

皮膚生検で早期に診断しえた側頭極病変に乏しい CADASIL の 1 例

今野 卓哉¹⁾ 梅田麻衣子¹⁾ 梅田 能生¹⁾
野崎 洋明²⁾ 小宅 睦郎¹⁾ 藤田 信也^{1)*}

要旨：症例は 40 歳男性である。脳血管障害の危険因子がないものの、1 年間に 5 回の脳虚血発作をきたし、頭部 MRI で小血管病を示唆する多発性の病変をみとめた。家族歴から CADASIL をうたがったが、特徴的とされる側頭極の白質病変に乏しかった。皮膚生検で電子顕微鏡下に血管平滑筋の基底膜に GOM の沈着をみとめ、CADASIL と診断した。皮膚生検は遺伝子診断に比して簡便に施行可能であり、画像上の非定型例を診断する上でとくに有用である。

(臨床神経 2011;51:770-773)

Key words : CADASIL, 脳小血管病, 皮膚生検, GOM, Notch3 遺伝子

はじめに

Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) は、*Notch3* を原因遺伝子とする常染色体優性遺伝性の脳小血管病である。頭部 MRI で側頭極に特徴的な白質病変をみとめ、全身の細小動脈の血管平滑筋に沈着するオスミウム好性顆粒状物質 (granular osmiophilic material : GOM) は疾患特異性が高い¹⁾。*Notch3* は 33 個のエクソンからなる巨大な遺伝子であり、診断のための網羅的な遺伝子変異検索は、多大な時間と労力を要し容易でない¹⁾²⁾。今回われわれは、側頭極病変に乏しいものの臨床的に CADASIL をうたがいが、皮膚生検で GOM を検出し診断できた症例を経験した。画像所見は定型的でなくとも CADASIL をうたがうばあい、皮膚生検が有用であると考えられ報告する。

症 例

症例：40 歳、男性

主訴：左上下肢の脱力

既往歴：中学生の頃より片頭痛。

生活歴：飲酒歴、喫煙歴ともなし。

家族歴：父親は 33 歳で脳梗塞を発症し、その後再発をくりかえし 53 歳で死亡。父親の兄弟 7 人のうち 3 人が 50 歳代で脳梗塞を発症し、父方祖母は 44 歳で脳梗塞を発症。近親婚なし。

現病歴：2009 年 3 月中旬、一過性の左上下肢の脱力をみと

めた。2 週間後、ふたたび左上下肢の脱力が出現し当科を受診した。頭部 MRI 拡散強調画像で右放線冠に 6mm 大の高信号病変をみとめ、ラクナ梗塞の診断で入院した。

入院時現症：身長 164cm、体重 56kg、BMI 20.8、血圧 121/69mmHg、一般身体所見に特記事項なく、眼底の血管に異常をみとめなかった。意識清明で高次脳機能は保たれ、脳神経に異常なかった。軽度の左不全片麻痺をみとめた。小脳性運動失調はなく、感覚系、自律神経系に異常をみとめなかった。腱反射は左優位に四肢で亢進しており、Babinski 反射が左で陽性であった。

検査所見：血算に異常なく、電解質、肝・腎機能は正常であった。糖尿病と脂質異常症をみとめなかった。凝固線溶系に異常なく、膠原病や血管炎に関連する異常もみとめなかった。脳脊髄液は正常であった。

画像所見：頭部 MRI FLAIR 画像では、両側基底核、視床、大脳白質に小血管病を示唆する多数の病変と、両側外包にスリット状の高信号病変をみとめたが、側頭極の白質病変はめだたなかった (Fig. 1)。T₂* 強調画像で右視床に微小出血を 1 カ所みとめた。MRA では、頭蓋内主幹動脈に壁不整や狭窄はなく、頸動脈血管エコーで頸動脈に動脈硬化性変化をみとめなかった。

経過：脳梗塞の急性期治療をおこない、シロスタゾールで二次予防とした。麻痺は改善し、入院第 22 病日に独歩で退院した。同年 9 月と 10 月に一過性の左半身のしびれ感をみとめ、11 月初旬にふたたび同症状が出現したため当科を受診した。受診時には症状は消失しており、一過性脳虚血発作 (transient ischemic attack : TIA) の診断で 2 回目の入院となった。若年の脳梗塞で危険因子がなく、常染色体優性遺伝をうた

*Corresponding author: 長岡赤十字病院神経内科 [〒940-2085 長岡市千秋 2 丁目 297-1]

¹⁾長岡赤十字病院神経内科

²⁾新潟大学脳研究所神経内科

(受付日：2011 年 3 月 28 日)

