稀な脳卒中CADASILに関わる諸問題

国立循環器病研究センター 脳神経内科

齊藤 聡

「6NC教育コンテンツ」

国立循環器病研究センター
National Cerebral and Cardiovascular Center

脳梗塞の病型診断

SSS-TOAST Classification

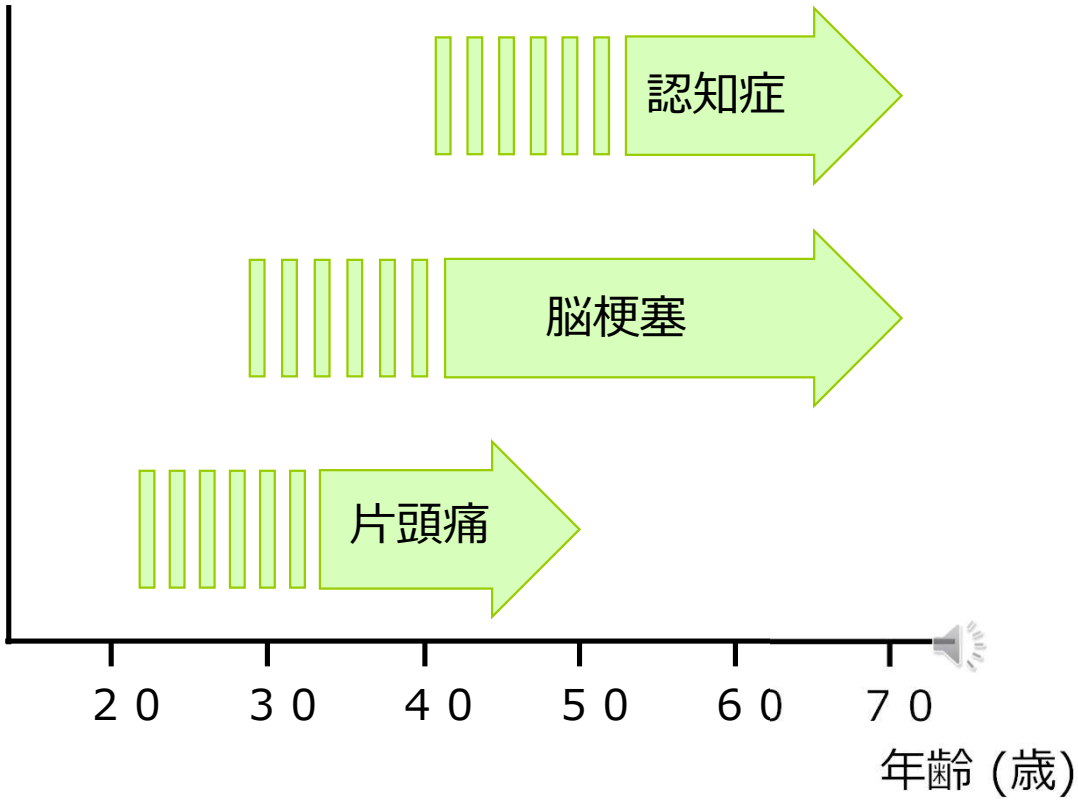
- 脳卒中
  - 脳梗塞
    - 心・大動脈原性脳塞栓症 Cardioaortic embolism
    - アテローム血栓性脳梗塞 Large artery atherosclerosis
    - ラクナ梗塞 Small artery disease
    - 原因不明の脳梗塞 Undetermined causes
    - その他の原因による脳梗塞 Other causes
      - 動脈解離・血管炎 (感染/炎症)・動脈壁疾患・血液疾患・片頭痛/薬剤・静脈血栓症・**遺伝性**・低灌流/過粘稠/血管虚脱・医原性
  - 脳出血
  - くも膜下出血

Hakan *Ann Neurol.* 2005

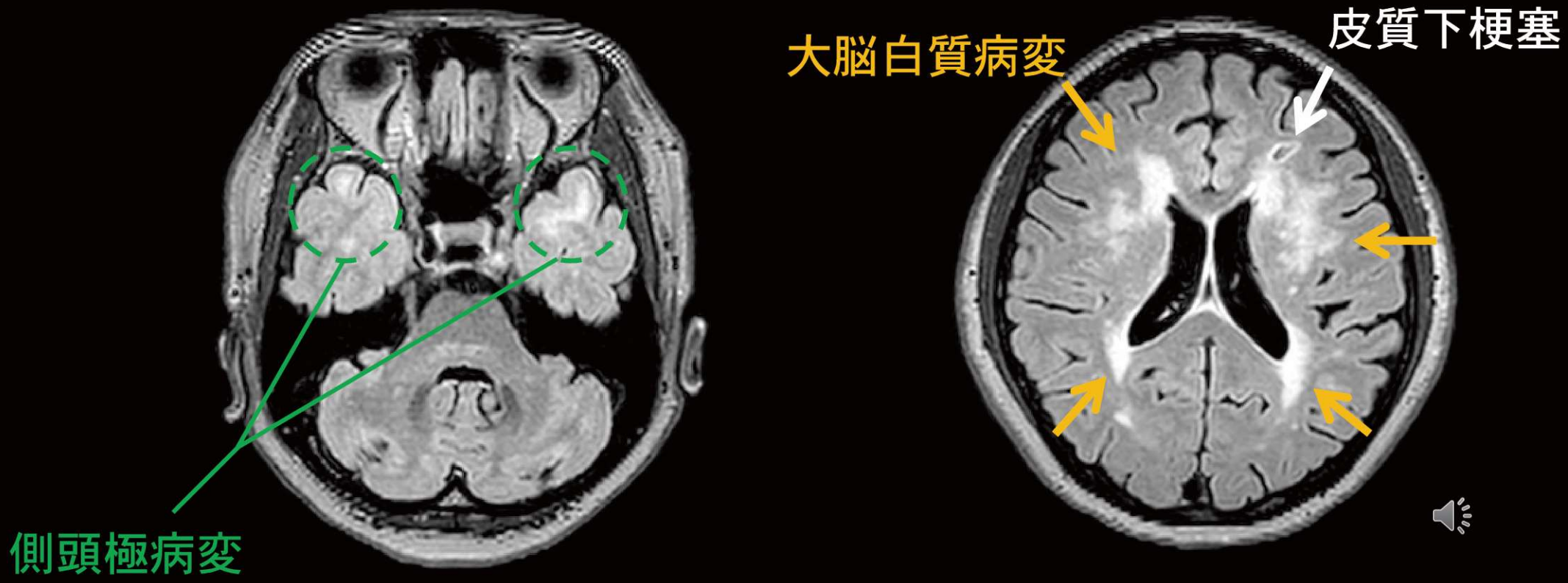
CADASIL (皮質下梗塞と白質脳症を伴う常染色体優性脳動脈症)

Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy

- 遺伝性脳小血管病
- *NOTCH3*遺伝子の変異が原因
- 血管壁細胞の変性
- 症状
  - 片頭痛
  - 気分障害
  - TIA/脳梗塞/脳出血
  - 認知症
  - てんかん



CADASIL 患者の典型的な MRI-FLAIR 画像



どういう時にCADASILを疑うのか？

CADASIL scale	点数
片頭痛	1
前兆のある片頭痛	3
TIA または 脳梗塞	1
TIA または 脳梗塞 (50歳未満の発症)	2
精神神経異常	1
認知機能低下もしくは認知症	3
白質病変	3
側頭極白質病変	1
外包白質病変	5
皮質下梗塞	2
1世代の家族歴*	1
2世代の家族歴*	2

*典型症状 (頭痛、TIA/脳卒中、認知機能障害、精神症状）を少なくとも１つ有する

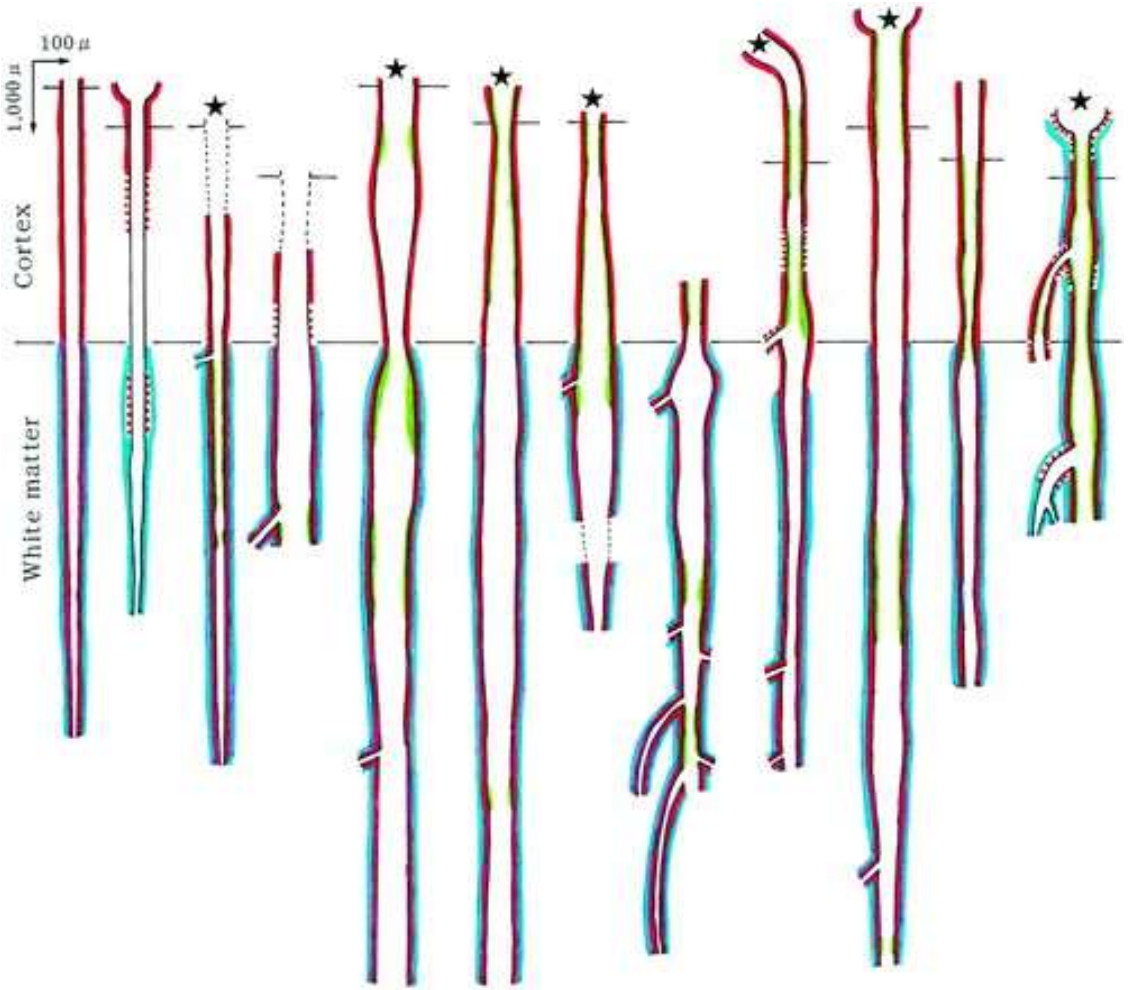
CADASIL scale-J	点数
高血圧の既往がない	5
皮質下梗塞	5
家族歴**	5
偽性球麻痺	3
側頭極白質病変	2
50歳以下の発症**	2
脳卒中もしくはTIAの既往	2
糖尿病の既往がない	1

