

# 第15回 信州 NeuroCPC

## 特別企画

平成28 (2016) 年 2 月23日

信州大学医学部附属病院 東病棟9階会議室

主催：信州大学医学部神経難病学講座・脳神経内科, リウマチ・膠原病内科

### 症例 臨床診断：腫大軸索を伴う遺伝性びまん性白質脳症 (HDLS)

- ・ 臨床 床：近藤恭史 (信大・脳神経内科, リウマチ・膠原病内科)
- ・ 一般 病 理：的場久典 (信大・臨床検査部, 現：信大・分子病理学)  
上原 剛 (信大・病態解析診断学)
- ・ 神 経 病 理：小柳清光 (信大・神経難病学)
- ・ 司 会：吉田邦広 (信大・神経難病学)
- ・ 質問/コメント：天野直二 (岡谷市民病院)  
山田光則 (信大・神経難病学)  
関島良樹 (信大・脳神経内科, リウマチ・膠原病内科)  
浅野功治 (諏訪中央病院病理診断科)

### 臨床所見

死亡時41歳男性, 男性。家族歴に特記なし。既往：2歳時に痙攣。喫煙歴：18歳より25本/日。飲酒歴：日本酒3合, 缶ビール350ml/日。生来健康で建設関連の会社員として活躍していた。X-1年10月頃(40歳)より仕事の段取りが悪いことに上司や同僚が気づいた。家庭ではチャイルドシートの取り付けが何時間かかってもできず, スマートフォンの操作もできなくなった。本人には病識はなかったが, 家族が心配し, X年2月近医神経内科を受診した。若年性アルツハイマー病疑いと診断され, 経過観察のため通院していたが, 会社での仕事はより困難になり, 自動車の運転も出来なくなったため休職。X年4月当科外来に紹介となり, 精査のため第1回目の当科入院となった。

神経学的には, 場面にそぐわない笑みが多い, 単純な返答が多く会話が深まらない, 病識なし, など前頭葉機能低下による症状が目立った。左上下肢の運動がわずかに拙劣で, ごく軽い左足の引きずり歩行あり。MMSE 23/30点, FAB 10/18点。血液・髄液検査に異常なし。頭部MRIでは前頭葉から頭頂葉にかけて脳萎縮あり, 側脳室周囲にT2高信号域が散在, 脳梁萎縮・脳梁膨大部異常信号あり(図2; X年5月MRI)。

脳血流シンチグラフィーでは前頭葉から頭頂葉にかけて血流低下あり(図2; X年5月SPECT)。鑑別とし

**第 15 回**  
**信州 NeuroCPC**

**症例 臨床診断：腫大軸索を伴う遺伝性びまん性白質脳症 (HDLS)** (41歳, 男性)

臨床 床：近藤 恭史 (信大・脳神経内科, リウマチ・膠原病内科)  
一般 病 理：的場 久典 (信大・臨床検査部, 現：分子病理学)  
上原 剛 (信大・病態解析診断学)  
神経 病 理：小柳 清光 (信大・神経難病学)  
司 会：吉田 邦広 (信大・神経難病学)

**シンポジウム：HDLS の臨床と病理**

**1.HDLS の臨床徴候・画像所見 - CSF1R 遺伝子検査 60 例の検討**  
演 者：近藤 恭史 (信大・脳神経内科, リウマチ・膠原病内科)  
司 会：関島 良樹 (信大・脳神経内科, リウマチ・膠原病内科)

**2.HDLS の脳梁病変の画像と神経病理：病変発症機構と鑑別診断**  
演 者：木下 通亨 (諏訪赤十字病院・神経内科)  
司 会：山田 光則 (信大・神経難病学)

**3.HDLS と Nasu-Hakola 病：病変の進展とミクログリアの変化**  
演 者：小柳 清光 (信大・神経難病学)  
司 会：天野 直二 (岡谷市民病院)

日時：2016年2月23日(火) 午後5時30分から  
場所：信州大学医学部附属病院東病棟 9階会議室

医師、学生のどなたでも参加できます。症例の光顕標本を展示しております。  
問い合わせ：信州大学医学部 神経難病学講座 小柳清光・山田光則  
電話：0263-37-3185 (内線 5731)  
電子メール：k123ysm@shinshu-u.ac.jp

主催：信州大学医学部 神経難病学講座・脳神経内科, リウマチ・膠原病内科

図1 第15回信州 NeuroCPC ポスター

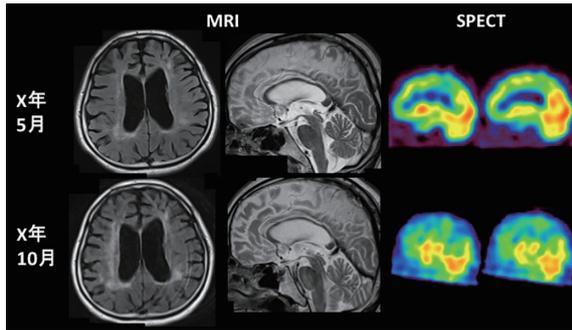


図2 (上段) 初回入院時の頭部 MRI FLAIR 画像水平断(左)・T2強調画像矢状断(中), 脳血流シンチグラフィ(123I-IMP SPECT) 画像(右)。側脳室周囲に斑状の白質病変が散在。脳梁萎縮あり, 膨大部に T2 高信号病変を伴う。前頭頭頂葉に血流低下あり。(下段) 5 か月の経過で, 側脳室周囲の白質病変・脳梁萎縮・脳血流低下の増悪がみられる。

て, 脳血管性認知症, CADASIL, 前頭側頭型認知症などを考えたが確定には至らなかった。CSFIR 遺伝子検査のための採血を行い 5 月 19 日退院した。遺伝子解析の結果, CSFIR 遺伝子に K793T 変異が確認され, 腫大軸索を伴う遺伝性びまん性白質脳症 (hereditary diffuse leukoencephalopathy with neuroaxonal spheroids: HDLS) と確定診断した。両親には同変異を認めず, 孤発例と考えられた。

X 年 6 月頃から抑うつ, 希死念慮がみられるようになり, 薬物調整目的に 6 月 20 日第 2 回目の当科入院となった。精神科に相談のうねバルプロ酸, オランザピン, ガランタミンを開始し 7 月 5 日退院した。その後 2-3 か月の経過で入浴, 排泄, 着衣などの日常生活動作に介助を要するようになった。また自殺企図, 家人への暴力もみられた。自宅療養は困難であり, 10 月 18 日第 3 回目の当科入院となった。

一般身体所見, バイタルサインに異常なし。神経学的所見では初回入院時の所見に加え, 自発語の減少, 保続, 脱抑制, 顔面失行, 運動性失語あり。尿失禁・便失禁あり。MMSE 14/30 点, FAB 4/16 点。血液・髄液検査に異常なし。頭部 MRI では側脳室周囲の病変は増加し, 脳梁萎縮の進行あり (図 2; X 年 10 月 MRI)。脳血流シンチグラフィでは前頭葉頭頂葉の血流低下が増悪 (図 2; X 年 10 月 SPECT)。

入院後経過では, 1 時間おきにナースステーションを訪れ涙を流し退院を訴える, 妻に 1 日 40 回以上電話する, などの様子があり, 鎮静目的に 10 月 24 日よりオランザピン増量, レボメプロマジン内服を開始した。

11 月 1 日寡動, 歩行障害が出現し, 薬剤性パーキンソンニズムと考えた。11 月 4 日発熱, 発汗, 高 CK 血症 (最大 7667 IU/L) が出現したため抗精神病薬を中止し, ダントリウム内服・補液を行った。数日で解熱し CK 値は正常化した, 便秘と食欲不振が持続した。

11 月 12 日 41 °C の高熱, 悪寒戦慄, 水様便あり, 血液検査では WBC 14,800/μl, CRP 12.88 mg/dl と上昇していた。胸腹部単純 CT では明らかな異常なし。SBT/ABPC 点滴を開始した。11 月 13 日血液・便培養より ESBL 産生大腸菌が検出され, 大腸炎に伴う敗血症と考えられた。抗生剤を MEPM に変更し, 免疫グロブリン点滴も行った。40 °C 近い発熱が持続し, WBC 33,000/μl, CRP 32.74 mg/dl まで上昇した。エンドトキシン吸着療法も無効であった。11 月 21 日持続する血小板減少 (最低 0.3 万/μl) あり骨髄穿刺を行ったが少量の顆粒球貪食像のみであった。薬剤性血小板減少と考え血小板輸血を行った。11 月 25 日には WBC 9,000/μl, CRP 9 mg/dl まで改善し, 下痢も終息, 一時的に立位可能な状態になったが, 11 月 26 日には WBC 12,000/μl, CRP 26 mg/dl と再上昇し, 再び臥床状態になった。11 月 29 日 WBC 800/μl と突如低下し, 朝までは会話可能であったが, 午前 10 時に心肺停止となった。四肢末梢はあたたかく, 敗血症性ショックと考えた。蘇生処置を行ったが反応せず永眠された。ご家族の承諾を得て病理解剖を行った。

#### 臨床診断

腫大軸索を伴う遺伝性びまん性白質脳症 (HDLS)

#### 検索希望事項

1. 発症後約 1 年と比較的病初期の HDLS の神経病理学的特徴
2. 敗血症の原因病巣
3. 治療抵抗性の原因
4. 持続する血小板減少と突然の白血球減少の原因

#### 討 論

小柳: 脳梁離断症候群と言われましたが, 症状と病変との対比について伺います。本症例の病理所見では, 脳梁は薄くなっていますが有髄線維の何割かはしっかり残っています。離断症候群と脳梁の厚さ (薄さ) との関連性, つまり離断症状は脳梁の何割程度の有髄線維が脱落すると生じる, ということは分かっているのでしょうか。

近藤: 皮質の障害でも脳梁離断症状を生じるとは思いますが, 本症例では触覚性失認が左手にあり, 両手の指鼻試験では動作自体が出来なくて, 左右の同調した動

きが障害されていました。このような所見から脳梁離断徴候と考えました。しかし厳密に脳梁離断徴候と言い切って良いかは悩ましいところです。

関島：本症例の治療で、アルツハイマー病に用いられる抗認知症薬、また抗精神病薬への過敏性があったと考えますが、いかがでしょうか。

近藤：薬剤への反応はいずれも乏しい印象でした。文献的にはパーキンソン症状に対してL-dopaを使ったが反応がなかったとか、多発性硬化症と当初診断された症例ではステロイドや免疫抑制剤を用いたが反応がなかったという報告があります。

天野：本症例は精神的にずいぶん不安定な事が腑に落ちません。これ程の前頭葉の障害があると、大体は怒るとか、人のいうことを聞かない脱抑制や自殺念慮を来します。何かきっかけがあったとすれば、薬との関係も考えないといけないケースと思いました。うつ病に対しいろいろな抗精神病薬を使ったことが悪性症候群などを起こした原因だと思えます。投薬内容からは双極性障害を疑っていたようです。デパケンは無モードスタビライザーとして投薬していたと思いますが、この薬が悪さしたかな、と思われまます。子供の時に痙攣があって、抗痙攣剤が2剤出ていますが、例えば5-6歳以降に一度も痙攣が出ていないのかも気になります。質問をまとめると、痙攣がどうだったか、精神状態が深刻なうつ病や双極性障害を疑うものだったか、それとも単にわがまま勝手な状態であったか、悪性症候群を引き起こした薬剤は何であったか、薬剤とその後の経過との関連はどうか、です。

近藤：2歳時の痙攣については、他院で脳波検査を行って異常なく、今回の入院まで痙攣はありませんでした。患者様に今回「こういう病気です」と説明した後から、精神状態が悪くなり、気分の変動や希死念慮、妻の前で舌をかみ切ろうとする、妻を殴ろうとするなどの症状が出て、当院に入院して精神科医師と相談しながら投薬を開始しました。この方は県北部の方で、当院精神科への継続した通院が困難でしたので、ご自宅から長野赤十字病院精神科に通院予定でしたが、家を飛び出そうとする行動があるなど、通院がままならない状態で、10月18日当院へ入院しました。悪性症候群の原因薬剤はオランザピンかレボメプロマジンなどが考えられます。

天野：オランザピンは新しい抗精神病薬ですね、これは悪性症候群はあまり起こさないとします。古い薬剤としてレボメプロマジン、これは昔からのクロルブ

ロマジンからの切り替えの薬で、5mg~10mgでも悪性症候群を起こしてしまう。オランザピンもレボメプロマジンも経口薬ですね。注射薬は使っていましたか。

近藤：セレネースの筋注を使いました。

天野：セレネースの筋注は1回？複数回？セレネースの筋注が悪性症候群を引き起こした可能性が高いと思います。その後ダントロレンが効いて悪性症候群は治ってきていたのですね。

近藤：明らかに改善しました。最初はCK値が最大7,000IU/Lくらいまで上昇したのですが、発熱する前までに一旦は改善しました。

天野：感染症のきっかけになったのはその頃だと思うのですが、それ以前の血液学的検査値には問題なかったのですか。その後症状が急激に悪化したことがこれとどのように関連するかが気になります。

山田：HDLSは神経系に激しい病変を来しますが、この方は内臓器に強い感染症を起こして治療がうまくいかず、経過が悪化した印象を受けます。これはHDLSに関連した変化でしょうか。別の要因があったのでしょうか。

近藤：HDLSはCSF1R（コロンイ刺激因子1受容体）と言う、単球、マクロファージ、脳ではミクログリアに発現するレセプターの遺伝子異常が原因で白質脳症を来すといわれている疾患ですが、感染症を来して急激に亡くなったという報告はこれまでありません。しかし本症例では強力な治療をしても重症感染症が続いて亡くなっておられますので、CSF1Rの何らかの機能異常があってマクロファージなどの働きに異常を来したことが原因であろうと考えております。

吉田：急性腸炎を起こした誘因ですが、抗精神病薬を投与されてからパーキンソニズムや悪性症候群を起こしています。抗精神病薬投与と急性腸炎は関連がありますか。また血液培養で大腸菌が陽性でした。それは腸炎で一般的にみられる細菌でしたか。