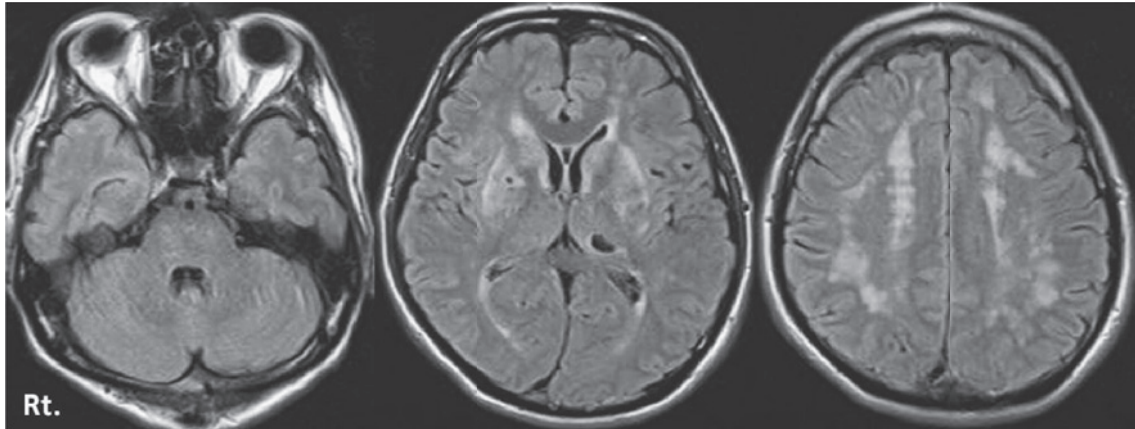


Fig. 1 Brain Images.

Axial fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) MRI shows a lot of patchy and confluent white matter lesions and slit-like hyperintensity lesions in bilateral external capsules, while the involvement in anterior temporal poles is unnoticeable. (1.5T, TR 9,000ms, TE 89ms)

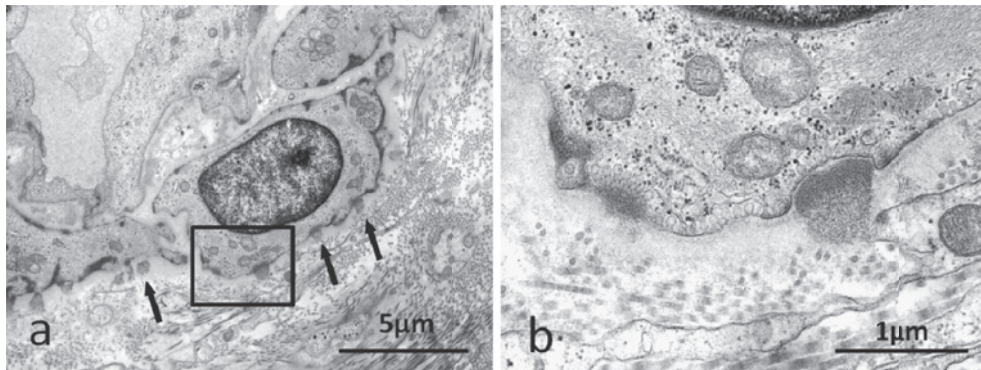


Fig. 2 Electron micrograph of a dermal artery.

There are many granular osmiophilic materials (arrows) located in the basement membrane of vascular smooth muscle cells (a) (Bar=5µm). Higher magnification image of the rectangular area in Fig. 2a is shown (b) (Bar=1µm).

がう家族歴から、頭部MRIで側頭極病変はめだたないもののCADASILをうたがった。診断のために石河の方法³⁾にしたがって右上腕より皮膚生検を施行したところ、電子顕微鏡下に血管平滑筋の基底膜にGOMの沈着をみとめCADASILと診断した(Fig. 2)。入院中に片頭痛発作が出現したため塩酸ロメリジンを開始し、入院第12病日に退院した。退院後は1年以上TIAをふくめ脳梗塞の再発をみとめず、片頭痛発作も抑制されている。後日、Notch3変異(p.Arg133Cys)を同定した。本症例の9歳の長男にも片頭痛をみとめたため、シプロヘプタジンによる予防治療を開始して発作頻度は減少している。

考 察

CADASILの診断において、遺伝子診断はNotch3の大きさから容易でなく、安易に遺伝子診断を依頼することは慎重で

あるべきとの指摘がある¹⁾²⁾。Santaらの報告では、本邦でのCADASILうたがひ症例のうち変異を同定しえたものは4分の1に満たない⁴⁾。植田らは、CADASILうたがひ59症例中、変異をみとめたのは18症例(30.5%)に過ぎず、陽性率が低い原因として臨床的なうたがひが低い症例がふくまれている可能性を挙げている⁵⁾。遺伝子診断においては検査機関への負担も考慮する必要がある。

CADASILに疾患特異的な病理学的所見であるGOMは、脳血管のみならず全身の血管壁でみとめられる⁶⁾。皮膚生検により、電子顕微鏡下でGOMを検出すると診断的価値が高い¹⁾。GOMは無症候もしくは片頭痛のみで頭部MRIで異常のない20歳代の若年例でも検出可能であり⁷⁾⁸⁾、早期診断にも有用である。検出感度は45~90%と報告によって差があるが、検出方法に適切な手法が示されていなかったことが要因のひとつと考えられる³⁾⁵⁾。Joutelらは、Notch3細胞外ドメインのepidermal growth factor様リピートに対するモノク

