

特集 小児神経放射線－最近のトピックス

3. 白質の異常パターンから考える代謝疾患の画像診断

大場 洋, 工富公子, 豊田圭子, 安達木綿子¹⁾

帝京大学医学部 放射線科, 国立精神・神経センター 放射線科¹⁾

Recognition of Abnormal White Matter Pattern in Congenital Metabolic Disorders

Hiroshi Oba, Kimiko Kutomi, Keiko Toyoda, Yuko Adachi¹⁾

Department of Radiology, Teikyo University Hospital

Department of Radiology, National Center of Neurology and Psychiatry¹⁾

Abstract

MRI is highly sensitive in the detection of white matter lesions. MRI pattern recognition facilitates the diagnostic process and reduces the list of necessary laboratory tests and the consequent burden for patients and families, and provides important scientific information. The classification of many disorders is likely to change as we gain knowledge and experience. Nonetheless, this approach will allow the reader to get close to the diagnosis in many cases.

Keywords : Congenital metabolic disorders, Myelination, MRI

はじめに

先天代謝疾患の多くは、脳神経を傷害し、脳白質に病理的な異常を来たすことが多い。先天代謝疾患における画像診断の役割は大きい。診断を早めたり、生化学的検査の数を減らしたり、場合によっては、酵素欠損や遺伝子異常を一点に絞り込むこともある。患者や家族の経済的負担を減らす効果も無視できない。MRIは、白質病変の検出に高い感度を有する。特異度は感度に比べ低いが、画像解釈の質に依存しているとも言える。先天代謝疾患の白質異常パターンからの鑑別診断の試みは、数多くなされているが、van der Knaapら^{1,2)}、Barkovichら³⁾のものが有名である。MRIのパターン認識には当然ながら限界がある。進行していく疾患の病初期のみ、特徴的な異常を呈することが多く、終末期になると、大脳白質のほとんどが障害され、特徴は失われていってしまう。基底核など深部灰白質に異常が見られる先天代謝疾患もま

ことに多い。基底核優位に障害される疾患も多くは、1次的または2次的に白質も障害されることも多く、これらまで、言及していくと際限がない。

この項では、対象疾患を先天代謝疾患に絞り、基本的に白質異常パターンから鑑別診断を試みたい。したがって、白質変化はT2強調像にて高信号を示す変化で、基本的に左右対称性かつびまん性分布を対象とした。新生児期から乳幼児期における髄鞘の成熟に伴うMRI画像の信号変化については、先天代謝疾患の白質信号パターンを評価するに当たり非常に重要であるが、これについては他の成書を参考されたい。

大脳白質分布パターン

1. 大脳深部白質優位のびまん性白質異常 (U-fiberは保たれる。) (Fig.1)

大部分の髄鞘形成不全性疾患が含まれる。異染色性白質ジストロフィ (Fig.1)、新生児副腎白質ジストロフィ、Krabbe病、フェニルケトン尿症、

Sjogren-Larsson 症候群, マルチプルサルファターゼ欠損症 multiple sulfatase deficiency, 活性化因子欠損症 activator deficiency, プロサポシン prosaposin 欠損症, サポシン B 欠損症, トランスコバラミン II 欠損症, GM1 ガングリオシドーシス GM1 gangliosidosis, GM2 gangliosidosis (Tay-Sachs 病および Sandhoff 病), I-cell 病 I-cell disease (mucopolipidosis II), 神経セロイドリポフスチノーシス

neuronal ceroid lipofuscinosis (Batten 病), Salla 病, Leukoencephalopathy with vanishing white matter; VWM など, 大脳白質以外にも異常を認める先天代謝疾患をも含めると, 多くの疾患が含まれる。

