

かし、本研究で、バイアスの少ない高齢者コホート連続剖検例を対象に、高感度・特異度の免疫組織化学的検索を行うことにより、副腎の検索で、Lewy小体病の末梢自律神経系の検索が可能であることを示すことができた。副腎は剖検時に通常必ず採取され組織学的に評価される臓器であり、一般剖検手技で、Lewy小体病の末梢自律神経病理評価が可能であることが示されただけでなく、これまでの蓄積例においても、副腎のパラフィンブロックを用い、後方視的研究が可能であることを示す結果である。

副腎はしばしば悪性腫瘍の転移、感染あるいは自己融解による影響で、組織学的検索が困難となることがある。しかし、本研究では副腎実質が腫瘍により占められている症例や、最大死後時間62時間13分の症例においても、Lewy小体病理を認めることができた。これは、副腎周囲脂肪組織内神経束・神経節に、高頻度にLewy小体関連病変を認めるためである。我々は、副腎重量を正確に測定するため、この周囲組織をできる限り剥がしていても、この結果である。一方、副腎周囲脂肪組織を温存し、パラガングリオン、交感神経節および交感神経線維を評価している施設では、副腎周囲脂肪組織内にこれらの構造物は100%検出される(川端健二博士、2006年7月、私信)。副腎周囲の後腹膜パラガングリオン系は、副腎と同じ発生意義を有し、小児期には血圧調整において副腎より優位と考えられている。本研究において、副腎周囲に存在し、副腎髄質と同じ役割を果たすパラガングリオン系が、副腎の標本で同時に評価できること、Lewy小体関連病理の評価に極めて有用であり、死後変化を受けにくいことが示された点が重要と思われる。

本研究において注目すべきもう一つの点は、中枢神経系にLewy小体関連病理を認めない症例あるいは非常に軽微な症例において、副腎にLewy小体病理を認める一群の存在が示されたことである。これらは中枢神経系のみを病理学的評価では抽出できない群であり、末梢自律神経系、特に副腎の検索が重要であることが示された。

これらの副腎病変と臨床症状との対応について、MIBG心筋シンチグラフィの低下に対応する病理として、左室前壁心外膜内神経束における、抗TH抗体、抗リン酸化neurofilament抗体の染色性の低下と、Lewy小体病理の出現を我々は報告している<sup>4)</sup>。副腎

では、副腎被膜脂肪組織内の神経束、神経節、副腎髄質内の神経節細胞、いずれの部位においても、抗TH抗体、抗リン酸化neurofilament抗体免疫染色のいずれにおいても低下は明らかでなかった。副腎MIBGシンチグラフィの用途は主として褐色細胞腫の診断であり、Lewy小体病理の検出は無理であろうと予測される。今後さらに検討が必要である。

## Ⅶ. 結 語

副腎の検討により、Parkinson病に代表されるLewy小体病の全体像が、より正確に理解できることが明らかとなった<sup>5)</sup>。神経系とそれ以外の全身臓器を分離して考える習慣は日本の伝統であるが、欧米諸国で開頭剖検率がほぼ100%であるのに対し、日本で5%である事情は、今後の本邦の神経科学の発展に、大きな影響を与えることは明らかである。また、神経病理学者が全身臓器を大切にしない姿勢にも問題がある。高齢者の死因は、少数の例外を除き、全身臓器に起因する。未曾有の高齢化社会を迎える日本において、病理においても総力戦が必要である。その意味で、Lewy小体病は、一般病理と神経病理が協力しないと全体病理像が得られない、重要な疾患であることを強調したい。

## 文 献

- 1) Saito, Y., Ruberu, N.N., Sawabe, M. et al.: Lewy-body related synucleinopathy in aging. Soc Neurosci Abstr 2003, 633(11): on line
- 2) Saito, Y., Ruberu, N.N., Sawabe, M. et al.: Lewy body-related alpha-synucleinopathy in aging. J Neuropathol Exp Neurol 2004, 63: 742-749
- 3) Wakabayashi, K., Takahashi, H., Ohama, E. et al.: Lewy bodies in the visceral autonomic nervous system in Parkinson's disease. Adv Neurol 1993, 60: 609-612
- 4) Mitsui, J., Saito, Y., Momose, T. et al.: Pathology of the sympathetic nervous system corresponding to the decreased cardiac uptake in <sup>123</sup>I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy in a patient with Parkinson disease. J Neurol Sci 2006, 243: 101-104
- 5) Fumimura, Y., Ikemura, M., Saito, Y. et al.: Analysis of the adrenal gland is useful for evaluating pathology of the peripheral autonomic nervous system in Lewy body disease. J Neuropathol Exp Neurol 2007, 66: 354-362

《Conference room》

意識障害が遷延化し、呼吸不全で死亡した  
遺伝性脊髄小脳変性症の1例

吉野正俊 山崎智子 三谷和子 山之内 博  
黒岩厚二郎 稲松孝思 笠原一郎 林 泰史  
徳丸阿耶 仁科一隆 森 眞由美 村山繁雄

〈東京都老人医療センター CPC〉

臨床雑誌「内 科」第99巻 第4号〔2007年4月号〕別 刷

南 江 堂

case

## 意識障害が遷延化し、呼吸不全で死亡した 遺伝性脊髄小脳変性症の1例

司会：吉野正俊(神経内科)

主治医：山崎智子(内科)・三谷和子(神経内科)

討論者：山之内 博\*(神経内科)・黒岩厚二郎(外科)・稲松孝思(感染症科)・笠原一郎(病理部)・林 泰史\*\*(整形外科)・徳丸阿耶(放射線科)・仁科一隆(神経内科)・森眞由美\*\*\* (血液科)・村山繁雄(老人総合研究所)

\*現大森赤十字病院, \*\*現東京都リハビリテーション病院, \*\*\*現多摩北部医療センター

<東京都老人医療センター CPC>

### Clinical Presentation

症例：71歳，女性。

主訴：意識障害，呼吸不全。

家族歴：父親は足がわるく歩けなかったが患者幼少時に死亡し詳細不明。2番目の兄が60歳代で脊髄小脳変性疾患と診断される。

既往歴：特記すべきことなし。

生活歴：東京都出身。高等学校卒業後は無職。

飲酒歴・喫煙歴なし。

現病歴：1983年(49歳)ころより歩行の際に転倒しやすくなる。以降，緩徐に歩行障害進行し，また構音・嚥下障害や運動失調なども認めるようになる。1996年(62歳)他院にて遺伝子検索され，14番長腕のMJD遺伝子のCAGリピートの延長を認め，spinocerebellar ataxia(SCA)3/Machado-Joseph disease(MJD)と診断された。以降，症状は緩徐に進行し廃用性因子も加わり，約15年で常時車椅子を使用する生活となる。

1999年11月当院神経内科初診。神経所見では①左優位の小脳失調，②舌の線維束攣縮，③側方注視性眼振，④眼球上方視制限，⑤眼瞼後退

(びっくり眼)，⑥四肢ジストニア，⑦両側 Babinski 反射陽性，⑧深部腱反射低下と下肢振動覚鈍麻，⑨全身性の筋萎縮，⑩自律神経障害(便秘，頻尿)，⑪認知機能障害(MMSE 22点，WAIS-R VIQ89)を認め，MRIでは橋底部と小脳虫部の高度萎縮を認め，IMP-SPECTでは小脳と脳幹の集積低下を認めた。

2003年12月下旬，腎盂腎炎で当院感染症科に緊急入院。入院後，イレウスを合併し6日後外科転科。転科2日後ショック状態となり緊急開腹術(小腸部分切除・右卵巣嚢胞切除術)施行。術後，人工呼吸器管理となり，2004年1月中旬抜管。1月下旬より発熱し，ceftazidime投与開始し解熱するも，2月上旬，再度発熱しMRSA敗血症と診断，vancomycinとimipenem投与開始するも，5日後播種性血管内凝固症候群(DIC)併発。ここまで意識清明であったが翌日早朝，下顎呼吸で呼名に反応せずSpO<sub>2</sub>71%と低下，口腔内出血と血性痰を認め肺出血と診断。意識レベルは，午前7時30分呼名に開眼，10時に注視できるまで改善したが，12時には再度呼名に反応なし。18時50分，顔面痙攣出現し，SpO<sub>2</sub>80%に低下。22時40分，

Table 1. 転科時検査所見

血算		生化学		Na	137 mEq/l
WBC	11,370/ $\mu$ l	TP	5.2 g/dl	K	4.6 mEq/l
RBC	295 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	T-Bil	0.7 mg/dl	Cl	102 mEq/l
Hb	8.8 g/dl	AST	32 IU/l	BS	124 mg/dl
Ht	27.8%	ALT	33 IU/l	CRP	1.83 mg/dl
Plt	19.4 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	LDH	217 IU/l	動脈血ガス分析(Fio <sub>2</sub> 35%)	
凝固		ALP	1,150 IU/l	pH	7.41
PT	82%	AMS	75 IU/l	Pco <sub>2</sub>	49 mmHg
APTT	39.3 sec	CK	18 IU/l	Po <sub>2</sub>	104 mmHg
Fib	252 mg/dl	BUN	26 mg/dl	HCO <sub>3</sub>	31.1 mM/l
FDP	10.7 $\mu$ g/ml	Cr	0.5 mg/dl	SpO <sub>2</sub>	98%

