



上顎洞内に骨破壊と異所性石灰化像を認めた神経軸索スフェロイドを伴う遺伝性白質脳症 (HDLS) の 1 症例

田中 賢¹⁾, 田中 晋²⁾, 田中 弘²⁾,
五十嵐 勝³⁾, 池内 健⁴⁾

要 旨

神経軸索スフェロイドを伴う遺伝性びまん性白質脳症 (Hereditary diffuse leukoencephathy with spheroids, 以下 HDLS) は、大脳白質を障害する若年発症の認知症で、白質内に石灰化像を伴うことが特徴の 1 つである。今回我々は HDLS 患者の上顎洞内に骨破壊と異所性石灰化を伴った症例を経験した。これまで HDLS での脳以外の石灰化病変の報告はないため報告する。

1. 序 言

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) は、大脳白質に病変の主座があり、65 歳未満で発症する若年性認知症の原因疾患の一つである。従来、病理組織学的な検索が必要であったため診断が非常に困難であったが、2012 年に HDLS の原因遺伝子 (CFS-1R) が発見されて以来、本邦でも報告例が増えてきている。臨床的病像は多彩で、平均発症年齢が 43 ± 7 歳と若年発症で進行が早く、初発症状で認知機能障害や精神症状、運動症状などの頻度が高いとされ、発症から死亡までの罹病期間は 5 ± 3 年である (池内, 2012; 玉岡ら, 2012)。今回我々は HDLS 患者の上顎洞内に、骨破壊と石灰化像を伴った症例を経験した。これまで HDLS での脳以外の石灰化病変の報告はないため報告する。

2. 症例提示

【患者】 46 歳, 男性。

【既往歴】 なし。

【家族歴】 なし。

【現病歴】 X 年頃から徐々に口数の減少, 記憶の低下, 集中力の低下などを認め X+2 年 A 大学神経

Bone destruction and ectopic calcification of the maxillary sinus in the patient with hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids (HDLS) : a case report

Ken Tanaka¹⁾, Shin Tanaka²⁾, Kō Tanaka²⁾, Masaru Igarashi³⁾, Takeshi Ikeuchi⁴⁾

¹⁾ 三島病院歯科 [〒 940-2302 新潟県長岡市藤川 1713-8]
Department of Dentistry, Mishima Hospital [1713-8 Fujikawa, Nagaoka 940-2302, Japan]

²⁾ 三島病院精神科 [〒 940-2302 新潟県長岡市藤川 1713-8]
Department of Psychiatry, Mishima Hospital [1713-8 Fujikawa, Nagaoka 940-2302, Japan]

³⁾ 日本歯科大学生命歯学部歯科保存学講座 [〒 102-8159 東京都千代田区富士見 1-9-20]
Department of Eddodontics, The Nippon Dental University School of Life Dentistry of Tokyo [1-9-20 Fujimi, Chiyodaku, Tokyo 102-8159, Japan]

⁴⁾ 新潟大学脳研究所遺伝子機能解析分野 [〒 951-8585 新潟県新潟市中央区旭町 1-757]
Department of Molecular Genetics, Brain Research Institute, Niigata University [1-754 Asahimachi, Chuo-ku, Niigata 951-8585, Japan]

内科を受診，発動性低下，左右失認，手指失認，などの高次機能障害および錐体路徴候を認め，原因不明の白質脳症と診断された．X+5 年に食事摂取困難となり経管栄養が開始され，X+6 年に胃瘻を造設，当院に入院した．MRI 画像では脳室周囲大脳白質の異常信号，脳梁の菲薄化を認め，CT 画像では脳内の石灰化病変を呈した (図 1)．発症後約 6 年の経過で無言無動の状態に進行した．遺伝子解析を行った結果，CSF-1R 遺伝子の p.I794T 変異が同定され，HDLS の診断が確定した (Konno et al., 2014)．

【倫理的配慮】 症例報告にあたり配偶者に臨床研究に関する倫理指針を説明し，発表に対する同意を得た．また，当院の倫理審査委員会において研究報告することの承認を得た．

【経過】 X+6 年 11 月に歯肉出血があり当院歯科初診．意思疎通は難しく開口不良であった．歯肉全体的に白色物の付着と出血を認めた．歯肉出血および歯周炎，口腔乾燥の改善を目的に口腔ケアを開始した．その後の X+7 年 4 月頃，右上 4，5 番根尖部付近に腫脹を認めた (図 2)．直径 2 cm 程度の膨隆と波動を感知したため抗菌剤の投与と CT 撮影を施行した．CT 画像では右上顎洞内に直径約 2.5 cm の腫瘤を認めた (図 3, A)．腫瘤は辺縁部に強い石灰化を認め，上顎の歯槽骨と連続し骨破壊を伴っていた (図 3, B1, B2)．CT 画像では嚢胞性病変と腫瘍性病変の判別が不可能であったため，MRI を撮影した．MRI 画像診断では，液体と思われる内容物

