

非動脈硬化性脳網膜小血管病の 1 例

荒川奈央子¹⁾, 柏井 聡¹⁾, 鷺田 和夫²⁾, 金田 大太²⁾
 正井 宏和¹⁾, 廣井 佳野¹⁾, 田口 朗¹⁾, 藤原 一哉¹⁾

¹⁾大阪赤十字病院眼科, ²⁾大阪赤十字病院神経内科

要 約

背景：網膜血管は脳の小血管病において障害される血管と多くの共通点を有し、脳の小血管病と網膜血管異常の関連性が注目されている。臨床的に CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy with stroke and ischemic leukoencephalopathy) に類似するが遺伝子異常は同定されず網膜血管異常を認めた 1 例を報告する。

症 例：42 歳女性が頭痛と構音障害を主訴に当院神経内科受診。磁気共鳴画像法 (MRI) にて両傍側脳室、両側頭葉に白質病変、右側脳室近傍に円形病変を認めた。多発性硬化症が疑われステロイドパルス療法が行われたが右不全片麻痺が出現し、新たに両側頭葉前極、左

外包に病変を認めた。CADASIL を含む若年性脳梗塞も疑われたが、Notch3 gene の変異は同定されなかった。眼底検査にて視神経乳頭近傍の中心動脈白鞘化を認め、フルオレセイン蛍光眼底造影では網膜細動脈狭小化、周辺部の血管網描出を認めた。

結 論：本症例は皮質下梗塞を繰り返す高血圧や動脈硬化のない若年者に網膜血管異常を認め、網膜血管と脳の小血管病との関連性を裏付ける興味深い症例といえる。(日眼会誌 115 : 391—397, 2011)

キーワード：脳の小血管病, CADASIL, 白質病変, 網膜血管異常, 若年性脳血管障害

A Case of Non-atherothrombotic Cerebroretinal Small Vessel Disease

Naoko Arakawa¹⁾, Satoshi Kashii¹⁾, Kazuo Washida²⁾, Daita Kaneda²⁾
 Hirokazu Masai¹⁾, Kano Hiroi¹⁾, Hogara Taguchi¹⁾ and Kazuya Fujiwara¹⁾

¹⁾Department of Ophthalmology, Osaka Red Cross Hospital

²⁾Department of Neurology, Osaka Red Cross Hospital

Abstract

Background : There is an increasing interest in the relation between retinal artery abnormalities and cerebral small-vessel diseases (SVD), because retinal vessels share common properties with cerebral small vessels. We report a case of juvenile cerebrovascular disease presenting retinal vessel abnormalities, which clinically resembled cerebral autosomal dominant arteriopathy with stroke and ischemic leukoencephalopathy (CADASIL) but in which Notch3 gene mutations were not detected.

Case : A 42-year old woman was hospitalized at the department of Neurology in our hospital, complaining of headache and dysarthria. MRI showed bilateral spotted white matter lesions in the paraventricular area and the temporal lobe, and an ovoid lesion in the right corona radiata. Despite steroid pulse therapy, she developed right incomplete hemiparesis and new lesions were detected in the anterior temporal pole and external capsule. Her genetic analysis showed no

mutations in the Notch 3 gene. Ophthalmological examination revealed arterial sheathing in the peripapillary region. Fluorescein angiography showed narrowing of the retinal arterioles and distinguished a peripheral vascular network.

Conclusion : In this case, ophthalmological examination revealed retinal vessel abnormalities in a relatively young woman with no risk factors such as hypertension or arteriosclerosis, presenting recurrent subcortical strokes. This actual case indicates the association between retinal vessel abnormalities and cerebral SVDs.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 115 : 391—397, 2011)

Key words : Cerebral small vessel disease, CADASIL, White matter lesion, Retinal vessel abnormalities, Juvenile cerebrovascular disease

別刷請求先 : 606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54 京都大学大学院医学研究科感覚運動系外科学眼科学教室 荒川奈央子
 (平成 22 年 6 月 23 日受付, 平成 22 年 10 月 14 日改訂受理) E-mail : naokosp@kuhp.kyoto-u.ac.jp

Reprint requests to : Naoko Arakawa, M.D. Department of Ophthalmology and Visual Sciences, Kyoto University Graduate School of Medicine, 54 Kawahara-cho, Sakyo-ku, Kyoto 606-8507, Japan

(Received June 23, 2010 and accepted in revised form October 14, 2010)

