

厚生労働省研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

大脳白質障害の臨床診断について

研究分担者 佐々木 征行 国立精神・神経医療研究センター病院小児神経科

研究要旨

大脳白質障害の臨床診断についてまとめた。大脳白質障害は多彩な原因により発症する。臨床症状だけでの鑑別は非常に困難である。退行性の疾患の場合は脱髄性疾患の可能性が高く、進行の目立たない場合は髄鞘低形成のことが多い。鑑別診断には頭部 MRI 画像が非常に有用である。診断および鑑別のためには、発症時期と臨床症状の推移と頭部 MRI 画像所見とを十分に吟味する必要がある。

1．概念・定義

大脳白質障害は、主に中枢神経の髄鞘を障害する疾患である。変性疾患・代謝性疾患など遺伝性疾患が多い。大脳白質変性症、脱髄性疾患、髄鞘低形成などが含まれる。

2．病因

古典的な分類として、中枢神経の髄鞘を形成する蛋白質（プロテオリピッド蛋白：PLP, ミエリン塩基性蛋白：MBP）、細胞内小器官（ペルオキシソーム、ライソゾーム、ミトコンドリアなど）、代謝関連物質（アミノ酸代謝異常、有機酸代謝異常）などで分類し、その他として細胞内での様々な機能蛋白質をコードする遺伝子の異常が加えられている。（表1）

3．臨床症状

一般的に小児期に発症することが多い。疾患によって発症時期は異なる。一つの疾患の中でも発症時期が症例によって異なる。症状は、運動発達遅滞、運動退行、痙性麻痺、筋緊張亢進、知的障害（遅滞、退行）などが基本である。これに、けいれん発作、小脳性失調、不随意運動

（ジストニアなど）、内分泌障害（低身長、性成熟の遅れ）などを合併することがある。

4．病態

（1）病理学的分類

1）脱髄（demyelination）は、一旦完成した髄鞘が喪失することである。脱髄は中枢神経系にも末梢神経系にも起き得る。

2）髄鞘低形成（hypomyelination）は、髄鞘形成成分が不完全であるため機能的に不完全な髄鞘が存在し、早期に崩壊しやすくなる。髄鞘異形成（dysmyelination）もほぼ同義として使用される。

（2）MRI 画像による分類

病変部の大脳白質の信号強度を、T1 強調画像と T2 強調画像で比較したり、大脳皮質の信号強度と比較したりすることによって、脱髄か髄鞘低形成かにある程度区別できる^{1,2)}。

1）脱髄（demyelination）では、病変部の白質は T2 強調画像で強度高信号でありかつ T1 強調画像で低信号を呈する。一般的に病初期には皮質下白質（U-fiber）は保たれる。

2) 髄鞘低形成 (hypomyelination) では、病変部の白質は大脳皮質と比較して T2 強調画像で軽度高信号であり、かつ T1 強調画像で高信号 (正常パターン)・等信号・軽度低信号と様々な信号強度を呈す。皮質下白質から脳室周囲の深部白質まで同程度の信号強度であることが多い。

この基本画像に加え、大脳白質が量的に増加・減少したり、透明化・嚢胞化したりすることがある。造影剤で造影されたり、石灰化を認めたりすることもある。これらが鑑別診断に有用となる。

5. 診断と鑑別診断

発症時期と症状と頭部 MRI 画像所見からある程度の鑑別が可能である。

A. 脱髄性疾患

(1) Alexander 病

大脳優位型では、頭囲拡大、けいれん、精神運動発達遅滞が主症状である。1歳前には発症することが多い。進行すると痙性四肢麻痺、嚥下障害を呈する。頭部 MRI 画像では前頭葉白質から異常部位が拡がり、基底核も T2 強調画像で高信号を呈することが多い (図1)。異常信号部位では白質量が増大しているように見えることが多い。

脳幹優位型は成人に多く、脳幹萎縮が目立ち大脳白質の信号異常は一定しない。

本症は GFAP 遺伝子の変異で発症し常染色体優性遺伝形式を示す。大脳優位型では、新生突然変異であることが多い。神経病理学的には Rosenthal 線維が特徴とされているが、遺伝子診断ができるようになってからは脳生検で確認する機会は減少している。

(2) 副腎白質ジストロフィー (X-linked adrenoleukodystrophy; ALD)

