

症例報告

頭部外傷後に発症した成人型 vanishing white matter disease が疑われる 20 歳男性例

古賀 俊輔* 関口 縁 金井 数明 武藤 真弓 桑原 聡

要旨：症例は生来健康な 20 歳男性である。軽微な頭部外傷を契機に意識障害と四肢筋緊張亢進が出現し、症状は遷延した。頭部 MRI では左右対称性の大脳白質病変をみとめ、内部に FLAIR 低信号域をともなう側脳室周囲白質の T₂/FLAIR 高信号病変という特徴的な所見をみとめた。脳脊髄液グリシン高値をみとめた。外傷を契機に症状が顕在化した白質脳症という特徴的な病歴、画像所見、脳脊髄液グリシン高値より vanishing white matter disease と診断された。vanishing white matter disease は近年になり確立された疾患概念であり、若年発症の白質脳症の鑑別診断として考慮されるべき疾患と思われる。

(臨床神経 2012;52:561-566)

Key words : 白質脳症, vanishing white matter disease, 頭部外傷

はじめに

vanishing white matter disease (VWMD) は、左右対称性の白質脳症を呈する比較的古くから知られた常染色体劣性遺伝性疾患である¹⁾²⁾。幼少期より慢性進行性に経過する錐体路症状および小脳性運動失調を特徴とするが、軽微な頭部外傷や発熱を契機に症状が一過性に増悪することが知られている³⁾⁴⁾。また、幼少期の発達に異常をみとめず成人期以降に発症する例も知られており⁵⁾、16 歳以降に発症した症例では幼少期に発症した症例に比し生命予後が良いとされている⁶⁾。今回、生来健康であったが頭部外傷を契機に症状が顕在化した VWMD の 20 歳男性例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：20 歳、男性

主訴：意識障害

既往歴：特記事項なし。

家族歴：弟に口唇裂（手術）、血族婚なし。

現病歴：某日午前 3 時頃、飲酒中に暴行を受け昏睡状態のところをトイレからもどってきた友人に発見され、午前 4 時頃に A 病院へ搬送された。外傷の詳細は不明であるが、顔面を殴打されたものの激しい外傷ではなかった。搬送後も Glasgow coma scale (GCS) : E2V1M4 の意識障害と除皮質硬直様の四肢筋緊張亢進が遷延したため、同日 15 時に B 病院神経内科へ転院となった。同日に撮影された頭部 CT では、出血、

浮腫、挫傷などの所見はみとめなかった。第 2 病日に撮像された頭部 MRI では両側白質に左右対称性の T₂ 高信号域や脳梁低形成、側脳室拡大をみとめ、基礎に慢性経過の白質脳症の存在がうたがわれたため、第 9 病日に当院神経内科へ転院となった。

入院時現症：身長 171cm、体重 60kg、血圧 98/73mmHg、脈拍 74/分、体温 37.2°C。一般身体所見では、左前額部に擦過傷、左肩に線状痕をみとめたが、そのほかに異常をみとめなかった。神経診察所見では、意識状態は GCS : E4V2M3 で指示動作不能であり、叫び声をあげ易刺激性が著明であった。脳神経系では瞳孔は両側 4mm で対光反射は迅速であり、明らかな眼振はみられなかったが、その他は協力がえられず評価不能であった。四肢筋緊張は著明に亢進しており、両側上肢は屈曲位、両側下肢は伸展位で固定していた。足間代は両側陽性であり、脊髄自動反射がみられた。四肢腱反射および下顎反射は亢進しており、Babinski 徴候は両側陽性であった。感覚系・小脳系については評価不能であった。自力で立位や座位を保持することができず、寝たきりの状態であり、日常動作は全介助を要する状態であった。

