

多発性硬化症と視神経脊髄炎における認知機能障害と脳萎縮の解析

若杉尚宏

新潟大学医歯学総合研究科分子細胞医学専攻 (神経内科学)

(主任：小野寺理教授)

Progression of cognitive impairment and brain atrophy in multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorders

Takahiro Wakasugi

Department of Neurology, Graduate School of Medicine Niigata University

(Director: Prof. Osamu ONODERA)

要旨

多発性硬化症 (multiple sclerosis, MS) と視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica spectrum disorder, NMOSD) は代表的な中枢神経系の自己免疫性疾患である。近年, NMOSD の診断バイオマーカーとしてアクアポリン 4 (aquaporin-4, AQP4) 抗体が同定され, MS から NMOSD が分離独立した。現在, MS は髄鞘 (標的抗原未同定) を標的とするオリゴデンドロサイトパチー, NMOSD はアストロサイトに発現する水チャネル AQP4 を標的とするアストロサイトパチーと考えられている。本研究では, MS と NMOSD の認知機能障害と脳萎縮の縦断的解析を行った。対象は, MS 24 例, NMOSD 16 例, 少なくとも 3 年以上の間隔をあけ評価可能な症例とした。認知機能評価は, Rao らの神経心理学的簡易反復検査法 (brief repeatable battery of neuropsychological test, BRBN) を実施した。神経放射線学的評価は, voxel based morphology (VBM) による脳体積の計測を実施した。NMOSD と比較して MS では, 第一に認知機能障害は縦断的に悪化すること, 第二に縦断的に大脳全体, 特に帯状回と後頭葉 (中・下後頭回, 舌状回, 紡錘状回) が萎縮すること, 第三に認知機能障害と大脳 (帯状回と後頭葉) の体積萎縮に相関関係があること, 第四に MRI・DIR 法で見いだされる皮質脱髄病変を認めることを見出した。さらに, この期間では, 皮質脱髄病変の新たな加算を認めなかった。異なるグリア細胞を標的とする自己免疫性グリア病である MS と NMOSD は, 脳萎縮と認知機能障害の進行様式が異なることが示唆された。

キーワード: 多発性硬化症, 視神経脊髄炎, 認知機能障害, 脳萎縮, voxel based morphology

別刷り請求先: 〒951-8585 新潟市中央区旭町通 1-757

新潟大学脳研究所臨床神経科学部門脳神経内科学分野 若杉尚宏

緒言

多発性硬化症 (multiple sclerosis, MS) と視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica spectrum disorder, NMOSD) は代表的な中枢神経系の二大自己免疫性疾患である。近年, NMOSD の診断バイオマーカーとしてアクアポリン 4 (aquaporin-4, AQP4) 抗体が同定され, NMOSD はアストロサイトの水チャネル AQP4 を標的自己抗原とする自己免疫疾患であることが明らかになった^{1, 2)}。NMOSD では AQP4 抗体と補体を介した膜侵襲複合体がアストロサイトを障害し³⁾, 二次的な脱髄と神経変性を引き起こす^{4, 5)}。一方, MS は髄鞘を標的自己抗原とする自己免疫性疾患である。MS の標的自己抗原分子は不明であるが, 髄鞘破壊 (脱髄) により, 二次的な神経変性を引き起こすと考えられている⁶⁾。一般に MS の早期では炎症が主体の再発寛解期の後, 変性が主体の進行期に移行していくと考えられている⁷⁻⁹⁾。このように, MS と NMOSD は自己免疫性疾患としての「自己免疫・炎症」の側面と^{10, 11)}, 「神経変性」の側面を持ち合わせている^{7, 8)}と考えられている。しかし MS と NMOSD ともに, その詳細な病態は明らかにされていない。

MS と NMOSD の QOL 低下の主たる原因は, 従来, 運動機能障害と視覚機能障害とされてきた。しかし, 近年では両疾患とも認知機能障害が早期から存在することが指摘されている⁴⁾。また, 臨床経過では, NMOSD は進行型の経過をたどることは稀であるが¹²⁾, 典型的な MS は, 再発寛解期の後, 進行期に移行する^{6, 9)}。この MS の進行期では, 認知機能障害が日常生活を送る上で問題となる。

本研究では, MS における進行期の認知機能障害の神経変性病態の機序を探索することを目的とし, 本邦の MS と NMOSD を対象として, 認知機能障害と脳萎縮の縦断的解析を行い, 加えて, 頭部 MRI を用いた voxel based morphology (VBM) の縦断的解析を実施した。

対象と方法

対象

新潟大学医歯学総合病院脳神経内科において、2009年から2017年の間に診療した40例（男性8例，女性32例；MS 24例，NMOSD 16例）を対象に縦断的後方視的研究を実施した。MSは2010年McDonald診断基準¹³⁾，NMOSDは2015年診断基準¹⁴⁾に従って診断した。対象の条件として、1) 65歳未満の成人症例，2) Expanded Disability Status Scale (EDSS) score ≤ 8.5 ，3) baseline時および少なくとも3年以上の間隔をあけたfollow up時の認知機能と神経放射線学的評価が可能な症例とした。除外基準として、1) 小児期発症の症例，2) MSおよびNMOSD以外の中枢神経系に影響する神経・精神疾患を合併している症例，3) 薬物またはアルコール中毒の既往がある症例，4) 運動・視覚障害を有するため，認知機能を評価できない症例とした。AQP4抗体は既報^{3, 15)}に記載されている方法で評価した。本研究は，新潟大学医学部倫理委員会によって承認されており，対象症例から書面によるインフォームドコンセントを得た。

認知機能評価

認知機能評価実施時には，少なくとも12週間は再発していない寛解期であることを確認し，主にRaoらの神経心理学的簡易反復検査法 (Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Test, BRBN)^{4, 16)}を使用した。BRBNの下位テストとして，選択想起検査 (Selective Reminding Test, SRT; SRT-Long-Term Storage, SRT-LTS; SRT-Consistent Long-Term Retrieval, SRT-CLTR)，選択想起検査 (遅延再生) (SRT-Delayed Recall, SRT-D)，視空間認知検査 (10/36 Spatial Recall Test, SPART)，視空間認知検査 (遅延再生) (10/36 SPART-Delayed Recall, SPART-D)，連続聞き取り加算検査 (Paced Auditory Serial Addition Test at 3 seconds and 2 seconds, PASAT3 and PASAT2)，符号数字モダリティー検査 (Symbol Digit Modalities Test, SDMT)，単語リスト生成検査 (Word List Generation, WLG) の項目を実施した。全ての下位テストのスコアを既報⁴⁾の健常者対照群の平均値および標準偏差からグレード化し，総合評点としてBRBN indexを算出した^{16, 17)}。グレード0: 対照群の平均スコア以上，グレード1: 対照群の平均スコア未満かつ平均スコア-1SD以上，グレード2: 対照群の平均スコア-1SD未満かつ-2SD以上，グレード3: 対照群の平均スコア-2SD未満として，BRBN index = グレード1の項目数 $\times 1$ + グレード2の項目数 $\times 2$ + グレード3の項目数 $\times 3$ の式をもとに算出した。また，既報⁴⁾の健常者対照群の平均スコア-1SD未満の項目が3つ以上ある症例は認知機能障害ありと判定した¹⁸⁾。

