

論 文 内 容 要 旨

“Raisin bread sign” feature of pontine autosomal
dominant microangiopathy and
leukoencephalopathy

(Pontine autosomal dominant microangiopathy
and leukoencephalopathy の特徴的画像所見として
のレーズンパン徴候の診断的意義)

Brain Communications, 2023, in press.

主指導教員：丸山 博文教授

(医系科学研究科 脳神経内科学)

副指導教員：川上 秀史教授

(原爆放射線医科学研究所 分子疫学)

副指導教員：山崎 雄特定准教授

(医系科学研究科 脳神経内科学)

菊本 舞

(医系科学研究科 医歯薬学専攻)

はじめに

Pontine autosomal dominant microangiopathy and leukoencephalopathy (PADMAL)は常染色体顕性遺伝性の遺伝様式を示す脳小血管病であり、若年期より橋に好発する微小梗塞を特徴とする。原因遺伝子が *COL4A1* 3'非翻訳領域の1塩基変異であることが2016年に明らかにされたが、国内外でのPADMALに関する報告数は限定的であり、病態については未だ不明な点も多い。しかし若年で発症し、その後も脳梗塞を繰り返す転帰をたどることから、疾患が患者のQOLに与える影響は大きい。より適切な遺伝学的検査を行って過小診断を防ぎ、予後予測や治療方針の決定における一助とするために、スクリーニングに有用な徴候の同定が望まれる。

目的

今回我々は、PADMALの特徴的頭部画像所見を同定し、若年性脳梗塞患者へのスクリーニングに用いることが可能であるか評価を行うことを目的として本研究を行った。

方法

未診断の家族性脳小血管病の家系内に含まれる2名の患者に対して全エクソーム解析とサンガー法で遺伝子評価を行い、原因遺伝子の同定を行う。また、これら2症例の頭部MRIで共通して認められる画像所見を同定する。更に若年性脳血管病コホートに登録されている40症例(発症年齢31~50歳)の頭部画像検査結果を評価し、前述の画像所見を用いてスクリーニングを行う。

結果

家族性脳小血管病の家系内患者2名に対して遺伝子評価を行い、*COL4A1* 3'非翻訳領域の1塩基変異を認め、経過と併せてPADMALと診断した。加えて、これら2症例において頭部MRIで橋に両側性かつ多発性の楕円形の梗塞巣が共通して認められることを見いだした。この画像的所見がレーズンパンに類似することから“レーズンパン徴候”と名付けた。これらの患者のうち1例で病理解剖を行ったところ、レーズンパン徴候として認められた橋の梗塞巣は病理学的所見とも対応していた。組織学的評価を行ったところ、ヒアリノーシスと血管中膜の肥厚は虚血性変化をきたしていない領域に分布しており、ラクナ梗塞とは異なるパターンを呈した。更に錐体路萎縮を橋、延髄、頸髄レベルで認めた。次に、若年性脳血管病コホートに登録されている40症例に対してレーズンパン徴候を用いてスクリーニングを行ったところ、新たに2名の患者がレーズンパン徴候陽性であり、うち1名は明らかな若年性脳梗塞の家族歴を有さなかった。これら2名の患者に対して遺伝学的検査を行ったところ、前述の家族性脳小血管病の家系内患者2名と同一の*COL4A1* 3'非翻訳領域の変異を認め、PADMALと診断した。この結果より、レーズンパン徴候は高い陽性的中率を示し、若年性脳血管病患者を対象としたPADMALのスクリーニングに有用であると考えられた。臨床的所見としては、本研究で対象としたPADMAL患者4名の全例で四肢腱反射亢進を認めたが、非PADMAL群ではこの所見は認められず、PADMALに特徴的であると考えられた。

考察

本研究ではPADMALの特徴的画像所見としてレーズンパン徴候を同定し、この徴候を用いて若

年性脳血管病コホートのスクリーニングを行ったところ、明らかな家族歴を有さない患者を含め新たに 2 例の診断に至り、高い陽性的中率を示した。レーズンパン徴候や四肢腱反射亢進は病理学的所見と対応しており、組織学的評価ではヒアリノーシスと血管中膜肥厚の分布がラクナ梗塞や皮質下梗塞と白質脳症を伴う常染色体優性脳動脈症とは異なるパターンを示した。これらの病理学的特徴は、PADMAL と他の脳小血管病の間の病態機序の違いを反映していると考えられた。未診断の若年性脳血管病患者に対して、レーズンパン徴候を用いて PADMAL の早期診断を行うことにより過剰な抗血栓薬の投与の回避や予後予測が可能となるため、今後も積極的なスクリーニングが必要である。