

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
神経免疫疾患のエビデンスに基づく診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者 QOL の検証
分担研究報告書

（課題名）日本人多発性硬化症患者における高次脳機能（BICAMS）と MRI パラメータとの関連

研究分担者	磯部紀子	九州大学大学院医学研究院神経内科学
共同研究者	福元尚子	九州大学大学院医学研究院神経内科学
	渡邊充	九州大学大学院医学研究院神経内科学
	新野正明	北海道医療センター臨床研究部
	松下拓也	九州大学大学院医学研究院神経内科学
	眞崎勝久	九州大学大学院医学研究院神経内科学
	迫田礼子	九州大学大学院医学研究院神経内科学
		福岡中央病院脳神経センター脳神経内科
	林史恵	九州大学大学院医学研究院神経内科学
	吉良潤一	九州大学大学院医学研究院神経内科学
		福岡中央病院脳神経センター脳神経内科
		国際医療福祉大学トランスレーショナルニューロサイエンスセンター

研究要旨

本研究の目的は、日本人多発性硬化症（MS）患者における高次脳機能と MRI パラメータとの関連を明らかにすることである。再発寛解型 MS 患者 56 名を対象として Symbol Digit Modalities Test (SDMT)、California Verbal Learning Test 2 (CVLT2)、Brief Visuospatial Memory Test-Revised (BVMTR) から成る BICAMS (Brief International Cognitive Assessment for MS) による高次脳機能評価と同時に、上肢機能をみる 9-Hole Peg Test (9-HPT) と下肢機能をみる Timed 25-Foot Walk (T25FW) を評価した。頭部 MRI を用いて標準化全脳容積、白質容積、灰白質容積、皮質灰白質容積、深部灰白質容積、視床容積、FLAIR 病巣容積、T1 病巣容積を計測し、加えて、手動で corpus callosum index (CCI) と third ventricle width (TVW) も計測した。これら MRI パラメータと高次脳機能との関連を評価した。単変量解析では、BICAMS 各試験と総スコアは、9-HPT と負の相関を認めた。SDMT、BVMTR と総スコアは、全脳容積と視床容積とは正の、EDSS とは負の相関を認めた。BVMTR は、深部灰白質容積と CCI とは正の、FLAIR/T1 病巣容積と TVW とは負の相関を認めた。多変量解析では、BICAMS 各試験と総スコアは、いずれも 9-HPT と負の相関を示した。BVMTR と総スコアは、視床容積と正の相関を示した。BVMTR は、全脳容積、深部灰白質容積と CCI と正の相関を示した。

以上より、軽症 MS 患者において、9-HPT は高次脳機能と良い関連を示し、MRI パラメータの中で視床容積と CCI は高次脳機能障害の良い指標となることがわかった。

A. 研究目的

多発性硬化症（multiple sclerosis; MS）患者において高次脳機能障害は 40-70%で認める¹⁾。とりわけ処理速度や視覚情報の処理において影響を受けやすい²⁾。MS に対する高次脳機能の評価には様々なバッテリーが考案されている³⁾。多くのバッテリーは煩雑で時間を要し、日常診療

で利用することは難しい³⁾。ただ、その中でも、Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS) は 15 分程度で実施でき、特別な検査機器を必要としない簡便な検査である³⁾。

