

<Late Breaking Symposium—1>

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)

HDLS の疾患概念と国内報告例のレビュー

池田 修一

(臨床神経 2012;52:1383-1385)

Key words : 遺伝性白質脳症, 軸索腫大, 認知機能低下, 初老期認知症

I. はじめに

Leukodystrophy または leukoencephalopathy は大脳白質に病変の主座がある脳症の呼称である¹⁾。こうした疾患の成因には遺伝的要因が関与していることが多く、近年その原因遺伝子がつぎつぎと同定されている。神経軸索 spheroid をともなう遺伝性び慢性大脳白質脳症 (hereditary diffuse leukoencephalopathy with axonal spheroid : HDLS) は特徴的な病理組織像を呈する疾患であり、従来は剖検にてはじめて確定にいたった。しかしごく最近、本疾患の原因遺伝子が同定されて、臨床診断が可能となった。HDLS は初老期認知症と診断されている中にふくまれている疾患と推測され、本シンポジウムでは遺伝子診断で確定をえた自験例¹⁾を踏まえて疾患概念を概説する。

II. 疾患概念

Leukodystrophy の意味するところは代謝異常症であり、nonmetachromatic/orthochromatic leukodystrophy (OLD) は非炎症性の脱髄性脳症を示す²⁾。OLD の大部分は孤発例であるが、1936 年 Van Bogaert & Nyssen は成人発症の OLD 一家系を報告し、この中で色素性貪食細胞とグリア細胞 (pigmented macrophages & glial cells) の存在を特異な所見として記述したことから、POLD の疾患概念が生まれた。一方、成人発症で常染色体優性遺伝形式をとり、病理組織学的に多数の軸索腫大 (spheroid) を特徴とする大脳白質脳症の大家系が 1984 年にスウェーデンから HDLS として報告²⁾された。その後類似な家系がオランダ、米国、ポルトガル、イスラエル、オーストラリアなどから報告される中で POLD と HDLS の類似点・相違点が論議されている³⁾。従来、POLD として報告された患者の脳には多数の spheroid をみいだすことができ、同様に HDLS と診断された患者の脳にも pigmented macrophages & glial cells が高頻度に観察される。また進行期の患者脳では spheroid が消失する傾向があることも指摘されており、POLD と HDLS の両者間には脳病変の本質的な差がないとする見解が一般的である⁴⁾。本邦においても HDLS の報

告は過去に 10 家系^{5)~8)}ほどある。

III. 病理組織所見と発生機序

広汎な大脳白質の領域において髄鞘と軸索の消失、軸索腫大 (spheroid 形成)、グリオーシス、自家蛍光を発する脂肪顆粒を含有した貪食細胞の出現が特徴的所見である。電子顕微鏡的観察では腫大した軸索内には変形したニューロフィラメント、ミトコンドリアが充満している。本病変は前頭葉優位にみられるが、頭頂・側頭葉も種々な程度に障害を受ける。また変性所見は病初期には散在性に出現して、これらが癒合することでび慢性白質病変を形成すると考えられている。

軸索の一次的変性が原因と考えられているが、髄鞘の消失にともない軸索が二次的に変性するとの仮説も有力視されている。後者については白質のオリゴデンドログリア細胞の数がいちじるしく減少していることがその根拠となっている。昨年末、HDLS の原因として *colony stimulating factor 1 receptor (CSF1R)* 遺伝子の変異が報告⁹⁾された。本遺伝子はミクログリア細胞の機能に関係しているようであるが、詳細は不明である。

IV. 臨床診断

臨床症状の要約を Table 1 に示す。初発症状は不安、うつ状態、日常生活行動の異常などの非特異的なものであるが、しだいに認知機能の低下が顕在化となる。進行すると四肢の運動機能障害が前景に立ち、最終的には失外套症候群の状態に陥る。この時期には手掌おとがい反射、吸引反射などの前頭葉徴候がめだち、四肢は痙性で深部腱反射のいちじるしい亢進がみられる。また同時に難治性の痙攣が加わる。

診断の手掛かりは脳 MRI 所見であり、両側大脳白質に散在性またはび慢性的の病変がみられることが HDLS をうたがう契機となる。遺伝歴の有無は重要であるが、丹念に聴取しても家族性の発生を捉えられないことも多い。Fig. 1 は筆者が外来にて 5 年間進行性の非アルツハイマー型認知症として経過観察する中で、最終的に HDLS の診断にいたった患者の脳 MRI 画像である。ある時発端者の父親が死亡数年前から臥床

Table 1 HDLS の臨床像の要約.

遺伝形式：常染色体優性
発症年齢：39±15 歳 (8～78 歳)
罹病期間：9±10 年
男女比：0.81 : 1
初発症状：うつ症状, 不安, 行動異常, 記名力低下
神経症状：パーキンソン症状, 失行, 失調, 痙性四肢麻痺, けいれん, 除脳硬直

