

症 例

認知機能低下，幻視をきたし，家族歴が疑われた
脳アミロイドアンギオパチー関連炎症の1例

富山県立中央病院 脳神経内科

多田 康剛，腰塚 桜，島 啓介

同 脳神経外科

河辺 啓太

同 病理診断科

石澤 伸

要 旨

65歳女性。22歳時に交通事故で頭部外傷の既往がある。7ヵ月前より認知機能低下が出現した。1ヵ月前より幻視が出現した。頭部MRIではFLAIRで白質に多発高信号域，脳溝狭小化，T2*強調画像で脳実質に低信号域の散在を認めた。右前頭葉病変より脳生検が施行され血管壁のアミロイド沈着，周囲の炎症細胞浸潤を認め，脳アミロイドアンギオパチー関連炎症（CAA-I）と診断した。ステロイドパルスを行い認知機能低下は軽度改善，幻視は消失し脳浮腫は改善した。しかし，その後に脳出血をきたし，臥床状態となった。本例の母は86歳で多発脳出血をきたし，CAA-Iとしてステロイドパルスの加療を受け，再発なく経過した。本例のアポリポ蛋白Eはε3/ε3であった。PSEN1，PSEN2，APPの遺伝子変異は認めなかったが，本例は両親が血族婚で母に類症を認めており，CAAに対する何らかの遺伝的素因を有する家系と考え報告する。

key words：脳アミロイドアンギオパチー関連炎症，免疫療法，家族歴

富山県立中央病院医学雑誌 2024；47（1・2）9－13

はじめに

脳アミロイドアンギオパチー（cerebral amyloid angiopathy：CAA）は髄膜および血管壁にアミロイドの沈着を認める疾患である¹⁾。CAAは沈着したアミロイド蛋白の種類により病型分類され，アミロイドβ蛋白（amyloid β protein：Aβ）の沈着に伴う孤発性Aβ型CAAの頻度が最も高い¹⁾。CAAを背景に，血管へ沈着したAβの免疫反応により中枢神経に局限した血管炎から誘発された白質脳症が，脳アミロイドアンギオパチー関連炎症（cerebral amyloid angiopathy-related inflammation：CAA-I）である¹⁾。今回，我々は認知機能低下，幻視を認め，脳生検により脳アミロイドアンギオパチー関連炎症と診断した1例を経験した。家族歴や頭部外傷の既往があり，CAA-Iの発症因子を考察する上で興味深い症例と考え，報告する。

症 例

患者：65歳，右利き，女性

主訴：認知機能低下，幻視

既往歴：22歳時に交通事故による頭部外傷にて開頭術後（1979年）

家族歴：両親に血族婚があり，母が86歳時にCAA-Iをきたしていた。94歳で逝去した。（図1）

内服薬：なし

現病歴：頭部外傷の既往があるが，これまでに飲食店での勤務は可能で，自宅での家事も行っており，目立った高次脳機能障害はみられなかった。7ヵ月前から認知機能低下があり，1か月前から幻視を認めていた。精査加療目的に当科入院となった。

