

<公募 Symposium 01-3 > 日本人に好発する遺伝性白質脳症の診断と今後の展望

## びまん性軸索スフェロイドをともなう遺伝性白質脳症 (HDLS) と 一次進行型多発性硬化症 (PPMS) の鑑別点

齋藤 万有<sup>1)</sup>

**要旨:** Hereditary diffuse leukoencephalopathy with axonal spheroids (HDLS) は病理学的に大脳に多数の軸索腫大 (spheroid) の出現を特徴とする常染色体優性遺伝性白質脳症である。近年、本疾患の原因として colony stimulating factor 1 受容体 (CSF-1R) の遺伝子変異が同定され、ミクログリアの機能異常が本症の病態として明らかにされつつある。本疾患は一次進行型多発性硬化症 (Primary progressive multiple sclerosis; PPMS) と鑑別を要すばあいがあり、本稿では両者の鑑別点について述べる。

(臨床神経 2014;54:1162-1164)

Key words: 遺伝性白質脳症, 軸索腫大, 一次進行型多発性硬化症, MRI, ミクログリア

### はじめに

びまん性軸索スフェロイドをともなう遺伝性白質脳症 (Hereditary diffuse leukoencephalopathy with axonal spheroids; HDLS) は病理学的に大脳に多数の軸索腫大 (spheroid) の出現を特徴とする常染色体優性遺伝性白質脳症である。近年、本疾患の原因が colony stimulating factor 1 受容体 (CSF-1R) の遺伝子変異であることが明らかにされ、生前の確定診断が可能となった<sup>1)</sup>。

本疾患は典型例では病初期に精神症状や若年性認知症を呈するが、運動症状が主体であるばあい、一次進行型多発性硬化症 (Primary progressive multiple sclerosis; PPMS) と鑑別を要することがある。本稿では自験例の解析結果をもとに HDLS と PPMS の鑑別点について述べる。

### 一次ミクログリア病としての疾患概念

1984年にAxelssonらによってスウェーデンから大家系の報告がなされ、これまで日本、米国、ヨーロッパを中心に多くの類似症例が報告されている<sup>2)</sup>。本疾患はHDLSの他に、diffuse leukoencephalopathy with axonal spheroids (DLS), leukoencephalopathy with neuroaxonal spheroids (LENAS), adult-onset leukoencephalopathy with neuroaxonal spheroids and pigmented glia (ALSP) など様々に呼称されてきた<sup>3)</sup>。

CSF-1Rは単球の分化発達に重要な役割をはたしており、中枢神経系ではミクログリアに強く発現している。さらにCSF1-Rはミクログリアの機能異常による若年性認知症、病的骨折等の特徴とするNasu-Hakola病(NHD)の病因遺伝子であるDAP12とシグナル伝達系の下流域で互に関連し<sup>4)</sup>、

HDLSとNHDとの臨床上の共通点も多いことから両者を“Primary Microgliopathy”と捉える考え方もある<sup>1)</sup>。ミクログリアは中枢神経系における髄鞘形成維持や過剰な炎症抑制に寄与しているとされ、その機能異常がHDLSやNHDの発症に大きく関与していると推察される。病理学的には大脳広範囲にわたるgliosis、軸索腫大(spheroid)やpigmented macrophageなどの出現を特徴とする。髄鞘の広範な脱落をみとめる症例もあるが、軸索の一次変性が主体との考え方が一般的である。

### 一次進行型多発性硬化症との鑑別

HDLSの好発年齢は40歳前後で、罹病期間は6~10年前後とされる<sup>5)</sup>。優性遺伝形式をとるが孤発例も相当数存在し、注意を要する。病初期には精神症状や認知症状を呈し、進行すると歩行障害や錐体路徴候、姿勢反射障害などを呈してくる。しかし、多彩な臨床像をとるため、運動症状を主体とするばあいはMSとの鑑別を要することがある<sup>6)7)</sup>。検査所見は特異性に乏しく、PPMSの他にもCADASIL, CARASIL, 異染性白質ジストロフィー, Krabbe病など進行性の白質脳症が広く鑑別の対象となる。MRIの白質病変は病初期には非対称性の散在性の分布を示し、慢性虚血性病変との鑑別が難しいが、進行とともに左右対称性、融合性病変となり萎縮が顕著となる。多くは前頭葉優位の分布を示し、脳梁病変<sup>8)</sup>や拡散制限を示す症例も多く報告されている。

筆者らは病初期に運動症状が主体であったHDLS 2例(女性2例, 平均発症年齢25.0歳, EDSS 7.00)を経験しており、今回、CSF-1R遺伝子変異陰性を確認したPPMS 16例(男性6例, 女性10例, 平均発症年齢33.7歳, EDSS 6.03)と画像

<sup>1)</sup>九州大学大学院医学研究院神経内科学〔〒812-8582 福岡市東区馬出3-1-1〕

(受付日: 2014年5月21日)

