

## &lt; Symposium 12-3 &gt; 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の発現機序

中原 仁<sup>1)</sup>

要旨：多発性硬化症 (MS) の約半数では、注意障害を主体とする高次脳機能障害が出現する。Clinically isolated syndrome の約 1/3 でも同様の障害がみとめられ、したがって脱髄巢の経時的蓄積のみでは説明できない。昨今、特定の脱髄や脳萎縮が高次脳機能障害に関与すると報告され、一方、脳容量が大きく知的水準が高い患者は総じて代償機構が強く機能し高次脳機能障害に耐性を有することが報告された。高齢者・男性・喫煙者は高次脳機能障害のリスクファクターであり、一部の病態修飾薬は逆に高次脳機能障害出現を抑制する。したがって、MS の高次脳機能障害は促進因子と抑制因子のバランスによって決定されると考えられる。

(臨床神経 2014;54:1063-1065)

Key words：多発性硬化症、高次脳機能障害、脱髄、脳萎縮

## はじめに

多発性硬化症 (MS) の概念を確立したのは Jean-Martin Charcot であるが、彼の講演録 (1877 年) において、すでに MS では高次脳機能障害が出現することが言及されている。しかしながら MS の高次脳機能障害がふたたび注目されるようになるには、1980 年代の神経放射線学や神経心理学の発展を待たねばならなかった。現在、MS 患者の実に約半数 (40~65%) で注意・情報処理速度・記憶の障害を主体とする高次脳機能障害がみとめられることが判明している<sup>1)</sup>。この高次脳機能障害は決して脱髄疾患の終末像として顕在化するのではなく、たとえば clinically isolated syndrome (CIS) の患者でも約 1/3 に高次脳機能障害の出現が示唆されている<sup>2)</sup>。果たしてどのような機序により MS では高次脳機能障害が出現するのであろうか。現在、MS の主たる病理として炎症性脱髄と神経変性 (脳萎縮) が注目されている。とくに神経変性はこれまで脱髄による二次的な変化と考えられてきたが、脳萎縮進行率は CIS でも再発寛解型 MS でも二次性進行型 MS でもほとんど変わらない<sup>3)</sup> ことから、脱髄とは独立した病理である可能性も指摘されている。したがってここでは神経変性と脱髄の二軸に分けて高次脳機能障害の発現機序を検討する。

## 神経変性と高次脳機能障害の相関

神経変性 (神経機能の低下) を画像解析する手法として、現在 functional MRI (fMRI) が頻用されている。元来、神経変性にとまなう機能低下に対しては一定の代償機構が働くことが知られているが、MS 患者の高次脳機能においても代償機構が働いていることが判明している。見かけ上、高次脳機能障害が出現していない MS 患者に対して、N-back 課題により作業記憶の段階的負荷をかけて fMRI を評価すると、これら患

者では代償機構の予備能が低下していることが判明した<sup>4)</sup>。つまり MS において、神経変性はすなわち高次脳機能障害をきたすわけではないが、その程度が代償機構の予備能を超えると、機能的な補完に破綻が生じ症状が顕在化するものと考えられる。なお、このような予備能は他の神経疾患同様に MS においても脳容積に依存し (brain reserve)、また知的活動水準に相関する (cognitive reserve) することが最近判明している<sup>5)</sup>。したがって、脳が大きく、知的水準の高い患者ほど、高次脳機能障害に耐性があるといえる。

MS の神経変性は必ずしも脱髄病巣近傍に留まらず、びまん性に生じえるが、高次脳機能障害との関係でもっとも重要な箇所は視床の萎縮であると指摘されている。視覚性注意試験である paced auditory serial addition test (PASAT) の試験点数と視床萎縮のパラメータとなる第三脳室の幅には有意な相関性がみとめられている<sup>6)</sup>。つまり、視床の萎縮が進行するほど、高次脳機能障害は進行すると考えられる。

## 脱髄と高次脳機能障害の相関

脱髄を機能的に解析する際には髄鞘の機能を反映した伝導速度が良い指標となるが、これを総体として解析するべく幾つかのモダリティによる誘発電位を点数化し統合した multi-modal evoked potential measure score (mEPS) が提唱されている。mEPS は MS の身体障害度を示す expanded disability status scale (EDSS) と有意な相関性があることが判明していたが、高次脳機能障害との相関性も確認されている<sup>7)</sup>。