そこで、我々は日本人 MS 患者において BICAMS を用いて評価した高次脳機能と MRI パ

ラメータとの関連を明らかにすることを目的に本研究を行った。

B. 研究方法

MS 患者 56 名、(女性 82%、発症年齢 29 歳(中央値)、罹病期間 10 年、疾患修飾薬使用 91%、総合障害度 1.5、教育年数 14 年)を登録し、視覚的処理速度及びワーキングメモリーをみる Symbol Digit Modalities Test (SDMT)、聴覚及び言語記憶をみる California Verbal Learning Test-second edition (CVLT2) と視覚的及び空間的エピソード記憶をみる Brief Visuospatial Memory Test-Revised (BVMTR) の 3 テストで構成されている BICAMS (Brief International Cognitive Assessment for MS) で高次脳機能を評価した⁴⁾⁵⁾。同時に上肢機能をみる 9-Hole Peg Test (9-HPT) と下肢機能をみる Timed 25-Foot Walk (T25FW) を計測した。検査前後 2 週間以内に 3 テスラ MRI にて撮像した頭部 MRI を icometrix 社の icobrain MS software を用いて標準化全脳容積、白質容積、灰白質容積、皮質灰白質容積、深部灰白質容積、視床容積、FLAIR 病巣容積、T1 病巣容積を計測した。加えて、MS 患者において、脳梁容積に加え、病巣容積、白質容積、全脳容積と関連していることが報告されている corpus callosum index (CCI)⁶⁻⁹⁾と、視床容積との関連が報告されている third ventricle width (TVW)¹⁰⁾¹¹⁾も手動で計測した。CCI は、T1 画像の矢状断で脳梁の前後径が最大となるスライスにおいて、脳梁の最大前後径を繋ぐ線分を引いた⁶⁾。同線分上の脳梁前部と後部、さらに線分の中点を通る垂線上の脳梁中部の 3 か所の脳梁幅の合計と上記線分の長さの比を CCI とした⁶⁾。TVW は、FLAIR の軸位断において、第三脳室が最もよくみえるスライス面で、大脳縦列に平行に引いた第三脳室前後を結ぶ線の中点に垂直に引いた線上の第三脳室の幅として測定した¹⁰⁾。

これら MRI パラメータと高次脳機能との関連を評価した。

(倫理面への配慮)

臨床、倫理の両側面について、九州大学で倫理委員会の倫理審査にかけ、承認された。

C. 研究結果

SDMT、CVLT2、BVMTR は白質容積(それぞれ $r = 0.288$, $p = 0.032$; $r = 0.300$, $p = 0.025$; $r = 0.446$, $p = 0.001$)と正の相関がみられ、SDMT と BVMTR は視床容積(それぞれ $r = 0.343$, $p = 0.012$; $r = 0.586$, $p < 0.001$)と正の相関がみられた。BVMTR は FLAIR 病巣容積($r = -0.405$, $p = 0.003$)、T1 病巣容積($r = -0.272$, $p = 0.049$)と TVW ($r = -0.279$, $p = 0.037$)と負の相関を、全脳容積($r = 0.432$, $p = 0.001$)と CCI ($r = 0.427$, $p = 0.001$)と正の相関を認めた。そして、SDMT、CVLT2 と BVMTR は 9-HPT (それぞれ $r = -0.503$, $p < 0.001$; $r = -0.397$, $p = 0.003$; $r = -0.385$, $p = 0.003$)と EDSS スコア(それぞれ $r = -0.278$, $p = 0.040$; $r = -0.283$, $p = 0.036$; $r = -0.292$, $p = 0.031$)と負の相関がみられた。一方、T25FW との関連はいずれの BICAMS 項目も認めなかった。性別、罹病期間、教育年数、頭部 MRI 撮像時年齢、EDSS スコアにて補正した線形回帰分析によると、BVMTR は全脳容積(推定値 = 0.047、95%信頼区間 0.012 – 0.081、 $p = 0.001$)、深部灰白質容積(推定値 = 0.238 [0.079 – 0.398]、 $p = 0.004$)、視床容積(推定値 = 2.022 [1.083 – 2.961]、 $p < 0.001$)、CCI (推定値 = 30.197 [9.739 – 50.655]、 $p = 0.005$)と正の相関を認めた。9-HPT は SDMT (推定値 = -0.197 [-2.922 – -1.019]、 $p < 0.001$)、CVLT2 (推定値 = -1.687 [-2.701 – -0.674]、 $p = 0.002$)、BVMTR (推定値 = -0.606 [-1.072 – -0.140]、 $p = 0.012$)と負の相関があった。

D. 考察

9-HPTを含む尺度であるMSFCスコアの悪化は、脳容積の減少やT2病変の容積量増加と関連があり¹²⁾⁻¹⁵⁾、9-HPTスコアやその変化率はSDMTと相関する¹⁶⁾¹⁷⁾。本研究でも、9-HPTはBICAMS全てのテストと関連しており、9-HPTも合わせて評価していくことが高次脳機能の評価にも繋がると言える。

