

遺伝性脳小血管病の診療の手引き

編集

難治性疾患等政策研究事業

治験を目的とした、成人発症白質脳症のレジストリーと

評価方法に関する研究班

協力 一般社団法人 日本神経学会、日本神経治療学会

作成委員会

委員長

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業

「治験を目的とした、成人発症白質脳症のレジストリーと評価方法に関する研究」班 研究代表者

新潟大学脳研究所脳神経内科 教授 小野寺理

委員

水野敏樹 京都府立医科大学脳神経内科

富本秀和 三重大学脳神経内科

編集協力者（五十音順）

安藤昭一郎 新潟大学脳研究所脳神経内科

上村昌寛 新潟大学脳研究所脳神経内科

北原匠 新潟大学脳研究所脳神経内科

小泉崇 京都府立医科大学脳神経内科

小出伸 新潟大学脳研究所脳神経内科

齋藤理恵 新潟大学脳研究所病理学分野

水田依久子 京都府立医科大学脳神経内科

向井麻央 京都府立医科大学脳神経内科

渡邊明子 京都府立医科大学脳神経内科

利益相反

小野寺理 協和キリン株式会社、ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社、

小野製薬工業株式会社、田辺三菱製薬株式会社、武田薬品工業、第一三共株式

会社、富士フィルム、サノフィ株式会社、エフピー株式会社

他の委員・編集協力者に利益相反はなし。

目次

作成委員会.....	2
目次.....	4
総論.....	7
1. 主な遺伝性脳小血管病の概略.....	7
1.1 脳小血管病とは.....	7
1.2 遺伝性脳小血管病の疫学.....	12
1.3 家族歴聴取の注意点.....	15
1.4 遺伝性脳小血管病の臨床的特徴.....	17
1.5 鑑別診断.....	25
1.6 臨床上の注意点.....	31
2. 重症度.....	35
2.1 mRS.....	35
2.2 食事・栄養・呼吸の評価スケール.....	37
3. 患者・家族への説明をどのように行うか.....	39
各論.....	42
1. CADASIL.....	42
1.1 症候.....	42
1.2 画像所見.....	45
1.3 病理所見.....	46
1.4 各種評価・検査.....	48
1.5 どのように診断するのか.....	53
1.6 治療はどのように行うか.....	58
2. HTRA1 関連脳小血管病（CARASIL および 症候性保因者）.....	64

2.1 概要	64
2.2 症候、臨床経過.....	66
2.3 画像、病理、及び血液所見.....	70
2.4 診断	72
2.5 治療	80
3. その他の遺伝性脳小血管病.....	84
3.1 PADMAL	84
3.2 脳白質脳症および全身症状を伴う網膜血管障害（RVCL-S）	87
3.3 PXE 及びヘテロ接合性 <i>ABCC6</i> 変異	91

遺伝子配列の違いに関する用語について

本手引きでは、稀な遺伝子の変化を「変異」として表記しています。なお、学術的には遺伝子配列の違いに関する用語は変遷しており、Human Genome Variation Society (HGVS)は現在、アレル頻度に関わらない遺伝子配列の違いを全て「variant」と表記することを推奨しています。従来、「多型」という訳語が使用されることもありましたが、これは一定の頻度がある変化という意味を内在する可能性があり、頻度に関わらない変化を示す「variant」の訳語としては適切ではありません。そのため、現在では「バリエント」というカタカナ表記が推奨されます。この場合、疾患との関連が確認された配列の違いは「pathogenic variant (病原性バリエント)」と表記されます。また、従来用いられてきた「mutation (変異)」という用語は、今後使用されなくなる可能性があります。

しかし本手引きでは、現時点での臨床現場での理解のしやすさを考慮し、「変異」という用語を採用しています。特に疾患との関連が確認された変異については、「病的変異」「機能喪失型変異」など、その性質を具体的に示す表現を用いています。「病的」は、家系内での共分離や複数の家系での報告など、疫学的な手法や、特徴的な病理所見により病原性が明らかである変異を示します。一方、「機能喪失型」は、酵素活性など具体的な機能解析によって、機能低下が明らかに変異を示します。この表記により、単なる稀な遺伝子の変化と、疾患の原因となることが明確に確認された変異とを区別しています。

なお、遺伝子変異の病的意義の判断には、既報の有無（ClinVar, Human Gene Mutation Database (HGMD)など）、集団での頻度（ToMMo, gnomADなど）、American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)のガイドライン、機能解析の結果等を総合的に評価する必要があります。特に、同一の変異であっても、その表現型は個人差が大きい場合があり、個々の症例において慎

重な解釈が必要です。また、複数の変異が同定された場合は、それらが同一アレル上に存在するのか、異なるアレル上に存在するのか（zygosityの判定）を確認することも重要です。これには血縁者の遺伝学的検査や特殊な分子遺伝学的解析が必要となりますが、実臨床では判定が困難な場合も少なくありません。

総論

1. 主な遺伝性脳小血管病の概略

1.1 脳小血管病とは

脳小血管病の病変主座は直径 40-900 μ m の脳小血管であり、動脈系、毛細血管、静脈系が含まれる。動脈には、軟髄膜動脈 (leptomeningeal arteries)、表在穿通枝 (superficial perforators)、深部穿通枝 (deep perforators) が含まれる^{1,2}。脳小血管病の分類は Pantoni が提唱した分類がよく使われる¹ (表 1)。孤発例の大部分は Type 1 の細動脈硬化性脳小血管病もしくは Type 2 の脳アミロイド血管症である¹。Type 3 に分類されている遺伝性脳小血管病は単一遺伝子の病的変異が原因となり、hereditary あるいは monogenic cerebral small vessel diseases と表記される。

欧州神経学会が 2020 年に発表した診断・治療ガイドライン³に記載された遺伝性脳小血管病の一覧を示す (表 2)。この中で Fabry 病および Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, stroke-like episodes (MELAS) の鑑別は重要である。Fabry 病には酵素補充療法が確立しており、また効果のある病的変異に対しては薬理的シャペロン療法も可能となった^{4,5}。MELAS には以前から L-

アルギニンの投与が行われ、さらに 2019 年 2 月からタウリン大量投与法が脳卒中様発作の再発抑制療法として保険適応となった⁶。

表1 脳小血管病の分類 (Pantoni et al.¹ から作成)

Type 1: arteriolosclerosis (or age-related and vascular risk-factor-related small vessel diseases)
Type 2: sporadic and hereditary cerebral amyloid angiopathy
Type 3: inherited or genetic small vessel diseases distinct from cerebral amyloid angiopathy
Type 4: inflammatory and immunologically mediated small vessel diseases
Type 5: venous collagenosis
Type 6: other small vessel diseases

表 2 主な遺伝性脳小血管病とその原因遺伝子

疾患名	遺伝形式	原因遺伝子 (遺伝子座位)	参考文献
皮質下梗塞と白質脳症を伴う常染色体顕性(優性)脳動脈症 (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy: CADASIL)	AD	<i>NOTCH3</i> : notch receptor 3 (19p13.12)	7
禿頭と変形性脊椎症と伴う常染色体潜性(劣性)白質脳症 (cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy: CARASIL)	AR	<i>HTRA1</i> : high-temperature requirement A serine peptidase 1 (10q26.13)	8
ヘテロ接合性 <i>HTRA1</i> 変異による脳小血管病	AD (不完全浸透)		9,10
PADMAL (pontine autosomal dominant microangiopathy with leukoencephalopathy、しばしば PADMAL and multi-infarct dementia with Swedish type と併記される。)	AD	<i>COL4A1</i> : collagen type IV alpha 1 chain (13q34) 但し 3'UTR (untranslated region) の変異	11,12
CARASAL (cathepsin A-related arteriopathy with strokes and leukoencephalopathy)	AD	<i>CTSA</i> : cathepsin A (20q13.12)	13

<i>COL4A1</i> / <i>COL4A2</i> 関連疾患	AD	<i>COL4A1</i> もしくは <i>COL4A2</i> : collagen type IV alpha 1/2 chain (13q34)	¹⁴
RVCL-S (Retinal vasculopathy with cerebral leukoencephalopathy and systemic manifestations)	AD	<i>TREX1</i> : three prime repair exonuclease 1 (3p21.31)	¹⁵
Fabry 病	X-linked	<i>GLA</i> : α-galactosidase A (Xq22.1)	¹⁶
MELAS	Mitochondrial	殆どは <i>MT-TL1</i> : mitochondrially encoded tRNA-Leu (<i>UUA/G</i>) 1 (MT)	¹⁷
<i>POLG1</i> 変異による MELAS 様症候群	AR	<i>POLG1</i> : DNA polymerase gamma, catalytic subunit (15q26.1)	¹⁸

AD: 常染色体顕性遺伝、AR: 常染色体潜性遺伝、X-linked: X 連鎖性、

mitochondrial: ミトコンドリア遺伝。Gene symbol は HUGO Gene Nomenclature

Committee (HGNC)¹⁹による。

1.2 遺伝性脳小血管病の疫学

1.2.1 CADASIL

わが国の CADASIL 有病率は、1 万人当たりで 1.2-3.58 名と推計されている。

しかし、実際の有病率はもっと高いと推測される²⁰。一般集団における CADASIL の病原性が疑われる変異の保因者頻度を解析した研究によると、実際、東アジア、南アジアでは、1,000 人あたりそれぞれ 11.2、11.8 と高い²¹。

他の地域では、1,000 人あたり、アフリカ 0.9、ヨーロッパ 2.0、アメリカ 2.9 である²¹。スコットランドでは、10 万人に対して患者数は 4.6、変異キャリアの頻度は 10.7 と報告されている²²。イタリア中部は 10 万人あたり 4.1²³、イングランド北東部では 10 万人あたり 1.32 であった²⁴。

1.2.2 HTRA1 関連脳小血管病

HTRA1 の機能喪失型変異のホモ、もしくは複合ヘテロ接合体による脳小血管病は、いわゆる CARASIL と称される。CARASIL の正確な頻度については明らかになっていない。2022 年 8 月までに国内外から 33 例の CARASIL 症例が報告されている²⁵⁻²⁹。国別では、日本から 8 例報告されていて最も多い^{8,30}。他にはインド³¹、中国³²⁻³⁵ や欧州^{36,37} など世界各地から報告されている。

一方、*HTRA1* の機能喪失型変異の症候性保因者の正確な頻度についても明らかになっていない。本邦では、重度白質病変を認め、*NOTCH3* 変異を認めない 113 例の中で 6 例 (5.31%) にヘテロ接合性で *HTRA1* の機能喪失型変異を認めた¹⁰。また、フランスからの報告では、第 1 度近親もしくは第 2 度近親に脳卒中又は血管性認知症の家族歴を認める脳小血管病例のうち、*NOTCH3* 変異を認めない 201 例の中で 10 例 (4.97%) にヘテロ接合性の *HTRA1* 変異を認めたことが報告されている⁹。台湾からの報告では、*NOTCH3* 変異を認めない中等度から重度白質病変を認める 222 例の中で 7 例 (3.2%) にヘテロ接合性で *HTRA1* の機能喪失型変異を認めた³⁸。これまでのところ、症候性保因者は CADASIL を除く成人発症の白質脳症の 2-5% 程度を占めると考えられている。さらに、近年、*HTRA1* のプロテアーゼドメイン (アミノ酸 204-364 番) の変異が、孤発性成人発症白質脳症のリスク因子になり得ることが報告されており (β 係数 0.79、標準偏差 0.14)、UK biobank の集団では、450 人に 1 人がそのような変異を有していた³⁹。

これらから、CARASIL と症候性保因者を含めて、*HTRA1* 関連脳小血管病と称す。*HTRA1* 変異については、機能低下の程度が様々であり、臨床像とあわせ

て、その変異の意義を検討する慎重さが必要である。

1.2.3 遺伝学的検査の検査前確率に関する疫学的特徴

前項では一般的な遺伝性脳小血管病の疫学的特徴を述べた。ここでは、特に、どのような患者に対して遺伝学的検査を考慮すべきなのかという観点で疫学的特徴を述べる。

55歳以下で発症した日本人の脳小血管病患者75人に対して全エクソン解析を実施した結果、1) 第1度近親に認知症・脳卒中・白質脳症の家族歴がある、または、2) 家族歴がなく高血圧症を合併しておらず、かつ43歳以下で発症、のいずれかを満たした患者の8割近くに何らかの脳小血管病関連遺伝子変異が同定された⁴⁰。このことから、55歳以下で脳小血管病を発症して上記2つの条件を満たす患者では、遺伝学的検査によって、遺伝子変異が同定される可能性が高い。なお、同研究では、第1度近親に家族歴がなく高血圧症を合併した患者でも、約2割に脳小血管病関連遺伝子変異が同定されており、上記2つの条件を満たさなくても、患者ごとに遺伝学的検査の必要性を検討することが重要である。

1.3 家族歴聴取の注意点

祖父母、両親、本人、子と各世代の同胞の脳卒中の既往、脳卒中発症年齢を聴取する。血管性認知症が脳卒中よりも前面に現れることもあるので、認知症の家族歴も参考になる。また脳小血管病の代表的な危険因子である高血圧症の家族歴と重なることがあるため、合わせて聴取することが重要である。以下に、代表的な遺伝性脳小血管病での家族歴聴取における注意点を記載する。

CADASIL に代表される、常染色体顕性遺伝（優性遺伝）形式の場合は典型的には親もしくは子に発症が見られる。しかし、変異の病原性の強さや環境要因によって、変異を持っていても無症状の場合もある^{41,42}。よって、家族歴がないことが否定にはならない。また、通常、CADASIL はヘテロ接合体 *NOTCH3* 変異によって発症するが、これまで少なくとも 7 家系でのホモ接合体の論文報告があり、うち 5 家系は両親が血族婚である^{41,43-48}。CADASIL のホモ接合体の臨床像はこれまで報告されてきたヘテロ接合体 CADASIL の臨床像の範囲内であるが⁴⁹、家系内ではホモ接合体のほうがヘテロ接合体より重症の傾向がある場合が多い⁴¹。

CARASILは常染色体潜性遺伝（劣性遺伝）形式をとる遺伝性脳小血管病である。しかし、近年、片アレルのみの *HTRA1* 変異でも脳小血管病を発症することが判明した。よって、CARASIL と、これらをまとめ、「*HTRA1* 関連脳小血管病」と総称されている²⁵。片アレルのみに *HTRA1* 変異を有する場合、同一変異であっても重症度の幅が広く、不完全浸透であることに注意する。

Fabry 病は X 連鎖性であり、患者および血縁者の性別や脳卒中、腎臓疾患の有無が重要な情報となる⁵⁰。Sims らによれば、ヘミ接合体の男性の 6.9%、ヘテロ接合体の女性 4.3%で脳卒中を発症することに留意する⁵¹。

MELAS はミトコンドリア遺伝、つまり母系遺伝である。表現型にもばらつきが生じる。その結果、家族歴として脳卒中や認知症がなく難聴や糖尿病のみを認めることや、家族歴が明らかでない場合があり得る⁵²。

1.4 遺伝性脳小血管病の臨床的特徴

1.4.1 発症年齢に特徴はあるか

代表的な遺伝性脳小血管病である CADASIL と HTRA1 関連脳小血管病の発症年齢について述べる。

日本人の CADASIL 患者 88 人の調査によれば、何らかの症状を呈した年齢を発症年齢と定義したとき、平均発症年齢は 49.5 歳で、最年少は 20 歳、最年長は 76 歳であった²⁰。60 歳以上の発症は 16 人（18.2%）で、若年から中年期に発症する傾向があるが、近年高齢発症例の報告も増加しており発症年齢だけで鑑別することは難しい^{53,54}。

HTRA1 関連脳小血管病については、CARASIL と症候性保因者では発症年齢が異なる。HTRA1 関連脳小血管病 74 人の文献レビューによれば、神経症候の平均発症年齢は、CARASIL で 29.5 歳（20-40 歳）であり、症候性保因者は 54.1 歳（29-77 歳）であった²⁵。CARASIL は、CADASIL と比較しても、より若年発症である点は診断の一助となり得る。

1.4.2 疾患別の特徴的な臨床症候

CADASIL では、片頭痛の合併が多く、平均 26-29 歳で発症し（女性は 20 代、

男性は 30 代)、初発症状になり得る。典型的には、視覚性または知覚性の前駆症状が 20-30 分続いた後に、2-3 時間以上の拍動性頭痛が生じる。しかし、本邦では、前兆を伴う片頭痛の割合は欧米に比べて少ない^{20,55,56}。

認知機能障害は、脳卒中発作とは独立し、早い症例では 35 歳頃から認められることがある。本邦では、片頭痛の頻度が低いため、認知症が初発となることも多い⁵⁵。

CADASIL 昏睡と呼ばれる急性可逆性脳症を認めることがある。意識の変化、幻視、痙攣、無視および不注意、無気力症から、片側脱力または感覚障害、構音障害、失語症、または視覚失認症などの幅広い症候を示す^{45,57}。

てんかん発作も認められ、CADASIL 患者 105 名中 3 名でてんかんが初発症状であったとの報告がある⁵⁸。その他の遺伝性脳小血管病の頭蓋外の症候については、最近発表された総説⁵⁹を参照されたい。

CARASIL は、禿頭・脊椎症が特徴であり、いずれも若年発症である。症候性保因者も同様の特徴を持つが、頻度は CARASIL よりも低い。詳細は各論 2. HTRA1 関連脳小血管病 (CARASIL/症候性保因者) を参照されたい。

CARASALでは、片頭痛、dry mouth、dry eyes、muscle crampがみられた^{13,60}。

ライソゾーム酵素 CTSA の基質のひとつである血管収縮因子 endothelin-1 の分解が障害を受けるという仮説が提唱されている。複数種類の降圧剤を必要とする高血圧を認める¹³。

