

## &lt;Late Breaking Symposium—3&gt;

## 新たな若年性認知症：神経軸索ジストロフィーを伴う遺伝性白質脳症 (HDLS)

## 若年性認知症の鑑別診断における HDLS の位置づけ

玉岡 晃<sup>1)</sup> 望月 昭英<sup>2)</sup> 石井亜紀子<sup>1)</sup>  
 山口 哲人<sup>1)</sup> 赤松 恵<sup>1)</sup> 詫間 浩<sup>1)</sup>

(臨床神経 2012;52:1390-1392)

Key words : 神経軸索スフェロイドをともなう遺伝性白質脳症, 若年性認知症

## はじめに

若年性認知症とは、一般には65歳未満で発症する認知症を意味しており、働き盛りに発症するために、就労に関する問題をはじめ、様々な社会的、家族的問題をひきおこす。すなわち、若年性認知症に罹患したばあい、本人や家族の経済的損失や心理的衝撃は甚大なものである。したがって、若年性認知症においては早期発見とともに、早期からの適切な対応がより重要となってくる。本稿では、本邦における若年性認知症の実態調査を紹介するとともに、若年性認知症最大の原因である血管性認知症との鑑別に関連して、神経軸索スフェロイドをともなう遺伝性白質脳症 (hereditary diffuse leukoencephalopathy with neuroaxonal spheroids : HDLS) について概説する。

## 本邦における若年性認知症

本邦における若年性認知症の調査で最初のものは、鳥取県下の病院や診療所における40～64歳の認知症を検討したものである<sup>1)</sup>。これによると、若年性認知症の有病率は81.4/100,000であり、血管性認知症が約半数を占め、アルツハイマー病(14.0%)、中毒(11.5%)、外傷(10.8%)と続いていた。年代別、性別での血管性認知症の有病率の検討では、40歳代が0.50歳代が47.9(男性66.0, 女性31.5), 60歳代が113.2(男性184.5, 女性51.5)であった。ものわすれ外来における512名の連続患者の検討では、464名が認知症であり、65歳以上が430名(老年期認知症)で65歳未満が34名(若年性認知症)であり、若年性認知症の病因別分類では、アルツハイマー病(38.2%)、血管性認知症(23.5%)、前頭側頭葉変性症(14.7%)、脳血管障害をともなうアルツハイマー病(5.9%)、レビー小体型認知症(2.9%)、その他(17.6%)の順であった<sup>2)</sup>。老年期認知症に対して、血管性認知症と前頭側頭葉変性症が若年性認知症でめだつ傾向がみられた。ものわすれ外来における668名の連続患者のうちで若年性認知症をしらべたものでは、185名が若年性認知症であり、認知症全体の28%で

あった<sup>3)</sup>。若年性認知症では老年期のものに比して、アルツハイマー病とレビー小体型認知症は少なく、前頭側頭葉変性症が多い傾向にあった。

本邦における若年性認知症の疫学調査の中で最大規模のものは、Ikejimaら<sup>4)</sup>による茨城県(人口2,966,000人)における有病率および病院に関する研究である。彼女らは、茨城県下の2,475施設に郵送法による調査をおこない、617名の若年性認知症患者を抽出した。これによると、若年性認知症の有病率は42.3/100,000であり、病因別内訳では血管性認知症(42.5%)、アルツハイマー病(25.6%)、頭部外傷(7.1%)、レビー小体型認知症/認知症をともなうパーキンソン病(6.2%)、前頭側頭葉変性症(2.6%)、その他(16.0%)であり、血管性認知症が最大の原因であった。血管性認知症の原因別分類では、脳出血(37.5%)、大皮質梗塞(34.1%)、くも膜下出血(20.1%)、多発ラクナ梗塞(2.3%)、脳出血+大皮質梗塞(2.0%)、モヤモヤ病やCADASIL(2.0%)、その他(2.7%)であった。50歳代以降の女性の若年性認知症の病因の第一はアルツハイマー病となっており、男性における血管性認知症は女性における2倍の有病率であった。したがって、若年性認知症の病因の第一が血管性認知症であったことに関しては、若年期のとくに男性における脳出血やくも膜下出血の有病率の高さに起因するものと考えられた。

## HDLS の臨床的特徴

HDLSは中枢神経の白質病変をきたす常染色体性優性遺伝を示す疾患であるが、その病像は様々であり、多彩な人格変化、行動異常、認知機能障害、うつ、パーキンソニズム、痙攣などがふくまれる。発症は30歳代～40歳代であり、症状は進行性であり、認知症を呈して6年以内に死亡することが多い。MRIでは、大脳白質の斑状の病変がみられ、初期は非対称であるが、進行とともに融合し、対照的になる。白質病変は前頭葉、頭頂葉優位で、しだいに皮質の萎縮もみとめられるようになる。臨床徴候、MRI所見ともに非特異的であるため、従来HDLSの確定診断には、病理学的に脱髄、軸索変性、スフェ

<sup>1)</sup>筑波大学医学医療系神経内科学〔〒305-8575 茨城県つくば市天王台1-1-1〕<sup>2)</sup>同 長寿医学

(受付日:2012年5月25日)

ロイド, グリオシス, 泡沫化マクロファージの存在を示すことに依存していた. 2011 年末, HDLS 発症者の属する 14 家系の遺伝子解析により, 第 5 染色体長腕状に存在するコロニー刺激因子 1 受容体 (colony stimulating factor 1 receptor : CSF1R) 遺伝子のチロシンキナーゼ領域に影響を与える変異が原因であることがみいだされ<sup>5)</sup>, 今後は CSF1R の遺伝子解析による診断が期待できるようになった.

