

図 7. 多系統萎縮症に認められるグリア細胞内 (GCI)・神経細胞質内封入体 (NCI) GCI の核も陽性に染色されている (glial nuclear inclusion: GNI).

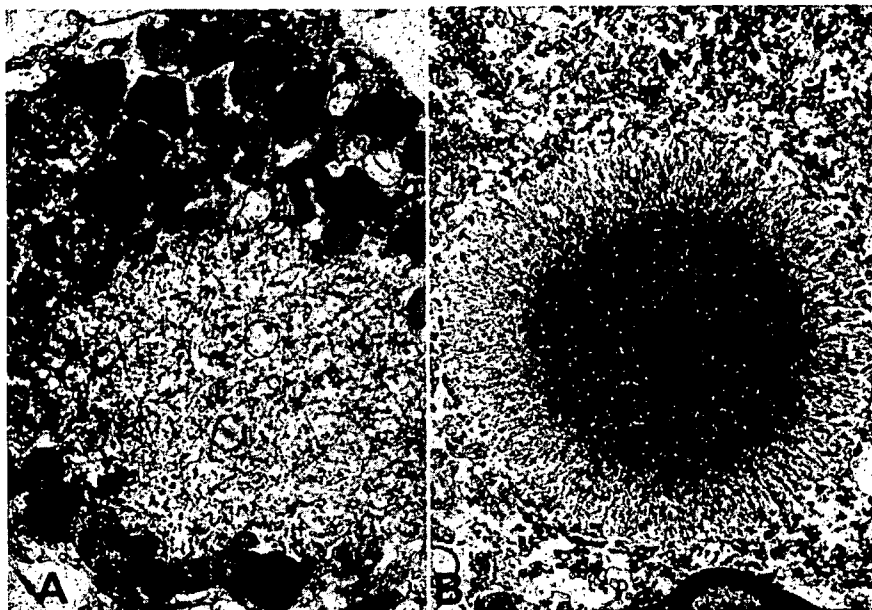


図 8. 多系統萎縮症の神経細胞質内封入体と Lewy 小体の超微形態構成線維は類似するが、配置が相違する。

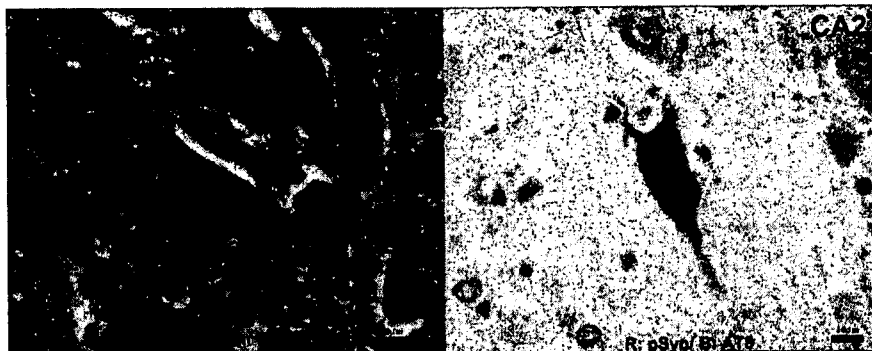


図 9. 多系統萎縮症海馬 CA2 における、神経原線維変化と神経細胞質内封入体の共存 A. H.E. 染色, B. 抗リン酸化  $\alpha$ -シヌクレイン抗体と抗リン酸化タウ抗体の二重染色。

### 3. PD/MSA の合併例

PDBRN での横浜労災病院例を呈示する。

症例：死亡時 61 歳女性(全経過 6 年), 主訴：歩行障害, 家族歴・既往歴に特記事項なし. 55 歳時歩行障害で初発, 56 歳時, 左優位安静時振戦・固縮, 小歩あり, 近医で抗パ剤が処方され, 著効を示した. 59 歳時, 抗パ剤効果が減弱したとのことで, 紹介初診. 抗パ剤調節で対応可能であった. 61 歳時, 死亡 5ヶ月前より ADL が急激

に低下し, 嚥下障害を示した. MRI で MSA と診断された. 死亡 4ヶ月前, 褥瘡で再入院, 2ヶ月で軽快退院. 死亡当日, 食物を誤嚥・窒息, 救急受診したが, 死亡した. 臨床診断は, PD+MSA であった.

神経病理所見：死後時間：11 時間 40 分, 脳重 1,340 g. 肉眼所見では, 小脳の軽度の萎縮, 橋・中小脳脚の軽度の萎縮と, 黒質の退色と青斑核の同定不能, 被殻の後腹外側優位の褐色萎縮を認めた. 組織学的には, 変性とグリオシスを, 被殻腹外側・黒質・青斑核・橋底部と橋横走線

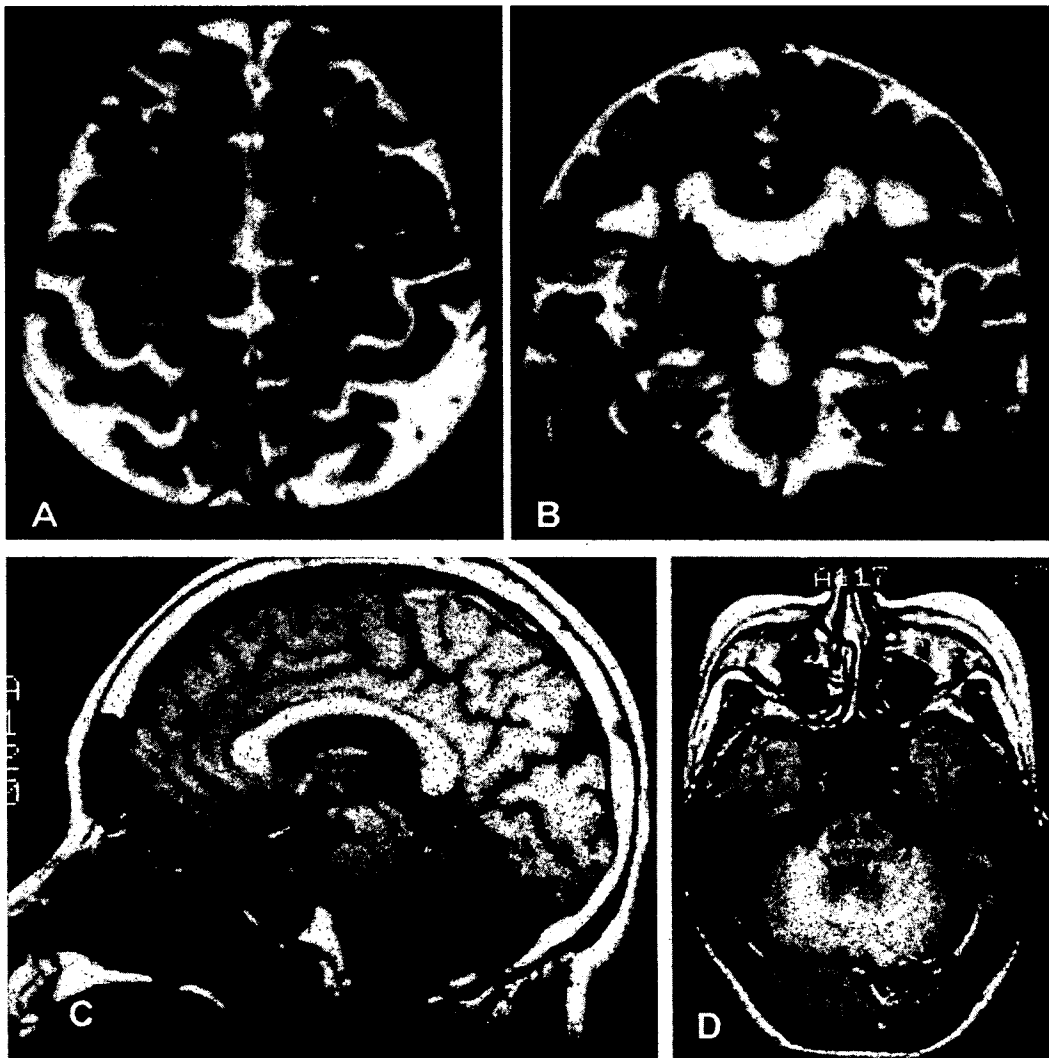


図 10. MRI

A. T2 強調画像冠状断で, 中心前回の低輝度を認める. B. T2 強調画像冠状断で, 比較外側の線状高輝度を右優位に認める. C. T1 強調画像矢状断で, 橋の萎縮は目立たない. D. プロトン密度画像軸断では, 十字サインを認める.