COL4A1/2 関連疾患は *COL4A1/A2* 蛋白の異常により発症する。同蛋白はコラーゲンIVのサブユニットに属し、全身の細胞の基底膜に存在する。従って *COL4A1/2* 変異は全身の臓器に影響を及ぼす。代表的な病変は脳（孔脳症、脳小血管病）、眼（網膜動脈の蛇行、白内障、前眼部形成異常など）、腎（嚢胞、血尿など）、筋（muscle cramp、血清 CK 上昇など）である。不整脈は *COL4A1* 変異の患者のみで報告されている。その他、レイノー現象や溶血性貧血も報告されている⁵⁹。

RVCL-S では網膜、腎、肝などに病変が見られる。血管性網膜症、肝障害、腎症、レイノー現象の他、貧血、高血圧、片頭痛、消化管出血を来す⁶¹。

Fabry 病は *GLA* 遺伝子の異常により、 α -galactosidase A の酵素活性が低下した結果、その基質である糖脂質のグロボトリアオシルセラミドなどが全身の臓器

に蓄積する。四肢末端痛、発汗障害、消化器症状、被角血管腫、難聴、めまい、腎障害、左心肥大、不整脈と多岐にわたる⁶²。

MELAS はミトコンドリア機能障害のため病変は多臓器に及び、筋力低下、繰り返す頭痛・嘔吐、低身長、難聴、糖尿病などを来す⁵²。

PADMAL では頭蓋外で特徴的な症候は報告されていない¹¹。

1.4.3 神経画像は孤発性脳小血管病と比較して特徴があるか

脳小血管病の MRI 画像評価基準として、Duering らがまとめた Standards for Reporting Vascular Changes on Neuroimaging (STRIVE)がある。2013 年に初版 (STRIVE-1)、2023 年に第 2 版 (STRIVE-2) が発表された⁶³。STRIVE-2 では、次の 9 つの用語が定義されている：Recent small subcortical infarct; Lacune; White matter hyperintensities; Perivascular space; Cerebral microbleeds (CMBs); Cortical superficial siderosis; Brain atrophy; Summary small vessel disease score; Cortical cerebral microinfarct。それぞれの脳小血管病関連病変について、MRI 所見のパターンも掲載されているため確認されたい。

上記のうち、特に側頭極の白質病変と脳微小出血の画像所見が重要である。

それは、側頭極の白質病変は CADASIL、CARASIL に特徴的だからである。また、脳微小出血は、その発生部位により原因を推測し得る。すなわち、大脳基

底核などに脳微小出血が限局する deep CMBs の場合、hypertensive arteriopathy が主な原因であることを示唆する⁶⁴。脳微小出血の検出には、従来は T2*強調像が用いられている。しかし、本シーケンスで検出できない場合もあり、**脳微小出血の正確な評価には、susceptibility weighted imaging (SWI)が望ましい。**

以下には、各遺伝性脳小血管病における画像所見の特徴をまとめる。

CADASIL では、20-30 代から白質病変が出現し加齢とともに増大する。最初は脳室周囲や半卵円中心に点状に出現するが、徐々にびまん性、対称性に進展し、外包、側頭極、基底核、視床の他、脳梁にみられることもある^{65,66}。側頭極病変は感度特異度ともに約 90%で早期から認められる。一方外包病変の感度は約 90%であるが特異度は約 50%にとどまる⁶⁷。テント下病変は早期には少なく、CARASIL や PADMAL との鑑別になる。

CARASIL の白質病変の局在は CADASIL と殆ど同じであるが、橋と外包の病変は全例にみられ、進行例では、arc sign と呼ばれる橋から中小脳脚にかけて弓のような形状の白質病変が特徴的である⁶⁸。ヘテロ接合性 *HTRA1* 変異の画像所見は CARASIL に似るが、より軽症である¹⁰。

PADMAL は橋の梗塞が特徴的である。白質病変は橋と大脳に見られ、側頭極病変を伴うこともあるが、テント上病変は比較的軽度とされている¹¹。

COL4A1/2 関連疾患は脳小血管病の他、孔脳症、脳内出血、大脳石灰化、頭蓋内動脈瘤など様々な臨床像を呈する⁶⁹。COL4A1 関連脳小血管病については白質病変を 63.5% に認め、後方優位の傾向がある。側頭極病変の報告は無い⁷⁰。

RVCL-S では白質病変に造影効果を伴う場合があり、腫瘍様の病変や CT で石灰化がみられることもある^{71,72}。

Fabry 病では白質病変 (45.2%)、脳血管拡張病変 dolichoectasia (21.4%)、脳梗塞 (7.1%)、脳出血 (2.4%) を認める^{73,74}。特に血管拡張病変は脳底動脈で顕著であり、血管径 cutoff 値を 2.98mm とすると感度 84%、特異度 88.5% で Fabry 病患者と一般の脳卒中患者とを鑑別できるという報告もある⁷⁵。

MELAS では脳卒中様発作時に MRI で T2 高信号領域を認め、血管支配領域に一致しない、非対称性、後方優位、という特徴がある⁵²。虚血性脳卒中のような ADC 値の著明な低下を示すことは少なく、軽度低下～増加を認める^{52,76,77}。また、MR spectrometry では N-acetylaspartate の低下と乳酸の蓄積を認める⁵²。

表 3 遺伝性脳小血管病の頭部 MRI 画像所見

疾患	MRI 画像の特徴	参考文献
CADASIL	<p>白質病変：前方優位、特徴的な部位は側頭極、外包。</p> <p>ラクナ梗塞：加齢に伴って増加、白質病変の縁や近傍に好発。</p> <p>微小出血：ヨーロッパの報告では約 34%、深部皮質下（主に視床）に多いが皮質にも見られる。なお本邦では微小出血は約 70%にみられる²¹。</p> <p>血管周囲腔拡大：70-80%に見られる。</p>	49
CARASIL	<p>白質病変：CADASIL 同様、側頭極、外包を含む広範な白質病変。小脳、脳幹も含む。進行例では橋から中小脳脚にかけて arc sign。</p> <p>微小出血：進行例で大脳皮質、視床、小脳に見られる</p>	78
ヘテロ接合性 <i>HTRA1</i> 変異による脳小血管病	CARASIL と同様であるが、より軽症。	10
PADMAL	<p>橋および皮質下梗塞。</p> <p>脳表、皮質下、外包、内包、脳室周囲に及ぶ白質病変。高齢では軽い側頭極病変を伴う場合がある。</p> <p>微小出血はまれ。</p>	11
CARASAL	<p>白質病変：基底核、視床、内包、外包、脳幹に見られる。特に橋、中脳赤核周囲。</p> <p>梗塞は基底核、脳幹、小脳、大脳半球に見られる。微小出血や小さな脳内出血を見る例もある。</p>	13

COL4A1/2 関連疾患	孔脳症、脳内出血（深部および脳葉）、大脳石灰化、頭蓋内動脈瘤。	69
RVCL-S	造影効果の無い散在性の T2 高信号白質病変。 造影効果を伴う点状の T2 高信号白質病変。 造影効果を伴う T2 高信号、T1 低信号の腫瘍様病変、CT で石灰化を伴うこともある。	71
Fabry 病	非特異的白質病変、梗塞、出血。 脳血管、特に脳底動脈の拡大（dolichoectasia）と伸長（elongation）が特徴的である。	73-75
MELAS	脳卒中様発作時に、大脳後方優位、非対称の脳動脈支配領域に一致しない T2 高信号病変。 ADC の著明な低下は認めない。 MR spectrometry で N-acetylaspartate の低下と乳酸の蓄積を認める。	52

1.5 鑑別診断

遺伝性脳小血管病患者には脳卒中の家族歴も既往歴も無い場合があるので、孤発性脳小血管病およびその他の白質病変を呈する疾患、特に Hereditary Diffuse Leukoencephalopathy with Spheroid (HDLS)、神経核内封入体病 (Neuronal intranuclear inclusion disease: NIID)、歯状核赤核・淡蒼球ルイ体萎縮症 (dentatorubral-pallidoluysian atrophy: DRPLA) などの遺伝性疾患、多発性硬化症などの炎症性疾患はしばしば鑑別の対象となる。ここでは、特に鑑別が重要と思われる疾患について概説する。

遺伝性脳小血管病の主要な臨床像は脳卒中と血管性認知症であるが、これらの症候の有無でのみ他疾患と鑑別することはほぼ不可能である。画像検査による鑑別が重要になり、特に白質病変が虚血性か否かがポイントとなる。白質病変にラクナ梗塞を伴わない場合は虚血性以外の機序も考慮する。側頭極や外包の白質病変は CADASIL、CARASIL に高頻度に認められるので参考になる。白質病変が同定された年齢や経時的変化も重要である。小児～若年期から高度の白質病変やびまん性の白質病変を認める場合は遺伝性脱髄性疾患（白質ジストロフィー）を疑う。遺伝性脳小血管病の白質病変は早期から、例えば

CADASIL では平均 30 歳で出現し加齢に伴って増加していくが、一旦出現すると消失・減少することは無い⁶⁶。短期間に白質病変のサイズや部位が変化する場合や急性の白質病変の出現は自己免疫性脱髄疾患や炎症性疾患を疑う。一部の疾患では CT で脳内石灰化が報告されており、参考となるが、RVCL では不必要な被曝は極力避けた方がいい。以下、主な疾患の概説と鑑別の要点の一覧表（表 4）を示す。

- ① 孤発性脳小血管病：加齢による脳小血管病、高血圧性脳小血管病、糖尿病性アングリオパチーでは、臨床像や画像所見がリスク因子の重症度で説明可能である。除外診断として遺伝学的検査を考慮する場合もある。脳アミロイド血管症は高齢者の脳葉型脳内出血など出血性病変が主であるが、皮質梗塞や白質病変を来す場合もある。加齢によりアミロイドが脳内の血管壁に沈着する病態で、確定診断は病理診断であるが、国際的な臨床診断基準がある⁷⁹。アミロイドの大部分はアミロイド β タンパクであり、その場合 PiB-PET での検出や脳脊髄液中アミロイド β (A β 40, A β 42) の上昇が見られる。

- ② 白質ジストロフィー：副腎白質ジストロフィー（Adrenoleukodystrophy: ALD）、クラッベ病（Globoid cell leukodystrophy: Krabbe disease）、異染色性白質ジストロフィー（Metachromatic leukodystrophy: MLD）など。詳細は成人白質ジストロフィー鑑別の総説を参照されたい⁸⁰。
- ③ 神経軸索スフェロイド形成を伴う遺伝性びまん性白質脳症（HDLS、最近では adult-onset leukoencephalopathy with axonal spheroids and pigmented glia: ALSP と表記される場合が多い）。白質病変以外の特徴的な画像所見は MRI での脳梁の菲薄化と持続する DWI 高信号、CT での石灰化病変である⁸¹。
- ④ 神経核内封入体病（NIID）では大脳皮髄境界の DWI 高信号と中小脳脚の T2 高信号が特徴的である^{82,83}。なお、FXTAS (Fragile X premutation tremor/ataxia syndrome)においても同様の画像所見が見られ、皮膚生検でも NIID との鑑別が難しい場合があるが、遺伝学的検査で鑑別可能である⁸⁴。
- ⑤ 神経免疫疾患：多発性硬化症（Multiple sclerosis: MS）は以前から CADASIL との鑑別に挙げられてきた⁸⁵。視神経脊髄炎（Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: NMOSD）では通常大脳白質病変は非常に軽微であるが、CADASIL との鑑別が困難な場合もある⁸⁶。

- ⑥ 遺伝性小脳失調症：歯状核赤核・淡蒼球ルイ体萎縮症（DRPLA）は大腦、
脳幹、および小脳にも高頻度に白質病変を認める⁸⁷。最近同定された *COA7*
遺伝子関連小脳失調症でも白質病変の報告がある⁸⁸。
- ⑦ Vanishing white matter disease (VWMD)では、大腦白質にびまん性の白質病変
を認める⁸⁹。U-fiber は比較的保たれる。T2 強調像では高信号を呈するが、
FLAIR では病変内部が低信号を呈する点が特徴的である。

表 4 遺伝性脳小血管病との鑑別の要点

	遺伝性脳小血管病と類似する点	遺伝性脳小血管病には稀な点	確定診断のための検査
ALD	大脳白質病変 遺伝性 (X-連鎖性)	白質病変は後頭葉もしくは、前頭葉から広がっていく。	極長鎖脂肪酸分析 (血清、血漿、赤血球) <i>ABCD1</i> の遺伝学的検査
HDLS/ALSP	大脳白質病変 遺伝性 (常染色体顕性)	脳梁菲薄化 大脳白質に点状石灰化 持続する DWI 高信号病変	<i>CSF1R</i> の遺伝学的検査
NIID	大脳白質病変 遺伝性 (常染色体顕性)	大脳皮髄境界に DWI 高信号病変 中小脳脚 T2 高信号	皮膚生検 <i>NOTCH2NLC</i> の遺伝学的検査 (GGC リピート伸長)
DRPLA	大脳白質病変 脳幹白質病変 遺伝性 (常染色体顕性)	小脳白質病変 脳幹・小脳萎縮	<i>ATN1</i> の遺伝学的検査 (CAG リピート伸長)
VWMD	大脳白質病変 遺伝性 (常染色体潜性)	特に病変内部は FLAIR 低信号を呈する	<i>eIL2B1-5</i> の遺伝学的検査
加齢・高血圧・糖尿病性脳小血管病	大脳白質病変	大脳白質病変は軽微から重度	必要に応じて遺伝学的検査による除外診断
脳アミロイド血管症	大脳白質病変	後方優位の大脳白質病変	臨床・画像診断基準

		大脳皮質微小出血 脳表へモジデリン沈着	(アミロイドβの場合) PiB-PET, 脳脊髄液中 Aβ 測定
多発性硬化症	大脳白質病変	病変の空間的時 間的多発、長軸 が側脳室に対し て垂直な病変 (Dawson's finger sign)	脳脊髄液検査 オリゴクローナ ル IgG バンド
視神経脊髄炎	大脳白質病変	脊髄の長大病変	脳脊髄液検査 抗 AQP 4 抗体

1.6 臨床上の注意点

1.6.1 一般的な脳血管危険因子の評価・介入

遺伝性脳小血管病においても、一般的な脳血管危険因子の評価は重要である。

それは、一般的な脳血管危険因子が遺伝性脳小血管病に合併し得るためである。

脳血管危険因子の評価や管理は、脳卒中ガイドライン 2021 年（日本脳卒中学会）

⁹⁰を参考にする。

日本人の CADASIL 患者 101 人において、高血圧、脂質異常症、糖尿病、喫煙のうち少なくともひとつを持っている割合は 63 人（62.4%）であった⁹¹。ま

た、イギリスにおける CADASIL 患者 200 人を対象にした研究では、高血圧と総喫煙量（1 日あたりの箱数×年数）が脳卒中発症とそれぞれのオッズ比が

2.57、1.07 で有意に関連していた⁹²。

また、脳動脈狭窄の評価も重要である。日本⁹³、韓国⁹⁴の CADASIL 患者のそれぞれ 13.7%、24.5%に頭蓋内脳動脈狭窄を認めたと報告されている。この割合は、本邦の脳梗塞患者の 18%で頭蓋内脳動脈狭窄を認めたとする脳卒中データバンク 2015 の報告と同程度の割合である⁹⁵。

1.6.2 麻酔をかけるときの注意点

遺伝性脳小血管病の麻酔では、周術期の血圧管理が重要である。疾患ごとに注意点が異なる。CADASIL では麻酔導入時に急激な血圧の降下を避けること、COL4A1/2 出血性血管障害と脳アミロイド血管症では大きな血圧変動を避けることが推奨されている⁹⁶。なお、CADASIL については、OrphanAnesthesia という Web サイトに、麻酔時の注意点が記載されている⁹⁷。

1.6.3 脳血管造影は避けるべきか

遺伝性脳小血管病では脳血管造影検査により神経症候が悪化し得ることが報告されている。従って、可能な限り遺伝性脳小血管病患者への脳血管造影検査は避けるべきである。CADASIL では、脳血管造影検査後に一過性のものも含めると約 70%で神経症候が悪化した⁹⁸。上記報告は、小規模なスタディであること、脳血管造影検査と神経症候悪化の直接的な因果関係は提示されていないことに注意が必要であるが、遺伝性脳小血管病患者に対する脳血管造影検査には病状を悪化させる危険が伴う可能性を考慮すべきである。

1.6.4 癌治療（放射線療法、化学療法）で悪化することはないか

化学放射線療法が遺伝性脳小血管病の増悪因子となるかは結論を得ていない。しかし、**CADASIL** において放射線療法後に広範な大脳白質病変が出現したという報告⁹⁹や、化学放射線療法（化学療法としてはシクロホスファミド、メトトレキサート、フルオロウラシル）を受けた乳がん患者では健常対照群と比較して頭蓋内微小出血の有病率が高いという報告が存在する¹⁰⁰。そのため、遺伝性脳小血管病患者に対して化学放射線療法を行う場合には、神経症候の変化に注意することに加えて、頭部 MRI 検査を適宜実施することが必要かもしれない。

1.6.5 脳小血管病と周産期

脳小血管病と妊娠に関する本邦のまとまったデータは、これまでに存在しない。一方、海外では、イタリアより、*NOTCH3* 変異を有する 50 人の女性の 93 件の妊娠に関するケースシリーズがある¹⁰¹。この報告では、**CADASIL** が妊娠や産褥期の合併症の発生率上昇とは関連していなかった。一方、フィンランドからは、*NOTCH3* R133C 変異の 19 家系の女性患者のうち妊娠・産褥期の臨床情報が利用可能な 25 人（合計妊娠回数 43 回）について解析したところ、約半数にあたる 12 人で妊娠あるいは産褥期に一過性の神経症候を認めた妊娠が合計 19