神経放射線学的評価

神経放射線学的評価時には，少なくとも12週間は再発していない寛解期であることを確認し，MRIは全て1.5T (Philips Achieve, Philips Medical Systems, Best, The Netherlands)を使用した¹⁹⁾。MRIは以下の設定で実施した。1) Three-dimensional (3D)

volumetric T1 fast-field echo (FFE) sequence: 280 contiguous axial slices with the off-center positioned on zero, repetition time (TR) = 7.9 ms, echo time (TE) = 3.7 ms, flip angle = 10° , slice thickness = 1.3 mm, matrix size = 256×256 , and a field of view (FOV) = 250×250 mm; 2) the 3D fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR): TR = 6000 ms, TE = 305 ms, inversion time (TI) = 2000 ms, echo train length (ETL) = 178, 300 contiguous axial slices with a thickness = 1.2 mm, a matrix size = 208×208 , and FOV = 250×250 mm; 3) the 3D double inversion recovery (DIR): TR = 5,500 ms, TE = 350 ms, TI = 2350 ms, delay = 350 msec, ETL = 208, 280 contiguous axial slices with a thickness = 1.3 mm, a matrix size = 192×192 , and FOV = 250×250 mm.

脳体積の経時的な変化を測定するため、VBM法²⁰⁻²⁴をもとに3D-T1 FFE画像を用いて解析した。解析にはMATLAB 8.5 (R2015a) (The MathWorks, MA)における環境下で、Statistical Parametric Mapping software (SPM12, version 6906, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>) (University College London, UK)を使用した。脳体積算出時のregion of interest (ROI)の設定については、WFU PickAtlas 3.0.5 (<http://fmri.wfubmc.edu/software/PickAtlas>)²⁵を使用した。3D-T1 FFE画像を灰白質 (GM), 白質 (WM), 脳脊髄液 (CSF) に分割化し、DARTEL処理^{24, 26, 27}による解剖学的位置合わせを行い、MNI空間への標準化を実施した。ヤコビ行列式をもとにMRI画像の信号値を体積に変換させるモジュールーションを行い、最後に平滑化を実施し²⁴、各ROIの体積を測定した。GM, WMおよびCSFの和を全頭蓋内体積 (TIV), GMとWMの和を全脳体積とした (図1)。

病変体積の経時的な変化を測定するために、3D-FLAIR画像を用いて解析した。解析には、automated lesion segmentation tool (LST) version 2.0.15 (<http://www.statistical-modelling.de/lst.html>)^{28, 29}を使用し、病変体積を測定した。また脳体積測定時には、白質病変が灰白質成分と誤認識されることを避けるために、白質病変を平均化された白質の信号値で補正した³⁰。

灰白質の病変数の経時的な変化を測定するために、3D-DIR画像を用いて、病変数を計測した³¹。全ての画像は2人以上の脳神経内科専門医によって評価された。

統計学的解析

統計学的解析には、IBM SPSS 25 (IBM, Chicago, IL) と GraphPad Prism 5 (GraphPad Software Inc., San Diego, CA) を使用した。MS と NMOSD の2つのサブグループ間の解析には、Mann-Whitney U test または Fisher exact test を用い、サブグループ内の解析には、Wilcoxon rank sum test を用いた。縦断的統計解析には一般化推定方程式 (generalized estimating equation, GEE) を用いた。GEE 解析時には、共変量として、性別、年齢、baseline-follow up 間の検査間隔期間、baseline 時のスコアを調整した。また神経放射線学的評価の

GEE 解析では, TIV を共変量として追加し調整した³²⁾. Baseline 時の認知機能評価項目と神経放射線学的評価項目との間の関連性を評価するためにスピアマンの順位相関係数を実施した. 全ての統計解析は P 値 < 0.05 を有意とみなした.

結果

表1

対象コホートの臨床的特徴

MS群とNMOSD群の男女比は両群ともに女性優位（MS群 71%, NMOSD群 94%）であった（表）。発症年齢の中央値はMS群 29歳, NMOSD群 45歳, 検査時年齢の中央値はMS群 41歳, NMOSD群 52歳であり, MS群がNMOSD群より有意に若年であった（表）。平均罹病期間はMS群 10.2年, NMOSD群 7.1年と有意な差はなかった（表）。進行型を有す症例はNMOSD群 0例（0%）に対し, MS群 4例（17%）を認めた（表）。抗AQP4抗体はMS群 0例（0%）であるが, NMOSD群 16例（94%）で陽性であった（表）。Baseline時に疾患修飾薬治療はMS群 22例（92%）で, ステロイド治療はNMOSD群 15例（94%）の症例で導入されていた（表）。Baseline時のexpanded disability status scale (EDSS) の平均はMS群 2.2, NMOSD群 3.1と有意な差を認めなかった（表）。

図2
等倍

認知機能の縦断的解析

Baseline時の認知機能総合評点BRBN indexは, MS群とNMOSD群の間に差は認めなかった（平均値±標準偏差：MS群 14.5 ± 7.9, NMOSD群 14.9 ± 5.9, $P = 0.840$ ）。認知機能障害がある症例の割合は, MS群およびNMOSD群ともに 50%であり, 両群に認知機能障害を認めた（表）。縦断的解析では, MS群のBRBN indexがNMOSD群に比較し, baseline時よりfollow up時で有意に悪化していた（ $P < 0.001$ ）（図2）。下位テストでも, MS群の情報処理速度と注意力を評価するSDMT（ $P = 0.012$ ）、言語記憶を評価するSRT-D（ $P = 0.013$ ）、視空間認知を評価するSPART（ $P = 0.049$ ）とSPART-D（ $P = 0.038$ ）が, NMOSD群に比較し, baseline時よりfollow up時で有意に悪化した（図2）。

