

頸椎症の病理(2)

発生病理

Pathology of cervical spondylosis (II)
— a consideration on pathogenesis

村山 繁雄

Shigeo MURAYAMA

東京都老人総合研究所高齢者ブレインバンク

◎頸椎症は、直立歩行と長命という、ヒト特有の生物学的性質に基づく病態であり、動物実験での再現は不可能である。発症がいつどのように進行するかについても、病態は運動機能に影響を与えても生命予後には関係しないことより、臨床・画像・病理連関を得ることがきわめて困難である。著者らは、高齢者連続剖検例で、頸髄を全髄節丹念にみる作業を継続しているが、頸椎症性圧迫によると思われる脊髄変化はきわめて高頻度であるのに対し、臨床記載はきわめて乏しい。上肢機能について、スプーンで食事ができればよしとする現在の基準では、頸椎症は問題になりにくい。また下肢機能についても、脊椎全体の老化性変化が影響をもつだけでなく、股関節、膝関節など、ほかの骨系統、脳血管障害に代表される頭蓋内病変が相加的に影響するため、頸椎症単独の評価はしばしば困難である。この問題の解決には、長期縦断研究と病理所見を組み合わせる努力以外、方法はない点を強調したい。

Key word : 脊椎骨, 椎間板, 椎間孔, 圧迫, 循環障害

頸椎症の病因病理を解説するにあたり、病理の形成要素としては、脊髓、脊髓根、脊椎骨、椎間板、椎間孔があげられ、機序としては圧迫の直接影響と、間接影響としての循環障害がおおまかに考えられる。

このなかで、病理学的検索が容易なのは脊髓のみであり、脊髓根は遠位の採取がしばしば困難である。また、脊椎骨、椎間板、椎間孔の病理学的検索は、骨という、脱灰をしなければ検索不可能である対象である点と、正常コントロールと疾患の評価がきわめて難しいことの2点により、困難を極める。

さらに、病態機序としての圧迫は、頸椎症の場合はずべて動的圧迫であり、これを死後の剖検で明らかにすることは不可能に近い。

循環障害も同様であり、脊髓の血管支配は髄内に関しての解剖学的検討はあるが、硬膜内髄外、

硬膜外に関しては放射線学的検索で明らかとなってきた点が非常に多い。

本稿においては従って、これらの要素のひとつひとつについて、なにがわかっていて、なにがわかっていないかを、私見として展開することとする。

頸椎症を構成する非神経系要素の病理

1. 椎体骨

頸椎は直立している結果、頭蓋骨と結合し、脳を支え、頭を回転させる支持組織であることより、きわめて可動性に富む構造をもつ。したがって加齢性的変化は、そのあらゆる部分に及ぶ。頸椎の可動性を支えるものとして、筋と靭帯による能動的活動に加え、重力による落下を用いた受動的運動も存在する。これらを支えるものとして、椎間板、靭帯、骨格筋が存在するわけであるが、加齢性変化はこれらを直撃する。骨自体の代謝と支持

性的問題は深くかかわっていることが十分予想されるが、最近治療域にやっと入ってきたのが実情で、頸椎症の発症病因に、椎体骨自体の老化性変化がどの程度関与するかについては今後の研究課題である。

頸椎症の画像においては、椎体骨の変形は非常によく観察され、また信号強度変化もしばしば観察される。ただ、これにみあう病理学的変化については限定的記載しかない。

椎体前方への骨棘形成は、食道を気管との間で圧迫することで、嚥下障害の原因となる。後方への骨棘形成は、脊髄・脊髄根・根動静脈・脊髄動静脈への圧迫因子となる。骨棘の形成機序は、依然として不明である。

2. 椎間孔

椎間孔は骨のトンネルと、それを囲む靭帯により形成される。首の運動に伴う可動性を有すること、脊髄根と動静脈が通過するためこの部分での圧迫が症状に結びつきやすいことより、画像評価においてきわめて重視される。神経生理学的に、短潜時感覚誘発電位と、根刺激の2つの方法で評価されるが、伝導遅延としての脱髄、誘発波形の振幅減少としての軸索変性の両方の知見が報告されている。この部分の正確な評価には、椎体骨と脊椎を一体として取り出すことが有用である。

3. 椎間板

アメリカでは摘出椎間板の病理検索は神経病理が担当しているが、基本的には水分脱失と線維化、血管増生の所見が主である。これらは長年にわたる動的摩擦により生じてきたもので、髄核脱失を起こすとヘルニアのかたちをとるが、加齢に伴う頸椎症の原因としてはまれである。

4. 後縦靭帯

後縦靭帯骨化症は特定疾患に指定されており、アジア人に多く、特徴的臨床・画像・病理所見をとる。脊椎変形はしばしば高度である。骨化に至らない肥厚も、頸髄の圧迫の原因となる。後縦靭帯骨化症は正中優位で左右対称性の圧迫病変を呈することが多く、高度のブーメラン変形の所見がよく報告されている。

5. 黄色靭帯

正確な意味では骨をつなぐ靭帯ではないが、背

側の左右の硬膜外に位置し、欧米では高度肥満による肥厚での圧迫性脊髄症の所見が多く報告されている。しかし、わが国ではきわめてまれで、ステロイド長期投与者の場合、要注意であるレベルである。ブーメラン変形の、後方からの圧迫要素としての役割を担う。

頸椎症を構成する神経系構成要素

1. 神経根

椎間腔での圧迫がもっとも多いが、根としては末梢になり、剖検での検索はしばしば困難である。実験病理における圧迫性末梢神経障害の病理としては直接圧迫と循環障害の2つの原因に分けられ、神経内膜の浮腫、軸索変性、一部脱髄性変化が報告されている。ただ、これらは急性変化の観察であり、ひとつひとつは閾値以下の、間欠的慢性負荷による病理所見に関しては検討が必要である。圧迫が解除されれば、病態は改善する。

圧迫性末梢神経障害の臨床症状は、しびれ、続いて痛み、さらに運動麻痺、筋萎縮と進展するが、椎間孔における圧迫所見もまったく同様の経過をとる。血管・神経関門の破壊は、神経内膜浮腫による伝導遅延、ついで軸索変性をきたすことが実験病理より明らかとなっているが、MRI画像でいかに描出するかが現在試みられている。

2. 脊髄

東京都老人医療センター連続剖検例(平均年齢80歳)の場合、下位頸髄のブーメラン変形を認める症例は半数以上に及び、年齢とともに増加する¹⁾。このブーメラン変形は、前方要素としての椎間板と後縦靭帯、後方要素としての黄色靭帯の関与が大きい。

脊髄の灌流は根動脈を通じ、前脊髄動脈系、後脊髄動脈系に流入する。前脊髄動脈系は1本の前脊髄動脈をもとに灌流が形成されるが、後脊髄動脈は左右対をなし、かつ髄節ごとにあたりなかつたりするため、灌流はバリエーションに富む。静脈灌流は硬膜外静脈洞に流れ込む。髄外動静脈シャントが生理的に存在するかどうかは解明されていない。

平山病の脊髄病変は、少数の剖検例からは下位頸髄を中心とし、左右差をもち上下に広がる前角

細胞脱落が基本であり、組織反応性にきわめて乏しい。画像所見より静脈還流障害による循環障害が原因とされているが、急性期にはより強い静脈性うっ血と浮腫の所見が存在したであろうことが推測される。高齢者連続剖検例における圧迫性脊髄症灰白質病変は動脈性梗塞病変のかたちをとることは非常にまれで、平山病類似の病変を呈する場合がきわめて多い。空洞や亀裂を伴うことは圧迫所見が高度である場合で、少数である²⁾。頸椎症における感覚障害に関して髄内後角の病変の関与が唆されているが、高齢者において後角病変は、前角病変に比べれば頻度的に少ない。

白質病変は圧迫の強い場所に髄節単位で認めるが、索変性の所見を尾側に伴うことはまれである。ときに後索最外側の向上性二次変性を認めることもあるが、灰白質病変に比べると白質病変の程度は一般に軽い。

いわゆる Keegan type の高位頸髄後索深部と前角細胞病変を主体とする変化は、高齢者連続剖検例でみることはまれである。この部位は交通外傷でのむち打ち損傷型脊損の場合によくみられる。

脊髄前角細胞にはしばしば神経原線維変化関連タウ病変が出現し、かつその程度は圧迫性脊髄症の所見が強い場合に多く、グリアにも認められる。この病変は脳内のタウ病変が高度である場合に出

現も強く、Alzheimer 病においては高頻度に認められる³⁾。この病変が実際、脊髄前角機能に影響をもつかどうかについては今後の検討が必要である。

まとめ

頸椎症は、ある程度の高齢者の神経学的所見の評価の場合、つねに存在を考慮する必要がある病態である。しかし、何歳からはじまり、いつから予防すれば発症が予防できるかについてはよくわかっていない。

MRI の進歩により画像的評価が画期的に進んだことで、多くの知見が明らかとなってきた。ただ、発症の時期は壮年の活動期であり、剖検は高齢にならないと得られないことより、精密な臨床記載と長期フォローが重要である。

文献

- 1) 村山繁雄・他：【脊椎脊髄の科学 基礎と臨床の進歩 Review 1999】病理学 頸椎症性脊髄症の病理。脊椎脊髄ジャーナル，12：454-460，1999。
- 2) 村山繁雄：高齢者連続剖検例における頸椎・頸髄病変3年間566例の経験。脊椎脊髄ジャーナル，15：531-536，2002。
- 3) Saito, Y. and Murayama, S. : Tau immunoreactivity in spinal anterior horn cells in Alzheimer's disease. *Neurology*, 55 : 1727-1730, 2000.

