

症例報告

脳生検後に白質病変が出現した炎症性脳アミロイド血管症の1例

竹内 陽介^{1)*} 村端 秀映¹⁾ 原 靖幸¹⁾
中島 誠²⁾ 植田 光晴²⁾

要旨：症例は76歳女性。認知症の経過中に初発の全身性痙攣発作で入院した。頭部造影MRIで右後頭葉を主体とした髄膜の増強効果、大脳と小脳半球に多発する微小出血を認めたが、白質病変はなかった。右頭頂後頭葉からの生検組織でアミロイド血管症を認めた。生検の3日後、右頭頂後頭葉に白質病変が出現し、炎症性脳アミロイド血管症と考え、3クールステロイドパルス療法、プレドニゾロン経口投与で加療を行い、髄膜・白質病変は徐々に縮小した。アポリポ蛋白E遺伝子型はε2/ε3であった。本症では脳生検によって病勢が悪化する場合があります。また、その要因の一つとしてε2アレルの関与が考慮された。

(臨床神経 2021;61:188-193)

Key words：炎症性脳アミロイド血管症、脳生検、アポリポ蛋白E、ε2アレル

序 論

脳アミロイド血管症(cerebral amyloid angiopathy, 以下CAAと略記)で非対称性白質病変や髄膜増強効果を認める場合があり、炎症性CAAと呼ばれ、近年注目されている¹⁾。急速進行性の認知機能低下や意識障害、痙攣発作などを呈し、免疫治療が奏功するため早期診断が重要である。また、その確定診断には脳生検が必須である。

今回、我々は、当初は白質病変を欠き髄膜病変のみであったが、脳生検後に白質病変が出現した炎症性CAAの1例を経験した。前例がなく、病態に関して示唆に富む症例であったため報告する。

症 例

患者：76歳、女性

主訴：痙攣発作

既往歴：右利き。2013年に近医でアルツハイマー型認知症と診断され、同年よりドネペジル塩酸塩を開始された。2018年1月時点で改訂長谷川式簡易知能評価スケール(Hasegawa Dementia Scale-Revised, 以下HDS-Rと略記)20/30点、Mini-Mental State Examination(MMSE)18/30点であった(以降、高次脳機能検査は未実施)。痙攣発作や意識減損発作の既往なし。また、糖尿病の指摘もなかった。

現病歴：2020年2月まで、物忘れはあるものの身の回りの

ことは自身で行い、歩行も自立していた。3月下旬から「知らない人が立っている」などの幻視を示唆する訴えが増え、会話や食事に注意散漫がめだつようになった。4月中旬(第1病日)、自宅のトイレで全身性の間代性痙攣発作が約1分間出現し、当院へ搬送された。搬送中の車内でも3分ほどの全身性痙攣発作を2度認めた。

入院時現症：体温36.0℃、脈拍103/分、整、血圧123/57 mmHg、SpO₂100% (室内気)。神経学的にはJapan Coma Scale(JCS)III-200、両側Babinski反射陽性を認めた。搬入後にも、眼球の左共同偏倚を伴う全身性痙攣発作を計3度認め、その都度、ジアゼパム投与により2分ほどで消失した(初回発作から最終発作まで2時間29分)。

検査所見：血算、凝固で白血球増多(13,000/ μ l)、生化学で血糖高値(450 mg/dl)、HbA1c高値(9.4%)を認めた。免疫系ではリウマトイド因子、抗cyclic citrullinated peptide抗体、抗核抗体、抗ds-DNA抗体、MPO-ANCA、PR3-ANCAは陰性、アンジオテンシン変換酵素、可溶性IL-2受容体は正常範囲内であった。甲状腺機能の異常はなく、抗甲状腺抗体も陰性であった。感染症検査では真菌マーカーは陰性、単純ヘルペスウイルス、水痘・帯状疱疹ウイルスの急性感染所見もなかった。髄液検査で細胞数、蛋白の上昇はなく、IgG index 0.59、ミエリン塩基性蛋白は測定感度以下、オリゴクローナルバンド陰性であった。一般細菌、抗酸菌培養、墨汁染色は陰性、細胞診で悪性細胞を認めなかった。脳波で全般性の徐波(6~8 Hz)、右後頭部の振幅低下(10~15 μ V程度)を認

