

## 症例報告

## ε4/ε2 のアポリポ蛋白 E 遺伝子型を有した Amyloid-β-related cerebral angiitis の 1 例

小倉 礼<sup>1)\*</sup> 守吉 秀行<sup>1)</sup> 中井 紀嘉<sup>1)</sup> 西田 卓<sup>1)</sup>  
北川 諭<sup>2)</sup> 吉田 眞理<sup>3)</sup> 安田 武司<sup>1)</sup> 伊藤 泰広<sup>1)</sup>

**要旨：**症例は 53 歳男性である。歩行障害・認知機能障害が半年の経過で進行し、頭部 MRI で右後頭葉脳表の造影効果をともなう T<sub>2</sub>WI 高信号病変をみとめた。脳生検で Aβ 関連血管炎 (amyloid-β-related angiitis; ABRA) と診断した。生検後に痙攣を反復したため早期にステロイド治療を導入し、プレドニゾロン単独で良好に経過した。ApoE 遺伝子型はまれな ε4/ε2 を示した。ε4 は ABRA でもっとも多くみられ、血管壁への Aβ 沈着にかかわるとされる。一方、ε2 は血管壁の破壊性変化や血管炎症のリスクとなりうる。本例では ε2 の存在下に手術侵襲で炎症が惹起され、痙攣を誘発した可能性が考えられた。

(臨床神経 2015;55:561-566)

**Key words：**原発性中枢神経系血管炎, アミロイドアンギオパチー, 脳生検, 痙攣, アポリポ蛋白

## はじめに

原発性中枢神経系血管炎 (primary CNS vasculitis; PCNSV) は、全身性の血管炎をともなわず中枢神経系の血管に限局して炎症を生じ、頭痛や麻痺、高次脳機能障害などを呈する疾患である。1959 年 Cravioto らにより報告され<sup>1)</sup>、平均発症年齢は約 50 歳、100 万人あたり 2.4 人と比較的まれとされる<sup>2)</sup>。病理組織学的には肉芽腫性血管炎 (58%)、リンパ球性血管炎 (28%)、壊死性血管炎 (14%) の少なくとも 3 型に分類され、多様な病態が存在すると考えられている<sup>2)</sup>。肉芽腫性血管炎の中でも血管壁にアミロイド β (amyloid beta; Aβ) が沈着するアミロイド β 関連血管炎 (amyloid-β-related angiitis; ABRA) と称される一群は、脳血管への Aβ 沈着により主に脳出血をきたす脳アミロイドアンギオパチー (cerebral amyloid angiopathy; CAA) の関連疾患として近年注目されている<sup>3)</sup>。ABRA は血管壁に沈着した Aβ に対し免疫反応が惹起され、肉芽腫性変化をともなう血管炎を生じると想定され、PCNSV の中でも病理学的に独立した一疾患単位と考えられつつある。さらに発症年齢や臨床症状、画像所見などから、Aβ 沈着をともなわない PCNSV と、CAA ともことなる傾向を有し、臨床的・画像的にも鑑別できる可能性が指摘されている<sup>4)</sup>。今回われわれは、歩行障害・精神症状・認知機能障害を呈し、脳生検で

ABRA と診断し、ステロイド単独治療で良好に経過した 1 例を経験した。また ABRA ではまれな ε4/ε2 の ApoE 遺伝子型を示したので病態への関与をふくめ報告する。

## 症 例

症例：53 歳、男性

主訴：歩行障害

既往歴：高血圧症、双極性障害。

生活歴：喫煙；15 本×30 年 飲酒；焼酎 3 合/日。

家族歴：祖父に心筋梗塞、父に狭心症。

現病歴：2012 年 11 月中旬、20 年来の単極性うつ病が突然躁転し精神科病院へ入院。退院後の 2013 年 1 月中旬より左下肢が自分の意図したように動かず歩行の困難さを自覚。5 月初旬より歩行障害の増悪に加えて左上肢の運動の拙劣さと左上下肢の不随意運動が出現したため 6 月中旬当科受診し、同月下旬精査目的に入院した。