神経変性同様に脱髄の局在性も重要であり、視床の脱髄病変は高次脳機能障害全般の発現と相関性がみとめられている<sup>8)</sup>。あるいは脳梁膨大部から大鉗子にかけての病変も高次脳機能障害と有意な相関性が報告されている<sup>9)</sup>。

<sup>1)</sup> 慶應義塾大学医学部神経内科 [〒 160-8582 東京都新宿区信濃町 35]

(受付日：2014 年 5 月 22 日)

## MS における高次脳機能障害発現機序と治療

## 最後に

高齢者、男性、喫煙者は MS における高次脳機能障害発現のリスクファクターとされている<sup>9)</sup>。更に上述の通り、神経変性による代償機構の破綻により高次脳機能障害は顕在化する。とくに視床の神経変性（視床萎縮）は高次脳機能障害と密接な関係性がみとめられる。他方、脱髄も高次脳機能障害の原因となるが、やはり視床の脱髄は強く関与がみとめられる。更に脳梁後部の脱髄も高次脳機能障害の一因となる。一方、脳容積が生まれつき大きい患者や知的水準が高い患者は高次脳機能障害が生じにくい。

では、現在アルツハイマー病などでもちいられている認知症治療薬は MS の高次脳機能障害に有効であろうか。ドネペジル、リバスチグミン、メマンチンをふくむ幾つかの認知症治療薬が MS の高次脳機能障害に試用されてきたが、残念ながらこれまでのところ確実な治療効果を示した治療薬は確認されていない<sup>10)</sup>。

一方、MS の病態修飾薬（DMD）のうち、インターフェロンβ製剤は高次脳機能障害の出現を抑制することが再現性良く確認されている<sup>10)</sup>。インターフェロンβ製剤同様に長年の使用経験がある glatiramer acetate（本邦未承認）では高次脳機能障害に対する明らかな効果は確認されていないことから、すべての DMD に高次脳機能障害抑制効果が期待できるわけではないようである。最近本邦で使用可能になった DMD であるフィンゴリモドやナタリズマブについては使用経験が短期に過ぎるため、現時点では高次脳機能障害に対する効果は明らかとはいえない。しかしいずれの DMD も神経変性に効果があると指摘されていることから、高次脳機能障害への効果も期待したい。

MS の高次脳機能障害は身体障害の影でしばしば見落とされがちである。しかし実際には約半数の MS 患者に注意・情報処理・記憶などの高次脳機能障害が出現していることは臨床で重要である。高次脳機能障害は Fig. 1 に示すように、増悪因子（脳萎縮、脱髄、リスクファクター）と抑制因子（DMD, brain reserve, cognitive reserve）のバランスが崩れると発露するものと考えられる。残念ながらこのうち、年齢や性別、あるいは brain reserve は先天的な要素であり治療介入はできない。したがって MS の高次脳機能障害の発現ないし増悪を予防するには、脱髄と脳萎縮を抑制するべく適切な DMD を投与し、喫煙者においては禁煙を指導し、また知的活動（読書、趣味など）に従事するように指導することが望まれる。臨床における経過観察においては、注意・情報処理・記憶などの障害に留意し、MRI における視床の萎縮や脱髄にとくに注意する必要がある。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業・組織や団体ノバルティスファーマ株式会社（講演料）、株式会社ツムラ（受託研究・共同研究費）がありますことを開示致します。

## 文 献

- 1) Amato MP, Zipoli V, Portaccio E. Multiple sclerosis-related cognitive changes: a review of cross-sectional and longitudinal studies. *J Neurol Sci* 2006;245:41-46.
- 2) Glanz BI, Holland CM, Gauthier SA, et al. Cognitive dysfunction in patients with clinically isolated syndromes or newly diagnosed multiple sclerosis. *Mult Scler* 2007;13:1004-1010.
- 3) De Stefano N, Giorgio A, Battaglini M, et al. Assessing brain

