

図4 30代、女性 抗リン脂質抗体症候群を伴うSLE, T2強調像
右側頭葉皮質下にT2強調像で不均一な低信号が認められ、周囲に浮腫を伴う。皮質下出血を示している。

わたる経過をもつ場合も多く、治療による修飾への視点が必要な場合がある。

3) 神経サルコイドーシス

神経サルコイドーシスは、原因不明の肉芽腫形成性の多臓器疾患である。病理学的には非乾酪性肉芽腫、血管周囲炎、リンパ球浸潤がみられる。両側肺門リンパ節、肺、眼、皮膚を高率に侵し、神経、筋、心臓、腎、骨、消化器にまで病巣の進展範囲がありうる。7.5～9.3/10万人程度の罹患率があるが、なお原因は不明である。Pacnes感染との関連も報告があるが、定まっていない。中枢神経系を侵すのは、臨床的には5%程度、剖検例では14～27%程度との報告がある。血清ACE (angiotensin converting enzyme) 活性の上昇は重要な臨床的メルクマールである¹⁴⁾。髄膜、硬膜、脳実質、下垂体など侵される部位、画像所見は多彩であり、全身のサルコイドーシスの把握は診断に不可欠である。

(1) 画像診断

画像所見は多彩である^{15,20)}。髄膜、硬膜、脳実質、脳神経、下垂体、視床など局在も多彩である。髄膜所見は40%程度と高頻度に生じ、特に軟膜

に沿った結節性、あるいは瀰漫性の造影増強効果が、サルコイドーシスに比較的特徴的である。脳底部が侵されやすく、水頭症をきたすこともある。脳表、髄軟膜から連続して脳実質へ血管外腔を介して進展、血管周囲腔に炎症細胞浸潤を示す傾向があり、脳表、血管周囲腔に沿って造影増強効果を示すことがある。頭蓋底の軟膜病変は、結核や髄膜播種、悪性リンパ腫などの画像的鑑別を要す。原疾患の有無、髄液所見、ツベルクリン反応などを合わせた鑑別が必要となる。肉芽腫性疾患を反映して、腫瘍性病変として捉えられることもある。T2強調像で低信号、明瞭な造影増強効果を示す硬膜病変の報告もあり、この場合にはアミロイドーマ、髄膜腫、肥厚性硬膜炎などとの鑑別を要す¹⁶⁾。臨床的に無月経、尿崩症で発生し、視床下部、下垂体に進展、腫瘤を形成する場合の把握が必要である^{16) 19)}。胚細胞腫、神経膠腫、PNET、リンパ球性下垂体炎、histiocytosisなどが鑑別となる。脳神経への進展も、神経に沿った造影増強効果によって診断がなされる。髄膜浸潤を合併している場合もあれば単独の場合もあるとの報告があり、顔面神経、視神経の報告が多い。脊髄病変も髄膜、硬膜病変を伴い肉芽腫形成を示す場合、髄内病変のみが目立つ場合などがある。病巣の主体がどこにあるかを見極め、多彩な病像の成り立ちを考慮すること、全身の病変に目を向けることは常に重要である。

図7は、20代男性、全身強直性痙攣、数カ月前から頭痛を訴えている。意識清明、髄液所見はリンパ球優位の細胞増多(細胞数60)、蛋白増多を示していた。MRI FLAIR横断画像では、両側側頭葉、脳幹の脳表近くに高信号強度が認められる。造影後T1強調像では、髄膜、一部はくも膜下腔、脳表にまで不整の造影増強効果が認められる。両側肺門リンパ節腫大を伴い、サルコイドーシスの髄膜、軟膜浸潤、実質進展が生じたものと考えられる(東海大学医学部 長沼通郎先生のご厚意による)。

図8は、尿崩症で発生した20代男性、サルコイドーシスである。下垂体茎、灰白隆起が正常よりも厚い。

図9は、50代男性、生検施行のサルコイドーシスである。頸～腰椎レベルまで広範囲に、髄内にT2強調像で高信号が生じ、造影後T1強調像では髄膜に沿った造影増強効果が認められ、多巣性に背側

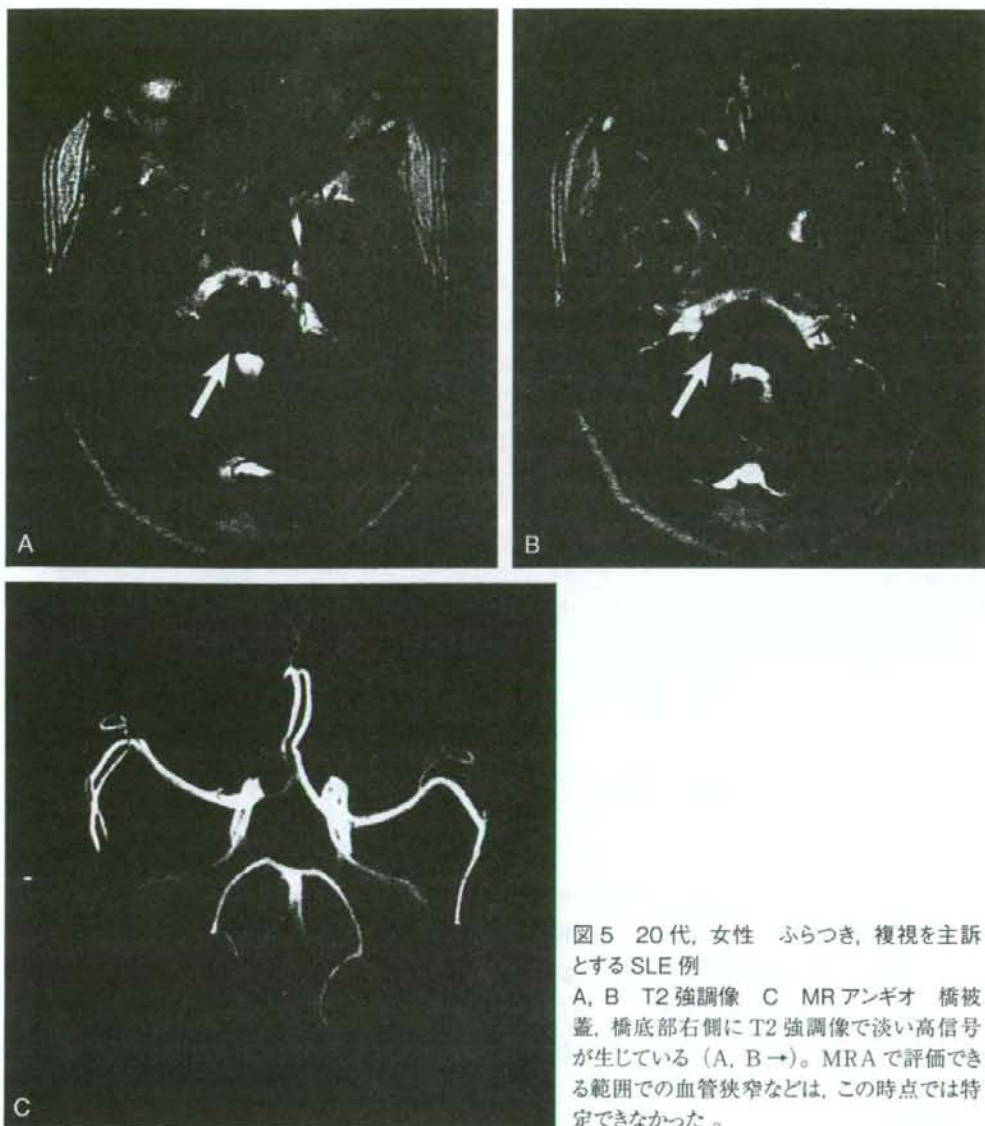


図5 20代、女性 ふらつき、複視を主訴とするSLE例
 A, B T2強調像 C MRアンギオ 橋被蓋、橋底部右側にT2強調像で淡い高信号が生じている(A, B→)。MRAで評価できる範囲での血管狭窄などは、この時点では特定できなかった。

