

症例報告

脳アミロイドアンギオパチーによる多発性皮質微小梗塞が認知症の
進行に影響したと考えられる 1 剖検例

岩崎 靖^{1)*} 森 恵子¹⁾ 伊藤 益美¹⁾ 出口 晃²⁾
白石 泰三³⁾ 三室 マヤ⁴⁾ 吉田 眞理⁴⁾ 橋詰 良夫⁴⁾

要旨：症例は死亡時 83 歳の男性である。脳梗塞発症後に、亜急性に進行する認知機能障害、精神症状を呈した。臨床的には脳血管性認知症とアルツハイマー型認知症の合併がうたがわれたが、神経病理学的には神経原線維変化や老人斑の出現は軽度で、大脳皮質には毛細血管を主体として小動脈や細動脈に広範な脳アミロイドアンギオパチー (cerebral amyloid angiopathy ; CAA) と分水嶺領域を主体に多発性皮質微小梗塞をみとめた。アルツハイマー病変と関連のない CAA の存在は以前より指摘されているが、本症例の CAA は多発性皮質微小梗塞の形成や、認知機能障害との関連について新たな示唆を与える興味ある所見であると思われる。

(臨床神経 2010;50:651-655)

Key words：脳アミロイドアンギオパチー、皮質微小梗塞、認知症、精神症状、分水嶺領域

はじめに

脳アミロイドアンギオパチー (cerebral amyloid angiopathy ; CAA) は脳血管にアミロイドが沈着した病態である^{1)~4)}。CAA の頻度は加齢とともに増加し、60 歳以上では約半数に、またアルツハイマー型認知症の患者では約 80~90% に合併する^{2)~5)}。臨床的には、脳血管の脆弱性を基盤として脳葉型の大出血や、再発性の皮質下出血を呈することが多い^{2)~5)}。一方で、CAA による脳梗塞は認知症を呈する重要な病態であるにもかかわらず詳細な検討報告は少ない⁶⁾。われわれは CAA による多発性皮質微小梗塞が認知症の進行に影響したと考えられる 1 剖検例を経験したので、臨床所見と病理所見を検討して報告する。

症 例

患者：死亡時 83 歳、男性、右手きき

既往歴・家族歴：特記すべきことなし

生活歴：脳梗塞発症までは明るく社交的な性格で、自治会長や民生委員をしていた。

現病歴：2007 年 1 月下旬 (82 歳時) に脳梗塞 (左片麻痺) を発症し、近医に入院した。頭部 MRI/MRA は施行されていないが、心房細動を合併しており脳塞栓症と推定された。他に脳梗塞危険因子 (糖尿病、高血圧、高脂血症など) の合併は明らかでなかった。脳梗塞発症前には抗血小板療法および抗凝固療法は施行されておらず、発症後はワルファリン投与による抗凝固療法が施行された。約 1 カ月後から認知機能障害、精神症状がめだつようになった。昼夜逆転、夜間せん妄がみられ、深夜に大声で叫ぶ、机を激しく叩くなどの問題行動が徐々に出現した。抗精神病薬、抗不安薬を投与されたが入院治療の継続が困難となった。退院後に入所した特別養護老人ホームでも夜間不穏、興奮が強く、昼間は傾眠傾向であった。脳梗塞発症 5 カ月後に右足関節炎が感染源と考えられる発熱を呈したため当院入院となった。

入院時所見：意識は清明で、軽度の構音障害あり。明らかな失語はないが、質問や診察に対して「わからん」、「何しとんのや」などの返答で、非協力的だった。左癱性片麻痺のため上肢は廃用手であるが、介助にて立位は可能であった。右上下肢の運動機能はとくに問題なく、車椅子を自走させることは可能であった。不随意運動や筋強剛はみとめなかった。血液検査では白血球と CRP の上昇以外には特記すべき異常はなく、血清梅毒反応は陰性であった。

入院後経過：覚醒時には興奮して体動が多く、点滴治療の際には抑制が必要であった。入院時には発熱や炎症所見、全身状態悪化によるせん妄状態が加わっていた可能性もあった。