回あったという報告がある¹⁰²。ただし、これらは限られた症例をまとめたデータであることに注意が必要である。なお、**2020**年の欧州ガイドラインでは、妊娠中の抗血栓薬の必要性はないとしている³。

2. 重症度

厚生労働省は、原因不明で治療方法が未確立な希少疾病であって長期の療養を必要とするものを難病と規定している。このうち、患者数が一定の人数（人口の0.1%程度以下）に達せず、客観的な診断基準が確立している疾患を特に指定難病とし医療費助成の対象としている。申請に用いられる臨床個人調査票では重症度に関する規定があり、**modified Rankin Scale (mRS)**、食事・栄養、呼吸の各々の評価スケールを用い、いずれかが3以上であることを要件としている。治療開始後の重症度分類の判定については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断する。なお、症候の程度が重症度分類等で一定以上に該当しない場合であっても、高額な医療を継続することが必要な場合には医療費助成の対象となる。

2.1 mRS

CADASIL、CARASIL などの遺伝性脳小血管病では、ラクナ梗塞などの脳卒中発作を繰り返して脳萎縮が進展する結果、歩行障害、嚥下障害、排尿障害などの神経機能障害を生じ、日常生活機能の低下の原因となる。脳卒中患者の概括予後評価尺度としては、**mRS** をはじめとして、**Glasgow Outcome Scale (GCS)**、

Barthel Index (BI)などの指標が用いられており、それぞれ特徴がある。ここでは厚生労働省の指定難病の重症度分類の基準として採用されている mRS について概説する。

日本語版 mRS 判定基準書では、神経運動機能の状態について7つの段階に分類している^{90,103,104}。すなわち、mRS は脳卒中患者の活動制限について、全く症候を認めない（正常：0）、症候があっても明らかな障害がない（1）、発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の周りのことは介助なしに行える（軽度の障害：2）、何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える（中等度の障害：3）、歩行や身体的要求には介助が必要である（中等度から重度の障害：4）、寝たきり、失禁状態、常に介助と見守りを必要とする（重度の障害：5）、死亡（6）の7段階に分類している。mRS は概括予後評価尺度として広く利用されており、とくに脳卒中の機能予後の推定や、経時的観察に有用であるが、評価者間のばらつきが一定程度あることに注意が必要である。

2.2 食事・栄養・呼吸の評価スケール

厚生労働省の指定難病の重症度分類では以下の指標が用いられている。

食事・栄養の評価スケール

0. 症候なし。
1. 時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。
3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。
4. 補助的な非経口的栄養摂取（経管栄養、中心静脈栄養など）を必要とする。
5. 全面的に非経口的栄養摂取に依存している。

呼吸の評価スケール

0. 症候なし。
1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。
3. 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切

れが生じる。

4. 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要。
5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要。

3. 患者・家族への説明をどのように行うか

患者・家族の気持ちに配慮しながら、最新かつ正確な遺伝医学的情報の提供を行う。その際に、情報提供の仕方としては一方的な伝達や説明ではなく、相互方向のコミュニケーションプロセスであることが大切である。本項では、遺伝性脳小血管病の中で最も頻度の高い、CADASIL を例にして述べる⁴⁹。

CADASIL は常染色体性顕性の遺伝性疾患である。遺伝学的検査で確定診断のついた患者の血縁者（両親、子供、同胞）が変異を持つ確率については以下のように考えられるが、変異を持っていても殆ど臨床症候が見られない場合もあり、「変異を持っている」イコール「発症している」ではないことに留意されたい。

殆どの患者はヘテロ接合体であり両親のいずれかが変異を持っている。この場合、患者の同胞、子供が変異を持つ確率は 50%である。一方、両親のいずれも変異を持っていない新生突然変異は稀であるが、この場合にも患者の子供が変異を持つ確率は 50%である。なお、新生突然変異の患者の同胞が変異を持つ確率は、性線モザイク（両親の体細胞には変異は無いが、いずれかの親の生殖細胞に変異を持つ細胞がモザイクで存在する状態）の可能性を考慮すると一般

集団における変異の頻度よりも少し高くなると考えられている。

稀ではあるが、患者が両アレルに *NOTCH3* 変異を持つ場合（殆どはホモ接合体、稀に複合ヘテロ接合体）には子供は 100%ヘテロ接合体となる。この場合は両親がいずれもヘテロ接合体であると考えられ、患者の同胞が変異を持つ確率は、片アレルに変異を持つ確率（50%）と両アレルに変異を持つ確率（25%）の合計 75%となる。なお、家系内のヘテロ接合体の臨床像は両アレル変異の患者と同様もしくは軽症の傾向があり、ヘテロ接合体と考えられる血縁者に全く脳卒中の既往が見られない家系もある⁴¹。

患者の血縁者が遺伝学的検査を希望する場合や、健診や他疾患の診療での MRI 検査で偶発的に白質病変が認められて CADASIL を疑われた場合は、本人に脳卒中など CADASIL を疑う既往や症候が無ければ発症前診断として慎重に対応する必要がある。現時点で CADASIL に特化した有効な治療法はまだ開発されていないため、発症前診断については、その実施を一律に推奨することはできない。ただし、治療法が存在しない疾患についても、家族が発症前診断を強く希望するケースはある。この場合、最初から発症前診断は行わないと決めず、丁寧な遺伝カウンセリングとそれに伴う意思決定を含めた上で、慎重に判

断することが望ましい。

各論

1. CADASIL

1.1 症候

典型的には 20 歳前後から前兆のある片頭痛発作が先行し、中年期からラクナ梗塞や一過性脳虚血発作（Transient ischemic attack; TIA）を繰り返し、気分障害や自発性の低下・うつ症状を呈し、最終的に血管性認知症に至る。ラクナ梗塞や一過性脳虚血発作は最も頻度の高い症候であり、60-85%の患者で認める⁶⁶。これらの症候の平均発症年齢は 49 歳であり 20-70 歳で認める⁶⁶。ラクナ梗塞は典型的なラクナ症候群の発作をとることが多い。病変は基底核、視床などの深部に多く、皮髄境界直下などの浅層に少ない。脳幹や大脳半球にラクナ梗塞を認めることもあり、再発を繰り返しながら歩行障害、排尿障害や偽性球麻痺などの身体障害を呈するに至る。

片頭痛は 30-75%の患者に認め、多くの場合は初発症状として平均 26-29 歳で発症する（女性は 20 代、男性は 30 代）。89%は視覚性または知覚性の前兆のある頭痛であり、20-30 分続いた後に 2-3 時間以上の拍動性頭痛が生じる。高血圧と喫煙は、CADASIL の脳卒中発症と関連しているが、片頭痛の発症には関連しない⁹²。わが国では、前兆のある片頭痛の割合が 13.6%と、欧米のそれに比

べて明らかに少ない^{20,56}。中国からの報告でも、前駆症状のある片頭痛の頻度は5%と少ない¹⁰⁵。

認知機能障害は、脳卒中発作とは独立し、早い症例では35歳頃から発症する。軽度の認知機能障害を含めると、認知機能障害を持たない例は10%程度である^{106,107}。遂行機能障害、語流暢性、手がかり再生記憶障害、作業記憶が障害される¹⁰⁸。緩徐に進行し、老年期にはアパシー¹⁰⁹、自発性の低下を伴う認知症を呈する。

CADASIL 昏睡と呼ばれる急性可逆性脳症を、約10%で認める。意識の変化、幻視、痙攣、無視および不注意、無気力症から、片側脱力または感覚障害、構音障害、失語症、または視覚失認症等幅広い症候を示す。本症状を示した症例の中で、約60%の症例では、脳症様イベントで発症している^{45,57}。

精神症状の頻度は報告によってばらつきが大きい。性格変化から重度のうつまで含まれ、アパシーは40%で認められる。

てんかん発作は10%で認められ、通常は脳卒中の続発症状であるが、105名中3名でてんかんが初発症状であったとの報告がある⁵⁸。

中枢神経系以外の臓器では、末梢神経、眼、心臓、腎臓など無症候性の病変

が認められることがある¹¹⁰。虚血性心疾患の頻度が有意に高いとの報告もある。

1.2 画像所見

CADASIL では MRI において白質病変、微小出血、ラクナ梗塞がみられる。

白質病変は 20-30 代から出現し加齢とともに増大する。初期に脳室周囲や半卵円中心に点状に出現するが、徐々にびまん性、対称性に進展し、外包、側頭極、基底核、視床の他、脳梁にみられることもある^{65,66}。特に側頭極病変は感度特異度ともに約 90%と報告されている⁶⁷。しかし、中国からの報告では、側頭極病変は 46%である¹⁰⁵。また、外包病変は、欧米の報告では感度は約 90%であるが特異度は約 50%にとどまる⁶⁷。よって、参考にはなるが、これらの病変がないことが、本症の否定にはならない。またテント下病変は初期には少ない。微小出血は脳梗塞の独立した危険因子であることが報告されている¹¹¹。

画像所見と症候の関係では、白質病変や微小出血と認知機能障害とは、無関係であり、ラクナ梗塞の容積のみ相関した。身体機能障害とも、白質病変は無関係で、ラクナ梗塞容積、微小出血と関連した¹¹²。経時的解析でも、症候とは、脳萎縮、ラクナ梗塞が相関したが、白質病変は相関しなかった¹¹³。CADASIL 患者の認知症発症リスクとして、6 個以上のラクナ梗塞、19 個以上の微小出血、Fazekas スコア 3 の白質病変が挙げられている¹¹⁴。

1.3 病理所見

CADASIL に特異性の高いとされる側頭極白質病変では髄鞘が脱落し、それとともに小血管の病理所見として、血管周囲腔の拡大やヒアリン化・動脈硬化を認める。すなわち、細動脈壁の内膜肥厚、中膜での血管平滑筋細胞の変性、外膜の線維化が見られる。脳の微小循環障害の結果、白質の髄鞘では早期の変性が生じる¹¹⁵。

免疫組織化学では、血管中膜に NOTCH3 蛋白の extracellular domain (N3ECD) を含む顆粒が沈着し、疾患の進行とともに毛細血管や小静脈にも N3ECD の沈着が認められるようになる。電子顕微鏡では、pericyte や血管平滑筋の基底膜周囲に高輝度の granular osmiophilic material (GOM) が蓄積する。免疫電顕法では、N3ECD が GOM や平滑筋細胞膜、perivascular cells に局在することが報告されており、変異 N3ECD から異常凝集体が作られる可能性が高いとされている¹¹⁶。

transforming growth factor beta (TGF- β) の発現は同じく遺伝性脳小血管病である CARASIL で特異的に亢進しており、TGF- β が遺伝性脳小血管病の血管病変の病理機転に密接に関与することが示唆されている⁸。TGF- β の活性制御には fibronectin, fibrillin-1, latent transforming growth factor beta binding protein 1 (LTBP-1) などの分子が関与するが、CADASIL 患者脳では N3ECD が LTBP-1 と共局在

していることから凝集体形成における LTBP-1 の関与が示唆されている¹¹⁷。

CADASIL の病態モデルマウスである変異型 NOTCH3 過剰発現マウスでは、凝集 N3ECD が脳血流の調整障害や白質病変が生じるという病態仮説が近年提唱されている¹¹⁸。

1.4 各種評価・検査

高血圧、脂質異常症、糖尿病の評価が必要である。本邦では 40-60%で、高血圧、糖尿病、脂質異常症、喫煙のいずれかの血管危険因子を持つ⁹¹。高血圧があると脳梗塞合併が増え、喫煙者は脳梗塞発症年齢が早くなる^{92,119}。高血圧と喫煙以外の血管危険因子が CADASIL の脳梗塞と関連するかどうかは明らかではない。

1.4.1 CADASIL の遺伝学的検査

CADASIL の遺伝学的検査は 2022 年度より保険収載となった。本手引の執筆時点で公益財団法人かずさ DNA 研究所が運営しているかずさ遺伝子検査室¹²⁰にて「皮質下梗塞と白質脳症を伴う常染色体優性脳動脈症遺伝子検査」（5000 点）¹²¹が可能で、*NOTCH3* 及び鑑別診断用に *ABCC6*, *COL4A1*, *COL4A2*, *TREX1*, *HTRA1* の変異を検出できる。詳細はホームページを参照されたい。これまで行われてきた研究目的での *NOTCH3* 解析は幾つかの研究機関では継続されている。採血管や送付方法は依頼先の指定に従う。

NOTCH3 は全長約 42kb で 19 番染色体短腕（19p13.12）に存在する。*NOTCH3* タンパクは 2321 個のアミノ酸から成り、細胞外ドメインと細胞内ドメインの 2

つに切断された後に、細胞外ドメインの C-端と細胞内ドメインの N-端の間の非共有結合にてヘテロダイマー (heterodimer) を形成し、細胞膜 1 回貫通型の NOTCH3 受容体として機能する (図)。細胞外ドメインは 34 回の EGF 様リピート (epidermal growth factor-like repeat, EGFr) を含み、10-11 番目の EGFr がリガンド結合部位であると考えられている。各 EGFr 内にシステイン残基が 6 個存在し、3 対のジスルフィド結合 (S-S 結合) を形成してタンパクの高次構造を保っている。

CADASIL の原因となる *NOTCH3* 変異は EGFr ドメインのシステインに関連するミスセンス変異である。変異によりシステイン残基の数が奇数個になると高次構造が崩れて凝集しやすくなると考えられている。変異は EGFr ドメインの N 末側の領域に多い。1-6 番目の EGFr に存在する変異の方が、C 末側の 7-34 番目の EGFr の変異よりも、脳卒中の発症年齢が早い傾向があるなど、より重症な傾向がある^{42,122}。

非システイン残基の変異が病的変異と判断されるためには、GOM を認めることに加えて、家系内 segregation が証明され、複数家系の報告がある事が必要である。現時点で病原性変異であるとの世界的なコンセンサスが得られている

非システイン残基の変異は p.Arg75Pro のみである^{49,123}。東アジアに特徴的な非定型的な変異として、システインに関連しない p.Arg75Pro と 13 番目と 14 番目の EGFr の間に位置する p.Arg544Cys がある。特に p.Arg75Pro は本邦と韓国に多く見られ、システイン関連変異と比べて側頭極病変や脳卒中発症の頻度が低いなど、重症度が低い傾向がみられる^{42,124}。pArg75Pro 患者に脳出血病変が目立つことも最近報注目されている¹²⁵。

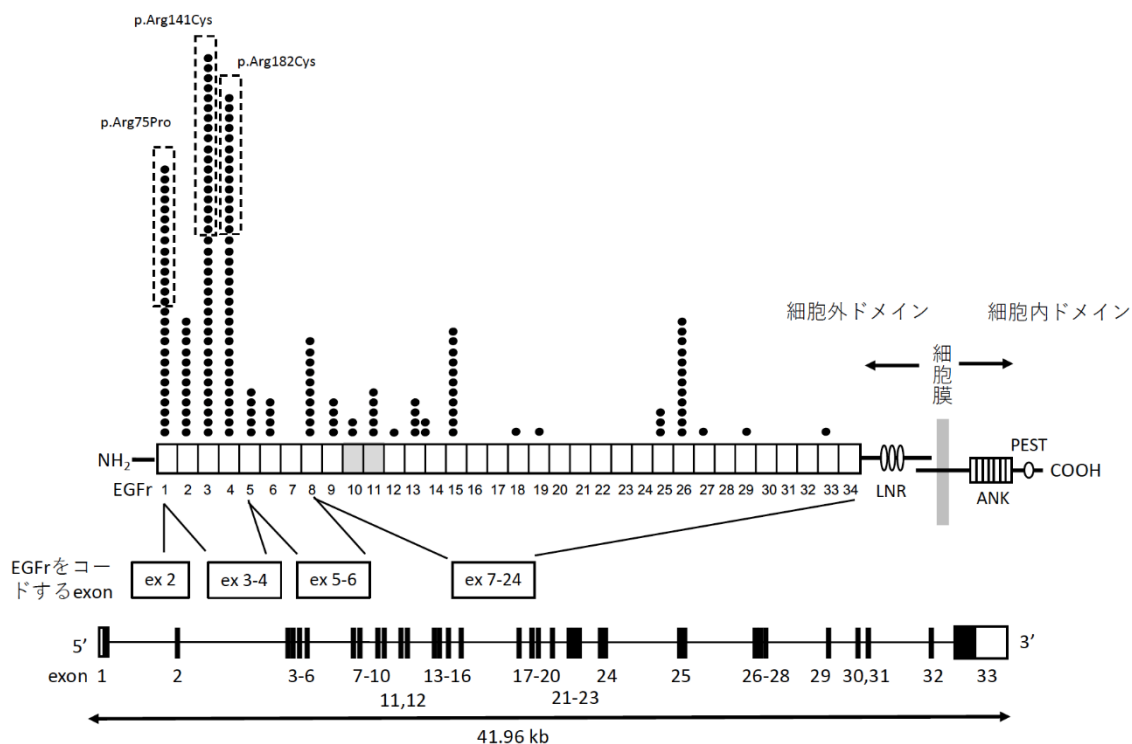
NOTCH3 遺伝子の rs1043994、rs10404382、rs10423702、rs1043997 の 4 つの多型が地域住民の白質病変進展の危険因子であったとする報告があるが¹²⁶、関連を認めなかったとする報告もある¹²⁷。いっぽう、UK Biobank に登録された 20 万人のデータを解析した結果では、CADASIL の変異に相当するシステイン関連の *NOTCH3* 変異は脳卒中で 2.3 倍、血管性認知症で 5 倍のリスク上昇を認めたことから、非 CADASIL 患者でも *NOTCH3* 変異はこれら危険因子と報告されている¹²⁸。92456 人のコホート研究ではシステイン関連の *NOTCH3* 変異は脳卒中の危険因子（オッズ 6.0 [95%CI, 1.4-26.3]）であった¹²⁹。

1.4.2 皮膚生検は必ずしなくてはならないか？

臨床的に CADASIL が疑わしいが遺伝学的検査でシステインに関連しない

NOTCH3 変異を認めた場合、その遺伝子変異の病的意義を確認するためには皮膚生検を行うことが望ましい¹³⁰。皮膚生検では、電顕でオスミウムに濃染する顆粒（GOM）を確認する¹³¹。GOM は、光学顕微鏡にて未固定凍結切片上でヘマトキシリン陽性の 1 μ m 未満の顆粒として同定される。GOM の蓄積は血管平滑筋周囲（基底膜）に認められる。CADASIL の診断における GOM の特異度は 100%とされているが、検出にはかなり熟練を要する。感度は施設により 44.4-100%と幅がある¹³²。

図 NOTCH3 受容体・*NOTCH3* 遺伝子の構造と日本人 CADASIL 発端者 179 人の変異の分布 (Mukai et al.⁴² をもとに作成)



●が 1 人の患者を示し、点線枠は最も頻度の高かった 3 つの変異である。34 個の EGFr のうち、リガンド結合部位は 10-11 番目 (灰色部分) である。遺伝子は 33 個の exons (黒は coding, 白は UTR) から成る。患者の変異は EGFr 1-6 (exons 2-6 でコード), 特に exons 3-4 でコードされる部分には最も頻度の高かった 3 つの変異が含まれる。EGFr: epidermal growth factor-like repeat, LNR: Lin-12/Notch repeat, ANK: ankyrin repeat, PEST: rich in prolin (P), glutamate (E), serine (S) and threonine (T).

