

- atrophy. *Am J Pathol* 171: 1291-1303, 2007
- 50) Baker KG, Huang Y, McCann H, Gai WP, Jensen PH, et al: P25alpha immunoreactive but alpha-synuclein immunonegative neuronal inclusions in multiple system atrophy. *Acta Neuropathol* 111: 193-195, 2006
- 51) Kragh CL, Lund LB, Febbraro F, Hansen HD, Gai WP, et al: alpha-Synuclein Aggregation and Ser-129 Phosphorylation-Dependent Cell Death in Oligodendroglial Cells. *J Biol Chem* 284: 10211-10222, 2009
- 52) Kovács GG, László L, Kovács J, Jensen PH, Lindersson E, et al: Natively unfolded tubulin polymerization promoting protein TPPP/p25 is a common marker of alpha-synucleinopathies. *Neurobiol Dis* 17: 155-162, 2004
- 53) Lindersson E, Lundvig D, Petersen C, Madsen P, Nyengaard JR, et al: p25alpha Stimulates alpha-synuclein aggregation and is co-localized with aggregated alpha-synuclein in alpha-synucleinopathies. *J Biol Chem* 280: 5703-5715, 2005
- 54) Yazawa I, Giasson BI, Sasaki R, Zhang B, Joyce S, et al: Mouse model of multiple system atrophy alpha-synuclein expression in oligodendrocytes causes glial and neuronal degeneration. *Neuron* 45: 847-859, 2005
- 55) Soma H, Yabe I, Takei A, Fujiki N, Yanagihara T, et al: Heredity in multiple system atrophy. *J Neurol Sci* 240: 107-110, 2006
- 56) Hara K, Momose Y, Tokiguchi S, Shimohata M, Terajima K, et al: Multiplex families with multiple system atrophy. *Arch Neurol* 64: 545-551, 2007
- 57) Wüllner U, Abele M, Schmitz-Huebsch T, Wilhelm K, Benecke R, et al: Probable multiple system atrophy in a German family. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75: 924-925, 2004
- 58) Wüllner U, Schmitt I, Kammal M, Kretschmar HA, Neumann M: Definite multiple system atrophy in a German family. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 80: 449-450, 2009
- 59) Parkkinen L, Hartikainen P, Alafuzoff I: Abundant glial alpha-synuclein pathology in a case without overt clinical symptoms. *Clin Neuropathol* 26: 276-283, 2007
- 60) Fujishiro H, Ahn TB, Frigerio R, DelleDonne A, Josephs KA, et al: Glial cytoplasmic inclusions in neurologically normal elderly: prodromal multiple system atrophy? *Acta Neuropathol* 116: 269-275, 2008
- 61) Campbell BC, McLean CA, Culvenor JG, Gai WP, Blumbergs PC, et al: The solubility of alpha-synuclein in multiple system atrophy differs from that of dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease. *J Neurochem* 76: 87-96, 2001
- 62) Nishie M, Mori F, Fujiwara H, Hasegawa M, Yoshimoto M, et al: Accumulation of phosphorylated alpha-synuclein in the brain and peripheral ganglia of patients with multiple system atrophy. *Acta Neuropathol* 107: 292-298, 2004
- 63) Sone M, Yoshida M, Hashizume Y, Hishikawa N, Sobue G: alpha-Synuclein-immunoreactive structure formation is enhanced in sympathetic ganglia of patients with multiple system atrophy. *Acta Neuropathol* 110: 19-26, 2005
- 64) 大熊泰之, 服部信孝, 信川文誠, 森秀生, 須田耕一, 他: パーキンソニズムと痴呆を呈し4年の経過で死亡した74歳女性. *No To Shinkei* 50: 671-682, 1998
- 65) 下由美, 高梨雅史, 太田聰, 寺嶋一夫, 森秀生, 他: Neurological CPC 母親にパーキンソン病を持ち, パーキンソニズムを呈した56歳女性. *No To Shinkei* 53: 495-505, 2001

#### 医学書院発行雑誌のバックナンバーについて

2007年1月以降発行の雑誌は、医学書院販売部にてお取り扱いしております。ご注文、在庫のご照会などは；

TEL：03-3817-5657 FAX：03-3815-7804

E-mail：sd@igaku-shoin.co.jp URL：http://www.igaku-shoin.co.jp/

それ以前の雑誌は、(株)東亜ブックがお取り扱いしております。ご注文、在庫のご照会などは；

(株)東亜ブック 〒171-0014 東京都豊島区池袋4-13-4

TEL：03-3985-4701 FAX：03-3985-4703

E-mail：st@toabook.com URL：http://www.toabook.com/#sagasu

医学書院販売部

特 集 アミロイドーシスと神経疾患

## 脳肉芽腫性血管炎と βアミロイド沈着\*

● 吉田眞理<sup>1)</sup> / 三室マヤ<sup>1)</sup> / 橋詰良夫<sup>1)</sup> / 早川恵理<sup>2)</sup> / 平山幹生<sup>3)</sup>

**Key Words** : granulomatous angiitis of the central nervous system, cerebral amyloid angiopathy, Aβ-related angiitis, gadolinium leptomeningeal enhancement on MRI, brain biopsy

### はじめに

脳肉芽腫性血管炎(granulomatous angiitis of the central nervous system : GANS)は, 病理組織学的に髄膜や脳実質の中・小血管に巨細胞の出現を伴う中枢神経系に限局する血管炎として定義される<sup>1)</sup>. GANSは, 広義にはisolated angiitis of the central nervous system, primary angiitis of the central nervous system (PACNS)<sup>2)</sup>ないしprimary central nervous system vasculitis (PCNSV)<sup>3)</sup>などと総称される脳や脊髄に限局する血管炎を起こす原因不明の異種性疾患群に含まれている.

