

症例報告

6年間経過観察しえた脳アミロイド血管症の1例
—可逆性の脳白質病変の随伴について—

細井 泰志^{1)*} 内山 剛¹⁾ 吉田 眞理²⁾ 武地 大維³⁾
清水 貴子¹⁾ 大橋 寿彦¹⁾ 大月 寛郎⁴⁾

要旨：症例は右ききの59歳女性である。53歳時、約1年前からの頭痛に対し撮影した頭部MRIにて、両側頭頂後頭葉白質にT₂強調画像で高信号を呈する病変がみられた。合併する関節リウマチを考慮し、一時的にプレドニゾロンを内服したが、白質病変は増大し皮質下白質におよび、T₂*強調画像で左後頭葉皮質および皮質下白質の微小出血をみとめた。原因検索のために右後頭葉から脳生検をおこない脳アミロイド血管症と診断した。自然経過で経過観察したところ、脳生検から約5カ月後の頭部MRIでは白質病変は縮小したが、微小出血は増加した。可逆性の脳白質病変を呈する病態として脳アミロイド血管症を考慮する必要がある。

(臨床神経 2012;52:90-95)

Key words：脳アミロイド血管症、可逆性MRI白質病変、脳生検、脳肉芽腫性血管炎

はじめに

脳アミロイド血管症(cerebral amyloid angiopathy : CAA)は、脳血管に局限したアミロイドーシスで、高齢者の非高血圧性脳出血の原因としてよく知られているが¹⁾、くも膜下出血²⁾、無症候性または痙攣や一過性脳虚血発作を呈するような多発性微小出血³⁾など多彩な病態を呈することも明らかにされてきた。さらに皮質血管炎による白質病変を呈し、ステロイド療法をはじめとした免疫抑制療法に反応する症例が報告されている^{4)~9)}。今回われわれは約6年、画像をふくむ経過を観察することができ、免疫抑制療法をおこなうことなく、自然経過で白質病変が縮小したCAAの1例を経験した。CAAに関連した白質病変の発症機序を考察する上で貴重な症例と考えられたので、文献的考察を加え報告する。

症 例

患者：59歳、女性、右きき

主訴：頭痛

家族歴：長女が関節リウマチ(RA)、その他神経学的類症なし。

既往歴：5回の連続する自然流産歴あり。

現病歴：2003年6月(52歳)より頭部全体が重く感じるような頭痛を自覚した。2004年12月、この頭痛が持続するため施行した頭部MRI上、両側頭頂後頭葉にT₂強調画像(T₂WI)およびFLAIR画像で高信号を呈する白質病変がみられた(Fig.1)。2006年より手指関節痛をきっかけに、膠原病リウマチ内科にてRAと診断され、プレドニゾロン(PSL)3mg、サラズルファピリジン(SASP)による治療を受けた。NSAIDsの内服にて一時的に軽快するが、連日の頭部全体の非拍動性頭痛が持続するため、2009年4月に当科に精査入院した。

一般身体所見：身長148cm、体重50.6kg、血圧118/74mmHg、脈拍98回/分(整)、体温36.8℃、甲状腺腫や胸腹部の異常はなく、明らかな皮疹をみとめなかった。両側手関節の疼痛と軽度の腫張をみとめた。

神経学的所見：意識は清明で、mini-mental state examination(MMSE)は29/30点と正常、脳神経は視野・視力をふくめ異常なく、筋力・筋緊張は正常であった。腱反射は正常、病的反射はみとめなかった。表在感覚および上下肢の振動覚・位置覚は正常、ロンベルグ試験は陰性であった。発汗障害や起立性低血圧、膀胱直腸障害はなく、項部硬直やKernig徴候など髄膜刺激徴候をみとめなかった。

検査所見：全血算は異常なし。凝固系検査ではAPTT 29.4秒(正常対照：30.4秒)と正常であったが、TAT 3.7μg/l、Dダイマー 1.3μg/ml(正常値<0.9)と軽度上昇していた。血液

*Corresponding author: 聖隷浜松病院神経内科 [〒430-8558 静岡県浜松市中区住吉2-12-12]

