

幼少期の頭部外傷術後に医原性脳アミロイドアンギオパチーを発症し皮質下出血を繰り返した1例と本邦発症例の文献考察

竹谷俊輔¹⁾, 藤谷牧子¹⁾, 津田峻基¹⁾, 高砂 恵¹⁾, 玉井雄大¹⁾, 福井 敦¹⁾, 井上雅人¹⁾

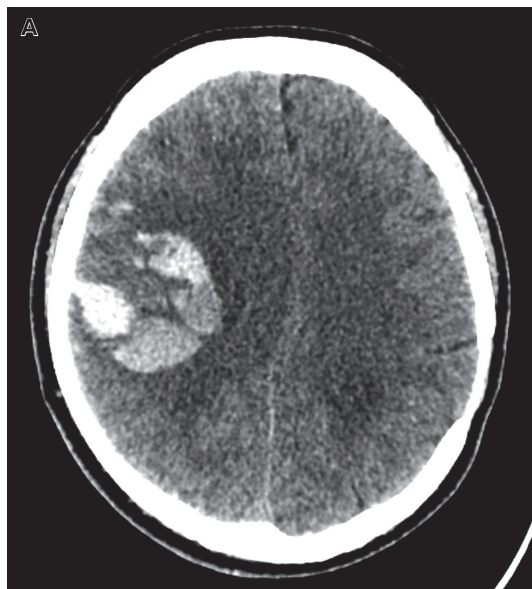
1) 国立国際医療研究センター脳神経外科 〒162-8655 東京都新宿区戸山 1-21-1

脳 アミロイドアンギオパチー (cerebral amyloid angiopathy : CAA) は高齢者に好発し、脳出血や脳梗塞などを来す疾患であり、55歳未満での発症は稀である。若年性の場合、アミロイドβ関連遺伝子変異による遺伝性のほかに、幼少期の頭部手術後に発症する症例が近年になって報告され、医原性脳アミロイドアンギオパチー (iatrogenic CAA) として認識されてきている。今回の症例は、3歳時に頭部外傷手術の施行歴のある46歳、男性。意識障害、頭痛を認め、頭部CTにて右前頭側頭葉皮質下出血の診断となった。減圧開頭血腫除去術を施行され、その際に提出した脳実質の病理組織診にて、血管壁へのアミロイドβ沈着を認め、CAAの診断となった。CAAの遺伝性素因はなく、幼少期の頭部外傷に対する開頭手術が若年性CAAに関連していると考えられた。国内の報告例をまとめ文献的考察を加え報告する。

Key Words

iatrogenic cerebral amyloid angiopathy, childhood neurosurgery, young onset

Key Slide



(Received February 22, 2024; Accepted April 1, 2024)

I. 緒言

脳アミロイドアンギオパチー（CAA）は高齢者や Alzheimer 病（AD）患者においてみられる脳血管へのアミロイド沈着症であり、脳出血や脳梗塞を来す原因の1つとして知られている¹⁾。CAA は改訂版ボストン診断基準で記されているとおり、55歳未満の発症は稀であるが、遺伝性のほかに、近年、幼少期の開頭手術や屍体硬膜の使用などに関連があるとする報告が認められるようになってきており、国際的にも問題視されている²⁻⁵⁾。

今回、3歳時の頭部外傷に対して開頭手術を施行され、43年後の皮質下出血を契機に、幼少期の開頭手術によるものと考えられた医原性 CAA の1例を経験したため報告する。

II. 症例

症例：46歳，男性。

主訴：頭痛，左片麻痺。

既往歴：3歳 電動ノコギリによる左側頭頭頂部の開放型頭蓋骨骨折・急性硬膜下血腫に対して開頭手術。40歳 左側頭葉皮質下出血に対して保存的加療。そのほか，高血圧，胆嚢腺筋症。

内服薬：アムロジピン 5mg 2T × 1。

家族歴：脳血管障害の家族歴なし。

生活歴：喫煙 10～20本 × 20年（20～40歳），飲酒なし。

現病歴：40歳時，左側頭葉の皮質下出血後，血管撮影などを含め精査にて高血圧以外の明らかな出血原因なく当科外来にて MRI 定期フォローを行っており，MRI にて多発微小出血，およびわずかな出血の増加が指摘され，降圧指導を継続

