

再発性脳梗塞とびまん性くも膜肥厚を呈した 抗リン脂質抗体症候群の1例

上月 直樹^{1)*} 中島 昌典¹⁾ 内堀 歩¹⁾
島田 大輔²⁾ 柴原 純二³⁾ 千葉 厚郎¹⁾

要旨：55歳男性。約1年の経過で大脳白質等の脳梗塞巣が多発性に増加。初回測定時の抗リン脂質抗体症候群 (antiphospholipid syndrome; APS) 関連抗体は陰性。外来での頭部MRIで造影効果を伴うびまん性髄膜肥厚を認め肥厚性硬膜炎を疑い入院としたが血液・脳脊髄液検査で炎症所見はなく髄膜生検の病理像でくも膜の肥厚と線維化、小血管の拡張を認め炎症細胞浸潤に乏しかった。最終的に12週を超える2点で抗カルジオリピンIgG抗体が陽性でありAPSと診断。ワルファリン投与を開始し髄膜肥厚は残存するも脳梗塞の再発なく経過した。髄膜肥厚の機序はくも膜内微小血栓による血流鬱滞の関与を考えた。

(臨床神経 2019;59:662-665)

Key words：抗リン脂質抗体症候群, くも膜肥厚, 抗カルジオリピンIgG抗体

はじめに

抗リン脂質抗体症候群 (antiphospholipid syndrome; APS) は血栓症や妊娠合併症を呈し抗リン脂質抗体 (antiphospholipid antibody; aPL) が陽性的場合に診断される疾患である。APSにおける血栓形成機序にはaPLによる補体活性化の関与の報告がある¹⁾。我々が調べ得た範囲ではAPSにびまん性のくも膜肥厚を伴った症例の報告はない。今回再発性脳梗塞とびまん性くも膜肥厚を呈したAPSの1例を経験したので報告する。

症 例

症例：55歳男性

主訴：左半身脱力

既往歴：糖尿病, 脂質異常症。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：2016年12月に左視床梗塞, 右頭頂部硬膜下血腫 (Fig. 1A~C) で当院脳卒中科に入院となり (当院第1回目入院), クロピドグレル75 mg/日の内服が開始された。この際にはaPLを含めた各種自己抗体は陰性だった。2017年6月に頭部MRI上無症候性の大脳白質病変が増加し (Fig. 1D~F), 10月に右内包後脚等の多発梗塞で当院脳卒中科に入院と

なった (当院第2回目入院)。頭部造影MRI所見から多発性硬化症等の炎症性疾患の可能性も考慮され副腎皮質ステロイドパルス療法を施行された。ステロイド後療法は施行されず転院となった。12月に頭部MRI上無症候性の新規梗塞を疑いクロピドグレルに加えアスピリン100 mg/日の内服が開始されたが, 2018年1月に頭部MRIで新規梗塞及び硬膜肥厚を疑う所見を認め当科に入院とした (当院第3回目入院) (Fig. 1G~I)。

入院時現症：体温36.8°C, 血圧131/91 mmHg, 脈拍数82/bpm。一般身体所見に特記事項なし。

神経学的所見：意識清明。脳神経, 感覚に異常なし。腱反射亢進を伴う左不全片麻痺あり。

検査所見：血算, 凝固, 電解質, 肝, 腎機能は経過中に有意な異常なし。血糖は181 mg/dl。血清中の自己抗体は抗カルジオリピンIgG抗体 (IgG anticardiolipin antibody; aCL-IgG) 25 U/ml, 抗Sm抗体10.2 U/mlと上昇し, 抗核抗体, 抗ds-DNA抗体, 抗U1-RNP抗体, 抗SS-A抗体, 抗SS-B抗体, 抗CCP抗体, PR3-ANCA, MPO-ANCA, 抗リボソームP抗体は陰性。補体は経過中CH50がほぼ持続的に高値だった。腫瘍マーカーは血清のCEA, AFP, PIVKA-II, CA19-9, CA15-3, PSA, CA125, SCC, CYFRA, 可溶性IL-2受容体, 脳脊髄液の可溶性IL-2受容体は全て基準範囲内。脳脊髄液検査は初圧

*Corresponding author: 杏林大学医学部脳神経内科 [〒181-8611 東京都三鷹市新川6-20-2]