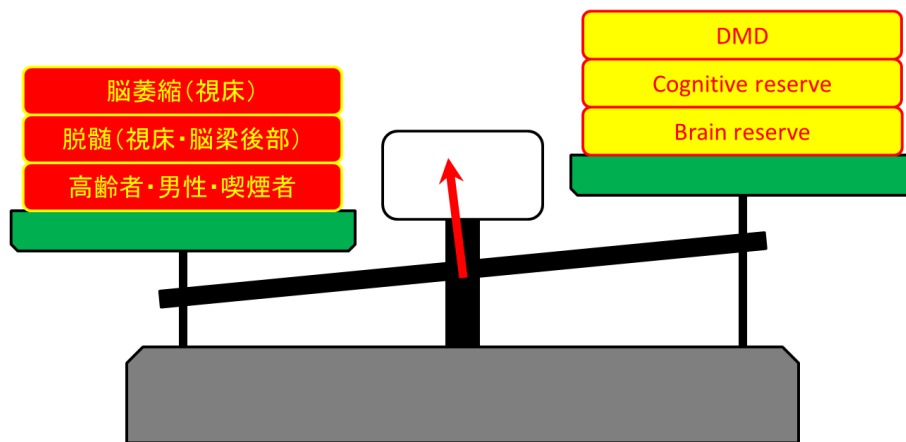


Fig. 1 MS における高次脳機能障害の発現機序。

MS の高次脳機能障害はその増悪因子と抑制因子のバランスによって顕在化しえると考えられる。高次脳機能障害の増悪因子としては、脳萎縮（とくに視床）、脱髄（とくに視床や脳梁後部）の他、既知のリスクファクターとして高齢者、男性、喫煙者などが挙げられる。他方、抑制因子としては、インターフェロンβ製剤などの DMD、Brain reserve（脳容積）、cognitive reserve（知的水準）が挙げられる。これらのバランスが破綻し、高次脳機能を代償する機構の予備能が破綻すると、高次脳機能障害としての症状が顕在化すると考えられる。

- atrophy rates in a large population of untreated multiple sclerosis subtypes. *Neurology* 2010;74:1868-1876.
- 4) Staffen W, Mair A, Zauner H, et al. Cognitive function and fMRI in patients with multiple sclerosis: evidence for compensatory cortical activation during an attention task. *Brain* 2002;125:1275-1282.
  - 5) Sumowski JF, Rocca MA, Leavitt VM, et al. Brain reserve and cognitive reserve protect against cognitive decline over 4.5 years in MS. *Neurology* 2014;82:1776-1783.
  - 6) 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;61:226-230.
  - 7) Margaritella N, Mendozzi L, Tronci F, et al. The evoked potentials score improves the identification of benign MS without cognitive impairment. *Eur J Neurol* 2013;20:1423-1425.
  - 8) Schoonheim MM, Vigeveno RM, Rueda Lopes FC, et al. Sex-specific extent and severity of white matter damage in multiple sclerosis: implications for cognitive decline. *Hum Brain Mapp* 2014;35:2348-2358.
  - 9) Rossi F, Giorgio A, Battaglini M, et al. Relevance to brain lesion location to cognition in relapsing multiple sclerosis. *PLoS One* 2012;7:e44826.
  - 10) Amato MP, Langdon D, Montalban X, et al. Treatment of cognitive impairment in multiple sclerosis: position paper. *J Neurol* 2013;260:1452-1468.

### Abstract

## Pathogenesis of cognitive impairment in multiple sclerosis

Jin Nakahara, M.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Neurology, Keio University School of Medicine

Around a half of multiple sclerosis (MS) patients suffer from cognitive impairment such as attention deficit. A similar impairment is already observable in one third of patients with clinical isolated syndrome, suggesting that the symptom cannot be solely explained by the accumulation of demyelinated lesions. Recently, several studies indicated that demyelination and atrophy in specific regions of the brain are related to the cognitive impairment, although those patients with brain and cognitive reserves are resistant to the development of such symptom. Aging, male sex and smoking increases whereas certain disease-modifying therapy decreases the risk of cognitive impairment in MS. Together, the development of cognitive impairment in MS appears to be determined by the balance between specific aggravating and protective factors.

(*Clin Neurol* 2014;54:1063-1065)

**Key words:** multiple sclerosis, cognitive impairment, demyelination, brain atrophy

---