検査所見：血液検査では白血球 11,600/μL、血小板 415,000/μL、一般生化学では CPK 587IU/L、CRP 1.4mg/dL と軽度高値をみとめた。代謝系では乳酸 6.1mg/dL、ビルビン酸 0.52mg/dL、極長鎖脂肪酸 C24 : 0/C22.0 0.718、C25 : 0/C22.0 0.015、C26 : 0/C22.0 0.005 と正常であった。脳脊髄液検査では蛋白質 40mg/dL、細胞数 1.7/μL と正常であったが、後日提出した脳脊髄液アミノ酸分析では、グリシン 10.7 nmol/mL と高値をみとめた（基準：3~8nmol/mL）。第 11

*Corresponding author: 千葉大学大学院医学研究院神経内科学 [〒260-8670 千葉市中央区亥鼻 1-8-1]
千葉大学大学院医学研究院神経内科学
(受付日：2012 年 1 月 1 日)

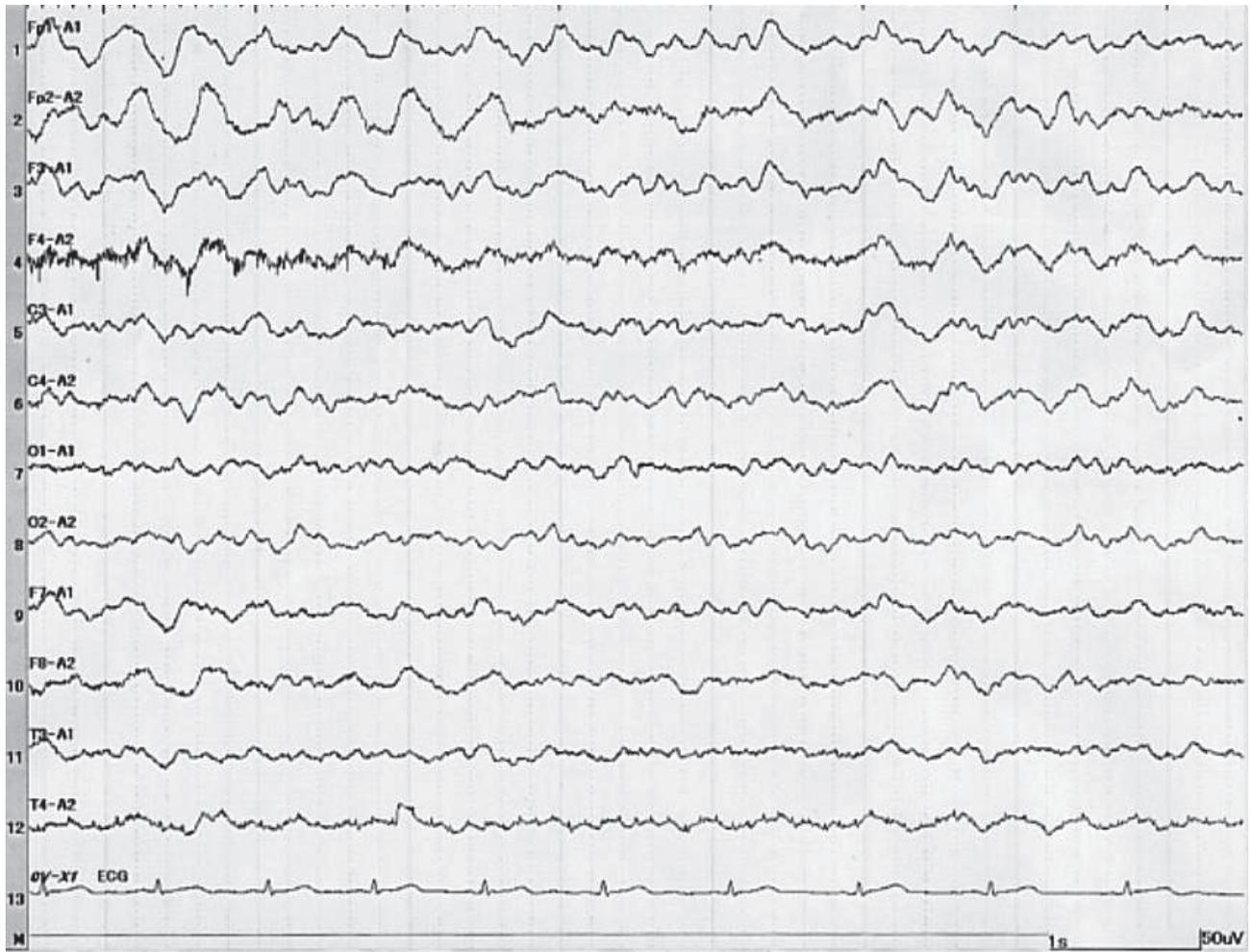


Fig. 1 The EEG on day 11.

