

多発性硬化症における灰白質病変—認知機能障害の観点から—

河内 泉¹⁾ 佐治 越爾¹⁾ 西澤 正豊¹⁾

要旨：多発性硬化症 (multiple sclerosis; MS) は時間的・空間的多発性を特徴とする中枢神経系自己免疫性疾患である。これまで中枢神経の乏突起膠細胞と髄鞘の障害が MS の主たる原因と考えられてきたため、髄鞘が豊富な白質こそが病変主座と信じられてきた。しかし近年、灰白質 (皮質、深部) 病変と認知機能障害との関連を問う報告が相次ぎ、灰白質病変の重要性が再認識されている。MS の灰白質病変は、白質の炎症性脱髄病巣による二次的なワーラー変性や経シナプス変性の他に、一次的な脱髄と神経変性が主な要因になっていると考えられている。今後、認知機能と灰白質病変にターゲットを定めた中枢神経系自己免疫性脱髄疾患の治療研究の発展が期待される。

(臨床神経 2014;54:1060-1062)

Key words：多発性硬化症, 視神経脊髄炎, 灰白質病変, 白質病変, 認知機能障害

はじめに

多発性硬化症 (multiple sclerosis; MS) は時間的・空間的多発性を特徴とする中枢神経系自己免疫性脱髄疾患である。これまで中枢神経の乏突起膠細胞と髄鞘の障害が MS の主たる原因と考えられてきたため、髄鞘が豊富な大脳白質こそが病変主座と信じられてきた。しかし近年、大脳灰白質 (皮質、深部) 病変の存在が明らかにされ、認知機能障害との関連を問う報告が相次ぎ、大脳灰白質病変も白質病変と同様に重要であると注目されている。本稿では、われわれの最近の知見¹⁾²⁾をもとに、臨床的・免疫学的・病理学的解析から、MS の大脳灰白質病変の重要性について、視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica; NMO) と比較し、概説する。

多発性硬化症の灰白質病理と白質病理

MS は中枢神経の髄鞘と乏突起膠細胞がなんらかの原因で障害される炎症性脱髄が主たる病態だと考えられているが、近年、神経軸索障害の重要性も指摘されている。神経軸索障害に代表される神経変性機構は発症時から潜在的に蓄積し、代償機構が働かなくなった時点で顕在化する。その転換点で表現型が再発寛解型 MS (relapsing-remitting MS; RRMS) から二次進行型 MS (secondary-progressive MS; SPMS) へ表現型がシフトすると考えられている。病理学的解析から MS は、1) 免疫介在性の脳血管関門 (blood brain barrier; BBB) の破綻、多巣性炎症脱髄巣、乏突起膠細胞障害、反応性グリオシスと、免疫病態に依存のもしくは非依存の進行性神経軸索障害による「白質病理」と、2) 大脳新皮質、海馬、基底核、視床、小脳皮質、脊髄をふくめた「灰白質病理」により

構成される³⁾。MS の白質障害では、一次的な脱髄が局所的に生じ、T 細胞、B 細胞、マクロファージやミクログリアから構成される炎症性変化をとともなうことが多い。またさまざまな神経軸索障害をとともなう。MS の灰白質障害は、白質の炎症性脱髄病巣による二次的なワーラー変性や経シナプス変性の他に、皮質や深部灰白質におこる一次的な脱髄と神経変性が主な要因になっていると考えられている³⁾。皮質性脱髄は病変分布により 4 型に分類され、とくに III 型 (軟膜下脱髄) の頻度が高い。最近、早期 MS 生検例においても皮質性脱髄の存在が明らかにされており、早期・進行期を問わずに出現する病態であると報告されている⁴⁾。皮質にも神経変性 (neuritic transection, 神経細胞のアポトーシス, 神経シナプス密度の減少) が付随すること、髄膜に存在する異所性リンパ節類似構造物 (lymphoid neogenesis) が皮質の神経細胞喪失に寄与する可能性が提唱されている。さらに基底核、海馬、視床、小脳皮質、脊髄をふくめた深部灰白質にも神経変性機構が生じることが明らかになっている³⁾。