入院時現症：身長150 cm，体重37 kg，体温36.3℃，

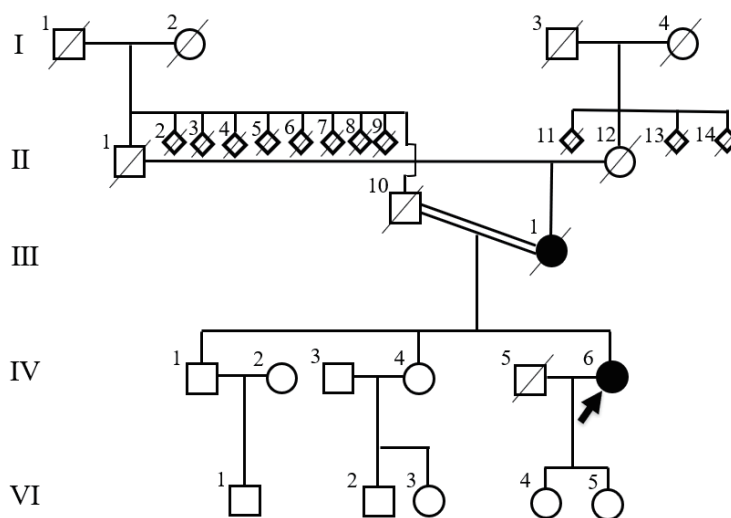


図1 家系図 両親が血族婚であり，母に類症を認めた。

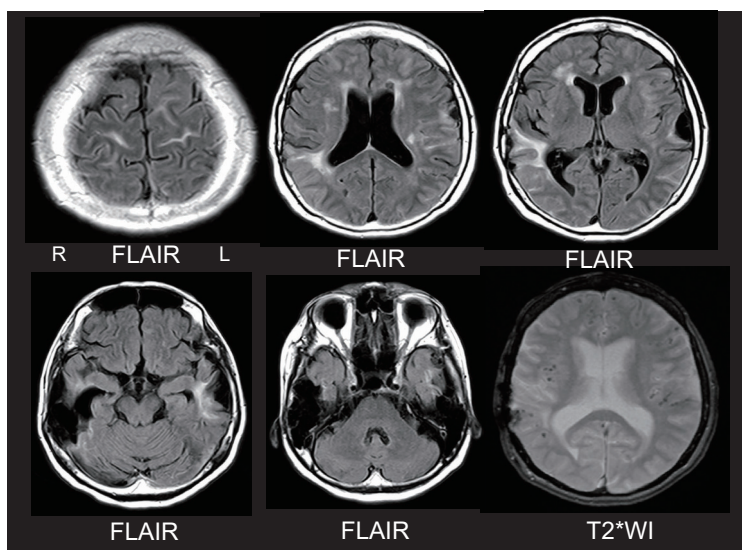


図2 第1回目入院時の頭部MRI
FLAIRにて前頭葉，後頭葉に脳溝の狭小化を認める．T2*強調画像（T2*WI）にて低信号域の散在を認める．

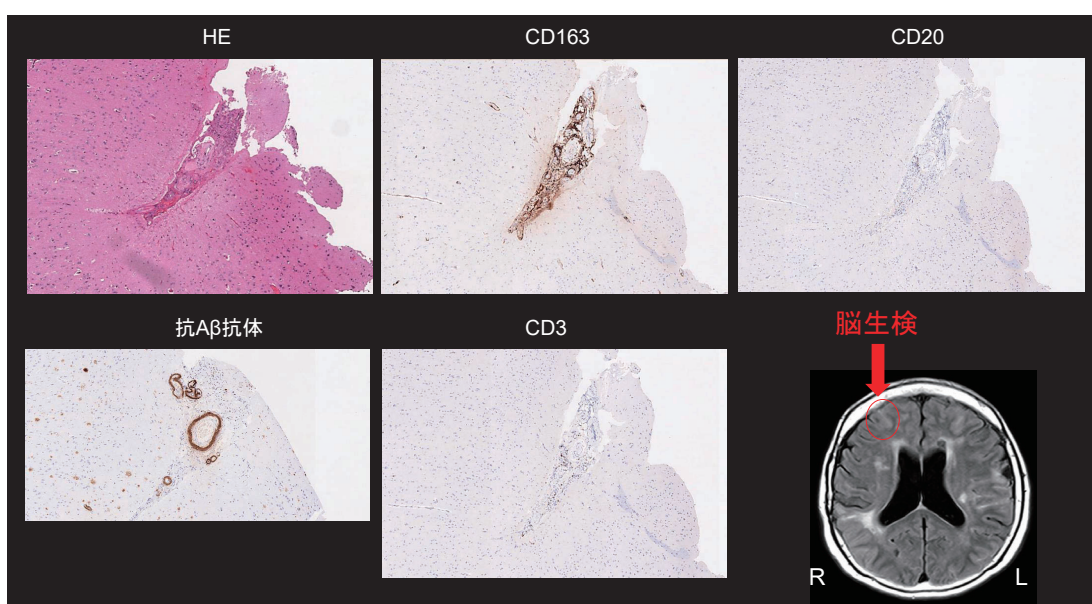


図3 脳病理所見
HE染色では，血管周囲に細胞浸潤を認める．抗Aβ抗体染色では，血管壁にAβの沈着を認める．脳実質内に老人斑を多数認める．血管周囲の細胞浸潤はCD163陽性マクロファージが大半であり，CD3陽性T細胞が少数あり，CD20陽性B細胞は極めて少数である．