図3
等倍

神経放射線学的評価による脳体積の縦断的解析

Baseline時の大脳体積, 大脳灰白質体積, 大脳白質体積は, MS群とNMOSD群の間に差は認めなかった（大脳体積中央値；MS群 832 ml, NMOSD群 820 ml [$P = 0.613$]。大脳灰白質体積の中央値；MS群 455 ml, NMOSD群 430 ml [$P = 0.156$]。大脳白質体積の中央値；MS群 376 ml, NMOSD群 410 ml [$P = 0.512$]）（表）。縦断的解析では, MS群の大脳体積が, NMOSD群に比較し, baseline時よりfollow up時で有意に萎縮していた（ $P = 0.017$ ）（図3A）。大脳灰白質を新皮質, 異種皮質/中間皮質, 皮質下灰白質に分類すると³³⁾, MS群の異種皮質/中間皮質がbaseline時よりfollow up時で有意に萎縮していた（ $P = 0.006$ ）（図3B）。異種皮質/中間皮質の中では帯状回（ $P = 0.003$ ）（図3D）がbaseline時よりfollow up時で有意に萎縮していた。新皮質全体の体積は差がなかったが, 新皮質を領域に分類すると, MS群の中後頭回（ $P = 0.046$ ）、下後頭回（ $P = 0.005$ ）、舌状回（ $P = 0.020$ ）、紡錘状回（ $P = 0.044$ ）（図3C）が, baseline時よりfollow up時で有意に萎縮していた。皮質下灰白質や白質ではMS群とNMOSD群で有意な差はなかった（図3E）。

図4
等倍

神経放射線学的評価による病変体積の解析

Baseline 時の FLAIR 高信号病変体積は、MS 群と NMOSD 群の間に差は認めなかった（中央値：大脳病変体積；MS 群 2.4ml, NMOSD 群 0.6ml, $P = 0.135$ ）（表）。Baseline 時の DIR 高信号皮質病変は、MS 群には皮質病変を認めたが、NMOSD 群には皮質病変を認めなかった（図 4B）。Baseline 時の DIR 高信号白質病変数は、MS 群と NMOSD 群に有意な差を認めなかった（図 4C）。縦断的解析では、FLAIR 高信号病変体積は MS 群と NMOSD 群の間に有意差は認めなかった（図 4A）。縦断的解析では DIR 高信号皮質は MS 群で baseline 期と follow-up 期で有意な差はなかった（ $P = 0.75$ ）。

図5
等倍

認知機能障害と脳体積の関連解析

認知機能障害と脳体積の関連を評価するために、baseline 時において、スピアマンの順位相関係数を解析した。脳体積は、縦断的に有意な体積変化を認めた脳領域に着目した。認知機能障害の総評点 BRBN index は、MS 群では後頭葉（中後頭回、舌状回）と帯状回（前・中・後）の脳体積で有意な相関を認めたが、一方、NMOSD 群で有意な関連を認めなかった（図 5）。MS 群では、認知機能評価下位テストの情報処理速度と注意力を評価する SDMT は後頭葉楔部と、言語記憶を評価する SRT-D は帯状回（前・中）と、視空間認知を評価する SPART と SPART-D は後頭葉（下後頭回、舌状回、紡錘状回）と帯状回（前・中・後）と有意な相関を認めた。一方、NMOSD 群では、認知機能評価下位テストの情報処理速度を評価する PASAT-3 が前帯状回と有意な相関を認めるにすぎなかった（図 5）。

考察

本研究では、NMOSDと比較して、MSでは、第一に認知機能障害は縦断的に悪化すること、第二に縦断的に大脳全体、特に帯状回と後頭葉（中・下後頭回、舌状回、紡錘状回）が萎縮すること、第三に認知機能障害と大脳（帯状回と後頭葉）の体積萎縮に相関関係があること、第四にMRI・DIR法で見いだされる皮質脱髄病変を認めることを見出した。さらに、この期間では、皮質脱髄病変の新たな加算は乏しいことを明らかとした。本疾患は希少自己免疫疾患に属するため、従来は健常者を対照とした、横断的・健常者対照研究法が定石であった³⁴⁾。しかし健常者を対照とするため、炎症による非特異的な要因を除外できず、また横断的研究法であるため、進行の評価が困難であった。一方、本研究は、縦断的研究であるとともに、MSと同様に中枢神経系自己免疫疾患に属するNMOSDを対照としたため、炎症による非特異的な要因を最小とし、疾患特異的な病態と進行の描出を可能とした。結果、上記に示したMSの認知機能障害の特徴は、中枢神経系自己免疫性疾患に共通する非特異的なものではなく、MSに特異的な特徴と言える。

19世紀後半、CharcotらはMSの認知機能障害の特徴を“Marked enfeeblement of the memory” “Conceptions are formed slowly”³⁵⁾と記載した。その後、しばらくMSの認知機能障害は注目されなかったが、1990年代以降、MRIの普及・発展と共に、再び、MSの認知機能障害が注目されている。これまでに、MSの認知機能障害^{4, 36-40)}は、1) 情報処理速度とエピソード記憶の障害が顕著であること、2) 視空間認知、遂行機能、言語流暢の障害も出現すること、3) 全ての病型（臨床的に単回発作からなるclinically isolated syndrome, 再発寛解型MS, 進行型MS）に出現すること、4) 進行期には身体機能障害とともに日常生活を送るために大きな障壁となることが明らかとなっている。しかしながら、2013年、本邦の患者を対象とした横断的研究により、NMOSDにおいても、1) 認知機能障害が存在すること、2) MSと同様に情報処理速度と注意力障害が出現することが報告された⁴⁾。このことから、MSの認知機能障害は、MSに特異的な病態と共に、中枢神経系自己免疫疾患に共通した病態によるという仮説が提案されるに至った⁷⁾。本研究は、同仮説を検証するために行われ、MSに特異的な認知機能障害の特徴として、「情報処理速度・注意力障害と視空間認知障害の進行」を明らかにした。