I 緒 言

脳の小血管病(cerebral small vessel disease)は、近年世界中の先進国で主要な疾患として認識されてきており、脳卒中(梗塞性および出血性のものを含む)および血管性痴呆の主要原因と考えられている¹⁾。Small vessel disease(SVD)は、そのほとんどが、軟膜動脈より分枝する穿通枝が頭蓋骨基底部で障害されるものであり、後天的なものと先天的、遺伝的なものに分類される。後者の一つに cerebral autosomal dominant arteriopathy with stroke and ischemic leukoencephalopathy (CADASIL)がある。CADASILは常染色体19番(19p13.1)の Notch3 gene の変異による小動脈を障害する遺伝性疾患であり、血管障害の危険因子のない若年者(40~60代)に脳血管障害を起こし、臨床的には再発性皮質下梗塞、緩徐に進行する皮質下型痴呆、躁鬱症状、片頭痛を特徴とする。

網膜血管は脳のSVDにおいて障害される血管と多くの点で共通の特徴を有しており、磁気共鳴画像法(magnetic resonance imaging : MRI)にてSVDの所見を認める患者の92%で何らかの網膜血管異常が認められるという報告もある²⁾。直視可能な網膜血管の精査がSVDの病態解明の一助になりうると考えられる³⁾。今回、臨床的にはCADASILが疑われた患者にNotch3 geneの変異が認められず、視神経乳頭周囲の中心動脈の著明な白鞘化および網膜周辺部に血管網の描出を認めた興味深い症例を経験した。高血圧や動脈硬化を欠く若年者にもかかわらず皮質下梗塞を繰り返し、検眼鏡的に特徴的な網膜血管異常を認めた。網膜の血管異常と脳のSVDとの関連性を示唆する症例と考えられ、若干の考察を加え報告する。

II 症 例

症例：42歳，女性。

初診：2006年5月31日。

主訴：頭痛，構音障害。

既往歴：41歳時に乳腺症。高血圧歴なし，糖尿病歴なし，喫煙なし。

家族歴：母方の叔父が脳疾患にて30代で死亡(詳細不明)。

現病歴：22歳時より片頭痛があり，20代は1回/週の頻度で1時間程度持続していたが，その後年齢とともに軽減していった。30歳時，朝起床時に激しい頭痛と嘔吐，めまいがあり髄膜炎が疑われ腰椎穿刺したが異常なく，自然に1週間で軽快したというエピソードがあった。また，第一子出産後，体が動かなくなるという症状があったが翌日には軽快し，第二子出産後も視野が狭くなり翌日には軽快するというエピソードがあった。30代後半より片頭痛は消失していた。2005年7月(41歳)，「忘れっぽくてやる気が出ない」との訴えで精神科を受診。頭部MRIにて白質病変が認められた。2005年9月27日，他院にてMRIが再検されCADASILが疑われたが，その後の遺伝子解析でNotch3 gene exon 3~5に変異を認めず確定診断には至らなかった。2006年5月24日，強い右前頭部痛が出現し，さらに5月26日朝より構音障害が出現し前医受診。2006年5月29日，当院神経内科紹介受診。多発性硬化症疑いにて当院神経内科に入院となり，眼科的精査目的に5月31日当科へ紹介となった。当科初診時，患者に眼科的自覚症状はなく，視力は，右1.0(1.5×S-0.5D)，左1.0(1.5×S-0.5D)であった。眼圧は正常であった。眼底検査では視神経乳頭周囲の中心動脈の著明な白鞘化を認め(図1)，フルオレセイン蛍光眼底造影では網膜細動脈狭細化，網膜周辺

