

Case 22-2021:

A 64-Year-Old Woman with Cognitive Impairment, Headache, and Memory Loss

●症例報告●

【現病歴】

認知機能障害、頭痛、記憶消失のある 64 歳女性が入院。

6 週間前：健康、コロナ陰性、仕事効率の低下、パスワードを忘れていた自覚あり

他院検査(神経学的検査、見当識、発語、記憶検査)で異常なし

5 週間前：突然の激しい頭痛、眼のかすみ、めまい、吐き気

→オンダンセトロンおよび NSAIDs で改善、頭痛は間欠的に生じた

3 週間前：症状の経過を思い出すのが困難 見当識は保たれている

7 の倍数の計算や'world'の逆さま書きが困難

その他検査異常なし(CBC、生化、電解質、ビタミン、感染症、脳波)

片頭痛としてトピラマート処方

○頭部 MRI の T2-FLAIR 所見

脳室周囲、皮質下、深部白質にびまん性に散在する高信号 軟膜造影効果

前頭部の表層部にヘモジデリン沈着 微小な出血が散見

○腰椎穿刺所見

WBC=46/ μ L、RBC=35/ μ L、タンパク=221mg/dL、培養陰性

→トピラマート中止ドキシサイクリン po 開始→ボレリア陰性で中止

本日：3週間頭痛が持続 認知機能低下 日常生活に介助が必要 体重減少(1ヶ月で-6.8kg)

遂行機能障害あり 幻覚あり 発熱/発疹/関節痛なし

左足の軽度脱力(小児麻痺の既往あり) 甲状腺機能低下症あり

【内服薬】

アトルバスタチン、レボチロキシン、セルトラリン、ビタミン B12、

コレカルシフェロール(骨・Ca代謝薬)

【アレルギー】 AMPC/CVA

【生活歴】

喫煙：40pack-year 飲酒：4本/week 職業：医療機関

生活：ニューイングランド郊外に夫と2人暮らし 渡航歴：米国外渡航歴なし

趣味：ガーデニング ペット：犬

【家族歴】 父：アルツハイマー型認知症(62歳時)

【身体所見】

意識清明(見当識障害なし)

BT : 36.7°C BP : 105/51mmHg HR : 56bpm RR : 16/min SpO2 : 96%(RA)

BMI=32.4

会話流ちょう 抽象度の低下と注意力の低下あり 記憶障害あり 間欠的に幻覚あり

脳神経検査異常なし 筋力低下なし(左足のみ 4/5) 反射は活発 胸筋反射/下顎反射あり

足首クロウヌスなし 筋緊張、感覚、小脳機能検査異常なし 脳波異常なし

○頭部 MRI

軟膜造影効果、前頭部表層部にヘモジデリン沈着、小葉に微小出血が散見

○頭部 CTA : 頭部血管の動脈瘤、動静脈奇形、梗塞なし

○胸腹部造影 CT : 正常

○腰椎穿刺 : 有核細胞 28/ μ L、リンパ球 85%、RBC53/ μ L、タンパク 280mg/dL

→セフトリアキソン、アシクロビル、メチルプレドニゾロン、オランザピンによる加療
髄液培養陰性、悪性細胞なし

●鑑別診断●

clinical syndrome

・最初の神経学的症状は認知機能低下

仕事効率が低下、パスワードを忘れる→見当識障害や不注意→7の倍数計算ができない。

⇒脳の実質的な機能障害を意味する「脳症」という言葉で説明可能。特定の神経解剖学的局在を持つ、認知の選択的ネットワークが影響を受けた可能性がある。例えば、前頭葉の遂行機能障害が原因で、コンピュータの操作が困難になっている可能性。しかし、病初期に行われた詳細な神経認知検査の結果がなく、より具体的なことは不明。