近藤：抗精神病薬を開始してから便秘になり食欲不振を起こしているの、パーキンソニズムの症状として便秘を来したと思えます。便秘が持続することにより何らかの原因で大腸炎が起こって細菌が血流に乗って敗血症になったと考えます。起因菌はESBL産生大腸菌でしたので、健常者の数パーセントが保菌していると思えます。通常はこれが検出される患者さんでは何度も抗菌薬を使った結果薬剤耐性になった、という経過を示しますが、当時病棟内にESBL産生大腸菌保菌者がおりましたので、そこから感染した可能性は

あるかもしれません。

関島：経過中の血液像や分画の変化，例えば単球の増加とか減少とかはありませんでしたか。また既往歴に易感染性を示唆するようなエピソードがありましたか。

近藤：単球数は経過中に上昇はなく，通常の敗血症と同様に好中球優位でした。これまでに風邪をひきやすいなどの病歴は確認できませんでした。

吉田：この後，一般病理と神経病理の説明をしていただきますが，主治医として特に興味があるのはどのような点でしょうか。

近藤：一般臓器では，これまで元気だった人が急に感染症を起こし，抗生剤など考える治療を全部やったにも関わらず亡くなった原因についてと，最終的な死因が何なのかについて知りたいです。また脳に関しては，HDLS 発症後約1年で亡くなられた病気の初期の状態ですので，HDLS の比較的病初期の特徴があるのかどうかを知りたいです。

#### 剖検・一般病理

身長168 cm，体重119.2 kg と体格は大柄で，体表の数か所に皮下出血を認めた。胸腔・腹腔には胸水・腹水貯留などの特記すべき所見を認めなかった。臨床的に敗血症のフォーカスとしての大腸炎が疑われた腸管では，盲腸—上行結腸に軽度のびらん・出血を認めた。高度な好中球浸潤や膿瘍形成は認めず，活動性の炎症そのものは現段階では消退しているものと考えた。肝類洞・脾臓・骨髄に多数のマクロファージ/単球の浸潤と血球貪食像を認め（図3A），肺・消化管・膀胱・副腎などの全身諸臓器の血管内にもマクロファージ/単球が浸潤していた。免疫染色ではこれらの細胞のほとんどは M2マクロファージのマーカである CD163 に陽性だった（図3B）。血球貪食症候群の所見であり，炎症性サイトカインの過剰産生にもかかわらず浸潤するマクロファージ/単球が M2マクロファージに類似した形質を示すという過去の報告とも合致するものと考えた<sup>1)</sup>。脾臓には好中球の増加が明瞭ということとはなかったが，数か所には微小膿瘍とよってよい好中球の集簇を認め，血球貪食症候群による好中球減少がある中でも敗血症による感染脾の所見が一部に残存しているものと考えた。病態としては，腸管の感染症により敗血症を発症し，敗血症による炎症性サイトカインの過剰産生により血球貪食症候群を発症した。そして，血球貪食症候群による血球減少と血管透過性の亢進による循環血漿量の減少により，循環不全を生じて死亡したものと考えた。

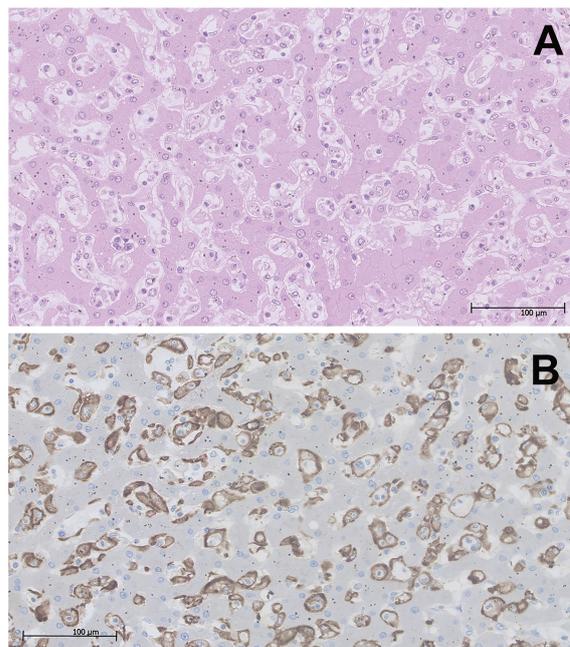


図3 A：肝類洞に多数のマクロファージ/単球が浸潤している（HE 染色）。B：CD163の免疫染色では浸潤する細胞のほとんどが陽性であり，多数の血球貪食像も確認される。（Bars = 100  $\mu$ m）

#### 主病変

1. 血球貪食症候群
2. 敗血症 腸管感染症疑い（盲腸—上行結腸），感染脾（脾臓：285 g）

#### 関連病変

1. 気管支血管束および小葉間隔壁・肺泡隔壁の浮腫（右肺：970 g，左肺：735 g）
2. 出血傾向 胸部，臍上部，右前腕，左前腕の皮下出血
3. 下腿浮腫（軽度）

#### 偶発病変

1. 左室肥大（心臓：465 g，左室壁：厚さ18 mm）
2. 粥状硬化症（軽度）
3. 胆管性微小過誤腫

#### 文 献

- 1) Grom AA, Mellins ED. Macrophage activation syndrome: advances towards understanding pathogenesis. *Curr Opin Rheumatol.* 22: 561-566, 2010

#### 討 論

浅野：肺のマクロ所見では含気が非常に悪く見えたが，ミクロ所見では肺胞の中に何か詰まっているようには見えません。これに関し，肺の重量と，肺水腫の有無についてはいかがでしたか。

的場：肺水腫は、僅かにその所見がありましたが、むしろ血管間質に浮腫がありました。肺水腫によって肺胞腔内の含気が悪くなっている所見はありませんでした。

小柳：肺の毛細血管中にマクロファージが入りこんでいると言われましたが、同じ所見が脳の血管にも見られました。これはどんな病態なのでしょう。

的場：これは血球貪食症候群でマクロファージ/単球が活性化した結果、全身の血管内に遊走した所見と思います。肺以外にも腸管、膀胱など、全身のあらゆる臓器の血管中にマクロファージ/単球の侵入がありました。脳の血管への浸潤も同様なのではないかと思えます。

吉田：CD163陽性マクロファージとはどのようなものを意味するのでしょうか。本症例は、血球貪食症候群としては典型的な病理像でしょうか。あるいは特別な状態であったのでしょうか。

的場：CD163は貪食能に関係するレセプターです。ヘモグロビンとハプトグロビンの複合体に対するレセプターなので、例えば溶血性貧血の際にはヘモグロビンが放出され、ハプトグロビンが結合してその毒性が中和されますが、この複合体をマクロファージが認識して貪食し処理するために用いられます。血球貪食症候群の際には、赤血球の貪食に伴って多量のヘモグロビンが放出されますので、それを処理するために用いられます。いわゆるスカベンジャーレセプターといわれるものの一種です。血球貪食症候群でマクロファージにCD163の発現が上昇するのは典型的な所見です。CD163はM2マクロファージのマーカーで、M2マクロファージは炎症性のマクロファージと言われていいます。一方M1マクロファージは炎症性のマクロファージで、炎症性サイトカインが増加する病態では、普通はM1マクロファージが増加するのが一般的です。しかし血球貪食症候群では炎症性サイトカインが増加するにも関わらず、M2マクロファージが増加するのが特徴的と言われていいます。

吉田：感染のフォーカスになった回盲部付近は死亡時には治癒していたと考えてよいのですか。

的場：好中球浸潤や明らかな膿瘍形成は、剖検の段階では無かったので、治癒というか、血球貪食症候群により修飾されて不明瞭になってしまった、ということかもしれません。腸管だけで数十枚の標本を作って調べたのですが、見つからなかったです。

#### 神経病理所見

頭囲は60 cm。前頭骨の厚さは右で2-3 mm、左で4-5 mm、後頭骨は5 mmで全体的にやや薄い。脳周囲のクモ膜は軽度混濁し、脳脊髄液は薄い淡黄色である。固定前の脳重は1,430 g、固定後小脳と脳幹の重量は212 g。voluminousな脳であるが、前頭葉、頭頂葉の軽度の萎縮が見られる(図4A)。大脳と小脳のバランスは保たれ、小脳と脳幹の萎縮は認めない。ヘルニアは見られない。脳底部の動脈にアテローム性変化は認めない。脳回の左右差と走行異常、形成不全、平坦化は認めない(図4B)。

脳の剖面では前頭葉前端部から脳室三角部のレベルまで、左右の大脳白質に斑状の褐色の色調変化を認め、右に比べ左でやや顕著である(図4C 矢印)。前頭葉では前端部から白質の萎縮と斑状の褐色病変を左右に認め左に顕著である。半卵円中心は萎縮し、側脳室は軽度拡大している。U-fiberの白色調は明瞭に保たれている。後頭葉の白質の色調は保たれ、萎縮はない。脳弓は径9 mm×10 mmで太く見える。尾状核、視床、比較、淡蒼球の大きさ、色調は保たれている。海馬の萎縮はなく、扁桃体の色調と大きさは保たれている(図4C)。

脳梁の厚さは、前交連レベルで3.5 mm、側坐核のレベルでは6 mm、脳梁膨大部では11 mmであり、脳梁の萎縮は膝部では軽く、体部では著明、膨大部では認めない。脳梁膨大部の断面で8 mm×3 mm大の褐色調の病変を脳梁上方、半卵円に連続する部位に左右対称性に認める。

中脳の萎縮はなく、黒質の色調は軽度減弱している。中脳水道の大きさは正常範囲。橋は被蓋部、底部ともに萎縮はなく、青斑核の色調は保たれている。延髄の大きさはほぼ正常、錐体路、オリーブ核ともに萎縮は認めない。脊髄の頸部膨大、腰部膨大の膨らみは軽度減弱。前根、後根の太さは保たれている。

染色標本でみると前頭葉、側頭葉、頭頂葉と後頭葉白質に有髄線維の斑状の脱落が認められ、それは前頭葉で顕著である(図4D, E 矢印)。脱落部位とそれ以外の大脳白質にも円形の腫大軸索(スフェロイド)が見られる。最大径は30 μm程度である。これらの腫大軸索はリン酸化ニューロフィラメント陽性で(図4F)、一部はシナプトフィジン陽性である。U-fiberは保たれており、ここでは腫大軸索は少ない。脳梁は厚さが減じているが、髄鞘染色における染色性はほぼ保たれている。この所見に対応して、リン酸化ニューロフィラメント免疫染色でみる脳梁の軸索密度は軽度の減少

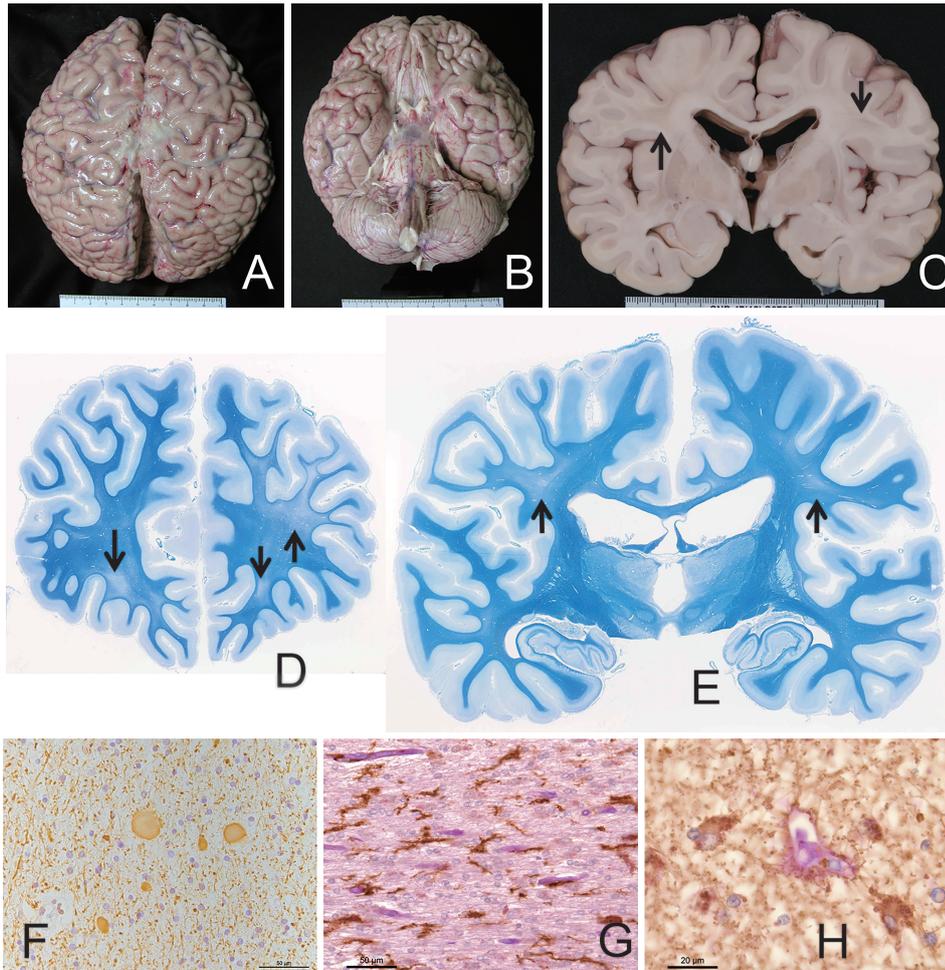


図4 A. 大脳円蓋。前頭葉の軽度の萎縮。B. 脳底。C. 漏斗を通るレベルの大脳前額断。大脳白質に斑状のうす茶色病変が見られる(矢印)。側脳室は軽度拡大している。D. 前頭葉白質の斑状の病変(矢印)。U-fiberは保たれる傾向を示す。皮質に萎縮は見られない。(クリューバー-パレラ(K-B)染色) E. 視床下核を通るレベルの大脳前額断。白質の斑状病変(矢印)。病変は脳室壁から離れた部位に形成される。側脳室、第三脳室は軽度拡大している。(K-B染色) F. 腫大軸索(スフェロイド)と軸索の軽度の脱落。(リン酸化ニューロフィラメント免疫染色) Bar=50 μm G. 活性化したミクログリア(Iba1免疫染色) Bar=50 μm H. 色素顆粒を有するアストロサイト(GFAP免疫染色+PAS染色) Bar=20 μm F~H: 前頭葉白質