¹⁾ 杏林大学医学部脳神経内科

²⁾ 杏林大学医学部脳神経外科

³⁾ 杏林大学医学部病理学

(Received May 6, 2019; Accepted July 11, 2019; Published online in J-STAGE on September 28, 2019)

doi: 10.5692/clinicalneurology-001317

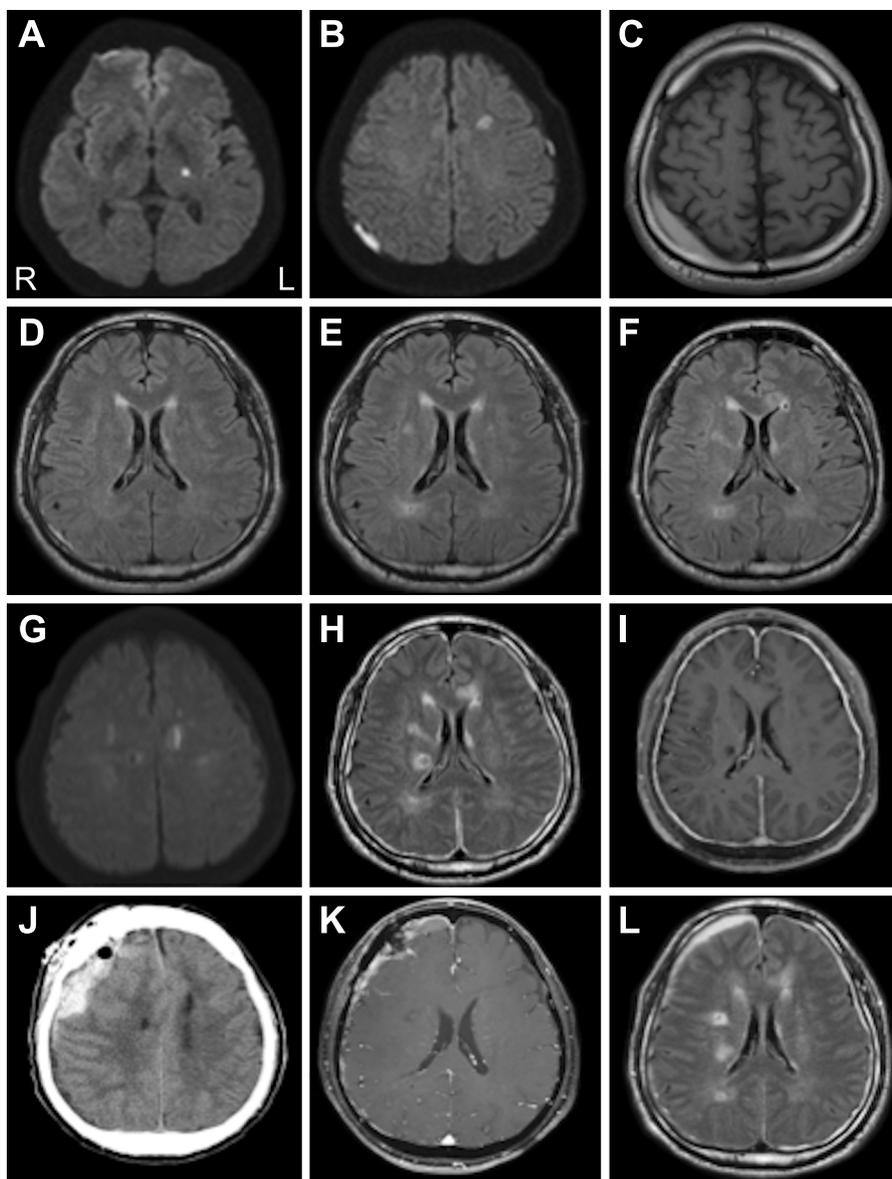


Fig. 1 Sequential brain MRI and CT of the patient.

On the first admission, DWI showed acute cerebral infarction in the left thalamus and the left cerebral white matter (A, B), and T_1 -weighted imaging (T_1 WI) revealed acute subdural hematoma in the right parietal region (C). FLAIR imaging revealed an increase in cerebral white matter lesions over the course of one year, suggesting old cerebral infarctions. Panels show FLAIR images at 13 months (first admission; D), 7 months (E), and 3 months (F) before the present admission. On the present admission, DWI showed acute cerebral infarction in the left centrum semiovale (G). FLAIR imaging showed multiple old cerebral infarctions and diffuse hypertrophic meninges (H). The meninges were enhanced on Gadolinium (Gd) enhanced T_1 WI (I). After meningeal biopsy on the present admission, a right subdural hematoma formed in the frontal region, as shown on head CT (J). The hematoma was suspected to have formed in the course of the meningeal biopsy. The enhancement of the meninges temporarily resolved within 30 days after admission as shown on T_1 WI (K) but re-emerged within 77 days after admission as shown on FLAIR imaging (L).