The EEG showed diffuse slowing of background activity around 5 Hz. Some high-amplitude slow waves (2 Hz) were also seen.

病日の脳波検査では、全般性に5Hz程度の基礎律動徐化をみとめ、時折2Hz程度の高振幅徐波の出現をみとめた(Fig.1).

画像所見：第14病日の頭部MRIでは、T₂強調画像にて側脳室周囲白質に左右対称で癒合性のT₂高信号病変をみとめ、同部位の内部はFLAIRで低信号を示した(Fig.2)。また、後日撮像した造影MRIでは、同部位の造影増強効果をみとめなかった。脳梁低形成、側脳室の拡大および白質の萎縮をみとめた。

入院後経過：当院転院時には著明な興奮をみとめたためリスパリドンにて鎮静をおこない、その後クエチアピンへ切りかえ経過を観察した(第37病日に中止)。当初は叫び声をあげるのみであったが、第15病日より有意語を発するようになり、「あついあついあつい」などの同語反復が出現し、複数の質問に対して前問の答えを返し続けるという保続もみとめた。これらの症状はしだいに改善し、第22病日には意思疎通が可能となり、第25病日にはGCS：E4V5M6となった。Mini-Mental State Examinationでは第25病日に12点、第53病日に20点と認知機能の部分的な改善をみとめたが、尿意・便意

を訴える際に大声を出すなど脱抑制によると思われる行動が持続した。第53病日のFABでは13点と低下をみとめ、とくに音韻語想起では2単語のみと著明な低下をみとめた。WMS-Rは言語性記憶のみが施行され、IQ 50未満と低下をみとめた。

成人発症の白質脳症の鑑別診断として副腎白質ジストロフィーや薬物中毒などが考えられたが、諸検査にて否定的であった。頭部外傷後に意識障害と錐体路症状が出現し、頭部MRIにて内部にFLAIR低信号域をともなう側脳室周囲白質のT₂/FLAIR高信号病変という特徴的な画像所見をみとめ、脳脊髄液グリシン濃度の高値をみとめたことから、VWMDと診断された。

入院時にみとめた除皮質硬直様の筋緊張亢進は徐々に改善し、右上下肢は指示動作可能なレベルまで回復した。左上肢は屈曲位であるが他動的に150°程度まで伸展可能になり、手指の分離運動も稚拙だが可能となった。左下肢は伸展位で、膝立てなど指示動作は不可能であった。体幹の筋緊張は改善をみとめ、車椅子移乗が可能となった。第25病日および第57病日