大脳型は発症時期によって、小児大脳型、思春期大脳型、成人大脳型に分類される。小児大脳型は3歳から10歳の間に視力低下・視野狭窄、行動異常、学業成績低下、歩行障害、けいれんなどで発症する。数年で四肢麻痺により常時臥床まで進行する。

頭部 MRI では側脳室後角周囲の後頭葉・頭頂葉深部白質から脱髄が始まることが多い (図2-1)。ときに前頭葉から始まる場合もある (図2-2)。同じ変異を持つ同一家系内でも発症時期や病型 (大脳型、脊髄型など) が異なることがある。

Xq28 に存在する ABCD1 遺伝子異常により発症し、X 染色体劣性遺伝形式を示す。

血中極長鎖脂肪酸増加が診断上重要である。

(3) Krabbe 病 (GLD)

乳児型は生後6か月以内に頸定不安定、哺乳不良、易刺激性などで気付かれる。末梢神経障害を伴うために、深部腱反射の低下・消失が大きな特徴である。急激に進行し、1歳くらいまでには常時臥床となる。乳児後期型から成人型まで発症時期は幅広い。

頭部 MRI では側脳室後角周囲から後頭頭頂葉白質に脱髄が拡がる。(図3) 内包後脚や小脳髄質にも異常を認めることが多い³⁾。

病歴、画像、末梢神経伝導検査の異常から疑う。最終診断は、ガラクトセレブロシダーゼ活性低下と GALC 遺伝子変異を確認する。

(4) 異染性白質ジストロフィー (MLD)

乳幼児型では1歳半から2歳までの時期に、転びやすい、筋力低下、言葉が減る、などの症状で気付かれる。痙性麻痺、強直けいれん発作などを呈し、数年以内に常時臥床状態になる。本症でも末梢神経障害のために深部腱反射は低下・消失する。発症時期により若年型や成人型もある。

頭部 MRI 画像では、前頭・頭頂・後頭葉の深部白質に脱髄が広がる（図4）。

診断は、病歴、頭部画像所見と末梢神経伝導検査の異常で疑われたら、Aryl sulfatase A の活性低下と ARSA 遺伝子変異を確認する。

（5）Megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts (MLC)

乳児期早期から大頭を認める。精神運動発達は軽度の遅れを示す。筋緊張低下や不安定歩行を示しやすい。けいれん発作を伴うこともある。

頭部 MRI 画像では全般的な大脳白質量の増加と T2 強調画像での高信号を基本とし、側頭葉前部や前頭・頭頂葉皮質下白質に嚢胞を形成しやすい（図5）。本疾患は頭部画像所見から独立疾患とされ責任遺伝子（*MLC1*）も同定された⁴⁾。

（6）Leukoencephalopathy with vanishing white matter (VWM)

白質消失病ともいう。発症は1歳から成人まで広い。感染症や軽微な頭部外傷などで階段状に運動退行および知的退行が進行することが多い⁵⁾。T2 強調画像で高信号を示している大脳白質（図6）が、次第に FLAIR 画像で低信号となり脳脊髄液と同様に变化する。*EIF2B1-5* 遺伝子の異常が報告されている。

B. 髄鞘低形成

（1）Pelizaeus-Merzbacher 病 (PMD)

乳児期に、眼振（振り子様あるいは回転性）、精神運動発達遅滞、筋緊張低下などで気付かれる。小脳症状（失調、振戦など）、大脳基底核症状（固縮、ジストニアなど）あるいは強直けいれん発作などを合併することもある。ある程度遺伝子型と臨床型との相関が知られている。先天（Connatal）型では頸定も困難であり、乳幼児期に死亡することもある。古典（Classic）型

では頸定はかなり遅れて獲得して比較的高齢まで生存する例（20～60歳）も多い。

頭部 MRI 画像では、先天型では T2 強調画像で髄鞘はほぼ全て高信号でほとんど形成されない（図7）が、T1 強調画像では等信号のことが多い。T1 で軽度高信号を示して髄鞘が形成されているように見えることもある。

X 染色体上の *PLP1* 遺伝子の重複あるいは変異で発症し、X 染色体劣性遺伝形式を示す。男児で、眼振、頭部画像での低髄鞘化、および聴性脳幹反応（ABR）で III 波以降の消失があれば強く疑う。

（2）Pelizaeus-Merzbacher 様病 (PMD-like disease)

乳児期より眼振と精神運動発達遅滞を呈し頭部 MRI 画像所見も含めて臨床的に PMD と診断されて、*PLP1* 遺伝子に異常が出ない群がある。女児例も含まれる。常染色体劣性遺伝形式をとり、*GJC2* 遺伝子異常が見出された。

