

症例報告

発症前に多彩な脳アミロイドアンギオパチー関連 MRI 所見が 描出されていたアルツハイマー病合併脳葉型出血の 1 例

野中 俊宏¹⁾ 薬師寺祐介^{1)*} 井手 俊宏¹⁾
伊藤 寛²⁾ 河本 和裕¹⁾ 原 英夫¹⁾

要旨：症例は未加療の高血圧があった 85 歳女性である。脳葉型出血を発症し、救命目的で開頭血腫除去術が施行された。血腫の病理標本で脳アミロイドアンギオパチーと診断された。1 ヶ月前に近医でアルツハイマー病と診断された際の脳 MRI では、脳アミロイドアンギオパチーに関連する所見、すなわち“脳表現局型微小脳出血”、“脳表ヘモジデリン沈着”、“半卵円中心周囲の重度拡大血管周囲腔”が見られていた。認知症診療においてアルツハイマー病患者の心血管リスク管理を考慮する上で、これらの所見を包括的に捉えることが有用かもしれない。

(臨床神経 2016;56:338-343)

Key words：脳アミロイドアンギオパチー，MRI，微小脳出血，脳表ヘモジデリン沈着，拡大血管周囲腔

はじめに

脳アミロイドアンギオパチー (cerebral amyloid angiopathy; CAA) は、脳卒中、アルツハイマー病 (Alzheimer disease; AD) という老年発症の神経疾患に関連する¹⁾。高齢化社会で増加が予想される疾患であるが、これらの CAA の臨床表現型の予防に関しては、今のところ脳出血予防としての降圧療法しかない²⁾。CAA のマーカーとして、MRI 上の脳小血管病所見、すなわち“脳表限局性微小出血 (cerebral microbleeds; CMBs)”³⁾⁴⁾、“脳表ヘモジデリン沈着 (cortical Superficial Siderosis; cSS)”⁵⁾⁶⁾、“半卵円中心周囲の (MRI 上確認可能な) 多発拡大血管周囲腔 (enlarged perivascular spaces; EPVS)”⁷⁾⁸⁾が重要視されている。今回我々は、これら全ての MRI 所見が CAA 関連出血以前に得られていた AD 合併例を経験したため報告する。

症 例

患者：85 歳女性

主訴：頭痛，嘔吐

既往歴：以前より物忘れがあり、当院入院の 1 ヶ月前に近医の物忘れ外来を受診した。エピソード記憶障害、遂行機能障害、視空間失認をみとめ、Mini Mental State Examination は 15 点であった。頭部 MRI で海馬の軽度萎縮をみとめ、AD と診断された。その他に高血圧症 (未加療)、脂質異常症 (加療中)、逆流性食道炎があり、内服薬としてガランタミン、ロス

バスタチン、ラベプラゾールが処方されていた。抗血栓薬の内服はなかった。

家族歴：脳卒中、認知症の家族歴はなし。

嗜好歴：飲酒歴、喫煙歴はなし。

現病歴：2015 年 1 月某日、頭痛、嘔気、嘔吐が出現した (第 1 病日)。一旦は軽快したものの、翌日後に増悪し、当院へ救急搬送された (第 2 病日)。

入院時現症：身長 151.0 cm、体重 49.0 kg、体温 35.5°C、血圧 187/59 mmHg、脈拍 76 回/分・整であった。一般身体所見では異常所見はなかった。意識レベルは呼びかけによる開眼をみとめ、Japan Coma Scale 10、Glasgow Coma Scale E2 V4 M6 であった。他の神経学的所見として、左半側空間無視、病態失認、左上下肢不全麻痺をみとめ、National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) は 17 であった。家族から認知症に関する病歴を聴取し評価した Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE)⁹⁾ のスコアは 107 であった (最高 130。健常人推定平均は 87.6 ± 13.3; AD 推定平均は 121.4 ± 10.1)⁹⁾。