GANSは稀な病態であると考えられていたが, 近年の臨床病理像の蓄積から予想以上に頻度が高く, くも膜下腔や脳実質の血管壁にアミロイドの沈着を伴い, ステロイドや免疫抑制剤に良好な反応を示す例も報告され, 「βアミロイド沈着を伴うGANS」(Aβ-GANSと本稿では略す)のサブグループの存在が示唆されている. 一方, く

も膜下腔, 大脳や小脳の血管壁および軟膜へのAβ沈着(cerebral amyloid angiopathy : CAA)は, Alzheimer病(AD)や健常高齢者にもみられる頻度の高い病態であり, GANSとAβ沈着の因果関係には偶然の合併である可能性も議論されてきた. ところが, 2001年に開始されたADのワクチン療法の臨床治験で出現した髄膜脳炎の病理所見では, Aβ沈着を伴う血管炎の所見が確認され, Aβに対する免疫反応が惹起する血管炎という病態がクローズアップされている<sup>4)5)</sup>. 本稿ではAβ-GANSの臨床病理像を概説し, 代表的な症例を紹介する.

### 疾患概念

1959年Cravioto & Feiginは, 髄膜・脳実質内の中・小血管の巨細胞を伴う肉芽腫性血管炎を特徴とする2例を報告し, 従来種々の名称で報告されていた6例も同一疾患であることを指摘してnoninfectious granulomatous angiitis with predilection for the central nervous systemと呼ぶことを提唱した<sup>1)</sup>.

GANSにCAAを伴う例は, 1974年のReidらの報告以来, 30例近く報告されてきた<sup>6)~24)</sup>. 60歳代の高齢男性に頻度が高く, 初発症状は意識障害

\* Granulomatous angiitis of the central nervous system with amyloid angiopathy.

<sup>1)</sup> Mari YOSHIDA, M.D., Maya MIMURO, M.D. & Yoshio HASHIZUME, M.D.: 愛知医科大学加齢医学研究所 [〒480-1195 愛知県愛知郡長久手町岩作雁又21]; Institute for Medical Science of Aging, Aichi Medical University, Aichi 480-1195, Japan.

<sup>2)</sup> Eri HAYAKAWA, M.D.: 国立病院機構名古屋病院神経内科; Department of Neurology, Higashi Nagoya National Hospital, Nagoya, Aichi, Japan.

<sup>3)</sup> Mikio HIRAYAMA, M.D.: 春日井市民病院神経内科; Department of Neurology, Kasugai Municipal Hospital, Kasugai, Aichi, Japan.

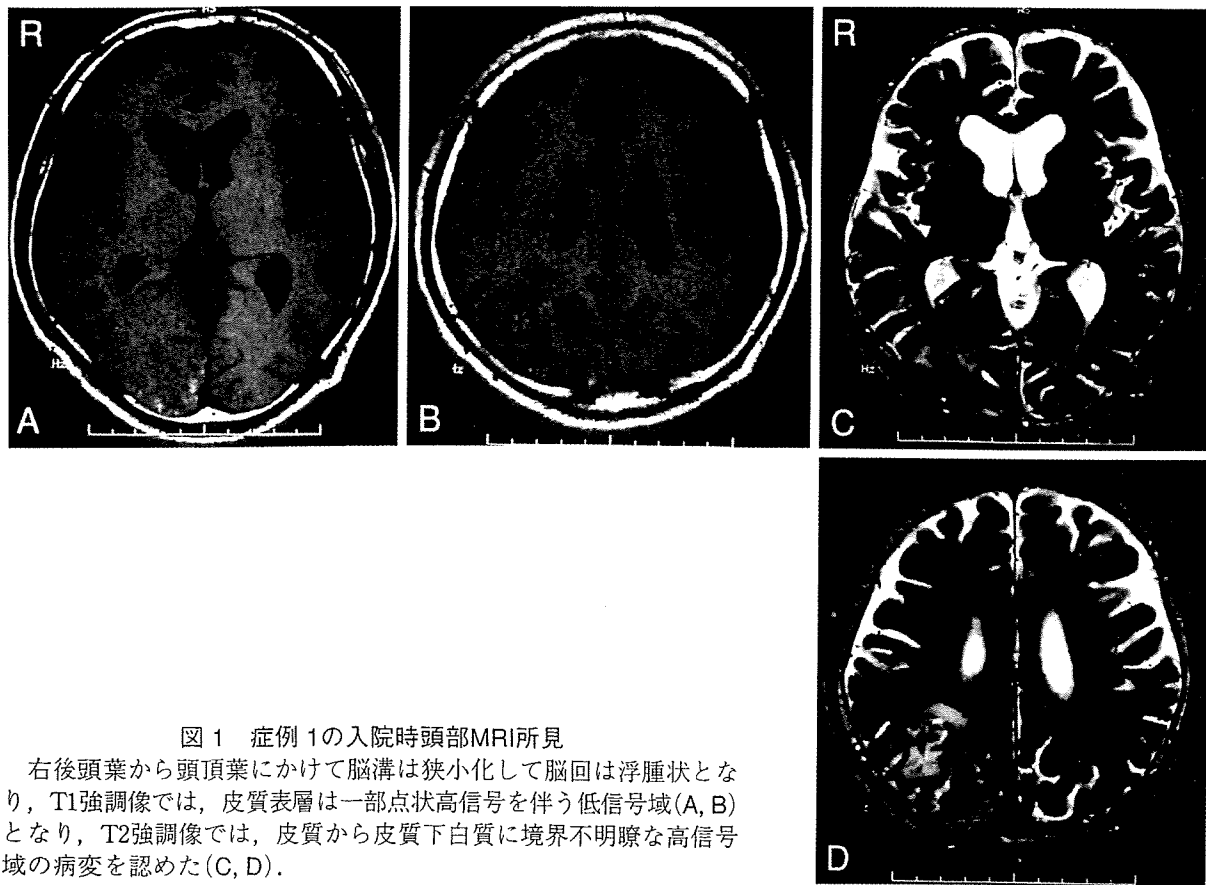


図1 症例1の入院時頭部MRI所見

右後頭葉から頭頂葉にかけて脳溝は狭小化して脳回は浮腫状となり、T1強調像では、皮質表層は一部点状高信号を伴う低信号域(A, B)となり、T2強調像では、皮質から皮質下白質に境界不明瞭な高信号域の病変を認めた(C, D)。