*Corresponding author: 独立行政法人労働者健康安全機構熊本労災病院 [〒866-8533 熊本県八代市竹原町1670]

¹⁾ 独立行政法人労働者健康安全機構熊本労災病院脳神経内科

²⁾ 熊本大学大学院生命科学研究部脳神経内科学分野

(Received August 21, 2020; Accepted October 13, 2020; Published online in J-STAGE on February 23, 2021)

doi: 10.5692/clinicalneurology-001534

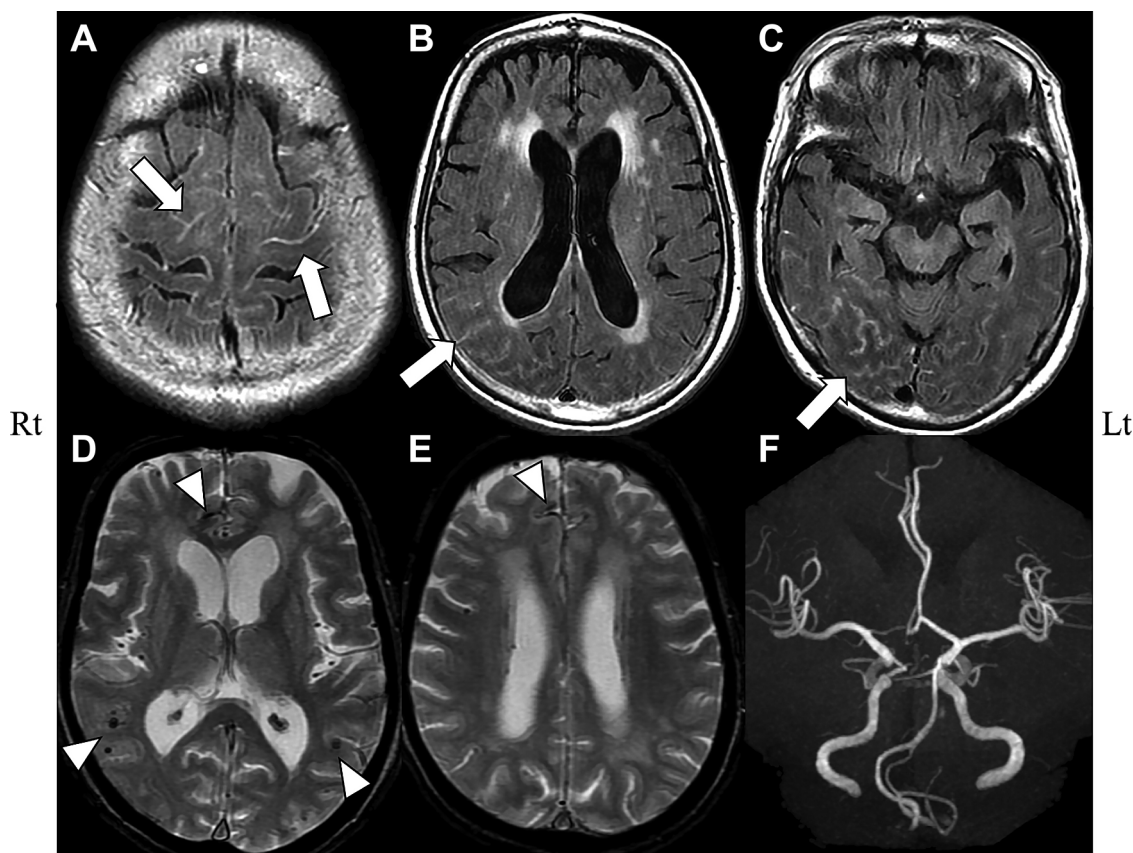


Fig. 1 Brain MRI findings on admission.

Axial contrast-enhanced FLAIR imaging shows leptomeningeal enhancement in the convexity and bilateral occipital and parietal lobes (right-side dominant) (A, B, C, arrows), and mild, nonspecific periventricular hyperintensities. Axial T₂*-weighted imaging shows multiple microbleeds on both sides of the cerebral and cerebellar subcortex, and cerebral superficial siderosis in the right frontal lobe (D, E, arrowheads). MRA reveals no stenosis or occlusion of the intracranial arteries (F). FLAIR: fluid-attenuated inversion recovery, MRA: magnetic resonance angiography.

