

右中大脳動脈と左後大脳動脈の塞栓性閉塞を12年の間をおいて起こした脳梗塞例 で剖検にて軽度のアルツハイマー病型組織変化を認めた1経験例

小西吉裕¹⁾, 中安弘幸²⁾, 那須博司³⁾, 西村広健⁴⁾

- 1) 国立病院機構鳥取医療センター臨床研究部
- 2) 鳥取県立中央病院神経内科, 3) 同 心臓内科
- 4) 川崎科大学病理学 I

A cerebral infarction case with separate episodes of embolic occlusion of the right middle cerebral artery and the left posterior cerebral artery with a 12-year interval, with mild Alzheimer-type lesions identified at autopsy

Yoshihiro Konishi^{1)*}, Hiroyuki Nakayasu²⁾, Hiroshi Nasu³⁾, Hirotake Nishimura⁴⁾

- 1) Department of Clinical Research, NHO Tottori Medical Center
- 2) Department of Neurology, Tottori Prefectural Central Hospital
- 3) Department of Cardiology, Tottori Prefectural Central Hospital
- 4) Department of Pathology I, Kawasaki Medical School

*Correspondence: ykonishi@tottori-iryu.hosp.go.jp

要旨

73歳で右中大脳動脈(MCA)領域の脳梗塞症, 85歳で左後大脳動脈(PCA)領域の脳梗塞症を発症し, いずれの発症時にも心房細動を同時に認め, 心原性脳塞栓症と診断された. 75歳時に右内頸動脈(ICA)の閉塞に気付かれた. 右MCA領域の脳梗塞症に伴う後遺症もなく過ごしていたが, 83歳頃から, 易怒性, 書字障害, 着衣の乱れ, 買い物で同じ物を買ってくる, うつ状態, 服薬ができない, などがみられた. 左PCA領域の脳梗塞発症当初には, 意識障害, 全失語, 右片麻痺がみられ, 発症12日目に胃瘻造設が行われた. その発症後1ヵ月で, リハビリテーション目的で転院し, その後の経過において, 言語機能や運動機能は改善して行ったと思われるが, 覚醒度が上がった分, 不穏, 嘔吐, 暴力的拒否行為が目立ち, 両上肢と左下肢を拘束せざるを得ない状態で, 結局, ほぼ終日臥床状態下に置かれてしまった. 充分なリハビリテーションを, 訓練は疎か, 評価の段階から全く不可能であった. 経口摂取再開も試みられることはなく, 胃瘻からの経管栄養のまま経過した. 言語聴覚療法士の記録と評価に依れば, 通常の日常生活には困らない程度の会話機能には回復しており, 自分の置かれた状況が把握できていたと推測された. 拘束に強い拒否を示した状況から判断し, 運動麻痺もほとんど回復していたと思われたが, 終日寝たきりが続き, 両側の肺炎に起因する呼吸不全にて88歳で死亡した. 全経過は15年で, 2度目の脳梗塞発症から3年4ヵ月の経過であった.

死後1時間15分で, 剖検が脳についてのみ行われ, 右大脳半球, 右小脳半球, 脳幹がホルマリン固定され, 神経病理学的に検索された. 組織学的には, 右MCA皮質枝領域に陳旧性脳梗塞巣を認め, その近傍のクモ膜下腔において, MCAの枝に粥腫が充満した閉塞血管を認めた. 他, 顕微鏡的小梗塞巣が大脳の一部, 脳幹部の中脳大脳脚, 橋被蓋, 小脳にみられた. 右ICA内腔の高度の狭窄を認め, 内膜の一部に硝子化肥厚はみられたが, 粥腫ではなかった. クモ膜下腔や脳実質内, 及び脳底部の血管では, 大部分において血管病変は軽度であった. 神経変性所見では, AT8陽性所見を扁桃核や海馬領域を中心に認め, Braak AT8 satge IIIに相当した. Aβ染色陽性のアミロイド斑もみられ, Braak Aβ-SP staging B, Thal分類 phase 2に相当した. amyloid angiopathy

(CAA) が小脳に軽度みられた。臨床的に認知症が明らかであったならば、アルツハイマー病 (AD) 病変に関しては「intermediate probability of AD」とされ、認知症が無いことが明らかであったならば high pathology control (HPC) 例とされていた。

以上の病理所見を基に、以下に示した臨床上の疑問点につき考察を加えた。(i) 本例の脳梗塞は塞栓症か。(ii) 脳塞栓症であったならば、心原性か。(iii) 右 ICA の閉塞は粥状硬化症によるものか。ここの粥腫が塞栓子となったか。(iv) 脳動脈の硬化性病変は強かったか。(v) 経過の途中に出現した易怒性、書字障害、着衣の乱れ、買い物で同じ物を買ってくる、うつ状態、服薬ができない、などの症状を説明できる認知症としての脳病変はあったか。(vi) 2 度目の脳梗塞で発症時にみられた全失語、右半身の片麻痺を裏付ける病変は存在したか。(vii) 認知症も、失語症も、右片麻痺も、さほど強くなかったとすれば、3 年強にわたる拘束は脳に器質的変化をもたらし得たか。本例は、いつから、どの程度の認知症があったのか、あるいは無かったのか、定かではなく、血管性認知症 (VaD) の可能性と AD 型組織病変の関与が最も問題となる。仮に臨床的に認知症ときちんと判断されていたならば、mixed AD and VaD となる例であった。鳥取臨床科学 8(2), 179-201, 2017

