

- （課題名）① 日本人多発性硬化症患者における健康関連 Quality of Life の検討
② 多発性硬化症における脳萎縮と認知機能の関係

研究分担者 新野 正明 国立病院機構北海道医療センター臨床研究部部長
共同研究者 宮崎 雄生 国立病院機構北海道医療センター脳神経内科 医長

研究要旨

- ① 日本人多発性硬化症（multiple sclerosis：MS）患者における健康関連生活の質（health-related quality of life：HRQOL）に影響を与える因子について、Functional Assessment of MS（FAMS）、Fatigue Severity Scale（FSS）、Beck Depression Inventory-Second Edition（BDI-II）を用い、184名のMS患者のデータを解析した。結果、障害や疲労が強くなると、広くHRQOLは低下する傾向があり、さらに、抑うつはすべてのFAMS項目と負の相関を示し、これらの症状はQOLを考える上で注目する必要があることが判明した。
- ② 当院で脳MRI撮像とBrief International Cognitive Assessment for MS（BICAMS）を行った61例の日本人MS患者を対象とし、脳萎縮と認知機能障害の関係を解析した。脳MRI 3D-T1画像を元に47の脳領域容積を推定し、この47の変数を用いて階層型クラスタリングにより患者を3つのクラスターに分割した。それぞれのクラスターに分類された患者の臨床的特徴、局所脳容積、BICAMS下位項目の点数を比較した。その結果、クラスター1、2、3に分類された患者はそれぞれMSの初期、中期、進行期に該当し、Symbol Digit Modalities Testの点数はクラスター1、2、3の順に有意に低下、California Verbal Learning Test Second Editionの点数はクラスター2と3の間で有意に低下、Brief Visuospatial Memory Test-Revisedの点数はクラスター1と2の間で有意に低下していた。本研究結果はMS診療における認知機能検査の結果を解釈する際に有用である。

A. 研究目的

- ① 多発性硬化症（multiple sclerosis：MS）患者では身体障害や認知機能低下により様々な制限を受けるが、生活の質（quality of life：QOL）は、必ずしも疾患や障害によってのみ影響されるものではない。本研究では、日本人MS患者における健康関連QOL（HRQOL）に影響を与える因子について検討した。
- ② MS患者では少なからず認知機能障害が見られる。MSにおける認知機能障害は複数の認知機能ドメインに及び得るため、Brief Cognitive Assessment for MS（BICAMS）などの複合検査を行うこと望ましい。BICAMSに含まれる3つの下位検査のなかで、Symbol Digit Modalities Test（SDMT）が初期MSの認知機能障害を捉えるのに最も鋭敏であると考えられているが、進行期MSにおけるSDMTの有用性については不明である。また、BICAMSの他の2つの下位検査[California

Verbal Learning Test Second Edition

（CVLT2）、Brief Visuospatial Memory Test-Revised（BVMTR）に関しては、その成績とMS進行との関係は十分には明らかになっていない。

B. 研究方法

- ① 疾患特異的QOL評価にFunctional Assessment of MS（FAMS）、疲労評価にFatigue Severity Scale（FSS）、抑うつ評価にBeck Depression Inventory-Second Edition（BDI-II）を用い、184名のMS患者（以下平均値：検査時年齢41.5歳、罹病期間10.9年、EDSS 2.5）のデータを解析した。
- ② 2019年3月から2021年11月の間に北海道医療センター脳神経内科でBICAMS施行と脳MRI撮像を行った61例のMSを対象とした。脳MRI 3D-T1画像からFreeSurferを用いて47の脳領域容積を推定し、頭蓋内容積で補正を行った。この47の変数を用いて階層型クラス

タリングを行った。各クラスターに分類された患者の臨床的特徴、局所脳容積、BICAMS 下位項目の点数を比較した。

(倫理面への配慮)

いずれの研究も北海道医療センター倫理審査委員会の承認を得ており、被検者には十分な説明の上、文書で自発的同意を得た。

C. 研究結果

- ① FAMS の各項目を従属変数、EDSS、検査時年齢、罹病期間、性別、FSS、BDI-II を独立変数とし、重回帰分析を行った結果、EDSS は FAMS の Mobility ($\beta = -0.52, p < 0.0001$), Symptoms ($\beta = -0.17, p < 0.05$), Thinking and fatigue ($\beta = -0.16, p < 0.005$), Additional concerns ($\beta = -0.20, p < 0.005$) のスコアと負の相関を認めた。FSS は FAMS の Mobility ($\beta = -0.35, p < 0.0001$), Symptoms ($\beta = -0.33, p < 0.0001$), Emotional well-being ($\beta = -0.18, p < 0.005$), Thinking and fatigue ($\beta = -0.53, p < 0.001$), Additional concerns ($\beta = -0.34, p < 0.0001$) のスコアと負の相関を、BDI-II は FAMS のすべてのスコアと負の相関を認めた。一方、罹病期間は、有意なゼロ次の相関は見られなかったものの、重回帰分析では Emotional well-being ($\beta = 0.15, p < 0.01$), General contentment ($\beta = 0.16, p < 0.05$) と正の相関を認めた。
- ② 階層型クラスターリングにより得られた樹形図と過去の報告を参考に患者を 3 クラスターレベルで分割した。クラスター 1, 2, 3 にはそれぞれ 28, 27, 6 例が分類された。全脳容積はクラスター 1, 2, 3 の順に大きかった。クラスター 1 は全例再発寛解型 MS であり、年齢、EDSS が他のクラスターより優位に低く、クラスター 3 は全例二次性進行型 MS であり罹病期間が他のクラスターより優位に長かった。クラスター 2 は再発寛解型、一次性進行型、二次性進行型 MS を含んでいた。これらの結果から、クラスター 1, 2, 3 に所属する患者における MS の病期はそれぞれ初期、中期、後期に相当すると考えられた。次に、各脳領域における萎縮進行のパターンを評価するために、47 脳領域の 3 つのクラスターにおける容積を比較した。その結果、これら脳領域には初期から後期に渡って継続的に萎縮が進行する部位 (腹側間脳、被殻)、特に初期で萎縮が進行する部位 (視床、側坐