検査所見：血算に異常はなかった。凝固系検査ではプロトロンビン時間、活性化部分トロンビン時間は正常で、D-Dimer 1.95 μg/ml (施設基準値 0.00~1.00 μg/ml) は軽度上昇していた。血液生化学では LDL コレステロール 140 mg/dl (0~119 mg/dl) と高値をみとめたが、他の脂質系、空腹時血糖、ヘモグロビン A1C は正常であった。尿検査で、蛋白尿 (221 mg/日)、微量アルブミン尿 (30 mg/日) をみとめた。12 誘導心電図は

*Corresponding author: 佐賀大学医学部内科学講座神経内科 [〒 849-8501 佐賀市鍋島 5 丁目 1-1]

¹⁾ 佐賀大学医学部内科学講座神経内科

²⁾ 佐賀大学医学部内科学講座脳神経外科

(Received December 25, 2015; Accepted February 28, 2016; Published online in J-STAGE on April 28, 2016)

doi: 10.5692/clinicalneurolog.cn-000860

洞調律・整であり、経胸壁心エコーで左室壁軽度肥厚（11～12 mm）をみとめた。

画像所見：頭部 CT にて、右側頭葉から頭頂葉にかけて周囲に浮腫を伴う皮質下出血をみとめた（Fig. 1）。ABC/2 法¹⁰⁾による CT 上の推定血腫量は 63 ml で、右シルビウス裂から右大脳半球脳溝にクモ膜下出血を伴い、血腫による圧迫で左方への正中偏位をみとめていた。頭部 CT アンギオグラフィーでは出血源となる異常所見はみとめなかった。

入院後経過：入院同日（第 2 病日）に家族同意の下、救命目的としての右前頭側頭開頭血腫除去術を施行した。以後、

徐々に意識レベルは改善した。第 15 病日に施行した頭部 MRI では、susceptibility-weighted imaging (SWI) 上で両側後頭－頭頂葉、小脳半球に複数の CMBs と、出血巣の対側大脳半球に cSS をみとめた（Fig. 2A, B）。T₂強調画像上の EPVS は、基底核領域（左）に 10 個程度、半卵円中心周辺のものも 20 本以上と推測できたがアーチファクトで詳細な判断はできなかった（Fig. 2C, D）。

術中に採取された血腫病理標本の Congo-red 染色では細動脈の血管壁が赤色に染色され、CAA に特徴的とされる血管壁の二重化（double barrel vessel）をみとめた（Fig. 3A）。偏光

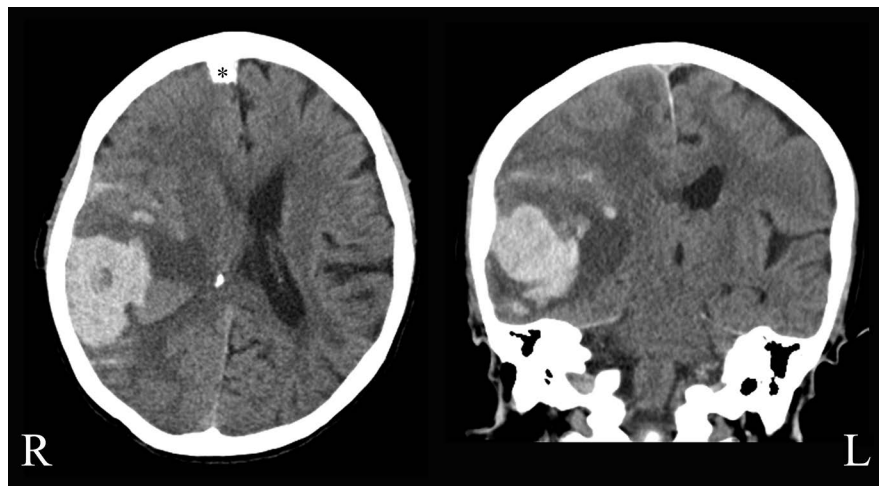


Fig. 1 Brain CT (obtained on admission).

Brain CT demonstrates the hematoma (estimated volume 63 ml) in the right temporo-parietal lobe with subarachnoid hemorrhage, edema and midline shift (A, axial view; B, coronal view). A right parasagittal extra-axial calcified lesion is considered as a meningioma (A: asterisk).