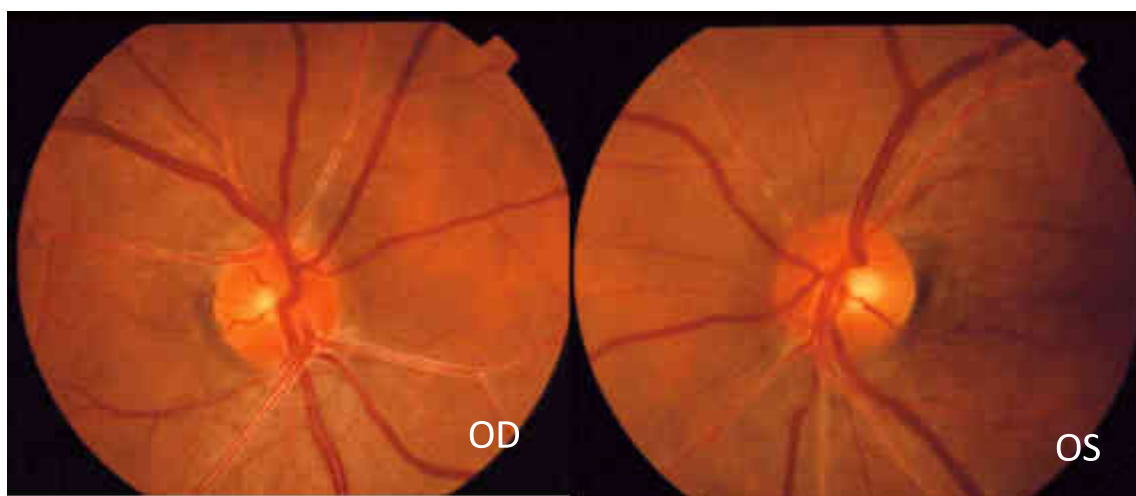


図1 眼底写真(2006年5月31日)。
視神経乳頭周囲に著明な中心動脈の白鞘化がみられる。

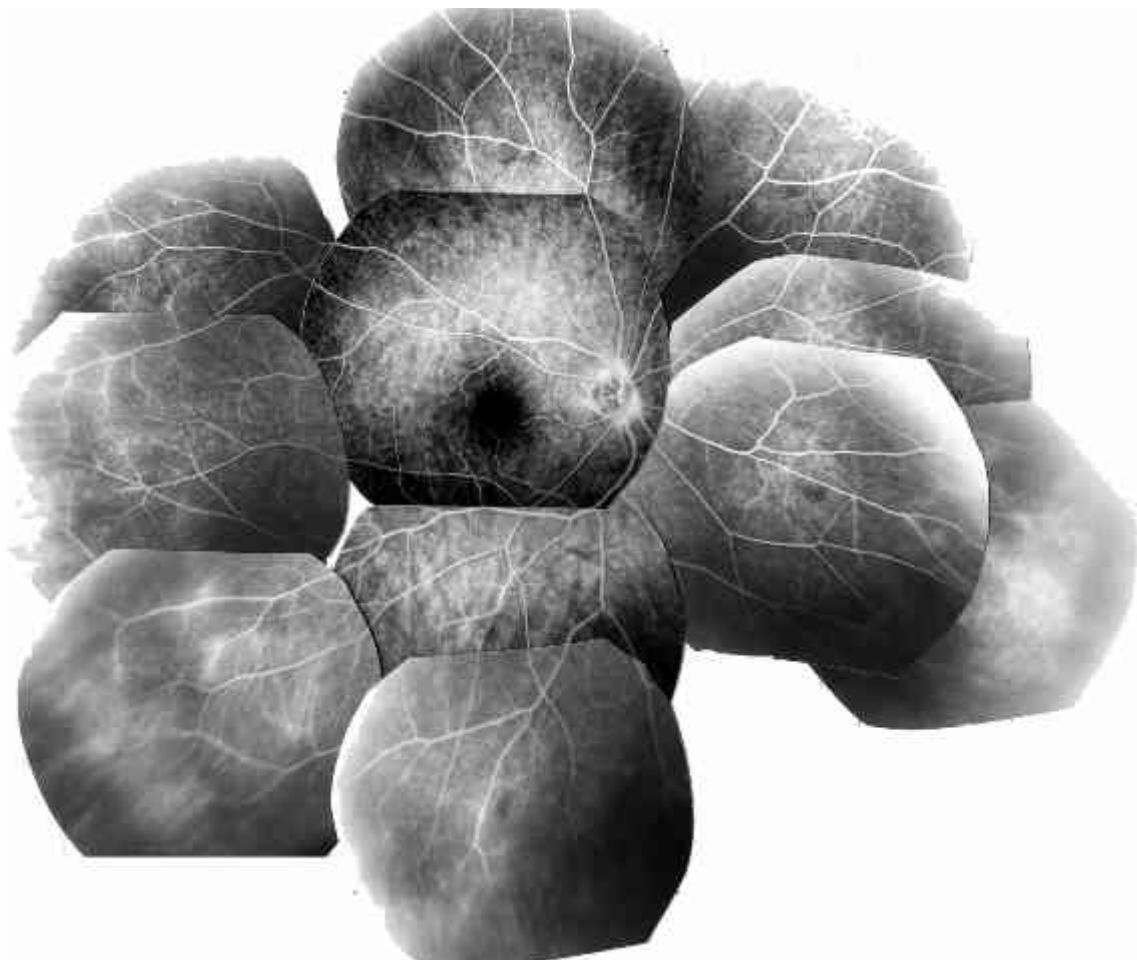


図 2 フルオレセイン蛍光眼底造影写真(2006年7月10日).
網膜の細動脈狭細化および周辺部血管網の描出を認める.

部の血管網描出を認めた(図2).

臨床経過：2006年5月30日，当院神経内科初診時の頭部MRIにて，両側脳室の傍脳室白質，両側頭葉白質に病変が散在しており，右側脳室近傍側に拡散強調画像で高信号の円形病変を認めた(図3)．活動性病変を示唆する造影効果は認められなかったが，分布や形態は多発性硬化症の病変に類似していた．脊髄MRIでは脊髄病変は認めなかった．初診時神経学的所見としては言語理解，物品呼称は正常な構音障害を認めたが，運動麻痺や感覚低下はみられなかった．血液検査では全血算は異常なく，C-reactive protein(CRP)は陰性．一般生化学は総コレステロール242 mg/dlの軽度高値以外は異常なし．抗核抗体40倍，抗カルジオリピン抗体陰性，ループスアンチコアグラント陰性．凝固能はトロンボテスト159%，プロテインC139%(<130)以外は正常であった．髄液検査では細胞数，蛋白，糖はいずれも正常範囲内．Myelin basic protein(MBP)陰性，オリゴクローナルバンド陰性，単純ヘルペスウイルス抗体価正常．皮膚生検にてgranular osmiophilic material(GOM)を認めなかった．当初は多発性硬化症が最も疑われステロイドパルス療法が行われたが，頭部MRIで造影効果を認めないこ

