

症例報告

頭部 MRI にて側脳室に集束する扇状の多発線状造影病変をみとめた lymphocytic primary angiitis of the central nervous system の 1 例

奥宮 太郎^{1)*} 景山 卓¹⁾ 田中 寛大¹⁾
神辺 大輔¹⁾ 新出 明代¹⁾ 末長 敏彦¹⁾

要旨：症例は 48 歳男性である。進行する認知機能障害と手指の震えを主訴に来院した。診察にて前向き健忘を主体とする認知機能障害と両手指に姿勢時振戦をみとめた。頭部 MRI にて大脳白質から側脳室に集束する扇状の線状造影効果をみとめた。脳生検にて血管周囲に肉芽腫をともなわないリンパ球浸潤をみとめ、lymphocytic primary angiitis of the central nervous system (PACNS) と診断した。副腎皮質ステロイド投与により症状と画像所見は改善した。亜急性の認知機能障害を呈する患者に本 MRI 所見をみれば、鑑別診断に lymphocytic PACNS をふくむべきであると思われた。

(臨床神経 2014;54:709-714)

Key words：中枢神経原発血管炎 (PACNS)，血管炎，MRI，脳静脈，脳症

はじめに

中枢神経原発血管炎 (primary angiitis of the central nervous system; PACNS) は、全身性血管炎の所見を欠き脳脊髄に限局した血管の炎症と破壊をきたす、まれな血管炎症候群である^{1,2)}。最近 Hajj-Ali らは、神経画像および組織学的所見をもとにした PACNS の臨床分類を提唱した³⁾。Table 1 に概要を示す。このうち lymphocytic PACNS は、組織学的に肉芽腫をともなわないリンパ球性血管炎をみとめ、血管撮影にて異常をみとめないものである。

今回われわれは、頭部 MRI で大脳白質から側脳室に扇状に集束する特異な線状造影効果をみとめた lymphocytic PACNS の 1 例を経験した。この所見をみとめれば、鑑別診断に lymphocytic PACNS をふくむべきであると考えられたので報告する。

症 例

患者：48 歳，日本人男性

主訴：手のふるえ，認知機能障害

既往歴：うつ病。

生活歴：研究職に従事。喫煙歴なし，機会飲酒。

現病歴：2011 年 3 月頃から食事や書字の際に両手指の震えが出現した。5 月頃から身だしなみに無頓着となり，ひげ剃りや歯磨きをしなくなった。6 月頃から仕事で日時をまちがえることが増えた。また，サンダルで営業先へ出かけるなど状況にそぐわない行動をみとめた。休日の外出や読書をしなくなった。7 月某日会社の駐車場で，呼びかけに反応がなく倒れているところを発見された。同日のうちに意識は回復したが，翌日に病院を受診した際に「どうして私はここにいるのか」と妻に何度も聞き返した。8 月上旬に精査加療目的に当科へ入院した。

入院時現症：身長 172 cm。体重 69 kg。血圧 122/87 mmHg。体温 37.0°C。体表にリンパ節を触知せず，胸部，腹部の聴診，触診にて特記所見はみとめなかった。

神経学的所見：見当識は保たれていた。自発語は乏しく，質問には短い文章でしか返答できなかったが，呼称や理解，復唱には障害をみとめなかった。失認，失行はみとめなかった。与えられた三つの単語を 3 分後に再生できなかった。軽度の項部硬直をみとめた。上肢を回内させ前方挙上手関節を背屈させると，両手指に姿勢時振戦をみとめた。Romberg 徴候は陽性であった。四肢腱反射は亢進し，両足関節にクロー

Table 1 PACNS subtypes*.

Granulomatous angiitis of the CNS
Lymphocytic PACNS
Angiographically defined PACNS
Mass-lesion presentation
Amyloid-β-related cerebral angiitis

PACNS, primary angiitis of the CNS; CNS, central nervous system.

*Modified from Hajj-Ali RA, Singhal AB, Benseler S, et al. Primary angiitis of the CNS. Lancet Neurol 2011;10:561-572.