昏睡状態となり、再度人工呼吸器管理となる。顔面中心の痙攣が持続し、意識障害持続。2月中旬、CTにて右小脳梗塞および両側後頭葉・頭頂葉の浮腫を認め、脳波では、diffuse epileptic dischargeを認めた。imipenem 中止し、グリセオール開始。2月下旬から痙攣消失するも、自発呼吸弱く人工呼吸器離脱できず。3月初旬より経管栄養開始。意識障害・呼吸不全の精査・加療および今後の方針決定目的で、3月中旬神経内科転科。

**転科時現症**(Table 1)：体温 36.2℃、血圧 120/60 mmHg、脈拍 72/min・整。高度やせと著明な全身性浮腫、気管切開後状態。眼瞼結膜貧血あり、眼球結膜黄疸なし。心雑音・肺雑音あり。腹部正中手術痕あり。

**神経学的所見**：ほとんど閉眼しているが、自発的に開眼することあり。呼名への反応なし。眼球位は下方視ぎみで固定。瞳孔不同なし、対光反射両側なし。無欲状顔貌で、舌に萎縮と線維束攣縮あり。四肢弛緩性で高度の筋萎縮を認め、筋力は右上肢がわずかに動くのみ。左手指は屈曲拘縮、両尖足位。深部腱反射消失、Babinski 反射両側陰性。

**転科後経過**：3月18日、人工呼吸器から離脱。低換気状態ながら Pco<sub>2</sub>は 50 mmHg と安定していたが、胸部 X 線上、両側に大量の胸水を認め、Po<sub>2</sub>が 59 mmHg と低酸素血症は持続。胸水の原因は低アルブミン血症(転科時アルブミン 1.8 g/dl)と考え、3月26日から経管栄養開始。意識レベル改善は乏しく、3月24日 MRI で左頭頂葉に散在

性の亜急性期梗塞を認めた。喀痰排出困難で、窒息がありうることを家族と確認し、3月30日退院となるが、夕方から膿性痰多くなり、呼吸促拍も認めため3月31日再入院。経管栄養中止し、補液と cefmetazole で治療開始するも、浮腫が強くなり点滴維持困難であり、3月31日昼から再度経管栄養開始。4月2日、朝から再度呼吸促拍し、経管栄養中止、補液のみとした。4月4日より呼吸状態改善し、痰も減ってきたため、昼より再度経管栄養を開始したが、100 ml ほど注入後、下顎呼吸となり、呼吸停止。14時40分死亡確認。

**臨床経過のまとめ**：49歳時、失調性歩行で発症した MJD。経過 21 年後に MRSA 敗血症、DIC を合併し、人工呼吸器管理となる。痙攣重積を認め、意識障害は遷延化。CT では小脳半球、頭頂葉に梗塞像を認めた。低栄養状態で胸水貯留を認め、呼吸不全持続し、喀痰排出困難となり永眠。

## Clinical Discussion

**司会** 臨床経過について何かありますか。

**山之内** 酸素飽和度が極端に下がった理由は何ですか。

**三谷** X 線で肺が真っ白で痰は血性だったので、肺出血を起こしたためと考えています。

**山之内** 小脳梗塞を起こした原因は何でしょうか。

**三谷** DIC に陥っており、DIC 梗塞と判断しました。ただ、はっきりとした梗塞なので、あるいはどこかに血栓をつくって塞栓症を起こしたかと

思います。

**山之内** 非細菌性血栓性心内膜炎(NBTE)があれば、それはそれでよいのですが。

**三谷** そうですね。そのように考えました。

**司会** 黒岩先生、外科での立場から、コメントをお願いします。

**黒岩** 経過だけ補足します。イレウス術後、抜管した後、IVH 管理であり、1月25日カテーテル先からMRSAが検出され、vancomycinが投与されました。MRSAは腸管や痰、さらに2月4日には血液からも検出され、以後DICに移行しています。

**司会** 稲松先生、感染症科の立場からコメントをお願いします。

**稲松** MRSA敗血症は、カテーテル感染のケースが多くvancomycin単独で治療しますが、本例では、腹腔内感染や尿路感染もあり、MRSAだけではなく、グラム陰性桿菌の関与も考えられ、緑膿菌なども幅広くカバーするmeropenemの併用をお勧めしています。

**山之内** 脳の浮腫は原因ですか、結果ですか？

**三谷** 痙攣重積の結果だと思います。

**山之内** DICのときの痙攣は、通常こんなにひどくはならないのですが、何が主な原因と考えられますか。

**三谷** 小脳の梗塞に加え、大脳にも小さな虚血性変化が起きた可能性と、imipenemが増悪因子になったことが痙攣重積の背景と考えられます。

**稲松** 抗菌薬による中枢神経系副作用には痙攣があり、中でもカルバペネム系抗菌薬によるものが一番問題になっています。その機序は、GABAの受容体結合を抗菌薬が濃度依存的に阻害し、痙攣の閾値を下げるためと考えられ、本例では、閾値が下がったところに、DIC的な背景が加わり痙攣重積になったと考えられます。

**司会** ここまでを通じて何かご質問、ご意見はありますか。

**笠原** ビリルビン値の推移を教えてください。

**黒岩** MRSA敗血症で、vancomycinとimipenemを使っているときに5mg/dlくらいまで上がり、胆嚢炎を疑い検査しました。その後はおさ

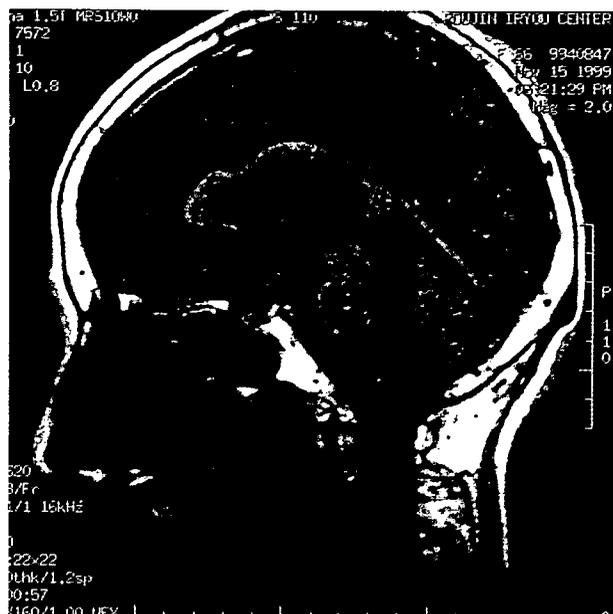


Fig. 1. MRI T1 強調画像(1999年11月中旬)  
脳幹部の萎縮に比べて小脳の萎縮は軽度である。

まっています。

**林** 死因は痰の喀出困難ということですが、誤嚥の可能性は考えられませんか。

**三谷** 全身状態が不良で、経管栄養をゆっくり注入していましたが、誤嚥の可能性はあると思います。

**司会** 徳丸先生、画像の供覧をお願いします。

**徳丸** 今回のエピソード前の1999年9月のCTと11月のMRI所見では、脳幹被蓋部、底部とも萎縮が高度で、第4脳室前後径、横径の拡大があり、上小脳脚、中小脳脚ともに萎縮が認められます(Fig. 1)。錐体路を示す低信号が明瞭に示されていますが、橋底部には縦走する信号異常があり変性が疑われます。黒質と赤核のコントラストも不明瞭です。脳幹萎縮の程度に比べ、小脳萎縮は軽度です。テント上では、側脳室拡大が前角優位に疑われます。この段階では、白質に明らかな異常信号は認めません。淡蒼球の信号上昇は疑いにとどめます。被殻外側を縁どる高信号が意義ある所見かどうか、不明ながら指摘しておきます。長期経過のMJDを示唆する画像所見です。