(A) DWI (axial, 1.5 T; TR 6,000 ms, TE 100 ms, b value 1,000 s/mm^2).

(B) DWI (axial, 1.5 T; TR 6,000 ms, TE 100 ms, b value 1,000 s/mm^2).

(C) FLAIR image (axial, 1.5 T; TR 8,000 ms, TE 105 ms).

(D) FLAIR image (axial, 1.5 T; TR 8,000 ms, TE 105 ms).

(E) FLAIR image (axial, 1.5 T; TR 8,000 ms, TE 105 ms).

(F) FLAIR image (axial, 1.5 T; TR 8,000 ms, TE 105 ms).

(G) DWI (axial, 1.5 T; TR 3,264.21 ms, TE 95 ms, b value 1,000 s/mm^2).

(H) FLAIR image (axial, 1.5 T; TR 10,000 ms, TE 140 ms).

(I) Gd enhanced T_1 WI (axial, 1.5 T; TR 13 ms, TE 5.44 ms).

(K) Gd enhanced T_1 WI (axial, 3 T; TR 24.40 ms, TE 5.50 ms).

(L) FLAIR image (axial, 1.5 T; TR 10,000 ms, TE 140 ms).

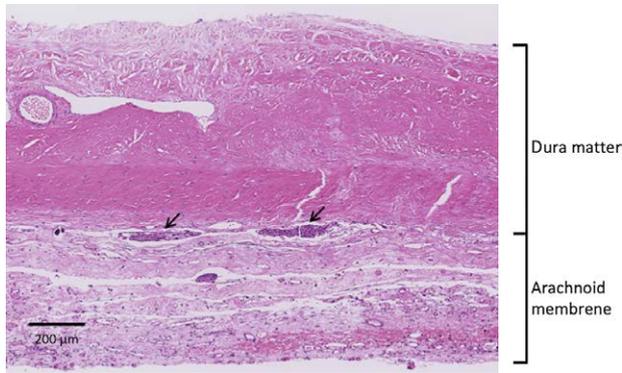


Fig. 2 Histopathological examination of the meninges.

Following hematoxylin and eosin (HE) staining, the arachnoid membrane appeared thickened with fibrosis and enlarged microvessels, while no significant inflammatory infiltration was detected in the arachnoid membrane. The dura mater showed no evidence of hypertrophy, inflammation, or enlargement of microvessels. Black arrows: arachnoid cells. Bar = 200 μm.

9.5 cmH₂O, 終圧 7.5 cmH₂O, 細胞数 2/μl, 蛋白 115.2 mg/dl, 糖 86 mg/dl, IgG index 0.56, IL-6 3.0 pg/ml で蛋白の上昇以外に炎症を示唆する有意な所見はなし。

頭部 MRI で両側大脳白質に陳旧性脳梗塞が多発し (Fig. 1H), 左半卵円中心の新規脳梗塞 (Fig. 1G), ガドリニウム増強 T₁ 強調画像でびまん性の髄膜肥厚を認めた (Fig. 1I)。

入院後経過: アスピリン, クロピドグレルの内服を中止した上で第 15 病日に開頭髄膜生検を施行。髄膜の病理像で明らかな炎症細胞浸潤はなく, くも膜の肥厚・線維化と小血管の拡張像を認めた (Fig. 2)。第 18 病日に硬膜下血腫を発症し同日緊急開頭血腫除去術を施行した (Fig. 1J)。出血は生検部位からであり手術操作により誘発されたものと考えた。

入院時に測定した aCL-IgG が陽性だったため, 2017 年 10 月に採取した保存血清について aCL-IgG を測定したところ 18 U/ml と上昇を認めた。12 週間以上の間隔を空けて aCL-IgG が 2 回陽性であり, APS 診断基準案 (札幌クライテリア・シドニー改変)²⁾ に基づき APS と診断した。抗 Sm 抗体が陽性だったが SLE を示唆するその他の所見はなかった。第 30 病日の頭部 MRI で髄膜肥厚像は改善したが (Fig. 1K), 脳梗塞を繰り返した病歴を考慮し抗血小板剤は効果不十分と判断し第 31 病日よりワルファリン投与を開始し, 硬膜下血腫を呈した点を考慮し PT-INR 2.0~2.5 の範囲で投与量を調節した。第 45 病日に退院し以後は外来にて加療を継続しワルファリン内服を継続している。退院約 1 月後に頭部 MRI で髄膜肥厚像の再燃を認め (Fig. 1L), aCL-IgG は退院後も高値が持続しているが 2019 年 3 月の時点で 10 U/ml まで低下しており, 臨床症状は増悪なく明らかな脳梗塞の再発もなく経過している。