めた。経胸壁心エコーで左室壁運動異常や左房拡大、granular sparkling sign を認めなかった。胸部CTでリンパ節腫大や腫瘍性病変はなかった。頭部MRIで全体的な大脳萎縮、両側大脳半球皮質下白質、小脳半球の微小出血、右前頭葉内側の脳表ヘモジデロシスを認めた。また、造影fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) で両側前頭門蓋部および側頭葉、後頭葉髄膜に右側優位に増強効果を認めた。大脳白質には非特異的な脳室周囲高信号変化をわずかに認めるのみであった。MRAで主幹動脈の狭窄や閉塞はなかった (Fig. 1)。¹²³I-IMP 脳血流 single photon emission CT (SPECT) では3D Stereotactic Surface Projections 画像で右頭頂葉に軽度血流低下を認めた (Fig. 2A)。

入院後経過：入院翌日にはJCS I-3まで改善したが、注意障害、視覚性呼称障害、語の流暢性低下、構成失行が残存した。高次脳機能評価ではHDS-R 6/30点、MMSE 9/30点を認め、Frontal Assessment Battery、Trail Making Testは評価困難であった。食事を認識出来ず経口摂取が困難であったため、経管栄養を行った。また、痙攣発作に対してレベチラセタム

1,000 mg/日を開始した。後頭葉優位の髄膜病変はてんかん重積後の変化も考慮されたが、多発性の微小出血、脳表ヘモジデロシスの併存から炎症性CAAを疑い、第15病日に脳生検術を実施した。右頭頂後頭葉の直上で小開頭、硬膜切開し、脳表に肉眼的な異常所見はみられなかった。2箇所から6 mm × 6 mm 大のブロック状に髄膜、皮質組織を採取した。術中に脳表の微細な血管から出血を少量認めたが電気凝固で速やかに止血した。生検翌日の頭部CTで新規病変を認めなかったが、第18病日に名前の呼称や簡単な従命も不能となり、頭部MRIで右頭頂後頭葉の生検部近傍から深部白質にかけて新規のFLAIR高信号病変を認め、同部位は拡散強調画像で低信号、みかけの拡散係数は上昇していた。生検部の脳表、皮質下に術後変化を示唆する増強効果、出血性病変を認めたが、深部白質病変には同変化はなかった (Fig. 3)。また、病理診断で多数の小血管壁にアミロイド沈着を認め、CAAと診断した (Fig. 4)。血管周囲の炎症細胞浸潤や肉芽腫性血管炎はなかったが、MRIで髄膜の増強効果、白質病変を認めたことから炎症性CAAと考え、ステロイドパルス

