

Amyloid angiopathyに伴う数回の脳出血発作により 視覚失認を呈した前白血病状態の1例

東京都老人医療センター血液科

倉田寛一◇ 平井真希子 村井善郎 森真由美

東京都老人医療センター神経内科

高山吉弘 井上潤一郎 山之内博

東京都老人医療センター病理部

吉村正博

概要 前白血病状態の患者で脳アミロイド・アンギオパシーに伴う数回の脳出血発作を生じ、視覚失認を呈した1例を報告する。患者は78才男性で、頭痛・嘔吐のため入院し、頭部CTで右側頭・後頭葉の出血を認めた。同時に汎血球減少症があり、骨髄検査で前白血病状態（FAB分類上RAEB: refractory anemia with excess of blasts）を認め、保存的療法を行っていたが、10カ月後急性白血病となった。患者は経過中計4回両側側頭・後頭葉に局限した脳出血発作を生じ、20カ月後死亡した。剖検で脳出血部位にアミロイド・アンギオパシーを認め、これにより数回の脳出血発作を生じ、末期には血小板減少症、敗血症、輸血アレルギーが関与して大出血を生じたものと考えられた。〔日内会誌78:1742~1746, 1989〕

緒 言

白血病に合併する頭蓋内出血^{1)~9)}は血小板減少やDIC (disseminated intravascular coagulation syndrome)などの出血傾向や、白血病細胞の浸潤や塞栓などのため、特有の臨床・病理学的特徴を有することが知られている。また、老年者白血病では加齢に伴う脳血管障害が基礎にあるため、さらに多様な病像を呈することが考えられる。

我々は、RAEBから急性骨髄性白血病 (AML)に移行した患者で、経過中に4回の脳出血発作を生じ、剖検で脳にアミロイド・アンギオパシー¹¹⁾を認めた症例を経験したので報告する。

症 例

患者： 78才，男性。

主訴： 頭痛，読字障害。

既往歴： 29才戦傷，33才虫垂炎・腹膜炎，67才以降，心房細動，高血圧の既往なし。被爆歴・常用薬物なし。

家族歴： 特記すべきことなし。

現病歴： 1982年，突然嘔吐し，カタカナや地図が読めない状態が約1カ月続いた。1985年11月20日，起床後，右頭重感，嘔吐，失読などの症状が生じ，当院神経内科に入院した。

入院時現症： 意識清明，血圧140/80mmHg，脈拍90/分，不整，体温36.3℃，呼吸数18/分，身

〔平成元年4月6日受稿〕

Preleukemia presenting optic agnosia caused by several attacks of cerebral hemorrhage due to amyloid angiopathy
Hirokazu KURATA, Makiko HIRAI, Yoshiro MURAI, Mayumi MORI, Yoshihiro TAKAYAMA, Junichiro INOUE, Hiroshi
YAMANOUCHI* and Masahiro YOSHIMURA**

Department of Hematology, *Department of Neurology and **Department of Pathology Tokyo Metropolitan
Geriatric Hospital, Tokyo

長165cm, 体重72kg, 胸部・腹部とも異常なく, 貧血もなかった。また, 出血斑もなく, リンパ節は触知せず, 神経学的所見では, 脳神経, 運動系, 感覚系, 反射, 小脳系とも異常なかった。神経心理学的所見では失語, 失行はないが, 連合型視覚失認, 失読, 失書, 相貌認知障害を認めた。

入院時検査所見(表1): 末梢血では白血球減少・血小板減少と軽度の赤血球形態異常を認めた。凝固検査では異常は認めなかった。骨髄穿刺細胞診で有核細胞数減少と芽球増加(18%), 赤芽球系の相対的増加(M/E比0.86)を認め, 血球3系統に形態異常を認めた。以上よりFAB分類のmyelodysplastic syndrome (MDS) 基準²⁰⁾におけるRAEBと診断した。血清検査は特に異常はなかったが, ハプトグロビンは低値で, 尿中ヘモジデリン陽性, LDHの微増と間接ビリルビンの上昇などから軽度の溶血ないし無効造血の存在を考えた。

入院後経過:(図1): 頭部CT上(図2-1, 2)右側頭葉・後頭葉の脳出血および脳室穿破と対側の左側頭葉・後頭葉の陳旧性の低吸収域を認めた(図2-3)。その後は神経学的所見の明らかな変化はなかった。

