

**短 報**

## 副腎皮質ステロイ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

岩永 健<sup>1)3)\*</sup> 兼子 宜之<sup>1)</sup> 西村 広健<sup>2)</sup> 木村 和美<sup>1)</sup>

**要旨：**症例は80歳代の女性である。痙攣後に右片麻痺、右半側空間無視をみとめ頭部MRI FLAIR画像において左大脳半球皮質下にびまん性に左右不对称に広がる白質病変をみとめた。神経症候の増悪とMRI所見で白質病変の増大がみられた。以前より認知症があり、T2\*強調画像において皮質下に微小出血をみとめることからアミロイドアンギオパチーをうたがい脳生検をおこなった。アミロイド蛋白の沈着ならびに血管周囲への軽度の炎症細胞浸潤を呈したことからアミロイドアンギオパチー関連白質脳症と診断した。ステロイド治療により著明な神経症候の改善にともないFLAIR画像における白質病巣の改善がみられた。

(臨床神經 2012;52:585-588)

**Key words :**アミロイドアンギオパチー、白質病巣、微小出血

### はじめに

脳アミロイドアンギオパチー (Cerebral amyloid angiopathy : CAA) は加齢とともにアミロイド  $\beta$  (amyloid  $\beta$  : A $\beta$ ) 蛋白が脳内の中小血管壁に沈着しフィブリノイド壊死や血管を脆弱にし<sup>1)</sup>、脳血管障害(脳出血、白質脳症、中枢神経限局性血管炎など)の原因となり認知症と深く関係する<sup>2)</sup>。本邦では、70代を中心に女性に多いとされる。無症候性の老年患者においても剖検で3割にCAAはみとめる<sup>3)</sup>。

CAA関連炎症 (CAA related inflammation : CAA-I) は、急性または亜急性に頭痛、意識障害やけいれんをきたすまれな疾患である。頭部MRIで非対称性の白質病巣をみとめ、免疫抑制療法で改善しうる<sup>4)</sup>。部分的壊死や巨細胞形成などの血管壁の病的変化に加え血管壁周囲への高度の細胞浸潤が特徴的な病理所見である<sup>5)</sup>。今回の症例は、けいれんで発症しFLAIR画像で経時に白質病変は拡大し神経症候が増悪した。脳生検はCAA-Iの特徴的な所見ではなかったが、副腎皮質ステロイド治療により神経症候が著明に改善し臨床的にCAA-Iと考えられた。治療により長期に再発なく経過した報告はかぎられる<sup>6)</sup>が、高齢者における白質脳症において治療可能な点からも重要な鑑別疾患と考えられ報告する。

### 症 例

患者：87歳女性

主訴：けいれん、右片麻痺

既往歴：高血圧、心筋梗塞、慢性腎不全。

生活歴：飲酒、喫煙なし、元来ひだりききを右に矯正。

現病歴：2年前より、軽度の見当識障害やものわすれを呈したが、進行は緩徐で性格変化なく、日常生活は自立していた。2010年10月某日、右顔面より始まり右半身に広がるけいれんをきたし、救急搬送された。

入院時現症：vital signは血圧 180/86mmHg、脈拍 85/分・整、体温 36.7°C。一般身体所見に特記すべき異常はなかった。神経学的所見では、JCS II-10と中等度の意識障害に加え右半側空間無視、右半身の触覚消去現象をみとめた。軽度左へ共同偏視するが眼球運動の障害、瞳孔不同はなく、顔面をふくむ右片麻痺をみとめた。感覚系では異常なく、腱反射は右上下肢で亢進、右 Babinski 反射は陽性であった。

検査所見：血液検査では軽度の小球性低色素性貧血ならびに腎機能の障害を呈したが、血糖、アンモニア、CRPをふくめ異常所見は無かった。血管炎や膠原病関連抗体はいずれも陰性であった。甲状腺機能、抗 TPO 抗体、抗 TG 抗体はいずれも正常であった。血清梅毒ならびにクオンティフェロンは陰性であった。可溶性 IL-2 レセプター 1,010pg/ml と高値であった。髄液は無色透明、蛋白 74mg/dl、IgG index 1.1 と高

