

第13回 信州 NeuroCPC

平成26 (2014) 年 7 月 8 日

信州大学医学部附属病院 東病棟 9 階会議室

主催：信州大学医学部神経難病学講座・脳神経内科，リウマチ・膠原病内科

症例 1 臨床診断：心原性脳塞栓症，家族性アミロイドポリニューロパチー，大動脈弁狭窄症（人工弁置換術後）

- ・臨 床：安出卓司（信大・脳神経内科，リウマチ・膠原病内科，現：諏訪赤十字病院）
- ・一 般 病 理：中山 淳（信大・分子病理学）
杉浦善弥（信大・分子病理学，現：がん研究会がん研究所）
- ・神 経 病 理：中原亜紗（信大・神経難病学，卒後臨床研修センター）
小柳清光（信大・神経難病学）
- ・司 会：関島良樹（信大・脳神経内科，リウマチ・膠原病内科）
- ・質問/コメント：森田 洋（信大・卒後臨床研修センター）
望月葉子（都立北療育医療センター・神経内科，都立神経病院・病理兼務）
清水雄策（伊那中央病院・神経内科）

臨床所見

死亡時69歳，男性。主訴は意識障害。既往歴は，44歳：高血圧症，57歳：大動脈弁狭窄症（2003年10月信大心血管外科で大動脈弁置換術施行），65歳：家族性アミロイドポリニューロパチー（FAP），膀胱ポリープ。家族歴は，母（クモ膜下出血にて68歳で死亡），姉2人・兄4人・妹に類似症状なし，娘，息子も類似なく，家族にはFAPについて未告知。生活歴は，喫煙：20本/日×40年（61歳から禁煙），アルコール：ウイスキー90 cc/日。

病歴：200X-8年から両足底のしびれを自覚し，緩徐に進行した。200X-5年に当科入院し血清トランスサイレチン（TTR）蛋白の質量解析およびTTR遺伝子解析でFAP（V30Mヘテロ接合体）と診断され，ジフルニサル（ドロビッド）内服を開始した。以後，当科外来にてフォローされていた。200X年2月17日6時30分，普段起床する時間に起きてこないため，家族が様子を見に行ったところ呼びかけに反応しないため当院に救急搬送された。最後に意識が確認されたのは前日の19時半であった。来院時，GCS（Glasgow Coma Scale）：E3/VA/M5，対光反射消失，右片麻痺を認めたことから脳卒中を疑い，頭部CTおよび頭

第13回

信州NeuroCPC

日本医師会生涯教育講座

症例 1 臨床診断：心原性脳塞栓症、家族性アミロイドポリニューロパチー、大動脈弁狭窄症（人工弁置換術後） (症例：69歳、男性)

臨 床：近藤恭史、安出卓司（信大・脳神経内科）
 一般病理：杉浦善弥、中山 淳（信大・分子病理学）
 神経病理：中原 亜紗（信大・神経難病学、卒後臨床研修センター）
 小柳 清光（信大・神経難病学）
 司 会：関島 良樹（信大・脳神経内科）

症例 2 臨床診断：心原性脳塞栓症、深在性カンジダ症 (症例：79歳、男性)

臨 床：道傳 整（相澤病院・神経内科、現：信大）
 橋本 隆男（相澤病院・神経内科）
 一般病理：須藤 素弘、樋口佳代子（相沢病院・病理診断科）
 神経病理：小野里知哉、小柳 清光（信大・神経難病学）
 司 会：清水 雄策（伊那中央病院・神経内科）

特別講演：脳出血の現場を求めて

演 者：武田 茂樹（新潟脳外科病院）
 司 会：本郷 一博（信大・脳神経外科）

日時：2014年7月8日（火）午後5時30分から

場所：信州大学医学部附属病院東病棟 9階会議室
医師、学生のどなたでも参加できます。症例の光顕標本を開示しております。観察ご希望の方は下記まで予めお問い合わせ下さい。

問い合わせ：信州大学医学部 神経難病学講座 小柳（おやなぎ）清光
 電話：0263-37-3185（内線 5731）
 電子メール：k123ysm@shinshu-u.ac.jp
日本医師会生涯教育制度（2単位）カリキュラムコード：29、32、34、62

主催：信州大学医学部 神経難病学講座・脳神経内科、リウマチ・膠原病内科

図1 第13回信州NeuroCPCポスター

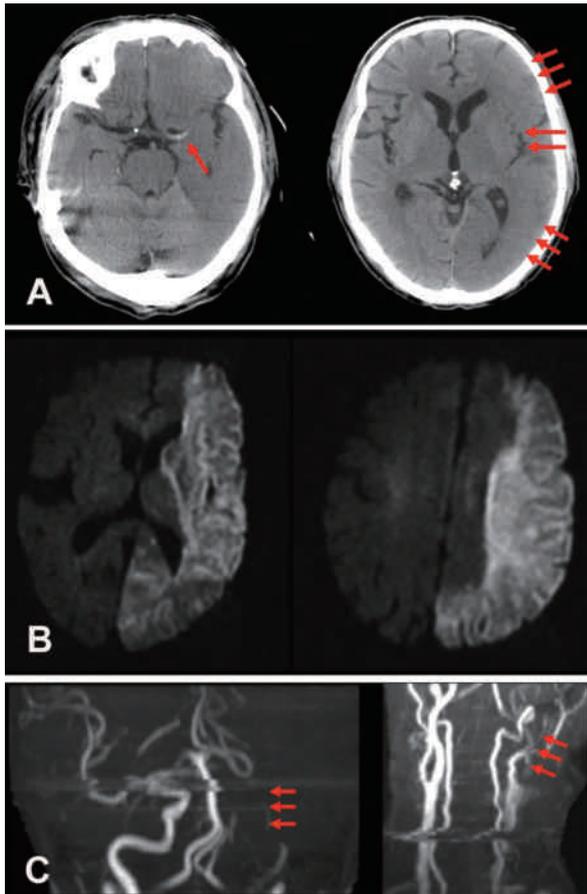


図2 A. 入院時頭部CT所見。Hyperdense MCA sign：島皮質の不明瞭化，脳溝の消失・脳実質の低信号化。B. 入院時頭部MRI：拡散強調画像。左中大脳動脈から後大脳動脈領域に高信号を認める。C. 入院時頭部MRアンギオグラフィー所見。左内頸動脈以遠が描出されていない。左：頭蓋内血管，右：頸部血管。

部MRIを施行した。頭部CTでは左側頭葉から後頭葉にかけて脳溝・皮髄境界の不明瞭化があり，頭部MRIでは同部位に拡散強調像で高信号領域を認め，MRアンギオグラフィー（MRA）では左内頸動脈の描出が不良であった。弁置換術後のためワーファリン内服中であったので，心原性脳塞栓症と診断して緊急入院。

入院時現症：一般身体所見では，身長 157.5 cm，体重 44.5 kg，血圧 158/87 mmHg，脈拍 68/min 整，体温 36.5°C，経皮的動脈血酸素飽和度（Sat）99%（マスク4L/分），胸部：人工弁クリックあり，右下肺野で呼吸音低下，腹部：腸音正常，軟，平坦，肝脾腫なし，両側足背に浮腫あり。神経学的所見では，GCS：E3/VA/M5，瞳孔 2.5 mm/2.5 mm，対光反射 -/-，眼球運動 左方偏視あり，顔面麻痺なし，

MMT：左上肢は4程度，左下肢は3程度，右上下肢は1，右上下肢は筋トーン低下，四肢腱反射：消失，Babinski -/-，Chaddock -/-，NIHSS（National Institutes of Health Stroke Scale）は合計23点であった（意識水準：1点，意識-質問：2点，意識障害-従命：0点，視野：3点，顔面麻痺：0点，左上肢の運動：0点，右上肢の運動：4点，左下肢の運動：0点，右下肢の運動：4点，運動失調：0点，感覚：2点，最良の言語：3点，構音障害：2点，消去現象と注意障害：2点）。検査所見では，WBC 7570/mm³，RBC 372×10⁴/mm³，Hb 13.5 g/dl，Hct 40.7%，MCV 109.4 fl，MCH 36.3 pg，MCHC 33.2 g/dl，PLT 16.5×10⁴/mm³，ALB 2.9 g/dl，T-bil 1.23 mg/dl，AST 39 U/l，ALT 9 U/l，LDH 281 U/l，ALP 193 U/l，γ-GTP 56 U/l，CK 124 IU/l，BUN 8 mg/dl，Cr 0.65 mg/dl，Na 146 mEq/l，K 3.2 mEq/l，Cl 107 mEq/l，AMY 64 U/l，CRP 1.14 mg/dl，PT 14.9 sec，PT% 59.4，APTT 39.4 sec，PT-INR 1.32。心電図：心拍数 65/分，正常洞調律，胸部単純X線（臥位）：心胸郭比 58.7%，右肺野の透過性低下あり，頭部CT：左側頭葉から後頭葉にかけて脳溝・皮髄境界の不明瞭化を認めた（図2A）。頭部MRI：同部位に拡散強調像で高信号領域を認め（図2B），MRAでは左内頸動脈の描出不良であった（図2C）。

経過：弁置換術後でありワーファリン内服中であったので，心原性脳塞栓症と診断した。治療は発症時間が不明であり広範囲梗塞であることからt-PA（tissue-plasminogen activator）静注療法および血管内治療の適応はなく，また優位半球の梗塞であることから頭蓋骨開放術などの外科的治療の適応もないと考えられたので，グリセロール（グリセオール®），エダラボン（ラジカット®）による保存的加療を開始した。また心負荷軽減のためカンレノ酸カリウム（ソルダクトン®）およびフロセミド（ラシックス®）静注で対応した。2月19日にはGCS：E1/VA/M3へ低下し，また瞳孔不同が出現し脳ヘルニアの徴候と考えられた。輸液量を減らし脳浮腫の改善を試みたが，同日午後23時頃より血圧，脈拍，SpO₂（経皮的動脈血酸素飽和度）の低下があり，午後23時9分に永眠された。

剖検・一般病理

A. 主病変

1. 家族性アミロイドポリニューロパチー

B. 副病変および関連病変

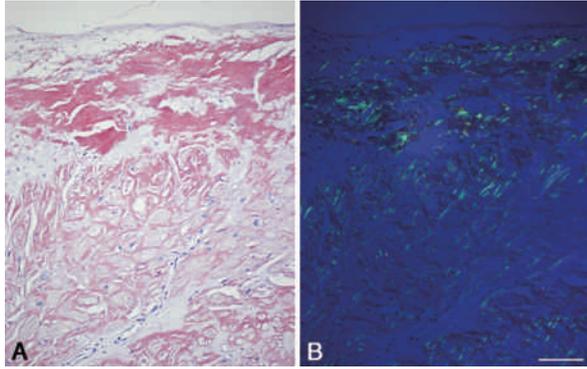


図3 左心室中隔側に沈着するアミロイド。A. 心内膜直下と心筋線維間にアミロイドの沈着が見られる。B. アミロイドは偏光顕微鏡下で緑色を示す。(コンゴレッド染色, Bar=100 μ m)

1. 左心不全
2. 膀胱粘膜下出血
3. 粥状動脈硬化
4. 良性腎硬化症
5. 右肺中葉の気管支肺炎
6. 両側腎嚢胞

身長 163 cm, 体重 49.5 kg の男性屍。体格は中等度で, 栄養状態はやや不良。心重量は695 g と重量を増し, 左心室は求心性に肥大して黄色透明 2,000 mL の右側胸水を伴っており, 左心不全の状態であった。しかしながら, 大動脈人工弁を含め, 心内に血栓は確認できなかった。組織学的には心内膜直下と心筋間質を主体にコンゴレッド染色で橙色に染色され, 偏光顕微鏡下で緑色複屈折を示すアミロイドの沈着が認められた(図3)。アミロイドは大動脈人工弁近傍に位置する左室流出路まで沈着していたが, そこから連続する上行大動脈では vasa vasorum にのみ沈着が見られた。心以外にアミロイドは膀胱, 舌, 腎, 消化管(食道, 胃, 小腸, 大腸), 肝, 末梢神経等に沈着していた。特に膀胱では粘膜筋板や粘膜下の細静脈壁に高度なアミロイド沈着が認められ, その周囲にはポリープ状の隆起を示した粘膜下出血が見られた。アミロイドは過マンガン酸カリ処理に抵抗性であり, 生前に *TTR* 遺伝子変異 (V30M) ヘテロ接合体が証明されていることから, 家族性アミロイドポリニューロパチーと診断した。肺には軽度な肺泡浮腫とうっ血, 右肺中葉に軽度な気管支肺炎が認められたが, 含気は良好であった。両側腎には長径 2 cm 程の腎嚢胞が複数認められた。組織学的には良性腎硬化症の所見も見られ, 高血圧症に対する組織変化と考えられた。また, 大動

脈と左右の内腸骨動脈, 左内頸動脈に高度な粥状動脈硬化が認められた。

臨床的には心原性脳梗塞が疑われていたが, 人工弁を含めて心内に血栓の付着が見られなかったことから, 心原性脳梗塞の可能性を積極的に示唆する所見は得られなかった。また, 左心不全の原因としては高血圧とアミロイド沈着両者の関与が考えられる。

神経病理学的所見

剖検は杉浦善弥, 中山淳, 小柳清光, 日根野晃代, 木下通亨らによって行われた。ブレインカッティングは小柳によって行われた。今回の NeuroCPC にあたり, 中原, 小柳で再検索を行った。固定前脳重は 1,586 g。剖検時の肉眼所見では, 脳の腫大, 特に左大脳が極めて腫大し, 12 mm の左鉤ヘルニア(図4A, 矢頭)。両側の扁桃ヘルニアを認める(図4A, 矢印)。脳表の静脈は軽度充血している。両側ルシユカ孔近傍にクモ膜下出血が見られる(図4A, アステリスク)。

剖検時, 左内頸動脈 C1, 左中大脳動脈 M1, 両側後大脳動脈 P1, P2 に黒色の凝血塊が充満して見える(図4A, C)。ブレインカッティング時の血管系の検索では, 全長取り出された左右の総頸動脈, 内頸動脈, 外頸動脈に 5 mm 間隔の連続切断を加えた(図4F, G)。左総頸動脈は空虚で壁は平滑。C1より心臓側の左内頸動脈では薄いアテロームによる軽度の狭窄が見られるが, 内腔は空虚である。左内頸動脈以外の動脈では動脈硬化性の変化は見られず, 右総頸動脈, 内頸動脈, 外頸動脈は空虚である(図4F)。ウィリス動脈輪の動脈硬化は軽度で, 左の内頸動脈 C1 から中大脳動脈 M1 にかけて黒色の血液が充満。左後交通動脈の太さは尋常である(図4B)。左中大脳動脈内腔には凝結塊が充満し, それはフィブリン血栓である(図4D, E)。フィブリン血栓には線維芽細胞を認めない。