1.5カ月後, 汎血球減少症に対しprednisolone 60mg/日を約1カ月投与したが, 効果なく漸減し退院した。血小板2万/ μ l台のため頻回に血小板輸血を施行したが, 6月20日自宅で突然悪心・頭痛

を生じたため緊急入院した。

入院時, 神経学的には運動系, 感覚系, 反射等に異常は認められなかったが, 統覚型視覚失認を呈した(表2)。頭部CTでは右後頭葉に出血巣を認めた。その後, 夜間不穏, 易怒性, 被害妄想など性格・情緒の変化や痴呆症状の進行を認めた。

表1. 入院時検査成績

末梢血検査		GOT	7 IU
RBC	302×10 ⁴ / μ l	GPT	9 IU
Hb	11.0 g/dl	LDH	76 IU
Hct	32.7	ALP	26 IU
WBC	2900/ μ l	CHE	0.92 IU
St	8%	CPK	106 IU
Seg	49	BUN	28 mg/dl
Mon	2	Cre	1.2 mg/dl
Lym	41	UA	3.9 mg/dl
血小板	5.5×10 ⁴ / μ l	Fe	134 μ g/dl
Retic	2.4%	TIBC	225 μ g/dl
凝固検査		T. Chol	182 mg/dl
aPTT	30.3 sec	尿検査	
PT	13.0 sec	沈渣異常なし	
fibrinogen	233 mg/dl	便潜血	(±)
FDP	66 ng/ml	血清検査	
AT-III	25.0 mg/dl	CRP	(±)
骨髄検査		RA	(-)
細胞数	4.8×10 ⁴ / μ l	RAHA	(-)
M/E比	0.86	Coombs 直接	(-)
芽球	18.0%	間接	(-)
Mgk	0/ μ l	IgG	1280 mg/dl
3系統に軽度の異型性あり。		IgA	355 mg/dl
生化学検査		IgM	173 mg/dl
TP	6.7 g/dl	寒冷凝集素	×16
Alb	51.6%	ANF	(-)
α 1-GI	3.8	TPHA	(-)
α 2-GI	9.0	Vit-B ₁₂	365 pg/ml
β -GI	13.1	葉酸	2.0 ng/ml
γ -GI	22.5	ハプトグロビン	19 mg/dl
T. Bil	1.1 mg/dl	Ham test	(-)
ZTT	10.3	sugar water test	(-)