2. 大脳皮質直下優位 (U-fiber も障害される) で深部白質は初期には保たれるびまん性白質異常 (Fig.2) 比較的特異的な疾患群である。皮質下弓状線

Table 1

○大脳白質の異常

■大脳深部白質に強い白質病変

大部分の髄鞘形成不全性疾患
異染性白質ジストロフィ
新生児副腎白質ジストロフィ
Krabbe 病
フェニルケトン尿症
Sjogren-Larsson 症候群
マルチプルサルファターゼ欠損症
multiple sulfatase deficiency
活性化因子欠損症 activator deficiency
プロサポシン prosaposin 欠損症
サポシン B 欠損症, トランスコバラミン II 欠損症
GM1 ガングリオシドーシス GM1 gangliosidosis
GM2 gangliosidosis (Tay-Sachs 病および Sandhoff 病)
I-cell 病 I-cell disease (mucopolipidosis II)
神経セロイドリポフスチノーシス
neuronal ceroid lipofuscinosis (Batten 病)
Salla 病など

■大脳皮質直下優位の白質病変

Canavan 病
Keans-Sayre 症候群
ガラクトース血症
Alexander 病
Pelizaeus-Merzbacher 病 (classical form)
L-2-hydroxyglutaric acidemia

■大脳白質にびまん性異常 (中心部・皮質直下とも障害)

Pelizaeus-Merzbacher 病 (connatal form)
Zellweger 症候群
乳児型副腎白質ジストロフィ
乳児型 Refsum 病
Canavan 病 (初期を除く)
Megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts; MLC
進行した Leukoencephalopathy with vanishing white matter; VWM
進行した Alexander 病
進行した GM2 ガングリオシドーシス
18q-症候群
Cockayne 症候群

高メチオニン血症

メロシン欠損型筋ジストロフィ
進行した Hypomyelination with atrophy of the basal ganglia and cerebellum (H-ABC)

■病変の始まる部位が特徴的な疾患

副腎白質ジストロフィ: 脳梁膨大部を含む後側葉・頭頂葉白質, 一部は前頭葉白質や内包などから生じる。
adrenomyeloneuropathy; AMN: 脊髄優位, 進行すると大脳白質まで障害されうる。
Alexander 病: 前頭部優位, 脳室壁・側脳室前角前方の白質に Rosenthal fiber の蓄積
MLC: 側頭極白質, 前頭葉白質に囊胞形成
Krabbe 病: 両側錐体路

■大脳白質がびまん性左右対称性に T1 強調像, T2 強調像とも高信号 18q-症候群 Fucosidosis

■大脳白質がびまん性左右対称性に T1 強調像で高信号, T2 強調像で低信号 乳児シアル酸蓄積症 infantile sialic acid storage disease

■造影効果を示す疾患

副腎白質ジストロフィ
Alexander 病
Krabbe 病

■白質びまん性高信号プラス囊胞形成

ムコ多糖症
Fabry 病
Lowe 症候群
Alexander 病
Megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts (MLC)
Leukoencephalopathy with vanishing white matter (VWM)
Aicardi-Goutieres syndrome

■ADC 低下

Canavan 病

異染性白質ジストロフィ
フェニルケトン尿症
メーブルシロップ尿症
非ケトン性高グリシン血症
高メチオニン血症

○小脳の異常

■小脳白質の病変

異染性白質ジストロフィ
Krabbe 病
Pelizaeus-Merzbacher 病
Tay-Sachs 病
脳髄黄色腫症 Cerebrotendinous xanthomatosis
ALD の一部, adrenomyeloneuropathy
Refsum 病
神経フェリチン症 (樹状核および小脳白質に鉄沈着に引き続き囊胞形成を認める。)

■小脳皮質・白質の信号異常

乳児神経軸索性ジストロフィ
Marinesco-Sjogren 症候群

■小脳萎縮

ミトコンドリア異常症
H-ABC
Salla 病
Menkes 病
神経セロイドリポフスチノーシス
糖タンパク質糖鎖不全症候群
毛細管拡張性運動失調症 ataxia telangiectasia (Louis-Bar 症候群)
低アルブミン血症を伴う早発型失調症
乳児神経軸索性ジストロフィ
Hypomyelination with atrophy of the basal ganglia and cerebellum (H-ABC)