**脳卒中/TIA、認知機能障害、てんかん発作、気分障害が該当

CADASIL scale: 15点以上で疑う
CADASIL scale-J: 16点以上で疑う

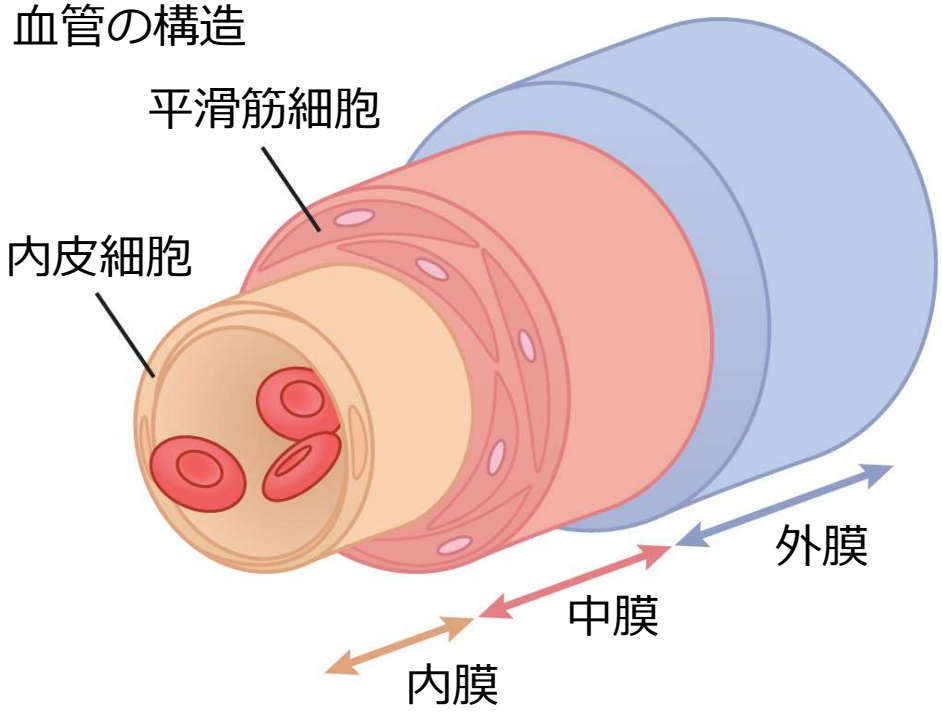
Pescini Stroke. 2012; Koizumi. *JSCVD.* 2019

なぜ脳梗塞が起きるのか？



Okeda *Stroke.* 2002

血管の構造



緑:　内膜の異常
(Intimal fibrous thickening)

赤:　中膜の異常
(SMCs loss)

青:　外膜の異常
(Adventitial fibrosis)

血管平滑筋の異常

*NOTCH3*遺伝子変異

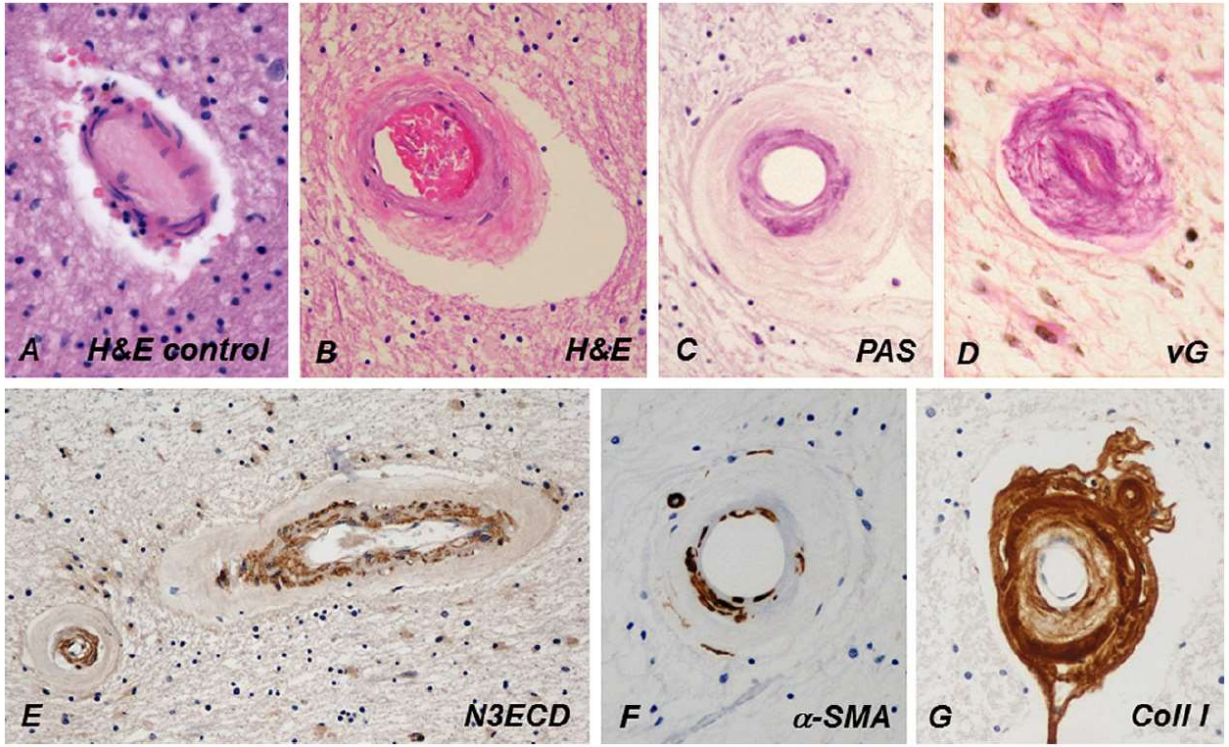
↓

<u>血管の中膜の変性</u>

↓

血管の土管化

Tikka *Brain Pathol.* 2014



A:	コントロール (正常例)
B・C:	様々な血管中膜の異常
D:	進行例では血管がほぼ閉塞
E:	NOTCH3の細胞外領域陽性
F:	平滑筋のマーカーSMAの異常
G:	細胞外マトリックスの異常

