脳アミロイドアンギオパチー皮質下出血に対する 外科的治療の検討

大田 正流, 竹下 岩男, 佐本 研

Evaluation of Surgical Treatment for Cerebral Amyloid Angiopathy

Masaru OHTA, M.D., Iwao TAKESHITA, M.D., and Ken SAMOTO, M.D.

Department of Neurosurgery, Kyushu Rosai Hospital, Kitakyushu, Fukuoka, Japan

Summary: Treatment of cerebral hemorrhage in the elderly is often difficult and a growing concern due to Japan's aging population. We retrospectively evaluated radiological images of intracerebral hemorrhages associated with cerebral amyloid angiopathy (CAA) and surgical efficacy for performance status of patients. From January 2000 to December 2005, 240 patients with intracerebral hemorrhage and 49 patients with cerebral subcortical hemorrhage were reported. Of these, 41 cases fulfilled the Boston criteria for CAA. Diagnosis by autopsy was 0, surgical biopsy histopathology 9, multiple hemorrhagic lesions 8 and single lesion in 24 patients. Involved lobes were frontal: 6, temporal: 1, fronto-parietal: 3, temporo-parietal: 8, parietal: 12, parieto-occipital: 6 and occipital: 5. CAA-related subcortical hemorrhages were commonly distributed in 2 lobes, with the parietal lobe the most commonly affected area. Radiological characteristics of CAA-related subcortical hemorrhages were irregular borders: 30/41 (73%) intraventricular ruptures: 15/41 (37%), and subarachnoid hemorrhage and/or acute subdural hematoma: 37/41 (90%).

Surgery was indicated if consciousness level (Japan Coma Scale) was greater than II-20 and hematoma volume greater than 40 ml. Craniotomy was performed on 18 patients with modified Rankin Scale (mRS) with 60% improving postoperatively and the remainder maintaining the same mRS as before surgery. Two patients underwent emergency craniotomy due to a rapidly growing hematoma producing a comatose state. Of the 18 surgical cases, 1 had further bleeding in a different area postoperatively at 3 months. Of the 23 nonsurgical cases, 4 had further bleeding after conservative treatment at 1.5 to 3.5 months with 1 case affected on 3 separate occasions.

Surgical removal of hematomas caused by CAA is safe and unlikely to accelerate the rate of further bleeding, but rather contribute to improvement of mRS in selected patients.

Key words:

- cerebral amyloid angiopathy
- cerebral hemorrhage
- surgery
- CT

Surg Cereb Stroke
(Jpn) 35: 107-112, 2007

はじめに

高齢化社会が急速にすすむわが国では、高血圧などの危

険因子の管理向上やCT・MRIなどの検査機器の普及により脳アミロイドアンギオパチー (Cerebral Amyloid Angiopathy; CAA) による脳血管障害の診断率は増加する

九州労災病院 脳神経外科 (受稿日 2006.7.4) (脱稿日 2006.9.15) [連絡先: 〒800-0296 福岡県北九州市小倉南区葛原高松1-3-1 九州労災病院 脳神経外科 大田正流] [Address correspondence: Masaru OHTA, M.D., Department of Neurosurgery, Kyushu Rosai Hospital, 1-3-1 Kuzuhara Takamatsu, Minami-ku, Kokura, Fukuoka 800-0296, Japan]

Fig. 1 ICH (intracerebral hemorrhage) treated at Kyushu Rosai Hospital over a 6 year period (2000–2005).

- A) Total number of ICH annually.
 B) Annual number of each ICH subtype.
 C) Proportion of each ICH subtype over a 6 year period.
 n: number

ことが予想される。当施設でCAAにより脳皮質下出血が生じた患者において外科的治療が必要であった患者背景、治療成績、予後について検討を行った。一般にCAA皮質下出血は、再出血をきたしやすいために保存的治療をすすめる意見もある。今回われわれは、高齢者に多いCAA皮質下出血についての手術適応ならびに手術自体が再出血にどの程度の影響を及ぼすか検討した。CAA皮質下出血は、高齢者に好発する疾患がゆえに機能予後は不良となりやすく、治療方針については十分な検討のうえでの対応が必要である。CAA皮質下出血は時として緊急手術を要する場合があり、代表症例の呈示を行った。

Fig. 2 Boston Criteria for diagnosis of CAA-related hemorrhage.