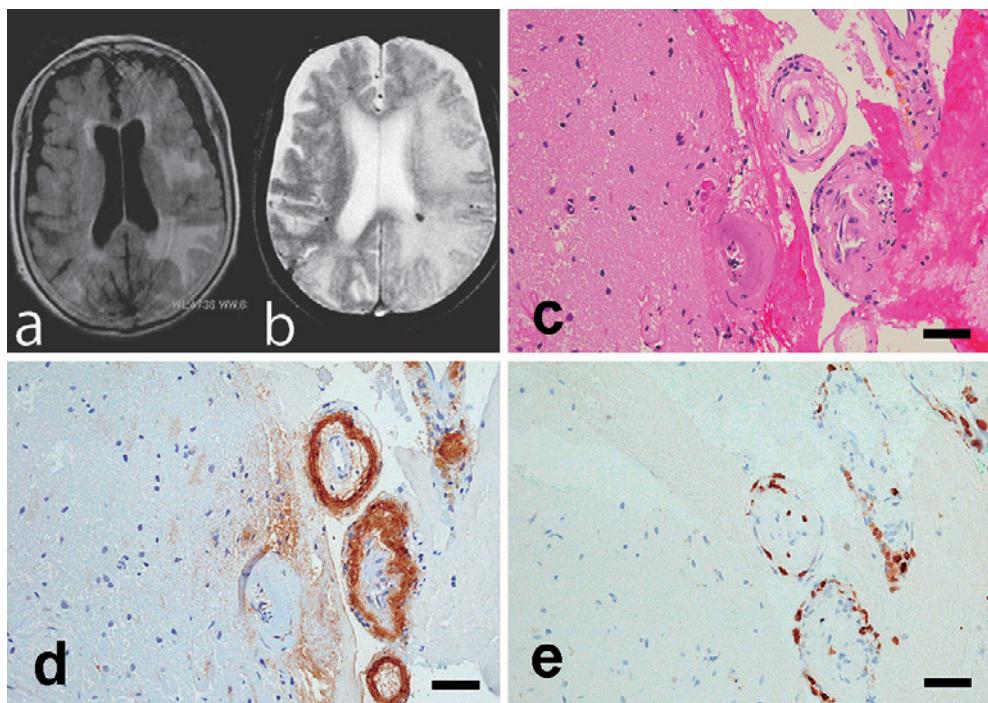
\*Corresponding author: 川崎医科大学脳卒中医学 [〒701-0192 岡山県倉敷市松島 577]

<sup>1)</sup>川崎医科大学脳卒中医学

<sup>2)</sup>同 病理学 1

<sup>3)</sup>岡山赤十字病院脳卒中科

(受付日：2011年8月22日)



**Fig. 1** a, b) Magnetic resonance imaging (MRI) on admission, c-e) Brain biopsy including arachnoid membrane and cortex. a) Fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) imaging: TR 8,000 ms; TE 114 ms. Mainly left-sided, asymmetrical subcortical hyperintense lesions are seen. b)  $T_2^*$  weighted imaging: TR 620 ms; TE 20.0 ms. Microbleeds are seen as hypointense lesions. c) eosinophilic materials deposit in vascular walls with double-baring. hematoxylin-eosin staining d) Deposition of  $\beta$  amyloid is apparent in small arteries. amyloid  $\beta$  staining e) T cells are also present around these vessels. CD3 staining. Bar = 50  $\mu$ m.