Abstract

A patient had an episode of cerebral infarction of the right middle cerebral artery (MCA) region at the age of 73, and another episode of cerebral infarction of the left posterior cerebral artery (PCA) region at the age of 85. Atrial fibrillation accompanied both episodes and the patient was diagnosed with cardiogenic cerebral embolism. Occlusion of the right internal carotid artery (ICA) was noted at the age of 75. Although the patient had experienced no sequela from cerebral infarction of the right MCA region, since around the age of 83, irritability, dysgraphia, disheveled clothes, buying the same items repeatedly, depressive episode, low medication compliance, etc., had been noted. Shortly after the episode of cerebral infarction of the left PCA region, disturbed consciousness, total aphasia and right hemiparesis were observed. Gastrostomy for feeding was performed 12 days following the episode. One month after the episode, the patient was admitted to another hospital for rehabilitation, and the patient's language and motor functions seemed to be improving during the course of rehabilitation. As the patient's conscious level increased, however, symptoms of unrest, spitting, and violent refusal behavior became prominent, which resulted in a restraint of the patient by the upper extremities and the left leg. The patient was thus put under a condition of lying in bed almost all day. The patient was unable to undertake rehabilitation at all as the assessment of the patient's conditions was impossible, let alone training. Ingestion intake was not even attempted, and the patient was continued to be fed via a gastrostomy feeding tube. According to the record and evaluation of the speech-hearing therapist (ST), the patient retrieved his language ability that was sufficient to carry simple communication for daily activities. The patient exhibited strong refusal for the seemingly unreasonable restraint because the patient could comprehend the situation the patient was put under. Based on his strong refusal behaviors, he seemed to almost recover from the paresis of his four limbs, and probably from speech disturbance. However, the patient continued to spend all day in bed and finally died at age 88 of respiratory failure due to double pneumonia. The entire course of pathology of this patient was 15 years and the patient died three years and four months after the second episode of cerebral infarction.

Autopsy was performed on the patient's brain at one hour and 15 minutes after the death. The right cerebral hemisphere, right cerebellar hemisphere, and brainstem were fixed in formalin and neuropathologically examined. Histologically, an old cerebral infarct lesion was noted in the right MCA cortical branch region, and in its neighboring subarachnoid space, an occluded vessel filled with atheroma was observed in a branch of MCA. Microscopic infarct lesions were also noted in parts of the cerebrum, the cerebral peduncle of the midbrain, the tegmental area of the pons, and the cerebellum. There was a severe stenosis in the right ICA with hyaline thickening, not atheroma. This hyaline thickening was observed in a part of the intima. Pathological sclerotic changes were mostly mild in the blood vessels of the subarachnoid space, the brain parenchyma, and the base of the brain. With regard to neurodegeneration, AT8-positive structures were noted predominantly in the amygdala and the hippocampal regions, which corresponded to Braak AT8 stage III. A β -positive amyloid plaques were also noted, which corresponded to Braak A β -SP staging B and Thal phase 2. Mild amyloid angiopathy (CAA) was noted in the cerebellum. If dementia was clinically present, this patient's case was of "intermediate probability of Alzheimer's disease (AD)". If the absence of dementia was clear, it was a case of high pathology control (HPC).

Based on these pathological findings, considerations were given to the following questions raised from a clinical perspective. (i) Was cerebral infarction of this patient embolism? (ii) If it was cerebral embolism, was it cardiogenic? (iii) Was the occlusion of the right ICA attributable to atherosclerosis? Did the atheroma of the right ICA cause

embolus? (iv) Was the sclerotic lesion of the cerebral artery prominent? (v) Was there any brain lesion of dementia that could explain the symptoms of irritability, dysgraphia, disheveled clothes, buying the same items repeatedly, depressive episode, low medication compliance, etc., that emerged during the course of pathology? (vi) Was there any lesion underlying total aphasia and right hemiparesis that emerged after the second episode of cerebral infarction? (vii) If dementia, aphasia, or right hemiparesis was not severe, did the restraint of the patient over the course of three plus years cause structural changes of the brain? It is uncertain in this case when dementia had emerged and how severe it had been, or whether the patient had not had dementia at all; the primary concern of this case is the possibility of vascular dementia (VaD) and involvement of AD-type histological lesions. If the patient had been clinically diagnosed with dementia, it was a case of mixed AD and VaD. Tottori J. Clin. Res. 8(2), 179-201, 2017

Key Words: 脳梗塞症, 脳塞栓症, 粥状硬化症, アルツハイマー病組織変化, 拘束ストレス; cerebral infarction, cerebral embolism, atherosclerosis, Alzheimer-type histological lesion, restraint stress

I. 症例: 88 歳 (死亡時), 男性, 右利き

1) 主訴: 右片麻痺, 言語障害.