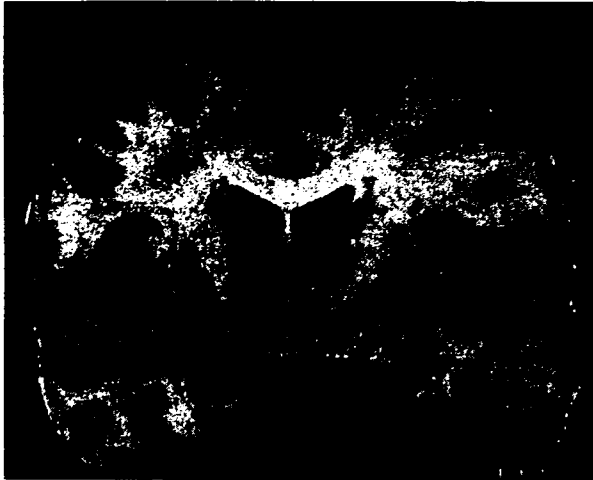


図 11. 乳頭体を通る大脳冠状断剖面被殻の萎縮と色素沈着を認める。



図 12. 黒質・青斑核の退色と橋底部・中小脳脚・小脳皮質の萎縮，下オリーブ核の変性を認める



図 13. 青斑核メラニン含有細胞に認められたレヴィー小体

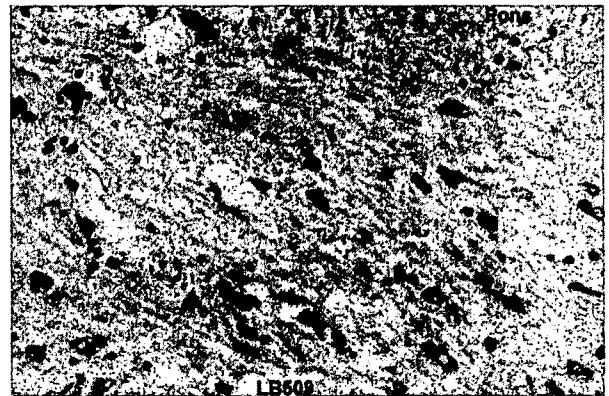


図 14. 橋底部に認めたグリア細胞内封入体抗  $\alpha$ -シヌクレイン抗体 (LB509) 免疫染色。

維・小脳皮質・白質・下オリーブ核・迷走神経背側核・脊髄中間外側核に認め、胸髄前根小径有髄線維は選択的に脱落していた。一方、Lewy小体を、迷走神経背側核・青斑核・黒質・Meynert基底核・扁桃核・島回に認めた。さらにGCIを中枢神経系に広範囲に認めた。

考察：PD+MSAの症例報告は数例のみで、偶然の合併かどうかは頻度的に判断は難しい。しかし、PD、MSAの家系内発症例が存在すること、LRRK2変異、相模原家系で、同一家系内で、PDとMSAの異なる発現型の報告があること、PDでも、MSAの病変好発部位に、 $\alpha$ -シヌクレイノパチーを軽度ながらみることがあること、またMSAでも、LBDの病変好発部位に、 $\alpha$ -

シヌクレイノパチーを軽度ながらみることがあることより、両者が全く独立した疾患であると言い切れるかは今後の課題である。

#### 4. 老化との関連

高齢者ブレインバンクDNAリソース1,680例中、Lewy小体関連 $\alpha$ -シヌクレイノパチーが認められる症例は411例(24.5%)であり、それに起因するパーキンソン症状あるいは認知障害を示す症例は95例(5.7%)である。うちPD14例、PDDT/DLBT42例、PDDN/DLBN39例と分類される。

同じ対象中MSA例は6例(0.4%)で、2例が

CDR 0, 1例が CDR 0.5, 1例が CDR 2, 2例が CDR 3である。我々は、全例網羅的に、抗リン酸化  $\alpha$ -シヌクレイン抗体によるスクリーニングを、延髄と扁桃核で行っているが、現在のところ、GCI を迷走神経背側核領域に偶然認めたのは一例にすぎない。

Lewy 小体関連  $\alpha$ -シヌクレイノパチーに関しては、頻度の高い老化性変化で、蓄積傾向を示し、一定の域値を超えた時に症状を出すという理解でよいと思われる。それに対し MSA は、頻度的にも低く、疾患としての性質がより強い病態と推定される。

## 5. 結 語

$\alpha$ -シヌクレイノパチーの病理として、Lewy 小体病と、多系統萎縮症を呈示した。ともに多系統をおかし、病変の重み付けで臨床症状がバラエティーに富む点では共通する。Lewy 小体と NCI の形成過程の共通点と相違点は、今後の重要な研究課題であり、共通要因の解明により、 $\alpha$ -シヌクレインの生物学的意義そのものに迫

れる可能性がある。

### 付記:

高齢者ブレインバンク構成員 (敬称略, 順不同):

村山繁雄, 齊藤祐子, 崎山快夫, 仙石鍊平, 初田裕幸, 池村雅子, 愛敬直雄, 原田三枝子, 直井信子, 石井賢二, 金丸和富, 小宮 正, 仁科裕史, 椎名盟子, 砂川昌子, 広吉祐子, 小山恵子, 加藤貴行, 徳丸阿耶, 沢辺元司, 新井富生, 笠原一郎

パーキンソン病ブレインリゾースネットワーク施設代表者:

東京大学大学院医学系研究科神経内科: 清水潤, 横浜労災病院神経内科: 今福一郎, 亀田総合病院神経内科: 福武敏夫, 国立国際医療センター神経内科: 竹内壮介, 独立行政法人国立病院機構 (NHO) 東京病院神経内科: 栗崎博司, NHO 静岡てんかん・神経医療センター神経内科: 小尾智一, NHO 下志津病院神経内科: 本吉慶史

## Neuropathology of $\alpha$ -synucleinopathy

Shigeo Murayama, Yuko Saito

Department of Neuropathology, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology

Alpha-synucleinopathy (AS) comprises Lewy body (LB) disease (LBD) including Lewy body-type Parkinson disease, dementia with Lewy bodies and Lewy body-type pure autonomic failure as well as multiple system atrophy (MSA) with glial and neuronal cytoplasmic and nuclear inclusions. Neuropathology of LBD is defined by the presence of LB. Since LBs are present around 25% of all the cases of the Brain Bank for Aging Research (BBAR), that roughly represent a general aging cohort with the average of 80 years of age, LB-related AS is now regarded as one of the common accumulation of abnormally processed proteins, that becomes symptomatic over a certain threshold level. AS is harmful to the cells and the formation of LBs are supposed to be beneficial to sequestrate the life-threatening protein. In contrast, the incidence of MSA is 1 in 100,000 level and only one case of probable asymptomatic early stage of MSA is detected in the recent 1,680 serial autopsy cases from the BBAR. MSA-type AS is, thus, more pathogenetic and nuclear AS is unique in this type. Families with both MSA and LBD cases as well as several case reports complicated by both MSA and LBD indicate common process in these two types of AS.

---

Address correspondence to Dr. Shigeo Murayama, Department of Neuropathology, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology (35-2, Sakae-cho, Itabashi-ku, Tokyo 173-0015, Japan)

Neurological CPC 133

胸腺腫に末梢神経障害を合併した後, BOOP, myokymia,  
てんかんを発症し, 抗 VGKC 抗体の高値を認めた 62 歳男性例

橋本明子 國本雅也 清水 潤 村山繁雄 横地正之

**BRAIN and NERVE**

第 59 卷 第 12 号 別刷  
2007 年 12 月 1 日 発行

医学書院

## 胸腺腫に末梢神経障害を合併した後、BOOP, myokymia, てんかんを発症し、抗VGKC抗体の高値を認めた62歳男性例

橋本明子<sup>1)</sup> 國本雅也<sup>1,2)</sup> 清水 潤<sup>3)</sup> 村山繁雄<sup>4)</sup> 横地正之<sup>5)</sup>  
 (演者) (主治医, 演者) (コメンテーター) (コメンテーター) (司会)

第6回 Neuro CPC 第2題 2006年2月24日 於：東京慈恵会医科大学  
 世話人：井上聖啓<sup>6)</sup> 横地正之<sup>5)</sup> 河村 満<sup>7)</sup> 高木 誠<sup>8)</sup> 織茂智之<sup>9)</sup> 福田隆浩<sup>10)</sup> 藤ヶ崎純子<sup>10)</sup>

司会 第6回 Neuro CPCの2症例目は、国立国際医療センター神経内科の症例です。

橋本明子先生から臨床と全身一般病理のところまでお話しいただいた後に、清水先生から末梢神経の病理、村山先生から脳病理についてコメントをいただきます。

橋本先生、よろしくお願ひします。

### 症例提示

主治医 症例は、死亡時62歳の男性です。初診時の主訴は、四肢遠位置の異常感覚と筋力低下です。

既往歴は、虫垂炎で手術をされています。54歳のときに、浸潤性の胸腺腫に対して拡大胸腺腫の摘出、また、心嚢・横隔膜・肺部分切除術を施行されています。以後、シスプラチンを混注した温水による胸腔内温熱療法、アドリアシン、シスプラチン、エンドキササンによる全身化学療法を施行されています。その後、薬剤性の間質性肺炎、肺腺腫症を併発されています。喫煙歴はありますが、飲酒歴はありません。家族歴ですが、両親ともに心疾患の既往があり、兄は高血圧とのことでした。

現病歴は、2004年3月初旬、両下肢の異常感覚を自覚されました。徐々に下肢の筋力低下、上肢にも異常感覚が出現し、4月より歩行困難となりました。6月上旬、当院に第1回入院となっております。神経学的所見では、

まず、近位筋はMMT4レベル、遠位筋は3レベルと四肢の遠位優位の筋力低下がありました。四肢遠位優位の表在感覚、深部感覚の低下がありました。このほか、四肢腱反射の低下から消失、また語想起、遅延再生、計算能力の低下がありました。

髄液所見では蛋白213mg/dl、IgG index 0.72と上昇しておりました。電気生理学的所見としましては、運動感覚神経の伝導速度低下、振幅低下、時間的分散を認めました。また、右腓腹神経では、浮腫、有髄線維の密度の低下がありました。

以上より自己免疫性の末梢神経障害と考へて、第14病日より大量γ-グロブリン療法(IVIG)を行いました。第15病日より呼吸苦、腸管ガスの貯留、低ナトリウム血症、傾眠傾向の増悪が出現し、IVIGを中断しました。翌日の胸部CTでは、両肺野にair bronchogramを伴う浸潤およびすりガラス様陰影を認めまして、臨床的にBOOP(bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia)と診断しました。

