

頭痛、筋力低下、脳梗塞様の経歴がある58歳女性

【入院後経過】

入院 14 日目に脳組織生検が行われた。入院 16 日目に患者はリハビリ施設から出所し、退院した。その一週間後、胸部不快感、腹痛、持続する嘔気、嘔吐が出現し、再入院。この際、再び脳組織生検が行われた (Fig.3)。また、疼痛に対して morphine、便秘に対して laxative、鬱症状に対して escitalopram、methylphenidate を処方。持続する嘔気、嘔吐に対して胃瘻、十二指腸瘻の造設が行われた。これらの処置の後、患者はインシュリン治療を含む全ての生命維持のための処置を停止することを希望し、家族も同意。これにより、最後の入院から 3 週間後に palliative care unit にて患者は死亡した。その後、脳の剖検が行われた (Fig.4)。

【鑑別診断】

#1 多発性硬化症

この症例においては、多くの多発性硬化症様の所見が存在する。

1. 急速な発症の経歴がある
2. 増悪寛解を繰り返す
3. 易疲労感、筋力低下を認める
4. 鬱症状がある
5. 眼症状（羞明）を認める
6. 自律神経症状がある
7. 脳幹、小脳失調（不明瞭言語を含む）の所見を認める
8. 痙攣様の発作がある
9. MRI にて T2high の斑状所見を認める。

多発性硬化症では特に、MRI の斑状所見は大脳白質、特に側脳室周辺に良く認められる。

しかし一方で、多発性硬化症は CSF の所見で

- ・ protein の軽度増加
- ・ 圧正常、糖正常
- ・ γ -globulin、特に IgG の増加
- ・ oligoclonal band、 myelin basic protein の検出

がみられるが、この症例においては oligoclonal band を認める所見のみしか存在せず、視野も狭窄していないことから眼神経の脱髄は認められないと考えられる。よって、多発性硬化症の可能性は低い。

#2 その他の脱髄性疾患

Vit. B12 欠乏による亜急性連合性脊髄変性症は、

- ・ 後索(位置覚、振動覚)および側索(錐体路)症状
 - ・ 精神症状：痴呆、感情不安定
 - ・ 年齢に不相応な白髪：これは、Vit. B12 による毛母のメラノサイトでのメラニン合成障害による
- を呈することが特徴である。しかし、検査で血中 Vit. B12 値は正常であったため、これも除外される。

SLE も精神症状、痙攣発作、末梢神経障害を呈しうる。が、SLE の診断基準を満たすほかの所見を欠いていること、抗核抗体が正常値であることからこれも除外される。

#3 Lyme 病

Lyme 病は蚤に刺されることによる *Borrelia burgdoferi* への感染が原因となって起こる。

- ・ 皮膚所見として刺部に Bull's eye lesion を認め、
- ・ 多関節性の関節炎を呈し、病期の後半では心筋炎、心膜炎、神経症状を呈することが特徴である。また、Lyme 病による症例の 15%において CNS 症状を呈し、白質症状がある疾患においては必ず鑑別に上げる必要がある。さらに、この病気は
- ・ リンパ球性髄膜炎
- ・ 脳神経ニューロパチー（Ⅶ脳神経が、両側性に最もよく侵される）
- ・ 有痛性神経根炎

を認めるが、この症例においては CSF 所見の欠如、MRI において神経根部の所見の欠如、脳神経ニューロパチーの欠如、抗 Lyme 抗体の欠如があり、Lyme 病は除外される。

#4 HIV 感染

HIV 感染では、進行性の無関心、うつ、精神運動遅滞、記憶力低下を呈する。また、Mφの皮質下、大脳基底核への浸潤によって、皮質下に浸潤影を認めることもしばしばある。しかし、この症例の患者には HIV 感染のリスクはみうけられず、HIV 検査も過去に陰性であった。

#5 悪性新生物

脳梁部に生じる腫瘍として、Glioma、Lymphoma が考えられる。どちらも様々な神経症状を呈しうるが、この症例においては脳組織生検により上記悪性新生物は除外された。(Fig. 3)