*Corresponding author: 小山田記念温泉病院神経内科 [〒512-1111 三重県四日市市山田町 5538-1]

¹⁾小山田記念温泉病院神経内科

²⁾同 内科

³⁾三重大学医学部腫瘍病態解明医学講座

⁴⁾愛知医科大学加齢医学研究所神経病理部門

(受付日：2010 年 3 月 4 日)

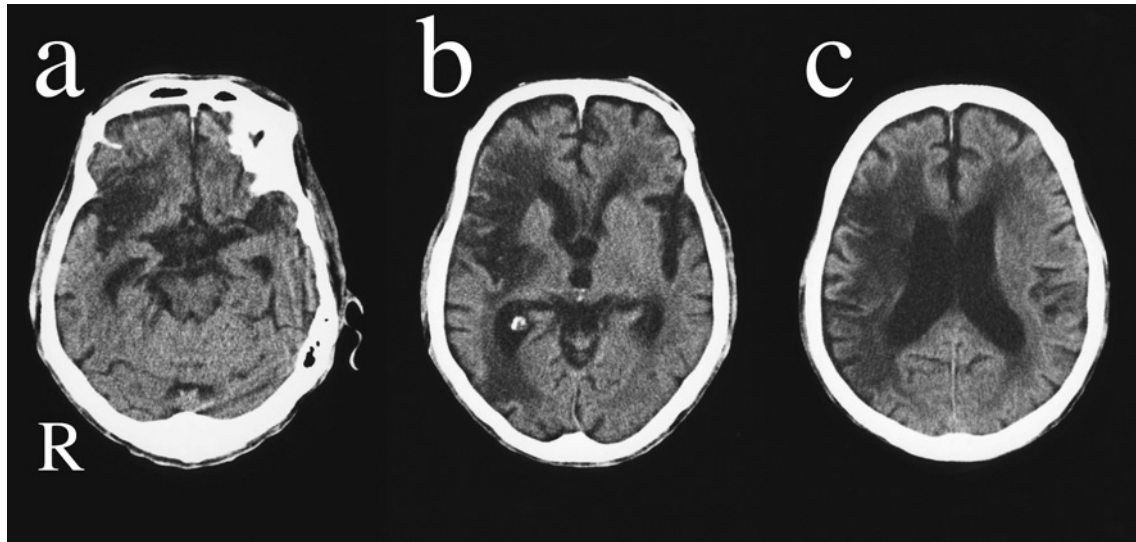


Fig. 1 Head CT of the patient, obtained 9 months after the onset of cerebral embolism (83-years-old).

Bilateral lateral ventricular dilatation is apparent. Large cerebral infarction in the right cerebral hemisphere is also recognized. a: At the level of the hippocampus. b: At the level of the basal ganglia. c: At the level of the corona radiata. R: right.

が、精神症状をふくめた認知機能障害は全身状態が改善した後も継続した。右手でベッド柵を叩き、はずして床に投げるため、病室に畳を敷いて過ごしていた。病室の右側へはっていく傾向が強く、左半側空間無視が示唆された。夜間不穏が強く、「おーい、おーい!」、「おこしてくれー!」と大声で叫び、独り言も多かった。口頭指示にはほとんどしたがわず、自分の頭や胸を右手でたたく動作がしばしばみられた。「めしー!、めしー!」、「たばこ!」などの一方的な発語、訴えが多かったが、落ち着いている際には、「おはよう」、「痛いわー」などの会話は可能であった。時に看護師を叩くことがあったが暴力行為は高度ではなかった。頭部 CT では右大脳半球の中大脳動脈領域に広範な低吸収域がみとめられ、両側脳室の全体的な拡大がみられた (Fig. 1)。白質病変は右大脳半球だけでなく左側脳室周囲にもみられた。右足関節炎の再燃から全身状態が悪化し、入院 5 カ月後に死亡した。経過中にショック状態など高度の血圧低下を呈したエピソードはなかった。臨床的には脳血管性認知症とアルツハイマー型認知症の合併がうたがわれた。