血管平滑筋の異常と脳梗塞

*NOTCH3*遺伝子変異

↓

<u>血管の中膜の変性</u>

↓

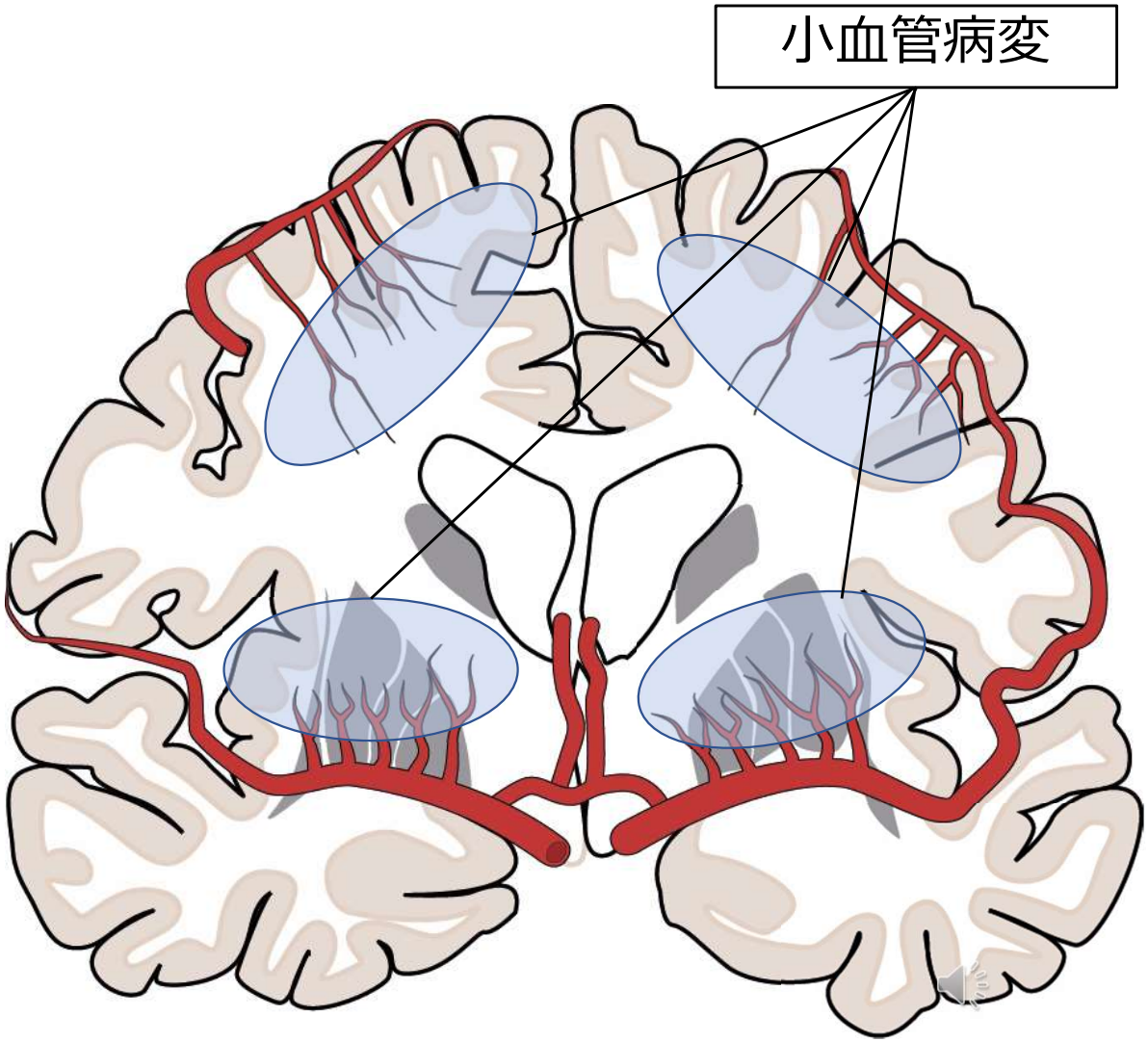
血管の土管化

↓

血流変化への脆弱化

↓

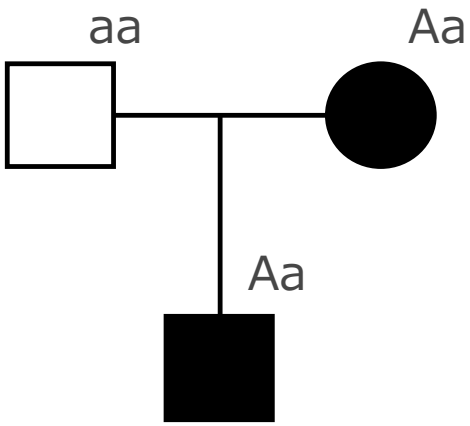
皮質下梗塞・白質病変



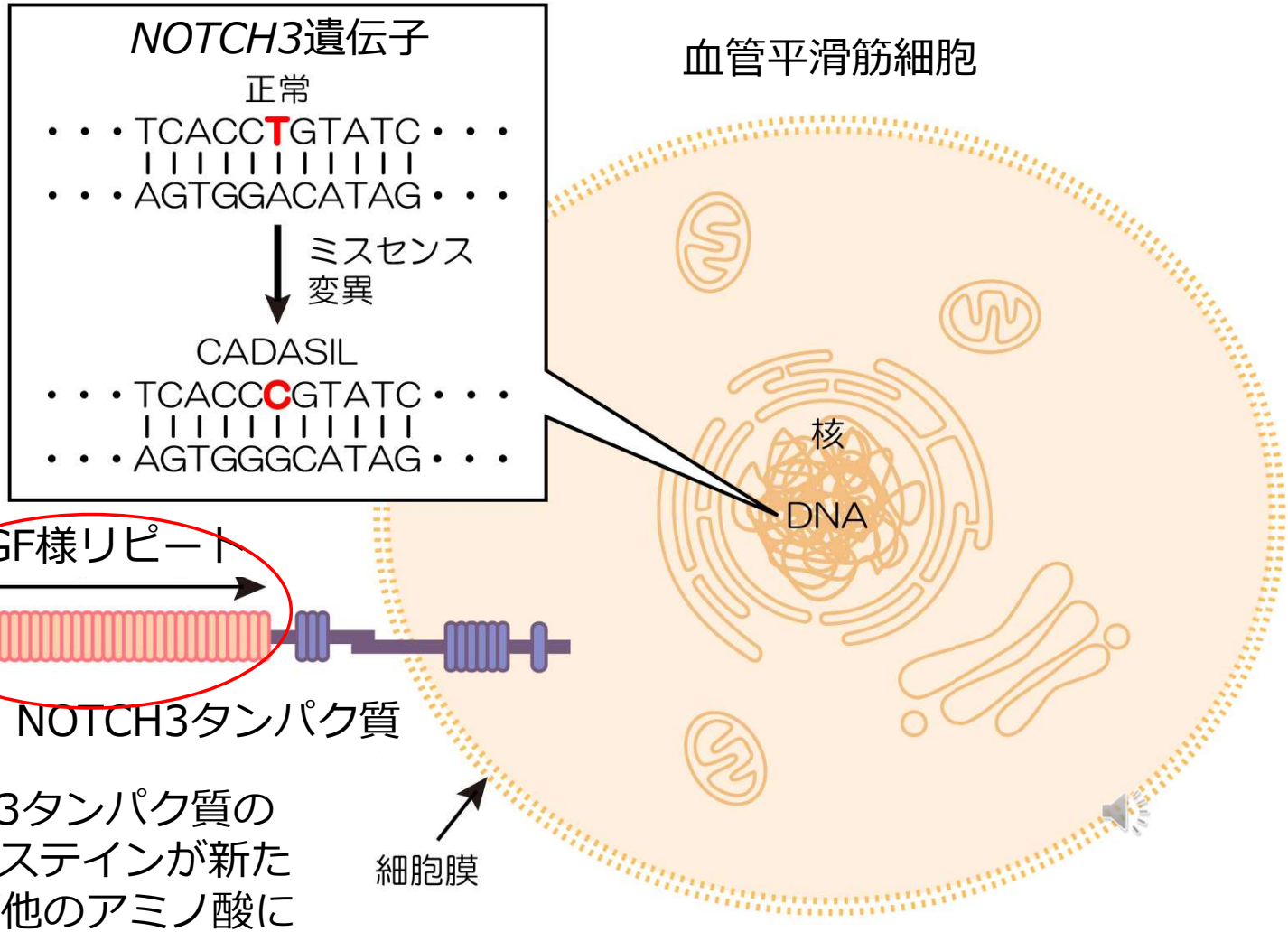
- 傷害血管の灌流域で脳梗塞や白質病変が生じる
- 小血管の閉塞に起因する梗塞も見られる

*NOTCH3*遺伝子変異

常染色体顕性遺伝
(優性遺伝)



発症者の子供は
50%の確率で発症
(ただし浸透率の考慮が必要)

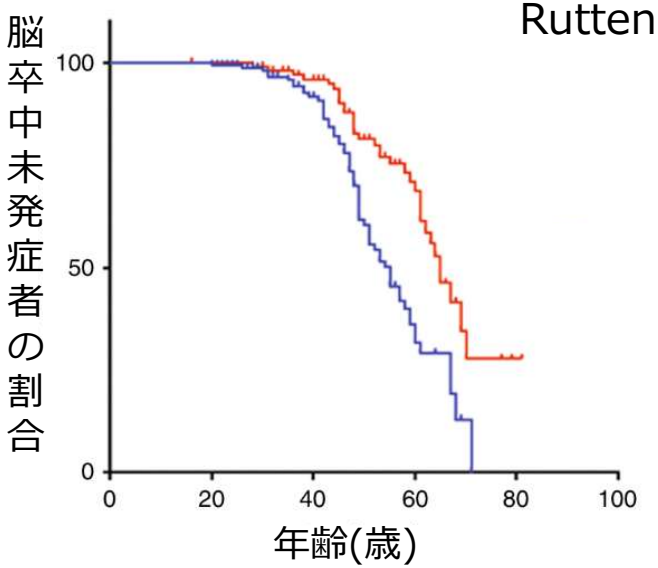


CADASIL患者の大半は、NOTCH3タンパク質のEGF様リピート領域において、システインが新たにできる、もしくはシステインが他のアミノ酸に置換されるミスセンス変異を有する

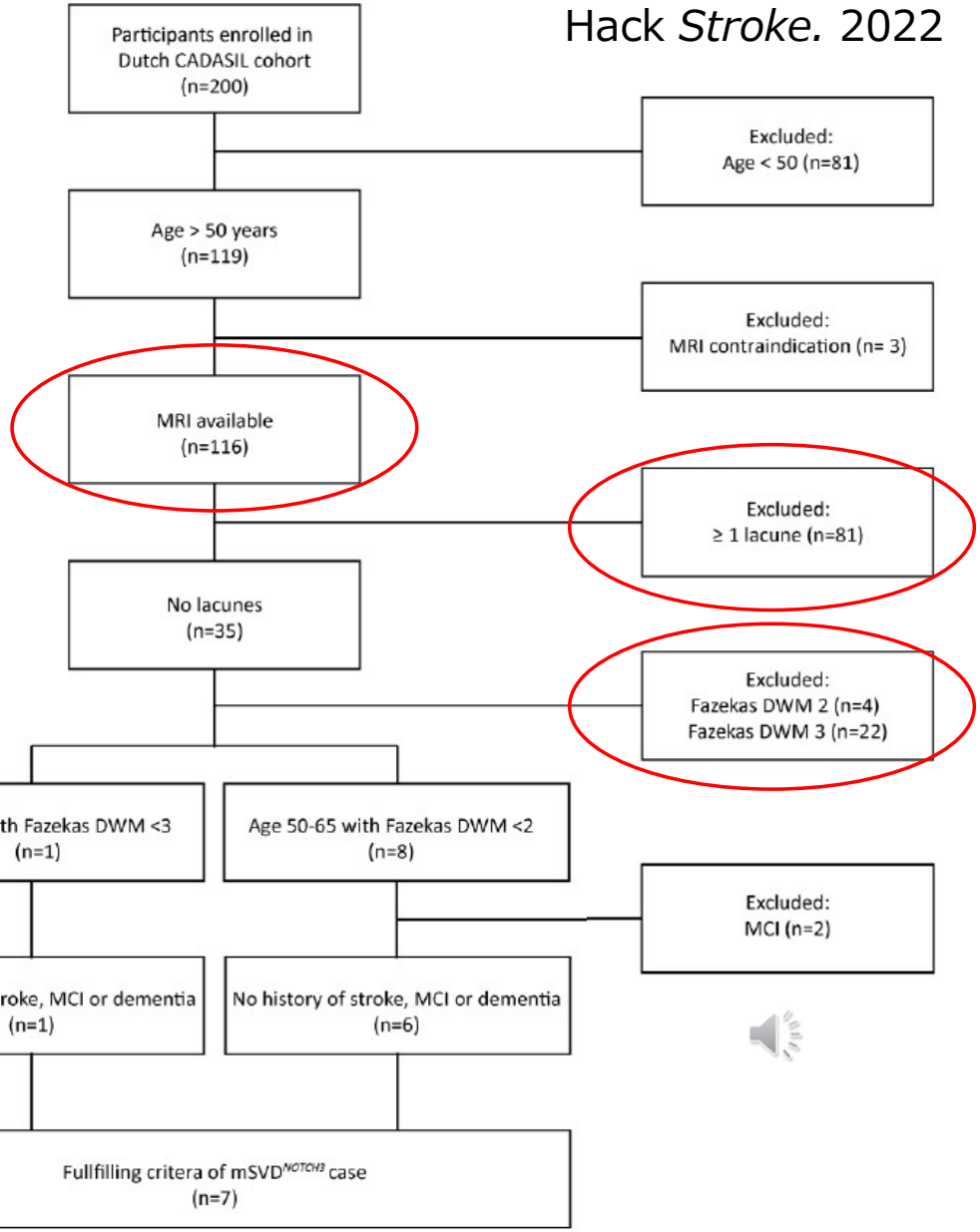
CADASIL患者の子供はCADASILを発症するのか？

- システイン残基の変異を伴う*NOTCH3*遺伝子変異を有する50歳以上のCADASIL患者およびその家族の90%以上でラクナ梗塞もしくは中等度以上の白質病変を発症しているという報告がある (107/116=92.2%)
- EGF様リピート1-6 (下図、青) の領域の変異の保有者に比べEGF様リピート7-34 (赤) の領域の変異の保有者は脳梗塞の発症頻度が少ない