*other causes of intracerebral hemorrhage: excessive warfarin (INR > 3.0); antecedent head trauma or ischemic stroke; CNS tumor, vascular malformation or vasculitis; and blood dyscrasia or coagulopathy. CAA: cerebral amyloid angiopathy.

対象と結果

2000年1月から2005年12月までの6年間に九州労災病院に脳出血として入院した患者総数は240人、平均年齢は68歳(26–96歳)で、男性143人(60%)、女性97人(40%)で男性に多い傾向がみられた(Fig. 1A)。脳出血を被殻、視床、皮質下、小脳、脳幹、その他に大きく分類すると各年次での脳皮質下出血の割合は約10%から15%を占め、第3位の頻度であった(Fig. 1B)。6年間を通じての脳皮質下出血の割合は21%で、やはり第3位の頻度であった(Fig. 1C)。

脳皮質下出血は6年間で脳出血240人中49人で、男性21人、女性28人、平均年齢は72歳(26–85歳)であった。この49人をボストン診断基準(Fig. 2)⁵⁾に照らしてみると8人が対象外(G0)となり41人が診断基準を満たしていると判断した。この41人の平均年齢は74歳(55–85歳)で剖検例はなく(G1)、手術で得られた組織標本を病理組織学的に証明できたのが9例(G2)、多発病変でCAAの可能性が高いと判断したものが8例(G3)、単独病変でCAAの可能性があると判断した症例が24例あった(G4)(Fig. 3A)。CAA皮質下出血を部位別にみると前頭葉6例、側頭葉1

Fig. 3 Boston Criteria grade and affected cerebral lobes for CAA-related hemorrhage.

A
B
C

A) Proportion and number graded by Boston Criteria.
B, C) Total number of affected lobes for CAA-related subcortical hemorrhage.

n: number, CAA: cerebral amyloid angiopathy, G1: definite CAA, G2: probable CAA with supporting pathology, G3: probable CAA with supporting clinical data and MRI or CT, G4: possible CAA with supporting clinical data and MRI or CT, G0: no criteria fulfilled, F: frontal lobe, T: temporal lobe, FP: fronto-parietal lobe, TP: temporo-parietal lobe, P: parietal lobe, PO: parieto-occipital lobe, O: occipital lobe.

例, 前頭頭頂葉 3 例, 側頭頭頂葉 8 例, 頭頂葉 12 例, 頭頂後頭葉 6 例, 後頭葉 5 例で (Fig. 3B), これらをさらに各脳葉に分けると, 前頭葉 9 例, 側頭葉 9 例, 頭頂葉 32 例, 後頭葉 13 例であった (Fig. 3C).

CAA 皮質下出血 41 例での画像所見として以下のような傾向がみられた。1) 血腫の辺縁が不整である; 30 例/41 例 (73%) (Fig. 4), 2) 血腫が脳室へ穿破している; 15 例/41 例 (37%) (Fig. 5), 3) くも膜下出血, 硬膜下血腫を伴っている; 37 例/41 例 (90%) (Fig. 6) であった。

CAA 皮質下出血 41 例中 18 例に外科的治療, 23 例に保存的治療を行った。手術を行った 18 症例中病理組織検査

Fig. 4 Variation in shape of CAA-related subcortical hemorrhage on brain CT.

A | B
C | D

Brain CT of 4 patients (A, B, C and D) showing mixed density hematoma, characteristic of CAA-related subcortical hemorrhages. CAA: cerebral amyloid angiopathy.