へ突出する腫瘍形成を伴っている。ステロイドパルス療法後、造影増強効果を示した病変の著明な縮小を認めている(慈恵医大医学部神経内科 井上、谷口、村上先生のご厚意による)。

(2) 鑑別診断

病巣の局在、病態によってさまざまな画像所見を呈するため、鑑別診断はそれぞれの所見に即して検討することが必要になる。髄膜病変を伴う場合には、髄

膜播種、アミロイドーシス、髄膜炎、硬膜病変ではアミロイドーマ、肥厚性硬膜炎(多種の病態を含む)、Wegener肉芽腫、そのほか実質病変を呈した場合には、悪性リンパ腫、白血病浸潤、胚細胞腫、膠腫、PNET、リンパ球性下垂体炎、histiocytosisなどが鑑別を要する場合がある。髄膜、実質の双方に病態が及んでいる場合、結核を含む炎症性病態なども考慮を要する。

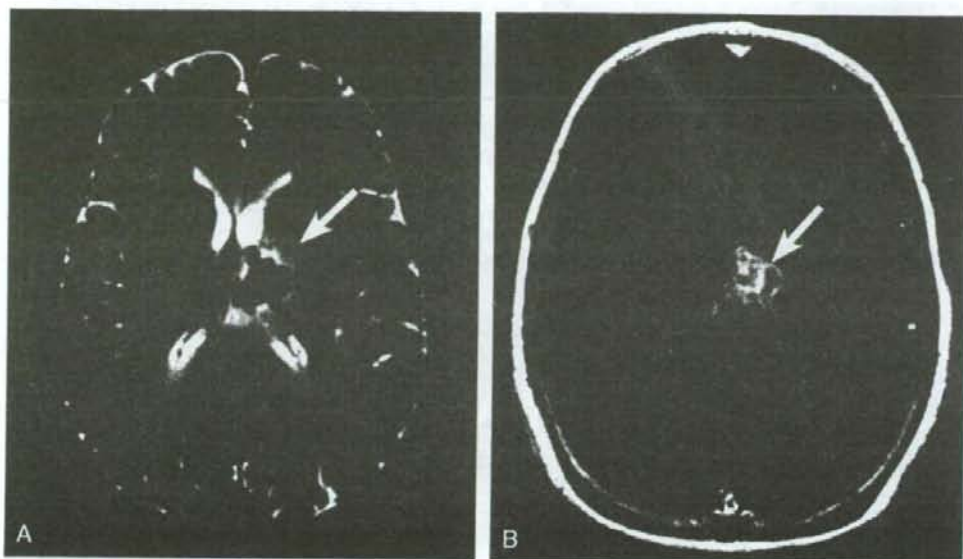


図6 50代, 女性

SLEにてステロイド長期服用の既往がある。難治性皮疹の経過中、頭痛、嘔吐が出現。T2強調像で左視床に不均一な低信号を有する不整形病巣が認められ (A →)、造影後 T1 強調像で多結節状の造影増強効果を伴い (B →)、深在性真菌症であった。

4) ANCA associated angitis (ANCA antineutrophil cytoplasmic antibodies 関連血管炎)

(1) 血管炎症候群の分類再編

血管炎症候群の分類は、これまで侵される血管径と臨床像の特徴によってなされ、Jennette の提出した図を覚えておられる方も多いだろう²¹⁾。大動脈、幹動脈を侵すものが高安動脈炎、側頭動脈炎、中小筋型動脈を侵す結節性多発動脈炎、Wegener 肉芽腫 (WG)、Churg-Strauss 症候群 (CSS)、小動脈から毛細血管、細静脈を侵すものとして顕微鏡的多発血管炎がある。一方、近年、抗好中球細胞質抗体 (antineutrophil cytoplasmic antibodies: ANCA) が同定され、従来の臨床像のみでなく、ANCA との関連による分類を組み合わせる方向が示されている。ANCA の対応抗原は好中球ライソゾーム顆粒であり、いずれの酵素も組織障害性が強く、血管内皮融解、壊死性血管炎発症との関連が考慮される。ANCA 関連血管炎には、WG、CSS、MPA が含まれる。中枢神経系の脳血管障害合併の報告は現在までのところ頻度の高いものではないが、予後を規定する重要な因子として認識する必要がある。また ANCA には、細胞質に瀰漫性に顆粒状の蛍光を

認める c-ANCA (cytoplasmic ANCA) と、核周辺に蛍光を認める p-ANCA (perinuclear ANCA) の 2 つの染色型がある事が知られ、それぞれの対応抗原が異なる。c-ANCA は、WG に疾患特異性が高い。p-ANCA の疾患特異性はやや低いものの、MPA、CSS、特発性壊死性半月体形成性腎炎などに陽性を示す。しかし p-ANCA 陽性の WG や、c-ANCA 陽性となる MPA、CSS の報告もあり、好酸球や IgE 定量、病理組織診なども併せて臨床的鑑別がなされる。病態に迫る抗体として、血管炎の分類を見直す契機となっている認識は現時点では大切と思われるが、非特異的に ANCA 陽性を示す潰瘍性大腸炎、クローン病、原発性胆汁性肝硬変、慢性関節リウマチなどもあり、ANCA のみで診断、治療の方向を定める向きに警鐘を鳴らす論考もある²²⁾。病態に基づく診断基準の再編が進行するなかでの画像の役割は、できるだけ客観的な情報を提供しつつ、病態を指し示す方向を堅持することにある。

(2) 画像所見

血管炎を基礎とする小出血多発の病理報告等が認められ²³⁾、予後を規定する重要な因子として認識する必要がある。WG、CSS でも脳出血合併などの

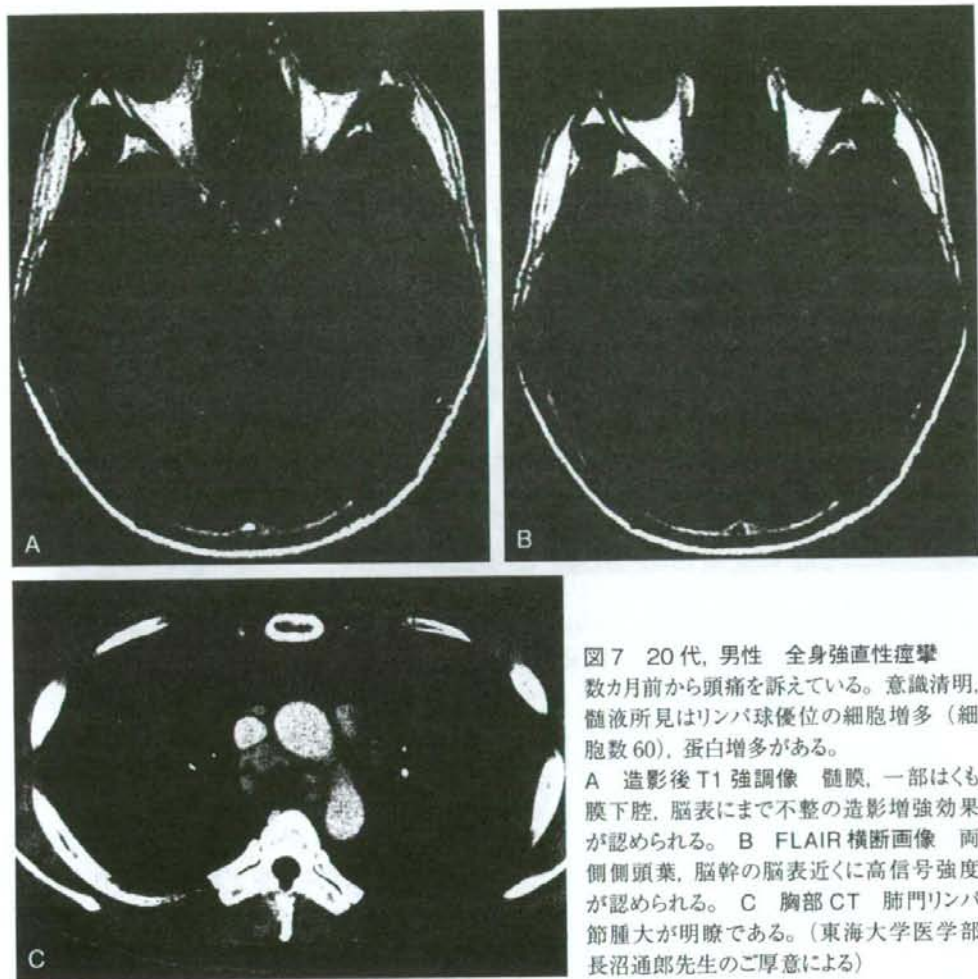


図7 20代, 男性 全身強直性硬癭
 数カ月前から頭痛を訴えている。意識清明,
 髄液所見はリンパ球優位の細胞増多(細胞
 数60), 蛋白増多がある。
 A 造影後T1強調像 髄膜, 一部はくも
 膜下腔, 脳表にまで不整の造影増強効果
 が認められる。B FLAIR横断画像 両
 側側頭葉, 脳幹の脳表近くに高信号強度
 が認められる。C 胸部CT 肺門リンパ
 節腫大が明瞭である。(東海大学医学部
 長沼通郎先生のご厚意による)