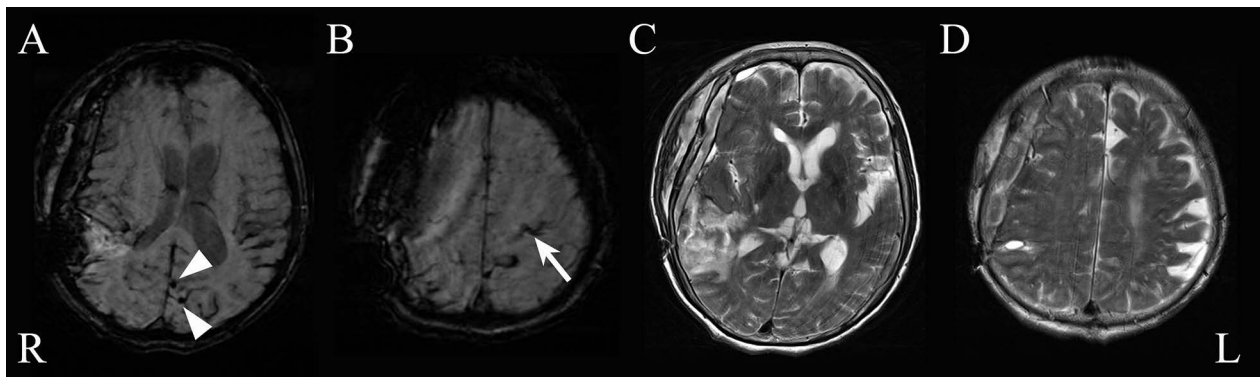


Fig. 2 Brain MRI (obtained 15 days after the cerebral hemorrhage development).

MRI is performed with a 3.0-T scanner. Susceptibility-weighted imaging (A, B: TR, 27 ms; TE, 20 ms; FA, 15°; Slice thickness, 3 mm) shows two strictly lobar CMBs in left occipital lobe (A: arrow heads) and focal cortical superficial siderosis in the left central sulcus (B, arrow). T₂-weighted imaging (C, D: TR, 4,500 ms; TE, 89 ms; FA, 180°; Slice thickness, 6 mm) shows dot-like hyperintensities (about 10 or more lesions) characteristic of enlarged perivascular spaces in the left basal ganglia (C) and linear hyperintensities (about 20 or more) typical of enlarged perivascular spaces in the left centrum semiovale. However, those enlarged perivascular spaces are not clearly seen because of the patient's motion artifact.

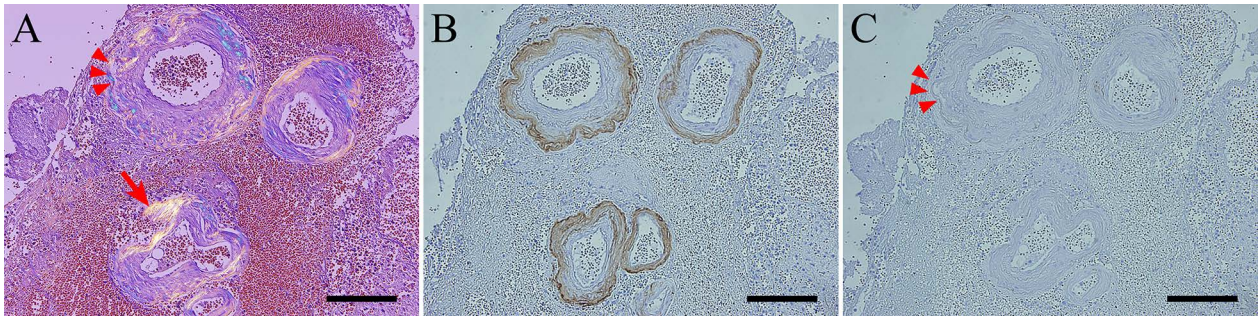


Fig. 3 Pathological findings (1).

Serial sections (A, Congo red; B, A β 40 immune stain; C, A β 42 immune stain) of the evacuated hematoma show amyloid depositions with bright yellow color birefringence in polarized light microscopy (A: arrow indicates representative lesion) affecting the whole circumference of thickened small vessels and double barrel vessel (A: arrowheads), definitely positive amyloid- β 40 (B), and weak positive amyloid- β 42 (C). Scale bars represent 100 μ m.

