

症例報告

白質脳症を伴わないアミロイドβ関連血管炎の1例

谷口 葉子¹⁾ 北村 太郎¹⁾ 井上 裕康¹⁾
三浦 敏靖¹⁾ 山田健太郎^{1)*}

要旨：症例は86歳女性。数日前からの頭痛と急性の意識障害を主訴に受診した。頭部MRI上は両側後頭葉優位に微小出血(cerebral microbleeds; CMBs)が多発し、白質病変はみられなかったが周囲髄軟膜や一部の微小出血部にガドリウム造影効果を伴っていた。経過からアミロイドβ関連血管炎と臨床診断し、ステロイド療法で良好な転帰を得た。治療中に症状が再増悪した際にもCMBsの造影効果の増悪がみられたが、白質病変は出現せず髄軟膜造影効果は全経過を通じ著変なかった。

(臨床神経 2019;59:814-817)

Key words：脳アミロイド血管症, CAA-RI, ABRA, 白質脳症, 抗アミロイドβ抗体

はじめに

脳アミロイド血管症(cerebral amyloid angiopathy; CAA)は皮質下ないし髄膜の血管にアミロイドβ(amyloid β; Aβ)蛋白が沈着する病態で、高齢者で比較的多くみられる。高齢者の非高血圧性皮質下出血の原因として挙げられるが、自己免疫性に炎症性変化を合併し神経症状を呈する場合もあれば、単独でも認知機能低下の原因になる場合もある¹⁾。

このうちCAA関連脳症(CAA-related encephalopathy)は、急性から亜急性に頭痛や意識障害、認知機能障害や痙攣発作で発症し、頭部MRIではCAAによる微小出血(cerebral microbleeds; CMBs)の周囲に非対称性の白質病変を伴うことが多い²⁾。CAA関連炎症(CAA-related inflammation; CAA-RI)とAβ関連血管炎(Aβ-related angitis; ABRA)の二つに大別され、CAA-RIでは病理組織学的には血管炎を伴わずにAβ沈着血管周囲に炎症細胞浸潤がみられる³⁾。一方ABRAの本態は肉芽腫性血管炎であり⁴⁾、MRIで髄軟膜造影効果を伴う場合はABRAである可能性が高く、免疫治療抵抗性であるとされている⁵⁾。

急性の意識障害で発症し、画像上多発するCMBsがみられ、その一部や髄軟膜には造影効果を伴い広汎な白質病変はみられずABRAと臨床診断しステロイド治療を行い奏功した症例を報告する。

症 例

症例：86歳女性

主訴：頭痛、意識障害

既往歴：認知症(施設入所中、受診4ヶ月前の改訂長谷川式簡易知能評価スケール7/30点)、両大腿骨転子部骨折。

内服薬：アルファカルドール、レボメプロマジン。

現病歴：数日前から頭痛の訴えがあり、某日に急性の意識障害を発症し搬送された。

一般理学所見：体温37.8°C、血圧174/100 mmHg、脈拍80/分、SpO₂97%。血圧高値であった他は一般理学所見に異常はみられなかった。神経学的所見：意識はJCS3、GCS E4V5M5。会話が成立せず、指示動作の意味を理解できない。聞き取れない独語を繰り返す。瞳孔不同なし。顔面麻痺はないが構音は不明瞭で、両上肢・両下肢とも指示動作はできないが、明らかな麻痺症状は認めなかった。髄膜刺激徴候なし。経過中に痙攣は確認されておらず、舌咬傷はなかった。

検査所見：入院時の血算では白血球数の軽度増加(1.02 × 10⁴/μl)、血清生化学検査ではCRPの軽度上昇(6.2 g/dl)があったほかは腎機能や肝機能、電解質を含め異常はなかった。痙攣発作後を示唆するlactateの上昇や後のCPK値の上昇もみられなかった。各種自己抗体は抗ds-DNA抗体、MPO-ANCA、PR3-ANCA含め陰性であった。脳脊髄液検査では、初圧は130 mmH₂Oで、髄液細胞数は1/3 μl (M/P = 0/1)と正常だったが、蛋白上昇(92 mg/dl)を認めた。HSV、VZV抗体価はいずれも陰性だった。頭部MRIでは、両側頭頂葉から後頭葉、側頭葉を主体に両側大脳半球および小脳に無数のCMBs