* * *

後頭葉の糖代謝が低下し、臨床症状より
DLBD が疑われた 76 歳男性例

金澤俊郎 織茂智之 服部 亮
足立朋子 笠井陽介 岡 輝明
石井賢二 村山繁雄 河村 満

BRAIN and NERVE

第 60 卷 第 10 号 別刷

2008 年 10 月 1 日 発行

医学書院

Neurological CPC • 138

後頭葉の糖代謝が低下し、臨床症状より DLBD が疑われた
76 歳男性例*

金澤俊郎 ¹⁾ (主治医)	織茂智之 ¹⁾ (主治医)	服部 亮 ¹⁾ (主治医)
足立朋子 ¹⁾ (主治医)	笠井陽介 ¹⁾ (主治医)	岡 輝明 ²⁾ (主治医)
石井賢二 ³⁾ (コメンテーター)	村山繁雄 ⁴⁾ (コメンテーター)	河村 満 ⁵⁾ (司会)

第9回 Neuro CPC 第2題 2007年10月19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⁹⁾ 高木 誠⁸⁾ 織茂智之⁹⁾ 福田隆浩¹⁰⁾ 藤ヶ崎純子¹⁰⁾

司会 2例目、関東中央病院神経内科の金澤先生です。よろしくお願いたします。

症例呈示

主治医 後頭葉の糖代謝が低下し、臨床症状より diffuse Lewy body disease (DLBD) を疑った 76 歳男性例です。既往には、26 歳のときに十二指腸潰瘍で手術歴があります。70 歳で白内障・緑内障の手術をしています。家族歴はありません。喫煙歴は 40 本×40 年です。

経過ですが、68 歳のときに初発、書字が小さくなることに気づきました。69 歳で表情が乏しくなり、前傾姿勢で歩行するようになりました。また、動作が緩慢となりました。頻尿、便秘といった症状がありました。

起立時に頭がくらみ、転倒され、199×年1月下旬(69 歳)初診されました。このとき、パーキンソン病としては非典型的なパーキンソニズムと強い自律神経障害を認めました。Tilt test で血圧が 50 低下しました。アマタジンとドロキシドパの内服を開始しまして、効果的でした。

70 歳のときに水でむせるようになり、L-dopa の内服

を開始しました。100 mg から始めましたが、少し増量すると、すぐに不調を訴えられ、まったく増やせませんでした。また、少しうつ症状のような感じもありました。

71 歳で立ちくらみがひどくなり、ドロキシドパを増量しました。その後、2~3 年は比較的安定して、L-dopa を 100 から 200 に、200 から 100 に増減していたのですが、74 歳になり、突進現象が出現しました。カベルゴリンを追加しましたが、やはり頭がカーンとするということで中止されています。その代わり、L-dopa を 200 mg まで増量しました。この頃から、下痢と便秘を繰り返すようになりました。長谷川式簡易認知症評価スケールで 27 点と、認知機能は保たれていました。

75 歳、プランベキソールを開始しました。この頃、幻視が出現しています。

200×年7月(75 歳)、下痢が2週間続きました。同月上旬、自宅の庭で転倒したのを機に歩行が極めて困難となり、また食欲が低下し、4 日後に意味不明なことを口にするようになりまして、翌日入院されました。このとき腎不全を認め、入院となりました。

司会 69 歳当時、パーキンソン病としては非典型的なパーキンソニズムとおっしゃいましたが、これは振戦が

* A 76-year-old Man with Atypical Parkinsonism, Autonomic Failure, and Occipital Hypometabolism

1) 関東中央病院神経内科, 2) 同 臨床検査科・病理科, 3) 東京都老人総合研究所ボジトロン医学研究施設, 4) 東京都老人総合研究所高齢者ブレインバンク, 5) 昭和大学医学部神経内科, 6) 東京慈恵会医科大学神経内科, 7) 荏原病院神経内科, 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〕金澤俊郎：東京都神経科学総合研究所〔〒183-8526 東京都府中市武蔵台 2-6〕

ないなどといったことからですか。

主治医 後ほどお示しますが、安静時振戦がないこと。筋強剛の左右差があまりなく、手足には比較的軽く、首に強いことや、副作用が出て増量できなかったこともあるのですが、L-dopa の効果があったという実感がないことなど、経過が比較的早かったという点からです。

司会 自律神経症状が、一方で優位に強いわけですね。もう1つ、75歳頃から幻視が出てくるわけですが、この内容をもう少し詳しく説明していただけますか。いかにもDLBD様のものなのかということを知りたいのですが、どうでしょうか。

織茂 例えばカーテンの脇に誰もいないのに「人がいる」など、具体的な幻視でした。

ブランベキソールとの関係も疑ったのですが、使用前にもみられ、病気自体で起こっていると考えられました。

司会 DLBDですと、症状の変動ということがよく記載されていますが、それに関してはどうでしたか。

主治医 私は入院中に担当させていただきましたが、入院中はあまり元気がなく、頭がはっきりしているときもあれば、はっきりしていないときもありました。それが原疾患によるものかどうかはわかりません。

司会 パーキンソニズムに関しては、症状の変動などはどうでしょうか。

織茂 この方は、主治医の話のとおり、いわゆるパーキンソン病的でないパーキンソニズムでした。また、比較的早期から強い自律神経障害がありました。それから、認知機能の変動は、それほど強くありませんでした。

司会 発端はMicrographiaですよね。事前に調べてきたのですが、1971年にマックレナンが調べていて、パーキンソン病前駆期症状として5%ぐらいあると書いてありました。その後の調査については、わかりませんが。

それでは先に進みます。金澤先生お願いします。

主治医 今回の入院時の身体所見ですけれども、血圧は164/90でした。体温は36.7°Cで、腹部正中に18cmの手術痕がありました。また、残尿が750ccありました。

神経学的所見ですけれども、入院時、傾眠状態で、パーキンソニズムがありました。筋強剛は頸部に強く、四肢は軽度で左右差はありませんでした。また、Myerson徴候や、仮面様顔貌がみられました。振戦はありませんでした。

錐体路症状は特にありませんでした。小脳症状も特ではありません。自律神経系では、頻尿、頑固な便秘、立ちくらみが経過を通じてみられました。

入院時の検査所見では、BUNが60、クレアチニン

(Cre)が4.0、尿酸値(UA)9.1で、通常は5~6でした。また、CRPが3.31と軽度上昇しておりました。

入院3年前の頭のMRIでは、脳幹や小脳の萎縮はありません。橋の膨らみも保たれていますし、中脳被蓋も十分保たれていると思います。また虚血性変化も、特に目立ちません。

受診された翌年に撮ったECDによる脳血流シンチでは、axialで後頭葉の一次感覚野の脇のところが、少し低下しているようにみえます。左のほうが落ちていて、左右差がみられます。

2001年にMIBG心筋シンチを行っています。タリウムで撮ると、特に虚血性変化はなく、MIBGの集積をみますと、ほとんど集積はありません。H/M比をとると、早期像が1.57で、後期像が1.29と集積の高度な低下を認めました。

2003年に糖代謝のPETを撮り、後頭葉を中心に糖代謝が落ちているのがわかりました(Fig.1)。これも左右差があり、今度は、右のほうが落ちているようにもみえます。シルビウス裂や小脳のテントのところが少し赤くみえますが、異常所見かどうかははっきりしません。

このときにdopamine機能のPETも併せて行いました。CFTによるPETでは、被殻と尾状核で落ちていました(Fig.2)。Racloprideでdopamineの節後機能をみると、こちらは保たれていて、むしろ後部の被殻では少し亢進みでした。

入院後経過を簡単にお示します。腎不全は導尿で改善しました。腎後性腎不全だったと思います。7月に誤嚥性肺炎を生じ、ADLが低下しました。嚥下障害が強く10月腸瘻を作成し、経管栄養を行いました。11月下旬の昼、経管栄養を投与中に腹部の不快感を訴えました。看護師が行くとチアノーゼがみられ、放心状態で、私たちが駆けつけたときには下顎呼吸になっていて、すぐに吸引すると経管栄養がひかれました。その直後、血圧が低下して、同日夜、死亡を確認しました。

本症例の特徴は、臨床症状としては振戦がなく頸部に強い筋強剛ですが、L-dopaの効果が十分でないかもしれません。それから、早期から自律神経障害が非常に強く、精神症状がありまして、経過が比較的早いことです。検査所見では、MIBGの心臓への集積が高度に低下しています。また、dopamine節前機能が被殻のみならず、尾状核でも低下しているということ。Dopamine節後機能は保たれています。それから、後頭葉の糖代謝低下を認めました。