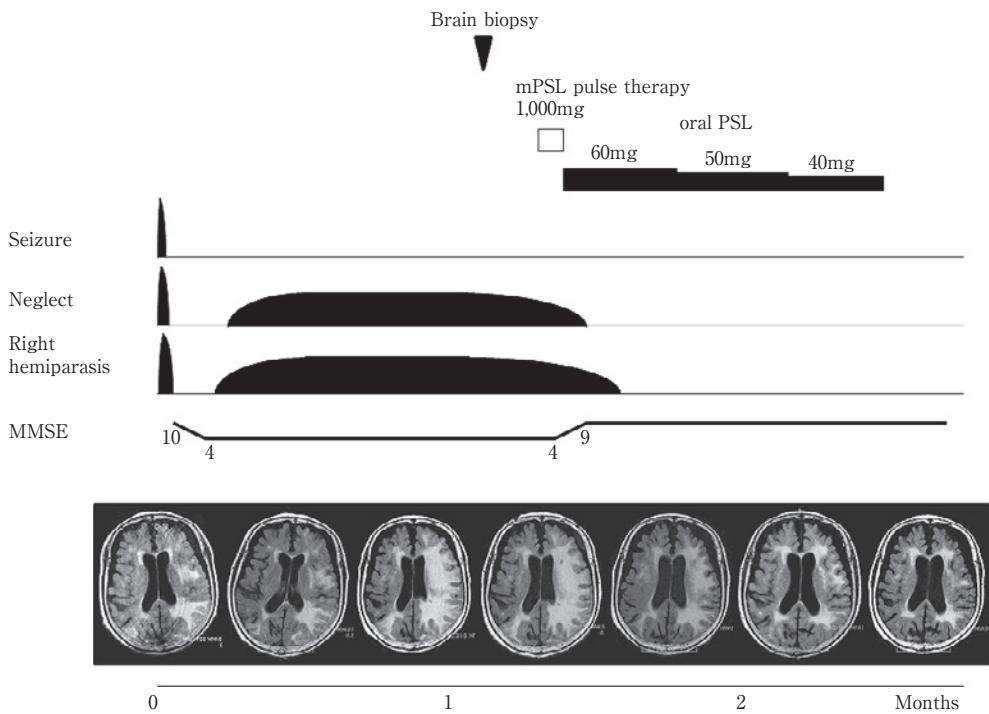
値で、糖 36mg/dl（血糖 81mg/dl）とやや低値、細胞数 0.7 個/mm<sup>3</sup>、Alb 479.8g/dl、ミエリン塩基性蛋白 42pg/mL、髓液  $\beta$ 2 マイクログロブリン 2.4 $\mu$ g/ml、培養は陰性で、細胞診は Class I であった。脳波は基本調律 9Hz で、θ 波が散発的にみられるが左右差や棘波はみとめなかった。入院時の頭部 FLAIR 画像では左大脳半球皮質下にびまん性の白質病巣を呈し、 $T_2^*$  画像で両側大脳半球に微小出血を複数みとめた (Fig. 1a, b)。腎機能が悪いため造影 MRI はおこなわなかった。

入院後経過：第 2 病目にけいれん発症前と同程度症状は改善した。しかし第 7 病日より意欲低下し右片麻痺が出現した。第 10 病日には右半側空間無視が再度出現した。FLAIR 画像にて白質病巣が拡大し、小脳・右大脳半球にも同様に病巣が出現した (Fig. 2)。血管内リンパ腫をうたがいランダム皮膚生検をおこなったが、皮下組織の血管にリンパ腫細胞の増殖をみとめなかった。CAA-I をうたがい脳生検をおこなった。検体は大脳皮質および白質と、くも膜下腔の血管をふくむ脳表部が採取された。ミエリン塩基性蛋白の免疫組織化学的染色にて、脱髓を示唆する所見はなかった。血管内をふくめて悪性リンパ腫の像は無かった。Hematoxylin-Eosin 染色では血管壁に好酸性の物質の沈着と二重化をみとめ (Fig. 1c), DFS 染色陽性で、偏光をみとめることによりアミロイド沈着を確