○大頭症 macrocephaly を来す疾患

ムコ多糖症
1 型グルタル酸尿症
Alexander 病 (ないことも多い。)
MLC (megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts)
Canavan 病
Sotos 症候群

維 (U-fiber) も初期から障害される。Canavan病, Keans-Sayre症候群, ガラクトース血症 (Fig.2), Pelizaeus-Merzbacher 病 (classical form), L-2-hydroxyglutaric acidemia, Salla病, 18q-症候群, 18q ring症候群などが挙げられる。

3. 大脳白質にびまん性異常 (深部・皮質直下とも障害) (Fig.3)

新生児期から特に偏りがなく, 白質がすべて障害される疾患に, Pelizaeus-Merzbacher病 (connatal form) (Fig.3), Zellweger症候群, 乳児型副腎白質ジストロフィ, 乳児型Refsum病などが挙げら

れる。進行に伴い中心部・皮質直下も含めびまん性に障害される疾患には, Canavan病 (初期を除く), Megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts; MLC, 進行したLeukoencephalopathy with vanishing white matter; VWM, 進行したAlexander病, 進行したGM2ガングリオシドーシス, 18q-症候群, Cockayne症候群, 高メチオニン血症, メロシン欠損型筋ジストロフィ, 進行したHypomyelination with atrophy of the basal ganglia and cerebellum (H-ABC) などのが挙げられる。他にも終末期の髄鞘形成不全性疾患の大部分がここに含まれる。

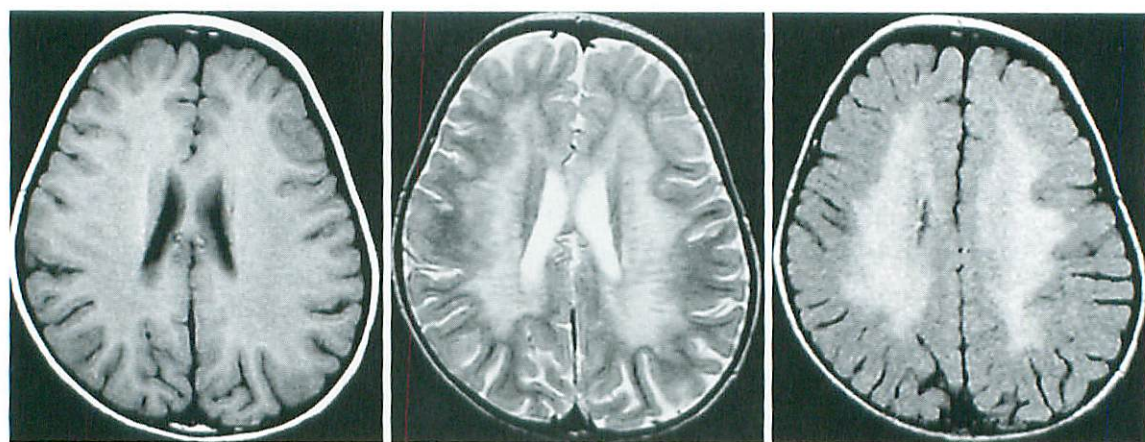
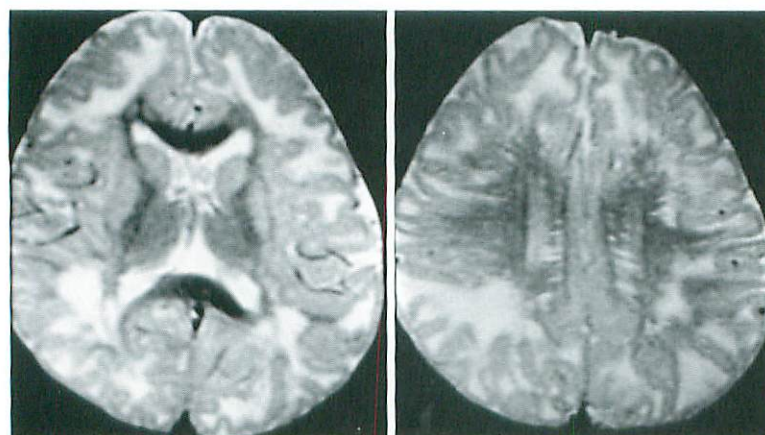


Fig.1 Deep white matter dominant sparing U-fibers.

a | b | c

Metachromatic Leukodystrophy. 2-year-old girl with mental retardation and hypotonia.

