

## Neurological CPC • 137

## MPO-ANCA 陽性を認めた多発性脳梗塞の 74 歳男性例\*

足立 智英<sup>1)</sup>  
(主治医)  
福田 隆浩<sup>5)</sup>  
(司会)

高尾 昌樹<sup>2)</sup>  
(演者)

森 泰昌<sup>3)</sup>  
(演者)

北川 泰久<sup>4)</sup>  
(コメンテーター)

第9回 Neuro CPC 第1題 2007年10月19日 於：東京慈恵会医科大学  
世話人：井上聖啓<sup>6)</sup> 横地正之<sup>7)</sup> 河村 満<sup>8)</sup> 高木 誠<sup>9)</sup> 織茂智之<sup>10)</sup> 福田隆浩<sup>5)</sup> 藤ヶ崎純子<sup>5)</sup>

司会 1例目は「MPO-ANCA (myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody) 陽性を認めた多発性脳梗塞の 74 歳男性例」です。済生会中央病院神経内科の足立先生、よろしくお願ひいたします。

## 症例呈示

主治医 症例は、74歳の男性で、主訴は歩行障害と物忘れです。68歳頃から意欲の低下や物忘れ、怒りっぽくなったといった症状に家族が気づいていたそうです。その後、症状は悪化することなく、生活は自立していたのですが、2006年に入った頃から物忘れが目立つようになり、6月頃になると家族との会話が噛み合わないことが多くなったということです。同じ頃から、尿失禁、尿意切迫が目立つようになって、ペンギンのようにヨチヨチ歩くようになられました。食欲もなくなって、元気がないということで、2006年8月に近医を受診しています。

近医を受診されたときには、口数が少なく、自発性が乏しいという印象でした。長谷川式簡易知能評価スケールでは17点、両下肢に軽い不全麻痺があり、両下肢深部腱反射が亢進していたということですが、はっきりしたパーキンソニズムなどはなかったということです。

そのときに撮影された頭部MRI拡散強調画像(DW-MRI)では多発する高信号域を認め、多発性脳梗塞と診

断されています。その後、当院を紹介されて、精査のために翌9月に入院されました。

既往歴として、胸椎腰椎の圧迫骨折と前立腺肥大があります。職業は大工で、68歳で辞められる頃まで元気で仕事をしていたそうです。喫煙歴は5年ほど前まで1日30本喫煙され、飲酒はほとんどないということです。

当院に入院されたときの血圧は192/102 mmHgで、脈拍は110/分です。体温は37.4°Cでした。

身体所見では、眼瞼結膜が貧血様ですが、特に黄疸などはありません。皮膚はやや褐色なのですが、湿疹などありません。爪の変形もありませんでした。表在リンパ節は、特に触知していません。口腔内にアフタや舌苔もありませんでした。胸部では心尖部に Levine II/VI の収縮期雑音が聴取され、肺野は清で、ラ音などは聴取されませんでした。腹部は正常でしたが、両下肢に浮腫がありました。

神経学的な所見ですが、意識は清明ですが、時間と場所の見当識障害がみられました。特に眼球運動制限や眼振はみられず、瞳孔も正常で、対光反射も正常、顔面神経麻痺などありませんでした。構音障害や舌の偏位もありませんでした。このほか脳神経系の異常はみられませんでした。

運動系では、上肢の Barré 試験で右側が45度回内して、左はわずかに回内する程度の軽い麻痺が両側にありました。Mingazzini 徴候をさせると、両側で同様に足が

\* The Case of Multiple Brain Infarction with MPO-ANCA

1) 東京都済生会中央病院神経内科, 2) 美原記念病院神経難病・認知症部門, 3) 慶應義塾大学医学部病理学教室, 4) 東海大学医学部付属八王子病院神経内科, 5) 東京慈恵会医科大学神経病理, 6) 東京慈恵会医科大学神経内科, 7) 荏原病院神経内科, 8) 昭和大学医学部神経内科, 9) 東京都済生会中央病院神経内科, 10) 関東中央病院神経内科

[連絡先] 足立智英=東京都済生会中央病院神経内科 [〒108-0073 東京都港区三田1-4-17]

Table 1 検査所見

WBC	12,400 $\mu$ L	TP	6.3 g/dL	TC	167 mg/dL	抗核抗体	speckled 40 倍
Seg	82.5%	Alb	2.7 g/dL	LDL	115 mg/dL	リウマチ因子	24 IU/mL
Lymph	10.0%	Na	133 mEq/L	HDL	31 mg/dL	MPO-ANCA	127 EU
Mono	6.0%	K	3.4 mEq/L	TG	104 mg/dL	PR3-ANCA	10 EU 未満
Eos	0.5%	Cl	197 mEq/L	CRP	9.81 mg/dL	抗カルジオリピン抗体	8 以下
Baso	0.5%	Ca	7.5 mg/dL	Fe	151 mg/dL	ループスアンチコアグラント	陰性
Hb	9.5 g/dL	BUN	16 mg/dL	TIBC	151 mg/dL	Protein C 抗原量	88%
PLT	23.2 $\times 10^4$	Cr	0.9 mg/dL	Ferritin	481.1 ng/mL	Protein S 抗原量	97%
ESR (1 時間値)	62 mm	T. Bil	1.1 mg/dL	Glu	105 mg/dL	可溶性 IL-2 レセプター	1,480 U/mL
PT-INR	1.25	AST	24 IU/L	f-T3	1.93 pg/mL	髄液 細胞数	5/3 $\mu$ L (L : N = 5 : 0)
APTT	31.2 sec	ALT	10 IU/L	f-T4	0.91 ng/mL	蛋白	58 mg/dL
Fib	574 mg/dL	LDH	348 IU/L	TSH	4.88 $\mu$ U/mL	糖	50 mg/dL
D-dimer	7.1 $\mu$ g/mL	ALP	307 IU/L			培養 : 一般細菌, 好酸菌陰性	
AT-III	72.8%	$\gamma$ -GTP	42 IU/L			細胞診 : class I	
		ChE	86 U/L			尿 蛋白	(1 +)
		CK	24 IU/L			糖	(-)
						潜血	(-)
						沈渣	RBC5-9/HPF 円柱なし
						骨髓穿刺	normocellular marrow 異型性なし

少し落下するという程度の軽い麻痺があります。深部腱反射は両下肢とも左右差なく正常で、病的反射は認めませんでした。知覚は、表在、深部知覚とも正常です。協調運動は特に異常はありませんでした。

検査所見の結果を Table 1 にお示しします。白血球が 12,400/ $\mu$ L と増加しており、特に好中球の数が増加していました。ヘモグロビンが 9.5 g/dL と貧血がみられ、これは normocellular normochromic anemia です。血小板は 23.2 万/ $\mu$ L です。血沈は 62 mm (1 時間値) と亢進しています。

凝固系は、プロトロンビン時間 (PT) が少し延長しているのですが APTT は正常で、フィブリノゲン、Dダイマーが増加しています。アンチトロンビン III は若干低値でした。また、血清総蛋白、アルブミンが低値でやや低栄養、hyponatremia を認めています。Ca は 7.5 mg/dL ですが、アルブミンで補正するとほぼ正常な値になると思います。

このときの腎機能は正常です。肝機能、肝胆道系の酵素は特に異常なく、CPK も正常です。コレステロール値が 167 mg/dL、LDL コレステロール 115 mg/dL で、高脂血症はありませんが、HDL コレステロールがやや低下しています。CRP は 9.81 mg/dL と、白血球も増加しており炎症反応が認められます。フェリチンは 481 mg/dL と高値で、甲状腺機能には異常がみられません。

そのほか、抗核抗体は speckled type が 40 倍の陽性、リウマチ因子が 24 IU/mL とやや高値で、MPO-ANCA

が 127 EU と高値を示していました。PR3-ANCA は陰性です。抗カルジオリピン抗体、ループスアンチコアグラントなどは陰性でした。プロテイン C、プロテイン S も正常でしたが、可溶性 IL-2 レセプターが 1,480 U/mL と非常に高値を示しています。

最初入院時の尿所見では、蛋白尿を認めますが、血尿や円柱などはありません。髄液の細胞数は 5/3  $\mu$ L で正常ですが、蛋白がやや増加していました。一般の細菌培養では好酸菌は陰性で、細胞診もクラス 1 でした。骨髓穿刺も行っていますが、normocellular marrow で骨髓に異型性はありません。

画像所見ですが、頸動脈エコーでは左頸動脈球部にプラークを認めます。腹部エコー、胸部 CT では特に異常は認められません。心機能も心尖部の動きが若干悪くなっていますが、ejection fraction は 53% と正常低値です。胃内視鏡画像も特に異常所見はみられませんでした。

次は頭部 MRI 所見です。当院へ入院する前に他院で撮影された 8 月上旬の頭部拡散強調画像では、皮質下白質に高信号が散在しており、多発性の脳梗塞と考えられます。主幹動脈にははっきりとした動脈硬化はみられませんでした。FLAIR 画像でも、拡散強調画像の高信号に対応するところに高信号がありますが、それ以外に基底核全体に多数の高信号を認め、脳室周囲と皮質下白質にも高信号が散在、橋にも高信号を認めました。