報告はあるが、むしろ髄膜の肥厚や実質内の肉芽腫形成などの報告が多く、それらの所見の合併をとらえる事は、鑑別の重要なヒントとなる^{24,26)}。古典的多発動脈炎では脳血管炎の頻度は8%程度とされ、脳出血、梗塞の報告が認められる。ANCA陽性の顕微鏡的多発血管炎での中枢神経障害の報告は少ないが、多発出血性梗塞をきたした報告がある²³⁾。ANCAという比較的簡便な検査法で検出できる指標が得られたことで、今後さらに症例が積み重ねられるであろうし、通常危険因子のない若年者の脳出血、梗塞などに対して、本症を一考する必要があるだろう。

顕微鏡的多発血管炎 MPAは、髄膜血管の障害による梗塞ないしは出血病変などの中枢神経障害

をきたすことが知られている。皮膚、糸球体、肺毛細管病変による肺出血を生ずるが、多くは肉芽腫を伴わない点でWGと区別される

図10は、70代女性、繰り返す関節痛、筋痛、MPO-ANCA陽性、繰り返す球後視神経炎、その後意識障害を生じMRIが施行された。造影後T1強調像では、左優位の髄膜造影増強効果、薄い硬膜下水腫が認められ、左被殻に小さな造影増強効果が認められる。剖検所見では、髄膜は前頭優位に肥厚し、線維化、血管周囲のリンパ球浸潤を伴う(図10C)。髄膜炎(無菌性の可能性)、血管炎が、MRIでの髄膜造影増強効果、肥厚に対応している。また基底核部には複数の梗塞があり、本例小



図8 尿崩症で発生した20代、男性 サルコイドーシス下垂体茎、灰白隆起が正常よりも厚い(→)。

梗塞部では、血管壁破壊、血管腫周囲への炎症細胞浸潤が認められ(図10D)、顕微鏡的多発血管炎(microscopic polyarteritis nodosa, MPA)であった。画像所見は非特異的で、硬膜下血腫後の反応性髄膜肥厚と多発小虚血梗塞で比較的新しいものの一部が造影増強効果を示したと考えるても矛盾せず、この所見のみからMPAを積極的に示唆することは難しいが、原因不明の関節痛、筋痛、p-ANCA陽性所見などの臨床症状と併せ、画像を検討することも重要となる。

Churg-Strauss 症候群: CSSは、アレルギー性鼻炎、喘息、好酸球増多に伴う肺、消化管病変、全身性血管炎、壊死性、肉芽腫性血管炎である。中枢神経系を8%程度侵し、梗塞様病変、髄膜病変の報告がある²⁵⁾。図11は、50代女性、p-ANCA陽性のChurg Strauss 症候群例である。不明熱と激し

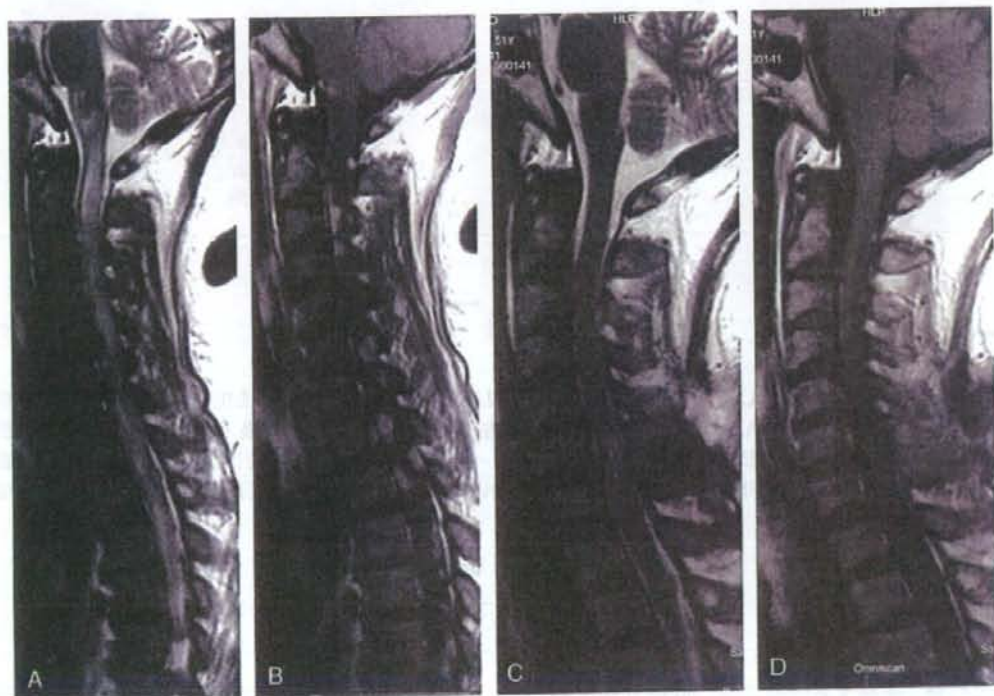


図9 50代、男性 生検施行のサルコイドーシス

A 治療前 T2 強調像 B 治療前造影後 T1 強調像 C 治療後 T2 強調像 D 治療後、造影後 T1 強調像 T2 強調像(A)では、髄内にほぼ全脊椎レベルに及ぶ高信号が生じており、造影後 T1 強調像(B)では、頸～腰椎レベルまで広範囲に髄膜に沿う造影増強効果が認められ、多巣性に腫瘤形成を伴っている。ステロイドパルス療法後(C, D)、髄内信号異常、造影増強効果を示した病変の著明な縮小を認めている。(慈恵医大 神経内科 井上、谷口、村上先生のご厚意による)