していた。

今回は安静時に頭痛を自覚し，20時半トイレに行こうとしたところ左半身に力が入らず転倒した。頭痛も増悪を認め，体動困難となったため妻が救急要請し，当院に搬送された。

来院時神経学的所見：意識レベル GCS E3V4M6，瞳孔 3 + /3 +，左上下肢麻痺 MMT 1，左顔面麻痺。そのほか明らかな脳神経系の異常はなし。

画像所見：頭部単純 CT では右前頭葉から側頭葉皮質下にかけて 75 mL 程度の不整形の急性期血腫を認め，CTA では出血源となり得る明らかな血管奇形などは認めなかった。

血液検査所見：血小板，凝固系含め明らかな異常なし。

入院後経過：画像および身体所見から血圧管理を中心とした保存的加療の方針とした。入院翌日に施行した頭部 CT では血腫増大（115 mL）を認め，正中偏位の増悪も認めた（Fig. 1）。意識レベルも GCS E2V3M5 と悪化あり，同日減圧開頭血腫除去術を施行した。術中，血腫腔内に明らかな異常血管は認められなかった。手術時に採取した病理組織標本にて，血管壁に congo red 陽性像を認め，偏光顕微鏡ではアップルグリーンを呈していたことから CAA の診断に至った（Fig. 2）。幼少期の頭部外傷に対する開頭手術に関する情報を前医に問い合わせたが，左側頭頭頂部の開放型頭蓋骨骨折・急性硬膜下血腫に対する開頭手術ということ以外，屍体硬膜の使用有無を含め分からなかった。

入院中に施行した MRI では今回の出血のほか，両側大脳皮質下，視床，小脳半球などにヘモジデリン沈着と microbleeds を認め，術後も増加した（Fig. 3）。

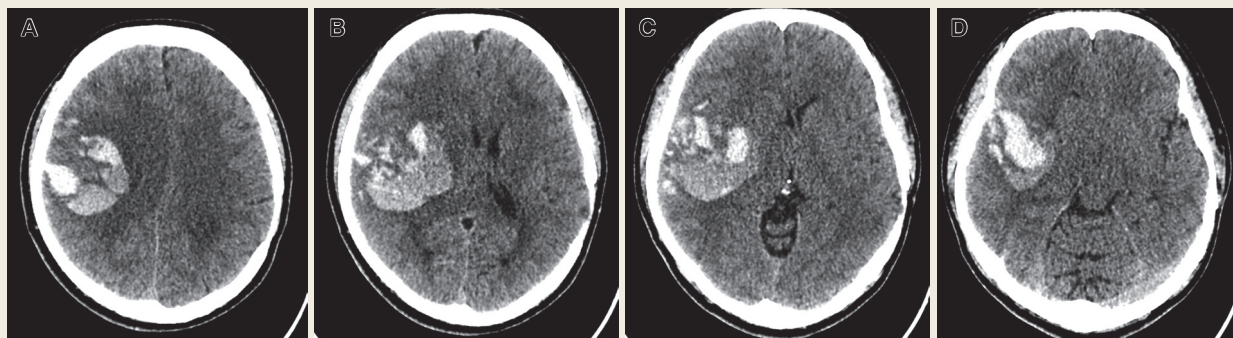


Fig. 1 Pre-operative brain CT

CT images show lobar hemorrhages in the right temporal and parietal lobes.

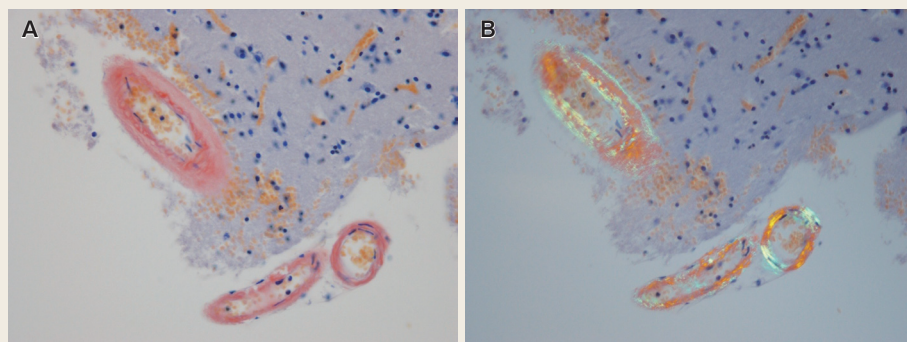


Fig. 2 Pathological findings

Congo red staining shows red-orange deposits under nonpolarized light; apple-green birefringence under polarized light indicates amyloid deposits within vessel walls.