*Corresponding author: 天理よろづ相談所病院神経内科〔〒 632-8552 奈良県天理市三島町 200 番地〕

¹⁾ 天理よろづ相談所病院神経内科

(受付日：2013 年 10 月 10 日)

ヌスをみとめた。足底反射は屈曲位であった。Mini-Mental State Examination (MMSE) は 26 点、遅延再生は無得点であった。Montreal Cognitive Assessment 日本語版 (MoCA-J) は 21 点であった。Revised Wechsler Memory Scale (WMS-R) の得点は言語性記憶 59 点、視覚性記憶 62 点、一般的記憶 54 点、遅延再生 50 点未満と低下していた。

入院時検査所見：血算ではリンパ球 $1,120/\mu\text{l}$ と軽度低下をみとめた他は正常であった。生化学では CK 4,865 IU/l と上昇をみとめたが入院後に正常化した。CRP は陰性であったが、血沈は 1 時間値 14 mm と軽度亢進していた。甲状腺ホルモン、ACE は正常範囲内であった。抗核抗体が 320 倍であった他は、各種自己抗体および抗アクアポリン 4 抗体は陰性であった。HIV、梅毒、HBV、HCV、HTLV-1、トキソプラズマ、ボレリア・ブルグドルフェリ、日本脳炎ウイルスに対する抗体は陰性であった。髄液検査は、単核球 $14/\mu\text{l}$ 、多形核球 $0/\mu\text{l}$ 、タンパク 97 mg/dl、糖 59 mg/dl、IgG index 0.83、ミエリン塩基性タンパクは正常範囲内、オリゴクローナルバンド陽性であった。髄液一般培養および抗酸菌培養は陰性で、髄液中クリプトコッカス抗原、麻疹抗体は陰性であった。髄液中の核酸は、HSV、VZV、CMV、EBV、HHV-6、エンテロウイルス、結核菌、JCV について PCR 法で陰性であった。髄液細胞診は陰性であった。骨髄塗抹標本、骨髄生検は正常であった。

頭部 MRI 検査では、大脳深部白質にびまん性に広がる淡い T_2 強調画像高信号領域と、左側頭葉内側灰白質に T_2 強調画像高信号領域をみとめた (Fig. 1A, B)。造影 T_1 強調画像では、側脳室に集束する扇状の多発線状造影効果を大脳深部白質にみとめた (Fig. 1C~F)。大脳皮質下白質にも斑状の造影効果をみとめた。脳血管撮影では脳動脈に異常狭窄や壁不整をみとめず、静脈還流にも明らかな遅延をみとめなかった。頸胸腹部造影 CT では肺病変やリンパ節腫大をみとめず、全身ガリウムシンチグラフィでは異常集積をみとめなかった。

入院後経過：入院 27 日目に開頭脳生検を施行し右中前頭回より検体をえた。病理所見では、HE 染色にて小血管周囲および血管壁に浸潤する多層にわたるリンパ球の増生をみとめた (Fig. 2A, B)。血管壊死は確認できなかった。CD3 陽性リンパ球は主に小血管周囲に分布していたが、脳実質にも散在していた (Fig. 2C)。CD20 陽性リンパ球は小血管周囲に分布していた (Fig. 2D)。CD4 および CD8 陽性リンパ球の分布は、CD3 陽性リンパ球の分布と同様であった。浸潤リンパ球は小型で核異型性はみとめず、T 細胞抗原受容体遺伝子および、免疫グロブリン重鎖遺伝子に単クローン性の再構成はみとめなかった。EBV encoded small RNAs (EBERs)-in situ hybridization では陽性細胞はみとめなかった。

以上から PACNS と診断し、入院 40 日目からメチルプレドニゾロンを静脈内投与した (1 g/日、5 日間)。投与開始後から両手指の姿勢時振戦に改善をみとめ、5 日後には消失した。ひき続いてプレドニゾロンを内服投与し (60 mg/日)、4 週間後から漸減した。治療開始から 2 ヶ月後、MMSE は 28 点、MoCA-J は 26 点、WMS-R は遅延再生得点 73 点と改善した。また、休日には外出したり、読書に打ち込んだりするなど自

発性も改善した。前行性健忘は残存したため部署の変更は必要であったが、治療開始 5 ヶ月後から復職できた。頭部 MRI では扇状の造影病変は消失した (Fig. 3A, B)。プレドニゾロン 9 mg/日を内服継続しており、治療開始後 2 年経過しているが、再発をみとめていない。

