

本邦の遺伝性脳小血管病における片頭痛の意義

酒井 直子

新潟大学大学院医歯学総合研究科

分子細胞医学専攻 脳神経内科学分野

(主任：小野寺 理 教授)

別刷請求先：〒951-8585 新潟市中央区旭町通1-757

新潟大学脳研究所脳神経内科学教室内 酒井 直子

Clinical Investigation of Hereditary Cerebral Small Vessel Disease with Migraine

Naoko Sakai

Department of Neurology,

Niigata University Graduate School of Medical and Dental Science

(Director. Prof. Osamu Onodera)

要旨

脳小血管病は、頭蓋内の細動脈や毛細血管等の小血管の病変により生じる神経疾患の総称である。高齢者に高頻度に認められるが、稀に遺伝性の脳小血管病 (mgCSVD : monogenic cerebral small vessel disease)が存在する。mgCSVD の代表的な疾患として、*NOTCH3* 遺伝子変異による Cerebral cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL)、*HTRA1*、*ABCC6* 遺伝子変異による脳小血管病がある。多くの脳小血管病患者から、如何に遺伝性脳小血管病を疑い遺伝子診断を行なうか重要である。CADASIL では、早期に片頭痛が高頻度に合併するとされる。しかし、mgCSVD において、その合併頻度は不明である。

遺伝歴を問わず 55 歳以下で発症した症例から診断された mgCSVD60 例を対象に、片頭痛の合併率、片頭痛を既往の有無による、臨床症状、画像的特徴を比較した。片頭痛合併率は 11.7%と正常者よりやや高い程度であった。疾患毎の片頭痛の合併率は、CADASIL 8.6%、*HTRA1* ヘテロ接合体変異例 25.0%、*ABCC6* ヘテロ接合体変異例 33.3%であった。片頭痛陽性群は、片頭痛以外の神経症状（脳卒中・歩行障害・血管性認知症・認知機能低下）をより若年で発症した。しかし、神経症状の頻度、動脈硬化の危険因子の有無には差がなかった。

頭部 MRI 画像では、後方循環領域の深部白質および脳室周囲白質病変は、片頭痛合併群で重度であった。次に、遺伝歴がある 56 歳以上の mgCSVD 12 例を加えた 72 例で、重度の後方循環領域の深部白質もしくは脳室周囲白質病変の有無を目的変数とし、CADASIL か否か、片頭痛の既往の有無、性、発症年齢、動脈硬化の危険因子の有無を説明変数として、多重ロジスティック解析を行った。その結果、片頭痛の既往が、オッズ比 5.7 で重度の後方循環領域の深部白質病変のリスクとして抽出された。

さらに孤発例を含めた全 159 症例を対象として、mgCSVD の有無を目的変数として、片頭痛の既往の有無、性、発症年齢（若年発症の有無）、重度の後方循環領域の深部白質および脳室周囲病変の有無、および小血管病のリスクである高血圧、糖尿病、脂質異常症、飲酒、喫煙を、説明変数として、多重ロジスティック解析を行った。その結果、片頭痛は抽出されず、後方循環の脳室周囲重度病変が、オッズ比 2.4 で mgCSVD のリスクとして抽出された。

mgCSVD の片頭痛有病率は、健常者より僅かに高い程度であり、重度の白質障害患者から mgCSVD を抽出する際に、片頭痛の既往の有無は有用ではないと結論した。また、mgCSVD 群では、片頭痛陽性者は、片頭痛以外の神経症状をより若年で発症し、後方循環領域の重度白質病変を示すことを明らかとした。

(1250 文字)

キーワード：脳小血管病 白質脳症 CADASIL HTRA1 ABCC6 片頭痛

緒言

脳小血管病は、頭蓋内の細動脈や毛細血管レベルの血管病変により生じる神経疾患の総称である(1)。MRI での、重度の白質病変等により、本症と診断される。孤発性の脳小血管病は、高齢者に高頻度に認められ、認知機能障害や歩行障害を来す。一方、単一遺伝子の異常で起こる脳小血管病(mgCSVD: monogenic cerebral small vessel disease)も報告されている。代表的な疾患として、*NOTCH3* 遺伝子変異による cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL)(2)、*HTRA1* 遺伝子変異による cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CARASIL)(3)、*ABCC6* 遺伝子変異による pseudoxanthoma elasticum (PXE)(4)などがある。これら、各疾患の分子病態機序に基づいた治療法の開発が進んでいる。今後、各病態に応じた治療を行うために、mgCSVD の早期診断が望まれる。そのためには、mgCSVD の早期症状を見出すことが重要である。

mgCSVD の早期症状としては、mgCSVD として最も高頻度である CADASIL では、片頭痛の合併が目玉されている(5)。欧米からの報告では、54.5~75.3%の症例で、(6, 7) 本邦では、これよりも低く、28.4~45.9%の症例で、片頭痛の合併が報告されている(8-10)。この事から、国際頭痛分類(International Classification of Headache Disorders: ICHD) では、mgCSVD に関連する片頭痛がとりあげられ、『慢性頭蓋内血管症のすべては、潜在的に片頭痛様発作を引き起こす可能性がある。』(11)とされている。しかし、これまでの調査は、臨床症状から CADASIL を強く疑う症例の調査による結果である。よって、片頭痛の既往があり、家族歴を伴う症例を対象としたという選択バイアスが有病率の高さに影響していた可能性を否定できない。実際、近年、網羅的な塩基配列解析研究の結果、CADASIL の原因遺伝子である *NOTCH3* の変異は、想定より高頻度に認め、その病状は、多彩であることが判明した(12)。その結果 *NOTCH3* の変異は、必ずしも片頭痛のリスクとはならない可能性も指摘されている。

mgCSVD と片頭痛の関連を明らかにするには、家族歴を問わない症例を対象として抽出された mgCSVD 患者での片頭痛の実態を明らかにする必要があると考えた。これにより、日常臨床において、重度の白質障害患者から mgCSVD を抽出する際に、片頭痛の既往の有無が有用であるか、明らかにできると考えた。

