

---

---

# 多発性硬化症と 認知症・高次脳機能障害

## Cognitive impairment in multiple sclerosis

愛媛大学大学院加齢制御内科学

越智博文\*

---

---

### 1. はじめに

多発性硬化症 (multiple sclerosis : MS) は中枢神経系の非化膿性炎症性脱髄疾患の代表的疾患であり、中枢神経症候が再発と寛解を繰り返す、いわゆる時間的・空間的多発性を特徴とする。若年成人に好発し、一度罹患すると生涯にわたり再発に苦しめられ、比較的強い障害が残る例が少なくない。中枢神経髄鞘抗原に対する自己免疫疾患と考えられているが、真の病因はいまだ不明で、そのために根本的治療法が確立されていないのが現状である。

主な臨床症候は、球後視神経炎による視力障害のほか、空間的多発性によって生じる多彩な運動・感覚障害であるが、これらの障害により患者の日常生活は次第に制限を受けるようになり、生活の質も損なわれてくる。しかし、MS の症候はこれらの身体的障害に留まらず、記憶力低下や注意障害、作業記憶障害などの高次脳機能障害がみられることが近年注目されている。しかも、これらの高次脳機能障害は発症早期から認められることがあり、患者の社会生活、特に就労や社会的活動に重大な影響を及ぼすことも少なくない。本稿では、MS にみられる認知症・高次脳機能障害の特徴について概説し、評価に必要な神経心理学的検査、治療などについて述べたい。

### 2. 歴史的経緯

MS は 19 世紀前半に、R. Carswell や J. Cruveilhier によって『脊髄から脳幹にわたり多巣性の病巣が散在する疾患』として初めて記載された。その後、フ

ランスの J-M. Charcot と E.F.A. Vulpian によって、臨床病理学的に独立した疾患であることが確立された。Charcot は、1868 年のパリ生物学会での抄録の中で、MS を臨床的にパーキンソン病や痙性脊髄麻痺、脊髄癆から鑑別するポイントとして、1.眼振、2.企図振戦、3.断綴性発語、の3つを挙げ、MS がこれらの疾患とは明らかに異なる疾患であると結論づけた<sup>1)</sup>。これは後の論文で『Charcot の三主徴』として引用されているが、彼自身がこの『三主徴』を提唱したとの記載はない。そればかりか Charcot は、それ以外の臨床的特徴として、記憶力低下や概念的思考の緩徐化、感情障害なども認められることを記載している<sup>2)</sup>。一方の Vulpian は、病理学的に MS の特徴を明らかにし、その病変が脊髄と脳幹に多発し、病変は正常部位の中に plaque 状に存在し、触診上は硬結状であると述べている。この性状が『multiple sclerosis』の命名の起源になったと考えられるが、彼自身は『sclérose en plaque』と命名し、現在使用されている『multiple sclerosis』の名前は、W.A. Hammond が命名した『multiple cerebrospinal sclerosis』に由来する。

### 3. MS にみられる認知症・高次脳機能障害の特徴

MS における認知機能障害は決してまれではなく、MS 患者の 43~70% には何らかの認知機能障害が認められると報告されている<sup>3)</sup>。一般には病気の進行とともに出現するが、発症早期から認められることもまれではなく、MS の初発段階とされる clinically isolated syndrome の患者や罹病期間が 4 年未満の患者での頻度は約 25~60% と報告されている。

---

\* Hirofumi Ochi: Department of Geriatric Medicine & Neurology, Ehime University Graduate School of Medicine.

表 神経心理学的検査

BRB-N	認知領域	MACFIMS
PASAT	聴覚性処理速度・作業記憶	PASAT
SDMT	視覚性処理速度・作業記憶	SDMT
SRT	聴覚・言語性エピソード記憶	CVLT2
10/36	視空間エピソード記憶	BVMT-R
COWAT	語想起（言語表出）	COWAT
	視空間認知・処理	JLO
	実行機能	DKEFS Sorting

PASAT = Paced Auditory Serial Addition Test; SDMT = Symbol Digit Modalities Test; SRT = Selective Reminding Test; CVLT2 = California Verbal Learning Test, 2<sup>nd</sup> edition; 10/36 = 10/36 Spatial Recall Test; BVMT-R = Brief Visuospatial Memory Test - Revised; COWAT = Controlled Oral Word Association Test; JLO = Judgment of Life Orientation; DKEFS = Delis-Kaplan Executive Function System

MS で認められやすい認知機能障害としては、注意障害や情報処理速度の低下、作業記憶、聴覚性や視覚性のエピソード記憶の障害が挙げられるが、その他に、視空間認知や実行機能などの障害も認められやすい。中でも最も顕著なのが注意障害と情報処理速度の低下であり、同じ神経心理学的検査課題であっても、MS 患者では注意して時間をかけて行えば回答が得られやすい傾向が認められる<sup>4)</sup>。また記憶では、聴覚的あるいは視覚的に提示された語を短時間後に想起すること（immediate recall）が特に障害され、記銘や保持は比較的良好であることが特徴とされる。

