
本邦 CADASIL 例の 臨床像と MRI 所見

Clinical manifestation and MRI findings in Japanese patients
with cerebral autosomal dominant arteriopathy
with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL).

熊本大学大学院医学薬学研究部神経内科学分野

平野 照之* (助手) 内野 誠* (教授)

はじめに

CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy) は、常染色体優性の遺伝性疾患である。皮質下の多発性梗塞と白質脳症を特徴とし、近年、日本での報告も増加しつつある。本稿では、まず当科で経験したCADASIL家系例の臨床像とMRI所見を述べ、本邦CADASIL例の特徴についてまとめる。

1. 歴史的事項

1950年代より「遺伝性多発脳梗塞性痴呆」など種々の病名で報告されていたが、1991年にフランスの Tournier-Lasserre らは、常染色体優性遺伝を呈する同様の一家系を報告した¹⁾。2年後、同家系を中心に遺伝子連鎖解析を試み²⁾、染色体の19p12 (後に19p13.2-p13.1に訂正³⁾) 上に原因遺伝子が存在することを明らかにし、CADASIL と命名した。その後、Baudrimont らはCADASIL に特徴的な脳血管の超微構造の変化 (Granular Osmophilic Material: GOM) を見出し⁴⁾、Ruchoux らはGOM が骨格筋や皮膚の血管壁にも存在することを示し⁵⁾、CADASIL の診断に有用な病理学的指標となっている。1996年にはJoutel らにより Notch 3 遺伝子が病因遺伝子であることが明らかにされた³⁾。

これまで白人家系を中心に多数の家系が報告されてきたが、日本でも宇山らの本邦初家系例の報告⁶⁾ 以来、疾患概念が認知されるに伴い報告が増加している。

2. CADASIL の臨床像と診断基準

欧米白人の場合、発症年齢は平均45歳 (27~65歳) で、約30%の頻度で前兆を伴う片頭痛20~30歳代から先行する。一般に中核症状をなす反復性脳梗塞は40歳代で顕在化し、50歳代で皮質下性痴呆と仮性球麻痺が進行する。平均罹病期間は22年、平均死亡年齢は65歳であり、経過中に約20%が抑うつ状態などの情動異常症を呈する。

脳梗塞の危険因子である高血圧、糖尿病、高脂血症は伴わない。従って一般検査所見には通常、異常を認めない。病巣の検討にはMRIが最も有用であり、T1強調画像で両側大脳其底核、視床、深部白質に低信号域が多発し、同部はT2強調画像、FLAIR画像で高信号を呈する。さらに大脳白質はびまん性融合性の高信号域 (leukoariosis) が認められ、前頭葉前部、側頭葉前部、側脳室周囲に顕著である⁷⁾。

1998年にDavousにより提唱されたCADASILの診断基準⁸⁾ を表1に示す。若年発症、神経症候、

* Teruyuki Hirano, M. D. (Assistant professor) & Makoto Uchino, M. D. (Professor): Department of Neurology, Graduate School of Medical Sciences, Kumamoto University.

表 1 CADASIL の診断基準 (Davous P, 1998)

Probable CADASIL

- 1) 50 歳以下の発症
- 2) 以下の 2 つ以上を呈する
 - (1) 神経症候を残す脳卒中様発作
 - (2) 偏頭痛
 - (3) 強い情動異常
 - (4) 皮質下性痴呆
- 3) 常染色体優性遺伝の家族歴
- 4) MRI で皮質梗塞のない大脳白質病変

Definite CADASIL

上記 probable + Notch 3 変異 /GOM

Possible CADASIL

- 1) 50 ~ 70 歳の発症
- 2) 神経症候を残さない脳卒中様発作
- 3) 軽い危険因子の存在
- 4) 家族歴がない / 不完全な家系図
- 5) 大脳白質の非典型的 MRI