と，脊髄病変がないこと，MBPの上昇を認めないこと，眼底検査にて血管病変を認めることなど多発性硬化症とは一致しない点もあり，CADASILを含む若年性脳梗塞も鑑別に挙げられたが確定診断には至らなかった．抗血小板療法が開始され，2006年6月6日神経内科退院となった．その後6月15日右上下肢脱力感が出現し，新たに右不全片麻痺(徒手筋力テストで右上肢3，右下肢4+)が認められた．2006年6月16日，再度施行した頭部MRIにて左大脳白質に新たな病変を2箇所認め(図4)，脳梗塞の診断にて2006年6月18日当院神経内科に再入院となった．ホルター心電図，頸動脈エコー，経食道心エコー検査を行ったが，いずれも異常を認めなかった．脳梗塞の治療を開始後，右片麻痺は徐々に改善．アセタゾラミド(ダイアモックス®)500 mg/日の内服を開始し，2006年7月13日退院となった．アセタゾラミドの投与開始後，単光子放出コンピュータ断層撮影(single photon emission computed tomography：SPECT)にて左大脳の血流の改善を認めた．2006年8月22日に施行したMRIにてCADASILに特徴的とされる，両側頭葉前極および左外包に病変を認めた(図5)．その後は，2006年12月に左上肢のしびれの訴えがあり，2009年2

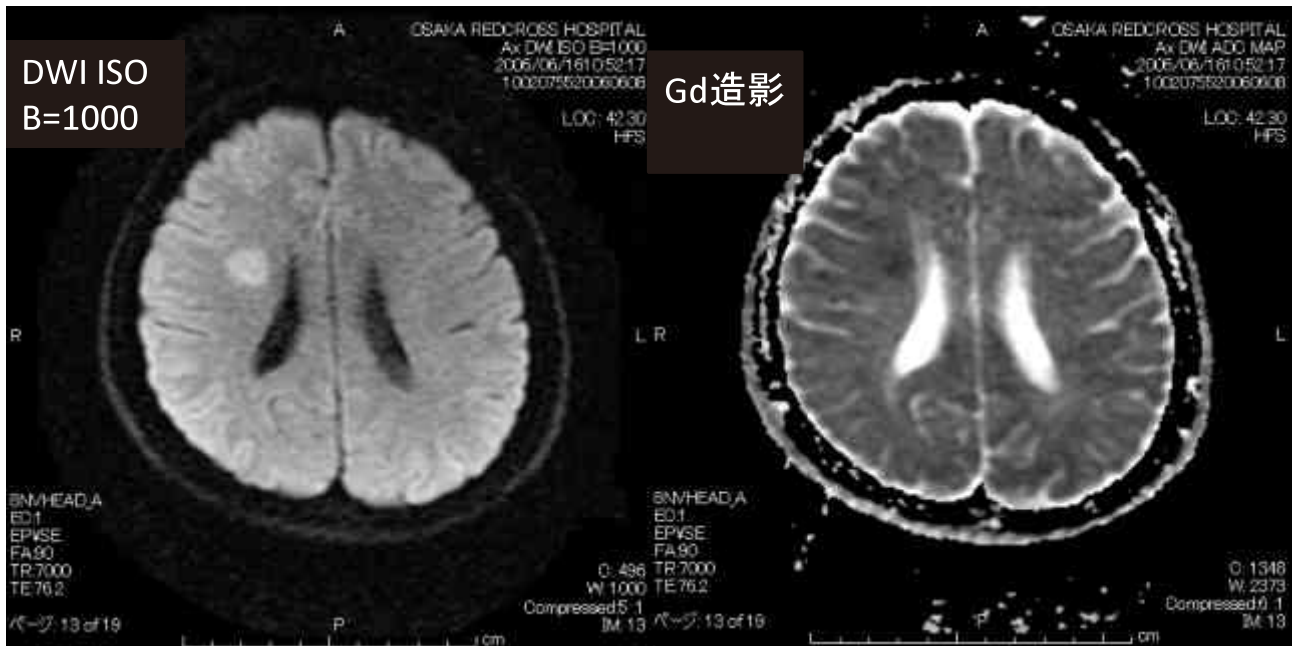


図 3 当院神経内科 1 回目入院時の脳磁気共鳴画像法 (MRI) (2006 年 5 月 30 日).
右側脳室近傍に拡散強調画像で高信号の円形病変を認める. 造影効果はなく側脳室周囲の円形 plaque 様病変で, 分布や形態は多発性硬化症の病変に類似している.