T1 weighted axial (a) image reveals that cerebral white matter diffusely demonstrates slight low intensity. T2-weighted axial image (b) and FLAIR axial image (c) demonstrate that cerebral white matter shows diffusely high intensity sparing subcortical U-fibers. On T2-weighted image (b), there are linear low intensities running along medullary veins in the high intensity white matter lesion that account for so-called "Tiger stripes".



a | b

Fig.2

Subcortical white matter dominant involving U-fibers. Galactosemia. 3-year-old girl. T2-weighted axial images (a, b) demonstrate that there are diffuse and scattered high intensities in subcortical white matter including U-fibers, while sparing corpus callosum, internal capsules and corona radiate.

4. 病変の始まる部位が特徴的な疾患 (Fig.4)

少なくとも病初期には偏った白質病変分布を示すものがある。副腎白質ジストロフィ (ALD) は脳

梁膨大部を含む後側葉・頭頂葉白質から障害される (Fig.4)。一部は前頭葉白質や内包などから生じる。左右錐体路に沿って病変が伸展しやすい。こ

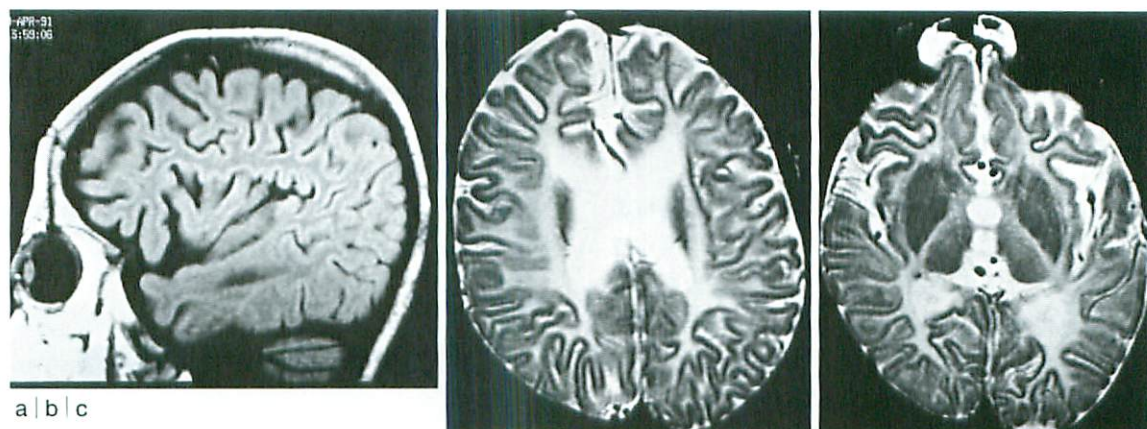


Fig.3 Entire diffuse cerebral white matter involvement (involving both U-fibers and deep white matter) Pelizaeus-Merzbacher disease (connatal form). 7-year-old girl.

T1-weighted sagittal image (a) reveals that cerebral white matter shows diffuse slightly low intensity. T2-weighted axial images (b, c) demonstrate that cerebral white matter including U-fibers and deep white matter show diffuse high intensity.