¹⁾ 聖隷浜松病院神経内科

²⁾ 愛知医科大学加齢医学研究所

³⁾ 聖隷浜松病院総合診療内科

⁴⁾ 同 病理診断科

(受付日：2011年6月20日)

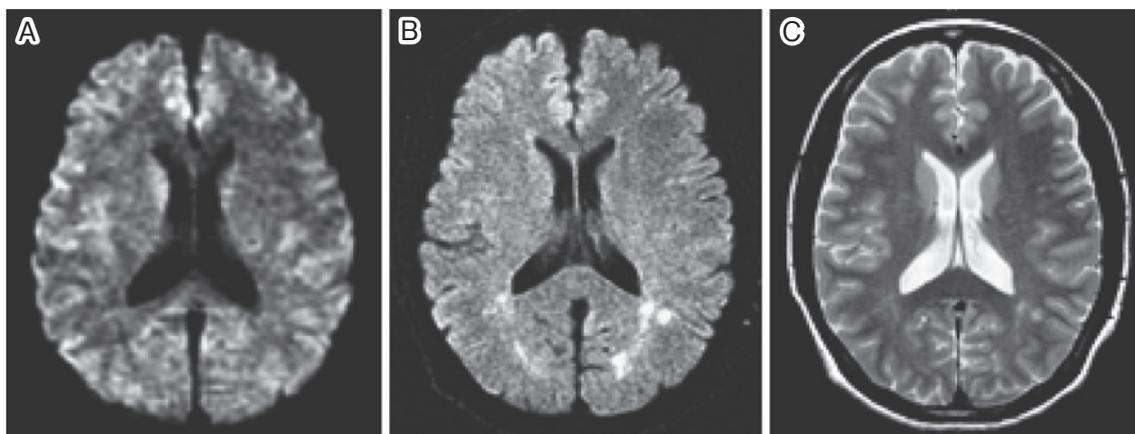


Fig. 1 Brain MRI on December, 2004.

A: Diffusion weighted image (Axial, 1.5T; TR 8,000 ms, TE 79.4 ms) shows no abnormality.
 B, C: Fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) image (Axial, 1.5T; TR 10,000 ms, TE 100 ms) and T₂ weighted image (Axial, 1.5T; TR 2,500 ms, TE 36.7 ms) shows hyperintense signal lesions in the bilateral occipital lobes.

生化学検査ではカルシウム (Ca) 11.6mg/dl, intact-PTH 85 pg/ml (正常値 10~65) と高値を示した。脂質異常はなく、血糖 95mg/dl, HbA1c 5.3% と正常で、ACE, リゾチーム, ビタミン B1, ビタミン B12, 葉酸は基準値内であった。炎症反応をみとめず、クリオグロブリンは陰性で、可溶性 IL-2 レセプターは 263U/ml と正常であった。MMP-3 は 63.7ng/ml と軽度高値であった。各種自己抗体検査は PSL 3mg 内服下で、抗 ds-DNA 抗体, 抗 SS-A 抗体, 抗 SS-B 抗体, MPO-ANCA, PR3-ANCA, 抗サイログロブリン抗体, 抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体, 抗 CCP 抗体, 抗 CLβ2GP1 抗体はいずれも陰性であったが、リウマチ因子は 40IU/ml と高値で、抗核抗体が 80 倍, IgG 型抗カルジオリピン抗体が 21U/ml と陽性であった。ループスアンチコアグラントは陰性であった。髄液所見は細胞数 2/μl (単核球 100%), 蛋白 70mg/dl, 糖 66mg/dl, IgG 6.0mg/dl (IgG index 0.62) と軽度の蛋白上昇をみとめた。ミエリン塩基性蛋白 < 40pg/ml と正常で、オリゴクローナルバンドは陰性であった。末梢神経伝導検査および脳波にて異常をみとめなかった。

頭部 MRI では、両側頭頂後頭葉の白質病変は、初回 MRI 所見 (Fig. 1) と比較し増大していた (Fig. 2A)。ガドリニウムによる病変部および髄膜の造影効果はなく (Fig. 2B)、頭部 MRA および脳血管造影検査では脳血管攣縮の所見をふくめ、明らかな異常所見はみられなかった。高 Ca 血症の原因検索のために施行した副甲状腺シンチグラフィ (201TI + 99mTc subtraction) では、右副甲状腺に集積をみとめた。

