症例から学ぶ神経病理

Practical Neuropathology based on Case Studies

[著]
小柳清光
信州大学特任教授，日本神経病理学会名誉会員
池田修一
信州大学名誉教授

中外医学社

はじめに

　神経病理の知識は脳神経内科や認知症を専門とする臨床医にとって必須であり，また脳科学研究を行う際の基本でもあります．私が現職で脳神経内科を標榜する教室を主宰した時，信州大学医学部には神経病理を専門とするスタッフがいなくて，脳神経研究を推進するための環境が不十分であると強く感じました．幸いにもキッセイ薬品工業株式会社の御好意により 2010 年に寄付講座神経難病学を設立することができて，そこの病理学部門へ新潟大学脳研究所御出身の小柳清光博士を召致することができました．小柳博士は信州大学へ来られて，早速，信州ブレンリソースネットを設立して，信州大学医学部とその関連施設に保存してある剖検脳のリストアップを開始されました．また同時にこれらの脳標本を利用した信州 Neuro CPC がオープン形式で実施されました．この検討会は神経病理の真髄を毎回追求する内容であり，各症例ごとに脳脊髄の肉眼所見から提示され，次いで免疫染色を駆使した組織像が幅広く展開されて，最終的にゲストコメンテーターの解説を含めて，疾患の成因論まで論議される内容でした．この信州 Neuro CPC は合計 15 回開催されて，その要旨が信州医学雑誌に掲載されておりますが，脳脊髄所見の詳細な写真を含めて見事な内容です．私はこうした学問的に貴重な記載を一地方誌に留めておくのは何とももったいないと感じて，追加事項を踏まえて単行本にすることを小柳博士へ提案しました．幸いにも中外医学社が私達の提案を受け入れて下さり，今回「症例から学ぶ神経病理」の刊行に至りました．従来，神経病理は病理学の分野でも難解な領域とみなされており，若手医師または研究者向けに症例から掘り起こし，かつ最新の情報を盛り込んだ適切なテキストがありませんでした．本書はそうした神経病理のイメージを払拭すべく，身近な臨床所見・脳画像から入って，その背景にある脳脊髄の病理組織的変化を無理なく理解できるよう工夫してあります．また，免疫組織学的所見を多数掲載してあり，神経疾患の成因解明に対する分子レベルからのアプローチの現状も解説しております．

　本テキストは脳神経疾患の全域をカバーすべく，症例提示で不十分な部分はサイドメモの形で最新の知識を補填しております．このような内容を信州の地から発信できることは，先輩諸氏が長年に亘って地域の医療施設で丹念な病理解剖を積み重ねてきてくださった賜物です．また同時に「病気の成因解明の基本は患者の全身解剖にある」との病理学の礎を，信州大学医学部に植え付けられた故那須毅教授の功績を私は思い浮かべます．那須教授の名前がついた“Nasu-Hakola disease”が英文誌に報告されてちょうど 50 年の節目に，信州の神経病理の集大成として本書を刊行できることが，那須教授の教え子の一人として感無量です．これを記念して表紙のカバーに Nasu 病の全脳スライス画像を挿入しました．本書がわが国の脳神経内科学の発展に寄与することを心から願っております．

　最後になりましたが，本書の企画から刊行に至る全ての過程で種々の御尽力を賜った中外医学社の鈴木真美子，高橋洋一の両氏には，心から御礼を申し上げます．

2023 年 2 月　吉日

信州大学名誉教授　池 田 修 一

case

02

急速進行性の脳内多発病変を呈した70歳男性

臨床所見

主訴

下肢麻痺と意識障害.

家族歴

特記事項なし.

既往歴

タバコ 15 本 / 日を 50 年.