に止まり、脳梁を通る軸索総数としては50%程度の減少ではないかと思われる。脳梁には腫大軸索が比較的多数認められる。

大脳白質にはIba1免疫染色陽性のミクログリアが多数みられ、腫大し不整形である(図4G)。これらの多くがCD163免疫染色で共染され、CSF1R免疫染色が陽性である。また大脳白質にはGFAP陽性の腫大したアストロサイトが多数みられ、これらの胞体にはPAS陽性の顆粒が認められる(図4H)。CD3免疫染色陽性のT細胞が散在性にしかし広範に大脳白質の毛細血管周囲性に浸潤している。

大脳皮質には神経細胞脱落もニューロピルの萎縮も見られない。しかし少数の腫大軸索がみられ、Iba1陽性のアメボイドミクログリアが認められる。主としてクモ膜下腔と脳実質内の毛細血管内に多数のマクローファージが見られ、殆どがCD163陽性である。

脳幹と小脳白質には有髄線維の脱落も腫大軸索も見

られない。脊髓側索は軽度変性し、前角には小型の腫大軸索(グロビュルス)が認められる。

#### 神経病理所見のまとめ

1. 軸索腫大を伴う遺伝性びまん性白質脳症 (hereditary diffuse leukoencephalopathy with axonal spheroids: HDLS)
2. 前頭葉、頭頂葉の萎縮、脳梁の軽度萎縮。側脳室の軽度拡大(脳重1,430g)。
3. 内包を含む大脳白質の斑状の有髄線維脱落。U-fiberは保たれる。
4. 大脳白質に多数の腫大軸索。大脳皮質にも少数の腫大軸索。
5. 大脳白質および皮質に多数の活性化型ミクログリア。

#### 神経病理学的考察

内包を含む大脳白質の斑状の有髄線維脱落とその部に大型の腫大軸索が多数みられること、およびミクログリアの著明な活性化などの所見より、本症例の神経

病理学的診断は HDLS となる。本症例では軸索脱落が比較的軽度であることから早期の HDLS と考えられ、膨化したミクログリアが多数見られ、大型の腫大軸索（径30 μm 程度）が多く見られることなど、病変の活動性は極めて高い。ミクログリアの殆どが CSF1R 免疫染色で陽性であったことは、CSF1R 遺伝子変異があっても蛋白としては産生されていたことを示唆する。この CSF1R 蛋白の三次元構造や機能などがどのようなものであるか、興味もたれる。

### 討 論

関島：質問は3つあります。1つ目は脳梁は薄いけれども神経線維はしっかりしているということでしたが、薄くなっている要因について何か原因があると思うのですが、神経線維が少ないとか神経線維一本一本が細くなっているとか、あるいは神経線維以外の間質が減っているとか、菲薄化している要因はどういったことがあったのでしょうか。

小柳：次のシンポジウムで木下先生が発表されると思いますが、この患者さんの脳梁は薄くはなっていますがバーンアウトして荒廃した脳梁ではありません。残存した軸索がぎゅーっと密集してみえる「コンパクション」と呼ばれる所見です。定量が必要ですが、本症例の脳梁の軸索数の減少の割合はそれほど大きくはなく、減少率は50%程度ではないか、という印象です。また本症例では脳梁の部位で病変の違いがあります。先ほど画像で示された、膨大部では、その上半部と半卵円との連結部は髄鞘染色では染まらず、有髄線維の脱落が顕著で、ミクログリアの反応も強く、組織崩壊の程度が強い異質な病変です。

関島：2つ目の質問です。この患者さんには運動性失語があります。この患者さんもそうでしたが HDLS の患者さんでは、てんかんを有する症例が報告されています。HDLS は大脳皮質に由来する臨床症状が目立つ疾患と思います。皮質の変化はどうでしょうか。

小柳：この症例も、このあとのシンポジウムで発表されるこれ以外の HDLS 症例でも、皮質に顕著な神経細胞脱落を生じた症例はありません。本症例では大脳皮質に神経細胞脱落は見られず、皮質の萎縮、つまりニューロピルの萎縮もありません。一方、皮質の中にごく少数ですがスフェロイドが出現していました。このような所見で、てんかんとか、画像で指摘されている大脳皮質の血流減少などを惹起しうるのか私にはわかりません。

天野：大脳皮質病変が初期で軽度の人に神経心理学的

な症状がこんなに強く出てくるということは解せません。白質変性症の初期の患者さんは、全ての事の反応が遅くなって、できることができなくなってくる。大脳皮質が障害される若年性アルツハイマー病のような病態と、白質変性症は違うと思っていました。ですから、本症例で大脳皮質はしっかり残っていたのに皮質の症状が出てくるのは意外な臨床経過です。

関島：最後の質問です。新潟大学からの発表では、小石灰化がこの病気の特徴だとおっしゃっていますが、この症例に関してはどうだったのでしょうか。

小柳：本症例の大脳に石灰沈着は見られません。この発表後のシンポジウムで、共同研究として全国からご提供頂きました十数例の所見を発表しますがこれらの症例での石灰沈着はわずか1例でした。本症例の脳画像で石灰化はありましたか？

近藤：ありませんでした。

天野：以前、軸索の腫大（スフェロイド）について勉強したことがありました。スフェロイドを電子顕微鏡で観察すると、急性期の膨れ上がったスフェロイドの構成要素はミトコンドリアで、時間が経つと構成要素は dense body が主体となり、さらに慢性期のスフェロイドではニューロフィラメントが組成として多くなります。本症例のスフェロイドは太くなり方が強くないと思います。電顕までやっていないかもしれませんが、ミトコンドリア、ニューロフィラメント、どちらが主体なのでしょう。

小柳：スフェロイド（腫大軸索）は種々の病態で認められる非特異的な所見ですが、疾患によって生じる部位が異なります。HDLS と那須—ハコラ病では主として大脳白質と脳梁に出ます。筋萎縮性側索硬化症（ALS）では脊髄前角に主に出ます。神経細胞体から腫大軸索までの距離も疾患で異なります。ALS では前角細胞体から数十ミクロンから数百ミクロンの距離にスフェロイドが生じます。HDLS の場合では神経細胞体から数センチ程度の距離にスフェロイドが生じ、一方、加齢性の変化として後索核に生じるスフェロイドは脊髄神経節神経細胞の軸索の末端で、細胞体から数十センチの距離に生じます。

スフェロイドの組成について天野先生から経時的な変化に関するご発言がありましたが、ALS ではほぼニューロフィラメントが多くを占めます。HDLS のスフェロイドではニューロフィラメントと膜様構造物（脂質 = dense body）の混在でした。

## シンポジウム HDLS の臨床と病理

### I. HDLS の臨床徴候・画像所見—CSF1R 遺伝子検査60例の検討

信大・脳神経内科, リウマチ・膠原病内科 近藤恭史

司会: 関島良樹 (信大・脳神経内科, リウマチ・膠原病内科)

#### 1. はじめに

腫大軸索を伴う遺伝性びまん性白質脳症 (hereditary diffuse leukoencephalopathy with neuroaxonal spheroids: HDLS) は, 成人期 (30-40代) に認知機能低下, 精神症状, 運動障害, 痙攣発作を主症状として発症する常染色体優性遺伝性の若年性認知症である。1984年にスウェーデンで17人の発症者を含む1大家系が報告された<sup>1)</sup>のち, 臨床・病理像が報告されるようになった。2011年に本疾患の原因遺伝子が CSF1R (colony stimulating factor -1 receptor) 遺伝子変異と報告された<sup>2)</sup>。信州大学は, CSF1R 遺伝子の R782H 変異を同定した HDLS 症例を本邦で初めて, 世界で第2報目として報告した<sup>3)</sup>。

CSF-1R は単球系細胞 (マクロファージや破骨細胞), 脳ではミクログリアに発現し, CSF-1シグナルはそれらの細胞の分化増殖に必須とされる<sup>4)</sup>。HDLS の CSF1R 変異は細胞内チロシンキナーゼドメインに集中しており<sup>2)</sup>, CSF1R 変異を有する細胞では自己リン酸化が障害される<sup>5)</sup>。自己リン酸化の障害による CSF-1シグナル伝達異常が, ミクログリアの分化・形態・機能に異常を及ぼし, 白質脳症を発症するという病態機序が推測されている<sup>6)</sup>。

HDLS の MRI 画像の特徴としては, 半卵円中心から側脳室周囲の白質病変, 前頭葉頭頂葉優位の脳萎縮, 発症早期からの脳梁萎縮<sup>7)8)</sup>, 脳梁異常信号が挙げられる (図5A)。白質病変は深部白質から皮質下白質に拡大し癒合する。脳萎縮は進行すると側頭葉, 脳幹に及び, 脳幹の異常信号もみられるようになる。側脳室周囲に拡散強調像高信号病変を来す症例も報告されている<sup>9)</sup>。

脳血流シンチグラフィでは脳萎縮を反映して前頭頭頂葉優位に血流低下が見られる。特に背外側前頭前野, 前部帯状回, 内側前頭前野に血流低下がみられる症例が多く, HDLS における遂行機能障害や抑うつ, 自発性低下に関連していると考えられる (図5B)。

臨床症状, 脳画像所見から鑑別疾患としては, 脳血管性認知症, 遺伝性脳小血管病 (CADASIL, CARA-

SIL), 前頭側頭葉型認知症, 大脳皮質基底核変性症, アルツハイマー型認知症, 多発性硬化症, うつ病, 那須-ハコラ病, 神経核内封入体病, 副腎白質ジストロフィーなどが挙げられる。特に脳血管性認知症や多発性硬化症は日常診療において遭遇する頻度の高い白質異常症を呈する疾患であり, 特異的な診断マーカーも存在しないため, 臨床症状, 脳画像所見のみからの鑑別はしばしば困難である<sup>10)</sup>。

#### 2. 難病法による指定難病: HDLS の診断基準

平成27年7月施行の難病法により, HDLS は指定難病に指定された。診断に際しては「遺伝性脳小血管病およびその類縁疾患の診断基準の確立と治療法の研究班」班で策定された診断基準<sup>11)</sup>が用いられることとなった。その診断基準は以下の通りである。

##### 【主要項目】

1. 60歳以下の発症 (大脳白質病変もしくは2. の臨床症状)
2. 臨床症状 (2つ以上)
  - a. 進行性認知機能障害, または性格変化・行動異常
  - b. 錐体路徴候
  - c. パーキンソン症状
  - d. 痙攣発作
3. 常染色体優性遺伝形式もしくは孤発例
4. 頭部 CT/MRI 所見: a. 両側性大脳白質病変, b. 脳梁の菲薄化
5. 他疾患を除外できる

##### 【除外項目】

1. 10歳未満の発症
2. 高度な末梢神経障害の合併
3. 2回以上の脳卒中発作

##### 【判定】

definite: 主要項目 2, 3, 4 a かつ CSF1R 変異もしくは HDLS に特徴的な病理学的所見を認める。

probable: 主要項目 1-5 すべてを満たすが, 遺伝・病理検査は未実施。



て、CSF1R 変異陽性、陰性各群の相違を統計的に検討した。また各症例の HDLS 診断基準判定と CSF1R 検査結果を比較し、HDLS 診断基準の診断精度を算出した。

#### 【結果】

- I. 20症例17家系に12の CSF1R 変異を認めた。家族歴を有する症例は20症例中13症例で、6症例は孤発例であった（1症例は家族歴の有無が不明）。変異はミスセンス変異が10種類、スプライスサイト変異が2種類みられ、全て CSF1R チロシンキナーゼドメイン内に存在し、エクソン17-19に集中していた（図5C）。
- II. 発症年齢は変異陽性群（n=19） $42.2 \pm 10.0$ 歳、変異陰性群（n=53） $53.2 \pm 14.2$ 歳（ $p < 0.05$ , Mann-Whitney U test）で、変異陽性群は有意に若年で発症していた。検査実施までの罹病期間は、変異陽性群 $4.2 \pm 5.3$ 年、変異陰性群 $7.1 \pm 8.1$ 年（ $p < 0.1$ ）と、差は明らかでなかった。しかし罹病期間中の mRS（modified ranking scale）の変化を罹病期間（年）で除した  $\Delta$ mRS/罹病期間（すなわち、1年あたりの mRS 変化量）は、変異陽性群1.5（中央値）、変異陰性群0.8（中央値）（ $p < 0.05$ ）であった。この結果より HDLS は他の白質異常症に比べ、より若年で発症し、より急速に進行する疾患であると考えられた。
- III. 変異陽性群（n=15）および変異陰性群（n=51）は、ともに約40%が認知機能障害で発症していたが、その内訳は変異陰性群がほとんど物忘れであるのに対し、変異陽性群は半数以上遂行機能障害が占めていた。精神症状も変異陽性群23%、変異陰性群9%と変異陽性群に多く、HDLS では前頭葉機能障害が主症状となることが多いと考えられた。他方で、変異陰性群の初発症状は、頭痛や複視、感覚障害、球麻痺など多彩であることも特徴としてみられた。
- IV. 臨床症候は、家族歴、アルコール多飲歴、認知機能障害、意識障害、精神症状、発語障害、運動麻痺、小脳失調、パーキンソニズム、深部腱反射亢進、Babinski 反射、不随意運動、痙攣発作、感覚障害、歩行障害の15項目の有無について評価した（図5Di）。

認知機能障害（変異陽性群87%、変異陰性群86%）、精神症状（変異陽性群87%、変異陰性群76%）、発語障害（変異陽性群73%、変異陰性群

54%）、深部腱反射亢進（変異陽性群73%、変異陰性群51%）、歩行障害（変異陽性群73%、変異陰性群78%）は、両群ともに差は明らかでなかった。痙攣発作は変異陽性群40%、変異陰性群14%と、変異陽性群に有意に多かった（ $p < 0.05$ , Fisher's exact test）（図5Di）。

統計学的に差はみられなかったが、家族歴（変異陽性群67%、変異陰性群39%）は変異陽性群に多く、小脳失調（変異陽性群7%、変異陰性群32%）および感覚障害（変異陽性群0%、変異陰性群17%）は変異陰性群に多い傾向がみられた。