*Corresponding author: 名古屋市立東部医療センター神経内科〔〒464-8547 名古屋市千種区若水一丁目2番23号〕

¹⁾ 名古屋市立東部医療センター神経内科

(Received January 31, 2019; Accepted August 28, 2019; Published online in J-STAGE on November 23, 2019)

doi: 10.5692/clinicalneurology-001278

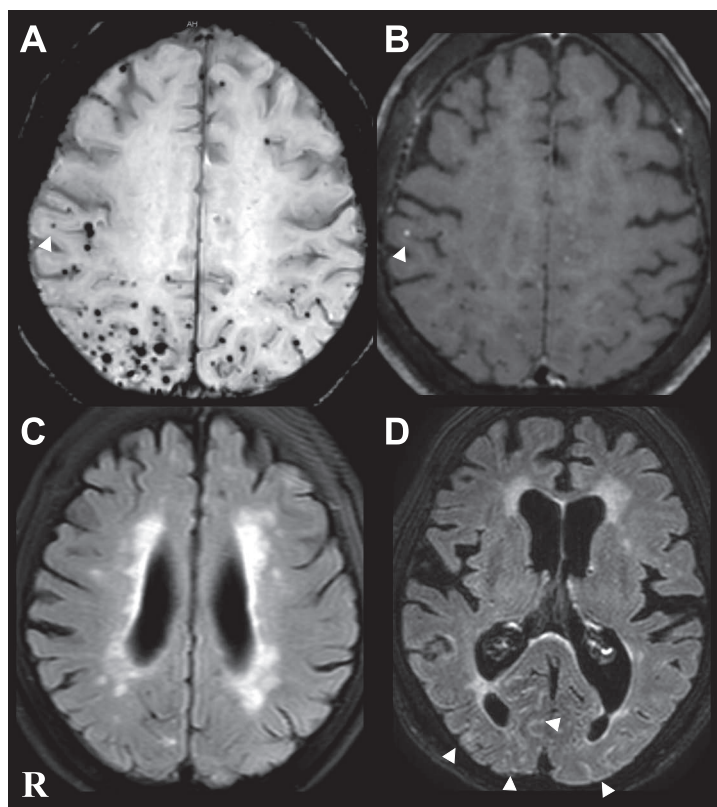


Fig. 1 MRI on admission.

Cerebral microbleeds (CMBs) were seen in the occipital lobe dominant on susceptibility weighted imaging (A), and T₁-weighted Gd-enhanced imaging revealed partly enhanced CMBs (B). White matter lesions were not conspicuous on FLAIR imaging (C), and Gd-FLAIR showed leptomeningeal enhancement in occipital lobes (D).

がみられ、一部のCMBsの分布に一致して粒状の造影効果が散在していた。また髄膜に沿ったびまん性の造影効果を伴っていた。白質病変は脳室周囲のleukoaraiosisのみで、CAA-RIを示唆する白質病変は認めなかった (Fig. 1)。CTやMRI磁化率強調画像ではくも膜下出血の所見はなかった。指示理解が困難で安静を保てず脳波・脳血流検査は行えなかった。高齢であり脳生検への理解は得られなかった。

経過：急性の意識障害があり、白質脳症の所見は乏しかったものの髄軟膜への造影効果など特徴的な画像所見がみられCAA関連脳症のうちのABRAと暫定的に診断した。初回の副腎皮質ステロイド大量療法を行って採血上炎症所見は改善したが、第11病日頃から再び従命不可となり38°C台の発熱もみられた。頭部MRIでは脳実質への造影効果が増悪していたため (Fig. 2A, B)、2回目の副腎皮質ステロイド大量療法を行った。2回のステロイド大量療法の後には従命可能となり、頭部造影MRIでも脳実質の造影所見も軽快傾向となった (Fig. 2C)。髄軟膜の造影効果は変わらず持続した (Fig. 2D, F)。また全経過を通じて広汎で非対称的な白質病変の出現はみられなかった。後日に他施設で測定依頼し判明した治療前の血清Aβ抗体価は1,006 U (正常値 <985.5 U) と軽度高値であり、髄液Aβ抗体価は2.84 U (正常値 <9.17 U) であった。