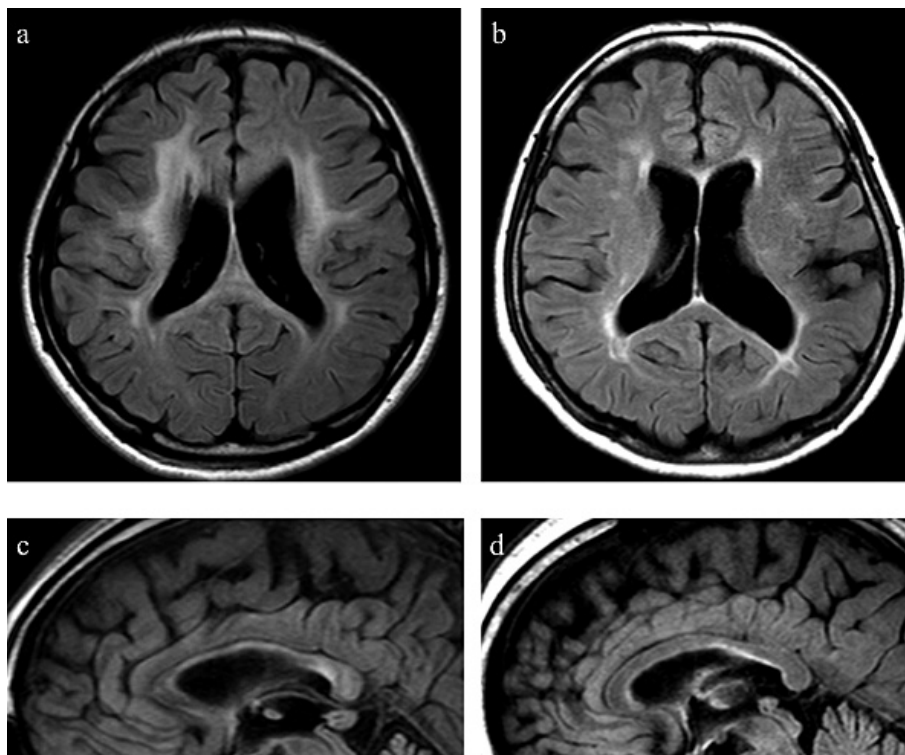


Fig. 1 MRI findings of HDLS and PPMS.

MRI fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) images of HDLS and PPMS. Axial image of HDLS (a) and PPMS (b). White matter lesion of HDLS is more evident in deep white matter lesion than in the periventricular lesion (a), whereas the periventricular lesion is more obvious in PPMS (b). Sagittal corpus callosum images of HDLS (c) and PPMS (d). Corpus callosum atrophy is more severe in HDLS (c) than PPMS (d).

所見の比較をおこなった。方法は前頭葉、頭頂葉、側頭葉、後頭葉、小脳、脳梁などの部位毎に白質スコア（脳室周囲、中心白質、皮質下、U-fiber）、萎縮スコアをつけ、それぞれ加算法<sup>9)</sup>をもちいて点数化した。

結果は、臨床像の比較では錐体路徴候 (HDLS 100% vs. PPMS 92.8%) や構音障害 (HDLS 100% vs. PPMS 42.8%)、認知機能障害 (HDLS 50% vs. PPMS 62.5%) は両者で多くみとめられたが、小脳失調 (HDLS 0% vs. PPMS 57.1%) や視神経炎 (HDLS 0% vs. PPMS 14.2%) は HDLS にはみとめられなかった。画像上の比較では白質スコアは前頭葉、頭頂葉では HDLS でより高値 (前頭葉: HDLS 4.50 vs. PPMS 3.32, 頭頂葉: HDLS 4.00 vs. PPMS 2.96) で、側頭葉、後頭葉では PPMS で高値であった (側頭葉: HDLS 2.25 vs. PPMS 2.71, 後頭葉: HDLS 1.50 vs. PPMS 1.96)。さらに詳細に分けると、PPMS では中心白質よりも脳室周囲優位の分布を示した (頭頂葉: 脳室周囲 1.68 vs. 中心白質 0.68) が、HDLS では逆に中心白質部優位の傾向を示した (頭頂葉: 脳室周囲 1.00 vs. 中心白質 2.00) (Fig. 1a, b)。一方、脳梁萎縮は体部でめだち、HDLS で顕著であった (Fig. 1c, d)。拡散制限は HDLS では 1 例みとめたが、PPMS では全例でみとめなかった (HDLS 50% vs. PPMS 0%)。頸髄病変は HDLS ではみとめられなかった (HDLS 0% vs. PPMS 73.3%)。

Table 1 MRI characteristics of HDLS and PPMS.

MRI 所見	PPMS	HDLS
脳室周囲病変	散在性, 高度	びまん性, 軽度~中等度
深部白質病変	中等度	高度
U fiber	障害	温存
脳梁萎縮	軽度	高度
小脳病変	多い	まれ
脳幹病変	多い	少ない
脊髄病変	多い	なし
拡散制限	まれ	比較的多い?