- V. 脳画像所見は、大脳萎縮、大脳白質病変、脳梁萎縮、脳梁の異常信号、脳幹・小脳萎縮、脳幹・小脳の異常信号、拡散強調像高信号、T2\*微小出血像の8項目の有無について評価した（図5Dii）。

脳梁萎縮（変異陽性群93%、変異陰性群60%）、脳梁の異常信号（変異陽性群87%、変異陰性群47%）は変異陽性群に有意に多く（ $p < 0.05$ ）、HDLS は脳梁に異常が出現することが特徴と考えられた。T2\*微小出血像（変異陽性群7%、変異陰性群38%）は、変異陽性群に有意に少なかった（ $p < 0.05$ ）。HDLS は脳血管疾患ではなく、合併を除いては、基本的には微小出血を来さないためと考えられた（図5Dii）。

- VI. 次に、CSF1R 検査を行った症例のうち、臨床症状・脳画像所見など十分情報が得られた66例（変異陽性群15例、変異陰性群51例）を HDLS 診断基準に従い、【probable】、【possible】、【該当なし】、【除外項目あり】に振り分けた。いずれも事前に遺伝子検査・神経病理学的検査を行われておらず、definite に該当する症例は該当なしとした。また probable に必須である「5. 他疾患の除外」については、各主治医が他疾患を除外した上で CSF1R 検査を依頼したと仮定し、全症例が該当するとして扱った。probable 該当例と probable 非該当例（possible, 該当なし, 除外項目あり）の2群に分け、probable の診断精度を算出した。

結果、CSF1R 変異陽性群は10例が probable に該当し、5例（possible 3例、該当なし2例）は該当しなかった。CSF1R 変異陰性群は10例が probable に該当し、41例（possible 33例、該当なし5例、除外項目あり3例）は該当しなかった（図5E）。判定 probable の診断精度を算出すると、感度 $10/15 = 66.7\%$ 、特異度 $41/51 = 80.4\%$ 、陽性的中率 $10/20$

= 50 %であった。

#### 4. 考察・結語

CSF1R 検査を行った74症例のうち20症例(約27%)にCSF1R 変異を見出し、白質異常症におけるHDLSの占める割合は高いと考えられた。HDLSは、前頭葉機能低下を前景とした認知機能障害、抑うつなどの精神症状を若年で発症し急速に進行する、経過中に痙攣を伴うことが多く小脳失調や感覚障害は少ない、脳画像所見では脳梁萎縮・異常信号を伴いT2\*微小出血像はみられない、などの傾向がみられた。各症例の最終診断は確認しておらず、変異陰性群にどのような疾患が含まれていたかは不明であるが、T2\*微小出血像は37例(T2\*画像について情報提供があった症例数)中14例にみられ、脳血管性認知症やCADASILなどの脳血管疾患が一定数含まれていると考えられた。

HDLS 診断基準について、判定 probable には変異陽性群5例が該当しない、一方で変異陰性群10例が該当するという結果であったが、probable 該当症例の平均罹病期間(変異陽性群5.5年、変異陰性群12.3年)は、probable 非該当症例の平均罹病期間(変異陽性群1.6年、変異陰性群5.7年)より長い傾向がみられた。変異陽性群で probable に該当しなかった理由としては、認知機能障害を発症していない(2例)、主要項目2の臨床症状が認知機能障害のみ(2例)、脳梁萎縮がない(1例)であった。罹病期間に比例し臨床症状や脳画像所見が揃い診断基準を満たす可能性があり、発症早期例では偽陰性に、長期経過例では偽陽性に注意する必要があると考えた。

判定 probable の陽性的中率は50%、すなわち偽陽性率が50%という結果であった。そこで、今回の検討でHDLS 症例に少ない傾向のあった感覚障害、小脳失調、T2\*微小出血像を有する症例を除外し診断精度を算出し直すと、感度60%、特異度90.2%、陽性的中率64.3%と感度はほとんど変わらず、特異度と陽性的中率が上昇した。HDLS 診断基準については、罹病期間を考慮する、除外項目を加えるなど、改良の余地があると考えた。

またHDLSの発端となったスウェーデンの1大家系はCSF1R 変異が陰性であったと報告され<sup>12)</sup>、臨床的・神経病理学的にはHDLSと診断できるが、CSF1R 変異陰性が確認された場合にはどのように扱うのかについて問題がある。さらに、親の世代より先に発症した症例の報告があり<sup>13)</sup>、CSF1R 変異陽性であるが(同時点では)未発症である場合にはどのよう

に扱うかについての問題が残されている。これらも現在のHDLS 診断基準に関する今後の課題と考えた。

本研究の共同研究者：木下通亨先生(諏訪赤十字病院 神経内科)、長崎園望技師、池田修一先生(信大 脳神経内科、リウマチ・膠原病内科)、吉田邦広先生(信大 神経難病学)

#### 文 献

- 1) Axelsson R, Røyttä M, Sourander P, Akesson HO, Andersen O: Hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids. Acta Psychiatr Scand Suppl 314: 1-65, 1984
- 2) Rademakers R, Baker M, Nicholson AM, Rutherford NJ, Finch N, Soto-Ortolaza A, Lash J, Wider C, Wojtas A, DeJesus-Hernandez M, Adamson J, Kouri N, Sundal C, Shuster EA, Aasly J, MacKenzie J, Roeber S, Kretzschmar HA, Boeve BF, Knopman DS, Petersen RC, Cairns NJ, Ghetti B, Spina S, Garbern J, Tselis AC, Uitti R, Das P, Van Gerpen JA, Meschia JF, Levy S, Broderick DF, Graff-Radford N, Ross OA, Miller BB, Swerdlow RH, Dickson DW, Wszolek ZK: Mutations in the colony stimulating factor 1 receptor (CSF1R) gene cause hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids. Nat Genet 44: 200-205, 2011
- 3) Kinoshita M, Yoshida K, Oyanagi K, Hashimoto T, Ikeda S: Hereditary diffuse leukoencephalopathy with axonal spheroids caused by R782H mutation in CSF1R: case report. J Neurol Sci 318: 115-118, 2012
- 4) Pixley FJ, Stanley ER: CSF-1 regulation of the wandering macrophage: complexity in action. Trends Cell Biol 14: 628-638, 2004
- 5) Konno T, Tada M, Tada M, Koyama A, Nozaki H, Harigaya Y, Nishimiya J, Matsunaga A, Yoshikura N, Ishihara K, Arakawa M, Isami A, Okazaki K, Yokoo H, Itoh K, Yoneda M, Kawamura M, Inuzuka T, Takahashi H, Nishizawa M, Onodera O, Kakita A, Ikeuchi T: Haploinsufficiency of CSF-1R and clinicopathologic characterization in patients with HDLS. Neurology 82: 139-148, 2014
- 6) 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 and NERVE 66 : 581-590, 2014
- 7) Kondo Y, Kinoshita M, Fukushima K, Yoshida K, Ikeda S: Early involvement of the corpus callosum in a patient with hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids carrying the de novo K793T mutation of *CSF1R*. Intern Med 52 : 503-506, 2013
- 8) Kinoshita M, Kondo Y, Yoshida K, Fukushima K, Hoshi K, Ishizawa K, Araki N, Yazawa I, Washimi Y, Saitoh B, Kira J, Ikeda S: Corpus callosum atrophy in patients with hereditary diffuse leukoencephalopathy with neuroaxonal spheroids: an MRI-based study. Intern Med 53 : 21-27, 2014
- 9) Saitoh B, Yoshida K, Hayashi S, Yamasaki R, Sato S, Kamada T, Suzuki SO, Murai H, Iwaki T, Ikeda S, Kira J: Sporadic hereditary diffuse leukoencephalopathy with axonal spheroids showing numerous lesions with restricted diffusivity caused by a novel splice site mutation in the *CSF1R* gene. Clin Exp Neuroimmunol 4 : 76-81, 2013
- 10) Sundal C, Lash J, Aasly J, Øygarden S, Roeber S, Kretzschman H, Garbern JY, Tselis A, Rademakers R, Dickson DW, Broderick D, Wszolek ZK: Hereditary diffuse leukoencephalopathy with axonal spheroids (HDLS): a misdiagnosed disease entity. J Neurol Sci 314 : 130-137, 2012
- 11) 難病情報センター: 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.  
<http://www.nanbyou.or.jp/entry/4499>
- 12) Sundal C, Fujioka S, Van Gerpen JA, Wider C, Nicholson AM, Baker M, Shuster EA, Aasly J, Spina S, Ghetti B, Roeber S, Garbern J, Tselis A, Swerdlow RH, Miller BB, Borjesson-Hanson A, Uitti RJ, Ross OA, Stoessl AJ, Rademakers R, Josephs KA, Dickson DW, Broderick D, Wszolek ZK: Parkinsonian features in hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids (HDLS) and *CSF1R* mutations. Parkinsonism Relat Disord 19 : 869-877, 2013
- 13) La Piana R, Webber A, Guiot MC, Del Pilar Cortes M, Brais B: A novel mutation in the

*CSF1R* gene causes a variable leukoencephalopathy with spheroids. Neurogenetics 15 : 289-294, 2014

#### シンポジウム I. についての討論

質問/コメント: 小柳清光 (信大・神経難病学), 吉田邦広 (信大・神経難病学)

関島: HDLS の遺伝子変異について。ミスセンス変異がほとんどで2つスプライスサイトのものもありますが、文献的にナンセンスや deletion は無いのでしょうか。また HDLS は優性遺伝性だと思いますが、疾患の機序について、gain of toxic function かハプロ不全か、dominant negative なのか、説はありますか。近藤: 新潟大学がフレームシフト変異を発表していますが、どの程度かはわかりません。HDLS 患者では *CSF1R* の遺伝子産物の発現が低下すると報告されており、新潟の報告例ではハプロ不全が病態に影響しているという報告があります。

小柳: HDLS の診断基準では *CSF1R* 遺伝子の異常、もしくは病理所見と書かれています。現在 HDLS はどう定義されているのですか。

近藤: HDLS の診断基準は現在も同様です。神経病理学的所見または *CSF1R* 遺伝子異常とされています。スウェーデンの大家系では、病的に HDLS の所見があっても *CSF1R* の遺伝子変異がなかったということです。そういう症例は病理所見に特徴的な病理学的所見があるので診断ということになります。変異がなければ、症例によっては脳生検を考慮することになると思います。

吉田: 近藤先生の発表に付け加えますと、Nasu-Hakola 病で *DAPI2* と *TREM2* の変異があるように、HDLS にも *CSF1R* 以外の遺伝子変異が同定される可能性があります。この診断基準にはできるだけ幅広く症例を集め、新たな変異を解析するという目的もありますので、多少甘めというか偽陽性が出る可能性はあると思います。

関島: 提示された HDLS の MRI の DWI の高信号は梗塞でないのですか。T2 や FLAIR でも高信号なのでしょうか。DWI の high は T2 shine through を表す可能性があるということですね。それにしても DWI で高信号が強いような印象ですが、これが実際何を表わしているかは興味深いところです。

近藤: DWI で high の部位は ADC で iso か high となり、low ではありません。一旦 DWI で信号異常が出

るとそれが永く持続する場合があるという報告があります。この機序や詳しいことは分かっていません。

## II. HDLS の脳梁病変の画像と神経病理：病変発症機構と鑑別診断

諏訪赤十字病院・神経内科 木下通亨

司会：山田光則（信大・神経難病学講座）

### 1. はじめに

神経腫大軸索（スフェロイド）を伴う遺伝性びまん性白質脳症（hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids：HDLS）は、大脳白質病変を特徴とする疾患である。HDLS は軸索ジストロフィーの一疾患で、病変の主座は白質であり、軸索脱落が病態の本体である。病変が進行中の部位には、スフェロイドが多数出現する。

大脳白質病変は、日常診療で遭遇する機会の多い、脳血管性認知症や多発性硬化症等でも認められ、画像的な鑑別が問題となる。例えば、認知機能低下を主訴とした57歳男性の脳MRI FLAIR 画像（図6Ai）では、大脳白質にはびまん性病変が広がり、また一見するところ、基底核領域にはラクナ病変を伴っているようにも見え、脳血管性認知症が鑑別に挙がるが、実際にはこの患者は遺伝学的にHDLSと診断されている。このように、HDLSを大脳白質病変の性状のみから診断することは相当困難であると考えられる。

ところで、脳梁とは両側の大脳白質（半卵円中心）同士を結ぶ神経線維（交連線維）の束である<sup>1)</sup>。さらに脳梁体部、脳梁膝部、脳梁膨大部と呼ばれる部位に区分される。HDLSでは脳梁にも病変が好発し、強い脳梁萎縮を示すことが知られている。例えば、41歳男性HDLS患者の発症から6か月の時点での脳MRI画像（図6Aii, 6Aiii）では、大脳白質病変はごく軽く見えるが、脳梁は強く萎縮し、一部に信号強度が違う病変を伴っている<sup>2)</sup>。脳梁病変と強い脳梁萎縮が、他疾患との画像的な鑑別の手掛かりとして有用である可能性を考えた。

### 2. 脳MRI画像における脳梁萎縮指標（CCI）による定量的評価の有用性

HDLS患者の脳MRIにおける脳梁萎縮に関して、より詳細な定量的評価を行い、HDLSの早期診断・鑑別診断における有用性について検討した<sup>3)</sup>。

MRI T1強調画像正中矢状断で撮影した脳梁について、診療に用いられている画像診断システム（picture archiving and communication system（PACS）workstation）に添付されている計測ツールを用いて、

画面上で、脳梁膝部、脳梁体部、脳梁膨大部、脳梁前後径の各径を計測し、（脳梁膝部+脳梁体部+脳梁膨大部）/脳梁前後径=脳梁萎縮指標（corpus callosum index：CCI）として算出した（図6Bi）<sup>3)4)5)</sup>。