臨床的に変化がみられた2004年2月上旬から1週間後のCTでは、右小脳半球に腫脹を伴う

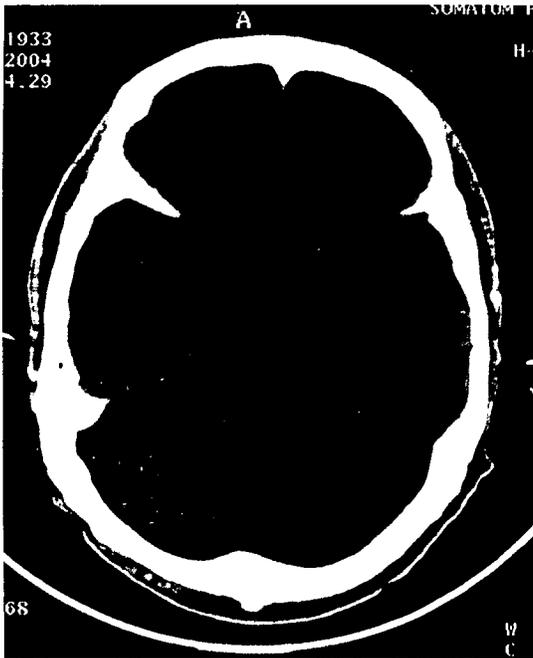


Fig. 2. 頭部 CT(2004年2月中旬)  
右小脳梗塞を認める。

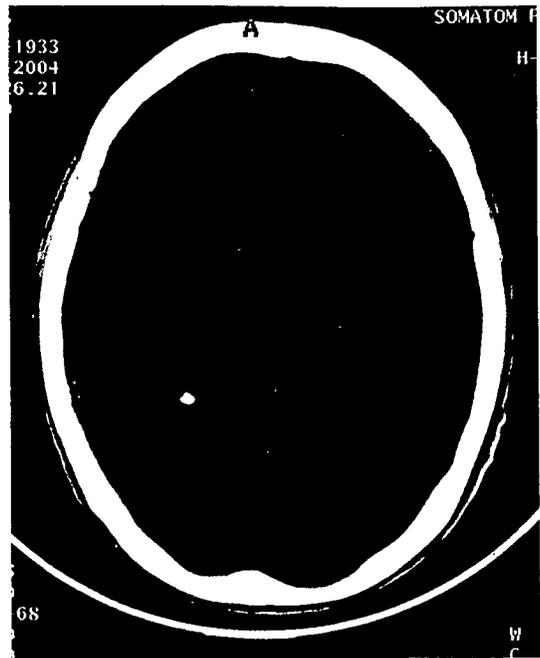


Fig. 3. 頭部 CT(2004年2月中旬)  
広範な脳腫脹を認め、皮髄境界が不明瞭となっている。

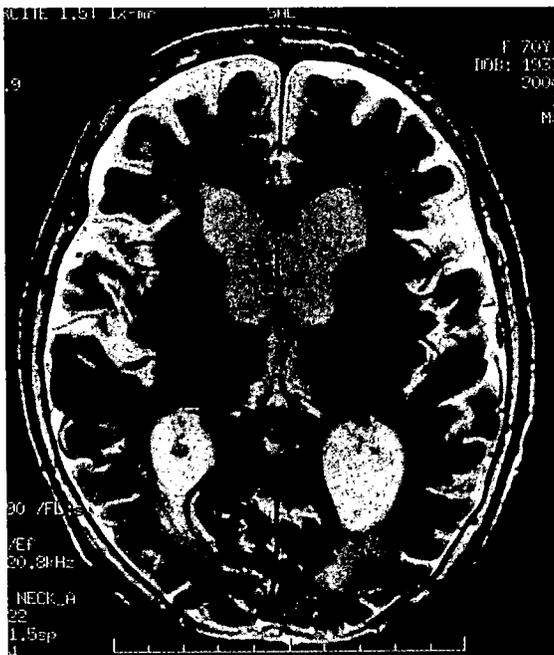


Fig. 4. 頭部 MRI T2 強調画像(2004年3月下旬)  
被殻外側の淡い信号上昇が疑われるが、断定できず。脳室拡大、脳溝拡大が認められる。

低吸収域を認め、亜急性期の小脳梗塞を示しています(Fig. 2)。また、両側の側頭葉、後頭葉から頭

頂葉にかかる部位の皮髄コントラストが不明瞭で、広範な脳腫脹を疑う所見です(Fig. 3)。静脈洞の異常吸収域は認めません。また、両側基底核部に腫脹を伴う淡い低吸収域が疑われます。原疾患にかかわるのか、今回の病態なのかこの時点では不明です。頭部皮下の腫脹、血腫が疑われ、痙攣の状況下で、外傷性の皮下血腫をきたしたと考えます。

さらに2週間後の2004年3月上旬のCTでは、第3脳室、側脳室下角を含めた側脳室の拡大が著しい進行をみせています。後頭側頭葉から頭頂葉における広範な腫脹所見も軽減していますが、皮質下に淡い低吸収域が認められます。頭部皮下の血腫は消退し、実質内には外傷性の出血性病巣は認めません。短期間に、萎縮の進行と、皮質下から深部白質の広範な吸収値異常の出現が疑われます。

オンセットから1ヵ月以上たった2004年3月下旬のMRI画像です(Fig. 4)。拡散強調像で、両側被殻外側に対称性に高信号がとらえられます。FLAIR像では、広範な白質信号上昇が認められます。1999年の画像では確認されず、今回のエビ

ソードと関連するものでしょう。MJDに関連する脳幹、小脳の所見はほぼ変化がありませんが、脳溝、脳室拡大が急速に進行したと思われ、また白質の広範な信号変化が新たに認められ、T2強調画像でも被殻外側に淡い高信号が疑われます (Fig. 4)。深部側頭葉の萎縮は下角の拡大としてとらえられますが、海馬には信号異常は確認できません。T1強調画像では、左上側頭回皮質に沿って線状の高信号強度がとらえられ、何らかの原因による巣状壊死の可能性があります。また、ごく小さい塞栓性梗塞を疑う所見が散見されます。以上の所見をまとめます。

① MJD の長期経過

② 頭部皮下血腫、外傷性疑い

③ 右小脳梗塞

④ 小脳梗塞をきたした時期と近接して、広範な脳腫脹、基底核部の腫脹。その後の急速な萎縮の進行と白質信号異常。層状壊死が一部とらえられ、原因の特定は困難ですが hypoxic encephalopathy なのか、あるいは痙攣と関わる posticteric encephalopathy などが考慮されます。両側被殻外側の信号異常は、有意とすると痙攣後の線条体壊死などが考慮されます。

⑤ 続発する塞栓性梗塞

⑥ 画像上、静脈洞血栓を特定できず。

以上です。

**司会** 詳細な検討ですが、何かありますか。

**山之内** なぜ脳室が急速に拡大したのですか。

第3脳室から第4脳室まで広がっていますが。

**徳丸** 閉塞性の機転は確認できません。脳溝の拡大も進行しているようなので、萎縮の反映でしょうか。

**山之内** 萎縮はあまり強くなっていないのではありませんか。私は、萎縮の結果とは思えないのですが。

**徳丸** ただ、2月中旬のCTでは腫脹もありますが、前頭葉の脳溝拡大はあまり目立ちません。その点からも、やはり萎縮の進行を疑っています。

**司会** ほかに何かありますか。それでは、原疾患と、呼吸不全との関連について、仁科先生、コメントをお願いします。

**仁科** MJD は、進行性の小脳失調に加え、錐体路徴候、錐体外路徴候、ジストニア、末梢神経障害などを呈します。比較的特異性の高い症状として、びっくり眼があげられます。発症年齢は20～40歳代で、確定診断のための遺伝子検査では、14番染色体長腕に局在するMJD遺伝子のCAGリピート数の過剰伸長を証明することで、100%の正診率が得られます<sup>1)</sup>。CAGリピート数は、正常の場合多くても47までで、ほとんどの人は30以下です。本例は77なので、明らかにMJDと考えられます。鑑別診断では、失調、錐体路徴候、錐体外路徴候などをきたす遺伝性の小脳失調症は、すべてあがってきます。治療は、根本的なものではなく、対症療法のみです。本例の呼吸器合併症ですが、末梢神経障害に伴って呼吸機能自体が落ちていたところに、痙攣が加わったため、重篤な呼吸器症状をきたしたと思われま

**司会** 臨床面の検討は以上ですが、何かありますか。

**森** 凝固系のデータの推移はどうなっていますか。それから、ビタミンK欠乏を疑ってビタミンK製剤を投与したことはありますか。

**三谷** 2月10日前後のときに、FDPが $13\mu\text{g/ml}$ で、フィブリノーゲンが $43\text{mg/dl}$ 、血小板が $5\times 10^4/\mu\text{l}$ まで落ちています。APTTは50sec、その前は160secまで伸びています。ビタミンKは2月9日から投与しています。