現病歴

患者は 70 歳男性. 某年 6 月中旬から両下肢に軽度の脱力が出現し, 6 月 24 日から記憶障害が加わったため, 同月 26 日近隣の総合病院脳神経外科へ入院した. 見当識障害, 失調性歩行を認め, 頭部 MRI では両側頭頂葉, 左側脳室内側に散在する病変を認めた (図1A). しかしこれらの多発病変には造影効果はなかった. 多発脳梗塞を疑われて抗凝固療法が開始されたが症状は進行し, 7 月 4 日には歩行不能となった. また家人に暴言を吐くなどの症状も目立つようになった. 同月 5 日の頭部 MRI では各病変の増大を認めたため (図1B), 同院神経内科へ転科した. 7 月 7 日の髄液検査では細胞数 1/μL, 総蛋白濃度 98.8 mg/dL であり, 細胞診は class I であった. 同日からメチルプレドニゾロン 1 g/ 日投与によるステロイドパルス療法を 3 日間施行したが, 症状の改善は得られなかった. 7 月 15 日の頭部 MRI では各病変がさらに大きくなっており (図1C), 7 月 16 日当科へ転院した.

入院時所見

一般身体所見には特記すべき異常はなかった.
神経学的には GCS E3V4M6 の軽度意識障害と易怒性がみられ, また左上肢および両下肢の筋力低下を認めた.

入院時検査所見

血液検査では, WBC 12,830/μL (neut 95.0%) と上昇し, AST 53 IU/L, ALT 103 IU/L, LDH 263 IU/L, T.Bil 1.76 mg/dL, ALP 332 IU/L, γ-GTP 178 IU/L と軽度の肝機能障害も認めた. また血清中可溶性 IL-2 レセプター (sIL-2R) は 445 U/mL (正常<422) と軽度上昇していた. 急速に進行する運動障害, 意識障害, 脳内病変の鑑別として, 侵襲の少ない骨髄生検や複数カ所の皮膚生検を施行したが陰性であった.

入院後経過

脳生検も検討したが, 家人の同意を得られなかったことや患者の全身状態の悪化により施行できなかった. 7 月 22 日には左半身の痙攣を認め, 症候性てんかんと診断, バルプロ酸 (デパケン®) を開始して痙攣発作は消失した. 同月 26 日には肺炎を併発し, 抗菌薬投与を行った. 意識障害は徐々

