

症例報告

シクロフォ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例萩原 悠太^{1)*} 柳澤 俊之¹⁾ 熱海 千尋¹⁾
眞木 二葉¹⁾ 清水 高弘¹⁾ 長谷川泰弘¹⁾

症例は78歳の女性である。MRIで両側前頭葉に白質病変をみとめ、認知機能障害、右片麻痺が進行し紹介入院となった。原因は特定されなかったがステロイドパルス療法にて病巣、症状ともに改善し退院した。3ヵ月後同症状が再燃、MRIで白質病巣が拡大し再入院となった。ステロイドパルス療法をおこなうも症状は進行した。MRI T₂*画像と合わせ脳アミロイドアンギオパチー関連炎症 (cerebral amyloid angiopathy related inflammation; CAA-I) と診断しシクロフォスファミド (CPA) パルス療法を2クール施行。白質病変とともに意識障害、片麻痺は改善し独歩にて退院した。わが国ではCAA-IへのCPA投与は報告がないが、ステロイド抵抗性のばあいは早期からもちいるべきものと思われる。

(臨床神経 2014;54:46-51)

Key words : 脳アミロイドアンギオパチー関連白質脳症, シクロフォスファミド, アポリポ蛋白 E

はじめに

脳アミロイドアンギオパチー (cerebral amyloid angiopathy; CAA) は脳内の中小血管壁に主にアミロイドβが沈着する病態で、高齢者の皮質下出血の原因として良く知られている¹⁾。CAAは単球やマクロファージなどの炎症細胞浸潤を随伴し、時にCAA関連炎症 (CAA related inflammation; CAA-I) あるいはCAA関連血管炎の像を呈することがある。臨床的には広範な白質病変にとともに、急性あるいは亜急性の認知機能低下、意識障害、痙攣、巣症状が出現し、本邦においては脳アミロイドアンギオパチー関連白質脳症とも呼ばれ、CAA関連炎症 (CAA-I) とほぼ同義語として扱われている。本症は、沈着したアミロイドβに対する何らかの免疫応答を原因とするとして推測され、ステロイド治療に反応する²⁾。今回われわれは初発時にステロイド治療に良好に反応したが、再発時にはステロイド抵抗性となったCAA-I症例に対し、シクロフォスファミドをもちいたところ著効した症例を経験したので報告する。

症 例

症例：78歳 女性
主訴：活動性の低下
既往歴、家族歴、生活歴に特記事項なし。

現病歴：2011年10月某日より意欲低下、認知機能障害、右片麻痺をみとめ某院に入院。頭部MRI、FLAIR画像にて両側前頭葉を中心に広範な白質病変をみとめ症状はしだいに進行した。脳腫瘍がうたがわれ、脳生検を施行するも明らかな腫瘍組織はみとめなかった。原因不明の白質脳症として2011年11月某日当院に紹介入院となった。ステロイドパルス (mPSL 1,000 mg/日, 3日間) 2クールとアシクロビル (ACV 1,500 mg/日, 10日間) の点滴で白質病変は著明に改善した。初回入院時とステロイドパルス加療後のMRI FLAIR画像の比較をFig. 1に示した。入院中くりかえしおこった脳脊髄液、血液検査、magnetic resonance spectroscopy (MRS) をふくめた神経放射線学的検査によっても原因を特定できなかったが、軽度の認知機能障害を残すのみにまで改善した。2012年2月リハビリ病院に転院し、同年4月からは自宅退院となっていた。しかし退院後、徐々に意欲低下をみとめ右上下肢の動きも不良となったため5月某日に当院を再受診しMRIを再検したところ両側前頭葉、頭頂葉を中心に広範な白質病変をみとめたため、再発と考え同日再入院となった。

入院時現症：血圧117/74 mmHg, 脈拍70/分, 体温36.4°C, 一般内科学的所見に異常なし。神経学的所見では意識はグラスゴーコーマスケールE4V3M5で、発語も「はい」というのみであった。脳神経領域に異常なく、運動系では右上肢筋力がMMT 1と低下、右下肢はMMT 4レベルであったが、左上下肢に筋力低下はみとめなかった。感覚系に明らかな左右差はなく、深部腱反射も左右差なく正常であったが、

*Corresponding author: 聖マリアンナ医科大学神経内科 (〒216-8511 神奈川県川崎市宮前区菅生 2-16-1)

¹⁾ 聖マリアンナ医科大学神経内科

(受付日：2013年6月17日)