**森** おそらくイレウスで全然食べていない状況で抗生物質を使っているの、DICだけではなく、ビタミンK欠乏もあって出血がひどくなっている可能性があると思います。

## Clinical Diagnosis

1. Machado-Joseph disease
2. 脳梗塞(右小脳)
3. 肺出血

## Pathological Presentation

**笠原** まず、死因の疑いをもたれた肺の所見です。重量は左が227g、右が274gです。組織学的には、右下葉の陳旧性肺出血(ヘモジデロシス)

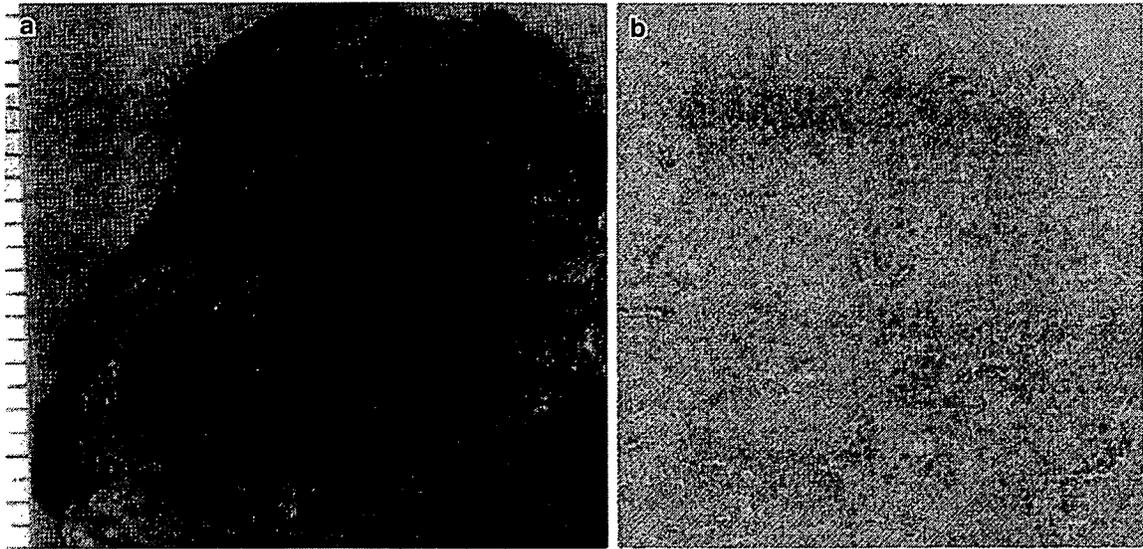


Fig. 5

- a : 膀胱断面の肉眼像。頸部に出血性びらんが目立つ。  
 b : 膀胱炎の組織像。炎症細胞浸潤やフィブリンの析出を認める。

とわずかな誤嚥性肺炎癒痕が認められます。活動性の肺炎は認められず、死因になるような病変はありません。

病理組織学的にもっとも目立ったのは、尿路の炎症の所見です。肉眼的にびまん性の出血性尿管膀胱炎(Fig. 5a)がみられ、膀胱頸部にとくに強い出血性びらんが目立ちます。小豆大の3個の結石を伴っていました。尿管は軽度の拡張を伴っています。組織学的には、上皮はびまん性にびらんを示し、浅い筋層の深さまで慢性の強い炎症細胞浸潤を示す慢性膀胱炎の所見があり、さらにフィブリンの析出や炎症性滲出物といった急性炎症の変化も加わっています(Fig. 5b)。

腎臓は重量が左 149 g、右 138 g ですが、肉眼的には両側とも髓質を中心とうっ血が強く、皮質はそれに比べてやや白っぽい所見を示します。組織学的には、糸球体の周囲や尿管に巣状に慢性の炎症細胞浸潤があり、慢性腎盂腎炎の所見です。尿細管に膿瘍様変化を認める急性腎盂腎炎の所見はなく、一方癒痕性変化である尿細管の甲状腺様変化も認められないので、まだ活動性を残した慢性腎盂腎炎といえます。間質に少し線維化が目立ちますが、動脈硬化性変化はごく軽度です。ところで糸球体の 20% くらいに、結節状あるいは分葉

状に硬化して、周囲に滲出物が出現し、メサンギウムの細胞が軽度増殖し、ボーマン嚢の中に半月体を形成している所見があります(Fig. 6a)。基底膜を染める PAM 染色では、糸球壁に免疫複合体の沈着を示すスパイクは認められず、むしろ糸球は拡張して、内腔に炎症細胞浸潤を含んで上皮細胞が軽度増加しています。蛍光抗体法では、IgA がメサンギウムの領域に沈着している所見が認められ(Fig. 6b)、全体として IgA 腎症に似た所見を示しています。これはおそらく尿管膀胱炎、腎盂腎炎に伴う変化と考えられます。

脾臓は重さが 90 g です。肉眼的には、まだらに混濁した色調で、敗血症に伴う感染脾の状態です。好中球浸潤はごく軽度ですが、白脾髄も萎縮しており、慢性感染の状態です。骨髄は低形成性ですが、細胞の構成については異常ありません。消化管に関してもほとんど病変はありません。

肝臓は重さが 1,070 g で、肉眼的には少し黒っぽく、胆汁うっ滞があります。組織学的には、グリソン鞘周囲の胆管増生や、肝細胞が脱落し線維化した所見が軽度であり、慢性の変化を示しますが、活動性の炎症所見はありません。

心筋に梗塞はありませんが、大動脈弁では大動脈弁左冠尖に疣贅が付着しており、組織学的には、

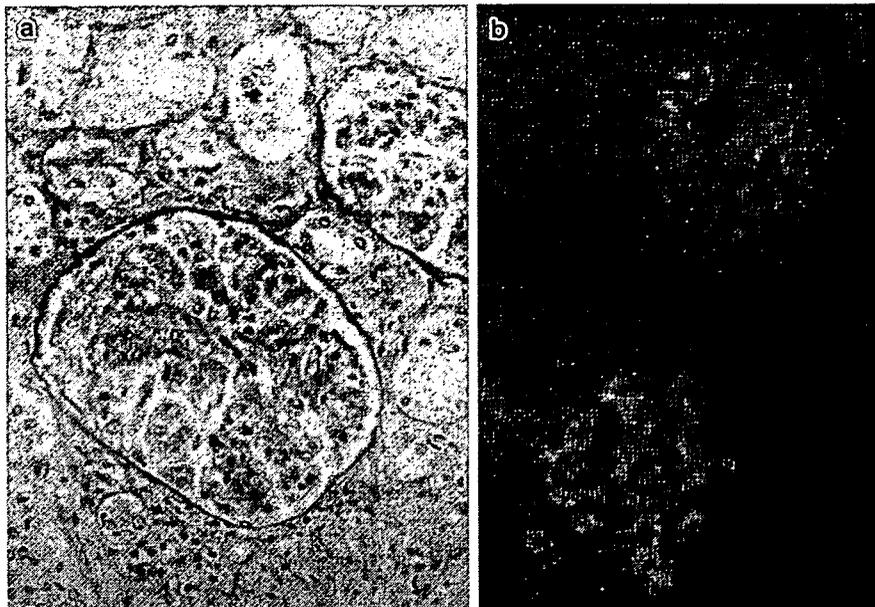


Fig. 6

- a : 腎糸球体組織像。ボーマン嚢内に半月体を形成している。  
 b : 腎糸球体の蛍光抗体所見。メサンギウムの領域にIgAが沈着している。

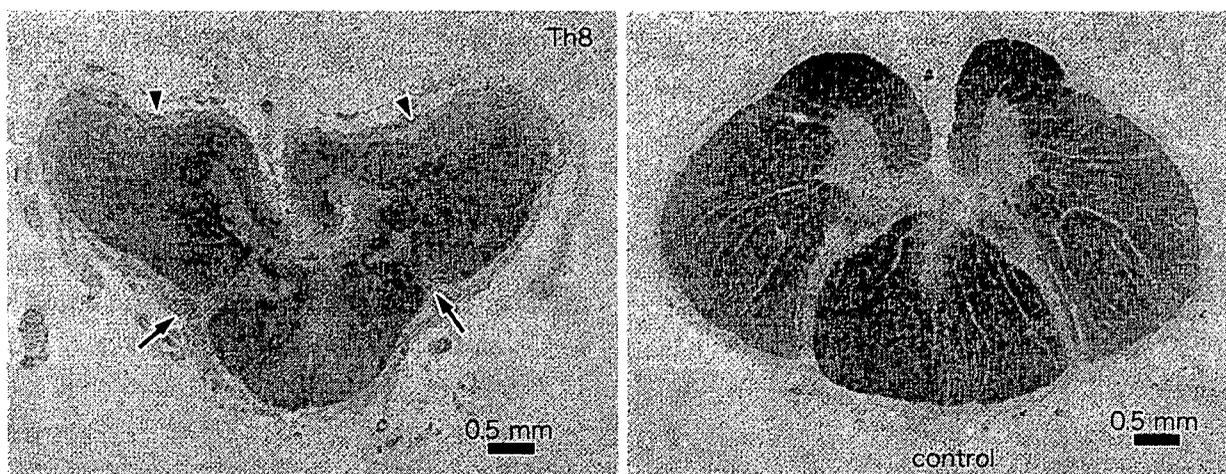


Fig. 7. 第8胸髄(髄鞘染色)

左：本疾患，右：コントロール。脊髄固有束の変化で，特徴的ブーメラン変形を示す。

ほとんどが膠原線維の増生した器質化血栓で，先端にフィブリン塊が付着しており，かなり時間が経過した血栓ですが，菌塊は認められませんでした。NBTEの所見です。これがかなり以前からあって，おそらく小脳梗塞の原因となっていると思われる。

以上をまとめると，腎実質に及ぶ尿路感染症が遷延しており，これが原因となって敗血症の状態

にあると推定され，大動脈のNBTEもこれに関連して形成されていると考えられます。

司会 では，村山先生から神経病理の所見をお願いします。

村山 まずMJDについて呈示します。第8胸髄の髄鞘染色です(Fig. 7)。正常コントロールとの比較では，第8胸髄は固有脊髄路が脱落することで，前側索がやせて，特徴的なブーメラン状の形