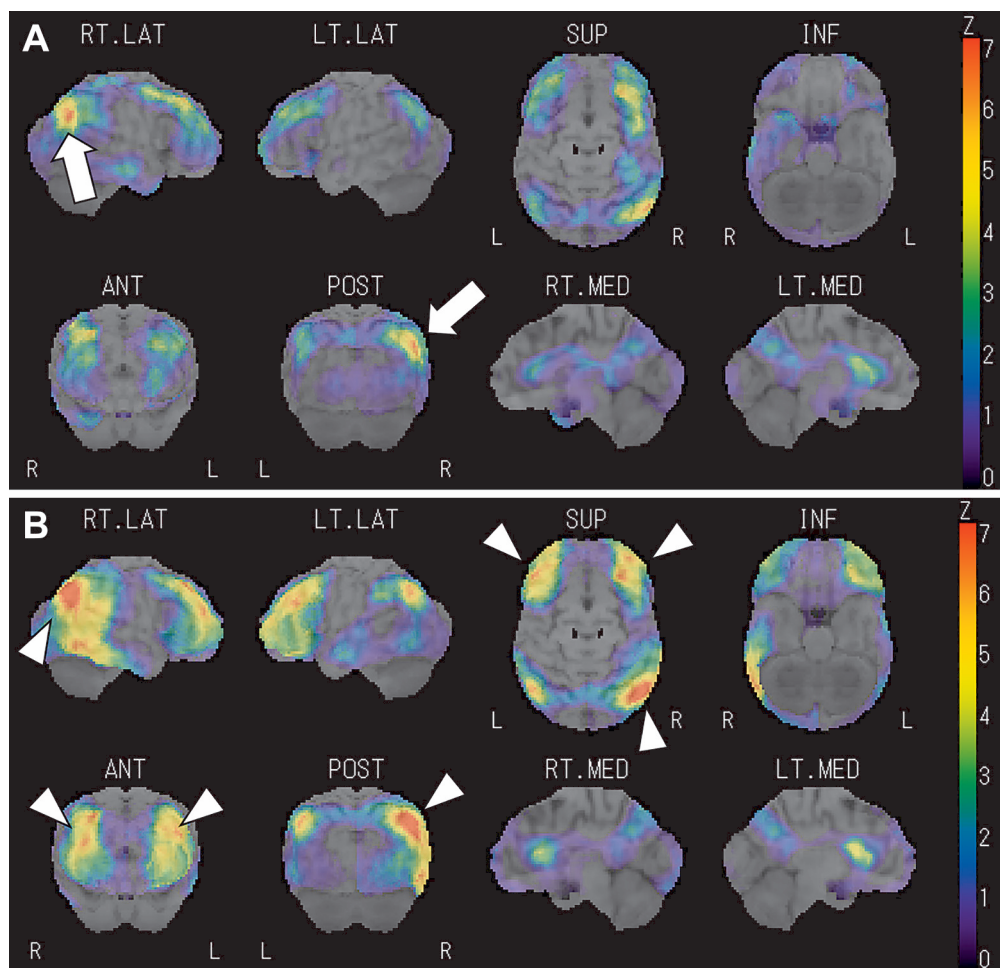


Fig. 2 Brain perfusion SPECT findings.

Three-dimensional stereotactic surface projection imaging on admission reveals slightly decreased blood flow in the right parietal lobe (A, arrows). After treatment (on day 71), decreased blood flow in the right parietal lobe became apparent, and the bilateral frontal lobes also showed decreased blood flow (B, arrowheads). SPECT: single photon emission CT.

(methylprednisolone 1000 mg/日, 3日間)を実施後, プレドニゾロン 40 mg/日の経口投与を開始した。第23病日から徐々に名前の呼称, 簡単な従命が可能となり, 第24病日の頭部MRIで髄膜の増強効果が不明瞭化したため治療反応性があると判断し, 第28病日から2クール目のステロイドパルスを実施した。第37病日の頭部MRIでは白質病変も縮小傾向であったため, 第42病日に3クール目のステロイドパルスを実施, 第49病日からプレドニゾロン 30 mg/日へ減量した。第52病日から介助下にペースト食を少量ずつ経口摂取可能となり, 変動はあるものの徐々に摂取量は増加した。しかし, HDS-R 5/30点と高次脳機能の改善は得られず, 注意障害も残存した。第65病日の頭部MRIで白質病変はさらに縮小し, 脳波で全般性の徐波は著変なかったが右後頭部の振幅は30 μ V程度と改善したため, プレドニゾロンを漸減した。第71病日の 123 I-IMP脳血流SPECTでは右頭頂葉の血流低下が顕在化し, 両側前頭葉にも血流低下を認めた (Fig. 2B)。ApoE遺伝子型を測定したところ $\epsilon 2/\epsilon 3$ であった。プレドニゾロン

20 mg/日とレベチラセタム 1,000 mg/日を継続の上, 第78病日に回復期病院へ転院した。

第116病日の頭部造影MRIで右頭頂後頭葉の白質病変は著明に縮小していたが, この時点でも中等度の注意障害が残存し, HDS-R 5/30点と高次脳機能の改善は得られなかった。全経過を Fig. 5 に示す。

考 察

本例は認知症の経過中に幻視, 初発の全身性痙攣発作が出現し, MRIで髄膜の増強効果が認められたが, 白質病変を欠いていたため, 入院時点では炎症性CAAの診断基準²⁾を満たさなかった。しかし, 白質病変を伴わない炎症性CAAの既報告例も散見され^{3)~5)}, 炎症性CAAの25%で病変が髄膜のみに限局している⁶⁾とする報告もある。このため本例においても白質病変を欠く炎症性CAAを疑って脳生検を実施し, 血管壁にアミロイド沈着を認め, 治療反応性からも炎症性CAA

