

第 446 回東京医科大学臨床懇話会

舞踏運動にて発症した脳アミロイドアンギオパチー関連白質脳症

A patient with cerebral amyloid angiopathy-related inflammation who displayed involuntary movements

日 時 : 2015 年 1 月 20 日 (火) 18:00 ~ 19:00
会 場 : 東京医科大学 教育研究棟
3 階 自主自学館 大教室
当 番 分 野 : 東京医科大学 高齢総合医学分野
関連診療科 : 東京医科大学病院 脳神経外科
東京医科大学病院 放射線科
東京医科大学 人体病理学分野
司 会 : 清水聰一郎 (高齢診療科 講師)
発 言 者 : 馬原 孝彦 (高齢診療科)
深澤 雷太 (高齢診療科)
秋元 治朗 (脳神経外科)
眞田 知英 (放射線科)
帯包 妃代 (人体病理学分野)

清水 (司会) : 第 446 回東京医科大学臨床懇話会を始めます。

今回は舞踏運動にて発症した脳アミロイドアンギオパチー関連白質脳症です。各科の先生の協力を得て、診断加療に至りましたので、発表します。

脳外科の秋元先生、放射線科の眞田先生、人体病理学講座の帯包先生と一緒に発表させていただきます。

最初に当科の深澤から症例提示をし、その後、放射線科の眞田先生から白質脳症の一般的な鑑別疾患、秋元先生から脳生検の実際、脳生検の病理所見として、病理学教室の帯包先生、当講座の馬原からお話をさせていただきます。最後に、診断がついてからの治療と臨床経過について、また深澤からお話させていただきます。

【臨床経過】

深澤(高齢総合医学) : 症例は、84 歳女性。主訴は、物忘れ。既往歴、内服薬、それから家族歴に特記す

べき事項ありません。生活歴は、入院 1 週間前までは自立。

現病歴 : 2012 年より物忘れが出現。2014 年の 3 月ごろより、落ちつきがなく、手足を常に動かすようになりました。3 月中旬より、物忘れの悪化、真っすぐ歩けない、後方に転倒するなどの症状が出現しました。3 月 26 日に当科物忘れ外来を受診されました。初診時、MMSE が 15 点と認知機能の低下を認め、両手足の不随意運動を認めました。3 月 28 日、MRI T2、FLAIR 画像にて右の側頭葉から後頭葉にかけて高信号域を認め、白質脳症疑いにて 4 月 10 日に入院となりました。入院時の MRI 所見で、T2、FLAIR にて右の後頭葉、側頭葉にかけて高信号域を認めました。

入院時の治療前の患者さんの動画です。両側の上下肢の末端にねじるような比較的急速な運動を認めました。ストレスをかけると増悪。起き上がりも困

難、座位保持も困難でした。歩行は、やや wide base で、arm swing がやや大きいような印象を受けました。

入院時現症です。

一般身体所見、特に発熱等、異常所見はありませんでした。

神経所見としまして、意識は清明で、MMSE は 10 点、減点の内訳はお示ししたとおりです。特に観念運動失行や失語、失認等はありませんでした。

特に脳神経所見としても明らかな異常はなく、舌をねじるような不随意運動を認めました。運動系は、両上肢の筋トーンスがやや低下、明らかな麻痺は認めず、上腕二頭筋腱の反射は両側亢進、三頭筋も両側亢進を認めました。Babinski と Chaddock 反射が両側陽性となっています。特に感覚系は異常ありませんでした。

錐体外路徴候・小脳症状としまして、自立座位が不可、Mann 歩行は不可でした。歩行はやや wide base で、鼻指鼻試験で両側ともに terminal tremor を認めました。不随意運動ですが、両上肢の末端に比較的速い、ねじるような不随意運動を認めました。ストレス負荷で増悪を認めました。ベッド柵を掴む、鼻をさわる等の合目的な運動に見られました。神経所見のまとめとして、認知機能障害、四肢末端の不随意運動、体幹失調、筋トーンスの低下、両上肢の腱反射の亢進、Babinski、Chaddock の両側陽性です。

主な鑑別疾患としまして、各種ウイルス性脳炎、進行性多巣性白質脳症、副腎白質ジストロフィー、傍腫瘍症候群、アミロイドアンギオパチー関連白質脳症、悪性リンパ腫等を鑑別に挙げ精査を進めていきました。

入院時血液検査所見ですが、一般採血所見には明らかな異常はありませんでした。ウイルス抗体価も特に急性の脳炎を示唆するような抗体価の上昇はありませんでした。特に傍腫瘍症候群で上昇するような腫瘍マーカーの上昇もありませんでした。

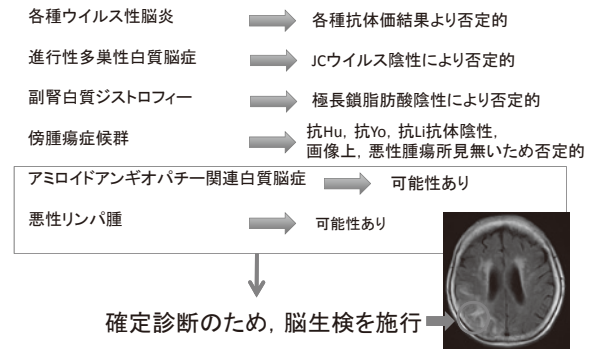
アポEフェノタイプがE3/3。甲状腺抗体も陰性。結核、極長鎖脂肪酸も陰性。傍腫瘍症候群で上昇するような抗体も陰性でした。