考 察

本例は、手指の振戦に続き、亜急性の経過で進行する前行性健忘を主体とした認知機能障害、けいれん発作をうたがわせるエピソードを主訴に受診した 48 歳男性であった。PACNS の病理診断基準では⁴⁾、血管壁に少なくとも 2 層のリンパ球浸潤をみとめることが必要であり、本例はこれを満たした。さらに、PACNS の臨床診断基準²⁾に基づき、全身性の血管炎や、感染性の血管炎を除外できたため、PACNS と診断した。病型分類に関しては、脳血管撮影にて異常をみとめず、脳生検にて肉芽腫性病変をみとめなかったことから、Haji-Ali らの提唱する分類³⁾に基づき、lymphocytic PACNS と分類した。本例は、抗核抗体価が上昇していたが、中枢神経以外で明らかな血管炎の所見は無く、PACNS では抗核抗体陽性例も報告されていることから⁵⁾、診断は妥当と考えた。

側脳室に集束する扇状の線状造影病変に関しては、われわれが知るかぎりこれまで PACNS⁶⁾ の他に多発性硬化症⁷⁾、神経サルコイドーシス⁸⁾、慢性移植片対宿主病関連脳血管炎⁹⁾、リンパ腫様肉芽腫症¹⁰⁾の報告がある。とくに、本例の画像所見はリンパ腫様肉芽腫症の既報例と類似しており鑑別を要した。リンパ腫様肉芽腫症は主として肺を侵すまれな EB ウイルス関連リンパ増殖性疾患である。約 3 分の 1 の症例で中枢神経浸潤をきたし、頭部 MRI にて多発線状病変を呈することが知られている¹⁰⁾。本例では、肺病変をみとめなかったこと、血管周囲に浸潤したリンパ球に EB ウイルス感染を証明できなかったこと、単一増殖性をみとめなかったことなどから、リンパ腫様肉芽腫症は否定的と考えた。

PACNS にみられる特異的な画像所見は確立されていない。MRI では、約半数の症例で血管炎による脳梗塞をみとめ、多くが多発性梗塞であり、両側にみとめることが多い。MRI 造影 T_1 強調画像では、約 3 分の 1 の症例で脳内異常造影病変をみとめる¹¹⁾。動脈壁の肥厚と造影効果が脳血管炎でみとめられることがあるが¹²⁾、特異的とはいいがたい。脳血管撮影では、血管炎に特徴的な血管狭窄をみとめるとされているが、特異度は低く、その限界が指摘されている¹³⁾。

本例では、頭部 MRI にて側脳室に集束する扇状の多発線状造影病変をみとめた点が特徴であった。正常では、深部髄質静脈は、造影 MRI ではごく微かにしか描出されない¹⁴⁾。本例の造影病変は、深部髄質静脈の走行と一致することから¹⁵⁾、深部髄質静脈に炎症が波及し、髄質静脈の血液脳関門が破壊したため扇状の造影病変をみとめたと推測される。ただし、一般に PACNS において侵される血管は主に中血管または細動脈であり、静脈が侵されることはまれとされる¹⁶⁾。一方、全身性の小血管炎においては、細動脈が中心に侵される疾患