ローナル抗体を作成し、皮膚生検組織で免疫染色をおこなっている。この方法では、遺伝子変異が同定されている 22 例中 21 例 (96%) で血管壁に Notch3 陽性像を観察し、電子顕微鏡による GOM 検索より感度が高くなると考えられる⁹⁾。皮膚生検は比較的侵襲かつ簡便に施行可能であり、遺伝子診断にくらべ短時間で結果をえることができるため有用性が高い。

CADASIL に対する有効な治療法はない。本症例では片頭痛に対し塩酸ロメリジンを開始したところ、片頭痛発作が抑制され、1 年以上脳卒中発作をみとめていない。塩酸ロメリジンにより 3 年間脳卒中発作を抑制できたとする報告もあり¹⁰⁾、塩酸ロメリジンが CADASIL の脳梗塞予防効果を有するかどうか、今後の症例の蓄積が必要である。

CADASIL は、画像上の非定型例や若年例であっても、皮膚生検により早期診断が可能である。遺伝子診断にかかる負担を考慮すると、より積極的に皮膚生検を検討してよいと考え報告した。

謝辞：本症例の遺伝子診断をしていただきました新潟大学脳研究所分子神経疾患資源解析学分野小野寺理先生、皮膚病理診断にご協力いただいた長岡赤十字病院皮膚科辻本友之先生、病理部江村巖先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Markus HS, Martin RJ, Simpson MA, et al. Diagnostic strategies in CADASIL. *Neurology* 2002;59:1134-1138.
- 2) 田平 武. CADASIL の臨床・病理像と遺伝子異常. *神経内科* 2010;72:385-390.
- 3) 石河 晃. 皮膚は内臓の「のぞき穴」—皮膚生検が診断の決め手になる遺伝性脳血管障害. *皮膚病診療* 2006;28:1420-

1426.

- 4) Santa Y, Uyama E, Chui DH, et al. Genetic, clinical and pathological studies of CADASIL in Japan: a partial contribution of Notch3 mutations and implications of smooth muscle cell degeneration for the pathogenesis. *J Neurol Sci* 2003;212:79-84.
- 5) 植田光晴, 中熊るみ, 安東由喜雄. CADASIL. *臨床病理* 2009;57:242-251.
- 6) Ruchoux MM, Geurouaou D, Vandehaute B, et al. Systemic vascular smooth muscle cell impairment in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Acta Neuropathol* 1995;89:500-512.
- 7) Brulin P, Godfraind C, Leteurtre E, et al. Morphometric analysis of ultrastructural vascular changes in CADASIL: analysis of 50 skin biopsy specimens and pathogenic implications. *Acta Neuropathol* 2002;104:241-248.
- 8) Ebke M, Dichgans M, Bergmann M, et al. CADASIL: skin biopsy allows diagnosis in early stages. *Acta Neurol Scand* 1997;95:351-357.
- 9) Joutel A, Favrole P, Labauge P, et al. Skin biopsy immunostaining with a Notch3 monoclonal antibody for CADASIL diagnosis. *Lancet* 2001;358:2049-2051.
- 10) 石神紀子, 水野敏樹, 近藤正樹ら. Lomerizine HCl 投与により認知機能と脳血流の改善を 3 年間認めた cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy の 1 例. *神経治療* 2009;26: 167-172.

Abstract**A case of CADASIL without characteristic anterior temporal pole lesion diagnosed by skin biopsy**

Takuya Konno, M.D.¹⁾, Maiko Umeda, M.D.¹⁾, Yoshitaka Umeda, M.D.¹⁾,
Hiroaki Nozaki, M.D.²⁾, Mutsuo Oyake, M.D.¹⁾ and Nobuya Fujita, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Nagaoka Red Cross Hospital

²⁾Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University

A 40 year-old man with migraine presented cerebral ischemic attacks several times in one year. He had no risk factors for cerebrovascular disease including hypertension, but had strong family history suggesting autosomal dominant inheritance. A brain MRI on T₂ weighted and FLAIR images revealed patchy and confluent hyper intensity areas in the subcortical white matters and bilateral external capsules, while no anterior temporal pole lesions characteristic of CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy) were detected. His skin biopsy demonstrated granular osmiophilic materials (GOM) on the basement membrane of the vascular smooth muscle cells in dermis as shown by an electron microscope. The following mutational analysis of the *Notch3* gene disclosed a missense mutation of p.Arg133Cys in exon 3. Molecular diagnosis of CADASIL may be time consuming because *Notch3* is a huge gene and mutations may occur at multiple sites. GOM on skin biopsy is diagnostic especially in cases where anterior temporal pole involvement on MRI is negative.

(Clin Neurol 2011;51:770-773)

Key words: CADASIL, small vessel disease, skin biopsy, GOM, Notch3 gene