を認め，多房性，石灰化も認められ，菌原性角化腫瘍が疑われた (図 3, C)．病変発見から約 2 か月後に右上 5 番抜歯と内容物吸引を施行，吸引された内容物は赤褐色で粘稠性，無臭であった．細胞診の結果は角化嚢胞，異型細胞ともに認めず，病理組織学的診断は慢性炎症性肉芽組織であった．術後は少量の排膿を認めるが，その他の症状を認めず良好に経過中である．

3. 考 察

HDLS は，大脳白質に病変の主座があり，常染色体優性遺伝形式もしくは孤発発症を呈する成人発症の白質脳症である (池内，2012)．臨床病像は，人格変化，行動異常，うつ，パーキンソニズム，痙攣など多彩な徴候を呈し，認知機能障害，行動障害，運動異常の様々な組み合わせで出現する．確定診断には脳生検による組織診断もしくは剖検検索が必要であったため従来は診断が困難であったが，2012 年に HDLS の原因遺伝子 (CFS-1R) が発見されて以来，本邦でも報告例が増えている．HDLS はその発症年齢や臨床徴候から若年性認知症の範疇に属する 경우가多い (玉岡ら，2012)．症状は進行性で，平均発症年齢は 47.2 ± 14.5 歳 (18~78 歳)，平均罹患年数は 6.0 ± 3.1 年 (2~11 年)，平均死亡年齢は 57.2 ± 13.1 歳 (40~84 歳) と報告されており (Rademakers et al., 2012) 認知症発症から 6 年以内に死亡

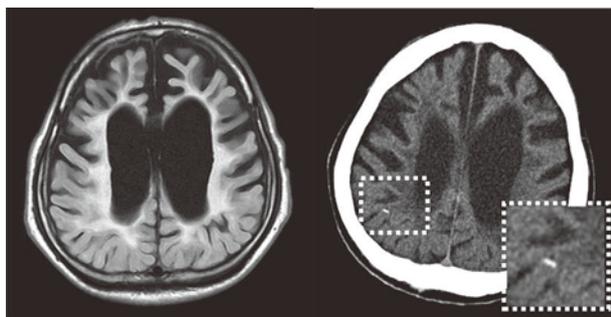


図 1. 症例患者 (46 歳男性) の頭部 MRI (FLAIR) 画像 (左) と頭部 CT 画像 (右)
左: 側脳室周囲から大脳皮質にかけて高信号域を大脳白質に認める
右: 皮質下白質に微小石灰化病変を認める