視神経脊髄炎の灰白質病理と白質病理

NMO は疾患特異的な自己抗体「アストロサイトの足突起に高度に発現する水チャネル・アクアポリン 4 (aquaporin-4; AQP4) に対する抗体」⁵⁾ によるアストロサイト障害が主たる病態と考えられている。AQP4 は脳に発現する水チャネルの中で主要なものであり、脊髄、視神経、大脳、小脳、脳幹の血管周囲および軟膜下のアストロサイトエンドフィート、脳室上衣細胞、蝸牛上衣細胞、網膜のミュラー細胞に発現している。AQP4 を標的抗原とする NMO では AQP4 の存在部位に応じて多彩な病理学的変化をひき起こす。1) 視神

¹⁾ 新潟大学脳研究所神経内科 [〒 951-8585 新潟県新潟市中央区旭町通 1 番町 757]
(受付日：2014 年 5 月 22 日)

経、脊髄、延髄最後野、大脳白質に、NMO 病理の古典的二十大特徴である「血管中心性補体沈着」と「広範な AQP4 分子消失」をみると、補体介在性アストロサイト障害による炎症性脱髄と壊死が好発する。これらは臨床的には視神経炎、脊髄炎、難治性吃逆などの責任病巣である⁶⁾⁷⁾。2) 大脳皮質では、II 層を中心とした神経細胞脱落とミクログリアの活性化、I 層のアストロサイトにおける AQP4 分子消失と、髄膜の炎症細胞浸潤をみとめるが、補体の血管中心性沈着や脱髄をみとめないことから、補体非介在性アストロサイト・神経障害が示唆される。注意力、情報処理速度低下などの NMO に特徴的な軽度の認知機能障害の原因病巣である可能性がある¹⁾²⁾。3) 小脳では、アストロサイトに部分的な AQP4 分子の内在化と髄鞘の空胞化をみとめるが、補体の血管中心性沈着や脱髄を必ずしもみとめないことから、補体非介在性アストロサイト・髄鞘機能障害（空胞化髄鞘）が示唆される⁸⁾。以上のように、NMO と MS では灰白質と白質病理においてことなる形式で病変が進展すると考えられる。

多発性硬化症と視神経脊髄炎における認知機能障害

MS における認知機能研究の歴史は 19 世紀半ばの Jean-Martin Charcot まで遡る。Charcot は 3 徴（眼振、断続性言語、企図振戦）の他に、記銘力障害や概念的思考の緩徐化、感情障害を記載している。近年、MS に特化した簡便な神経心理検査が開発され、その原因となる神経変性の病態解明が進んだこと、若年者に患者が多い MS では軽度の認知機能障害でも、就労をはじめとする社会生活の障壁に発展する可能性があることから、欧米諸国を中心に MS の認知機能障害は大きな関心を集まるトピックとなっている。

MS の認知機能障害は早期から晩期にいたるまで 43～70% の症例にみとめられ、主に注意障害、情報処理能の低下、遂行機能障害、長期記憶障害が出現する¹⁾。MS の認知機能障害はすべての臨床病型（RRMS、SPMS、一次進行型 MS [primary progressive MS; PPMS]）と臨床的に単回のエピソードからなる clinically isolated syndrome (CIS) で存在する。近年、MS で障害を受けやすい注意や情報処理能力を評価する項目をふくみ、検査時間が約 30 分で効率的に異常を検出できる検査法がアメリカ国立多発性硬化症協会により開発された（神経心理学的簡易反復検査法 [Rao's brief repeatable battery of neuropsychological tests; BRB-N]）。本邦でも最近、その日本語版が作成され、欧米人と同様に日本人 MS においても情報処理速度低下、注意力障害をはじめとした認知機能障害をみとめることが明らかにされている¹⁾。MS の認知機能障害の特徴である思考過程の緩慢化や情報処理速度の低下は、古典的にはいわゆる皮質下認知症の特徴とされていることから、MS は大脳白質病変が蓄積する病態であるとする従来からの概念に矛盾しない。しかし、近年、ワーキングメモリー、遂行機能障害、視空間認知障害、語想起障害などの皮質機能に関連した障害を示唆する報告が相次いでいること、皮質下白質病変の蓄積により皮質と皮質下構造間の multiple disconnection

が生じる可能性もあることから、現時点では MS の認知機能障害を、皮質下性認知症の一つとして分類するよりも、大脳白質および大脳灰白質の双方が関連する病態と考えるべきである⁹⁾。