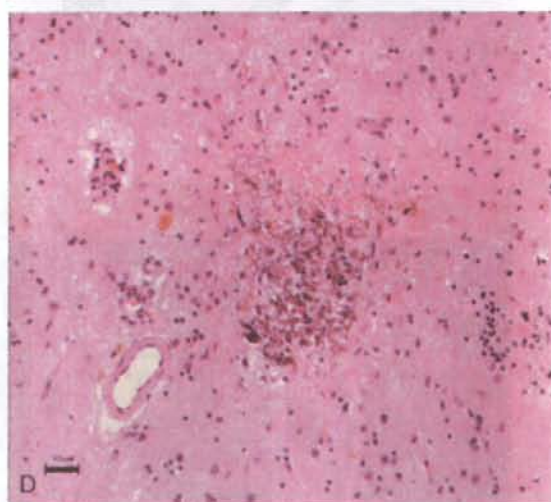
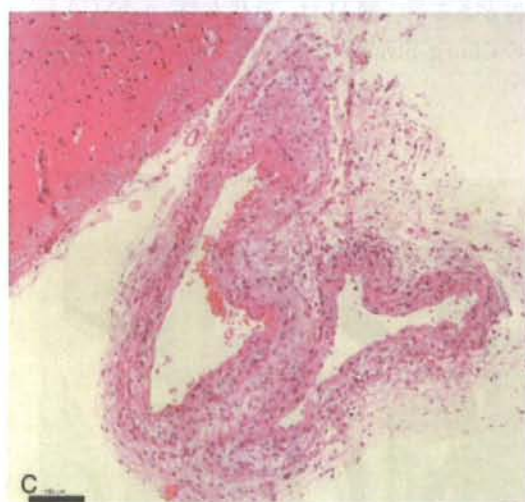
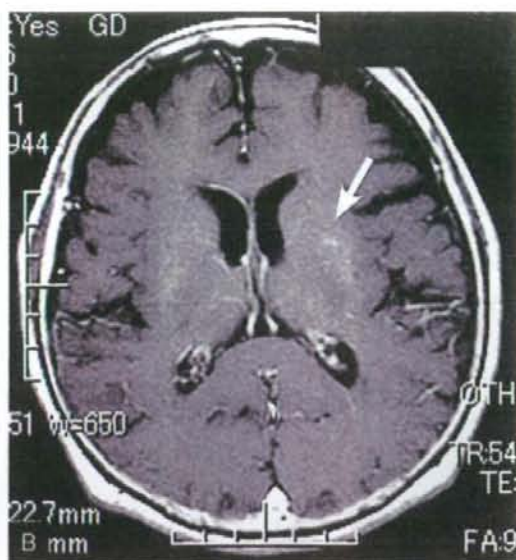
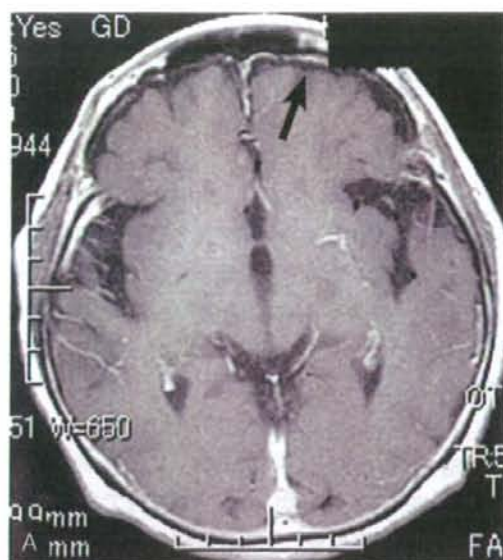


図10 70代, 女性

繰り返す関節痛, 筋痛, MPO-ANCA 陽性, 繰り返す球後視神経炎, その後意識障害を生じ MRI が施行された顕微鏡的多発血管炎症例である。A, B 造影後 T1 強調像 左優位の髄膜造影増強効果 (A →), 薄い硬膜下水腫が認められ, 左被殻には点状の造影増強効果が認められる (B →)。C 髄膜は線維化を伴う肥厚が前頭葉優位に認められ, 髄膜の血管内膜肥厚, 血管周囲には炎症細胞が認められる。D 梗塞部位の血管周囲には炎症細胞浸潤があり, 壁の破壊が認められる。

い頭痛, 視力障害を主訴とする。初回 MRI, T2 強調像で大脳鎌, 連続する髄膜に厚い低信号が認められる (図 11A)。造影後において, 同部は厚い造影増強効果が確認された (図 11B)。ステロイドと免疫抑制剤投与が施行され, 1 年後の MR では, 上記所見は軽快を示している。髄膜に肉芽形成の可能

性が考慮される。

Wegener 肉芽腫症の中樞神経進展は, 1. 血管炎, 2. 鼻腔, 副鼻腔, 眼窩からの肉芽腫性変化が直接進展 (視神経, 視交叉, 下垂体, 髄膜, 頭蓋底へと進展する), 3. 鼻腔, 副鼻腔, 眼窩から離れた組織に肉芽腫形成を示す, 主に 3 型の考慮が必要で,

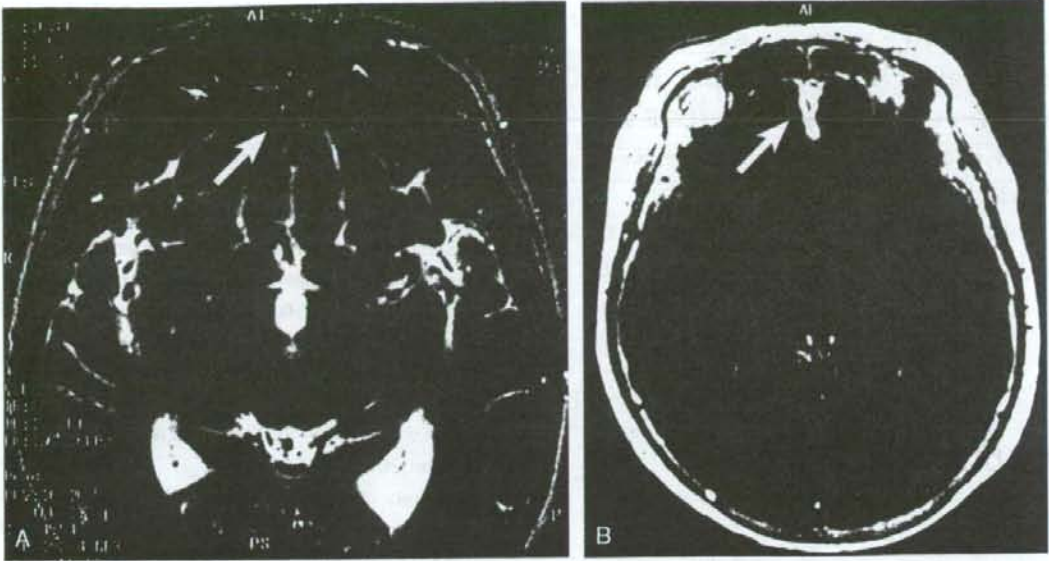


図 11 50代, 女性

p-ANCA 陽性の Churg-Strauss 症候群例である。不明熱と激しい頭痛, 視力障害を主訴とする。A T2 強調像 B 造影後 T1 強調像 大脳鎌から前頭の髄膜に沿って, T2 強調像で不整の低信号が生じており (A →), 同部は造影後 T1 強調像で厚く造影増強効果を示している (B →)。

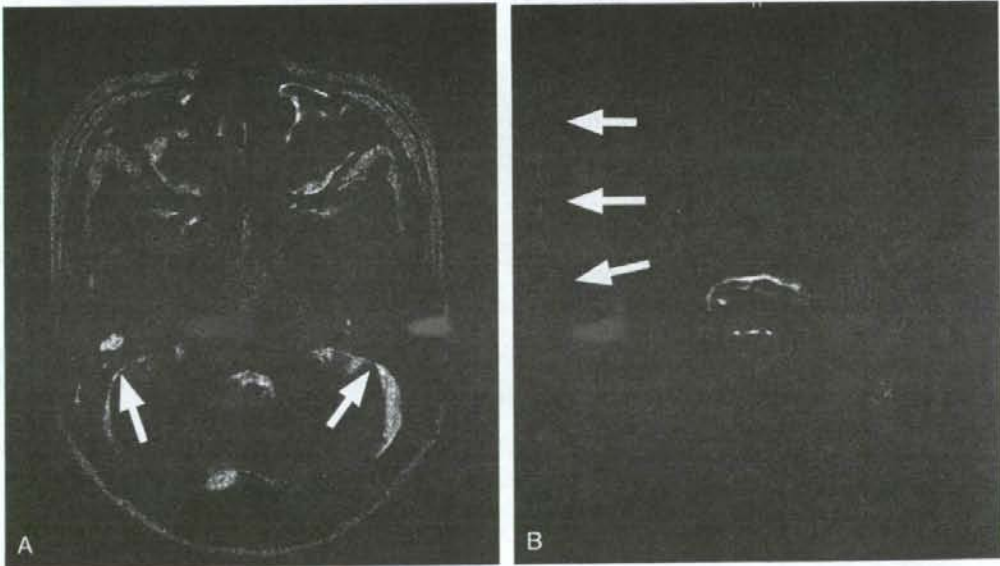


図 12 50代, 女性

c-ANCA 一過性陽性, p-ANCA 陽性の WG 例である。激しい頭痛の耳閉感を伴う。A T2 強調像 両側中耳には T2 強調像で不均一な高信号が認められ (→) 炎症を生じている。B 造影後 T1 強調像 右優位に厚い髄膜造影増強効果が認められる (→)。