や頭痛が多く、病理学的には梗塞巣や出血巣が多発し、髄膜血管や大脳皮質表層にCAAとGANSの病理像を認めた。CAAとGANSの病理学的分布には密接な関係があることから、両者の関連性が示唆されていた。

2005年Scoldingsらは、CAAを伴う脳血管炎9例と文献報告25例を集積した計34例をCAAのない脳血管炎、さらに血管炎のないCAA群と比較検討し、CAAを伴う脳血管炎を臨床病理学的に独立したグループとし「A $\beta$ -related angiitis (ABRA)」という疾患単位を提唱した<sup>2)</sup>。ABRA 34例の初発時年齢は平均67.3歳(43~82歳)で、A $\beta$ 沈着のないPACNS群43歳(25~63歳)より高齢で、炎症所見のないCAA群より若かった。臨床的には精神症状、認知症、頭痛、小脳症状、けいれん、幻覚、失語、巣症状、視覚障害、頭蓋内圧亢進症状、失行がみられた。髄液での蛋白増多は61%、細胞増多は44%にみられ、CT・MRIでは非特異的所見ながら白質病変、占拠性病変、局所の浮腫、出血や梗塞、水頭症、萎縮を認めた。病理学的には主として髄膜の小・中型血管

のCAAと炎症細胞浸潤を伴い、血管壁の破壊を伴う肉芽腫性血管炎の像と血管壁のA $\beta$ の沈着を多数認めた。大脳皮質内にはA $\beta$ の沈着は乏しいが、A $\beta$ 免疫染色陽性の活性型ミクログリアの集簇を認めた。

2007年にSalvaraniらによって報告された49例の脳生検所見と2剖検例を含む101例のPCNSVの解析では、病理学的陽性所見は生検47例中29例(62%)と2剖検例で確認された<sup>3)</sup>。血管炎は組織学的には三つのタイプに分けられ、18例は肉芽腫性血管炎、8例はリンパ球性、5例は急性壊死性血管炎の像を示した。A $\beta$ の沈着を確認した8例ではすべてGANSの病理を示し、1例ではCAAを認めるが血管炎の組織像はみられず、CAAとGANSの病理像の密接な関連性が示唆された。臨床像と組織型との間には明確な関連性はないが、GANSはより高齢者に多く、初期に認知障害を伴う例が多かった。Salvaraniらは上記の同じPCNSV 101例の母集団からMRIガドリニウム造影で著明な髄膜の造影像を示す8例を抽出してさらに詳しく解析した<sup>25)</sup>。8例中6例は脳血管撮影やMRA

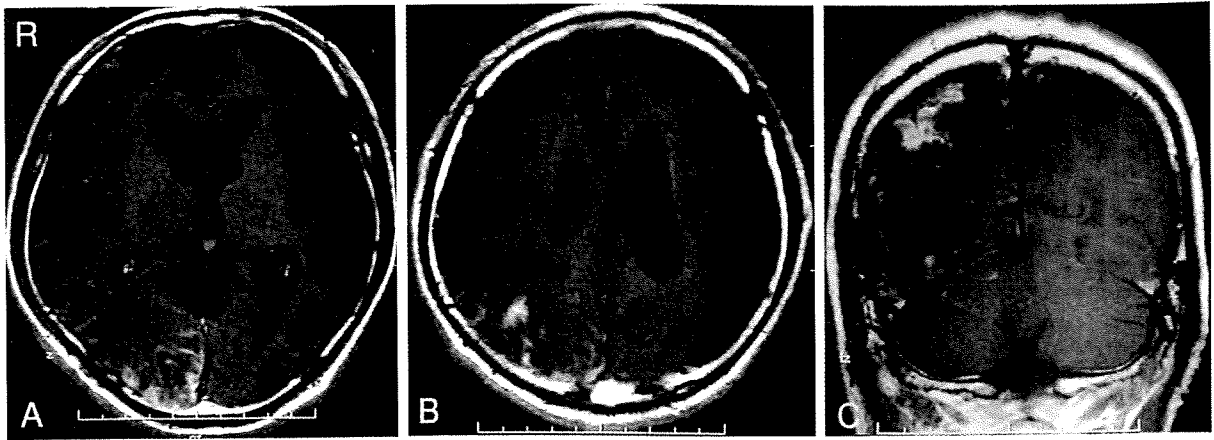


図2 症例1のGd造影MRI所見

Gd造影MRIでは、T1強調像、T2強調像で異常信号を認めた左後頭葉から頭頂葉、また、一部側頭葉、前頭葉に広く膜下腔から脳表に淡く造影される病変が広がり(A, B)、さらに小脳上面から左頭頂葉にかけても同様のくも膜下腔の増強効果を認めた(C)。

