

< Symposium 12-1 > MS の高次脳機能障害

多発性硬化症における高次脳機能障害

新野 正明¹⁾

要旨：多発性硬化症（Multiple Sclerosis; MS）では様々な症状を呈するが、その評価は身体障害が主であることが多い。高次脳機能障害は身体障害に隠れがちであり臨床的に評価されてこなかったが、患者によっては高次脳機能障害が前面に出るばいもある。一方で、MSにおける高次脳機能障害では記憶障害や行動異常などがめだつことは少なく、長谷川式簡易知能評価スケールなどのバッテリーでは評価することが難しい。それは、MSでは“注意・集中・情報処理”といった項目が障害されやすいためと考えられる。このような高次脳機能障害のパターンを背景に仕事や日常生活に障害がおよんでいる可能性が考えられ、その評価はMS診療において重要である。（臨床神経 2014;54:1058-1059）

Key words：多発性硬化症，高次脳機能，神経心理学的簡易反復検査法，MRI

はじめに

多発性硬化症（multiple sclerosis; MS）は中枢神経系の様々な部位に病巣を呈するが、症状の評価は、Expanded Disability Status Scale (EDSS) などでの身体的障害に主眼が置かれることが多い。しかし、MSにおいては、白質を中心に広範囲に病巣を呈することが多く、高次脳機能障害をとまうことはまれではなく、さらにそれを主症状とする患者もいる。最近では、少しずつ高次脳機能障害が目されるようになってきたが、それでもまだその障害が評価されているとはいいがたい。MSでは記憶障害や行動異常などはあまりめだたないことが多く、長谷川式簡易知能評価スケールやミニメンタルステート検査をおこなっても異常はみとめられないことが多い。一方で、日常診療の中では見逃されやすい注意・集中・情報処理といった症状が主に出ることが多いため、適切なバッテリーを使わないと、MS患者における高次脳機能は評価できないと指摘されている¹⁾。

本総説では、MSにおける高次脳機能の評価をどのようにおこなうか、MSではどのような高次脳機能障害がみとめられるのか、また、高次脳機能障害によりどのような影響があるかなどを概説する。

MSにおける高次脳機能評価

先述したように、MSにおける高次脳機能障害を評価するためには、それに適したバッテリーをもちいる必要がある。その目的でよく使われるのがMinimal Assessment of Cognitive Function in multiple sclerosis (MACFIMS)とBrief Repeatable Battery of Neuropsychological tests in multiple sclerosis (BRB-N)である。BRB-Nは名前に「Brief」と入っているが、通常でも

30～40分かかかる検査で、MACFIMSはさらに長い時間を要する。高次脳機能は検査時年齢、教育歴などによって影響されることが知られているため、それぞれの国や地域での適切な健常コントロールのデータが必要となる。ここでは、我が国での研究にもちいたBRB-Nを簡単に紹介したい。BRB-Nは①選択想起検査 (selective reminding test; SRT)、②10/36視空間認知検査 (10/36 spatial recall test; 10/36SPART)、③符号数字モダリティー検査 (symbol digit modalities test; SDMT)、④連続聞き取り加算検査 (paced auditory serial addition test; PASAT)、⑤遅延再生選択想起検査 (delayed SRT; SRT-D)、⑥遅延再生視空間認知検査 (delayed 10/36SPART; SPART-D)、⑦単語リスト生成検査 (word list generation test; WLG)の7つの下位テストから構成されている。さらに、選択想起検査 (SRT)においては長期間保持 (long-term storage; SRT-LTS)および持続性長期想起 (consistent long-term retrieval; SRT-CTRL)を評価し、連続聞き取り加算検査 (PASAT)においては3秒間隔と2秒間隔で読み上げるものがあるため、評価項目としては全体としては9つからなる。詳細に関しては、他総説をご覧いただきたい²⁾。

MSにおける高次脳機能障害

MSにおける高次脳機能障害は軽微なものもふくめると半数以上の患者にその障害がみとめられるとの報告があり、さらに鬱やストレスなどと誤診されることも多いとされる¹⁾。

我が国のMS患者における高次脳機能障害に関する研究は、免疫性神経疾患に関する調査研究班のサポートのもと、国内18施設の協力をえて、184名の日本人MS患者、163名の健常者を対象にBRB-N日本語版をもちいておこなわれた³⁾⁴⁾。

MS患者群においてはBRB-Nの9項目すべてのスコアが

¹⁾ 北海道医療センター臨床研究部 [〒063-0005 北海道札幌市西区山の手五条7-1-1]
(受付日：2014年5月22日)