それぞれが複合することもある²⁶⁾。鼻腔、副鼻腔病変があれば鑑別の大きな手がかりになるが、腫瘍形成がない場合でも、中耳、副鼻腔炎症と髄膜造影増強効果があれば、WGを疑いANCA測定を試みる意義がある。

図12は、50代女性、c-ANCA一過性陽性、p-ANCA陽性のWG例である。両側中耳には炎症が存在し、右優位に厚い髄膜造影増強効果が認められる。これらの画像所見は、ANCA測定のきっかけとなった。

■ おわりに

自他の峻別によってのみ自らの生が保たれる。この原則の破綻は、全身をめぐる。画像診断の役目は、この破綻によって惹き起こされる病巣の客観的把握であり、さらに進んで破綻の原因を示唆することにある。まず、写真に忠実に、そして写真の背景を俯瞰することが、「ひとり、ひとり」の診断と治療に役立つことを願う。

(謝辞：東海大学医学部 長沼先生、慈恵会医科大学 井上、谷口、村上先生には貴重な症例を提供していただきました。また、東京都老人医療センター 放射線科、神経内科、東京都老人総合研究所 神経病理スタッフの皆様のご援助をここに深謝致します。)

文 献

- 1) Arai Y et al: Case report Autopsy case of neuro-Behçet's disease with multifocal neutrophilic perivascular inflammation. *Neuropathology* 26: 579-585, 2006
- 2) Haghghi AB et al: The pathological presentations of neuro-Behçet disease: a case report and review of the literature. *The Neurologist* 13: 209-214, 2007
- 3) Akman-Demir G et al: Clinical Patterns of neurological involvement in Behçet's disease: evaluation of 200 patients. *Brain* 122: 2171-2181, 1999
- 4) Koçer N et al: CNS involvement in neuro-Behçet syndrome: an MR study. *AJNR* 20: 1015-1024, 1999
- 5) 広畑俊成: ベーチェット病の臨床: 病態分類と治療法. *Medical Practice* 20: 645-649, 2003
- 6) Hisanaga K et al: "Neuro-sweet disease" benign recurrent encephalitis with neutrophilic dermatosis.

Arch Neurol 56: 1010-1013, 1999

- 7) Nojima J et al: Strong correlation between the prevalence of cerebral infarction and the presence of anti-cardiolipin/β2-glycoprotein I and anti-phosphatidylserine/prothrombin antibodies. *Thromb Haemost* 91: 867-876, 2004
- 8) Alexander JJ, Richard JQ: Systemic lupus erythematosus and the brain: what mice are telling us. *Neurochemistry International* 50: 5-11, 2007
- 9) Nojima J: Association between anti-phospholipid antibodies and thrombotic complications in systemic lupus erythematosus. *Rinsho Byori* 51: 239-247, 2003
- 10) D'Cruz DP et al: Systemic lupus erythematosus. *Lancet* 369: 587-596, 2007
- 11) Jennings JE et al: Value of MRI of the brain in patients with systemic lupus erythematosus and neurologic disturbance. *Neuroradiology* 46: 15-21, 2003
- 12) Peterson PL et al: Imaging in CNS lupus. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 19: 727-739, 2005
- 13) Hung J-J et al: Central Nervous system Infections in patients with systemic lupus erythematosus. *J of Rheumatol* 32: 40-43, 2005
- 14) Thamouh AJ et al: CSF-ACE activity in probable CNS neurosarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 19: 191-197, 2002
- 15) Lury KM et al: Neurosarcoidosis-review of imaging findings. *Seminars in Roentgenology* 39: 495-504, 2004
- 16) Christoforidis GA et al: MR of CNS sarcoidosis: correlation of imaging features to clinical symptoms and response to treatment. *AJNR* 20: 655-669, 1999
- 17) Benzagmout M et al: Neurosarcoidosis which manifested as acute hydrocephalus: diagnosis and treatment. *Internal Medicine* 46: 1601-1604, 2007
- 18) Hodge MH et al: Neurosarcoidosis presenting as acute infarction on diffusion-weighted MR imaging: summary of radiologic findings. *AJNR* 28: 84-86, 2007
- 19) Guoth MS et al: Neurosarcoidosis presenting as hypopituitarism and a cystic pituitary mass. *Am J Med Sci* 315: 220-224, 1998
- 20) Völker HU et al: Case report Progressive multifocal leukoencephalopathy developing in advanced pulmonary sarcoidosis. *Clinical Neurol and Neurosurg* 109: 624-630, 2007
- 21) Jennette JC et al: Nomenclature of systemic vas-

culitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 37: 187-192, 1994

- 22) Savige J et al: International consensus statement on testing and reporting of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA). *Am J Clin Pathol* 111: 5-7-513, 1999
- 23) 佐々木惇ほか: 多発性出血性脳梗塞を呈した p-ANCA 陽性顕微鏡的多発血管炎の 1 剖検例. *脳神経* 50: 56-60, 1998
- 24) Arbusow V, Samtleben W: Neurologic complications in ANCA-associated vasculitis. *Dtsch Med Wochenschr* 124: 835-841, 1999
- 25) Tokumaru AM et al: Intracranial meningeal involvement in Churg-Strauss Syndrome. *AJNR* 23: 221-224, 2002
- 26) Murphy JM et al: Wegener granulomatosis: MR imaging findings in brain and meninges. *Radiology* 213: 794-799, 1999

Summary

Imaging diagnosis for CNS abnormalities in autoimmune disease

This immune system fails, and the disease that is caused by creating autoantibody is autoimmune disease. Autoimmune disease can attack a whole body, and disease extends to the central nervous system which has a great influence on QOL. Imaging studies is an important tool making a route to the diagnosis clear. The purpose of this article is to be able to help a daily diagnosis by extracting the characteristic of the image of each disease as much as possible.

Aya M. Tokumaru et al

Department of Radiology

Tokyo Metropolitan Medical Center of Gerontology



INFORMATION

第 30 回放射線技師研修会

日 時: 2008 年 10 月 15 日 (水) ~ 10 月 17 日 (金)

場 所: 自治医科大学地域医療情報研修センター (自治医科大学構内施設)
〒 329-0498 栃木県下野市薬師寺 3311-160 (申込住所と同じ)

受 講 料: 25,000 円 (中央研修会一律)

テ ー マ: 最近の放射線技術

ね ら い: 今日の医療で国民の求めている「患者中心の医療」と「安全で質の高い医療」をより発展させ信頼を高めていくためには放射線技師としての重要性を自覚しなければならない。最近では高性能な医療機器装置の導入が多く、多くの医療機関に設置されてきた。そのためには技術の向上と広範囲な知識の修得、パシエントケアの実践を目的とした研修を行う必要がある。

内 容: ① 放射線技師のための診断知識

② 医療被曝と防護

③ 最新の MR・CT 技術

④ 病院情報システム

⑤ 業務中、患者急変時の対応

申込方法: 専用の受講申込書・送付先記載用紙に漏れなくご記入のうえ、郵送にてお申込ください。
受講申込書等は当財団のホームページからダウンロードできます。

お申し込み・お問合せ:

〒 329-0498 栃木県下野市薬師寺 3311-160

(財) 地域社会振興財団事務局研修課

TEL: 0285-58-7436, FAX: 0285-44-7839, URL <http://www.jichi.ac.jp/fdc/>

詳細をホームページに掲載しておりますので、ご覧ください。

申込期間: 2008 年 6 月 2 日 (月) ~ 9 月 12 日 (金)