MSのMRI診断の原則は、中枢神経における炎症性脱髄病変の空間的多発と時間的多発を証明することである^{13, 41)}。近年では古典的な白質の炎症性脱髄病変だけではなく、一見、髄鞘が保たれるため正常に見えるnormal-appearing white matter (NAWM) や normal-appearing gray matter (NAGM)、皮質脱髄病変を可視化するMRI手法が大きく進歩している。本研究では、1) 白質の炎症性脱髄病変を描出する通常MRI解析、2) NAWMとNAGMによる脳萎縮を可視化するためにVBM法を用いた構造MRI解析、3) 皮質脱髄病変を描出するためにDIR法を用いたMRI解析を、NMOSDを対照として縦断的に行った。本研究により、NMOSDに比して、MSでは、1) 大脳（後頭葉と帯状回）萎縮の進行が有意であること（図3）、2) 皮質脱髄病変はMSに特異的に存在するが、本研究の観察期間では有意な増加を示さないこ

と（図4）を明らかにした。これまでMSに関して、健常対照の横断的解析⁴²⁾や縦断的解析^{43, 44)}から、灰白質萎縮、特に帯状回と視床の萎縮が早期から存在し、他の部位に比較して萎縮の進行が顕著であることが指摘されてきた。NMOSD群と比較した本研究から、帯状回と後頭葉（中・下後頭回、舌状回、紡錘状回）の萎縮の進行は、MSに特異的であり、一方、視床の萎縮の進行は、MSとNMOSDに共通した特徴であることが示唆された。次に、MSの皮質脱髄に焦点を当てると、本研究では、皮質脱髄はMSに特異的であった（図4）。一方、本観察期間では皮質脱髄の増加は認めなかった。以上から、灰白質の萎縮の進行は、新たに皮質脱髄が加わったためではないことが示唆される。灰白質の萎縮の進行には皮質脱髄とは異なる新たな神経変性機序が想定される。

認知機能障害と脳萎縮との関連では、認知機能障害と帯状回と後頭葉の萎縮に相関関係を認めた（図5）。特に視空間認知を計測するSPARTおよびSPART-Dは、後頭葉皮質（下後頭回・舌状回・紡錘状回）と帯状回の萎縮に関連していた。一般に、帯状回は、情動反応、痛覚への応答、記憶処理、感覚刺激に対する注意、空間認知を司るだけでなく、default mode networkの中心領域である⁴⁵⁾。舌状回・紡錘状回は視覚性認知を司ると考えられている⁴⁶⁾。以上から、MSの視空間認知障害と、帯状回萎縮および後頭葉皮質（下後頭回・舌状回・紡錘状回）萎縮の関連は、意味があるものと考えられる。MSの灰白質障害は、剖検脳を用いた解析と動物モデルの解析から、1) 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⁴⁷⁾、2) 皮質第II層神経細胞の選択的脱落⁴⁸⁾、3) 皮質脱髄⁴⁹⁾、4) アストロサイトの過剰な活性化⁵⁰⁾、5) 髄膜リンパ節類似濾胞構造から分泌される炎症性サイトカイン⁵¹⁾などの関与が考えられている⁷⁾。今後、なぜ帯状回および後頭葉皮質（下後頭回・舌状回・紡錘状回）がMSで脆弱なのか、部位特異的脆弱性の理解が進むことが望まれる。

本研究の問題点としては、縦断的解析のため対象症例数が少ないことがあげられる。今後、より、症例数を増やした検討が必要である。

NMOSDにAQP4抗体が発見されたことを契機に、MSからNMOSDが分離独立した。MSはオリゴデンドロサイトパチー、NMOSDはアストロサイトパチーとも表現される⁷⁾。異なるグリア細胞を標的とするこれらの自己免疫性グリア病では、脳萎縮と認知機能障害の進行様式も異なる事が明らかとなり、特にMSでは、MS特異的な、脳萎縮を伴う認知機能障害の存在が示された。このMSの神経変性過程の、分子メカニズムの解明により、進行期MSの神経変性に対する創薬、すなわち進行型MSに向けた創薬が進む可能性がある。

結語

MS の認知機能障害および脳萎縮は進行する。認知機能障害（情報処理速度と視空間認知の障害）の進行，脳萎縮（中・下後頭回，舌状回，紡錘状回，帯状回）の進行は MS の特徴である。

謝辞

本研究に際しご指導を賜りました新潟大学脳研究所神経内科学分野の河内泉先生，西澤正豊先生（現 新潟医療福祉大学），小野寺理先生，同附属統合脳機能研究センター生体磁気共鳴学分野の鈴木清隆先生，五十嵐博中先生，同病理学分野の柿田明美先生，同トランスレーショナル研究分野の岡本浩一郎先生，新潟大学大学院医歯学総合研究科情報科学・統計学分野の赤澤宏平先生に厚く御礼申し上げます。

参考文献

- 1) Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, Verkman AS and Hinson SR: IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med* 202:473-477, 2005.
- 2) Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Fujihara K, Nakashima I and Weinshenker BG: A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 364:2106-2112, 2004.
- 3) Yanagawa K, Kawachi I, Toyoshima Y, Yokoseki A, Arakawa M, Hasegawa A, Ito T, Kojima N, Koike R, Tanaka K, Kosaka T, Tan CF, Kakita A, Okamoto K, Tsujita M, Sakimura K, Takahashi H and Nishizawa M: Pathologic and immunologic profiles of a limited form of neuromyelitis optica with myelitis. *Neurology* 73:1628-1637, 2009.
- 4) Saji E, Arakawa M, Yanagawa K, Toyoshima Y, Yokoseki A, Okamoto K, Otsuki M, Akazawa K, Kakita A, Takahashi H, Nishizawa M and Kawachi I: Cognitive impairment and cortical degeneration in neuromyelitis optica. *Ann Neurol* 73:65-76, 2013.
- 5) Hokari M, Yokoseki A, Arakawa M, Saji E, Yanagawa K, Yanagimura F, Toyoshima Y, Okamoto K, Ueki S, Hatase T, Ohashi R, Fukuchi T, Akazawa K, Yamada M, Kakita A, Takahashi H, Nishizawa M and Kawachi I: Clinicopathological features in anterior visual pathway in neuromyelitis optica. *Ann Neurol* 79:605-624, 2016.
- 6) Reich DS, Lucchinetti CF and Calabresi PA: Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 378:169-180, 2018.
- 7) Kawachi I and Lassmann H: Neurodegeneration in multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 88:137-145, 2017.
- 8) Hauser SL and Oksenberg JR: The neurobiology of multiple sclerosis: genes, inflammation, and neurodegeneration. *Neuron* 52:61-76, 2006.
- 9) Ontaneda D, Thompson AJ, Fox RJ and Cohen JA: Progressive multiple sclerosis: prospects for disease therapy, repair, and restoration of function. *Lancet* 389:1357-1366, 2017.
- 10) Hohlfeld R, Dornmair K, Meinl E and Wekerle H: The search for the target antigens of multiple sclerosis, part 1: autoreactive CD4+ T lymphocytes as pathogenic effectors and therapeutic targets. *Lancet Neurol* 15:198-209, 2016.
- 11) Hohlfeld R, Dornmair K, Meinl E and Wekerle H: The search for the target antigens of multiple sclerosis, part 2: CD8+ T cells, B cells, and antibodies in the focus of reverse-translational research. *Lancet Neurol* 15:317-331, 2016.
- 12) Wingerchuk DM, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Lennon VA and Weinshenker BG: A secondary progressive clinical course is uncommon in neuromyelitis optica.