-
- 除外項目: 1) 70 歳以下の発症,
 2) 高度高血圧 / 心 / 全身性血管病,
 3) 孤発性, 4) 35 歳以上で MRI が正常

家族歴, MRI 所見といった臨床的特徴に加え, 皮膚生検による GOM を確認するか, 遺伝子診断により Notch 3 変異⁹⁾ を証明することで診断が確定する。

3. 当科で経験した CADASIL 家系例

(1) 熊本家系 -1 (発端者: 53 歳男性)

38 歳時に視力低下と複視で発症し, 47 歳頃からラクナ梗塞と痙攣発作を繰り返し, 50 歳時には痴呆と運動障害のため労務不能となり 51 歳時には無動性無言の状態に陥った。片頭痛の既往はなく, 姉にも同様の症状が認められていた。頭部 MRI で

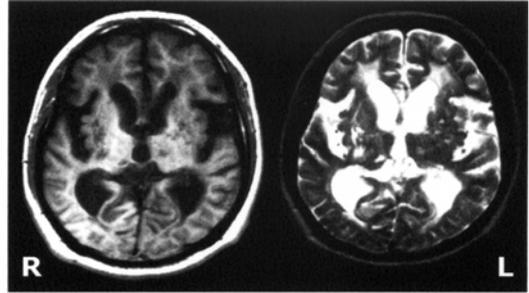


図 1 CADASIL 熊本家系 -1 (発端者) の MRI 所見
 大脳のびまん性萎縮に加え, T1 強調画像 (左) で低信号, T2 強調画像 (右) で高信号を呈する多発ラクナと, 脳室周囲の leukoaraiosis を認める。

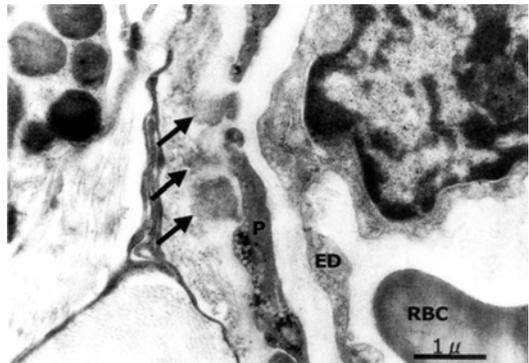


図 2 CADASIL 熊本家系 -1 (発端者) の上腕二頭筋毛細血管の電顕像
 外皮細胞 (P) 基底膜内の granular osmophilic material (GOM) の沈着を認める。
 R: 赤血球, ED: 内皮細胞。

は両側視床, 大脳基底核にラクナ梗塞を散在性に認めた (図1)。

上腕二頭筋毛細血管の電顕像では外皮細胞基底膜内に GOM の沈着を認め (図2), Notch 3 の exon 4 に Arg133Cys 変異が証明され診断確定した。

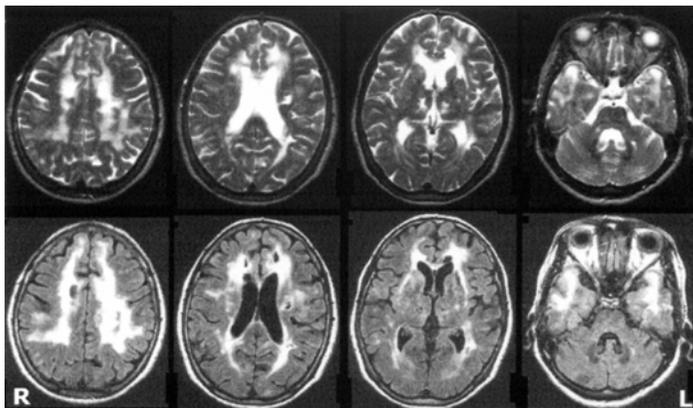


図 3 CADASIL 熊本家系 -2 の MRI 所見
 視床, 左放線冠の多発ラクナ梗塞に加え, 前頭葉前部, 側頭葉前部, 側脳室周囲に両側性に高度の leukoaraiosis を認める。
 上段: T2 強調画像,
 下段: FLAIR 画像。