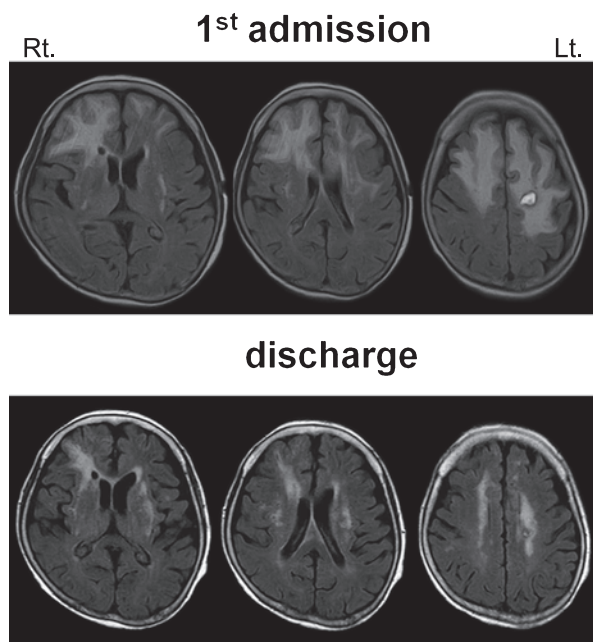


Fig. 1 MRI (FLAIR imaging, Axial, TR 6,000 ms, TE 120 ms). On first admission, hyperintense lesions are visible in the bilateral frontal area and the scar of biopsy is visible on the left frontal area. At the time of discharge, significant improvement of hyperintense lesions were observed after the steroid pulse therapy.

右 Babinski 反射が陽性であった。髄膜刺激症状はなかった。

検査所見：血算異常なし。生化学検査では CRP が 1.49 mg/dl と軽度上昇をみとめる以外、肝機能、腎機能、電解質に異常はなかった。ウイルス血清抗体検査では HSV, EBV の既感染パターンを示していた。腫瘍マーカーでは CEA, NSE, 可溶性 IL-2 レセプター, 抗核抗体, PR3-ANCA, MPO-ANCA とともに正常であった。脳脊髄液検査では外観は無色透明、蛋白数 77 mg/dl と軽度上昇をみとめ、細胞数は 4/μl, (単核球 100%), 糖 50 mg/dl, オリゴクローナル IgG バンド陰性で、MBP < 31.1 pg/ml, 細胞診は class I であった。また HSV-PCR は陰性であった。入院時の MRI では FLAIR 画像にて両側前頭葉を中心に広範な白質病巣をみとめ、左前頭葉白質に前医での脳生検後の瘢痕をみとめた。

入院後経過：本症例の臨床経過を Fig. 2 に示す。入院当日より、初回入院時に効果を示したステロイドパルス療法 (mPSL 1,000 mg/day 3 日間) を開始したが、意識障害は徐々に進行し、第 15 病日には全身性痙攣が出現した。グリセロール 600 ml/day の点滴とフェニトイン 300 mg/day の内服を開始した。痙攣出現後の MRI では病巣はいちじるしく拡大し、大脳は広範に強い浮腫をみとめた。また全経過中はじめておこなった MRI gradient recalled echo- T_2^* imaging (T_2^*) では、前頭葉・頭頂葉皮質を中心に散在する microbleeds をみとめ、CCA-I をうたがった。Fig. 3C には第 40 病日施行の MRI susceptibility-weighted imaging (SWI) における、前頭葉・頭頂葉皮質を中心に散在する microbleeds を示した。痙攣を契機に病状は加速度的に進行し、ステロイドパルス療法 2 コー