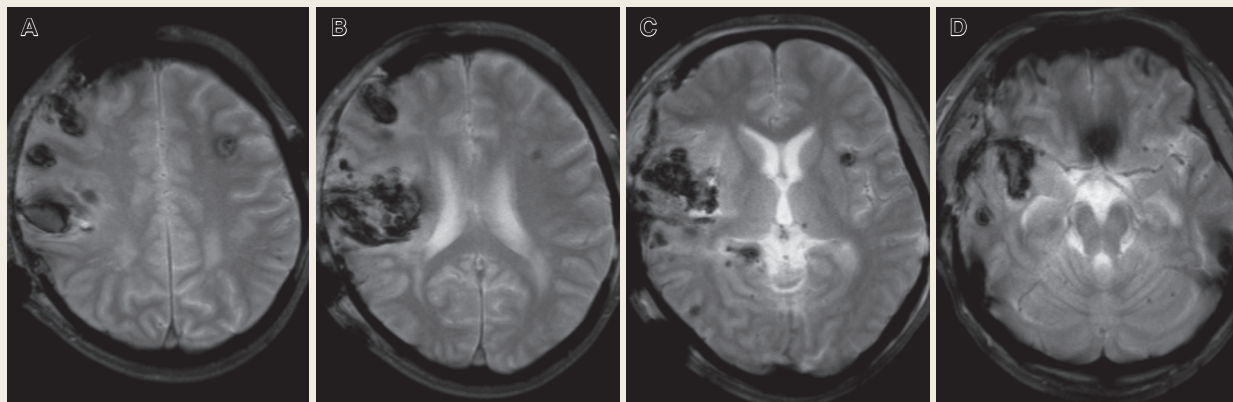


Fig. 3 Post-operative brain MRI (T2 star-weighted imaging)

Post-operative MRI shows multiple microbleeds in both the cerebrum and the cerebellum.

Table 1 Characteristics of (previously) reported cases of young patients with cerebral amyloid angiopathy in Japan

Author	Age at diagnosis	sex	History of open surgery				Main hemorrhage cite	Family history	ApoE genotype
			age	diagnosis	surgery	Cadevaric dura mater			
Sujong Pak, et al. ¹⁴⁾	37	Male	1y	Lt. AEDH	Hematoma evacuation	(+)	Lt.temporal and parietal lobes	(-)	ε 3/ ε 3
Yoichi Nakayama, et al. ¹⁾	32	Male	1y	Lt. ASDH	Hematoma evacuation	N/A	Lt.parietal and frontal lobes	(-)	ε 3/ ε 3
Kenji Yoshiki, et al. ¹⁵⁾	40	Male	5 mo	Rt. AEDH	Hematoma evacuation	(+)	Lt.lober ICH	N/A	ε 3/ ε 3
Our case	46	Male	3y	Lt. ASDH	Hematoma evacuation	N/A	Rt. Front-temporal lobes	(-)	N/A

AEDH : acute epidural hematoma. ASDH : acute subdural hematoma. ICH : intracranial hemorrhage. N/A : not available.

第22病日に頭蓋形成術を施行し、その際、硬膜の一部を病理組織標本として採取したが、明らかなアミロイド沈着は認められなかった。

第38病日にmRS 4で回復期リハビリテーション病院へ転院となった。

III. 考 察

CAAは脳血管にAβ蛋白が沈着し、血管壁の脆弱化を来すことによって脳出血を起こす疾患であり、遺伝性を除き55歳未満での発症は非常に稀である。若年性の場合、幼少期の屍体硬膜を用いた開頭手術後に発症する症例が報告されているが、最近では屍体硬膜を用いていない開頭手術歴をもつ症例も報告されている⁶⁾。