固定後脳重は1,725 g。小脳と脳幹の重量は190 g。

大脳に厚さ約 7 mm の連続冠状断を加えた。脳回の扁平化, 脳溝の狭小化が両側性に見られ, 特に左で著しい。左から右向きの帯状回ヘルニアを認める(図4H, 矢頭)。脳室壁は赤色調である。被殻と淡蒼球外節, 尾状核を占拠する出血性病変を認める。右視床に 10 mm \times 7 mm の出血を認め, 第三脳室に穿破して見える(図4H, アステリスク)。右側脳室前角の脳室壁は赤色調。左後頭葉内側(図4I, 矢印)と外側に出血性病変を認める。

中脳水道には血液成分が見られる。中脳の被蓋部正中, 内側毛帯, 外側毛帯に出血を認める。上部橋の被

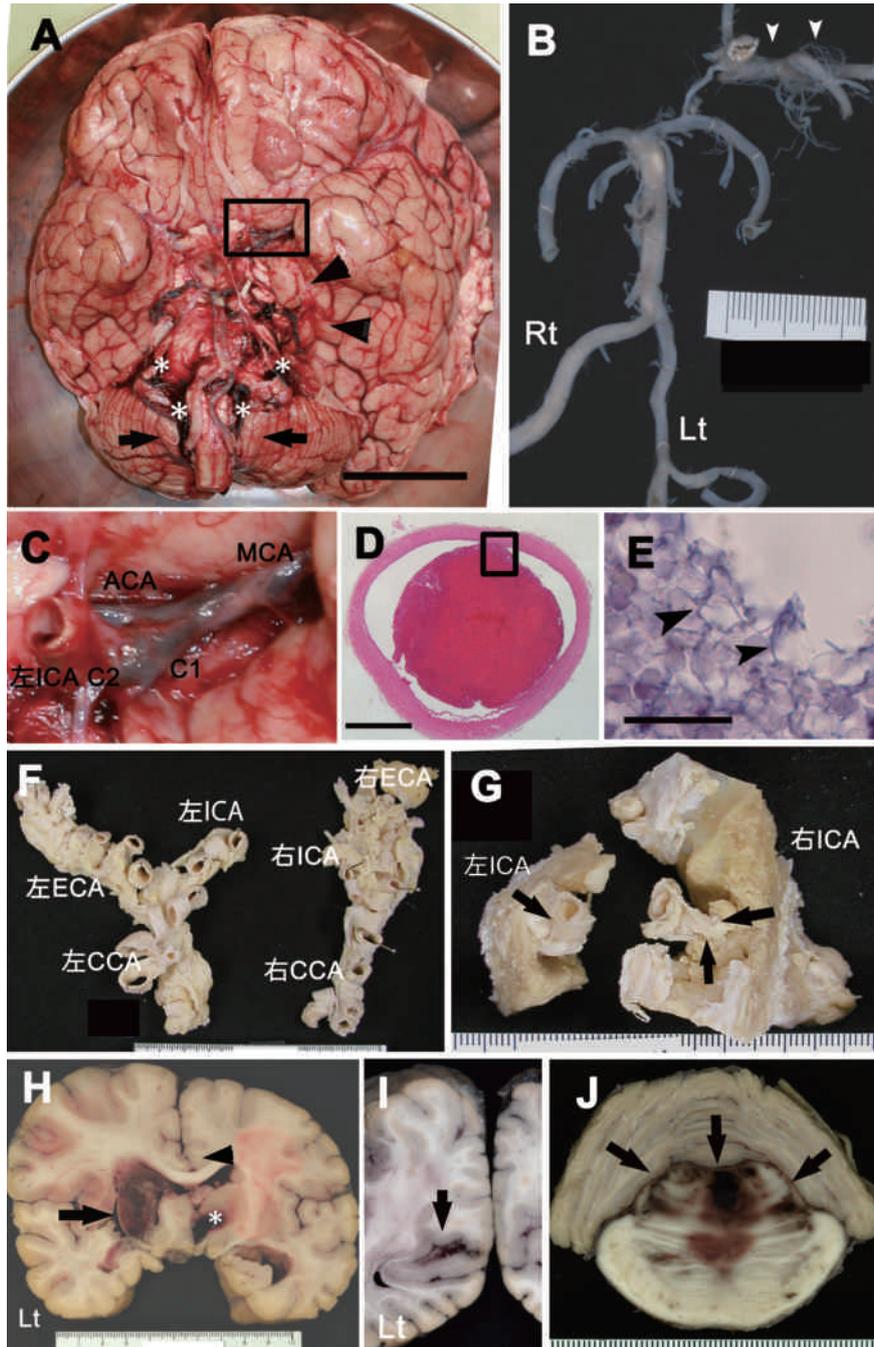


図4 A：剖検時の脳底部所見。大脳，特に左大脳の腫大。左鉤ヘルニア（矢頭），両側性扁桃ヘルニア（矢印）が見られる。両側のルシカ孔近傍にクモ膜下出血が見られる（アスタリスク，Bar=5 cm）。B：固定後のウィリス動脈輪および脳底動脈。動脈硬化は軽度。左の内頸動脈 C1 から中大脳動脈 M1 にかけて黒色の血液が充満していた（矢頭）。C：剖検時脳底部，A の黒枠内の拡大。左内頸動脈（ICA） C1，C2 および前大脳動脈（ACA），中大脳動脈（MCA）。ICA C1，MCA に黒色の凝血塊が充満。D：左 MCA の凝血塊。E：D の黒枠内拡大。フィブリン（矢頭）血栓。F：左右の総頸動脈（CCA）と内頸動脈（ICA），外頸動脈（ECA）。内腔は空虚である。G：海綿静脈洞内の左右の内頸動脈（ICA）。薄いアテロマが見られたが，壁は平滑で内腔は空虚。H：固定後大脳前額断，乳頭体レベル。左大脳が著明に腫大し，両側性に脳溝の狭小化と脳回の扁平化を認める。右向きに帯状回ヘルニア（矢頭），左被殻と左淡蒼球外節，左尾状核を占拠する出血性病変（矢印）。右視床出血（アスタリスク）が第三脳室に穿破している。I：左後頭葉鳥距野皮質に出血性病変を認める（矢印）。J：橋。被蓋部正中部と内側毛帯に多発性の出血（矢印）。D：HE 染色（Bar=1 mm），E：PTAH 染色（Bar=20 μ m）

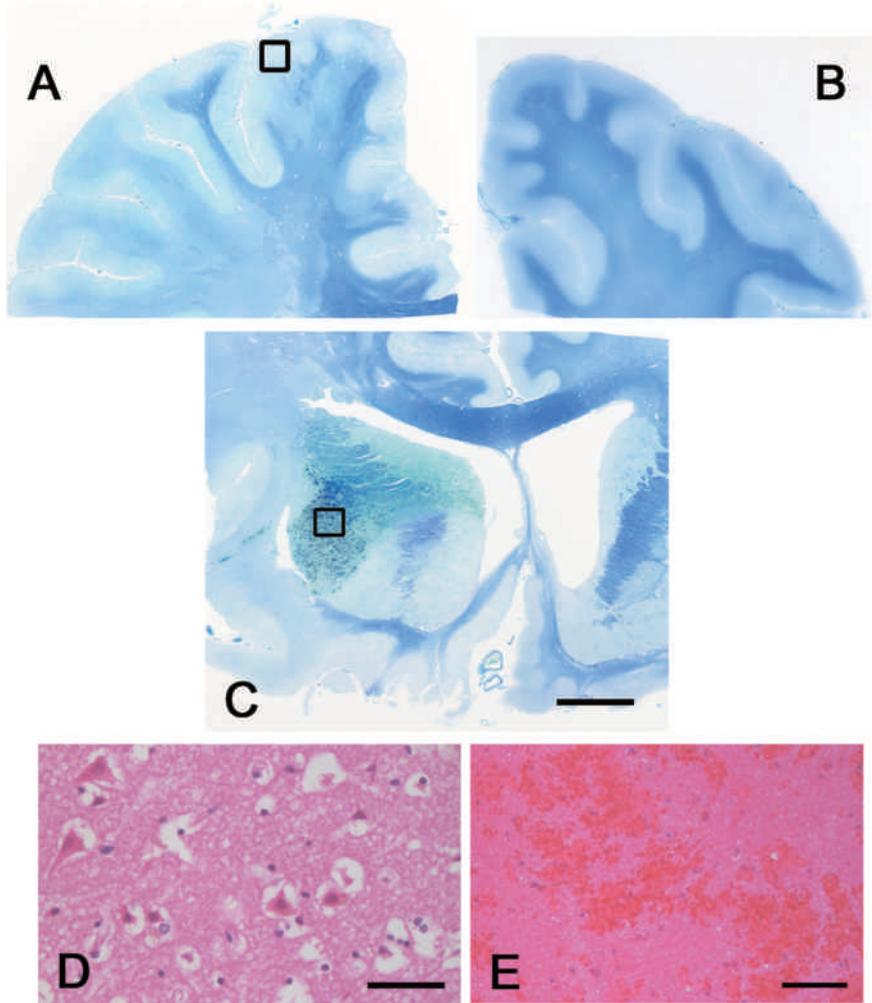


図5 A：左前頭葉。中大脳動脈領域を中心に前大脳動脈領域も含む白質に染色性の低下が見られ、それらの部位の皮髄境界は不鮮明。B：右前頭葉。白質の染色性は比較的保たれ、皮髄境界は明瞭。C：基底核レベル。左被殻および尾状核に多発性の点状出血。左半卵円中心の染色性低下。D：図Aの黒枠部分。左前頭葉皮質神経細胞の好酸性変化と細胞周囲の浮腫が著明な新鮮梗塞。E：図Cの黒枠部分。左被殻の点状出血。A - C：前額断，Klüver-Barrera 染色 (Bar = 1 cm)，D, E：HE 染色 (Bars = D : 50 μ m, E : 100 μ m)

蓋部の出血に連続しており、「小」の字に見える。下部橋には至らない。第四脳室には暗赤色の血液を認める (図4 J)。

Klüver-Barrera 染色では、左前頭葉での染色性の低下が見られるが (図5 A)，右前頭葉では比較的保たれている (図5 B)。左被殻に出血性梗塞を認める (図5 C, E)。右後頭葉の染色性は比較的保たれているが、側脳室後角周囲の染色性の低下が見られる。左後頭葉の内側と外側の染色性の低下が見られる。新鮮な脑梗塞を左大脳半球に認める (図5 D)。出血性梗塞が左被殻、淡蒼球外節、尾状核、左後頭葉内側、左後頭葉外側に認められる (図5 C, E)。

トランスサイレチン (TTR) の沈着を末梢神経、

骨格筋筋膜、四肢の静脈、クモ膜下腔、大脳皮質内の動静脈に認める (図6 A, B)。第7頸髄では灰白質は萎縮して前角細胞が脱落している。薄束に局限した後索変性が見られ、腰髄や胸髄より頸髄に著明である (図6 C, D, E)。Braak SP Stage A に相当する少数の老人斑と Braak NFT Stage I/II に相当する神経原線維変化を認める。

神経病理学的所見のまとめ

1. 脑梗塞

- a. 左内頸・前および中大脳動脈にフィブリン血栓を伴う凝血塊 (内頸動脈閉塞症)
- b. 左大脳半球新鮮梗塞 (左線条体は出血性)
- c. 腫大脳 (特に左大脳、固定後脳重 1,725 g)

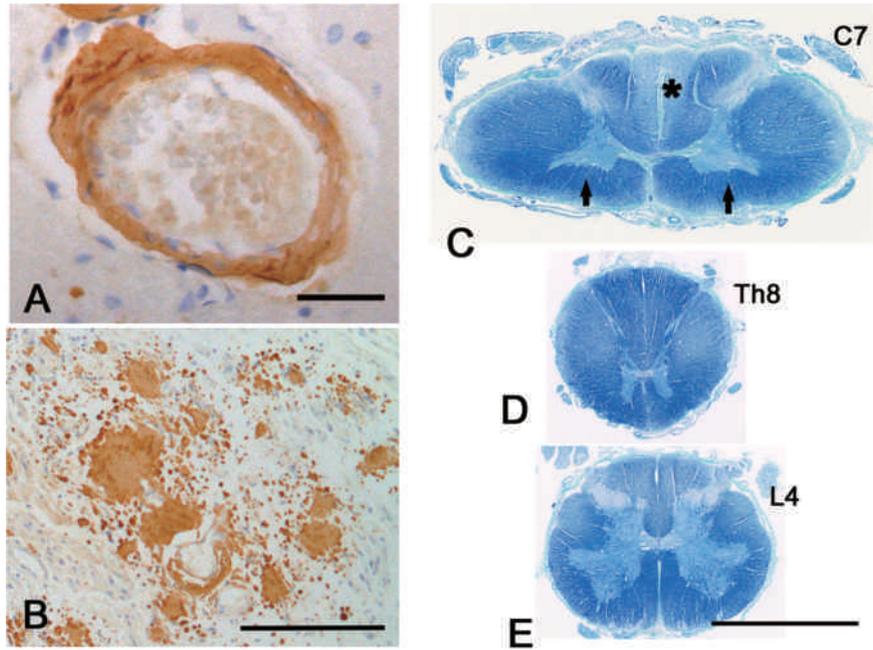


図6 A：大脳皮質内静脈壁のトランスサイレチン (TTR) 沈着。B：脛骨神経の TTR 沈着。C：第7頸髄。前角の萎縮 (矢印) と薄束変性 (アステリスク)。D：第8胸髄。側索の軽度の変性。薄束の変性は見られない。E：第4腰髄。側索と薄束の軽い変性。A, B：TTR 免疫染色 (第三内科野村絵水氏施行, Bars=A: 50 μ m, B: 100 μ m), C-E: Klüver-Barrera 染色 (Bar = 5 mm)