また、非遺伝性の片頭痛患者では、後方循環領域に白質病変や脳梗塞を起こしやすいと報告されている(13, 14)。一方 CADASIL では、片頭痛のある群と無い群で白質病変には差が無いと報告されている(15)。この、後方循環領域の白質病変と片頭痛との関連について、mgCSVD 患者において、片頭痛と後方循環領域の白質病変との関連を検討すれば、明らかにできると考えた。

当教室では、脳卒中・歩行障害・認知機能障害を発症し広範な虚血性大脳白質病変を認める症例を、前向きに複数施設で募集し、臨床的特徴と頭部 MRI 画像を集積し、遺伝性脳小血管病の遺伝子診断を行ってきた(16)。これまで、55 歳以下で発症し家族歴を問わない群(以下グループ1)、56 歳以上で発症し家族歴を認める群(以下グループ2)に分類し、全ゲノム解析を加え mgCSVD の診断を行ってきた(16)。

本研究では、重度の白質障害患者から mgCSVD を抽出する際に、片頭痛の既往の有無が有用であるかを明らかにするために、グループ1の mgCSVD での、片頭痛の頻度を検

討した。さらに、片頭痛の合併例と非合併例との間での、臨床症状や、画像所見の相違について検討した。また、後方循環領域の白質病変と片頭痛との関連を明らかにするために、グループ1と2の患者を対象とし、遺伝性脳小血管病の有無に対する、片頭痛の既往の有無と後方循環領域の白質病変との関連を検討した。

対象症例と方法

1. 対象

本研究は、当科で2012年から2022年の間に行った遺伝性脳小血管病の全国調査の参加者を対象に行った横断研究である。

本研究の採用基準は、①グループ1あるいはグループ2に属する(診断基準は先行論文に記載(16))、②片頭痛の既往の有無が明らかである、③1.5 テスラあるいは3 テスラでT2FLAIR軸位を撮像し、かつFazekas I度以上の白質病変を認め、頭部MRIで脳小血管病のパターン(ラクナ梗塞、血管周囲腔の拡大、微小出血)をとるものを対象症例とした。解析対象項目に著しいデータの欠損(5項目以上)を認める症例は除外した。2022年10月時点で研究参加者341例のうち、グループ1から126例(mgCSVD60例、孤発例66例)、グループ2から33例(mgCSVD12例、孤発例21例)、計159症例を抽出した。

2. 調査方法

1) 質問紙調査を用いた臨床情報の調査

臨床主治医を対象とした質問紙調査を行い、片頭痛・脳卒中・血管性認知症・歩行障害の有無と、それらの発症年齢を調査した。さらに、動脈硬化の危険因子として、高血圧、糖尿病、脂質異常症、飲酒、喫煙歴の有無を調査した。

対象症例のうち、遺伝歴の有無を問わないグループ1のmgCSVD60例のみを対象として、片頭痛の有病率を求めた。さらに、それぞれの疾患ごとに有病率を求めた。

グループ1のmgCSVD60症例を頭痛の有無で二群に分類し、脳卒中・血管性認知症・歩行障害の有無と、それらの発症年齢を比較検討した。さらに、43歳以下を若年発症と定義して、若年発症の割合を求めた。

2) 頭部MRI画像収集と評価

DICOMデータで、1.5あるいは3テスラの頭部MRI画像のDWI(Diffusion-weighted imaging)、FLAIR(Fluid attenuated inversion recovery)、T2強調画像、T2*強調画像またはSWI(Susceptibility-weighted imaging)を収集し、画像ビューアーシステム(OsiriX)を用いて、臨床症状をマスクした状態で評価した。

対象症例の脳白質病変を、Fazekas分類に基づき、深部皮質下白質病変(deep white matter hyperintensity:以下DWMH)と脳室周囲病変(periventricular hyperintensity:以下PVH)ごとに、前方・後方循環領域に分けて評価した。さらに、テント下の白質病変、ラクナ梗塞、血管周囲腔の拡大を、微小出血の有無を評価した。白質病変、ラクナ梗

塞の検出には FLAIR 撮像を使用した。血管周囲腔の拡大は T2 強調画像、微小出血は T2 * 強調画像をもとに評価した。

遺伝歴の有無を問わないグループ 1 の mgCSVD 症例を頭痛の有無で二群に分類し、DWMH・PVH 毎に、前方循環と後方循環領域の重度の白質病変の有無を比較した。

次に、後方循環領域の白質病変と mgCSVD の片頭痛との関連を明らかにするために、mgCSVD の全 72 例（グループ 1 とグループ 2 の mgCSVD 患者）を対象とし、CADASIL か否か、片頭痛、性差、発症年齢（43 歳以下の若年性発症の有無）、および脳血管障害の危険因子と後方循環領域の白質病変との関係性を評価した。

最後に、対象症例全 159 例（グループ 1 およびグループ 2 の遺伝性および孤発性脳血管病症例）の白質病変の危険因子に関する分析として遺伝性、片頭痛、性差、発症年齢（43 歳以下の若年性発症の有無）、および脳血管障害の危険因子の関係を評価した。

3. 分析方法

1) 臨床症状の定義

片頭痛は、国際頭痛分類 (ICHD) に従い、2012 年から 2013 年までは ICHD-2、2013 年から 2015 年までは ICHD-3 (β 版)、それ以降は ICHD-3 を用いて診断した。

mgCSVD の神経症状は脳卒中・血管性認知症/認知機能低下・歩行障害と定義した。脳卒中は、意識障害や巣症状をきたし、MRI 画像でそれを支持する所見を有するものとした。血管性認知症/認知機能低下は、改訂長谷川式認知症スケールや Mini-Mental State Examination(MMSE)などのスクリーニング検査でこれまで認知障害の病歴があるもの、あるいは、当科の臨床調査票で Japanese version of Montreal Cognitive Assessment (MoCA-J)で 25 点以下のもので、臨床・画像所見により認知機能障害と脳血管病変の因果関係を認めるものとした。歩行障害は、筋力低下、バランス低下、パーキンソニズムなどにより歩行障害をきたし、ほかの原因によらないものとした。