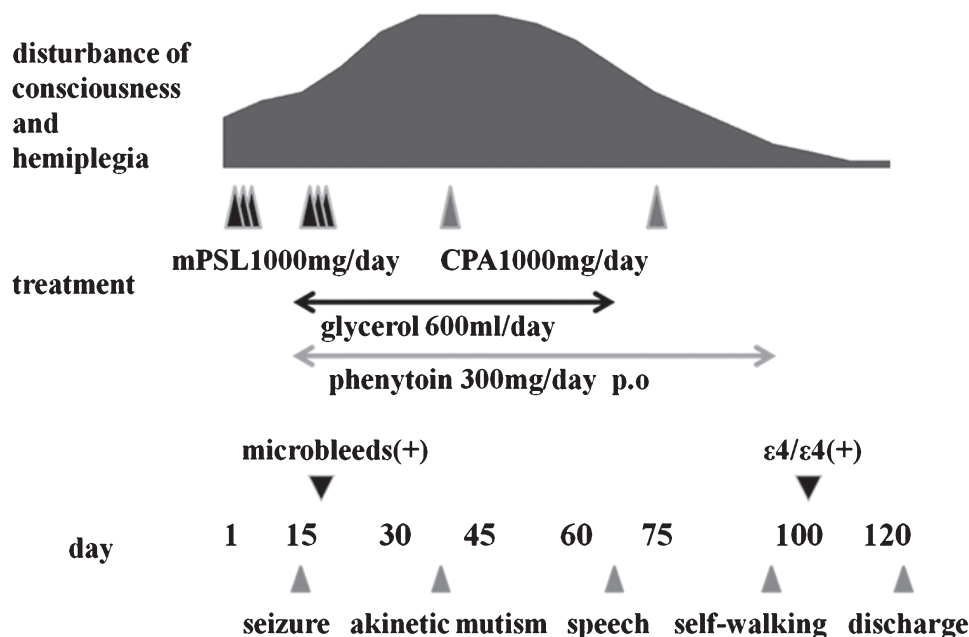


Fig. 2 Clinical course of the patient on second hospitalization.

mPSL; methylprednisolone, CPA; cyclophosphamide. After the steroid pulse therapy, right hemiplegia and consciousness disturbance gradually deteriorated. After two cycles of cyclophosphamide pulse therapy, her symptoms improved and discharged in an ambulatory state.

ス目を開始するも効果なく、第 40 病日には無動無言の状態にいたった。ステロイドは無効と判断し、第 43 病日よりシクロfosファミドパルス (CPA 1,000 mg/日) を開始した。投与約 10 日後より徐々に意識障害・片麻痺が改善し、発語もみられるようになった。その後、簡単な会話も可能なほどにまで回復し、経口摂取も可能となった。シクロfosファミドパルスが奏功したと判断し、2クール目を施行することとした。症状はさらに改善し、意欲がみられはじめ、リハビリテーションも積極的におこなえるようになった。第 80 病日には自立歩行が可能となり、第 90 病日には軽度の認知機

能障害は残っていたものの日常生活はほぼ自立となった。また MRI 上も病巣は著明に縮小した。入院時ならびに、病状の極期である第 40 病日とシクロfosファミドパルス加療後である第 98 病日の MRI FLAIR 画像における比較を Fig. 3A, B, D に示した。シクロfosファミドパルス加療後、白質病巣は著明に改善したことがわかる。

前医での脳組織検体を取り寄せ Congo red 染色、抗アミロイド β 抗体染色をふくむ病理学的検索をおこなったがアミロイド沈着は証明されなかった。また同検体は当初、腫瘍をうたがわれ採取されたため、MRI 上信号変化のある白質か