HDLS群6例（年齢29-57歳、平均47.3±9.3歳）、脳血管性認知症群20例（年齢42-79歳、平均68.5±7.9歳）、器質的中枢神経疾患を伴わない患者（非中枢神経疾患群）24例（年齢29-73歳、平均49.9歳±13.8歳）を対象とした。HDLS群と各対照群のCCIを、Mann-WhitneyのU検定により統計学的に比較した。

結果、脳梁萎縮指標の低下は、HDLS群で、二つの対照群に対してそれぞれ統計学的に有意であった（図6Bii）。CCIの平均値は、非中枢神経疾患群で0.371±0.056、脳血管性認知症群で0.289±0.050であるのに対して、HDLS群では0.210±0.050と低下していた。

一般に、脳梁は加齢とともに厚みが減じることが知られているが、より若年のHDLS群のほうが、より高齢の脳血管性認知症群より脳梁萎縮が強いことが示された。発症から11か月の撮影で、CCIが0.2を下回る低値（0.147）を示すHDLS患者もみられた。この定量的な検討の結果から、強い脳梁萎縮はHDLSの重要な特徴であると結論した。大脳白質病変を伴う若年性認知症患者に遭遇した場合、強い脳梁萎縮に着目することは、HDLSを鑑別疾患として考慮するのに極めて有用と考えた。

### 3. HDLSの脳梁病変の神経病理学的検討

HDLSでは、脳梁病変や強い脳梁萎縮を認めることが知られているが、その神経病理学的背景に関しては、知る限りでは報告がない。これに関して検討を行った。

#### a. 対象と方法

7例の患者（男性4例、女性3例、剖検時年齢41-58歳、平均51.86±6.67歳）の剖検脳を対象とした。うち、6例はCSF1R（colony stimulating factor-1）遺伝子検査にて診断され、1例は遺伝子検査陰性であったが、臨床・神経病理学的にHDLSと診断された。また特筆すべき情報として、1例は、この患者の姉が遺伝学的・神経病理学的にHDLSと診断されていた。この患者自身にはHDLSの臨床症状を全く認

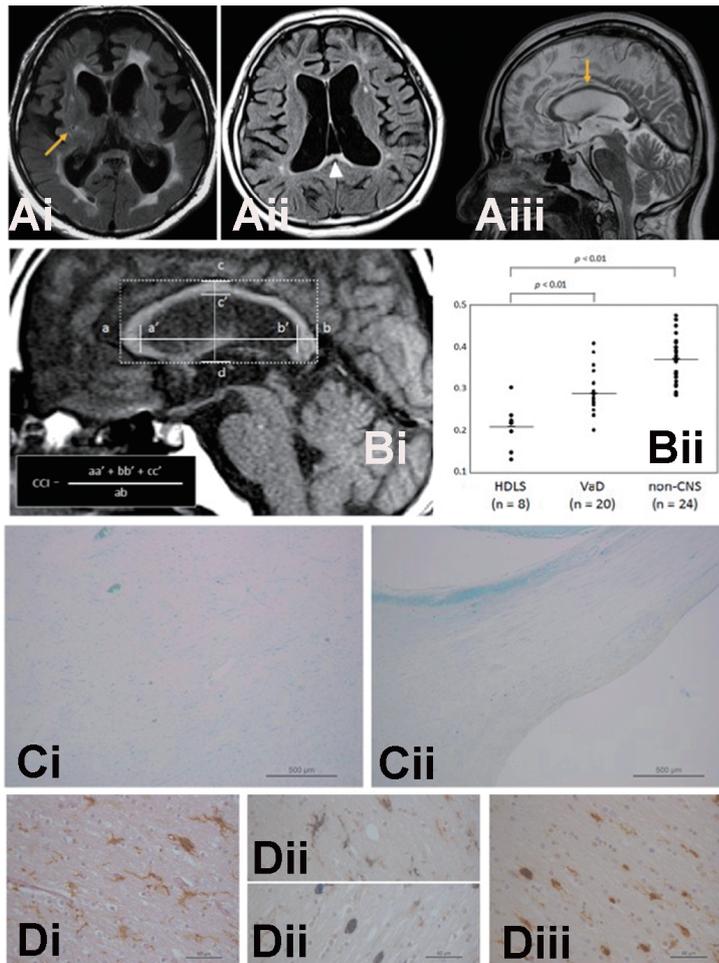


図6 Ai. MRI FLAIR 画像水平断。基底核領域の小病変は一見するところラクナ病変に見える(黄矢印)。Aii. MRI FLAIR 画像水平断。前頭葉に高信号の白質病変を認めるが程度は軽度である。脳梁膨大部は高信号を呈している(白矢頭)。Aiii. MRI T2強調画像正中矢状断。脳梁体部は萎縮している(黄矢印)。Bi. MRI T1強調画像正中矢状断による、脳梁萎縮指標(corpora callosum index: CCI)の計測方法。Bii. 各群のCCI。HDLS群:  $0.210 \pm 0.050$ , 脳血管性認知症群:  $0.289 \pm 0.050$ , 非中枢性神経疾患群:  $0.371 \pm 0.056$ 。Ci. Stage IIIの半卵円中心(KB染色)。有髄神経線維は著明に脱落している。Cii. Stage IIIの脳梁(KB染色)。有髄神経線維は高度に脱落しているが、半卵円中心と比較するとその程度は軽い。Di. Stage IIの脳梁(Iba1免疫染色)。突起型および円型の両方の形態の細胞に多数陽性。Dii. Stage II(CD163免疫染色(青)とIba1免疫染色(茶)との二重染色)。CD163免疫染色は、半卵円中心(上段)では突起型の細胞に陽性が多い傾向を認め、脳梁(下段)では円型の細胞に陽性が多い傾向を認める。Diii. Stage IIの脳梁(CD68免疫染色)。ほとんど円型の細胞に陽性。陽性細胞の数は、Stage Iで中等、Stage IIで最大、Stage IIIで極少数。

めなかったが、別の原因(肺結核)で死亡し、剖検を行われたところ、神経病理学的にHDLSの病変を認めた<sup>6)</sup>。1例は発症より約1年の臨床的に病初期(日常生活動作は見守り・軽介助程度)に、腸管感染症をきっかけとした敗血症により死亡した<sup>2)</sup>。

ホルマリン固定パラフィン包埋切片を作成し、脳梁および半卵円中心について、HE染色、KB染色、SMI31、Iba1、CD163、CD68等の各免疫染色を行い顕微鏡観察した。

著者らによるHDLSの神経病理学的stageを用いて<sup>7)</sup>、7例の患者を分類した。Stageの概略は以下の通りである。Stage I: 大脳白質に斑状病変を認めるが、大脳萎縮を認めない。Stage II: 大脳白質に広範な斑状病変を認め、大脳萎縮を軽度認める。Stage III: 大脳白質に高度の組織脱落を伴い、脳梁・内包に及ぶ。脳室拡大を認める。Stage IV: 大脳白質は組織荒廃に至っている。病変は橋横走線維および/または小脳白質にまで認められる。7例の内訳は、Stage Iが1例、Stage IIが2例、Stage IIIが3例、Stage IVが

1例であった。

#### b. 軸索脱落と腫大軸索

巨視的観察では、Stage IIの半卵円中心には褐色を呈する病変が散在していた。脳梁体部は強く萎縮していた。Stage IIIの半卵円中心では褐色を呈する病変を広範に認め、脳梁体部は極めて強く萎縮していた。

KB染色では、Stage Iの半卵円中心・脳梁はどちらもよく保たれ、有髄神経線維の脱落はほとんど同定できない。Stage IIでは半卵円中心では中等度、脳梁では軽度の有髄線維の脱落を認めた。Stage IIIでは半卵円中心では著明に脱落していた。一方で、脳梁でも高度に脱落しているものの、半卵円中心との比較ではその程度は軽かった(図6Ci, 6Cii)。

リン酸化ニューロフィラメント免疫染色(SMI31免疫染色)では、腫大軸索(スフェロイド)の密度は、Stage Iの半卵円中心で中等、Stage IIの半卵円中心で最大であった。Stage IIIの半卵円中心・脳梁のいずれにおいても、残存する軸索は極めて乏しく、腫大軸索は極少数であった。

腫大軸索と軸索脱落は、半卵円中心と脳梁において、基本的にはほぼ同質・同等であると考えられた。しかし、詳細には、半卵円中心と脳梁との間には、以下の進行時期の相違がみられた。①腫大軸索の密度が最大となる時期は、脳梁よりも半卵円中心で早い。②その後、進行期に至ると、腫大軸索も軸索も、半卵円中心よりも脳梁で残存する傾向がある。以上より、病勢の極期は、半卵円にやや早く出現し、脳梁にやや遅く出現する可能性があると考えられた。

### c. ミクログリア

HDLSの原因遺伝子はCSF1Rと報告され<sup>8)</sup>、CSF1Rは脳内では主にミクログリアに発現するとされている。HDLSの病態にはミクログリアの関与が推測されている。ミクログリアは、感染時に病原体の認識・貪食や、死細胞や損傷組織の貪食を行う。ミクログリアの発現分子プロファイルはマクロファージとの相同性を認めるが、マクロファージや単球(骨髄に由来)とは起源の違い(ミクログリアは胎生期に卵黄嚢で前駆細胞が発生し、中枢神経系に移動する)があるなど、相違点もある<sup>9)</sup>。

脳内においてミクログリアは、ramified型と呼ばれる枝分かれした細く長い突起を持つ形態のものは静止型・休止型として扱われ、他方で、amoeboid型と呼ばれる胞体が丸く、短く太い突起を持つ形態のものは活性型として扱われている。またミクログリアは、脳内の環境の変化に対応して、形態・機能が変化していると考えられている。

Iba1はionized calcium binding molecule-1の略であり、ミクログリア特異的カルシウム結合タンパクである<sup>10)</sup>。CD163はヘモグロビン貪食受容体であり、マクロファージ活性化に関連し、単球・マクロファージに特異的なタンパクである<sup>11)12)</sup>。CD68はライソゾームに関連し、マクロファージ・単球・好中球・好塩基球マーカーとされる<sup>12)</sup>。

各免疫染色の結果は次のとおりである。

Iba1免疫染色では、Stage I・II・IIIの半卵円中心及び脳梁のいずれにおいても、突起型・円型の両方の形態の細胞に多数陽性であった(図6Di)。

CD163免疫染色では、陽性細胞の形態に差異があり、Stage I・IIの半卵円中心では円型よりも突起型の細胞に陽性が多い傾向を認め、脳梁では突起型よりも円型の細胞に陽性が多い傾向を認めた。Stage IIIでは半卵円中心および脳梁のどちらも円型の細胞に多く陽性であった(図6Dii)。

CD68免疫染色は、半卵円中心及び脳梁のいずれにおいても、Stage Iで中等、Stage IIで最大、Stage IIIで極少数と、進行期に応じて陽性細胞の数が大きく変化した。また、CD68陽性細胞は軸索脱落に先んじて出現している様と考えられた。いずれもほとんど円型の細胞に陽性であった(図6Diii)。

### d. 考察と結論

HDLSの脳梁病変・強い脳梁萎縮の神経病理学的背景については次のように考察した。

a) 脳梁は両側大脳白質の交連線維を集める部位であり、大脳白質(半卵円中心)の有髓神経線維の減少を反映している。b) a)に加えて、脳梁自体にも、基本的には半卵円中心と同質の病変が出現する。

a)およびb)の混合により、強い脳梁萎縮を来す。

ただし、半卵円中心と脳梁とでは、腫大軸索の密度、軸索脱落の進行時期に、いくらかの时期的なずれがあると考えられた。また、CD68陽性ミクログリアは、軸索脱落に先んじて出現すると考えられた。Stage I・IIでは、半卵円中心と脳梁において、CD163陽性ミクログリアの形態に差異があり、病態の進行状態に応じて様々に形態・機能が変化していることを反映しているものと考えられた。

### 本研究の共同研究者

近藤恭史先生、池田修一先生(信大 脳神経内科、リウマチ・膠原病内科)、吉田邦広先生、小柳清光先生(信大 神経難病学)、石澤圭介先生(埼玉医大 神経内科、病理)、石原健司先生(汐田総合病院 内科)、吉田真理先生(愛知医大 加齢医学研究所)、井上輝彦先生、三山吉夫先生(藤元メディカルシステム 大悟病院 老年期精神疾患センター)

### 文 献

- 1) Jokinen H, Frederiksen KS, Garde E, Skimminge A, Siebner H, Waldemar G, Ylikoski R, Madureira S, Verdelho A, van Straaten EC, Barkhof F, Fazekas F, Schmidt R, Pantoni L, Inzitari D, Erkinjuntti T: Callosal tissue loss parallels subtle decline in psychomotor speed. a longitudinal quantitative MRI study. The LADIS Study. *Neuropsychologia* 50: 1650-1655, 2012
- 2) Kondo Y, Kinoshita M, Fukushima K, Yoshida K, Ikeda S. Early involvement of the corpus callosum in a patient with hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids carrying the de novo K793T mutation of CSF1R. *Intern Med*