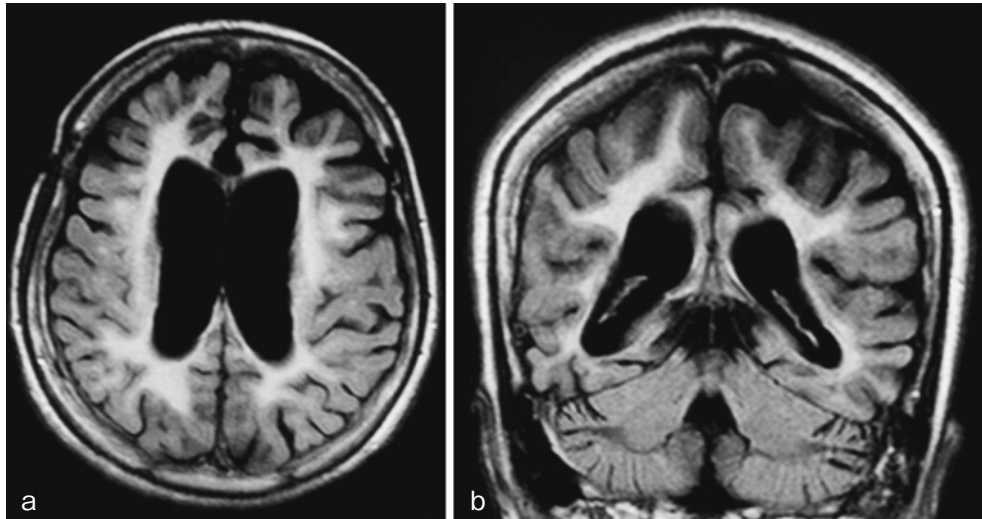


Fig. 1 MRI flair images of a case with HDLS a: coronal plane, b: frontal plane.
Extensive high signal intensity areas are seen in cerebral white matter.

状態であったことを聞き出し、その後詳細な家系図がえられ、脳生検と遺伝子検査にて確定診断された。

V. 今後の展望

Leukodystrophy または leukoencephalopathy と呼称される疾患概念の中には種々な異なる病態や疾患がふくまれている可能性が高い。HDLS の鑑別として Binswanger 型の脳血管障害, CADASIL, 前頭側頭葉型認知症 (FTLD), 慢性進行性の経過を辿る多発性硬化症などが挙げられるが、臨床症状と画像所見のみでこれらの疾患を区別することはできない。HDLS は従来、まれな疾患と考えられて来たが、今後、遺伝子診断の適応により予想以上に多くの患者がみいだされる可能性がある。

稿を終えるに当たり、自験例の入院時に担当医として熱心な文献検索をおこなった木下通亨君、神経病理学的ならびに分子遺伝学的検索をおこなって下さった本学神経難病学講座の小柳清光、吉田邦広の両教授に深謝いたします。

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

文 献

1) Kinoshita M, Yoshida K, Oyanagi K, et al. Hereditary diffuse leukoencephalopathy with axonal spheroids caused

by R782H mutation in CSF1R: case report. *J Neurol Sci* 2012;318:115-118.

- 2) Peiffer J. The pure leucodystrophic forms of orthochromatic leucodystrophies (simple type, pigment type). In: Vinken PJ, Bruyn GW, editors. *Handbook of Clinical Neurology* vol 10. Amsterdam: North Holland; 1970. p. 105-119.
- 3) Axelsson R, Roytta M, Soutander P, et al. Hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1984;314:1-65.
- 4) Wider C, Van Gerpen JA, DeArmond S, et al. Leukoencephalopathy with spheroids (HDLS) and pigmentary leukodystrophy. A single entity? *Neurology* 2009;72:1953-1959.
- 5) Okeda R, Matsuo T, Kawahara Y, et al. Adult pigmentary type (Peiffer) of sudanophilic leukodystrophy: pathological and morphometrical studies on two autopsy cases of sibs. *Acta Neuropathol* 1989;78:533-542.
- 6) Yazawa I, Nakano I, Yamada H, et al. Long tract degeneration in familial sudanophilic leukodystrophy with prominent spheroids. *J Neurol Sci* 1997;147:185-191.
- 7) Terada S, Ishizu H, Yokota O, et al. An autopsy case of hereditary diffuse leukodystrophy with spheroids, clinical

- cally suspected of Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol* 2004;108:538-545.
- 8) Itoh K, Shiga K, Shimizu K, et al. Autosomal dominant leukodystrophy with axonal spheroids and pigmented glia: clinical and neuropathological characteristics. *Acta Neuropathol* 2006;111:39-45.
- 9) Rademakers R, Baker M, Nicholson AM, et al. Mutations in the colony stimulating factor 1 receptor (CSF1R) gene cause hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids. *Nat Genet* 2012;44:200-207.

Abstract

Hereditary diffuse leukoencephalopathy with axonal spheroids (HDLS): its clinical concept and the review of the previously reported cases

Shu-ichi Ikeda, M.D.

Department of Medicine (Neurology and Rheumatology), Shinshu University School of Medicine

Leukoencephalopathy or leukodystrophy is characterized pathologically by extensive degenerative and/or demyelinating lesions in cerebral white matter and produces various clinical manifestations such as behavioral and/or mood changes, dementia, motor impairment and epilepsy. The hereditary form of this disease is rare, but recent advances in diagnostic techniques have made it possible to make a correct pre-mortem diagnosis for some diseases including CADASIL and CARASIL. Recently, another unique form of the disease, hereditary diffuse leukoencephalopathy with axonal spheroids (HDLS) has been noted. The clinical picture of HDLS is as follows: age of onset ranging from 8 to 78 years (average: 39 years), autosomal dominant inheritance, and dementia. The presence of numerous neuroaxonal spheroid in cerebral white matter is one of the pathologic hallmarks of HDLS. Another term "familial pigmentary orthochromatic leukodystrophy (POLD)" has been also used for the patients showing similar clinical pictures and pathologic findings of the patients. Both disorders are now regarded as a single disease entity. Rademakers et al have just reported that HDLS is caused by mutation in the colony stimulating factor 1 receptor gene (*CSF1R*) and HDLS should be included in the differential diagnosis of familial occurrence of pre-senile dementia.

(*Clin Neurol* 2012;52:1383-1385)

Key words: hereditary leukoencephalopathy, axonal spheroid, cognitive decline, pre-senile dementia