Rutten *Genet Med.* 2019

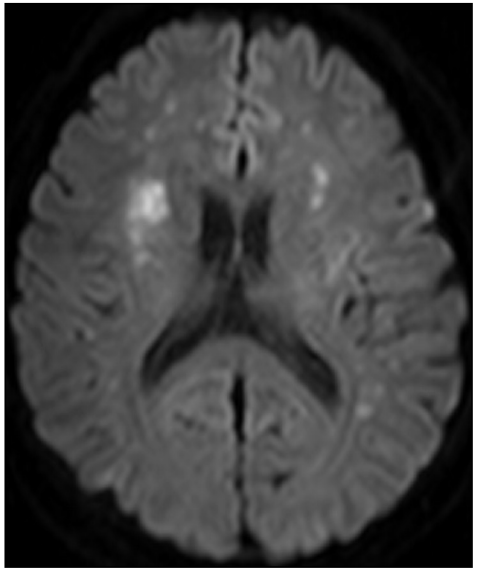


Hack *Stroke.* 2022

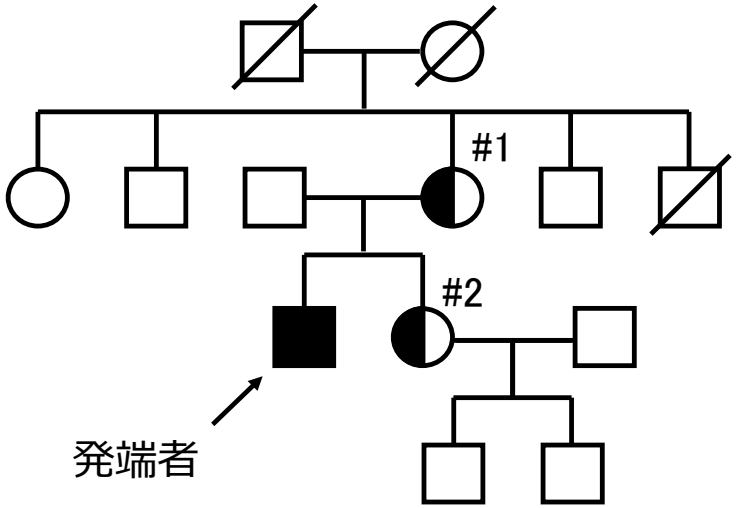


42歳男性 うつ病の既往 脳血管障害の危険因子なし

皮質下梗塞 (DWI)　側頭極を含めた白質病変 (FLAIR)



常染色体顕性遺伝 (優性遺伝) の家族歴



#1 67歳　脳梗塞, 認知症
白質病変 (側頭極病変あり)
#2 40歳　片頭痛,
白質病変 (側頭極病変あり)

Granular osmiophilic material (電子顕微鏡)

*NOTCH3*遺伝子R169C (c.583C>T) ヘテロ変異
(exon4, EGF様リピート4)

Saito *J Neurol.* 2011

https://www.nanbyou.or.jp/entry/4444

難病情報センター
Japan Intractable Diseases Information Center

文字サイズの変更
サイトマップ 標準 大 特大 サイト内検索

お知らせ | 国の難病対策 | 指定難病一覧 | 患者会情報 | 医療費助成制度

HOME >> 病気の解説（一般利用者向け） >> 皮質下梗塞と白質脳症を伴う常染色体優性脳動脈症(CADASIL)（指定難病１２４）

皮質下梗塞と白質脳症を伴う常染色体優性脳動脈症(CADASIL)（指定難病１２４）

ひしつかこうそくとはくしつのうしょうをともなうじょうせんしょくたいゆうせいのうどうみゃくしょう

病気の解説（一般利用者向け） | 概要・診断基準等（厚生労働省作成） | よくある質問

「厚生労働省作成の概要・診断基準等及び臨床調査個人票」（PDF版）はこちらにあります。

英文名：CADASIL（cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy）

1. 「CADASIL」とはどのような病気ですか

遺伝性の疾患で、主に脳の細い血管が障害されることにより、症状が起こります。脳 梗塞 を繰り返すことによって体が動きにくくなったり、血管性認知症になります。また多くの患者さんは頭部MRI画像で白質病変と言われる異常所見が認められます。

2. この病気の患者さんはどのくらいいるのですか

現在までに日本で少なくとも1200人ほどと推定されています。

お問い合わせ
詳しくはこちら

代表的な質問と回答例

病気の解説・診断基準・臨床調査個人票の一覧
- 50音別索引
- 告示番号順索引
- 疾患群別索引
- 臨床調査個人票の記入にあたっての留意事項

医療費助成制度

国の難病対策

CADASILは見逃されている

	UK Biobank General population n = 454,756	UK Biobank General population n = 50,000	ExAC database General population n = 60,706
NOTCH3 mutation (+)	n = 973 (2.1人/1,000人)	n = 108 (2.2人/1,000人)	n = 206 (3.4人/1,000人)
	JAMA Neurol 2022	*Neurology* 2020	*ACTN* 2016

一般市民の0.2-0.3%がCADASILの原因となる遺伝子変異を有している

	UK DNA Lacunar Stroke Study Lacunar stroke patients n = 950	NCVC Biobank Lacunar stroke patients n = 85
NOTCH3 mutation (+)	n = 11 (11.6人/1,000人)	n = 3 (35.3人/1,000人)
	Neurology 2019	*Front Aging Neurosci* 2020

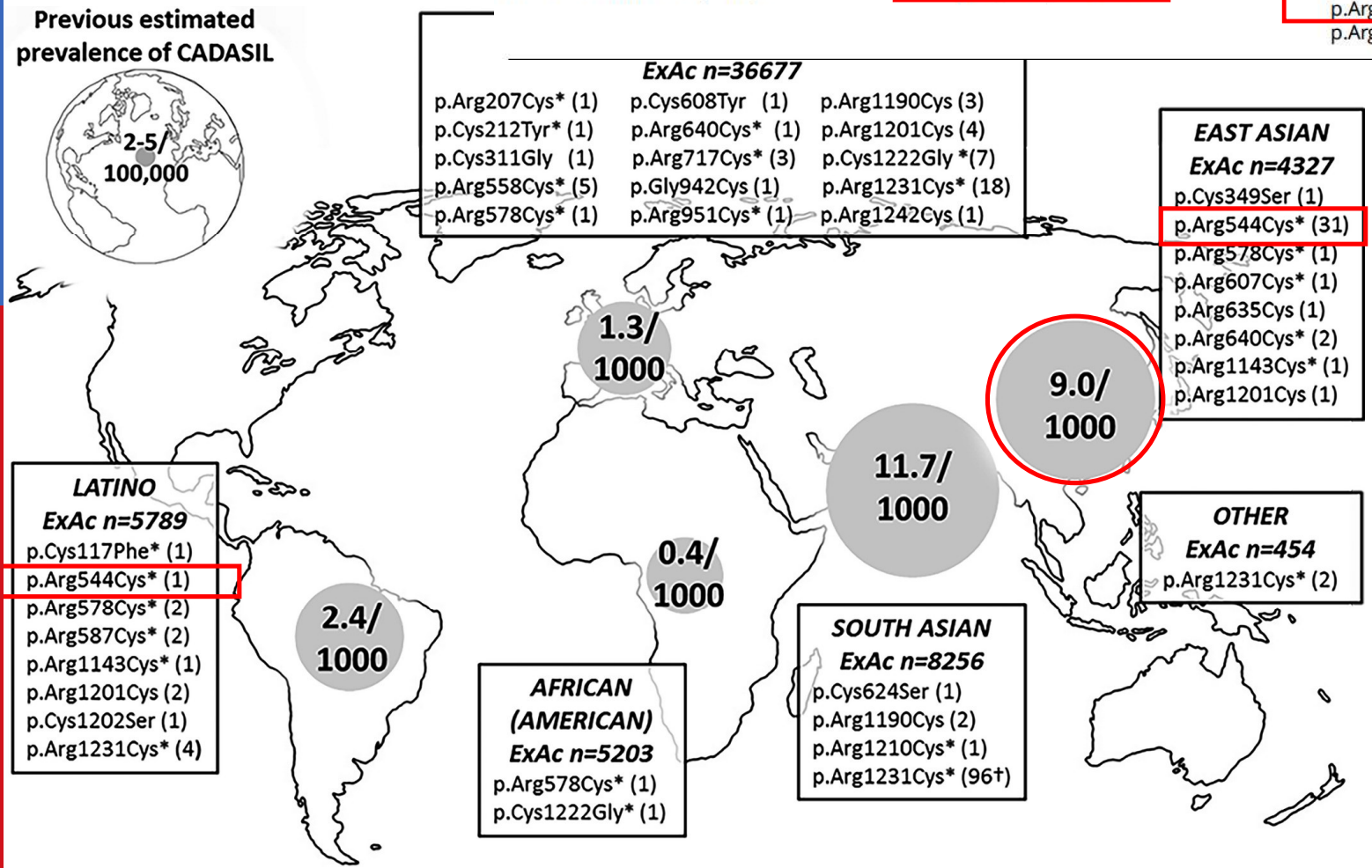
ラクナ梗塞患者の1-3%がCADASIL患者

CADASIL 世界の頻度

Table 1 Prevalence of Pathogenic *NOTCH3* Variants in 2 Korean Public Genome Databases and 1,000 Individuals Living on Jeju Island

	KRGDB	Korea 1K	Jeju screening study
Number of participants	1,722	1,094	1,000
NOTCH3 variant frequency	p.Arg544Cys (0.12%)	p.Arg75Pro (0.22%) p.Arg544Cys (0.11%) p.Arg182Cys (0.11%)	p.Arg544Cys (0.90%) p.Arg578Cys (0.10%)

R544C: EGFr13-14



台湾のCADASIL患者に
多いバリアント (77.2%)
韓国でも多い (20.4%)
日本では少ない (1%以下)

Kang *Neurol Genet* 2021
Liao *Stroke* 2021
Min *Neurogenetics* 2022
Rutten *ACTN* 2016