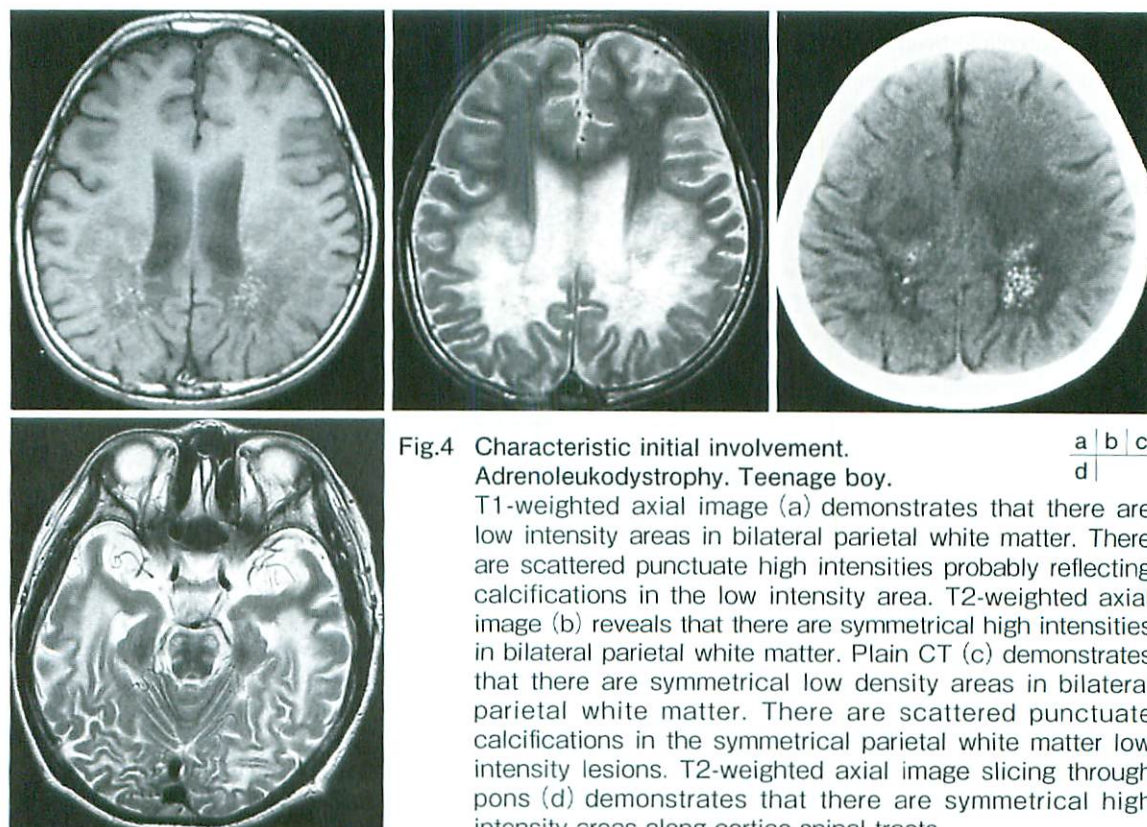


Fig.4 Characteristic initial involvement.

Adrenoleukodystrophy. Teenage boy.

a | b | c
d |

T1-weighted axial image (a) demonstrates that there are low intensity areas in bilateral parietal white matter. There are scattered punctuate high intensities probably reflecting calcifications in the low intensity area. T2-weighted axial image (b) reveals that there are symmetrical high intensities in bilateral parietal white matter. Plain CT (c) demonstrates that there are symmetrical low density areas in bilateral parietal white matter. There are scattered punctuate calcifications in the symmetrical parietal white matter low intensity lesions. T2-weighted axial image slicing through pons (d) demonstrates that there are symmetrical high intensity areas along cortico-spinal tracts.

れの重型であるadrenomyeloneuropathy ; AMNは、脊髄優位に障害されるが、進行すると錐体路を上行し、大脳白質まで障害されうる。病期がある程度長いにもかかわらず、大脳病変が活動性を反映した造影効果を示すときには、通常のALDではなく、AMNが考えやすい。Alexander病は、Rosenthal fiberの著明な沈着を特徴とする。白質の異常は、前頭部優位であるが、脳室壁・側脳室前角前方の白質、中脳水道周囲、橋、延髄、小脳などにもRosenthal fiberの蓄積があり、MRIでも評価可能である⁴⁾。MLCは、大脳白質にびまん性に異常を呈するが、進行すると小嚢胞が融合し、大きな嚢胞を形成する。側頭極白質、前頭葉白質に嚢胞形成を認める。Krabbe病では、両側錐体路に強い壊死、嚢胞形成を認める。視神経の肥厚を認めることもある。成人型では、中心前回白質、脳梁体部、膨大部、後頭葉白質などにT2延長を認める⁵⁾。