動脈硬化の危険因子は、高血圧、糖尿病、脂質異常症、飲酒、喫煙歴と定義した。高血圧は、降圧薬の内服あるいは、収縮期血圧が 140 mmHg 以上、拡張期血圧が 90 mmHg 以上とした(17)。糖尿病は、糖尿病治療薬を使用している、あるいは、随時血糖値が 200 mg/dL 以上、または HbA1c 値が 6.2%以上の場合とした(18)。脂質異常症は、スタチン製剤の内服、あるいは、血清総コレステロール値 240 mg/dL 以上、中性脂肪値 150 mg/dL 以上、低密度リポ蛋白コレステロール値 140 mg/dL 以上とした(19)。飲酒は一日当たりビール 750 ml あるいは日本酒 2 合以上の摂取とした。

2) 画像評価の定義

大脳白質病変の重症度は Fazekas 分類(20)を元に DWMH と PVH にわけて、4 段階で評価した。さらに、グレード 0=欠如、1=軽度、2=中等度、3=重度と定義した。陳旧性脳梗塞などにより CSVD 以外の白質病変が重なり左右差が著しいものは、より軽症である側を採用した。

また、テント上白質病変の分布については、前方循環領域と後方循環領域に分けて検討した。前方循環領域と後方循環領域の境界は、DWMH は前頭葉、頭頂葉前方、側頭葉外

側面を前方循環とし、後頭葉、側頭葉内側面、頭頂葉の内側後方と脳梁膨大部の後方と視床を後方循環領域とした。PVH は側脳室前角、側脳室体部、側脳室後角の外側面を前方循環とし、側脳室後角の内側面を後方循環領域とした。(21)。

ラクナ梗塞や脳出血、血管周囲空の拡大、微小出血については、STRIVE (STAndards for ReportIng Vascular changes on nEuroimaging) (22)に準じて定義した。

3) 統計的解析方法

発症年齢の分布を推定するために、Shapiro-Wilk 検定を使用した。正規分布でない場合は、Mann-Whitney U 検定を用いた。白質病変の重症度については χ^2 二乗検定を用いた。期待度 5 数が未満のセルに対しては、Fisher の正確確立検定を行った。

または複数の要因のオッズ比は、ロジスティック回帰分析を用いた。モデルの適合度検定では Hosmer-Lemeshow 検定で $p > 0.05$ で適合すると判断した。統計解析は、SPSS Statistics subscription (バージョン 29.0) を用いて行った。 $p < 0.05$ で、統計的に有意であるとみなした。

すべての研究参加者から十分な説明のうえの同意を書面で取得した。

本研究は新潟大学遺伝子倫理審査委員会の承認を受けて行った (承認番号 H22-440、801、802 及び G2020-0032)。

結果

1. mgCSVD の片頭痛合併率と臨床的特徴

対象としたグループ 1 の mgCSVD は 60 例で、内訳は表 1 の通りである。この中で、第 1 親等の家族歴 (以下家族歴) を認めた症例は 37/57 例 (65.0%) で、家族歴を認めない症例は 20/57 例 (35.0%) であった。60 例のうち片頭痛陽性例が 7 例 (11.7%) であった。内訳は、CADASIL 3 例、*HTRA1* 変異例 2 例、*ABCC6* 変異例 2 例であった。疾患毎の片頭痛の合併率は、CADASIL では 8.6% であった。他の変異では *HTRA1* 変異例の 16.7%、*ABCC6* 変異例の 25.0% であった。*HTRA1* および *ABCC6* 変異例はいずれもヘテロ接合体であり、それぞれのヘテロ接合体の中での片頭痛の頻度は 25.0%、33.3% であった。

家族歴に関しては、CADASIL では、全体の家族歴は、26/35 例 (74.3%) であり、片頭痛を認めなかった 32 症例の中で家族歴を認めたものが 24 症例 (75.0%)、片頭痛を認めた 3 例で家族歴を認めたものは 2 例 (66.7%) であった。

片頭痛の発症年齢は、20 歳台が 3 例、30 歳台が 1 例、他 3 例は不明であった。片頭痛の発症年齢が明らかな 4 例は、片頭痛は主症状に先んじて出現しており、片頭痛出現から主症状の出現までは平均 9 年であった (表 2)。

片頭痛陽性群と陰性群の臨床症状を比較した (表 3)。片頭痛以外の神経症状の発症年齢は、片頭痛合併群が平均 37.9 ± 8.3 歳、非合併群が 44.4 ± 8.6 歳で、有意差を認めた ($p < 0.05$)。また、43 歳以下の若年発症例は、片頭痛合併群が、6/7 例 (85.7%) で、非合併群が、19/53 例 (35.8%) で、有意差を認めた ($p < 0.05$)。また、43 歳以下で発症し

た mgCSVD での片頭痛合併率は 6/25 例 (24.0%) であった。その他脳卒中・歩行障害・血管性認知症/認知機能障害の頻度や動脈硬化の危険因子の臨床症状については両群間で差はなかった。

2. 片頭痛を合併する mgCSVD 患者の頭部 MRI の特徴

次に頭部 MRI の変化について比較した。典型的な頭痛合併例の CADASIL、*HTRA1* 変異例、*ABCC6* 変異例症例の画像を提示する (図 1)。

白質病変は、DWMH、PVH をそれぞれ、前方・後方循環領域に分けて Fazekas 分類を用いた順序尺度で分類した (図 2)。後方循環領域の DWMH および PVH 病変は、片頭痛合併群のほうが、重度であった ($p < 0.05$, χ^2 検定)。テント下白質病変の有無、ラクナ梗塞、血管周囲空拡大、微小出血については、有意差を認めなかった。

さらに、遺伝歴をもつ 56 歳以上の mgCSVD 12 例加えた 72 例を対象とし、mgCSVD 群にて、重度の後方循環領域の深部白質病変の有無に、CADASIL の有無、片頭痛の既往の有無、性、発症年齢 (若年発症の有無)、および小血管病のリスクである高血圧、糖尿病、脂質異常症、飲酒、喫煙が影響するか、多重ロジスティック解析を行った。深部白質病変に対して、片頭痛の既往が、オッズ比 5.7 で重症化のリスクとして抽出された ($p < 0.05$ (信頼区間 1.03-31.0))。また、CADASIL であった場合は、オッズ比 0.3 と軽症化の因子として抽出された ($p < 0.05$ (信頼区間 0.12-0.89))。モデルの適合度検定では Hosmer-Lemeshow 検定で $p = 0.86$ であった。重度の後方循環領域の脳室周囲白質病変を目的変数とした解析では、有意な説明変数を認めなかった。