#6 ミトコンドリア脳筋症、乳酸アシドーシス、strokelike episodes (MELAS: Mitochondrial Encephalopathy, Lactic Acidosis, Strokelike episodes)

本症は 40 歳より若年で起こる脳梗塞様の症状、脳筋症、痙攣発作、痴呆をきたし、しばしば遺伝性（母系遺伝）の糖尿病を伴う。梗塞責任部位は血管支配領域に関係なく、皮質と、付近の皮質下領域の白質におこる。血中乳酸、ピルビン酸値は高値となる。この症例においては、大脳皮質に障害はなく、血中乳酸値、ピルビン酸値正常、DNA 検査陰性であったため、除外される。

#7 偏頭痛(migraine)

“unidentified bright objects”としばしば呼ばれる白質の異常は、偏頭痛が関わっていることが多い（しかし、偏頭痛とこの白質の異常との相関性はいまだ不明）。この症例では、多くの偏頭痛と共通した症状を呈しているが、放射線検査から偏頭痛は除外される。

#8 常染色体優性大脳血管炎 (CADASIL)

皮質下梗塞と白質脳症を呈する Cerebral Autosomal Dominant arteriopathy は、NOTCH3 gene の変異によるものである。発症に際して典型的な血管障害のリスクが存在せず、50、60 代で好発し、皮質下、とくに後側頭葉を中心に虚血発作を起こす。はじめにおこなわれた皮膚生検(Fig. 2)においてはこれが強く疑われたが、側頭葉の虚血発作が認められないこと、DNA 検査陰性であることから除外される。

#9 Binswinger 脳症

Binswinger 脳症は皮質下白質脳炎とも呼ばれ、認知機能、運動機能の減弱と共に進行性に皮質下が傷害される疾患である。好発年齢は 40 から 70 代と幅広く、その 80%以上が高血圧を持っている。孤立性の小梗塞と、び漫性の不完全梗塞、脱髄をきたし、同時に細動脈壁が肥厚、硝子質化する。

本症例に当てはまる。

cf. **Binswinger 病**は、慢性の高血圧患者にみられる脳血管性痴呆の一型。

- ・ 脳梗塞により、基底核や大脳白質に広範、瀰漫性に虚血性病変を生じる。
- ・ 高血圧、脳動脈変化による大脳白質の慢性的循環不全が原因で生じる。
- ・ 痴呆は徐々に進行していく。人格は長時間保持される。

このほか、症状として perkinsonizm、pseudobulbar palsy、失禁などを伴うことがある。

また画像所見として、

CT：大脳皮質の瀰漫性の低吸収域と脳室の拡大

MRI：T2 強調像で基底核および大脳白質の広範な高信号域

がみられる。CT 上の局所病変がみられないラクナ梗塞（以下）との鑑別が必要。

#10 ラクナ梗塞

白質深層の梗塞で、通常梗塞部位は直径 15mm 以下。この梗塞は穿通動脈の閉塞によって起こることが多い。この梗塞は、HT（最多）、DM、喫煙、高齢、IHD、などさまざまな原因で起こる。HT、DM があるこの患者において大部分の梗塞はこれによると考えられるが、脳梁に生じている融合性の病変はこの梗塞には非特異的である。

病理検査所見：

Fig. 2: Results of skin muscle and skin biopsies

→筋生検において、中等度の線維束形成がみられ、神経原性の疾患を示唆していた(Fig. 2A)。電顕所見において、著名な小血管壁の肥厚が認められた(Fig. 2B)。皮膚生検においては、毛細血管、細小動静脈の周りの基底膜の肥厚がみられた。電顕所見においても、同様に内皮周囲の多層性の基底層がみられた(Fig. 2D)。この電顕所見からは CADASIL(cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy←後述)が強く疑われたが、同時に平滑筋にオスミウム親性物質の蓄積が見られ、これは CADASIL には非特異的であった。