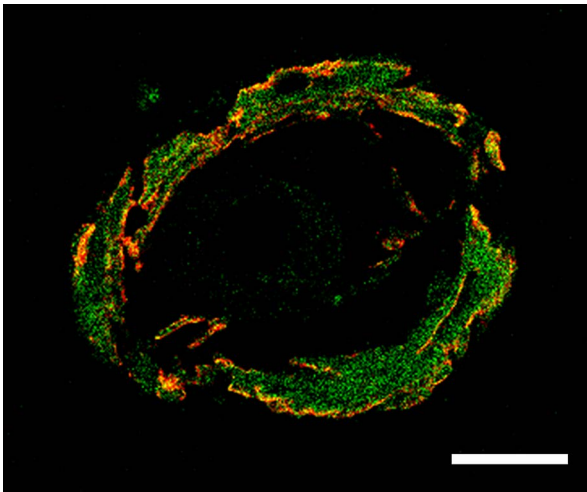


Fig. 4 Pathological findings (2).

Confocal microscopy of double-immunolabeled vessel (green, smooth muscle actin; red, pan-amyloid) shows focal disappearance of smooth muscle cells at the site of amyloid burden (B). Scale bar represents 20 μ m.

顕微鏡下では同部位に、淡黄色の偏光を呈した(Fig. 3A)。脳アミロイド β (A β) の免疫染色では、A β 40 は強陽性で、A β 42 はわずかに染色されるのみであった(Fig. 3B, C)。 α 平滑筋と汎A β の蛍光二重染色では菲薄化した平滑筋と外膜へのアミロイド沈着をみとめた(Fig. 4)。追加検査で行ったアポリipoproteinsのフェノタイプは ϵ 3/ ϵ 3であった。Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay法による髄液中のA β 40濃度は1,631 pg/ml (参考値 $4,003 \pm 1,185$ pg/ml¹¹⁾), A β 42濃度は88.1 pg/ml (参考値 838 ± 253 pg/ml¹¹⁾)と各々低下し、それらの比率A β 40/A β 42は18.51 (参考値 4.91 ± 1.13 ¹¹⁾)と高値を示した。これらの所見は髄液中A β 40, 42(特に後者)の低下を示唆するものであった。前医でのAD診断時(脳出血発症1か月前)の頭部MRIを取り寄せたところ、T₂*強調MRI上、後頭葉に複数のCMBs

をみとめ、また左中心溝(今回の脳出血と対側)にcSSをみとめていた(Fig. 5A, B)。T₂強調MRIでは基底核領域に12個(左側)、半卵円中心領域に44個(右側)のEPVSをみとめ、後者優位であった(Fig. 5C, D)。

以上の経過、所見より、ADを合併したCAA関連脳出血が示唆された。ADに関しては、前医の診断に加え当院入院後に得られたIQCODEスコアも考慮した上でNational Institute on Aging-Alzheimer's Association (NIA/AA)の診断基準上のProbable AD dementia with evidence of the AD pathophysiological process¹²⁾、CAAに関しては、Boston criteriaに基づいてProvable CAA with supporting pathologyと診断した¹³⁾。入院中再出血やCMBsの増悪所見もなかった。第36病日の転院時には、左上下肢不全麻痺が残存し、NIHSSは4であった。

考 察

CAAは遺伝性と孤発性に分けられる。臨床的に遭遇する頻度の高い孤発性CAAは加齢とともに増加し、60歳以上の10~50%にみられ、90歳以上では74%に達する¹⁴⁾¹⁵⁾。A β 関連疾患の代表であるADの80~90%にはCAAがみられ¹⁴⁾¹⁵⁾、認知症診療ではCAAの潜在に留意する必要がある。一方でCAAは脳血管障害の原因の一つであり、脳表型出血を呈し¹⁶⁾、70歳以上の年間脳出血発症例の約1/3がCAAによる¹⁷⁾。本症例は85歳と高齢のAD患者であり、脳表型脳出血をきたしていること、病理・生化学的な裏付けもあることからCAA関連脳出血の臨床的確定例である。