- Neurology 68:603-605, 2007.
- 13) Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, Fujihara K, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Lublin FD, Montalban X, O'Connor P, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Waubant E, Weinshenker B and Wolinsky JS: Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 69:292-302, 2011.
 - 14) Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, de Seze J, Fujihara K, Greenberg B, Jacob A, Jarius S, Lana-Peixoto M, Levy M, Simon JH, Tenembaum S, Traboulsee AL, Waters P, Wellik KE, Weinshenker BG and International Panel for NMOS: International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 85:177-189, 2015.
 - 15) Tanaka M, Tanaka K, Komori M and Saida T: Anti-aquaporin 4 antibody in Japanese multiple sclerosis: the presence of optic spinal multiple sclerosis without long spinal cord lesions and anti-aquaporin 4 antibody. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78:990-992, 2007.
 - 16) Rao SM, Leo GJ, Ellington L, Nauertz T, Bernardin L and Unverzagt F: Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. II. Impact on employment and social functioning. *Neurology* 41:692-696, 1991.
 - 17) Camp SJ, Stevenson VL, Thompson AJ, Miller DH, Borrás C, Auriacombe S, Brochet B, Falautano M, Filippi M, Herisse-Dulo L, Montalban X, Parrciera E, Polman CH, De Sa J and Langdon DW: Cognitive function in primary progressive and transitional progressive multiple sclerosis: a controlled study with MRI correlates. *Brain* 122 (Pt 7):1341-1348, 1999.
 - 18) Patti F, Amato MP, Trojano M, Bastianello S, Tola MR, Goretti B, Caniatti L, Di Monte E, Ferrazza P, Brescia Morra V, Lo Fermo S, Picconi O and Luccichenti G: Cognitive impairment and its relation with disease measures in mildly disabled patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: baseline results from the Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis (COGIMUS) study. *Mult Scler* 15:779-788, 2009.
 - 19) Miller DH, Barkhof F, Berry I, Kappos L, Scotti G and Thompson AJ: Magnetic resonance imaging in monitoring the treatment of multiple sclerosis: concerted action guidelines. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 54:683-688, 1991.
 - 20) Hofstetter L, Naegelin Y, Filli L, Kuster P, Traud S, Smieskova R, Mueller-Lenke N, Kappos L, Gass A, Sprenger T, Penner IK, Nichols TE, Vrenken H, Barkhof F, Polman C, Radue EW, Borgwardt SJ and Bendfeldt K: Progression in disability and regional grey matter atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 20:202-213,

- 2014.
- 21) Bendfeldt K, Hofstetter L, Kuster P, Traud S, Mueller-Lenke N, Naegelin Y, Kappos L, Gass A, Nichols TE, Barkhof F, Vrenken H, Roosendaal SD, Geurts JJ, Radue EW and Borgwardt SJ: Longitudinal gray matter changes in multiple sclerosis--differential scanner and overall disease-related effects. *Hum Brain Mapp* 33:1225-1245, 2012.
 - 22) Bendfeldt K, Kuster P, Traud S, Egger H, Winklhofer S, Mueller-Lenke N, Naegelin Y, Gass A, Kappos L, Matthews PM, Nichols TE, Radue EW and Borgwardt SJ: Association of regional gray matter volume loss and progression of white matter lesions in multiple sclerosis - A longitudinal voxel-based morphometry study. *Neuroimage* 45:60-67, 2009.
 - 23) Maldjian JA, Laurienti PJ, Kraft RA and Burdette JH: An automated method for neuroanatomic and cytoarchitectonic atlas-based interrogation of fMRI data sets. *Neuroimage* 19:1233-1239, 2003.
 - 24) Matsuda H, Mizumura S, Nemoto K, Yamashita F, Imabayashi E, Sato N and Asada T: Automatic voxel-based morphometry of structural MRI by SPM8 plus diffeomorphic anatomic registration through exponentiated lie algebra improves the diagnosis of probable Alzheimer Disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 33:1109-1114, 2012.
 - 25) Farokhian F, Beheshti I, Sone D and Matsuda H: Comparing CAT12 and VBM8 for Detecting Brain Morphological Abnormalities in Temporal Lobe Epilepsy. *Front Neurol* 8:428, 2017.
 - 26) Ashburner J: A fast diffeomorphic image registration algorithm. *Neuroimage* 38:95-113, 2007.
 - 27) Freund P, Weiskopf N, Ashburner J, Wolf K, Sutter R, Altmann DR, Friston K, Thompson A and Curt A: MRI investigation of the sensorimotor cortex and the corticospinal tract after acute spinal cord injury: a prospective longitudinal study. *Lancet Neurol* 12:873-881, 2013.
 - 28) Schmidt P, Gaser C, Arsic M, Buck D, Forschler A, Berthele A, Hoshi M, Ilg R, Schmid VJ, Zimmer C, Hemmer B and Muhlau M: An automated tool for detection of FLAIR-hyperintense white-matter lesions in Multiple Sclerosis. *Neuroimage* 59:3774-3783, 2012.
 - 29) Jain S, Sima DM, Ribbens A, Cambron M, Maertens A, Van Hecke W, De Mey J, Barkhof F, Steenwijk MD, Daams M, Maes F, Van Huffel S, Vrenken H and Smeets D: Automatic segmentation and volumetry of multiple sclerosis brain lesions from MR images. *Neuroimage Clin* 8:367-375, 2015.