Fig. 3: Results of brain biopsies

→脳生検において、局所の白質の髄鞘の喪失と、Mφの集積を認めた。これは脱髄疾患と虚血性梗塞の双方を示唆する(Fig. 3A)。免疫組織化学検査にて、髄鞘がみられない領域には axon も存在していないことが示され、これは虚血性梗塞の診断を支持している(Fig. 3B)。

Fig. 4: Sections of the brain at autopsy

→主要な大脳血管には重度のアテローム硬化性の病変はみられず、大脳皮質は正常であった。脳切片において、白質に多数の小腔をみとめ、脳梁部には特に大きな腔が存在していた(Fig.4A)。顕微所見にて、これらの腔は異なる時間に形成された小梗塞が重なって形成されていることがわかった(Fig.4B)。

【診断のまとめ】

多くの血管障害の risk factor を持ち、急速に発症する脳卒中様の症状と進行性の白質変性がある症例。これらの症状からは脳梗塞と、脱髄性疾患双方が疑われたが、脳組織病理所見にて CADASIL が除外され、かつ筋生検、皮膚生検が梗塞所見を示していることから、小血管炎による多発性梗塞と、それによる脳虚血性疾患という診断が残される。

【確定診断】糖尿病性血管炎による重度の小血管炎と、それによる多発性の大脳梗塞

参考：次ページに、脳梗塞様の症状に白質の変性を伴う疾患の鑑別診断の表を記載する。(Table. 2)

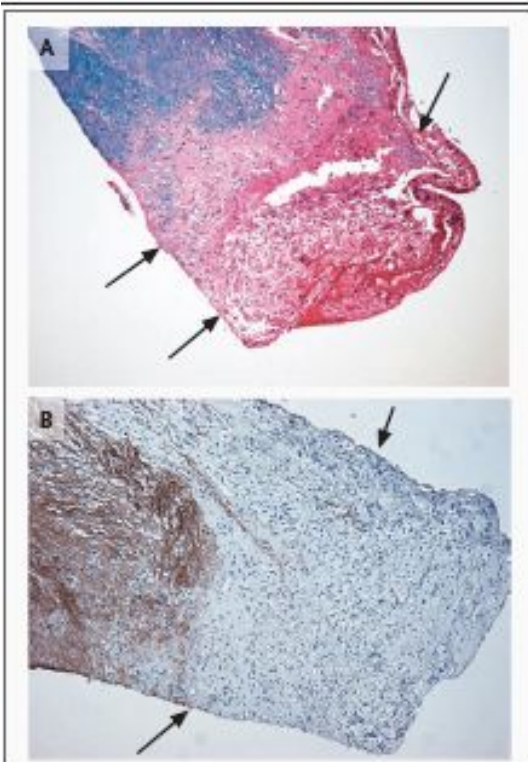


Figure 3. Results of Brain Biopsy.

Staining with Luxol fast blue–hematoxylin and eosin reveals a sharply defined area of myelin loss, characterized by the absence of the blue staining of myelin (Panel A, arrows). There is loss of the brown neurofilament immunostaining in the same region on an adjacent section (Panel B, arrows). This observation supports the diagnosis of an ischemic area rather than demyelination; in demyelination, preserved neurons within the area with myelin loss would be stained.

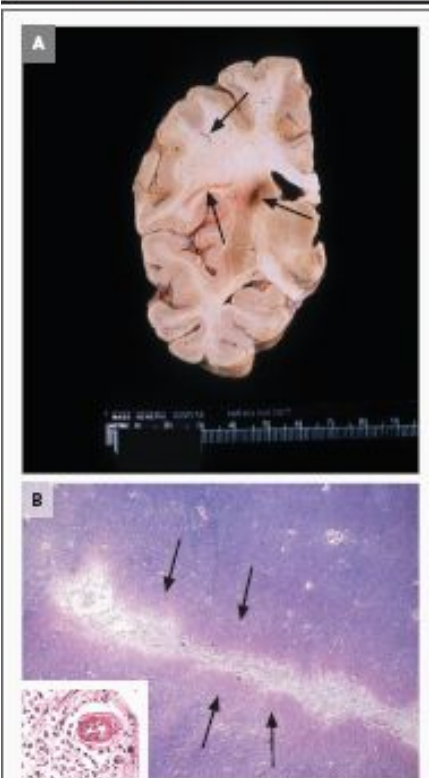


Figure 4. Sections of the Brain at Autopsy.