1.5 どのように診断するのか

典型的な臨床像としては、常染色体顕性遺伝形式に則った家族歴があり、10代後半から片頭痛発作が先行し、中年期からラクナ梗塞を繰り返す、うつ、脳血管性認知症を認める⁶⁶。MRI画像では側頭葉前部や外包に白質病変を認める^{133,134}。

しかし、必ずしも定型的な臨床兆候を示さない例も報告されている⁴²。わが国のCADASILは、2割が明らかな家族歴を欠き⁹¹、60歳以上の高齢発症も1割を占める⁵³。また、従来CADASILでは脳卒中危険因子を有さずに繰り返す脳梗塞を発症することが特徴とされていた。しかし脳卒中危険因子を有さないことはCADASILの必須条件ではない。高血圧、糖尿病、脂質代謝異常、喫煙のいずれかの血管疾患の危険因子を4-6割で認める^{20,91}。

欧米で広く用いられていたDavousの診断基準では、これらの非典型例は除外される¹³⁵。Davousの基準をわが国の患者に適用したときの感度、特異度はそれぞれ52.0%、66.0%と低い⁹¹。また、Davousの基準、PesciniらのCADASILスケール¹³⁶では、外包病変、前兆のある片頭痛の存在を重視しているが、本邦ではこれらは少ない。中国でも外包病変が少なく側頭極病変が多い¹³⁷。

これらから、より可能性の高い症例を抽出する目的で、CADASIL-Scale¹³⁶ や、日本人向けの CADASIL-Scale-J¹³⁸ が提唱されている。CADASIL-Scale は 2012 年に Pescini らによって作成され、感度 96.7%特異度 74.2%と有効なスコアリングツールである¹³⁶。しかし、本邦自験例の遺伝子診断で CADASIL と確定した症例に当てはめると 60%が当てはまらない。そこで日本人 CADASIL 患者を対象とした CADASIL Scale-J が Koizumi らにより 2019 年に提案された（表 5）。本スケールを用いると感度 84.0%特異度 78.6%であった¹³⁸。

本邦では、指定難病にあたるため、2017 年に厚生労働省遺伝性脳小血管病の病態機序の解明と治療法の開発班により、わが国の実態にあった診断基準が策定された⁹¹（表 6）。この基準では probable では従来の診断基準で求められていた特徴的症候を有する事を求めているが、possible では幅広く疾患を網羅することで、見落とされないように配慮されている。

皮膚生検における血管平滑筋および pericyte の基底膜周囲に蓄積する GOM の電顕所見または NOTCH3 細胞外ドメイン濃染の光学顕微鏡免疫染色所見の確認、および遺伝学的検査をもとに総合的に診断に至る⁵⁴。

表 5 CADASIL Scale-J¹³⁸

Items	Score
Without hypertension	5
Subcortical infarcts	5
Family history*	5
Pseudobulbar palsy	3
Leukoencephalopathy at temporal pole	2
Age at first onset* ≤ 50y	2
Stroke/TIA	2
Without diabetes	1

CADASIL Scale-Jにおける項目およびスコア。合計 0-25 点で Cut-off 値は 16 点。

*家族歴および発症年齢は脳梗塞/TIA・認知機能低下・けいれん・うつ症状を

対象とする。片頭痛の有無は問わない。

表 6 CADASIL 診断基準（遺伝性脳小血管病の病態機序の解明と治療法の開発班、2017 年）⁹¹

項目	
1	55 歳以下の発症（大脳白質病変もしくは 2 の臨床症候）
2	下記のうち、2 つ以上の臨床症候
	a. 皮質下認知症、錐体路障害、偽性球麻痺の 1 つ以上
	b. 神経症候をともなう脳卒中様発作
	c. うつ症状
	d. 片頭痛
3	常染色体顕性遺伝形式
4	MRI あるいは CT で側頭極をふくむ大脳白質病変
5	白質ジストロフィーを除外できる（ALD、MLD など）

Definite

3, 4 を満たし、*NOTCH3* 遺伝子の変異、または皮膚などの組織で電子顕微鏡で GOM を認める。

注：

1) *NOTCH3* 遺伝子の変異は EGF 様リピートの Cysteine のアミノ酸置換を伴う変異*。その他の変異に関しては、家系内での解析をふまえ、原因となるか否かを判断する**。

2) 凍結切片をもちいた、抗 Notch3 抗体による免疫染色法では、血管壁内に陽性の凝集体を認める。本方法は、熟練した施設では有用な方法であり、今後

GOMに代わる可能性もある。

Probable

上記の5項目をすべて満たすが、*NOTCH3* 遺伝子の変異の解析、又は電子顕微鏡でGOMの検索がおこなわれていない。

Possible

4を満たし（側頭極病変の有無は問わない）、1もしくは2の臨床症状の最低1つを満たし、3が否定できないもの（両親の病歴が不明など）。

*cysteine が別のアミノ酸へ変化する変異、あるアミノ酸が cysteine に変化する

変異の両者を含む

**既報の有無を検索（ClinVar, HGMD など）、minor allele frequency (MAF)を参照すること（ToMMo, gnomAD など）、ACMG の guideline の参照、機能変化の予測なども有用となる

1.6 治療はどのように行うか

CADASIL で推奨される診療方針について確実なエビデンスが得られたものは無い^{3,96,139}。脳梗塞に対しては、脳出血のリスクに注意しながら一般的な脳梗塞の治療方針を適用する。

1.6.1 急性期の治療

脳梗塞急性期の血栓溶解療法や機械的血栓除去術は基本的に推奨しないと記載されている⁹⁶。ただし、この記載は画一的に CADASIL 患者へ当てはめられるものではなく、症例ごとの検討が必要である。実際、CADASIL 患者でラクナ梗塞急性期治療に recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA)を行なった 5 症例の報告によると、rt-PA 後の脳出血も見られず、4 例で良好な経過であった¹⁴⁰。血栓除去術に関する報告は無い。

1.6.2 再発予防

抗血小板剤は慢性期の脳梗塞再発予防を目的として使用されている。しかし有効性を示すエビデンスは得られていない。本邦の全国調査によると、CADASIL 患者 88 人中抗血小板剤治療を受けていたのは 65 人 (73.9%) であり、薬剤別ではシロスタゾールが最も多く 42 人 (47.7%)、アスピリン・クロピドグ

レルはいずれも 16 人 (18.2%)、2 剤 (DAPT) は 6 人 (6.8%) であった²⁰。シロスタゾールの処方割合が高い理由には、脳出血の危険性が低いこととその血管拡張作用による CADASIL の脳血流改善への期待とが含まれると思われる。現時点ではシロスタゾールと CADASIL に関する論文報告は無い。クロピドグレルと CADASIL についても調べた範囲では論文報告はない。アスピリンについては、服用中に脳梗塞が再発した^{141,142}、アスピリンの中断により脳梗塞が再発した¹⁴³、高血圧を合併し microbleeds がある症例で脳出血がみられた^{144,145}、など様々な報告があり、その評価は一定しない。

抗凝固剤についても有効性を示すエビデンスは無い。ただし、心房細動や深部静脈血栓症を伴うなど抗凝固剤の適用がある場合には症例ごとに検討する、と論じられている⁹⁶。

1.6.3 危険因子の管理

血管危険因子は CADASIL の脳卒中のリスクや病気の進行に影響すると考えられており、血管危険因子の予防・管理は重要である。特に高血圧と喫煙は CADASIL の脳卒中のリスクを高める可能性がある^{92,139}。高血圧は障害度 (mRS) の悪化や MRI でのラクナ病巣容積・微小出血数の増加と有意な関連があり、喫

煙は遂行速度 (Trail making test) の低下や MRI での脳実質容積減少と有意な関連があった¹³⁹。しかし、CADASIL では血管反応性や脳血流自動調節能が低下しているため、過度の降圧による脳血流低下には注意すべきである^{139,146}。

1.6.4 片頭痛の治療

CADASIL の片頭痛に対してエビデンスのある治療法は確立されておらず、一般的な片頭痛治療が行われている。急性期治療についての報告は限られているが、欧州神経学会が 2020 年に発表した診断・治療ガイドラインでは、「CADASIL に対してトリプタンは安全に使用できており、半数程度で片頭痛の改善を認めた」としている^{3,147}。ただし、本邦では脳梗塞をきたした片頭痛ではトリプタンは禁忌であることに注意する。CADASIL 患者 123 人の各薬剤と outcome のペアから成る総計 163 組のデータのメタ解析¹⁴⁸からは、急性期の使用薬剤の内訳は通常鎮痛薬 (35.8%)、オピオイド系薬 (25.2%)、トリプタン系薬 (19.5%) の順が多かった。片頭痛発作予防のためには β -ブロッカー (22.0%)、抗痙攣薬 (11.4%)、カルシウム拮抗薬 (7.3%) だが、その他アミトリプトリン (13.0%)、ピゾチフェン (12%)、アセタゾラミド (8.9%) が使用されていた。しかし、いずれの薬剤も有意な治療効果は確認されていない。 β -

ブロッカーに関しては服用群のほうが非服用群よりも有意に outcome が悪かったため、「β-ブロッカーは CADASIL の片頭痛に推奨しない」と結論されている¹⁴⁸。

CADASIL の片頭痛に CGRP (calcitonin gene-related peptide) を標的とした抗体治療を行なった症例報告は現在のところ 1 例のみで、エレヌマブによって良好な治療効果が得られたと報告されている¹⁴⁹。しかしながら、一般の片頭痛の患者でエレヌマブ投与後に虚血性脳卒中を発症した症例報告があったことなどから、CGRP を標的とした治療の脳虚血イベントに対する長期の安全性が確認されるまでは、CADASIL を含めた脳小血管病患者に対してこの薬剤は避けるべきと提言されており¹⁵⁰、今後の課題である。2022年に上市されたラスミジタンはセロトニン (5-hydroxytryptamine: 5-HT) と 5-HT_{1F} 受容体に高い親和性と選択性を示す作動薬であり、三叉神経を含む疼痛経路を抑制することによって、ニューロペプチド放出を減少させ、片頭痛に対する治療効果を示すと考えられている¹⁵¹。脳虚血のリスクのある症例に適切な薬剤とされているが、CADASIL 患者での有効性についてはまだ報告がない。

なお経験的に、CADASIL の片頭痛に対しては、前兆（非典型的な前兆も含

む)に着目した予防治療が最も効果的とされ、有効な薬剤としてバルプロ酸ナトリウム、ベラパミル、および、アセタゾラミド、ラモトリギン、トピラマー
ト（本邦では片頭痛に保険適応は無い）、また、国内では処方できないが、
flunarizine を挙げられている¹⁵⁰。片頭痛予防薬のロメリジン塩酸塩は脳血管拡張作用があることから、片頭痛の予防作用のみならず、ロメリジン塩酸塩に
CADASIL の脳梗塞発症抑制効果の可能性が報告されている¹⁵²。

1.6.5 認知機能障害、気分障害に対する治療

CADASIL では、認知機能障害、うつなどの気分障害の頻度も高いが、エビ
デンスのある治療法はまだ確立されていない。実際には CADASIL のうつに対
して様々な抗うつ剤が使用されているが、最近の総説によると、選択的セロト
ニン再取り込み阻害薬（selective serotonin reuptake inhibitor: SSRI）は忍容性が高
く、大多数の患者で症状が改善するとの印象が持たれている¹⁵³。アミトリプチ
リンもある程度効果はあるが、抗コリン作用があるため、認知機能が低下して
いる場合は使用すべきではないとの見解が同じ総説に述べられている¹⁵³。

認知機能障害の治療に関する唯一のランダム化二重盲検試験はアセチルコリ
ン分解酵素阻害薬ドネペジルの試験である。本試験ではドネペジルもしくはプ

ラセボの 18 週間投与を行い、最終的に 161 人の CADASIL 患者のデータを解析し、ドネペジル群とプラセボ群の間で、主要評価項目である Vascular Dementia Assessment scale では有意な差を示さなかったが、副次評価項目の trail making test では実薬群で有意な改善を認めた¹⁵⁴。その他、4 人の認知症を持つ CADASIL 患者のうち 3 人がアセチルコリン分解酵素阻害薬ガランタミンの効果が見られたとの症例報告もある¹⁵⁵。

2. HTRA1 関連脳小血管病 (CARASIL および 症候性保因者)

2.1 概要

CARASIL (禿頭と変形性脊椎症を伴う常染色体劣性白質脳症: 指定難病 123) は常染色体潜性遺伝形式で発症する稀な疾患である⁸。広範な白質病変に加え、禿頭と脊椎症といった神経外症候が特徴的である。原因遺伝子は、*high-temperature requirement A serine peptidase 1 (HTRA1)* (Gene ID: 5654)であり、転写産物 HTRA1 は、セリンプロテアーゼである。変異 HTRA1 蛋白ではプロテアーゼ活性が低下する⁸。HTRA1 活性の低下が、基質であるフィブロネクチン等の蓄積をきたし、フィブロネクチンを中心とし細胞外マトリックス蛋白の異常蓄積が病態に関係している¹⁵⁶。

近年、*HTRA1* 変異をヘテロ接合性で持つ脳小血管病症例 (本項では症候性保因者と記載) が報告されている^{9,10,38}。症候性保因者は CARASIL と比較すると、1) 発症年齢は高く、2) 重度白質病変の頻度は低く、3) 神経外症候の頻度が低い²⁵。症候性保因者も CARASIL 同様に *HTRA1* の機能喪失型変異を認める。しかし、症候性保因者のみで認められた変異でも、CARASIL を発症する変異でも、その浸透率は明らかではない。

これらから、HTRA1 の残存活性の違いが臨床像の違いを反映していると考えられる。

症候性保因者については、CADASIL type 2 (OMIM 616779) という呼称が提唱されている。しかし、これでは同一家系に CARASIL と CADASIL type 2 が混在するため適切な表現ではないと考えられる²⁵。本手引きでは、CARASIL と症候性保因者を総称して、HTRA1 関連脳小血管病 (HTRA1-related CSVD) という呼称を採用している。

2.2 症候、臨床経過

CARASIL と症候性保因者の両疾患共に進行性の疾患であるが、臨床経過が異なる²⁵ (表7)。CARASIL においては、代表的な症候 (認知機能障害、脳卒中または歩行障害) の発症年齢は 29.5 ± 5.5 歳である。脳卒中はラクナ梗塞が典型的だが、時に脳出血を起こす場合もある³⁷。神経外症候では、若年発症の禿頭は 85.7%、腰痛・脊椎症については全例で合併を認める。その他の症候としては、抑うつなどの精神症状¹⁵⁷、片頭痛^{31,33} や再発性鼻炎¹⁵⁸ が報告されている。

症候性保因者の場合は、代表的な症候の発症年齢は 54.1 ± 11.4 歳と CARASIL よりも高い。脳卒中は CARASIL と同じようにラクナ梗塞が典型的だが、脳出血例も報告されている³⁸。神経外症候については、若年発症の禿頭は 13.2%、腰痛・脊椎症は 60.0% で報告されている。その他の症候として、片頭痛、関節炎が報告されている⁹。

症候性保因者は CARASIL の軽症型として捉えることができ、HTRA1 の残存しているプロテアーゼ活性の違いが影響していると考えられている。しかし、同一家系内であっても臨床表現系が異なることから¹⁵⁹、発症には変異以外の因子も関係している。症候性保因者では、CARASIL と比較して、男性が多い、高