- 30) Battaglini M, Jenkinson M and De Stefano N: Evaluating and reducing the impact of white matter lesions on brain volume measurements. *Hum Brain Mapp* 33:2062-2071, 2012.
- 31) Geurts JJ, Rosendaal SD, Calabrese M, Ciccarelli O, Agosta F, Chard DT, Gass A, Huerga E, Moraal B, Pareto D, Rocca MA, Wattjes MP, Yousry TA, Uitdehaag BM, Barkhof F and Group MS: Consensus recommendations for MS cortical lesion scoring using double inversion recovery MRI. *Neurology* 76:418-424, 2011.
- 32) Malone IB, Leung KK, Clegg S, Barnes J, Whitwell JL, Ashburner J, Fox NC and Ridgway GR: Accurate automatic estimation of total intracranial volume: a nuisance variable with less nuisance. *Neuroimage* 104:366-372, 2015.
- 33) Ribas GC: The cerebral sulci and gyri. *Neurosurg Focus* 28:E2, 2010.
- 34) Prakash RS, Snook EM, Lewis JM, Motl RW and Kramer AF: Cognitive impairments in relapsing-remitting multiple sclerosis: a meta-analysis. *Mult Scler* 14:1250-1261, 2008.
- 35) Charcot JM: *Lectures on the Diseases of the Nervous System*. Trans by G. Sigerson., London: The New Sydenham Society, 1877.
- 36) Rao SM, Leo GJ, Bernardin L and Unverzagt F: Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology* 41:685-691, 1991.
- 37) Benedict RH and Zivadinov R: Risk factors for and management of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Nature reviews Neurology* 7:332-342, 2011.
- 38) Sumowski JF, Benedict R, Enzinger C, Filippi M, Geurts JJ, Hamalainen P, Hulst H, Inglese M, Leavitt VM, Rocca MA, Rosti-Otajarvi EM and Rao S: Cognition in multiple sclerosis: State of the field and priorities for the future. *Neurology* 90:278-288, 2018.
- 39) Chiaravalloti ND and DeLuca J: Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 7:1139-1151, 2008.
- 40) Kim SH, Kwak K, Jeong IH, Hyun JW, Jo HJ, Joung A, Yu ES, Kim JH, Lee SH, Yun S, Joo J, Lee DK, Lee JM and Kim HJ: Cognitive impairment differs between neuromyelitis optica spectrum disorder and multiple sclerosis. *Mult Scler* 22:1850-1858, 2016.
- 41) Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, Correale J, Fazekas F, Filippi M, Freedman MS, Fujihara K, Galetta SL, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Marrie RA, Miller AE, Miller DH, Montalban X, Mowry EM, Sorensen PS, Tintoré M, Traboulsee AL, Trojano M, Uitdehaag BMJ, Vukusic S, Waubant E, Weinshenker BG, Reingold SC and Cohen JA: Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet Neurology* 17:162-173, 2018.

- 42) Duan Y, Liu Y, Liang P, Jia X, Yu C, Qin W, Sun H, Liao Z, Ye J and Li K: Comparison of grey matter atrophy between patients with neuromyelitis optica and multiple sclerosis: a voxel-based morphometry study. *Eur J Radiol* 81:e110-114, 2012.
- 43) Eshaghi A, Prados F, Brownlee WJ, Altmann DR, Tur C, Cardoso MJ, De Angelis F, van de Pavert SH, Cawley N, De Stefano N, Stromillo ML, Battaglini M, Ruggieri S, Gasperini C, Filippi M, Rocca MA, Rovira A, Sastre-Garriga J, Vrenken H, Leurs CE, Killestein J, Pirpamer L, Enzinger C, Ourselin S, Wheeler-Kingshott C, Chard D, Thompson AJ, Alexander DC, Barkhof F, Ciccarelli O and group Ms: Deep gray matter volume loss drives disability worsening in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 83:210-222, 2018.
- 44) Azevedo CJ, Cen SY, Khadka S, Liu S, Kornak J, Shi Y, Zheng L, Hauser SL and Pelletier D: Thalamic atrophy in multiple sclerosis: A magnetic resonance imaging marker of neurodegeneration throughout disease. *Ann Neurol* 83:223-234, 2018.
- 45) Buckner RL, Andrews-Hanna JR and Schacter DL: The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Ann N Y Acad Sci* 1124:1-38, 2008.
- 46) Bogousslavsky J, Miklossy J, Deruaz JP, Assal G and Regli F: Lingual and fusiform gyri in visual processing: a clinico-pathologic study of superior altitudinal hemianopia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 50:607-614, 1987.
- 47) Trapp BD and Stys PK: Virtual hypoxia and chronic necrosis of demyelinated axons in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 8:280-291, 2009.
- 48) Schirmer L, Velmeshev D, Holmqvist S, Kaufmann M, Werneburg S, Jung D, Vistnes S, Stockley JH, Young A, Steindel M, Tung B, Goyal N, Bhaduri A, Mayer S, Engler JB, Bayraktar OA, Franklin RJM, Haeussler M, Reynolds R, Schafer DP, Friese MA, Shiow LR, Kriegstein AR and Rowitch DH: Neuronal vulnerability and multilineage diversity in multiple sclerosis. *Nature*, 2019.
- 49) Lucchinetti CF, Popescu BF, Bunyan RF, Moll NM, Roemer SF, Lassmann H, Bruck W, Parisi JE, Scheithauer BW, Giannini C, Weigand SD, Mandrekar J and Ransohoff RM: Inflammatory cortical demyelination in early multiple sclerosis. *N Engl J Med* 365:2188-2197, 2011.
- 50) Mayo L, Trauger SA, Blain M, Nadeau M, Patel B, Alvarez JI, Mascanfroni ID, Yeste A, Kivisakk P, Kallas K, Ellezam B, Bakshi R, Prat A, Antel JP, Weiner HL and Quintana FJ: Regulation of astrocyte activation by glycolipids drives chronic CNS inflammation. *Nature medicine* 20:1147-1156, 2014.
- 51) Magliozzi R, Howell OW, Nicholas R, Cruciani C, Castellaro M, Romualdi C, Rossi S, Pitteri M, Benedetti MD, Gajofatto A, Pizzini FB, Montemezzi S, Rasia S, Capra R, Bertoldo A, Facchiano F, Monaco S, Reynolds R and Calabrese M: Inflammatory

intrathecal profiles and cortical damage in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 83:739-755, 2018.