5. 大脳白質がびまん性左右対称性にT1強調像、T2強調像とも高信号 (Fig.5)

髄鞘を形成する蛋白質には、PMDなどで障害される proteolipid protein と 18q-症候群や多発性硬化症で障害される myelin basic protein とがある。proteolipid protein は脂質層に存在するため、同時に脂質も障害されるが、脂質層と脂質層の間に存在する myelin basic protein が障害されても、脂質層の glycolipid は保たれ、T1強調像における高信号は保たれる傾向がある。18q-症候群と Fucosidosis では、大脳白質はT1強調像、T2強調像とも高信号を示す。

6. 大脳白質がびまん性左右対称性にT1強調像で高信号、T2強調像で低信号

乳児シアル酸蓄積症 infantile sialic acid storage disease は Salla 病の重症型である。Salla 病とは異なった MRI 像を呈する。大脳深部白質がびまん性にT2強調像で低信号、T1強調像で高信号を呈し、非常に特異的である⁶⁾。

7. 造影効果を示す疾患 (Fig.6)

副腎白質ジストロフィ、Alexander病、Krabbe病がある。



Fig.6 Accompanied with contrast enhancement. Adrenoleukodystrophy. Teenage boy. There are contrast enhancements in the peripheral zone of low intensity lesions on post-contrast T1-weighted axial image.

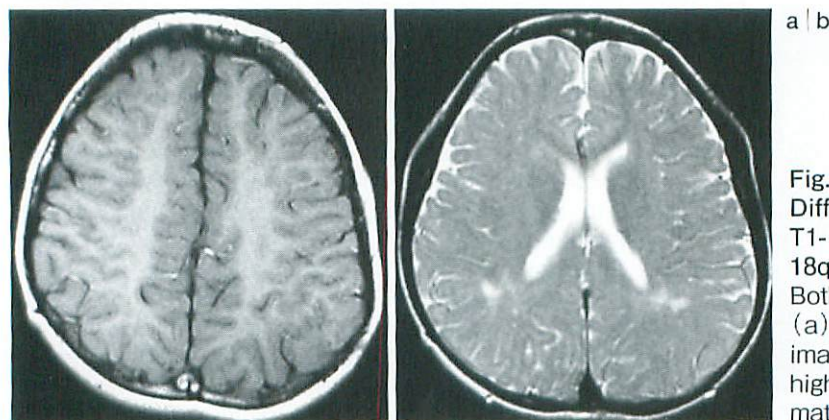


Fig.5 Diffuse high intensity on both T1- and T2 weighted images. 18q-syndrome. 4-year-old girl. Both T1-weighted axial image (a) and T2-weighted axial image (b) demonstrate diffuse high intensity of cerebral white matter including U-fibers.

8. 白質びまん性高信号プラス嚢胞形成 (Fig.7)

びまん性白質T2延長に嚢胞形成が加わる疾患に以下のようなものがある。

ムコ多糖症, Fabry病, Lowe症候群, Alexander病, Megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts (MLC), Leukoencephalopathy with vanishing white matter (VWM), Aicardi-Goutieres syndrome. Fabryは白質虚血性変化にラクナ梗塞様の病変が比較的特長的である。MLC, VWMは小嚢胞が多発し, それらが次第に融合する。FLAIR像がこの変化を捉えるのに有用である。

微小な嚢胞形成の段階では, 病変部はFLAIRで高信号を呈するが, 嚢胞がある程度大きくなると, FLAIRで低信号を呈するようになる。白質病変内の嚢胞の検出にはFLAIRが断然有用である。

