

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 若杉 尚宏
学位 博士 (医学)
学位記番号 新大院博 (医) 第 916 号
学位授与の日付 令和2年3月23日
学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当
博士論文名 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
論文審査委員 主査 教授 五十嵐 博中
副査 教授 柿田 明美
副査 准教授 岡本 浩一郎

博士論文の要旨

【背景と目的】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。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。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, 二次的な脱髄と神経変性を引き起こすと考えられている。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, 「神経変性」の側面を持ち合わせていると考えられている。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 低下の主たる原因に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。本研究では, MS における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。【方法】対象は, MS 24 例, NMOSD 16 例, 少なくとも3年以上の間隔をあげ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。また, 3D-DIR 画像を用いて, 灰白質の病変数を計測した。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。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。【結果】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し, 認知機能総合評点 BRBN index が有意に悪化していた。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, 言語記憶を評価する SRT-D, 視空間認知を評価する SPART と SPART-D が, NMOSD 群に比較し, 有意に悪化していた。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。【考察】NMOSD においても MS と同様に、1) 認知機能障害が存在すること、2) 情報処理速度と注意力障害が出現することが報告されており、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。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。また、脳萎縮について 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、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を明らかにした。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。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。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。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。

審査結果の要旨

近年、中枢神経の自己免疫疾患である多発性硬化症 (MS)、視神経脊髄炎 (NMOSD) における QOL の低下に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。本研究はこれらの疾患における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、認知機能障害と脳萎縮の縦断的解析、頭部 MRI を用いた voxel based morphology (VBM) の縦断的解析を実施した。

対象は、MS 24 例、NMOSD 16 例、少なくとも 3 年以上の間隔をあげ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。また、3D-DIR 画像を用いて、灰白質の病変数を計測した。

NMOSD と比較して MS では、認知機能障害は縦断的に悪化した。MRI を脳用いた形態変化においては縦断的に大脳全体、特に帯状回と後頭葉（中・下後頭回、舌状回、紡錘状回）が萎縮し、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認められた。これらの結果は、今まで明らかにされていなかった MS における脱髄に加えた脳変性病変の進行を客観的にとらえ、かつこの変化が認知機能障害と相関することを新たに示した研究であり、今後の MS、NMOSD の診断・治療戦略に多大な貢献をすると考えられる研究であり、今後の神経臨床に寄与すること大である。よって博士論文として妥当であると判断した。