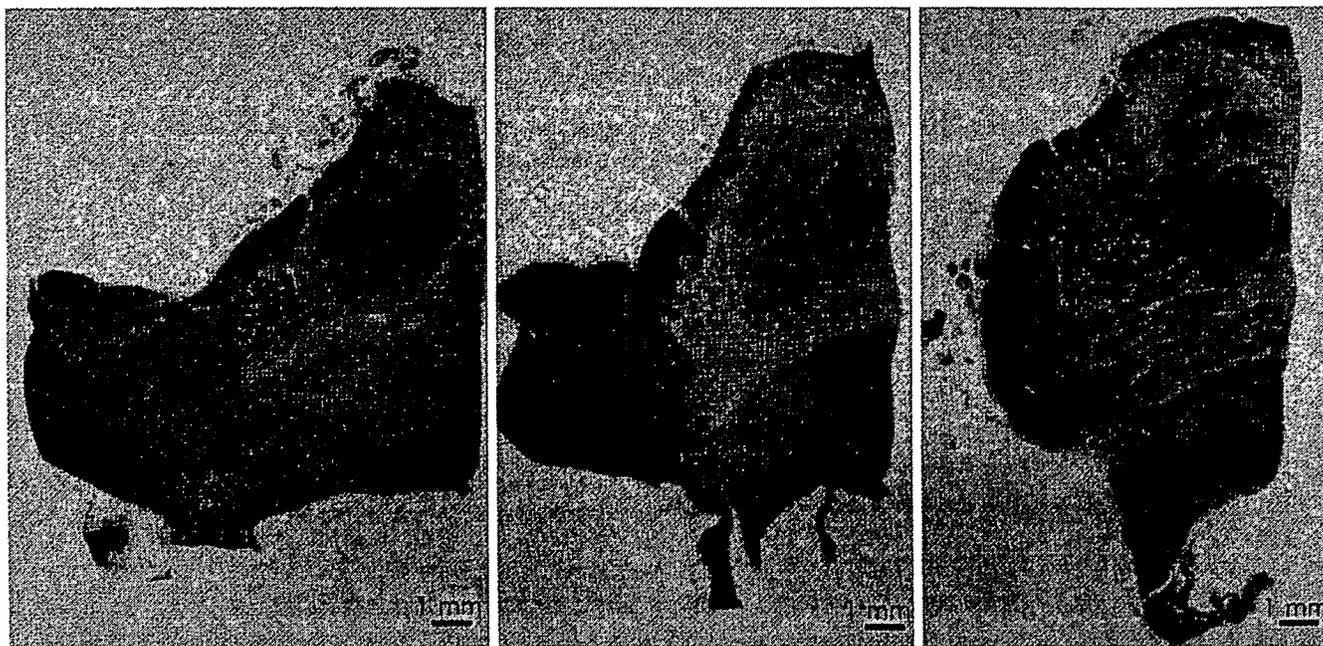


Fig. 8. SCA3/MJD に特徴的な橋病変(髄鞘染色)

尾側に強く、錐体路が保存されるため、画像上は錐体路のみが強調される特徴的所見を示す。

態変化を示します。画像上でつかまれば診断的意味があると思われませんが、心臓の裏側にあり、大きさが数 mm しかなく、現状では無理です。脊髓固有核や Clarke 柱などと呼ばれている核では、これがなくなると、失調性歩行でまともに歩けなくなります。この症例の場合には、正常と比較すると、それがなくなっています。また前角細胞の脱落を認めます。

MJD では、末梢神経は感覚神経も運動神経も障害され、晩期には腱反射が低下するという特徴があります。本例では、後根神経節という一次感覚神経が集まっている部位において、一次感覚神経が脱落した後の残存結節が多発しています。このこともこの病気の特徴です。

脳幹は、全体的に非常に小さくなり、小脳の萎縮はそれに比べれば軽いです。橋尾部の萎縮が目立ち、赤核や黒質も萎縮して、幅が狭くなります。先ほど指摘されていた、MRI で錐体路が非常に目立つ所見というのは、なぜか錐体路が残り、周囲の細胞が落ちるため、錐体路だけが非常に強調される結果のためで、診断的な意味があると考えています (Fig. 8)。

橋核の細胞の中に、1C2 というポリグルタミン

に対する単クローン抗体で染まる細胞内封入体を認めます (Fig. 9)。これは診断的意味があり、この症例はポリグルタミン病と考えられます。

中脳に関しては、黒質が脱落しています。動眼神経主核では神経細胞が著明に脱落しており、また高度の gliosis を認めます。被殻、淡蒼球外節、内節は、本例はこの縮尺で全部入りますが (Fig. 10)、普通は外節、内節だけで、はみ出して入りませんので、萎縮しているということになります。外節、内節では glia が増殖し、gliosis という状態を、内節優位に呈しています。視床下核では神経細胞がなくなり非常に強い変性を示しています。こままで、MJD としては典型的な病理所見です。

次の病態としては、皮質全般、とくに運動領と後頭葉に非常に強調されて、神経細胞が脱落して gliosis が起きています。もう一つは、皮質直下の白質が非常に強い変性を起こしていて、錐体路の二次変性を認めます。固定前に生でとられた脳は、脳重が 1,274 g で、脳回が非常に広がって萎縮しています。中心回、前回、後回でははっきり萎縮がわかり、左右差があります。生で切ると、皮質のやせが patchy に広がっており、hypoxic ischemic encephalopathy に合致する印象です。動脈硬化は

ほとんどありません。脳室は少し拡大傾向を示し、皮質は、部分的に萎縮して focal な病変をもち、白質がいわゆる塗り壁様の二次変性を起こしている像があります。さらに後ろでは、固有海馬自体は、比較的保たれています。海馬では wedge shaped の梗塞がありますが、CA1 では神経細胞が残っており、痙攣後脳症としては非常に非典型的です。痙攣重積の際には、高頻度で小脳がやられるはずですが、小脳のプルキンエ細胞は非常によく残っています。

視覚領のこの部分は非常に萎縮しており、その部分をみると、神経細胞がなくなって、gliosis を示し、巣状壊死の所見です (Fig. 11)。

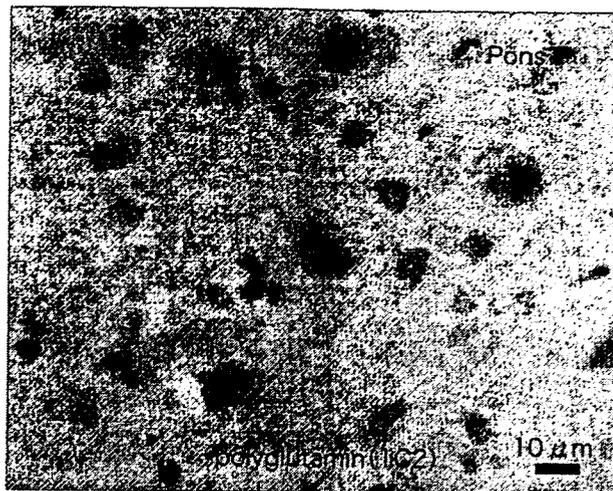
延髄錐体ですが、マクロファージが多数出現しており、後脊髓小脳路や、後索深部などの、MJD による変化とは異なり、短期間に運動領が障害されて、二次変性を起こしている所見と考えます。

小脳梗塞に関しては、上小脳動脈灌流領域の出血性梗塞です (Fig. 12)。時期としては、2月10日等と合致する所見です。頸椎症の所見は軽度です。以上です。

## ▲ Pathological Discussion

**山之内** 病理学的な死因は何ですか。

**笠原** 直接死因はちょっと特定しがたいところがあります。というのは、明らかな痰詰まりは剖



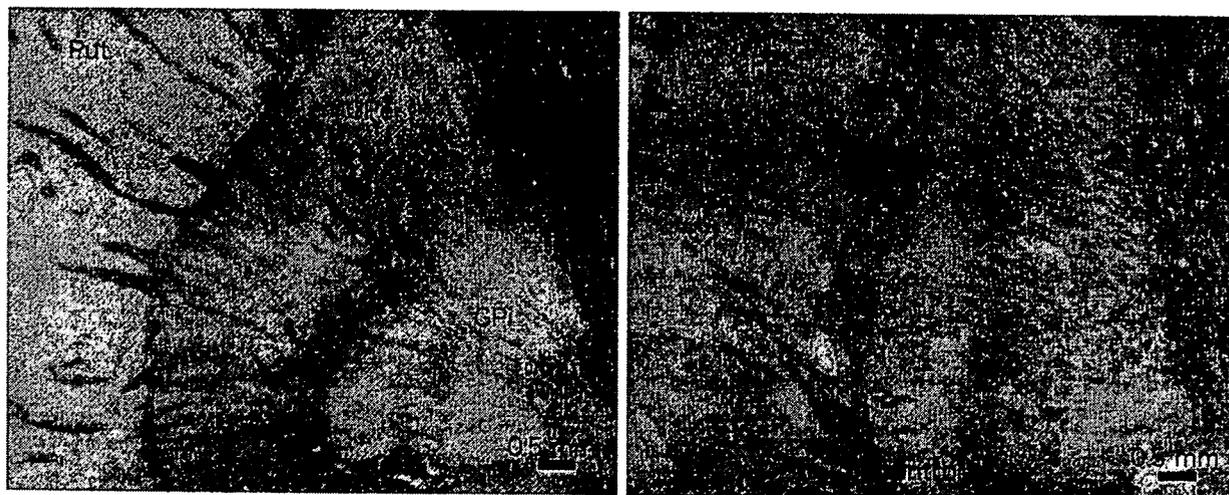
**Fig. 9. 抗ポリグルタミン抗体免疫染色陽性核内封入体**

抗ポリグルタミン単クローン抗体(1C2)免疫染色で陽性に染色される核内封入体の存在は、ポリグルタミン病に共通する特徴的所見であり、病変の首座に好発する。

検時にはなく、臨床的に推定された呼吸不全の裏付けができませんので。

**山之内** 肺の病変も軽いですね。

**笠原** 肺の病変も非常に軽く、気管支に多少発赤があり、気管支炎はありますが、直接死因としてはあげられません。死にいたる臨床的な状況と、病理学的に一番変化の強いところとの関連性が合わないところがあります。



**Fig. 10. 基底核の所見(硫黄染色)**

左：本疾患，右：コントロール。SCA3/MJD では、内節優位の淡蒼球の萎縮を認めるため、同一縮尺で、被殻まで同じスケールで入る。



**Fig. 11. 視覚領の著明な変性**

視覚領は萎縮している(髄鞘染色). 右上(HE 染色): 四角部の拡大. 巣状壊死の所見である.