司会 「早期からの精神症状」とは、何のことをおっしゃっているのですか。

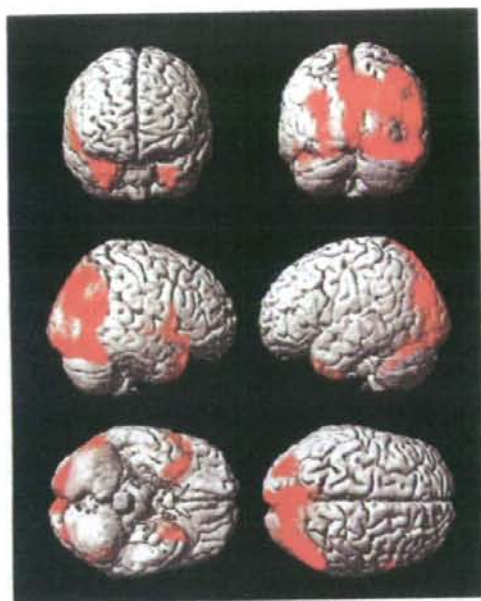


Fig. 1 FDG-PET (74歳時)
後頭葉の糖代謝低下を認める。

主治医 当初から少うつ症状のようなものがみられたということなのですが。

司会 「？」をつけたくになりますね。検査所見を見ると、DLBDでcompatibleという気がします。

自律神経症状は確かにかなり強いですね。それも、DLBDとしては、矛盾はないですね。

主治医 はい。

岩田(東京大学神経内科) 神経心理学的な検査を行われて、視空間の問題があるとか、そういったこと detect は経過上、されていますか。

主治医 長谷川式、mini-mental state examination (MMSE) は行っています。MMSEの検査の最後に五角形の図形を2つ描く項目があるのですが、それは大きく外れて描いていました。それ以上のことはしていません。

司会 視空間の異常が確かにあるらしいのですが、その障害の責任部位は頭頂葉のような気がします。むしろ、visuospatial perceptual な問題のほうがDLBDでは強いといわれるのですが、特殊な、例えば錯視をみせたりして、それがちゃんと正解できないといったtaskをこのごろでは行うのですが、この事例は少し前ですね。

それと、アリセプトだとか、ある種の漢方薬だとか、そういうものの投与はしなかったのですか。

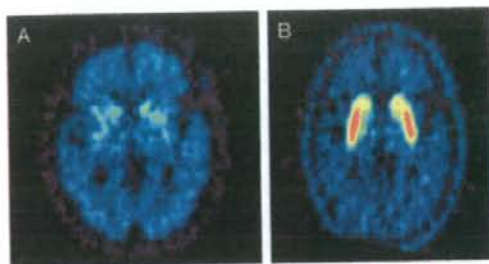


Fig. 2 Dopamine 機能の PET (74歳時)

A: 被殻と尾状核にてドパミン節前機能の低下を認める (CFT-PET)。B: 線条体にてドパミン節後機能は保たれ、被殻後部では亢進気味 (raclopride-PET)。

主治医 入院の少し前に、グラマリールが使用されていた気がするのですが、途中でアリセプトや抑肝散などは使われていませんでした。

司会 抑肝散も効くという報告が、この頃よくありますけれども、岩田先生は、診断は何と考えますか。

岩田 Sporadic Parkinson disease (SPD) でも悪くはないなと思って、先ほど少し質問をさせていただいたのです。

司会 私もそういう気がしているのですが、村山先生、いかがでしょうか。

村山 私の立場からすると、Lewy 小体病で、パーキンソン症状を主体とした神経障害が比較的前景に出ているということ。DLBDにみられるような、いわゆる精神症状は比較的少ない症例ではないか。この方のFDG-PETで後頭葉が落ちているというのは、Lewy 小体病変のある程度の広がりやを反映しているからだと思います。

ただ本例において、axial の rigidity に関しては、残念ながら責任病巣がどこにあるかはわかっていませんね。

司会 ホルムまではわかりますか。これは pure form ですね。

村山 Common form だと、こんなに予後がよいことはないと思います。

司会 長谷川先生、いかがでしょうか。

長谷川(横浜市大センター病院) 結局、diffuse なのか、限局しているのか、連続したスペクトラムがあっているかと思うんです。経過の最後になってからうつが強かったことを強調されていましたが、この病歴をみていると、少しずつは出ているけれども、精神症状が最初から強かったということはないように思います。

そうすると、本当にいわゆる diffuse なのかといった場合、もちろん中脳に限局しているわけではない、もっと広がっているだろうと想定されます。大脳皮質にもあ

る程度あるだろうとは思いますが、diffuse との中間型ぐらいなのかなと思いついて聞いていました。

佐々木 (東京女子医科大学) 自律神経症状が、パーキンソンにしては強すぎるような感じがしますが、パーキンソンニズムがあって、最後には幻視が出ています。通常パーキンソン病では、あれだけ後頭葉の血流が低下したり、代謝が低下したりすることは、まずないですね。

これだけ経過して幻視が出てきたところをみると、まずパーキンソン病から始まって、最後のほうは病巣が少し広がりをもってきている。特に DLB (dementia with Lewy bodies) のかたちになっているんじゃないかという感じがしています。ただ、それが本当に diffuse なのか、transitional なタイプなのかわかりませんが、パーキンソン病から、もうちょっと extend した病巣がみられるような感じがしました。

主治医 私もそう考えました。

佐々木 L-dopa の効果は、この例ではわからないと思いますね。ある程度使って、初めて「効かない」ということが言えるので、200 mg では言えないですね。

横地 演者の方々が積極的に DLBD と診断された根拠は、パーキンソンの症状が典型的でない部分があったということ、および L-dopa の効果が悪かった、ということかと思いますが、これらの所見から DLBD としたという理解でよろしいですか。それから、脳血流については SPECT の再検は行っていないのでしょうか。

主治医 撮っておりません。

横地 すると、どの程度、後頭葉、頭頂葉で落ちていたかということは、わかりませんね。

司会 先ほどの SPECT の所見は、横地先生は、後頭葉が落ちていると思われませんか。

横地 DLBD に典型的なほど落ちてはいないと思います。これは私の印象ですが、起立性低血圧が、PD より DLBD のほうが顕著だと思っています。だからといってこの症例を DLBD にするかというと、それには賛成できません。やはり Lewy 小体病のスペクトラムのどこに位置するか、ということになると思います。この段階で結論は出せんが。

司会 MIBG の所見はどうですか。

主治医 織茂先生のお話ですと、パーキンソンよりも DLBD のほうが、集積低下が強いということです。私自身は、パーキンソンにしては、低下が強すぎるという印象を持ちました。

織茂 この方は、では、臨床的に Lewy 小体病と言えらると思いますが、当初は MSA も少し疑いました。

当初から排尿障害などの自律神経症状が強く、L-dopa

を 50 mg ずつ増量しても副作用が現れてしまい、少量の L-dopa を使うことができませんでした。その後 Lewy 小体病であると確診し、25 mg ずつ増やして、ようやく 200 mg にしたという経緯がありました。

排尿障害を含めた自律神経障害が初期から強いパーキンソンニズムで、L-dopa の効果判断ができなかったことより画像上は SND (striatonigral degeneration) の所見はまったくありませんでした。しかし、本例は心筋シンチで MIBG の集積が非常に低下しておりましたが、当初はまだその臨床的意義も確立しておらず、漠然とパーキンソン病的なのではないかと疑っておりました。その後、PET で黒質線条体のドパミン機能が前では低下、後ではよく保たれていることが明らかとなり、Lewy 小体病であると確診したのです。

DLBD という、病理学的な名前ですが臨床的に用いたのは、自律神経症状が非常に強いということを含めてパーキンソンニズムの臨床症状が DLB に非常に似ていること、検査学的には MIBG がかなり初期から低下していること、PET で後頭葉のブドウ糖代謝がかなりはつきり落ちていることなどが根拠です。

ということは、中脳に局限した病変だけではなく、もう少し広範に Lewy pathology があるのではないかと予想して、意図的にこういう題をつけました。

近藤 (昭和大学神経内科) この方は、終わりのほうでは薬もアゴニストや L-dopa などが投与された状態で rigidity のあるなしを評価されていると思いますが、最初から通して振戦などもなくて、rigidity もないという状態だったのでしょか。

主治医 カルテの記載を見ますと、投与前の状態では振戦もなく、rigidity も首にはあるけれども、手足にはあるかないかぐらいだと、記載されています。投与後、私が診たときもそれに近いような状態でしたが、投与を中止したらどうなるかは、確かにわかりません。

近藤 全体的な印象としては、先ほどからお話があるように、いささか atypical な部分はあるのですが、やはりパーキンソン病というのは考えられると思いますし、その後の経過のなかで病変が広がってきて、DLBD 様の所見も呈してきているのではないかと思います。自律神経障害はかなり強いのですが、このへんも、パーキンソンとして完全に矛盾するかといえば、そこまででもないように思いました。