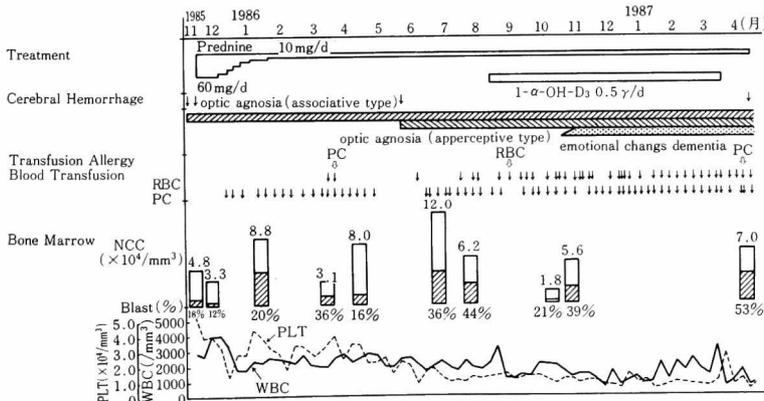


図1. 臨床経過

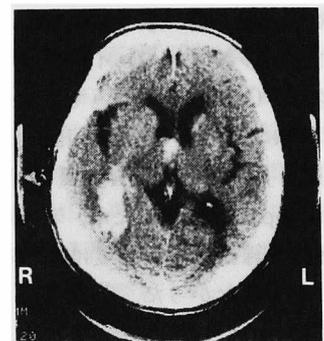


図2-1. 頭部CT 1985年11月21日

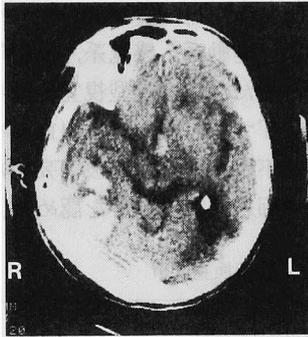


図 2-2. 1985年11月21日

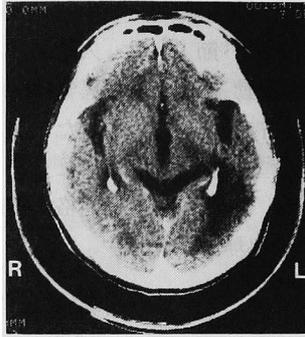


図 2-3. 1985年12月 3日

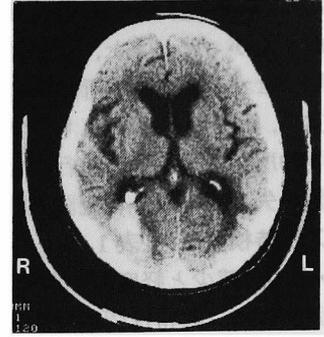


図 2-4. 1986年 1月22日

また、体位変換やあくびにより誘発される数分間の全身痙攣が頻回に生じた。その後、血小板輸血不応状態となり血小板(PC)輸血にも拘らず1~2万/ μ l台であった。

7月、骨髓中の芽球が36%に増加し、AMLと診断した(図3)。しかし芽球の増加が緩徐で汎血球減少症が強いため化学療法は施行せず、ビタミンD₃や保存的療法のみで経過観察していたところ、熱発を繰り返し、12月再入院後は、痴呆症状がさらに悪化し、ねたきり状態となった。翌1987年4月、血小板輸血による輸血アレルギーにより声帯浮腫、呼吸困難を生じ、脳出血再発作を生じて死亡した。

剖検所見

①骨髓は赤色過形成髓。②脳(1520g)は脳浮腫と右側頭葉に血腫形成性の脳葉型大出血を認め、血腫は側頭葉白質深部・基底核・視床外側核群に及んでいた。また、左側頭葉・左右後頭葉に陳旧性出血を認めた(図4)。組織学的には側頭、前頭、後頭、頭頂葉の順で髄膜血管・大脳皮質内の中小血管に多数のアミロイド・アンギオパシー病変を認め、Congo Red染色でアミロイド沈着を外膜・中膜に認める congophilic angiopathyであった(図5)。また、大脳皮質では多数の plaque-like angiopathyを認めたが、老人斑やアルツハイマー神経原線維変化の頻度は年令相応で、白血病細胞の浸潤はなかった。③食道癌(37×17mm, Borrmann III型)があり、甲状腺、頸部・腸管リンパ節転移を認めた。④肝(1160g)および脾にヘモジ

表2. 神経心理学的所見の経過(共著者 高山吉弘による)

時期	1985年11月	1986年 6月
障害部位	右側頭・後頭葉出血	右後頭葉に再出血
長谷川式 視野 視力	21.5 明かな欠損なし 両眼視で0.3	右同名半盲(対座法にて) 測定困難だが 小さな物をとらえられる
形態知覚 要素的視覚	簡単なコピーは可能	簡単な図形のコピーも困難 形態のマッチング障害 光の強弱:可能 対象の大小の判別:可能 線分の長短の判別:可能 角度の大小の判別:可能
物品の視覚的認知 物品の触覚的認知 物品の言語的定義 による呼称	困 難 良 好 良 好	困 難 可 能 可 能
相貌認知障害	あり(視覚失認に伴う)	
読字障害	あり(視覚失認による影響は否定できず)	
書字障害	あり	
診断	連合型視覚失認	統覚型視覚失認

デローンスあり。⑤脾(120g)に白血病細胞浸潤あり。⑥心肥大(460g)があるが、心房内血栓なし。大動脈の動脈硬化は中~高度。⑦腎(右160g;左190g)には多発小膿瘍があった。⑧肺(右340g;左410g)に多発膿瘍があった。

考 察

本症例はRAEB²⁰⁾と診断され、8ヵ月後に急性骨髄性白血病(aleukemic leukemia)に移行した症例である。初診の3年前に軽い失読症状を呈する脳血管発作の既往があり、初診時に右側頭葉・後頭葉脳出血と対側(左)側頭葉・後頭葉の陳旧性病変があり、典型的な後頭葉症状(連合型視覚

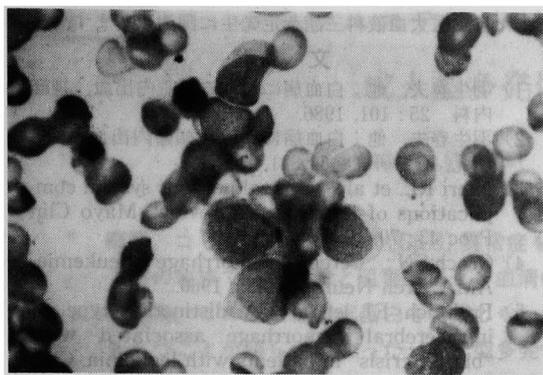


図3. 1985年7月骨髄中の芽球の増加を認める。
(Wright Giemsa染色, ×600)