健常者群にくらべて低下しており、とくに SDMT、次いで PASAT3 および PASAT2 の低下がめだつた³⁾。すなわち、これらの検査項目により評価される“注意・集中・情報処理”などが、日本人 MS 患者においてとくに障害されているという結果であった。欧米の研究でも、SDMT が MS の高次脳機能障害をもっとも鋭敏に評価できると指摘されており¹⁾、われわれの結果もそれを支持するものであった。

EDSS で評価される重症度と BRB-N スコアは強い逆相関を示し、身体障害が強ければ高次脳機能障害も強くなるという状態を示すものと考えられる³⁾。一方で罹病期間とは有意な負の相関を示すものの、EDSS とくらべるとその相関は弱いという結果であった。Radiologically isolated syndrome (RIS) や Clinically isolated syndrome (CIS) の段階ですでに高次脳機能障害を呈するとの論文も報告されていることから、MS に罹患しているということ自体が、高次脳機能障害のリスクとなっている可能性がある⁵⁾⁶⁾。

さらに脳 MRI との関連をみたところ、大脳病巣が多いほど、脳幹病変や小脳病変を有するほど BRB-N のスコアが低下するという結果であった⁴⁾。大脳、脳幹、小脳のいずれの病巣が BRB-N の下位項目に影響を与えているかという解析をおこなったところ、MS 患者でとくに低下していた SDMT や PASAT といった項目は小脳病巣との相関がみとめられた⁴⁾。欧米からの報告でも小脳性の情報処理能力の低下を指摘する論文もあり⁷⁾⁸⁾、今後さらなる検討が必要と思われる。

高次脳機能障害は社会生活に強く影響をおよぼす可能性が高い。とくに就労は大事な問題で、就労の有無は MS 患者の quality of life (QOL) に強く影響を与えることが指摘されている。我が国の研究でも、就労には EDSS で評価される障害の重症度が大きな影響を与えていることは確認できたが、さらに、高次脳機能障害、とりわけ SDMT の低下も有意な関連性が指摘されている⁴⁾。現在の所、MS における高次脳機能障害を改善するのに有効性が証明された方法があるわけではないが、まずはその認識をすることで、患者の周りの人たちが対

応できる可能性がある。一方で、再発予防薬を使用することで、脳萎縮や高次脳機能の低下を軽減できる可能性が示唆されており、疾患活動性の高い患者などでは早期に再発予防薬を導入する必要があると思われる。今後は、MS における高次脳機能障害の詳細なデータの蓄積により、その治療法の確立を目指す必要があるが、まずは現時点でできる治療法を常に模索する必要がある。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) Benedict RH, Zivadinov R. Risk factors for and management of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2011;7:332-342.
- 2) 新野正明, 宮崎雄生, 菊地誠志. BRB-N をもちいた高次脳機能検査. *神経内科* 2014;80:569-573.
- 3) 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 Neurol* 2014;14:3.
- 4) Niino M, Mifune N, Kohriyama T, et al. Association of cognitive impairment with magnetic resonance imaging findings and social activities in patients with multiple sclerosis. *Clin Exp Neuroimmunol*, in press.
- 5) Amato MP, Hakiki B, Goretti B, et al. Association of MRI metrics and cognitive impairment in radiologically isolated syndromes. *Neurology* 2012;78:309-314.
- 6) Achiron A, Barak Y. Cognitive impairment in probable multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:443-446.
- 7) Valentino P, Cerasa A, Chiriaci C, et al. Cognitive deficits in multiple sclerosis patients with cerebellar symptoms. *Mult Scler* 2009;15:854-859.
- 8) Lesage E, Apps MA, Hayter AL, et al. Cerebellar information processing in relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS). *Behav Neurol* 2010;23:39-49.

Abstract

Cognitive impairment in multiple sclerosis

Masaaki Niino, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Clinical Research, Hokkaido Medical Center

The various lesions affecting the central nervous system in multiple sclerosis (MS) lead to a wide range of symptoms. Until now, physical disabilities have been the main focus of studies on the symptoms of MS; however, cognitive impairment that prominently affects sustained attention and information processing speed has been found by neuropsychological studies to affect over half of all MS patients. Because this cognitive impairment typically involves domain-specific deficits rather than global cognitive decline, it is usually difficult to detect. Cognitive dysfunction in MS patients could influence social activities, such as employment status. Therefore, we must pay greater attention to cognitive function in the milieu of clinical neurology.

(*Clin Neurol* 2014;54:1058-1059)

Key words: multiple sclerosis, cognitive function, Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests, MRI