多発性硬化症と Devic 病の病理

村山繁雄 齊藤祐子

Clinical Neuroscience 別冊

Vol. 26 No. 7 2008 年 7 月 1 日発行

中 外 医 学 社

多発性硬化症とDevic 病の病理

村山 繁雄 齊藤 祐子

はじめに

本稿では Devic 病と neuromyelitis optica (NMO) を同義とする。NMO は両側視神経と 3 髄節以上の脊髄を同時におかす病態として定義され、多発性硬化症 (MS) の亜型とされる。NMO と MS の異同について、日本の神経病理学

の草分けである白木博次博士は、異なる疾患という見解をとっておられ、日本では NMO が主であり、欧米型 MS は極めて少ないと主張されていた。以下にそれぞれの典型例を提示する。

症例 1 (米国例)

22 歳男性、20 歳大学在学時うつ症状で発症。その後片麻痺を出し、神経学的所見、MRI での T2 高信号、髄液検査での

むらやま しげお 東京都老人総合研究所/高齢者ブレインバンク
研究部長
さいとう ゆうこ 東京都老人医療センター/剖検病理科

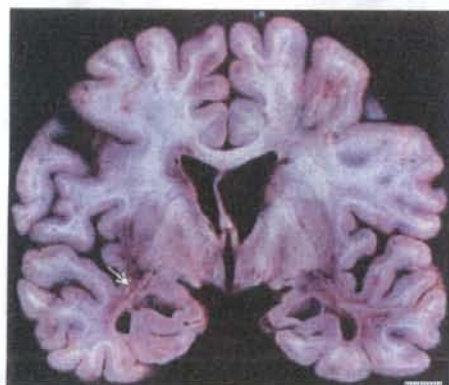


図 1 多発性硬化症
慢性病変(矢印)部位では白質は萎縮している。

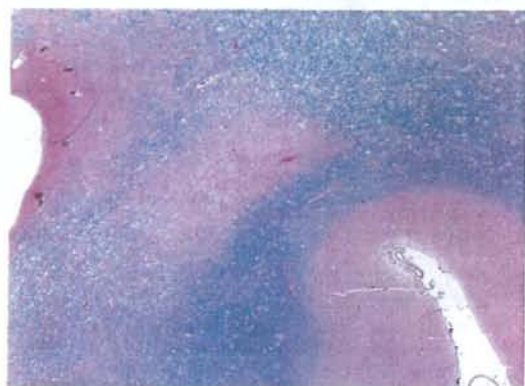


図 2 多発性硬化症の典型的脱髄部 (H.E.+K.B. 染色)
髄鞘染色で淡明化を認める。

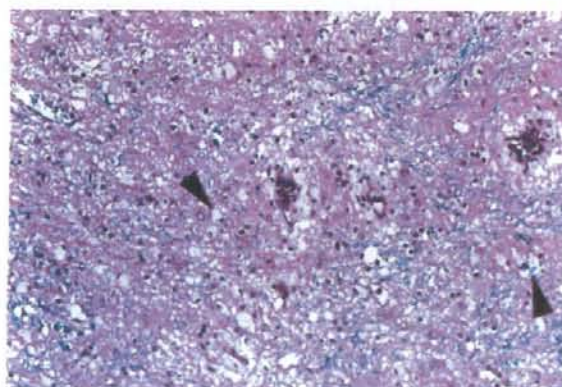


図 3 病変部位の典型像
ミエリン貪食マクロファージ(矢尻)を認める。



図 4 軸索の保存 (Bodian 染色)
軸索は非常によく保たれている。



図 5



図 6

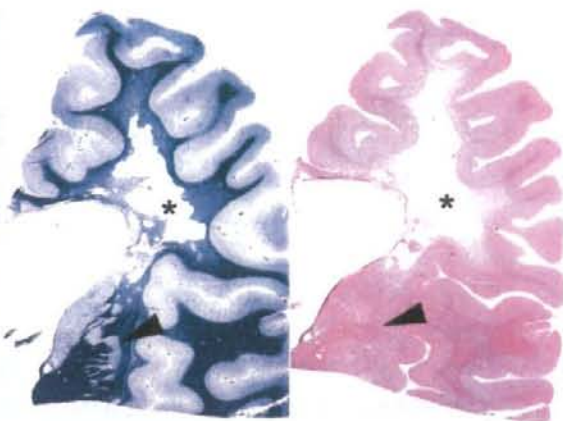


図 7

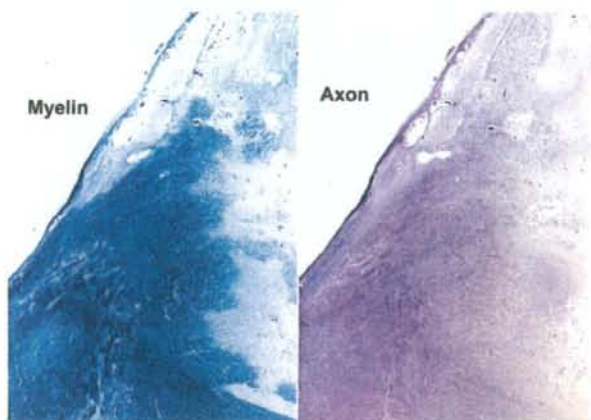


図 8



図 9

図 5 CT scan では脳室の拡大と、左側脳室前角に接し低吸収域を認める。

図 6 CT と同一レベルの固定後脳水平断面

脳梁膝部は萎縮し、空洞病変が左側脳室前角に接し認められ、CT scan の所見と対応する (bar=1 cm)。

図 7 左髓鞘染色、右軸索染色

空洞病変(星印)に加え、内包部には、髓鞘染色では淡明化をみるが、軸索染色では認められない(矢尻)、脱髓病変が存在する。

図 8 脱髓病変の拡大

髓鞘染色(左)での脱落部位は、軸索染色(右)でははっきりしない。

図 9 視神経の著明な萎縮

両側視神経(矢印)は、嗅索(矢尻)と比較すると、著明に萎縮していることがわかる。

図 10 脊髄は著明に萎縮し、脊髄根の入る部分にわずかに白色調(星印)と、やや厚みが保たれている (bar=1 cm)。

図 11 図 10、星印部の髓鞘染色

脊髄の中央に、後根と同じ色調の末梢性ミエリンが占有しているのが明らかであり、これが脊髄の厚さを保つ結果となっている(4×)。



図 10

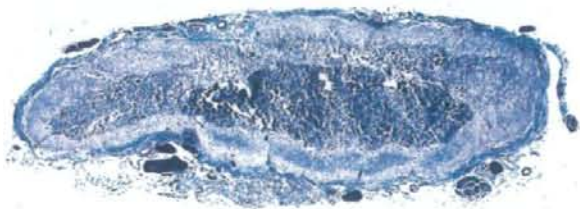


図 11

oligoclonal band より MS と診断された。再発・寛解を繰り返したが、金銭的な問題より十分な治療を受けることができず、在宅で死亡した。

神経病理学的所見

脳重 1,420 g。大脳は表面からは著変を認めなかった。剖面では、大脳白質に限局し、萎縮像(図 1, 矢印)と軟化像を認めた。組織学的に、髄鞘染色で淡明化を認め(図 2)、同部ではマクロファージ内にミエリン貪食の所見を確認(図 3, 矢尻)、軸索は非常によく保たれており(図 4)、典型的な脱髄所見を認めた。脊髄には病変を認めなかった。

症例 2(本邦例)

死亡時 42 歳女性。18 歳時に両眼の視覚障害と痙性対麻痺、排尿障害をきたし、MS と診断された。副腎皮質ホルモン投与下に、再発・寛解を繰り返す。二十代後半には両側失明、四肢麻痺の状態となり、母親が在宅で介護していた。その後も呼吸器感染、尿道感染をおこし、入退院を繰り返していた。42 歳時に、尿路感染より敗血症となった。死亡直前に撮像した CT scan では、左側脳室に接した白質に低吸収域を認めた(図 5)。全経過は 24 年。四肢麻痺状態となってよりおよそ 14 年が経過していた。