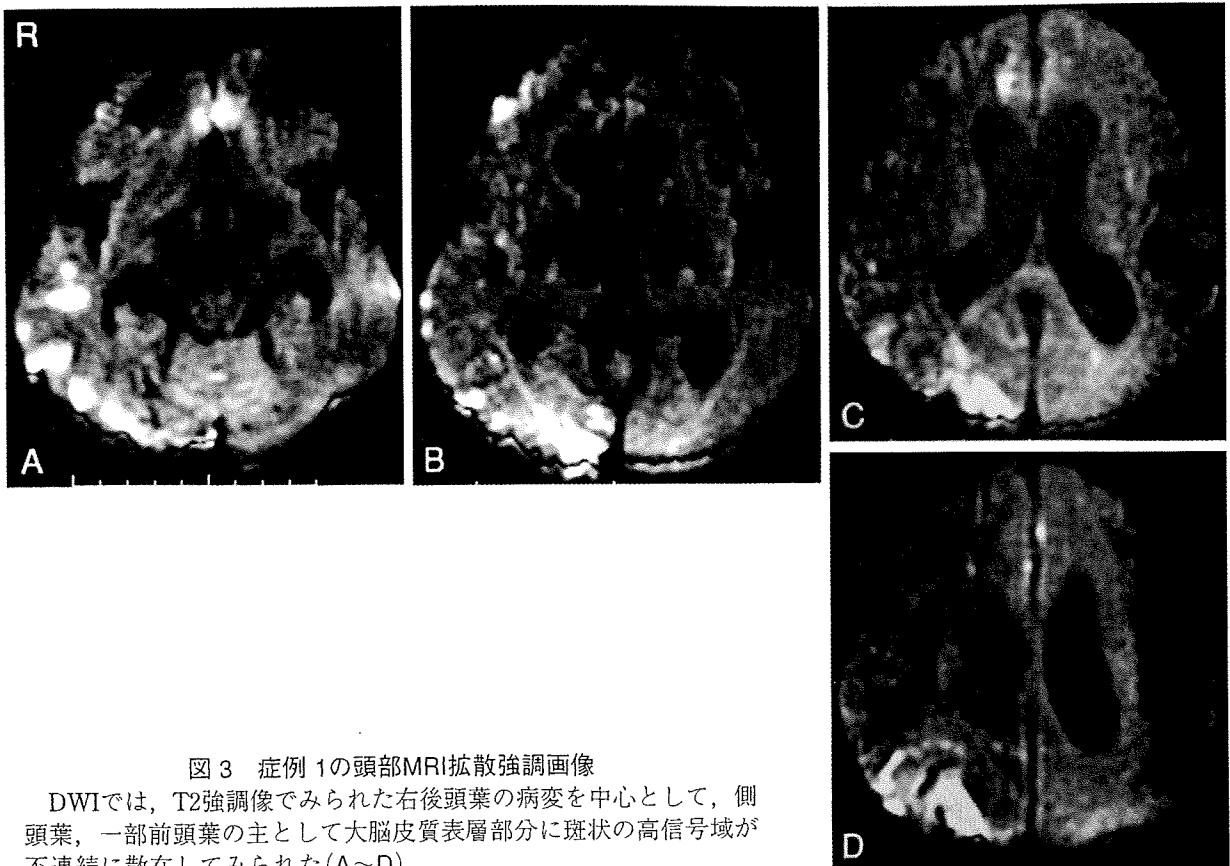


図3 症例1の頭部MRI拡散強調画像

DWIでは、T2強調像でみられた右後頭葉の病変を中心として、側頭葉、一部前頭葉の主として大脳皮質表層部分に斑状の高信号域が不連続に散在してみられた(A~D)。

では異常を示さなかったが、脳あるいは脊髄生検は8例全例で異常を示し、6例はGANSの病理像を示し、さらに4例は $A\beta$ の沈着を示すGANSであった。画像上腫瘍性病変を示す $A\beta$ -GANSも存在し、生検による早期診断と治療が推奨されている<sup>26)</sup>。

## 症 例

以下に典型例を紹介する。

[症例1] 65歳、男性<sup>22)</sup>。

既往歴、家族歴：特記すべきことはない。

臨床経過：2000年11月3日頃から後頭部痛、さらに2週間後には左側の視野障害が出現して

11月20日に近医に入院した。一般理学的所見に異常はなく、神経学的所見では、意識は清明で左同名半盲を認める以外は、運動感覚系、小脳系に異常はみられなかった。

検査所見：血算、血液生化学は異常なく、免疫学的検査でCRPは陰性であるが血沈は38mm/hrと亢進し、抗核抗体、ANCA、抗カルジオリピン抗体、LACは陰性であった。入院時の頭部MRIでは、右後頭葉から頭頂葉にかけてT1強調像で低信号域、一部高信号域、T2強調像で高信号域の病変を認めた(図1)。造影MRIでは後頭葉から頭頂葉、一部側頭葉に淡く造影される病変が広がり、髄膜の増強も認められた(図2)。DWIでは、T2強調像でみられた右後頭葉の病変を中心として、側頭葉、一部前頭葉に主として大脳皮質表層部分に斑状の高信号域が不連続に散在してみられた(図3)。脳血管撮影では明らかな血管の狭窄は認めなかったが、病変のある右内頸動脈系では左に比べ全体に血管が拡張し、造影遅延を示した。頭痛、嘔吐の症状で発症し、徐々に悪化、画像上病変の広がりもみられたため腫瘍性病変も考え、12月18日に右後頭葉の脳生検を施行した。生検所見では、髄膜が肥厚し、リンパ球浸潤が強く、くも膜下腔の血管壁の肥厚、内腔の閉塞、血管壁にはAβの沈着を伴う著明な多核巨細胞の出現と炎症細胞の浸潤がみられ、以上の所見よりAβ-GANSと診断された(図4)。12月28日に施行した髄液所見は、初圧50cmH<sub>2</sub>O以上と著明な脳圧亢進を認め、蛋白186mg/dl、細胞数50/l(単球65%)、IgG 31.7mg/dlと蛋白細胞増多を認めた。髄液中のウイルス抗体価、細菌、結核菌、真菌はすべて陰性であった。ステロイドパルス療法を施行したが効果はなく、片麻痺から四肢麻痺になり意識障害も進行、画像上も病変は広がった。水頭症の合併を認め、V-Pシャントを施行した。サイクロフォスファミドの併用療法を開始したところ、CT上脳ヘルニアは改善し、病変の広がりもおさえられたが、全経過約3カ月で肺炎を合併し死亡した。

病理所見：脳重1,390g。髄膜は軽度褐色調に混濁し、両側大脳半球の皮質、白質、基底核は広範に軟化壊死し、とくに右側後頭葉に強かった(図5)。多発性小出血と壊死巣を皮質、白質、