経過：入院中の血圧は、薬剤を使用せず、100~130/50~80 mmHg 程度で推移した。両側手関節の疼痛や腫脹は軽度であり RA の活動性は乏しいと考え、SASP を 2009 年 5 月に中止し、PSL は漸減し 2009 年 6 月より投与を止めた。なお、PSL 中止にともない血圧低下はみられなかった。本例では、3 回以上連続する自然流産の既往があり、6 週間以上間隔をあけて再検した IgG 型抗カルジオリピン抗体が陽性であることを

確認し、抗リン脂質抗体症候群 (APS) の診断基準¹⁰⁾ を満たし、2009 年 5 月よりアスピリン 100mg の内服を開始した。また、血清 Ca および intact-PTH が高値を示し、副甲状腺シンチグラフィで右副甲状腺に集積をみとめたことより、原発性副甲状腺機能亢進症と診断した。頭頂後頭葉の白質病変に、高 Ca 血症が関与している可能性¹¹⁾ も考慮し、2009 年 6 月原発性副甲状腺機能亢進症に対して副甲状腺摘出術をおこない、術後に血清 Ca 値は正常化した。これらの治療にもかかわらず、頭痛は変わらず持続し、2009 年 10 月の頭部 MRI 上、両側頭頂後頭葉の T₂WI で高信号を呈する白質病変は、さらに増大傾向を示し、U fiber をふくむ皮質下白質におよんだ (Fig. 2C)。T₂*強調画像 (T₂*WI) では両側後頭葉皮質および皮質下白質に微小出血を示唆する低信号域が散在していたため (Fig. 2D)、アスピリンを中止した。

脳血管炎の可能性を否定できず、2010 年 1 月、右後頭葉より脳生検をおこなった。病理組織所見では、くも膜下腔および大脳皮質内に、血管壁が好酸性に肥厚硝子化した血管を多数みとめた。血管壁は、Congo red 染色で赤色に濃染し、偏光で黄色~黄緑色を呈し、Aβ1-42 の抗体に比して CAA の検出にすぐれた Aβ35-40 の抗体により陽性を示した (Fig. 3A, B)。β アミロイドの沈着をみとめた血管は、血管壁の二重化、内腔の狭窄がみられ、一部の血管では血管壁への小型リンパ球や CD68 陽性マクロファージ、多核巨細胞をとともなう炎症細胞浸潤をみとめた (Fig. 3C~E)。一方、白質の血管には β アミロイドの沈着はみられなかった。皮質にはびまん性老人斑を少数みとめるが、tau 陽性のアルツハイマー神経原性変化はほとんどみられなかったことより、CAA と診断し、血管炎をとともなっている可能性があるかと判断した。

血圧に注意しながら自然経過を観察した。頭痛は持続したが、脳生検から 5 カ月後の 2010 年 6 月に再検した頭部 MRI にて両側頭頂後頭葉の T₂WI で高信号を呈する白質病変は縮小していた (Fig. 2E)。一方で、微小出血を示唆する T₂*WI

