

神経軸索スフェロイド形成を伴う 遺伝性びまん性白質脳症について

柚木太淳*, 山下 徹

岡山大学病院 脳神経内科

キーワード：神経軸索スフェロイド形成を伴う遺伝性びまん性白質脳症，若年性認知症，
大脳白質病変

Hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids

Taijun Yunoki*, Toru Yamashita

Department of Neurology, Okayama University Hospital

疾患について

神経軸索スフェロイド形成を伴う遺伝性びまん性白質脳症 (hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids: HDLS) とは大脳白質病変を特徴とする神経変性疾患である。常染色体顕性遺伝の疾患ではあるが孤発例も多く報告されている。原因遺伝子が判明するまでは病理学的に診断するしか診断の手段がなかったため患者数や疾患の特徴が不明瞭であった。HDLSの原因として colony stimulating factor-1 receptor (CSF-1R) 遺伝子の変異が2012年に同定された¹⁾ため遺伝子検査が可能となった疾患である。遺伝子検査が可能となったことで診断が以前より容易となり、従来考えられていた以上に症状が多彩であり、多くのHDLSの患者がいることが判明した。また日本人に比較的多い可能性が指摘されている²⁾が、実際の患者数は不明である。

原因

CSF-1R 遺伝子の変異が原因である。変異の報告はチロシンキナーゼ領域に報告されている¹⁾。変異の形式は様々であり、HDLSの原因は異常な蛋白の産生ではなく、CSF-1R 蛋白の産生量の不足によるものと考えられている。そのため対立遺伝子が正常であっても発症する常染色体顕性遺伝となる。CSF-1R はミクログリアに強く発現している³⁾ことから、CSF-1R の変異

がミクログリア機能障害を起こすことで発症するのではないかとされているが詳細な機序はいまだ不明である。常染色体顕性遺伝であるが、de novo 変異の報告も多く明らかな家族例を有しないことも多い。そのため家族歴がなくても症状から疑わしければ遺伝子検査を検討すべきである。

症 状

発症年齢は平均45歳であり、40歳から50歳台の発症が多い。発症するまでは通常の生活を行っていることが多く、認知機能障害での発症が最も多いが、うつや性格変化等の精神症状や歩行障害、失語など様々な症状が報告されている。精神症状で発症し、長期間たつてから認知機能低下や錐体路症状が出現するような非典型的な経過を呈する症例も報告されている⁴⁾。パーキンソニズムや錐体路症状、前頭葉機能障害などにより、高頻度で歩行障害をきたす。またけいれん発作も約半数で認められる。症状は非常に多彩であることから、若年性認知症、精神疾患、てんかんと診断されている患者さんの中にはHDLSの患者さんがいる可能性があると考えられる。進行性疾患であり、予後は非常に不良である。発症から5年以内にねたきり状態となることが多く、発症から死亡までは平均6年(2~29年)である⁵⁾。症状が多彩で、特異的なバイオマーカーが存在しないため症状や血液検査からの診断は困難である。遺伝性疾患であるが、前述の通り de novo が多いことに加え家族内でも表現型が異なることもあり家族歴がはっきりしないことも診断を難しくしている。現在難病指定に用いられている診断基準では60歳以下発症に加え、①進行性認知機能障害、性格変化、行動異