基底核に認めた。組織学的には、くも膜下腔の小・中血管に多核巨細胞を伴うリンパ球、マクロファージなどの著明な炎症細胞浸潤、フィブリンの浸出を認め、血管壁の全層性の破壊、内弾性板の断裂を認めた(図6)。内膜の線維性肥厚による内腔の狭窄・閉塞や線維性器質化をしばしば認めた。これらの血管壁はCongo red染色陽性で偏光を示し、βアミロイドの免疫染色で陽性を示した(図7)。多核巨細胞はCD-68陽性を示して、βアミロイド陽性構造の貪食像をしばしば認め、血管壁にはTリンパ球優位の浸潤を認めた(図7)。Willis動脈輪の血管や深部白質の血管壁にはアミロイドの沈着はみられなかった。くも膜下腔の血管の細胞浸潤はしばしば局所的に散在し、種々の径の静脈壁にも変化を認めたが動脈系の変化がより優位であった。剖検時の所見は生検組織像と同様の所見であった。老人斑はみられず、NFTは経嗅内野に少数みられるのみでADの病理像はなかった。中枢神経系以外には全身臓器には血管炎の所見はみられなかった。

〔症例2〕74歳、女性<sup>20)</sup>。

既往歴、家族歴：特記すべきものはない。

臨床経過：2002年8月中旬から頭痛、発熱と失見当識、自発語の低下や徘徊などの異常行動が急速に進行して、近医で撮影した頭部CTで右後頭葉に低吸収域を認め、脳梗塞として治療を受けたが改善しないため神経内科を受診した。意識は傾眠傾向で軽度の項部硬直を認めた。髄液中の蛋白量の上昇、Gd造影MRI T1強調像で後頭部を中心に広く髄膜に異常造影効果を認め、脳血管撮影では右側優位に中大脳動脈遠位部に多発性狭窄を認めた。以上よりGANSを疑いステロイドパルス療法を施行し、治療開始翌日から高次機能障害、意識障害は改善し、脳生検で多核巨細胞を伴う肉芽腫性血管炎とβアミロイドの沈着を確認した。早期診断、早期治療により良好な経過を示したAβ-GANSの例である。

### Aβ-GANSの臨床病理学的特徴

Aβ-GANSと確認されたこれまでの報告例<sup>1)~3)6)~26)</sup>と自験例から臨床病理学的な特徴を要約すると、50歳以上の高齢者に多く、急性ないし亜急性あるいは数年の経過を示す緩徐進行性



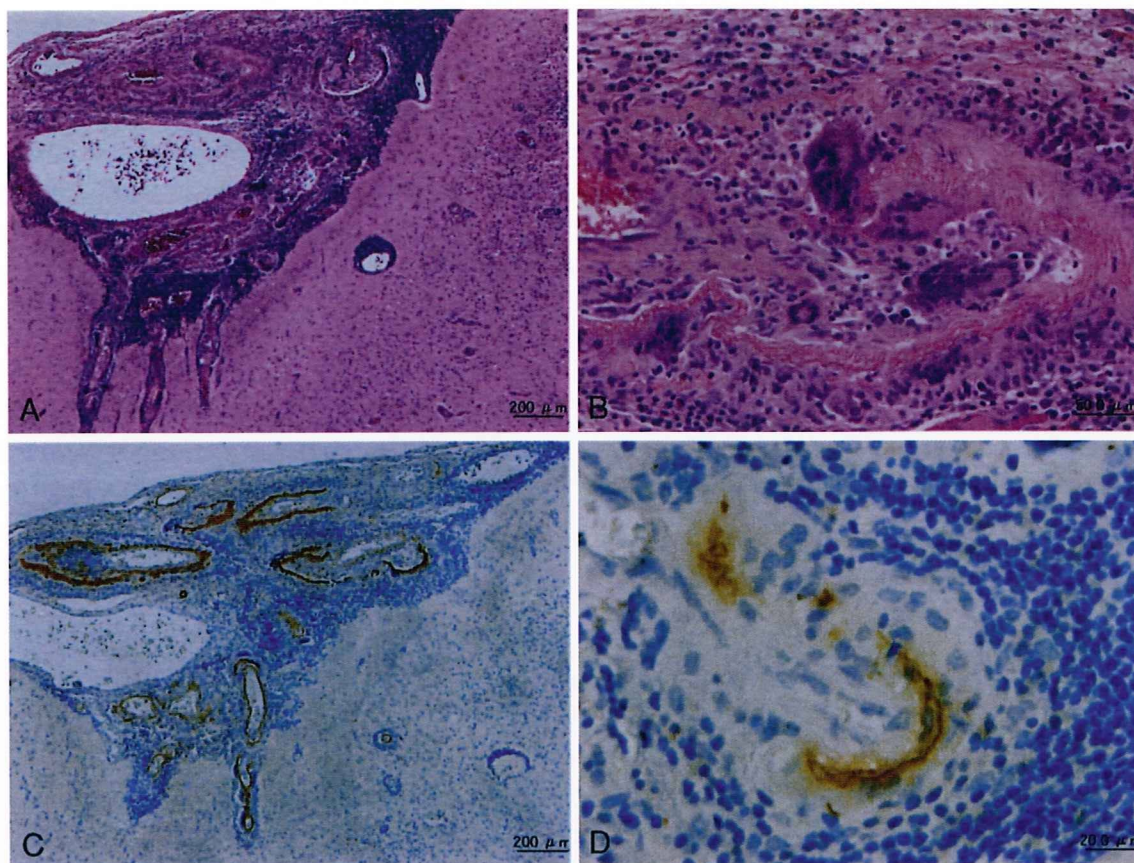


図4 症例1の右後頭葉脳生検所見

くも膜下腔のリンパ球浸潤が強く、血管壁の肥厚、内腔の閉塞、血管壁には著明な多核巨細胞の出現と、リンパ球、形質細胞、組織球の浸潤(A, B)がみられ、以上の所見よりGANSと診断された。くも膜下腔の血管壁はβアミロイドの免疫染色で陽性を示し(C)、多核巨細胞内胞体内には貪食されたβアミロイド免疫染色陽性の線維構造分を認めた(D)。皮質内にはごく少数のβアミロイド陽性血管を認めるのみで、老人斑はみられなかった(C)。A, B: HE染色, C, D: β protein免疫染色。