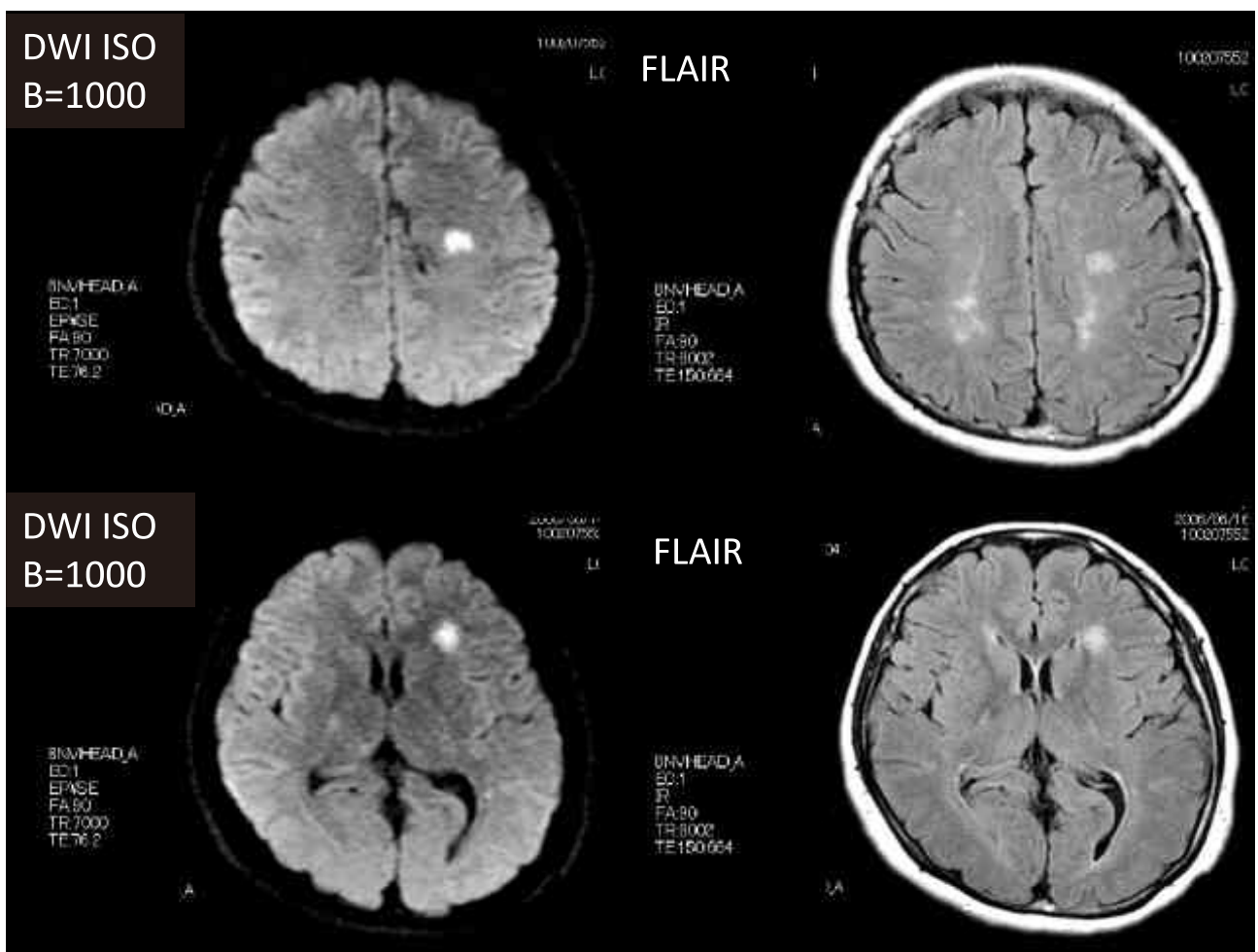


図 4 当院神経内科 2 回目入院時の脳 MRI (2006 年 6 月 16 日).
左側脳室近傍に新たに 2 箇所白質病変が出現した.
FLAIR : fluid attenuated IR.

