

## 視神経炎様症状を呈した遺伝性血管性白質脳症(CARASIL)の 1 例

橋田 徳康<sup>1)</sup>, 伊藤 重雄<sup>2)</sup>, 長谷川利英<sup>2)</sup>, 梶田 鉄平<sup>2)</sup>, 森藤 寛子<sup>2)</sup>  
 山崎 裕子<sup>2)</sup>, 坂上 憲史<sup>2)</sup>, 横谷 繁郎<sup>3)</sup>, 田中 健寛<sup>3)</sup>, 遠藤 文司<sup>4)</sup>  
 江川 齊宏<sup>4)</sup>, 井上 治久<sup>4)</sup>, 冨本 秀和<sup>4)</sup>, 高橋 良輔<sup>4)</sup>

<sup>1)</sup>大阪大学大学院医学系研究科眼科学教室

<sup>2)</sup>星が丘厚生年金病院眼科

<sup>3)</sup>星が丘厚生年金病院放射線科

<sup>4)</sup>京都大学大学院医学研究科脳病態生理学講座臨床神経学

## 要 約

背景：視神経炎様症状を呈し、神経学的検査により遺伝性血管性白質脳症(CARASIL)と診断された 1 例を報告する。

症 例：38 歳の女性が右眼視野狭窄を主訴に近医を受診し、精査目的で当科を紹介受診される。視神経乳頭の発赤・腫脹とフルオレセイン蛍光眼底造影で視神経耳側辺縁の過蛍光を認めた。急激な視力低下、眼痛・相対的入力瞳孔反射異常(RAPD)陽性であり視神経炎が疑われた。多発性硬化症(MS)の鑑別目的で施行した画像検査で MS は否定されたが、大脳基底核、深部皮質に多発した梗塞と外包の白質障害部位が明らかとなった。障害部位や若年痴呆の存在、家族歴より遺伝性血管性白

質脳症が疑われ神経学的検査所見を診断基準と照合した結果、CARASIL と確定診断された。ステロイドパルス 2 クール施行後、視力改善と視神経乳頭の所見改善がみられたが経過観察中、網膜動脈血管系の急速な白鞘化を認めた。

結 論：CARASIL の眼合併症の報告はなく、臨床経過は CARASIL の病態を反映した特異的なものである可能性がある。(日眼会誌 113 : 505—512, 2009)

キーワード：遺伝性血管性白質脳症、視神経炎、血管性痴呆、網膜片頭痛

## A Case of Optic Neuritis Associated with Cerebral Autosomal Recessive Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CARASIL)

Noriyasu Hashida<sup>1)</sup>, Shigeo Ito<sup>2)</sup>, Toshihide Hasegawa<sup>2)</sup>, Teppei Kajita<sup>2)</sup>, Hiroko Morifuji<sup>2)</sup>  
 Yuko Yamazaki<sup>2)</sup>, Kenji Sakagami<sup>2)</sup>, Shigeo Yokotani<sup>3)</sup>, Takehiro Tanaka<sup>3)</sup>, Bunji Endoh<sup>4)</sup>  
 Naohiro Egawa<sup>4)</sup>, Haruhisa Inoue<sup>4)</sup>, Hidekazu Tomimoto<sup>4)</sup> and Ryosuke Takahashi<sup>4)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Ophthalmology, Osaka University Medical School

<sup>2)</sup>Department of Ophthalmology, Hoshigaoka Koseinenkin Hospital

<sup>3)</sup>Department of Radiology, Hoshigaoka Koseinenkin Hospital

<sup>4)</sup>Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Kyoto University

## Abstract

**Purpose** : To report a case of optic neuritis associated with cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CARASIL).

**Case** : A 38-year-old woman presented with visual field defects, ocular pain and relative afferent papillary defect (RAPD). Fluorescein angiography demonstrated peripapillary hyperfluorescence of the optic nerve. Optic neuritis was diagnosed soon after. Routine laboratory data were unremarkable. Brain MRI showed a remarkable enhanced region of white matter and abnormal spots in the capsula externa. Multiple sclerosis was outruled by neurological find-

ings and therefore CARASIL was diagnosed according to the criteria. The patient's vision and inflammation of the optic nerve head gradually improved with systemic steroid therapy, but arterial sheathing was observed during the follow-up period.

**Conclusions** : Clinical manifestations such as optic neuritis and retinal vascular change might be caused by the pathological changes of CARASIL. This is the first report of ophthalmic findings of clinicopathological events of CARASIL.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 113 : 505—512, 2009)

別刷請求先：565-0871 吹田市山田丘 2—2 E 7 大阪大学大学院医学系研究科眼科学教室 橋田 徳康

(平成 20 年 6 月 26 日受付, 平成 20 年 10 月 31 日改訂受理) E-mail : nhashida@ophthal.med.osaka-u.ac.jp

Reprint requests to : Noriyasu Hashida, M. D. Department of Ophthalmology, Osaka University Medical School, E 7, 2-2 Yamadaoka, Suita-shi, Osaka 565-0871, Japan

(Received June 26, 2008 and accepted in revised form October 31, 2008)