- d. 脳ヘルニア：左鉤ヘルニア，右向き帯状回ヘルニア，両側扁桃ヘルニア
- e. 二次性脳幹出血 (中脳・上部橋被蓋部，新鮮)
- 2. 右視床出血 (新鮮，第三脳室穿破)
- 3. クモ膜下出血 (二次性脳幹出血および視床出血の脳室穿破による)
- 4. 家族性アミロイドポリニューロパチー
 - a. 末梢神経，骨格筋筋膜，四肢静脈，脳クモ膜下腔小血管への TTR 沈着 (脳アミロイド血管症)
- 5. 頸椎症性頸髄症
- 6. 脊髄後索変性
- 7. 脳加齢性変化 (老人斑；Braak SP Stage A, 神経原線維変化；Braak NFT Stage I/II, 脳動脈硬化；軽度)

神経病理学的考察

左中大脳動脈と左前大脳動脈領域の梗塞は，内頸動脈と中および前大脳動脈のフィブリン血栓によって生じたと考えられる (内頸動脈閉塞症)。左後大脳動脈には血栓は見られず，同領域の新鮮な脳梗塞は，左鉤ヘルニアによって後大脳動脈が小脳テントに押し付けられ，閉塞したことによって生じたと考えたい。病理学的には中および前大脳動脈領域の梗塞も，後大脳動脈領域の梗塞も新鮮であり，新旧を区別することは難

しい。

二次性脳幹出血は，広範な大脳梗塞により著しい大脳浮腫が生じ，小脳テント上の脳圧が亢進して視床や脳幹が下方へシフトし，大大脳静脈領域の還流障害を起こしたことによると考えられる¹²⁾(図7A, B)。右視床出血は，高血圧が原因である可能性とともに，脳浮腫によって大大脳静脈領域の還流が障害され，静脈鬱滞を起こしたことによる可能性も考えられる。

TTR は，末梢神経と骨格筋筋膜には強く沈着し，末梢神経では有髄線維の軽度の脱落が見られる。四肢静脈壁にも軽度の沈着が見られる。クモ膜下腔小血管への中等度の TTR 沈着がみられたが，本例の広範な脳梗塞や視床出血，二次性脳幹出血の原因になったとは考えにくい。

頸髄では灰白質の萎縮が顕著で，前角細胞が脱落しており，頸椎症性脊髄症の所見に一致する³⁾。後索の変性は，上部 (軸索遠位部) ほど変性が強く，ビタミン欠乏や抗結核薬投与による変化と類似している。末梢神経系への TTR 沈着や頸椎症によるものというよりは何かの栄養障害や投薬による中毒症が生じていた可能性が考えられる。

文 献

1. 平野朝雄，富安 斉：神経病理を学ぶ人のため

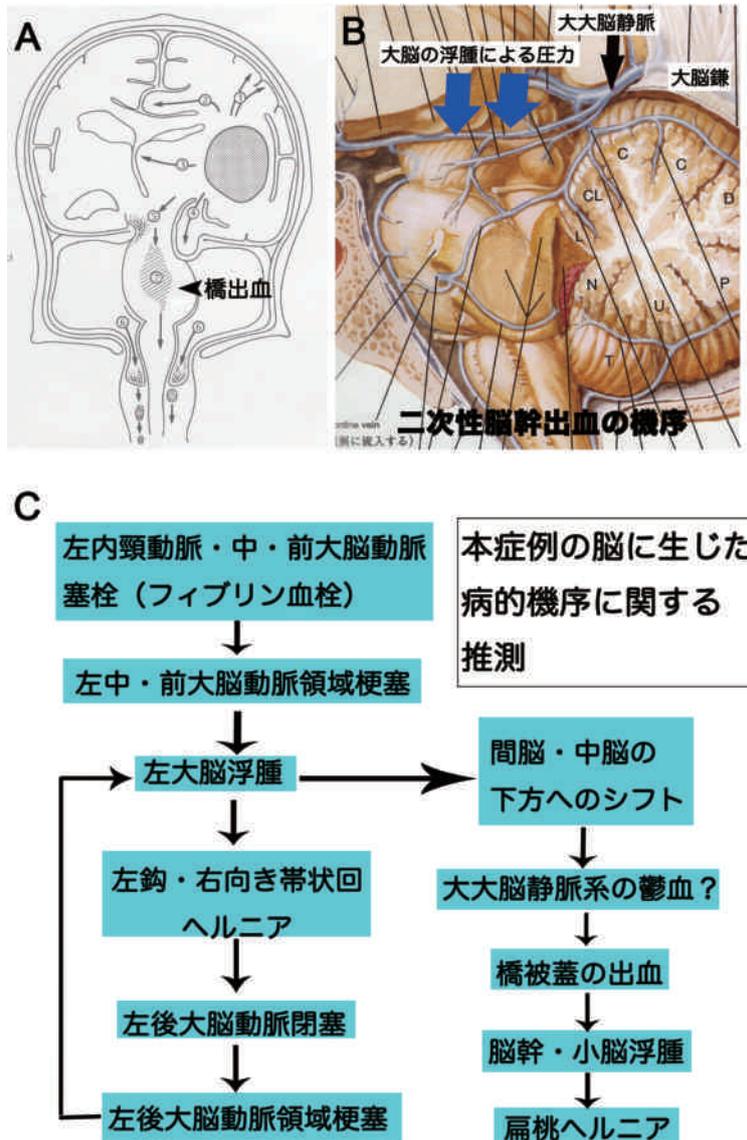


図7 A：頭蓋内圧亢進による二次性脳幹出血の機序に関する模式図。(平野朝雄，富安 齊：『神経病理を学ぶ人のために』第4版 p21，医学書院，2004より一部改変 (矢印および橋出血：中原ら))。B：二次性脳幹出血と大脳腫大，静脈還流に関する考察。(Netter FH：『ネッター解剖学アトラス』原書第3版 p137，南江堂，2006より改変 (矢印，部位名は中原ら))。C：本症例の脳に生じた病的機序に関する考察 (中原ら)。

に。第4版 p21，医学書院，2004

- Netter FH：ネッター解剖学アトラス原書第3版 p137，南江堂，2006
- Ito T, Oyanagi K, Takahashi H, Takahashi HE, Ikuta H：Cervical Spondylotic Myelopathy. Clinicopathologic Study on the Progression Pattern and Thin Myelinated Fibers of the Lesions of Seven Patients Examined During Complete Autopsy. Spine 21：827-833，1996

討 論

臨床所見について

森田：弁置換術後の抗凝固療法は出来ていたのか，また心不全はどうだったでしょうか。

安出：プロトロンビン時間国際標準比 (PT-INR) は以前の検査データでは1.6以上でしたので十分管理できていたと思います。亡くなる時点では1.32で抗凝固管理が足りない状況でした。心不全に関するデータはありませんが，臨床的には心不全と診断していい状況でした。

関島：弁置換術後のPT-INRの基準は昔は2.5~3.5でしたが現在のガイドラインは2~3です。この患者さんの抗凝固療法は循環器科が担当していましたが、PT-INRは1台後半の数値が多く、弁置換術後にはワーファリンによるコントロールが難しい方だったと記憶しています。アミロイド心筋症が高度にあり、高度の息切れはなかったのですが、心不全はあったと思います。

中原：大動脈弁狭窄症で弁置換術を行ったということですが、大動脈弁狭窄症の原因はわかっているのでしょうか。

関島：狭窄症は家族性アミロイドポリニューロパチー(FAP)の発症より5年位前からあったということと、FAPで弁膜症になることはあまりないことから、大動脈弁狭窄症はFAPとは関係なく偶発的に生じたのではないかと考えていました。

剖検・一般病理について

関島：本症例のアミロイドの沈着は胃の粘膜や粘膜下の結合組織にはあまりなく、筋層というか筋膜下に多量に沈着していたと示されました。当科ではFAPの診断目的で胃粘膜生検をしばしばやります。FAPのアミロイドは胃粘膜にはあまり沈着しないので粘膜下組織まで深く採取するようにしています。この症例は粘膜下組織よりももっと深層に沈着していたのでしょうか。

中山：この症例のアミロイド沈着は粘膜筋板に見られますので、通常の深さの生検で十分です。

神経病理学的所見について

関島：血栓の性状をフィブリン血栓と仰っていました。教科書的には心原性の血栓はフィブリン血栓で、動脈血栓は血小板血栓、白色血栓、だと習っていますが、血栓の性状から心原性が疑わしいとは言えないでしょうか。心臓内に血栓はありましたか。

中山：内蔵器の所見で申しましたように、剖検時には心臓内に血栓は見られませんでした。

望月：左内頸動脈(ICA)の分岐部は動脈硬化が強くて閉塞していたのですか。それと、中大脳動脈(MCA)のフィブリン血栓を伴う凝血塊はその部位で形成されたのか、内頸動脈から飛んできたのでしょうか。

中原：総頸動脈とICAは両側とも全長に亘り取り出され、5mm間隔の連続横断を加えて観察しました。ICA分岐部にはごく薄いアテローマが見られましたが、内腔は平滑で空虚でした。またWillis動脈輪の動脈硬化は極めて軽度でした。

小柳：フィブリン血栓がその部位で形成されたのか、

別の部位で形成され流れてきて塞栓したのか、その区別は大変難しいと思われませんが、本症例のICAのC1やACA、MCAの起始部の壁面は平滑ですので、血栓はこの部位で形成されたのではなく、より心臓側で形成され流れてきて塞栓した、と考えました。

安出：左後大脳動脈(PCA)領域の脳梗塞の原因として、大脳浮腫が起き、鉤ヘルニアによって後大脳動脈が圧迫されて梗塞が起きたと考察されていましたが、臨床所見からは、PCAが閉塞した原因は、塞栓がICAやMCAおよびPCAを閉塞させたことによる、と考えていました。その理由は、最初のMRIの所見からPCA支配領域が虚血に陥っていて、この時期はCTでもほとんど浮腫が起きていない、early CTサインが少し出るか、という程度の軽い浮腫がみられたからです。これに関連し、PCAの血流が脳底動脈からではなくICから後交通動脈(Pcom)を経由した還流で成り立っている人だと、ICAの閉塞によってPCAも一緒に詰まってしまう。本症例は、左のPcomが比較的発達していた方だったのか、通常のように細い血管だったのかかわれば、大脳浮腫によって起きた鉤ヘルニアによる閉塞なのか、塞栓による閉塞なのかわかるかと思えます。

中原：この患者さんのPcomの太さは通常で、拡張はしていませんでした。

清水：臨床の立場からは、心原性の塞栓がICAの眼動脈分岐部からPcomが分岐するC2 portionあたりに詰まった可能性が一番高く、また心原性の塞栓症は50%程度再開通するので、再開通したことによって血栓の一部が飛んでACA、MCAを閉塞した、と考えるのが一番妥当だと思います。MRアンギオグラフィーで眼動脈より遠位に血栓が詰まっていますと眼動脈分岐部までの内頸動脈と眼動脈が描出されますが、眼動脈分岐部に血栓があると頸動脈全体が映ってこないと思います。

小柳：私も神経病理医は、眼に見える所見に基づいて考察を進めますし、亡くなった時点の病理所見から経過のすべてを俯瞰しようとしています。剖検時にはPCAには閉塞は見られず、フィブリン血栓を伴った凝血塊が見られたのは左ICAのC1 portionからMCAと前大脳動脈(ACA)の起始部です。全2日間の経過の病理学的所見の古さと新しさの判定は出来ませんが、強い鉤ヘルニアがありますので、鉤ヘルニアによって後大脳動脈の閉塞が起きた可能性を考えました。

症例 2 臨床診断：心原性脳塞栓症，深在性カンジダ症

- ・臨 床：道傳 整（相澤病院・神経内科，現：信大・脳神経内科，リウマチ・膠原病内科）
橋本隆男（相澤病院・神経内科）
- ・剖検・一般病理：樋口佳代子，須藤素弘（相澤病院・病理診断科）
- ・神 経 病 理：小野里知哉，小柳清光（信大・神経難病学）
- ・司 会：清水雄策（伊那中央病院・神経内科）
- ・質問/コメント：望月葉子（都立北療育医療センター・神経内科，都立神経病院・病理兼務）

臨床所見

症例は死亡時79歳の男性。既往歴として68歳時に一過性脳虚血発作に対し両側浅側頭動脈-中大脳動脈吻合術施行。2型糖尿病あり。77歳時に不安定狭心症に対し冠動脈バイパス術，大動脈弁置換術，僧帽弁形成術施行。術後に洞不全症候群を発症しペースメーカー植え込み術を施行。ワルファリン，降圧剤，利尿剤等内服していた。家族歴に特記事項なし。生活歴として20歳から68歳まで20本/日の喫煙歴あり。

病歴：X年4月末から食欲不振，全身倦怠感の訴えがあり微熱も認めていた。5月21日の朝，食事中に突然の左片麻痺，意識障害を認めたため発症後約1時間で当院に救急搬送された。入院時現症は身長 165 cm，体重 55 kg，体温 37.4℃，血圧 184/110 mmHg，脈拍 90/分・整，SpO₂ 98%（酸素マスク 6 L/分）。胸部正中に手術痕あり。ペースメーカー植込み術後。左肺呼吸音減弱。神経学的にはGCS（Glasgow Coma Scale）E3/V2/M4の意識障害があり，右共同偏視と左の表情筋麻痺あり。左上下肢の弛緩性麻痺，左半身の痛覚鈍麻あり。腱反射は四肢で左右差なく減弱し両側アキレス腱反射は消失。Babinski反射-/+，Chaddock反射-/+。National Institutes of Health Stroke Scale（NIHSS）30点であった。主な検査所見はWBC 6660/μl（neut 87.4%），BUN 30.5 mg/dl，Cre 1.34 mg/dl，随時血糖 170 mg/dl，CRP 10.8 mg/dl，NT-pro BNP（ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント）7368.7 pg/ml，PT-INR（プロトロンビン時間国際標準比）2.27，FDP-DD（フィブリノゲン分解産物-Dダイマー）4.95 μg/ml，HbA1c 7.8%（JDS（日本糖尿病学会治療ガイド）値）。胸部X線は左胸水貯留，左肺野は全体に透過性低下。経胸壁心エコーでは左房径 32.5 mm，左室駆出率 34.7%，左室前壁から中隔に重度の壁運動低下と壁菲薄化あり。左房内に明らかな血栓

を認めなかった。細菌検査では喀痰培養，血液培養とも有意な起炎菌は検出されなかった。胸部CTでは左被包化胸水，左下肺野優位の無気肺を認めた（図8A，B）。頭部CTでは明らかな脳梗塞はなく，両側前大脳動脈に一致して高吸収領域を認めた（図8C，D）。頭部CT angiographyでは両側前大脳動脈が起始部で閉塞し，両側中大脳動脈狭窄を認めた（図8E）。灌流画像では右前大脳動脈領域に梗塞を認め，右側頭頭頂葉，左前頭葉内側，右小脳に循環不全を認めた。