当院入院時の MRI では、やはり拡散強調画像で皮質下白質に高信号が散在しています。最初の MRI 検査から



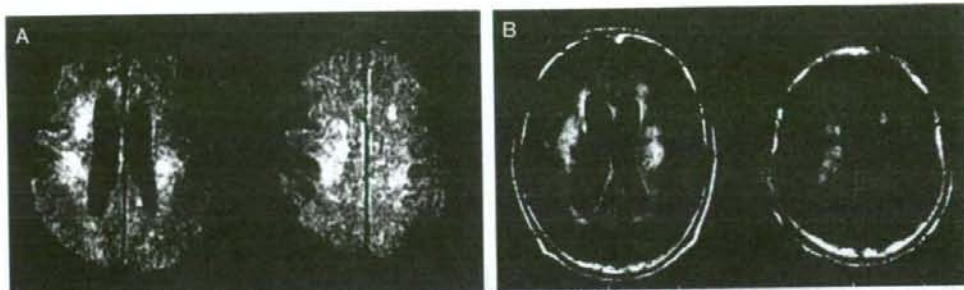


Fig. 1 入院時 MRI 所見 (A : 拡散強調画像, B : FLAIR 画像)

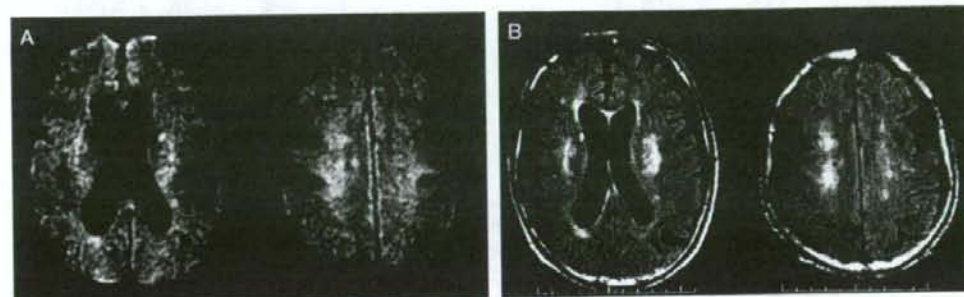


Fig. 2 入院1カ月後のMRI所見 (A : 拡散強調画像, B : FLAIR 画像)

1カ月半ぐらい経っていて、当初と異なる場所にも高信号を認め、ラクナ梗塞が繰り返し多発しているというような病態と考えられました (Fig. 1 A)。FLAIR 画像でも皮質下白質に多数の高信号がみられ、視床のあたりにも卵円形の高信号がみられます (Fig. 1 B)。脳幹にも高信号が多数みられました。このときの MRI でも、主幹動脈にはあまり強い動脈硬化はありません。

さらにひと月ぐらい経ったところの MRI ですが、拡散強調画像では入院時にみられた高信号がかなり消失してきているのですが、新たに右の被殻に小さい高信号が認められます (Fig. 2 A)。入院時の視床の高信号は、FLAIR 画像では多少消失してきていますが、基底核皮質下白質の高信号は残存していて、多発性脳梗塞が存在すると同時に小さなラクナ梗塞が次々と起きていることがわかります (Fig. 2 B)。

当院での入院経過ですけれども、最初に入院されたときに炎症反応の亢進がみられ、38°C程度の発熱がありました。その後、一度ベッドサイドで転倒した際に軽く背中を打撲、背筋の中に非常に大きな血腫ができました。その数日後に一度嘔吐されて、誤嚥性肺炎を起こしています。その肺炎の影響で、一時、炎症反応が非常に亢進しましたが、イミベナムで治療し、肺炎が軽快してくるとともに炎症反応も改善してきました。それに伴って活

動性の低下や失見当識も徐々に改善してきました。退院時にはかなり自発性も上がり、話しもできるようになり、物忘れなども完全ではありませんが改善しました。ADLも上がって、初めはほとんど歩けなかったのが、退院時には杖で歩けるようになりました。これが第1回入院時の経過になります。

司会 これまでの臨床経過で質問などありますか。

井上 検査データや特殊検査の結果をすべて拝見したうえで、「ああ、そうか」と思うのですが、74歳の人の multiple infarction というのは、稀ではありませんね。そのうえ、この方はいつ撮影しても MRI 拡散強調画像で高信号がみられますが、episodic なものはなかったのですか。その経過のなかで、どうして特殊検査をされたのか、そして、どの時点で行ったのか教えていただけますか。

主治医 脳梗塞の発作として episodic なものはないのですが、当院に来院する1カ月ほど前に近医を受診されたとき、少し慢性に自発性等が低下してきて、MRI の画像では同時に多発するような梗塞が起きて、元気がなくなったり微熱があるということで、その時点で医師が血管炎を疑って検査しているのです。そして、近医で一度 ANCA を検査されていて、MPO-ANCA 陽性の結果が得られていました。

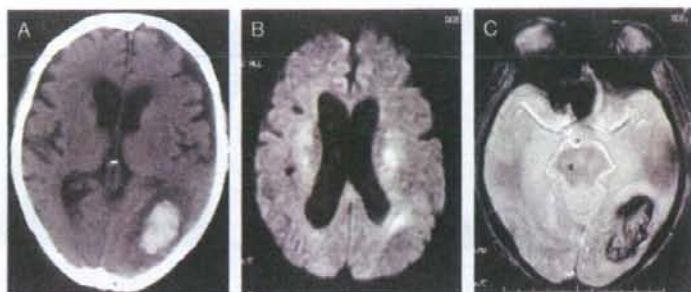


Fig. 3 第2回入院時(初回入院から2カ月後)のCT (A), MRI (B: DWI, C: T<sub>2</sub>\*強調)像

こちらで再検して、やはりそうだというのが正直なところでした。

**井上** その先生の慧眼だったということですね。

**長谷川**(横浜市大センター病院) 血管炎ということですけれども、治療としてはバイアスピリン以外には特に行っていません。

**主治医** 最初は、MPO-ANCA が確かに高値なのですが、はっきりした検査所見はそれだけでした。それから、臨床的には多発性脳梗塞があるというだけで、vasculitis のほかの症状があまりはっきりしなかったため、その時点ではほかの治療を選択するところまで踏み切れませんでした。

**長谷川** ほかに行ってないけれども、印象的にも、画像的にも、自然経過でかなりよくなったということですね。

**司会** 検査データですが、ESR (erythrocyte sedimentation rate) や貧血など、白血球の増減はどうでしたか。

**主治医** 白血球数などは、CRP と同時によくなってきています。血沈は後ほどお示しますが、そのときには改善しています。アネミアは、最終的に 11 g/dL ぐらいまで改善しています。

**司会** それでは、次の経過をお願いします。

**主治医** いまお話ししたように、一度よくなられて 11 月中旬に退院された後、1 週間ほどは自宅で特に変化はなかったのですが、11 月下旬には両下肢の紫斑に、ご本人、ご家族とも気づいています。ただ、そのほかに自覚症状がなく様子を見ていたとのことですが、退院 2 週間後に、嘔吐と下痢があって、再び近医を受診しています。

受診時に黒色の吐物が混じる嘔吐から消化管出血を疑われ、同日、入院されました。そのときの内視鏡で、十二指腸潰瘍を認めるとともに肉眼的血尿がみられ、BUN が 42 mg/dL、クレアチニン 2.1 mg/dL ということで腎不全を認めました。

入院翌日に、急激に意識レベルが低下されて、傾眠傾向になられたために、当院に転院依頼があり、当院退院から 17 日目に再び当院に入院されました。

このとき、血圧は 160/90 mmHg、脈拍は 100/分、体温は 37.1°C です。はっきりした貧血や黄疸は認められませんでした。胸部所見は、両肺野に coarse crackles が聴取されて、両下肢には非常に多数の紫斑がみられました。

意識は Japan Coma Scale (JCS) で II-10 程度でした。眼位は左への共同偏視で、眼球の運動はさほど制限されていませんでした。瞳孔はほぼ正常です。運動系は両上下肢とも挙上はできますが、挙上させていると右のほうが少し早く落下しました。深部腱反射は両下肢ともやや減弱しており、病的反射はありませんでした。知覚については疼痛刺激で痛みを訴えていました。

検査所見ですが、白血球が 9,700/ $\mu$ L で、ヘモグロビン 9.6 g/dL と低下していました。Dダイマーは 25  $\mu$ g/mL と、非常に増加しており、さらに低栄養になっていました。腎機能は BUN が 58 mg/dL、クレアチニン 2.4 mg/dL と腎不全を認め、CRP は 10.54 mg/dL でした。このとき、先ほどご指摘のあった血沈は 15 mm (1 時間値) でした。

MPO-ANCA は 87 EU と前回よりも若干低下していましたが、肉眼的血尿があり、顆粒円柱や蠟様円柱などもみられました。赤血球塊も認められました。

胸部 CT では、胸水や両肺野の背側を中心に浸潤影があり、肺胞出血なども疑われる所見でした。再来院時の頭部 CT では、左の側頭部から後頭部にかけて皮質下出血がみられました (Fig. 3 A)。このときの頭部 MRI 拡散強調像では両側放線冠に高信号を認めました (Fig. 3 B)。このほかには、MRI-T<sub>2</sub>\* 強調像で皮質下出血とともに橋、被殻にも小さい低信号を認め、微小出血を疑わせる所見がみられました (Fig. 3 C)。