3. mgCSVD 診断における片頭痛の既往の意義

最後に、孤発例を含めた全 159 症例を対象として、mgCSVD の有無に、片頭痛の既往の有無、性、発症年齢 (若年発症の有無)、重度の後方循環領域の深部白質および脳室周囲病変の有無、および小血管病のリスクである高血圧、糖尿病、脂質異常症、飲酒、喫煙が寄与するか、多重ロジスティック解析を行った。後方循環の脳室周囲重度病変が、オッズ比 2.4 ($p < 0.05$ (信頼区間 1.20-4.74))、高血圧が、オッズ比 0.3 ($p < 0.01$ (信頼区間 0.14-0.54)) で mgCSVD のリスクとして抽出された。モデルの適合度検定では Hosmer-Lemeshow 検定で $p = 0.33$ であった。

考察

遺伝歴を問わない 55 歳以下の発症の重度の白質病変をもつ mgCSVD 患者群での片頭痛の合併率は 11.7% であった。この頻度は、本邦の片頭痛有病率である、6.0~8.6% (23, 24) より高かった。mgCSVD の片頭痛有病率は健常者より僅かに高い程度であり、この結果からは、本邦の、55 歳以下の発症の重度白質障害患者において、片頭痛の存在は、mgCSVD を強く疑う根拠とはならないと考えた。さらに、孤発性を含む CSVD 症例全体に対して、mgCSVD を目的変数として、片頭痛の既往の有無等を、説明変数として、多

重ロジスティック解析を行った。その結果、片頭痛の既往の有無はリスクとして抽出されなかった。このことから、重度の白質病変患者から mgCSVD を抽出する際に、片頭痛の既往の有無は有用ではないと考えた。

特に、CADASIL での片頭痛の合併頻度が 8.6%と、既報より極端に低かった。この原因として、今回の対照群は、遺伝歴や、片頭痛の既往の有無を問わず、重度の白質病変をもつ患者を対象としたことが影響していると考えた。従来、CADASIL 症例の抽出には、片頭痛の既往が重要視されてきたバイアスがあった可能性がある。実際、CADASIL の原因遺伝子である *NOTCH3* の網羅的な塩基配列解析で見出された白質病変と関連するバリエーションは、片頭痛の危険因子とはならない(25)。*NOTCH3* 変異と片頭痛の関連に関しては、片頭痛の既往の有無を問わない症例調査による検証が必用と考えた。また、今回は重症例を対象としたことも要因である可能性がある。CADASIL では、片頭痛は進行期には消失する(2)。よって、今回対象とした、重度の白質病変を持つ群では、すでに片頭痛が消失し、病歴聴取で見落とされた可能性がある。今後、今回診断された症例の詳細なカルテ調査により、この点が判明する可能性がある。

一方、他の遺伝子では、*HTRA1* 変異例における片頭痛の合併頻度は全体の 16.7%であり、ヘテロ接合体変異では 25.0%であった。*ABCC6* 変異例では全体で 25.0%、ヘテロ接合体変異では 33.3%であった。これらは母集団が異なるものの、一般の有病率より高かった。これらの事実は、脳小血管病における片頭痛の合併が原因とする遺伝子により異なる可能性も示している。しかし、いずれも症例数が少なく、より症例の集積が必要である。

片頭痛を呈した *HTRA1* 変異例や *ABCC* 変異例が、いずれもヘテロ接合体変異であったことは、興味深い。既報を渉猟すると、①*HTRA1* 変異で起こる潜在的脳小血管病である CARASIL での片頭痛の合併は少ないこと(3)、②ヘテロ接合体変異の方が片頭痛の合併率が多いことが示されていること(16)、さらに、③*HTRA1* のバリエーションは、前兆を伴う片頭痛の危険遺伝子となること(26)と一致する。これらの *HTRA1* ヘテロ接合体変異は、ホモ接合体変異である CARASIL より軽度な脳小血管病を呈する。CADASIL では、片頭痛は、他の神経症状に先行し、進行期には消失することから、本症でも血管病変が軽度の時期に症状が現れることを推察される(2)。また *ABCC6* に関しても、*ABCC6* 変異で起こる潜在的疾患である PXE では、片頭痛有病率は 1% (1/178) (27)と報告されている。これらの事から、片頭痛は、血管病変が軽いときに出現しやすい可能性があると考えた。

臨床像では、発症時期が明らかであった全例で、片頭痛は、他の脳小血管病の症状より先行していた。これは CADASIL での既報(2)と同様であり、本症状が、最も早期、かつ血管病変が軽度の時期に出現する症状である可能性を示唆した。さらに、片頭痛以外の神経症状の発症年齢は、片頭痛発症群の方が若かった。この事は、片頭痛の背景に、各々の病態に基づく血管病変が関与し、進行が早い群で、片頭痛発作を来す可能性が考えられた。今後、予後や、進行の予測因子となるか検証が必用である。

画像所見では、片頭痛を有する mgCSVD では、後方循環の深部白質および脳室周囲に重度の白質病変を認めた。さらに、mgCSVD 全例を対象とした多重ロジスティック検定で、後方循環深部白質の重度病変と片頭痛にオッズ比 5.7 で相関を認めた。後方循環領域の深部白質病変は、孤発性の片頭痛の患者において好発することが知られている(13, 14)。この関係については、片頭痛が、背景にある脳小血管病変を悪化させた可能性、もしくは、

後循環領域に強い小血管病変が、片頭痛を引き起こしている可能性を考えた。前者の可能性については、孤発性の片頭痛では、白質病変は重症化しにくいとされており、片頭痛によって、一概に白質病変が悪化することはないと考える(28)。よって、後者の可能性、つまり、後方循環領域の小血管病変が片頭痛を誘発していると考えた。