考 察

本症例において MRI 所見から当初は肥厚性硬膜炎を疑ったが, 病理で硬膜の肥厚や炎症所見はなく肥厚の主体はくも膜だった。Tokushige らは APS に肥厚性硬膜炎を合併し硬膜肥厚を呈した症例を報告し, 炎症以外の髄膜肥厚の機序に関し微小血管の血栓形成により可逆的に硬膜肥厚が生じ血栓の溶解により改善したと考察した³⁾。本症例でも硬膜とくも膜の違いはあるが可逆性の肥厚を生じており, くも膜内の静脈に微小血栓が形成されくも膜血流が鬱滞しくも膜の肥厚を呈し血栓の溶解により改善した可能性がある。また当院初回入院時と髄膜生検施行後に硬膜下血腫を呈した点に関しても, 微小血栓によるくも膜血流の鬱滞で脳表の静脈圧が上昇し出血を来した可能性がある。頭部 MRI で異常造影される硬膜肥厚を認める疾患は多岐に亘るが⁴⁾⁵⁾, 本症例の様に MRI でのくも膜肥厚像は硬膜肥厚像に酷似しており, 画像上硬膜肥厚を疑った際は APS によるくも膜肥厚も考慮すべきである。

また Cervera らは aPL 陰性 APS の一因として血栓形成を挙げており, 血栓形成による aPL 陰性化を疑う場合血栓形成の 3~6 ヶ月後の aPL 再検を推奨している⁶⁾。本症例において初回 aPL 測定時は血栓形成傾向の時期であり, aPL が消費され偽陰性となった可能性がある。初回 aPL 測定時の約 3 ヶ月後に採取した血清で aPL が陽性となっており, aPL が陰性でも APS を疑う場合は血栓形成時期から 3 ヶ月後以降に aPL の再検を検討すべきである。

※著者全員に本論文に関連し, 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) Oku K, Atsumi T, Bohgaki M, et al. Complement activation in patients with primary antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1030-1035.
- 2) Miyakis S, Lockshin M, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4: 295-306.
- 3) Tokushige S, Matsumoto H, Takemura T, et al. Secondary hypertrophic pachymeningitis in antiphospholipid syndrome. *J Neuroimmunol* 2012;250:115-117.
- 4) Kupersmith MJ, Martin V, Heller G, et al. Idiopathic hypertrophic pachymeningitis. *Neurology* 2004;62:686-694.
- 5) 河内泉, 西澤正豊. I. 膠原病・類縁疾患に伴う神経・筋障害の診断と治療 11. 肥厚性硬膜炎. *日内科誌* 2010;99:1821-1829.
- 6) Cervera R, Conti F, Doria A, et al. Does seronegative antiphospholipid syndrome really exist? *Autoimmun Rev* 2012;11: 581-584.

Abstract**A case of antiphospholipid syndrome associated with recurrent brain infarction and diffuse hypertrophy of the arachnoid membrane**

Naoki Kotsuki, M.D.¹⁾, Masanori Nakajima, M.D.¹⁾, Ayumi Uchibori, M.D., Ph.D.¹⁾,
Daisuke Shimada, M.D.²⁾, Junji Shibahara, M.D., Ph.D.³⁾ and Atsuro Chiba, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Faculty of Medicine, Kyorin University

²⁾Department of Neurosurgery, Faculty of Medicine, Kyorin University

³⁾Department of Pathology, Faculty of Medicine, Kyorin University

A 55-year-old man presented with recurrent brain infarction which had increased multifocally mainly in the cerebral white matter over the course of one year. Antibodies associated with antiphospholipid syndrome (APS) were initially negative. The patient was admitted to our department because of the thickened meninges shown on gadolinium enhanced brain MRI, mimicking hypertrophic pachymeningitis. However, blood and cerebrospinal fluid analysis revealed no significant inflammatory changes. On histopathological examination of the biopsied meninges, the arachnoid membrane was thickened with fibrosis, and arachnoidal microvessels were enlarged without significant inflammatory changes. The dura mater was not thickened, and no inflammation or microvessel enlargement were revealed. Finally, serum IgG anticardiolipin antibody testing was positive twice at an interval of more than 12 weeks, confirming the diagnosis of APS. Since initiating antithrombotic therapy with warfarin, brain infarction has not recurred. Without inflammation in the arachnoid membrane, the congestion of blood flow caused by thrombosis of microvessels in the arachnoid membrane might have increased the thickness of the arachnoid membrane.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2019;59:662-665)

Key words: antiphospholipid syndrome, hypertrophic arachnoid membrane, IgG anticardiolipin antibody