#### 4. 認知症・高次脳機能障害と臨床病型との関係

MS はその臨床経過により、再発と寛解を繰り返す再発寛解型 MS (relapsing-remitting MS: RRMS) と、徐々に障害が進行する慢性進行型 MS (progressive MS) とに分類される。後者は更に、発症時から緩徐進行性の経過をたどる一次進行型 MS (primary progressive MS: PPMS) と、初期は RRMS であったものがその後明らかな再発がないにもかかわらず障害が進んでいく二次進行型 MS (secondary progressive MS: SPMS) に分類される。一般に認知機能障害は進行型で高頻度かつ高度である。特に視空間作業記憶は進行型でより障害されていることが多く、SPMS でその障害度が強い。

#### 5. 認知症・高次脳機能障害と脳 MRI 所見との関係

MS 脳病巣量や脳萎縮の程度と認知機能障害に相関を認めたとの報告は多く、MS 脳病巣量が認知機能、特に近時記憶や概念的思考、視空間認知と相関するとの報告のほか、脳梁病巣面積が精神的情報処理速度や即時問題解決能力に相関するとの報告もみられる<sup>5)</sup>。近年では、脳病巣量よりも大脳萎縮や脳室の拡大がより認知機能障害と相関していることを示す報告がなされている。特に、視床の萎縮を反映した第三脳室の拡大は、情報処理速度の低下や記憶障害と強く相関するとされ、連絡線維の軸索変性が視床の萎縮に反映されていると考えられている。また、皮質灰白質の萎縮と認知機能障害の相関を検討した報告もみられ、左前頭葉皮質灰白質の萎縮と聴覚性言語記憶の障害が、右前頭葉皮質灰白質の萎縮と視覚のエピソード記憶・作業記憶の障害が相関することが示されている<sup>6)</sup>。

#### 6. 診断に有用な神経心理学的検査（表）

認知機能を簡便に評価する方法として、『長谷川式簡易知能評価スケール』や『Mini-Mental State Examination』があるが、これらの検査で MS 患者の異常を検出できることは少ない。MS に伴う認知機能障害の特徴をもとに、Benedict らは 7 つの神経心理学的検査を組み合わせた 90 分間のバッテリーとして Minimal Assessment of Cognitive Function in

Multiple Sclerosis (MACFIMS) を推奨している<sup>7)</sup>。このバッテリーでは、処理速度と作業記憶は Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) と Symbol Digit Modalities Test (SDMT) で評価される。PASAT では、1桁の数字を61個、3秒間隔ついで2秒間隔で音声提示し、被験者は前に聞こえた数字と後に聞こえた数字の足し算を行う。SDMT では、9つの記号とそれに対応する数字を記憶させ、次に記号のみを提示して、被験者はそれに対応する数字を制限時間内に回答する。エピソード記憶は California Verbal Learning Test-2nd edition (CVLT2) と Brief Visuospatial Memory Test-Revised (BVMT-R) で評価される。CVLT2 では単語リストを音声提示し繰り返しによる学習効果を評価し (immediate recall)、25分後の遅延再生を評価する (delayed recall)。BVMT-R は視覚的要素を含んだもので、6つの絵柄を視覚的に提示して記憶させ、それらを隠した後に被験者に同じ絵柄を描写させる (immediate recall)。CVLT2 と同様に25分後に遅延再生を評価する (delayed recall)。また、Controlled Oral Word Association Test (COWAT)、Judgment of Life Orientation (JLO)、Delis-Kaplan Executive Function System (DKEFS) によって、それぞれ言語表出、視空間認知、実行機能が評価される。しかし MACFIMS では、施行時間が90分間と長時間のため患者の負担となり易く、疲労、特に認知性疲労が検査結果に影響する可能性が懸念される。これに対して、MS患者の認知機能を短時間で繰り返し評価するためのバッテリーとして、米国MS協会の認知機能研究グループが開発した Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests in Multiple Sclerosis (BRB-N) がある<sup>8)</sup>。BRB-N は45分間での実施が可能で、処理速度と作業記憶の評価に PASAT と SDMT を、語想起・言語表出の評価に COWAT を用いている点は MACFIMS と同じであるが、エピソード記憶の評価に Selective Reminding Test (SRT) と 10/36 Spatial Recall Test (10/36) を採用している点、視空間認知と実行機能を評価する課題が含まれない点が MACFIMS と異なる。また、比較的簡便とはいえ、MS の認知機能の評価として BRB-N の特異度は94%、感度は71%といずれも高い。加えて、有用性を支持する報告も多く、欧米では新規MS治療薬の承認申請用の試験として採用されることも多い。最近では、より簡便に短時間に、紙と鉛筆と時計さえあれば、15分間でMS患者の認知機能が評価できる方法として、MSで障害されやすい認知領域で特に重要な情報処理速度と言語性・視空間エピソード記