9. ADC低下を示す白質病変 (Fig.8)

Canavan病, 異染性白質ジストロフィ, フェニルケトン尿症, メープルシロップ尿症, 非ケトン性高グリシン血症, 高メチオニン血症などがADC低下を示しやすい。疾患ごとのADC低下の機序は必ずしも解明されていないが, 海綿状変性を来

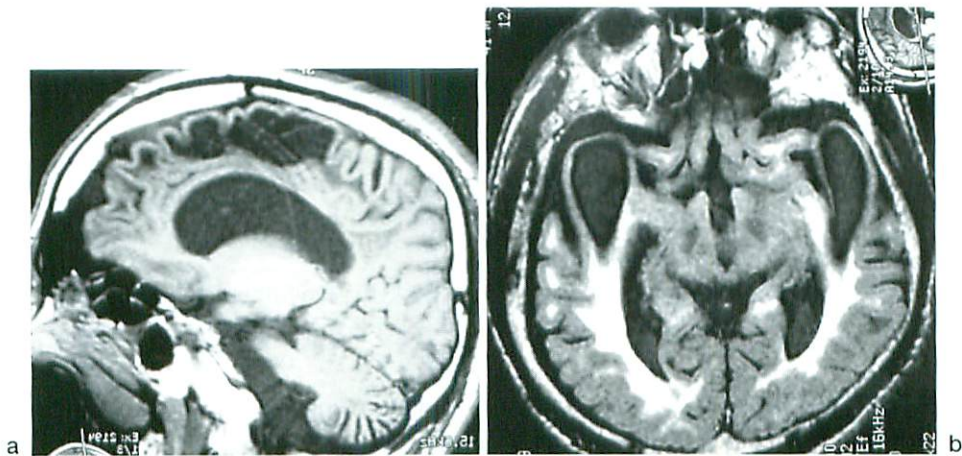


Fig.7 Accompanied with cysts.

Megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts (MLC).
Male in his forties.

T1-weighted sagittal image (a) demonstrates that cerebral white matter shows diffuse slight low intensity, with a subcortical cyst noted in the frontal white matter. Flair axial image (b) reveals that cerebral white matter shows diffuse high intensity including U-fibers, with subcortical cysts in bilateral temporal poles.

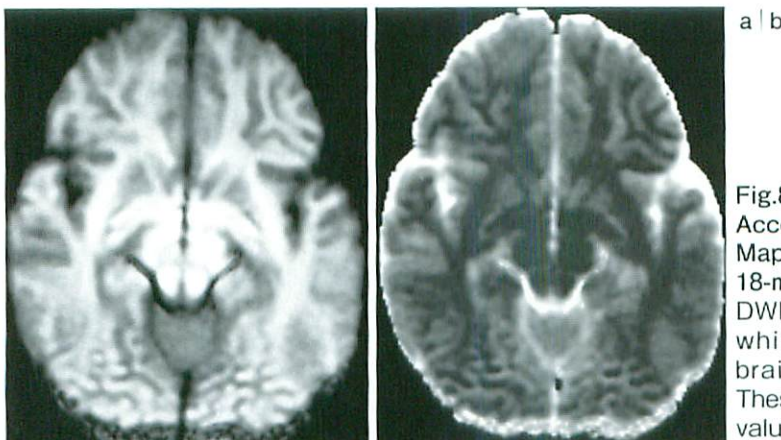


Fig.8

Accompanied with decreased ADC.
Maple syrup urine disease.
18-month-old girl.

DWI (a) demonstrates that cerebral white matter, globi pallidi and brainstem show high intensity. These areas show decreased ADC values (b).

