

臨床病理検討会報告

急速に進行した認知障害の経過中に 肺炎を発症した1例

臨床担当：福土菜津実 (研修医)・丸尾 泰則 (神経内科)
病理担当：下山 則彦 (病理診断科)・工藤 和洋 (病理診断科)

A case of Rapidly Progressive Dementia with Pneumonia Development

Natsumi FUKUSHI, Yasunori MARUO, Norihiko SHIMOYAMA, Kazuhiro KUDOH

Key Words : Rapidly progressive – Dementia – Pneumonia

I. 臨床経過および検査所見

【症 例】 60歳代 (初診時) 女性

【主 訴】 認知機能低下 歩行障害

【現病歴】

X年4月 1か月前より記銘力障害, 意欲低下, 歩行障害が出現し進行しているため, 他院受診。頭部MRIのDWIで両側散在性に高信号域を認め脳梗塞疑いで精査したが, 脳梗塞としては非典型的な所見であり確定診断には至らなかった。

X年6月 認知症検査目的に当院脳外科紹介受診。SPECT施行したが前頭葉の血流低下以外は異常を認めず。その後も認知機能障害は進行, MRIで高信号域の増加を認めた。長谷川式知能評価スケール (HDS-R) 17/30, MMSE 22/30。

X年10月 札幌医科大学附属病院神経内科に検査入院。各種検査の結果より, クロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD) や血管内リンパ腫 (IVL) が疑われたが確定診断には至らなかった。

X年10月下旬 当院神経内科へ転医し経過観察されていた。認知機能障害は初診時から約半年で著しく進行。HDS-R 8/30。経過中に頭部CT, MRI, PET, 髄液検査等施行したが, 確定診断には至らなかった。脳生検は未施行 (夫が拒否)。その後, 病状の進行は緩徐化した。

X年12月 認知症に対してドネペジル (アリセプト) 投与で経過観察。

X+1年1月 免疫電気泳動でM蛋白血症 (IgG- κ タイプ) を認めた。尿中ベンスジョーンズ蛋白陰性よりMGUS疑いで経過観察。

X+2年9月 ステロイド (プレドニン5mg) とメルファラン (アルケラン1mg) 投与開始。(骨髓生検

未施行)

X+3年1月 湿性咳嗽, 37.3度の発熱あり, 右肺炎の診断で当院神経内科入院となった。

【既往歴】 ペニシリンアレルギー, アトピー性皮膚炎, 手術歴(-), 輸血歴(-)

【生活歴】 飲酒(-), 喫煙(-), 海外渡航歴(-)

【入院時現症】

身長152cm 体重44.0kg JCS 10, BT: 37.2度, BP 148/100, HR 120, SpO₂ 88% (RA)
呼吸音 喘鳴(+), 水様性痰(+), 末梢冷感(+)

【検査所見】

<札幌医科大学検査>

髄液検査: 細胞数1, 蛋白64, タウ蛋白は陰性, 14-3-3蛋白は陰性 (プリオン蛋白遺伝子解析: codon129はM/Mで正常多型)

脳SPECT: 両側前頭葉に低下あり。

MRI: DWIで大脳白質深部に小高信号域あり。FLAIRで小脳虫部に高信号域あり。

血液: HTLV-1(-), TPO抗体(-), 抗サイログロブリン抗体(-), 抗核抗体(-)。

IgEは721と高値。トキシプラズマ(-), CMV検査(-), HIV(-), ACE(-)。プロテインC・Sは正常。IL2-R(-), 抗カルジオロピン抗体(-), P-ANCA(-), C-ANCA(-)。

ランダム皮膚生検: 血管内異型リンパ球なし。

<当院検査>

血算: WBC 19500/ μ l RBC 520 \times 10⁴/ μ l Hb 16.0g/dl Ht 48.5% Plt 28.0 \times 10⁴/ μ l

生化学: T-P 7.0g/dl Alb 3.0g/dl ALP 230IU/L AST 22IU/L ALT 16IU/L LD (LDH) 323IU/L γ -GTP 43IU/L NA 136mEq/L K 4.0mEq/L