（3）18q - 症候群

乳幼児期に精神運動発達遅滞、筋緊張低下、低身長、などに気付かれる。顔貌異常（顔面正中部低形成、くぼんだ眼球、眼裂狭小、鯉様の口など）を示すこともある。特異的な症状はない。

頭部 MRI 画像では T2 強調画像で大脳白質全体の高信号を認める例（図8）から散在性に高信号を認める例まで多彩であり、画像所見からの診断は難しい。

染色体 G-band で18番染色体長腕端部に欠失を認めることで診断される。髄鞘化の異常はミエリン塩基性蛋白質（MBP）遺伝子のハプロ不全によると想定されている。

（4）Hypomyelination with atrophy of basal ganglia and cerebellum (H-ABC)

幼児期より歩行障害、ジストニア、小脳失調などを呈し、緩徐進行性である。早期からジストニアを呈することが特徴である。大脳白質低形成に加えて両側基底核と小脳の萎縮を示す画像所見(図9)から独立疾患として報告され、責任遺伝子(*TUBB4A*)が見出され、当初は特定の変異(D249N)に限られることが分かった⁶⁾。常染色体優性遺伝性疾患である。基底核特に尾状核と被殻が著明に萎縮してT2強調画像で高信号を呈することが特徴的であり、これが髄鞘低形成とともに認められる場合はH-ABCの診断は難しくない。

同じ*TUBB4A*遺伝子の中にH-ABCとは異なる変異をもち、小脳萎縮はあるものの被殻が強く萎縮せず信号変化も示さない病型(図10)や、不随意運動症だけを呈し頭部MRI画像で異常を示さない病型(DYT4)も見出されている。これらを含めて*TUBB4A*関連疾患と提唱されている。

(5) *Pol III* 関連白質ジストロフィー (*Pol III*-related leukodystrophies)

頭部MRI画像で全般的な大脳白質低形成を認めても特異的診断名をつけることが困難なことがしばしばある。これらの中で、小脳萎縮と脳梁低形成の組み合わせをもつ一群がある。これらは、痙性あるいは小脳失調による進行性歩行異常、振戦を基本症状として示し、他の症状つまり異常な歯牙(歯が少ない、萌出の遅れ)や下垂体性の性腺機能低下症(性成熟の遅延/欠損)などの組み合わせによって、4H (Hypomyelination, hypodontia, hypogonadotropic hypogonadism) syndrome⁸⁾、ADDH (Ataxia, delayed dentition, and hypomyelination)、TACH (Tremor-ataxia with central hypomyelination)、LO (Leukodystrophy with oligodontia)、HCAHC (Hypomyelination with cerebellar atrophy

and hypoplasia of the corpus callosum)⁹⁾などの診断名で報告されてきた。いずれも1,2歳で症状が顕在化するも進行は緩徐で通常不安定ながら歩行を獲得する。

責任遺伝子(*POLR3A/POLR3B*)が同定され^{10, 11, 12)}、常染色体劣性遺伝形式をとる。ここに記載した疾患が上記遺伝子の異常による表現型の違いによることが解明され、*Pol III* 関連白質ジストロフィーという診断名が提唱されている¹³⁾。

頭部MRI画像では、T2強調画像で大脳白質の全般的な淡い高信号像に加えて小脳萎縮、脳梁の菲薄化を認め、さらに基底核の著明な萎縮がないことが共通所見である(図11)。一方T1強調画像では白質高信号を認めることが多く、ある程度の髄鞘化が存在することを示している。経過を追ってもT2で髄鞘化が進展することはなく、T1では逆に髄鞘が消失してくることがある。

C. その他の白質異常症

(1) GM2 ガングリオシドーシス

Tay-Sachs病として有名なリソゾーム病である。生後半年くらいで、運動退行、筋緊張低下、大頭、視覚低下などで気付かれる。眼底にcherry-red斑がみられる。

頭部MRI画像では、T2強調画像で脳梁と半卵円中心の一部に髄鞘化がみられる。次第にT2強調での高信号部が拡大していく。また基底核も高信号を呈することが多い(図12)。頭部MRI画像ではGM1ガングリオシドーシスもこれとほぼ同様の異常所見を呈する。

(2) Hypomyelination of early myelinating structures (HEMS)