現症：血圧 148/74 mmHg、脈拍 99/分・整、呼吸安息。その他一般理学所見に異常をみとめなかった。

神経学的所見：意識 JCSI-1、左同名半盲をみとめる以外に脳神経は特記事項なし。運動系は筋力低下はなし。しかし、左上肢は肢節運動失行をうたがう手指の拙劣さをみとめ、手

\*Corresponding author: トヨタ記念病院脳卒中センター神経内科 [〒 471-8513 愛知県豊田市平和町 1-1]

<sup>1)</sup> トヨタ記念病院脳卒中センター神経内科

<sup>2)</sup> トヨタ記念病院臨床検査科

<sup>3)</sup> 愛知医科大学加齢医学研究所

(Received November 21, 2014; Accepted March 24, 2015; Published online in J-STAGE on June 18, 2015)

doi: 10.5692/clinicalneurology.000685

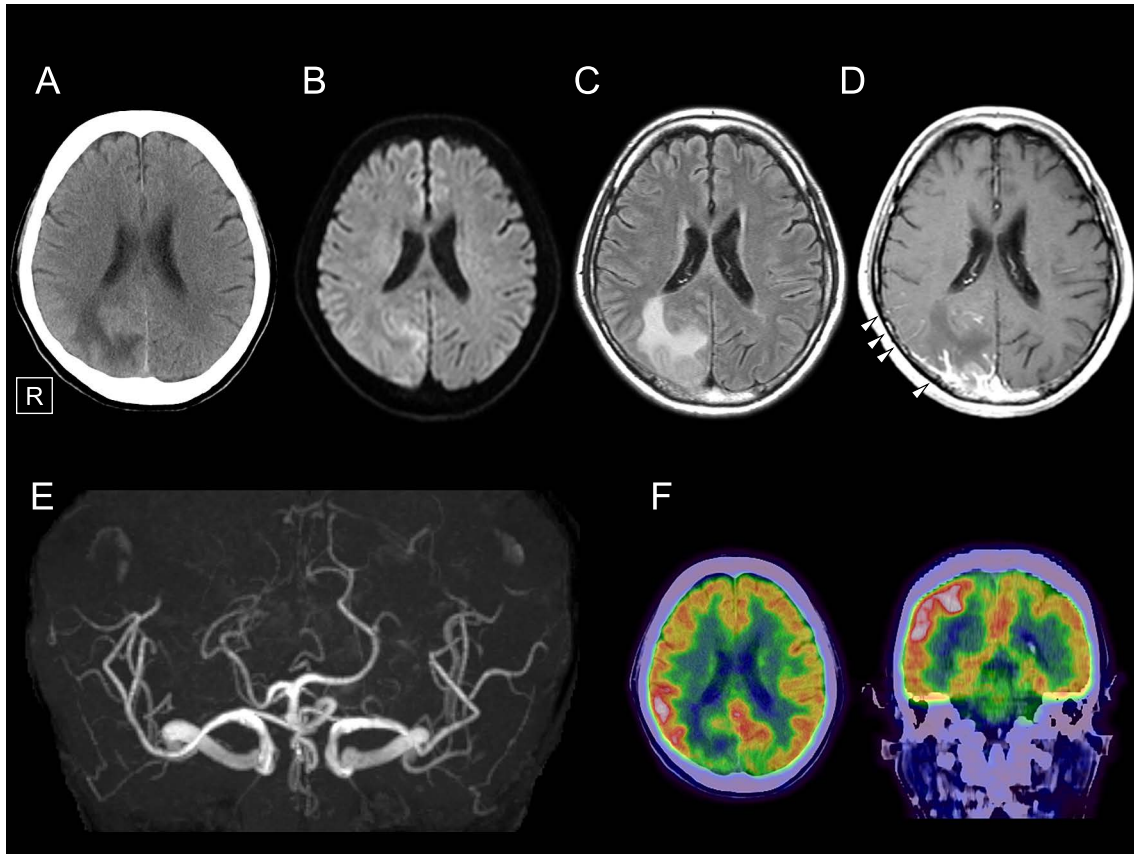


Fig. 1 Magnetic resonance imaging (MRI), magnetic resonance angiography (MRA), and PET CT.