これまでの MRI をみますと、8 月から 12 月の間にい



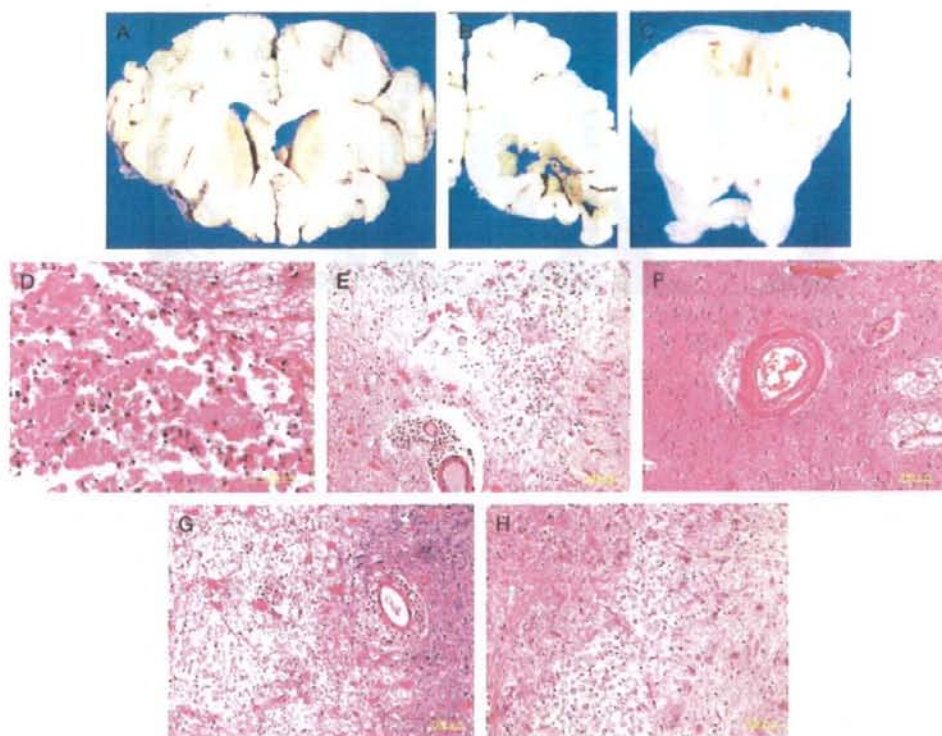


Fig. 4 脳病理所見

A: 肉眼所見。尾状核の褐色化を認める。B: 左後頭葉皮質下白質, C: 尾状核, D: 尾状核の病理像, E: 被殻, F: 被殻, G: 内包後脚, H: 橋 (D~H: HE 染色)

ろいろな部位に高信号が出現しては消失し、最後には脳出血も合併されたという経過になります。

その後の経過ですが、紫斑、急性腎不全、肺出血、脳出血などから、やはり MPO-ANCA 関連血管炎だろうと診断し、当院の皮膚科で皮膚生検を行ったところ、血管炎の所見が確認されました。そこで第2病日から、ソルメドロール 1g/日によるステロイドパルス療法を開始しています。ステロイドパルス療法を3日間施行した後、プレドニゾン 40 mg/日で治療を継続しました。その後、腎不全の進行を抑制するためにエンドキサンなどの免疫抑制剤の追加や腎不全に対する人工透析も検討したのですが、ご家族から積極的な治療は希望しないという申し入れがあったため、副腎皮質ステロイド以上の積極的な治療は行いませんでした。その後、腎不全から全身状態が徐々に悪化されて、第2回目入院から24病日に亡くなりました。

司会 それでは、病理のコメントを高尾先生お願いします。

## 病理コメント

高尾 この症例は、全身剖検が重要なケースですので、神経病理所見を先に説明いたします。

一度検索された脳を、再度検索させていただきました。

このケースは最後に画像検査が行われたのが死亡1カ月ほど前ですので、画像と病理所見の間に開きがあるということはご理解いただきたいと思います。

剖検時の脳重は1,360gで、尾状核がやや褐色を呈しています (Fig. 4 A)。また、左後頭葉の皮質下白質に前後5cm、左右4cm上下2cm程度の血腫が抜けてしまった状態でした (Fig. 4 B)。さらに、脳幹 (中脳から橋の境目) に小出血と思われる褐色状の病変があります (Fig. 4 C)。尾状核の病変は組織学的に梗塞を示しています (Fig. 4 D)。強拡大でみてみますと、どこの虚血性病変でも、茶色い、いわゆるヘモジデリンを貪食したようなマクロファージが集まっていて、それが本例の特徴かもしれません (Fig. 4 D)。鉄染色も陽性で、小さい出血が虚

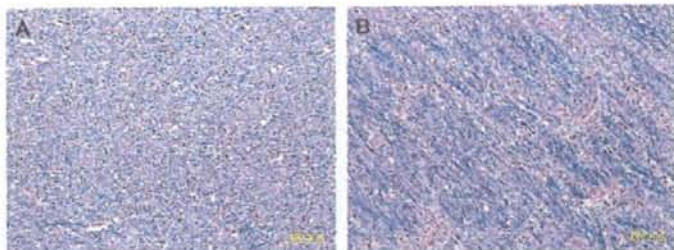


Fig. 5 DW-MRIにて高信号を呈した後頭葉深部白質 (A) と正常部位 (B) (HE-LFB染色)

血性病変とともにあったことは間違いないと思われます。被殻の虚血性病変は反応性のアストロサイトもありますし、既に萎縮もかなり進んで嚢胞性変化を伴っていました (Fig. 4 E)。

血管の外膜については、どの血管もリンパ球、あるいはヘモジデリンを有するマクロファージがありますが、これはあまり特異的な所見ではないと考えます。

いろいろな部位を細かく検索したところ、被殻でやや小さい血管の壁が肥厚したような所見がみられました (Fig. 4 F)。しかし、いわゆる類線維素変性、fibrinoid necrosis といった所見はありませんでした。視床の小梗塞も類似の所見です。

内包後脚の周囲にある小さい虚血性病変は梗塞で、血管周囲に炎症性細胞もみられます (Fig. 4 G)。しかし、やはりリンパ球が主体です。梗塞周囲にあるこういった病変の意義について、Steinbergの『Surgical Pathology』には、「虚血性病変の周囲にある血管周囲のリンパ球浸潤は、よくみられる所見である」と書かれていますので、問題視する必要はないかとも思われます。

橋では、小さい虚血性病変がみられました (Fig. 4 H)。基底核でも同じような所見がみられ、この症例のもう1つの特徴かと思えます。橋の別の血管でも、ヘモジデリンを貪食したマクロファージがあって、鉄染色でも陽性に染まっています。

後頭葉の出血に関しては、血腫以外、異常所見は目立たず、周囲実質にもグリオーシスを除けば目立った所見はありません。これがANCA関連の血管炎として一般的な所見なのかどうか不明です。

後頭葉の深部白質の側脳室周囲にDWIで高信号がみられ、その後少し消退していくような病変がありました。その部位と思われるところの病理組織をみると、画像と病理に1カ月の開きがあるので判断は難しいのですが、やや髄鞘が淡明化している印象があります (Fig. 5)。

68歳から物忘れがあるということでAlzheimer病の

存在も検討しましたが、認めませんでした。

このケースの臨床神経病理診断としては、多発性脳梗塞と脳出血で、先ほどの臨床経過からいえば、microscopic polyangiitisの治療後として矛盾しないと思います。ご存知のようにANCAの関連血管炎は3つあり、そのうちMPO-ANCAが陽性になるのはmicroscopic polyangiitisとアレルギー性肉芽腫性血管炎ですが、臨床的にはアレルギー性肉芽腫性血管炎ではないので、microscopic polyangiitisでよろしいかと思えます。ただ、microscopic polyangiitisに中枢神経系病変を伴う頻度は0~3.6%と報告されています。

一方、いわゆる結節性動脈周囲炎 (polyarteritis nodosa: PN) に関しては、最近の神経病理の本にはほとんど記載がされていません。おそらく珍しくなくなったためでしょうが、1971年に出版されたMincklerの『Pathology of the Nervous System』では、CNSの病変はおよそ4~53%で、多くは臨床経過の後半に起こってくるということ、部位としては白質、基底核、脳幹が多いと記載されています。最近の神経放射線学の本でも、血管炎が得意やすい部位というのは、皮質下白質、基底核、あるいは脳幹であると書かれています。

HSP (Henoch-Schönlein purpura) では、葉性脳出血をきたして、それが特に脳の後半部に多いという報告がありますが、多くは小児の報告で、成人の報告は見当たりませんでした。