司会 やはり、検査所見がかなり効いていますよね。

DLBD の診断について、先生もそういう印象ですか。

近藤 ECD の SPECT の所見や FDG-PET の所見に関しても、確かに後頭葉は少し低下傾向があると思いま

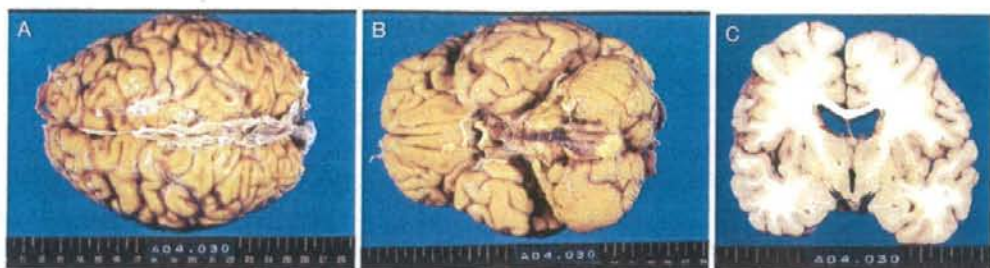


Fig. 3 脳表面・肉眼像 (A, B) と乳頭体レベルの断面 (C)
著変を認めない。

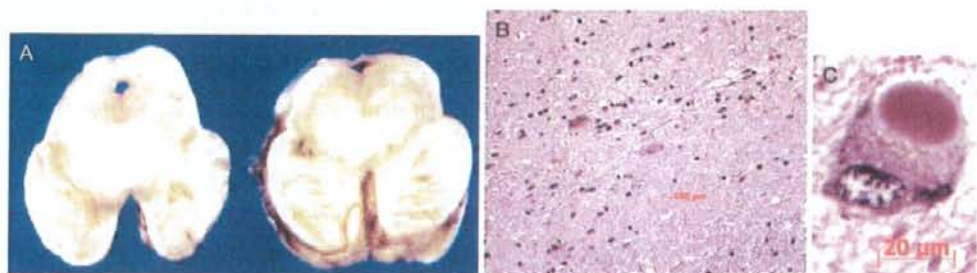


Fig. 4 黒質 (A : 肉眼像, B : HE 染色, C : Lewy 小体)

A : 黒質・青斑核に強い脱色素を認める。B, C : メラニン含有細胞の脱落とその部位に目立つグリアの増殖を認める。残存した神経細胞の中には、脳幹型 Lewy 小体を有するものがみられた。

すが、通常、DLB でいわれる広がり比べると、低下の領域はいささか小さいような印象があると思います。

司会 このへんは、後でコメンテーターにも伺いたいと思います。では、病理診断をお願いします。

病理所見

主治医 臨床的に問題となった非典型的なパーキンソニズム、早期からの自律神経症状、後頭葉の糖代謝低下、尾状核のドパミン節前機能低下というあたりが病理で明らかになればと思い観察しました。

心臓は 420 g で、外観は特に異常ありませんでした。心筋梗塞などの、いわゆる突然死の病変はみられませんでした。肺は、左が 950 g でうっ血がありました。腸管には、イレウスを起こすような腫瘍、虚血性変化はありませんでした。

脳重は 1,290 g でした。写真でみる限りでは、萎縮ははっきりしませんでした (Fig. 3 A, B)。橋と小脳も比較的保たれ、橋の膨らみもあります。動脈硬化は、中等度あるようにみえました。

乳頭体レベルでの断面では、被殻や淡蒼球には特に強

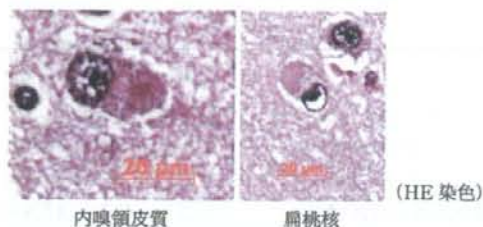
い萎縮はありませんでした (Fig. 3 C)。視床下核も調べたかったのですが、うまく切れていませんでした。中脳と橋は、黒質と青斑核の脱色素が著明でした (Fig. 4)。黒質では、メラニン含有細胞がかなり落ちていて、少しグリアが多い印象がありました。黒質緻密部、青斑核、縫線核に典型的な、古典的な Lewy 小体を認めました。

内嗅領皮質、扁桃核に多数の Lewy 小体を認めました (Fig. 5)。Transentorhinal cortex には 5 個以上あるのですが、側頭葉、前頭葉、頭頂葉には HE 染色で見える限り、Lewy 小体はありませんでした。帯状回は検索できませんでした。

糖代謝が落ちていた後頭葉もみてみましたが、Lewy body もありませんし、層構造の乱れや海綿状変化、神経細胞の変化も特にありませんでした。

Meynert の基底核については、細胞がかなり脱落しているようにみえました。脱落しているところでは、グリアが少し増えている印象がありました。小脳は特に萎縮していませんでした。

それから老年性変化ですけれども、海馬傍回の萎縮はなく、側副溝も開いていませんし、entorhinal cortex には海綿状変化や層状変化といったものもありませんし、



Lewy body score (1996 1st workshop)

Transentorhinal	帯状回	側頭葉	前頭葉	頭頂葉	Total
2	n.e.	0	0	0	

Fig. 5 Cortical Lewy body

グリアも増えていません。

Neurofibrillary tangleはCA2などに散見されました。このほか、中脳に Marinesco 小体がありました。

自律神経症状が強いで、胸髄の中間外側核や交感神経節を調べたかったのですが、うまく切れていなくて見ることができませんでした。S2のオヌフ核も同様です。

所見のまとめですが、黒質、青斑核、迷走神経背側核で神経細胞が著明に脱落しており、Lewy小体が出現していました。同部位のほか、扁桃核、海馬傍回にも出現していました。線条体、淡蒼球は保たれていました。

後頭葉の糖代謝低下に関しては、後頭葉自体は特に大きな変化はみられませんでした。扁桃核にLewy小体が多発していました。扁桃核の変化と、後頭葉の糖代謝低下が関係している可能性があると思います。

尾状核のドパミン節前機能低下ですけれども、中脳から被殻、尾状核に投射する線維が、中脳に局在しているのではないかと思います。よく見ましたが、前後方向の変化はよくわかりませんでした。

司会 では井上先生、考察をお願いします。

考 察

井上 検索されていないのに申し上げるのは失礼なのですが、この症例は顕著な自律神経症があったわけですから、やはり中間外側核の病変がわからないというのは困ります。前根のB-fiberはすぐわかりますから、それで評価は簡単なのですが、私が知りたいのは、sympathetic ganglion chain, 交感神経節です。ここもたかさんのLewy小体が出る可能性がある場です。ですから、このケースでは節後線維がどれくらい障害されているかが、非常に重要だと思います。

それからもう1つは、腸管にはいろいろなニューロン

があります。ここにもLewy小体などがかなり出るといことが知られています。

脳病理はいいのですが、もう少し視点を変えていかないと、パーキンソン病と診断するに至るには、半分しか解明されていない気がするのですが、いかがでしょうか。非常に貴重な症例ですから、ぜひ、組織が残っていたらそこを見ていただきたいと思います。

長谷川 死因は何なのでしょう。

主治医 結局、解剖してもわかりませんでした。経過から考えますと、呼ばれて行ったら腹部がパンパンに脹れていて、腸が詰まっていたのではないかと思います。腸瘻を開放したら経管栄養が出てきたのですが、その後発熱しました。経管栄養の内容の誤嚥が起こったのではないかと思います。かといって、窒息が直接の死因になったのかどうかわかりません。

長谷川 誤嚥したのであれば、病理である程度わかるのではないかと思います。あと、どんどん入れたことによっていわゆるダンピングの強烈的な状況が起こり、それで自律神経反射から徐脈が起こるといった考察はないでしょうか。オートノームがかなり障害されているということからめて。

主治医 腸管が拡張されて、それで血圧が自律神経の作用で下がった可能性もあると思います。そのあと昇圧剤や点滴を行いました。血圧はどんどん下がってしまったので、それだけではないのかなと思っています。

高尾 (美原記念病院) 起立性低血圧が、最初の段階で、収縮期血圧で50 mmHg以上あったわけですね。これはベッドサイドでの起立試験ということでしょうか。

主治医 おそらく、Tilt testだと思います。

高尾 その後、この方の血圧変動はなかったでしょうか。例えばMSAなどでは、起立性低血圧のため立てなく

なり、一方では臥位で血圧が200 mmHg程度になり、コントロールに大変困ることを経験します。それから、延髄の病理はいかがでしたか。

主治医 起立性低血圧に関しては、階段を昇ると「フラフラする」という訴えがありました。最後の入院時にYahrの重症度はIV度だったのですが、歩くことはできました。入院後は、それに加えて臥床状態が続いたということもあると思いますが、リハビリでベッドを上げると失神するということが続きました。

延髄については、迷走神経背側核のところは、細胞が落ちていました。ただ、写真を出せるほど典型的なLewy小体はありませんでした。

中瀬(虎の門病院) パーキンソン病で自律神経症状が強い症例では腸管の運動性が悪く、イレウスを合併しやすいと思います。その中には食事摂取ができないために腸瘻を造設した症例で、重篤な合併症を経験したことがあります。腸瘻は腹腔前壁に腸管を癒着させますから、後壁にあるトライツ靭帯との間に腸管の柱が立つこととなります。そうすると、緩い動きをしている小腸がこの柱の周りに巻いて絞扼してしまふことがあります。私たちの症例では、小腸の約3分の2を切除することでやっと救命することができました。パーキンソン病で腸瘻を施行する場合は、よほど小腸が回旋しないように工夫するか、腸瘻を避けて頸部食道から経管チューブを入れることで、残胃に流動食を落とす経皮経食道胃管挿入術(PTEG)のようなことも考えられます。通常の腸瘻を避けるのも一法であると思います。