脳梁やCCIは、SDMTやBVMTRといった高次脳機能等との関連が報告されているが⁸⁾⁹⁾、本研究では、CCIはBVMTRのみと関連していた。日

本人MS患者においては、CCIがBVMTRの指標になると考えられた。

日本人は欧米人MS患者と比べて深部灰白質、とりわけ視床が萎縮しやすい¹⁸⁾。視床容積は、MSの発症早期から萎縮し、障害進行や高次脳機能障害とも相関しており、SNP (rs2030324, *BDNF*) など、遺伝学的な背景の影響も受ける¹⁹⁾⁻²²⁾。そして、視床容積の指標となる第三脳室幅とBVMTRが相関することが分かっている¹⁰⁾¹¹⁾。本研究においても視床容積とBVMTRは相関がみられ、既報告と矛盾しない結果であった²³⁾。そして、日本人は欧米人MS患者と比べて小脳、頭頂病変が少ないという特徴がある²⁴⁾。SDMTで評価するワーキングメモリーは前頭-頭頂領域が中心的役割を果たすが、その他にも小脳、中脳などの幅広い部位が関与する²⁵⁾⁻²⁷⁾。本研究では、SDMTとMRI指標の有意な相関は認めなかった。これらの結果から、視床が萎縮しやすく小脳や頭頂病変が少ない日本人MS患者においては、SDMTよりもBVMTRの方がMRI画像所見、特に視床容積との関連が出やすいことが示唆された。

E. 結論

軽症 MS 患者において、9-HPT は高次脳機能と強く関連し、MRI パラメータの中で視床容積と CCI は高次脳機能障害の良い指標であった。MS 診療において、身体機能に重きを置かれている EDSS スコアのみでなく高次脳機能障害や脳萎縮なども加え多面的に評価することが重要である。

- 1) Eshaghi A, Riyahi-Alam S, Roostaei T, et al. Validity and reliability of a Persian translation of the Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis (MACFIMS). Clin Neuropsychol 2012;26:975-84.
- 2) Chiaravalloti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. Lancet Neurol 2008;7:1139-51.
- 3) Benedict RH, DeLuca J, Phillips G, et al. Validity of the Symbol Digit Modalities Test as a cognition performance outcome measure for multiple sclerosis. Mult Scler 2017;23:721-733.
- 4) Niino M, Fukazawa T, Kira JI, et al. Validation of the Brief International Cognitive Assessment for

Multiple Sclerosis in Japan. Mult Scler J Exp Transl Clin 2017;3:2055217317748972.

- 5) Corfield F, Langdon D. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Brief Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). Neurol Ther 2018;7:287-306.
- 6) Figueira FF, Santos VS, Figueira GM, et al. Corpus callosum index: a practical method for long-term follow-up in multiple sclerosis. Arq Neuropsiquiatr 2007;65:931-5.
- 7) Yaldizli Ö, Penner IK, Frontzek K, et al. The relationship between total and regional corpus callosum atrophy, cognitive impairment and fatigue in multiple sclerosis patients. Mult Scler 2014;20:356-64.
- 8) Gonçalves LI, Dos Passos GR, Conzatti LP, et al. Correlation between the corpus callosum index and brain atrophy, lesion load, and cognitive dysfunction in multiple sclerosis. Mult Scler Relat Disord 2018;20:154-158.
- 9) Huang SY, Fan Q, Machado N, et al. Corpus callosum axon diameter relates to cognitive impairment in multiple sclerosis. Ann Clin Transl Neurol 2019;6:882-892.
- 10) Benedict RH, Weinstock-Guttman B, Fishman I, et al. Prediction of neuropsychological impairment in multiple sclerosis: comparison of conventional magnetic resonance imaging measures of atrophy and lesion burden. Arch Neurol 2004;61:226-30.
- 11) Minagar A, Barnett MH, Benedict RH, et al. The thalamus and multiple sclerosis: modern views on pathologic, imaging, and clinical aspects. Neurology 2013;80:210-9.
- 12) Vollmer T, Huynh L, Kelley C, et al. Relationship between brain volume loss and cognitive outcomes among patients with multiple sclerosis: a systematic literature review. Neurol Sci 2016;37:165-79.
- 13) Marrie RA, Fisher E, Miller DM, et al. Association of fatigue and brain atrophy in multiple sclerosis. J Neurol Sci 2005;228:161-6.
- 14) Hayton T, Furby J, Smith KJ, et al. Grey matter magnetization transfer ratio independently correlates with neurological deficit in secondary progressive multiple sclerosis. J Neurol 2009;256:427-35.
- 15) Furby J, Hayton T, Anderson V, et al. Magnetic resonance imaging measures of brain and spinal cord atrophy correlate with clinical impairment in secondary progressive multiple sclerosis. Mult Scler 2008;14:1068-75.