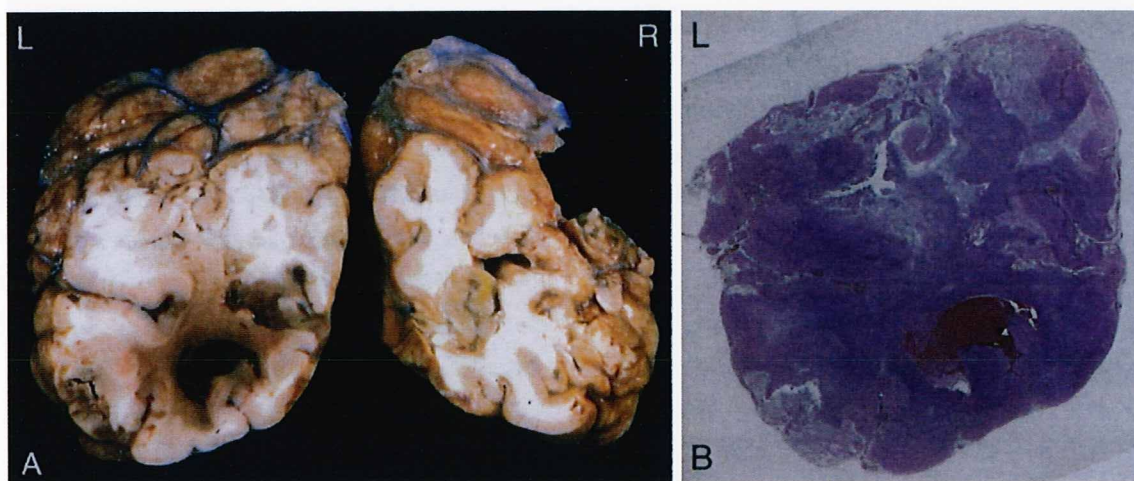


図5 症例1の剖検所見

剖検時後頭葉の髄膜は軽度褐色調に混濁し(A)、両側頭頂後頭葉の皮質表層から白質は広範に斑状に軟化壊死し、一部出血を示した(B)。

に発症する認知障害、頭痛、意識障害、けいれん、巣症状、幻覚がみられ、症状には変動がみ

られたり、項部硬直を認める例がある。血液・生化学では指標となる所見は乏しく、髄液検査



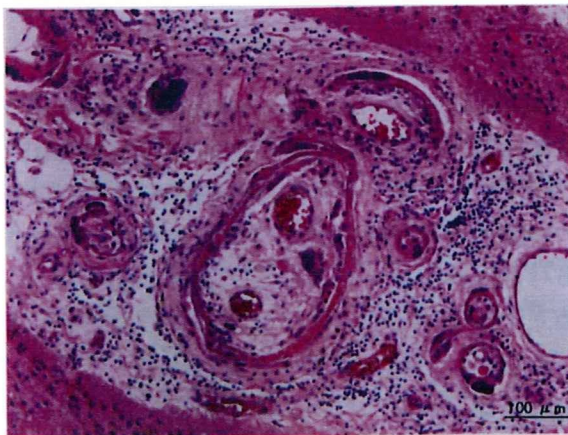


図6 症例1の後頭葉くも膜下腔の組織学的所見  
くも膜下腔の小・中血管には多核巨細胞を伴うリンパ球, macrophageなどの著明な炎症細胞浸潤, フィブリンの浸出を認め, 血管壁の全層性の破壊, 内弾性板の断裂を認めた. 内膜の線維性肥厚による内腔の狭窄・閉塞や線維性器質化をしばしば認めた. (HE染色)

では髄液圧の上昇, 蛋白増多, リンパ球を主体とする軽度の細胞増多を認めることが多い. 脳CTやMRI所見では, 大脳皮質や皮質下に孤発性あるいは多発性梗塞像や出血, 浮腫を認め, 病変分布は前頭葉から後頭葉までみられるが, 好

発部位は頭頂後頭葉である. Binswanger型白質脳症に類似した白質の低吸収域を認める例や浮腫を伴う占拠性病変として脳腫瘍との鑑別が問題となる場合がある<sup>26)</sup>. もっとも特徴的な画像所見はGd造影MRIで髄膜の増強効果が局所的にみられることであり, くも膜下腔の炎症像に合致する所見である. MRAや脳血管撮影ではより小径の血管の壁不正, 狭窄, 近位部の拡張像が記載されているが, 異常所見がみられない場合も多い. MRAや脳血管撮影で異常所見がみられない場合にも生検で異常所見が確認されている. 通常MRAや脳血管撮影で描出される血管より小径のくも膜下腔の血管が障害されるため, これらの検査では反映されにくい可能性がある. また, 血管の変化はより分節的である. MRI, CTで観察される大脳白質の信号異常は, くも膜下腔の髄質動脈が障害されることによる循環障害, さらにくも膜下腔の炎症による静脈の灌流障害による浮腫の増強が影響していると推測される.

診断上は感染症や腫瘍性病変などの他疾患との鑑別が問題となる. 病理学的にGANSとして報告されているものは必ずしも均一ではない<sup>27)</sup>.