画像所見としまして、特に悪性腫瘍を示唆するような所見はありませんでした。

髄液所見ですが、総たんぱくの上昇を認めました。

ウイルス抗体価で、急性期の脳炎等を示唆するような所見はありませんでした。JC ウイルスも陰性。

【鑑別疾患】



図表 1. 本症例の鑑別疾患

アミロイドβ42の低下とリン酸化タウの高値を認め、アルツハイマー病の合併が示唆されました。

造影MRIでも特に明らかな造影所見はありませんでした。

鑑別疾患として、ウイルス性脳炎は否定的。進行性多巣性白質脳症もJCウイルスが陰性であり否定的。副腎白質ジストロフィーについても極長鎖脂肪酸陰性につき否定的。傍腫瘍症候群も各種自己抗体や画像上悪性腫瘍の疑いがないため否定的となりました。アミロイドアンギオパチー関連白質脳症、悪性リンパ腫については、血管内リンパ腫等、造影効果のないリンパ腫の可能性もあるので、悪性リンパ腫とアミロイドアンギオパチー関連白質脳症が鑑別に挙がり、確定診断のため、脳生検をこちらの部位から施行しました。

清水：ありがとうございました。それでは、放射線科の眞田先生から一般的な白質脳症のお話をして頂きたいと思います。

【白質脳症の画像診断】

眞田（放射線科）：白質脳症というものがどういう画像を呈するのかを提示したいと思います。

まず、MRIの復習です。MRIというのは、生体内の水素原子の分布とその挙動を画像化したものです。T1強調像では、水は黒く、脂肪や造影剤等は白く見えます。解剖学的な構造がわかりやすい画像です。一方、T2強調像というのは、水が白く見えて、どういう病変があるかというものの抽出に有用とされています。通常の病変というのは、T1強調像では低信号、T2強調像では高信号として描出されるのが一般的です。他の画像として、FLAIR画像です。これは病変の水だけを強調して、脳室とかの水は黒

く見えるというものです。

また、拡散強調像というのもありまして、水の動きが低下したところが高信号で描出されます。例えば急性の脳梗塞とかですと、水の拡散運動が低下して水の動きが低くなるので、急性期の脳梗塞の判定によく用いられる画像です。

今回の症例のアミロイドアンギオパチー関連白質脳症というのですが、疾患の概略は省略させて頂いて、どういう画像所見があるのかというと、T2強調像で皮質下を中心に左右非対称の高信号を認めます。拡散強調像では異常信号というのはいずれも示しません。髄膜の造影増強効果も見られることがありますが、先ほど高齢診療科の先生が提示したものをもう一回見てみたいと思います。

こちらは造影のMRI画像です。右の後頭葉から後頭葉にかけて皮質下の白質に左右非対称の高信号が認められます。拡散強調像でも造影のT1強調像でも明らかな信号は見られませんでした。この疾患では、主に皮質下の白質が障害されるということです。

ちなみに、アミロイドアンギオパチーで白質脳症を示さなかったものの画像は、画像所見として、磁化率強調像、これは微細な出血が明瞭に描出できる画像ですが、それで陳旧性の微小の出血を捉えることができます。皮質や皮質下に小さい低吸収の微細な出血が多数見られるというのがアミロイドアンギオパチーの画像になっています。

今回の白質脳症ですが、白質脳症というのは、要は大脳の白質に病変の主座を有する病態の総称です。大脳白質というのは、CTでは、皮質の下のところ、黒っぽく見えている部分を示し、MRIでは、T1強調像ですと、皮質が黒く、皮質下白質が白く見えていると思います。T2強調像では逆のように描出されています。

では、成人の白質脳症の原因疾患です。2004年に「The New England Journal of Medicine」に掲載された論文から引用させていただきます。こんなにもたくさん白質脳症を起こす原因というのがあります。この中から皆さんが聞いたことがあるような疾患を画像で見せて頂いて、ちょっと目を慣らして頂こうと思っています。

まず、薬剤性の白質脳症です。こちらは、抗がん剤とか免疫抑制剤などの副作用として発症する白質脳症です。MRI画像では、T2強調像で側脳室周囲

の大脳白質に両側対称性に高信号が描出されるのが一般的です。36歳男性の方で、メトトレキサートの白質脳症の画像です。両側の白質全体に高信号が認められ、このように対称的に病変が出てくるのが一般的です。

次がHIV脳症です。こちらはHIVの感染によって発症する白質脳症です。こちらでも画像では両側対称性に高信号が見られるものです。この方は59歳男性の方で、HIV感染があって、治療中に徐々に非協力的・易刺激性になってきて、MRIを撮ったところ、左右対称的にびまん性の高信号があらわれているというのがわかったという方です。分かりにくいですが、びまん性の脳萎縮も見られます。

こちらが進行性多巣性白質脳症です。こちらは先ほど説明がありました通り、JCウイルスの再活性化によって起こる白質脳症です。これもMRIではT2強調像でやはり高信号、T1強調像で低信号、拡散強調像で活動性のある部位は高信号になります。今まで対称的でしたが、これは左右非対称で、通常、造影効果を認めない。

——スライド——

この方は47歳男性の方です。この方もベースにHIV感染がありました。症状は初め左の同名半盲で、JCウイルス陽性。その後、意識障害、左片麻痺が出現してきているといった患者さんです。こちらの画像では、右の後頭葉にT2強調像で高信号、T1強調像で淡い低信号が見られると思います。拡散強調像では高信号を認めていますので、活動性の病変であるのではないかと推測されます。

多発性硬化症は皆さんが良くご存じの脱髄性の疾患ですが、これを白質脳症に入れるのかというのはちょっと微妙ですが、皆さんが勉強していて、空間的・時間的多発というので覚えやすい疾患なので、画像を持ってきました。先ほどの論文の白質脳症の鑑別にも入っていましたので、画像を提示します。

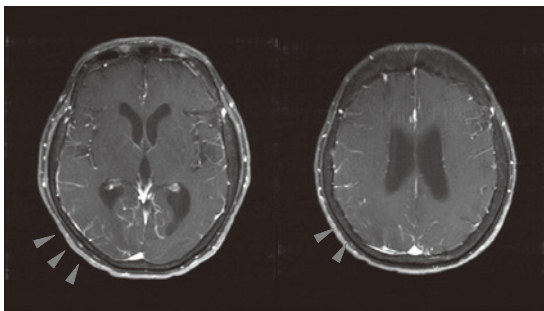
左側が発症時です。1年後が右の画像になっています。これで見ると、発症時は右の側脳室の脇のところにも1カ所高信号がありますが、1年後はその部分の信号が弱くなって、その背側と左側に新しい病変があって、造影の画像を見てみると、右の背側だけ高信号になっていると思います。ここの部分が活動性の病変だということです。このように、多発性硬化症は時間的・空間的に多発してくる病変だというのが分かると思います。