本例の特徴は、発症前MRIで近年CAAのバイオマーカーとしての認識されてきた脳小血管病所見、すなわち“脳表限局性CMBs”、“cSS”、“半卵円中心周囲の多発EPVS”を全て有していた点にある。これらを有したCAAは、いわば典型例というべき症例である。しかしCAA関連脳小血管病全体を包括して論じた症例報告は少なく、神経内科医師を含めた臨床医全般に広く認知されているとは言えない。本症例は、認知症診療で撮像されるMRIに脳出血のリスク管理に影響しうる

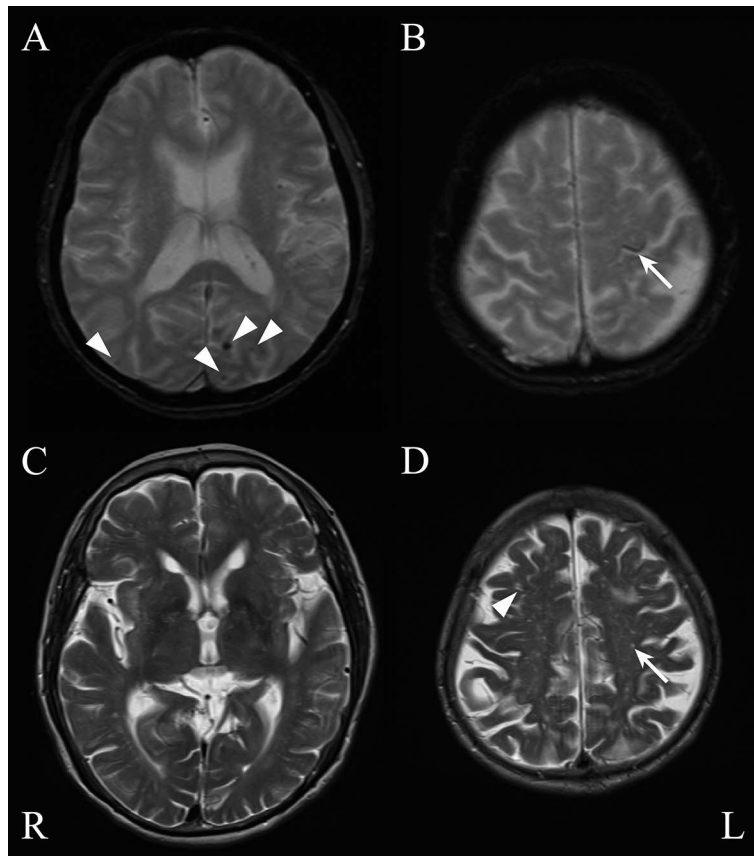


Fig. 5 Brain MRI obtained one month before the onset of symptomatic intracerebral hemorrhage at a regional memory clinic. MRI is performed with a 1.5-T scanner. T₂*-weighted imaging (TR, 600 ms; TE, 25 ms; FA, 20°; Slice thickness, 6 mm) shows multiple strictly lobar CMBs in occipital lobes (A: arrow heads) and focal cortical superficial siderosis in the left central sulcus (B, arrow). T₂-weighted imaging (TR, 4,000 ms; TE, 106 ms; FA, 180°; Slice thickness, 6 mm) shows dot-like hyperintensities (12 lesions) characteristic of enlarged perivascular spaces in the left basal ganglia, as well as dot-like (arrow) and linear (arrowhead) hyperintensities (44 lesions) typical of enlarged perivascular spaces in the centrum semiovale.