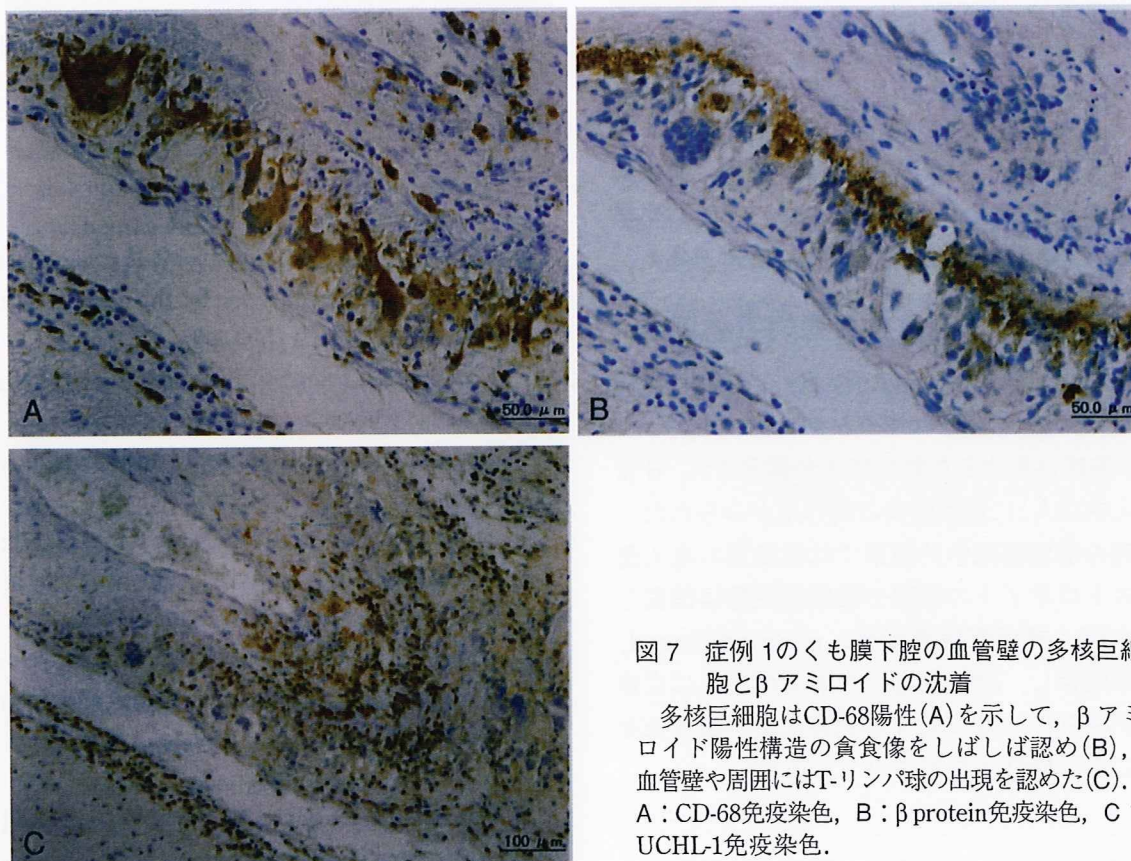


図7 症例1のくも膜下腔の血管壁の多核巨細胞とβアミロイドの沈着

多核巨細胞はCD-68陽性(A)を示して, βアミロイド陽性構造の貪食像をしばしば認め(B), 血管壁や周囲にはT-リンパ球の出現を認めた(C). A: CD-68免疫染色, B: β protein免疫染色, C: UCHL-1免疫染色.

GANSに類似した巨細胞を伴う血管炎は、免疫異常、機械的因子、側頭動脈炎、サルコイドーシス、Wegener肉芽腫、Churg&Strauss症候群、マイコプラズマ感染症、帯状ヘルペス感染症、結核、梅毒、真菌感染症、AIDS脳症、リンパ腫などで観察される。確定診断はA $\beta$ -GANSの病理像を組織学的に確認することである。

治療は、ステロイドパルス療法が奏効して良好な経過をたどる例<sup>20)</sup>、ステロイドの効果が不十分な場合にシクロフォスファミドの併用を勧める報告があり、治療に抵抗して予後不良な経過をたどる例がある一方、自然寛解と再発を示す場合もある。

### CAAとの関連性

CAAにおける炎症像の検討はYamadaらの報告にみられ、高齢者の孤発性CAA11例全例のA $\beta$ 沈着血管周囲にマクロファージなどの炎症細胞浸潤を認め、A $\beta$ -GANSではアミロイドP componentの消失を認めた<sup>28)</sup>。Engらは、病理学的に診断されたCAA42例を検討し、7例にA $\beta$ 沈着血管周囲に多核巨細胞の出現を伴う炎症所見を認め、臨床的に亜急性の認知障害、けいれんが優位に多く、画像上白質病変を伴い、より発症年齢が若かった<sup>29)</sup>。CAAの血管病変とA $\beta$ -GANSの病態にはオーバーラップする免疫学的基盤が存在するのか、すなわち、A $\beta$ -GANSは急性発症、激症型のCAAの究極像を示しているのか、まったく異なる病態であるのか、今後の検討が必要である。

### ADの免疫療法をうけた症例の病理像

2001年に開始されたADのワクチン療法の臨床試験では、合成A $\beta$ 42ペプチドをアジュバントとともに筋肉注射する能動免疫法が選択され、6% (300人中18人)に髄膜脳炎の副作用がみられた。死亡例の病理組織学的検索では新皮質の老人斑やアストロサイトの増殖や軸索変性像は消失していたが、神経原線維変化、neuropil thread、CAAは残存し、A $\beta$ が沈着した血管周囲には炎症所見がみられ、A $\beta$ に対する免疫反応が血管炎を惹起した可能性が推察されている<sup>4)5)</sup>。

### おわりに

病理学的に $\beta$ アミロイド(A $\beta$ )の沈着を伴う肉芽腫性血管炎(GANS)の像を示すA $\beta$ -GANS, ABRAというサブグループがPCNSVの中にあり、ひとつの独立した臨床病理学的な疾患単位となりうる可能性が示唆されている。厳密な疾患概念の確立や診断基準の作成にはさらなる検討が必要であるが、本症をまとめる意義はステロイドパルス治療に良好な反応を示す例が散見され、早期診断と治療が予後を改善する可能性があると考えられるからである。高齢者の急性、亜急性に進行する意識障害、認知症や巣症状を呈する症例の臨床像、画像所見から本症を疑うことが必要であり、脳生検を積極的に有効活用して組織像を確定し早期治療を開始することが重要である。脳生検の際には病巣の髄膜、皮質・白質を含む組織採取が望ましい。髄液などから本症を非侵襲的に診断できるマーカーの検索も今後有用と考えられる。類似した臨床画像所見やステロイドパルス治療に良好な反応を示す例がすべてA $\beta$ -GANSとは限らないという現状の中で、病理学的にA $\beta$ -GANSと診断された均質な症例の後方視的、前方視的な症例集積と解析が課題であり、一方ではCAAを炎症所見の関与という観点から再検討する必要がある。