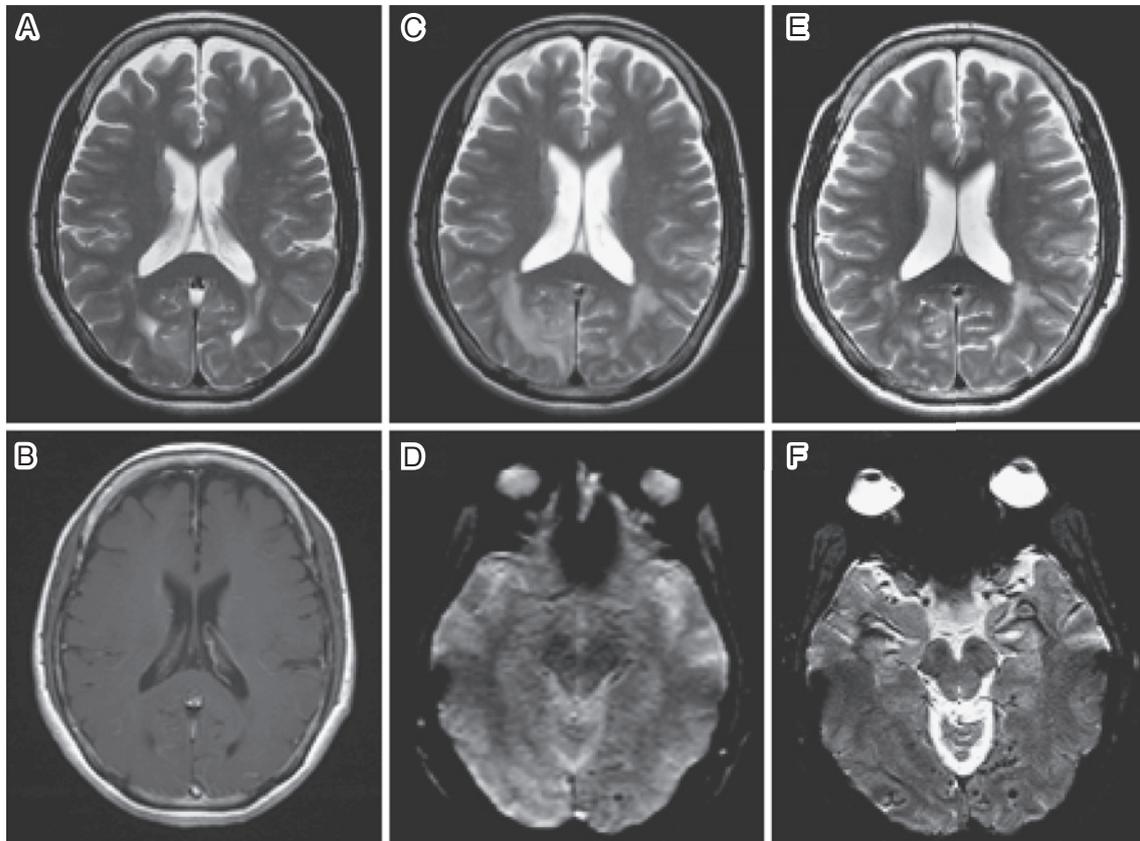


Fig. 2 Course of brain MRI.

A: T₂ weighted image (T₂WI) (Axial, 1.5T; TR 3,000.0 ms, TE 65.3 ms) on admission (April 2009) shows hyperintense signal lesions in the white matter of bilateral occipital lobes.

B: Gadolinium-enhanced T₁ weighted image (Axial, 1.5T; TR 500.0 ms, TE 9.0 ms) on admission shows no abnormal contrast enhancement in the diseased lesion.

C: T₂WI (Axial, 1.5T; TR 3,000.0 ms, TE 64.8 ms) 6 months after hospitalization shows an exacerbation compared with an image on admission.

D: Gradient echo T₂* weighted image (T₂*WI) (Axial, 1.5T; TR 600.0 ms, TE 20.0 ms) 6 months after hospitalization shows multiple hypointense signal lesions in the cortex and subcortex of the left temporal and occipital lobe.

E: T₂WI (Axial, 3T; TR 4,289.0 ms, TE 95.6 ms) 5 months after brain biopsy (June, 2010) shows a remarkable regression of the hyperintense signal lesions seen in the white matter of the bilateral occipital lobes.

F: T₂*WI (Axial, 3T; TR 7,000.0 ms, TE 30.0 ms) 5 months after brain biopsy shows an exacerbation of the hypointense signal lesions in the cortex and subcortex of the left temporal and bilateral occipital lobes.

の低信号域は増加していた (Fig. 2F).

