

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士 (医学)	氏名	都甲 めぐみ
学位授与の条件	学位規則第 4 条第①・2 項該当		
論文題目 Prospective Memory Deficits in Multiple Sclerosis: Voxel-based Morphometry and Double Inversion Recovery Analysis (多発性硬化症の展望記憶障害: 定量的 MRI による解析)			
論文審査担当者			
主 査	教授 栗井 和夫	印	
審査委員	教授 岡本 泰昌		
審査委員	准教授 飯田 幸治		
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>近年, 多発性硬化症の治療は疾患修飾薬の導入により目覚ましく発展しており, 特に発作頻度と運動機能障害は大きく抑制されている。一方, 残された課題として認知機能障害がクローズアップされている。多発性硬化症患者の認知機能障害はアルツハイマー病とは異なり, 記銘力障害は概して軽い, 展望記憶は早期から障害される。展望記憶とは, 未来に実行すべきことを覚えておき, 適切なタイミングで思い出し実践する記憶であり, 安定した就労・就学など社会生活を送る上で不可欠である。また, 多発性硬化症は従来, 脳の白質に局限した疾患と考えられてきたが, 灰白質プラーク (脱髄) が double inversion recovery (DIR: MRI の撮像法の一つ) など MRI 技術の発達により可視化され, 経時的に灰白質萎縮をきたすことが明らかとなり, これら灰白質の変化が多発性硬化症患者の認知機能障害と大きくかかわることが分かってきた。しかしながら, 多発性硬化症患者において展望記憶が脳のどの部位と関連しているか, また灰白質プラークが灰白質の萎縮と関連するかどうかはまだ明らかでなく, これを解明することは臨床上有用と考える。そこで本研究は, 展望記憶障害と関連する灰白質萎縮領域を明らかにし, 灰白質萎縮部位と灰白質プラークの関連を検討することを目的とした。</p> <p>広島大学病院脳神経内科外来通院中の 21 例の多発性硬化症患者 (男性 4 例, 女性 17 例, 平均年齢 42 歳) と年齢, 性をマッチさせた 10 例の健常コントロール (男性 2 例, 女性 8 例, 平均年齢 42 歳) を対象とし, 神経心理学的検査と頭部 MRI を施行した。展望記憶はリバーミード行動記憶検査 (Rivermead Behavioural Memory Test: RBMT) のうち, 関連する 4 項目を用いて評価した。多発性硬化症患者に対しては, RBMT の他, The Mini-Mental State Examination (MMSE) と Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests (BRB-N: 多発性硬化症の高次脳機能検査) も施行した。3 テスラ MRI で撮像した 3D-T1 強調画像を用いて, 統計画像ソフト (statistical parametric mapping version 12: SPM12) にて展望記憶障害と関連する萎縮部位の voxel-based morphometry (VBM) 解析を行い, 灰白質・白質・頭蓋内容積なども算出した。また, DIR 画像を用いて, 萎縮部位のプラークの有無を視覚的に検討した。</p> <p>多発性硬化症患者において, MMSE の中央値は 30 点 (30 点満点) であり, RBMT 総点数はカットオフ以上の症例が 90.5% であった。一方, 多発性硬化症患者の展望記憶の点数は統計学的に有意な低下を示していた ($p=0.0064$)。多発性硬化症患者の灰白質容積は健常コントロールと比較し低下している傾向が見られた。灰白質容積は罹病期間と負の相関を示した ($\rho=-0.59, p=0.005$) が, 再発回数や the expanded disability status scale (EDSS: 多発性硬化症の総合障害度を表す) とは関連がなかった。一方で白質容積は再発回数 ($\rho=-0.59, p=0.005$) と EDSS ($\rho=-0.54, p=0.011$) と負の相関を認めた。VBM 解析では, 多発性硬化症患者と健常コントロールでの群間比較では有意な萎縮部位は検出されなかったが, 展望記憶点数と左下前頭回 ($p=0.003$), 左海馬 ($p=0.006$), 右海馬傍回 ($p=0.025$) の萎縮について相関を</p>			

認めた。左下前頭回と右海馬傍回には灰白質プラークは認めず、1 症例(4.8%)のみで左海馬に灰白質プラークを認めた。

多発性硬化症における展望記憶障害に関する脳画像研究はほとんどなく、拡散テンソル画像を用いた研究では左鉤状束の拡散低下と展望記憶障害が関連していると報告されているのみで、灰白質萎縮との関連を検討したものはない。一方、他疾患における過去の報告では、下前頭回眼窩部は展望記憶の回想に関わる重要な部位であり、その他眼窩前頭皮質や左海馬傍回、海馬の萎縮も展望記憶障害が関連しているとされている。今回、展望記憶障害のある多発性硬化症患者で左下前頭回、左海馬、右海馬傍回での灰白質萎縮が見られたことは、過去の報告とも矛盾しない結果であった。今回の結果では灰白質容積が罹病期間と関連していたが、再発回数や EDSS とは関連がなかった。一方で白質容積は EDSS と相関しており、灰白質萎縮が白質萎縮とは異なる機序であることを反映している可能性がある。灰白質容積は多発性硬化症患者において低下傾向を示していたが、DIR において萎縮部位にプラークはほとんど検出できなかった。この理由としては、DIR による検出感度が十分でないという技術的な問題の可能性や、灰白質病変と局所的な灰白質萎縮が異なる機序で起きている可能性を考えた。

以上の結果から、左下前頭回、左海馬、右海馬傍回は多発性硬化症患者の展望記憶と関連していたが、これらの灰白質萎縮部位は灰白質プラークと関連は認めないことが明らかとなった。多発性硬化症の診療において、DIR でのプラークの位置にとらわれるのではなく、展望記憶障害と灰白質萎縮はそれぞれ神経心理学的検査や VBM 解析により検出すべきであることを示した、臨床的意義の大きい研究である。よって審査委員会委員全員は、本論文が申請者に博士（医学）の学位を授与するのに十分な価値があるものと認めた。