佐々木 非典型的なパーキンソニズムで、先ほど高尾先生からちょっと出たので、会場の皆さんに伺いたいのですが、idiopathicのパーキンソン病では、首にrigidityが出る時には、だいたい四肢にもrigidityが出ているのが原則だと私は教わりました。DLBに関して外来で診てみますと、まだ十数例で、私自身の症例が少ないのかもしれませんが、あまりrigidityの強い人はいないような感じがします。

DLBでは頸部のrigidityがより強いのかどうか、あるいは体幹のrigidityはどうなのか、など興味を持ったのですが、会場の先生方でDLBを診て、四肢のrigidityよりも首のほうが強いとか、あるいはジストニアの要素が加わっていないのかなど、そういう感じで診ている先生方、もしわかったらその所見を教えてください。

司会 剖検で確認された症例ということで、村山先生いかがでしょうか。

村山 四肢のrigidityの評価は、非常にずれるのです。つまり、Gegehaltenなのか、rigidityなのか、induceさ

れているものが、本当にinduceされているのかどうかというところで意見が割れてしまいます。

高齢者は振戦がないのが普通で、nuchal rigidityが強い症例も存在する。ただ、その場合にも常に頸椎症が左右と前後で本当に違うのかどうかというのは非常に気をつけてみていて、それらの複合要素があるのでなかなか難しいなあと思います。

典型的なパーキンソン症状とは違う運動障害というものを、われわれの神経学は捉えられていない。それをどうやって捉えるのが非常に重要だと思います。

横地 確認ですが、先ほど海馬、海馬傍回のLewy neuriteはどの程度ですか。

主治医 HE染色とKB染色しか行っておらず、Lewy neuriteは確認できていません。昨日、村山先生のところで α シヌクレイン染色をしていただいたのですが、中脳や橋のLewy小体も染まらないような状態で、固定が長すぎたのではないかというコメントをいただきました。ですから、評価は難しいです。

横地 どの程度強いかを確認できない可能性があるわけですね。

主治医 はい。

司会 金澤先生、どうもありがとうございました。それでは村山先生、コメントをお願いします。

コメント

村山 DLBの病理評価は、The First Consensus GuidelineでHE染色か抗ユビキチン抗体免疫染色のどちらかとされています。Consensus Guideline for DLB 3rdによると、抗 α シヌクレイン抗体免疫染色が必須ということです。Braak Stageというものもありますが、抗 α シヌクレイン抗体免疫染色が、これも必須です。

ただし、DLBの抗 α シヌクレイン抗体免疫染色は、過固定の標本では染色できません。最近経験したのですが、某病院で外注に出しているのと染まらないというので調べてみたら、切り出し後の処理を全身標本と同じ扱いにすると、脱脂不良で染色されないことがわかりました。本症例は、いずれかの理由によって α シヌクレイン抗体免疫染色で陽性構造は得られないという状況です。

私たちはパーキンソン病を含めた最小推定切り出し部位16カ所を推奨しているのですが、この症例の場合には推奨部位で切り出されていないところがかなりありました。そこでこの症例のHE染色をみると、移行嗅内野に6個ありました。DLBコンセンサス・ガイドラインのLewy scoreでは2点になります。移行嗅内野に6個あ

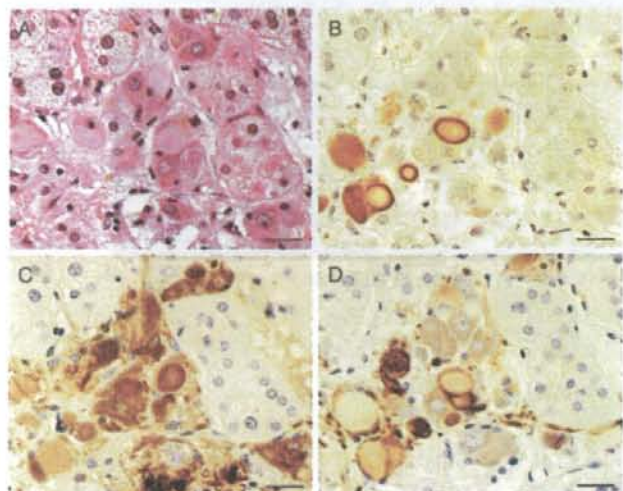


Fig. 6 副腎における Lewy 小体関連病変

れば、前帯状回にゼロということは絶対にはないので、おそらく3点になるから limbic になるのだろう、transitional になるのだろうと思います。高齢者ブレインバンクでは、以上の診断や Braak の staging など、いろいろ組み合わせて DLB stage を決めています、それに当てはめると PD without dementia ということになりました。

このケースでは抗 α シヌクレイン抗体染色が無効なので DLB コンセンサス・ガイドラインは適用不能なのですが、HE で必死に見れば、Lewy 小体は見えるので、それをもとに判断すると一番合うのは limbic ということになります。ただ、nucleus basalis Meynert で所見が取りにくいというのは、特徴かなと思いました。

パーキンソン病は黒質線条体系の障害で、Lewy 小体型認知症というのは辺縁系・大脳新皮質系の疾患の総称です。最近、脳幹でも認知症は起きるのだと言われていたようですが、私たちの剖検例で脳幹だけで認知症になっている例を1例も経験していませんので、わかりません。

MIBG 心筋シンチグラフィに関しては、左室前壁無髄線維軸索内にリン酸化 α シヌクレイン抗体免疫染色で陽性所見を得ることができます。それから、副腎は交感神経節と発生的には同じ意味をもっているというので調べました。Lewy 小体関連病変は副腎皮質内神経節、副腎皮質の神経束、副腎被膜脂肪組織内神経束と神経節の4カ所に認めました (Fig. 6)。

われわれの793例の検討では、パーキンソン病の認知症のない症例、あるいはパーキンソン病で transitional

neo-cortical ステージ例は全例副腎の病変は陽性になっています。ですから、副腎があれば交感神経節を取らなくても末梢自律神経系の評価はできると考えています。あと、DLBD で現れないのは、中枢の病変が強いときです。

先ほどの基底核の問題に関して、基本的には DLB では尾状核も落ちる。これは fluoro-dopa ですが、リン酸化シヌクレインで染めると、その部分には非常に細かい dot neurite が存在している。これは一応、ドパミンの節前の低下と相関していると考えます。

ただし問題は、これがいったいどこから来ているのかということ。Substantia nigra から来ているとしたら、パーキンソン病の場合には ventral posterolateral に predominance を取るのに、DLB の場合にはそれが最初から尾状核に広がっているということになって、これをどう評価するかというのがたぶん問題です。

これに対しては、精神研の秋山治彦先生のグループが、皮質からの投射で glutaminergic だと出しておられるのですが、私は、にわかには信じがたいと考えています。なぜなら、PET の所見と非常によく相関するから、やはりこれは nigrostriatal pathway だろうと思っています。

司会 では、続いて石井先生お願いいたします。

石井 この症例は、当初、臨床的には MSA (multiple system atrophy) を疑っているけれども MIBG がごっそり落ちているケースで、どう考えたらいいかご相談を受けました。結論としては、PET 診断で DLBD としたわけです。

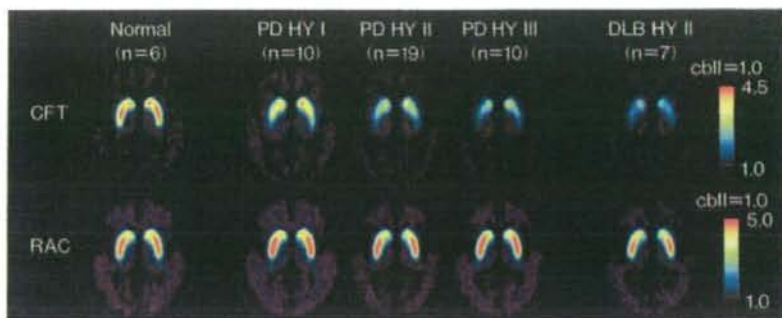


Fig. 7 パーキンソン病とDLBDのPET比較

ドパミン系はいろいろな合成・代謝のレベルでの画像のトレーサーができています。そのドパミン系の pre-synaptic の機能をみるトレーサーとしては、L-dopa の合成貯留能をみる機能的な指標である fluoro-dopa, それからドパミンの transporter で、私たちが使っている CFT や β CIT SPECT もこれにあたるわけですが、どちらかというところ構造的なマーカーになります。ミシガン大学などは、シナプス小体に取り込む VMAT2 を標識するようなトレーサーを使っています。一方、postsynaptic には、レセプターがいろいろあるわけですから、ドパミンの受容体を標識するマーカーの raclopride や spiperone が使われています。

