

## 博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 酒井 直子  
学位 博士 (医学)  
学位記番号 新大院博 (医) 第 1099 号  
学位授与の日付 令和5年3月23日  
学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当  
博士論文名 本邦の遺伝性脳小血管病における片頭痛の意義

論文審査委員 主査 教授 五十嵐 博中  
副査 教授 竹林 浩秀  
副査 特任教授 岡本 浩一郎

### 博士論文の要旨

#### 【背景と目的】

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 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が、mgCSVD において、その合併頻度は不明である。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されるが、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。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 患者においては、明らかにはなっていない。

申請者らは、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。これまで、55 歳以下で発症し家族歴を問わない群、56 歳以上で発症し家族歴を認める群に分類し、全ゲノム解析を加え mgCSVD の診断を行った。それをもとに、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、mgCSVD の片頭痛の頻度を検討し、片頭痛の合併例の臨床的、画像的特徴を検討した。

#### 【方法】

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。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。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、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。

#### 【結果】

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病変を目的変数として施行した多重ロジスティック解析では、片頭痛の既往がオッズ比 5.7 で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 を目的変数として施行した多重ロジスティック解析では、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。

#### 【考察】

本邦の重度白質病変を認めた mgCSVD 患者では、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、ABCC6 と HTRA1 変異症例では、ヘテロ接合体変異例で片頭痛が多い傾向があった。さらに 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。

#### 審査結果の要旨

遺伝性脳小血管病は、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遺伝性神経疾患の総称である。代表的な遺伝性脳小血管病である CADASIL では、早期に片頭痛が高頻度に合併するとされるが、他の単因子遺伝性脳小血管病（mgCSVD）においては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。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、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。

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。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。さらに孤発例を含めた全 159 症例を対象として、mgCSVD を目的変数として施行した多重ロジスティック解析では、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 が片頭痛を有することで神経症状の発症が早まる事、MRI には後方循環の白質病変が危険因子になることを明らかにしており、今後の神経臨床に寄与すること大である。よって博士論文として妥当であると判断した。