入院後経過：弁膜症術後で左室機能低下を認めていたことから心原性脳塞栓症と臨床診断した。rt-PA（recombinant tissue-type plasminogen activator）静注療法はプロトロンビン時間の延長を伴うことなどから適応外と評価した。炎症反応高値については左細菌性肺炎の合併を疑い，セフトリアキソン 2 g/日の投与を開始した。広範な脳梗塞であり出血性梗塞が懸念されたため発症直後の抗凝固療法は控えた。翌5月22日（第2病日）の頭部CTで両側前頭葉，右側頭頭頂葉に出血性梗塞を認め（図8F-H），5月24日（第4病日）の頭部CTで右小脳半球，両側前頭葉皮質に出血を認めた（図8I-K）。5月30日（第10病日）には両側前頭葉に新たな多発脳梗塞を認めた（図8L-N）。出血の増大がないことを確認し，同日抗凝固療法を再開した。意識障害はGCSでE1/V1/M4に悪化した。発熱，炎症反応の改善はなく，6月3日からスルバクタム/アンピシリン 6 g/日の投与を開始したが改善はなかった。β-Dグルカン>300 pg/mlと高値で血清カンジダ抗原陽性（クリプトコッカス抗原，アスペルギルス抗原は陰性）であったため深在性カンジダ症を疑い，6月7日からホスフルコナゾールを投与したがCRP 17.5 mg/dlと高値で推移し，次いで腎障害も出現した。6月13日7時30分に急激に呼吸状態が悪化した後に心停止し，8時15分に死亡確認した。検索希望事項；1. 左無気肺と左被包化胸水の詳細。

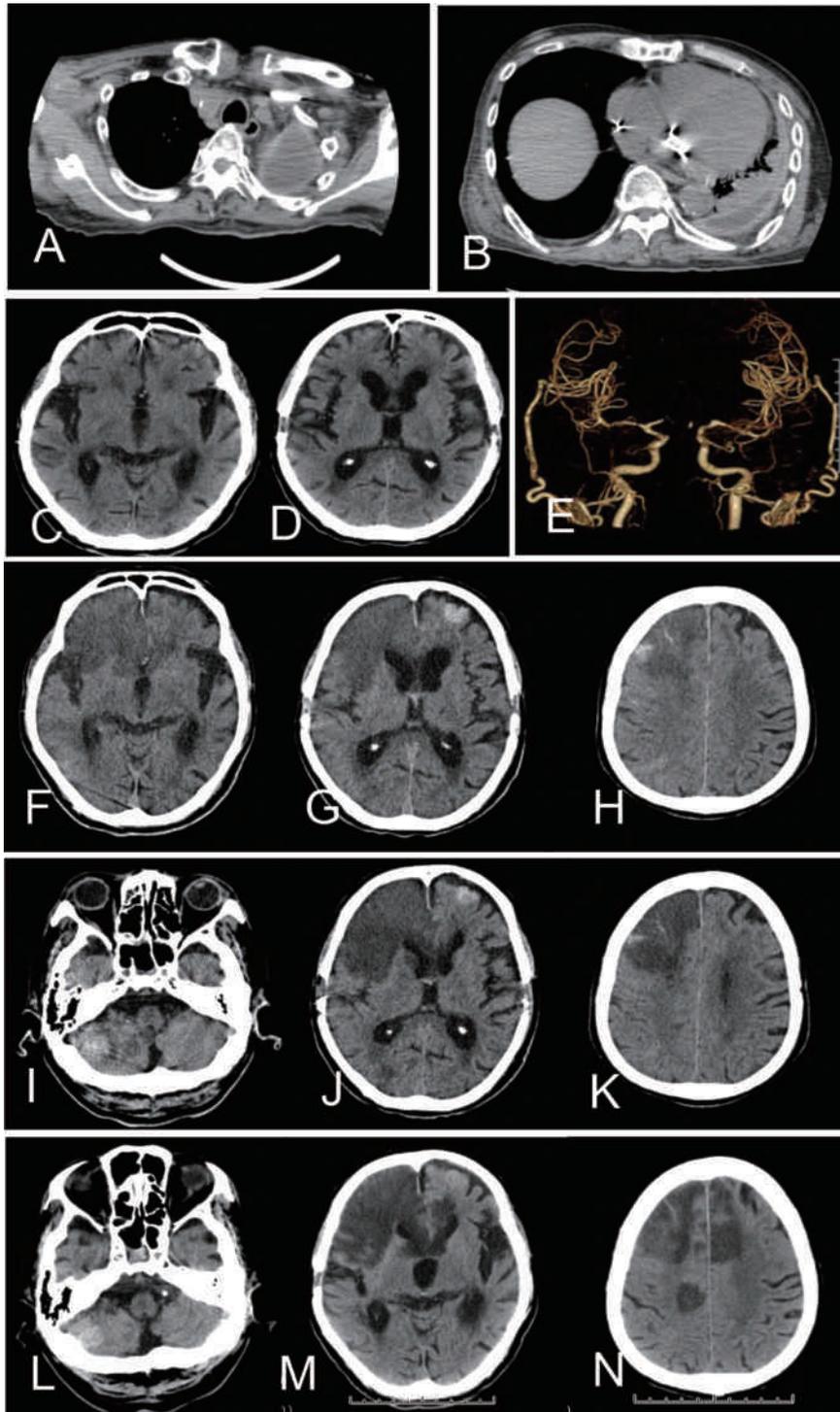


図8 症例2。A, B:入院時胸部単純CT。C, D:入院時頭部単純CT。E:入院時頭部CT angiography。F-N:入院後頭部単純CT。F-H:第2病日, I-K:第4病日, L-N:第10病日

2. 抗菌薬に対する反応が乏しかった発熱, CRP 高値の原因。3. 多発脳梗塞・出血性梗塞の詳細とその原因。4. 直接死因

剖検・一般病理

79歳, 男性, 身長 160 cm, 体重 60 kg, 死後約 5

時間にて解剖。剖検時体表所見: 下顎死後硬直, 前腕・下腿浮腫, 左胸部皮下ペースメーカー埋め込み, 瞳孔正中・正円・左右同大(3mm)

A. 主診断

1. 真菌血症(アスペルギルス血症): 甲状腺周辺

の血管，脳内血管に多発真菌血栓を認める。解剖時心血培養にて *Aspergillus fumigatus* 検出。

2. 気管真菌症：気管出血部気管粘膜下に真菌がみられ，アスペルギルス症として合致する。真菌血症の責任病巣の可能性はある。
3. 感染脾

B. 副所見

1. 左被包化胸水および無気肺（左肺250 g）
2. 右肺鬱血水腫（右肺640 g）
3. 心肥大および陳旧性梗塞巣（心重量590 g）
4. 糖尿病状態（糖尿病性腎症を伴う）
5. 両側腎多発嚢胞
6. 大動脈粥状硬化

神経病理学的所見

今回の信州 NeuroCPC に際し，相澤病院に保存されていた神経系マクロ写真と染色標本，神経難病学講座で新たに作製した染色標本及び免疫染色標本などを用いて検索を進めた。

固定前の脳重は約1,300 g と記録されている。右大脳半球は腫大し，脳底部では右前頭葉と側頭葉に出血がみられる。剖検時に加わったと思われる組織の破壊像が視交叉，乳頭体，中脳で認められる。大脳円蓋部は比較的保たれて見え，円蓋部を覆うクモ膜は灰白色でやや厚く，特に右前頭葉で厚く見える。円蓋部脳表の静脈は充血性である（図9A）。

大脳の冠状断では右側は腫大し，脳回の扁平化および脳溝の狭小化，左向き右帯状回ヘルニアが見られる。右側の前頭葉，基底核，視床，側頭葉は軟化し，剖検時に加わったと思われる破損が見られる。左側は，腫大した右側の圧排を受け，脳回の扁平化と脳溝の狭小化が見られる（図9B，C）。両側の上前頭回と帯状回，右側の中前頭回，下側頭回，下頭頂小葉の主に皮質に点状出血と褐色の壊死巣を認める。左上前頭回皮質には6 mm大の白色巣を2箇所認める。中脳では黒質の色調が，橋では青斑核の色調がそれぞれ淡明化している。延髄の横断面では下オリーブ核，錐体などの形状と色調に変化は見られない。

大脳前額断面で，側脳室前角レベルと基底核レベルの左前頭葉 KB 染色標本の皮質，白質に巣状の淡明化，すなわち多発性の梗塞巣が見られる（図9D）。梗塞巣では肥大したアストロサイトが見られる一方マクロファージを伴わない陳旧性梗塞巣（図9I）や，泡沫状マクロファージが多数見られる亜急性性梗塞巣（図9J），神経細胞及び血管周囲腔の開大が顕著な新鮮梗

塞巣といった，ステージの異なる梗塞が見られる。海馬レベルでは左前頭葉と海馬の染色性は保たれている。

側脳室前角レベルと基底核レベルの右前頭葉では KB の染色性がび漫性かつ広範に失われ（図9E），その中に埋没して巣状の陳旧性梗塞巣が見られる（図9K）。右内頸動脈，右前大脳動脈では内腔に血栓が見られ，それらはグロコット染色で多量の菌糸を認め，真菌血栓である（図9F アステリスク）。菌糸は幅約5 μm ，隔壁を有し，Y字状に分岐するアスペルギルス属菌である（図9G）。右前頭葉の中大脳動脈皮質枝では，血管腔内に菌糸が充満し，血管壁を破壊している（図9H）。フィブリン血栓は左右の前大脳動脈領域と右中大脳動脈領域にも散見される。大脳の梗塞巣及びその近傍にはこのような血管炎や血管壁破壊像，フィブリン血栓が散見され，これらの血管周囲には出血が見られる。右前頭葉のクモ膜は肥厚し，クモ膜と皮質実質内には好中球が多数浸潤している。脳底部の動脈では，軽度から中等度の動脈硬化が見られ，左前頭葉の白質の淡明化巣には多数の菌糸を伴う膿瘍が見られ，小脳では真菌血栓と膿瘍，亜急性性梗塞が，視神経では菌糸を含む膿瘍が見られる。神経原線維変化が海馬歯状回の神経細胞に少数，老人斑が海馬傍回に少数見られ，青斑核，黒質にレビー小体は見られない。

残された脳マクロ写真からは両側浅側頭動脈-中大脳動脈吻合術を同定出来ず，脳のパラフィン標本からもその痕跡を確認することは出来なかった。

神経病理学的所見のまとめ

1. 多発性脳梗塞
 - a. 新鮮脳梗塞（右前頭葉では広範（真菌血栓による内頸動脈閉塞の疑い），左前頭葉では限局性）
 - b. 亜急性および陳旧性脳梗塞（多発性：右前頭葉，左前頭葉，小脳）
 - c. フィブリン血栓（右前頭葉，左前頭葉：前大脳動脈皮質枝，中大脳動脈皮質枝）
2. 脳アスペルギルス症
 - a. 真菌血栓（右前大脳動脈，右内頸動脈，小脳）
 - b. 真菌性髄膜脳炎（両側前頭葉，小脳，視神経）
3. 脳浮腫（特に右大脳）：脳回扁平化，脳溝狭小化，左向き帯状回ヘルニア，固定前脳重 1,300 g
4. 加齢性変化：動脈硬化（中等度：左内頸動脈，軽度：右内頸動脈，右前大脳動脈，脳底動脈），神経原線維変化（海馬歯状回に少数，Braak NFT Stage；I），老人斑（海馬傍回に少数，Braak SP Stage；A），レビー小体なし