### 文 献

- 1) Cravioto H, Feigin I. Noninfectious granulomatous angiitis with a predilection for the nervous system. *Neurology* 1959; 9: 599-609.
- 2) Scolding NJ, Joseph F, Kirby PA, et al. A $\beta$ -related angiitis: primary angiitis of the central nervous system associated with cerebral amyloid angiopathy. *Brain* 2005; 128: 500-15.
- 3) Salvarani C, Brown RD, Calamia KT, et al. Primary central nervous system vasculitis: analysis of 101 patients. *Ann Neurol* 2007; 62: 442-51.
- 4) 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: 448-52.
- 5) Ferrer I, Boada Rovira M, Sanchez Guerra ML, et al. Neuropathology and pathogenesis of encephali-



- tis following amyloid-beta immunization in Alzheimer's disease. *Brain Pathol* 2004 ; 14 : 11-20.
- 6) Reid AH, Maloney AF. Giant cell arteritis and arteriolitis associated with amyloid angiopathy in an elderly mongol. *Acta Neuropathol (Berl)* 1974 ; 27 : 131-7.
  - 7) Murphy MN, Sima AA. Cerebral amyloid angiopathy associated with giant cell arteritis : a case report. *Stroke* 1985 ; 16 : 514-7.
  - 8) Probst A, Ulrich J. Amyloid angiopathy combined with granulomatous angiitis of the central nervous system : report on two patients. *Clin Neuropathol* 1985 ; 4 : 250-9.
  - 9) Shintaku M, Osawa K, Toki J, et al. A case of granulomatous angiitis of the central nervous system associated with amyloid angiopathy. *Acta Neuropathol* 1986 ; 70 : 340-2.
  - 10) 山崎恒夫, 岡本幸一, 平井俊策, ほか. Cerebral amyloid angiopathyとgranulomatous angiitis of the central nervous systemを合併した1例. *臨床神経* 1988 ; 28 : 1164-70.
  - 11) Ginsberg L, Geddes J, Valentine A. Amyloid angiopathy and granulomatous angiitis of the central nervous system : a case responding to corticosteroid treatment. *J Neurol* 1988 ; 235 : 438-40.
  - 12) Powers JM, Stein BM, Torres RA. Sporadic cerebral amyloid angiopathy with giant cell reaction. *Acta Neuropathol* 1990 ; 81 : 95-8.
  - 13) Mandybur TI, Balko G. Cerebral amyloid angiopathy with granulomatous angiitis ameliorated by steroid-cytosin therapy. *Clin Neuropharmacol* 1992 ; 15 : 241-7.
  - 14) 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 : 190-7.
  - 15) Anders KH, Zhen Wang Z, Kornfeld M, et al. Giant cell arteritis in association with cerebral amyloid angiopathy : immunohistochemical and molecular studies. *Hum Pathol* 1997 ; 28 : 1237-46.
  - 16) Gray F, Vinters HV, Le Noan H, et al. Cerebral amyloid angiopathy and granulomatous angiitis : immunohistochemical study using antibodies to the Alzheimer A4 peptide. *Hum Pathol* 1990 ; 21 : 1290-3.
  - 17) Streichenberger N, Girard-Madoux P, Verejan I, et al. Giant cell angiitis of the central nervous system with amyloid angiopathy. A case report and review of the literature. *Clin Exp Pathol* 1999 ; 47 : 311-7.
  - 18) Tamargo RJ, Connolly ES, McKhann GM, et al. Clinicopathological review : primary angiitis of the central nervous system in association with cerebral amyloid angiopathy. *Neurosurgery* 2003 ; 53 : 136-43.
  - 19) Oide T, Tokuda T, Takei Y, et al. Serial CT and MRI findings in a patient with isolated angiitis of the central nervous system associated with cerebral amyloid angiopathy. *Amyloid* 2002 ; 9 : 256-62.
  - 20) 山田新一, 熱田直樹, 茂木禧昌, ほか. 早期のステロイド治療が有効であった中枢神経の肉芽腫性血管炎の1例. *臨床神経* 2003 ; 43 : 503-6.
  - 21) Schwab P, Lidov GW, Schwartz RB, et al. Cerebral amyloid angiopathy associated with primary angiitis of the central nervous system : report of 2 cases and review of the literature. *Arthritis Rheum* 2003 ; 49 : 421-7.
  - 22) Hashizume Y, Yoshida M, Suzuki E, et al. A 65-year-old man with headaches and left homonymous hemianopsia. *Neuropathology* 2004 ; 24 : 350-3.
  - 23) Mikolaenko I, Mikolaenko I, Conner MG, et al. A 50-year-old man with acute onset generalized seizure. *Arch Pathol Lab Med* 2006 ; 130 : e5-7.
  - 24) 武田景敏, 辰巳新水, 山下真理子, ほか. 仙髄に至る広範病変を認めた中枢神経系アミロイド・アンギオパチー関連肉芽腫性血管炎の1剖検例. *Brain and Nerve* 2007 ; 59 : 537-43.
  - 25) Salvarani C, Brown RD Jr, Calamia KT, et al. Primary central nervous system vasculitis with prominent leptomeningeal enhancement : a subset with a benign outcome. *Arthritis Rheum* 2008 ; 58 : 595-603.
  - 26) Molloy ES, Singhal AB, Calabrese LH. Tumour-like mass lesion : an under-recognised presentation of primary angiitis of the central nervous system. *Ann Rheum Dis*. 2008 ; 67 : 1732-5.
  - 27) 日下博文, 平野朝雄. Granulomatous angiitis of the central nervous systemの2例. *神経内科* 1984 ; 21 : 38-45.
  - 28) Yamada M, Itoh Y, Shintaku M, et al. Immune reactions associated with cerebral amyloid angiopathy. *Stroke* 1996 ; 27 : 1155-62.
  - 29) Eng JA, Frosch MP, Choi K, et al. Clinical manifestations of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation. *Ann Neurol* 2004 ; 55 : 250-6.