日本人のCADASIL患者の*NOTCH3*遺伝子病的バリアント(病的変異）の種類と分布

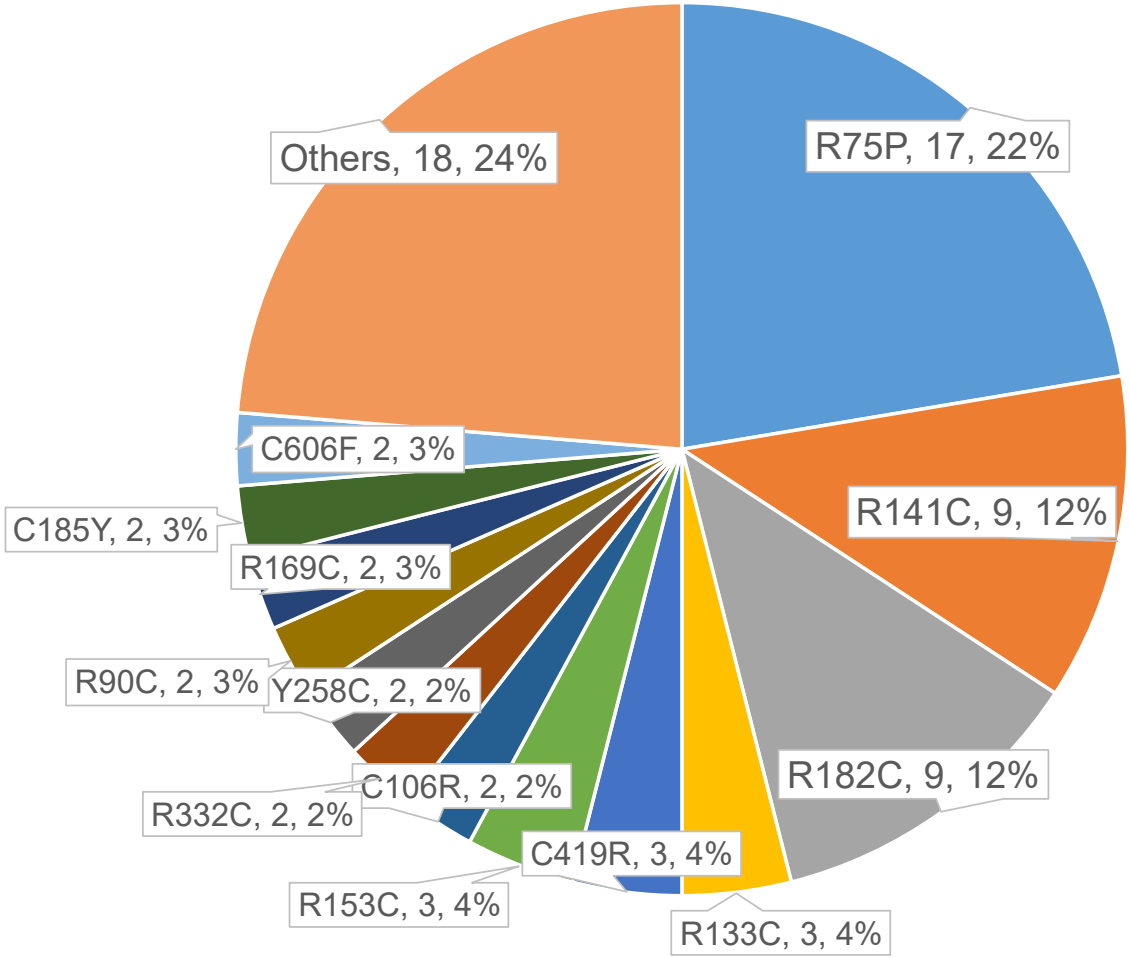
Amino acid change	Nucleotide change	Exon	EGF-like repeat	Number of individuals
p.C43F	c.128G > T	2	1	1
p.R54C	c.160C > T	2	1	2
p.C55G	c.163T > G	2	1	2
p.C55R*	c.163T > C	2	1	1
p.C65S	c.194G > C	2	1	3
p.C65Y	c.194G > A	2	1	1
p.W71C	c.213G > T	3	1	1
p.R75P	c.224G > C	3	1	14
p.C76Y	c.227G > A	3	1	2
p.C87F	c.260G > T	3	2	1
p.R90C	c.268C > T	3	2	2
p.C93G	c.277T > G	3	2	2
p.C93Y	c.278G > A	3	2	2
p.C106R	c.316T > C	3	2	2
p.C108F	c.323G > T	3	2	2
p.R110C	c.328C > T	3	2	2
p.R133C	c.397C >T	4	3	8
p.R141C	c.421C > T	4	3	17
p.C146W	c.438C > G	4	3	1
p.R153C	c.457C > T	4	3	8
p.R169C	c.505C > T	4	4	6
p.C174L	c.521_522delinsTG	4	4	2
p.S180C	c.539C > G	4	4	6
p.R182C	c.544C > T	4	4	13
p.C185Y	c.554G > A	4	4	2
p.C194Y	c.581G > A	4	4	1
p.C212R	c.634T > C	4	5	2
p.C233S	c.697T > A	5	5	1
p.C245Y	c.734G > A	5	6	1
p.C260F	c.779G > T	5	6	2

Amino acid change	Nucleotide change	Exon	EGF-like repeat	Number of individuals
p.C323W	c.969C > G	6	8	2
p.C329Y	c.986G > A	6	8	1
p.R332C	c.994C > T	6	8	4
p.G382C	c.1144G > T	7	9	1
p.C388Y	c.1163G > A	7	9	3
p.S396C	c.1187C > G	7	10	1
p.C419R*	c.1255T > C	8	10	3
p.C435Y*	c.1304G > A	8	11	1
p.C455R	c.1363T > C	8	11	1
p.C457S	c.1370G > C	8	11	1
p.C542R	c.1624T > C	11	13	3
p.C542Y	c.1625G > A	11	13	1
p.R544C	c.1630C > T	11	13-14	2
p.C606S*	c.1817G > C	11	15	1
p.R607C	c.1819C > T	11	15	7
p.C729G	c.2185T > G	14	18	1
p.R985C	c.2953C > T	18	25	1
p.C988F	c.2963G > T	18	25	1
p.C1004G	c.3010T > G	19	26	3
p.C1015W*	c.3045C > G	19	26	1
p.Y1021C	c.3062A > G	19	26	1
p.C1022G*	c.3064T > G	19	26	1
p.S1067C*	c.3200C > G	20	27	1
p.R1143C	c.3427C > T	21	29	1
Total				153

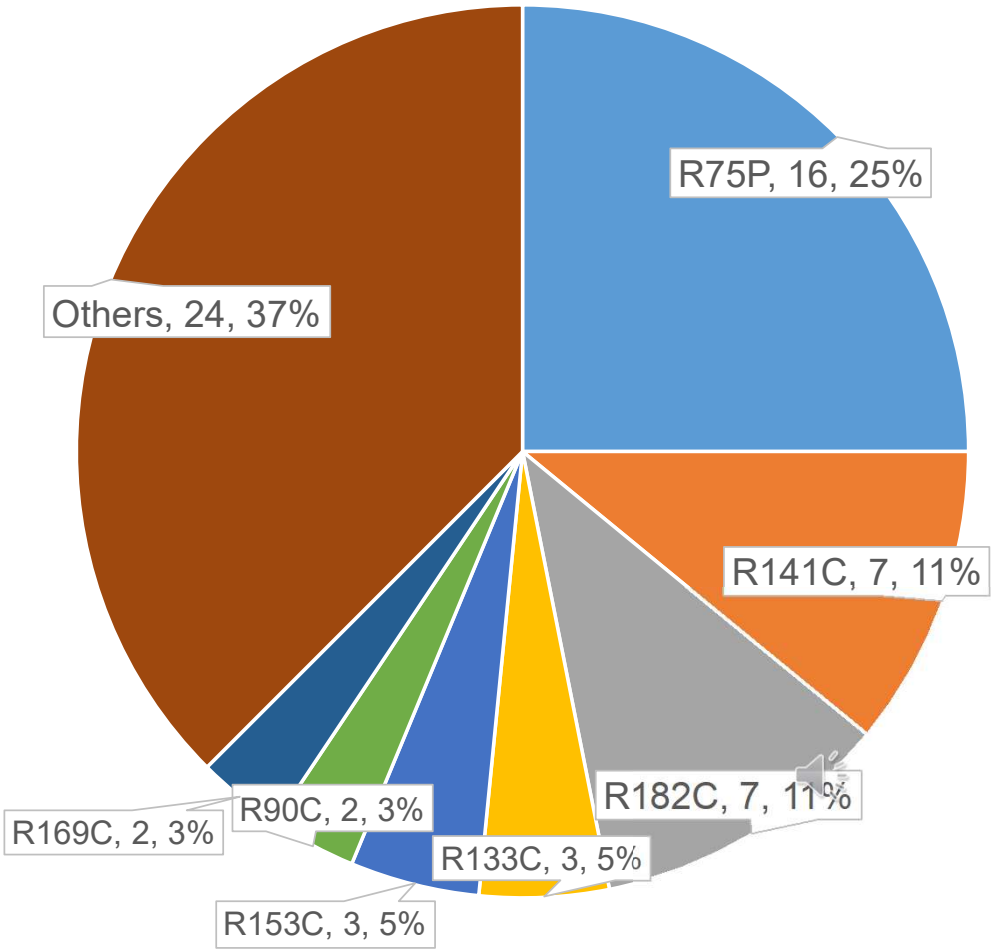
Modified from Koizumi *JSCVD.* 2019

*NOTCH3*遺伝子病的バリアントの分布

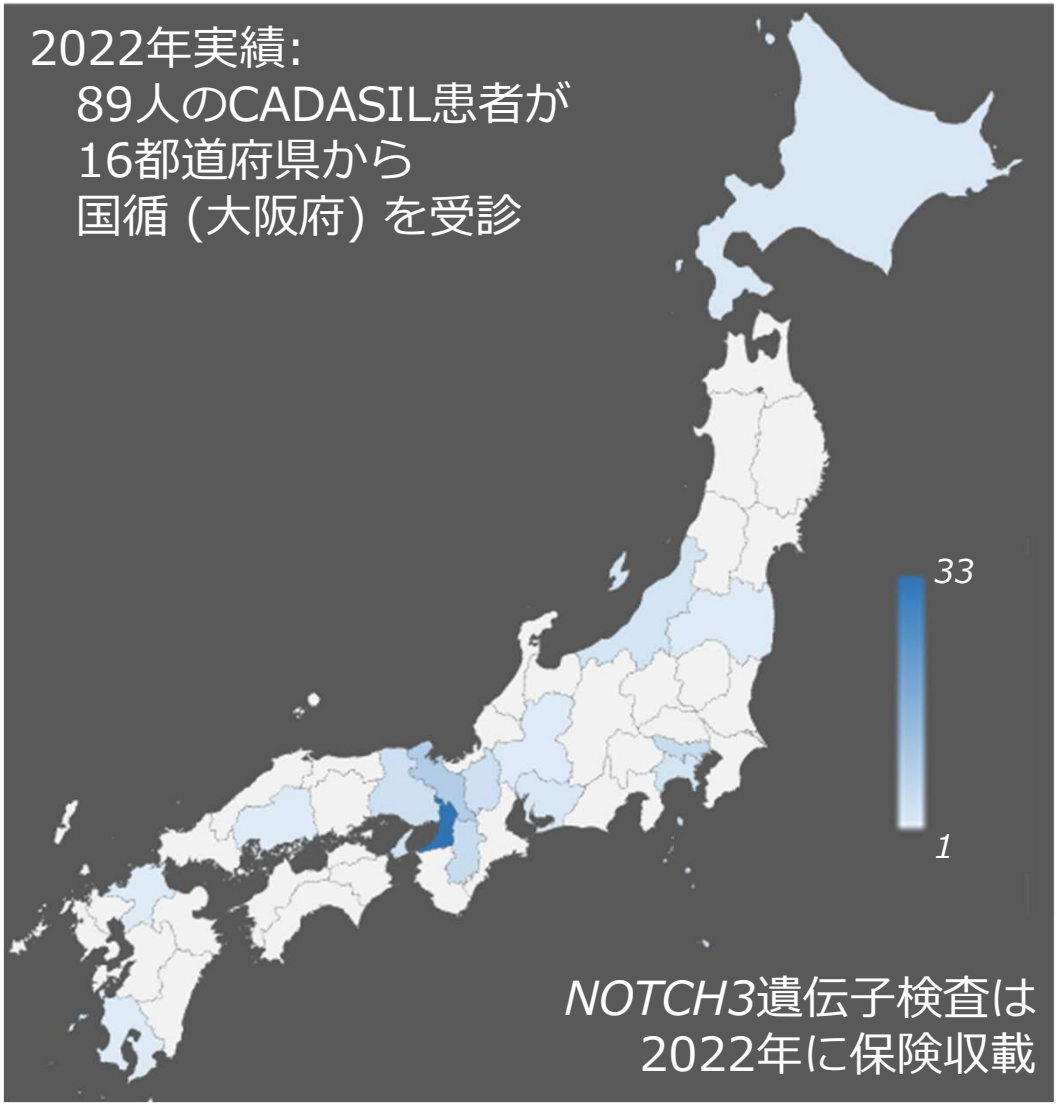
国循CADASILレジストリー同意取得患者
(n = 76)