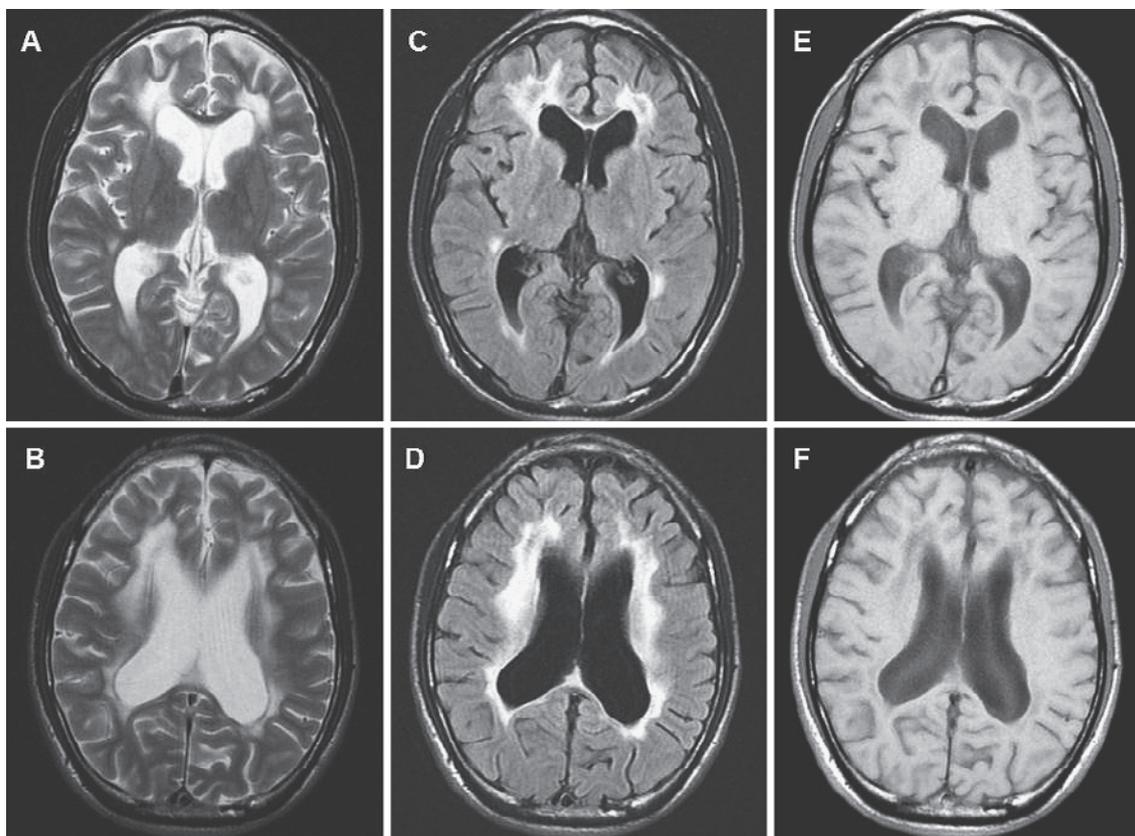


Fig. 2 Brain MRI on day 14.

T₂ weighted images (A, B) showed diffuse high intensity lesions in the bilateral cerebral white matter. FLAIR images (C, D) revealed the signal intensity similar to that of cerebrospinal fluid, in the central area of T₂ alterations, surrounded by a rim of hyperintensity. T₁ weighted images (E, F) showed low signal intensity lesions in the white matter. In addition, hypoplasia of corpus callosum and enlargement of lateral cerebral ventricle were seen.

に頭部 MRI を再検したが、病変の明らかな拡大や縮小をみとめなかった。リハビリテーションを継続するため、第 60 病日に他院へ転院となった。

転院後経過：他院リハビリテーション科に入院となった後も、当科外来にて経過観察中である。第 196 病日と第 227 病日に右半身に強い間代性の全身痙攣を発症したためバルプロ酸 1,000mg/日を開始し、その後、痙攣はおこらず経過している。第 198 病日に頭部 MRI を再検したが、入院時の所見と比較し明らかな変化をみとめなかった。四肢筋緊張亢進は徐々に改善をみとめ、つかり立ちや支持歩行可能なレベルまで回復し、第 239 病日に退院となった。

考 察

vanishing white matter disease (VWMD) は、左右対称性の白質脳症を呈する比較的まれな常染色体劣性遺伝性疾患である¹⁾²⁾。臨床現場で看過されている症例も少なくないと考えられるため正確な有病率は不明であるが、オランダでは 40,000 人に 1 人の罹患率であると報告されており、オランダ東部に遺伝子集積地域が存在すると考えられている⁷⁾。原因遺

伝子は 2001 年に同定され、eukaryotic translation initiation factor 2B (eIF2B) という mRNA の翻訳の開始において重要な役割を果たす転写調節因子を構成する 5 つのサブユニットをコードする遺伝子 (*EIF2B1-5*) に変異がみいだされている⁸⁾⁹⁾。これら 5 つのサブユニットのいずれにおいても遺伝子変異が報告されているが¹⁰⁾、eIF2B の異常がどのようにして大脳白質病変をおこすのかについては不明な点が多い⁹⁾。