第18～21病日にメチルプレドニゾロン静注250mg/日をBOOPに対して施行しました。その後、呼吸症状、意識障害、イレウスは速やかに改善しました。第22病日よりプレドニン®を60mg内服に移行したところ、抑うつ、易怒性、幻覚、妄想、また下腿にmyokymiaが出現し、四肢の筋力低下の増悪、髄液蛋白の上昇が認められ

\* An Autopsy Case of Peripheral Neuropathy, Complicated by Status Epilepticus, Associated with High Titer of Anti-VGKC Antibodies

1) 前国立国際医療センター神経内科 2) 済生会横浜市東部病院脳神経センター 3) 東京大学医学部神経内科 4) 東京都老人総合研究所老年病ゲノム、ブレインバンク 5) 東京都立荏原病院神経内科 6) 東京慈恵会医科大学神経内科 7) 昭和大学医学部神経内科 8) 東京都済生会中央病院神経内科 9) 関東中央病院神経内科 10) 東京慈恵会医科大学神経病理  
 (連絡先) 橋本明子：東京大学医学部神経内科 (〒113-0033 東京都文京区本郷7-3-1)

Table 電気生理学的検査

	加療前			加療後 (PSL 60 mg 内服中)	
	総指伸筋	前脛骨筋	小母指外転筋	長趾伸筋	前脛骨筋
Spontaneous activity					
Fibrillation	-	-	-	+	-
Positive sharp wave	-	-	-	-	-
Fasciculation	-	+	-	++	++
Myotonic discharge	-	-	-	-	-
Bizarre high frequency discharge	-	-	-	-	-
Volitional activity					
Quantity of discharge	N~↓	↓~↓↓	↓	↓↓	↓↓
Normal MUP	+++~++++	+~++	+~++	++	+
Polyphasic MUP	-	-	-	-	+
High amplitude MUP	-	+~++	+	+	+
Low amplitude MUP	-	-	-	-	-
Long duration MUP	-	+	+	-	+
Short duration MUP	-	-	-	-	-

ました。末梢神経障害の増悪と考えまして、第2回のIVIGを施行しました。その結果、7月下旬より筋力および認知症の改善を認め、8月下旬に退院されております。

下腿 myokymia を撮ったビデオでは、さざ波を打つかのように這うような小さな不随意運動が前脛骨筋にみられます。腹壁や小指外転筋等には fasciculation を頻回に認めました。

第1回入院時の検査所見です。白血球は7,300, CRP 0.26 と炎症所見の上昇は認めておりません。また、ナトリウムは132と軽度低下を呈しています。ADHは1.8, HbA1cは5.9と正常範囲内でした。この方は来院時、夜間の在宅酸素療法を行っておりましたが、動脈血液ガスでは、pH 7.468, PO<sub>2</sub> 68 と酸素分圧の低下がありました。感染症はいずれも陰性、血清学的所見としては、抗核抗体、抗DNA抗体、P-ANCA, C-ANCA, 抗Achレセプター抗体はすべて陰性でした。また、髄液所見としては、total proteinは213, IgG indexが0.72でした。

その他の検査です。抗グングリオシド抗体に関して、抗GM, GD, GT抗体などすべて陰性でした。また、抗神経抗体は抗Yo, Hu抗体などは陰性でしたが、神経系および全身臓器の細胞核に反応する抗核抗体は陽性でした。しかし、非特異的な反応と考えられました。抗VGKC抗体は、鹿児島大学の有村公良先生に測定していただきましたが、デンドロトキシンを用いた免疫沈降法で895 pM (基準値は100 pM以下) ということで、こちらは強陽性の判断をいただいております。

その他に、VEGFが100と若干の高値を呈しておりました。M蛋白は陰性でした。

司会 この方は、重症筋無力症が疑われるような経過

はあったのでしょうか。

主治医 易疲労性もなく抗体も陰性だということで、そちらのほうは考えていませんでした。

司会 抗AChレセプター抗体も陰性ですね。

長谷川(横浜市大センター病院) この方は、少し熱が出て、脈が速くなったとレジユメには書いてありますが、いつも熱が出ているんですか。

主治医 来院時は確かにその値でしたが、いつもというわけではありません。

長谷川 代謝が亢進していることを示す症状、発汗が多いとか、脈拍がいつも速いとかはなかったですか。

主治医 その点に関しては本題とも重なってくるのですが、実は治療後に発汗低下は一過性に増悪を呈しました。その時発汗が明らかに低下したため、retrospectiveに見てみると、入院したときはむしろ発汗が過多だったという記載が残っています。ただ、それを定量的にみるような検査はしておりません。

司会 それでは、生理検査、画像所見をご紹介いただけますが、もう一度、この症例の特異的検査をお示しいただいて、そのうえで生理検査結果をお願いします。

主治医 グングリオシド抗体は陰性で、抗神経抗体は非特異的なものが陽性、抗VGKC IgG抗体が895と強陽性、VEGFが100と若干陽性を呈しておりました。

電気生理学的検査では、median, ulnar, tibial, peroneal nerveの運動神経の伝導速度が低下しております。また、遠位遷延時間が延長、複合活動電位が低下しておりました。Tibial nerve, peroneal nerveではtemporal dispersionが認められております。MedianのF-waveのconduction velocityは23.1と低下しておりました。



Sural nerve に関しては、速度は保たれていましたが、SNAPが $3.0\mu\text{V}$ と振幅低下していました。

針筋電図所見に移りますが、総指伸筋、前脛骨筋、小指外転筋について検査しています。安静時の活動電位としては、前脛骨筋で fasciculation がありました。そのほか随意収縮時では、前脛骨筋、小指外転筋では高振幅、長持続性の MUP を認めております。また、この方は、動員パターンの減少を認めております (Table)。

BOOP に対してメチルプレドニンのパルス療法を行ったあと、プレドニン® を  $60\text{mg}$  に下げたとき、myokymia が現れてきた時期の針筋電図所見では、前脛骨筋、長趾伸筋で行っておりますが、豊富な fasciculation potential を認めました。また、随意収縮時では、発火頻度の低下と高振幅、長持続性の MUP を認めております。

また長趾伸筋においては、単一運動単位が  $2\sim 5\text{Hz}$  で約 1 秒間持続して、短く停止する grouped discharge を認めておまして、myokymic discharge と判断しました。

IVIG 開始 3 日目、呼吸症状が悪化したときのステロイド投与前の CT では、両側の胸郭直下に air bronchogram を伴うすりガラス様病変を認めております。ステロイド投与後では改善を認めております。

腰椎の MRI ですが、L2～L5 椎体レベルに至って骨棘が認められ、硬膜の圧排があります。ガドリニウム造影の T1 強調像の axial 像では、L5 の腰神経、L3、L4 の腰神経に結節状の造影効果を認めております。頸椎の MRI では、アラインメントの不整はありますが、髄内に異常信号は認めませんでした。頭部の MRI も、明らかな異常信号はありません。

筋の CT では、大腿筋群で volume の減少を認めましたが、明らかな内部の density の変化はないと判断しました。

その後の経過です。この方は、2004 年 8 月の退院後、1～2 分間の意識障害を伴う全身性痙攣が発現しましたが、すぐに消失しました。9 月に低ナトリウム血症の精査加療を目的に腎臓内科に入院し、精査にて SIADH (syndrome of inappropriate secretion of ADH) と診断され、水制限で改善しました。また、深部静脈血栓症があり、ワーファリン投与が開始されております。

12 月、同様の全身性痙攣が出現しました。翌年 1 月、バルプロ酸投与が開始され、2005 年 2 月に再び全身性痙攣で第 2 回目の入院となりました。フェニトイン投与を開始し、脳波上後頭葉の左優位に poly-spike を数秒から数十秒ごとに認めました。バルプロ酸を増量され、退院されております。

同年 4 月、悪寒・発熱にて当院救急外来を受診されました。顆粒球の減少、血小板減少、炎症所見高値を認め、同日入院となっております。この第 3 回入院 19 時間後には、体温が  $38.1^{\circ}\text{C}$ 、血圧は  $116/100$ 、脈拍は 122 でした。SpO<sub>2</sub> は、room air で 94%、眼球結膜は貧血様で、軟口蓋の発赤があり、咽頭炎と判断しました。神経学的所見では、意識レベルは JCS で III-200、左上肢に間代性痙攣が持続しておりました。セルシン  $10\text{mg}$  静注後、痙攣は消失しましたが、約 3 分後には再び痙攣が出現するというような重積状態でした。

脳神経系は、頭位変換眼球反射は両側とも消失しており、運動系では四肢の遠位に筋萎縮があり、感覚系には前回のカルテ記載時と比較して、新たな感覚障害というような所見はありませんでした。足底反射は、左は伸展型でした。

検査所見ですが、白血球は 700、プレート (Plt) が 6.7 万と顆粒球減少および血小板減少を認めております。凝固系ですが、fibrinogen が 401、FDP 8.6、TAT が 14.4。生化学所見ですが、CRP は 8.72 でした。このとき、ナトリウムの値としては 136 と、当院では正常範囲内に入っている値でした。

培養で動脈血、喀痰培養で MRSA が認められております。骨髓吸引生検を行いました。低形成と推定されております。胸部 X 線では、全肺野にすりガラス様陰影と両側の上中下肺野に網状影を認めております。心電図では、非特異的な ST-T change がありました。脳波では、基礎活動が  $5\sim 6\text{Hz}$  と増悪を認めており、右半球優位に約  $200\mu\text{V}$  の棘波が出現していました。頭部 CT 上、明らかな異常吸収域は認められませんでした。