認した。A $\beta$  (A $\beta$ 11~28 : IBL) の免疫組織化学的染色では、くも膜下腔および大脳皮質内の血管に陽性所見がみられ、CAA の所見と考えた (Fig. 1d)。大脳皮質において、diffuse plaque 主体の老人斑を小範囲にみとめた。AT8 免疫組織化学的染色では neuropil threads を極軽度みとめたが、pretangle や neurofibrillary tangle は明らかではなかった。また、Hematoxylin-Eosin 染色では CAA 周囲にリンパ球浸潤を少量みとめこれらのリンパ球は免疫組織学的に CD3 陽性の T 細胞であった (Fig. 1e)。以上より CAA-I をうたがい、第 47 病日より副腎皮質ステロイドによる治療を開始した (Fig. 2)。3 日後、意識障害は改善し、右片麻痺も消失した。FLAIR 画像で、左大脳半球の脳浮腫は軽減、白質病巣の拡大は停止した。その後、ステロイドを減量したが症状は再発せず、FLAIR 画像では経過にともない白質病巣は退縮した。退院後 10 カ月経過したが再発はみとめない。

## 考 察

本例は A $\beta$  蛋白を血管壁に同定し、血管周囲の单核球の浸潤は軽度であるが、頭部 MRI における非対称性の症状にともない進行する白質病巣から CAA-I をうたがい副腎皮質ステロイドによる治療をおこなった。治療により症状は著明に改



**Fig. 2** Clinical course of the patient and the change in MRI finding. FLAIR imaging (TR 8,000 ms; TE 114 ms). Mainly left-sided, asymmetrical subcortical hyperintense lesions were present on admission. Hyperintense lesions showed progressive spread. Lesions improved after introduction of methylprednisolone therapy. MMSE, Mini-Mental State Examination; mPSL, methylprednisolone; PSL, prednisolone.

善し本症例はCAA-Iと考えられた。Oideらはめまいにより発症し、3年後に着衣失行、記録力障害と著明な白質病巣を呈し、4年後に左片麻痺および痙攣をきたした。CAA-I患者を報告しているが<sup>7)</sup>診断時にはすでに全身状態悪く治療できなかった。山田らは発熱ならびに意識障害により発症し、髄液中の蛋白の増加やMRIにおける髄膜の異常造影効果ならびに脳血管撮影により血管炎を臨床的に診断し、早期の副腎ステロイド治療が有効であった症例を報告している<sup>6)</sup>。本疾患を想定し、診断、治療を早期に開始することが重要である。

CAA-I以外にも A<sub>β</sub> related angiitis や cerebral amyloid inflammatory vasculopathyなどの名称でCAAと血管炎の関連は報告されている。in vitroではA<sub>β</sub>蛋白が内皮細胞に炎症をひきおこすことが示されている<sup>8)</sup>が、最近CAA-Iの患者の脊髄液からA<sub>β</sub>蛋白に対する自己抗体が検出され<sup>9)</sup>A<sub>β</sub>蛋白が血管炎を誘発すると考えられる。

頭部MRI T<sub>2</sub>\*画像において微小出血をみとめることがCAAを考慮する一つの画像所見であるが、脳腫瘍をうたがうほどの白質の腫脹も画像上の特徴といえる。中枢神経血管炎ではapparent diffusion coefficient (ADC)高信号のvasogenic edemaをきたす<sup>10)</sup>。本例でも白質病巣ではADCが高信号を呈し同様の機序が考えられる。本例では症状と画像所見の推移は一致した。Kinnecomら<sup>4)</sup>はCAA-Iにおいて改善した例では病巣が縮小し、再発した例は縮小した病巣がふたたび拡大し、無効例では病巣は変化せずMRI画像の経過と治療

効果は相関することを指摘している。

本症例は当初原因不明であったが、認知症ならびにT<sub>2</sub>\*画像において微小出血をみとめ、CAAを想定したことが診断の糸口となった。原因の不明な白質病巣では本症例同様CAA-Iを考慮すべきである。

本報告の要旨は、第90回日本神経学会中国・四国地方会で発表し、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