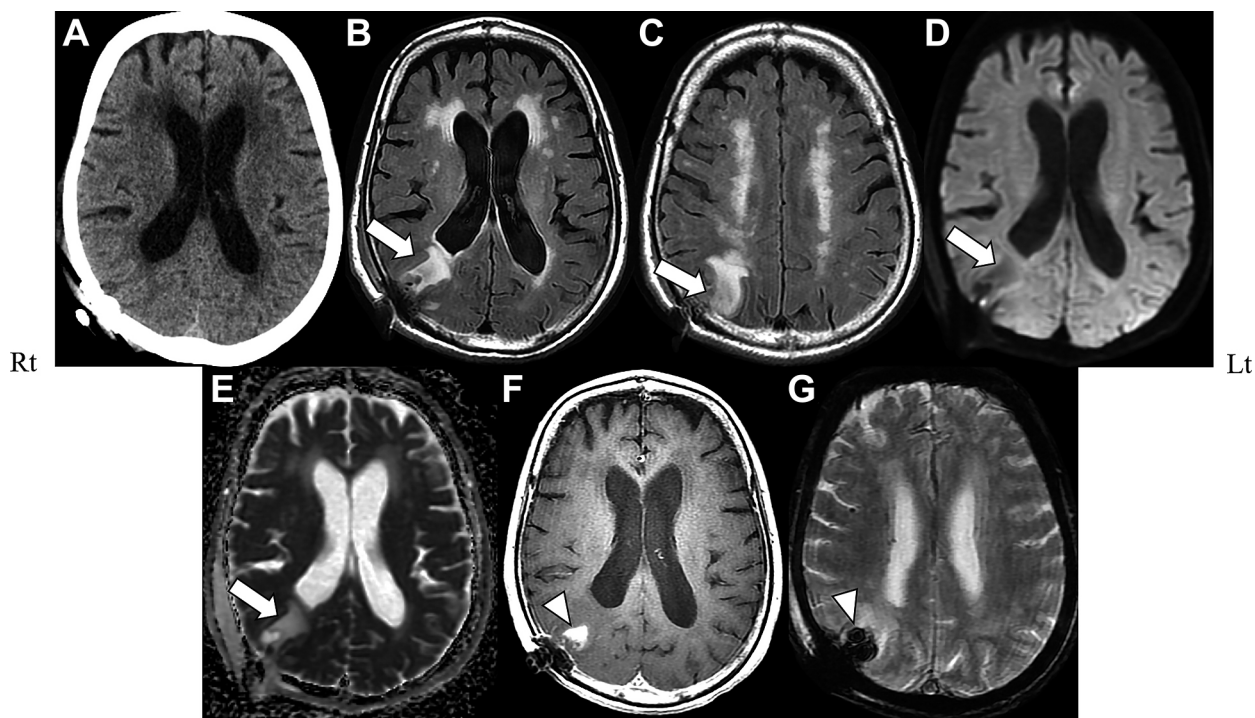


Fig. 3 Brain CT and MRI findings after brain biopsy.

Although abnormal white matter lesions are not evident the day after biopsy (A), white matter lesions appear in the right parieto-occipital lobe near the biopsy site on day 18, which show low intensity on DWI and high intensities on ADC and FLAIR imaging (B, C, D, E, arrows). Gd-enhancement and bleeding are observed only on the brain surface and subcortex where the biopsy was conducted, not in the white matter hyperintense lesions (F: Gd-enhanced T_1 -weighted imaging; G: T_2^* -weighted imaging, arrowheads). DWI: diffusion-weighted imaging, ADC: apparent diffusion coefficient, FLAIR: fluid-attenuated inversion recovery.