**Fig. 12. 小脳出血性梗塞**

小脳に比較的時間の経過した梗塞巣を認める(髄鞘染色). 左下(HE 染色): 多数のヘモジデリンの出現を認め, 出血性梗塞と判断される.

**司会** 脳病理での広範な変化は、痙攣重積を反映する所見だと思いますが、この点についてはいかがでしょうか。

**村山** 後頭葉と運動領に強調される病変は、

もっとも有名なのは eclampsia, 子癇という病態. あるいは, 最近 posterior leukoencephalopathy とか, toxic encephalopathy とかいらわれていて, 何らかの代謝異常で痙攣が起き, それが続いた場合に,

このような病態をとることがあります。この症例では、imipenem が使われて痙攣が起こったのであれば、その原因で起きた脳症と考えてもよいのではないかと思います。ただ、原疾患である MJD によって皮質全般に病変が起きていて普通とは違う状態であるところに虚血性変化が加わり、さらに薬剤によって病態が修飾された可能性は考えなければならぬと思います。

**稲松** ニューキノロンの開発過程で、痙攣を起こすことが大変大きな問題になり<sup>2)</sup>、新しい薬剤をつくる過程で、痙攣を起こさない方向性で開発されたという経緯があります。カルバペネムによる痙攣は、ニューキノロンによる痙攣とその機序が同じなのか、違うのか、よくわかりませんが、ニューキノロンに比べれば、かなり high dose でやっと起こしてくる程度のもので、かつ、いまはカルバペネムが4剤出ていますが、新しいものほど痙攣を起こしにくいということになっていますので、そういったことも、この問題を考えるうえで少し参考になるかと思えます。

**司会** よろしいでしょうか。これで終わらせていただきます。ありがとうございました。

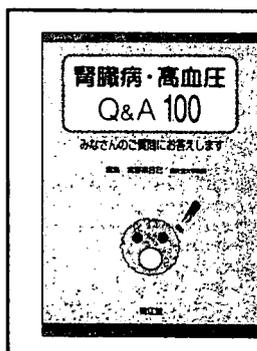
## Review

MJD は、遺伝性脊髄小脳変性症の1病型であり、進行性の小脳失調に加え、錐体路・錐体外路徴候、ジストニア、末梢神経障害など多彩な神経徴候を呈する。発症年齢は20～40歳代で、MJD 遺伝子内 CAG リピート数の過剰伸長を証明することで確定診断が得られる。

本例は21年の経過の最末期に MRSA 敗血症、DIC を合併、人工呼吸器管理の後、痙攣重積を認め、小脳半球、頭頂葉に新鮮梗塞を併発、呼吸不全・喀痰排出困難となり永眠した。後頭葉と運動領に強調される皮質全般の神経細胞脱落や皮質下白質の変性などの脳病理所見により、感染症対策のための抗生物質投与が、痙攣を誘発した可能性が示唆された。

## Reference

- 1) Kawaguchi Y et al: CAG expansions in a novel gene for Machado-Joseph disease at chromosome 14q 32.1. Nat Genet 8: 221, 1994
- 2) 吉田日出夫ほか: フルオロキノロン投与経過中に不随意運動、幻視、痙攣などを呈した高齢者の2症例. 日老医誌 36: 213, 1999



## 腎臓病・高血圧Q&A 100 みなさんのご質問にお答えします

●編集 富野康日己

「尿タンパクがでるとなぜむくむのでしょうか?」「サプリメントで腎不全を治す方法がありますか?」「朝起き抜けの血圧が高くて心配です。放置しておいてよいのでしょうか?」など腎臓病・高血圧の患者さんから寄せられた100の質問に答える。要点をまとめたわかりやすい回答で、患者さんとその家族はもちろん、コメディカルスタッフ、開業医にもおすすすめ。付録として巻末に基準値一覧を掲載。

■B6判・126頁 定価1,050円(本体1,000円+税5%) 2006.7. ISBN4-524-24313-5

南江堂

## 消化器疾患エッセンシャルドラッグ 123

編集 木下芳一(島根大学教授)

新書判, 342 頁  
南江堂, 2006 年  
定価 3,990 円  
(本体 3,800 円 + 税)



臨床医学にとって薬物療法はなくてはならないものである。どのような患者にどんな薬を使うかが医師の腕のみせどころである。使い慣れている薬はともかく、自分があまり使うことのない薬に関しては曖昧な知識で使用したくないとの思いは誰しもがもっている。そんなときには薬の本を手取る。外来には『今日の治療薬』などが置かれている。患者さんの前ではあるが、それらをおもむろに取り出して用法、用量を確認する。少し格好わるいが曖昧な記憶で処方して間違えよりましだ。しかし、情報が十分ではない。薬剤名、剤型、用量、副作用などが書いてはあるが、どんな薬かは各セクションの前に書かれている長い解説を読まなければならぬ。『日本医薬品集』が置かれているところもあるが、たくさんかかっているものの短時間でポイントをつかむのは大変である。また、病棟にいるとちょっと本を調べることが困難な状況も多い。「この薬は腎排泄だったっけ?」、ちょっと調べたい衝動に駆られることも多いのではないか?

『消化器疾患エッセンシャルドラッグ 123』。そんなとき、ちょっとこの本を白衣のポケットから取り出して、その薬のページを読む。そんな、「ちょっと」の使い道のある本だと思う。ポイントが書かれている。適度な情報量と適度な大きさ。臨床のポイントに加え代謝、排泄、副作用や相互作用についても簡潔に記載されている。そして何よりも、「なぜ効くのか」という薬効機序が書かれているのがうれしい。ちょっと読むだけで、納得できる。薬は納得して使いたいものである。サイドメモもよい。私などは、むしろこちらにエッセ

ンスが詰まっているのでは、との印象を受ける。

また、その薬に自信のないときだけではない。いつも使い慣れた薬でも、時間をみつけてちょっとそのページを広げてみてはいかがだろうか? 自分では理解しているつもりのもので、きっと新しい発見があるはずである。もちろん、空いた時間にバラバラと何気なくページをめくってみるのも楽しい。病態の理解の進歩とともに治療方針が変わり、新しい治療薬が生まれてくる。こんな薬が発売されているのか、こんなふうにするのか、と教えられることもきっとあると思う。

この本のもう一つの特徴は、島根大学の木下一門の力を結集して作られた本であることである。いうまでもなく木下芳一教授を中心としたグループでは、基礎研究ばかりでなく、積極的に連携して臨床研究も行っている。わが国の消化器病研究をリードしている集団の一つである。その専門家集団が消化器疾患で日常頻用される薬の解説を簡潔に自分の言葉で書いているのだから、わかりやすく当然かもしれない。ちょっとしゃれてちょうど 123 という語呂のよい数の治療薬を選んで解説しているのも木下先生らしいと思っていたが、実際に解説されている薬を眺めると、この領域で大切な薬が本当に無駄なく網羅されていることに驚く。木下一門の努力と工夫に敬意を払うとともに、この「ちょっと」した本が、実地医家や研修医の先生の明日からの診療に役立つことを願っている。

評者 ● 三輪洋人  
(兵庫医科大学教授)

Dementia Japan 第 21 卷 第 1 号 別冊

# $\alpha$ -シヌクレイノパチーの病理

村山 繁雄, 齊藤 祐子



特集

シヌクレイノパチーの臨床と基礎研究

## $\alpha$ -シヌクレイノパチーの病理

村山 繁雄, 齊藤 祐子

### 緒言

$\alpha$ -シヌクレイノパチーは、 $\alpha$ -シヌクレインが不溶化し、細胞内に沈着することで、機能障害を惹起し、引き起こされる疾患群と定義される。家族性 Parkinson 病の責任遺伝子として  $\alpha$ -シヌクレインが同定され、Alzheimer 病における  $A\beta$ , tauopathy における tau 遺伝子変異との類推より、 $\alpha$ -シヌクレインが Lewy 小体 (図 1) の構成成分であることが同定された歴史を持つ。セレンディップな点は、抗  $\alpha$ -シヌクレイン抗体免疫染色で、多系統萎縮症 (MSA) の glial cytoplasmic inclusion (GCI) や neuronal cytoplasmic inclusion (NCI) が陽性に描出され、構成成分であることが免疫化学的にも確認されたことである。