次が一酸化炭素中毒による遅発性脳症です。一酸化炭素中毒では、両側の淡蒼球に対称的な高信号が見られます。その後、2~4週でびまん性の高信号が見られる画像です。発症直後にはT2強調像で両側の淡蒼球に高信号が見られるかと思ひます。それが2週間後、淡蒼球の信号のほうは落ちついてきて、両側に対称性に高信号が見られるかと思ひます。このように信号が変化していくということです。

ADEM（急性散在性脳脊髄炎）です。こちらは、T2強調像で左右非対称の高信号が見られます。急性期や亜急性期に拡散制限の高信号が見られることがあります。ADEMの画像です。74歳の男性の方で、感冒症状が出現した後に徐々に意識障害を来して来院された方です。基底核の部分は左右対称のように高信号が見られますが、前頭葉や、その他の部位では非対称性というのがわかるかと思ひます。この方はステロイドパルスで意識改善を認めました。

このように白質脳症の原因となる疾患がいっぱいあります。その中でも特徴的なもの、分かりやすいものを選んできましたので、これで目を慣らして頂いて、こういう画像を見たらこういうのが思いつけ

【造影MRI, 2014年4月】 造影効果なし。



図表 2. 本症例のMRI

成人の白質脳症の原因疾患

- | | | |
|---|---|---|
| <p>1. 血管疾患</p> <ul style="list-style-type: none"> 1) ビンスワンガー病 2) CADASIL 3) 孤発性CNS血管炎 (PACNS) <p>2. 中毒あるいは代謝性疾患</p> <ul style="list-style-type: none"> 1) 一酸化炭素中毒 2) シアン中毒 3) 重金属 (ヒ素、鉛、水銀) 4) 有機溶剤 5) 放射線 6) Marchifava-Bignami syndrome 7) 中心髄鞘破壊 8) VB12欠乏症 9) 低酸素症 10) サイクロスポリンの副作用 11) Tacrolimusの副作用 <p>3. 遺伝性</p> <ul style="list-style-type: none"> 1) 副腎白質脳症 2) Metachromatic leucodystrophy | <p>4. 自己免疫あるいは炎症</p> <ul style="list-style-type: none"> 1) 急性散在性脳脊髄炎 2) 多発性硬化症 3) SLE 4) Sjogren 5) Behcet 6) PN 7) Sarcoidosis 8) ウェグナー肉芽腫症 9) 傍悪性腫瘍脳脊髄症 <p>5. 腫瘍</p> <ul style="list-style-type: none"> 1) 原発性CNSリンパ腫 2) 血管内播種性リンパ腫 3) リンパ腫性肉芽腫 4) 大脳グリオーマ 5) Gliomas 6) 転移性腫瘍 | <p>6. 感染症</p> <ul style="list-style-type: none"> 1) ライム病 2) 神経梅毒 3) 結核 4) トキソプラズマ脳症 5) 小血管炎を伴う帯状疱疹感染症 6) 脳症を伴うHIV 7) PML |
|---|---|---|

<Case 14-2004: A 66-Year-Old Man with Progressive Neurologic Deficits>

図表 3. 白質脳症の鑑別疾患

るという形で勉強して頂ければよろしいかと思ひます。

以上です。ありがとうございます。

清水：眞田先生、どうもありがとうございます。

秋元（脳神経外科）：この症例は、SWIとかT2*（スター）とかで微小出血の評価はされていたんですか。

眞田：本症例ですよ。本症例で当初、T2*が撮られておらず、後半になって撮ったのですが、それでもあまり認めませんでした。この症例は、微小出血が見られなくて白質脳症が来ているというのは結構興味深いかなと思ひて。

清水：続きましては、脳外科の秋元先生から脳生検の実際についてお話をさせていただこうと思ひます。秋元先生、よろしくお祈ひします。

【脳生検の実際】

秋元：アミロイドアンギオパチーの診断には、probableな診断基準とdefinitiveな診断基準があって、probableの場合は、今、眞田先生がおっしゃったような画像診断が中心になります。アミロイドアンギオパチーの確定診断には生検が必要になるわけで、後で病理のほうからプレゼンテーションがあると思ひますが、この生検ということに関してちょっと説明したいと思ひます。

画像を見てもらっても、先ほど深澤先生がアミロイドアンギオパチーと悪性リンパ腫の鑑別ということでしたが、私もその2つを鑑別すべきだと思ひます。

アミロイドアンギオパチーでも、このケースは造影されませんでした。造影される場合があるので、どうしても組織診断が必要になってくると思ひます。

脳生検術

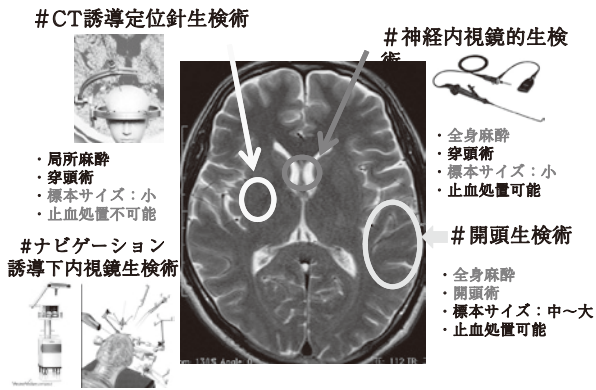
目的：臨床診断が困難な脳神経病態に対して、確定診断を得るために行う手術

対象：脳腫瘍（胚細胞性腫瘍、神経膠腫、リンパ腫 他）
脳血管病態（血管腫、CADASIL、アミロイド脳血管症 他）
炎症・感染症病態（サルコイドーシス、結核、HIV関連感染症 他）
脱髄疾患（腫瘍様多発性硬化症、進行性多巣性脳症 他）
変性・代謝性病態