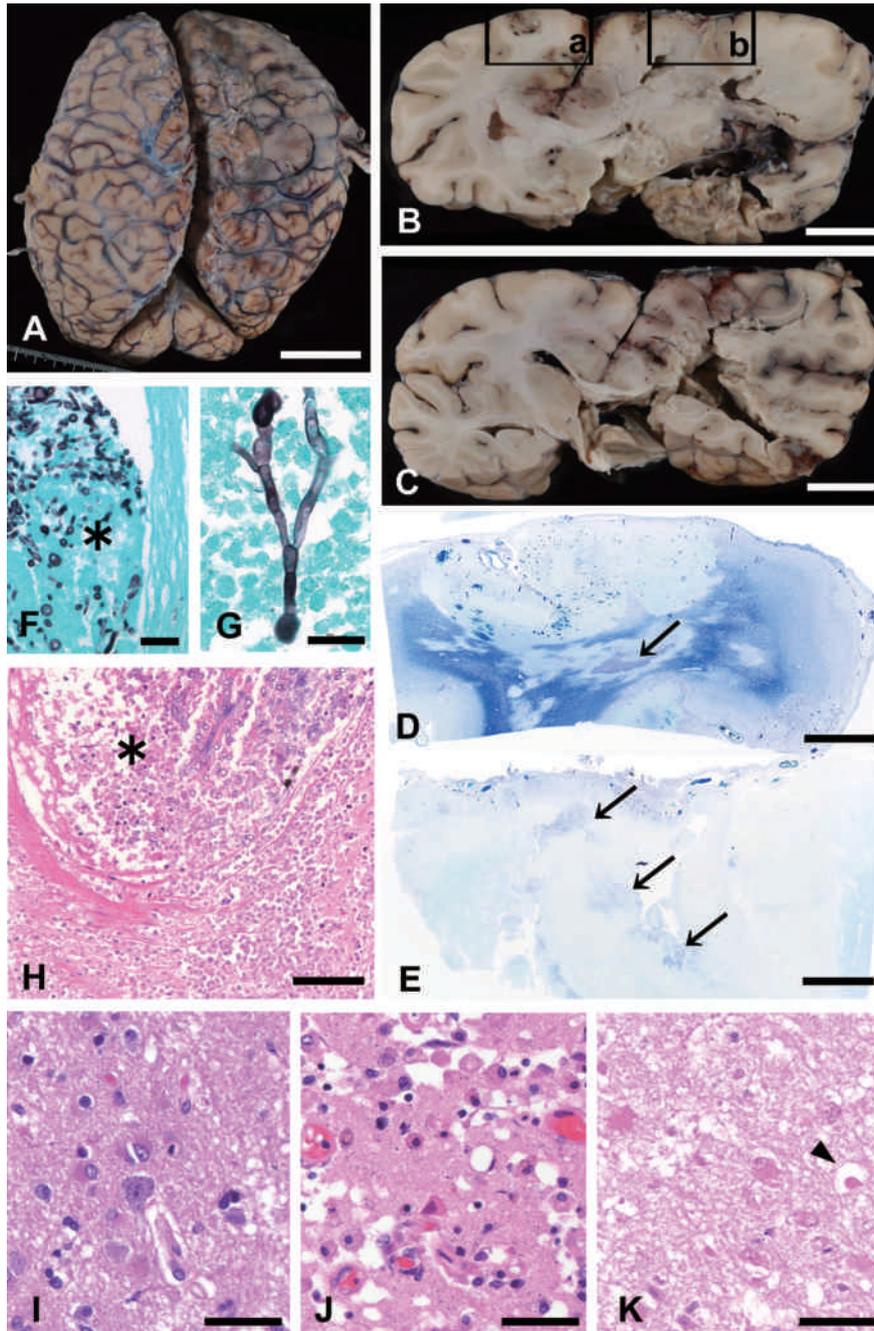


図9 A：脳の外観。円蓋部を覆うクモ膜は灰白色でやや厚く、特に右前頭葉で厚くみえる。円蓋部脳表の静脈は充血性である。B, C：前額断（B：側脳室前角レベル、C：基底核レベル）。右大脳が腫大し脳回の扁平化および脳溝の狭小化、左向き右帯状回ヘルニアがみられる。右側の基底核、視床、側頭葉は崩壊している。左側は、腫大した右側の圧排を受け、脳回の扁平化及び脳溝の狭小化がみられる。皮質には褐色の壊死巣が散見される。D：左前頭葉（図Bのa）。KB染色で皮質、白質に巣状の淡明化がみられる（矢印）。E：右前頭葉（図Bのb）。染色性がび漫性に失われている。（矢印：膿瘍）F, G：右前大脳動脈。内腔には多量の菌糸を認める真菌血栓（アステリスク）がみられる（F）。隔壁を有し、Y字状に分岐する菌糸（G）。H：右前頭葉中大脳動脈皮質枝。強い血管炎と血管壁の破壊（アステリスク：血管内腔）。I, J：左前頭葉。肥大したアストロサイトがみられる一方、マクロファージを伴わない陳旧性梗塞巣（I）、泡沫状マクロファージが多数みられる亜急性梗塞巣（J）。K：右前頭葉。肥大したアストロサイトと神経細胞周囲腔の開大（矢頭）がみられる陳旧性梗塞巣であるが、全体に染色性が低下している。D, E：クリューバーバレラ染色。F, G：グロコット染色。H-K：HE染色。（Bars=A：4 cm, B, C：3 cm, D, E：5 mm, F, I, J, K：50 μ m, G：20 μ m, H：100 μ m）。

神経病理学的考察

1. 真菌血栓が右前大脳動脈, 右内頸動脈, 小脳に, フィブリン血栓が右前頭葉および左前頭葉の前大脳動脈皮質枝および中大脳動脈皮質枝に見られ, これらの血栓により多発性脳梗塞が生じたと考えられる。一方, 右内頸動脈内腔には真菌血栓が見られ, 右内頸動脈を閉塞したことにより右大脳の広範な新鮮梗塞を生じた可能性が考えられる。
2. 本症例では, 画像所見として出血性梗塞が指摘されている。これらの, 前頭葉の梗塞病巣中の出血性病変は, 菌塊による血管閉塞と菌糸による血管損傷とに深く関連した所見と考えたい。その理由は, 通常, 出血性梗塞は比較的太い血管が閉塞して広範な貧血性梗塞を生じた後, 閉塞血管が再疎通することによって灰白質に生じる所見である。一方, 本症例では, 小さな貧血性梗塞中に微細な出血が多発性に見られる。これは, 前頭葉の多数箇所にはフィブリン血栓とともに真菌血栓があり, また菌糸による血管炎と血管壁破壊があつて, これらが複合することによって, 小型の貧血梗塞中に出血が生じた所見ではないかと考えられた。
3. 大脳, 小脳には血管, 脳実質にアスペルギルス菌糸がみられ, 顕著な好中球浸潤と血管破壊および組織崩壊を伴っていた。その分布は内頸動脈領域に顕著であるが, 後大脳動脈領域にも見られたことから, 内頸動脈, 椎骨動脈の両動脈から菌糸が播種され広範な真菌性髄膜炎が生じたと考えられた。

討 論

臨床所見について

清水：右麻痺はなかったのでしょうか。

道傳：意識障害が強く, 痛覚刺激に対する反応しか見ることができませんでしたが, 強い麻痺はなかったと思います。

清水：下肢の麻痺がなかった理由は CT アンギオグラフィーで左前頭葉病変では血流が比較的保たれていたことによるのでしょうか。

道傳：両側の浅側頭動脈-中大脳動脈吻合 (STA-MCAバイパス) 術後ですので, 前大脳動脈 (ACA) の還流の変化というよりはバイパス由来の血流が良かったため, 非典型的な梗塞の分布になったのではないかと思います。

清水：34日後としばらく経ってから左 ACA 領域の梗塞がみられますね。その原因はどうお考えですか。

道傳：CTアンギオの所見とパーフュージョンスタディ

(脳組織血流量画像) の所見と翌日の CT の所見とは乖離している部分があります。脳組織血流量画像からは右の前頭葉の病変はもう救えないだろうと考えました。それは, 患者さんの脳卒中重症度評価スケール (NIHSS) 30点 (/42点) は重症ですし, 閉塞血管も末梢で多発しており血管内治療は難しいと考えられ保存的療法しかなかったからです。右の側頭頭頂葉にも脳組織血流量画像では循環不全があつたのですが, 翌日の CT では重度の脳梗塞はありませんでした。この段階での左の ACA 領域では平均通過時間 (MTT) の延長や, 脳血液量 (CBV) の増加, 脳血流量 (CBF) の減少が見られました。今後の脳梗塞への移行が予想されましたが, CT では円蓋部には脳梗塞は見られませんでした。

清水：CT で ACA に最初に MCA dot sign (閉塞により血管が高吸収を示す) の様な所見が 2 つ見え, CT アンギオグラフィーでも両側 ACA の閉塞所見があることから, そこが再開通することによって血栓が末梢に流れ, 左前頭葉の側副血行路が有効ではなかった部位のあたりに塞栓が詰まったことによって梗塞に陥つたのではないですか。

道傳：当時はなぜこの様な所見になるのかが分かりませんでした。STA-MCA バイパス手術をされた方でしたので ACA の還流範囲が変わつたのか, とも考えておりました。

一般病理所見について

小柳：脳の何箇所かで真菌塊の血栓が確認されましたが, 「肺の血管には真菌血栓が見られなかった」と言われました。脳血管に菌塊血栓がある場合でも, 肺には見られないことがあるのでしょうか。

樋口：真菌血症の時には肺に見られることが多いのですが, この症例では確認できませんでした。

小柳：脳に血栓を作った真菌は肺のフィルターをどこかで通り抜けてどこかで増殖し, それが脳の血管に塞栓した, という理解でよいのでしょうか。

樋口：真菌が見つかったのは気管, 甲状腺, 脳ですので, 気管から心臓をすり抜けて脳に行った経路が考えられます。

清水：甲状腺の組織所見はどの部分でしょうか。

樋口：後面の上部よりだと思います。

清水：上甲状腺動脈からの還流領域でしょうか。

樋口：そうだと思います。

神経病理学的所見について

清水：病変形成の期間はどれ位でしょうか。例えば陳

旧性と言われた病変は入院以後のことではないですね。
小野里：新鮮は数日ぐらいで、亜急性は数週間ぐらい、
陳旧性はもっと古いと思います。

清水：一年前かどうかは分からないけれども、少なくとも数週間前以前からは起き始めていた病変であるということですね。

道傳：入院時のCTアンギオグラフィーでは両側のACAが閉塞していました。その約一週間後には左ACA領域に出血性梗塞が生じました。その原因として、播種された真菌の塊が血管閉塞を起こしてそこから出血した可能性がありますか。

望月：先ほど道傳先生が左前頭葉に出血性梗塞が見られると言われました。神経病理所見として、左右の出血性梗塞には真菌血栓とか、真菌による血管侵襲があったのでしょうか。そのような所見があれば説明ができると思います。

小野里：左右の前頭葉に菌塊による血管閉塞や、菌糸によって血管炎が生じ、血管壁が破壊されて周囲に出

血している所見が認められました。また菌糸が見られない血管周囲に出血が見られる血管もありました。

小柳：本症例の前頭葉の梗塞病巣中の出血性病変は、菌塊による血管閉塞と菌糸による血管損傷とに深く関連した所見と考えられます。と申しますのは、これまでの私の経験からは、出血性梗塞は比較的太い血管が閉塞し再疎通することによって生じる所見と思っていました。第一例がそうで、左半球に広範な貧血性梗塞があって、その中の線条体には出血性梗塞があるという、普通の形です。一方本症例のように、小さな梗塞なのに微細な出血を多発性に示すのは通常見る出血性梗塞ではありません。それではなぜそのような病変が生じたかといえば、小野里が言いましたように、前頭葉の多数箇所にフィブリン血栓とともに真菌塊の血栓があり、また菌糸による血管炎と血管壁破壊がありますので、これらが複合することによって、小型の貧血性梗塞中の出血が生じたのではないかと考えました。

特別講演

脳出血の現場を求めて

新潟脳外科病院 病理部 武田茂樹

司会：本郷一博（信大・脳神経外科学）

はじめに

脳出血の剖検脳をルーチンに検索する際は、多くの場合、血管が破れているのは当然のこととして、破裂血管を探してプレゼンテーションするようなことはないように思われる。また、ルーチンの検索で、破れた血管を観察できる機会は少ない。

しかしながら、破裂血管を観察し、血管壁の変化や分布を明らかにすることは、血腫の進展や出血の機序を知るための重要な示唆を与えてくれる。私たちがその当たり前のことの重要性を認識したのは脳アミロイド・アンギオパチーによる出血例の検索を通してであった。

本稿では、脳出血を来す様々な病態のなかから、私たちがこれまで、脳出血の現場である破裂血管を観察して得られた所見を紹介する。

脳アミロイド・アンギオパチー (CAA) に伴う出血 I. 出血部位の同定

非家族性 CAA では、 β アミロイド ($A\beta$) 陽性血管は大脳皮質と髄膜の血管に多く認められ、最初は脳溝

深部の髄膜血管¹⁾や、髄膜と皮質表層の動脈²⁾に出現する。また、出血の機序については、 $A\beta$ 沈着によって、皮質内血管の動脈瘤形成や、血管壁のフィブリノイド変性が起こり、そのために皮質内血管が破れて出血が起こり、皮質下白質に進展して皮質下血腫を作り、しばしば二次性のクモ膜下出血を起こす²⁾³⁾、と言われて来た。

1989年に当院で初めてのCAA剖検例(クモ膜下出血を伴っていた)を検索した当時、私たちが脳実質内の血腫がクモ膜下出血を作ったと考えた。

しかし、その6年後に経験した第2例目のCAA例(図10A-G)では、出血が最初脳実質に起こることに疑問を持たざるを得なかった。図10Aの大脳基底核を通る断面では、血腫(☆)は脳実質内であって、脳室内に穿破し、一方、矢印のmiddle frontal sulcusを含む、クモ膜下腔にも進展しているように見えた。しかし、前頭極近くの断面(図10B)では、middle frontal sulcusは閉じており、superior frontal sulcusに図10Aでは認められない血腫(★)が認められた。

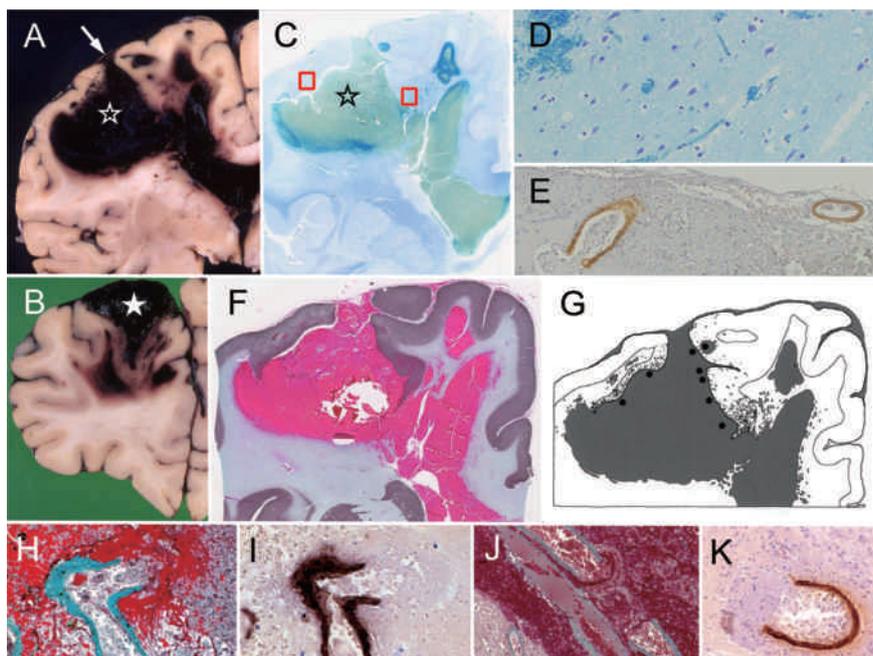


図10 私たちが経験した2例目のCAA (A-G)。A：大脳基底核を通る断面。血腫 (☆) は脳実質内から側脳室とクモ膜下腔に進展しているように見える。B：前頭極の断面。Superior frontal sulcus 内の血腫は実質内の血腫と連続性はない。C：断面AのKB染色。セミ・マクロでは血腫 (☆) 周囲構造が皮質か白質か不明瞭。D：Cの (□) で囲んだ部の組織像。神経細胞を認めることから皮質であることがわかる。E：Aからルーチンに作った標本のクモ膜下腔に認めたAβ陽性の破裂血管。F：断面AのSynaptophysinによる免疫染色でセミ・マクロでも皮質と白質が明瞭に識別できる。G：Fを元に作った図。(●)はAβ陽性の破裂血管の断面の位置を示す。全て middle frontal sulcus 内に見られる。H-K：脳溝内血腫に見られた破裂血管；H：症例1。I：HのAβ染色。J：症例3。K：症例6。Aβ染色。

私は当初、図10Aのクモ膜下腔の血液が superior frontal sulcus に流れ込んで形成されたと考えたが、血液量があまりに多いことから、その可能性は否定した。次に、脳実質内の血液が二次的に形成したクモ膜下出血の可能性を考えたが、クモ膜下腔の血腫と脳実質内血腫との間に、連続性を認めることはできなかった。この事実は、図10Bの血腫 (★) は図10Aの血腫 (☆) とは独立して存在していることを示していた。

そこで、図10Aの血腫 (☆) の位置を明らかにするため、その周囲を観察した。すると、この断面を標本化した図10Cの□には、神経細胞が多数認められた (図10D) ことから、血腫の左右面は大脳皮質に接し、底面が大脳白質に面していることがわかった。すなわち、血腫 (☆) は middle frontal sulcus 内にあり、その底部で脳実質内の血腫に連続していることが明らかになった。一方で、この血腫と独立して superior frontal sulcus 内にクモ膜下血腫 (図10B★) を認めることから、出血は脳実質ではなく、クモ膜下腔、特に脳溝内に起こっているのではないかと考えた。その想定を元に、この middle frontal sulcus 内の血腫を

検索すると、図10Aからルーチンに作った標本のクモ膜下腔の血腫の中に、Aβ陽性のアミロイド・アンギオパチー (AA) を示す破裂血管の断面が認められた (図10E)。

以上の所見から、この例では、「出血は脳実質ではなく、クモ膜下腔に最初起こった」と考えた。

同様の観点から第1例目を再検討し、さらにその後蓄積された症例を含む6例 (表1) をまとめて「CAAによる最初の出血は、これまで考えられていた脳実質に起こるのではなく、クモ膜下腔である sulcus 内に起こるのではないか？」という主旨で、2003年に *Neuropathology* に発表した⁴⁾。

その際、解決しなければならなかったのは、「脳実質内の血腫とクモ膜下腔の血腫を明瞭に識別するために、セミ・マクロの標本でも大脳皮質をコントラスト良く染色する方法は何か？」という問題であった。結論的に、抗 synaptophysin 抗体による免疫染色によってその問題は解決された (図10F)。そして、6例に認めた血腫と周囲組織を含む断面全てについて、7ミクロン厚の連続切片を1枚おきに3枚検索し、認

表1 Clinical features of 6 cases with CAA related hemorrhage.

