

神経系疾患分野

皮質下梗塞と白質脳症を伴う常染色体性優性脳動脈症

CADASIL キャダシル

1. 概要

キャダシルは常染色体優性遺伝形式をとる脳小血管病で、広範囲の大脳白質病変を認める。片頭痛発作が先行し、脳卒中危険因子がなくても中年期からラクナ梗塞を繰り返し、うつ症状、脳血管性認知症に至る。NOTCH3（ノッチ3）遺伝子に、主としてシステイン残基に関連する180種類近くの点変異、欠失を認める。病理学的には大脳白質の広範な粗鬆化、ラクナ梗塞、脳小血管の平滑筋の変性、電顕でオスミウムに濃染する顆粒（GOM: ゴム）の蓄積を特徴とする。

2. 疫学

正確な実数は判明していない1000人以下と考えられる。

3. 原因

ノッチ3変異によりノッチ3受容体構造が変化する推定されてきたが、変異型ノッチ3受容体の成熟過程やシグナル伝達には異常を認めないことが示されている。病理学的特徴、細胞実験、遺伝子改変マウスの知見からはノッチ3代謝の障害による毒性獲得機序が推定されているが、まだ詳細は明らかではない。ノッチ3が発現する血管平滑筋細胞の変性から、脳血管反応性が障害され、白質病変、ラクナ梗塞を発症すると推定されている。

4. 症状

初発症状は前兆を伴う片頭痛発作で約40%に認める。脳卒中発作の約2/3は純粋運動型、運動失調片麻痺型、純粋感覚型の典型的なラクナ症候群で、一過性脳虚血発作の場合もある。梗塞により錐体路徴候、仮性球麻痺、歩行障害、尿失禁などを生じる。脳卒中危険因子を有するとは限らない。認知症は約1/3で認められ、階段状に悪化し、鬱状態や無気力などの前頭葉徴候、記憶障害が主体の皮質下認知症である。強い抑うつ症状は20~30%で認め、双極性障害と診断されることもある。

5. 合併症

局所性または全身性痙攣発作、末梢神経障害、頻度は低い急性または進行性難聴やめまい発作、脊髄障害を合併することもある。

6. 治療法

従来脳卒中の再発予防として用いられる抗血小板剤の効果はなく、抗認知症効果を認める薬剤もないため、治療法が確立していない。

7. 研究班

遺伝性脳小血管病およびその類縁疾患の診断基準の確立と治療法の研究班

神経系疾患分野

禿頭と変形性脊椎症を伴う劣性遺伝性白質脳症（CARASIL） キ ャラシル

1. 概要

特別な危険因子を持たず、脳の白質を中心とする血管障害、禿頭、変形性脊椎症を三徴とする。蛋白分解酵素である HTRA1（エイチティーアールエイ 1）の遺伝子異常によっておこる劣性遺伝性疾患である。中枢神経病変は主に脳の小血管を主として侵し、血管の平滑筋細胞の変性脱落と内膜の肥厚を認める。

2. 疫学

本邦で遺伝子診断で確定されている物は 6 家系であり 10 人前後。

3. 原因

原因であるエイチティーアールエイ 1 は蛋白分解酵素で有り、その活性依存性に、ティージーエフ ベーターファミリーシグナルを抑制する効果がある。本症の患者さんでは、この抑制効果がうまく働かないため、ティージーエフ ベーターファミリーシグナルが結果的に亢進することにより発症する。

4. 症状

一般に白質障害、禿頭、変形性脊椎症の三徴を有するが、禿頭を持たない例の報告も有り、本症には臨床的に不全型が存在すると推察される。脳の深部白質の障害により、歩行障害、嚥下障害、構音障害、認知症、精神症状をきたし、発症後数十年で寝たきりとなる例が多い。白質の変化は中枢神経症状の発現に先行する。変形性脊椎症は、後期に認められ、初期には、あまり骨変化が明らかでない腰痛を訴えることがある。禿頭はいわゆる男性型ではなく、全体的に粗になる形をとる。

5. 合併症

全身合併症は少ない。病気が進行した場合、誤嚥性肺炎などを合併することがある。変形性脊椎症は、手術が必要となる例は少ない。

6. 治療法

脳血管障害の危険因子、特に高血圧を伴っていた場合はそれを治療する。抗血小板剤の使用の是非は確定していない。MRI では微少出血も散見されること。一般に脳小血管病に対する抗血小板剤使用のエビデンスは少ないことから、現時点で積極的に推奨するエビデンスはない。

7. 研究班

遺伝性脳小血管病およびその類縁疾患の診断基準の確立と治療法の研究班

神経系疾患分野

スフェロイドを伴う若年性認知症

1. 概要

スフェロイドを伴う若年性認知症は常染色体優性遺伝形式を取る成人発症の進行性認知症である。神経病理学的に広汎な白質変性（髄鞘や軸索の崩壊）、軸索腫大（spheroid）、マクロファージの浸潤を特徴とする。

2. 疫学

世界中で 20-30 家系が報告されている。近年原因遺伝子が単離され、症例数が増加している。

3. 原因

コロニー刺激因子 1 受容体の遺伝子異常によることが判明した。しかし、その病態機序に関してはまだ不明である。

4. 症状

スフェロイドを伴う若年性認知症の発症年齢はいずれも若年成人期である。初発症状は抑うつ、不安感、無気力、情緒不安定、易怒性などの精神症状であることが多い。その後、人格障害や記憶力低下、行動異常、前頭葉徴候などが出現、増悪して行く。経過中には運動麻痺やパーキンソニズム（発語・動作緩慢など）、小脳失調を呈する症例が多く、歩行障害は必発である。また、てんかんを高率に合併することが本症の特徴の一つである。進行期には寝た切りとなり、平均余命は個人差が大きいものの発症からおよそ 5-10 年程度である。

5. 合併症

主な合併症は、嚥下障害に伴う肺炎である。肺炎はスフェロイドを伴う若年性認知症の死亡原因として、最も頻度の高いものである。

6. 治療法

現時点では有効な治療法は確立されていない。対症療法として、アルツハイマー病に準じて抗認知症薬、抗パーキンソン病薬、抗精神病薬、抗うつ薬、抗てんかん薬などが使用される。頭部画像所見から多発性脳梗塞や遺伝性脳小血管病との鑑別が困難な症例では、抗血小板薬も使用される。

7. 研究班

遺伝性脳小血管病およびその類縁疾患の診断基準の確立と治療法の研究班