16) Højsgaard Chow H, Schreiber K, Magyari M, et al. Progressive multiple sclerosis, cognitive function, and quality of life. *Brain Behav* 2018;8:e00875.

17) Goldman MD, LaRocca NG, Rudick RA, et al. Evaluation of multiple sclerosis disability outcome measures using pooled clinical trial data. *Neurology* 2019;93:e1921-e1931.

18) Nakamura Y, Gaetano L, Matsushita T, et al. A comparison of brain magnetic resonance imaging lesions in multiple sclerosis by race with reference to disability progression. *J Neuroinflammation* 2018;15:255.

19) Houtchens MK, Benedict RH, Killiany R, et al. Thalamic atrophy and cognition in multiple sclerosis. *Neurology* 2007;69:1213-23.

20) Zivadinov R, Bergsland N, Dolezal O, et al. Evolution of cortical and thalamus atrophy and disability progression in early relapsing-remitting MS during 5 years. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013;34:1931-9

21) Azevedo CJ, Cen SY, Khadka S, et al. Thalamic atrophy in multiple sclerosis: A magnetic resonance imaging marker of neurodegeneration throughout disease. *Ann Neurol* 2018;83:223-234.

22) Weinstock-Guttman B, Benedict RH, Tamaño-Blanco M, et al. The rs2030324 SNP of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is associated with visual cognitive processing in multiple sclerosis. *Pathophysiology* 2011;18:43-52.

23) Artemiadis A, Anagnostouli M, Zalonis I, et al. Structural MRI correlates of cognitive function in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2018;21:1-8.

24) Nakashima I, Fujihara K, Okita N, et al. Clinical and MRI study of brain stem and cerebellar involvement in Japanese patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67:153-7.

25) Murty VP, Sambataro F, Radulescu E, et al. Selective updating of working memory content modulates meso-cortico-striatal activity. *Neuroimage* 2011;57:1264-72.

26) Chai WJ, Abd Hamid AI, Abdullah JM. Working Memory From the Psychological and Neurosciences Perspectives: A Review. *Front Psychol* 2018;9:401.

27) Kalron A, Allali G, Achiron A. Cerebellum and cognition in multiple sclerosis: the fall status matters. *J Neurol* 2018;265:809-816.

F. 研究発表

1. 論文発表 : なし

2. 学会発表

- 1) 福元尚子、渡邊充、新野正明、磯部紀子、松下拓也、眞崎勝久、迫田礼子、林史恵、吉良潤一. 日本人多発性硬化症患者における 高次脳機能 (BICAMS) とMRIパラメータとの関連. 第32回 日本神経免疫学会学術集会. 2020年10月. 石川県.
- 2) Shoko Fukumoto, Mitsuru Watanabe, Masaaki Niino, Katsuhisa Masaki, Takuya Matsushita, Ayako Sakoda, Fumie Hayashi, Jun-ichi Kira, Noriko Isobe. Correlation between cognitive and brain MRI parameters in Japanese patients with multiple sclerosis. 第62回日本神経学会学術大会. 2021年5月. 京都府.
- 3) Shoko Fukumoto, Mitsuru Watanabe, Masaaki Niino, Katsuhisa Masaki, Takuya Matsushita, Ayako Sakoda, Fumie Hayashi, Jun-ichi Kira, Noriko Isobe. Correlation between cognitive and brain MRI parameters in Japanese patients with multiple sclerosis. 37th ECTRIMS. Oct 2021. Vienna, Austria.

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得 : なし
2. 実用新案登録 : なし
3. その他 : なし