全身病理所見：心臓には陈旧性心筋梗塞と左室肥大の所見をみとめた。冠状動脈と大動脈には年齢相応の動脈硬化所見をみとめたが高度ではなかった。肺塞栓と肺うっ血の所見をみとめ死因と推定された。左心房内血栓は確認できなかった。心筋をふくめ全身諸臓器にアミロイド沈着はみとめなかった。

神経病理所見：脳重は 1.160g。右中大脳動脈領域に広範な軟化巣がみとめられたが (Fig. 2)、右中大脳動脈の血栓による閉塞は確認できなかった。脳主幹動脈には動脈硬化所見をみとめるものの高度ではなく、アミロイドの沈着は明らかでな

かった。Klüver-Barrera 染色では頭部 CT 像の低吸収域に一致して大脳白質の髄鞘淡明化をみとめた。大脳皮質および髄膜やくも膜下腔の血管に hematoxylin and eosin 染色にてエオジンに淡染する均質無構造な硝子様構造物が無数にみられ (Fig. 2a1, b1)、amyloid β -protein の免疫染色 (DAKO, β -Amyloid (6F/3D)) にて明瞭に染色され CAA と考えられた (Fig. 2a2, b2)。アミロイドの沈着は大脳皮質の毛細血管を主体として小動脈や細動脈にもみとめられ、前頭葉から後頭葉までひろく分布していたが、後頭葉に優位であった。アミロイドが沈着した血管の一部では neuropil 内にアミロイドが浸出する perivascular plaque⁷⁾ の形成がみられたが、タウ免疫染色 (Innogenetics, AT-8) では CAA 周囲に変性神経突起は明らかでなかった。アミロイド沈着は髄膜やくも膜下腔の血管では大脳皮質より軽い傾向があった。分水嶺領域には多発する大脳皮質微小梗塞がみられ、とくに脳溝谷部に多かった。皮質微小梗塞は両側の前頭葉から後頭葉まで広範にみとめられたが、右大脳半球に多く、右中大脳動脈病変による血行力学的影響が示唆された。大脳白質、基底核、視床における CAA の所見は軽度であった。CAA 関連血管変化としては、皮質血管におけるヒアリン化、内膜の肥厚はみられるものの、狭窄所見は小動脈レベルやくも膜下腔の血管ではめだたなかった。double barreling の所見は小動脈を主体にみとめられるものの高度ではなかった。フィブリノイド壊死の所見はなく、動脈瘤様拡張はめだたなかった。陈旧性をふくめた脳出血の所見はなく、巨細胞の出現や炎症細胞浸潤もなかった。右大脳半球では被殻、内包、白質の不全軟化、錐体路変性をみとめたが、これらの部位には細小動脈硬化をみとめるものの CAA の所見はなく、脳塞栓症による病変と考えられた。CAA の所見は