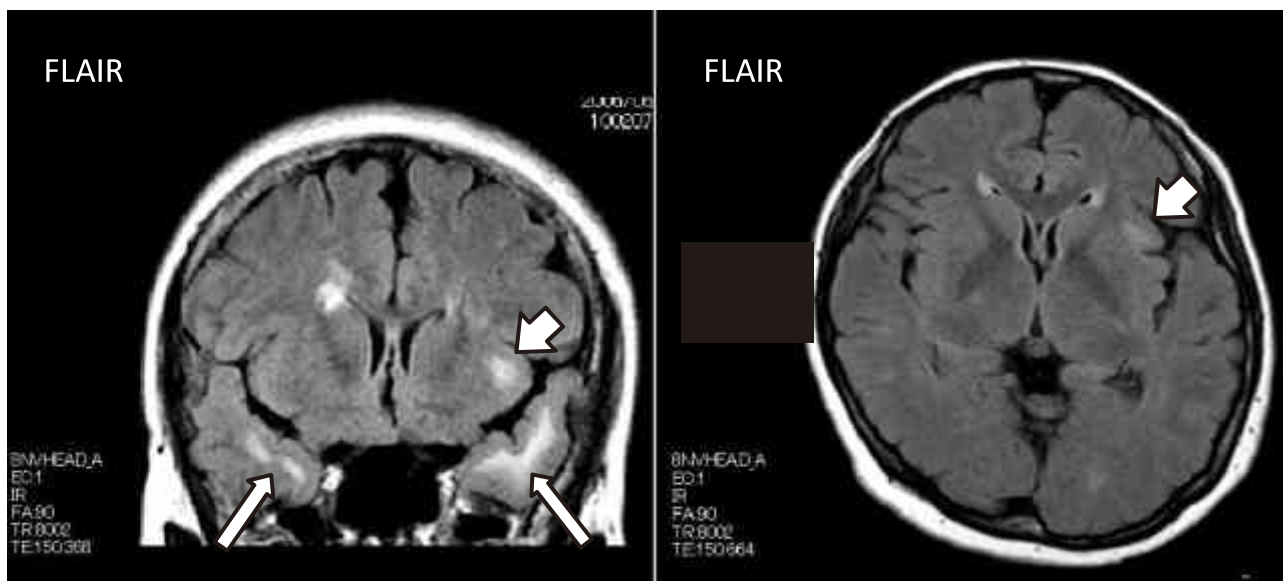


図 5 CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy with stroke and ischemic leukoencephalopathy) に特徴的とされる脳 MRI 所見 (2006 年 8 月 22 日).
細矢印：両側頭葉前極病変，太矢印：左外包病変.

月に一度めまい発作があった以外は現在まで新たな神経症状や画像所見の出現は認めていない。

Ⅲ 考 按

CADASIL は、常染色体優性遺伝性の全身性血管病であり、脳血管障害の危険因子のない若年者 (40~60 代) に脳血管障害を起こす。臨床的には片頭痛 (20~30%)、再発性皮質下梗塞 (84~85%)、緩徐に進行する皮質下型痴呆 (31~60%)、躁鬱症状 (20~30%) を特徴とする⁴⁾。若年から中年に発症し、脳卒中を繰り返す過程で歩行困難、排尿障害、仮性球麻痺を呈し、平均 25 年の間に認知症に至り完全に寝たきりとなる。今のところ効果が証明された治療法はないが、脳卒中予防に抗血小板薬が投与され、脳血管障害の危険因子の治療が行われる⁵⁾。また、アセタゾラミドが脳血流を増加させ片頭痛に有効であったという報告が数例ある^{6)~8)}。第 19 染色体に位置する Notch3 gene の変異に起因するとされ、CADASIL の患者の 90% 以上でその遺伝子変異が同定されている。Notch3 gene は、血管平滑筋と内皮細胞にのみに選択的に発現される細胞表面受容体をエンコードしており、Notch3 の細胞外ドメインが微小血管に存在する平滑筋細胞の表面に徐々に蓄積し、平滑筋の変性や血管外膜の線維化を引き起こすとされる⁹⁾¹⁰⁾。Notch3 gene は 33 exon により構成されているが、イギリスでの調査では、CADASIL の患者における Notch3 gene の変異は 73% が exon 4、8% が exon 3、6% が exon 5、6% が exon 6 に認められると報告されており¹¹⁾、変異のほとんどは exon 3~6 に存在する。まれにその他の exon に変異が認められたとの報告もある¹²⁾。本症例では exon 3~5 の

遺伝子解析が行われたが、変異は認められなかった。皮膚生検による GOM の存在は、感度 45%、特異度 100% で診断的意義があるが、本症例では陰性であった。しかし、本症例では両側頭葉前極および左外包という特徴的な部位に病変を認め、MRI による側頭葉前極の病変の存在は、感度 89%、特異度 86% で、また外包の病変は感度 93%、特異度 45% で CADASIL の診断的意義があるとされ¹¹⁾、MRI 画像上は CADASIL に一致した所見であった。

本症例は、激しい頭痛で発症し、高血圧や糖尿病といった血管障害の危険因子のない若年者に再発する白質病変を認め、脳の SVD の 1 例と考えられる。鑑別上表 1 のような疾患が挙げられるが、臨床像はいずれも本症例とは異なる。家族歴がなく、Notch3 gene exon 3~5 に遺伝子変異が同定されず、皮膚生検にて GOM を認めない点は CADASIL とは合致しないが、側頭葉前極および外包という特徴的な部位に病変を有しており、本症例の臨床像は CADASIL が最も類似すると考えられた。