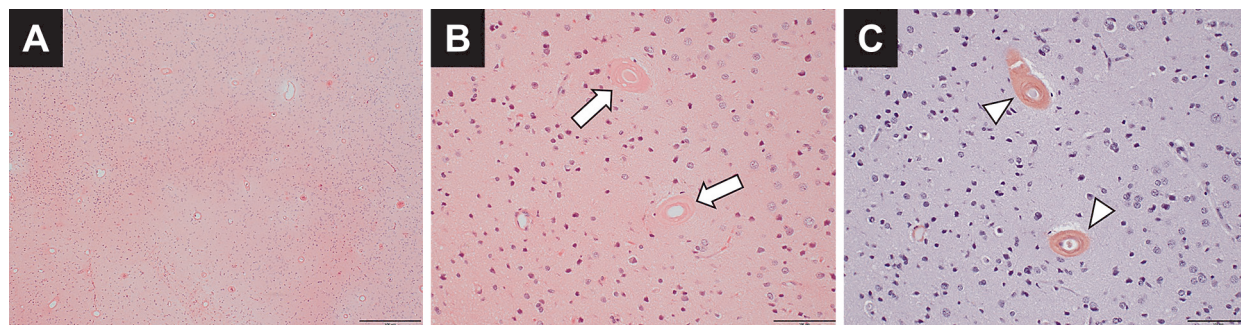


Fig. 4 Histopathological findings of brain specimen.

Hematoxylin-eosin staining demonstrates eosinophilic materials on the wall of the leptomeningeal and parenchymal small vessels. Neither inflammatory cells around the vessels nor findings of granulomatous vasculitis are seen (A, B, arrows). On Congo-red staining, the materials indicating amyloid deposition on the vessels are observed (C, arrowheads). Bars = 500 μ m for A, 100 μ m for B and C, respectively.

と考えられた。一方で組織学的に血管炎は証明されなかったが、中枢神経系に原発する血管炎では脳生検をもってしても診断感度は53～63%と低く⁷⁾、本例でも偽陰性であった可能性が高い。

また、本例は中枢神経系の炎症を示唆する髄液蛋白の上昇を認めなかった。炎症性CAAの中でも、特に白質病変を呈する症例ほど髄液蛋白が上昇することが示唆されており³⁾、本

例において病変が髄膜に局限していたことが髄液蛋白の上昇を認めなかった要因の一つと考えられた。脳生検後の白質病変出現時には髄液蛋白が上昇していた可能性があるが、評価できていない。

さらに、本例では、当初は炎症性CAAに特徴的な白質病変を欠いていたが、脳生検後に出現した点が特徴的であった。白質病変は拡散強調画像で低信号、みかけの拡散係数は上昇、