The lesion from the right parietal to posterior lobe was visualized on MRI as follows, a high intensity area was seen on diffusion weighted images (DWI) (A), a heterogeneous low intensity area was seen on T<sub>1</sub> weighted images (T<sub>1</sub>WI) (axial, 1.5 T; TR 506 ms, TE 15 ms) (B), and a high intensity area was seen with fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) (axial, 1.5 T; TR 8,000 ms, TE 89 ms, TI 2,000 ms) (C). On the contrast enhanced T<sub>1</sub>WI (axial, 1.5 T; TR 623 ms, TE 12 ms), the surface of the lesion was enhanced along the sulci (arrowheads) and no intra-axial mass was detected (D). MRA was normal without any stenosis or constriction of intracranial arteries (E). PET CT showed an abnormal accumulation on the right parietal and posterior lobe and otherwise normal (F).

指分離運動は不可，左下肢は膝関節伸展制限をみとめた．感覚系は左上下肢で痛覚鈍麻をみとめた．指鼻指試験や指タップ試験は左示指伸展不可のため評価困難，回内回外運動は左でやや拙劣であった．腱反射は両下肢で左右差なく亢進し，Babinski 徴候や Chaddock 徴候はみとめなかった．Romberg 徴候は陰性で，歩行は左膝を大きく挙上する不自然な動作で不安定であった．認知機能は HDS-R: 24/30 点と軽度低下し，構成障害，注意障害，着衣失行や書字障害などの高次脳機能障害をみとめた．なお頭痛の訴えはなかった．

検査所見：血液検査は，血算，生化学，凝固系，各種自己抗体，赤血球沈降速度，腫瘍マーカーをふくめ異常なく，血液培養，ウイルス抗体，βD グルカンも陰性であった．髄液は無色透明で，細胞数は 17/3 μl，単核球 100%，蛋白 75 mg/dl，グルコース 66 mg/dl と軽度の蛋白増加をみとめた．頭部 CT では右頭頂葉から後頭葉に白質を主体とした低吸収域をみとめ，同部位は頭部単純 MRI で拡散強調，T<sub>2</sub> 強調および FLAIR 画像で高信号域を呈した．また頭部造影 MRI では，脳実質は

造影されず右頭頂葉から後頭葉の脳溝に沿って造影効果をみとめた．頭部 MRA や 3D CT angiography (以下 3D CTA) では異常をみとめなかった (Fig. 1)．<sup>99m</sup>Tc-ECD 脳血流シンチグラフィ (single photon emission computed tomography; SPECT) では，右後頭葉を中心に血流低下をみとめた．悪性リンパ腫などの脳腫瘍も考慮し全身検索をおこなったが，腫瘍マーカーは陰性，胸腹部 CT，上部/下部消化管内視鏡検査，骨髄検査，Ga シンチグラフィ検査では異常をみとめなかった．FDG-PET-CT では，MRI で異常信号を呈した右後頭葉～頭頂葉で組織障害を反映し集積が低下し，そのやや前方に位置する右頭頂葉で集積が亢進し炎症所見を反映したものと考えられた (Fig. 1)．

臨床経過：脳腫瘍などの可能性を考え，確定診断目的に第 26 病日，右後頭葉の一部より脳生検をおこなった．病巣は肉眼所見では灰色で硬化し一部硬膜と癒着していた．顕微鏡的所見では，くも膜下腔の血管炎はきわめて激しく，血管壁は内膜，中膜，外膜の構造が破壊されて硝子様に変性し，血管