考 察

本例は、高度認知症の高齢患者が、急性の意識障害を呈し頭部MRIで多発する皮質や皮質下のCMBsがみられ、ABRAに特徴的な髄軟膜の造影効果を認めたが広汎な非対称性の白質病変は伴わず、ステロイドによる免疫治療が奏功し良好な転帰を得た症例であった。

2008年に示されたSalvaraniらの原発性中枢性血管炎と臨床診断した101例の報告で病理組織学的評価を行った31例のうちAβ蛋白沈着がみられた8例の検討⁶⁾では、8例全例で肉芽腫性血管炎を認め6例は髄軟膜と脳実質に炎症性変化があったが2例は髄軟膜にのみ血管の破壊像がみられ、白質病変のみられないAβ血管炎が報告されていた。

CAA関連脳症の症例において、頭部MRIでみられるCMBs周囲の白質病変は血管炎周囲の脳実質に生じた炎症細胞浸潤に合併した血管性浮腫であるとされる。のちに2013年にSalvaraniらは病理組織学的にCAAないしCAA関連脳症と診断した78例と原発性中枢性血管炎と診断した118例を比較し、画像所見を比較するとABRA群ではより髄軟膜造影効果を呈する頻度が多いとした⁵⁾。本例の鑑別として原発性中枢性血管炎(PCNSV)が考えられるが、出血病変の分布やサイ

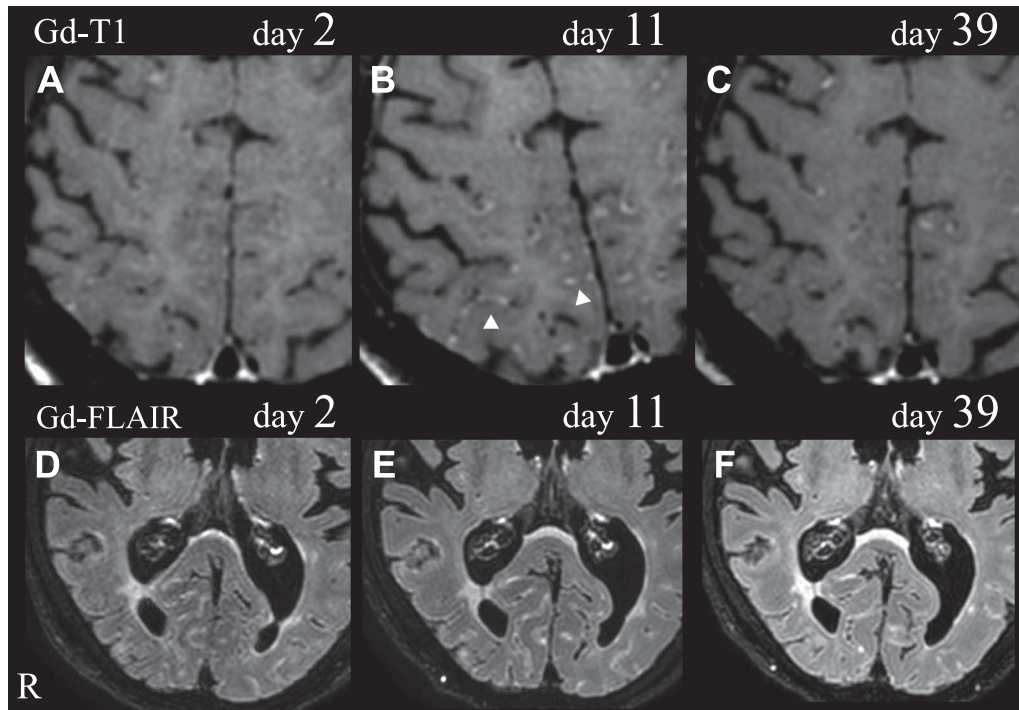


Fig. 2 Clinical course of treatment.

The contrast effect of CMBs tended to be exacerbated on MRI re-examination on the 11th day of the disease, and the second steroid pulse therapy was performed. When re-examined on the 39th disease day, the enhanced CMBs showed an improving trend (A–C). The degree of leptomeningeal enhancement was flat throughout the course (D–F).