入院後の経過です。咽頭炎に対し、ピクシリン投与を開始しました。第 2 病日に全身性痙攣が出現し、ホリゾン静注、また、喘鳴様の呼吸、SpO<sub>2</sub> 低下に対しステロイド投与を行いました。翌日のラボデータでは、CRP は 28.6 まで上昇しました。第 3 病日、SpO<sub>2</sub> が低下し、気管挿管を行いました。血性痰が出現し、胸部 X 線上、右上肺野の透過性の低下がありました。9 時頃より意識レベルが III-300 へ低下し、カテコラミン類を投与するも血圧の低下がありました。13 時 51 分死亡確認となっております。ご家族のご了承を得て、同日病理解剖を行いました。

## 鑑別診断

司会 ありがとうございます。全身痙攣発作から速い経過を辿って亡くなられたわけですね。この直前の抗

痙攣剤は何を使っておられたんですか。

**主治医** フェニトインです。パルプロ酸は中止して、フェニトインに変えました。

**司会** 経過中、カルバマゼピンは使っておられないのですか？

**主治医** そうですね。

**長谷川** 途中で $\gamma$ -グロブリンを使ったら間質性肺炎が起こったということですが、hyper-IgM syndromeの要素はまったくなかったですか。 $\gamma$ -グロブリンが多いとか、そういうことはまったくなかったのですか。

**主治医** そうですねえ。Hyper-IgM syndromeを何で評価するかということになると思いますが。

**長谷川** 少なくとも血管透過性は高くなったのですか。

**主治医** そういった変化はありませんでした。

**中瀬**(虎の門病院) 投与前のIgGの数値はどうなっていますか。

**主治医** 投与前は971で、投与後1カ月の値は512になっています。その間は測定していません。

**司会** 経過中、血漿交換療法を検討されたことはないんですか。

**主治医** 実は、この症例についてはprobable CIDP (chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy)と考えていまして、当院ではIVIGを第一選択に行っているのですが、血漿交換はこのときには考えませんでした。

**司会** いま、CIDPというお話が出ましたけれども、データが出てきても、なおかつ最後までCIDPの診断で押してこられたんですか。

**主治医** この方の電気生理学的所見で、脱髄がメインの変化と考えたということと、経過、髄液中の蛋白の上昇等を、それぞれ診断基準に当てはめていくと、probable CIDPとなったので治療したという経過なのです。実は、VGKC抗体等は、この方が亡くなられた後に判明したもので、myokymiaというタームで思いついて出したところがあったので、後になって気づいたというところがあります。

**長谷川** VEGFのほうも亡くなった後わかったのですか。

**主治医** その前からわかっていました。

**長谷川** VEGFが、たいしたことはないけれども上がっていて、脱髄性のニューロパチーで、髄液中の蛋白が高い。そうすると、いわゆるCrow-深瀬的な要素はどうかということが出てくるんですけど。

胸腺というのは免疫の基のところだから、そこから派

生していろんな抗体が出て、1つはVGKC、そしてmyokymia、発汗と起こしてくるような症候群。もう1つは、臨床的にはほかの要素は伴っていないけれども、Crow-深瀬的な脱髄性のニューロパチー。そういった意味で、いろんな抗体が出てくるような病態なのかな、と思いますが、いかがですか。

**主治医** そうですね。後で述べますが、確かに今考えてみれば、関連づけてもいいところもいくつかあると思いますが、浮腫やM蛋白といった1つ1つを拾ってみると、Crow-深瀬症候群でよくみられるような症状はありましたが、診断には至らなかったんです。

**司会** 生理検査所見からは、脱髄性ニューロパチーもあるんですか。生検データから、どの程度なのか教えてください。

**長谷川** 脱髄病変はかなりあって、当然のことながら軸索変性も伴っているわけですね。だから、筋萎縮もみられたのだと思います。

**司会** ビデオ画像は見事なmyokymiaだと思いますが、あの映像所見から、何を一番に考えたらいいのでしょうか。通常のCIDP症例で、あんなきれいなmyokymiaを経験するということはないと思います。

経過中myokymiaに視点を置いて、myokymiaを主徴とする病気を考える必要を示唆しているのでしょうか。

それでは、剖検所見とまとめのご意見をいただきます。

**主治医** 全身剖検結果は死後1時間16分で行われました。直接の死因は敗血症。肝臓・肺に感染症を認めました。浸潤性の胸腺腫の術後状態で、一部に胸腺腫の残存がありました。間質性肺炎の終末像を呈しており、慢性肺閉塞性の気管支炎や、BOOPの像はありませんでした。骨髄は低形成骨髄と診断されました。

こちらが今回のエピソードの経過を示したものです(Fig. 1)。まず、感覚低下、異常感覚、下肢筋力低下、上肢筋力低下で来院されています。それらが3カ月程度の経過をもって増悪してきたために、IVIGを行いました。その翌日から呼吸器症状、呼吸症状の増悪があり、傾眠傾向、便秘や起立性低血圧、発汗などの自律神経障害が顕著で、イレウス状態となりました。

そのような経過があり、呼吸器症状からBOOPと診断されたために、メチルプレドニゾンパルス療法を行ったところ、呼吸器症状は速やかに改善、傾眠傾向、便秘も改善されました。しかし、プレドニン®を減量中に起立性低血圧、発汗低下などの自律神経症状、また易怒性や抑うつ状態、幻覚・妄想などの精神症状が起こってきました。

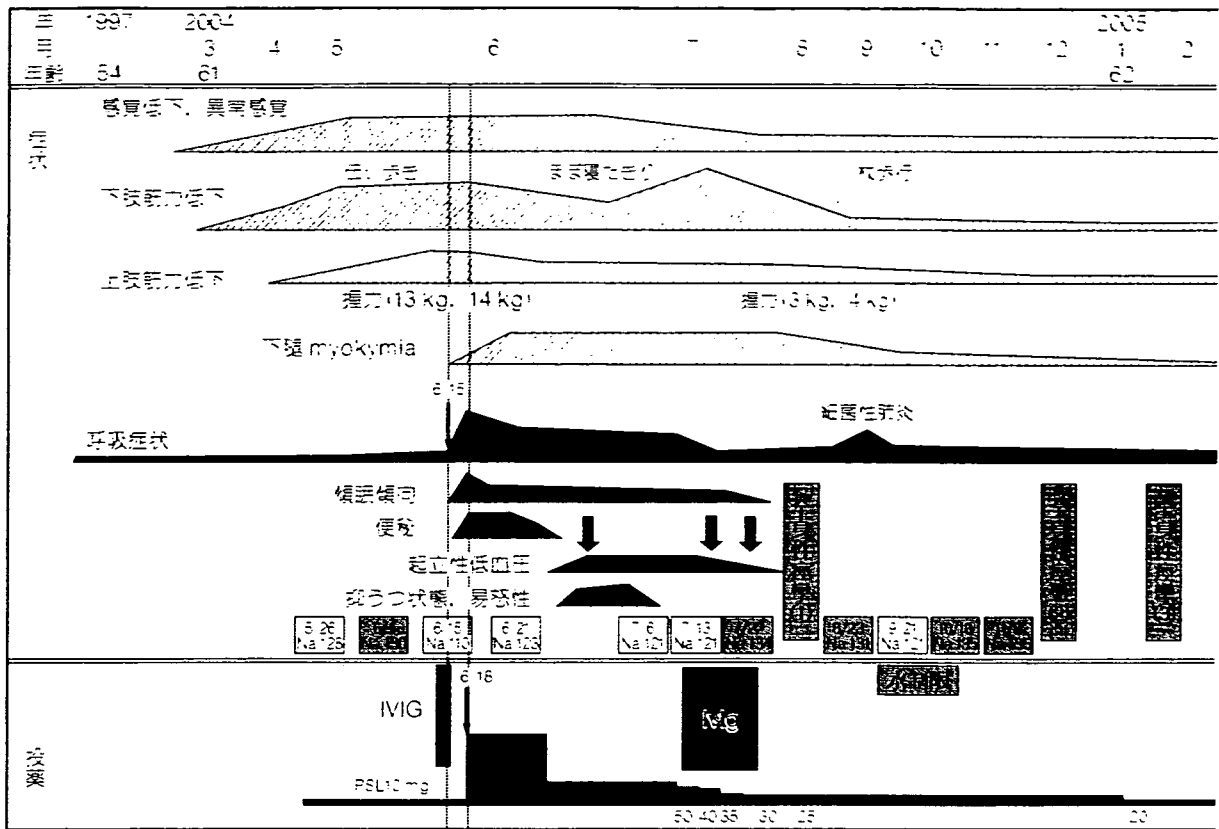


Fig. 1 臨床経過

また、下腿の myokymia が出現し、下肢筋力低下の悪化を認め、ほぼ寝たきりとなってしまう、このときに髄液検査では、蛋白が 500 と上昇しており、末梢神経障害の増悪というふうに考えました。これに対して第 2 回の IVIG を行ったところ、下肢の筋力低下は改善してきておりまして、杖歩行で退院となりました。退院後に全身性痙攣を頻回に起こして、最終的に痙攣重積状態ということで死亡されております。

ナトリウムの値については、退院時から 128, 130 と低下しました。経過中に 110 まで低下しております。

2 回目の IVIG 後には、ナトリウムが 134 と改善しております。この方は、1 度、細菌性肺炎で入院されておりました、そのときにナトリウムが 121 まで下がりました。それに対して当院腎臓内科で水制限を行ったところ、ナトリウムは 135 まで改善し、その後の低下はありません。また、痙攣時に一致した電解質の異常等のデータの異常はありませんでした。

全経過の電気生理学的所見ですが、2 回目の IVIG の前後で症状が改善したと考えられます。Median, tibial nerve に関してですが、伝導速度が 28 だったものが、最終的に 41 まで改善しています。また、遠位遷時も 7.6 が