家系情報
(n = 64 family)

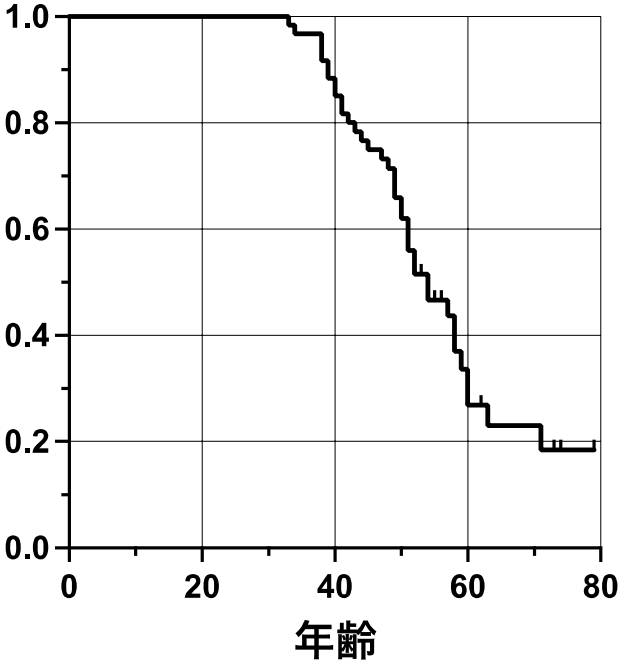


国立循環器病研究センター 脳神経内科 CADASIL外来

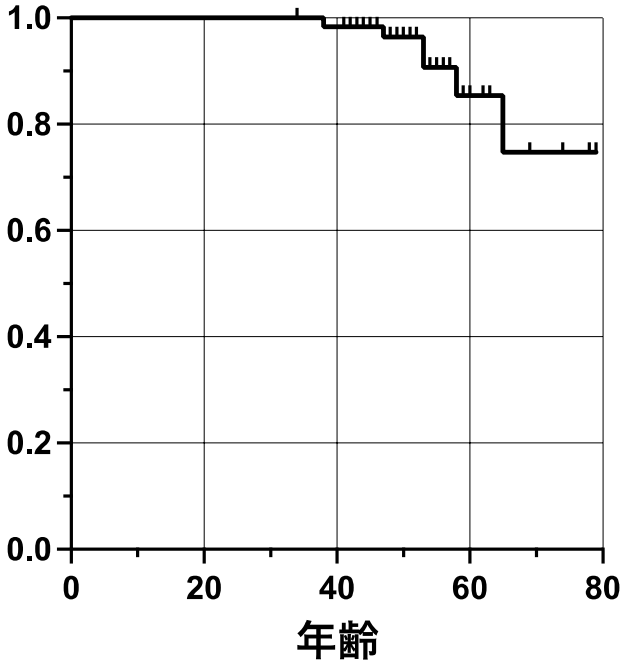


CADASIL患者 (n=61) の臨床経過

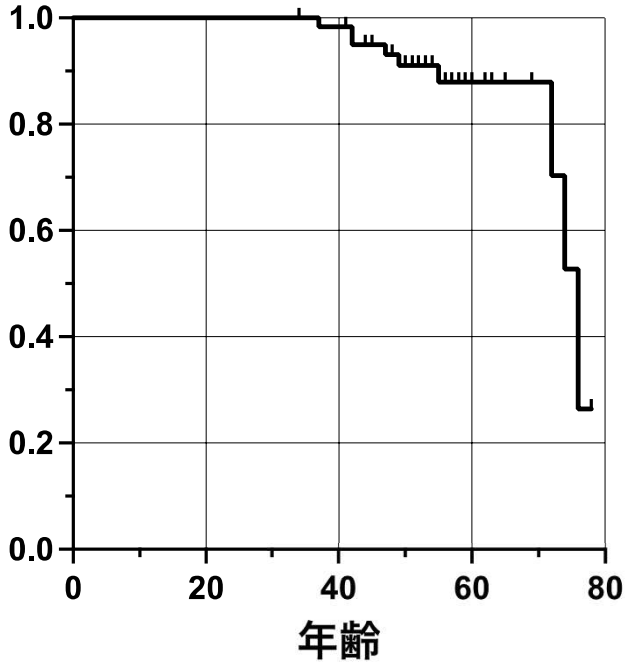
脳梗塞未発症者の割合



脳出血未発症者の割合

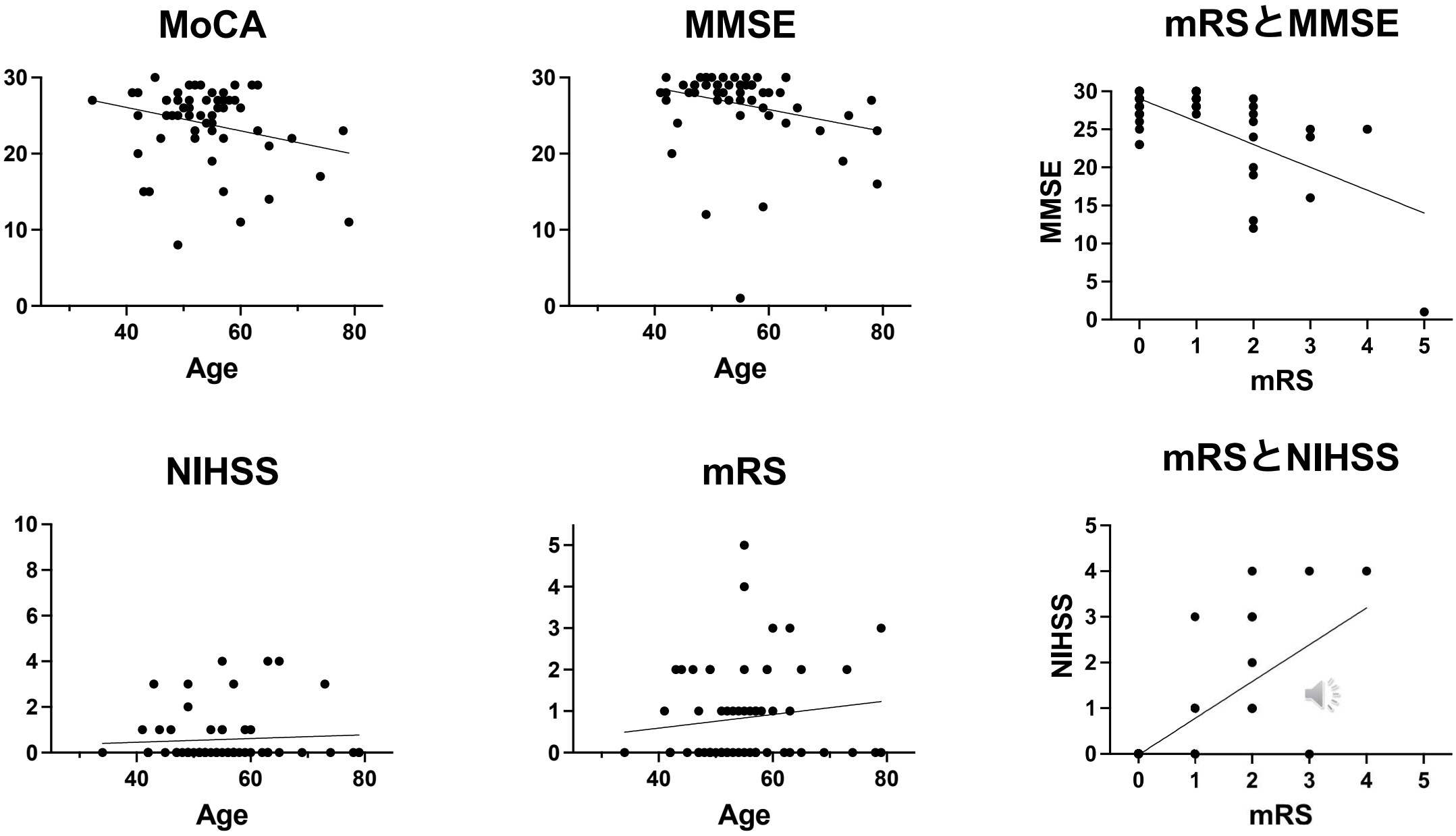


認知症未発症者の割合

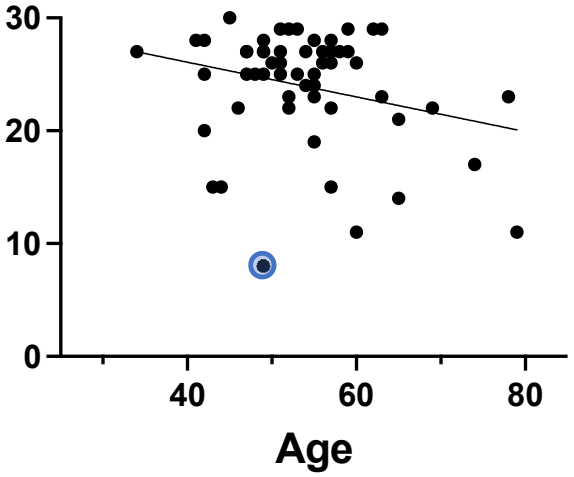


発症者に限定した場合の平均発症年齢	
脳梗塞	48.3歳
脳出血	52.3歳
認知症	54.9歳

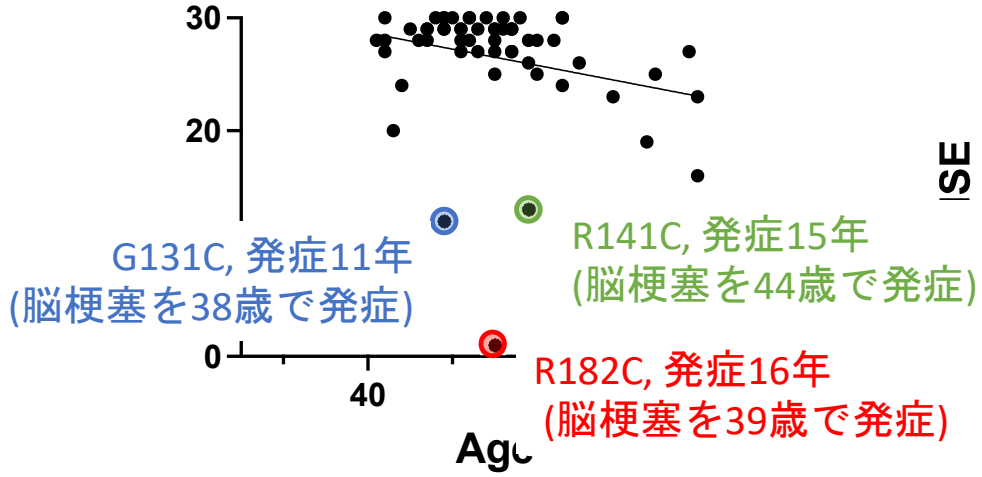
最初の病態	
脳梗塞	35例 (57%)
脳出血	3例 (4.9%)
認知症	2例 (3.3%) → 診断が困難