ズおよび発症年齢、髄軟膜やCMBs部に造影効果がみられた点からはABRAが最も疑われた。さらにSalvaraniらは脳生検でABRA,CAA関連炎症,CAAと診断された症例のMRI所見について比較し、広汎な白質病変を伴わないABRAが22例中6例あったことも報告しており⁷⁾本例も同様であったと考えられる。

髄液Aβ抗体価について、CMBsではAlzheimer病理を背景とし単独では抗体価の上昇はめだたないがCAA関連脳症では有意な上昇がみられると報告されている⁸⁾。本例では臨床経過上はABRAが疑われるものの髄液Aβ抗体価は比較的低値であり、血清Aβ抗体価も基準値以上ではあったがそれほど上昇はめだたなかった。その原因として、本例が白質病変を呈さず血管病変に留まり自己免疫性変化を反映して髄液蛋白の軽度な上昇のみで髄液Aβ抗体上昇に至らなかったと考えられた。既報告でもCAAに比べCAA関連脳症では髄液蛋白上昇がみられるとされ⁵⁾、白質病変を伴わない場合髄液Aβ抗体価は上昇せず髄液蛋白が病勢をよりよく反映する可能性が示唆された。

本例は、めだった白質病変を伴わないABRAと考えられた。86歳と高齢で、脳生検は施行しなかったが画像所見から診断し早期の免疫療法を選択したことで良好な転帰を得た。CAA関連脳症の病態の広がりを示す貴重な症例と考えられた。

本報告の要旨は、第150回東海・北陸地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

謝辞：髄液・血清抗アミロイドβ抗体を測定して頂きました岐阜大学大学院 医学系研究科 脳神経内科学分野 木村暁夫先生に深く感謝致します。

※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) Arvanitakis Z, Leurgans SE, Schneider JA, et al. Cerebral amyloid angiopathy pathology and cognitive domains in older persons. *Ann Neurol* 2011;69:320-327.
- 2) Kinnecom C, Lev MH, Wendell L, et al. Course of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation. *Neurology* 2007;68:1411-1416.
- 3) Eng JA, Frosch MP, Choi K, et al. Clinical manifestations of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation. *Ann Neurol* 2004;55:250-256.
- 4) Scolding NJ, Joseph E, Kirby PA, et al. Aβ-related angiitis: primary angiitis of the central nervous system associated with cerebral amyloid angiopathy. *Brain* 2005;128:500-515.
- 5) Salvarani C, Hunder GG, Morris JM, et al. Aβ-related angiitis: comparison with CAA without inflammation and primary angiitis. *Neurology* 2013;81:1596-1603.
- 6) Salvarani C, Brown RD Jr, Calamia KT, et al. Primary central nervous system vasculitis: comparison of patients with and without cerebral amyloid angiopathy. *Rheumatology* 2008;47:

- 1671-1677.
- 7) Salvarani C, Morris JM, Giannini C, et al. Imaging findings of cerebral amyloid angiopathy, Aβ-related angiitis (ABRA), and cerebral amyloid angiopathy-related inflammation. *Medicine* 2016;95:1-7.
- 8) Kimura A, Takemura M, Yoshikura N, et al. Comparison of cerebrospinal fluid profiles in Alzheimer's disease with multiple cerebral microbleeds and cerebral amyloid angiopathy-related inflammation. *J Neurol* 2017;264:373-381.

Abstract

Amyloid β related angitis without marked leukoencephalopathy

Yoko Taniguchi, M.D.¹⁾, Taro Kitamura, M.D.¹⁾, Hiroyasu Inoue, M.D.¹⁾,
Toshiyasu Miura, M.D., Ph.D.¹⁾ and Kentaro Yamada, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Nagoya City East Medical Center

An 86-year-old woman was admitted to our hospital with headache and acute deterioration of consciousness. Cerebral microbleeds (CMBs) dominated the occipital lobe on the head MRI, revealing white matter lesions. It was accompanied by gadolinium (Gd) imaging effect in the leptomeninges and some CMBs. She was clinically diagnosed with amyloid β-related vasculitis and a good outcome was obtained with steroid therapy. Even when symptoms re-exacerbated, exacerbation of the contrast effect of CMBs was observed, but no white matter lesions appeared, and leptomeningeal enhancement did not change remarkably throughout the entire course.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2019;59:814-817)

Key words: cerebral amyloid angiopathy, CAA-RI, ABRA, leukoencephalopathy, anti-amyloid β antibody