考 察

白質病変をともなう CAA は、頭痛や痙攣、認知症症状を急性から亜急性に発症することが多い^{4)~9)12)~16)}。本例における頭痛は、MRI 画像での病変の増大・縮小との関連性が乏しく、連日性の非拍動性頭痛で、筋緊張性頭痛と考えられ、臨床的には慢性の頭痛を契機に偶発的に可逆性の白質病変が検知できたと考えられ、本例のように、約 6 年の長期にわたって画像を観察しえた CAA はわれわれが検索しえた範囲では報告

がない。

Reid ら¹⁶⁾は、CAA において、巨細胞の出現をともなう脳肉芽腫性血管炎 (granulomatous angiitis of the central nervous system : GANS) を証明し、以後、複数の同様の報告例^{4)~9)}がある。血管炎をともなう CAA の多くは、急性～亜急性の局所神経症候を呈することが多く、これらの中にはステロイド療法やシクロホスファミドなどの免疫抑制療法に反応し可逆性の臨床経過をとりうる例があり、CAA における免疫介在性機序の関与が示唆されている^{4)~9)}。本例では、SASP および経過中に少量内服していた PSL を中止したことや、高 Ca 血症の改善、合併する RA および APS により、病態が修飾された

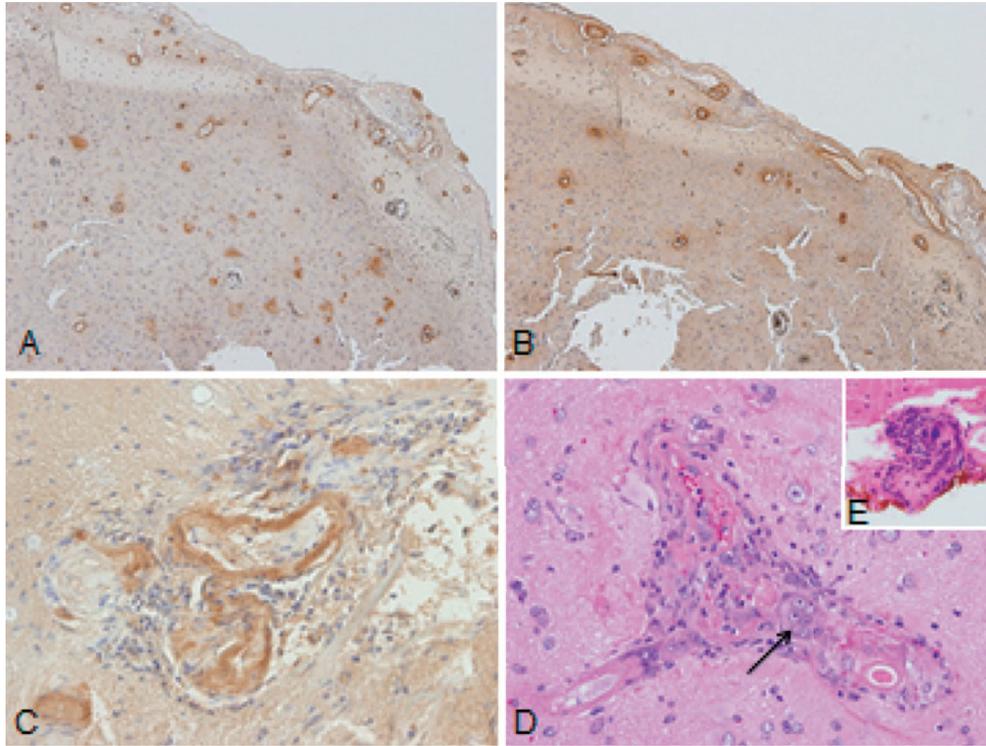


Fig. 3 Brain biopsy.

A: Immunohistochemistry for Aβ1-42 shows the presence of amyloid deposits in the subarachnoidal and cortical vessel walls and diffuse amyloid plaques.

Anti Aβ1-42 antibody immunohistochemistry. Original magnification ×40

B: Immunohistochemistry for Aβ35-40 clearly shows the presence of amyloid deposits in the subarachnoidal and cortical vessel walls.

Anti Aβ35-40 antibody immunohistochemistry. Original magnification ×40

C: Perivascular infiltration of inflammatory cells in the subarachnoidal arteries with Aβ35-40 deposits.

Anti Aβ35-40 antibody immunohistochemistry. Original magnification ×200

D: Perivascular microhemorrhage and transmurial infiltration of a few lymphocytes, eosinophils, and giant histiocytes (arrow) around the vessels.

Hematoxylin and eosin staining. Original magnification ×200

E: Perivascular infiltration of inflammatory cells in the subarachnoidal thickened arteries.