本研究では、CADASIL では片頭痛合併の有無で白質病変の重症度には差を認めないとの報告[44]とは、異なった結果が得られた。我々の解析では、mgCSVD において、重度の後方循環領域の深部白質病変に対して、CADASIL は、軽症化の因子として抽出された。一方、この解析では、片頭痛の既往が重症化のリスクとして抽出された。つまり、多因子を加味しても、CADASIL でも片頭痛は白質病変の重症化のリスクとなる可能性があると考えられる。結果が異なった理由として、頭部 MRI の評価方法（分割方法とスコアリング方法）の違い、評価時年齢の違い、人種の違いなどがあげられる。

本研究のリミテーションは、①研究対象となる mgCSVD の患者数が限られていること、②遺伝性脳小血管病の診断がついた時点での横断研究であり、頭痛を来した若年時の画像データが得られていないこと、③片頭痛の前兆の有無と片頭痛の発作頻度については、不明例が多かったため、分析に加えることができなかったことがあげられる。

結語

本邦の重度白質病変を認めた mgCSVD 患者では、片頭痛の既往は mgCSVD を疑う根拠とはならない。また、*ABCC6* と *HTRA1* 変異症例では、ヘテロ接合変異例で片頭痛が多い傾向があった。mgCSVD 群の片頭痛合併例では、片頭痛以外の神経症状をより若年で発症し、MRI での後方循環の深部白質病変が重度であることを見いだした。

謝辞

本研究全般にわたりご指導頂きました新潟大学脳研究所神経内科小野寺理教授、石原智彦講師、上村昌寛非常勤講師、新潟大学脳研究所生命科学リソース研究センター加藤泰介准教授、新潟大学医学部法医学教室小山哲秀助教、新潟大学医歯学総合研究科横関明男特任准教授、新潟市民病院脳神経内科野崎洋明先生に深謝いたします。

表1. 家族歴を問わない55歳以下（グループ1）のmgCSVDの内訳

対象としたグループ1のmgCSVD60例のうち片頭痛陽性例が7例（11.7%）であった。内訳は、CADASIL 3例、*HTRA1*変異例2例、*ABCC6*変異例2例であった。疾患毎の片頭痛の合併率は、CADASILでは8.6%であった。*HTRA1*および*ABCC6*変異例はいずれもヘテロ接合体であり、それぞれのヘテロ接合体の中での片頭痛の頻度は25.0%、33.3%であった。

家族歴に関しては、CADASILでは、全体の家族歴は、26/35例(74.3%)であった。
mgCSVD：monogenic cerebral small vessel disease、CADASIL：cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy、CARASIL：cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and

leukoencephalopathy、PXE : pseudoxanthoma elasticum、COL4A1 : Collagen IV alpha 1、COL4A2 : Collagen IV alpha 2、RVCLSM : vasculopathy with cerebral leukoencephalopathy and systemic manifestations.

表 2. 家族歴を問わない 55 歳以下（グループ 1）の mgCSVD の片頭痛を認める症例

グループ 1 の mgCSVD のうち片頭痛を認める 7 例の変異と臨床症状を示した。CADASIL の変異は、3 例とも既存の変異であった。*HTRA1* 変異例は 2 例ともヘテロ接合体変異で、L253R は新規変異であった。*ABCC6* 変異例はともに同じヘテロ接合体変異であった。

片頭痛の発症年齢は、20 歳台が 3 例、30 歳台が 1 例、他 3 例は不明であった。片頭痛の発症年齢が明らかな 4 例は、片頭痛は主症状に先んじて出現しており、片頭痛出現から神経症状の出現までは平均 9 年であった。

mgCSVD : monogenic cerebral small vessel disease、CADASIL : cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy、CARASIL : cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy、MA : migraine with aura、MO : migraine without aura、VCI: vascular cognitive impairment.

表 3. 家族歴を問わない 55 歳以下（グループ 1）の mgCSVD の片頭痛陽性群と陰性群の臨床症状の比較

疾患によらず遺伝性脳小血管病を片頭痛の有無で二群に分けて、性別、CADASIL か否か、家族歴、動脈硬化の危険因子、神経症状の発症年齢と、43 歳以下での発症かどうか、初発症状の種類について比較した。片頭痛以外の神経症状の発症年齢は、片頭痛合併群が平均 37.9 ± 8.3 歳、非合併群が 44.4 ± 8.6 歳で、有意差を認めた ($p < 0.05$)。また、43 歳以下の若年発症例は、片頭痛合併群が、6/7 例(85.7%)で、非合併群が、19/53 例(35.8%)で、有意差を認めた ($p < 0.05$)。また、43 歳以下で発症した mgCSVD での片頭痛合併率は 6/25 例 (24.0%) であった。その他脳卒中・歩行障害・血管性認知症/認知機能障害の頻度や動脈硬化の危険因子の臨床症状については両群間で差はなかった。

mgCSVD : monogenic cerebral small vessel disease、CADASIL : cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy、VCI: vascular cognitive impairment、NS: not significant、# Mann-Whitney U test、* χ^2 test

図1. 頭部 MRI T2FLAIR 所見の例

(A, C, E, G, I, K は 1.5 Tesla, B, D, F, H, J, L は 3Tesla)

A, E, I は表2の57MのCADASIL、B, F, J は54FのHeterozygous *HTRA1*、C, G, K は45MのHeterozygous *ABCC6*。D, H, L は片頭痛を認めない孤発性脳小血管病の55歳例。

A, B, C, D は半卵円中心レベル、E, F, G, H は側脳室体部レベル、I, J, K, L は側頭極レベルを示した。CADASIL を例とすると、深部白質病変は、前方循環領域（以下前方と呼ぶ）はAで皮質下まで癒合性病変を認め、Iで両側の側頭極を認めるためFazekasIIIとした。後方循環領域（以下後方と呼ぶ）は、Aでは左優位に楔前部の皮質下まで、Iは鳥距溝周囲まで白質病変が及ぶためFazekasIIIとした。