現在  $\alpha$ -シヌクレイノパチーという名称は、

Lewy 小体形成を基本とする Parkinson 病 (PD)/ 認知症を伴う Parkinson 病 (PDD)/ Lewy 小体型認知症 (DLB) と、GCI, NCI の出現を基本とする MSA を含む。

本論では、高齢者ブレインバンク例 (表 1) と、それを核にした、パーキンソン病ブレインリゾースネットワーク (PDBRN) 例 (表 2) 例を対象とした。

高齢者ブレインバンクは、東京都老人総合研

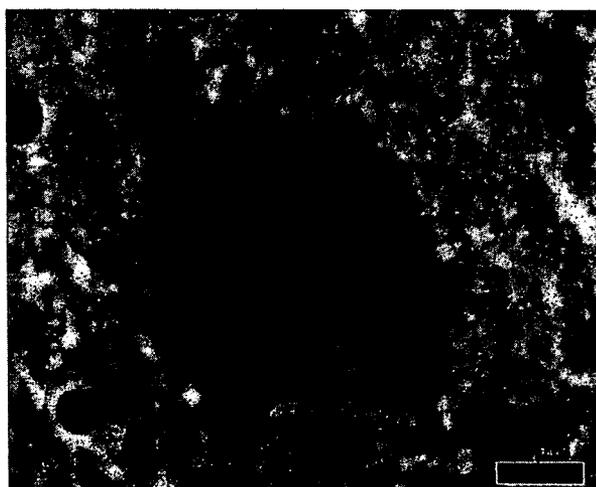


図 1. 黒質メラニン含有細胞内に観察された Lewy 小体

#### Neuropathology of $\alpha$ -synucleinopathy

Shigeo Murayama, Yuko Saito

東京都老人総合研究所・老人医療センター 高齢者ブレインバンク [〒173-0015 東京都板橋区栄町 35-2]

Department of Neuropathology, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology (35-2, Sakae-cho, Itabashi-ku, Tokyo 173-0015, Japan)

表 1. 高齢者ブレインバンクの概要

高齢者ブレインバンク	
東京都老人総合研究所・老人医療センターが共同で構築中の、 都市型在宅高齢者の脳研究資源	
高齢者臨床神経病理リソース	
連続剖検例 (1972.5-) : 6,865 脳 (ブロック)	
臨床・画像・病理所見	
都市型老化の基礎データ	
2. 高齢者 DNA リソース	
DNA 保存例 (1995.1-) : 1,680 脳 (後頭極)	
老年病ゲノム研究の基礎資源	
3. 高齢者凍結脳リソース	
半脳凍結保存例 (2001.7-) : 569 脳	
あらゆるヒト脳研究の基礎資源	
	2007.5.10 現在

表 2. パーキンソン病ブレインリソースネットワーク構成員

パーキンソン病ブレインリソースネットワーク	
Parkinson Disease Brain Resource Network : (PDBRN)	
高齢者ブレインバンク = 東京都老人医療センター +	東京都老人総合研究所
東京大学医学部附属病院 神経内科・病理	
国立国際医療センター 神経内科・病理	
NHO 東京病院 神経内科・病理	
横浜労災病院 神経内科・病理	
亀田総合病院 神経内科・病理	
NHO 静岡てんかん・神経医療センター神経内科	
NHO 下志津病院 神経内科	

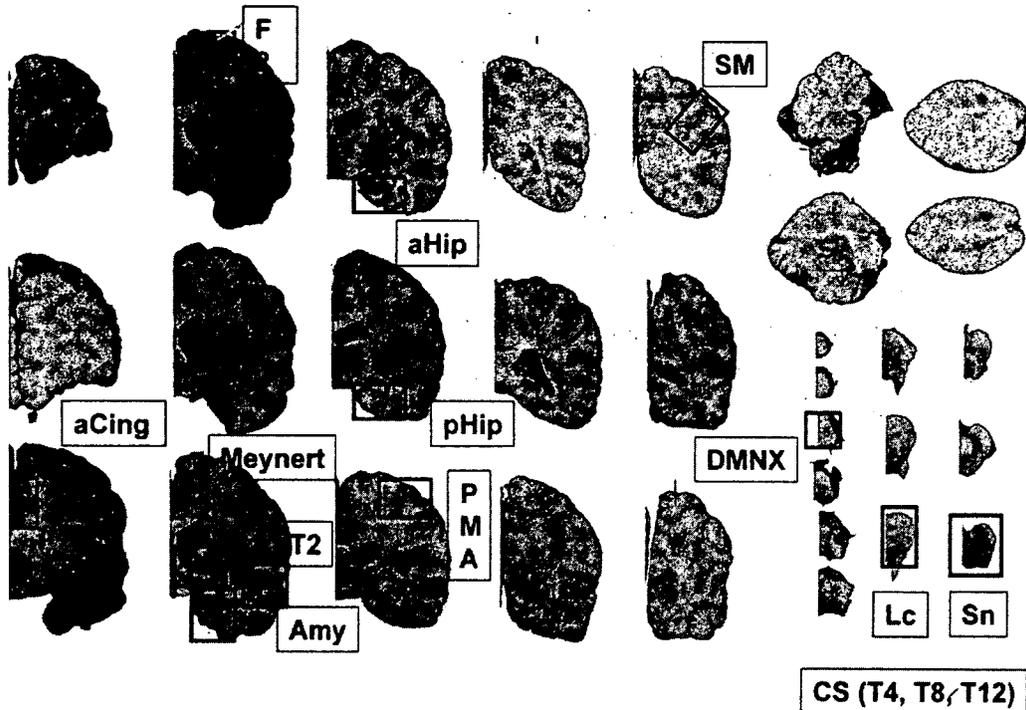
表 3. 高齢者ブレインバンク Lewy 小体ステージ

Stage	黒質 脱色素	レヴィー小体			LB スコア	認知症	PA
		自律 節前	黒質・ 線条体	辺縁系 新皮質			
0	-	-	-	-	0		
0.5	-	+/-	+/-	+/-	0		
I	-	+/-	+/-	+/-	0-10		偶発
II	+	+/-	+	+/-	0-10	-*	-* 発症前
III	+	+	+	+	0-2 (10)	-	+
IV	+	+	+	+	3-6	+	+/- PDD/DLBT
V	+	+	+	+	7-10	+	+/- PDD/DLBN

Saito Y et al. : J Neuropath Exp Neurol (2004)

PD: 認知症を伴わない Parkinson 病. PDD: 認知症を伴う Parkinson 病. DLB: Lewy 小体型認知症. T: 移行型. N: 新皮質型.

### 中枢神経系最低限切り出し部位



パーキンソン病関連疾患ブレインリソースネットワーク

図2. 中枢神経系最低限切り出し部位

研究所・老人医療センターが共同で構築中の都市型在宅高齢者の死後脳研究資源である(表1)。1972年よりの開頭剖検数は6,800例以上に及び、その病歴は全て保存されている。この資源は65歳以上の高齢者の約10%をしめるアルツハイマー病(AD)の研究には十分である。

しかし、同様の集団における頻度がおおよそ1%程度とされるPD/PDD/DLBの研究には他施設共同研究が不可欠であるため、最終神経病理診断を高齢者ブレインバンクが引き受けるかたちで、PDBRNを構成している。PDBRN内では最小限切り出し部位を設定(図2)、ブレインカッティングは該当施設で神経内科・病理と共同で行っている。また、臨床情報の後方的抽出項目を均一化し、CPCの神経病理部分を担当することで、統一データベースの構築を目指している。標本は各施設で作製し、免疫染色を高齢者ブレインバンクが担当している。免疫染色としては、PD/PDD/DLBに関しては、改訂

DLBコンセンサスガイドライン推奨部位に加え、固有海馬、胸髄、交感神経節、副腎、左室前壁を抗リン酸化α-シヌクレイン抗体免疫染色で評価している。またMSAに関しては、Gallyas-Braak鍍銀染色を、封入体検出に併用している。

## 1. PDD/PDD/DLB

### 1.1. 病変の進展分布

PDD/PDD/DLBはLewy小体病と総称され、黒質線条体系、辺縁系新皮質系、中枢・末梢自律神経系がさまざま程度におかされ、それぞれパーキンソン症状、認知障害、自律神経不全に対応する(図3)。高齢者ブレインバンクでは、黒質の脱色素の有無、パーキンソン症状、認知障害の有無と、Kosakaらの提唱に基づくLewy小体スコアを元に、5段階に分類している。Lewy小体の進展範囲ステージ分類について