方法：CT誘導下定位的生検術
神経内視鏡下生検術
開頭生検術

図表 4. 脳生検術とは

生検術の方法



図表 5. 脳生検術の種類

一般的にほとんどの脳神経疾患は画像診断で9割方診断ができます。実際、我々脳外科が臨床をやっています、まず画像診断でほぼ診断出来ています。それに伴って治療を行います、1割程度、画像、あるいは血液データや臨床検査値等でなかなか診断できない症例がある。その様な症例で生検をしようと判断するわけです。

今回の症例もなかなか画像だけでは確定的なことが言えないアミロイド血管症であったわけですが、いろいろな病態に対して生検術の適応があると考えています。例えば脳腫瘍においては、学生さんはやはり脳腫瘍というのは可能な限り取るべきと考えようと思うのですが、生検だけで良い腫瘍が幾つかあります。例えば胚細胞性腫瘍とか悪性リンパ腫、これは決して手術が治療の主役ではないわけで、抗がん剤とか放射線治療が主役になる場合、これは組織診断のために生検だけで良いという腫瘍があるということを知っていてほしいと思います。それから、先ほど出ました炎症とか脱髄、こういうものも画像診断である程度絞り込めても、最終的な definitive な診断をするためには、やはり組織を見るということが重要と考えるわけです。

生検の方法はここに3つ書かせていただきました。CT誘導下定位的生検術という方法と、神経内視鏡を用いた生検、それから頭を開く開頭生検と、この3つが一般的には生検術として行われています。

では、何をもって生検の方法を選ぶかということ、やはり病変、いわゆるターゲットの場所に尽きるわけです。例えばターゲットの場所が脳の表面に近ければ、そこに小さな開頭を置いて組織をとってくる。

いわゆる開頭生検になります。それから、脳室という1つの髄液腔、この隙間を利用すれば、脳室近傍の腫瘍、あるいは脳幹部まで含めて、今、神経内視鏡という大体4ミリ程度の内視鏡を用いて生検が出来ます。その間にある大脳基底核、深部白質というところに関しては、やはり開頭でも脳表からは遠いのですし、脳室系からも遠いので、どうしても実質を經由していかなければいけない。頭にフレームを固定して、例えば脳が地球だと、赤道をフレームとして、北緯何度、東経何度という座標をつくるわけです。そこに正確にコンピュータガイド、CTスキャンを用いて針を刺す。組織を吸ってくる。その組織を吸ったものに関して診断をしていく。

当然それぞれの方法論にメリット、デメリットがあって、例えばCT、今の針を刺す方法は、局所麻酔下でできます。小さな穴をあけるだけでできる。ただ、非常に小さな標本しか得られない。それから、組織を吸ってきてしまいますから、出血したら止血するすべもないわけです。例えば非常に出血しやすい腫瘍に針を刺して無理やり吸引したら出血しやすいだろうと思うのですね。実際、僕もそういう経験がありますし、日本のデータでは5~10%に重篤な出血を合併しているということで、決して安全な手技ではないわけです。

脳室系から入る手術に関しては、やはりこれは残念ながら全身麻酔でやったほうが安全です。小さな穴をあけるだけで済む。ただ、内視鏡は4ミリ程度の太さですので、実際とられてくる標本は1ミリぐらいの標本しかとれない。ただ、内視鏡を用いているいろいろな止血機器で止血をすることができるので、吸引だけするCTガイドの定位生検よりもよほど出血に関するリスクは少なくなる。

一番安全なのは開頭生検で、しっかり顕微鏡で見て、ちゃんと止血できるのですが、やはり全身麻酔をかけなければいけない。あと、開頭しなければいけないということで、それぞれに一長一短がある。ただ、その選択に関しては、主としてそのターゲットの位置によって決めていくということをお勧めしたいと思います。

最近では、このCT誘導の定位針生検は非常に出血のリスクが高いということで、現在はナビゲーションというものをを用いて、コンピュータガイド下に、内視鏡をここに刺して、止血機器を入れながら組織をとる。新しい生検術というものを用いているとい

うこととなります。

ここで今日の本題とは離れますけれども、非常に各方法論において impressive な症例があったので、5 症例だけ見てもらおうと思います。

75 歳男性、高血圧、高脂血症の既往歴があり、分水嶺脳梗塞と診断されて治療されてきたわけですが、1 週間後に反対側にまた脳梗塞が起きた。最初の梗塞巣は淡くなってきた。ところが、1 カ月後にまた梗塞ができました。更に 2 カ月後に脳梗塞が多発性に再発。これはおかしいでしょう、脳梗塞ではないでしょうということで、生検の依頼が来て、我々はナビゲーション誘導下に右の前頭葉の深部白質を生検いたしました。その結果が血管内リンパ腫という診断になりました。実は私、この症例が初めての経験ですけれども、これはたしか分子標的療法をやりまして、その後、確実に腫瘍は消えていきましたが、脳の萎縮が進行してしまいました。

これはグリオーマですけれども、内視鏡下に右のこういう大きなグリオーマがあって、大脳、脳幹まで浸潤してくるタイプですね。左の脳室から経由でこういうふうに内視鏡的な生検を行うといろいろな解析ができます。組織は小さいのですが、遺伝子解析まで行って、メッセンジャー RNA や FISH という遺伝子の染色体の標本解析まで行いまして、この腫瘍は抗がん剤が非常に効くと判定できました。通常はすぐ開頭手術に行くのですが、まず化学療法をやりましょうと説明し、抗がん剤治療をやることによって腫瘍が縮小してきました、脳幹部への浸潤がだんだん淡くなってきたと判定し、今後、化学療法を続けて手術をするタイミングを待つわけです。内視鏡生検だけでも腫瘍のいろいろな顔を見ることができる、十分な標本の採取が可能になっています。