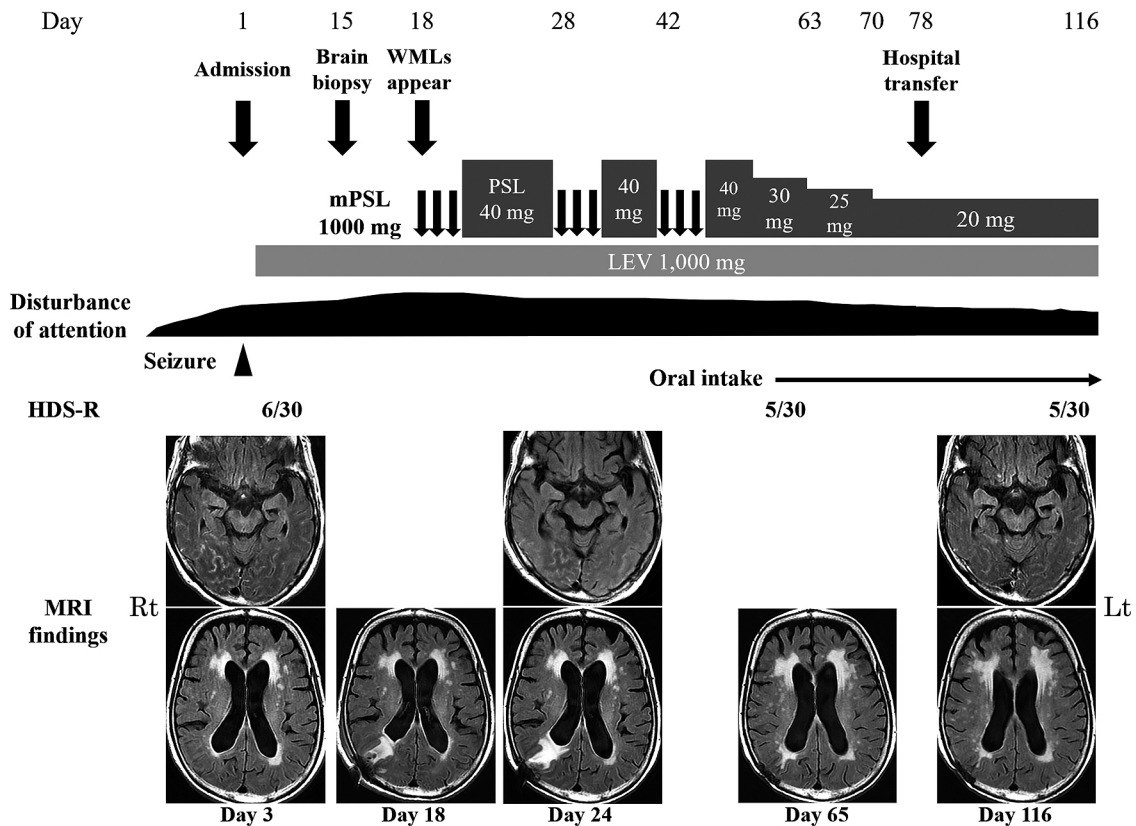


Fig. 5 Clinical course.

After a brain biopsy on day 15, a diagnosis of cerebral amyloid angiopathy was made. White matter lesions appeared three days after the biopsy, and high-dose steroid therapy was initiated on day 18. Both leptomeningeal and white matter lesions gradually decreased, whereas improvements in neurological deficits were limited. WMLs: white matter lesions, mPSL: methylprednisolone, PSL: prednisolone, LEV: levetiracetam, HDS-R: Hasegawa Dementia Scale-Revised, mRS: modified Rankin Scale.

FLAIR で高信号を呈しており、血管性浮腫と考えられた。生検では髄膜と皮質組織のみ採取され、術中の出血量もごく少量であったことから、生検の影響のみで深部白質病変を呈したとは考えにくい。CAA で生じる血管壁の脆弱性が関与した可能性があるが、本例のような脳生検後に白質病変が出現した CAA の症例はこれまで報告がなく、何らかの他の要因が想定される。

本例と同様に生検後に症状悪化を来した症例として、脳生検後に頻回の痙攣発作を呈した炎症性 CAA の報告⁸⁾がある。ステロイド治療で痙攣発作が抑制されたことから、生検の刺激による炎症の増悪と考察されており、ApoE 遺伝子の ε2 アレルがその要因として挙げられている。ε2 アレルは、Alzheimer 型認知症発症の高リスクである ε4 アレルと同様、脳血管壁へのアミロイド沈着を促進し⁹⁾、CAA を生じやすい。さらに、ε2 アレルを保有する CAA 患者は血管壁のフィブリノイド壊死によって脳出血を呈しやすく¹⁰⁾、外科的侵襲で血管壁の炎症、破壊性変化が増強される、との報告もある¹¹⁾。本例も ε2 アレルを有していたことから、生検後の白質病変出現の要因となった可能性がある。ただし、このような症例は本例が初めてであり、今後の症例の蓄積が望まれる。

最後に、本例は髄膜・白質病変の消退にステロイドパルス療法 3 クールと高用量のプレドニゾン経口投与を要した難治性の症例であり、治療後も高次脳機能障害が残存した。その際、脳波で非痙攣性てんかん重積状態を示唆する異常放電はなく、右後頭部の振幅は改善していたが全般性の徐波は変わらず、脳血流 SPECT で右後頭葉および両側前頭葉の血流低下は治療前よりも顕在化していた。これに関しては、ステロイド治療によって炎症自体は軽快したが、その過程で生じた不可逆的な脳機能の低下を反映しているものと考えられた。ステロイド不応の炎症性 CAA に対してシクロホスファミドが奏功したとする報告¹²⁾があり、本例においてもシクロホスファミドを併用することで上述の脳機能低下を防げた可能性はあるが、高齢かつ未治療の糖尿病が併存していたため、免疫抑制状態による感染リスクが高いと判断し、シクロホスファミドは使用しなかった。