MPO-ANCA陽性の血管炎の報告で、慈恵医大の本田英比古先生が『臨床神経』に出された症例では、剖検はないのですが、一過性の白質脳症と多発性脳出血が生じたと書かれています。剖検例があるのは、群馬大学の佐々木 博先生が『脳と神経』に書かれている症例ですが、これは未治療ということで、多発性脳出血と血管炎があったと報告されています。

司会 続いて、森先生に全身の所見をお願いします。

森 まず皮膚生検を供覧します。皮膚の生検はステロ



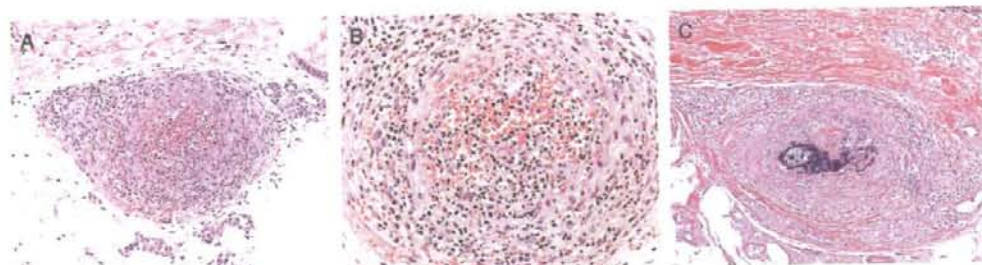


Fig. 6 第1回皮膚生検像

A: 小動脈にみられた血管炎像, 低倍率 (H-E 染色), B: 同 高倍率 (H-E 染色). C: フィブリンの付着と血管内腔の血栓がみられる (PTAH 染色)。

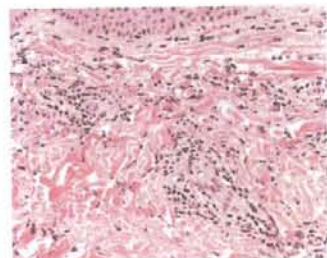


Fig. 7 第2回皮膚生検像

イド治療前2回行われています。この状態では、真皮深層から皮下組織にかけての毛細血管ではない小動脈の範囲に入る血管に、高度の炎症像が認められます。拡大しますと、血管壁内にかなり高度な炎症細胞浸潤が認められます (Fig. 6 A, B)。EVG (Elastica van Gieson) 染色では、血管壁の破壊まではみられませんが、層構造が不明瞭になっていることがわかります。フィブリンや血栓が染色される PTAH 染色において、高度な炎症細胞浸潤を呈した壊死部へのフィブリンの付着と血管腔内に血栓の存在が認められました (Fig. 6 C)。

これは2回目の皮膚生検です。この標本では、真皮浅層の小血管にも血管炎の像が認められました (Fig. 7)。

ここからは剖検の所見です。剖検の結果では、高尾先生の示された脳の所見と同様で、明瞭な血管炎の像はみられませんでした。詳細に検討した結果、頸部の小血管にわずかに血管炎的な像がみられましたが明瞭ではなく、非特異的な炎症像とも考えられました。次にその他の臓器の所見を供覧します。

大動脈では、一部で石灰化を伴う中等度の粥状硬化が認められます。心臓は520gと大きく求心性の肥大がみられます。そのほか、明らかな心筋梗塞などの器質的な変化はみられませんでした。

脳に関しては、高尾先生からご呈示いただいた通りです。補足する点として脳底動脈は中等度の硬化がみられ、

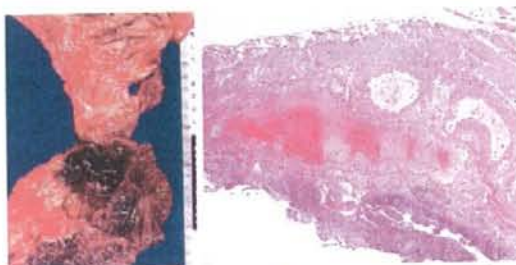


Fig. 8 潰瘍のみられた胃幽門部, 十二指腸潰瘍境界部

およそ30~40%程度の狭窄を認めました。左右の中大脳動脈にはいずれも閉塞はみられませんが、粥腫の形成を伴う動脈硬化により約50%程度の狭窄が認められます。

次に消化管です。胃幽門部、十二指腸境界部に潰瘍形成がみられ、出血、変性が認められました。同部を標本として作製したところ上皮は高度に変性、壊死がみられ、その粘膜下出血による血腫の形成が認められました (Fig. 8)。肺は左が970g、右が990gと重量の増加がみられます。背景にうっ血水腫がみられ、ところどころに出血も認められます。拡大すると広範な肺胞腔内に赤血球が充満しています。また静脈内にも高度のうっ血が認められます。血管の病変や間質性変化はみられませんでした。腎臓は80gであり、軽度うっ血が認められます。PAM 染色では全体の約50%程度の糸球体に、細胞性クレスセントの形成がみられました (Fig. 9)。病理学的に MPO-ANCA 関連腎症では約半数の糸球体にクレスセント形成がみられるとされていますので、本例は MPO-ANCA 関連腎症としても矛盾しないと考えられました。さらに腎凍結切片を用いて糸球体への免疫複合体の沈着を検討しました。その結果、IgA (++) : 強陽性, IgG, IgM, Fibrinogen (+ : 陽性), C3 は (+/- : 一部陽性) でした (Fig. 10)。

ここまでを整理しますと、臨床的に MPO-ANCA 陽性であり、かつ肺出血、急速進行性腎炎がみられました。

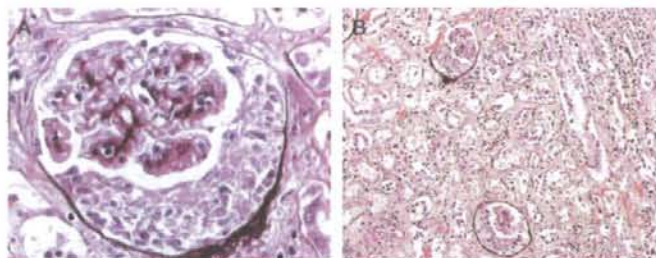


Fig. 9 腎臓の生検像 (PAM 染色)

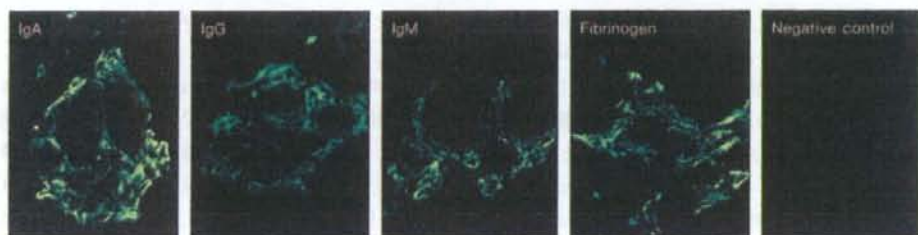


Fig. 10 冷凍切片による糸球体の免疫複合体沈着検索

病理組織学的に高度な血管炎像と腎臓の糸球体の約半数に細胞性半月の形成がみられていることから、MPA (microscopic polyangiitis) と判断してよいのではないかと考えました。しかしながら、典型的とはいえない所見も含まれています。そこで HSP (Henoch-Schönlein purpura) を鑑別疾患として検討する必要があると考えました。なぜこの疾患名が出てきたのかといいますと、紫斑であれば MPA による症状としても矛盾はないのですが、本例では IgA が非常に高度に糸球体に沈着していました。いわゆる ANCA 関連腎症の典型例では、IgA の沈着はなく、そのほか免疫複合体の沈着もあったとしてもごくわずかであるとされています。皮膚科の先生にうかがったところ、皮膚凍結切片の免疫組織化学染色においても血管周囲に IgA の高度な沈着がみられました。これも HSP を示唆する可能性のある所見です。そのほか非典型的な所見として、血管炎の存在した部位が最小血管のみならず、真皮深層から皮下組織に存在する小血管まで及んでいたことです。しかしながら基本的には本例は MPA の基準を満たしています。そのため、最終的な結論としては MPA が存在し、HSP が合併した可能性があるといったところとしました。

## ディスカッション

**司会** 脳の所見を含めて病理学的な、あるいは臨床経

過も含めて、ご質問などありますか。

**井上** これは脳梗塞なのですね。どうして脳梗塞が起こったのですか。すべての血管は空いていますし、血管炎があつて皮膚の生検からということであれば一番理解しやすいのですが。

それともう一つ、この方は episodic な脳梗塞ではなかったのですか。そのあたりを含めて、どのように clinical pathological な関連をつくれるのか、病理の先生にお聞きしたいのですが。

**高尾** 難しいご質問です。あれだけ梗塞があるのですから、1個ぐらいは小さい血管に閉塞などあるかと思つて調べてみましたが、はっきりした所見は得られませんでした。

**司会** 先ほど先生は、病理学的・組織学的に、発症の時期は死亡する2~4週間ぐらい前とおっしゃったのですが、経過は6年ですよ。1回目の入院中も、出ては消え、出ては消えというかたちで、それぞれの梗塞の病気の時期というのは、違いはありましたでしょうか。