MoCA
30
20
10
0
40
60
80
Age
MMSE
30
20
10
0
40
60
80
Age
mRSとMMSE
MMSE
30
25
20
15
10
5
0
0
1
2
3
4
5
mRS
NIHSS
10
8
6
4
2
0
40
60
80
Age
mRS
5
4
3
2
1
0
40
60
80
Age
mRSとNIHSS
NIHSS
5
4
3
2
1
0
0
1
2
3
4
5
mRS

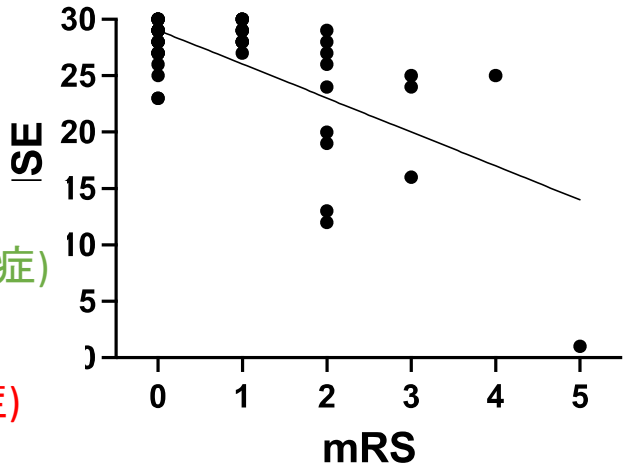
MoCA



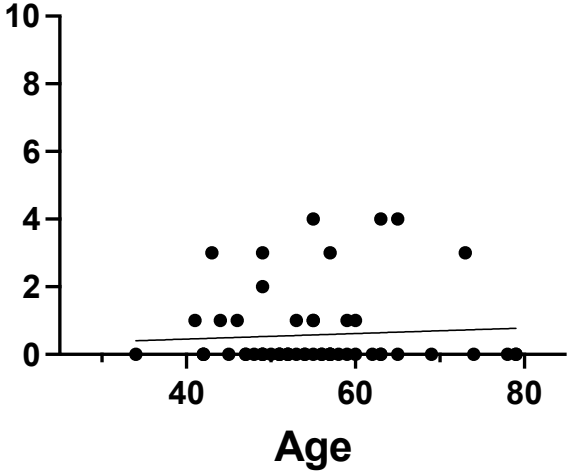
MMSE

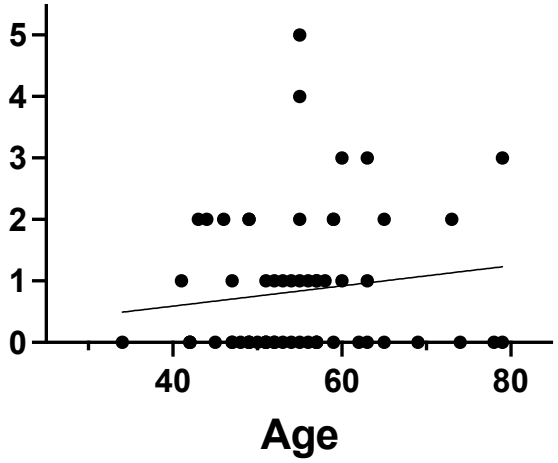


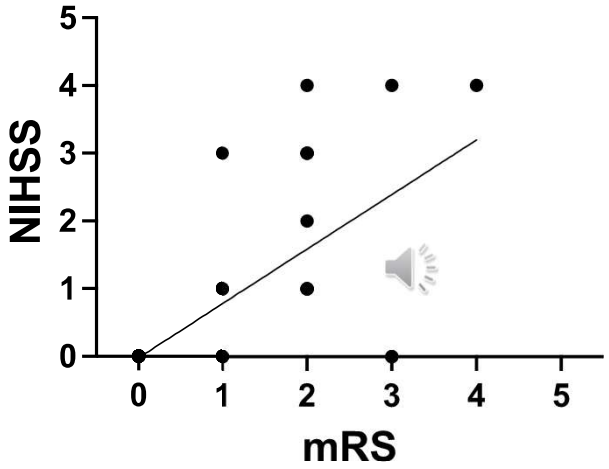
mRSとMMSE



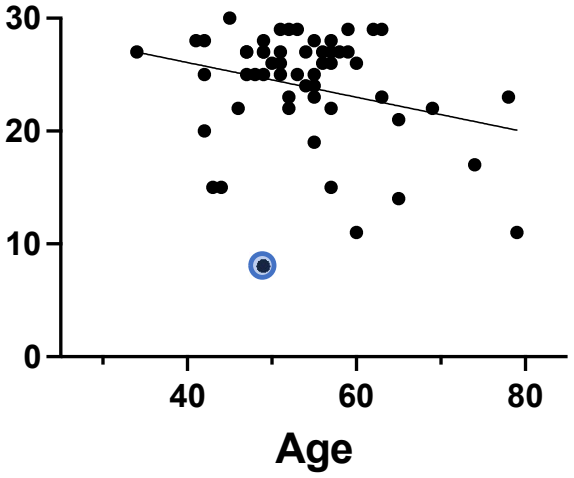
30歳代での脳梗塞発症を予防することが認知症予防に有用かもしれない



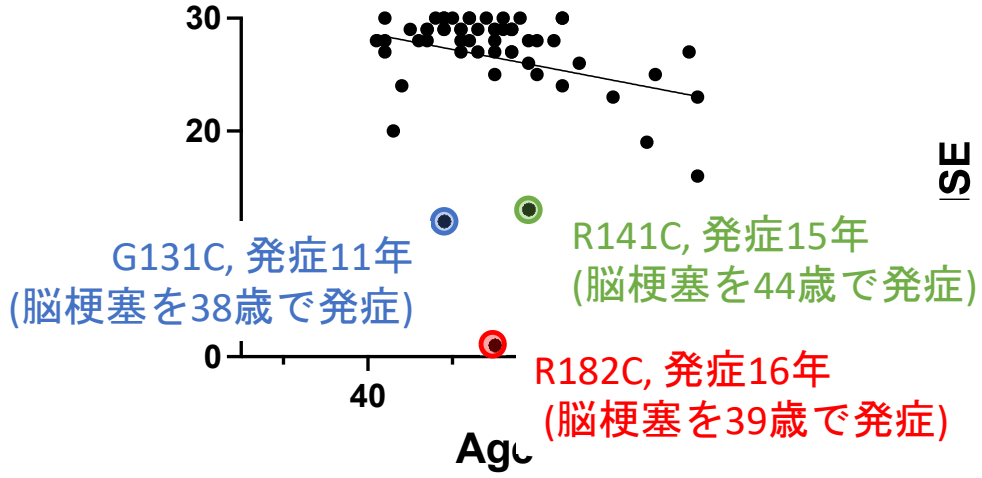




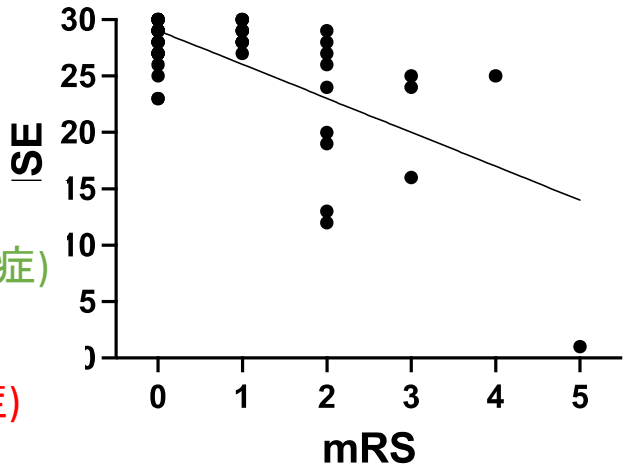
MoCA



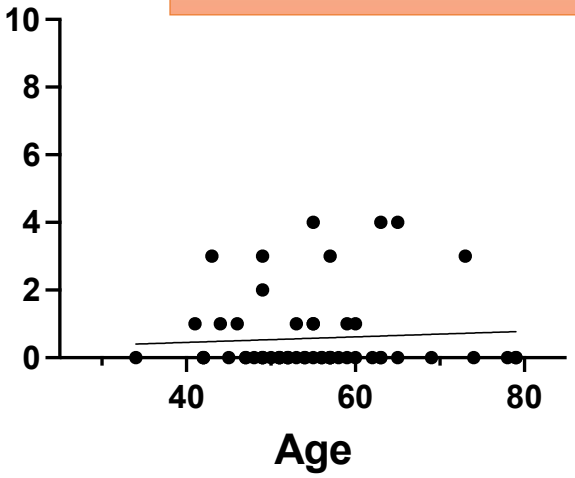
MMSE

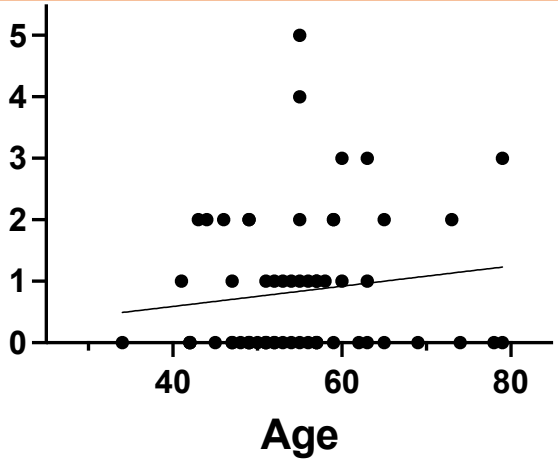


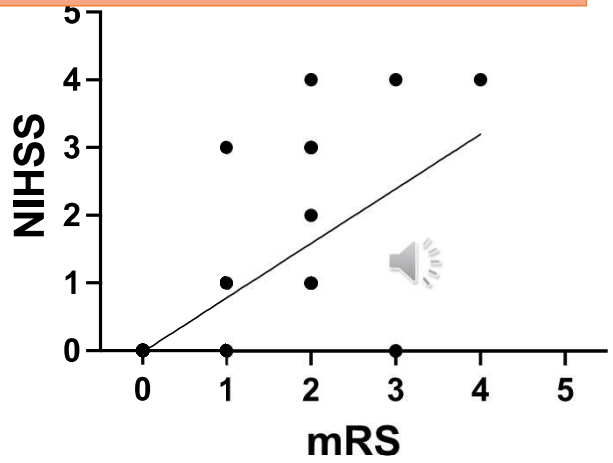
mRSとMMSE



30歳代での脳梗塞発症を予防することが認知症予防に有用かもしれない
(早期からの危険因子のコントロールが必要 ＝ 早期の遺伝子診断が必要？)