本症例は医原性CAAの診断基準の①発症年齢：5歳未満、②潜在的な曝露歴：関連する神経外科的処置（脳、脊髄、後眼部にかかわるもの）、③CAAの診断に一致する臨床的・放射線学的特徴（脳内出血またはくも膜下出血、多発微小出血）、④中枢神経系におけるAβ蓄積（脳組織病理で血管壁へのAβ沈着）を満たし、若年発症医原性CAA関連脳出血と診断できる⁷⁾。

本邦では1973年～1997年の間、脳神経外科手

術などで屍体硬膜移植が行われており、特に1980年代には年間20,000件程度の移植がされていたと推定される。開頭手術からCAA関連脳出血発症までの期間が25～44年で、老年期に起こる孤発性のものに比べて脳出血の再発頻度が急速であるなど、やや臨床経過が異なる可能性がある⁸⁾とされている。

本邦における幼少期の開頭手術歴のある医原性CAAの報告は我々が渉猟し得た限り、現時点では非常に少ない（Table 1）。本例を加えて4例の報告となるが、幼少期の手術から平均37.5年で診断に至っており、海外での報告での潜伏期間と矛盾しない。しかしながら、本例でも、初回出血から再発、手術、病理での診断確定までに時間を要しており、医原性CAA自体の知識がなければ診断自体に至ることも難しいため、潜在的に見逃されている症例は多いと予想される。本邦の屍体硬膜移植の歴史を考えれば、医原性CAAの原因が屍体硬膜の移植によるものと仮定すれば、使用期間と潜伏期間から今後10年で症例数は増加し、その後減少が期待される。

近年の報告では医原性CAAと開頭手術の関連性として（I）移植された屍体硬膜からのAβ

直接伝播，(Ⅱ) 脳神経外科手術器具からの A β 伝播，(Ⅲ) 開頭手術や頭部外傷による A β 排泄機構の破綻，の可能性が考えられている⁹⁻¹¹⁾。

(Ⅰ) では，屍体硬膜移植部だけでなく，対側などでも脳出血を呈する症例があることから，血流や脳脊髄液を介して頭蓋内全体に拡散している可能性が考えられる。また，近年は屍体硬膜を用いていない開頭術後の CAA 発症が報告されており，A β がホルムアルデヒドを含めて一般的な滅菌操作に抵抗性を示すということが知られていることから，手術器具を介して A β がヒト-ヒト伝播を来している可能性も考えられている。また，開頭手術そのものにより A β 排泄にかかわる glymphatic system が障害され，(Ⅰ)(Ⅱ) のように伝播した A β の排泄遅延が CAA 発症に関連している可能性も考えられる。本症例のように屍体硬膜使用不明な症例でも医原性 CAA を発症しており，手術器具を介した A β 伝播の可能性も考慮されることから，今後も国内での若年発症医原性 CAA 症例が増加しつづける可能性は十分あるだろう。現時点では A β に対する確立した滅菌操作はないが，近年の報告ではプリオン蛋白と同様にオートクレーブによる滅菌が有効であるという報告もあり¹²⁾，今後の脳出血を含めた脳神経外科手術を行う際は，術前画像などから CAA の可能性がある症例においては手術器具にクロイツフェルト・ヤコブ病に準じた滅菌を行うなどの注意が必要であると考ええる。

現在のところ A β の脳神経外科手術以外の伝播については立証されているものはないが，近年の報告では複数回の脳出血を来した脳出血患者の輸血を受けた患者が有意に脳出血を発症しているとの報告もあり，血液由来の伝播を起こす可能性

も懸念される¹³⁾。近年の国際学会でも立て続けに A β 伝播と医原性 CAA の検討・評価が求められると提言されている。伝播予防についてはいまだ不明瞭な部分が多く，今後の研究の発展が期待される。

IV. 結 語

今回，幼少期に開頭手術歴のある医原性 CAA の症例を経験した。今後，本邦において医原性 CAA の増加が懸念されるため，さらなる症例検討・大規模研究により病態解明，治療法，予防方法の開発を早急に進める必要があると考える。