失認・相貌認知障害)¹⁹⁾を呈し、7カ月後に右後頭葉に脳出血、末期に第4回目の脳出血を生じて死亡した。

羽生ら¹²⁾によれば、白血病に伴う頭蓋内出血は62例中32例(51.6%)にみられ、脳実質内出血23例、くも膜下出血16例、硬膜下出血9例の順で、病理学的には散在性中小出血型や融合型出血が血腫型よりも多く、白質病変を特徴とするとされている。

白血病に伴う脳出血の機序³⁴⁾⁹⁾としては、①白血病細胞の浸潤による血管の破綻、②白血病細胞塞栓や小結節形成、末期のleukostasisによるもの、③血小板減少や凝固異常、特にDICによるもの、④老年者の動脈硬化や高血圧性変化など既存の脳血管障害の関与、⑤敗血症や薬物などによる血管障害等が考えられる。

本症例では白血病細胞の脳浸潤や食道癌の脳転移は認められなかった。また高血圧の既往はなく、脳底動脈硬化は軽度で、初回発作時には感染症状やDICはなかった。

一方、本症例における脳出血の主因として考えられるのは、第一に脳アミロイド・アンギオパシー(cerebral amyloid angiopathy; CAA)¹⁰⁾¹¹⁾である。CAAは脳の老化と関係した病変で、脳の小動脈および毛細血管へのアミロイドの沈着という脳血管のアミロイド変性を特徴とする病態である。朝長ら¹¹⁾¹²⁾は高令者の側頭葉および後頭葉皮質に

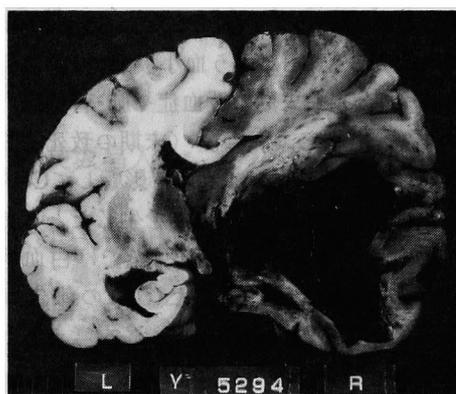


図4. 剖検脳
右側頭・後頭葉に新鮮出血を認める。

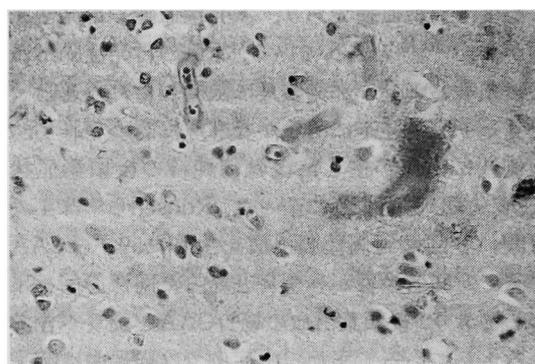


図5. 剖検脳
(HE染色×400) amyloid angiopathy 病変を認める。

CAAが高率に認められることを指摘し、また、Seitelbergerら¹³⁾の報告も高令者の非定型的脳出血、とくに側頭葉・後頭葉の出血や高血圧のない60才以上の老年者の脳出血ではCAAを考慮すべきであるとしている。高令者の脳出血に関して、Jelligerら¹⁴⁾は55才以上の脳出血400例中15例(3.7%)にCAAを認め、山之内ら¹⁵⁾は東京都老人医療センターにおける連続剖検例3166例中脳出血を230例(10.5%)に認め、その内8例(3.5%)にCAAを認めた。また、山之内らは、CAAに伴う出血の脳出血全体に占める割合は高くはないが、脳葉型出血に占める割合は約40%と高く、また、大脳半球の両側性、多発性出血が多く、比較的短期間に再出血する例が多いとしている。本症例の

病像もこれに合致している。また、本症例では高血圧はないが、MDSに伴う血小板減少(第2回発作時5万/ μ l台)や末期の敗血症や肺・腎膿瘍、輸血アレルギーに伴うショック(末期の致死性脳出血発作時)などがあり、これらも影響してCCAの病変部位に計4回の脳出血発作を生じたと考えられる。これまで検索しえた範囲内では白血球、MDSに伴って脳出血を生じたCAAの報告はなく、両疾患による脳出血の発症機序を考える上で本症例は興味深い。