を実施できた 12 症例のうち 9 例でアミロイドアンギオパチーを証明でき 75% の診断率であった。当科での手術適応基準としては意識レベルが Japan Coma Scale (JCS) で 2 桁以上, 血腫の大きさが 40-50 ml 以上であることを主な基準とした。実際に手術を行った症例では JCS が 2 桁以上の症例が 15 例/18 例 (83%), 血腫の大きさが 40-50 ml 以上の症例が 17 例/18 例 (94%) であった。手術症例 18 例の手術前後で modified Rankin Scale (mRS) を比較すると, 術前 mRS5 の症例で術後に死亡した 1 例を除いて術後に悪化した症例はなく, 約 60% が改善していた。

CAA 皮質下出血患者での入院期間中再出血は 41 例中 5 例 (12%) に認めた。術後再出血を生じたのは 1 例のみであり, しかも術後 3 カ月に手術を行った反対側に出血している。残りの 4 例は保存的に経過をみた症例で再発までの期間は 1.5 カ月から 3.5 カ月で, 1 例は 2 度の再出血を認めた。

急激に意識レベルが悪化し緊急手術を必要とした症例を経験したので, 代表例として呈示する (Fig. 6)。

代表症例

〈症例 1〉 (Fig. 6A, B)

82 歳, 女性。元気に暮らしていて痴呆症状は認めなか

Fig. 5 Ventricular penetration of CAA-related subcortical hemorrhage on brain CT and MRI.

A, B) Brain MRI showing CAA-related subcortical hematoma expanding near the lateral ventricle walls.

C, D) Brain CT showing a CAA-related subcortical hematoma penetrating the lateral ventricle walls.

CAA: cerebral amyloid angiopathy

A	B
C	D

った。平成17年2月14日、外出先で意識を失って倒れ、救急車で当院救急外来へ搬送された。当院へ到着した時点での意識レベルはJCS III-100で嘔吐があり、救急外来で気管内挿管が行われた。頭部CTで左前頭-頭頂葉に皮質下出血と急性硬膜下血腫を認め当科へコンサルトがあった。ICU入室後に意識レベルがJCS III-200まで低下し瞳孔不同(左>右, 右; 対光反射消失)を伴っていた。意識レベルの改善を期待して緊急減圧開頭血腫除去術を行った。術後翌日より自動運動がみられ、2日後には命令指示に応じるようになった。その後意識レベルは改善し、簡単な会話は可能となった。右片麻痺が残存し高齢であることからADLは思うほど改善しなかったが、介助での経口摂取量も徐々に増加し、継続リハビリ目的で転院となった。

〈症例2〉(Fig. 6C, D)

77歳、女性。元気に暮らしていて痴呆症状は認めなかった。平成17年1月19日、カラオケで気分不良となり、近医受診し頭部CTで右後頭葉に皮質下出血を指摘され、当院へ紹介転院となった。近医受診時は意識レベル清明で

あったが、当院への来院時には意識レベルがJCS III-200に低下して瞳孔不同(右>左, 右; 対光反射消失)を呈していた。頭部CTで右頭頂後頭葉に皮質下出血を認め、薄い右急性硬膜下血腫を伴い健側への強い正中偏位を認めた。頭部MRIでは脳内血腫によるテントヘルニアで右後大脳動脈灌流領域に広範な梗塞巣を認め、緊急内+外減圧開頭血腫除去術を行った。術後早期よりリハビリを開始し、全身管理を行いながら意識レベルの改善を期待したが、全介助を必要とする状態で転院した。

考 察

当院での過去6年間のCAA皮質下出血41例のなかで剖検例はなく、手術による病理組織検査を行った症例が12例と少数ではあるが、12例中9例(75%)と高率にアミロイドアンギオパチーを証明することができた。したがって、今回の検討ではボストン診断基準⁵⁾を満たした場合に、CAA皮質下出血である可能性は比較的高いと思われた。当院での脳出血患者全体では男性優位の発症であるのに対

Fig. 6 Subdural hematoma of CAA-related subcortical hemorrhage on brain CT and MRI.

A, B) Pre-operative brain CT of case 1 showing a CAA-related subcortical hematoma penetrating the pia mater of the left frontal lobe, producing an acute subdural hematoma.

C) Pre-operative brain CT of case 2 showing a thin acute subdural hematoma caused by a CAA-related subcortical hematoma in the right parietal lobe.

D) Post-operative brain MRI of case 2 showing a cerebral infarction due to occlusion of the right posterior cerebral artery caused by right tentorial herniation.