表

表 1 Baseline 時の臨床的特徴

	MS (n = 24)	NMOSD (n = 16)	P 値
臨床的特徴			
性別 男性/女性 (%)	7 (29%) / 17 (71%)	1 (6%) / 15 (94%)	0.114
発症年齢 (年) ^a	29 (23-37)	45 (37-52)	0.003*
検査時年齢 (年) ^a	41 (36-46)	52 (45-56)	0.004*
教育歴 (12 年以上) (%)	24 / 24 (100%)	15 / 16 (94%)	0.400
罹病期間 (年) ^b	10.2 ± 9.0	7.1 ± 8.3	0.199
二次進行性症例 (%)	4 / 24 (17%)	0 / 16 (0%)	0.136
AQP4 抗体陽性 (%)	0 / 24 (0%)	15 / 16 (94%)	<0.001*
DMTs 治療例 (%)	22 / 24 (92%)	0 / 16 (0%)	<0.001*
ステロイド治療例 (%)	1 (4%)	15 (94%)	<0.001*
神経学的評価			
EDSS ^b	2.2 ± 2.3	3.1 ± 2.1	0.160
神経心理学的評価			
BRBN index ^b	14.5 ± 7.9	14.3 ± 5.9	0.840
認知機能障害あり (%)	12 / 24 (50%)	8 / 16 (50%)	1.000
神経放射線学的評価			
大脳体積 (ml) ^a	832 (796-897)	820 (736-918)	0.613
大脳灰白質体積 (ml) ^a	455 (427-475)	430 (371-462)	0.156
大脳白質体積 (ml) ^a	376 (368-415)	410 (363-450)	0.512
FLAIR 高信号病変 (ml) ^a	2.4 (0.5-6.2)	0.6 (0.1-4.2)	0.134

*Statistically significant in comparison between the linked values ($P < 0.05$).

^aMedian (IQR). ^bMeans ± S.D. ^cDMTs indicate treatments of Interferon β 1a, interferon β 1b, fingolimod, glatiramer acetate, dimethyl fumarate or natalizumab.

MS = multiple sclerosis; NMOSD = neuromyelitis optica spectrum disorder; AQP4 = aquaporin 4; DMTs = disease modifying treatments; EDSS = Expanded Disability Status Scale; FLAIR = fluid-attenuated inversion recovery; IQR = interquartile range.

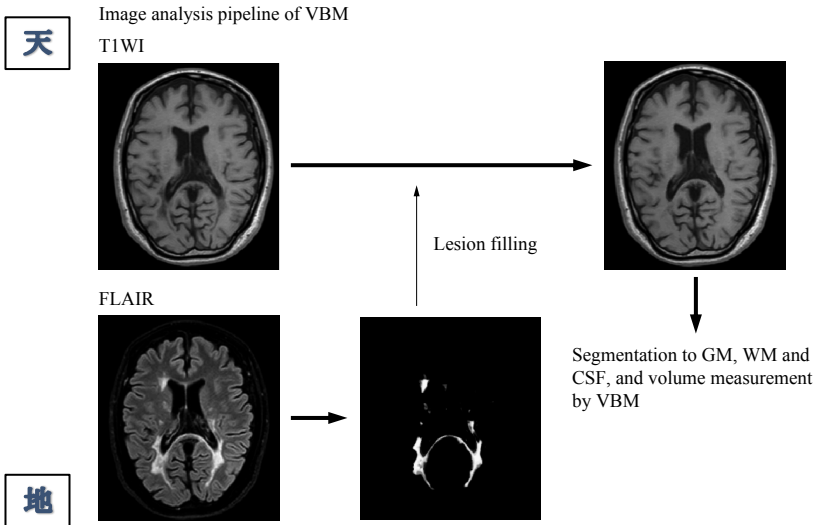
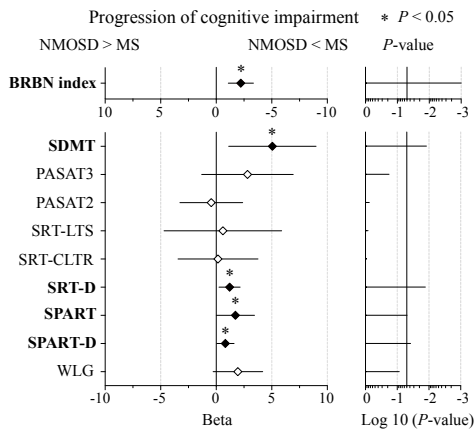


図1 Voxel-based morphometry (VBM) による画像解析の方法

Three-dimensional (3D) volumetric T1 fast-field echo (FFE) (3D-T1 FFE) 画像を用いて、VBM による方法で脳体積を測定した。解析には、automated lesion segmentation tool (LST) を使用し、3D-FLAIR 画像を用いて白質病変を平均化された白質の信号値で補正した。3D-T1 FFE 画像を gray matter (GM), white matter (WM), cerebrospinal fluid (CSF) に分割後、各目的の region of interest (ROI) の体積を測定した。