3.9 まで改善しています。Median, right ulner の感覚神経は、初めは導出不能でしたが、最終的には導出可能となっております。

本症例のまとめですが、まず、9 年前に胸腺腫の摘出術を施行され、その後、薬剤性間質肺炎、肺線維症と診断されました。また、四肢の遠位優位の運動障害、感覚障害がありました。生理学的検査で、伝導速度低下と振幅低下、時間的分散を認めました。髄液蛋白が高値を呈し、IgG index が上昇していました。VEGF は高値、血清抗 VGKC 抗体は強陽性を呈しておりました。腓腹神経生検では浮腫が強く、有髄線維密度の低下、中間径 thin myelinated fibler の増加がありました。

また入院後より低ナトリウム血症、認知機能障害、具体的には語想起の低下、遅延再生の低下、計算能力の低下がありました。

以上の経過から、自己免疫性疾患と判断し IVIG を行いましたが、IVIG 後、呼吸症状、便秘、意識障害が増悪しました。ステロイドでこれらの症状は改善しました。しかし、ステロイド減量中に、精神症状、自律神経障害が出現し、運動感覚障害も増悪しました。IVIG 療法追加後、これらの症状は改善しております。この改善の約 1

カ月後から全身性痙攣が発現しまして、バルプロ酸投与を開始しました。しかし、その3カ月後に血球減少および重症感染症で再入院し、痙攣重積状態で血圧低下し、死亡されております。死因は、肺炎および菌血症でした。

本症例の問題点について、3点挙げさせていただきます。まず1つ目は、低ナトリウム血症の原因について、2つ目が抗VGKC抗体陽性、VEGFの上昇の意味、3つ目に末梢神経障害、精神症状、痙攣などの多彩な神経症状と抗VGKC抗体との関連です。

司会 それでは、診断等についてご討論をお願いいたします。

井田(虎の門病院) この方は、第3回の入院のときにMRIを撮るチャンスはなかったのですか。

主治医 ありませんでした。CTでは異常はみられませんでした。それ以上の検査もしたかったのですが、入院後3日で亡くなりました。

井田 前半のほうは、末梢神経の脱髄性の、CIDPといってもいいような症状が主体ですけれども、後半はむしろ中枢神経の症状が主体になっていまして、その間に低ナトリウム血症を繰り返しているものですから、鑑別の1つとしてはcentral pontine myelinolysisもしくはextrapontine myelinolysisとか、そういったことも考える必要があるかなと思ってお聞きしました。

司会 橋本先生としては、CIDPにこれらの問題点が合併したという考え方でよろしいんですね。

主治医 実はその点に関しても、病理所見を含めて、皆さんにご意見をいただければと思っています。初めはprobable CIDPの診断基準に当てはめていくと、いちおう項目を満たしたのでそう診断したんですが、CIDPでこのような中枢の障害は起こらないわけですし、すべてを関連づけると、一元的に説明できるものとして何かほかに原因があったのではないかと、そういう反省点も含めてこの症例を発表させていただきました。

司会 これから病理所見をうかがいますが、抗VGKC抗体高値でmyokymiaがあって、後半には痙攣発作の合併があって、さらにさかのぼれば、重症筋無力症症状があったというふうには考えてはおられないですか。

主治医 いえ、病理をお示した後に、そういったことが一元的に説明できる1つの方法かと思っていますと述べようと思っているのですが、そう多い症例ではないので、簡単に決めつけていいのか、ご意見をうかがいたいと思っています。

長谷川 まず、VGKCが考えられます。抗体ができると、神経あるいは神経興奮性異常が強くなってきて、神経の膜の不安定さが生じます。その結果、myokymiaに

なったり、自律神経の障害により、hyperhidrosisとか、いろんな問題を起こしていく。もしかして、そのVGKC抗体がアイソザイムというか、target organが違うようなもので、中枢神経系にも影響を与えるとすれば、こういった受け入れ動作の精神症状を起こしてもおかしくないのかなと思うのです。以前、そんな症例報告を聞いたことがあるような気もしますが、はっきり覚えていません。それが1つの流れです。

もう1つの流れとしては、VEGFを1回測っただけだというのは少し弱いですし、それがどう関係するのかわかりませんが、とにかく一方で脱髄性のニューロパチーがあって、もしVEGFと関連づけて考え得るのであれば、ほかの症状は伴っていないけれども、一種のCrow-深瀬的な要素があると捉えることもできます。その基としては、胸腺腫が遺残しているので、それに基づいたいろいろな免疫性の攪乱が起こっている、というふうに考えることができるのかもしれないです。

石川(東京医科歯科大学) いまの長谷川先生のコメントに付け加えてですが、確かにVEGF抗体で、側頭葉、非依存性になってくるということと、末梢神経系障害でhyperhidrosisとなるということで、僕たちも経験した症例がありますが、それに似ているなと思います。後からVGKC抗体の結果が出たということですが、この患者さんの抗体で、実際に培養細胞下で、抗体が悪さをするかどうかを、もっと調べられたと思うんですね。先生は結果をお持ちなのかもしれませんが、実際にこの抗体はただ単に上がっているんじゃないかと、長谷川先生がおっしゃったように、機能的に障害する、影響を与えているかが、もう少しわかるのではないかと思います。

低ナトリウム血症に関しては、僕たちが経験した症例で、こんなに強い低ナトリウム血症を合併した人がいないので、仮説ですけれども、下垂体などにこの抗体が関与して、SIADHをきたしたのかもしれないと考えています。

司会 ありがとうございます。多分先生のまとめは、Isaacs syndromeとして捉えよというご意見だと思のですが、ほかにございますか。

それでは、病理の結果をうかがいたいと思います。

## 病理所見

村山(東京都老人研) 脳ですけれども、私は固定後脳からの病理所見を拝見しました。

これは固定前の脳の見え方ですけれども、軟膜が肥厚しているようにみえますが、組織学的にははっきりした所

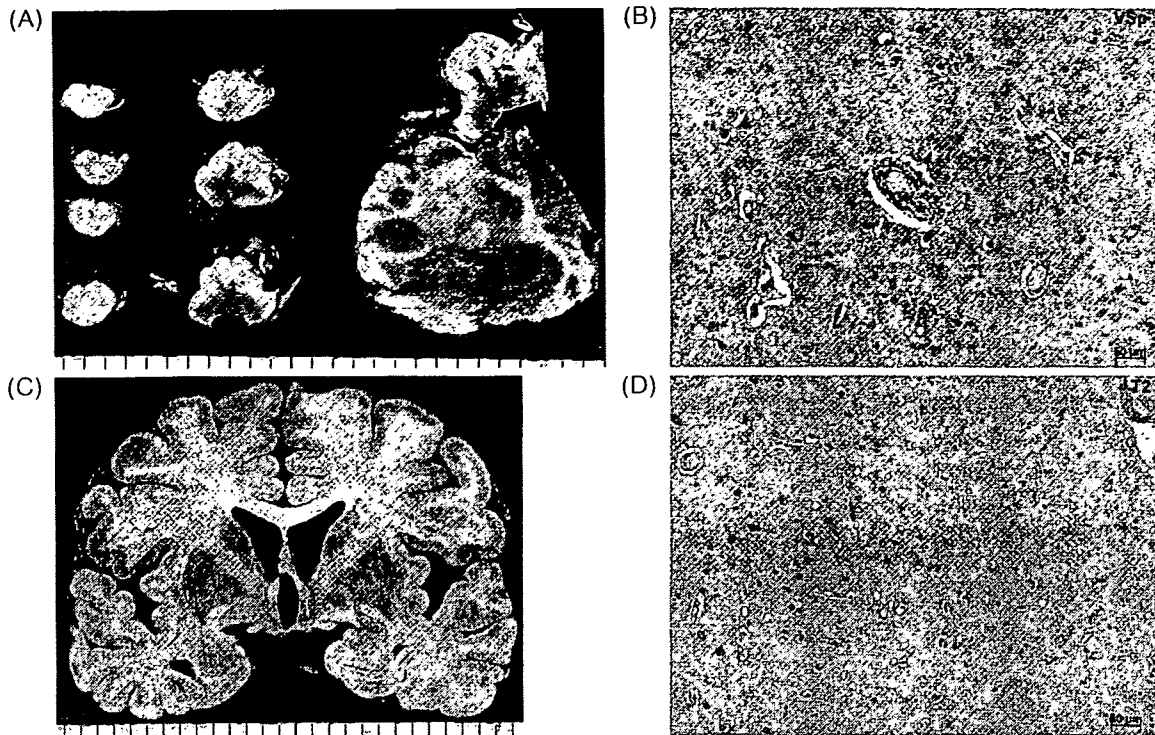


Fig. 2 中枢神経系病理

A；下部脳幹・肉眼像。著変を認めない。B：三叉神経脊髄路核（HE染色）。血管周囲にリンパ球のcuffingを認める。C：乳頭体前端を通る断面。扁桃核・前方海馬に著変を認めない。D：第二側頭回（HE染色）。局所的に海綿様変化とアストログリアの増加を認める。

見としては取れません(Fig. 2)。肉眼的には粗大病変を指摘することはできません。

16カ所切りHE染色の所見のみですが、三叉神経脊髄路核のところにcuffingがありますが、ここ1カ所だけです。これは、末梢からつながっているのかもしれないなと思いました。

小脳に関しても、あまり大きな所見はない。痙攣重積などがひどいときに、歯状回にグルモース変性が出てきますが、この症例もだとは思いますが、そういうものが見えています。

皮質も非常にいいし、脳室もあまり広がっていない。この方はSIADHを起こしていた可能性があります。ロートのところで切ってもあまりはっきりした所見もない。扁桃核ではちょっとグリアが増えているかな、という感じがあります。あと、この症例はいろんなところが、少しspongyになって、アストログリアが反応しているようにみえます。これは後でも言いますが、原因というより痙攣の結果ではないかと思えます。