脈拍 72 回/分 整, 血圧 100/74 mmHg, SpO₂ 97 % (室内気). 一般身体所見では特記事項なし. 神経学的所見では意識清明で HDS-R (Hasegawa's Dementia Scale-Revised) 19/30 点, FAB (Frontal Assessment Battery) 5/18 点と低下を認めた. 錯書や保続, 左右失認, 観念運動失行がみられ, 高次脳機能障害を認めた. 脳神経, 運動系, 感覚系, 協調運動, 自律神経系には異常所見はなかった. 検査所見: 血算では WBC 5,500/μl, Hb 11.8 g/dL, Plt 270 × 10³/μl と低下はなかった. 生化学検査では肝腎機能や電解質に異常は認めなかった. 凝固や甲状腺機能は正常であった. 抗核抗体 40 倍未満, 抗 SS-A 抗体, 抗 SS-B 抗体, PR3-ANCA, MPO-ANCA は陰性であった.

アポリポ蛋白 E (apolipoprotein E:ApoE) は ε3/ε3 であった. APP, PSEN1, PSEN2 の遺伝子の全エクソンのシーケンス解析において変異は確認されなかった. 脳脊髄液検査では, 細胞数 1/μl (単核球), 蛋白 41 mg/dl, 髄液糖 48 mg/dl, Cl 127 mEq/l, IgG index 0.55, oligoclonal IgG bands (OCB) 陰性. 髄液細胞診では異型細胞は認めなかった. 体幹部 CT では悪性腫瘍は認めなかった. 頭部 MRI 検査では Fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) 画像で大脳白質や脳溝に高信号域, 前頭葉や後頭葉に脳浮腫を認めた. T2* 強調画像では両側大脳皮質, 皮質下白質に複数の点状低信号域を認めた (図 2). 頭部造影 MRI 検査では造影効果は認めなかった.

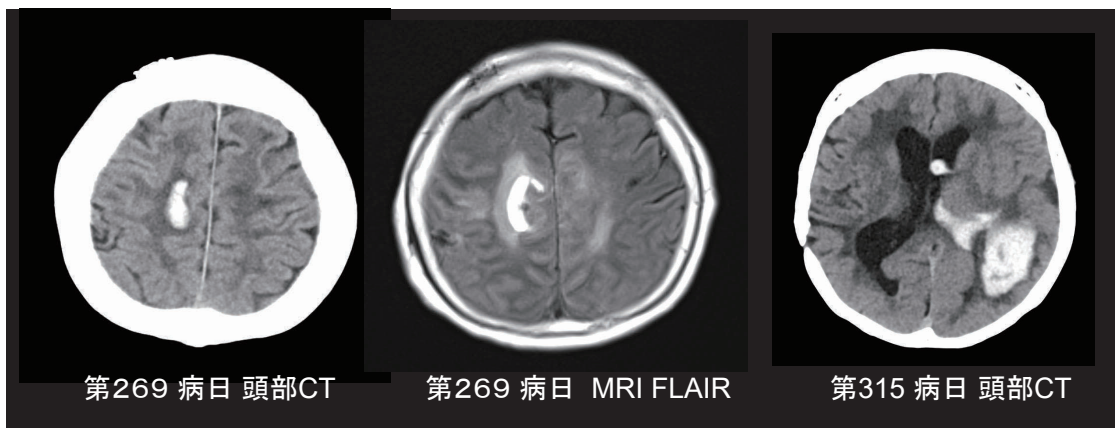


図 4 第 2 回入院後の頭部画像検査
第 269 病日の頭部 CT で出血を認め, 頭部 MRI の FLAIR では皮質下出血と脳溝の狭小化を認めており, 浮腫性的変化を伴っている. 第 315 病日の頭部 CT では脳出血の再発を認めており, 脳室穿破している.