- 52:503-506, 2013
- 3) Kinoshita M, Kondo Y, Yoshida K, Fukushima K, Hoshi K, Ishizawa K, Araki N, Yazawa I, Washimi Y, Saitoh B, Kira J, Ikeda S. Corpus callosum atrophy in patients with hereditary diffuse leukoencephalopathy with neuroaxonal spheroids: an MRI-based study. *Intern Med* 53:21-27, 2014
  - 4) Figueira FF, Santos VS, Figueira GM, Silva AC. Corpus callosum index: a practical method for long-term follow-up in multiple sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr* 65:931-935, 2007
  - 5) Yaldizli O, Atefy R, Gass A, Sturm D, Glassl S, Tettenborn B, Putzki N. Corpus callosum index and long-term disability in multiple sclerosis patients. *J Neurol* 257:1256-1264, 2010
  - 6) Riku Y, Ando T, Goto Y, Mano K, Iwasaki Y, Sobue G, Yoshida M. Early pathologic changes in hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids. *J Neuropathol Exp Neurol* 73:1183-1190, 2014
  - 7) Oyanagi K, Kinoshita M, Suzuki-Kouyama E, Inoue T, Nakahara A, Tokiwai M, Arai N, Satoh JI, Aoki N, Jinnai K, Yazawa I, Arai K, Ishihara K, Kawamura M, Ishizawa K, Hasegawa K, Yagisita S, Amano N, Yoshida K, Terada S, Yoshida M, Akiyama H, Mitsuyama Y, Ikeda SI: Adult onset leukoencephalopathy with axonal spheroids and pigmented glia (ALSP) and Nasu-Hakola disease: lesion staging and dynamic changes of axons and microglial subsets. *Brain Pathol* 2017 [Epub ahead of print]
  - 8) Rademakers R, Baker M, Nicholson AM, Rutherford NJ, Finch N, Soto-Ortolaza A, Lash J, Wider C, Wojtas A, DeJesus-Hernandez M, Adamson J, Kouri N, Sundal C, Shuster EA, Aasly J, MacKenzie J, Roeber S, Kretschmar HA, Boeve BF, Knopman DS, Petersen RC, Cairns NJ, Ghetti B, Spina S, Garber J, Tselis AC, Uitti R, Das P, Van Gerpen JA, Meschia JF, Levy S, Broderick DF, Graff-Radford N, Ross OA, Miller BB, Swerdlow RH, Dickson DW, Wszolek ZK. Mutations in the colony stimulating factor 1 receptor (CSF1R) gene cause hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids. *Nat Genet* 44:200-205, 2011
  - 9) 山中宏二: マクロファージとは似て非なる細胞 ミクログリアと神経変性疾患. *細胞工学*, 33, 1251-1255, 2014
  - 10) Ito D, Imai Y, Ohsawa K, Nakajima K, Fukuuchi Y, Kohsaka S. Microglia-specific localisation of a novel calcium binding protein, Iba1. *Brain Res Mol Brain Res* 57:1-9, 1998
  - 11) Etzerodt A, Moestrup SK. CD163 and inflammation: biological, diagnostic, and therapeutic aspects. *Antioxid Redox Signal* 18:2352-2363, 2013
  - 12) Murphy K *Janeway's Immunobiology*, 8th ed, pp 767-774, 779, Garland Science, New York, 2012
- シンポジウム2についての討論**
- 質問/コメント: 天野直二 (岡谷市民病院), 小柳清光 (信大・神経難病学), 吉田邦広 (信大・神経難病学)
- 天野: 白質変性症では, orthochromatic leukodystrophy, sudanophilic leukodystrophy などと病理診断された症例報告が多数あります。このような症例の遺伝学的な見直しをやり直さなければならないと思います。それから, HDLS では白質変性症の一般的な所見を見ていると思います。leukodystrophy の研究をやられていた横浜市大の横井晋先生は私の恩師で, 先生の元で多くの症例を拝見しました。leukodystrophy では全例で脳梁が菲薄化します。orthochromatic leukodystrophy (正染性白質脳症) でも, metachromatic leukodystrophy (MLD) でも脳梁が強く菲薄化します。発症初期には脳梁は厚くても, 病気が経過していくとぐーっと薄くなります。白質変性症では軸索が小径化します。この所見は Binswanger 病とは違います。そういった意味で, 白質変性症の一般的な部分を A の方 (注釈 木下のスライド内容「A 脳梁萎縮の主要因は大脳白質 (半卵円中心) の有髄線維の減少を反映したもの B. Aに加えて脳梁にも病変が存在する。HDLS の脳梁病変はAとBの要因による」を指している) でみている。しかし他の leukodystrophy でも B つまり脳梁にも病変が存在している可能性があります。脳梁萎縮が HDLS に特異的な所見では無いと思います。
- 木下: 脳梁が萎縮するような白質変性症一般に言えることかと思いますが, B の病態は疾患ごとに異なるか

もしれず、脳梁が萎縮する主要因は半卵円中心の病変 A と、脳梁そのものに起こる病変の混合と考えています。

天野：スフェロイドの数は、半卵円中心と比較して脳梁ではどうですか？

木下：ステージ<sup>上記7)</sup>の早い段階だと半卵円中心のほうのスフェロイドは多く、ステージが進んで半卵円中心が荒廃すると脳梁にスフェロイドが残存する状態になります。

天野：病変が強くなるとスフェロイドは消えていくのですか？

木下：消えていきます。

小柳：MRI の画像で、脳梁の厚さが全体的に薄くなる所見と、膨大部が FLAIR で高信号になる所見が見られるようですが、病理学的にみて体部、膝部と比較して膨大部に円形のマクローファージが多いとか、脳梁の部位によって違った所見はなかったでしょうか。

木下：発症より約1年の、臨床的に病初期、神経病理学的 Stage II の症例の膨大部の上半分と下半分では病変は違っていました。下半分には有髄神経線維が比較的残っていて、円形ミクログリアも比較的少ないのですが、上半分にはミクログリアがやや多く見えました。上半分は半卵円からの障害された軸索の神経路なのか、そもそも上半分の軸索が侵されやすい理由があるのか興味深い所見です。膨大部を標本化したのはこの患者さんだけでしたので、他の症例で新たに膨大部を標

本化し検討する必要があります。

吉田：HDLS では *CSF1R* 遺伝子に変異があります。*CSF1R* 遺伝子変異があるにもかかわらずこれだけミクログリアが活性化するというのをどう理解すればいいのでしょうか。

木下：*CSF1R* の機能が低下すると推測される HDLS でもミクログリアが強く活性化して見えることは、*CSF1R* の機能低下があったとしても病態が進行する際にはミクログリアは脳内で病変に応じて増えたり減ったりする細胞であることを示唆しています。Nasu-Hakola 病では *DAPI2* または *TREM2* の遺伝子異常が指摘されており、脳のミクログリアの反応は HDLS よりやや弱いという違いがあります。*TREM2* はアルツハイマー病の危険因子の一つだと去年報告されたこともあって、脳内でのミクログリアの増減と神経変性がどのような関係があるのか今後の報告が待たれるところだと思います。

山田：この病気では、髄鞘あるいはオリゴデンドログリアのプライマリーな病変はあるのでしょうか。Stage I の方のスフェロイドはミエリンをかぶっているのですか？

木下：オリゴデンドログリアに明確なプライマリーな病変、病態はあったとは言えないと思います。Stage I の白質病変でスフェロイドはミエリンをかぶっています。

### 3. HDLS と Nasu-Hakola 病：病変の進展とミクログリアの変化

信大・神経難病学講座 小柳清光

司会：天野直二（岡谷市民病院）

#### 1. はじめに

ヒト大脳白質を広範に侵す病態は白質脳症、白質ジストロフィーなどと総称され、その病態の基本は軸索脱落であり、多数の疾患がこの病態を惹起する。しかし大脳白質に軸索脱落とともに腫大軸索（スフェロイド）を呈する疾患はわずかに数種類が知られているのみで、それらは、腫大軸索を伴う遺伝性びまん性白質脳症（hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids：HDLS）、骨病変を伴う那須—ハコラ病（NHD）、sudanophilic leukodystrophy（SLD）、外傷性軸索損傷などである（表1）<sup>1)</sup>。本稿では HDLS と NHD の神経病理学的特徴と病変の進展に関して報告する。

#### 2. HDLS と那須—ハコラ病

##### a. HDLS (hereditary diffuse leukoencephalopathy with axonal spheroids)

1984年 Axellson らによって報告されたスウェーデンの家族性大脳白質変性症を嚆矢とする<sup>2)</sup>。40~50歳代で認知症を来し、痙攣発作を併発することが多い。神経病理学的には大脳白質の軸索脱落と腫大軸索を特徴とし、PAS 染色陽性の顆粒を有するグリア（pigmented glia）が見られる。主には優性遺伝性であるが一部は劣性遺伝性であり、孤発例も多い<sup>3)4)5)</sup>。原因遺伝子として *CSF1R* の変異が2011年に報告された<sup>6)</sup>。現在の疾患の定義は、*CSF1R* 変異を示すか、特徴的な神経病理学的所見を示すか、とされている。2013年、

表1 ヒト大脳白質変性症の一覧。大脳白質に多数の腫大軸索（スフェロイド）を生じる疾患は限られている。（文献1を改変）

	疾患名	発症／遺伝様式	責任遺伝子
大脳白質に多数の spheroid あり	HDLS	AD, 孤発	<i>CSF1R/AARS2</i>
	POLD	AD, AR, 孤発	<i>CSF1R</i>
	SLD	家族性, 孤発	不明
	Nasu-Hakola 脳軸索損傷	AR, 孤発 脳外傷	<i>DAPI2/TREM2</i>
大脳白質に多数の spheroid なし	CADASIL	AD	<i>Notch3</i>
	CARASIL	AR	<i>HTRA1</i>
	Binswanger	孤発	-
	MLD	AR	アリルスルファターゼA
	ALD	伴性	<i>ABCD1</i>
	Krabbe dis.	AR	ガラクトシルセラミダーゼ
	MS	孤発	-
	CO intox.	事故により	-
	Anti-Cancer	治療により	-
	大脳膠腫症		-
	悪性リンパ腫		-
	HIV 脳症	HIV ウィルス感染	-
	PML	JC ウィルス感染	-

大脳白質変性と pigmented glia を示す POLD (pigmentary orthochromatic leukodystrophy) 家系にも *CSF1R* 変異が見出され, HDLS と POLD とを括る概念として ALSP (adult-onset leukoencephalopathy with axonal spheroids) という名前が提唱された<sup>7)8)</sup>。これ以下の本稿では **ALSP** を用いる。また昨年劣性遺伝性の HDLS 家系で *AARS2* (*alanyl-transfer (t) RNA synthetase2*)<sup>9)</sup> の変異が発見され, 疾患概念は拡大しつつある。

**b. 那須一ハコラ病**

那須一ハコラ病は, 那須ら (1970, 1973)<sup>10)11)</sup>, ハコラら (1970, 1972)<sup>12)13)</sup> によって報告された疾患であり, 10歳~20歳台で発症し, 認知症と痙攣, 長管骨骨折を呈する。大脳は萎縮し, 大脳白質の軸索脱落と腫大軸索を示す。病因遺伝子として *DAPI2* または *TREM2* が報告されている<sup>14)15)</sup>。主には劣性遺伝性であるが孤発例も報告されている。現在の疾患の定義は, *DAPI2* または *TREM2* の変異, または特徴的な骨病変と大脳白質変性の神経病理学的所見として理解されている。

**3. ALSP (HDLS) と那須一ハコラ病の脳病変の特徴と進展**

ALSP と那須一ハコラ病の疾患原因遺伝子である *CSF1R* と *DAPI2*, *TREM2* は脳ではミクログリアに

発現しており, それらのシグナル伝達系の下流域は共通であるという<sup>16)</sup>。ALSP でも那須一ハコラ病でも, ミクログリアは著明に活性化していることが知られている。これらの所見が疾患の進展に伴ってどのように変化し, 軸索脱落やスフェロイド形成などどのように関係しているのか, 詳細な報告は見られない。

**a. 検索症例**

ALSP は *CSF1R* 変異を示す剖検10例である。那須一ハコラ病は全8剖検例で, 1例のみ遺伝子変異が明らかにされている。検索症例では, ALSP は40~50歳台に発症し, 40~60歳台で死亡されていた。那須一ハコラ病は10~30歳台に発症し, 30~50歳台で死亡していた。両疾患ともに多くの患者が認知症と痙攣発作を示し, 那須一ハコラ病では長管骨骨折を来していた。

**b. 検索方法**

軸索はリン酸化ニューロフィラメント免疫染色, 髄鞘は髄鞘塩基性蛋白免疫染色, ミクログリアは Iba1, アストロサイトは GFAP などの免疫染色, M2ミクログリア<sup>17)</sup> のマーカーとして CD163, CD204 を施行して光学顕微鏡で観察した。

**c. 軸索脱落からみる脳病変のステージング**

ALSP: 軸索脱落が不規則斑状に前頭葉白質や半卵円中心に限局して見られ, 脳萎縮を伴わない症例 (臨床症状としては未発症症例; Stage I), 軸索脱落が

大脳白質に広汎に見られ、軽度の白質萎縮と側脳室拡大を示す症例群 (Stage II), 大脳白質と脳梁の軸索脱落は顕著かつ広範で、大脳白質、視床などが萎縮し側脳室が拡大する。しかし視覚路、脳幹被蓋や小脳は保たれる症例群 (Stage III), 大脳白質が荒廃して著明に萎縮し、脳室が強く拡大する。海馬は比較的保たれるが、それ以外の大脳皮質は軽度ながら菲薄化する。視床は著明に萎縮し内包と錐体路、橋底部、小脳白質は強い変性を示す群 (Stage IV) に分けられた (図7A)<sup>18)</sup>。

那須一ハコラ病：検索症例には、神経症状を示さず、大脳白質萎縮を呈さない症例 (仮想の Stage I) は含まれていない。前頭葉白質と半卵円中心に小型斑状の軸索脱落を示し、大脳白質の軽度の萎縮と側脳室の軽度の拡大を示す症例群 (Stage II), 大脳白質と脳梁の軸索脱落が顕著かつ広範であり、大脳白質、視床などの萎縮がみられ、側脳室が拡大する。しかし海馬、視覚路、内包、脳幹と小脳は保たれる症例群 (Stage III), 大脳白質が荒廃して著明に萎縮し、脳室は強く拡大する。大脳皮質は軽度萎縮。視床前核は著明に変性。しかし内包と錐体路、橋底部は軽度の変性と萎縮を呈するのみである。橋被蓋は保たれるが小脳白質は強い変性を示す群 (Stage IV) に分けられた (図7B)<sup>18)</sup>。

即ち ALSP と那須一ハコラ病とも、軸索脱落からみる脳病変は I から IV の 4 ステージに分類され、病変は Stage I から IV へ進展することが考えられた (図7C)<sup>18)</sup>。この進展様式は MRI 等による生存患者脳病変の観察<sup>19)20)</sup>と矛盾しない。

#### d. 前頭葉白質における腫大軸索 (スフェロイド) の出現と消退

ALSP : Stage I では軸索脱落は目立たないが径数ミクロンの小型のスフェロイドが大脳白質に見られ、斑状病変部位では径10ミクロン大の円形のスフェロイドが散在性に認められる (図7Dii)。Stage II では軸径30ミクロン程度の大型のスフェロイドが多数認められる。軸索は軽度脱落している (図7Diii)。Stage III ではスフェロイドはひしゃげた形状を示して Stage II より大きさも数も減少し、軸索は中等度減少している (図7Div)。Stage IV ではスフェロイドは消失し、軸索は殆ど認められない (図7Dv)<sup>18)</sup>。