ピットフォールだった症例です。眼科から紹介いただいた、31 歳、複視で発症した松果体部腫瘍です。この画像を見たとき、脳外科医はほとんど胚細胞性腫瘍だろうと考えます。当然ながら、神経内視鏡で組織診断をしたわけです。その病理を見たときに、すぐツースルパターンの典型的な胚細胞種と診断して抗がん剤治療と放射線を行いました。ところが、全く腫瘍は縮小しない。むしろ複視は悪くなるということで、本人を説得して開頭腫瘍摘出手術を行いました。病理像は奇形腫で全摘しました。結果的に、この腫瘍は胚細胞性腫瘍と奇形腫がミックスしたタイプだったわけです。つまり、この様な不均一な腫

瘍の生検をしたときには、腫瘍の本体を捉え切れない可能性があるということで、我々が十分銘記しなければいけないことだと思います。

この症例は、41 歳男性で、糖尿病の既往歴があったのですが、突然、左同名半盲が出現したということで、近医からグリオブラストーマ（膠芽腫）であると紹介された患者さんです。学生さんには、膠芽腫はリングライクエンハンスメント（ring-like enhancement）されるのだと、しかも、その壁は非常に不整だと教えてきたのですが、この症例もリングライクに染まっていますが、特徴的なのは、この先端が口を開いている。こういうのをオープンリングサインとって、これは通常は脱髄で見られる所見です。この部分を生検しますと、きれいな脱髄斑が見えて、この中にあるマクロファージがミエリンを貪食している。電顕でこれを捉えたということで、これは世界で初めて捉えた。こういうのを Tumor-factive MS といいまして、脳腫瘍を思わせた脱髄、多発性硬化症ということで、この人はステロイド治療をやってすぐ同名半盲は消失して、全く再発なく経過しています。特殊な多発性硬化症というのを知ってほしいなと思います。

最後の症例は、今回の症例と非常に似た場所にできていて、1 年間いろいろな病院で診断がつかなかった症例です。いろいろなところで、脳梗塞、脳炎、ヘルペス脳炎とか、MELAS とか、いろいろな診断がされていて、全く治療方針が成り立たないと。それで、本人の症状はどんどん進行して、幻視や相貌失認、失行も出てきて、紹介されたわけです。初診時には、右の側頭後頭葉の病変はかなり造影が強くなっていて、ここに腫瘤ができていたということで、これは脳腫瘍を診てきたのかもしれませんがねということで、生検させていただきました。開頭したところですが、これは脳溝のところの静脈を見てみると、くも膜が白濁していて、明らかに異常です。脳溝が平らになっているところを切開して腫瘍本体を切除しました。結果はリンパ腫でした。血管周囲に同心円状の集簇があって、B 細胞性のマーカーが出ている。ところが、この増殖能を見ると非常に低い。10% です。通常は悪性リンパ腫の場合は 80~90% の増殖能を持つのですが、非常に低いこともあった、これは Meningeal low-grade B-cell lymphoma というもので、イタリアのグループが行っている世界の多施設共同研究に登録され、世界で 24 番目の

症例となったわけです。

これらの生検例を通して、生検術が患者さんの病態を的確に評価し得るということを知ってほしいと思います。いろいろな病態に対して、ナビゲーションや神経内視鏡の応用で、より低侵襲で安全で確実な組織診断ができていくと。

生検というと、非常にその標本が小さくて、病理の先生方泣かせなのですが、今の技術をもってすれば、遺伝子解析、染色体解析、いろいろなことができます。それによって正しい診断につながっており、的確な治療の遂行にもつながっている訳です。

ぜひ神経内科や高齢診療科の先生をはじめ、多くの科の先生方、脳神経系の診断に苦慮する症例に遭遇された場合は、脳外科に一言声をかけて頂いて、診断に足る組織の提供を、今現在であれば安全に行い得ますので、今後ともよろしくお願いしたいと思います。

清水：秋元先生、ありがとうございます。フロアから何かご質問はありますか。

馬原（高齢総合医学）：大変すばらしいご発表をありがとうございます。教えて頂きたいことですが、生検は安全ということですが、その中で高齢者も含めて生検の禁忌とか慎重症例などについて教えていただければと思います。

秋元：やはり全身の合併症を持っている人。例えば糖尿病や抗血小板剤、ワーファリゼーションを受けている方、そういう方に関してはかなり慎重な対応をしなければいけないですね。やはり手術というのは一般の臨床の中では非常にリスクの高い行為ですので、その中で本当に安全に行うためにはどうしたらいいか。症例の選択も重要ですし、手術の準備も重要ではないかと思っています。

羽生（高齢総合医学）：どうもありがとうございます。高齢診療科の羽生です。病巣を生検するとき、ケースによっても違いますが、病変の中心を摂るのですか、それとも辺縁を摂るのですか。

秋元：非常に重要な問題です。例えば病変が均一であれば中心を採って結論は出ますが、例えばグリオーマの生検ではPET、MRスペクトロスコピー等を施行し、一番悪そうなところをターゲットにして摂ります。それには、今、ナビゲーションが非常に重要で、かなり正確にターゲットを採れますので、症例によって異なります。

羽生：ありがとうございます。

清水：ほかによろしいですか。次に人体病理学分野から帯包先生にお話をします。

帯包（人体病理学）：脳生検の病理組織所見とアミロイドーシスの病理診断について、一般的なことをお話しさせていただきます。まず、採取された脳組織の肉眼所見です。こちら（左）が皮質・白質の組織。こちら（右）が深部白質の組織です。それぞれ数個ずつ採取されています。大きなものは4分割して標本を作製しています。こちらは皮質・白質組織の弱拡大画像です。脳実質とくも膜の血管と思われる組織が見られます。こちらは脳表層の血管のHEの弱拡大像です。脳表層のくも膜内と思われる部位の血管ですが、血管壁が好酸性にやや肥厚しているのがわかります。