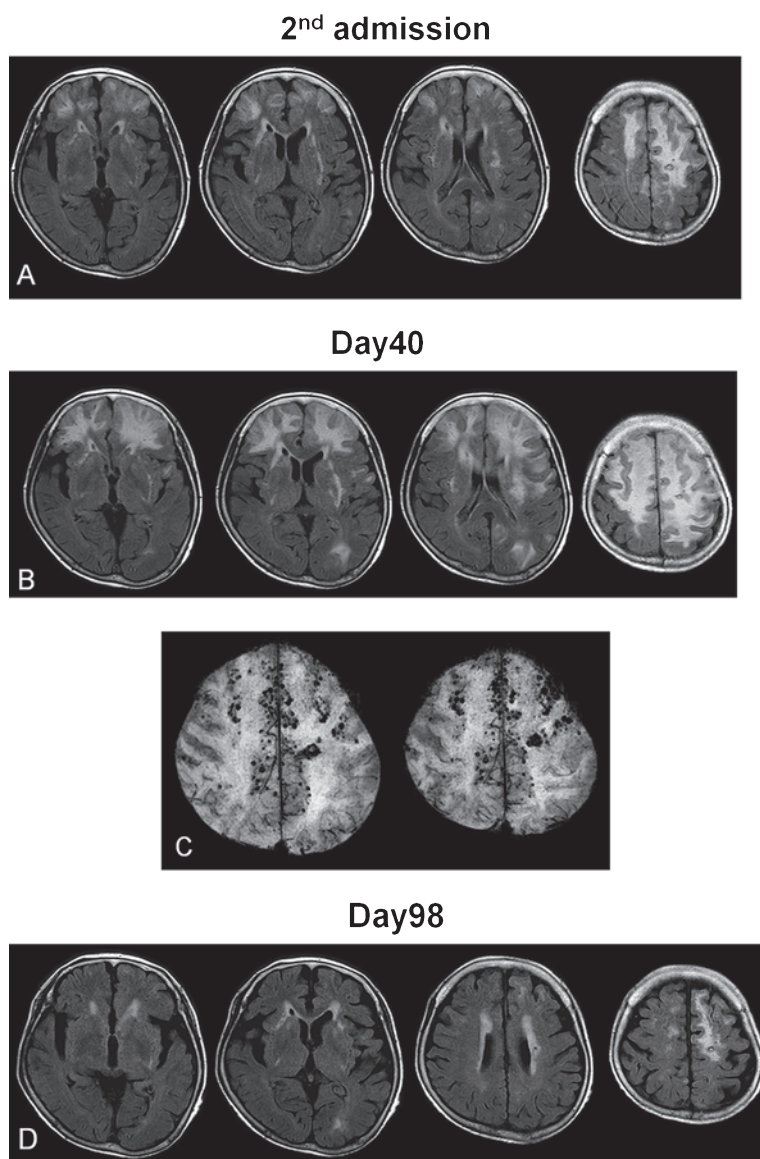


Fig. 3 MRI (A, B, D FLAIR imaging, Axial, TR 6,000 ms, TE 120 ms. C, Susceptibility-weighted imaging, Axial, TR 28.6 ms, TE 43.6 ms).

A: On second admission, subcortical white matter lesions are visible at the bilateral frontal area. B: On Day-40, hyperintense lesions are progressively spread over the both hemispheres, mainly frontal area. C: On Day-40, microbleeds were observed at the fronto-parietal cortex. D: On Day-98, significant improvement of hyperintense lesions were observed after the cyclophosphamide therapy.

ら採取されたものであった。遺伝子解析ではアポリポ蛋白 E (ApoE) 遺伝子型は $\epsilon 4/\epsilon 4$ であった。

その後経過良好にて第 122 病日に退院、最終の modified Rankin Scale は 3、HDS-R は 10 点であった。退院 2 ヶ月後におこなった MRI では白質病巣はほぼ消失し、HDS-R は 20 点まで改善していた。退院後 6 ヶ月が経過したが症状に増悪なく、認知機能障害はあるものの日常生活は自立しており再発もみとめていない。

考 察

CAA の確定診断は脳皮質や軟膜血管壁へのアミロイド β 沈着を証明することであるが、本例は病理学的検討において Congo red 染色・抗アミロイド β 染色においてもアミロイド β は証明されなかった。本症例の脳生検は脳腫瘍鑑別を目的に大脳白質から採取されており、皮質や軟膜を含んでいなかった。CAA においてアミロイド β が沈着するのは皮質、軟膜の血管壁でありアミロイド β 沈着の証明は同部位からの採取が必須である。Marotti らは CAA-I の剖検例を報告し、多数の皮質血管壁にアミロイド β 沈着をみとめたが白質にはアミロイド β の沈着はなく炎症性変化のみであった症例を報告している³⁾。本症例は採取した部位が白質であったため病理学的にアミロイド β を証明しえなかったものと思われる。

悪性疾患を念頭に置き生検目的に採取された白質から病理学的に悪性所見がえられなかった点や、MRS にて malignant

pattern を示していない点、くりかえしおこなった脳脊髄液細胞診が class I であった点は、本症例が悪性疾患であることを否定的とした。また初回入院時のものをふくめ、全経過中で施行された脳脊髄液検査において、細胞数の増加はいずれにおいてもみられなかった点は本症例が脳炎などの感染性の病態と関連していることを否定的とした。多発性硬化症などの脱髄性疾患も鑑別に上げたが、白質の生検にて病理学的に脱髄が証明されていない点や、オリゴクローナル IgG バンド陰性、MBP に上昇がなかった点、白質の病巣がいちじるしく広範に拡大した点から否定的と考えた。