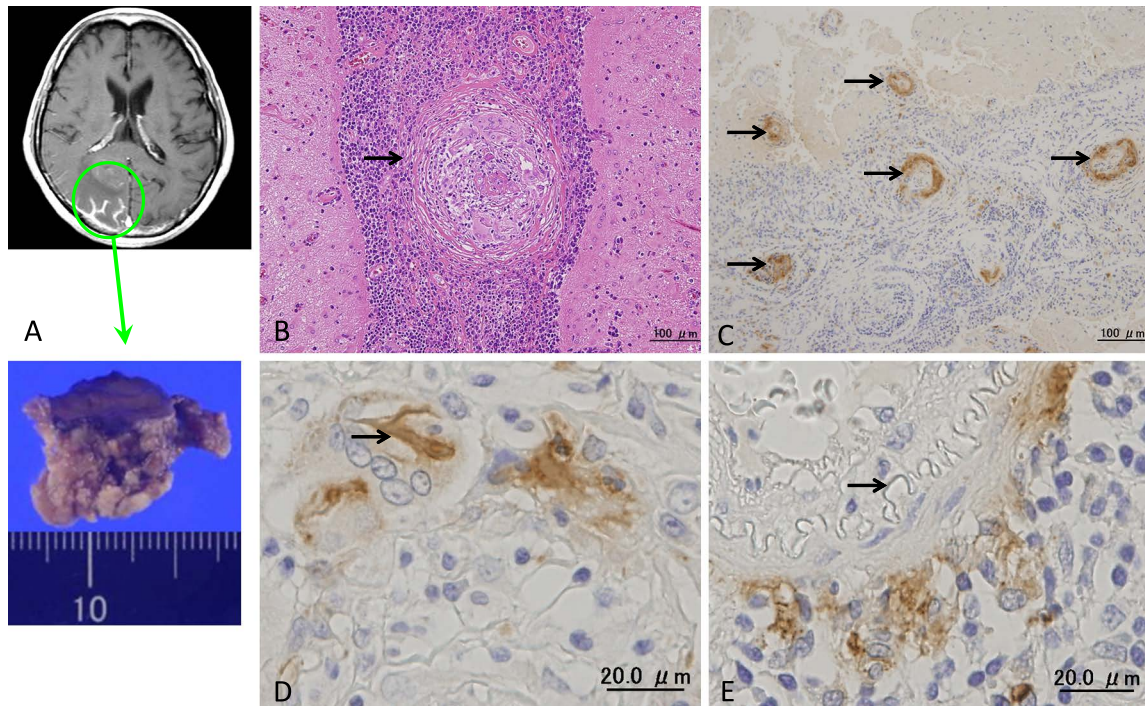


Fig. 2 Brain biopsy.

The sample of brain tissue obtained from the right occipital lobe was macroscopically hard and gray (A), and partially adhered to the dura mater. In the subarachnoid space, thickened vessel (arrow) with giant cells and infiltration of many inflammatory cells, especially lymphocytes, was observed (B). The vessel was completely obstructed with the infiltrating cells (B). Immunohistochemical stain demonstrated amyloid beta deposition (arrows) on the subarachnoid and parenchymal vessels (C). Multinucleated giant cell containing amyloid  $\beta$  fibrils (arrow) (D). Amyloid  $\beta$  deposition was found within the tunica media and adventitia (arrow, internal elastic membrane) (E). B: Hematoxylin and eosin staining, C, D: immunolabeling for amyloid  $\beta$  1-40, E: immunolabeling for amyloid  $\beta$  1-42.

壁のA $\beta$ の沈着はむしろめだたなくなり、マクロファージに貪食されたA $\beta$ の像を多数みとめた (Fig. 2B~D)。構造の確認できる血管では、A $\beta$ は中膜平滑筋層外側から外膜に沈着を示した (Fig. 2E)。脳実質内の小血管にもA $\beta$ の沈着と血管壁にCD68陽性の多核巨細胞をふくむ炎症細胞浸潤や閉塞像をみとめ、肉芽腫性血管炎を呈していた。血管壁に沈着するA $\beta$ は、A $\beta$ 1-40およびA $\beta$ 1-42の両者に陽性を示した (Fig. 2C~E)。皮質内には少数のびまん性老人斑をみとめたが、タウの沈着はみられなかった。上記所見よりABRAと診断した (Fig. 2)。生検翌日の第27病日から全身の強直間代性痙攣が発生し、その後頻発した。バルプロ酸ナトリウムを1,200 mg/日まで増量したが効果なく、レベチラセタム 1,500 mg/日を追加し、さらにフェニトイン 250 mg/日とグリセオール 400 mlを使用した。痙攣が反復したため、生検結果を待たずに第36病日からハイドロコルチゾン 1,000 mgを3日間、続いて600 mgを2日間投与したところ痙攣発作は直ちに消失した。第41病日にABRAの病理診断が確定し、この時点でApoE遺伝子型を測定したところ、 $\epsilon 4/\epsilon 2$ のヘテロタイプと判明した。同日からプレドニゾロン 60 mg/日後療法をおこない、その後漸減した (Fig. 3)。ステロイド開始後から歩行障害・左上下肢の巧緻運動障害・高次脳機能障害は改善した。躁うつ病も軽快し