本症例では眼科的な自覚症状はみられず視力も正常であった。しかし眼底検査では、両側性に視神経乳頭周囲の中心動脈の著明な白鞘化を認め、さらにフルオレセイン蛍光眼底造影検査では両側性の網膜細動脈狭細化、右眼網膜周辺部に毛細血管網の描出を認めた。これまで報告されている CADASIL の網膜所見として頻度の比較的高いものとしては動静脈交叉現象 (90~97.4%)、両側性の動脈狭細化 (80~97.4%)、両側性視神経乳頭周囲の動脈白鞘化 (5.5%~30%) がある⁹⁾¹³⁾¹⁴⁾。通常、動脈白鞘化は進行した動脈硬化において動脈血管壁内の中膜および外膜に著明に膠原線維が増加し、血管壁の光学的密度

表 1 CADASIL の鑑別疾患

	遺伝性	好発年齢	特徴	
CARASIL	常染色体劣性		白質脳症, ラクナ梗塞 若年性痴呆, 膝関節障害, 禿頭, 変形性脊椎炎, 腰痛	CADASIL に類似するが Notch gene 変異なし
MELAS	ミトコンドリア DNA 変異	多くは小児	頭痛, 嘔吐, 脳卒中様症状, 知的退行, 感音性難聴, 筋力低下, 血清乳酸値高値	
HERNS	常染色体優性	30~40 代	網膜症, 腎症, 脳卒中	
CRV	常染色体優性		前頭・頭頂葉偽腫瘍, 網膜周辺部毛細血管部分閉塞	HERNS と同一の遺伝子異常
HVR	常染色体優性		Raynaud 現象, 片頭痛	HERNS と同一の遺伝子異常
Fabry 病	X 染色体異常		α グルコシダーゼ欠損症 広汎性体幹角化血管腫	
Susac 症候群	非遺伝性	若い女性	脳症, 網膜小血管閉塞, 感音性難聴	
Eales 病	非遺伝性	20~30 代 男性に多い	網膜出血, ぶどう膜炎, 繰り返す脳卒中, 感音性難聴	

CARASIL : cerebral autosomal recessive arteriopathy with stroke and ischemic leukoencephalopathy

MELAS : mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes

HERNS : hereditary endotheliopathy with retinopathy, neuropathy, and stroke

CRV : cerebroretinal vasculopathy

HVR : hereditary vascular retinopathy

が増大することに伴ってみられる所見と考えられている¹⁵⁾。本症例は血清総コレステロール値がやや高値であるが、高血圧や動脈硬化症は伴っていない。CADASIL の眼血管異常は、病理学的には線維化による動脈壁の肥厚および血管平滑筋細胞の消失であり、これらの所見は網膜中心動脈およびその分枝、軟膜、眼付属器、視神経乳頭においてみられる¹⁶⁾。これまでの報告では、CADASIL においてみられる動脈白鞘化は両側性で視神経乳頭周囲に局限しており、本症例の所見と酷似している。

一方、本症例にみられた周辺部の毛細血管網の描出については、これまで CADASIL の報告例では、脈絡膜血管の不規則な充填を伴う斑状の過蛍光所見がみられた 1 例¹⁷⁾と、網膜周辺部に陳旧性網膜静脈分枝閉塞症の所見を認めた 1 例⁹⁾のみで他に報告はない¹³⁾¹⁴⁾。網膜静脈閉塞症のように、静脈の灌流が 1 箇所滞るとそれより遠位では血管拡張や血管外漏出がみられるが、本症例でみられた網膜周辺部の毛細血管網の描出に病的意義があるかどうかは不明であった。

脳の SVD の原因血管はほとんどが大血管から直接分枝する穿通枝であり、脳の深部まで達し基底核や白質に血液を供給する。内径は 50~400 μm で、周囲の動脈と吻合を有しない終末動脈であり、これらの血管の障害は白質病変やラクナ梗塞を起こす¹⁾。視神経内の網膜中心動脈の内径は 170~245 μm であり第一分枝の内径の平均は 105 μm であることより、SVD の原因である脳の小血管の内径は視認可能な網膜血管の内径とほぼ一致する。また、網膜血管も脳の小血管と同様に通常は吻合しない終末動脈であり、血管脳関門と類似した関門が血液と網膜との間にも存在するなど、網膜の小血管は脳の小血管と解剖学的に類似する特徴を持つ¹⁸⁾。これまでも、脳の SVD と網膜血管異常の関連性は多くの文献で提示