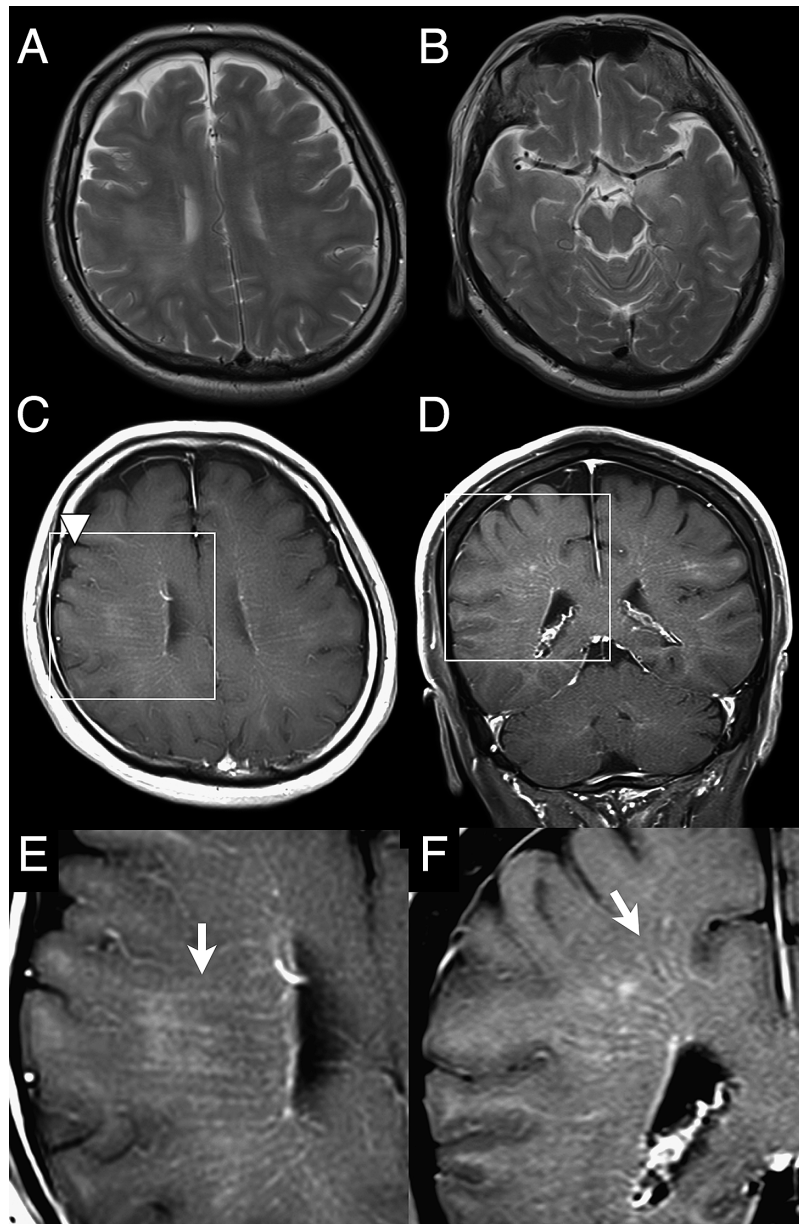


Fig. 1 Magnetic resonance imaging of the brain obtained before treatment.

(A) A T_2 -weighted image (axial, 1.5 T; TR/TE, 4,000/90 ms) at the level of the centrum semiovale shows abnormal hyperintense signals in the deep cerebral white matter. (B) A T_2 -weighted image at the level of the inferior horn reveals a hyperintense lesion in the left medial temporal gray matter. (C) A gadolinium-enhanced T_1 -weighted image (axial, 1.5 T; TR/TE, 470/12 ms) and (E) the magnified image of the square in panel C reveal multiple linear-enhanced lesions converging to the lateral ventricles in the deep cerebral white matter (arrow). The biopsy specimen was obtained from the right middle frontal cortex (arrowhead). (D) A gadolinium-enhanced T_1 -weighted image (coronal, TR/TE, 577/10 ms) and (F) the magnified image of the square in panel D show fan-shaped multiple linear lesions converging to the posterior horn of the lateral ventricle (arrow).

であっても、その病変は中血管から毛細血管、細静脈、静脈までわたることがあってもよい¹⁷⁾。今後の症例の蓄積が待たれる。

本例に類似する MRI 所見を呈した PACNS の症例は、われわれが検索したかぎりこれまで 2 例報告されている。Hassan

らは認知機能障害と視力障害、振戦にて発症し、同様の線状造影効果をもとめた PACNS の 1 例を報告した¹⁸⁾。組織学的には、浸潤したリンパ球のうち CD20 陽性の B リンパ球は血管周囲に局限し、CD3 陽性の T リンパ球は血管周囲だけでなく脳実質にも散在しており、本例の所見と類似していた。

