

- does parkinson disease pathology begin in the brain? J Neuropathol Exp Neurol 61 : 413-426, 2002
- 29) Saito Y, Ruberu NN, Sawabe M, et al : Lewy body-related alpha-synucleinopathy in aging. J Neuropathol Exp Neurol 63 : 742-749, 2004
- 30) Jellinger KA : Neuropathological spectrum of synucleinopathies. Mov Disord 18 (Suppl 6) : S 2-12, 2003
- 31) Saito Y, Suzuki K, Hulette CM, et al : Aberrant phosphorylation of alpha-synuclein in human Niemann-Pick type C1 disease. J Neuropathol Exp Neurol 63 : 323-328, 2004
- 32) Takao M, Ghetti B, Hayakawa I, et al : A novel mutation (G 217 D) in the Presenilin 1 gene (PSEN 1) in a Japanese family : presenile dementia and parkinsonism are associated with cotton wool plaques in the cortex and striatum. Acta Neuropathol (Berl) 104 : 155-170, 2002
- 33) Takao M, Ghetti B, Yoshida H, et al : Early-onset dementia with Lewy bodies. Brain Pathol 14 : 137-147, 2004
- 34) Ghetti B, Tagliavini F, Takao M, et al : Hereditary prion protein amyloidoses. Clin Lab Med 23 : 65-85, viii, 2003
- 35) Wszolek ZK, Pfeiffer RF, Tsuboi Y, et al : Autosomal dominant parkinsonism associated with variable synuclein and tau pathology. Neurology 62 : 1619-1622, 2004
- 36) Zimprich A, Biskup S, Leitner P, et al : Mutations in LRRK 2 cause autosomal-dominant parkinsonism with pleomorphic pathology. Neuron 44 : 601-607, 2004
- 37) Galpern WR, Lang AE : Interface between tauopathies and synucleinopathies : a tale of two proteins. Ann Neurol 59 : 449-458, 2006

許諾済複写物シールについてのお知らせ

日本著作出版権管理システム

JCLSが許諾した複写物には、許諾済複写物シールが貼付されています。

日本著作出版権管理システム(JCLS)が正規に許諾した複写物のうち、

- ①スポット契約(個人や団体の利用者が複写利用のつど事前に申告してJCLSがこれを許可する複写利用契約)の複写物
- ②利用者による第三者への頒布を目的とした複写物
- ③JCLSと利用契約を締結している複写事業者(ドキュメントサプライヤー=DS)が提供する複写物

については、当該複写物が著作権法に基づいた正規の許諾済複写物であることを証明するため、下記見本の「許諾済複写物シール」を2006年1月1日より複写物に貼付いたします。

なお、社内利用を目的とした包括契約(自社の保有資料を自社で複写し、自社内で使用)分の複写物にはシール貼付の必要はありません。

許諾済複写物シールについてのお問い合わせは、
 (株)日本著作出版権管理システム(JCLS)までお願い申し上げます。
 電話 03-3817-5670、Fax 03-3815-8199、E-mail : info@jcls.co.jp



シール見本(実物は直径17mm)

脳梗塞各論

ラクナ梗塞

ラクナ梗塞の病理

Pathology of lacunar infarction

高尾昌樹¹ 厚東篤生²**Key words** : ラクナ梗塞, 血管周囲腔拡大, 細動脈硬化, リポヒアリノーシス

はじめに

lacune(ラクナ)とはラテン語の lacuna に由来し, 空洞を意味する言葉である. 1842年に Durand-Fardelにより, 基底核における肉眼的所見として lacune が記載された. 同時に, 大脳白質にみられる血管周囲腔の拡大に対して état criblé という用語も導入された. 組織学的には, 1901年に Pierre Marieにより, 穿通枝動脈の閉塞あるいは破綻により, 多くはレンズ核に生じる梗塞の結果生じた, 小さい空洞を示す用語として導入されたとされている^{1,2)}. その後はよく

知られたように, Fisherによる詳細かつ多数の報告がなされ, 現在では一般にラクナとはラクナ梗塞そのものを指す場合が多い³⁻⁵⁾.

そこで本稿では, 上記の背景を踏まえ, ラクナの病理とラクナ梗塞の血管病理を中心に述べる.

1. ラクナの病理分類

ラクナを本来の意味である空洞という観点から, ラクナ梗塞, 小出血と拡大した Virchow-Robin 腔とに分類する場合がある(表1)^{6,7)}.

表1 ラクナの組織学的分類

	type 1	type 2	type 3
成 因	小梗塞 細動脈硬化 塞栓, BAD	小出血 小動脈瘤破裂など	血管周囲腔の拡大 小血管の蛇行, 拍動?
病 理	空 洞 炎症性細胞 マクロファージ 周囲グリオーシス	空 洞 ヘモジデリンを含む マクロファージ グリオーシス	空 洞 周囲組織正常 内腔に血管
部 位	基底核, 白質, 脳幹	基底核, 脳幹など	基底核, 白質
大きさ	1-15 mm	1-15 mm	1-3 mm(ときに 10 mm 以上)

BAD : branch atheromatous disease.

¹Masaki Takao: Department of Neurology, Mihara Memorial Hospital 美原記念病院 神経内科, Department of Legal Medicine, School of Medicine, Keio University 慶應義塾大学医学部 法医学 ²Atsuo Koto: Yomiuri Land Keiyu Hospital よみうりランド慶友病院

a. Type 1

ラクナ梗塞. 文字通り小梗塞である. 空洞の辺縁は不整で, 組織学的には典型的な虚血性変化を認める. 病変では変性した神経組織, 空洞内には小血管やグリア成分も存在する. 脂質を含んだマクロファージ, 炎症性細胞浸潤, ときにはヘモジデリンを含んだマクロファージも認め, 周囲には反応性アストロサイトの増加や, グリオシスが認められる. こういった典型的な空洞病変を type 1a ラクナ梗塞とし(図1), その不全型として type 1b ラクナ梗塞(不完全ラクナ梗塞)という総称も提唱されている⁸⁾. すなわち, 小血管周囲の脳実質の組織の粗鬆化に始まり, 神経細胞数の減少, オリゴデンログリアの減少, 反応性アストロサイトの増加, 更に軽度の空洞化へと進んで行く病変である⁹⁾. 成因として, 不完全な虚血の関与が考えられているが, 進行した不完全ラクナ梗塞をラクナ梗塞と区別することは必ずしも容易ではない.

ラクナ梗塞は, 大脳基底核, 橋, 半卵円中心に認められることが多いが, それ以外の部位にも認められる¹⁰⁾. こういった好発部位が, ラクナ症候群の特徴的な臨床症候と関連することはよく知られている. 病変は多発することも多く, 大きさは3-5mm程度のものが大半を占めるが, 大きいものでは1.5cm程度のものであり giant lacune といわれることもある. ラクナ梗塞の成因は, 以下に述べる小動脈の閉塞によるものが多いが, 心原性脳塞栓や artery-to-artery による塞栓も原因となり得る. やや太い径の血管(髄膜や脳実質内)に生じる微小アテローム斑(microatheroma)も単一のラクナ梗塞の発症に関与するとされている¹¹⁾. 主幹動脈や皮質枝のアテローム硬化により, 穿通枝の開口部が閉塞することでラクナ梗塞が生じる branch atheromatous disease (BAD)¹²⁾も注目されているが, 詳細は他稿で述べられている.

b. Type 2

小出血の結果生じた空洞病変. 通常, 空洞壁の辺縁は平滑で, 空洞壁およびその内側には, ヘモジデリンを含むマクロファージを認める. 病変が多発することは少ないとされている. 大

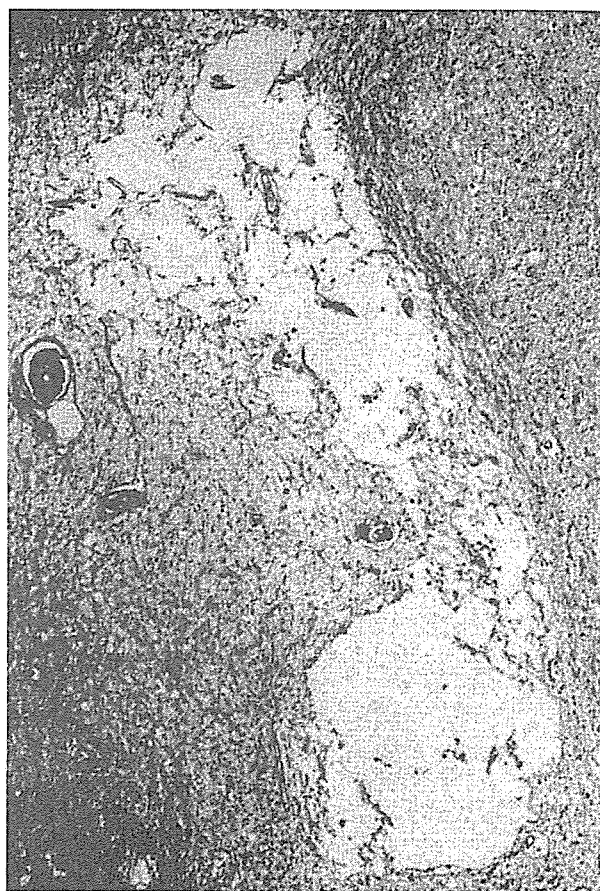


図1 基底核のラクナ梗塞 (type 1a)

脳基底核に多く, 白質には少ない. 少なくとも小出血の一部は, 高血圧性脳出血の原因とされているいわゆる Charcot-Bouchard の小動脈瘤の破綻により生じると考えられている. また amyloid angiopathy も, 小出血の原因となることがある. こういった小出血病変は T2*GRE による MRI で, 病変に存在するヘモジデリンを介して画像上明瞭にとらえることができるようになった¹³⁾.

c. Type 3

脳実質の血管周囲腔 (Virchow-Robin 腔) の拡大. 組織学的には, 横断面において通常1本から数本の小血管を空洞内に認め, 空洞壁は Virchow-Robin 腔を構成する軟膜で裏打ちされる. 周囲の脳組織にはグリオシスを認めないか, あっても軽度である(図2). 血管周囲腔の拡大を生じるメカニズムとして, 脳実質の小血管が高血圧や動脈硬化により螺旋状に蛇行し, 更に血管の拍動により, 血管周囲腔が拡大すると



図2 基底核の血管周囲腔の拡大 (type 3)

の説がある²⁾。血管周囲腔の拡大は、しばしば加齢とともに増加する。このような血管周囲の拡大による空洞が多数存在するとき、*état criblé* と呼ばれてきた¹⁾(このような空洞が脳白質に存在するとき *état criblé* と呼び、一方灰白質における空洞病変を *état lacunaire* と呼ぶ立場もある)。しかし、*état criblé* でもラクナ梗塞が混在する可能性もあるし、血管周囲腔の拡大が完全にラクナ梗塞ではないと言い切ることも難しい。したがって、こういった血管周囲腔の拡大をラクナの分類から完全に分けて、*état cavitaire* とする立場もあるが、必ずしも浸透した概念ではない²⁾。