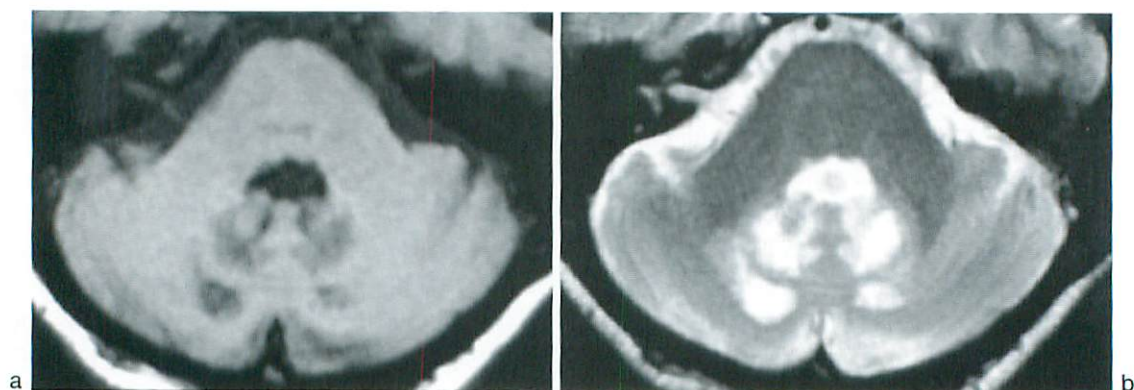


Fig.9 Cerebellar white matter involvement

Cerebrotendinous xanthomatosis. Female in her thirties with cerebellar ataxia, spasticity, and xanthoma in bilateral Achilles tendons.

There are focal lesions in bilateral cerebellar white matter and dentate nuclei. These lesions show low intensity on T1-weighted axial image (a) and high intensity on T2-weighted axial image (b).

たす疾患では、microcyst effectによる拡散低下が推定される。フェニルケトン尿症、メープルシロップ尿症では、髄鞘内浮腫を呈するが、これも髄鞘内に生じた小嚢胞によるmicrocyst effectが原因の可能性がある。

10. 小脳白質の異常を呈する疾患 (Fig.9)

異染性白質ジストロフィ、Krabbe病、Pelizaeus-Merzbacher病、Tay-Sachs病、脳髄黄色腫症 Cerebrotendinous xanthomatosis、ALDの一部、adrenomyeloneuropathy、Refsum病、神経フェリチン症（歯状核および小脳白質に鉄沈着に引き続く嚢胞形成を認める。）

11. 小脳皮質・白質に信号異常を来す疾患

乳児神経軸索性ジストロフィ infantile neuroaxonal dystrophy ; INAD、Marinesco-Sjogren症候群では、小脳皮質・白質にT2延長を認める。

12. 小脳萎縮を来す疾患

ミトコンドリア異常症、Hypomyelination with atrophy of the basal ganglia and cerebellum (H-ABC)、Salla病、Menkes病、神経セロイドリポフスチノーシス、糖タンパク質糖鎖不全症候群、毛細管拡張性運動失調症 ataxia telangiectasia (Louis-Bar症候群)、低アルブミン血症を伴う早発型失

調症、乳児神経軸索ジストロフィ (INAD) などが挙げられる。

13. 大頭症 macrocephaly を来す疾患

ムコ多糖症、1型グルタル酸尿症、Alexander病（ないことも多い）、MLC (megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts)、Canavan病、Sotos症候群などが挙げられる。

●文献

- 1) van der Knaap MS, Breiter SN, Naidu S, et al : Defining and categorizing leukoencephalopathies of unknown origin : MR imaging approach. Radiology 1999 ; 213 : 121-133.
- 2) van der Knaap MS, Valk J : Magnetic resonance of myelination and myelin disorders. Springer 2005.
- 3) Barkovich AJ : Normal development of the neonatal and infant brain, skull, and spine. In Pediatric Neuroimaging, 4th ed. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2006, p30-49.
- 4) van der Knaap, Naidu S, Breiter SN, et al : Alexander Disease : Diagnosis with MR imaging. AJNR 2001 ; 22 : 541-552.
- 5) Choi S, Enzmann DR : Infantile Krabbe disease : complementary CT and MR findings. AJNR 1993 ; 14 : 1164-1166.
- 6) Parazzini C, Arena S, Marchetti L, et al : Infantile sialic acid storage disease : serial ultrasound and magnetic resonance imaging features. AJNR Am J Neuroradiol 2003 ; 24 : 398-400.