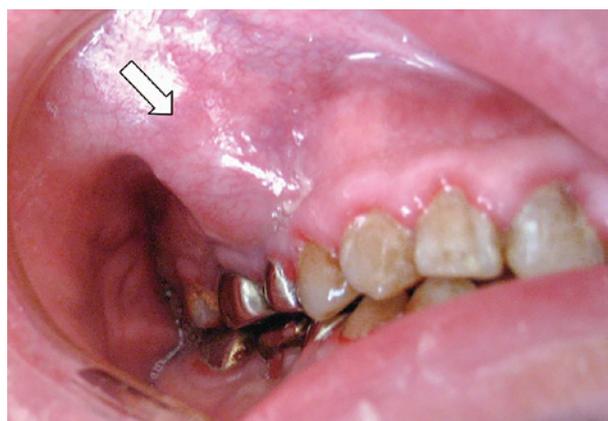


図 2. 病変部口腔内写真
右側上顎歯肉に膨隆した腫瘤 (→) と腫瘤辺縁から一部排膿を認める

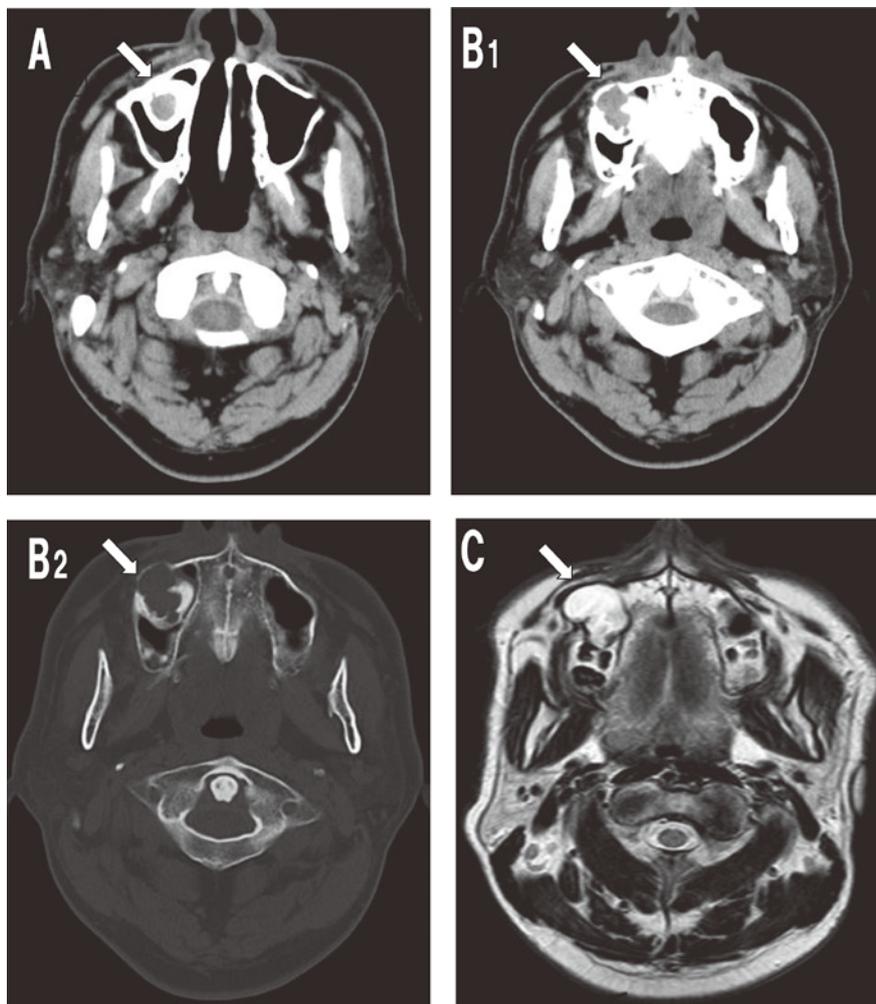


図3. 病変部画像所見 (46歳男性)

A: CT画像では右上顎洞内に直径約2.5 cmの病変(→)を認める

B1: CT画像では腫瘤外側の膨隆と辺縁が石灰化した病変(→)を認める

B2: CT画像(bone window)では上顎の歯槽骨と連続し上顎洞前壁の骨破壊(→)を認める

C: MRI(T2強調画像)では腫瘤病変内に液体状の内容物(→)を認める

することが多いとされている(玉岡ら, 2012).

HDLSは様々な報告があるが, 文献を渉猟した範囲では口腔領域に関する報告はない. 本例では右側上顎歯肉の膨隆および上顎洞内の腫瘤を認めた. 上顎洞内の病変は, CT画像では腫瘤辺縁に強い石灰化と骨破壊像を伴っていた. 骨破壊像については, HDLSの特徴像として報告はされていないが, 本例では認められた. 一般にCSF-1Rは関節リウマチ(RA)の発症に関与するとされており, RA患者は健常者と比べ高度のCSF-1Rの発現が認められている. CSF-1Rの高度発現が骨破壊に関与すると考え

られているRAでは, そのCSF-1Rを遮断することで骨および軟骨の破壊が抑制される(Toh et al., 2014)ことが報告されている. HDLSにおいてもCSF-1R変異が病態の原因とされており, CSF-1Rの異常で骨破壊に至った可能性は否定できない. HDLSの頭部画像の特徴としてCTで認められる石灰化像が報告されており(Konno et al., 2017)このような石灰化は病理学的にはカルシウム沈着を基盤に生じるとされている(Konno et al., 2014). 本例も上顎洞内に発生した腫瘤辺縁に同様の石灰化像を認め, HDLSの病態との関わりが疑われた. HDLS

では CSF-1R シグナル減弱によりミクログリアの機能破綻を生じ、大脳白質変性をひきおこしている可能性が示唆されている (池内, 2014) が、石灰化への関連も含めまだはっきりとしていない。CSF-1R 発現と骨破壊との関連から、CSF-1R 異常により脳白質以外にも異所性石灰化をきたした可能性も考えられる。今後の検討が期待される。