2. ラクナ梗塞の原因となる血管病理

ラクナ梗塞は、一般に脳深部、脳幹などを灌流する穿通枝動脈の閉塞により生じる脳梗塞と考えられている¹⁾。しかし血管病理の成因に関しては、必ずしも明らかにされてきたとはいえない。小血管に生じる血管病変を広い意

味で *microangiopathy* と呼ぶ場合、それを2つに分類することができる。一つは細動脈硬化 (*arteriolosclerosis*)、もう一つは *amyloid angiopathy* である。ここでは前者に関して述べる。細動脈硬化の原因として、高血圧の存在が強く関与すると考えられているが、その他の原因も考慮されねばなるまい。実際、細動脈硬化が認められた70例の剖検症例の検討で、約30%には明らかな高血圧の既往がなかったとする報告がある¹⁴⁾。

細動脈硬化(図3)は、Fisherの検討により、*fibrinoid necrosis*、*Charcot-Bouchard*の動脈瘤(脳実質内の脳出血と関連すると考えられているので詳細は触れない)、*lipohyalinosis*の3つに分類されるのが一般的であろう¹⁵⁾。*fibrinoid necrosis*は、もともと悪性高血圧の症例に認められる病変であるが、かならずしも悪性高血圧に限るわけではない。*lipohyalinosis*も高血圧と関係が深く、多発性のラクナ梗塞に関与するとされているが、*fibrinoid necrosis*と*lipohyalinosis*という用語が、混乱して用いられていることも多い。また細動脈硬化と*lipohyalinosis*が同一に扱われることもある。

小血管に上記の変化を起こすメカニズムとして、持続性の高血圧による *blood brain barrier* の破綻、血管内皮細胞の肥厚、肥厚した血管壁への血漿蛋白の沈着(好酸性を呈する)、血管周囲組織への血漿成分の浸潤、血管平滑筋の変性と線維芽細胞の増殖などが起こり、その結果血管壁に膠原線維が増加し、血管内腔が狭窄する。この状態を病理学的に、*fibrinoid necrosis* と呼んでいる。更にこの状態が進行すると、血管壁はより均質で組織学的構造を失い、*lipohyalinosis* と呼ばれる状態になる。しかし、通常のH & E染色で組織を観察する場合、どちらの血管病変も好酸性に見えることになり、区別することが難しい。血漿蛋白、血管平滑筋、膠原線維を免疫組織化学などにより、染め分けることである程度の区別が可能となるが、*fibrinoid necrosis*と*lipohyalinosis*は、一連の血管病変の時間的経過の違いを見ていることから、この用語そのものの使用をやめて、類線維素変化が主である

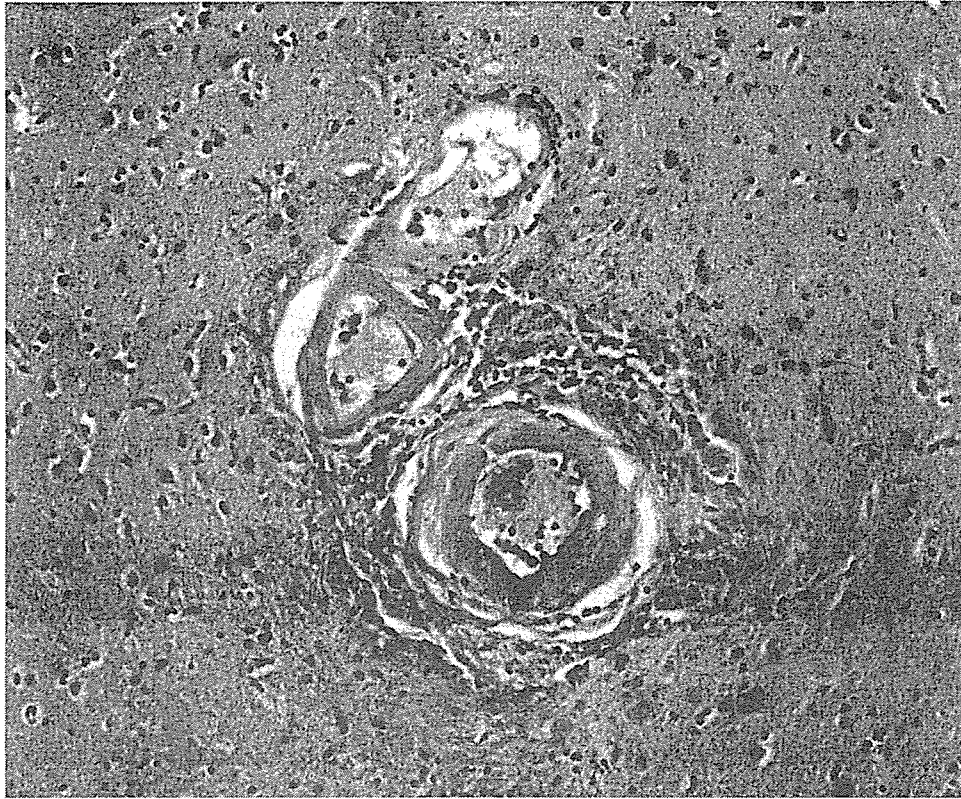


図3 脳実質の細動脈硬化

fibrinoid change と膠原線維が主である fibrosis に分けるべきであるとする考えもある²⁾。また、H & E 染色により好酸性にみえる上記以外の血管病変として、amyloid angiopathy や CADASIL による血管病変も含まれ、ときに鑑別が困難である²⁾。

おわりに

ラクナ梗塞の病理学的な分類は、研究者の立場で異なると思われるが、病理学的概念と臨床概念が混同して使用されているのが現状である。いずれにしても、虚血性脳血管障害の病理所見を呈するのであるが、むしろラクナ梗塞を生じる小血管病変の成因が、通常の脑梗塞と異なる場合があり、ラクナ梗塞の治療戦略を考えるうえで重要であろう。

ところで、画像診断の進歩によって、ラクナ梗塞を生前に描出することが可能となってきた。

CTだけの時代は、小低吸収域の病変をラクナ梗塞としていたが、CT上での小低吸収病変には、小出血、感染、腫瘍、脱髄や、更には病的変化とは考えにくい小血管周囲腔の拡大などが含まれる¹⁶⁾。一方、近年のMRIの導入と撮像技術の進歩により、CTでは鑑別困難であった病変を、MRI画像だけで行うことが可能となっている。したがって、画像検査を駆使しても、どうしても鑑別ができない空洞病変に対してだけ、lacune やラクナ病変という用語を用い、梗塞であることが明らかなきは、‘ラクナ梗塞’と具体的な用語を使用すべきであろう。また、ラクナやラクナ梗塞を生じる小血管病変の病理変化を古典的な方法や、歴史的な立場でいくら厳密に分類しても、現代の臨床医学にそぐわない点もある。今後、こういった用語も現代医学にあったレベルで整理する必要がある。

■ 文 献

- 1) Hauw J: The history of lacunes. In: Lacunar and Other Subcortical Infarctions (ed by Donnan G, et al), p3-15, Oxford University Press, New York, 1995.
- 2) Kalimo H, et al: Vascular diseases. In: Greenfield's Neuropathology (ed by Graham DI PLL), 7th ed, Volume 1, p281-355, Arnold, London, 2002.
- 3) Fisher CM: A lacunar stroke. The dysarthria-clumsy hand syndrome. *Neurology* 17: 614-617, 1967.
- 4) Fisher CM: Lacunar strokes and infarcts: a review. *Neurology* 32: 871-876, 1982.
- 5) Fisher CM: Lacunar infarct of the tegmentum of the lower lateral pons. *Arch Neurol* 46: 566-567, 1989.
- 6) Poirier J, Derouesne C: Cerebral lacunae. A proposed new classification. *Clin Neuropathol* 3: 266, 1984.
- 7) Vinters HV, et al: Vascular pathology. In: Escourolle & Poirier Manual of Basic Neuropathology, 4th ed (ed by Gray F, et al), p75-112, Butterworth Heinemann, Philadelphia, 2004.
- 8) Lammie GA, et al: Incomplete lacunar infarction (Type Ib lacunes). *Acta Neuropathol (Berl)* 96: 163-171, 1998.
- 9) Ma KC, Olsson Y: Structural and vascular permeability abnormalities associated with lacunes of the human brain. *Acta Neurol Scand* 88: 100-107, 1993.
- 10) Lammie GA, Wardlaw JM: Small centrum ovale infarcts—a pathological study. *Cerebrovasc Dis* 9: 82-90, 1999.
- 11) 高木康行ほか: lacunar stroke (小窩性卒中) と lacunar state (小窩状態). 脳卒中ビジュアルテキスト 第2版, p110-112, 医学書院, 1994.
- 12) Caplan LR: Intracranial branch atheromatous disease: a neglected, understudied, and underused concept. *Neurology* 39: 1246-1250, 1989.
- 13) Chan S, et al: Multifocal hypointense cerebral lesions on gradient-echo MR are associated with chronic hypertension. *AJNR Am J Neuroradiol* 17: 1821-1827, 1996.
- 14) Lammie GA, et al: Nonhypertensive cerebral small-vessel disease. An autopsy study. *Stroke* 28: 2222-2229, 1997.
- 15) Fisher CM: The arterial lesions underlying lacunes. *Acta Neuropathol (Berl)* 12: 1-15, 1968.
- 16) Takao M, et al: Pathologic findings of silent, small hyperintense foci in the basal ganglia and thalamus on MRI. *Neurology* 52: 666-668, 1999.