**Key words :** Cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CARASIL), Optic

neuritis, Vascular dementia, Retinal migraine

## I 緒 言

血管性痴呆は、視野障害などその障害部位によりさまざまな眼症状を呈することが知られており、眼症状を障害部位の状態から予測できることは診断・治療に有用である。血管性痴呆を来す病態の1つに、cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL)があり、近年、新しい疾患概念として報告されている。CADASILは優性遺伝形式をとる血管性の脳梗塞性疾患で、梗塞部位は非動脈硬化性・非アミロイド性の血管性病変を有する。症状の大部分は急性の片頭痛、一過性脳虚血発作、脳卒中などの神経学的症状であり、最終的には認知症・注意障害・記憶障害を来す疾患である<sup>1)~3)</sup>。一方、CADASILの類縁疾患として cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CARASIL)が近年報告され<sup>4)</sup>、遺伝子異常<sup>5)</sup>や皮膚生検からの血管病理像<sup>6)7)</sup>で診断できるCADASILに臨床症状が類似するものの、遺伝様式が異なり、臨床-画像的診断基準により診断される疾患として報告され注目されている。神経病理学的には、CADASILでは小動脈や細動脈にPAS染色陽性のGOM (granular osmiophilic materials)と呼ばれる顆粒状物質の沈着と、内側の血管平滑筋細胞の消失と外膜の強い線維化が認められるのに対し、CARASILでは、GOMの沈着を認めない動脈硬化像と血管内膜の線維性増殖・中膜のヒアリン変性、内弾性板の肥厚と同心性の血管内腔の狭小化と区別される<sup>8)9)</sup>。臨床的には、CARASILは性格変化や記憶障害で初発することが多く禿頭・急性腰痛との合併が特徴的とされている<sup>4)</sup>。

CADASILの症状は神経学的症状がほとんどだが、ほぼすべての臓器の小血管に異常が認められることが明らかにされており<sup>10)</sup>、この疾患を発症した患者は網膜・視神経乳頭の血管も侵される可能性がある。CADASIL発症の患者において過去の報告では、血管内径の狭小化に伴って、網膜血管の血流が減少することを定量的に証明した報告<sup>11)</sup>や、血管の形態異常や網膜の異常(綿花状白斑)は認められるが、視力には異常が認められなかった報告<sup>12)</sup>、早期から電気生理学的には機能異常を認めるが視力は保たれる報告<sup>13)</sup>、網膜神経線維層の厚みの減少や視神経の蒼白化など神経に形態学的異常所見を認めたが視力は維持された報告<sup>14)15)</sup>、神経学的には異常所見を認めるものの視力は正常な18例<sup>1)</sup>など、形態学的所見や機能に異常が認められても視力は保持される症例が多い。視力低下した症例は、白内障(1例)・弱視(1例)が

もともと存在していた2症例<sup>1)</sup>と、非動脈炎性虚血性視神経症を発症した1例<sup>16)</sup>の計3症例のみである。なお、CARASILの眼合併症については未だ報告がなされていない。

今回、我々は急激な視力低下で眼科を受診し当初は視神経炎の診断の下に治療を受け、神経学的所見を含めた詳細な解析の結果、CARASILと確定診断され経過観察できた症例について報告する。

## II 症 例

症例：38歳、女性。

初診：2006年10月30日。

主訴：視力低下。

既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：2006年10月27日、右眼の視野狭窄を主訴に近医を受診し視神経乳頭の発赤所見より視神経炎の診断を受け、精査加療目的にて当院を紹介受診。近医受診時の視力は、右0.1(0.5×-1.25D)、左0.4(1.0×-1.00D)で、眼圧は右14mmHg、左16mmHgであった。2006年10月30日、当院受診時の視力は、右光覚弁(矯正不能)、左0.5(1.5×-0.50D○cyl-0.25D Ax 90°)、眼圧は右15mmHg、左14mmHgであった。当科初診時に施行した血液所見には、赤沈も含めて異常を認めなかった。問診では、過去の糖尿病・高血圧・自己免疫疾患の既往は認められなかったが、20代からの片頭痛と腰痛があることが明らかになった。

眼科的検査所見として、眼痛・眼球運動痛を認め相対的入力瞳孔反射異常(RAPD)陽性であった。限界フリッカ値(critical flicker frequency : CFF)は右測定不能、左34Hzであった。中間透光体・網膜の色調など異常を認めなかったが、右視神経乳頭の発赤・腫脹があり、乳頭炎の所見を呈していた。初診時の眼底写真を示す(図1)。光干渉断層計(optical coherence tomography : OCT)では、初診時所見では、黄斑部に両眼とも異常所見は認められなかった(図2a, b)。フルオレセイン蛍光眼底造影(FA)では、視神経乳頭から軽度の蛍光色素漏出を認めた(図3c)。入院時施行したインドシアニングリーン蛍光眼底造影(IA)では特記すべき変化を認めなかった。右眼視野検査は、測定不能であった。眼底所見のわりに視力低下が著しく視神経炎の診断の下、入院となった。

経過：同日(2006年10月30日)入院となり、メチルプレドニゾロン1g/日×3日の副腎皮質ステロイド薬(以下ステロイド)パルス療法を施行した。ステロイドパルス1クール後、右眼視力が30cm指数弁、CFF 6 Hz

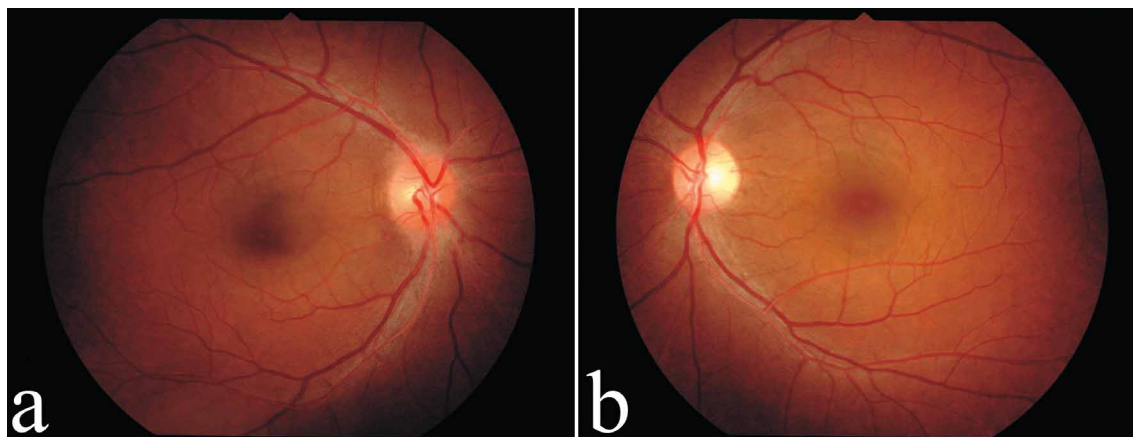


図 1 初診時眼底写真.

a: 右眼, 視神経乳頭の発赤と腫張を認めた. b: 左眼, 正常.