また、画像において当初鑑別疾患として疑われた真菌症と菌原性角化嚢胞については、過去に骨破壊像と石灰化を伴うアスペルギルス症の報告 (鈴木ら, 2006) があるため留意していたが、病理検査では真菌と角化嚢胞、また異型細胞も認められなかった。提出された内容物での病理組織学的診断は炎症性肉芽組織との診断であった。骨破壊を伴う炎症性病変では上顎洞に発生した炎症性偽腫瘍の報告 (関ら, 1998) がある。炎症性偽腫瘍は外傷、出血、炎症、免疫反応などが成因と推測されている。本例では採取された内容物が暗赤褐色であり、病理では主に壊れた赤血球成分との報告で過去報告があった炎症性偽腫瘍と症状が類似していた。炎症性偽腫瘍の報告は多いが、上顎洞の報告 (関ら, 1998) に限ると、骨破壊が主症状であり、石灰化についての記載は認められなかった。しかしながら本症例では辺縁に強い石灰化を認め、過去の臨床報告との相違を認める結果となった。これらのことから炎症性偽腫瘍の可能性は少ないと考えられる。池内らは CSF-1R 変異による CSF-1R シグナル減弱が、ミクログリアの機序破綻を生じさせることを想定している (池内, 2014)。本症例の上顎洞に生じた石灰化、骨破壊が池内らが想定している HDLS の病態機序によって引き起こされたかどうかは本例のみでは判断が難しい。今後、HDLS 患者の口腔領域病変を含む脳以外

の病変の広がりについても注意が必要と思われる。

文 献

- 池内 健 (2012) 遺伝性白質脳症と hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids (HDLS) の分子病態. 臨床神経学 52 : 1386-1389
- 池内 健 (2014) 神経軸索スフェロイド形成をともなう遺伝性びまん性白質脳症 (HD-LS) の臨床像と画像所見. 臨床神経学 54 : 1158-1161
- Konno T, Tada M, Tada M, Koyama A, et al. (2014) Haploinsufficiency of CSF-1R and clinicopathologic characterization in patients with HDLS. *Neurology* 82 : 139-148
- Konno T, Brodeick DF, Mezaki N, et al. (2017) Diagnostic value of brain calcifications in adult-onset leukoencephalopathy with axonal spheroids and pigmented glia. *Am J Neuro-radiol* 38 : 77-83
- Rademakers R, Baker M, Nicholson AM, et al. (2012) Mutations in the colony stimulating factor 1 receptor (CSF1R) gene cause hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids. *Nature Genetics* 44 : 200-205
- 鈴木理絵, 清水 武, 五島秀樹, 櫻井健人, 大久保雅基, 長田美香, 横林敏夫 (2006) 上顎洞アスペルギルス症 24 例の臨床統計的検討 — 非真菌性上顎洞炎 30 例との比較検討 —. *日本口腔外科学会雑誌* 52 : 518-522
- 関 彰彦, 加賀田博子, 佃 守, 持松いづみ, 河合 敏, 堀内長一, 山田昌宏, 山岡秀之 (1998) 炎症性偽腫瘍と考えられた骨破壊を伴った上顎洞良性疾患症例. *耳鼻咽喉科展望* 41 : 591-596
- 玉岡 晃, 望月昭英, 石井亜紀子, 山口哲人, 赤松 恵, 詫間 浩 (2012) 若年性認知症の鑑別診断における HDLS の位置づけ. *臨床神経学* 52 : 1390-1392
- Toh ML, Bonnefoy JY, Accart N, et al. (2014) Bone and cartilage protective effects of a monoclonal antibody against colony stimulating factor 1 receptor in experimental arthritis. *Arthritis Rheum* 66 : 2989-3000

**Bone destruction and ectopic calcification of the maxillary sinus in the patient
with hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids (HDLS) :
a case report**

Ken Tanaka¹⁾, Shin Tanaka²⁾, Kō Tanaka²⁾, Masaru Igarashi³⁾, Takeshi Ikeuchi⁴⁾

¹⁾Department of Dentistry, Mishima Hospital

²⁾Department of Psychiatry, Mishima Hospital

³⁾Department of Eddodontics, The Nippon Dental University School of Life Dentistry of Tokyo

⁴⁾Department of Molecular Genetics, Brain Reseach Institute, Niigata University

HDLS (Hereditary diffuse leukoencephathy with spheroids) is an early-onset dementia that affects the cerebral white matter. Head CT scan shows spotty calcification in the white matter. We report a case of HDLS patient presenting maxillary bone destruction and ectopic calcification of the maxillary sinus.

Address correspondence to Dr. Ken Tanaka, Department of Dentistry, Mishima Hospital (1713-8 Fujikawa, Nagaoka 940-2302, Japan)