左片麻痺で発症し、多彩な頭部画像変化を認めた 39歳男性剖検例*

秋山 久 尚¹⁾ 百島 祐 貴²⁾ 高尾 昌 樹³⁾
(主治医) (画像診断) (病理)
荒崎 圭 介⁴⁾ 星野 晴 彦⁵⁾
(コメンテーター) (司会)

第4回 Neuro CPC 第1題 2005年2月25日 於：東京慈恵会医科大学
世話人：井上聖啓⁶⁾ 横地正之⁷⁾ 河村 満⁸⁾ 高木 誠⁹⁾ 織茂智之¹⁰⁾ 福田隆浩¹¹⁾ 藤ヶ崎純子¹¹⁾

〈世話人挨拶〉

河村 第4回 Neuro CPCを始めさせていただきます。今回も私たちの臨床で遭遇した貴重な症例をめぐって出席者全員での確かな診断に向けてディスカッションし、病理コメンテーターの専門的な解釈をいただくという本CPCのスタイルにそって、活発なディスカッションをお願いしたいと思います。それでは症例をお願いします。

症例呈示

■主治医から症例の現病歴、入院時現症、入院後経過が口頭で呈示されましたが、紙数の関係でこれは次ページに症例レジюмеとして掲げます。

司会 レジюмеの現病歴までのところで、確認しておきたいことはございませんか。15年前に親と絶縁状態になる前の状態もまったく不明なのでしょうか。

主治医 唯一のキーパーソンである弟さんも患者様本人と不仲で、ほとんど兄のことを語りません。このため入院最後まで、15年前の親との関係がどのような状況であったのかまったく不明のままでした。

司会 酒、タバコなどの嗜好はどうでしたか。

主治医 絶縁状態となる前は酒、タバコはやらない“普通の生活”だったとのこと。その後の15年間は、

まったくわからないと弟さんは言っていました。

司会 では、先に進んで入院時現症ではどうでしょうか。Focal signがあるようですが、入院時までの現病歴と現症で、聞いておきたいことはありませんか。

井田(虎の門病院) 「視線が定まらず」というのは、roving eye movementのようにずっと動いている状態か、それとも別の意味でしょうか。

主治医 何かを見ていたのかもかもしれませんが、遠くをキョロキョロと見る感じで、いわゆる roving eye movementではありませんでした。

井田 職場の人からその辺の異常についてある程度は聞けなかったのでしょうか。

主治医 患者様は、おかしくなる10日ほど前に、突然、新聞店に「働かせてくれ」と現れました。研修を受けてから実際に配達を始めたのですが、職場の人と一緒に働いたのが極めて短期間であったため、あまり異常には気づかれなかったようです。今回の現病歴も、店長が一生懸命思い出しながら話してくれたものです。

司会 発語も従命もないのは、失語とは違うのですね。

主治医 失語かどうかは判断が非常に難しいです。時々、わかっているような雰囲気醸し出したり、顔で合図のような仕草がありました。ただ、利き手は不

* An Autopsied Case of a 39-year-old Man with an Onset of Left Hemiplegia, Followed by Various Changes of Head Imaging

¹⁾ 川崎市立井田病院神経内科(現：北里大学神経内科学) ²⁾ 慶應義塾大学病院放射線診断科 ³⁾ 脳血管研究所 美原記念病院神経内科 ⁴⁾ NTT 東日本関東病院神経内科 ⁵⁾ 東京都済生会中央病院神経内科(現：慶應義塾大学神経内科)

⁶⁾ 東京慈恵会医科大学神経内科 ⁷⁾ 東京都立荏原病院神経内科 ⁸⁾ 昭和大学神経内科 ⁹⁾ 東京都済生会中央病院神経内科 ¹⁰⁾ 関東中央病院神経内科 ¹¹⁾ 東京慈恵会医科大学神経病理

[連絡先] 秋山久尚：北里大学医学部神経内科学(〒228-8555 神奈川県相模原市北里1-15-1)

症例のレジュメ

【症 例】 39歳，男性。新聞配達員

【主 訴】 自発性低下，左片麻痺

【既往歴】 約15年前に親と絶縁状態となり，最近までの生活状況は全く不明

【嗜好歴】 詳細不明

【家族歴】 父が脳梗塞（生活保護），母が精神疾患で入退院を繰り返している，弟が軽度精神発達遅滞

【現病歴】 2002年10月15日頃より新聞配達後にボーッとし，動作も鈍くなった。11月1日，乗用車に軽く追突するバイク事故を起こし右肩を打撲，接骨院へ1週間通うも改善せず近くの脳神経外科病院を受診した。しかし，金銭的な問題でレントゲンを含め精査できず，再診予定日にも受診しなかった。20日頃までは動作緩慢であったが歩行は可能であった。その後，徐々に動けなくなり欠勤するようになったため同僚が寮に弁当の差し入れをしていた。12月に入り自発性低下，左片麻痺，食欲不振が出現，寝たきりとなったため6日に同脳神経外科病院を受診した。栄養失調と精神異常が疑われ当院を紹介され，11日に同僚とともに受診，精査・加療目的で入院となった。

【入院時現症】 身長164cm，体重40kg，血圧112/78mmHg，脈拍62/分整，体温37.3℃

一般身体所見は，著明なるいそう，四肢・体幹の皮膚乾燥を認める以外は，貧血・黄疸，リンパ節腫脹なし，胸腹部にも異常なし，両下腿に小さな多発性皮疹を認めた。

神経学的所見では，意識は自発開眼あるも視線が定まらず，自発性低下が著明。従命は入らず，時々うなづく仕草を認めるが発語はない。疼痛刺激に対して右上肢で払いのけをする。左同名半盲，顔面を含む弛緩性左片麻痺，左深部腱反射亢進，左病的反射陽性を認めた。

【入院時検査所見】

尿：蛋白（+），糖（-），潜血（3+），白血球（2+）

末梢血：WBC 2,500，RBC 438，Hb 13.4，Ht 40.5，Plt 18.5

血 沈：30 mm/h

凝固系：PT 103.7%，PTT 31.1（コントロール 26.9），FBG 368，AT-III 102.6%，FDP 1.4

生化学：TP 7.9，alb 4.2，TB 0.6，GOT 26，GPT 29，LDH 546，ALP 221， γ -GTP 24，Amy 89，Ch-E 361，CK 97，T-cho 156，TG 137，UN 16.6，Cr 0.6，UA 3.7，Na 142，K 3.8，Cl 104，Ca 9.7，P 3.7，BS 91，NH₃ 15

免疫血清：CRP 0.2，C₃ 116，C₄ 36，CH₅₀ 47.9，IgG 1,677，IgA 361，IgM 78，IgE 12,000

感染症：HB（-），HCV（-），RPR（-），TPLA（-）

心電図：正常範囲内

胸部X線：肺炎なし，CTR < 50%

脳 波：low voltage, poor α

髄液検査：初圧110 mmH₂O，無色透明，清澄，潜血（-），細胞数13/3（単核9，多核4），蛋白49，糖54，IgG 11，細胞診陰性，ACE 0.1，ADA 1.8，MBP 518，Oligoclonal band（-），NSE 9.1，細菌培養（-），PCR-TB（-）。

頭部CT検査：右頭頂～側頭葉・後頭葉皮質下，外包，内包，視床にびまん性の低吸収域病変を認めた。

【入院後経過】 入院後，左完全片麻痺は持続，自発性低下は数日でさらに著明となり外界からの刺激に無反応の時間が増えた。患者は親子の縁を約15年前より切っており家族との電話連絡も思うようにいかず，加療も本人および家族に同意が得られないため経管栄養のみで経過観察をした。その後の頭部MRI画像で右大脳皮質下病変は同側前頭葉皮質下や左大脳皮質下へ進展，左小脳病変が増大し輪状に造影され，新たに大脳皮質下にも輪状に造影される腫瘤病変や右中脳～橋病変が出現した。一方，入院後は微熱を時々認めていたが，1月中旬頃から38℃台の高熱が出現するようになり，2月中旬には連日の出現となった。その後，徐々に反応性が低下，呼吸状態も悪化し2003年2月27日，午前4時25分に永眠，病理解剖となった。

明でしたが左片麻痺であり、失語というより意識障害と考えました。

司会 それでは、focal diagnosisとして主治医は臨床的にはどうお考えだったのですか。病変は右側だけでよろしいですか。

主治医 神経学的所見として、顔面を含んだ左片麻痺、左同名半盲、失語はないとしても意識障害があり、この段階で右大脳半球には、小さな病変ではなく、意識障害を起こすような比較的大きめの病変があると考えました。

長谷川(横浜市大センター病院) 39歳と若く、2カ月ほどの経過で急速に増悪していき、おそらく脳の機能がかなり全般的に下がっており、しかもその中に局在が一部ある。それで熱がちょっと出ているようだ…。栄養状態もあまりよくなかったようだし、そんな形で、何か感染が絡み、ゆっくり進行する慢性進行性の脳症、局在症状を伴うような脳症が疑われるということ、いきなりCD4/8がどうかと知りたくなる感じです。

司会 では、入院時検査所見をお願いいたします。

主治医 入院時検査所見を申し上げます。まず尿潜血3+、白血球2+と尿路感染の所見がありました。末梢血では白血球数が2,500と低下、その分画で異形リンパ球は1%、リンパ球は12%でした。赤血球数は正常範囲で、貧血はみられません。血沈は1時間値が30mmで、凝固系は異常なしでした。生化学では、意識障害のためアンモニア、血糖値も含め調べましたが、LDHが546と軽度上昇している以外は正常でした。

免疫血清では、CRPおよび補体は正常、抗核抗体やANCAも陰性、IgEが12,000とかなり高値でした。

B型・C型肝炎、梅毒は陰性でした。心電図は異常なし、胸部X線に肺炎像はなく、結核の所見も画像上はみられません。脳波は、局在病変なく、diffuseにlow voltage, poor α です。画像検査後に髄液検査を施行し、初圧は110mmH₂O、細胞数も13/3と正常でしたが、蛋白が49と軽度上昇しておりました。ACE、ADAは高値とはいえ、myelin basic protein (MBP)が518、oligoclonal bandは出ませんでした。さらに細菌、結核も髄液培養で陰性でした。NSEは9.1でした。

司会 画像の前段階ですが、質問はございませんか。

溝井(済生会中央病院) HIV抗体や、甲状腺機能は調べたのでしょうか。

主治医 甲状腺機能は正常でした。また、先ほどCD4/8の話が出ましたが、血中のCD4は1%とかなり低値で、可溶性IL-2 receptorが1,570と軽度上昇していました。HIVに関してはPA、EIA、WBすべ

て陽性、HIV-RNA定量は 9.9×10^4 コピー/mlです。一方、髄液中は 4.7×10^2 コピー/mlでした。これらの所見を踏まえて各種感染症の抗体も調べました。血中でCytomegalo virusのIgGだけが128倍以上、そのほか全血の遺伝子検査で、JC virusがPCR法で陽性、SV40は陰性、それから髄液中のCytomegalo virus、Herpes virus、Toxoplasma、Candidaは陰性でした。

骨髄生検もやりましたが、正常骨髄でした。

司会 HIV陽性で、それに関連する病気だということは、ほぼわかってしまいました。ところで、IgEが非常に高値ですが、これはどうして測られたのですか。

主治医 IgE測定は入院時セットで取りました(笑)。かなりの異常値ですので呈示しましたが、高値の理由がわかりません。好酸球も高くありませんし、AIDSに関連してIgEも一般に高値を呈するのかどうか、逆に教えていただきたいと思います。

