

---

---

# 本邦における CADASIL 並びに CADASIL 類似疾患の 臨床解析

Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) and CADASIL-like disorders in Japan

熊本大学 大学院医学薬学研究部 神経内科学分野／教授

内野 誠\*

---

---

## はじめに

近年脳卒中の遺伝要因の研究が進むなかで、単一遺伝子異常による脳卒中の存在が明らかになってきた。欧米を中心に報告されてきた CADASIL がその代表である。本症は Notch 3 遺伝子変異により中枢神経系の細小動脈に特有の病変を生じて、病初期の片頭痛発作に始まり、ラクナ型脳梗塞を反復し、末期には認知症をきたす。最近我が国でも報告が増しており、本邦の CADASIL の特徴、脳卒中に占める CADASIL 並びに類似疾患の頻度について検討を加える。

## 本邦の CADASIL の臨床像の特徴 (Table 1)

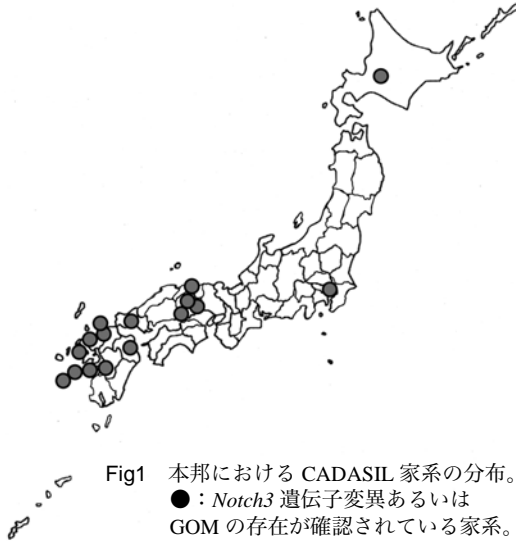
1997~2004 年に Notch3 変異ないし GOM が確認された自験例 4 家系を含む、本邦の 16 家系 20 名の CADASIL 例の臨床像について検討した<sup>1)~14)</sup>。発症年齢：局所神経症候の発現は 10 歳から 71 歳にまたがり (平均発症年齢  $42.0 \pm 14.1$  歳)、血圧は境界域の 1 例を除き、正常ないし低血圧で、片頭痛がみられた例は 20 例中 4 例 (20%) のみであった。TIA ないし脳虚血発作は 14 例 (70%)、反復性脳虚血発作 (TIA も含め) は 9 例 (45%) にみられている。認知症症状を認める例は 19 例中 10 例 (52.6%)

Table 1 本邦 CADASIL の臨床像の特徴 (20 例 / 16 家系)

受診年齢	: 26~78 歳 ( $54.1 \pm 12.3$ )	
発病年齢	: 10~71 歳 ( $42.0 \pm 14.1$ )	
性	: M 7, F 13	
高血圧	: 20 例全例で (-)	
初発症状		
片頭痛	: 3 例 (10, 10, 33 歳)	
TIA/脳虚血発作	: 13 例 (TIA 3 例、ラクナ梗塞 10 例)	
緩徐進行性歩行障害	: 3 例	
精神症状	: 1 例	
主要症候		
片頭痛	: 4/20 (20%)	前頭葉徴候 : 4/17 (24%)
TIA/脳虚血発作	: 14/20 (70%)	仮性球麻痺 : 5/18 (28%)
精神症状	: 8/19 (42%)	歩行障害 : 12/19 (63%)
認知症	: 10/19 (53%)	網膜動脈の狭小化 : 3/14 (21%)
てんかん性けいれん	: 1/19 (5%)	

---

\* Makoto Uchino: Professor, Department of Neurology, Faculty of Medical and Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University (現) 熊本大学大学院 生命科学部 神経内科学分野／教授



と半数以上にみられ、進行例では皮質下性認知症の特徴を有する場合が多い。うつ症状などの精神症状も19例中8例(42%)にみられている。仮性球麻痺が疑い例を含め5例、網膜動脈の狭小化が3例で確認されている。出身地は九州、中国地方に多い (Fig. 1)。Notch3 変異は exon 3、4、5、特に exon 4 に集中しており、欧米の報告と同様にシステインが他のアミノ酸に置換されるか、他のアミノ酸がシステインに置換された例が14家系にみられ、システインの置換を伴わない変異が2家系にみられている。GOMを認めるが、Notch3 変異が確認されていない例が3家系報告されている<sup>1)~14)</sup>。

