancet Neurol* 2015.
3. Stys PK, Zamponi GW, van Minnen J, Geurts JJ. Will the real multiple sclerosis please stand up? *Nature reviews Neuroscience* 2012;13:507-514.
4. Hauser SL, Oksenberg JR. The neurobiology of multiple sclerosis: genes, inflammation, and neurodegeneration. *Neuron* 2006;52:61-76.
5. Lassmann H. Multiple sclerosis: Lessons from molecular neuropathology. *Experimental neurology* 2014;262PA:2-7.
6. Kawachi I, Lassmann H. Neurodegeneration in multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017;88:137-145.
7. Saji E, Arakawa M, Yanagawa K, et al. Cognitive impairment and cortical degeneration in neuromyelitis optica. *Ann Neurol* 2013;73:65-76.
8. Niino M, Mifune N, Kohriyama T, et al. Apathy/depression, but not subjective fatigue, is related with cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis. *BMC neurology* 2014;14:3.

健康危険情報 なし

知的財産権の出願・登録状況

特許取得：なし・実用新案登録：なし