Hematoxylin and eosin staining. Original magnification ×400

可能性は否定できない。また、臨床的にはRAやAPSにともなう血管炎を否定できなかったが、病理組織学的に、皮質内およびくも膜下腔の血管に皮質およびくも膜下腔にβアミロイドの沈着をみとめ、その周囲に一部巨細胞の出現をともなう炎症細胞浸潤をみとめたことより、CAAに血管炎をともなっていると診断できた。

近年CAAの白質病変の中に、大量または長期の免疫抑制療法を必要とせずに白質病変が改善した症例¹³⁾¹⁴⁾や、免疫抑制療法を施行されずに、降圧治療のみで改善する白質病変を呈した症例¹⁵⁾も報告されている。Ohら¹³⁾は、病理組織学的に血管炎をみとめないCAAで、アミロイドが沈着した血管の自己調節能が破綻し、reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS)¹⁷⁾に類似した機序により自然軽快する可能性を示唆している。βアミロイドの沈着をともなう

GANSにおいて、MRIガドリウム造影で髄膜の造影効果を示すことが報告されている⁸⁾⁹⁾が、本例では髄膜の造影効果はみられず、炎症所見が軽微であった可能性がある。本例における白質病変においては、軽度の血管炎をともなうCAAが、自然経過的に増悪、寛解を示した可能性や、くも膜下腔の血管へのアミロイド沈着が、その部位における血管感受性の変化やblood-brain barrierの破綻をきたし、血圧変動などの要素が加わりRPLS類似の血管原性浮腫が可逆性の病態に関与したと推測される。つまり、本例の白質病変は、白質自体の血管ではなく、白質へ流入するくも膜下腔の髄質動脈の変化による循環障害に起因していると考えられた。

上記した可逆性の白質病変以外に、本例の頭部MRI上の特徴のひとつに、T₂*WIの低信号域の増加が挙げられる。本例では、脳血管障害の家族歴はなく、MRIで側頭極に病変をみ

とめず、片頭痛をとまわらないことより、多発性微小出血をとまうことがある cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL)¹⁹⁾は否定的であった。Cano らは、T₂*WI の多発性微小出血が、とくに白質病変をとまう症例でCAA の診断に有用であると述べている¹⁴⁾。また、Braak らは、アミロイド沈着は後頭葉から始まり進展することを報告しており¹⁹⁾、本例ではアミロイド沈着が初期の段階であったために、微小出血や白質病変が後頭葉優位に出現したと思われる。

微小出血をうたがうような T₂*WI の低信号域が増加する領域に限局するような白質病変を呈するばあいにはCAA を鑑別に挙げる必要があり、診断確定のための脳生検に際しては、くも膜下腔の血管をふくむ組織採取が必須である。また、本例のように初老期より発症し、緩徐な経過をたどるCAA が存在する可能性が示唆された。本例においては、認知機能評価をふくめた今後の慎重な経過観察が重要であると考えられた。