脳室周囲白質病変は、前方はEで前角周囲に高度の癒合性病変を認め、Eで側脳室体部も周囲に連続性病変を認めるためFazekasIIIとした。後方はEで三角部を取り囲むように後頭葉内側に及ぶためFazekasIIIとした。

同様に *HTRA1* 変異例はDSWMHの前方FazekasIII、後方FazekasII度、PVHは前方FazekasIII、後方FazekasIII、*ABCC6*変異例は、DSWMHの前方FazekasIII、後方FazekasIII度、PVHは前方FazekasIII、後方FazekasIII、対照例のDSWMHは前方FazekasIII、後方FazekasI度、PVHは前方FazekasIII、後方FazekasI度とした。

mgCSVD : monogenic cerebral small vessel disease、FLAIR : Fluid attenuated inversion recovery、CADASIL : cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy、DSWMH : Deep and Subcortical White Matter Hyperintensity、PVH : Periventricular Hyper- intensity.

図2. 家族歴を問わない55歳以下（グループ1）のmgCSVDの重度の大脳白質病変の有所見率

グループ1のmgCSVDの白質病変を、DWMH、PVHそれぞれ、前方・後方循環領域に分けてFazekas分類を用いた順序尺度で分類した。後方循環領域のDWMHおよびPVHの病変は、片頭痛合併群のほうが、重度であった。（ $p < 0.05$ 、 χ^2 検定）

DSWMH : Deep and Subcortical White Matter Hyperintensity、PVH : Periventricular Hyper- intensity

表 1. 家族歴を問わない 55 歳以下（グループ 1）の mgCSVD の内訳

	CADASIL	Hetero- zygous <i>HTRA1</i>	CARASIL	Hetero- zygous <i>ABCC6</i>	PXE	<i>COL4A1- COL4A2</i>	RVCLSM
number	35	8	4	6	2	4	1
Female, n, (%)	9/35(25.7)	3/8(37.5)	2/4(50.0)	0/6(0)	1/2(50.0)	2/4(50.0)	0/1(0)
Migraine, n, (%)	3/35 (8.6)	2/8(25.0)	0/4(0)	2/6(33.3)	0/2(0)	0/4(0)	0/1(0)
Family history , n, (%)	26/35(74.3)	5/8(62.5)	0/4(0)	1/5(20.0)	2/2(100)	2/2(100)	1/1(100)
Risk factors							
HT, n, (%)	11/35(31.4)	4/8(50.0)	0/4(0)	3/6(50.0)	2/2(100)	1/4(25.0)	0/1(0)
DM, n, (%)	3/35(8.6)	1/8(12.5)	0/4(0)	0/6(0)	1/2(50.0)	1/4(25.0)	0/1(0)
DL, n, (%)	12/35(34.3)	4/8(50.0)	0/4(0)	2/5(0.4)	0/2(0)	0/4(0)	0/1(0)
Alcohol, n, (%)	2/33(6.0)	0/8(0)	0/4(0)	2/6(33.3)	0/2(0)	0/3(0)	0/1(0)
Smorking, n, (%)	16/33(48.5)	1/8(12.5)	1/4(25.0)	3/6(50.0)	1/2(50.0)	0/3(0)	0/1(0)
Age Onset of CSVD (year)	45.3	48.5	37.25	40.5	47	31.5	33
Initial_Symptoms							
Stroke, n, (%)	24/34(70.6)	6/8(75.0)	1/4(25.0)	3/6(50.0)	1/1(100)	3/4(75.0)	1/1(100)
VCI, n, (%)	8/34(23.5)	2/8(25.0)	1/4(25.0)	2/6(33.3)	1/1(100)	0/4(0)	0/1(0)
Gait disorders, n, (%)	6/34(17.6)	0/8(0)	2/4(50.0)	1/6(16.7)	0/1(0)	1/4(25.0)	0/1(0)

表 2. 家族歴を問わない 55 歳以下（グループ 1）の mgCSVD の片頭痛を認める症例

	49F	37M	57M	54F	32F	45M	45M
	<i>NOTCH3</i>	<i>NOTCH3</i>	<i>NOTCH3</i>	<i>HTRA1</i>	<i>HTRA1</i>	<i>ABCC6</i>	<i>ABCC6</i>
	c.163T>C, p.C55R	c.709G>A, p.V237M	c.3062A>G, p.Y1021C	c.497G>T, p.R166L	c.758T>G, p.L253R	c.2542delA, p.M848fs	c.2542delA, p.M848fs
Age Onset of Migraine (year)	22	24	?	?	?	33	22
Type of Migraine	?	?	MO	?	MA	MO	?
Age Onset of mgCSVD(year)	42	30	42	50	32	42	27
Initial Symptoms	Stroke	Stroke	Gait disorders	Stroke	Stroke	VCI	Gait disorders
Stroke	+	+	+	+	+	-	-
Gait disorders	-	-	+	+	-	-	+
VCI	-	+	-	-	-	+	+
Hypertention	-	+	+	+	-	-	-
Diabetes	-	-	-	-	-	-	-
Dyslipidemia	+	+	+	+	-	-	-
Alcohol	-	-	-	-	-	-	-
Smoking	-	+	-	-	-	+	-

表3. 家族歴を問わない55歳以下（グループ1）のmgCSVDの片頭痛陽性群と陰性群の臨床症状の比較

	Migraine+	Migraine-	p value
number	7	53	
Female, n, (%)	3/7(42.9)	14/53(26.4)	NS *
CADASIL, n, (%)	3/7(42.9)	32/53(60.4)	NS *
Family history, n, (%)	3/7(42.9)	34/52(64.2)	NS *
Risk factors			
HT, n, (%)	3/7(42.9)	18/53(34.0)	NS *
DM, n, (%)	0/7(0)	6/53(11.3)	NS *
DL, n, (%)	4/7(57.1)	14/52(26.4)	NS *
Alcohol, n, (%)	0/7(0)	4/50(7.5)	NS *
Smoking, n, (%)	2/7(28.6)	20/50(37.7)	NS *
Age Onset of CSVD (year)	37.9±8.3	44.4±8.6	p < 0.05#
Age Onset ≤43, n, (%)	6/7(85.7)	19/53(35.8)	p < 0.05 *
Initial_Symptoms			
Stroke, n, (%)	4/7(57.1)	35/51 (66.0)	NS *
VCI, n, (%)	1/7(14.3)	13/51 (24.5)	NS *
Gait disorders, n, (%)	2/7(28.6)	8/51 (15.1)	NS *