- Blitstein MK, Tung GA. MRI of Cerebral Microhemorrhages. Am J Roentgenol 2007;189:720-725.
- 廣畑美枝、山田正仁. 脳アミロイドアンギオパシーの疫学と臨床像. 神經内科 2011;74:472-478.
- Esiri MM, Wilcock GK. Cerebral amyloid angiopathy in dementia and old age. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1986;49:1221-1226.
- Kinnecom C, Lev MH, Wendell L, et al. Course of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation. Neurology 2007;68:1411-1416.
- Anders KH, Wang ZZ, Kornfeld M, et al. Giant cell arteritis in association with cerebral amyloid angiopathy: Immunohistochemical and molecular studies. Human pathol-

- ogy 1997;28:1237-1246.
- 6) 山田新一, 熱田直樹, 茂木禎昌ら. 早期のステロイド治療が有効であった中枢神経の肉芽腫性血管炎の1例. 臨床神経 2003;43:503-506.
  - 7) Oide T, Tokuda T, Takei Y, et al. Serial CT and MRI findings in a patient with isolated angiitis of the central nervous system associated with cerebral amyloid angiopathy. Amyloid 2002;9:256-262.
  - 8) Suo Z, Tan J, Placzek A, et al. Alzheimer's beta-amyloid peptides induce inflammatory cascade in human vascular
  - cells: the roles of cytokines and CD40. Brain Res 1998;807: 110-117.
  - 9) DiFrancesco JC, Brioschi M, Brighina L, et al. Anti-Abeta autoantibodies in the CSF of a patient with CAA-related inflammation: a case report. Neurology 2011;76:842-844.
  - 10) White ML, Hadley WL, Zhang Y, et al. Analysis of Central Nervous System Vasculitis with Diffusion-Weighted Imaging and Apparent Diffusion Coefficient Mapping of the Normal-Appearing Brain. AJNR. Am J Neuroradiol 2007;28:933-937.

### Abstract

#### Cerebral amyloid angiopathy-related leukodystrophy: a case report

Takeshi Iwanaga, M.D.<sup>1,3)</sup>, Nobuyuki Kaneko, M.D.<sup>1)</sup>, Hirotake Nishimura, M.D.<sup>2)</sup> and Kazumi Kimura, M.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Stroke Medicine, Kawasaki Medical School

<sup>2)</sup>Department of Pathology, Kawasaki Medical School

<sup>3)</sup>Department of Stroke Medicine, Okayama Red Cross Hospital

An 86-year-old woman was admitted following generalized seizure. Postictally she showed disturbance of consciousness, right hemiparesis, and right spatial neglect. Brain fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) imaging demonstrated mainly left-sided, but asymmetrical, subcortical white matter lesions. On the second day, level of consciousness improved, along with right hemiparesis and right spatial neglect. Electroencephalography displayed mainly  $\alpha$  waves and sporadic  $\theta$  waves without sharp waves. One week later, however, the patient again experienced somnolence and right hemiparesis. FLAIR revealed day-by-day enlargement of white matter lesions. The possibilities of hypoglycemia, hyperammonemia, hypothyroidism, Hashimoto encephalopathy, collagen disease, antineutrophil cytoplasmic antibody-related angiitis, and infection were excluded based on the results of blood biochemistry and cerebrospinal fluid. We initially suspected intravascular lymphoma, so random skin biopsy was performed, but the results were negative. We then suspected cerebral amyloid angiopathy because of the presence of dementia and multiple microbleeds on  $T_2^*$  weighted magnetic resonance imaging. Cerebral biopsy revealed amyloid deposition in cortical arterioles and CD3-positive T cells in the perivascular space. Cerebral amyloid angiopathy-related leukodystrophy was therefore diagnosed and immunosuppressive treatment was started. After 14 days of treatment, clinical symptoms and results of FLAIR imaging were significantly improved. When patients display asymmetrical subcortical white matter lesions with microbleeds on  $T_2^*$  weighted imaging, amyloid angiopathy-related inflammation should be considered.

(Clin Neurol 2012;52:585-588)

**Key words:** Amyloid angiopathy, Leukodystrophy, microbleeds