第二側頭回も同様にアストログリアが増えており、少しspongyになっていて、血管が反応しているかどうかはよくわからない、という印象です。皮髄境界部に比較

的目立つというかたちのものが、focalにはっきり見えています。海馬硬化はぜんぜん示していないし、脳炎の所見もありません。血管炎の破壊がある血管が1個だけあり、アミロイドβ蛋白で染めると、内弾性板を欠き、軽度陽性を示しました。Tauで染めると、tangleがちょっと出ていて、プラークステージでは1ぐらい。老人性の所見は非常に軽い。海馬の白質のところも少しspongyになっていて、アストログリアが反応しているところがあります。

後方にいきましても、粗大病変は認められません。頭頂葉には、やはり皮質と白質の境界周囲が少しspongyになっていて、アストログリアが反応しているようなところがあるという所見です。そして、血管の内皮も少し反応しているかなという感じです。

脊髄ですけれども、少しグリアが増えているかなという感じがありますが、これも特異所見とは言えない。ただ、末梢になったとたんに、病変が激変します。てんかんを起こしておられたので、中枢神経系の所見も重要なかもしれませんが、捉えどころが非常に乏しい。それに対し末梢にはともかく明らかに、非常に強い所見をもっていることがわかります。



Fig. 3 生検時の膵腹神経の光顕像

A：神経生検では明らかな炎症性変化や血管変化はない(HE染色)。B：神経束内の有髄線維密度は保たれるが、神経束により間質の浮腫の程度が異なる(エボン包埋トルイジンブルー染色)。C：神経束内には著明な浮腫を認め、軸索変性と軸索径に比較して髄鞘の薄い線維(thin myelinated fiber)を散見する(エボン包埋トルイジンブルー染色)。

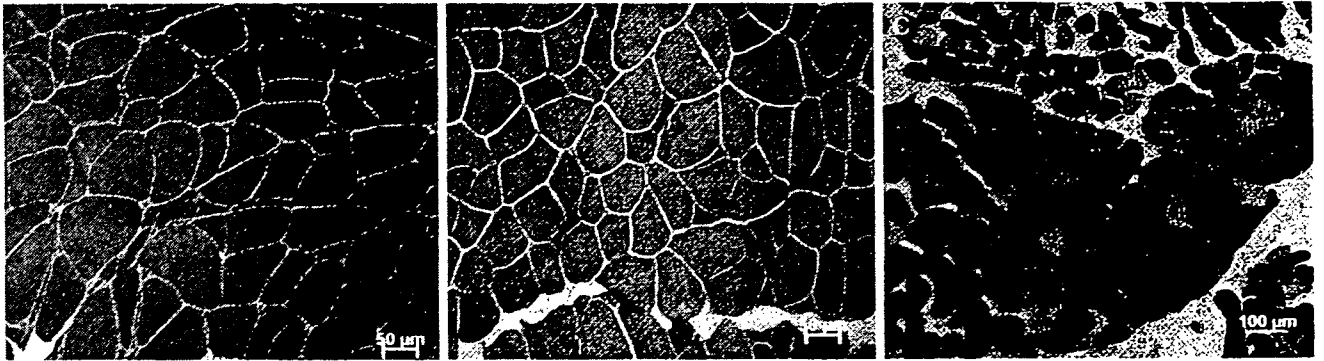


Fig. 4 生検時の短腓骨筋の光顕像

A：筋線維の大小不同を認め、小角化線維が散見される(HE染色)。B：小角化線維は濃染され活動性のある神経原性変化を示唆する(NSE染色)。C：筋線維のモザイクパターンは保たれる(myosin ATPase染色PH4.6)。

後根神経節も、血管がかなり増えている。血管も、内皮細胞およびペリサイトが増殖しているような変化がある。血管周囲に、epithelioid cellが出ており、MRIで根が造影されていて、腫大していたというのを反映している所見なのだろうと思われます。

同様に、サブパインノイディアル、あるいは神経上膜などに、かなり結合織およびepithelioid cellが出ている印象があります。末梢神経はスカスカになっていて、有髄線維が落ちていることも確かです。

Sympathetic ganglionを取り出してみると dystrophic axonが認められます。末梢神経に関しては清水先生に後ほど生検も含めてプレゼンテーションをお願いします。

清水 2004年の生検の所見と、剖検のときの所見をお示しします。生検のときは、実際に患者さんが生存されておられたのですが、剖検のときは、神経・筋のアクティビティは決して高くない時期ですので、それを念頭に置きながら評価しなければいけないと考えております。

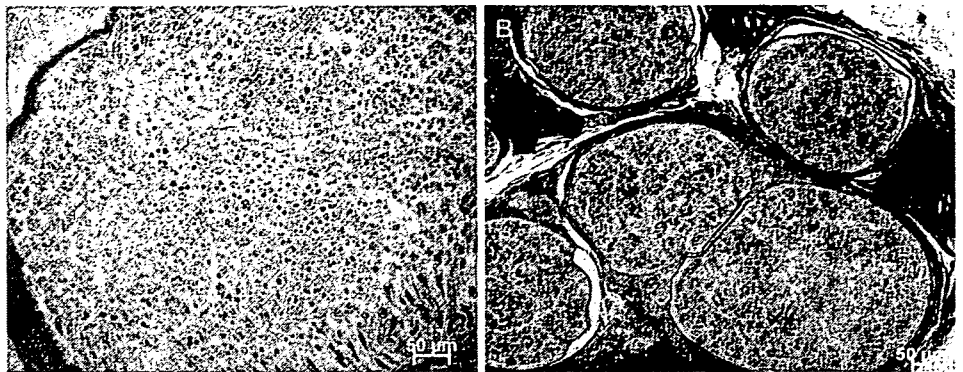
2004年6月の生検です(Fig. 3 A)。右の膵腹神経のパラフィン切片の弱拡大ですけれども、神経束ごとに少し様相が違って、やや間質が開いて edematous なもの、そうでないものと、神経束ごとに差があります。神経上膜の血管には、明らかな炎症細胞浸潤や血管の変化はみられていません。エボン包埋トルイジンブルー染色で見ましても、少し edematous になった神経束、そうでないような神経束と差があります(Fig. 3 B)。

その神経束を拡大して見てみますと endoneurium が開いて、少し浮腫があることがわかります。ところどころに軸索変性があると同時に、少し thin myelinated fiber があるけれども、この方は63歳なので、年齢に気をつけて評価しなければいけないであろうと思います。さらに強拡大していきますと、バックグラウンドに無髄の軸索が見えていて、63歳という年齢にしては無髄線維の脱落はそんなに強くないなということがわかります。

電顕を見てみますと、やはり光顕で見たのと同じように、無髄の軸索が比較的よく保たれています(Fig. 3 C)。

Fig. 5 剖検時の腓腹神経の光顕像

A：神経束内には著明な浮腫を認め、神経束内で有髄線維が局所的に脱落している (Masson Trichrome 染色)。B：有髄線維密度は中等度に低下し、神経束ごと、および神経束の部位ごとに有髄線維の脱落の程度はことなる。神経束内には浮腫を認める (エポン包埋トルイジンブルー染色)。



が、無髄の軸索を失った、denervated schwann cell subunit が散見されます。ただ、年齢を考慮すると、無髄の軸索は比較的良好に残っているほうなので、これだけで本当に無髄が異常かは言えないと思います。有髄線維には thin myelin で軽く onion bulb を形成しているものも認めます。Collagen pocket も散見しますが、年齢から考えると、これだけで異常な頻度とは言えませんでした。

ときほぐしでの検討結果です。神経束ごとに所見の差があるので、“ときほぐし”ですべてを代表させるのは、困難ですが、正常が81%で、軸索障害は8.6%、節性脱髄が5.2%で、年齢を考慮しますと、軸索障害に関しては異常といえますが、脱髄に関しては、明らかに異常とは言えません。

短腓骨筋の中拡大ですが、小角化線維が散見されて、一見して neurogenic な change を疑わせます (Fig. 4 A)。そして、Gomori-Trichrome 染色ではあまり特異的な変化はなく、筋内神経密度は比較的保たれています。

NSE (非特異的エステラーゼ) 染色で濃染する筋線維が散見され、活動性のある neurogenic な change はありますが (Fig. 4 B)、筋内神経の神経束内には NSE 染色で濃染するマクロファージの増加はありませんでした。

次に myosin ATPase 染色でモザイク構造が保たれているかを見てみると、type grouping はなくて、慢性の神経原性の変化はないであろうと考えました (Fig. 4 C)。

一方、type 1 の萎縮の傾向はどの部位でもみられたのですが、これに関しては、脱髄性の過去の症例を見ますと、その中の何例かは type 1 の萎縮がみられた例がありますので、そういった点では、矛盾はしないかもしれません。以上の所見からは、慢性の neurogenic change はないであろうと、ongoing の neurogenic change が多少くすぶってあるだろうということが言えます。

次に剖検検体です。これも、神経・筋の活動度がない、もう1年ぐらい経っている時期のものです。ですから、

おそらくここでは、1年前にあったものが示唆されるような所見があるのか、それから何か新しい所見が加わっているか、それがポイントになると思います。

まず、左の腓腹神経を見ます。これはパラフィン切片ですが、やはり神経束ごとに差があります。赤くみえるのが有髄線維ですが、このようにセクター状に一部分、有髄線維が脱落しており、神経束においては非常に間質が開いていて、edema が目立ちます (Fig. 5 A)。

これはエポン包埋トルイジンブルー染色ですが、やはり有髄線維密度が、年齢を考慮しても中等度には低下してしまっていて、しかも神経束の中でも局所的に脱落しているところもあります (Fig. 5 B)。拡大しますと、有髄線維が極端に落ちて、その近傍では軸索障害が散見されます。ところどころで、軸索に対して thin myelin の有髄線維が散見されています。