に進行し，8月3日には深昏睡の状態となり，同月15日に心停止を生じて永眠された．全経過3カ月であった．

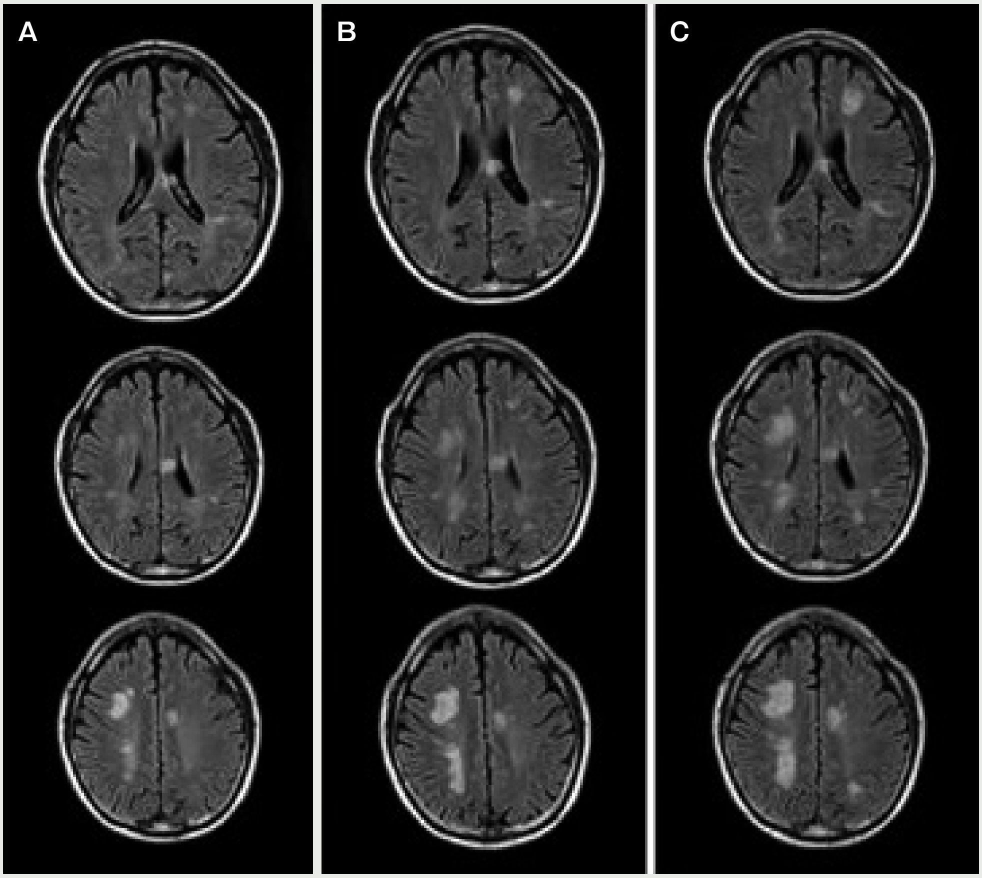

図1 頭部MRI所見　FLAIR画像． 図の説明は本文を参照．

Question

Q1. 本症例の臨床症状と画像所見から疑われる疾患は次のどれか．複数選択可．

1. 神経膠芽腫
2. 転移性脳腫瘍
3. 血管内悪性リンパ腫（IVL：intravascular lymphoma）
4. 中枢神経原発悪性リンパ腫（PCNSL：primary central nervous system lymphoma）

Q2. 本疾患の臨床診断確定のために必要な検査は次のどれか．複数選択可．

1. 血清中可溶性 IL（interleukin）-2 レセプター（sIL-2R）
2. 血清中 CEA（carcinoembryonic antigen）
3. 髄液中ミエリン塩基性蛋白
4. 髄液中 LDH（lactate dehydrogenase）

JCOPY 498-32894

サイドメモ

脊髄小脳変性症

脊髄小脳変性症（spinocerebellar degeneration：SCD）は運動失調を主症状とし，感染症，中毒，腫瘍，栄養素の欠乏，奇形，血管障害，自己免疫性疾患などを除外した疾患の総称である．日本人 SCD 患者数は 10 万人当り数人程度と報告されている．

SCD の分類：

症候的には，純粋小脳型（小脳症状のみが目立つもの）と，多系統障害型（小脳以外の病変，症状が目立つもの）に大別され，遺伝的には，遺伝性（SCD のおよそ 30%：このほとんどは優性遺伝性），孤発性〔およそ 70%：大多数は多系統萎縮症（multiple system atrophy：MSA）〕がある．遺伝性 SCD には原因遺伝子が遺伝子地図に登録された順番に SCA 番号が割り当てられた．

優性遺伝性の SCD のうち，原因遺伝子の翻訳領域の CAG リピートの異常伸長による疾患は SCA1，2，3，6，7，17，DRPLA（dentatorubural-pallidoluysian atrophy：歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症）で，非翻訳領域の 3〜6 塩基繰り返し配列の異常増大による疾患は SCA8，10，31，36 が報告されている．日本の遺伝性 SCD は頻度が高い順に SCA3（Machado-Joseph 病：MJD），SCA6，SCA31，DRPLA と言われる[1]．

本サイドメモでは SCA31，MJD，DRPLA を概説する．

A. SCA31（spinocerebellar ataxia type 31）

16 番染色体上の遺伝子 *BEAN1* イントロンに（TGGAA）n や（AGAA）n などの 5 塩基リピートが挿入されることにより発症する[1]．日本人では 57〜67 歳で発症し，純粋小脳型の症状を呈する．脳画像では小脳，特に虫部上方の萎縮がみられる一方，脳の他の部位には顕著な変化はみられない[2]．

自験例の神経病理学的所見では，脳重は 1,400 g，小脳（図1A★），特に虫部の萎縮と前頭葉の軽度の萎縮がみられる．橋と延髄，脳神経に萎縮はみられない．組織学的には，小脳 Purkinje 細胞は虫部を中心として中等度の脱落を示す．残存 Purkinje 細胞は強く萎縮し，胞体周囲に“halo-like”構造を示す（図1B→）．この構造は SCA31 に特異的な神経病理学的所見とみなされている．Halo-like 構造には Purkinje 細胞の胞体からカルビンジン陽性突起の伸長（スプローティング）がみられ（図1D→），halo-like 構造ではシナプトフィジンが密集して陽性で（図1E→），核異型を示す細胞が多い（図1C, D, E►）[3]．小脳皮質と白質は萎縮し，白質は処々で染色性の低下を示すが，OPCA でみられるような荒廃像ではない．中枢神経系の病変は，ほぼ小脳 Purkinje 細胞に限局する．ポリグルタミン封入体，歯状核のグルモース（grumose）変性（歯状核神経細胞の胞体や樹状突起周囲で Purkinje 細胞から伸びた軸索がモヤモヤと見える所見）（54 頁参照）は認められない．