A|B
C|D

して、CAA皮質下出血41例では女性が男性よりも多い結果であった。またCAA皮質下出血41例は脳出血全体の17%を占め、頭頂葉が好発部位であった。当院での脳皮質下出血49例中にCAA皮質下出血が41例と87%を占めていることは高齢化社会の現われかもしれない。これまでもアミロイドアンギオパチーの発症は加齢とともに増加傾向を示し、性差はないか女性に多く、前頭葉、頭頂葉に多いと報告されている¹⁾²⁾⁴⁾⁸⁾¹³⁾¹⁴⁾。高齢化社会がすすむわが国では、高血圧などの危険因子がない場合にもアミロイドアンギオパチーでの脳出血が増加してくるものと思われる。最近では小さな脳出血を頭部MRI gradient-echo T2-weighted法で鋭敏に検出でき、CAAによる皮質下の小出血がかなりの頻度で認められるようになっている。Rosandらの報告では、MRI gradient-echo撮像やT2撮像

により59人の患者から321箇所の出血病変が検出でき、アミロイドアンギオパチーでの出血は後頭葉、側頭葉に多く、各症例での出血は脳葉にかかわらず、近接して起こりやすい傾向がみられたと報告している⁶⁾¹²⁾。画像上の検出率の改善から今後CAA皮質下出血の診断率は高くなることが予想される。

今回の症例検討では、CAA皮質下出血の画像所見の特徴として高血圧性脳出血の進展機序と異なり、血腫の辺縁が不規則である、脳室穿破を生じやすい、軟膜・くも膜を穿破しやすいことをあげた。皮髄境界部での血腫の進展は脳回に沿って拡大するために血腫辺縁が画像上不規則になる。また、他の脳出血より脳表や深部白質へ血腫が進展しやすい理由として、高齢者の脳実質でアミロイドアンギオパチーが存在するために脳血管全体が脆弱であるためでは

ないかと考えた。いったん脳室穿破、軟膜・くも膜穿破を合併すると、高齢者では特に予後不良となるためにこれらを予防することが治療上重要である。したがって、CAA皮質下出血発症後にこれらの合併症を防ぐには血腫増大を阻止することが肝要と思われる⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾。CAA皮質下出血症例は高血圧を基礎疾患に持たないことが多いが、急性増悪を認める場合には血圧上昇を伴うことが多い。このため高血圧性脳出血と同様に急性期の血圧コントロールを中心とした全身管理がCAA皮質下出血においても大切である。また、血腫周囲の浮腫が強く leukoencephalopathy に類似した画像所見を示す場合もあり、浮腫がなかなか改善せず痴呆症状の急速な進行を認める症例も経験した。

CAA皮質下出血での再出血は41例中5例12%とCAA以外の脳出血に比べ高頻度であった。しかし、5例中手術を行ったのは1例のみで術前の初回出血部位が右前頭葉皮質下であったのに対し、術後は反対側の左頭頂葉であった。しかも、同症例では術後3カ月を経過して発症していることから手術が誘引となって再出血を生じた可能性はきわめて低い。CAA皮質下出血の治療方針はCAAが再出血を高率に生じ、高齢者が多く発症年齢が高いほど予後不良であることから手術適応を慎重に検討すべきことはいうまでもない。今回の検討では、症例件数が少なく手術に伴う一連のストレスがCAA皮質下出血の再出血にどの程度の影響を及ぼすかについて明らかにできなかった。しかし、保存的治療での再出血が5例中4例80%と大部分を占め、保存的治療においても再出血しやすいことは事実であり、症例によっては手術を考慮すべきと思われる。当院でのCAA皮質下出血に外科的治療を選択するおおまかな基準として意識レベル、神経症状の程度、血腫の大きさ・部位、他の出血原因(薬剤、外傷、腫瘍、血管・血液病変)の有無を調べ、意識レベルがJCSで2桁以上あるいは血腫の大きさが約40-50 ml以上である場合に手術適応があると判断した。手術を行った症例の約60%が改善傾向を示したが、術前JCSが3桁以上になると術後ADLの改善はほとんど得られなかった。

