

CARASIL—臨床概念の確立—

福武 敏夫

(臨床神経 2010;50:849-851)

Key words : CARASIL, Binswanger病, 禿頭, 変形性脊椎症, HTRA1遺伝子

はじめに

CARASILは脳小血管病, 早発性禿頭, 腰痛/脊椎変性を三徴とする疾患であり, 報告は1960年代からごく最近まで日本からのみなされていた^{1)~3)}. 筆者らは1家系3兄弟例を経験し, 1985年に報告し, 文献例と併せ, 新規の全身性症候群をなすことを提唱した³⁾. CARASILという病名は, 単一遺伝子によることが最初に証明された脳小血管病であるCADASILにならって提案されたものである⁴⁾.

筆者らは臨床的診断基準を提案する⁵⁾⁶⁾とともに, 日本人による遺伝子解明を期して, 辻 省次新潟大学神経内科教授(現東京大学教授)の下への検体の集中を呼びかけた. 継承した小野寺 理准教授チームにより, HTRA1遺伝子の変異が同定された⁷⁾.

筆者は幸運にもCARASILの臨床的確立から遺伝子同定までに関与することができたが, 本質的な治療法はいまだ手にしていない. 本稿では今後の参考に, 自験家系の長期経過, 臨床像, 遺伝子解明を踏まえての展望について述べる.

1. 遺伝子変異が証明された自験家系

発端者の長男は遺伝子解析以前に死亡したが, 臨床的に酷似する三男と健全な次男・父親からの検体が解析に供され, C904Tというナンセンス変異が証明された. 両親はイトコ婚である.

【長男】25歳頃から計算力・記銘力の低下と頭部脱毛が出現した. 26歳・29歳時に腰痛が出現し, 30歳時某院整形外科で手術を受けた(くも膜癒着剝離). 腰痛は消失したが, 3カ月後右不全片麻痺が出現し, 33歳時に千葉大神経内科に入院した. 血圧正常, 禿頭, 軽度痴呆, 偽性球麻痺, 右不全片麻痺, 四肢腱反射亢進などがみられた. 退院後早々に臥床生活になり, おむつが使用されたが, 時に自分で尿器をあてた. 42歳頃まで小声での会話は可能で, 好きなプロ野球のチーム名も答えられた. 死亡前夜まで軟葉の経口摂取が可能で, 合併症はなかった. 47歳から失外套状態となり, 48歳時突然死した.

【三男】16歳頃急性腰痛をおこし, 禿頭が出現しはじめた. 21歳時に腰痛にて手術を受けた(神経鞘腫疑い). 腰痛は消失

したが, 26歳頃歩容異常やろれつ障害が出現した. 28歳時鹿島労災病院神経内科を受診し, 構音障害, 四肢腱反射亢進がみとめられた. 31歳時, 脳卒中発作で4度同院に入院し, 千葉大学神経内科に転院した. 血圧正常, 禿頭, 軽度の知力低下, 構音障害, 左顔面・上下肢の軽度脱力, 四肢腱反射亢進などがみられた. 39歳頃に臥床状態になった. 自発性が徐々に低下し, 時にけいれん発作が出現し, 経鼻胃管栄養が開始された. 41歳時, 発語はないが, 右上肢でVサインができた. 43歳時小脳出血のために入院し, 胃瘻造設後, 療養型病院に転院した. 失外套状態となり, 誤嚥性肺炎がみられたが, 褥瘡はめだたなかった. 54歳時呼吸状態が悪化し死亡した. 剖検あり.

【四男】16歳頃から頭部脱毛を自覚し, 18歳時に急性腰痛があった. 26歳時の診察で四肢腱反射の軽度亢進があり, CTで大脳白質と橋中央に低吸収域がみられた. その後診察の機会はないが, 50歳以降記銘力や歩容異常が出現してきたという.