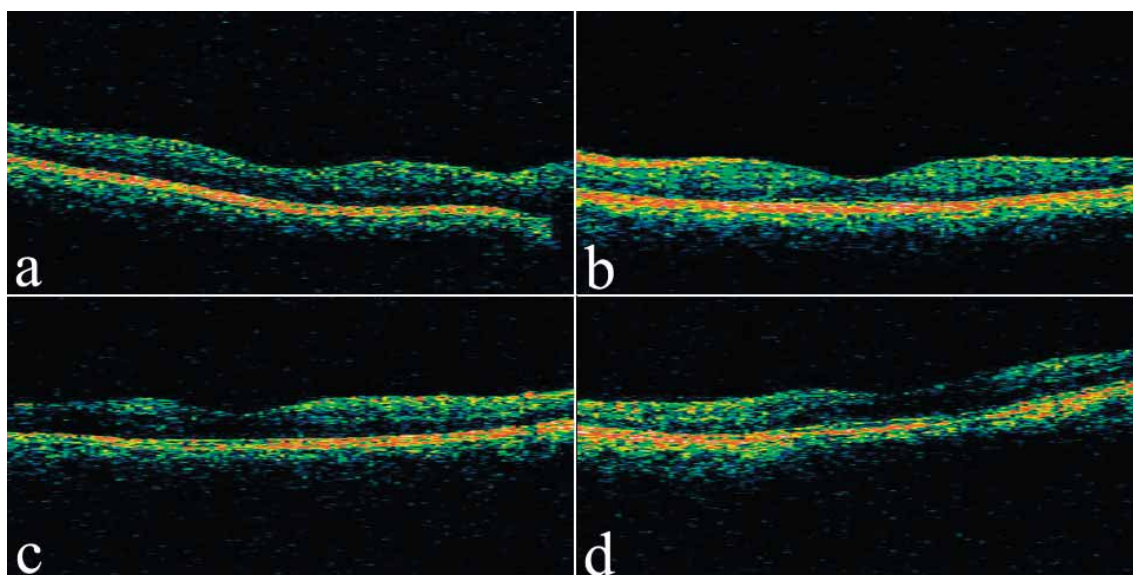


図 2 光干渉断層計(OCT).

a: 初診時, 右眼黄斑部. b: 初診時, 左眼黄斑部. c: 11月24日外来受診時右眼(発症1か月後). d: 4月23日外来受診時右眼(発症6か月後).

と若干改善傾向を示したのでさらなる回復を期待して、もう1クール同様にステロイドパルス療法を行った(2006年11月6日より)。多発性硬化症(MS)などの神経疾患の鑑別を目的として、入院後、造影頭部MRI検査を施行した。MRI所見より、右眼視神経の腫脹と造影剤による増強効果を認め視神経炎が疑われた。加えて、基底核・視床・深部皮質に多発した小梗塞と、両側の外包に白質障害があることが明らかになった(図4)。慢性虚血性病変がないことなどから、読影医よりCADASILの可能性を指摘された。詳細な家族歴の聴取により、父方祖父母・父・叔父が脳梗塞および脳血管障害で死亡または現在入院治療中と、遺伝性の家系である可能性が示唆された。

パルス2クール目で、右眼視力が光覚から指数弁、2006年11月16日には、RV=0.06(矯正不能)まで改善

し、視神経乳頭の発赤・腫脹はほとんどなくなり、外来にて経過観察可能と判断し退院となった。2006年11月24日外来受診時には、矯正(0.8)まで改善した。黄斑部OCTは浮腫などの所見はなかったが、網膜厚の低下・輝度の減少が認められた(図2c)。2006年12月11日には、矯正(1.0)まで改善した。次第に血管系、特に網膜動脈の白鞘化が強く見立つようになってきたが(図5)、視力には影響はなく、2006年4月23日の外来受診時には矯正(0.9)であった。FAでも、入院時に認められた視神経乳頭からの軽度蛍光漏出を認めなかった(図3f)。経過中、眼圧は正常であった。当科入院中に神経内科を受診したが、CADASILの精査の目的で京都大学医学部附属病院神経内科(京大神経内科)に紹介され、当科の治療終了後、京大神経内科へ転院となり精細に検査することになった。