先ほどの有髄線維の脱落がみられたところの電顕写真です。有髄線維ばかりでなく、無髄の軸索が落ちた変化が目立つ所見です (Fig. 6)。“ときほぐし”での検討を見ても、軸索障害5.3%、節性脱髄が20%。年齢を考慮しますと、これは異常にはあたりません。

S1の前根のほうは、やや edematous も見えますが、基本的に密度は比較的良好に保たれています。

エポン包埋トルイジンブルー染色でも見てみますと、非常に有髄線維の密度が保たれています。明らかな軸索障害も、脱髄性の変化もこの部位ではみられていない。ただし、所見の部位差がある可能性があり、前根1本だけで評価するのは注意が必要です。

次にL4の脊髄神経ですが、神経束が腫大、間質が開いて浮腫が目立ち、その程度には神経束ごとの差が目立ちます。ここでも、やはり病気の活動性は必ずしもないかもしれませんが、非常に浮腫があるという点は、いまだにそこにくすぶっていることを示し、神経束ごとに差があることがわかります。拡大して見てみますと、

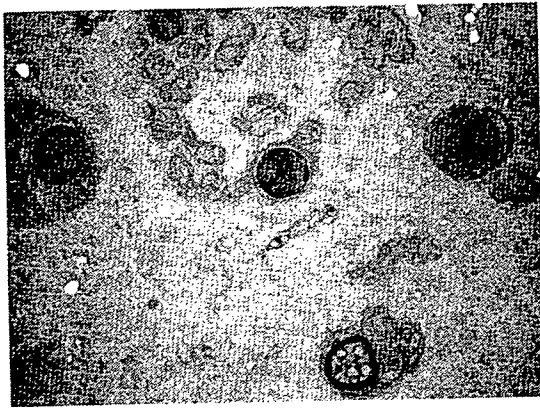


Fig. 6 剖検時の腓腹神経の電顕像  
間質には著明な浮腫を認め、有髄線維、無髄線維の変性を認める。

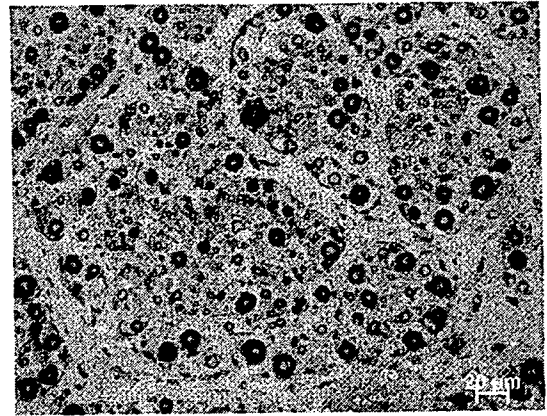


Fig. 7 脊髄神経像 (L4)  
間質には著明な浮腫を認め、随所に軸索径に比較して髄鞘の薄い線維 (thin myelinated fiber) を認める (エポソ包埋トルイジンブルー染色)。

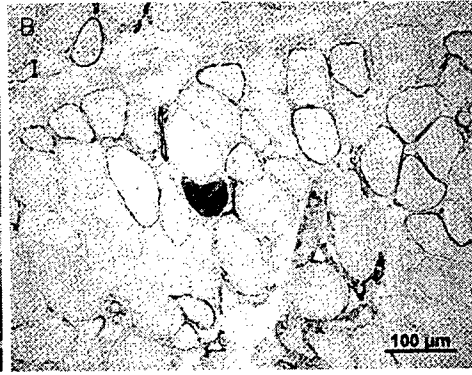
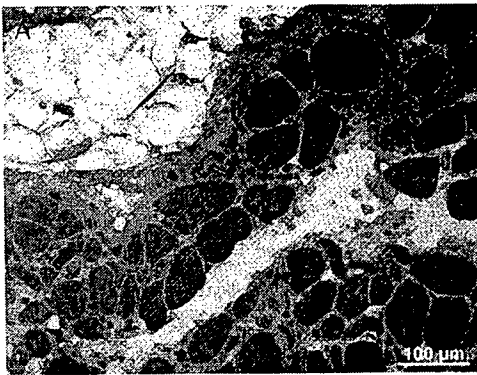


Fig. 8 剖検時の短腓骨筋の光顕像

A: 筋線維の著明な大小不同と間質の増加および脂肪浸潤を認める (HE 染色)。B: 筋線維の細胞膜に一致して補体複合体に対する染色性を認める線維が散見される (抗 C5b9 抗体染色)。

軸索系に対して随所に thin myelin の有髄線維が散見されます (Fig. 7)。

電顕で見えますと、比較的無髄線維が保たれているようにみえるところもあります。1個1個の thin myelin の有髄線維を見えますと、basal lamina が厚く、中には Schwann 細胞の胞体が扁平化して突出しているもの、basal lamina が Schwann 細胞の胞体からはずれ残っているものがある。こういった形からいうと、いままさにこの脱髄がアクティビティをもっている変化だとはみえません。

次に、筋肉ですけれども、短腓骨筋は神経・筋のエピソードがあって1年経ったところですが、かなり脂肪化がきています。非常に萎縮した筋線維があって、筋線維が大小を示して、脂肪がかなり浸潤しています (Fig. 8 A)。そして、萎縮した筋線維は、これは NSE 染色ですけれども、濃染しており、神経原性を疑わせる所見です。ただ、筋肉内にみられた有髄線維は、比較的密度が保たれていました。

NADH-TR 染色では、内部構造の乱れた線維が散見されますが、神経原性変化があるとして、それ以外の筋原性変化が加わっているかについては、これだけでは判断ができません。ただし、炎症細胞浸潤などはみられておりませんでした。

一方、myosin ATPase 染色で見えますと、1年経っているにもかかわらず、かなりモザイク構造が保たれていました。

筋肉に何らかのプライマリーの炎症がある場合に、主要組織適合抗原である HLA-AB 抗原に対する抗体染色が役立ちますが、異常な染色性はなく、筋炎や血管炎といったものは疑えませんでした。ただし、補体の複合体である抗 C5b9 抗体での染色をして見えますと、どうも、筋肉を1個1個取り巻くような形で染色されまして、壊死線維だけではなく、比較的保たれた筋線維も染まっているという変化はあまり見ない所見なので、これに関してはもう少し検討しなければいけないなと思っています (Fig. 8 B)。



より近位の筋である腸腰筋の変化です。こちらのほうは、比較的脂肪化などはなくて、神経原性の変化がありまして、筋原性を疑わせる所見はありませんでした。多少の小角化、神経原性がありますが、筋の神経は小さいながら、いちおう保たれていました。こちらにも、何らかの炎症を示すものはありませんでした。

一方、抗C5b9染色では、通常は大きな血管は染まりますが、小さい血管は染まりません。このケースでは、小さい血管が染まっていますので、これもやはり何らかの免疫学的な変化を示しているのかと考えました。

この病理で何を考えるかですが、CIDPは非常に、いろいろなhetero-geniusなものを含んでいる可能性があるのですが、もし、ほかの因子がなければ、CIDPだけにしては部分的にセクター状が落ちてしまったり、軸索障害が無髄まで及んでいるというのは、少し当てはまらないなと感じます。一方、血管炎のようなものを考えるにしても、私が検索したものの中には血管変化がまったくありませんでした。では、Crow-深瀬症候群としてはどうか。私の経験したケースでは、浮腫と同時に軸索萎縮の所見が末梢で目立ってくるので、そういった点では、経験中のCrow-深瀬とは少し違うと感じております。

先ほど、村山先生と分けながら検討したDRGの所見がポイントでして、epithelioid cellのようなものがどういう位置づけにあるかということが、今後検討しなければいけない点です。いくつかの点で、今まで知っているtypicalな病態に合わないの、そういったことを踏まえて、何らかの新しい免疫学的な機序が関与した病態である可能性も含めて検討していく必要があると考えている状況です。以上です。

## ディスカッション

司会 ありがとうございます。ご質問はありますか。

中野 ぜひお聞きしたいのは、病変の主座は、ganglionよりもproximalなのか、distalなのか、ということです。

清水 主座ですね。Ganglion自体だけで、例えばあそこに村山先生が示してくださったような血管変化だけでは、この病変はこないと思います。

中野 Gangliopathyではない？

清水 ないと思います。

中野 それから、神経根の障害はどうですか？

村山 神経根障害はたいしたことがないです。だから、後根神経節からすぐdistalというのが、一番考えられる場所です。

中野 すると、運動神経のほうはどうですか。

清水 運動神経のほうは、私がいただいた前根には、特に変化はありませんでした。

村山 前角もたいしたことは……。

清水 筋肉に関しても、強い病巣はあまりありませんでした。

中野 要するに、central chromatdysisもないから、あんまり近いところで運動神経がやられてることも、激しく起こっていることも考えにくい。そういう理解でいいですね。

清水 あとは、血管変化とか、組織破壊といったものも剖検の時点ではあまり強くない。

中野 画像で、髄内というか、脊柱管内のenhanceはないんですね。

主治医 はい。

中野 外に出てから……。

村山 硬膜内から出てすぐです。だから、非常に薄かったのですよ。

司会 蛋白形成は400でしたか。

主治医 6月3日が200で、7月20日は500代に上昇しました。

長谷川 先ほど提示された、電気生理学的な所見をみると、これは電気生理学的には脱髄性ニューロパチーの範疇であって、その病変の場所は、少なくとも末梢の神経幹にあると考えていいと思います。少なくとも、おそらくルーチンで測ったのであれば、下腿前腕のレベルに脱髄を伴う病変はあると考えていいと思います。