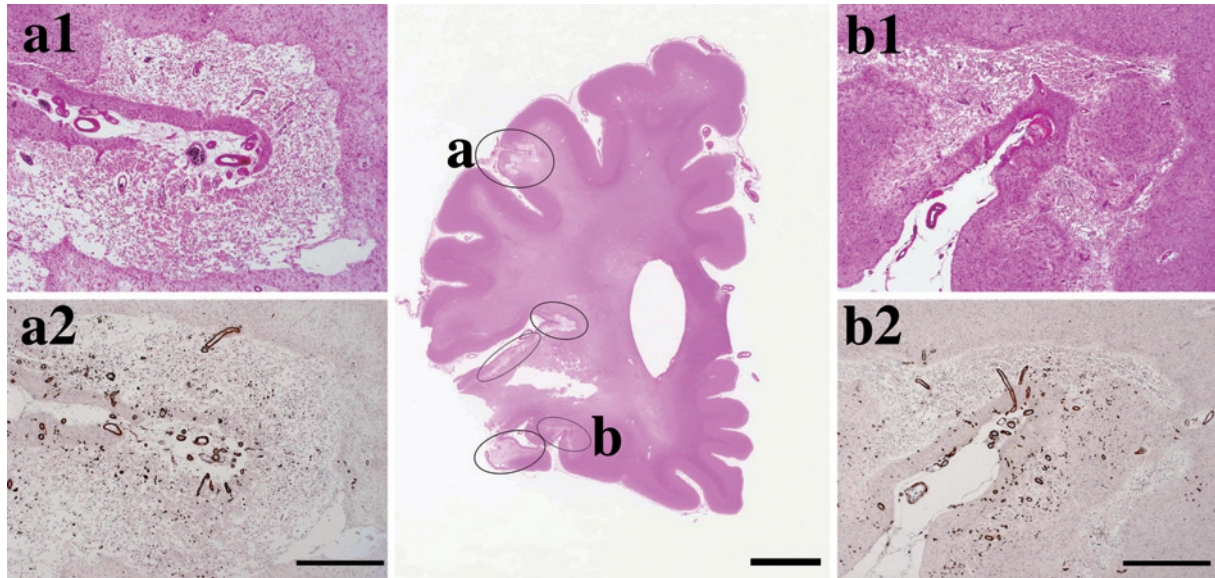


Fig. 2 A macroscopic image of the coronal section of the right frontal lobe (hematoxylin and eosin staining, Scale bar 1cm) and representative light microscopic images.

Plural ovals indicate multiple cortical microinfarct lesions. Large infarction lesion is suspected due to cerebral embolism. a1 and a2, and b1 and b2 are magnified images at the oval part of a and b, respectively. Capillaries of cerebral cortex are mainly affected of the amyloid angiopathy with immunopositive of $A\beta$ -protein. Microinfarcts are restricted to the cerebral cortex and the distribution tends to the crests of the cerebral gyri of watershed areas. (a1, b1: hematoxylin and eosin staining; a2, b2: $A\beta$ -protein immunostaining; Scale bars 1mm).

小脳にもみられたが、主に髄膜やくも膜下腔の血管にめだち、皮質には軽く、白質にはほとんどなかった。脳幹、脊髄におけるCAAの所見はごく軽度であった。神経原線維変化の出現は軽度でBraak stage II、老人斑はほとんどなくBraak stage⁸⁾Aであった。Argyrophilic grainを辺縁系に軽度みとめSaito stage⁹⁾IIに相当した。Lewy小体やPick球はみとめなかった。

考 察

本症例の特徴は両側大脳半球の分水嶺領域を主体に多発性皮質微小梗塞を呈し、認知症の進行に対してCAAが関与している可能性が示唆されたことと思われる。右大脳半球にみとめられた広範な脳梗塞は、突然発症である点と心房細動を合併していた点から脳塞栓症と臨床的に推定したが、頭部CT所見では梗塞の境界は明瞭ではなく、大脳半球組織標本でも右中大脳動脈領域の皮質の一部は保たれており、主幹動脈血栓症であった可能性も否定はできない。また大脳皮質の多発性微小梗塞形成に主幹動脈の動脈硬化が影響していた可能性もある。しかしながら病理学的には右中大脳動脈をふくめた主幹動脈の動脈硬化は高度ではなく、閉塞血管も確認できなかった。また本症例の認知機能障害に右大脳半球の広範な脳梗塞が影響した可能性も否定できないが、精神症状は脳梗塞発症後約1カ月経過してから緩徐進行性に悪化している

こと、皮質微小梗塞は両側大脳半球の前頭葉から後頭葉まで多発してみとめられたことから、CAAによる多発性皮質微小梗塞が認知症の進行に影響したと推定した。本症例の白質病変の原因については右大脳半球だけでなく左大脳半球の分水嶺領域にもみられており、頭部MRI/MRAは施行していないが、虚血性変化によると推定した。