次に、本症例で経過中第3回目の発作以降に視覚失認¹⁹⁾を生じたことである。一般にCAAによる脳出血では、血腫が皮髄境界に発生し、ほとんどが脳葉限局性血腫であり、多発性血腫や再発性血腫が多い^{15)~18)}とされている。本例の再発性脳出血も後頭葉および一部側頭葉に限局したため運動・感覚系や脳神経系に明らかな麻痺は認められず、両側性に出血が生じた後ほぼ純粋の後頭葉症状(視覚失認)を呈するに至った。Roosenら¹⁸⁾は4カ月間に3回の両側性脳出血を生じた59才のCAA患者で、同名半盲から全盲となった同症例を報告しており、後頭葉出血の場合CAAを疑うべきであるとしている。また、本症例では経過中に痴呆症状の出現・悪化があったが、老人斑やアルツハイマー原線維変化などSDAT(senile dementia of Alzheimer type)の病変はごく軽度であり、CAAに伴う脳出血による両側後頭葉内側面の障害による脳血管性痴呆と考えられた。

結 語

RAEBから急性骨髄性白血病への移行例で、側頭葉・後頭葉に数回の脳出血を生じ、典型的な視覚失認を呈した1例を報告した。脳出血の原因として、CAA(cerebral amyloid angiopathy)病変があり、血小板減少・敗血症・輸血アレルギー等が関与して、同病変部位に数回の限局性出血を生じた可能性が考えられた。

稿を終えるにあたり、貴重な御助言・御指導をいただき

ました自治医大血液科三浦恭定先生に深謝致します。

文 献

- 1) 羽生春夫, 他: 白血球における頭蓋内出血. 神経内科 25: 101, 1986.
- 2) 羽生春夫, 他: 白血球における頭蓋内出血のCT所見. CT研究 6: 311, 1984.
- 3) Nieri RL, et al: Central nervous system complications of leukemia: A review. Mayo Clin Proc 43: 70, 1968.
- 4) Groch SN: Cerebral hemorrhage in leukemia. AMA Arch Neurol 2: 439, 1960.
- 5) Freireich EJ, et al: A distinctive type of intracerebral hemorrhage associated with "blastic crisis" in patients with leukemia. Cancer 13: 146, 1960.
- 6) 橋本美智雄, 他: 白血球剖検例の脳病変に関する研究. 日病会誌 48: 1242, 1959.
- 7) 豊倉康夫: 白血球における神経系障害—臨床的ならびに病理学的研究—. 精神神経誌 62: 203, 1960.
- 8) Moore EW, et al: The central nervous in acute leukemia. Arch Intern Med 105: 451, 1960.
- 9) Lisiewicz J: Mechanisms of hemorrhage in leukemias. Semin Thromb Hemost 4: 241, 1978.
- 10) 石井惟友, 他: 大脳葉性出血とamyloid angiopathy. 脳と神経 35: 167, 1983.
- 11) 朝長正徳: 脳のアミロイドアンギオパチー. 内科Mook, No. 35, 金原出版, 東京, 1987, p127.
- 12) 羽生春夫, 他: 老年者における脳葉型出血—とくにアミロイド・アンギオパチーとの関連について. 脳卒中 6: 470, 1984.
- 13) Seitelberger F: Dementia following non-arteriosclerotic vascular processes of central nervous system. Cerebral Vascular Disease. Meyer JS, et al. Mosby, St Louis, 1974, p200.
- 14) Jellinger K: Cerebrovascular amyloidosis with cerebral hemorrhage. J Neurol 214: 195, 1977.
- 15) 山之内博, 他: 老年者の脳葉型出血の原因としての cerebral amyloid angiopathy (CAA) の重要性と血腫形成機序に関する一考察. 神経内科 29: 632, 1988.
- 16) Vinters HV: Cerebral amyloid angiopathy. A critical review. Stroke 18: 311, 1987.
- 17) Gilles C, et al: Cerebral amyloid angiopathy as a cause of multiple intracranial hemorrhages. Neurology 34: 730, 1984.
- 18) Roosen N, et al: Intracranial hemorrhage due to cerebral amyloid angiopathy. J Neurosurg 63: 9654, 1985.
- 19) 浜中淑彦: 視覚対象の失認. 精神科Mook, No. 1, 金原出版, 東京, 1982, p69.
- 20) Bennett J, et al: Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. Brit J Haematol 33: 451, 1982.