B. MJD（Machado-Joseph disease，マシャド・ジョセフ病：SCA3）

MJD は *ATXN3* 遺伝子の CAG リピートの異常伸長によって発症する[4]．表現促進現象がみられ，リピート数によって発症年齢が変わり，発症年齢によって痙性，ジストニア，眼振，筋萎縮などの多彩な臨床症状を示すが，成人患者では“びっくり眼”が特徴的である．脳画像では脳幹の被蓋と底部

JCOPY 498-32894

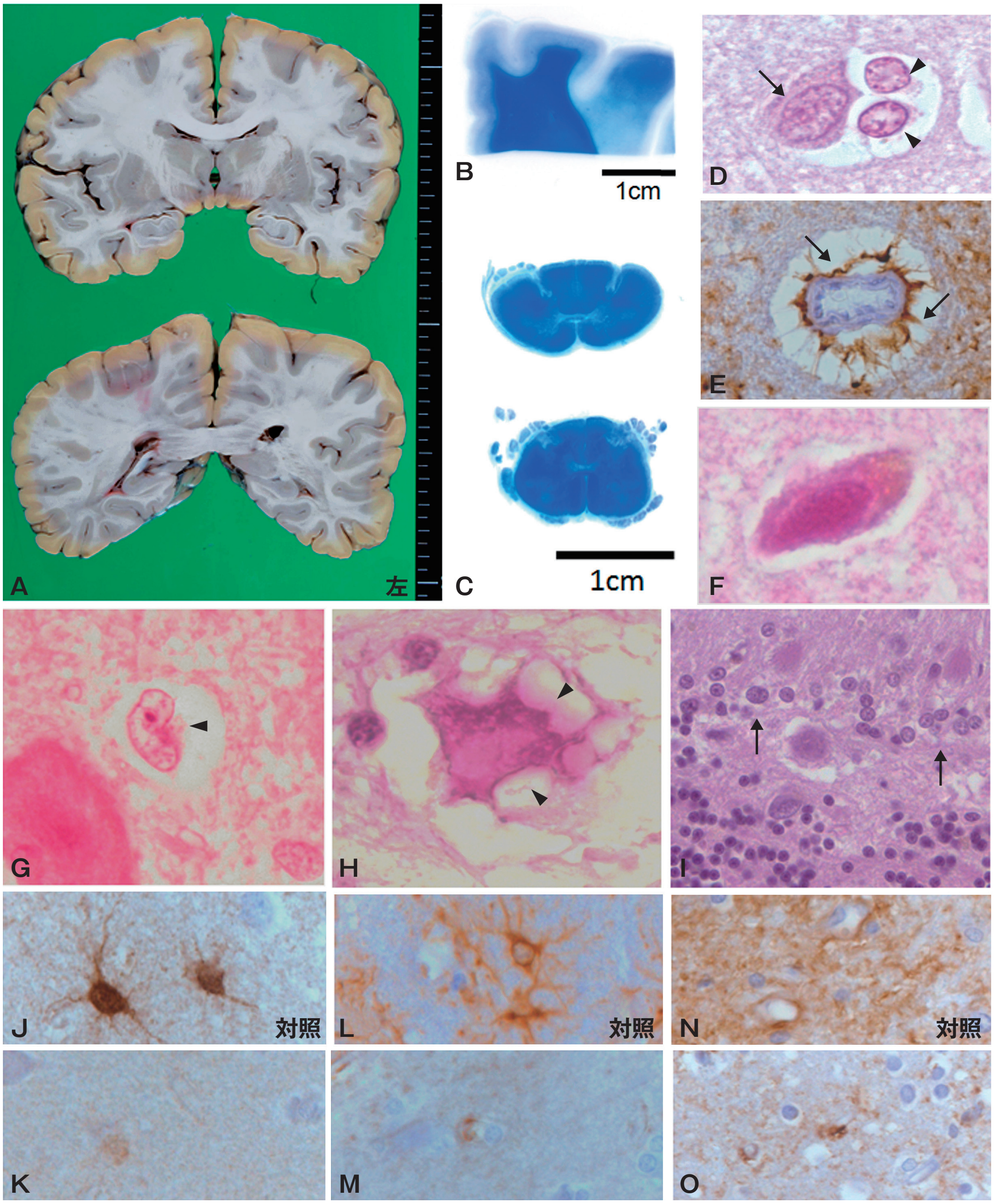

図 4 脳病理所見． A：大脳の割面．全周性に脳回は扁平化し，脳溝と側脳室は狭小化している．脳腫大の所見である．脳浅層の黄色はアーチファクト．B：前頭葉．C：脊髄．B，C共に白質の染色性は保たれている．D：大脳皮質の神経細胞（→）は周囲のアストロサイトの胞体（►：この標本では空隙状にみえる）に圧迫されてみえる．E：大脳皮質の血管はアストロサイトの腫脹した突起（→：空隙状にみえる）に囲まれている．F：神経細胞の好塩基性（すなわち乏血性）の変化．G：核の腫大，分葉状の変形を示すアストロサイト（►）．H：周囲の空隙（►：恐らくはアストロサイトの腫大した突起）で圧迫されてみえる小脳Purkinje細胞．I：Purkinje細胞の脱落とベルグマングリアの増生（→）．
J：対照例の前頭葉．K：本症例の前頭葉（GS免疫染色性の低下）
L：対照例の前頭葉．M：本症例の前頭葉（GFAP免疫染色性の低下）
N：対照例の前頭葉．O：本症例の前頭葉（AQP4免疫染色性の低下）
B, C：KB染色，D, F, G, H, I：HE染色，E, L, M：GFAP免疫染色，J, K：GS免疫染色，N, O：AQP4免疫染色．

あとがき

「症例から学ぶ神経病理」をお届けします．

神経疾患とくに神経変性疾患の確定診断の多くは神経病理学的所見に基づいています．その点で神経病理学は神経学にとって不可欠な学問であり，本書が神経病理学の理解と診療や研究の進展に役立つことを願います．