司会 さて今回は、「多彩な画像変化を認めた」と題名にあるように、AIDSに伴って果たしてどういうことが脳内で起こっているかが、多分いちばん興味深いことだと思います。それでは、画像の呈示をお願いします。

主治医 入院時の頭部単純CT画像では(図1上)、側頭葉～頭頂葉・後頭葉皮質下、外包、島皮質下～内包、視床に至る低吸収域病変が右大脳半球に認められました。

造影CT画像ではわずかに造影される部分があるかもしれませんが、全体としては、ほとんど造影効果がない画像所見でした。

並行して入院時に頭部MRI検査も施行しました(図1下)。T1、T2強調画像ですが、CTと同じ領域にT1-low、T2-highの病変を認めると同時に、CTではまったくわからないのですが、造影MRI画像で左小脳にT1-low、T2-軽度highの結節状に造影される病変、右側頭-後頭葉境界部皮質下に淡い造影効果のある結節状病変を認めました。

司会 HIVが陽性で、脳にこれだけの画像上で異常があるということですが、どなたか鑑別診断を挙げていただけますか。

長谷川 HIV陽性で、局所性の病変が出てくると、lymphomaができたか、あるいは生き物がいるかとなると思いますが、少なくとも、トキソなどの抗体はマイナスなわけですね。結核はどうでしょう。

主治医 入院中に実はもう1回、髄液を採りましたが、Toxoplasmaは残念ながら髄液中、血清中で陽性ではありませんでした。結核もありませんでした。

長谷川 そうすると、やはりlymphomaを1つ考えな

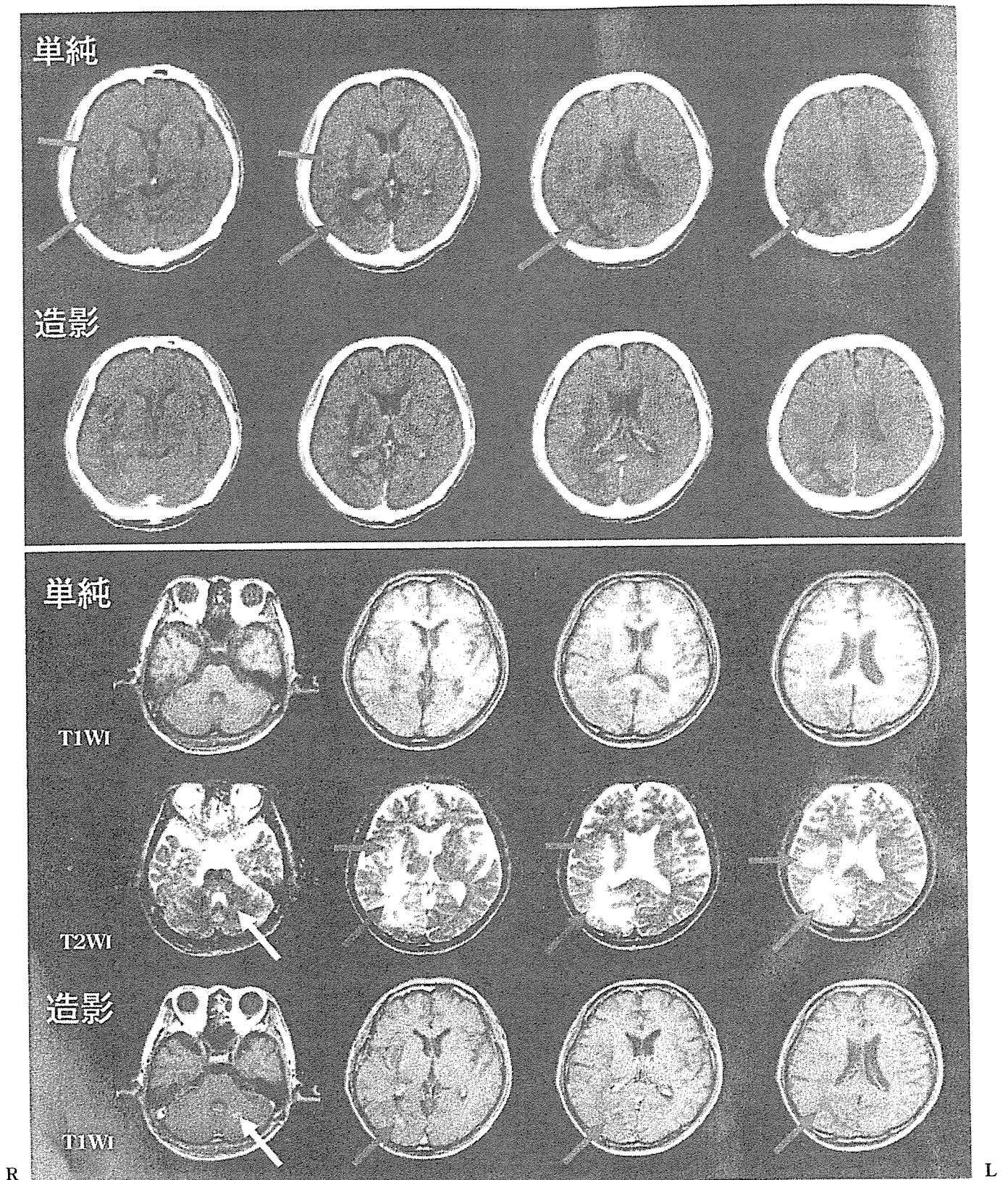


図1 入院時の頭部CT(上段)・MRI(下段)画像

頭部CT画像では側頭葉～頭頂葉・後頭葉皮質下、外包、島皮質下～内包、視床の低吸収域病変を、頭部MRI画像では同部のT1-low、T2-high病変および造影効果のある左小脳、右側頭-後頭葉境界部皮質下の結節状造影病変を認めた。

いといけないと思います。脳室周囲にもできていて、mass effectもないし、IL-2 receptorが高い。あと、さっきのIgEですが、lymphomaに伴ってIgEが上がることはありますよね。

主治医 IgEは12,000と、かなり高値でした。

長谷川 何かに対するアレルギー反応があるとなると、lymphomaをいちばん考えたくなると思います。

主治医 ご指摘のように、ひとつはlymphomaが鑑別疾患として重要だと思います。また、皮質下病変ということで脱髄と考えれば、教科書的には病変が両側の頭頂葉、側頭葉に多いとは思いますが、片側性でも進行性多巣性白質脳症(PML)を考える必要があると思います。その他、toxoplasmosis, low gradeのglioblastomaなども鑑別疾患に挙げました。

司会 後ほど、画像所見を百島先生に説明していただくのですが、百島先生、入院時所見だけでも少し解説していただけますか。

百島 詳しくは後ほどスライドでご説明しますが、大きな特徴が2つあります。1つは、皮質はほぼ保たれており、広範な白質の病変がみられます。もう1つはその中に結節状の増強効果が、淡いけれども確実にみられることです。CTでははっきりしませんが、MRIでは確実に造影効果があります。

T2強調画像で、このような非常に広範な白質病変をみる場合、原因は2つ考えられます。つまり一次性の白質病変なのか、あるいは他に腫瘍などがあって浮腫など二次性の病変をみているのか、ということになると思います。頻度からいうと、圧倒的に後者、すなわち転移性腫瘍などがあってその浮腫をみていることが多いと思います。ただ、気になるのは、造影部分と浮腫の範囲がちよっと違うんですね。造影されているものが仮に腫瘍だとして、それだけでこの浮腫を全部説明できるのかというと、説明しきれないところがあるので、この写真を見たときに「ちよっと変だな」と感じます。

既にHIVという診断が出ていますが、その情報なしにこの写真だけを見ると、やはり頻度的には転移性の腫瘍、あるいは脳炎(cerebritis)のような炎症性病変に伴う浮腫を考えるとと思います。腫瘍の場合は、組織型は何でもいいのですが、多いのは転移性腫瘍、そしてリンパ腫を考えます。リンパ腫は、HIVの陽性、陰性にかかわらず鑑別に挙げられます。

そしてあともう1つ、片側性ではありますが、このような白質に広がる病変、特に後ろ側に強い病変を見たときに必ず考えるのは、硬膜静脈洞血栓症です。ただ、T2強調画像で少なくとも上矢状静脈洞は保たれ

ているので、可能性は低いと思います。

司会 ありがとうございます。もしlymphomaであるなら、多発性に小脳病変も一緒に出てきてもかまわないということですね。

では、入院後経過に入りたいと思います。

主治医 入院後、¹²³IMP-SPECTも施行しました。右大脳半球皮質下病変は血流低下が、病変周囲から右前頭にかけては血流増多がみられ、逆に何も病変のない左大脳半球では著明な血流低下を認めました。

入院後経過です。入院後も左片麻痺は完全麻痺が持続し、自発性低下は数日でさらに著明となりました。胃管を入れるなどの外界刺激にも反応せず、無反応の時間が急激に増えていきました。

この時点ではHIV陽性はわかっておらず、脳生検を含め更なる検査が必要と考えられ、親に連絡を取りましたが、連絡先がわからず家族との接触もできませんでした。

1カ月ほどしてやっと弟さんに連絡がつき、来院してくれました。脳生検などの検査をさせてほしいと説得したのですが、頑なに拒否され、経管栄養のみで経過観察することになりました。弟さんを通じて間接的に親とも連絡をとり、行政にも介入してもらい、検査、加療をしたいと交渉したのですが、結局、無治療の方針となりました。

その後は経過観察のみで、家族との同意の下、画像検査だけで状況を追っていきました。入院1カ月後の頭部単純CT画像ですが(図2上)、入院時に認めた右低吸収域病変が、前頭葉皮質下のほうに徐々に進展し、反対側の側脳室周囲にも新たな病変が出現しました。造影CT画像では、plexusではないと思うのですが、相変わらず一部造影される病変がありました。頭部MRI画像でも、T1-low, T2-highの両側大脳皮質下病変を認めるほか、右被殻にT1-highの病変も出現してきました(図2下)。

右被殻病変については、同時期の頭部単純CT画像では出血性病変なく、MRIでのT1-highは出血で説明できない病変と考えられました。

入院時の頭部MRI画像で、左小脳に造影される結節状病変がありましたが、今回の造影MRI画像ですと周囲へのmass effectもそれほどでない、輪状造影効果を示す病巣となっています。