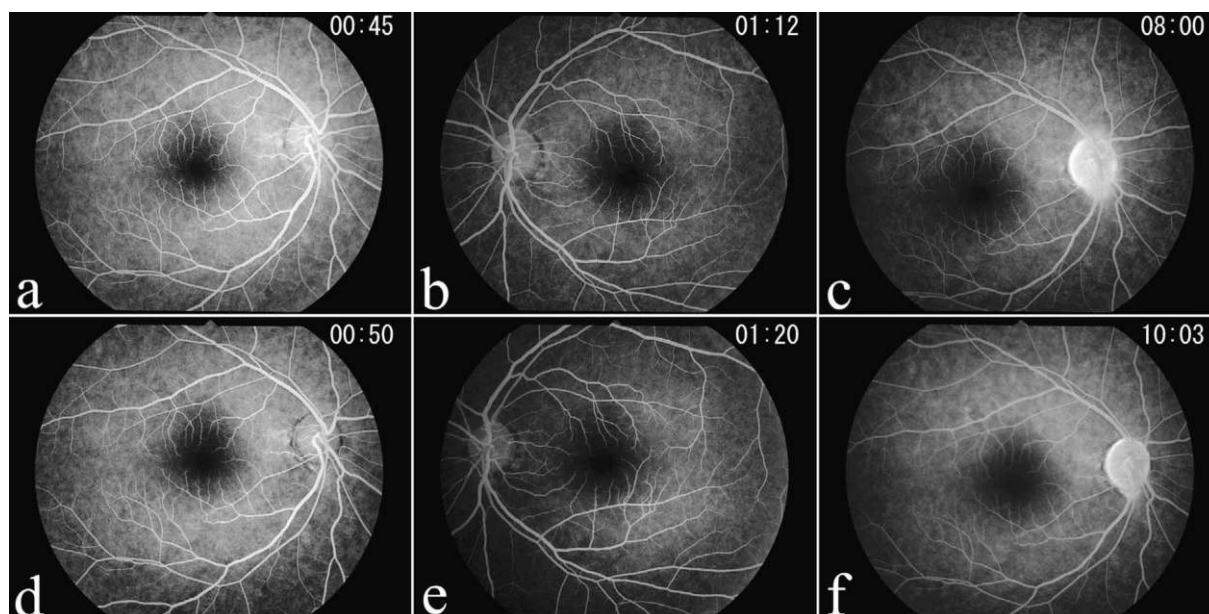


図 3 フルオレセイン蛍光眼底造影(FA).

a, b, c: 初診時の FA. 造影中期から後期にかけて視神経乳頭辺縁部の過蛍光を認める. 網膜血管には異常を認めない. d, e, f: 治療前に認められた視神経乳頭辺縁部の過蛍光は改善した.

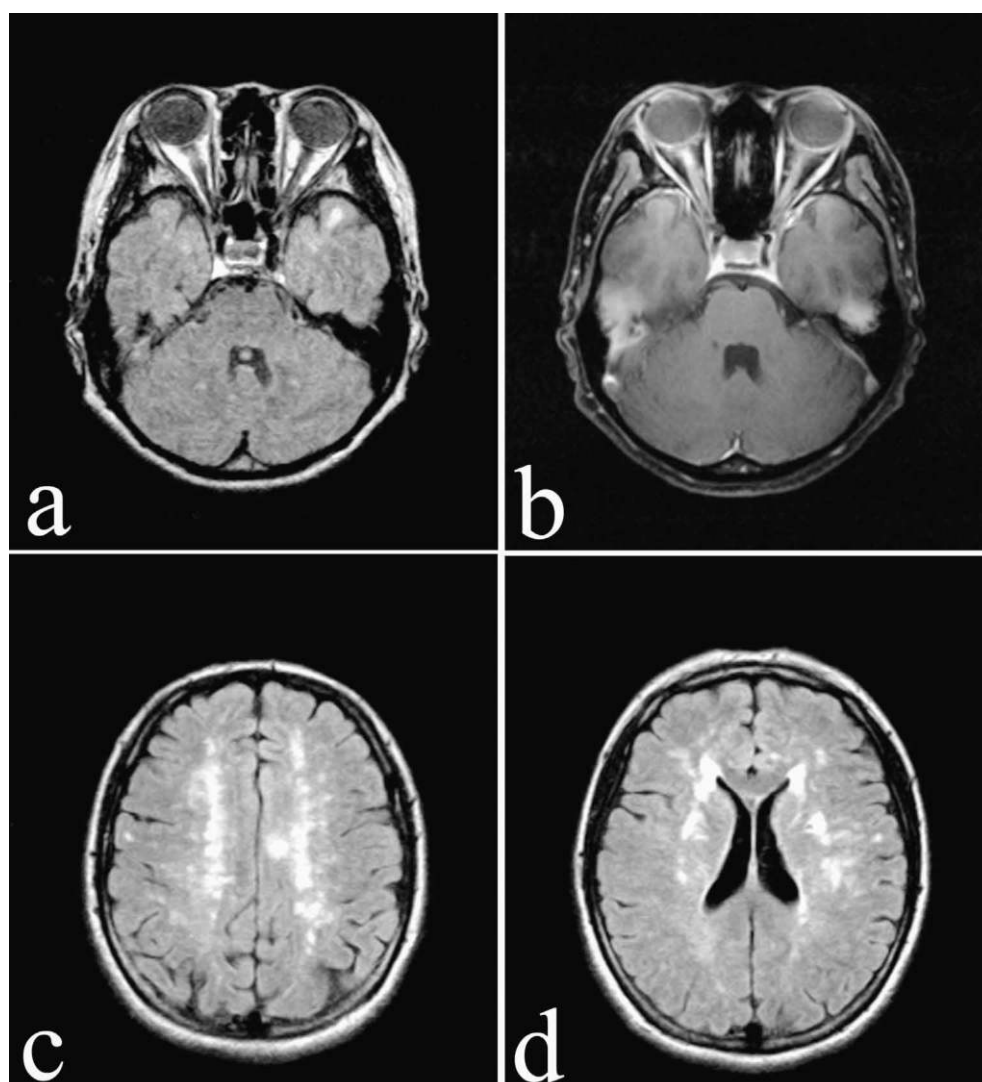


図 4 入院時の頭部 MRI.

a: FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery) の Gd (ガドリニウム) 造影像. b: T1 強調 + 脂肪抑制像. c, d: FLAIR 像. 視神経の腫大が疑われ, 造影剤による増強効果が認められる. 大脳深部白質に多数の高信号領域があり, 基底核・視床・深部皮質に多発した小梗塞と, 両側の外包に白質障害を認める.