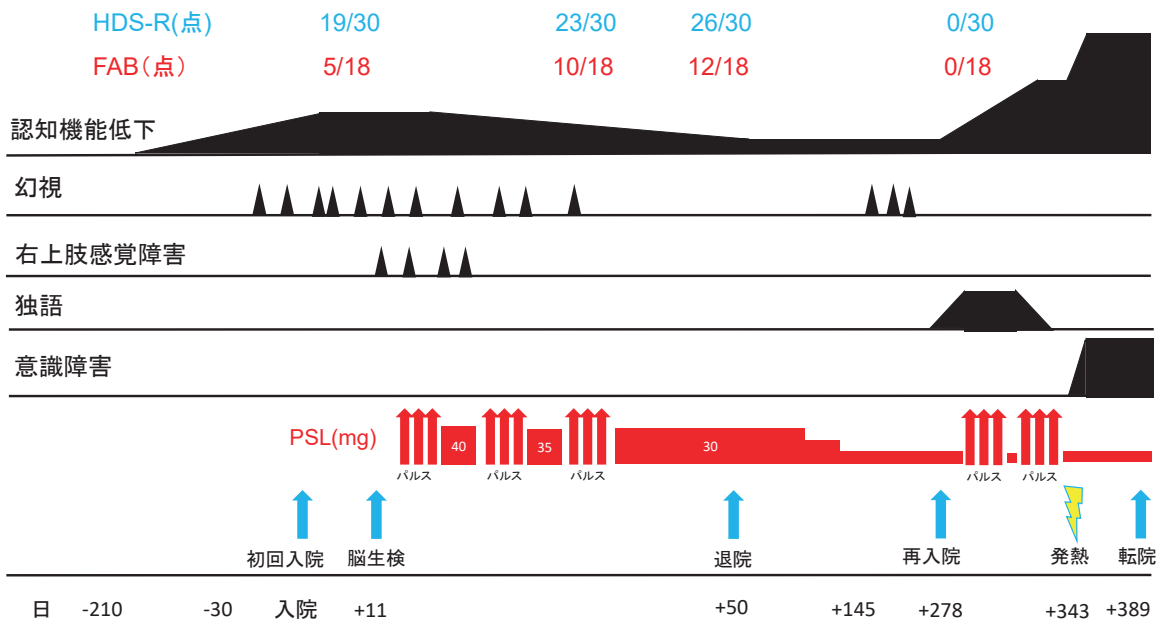


図 5 臨床経過
ステロイドパルス療法で一時は認知機能低下の改善がみられたが, その後, 再び認知機能低下をきたし, 脳出血を繰り返し, 臥床状態となった. HDS-R: Hasegawa's Dementia Scale-Revised, FAB: Frontal Assessment Battery, PSL: prednisolone.

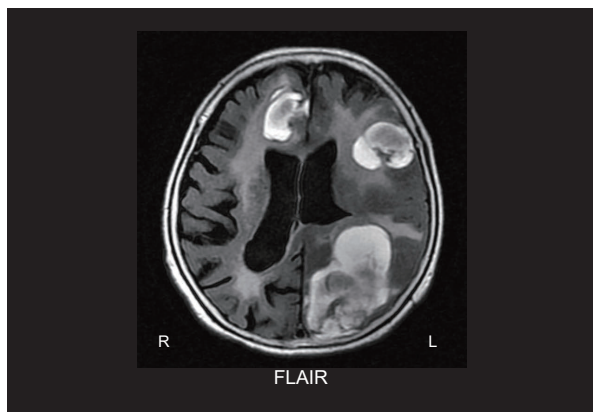


図6 母親の頭部 MRI
多発脳出血と白質の信号変化を認める。

入院後経過：第1病日から右上肢の一過性感覚障害が出現し、一過性局所神経症候（transient focal neurological episodes：TFNE）を認めていた。症状の経過や頭部 MRI 画像検査で深部白質の FLAIR 高信号域や皮質下に microbleeds を多数認めていることから CAA-I を疑い、第11病日に確定診断目的に右前頭葉の FLAIR 高信号域より開頭脳生検を行った。右前頭葉からの脳生検病理組織所見では抗 A β 抗体による免疫染色で血管壁に A β の沈着を認めた。また、脳実質内に老人斑を多数認めた。血管周囲には少数の炎症細胞浸潤がみられ、CD163 陽性マクロファージが大半であり、CD3 陽性 T 細胞が少数あり、CD20 陽性 B 細胞は極めて少数であった（図3）。脳生検所見では脳血管壁に A β の沈着と血管周囲の炎症所見があり、Chung らの臨床診断基準により CAA-I と確定診断した²⁾。第16病日からステロイドパルス療法を3コース施行し、後療法はプレドニゾロン（prednisolone：PSL）1mg/kg から漸減した。治療に伴い HDS-R は19点から26点と改善を認めた。FAB は5点から12点となり、低下は残存したものの改善傾向となった。ステロイドパルス療法開始後に TFNE や幻視は消失した。頭部 MRI では脳浮腫の改善を認めた。第50病日に自宅退院した。