CAAに関連した所見が存在することを示唆している。

本症例ではSWI上で両側後頭-頭頂葉、小脳半球に多発CMBsをみとめていた。CMBs近傍の細動脈の病理は、高血圧性変化とCAAに大別され¹⁸⁾、前者は主に脳深部・テント下に、後者は脳表限局性に見られる³⁾¹⁹⁾²⁰⁾。MRI上の脳表限局性CMBsとCAAの関連は、各々がアポリポプロテインε4と関連することにより支持されている³⁾。本症例では同フェノタイプはε3/ε3であったが、以下に述べるBoston criteriaに則りCAA関連のCMBsであることが示唆される。

CAAの臨床診断を目的に開発されたBoston criteriaは、脳表限局性CMBs(小脳のCMBsの有無は問わない)と脳表型出血を主要な評価項目としている¹³⁾。本症例は、臨床データおよび病理組織(血腫吸引標本)からprobable CAA with supporting pathologyと診断した。日常臨床では病理所見が得られないことの方が多く、そのような場合にMRIを含めた画像所見でprobable CAAやpossible CAAの診断を行うことができるようになってきている。

近年、CAAの新たな画像マーカーとしてcSSが重要視され

てきている⁵⁾⁶⁾。CAA診断において、cSSを診断項目に追加したModified Boston Criteriaは、原版と比較して特異度に差は無いが、感度では原版の89.5%から94.7%に上がる⁵⁾。また欧州の多施設縦断的研究では、cSSはCAA関連脳出血の独立したリスクであることが示され、そのハザード比は2.53であった²¹⁾。本症例でも発症1ヶ月前に撮像されたMRIにおいて対側大脳半球にcSSをみとめていた。

Virchow-Robin腔として知られるEPVSの観察も有用で、基底核領域や半卵円中心周辺で評価し、数の多い側を判定に用いる⁷⁾⁸⁾。半卵円中心周辺で21個以上見られる場合は病理学的にCAAである可能性が高い²²⁾。Boston criteriaに同領域EPVS重症度を組み合わせると、CAAの診断率が増すことも報告されている²²⁾。

脳卒中患者におけるCAA関連脳出血予防については、高血圧性脳出血同様に、降圧療法が有効であることが示されている²⁾。本症例では未加療の高血圧があり、尿蛋白、心筋肥大などの高血圧性臓器障害があったが、介入はされなかった。認知症外来はMRI上の「脳表限局性CMBs」、「cSS」、「半

卵円中心周辺 EPVS」の検出を契機に脳出血未発症 CAA 症例を見出す良い機会と思われる²³⁾。認知症外来ではこれらの CAA 関連 MRI 所見を包括的に捉え、もし所見が存在した場合には脳出血未発症例においても積極的な血圧管理を考慮すべきかもしれない。

本報告の要旨は、第 210 回日本神経学会九州地方会で発表し、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、団体はいずれも有りません。