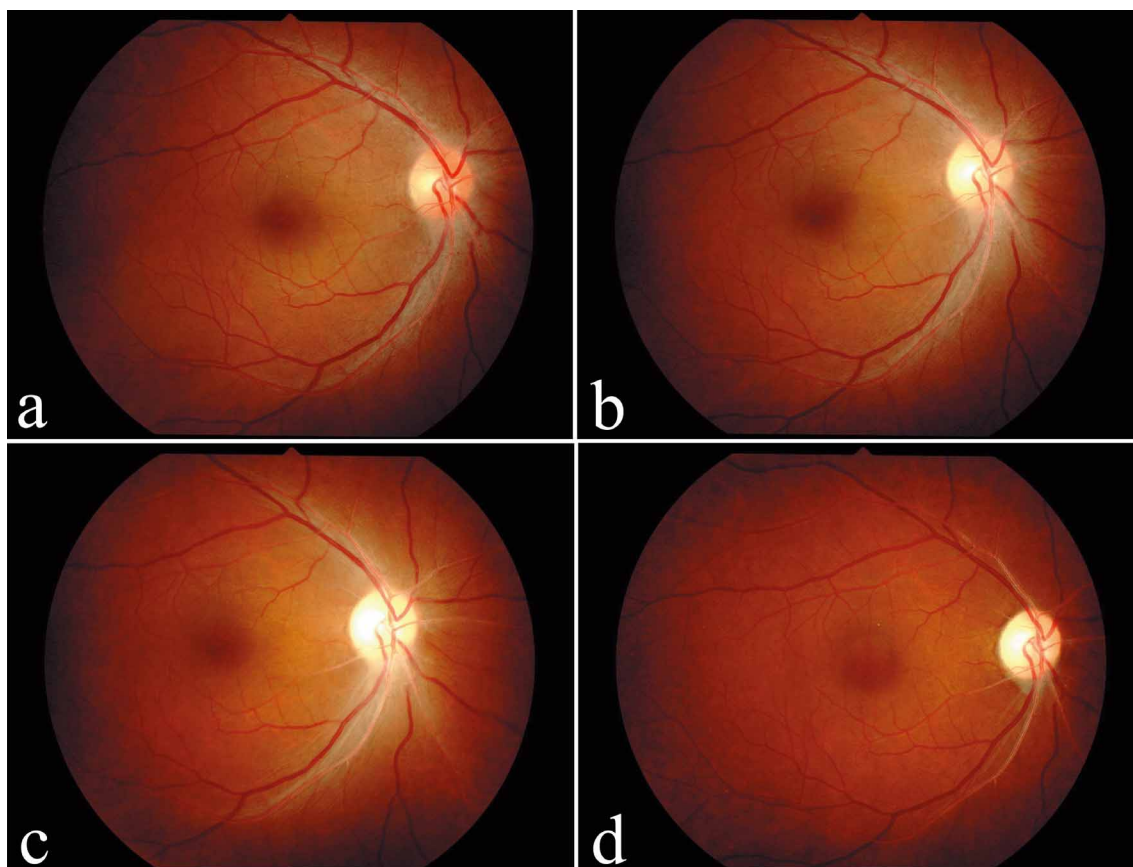


図 5 ステロイドパルス療法後の眼底写真.

a : パルス療法 1 クール終了後 1 週間 (11 月 6 日). 視力 : 30 cm 指数弁. b : パルス療法 2 クール終了後 (11 月 10 日). 視力 : 光覚弁. c : 退院後 (11 月 24 日). 視力 : 0.15 (0.8). d : 発症 5 か月後 (3 月 12 日). 視力 : 0.4 (1.0). 乳頭の発赤・腫張は軽快してきたが, 蒼白になってきており動脈血管の白鞘化が認められる.

表 1 遺伝性血管性白質脳症 (CARASIL) の診断基準<sup>1)</sup>

- (1) 40 歳未満の脳症発症で, 臨床的には進行性 (時に一時停止性) の知的能力の低下, 錐体路・錐体外路症状, 偽性球麻痺などからなり, 画像的に (ないし病理的に) びまん性の皮質下白質病変を主体とする.
- (2) 禿頭を呈する.
- (3) (急性反復性) 腰痛ないし変形性脊椎症/椎間板ヘルニアを有する.
- (4) 血圧は正常である (降圧薬の服用歴がなく, ほぼ恒常的に収縮期圧が 140 mmHg, 拡張期圧が 90 mmHg を超えない)
- (5) Adrenoleukodystrophy をはじめとし, 白質を侵す既存の他の疾患が否定される.

以上の 5 項目すべてを満たす例を確定例 (definite), (2) または (4) が不明な点を除き他の項目を満たす例を確定例 (probable), 両親が血族婚である確定例の同胞であって脳症または (2) と (3) の両方を有する例を疑診例 (possible) とする.

参考事項

- ・ 遺伝性 : 両親ないし祖父母に血族婚がみられることが多い
- ・ 進行形式 : 卒中や階段状悪化がみられることが多い
- ・ 血管因子 : 脳 CT/MRI でびまん性大脳白室病変以外に基底核や大脳白質にラクナが認められたり, 脳血管撮影, SPECT や PET で血管病変, 血流低下などが証明される.