幼少期より慢性進行性に経過する錐体路症状および小脳性運動失調を特徴とするが、その他にもてんかんや認知機能障害、精神症状など、様々な症状を呈しえる。また、幼少期の発達に異常がみとめられず、成人期以降に発症する例も知られており、軽微な頭部外傷や発熱、出産などを契機に症状が発症したり一過性に増悪したりすることが知られている³⁾⁴⁾。このように外傷や発熱後に急性増悪する機序は未だ明らかにされていないが、eIF2B は mRNA の翻訳の開始において重要な調節因子であり、ストレスに応答して産生されるべき蛋白質の合成が正常におこなわれなくなるために生じると推察されている⁹⁾¹⁰⁾。

本症例では頭部外傷後に遷延する意識障害を呈したが、頭部 CT および頭部 MRI にて血腫や挫創など外傷による急性

Table 1 Reported cases of vanishing white matter disease in Japan.

Author	Onset age	Sex	Consanguinity	Trauma/Fever	Gene	Mutation
Sugiura ¹⁴⁾	1	F	-	+	EIF2B2	N/A
Matsui ^{15) 16)}	42	F	-	-	EIF2B5	E487K
Ohtake ¹⁷⁾	40	F	+	+	EIF2B5	C545T
Akahoshi ¹⁸⁾	9	M	+	+	EIF2B5	G132A
Hoshino ¹⁹⁾	8 Mo	M	-	+	EIF2B2	A252T/A682G
Katoh ²⁰⁾	8 Mo	F	N/A	-	N/A	N/A
Matsukawa ²¹⁾	43	F	N/A	+	EIF2B2	T254A
	50	M	N/A	+	EIF2B5	G808C
	28	F	N/A	+	EIF2B3	T80A
Koga	20	M	-	+	N/A	N/A

Mo: months, F: female, M: male, N/A: not available, +: present, -: absent.

所見をみとめず、びまん性軸索障害による影響も否定的であった。また、白質脳症に関してはトルエン中毒の可能性を検討したが、病歴よりトルエン曝露歴は明らかでなく否定的であった。先天性代謝疾患による白質脳症については、極長鎖脂肪酸、乳酸、ピルビン酸が正常であり、副腎白質ジストロフィーやミトコンドリア脳筋症は否定的と考えられた。外傷を契機に症状が顕在化した白質脳症という特徴的な病歴、そして内部に FLAIR 低信号域をともなう側脳室周囲白質の T₂ 高信号病変という特徴的な画像所見から、VWMD が考えられた。本症例の T₂ 高信号・FLAIR 低信号の病変は脳脊髄液と同様の信号強度にはいたらず典型的な“black hole”様の所見はみられないが、同程度の変化にとどまる遺伝子変異同定症例も報告されていることから、VWMD の画像所見として矛盾しないと考えられる¹¹⁾。また、VWMD では一般的な血液検査・脳脊髄液検査にて特徴的な所見をみとめないが、脳脊髄液中のグリシン濃度が高値であるという報告がなされている¹²⁾¹³⁾。グリシン濃度高値の意義については、VWMD がグリシン代謝異常に関連していると仮説や、神経興奮毒性による二次的变化とする仮説があり、明確な結論は出ていない¹²⁾。本症例では脳脊髄液検査にてアミノ酸分画を提出したところ、グリシン濃度の高値をみとめた。本人の同意がえられず遺伝子解析は施行できなかったが、臨床症状、画像所見、脳脊髄液検査所見より VWMD の診断にいたった。