冠状断画像(図3)では、輪状造影効果を示す両側小脳、大脳皮質下の新たな病変が増えており、先ほどの右被殻部T1-highの病変も見られます。

図4上は入院2カ月後の頭部単純CT画像です。右病変はさらに前頭葉皮質下に進展し、反対側大脳半球

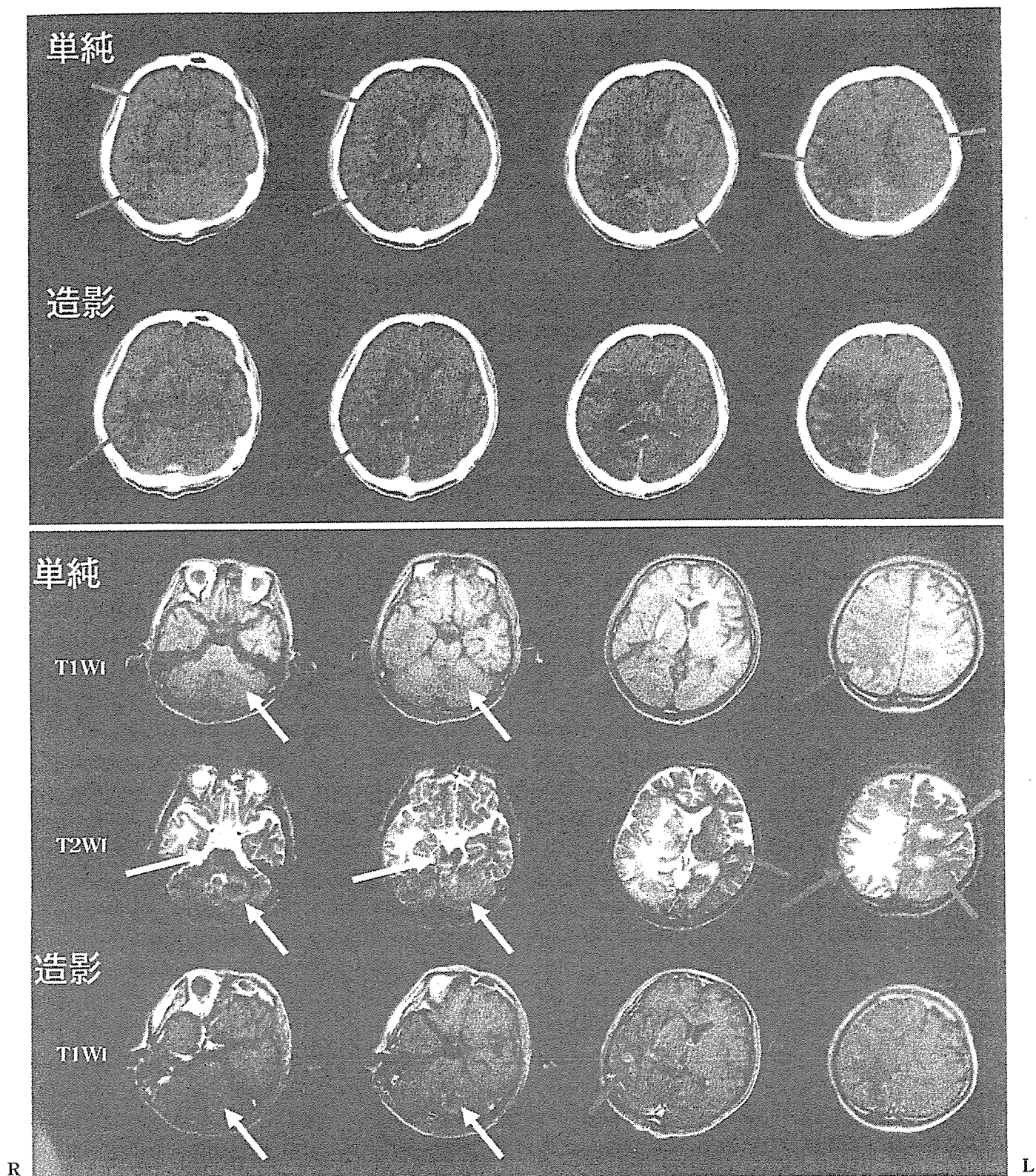


図2 入院1カ月後の頭部CT(上段)・MRI(下段)画像

頭部CT・MRI画像ともに、右大脳皮質下病変は前頭葉皮質下へ進展し、左側脳室周囲に新たな病変が出現した。また、頭部MRI画像では右被殻にT1-high病変の出現、輪状造影効果のある左小脳病変の増大も認められた。

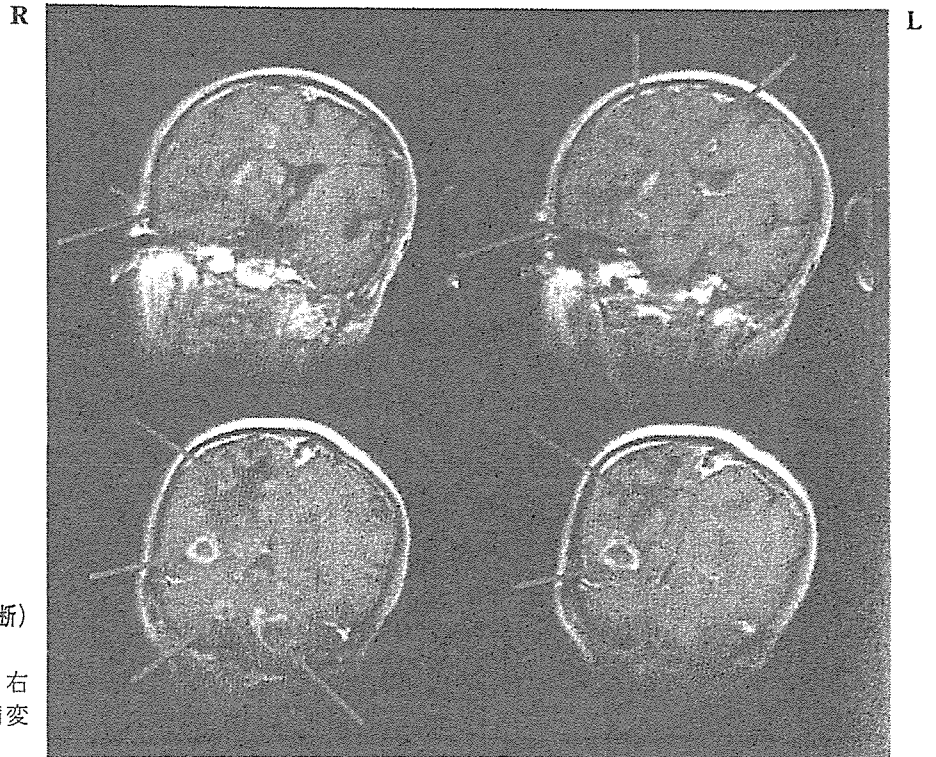


図3 入院1カ月後の頭部MRI(冠状断)画像

輪状造影効果のある左小脳病変の他、右大脳皮質下病変や右被殻のT1-high病変も認められる。

皮質下にも明らかな低吸収域病変が出現していました。両側性皮質下病変となってしまいましたが、これだけの病変の割にはmass effectは少なめでした。また右橋にも若干の変化が出現してきています。

同時期の頭部MRI画像です(図4下)。両側大脳半球皮質下を中心としたT2の高信号域病変は変わりませんが、中脳、橋の右側にT1-low, T2-highの病変が出現してきています。また造影で、右前頭・頭頂境界部皮質下に輪状造影効果を示す病変が明瞭に認められます。左小脳には相変わらず輪状造影効果を示す病変があり、前回よりさらに大きくなっていました。

その後の経過です。入院当初は微熱でしたが、1月中旬頃から38℃台の高熱になり、2月中旬には連日の高熱出現となりました。明らかに肺炎を起こしている状態でした。その後、徐々に反応性が低下して、呼吸状態も悪化、2003年2月27日、午前4時25分には永眠されました。

家族の承諾の下で病理解剖となりました。以上です。

司会 剖検までできましたが、ここまでで質問は…?

井上(慈恵医大) 今回、ご発表に際してまとめられた症例像と、先生方が現場で難渋しながら治療されていた時点とは診断の上でずいぶん乖離があると思うのです。今回、ここではなんとなくHIVになっていますが、いつ、どの時点で、何をもってHIVが先生方の頭に浮かんできたのか、それともルーティンでHIV関連の検査が含まれていたのか、そこで見つけれられたのか、そ

の点について説明してください。

主治医 ルーティンではHIV検査はやりません。きっかけは入院時の画像と、店長の言葉ですね。帰り際、「人生、これで死んじゃってもしょうがないかな」とつぶやくんです。訳を聞きましたら、「なんか、1人、外人の女がいたんだよ。だけど、病気になってからぜんぜん来やしない」とのことで、画像と考え併せてこれは一応調べたほうがいいかなと(笑)。ですから、そのひと言です。

井上 やっぱり、臨床の現場は本当のところそういうものですね。

司会 HIVがあるということで、画像的にはいろいろな所見が出ているのですが、たぶん、画像と臨床だけからは鑑別できないような病変も多いだろうと思われれます。

では、次に画像のほうをまとめて、百島先生、ご説明いただけますでしょうか。

□画像所見—百島先生のコメント

百島 主治医からかなり詳しく説明されましたので、簡単にまとめさせていただきます。

入院時の所見は、さきほど述べた通りです。

次に1カ月後の変化ですが、病変の拡大がみられます。大脳脚の病変など、最初は主に右側にあったものが左側にも出現して、増加・増大しています。また、造影効果の範囲が大きくなると同時に、今度は明らか