**高尾** 多少はあります。基底核や被殻では嚢胞性的変化になっています。ただ、6年間の経過を反映しているものかは不明です。

**司会** ステロイドを始める前の皮膚のバイオプシーは、非常に特徴的な血管炎の所見だと思うのですが、ステロイドあるいはエンドキサンによって見事に消えたということなのでしょうか。



森 皮膚病変については、剖検時は本当にきれいになってしまっていて、明らかなものはありませんでした。専門医に聞きましたところ、近年では、ステロイドがかなり早い段階で使用されて、いわゆる典型的な血管炎像がみられることは少ないとのことでした。

司会 例えば、フィブリノイドネクロシスを起こしていたりすると、所見として残っていてもいいかなと思ってしまうのですが、それもまったくなかったわけですね。

森 そうです。少し痕跡のような場所はあるのですが、少なくとも、明らかに血管炎だといえるような病変はなくなっていました。ただし、既往を考えれば、可能性はあるのではないかという場所はいくつかありました。

村山 私たちのところの高齢者では、ANCA陽性の病態がかなりたくさんあり、ある程度、広がりがあります。それらを合併と捉えるか、やはり一連で捉えるかというのは、疾患をどのように理解するかの問題になると思います。

今日、面白いなと思ったのは、MPO-ANCAの陽性とHSPがかぶっているという考え方です。僕の知識ではHSPはどちらかという小児の疾患で、成人ではまずみることはないと思っていたのですが、成人にもみられるという報告はあるのでしょうか。また、そのあたりをどのようにお考えになるのか、ぜひお聞きしたい。

森 非常に重要なご質問です。おっしゃるとおり、そういう報告はほとんどありません。そのため診断については、苦し紛れのところが多少あります。ただし、なぜそういうことを言ったかと申しますと、まずIgAが高度に沈着していたということ。さらに、皮膚にも沈着していたということも含めてです。

確定的な根拠ではないのですが、leukoclasticな核破砕像を呈する白血球の浸潤が認められました。これも、紫斑病などではよくみられる所見です。

もう1点は、臨床的な予後も含めてですが、最初にMPO-ANCA陽性で皮膚炎があったわりには、一度緩解していくようでもあったと。このようなセルフリミットな病態を踏まえて、IgA沈着の理由をHSPに求めたほうがリーズナブルかなと考えました。

長谷川 いまの質問とも関係が出てくるのですが、この方のMPO-ANCAは、最初のmoderateな経過を取っていたときもかなり高く、むしろaggressiveに転じた後のほうが低かった。一方、最初の段階では同じような状況にありながら、かなり経過がよく、何もしなくてよかった。それで、次にいったん悪くなり出したら、今度はパルス療法をしたり、エンドキサンを投与したりして

もなかなか抑えきれなくなっていた。

このようにaggressiveに転化させる要因はいったい何か、臨床的、あるいは病理学的に何かコメントがありましたら教えていただければと思います。

主治医 そのきっかけになるような出来事もなかったもので、なぜという質問には、わからないというのが正直なところですね。

司会 その点も含めて、コメンテーターの北川先生、よろしくお願いします。

## コメント

北川 この症例はmicroscopic polyangiitisということ間違いないと思うのですが、脳の病理で炎症反応が少ないということで、議論になったかと思えます。

私も脳血管障害を呈し、脳の剖検を行い得たSLEを13例ほど経験しております。脳の剖検例について、SLEには普通、血管炎があると考えていたのですが、多くは血管炎を認めず、あっても非常に軽微な血管炎です。やはりステロイドの影響が相当あるのではないかと、その当時、考えました。本日の症例については、ステロイドを使う前に血管炎があったと想像します。

もう1つ、この患者さんに対して、先ほど抗血小板薬の話、抗凝固薬の話が出ましたけれども、microscopic polyangiitisの病態は、結局、炎症性サイトカインと相当関係して、おそらく接着分子や好中球も活性化されるということで、血管内皮が障害されているのではないかと思います。初期の段階でアスピリンなどよりは、やはり内皮の機能を改善させるような、シロスタゾールのような薬剤を使ったほうがよかったのではないかと考えられます。

第3点としては、PNとの鑑別もあったかと思えます。たしかに、この臨床症状をすべて入れればmicroscopic polyangiitisなのですが、脳の立場でPNを診たときに、臨床症状として、いろいろな臓器のPNの症状が現れて、最後に脳の血管障害を起こすのが特徴です。

日本の統計で、126例中、脳血管障害が初発になったPNは1例だけだったということです。また、Louis R. Caplanも、PNの脳血管障害は進行した時期に起こる、脳血管障害が後発すると言っています。

この症例は、高血圧は多少あったかもしれませんが、古典的リスクの少ない脳梗塞による脳血管障害ということで、炎症反応があつて、ANCAなどを測定しながら、最後までなかなか診断のつかなかった症例じゃないかと思えます。

血管炎の立場から考えると、障害される血管の太さによって血管炎の種類が異なります。それから、血管炎で脳梗塞、脳出血の両方が起こる疾患で、頻度として高いのはやはりPNがいちばんで、中枢神経系限局性血管炎、Wegener肉芽腫症、SLE、Behçet病でも梗塞と出血を起こします。MPO-ANCAにある血管炎でも、梗塞と出血がみられた報告があります。

MPOによる血管炎は、統計的には非常に稀で、ANCA

関連の血管炎は、1998年の統計学的なデータでは2,200例ほどのことですが、その中でどのくらい脳梗塞が起こるかという報告はありません。

司会 まだまだ考察すべきところがたくさんある症例だとは思いますが、時間となりました。非常に貴重な症例を発表いただきまして、ありがとうございました。

(了)

—〈お知らせ〉—

第11回日本ヒト脳機能マッピング学会  
「臨床現場からの提言」

日 時 2009年5月28, 29日  
会 場 ホテルオークラ新潟 (新潟県新潟市中央区川端町6-53)  
会 長 中田 力  
副会長 西澤正豊・藤井幸彦  
事務局 新潟大学脳研究所統合脳機能研究センター (〒951-8585 新潟市中央区旭町通1-757)  
Tel: 025-227-0683 / Fax: 025-227-0822  
E-mail: hbms@bri.niigata-u.ac.jp  
URL: http://jhbms11.umin.ne.jp/

MEDICAL BOOK INFORMATION ————— 医学書院

「人は死ぬ」それでも医師にできること  
へき地医療、EBM、医学教育を通して考える

名郷直樹

●A5 頁260 2008年  
定価2,310円(本体2,200円+税5%)  
[ISBN978-4-260-00577-7]

病院中心の医療は患者に多くの福音をもたらしたが、一方、人々から「自然な死」を遠ざけた。本書は12年間、へき地医療を実践し、その間、本邦のEBMの第一人者となった異色の著者による珠玉のエッセイ集。研修医教育に転じた最初の1年を日記の形で振り返り、さらに、EBMや医師・患者関係に鋭い考察を加えた。医療者のみならず一般の方にもぜひ読んでほしい1冊。

BRAIN and NERVE 60巻9号 2008年9月



## Q 運動・睡眠中にこむら返りが…

69歳男性。ウォーキングを週2回行っていますが、最近途中で「こむら返り」がおこることが多くなりました。ここ数日は睡眠中にもおこることもあり、気になります。原因は何でしょうか。また、予防法がありましたら教えてください。（福岡県・O）



●回答者●

脳血管研究所美原記念病院  
神経難病・認知症診療  
神経内科部長（群馬県）

高尾 昌樹

## A 予防には、十分な水の摂取とストレッチが有効。病気が原因の場合もあるので、つづく場合には受診を

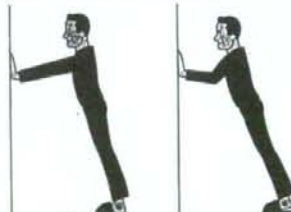
「こむら返り」とは、ふくらはぎの筋肉に痛みを伴う痙攣がおこり、ひきつることをいいます。ほかの筋肉にも生じるもので、経験した人は多いと思います。こむら返りは年齢が高くなるほど多くなり、65歳以上では約50%の人に認められるとされています。こむら返りが生じる詳細なメカニズムは、実はよくわかっていません。ご相談者のように、運動中に生じるものはよくあるもので、体内の水や電解質代謝の異常、同筋肉のくり返り運動、急激に運動を開始することと関係があるとされています。

夜間睡眠中に生じるものは、「夜間痛性筋痙攣」ともいわれ、外来でもこれを主訴に受診される方がいます。明らかな原因を特定できないことが多いのですが、一般に予後は良好です。注意が必要なのは、背景に、筋肉や筋肉を支配する末梢神経の病気、腎臓・心臓・肝臓の病気、内分泌疾患、血液中の電解質異常、腰椎の病気などが隠れている場合があることです。内服中の薬剤（降圧剤、抗高脂血症剤、ホルモン剤など）が原因になることもあります。

こむら返りが生じたときは、その筋を伸ばすといよいでしょう。ふくらはぎの場合、床にあってこむら返りの起きた脚を伸ばし、片手でつま先を持ち、踵のほうにゆっくり曲げ、ふくらはぎの筋を伸ばします。また、膝のように太指から中指に向かってマッサージを行うことも効果的です。ただし過度に筋を伸ばしてはいけません。