Patient No.	Age (years)	Sex	HT	SDAT	Clinical Evidences of Intracranial Hemorrhage
1	81	M	(+)	(+)	10 days ptd. SCH in lt. F.
2	71	F	(-)	(-)	1 yrs. & 9mos. ptd. a hematoma in lt. T. 4 days ptd. SCH in lt. F-P.
3	66	F	(-)	(-)	5 yrs. & 10 mos. ptd. SCH in rt. P. 7 mos. ptd. multiple SCH in blt. F. 26 hrs. ptd. SCH in rt. Cbr. hemisphere.
4	85	F	(-)	(-)	20 days ptd. ICH in lt. O.*
5	75	F	(-)	(+)	9 mos. ptd. SCH in lt. F. 2 days ptd. SCH in rt. F-P.
6	86	M	(-)	(+)	14 yrs. ptd. multiple hematoma s in rt. T & O. 15 days ptd. multiple hematomas in rt. F-P.

CAA : cerebral amyloid angiopathy, HT : hypertension, SDAT : senile dementia of Alzheimer's type, ptd : prior to death, F : frontal lobe, T : temporal lobe, P : parietal lobe, O : occipital lobe, SCH : subcortical hematoma, ICH : intracerebral hematoma, * : pathologically revealed another old hematoma connecting with subarachnoid space in lt. occipital lobe

められたAAを示す破裂血管の断面の数と位置を、抗synaptophysin抗体による免疫染色を元にした図にプロットしてみると、破裂血管は殆どsulcus内の血腫に認められた(図10G)。さらに、sulcus内の血腫と脳実質内の血腫は、sulcus深部の、出血性梗塞を起こした皮質底部を破壊して連続していた。脳実質とクモ膜下腔の両方に出血があった場合、経験的に次のことが知られている。大脳皮質の脳回頂部が破壊されて連続している場合は脳内出血がクモ膜下腔に進展し、大脳皮質の脳溝深部皮質が破壊されて連続している場合はクモ膜下出血が脳実質内に進展した、という原則である(生田:未発表データ)。この原則に照らすと、図10Gの所見から、(●)のAAを示す破裂血管がmiddle frontal sulcus内で破れて血腫を作り、sulcusに接する大脳皮質に出血性梗塞を起こし、そのsulcus深部皮質を破壊して脳実質に進展した、という可能性を示唆していた。この所見は6例で認められる全ての血腫について共通していた。そして、Aβが沈着した破裂血管は、図10Eの他にも、6例全てのsulcus内血腫の様々な径の血管に認められた(図10H-K)。破裂動脈の最大径は300ミクロンであった。

一方、図10Bのように、クモ膜下腔に局限する血腫は、この6例ではこの1カ所だけであったが、その後やはりクモ膜下腔に局限した89歳のCAA出血例を経験した⁵⁾。この例は86歳時に左握力低下を訴えて初診

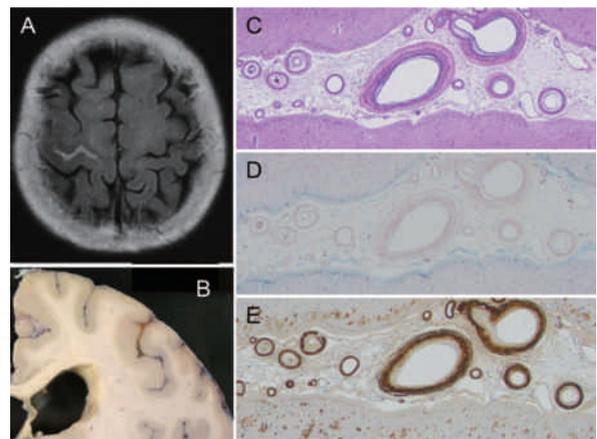


図11 脳溝内に局限している出血例。A:初回入院時のMRI。右central sulcus内に高信号域を認める。B:右central sulcusのxanthochromia。脳実質の破壊は見られない。C-E:central sulcus内の血管。破裂血管は識別できない。CはHE-victoria blue染色、Dは鉄染色、EはAβによる免疫染色をそれぞれ示す。

し、その時、右central sulcus内に局限しているように見える高信号域を認めた(図11A)。その3年3カ月後に右頭頂葉に皮質下出血を起こし、その3カ月後に死亡された。86歳時に認められた高信号域に一致して、右central sulcusはxanthochromiaを呈し(図11B)、結合組織が増加していた(図11C)。周囲の大脳皮質は破壊されておらず、鉄陽性顆粒が沈着してい

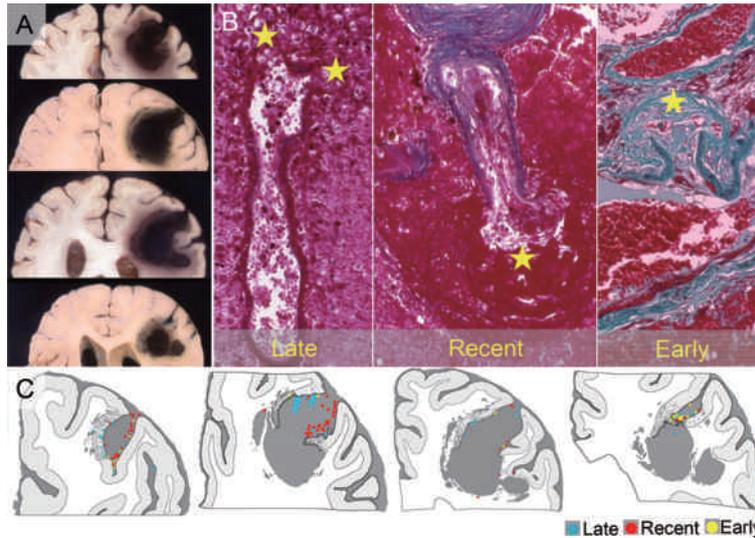


図12 症例6の血腫中に認められた破裂血管。A：検索した血腫の断面。B：破裂血管の破裂部（★）の組織像。C：Aの各断面の連続切片に認められた破裂血管の断面を，破裂時期別に示した図の一部。

表2 Distribution and Number of the Blood Vessels Ruptured at Late, Recent and Early Stages

Region	Late	Recent	Early	Total
Intrasulcal Hematoma	94 (76)	205 (202)	55 (52)	354 (330)
Subarachnoid Space	6 (0)	4 (4)	4 (4)	14 (8)
Cerebral Cortex	22 (18)	2 (2)	4 (4)	28 (14)
White Matter	7 (2)	10 (7)	1 (1)	18 (10)
Total	129 (96)	221 (215)	64 (61)	414 (362)

(): number of the ruptured artery

た (図11D)。脳血管にはAAが認められ，皮質には老人斑も多数認められた (図11E)。

このような検索を通し，私たちは，CAAによる出血は，最初はクモ膜下腔，特に，cerebral sulcus内に起こることは確実と考えている。

非家族性CAAによる脳出血の剖検報告例の主なものを見ると，クモ膜下出血の有無をきちんと記載しているのは意外に少なく，“クモ膜下出血を伴わない”とはっきり記載してある報告例は皆無である。その中で，羽生ら⁹⁾の8例，Ishii et al⁷⁾の7例，Itoh et al⁸⁾の11例では，それぞれ全例で，クモ膜下出血を伴っていたと記載している。彼らの報告は私たちが明らかにした所見から当然と言える。

2003年の私たちの報告後，CAAによるcerebral sulcusに限局した出血例の報告が続いた^{9)–15)}。Finelli¹⁵⁾は私たちの論文を引用しながら，「高齢者では，cerebral convexityに起るクモ膜下出血の最大の原因

はCAAである」とまで言っている。

II. 血腫中の破裂血管の検索

症例6⁴⁾ (Takeda et al 2003) に認められた一つの血腫を連続切片で検索し，そこに認められるAAを示す破裂血管の，分布，頻度や壁の変化を検索した (図12)¹⁶⁾。血腫は右前頭葉の4スライスにおよび，縦2.5×横2.7×2.4 cm前後の大きさである (図12A)。このパラフィン包埋標本を6ミクロン厚の連続切片にし，18枚毎にElastica-Goldner染色で破裂血管を検索した。

認められた破裂血管の破綻部の組織所見から，破裂部に結合組織が出ている早い時期 (early) に破れた血管，破裂部に組織反応が殆どみられない死亡直前の遅い時期 (late) に破れた血管，破裂部にフィブリンがたくさん出ている中間の時期 (recent) に破れた血管の3種類に分け (図12B)，それぞれの切片にその数と認められる場所をプロットした (図12C)。破

裂血管を集計すると(表2), 全切片に認められた破裂血管の断面は414個で, その殆ど(354個)は intrasulcal hematoma の中にあり, 最初期に破れたのは55個, recent stage は205個で, その殆どが動脈と識別できた。死亡直前の時期と考えられる断面は94個で, 静脈がわずかながら増加していた。この血腫から離れたクモ膜下腔の血腫にも少数ながらそれぞれの時期に破れた血管が認められた。これに対して, 大脳皮質に認められる破裂血管の断面は, 病初期のものが4個で, 全体でも僅かに28個であり, いずれもその周囲には僅かな血液が認められるのみであった。

このような所見から, CAA による脳出血は, やはりクモ膜下腔, 特に sulcus 内に起こり, 多数の動脈が次々に破れて形成されると考えられた。

一方, 破れた血管壁には, 従来言われているような, 動脈瘤を疑わせる構造やフィブリノイド変性は起こっていないように見えた(図12B)。CAA における血管の破綻については, A β 沈着による中膜平滑筋細胞の変性消失に対する結合組織の反応が弱く, 強い fibrosis が起こらないために, 出血が起こりやすくなるという, 免疫染色を用いた報告¹⁷⁾がある。

III. アミロイド・アンギオパチーの分布

A β の沈着がどこから起こるのかについて改めて検討してみた¹⁸⁾。当院剖検例の中から, 脳死例や病変が広範に及ぶ例などをのぞいた96例の, 前頭葉, 側頭葉, 後頭葉それぞれのほぼ同一レベルの断面を検索した。

A β 陽性血管が認められたのは47例であった。年齢別にみると, 従来の報告通り, 50歳代以前には認められなかった。部位別(表3)では, 髄膜と皮質の血管に認められる例が35例と最も多く, そのうちの30例では A β 陽性血管は皮質よりも髄膜に多く認められた。一方, 髄膜血管だけに認められる例が12例に対し, 皮質を含め脳実質に局限する例はなかった。A β 陽性血管が髄膜に局限している12例(表4)は51歳から93歳まで広い年齢層に分布していた。これらの所見より, Mandybur¹⁹⁾同様 AA は髄膜血管より始まると考えたが, 彼が言うように sulcus 深部に始まるかどうかは確定できなかった。

高血圧性脳内出血

高血圧性脳内出血例で脳血管がどのような機序で破れるのか, まだ確定的なことは不明である。私たちは

表3 Amyloid angiopathy の部位別出現頻度(47例)

1. 髄膜血管のみに認める	12例
2. 髄膜と皮質の血管に認める	35例
1) 髄膜血管が皮質血管より多い	30例
2) 髄膜血管と皮質血管に同数認める	3例
3) 髄膜血管より皮質血管に多い	2例
3. 髄膜血管のうち	
脳溝に多い例	41例
弓隆部に多い例	6例
4. 白質血管にも認める	11例
5. 脳実質(皮質・白質)のみに認める	0例

表4 A β 陽性血管が髄膜に局限していた12例

Case No	Age yo	Sex	Frontal		Temporal		Occipital		Total	
			SAS	Cortex	SAS	Cortex	SAS	Cortex	SAS	Cortex
1	51	M	0	0	0	0	3	0	3	0
2	58	M	0	0	0	0	14	0	14	0
3	58	F	0	0	0	0	1	0	1	0
4	64	M	1	0	0	0	0	0	1	0
5	66	M	1	0	0	0	0	0	1	0
6	66	M	1	0	0	0	0	0	1	0
7	67	F	1	0	0	0	44	0	45	0
8	74	F	0	0	0	0	4	0	4	0
9	78	M	1	0	0	0	0	0	1	0
10	78	F	0	0	0	0	1	0	1	0
11	83	F	61	0	2	0	8	0	71	0
12	93	F	12	0	1	0	1	0	14	0