神経病理学的所見

脳重 1,090 g。脳表からは、明瞭な異常を指摘できない。CT scan に合わせスライスを作成した。CT での低吸収域に一致して、空洞形成を認めた(図 6)。同様の病変は右側脳室前角周囲にも認められた。また脳梁は極めて萎縮し、一部空洞病変を伴っていた。組織学的に、空洞形成部位は全ての組織が消失していたが(図 7, 星印)、内包部に、髄鞘が消失し、軸索が比較的保存されている脱髄病巣を認めた(図 8)。このような脱髄部位は、内包中心に散在性に認められた。また、視神経は両側性に極めて強い萎縮(図 9, 矢印)を認めた。組織学的には髄鞘・軸索ともほぼ消失していた(図示せず)。本例は介護者の同意をとり、眼球の検索も行ったが、網膜 photoreceptor cell には変化を認めなかった。

脳幹には脱髄斑が少数認められたが、比較的良好に保たれていた。

脊髄は全長性に萎縮し、べらべらという表現がふさわしい状況であった。ただ、脊髄根の入ってくる部分だけ、白色にすこし膨隆している所見(図 10, 星印)が認められた。

組織学的には、末梢ミエリンが中枢に進出する、いわゆる aberrant peripheral nerve bundle が脊髄の中心部を占拠し、根の入ってくる部位で最も大きかった(図 11)。以上の所見は、NMO の神経病理所見として典型的と考えられた。

MS の分類と病理

現在、MS、慢性臨床病型については、再発・寛解型、再発・寛解型から緩徐進行型にかわる二次性進行型、最初より進行する一次性進行型に分けられる。さらに最近、階段状に進行する型として進行性再発型、軟膜直下の脱髄を広範に示す型、腫瘍様の巨大病変を呈する型に加え、発作が一回にとどまる良性型の存在が指摘されている。一方急性型には、狭義の急性 MS(Marburg 型)の他に、NMO、Baló 型が亜型として分類されている。多数例の剖検結果からは初期病変として、① マクロファージに関連した脱髄、② 抗体・補体関連脱髄、③ dying-back 型遠位優位乏突起膠細胞病変によるミエリン形成障害、④ 原発性乏突起細胞変性の四つの機序が提唱されている。

上に示した 2 例について、症例 1 の慢性病変は萎縮こそするが、空洞形成は起きていない。古典的 MS 型は脱髄が主体で、軸索変性が一義的か二義的かで議論があるが、NMO の主体は壊死性病変である。

MS と Devic 病との病理・病因の関係

MS は、動物実験で MBP をはじめとする髄鞘形成蛋白で免疫した experimental allergic encephalitis (EAE) との対応で、病態理解が深まってきた疾患群である。上述のように、米国ではいわゆる典型的 MS 例の病理が一般的だが、日本で認められる NMO とは異なっており、空洞形成を認めないこと、脊髄が高度に障害される症例がほとんどないこと、また massive な aberrant peripheral nerve bundle を認める症例がないこと等、病理が違う。逆に、国内で、教科書のため欧米で典型的な MS の病理を求めると、ほとんどが NMO の病理を呈しているため、症例の確保が困難である。これを人種差だけで説明してよいかどうかには大きな疑問がある。米国における神経内科のグラウンドラウンドで、視覚障害から対麻痺をおこした症例に、MS を鑑別にあげたところ、Asian race 以外では考えられ

ないといわれたことは、おそらく米国では常識なのであろう。

われわれが interferon beta の治験を開始した時、NMOの方に続けて使用し、直後に症状の著明な悪化をみた。これは、米国では経験しなかったことであり、NMOの方には効果を持たないのではないかという印象を強く得た。これは、病理学的な差でなく、病因の差が存在する可能性を示唆していた。また、欧米の教科書にはMSに対し副腎皮質ホルモンは無効となっているが、NMOに対しては、副腎皮質ホルモンの持続投与が効果を持つと考えざるを得ない症例を経験することは、経験的事実である。

MSとMBP, NMOとaquaporin 4抗体

2008年4月米国神経病理学会(St. Diego), 2008年5月の日本神経病理学会(東京)における議論を前提とした時、NMOはMSと共通性を持つが、病因、病態、治療において、区別すべき疾患であるとするのが、現在の国際的コンセンサスである。

NMOにおいて、aquaporin 4抗体が認められ、病巣部で抗aquaporin 4抗体免疫染色性は消失するが、抗MBP抗体の反応性は保たれることが報告されている。一方、古典的MSの病変部位においては、抗MBP抗体の免疫反応性は消失するが、抗aquaporin 4抗体免疫染色は保たれる。

MBPは乏突起膠細胞の胞体内の中核ミエリンに存在するのに対し、aquaporin 4は星状膠細胞の突起に強く発現

している。星状膠細胞の突起は、血液脳関門を構成し、中枢神経系のRanvier絞輪でシナプス伝達を絶縁する役割を果たす。免疫反応による障害は、血液脳関門の破綻と、軸索型Guillain-Barré症候群類似の障害をきたすことが予想される。Aberrant peripheral nerve bundleについても、Ranvier絞輪での障害が主であるため、末梢のミエリンが中枢に進展しやすい機序があるのかも知れない。

B cellを主体とする自己免疫疾患であること、Sjögren症候群をはじめとする他の自己免疫疾患との合併が多いこと、治療として副腎皮質ホルモンが有効であること、interferon betaの使用は慎重であるべきであること等は、病態機序の違いで説明可能である。ただし、MSにおいても、病理学的にB cellのclusterがくも膜下腔に認められ、B cellの関与が一定存在することが知られており、この点はさらに検討が必要であろう。またNMOで病変の首座が視神経・脊髄になる理由についても今後の検討課題である。

むすび

古典的MSとNMOの典型病理と、両者の関連について、病理学的観点より述べた。神経病理学的共通点はあるものの、中核病理は異なっている。特に治療の面でこの点は重要である。

参考文献

- 1) Sobel RA, Moore GRW. Demyelinating diseases. In: Love S, Louis DN, Ellison DW, editors. Greenfield Neuropathology. 8th ed. London: Hodder Arnold; 2008. p. 1513-608.

パーキンソン病の MRI と CT

村山繁雄* 齊藤祐子** 徳丸阿耶***

要 旨

- ・パーキンソン病 (PD) の放射線形態画像 (CT, MRI) は正常と、これまで教科書的に記載されており、パーキンソン症候群を呈する他の疾患である、進行性核上性麻痺 (PSP)、皮質基底核変性症 (CBD)、多系統萎縮症パーキンソン症候群型 (MSA-P)、血管障害性パーキンソン症候群などの鑑別上重要であることが強調されてきた。
- ・われわれは、高齢者ブレインバンクを用いた検討により、中脳被蓋と橋面積を計測し、絶対値と比の二つの指標が、変性型パーキンソン症候群の簡便な鑑別に有用であることを再確認してきた。
- ・この方法では、パーキンソン病も上記二つのパラメーターに関し、正常とは有意差をもって面積低下がみられるが、重なりが多く、診断にはただちには使えない。しかし、MRI の磁場不均衡に関する厳密な標準化が行われれば、Voxel based morphometry を併用することで、診断に応用できる可能性がある。
- ・さらに、高磁場 3TMRI を用いた青斑核のメラニン画像、鉄強調シーケンスを用いた中脳黒質画像などは、今後診断に応用されていくことが予想される。
- ・パーキンソン病は形態病理を伴う疾患であり、形態画像で描出できないはずはなく、今後の発展が期待される。

はじめに

本稿においてのパーキンソン病 (PD) に関する論議は、もっとも頻度的に多い、神経病理学的に Lewy 小体を伴う、孤発性 PD に限る。また MRI については、functional MRI には言及しない。

PD の MRI と CT については、多くの教科書には正常と記載されており、むしろ PD と他の疾患との除外において重要であると記載されている。

本論においては、実地臨床家に役立つというレベルから、PD と他疾患との鑑別診断において有用な、中脳被蓋面積計測について述べる。ついで、鑑別すべき他疾患での注目すべき点について述