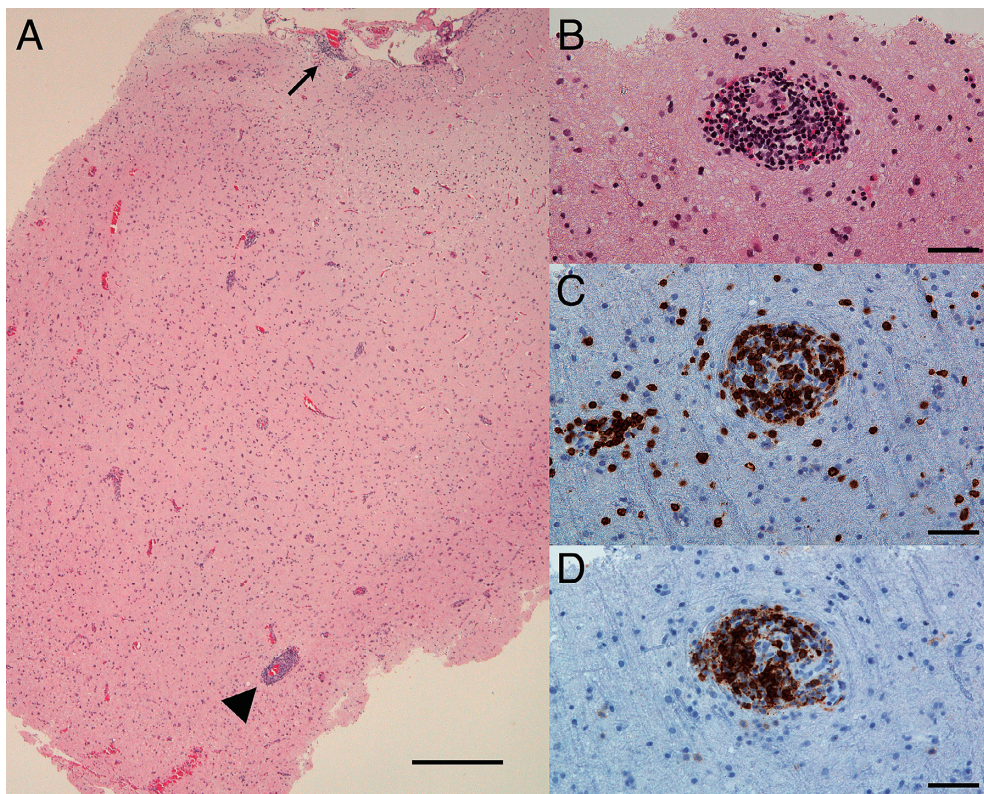


Fig. 2 Biopsy specimen obtained from the right middle frontal gyrus.

(A) The parenchymal vessels (arrowhead) and meningeal vessels (arrow) show perivascular cuffing of lymphocytes. (B) Multilayered mononuclear cells without atypia infiltrate the perivascular spaces and the wall of a small vessel. (C) CD3-positive lymphocytes infiltrate the perivascular spaces and scatter in the brain parenchyma. (D) CD20-positive lymphocytes predominantly infiltrate the vascular wall. Panel A and Panels B to D show different parts of the specimen (A, hematoxylin and eosin staining, scale bar = 500 μ m; B, hematoxylin and eosin staining, scale bar = 50 μ m; C, CD3 immunostaining, scale bar = 50 μ m; D, CD20 immunostaining, scale bar = 50 μ m).

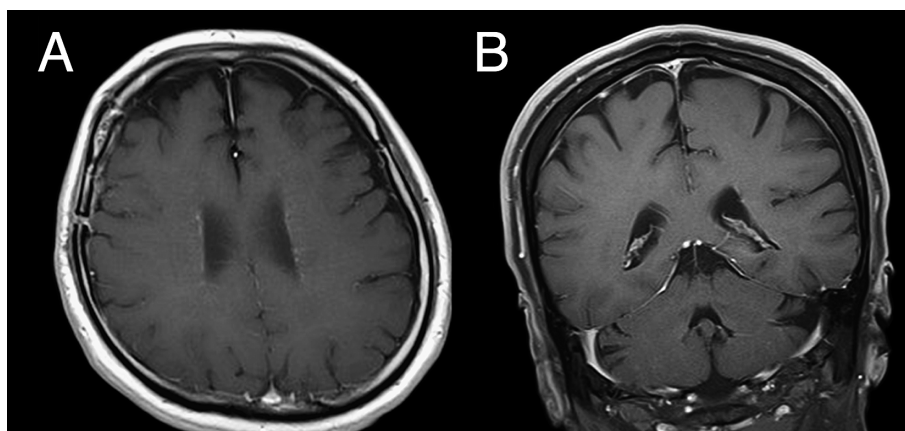


Fig. 3 Magnetic resonance imaging of the brain obtained after 5 months of treatment. Gadolinium-enhanced T₁ weighted images of (A) axial section (TR/TE, 470/12 ms) and (B) coronal section (TR/TE, 625/10 ms) reveal resolution of the abnormal fan-shaped linear enhancement.