Cl 99mEq/L BUN 16mg/dl Cre 0.9mg/dl

eGFR 49.7ml/min/1.73m² Ca 8.5mg/dl CRP 5.52mg/dl

インフルエンザ迅速：A型（-），B型（-）
 感染：CMV-IgG (E) 12.6（+）
 CMV-IgM (E) 0.95（±） クリプトコックス（-）
 C.ニューモニエ IgA 0.31（-）
 C.ニューモニエ IgG 0.39（-）
 C.ニューモニエ IgM 0.37（-） カリニ PCR（-）
 喀痰培養：Streptococcus（G群） 2+
 Corynebacterium sp. 1+
 長谷川式知能評価スケール：17/30（X年6月）→8/30
 点（X年12月）

【画像所見】

頭部CT：脳萎縮あり。その他異常所見指摘できず。
 SPECT：両側前頭葉の脳血流低下を認めるが、海馬・
 後方帯状回の脳血流低下なし。
 PET：異常集積なし。
 MRI：T2, FLAIRで大脳白質に点状の高信号多発。
 Gd-T1で造影効果なし。その他異常所見指摘できず。

【入院後経過】

第1病日：水様性喀痰多く自力排痰は困難。マスク3L
 でSpO₂ 95%。
 第2病日：CRP (5.52→24.82) 著明に増加。BT 37.5度、
 白色粘調痰多量、リザーバー 9LでSpO₂ 94-
 96%、左肺炎を認めた。
 第3病日：痙攣出現。SpO₂ 80% (11L)、下顎呼吸様、
 血圧測定不能、全身血色不良。CTでは出血
 なし。髄液検査で髄膜炎所見あり。
 第4病日：HR低下、血圧・SpO₂測定不能。アドレナリ
 ン1mg 2回投与するも反応なく心肺停止し
 死亡。

II. 病理解剖により明らかにしたい点

- 急速に進行した認知症の原因は何か。
- 肺炎は死因として矛盾しないか。
- 髄膜脳炎はあったのか。

III. 病理解剖所見

【所見】

身長152cm、体重44.0kg。体型やせ型。左右鼠径部に
 カテーテル穿刺後の血腫、左肘に皮下血腫あり。瞳孔は
 散大し左右とも4mm。眼球結膜黄疸なし。体表リンパ
 節触知せず。死斑背部にごく軽度。死後硬直なし。下腿
 浮腫なし。

胸腹部切開で剖検開始。開頭も実施。皮下脂肪厚胸部
 1.0cm、腹部1.3cm。腹水なし。横隔膜の高さ左第6肋
 間、右第5肋間。左右共に黄色透明の胸水貯留あり。心

囊液少量。

一般臓器からはサンプリングのみ実施。心臓著変なし。
 肺は軽度の肺炎を疑った。組織学的には気管支肺炎
 の所見を認めた。肝臓は黄色がかっており脂肪肝が疑わ
 れる所見。脾臓、膵臓、腎臓、副腎、膀胱、消化管著変
 なし。

脳 1160g, 16×13×8 cm。全体的に萎縮は軽度と考
 えられた（図1, 図2）。開頭時に流出した髄液が通常
 より多かったとのこと。髄膜に血管の拡張を認めた。異
 常プリオン蛋白は陰性。

組織標本では左脳の内包、右脳の白質に帯状にマクロ
 ファージの浸潤が見られ（図3）、灰白質にも及んでい
 る部分も見られた。白質の粗鬆化も見られた。また、中
 脳、小脳、脳幹でも巣状のマクロファージの浸潤が多発
 していた。脳幹では微小な石灰化も見られた（図4）。
 神経細胞にリポフスチンかと思われる褐色物質が見られ
 る。出血、反応性アストロサイト、ウイルス封入体リン
 パ腫の所見は見られない。2年前に病勢がstableとなっ
 たことと、activeな炎症所見はないことから、micro stroke
 後のマクロファージ集積と石灰沈着症と思われた。

【病理解剖学的最終診断】

主病変

陳旧性多発性微小梗塞+認知症+脳萎縮軽度 (1,160g)

