

1

トピックス1: 脳出血の病理と脳アミロイドアンギオパチー

✓ Point

- ①脳出血は非外傷性と外傷性に大別され、非外傷性では高血圧性と脳アミロイドアンギオパチー（CAA）が主要な原因疾患である。
- ②CAAは髄膜および脳内の血管壁にアミロイド化した蛋白の沈着を認める疾患で、脳出血だけでなく、脳梗塞や白質脳症、一過性神経症状や炎症・血管炎の原因となる。
- ③CAAは沈着したアミロイド蛋白によって病型分類されており、孤発性Aβ型が大多数を占め、加齢とともにその頻度が上昇する。
- ④CAAの確定診断には病理学的診断が必要であるが、画像診断技術の進歩に伴い、無症候の段階や症状出現後における診断が可能となっている。
- ⑤血管壁へのアミロイド沈着を予防したり、蓄積したアミロイドを除去したりする治療法はないが、CAA関連炎症・血管炎が生じた場合は免疫治療が有効なことがある。

はじめに

脳出血は頭蓋内での出血であり、原因として外傷性と非外傷性に大別される（表1¹⁾。非外傷性の場合、小血管の変性に伴う高血圧性脳出血と脳アミロイドアンギオパチー（cerebral amyloid angiopathy: CAA）、血管奇形によるもの（脳動静脈奇形など）、血液疾患によるもの、脳腫瘍によるもの、脳梗塞や静脈洞血栓による出血性梗塞、脳ヘルニアに伴う脳幹出血といった2次性の脳出血にさらに分けられる。高血圧性が最も多く、CAA、抗凝固療法

表 1 ■ 脳出血の原因

A 外傷性	1 小血管病変による	高血圧性 脳アミロイドアンギオパチー
	2 血管奇形	脳動脈瘤 脳動静脈奇形 海綿状血管腫
B 非外傷性	3 血液疾患	造血器腫瘍 血液凝固異常（薬剤性を含む）
	4 二次性出血	脳ヘルニアに伴う脳幹出血 脳腫瘍 出血性脳梗塞 その他

によるものが続く。本稿では脳出血の病理について概説する。

A 高血圧性脳出血

高血圧性脳出血¹⁾，以前は頭蓋内出血における主要な原因であったが，高血圧症の治療が進んだことに伴い頻度は低下している。約60%は大脳基底核に生じ，被殻といった基底核の外側部に多く，血腫の拡大により内包，側頭葉白質や視床を侵し，側脳室や第三脳室内に穿破することがある（図 1A，B）。視床に生じるのは10～20%である。約10%は小脳に生じ，第四脳室への穿破を伴うことがある。脳幹の出血は10%程度で，橋の被蓋部や底部に生じる。

臨床症候は，血腫に伴う頭蓋内圧亢進症状としての頭痛，嘔吐を認め，血腫の部位に応じた神経巣症状やさまざまな程度の意識障害を認める。

高血圧性脳出血では高血圧に起因する小血管病変（細動脈硬化，リポヒアリノーシスなど）によると考えられている。通常は直径50～200 μm程度の血管が障害される。しかし，高血圧によってこのような小血管病変が生じる機序の詳細については不明な点が多い。病理学的にはヒアリン変性や内膜肥厚，それらに伴う血管内腔の狭窄，中膜の菲薄化，血管平滑筋の増殖などが

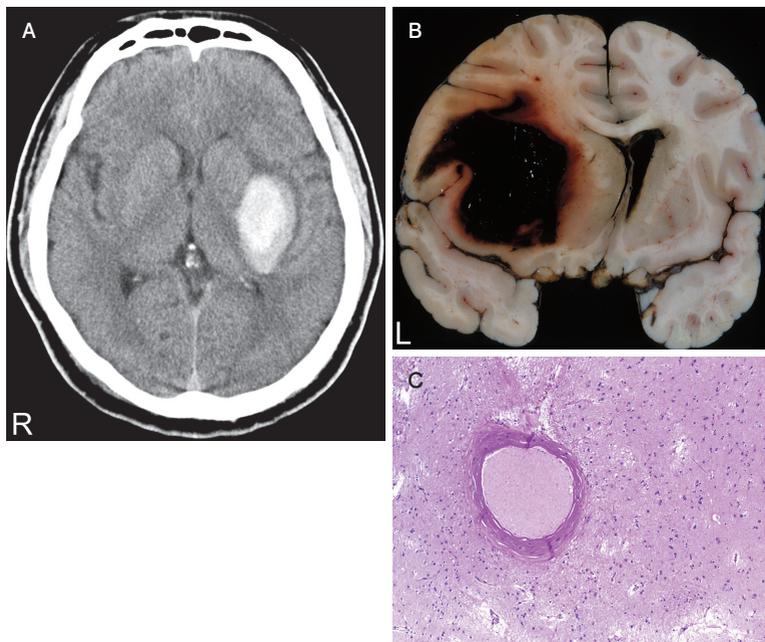


図 1 ■ 高血圧性脳出血における頭部 CT (A) と剖検脳の肉眼写真 (B), 細動脈硬化の組織写真 (C)