向精神薬も減量できた。頭部造影MRIでは、第56病日には右後頭葉実質のT<sub>2</sub>強調/FLAIR画像における高吸収域は改善し、脳表のGd造影効果も縮小をみとめ、第83日目には病巣はさらに改善した。第95日目に自宅退院し、プレドニゾロンを9ヵ月目に中止した。12ヵ月経過した現在、再発なく経過は良好である。

## 考 察

PCNSVは、全身性の血管炎をともなわず中枢神経系の血管に限局して炎症を生じる原因不明の疾患である。病理学的には小~中等径の髄膜・実質脳血管に限局した血管炎を呈し<sup>2)5)</sup>、診断には脳血管造影検査や脳生検でこの血管炎の所見をみとめることが必須である<sup>6)</sup>。しかし、脳血管造影や脳生検は共に侵襲的である上検出率は高くなく、脳血管造影は感度40~90%、特異度30%以下であり、動脈硬化性変化や脳血管攣縮像との鑑別が困難なばあいや小血管病変主体の血管炎では脳血管造影の解像度では証明できないばあいがある<sup>2)</sup>。脳生検も感度53~63%とされ、病変が断続的であることから部位によっては偽陰性となる<sup>2)</sup>。また頭部MRIは、両側性多発性梗塞、脳実質・軟膜の造影効果、脳出血、腫瘍類似占拠性病変、

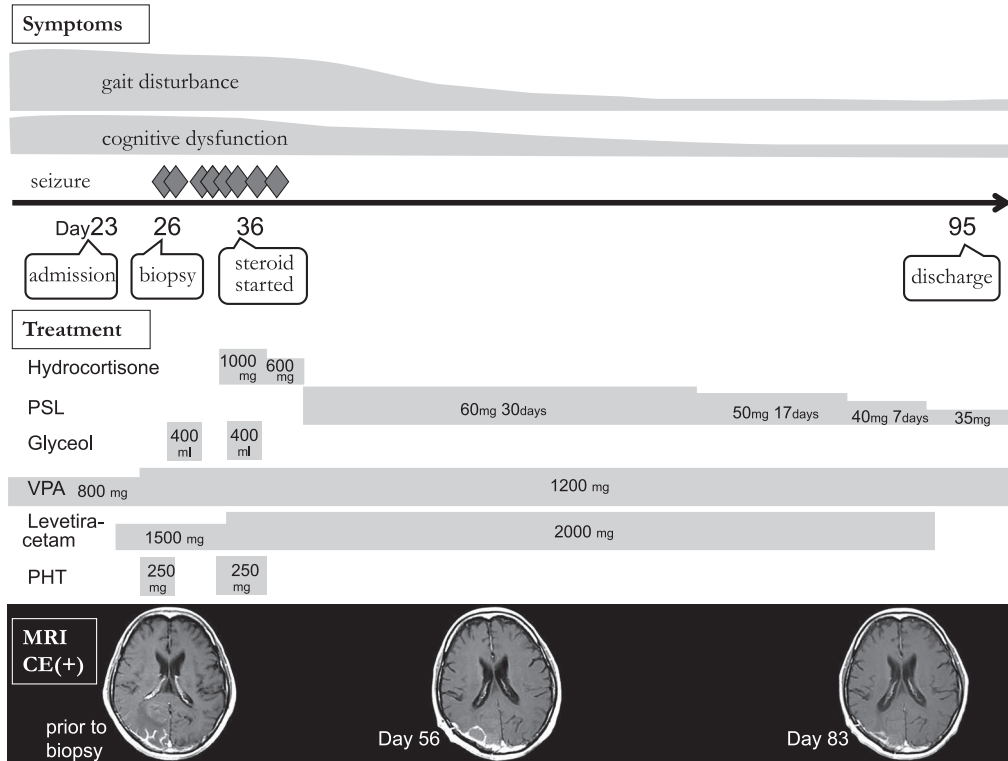


Fig. 3 Clinical course.