Chung らは CAA-I において広範な白質病巣を生じる機序として、皮質血管に沈着したアミロイド β に対し免疫応答がおき広範な炎症が生じるものと考察している⁴⁾。かつて Alzheimer 病に対しておこなわれたアミロイド β に対するワクチン療法の臨床試験で、298 例中 18 例が急速に進行する脳症を発症し、うち 2 剖検例で血管壁周囲でのいちじるしい炎症性変化をみとめたこともこれを裏付けるものと考えられる^{5)~7)}。また DiFrancesco らは CAA-I 症例の脳脊髄液よりアミロイド β に対する自己抗体を検出している⁸⁾。

過去にステロイドが奏功した CAA-I の報告は本邦においても散見されるが⁹⁾¹⁰⁾、ステロイド治療が奏功しなかったばあい死亡するケースもみられる¹¹⁾。シクロフォスファミドをもちいて CAA-I を加療し良好な転帰をえた報告は海外ではみられるが、本邦ではわれわれが検索したかぎり本症例が最初である。シクロフォスファミドをもちいて加療された

Table 1 Review of case reports of CAA-related inflammation treated with cyclophosphamide.

Reference	Age, Sex	Clinical presentation	MRI lesion	Steroid	Relapse	Pathology	Outcome
Fountain, et al. 1996 ¹²⁾	66, M	headache	B.temp	(+)	(+)	vasculitis	alive
	69, F	aphasia	multi	(+)	(+)	vasculitis	died
Fountain, et al. 1999 ¹³⁾	71, M	confusion	R.temp	(-)	(+)	vasculitis	alive
Sculy, et al. 2000 ¹⁴⁾	63, M	ataxia	w.m	(-)	(-)	peri vasculitis	alive
Hashizume, et al. 2004 ¹⁵⁾	65, M	hemineglect	R.temp	(+)	(-)	vasculitis	died
Scolding et al. 2005 ¹⁶⁾	6 cases M (3 cases), F (3 cases), mean age, 69.3	encephalopathy	vary among cases	(+)*	NA	vasculitis	alive 4 died 2
Kinnecom et al. 2007 ²⁾	12 cases 9M, 3F mean age, 62.3	encephalopathy	vary among cases	(+)*	(+)	peri vasculitis	alive 11 died 1
Greenberg et al. 2007 ¹⁷⁾	63, M	dementia	multi	(-)	(+)	vasculitis	alive
Salvarani et al. 2008 ¹⁸⁾	8 cases M (6 cases), F (2 cases) mean age, 63.0	encephalopathy	vary among cases	(+)*	(+)	vasculitis	alive 7 died 1
Churg et al. 2011 ⁴⁾	72, M	seizure	multi	(+)	(-)	vasculitis	died
Our case	78, F	dementia	B.front	(+)	(+)	NA	alive

B.temp; Bilateral temporal lobe. multi; multiple lesion. R.temp; Right temporal lobe. w.m; white matter. B.front; Bilateral frontal lobe. NA; not available. *; Including cases treated with steroid alone. M; male, F; female.

CAA-I の症例報告を Table 1 に示す^{2)4)12)~18)}。ステロイド併用例もふくまれるが、全 33 症例中 26 症例が治療に反応しており、無効例は少なくステロイドパルス抵抗性の症例については早期より検討されるべき治療であると考ええる。

本症例の ApoE 遺伝子型は ε4/ε4 であった。血管に炎症性所見をみとめない CAA における ApoEε4/ε4 陽性率は 5.1% であるのに対し、CAA-I においては 76.9% で陽性であったと報告されている²⁾。CAA は高齢者の 3 割でみられるが¹⁹⁾、CAA-I は比較的まれな病態であり多くの CAA 症例は CAA-I を発症することはない。CAA から CAA-I へ移行する機序にはこの遺伝子型が関与している可能性が示唆される。

本症例は初発時にステロイドが著効したが、再発時はステロイドにまったく反応せず病状は進行した。この治療への反応の変化の理由は不明であるが、Sakaguchi らの review においてもステロイドに反応しない症例は散見され⁹⁾、CAA-I に対するシクロフォスファミド治療はステロイドへの治療反応が悪い際には積極的にもちいるべき治療といえる。CAA-I は可逆性の病態であり、ステロイド、シクロフォスファミドともに投与直後より劇的に改善がえられるため、発症早期より治療に踏み切るべきである。