COI

患者同意について

本論文の発表は，患者およびその家族の同意を得ている。

利益相反について

本投稿論文にかかわる利益相反はありません。

文献

- 1) Nakayama Y, et al: Cerebral amyloid angiopathy in a young man with a history of traumatic brain injury: a case report and review of the literature. *Acta Neurochir (Wien)* 159: 15-8, 2017
- 2) Banerjee G, et al: Early onset cerebral amyloid angiopathy following childhood exposure to cadaveric dura. *Ann Neurol* 85: 284-90, 2019
- 3) Hamaguchi T, et al: Cerebral hemorrhagic stroke associated with cerebral amyloid angiopathy in young adults about 3 decades after neurosurgeries in their infancy. *J Neurol Sci* 399: 3-5, 2019
- 4) Hervé D, et al: Fatal A β cerebral amyloid angiopathy 4 decades after a dural graft at the age of 2 years. *Acta Neuropathol* 135: 801-3, 2018
- 5) Frontzek K, et al: Amyloid- β pathology and cerebral amyloid angiopathy are frequent in iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease after dural grafting. *Swiss Med Wkly* 146: w14287, 2016
- 6) Jaunmuktane Z, et al: Evidence of amyloid- β cerebral amyloid angiopathy transmission through neurosurgery. *Acta Neuropathol* 135: 671-9, 2018
- 7) Banerjee G, et al: Iatrogenic cerebral amyloid angiopathy: an emerging clinical phenomenon. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 93: 693-700, 2022
- 8) Yamada M, et al: Acquired cerebral amyloid angiopathy: An emerging concept. *Prog Mol Biol Transl Sci* 168: 85-95, 2019
- 9) Albargothy NJ, et al: Convective influx/glymphatic system: tracers injected into the CSF enter and leave the brain along separate periarterial basement membrane pathways. *Acta Neuropathol* 136: 139-52, 2018
- 10) Louveau A, et al: Understanding the functions and relationships of the glymphatic system and meningeal lymphatics. *J Clin Invest* 127: 3210-9, 2017
- 11) Greenberg SM, Charidimou A: Seed to Bleed: Iatrogenic Cerebral Amyloid Angiopathy. *Stroke* 54: 1224-6, 2023
- 12) Nakano H, et al: Inactivation of seeding activity of amyloid β -protein aggregates in vitro. *J Neurochem* 160: 499-516, 2022
- 13) Zhao J, et al: Intracerebral Hemorrhage Among Blood Donors and Their Transfusion Recipients. *JAMA* 330: 941-50, 2023
- 14) 朴 穂貞 ほか: 屍体硬膜を用いた幼少期の頭部外傷術後に若年性脳アミロイドアンギオパチーによる皮質下出血を来した1例. *脳卒中* 45: 161-6, 2023
- 15) Yoshiki K, et al: Follow-up study of a patient with early onset cerebral amyloid angiopathy following childhood cadaveric dural graft. *Acta Neurochir (Wien)* 163: 1451-5, 2021

Iatrogenic Cerebral Amyloid Angiopathy with a History of Childhood Neurosurgery: Case Report and Literature Review in Japan

Shunsuke TAKETANI¹⁾, Makiko FUJITANI¹⁾, Toshiki TSUDA¹⁾, Megumi TAKASAGO¹⁾, Yuta TAMAI¹⁾, Atsushi FUKUI¹⁾, Masato INOUE¹⁾

1) Department of Neurosurgery, National Center for Global Health and Medicine

Cerebral amyloid angiopathy (CAA) typically manifests in the elderly, leading to cerebral hemorrhage and infarction. Its occurrence before the age of 55 is uncommon, with notable exceptions linked to amyloid- β gene mutations or iatrogenic origins. Cases of juvenile onset, particularly post-neurosurgical interventions involving cadaveric dura mater, have been reported in recent years. Here, we present the case of a 46-year-old man with a history of head trauma surgery at age 3, who presented with altered consciousness and headache. A right front-temporal lobes subcortical hemorrhage was revealed by head CT scan. Subsequent decompressive craniotomy with hematoma evacuation revealed amyloid- β deposits on vessel walls upon histopathological examination of brain parenchyma, confirming CAA. No hereditary predisposition to CAA was evident; instead, a childhood craniotomy for head trauma was implicated in the iatrogenic development of CAA. This report also summarizes prior reports of iatrogenic CAA in Japan and provides a literature review on the subject.