血圧症の合併が多いなどの特徴があることから、性別や血管危険因子が発症に関与していることが示唆される^{10,25}。

表 7 CARASIL と症候性保因者の臨床症候

	症候性保因者	CARASIL
	n=46	n=28
診断時年齢 (歳) 平均±標準偏差, (報告なし)	59.8 ± 10.5	35.7 ± 8.8, (1)
男性 (%)	35 (76.1)	12 (42.9)
家族歴		
第一度近親もしくは第二度近親の家族歴 (%), (報告なし)	40 (88.9), (1)	20 (74.1), (1)
両親の家族歴 (%), (報告なし)	0, (1)	21 (77.8), (1)
危険因子		
高血圧 (%), (報告なし)	20 (45.5), (2)	0, (7)
糖尿病 (%), (報告なし)	0, (13)	0, (9)
脂質異常症 (%), (報告なし)	7 (19.4), (10)	0, (11)
アルコール (%), (報告なし)	3 (9.7), (15)	1 (5.9), (11)
喫煙 (%), (報告なし)	8 (22.9), (11)	4 (23.5), (11)
神経症候の発症年齢 (歳) 平均±標準偏差, (報告なし)	54.1 ± 11.4, (6)	29.5 ± 5.5, (4)
神経症状		
認知機能障害 (%), (報告なし)	35 (77.8), (1)	22 (88.0), (3)
歩行障害 (%), (報告なし)	29 (67.4), (3)	25 (92.6), (1)
脳卒中 (%), (報告なし)	29 (63.0), (0)	11 (40.7), (1)
片頭痛 (%), (報告なし)	6 (35.3), (29)	2 (12.5), (12)

中枢神経外症候		
若年発症の禿頭 (%), (報告なし)	5 (13.2), (8)	24 (85.7), (0)
腰痛・脊椎症 (%), (報告なし)	21 (60.0), (11)	28 (100.0), (0)
MRI		
癒合性の白質病変 (%), (報告なし)	37 (81.3)	28 (100.0)
ラクナ梗塞 (%), (報告なし)	39 (97.5), (6)	24 (100.0), (4)
微小出血 (%), (報告なし)	19 (73.1), (20)	11 (84.6), (15)

Uemura et al.²⁵ の Table 3 を引用修正

2.3 画像、病理、及び血液所見

CARASIL の頭部 MRI 所見は、広範な白質病変に加え、ラクナ梗塞や微小出血が認められる⁶⁸。白質病変は U-fiber が比較的保たれるのが特徴的で、時に側頭極まで広がる。微小出血は、基底核を中心に認めるが、皮質でも認められることがある⁶⁸。進行期においては橋から中小脳脚にかけて T2WI/FLAIR で弧状の高信号所見が認められることがあり、arc sign と呼ばれる⁶⁸。

症候性保因者でも CARASIL と同様に白質病変に加え、ラクナ梗塞や微小出血が認められる¹⁰。しかし、CARASIL と比較すると、白質病変の程度は軽い。症候性保因者では、CARASIL で認められたような弧状の arc sign は報告されていない。一方で、橋から中小脳脚にかけて不連続な信号変化は報告されている^{25,160}。

病理組織学的には、大脳皮質、白質にラクナ梗塞が多発し、特に白質では髄鞘の染色性低下とグリオシスが顕著である。脳表-穿通枝領域の脳動脈では細動脈硬化と線維性肥厚を認め、末期には壁成分が脱落して多裂状の動脈壁となる。多層化した内弾性板や中膜平滑筋細胞の脱落も目立つ。これらは孤発性脳小血管病の進行期と共通する病理像も多い。一方、患者剖検脳では、細胞外マ

トリックスの一つであるフィブロネクチンや LTBP4 などの蓄積が脳小血管の内
膜に観察される⁸。中枢外組織では、腎臓の小葉間細動脈、冠動脈、子宮動脈、
腸間膜動脈でアテローム性動脈硬化所見が観察される。頭皮の脱毛部位では、
軽度の動脈内膜増殖、毛包の破壊、リンパ球浸潤などが観察される。

CARASIL と症候性保因者は共通の病理像を示し^{161,162}、CARASIL の方がヘテ
ロ接合性に比して白質や小血管の変性の程度が強い。また、異なる遺伝子変異
による病理組織像の差異は見出されていない¹⁶¹。

これまでのところ血液検査で特徴的な検査所見は認められていない。

2.4 診断

CARASIL 及び症候性保因者の診断には、特徴的な症候・画像所見に加えて、遺伝子検査が必要である。具体的には、①若年発症神経障害（認知機能障害や脳卒中など）、②頭部 MRI 検査で広範な白質の信号変化、③ラクナ梗塞や微小出血、外包の信号変化など脳小血管病を支持する画像所見、④*HTRA1* の遺伝子検査による病的変異の証明、である。CADASIL の GOM のように診断に有用な病理所見は特に報告されていない。

本邦の診断基準は、2024 年 4 月より、CARASIL のみのものから、症候性保因者を含む *HTRA1* 関連脳小血管病として更新された。*HTRA1* 関連脳小血管病の診断基準については、表 8 に示す。なお、CARASIL や症候性保因者については国際的な診断基準は定まっていない³。

症候性保因者は発症年齢が、CADASIL と類似する。また CARASIL や症候性保因者を含む *HTRA1* 関連脳小血管病の頻度は、CADASIL に次いで高い⁴⁰。そのため、CADASIL を疑う症例において、*NOTCH3* 変異が陰性であった場合には、*HTRA1* の遺伝学的検査を考慮すべきである。

HTRA1 関連脳小血管病の遺伝学的検査は CADASIL と同様に 2022 年度より保

除収載となった。本手引の執筆時点でかずさ遺伝子検査室¹²⁰にて「禿頭と変形性脊椎症を伴う常染色体劣性白質脳症遺伝子検査」(3880点)¹²¹が可能である。本検査においては、2つの異なる *HTRA1* 変異を認めた場合、その解釈に注意が必要である。それは、これらの遺伝子変異が、同じアレルに存在する可能性が残るためである。この問題に対処するためには、血縁者の遺伝学的検査を実施するという方法がある。しかし、症候性保因者の問題もあり、非発症者の発症前診断に繋がるリスクもあり慎重に進める必要がある。

2022年8月までに報告されている CARASIL 及び症候性保因者で認められた *HTRA1* の変異を表9に示す。症候性保因者で認められる変異の病的意義については、変異蛋白のプロテアーゼ活性を測定して判断することが重要である。なお、過去の検討で、変異 *HTRA1* 蛋白のプロテアーゼ活性が低下してなかったものについては掲載していない¹⁶³。

症候性保因者で認められる変異は CARASIL と比較すると、linker region とプロテアーゼドメインの LD または L3 ドメインに位置する傾向がある²⁵。これらの部位は、*HTRA1* 蛋白の生理的3量体形成に重要なドメインである。これらの部位に変異が加わることで、3量体形成や3量体を介した *HTRA1* のプロテアー

ゼ活性化が阻害される可能性が報告されている^{10,25}。

CARASIL 及び症候性保因者の鑑別診断には、他の白質病変をきたす疾患が含まれる¹⁵⁷。多発性硬化症と診断され、免疫治療が行われていた症例も報告されている。ラクナ梗塞や微小出血といった白質病変以外の脳小血管病の画像所見を注意深く観察することが鑑別のために重要である。

表 8 HTRA1 関連脳小血管病の診断基準

項目	
1	55 歳以下の発症（大脳白質病変又は中枢神経病変に由来する臨床症候）
2	下記記のうち、2 つ以上の臨床症候ないし検査所見
	a. 皮質下認知症、錐体路障害、偽性球麻痺の 1 つ以上
	b. 禿頭（アジア系人種 40 歳以下）
	c. 変形性脊椎症又は急性腰痛
3	MRI/CT で、広汎な大脳白質病変（側頭極を含むことがある。）
5	白質ジストロフィーを除外できる （副腎白質ジストロフィー、異染性白質ジストロフィー等）

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

<診断のカテゴリー>

Definite：3、4 を満たし、*HTRA1* 遺伝子変異*を認める。

Probable：4 項目を全て満たすが、*HTRA1* 遺伝子の変異検索が行われていない。

Possible：3、4 を満たし、1 又は 2-b、2-c のいずれかを伴うもの。

除外項目

10 歳未満での神経症状の発症

注意：ヘテロ接合体でも発症する例がある。従って、顕性遺伝（優性遺伝）形式を呈する家系も存在する。

*両アレル性、片アレル性のいずれも含まれる。遺伝学的検査では、どちらなのか注意が必要である。DNAの変異解析で、2つの異なる遺伝子変異を認めた場合であっても、両方の遺伝子変異が、同じアレルに存在する可能性があることに留意すべきである。これらの変異が、異なるアレルに存在することを示すためには、家系内調査や、特殊な手法を必要とする。

表9 CARASIL 及び症候性保因者（ヘテロ接合性 HTRA1-related CSVD）で認められた *HTRA1* の変異

No	rs ID	cDNA	Amino Acids	Domain*	生理的 3量体形成	Protease 活性	参考文献	MAF (ToMMo 60KJPN)
症候性保因者のみ								
1	rs1554948318	c.359G>A	p.G120D	Kazal-like	NA	Decreased	38	ND
2	rs754645487	c.451C>T	p.Q151X	Kazal-like	NFM	NFM	164	ND
3	rs864622781	c.497G>T	p.R166L	linker	Defective	Decreased	9,165	ND
4	rs781563777	c.517G>T	p.A173S	linker	NA	NA	166	ND
5	rs781563777	c.517G>C	p.A173P	linker	Defective	Decreased	9	ND
6	rs768665565	c.523G>A	p.V175M	linker	NA	NA	167,166	ND
7	NA	c.527T>C	p.V176A	linker	NA	NA	168	ND
8	NA	c.533_535del	p.K178del	linker	NA	NA	169	ND
9	rs1554950655	c.536T>A	p.I179N	linker	NA	Decreased	38	ND
10	rs1273355332	c.543delT	p.A182fs	linker	NFM	NFM	38	ND
11	rs1438223502	c.589C>T	p.R197X	linker	NFM	NFM	168,170	0.000008
12	NA	c.617G>A	p.G206E	Not L3/LD	NA	NA	167	ND
13	rs761429963	c.646G>A	p.V216M	Not L3/LD	NA	NA	171	0.000008
14	rs201305795	c.767T>C	p.I256T	Not L3/LD	NA	Decreased	38	ND
15	rs748074236	c.820C>G	p.R274G	Not L3/LD	NA	NA	172	ND
16	rs1554952277	c.827G>C	p.G276A	Not L3/LD	NA	Decreased	38	ND
17	rs766433250	c.847G>A	p.G283R	LD	NA	NA	160	ND
18	NA	c.848G>A	p.G283E	LD	Defective	Decreased	10	ND
19	NA	c.851G>A	p.S284N	LD	NA	NA	171	ND
20	rs864622782	c.852C>A	p.S284R	LD	Trimer	Decreased	9	ND
21	rs587776446	c.854C>A	p.P285Q	LD	Trimer	Decreased	9	ND
22	NA	c.856T>G	p.F286V	LD	Trimer	Decreased	9	ND
23	rs1554952291	c.865C>T	p.Q289X	LD	NFM	NFM	38	ND

24	rs2133449474	c.905G>A	p.R302Q	L3	Trimer	Decreased	10,173	ND
25	NA	c.920T>C	p.L307P	L3	NA	NA	170	ND
26	NA	c.956C>T	p.T319I	Not L3/LD	Defective	Decreased	10	ND
27	rs1267457680	c.971A>C	p.N324T	Not L3/LD	NA	NA	38	ND
28	rs864622783	c.973-1G>A	-	Not L3/LD	splice site abnormalities	splice site abnormalities	9	ND
CARASIL								
1	rs587776448	c.126delG	p.E42fs	IGFBP	NFM	NFM	36	ND
2	NA	c.161_162ins AG	p.G56fs	IGFBP	NFM	NFM	32	ND
3	NA	c.502A>T	p.K168X	linker	NFM	NFM	31	ND
4	NA	c.508A>C	p.N170H	linker	NA	NA	28	ND
5	rs781563777	c.517G>A	p.A173T	linker	Defective	Decreased	174	ND
6	rs1369379388	c.616G>A	p.G206R	Not L3/LD	NA	NA	175	ND
7	NA	c.739delG	p.E247fs	Not L3/LD	NFM	NFM	31	ND
8	rs113993968	c.754G>A	p.A252T	Not L3/LD	Trimer	Decreased	8	0.000025
9	NA	c.805insG	p.S270fs	Not L3/LD	NFM	NFM	158	ND
10	rs587776445	c.821G>A	p.R274Q	Not L3/LD	Defective	Decreased	30,176	ND
11	NA	c.830_831del AG	p.E277fs	Not L3/LD	NFM	NFM	174	ND
12	rs766433250	c.847G>T	p.G283X	LD	NFM	NFM	26	ND
13	rs376449340	c.958G>A	p.D320N	Not L3/LD	NA	NA	33	ND
14	rs587776449	c.961G>A	p.A321T	Not L3/LD	Trimer	Decreased	36	0.000058
15	rs2133449911	c.983C>A	p.S328X	Not L3/LD	NFM	NFM	177	ND
16	NA	c.1005+1G>T	-	Not L3/LD	splice site abnormalities	splice site abnormalities	178	ND
17	NA	c.1021G>A	p.G341R	Not L3/LD	NA	NA	33	ND
18	rs587776447	c.1091T>C	p.L364P	Not L3/LD	Trimer	Decreased	35	ND
Both								
1	rs2097494390	c.496C>T	p.R166C	linker	Defective	Decreased	37,159,179,180	ND

2	rs777512948	c.824C>T	p.P275L	Not L3/LD	NA	NA	29	ND
3	rs587776446	c.854C>T	p.P285L	LD	Trimer	Decreased	10,34	ND
4	rs587776873	c.883G>A	p.G295R	Not L3/LD	Defective	Decreased	167,181	ND
5	rs113993969	c.889G>A	p.V297M	Not L3/LD	Trimer	Decreased	8,182	0.000008
6	rs113993970	c.904C>T	p.R302X	L3	NFM	NFM	8,27,183	0.000092
7	rs113993971	c.1108C>T	p.R370X	PDZ	NFM	NFM	8,184,185	0.000008

NFM: nonsense or frameshift mutation

NA: not available

*各ドメインのアミノ酸位置は以下とする。

Kazal-like domain: 99-157; Linker region: 158-203; Protease domain: 204-364 (LD domain: 283-291; L3 domain: 301-314); PDZ: 365-

467 (RefSeq transcript ID: 002775, linker region・LD/L3 domain の位置は、Nozaki H et al.¹⁰、Donato Di et al.¹⁶⁷を参考にした)

2.5 治療

現在、CARASIL や症候性保因者を含む HTRA1 関連脳小血管病に対して薬剤等の治療効果を示した臨床試験は報告されていない。そのために、各症候については、同じ遺伝性脳小血管病である CADASIL 等を参考にして、適宜治療を行なっていくしかない。

2.5.1 脳卒中の治療

2.5.1.1 急性期

HTRA1 関連脳小血管病の脳梗塞に対して血栓溶解療法（rt-PA）や血栓回収療法の有効性や安全性については明らかとなっていない。同じ遺伝性脳小血管病の CADASIL については、European Academy of Neurology から血栓溶解療法は避けた方が良いとする推奨がでている³。一方で、CADASIL における血栓溶解療法は、禁忌と言えるほど安全性に問題があるとの報告もない（各論 1. CADASIL 1.5 治療 脳梗塞の治療の項を参照）。その点を踏まえると、HTRA1 関連脳小血管病における血栓溶解療法や血栓回収療法の適応については、個々の症例に応じてリスク・ベネフィットを勘案して判断していく必要がある。

HTRA1 関連脳小血管病の急性期脳梗塞における抗血小板薬の有効性や安全性

に関する報告はない。近年の国内外ガイドラインでは、血栓溶解療法の適応がない軽症虚血性脳卒中では抗血小板薬の 2 剤併用療法（dual antiplatelet therapy: DAPT）が推奨されている^{90,186}。しかし、CADASIL をはじめとする遺伝性脳小血管病については DAPT の有効性等は明らかになっていない。HTRA1 関連脳小血管病では脳出血発症例や微小出血（CMBs）が多発する例が知られている。これらの点を踏まえると、DAPT を必要とする場合には、なるべく短期間の使用に留めることを考慮することが安全上重要と考える。

本原稿執筆時点で、HTRA1 関連脳小血管病の脳出血治療に関する明らかな報告はない。そのため、脳出血急性期には、各種ガイドライン^{90,187,188}を参考に降圧治療を実施することは妥当と考える。一方で、HTRA1 関連脳小血管病では、平滑筋障害のために^{162,189}脳血流の調節機能は著しく低下していると考えられる。そのため、急激な降圧や過降圧は脳虚血を誘発しかねず、神経症候に注意しながら降圧を実施する必要がある。

2.5.1.2 再発予防

脳梗塞再発予防目的の抗血小板薬の有効性については CADASIL と同じように明らかになっていない。CADASIL では脳梗塞の再発予防目的に抗凝固薬は

推奨されていないが、抗凝固薬の明確な適応がある場合（心房細動など）には禁忌とはされていない³。その点を踏まえると、HTRA1 関連脳小血管病においても、適応疾患に対する抗凝固薬の使用は許容可能と考える。一方で、抗凝固薬は脳出血リスクを増大させることから、その使用においてはリスク・ベネフィットを十分に踏まえた上で使用すべきである。

症候性保因者では高血圧などの血管危険因子が発症に関与している可能性がある点から^{10,25}、血管危険因子の管理についても十分に行うべきである。

2.5.2 認知症や精神症状の治療

HTRA1 関連脳小血管病では、気分障害（抑うつや易怒性など）や認知障害の合併が知られている^{78,157}。これらの精神障害や認知障害について確立した治療法はない。脳卒中後うつ病では、抗うつ薬の効果が期待される¹⁹⁰。そのため、HTRA1 関連脳小血管病のうつ症状に対して、抗うつ薬の使用を考えてもよい。

CADASIL の認知障害に対しては、donepezil が遂行機能を改善する可能性が示唆されている（各論 1. CADASIL 1.5 治療 認知機能障害、気分障害に対する治療の項を参照）。その点を踏まえると、HTRA1 関連脳小血管病の認知障害に対しても donepezil などのコリンエステラーゼ阻害薬は有効である可能性がある。