Table 2 Previous case reports of lymphocytic PACNS with fan-shaped multiple linear gadolinium-enhanced lesions in the cerebral white matter.

Age/sex	Onset to diagnosis	Clinical characteristics	MRI with gadolinium enhancement	Angiography	Biopsy findings			Treatment	Prognosis
					Vascular Infiltrated cells	Granulomatous inflammation	Parenchymal infiltrated cells		
38/F ¹⁸⁾	1 mo	Incoherent mentation, tremor, ataxia, bilateral optic disc edema, status epilepticus	Diffuse abnormal contrast enhancement distributed in a linear pattern radiating from the ventricular borders into the deep white matter	negative	T- and B-lymphocytes	(-)	T-lymphocytes	IV and oral prednisone, oral cyclophosphamide	Returned to normal mentation
62/F ¹⁹⁾	8 mo	Confusion, focal TIAs, headache, fatigue, anorexia, weight loss	Linear areas of enhancement that converge adjacent to the body of the right lateral ventricle. (Figures were not shown.)	negative	Lymphocytes	(-)	Lymphocytes	Oral prednisone	Improved mRS 0
46/M (present case)	6 mo	Cognitive impairment, anterograde amnesia, postural tremor of hands	Linear gadolinium enhancement converging from deep white matter to the bodies of the lateral ventricles	negative	T- and B-lymphocytes	(-)	T-lymphocytes	IV and oral prednisolone	Improved and returned to his previous occupation

PACNS, primary angiitis of the central nervous system; MRI, magnetic resonance imaging; TIA, transient ischemic attack; mRS, modified Rankin Scale; IV, Intravenous

Salvarani らは、脳生検にて PACNS と診断され脳血管撮影にて異常をみとめなかった 8 例を報告した。このうち、画像は示されていないが、1 例で側脳室から放射状に広がる線状造影病変が記載された¹⁹⁾。Table 2 に本例をふくめた 3 例の特徴を示す。いずれも、認知機能障害をみとめ、脳血管撮影で異常をみとめず、脳生検にて類上皮肉芽腫のないリンパ球性血管炎をみとめた。ただし、脳室周囲病理所見の記載はなかった。以上の特徴は、lymphocytic PACNS の特徴と合致しており³⁾、側脳室に集束する扇状の線状造影病変は、lymphocytic PACNS に関連する画像所見である可能性がある。治療においては、本例をふくむ 3 例とも、副腎皮質ステロイド単剤またはシクロフォスファミドを併用した治療にてすみやかに改善がみられた。

われわれは頭部 MRI にて大脳白質から側脳室に集束する扇状の線状造影病変をみとめた lymphocytic PACNS の 1 例を経験した。亜急性の認知機能障害を呈した患者に本所見をみたばあいは、鑑別診断に lymphocytic PACNS をふくむべきであると思われる。

本報告の要旨は、第 97 回日本神経学会近畿地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

謝辞：画像所見の考察にあたり貴重なご意見をいただいた、天理よろづ相談所病院放射線科森暢幸先生、脳血管撮影および脳生検を施行いただいた、秋山義典先生はじめ天理よろづ相談所病院脳神経外科の先生がたに深謝いたします。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

1) Cravioto H, Feigin I. Noninfectious granulomatous angiitis with a predilection for the nervous system. *Neurology* 1959;9:599-