One day after brain biopsy was performed on day 26, frequent convulsive seizures developed that were resistant to several antiepileptic drugs. Hydrocortisone was started to avoid status epilepticus. In the course of steroid therapy, the seizure attacks were well controlled and the MRI abnormality of surface enhancement in the occipital lobe was dramatically improved.

T<sub>2</sub> 強調および FLAIR 画像での非特異的高信号など、多彩な上に特異的所見に乏しく<sup>2)5)</sup>、また MRA, 3D CTA の解像度は脳血管造影におよばないため<sup>7)</sup>、確定診断は容易ではない。

本例は MRA, 3D CTA では血管病変をみとめなかったが、頭部 MRI T<sub>2</sub> 強調および FLAIR 画像で細胞性浮腫をうたがう高信号域と後頭葉から頭頂葉の脳表に造影効果を示す部位をみとめ、同部位から脳生検をおこない診断確定にいたった。ABRA は脳生検で診断した PCNSV の 31.7% を占めるとの報告もあり<sup>4)</sup>、PCNSV の主要なサブグループとして注目されつつある。小血管病変を炎症の首座とする ABRA では、脳血管造影では異常をみとめにくく<sup>8)</sup>、本例のように MRI における軟膜の造影効果、とくに後頭葉優位に造影所見をみとめるばあいは ABRA を強く示唆するとされる<sup>9)</sup>。脳血管造影, MRA, 3D CTA など血管炎を示唆する所見がなくても、臨床経過や画像所見から ABRA は考慮すべき疾患である。確定診断には脳生検が必要だが、今回われわれがおこなったように、軟膜の造影効果のみとめる部位ではランダムバイオプシーに比べ 78% と検出率が高い<sup>10)</sup>。

治療は確立されていないが、ABRA も PCNSV もプレドニゾロン単独やシクロフォスファミドなどの免疫抑制剤の併用が効果的なばあが多い<sup>4)</sup>。本例はプレドニゾロン単独の治療に良好に反応した。

ABRA は PCNSV, CAA の両者に共通した病理学的側面を持つ一方で、いずれともことなる臨床的特徴を呈することが明らかにされつつある。平均発症年齢は PCNSV (47 歳) < ABRA (66 歳) < CAA (71 歳) の順に若年で、認知機能障害は CAA > ABRA > PCNSV の順に頻度が多く、PCNSV の中でも ABRA は痙攣が多く頭痛が少ないなどの傾向が指摘されている<sup>4)</sup>。ABRA では CAA と同様、血管壁に Aβ が沈着し、これに免疫反応が惹起され、PCNSV のような肉芽腫性変化をともなう血管炎を生じると想定されている。Aβ は血管壁を介して排出される機序が想定されており<sup>11)</sup>、血管壁の生理的排出機構が破綻することで Aβ が沈着し、炎症を惹起することが CAA や ABRA の病態と考えられている。

Aβ の排出機序に関して、とくに本例で脂質輸送蛋白である ApoE の遺伝子多型が ε4/ε2 のヘテロタイプであったことは注目される。脂質との複合体を形成した ApoE は細胞内外での Aβ の分解を促進し、Aβ の輸送や代謝に関与する<sup>12)</sup>。ApoE には各々対立遺伝子 ε2, ε3, ε4 の遺伝子産物 E2, E3, E4 のアイソフォームが存在し、E2 > E3 > E4 の順に Aβ との結合力が強くクリアランスもよい<sup>13)</sup>。ε4 はアルツハイマー病における危険因子のひとつで、Aβ 沈着を促進すると考えられている。ABRA でも ε4 を有する頻度が高く、ε4 が Aβ の血管壁への蓄積を促進している可能性が指摘されている<sup>14)</sup>。既報告例

