

脳内石灰化と認知症

Brain Calcification and Dementia

岐阜薬科大学大学院薬物治療学／教授

保住 功*

1. はじめに

非アルツハイマー型認知症には、レビー小体型認知症、石灰沈着を伴うびまん性神経原線維変化病 (Diffuse neurofibrillary tangles with calcification (DNTC) = 小阪・柴山病)、嗜銀顆粒性認知症、神経原線維変化型老年認知症などがある。フェール病 (FD) という病名は慣例的に、原因不明、大脳基底核を主に石灰化をきたす疾患として用いられてきたが、疾患概念として、これまでも曖昧な点が指摘されている。書者らは2010年から、厚生労働省の難治性疾患克服研究事業の一環として①原因不明、②臨床症状の有無を問わない、③頭部 CT で両側基底核に病的な石灰を呈している基準(図1参照)(表1)で、症例を収集してきたが、2014年3月末までで約200症例の登録があった。2012年2月に、中国から、下記に示す基準を満たす FIBGC 症例において、リン酸トランスポーターのひとつである type III sodium-dependent phosphate transporter 2 (PiT2) を code する遺伝子 *SLC20A2* の変異が報告され、分子レベルでの病態解明への大きな第一歩となった。

2. フェール病 (FD) と DNTC

1930年、ドイツの病理学者 Theodor Fahr (1877-1945) が病理学的な症例報告をして、その名前が病名につけられている。しかし、FD の疾患概念は曖昧で、最近、海外では familial idiopathic basal ganglia calcification (FIBGC)、primary familial brain calcification (PFBC) などの名称が提唱されている。FIBGC の診断基準は、1) 両側基底核石灰化 2) 進行性の神経症状 3) 生化学的異常を認めない 4) 感染、中毒ないし外傷の原因がない 5) 家族歴があるの5項目

を満たすものである。DNTC も特発性(原因不明の)基底核石灰化症という疾患の枠には入るが、病理学的には著明な神経原線維性変化を呈しており、明らかに別個な疾患である。しかし、実地の臨床では鑑別に苦慮するケースもある。髄液中のリン酸化タウ

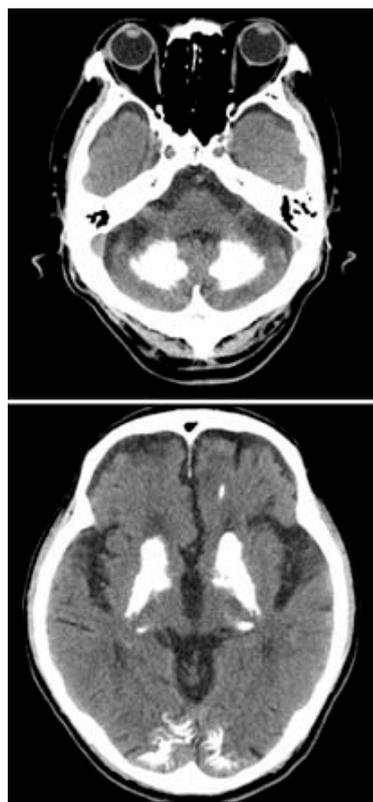


図1 フェール病 (=FIBGC) 63歳男性の頭部 CT 像

上図：小脳歯状核 下図：両側大脳基底核のみならず、視床枕、両側後頭葉内側域脳表、大脳深部白質に石灰化を認める。臨床症状は認知症、パーキンソンズを呈している。

* Isao Hozumi: Professor, Laboratory of Medical Therapeutics and Molecular Therapeutics, Gifu Pharmaceutical University, Gifu.

表 1 IBGC の診断基準

岐阜薬科大学薬物治療学のホームページ (HP) 上に掲載した。

(http://www.gifu-pu.ac.jp/lab/yakuchi/Med_Mol_Therp/Fahr_Home.html)