図4 CADASIL 熊本家系-2の脳出血後CT
脳室穿破を伴った左視床出血の所見を認める。

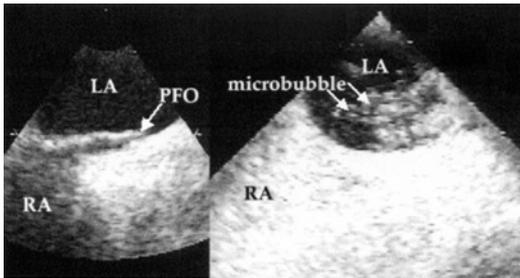


図5 CADASIL 熊本家系-3の経食道心エコー所見
心房中隔に卵円孔開存 (PFO) を認め (左図),
Valsava 不可後に microbubble を静脈内投与すると
右房 (RA) から左房 (LA) に microbubble
が流れ込み右左シャントの存在が確認される
(右図)。

(2) 熊本家系-2 (60歳女性)

56歳時に右不全片麻痺と構音障害をきたし、頭部MRI所見(図3)からCADASILを疑われた。57歳時に当科入院し遺伝子診断にてNotch 3のArg133Cys変異が証明された。その後、近医でアスピリンを処方され58歳から内服を開始したところ、約1年後に左視床出血による意識障害と右片麻痺を発症した(図4)。

(3) 熊本家系-3 (55歳女性)

54歳時に意識障害、左片麻痺、構音障害を発症し、脳梗塞として治療を受けた。頭部MRI所見でCADASILを疑われ55歳時に当科入院、軽度の左片麻痺と左半身の感覚障害を認めた。Notch 3のArg133Cys変異が証明され、経食道心エコー検査で卵円孔開存を認めた(図5)。

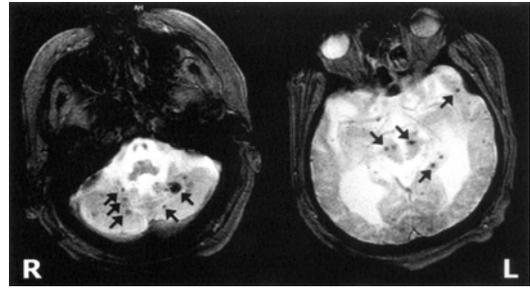


図6 T2*強調MRIによる微小出血 (CADASIL 熊本家系-1)
小脳半球、中脳、大脳皮質下に多発性の微小出血 (矢印) を認める。

4. CADASILに関する近年のトピックス

(1) 微小出血の存在

ラクナ梗塞をきたす細動脈梗塞は、一方で脳出血の原因でもある。CADASILについても微小出血の存在が注目されており、gradient echo法によるMRI T2*強調画像が検出に有効である^{10), 11)}。当科の熊本家系-1の症例においても視床や小脳、大脳皮質下に微小出血の存在が確認されている(図6)。微小出血の存在は症候性脳出血の危険因子であるとの報告¹²⁾もあり、実際、熊本家系-2では視床出血を経験した。脳出血の発症に抗血小板薬が投与したか否かは明らかではないが、CADASILの治療を考える場合、微小出血の有無は重要な所見であろう。

(2) 右左シャントの存在

経頭蓋ドプラを用いたイタリア家系での検討¹³⁾で、CADASIL例では右左シャントの合併例が多いと報告されている。CADASILには片頭痛の合併が多く、また、片頭痛患者には卵円孔開存の合併頻度が高いことも知られている^{14), 15)}。右左シャントの原因の多くが卵円孔開存と言われており、CADASIL・片頭痛・卵円孔開存の原因遺伝子座を考える上でも、興味深い所見と考えられる。

(3) Subcortical Lacunar Lesions (SLLs)