一方、HDLS では頭部 CT では微細な石灰化がみとめられるばあいがあり、鑑別に有用な可能性がある<sup>10)</sup>。

以上の結果から小脳症状や視神経炎、脊髄病変（とくに頸髄）の存在は PPMS をより示唆する所見といえる。一方、MRI 所見では、①拡散制限、②顕著な脳梁萎縮、③脳室周囲よりも深部白質の白質病変が優位であるばあいは、HDLS を示唆する所見と考えられる (Table 1)。MRI では頭部 FLAIR 矢状断と頸髄 MRI の撮影が両者の鑑別に有用である。

## 終わりに

ミクログリアの機能異常が病態の主因と考えられる HDLS や NHD は “primary microgliopathy” という新たな疾患概念として特筆される。これらは未だ不明な点の多い脳内ミクログリアの機能解明やグリア細胞を標的とする創薬開発にも今後寄与する可能性があり、症例の蓄積が望まれる。

謝辞：今回の報告に際し、CSF1-R 遺伝子解析をおこなっていただいた信州大学神経難病学講座吉田邦広先生、同神経内科池田修一先生にこの場を借りて深謝申し上げます。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

## 文 献

- 1) Rademakers R, Baker M, Nicholson AM, et al. Mutations in colony stimulating factor 1 (CSF1R) gene cause hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids. *Nat Genet* 2012; 44:200-205.
- 2) Axelsson R, Røyttä M, Sourander P, et al. Hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1984;314:1-65.
- 3) Kleinfeld K, Mobley B, Hedera A, et al. Adult-onset leukoencephalopathy with neuroaxonal spheroids and pigmented glia: report of five cases and a new mutation. *J Neurol* 2013;260: 558-571.
- 4) McVicar DW, Trinchieri G. CSF-1R, DAP12 and  $\beta$ -catenin: a menage a trois. *Nat Immunol* 2009;10:681-683.
- 5) Wong JC, Chow TW, Hazrati LN. Adult-onset leukoencephalopathy with axonal spheroids and pigmented glia can present as frontotemporal dementia syndrome. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2011;32:150-158.
- 6) Keegan BM, Giannini C, Parisi JE, et al. Sporadic adult-onset leukoencephalopathy with neuroaxonal spheroids mimicking cerebral MS. *Neurology* 2008;70:1128-1133.
- 7) Saitoh BY, Yamasaki R, Hayashi S, et al. A case of hereditary diffuse leukoencephalopathy with axonal spheroids caused by a de novo mutation in CSF1R masquerading as primary progressive multiple sclerosis. *Multiple Scler* 2013;32:1367-1370.
- 8) Kinoshita M, Kondo Y, Yoshida K, et al. Corpus Callosum Atrophy in Patients with Hereditary Diffuse Leukoencephalopathy with Neuroaxonal Spheroids: an MRI-based study. *Intern Med* 2014;53:21-27.
- 9) Sundal C, Van Gerpen JA, Nicholson AM, et al. MRI characteristics and scoring in HDLS due to CSF1R gene mutations. *Neurology* 2012;79:566-574.
- 10) Konno T, Tada M, Tada M, et al. Haploinsufficiency of CSF-1R and clinicopathologic characterization in patients with HDLS. *Neurology* 2014;82:139-148.

## Abstract

### MRI comparison between hereditary diffuse leukoencephalopathy with axonal spheroids (HDLS) and primary progressive multiple sclerosis (PPMS)

Ban-yu Saitoh, M.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

Hereditary diffuse leukoencephalopathy with axonal spheroids (HDLS) is an autosomal dominant inherited leukoencephalopathy characterized by numerous cerebral neuroaxonal spheroids. To date, detection of colony stimulating factor 1 receptor (CSF-1R) gene mutation in HDLS gave us hint to think its pathophysiology as a microglial dysfunction, so called “primary microgliopathy”. Clinical features of HDLS are variable. Typically, psychiatric symptoms and cognitive decline are initial features of HDLS. However, in some cases, when motor symptoms precede cognitive decline, HDLS may mimic primary progressive multiple sclerosis (PPMS). Herein we tried to clarify MRI features of HDLS (2 women, age 22-28 years, average 25.0 years, EDSS 7.00) in comparison with PPMS (6 men and 10 women, age 29-64 years, average 33.7 years, EDSS 6.03). In consequence, our MRI findings suggesting HDLS rather than PPMS are as follows: restricted diffusivity, severe corpus callosum atrophy, and preferential involvement of deep white matter lesion compared with periventricular white matter. In contrast, characteristic features suggesting PPMS are as follows: prevailing periventricular white matter lesion, cerebellar lesions, optic neuritis, and cervical spinal cord lesion. Sagittal fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) images of brain and cervical cord are highly useful to discriminate these two diseases.

(*Clin Neurol* 2014;54:1162-1164)

**Key words:** hereditary leukoencephalopathy, axonal spheroids, primary progressive multiple sclerosis, MRI, microglia