京大神経内科転院後の検査所見 : 当初 CADASIL 疑いで紹介されたが, 視神経炎様の症状を認めたため, 鑑別診断のために髄液検査を施行した. その結果, MS のマーカーである, オリゴクローナルバンドやミエリン塩基性蛋白質は陰性であり, IgG index も正常範囲内であった. 各種ウイルス抗体価については, 血清・髄液ともに陰性. 頭部 MRI で MS に特徴的な病変なく, 頸胸

腰部 MRI でも病変を認めず MS は否定された. CADASIL の診断を目的とした遺伝子検査に関しては同意が得られず, 同意の得られた皮膚生検を施行した. 左側腹部から皮膚生検を施行したが, CADASIL に特異的な GOM の沈着を認めず, また, ヘマトキシリン・エオジン (HE) 染色および PAS 染色では, 血管に明らかな異常所見を認めなかった. 結果として, CADASIL によく似



た神経学的所見を示す疾患の CARASIL が疑われ、検査所見を診断基準に照らし合わせて解析した(表1). 診断基準(1)については、頭部 MRI でのびまん性の白質病変とともに、神経学的には両側四肢の腱反射の亢進と両側上肢の病的反射陽性を認めた他、両側の上肢では歯車様の固縮を認めた。認知機能の低下は年齢不相応に顕著で MMSE(Mini mental state examination)において 22/30, 改訂長谷川式簡易知能評価スケール(HDS-R)において 23/30, 高次脳機能検査の一種である WAIS-R では IQ 59 と低下を認めた。診断基準(2)の禿頭も認めた。診断基準(3)については、変形性脊椎症および腰椎椎間板ヘルニア(L3/4~L5/S1 椎間板の変形と突出)が明らかとなった。診断基準(4)については、24 時間自動血圧計を用いた測定で、最高でも 120/74 mmHg と高血圧は否定された。検査所見により、高脂血症や糖尿病についても認めなかった。診断基準(5)の Adrenoleukodystrophy などの否定に関しては、乳酸・ピルビン酸, アリルスルファターゼ, ガラクトセレブロシダーゼ, 極長鎖脂肪酸, 副腎・甲状腺ホルモンなど、いずれも否定的であった。診断基準以外では、血液所見で過凝固状態となりうる因子(自己抗体や凝固因子欠損など)の検索を行ったが、すべて陰性であった。以上、5つの診断基準をすべて満たし、CARASIL と確定診断された。現在に至るまで、検眼鏡的には、動脈血管の白鞘化の進行を認めるものの視力低下もなく外来にて経過観察中である。

### Ⅲ 考 按

脳卒中の予防のためその病態解明が必要であるが、高血圧症などの危険因子で説明できる病態とは別に、遺伝的因子の関与する虚血性脳卒中の疾患群が存在する。CADASIL はその代表的疾患である。CARASIL は脳血管そのものの病理に起因する第二の遺伝性疾患として最近認知されてきている疾患である。これまでに CADASIL 発症患者における眼科的疾患の報告はいくつかあるものの<sup>11)~13)16)</sup> CARASIL については我々の知る限りこれまで報告がなかった。その理由として、疾患概念が新しいことに加え、CARASIL はこれまで日本からのみ報告されてきたこと、一般の臨床医に認知度のまだ低いことが考えられる。今回、我々は視神経炎様の症状で発症し詳細な検査の後、CARASIL と診断するに至った 1 症例を報告した。本症例は、on set に近い疾患の急性期から治療後、症状の改善に至るまで詳細に観察を行うことのできた初めての症例と考えられる。

CARASIL は、脳の小・細動脈に線維性内膜肥厚、中膜硝子化、内弾性板断裂などの動脈硬化性変化を認め、これらの病変に基づき大脳白質優位に多発性脳梗塞を生じる常染色体劣性遺伝性動脈疾患である<sup>2)4)17)</sup>。若年性禿頭や脊椎の変形などの特異な中枢神経外症状を伴い、GOM<sup>7)</sup>は認められないとされる。CADASIL では末梢神

経や骨格筋・皮膚においても GOM がみられるとされるが<sup>8)9)</sup>、同意の得られた皮膚生検から GOM がみられないこと、および CARASIL の診断基準を満たすことより、本症例は CARASIL と診断してよいと思われる。遺伝子検査で Notch 3 の遺伝子変異を認め最終的に確定診断される CADASIL に対して<sup>5)7)</sup>、除外診断と疾患の診断基準から判定される CARASIL は臨床所見では類似するものの遺伝形式や発症年齢など異なる疾患と考えられている<sup>2)4)</sup>。本症例は近医からの紹介当初、急激な視力低下・眼球運動痛・RAPD 陽性などより視神経炎疑いで治療を開始した。鑑別診断として MS, 動脈炎性虚血性視神経症(ischemic optic neuropathy : ION), 非動脈炎性 ION などが挙げられる。MRI 検査により脱髄病変はなく MS は考えにくい。非動脈炎性 ION に関して、本症例は急激な視力低下を初発症状とすることは一致しているが、非動脈炎性 ION は無痛性であり、高血圧・糖尿病・心筋症や血栓症など心臓血管の危険因子もなく、水平半盲などの視野異常よりも著しい視力低下を呈している否定的である。側頭動脈炎を代表とした動脈炎性 ION に関して、本症例は自己免疫疾患の既往なく、頭痛はあるものの側頭動脈などの発赤腫脹・疼痛・索状肥厚・拍動減少を認めず、赤沈上昇もないことより否定的である。乳頭血管炎は、Hayreh の報告した<sup>18)</sup>乳頭浮腫型に相当するが、乳頭の発赤・腫脹所見や視神経乳頭の FA 所見は類似しているが、乳頭血管炎は視力低下を来さず、血管壁が白鞘化を認めないところが異なっており鑑別される。したがって、本症例は眼球運動痛を伴った高度の視力低下がありステロイド治療に反応して視力改善が認められ、MRI 所見からも視神経炎を発症していたと考えられる。しかしながら、虚血性視神経症に似た境界明瞭な視神経萎縮や血管壁の白鞘化はおそらく CARASIL の病態を反映した結果、起こったのではないかと推測される。