明らかな基礎疾患がない場合は、予防が中心になります。運動前の十分な準備体操、運動中

### ●ふくらはぎのストレッチ方法



壁から約90cm離れた位置に立ち（小柄な人は壁からの位置を少し縮める）、壁に向かって両手を伸ばした姿勢で壁にもたれ、ゆっくりと壁によりかかるように肘を曲げるとふくらはぎが伸ばされる。痛みの出ないところまで伸ばし、10秒保持、5秒休む動作を1日に数回繰り返す。

に生じる脱水や電解質異常も誘因となり得るので、十分な水分摂取、ミネラル補給も重要です。また、ふたんから半分筋のストレッチを行うことも大切です。図のようなストレッチ方法が推奨されていますので参考にしてください。

現代人のライフスタイルは、筋肉や腱を十分に伸ばす機会が少なくなっています。トイレですら腰掛けることが多く、しゃがむことが少なくなりました。結果として筋肉の伸展が不十分で、こむら返りがおこっているのがちひませました。内服薬では、マリアゲ治療のキニーネや、ビタミンB1補給剤、ピクアミン、抗てんかん薬、対てんかん薬などの効果も報告されていますが、どれかひとつのものだけでなく、なかには副作用が強い薬剤や、かえってこむら返りが生じるものもあります。いずれにしても、症状がつづく場合は、神経内科やかかりつけ医など医療機関に受診し、相談されることをおすすめします。



# 毎日のように「こむら返り」が起ります

神経内科



高尾昌樹

美原記念病院神経難病・  
認知症部門兼神経内科部長

たかお・まさき

1965年生まれ。90年慶應義塾大学医学部卒業。専門は神経内科学、特に神経難病、認知症、脳血管障害、神経病理



毎日スポーツジムに通って泳いでいます。泳ぎ始めて30分くらいすると必ずのように「こむら返り」が起きます。

ふくらはぎや腿の後ろ、時に横のほうがついて痛みます。また、睡眠中にも起こることがあります。病院で検査や相談をしましたが、特に異常は見つからず、原因がわからないとのことでした。泳いでいるときに起こるのは冷えや疲れが原因でしょうか。しかし、特に運動をしない日や睡眠中にも起こるので気になります。

●70歳代・女性



「こむら返り（腓返り）」とは、いわゆるふくらはぎの筋肉が痙攣を起し、引きつることをいいますが、質問者のようにほかの筋肉にも生じます。

誰もが一度は経験されたことがあるのではないのでしょうか。疫学的な正確な頻度を決定することは難しいのですが、年齢が高くなるほど頻度も高まるとされ、65歳以上では約50%の人に認められるとされています。

こむら返りが生じるメカニズムは、実は

よくわかっていません。筋肉自体や筋肉を支配する末梢神経の異常、心因的な影響などが指摘されています。内服中の薬剤（降圧薬、抗高脂血症薬、ホルモン薬など）や、腎疾患、心疾患、肝疾患、内分泌疾患、電解質異常など全身性の疾患、腰椎の疾患などが原因となることもまれにあります。繰り返して起る場合は、何か病気が潜んでいないか、一度は調べたほうがよいでしょう。

さてご質問者には、運動中に生じる場合と夜間睡眠中に生じる場合があるようですが、前者のように、運動中にこむら返りが生じるのは、水・電解質の代謝異常（脱水）や同一の筋肉の繰り返し使用、急な運動と関係があるとされています。一方、後者は「夜間有痛性筋痙攣」といわれ、成人に認められ、外来でも拝見する機会が多いものです。明らかな原因を特定できないこと

が多いのですが、特に心配がない場合がほとんどです。

明らかな基礎疾患がない場合、治療として最も重要なものは予防です。運動前には十分に準備体操を行い、またふだんから十分な筋肉のストレッチを行ってください。

運動中に生じる脱水、電解質異常も原因となると考えられるので、十分な水分摂取、ミネラル補給なども重要です。ふくらはぎのストレッチ法として、壁から90cmほど離れた位置に立ち、壁に向かって両手を伸ばして壁にもたれ、かかとを床につけたままゆっくりと壁に寄りかかるように肘を曲げていくと、ふくらはぎが伸ばされます。痛みの出ないところまで伸ばし、10秒ほど保持して5秒休む、という動作を1日に数回繰り返すことも推奨されています。

内服薬では、マラリア治療のキニーネやビタミンB合剤、ビタミンE、抗てんかん薬、芍薬甘草湯などの効果も報告されていますが、どれも確かなものではなく、副作用の問題や、かえってこむら返りが生じることもありえます。用いる場合は、かかりつけの医師とよく相談することが必要です。



# 認知症 テキストブック

日本認知症学会

編

中外医学社

はあまり低下はなく、年齢層を比較すると 1956 年の成績が最もよいことを示している。これは、出生時代の違いによる教育程度や文化の差異による年代差が出たものと評価されている。また、コホート毎に有意差も存在する。

以上のように老化に伴う認知機能や知能を研究・分類する学問領域は、これまでの調査研究を統計学的に解析することによって裏付けられたものであり、今後の学問の発展による新たな認知機能の分類や、脳の局所解剖・生理学の新知見の出現により変更される可能性がある。

〈三木哲郎〉

## C 認知症の病態

### 1. 神経病理

認知症の原因となる脳の加齢性変化は、循環障害、異常蛋白の蓄積（アミロイドβ蛋白、タウ、αシヌクレイン、TDP-43 など）、髄液循環障害、外傷などの多因子が、遺伝子多型等に基づく先天要因と後天的獲得形質の影響を受け、連続性に進行する形をとり、一定の域値を超え症状を出す病的と評価される。したがって、（臨床・画像・病理連関を総合した）動的神経病理によるアプローチが必須である。本稿は東京都老人医療センター・東京都老人総合研究所の約 1,700 例のデータを基礎としている。剖検例の平均年齢は 80.5 歳、男女比 7:6 である。認知症の記載を伴う症例が約 40%、軽度認知機能障害（MCI）を呈していると考えられる症例が 15%あり、認知機能が正常と考えられる症例は 35%に過ぎず、残り 10%は認知機能が判断できない群である<sup>13)</sup>。高齢者では、認知機能に障害がある症例のほうがない症例より頻度が高い。これまで生理的老化性変化といわれてきたものが、多数例の検討からは、病的老化の前駆段階と考えたほうがよいという事実が積み重ねられてきており、本稿においては、加齢脳に一般的に認められる所見という視点から、生理的・病理的という分類は用いない。

本稿において、放射線画像の読み方にならない、外から内への記載として、硬膜、くも膜下腔、頭蓋内血管、大脳皮質、大脳白質、脳室、そしてヒエラルキーの順として、大脳、基底核、視床、脳幹の順に、認知症の原因となる病理の特徴を記載する。

#### a. 硬膜：慢性硬膜下血腫

頭蓋内静脈は、すべて硬膜内静脈洞へ注ぐ。脳表と硬膜を結ぶ橋静脈は、脳の萎縮とともに引き延ばされることになり、簡単な外力で破綻し、硬膜下血腫（図 2-1）を形成する。この硬膜下血腫は高齢者の脳に高頻度に認められ、認知症の原因となる。時間が経つと CT では髄液との信号差がわからなくなり、剖検で偶発的に確認されることも多い。当施設高齢者連続剖検例中 7%程度に認められる。硬膜下血腫の形成による脳皮質への圧迫形成にいたる外傷機転が、脳機能に何らかの影響を与えることが予想され、単独で臨床症状を呈する他に、認知症を引き起こす他の病変に、相加



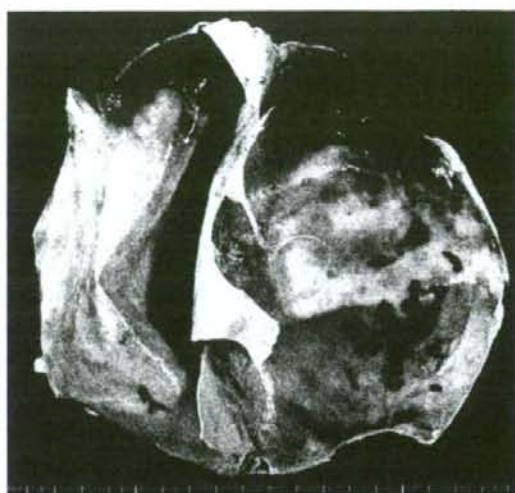


図 2-1 ● 両側前頭部慢性硬膜下血腫

的效果をもつ点に留意が必要である。硬膜下血腫は、治療可能な認知症として最低限 CT での除外が必要である。

#### b. くも膜下腔と髄膜：慢性髄膜炎

慢性髄膜炎は、認知症の原因となることがある<sup>14)</sup>。特に梅毒によるものは有名で、血清梅毒反応陽性、髄液 TPHA 陽性が診断的意義を有する。癌性髄膜腫、リンパ腫や白血病の髄膜浸潤も鑑別上重要で、髄液糖/血糖比、髄液細胞診が有用である。髄液採取はこれら内科的疾患の除外上重要である。