こちらは違う部位の写真ですが、脳の表層や脳内の小動脈や細動脈、もしくは毛細血管と思われる血管にも同様の好酸性壁肥厚を認めています。

こちらはやや拡大を上げた写真ですが、血管壁に好酸性硝子様物質の沈着が疑われます。

こちらと同様の毛細血管の好酸性硝子様物質の沈着を疑う所見です。やや拡大を上げた写真です。HEでまずアミロイド沈着が疑われたため、次にアミロイド検出のための特殊染色を行いました。こちらがコンゴレッド染色です。コンゴレッド染色は、アミロイドに吸着する染料を利用した染色法で、広くルーチンとして用いられている染色です。こちら、くも膜の血管にうっすらと赤く染色されているのがわかります。

こちらはまた別の場所ですが、脳の表層と脳内の血管。脳内の血管のほうがやや濃く染まっているのがわかります。こちらはもう少し拡大を上げた像で、毛細血管ぐらいのレベルですが、やや濃く赤く染色されているのがわかります。次に、これは過マンガン酸カリ処理で行ってコンゴレッド染色をしたものです。これによって、AAアミロイドーシスの場合は赤く染まっていたものの色が抜けるという現象が起こるので、それでAAではないということを確認しています。

こちらは、コンゴレッド染色以外にもう1つルーチンとして用いられるダイロン染色（Direct fast scarlet 染色）と言われるものですが、ダイロンがアミロイドによく吸着されるという性質を利用して染めますが、厳密な原理というのは不明とされています。

皮膚のアミロイドーシスなどコンゴレッド染色が弱い例で、このダイロン染色がより強く染まるという事もあるため、当院ではこれらの染色を組み合わせることで総合的に判断しています。このDFS染色では、血管壁が橙赤色、赤みがかかったオレンジ色に染まるのですが、そのように血管壁が染まっているのがわかります。

こちらは、先ほどコンゴレッド染色でもお示したくも膜の部位の血管ですが、うっすらと染まっているのがわかります。

こちらでも過マンガン酸カリ処理をした後の染色性が残っているため、AAアミロイドーシス以外のものと考えられます。こちらも同様に、違うレベルの血管を見ていますが、過マンガン酸処理でも染色性が残っています。ちなみに、これは偏光フィルターで観察したコンゴレッド染色です。コンゴレッド染色がアミロイド以外のたんぱくにも陽性となることがあるため、コンゴレッド染色で陽性だからといって、アミロイドーシスであるという診断はできません。それで偏光フィルターを使って確認するという方法をとっています。

写真では、見づらいですが、偏光フィルターによってこのように緑色に光って見える偏光が確認できるので、アミロイドーシスとして矛盾しないと考えます。先ほど過マンガン酸カリ処理でAA以外のアミロイドーシスであるということがわかっていますので、脳アミロイドアンギオパチーで見られるAβの沈着というのが疑われますが、さらにアミロイドのタイプを知りたい場合は免疫染色などで検査していきます。その詳細については、この後、馬原先生が話して下さいということで、お任せいたします。そのほかの血管以外の脳内の所見ですが、軽度のグリオーシスを認めますが、著しい炎症細胞浸潤や腫瘍性病変は見られませんでした。

そのほか、簡単にお示しします。こちらはHE染色とボディアン染色になりますが、一部、好塩基性の変化を示す神経細胞やボディアン染色で好銀性の線維性構造が見られており、神経原線維変化を疑う所見が見られています。そのほか、老人斑と思われる所見も散在していました。こちらはボディアン染色の老人斑と思われる所見と神経原線維変化を疑うような所見が混在している像です。

こちらはHEで毛細血管と老人斑のところを一緒に写した像なんですけど、こちらをコンゴレッド染

【病理組織診断】

診断

Cerebrum, partial excision:

- Compatible with amyloid angiopathy.

所見

- ・脳表層から脳内の血管のアミロイド沈着
- ・老人斑、神経原線維変化、グリオーシス
- ・核内封入体(-)、炎症細胞浸潤(-)、腫瘍性病変(-)

Cerebral amyloid angiopathy (CAA)とAlzheimer病変の合併血管病変は、くも膜内や脳内の小・細動脈から毛細血管にわたるアミロイド沈着を認める。

当院での脳生検によるCAA診断例:5例(2012-14)

図表 6. 本症例の病理診断

色しますと、老人斑も毛細血管もこのように赤く染まっているのがわかります。こちらは老人斑の拡大所見ですが、このように赤くコンゴレッド染色で染まってきます。

以上、本症例の病理組織所見のまとめです。診断としては、アミロイドアンギオパチーとして矛盾しないと診断しています。所見は、脳の表層から脳内の血管に広くアミロイド沈着を認めています。そのほかの所見としては、老人斑や神経原線維変化、グリオーシスといった所見があり、鑑別で挙げられたような疾患を示唆するような所見や、感染を示唆するような所見、あとは腫瘍性病変を示唆するような所見といったものは見られませんでした。

以上から、脳アミロイドアンギオパチーとアルツハイマー病変の合併が示唆される病変です。血管病変は、くも膜内や脳内の小動脈や細動脈から毛細血管等、広くにわたって認められました。ちなみに、当院で脳生検でアミロイドアンギオパチーと過去に診断された例を調べたのですが、2006年からの症例が調べられるシステムで、2012年から14年の2年間で5例診断されています。これからもっと増えてくるのではないかと考えます。

以上です。

清水：帯包先生、ありがとうございました。

フロアから何かご質問はありますか。

秋元：脳外科の秋元です。

先生が今示されたのは皮質の血管だけですね。この症例の特徴は、T2が白質で広がっているのですが、通常アミロイドアンギオパチー関連の炎症は、白質の血管原性浮腫と言われていますが、白質の変化はどうだったのでしょうか。