本書は，症例の臨床および神経病理所見を基幹に据え，クエスチョン，考察，診断，解説……となっており，池田–小柳があたかも講義するかのように構成しました．神経病理部分がやや詳細に過ぎる箇所があるかも知れませんが，読者は自分で考えながら読み進められることを期待します．

用語は，日本神経学会，日本神経病理学会，国際アミロイドーシス学会などの用語集等に準拠しあるいは参考にしました．

本書に取り上げた症例は，ほとんどが信州ニューロ CPC（信州 NeuroCPC）で取り上げた症例です．信州 NeuroCPC は，小生が 2010 年に信州大学に神経病理医として招かれた際に，「信州に神経病理学の種を蒔き，実を結ばせるために」始めたものです．このため長野県内の基幹病院を隈無く回って神経疾患剖検例をリストアップし，「信州ブレインリソースネット」（Oyanagi K, et al. Neuropathology. 2016）を立ち上げて，その 841 例の中から，神経学や神経病理学で学ぶべき必須の疾患を選んで信州 NeuroCPC を系統的に実施しました．NeuroCPC では信州大学医学部脳神経内科，リウマチ・膠原病内科や神経難病学講座関連の先生方などに発表していただきました．討論も含めたその内容は，そのつど「信州医学雑誌」に報告してきたものですが，中外医学社が，初学者にも分かり易い図書として肉付けし発行することに前向きなご意向であり，発行元である信州医学会もこの発行を快くご了承されたことで本書の発行に道が開けました．

標本作製その他において神経難病学講座の山田光則教授，技術員諸氏には多大なるご協力を戴きました．また中外医学社鈴木真美子氏，高橋洋一氏には粘り強く丁寧に対応していただいたことで発行に漕ぎ着けることが出来ました．広くご関係の皆様に感謝申しあげます．

令和 5（2023）年 2 月

信州大学特任教授
日本神経病理学会名誉会員　小 柳 清 光

JCOPY 498-32894