炎症性 CAA では脳生検後に白質病変を呈する場合があり、生検後の神経症状および画像所見の注意深い観察が必要である。また、その要因は未だ明らかでないが、ApoE 遺伝子の ε2 アレルが関与している可能性も考えられた。

謝辞：脳生検を実施していただきました熊本労災病院脳神経外科 等泰之先生、舎川 健史先生に深謝いたします。

※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、団体はいずれもありません。

文 献

- 1) 伊井裕一郎, 富本秀和. 炎症性脳アミロイド血管症. *Brain Nerve* 2015;67:275-285.
- 2) Chung KK, Anderson NE, Hutchinson D, et al. Cerebral amyloid angiopathy related inflammation: three case reports and a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:20-26.
- 3) Salvarani C, Hunder GG, Morris JM, et al. A β -related angiitis: comparison with CAA without inflammation and primary angiitis. *Neurology* 2013;81:1596-1603.
- 4) Salvarani C, Morris JM, Giannini C, et al. Imaging findings of cerebral amyloid angiopathy, A β -related angiitis (ABRA), and cerebral amyloid angiopathy-related inflammation. *Medicine* 2016;95:1-7.
- 5) 谷口葉子, 北村太郎, 井上裕康ら. 白質病変を伴わないアミロイド β 関連血管炎の 1 例. *臨床神経* 2019;59:814-817.
- 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, Brown RD Jr, Hunder GG. Adult primary central nervous system vasculitis. *Lancet* 2012;380:767-777.
- 8) 小倉 礼, 守吉秀行, 中井紀嘉ら. $\epsilon 4/\epsilon 2$ のアポリポ蛋白 E 遺伝子型を有した Amyloid- β -related cerebral angiitis の 1 例. *臨床神経* 2015;55:561-566.
- 9) 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.
- 10) Greenberg SM, Vonsattel JP, Segal AZ, et al. Association of apolipoprotein E epsilon2 and vasculopathy in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology* 1998;50:961-965.
- 11) Rengachary SS, Racela LS, Watanabe I, et al. Neurosurgical and immunological implications of primary cerebral amyloid (conophilic) angiopathy. *Neurosurgery* 1980;7:1-9.
- 12) 萩原悠太, 柳澤俊之, 熱海千尋ら. シクロホスファミドが奏功した脳アミロイドアンギオパチー関連白質脳症の 1 例. *臨床神経* 2014;54:46-51.

Abstract

A case of inflammatory cerebral amyloid angiopathy with white matter lesions appearing after brain biopsy

Yosuke Takeuchi, M.D.¹⁾, Shuei Murahashi, M.D.¹⁾, Yasuyuki Hara, M.D., Ph.D.¹⁾,
Makoto Nakajima, M.D., Ph.D.²⁾ and Mitsuharu Ueda, M.D., Ph.D.²⁾

¹⁾ Department of Neurology, Kumamoto Rosai Hospital

²⁾ Department of Neurology, Graduate School of Medical Sciences, Kumamoto University

A 76-year-old woman with a 7-year history of dementia presented to our hospital with generalized convulsive seizure for the first time. Contrast-enhanced brain magnetic resonance imaging revealed leptomeningeal enhancement mainly in the right occipital lobe and multiple lobar microbleeds in the bilateral cerebral and cerebellar subcortex. No white matter lesions were observed. A brain biopsy of the right parieto-occipital lobe revealed cerebral amyloid angiopathy (CAA). White matter lesions appeared in the right parieto-occipital lobe three days after the biopsy, and we considered inflammatory CAA. Three courses of methylprednisolone pulse followed by oral prednisolone therapy gradually reduced leptomeningeal and white matter lesions. An apolipoprotein E genotype investigation identified the $\epsilon 2/\epsilon 3$ genotype. In patients with inflammatory CAA, a risk of exacerbation should be considered after brain biopsy, in which the $\epsilon 2$ allele might play a role.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2021;61:188-193)

Key words: inflammatory cerebral amyloid angiopathy, brain biopsy, apolipoprotein E, $\epsilon 2$ allele