毛細血管におけるアミロイド沈着が優位なCAAは「capillary CAA」と呼ばれ、Attemsらはcapillary CAAの程度とアルツハイマー病変が相関すると報告している¹⁰⁾。本症例のCAAは大脳皮質の毛細血管を主体とするものの小動脈や細動脈にも広範にみとめたため、capillary CAAとはことなるタイプと思われた。一般的にも、CAAはアルツハイマー病変にともなうことが多いとされるが⁴⁾¹⁰⁾¹¹⁾、本症例では神経原線維変化の出現は軽度で老人斑をほとんどみとめなかった点も特徴的と思われた。老人斑と脳血管に沈着するアミロイド β 蛋白($A\beta$)の分子種には相違があり、ことなった沈着機序が想定されている^{3)~5)}。老人斑とCAAの $A\beta$ 沈着様式にはアミロイド前駆体蛋白(amyloid precursor protein; APP)から $A\beta$ へのプロセッシングにおけるC末端の異質性が関連し³⁾、CAAは主に $A\beta_{40}$ 、老人斑は主に $A\beta_{42}$ からなるとされるが^{3)~5)}、capillary CAAでは $A\beta_{42}$ が主体である¹⁰⁾。CAAに関連した血管変化(CAA-associated vasculopathies)としては、血管壁の重複化、内膜の閉塞性変化・ヒアリン化、微小動脈瘤様の拡張、フィブリノイド壊死などが観察され⁵⁾、これらの血

管変化が脳血管障害の病理学的基盤となる。

CAA にもなう脳出血については診断基準が提唱され¹²⁾、画像上とらえやすいこともあり多くの検討がなされている一方で、CAA にもなう脳梗塞については画像上通常の脳梗塞との鑑別が困難であること、皮質微小梗塞はMRIでも描出困難と考えられることから検討報告が少ない⁶⁾。また、CAAにより脳葉型の大出血や再発性の皮質下出血、Binswanger型白質脳症を呈し認知症を発症したという報告は多数あるが、本症例のようにCAAによる多発性皮質微小梗塞と認知症の関与を指摘した報告は少ない⁶⁾。CAAにもなう白質脳症の病因としては、髄膜や皮質からの長い穿通枝動脈に生じたCAA病変による慢性低灌流状態が推定されている⁴⁾。本症例では分水嶺領域の脳溝谷部に皮質微小梗塞が多発していた点や、大脳皮質の毛細血管主体にCAAの所見が強かった点から、CAA病変による大脳皮質・白質の慢性低灌流状態が基盤にあった可能性が示唆される。また、本症例における認知症は脳塞栓発症後に緩徐進行しており、脳主幹動脈の閉塞が低灌流状態をさらに悪化させ、梗塞巣形成に相乗的な効果をおよぼした可能性が推定された。これらの所見は、CAAにおける脳梗塞や、それにもなう認知症の治療を検討する上で重要な示唆を与えると思われる。CAA症例に抗血小板薬を投与することは脳出血の重症化を惹起する可能性があり、一方で降圧剤の投与は梗塞巣形成を促進し、認知機能を悪化させる可能性が示唆される。

多発性皮質微小梗塞が認知症の進行に影響したと考えられるCAAの剖検例を報告した。本症例の検討からCAAは脳血流の還流障害の誘因となること、および多発性皮質微小梗塞の形成や認知機能障害と関連する可能性のあることが示唆された。高齢者における認知機能障害の原因として、CAAにもなう多発性皮質微小梗塞は検討、鑑別を要する病態であると思われる。