副病変

1. 気管支肺炎
2. 脂肪肝
3. 良性腎硬化症
4. 粥状動脈硬化症

IV. 臨床病理検討会における討議内容のまとめ

- 認知症の原因はなにか。

脳幹から皮質にかけて小病変がほぼ対称性に散在し
 ていた。活動性の炎症や腫瘍は認めず、陳旧性病変と
 思われた。病変分布からは血管性疾患、変性疾患が考
 えられるが、ある期間に急速に進行したという経過か
 ら、血管性病変が最も疑われた。脳内の血管およびそ
 の周囲に炎症はなく、微小梗塞の原因として血管炎は
 否定的であった。MRIの点状病変は陳旧性梗塞を見
 ていたと考えて矛盾しないが、認知症が進行してい
 るにも関わらず、画像上の変化を認めなかった点は疑問
 が残った。

- 肺炎は死因として矛盾しないか。

急性気管支炎の所見があったが（図5）、肺胞はあ
 る程度保たれており呼吸不全を起こすほどではない。
 肺炎から敗血症となった可能性はあるが、肺炎自体は
 死因とはなりえないという結論に至った。

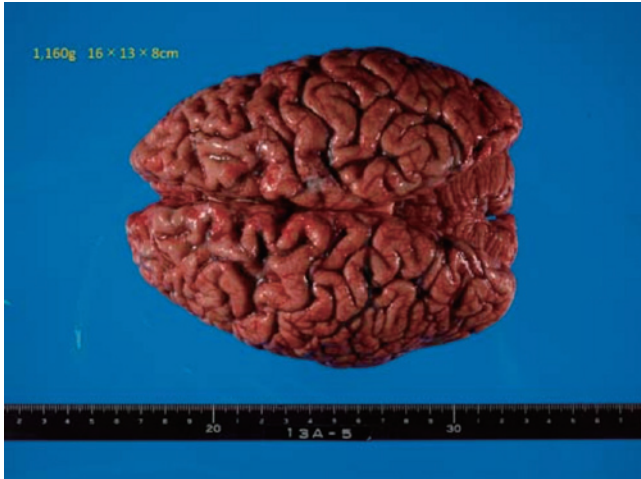


図1 大脳：軽度の萎縮あり



図2 大脳基底核：軽度の萎縮あり

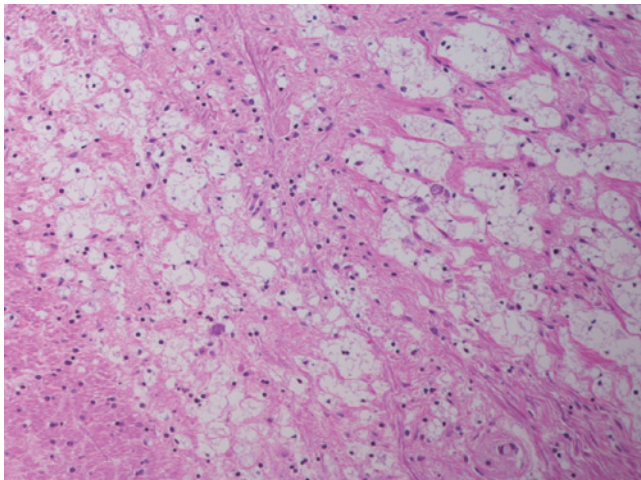


図3 大脳実質：マクロファージ集簇像

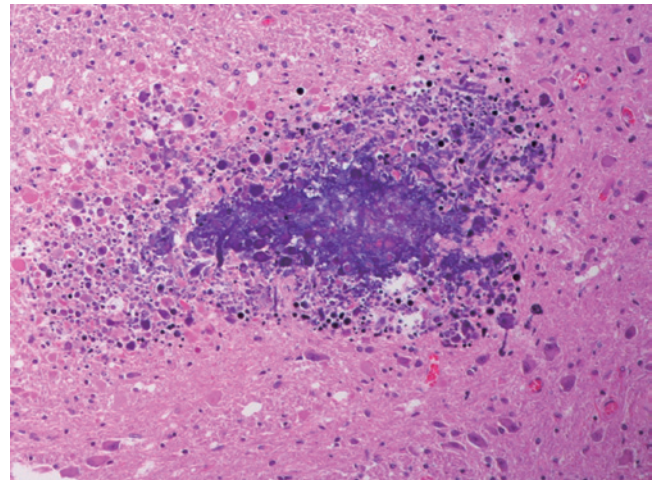


図4 脳幹部石灰沈着

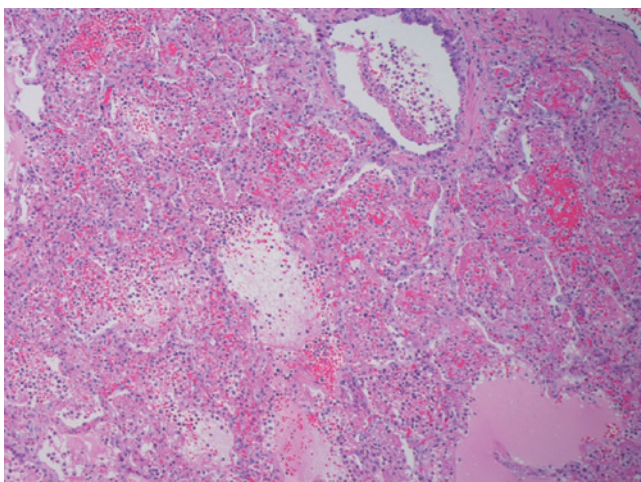


図5 左肺気管支肺炎

- 髄膜炎の有無。

髄膜炎自体は細胞数の上昇も軽度であったことから、髄膜炎の初期であったと考えられた。髄膜炎はあったとしても軽度であり本症例のように急変して死に至る可能性は低いと思われた。

- その他の論点。

CJD が疑われていたため、臓器・血液が当院に保存されておらず、再検が難しい状態であった。もし再検が可能ならば、脱髄・変性疾患を疑いβアミロイド染色等を追加してもいいのではないかとの意見が見られた。

V. 症例のまとめと考察

本例は急速に進行した原因不明の認知症の経過中、肺炎を発症した症例であった。認知症の進行に伴って出現した嚥下機能障害から誤嚥性肺炎を発症し、血行性感染により敗血症、髄膜炎を合併したために死亡したと考えられた。

