

日本人多発性硬化症コホートにおける認知機能障害とその病態解析

班 員 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

多発性硬化症 (multiple sclerosis; MS) と視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica spectrum disorder; NMOSD) 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」により脳機能が障害を受けた結果, 生活の質を維持することが困難になる場合があるが, これまでに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, NMOSD と比較することで, MS の認知機能障害の特徴を明らかにする目的で, 日本人 MS と NMOSD コホートの認知機能, 身体機能, 構造的 MRI を解析し, 背景にある病態を考察した。認知機能検査は日本語版 BRB-N (Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests) を使用した。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, MS で 56%, NMO で 55% に認知機能障害を認めた。MS では BRB-N の総合評点 BRB-N index と EDSS スコア, BRB-N index と SARA スコア, BRB-N index と脳容積 (領域特異的容積を含む) の間で有意な相関を認めた。一方, NMOSD では MS とは異なる項目に相関を認めた。以上から, MS と NMOSD は両者に認知機能障害を認めるが, MS の認知機能障害に相関する因子は NMOSD とは異なり, MS と NMOSD の認知機能障害の病態・病因は異なる可能性が高いと考えられた。

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) は代表的な中枢神経の自己免疫疾患である。近年, NMOSD の診断バイオマーカー・アクアポリン 4 (AQP4) 抗体の発見と同抗体による病態解析研究から, NMOSD は AQP4 自己抗原が標的となる 'AQP4-opathy' であることが明らかになっている^{1,2)}。一方, MS は髄鞘が障害されるオリゴデンドロサイトパッチと称されるものの, 未だに標的自己抗原は同定されておらず, 詳細な病態機序は不明なままである。

MS は「炎症」の視点からみれば自己免疫疾

患であるが^{3,4)}, 「変性」の視点からみれば神経変性疾患と捉えるべきとする考え方がある⁵⁻⁸⁾。さらに 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 の 2 つの病態を持つと考えられている。Relapsing disease と progressive disease の両面において, 身体機能障害にとどまらず, 認知機能障害が日常生活に及ぼす影響は大きいことが指摘されている。しかし MS の認知機能障害の病態とその病理は必ずしも明らかになっていない。そこで本研究では, 日本人 MS を対象に, 認知機能, 身体機能, 構造的 MRI を解析し, 背景にある病態を考察した。

所属: ¹⁾新潟大学脳研究所神経内科

研究方法

日本人 MS 16 症例を対象に、対照疾患として NMOSD 13 症例を解析した。認知機能障害を評価する目的で日本語版 BRB-N (Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests)、身体機能障害を評価する目的で the Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS) と Scale for the assessment and rating of ataxia (SARA)、神経変性を定量的に評価する目的で構造的 MRI 解析を行った。

研究結果

今回、解析した MS 16 症例は、男性 6 名・女性 10 名、再発寛解型 MS 13 名・進行型 MS 3 名、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。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、MS で 56%、NMO で 55% に認知機能障害を認めた。MS では BRB-N の総合評点 BRB-N index と EDSS スコア、BRB-N index と SARA スコア、BRB-N index と脳容積 (領域特異的容積を含む) の間で有意な相関を認めた。一方、NMOSD では MS とは異なる項目に相関を認めた。

考察

本研究により、MS の認知機能障害は複数の要素が複雑に関わり合った結果、生じる可能性が示唆された。MS の認知機能障害の背景となる神経変性は、(1) 病因論としては、炎症依存的パスイエイと炎症非依存的パスイエイの関与、(2) 病巣局在論としては、白質・灰白質コネクション、大脳・小脳の特異領域の関与が推測されている。さらに (3) 患者個別の遺伝的・環境的・社会心理的要素とった複数の要因が複雑に関わり合う結果として、理解す

る必要がある。一般に、疾患の理解は、単純な線形的因果関係から証明する「近代的な医学モデル」から、「複雑系コンセプトから明らかにする医学モデル」へのパラダイム・シフトが求められている。MS の認知機能障害においても、「複雑系」コンセプトの視点から理解する試みが求められている。

結論

MS と NMOSD は両者に認知機能障害を認めるが、MS の認知機能障害に相関する因子は NMOSD とは異なる。MS と NMOSD の認知機能障害の病因は異なる可能性が高い。

文献

1. Yanagawa K, Kawachi I, Toyoshima Y, et al. Neurology 2009;73:1628-1637.
2. Hokari M, Yokoseki A, Arakawa M, et al. Ann Neurol 2016;79:605-624.
3. Hohlfeld R, Dornmair K, Meinl E, Wekerle H. Lancet Neurol 2016;15:317-331.
4. Hohlfeld R, Dornmair K, Meinl E, Wekerle H. Lancet Neurol 2015.
5. Stys PK, Zamponi GW, van Minnen J, Geurts JJ. Nature reviews Neuroscience 2012;13:507-514.
6. Hauser SL, Oksenberg JR. Neuron 2006;52:61-76.
7. Lassmann H. Experimental neurology 2014;262PA:2-7.
8. Kawachi I, Lassmann H. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2017;88:137-145.

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