# Lewy 小体病

Kosaka K 1980

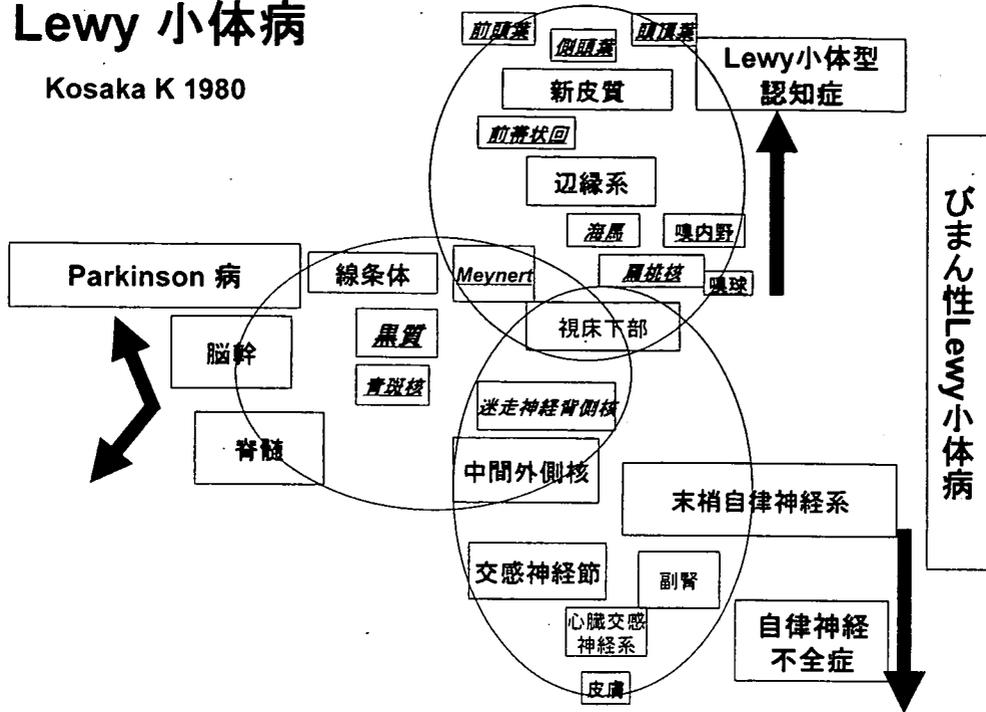


図 3. Lewy 小体病のシェーマ

ては、脳幹型 (B), 移行型 (T), 新皮質型 (N) に加え、扁桃核優位に出現し、末梢自律神経系をおかさな扁桃核亜型を設けている。

## 1.2. 純粋 PDD/DLB

他の合併病理を伴わず、レヴィー小体のみが存在し、CDR 1 以上の症例を抽出した。基準は、極軽度のアルツハイマー変化として、Braak 神経原線維変化ステージ II 以下、老人斑ステージ A 以下であり、認知症を説明する他の所見なく、明瞭な血管障害病変はない症例を抽出した。結果として CDR が後方視的に決定可能であった 1,521 例中 21 例 (1.3%) が該当した。男女比は 11:10, 平均年齢は 86.4+/-6.6, 一年ルールで PDD と DLB を分類すると、PDD 7 例, うち移行型 6 例, 新皮質型 1 例, DLB 14 例で、移行型 11 例, 新皮質型 3 例で、脳幹型はなかった。これらの症例の  $\alpha$ -シヌクレイノパチーの分布を検討したところ、改訂コンセンサスガイドラインの推奨部位に加え、固有海馬 CA2-3(図 4) と、胸髄中間外側核に必ず病変を認めた(図 5)。

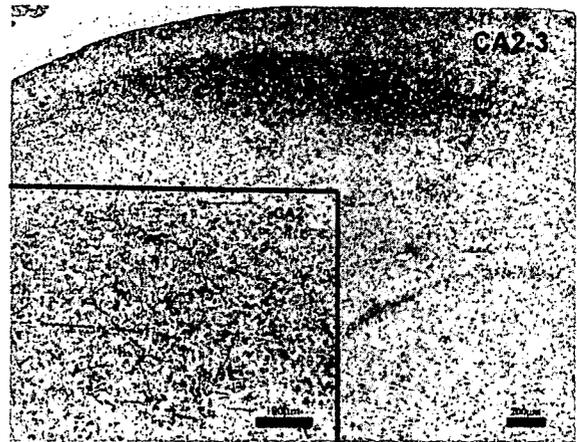


図 4. 固有海馬 CA2-3 の Lewy 小体関連  $\alpha$ -シヌクレイノパチー

交感神経節後線維に関しては、検索した全例で副腎に病変を認めた。

以上の検討より、PDD/DLB では、改訂コンセンサスガイドラインの推奨部位に加え、固有海馬、脊髄中間外側核、副腎の検索が推奨される結論を得た。

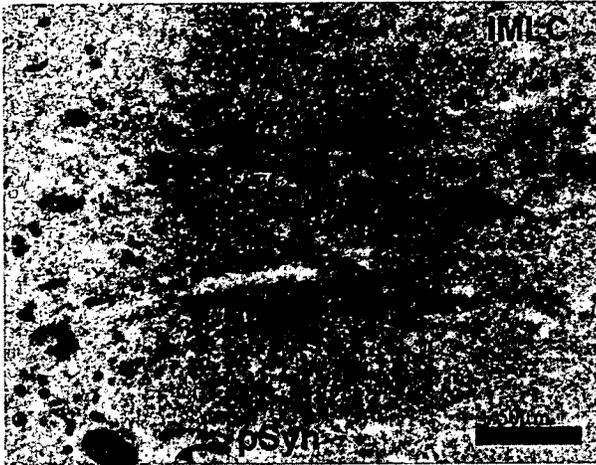


図5. 胸髄中間外側核のLewy小体関連α-シヌクレイノパチー

## 2. MSA

### 2.1. 病変の進展分布 (図6)

多系統萎縮症も、黒質・線条体系、下オリブ核・橋・小脳系、自律神経節前線維の病変の強弱と、時間経過により、MSA-P, MSA-Cに分類される。旧分類では Shy-Drager 症候群と呼ばれていた、本来 MSA-A (autonomic) と呼

ぶべき症例が存在するのは事実だが、疾患概念の混乱を防ぐため、新分類では設けられていない。

### 2.2. MSAのNCIとLewy小体の相違

Lewy小体は、抗リン酸化α-シヌクレイン抗体免疫染色で検討すると、細胞内にび漫性に蓄積し、それが部分的に凝集し、Lewy小体を形成する連続過程が観察される。それに対し、MSAのNCIは細胞質内に限局した分布をとり、核にも時に陽性所見が認められる (neuronal nuclear inclusion: NNI) 点が大きく異なる。

超微形態的には、構成する繊維は granulofilamentous profiles と総称される形態をとり、鑑別は困難である。NCIが細胞小器官を押しつけて蓄積する形態をとるのに対し、Lewy小体は細胞小器官の圧排所見が一般に認められない点が、大きな相違点である。皮質型Lewy小体とは、解剖学的好発部位が異なる。

リン酸化タウとの共存は、DLBにおいては、扁桃核、嗅内野、CA2-3で高頻度に認められるが、MSAにおいても、CA2-3で時に認められることがある (図9) が、頻度的には少ない。

## 多系統萎縮症

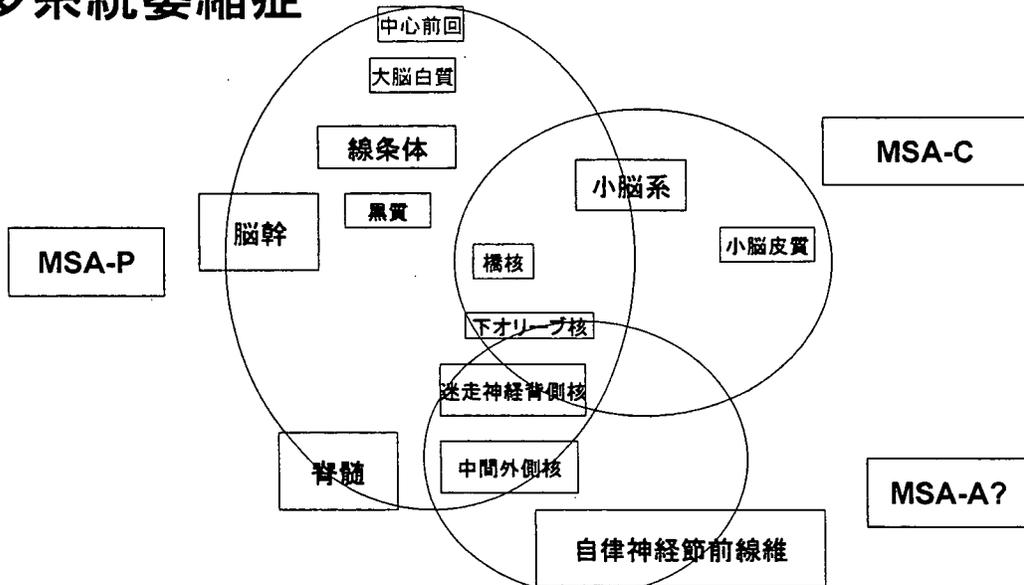


図6. 多系統萎縮症の病変の進展分布