2.5.3 腰痛・脊椎症の治療

CARASIL では、腰痛・脊椎症はほぼ必発と考えられ、症候性保因者では6割程度は合併する²⁵。HTRA1 関連脳小血管病の腰痛・脊椎症に対する治療法については、十分に検討されていない。

頸椎症に対する椎弓切除術を実施された後に、明らかな症候の改善が認められず、緩徐に歩行障害進行した症候性保因者例が報告されている¹⁵⁷。HTRA1 関連脳小血管病の歩行障害は、脊髄障害だけでなく、脳梗塞の影響も加わる。そのため、脊椎症に対する手術適応は、整形外科医や脳神経内科医など複数の診療科で十分に議論した上で、決定することが肝要である。

3. その他の遺伝性脳小血管病

3.1 PADMAL

PADMAL（または PADMAL and multi-infarct dementia with Swedish type）は常染色体顕性遺伝形式の脳小血管病である。2004年に Hagel らが GOM 沈着や *NOTCH3* 変異を伴わない常染色体顕性遺伝形式の subcortical angiopathic encephalopathy を呈するドイツ人家系を報告した¹⁹¹。その後、Ding らにより、ドイツ人家系を対象に頭部 MRI 解析が行われた。解析対象全例で、橋にラクナ梗塞を認めたことから、この一群を PADMAL と呼ぶことが提案された¹⁹²。

Verdura et al. らは、この PADMAL 家系を含む複数の家族性脳小血管病を呈する家系に対して連鎖解析と全エクソン解析を行なった。結果、*COL4A1* 3' UTR にヘテロ接合性の新規変異が認められた¹¹。

COL4A1 は血管基底膜の主要構成成分であるIV型コラーゲン $\alpha 1$ (*COL4A1*)をコードしている。変異が認められた箇所は、*COL4A1* 蛋白の構造に影響を与える場所ではない。一方で、変異は microRNA の miR-29 の結合部位に位置する。miR-29 の結合が抑制されることで、*COL4A1* の mRNA が過剰に産生される。結果、*COL4A1* の量的異常を通じて脳小血管病を引き起こすと考えられている¹¹。

その後、*COL4A1* 3'UTR 変異はスウェーデンの hereditary multi-infarct dementia と

呼ばれていた家族性脳小血管病の家系でも同定された¹²。他のドイツ人症例¹⁹³以外では、中国¹⁹⁴や本邦¹⁹⁵からも報告されている。報告例も少なく、遺伝性脳小血管病としては、CADASILやHTRA1関連脳小血管病よりも稀である。

主な発症年齢は30-40歳代で、再発性の脳梗塞、進行する歩行障害や認知機能障害が認められる。頻度は少ないが脳出血を認めた例も報告されている¹⁹⁵⁻¹⁹⁷。頭部MRIでは白質病変に加え、橋を中心に多発するラクナ梗塞や微小出血が認められる。本邦からの報告では、脳表ヘモジデリン沈着や脳梁膨大部の出血性病変などこれまでに報告がない特徴的な画像所見を認め¹⁹⁵、PADMALは非典型的な出血性病変をきたす可能性が示唆された。

PADMALの皮膚の電子顕微鏡像では、GOMは認められない。一方、血管基底膜の二重化や局所的な途絶が認められる。内皮細胞下には細胞外マトリックス蛋白の蓄積が認められる¹¹。

脳小血管病を引き起こすCOL4A1変異は、Gly-X-Yの3アミノ酸の反復配列のGlyが他のアミノ酸に置換するかハプロ不全が典型である。そして、これらのCOL4A1変異による脳小血管病は脳出血を呈する^{3,198}。

一方で、PADMALは同じCOL4A1の変異であるが、脳出血の報告例は少なく、

典型的な *COL4A1* による脳小血管病とは臨床像が異なるため、注意が必要である。

これまでのところ PADMAL の診断に有用な血液検査所見や病理学的所見は明らかになっていない。CADASIL や *HTRA1* 関連脳小血管病と同様に白質脳症を認める。その点から、*NOTCH3* 及び *HTRA1* 変異が陰性の若年性の血管性白質脳症の場合には本疾患を念頭に *COL4A1* の遺伝子検査を進める必要がある。

PADMAL の治療については、現在、薬剤等の治療効果を示した臨床試験は報告されていない。脳卒中に対して抗血栓薬の有効性や安全性を調べた報告もない。典型的な *COL4A1* による脳小血管病とは臨床像が異なり、脳出血は少ないが、微小出血は認めるため、その使用はリスク・ベネフィットを十分に踏まえた上で個々の症例毎に検討する必要があると考えられる。

3.2 脳白質脳症および全身症状を伴う網膜血管障害 (RVCL-S)

脳白質脳症および全身症状を伴う網膜血管障害 (Retinal vasculopathy with cerebral leukoencephalopathy (RVCL)もしくは RVCL and systemic manifestations (RVCL-S)) は、主に 40 から 50 歳代で発症し、網膜病変や大脳白質病変、腎機能障害などを呈し、約 10 年の経過で死亡する、常染色体顕性遺伝形式の脳小血管病である。

RVCL は、hereditary vascular retinopathy (HVR)、cerebroretinal vasculopathy (CRV)、hereditary endotheliopathy with retinopathy, nephropathy and stroke (HERNS) という 3 つの疾患を包括する疾患概念である。2001 年に、Ophoff らが、連鎖解析により、これらの疾患の原因遺伝子が染色体 3p21.1-p21.3 に存在することを同定した¹⁹⁹。次いで、2007 年に、Richards らにより、three-prime repair exonuclease 1 (TREX1) が原因遺伝子であることが報告され、これら 3 つの疾患をまとめて RVCL と呼ぶことが提唱された¹⁵。現在では、網膜と大脳白質以外の臓器にも障害をきたすことから、RVCL and systemic manifestations (RVCL-S) の呼称が提唱されている⁶¹。本項では、RVCL-S の表記で統一する。

RVCL-S の疫学については不明である。2016 年には、Stam らが、欧米の未発症者を含む 11 家系 78 人の RVCL 家系を報告している⁶¹。その他、メキシコ²⁰⁰ や中国²⁰¹ から報告がある。本邦からは、これまでに、2 家系 2 例の報告がある^{202,203}。

RVCL-S の病態は不明である。原因遺伝子である *TREX1* は、核酸を分解するエクソヌクレアーゼ機能と、小胞体に局在する膜貫通部位をもつ。エクソヌクレアーゼの機能喪失変異では、潜性遺伝性で、エカルディ・グティエール症候群や familial chilblain lupus などの、自己免疫疾患に類似した症候を発症する。これは、*TREX1* の機能喪失により、インターフェロンが活性化される為と考えられている^{204,205}。しかし RVCL-S は、*TREX1* の膜貫通部位の欠失でおこる²⁰⁶。この為、エクソヌクレアーゼ機能をもつまま、細胞内局在の異常をきたす。また、正常アレルが保たれている。この事から機能喪失以外の機序が想定されている。

RVCL-S の臨床的特徴であるが、発症年齢は、20 歳以上であり、その中でも 30-50 代が多い。家族歴は常染色体顕性遺伝形式をとるが、孤発例の報告も存在する。ただし、孤発例の中には、家族歴が十分に捉えられていない可能性も

あることに留意する。症候は、脳卒中様発作、頭痛、痙攣などを呈する。頭痛は片頭痛様であった症例も存在する²⁰⁷。

頭部 MRI 所見が特徴的であり、既報のほぼ全例で、造影効果を伴う大脳白質病変を認める。造影パターンは、リング状または結節性を呈することが多い。同病変は、脳腫瘍や tumefactive MS に類似するため、これらの疾患は重要な鑑別診断である^{201,208}。また、脳実質内に微小石灰化を認めることもある。

中枢神経外症候では、網膜の血管異常を高率に認める。その他、腎機能障害や肝機能障害をきたし得る。これらが中枢神経の症候に先行する症例もある。

治療については、現在のところ有効な疾患修飾療法はない。米国では、抗ヒト P-セレクチンモノクローナル抗体である、クリザンリズマブの有効性を評価する第 II 相臨床試験 (NCT04611880) が進行中であるが、まだ結果は出ていない (リクルートメントは終了している)。そのため、個々の症候に対して適宜対処していく必要があり、治療可能な合併症や症候を発見するために定期的なモニタリングを行うことが重要である。

腫瘍性の脳白質病変に対しては、副腎皮質ステロイドが脳浮腫や炎症に対して有効な可能性があり、メチルプレドニゾロンの静注とグルココルチコイドの

経口投与が考慮される²⁰⁸。しかし、副腎皮質ステロイドの有効性を示すエビデンスは不足している。また、疾患の進行を抑制する効果は示されていない。

網膜症や黄斑浮腫に対しては網膜レーザー光凝固術や硝子体内抗 VEGF 療法が行われ、続発性緑内障に対しては標準的な緑内障の治療が行われる。腎疾患が合併する場合は高血圧の管理が特に重要である。貧血は鉄剤の投与で治療でき、重症の場合は輸血が必要になることもある。片頭痛様の頭痛に対しては、片頭痛の標準治療が行われるが、抗 CGRP 抗体は CADASIL と同様に虚血イベントを悪化させる可能性があり、使用しない¹⁵⁰。

本疾患の発症や進行には、DNA 損傷修復経路の異常が関与されていることが示唆されている²⁰⁹。疫学的なデータは存在しないが、病態が十分に解明されるまでは、DNA 損傷を促進することが想定される処置（被ばくを伴う検査・治療や DNA 損傷をきたす抗がん剤投与等）は、必要性を十分に考慮し、最低限にとどめることが望ましい。

3.3 PXE 及びヘテロ接合性 *ABCC6* 変異

弾性線維性仮性黄色腫（指定難病 166²¹⁰）（Pseudoxanthoma Elasticum, PXE）

は、皮膚病変や眼病変（血管線条やオレンジ皮様外観）などに特徴付けられる常染色体潜性遺伝形式の遺伝性疾患である²¹¹。原因遺伝子は、*ATP binding cassette C6 (ABCC6)*で、multiple drug resistant protein 6 (MRP6)という膜輸送蛋白をコードしている。

PXE は脳血管障害を呈することが知られており、報告例のシステマティックレビューでは、PXE の中で 38%に虚血性脳卒中を認め、30%に白質病変を認めた²¹²。PXE は脳血管障害のリスクが高い疾患であり、脳小血管病の報告もある²¹³。本邦の脳小血管病による白質脳症症例の解析では、106 名中 3 名（2.8%）が PXE であり、CADASIL 及び HTRA1 関連脳小血管病に続いて頻度が高かった⁴⁰。一方で、他の国や地域では、脳小血管病における PXE の頻度などは明らかとなっていない。PXE については、日本皮膚科学会の診療ガイドラインが公開されていることから²¹⁴、診断等についてはこちらを参照頂きたい。なお、現時点で、PXE の脳血管障害に対して特異的な治療はない。

また、近年の報告では、*ABCC6* のヘテロ接合性変異は脳血管障害のリスクを上げることが報告されている。*ABCC6* 変異のヘテロ接合性変異で認められる脳卒中は、小血管病だけでなく大血管病も含まれる²¹⁵。前述した本邦の脳小血管病による白質脳症症例の解析では、106名中3名（2.8%）がヘテロ接合性*ABCC6* 変異であった⁴⁰。

上述した PXE と合わせると脳小血管病による白質脳症症例では 5.6%が*ABCC6* 変異に起因することが示唆された。白質脳症患者において、CADASIL 及び HTRA1 関連脳小血管病が否定的であった場合、*ABCC6* に関して精査を進めることを念頭に置いておくといえられる。

なお、本手引の執筆時点でかずさ遺伝子検査室¹²⁰にて検査が可能であるが、*ABCC6* のエクソン 1-9 は相同領域を認めるため、報告対象外であることに注意が必要である。また、大規模欠失・挿入等のコピー数変化についても報告対象外である。

参考文献

1. Pantoni, L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol.* **9**, 689–701 (2010).
2. 小野寺理. 脳小血管病とは何か. *臨床神経学* **51**, 399–405 (2011).
3. Mancuso, M. *et al.* Monogenic cerebral small-vessel diseases: diagnosis and therapy. Consensus recommendations of the European Academy of Neurology. *Eur. J. Neurol.* **27**, 909–927 (2020).
4. 大橋十也. ファブリー病に対する酵素補充療法の現状と今後の展望. *臨床神経学* **59**, 335–338 (2019).
5. Lenders, M. & Brand, E. Fabry Disease: The Current Treatment Landscape. *Drugs* **81**, 635–645 (2021).
6. Ohsawa, Y. *et al.* Taurine supplementation for prevention of stroke-like episodes in MELAS: a multicentre, open-label, 52-week phase III trial. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **90**, 529–536 (2019).
7. Joutel, A. *et al.* Notch3 mutations in CADASIL, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia. *Nature* **383**, 707–710 (1996).

8. Hara, K. *et al.* Association of HTRA1 mutations and familial ischemic cerebral small-vessel disease. *N. Engl. J. Med.* **360**, 1729–1739 (2009).
9. Verdura, E. *et al.* Heterozygous HTRA1 mutations are associated with autosomal dominant cerebral small vessel disease. *Brain* **138**, 2347–2358 (2015).
10. Nozaki, H. *et al.* Distinct molecular mechanisms of HTRA1 mutants in manifesting heterozygotes with CARASIL. *Neurology* **86**, 1964–1974 (2016).
11. Verdura, E. *et al.* Disruption of a miR-29 binding site leading to COL4A1 upregulation causes pontine autosomal dominant microangiopathy with leukoencephalopathy. *Ann. Neurol.* **80**, 741–753 (2016).
12. Siitonen, M. *et al.* Multi-infarct dementia of Swedish type is caused by a 3'UTR mutation of COL4A1. *Brain* **140**, e29–e29 (2017).
13. Bugiani M, Kevelam SH, Bakels HS, Waisfisz Q, Ceuterick-de Groote C, Niessen HW, *et al.* Cathepsin A-related arteriopathy with strokes and leukoencephalopathy (CARASAL). *Neurology* **87**, 1777–1786 (2016).
14. Zagaglia S, Selch C, Nisevic JR, Mei D, Michalak Z, Hernandez-Hernandez L, *et al.* Neurologic phenotypes associated with COL4A1/2 mutations: Expanding the

spectrum of disease. *Neurology* **91**, e2078–e88 (2018).

15. Richards, A. *et al.* C-terminal truncations in human 3'-5' DNA exonuclease TREX1 cause autosomal dominant retinal vasculopathy with cerebral leukodystrophy. *Nat. Genet.* **39**, 1068–1070 (2007).
16. Kornreich, R., Bishop, D. F. & Desnick, R. J. The gene encoding alpha-galactosidase A and gene rearrangements causing Fabry disease. *Trans. Assoc. Am. Physicians* **102**, 30–43 (1989).
17. Goto, Y.-I., Nonaka, I. & Horai, S. A mutation in the tRNA^{Leu}(UUR) gene associated with the MELAS subgroup of mitochondrial encephalomyopathies. *Nature* **348**, 651–653 (1990).
18. M. Deschauer, S. Tennant, A. Rokicka, L. He, T. Kraya, D.M. Turnbull, S. Zierz, R.W. Taylor. Melas associated with mutations in the polg1 gene. *Neurology* vol. 68 1741–1742 (2007).
19. HUGO Gene Nomenclature Committee (HGNC). *HUGO Gene Nomenclature Committee (HGNC)* <https://www.genenames.org>.
20. Shindo, A. *et al.* A Nationwide Survey and Multicenter Registry-Based Database of

Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy With Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy in Japan. *Front. Aging Neurosci.* **12**, 216 (2020).

21. Grami, N. *et al.* Global Assessment of Mendelian Stroke Genetic Prevalence in 101 635 Individuals From 7 Ethnic Groups. *Stroke* **51**, 1290–1293 (2020).
22. Moreton, F. C., Razvi, S. S. M., Davidson, R. & Muir, K. W. Changing clinical patterns and increasing prevalence in CADASIL. *Acta Neurol. Scand.* **130**, 197–203 (2014).
23. Bianchi, S. *et al.* CADASIL in central Italy: a retrospective clinical and genetic study in 229 patients. *J. Neurol.* **262**, 134–141 (2015).
24. Narayan, S. K., Gorman, G., Kalaria, R. N., Ford, G. A. & Chinnery, P. F. The minimum prevalence of CADASIL in northeast England. *Neurology* **78**, 1025–1027 (2012).
25. Uemura, M. *et al.* HTRA1-Related Cerebral Small Vessel Disease: A Review of the Literature. *Frontiers in Neurology* vol. 11 Preprint at <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00545> (2020).
26. Yu, Z. *et al.* Genetically Confirmed CARASIL: Case Report with Novel HTRA1

- Mutation and Literature Review. *World Neurosurg.* **143**, 121–128 (2020).
27. Tan, R. Y. *et al.* Cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CARASIL). *Pract. Neurol.* **21**, 448–451 (2021).
 28. Wen, L. *et al.* Case Report: Diffuse Cerebral Microbleeds in Cerebral Autosomal Recessive Arteriopathy With Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy. *Front. Neurol.* **13**, 818332 (2022).
 29. Bekircan-Kurt, C. E. *et al.* One Disease with two Faces: Semidominant Inheritance of a Novel HTRA1 Mutation in a Consanguineous Family. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* **30**, 105997 (2021).
 30. Nishimoto, Y. *et al.* A novel mutation in the HTRA1 gene causes CARASIL without alopecia. *Neurology* **76**, 1353–1355 (2011).
 31. Preethish-Kumar, V. *et al.* CARASIL families from India with 3 novel null mutations in the HTRA1 gene. *Neurology* **89**, 2392–2394 (2017).
 32. Cai, B. *et al.* A frameshift mutation in HTRA1 expands CARASIL syndrome and peripheral small arterial disease to the Chinese population. *Neurol. Sci.* **36**, 1387–1391 (2015).