2022年12月6日受理

*〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1

電話：086-235-7365 Fax：086-235-7368

E-mail：yunoki-10@t.okadai.jp

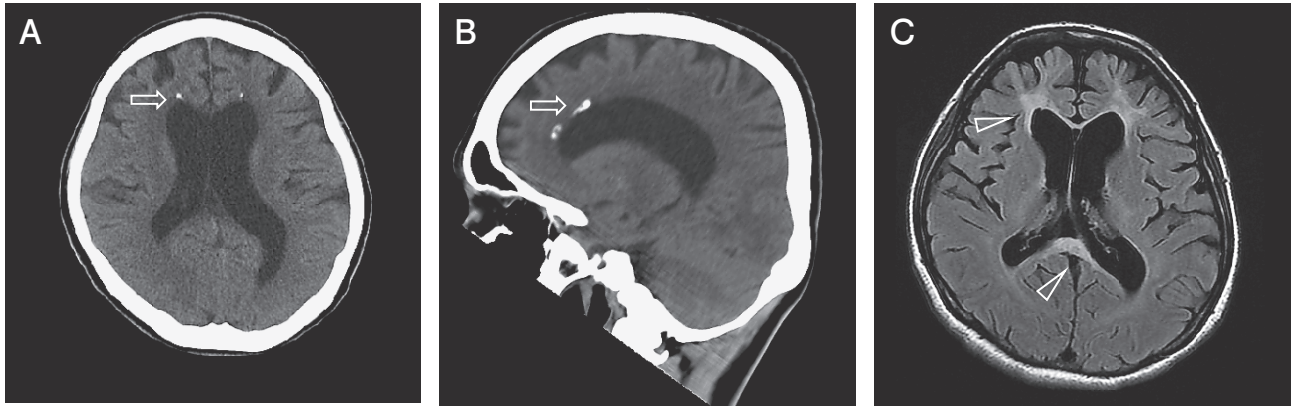


図1 40歳代男性 HDLS

A, B：頭部単純CTにて側脳室前角周囲にHDLSに特徴的な石灰化を認める（矢印）。C：MRI（FLAIR）にて側脳室前角周囲と脳梁に高信号を認める。また側脳室も開大している（三角）。

常，②錐体路徴候，③パーキンソン症状，④けいれん発作のうち2つを有していることとなっており，そのような特徴を持った患者さんではHDLSを疑うべきである。

画像所見

前頭葉，側頭葉優位の脳室周囲の白質病変，側脳室の拡大，脳梁の菲薄化，内包や大脳脚の異常信号，皮質萎縮等が特徴とされている。脳梁の変化の検出にはFLAIR矢状断撮影が有用である。またthin slice CTにて側脳室前角周囲の白質や頭頂葉皮質下白質の微小石灰化が特徴的で疾患特異性が高い（図1）。CTでの石灰化は75%の症例で見られるとされている⁶⁾。発症早期には同じく指定難病である多発性硬化症に似た画像を呈することがあり鑑別が非常に重要である⁷⁾。多発性硬化症は若年女性に発症し，MRIにて白質病変が脳梁病変を呈する点が非常に似通っている。その際もCTでの石灰化はやはりHDLSに特徴的であり有用である。

治療

現時点では有効な治療法はなく，対症療法とリハビリテーションがおこなわれる。指定難病125に指定されている。また障害者総合支援法の対象疾患となっているため，条件を満たしていれば障害福祉サービスなどが使用可能である。

文 献

- 1) Rademakers R, Baker M, Nicholson AM, Rutherford NJ, Finch N, et al.: Mutations in the colony stimulating factor 1 receptor (CSF1R) gene cause hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids. *Nat Genet* (2011) 44, 200-205.
- 2) 池内 健: 遺伝性白質脳症と hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids (HDLS) の分子病態. *臨神経* (2012) 52, 1386-1389.
- 3) Pixley FJ, Stanley ER: CSF-1 regulation of the wandering macrophage: complexity in action. *Trends Cell Biol* (2004) 14, 628-638.
- 4) 横手 顕, 合馬慎二, 高橋和範, 原文彦, 吉田邦広, 他: 軽度のコミュニケーション障害で発症し長期経過を呈した神経軸索スフェロイド形成を伴う遺伝性びまん性白質脳症の1例. *臨神経* (2020) 60, 420-424.
- 5) 今野卓哉, 他田正義, 他田真理, 西澤正豊, 池内 健: 軸索スフェロイド形成を伴う遺伝性びまん性白質脳症 (HDLS) と CSF-1R 遺伝子変異. *Brain Nerve* (2014) 66, 581-590.
- 6) Goda-Camille M, Monika V, Michael P, Zbigniew K W, Oluf A, et al.: Neuroimaging phenotypes of CSF1R-related leukoencephalopathy: Systematic review, meta-analysis, and imaging recommendations. *J intern med* (2022) 291, 269-282.
- 7) 吉田邦弘: 遺伝性白質脳症 (HDLS) と多発性硬化症 (MS) の鑑別. *MS frontier* (2014) 11, 112-115.