・第2の臨床症状

激しい頭痛、吐き気そして目のかすみは髄膜の炎症と関連。亜急性の進行、髄液検査での多血小板症、頭部 MRI でのガドリウム造影効果などといった炎症の形跡あり。

⇒脳症、髄膜の炎症、感染の所見を結びつけると、臨床症候群は髄膜脳炎となる。

Meningoencephalitis

髄膜脳炎の原因を特定することは、臨床的に難しい課題であり、単一の検査では不十分。

病歴、危険因子、検査結果などを総合的に判断する必要がある。髄膜脳炎の原因を考えるとときにはまず感染性と非感染性に分けることが大切。

Infectious Causes

- ・単純ヘルペスウイルス：高齢者の急性脳炎の原因 本症例は緩徐に経過 発熱なし
側頭葉病変認めず否定的
- ・アルボウイルス性髄膜脳炎：ウエストナイルウイルスなど 本疾患は緩徐に経過
深部灰白質，小脳，脳幹の高信号認めず否定的
多様な脳炎を生じる VZV の可能性あり
- ・ライム病：CSF 検査で IgG および IgM バンドを示す陽性結果 血液検査は陰性
発疹/関節炎/根尖炎なし
- ・結核：亜急性髄膜脳炎の原因 米国北東部で稀 発熱なし IGRA 陰性であり否定的
- ・クリプトコッカス感染症：クリプトコッカス抗原検査陰性であり否定的

Noninfectious Causes

免疫介在性の非感染性髄膜脳炎は、中枢神経系と末梢神経系の両方に影響を及ぼす亜急性の神経症候群を引き起こす。米国では、脳の自己免疫疾患としては脱髄疾患が最も一般的。

- ・多発性硬化症：MRI で脱髄病変なし 髄液中におりごクローナルバンドなし
MS に非典型的な頭痛あり MS は否定的
- ・急性散在性脳脊髄炎/抗ミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク質症候群
：多巣性の皮質/皮質下の高輝度病変なく否定的
- ・神経サルコイドーシス：50%の症例は神経症状で初発
縦隔リンパ節腫脹などは神経症状主体でも見られうる
可能性は否定できない
- ・自己免疫性髄膜脳炎：以下の基準を満たす
3 ヶ月未満の期間に進行する神経精神的变化、髄液多血症、明確な代替説明がない

○自己免疫性髄膜脳炎を検討する際の 7 つの確認事項

①症状が辺縁系脳炎と一致するか？大脳辺縁系に炎症が起こると、記憶障害、人格変化、発作などの亜急性障害が起こる。この患者では、頭部の MRI での異常は、辺縁系脳炎で予想されるような内側側頭葉などの辺縁系領域ではなく、髄膜や側頭外領域に認めた。

②N-methyl-D-aspartate 受容体に対する抗体に関連した脳炎と一致するか？若年患者によく見られる自己免疫性脳炎の原因。この患者には、言語障害を伴う発作、運動障害、覚醒度低下、自律神経失調症などの神経精神的变化の特徴的な進行認めず。

③癌 or 全身性自己免疫疾患？癌は神経系に直接浸潤することもあれば、腫瘍随伴性の炎症性傷害を引き起こすこともある。この患者に既知の癌なし。甲状腺機能低下症を患っていたが、多くの場合、甲状腺に対する免疫介在性の損傷が原因。橋本脳症は、自己免疫性甲状腺炎に伴うステロイド反応性脳症で抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体または抗サイログロブリン抗体陽性の脳炎。進行性の混乱と意識の低下、頭部 MRI は通常、正常または非特異的。臨床経過は橋本脳症と一致する可能性があるが、抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体の検査は

陰性、頭部 MRI ガドリニウム増強の異常所見から否定的。

④クロイツフェルト・ヤコブ病と一致するか？高齢者の急速に進行する認知障害は、プリオンを介した神経変性疾患であることを示唆。運動障害(特にミオクローヌス)、髄液中の多血小板症や、MRI で大脳皮質や線条体領域に典型的な拡散制限を認めずヤコブ病は否定的。

⑤原発性中枢神経系 (CNS) 血管炎と一致するか？原発性 CNS 血管炎はまれな疾患であり、推定発症率は 100 万人年あたり約 2 例。原発性 CNS 血管炎の患者は、頭痛、神経精神的变化、MRI での髄膜のガドリニウム増強を呈することがあり、可能性として残る。