33. Xie, F. & Zhang, L.-S. A Chinese CARASIL Patient Caused by Novel Compound Heterozygous Mutations in HTRA1. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* **27**, 2840–2842 (2018).
34. Chen, Y. *et al.* A novel mutation of the high-temperature requirement A serine peptidase 1 (HTRA1) gene in a Chinese family with cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CARASIL). *J. Int. Med. Res.* **41**, 1445–1455 (2013).
35. Wang, X.-L., Li, C.-F., Guo, H.-W. & Cao, B.-Z. A novel mutation in the HTRA1 gene identified in Chinese CARASIL pedigree. *CNS Neurosci. Ther.* **18**, 867–869 (2012).
36. Bianchi, S. *et al.* Two novel HTRA1 mutations in a European CARASIL patient. *Neurology* **82**, 898–900 (2014).
37. Menezes Cordeiro, I. *et al.* Shifting the CARASIL paradigm: report of a non-Asian family and literature review. *Stroke* **46**, 1110–1112 (2015).
38. Lee, Y.-C. *et al.* Characterization of Heterozygous HTRA1 Mutations in Taiwanese Patients With Cerebral Small Vessel Disease. *Stroke* **49**, 1593–1601 (2018).

39. Malik, R. *et al.* Whole-exome sequencing reveals a role of HTRA1 and EGFL8 in brain white matter hyperintensities. *Brain* **144**, 2670–2682 (2021).
40. Uemura, M. *et al.* High frequency of HTRA1 AND ABCC6 mutations in Japanese patients with adult-onset cerebral small vessel disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **94**, 74–81 (2022).
41. Mukai, M. *et al.* A Japanese CADASIL patient with homozygous NOTCH3 p.Arg544Cys mutation confirmed pathologically. *J. Neurol. Sci.* **394**, 38–40 (2018).
42. Mukai, M. *et al.* Genotype–phenotype correlations and effect of mutation location in Japanese CADASIL patients. *J. Hum. Genet.* **65**, 637–646 (2020).
43. Tuominen, S. *et al.* Phenotype of a homozygous CADASIL patient in comparison to 9 age-matched heterozygous patients with the same R133C Notch3 mutation. *Stroke* **32**, 1767–1774 (2001).
44. Liem, M. K. *et al.* Homozygosity for a NOTCH3 mutation in a 65-year-old CADASIL patient with mild symptoms: a family report. *J. Neurol.* **255**, 1978–1980 (2008).
45. Ragno, M. *et al.* “CADASIL coma” in an Italian homozygous CADASIL patient:

- comparison with clinical and MRI findings in age-matched heterozygous patients with the same G528C NOTCH3 mutation. *Neurol. Sci.* **34**, 1947–1953 (2013).
46. Soong, B.-W. *et al.* A homozygous NOTCH3 mutation p.R544C and a heterozygous TREX1 variant p.C99MfsX3 in a family with hereditary small vessel disease of the brain. *J. Chin. Med. Assoc.* **76**, 319–324 (2013).
47. Vinciguerra, C. *et al.* Homozygosity and severity of phenotypic presentation in a CADASIL family. *Neurol. Sci.* **35**, 91–93 (2014).
48. Abou Al-Shaar, H., Qadi, N., Al-Hamed, M. H., Meyer, B. F. & Bohlega, S. Phenotypic comparison of individuals with homozygous or heterozygous mutation of NOTCH3 in a large CADASIL family. *J. Neurol. Sci.* **367**, 239–243 (2016).
49. Hack R, Rutten J, Lesnik Oberstein S. CADASIL. *GeneReviews*® <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1500/> (2000).
50. 厚生労働省難治性疾患等政策研究事業「ライソゾーム病（ファブリー病含む）に関する調査研究」。ファブリー病診療ガイドライン 2019. <http://www.japan-isd-mhlw.jp> (2019).
51. Sims, K., Politei, J., Banikazemi, M. & Lee, P. Stroke in Fabry disease frequently

occurs before diagnosis and in the absence of other clinical events: natural history data from the Fabry Registry. *Stroke* **40**, 788–794 (2009).

52. El-Hattab Aw Almannai M Scaglia. MELAS. *GeneReviews*®
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1233/> (2001).
53. Mizuno T. Diagnosis, pathomechanism and treatment of CADASIL. *Rinsho Shinkeigaku* **52**, 303–313 (2012).
54. Mizuno, T., Mizuta, I., Watanabe-Hosomi, A., Mukai, M. & Koizumi, T. Clinical and Genetic Aspects of CADASIL. *Front. Aging Neurosci.* **12**, 91 (2020).
55. Uchino, M., Hirano, T., Uyama, E. & Hashimoto, Y. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) and CADASIL-like disorders in Japan. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **977**, 273–278 (2002).
56. Guey, S. *et al.* Prevalence and characteristics of migraine in CADASIL. *Cephalalgia* **36**, 1038–1047 (2016).
57. Drazyk, A. M. *et al.* Encephalopathy in a Large Cohort of British Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy With Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy Patients. *Stroke* **50**, 283–290 (2019).

58. Desmond, D. W. *et al.* The natural history of CADASIL: a pooled analysis of previously published cases. *Stroke* **30**, 1230–1233 (1999).
59. Rannikmäe, K. *et al.* Beyond the Brain: Systematic Review of Extracerebral Phenotypes Associated With Monogenic Cerebral Small Vessel Disease. *Stroke* **51**, 3007–3017 (2020).
60. Hwang, Y. T. *et al.* Brainstem phenotype of cathepsin A-related arteriopathy with strokes and leukoencephalopathy. *Neurol Genet* **3**, e165 (2017).
61. Stam, A. H. *et al.* Retinal vasculopathy with cerebral leukoencephalopathy and systemic manifestations. *Brain* **139**, 2909–2922 (2016).
62. 小林正久. ファブリー病診療ガイドラインの概要. *日本臨床* **77**, 1313–1319 (2019).
63. Duering, M. *et al.* Neuroimaging standards for research into small vessel disease—advances since 2013. *Lancet Neurol.* **22**, 602–618 (2023).
64. Greenberg, S. M. *et al.* Cerebral microbleeds: a guide to detection and interpretation. *Lancet Neurol.* **8**, 165–174 (2009).
65. Singhal, S., Rich, P. & Markus, H. S. The Spatial Distribution of MR Imaging

- Abnormalities in Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy and Their Relationship to Age and Clinical Features. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* **26**, 2481–2487 (2005).
66. Chabriat, H., Joutel, A., Dichgans, M., Tournier-Lasserre, E. & Bousser, M.-G. CADASIL. *Lancet Neurol.* **8**, 643–653 (2009).
67. Di Donato, I. *et al.* Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL) as a model of small vessel disease: update on clinical, diagnostic, and management aspects. *BMC Med.* **15**, 41 (2017).
68. Nozaki, H. *et al.* Characteristic features and progression of abnormalities on MRI for CARASIL. *Neurology* **85**, 459–463 (2015).
69. Jeanne, M. & Gould, D. B. Genotype-phenotype correlations in pathology caused by collagen type IV alpha 1 and 2 mutations. *Matrix Biol.* **57–58**, 29–44 (2017).
70. Lanfranconi, S. & Markus, H. S. COL4A1 mutations as a monogenic cause of cerebral small vessel disease: a systematic review. *Stroke* **41**, e513-8 (2010).
71. de Boer I, Pelzer N, Terwindt G. Retinal Vasculopathy with Cerebral Leukoencephalopathy and Systemic Manifestations. *GeneReviews*®

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546576/> (2019).

72. Komaki, R. *et al.* Retinal vasculopathy with cerebral leukoencephalopathy carrying TREX1 mutation diagnosed by the intracranial calcification: A case report. *Rinsho Shinkeigaku* **58**, 111–117 (2018).
73. Ginsberg, L. *Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS*. (Oxford: Oxford PharmaGenesis, 2006).
74. 坪井一哉. Fabry 病. 神経治療 **35**, 288–292 (2018).
75. Fellgiebel, A. *et al.* Basilar artery diameter is a potential screening tool for Fabry disease in young stroke patients. *Cerebrovasc. Dis.* **31**, 294–299 (2011).
76. 飯塚高浩. MELAS の脳卒中様発作の病態と治療. 臨床神経 **48**, 1006–1009 (2008).
77. 井川正道 & 米田誠. ミトコンドリア病. 日内会誌 **106**, 1584–1590 (2017).
78. Nozaki, H., Nishizawa, M. & Onodera, O. Features of cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Stroke* **45**, 3447–3453 (2014).
79. Yamada, M. Cerebral amyloid angiopathy: emerging concepts. *J. Stroke*

Cerebrovasc. Dis. **17**, 17–30 (2015).

80. Ahmed, R. M. *et al.* A practical approach to diagnosing adult onset leukodystrophies.

J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry **85**, 770–781 (2014).

81. Konno, T. *et al.* Clinical and genetic characterization of adult-onset leukoencephalopathy with axonal spheroids and pigmented glia associated with CSF1R mutation. *Eur. J. Neurol.* **24**, 37–45 (2017).

82. Ishiura, H. *et al.* Noncoding CGG repeat expansions in neuronal intranuclear inclusion disease, oculopharyngodistal myopathy and an overlapping disease. *Nat. Genet.* **51**, 1222–1232 (2019).

83. Sone, J. *et al.* Long-read sequencing identifies GGC repeat expansions in NOTCH2NLC associated with neuronal intranuclear inclusion disease. *Nat. Genet.* **51**, 1215–1221 (2019).

84. Sone, J. Neuronal intranuclear inclusion disease (NIID). *Rinsho Shinkeigaku* **60**, 653–662 (2020).

85. Charil, A. *et al.* MRI and the diagnosis of multiple sclerosis: expanding the concept of “no better explanation.” *Lancet Neurol.* **5**, 841–852 (2006).

86. Maeda, K. *et al.* Two cases of NMOSD with MRI findings mimicking CADASIL. *Mult. Scler. Relat. Disord.* **46**, 102532 (2020).
87. Sugiyama, A. *et al.* The cerebellar white matter lesions in dentatorubral-pallidoluysian atrophy. *J. Neurol. Sci.* **416**, 117040 (2020).
88. Higuchi, Y. *et al.* Mutations in COA7 cause spinocerebellar ataxia with axonal neuropathy. *Brain* **141**, 1622–1636 (2018).
89. van der Knaap, M. S., Pronk, J. C. & Scheper, G. C. Vanishing white matter disease. *Lancet Neurol.* **5**, 413–423 (2006).
90. 日本脳卒中学会脳卒中ガイドライン委員会. 脳卒中治療ガイドライン 2021. (協和企画, 2021).
91. Mizuta, I. *et al.* New diagnostic criteria for cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy in Japan. *J. Neurol. Sci.* **381**, 62–67 (2017).
92. Adib-Samii, P., Brice, G., Martin, R. J. & Markus, H. S. Clinical spectrum of CADASIL and the effect of cardiovascular risk factors on phenotype: study in 200 consecutively recruited individuals. *Stroke* **41**, 630–634 (2010).

93. Yeung, W. T. E. *et al.* RNF213-related susceptibility of Japanese CADASIL patients to intracranial arterial stenosis. *J. Hum. Genet.* **63**, 687–690 (2018).
94. Kang, H. G. & Kim, J. S. Intracranial arterial disease in CADASIL patients. *J. Neurol. Sci.* **359**, 347–350 (2015).
95. 荒木信夫, 小林祥泰. 急性期脳卒中の実態—病型別・年代別頻度, 脳卒中データベース 2015. (中山書店, 2015).
96. Guey, S., Lesnik Oberstein, S. A. J., Tournier-Lasserre, E. & Chabriat, H. Hereditary Cerebral Small Vessel Diseases and Stroke: A Guide for Diagnosis and Management. *Stroke* **52**, 3025–3032 (2021).
97. Weith, T., Münster, T. & Prottengeier, J. OrphanAnesthesia – Getting the key points right for anaesthesia in patients with rare diseases. *Tren. Anaesth. Crit. Care* (2018) doi:10.1016/j.tacc.2018.04.017.
98. Dichgans, M. & Petersen, D. Angiographic complications in CADASIL. *Lancet* **349**, 776–777 (1997).
99. Donker Kaat, L. *et al.* A case of co-occurrence of radiation-induced leukoencephalopathy and CADASIL. *Neurol. Clin. Pract.* **10**, e19–e21 (2020).

100. Koppelmans, V. *et al.* Prevalence of cerebral small-vessel disease in long-term breast cancer survivors exposed to both adjuvant radiotherapy and chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* **33**, 588–593 (2015).
101. Donnini, I. *et al.* Pregnancy in CADASIL. *Acta Neurol. Scand.* **136**, 668–671 (2017).
102. Roine, S. *et al.* Neurologic symptoms are common during gestation and puerperium in CADASIL. *Neurology* **64**, 1441–1443 (2005).
103. 篠原幸人, 峰松一夫, 天野隆弘 & 他. modified Rankin Scale の信頼性に関する研究 日本語版判定基準書および問診票の紹介. *脳卒中* **29**, 6–13 (2007).
104. Shinohara, Y., Minematsu, K., Amano, T. & Ohashi, Y. Modified Rankin scale with expanded guidance scheme and interview questionnaire: interrater agreement and reproducibility of assessment. *Cerebrovasc. Dis.* **21**, 271–278 (2006).
105. Wang, Z. *et al.* NOTCH3 mutations and clinical features in 33 mainland Chinese families with CADASIL. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **82**, 534–539 (2011).
106. Dichgans, M. *et al.* The phenotypic spectrum of CADASIL: clinical findings in 102 cases. *Ann. Neurol.* **44**, 731–739 (1998).
107. Buffon, F. *et al.* Cognitive profile in CADASIL. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*

- 77, 175–180 (2006).
108. Amberla, K. *et al.* Insidious cognitive decline in CADASIL. *Stroke* **35**, 1598–1602 (2004).
109. Reyes, S. *et al.* Apathy: a major symptom in CADASIL. *Neurology* **72**, 905–910 (2009).
110. Argirò, A. *et al.* Coronary microvascular function is impaired in patients with cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Eur. J. Neurol.* **28**, 3809–3813 (2021).
111. Puy, L. *et al.* Cerebral Microbleeds and the Risk of Incident Ischemic Stroke in CADASIL (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy With Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy). *Stroke* **48**, 2699–2703 (2017).
112. Viswanathan, A. *et al.* Lacunar lesions are independently associated with disability and cognitive impairment in CADASIL. *Neurology* **69**, 172–179 (2007).
113. Ling, Y. *et al.* Clinical correlates of longitudinal MRI changes in CADASIL. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **39**, 1299–1305 (2019).
114. Taniguchi, A. *et al.* Imaging Characteristics for Predicting Cognitive Impairment in

Patients With Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy With Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy. *Front. Aging Neurosci.* **14**, 876437 (2022).

115. Rajani, R. M. *et al.* Characterisation of early ultrastructural changes in the cerebral white matter of CADASIL small vessel disease using high-pressure freezing/freeze-substitution. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* **47**, 694–704 (2021).
116. Yamamoto, Y. *et al.* Brain microvascular accumulation and distribution of the NOTCH3 ectodomain and granular osmiophilic material in CADASIL. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* **72**, 416–431 (2013).
117. Kast, J. *et al.* Sequestration of latent TGF- β binding protein 1 into CADASIL-related Notch3-ECD deposits. *Acta Neuropathol Commun* **2**, 96 (2014).
118. Capone, C. *et al.* Reducing Timp3 or vitronectin ameliorates disease manifestations in CADASIL mice. *Ann. Neurol.* **79**, 387–403 (2016).
119. Singhal, S., Bevan, S., Barrick, T., Rich, P. & Markus, H. S. The influence of genetic and cardiovascular risk factors on the CADASIL phenotype. *Brain* **127**, 2031–2038 (2004).
120. かずさ遺伝子検査室. 公益財団法人かずさDNA研究所 かずさ遺伝子検査室

オーファンネット・ジャパンかずさ(Orphan Net Japan Kazusa)

<https://www.kazusa.or.jp/genetest/index.html>.

121. 遺伝学的検査リスト. 公益財団法人かずさDNA研究所 かずさ遺伝子検査室

オーファンネット・ジャパンかずさ(Orphan Net Japan Kazusa)

https://www.kazusa.or.jp/genetest/test_insured.html.

122. Rutten, J. W. *et al.* The effect of NOTCH3 pathogenic variant position on CADASIL

disease severity: NOTCH3 EGFr 1–6 pathogenic variant are associated with a more severe phenotype and lower survival compared with EGFr 7–34 pathogenic variant.

Genet. Med. **21**, 676–682 (2019).

123. Mizuno, T. *et al.* Two Japanese CADASIL families exhibiting Notch3 mutation

R75P not involving cysteine residue. *Intern. Med.* **47**, 2067–2072 (2008).

124. Ueda, A. *et al.* Genotypic and phenotypic spectrum of CADASIL in Japan: the

experience at a referral center in Kumamoto University from 1997 to 2014. *J. Neurol.*

262, 1828–1836 (2015).

125. Ishiyama, H. *et al.* Pro-Hemorrhagic Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy

with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy Associated with NOTCH3

p.R75P Mutation with Low Vascular NOTCH3 Aggregation Property. *Ann. Neurol.* (2024) doi:10.1002/ana.26916.

126. Schmidt, H. *et al.* Genetic variants of the NOTCH3 gene in the elderly and magnetic resonance imaging correlates of age-related cerebral small vessel disease. *Brain* **134**, 3384–3397 (2011).

127. Rutten-Jacobs, L. C. A. *et al.* Common NOTCH3 Variants and Cerebral Small-Vessel Disease. *Stroke* **46**, 1482–1487 (2015).