※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) Yamada M, Tsukagoshi H, Otomo E, et al. Cerebral amyloid angiopathy in the aged. *J Neurol* 1987;234:371-376.
- 2) Ohshima T, Endo T, Nukui H, et al. Cerebral amyloid angiopathy as a cause of subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1990;21:480-483.
- 3) Greenberg SM, Vonsattel JP, Stakes JW, et al. The clinical spectrum of cerebral amyloid angiopathy: presentations without lobar hemorrhage. *Neurology* 1993;43:2073-2079.
- 4) Mandybur TI, Balko G. Cerebral amyloid angiopathy with granulomatous angiitis ameliorated by steroid-cytoxan treatment. *Clin Neuropharmacol* 1992;15:241-247.
- 5) Eng JA, Frosch MP, Choi K, et al. Clinical manifestations of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation. *Ann Neurol* 2004;55:250-256.
- 6) Scolding NJ, Joseph F, Kirby PA, et al. Aβ-related angiitis: primary angiitis of the central nervous system associated with cerebral amyloid angiopathy. *Brain* 2005;128:500-515.
- 7) Kinnecom C, Lev MH, Wendell L, et al. Course of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation. *Neurology* 2007;68:1411-1416.
- 8) Hashizume Y, Yoshida M, Suzuki E, et al. A 65-year-old man with headaches and left homonymous hemianopsia. *Neuropathology* 2004;24:350-353.
- 9) Salvarani C, Brown RD Jr, Calamia KT, et al. Primary central nervous system vasculitis with prominent leptomeningeal enhancement: a subset with a benign outcome. *Arthritis Rheum* 2008;58:595-603.
- 10) Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999;42:1309-1311.
- 11) Kastrup O, Maschke M, Wanke I, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome due to severe hypercalcemia. *J Neurol* 2002;249:1563-1566.
- 12) Harkness KA, Coles A, Pohl U, et al. Rapidly reversible dementia in cerebral amyloid inflammatory vasculopathy. *Eur J Neurol* 2004;11:59-62.
- 13) Oh U, Gupta R, Krakauer JW, et al. Reversible leukoencephalopathy associated with cerebral amyloid angiopathy. *Neurology* 2004;62:494-497.
- 14) Cano LM, Martínez-Yélamos S, Majós C, et al. Reversible acute leukoencephalopathy as a form of presentation in cerebral amyloid angiopathy. *J Neurol Sci* 2010;288:190-193.
- 15) Sarazin M, Amarenco P, Mikol J, et al. Reversible leukoencephalopathy in cerebral amyloid angiopathy presenting as subacute dementia. *Eur J Neurol* 2002;9:353-358.
- 16) Reid AH, Maloney AF. Giant cell arteritis and arteriolitis associated with amyloid angiopathy in an elderly mongol. *Acta Neuropathol (Berl)* 1974;27:131-137.
- 17) Hinchey J, Chaves C, Appignani B, et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med* 1996;334:494-500.
- 18) Dichgans M, Holtmannspötter M, Herzoq J, et al. Cerebral microbleeds in CADASIL: a gradient-echo magnetic resonance imaging and autopsy study. *Stroke* 2002;33:67-71.
- 19) Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 1991;82:239-259.

Abstract**A case of cerebral amyloid angiopathy with reversible white matter lesions and multiple cerebral microbleeds**

Yasushi Hosoi, M.D.¹⁾, Tsuyoshi Uchiyama, M.D.¹⁾, Mari Yoshida, M.D.²⁾, Daisuke Takechi, M.D.³⁾,
Takako Shimizu, M.D.¹⁾, Toshihiko Ohashi, M.D.¹⁾ and Yoshiro Otsuki, M.D.⁴⁾

¹⁾Department of Neurology, Seirei Hamamatsu General Hospital

²⁾Institute for Medical Science of Aging, Aichi Medical University

³⁾Department of Internal Medicine, Seirei Hamamatsu General Hospital

⁴⁾Department of Pathology, Seirei Hamamatsu General Hospital

A 59-year-old woman presented with a 7-year history of headache. She showed no neurological abnormality. T₂ weighted magnetic resonance (MR) images showed a hyperintense signal in the white matter in the bilateral parieto-occipital lobe without abnormal enhancement. A small amount of prednisolone was administered for rheumatoid arthritis. After prednisolone was discontinued, the T₂ weighted images showed an expansion of the hyperintense signal lesions seen in the white matter, and T₂* weighted image showed multiple foci of petechial bleeding in the cortex and subcortex of the bilateral occipital lobe. A brain biopsy specimen from the right occipital lobe revealed deposition of amyloid in the subarachnoidal and cortical vessel walls and transmural infiltration of a few lymphocytes, eosinophils, and giant histiocytes. Subsequently the patient was diagnosed with central nervous system vasculitis associated with cerebral amyloid angiopathy (CAA). After 5 months, the T₂ weighted images showed a remarkable regression of the hyperintense signal lesions in the white matter of the bilateral parieto-occipital lobe without the administration of any maintenance immunosuppressive agents. However, T₂* weighted image showed an increase of multiple cortico-subcortical foci of petechial bleeding. Her headache did not improve during the illness. Thus, we should consider the diagnosis of CAA when patients present with reversible white matter lesions and multiple cerebral microbleeds simultaneously.

(Clin Neurol 2012;52:90-95)

Key words: cerebral amyloid angiopathy, reversible white matter lesion on magnetic resonance image, brain biopsy, granulomatous angiitis of the central nervous system