帯包：組織片が小さかったので、写真がきれいに

見えるところから撮ってしまったので、先生方の話を聞いてしまったなと思っていたのですが……

秋元：それはもしかしたら生検が悪かったのかもしれない（笑）。

帯包：ただ、小さいながらも白質のところにも同様の変化はありましたので、血管壁がやはり染まっています。

秋元：炎症はあったのですか。

帯包：強い炎症は見られません。

清水：ありがとうございます。

1点だけよろしいですか。2006年から2014の見えるシステムで5例事例があったということですが、それはCAAというか、アミロイドアンギオパチーを最初から疑って生検している患者さんですか。

帯包：見た感じですと、鑑別には少なくとも挙がっている感じだと記憶しています。

清水：わかりました。ありがとうございます。

帯包先生、ありがとうございます。

続きましたは、私ども高齢総合医学分野の馬原から説明します。

馬原：今日の例、本当にすごく勉強になる例だと思います。まず、アミロイドとは何でしょうということから始めさせてください。

何でアミロイドというかですが、昔なんですけれども、この物質はヨウ素でん粉反応と似たような反応だったので、でん粉みたいなものということで始まった名前らしいんです。だから、古い物質名です。だから、でん粉みたいなものということだったので。それが実際にどういうものかというのは、脂質とか炭水化物かなと考えられていたのですが、実は蛋白質だったんです。

なので、でん粉反応で陽性になるような、蛋白質を今でも総称して「アミロイド」というのですね。今は本当にたくさんのアミロイドがありますが、古典的な定義、最近は違うのですが、学生さんがわかりやすい定義としては、細胞の外側で、蛋白質で、βシート構造という重なり合う層状の構造をもち、先ほどのコンゴレッドで染まってくる物質が沈着してくる、そういう病態を今アミロイドーシスと言っています。

その中で、今まで出てきているのが、アミロイドβ蛋白質というものです。今回問題となってくるアミロイドの中の1つにアミロイドβ蛋白質というものが

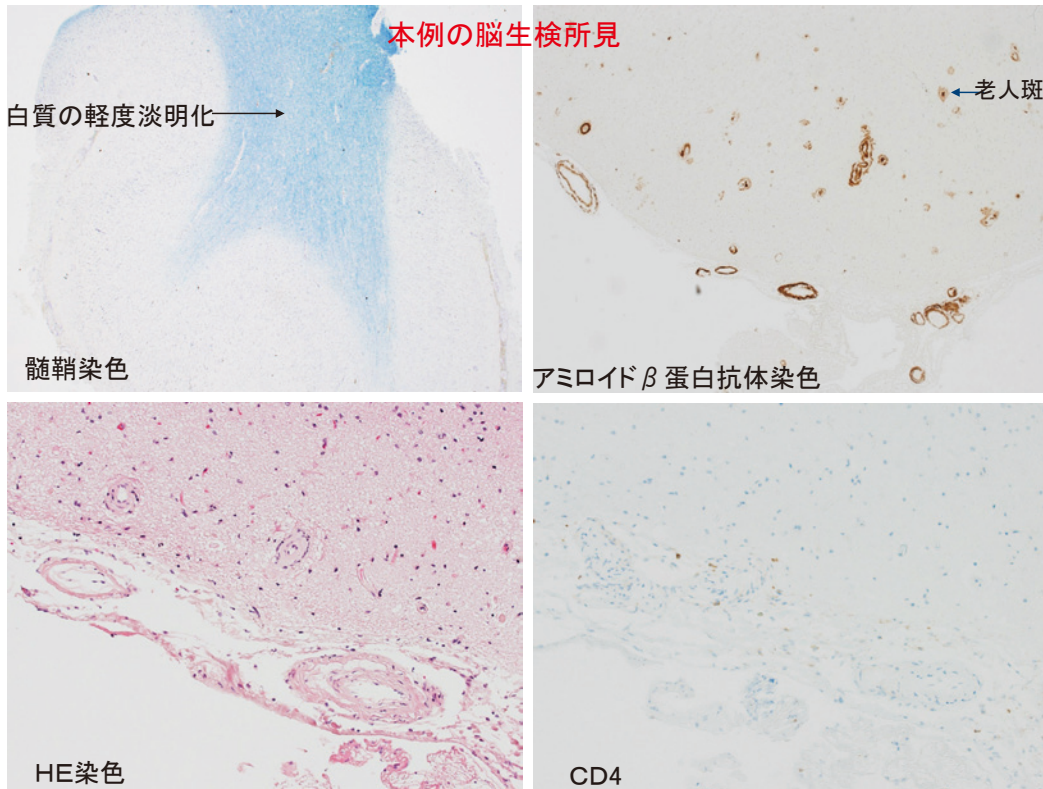
あります。これは主にアルツハイマー病の患者さんの脳で沈着しています。ただ、年をとりますと健常者の方でもたまってきまして、最近はまだ40歳ぐらいからたまり出すということもあまして、早期にアミロイドを見つけて、早期に治療したらアルツハイマー病を予防できるんじゃないかという話も出てきています。最初は脳の血管から分離されて、それを正確に分析しまして、40~42のアミノ酸程度のペプチドということがわかりました。

そのアミロイドβ蛋白質というのがどこから出てくるのかというのは長い間、謎だったんですが、最近、膜にあります amyloid precursor protein (APP) —これは生理的にあるものです—これがβセクレターゼとγセクレターゼという物質で病的に切り出されアミロイドβ蛋白質となることが判明しました。このアミロイドβ蛋白質が大量に沈着すること病的状態となります。

この症例の脳ですけれども、先ほどからアミロイド血管症のほうが話題になっていますが、もう学生の方々は見慣れていますね。これは国家試験レベルの画像です。

免疫組織化学、つまり抗原抗体反応を使いまして染色しますと、先ほど出てきたように、この症例では脳の皮質にたくさんのアミロイドβ蛋白質が沈着しています。先ほど帯包先生が示していただいたようなHEで見ました老人斑、それを免疫組織で見ますと、こういう形でアミロイドβ蛋白質が染まってくるので、脳にたまっていたコンゴレッド陽性の物質はアミロイドβ蛋白質ということが同定されます。同時に、この症例においては、リン酸化されたタウ蛋白質という物質が神経原線維変化という形態で蓄積していますので、この2つがそろいまして認知障害がありますと、これは確定診断としてアルツハイマー病ということになります。なので、この症例においては、アミロイドアンギオパチーを疑って生検したのですが、結果としてはアルツハイマー病の確定診断にもなったということになります。