同じ症例で fluoro-dopa と CFT の両方で検査したケースをみても、fluoro-dopa のほうはドパミン合成能の代償的な亢進があるので、落ち方が少なくみえます。CFT は構造的なマーカーですから、変性のマーカーとしてはこちらのほうがより鋭敏であり、私たちはこちらを使っております。健常者では pre も post もよく保たれていて、割り算をすると均一になります。初期の PD でも pre がごっそり落ちていて、post はそこが亢進する。これは、一部受容体の upregulation を反映しているわけですが、初期には被殻の後ろの外側の背側から落ちてくる。そこから進行すると前に攻めていって、尾状核は最後のほうに落ちてくるというのが、普通のパーキンソン病のパターンになります。

Yahr の重症度別の CFT の取り込みは、I～III 度と順番に落ちていく傾向があって、尾状核もだんだん落ちていくわけです。Dementia のない PD 患者をみても、特に post putamen は最初から激しく落ちている傾向があります。落ち方にかなり個人差があります。I～III 度でかなりオーバーラップがありますので、ドパミンの pre-synaptic の機能だけが motor function を規定して

いるわけではないということです。

DLBD の Yahr II 度に相当する人と比べると、PD の Yahr III 度よりもさらに落ちていることがわかります (Fig. 7)。ですから、みかけの motor function よりもドパミン節前機能の落ち方が非常に激しいというのが DLBD の特徴です。ただ、Yahr I～III の PD の延長上にはないかといわれると、必ずしもそうではないわけで、尾状核が激しく落ちているということが本質的な違いであるかどうかについてはよくわかりません。DLBD の方では motor function に比べて落ち方が強く、左右差が少ないというのも特徴です。

それから MSA との鑑別ですが、post-synaptic がはつきり落ちて、しかも pre-synaptic ときれいに相関するというのが MSA の特徴で、PD は pre が落ちれば post が上がり、相関を取れば逆相関で開いてきますけれども、MSA の場合はきれいな正相関を保ったまま落ちてきますので、PET を撮れば、この 2 つはクリアに区別することができます。この方は、間違いなく PD with dementia の病態であるということがいえるわけです。PD、CBD (corticobasal degeneration) は、必ずしもドパミン系だけではクリアにわかりません。PSP (progressive supranuclear palsy) は pre がごっそり落ちて post が保たれているケースも少なくないので、その他の MRI や血流代謝の所見で鑑別する必要があります。

ブドウ糖の代謝についてですが、dementia のない PD でも代謝の低下しているところを正常群と比べると、側頭葉、後頭葉の外側のところが少し落ちてくるという特徴があります。DLBD になると、側頭頭頂葉に加え、後頭葉の代謝低下もみられます。

逆に糖代謝の亢進しているところは、motor 系、線条体というところでしょうか。これは、振戦があるということも関係があると思います。DLBD のほうは PD よ

りさらに充進しており、前頭葉の下面とか扁桃核のあたりでも少し代謝が充進してくるというのが特徴だと思います。

DLBDでアミロイドβがどのくらい関与しているかをみると、PIB-PETを最近やっていますけれども、アミロイドβの集積のあるケースとないケースが認められて、このへんが病態の違いをどういうふうに理解するかという点で、今後大事かと思っています。

AD (Alzheimer disease) と DLB の違いは、どちらも広汎な代謝の低下がありますが、DLB は後頭葉が落ちているということです。AD も広汎に落ちています、正常群とそれぞれの比較では、後頭葉以外にはあまり違いがみつからないのですが、直接比較してみるとDLBはADに比べて後頭葉が落ちております、DLBのほうは前頭の下面、扁桃核といったところの代謝がむしろ充進しているという特徴があります。

最後にMIBGの心筋シンチとの関係で、PETで間違いないくPDであろうという症例だけ集めて少し傾向をみると、Yahr III度でも、MIBGが正常なケースというのがけっこうあります。MIBGが落ちている場合にはPDを疑う根拠としていいと思いますが、落ちていないからといってPDを否定するという点に関しては、かなり慎重になる必要があると考えています。以上です。

司会 ありがとうございます。今日の症例は、総合的にみてDLBDとしてcompatibleと考えていいですか。

石井 評価させていただいた時点では、dementiaもまだあまりはっきりなかったですね。ですが、後頭葉のほうははっきり落ちていた代謝のパターンと、尾状核まで含めてpre-synapticが落ちて、左右差が少ないという、私たちがDLBDの特徴を考えている所見をだいたい備えているケースでしたので、DLBDが一番疑われるというふうに判断しました。

司会 コメンテーターの先生方のお話に関して、ご質問などはありますか。

岡(慈恵医大) 村山先生にお伺いしたいのですが、この症例は起立性低血圧(OH)が非常に強いのですが、先生は副腎をみると交感神経節での病変の存在がわかるとおっしゃいました。それは、程度までわかるのですか。

村山 副腎で自律神経病変の存在がわかるといえますけれども、交感神経節は決して均一ではないのです。

パーキンソン病の病変も、ものすごくまばらなのです。だから、評価においては非常に慎重でなければならないのです。副腎は標本としてあったので、それを評価することで振り返れるという意味で非常に重要だろうと思っています。しかし、副腎よりも交感神経節をたくさん取るほうが正当です。

岡 定性的な形ということになりますか。

村山 起立性低血圧で入院された方の、6人のうち5人は副腎にLewy小体病変がかなりはっきりありましたので、ある程度相関するのではないかと考えます。

岡 われわれも臨床的にパーキンソン病のOHを検討していますが、初期から著しいOHを呈する症例は、多くはありません。経過を経るとOHが出現してきますが、収縮期血圧が50~60 mmHg低下するような症例は稀でした。PDのなかでOHを示す症例の臨床病型はakinesiaが強いタイプであり、またMMSEの点数も低値を示す傾向にありました。このような症例の経過をみると、将来DLBDになるのかもしれない。本例のように、発症して1~2年で高度のOHを認める例は、DLBDを考えてもよろしいのではないかと思います。

司会 先ほど、その反対の意見もありましたけれども、先生のご意見はよくわかりました。

村山 “European Neurology”に寺尾先生が報告されている症例が、これに非常に似ています。その標本をいただいたので見てみたら、腸管から末梢に非常に広範な広がりをしていました。したがって、こういう場合にはどこに比重が大きいかを考えて治療戦略を立てるべきです。Lewy小体はネットワークに沿って広がるわけですから、コンビネーションはどうとでもなり得る。ただ、たぶん重要なのは、そこに病理が存在するという観点でいかないと、足をすくわれるというふうに思います。

織茂 岡先生の質問されたことなのですが、名古屋のグループが、PD with AF (Parkinson disease with autonomic failure)ではその後、ほとんどがDLBになると報告しております。おそらく初期から自律神経障害が強い症例は広汎にLewy pathologyが進展していくものと考えられます。

司会 ご意見のある方も多いと思いますが、時間がだいぶ過ぎました。本日はどうもありがとうございました。

(了)

脊髄小脳変性症の病理

齊藤 祐子

Clinical Neuroscience 別冊

Vol. 27 No. 1 2009年1月1日発行

中外医学社

702

脊髄小脳変性症の病理

齊藤 祐子

歴史

脊髄小脳変性症(SCD)は、1863年Friedreichにより、梅毒感染による脊髄癆(tabes dorsalis)より分離されるかた

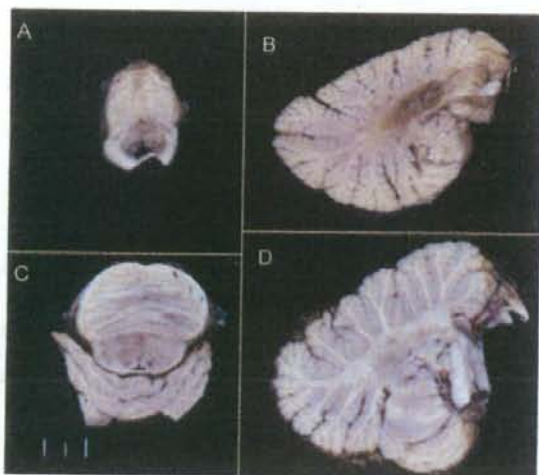
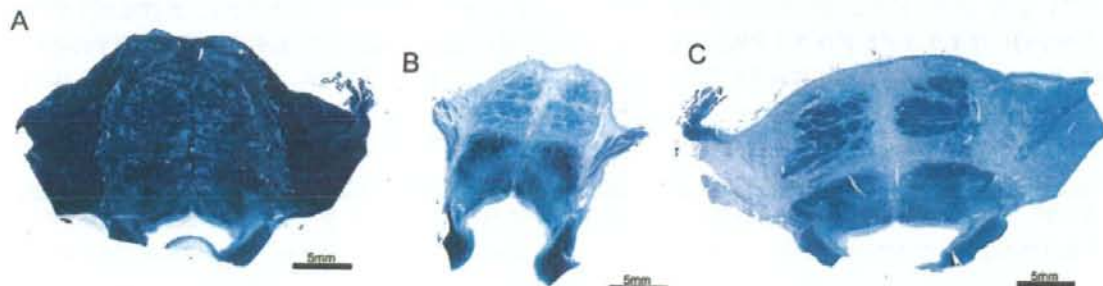


図1 多系統萎縮症における橋・小脳の萎縮。橋・中小脳脚・小脳白質の萎縮が著明である。歯状核は褐色調を呈している。A, B: 経過約5年のMSA症例の橋水平断, 歯状核をとる小脳矢状断。C, D: それぞれのコントロール。