2回目入院後経過：外来にて PSL 内服を漸減しながら、経過観察していたが、幻視の症状が第145病日頃から再燃した（PSL 15mg/日内服）。幻視以外の症状はみられず経過した。第269病日に突然、立位不能となり、他院へ救急搬送された。頭部 CT にて脳出血を認めた（図4）。第278病日に当院へ転院した。来院時は多弁で、疎通は困難であり、他患者への呼びかけにも反応してしまい常時独語がみられた。脳出血に加えて、脳浮腫像も見られたことから（図4）、CAA-I の再発を考え、ステロイドパルス2コースを行い、独語や多弁傾向は改善した。しかし、第315病日に再度脳出血をきたし（図4）、JCS 300の重度の意識障害が出現し、無言無動となり、常時臥床状態

となった。第343病日に発熱があり、精査の結果、尿路感染症をきたしており、抗生剤加療にて経過で改善した。第389病日に療養継続目的に療養病院へ転院した（図5）。

母親の経過：元々、アルツハイマー型認知症と診断されていたが、86歳時に急性に意識障害をきたし、当院へ救急搬送された。頭部画像検査にて多発脳出血を認めたため入院した（図6）。脳生検は行われていないが、同時多発的に皮質下出血をきたしており、MRI での白質病変がみられていたことより、CAA-I が想定された。ステロイドパルス療法が1回行われ、その後はステロイド内服が開始された。その後は脳出血の再発や増悪はみられず経過した。第30病日に療養継続目的に療養病院へ転院した。

考 察

本例は母親に類症を認め、脳外科術後の既往があり、脳生検により CAA-I と診断した1例である。CAA の親子例の報告は少数であり^{3,4)}、非常に稀である。更に、A β 型 CAA に関連する既知の遺伝子変異が検出されなかった報告は1例のみである³⁾。本例の特徴は頭部外傷後に脳外科手術の既往があり、母親に類症を認めたが、A β 型 CAA に関連する既知の遺伝子変異が認められなかったことと考えられた。

本例は頭部外傷により、開頭術が行われていた。手術が行われた医療機関からの手術記録では、人工硬膜が使用されていたが、どの種類の人工硬膜が用いられたかの記載はなかった。本邦では1979年より1997年まで脳神経外科手術の際、硬膜欠損部を補填するためヒト死体乾燥硬膜が使用された⁵⁾。本例は1979年に手術が行われており、ヒト乾燥硬膜が使用されていた可能性があった。過去にヒト死体乾燥硬膜により CAA をきたした報告が散見されている^{6,7)}。本例は、頭部画像では病変が手術部位以外に散在しており、手術部位からのアミロイドの伝播を示唆する変化は認めず、人工硬膜からの伝播の可能性は低いと考えた。また、本例は頭部外傷の既往があり、頭部外傷は CAA との関連が指摘されている⁸⁾。更に、頭部外傷はアルツハイマー病との関連も指摘されている⁹⁾。外傷により神経細胞の軸索障害をきたし、軸索流に関連する β アミロイド前駆体蛋白の代謝異常によって、アミロイド沈着を引き起こす一因となる可能性が示唆されている⁹⁾。しかし、本例は母親も CAA-I をきたしており、頭部外傷が CAA-I 発症の一部に寄与した可能性はあるものの、それが主因ではないと考えた。

家系内で、本例と母親が CAA-I をきたしていた。A β 型 CAA の遺伝的要因として PSEN1, PSEN2, APP 遺伝子の変異があるが¹⁰⁾、本例では認められなかった。また ApoE の対立遺伝子である ϵ 4 は A β 沈着を促進し、 ϵ 2

はCAAの脳出血の危険因子として知られているが¹¹⁾、本例はそれらを有さなかった。本例は明らかな既知の遺伝的要素が無いにも関わらず、母親に類症を認めていた。本例と同様に既知の遺伝子変異は認められなかった既報告では³⁾、母が77歳でCAA-I、娘が67歳でCAAをきたしたインド人家系であった。クリニカルエクソーム検査が行われており、有意な変異は認められなかった³⁾。本例や母親は共に高齢発症であり、遺伝子変異が同定されていないことから、孤発性の可能性は否定できなかった。しかし、家系内で血族婚がみられ、2世代にわたる家族歴があることから既知の遺伝的素因以外の何らかの遺伝性の素因がある可能性が高いと推測した。