精神運動発達遅滞、眼振、痙性両麻痺などを呈す男児で、頭部MRI画像により早期に髄鞘化される部位にT2強調画像で、高信号域を呈す

疾患である（図 1 3）。2012 年に Novel hypomyelinating leukoencephalopathy affecting early myelinating structures として初めて報告された¹⁴⁾。患者が男児に限られること、PLP1 異常を来す症例の頭部画像（図 1 4）によく似ていることから PLP1 遺伝子異常が想定されていた¹⁵⁾。2015 年に PLP1 遺伝子内の特定部位にスプライス異常があることが報告された¹⁶⁾。

7 . 参考文献

1. Schiffmann R, van der Knaap MS. An MRI-based approach to the diagnosis of white matter disorders. *Neurology* 2009;72:750-759.
2. Steenweg ME, Vanderver A, Blaser S, et al. Magnetic resonance imaging pattern recognition in hypomyelinating disorders. *Brain* 2010;133:2971-2982.
3. Sasaki M, Hanaoka S, Takashima S, et al. MRI and CT findings in Krabbe disease. *Pediatr Neurol* 1991;7:283-288.
4. van der Knaap MS, Boor I, Estévez R. Megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts: chronic white matter oedema due to a defect in bran ion and water homeostasis. *Lancet Neurol* 2012;11:973-985.
5. van der Knaap MS, Pronk JC, Sheper GC. Vanishing white matter disease. *Lancet Neurol* 2006;5:413-423.
6. Simons C, Wolf NI, McNeil N, et al. A de novo mutation in the β -tubulin gene *TUBB4A* results in the leukoencephalopathy hypomyelination with atrophy of the basal ganglia and cerebellum. *Am J Hum Genet.* 2013;92:767-73.
7. Miyatake S, Osaka H, Shiina M, et al. Expanding the phenotypic spectrum of *TUBB4A*-associated hypomyelinating leukoencephalopathies. *Neurology* 2014;82(24):2230-7.
8. Timmons M, Tsokos M, Asab MA, et al. Peripheral and central hypomyelination with hypogonadotropic hypogonadism and hypodontia. *Neurology* 2006;67:2066-2069.
9. Sasaki M, Takanashi J, Tada H, et al. Diffuse cerebral hypomyelination with cerebellar atrophy and hypoplasia of the corpus callosum. *Brain Dev* 2009;31:582-587.
10. Saitsu H, Osaka H, Sasaki M, et al. Mutations in *POLR3A* and *POLR3B* encoding RNA polymerase III subunits cause an autosomal-recessive hypomyelinating leukoencephalopathy. *Am J Hum Genet* 2011;89:644-551.
11. Bernard G, Chouery F, Putorti ML, et al. Mutations of *POLR3A* encoding a catalytic subunit of RNA polymerase Pol III cause a recessive hypomyelinating leukodystrophy. *Am J Hum Genet.* 2011;89:415-423.
12. Tétreault M, Choquet K, Orcesi S, et al. Recessive mutations in *POLR3B*, encoding the second largest subunit of Pol III, cause a rare hypomyelinating leukodystrophy. *Am J Hum Genet.* 2011;89:652-655.
13. Bernard G, Vanderver A. Pol III-Related Leukodystrophies. *GeneReviews*TM [Internet]. In: Pagon RA, et al. ed. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2013. 2012 Aug 02.
14. Steenweg ME, Wolf NI, Schieving JH, et al. Novel hypomyelinating leukoencephalopathy affecting early myelinating structures. *Arch Neurol.* 2012;69:125-128.
15. Kubota K, Saito Y, Ohba C, et al. Brain magnetic resonance imaging findings and auditory brainstem response in a child with spastic paraplegia 2 due to a *PLP1* splice site mutation. *Brain Dev* 2015;37:158-162.
16. Kevelam SH, Taube JR, van Spaendonk RML, et al. Altered *PLP1* splicing causes

hypomyelination of early myelinating structures. *Ann Clin Trans Neurol.* 2015;2:648-661.