下記 1～4 の全ての項目を満たす者とする。

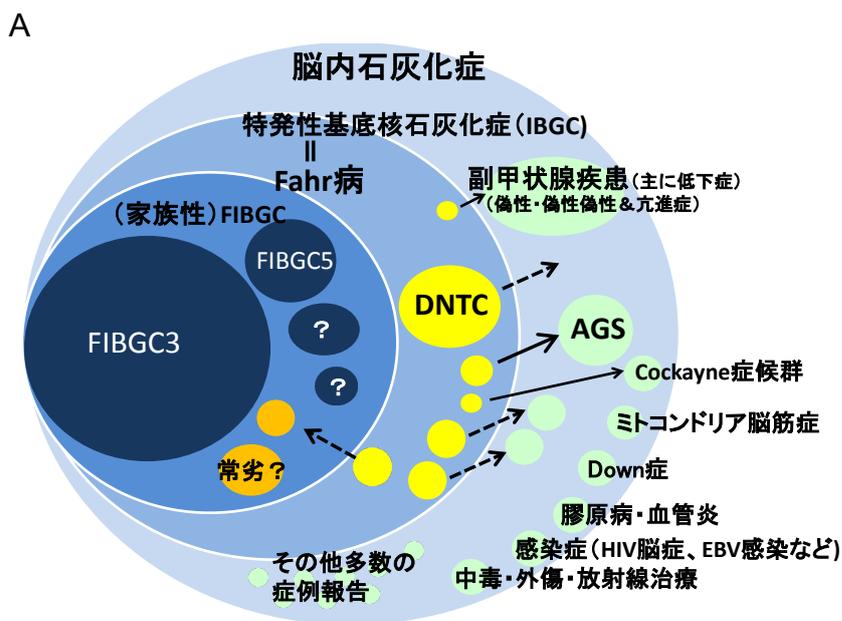
1. 頭部 CT 上、両側基底核に明らかに病的な石灰化を認める。
加齢に伴う生理的石灰化と思われるものを除く (高齢者における淡蒼球の点状の石灰化など) 小脳歯状核などの石灰化の有無は問わない。
注 1 原因によらず、大脳基底核、特に淡蒼球内節は最も石灰化をきたしやすい部位であり、特発性の症例で、1 症例を除いてすべて両側性に基底核に石灰化を認めている。
注 2 頭部 CT で淡蒼球の石灰化は、約 20% に点状、2～3% に斑状に認め、頻度も加齢とともに増加する傾向があり、年齢を考慮する必要がある。
2. 何らかの進行性の神経症状を呈する。
具体的には、頭痛、精神症状 (脱抑制症状、アルコール依存症など)、てんかん、精神発達遅延、認知症、パーキンソニズム、不随意運動 (PKC など)、小脳症状などがある。
注 1 無症状と思われる若年者でも、問診により、しばしば頭痛を認めることがある。またスキップができないなど軽度の運動障害を認めることもある。
注 2 脱抑制症状があり、時にアルコール多飲となり、頭部 CT で、脳萎縮が目立つ症例がある。
3. 下記に示すような脳内石灰化をきたす疾患が除外できる。
主なものとして、副甲状腺疾患 (血清 Ca、P、iPTH が異常値)、偽性副甲状腺機能低下症 (血清 Ca 低値)、偽性偽性副甲状腺機能低下症 (Albright 骨異栄養症)、Cockayne (コケイン) 症候群、ミトコンドリア脳筋症、Aicardi-Goutières (アイカルディ・ゴージェ) 症候群、Down 症候群、膠原病、血管炎、感染 (HIV 脳症など、EB ウイルス感染症など)、中毒・外傷・放射線治療などを除外する。
さらに文献上、まれなものとして、炭酸脱水酵素 II 欠損症、Hallervorden-Spats 病、oculodentodigital dysplasia (ODDD)、lipoid proteinosis、Nasu-Hakola 病、Moebius 症候群、Alexander 病などの報告がある。
4. 家族歴の有無は問わない。家族歴のある症例ないし SLC20A2 などの原因遺伝子異常が判明した症例は症状、画像所見を問わず FIBGC に分類する。
注 1 上記診断基準においては、初老期に前頭・側頭型の認知症をきたす小阪・柴山病 (diffuse neurofibrillary tangle with calcification (DNTC)) との鑑別が困難であるが、確定診断は病理診断に基づくものであり、その原因遺伝子やバイオマーカーが確定しない現状においては、分類が困難な症例も多く、あえて区別しない。ただし、DNTC 疑いありの注釈を添える。
注 2 家族例においては、近年、約 5 割で、リン酸トランスポーターである PiT-2 を code する遺伝子 SLC20A2 の遺伝子異常が判明し、また PDGF の重要な ligand の一つである PDGF-B を code する遺伝子 PDGFB の遺伝子変異も認められた。国際的には FIBGC は 1～5 型に分類されている。他疾患の除外診断も考え、可能なかぎり、遺伝子検査が望まれる。

測定、従来の頭部 MRI や脳血流シンチの画像検査だけでは、その鑑別診断には至らず、今後、PET によるタウイメージングにその有用性が期待される。

3. FD 研究の進展

著者らの診断基準で収集した 69 例の DNA から SLC20A2 の 11exons をサンガー法で検索した。内訳は 10 家族例中 23 症例、孤発例 46 症例であった。検索結果として、家族例 5 家系 (50.0%)、孤発例 3 症例 (4.3%) に新規の部位に 6 変異 (内訳は 4 つのミスセンス変異、1 つのナンセンス変異、1 つのフレームシフト変異) を確認できた。うち 2 家族例は同一

変異であり、類似の CT 画像、臨床症状を呈していた。さらに血小板由来成長因子 (platelet-derived growth factor) のレセプターの subunit β を code する遺伝子 PDGFB の変異も報告され、著者らの日本人症例における検索でも、3 症例に新たな変異を見出し、その内訳は 11 家族例中 2 家系 (20%弱)、孤発例 1 例に PDGFB の遺伝子変異を認めた (未発表データ)。また未だ遺伝子変異の認められなかった家族例を中心に、次世代シーケンサーを用いて全エクソーム解析を行っている。