2. CARASILの臨床

遺伝子変異の証明例はまだ少ないので, 臨床的に診断された症例をもとに疾患像を論じる.

【疫学】2009年末時点で疑診例をふくめて48例(32家系)が存在する. やや男性優位である. 半数強の家系で両親の血族婚がみられる.

【臨床症状】脳症の出現は平均32歳であり, Binswanger病の50~60歳やCADASILの平均45歳より若い. 禿頭の発症年齢は10歳代のことも多い. 腰痛は脳症の発症に前後して出現する. 発症年齢について注目すべき2症例がある. 1例は自験家系の四男であり, 他の1例は早発性禿頭と腰痛歴がありながら, 脳症出現が50歳代後半であるとされる.

・虚血性脳卒中: 脳卒中を呈する例が約半数あり, 残りの半数も階段状の悪化を示す⁷⁾.

・脳症: 歩行障害や一側下肢の脱力で発症するものが多いが, 性格変化や記憶障害, 前庭神経症状で初発する例もある. しいに認知障害, 偽性球麻痺, 錐体路・錐体外路症候が明瞭になり, 自発性が低下し失外套状態にいたる. 感情易変化, 病識欠如などがみられるが, 抑うつはめだたない. 偽性球麻痺や錐体路症候は高率にみられ, 筋強剛は約半数に, 運動失調や脳

幹症候は夫々 30% ほどにみとめられる。けいれん発作も時にみられる。

- ・禿頭：びまん性であることが多い。
- ・腰痛/変形性脊椎症：80% の例に急性腰痛の病歴があり、原因は臨床的に腰椎椎間板ヘルニアとされる例が多い。
- ・その他の全身症状：発症や悪化に外傷が影響した可能性；神経痛や関節痛、肘変形、項靱帯硬化；角化、肥厚、潰瘍、乾皮症、色素斑；鼻咽頭扁平上皮癌；視神経炎；進行期の眼底動脈硬化。

【予後】古い例は脳症の出現から 10 年以内に死亡したが、最近では早期に臥床状態に陥るものの 20 数年におよぶ例もある。背景として、ケアの向上だけでなく、嚥下障害が高度でないことや褥瘡ができにくいこと、白質病変が不完全虚血であることが考えられる。

【神経画像所見】MRI では大脳白質や外包に広汎な高信号域がみとめられ、基底核などにラクナ梗塞が散在する。皮質下 U-線維や脳梁は相対的に保たれる。CADASIL に特異的とされる側頭葉先端におよぶ高信号域もみられる。橋や大脳脚に二次変性がみとめられることがある。CARASIL の白質病変は斑状病変が融合していくのではなく、当初から均質で広汎な病変が出現して顕在化していくと考えられる⁸⁾。

3. 遺伝子同定を受けての展望

遺伝子診断について：CARASIL の診断は、比較的若年の成人で、MRI 上で対称的な脳室周囲白質の高信号域を呈し、緩徐進行性で時に階段状・卒中様悪化を示す脳症のあるばあいに考慮される。両親の血族婚も重要である。遺伝子が解明された以上、発症年齢に制限を設ける意義はあまりないが、高齢では禿頭も変形性脊椎症も特異性がないことから、遺伝子診断上、上限を 50~55 歳あたりに設けるのが妥当と思われる。

遺伝学的機序と全身症状：HTRA1 蛋白は血管、皮膚、脊椎・椎間板で機能し、CARASIL の異常に関連している⁷⁾⁹⁾。他に乳腺上皮、肝臓・脾臓、腎皮質細管、子宮内膜などに多く分布している¹⁰⁾が、CARASIL との関連は不明である。

HTRA1 遺伝子に関する疾患としては種々の悪性疾患、骨関節炎、化学療法による細胞毒性などが知られ、最近では血管新生をとまう加齢性黄斑変性症との関連が精力的に研究されている。