近年注目されているCADASILに特徴的なMRI所見¹⁶⁾で、ラクナ梗塞が大脳皮質直下の灰白質と白質の境界に例をなすものである。ルーチンのFLAIR画像では検出困難であるが、thin slice (3mm厚)のFLAIRで検出率が高くなる。CADASIL発症

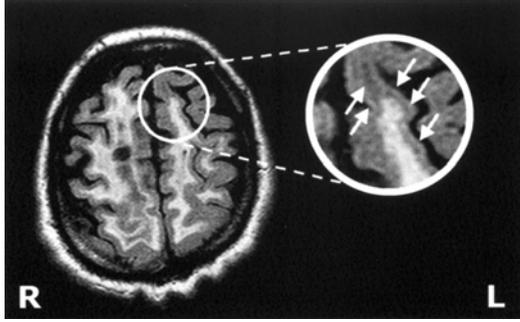


図7 Subcortical Lacunar Lesions (SSLs)
(CADASIL 熊本家系-1)
3mm スライス の FLAIR 像で、前頭葉皮質直下に連続する SSLs を認める。

からの経過に伴い検出頻度が増し、熊本家系-1でも SSLs が確認された (図7)。

5. 本邦における CADASIL 報告例の特徴

1998 年から 2003 年までに本邦で CADASIL は、14 家系 17 症例が報告されている。発症年齢は平均 48 歳 (34~71 歳) で、男性 6 例、女性 11 例と女性が多かった。臨床症候は、片頭痛の有症率が低く (18%)、中核症状である脳虚血発作は 77% に認め、反復性脳虚血発作は 53% であった。欧米に比し痴呆症状 (53%)、情動異常 (53%) を有する例が多かった。出身地は、九州、中国地方が多かった (図8)。Notch 3 変異は exon 3、4、5 に集中しており (図9) シス테인変異を有する例が多かった¹⁷⁾。CADASIL 疾患概念が認知されるにつれ、発症か

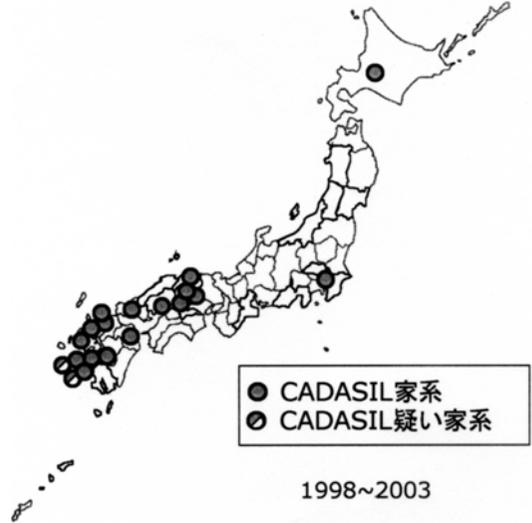


図8 本邦 CADASIL 報告例の分布

ら診断確定までの期間は短くなり、痴呆を伴わない例も増える傾向にあった。

おわりに

本邦 CADASIL 例の臨床像につき欧米と比較検討を行った。近年、注目されている新たな特徴的所見についても当科で経験した症例で検証した。日本でも CADASIL 報告例は年々増加しており、今後の CADASIL 研究成果が、日本人に多い脳血管性痴呆の病態解明に結びつくことが期待される。