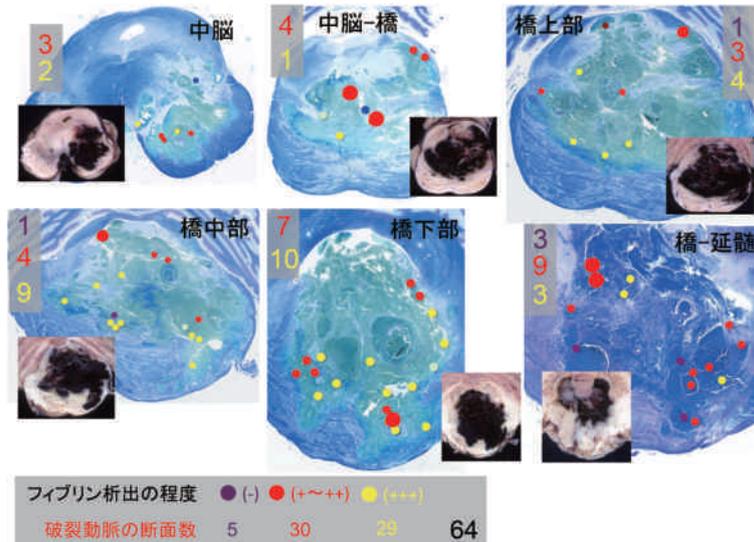


図13 高血圧に伴う脳幹出血例の時期別にみた破裂動脈の分布。

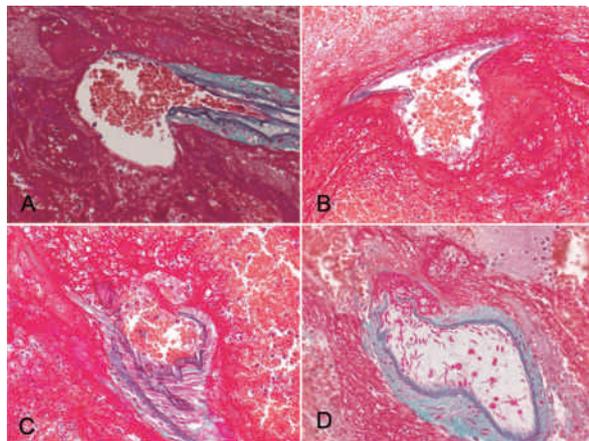


図14 A-D. 高血圧性脳幹出血例の血腫中に認められた破裂動脈。破裂部のフィブリン析出の程度に差がみられ、動脈瘤構造は認められない。

2日の経過で亡くなった58歳の高血圧に伴う脳幹出血例の検索結果を、2012年の第15回日本病院脳神経外科学会で発表した¹⁹⁾。

血腫は中脳から橋-延髄移行部まで6スライスにわたって認められた。この全スライスをパラフィン包埋し、6ミクロン厚の連続切片を作って、18枚毎にElastica-Goldner染色を行い、破裂血管を検索した(図13)。

破裂血管の断面は69個認められ、64個が動脈であった。破綻部の組織像から見た時期別の破裂動脈断面(図14) 64個の分布と数を図13に示す。破裂部のフィブリン析出の程度が強い、病初期に破れたと思われる動脈は、6スライス全てに認められたが、橋中部と下

部に多い。正中部から外側に認められる他、底部ばかりでなく被蓋部にも認められた。血腫の大きさから一概に比較はできないもののCAAでは一つの血腫中に認められた破裂血管の断面数が354個であったことからすると、本例では少なかった。

破裂血管壁(図14)には、破裂部のフィブリン析出が多い病初期に破れたと思われる血管を含め、動脈瘤様構造やフィブリノイド変性は認められなかった。

脳動脈瘤, AVM

破れた血管を肉眼で簡単に確認できるのは、破裂動脈瘤である。脳底動脈頂部の破裂動脈瘤(図15A, B)を示す。図15Bは内弾性板、中膜平滑筋、外膜結合織を1枚の標本で観察するために考えた染色で、 α -smooth muscle actinに対する免疫染色を組み合わせている。左上の既存の脳底動脈に比べ、動脈瘤には当然ながら内弾性板が欠如し、中膜平滑筋が乏しく、右下の破裂部では平滑筋組織は認められず、厚さの薄い結合織が見られるのみである。一方、未破裂動脈瘤では動脈瘤全体に中膜平滑筋が厚いものや、図15Cのように動脈瘤壁が不規則な形状を示し、平滑筋細胞が多い部(図15C★:拡大;図15D)と非常に希薄になっている部(図15C☆:拡大;図15E)が混在しているものがある。

未破裂状態の動脈瘤がなぜ破れるのか、すなわち、なぜこのように平滑筋細胞が減少していくのかについては、アポトーシスによる動脈瘤壁の平滑筋組織の減少²⁰⁾や、マクロファージの関与²¹⁾が指摘されている。Leukocyte common antigen (LCA)による免疫染色

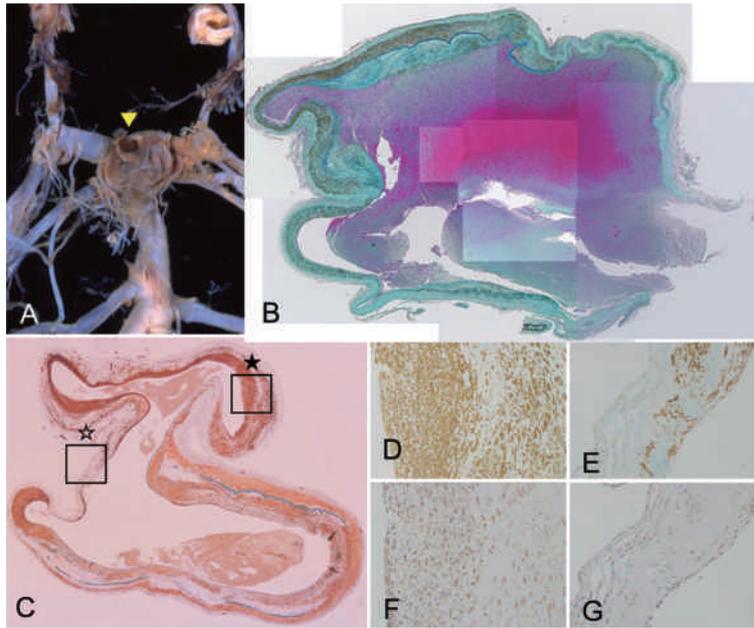


図15 破裂脳底動脈頂部動脈瘤 (A, B) と未破裂動脈瘤 (C-G)。C : α -smooth muscle actin による免疫染色と victoria blue を組み合わせた染色。D : C の□★の部の拡大。平滑筋細胞が密に認められる。E : C の□☆の部の拡大。平滑筋細胞は少ない。F, G : それぞれD, E に対応する部の Leukocyte common antigen による免疫染色。陽性細胞は平滑筋細胞が多い部に目立ち、少ない部では稀である。

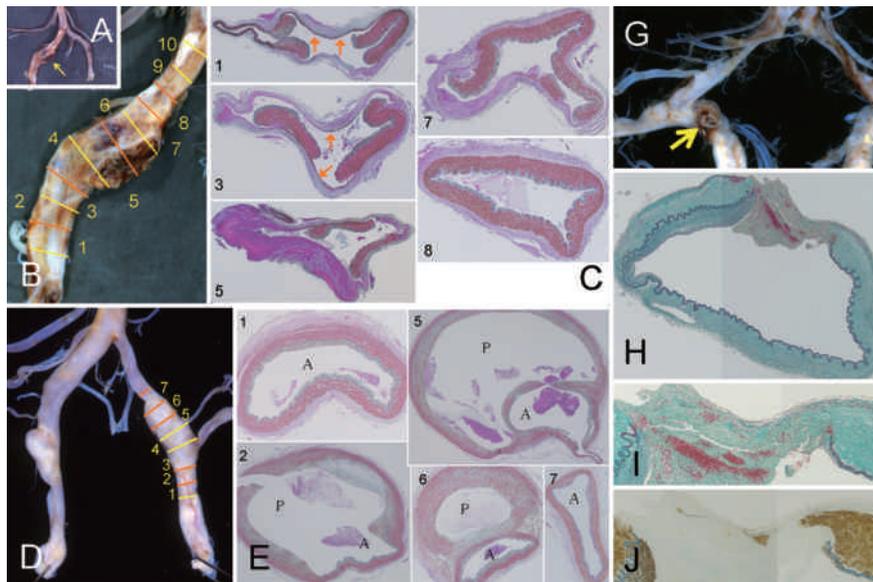


図16 本幹に発生する動脈瘤。A-C : クモ膜下出血を起こした解離性動脈瘤例。D, E : 剖検で発見された未破裂の解離性動脈瘤。E の A は既存動脈の内腔を, P は動脈瘤による偽腔を表す。G : 内頸動脈背部動脈瘤 (いわゆる血豆状動脈瘤) (→)。H : その組織像。I, J (α -smooth muscle actin による免疫染色と victoria blue) : 破裂部の拡大像。

では、未破裂動脈瘤壁の平滑筋組織が多い部では、少ない部に比べて、不規則な形態を示す組織球系の細胞と思われる LCA 陽性細胞が多い (図15 F, G)。

動脈本幹に発生する動脈瘤については Mizutani ら²²⁾が多数例を検索した結果をまとめており、詳細は

彼らの論文に譲る。図16は私たちが経験した本幹動脈瘤の例を示す。図16 A~C はクモ膜下出血を起こした右椎骨動脈の解離性動脈瘤例であり、図16 D, E は無症状で経過し、剖検で見つかった両側椎骨動脈の解離性動脈瘤例である。

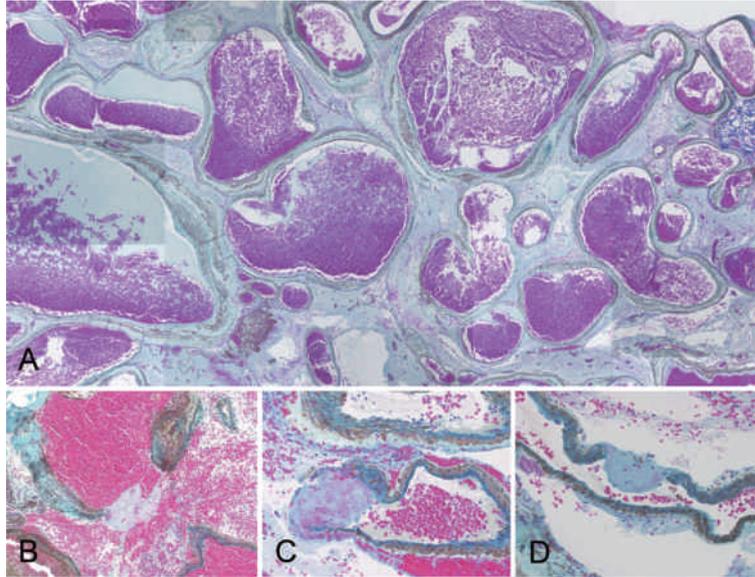


図17 AVMの手術標本 (A) と複数例の AVM で認められた破裂血管 (B, C, D)。

クモ膜下出血例の動脈瘤前後の血管から連続的に標本を作り検索した。血管壁は内弾性板と中膜平滑筋が複数箇所断裂し、その間では外膜結合織の内側に僅かに平滑筋組織が認められた (図16C1, 3)。破裂部には平滑筋組織も認められなかった (図16C5)。

偶然に見つかった未破裂動脈瘤では、動脈瘤の偽腔 (図16EのP) の壁には、内弾性板は認められないものの、平滑筋組織が多く、血圧の負荷に対して十分な強度を持っているように思われる。

血豆状動脈瘤 (blood blister aneurysm) は稀であり、主に内頸動脈背側部にできるが、前交通動脈や後頭蓋窩の動脈にも発生することがある。図16Gは左内頸動脈背側にできて、クモ膜下出血を起こした例である。組織像 (図16H-J) では内弾性板と中膜平滑筋層が突然断裂するように破れ、極めて僅かな結合織が破裂部に認められた。その結合織には、僅かに平滑筋組織が付着していた。これらの所見はくも膜下出血を伴う解離性動脈瘤に類似していると思われた。

動静脈奇形 (AVM) (図17A) が出血を起こすことはよく知られている。しかし、破れている血管を指摘している報告や、実際の標本で破裂血管を観察することは殆どないのではないかとと思われる。しかし、手術標本でも丁寧に観察すると、多くの例で破裂血管を見ることができる。そのような例を図17に示す。破裂血管には内弾性板を認めない静脈成分の血管 (図17B)、内弾性板を明瞭に認める動脈成分の血管 (図17C)、内弾性板があまり明瞭に認められない血管 (図

17D) などがある。破裂血管壁にはフィブリノイド変性は認められず、破裂部に動脈瘤構造も認められない。

おわりに

私たちが観察してきた、出血の現場である破裂血管の所見について紹介した。アミロイド・アンギオパチーによる出血例の検索で、どうしても破裂血管を確認する必要に迫られて観察したことに始まり、興味のままにいくつかの病態について破裂血管の観察を続けてきた。脳出血例に対する検索の基本として、現実に破れている血管を観察することの重要性を、改めて指摘したい。

文 献

1. Mandybur TI: The incidence of cerebral amyloid angiopathy in Alzheimer's disease. *Neurology* 25: 120-126, 1975
2. Yamada M, Itoh Y, Otomo E, Hayakawa M, Miyatake T: Subarachnoid hemorrhage in the elderly: a necropsy study of the association with cerebral amyloid angiopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 56: 543-547, 1993
3. Okazaki H, Reagan TJ, Campbell RJ: Clinicopathologic studies of primary cerebral amyloid angiopathy. *Mayo Clin Proc* 54: 22-31, 1979
4. Takeda S, Yamazaki K, Miyakawa T, Onda K, Hinokuma K, Ikuta F, Arai H: Subcortical hematoma caused by cerebral amyloid an-