609.
2) Calabrese LH, Mallek JA. Primary angiitis of the central nervous system. Report of 8 new cases, review of the literature, and proposal for diagnostic criteria. *Medicine (Baltimore)* 1988;67:20-39.
3) Hajj-Ali RA, Singhal AB, Benseler S, et al. Primary angiitis of the CNS. *Lancet Neurol* 2011;10:561-572.
4) Alrawi A, Trobe JD, Blaivas M, et al. Brain biopsy in primary angiitis of the central nervous system. *Neurology* 1999;53:858-860.
5) Miller DV, Salvarani C, Hunder GG, et al. Biopsy findings in primary angiitis of the central nervous system. *Am J Surg Pathol* 2009;33:35-43.
6) Osborn AG, Salzman KL, Barkovich AJ. *Diagnostic Imaging: Brain*. 2nd ed. Salt Lake City: Amirsys; 2010. p. 50-53.
7) Zhang Y, Metz LM. Dominant perivenular enhancement of tumefactive demyelinating lesions in multiple sclerosis. *Neurology* 2010;75:1396.
8) Williams DW 3rd, Elster AD, Kramer SI. Neurosarcoidosis: gadolinium-enhanced MR imaging. *J Comput Assist Tomogr* 1990;14:704-707.
9) Sostak P, Padovan CS, Eigenbrod S, et al. Cerebral angiitis in four patients with chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant* 2010;45:1181-1188.
10) Tateishi U, Terae S, Ogata A, et al. MR imaging of the brain in lymphomatoid granulomatosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22:1283-1290.
11) Salvarani C, Brown RD Jr, Calamia KT, et al. Primary central nervous system vasculitis: analysis of 101 patients. *Ann Neurol* 2007;62:442-451.
12) Küker W. Cerebral vasculitis: imaging signs revisited. *Neuroradiology* 2007;49:471-479.
13) Duna GF, Calabrese LH. Limitations of invasive modalities in the diagnosis of primary angiitis of the central nervous system.

- J Rheumatol 1995;22:662-667.
- 14) Osborn AG. Osborn's Brain: Imaging, Pathology, and Anatomy. 1st ed. Salt Lake City: Amirsys; 2013. p. 219.
 - 15) Okudera T, Huang YP, Fukusumi A, et al. Micro-angiographical studies of the medullary venous system of the cerebral hemisphere. Neuropathology 1999;19:93-111.
 - 16) Lie JT. Classification and histopathologic spectrum of central nervous system vasculitis. Neurol Clin 1997;15:805-819.
 - 17) Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. Arthritis Rheum 2013;65:1-11.
 - 18) Hassan AS, Trobe JD, McKeever PE, et al. Linear magnetic resonance enhancement and optic neuropathy in primary angiitis of the central nervous system. J Neuroophthalmol 2003;23: 127-131.
 - 19) Salvarani C, Brown RD Jr, Calamia KT, et al. Angiography-negative primary central nervous system vasculitis: a syndrome involving small cerebral vessels. Medicine (Baltimore) 2008; 87:264-271.

Abstract

Lymphocytic primary angiitis of the central nervous system with fan-shaped linear enhancement converging to the lateral ventricles: a case report

Taro Okunomiya, M.D.¹⁾, Takashi Kageyama, M.D., Ph.D.¹⁾, Kanta Tanaka, M.D.¹⁾,
Daisuke Kambe, M.D.¹⁾, Akiyo Shinde, M.D., Ph.D.¹⁾ and Toshihiko Suenaga, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Tenri Hospital

We report a case of lymphocytic primary angiitis of the central nervous system (PACNS) with a characteristic gadolinium-enhancement pattern on magnetic resonance imaging (MRI). A 48-year-old, right-handed man presented with a 3-month history of tremor and progressing dementia. Neurologic examination revealed cognitive decline with anterograde amnesia and postural tremor of the fingers. Except for the positive result of serum antinuclear antibody, intense investigations for infectious, rheumatic and neoplastic diseases were negative. Analysis of cerebrospinal fluid showed mild pleocytosis (14 cells/ μ l). Brain MRI revealed diffuse hyperintense areas in the deep cerebral white matter on T₂-weighted images. Gadolinium-enhanced T₁-weighted images demonstrated fan-shaped multiple linear enhancements converging to the body of the lateral ventricles. Brain biopsy showed intense infiltration of small lymphocytes without atypia or granuloma mainly within the vessel walls and perivascular spaces. The diagnosis of lymphocytic PACNS was made. Administration of corticosteroid markedly improved the tremor and cognitive dysfunction. MRI after the treatment showed resolution of the abnormal fan-shaped linear enhancement. He returned to his previous occupation. PACNS should be included in the differential diagnosis for fan-shaped linear enhancement converging to the lateral ventricles on MRI in patients with unexplained progressing dementia.

(Clin Neurol 2014;54:709-714)

Key words: primary angiitis of the central nervous system (PACNS), vasculitis, MRI, cerebral veins, encephalopathy