文 献

- Vinters HV. Cerebral amyloid angiopathy. A critical review. *Stroke* 1987;18:311-324.
- Arima H, Tzourio C, Anderson C, et al. Effects of perindopril-based lowering of blood pressure on intracerebral hemorrhage related to amyloid angiopathy: the PROGRESS trial. *Stroke* 2010;41:394-396.
- Vernooij MW, van der Lugt A, Ikram MA, et al. Prevalence and risk factors of cerebral microbleeds: the Rotterdam Scan Study. *Neurology* 2008;70:1208-1214.
- 薬師寺祐介, 原 英夫. 脳出血治療の最新治験 微小脳出血: その意義と管理. *臨床神経* 2012;52:1106-1109.
- Linn J, Halpin A, Demaerel P, et al. Prevalence of superficial siderosis in patients with cerebral amyloid angiopathy. *Neurology* 2010;74:1346-1350.
- Charidimou A, Jager RH, Fox Z, et al. Prevalence and mechanisms of cortical superficial siderosis in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology* 2013;81:626-632.
- Charidimou A, Meegahage R, Fox Z, et al. Enlarged perivascular spaces as a marker of underlying arteriopathy in intracerebral haemorrhage: a multicentre MRI cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:624-629.
- Yakushiji Y, Charidimou A, Hara M, et al. Topography and associations of perivascular spaces in healthy adults: The Kashima Scan Study. *Neurology* 2014;83:2116-2123.
- Jorm AF, Jacomb PA. The Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE): socio-demographic correlates, reliability, validity and some norms. *Psychol Med* 1989;19:1015-1022.
- Kothari RU, Brott T, Broderick JP, et al. The ABCs of measuring intracerebral hemorrhage volumes. *Stroke* 1996;27:1304-1305.
- Verbeek MM, Kremer BP, Rikkert MO, Van Domburg PH, Skehan ME, Greenberg SM. Cerebrospinal fluid amyloid beta(40) is decreased in cerebral amyloid angiopathy. *Ann Neurol* 2009;66:245-249.
- McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011;7:263-269.
- Knudsen KA, Rosand J, Karluk D, et al. Clinical diagnosis of cerebral amyloid angiopathy: validation of the Boston criteria. *Neurology* 2001;56:537-539.
- Yamada M. Cerebral amyloid angiopathy: an overview. *Neuropathology* 2000;20:8-22.
- Zhang-Nunes SX, Maat-Schieman ML, van Duinen SG, et al. The cerebral beta-amyloid angiopathies: hereditary and sporadic. *Brain Pathol* 2006;16:30-39.
- Hirohata M, Yoshita M, Ishida C, et al. Clinical features of non-hypertensive lobar intracerebral hemorrhage related to cerebral amyloid angiopathy. *Eur J Neurol* 2010;17:823-829.
- Schutz H, Bodeker RH, Damian M, et al. Age-related spontaneous intracerebral hematoma in a German community. *Stroke* 1990;21:1412-1418.
- Schrag M, McAuley G, Pomakian J, et al. Correlation of hypointensities in susceptibility-weighted images to tissue histology in dementia patients with cerebral amyloid angiopathy: a postmortem MRI study. *Acta Neuropathol* 2010;119:291-302.
- Yakushiji Y, Noguchi T, Hara M, et al. Distributional impact of brain microbleeds on global cognitive function in adults without neurological disorder. *Stroke* 2012;43:1800-1805.
- Yakushiji Y, Yokota C, Yamada N, et al. Clinical characteristics by topographical distribution of brain microbleeds, with a particular emphasis on diffuse microbleeds. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2011;20:214-221.
- Charidimou A, Peeters AP, Jager R, et al. Cortical superficial siderosis and intracerebral hemorrhage risk in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology* 2013;81:1666-1673.
- Charidimou A, Jaunmuktane Z, Baron JC, et al. White matter perivascular spaces: An MRI marker in pathology-proven cerebral amyloid angiopathy? *Neurology* 2014;82:57-62.
- Charidimou A, Ni J, Martinez-Ramirez S, et al. Cortical superficial siderosis in memory clinic patients: further evidence for underlying cerebral amyloid angiopathy. *Cerebrovasc Dis* 2016;41:156-162.

Abstract**Pre-critical MRI findings of an Alzheimer's disease patient
with pathologically proven cerebral amyloid angiopathy related lobar hemorrhage**

Toshihiro Nonaka, M.D.¹⁾, Yusuke Yakushiji, M.D., Ph.D.¹⁾, Toshihiro Ide, M.D.¹⁾,
Hiroshi Ito, M.D.²⁾, Kazuhiro Kawamoto, M.Eng.¹⁾ and Hideo Hara, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Division of Neurology, Department of Internal Medicine, Saga University Faculty of Medicine

²⁾Department of Neurosurgery, Saga University Faculty of Medicine

An 85-year-old woman with untreated hypertension was admitted with a disturbance of consciousness. On admission, brain CT revealed a lobar intracerebral hemorrhage with a midline shift. An intracranial hematoma was evacuated via a life-saving craniotomy. Definite pathological findings of amyloid- β deposition in the excised hematoma (strong in anti-amyloid β 40 immunostain, but weak in anti-amyloid β 42) indicated cerebral amyloid angiopathy (CAA). She had been diagnosed with Alzheimer's disease at a regional memory clinic one month before symptom onset based on MRI findings of medial temporal lobe atrophy as well as CAA-related features of multiple strictly lobar cerebral microbleeds in the occipital lobe, cortical superficial siderosis and >20 enlarged perivascular spaces in the centrum semiovale. This experience suggests that comprehensive interpretation of such CAA-related findings on MRI might help to improve the management of cardiovascular risk factors for Alzheimer's disease.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2016;56:338-343)

Key words: cerebral amyloid angiopathy, MRI, cerebral microbleeds, cortical superficial siderosis, enlarged perivascular spaces