くも膜下出血後のヘモジデリン沈着は、脳表ヘモジデリン沈着症 marginal hemosiderosis とよばれ、認知症の原因となる。髄膜のインテグリティの破綻は髄液循環障害を起し、後述する正常圧水頭症の原因の1つとなる。

#### c. 頭蓋内血管：動脈硬化・脳血管性認知症・アミロイドアンギオパチー

頭蓋内血管はすべて、脳実質からは、基底膜とアストログリアの突起により境界され、脳の外に存在する。くも膜下腔の血管はくも膜細胞により支持され、髄液の中をつらぬき、髄液に守られ、外弾性板を欠き、栄養血管をもたず、外表は髄液より酸素・栄養供給を受ける。また、血圧が変動しても灌流圧が一定になる自己制御があることで、頭蓋外の動脈硬化とは程度が一致しない。血液脳関門は、毛細血管が tight junction をもち、アストログリアの突起と基底膜から構成されるグリア限界膜により囲まれていることで構成されている。

##### 1) 粥状硬化

頭蓋内動脈硬化はそれ自体あるいは梗塞・出血を通じ、局所的血流・代謝障害から認知症の原因となりうる。危険因子として、加齢以外に高血圧が最も強い因子として抽出され、糖尿病がそれに



図 2-2 ● 頭蓋内血管粥状硬化

くも膜(矢尻)により宙づりでも膜下腔に存在。  
星印: 粥腫

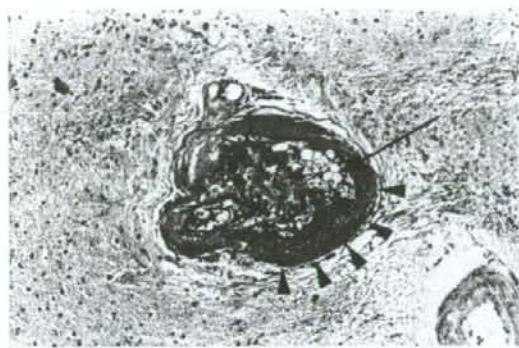


図 2-3 ● 小血管病変 (lipohyalinosis)

小血管の筋層が硝子化変性(ヒアリン化, 矢尻)を起し, 内膜直下に脂肪(リポ)顆粒細胞(矢印)の集簇をみる。

つぎ, コレステロール値は, 300 mg/dl 以下であればほとんど影響しない<sup>15)</sup>。これは, これら三者に加え, 喫煙, 高尿酸血症が危険因子となる頭蓋外動脈との大きな差である。動脈硬化は粥状硬化のかたちをとる(図 2-2)。頭蓋内動脈硬化は血圧コントロールの軽快により近年改善傾向にあるが, 頭蓋外動脈硬化は不変ないし増悪し, いわゆる欧米化が起きている。脳動脈硬化による血管障害性病変は認知症の発症に貢献することは多くの研究が示しており, かつ生活習慣病として予防が可能である点で, 認知症発症・進行予防において重要な要素となる。

## 2) 小血管病変

頭蓋内血管に特徴的とされ, 小梗塞・小出血の原因となる細小動脈病変を指す。筋系血管から直角に分岐することで圧の影響を被りやすいこと, 吻合をもたない終末動脈であり閉塞がただちに梗塞を意味すること, 病変が小さくても伝導路を直撃すると症状が重篤になりうる点で重要である。小血管病変の好発部位は穿通枝領域で, 基底核, 視床, 橋, 小脳歯状核部, 大脳深部白質があげられる。認知症においては, 戦略拠点破壊梗塞 strategic infarct の原因病理の 1 つを形成し, 優位半球の Papez の回路(海馬-脳弓-乳頭体-乳頭視床路-視床前核-帯状回-海馬), Yakovlev の回路(扁桃核-視床背内側核-前頭葉眼窩面皮質-鉤状束-側頭葉皮質前部-扁桃核), 尾状核病変が有名である。

病理学的には, lipohyalinosis (血管壊死)(図 2-3)の所見がよく知られており, 血管壁の平滑筋細胞が壊死による硝子化変性を起し, 貪食細胞として脂肪顆粒細胞が出現してくる。ラクナ梗塞(図 2-4)の原因として Fisher により記載された<sup>16)</sup>。このラクナ梗塞が多発している病態は *état lacunaire* とよばれる。小血管病変としてはその他に, 偽動脈瘤様腫大, 血管壊死などにより小出血(microbleeding)を起し(図 2-5), 脳画像上の特徴よりラクナ出血の名前が用いられることもある。しかし, ラクナ梗塞の周囲に小血管病変を見出す頻度は比較的 low, 血圧変動により小血管が閉塞ないし破綻する病態の関与が疑われている。小血管病変は, 後述する基底核・大脳白質が好発部位で, 多発梗塞性認知症 multiinfarct dementia, Binswanger 型大脳白質脳症(図 2-6)の原因となり,



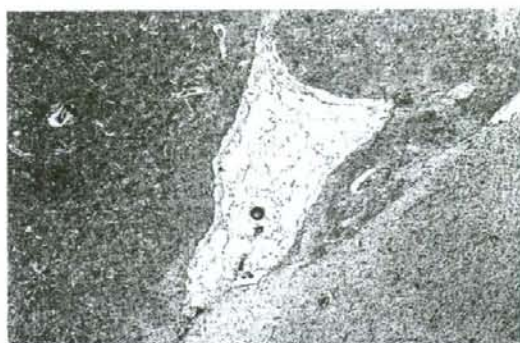


図 2-4 ● ラクナ梗塞

小血管周囲にグリアの網目状構造よりなる間隙（ラクナ）を認める。



図 2-5 ● 血管壊死

血管壁が壊死を起こし（矢印）、周囲に出血を伴う。周囲にラクナ梗塞（矢尻）が多発。

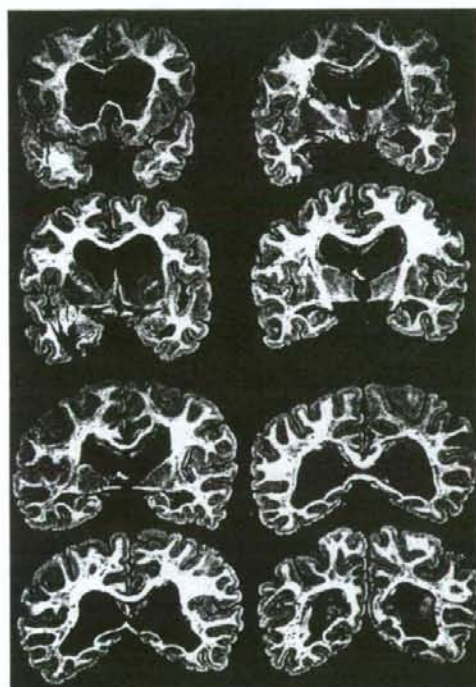


図 2-6 ● Binswanger 型白質脳症

卵円中心をはじめとする大脳白質が著しく萎縮し、脳梁も萎縮がみられる。一方、脳室壁には scalloping とよばれる、水頭症のときに認められる所見が存在する。本例は脳槽シンチグラフィでは脳室への逆流と滞留を認めている。脳室拡大と脳萎縮が起きた場合、髄液循環は当然障害を受け、それが一次的か二次的かの見極めが重要で、本例の場合白質の組織学的所見は血管周囲の不全軟化の集合で、Binswanger 型白質脳症の所見に一致する。

認知症の主要ないし随伴原因病変として近年重要性が再評価されている。

加齢に伴う脳萎縮により、Virchow-Robins 腔の拡大が起きた場合、画像的にはラクナ梗塞との鑑別は困難であることが多い。このような Virchow-Robins 腔の拡大は *état criblé* とよばれ、血管障害とは区別される。

### 3) 動脈瘤

脳動脈瘤（図 2-7）の形成は、先天性な動脈の内弾性板の欠損が高血圧を含む経年変化により瘤を作る機序が想定されている。動脈瘤は我々の連続剖検例中 5% に認められ、うちくも膜下出血を

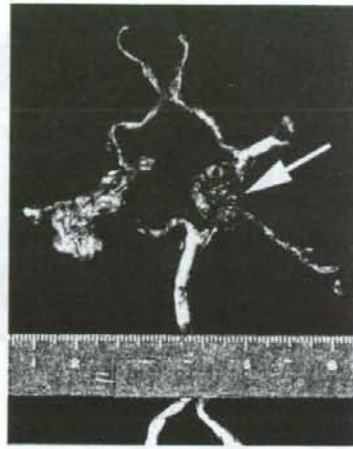


図 2-7 破裂動脈瘤  
左後交通動脈に形成されている。

生前に発症していた症例はその6%であった。高齢まで生存したというバイアスのもとでだが、未破裂動脈瘤が一定数存在し、発見された時に処置をどうするかの問題を提供する。くも膜下出血は、その時点における脳実質破壊、脳血管攣縮による多発性脳梗塞、脳表ヘモジデリン沈着の3つの要素で認知症の原因となる。

#### 4) 脳アミロイドアンギオパチー (CAA)

老人斑を形成するアミロイドベータ蛋白(以下  $A\beta$ ) が、脳血管に沈着する病態であり、遺伝子改変マウスの検討から、血管アミロイドは血管平滑筋ではなく神経細胞由来と考えられている。