本邦では 2001 年に最初の症例が報告されており、筆者らが検索したかぎりでは現在までに 9 例の報告がなされている (Table 1)^{14)~21)}。そのうち 16 歳以降の発症例は 5 例であり、発症年齢は 28 歳から 50 歳であった。5 例のうち 4 例では転倒や外傷の後に神経症状の出現・増悪をみとめた。本疾患は常染色体劣性遺伝性疾患であるが、血族婚の有無について記載があるものは 2 例のみであり、そのうち 1 例のみに血族婚をみとめた。16 歳以降の発症例すべてにおいて遺伝子解析が施行されており、全例で EIF2B2, EIF2B3, EIF2B5 のいずれかに変異をみとめた。臨床症状としては、歩行障害や四肢の脱力、手の使いづらさなど小児期発症例と同様の症状をみとめたが、認知機能低下や異常行動といった精神症状が前面に顕在化した症例も報告されている。本症例では、血族婚や家族歴をみとめず、軽微な外傷後に意識障害、錐体路症状、認知機能低

下が顕在化しており、過去の報告例と比較しても典型的な経過をたどっていると考えられる。

VWMD の予後については、2 歳未満に発症した症例では 50% が死亡し、40% が寝たきりの状態であったとの報告があり、生命予後は非常に悪いことが知られている²²⁾。一方、16 歳以降に発症した VWMD 症例 14 家系 16 名における研究では、平均 11 年間の追跡期間において、2 名 (12.5%) が死亡し、11 名 (69%) が寝たきりの状態となっていた⁶⁾。観察期間に差があるため一概に比較することはできないが、2 歳未満で発症した症例にくらべ、16 歳以降で発症した症例の方が生命予後の良いことが示されている。遺伝子型表現型相関についての研究からは、R113H のように発症が遅い変異は比較的予後が良好であるとされている²³⁾。本症例の経過は、これらの発症が遅い VWMD の特徴と比較して矛盾しないと考えられる。

本症例は、遺伝子検査は施行できていないが、頭部外傷後に顕在化した白質脳症という特徴的な病歴を手がかりに、画像所見、脳脊髄液検査所見と合わせて VWMD の診断にいたった。原因不明の白質脳症に対する鑑別診断のアプローチとして、頭部外傷に関する病歴聴取が重要であると考えられた。

本報告の要旨は、第 198 回日本神経学会関東・甲信越地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

※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) van der Knaap MS, Breiter SN, et al. Defining and categorizing leukoencephalopathies of unknown origin: MR imaging approach. *Radiology* 1999;213:121-133.
- 2) van der Knaap MS, Pronk JC, Scheper GC. Vanishing white matter disease. *Lancet Neurol* 2006;5:413-423.
- 3) van der Knaap MS, Barth PG, Gabreëls FJ, et al. A new leukoencephalopathy with vanishing white matter. *Neurology* 1997;48:845-855.
- 4) van der Knaap MS, Kamphorst W, Barth PG, et al. Phenotypic variation in leukoencephalopathy with vanishing white matter. *Neurology* 1998;51:540-547.
- 5) Prass K, Brück W, Schröder NW, et al. Adult-onset Leu-