128. Cho, B. P. H. *et al.* NOTCH3 variants are more common than expected in the general population and associated with stroke and vascular dementia: an analysis of 200 000 participants. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **92**, 694–701 (2021).

129. Hack, R. J. *et al.* Cysteine-Altering NOTCH3 Variants Are a Risk Factor for Stroke in the Elderly Population. *Stroke* **51**, 3562–3569 (2020).

130. Muiño, E. *et al.* Systematic Review of Cysteine-Sparing NOTCH3 Missense Mutations in Patients with Clinical Suspicion of CADASIL. *Int. J. Mol. Sci.* **18**, (2017).

131. Ruchoux, M. M. *et al.* Systemic vascular smooth muscle cell impairment in cerebral

autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy.

Acta Neuropathol. **89**, 500-512 (1995).

132. Tikka, S. *et al.* Congruence between NOTCH3 mutations and GOM in 131

CADASIL patients. *Brain* **132**, 933–939 (2009).

133. Pantoni, L. *et al.* Comparison of clinical, familial, and MRI features of CADASIL

and NOTCH3-negative patients. *Neurology* **74**, 57–63 (2010).

134. Chabriat, H. *et al.* Patterns of MRI lesions in CADASIL. *Neurology* **51**, 452–457

(1998).

135. Davous, P. CADASIL: a review with proposed diagnostic criteria. *Eur. J. Neurol.* **5**,

219–233 (1998).

136. Pescini, F. *et al.* The Cerebral Autosomal-Dominant Arteriopathy With Subcortical

Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL) Scale: a screening tool to select

patients for NOTCH3 gene analysis. *Stroke* **43**, 2871–2876 (2012).

137. Liu, X. *et al.* The genetic spectrum and the evaluation of CADASIL screening scale

in Chinese patients with NOTCH3 mutations. *J. Neurol. Sci.* **354**, 63–69 (2015).

138. Koizumi, T. *et al.* The CADASIL Scale-J, A Modified Scale to Prioritize Access to

- Genetic Testing for Japanese CADASIL-Suspected Patients. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* **28**, 1431–1439 (2019).
139. Hack, R. J. *et al.* Effect of NOTCH3 EGFr Group, Sex, and Cardiovascular Risk Factors on CADASIL Clinical and Neuroimaging Outcomes. *Stroke* **53**, 3133–3144 (2022).
140. Pescini, F. *et al.* Intravenous thrombolysis in CADASIL: report of two cases and a systematic review. *Neurol. Sci.* **44**, 491–498 (2023).
141. Ganesan, D. N., Coste, T. & Venketasubramanian, N. Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL) - Still to be Considered in the Presence of Vascular Risk Factors. *Case Rep. Neurol.* **12**, 196–201 (2020).
142. Kusaba, T. *et al.* Renal involvement in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL). *Clin. Nephrol.* **67**, 182–187 (2007).
143. Nannucci, S. *et al.* Stroke recurrence in an elderly CADASIL patient on aspirin discontinuation due to severe auto-immune thrombocytopenia. *Aging Clin. Exp. Res.*

- 22, 98–99 (2010).
144. Oh, J.-H., Lee, J. S., Kang, S.-Y., Kang, J.-H. & Choi, J. C. Aspirin-associated intracerebral hemorrhage in a patient with CADASIL. *Clin. Neurol. Neurosurg.* **110**, 384–386 (2008).
145. Chiang, C.-C., Christiansen, M. E. & O’Carroll, C. B. Fatal Intracerebral Hemorrhage in Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy With Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL): A Case Report. *Neurologist* **24**, 136–138 (2019).
146. Huneau, C. *et al.* Altered dynamics of neurovascular coupling in CADASIL. *Ann Clin Transl Neurol* **5**, 788–802 (2018).
147. Tan, R. Y. Y. & Markus, H. S. CADASIL: Migraine, Encephalopathy, Stroke and Their Inter-Relationships. *PLoS One* **11**, e0157613 (2016).
148. Glover, P. A. *et al.* Treatment of migraine in patients with CADASIL: A systematic review and meta-analysis. *Neurol. Clin. Pract.* **10**, 488–496 (2020).
149. Goldstein, E. D., Badi, M. K. & Meschia, J. F. Treating chronic migraine in CADASIL with calcitonin gene-related peptide receptor antagonism. *Neurol. Clin.*

- Pract.* **9**, 277–278 (2019).
150. de Boer, I., MaassenVanDenBrink, A. & Terwindt, G. M. The potential danger of blocking CGRP for treating migraine in CADASIL patients. *Cephalalgia* **40**, 1676–1678 (2020).
151. Nelson, D. L. *et al.* Preclinical pharmacological profile of the selective 5-HT_{1F} receptor agonist lasmiditan. *Cephalalgia* **30**, 1159–1169 (2010).
152. Watanabe-Hosomi, A. *et al.* Effect of Lomerizine Hydrochloride on Preventing Strokes in Patients With Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy With Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy. *Clin. Neuropharmacol.* **43**, 146–150 (2020).
153. Chabriat, H. & Lesnik Oberstein, S. Cognition, mood and behavior in CADASIL. *Cereb Circ Cogn Behav* **3**, 100043 (2022).
154. Dichgans, M. *et al.* Donepezil in patients with subcortical vascular cognitive impairment: a randomised double-blind trial in CADASIL. *Lancet Neurol.* **7**, 310–318 (2008).
155. Posada, I. J., Ferrero, M., Lopez-Valdes, E. & Goni-Imizcoz, M. [Galantamine

- therapy in dementia associated with CADASIL]. *Rev. Neurol.* **47**, 299–300 (2008).
156. Kato, T. *et al.* Candesartan prevents arteriopathy progression in cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy model. *J. Clin. Invest.* **131**, (2021).
157. Kitahara, S. *et al.* Patients with heterozygous HTRA1-related cerebral small vessel disease misdiagnosed with other diseases: Two case reports. *Clin. Neurol. Neurosurg.* **223**, 107502 (2022).
158. Ziaei, A. *et al.* Novel mutation in HTRA1 in a family with diffuse white matter lesions and inflammatory features. *Neurol Genet* **5**, e345 (2019).
159. Favaretto, S. *et al.* A new Italian family with HTRA1 mutation associated with autosomal-dominant variant of CARASIL: Are we pointing towards a disease spectrum? *J. Neurol. Sci.* **396**, 108–111 (2019).
160. Oluwole, O. J. *et al.* Cerebral small vessel disease due to a unique heterozygous HTRA1 mutation in an African man. *Neurol Genet* **6**, e382 (2020).
161. Ito, S. *et al.* Histopathologic Analysis of Cerebral Autosomal Recessive Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CARASIL): A Report of a New

- Genetically Confirmed Case and Comparison to 2 Previous Cases. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* **75**, 1020–1030 (2016).
162. Ito, J. *et al.* Histopathologic features of an autopsied patient with cerebral small vessel disease and a heterozygous HTRA1 mutation. *Neuropathology* (2018) doi:10.1111/neup.12473.
163. Uemura, M. *et al.* HTRA1 mutations identified in symptomatic carriers have the property of interfering the trimer-dependent activation cascade. *Front. Neurol.* **10**, (2019).
164. Thaler, F. S. *et al.* Cerebral small vessel disease caused by a novel heterozygous mutation in HTRA1. *J. Neurol. Sci.* **388**, 19–21 (2018).
165. Cao, H. *et al.* A novel heterozygous HTRA1 mutation in an Asian family with CADASIL-like disease. *J. Clin. Lab. Anal.* **36**, e24174 (2022).
166. Shang, T., Pinho, M., Ray, D. & Khera, A. Two Unique Mutations in HTRA1-Related Cerebral Small Vessel Disease in North America and Africa and Literature Review. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* **30**, 106029 (2021).
167. Di Donato, I. *et al.* Heterozygous mutations of HTRA1 gene in patients with familial

- cerebral small vessel disease. *CNS Neurosci. Ther.* **23**, 759–765 (2017).
168. Zhang, W.-Y., Xie, F. & Lu, P.-L. Two novel heterozygous HTRA1 mutations in two pedigrees with cerebral small vessel disease families. *Neurol. Sci.* **39**, 497–501 (2018).
169. Grigaitė, J. *et al.* Novel In-Frame Deletion in HTRA1 Gene, Responsible for Stroke at a Young Age and Dementia-A Case Study. *Genes* **12**, (2021).
170. Zhou, H. *et al.* Report of two pedigrees with heterozygous HTRA1 variants-related cerebral small vessel disease and literature review. *Mol Genet Genomic Med* **10**, e2032 (2022).
171. Kono, Y. *et al.* Heterozygous HTRA1 mutations with mimicking symptoms of CARASIL in two families. *Clin. Neurol. Neurosurg.* **172**, 174–176 (2018).
172. Hidalgo Mayoral, I. *et al.* Hereditary cerebral small vessel disease: Assessment of a HTRA1 variant using protein stability predictors and 3D modelling. *Eur. J. Med. Genet.* **65**, 104539 (2022).
173. Wu, X. *et al.* Heterozygous HTRA1 missense mutation in CADASIL-like family disease. *Braz. J. Med. Biol. Res.* **51**, e6632 (2018).

174. Khaleeli, Z. *et al.* A novel HTRA1 exon 2 mutation causes loss of protease activity in a Pakistani CARASIL patient. *J. Neurol.* **262**, 1369–1372 (2015).
175. Ibrahimi, M. *et al.* A CARASIL Patient from Americas with Novel Mutation and Atypical Features: Case Presentation and Literature Review. *Cerebrovasc. Dis.* **44**, 135–140 (2017).
176. Shirata, A. & Yamane, K. A case of cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *The Journal of movement disorder and disability* **14**, 71–76 (2004).
177. Gündüz, T., Demirkol, Y., Doğan, Ö., Demir, S. & Akçakaya, N. H. A Case of Leukoencephalopathy and Small Vessels Disease Caused by a Novel HTRA1 Homozygous Mutation. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* **28**, 104354 (2019).
178. Roeben, B., Uhrig, S., Bender, B. & Synofzik, M. Teaching NeuroImages: When alopecia and disk herniations meet vascular leukoencephalopathy: CARASIL. *Neurology* **86**, e166–e167 (2016).
179. Bougea, A. *et al.* The first Greek case of heterozygous cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy: An atypical clinico-

- radiological presentation. *Neuroradiol. J.* **30**, 583–585 (2017).
180. Yamashita T, Nozaki H, Wakutani Y, Tadokoro K, Nomura E, Takahashi Y. A Japanese family of autosomal dominant cerebral small vessel disease with heterozygous HTRA1 mutation showing dementia, gait disturbance and subarachnoid hemorrhage. *Vas-Cog Journal* **5**, 20–23 (2019).
181. Mendioroz, M. *et al.* A missense HTRA1 mutation expands CARASIL syndrome to the Caucasian population. *Neurology* **75**, 2033–2035 (2010).
182. Ragno, M. *et al.* Cutaneous Sensory and Autonomic Small Fiber Neuropathy in HTRA1-Related Cerebral Small Vessel Disease. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* **80**, 713–716 (2021).
183. Tateoka, T. *et al.* Unusual case of cerebral small vessel disease with a heterozygous nonsense mutation in HTRA1. *J. Neurol. Sci.* **362**, 144–146 (2016).
184. Bayrakli, F., Balaban, H., Gurelik, M., Hizmetli, S. & Topaktas, S. Mutation in the HTRA1 gene in a patient with degenerated spine as a component of CARASIL syndrome. *Turk. Neurosurg.* **24**, 67–69 (2014).
185. Mishra, A. *et al.* Association of variants in HTRA1 and NOTCH3 with MRI-defined

extremes of cerebral small vessel disease in older subjects. *Brain* **142**, 1009–1023 (2019).

186. Powers, W. J. *et al.* Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* **50**, e344–e418 (2019).

187. Steiner, T. *et al.* European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Int. J. Stroke* **9**, 840–855 (2014).

188. Greenberg, S. M. *et al.* 2022 Guideline for the Management of Patients With Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* **53**, e282–e361 (2022).

189. Oide, T. *et al.* 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).

190. Towfighi, A. *et al.* Poststroke Depression: A Scientific Statement for Healthcare

Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association.

Stroke **48**, e30–e43 (2017).

191. Hagel, C., Groden, C., Niemeyer, R., Stavrou, D. & Colmant, H. J. Subcortical angiopathic encephalopathy in a German kindred suggests an autosomal dominant disorder distinct from CADASIL. *Acta Neuropathol.* **108**, 231–240 (2004).
192. Ding, X.-Q. *et al.* MRI features of pontine autosomal dominant microangiopathy and leukoencephalopathy (PADMAL). *J. Neuroimaging* **20**, 134–140 (2010).
193. Grobe-Einsler, M., Urbach, H. & Paus, S. Recurrent Pontine Strokes in a Young Male. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* **29**, 105386 (2020).
194. Zhao, Y.-Y., Duan, R.-N., Ji, L., Liu, Q.-J. & Yan, C.-Z. Cervical Spinal Involvement in a Chinese Pedigree With Pontine Autosomal Dominant Microangiopathy and Leukoencephalopathy Caused by a 3' Untranslated Region Mutation of COL4A1 Gene. *Stroke* **50**, 2307–2313 (2019).
195. Sakai, N. *et al.* Hemorrhagic cerebral small vessel disease caused by a novel mutation in 3' UTR of collagen type IV alpha 1. *Neurol Genet* **6**, e383 (2020).
196. Sourander, P. & Wälinder, J. Hereditary multi-infarct dementia. Morphological and

- clinical studies of a new disease. *Acta Neuropathol.* **39**, 247–254 (1977).
197. Li, Q. *et al.* A Novel Mutation in COL4A1 Gene in a Chinese Family with Pontine Autosomal Dominant Microangiopathy and Leukoencephalopathy. *Transl. Stroke Res.* **13**, 238–244 (2022).
198. Gould, D. B. *et al.* Role of COL4A1 in small-vessel disease and hemorrhagic stroke. *N. Engl. J. Med.* **354**, 1489–1496 (2006).
199. Ophoff, R. A. *et al.* Hereditary vascular retinopathy, cerebroretinal vasculopathy, and hereditary endotheliopathy with retinopathy, nephropathy, and stroke map to a single locus on chromosome 3p21.1-p21.3. *Am. J. Hum. Genet.* **69**, 447–453 (2001).
200. Monroy-Jaramillo, N. *et al.* Phenotypic Variability in a Mexican Mestizo Family with Retinal Vasculopathy with Cerebral Leukodystrophy and TREX1 Mutation p.V235Gfs*6. *Rev. Invest. Clin.* **70**, 68–75 (2018).
201. Xie, N. *et al.* High clinical heterogeneity in a Chinese pedigree of retinal vasculopathy with cerebral leukoencephalopathy and systemic manifestations (RVCL-S). *Orphanet J. Rare Dis.* **16**, 56 (2021).
202. 小牧 遼, 上田 健, 辻 佑, 宮脇 統, 楠原 仙, 原 重. 大脳石灰化病変を契機に診断

- に至った TREX1 遺伝子変異に伴う retinal vasculopathy with cerebral leukoencephalopathy の 1 例. *臨床神経* **58**, 111–117 (2018).
203. Saito, R. *et al.* Retinal Vasculopathy With Cerebral Leukodystrophy: Clinicopathologic Features of an Autopsied Patient With a Heterozygous TREX 1 Mutation. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* **78**, 181–186 (2019).
204. Yang, Y.-G., Lindahl, T. & Barnes, D. E. Trex1 exonuclease degrades ssDNA to prevent chronic checkpoint activation and autoimmune disease. *Cell* **131**, 873–886 (2007).
205. Rice, G. I. *et al.* Assessment of interferon-related biomarkers in Aicardi-Goutières syndrome associated with mutations in TREX1, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, SAMHD1, and ADAR: a case-control study. *Lancet Neurol.* **12**, 1159–1169 (2013).
206. Rice, G. I., Rodero, M. P. & Crow, Y. J. Human disease phenotypes associated with mutations in TREX1. *J. Clin. Immunol.* **35**, 235–243 (2015).
207. Weerasekare, J., Kassa, R. & Keegan, B. M. Retinal vasculopathy with cerebral leukoencephalopathy due to TREX-1 mutation: An important mimicker of CNS

- inflammatory disease. *Mult. Scler. Relat. Disord.* **47**, 102639 (2021).
208. Hardy, T. A. *et al.* Tumefactive lesions in retinal vasculopathy with cerebral leucoencephalopathy and systemic manifestations (RVCL-S): a role for neuroinflammation? *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* (2017) doi:10.1136/jnnp-2017-316142.
209. Chauvin, S. D. *et al.* Inherited C-terminal TREX1 variants disrupt homology-directed repair to cause senescence and DNA damage phenotypes in *Drosophila*, mice, and humans. *Nat. Commun.* **15**, 4696 (2024).
210. 弾性線維性仮性黄色腫（指定難病166）. 難病情報センターJapan *Intractable Diseases Information Center* <https://www.nanbyou.or.jp/entry/4580>.
211. Germain, D. P. Pseudoxanthoma elasticum. *Orphanet J. Rare Dis.* **12**, 85 (2017).
212. Kauw, F. *et al.* Cerebral disease in a nationwide Dutch pseudoxanthoma elasticum cohort with a systematic review of the literature. *J. Neurol. Sci.* **373**, 167–172 (2017).
213. Pavlovic, A. M. *et al.* Cerebral small vessel disease in pseudoxanthoma elasticum: three cases. *Can. J. Neurol. Sci.* **32**, 115–118 (2005).
214. 宇谷厚志 *et al.* 弾性線維性仮性黄色腫診療ガイドライン（2017年版）. 日皮

会誌 **127**, 2447–2454 (2017).

215. De Vilder, E. Y. G. *et al.* Pathogenic variants in the ABCC6 gene are associated with an increased risk for ischemic stroke. *Brain Pathol.* **28**, 822–831 (2018).