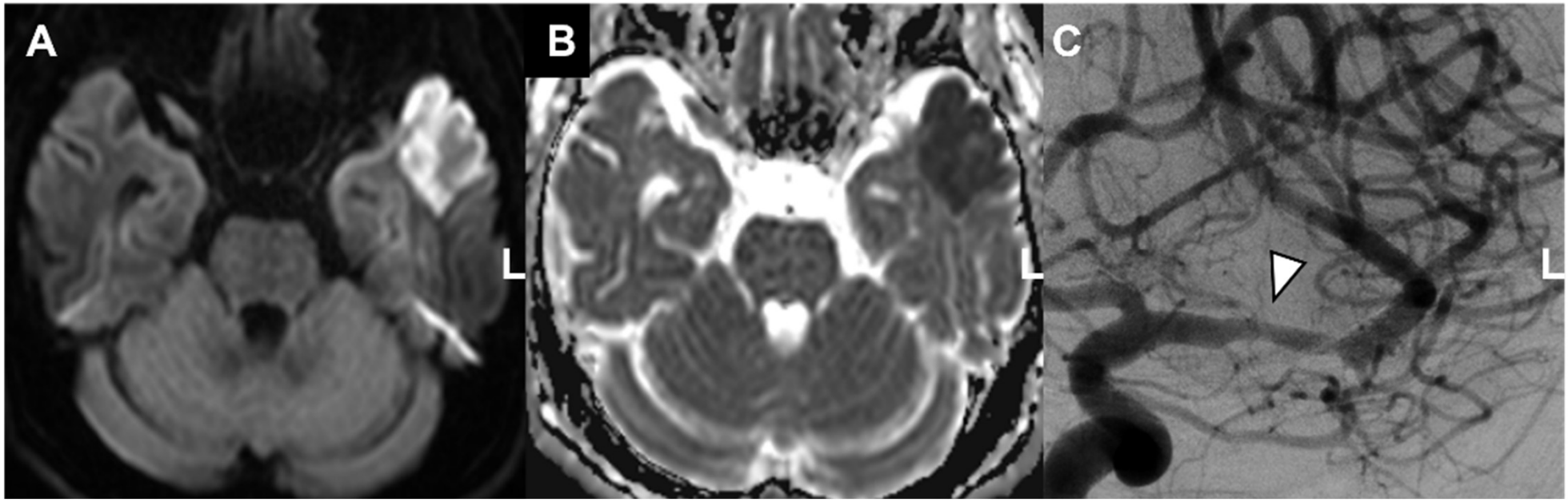






Blended phenotype: 64歳男性 C1250A変異

DWI　　ADC　　DSA



*NOTCH3*遺伝子病的バリアント
(頻度: 約0.1-1%)
小血管病変

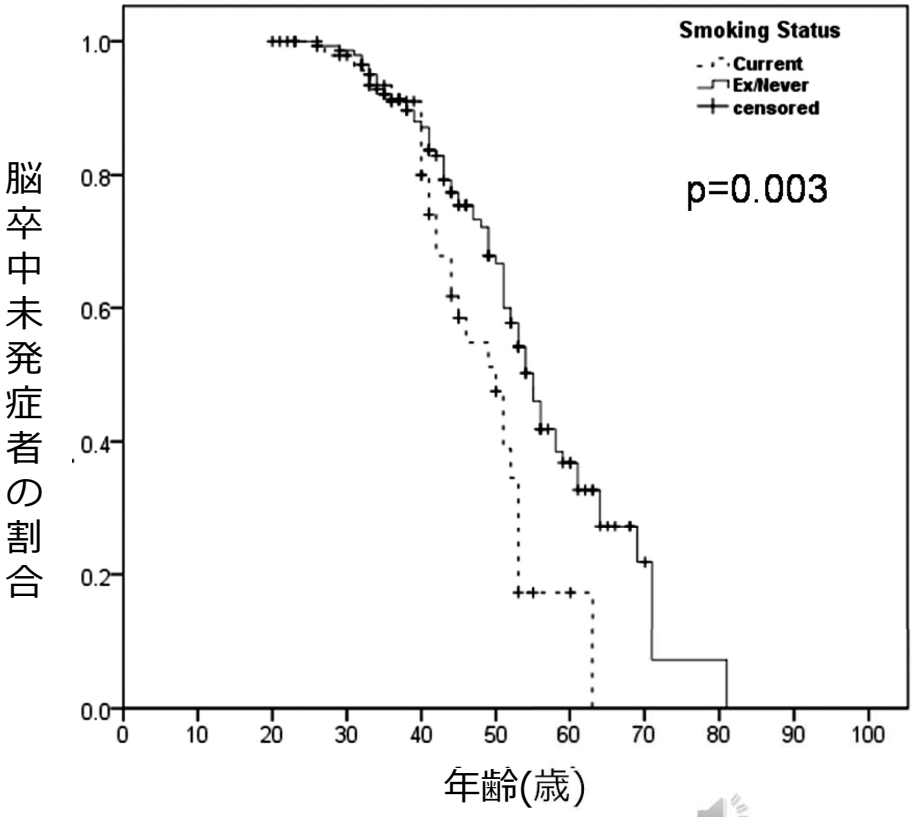
*RNF213*遺伝子R4810K多型
(頻度: 約2-3%)
大血管病変

側頭極
脳梗塞

血管危険因子のコントロールはCADASILの進行を抑制しうる

		Stroke
Age, y	0.95	1.05 (1.03–1.08)*
Male sex	0.62	1.29 (0.74–2.27)
Hypertension	0.69	2.57 (1.29–5.14)*
Ever-smoker	0.75	1.13 (0.65–1.96)
Smoking, pack-years	0.98	1.07 (1.03–1.11)*
Hypercholesterolemia	0.55	1.06 (0.57–1.96)
Hyperhomocysteinemia	1.47	0.99 (0.40–2.43)
Body mass index >25 kg/m^2	0.61	1.39 (0.70–2.75)

Values shown are ORs with 95% CIs.
*$P<0.01$, †$P<0.02$.



Adib-Samii *Stroke.* 2010

CADASILに対する新規治療薬の可能性

- 血管新生, 白質障害治療を企図したAdrenomedullin静注療法 (第2相治験, JRCT 2051210117)
- 脳梗塞再発予防を目指すLomerizine治療 (特定臨床研究, 051220072)
- 白質障害の改善を目指したPalm tocotrienols complex treatment (第2相治験, NCT04658823)
- NOTCH3シグナルの正常化を目指すExon skipping therapy (前臨床研究, Rutten *Brain.* 2016)
- NOTCH3沈着の現象を目指すNOTCH3免疫療法 (前臨床研究, Ghezali J *Ann Neurol.* 2018)
- 神経保護と血管新生を目指すStem cell factor /granulocyte colony-stimulating factorの投与 (前臨床研究 *Neurobiol Dis.* 2015)
- Bone Marrow Derived Stem Cellsを用いた再生療法 (第２相治験, NCT02795052)

AMCAD試験
AdrenoMedullin for CADASIL

実施区分：　医師主導治験

対象患者：　CADASIL (皮質下梗塞と白質脳症を伴う常染色体優性脳動脈症)

治験のデザイン：多施設共同単群試験 (国立循環器病研究センター、三重大学)

対照の種類：　対照なし (投与前と投与後の脳血流などを評価します)

盲検化のレベル：盲検化なし (治験参加者全員にAMが投与されます)

目標症例数：　60症例

症例登録期間：　2021年11月～2022年10月

症例追跡期間：　治験薬投与開始180日間

治験スケジュール

	同意取得	スクリーニング	登録	入院日	治験治療期間						観察期間			中止時
					1日		7日	14日		15日	28日	90日	180日	
					0時間	8時間		0時間	8時間					
同意取得	○													
登録			○											
認知機能検査①		○		○						○	○			
頭部MR検査②		○				○				○	○			
頭部SPECT検査③		○									○			
血圧		○			→	→	→	→	→					
血液学・生化学検査		○							○					
血中濃度					○	○	○※	○	○					
おおよその採血量		9 mL			3mL	3mL	6mL※	3mL	12 mL					
心電図④		○			→	→	→	→	→					○
負担軽減費		○							退院時	○	○			

脳の希少疾患 治験開始

国循「カダシル」患者にホルモン

国立循環器病研究センター（大阪府吹田市）は13日、脳梗塞や認知症の原因となる希少疾患「CADASIL（カダシル）」の治療薬の治験を始めたと発表した。患者60人を対象に2年間かけて治療効果を確かめ、早期の実用化を目指す。

カダシルは遺伝子の異常で主に脳の血管が細くなったり、詰まったりする病気で、国内の患者は約200人。40、50歳代で軽い脳梗塞を起こすことが多く、重い脳梗塞や血管性の認知症につながる危険性もある。

治験には、血管拡張作用などがあるホルモン「アドレノメデュリン（AM）」を使う。対象は過去に軽い脳梗塞を起こしたか、血管性認知症の症状が出始めた患者。14日間連続で点滴投与し、脳の血流が投与前より増えるか確認する。

同センターは2020年から、重い脳梗塞の発症後24時間以内の患者にAMを投与する治験を行っており、一定の安全性が確認されたとして今回の治験の実施を決めた。

小野寺理・新潟大教授（脳神経内科）の話「カダシルでは脳の小さな血管が詰まって手の施しようがなくなり、多くの患者が寝たきりになってきた。そうした血管の再生を目指す治療で、効果に期待したい」

（令和4（2022）年1月14日付読売新聞朝刊）

CADASIL患者の様々な思い

- 診断がつくまでに時間がかかる
- 血縁者にCADASILと診断された時の複雑な思い (知りたくなかった)
- 将来に対する不安と危機感
- 医師や看護師の説明に満足できない
- インターネットに掲載されている情報が必ずしも正確でない
- 周囲から理解されない孤独
- 子孫への影響の不安 (どのように説明するか、遺伝子検査を受けさせるべきか)
- 根本治療薬がないことへの絶望感
- 新薬への強い期待

結語

- 遺伝性脳小血管病CADASILは意外と多い (ラクナ梗塞患者の1.1～3.5%)
- 多くのCADASIL患者は未だ診断されていない
- CADASILと他の疾患が合併すると診断が困難になる
- 血管危険因子の管理を早期から行うことが重要である
- CADASIL患者は実際に多くの苦悩を抱えている

謝辞

国循CADASIL診療チーム

脳神経内科医師
- 猪原 匡史 (PI)
- 田中 智貴
- 石山 浩之
- 阿部 宗一郎

放射線科医師
- 森田 佳明

看護師
- 長澤 陽子副師長と認知症サポートチーム

クラーク
- 今里 孝美

臨床心理士
- 角田 千景

CRC
- 平瀬 佳苗
- 太田 晶野

国立循環器病研究センター
National Cerebral and Cardiovascular Center