の ABRA では大部分が  $\epsilon 4/\epsilon 4$  のホモで、 $\epsilon 4/\epsilon 2$  のヘテロは 1 例のみである<sup>14)</sup>。一方  $\epsilon 2$  は、CAA における脳出血の危険因子や増悪因子として認識されている。 $\epsilon 2$  の保有者は明らかに若年で脳出血をきたしやすい上、フィブリノイド壊死の所見が多くみられる<sup>15)16)</sup>。CAA で  $\epsilon 2$  を有すると、血管壁の破壊性変化が増強され、血管周囲の出血が増し<sup>17)18)</sup>、とくに外科的侵襲や外傷などで出血が生じやすく、血管炎症や破壊性変化が惹起されやすい可能性が指摘されている<sup>19)</sup>。本例も  $\epsilon 2$  を有することで炎症反応がより強く惹起され、ABRA としては比較的若年で発症した可能性も考えられる。また、一般に脳生検の合併症として痙攣は少ないが<sup>20)21)</sup>、本例では脳生検後に各種抗てんかん剤に抵抗性の痙攣発作が頻発した。 $\epsilon 2$  の存在下に脳生検という外科的侵襲措置が加わったことで炎症反応がさらに惹起され、頻回の痙攣発作を誘導した可能性がある。あるいは ABRA でも  $\epsilon 2$  を有すると、より若年発症で、臨床的に痙攣や脳出血などの合併症を生じやすいかもしれない。ABRA では生検後の痙攣発作は注意すべき合併症であり、とくに  $\epsilon 2$  保有例に対して脳生検を実施する際には周術期の出血合併症や痙攣の発症に注意する必要があると考えられた。ApoE 遺伝子多型の検索は ABRA をうたがう上でも生検の合併症の予測においても、侵襲性の低い有効なマーカーになりうると考えられた。

謝辞：脳生検を実施していただきました当院脳神経外科 林純一先生、前田晋吾先生、大見達夫先生に深く感謝いたします。

本報告の要旨は、第 137 回日本神経学会東海・北陸地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

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

## 文 献

- Cravioto H, Feigin I. Noninfectious granulomatous angiitis with a predilection for the nervous system. *Neurology* 1959;9:599-609.
- Salvarani C, Brown RD Jr, Hunder GG. Adult primary central nervous system vasculitis. *Lancet* 2012;380:767-777.
- Scolding NJ, Joseph F, Kirby PA, et al. A $\beta$ -related angiitis: primary angiitis of the central nervous system associated with cerebral amyloid angiopathy. *Brain* 2005;128:500-515.
- Salvarani C, Hunder GG, Morris JM, et al. A $\beta$ -related angiitis: comparison with CAA without inflammation and primary CNS vasculitis. *Neurology* 2013;81:1596-1603.
- Hanji-Ali RA, Singhal AB, Benseler S, et al. Primary angiitis of the CNS. *Lancet Neurol* 2011;10:561-572.
- 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.
- Marder CP, Donohue MM, Weinstein JR, et al. Multimodal imaging of reversible cerebral vasoconstriction syndrome: a series of 6 cases. *AJNR Am J Neuroradiol* 2012;33:1403-1410.
- 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.
- 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.
- Salvarani C, Brown RD Jr, Hunder GG. Adult primary central nervous system vasculitis: an update. *Curr Opin Rheumatol* 2012;24:46-52.
- Danve A, Grafe M, Deodhar A. Amyloid beta-related angiitis—a case report and comprehensive review of literature of 94 cases. *Semin Arthritis Rheum* 2014;44:86-92.
- Jiang Q, Lee CY, Mandrekar S, et al. ApoE promotes the proteolytic degradation of A $\beta$ . *Neuron* 2008;58:681-693.
- Deane R, Bell RD, Sagare A, et al. Clearance of amyloid- $\beta$  peptide across the blood-brain barrier: implication for therapies in Alzheimer's disease. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2009;8:16-30.
- Kinnecom C, Lev MH, Wendell L, et al. Course of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation. *Neurology* 2007;68:1411-1416.
- O'Donnell HC, Rosand J, Knudsen KA, et al. Apolipoprotein E genotype and the risk of recurrent lobar intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2000;342:240-245.
- McCarron MO, Nicoll JA, Ironside JW, et al. Cerebral amyloid angiopathy-related hemorrhage. Interaction of APOE epsilon2 with putative clinical risk factors. *Stroke* 1999;30:1643-1646.
- Greenberg SM, Vonsattel JP, Segal AZ, et al. Association of apolipoprotein E epsilon2 and vasculopathy in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology* 1998;50:961-965.
- Nelson PT, Pious NM, Jicha GA, et al. APOE- $\epsilon 2$  and APOE- $\epsilon 4$  correlate with increased amyloid accumulation in cerebral vasculature. *J Neuropathol Exp Neurol* 2013;72:708-715.
- Rengachary SS, Racela LS, Watanabe I, et al. Neurosurgical and immunological implications of primary cerebral amyloid (conophilic) angiopathy. *Neurosurgery* 1980;7:1-9.
- Parisi JE, Moore PM. The role of biopsy in vasculitis of the central nervous system. *Semin Neurol* 1994;14:341-348.
- Schuetz AJ, Taub JS, Hadjipanayis CG, et al. Open biopsy in patients with acute progressive neurologic decline and absence of mass lesion. *Neurology* 2010;75:419-424.