認知症は一般的に年単位の経過で緩徐に進行するもので、その治療も確立してはいない。しかし、まれに月単位の経過で進行する Rapidly progressive dementias (RPDS) があり、その多くはCJDに代表されるプリオン病であるが、中には治療可能な non-prion diseases が存在する。RPDS を診た時は、必ず治療可能な non-prion RPDS を鑑別診断にあげ、早期の診断・治療の機会を逃さないようにする必要がある。

本症例ではある時期に急速に進行した原因不明の認知症が背景にあり、その原因を明らかにすることが今回の剖検の主な目的であった。臨床的にはCJDやIVL、脱髄性疾患等が鑑別診断として考えられたが、一時期に急速に進行し、その後ほとんど進行が止まった経過から脳血管性病変が強く疑われた。病理解剖所見からは、脳幹から大脳皮質に多発した微小脳梗塞が認知症の原因であると考えられた。しかし、本症例には脳梗塞のリスクはなく、病変分布も通常の血行支配によらず散在しており、それらが様々な高次機能障害の発症にどのように関係しているのかは不明である。また、認知症が進行しているにも関わらず、画像所見に変化が見られない点も非典型的であった。脳の解剖学的・機能的な役割は未だ不明なものが多い。本例のような非典型的な認知症については、今後更なる症例の蓄積と検討を重ね、病態を解明することが将来の早期診断・早期治療方法の確立へと繋がると思われる。

【参考文献】

- 1) Geschwind MD, Haman A, Miller BL. Rapidly progressive dementia. *Neurol Clin.* 2007; 25: 787-807.
- 2) Geschwind MD, Shu H, et al. Rapidly progressive dementia. *Ann Neurol.* 2008; 64: 97-108.
- 3) Josephs KA, Ahlskog JE, et al. Rapidly progressive neurodegenerative dementias. *Arch Neurol.* 2009; 66(2): 201-207.