B

分類	遺伝子座	遺伝子	code されるタンパク質
FIBGC1	14q	<i>MGEA6?</i>	MGEA6
FIBGC2	2q37	—	—
FIBGC3	8p.11.21	<i>SLC20A2</i>	PiT2
FIBGC4	5q32	<i>PDGFRB</i>	PDGFRβ
FIBGC5	22q.13.1	<i>PDGFB</i>	PDGFB

図2 IBGCの疾患概念

A: IBGCとして収集した症例には、二次、三次調査で、副甲状腺機能低下症、Cockayne症候群が疑われた症例、また遺伝子検査でAGSと考えられた症例もあった。またDNTCも同じIBGCに入ってくる可能性があるが、病理学的には独立した疾患である。当初IBGC、孤発例と思われた症例も臨床的検索で、家族例と判明した症例も存在した。FIBGCの症例では、現在約半数に遺伝子異常が見つかっている。

IBGC: idiopathic basal ganglia calcification, FIBGC: familial IBGC, DNTC: diffuse neurofibrillary tangles with calcification = 小阪・柴山病, AGS: Aicardi-Goutieres症候群

B: FIBGCにおいて報告されている原因遺伝子とデータ

4. 今後の課題と展望

著者らが岐阜と新潟の大学病院で施行した1年間の全頭部CT画像の検索では、淡蒼球を主にかなりの高頻度(65歳以上で2.6%、総数で1.6%)で斑状(直径1mm以上)の脳内石灰化を認めている。高齢者では生理的石灰化によるものもあると思われる。今後、全国の大学病院や一般病院の精神科を対象とした調査研究が必要である。

従来の‘ファール病’とDNTCの臨床上的鑑別診断、その関連を明らかにすることが重要である。その一つとしてPETによるタウイメージングの有用性が期待される。

これまでの検索からファール病の石灰化に関する

重要な分子として、リン酸トランスポーターであるPiT2、神経成長因子であるPDGFが見つかったが、石灰化をきたす分子メカニズムや第3の分子の解明は今後の研究の課題である。そしてその石灰化を止める創薬の開発が望まれる。

5. おわりに

従来、慣例的にファール病と称されてきた曖昧な疾患概念に、分子レベルでの解明が行われ、新たな疾患概念が作られつつある(図2)。今後、脳内石灰化の病態解明と患者のiPS細胞などを活用した治療薬開発が一気に進展すると予測される。

参考文献

- 1) Fahr V Th. Idiopathische Verkalkung der Hirngefaesse. Centralblatt fur Allgemeine Pathologie u. Pathogische Anatomie. 50:129-133, 1930.
- 2) Manyam BV. What is and what is not 'Fahr's disease'. Parkinsonism Relat Disord 11:73-80, 2005.
- 3) Sobrido MJ, Coppola G, Oliveira J et al. primary familial brain calcification. In: GeneReview® -NCBI Bookshelf[online]. (ed by Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH et al), Seattle (WA): University of Washington, 2014.
- 4) Wang C, Li Y, Shi L, et al. Mutations in *SLC20A2* link familial idiopathic basal ganglia calcification with phosphate homeostasis. Nat Genet 44:254-256, 2012.
- 5) Yamada M, Tanaka M, Takagi M, et al. Evaluation of SLC20A2 mutations that cause idiopathic basal ganglia calcification in Japan. Neurology 82:705-712, 2014.
- 6) Nicolas G, Pottier C, Maltete D et al. Mutation of the *PDGFRB* gene as a cause of idiopathic basal ganglia calcification. Neurology 80:181-187, 2013.
- 7) Keller A, Westenberger A, Sobrido MJ et al. Mutations in the gene encoding PDGF-B cause brain calcifications in humans and mice. Nat Genet 45:1077-1082, 2013.
- 8) Shibayama H, Kobayashi H, Nakagawa M et al. Non-Alzheimer non-Pick dementia with Fahr's syndrome. Clinical Neuropathol 11:237-250, 1992.
- 9) Kosaka K. Diffuse neurofibrillary tangles with calcification: a new presenile dementia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 57:594-596, 1994.
- 10) Yamada M, Asano T, Okamoto K et al. High frequency of calcification in basal ganglia on brain computed tomography images in Japanese older adults. Geriatr Gerontol Int 13:706-710, 2013.
- 11) Hozumi I, Kohmura A, Kimura A et al. High levels of copper, zinc, iron and magnesium, but not calcium, in the cerebrospinal fluid of patients with Fahr's disease. Case Rep Neurol 2:46-51, 2010.
- 12) Takagi M, Ozawa K, Yasuda H et al. Decreased bioelements content in the hair of patients with Fahr's disease (Idiopathic bilateral calcification in the brain). Biol Trace Elem Res. 151:9-13, 2013.

この論文は、平成 26 年 7 月 26 日（土）第 28 回老年期認知症研究会で発表された内容です。