平均発症年齢は  $47.2 \pm 14.5$  歳 (18~78 歳), 平均罹患年数は  $6.0 \pm 3.1$  年 (2~11 年), 平均死亡年齢は  $57.2 \pm 13.1$  歳 (40~84 歳) と報告されている<sup>5)</sup>が, 発症や死亡年齢が同一家系内で 25 年以上も異なる例も存在する. また, 家系内, 家系間の臨床徴候の発現も多彩であり, 均一性に乏しい. 上述のように, 臨床徴候, MRI 所見ともに疾患特異性がないため, 従来臨床的には多種多様な診断が下されており, 前頭側頭型認知症, 大脳基底核変性症, アルツハイマー病, 多発性硬化症, CADASIL, パーキンソン病, 白質変化をともなう脳梗塞などの臨床診断のもとに経過観察されていた症例が多い.

### HDLS の若年性認知症における意義

HDLS はその発症年齢や臨床徴候から, 若年性認知症の範疇に属するばあいが多い. とくに, 臨床的に CADASIL や白質病変をともなう脳梗塞やアルツハイマー病, 多発性硬化症, 前頭側頭型認知症の臨床診断で, 家系内に脳梗塞や類症がみられるばあいは, HDLS も疑って, 遺伝子診断を試みる価値がある. HDLS は従来まれな疾患であると考えられていたが, 予想以上に有病率が高い可能性もあり, 今後若年性認知症を呈する患者で白質変化をともなうものに対して, CSF1R 遺伝子の解析を積極的に試みていく必要がある.

### おわりに

CSF1R は脳内で主にミクログリアに存在しており, ミクログリアが機能する上で重要な受容体である. HDLS における CSF1R の変異はキナーゼ領域に存在しており, CSF1R の変異がミクログリアの増殖・分化能などの活性を阻害している可能性が示唆される. CSF1R の変異がミクログリアの機能不全を介して, 如何にして HDLS の病理変化を招くかを解明することは, 脱髄性疾患一般の病態を理解する上でも重要な課題である.

※本論文に関連し, 開示すべき COI 状態にある企業, 組織, 団体はいずれも有りません.

### 文 献

- 1) 大城 等, 黒沢洋一, 岩井伸夫ら. 鳥取県における初老期の痴呆の有病率. 日本公衛誌 1994;41:424-427.
- 2) Yokota O, Sasaki K, Fujisawa Y, et al. Frequency of early and late-onset dementias in a Japanese memory disorders clinic. *Eur J Neurol* 2005;12:782-790.
- 3) Shinagawa S, Ikeda M, Toyota Y, et al. Frequency and clinical characteristics of early-onset dementia in consecutive patients in a memory clinic. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007;24:42-47.
- 4) Ikejima C, Yasuno F, Mizukami K, et al. Prevalence and causes of early-onset dementia in Japan. A population-based study. *Stroke* 2009;40:2709-2714.
- 5) Rademakers R, Baker M, Nicholson AM, et al. Mutations in the colony stimulating factor 1 receptor (CSF1R) gene cause hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids. *Nature Genetics* 2012;44:200-205.

**Abstract****Hereditary diffuse leukoencephalopathy with neuroaxonal spheroids (HDLS) in early-onset dementia**

Akira Tamaoka, M.D.<sup>1)</sup>, Akihide Mochizuki, M.D.<sup>2)</sup>, Akiko Ishii, M.D.<sup>1)</sup>,

Tetsuto Yamaguchi, M.D.<sup>1)</sup>, Megumi Akamatsu, M.D.<sup>1)</sup> and Hiroshi Takuma, M.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Neurology, Division of Clinical Medicine, Faculty of Medicine, University of Tsukuba

<sup>2)</sup>Department of Longevity, Division of Clinical Medicine, Faculty of Medicine, University of Tsukuba

By reviewing and collating data in a 2-step postal survey sent to all of the institutions for individuals with dementia in Ibaraki prefecture requesting information on early-onset dementia (EOD) cases, 617 subjects with EOD were identified. The estimated prevalence of EOD in the target population was 42.3 per 100,000. Of the illness causing EOD, vascular dementia was the most frequent followed by Alzheimer's disease, head trauma, dementia with Lewy body/Parkinson's disease with dementia, frontotemporal lobar degeneration, and other causes. On the other hand, hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids (HDLS) is an autosomal-dominant central nervous system white matter disease with variable phenotypes. The onset of symptoms is usually in the fourth or fifth decade, progressing to dementia with death within 6 years. Recently, several mutations of the colony stimulating factor 1 receptor encoded by *CSF1R* segregating HDLS were identified. Since clinical presentations varied substantially within and across families with HDLS, *CSF1R* mutation carriers may be present in clinical series of Alzheimer's disease, frontotemporal lobar degeneration, corticobasal syndrome, multiple sclerosis, CADASIL, Parkinson's disease and ischemic stroke with additional white matter changes, all causing EOD. In the differential diagnosis of EOD, we should always consider HDLS and if necessary perform *CSF1R* gene analysis.

(Clin Neurol 2012;52:1390-1392)

**Key words:** hereditary diffuse leukoencephalopathy with neuroaxonal spheroids (HDLS), early-onset dementia

---