今回の報告は、アミロイドアンギオパチーについてポストン診断基準をもとにしたCAA皮質下出血の側面からの検討であり、他のアミロイドアンギオパチー疾患との関連を含めての検討が重要と思われる³⁾¹¹⁾¹⁵⁾。MRI gradient-echo T2 weighted imageで微小出血を容易にとらえることが可能となり、CAA皮質下出血の疾患概念や定義について今後新たな診断基準が必要となってくるであろう。

結 語

- 1) 高齢者で高血圧などの出血原因が明らかでない皮

質・皮質下出血が頭頂葉を中心に2つの脳葉にまたがる場合はアミロイドアンギオパチーの可能性が高い。2) 血腫は辺縁不整、くも膜下・硬膜下血腫、脳室内穿破を伴いやすく、救命を目的とした緊急手術が必要となる場合がある。3) 手術そのものが再出血率を高めるものではないが、高齢者疾患であり手術適応を慎重に検討する必要がある、意識レベル、血腫の大きさをもとに保存的治療での改善が困難な症例では手術を行うことで比較的良好な結果が得られる可能性がある。

文 献

- 1) Attems J: Sporadic cerebral amyloid angiopathy: pathology, clinical implications, and possible pathomechanisms. *Acta Neuropathol* 110: 345-359, 2005
- 2) 安藤陽児, 若井 晋, 永井政勝, ほか: 脳アミロイドアンギオパチーによる脳葉型脳内出血: 3手術症例の臨床病理学的検討. *脳神経* 41: 1217-1223, 1989
- 3) Gurol ME, Irizarry MC, Smith EE, *et al*: Plasma β -amyloid and white matter lesions in AD, MCI, and cerebral amyloid angiopathy. *Neurology* 66: 23-29, 2006
- 4) 石井惟友, 西原泰雄, 堀江昭夫: 大脳葉性出血と amyloid angiopathy: 4剖検例の臨床・病理学的検討. *脳神経* 35: 167-174, 1983
- 5) Knudsen KA, Rosand J, Karluk D, *et al*: Clinical diagnosis of cerebral amyloid angiopathy: Validation of the Boston Criteria. *Neurology* 56: 537-539, 2001
- 6) Koennecke H-C: Cerebral microbleeds on MRI: Prevalence, associations, and potential clinical implications. *Neurology* 66: 165-171, 2006
- 7) Leblanc R, Preul M, Robitaille Y, *et al*: Surgical considerations in cerebral amyloid angiopathy. *Neurosurgery* 29: 712-718, 1991
- 8) Masuda J, Tanaka K, Ueda K, *et al*: Autopsy study of incidence and distribution of cerebral amyloid angiopathy in Hisayama, Japan. *Stroke* 19: 205-210, 1988
- 9) Minakawa T, Takeuchi Sh, Sasaki O, *et al*: Surgical experience with massive lobar haemorrhage caused by cerebral amyloid angiopathy. *Acta Neurochir (Wien)* 132: 48-52, 1995
- 10) 中尾直之, 大岩美嗣, 森脇 宏: Leukoencephalopathyを伴い皮質下出血を繰り返した cerebral amyloid angiopathy の一例. *脳神経* 42: 689-693, 1990
- 11) Oh U, Gupta R, Krakauer JW, *et al*: Reversible leukoencephalopathy associated with cerebral amyloid angiopathy. *Neurology* 62: 494-497, 2004
- 12) Rosand J, Muzikansky A, Kumar A, *et al*: Spatial clustering of hemorrhages in probable cerebral amyloid angiopathy. *Ann Neurol* 58: 459-462, 2005
- 13) van Horssen J, de Jong D, de Waal RMW, *et al*: Cerebral amyloid angiopathy with severe secondary vascular pathology: A histopathological study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 20: 321-330, 2005
- 14) Vinters HV: Cerebral amyloid angiopathy: A critical review. *Stroke* 18: 311-324, 1987
- 15) Wong SH, Robbins PD, Knuckey NW, *et al*: Cerebral amyloid angiopathy presenting with vasculitic pathology. *J Clin Neurosci* 13: 291-294, 2006