本症例は、MS の鑑別診断目的で施行した頭部 MRI で脳白質病変を指摘され、家族歴の聴取と詳細な検査の結果、CARASIL と診断された。CARASIL の疫学は明らかではないが、2005 年 5 月末時点で 43 例(28 家系)が報告されており全例、日本人である<sup>2)</sup>。15 家系の患者に血族婚が認められ、常染色体劣性遺伝であった。本症例においては、血族婚はなかった。CADASIL とともに CARASIL は片頭痛を特徴的な臨床症状として持つが、片頭痛と片眼性の視覚異常に関して中馬は、総説で国際頭痛分類の片頭痛の中に含まれる網膜片頭痛の原因に関していくつかの疾患を挙げている<sup>19)</sup>。その中で、CADASIL も鑑別疾患として列挙されているが、その類縁疾患である CARASIL もまれな疾患ではあるものの劣性遺伝子形式と考えられるだけに、逆にその保因者が予想以上に多く存在している可能性があり、少なくとも本邦においては、網膜片頭痛の病態と関連している可能性

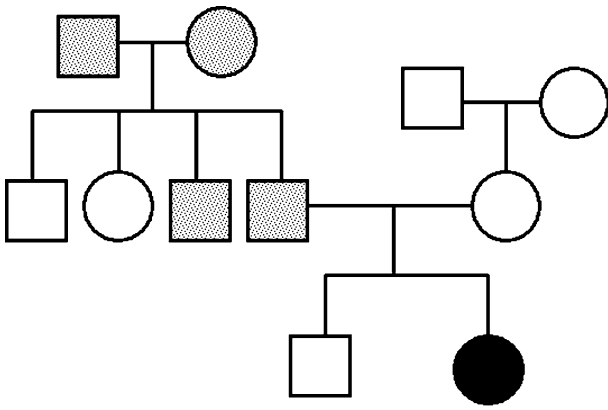


図 6 家系図。

●：罹患者(本症例)，○□：脳卒中の既往のある者。  
父方祖父母・父・叔父に脳卒中の既往を認めた。血族結婚はなかった。

が考えられる。

遺伝形式に関して、家系図のごとく父方祖父母・父・叔父が脳卒中の既往を認めた(図6)。これをみる限り、優性遺伝形式のようにも考えられるが、脳梗塞は非常に頻度の高い疾患であり、特に、遺伝歴に関連するかどうかの吟味は必要であると考えられる。本症例の家系において、脳梗塞の所見はあるものの、広範白質病変を認めた者は、父を含めてもなく若年発症の脳梗塞の発症者はいなかった。したがって、家族に関してはCADASIL・CARASILとも診断されず、本症例に関してのみCARASILの診断基準を満たすことから確定診断された弧発例と結論した。家族歴に血族婚があれば劣性遺伝形式と解釈できるかもしれないが血族婚はなく、弧発例発症の考え方として、保因者同士の結婚、非典型的発症者と保因者の結婚、保因者と突然変異者の結婚など色々な組み合わせで起こり得ることが推測された。また、遺伝性の血管性白質脳症にはCADASIL以外の未知遺伝子がかなりの prevalence で存在することが優性遺伝形式のもので報告されており変異遺伝子同士の偶発の可能性が考えられた。

疾患の発症メカニズムに関して、細胞外シグナル物質である Notch が網膜の成長に重要であることが、Hellström らにより報告され最近注目を集めている<sup>20)</sup>。Notch は、神経系組織の発生に深くかわり、発生の初期では網膜神経節細胞や Müller 細胞分化の運命決定を行っている。さらに Notch が、マウス網膜血管とゼブラフィッシュ体節血管の発生において血管成長先端部の内皮細胞の分裂と分枝をコントロールしていることが明らかになっている<sup>21)</sup>。Notch は血管内皮増殖因子(vascular endothelial growth factor: VEGF)の下流で働いており、VEGF 濃度が増加すると、Notch シグナルが充進することが明らかにされている。加齢黄斑変性の発症に対する VEGF の関与を考えると、Notch と VEGF の密

接なつながりは重要であると考えられる。CADASIL は、Notch のサブタイプである Notch 3 の突然変異や小さな欠失により起こると報告されている<sup>5)22)</sup>。

この Notch 3 は血管内皮平滑筋細胞に選択的に発現しており、Notch 3 の細胞外ドメインが arteoles, capillaris, venules に存在する medial smooth muscle cell の表面に蓄積することにより細胞変性を来し、血管壁の肥厚と血管内腔の狭小化・血管外膜の線維化を起こすことにより病態を発現すると考えられている<sup>11)</sup>。確定診断は、臨床症状の診断基準に加えて、Notch 3 の変異を遺伝子もしくは血管壁の生検で検出することであるが、本症例では、血液からの DNA 検査の同意が得られず皮膚生検からの解析を行った。その結果、電子顕微鏡における検索においても GOM の沈着は認められず CADASIL は否定されている。一方、CARASIL に関しては、全ゲノム領域の連鎖解析により 10 q に存在する 11 cM (約 4.6 Mb) が候補領域として絞りこまれている<sup>23)</sup>。どのような遺伝子が原因となっているのか明らかではないが、病態より類推するに、CADASIL と同じく血管内皮細胞に発現する因子が原因、もしくは標的因子になっている可能性がある。本症例と過去に報告された CADASIL に合併した眼症状を比較してみると、視神経乳頭辺縁の過蛍光<sup>16)</sup>や網膜動脈の白鞘化<sup>12)</sup>を認める点などよく似た臨床所見を呈している。また、最終的に本症例では視神経乳頭が蒼白化し OCT 上も神経線維層の細胞密度の減少が観察されているが、CADASIL においても視神経乳頭の蒼白化や網膜神経線維層の厚みの減少は報告されており、この点でもよく似た臨床所見を呈している<sup>14)15)</sup>。