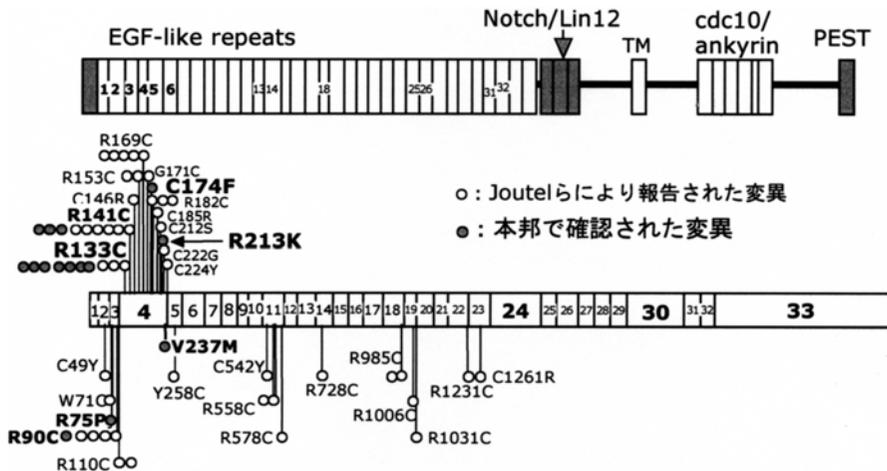


図9 Notch3 転写物の模式図と本邦 CADASIL 家系における Notch 3 変異部位

参考文献

- 1) Tournier-Lasserre E, Iba-Zizen MT, Romero N et al: Autosomal dominant syndrome with strokelike episodes and leukoencephalopathy. *Stroke* 22: 1297-1302, 1991
- 2) Tournier-Lasserre E, Joutel A, Melki J, et al: Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy maps to chromosome 19q12. *Nat Genet* 3: 256-259, 1993
- 3) Joutel A, Corpechot C, Ducros A, et al: Notch3 mutations in CADASIL, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia. *Nature* 383: 707-710, 1996
- 4) Baudrimont M, Dubas F, Joutel A, et al: Autosomal dominant leukoencephalopathy and subcortical ischemic stroke. A clinicopathological study. *Stroke* 24: 122-125, 1993
- 5) Ruchoux MM, Maurage CA: CADASIL: Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *J Neuropathol Exp Neurol* 56: 947-964, 1998
- 6) 宇山英一郎, 内野 誠, 高橋慶吉 : CADASIL. *神経研究の進歩* 42: 947-964, 1997
- 7) Chabriat H, Levy C, Taillia H, et al: Patterns of MRI lesions in CADASIL. *Neurology* 51, 452-457, 1997
- 8) P. Davous: CADASIL: a review with proposed diagnostic criteria. *Eur J Neurol* 5: 219-233, 1998
- 9) Joutel A, Vahedi K, Corpechot C, et al: Strong clustering and stereotyped nature of Notch3 mutations in CADASIL patients. *Lancet* 350: 1511-1515, 1997
- 10) Lesnik Oberstein SA, van den Boom R, van Buchem MA, et al: Cerebral microbleeds in CADASIL. *Neurology* 57: 1066-1071, 2001
- 11) Dichgans M, Holtmannspotter M, Herzog J, et al: Cerebral microbleeds in CADASIL: a gradient-echo magnetic resonance imaging and autopsy study. *Strok* 33: 67-71, 2002
- 12) Lee SH, Bae HJ, Kwon SJ, et al: Cerebral microbleeds are regionally associated with intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 62: 72-76, 2004
- 13) Angeli S, Carrera P, Del Sette M, et al: Very high prevalence of right-to-left shunt on transcranial Doppler in an Italian family with cerebral autosomal dominant angiopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Eur Neurol* 46: 198-201, 2001
- 14) Sztajzel R, Genoud D, Roth S, et al: Patentforamen ovale, a possible cause of symptomatic migraine: a study of 74 patients with acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 13: 102-106
- 15) Morandi E, Anzola GP, Angeli S, et al: Transcatheter closure of patent foramen ovale: a new migraine treatment? *J Interv Cardiol* 16: 39-42, 2003
- 16) van Den Boom R, Lesnik Oberstein SA, van Duinen SG, et al: Subcortical lacunar lesions: an MR imaging finding in patients with cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Radiology* 224: 791-799, 2002
- 17) 内野 誠 : CADASIL. *分子脳血管病* : 149-154, 2004

この論文は、平成16年6月12日(土) 第15回九州老年期痴呆研究会で発表された内容です。