⑥脳アミロイドアンギオパシー (CAA) 関連の炎症か？40 歳以上の成人では、頭痛、進行性の行動変化、意識低下などの亜急性症候群として発症。MRI では皮質下の白質を含む病変と、出血性病変(脳出血、脳微小出血、皮質表層ヘモジデリン沈着)を認める。MRI で小葉状に分布する複数の微小出血、皮質のヘモジデリン沈着、T2 強調画像での微妙な皮質の過緊張が認められ、これらはすべて CAA 関連の炎症の診断と一致。

⑦CNS リンパ腫かどうか？リンパ腫は、複数の疾患を模倣し、髄膜と脳実質の両方を侵す。本患者に腫瘤なし。原発性 leptomeningeal lymphoma 患者の 2/3 は、CSF 細胞診で悪性細胞を認めますが、この患者では認めない。

MRI で脳内に複数の出血性病変が認められることから、この症例では CAA 関連炎症が最も可能性が高い。

Pathological Discussion

【生検所見】

大脳皮質の断面に中程度の海綿状のグリオシスとアミロイド斑を示唆する好塩基性の細胞顆粒状の凝集体が散在 (図 2A)。

軟膜にフィブリンの局所的な沈着を伴う急性の出血。

クモ膜に好酸球性の壁肥厚のある(一部は裂けている)中型の血管、慢性炎症細胞、ヘモジデリンの沈着 (図 2A、2B)。

アミロイドβ蛋白質の免疫組織化学的染色で中程度のアミロイド斑、まれな神経斑、小実質血管へのまれなアミロイド沈着、および炎症を伴ういくつかの軟膜血管への沈着あり (図 2C)。

炎症マーカーの免疫組織化学的染色で、炎症成分は CD3+ T 細胞が主であり (図 2D)、CD20+ B 細胞も散見。

水痘・帯状疱疹ウイルスの免疫組織化学的染色は陰性。

→CAA 関連の炎症との診断に最も合致

Discussion of Management

炎症性 CAA は基本的に臨床的・放射線学的に診断。出血性病変が認められたが、T2 強調

画像上の典型的な明るい病変は見られず。

→診断を確定し、CAAを模倣する疾患を除外するためには、生検が必要。

炎症性CAAは以下の2種類

- ① アミロイドβ関連血管炎（より血管破壊的な特徴を持つ）
- ② CAA関連炎症

しかし、臨床病理学的な相関は不完全であるため、治療方針は、病理学的な画像ではなく、臨床的な重症度に基づいて決定。

治療方針

第一選択：グルココルチコイド

一過性の経過をたどる患者もいるが、免疫抑制剤の追加投与が必要な患者も。

グルココルチコイド治療に難渋している患者には、シクロホスファミドとミコフェノール酸モフェチルを使用する。

この患者にはメチルプレドニゾロンの静脈内投与に続いて、プレドニゾンの経口投与を段階的に行った。認知機能と記憶機能は改善、精神状態は悪化したままで幻覚症状が続いた。シクロホスファミドの静注による導入療法を開始したところ、退院時には覚醒度などやや改善したが、幻視は残存した。

退院1ヶ月後に当院の神経内科を受診。患者は自宅で生活していたが日常生活には夫のサポートが必要。依然として間欠的な混乱と時折の幻覚がありましたが会話がスムーズになり、自分の病気についても理解できるようになった。

この患者は、シクロホスファミドの月3回の投与とプレドニゾン漸減を行いこの病院の神経科クリニックで再び診察を受けました。日常生活を自立して行うことができ、幻覚も完全に消失していました。診察では、注意力は保たれており、会話は流暢で、簡単な作業や2段階の作業を行うことができましたが、想起テストでは引き続き困難であった。

再検した頭部のMRIでは、T2強調FLAIR画像上でくも膜下の過緊張が徐々に解消された。慢性的な出血性変化が残存。

Final Diagnosis

Cerebral amyloid angiopathy-related inflammation.