A: 左被殻出血の頭部 CT

B: 外側型の脳内血腫を認めた症例の肉眼所見。血腫により左側脳室の圧排所見と右への帯状回ヘルニアを認める。

C: 平滑筋の増殖が認められた被殻の小動脈 (対物 10 倍)。

みられる (図 1C)。血管壁のフィブリノイド壊死を認めることもある。また、微小動脈瘤がみられることもある。

脳実質内での出血は血腫を生じるが、血腫の形態は出血部位や程度、発症から病理学的検索までの期間に依存してさまざまである。初期の血腫は出血のみから構成され、mass effectにより正常な脳構造の変形を生じる (図 1B)。血腫の辺縁は不整であることが特徴である。血腫が拡大した場合、脳圧亢進状態による脳ヘルニアをきたすことがある。また、脳室内に穿破した場合には二次的にくも膜下腔に出血を認めることがある。大脳皮質より直接髄膜を血腫が穿破することは少ない。

亜急性期（出血の2～4日後）では血腫に対する貪食機構が生じ、多数のマクロファージがみられる。数カ月程度経た後の慢性期では、血腫は嚢状の空間を形成する。光学顕微鏡では、血腫腔の周囲はヘモジデリンの沈着や反応性のアストロサイトの増生をみる。

B 脳アミロイドアンギオパチー（CAA）

CAAは髄膜および脳内の血管壁（主に中、小型動脈）にアミロイド化した蛋白の沈着を認める疾患である。CAAは脳出血を引き起こすだけでなく、脳梗塞や白質脳症、一過性神経症状や炎症・血管炎の原因となる。CAAは沈着したアミロイド蛋白によって病型分類され、孤発性および遺伝性のCAAが含まれる（表2）²⁾。孤発性および遺伝性CAAについて、脳出血を生じる病型を主体として、原因蛋白ごとに概説する。

1. 孤発性 CAA

孤発性CAAにはアミロイド β 蛋白（ $A\beta$ ）の沈着による $A\beta$ 型CAAと脳内に限局した形質細胞の増殖によるALアミロイドーシスが含まれるが、ALアミロイドーシスによるCAAに伴う脳出血は知られておらず、本項では $A\beta$ 型CAAについて解説する。

●孤発性 $A\beta$ 型 CAA

孤発性 $A\beta$ 型CAAはアルツハイマー病（Alzheimer's disease: AD）に関連して生じることが多いが、ADを伴わないこともある（表2）。加齢により有病率が増加し、60歳以上では約半数でCAAが認められ、ADでは約80～90%でみられる^{2,3)}。わが国におけるCAA関連脳出血の検討では、脳出血の発症は年齢とともに上昇し、女性に多いとされている⁴⁾。

遺伝的な危険因子については、いくつかの遺伝子多型との関連が報告されている。代表的なものはアポリポ蛋白E（apolipoprotein E: ApoE）で、 $\epsilon 4$ アリルはCAAと、 $\epsilon 2$ アリルはCAA関連脳出血との相関がみられる²⁾。

孤発性 $A\beta$ 型CAAの原因について、血管壁に沈着する $A\beta$ は主に神経細胞より産生された $A\beta$ と考えられているが²⁾、 $A\beta$ が血管壁へ沈着する機序の詳細はいまだに不明な点が多い。神経細胞において、 $A\beta$ がアミロイド前駆蛋白（amyloid precursor protein: APP）より切り出される時、 γ セクレター

表2 ■脳アミロイドアンギオパチー (CAA) の分類

アミロイド蛋白	臨床的な表現型
1. アミロイドβ蛋白 (Aβ)	① 孤発性 a. 加齢 b. 孤発性アルツハイマー病 c. その他 (血管奇形, 放射線照射, 外傷) ② 遺伝性 a. アミロイド前駆蛋白 (APP) の遺伝子異常 オランダ型アミロイドーシスを伴う遺伝性脳出血 (HCHWA-D) など b. プレセニリン遺伝子の異常 c. ダウン症候群
2. シスタチンC (ACys)	アイスランド型 HCHWA (HCHWA-I)
3. プリオン蛋白 (PrP)	プリオン蛋白遺伝子の異常
4. ABri/ADan	BRI 遺伝子の異常 家族性英国型またはデンマーク型認知症 (FBD/FDD)
5. トランスサイレチン (ATTR)	トランスサイレチン遺伝子の異常
6. ゲルゾリン (AGel)	ゲルゾリン遺伝子の異常 (フィンランド型家族性アミロイドーシス)
7. AL	脳内に限局した形質細胞の増殖による

ぜによるC末端側のアミノ酸の切断の違いにより, 40個のアミノ酸からなるAβ40と, 42個のアミノ酸より構成されるAβ42が生じる²⁾. Aβは neprilysin などの酵素による局所での分解, LRP-1 といった血管内皮に存在する ApoE レセプターを介した血管内への輸送, 血管周囲の基底膜周囲からのドレナージ経路によって脳内より除去されると考えられている⁵⁾. 剖検脳の生化学的な解析では, Aβ42は凝集性が高いため神経細胞周辺に沈着しやすく(老人斑), 一方, Aβ40はAβ42と比較して凝集性が低いため, 脳間質液から動脈周囲経路を経て血管内へ排泄される過程で, 血管壁にアミロイドとして沈着しやすいと考えられている. CAAの初期ではAβ42が血管壁に沈着