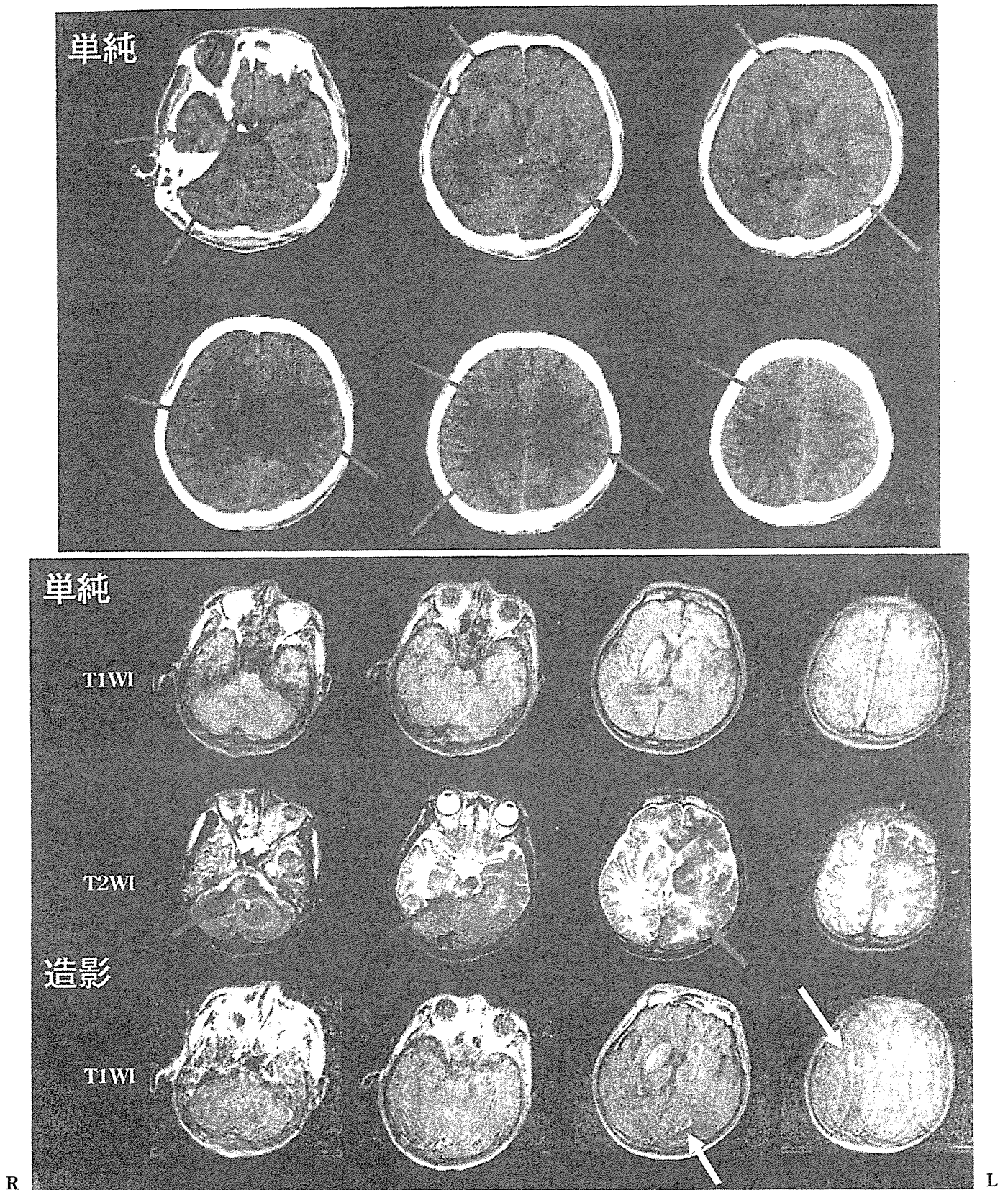


図4 入院2カ月後の頭部CT(上段)・MRI(下段)画像

頭部CT・MRI画像ともに、両側びまん性大脳皮質下病変の他、右中脳～橋病変の出現を認めた。輪状造影効果のある左小脳病変は更に増大していた。

な輪状造影効果を示すようになっていきます。入院時の画像でも、以前にはかすかに輪状であったところが、明らかな輪状造影効果となっています。

あらためて経過を追ってみます。T2強調画像では、病変がだんだん広がり、反対側や大脳脚にも拡大しています。T1強調画像では、基本的には同じですが、基底核に高信号が出現しています。出血か、濃厚な液状の病変か不明ですが、素直に見れば出血でしょう。ただし、CTをみると少なくとも急性期の出血ではないようです。造影MRIでは、造影効果の範囲が拡大し、明らかな輪状造影効果が多発しています。

以上のように、多発性輪状造影効果を伴う広範な白質病変があり、もし腫瘤に随伴する浮腫とすれば、腫瘤があってその周りに白質病変がくるのですが、どうも造影効果のあるところと浮腫の広がり、一部を除き一致していません。となると、一次性の白質病変を考えます。しかし、基底核部に出血が疑われ、急性、進行性の病変であるとなると、腫瘍はどうしても外せません。脳炎(cerebritis)も残ります。腫瘍の中でもリンパ腫は、一般にかなり大きくなって壊死を生じず、輪状造影効果を示さないというのが特徴です。ただし、AIDSなど免疫不全状態に合併する場合は壊死が強く、輪状造影効果を示します。Lymphomaが出てくれば当然 toxoplasmosis はどうかということになりますが、鑑別は難しいこともあります。このように考えてくると、浮腫と造影効果の位置が一致しないことも納得でき、PMLが同時にあればそれも説明できるだろうと考えます。

放射線科医として画像診断に携わっておりますと、時々カンファレンスや学会などのフィルムリーディングセッションという所にいきなり指名されることがあります。壇上にあがって難しい写真の診断をするクイズです。このセッションは、必ず大人気なんです。なぜなら、その人の実力がいちばんよく出るからです。教授といえども診断をはずすことがありますし、逆に非常に若い人が大向こうを唸らせる診断をしたりして、非常に面白いわけです。私も何十回と壇上に上がらされて、会心の笑みを浮かべたことも、悔しい思いをしたこともあります。

20年も前に私の先輩が、絶対に他人に教えちゃ駄目だぞとあって「フィルムリーディングセッション必勝の秘訣」を教えてくださいました。それは、「いちおう言っとく lymphoma, TB, sarcoidosis」です(笑)。どんなに考えにくい画像所見でも、この3つを言っておけというんです。つまり、こういう疾患は多彩な画像所見を示しうる、ということ。ただし最近、私はこ

れにAIDSを加えています。きょうの症例もその典型かも知れません。以上です。

司会 大切な秘訣を公開してくださりありがとうございます(笑)。臨床側からご意見、ご質問のある方はいらっしゃいませんか。

主治医 経過途中から輪状造影効果を示す病変が出現してきましたが、入院時の段階で、画像上に lymphoma が既に存在していたのでしょうか。あの画像から、「これが lymphoma です」と積極的に言えるのでしょうか？

百島 難しいですね。ただ、lymphoma はああいいう形をとることもありますので、否定はできません。

主治医 入院時の画像ではっきりしないのは、病巣が画像に写らないくらい小さかった…？

百島 ただ、結節状の造影効果があります。ですから、lymphoma か toxoplasmosis かわかりませんが、病変の存在は確実です。PMLは原則として造影効果を示さないの、今にして思えばリンパ腫でよいと思いますし、あの時点で鑑別に挙げるのはそれほど無理はないと思います。

主治医 最初の入院時画像だけで、強く lymphoma というのはどうでしょう。

百島 それは one of them だと思います。ただ、lymphoma の経過は、一般に速いですよね。月単位、場合によっては週単位で急に大きくなる腫瘍をみたら、やはり lymphoma です。

主治医 Lymphoma と toxoplasmosis の鑑別は難しいと言われます。よく教科書に書かれているのは、脳梁を超えて反対側に行くか、行かないかで鑑別するということですが、実際に本症例の画像ではいかがでしょうか？

百島 lymphoma と toxoplasmosis の鑑別は難しいこともあります。非常に小さな輪状造影効果が多発する場合は、toxoplasmosis を考えますが、この症例はちょっと中途半端な大きさですね。

司会 SPECTはどう読んだらよろしいでしょうか。

百島 確かに血流の増えているところがありますね。Lymphoma は炎症性病変の要素を持ちます。右基底核部の病変が出血なのか、壊死なのかわかりませんが、1カ月で急速に壊死が進んだのであれば、炎症性、破壊性の変化がその間あったのだと思います。であれば、その時に血流が増えてもいいんじゃないかと…。ただし、これは推測でしかありません。浮腫、あるいはPMLだけであれば、血流は低下するのが普通です。

司会 すると、それは多少は鑑別診断上役に立つということですか。

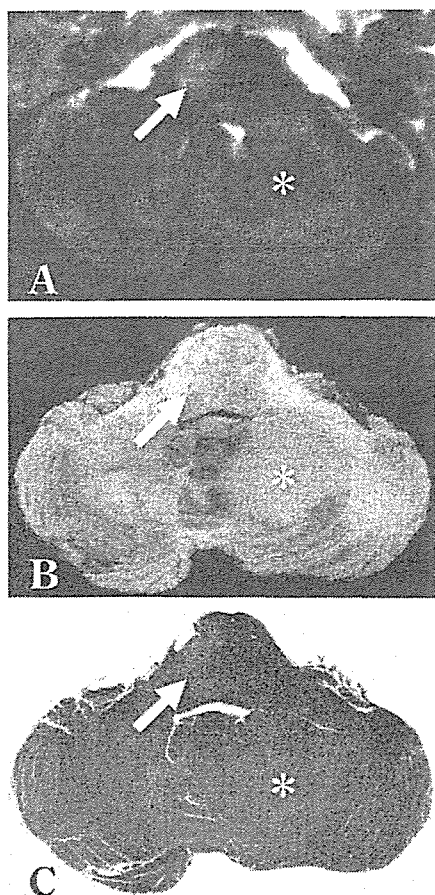


図5 橋・小脳レベルのMRI T2強調画像(A)と同レベルの固定後断面(B), HE染色ルーペ像(C)。橋中心に認める高信号病変はPML(↑), 左小脳に認める腫瘤病変(*)は malignant lymphoma であった。

百島 うーん, prospective に利用するのは, 難しいと思います。

司会 それでは, 剖検病理について, 高尾先生お願いします。

□病理所見

高尾 今回, 川崎市立井田病院検査科病理の緒方謙太郎先生のご好意で標本を拝見しました。神経病理所見は, 大きく3つで, ① Malignant lymphoma B-cell type と, ② 進行性多巣性白質脳症(PML), 免疫組織学的に③ toxoplasmosis もありました。加えて, 頸髄最上部(本呈示では脊髄の標本がない)後索に, いわゆる vacuole myelopathy の所見がございました(Vinters HV, Anders KH: Neuropathology of AIDS. CRC Press, Inc. Florida, 1990)。

脳重は 1,370 g, やや腫脹しているようにみえました。

図5Aは小脳・橋の, T2強調画像です。白い高信号の部分があり, ここがMRIでリング状に enhance さ

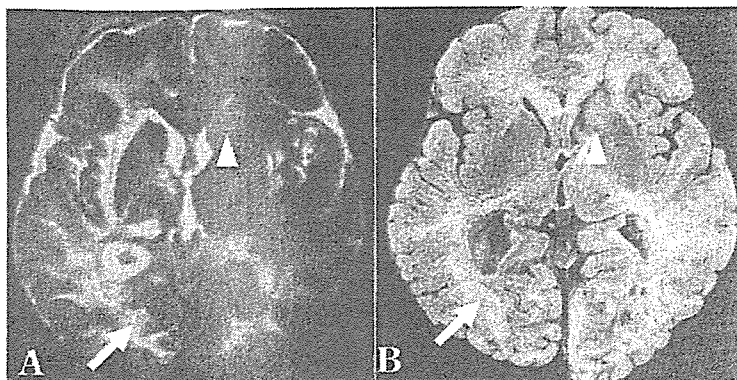


図6 基底核レベルのMRI T2強調画像(A)と同レベルの固定後断面(B)。深部白質を中心に広がる広範な高信号病変はPML(↑)であった。左尾状核の病変(▲)は malignant lymphoma であった。