終わりに

CARASIL では遺伝学的に創始者効果がみとめられないので、もっと広く潜在している可能性がある⁹⁾。CARASIL は脳小血管を直接侵す単一遺伝子疾患であり、脳小血管病を研究するための重要なモデルであり、同時に禿頭や脊椎変性についても同様な役割が期待される。

【附記】

脱稿後、新規の HTRA1 遺伝子異変を有する非アジア人の CARASIL 家系がスペインから報告された (Mendioroz M et al : Neurology 2010 ; 75 : 2033-2035)。

文 献

- 1) Maeda S, Nakayama H, Isaka K, et al. Familial unusual encephalopathy of Binswanger's type without hypertension. *Fol Psychiat Neurol Jpn* 1976;30:165-177.
- 2) 福武敏夫. CARASIL—脳小血管病・禿頭・脊椎変性をきたす常染色体劣性遺伝性疾患. *神経内科* 2010;72:391-399.
- 3) 福武敏夫, 服部孝道, 北 耕平ら. 家族性・若年発症の“Binswanger 病様脳症”に頭部びまん性脱毛と腰痛を伴う一症候群について. *臨床神経* 1985;25:949-955.
- 4) Bowler JV, Hachinski V. Progress in the genetics of cerebrovascular disease: inherited subcortical arteriopathies. *Stroke* 1994;25:1696-1698.
- 5) 福武敏夫, 平山恵造. 家族性若年性 Binswanger 病様血管性白質脳症. *神経進歩* 1992;36:70-80.
- 6) Fukutake T, Hirayama K. Familial young-adult-onset arteriosclerotic leukoencephalopathy with alopecia and lumbago without arterial hypertension (Clinical Review). *Eur Neurol* 1995;35:69-79.
- 7) Hara K, Shiga A, Fukutake T, et al. Association of HTRA1 mutations and familial ischemic cerebral small-vessel disease. *N Engl J Med* 2009;360:1729-1739.
- 8) Fukutake T, Shimoe Y, Hattori T. Differences in MRI lesions of two hereditary vascular leukoencephalopathies: CADASIL and CARASIL. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2000; 9(suppl 1):263-264.
- 9) Onodera O, Nozaki H, Fukutake T. CARASIL. In: Pagon RA, Bird TC, Dolan CR, et al. editors. *GeneReviews* [Internet]. Seattle: University of Washington; 2010.
- 10) De Luca A, De Falco M, Severino A, et al. Distribution of the serine protease HtrA1 in normal human tissue. *Cytochem* 2003;51:1279-1284.

Abstract**CARASIL: Identification of the clinical concept**

Toshio Fukutake, M.D., Ph.D.

Department of Neurology, Kameda Medical Center

CARASIL (Cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy) is the second known single-gene disorder directly affecting cerebral small vessels. The acronym CARASIL was proposed by Bowler and Hachinski (1994), based on its recessive inheritance and resemblance to CADASIL (R instead of D). The first CARASIL patients were most probably described in preliminary reports in 1965-66, and later in Japanese and English articles in 1969-1976. In 1985, the author and colleagues reported on another family of three brothers with strikingly similar clinical features, including not only neurological symptoms but also recurrent acute lumbago and premature alopecia, and cerebral white matter disease on CT scans, proposing that these characteristics can constitute a new systemic syndrome. According to our clinical and pathological/neuroradiological criteria, similar patients have been reported, almost exclusively from Japan, with a total reaching 50 until today. In five consanguineous families including ours, Hara et al. (2009) identified homozygous mutations in the *HTRA1* gene on chromosome 10q25. Since no founder haplotype has been identified, the author and allied researchers suspect that this disorder will be found more widely. This review summarizes the historical background, epidemiology, characteristic clinical findings, neuroimaging, and clinical perspectives after the gene identification of this disorder.

(Clin Neurol 2010;50:849-851)

Key words: CARASIL, Binswanger's disease, alopecia, spondylosis deformans, *HTRA1* gene