また、本例はステロイドパルス療法にて一時は症状の改善が得られたが、その後に脳出血の再発があり、著しい日常生活動作の低下をきたした。CAA-Iは治療可能な認知症とされており^{1,12)}、難治例にはシクロフォスファミドが投与されることがある¹³⁾。本例では再発時に顕著な高次脳機能障害や日常生活動作の低下をきたしており、経過で尿路感染症がみられたことから免疫抑制状態による感染リスクが高いと考え、シクロフォスファミドは投与しなかった。CAA-Iの免疫加療については治療薬の選択や治療期間について定まったものはなく、全身性の血管炎に準じて治療が行われているのが現状である¹⁾。本例のように再発例もあり¹³⁾、今後の免疫加療の確立が望まれる。また、家族性CAAの症例蓄積とともに、A β 蓄積のメカニズムやCAA-Iの病態、遺伝的素因の解明が望まれる。

おわりに

20歳代で頭部外傷、脳外科手術の既往があるCAA-Iの1例を経験した。母に類症を認め、血族婚があり遺伝性CAAの可能性が考えられた。免疫学的治療で一時は認知機能低下の改善が得られたが、その後脳出血を繰り返し、臥床状態となった。進行性の認知機能低下、幻視を認めた際にはCAA-Iを鑑別に挙げるべきである。

謝 辞

本症例の遺伝子検査を行って頂いた新潟大学脳研究所附属生命科学リソース研究センター 遺伝子機能解析学分野 春日 健作先生、池内 健先生、脳病理において抗A β 抗体による免疫染色を行って頂いた富山大学 学術研究部 医学系 法医学講座 一萬田 正二郎先生に深謝いたします。

著者の利益相反(COI)開示: 本論文の内容に関して特に申告なし。

文 献

- 1) 坂井健二, 山田正仁: 脳アミロイドアンギオパチー関連炎症・血管炎. *BRAIN and NERVE* 2021; 73: 489-495
- 2) Chung KK, Anderson NE, Hutchinson D, et al.: Cerebral amyloid angiopathy related inflammation: three case reports and a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2021; 82: 20-26
- 3) Maramattom BV.: Cerebral amyloid angiopathy with lobar haemorrhages and CAA-related inflammation in an Indian family. *Cerebrovasc Dis Extra* 2022; 12: 23-27
- 4) Kozberg M, Veluw S, Frosch M, et al.: Hereditary cerebral amyloid angiopathy, Piedmont type mutation. *Neurol Genet* 2020; 6
- 5) Hoshi K, Yoshino H, Urata J, et al.: Creutzfeldt-Jakob disease associated with cadaveric dura mater grafts in Japan. *Neurology* 2000; 55: 718-721
- 6) Muller C.: Case report of iatrogenic cerebral amyloid angiopathy after exposure to Lyodura: an Australian perspective. *Front Neurosci* 2023; 17
- 7) Kaushik K, S van Etten E, Siegerink B, et al.: Iatrogenic cerebral amyloid angiopathy post neurosurgery: frequency, clinical profile, radiological features, and outcome. *Stroke* 2023; 54: 1214-1223
- 8) Oblak JP, Jurečič A, Writzl K, et al.: Preceding head trauma in four cases of sporadic cerebral amyloid angiopathy-case report series. *J stroke cerebrovasc dis* 2022; 31
- 9) 池田修一: アルツハイマー型痴呆と頭部外傷. 老年精神医学雑誌 2005; 16: 405-410
- 10) 桑野良三: アルツハイマー病関連遺伝子の解析. 老年期認知症研究会誌 2017; 20: 65-68
- 11) Yamada M, Naiki H.: Cerebral amyloid angiopathy. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2012; 107: 41-78
- 12) 野原誠太郎, 石井亜紀子, 上田篤志ら: 多発性微小出血が認められ、脳生検により脳アミロイドアンギオパチー関連炎症と診断した1例. *日本内科学会雑誌* 2017; 106: 820-825
- 13) 萩原悠太, 柳澤俊之, 熱海千尋ら: 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. *臨床神経学* 2014; 54: 46-51