一方、NMO における認知機能研究は 20 世紀半ばの沖中重雄博士まで遡る¹⁰⁾。沖中博士らは本邦 MS の 45%、および NMO の 27% に 'mental change' を記載し、何らかの認知機能障害の存在を示唆した。最近、われわれは、BRB-N 日本語版をもちいて、注意力と情報処理速度を評価する符号数字モダリティー試験、聴覚性情報処理速度を評価する連続聞き取り加算試験、言語性記憶を評価する選択想起試験では、NMO においても MS と同様な認知機能障害が存在することを明らかにした¹⁾。しかし NMO における認知機能障害の進展は、MS とはことなる進展様式をとる可能性があり、今後の縦断的検索が期待される。

おわりに

若年成人に発症が多い MS では、身体機能障害だけでなく、認知機能障害や疲労といった 'soft symptoms' もまた生活の質や社会生活に影響をおよぼす重要な症候である。今後、MS と NMO における認知機能障害の縦断的検索、認知機能障害と大脳灰白質病変の直接的な関連を問う探索的解析、大脳灰白質変性の病態機序を明らかにする研究、大脳灰白質病変を可視化する感度の良い新たな画像診断技術の開発を通して、認知機能と大脳灰白質にターゲットを定めた中枢神経系自己免疫性脱髄疾患の治療研究の発展が期待される。

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

文 献

- 1) Saji E, Arakawa M, Yanagawa K, et al. Cognitive impairment and cortical degeneration in neuromyelitis optica. *Ann Neurol* 2013;73:65-76.
- 2) Kawachi I, Nishizawa M. Gray matter involvement in multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *Clin Exp Neuroimmunol* 2014;5:69-76.
- 3) Geurts JJ, Barkhof F. Grey matter pathology in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2008;7:841-851.
- 4) Lucchinetti CF, Popescu BF, Bunyan RF, et al. Inflammatory cortical demyelination in early multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2011;365:2188-2197.
- 5) Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, Verkman AS, Hinson SR. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med* 2005;202:473-477.
- 6) Roemer SF, Parisi JE, Lennon VA, et al. Pattern-specific loss of aquaporin-4 immunoreactivity distinguishes neuromyelitis optica from multiple sclerosis. *Brain* 2007;130:1194-1205.
- 7) Yanagawa K, Kawachi I, Toyoshima Y, et al. Pathologic and immunologic profiles of a limited form of neuromyelitis optica with myelitis. *Neurology* 2009;73:1628-1637.

- 8) Hinson SR, Romero MF, Popescu BF, et al. Molecular outcomes of neuromyelitis optica (NMO)-IgG binding to aquaporin-4 in astrocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109:1245-1250.
- 9) Calabrese P, Penner IK. Cognitive dysfunctions in multiple sclerosis--a "multiple disconnection syndrome"? *J Neurol* 2007; 254 Suppl 2:II18-21.
- 10) Okinaka S, Tsubaki T, Kuroiwa Y, Toyokura Y, Imamura Y. Multiple sclerosis and allied diseases in Japan;clinical characteristics. *Neurology* 1958;8:756-763.

Abstract

Gray matter lesions and cognitive impairment in multiple sclerosis

Izumi Kawachi, M.D., Ph.D.¹⁾, Etsuji Saji, M.D., Ph.D.¹⁾ and Masatoyo Nishizawa, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University

Multiple sclerosis (MS) has long been considered to be the autoimmune disease that primarily affects oligodendrocyte and myelin in the white matter (WM) of the CNS. However, renewed interest in the gray matter (GM) pathology including cortical and deep GM of MS is emerging. Radiological and pathological assessments demonstrate that substantial cortical demyelination is prominent in all stages or courses of MS, and cortical neurodegeneration is also present in even normal-appearing GM in MS. Patients with MS have cognitive impairment as represented by the latent start of impairment from the very early stage of the disease course, and not only WM lesions but also GM lesions might be good predictors for cognitive impairment in MS. Although the cause of the GM lesions in MS has not been fully determined, an increase in knowledge of the structure of GM lesions in MS brains will result in more targeted therapeutic approaches to the disease.

(*Clin Neurol* 2014;54:1060-1062)

Key words: multiple sclerosis, neuromyelitis optica, gray matter lesions, white matter lesions, cognitive impairment