$A\beta$  は、アミロイド前駆体蛋白 amyloid precursor protein (APP) より、N末が $\beta$ 切断、C末が $\gamma$ 切断を受け分泌される。切断酵素は $\beta$  secretase,  $\gamma$  secretase とよばれ、抗AD薬開発のターゲットとなっている(Ⅰ.総論の図2-31, 49頁参照)。C末の差で、 $A\beta_{1-40}$  と  $1-42$  の2種が形成され、血管アミロイドは  $A\beta_{1-40}$  が主成分、脳実質沈着は  $A\beta_{1-42}$  が主体である。

われわれの連続剖検例中、血管に  $A\beta$  沈着を認める症例は約4割で、頻度は加齢とともに上昇する。アポリポ蛋白E(以下 ApoE)  $\epsilon 4$  アリルをヘテロでもつと CAA 頻度が6割に、ホモでもつと頻度が8割に上昇する。また  $\epsilon 2$  アリルは出血陽性例に有意に多くみられ、CAA 出血の危険因子とする既報を支持する。CAA の出現はくも膜下腔(図2-8)と大脳・小脳皮質の血管にはほぼ限られている。また大脳皮質では頭頂・後頭葉に頻度が高い。皮質下出血の形をとり、アミロイド沈着部位とは必ずしも一致しないが、その理由はよくわかってはいない。

CAAにより髄膜血管や皮質の小血管の壁病変をきたし、それに伴う小出血、小梗塞を認めることがしばしばである。臨床的にはTIA発作や運動障害の段階的増悪のかたちをとり、ADを疑っている患者にこのような徴候を認めた時は要注意である。脳画像ではMRI出血強調シーケンスが評価に適しており、皮質の多発性低信号域として認められる。

CAAはアルツハイマー病(AD)に合併することが多く、老人斑(SP)の沈着レベルと正の相関





図 2-8 ● アミロイドアンギオパチー

嗅内皮質くも膜下腔小血管に認めた平滑筋層への沈着 (抗アミロイド $\beta$ 抗体免疫染色)

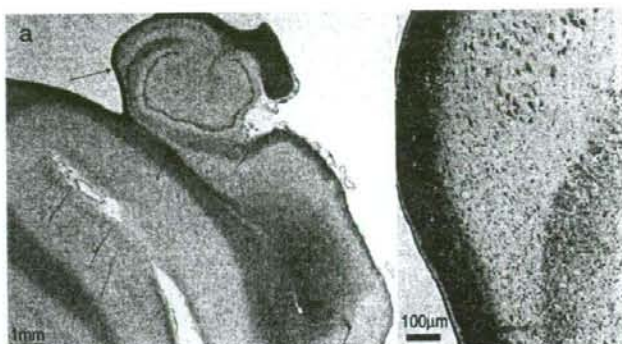


図 2-9 ● 海馬硬化

海馬 CA1 sector の萎縮 (a, 矢印) と神経細胞脱落 (b) を認める。

をし、神経原線維変化 (タウ蛋白の異常リン酸化による蓄積、以下 NFT) を血管周囲に誘導する。したがって、CAA で葉出血を呈する症例は、早期 AD 病変を伴うことが一般的で、認知障害を伴うことが多い。最近の A $\beta$  を用いたワクチン療法による脳炎患者の病理からは CAA は除去されず、SP 内 A $\beta$  とは代謝経路が異なることが指摘されている。

CAA は、先述した小血管病変の危険因子が存在するときに、相加的に病態が悪化することが知られている。CAA で脳卒中歴をもつ症例の高血圧の頻度は、脳卒中の既往のない症例に比べ高い。したがって、CAA 疑い例では生活習慣病の管理はより厳密にする必要がある。CAA はアミロイド PET [例えば Pittsburgh Compound B (PIB) を用いた PET] により生体内で可視化可能であり、後頭葉優位の分布が AD (通常前頭・側頭・頭頂葉優位である) とは異なる点が指摘されており、剖検脳での分布と一致する。

#### d. 大脳皮質: アルツハイマー病, レビー小体型認知症, 高齢者タウオパチー, TDP-43 プロテインオパチー, プリオン病

##### 1) 単純萎縮

萎縮の背景となる組織病理所見として後述の異常蛋白沈着では説明できないものをそうよび、加齢による脳萎縮の要因のかなりの部分を占める。神経細胞の加齢に伴う減少が背景にあると思われるが、前頭・側頭葉優位のパターンをとるのが一般的である。これのみが原因で認知症状を呈していると考えられる場合は、frontotemporal lobar degeneration without specific features と、Lund-and Manchester groups により分類されている<sup>17)</sup>が、頻度は極めて少ない。

##### 2) 海馬硬化 hippocampal sclerosis

欧米では認知症の原因疾患の主要な 1 つとされ、海馬の CA1, いわゆる Sommer 切痕とよばれる、虚血・低酸素による障害に最も弱い部位に細胞脱落をきたす病態が大部分を占める (図 2-9)。てんかん手術の対象となる海馬硬化との病理学的類似性より同じ名称でよばれる。報告当初は、加齢に

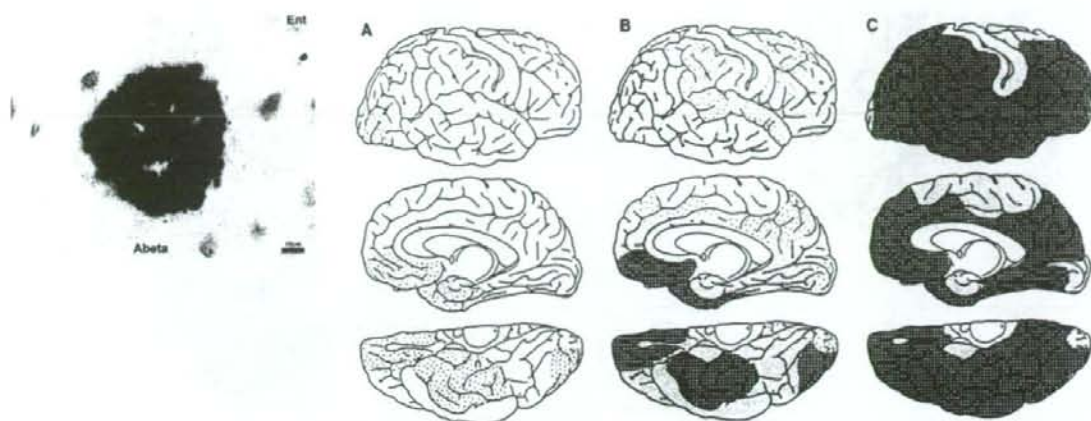


図 2-10 Braak の老人斑ステージ

左: 抗アミロイドβ蛋白抗体免疫染色で描出された老人斑。右: Braak らの老人斑ステージ。  
A から C へと進展 (文献 18 より一部改変)

に伴い、幼児の熱性痙攣に匹敵するような、低酸素・虚血性変化が加わることにより起こることが主因とされた。つまり、高齢者では、心不全・呼吸不全などの内科疾患の重症状態、若年者では問題にならないような全身麻酔などの医学的介入により脳損傷が加わる可能性があり、その後も生存を続けるため、この損傷が記憶障害などの認知症の原因となる可能性が指摘されていた。しかし、医療責任という観点からは問題が複雑であるためか、その後原因に対する議論はほとんど行われず、存在のみ記載されるかたちとなっている。我々の施設でもの忘れ外来症例を MRI 冠状断で追求しているが、一定の頻度で海馬が左右差をもって高輝度を呈する症例が検出される。また、連続剖検例中にも一定の頻度で認められる<sup>18)</sup>。本邦で問題とならない理由の 1 つは、これらが死戦期の問題等の二次的病変として見逃されてきたことがある。

### 3) アルツハイマー病 (AD)

中枢神経系において、蛋白の翻訳後修飾や処理の異常によりその蛋白が蓄積し細胞障害が起き、異常構造物が出現する変化が、変性型老化性変化の基本とされる。代表的なのは Aβ, タウ, αシヌクレインの 3 つで、このうち Aβ のみが古典的アミロイドの定義を満たし、Aβ アミロイドーシスとよばれ、他の 2 つは、タウオパチー, αシヌクレイノパチーとよばれる。新皮質においては、Aβ アミロイドーシスが、タウオパチー, αシヌクレイノパチーを誘導することが示されている。最近 TDP43 が、TDP43 プロテイノパチーとして加わった。

Aβ の脳実質沈着の主座は大脳新皮質で SP を形成し (図 2-10), Braak らの, 0: なし, A: 新皮質に少量出現, B: 海馬にも出現, C: 一次野にも出現, というステージ分類が、唯一の基準である<sup>19)</sup>。

脳実質, 血管壁内 Aβ 沈着の可視化は、前述したように PIB である程度可能となった。また、髄液 Aβ42 値の低下が診断に用いられている。

鍍銀染色, 抗ユビキチン・タウ抗体免疫染色で描出される, 変性突起よりなる SP は neuritic plaque (NP) とよばれる。新皮質における NP 密度で AD を診断しようとするのが CERAD 分類で、