れていたところですが, 同じ断面で切ると, この部位は lymphoma です。周囲の高信号はすべてPMLでした。

基底核の周囲白質にも広範な高信号を認めますが, 基本的にはPMLの所見でした。左の caudate のところに腫瘤に見える部分は lymphoma の所見でした(図6)。さらに上のレベルで, MRIでリング状の enhancement があり, 断面では円形の腫瘤があり, lymphoma の所見でした。百島先生が言われたように, 中心が necrosis を起こしておりました。

また周囲の白質にはPMLがありました(図7)。

特に白質病変のあまり強くない部位をみると, oligodendroglia 中の核物質がすべて辺縁にプッシュアウトされ, 封入体所見を認め, PMLに特徴的なものと考えられます。同部位を電子顕微鏡で検討したところ, JC virus 粒子を多数認めました(図8)。

Lymphoma の病変に関しては, 異形のリンパ系腫瘍を多数認め, 免疫染色の結果から B-cell の lymphoma と診断しました(図9)。AIDS の場合は EB virus との関連がいられているので, EBに関連した蛋白あるいは RNA (EBER: short non-protein coding EBV transcripts, EBNA-2: Epstein-Barr nuclear antigen, LMP-1: latent membrane protein)が, 何れもリンパ腫細胞の核が陽性に染まり, EB関連の malignant lymphoma だということがわかりました。

Toxoplasma に関しては, 免疫染色を施行(慶應義塾大学病理学池田栄二先生のご好意)し, タキゾイトとかブライディンゾイトが陽性に染まり, toxoplasma が存在したことは間違いのないと思われます。髄液と血清 Toxoplasma 抗体が陰性であったということですが, AIDS の人の 15% ぐらいは抗体検査で陰性になることがあると記載されています。Gray のテキストなどに, HIV にみられる神経病理所見が載っています(Gray F:

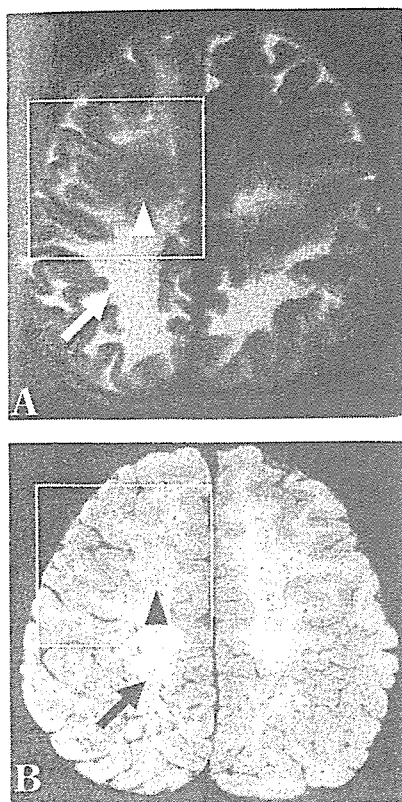


図7 基底核より上のレベルにおけるMRI T2強調画像(A)と固定後断面(B), HE染色ルーペ像(C)。A, Bにおける矩形枠が、HE標本ルーペ像に対応。深部白質に認められる広範な高信号病変はPML(↑)で、その内部にあった腫瘍病変は(▲)は malignant lymphomaであった。

図8 大脳深部白質に認められた oligodendroglia の核内封入体(A, 矢印)。電子顕微鏡でJC virusが確認された(B)。

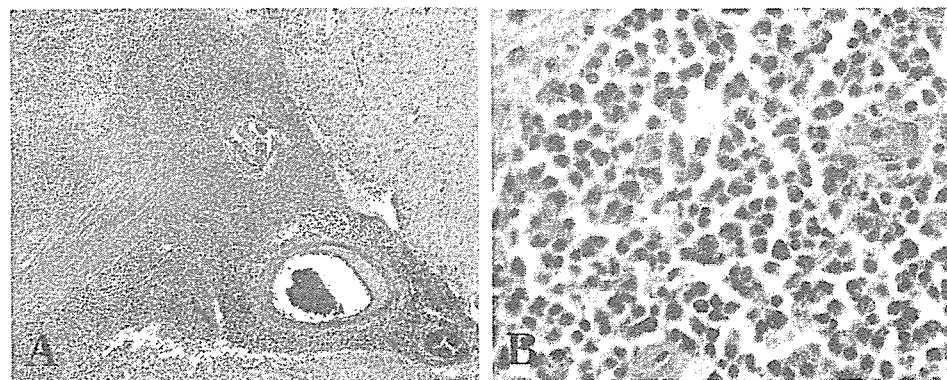
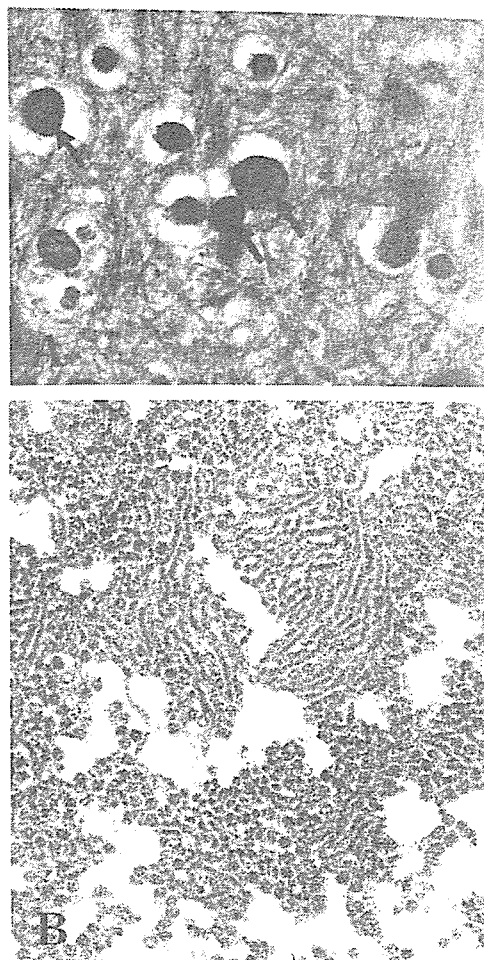


図9 malignant lymphoma の組織像(A, B; HE染色)。血管周囲にリンパ腫細胞が多数浸潤し(A), それらはN/C比が高く、異型の強い細胞からなる。

Atlas of the Neuropathology of HIV Infection. Oxford Univ. Press, Oxford, 1993)。この症例で、HIVに対するP24抗体で免疫染色を施行しましたが、検索範囲では陰性でした。全身に関しては、主治医も、痰から非定型抗酸菌が出ていたといわれましたが、一般病理学的にも抗酸菌感染症、気管支肺炎、最終的な病像としてのDICがありました。神経病理診断のまとめは、PMLとMalignant lymphoma, それから toxoplasmosis と後索の vacuole change です。

井上 大変わかりやすく説明して下さりありがとうございました。当初、MRIで、T2-very highで写っている部分はPMLだったのでですね。

高尾 基本的にはPMLだと思います。Lymphomaの浮腫も一部は入っていると思いますが、その境界は明瞭ではないと思われます。

井上 このT2-very highは脳室の水とintensityはほとんど変わりませんか。

百島 これは普通のT2強調画像ですので、それほ

ど区別がつかないと思いますが、FLAIRは撮っておられますか。

主治医 撮っていません。

百島 FLAIRを撮影すると、たぶん完全な水ではないと思います。ただ、完全に壊死しているところがありましたね。大脳基底核のところなどは、もしかすると本当に水だったかも知れません。白質と脳室は、その目で見れば違う輝度だったと思います。

井上 Multiple sclerosis (MS)の plaqueでも、ある時期まで強い T2-highで残ることがあります。今、先生の出された組織を見ますと、Gitterzellというか、lipid phagocyteがぎっしりですね。要するに、その信号を取っていると考えていいですか。

高尾 基本的に T2 高信号は水が多いことを意味しているので、astrocyteや macrophageの水分を反映したのではないかと思います。

井上 でも、これは fat ですね。

高尾 水成分がゼロということではないと思いますが、よくわかりません。

井上 その辺は、私は昔から気にしています。要するに、MS plaqueなどは gliosisの網目の中に Gitterzellが trapされている状態で、動かない。だから、水成分という解釈よりも、macrophageの信号を拾っているんじゃないかと長い間考えてきています。今日の画像と病理標本を見て、時間的には rushに進んでいるケースだから、先生の所見には liquefy、液状化したものはないですね。皆さん方が、その考え方を容認されるか、されないかは別にして、私自身は非常に勉強になりました。

百島 ある程度の fatがあれば、T1強調画像で普通は白く写ります。そういったものがないということは、非常に微量なのか、あるいは例えば膜に固定された脂質なのかかも知れません。細胞膜のリン脂質のように構築性の高い脂質は T2が短いので信号に寄与しません。微量の脂質を検出する特殊な撮影法もありますが、そんな報告がないところをみると、MRで検出できる脂質ではないのかもしれない。

井上 Fatだけではもちろんないと思いますが、非常に特殊な高蛋白なものですね。たとえば石灰化の過程でも、T1-highになるプロセスが途中でありますが、そのマトリックスの中に入ってくる高蛋白質は、水だけじゃない要素で T2-high、場合によっては T1-highを作っていくことがかなりの確率であるのではないかと考えております。こういう MS などの脱髄巣での MRI の特徴をいつも考えているので、少し質問させていただきました。

長谷川 最初から PMLがあったということで、T2-highに見えた白質病変は、浮腫ではなく、もっと実質的な変化を伴ったということは非常に勉強になったのですが、その点に関して2つ。1つは、PMLの典型的な例だとすると、画像を拡大するとざらついた、細かい粒子が集ったような印象を受けることがありますが、本例では、そういうことをやっても、やっぱりベタツとした感じであったかということ。それから、PMLでの JC virus 検出感度はどの程度ですか。

高尾 MRI画像の拡大は施行していません。PMLにおける JV virus の検出感度は病理学的には高いと思います。

司会 最後に荒崎先生に、JCを臨床的にはどう診断するかを含めてコメントをお願いしたいと思います。

□荒崎先生のコメント

荒崎 時間が少ないので、臨床的な話だけにします。今日の症例のように、HIV感染症患者とは思わなかったような方が、実はよく診たら、たとえば末期の AIDS + herpes zoster だったり *Pneumocystis carinii* であったり、ということが最近、日本全国で増えています。

そういう意味では、さっきの「まず言っとく」の秘訣ですね、まず HIV を考えておくことがすごく大事だと思います。HIV抗体は、particle agglutination (PA) でしたら容易に測定できますので、感染から半年以上の経過では、まず HIV の抗体が出てきて簡単に診断はつきますから、それがいちばん大事なと思います。