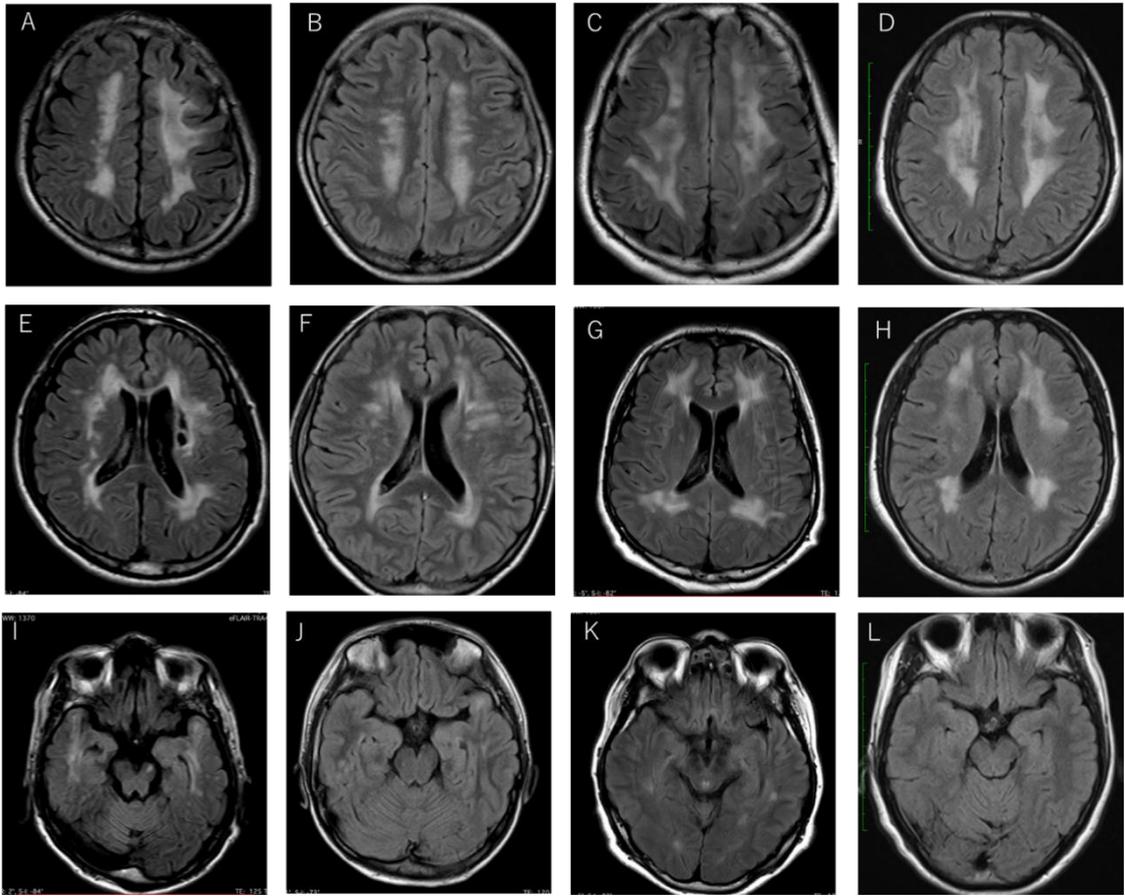


図1. 頭部 MRI T2FLAIR 所見

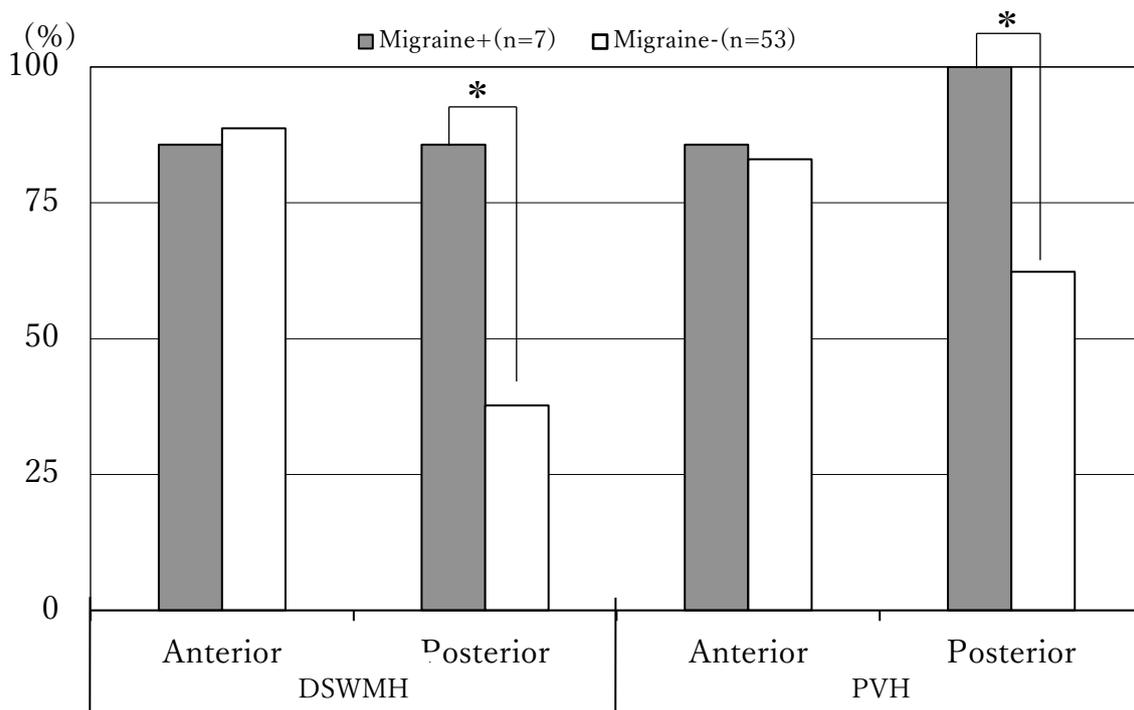


図 2. 55 歳以下の遺伝性脳小血管病患者の重度の脳白質病変の有所見率

参考文献

1. MD LP. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *The Lancet Neurology*. 2010;9(7):689-701.
2. M Verin YR, F Landgraf, H Chabriat, B Bompais, A Michel, K Vahedi, J P Martinet, E Tournier-Lasserre, M H Lemaitre, G Edan. New phenotype of the cerebral autosomal dominant arteriopathy mapped to chromosome 19: migraine as the prominent clinical feature. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 1995;59:579-85.
3. Fukutake T. Cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CARASIL): from discovery to gene identification. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2011;20(2):85-93.
4. De Vilder EYG, Cardoen S, Hosen MJ, Le Saux O, De Zaeytijd J, Leroy BP, et al. Pathogenic variants in the ABCC6 gene are associated with an increased risk for ischemic stroke. *Brain Pathol*. 2018;28(6):822-31.
5. Agostoni E, Rigamonti A. Migraine and small vessel diseases. *Neurological Sciences*. 2012;33(S1):51-4.
6. Guey S, Mawet J, Hervé D, Duering M, Godin O, Jouvent E, et al. Prevalence and characteristics of migraine in CADASIL. *Cephalalgia*. 2016;36(11):1038-47.

7. Tan RYY, Markus HS. CADASIL: Migraine, Encephalopathy, Stroke and Their Inter-Relationships. *PLOS ONE*. 2016;11(6):e0157613.
8. Mizuta I, Watanabe-Hosomi A, Koizumi T, Mukai M, Hamano A, Tomii Y, et al. New diagnostic criteria for cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy in Japan. *Journal of the Neurological Sciences*. 2017;381:62-7.
9. Uchino M. The pathomechanism and treatment of CADASIL. *Rinsho Shinkeigaku*. 2011;51(11):945-8.
10. Shindo A, Tabei KI, Taniguchi A, Nozaki H, Onodera O, Ueda 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*. 2020;12:216.
11. Society (IHS) HCCotIH. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38:1-211.
12. Markel KA, Curtis D. Study of variants in genes implicated in rare familial migraine syndromes and their association with migraine in 200,000 exome - sequenced UK Biobank participants. *Annals of Human Genetics*. 2022;86(6):353-60.
13. Kruit MC, van Buchem MA, Launer LJ, Terwindt GM, Ferrari MD. Migraine is associated with an increased risk of deep white matter lesions, subclinical posterior circulation infarcts and brain iron accumulation: the population-based MRI CAMERA study. *Cephalalgia*. 2010;30(2):129-36.
14. Kruit MC, Launer LJ, Ferrari MD, van Buchem MA. Infarcts in the posterior circulation territory in migraine. The population-based MRI CAMERA study. *Brain*. 2005;128(Pt 9):2068-77.