天



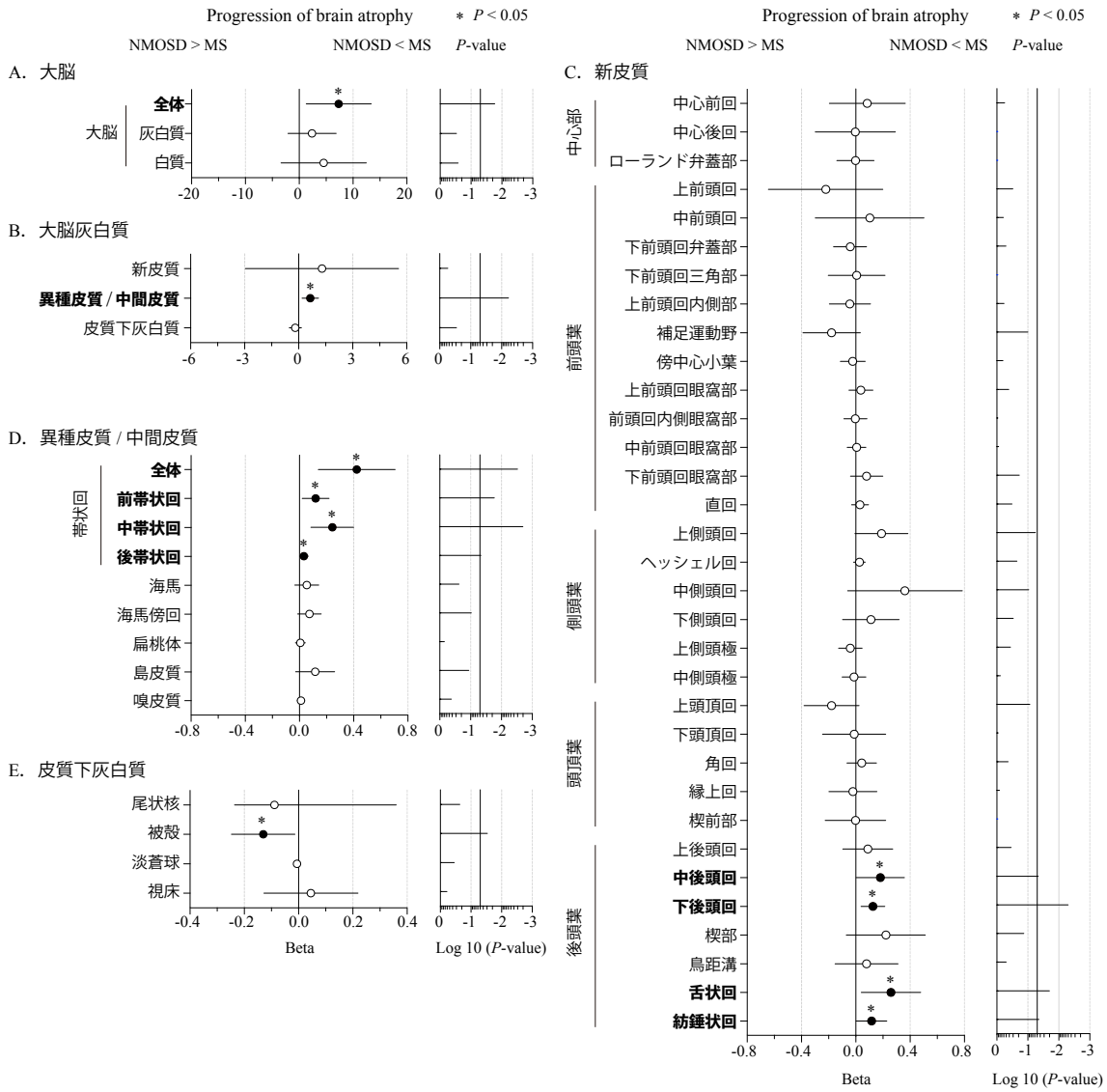
地

図2 認知機能評価の縦断的解析

Brief repeatable battery of neuropsychological test (BRBN) 評価総評点 (BRBN index) と下位テスト評点の generalized estimating equation (GEE) 解析. 平均 beta 値 (推定 GEE 係数) (上限値, 下限値) とその P 値を示す. 平均 Beta 値が左にあれば neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) 群で縦断的に悪化する傾向を示し, 右にあれば multiple sclerosis (MS) 群で経時的に悪化する傾向を示す.

SDMT = Symbol Digit Modalities Test; PASAT3 = Paced Auditory Serial Addition Test at 3 seconds; PASAT2 = PASAT at 2 seconds; SRT-LTS = Selective Reminding Test-Long Term Storage; SRT-CLTR = SRT-Consistent Long Term Retrieval; SRT-D = SRT-Delayed Recall; SPART = 10/36 Spatial Recall Test; SPART-D = 10/36 SPART-Delayed Recall; WLG = Word List Generation.

天

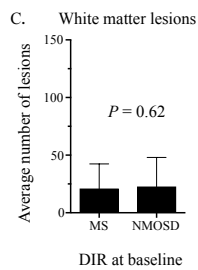
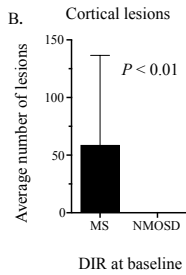
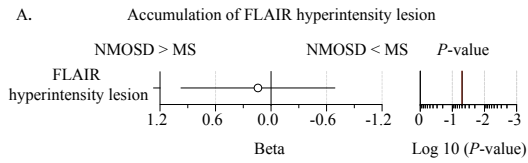


地

図3 神経放射線学的評価による脳体積の縦断的解析

大脳と関心領域体積の generalized estimating equation (GEE) 解析 (A, B, C, D, E). 平均 beta 値 (推定 GEE 係数) (上限値, 下限値) とその P 値を示す. 平均 Beta 値が左にあれば neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) 群で縦断的に悪化する傾向を示し, 右にあれば multiple sclerosis (MS) 群で経時的に悪化する傾向を示す.

天



地

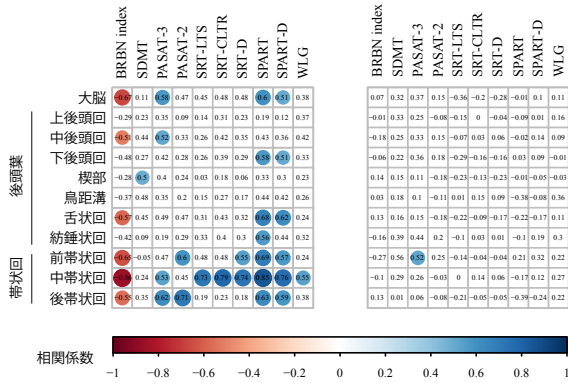
図4 神経放射線学的評価による病変体積の解析

(A) Fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) 高信号病変の体積の generalized estimating equation (GEE) 解析. 平均 beta 値 (推定 GEE 係数) (上限値, 下限値) とその P 値を示す. 平均 Beta 値が左にあれば neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) 群で縦断的に蓄積する傾向を示し, 右にあれば multiple sclerosis (MS) 群で経時的に蓄積する傾向を示す. (B, C) Double inversion recovery (DIR) 高信号病変の解析. 皮質の平均病変数 (B) (標準偏差 [SD]), 白質の平均病変数 (C) (SD) を示す.

天

MS

NMOSD



地

図 5 認知機能障害と脳体積の関連解析

Baseline 時の brief repeatable battery of neuropsychological test (BRBN) の評点と脳体積値とのスピアマンの順位相関分析 (相関係数). 有意な正の相関 ($P < 0.05$) には青印, 有意な負の相関 ($P < 0.05$) には赤印を示した.

MS = multiple sclerosis; NMOSD = neuromyelitis optica spectrum disorder; FLAIR = fluid-attenuated inversion recovery; SDMT = Symbol Digit Modalities Test; PASAT3 = Paced Auditory Serial Addition Test at 3 seconds; PASAT2 = PASAT at 2 seconds; SRT-LTS = Selective Reminding Test-Long Term Storage; SRT-CLTR = SRT-Consistent Long Term Retrieval; SRT-D = SRT-Delayed Recall; SPART = 10/36 Spatial Recall Test; SPART-D = 10/36 SPART-Delayed Recall; WLG = Word List Generation.