織茂(関東中央病院) 剖検の筋所見で、壊死線維だけでなく、正常とみられる筋線維にも補体が染色されるというのはおもしろいと思いました。生検筋所見ですが、中心核が増えていませんか。したがって、アクティブな再生機転があると思います。首座はやはりニューロパチーだと思うのですが、何か免疫がらみの病態により、筋線維が攻撃されているのではないかという気がしました。

清水 私が自信をもっていえるのは、CIDPで筋肉を補体に対する抗体で染めたときには、ああいふ変化は出ません。血管が多少染まってくることはありますけど、筋線維に染まってくることはありませんそれは確実にいえます。

村山 生であれば、僕らはいくらでも扱えるんだけど、この症例はホルマリン固定なので、凍結保存検体があればよかったなと思います。残念ですね。

司会 少し時間が過ぎました。遅くまで、ありがとうございました。(症例2・終了)

1. 脳神経

1-1. 脳神経 - MRI, CT -

**Imaging Diagnosis in the Elderly: Physiological and  
Pathological Changes in the Aging Brain**

徳丸 阿耶<sup>1)</sup>, 齊藤 佑子<sup>2)</sup>, 村山 繁雄<sup>3)</sup>

東京都老人医療センター 放射線科<sup>1)</sup> 東京都老人医療センター 剖検病理科<sup>2)</sup>  
東京都老人総合研究所 老年病のゲノム解析研究チーム・高齢者ブレインバンク 神経病理<sup>3)</sup>

Aya M. Tokumaru, M.D.,<sup>1)</sup> Yuko Saito, M.D.,<sup>2)</sup> and Shigeo Murayama, M.D.<sup>3)</sup>

1) Department of Radiology, Tokyo Metropolitan Medical Center of Gerontology

2) Department of Pathology, Tokyo Metropolitan Medical Center of Gerontology

3) Department of Neuropathology, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology

## 1. 脳神経

### 1-1. 脳神経 - MRI, CT -

徳丸 阿耶<sup>1)</sup>, 齊藤 佑子<sup>2)</sup>, 村山 繁雄<sup>3)</sup>

東京都老人医療センター 放射線科<sup>1)</sup> 東京都老人医療センター 剖検病理科<sup>2)</sup>  
 東京都老人総合研究所 老年病のゲノム解析研究チーム・高齢者ブレインバンク 神経病理<sup>3)</sup>

#### Imaging Diagnosis in the Elderly: Physiological and Pathological Changes in the Aging Brain

Aya M. Tokumaru, M.D.,<sup>1)</sup> Yuko Saito, M.D.,<sup>2)</sup> and Shigeo Murayama, M.D.<sup>3)</sup>

##### Summary

The unprecedented aging of society is occurring rapidly. Rather than a problem facing the future, this trend is already a reality in Japan. The discussion regarding the maintenance of the social environment surrounding medical care is important. Also important are the appropriate medical interventions for the diagnosis of various changes and conditions that are characteristic of the aging patient. However, it is extremely difficult to establish the border of morbid change if the brain-related change is normal.

The main risk factor for the patient with dementia is aging itself. The neuroradiologist is an important source of precise imaging information as to what is normal and what is abnormal.

- 1) Department of Radiology, Tokyo Metropolitan Medical Center of Gerontology
- 2) Department of Pathology, Tokyo Metropolitan Medical Center of Gerontology
- 3) Department of Neuropathology, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology

NICHIDOKU-IHO  
Vol. 52 No. 4 6-21 (2007)

#### 緒言

未曾有の高齢化社会は、近い未来のことではなく、既にわが国では「現実」である。医療を取り巻く社会環境整備などについての議論もかまびすしいが、加齢がもたらす変化、病態を、個々例において正しく診断していくことは、適切な医療介入、環境整備のためにも重要なことと思われる。しかし、脳の加齢性変化は、正常と病的変化の境界を定めることが極めて困難であることは、認識する必要がある。後述する認知症の病態も、加齢そのものが最も大きな危険因子であるともいえ、精密な画像情報を提供しうる放射線診断医に、何が正常であるのかがまさに問われているのではないか。

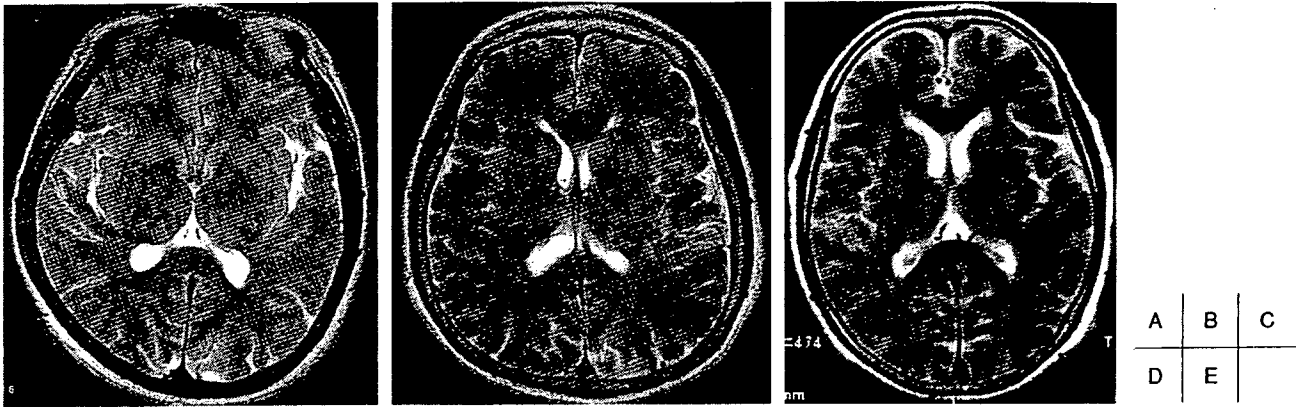
現在では側頭骨と呼称される「os temporale」は少し前までは時鐘骨(じしょうこつ)と呼ばれていたと聞く。鬢に白髪が出てくるのが一様にos temporaleのあたりから

であり、人生の時を知らせる由来と聞く。形態画像診断での「時を知らせる」所見をとりあげ、さらに認知症における形態診断の役割について述べたいと思う。

#### 加齢に伴う生理的变化

##### 1. 脳萎縮

加齢とともに脳萎縮が生じることは自明の理のように日常生活でも語られるのだが、実際にはどうであろうか。剖検脳、画像を使つての脳volumeに関する報告がある<sup>1-4)</sup>。それらによると、脳は、10歳代までに最大となって平衡期に入り、その後50歳代、60歳代以降萎縮のスピードが加速するという報告が多い。最近のMRIによる報告では、1年間に30～50歳代では0.2%、70～80歳代では0.3～0.5%と萎縮が加速するとされる<sup>5)</sup>(図1)。また、volumetric studyを用いて、白質、皮質の萎



**図1 脳萎縮**  
 認知機能に大きな障害を示していない各年代女性の脳を並列して示す。70歳代、80歳代は同じ方のフォローである。  
 A 50歳代・女性  
 B 60歳代・女性  
 C 70歳代・女性  
 D C女性の9年後、80歳代両側側脳室降格周囲の白質高信号が生じ、Sylvian fissureは拡大傾向がわずかに指摘されるだろう。  
 E 90歳代・女性：臨床的に粗大な問題のない90歳代。脳室、脳溝拡大はあり、萎縮は存在する。病的意義を有するものかどうかの判断は、この画像のみでは難しい。

縮の進行をみた報告では、皮質の萎縮は20歳代から線形に進行するが、白質萎縮は中年以降加速がみられている<sup>6)</sup>。方法論のさらなる洗練は必要だが、この治験は健康成人の加齢による萎縮が、白質萎縮が始まる時期から始まることを示唆しているかもしれない。また、magnetization transferの加齢による変化の報告も出され、ミエリンやアクソンの変性を反映するなどの考察も提出されている<sup>7, 8)</sup>。

**2. 石灰化**

生理的石灰化は小児では2%以下とされており、加齢とともに増加する。淡蒼球、小脳歯状核、松果体、脈絡叢、大脳鎌、硬膜、手網交連などに生じうる<sup>9)</sup>(図2)。高齢で加速する状況は知られていないが、動脈硬化に伴う血管壁の石灰化などは高齢者診断で目を向けるべき部位である(図3)。

**3. 血管外腔拡大**

血管外腔拡大は生理的にみられるものである。前交連周囲、基底核、海馬領域、大脳白質などに捉えられる

(図4)。

T2強調画像で高信号強度、FLAIR (fluid attenuated inversion recovery)、T1強調画像で低信号と、脳脊髄液と同等の信号強度を示す。臨床的には小梗塞との鑑別が問題となるが、局在の把握は重要な鑑別ポイントである。穿通枝領域などでは、ときに内部に血管構造を確認することもある。加齢とともに描出される血管外腔は増加するが、血管外腔拡大に病的意義が付加されることは少ない<sup>10-12)</sup>。

MRIでは、海馬領域にも小円形の高信号が複数並んで捉えられることがある(図5)。発生の過程で、海馬が渦巻きのように巻き込まれるときに取り込まれる髄液腔で、同時にこの領域の穿通枝の血管外腔である<sup>13)</sup>。健康人でもみられ、海馬のダメージでないことの把握が必要である。これら血管外腔拡大が加齢とともにめだってくる理由は必ずしも明らかとはいえないのだが、萎縮と連動する可能性については一考を要する。

**4. Hyperostosis frontalis interna**

前頭骨内板の肥厚が、中年以降の女性に生理的にみられることがある。内板に限定し、男性にはほとんどみら