Gross examination of coronal sections of the brain (Panel A) revealed multiple small infarcts scattered through the white matter (arrows). Microscopical examination confirmed the presence of organizing infarcts (Panel B, arrows) with thick-walled blood vessels in their centers (inset).

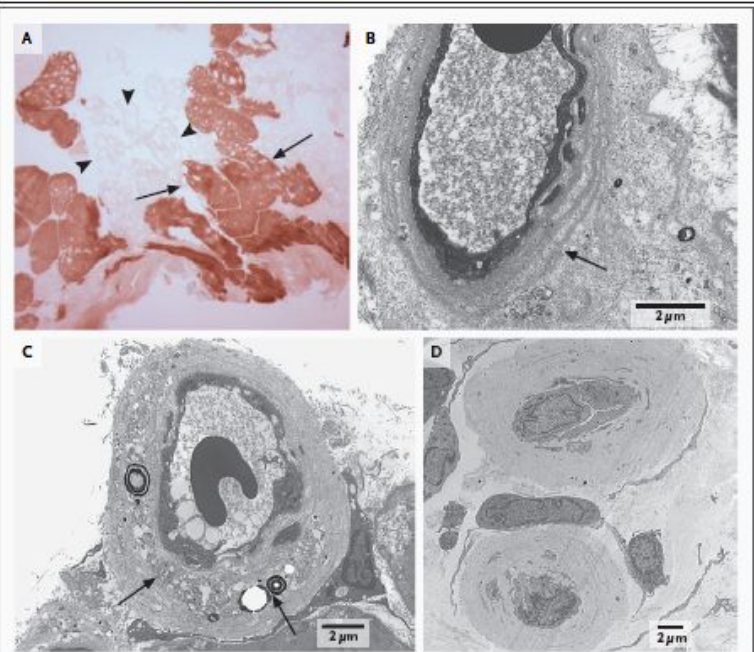


Figure 2. Results of Muscle and Skin Biopsies.

The muscle-biopsy sample (Panel A) is stained for ATPase at pH 4.6. The type 1 fibers appear dark, and the type 2 fibers appear light. Instead of being distributed in the usual checkerboard pattern, the type 1 fibers (arrows) and type 2 fibers (arrowheads) are grouped, which is diagnostic of denervation and reinnervation such as that seen with either loss of anterior horn cells or chronic peripheral neuropathy. The capillary basement membrane has marked thickening and reduplication, as shown in the electron micrograph of the muscle-biopsy specimen (Panel B, arrow). Some of the capillaries also had electron-dense material (Panel C, arrows) admixed with the reduplicated basal lamina. An electron micrograph of two capillaries (Panel D) in the skin-biopsy specimen shows marked thickening and reduplication of the basal lamina.

Table 2. Differential Diagnosis for Stroke-like Episodes and White-Matter Lesions.

Demyelinating disease
Multiple sclerosis
Vitamin B ₁₂ deficiency
Baló's disease (concentric sclerosis)
Infection
Lyme disease
Neurosyphilis
Human immunodeficiency virus infection
Progressive multifocal leukoencephalopathy
Neoplasm
Glioma
Lymphoma
Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS)
Migraine
Metachromatic leukodystrophy
Vasculopathy
Vasculitis
Drug-induced vasculitis
Systemic lupus erythematosus
Wegener's granulomatosis
Polyarteritis nodosa
Churg–Strauss vasculitis
Temporal arteritis
Takayasu's arteritis
Susac's syndrome
Primary angitis of the central nervous system
Behçet's disease
Infectious vasculitis
Vasculitis associated with cancer
Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy
Binswanger's disease (subcortical leukoencephalopathy)
Cerebral amyloid angiopathy
Lacunar infarcts