- giopathy: Does the first evidence of hemorrhage occur in the subarachnoid space? *Neuropathology* 23: 254-261, 2003
5. 武田茂樹, 山崎一徳, 生田房弘, 新井弘之: 脳アミロイド・アンギオパチーによる出血 (CAA-H) は脳溝内に起こる: 中心溝内出血で初発したと確認された剖検例の検討. *Neuropathology* 32 (Suppl): 67, 2012
 6. 羽生春夫, 朝永正徳, 吉村正博, 山之内博, 勝沼英字: 老年者における脳葉型出血-特にアミロイド・アンギオパチーとの関連について-. *脳卒中* 6: 470-479, 1984
 7. Ishii N, Nishihara Y, Horie A: Amyloid angiopathy and lobar cerebral hemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 47: 1203-1210, 1984
 8. Itoh Y, Yamada M, Hayakawa M, Otomo E, Miyatake T: Cerebral amyloid angiopathy: a significant cause of cerebellar as well as lobar cerebral hemorrhage in the elderly. *J Neurol Sci* 116: 135-141, 1993
 9. Maia LF, Botelho L, Correia MM: Commentary on 'Subcortical hematoma caused by cerebral amyloid angiopathy: Does the first evidence of hemorrhage occur in the subarachnoid space?' (*Neuropathology* 2003; 23:254-261). *Neuropathology* 24: 354-355, 2004
 10. Roch JA, Nighoghossian N, Hermier M, Cakmak S, Picot M, Honnorat J, Derex L, Trouillas P: Transient neurologic symptoms related to cerebral amyloid angiopathy: usefulness of T2*-weighted imaging. *Cerebrovasc Dis* 20: 412-414, 2005
 11. Katoh M, Yoshino M, Asaoka K, Aoki T, Imamura H, Kashiwazaki D, Takano K, Aida T: A restricted subarachnoid hemorrhage in the cortical sulcus in cerebral amyloid angiopathy: could it be a warning sign? *Surg Neurol* 68: 457-460, 2007
 12. Karabatsou K, Lecky BRF, Rainov NG, Broome JC, White RP: Cerebral amyloid angiopathy with symptomatic or occult subarachnoid haemorrhage. *Eur Neurol* 57: 103-105, 2007
 13. 立石洋平, 芝崎謙作, 井上 剛, 井口保之, 木村和美: くも膜下出血を契機に診断された脳アミロイド・アンギオパチーの1例. *臨床神経* 47: 42-46, 2007
 14. Linn J, Herms J, Dichgans M, Brückmann H, Fesl G, Freilinger T, Wiesmann M: Subarachnoid hemosiderosis and superficial cortical hemosiderosis in cerebral amyloid angiopathy. *AJNR* 29: 184-186, 2008
 15. Finelli PF: Cerebral amyloid angiopathy as cause of convexity SAH in elderly. *The Neurologist* 16: 37-40, 2010
 16. Takeda S, Hinokuma K, Yamazaki K, Onda K, Miyakawa T, Ikuta F, Arai H: The hemorrhage caused by sporadic-type cerebral amyloid angiopathy occurs primarily in the cerebral sulci. *Neuropathology* 32: 38-43, 2012
 17. Zhang WW, Lempessi H, Olsson Y: Amyloid angiopathy of the human brain: immunohistochemical studies using markers for components of extracellular matrix, smooth muscle actin and endothelial cells. *Acta Neuropathol* 96: 558-563, 1998
 18. 武田茂樹, 山崎一徳, 宮川照夫, 恩田 清, 檜前 薫, 生田房弘, 新井弘之: 脳アミロイド・アンギオパチー (CAA): 加齢による出現部位と出現頻度. *Neuropathology* 21 (Suppl): 128, 2001
 19. 武田茂樹, 恩田 清, 平田誠市, 生田房弘, 新井弘之: 高血圧とアルコール多飲歴を有する脳幹出血例にみられた破裂血管の検討. 第15回日本病院脳神経外科学会プログラム・抄録集 268, 2012
 20. Sakaki T, Kohmura E, Kishiguchi T, Yuguchi T, Yamashita T, Hayakawa T: Loss and apoptosis of smooth muscle cells in intracranial aneurysms. Studies with in situ DNA end labeling and antibody against single-stranded DNA. *Acta Neurochir (Wien)* 139: 469-474, 1997
 21. Hasan D, Chalouhi N, Jabbour P, Hashimoto T: Macrophage imbalance (M1 vs. M2) and upregulation of mast cells in wall of ruptured human cerebral aneurysms: preliminary

results. J Neuroinflamm 9: 222-229, 2012

22. Mizutani T, Kojima H: Clinicopathological features of non-atherosclerotic cerebral arterial trunk aneurysms. Neuropathology 1: 91-97, 2000

特別講演についての討論

質問/コメント：安出卓司（諏訪赤十字病院），池田修一（信大・脳神経内科，リウマチ・膠原病内科），関島良樹（信大・脳神経内科，リウマチ・膠原病内科），中山 淳（信大・分子病理学），小柳清光（信大・神経難病学）

安出：脳アミロイドアンギオパチー（CAA）の破綻血管が皮質よりもクモ膜下腔に多いというお話でした。臨床的に、MRIのT2*（スター）画像で見ると微小脳出血はクモ膜下腔だけでなく脳実質にも観察され、微小脳出血はクモ膜下腔より脳実質の方が多く印象です。ただそれらは血腫を形成していない部分なので、先生が観察された大きな血腫とは違うと思います。先生は血腫になった部位で血管の破綻をご報告されましたが、血腫を形成していない部位で脳実質とクモ膜下腔のどちらに破綻血管が多かったのでしょうか。

武田：微小脳出血に関しては検索した6例で、臨床と病理を比較できるような画像は撮られていません。CAAが疑われた出血の症例でも、微小脳出血がクモ膜下腔と脳実質内と、どちらに多いかといわれても何とも言えません。逆に臨床の先生方にお聞きしたいのですが、微小脳出血が増えていく症例では脳出血が起こる確率は高くなるのでしょうか。

本郷：脳出血を起こす率は高いと認識しています。

池田：私たちはそういう微小脳出血のある症例をMRIでフォローして最終的に剖検までしたことがあり、微小脳出血の多い部位には血腫を作りやすいことが分かりました。微小脳出血はCAAでは圧倒的に後頭、側頭葉に多く、そういう患者さんをフォローしていると後頭葉と側頭葉に血腫を作りやすいのです。

武田：先ほども言いましたが、微小出血についてはコメントできませんが、CAAの分布に関しては、「神経進歩」に論文を書いたときに、当時の主な剖検報告を調べましたが¹⁾、剖検報告例では、前頭葉とか後頭葉とか、好発部位はないという記載がありました。

池田：CAAの場合、動脈瘤を作らずに出血が起こるというお話でしたけれども、一方でCAAでも血管にアミロイドがついただけでは出血しないという考え方

もあります。CAAの患者さんでは、私たちが80~90例集めたときにはその60%に高血圧症がありました。CAAでも血圧の変動に伴うヘモダイナミクスの変動によって血管が破裂すると思っています。確かにクモ膜下出血が初発のCAAは数名経験していますが、そういう人の血管造影検査（アンジオグラフィー）では破裂した血管に動脈瘤は肉眼的にはないんです。ミクロで見ると血管壊死（angionecrosis）があってそれが破綻するという報告は複数あると思います。

武田：CAAと高血圧との関係では、CAAの臨床像を調べた際に、半数以上のCAA症例で高血圧を呈していました。血管の変化については、あれだけの破裂血管をみても、動脈瘤構造やフィブリノイド変性の像は認められませんでしたので、そのことを申し上げたつもりです。

池田：アミロイドを扱う者として一番不思議なことはCAAでは脳血管のアミロイド沈着がそれほど強くないのに出血する。全身の血管では、この程度のアミロイド沈着をしている血管はいくらでもある。アミロイドが全身性に溜まっている状態で、胃の粘膜下に血腫を作ることはあっても、多臓器で出血することはめったにありません。しかし脳では出血を起こします。その一番の原因は脳以外の全身臓器では血管の周りを結合組織が血管壁を補強しているのに対し、脳血管は周囲の結合組織がないルーズな構造だから出血が起きるのではないかと考えているのですけれどもどうでしょうか。

武田：難しい問題ですが、先ほどご紹介しましたコラーゲンのタイプ別に解析した論文²⁾に、コラーゲンの免疫染色性が欠如している所見があります。通常、動脈硬化などの際には血管中膜の平滑筋が変性を起こし、結合組織の増生により血管内腔が狭くなるほどガチガチの状態になりますけれど、そういった血管にはアミロイド沈着は見られません。論文²⁾の著者が言うには、CAAではコラーゲン自体がおかしくなっていて、組織反応が起こらず、血管のヘモダイナミクスに対する耐久性が弱いという説明でした。

関島：血腫内に破裂した血管が多数あるのが印象的だったのですが、それはCAAに特徴的な所見でしょうか。

武田：血腫の中の破裂血管を多数認めることがCAAの特徴かという意味では、CAAの症例では破裂血管の数が高血圧性脳出血よりもはるかに多く見られますが、そのことがCAAに特徴的というわけではありま

せん。

関島：臨床的にはCAAの方は脆くなった血管による出血の連鎖があって、一回出血をすると数日以内に何度も出血を繰り返すことがあります。血腫によってずれたり押されたりして壊れた血管が破れて出血が連鎖するのではないかと考えています。

武田：病変内で出血時期がずれている所見がありますので、出血の連鎖が考えられると思います。

関島：先生のご発表では、CAAでは脳の出血はまず小さいものが起きて、その影響で連鎖的に出血が拡大する、と理解してよろしいでしょうか。

武田：わたくしたちが検索した中心溝内に出血病変があった7例目、これは3年後に大きな出血が右頭頂葉に起こりましたが、その例も含めて、全てでそうでした。

本郷：最初に一つ出血するとその影響で近くの血腫に埋没した血管が破裂して連鎖していくということですね。多発性脳出血が多いということでしょうか。

武田：7例すべてで出血を数回起こしていますので、そうだと思います。

小柳：アミロイド血管症について臨床の先生方にお聞きしますが、 $A\beta$ が沈着するアミロイド血管症とトランスサイレチン(TTR)が沈着するアミロイド血管症とでは、脳出血の頻度や局在に差がありますか。

池田：TTRの遺伝子の変異によって違います。

Familial oculoleptomeningeal amyloidosisはクモ膜血管に異常TTRがアミロイドとして溜まり、多発性に脳出血やクモ膜下出血(SAH)が初発する病態がタイプ1です。そしてActa Neuropathologica (1991)に私たちが報告したTTR type Cerebral amyloid angiopathyはクモ膜にアミロイドが溜まりますが、 $A\beta$ アミロイド血管症と違って皮質の2層より深層には沈着しません。このTTR type Cerebral amyloid angiopathyもよく脳出血を起こします。TTR typeはクモ膜血管優位で、脊髄でも出血します。

関島：日本のFAPの85%くらいがVal30Met変異によって発病しますが、このFAPでは脳梗塞とか脳出血を起こすことは非常に稀です。一方変異によっては脳血管主体に病変を起こすものもあります。最近問題になっているのはVal30Met変異の患者さんでは肝移植によって長生きされる方が多くなっていますが、肝移植後は全身のアミロイド沈着は増えないのですが、脳ではTTRを作っているのだから、長生きされればCAAが生じる可能性が懸念されています。

小柳：TTRのCAAでは、遺伝子の変異の違いによって脳出血が起きやすい、起きにくいということがあるようです。これに関して、病理学的な所見の違いが報告されているのでしょうか。

関島：形態学的な裏付けはありませんが、タンパクの構造が不安定な変異ほど中枢神経にTTRが沈着しやすいことを留学中に見い出しました。

中山：動脈瘤の形成は中膜の平滑筋が減ることによる、ということでした。そして、平滑筋が残っている部位ではLCA陽性のリンパ球が多く、平滑筋が少ない部位ではリンパ球も少ないことをお示しになりました。私は単純にリンパ球浸潤の強い部位で平滑筋が減り、リンパ球浸潤の少ない部位では平滑筋が残るのでは、と思っておりましたが、先生のご発表では逆の結果でした。その理由として、どのように考えればよいのでしょうか。

武田：今回のLCA免疫染色で陽性となった細胞は主としてマクロファージと考えています。まだ平滑筋が残って変性が進行中の部分ではそれらを片付けるためにマクロファージが多く出てきており、平滑筋が少なくなったところでは片付けが終わってマクロファージは少なくなった、と考えています。

小柳：提示された動脈瘤の組織像で、中膜が薄くなっている場所では内弾性板がないように見えました。中膜が生後成人になって進行性にアポトーシスを起こし変性していく、かつ内弾性板も消失していく、その結果動脈瘤を作る、という理解でよいのでしょうか。

武田：そのことに関しては京都の橋本先生たちが動脈瘤の成因を実験的に証明しています³⁾。その報告では、内弾性板が破れるのが最初で、中膜平滑筋がアポトーシスにより薄くなるのが次の段階のようです。

小柳：過去には動脈瘤の成因には先天性のものと後天性のものがあると言われていましたが、現在は動脈瘤は後天的な要因によって形成されるという理解でよいのでしょうか。

本郷：最近そう言われています。

武田：文献では、まず内弾性板が何らかの要因で障害され、次に血圧などのヘモダイナミクスで次第に瘤を形成する、と言われていました。

本郷：内頸動脈の背側型の動脈瘤の所見をお示しになりました。血管造影検査でも判別がつかないような非常に小さい粒状の動脈瘤がクモ膜下出血を起こしている、ということですが、これは見つけてもクリップができるか、クリップしても大破裂を起こし、治療が難

しい動脈瘤です。信州大学の先輩の中川福夫先生が80年代に紹介されて、プリスタータイプ（血豆状）動脈瘤という特殊なタイプの動脈瘤があることを報告されました。見逃しやすい動脈瘤ですけれども、武田先生はそういう非常に貴重な写真を出されていると思いました。

武田：経験したのは1例だけですが、その組織像を見ますと、これは本当に動脈瘤かという疑問を持ちます。クリッピングは不可能ではないかと思えます。

本郷：病理所見がないのでわからないのですが、解離性か、特殊なタイプの動脈瘤かと思えます。手術はラップで包んでクリップをかける、トラップして側副血行を作る、という方法でないと治療ができない、難しい動脈瘤です。

文 献

1. 武田茂樹, 恩田 清, 新井弘之, 生田房弘: 脳アミロイド・アンギオパチーと脳出血: 出血源を求めて. 神経研究の進歩 48: 467-474, 2004
2. Zang WW, Lempessi H, Olsson Y: Amyloid angiopathy of the human brain: immunohisto-

chemical studies using markers for components of extracellular matrix, smooth muscle actin and endothelial cells. Acta Neuropathol 96: 558-563, 1998

3. Kondo S, Hashimoto N, Kikuchi H, Hazama F, Nagata I, Kataoka H: Apoptosis of medial smooth muscle cells in the development of saccular cerebral aneurysms in rats. Stroke 29: 181-189, 1998

以上

信州 NeuroCPC 問い合わせ・連絡先:

信州大学医学部神経難病学講座

(キッセイ薬品寄附講座)

小柳 (おやなぎ) 清光

390-8621 長野県松本市旭 3-1-1

電話: 0263-37-3185 ファクス: 0263-37-3186

電子メール: k123ysm@shinshu-u.ac.jp