CADASIL 並びに類似疾患の脳卒中に占める割合

CADASIL 並びに CADASIL 類似疾患の虚血性脳血管障害に占める頻度について検討するため、当科並びに脳卒中の専門診療を行っている熊本県内の5つの関連施設で、1) 発症年齢: 60歳以下、2) ラクナ梗塞・TIA (反復性皮質下梗塞)、3) リスクファクターなし、4) 家族歴 (+)、5) MRI 上多発性の小梗塞 + Leukoaraiosis の条件を満たす症例が受診患者中にどの位の頻度に見られるのかについて prospective に調査を行った。期間: 1999.5~2002.4。

結果は3年間に連続 2,919 例の虚血性脳血管障害患者の入院があり、ラクナ梗塞あるいは TIA が 1,032 例、そのうち家族歴 (+)、高血圧・糖尿病

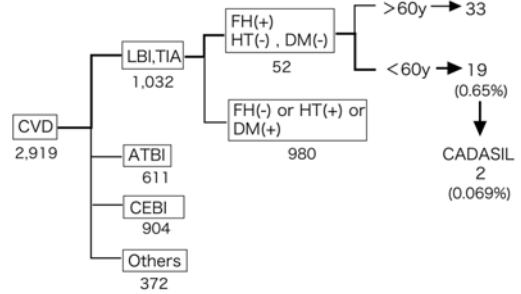


Fig2 当科並びに関連施設における CADASIL 並びに類似例についての前向き調査結果。

CVD: 虚血性脳血管障害、LBI: ラクナ梗塞、TIA: 一過性脳虚血発作、ATBI: アテローム血栓性脳梗塞、CEBI: 心原性脳塞栓、Others: その他の脳梗塞、FH(+): 家族歴有り、HT(-): 高血圧なし、DM(-): 糖尿病なし、<60y: 60歳以下

などのリスクファクター (-)、年齢60歳以下の例が19例 (=0.65%) 見られた。このうち2例は遺伝子解析で CADASIL であることを確認した (Fig. 2)。すなわち CADASIL は 0.069% (ラクナ梗塞中では 0.3%)、CADASIL 類似症例は 0.58% (ラクナ梗塞中では 2.6%) 存在し、その頻度は必ずしも稀ではなく、今後も脳卒中のリスクなく、家族性に発症する脳卒中例の実態調査と発症に係わる遺伝的要因の検討が必要と考えられた。

考察

欧米における報告では、Chabriat (1995) がフランスの7家系 148 例についてまとめ、平均発症年齢 45 歳、片頭痛 22%、TIA/脳虚血発作 84%、認知症 31%、てんかん性けいれん 7% の有病率で、罹病期間 22 年、平均死亡年齢 65 歳と報告している<sup>15)</sup>。また Dichgans (1998) はドイツの 29 家系 102 例で、平均発症年齢は 37 歳、片頭痛 38% (発症例中では 47%)、TIA/脳虚血発作 71% (発症例中では 87%)、認知症 28% (発症例中では 35%)、てんかん性けいれん 10% (発症例中では 12%) の頻度で、罹病期間 23 年、平均死亡年齢 61 歳とする成績を報告している<sup>16)</sup>。一般に病初期の前兆を伴う片頭痛発作に始まり、比較的若年で脳卒中のリスクファクターがなく脳梗塞を反復、うつ症状を合併することが CADASIL を疑う一つの有力な手掛かりになっているが、最近卵円孔開存による右左シャントの頻度が高いことが指摘されている<sup>17)</sup>。また家

族歴のない de novo mutation の報告<sup>18)</sup>もあり、症例の集積とともに非定型例の存在も明らかになってきている。Notch 3 は全身の血管(細小動脈、毛細血管)の平滑筋細胞に局在しており、CADASIL では Notch3 レセプターを介したシグナル伝達がドミナントネガチブに障害され、平滑筋細胞の機能維持が障害されている可能性が指摘されている<sup>19), 20)</sup>。治療は一般の脳梗塞の治療に准じて行われるが確実に進行をくいとする有効な治療法はまだ見つかっていない。