## Abstract

**A case of amyloid- $\beta$ -related cerebral angiitis with ApoE  $\epsilon$ 4/ $\epsilon$ 2 genotype**

Aya Ogura, M.D.<sup>1)</sup>, Hideyuki Moriyoshi, M.D.<sup>1)</sup>, Noriyoshi Nakai, M.D.<sup>1)</sup>,  
Suguru Nishida, M.D.<sup>1)</sup>, Satoshi Kitagawa, M.D., Ph.D.<sup>2)</sup>, Mari Yoshida, M.D., Ph.D.<sup>3)</sup>,  
Takeshi Yasuda, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup> and Yasuhiro Ito, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Neurology, Stroke Center, TOYOTA Memorial Hospital

<sup>2)</sup>Department of Clinical Laboratory, TOYOTA Memorial Hospital

<sup>3)</sup>Institute for Medical Science of Aging, Aichi Medical University

A 53-year-old male with a past medical history of hypertension and bipolar disorder gradually developed gait disturbance and cognitive dysfunction over half a year. His cranial MRI showed an area of hyperintensity in the right occipital lobe on T<sub>2</sub> weighted images and the surface of the lesion was enhanced along the sulci. We diagnosed his condition as amyloid- $\beta$ -related angiitis (ABRA) based on brain biopsy. Repeated, frequent seizures resistant to several antiepileptic drugs (AEDs) occurred after the operation. Steroid therapy was effective and the symptoms, including the intractable seizures and MRI abnormalities dramatically improved. In contrast to the common wild type  $\epsilon$ 3/ $\epsilon$ 3 ApoE genotype, a majority of ABRA patients have  $\epsilon$ 4/ $\epsilon$ 4. However, in this case the rare  $\epsilon$ 4/ $\epsilon$ 2 type was detected. The  $\epsilon$ 4 allele is considered to promote A $\beta$  deposition on the vessel wall, and  $\epsilon$ 2 is speculated to trigger vessel ruptures or vascular inflammation. Although seizure is not a common complication of brain biopsy, it occurred repeatedly and responded poorly to AEDs in this case. Surgical stress in this patient with  $\epsilon$ 2 probably induced the uncontrolled seizures. ApoE genotype may be an effective and low-invasive marker in case of suspected ABRA and in predicting the risks of the complication from brain biopsy.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2015;55:561-566)

**Key words:** primary CNS vasculitis (PCNSV), amyloid- $\beta$ -related angiitis, brain biopsy, seizure, apolipoprotein

---