核など)、比較的ゆっくりと萎縮が進行、または後期になり萎縮が明瞭になる部位の 3 つのパターンに分かれることが判明した。最後に、3 つのクラスターにおける BICAMS 下位項目の点数を比較した。SDMT の点数は 3 つのクラスター間で点数が有意に異なり、クラスター 1, 2, 3 の順に高値であった。CVLT2 の点数はクラスター 1, 2 でクラスター 3 より有意に高値であった。BVMTR の点数はクラスター 1 でクラスター 2, 3 より有意に高値であった。

D. 考察

- ① 民族や社会・文化的背景は QOL に大きな影響を与えるため、各地域や国の特定の集団における QOL を調査することは合理的である。MS 患者では、身体障害は主要な症状の 1 つであり、主に EDSS を用いて評価され、身体障害は HRQOL の多くの側面に影響を及ぼすと推測される。実際、0 次相関分析の結果、日本人の MS 患者において、EDSS スコアと FAMS のほとんどの下位尺度との間に負の相関があることが示された。一方、HRQOL は身体的な障害だけで決まるものではなく、EDSS は患者の認識や症状の総合的な影響を適切に反映していないというのが一般的な意見である。本研究では、FAMS の家族・社会的幸福小計は EDSS と負の関連を示さず、重度障害者であっても家族・社会的幸福との関連で QOL を改善するアプローチがある可能性がある。さらに、重回帰分析では、EDSS 得点は、移動、症状、思考/疲労、その他の懸念など一部の FAMS 下位尺度のみの得点と負の相関を示した。しかし、感情的幸福および一般的満足は EDSS 得点と関連しなかったことから、これらの HRQOL 下位尺度は身体障害の状態とは無関係に MS 患者において変動することを示唆していると思われた。EDSS と関連しなかった QOL の構成要素では、高度の障害を持つ患者であっても、QOL を改善する機会がより多く存在する可能性がある。
- ② 本研究では MRI により得られた脳容積多次元データを元に MS 患者の脳萎縮の程度を 3 つのステージ (クラスター) に分類し、そのステージ間で局所脳容積、BICAMS 下位項目の点数を比較した。まず、局所脳容積をステージ間で比較することで MS 特異的な脳萎縮進行パターンを垣間見ることが可能であった。腹側間脳や被殻は MS の初期から後期に

かけて継続的に萎縮が進行し、一方で視床、側坐核、淡蒼球、海馬などの領域は特に MS の初期で萎縮が顕著で、その他の領域は MS の全経過を通じて比較的ゆっくり萎縮が進行すると考えられた。本研究における最も重要な結果は、各ステージ間で BICAMS の下位項目の点数を比較することで、脳萎縮の進行と認知機能の関連を明らかにすることができたことである。SDMT は初期のみならず、中期から後期にかけても点数が低下することから、本検査は MS 初期に加えて、進行期における認知機能の変化を捉えられることが示唆された。一方で、CVLT2、BVMTR はそれぞれの点数が特に低下する病期が異なっていた。CVLT2 は中期から後期で点数が有意に低下した一方で、BVMTR は初期から中期で有意に点数が低下していた。このように検査ごとに悪化が捉やすい病期が異なる背景には、それぞれの検査において要求される脳領域の違いと MS 特異的な脳萎縮進行のパターンが関連していると考えられた。

E. 結論

- ① 障害や疲労が強くなると、広く HRQOL は低下する傾向がある。さらに、抑うつはすべての FAMS 項目と負の相関を示し、これらの症状は QOL を考える上で注目する必要がある。
- ② SDMT は MS の初期から後期まで認知機能評価に有用である。CVLT2 と BVMTR それぞれ MS の後期、初期において認知機能の変化を捉えやすいと考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Niino M, Fukumoto S, Okuno T, Sanjo N, Fukaura H, Mori M, Ohashi T, Takeuchi H, Shimizu Y, Fujimori J, Kawachi I, Kira JI, Takahashi E, Miyazaki Y, Mifune N. Health-related quality of life in Japanese patients with multiple sclerosis. J Neurol, 2023;270:1011-1018.
- 2) Miyazaki Y, Niino M, Takahashi H, Nomura T, Naganuma R, Amino I, Akimoto S, Minami N, Kikuchi S. Stages of brain volume loss and performance in the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis. Mult Scler Relat Disord 2022;67: 104183.

2. 学会発表

- 1) 新野正明, 福元尚子, 奥野龍禎, 三條伸夫, 深浦彦彰, 森 雅裕, 大橋高志, 竹内英之, 清水優子, 藤盛寿一, 河内 泉, 吉良潤一, 高橋恵里, 宮崎雄生, 三船恒裕. 日本人多発性硬化症患者における認知機能と QOL・疲労・抑うつとの相関. 第 63 回日本神経学会総会, 東京, 2022 年 5 月 21 日.
- 2) 新野正明, 福元尚子, 奥野龍禎, 三條伸夫, 深浦彦彰, 森 雅裕, 大橋高志, 竹内英之, 清水優子, 藤盛寿一, 河内 泉, 吉良潤一, 高橋恵里, 宮崎雄生, 三船恒裕. 日本人多発性硬化症患者における健康関連 Quality of Life の検討. 第 34 回日本神経免疫学会学術集会, 長崎, 2022 年 10 月 21 日.

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

該当なし