#### 結語

1. 本邦の CADASIL 例は、片頭痛で初発する例は比較的少ない。
2. 2000 年以前、診断時には認知症症状、精神症状、歩行障害などが顕著な進行例が多かったが、CADASIL の疾患概念が広まるにつれ、最近では MRI 異常でスクリーニングされ発症前に診断される例もみられる。
3. 虚血性脳血管障害の前向き疫学調査で CADASIL は 0.069% (ラクナ梗塞中では 0.3%)、CADASIL 類似症例は 0.58% (ラクナ梗塞中では 2.6%) に認められ、その頻度は稀ではないと考えられた。
4. 今後も新たな遺伝性脳血管障害の発見が予想され、遺伝学的検索の推進、原因遺伝子産物の機能解明、病態に応じた予防・治療法開発が必要と考えられる。

#### 文献

- 1) 宇山英一郎、内野 誠、高橋慶吉：脳血管障害と痴呆—CADASIL. 神経進歩 42: 985-993, 1998
- 2) 西尾健資、有馬邦正、衛藤光明、ほか：Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) の 1 剖検例. 臨床神経 37: 910-916, 1997
- 3) Kamimura K, Takahashi K, Uyama E, et al: Identification of a notch3 mutation in a Japanese CADASIL family. Alzheimer Disease & Associated Disorders, 13: 222-225, 1999
- 4) Uyama E, Tokunaga M, Suenaga A, et al: Arg133Cys mutation of Notch3 in two unrelated

Japanese families with CADASIL. Intern. Med., 39:732-737, 2000

- 5) 足立芳樹、森 昌忠、野村哲志子、ほか：Notch3 遺伝子 V237M 変異を有し CADASIL と考えられた 1 家系. 臨床神経 40: 305, 2000
- 6) 服部文忠、田川皓一、新井鐘一、ほか：CADASIL の 1 例. 臨床神経 40: 1053, 2000
- 7) 内野 誠、宇山英一郎、前田 寧、ほか：CADASIL- 本邦における CADASIL ならびに類似疾患の臨床解析. 臨床神経 40: 1247-1250, 2000
- 8) Kotorii S, Takahashi K, Kamimura K, et al: Mutation of the notch3 gene in non-caucasian patients with suspected CADASIL syndrome. Dement Geriatr Cogn Disord 12: 185-193, 2001
- 9) Murakami T, Iwatsuki K, Hayashi T, et al: Two Japanese CADASIL families with a R141C mutation in the notch3 gene. Intern Med 40: 1144-1148, 2001
- 10) Uchino M: Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) and CADASIL-like disorders in Japan. Intern Med 40: 1075-1076, 2001.
- 11) 山田治来、安田 雄、小鳥居 聡、ほか：Notch3 遺伝子に新たなミスセンス変異をみとめた CADASIL(cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarct and leukoencephalopathy) の 1 例—秀頭と腰椎椎間板ヘルニアの合併について—。臨床神経 41: 144-146, 2001.
- 12) 廣谷 真、浦茂 久、辻 幸子、ほか：CADASIL が疑われた 1 症例. 臨床神経 41: 444, 2001
- 13) 上山秀嗣、藤本 伸、三宮邦裕、ほか：CADASIL の 1 家系. 臨床神経 42: 981, 2002
- 14) 福島直美、辻野 彰、西浦義博、ほか：Notch3 遺伝子 R141C の変異を認めた CADASIL の 1 例. 第 162 回日本神経学会九州地方会抄録集. p24, 2003

- 15) Chabriat H, Vahedi K, Iba-Zizen MT, et al: Clinical spectrum of CADASIL: a study of 7 families. *Lancet* 346: 934-939, 1995
  - 16) Dichgans M, Mayer M, Uttner I, et al: The phenotypic spectrum of CADASIL: clinical findings in 102 cases. *Ann Neurol* 44: 731-739, 1998
  - 17) 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
  - 18) Joutel A, Dodick DD, Parisi JE, et al: De novo mutation in the notch3 gene causing CADASIL. *Ann Neurol* 47: 388-391, 2000
  - 19) Spinner NB: CADASIL: notch signaling defect or protein accumulation problem. *J Clin Invest* 105: 561-562, 2000
  - 20) Fryxell KJ, Soderlund M, Jordan TV: An animal model for the molecular genetics of CADASIL. *Stroke* 32: 6-11, 2001
- この論文は、平成16年7月24日(土) 第18回老年期痴呆研究会 (中央) で発表された内容です。