2) 既往歴: 73 歳時の冬季の朝 8 時に, 急に下肢に力が入らない, 喋るのが少しおかしい, 左口角から唾液や食事がこぼれる, という主訴にて A 病院を受診し, 左不全片麻痺, 左半身無視, 構音障害を起こしたとして入院したのが最初であった. 頭部磁気共鳴画像 (MRI) 検査が施行され, 右 MCA 皮質枝領域の脳梗塞症と診断された. 当時の診療録にスケッチされている梗塞巣の範囲は, 85 歳時の 2 回目の脳梗塞発症時に撮られた頭部 MRI (図 1A) での右 MCA 領域の陈旧性梗塞巣と部位や広がりやの点で同じである. 73 歳での入院時, 同時に心房細動が観察され, 心原性脳塞栓に因ると考えられた. それ以前に, 高血圧, 脂質異常や糖尿病は指摘されたことはなかったが, 心電図異常があったか否かは不明である. 73 歳時の入院時, 心臓超音波検査も行われ, 心房内血栓はみられなかった上, 左室機能に異常はないと記載されている. 胸部単純 X 線撮影では心胸郭比 (CTR) が 62.3% で, 心電図上, 心房細動以外に V2 ~ V6 誘導でストレイン型の ST 低下がみられており, このタイプの心電図は 88 歳で死亡するまで変わらなかった. さらに, 左下肢の閉塞性動脈硬化症 (ASO) が指摘されている. つまり, これより 2~3 年前から, 朝のテニス時に左下腿の腓返りや, 左下腿の間欠性跛行がみられていた.

73 歳時の脳梗塞症での入院を契機に, トラペジール, イコサペント酸エチル, シロスタゾール, ワルファリンカリウムの投与が開始された. 退院時, 日常生活 (ADL) は自立し, 言語機能に問題なく, 認知症は認めないと診療録に記載されている. その後, ワルファリンカリウムは 2~3 mg/日投与され, プロトロンビン時間の国際標準化比 (PT-INR) は, 1.14 ~ 1.87 の間であった. 血圧はおよそ 110/70 mmHg を示し, 安定していた. ADL に支障が出るほどの運動麻痺は残っていなかった様子で, 当時の問題点としては, 心房細動と ASO であった.

73 歳時よりかなり以前から両耳の難聴があった. 過去に 3 回, 頭部外傷の既往があり, 頭蓋骨の右頭頂部や前頭部に軽度の陥凹がみられていた.

73 歳時から 80 歳時までは A 病院に診療録が残っているもので, 経過を辿ることができた. それに抛れば, 発症から約 2~2.5 年後に, 頭部 MRI 検査, 頭部磁気共鳴血管画像 (MRA) 検査, 頸動脈超音波検査, 心電図検査, 心臓超音波検査が施行されていた. その時, 運動麻痺なし, 構音障害なしと記載されている. 頭部 MRI 所見は, 同じく右 MCA 領域の陈旧性脳梗塞で, 頭部 MRA では右 ICA が閉塞していた. 頸動脈超音波検査では右 ICA の流速測定は不可能であった. 心電図では心房細動と心室性期外収縮 (PVC) がみられた. 心臓超音波検査では, 心房内血栓はなく, 僧帽弁の動きに問題はなかったが, 左房拡大がみられた. 発症後 5 年半の 78 歳時では, 心電図は同様の所見で, 心臓超音波検査では, 左房拡大, 軽度の僧帽弁閉鎖不全, 中等度の三尖弁閉鎖不全が認められたが, 心房内血栓, 左室肥大, 右心負荷などはみられなかった. この時も, 運動麻痺なし, 構音障害なしと記載されている. 73 歳時の脳梗塞発症以降, 慢性心房細動の状態でも心機能に著変はなく, ワルファリンカリウム投与下で PT-INR はほぼ 1.5 ~ 2.0 の間に収まっていた. 同じ頃, はじめて脳血流シンチグラフィ検査 SPECT がなされており, 右 MCA 領域の perfusion は低下していた (図 1C) が, 認知症やアルツハイマー病の診断は付いていなかった. 核種としては ^{99m}Tc (エキサメタジウムテクネチウム) が用いられた.

77 歳時に, 日や曜日が分からなくなったと家族が心配し, A 病院外来を受診した. その時の長谷川式簡易知能評価スケール (HDS-R) は 28/30 点で, 言語機能に異常なく, 失行や失認は認めず, 立方体の模写も問題なく, 人体の絵も上手に書いたとのことである. 1 年後の 78 歳時の HDS-R は 25/30 点で, 診療録の記載からは, 認知症とは考えられていなかったようである. ただ, 軽度の易怒性があり, 抑肝散が投与された.

80 歳時から 85 歳での 2 回目の脳梗塞発症直前まで, 客観的な情報を得ることのできる診療録は一部しか残っておらず, 遺族への病歴聴取を本人の死後に行ったことに依れば, 73 歳時の右 MCA 領域の脳梗塞症罹病から自宅へ復帰以降, しばらくは, そ