以上のことをふまえて考察するに、網膜血管は発生学的に脳血管に近く、脳の細動脈血管が侵される両疾患が、網膜の血管において同じような病態発現をすることは容易に推測され、本症例で網膜の血管内皮に局限した炎症といった何らかの変化により視神経の発赤・腫脹がみられ、ステロイドによる消炎治療の結果、沈静化し血管が白鞘化した可能性が十分考えられる。

今回我々は、視神経炎様の眼症状を呈した CARASIL の 1 症例を報告した。臨床症状は、CARASIL の病態を反映した特異なものである可能性がある。頻度の高い片頭痛と関連した、網膜片頭痛の鑑別診断としても考える必要があり、全身を含めた詳細な経過観察が必要である。

## 文 献

- 1) Roine S, Harju M, Kivela TT, Poyhonen M, Nikoskelainen E, Tuisku S, et al: Ophthalmologic findings in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy: a cross-sectional study. *Ophthalmology* 113: 1411—1417, 2006.

- 2) 福武敏夫 : 2 つの遺伝性細小動脈性脳症 : CADASIL と CARASIL. 臨床検査 50 : 1155—1159, 2006.
- 3) Vahedi K, Chabriat H, Levy C, Joutel A, Tournier-Lasserre E, Bousser MG : Migraine with aura and brain magnetic resonance imaging abnormalities in patients with CADASIL. Arch Neurol 61 : 1237—1240, 2004.
- 4) 福武敏夫 : CARASIL—日本に多い脳小血管病の重症モデル—. 神経内科 65 : 460—467, 2006
- 5) Joutel A, Corpechot C, Ducros A, Vahedi K, Chabriat H, Mouton P, et al : Notch 3 mutations in CADASIL, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia. Nature 383 : 707—710, 1996.
- 6) Tuominen S, Juvonen V, Amberla K, Jolma T, Rinne JO, Tuisku S, et al : Phenotype of a homozygous CADASIL patient in comparison to 9 age-matched heterozygous patients with the same R-133C Notch 3 mutation. Stroke 32 : 1767—1774, 2001.
- 7) Miao Q, Kalimo H, Bogdanovic N, Kostulas K, Börjesson-Hanson A, Viitanen M : Cerebral arteriolar pathology in a 32-year-old patient with CADASIL. Neuropathol Appl Neurobiol 32 : 455—458, 2006.
- 8) Oide T, Nakayama H, Yanagawa S, Ito N, Ikeda S, Arima K : Extensive loss of arterial medial smooth muscle cells and mural extracellular matrix in cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CARASIL). Neuropathology 28 : 132—142, 2008.
- 9) Arima K, Yanagawa S, Ito N, Ikeda S : Cerebral arterial pathology of CADASIL and CARASIL (Maeda syndrome). Neuropathology 23 : 327—334, 2003.
- 10) Ruchoux MM, Guerouaou D, Vandenhoute B, Pruvo JP, Vermersch P, Leys D : Systemic vascular smooth muscle cell impairment in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. Acta Neuropathol (Berl) 89 : 500—512, 1995.
- 11) Rufa A, Dotti MT, Frezzotti P, De Stefano N, Caporossi A, Federico A : Hemodynamic evaluation of the optic nerve head in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. Arch Neurol 61 : 1230—1233, 2004.
- 12) Cumurciuc R, Massin P, Paques M, Krisovic V, Gaudric A, Bousser MG, et al : Retinal abnormalities in CADASIL : a retrospective study of 18 patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry 75 : 1058—1060, 2004.
- 13) Parisi V, Pierelli F, Fattapposta F, Bianco F, Parisi L, Restuccia R, et al : Early visual function impairment in CADASIL. Neurology 60 : 2008—2010, 2003.
- 14) Rufa A, Malandrini A, Dotti MT, Berti G, Salvadori C, Federico A : Typical pathological changes of CADASIL in the optic nerve. Neuro Sci 26 : 271—274, 2005.
- 15) Parisi V, Pierelli F, Coppola G, Restuccia R, Ferrazzoli D, Scassa C, et al : Reduction of optic nerve fiber layer thickness in CADASIL. Eur J Neurol 14 : 627—631, 2007.
- 16) Rufa A, De Stefano N, Dotti MT, Bianchi S, Sicurelli F, Stromillo ML, et al : Acute unilateral visual loss as the first symptom of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. Arch Neurol 61 : 577—580, 2004.
- 17) 河田浩敏, 滑川道人, 小川朋子, 池口邦彦, 中野今治, 染谷 勉, 他 : 脳血管病理を検索し得た CARASIL の 1 例. 臨床神経 41 : 709, 2001.
- 18) Hayreh SS : Optic disc vasculitis. Br J Ophthalmol 56 : 652—670, 1972.
- 19) 中馬秀樹 : 片頭痛と眼科臨床. 日眼会誌 111 : 573—575, 2007.
- 20) Hellström M, Phng LK, Hofmann JJ, Wallgard E, Coultas L, Lindblom P, et al : Dll4 signaling through Notch 1 regulates formation of tip cells during angiogenesis. Nature 445 : 776—780, 2007.
- 21) Siekmann AF, Lawson ND : Notch signaling limits angiogenic cell behaviour in developing zebrafish arteries. Nature 445 : 781—784, 2007.
- 22) Miao Q, Paloneva T, Tuisku S, Roine S, Poyhonen M, Viitanen M, et al : Arterioles of the lenticular nucleus in CADASIL. Stroke 37 : 2242—2247, 2006.
- 23) 原 賢寿, 小野寺理, 宮下哲典, 福武敏夫, 宮野悟, 塩田宏嗣, 他 : 禿頭と変形性脊椎症を伴う劣性遺伝性白質脳症 (CARASIL) の連鎖解析. 臨床神経 45 : 1147, 2005.