る。最後に、現在進んだ診断として可能性が示されている、高磁場 MRI を用いたメラニン画像による診断の試み、統計画像による診断の可能性にも触れることにする。

中脳被蓋面積計測による診断・鑑別診断

Oba ら¹⁾により提唱された方法であり、厳密に正中矢状断を得ることのみが要求される。中脳・橋移行部と、下丘を結ぶ線を引き、それに平行に橋・延髄移行部に線を引き、それぞれ中脳被蓋面積、橋面積を算出する (図 1)。この中脳被蓋面積 (図 2)、中脳被蓋面積・橋面積比 (図 3) の二つを用いることで、正常、PD と、進行性核上性麻痺

*MURAYAMA Shigeo 東京都老人総合研究所高齢者ブレインバンク, **SAITO Yuko 東京都老人医療センター剖検病理科, ***TOKUMARU Aya 同放射線科 [〒173-0015 東京都板橋区栄町 35-2]



図4 進行性核上性麻痺：ペンギンシルエットサイン

状回、前頭弁蓋の萎縮も報告されているが、同部はPDでも萎縮が認められるため、やはり鑑別に用いることはできない。PSPは初期には抗PD薬が効く場合があり、形態画像だけでなく、機能画像を含めての鑑別が要求されることが多い。

2. 多系統萎縮症

特にMSA-P(PD型)が鑑別上問題となる。MSA-C(小脳型)は、小脳・橋の萎縮が早いスピードで起きること、橋に十字サインを認めることが、PDとの鑑別には有用である。ただ、極めて初期には縦の線状影のみ呈することがある点に注意が必要である。

一方、MSA-Pは、抗PD薬がやはり初期には効果を持つことがあり、被殻外側のT2強調画像ないしFLAIR画像での線状高輝度が、診断上有用であることが多い。また、出血強調シークエンスとして、T2 starやsusceptibility weighted image(SWI)等鉄沈着を強調した撮像法で、腹後方外側から始まる老化に伴う鉄沈着が、強調された形を呈することも参考になる。

3. 皮質基底核変性症

PD症状が前景に出てくる場合でも、著明な左右差や、進行の速さにより、鑑別診断上PDが問題となることは少ない。MRI/CTでは、半球のボリュームの左右差、白質変性が強い点(図5)が、鑑別上有用である。

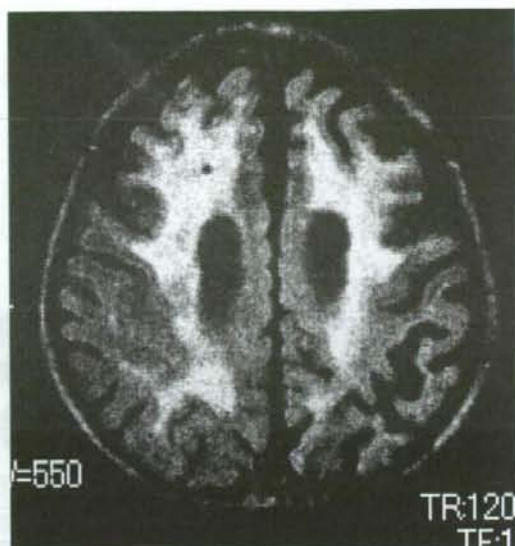


図5 皮質基底核変性症
白質病変が皮質白質境界を越えているようにみえるのが特徴。



図6 メラニン画像(正常例)
陽性に描出される部位の減少で診断する試みであり、今後の進歩が期待される。

より進んだ診断

1. 青斑核メラニン画像

3T MRIが必須であるが、メラニン画像として開発されたシークエンスで、青斑核のメラニンを描出し、描出領域の減少で診断しようとする試みである(図6)。黒質は緻密層と網状層からなり、

Lewy body disease
Kosaka K, 1980

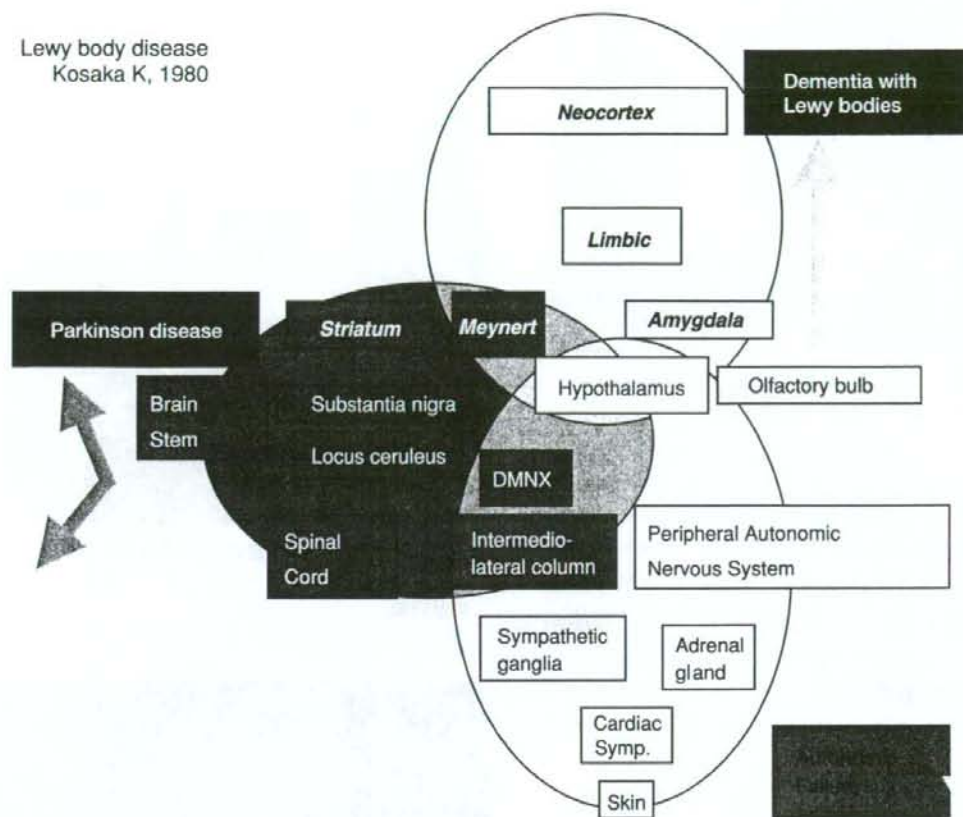


図7 Lewy 小体病(高齢者ブレインバンクホームページより引用 www.mci.gr.jp/BrainBank/)
パーキンソン病は Lewy 小体病の部分症状をとりあげているので、他系統の病変が診断の参考になる。MIBG
心筋シンチグラフィはその代表である。

網状層には鉄沈着を一般に認めるため、黒質のメラニンの抽出は困難であり、青斑核が選ばれた。青斑核は、PD においては黒質より障害度が一般的に強いため、その意味では期待が持たれる。

2. VBM(voxel based morphometry)による診断

PD は Lewy 小体病(LBD)の一つの表現形であり(図7)、かつ Lewy 小体の進展は連続のプロセスで、一定の閾値を超えた時に症状を呈する(表)。したがって、PD の形態画像を萎縮のパターンで診断しようとする、MRI の厳密な撮像と統計的解析が必要となる。

アルツハイマー病(AD)においては、VSRAD と呼ばれる VBM プログラムが日本全国で採用されており、このようなソフトウェアの開発が必須である。MRI を AD の治験の基礎とするべく、神経

放射線専門医を主任研究者とする、Alzheimer Disease Neuroimage Initiative(ADNI)が米国でスタートし、その要請により、J-ADNI が本年度よりスタートする。ADNI プロトコルは、ファンタムにより MRI の磁場補正を、スキャンの前後で行うことを求められている。これは、磁場不均衡による像のゆがみが、計測に影響を与えるからである。

このような厳密な方法を採用した場合、中脳被蓋面積での正常との差を用い、診断が可能となる可能性がある。神経病理学的に、PD の中脳は正常とは異なっており、この形態的特徴をとらえることができれば、診断上有用である可能性がある。

高磁場 MRI を用いた厳密な撮像条件で、黒質への鉄沈着で変性の進行をみていこうとする試みが報告されたが、これも未来の診断の一つとなる

表 題

著 者 名

醫學のあゆみ 別 刷

第 卷・第 号： 年 月 日号