那須一ハコラ病 : Stage II では径25ミクロン程度のスフェロイドが散在性にみられ、軸索は中等度減少している (図7Dvi)。Stage III ではスフェロイドの大きさは減少して最大径18ミクロンのものが少数見ら

れ、軸索は顕著に減少している (図7Dvii)。Stage IV ではスフェロイドは消失し、軸索は極めて少ない (図7Dviii)<sup>18)</sup>。

すなわち ALSP と那須一ハコラ病とも、スフェロイドはステージの進展 (軸索脱落の程度と局在) に伴って腫大し消失する。

#### e. ミクログリアの変化 (前頭葉皮質と白質)

ALSP : Stage I でミクログリアは軽度腫大して太い突起を多数伸ばした形状に変化している。少数のミクログリアで CD163 が弱陽性である (図7Eiii, iv)。Stage II ではミクログリアは更に腫大し、殆どが CD163 陽性である (図7Ev, vi)。しかし Stage III ではミクログリアの数が Stage II より減少し、残存グリアの突起は退縮して形状は類円形となり、これらの多くで CD163 が陽性である (図7Evii, viii)。Stage IV ではミクログリアの数は更に減少して対照と同程度となり、大きさも萎縮して類円形となり多くで CD163 が陽性である (図7Eix, x)<sup>18)</sup>。

那須一ハコラ病 : Stage II でもミクログリアの形態変化は殆ど認められない。少数で CD163 が陽性である (図7Exi, xii)。Stage III ではミクログリアは腫大して数も増加している。多くで CD163 が陽性である (図7Exiii, xiv)。Stage IV ではミクログリアの数は Stage III より減少し、大きさも萎縮して正常対照像に類似する。一部で CD163 が陽性である (図7Exv, xvi)<sup>18)</sup>。

ALSP は那須一ハコラ病よりミクログリアの反応が顕著で、それは Stage II で最高であり、この時殆どのミクログリアが CD163 陽性の M2 と考えられた。

#### f. CSF1R の発現 (前頭葉皮質と白質)

ALSP : Stage I から IV までの白質で、対照とほぼ同形の、突起を有するグリア細胞の胞体に陽性である。陽性細胞の数は対照とほぼ同様である。

那須一ハコラ病 : Stage II から IV までの白質で、対照とほぼ同形の、突起を有するグリア細胞の胞体に陽性である。陽性細胞の数は対照とほぼ同様である。

#### g. DAPI12 の発現 (前頭葉皮質と白質)

ALSP : Stage I から III まで、数が増え腫大したミクログリアと考えられる細胞に陽性である。Stage IV では、Stage III より小型の細胞で陽性であり、数も少ない。

那須一ハコラ病 : Stage III の症例 3 ではグリアに陽性であるが、この症例を除いて陰性である。

#### h. 腫大軸索と髄鞘、リンパ球浸潤 (前頭葉白質)

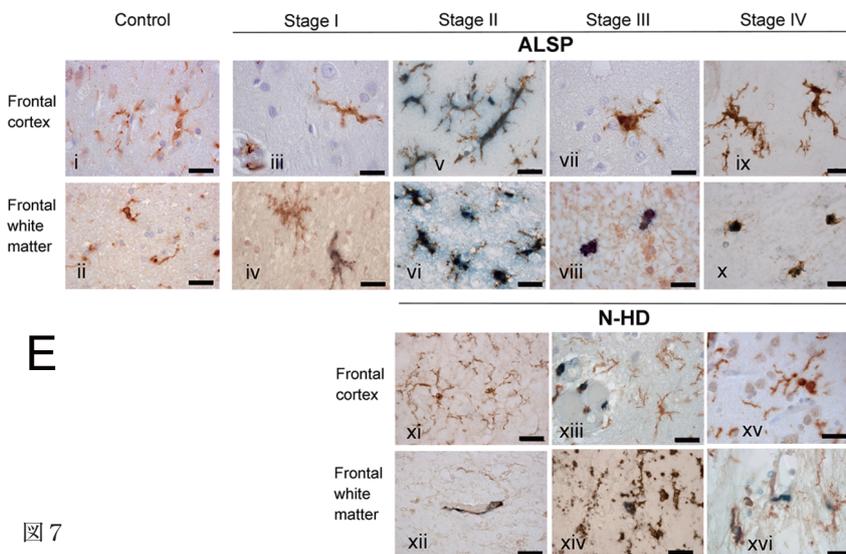
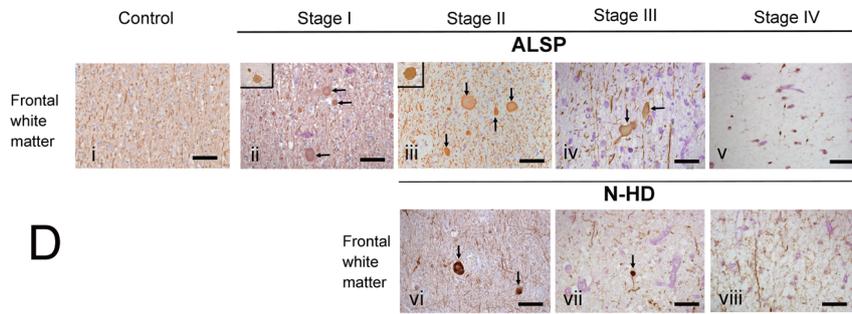
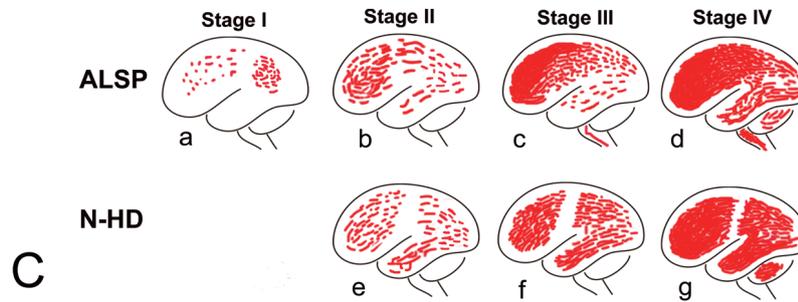
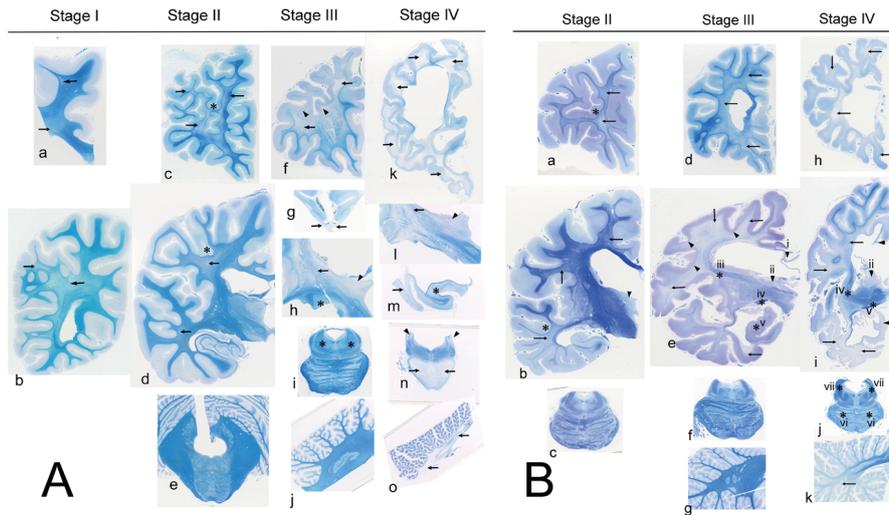


図 7

ALSP：周囲に髄鞘を有する大型のスフェロイドが多数認められる。軸索の腫大と脱髄では、軸索の腫大が先行する。白質には毛細血管周囲性のT細胞の浸潤が認められる。

#### i. 病変ステージの進展と腫大軸索、ミクログリアの変化

ALSP：軸索の腫大（スフェロイドの出現）が軸索脱落に先行し、軸索腫大よりもミクログリアの変化が先行している可能性がある。ミクログリアの反応性の変化はStage IIがピークであり、この時は殆どのミクログリアがCD163陽性である。Stage IVの白質ではミクログリアの腫大は消退し、腫大軸索も消失している（図7D, E）。

那須一ハコラ病：ステージの進行によって軸索は脱落するが、腫大軸索はALSPより小型で、ミクログリアの腫大もALSPより程度が弱い。DAP12陰性症例の責任遺伝子は*DAP12*である可能性があり、DAP12陽性の症例3は*TREM2*変異の可能性がある（図7D, E）。

#### 4. ALSPと那須一ハコラ病の発症機序

ALSPと那須一ハコラ病の病因遺伝子*CSF1R*、*DAP12*、*TREM2*は脳ではミクログリアに発現するといわれている。したがってこれらの遺伝子変異によって、まずミクログリアに形態変化や機能異常が起こることが疑われる。たしかに那須一ハコラ病では*DAP12*の発現が減少している症例が存在した。しかしALSPではミクログリアに*CSF1R*の発現が認めら

れた。しかもミクログリアはステージの進展に伴って著明な形態変化を示していた。ALSPと那須一ハコラ病におけるこれらの遺伝子の発現と蛋白の形状と機能、ミクログリアの働きの変化、および軸索の腫大と脱落との関連を明らかにしていく必要がある。

#### 本研究の共同研究者

池田修一先生（信大 脳神経内科、リウマチ・膠原病内科）、吉田邦広先生、浅川美果様、鈴木絵美様（信大 神経難病学）、石澤圭介先生（埼玉医大 神経内科、病理）、石原健司先生（汐田総合病院 内科）、吉田眞理先生（愛知医大 加齢医学研究所）、井上輝彦先生、三山吉夫先生（藤元メディカルシステム 大悟病院 老年期精神疾患センター）、秋山治彦先生、新井信隆先生（東京都医学総合研究所）、青木直也先生（横浜市立大学）、陣内研二先生（兵庫中央病院）、矢澤 生先生（国立長寿医療研究センター）、寺田整司先生（岡山大学）、新井公人先生（千葉東病院）、石原健司先生（汐田総合病院）、河村 満先生（昭和大学）、中山 淳先生（信州大学）、天野直二先生（信州大学、現岡谷市民病院）。

#### 文 献

1. 小柳清光, 木下通亨: 白質ジストロフィー, 白質脳症とスフェロイド: HDLSとNasu-Hakola病における観察と考察. 神経内科 78: 378-387, 2013
2. Axelsson R, Røyttä M, Sourander P, Akesson HO, Andersen O: Hereditary diffuse leukoen-

図7 A. ALSP (HDLS) の脳病変の発現とステージング<sup>18)</sup>. 軸索脱落が不規則斑状に前頭葉白質や半卵円中心に限局して見られ、脳萎縮を伴わない症例（臨床症状としては未発症症例；Stage I）、軸索脱落が大脳白質に広汎に見られ、軽度の白質萎縮と側脳室拡大を示す症例（Stage II）、大脳白質と脳梁の軸索脱落は顕著かつ広範で、大脳白質、視床などが萎縮し側脳室が拡大する。しかし視覚路、脳幹被蓋や小脳は保たれる症例群（Stage III）、大脳白質が荒廃して著明に萎縮し、脳室が強く拡大する。海馬は比較的保たれるが、それ以外の大脳皮質は軽度ながら菲薄化する。視床は著明に萎縮し内包と錐体路、橋底部、小脳白質は強い変性を示す群（Stage IV）に分けられた（クリューバー-バレラ染色）。B. 那須一ハコラ病 (N-HD) の脳病変の発現とステージング<sup>18)</sup>. 検索症例には、神経症状を示さず、大脳白質萎縮を呈さない症例（仮想のStage I）は含まれていない。前頭葉白質と半卵円中心に小型斑状の軸索脱落を示し、大脳白質の軽度の萎縮と側脳室の軽度の拡大を示す症例（Stage II）、大脳白質と脳梁の軸索脱落が顕著かつ広範であり、大脳白質、視床などの萎縮がみられ、側脳室が拡大する。しかし海馬、視覚路、内包、脳幹と小脳は保たれる症例群（Stage III）、大脳白質が荒廃して著明に萎縮し、脳室は強く拡大する。大脳皮質は軽度萎縮。視床前核は著明に変性。しかし内包と錐体路、橋底部は軽度の変性と萎縮を呈するのみである。橋被蓋は保たれるが小脳白質は強い変性を示す群（Stage IV）に分けられた（クリューバー-バレラ染色）。C. ALSPと那須一ハコラ病の病変の進展。どちらの疾患も、軸索脱落からみる脳病変はIからIVステージに分類され、病変はStage IからIVへ進展することが考えられた（赤線は軸索脱落）。Di~v. ALSPの腫大軸索はステージIIIで最大であり最多である。ステージIVでは消失する。Dvi~viii. 那須一ハコラ病の腫大軸索。ALSPより小型で少数である。ALSP同様、ステージIVでは消失する。（D：リン酸化ニューロフィラメント免疫染色）Ei~x. ALSPのミクログリアの形態変化。ステージIIで最も活性化し、そのほとんどがCD163陽性のM2ミクログリアである。E xi~xvi. 那須一ハコラ病のミクログリアの形態変化。ALSPより反応性は弱い。（茶色：IBA1, 緑：CD163 二重免疫染色）