謝辞：本症例の病理解剖を施行していただいた小山田記念温泉病院病理検査科・永岡昌光先生に深謝いたします。

文 献

- 1) 吉田眞理, 三室マヤ, 橋詰良夫ら. 脳肉芽腫性血管炎とβアミロイド沈着. 神経内科 2009;70:180-187.
- 2) 針谷康夫, 東海林幹夫. 脳血管アミロイドーシス. 神経内科 2009;70:165-171.
- 3) 廣畑美枝, 山田正仁. 脳アミロイドアンギオパチーの疫学と病態. 医学のあゆみ 2009;229:409-414.
- 4) Yamada M. Cerebral amyloid angiopathy: An overview. *Neuropathology* 2000;20:8-22.
- 5) 山田正仁. 脳アミロイドアンギオパチー. 認知症学 3, 日本臨床 2004;62 (増刊 4):167-173.
- 6) Mimuro M, Ichihashi R, Yoshida M, et al. Cortical microinfarcts and vascular changes with cerebral amyloid angiopathy (abstr). *Neuropathology* 2008;28:202.
- 7) 山下真理子, 山本 徹, 山田正仁ら. 痴呆を呈し, 毛細血管に高度のβ-amyloid沈着をみとめた孤発性脳アミロイド・アンギオパチーの1剖検例. 臨床神経 2002;42:530-535.
- 8) Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol (Berl)* 1991; 82:239-259.
- 9) Saito Y, Ruberu NN, Sawabe M, et al. Staging of argyrophilic grains: an age-related tauopathy. *J Neuropathol Exp Neurol* 2004;63:911-918.
- 10) Attems J, Lintner F, Jellinger KA. Amyloid β peptide 1-42 highly correlates with capillary cerebral amyloid angiopathy and Alzheimer disease pathology. *Acta Neuropathol (Berl)* 2004;107:283-291.
- 11) Attems J, Jellinger KA, Lintner F. Alzheimer's disease pathology influences severity and topographical distribution of cerebral amyloid angiopathy. *Acta Neuropathol (Berl)* 2005;110:222-231.
- 12) Knudsen KA, Rosand J, Karluk D, et al. Clinical diagnosis of cerebral amyloid angiopathy: validation of Boston criteria. *Neurology* 2001;56:537-539.

Abstract**An autopsy case of senile dementia suspected to be influenced by cerebral amyloid angiopathy with multiple cortical microinfarcts**

Yasushi Iwasaki, M.D.¹⁾, Keiko Mori, M.D.¹⁾, Masumi Ito, M.D.¹⁾, Akira Deguchi, M.D.²⁾,
Taizo Shiraishi, M.D.³⁾, Maya Mimuro, M.D.⁴⁾, Mari Yoshida, M.D.⁴⁾ and Yoshio Hashizume, M.D.⁴⁾

¹⁾Department of Neurology, Oyamada Memorial Spa Hospital

²⁾Department of Internal Medicine, Oyamada Memorial Spa Hospital

³⁾Department of Pathologic Oncology, Mie University Graduate School of Medicine

⁴⁾Department of Neuropathology, Institute for Medical Science of Aging, Aichi Medical University

A Japanese male showed gradually progressing dementia with psychiatric symptoms including abnormal behavior, night and day reversal, nocturnal delirium, loud shouting, agitation, resistance to care, and loud soliloquy. The patient had a history of right cerebral embolism due to atrial fibrillation 1 month before the onset of dementia. Head CT revealed widespread cerebral infarction in the right cerebral hemisphere with bilateral lateral ventricular dilatation. The patient died at the age of 83, 10 months after the onset of cerebral embolism. The clinical diagnosis was mixed-type dementia.

On autopsy the brain weighed 1,160 g. Widespread cerebral amyloid angiopathy (CAA) was observed, with distribution most severe in the cerebral cortical vessels and slightly milder in the leptomeningial and subarachnoid vessels. The artery, arteriole, and capillary walls were thickened by the deposition of amorphous, eosinophilic and β -protein immunopositive amyloid. $A\beta$ -deposition was more severe in capillaries and CAA tended to be more severe in the occipital regions. Multiple cortical microinfarcts were found, particularly in the crests of the cerebral gyri of watershed zones. Cerebral white matter, basal ganglia, thalamus, brainstem and spinal cord were relatively preserved from CAA. Infarction was not apparent, except for an embolic lesion in the right cerebral hemisphere and the cortical microinfarcts. We did not observe fibrinoid necrosis, granulomatous angiitis or giant cell reaction associated with CAA-vasculopathies. Rare instances were observed of neurofibrillary tangles and senile plaques corresponding to Braak stages II and A, respectively.

We thought the multiple cortical microinfarcts occurred due to chronic hypoperfusion associated with CAA-associated vasculopathies of capillaries in the cerebral cortex. We suspected that the dementia was influenced by the CAA with multiple cortical microinfarcts. Pathologic findings of the patient suggest that CAA without AD-related $A\beta$ -deposition might exist and that capillary $A\beta$ -deposition might be an important factor of hemodynamic perturbation.

(Clin Neurol 2010;50:651-655)

Key words: cerebral amyloid angiopathy, cortical microinfarct, dementia, psychiatric symptom, watershed zone