- koencephalopathy with vanishing white matter presenting with dementia. *Ann Neurol* 2001;50:665-668.
- 6) Labauge P, Horzinski L, Ayrignac X, et al. Natural history of adult-onset eIF2B-related disorders: a multicentric survey of 16 cases. *Brain* 2009;132:2161-2169.
 - 7) Ainsworth C. Molecular medicine: lost in translation. *Nature* 2005;435:556-558.
 - 8) Leegwater PA, Könst AA, Kuyt B, et al. The gene for leukoencephalopathy with vanishing white matter is located on chromosome 3q27. *Am J Hum Genet* 1999;65:728-734.
 - 9) Leegwater PA, Vermeulen G, Könst AA, et al. Subunits of the translation initiation factor eIF2B are mutant in leukoencephalopathy with vanishing white matter. *Nat Genet* 2001;29:383-388.
 - 10) van der Knaap MS, Leegwater PA, Könst AA, et al. Mutations in each of the five subunits of translation initiation factor eIF2B can cause leukoencephalopathy with vanishing white matter. *Ann Neurol* 2002;51:264-270.
 - 11) Damásio J, van der Lei HD, van der Knaap MS, et al. Late onset vanishing white matter disease presenting with learning difficulties. *J Neurol Sci* 2012;314:169-170.
 - 12) van der Knaap MS, Wevers RA, Kure S, et al. Increased cerebrospinal fluid glycine: a biochemical marker for a leukoencephalopathy with vanishing white matter. *J Child Neurol* 1999;14:728-731.
 - 13) Sinzig JK, Seitz A, Brockmann K, et al. Myelinopathia centralis diffusa (vanishing white matter disease) in a four-year-old boy. *J Neuroradiol* 2004;31:142-144.
 - 14) Sugiura C, Miyata H, Oka A, et al. A Japanese girl with leukoencephalopathy with vanishing white matter. *Brain Dev* 2001;23:58-61.
 - 15) Matsui M, Mizutani K, Miki Y, et al. Adult-onset leukoencephalopathy with vanishing white matter. *Eur J Radiol Extra* 2003;46:90-92.
 - 16) Matsui M, Mizutani K, Ohtake H, et al. Novel mutation in EIF2B gene in a case of adult-onset leukoencephalopathy with vanishing white matter. *Eur Neurol* 2007;57:57-58.
 - 17) Ohtake H, Shimohata T, Terajima K, et al. Adult-onset leukoencephalopathy with vanishing white matter with a missense mutation in EIF2B5. *Neurology* 2004;62:1601-1603.
 - 18) 赤星進二郎, 小倉加恵, 中野英二. Leukoencephalopathy with Vanishing White Matter の遺伝子解析. *脳と発達* 2004;36 (suppl):5350.
 - 19) 星野 愛, 富田 直, 熊田聡子. 半年で大脳白質変性の急速な進行をきたした vanishing white matter disease の乳児発症例. *脳と発達* 2008;40 (suppl):298.
 - 20) 加藤大典. 急速な退行を示した vanishing white matter disease の 1 例. *脳と発達* 2010;42 (suppl):5342.
 - 21) Matsukawa T, Wang X, Liu R, et al. Adult-onset leukoencephalopathies with vanishing white matter with novel missense mutations in EIF2B2, EIF2B3, and EIF2B5. *Neurogenetics* 2011;12:259-261.
 - 22) Fogli A, Schiffmann R, Bertini E, et al. The effect of genotype on the natural history of eIF2B-related leukodystrophies. *Neurology* 2004;62:1509-1517.
 - 23) van der Lei HD, van Berkel CG, van Wieringen WN, et al. Genotype-phenotype correlation in vanishing white matter disease. *Neurology* 2010;75:1555-1559.

Abstract**A case of adult onset vanishing white matter disease developed after minor head trauma**

Shunsuke Koga, M.D., Yukari Sekiguchi, M.D., Kazuaki Kanai, M.D.,
Mayumi Mutoh, M.D. and Satoshi Kuwabara, M.D.
Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Chiba University

A 20-year-old previously healthy man presented with prolonged consciousness alteration and severe hypertension in the extremities after minor head trauma. Laboratory blood tests and cerebrospinal fluid (CSF) tests were unremarkable except for an elevated CSF glycine concentrations. Brain MRI revealed hypoplasia of corpus callosum, enlargement of lateral cerebral ventricle and high signal intensity in the bilateral white matter on T₂ weighted images. On fluid attenuated inversion recovery images, the signal intensity resembled that of CSF in the central areas of T₂ alterations, surrounded by a rim of hyperintensity. These characteristic history and the results of brain MRI and CSF, the diagnosis of vanishing white matter disease (VWMD) was made.

VWMD is a rare autosomal recessive leukoencephalopathy which typically begins during infancy or early childhood with a chronic progressive neurological deterioration with cerebellar ataxia and spasticity. Recently, milder variants of the disease with adult onset have been reported. VWMD should be included in the differential diagnosis of leukoencephalopathy in young adults.

(Clin Neurol 2012;52:561-566)

Key words: leukoencephalopathy, vanishing white matter disease, head trauma
