

論文の内容の要旨

論文提出者氏名	近藤 恭史
論文審査担当者	主査 鷺塚 伸介 副査 古庄 知己・藤永康成
論文題目	
Factors predictive of the presence of a <i>CSF1R</i> mutation in patients with leukoencephalopathy (白質異常症における <i>CSF1R</i> 遺伝子変異陽性を予測する患者要因の検討)	
(論文の内容の要旨)	
<p>〔背景と目的〕 神経軸索スフェロイドおよび色素性グリアを伴う成人発症白質脳症 (ALSP) はコロニー刺激因子 1 受容体遺伝子 (<i>CSF1R</i>) 変異に起因する若年性認知症を呈する疾患である。近年、<i>CSF1R</i> 変異陰性の ALSP 患者においてアラニル tRNA 合成酵素 2 遺伝子 (<i>AARS2</i>) 変異が報告され、<i>CSF1R</i>-related leukoencephalopathy、<i>AARS2</i>-related leukoencephalopathy および <i>CSF1R/AARS2</i>-negative ALSP に分類することが提唱されている。<i>CSF1R</i>-related leukoencephalopathy の診断基準において、準確診群 (probable) もしくは疑診群 (possible) は <i>CSF1R</i> 検査の実施は問われないが遺伝学的検査なしでは他の疾患と見分けがつかないことが多く、一方で全ての白質異常症を伴う認知症症例に対し <i>CSF1R</i> 検査を行うことは困難である。本研究では、<i>CSF1R</i> 検査が行われた白質異常症の臨床症候および脳画像所見を統計学的に解析することにより <i>CSF1R</i> 変異陽性と関連する患者要因を探索し、また現行の診断基準の正確性を再評価した。</p> <p>〔対象と方法〕 2011 年 12 月から 2019 年 8 月の期間に、臨床的に ALSP が疑われ全国の施設から <i>CSF1R</i> 検査依頼を受けた 145 症例のうち、依頼元の主治医から所定の臨床症候および脳画像所見を収集できた 135 例を解析対象とした。<i>CSF1R</i> 変異陽性確率を予測するモデル式を作成するためにロジスティック回帰分析 (変数増加法) を行った。135 例のうち 35 例は <i>CSF1R</i>-related leukoencephalopathy の診断基準を策定した今野らの研究と重複しており、診断基準の正確性に関する検討では対象から除外した。現行の診断基準に従い各症例を振り分け、診断基準の感度および特異度を算出した。</p> <p>〔結果〕 <i>CSF1R</i> 検査を行った白質異常症 135 例のうち、<i>CSF1R</i> 変異陽性が 28 例、<i>CSF1R</i> 変異陰性が 107 例であった。ロジスティック回帰分析の対象となった欠測データのない症例は、<i>CSF1R</i> 変異陽性群が 20 例、<i>CSF1R</i> 変異陰性群が 72 例であった。<i>CSF1R</i> 変異陽性確率を予測するモデル式により、<i>CSF1R</i> 変異陽性確率を上昇させる患者要因として、若年発症、パーキンソニズム、脳梁萎縮および拡散強調像高信号病変が見出された。60 歳以下で発症し有意な要因をすべて有する症例が <i>CSF1R</i> 変異陽性となる確率は 90% 以上であった。発症が高齢になるほど <i>CSF1R</i> 変異陽性確率は低下し、有意な要因が一つもない症例の <i>CSF1R</i> 変異陽性確率は 20% 以下であった。また <i>CSF1R</i> 変異陽性確率を低下させる患者要因として不随意運動および脳幹・小脳の萎縮が見出され、どちらかを有する症例が <i>CSF1R</i> 変異陽性となる確率は 18% 以下であった。<i>CSF1R</i>-related leukoencephalopathy の診断基準準確診群もしくは疑診群には <i>CSF1R</i> 変異陽性群 16 例のうち 13 例が、<i>CSF1R</i> 変異陰性群 84 例のうち 72 例が該当し、現行の診断基準の感度は 81%、特異度は 14% であった。現行の診断基準における疑診群には一定数の他の白質異常症が含まれる可能性がある。</p> <p>〔結論〕 <i>CSF1R</i> 変異陽性確率を上昇させる患者要因は若年発症、パーキンソニズム、脳梁萎縮、拡散強調像高信号病変であり、<i>CSF1R</i> 変異陽性確率を低下させる患者要因は不随意運動および脳幹・小脳の萎縮であった。これらの患者要因の有無は <i>CSF1R</i> 検査を行うかどうか判断する際や今後の診断基準の改定の際に参考となる。</p>	