本報告の要旨は、第 203 回日本神経学会関東・甲信越地方会で発表した (2012 年 12 月)。

※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.
- Kinnecom C, Lev MH, Wendell L, et al. Course of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation. *Neurology* 2007;68:1411-1416.
- Marotti JD, Savitz SI, Kim WK, et al. Cerebral amyloid angiitis processing to generalized angiitis and leucoencephalitis. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2007;33:475-479.
- 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.
- Orgogozo JM, Gilman S, Dartigues JF, et al. Subacute meningoencephalitis in a subset of patients with AD after Abeta42 immunization. *Neurology* 2003;61:46-54.
- Ferrer I, Boada Rovira M, Sánchez Guerra ML, et al. Neuropathology and pathogenesis of encephalitis following amyloid-beta immunization in Alzheimer's disease. *Brain Pathol* 2004;14:11-20.
- Nicoll JA, Wilkinson D, Holmes C, et al. Neuropathology of human Alzheimer disease after immunization with amyloid-beta peptide: a case report. *Nat Med* 2003;9:448-452.
- 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.
- Sakaguchi H, Ueda A, Kosaka T, et al. Cerebral Amyloid Angiopathy-related Inflammation Presenting with Steroid-responsive Higher Brain Dysfunction: Case Report and Review of the Literature. *J Neuroinflammation* 2011;8:116.
- 岩永 健, 兼子宜之, 西村広健ら. 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. *臨床神経* 2012;52:585-588.
- Sakai K, Hayashi S, Sanpei K, et al. Multiple cerebral infarcts with a few vasculitic lesions in the chronic stage of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation. *Neuropathology* 2012;32:551-556.
- Fountain NB, Eberhard DA. Primary angiitis of the central nervous system associated with cerebral amyloid angiopathy: Report of two cases and review of the literature. *Neurology* 1996;46:190-197.
- Fountain NB, Lopes MB. Control of primary angiitis of the CNS associated with cerebral amyloid angiopathy by cyclophosphamide alone. *Neurology* 1999;52:660-662.
- Louis RC, David NL. Case 10-2000—A 63-year-old man with changes in behavior and ataxia. *N Engl J Med* 2000;342:957-965.
- Hashizume Y, Yoshida M, Suzuki E, et al. A 65-year-old man with headaches and left homonymous hemianopsia. *Neuropathology* 2004;24:350-353.
- Scolding NJ, Joseph F, Kirby PA, et al. Ab-related angiitis: primary angiitis of the central nervous system associated with cerebral amyloid angiopathy. *Brain* 2005;128:500-515.
- Greenberg SM, Parisi JE, Keegan BM. A 63-year-old man with headaches and behavioral deterioration. *Neurology* 2007;68:782-787.
- 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.
- Esiri MM, Wilcock GK. Cerebral amyloid angiopathy in dementia and old age. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986;49:1221-1226.

Abstract

A case report of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation treated with cyclophosphamide

Yuta Hagiwara, M.D.¹⁾, Toshiyuki Yanagisawa, M.D.¹⁾, Chihiro Atsumi, M.D.¹⁾,
Futaba Maki, M.D.¹⁾, Takahiro Shimizu, M.D.¹⁾ and Yasuhiro Hasegawa, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Internal Medicine, Division of Neurology, St. Marianna University School of Medicine

A 78-year-old woman was admitted to another hospital with progressive cognitive dysfunction and right hemiparesis. Magnetic resonance imaging (MRI) of the brain revealed a high-intensity area in bilateral frontal lobes on T₂-weighted imaging (T₂WI) and fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR). Brain biopsy revealed no significant findings. She was transferred to our hospital for further examination. Although the etiology of the white matter lesion was not specified, the lesion and symptoms improved with steroid pulse therapy. Three months later, disturbance of consciousness and right hemiparesis worsened again, and the white matter lesion was expanded on MRI. Steroid pulse therapy was again performed, but her condition gradually deteriorated and akinetic mutism developed. T₂*-based imaging showed microbleeds and analysis of the apolipoprotein E (ApoE) genotype showed ε4/ε4; therefore, cerebral amyloid angiopathy-related inflammation was diagnosed. Two cycles of cyclophosphamide pulse therapy were performed, resulting in improvement of the white matter lesion, disorder of consciousness, and hemiparesis after the first cycle. The patient was discharged from our hospital in an ambulatory state. Steroid therapy for cerebral amyloid angiopathy-related inflammation is relatively well-known in Japan, but cyclophosphamide therapy appears useful for steroid-resistant amyloid angiopathy-related inflammation in the early stage of the disease.

(Clin Neurol 2014;54:46-51)

Key words: cerebral amyloid angiopathy-related inflammation, cyclophosphamide, apolipoprotein E