ちで、Friedreich失調症が記載されたことで確立した疾患群である。中核となるのは運動障害であり、脊髄に由来する運動・感覚障害と、小脳に由来する小脳症状が、さまざまな程度で組み合わせる。孤発性、遺伝性の分類に加え、脊髄求心性変性、脊髄遠心性変性、小脳皮質の変性が分子層・Purkinje細胞層・顆粒細胞層の三層変性のかたちをとるか、それともそれぞれの層に特異的な変性型をとるか等に加え、神経病理学的病変の強さにより、分類が乱立する結果を招いた^{1,2)}。しかし現在は、蓄積する異常蛋白の種類と、責任遺伝子による分類で、整理が行われている。SCDの神経病理は特に本邦から詳細な記載がなされてきた³⁾。本稿では本邦で頻度の高い疾患のうち、孤発性の代表として多系統萎縮症(multiple system atrophy: MSA)小脳垂型(C)、遺伝性の代表として、SCA 3/MJD(常染色体優性で3番目に遺伝子座が同定されたSCD, 別名Machado-Joseph病)の病理を概説する。そして小脳遠心性変性の代表として歯状核赤核淡蒼球視床下核萎縮症(DRPLA), また純粋な小脳症状を呈する疾患の代表としてSCA 6の病理についてもふれる。それぞれの疾患の詳細は各論を参照されたい。

さいとう ゆうこ 東京都老人医療センター/剖検病理科

図2 多系統萎縮症における橋の変性。十字サインは、下行路(錐体路)が比較的保たれ、被蓋が残ることに相応するが、腹側の十字の線がなぜ形成されるかは、病理学的には不明。A: コントロール, B: 経過約19年, C: 経過約2年のMSA症例。橋中部の髄鞘染色(Klüver-Barrera染色)セミマクロ像。



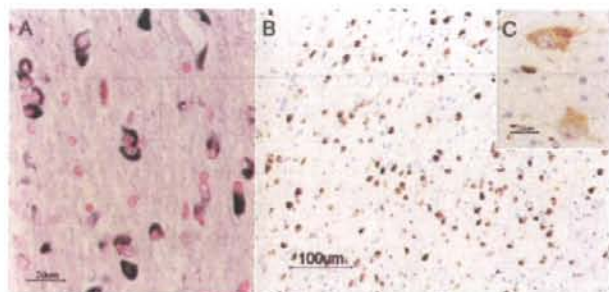


図3 多系統萎縮症の橋におけるグリア内封入体。A: Gallyas-Braak染色, B, C: 抗リン酸化 α シヌクレイン抗体免疫染色, オリゴデンドログリアと考えられる細胞の細胞質, 時に核内に, Gallyas-Braak染色(A), 抗リン酸化 α シヌクレイン抗体(B, C)免疫染色陽性封入体が観察される。同様の封入体は, 神経細胞内にも出現する(C)。

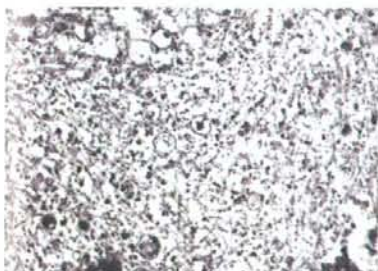


図4 多系統萎縮症におけるグリア内封入体の電顕像。線維状構造に顆粒が付着する構成物が, ランダムに配列し, オルガネラを巻き込むかたちをとる。

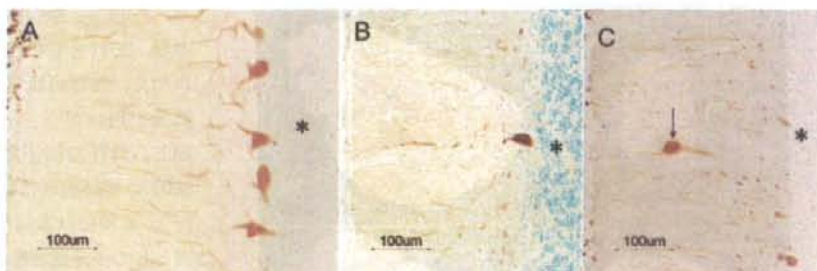


図6 SCA3/MJD(B)およびSCA6(C)における小脳皮質変性。星印は顆粒細胞層, コントロール(A)に比べ, Purkinje細胞(PC)の脱落が明らかであるが, SCA3/MJDでの程度は比較的軽い。SCA6ではPCの脱落に加え異所性PC(矢印)を認める。カルバインディンは小脳系ではPCに特異的に発現しているため, PCの胞体や突起を描出するのに有用である。

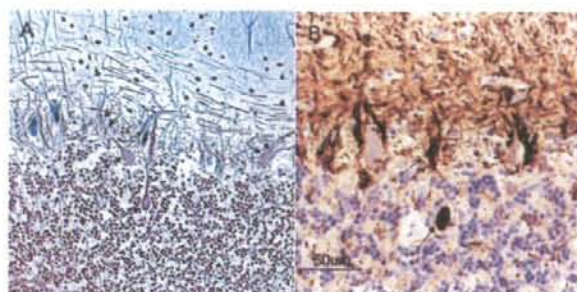


図5 多系統萎縮症の小脳皮質変性。A: Bodian染色, B: 抗リン酸化ニューロフィラメント抗体免疫染色, Torpedo(Purkinje細胞の近位軸索腫大)(矢印)と, empty basket(Purkinje細胞が脱落後もbasket fiberは残存し, 空の籠状となる)(二重矢印)の存在が, 典型的小脳変性の所見である。

MSA

孤発性SCD中, 頻度が最も高く, かつSCDの古典系としてのオリブ橋小脳萎縮症(OPCA)の大部分を含有する。現在この臨床病理型はMSA-Cに分類されている。橋と小脳萎縮が基本であり(図1), 橋被蓋と下行路が比較的保たれる(図2)ことがMRI上の十字サインの基本と考えられているが, 腹側の十字線の形態的基盤は明確ではない。病理学的にはオリゴデンドログリア内のglial cytoplasmic inclusion(GCI)が特異的に認められる⁴⁾(図3)。GCIはその後 α シヌクレインがリン酸化し⁵⁾, ユビキチン化し, グリア細胞内, 神経細胞内に蓄積する病態であることが明らかとなった。パーキンソン病のLewy小体と同様であるが, 本封入体は, Gallyas-Braak 鍍銀染色等で陽性に染色されること, オリゴデンドログリア細胞質内封入

体が神経細胞質内封入体を凌駕すること, 細胞質内だけでなく核内封入体が出現すること, グリア細胞内, 神経細胞質内封入体が微細形態的にも差違が認められないこと(図4)が特徴である。本疾患の小脳は, 小脳三層変性の原型であり, torpedo, empty basket等のPurkinje細胞の脱落に伴う所見(図5)や, 小脳皮質萎縮と顆粒細胞の減少等が特徴である。

OPCAは, MSAの一型にすぎず, 黒質線条体変性症(SND), Shy-Drager症候群(SDS)と臨床病理学的に診断されてきたものを含有する。その根拠は上述の封入体の存在と, これらの病型が強弱を持ちながらも重なり合っているという, 臨床神経病理学的事実に基づく。OPCAは脊髄求心性変性の代表とされている。

この過程で明らかになったことは, SCDという分類は, 疾患の一部の神経症状をとりあげているのに過ぎないとい

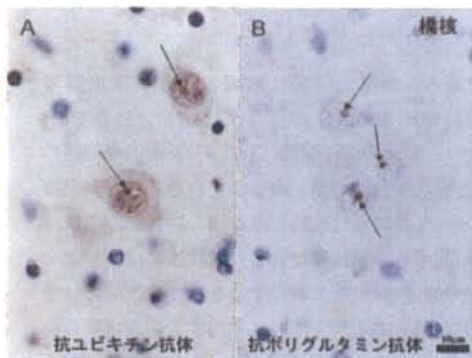


図7 ポリグルタミン陽性核内封入体。ポリグルタミン病では、異常ポリグルタミンを認識する抗体で、核内封入体が検出されることが、診断の意味を有する。A: 抗ユビキチン抗体免疫染色, B: 抗ポリグルタミン抗体 (IC2) 免疫染色による橋核神経細胞における核内封入体 (矢印)。

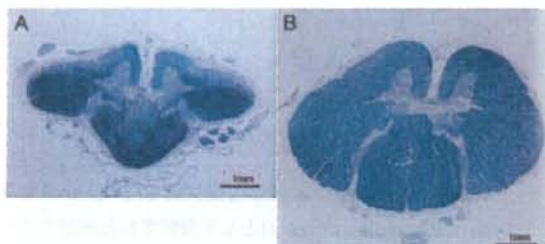


図8 SCA3/MJD 症例の脊髄萎縮。SCA3/MJD では、胸髄に特に強調された脊髄萎縮を呈する。A: SCA3/MJD 症例, B: コントロールの胸髄, 髄鞘染色 (Klüver-Barrera 染色) セミマクロ像。