されており²⁾³⁾¹⁹⁾、網膜血管異常が、アテローム血栓性や心血栓性といった他のタイプの脳梗塞の患者と比較しラクナ梗塞の患者により高率に認められたという結果²⁰⁾は、網膜細血管異常が脳の SVD の存在を強く示唆することを支持する。

本症例は、高血圧や動脈硬化を認めないにもかかわらず若年性再発性の皮質下梗塞を呈し、Notch3 gene の異常は検出されなかったが臨床的には CADASIL に類似していた。眼症状を欠くにもかかわらず特徴的な網膜血管異常を認め、網膜の血管異常と脳の SVD との関連性を裏付ける 1 症例と考えられた。本症例のように自覚的な眼症状を欠く場合でも眼底検査により網膜血管異常が発見されることがあり、脳の SVD が疑われる症例では眼科的所見の診断補助的意義は強調すべきである。さらに、網膜血管は生体内で非侵襲的に、また経時的に繰り返し観察、写真記録が可能であり、知見を蓄積することにより脳の SVD の病態解明や治療法の確立に役立つ可能性があると考える。

文 献

- 1) **Bousser MG, Bioussé V** : Small vessel vasculopathies affecting the central nervous system. *J Neuroophthalmol* 24 : 56—61, 2004.
- 2) **Kwa VI, van der Sande JJ, Stam J, Tijmes N, Vrooland JL ; Amsterdam Vascular Medical Group** : Retinal arterial changes correlate with cerebral small-vessel disease. *Neurology* 59 : 1536—1540, 2002.
- 3) **Ikram MK, De Jong FJ, Van Dijk EJ, Prins ND, Hofman A, Breteler MM, et al** : Retinal vessel diameters and cerebral small vessel disease : the Rotterdam Scan Study. *Brain* 129 : 182—188, 2006.

- 4) Ringelstein EB, Nabavi DG : Cerebral small vessel diseases : cerebral microangiopathies. *Curr Opin Neurol* 18 : 179—188, 2005.
 - 5) Chabriat H, Joutel A, Dichgans M, Tournier-Lasserre E, Bousser MG : Cadasil. *Lancet Neurol* 8 : 643—653, 2009.
 - 6) Chabriat H, Pappata S, Ostergaard L, Clark CA, Pachot-Clouard M, Vahedi K, et al : Cerebral hemodynamics in CADASIL before and after acetazolamide challenge assessed with MRI bolus tracking. *Stroke* 31 : 1904—1912, 2000.
 - 7) Forteza AM, Brozman B, Rabinstein AA, Romano JG, Bradley WG : Acetazolamide for the treatment of migraine with aura in CADASIL. *Neurology* 57 : 2144—2145, 2001.
 - 8) Huang L, Yang Q, Zhang L, Chen X, Huang Q, Wang H : Acetazolamide improves cerebral hemodynamics in CADASIL. *J Neurol Sci* 292 : 77—80, 2010.
 - 9) Haritoglou C, Rudolph G, Hoops JP, Opherck C, Kampik A, Dichgans M : Retinal vascular abnormalities in CADASIL. *Neurology* 62 : 1202—1205, 2004.
 - 10) 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.
 - 11) Markus HS, Martin RJ, Simpson MA, Dong YB, Ali N, Crosby AH, et al : Diagnostic strategies in CADASIL. *Neurology* 59 : 1134—1138, 2002.
 - 12) Ishida C, Sakajiri K, Yoshita M, Joutel A, Cave-riant F, Yamada M : CADASIL with a novel mutation in exon 7 of NOTCH 3 (C388Y). *Intern Med* 45 : 981—985, 2006.
 - 13) 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.
 - 14) 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.
 - 15) Iwasaki M, Ishibashi T, Inomata H, Taniguchi Y : Ultrastructure of sheathed vessels in the retina from patients with various diseases. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 225 : 177—184, 1987.
 - 16) Haritoglou C, Hoops JP, Stefani FH, Mehraein P, Kampik A, Dichgans M : Histopathological abnormalities in ocular blood vessels of CADASIL patients. *Am J Ophthalmol* 138 : 302—305, 2004.
 - 17) Robinson W, Galetta SL, McCluskey L, Forman MS, Balcer LJ : Retinal findings in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL). *Surv Ophthalmol* 45 : 445—448, 2001.
 - 18) Wong TY, Klein R, Couper DJ, Cooper LS, Shahar E, Hubbard LD, et al : Retinal microvascular abnormalities and incident stroke : the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Lancet* 358 : 1134—1140, 2001.
 - 19) Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Couper DJ, Klein BE, Liao DP, et al : Cerebral white matter lesions, retinopathy, and incident clinical stroke. *JAMA* 288 : 67—74, 2002.
 - 20) Lindley RI, Wang JJ, Wong MC, Mitchell P, Liew G, Hand P, et al : Retinal microvasculature in acute lacunar stroke : a cross-sectional study. *Lancet Neurol* 8 : 628—634, 2009.
-