先ほど言ったように、APPからアミロイドβ蛋白質が形成され、今、アミロイドカスケード仮説というのが有力です。アミロイドβ蛋白質が一番上流にあって、ここから障害されてアルツハイマー病になるのではないかとされているものです。アミロイドβ蛋白質が蓄積して、重合しまして老人斑が形成されて、そうなりますと、先ほどのタウタウ蛋白質のリ



図表 8. 本症例の脳生検病理所見

られます。しかし、組織は非常にたくさんとって頂いているので、たまたま炎症が少なかったところだけ生検したというのはちょっと考えづらい。この時期、一番病変がアクティブなときだったので、この時点で炎症がおさまっていたとは考えにくい。よって、少数例ながら、アミロイドアンギオパチー関連白質脳症で報告されている、炎症が少ない例ということになります。炎症が少なくても白質が障害される可能性もあるのではないかなということも考えました。以上です。

清水：馬原先生、ありがとうございました。

時間が押しているなので、ここまでで診断がついたので、この後の臨床経過を簡単に深澤のほうから説明させていただきます。

深澤：脳アミロイドアンギオパチー関連白質脳症（CAA-I）です。

診断基準としまして、本症例では、炎症所見がないということと、MRIで微小出血がないという点以外には該当し、あと臨床所見、脳画像所見とあわせて最終診断としています。

入院後の経過です。本症例は3回ステロイドパルス療法を施行し、1回目のパルス後より不随意運動

と歩行・姿勢保持障害の著明な改善を認めました。2回目パルス後より内服を行い、画像ですが、このように1回目パルス後と2回目パルス後で白質病変の著明な改善を認めています。認知機能に関しては、入院中、変化はなく、これはアルツハイマー病の合併のせいと考えています。

治療前動画をもう一度見て頂きます。こちらが3回目のステロイドパルス後の動画になります。

若干不随意運動が残っていますが、治療前と比較し著明に改善しています。下肢の不随意運動も、ちょっと残っていますが、治療前と比べると改善しています。自立での起き上がりも可能となり、座位保持も可能となりました。歩行に関しても、入院時と比較し、ふらつき等の改善が見られています。

アミロイドアンギオパチー関連白質脳症についてですが、症状として一番多いのは、認知機能障害、それから行動異常で、以下、頭痛、てんかん発作、小脳失調と続きます。検査所見としましては、MRIの異常所見が一番多く、髄液検査にて蛋白の増加が見られます。アポリポ蛋白フェノタイプE4/4が多いとされています。ちなみに、微小出血を認めるようなアミロイドアンギオパチーに関しては、E2/2

脳アミロイドアンギオパチー関連白質脳症

Cerebral amyloid angiopathy related inflammation: CAA-I 診断基準

Probable CAA-I

以下全てに該当

- ① 急性または亜急性の症状発症
- ② 40歳以上
- ③ 頭痛, 精神状態または行動の変化, 神経局所症状, けいれんのうち, 少なくとも1つを認める
- ④ MRI T2またはflairにおいて, 斑状または融合性の高信号を認める.
その病変は下記a~cを満たす,
 - a. 通常左右非対称
 - b. 圧排所見の有無は問わない
 - c. 脳軟膜または脳実質の造影効果の有無は問わない
5. MRI SWIで下記aまたはbを満たす既存のCAA所見を認める
 - a. 皮質・皮質下の出血または微小出血
 - b. 最近または過去の出血
- ⑥ 腫瘍, 感染症または他の原因を除外

臨床症状より,
Probable項目の
1, 2, 3, 4, 6に該当

脳生検にて
Definit項目の2に該当

Definite CAA-I

上記の全てに加え下記に該当

1. 血管周囲, 血管壁内, 貫壁性および/または壁内の炎症
- ② 病変部大脳皮質および脳軟膜内血管のアミロイド蛋白の沈着

※Neuroradiology 2014;56:283-289

図表 9. 脳アミロイドアンギオパチー関連白質脳症

が多いとされています。治療ですが、ステロイドが著効し、通常、治療効果は1~3週間で見られます。過去にもステロイドが著効したという報告は散見されます。再発も23%と割と多いということが言われています。

本症例のまとめですが、過去の報告との一致所見として、MRIで異常所見は認め、それから髄液のたんぱく増加、ステロイド著効を認めた点です。本症例の特徴的な所見は、舞踏様運動の不随意運動で発症したこと、MRI T2*において微小出血を認めなかった点、アポEの3/3で、ADの合併があったということです。

結語です。不随意運動で発症したアミロイドアンギオパチー関連白質脳症とアルツハイマー病の病理確定診断を得た症例を報告しました。認知症、不随意運動を主訴として来院する患者さんの中には、本症例のように治療奏効効果があるため、正確な診断をすることが重要と考えられました。

以上です。

清水：深澤先生、ありがとうございます。

これで一通りのプレゼンテーションが終わりました。フロアから何かご質問があれば。ちょっと時間も押しているので、1題か2題にさせていただきます。

中川（学生）：医学部5年の中川と申します。大変わかりやすい講義をありがとうございます。

アミロイドアンギオパチーは一般に微小出血が見られるとのことですが、この患者さんに何で見られなかったのか、理由はあるんですか。

深澤：明確な理由というのはちょっと分かりません。しかしながら、過去の文献でも微小出血がないという報告も散見されています。

清水：他はよろしいですか。

では、これで臨床懇話会を終わらせて頂きます。

ご協力いただいた脳外科・秋元先生、放射線科・眞田先生、人体病理学講座・帯包先生、どうもありがとうございました。

(平山陽示編集委員査読)