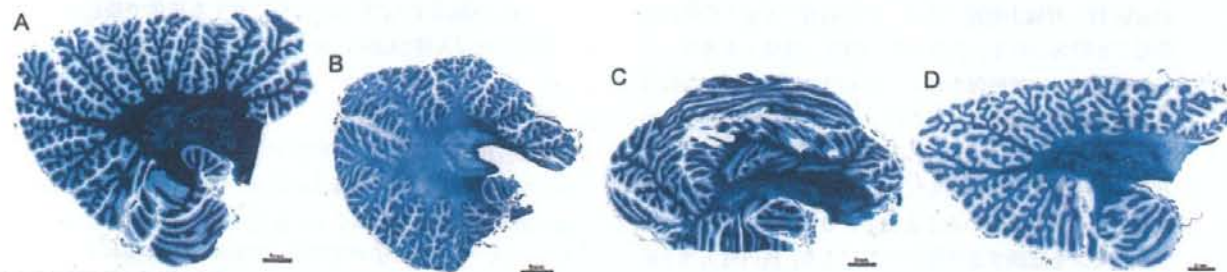


図9 歯状核をとる小脳の髄鞘染色 (Klüver-Barrera 染色) セミマクロ像。A: コントロール, B: 歯状核赤核淡蒼球視床下核萎縮症 (DRPLA) の小脳歯状核変性。上小脳脚の開始線維である歯状核門が変性により髄鞘が認められず、小脳歯状核の輪郭が分からなくなっている。本例はミオクロームスてんかんによる Purkinje 細胞脱落も著明であり、歯状核門の他の白質変性も目立つ。C: SCA3/MJD 症例。皮質・白質・歯状核ともに障害されている。D: 多系統萎縮症小脳亜型 (C), 小脳白質の変性が目立ち、歯状核門は比較的保たれている。

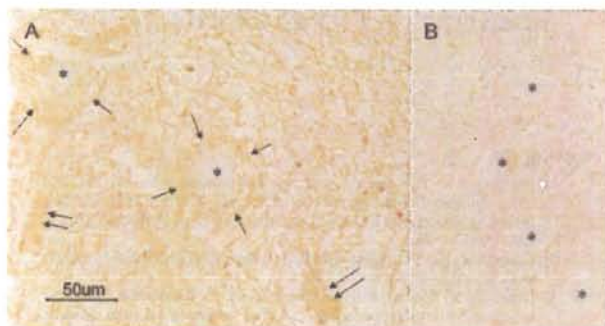


図10 グルモース変性。小脳歯状核の細胞脱落に比し、Purkinje 細胞 (PC) が比較的保たれる時、PC の終末が、代償的増殖を示す結果認められる病的変化と考えられている。抗カルパインディン抗体陽性であり、電子顕微鏡的にも PC に特有の構造を確認できる。A: SCA3/MJD 症例, B: コントロールの抗カルパインディン抗体免疫染色。グルモース変性では陽性の構造が歯状核の神経細胞 (星印) を取り巻いたり (矢印), 神経細胞が消失した痕に集簇してみられる (二重矢印) (A)。コントロールでは歯状核の神経細胞 (星印) 周囲に陽性構造は目立たない (B)。

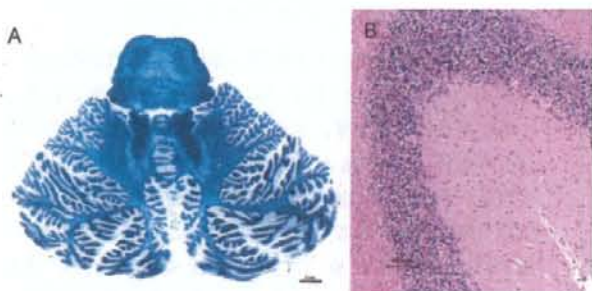


図11 SCA6 の病理。A: 小脳皮質・白質・歯状核・橋をとるレベルの水平断の髄鞘染色セミマクロ像。小脳皮質は萎縮し、歯状核・橋は保たれている。B: 小脳皮質の HE 染色, Purkinje 細胞は著明に減少している。

う点である。

SCA 3/MJD

家族性 SCD では本邦で頻度が最も高い。かつて Marie 病 (spinopontine atrophy) として分類された疾患である。その後、DRPLA との分離には、責任遺伝子の CAG repeat の増加による遺伝子診断が決定的となった。Luys 体 (視床下核)・淡蒼球 (内節優位)・黒質・動眼神経核・前庭神経核・孤束核・橋核・迷走神経背側核・小脳歯状核・脊髄前角・Clarke 柱・脊髄小脳路・後索・脊髄前根・後根・後根神経節などが障害される。大脳皮質・視床・被蓋・下オリブ核・錐体路は比較的保たれる。臨床的に痙性が強いが皮質脊髄路には明らかな変性はない。小脳皮質変性の評価について、小脳内では Purkinje 細胞に特異的に発現している抗カルバインディン抗体免疫染色が汎用されており、本疾患でも皮質変性を認めることができる (図 6)。また、ポリグルタミンを認識する抗体 (1C2) により、核内封入体を確認することが診断的価値を持つ (図 7)。脳幹は全体的に小さい。脊髄は、特に胸髄の萎縮が著しく (図 8)、脊髄橋萎縮症の命名の由来である。後述する歯状核にも変性があり、脊髄求心系・遠心系病理の合併を示す。

DRPLA

歯状核・歯状核門・上小脳脚・赤核と、それが投射する小脳遠心系と淡蒼球・Luys 体 (視床下核) が障害される。小脳皮質は障害されず、遠心系の首座である歯状核の変性 (図 9) を伴うのが基本で、きわめて強いグルモース変性⁶⁾を示す (図 10)。淡蒼球は外節優位に障害され、上記の SCA 3/MJD と異なる。脳幹は全体的に小さく被蓋部に萎縮が目立つ。黒質は SCA 3/MJD と比べて保たれる。本疾患も遺伝子的に解明されるまでは、多くの診断名や分類が付与されてきた。病変部位では、ユビキチンあるいはポリグルタミンに対する抗体 (1C2) で、神経細胞の核内に封入体を確認する。脊髄小脳系に限定されているわけではないが、小脳遠心系変性の原型とされる。

SCA 6

SCA 6 は Holmes 型遺伝性小脳皮質萎縮症といわれている疾患で、わが国では SCA 3 について多い遺伝性脊髄小

脳萎縮症である。虫部と前葉に強調された小脳皮質の Purkinje 細胞の高度の脱落がみられ (図 11)、残存 Purkinje 細胞については異所性配置 (図 6C)、不規則な形態の核、膨らんだ樹状突起などが記載されている。小脳顆粒細胞層と下オリブ核にも比較的軽度ながら障害がみられ、罹病期間と相関する。橋は保たれる。歯状核にはグリオシスがあるが神経細胞脱落は明瞭ではない。臨床的には錐体外路症状の記載もあるが、それに相当する病理は明らかではない⁷⁾。ユビキチン陽性封入体は認められないが、Purkinje 細胞に CACNA1A 蛋白に対する抗体で染色される細胞質内封入体が認められると報告されている⁸⁾。

むすび

SCD の代表症例と代表病理について述べた。臨床病理学的観察に基づき行われてきた分類と、遺伝子診断による分類を正確に組み合わせることが重要であることはいうまでもないが、責任遺伝子の生物学的機能が少数の例外を除いて分かっているだけでなく、遺伝子異常により、その下流に何がおきているかについても不明である。また、MSA に関しては、 α シタクレイン遺伝子変異では臨床表現形が得られず、鍍銀染色陽性である点は、依然としてより本質的な他の因子が存在する可能性を示唆する。

今後総合的アプローチが重要な分野である。

文 献

- 1) Harding AE. The clinical features and classification of the late onset autosomal dominant cerebellar ataxias. A study of 11 families, including descendants of the 'the Drew family of Walworth'. *Brain*. 1982; 105: 1-28.
- 2) Greenfield JG. The spino-cerebellar degeneration. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1954.
- 3) Iwabuchi K, Tsuchiya K, Uchihara T, et al. Autosomal dominant spinocerebellar degenerations. Clinical, pathological, and genetic correlations. *Rev Neurol (Paris)*. 1999; 155: 255-70.
- 4) Lantos PL. The definition of multiple system atrophy: a review of recent developments. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1998; 57: 1099-111.
- 5) Fujiwara H, Hasegawa M, Dohmae N, et al. Alpha-synuclein is phosphorylated in synucleinopathy lesions. *Nat Cell Biol*. 2002; 4: 160-4.
- 6) Arai N, Amano N, Iwabuchi K, et al. Three categories of the degenerative appearance of the human cerebellar dentate nucleus. A morphometric and morphological study. *J Neurol Sci*. 1988; 83: 129-43.
- 7) Gomez CM, Thompson RM, Gammack JT, et al. Spinocerebellar ataxia type 6: gaze-evoked and vertical nystagmus, Purkinje cell degeneration, and variable age of onset. *Ann Neurol* 1997; 42: 933-50.
- 8) Ishikawa K, Watanabe M, Yoshizawa K, et al. Clinical, neuropathological, and molecular study in two families with spinocerebellar ataxia type 6 (SCA 6). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999; 67: 86-9.

ISSN 1346-0773

文献略称 MB Med Reha

MEHIOAI DEUADIIITATION



No.91 別刷

認知症のリハビリテーション

2008年4月15日発行

株式会社 全日本病院出版会