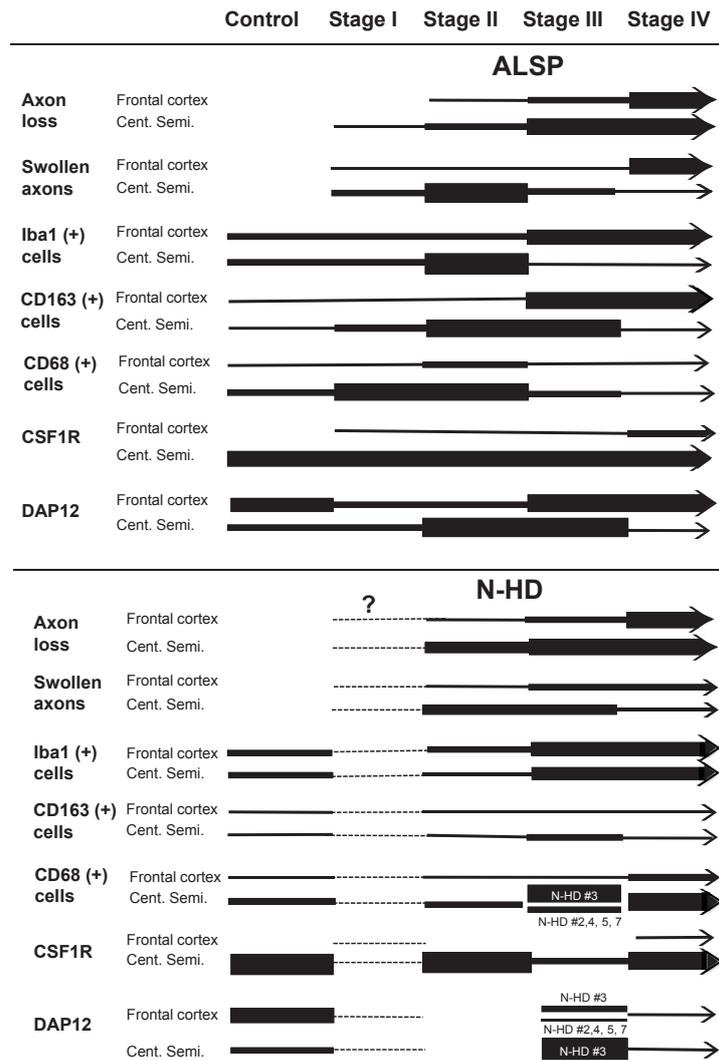


図8 病変ステージ毎の軸索脱落，腫大軸索（スフェロイド），ミクログリアの形態変化。横バーの太さは，各々の程度を4段階に半定量的に表示<sup>18)</sup>。

cephalopathy with spheroids. Acta Psychiatr Scand (Suppl) 314: 1-65, 1984

3. 池田修一：HDLS の疾患概念と国内報告のレビュー. 臨床神経 52 : 1383-1352, 2012
4. 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 CSF1R 遺伝子変異. Brain Nerve 66 : 581-590, 2014
5. 今野卓哉, 池内 健：神経軸索スフェロイドを伴う遺伝性びまん性白質脳症 (HDLS) の臨床症状と画像所見の特徴. Dementia Japan 31 : 3-9, 2017
6. Rademakers R, Baker M, Nicholson AM, Rutherford NJ, Finch N, Soto-Ortolaza A, Lash J,

- Wider C, Wojtas A, DeJesus-Hernandez M, Adamson J, Kouri N, Sundal C, Shuster EA, Aasly J, MacKenzie J, Roeber S, Kretzschmar HA, Boeve BF, Knopman DS, Petersen RC, Cairns NJ, Ghetti B, Spina S, Garbern J, Tselis AC, Uitti R, Das P, Van Gerpen JA, Meschia JF, Levy S, Broderick DF, Graff-Radford N, Ross OA, Miller BB, Swerdlow RH, Dickson DW, Wszolek ZK : Mutations in the colony stimulating factor 1 receptor (CSF1R) gene cause hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids. Nat Genet 44: 200-207, 2012
7. Wider C, Van Gerpen JA, DeArmond S, Schuster EA, Dickson DW, Wszolek ZK : Leukoencephalo-

- pathy with spheroids (HDLS) and pigmentary leukodystrophy (POLD). A single entity? *Neurology* 72 : 1953-1959, 2009
8. Nicholson AM, Baker MC, Finch NA, Rutherford NJ, Wider C, Graff-Radford NR, Nelson PT, Clark HB, Wszolek ZK, Dickson DW, Knopman DS, Rademakers R : CSF1R mutations link POLD and HDLS as a single disease entity. *Neurology* 80 : 1033-1040, 2013
  9. Lynch DS, Zhang WJ, Lakshmanan R, Kinsella JA, Uzun GA, Karbay M, Tüfekçioğlu Z, Hanagasi H, Burke G, Foulds N, Hammans SR, Bhattacharjee A, Wilson H, Adams M, Walker M, Nicoll JA, Chataway J, Fox N, Davagnanam I, Phadke R, Houlden H : Analysis of mutations in AARS2 in a series of CSF1R-negative patients with adult-onset leukoencephalopathy with axonal spheroids and pigmented glia. *JAMA Neurol* 73 : 1433-1439, 2016
  10. Nasu T, Tsukahara Y, Terayama K, Mamiya N. An autopsy case of "membranous lipodystrophy" with myeloosteopathy of long bones and leukodystrophy of the brain. The 59th Tokyo Meeting of Pathology, Tokyo. Tokyo Byori Shudankai Kiji 10-13, 1970
  11. Nasu T, Tsukahara Y, Terayama K : A lipid metabolic disease - "Membranous lipodystrophy" - an autopsy case demonstrating numerous peculiar membrane-structures composed of compound lipid in bone and bone marrow and various adipose tissues. *Acta Pathol Jpn* 23 : 539-558, 1973
  12. Hakola HPA, Järvi OH, Sourander P : Osteodysplasia polycystica hereditaria combined with sclerosing leukoencephalopathy, a new entity of the dementia praesentis group. *Acta Neurol Scand Suppl* 43 : 78-79, 1970
  13. Hakola HPA : Neuropsychiatric and genetic aspects of a new hereditary disease characterized by progressive dementia and lipomembranous polycystic osteodysplasia. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 232 : 1-173, 1972
  14. Paloneva J, Kestilä M, Wu J, Salminen A, Böhlting T, Ruotsalainen V, Hakola P, Bakker ABH, Phillips JH, Pekkarinen P, Lanier LL, Timonen T : Loss-of-function mutation in *TYROBP (DAP12)* results in a presenile dementia with bone cysts. *Nat Genet* 25 : 357-361, 2000
  15. Paloneva J, Manninen T, Christman G, Hovanec K, Mandelin J, Adolfsson R, Bianchin M, Bird T, Miranda R, Salmaggi A, Tranebjerg L, Konttinen Y, Peltonen L : Mutations in two genes encoding different subunits of a receptor signaling complex results in an identical disease phenotype. *Am Hum Genet* 71 : 656-662, 2002
  16. McVicar DW, Trinchieri G : CSF-1R, DAP12 and  $\beta$ -catenin : a ménage à trois. *Nat Immunol* 10 : 681-683, 2009
  17. Murphy K : *Janeway's Immunobiology*, 8th ed, pp 767-774, 779, Garland Science, New York, 2012
  18. Oyanagi K, Kinoshita M, Suzuki-Kouyama E, Inoue T, Nakahara A, Tokiwai M, Arai N, Satoh JI, Aoki N, Jinnai K, Yazawa I, Arai K, Ishihara K, Kawamura M, Ishizawa K, Hasegawa K, Yagisita S, Amano N, Yoshida K, Terada S, Yoshida M, Akiyama H, Mitsuyama Y, Ikeda SI : Adult onset leukoencephalopathy with axonal spheroids and pigmented glia (ALSP) and Nasu-Hakola disease : lesion staging and dynamic changes of axons and microglial subsets. *Brain Pathol* 27 : 748-769, 2017
  19. Kinoshita M, Yoshida K, Oyanagi K, Hashimoto T, Ikeda S-I : Hereditary diffuse leukoencephalopathy with axonal spheroids caused by *R782H* mutation in CSF1R : Case report. *J Neurol Sci* 318 : 115-118, 2012
  20. Sundal C, Van Gerpen JA, Nicholson AM, Wider C, Shster EA, Aasly J, Spina S, Ghetti B, Roeber S, Garbern J, Borjesson-Hanson A, Tselis A, Swerdlow RH, Miller BB, Fujioka S, Heckman MG, Uitti RJ, Josephs KA, Baker M, Andersen O, Rademakers R, Dickson DW, Broderick D, Wszolek ZK : MRI characteristics and scoring in HDLS due to CSF1R gene mutations. *Neurology* 79 : 566-574, 2012

## シンポジウム3についての討論

質問/コメント：吉田邦広（信大・神経難病学），山田光則（信大・神経難病学），池田修一（信大・脳神経内科，リウマチ・膠原病内科），浅野功治（諏訪中央病院・病理診断科），木下通亨（諏訪赤十字病院・神経内科）

吉田：沢山ある白質変性症のなかでスフェロイドができるのはごく僅かしかないと言われましたが、スフェロイドが出来るか出来ないかの違いというのは、変性の仕方がそもそも違うのでしょうか。軸索と髄鞘の両者が同時並行的に障害されるような病気だとスフェロイドは出来ないけれども、障害に時間差があればスフェロイドが出来るか、そういう違いじゃないのかと思ったりもするのですが、どうでしょう。

小柳：大脳白質に変性をきたす病気は数多くありますが大脳白質に多数の腫大軸索（スフェロイド）をきたす病態は僅か数種類しかありません。何故このような違いが起きるか、神経細胞体の変性の相違に因るのか、軸索流の問題か、軸索周囲の髄鞘や乏突起細胞、あるいはミクログリアの反応の相違なのか、分かりません。一方、大脳白質以外にスフェロイドを生じる疾患は、筋萎縮性側索硬化症（ALS）や加齢性変化などが知られており、これらでは軸索流の障害がスフェロイドの成因である可能性が推測されています。つまりスフェロイドの形成機序は疾患ごとに違うのだらうと思います。ALSPや那須—ハコラ病、POLD、SLDでは大脳皮質の神経細胞自体の変性所見は乏しいことから、軸索そのもの、あるいは軸索周囲の変化がスフェロイド形成の主たる要因である可能性があります。先ほどお示したように、ALSPのスフェロイドのある大きさまでのものは髄鞘を被っていますので、脱髄がスフェロイドに先行してはいません。しかし径100 μmを越えるような大型のスフェロイドでは髄鞘の皮膜は存在せず、軸索脱落が顕著な症例ではオリゴデンドログリアは脱落していますので、髄鞘とオリゴデンドログリアの変化は二次性のものと考えられます。一方ミクログリアの活性化は時期的には早く、軸索の腫大と同時的か、それより早いと考えられます。ALSPではスフェロイドの形成とミクログリアの活性化は密接に関連したもののようには思われませんでした。

山田：Stagingという概念によって何が経時的に起こっているのかということを押見させていただいて、私もおそらくミクログリアの変化というのはsecondaryな反応ではなくて、primaryに関係している病変

なのではないかと印象を持ちました。一つお尋ねしたいのは、いろいろな症例をお集めになられた中に脳血管障害とか、HDLS（ALSP）以外の病変がありましたでしょうか。もしあったとしたら、その周囲のミクログリアは脳血管障害とかAD病変のまわりに出てくるミクログリアとか、他の病態でみられるミクログリアの変化と、HDLSの中でたまたまみられた病変が同じか違うかということと、ミクログリアの反応性がどうだったのか、その辺の手がかりがあったかどうか教えていただきたい。

小柳：私たちが検索した中で、adrenoleukodystrophyとかアルツハイマー病のミクログリアは、ALSPのStage IIでみるような腫大を示してはいませんでした。一方、脳梗塞では大型のミクログリアが出て来ます。しかし脳梗塞のミクログリアはALSPのような、ラミファイドの形を保ちながら膨れて突起を出す形を示しません。また他の変性疾患でも、脳梗塞でも、顕著に腫大したミクログリアがCD163が強陽性になる所見は認められませんでした。このような所見から、ALSPのStage IIのミクログリアは他疾患とは異なる変化をしているように思われます。ALSPのミクログリアはStagingによって形を変えながら質的にも変化していると思われました。

池田：私が外来で診療していた患者さんをHDLS（ALSP）と病理診断をつけていただきました。私はあの患者さんをみていても不思議だと思うんですが、普通の事務員として50歳までは働いていた。それがあるときから急に認知機能が落ちていったということを見ると、脳の中のCSF1Rは最初から脳の中で欠損していたものなのか、ある程度遺伝子異常があつて機能が悪いといいながらもある程度は働いていて、それが加齢とともに機能が落ちて発症してくるものなのか、どうでしょうか。

小柳：遺伝子異常に基づく神経疾患であってもその多くが「老年期や壮年期、青年期などそれぞれの病気の好発年齢」に発症（臨床症状を発現）します。これは、加齢の要素が発症に深く関わっていることを示唆しますが、遺伝性の病気の真の発症は受精した直後に始まって持続するものなのか、年齢を重ねたある時点で病因遺伝子が活性化／不活性化して蛋白の異常化を生じるなど、そのことで病気がおこるのか、いろいろな可能性があるのではないかと思います。HDLSの脳のなかでCSF1Rやミクログリアがどう変化するか、同一患者さんの脳そのものを発症前から経時的に観察し

た報告はありませんが、今回の検索のように多数の剖検例を並べステージングの観点から考察しますと、受精卵の頃から異常な CSF1R 蛋白がどんどん作られている、あるいは欠落しているのではなく、40~50歳代で発症される僅か前から、構造に微細な変化が生じた CSF1R 蛋白が作られ、ミクログリアが正常な機能を果たせなくなり、軸索などにも変化を生じたのではないかと考えられました。

浅野：HDLS 未発症の方は結核で亡くなられたとのことですが、粟粒結核だったのでしょうか。結核と HDLS を関連付けて考えるのか、いかがでしょうか。

木下：症例の出处は名古屋第一日赤で、愛知医科大学の吉田眞理先生が剖検と病理検索をされ、遺伝子検査は東京大で行われた症例です。粟粒結核だったかどうか

は情報を持っておりません。

以上

信州 NeuroCPC 問い合わせ・連絡先：

信州大学医学部神経難病学講座  
(キッセイ薬品寄附講座)

現：初石病院脳機能研究施設

小柳 (おやなぎ) 清光

277-0885 千葉県柏市西原7-6-1

電話：04-7152-3400 ファクス：04-7152-3411

電子メール：k123ysm@shinshu-u.ac.jp