現在、CDCの分類では、カテゴリーの A、B、C、それから T4 のリンパ球で I 群・II 群・III 群というところをつけるのが主なもので、本症例は明らかにカテゴリー C ですし、CDC 8 の C が 0.01 ですから非常に少ないので、第 III 群ということになります。

AIDS を規定する疾患には、こんなにいろいろあるわけですが、きょうの議題にあがっているような lymphoma、それから toxoplasmosis、PML など含まれています。CD4 の値と、どういう時期に感染症が出るかにかなり相関があることが、これまでにわかっており、この症例のように toxoplasmosis などは比較的中期に出てきますが、かなり病気が進んで CD4 がすごく減ってから malignant lymphoma や、HIV 脳症が出てまいります。

今回の症例で非常に特異なのは、あれだけ激しい免疫不全があつて、HIV の感染があるのに、HIV 脳症の所見はあまりなかったということです。Myelin の淡明化、perivascular cuffing、血管の周囲のリンパ球の

表 1A 頭痛を主訴とする場合の鑑別診断

第 I-II 群	第 III 群	第 IV 群
非定型の無菌性髄膜炎	クリプトコックス髄膜炎	クリプトコックス髄膜炎
単純ヘルペス脳炎	トキソプラズマ脳炎	トキソプラズマ脳炎
HIV による急性脳炎	HIV 脳症	HIV 脳症
	神経梅毒	リンパ腫
		PML

表 1B 意識障害を主訴とする場合の鑑別診断

第 I-II 群	第 III 群	第 IV 群
単純ヘルペス脳炎	HIV 脳症	HIV 脳症
HIV による急性脳炎	トキソプラズマ脳炎	トキソプラズマ脳炎
HIV 脳症	クリプトコックス髄膜炎	リンパ腫
神経梅毒	神経梅毒	PML
		クリプトコックス髄膜炎

浸潤とか、あとで histology をお見せしますが巨細胞とかいうものは、だいたい PML の中に混じっていたり、toxoplasmosis の中に見つかったりと、共存している可能性が非常に高い病変ですが、それがなかったことがちょっと興味深く感じました。

冒頭のプレゼンテーションで、下肢に湿疹というところでピンときたので、写真が見られると非常によかったのですが、写真では擦過傷だったんですね。

主治医 Kaposi 肉腫とは違いました。

荒崎 そうでしたね。ただ、足に出ますと、こんなに真っ黒になるんです。皮膚科医はその色調をいろいろに表現するのですが、非常に誤解を招きやすく、どんな色にもなります。真っ黒だと melanoma みたいですし、さっきのように鮮やかな赤であったり、いろいろです。

ここからは総論みたいな話で、簡単にしますが、中枢の AIDS に伴う感染症の場合には HIV の感染症が圧倒的に多くて、半分以上を占めています。その次が日和見感染症、次に腫瘍です。末梢神経の場合には、やはり HIV 感染症に伴って起こる CIDP あるいは AIDP のような末梢神経障害が起きます。Elsberg 症候群というのは、主に simplex によると思われる、cauda equina(馬尾)の炎症によるものでして、急性に発症する尿閉と肛門周囲の感覚異常、失禁です。

結局、HIV 脳症が多いということ、それから herpes もかなり多いですが、それ以外に toxoplasmosis, lymphoma が多いというのが HIV 感染の特徴で、きょうの症例はまさにその縮図みたいなものですね。

鑑別診断です。私がおりました San Francisco 総合病院の AIDS 外来で、1日に120名診たときに、だいたいどんな主訴で来たかをまとめてみたものです。圧

倒的に多いのは、頭痛や、集中力低下など、あまり診断に役立つような主訴ではないんですね。ですから、なんとなく神経症に見える人というのがすごく多く、そういう方の中に、丹念に調べると PML の初期だったり、HIV の初期だったりとということがあります。それ以外は、神経科医がみると、明らかに何らかの神経系の疾患があるとわかるような訴えでございます。

頭痛を主訴にした場合、どういう病気を考えるかを、先ほどの CDC の分類で区切ってみますと、比較的病初期の場合には typical な aseptic meningitis です(表 1A)。これは、急性期の感染に起きることが多い髄膜炎で、髄液の所見はまったく普通の virus 性の髄膜炎ですが、顔面神経麻痺などの、脳神経麻痺を伴っているのが1つの特徴です。あとは herpes 脳炎とか、HIV による急性脳症ですが、これは非常に稀です。

それから III 群ですが、かなり CD4 が減ってきて 200~100 台になりますと、一番代表的な、toxoplasmosis, HIV などに混じって、梅毒がございませう。梅毒は、私も昔、誤診した苦い経験があります。

IV 期になりますと、やはり Cryptococcosis に混じって lymphoma が出てきます。それから、PML も出てくるといって、病気の進行によって考える病気が多少違ってきますので、これはポイントになります。

それから、今日の症例のように意識障害でいきなり発症して、しかもそれが AIDS の初期だとすると、こういう病気を考えます(表 1B)。かなり進行しているものであれば、やはり toxoplasmosis, lymphoma, PML が必ず挙がってきますので、そういう意味でも、きょうの症例は非常に代表的なものです。

HIV の感染症に伴って起きる中枢神経系の合併症でいちばん多いものは、HIV 脳症ですが、臨床的な特徴

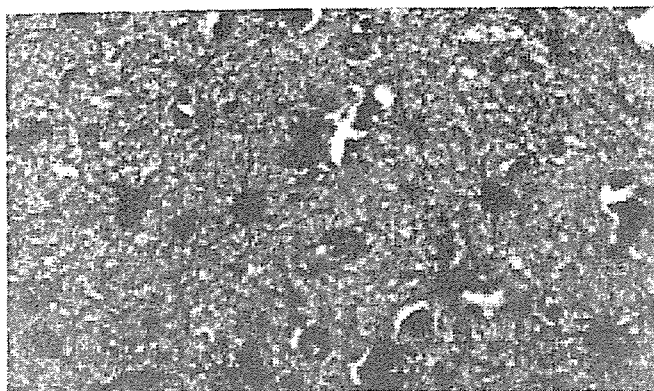


図10 HIV脳症。Holzer染色，×250

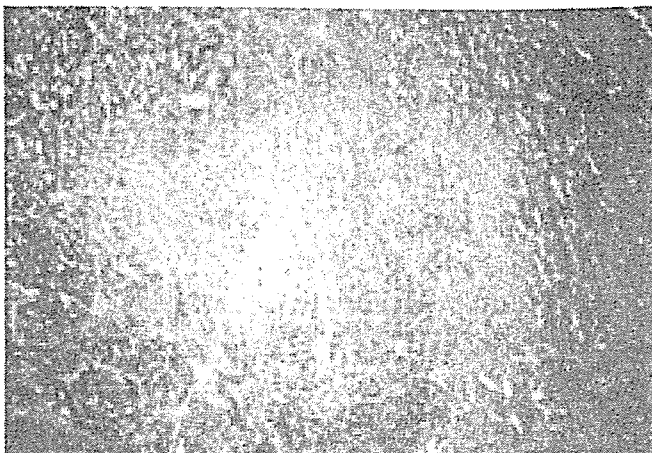


図11 HIV脳症。K-B染色，×40

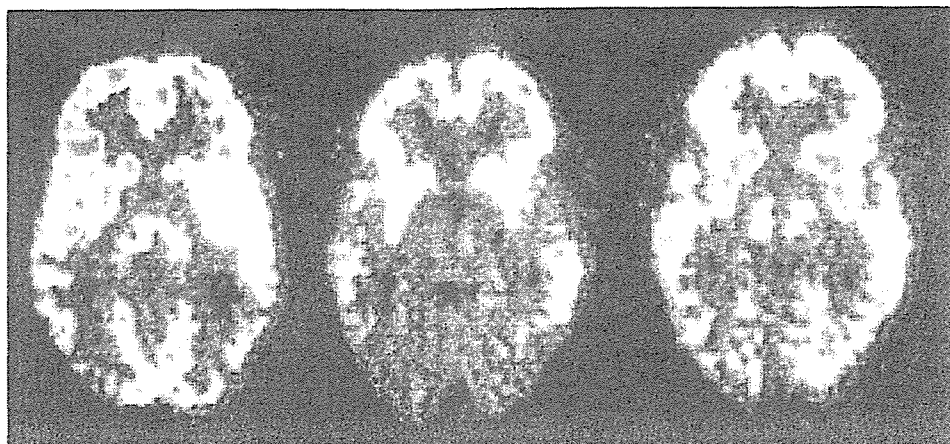


図12 HIV脳症。 ^{15}O 標識水静注におけるPET。左：コントロール，中央：診療前患者，右：治療後患者

はあまりなく、以前から「皮質下痴呆」という言葉が使われています。つまり、psychomotor slowness、精神運動遅滞がいちばん目立つ症状で、数か月の経過で急速に進行する。ところが、この病型の頻度は、HAARTが入りましてから非常に低下しました。さっきお見せしたように、1980～90年代には、HIV感染に伴う中枢神経系の合併症の約60%がこれだったのですが、現在はだいたい20%という数値が出ています。

それから、HIVに伴って起きる脳の疾患で重症型が、HIV脳症ですが、あとmyelopathyがあります。先ほどの剖検のお話で、頸髄後索にvacuolar changeがあったということがありましたが、これもHIV脳症にしばしば合併する脊髄レベルの病変です。

お手元の別刷は、私が大昔書いたHIV脳症の日本語論文です(荒崎圭介、Leung GS: AIDSに伴う神経障害—臨床面から—。臨床神経29: 1541-1545, 1989)。Holzer染色で非常にgliosisがはっきり出ている、ここに挙げたようにほとんど炎症所見を伴わないようなmyelinの淡明化がある、血管周囲の細胞浸潤がある、

それから巨細胞が出てくるということが、病理学的な特徴だと言われております(図10, 11)。

面白いことに、治療をしますとCT所見が変化します。いまだに理由がよくわかりませんが、HIV脳症にしては激しすぎるほどの脳の萎縮を伴っている方で、プロテアーゼインヒビターで治療を行いますと、萎縮が改善するという現象があります。またPETで見ますと、左は正常コントロール、中央はHIV脳症の患者さんの治療前、右が6カ月間の治療後です(図12)。このときには、zidovudineを使っていましたが、後頭葉を中心とする血流低下が改善するというようなreversibleな所見もございます。

Cryptococcosisはきょうは出ませんでしたので省略します。Toxoplasmosisですが、大事なことは、かなりfocal signを伴って出ることが多いこと、もう1つは血清の抗体化は、先ほどありましたように陽性例があまり多くないこと、それからMRIでは多巣性の高シグナル域を呈することです。

これはCT(図13)です。ここに小さな出血がありま