15. Vahedi K, Chabriat H, Levy C, Joutel A, Tournier-Lasserre E, Boussier M-G. Migraine With Aura and Brain Magnetic Resonance Imaging Abnormalities in Patients With CADASIL. *Archives of Neurology*. 2004;61(8).
16. Uemura M, Hatano Y, Nozaki H, Ando S, Kondo H, Hanazono A, et al. High frequency of HTRA1 AND ABCC6 mutations in Japanese patients with adult-onset cerebral small vessel disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2022.
17. Fukuhara M, Arima H, Ninomiya T, Hata J, Hirakawa Y, Doi Y, et al. White-Coat and Masked Hypertension Are Associated With Carotid Atherosclerosis in a General Population. *Stroke*. 2013;44(6):1512-7.
18. Seino Y, Nanjo K, Tajima N, Kadowaki T, Kashiwagi A, Araki E, et al. Report of the Committee on the classification and diagnostic criteria of diabetes mellitus. *Diabetology International*. 2010;1(1):2-20.
19. Ogushi Y, Haruki Y, Shibata T, Kobayashi S, Group J. Hyperlipidemia effects on clinical indexes of stroke in Japanese patients. *Nosotchu*. 2010;32(3):242-53.
20. F Fazekas JC, A Alavi, HI Hurtig and RA Zimmerman. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *American Journal of Roentgenology*.

1987;149:351-6.

21. Takahashi S. *Neurovascular Imaging: MRI & Microangiography*. 2011th ed: Springer; 2010/9/8.

22. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, Cordonnier C, Fazekas F, Frayne R, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol*. 2013;12(8):822-38.

23. Sakai F IH. Prevalence of migraine in Japan: a nationwide survey. *Cephalalgia*. 1997;17(1):15-22.

24. Hirata K, Ueda K, Komori M, Zagar AJ, Selzler KJ, Nelson AM, et al. Comprehensive population-based survey of migraine in Japan: results of the Observational Survey of the Epidemiology, tReatment, and Care Of MigrainE (OVERCOME [Japan]) study. *Curr Med Res Opin*. 2021;37(11):1945-55.

25. Cho BPH, Nannoni S, Harshfield EL, Tozer D, Graf S, Bell S, 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*. 2021;92(7):694-701.

26. Malik R, Beaufort N, Frerich S, Gesierich B, Georgakis MK, Rannikmae K, et al. Whole-exome sequencing reveals a role of HTRA1 and EGFL8 in brain white matter hyperintensities. *Brain*. 2021;144(9):2670-82.

27. Kauw F, Kranenburg G, Kappelle LJ, Hendrikse J, Koek HL, Visseren FLJ, et al. Cerebral disease in a nationwide Dutch pseudoxanthoma elasticum cohort with a systematic review of the literature. *J Neurol Sci*. 2017;373:167-72.

28. Palm-Meinders IH, Koppen H, Terwindt GM, Launer LJ, Konishi J, Moonen JME, et al. Structural Brain Changes in Migraine. *JAMA*. 2012;308(18):1889.