憶 (immediate recall) に評価領域を絞って、SDMT と CVLT2、BVMT-R の3つで評価することも推奨されている (Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis : BICAMS)<sup>9)</sup>。

## 7. 治療

MS 脳病巣量や脳萎縮の程度と認知機能障害に相関を認めることから、早期から病態修飾薬 (disease-modifying drug : DMD) による再発予防と進行抑制を行うことが重要である。現在わが国では、インターフェロン $\beta$ とフィンゴリモドが一般臨床の場で使用可能である。インターフェロン $\beta$ による認知機能の改善効果については一貫した結果は得られていないが、フィンゴリモドでは投与開始早期から脳萎縮抑制効果が確認され、しかも、Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC : Timed 25-Foot Walk, 9-Hole Peg Test, PASAT-3) の3つの検査による機能評価で改善効果が確認されていることから、認知機能低下抑制効果が十分に期待できると考えられる。

身体的疲労や心理社会的疲労のみならず、疲労が認知機能低下にも深くかかわることから、欧米ではモダフィニルや三環系抗うつ薬、一部の選択的セロトニン再取り込み阻害薬が積極的に使用されているが、臨床効果は十分ではない。また、認知リハビリテーションが有効との報告もあるが、適切なプログラムの作成など課題も多い。塩酸ドネペジルやリバスチグミンといったアセチルコリンエステラーゼ阻害薬が有効との報告もあるが、その効果を否定する報告もある。このことから、現時点で最も重要なことは、発症早期から DMD による治療を開始することである。

## 8. おわりに

わが国では若年女性を中心にMS患者が増加傾向であり、今後は身体的障害がなくても、軽度の注意障害や認知機能障害のために就労などの社会生活に支障をきたす患者が増加することが考えられる。MSにおける認知機能障害は、軽度のものであれば適切な神経心理学的検査を行わなければ検出できないことが多い。したがって、医療従事者一人一人が、MSに伴い認知機能障害が生じうることを銘記しておく必要がある。一方で、認知機能低下を防ぐ有効な治療法が確立されていないのが現状である。したがって、現時点では早期から再発予防を確実に行った上で、職場や生活環境の整備を行うことが必要である

と考えられる。有効な治療法が確立されることを期待したい。

## 9. 文献

- 1) Charcot J-M. Séance du 14 mars. *Comp Rend Soc Biol (Paris)*. 20: 13-14, 1868.
- 2) Petersen RC, Morris JC. Mild cognitive impairment as a clinical entity and treatment target. *Arch Neurol*. 62(7):1160-3, 2005.
- 3) Chiaravalloti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 7(12):1139-51, 2008.
- 4) Benedict RH, Bobholz JH. Multiple sclerosis. *Semin Neurol*. 27(1):78-85, 2007.
- 5) Rao SM, Leo GJ, Haughton VM, St Aubin-Faubert P, Bernardin L. Correlation of magnetic resonance imaging with neuropsychological testing in multiple sclerosis. *Neurology*. 39(2 Pt 1):161-6, 1989.
- 6) Tekok-Kilic A, Benedict RH, Weinstock-Guttman B, Dwyer MG, Carone D, Srinivasaraghavan B, Yella V, Abdelrahman N, Munschauer F, Bakshi R, Zivadinov R. Independent contributions of cortical gray matter atrophy and ventricle enlargement for predicting neuropsychological impairment in multiple sclerosis. *Neuroimage*. 36(4):1294-300, 2007.
- 7) Benedict RH, Fischer JS, Archibald CJ, Arnett PA, Beatty WW, Bobholz J, Chelune GJ, Fisk JD, Langdon DW, Caruso L, Foley F, LaRocca NG, Vowels L, Weinstein A, DeLuca J, Rao SM, Munschauer F. Minimal neuropsychological assessment of MS patients: a consensus approach. *Clin Neuropsychol*. 2002 Aug;16(3):381-97, 2002.
- 8) Rao SM, the Cognitive Function Study Group of the National Multiple Sclerosis Society. *A Manual for the Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests in Multiple Sclerosis*. Milwaukee, WI: Medical College of Wisconsin; 1990.
- 9) Langdon DW, Amato MP, Boringa J, Brochet B, Foley F, Fredrikson S, Hämäläinen P, Hartung HP, Krupp L, Penner IK, Reder AT, Benedict RH. Recommendations for a Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *Mult Scler*. 18(6):891-8, 2012.

この論文は、平成 25 年 4 月 20 日 (土) 第 19 回中・四国老年期認知症研究会で発表された内容です。