図の説明

- 1 . Alexander 病 . 1 歳女児 . T2 強調画像 . 前頭葉優位に白質高信号 . 基底核にも高信号 .
- 2 - 1 . ALD . 7 歳男児 . T2 強調画像 . 頭頂・後頭葉の深部白質から拡がる典型例 .
- 2 - 1 . ALD . 1 0 歳男児 . T2 強調画像 . 前頭葉と内包前脚から始まる前頭葉型 .
- 3 . Krabbe 病 . 1 歳女児 . T2 強調画像 . 内包から深部白質に高信号 .
- 4 . MLD . 2 歳女児 . T2 強調画像 . 深部白質に線状高信号 .
- 5 . MLC . 1 歳女児 . FLAIR (左) と T2 強調画像 . 白質量が増加し高信号 . 側頭葉先端部に嚢胞形成 . 脳梁に髄鞘を認める .
- 6 . Vanishing white matter 病 . 3 歳男児 . T2 強調画像 . 脳梁と内包前脚および一部の皮質下白質以外の白質は高信号 .
- 7 . Pelizaeus-Merzbacher 病 . 1 歳男児 . T2 強調画像と T1 強調画像 . 先天型 PMD . T2 では髄鞘化はまったくみられない . T1 では内包に高信号を認める .
- 8 . 1 8 q - 症候群 . 5 歳女児 . T2 強調画像 . 脳梁と半卵円中心の一部に髄鞘化を認める .
- 9 . H-ABC . 4 歳男児 . T2 強調画像 (左) と T1 強調画像 . 両側尾状核頭と被殻の萎縮と信号異常を認める . T1 では髄鞘は皮質と等信号 . 小脳萎縮と脳梁低形成も認める .
- 1 0 . *TUBB4A* 遺伝子変異 . 3 0 歳男性 . 脳梁低形成と小脳萎縮を伴う大脳白質低形成 (HCAHC) を認め尾状核頭や被殻はやや小振りなものの保たれている .
- 1 1 . *Pol III* 関連白質変性症 . 1 1 歳女児 . T2 強調画像 (左) と T1 強調画像 . 髄鞘化は T2 では見られない . T1 では脳梁に辛うじて認める . HCAHC として報告した例 . のちに *POL3A* の異常が見出された .
- 1 2 . GM2 ガングリオシドーシス . 1 歳男児 . T2 強調画像で . 脳梁と半卵円中心の一部に髄鞘化を認める . それ以外の大脳白質は高信号であり . 大脳基底核も高信号を呈する .
- 1 3 . Hypomyelination of early myelinating structures . 2 歳男児 . T2 強調画像 . 橋・中小脳脚・内包後脚・側脳室周囲・中心前回などの早期に髄鞘化が完成する白質に高信号域を認める .
- 1 4 . Spastic paraplegia 2 due to a *PLP1* mutation . 4 歳男児 . T2 強調画像 . 髄鞘化の遅れは図 1 3 とよく似る . 本児では *PLP1* 遺伝子のエクソン 3 のスプライス異常が見出されている .

表 1 . 一次性大脳白質障害の古典的分類と代表的疾患

1 . 髄鞘蛋白異常症

Pelizaeus-Merzbacher 病 (Proteolipid protein; PLP)

18q syndrome (Myelin basic protein; MBP)

2 . Lysosome 病

Krabbe 病 (Globoid cell leukodystrophy; GLD)

異染性白質ジストロフィー (MLD)

GM1/GM2 gangliosidosis

3 . Peroxisome 病

副腎白質ジストロフィー (ALD)

Zellweger syndrome

4 . Mitochondria 病

Kearns-Sayre syndrome

Progressive cavitating leukoencephalopathy

5 . アミノ酸代謝異常症

フェニルケトン尿症

尿素サイクル異常症

6 . 有機酸代謝異常症

Canavan 病

L-2-hydroxyglutaric aciduria

7 . その他の代謝異常症、変性疾患

Alexander 病

Hypomyelination with atrophy of basal ganglia and cerebellum (H-ABC)

Pol III-related leukodystrophies (4H syndrome, ADDH, TACH, LO, HCAHC)

Megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts (MLC)

Leukoencephalopathy with vanishing white matter (VWM)

Hypomyelination with congenital cataracts (HCC)

表 2 . 髄鞘低形成に含まれる疾患に特有の症状

認めやすい基本症状：筋緊張低下、痙性四肢麻痺、運動発達遅滞、知的障害（遅滞～退行）

錐体外路症状、眼振、末梢神経障害

外表奇形	18q ⁻ 症候群
乳児期眼振	PMD、PMD-like
早期ジストニア	H-ABC
先天性白内障	HCC
小脳失調症状	<i>POLIII</i> -related leukodystrophy、H-ABC
内分泌異常	<i>POLIII</i> -related leukodystrophy
歯の異常	<i>POLIII</i> -related leukodystrophy
近視	<i>POLIII</i> -related leukodystrophy
