

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⁵⁾ 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。アママン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、やはり頭がカーッとする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、بران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ポ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て、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く、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℃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。小脳症状も特にありません。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が、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がみられました。

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の効果は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。

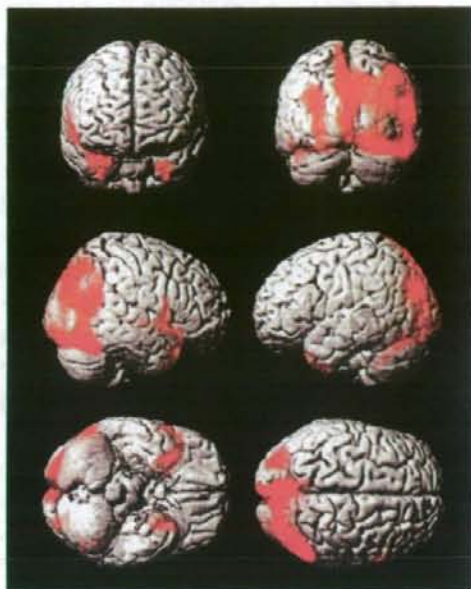


Fig. 1 FDG-PET (74歳時)
後頭葉の糖代謝低下を認める。

主治医 当初から少し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 「？」をつけたくくなりますね。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、そういったことの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よ。

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。

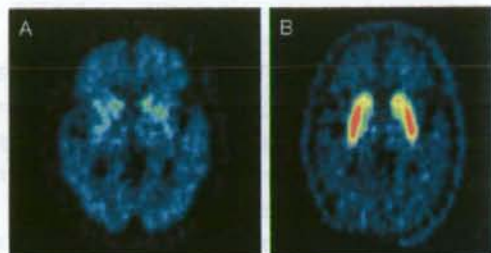


Fig. 2 Dopamine 機能のPET (74歳時)
A: 被殻と尾状核にてドパミン前機能の低下を認める (CFT-PET)。B: 線条体にてドパミン後機能は保たれ、被殻後部では亢進気味 (raclopride-PET)。

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です。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ですよ。

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、わからないですね。

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。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、十分量の 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、漠然とパーキンソニック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っ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

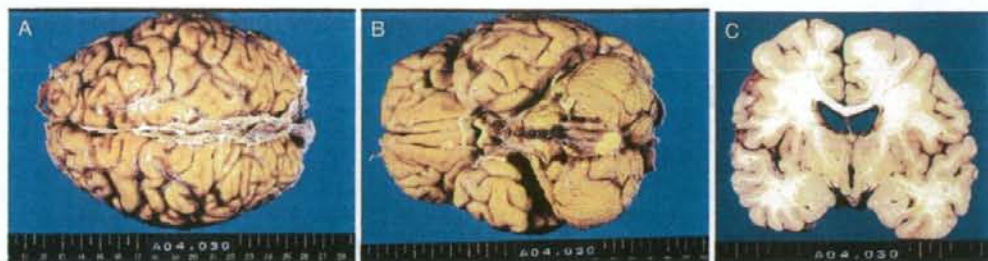


Fig. 3 脳表面・肉眼像 (A, B) と乳頭体レベルの断面 (C)
著変を認めない。

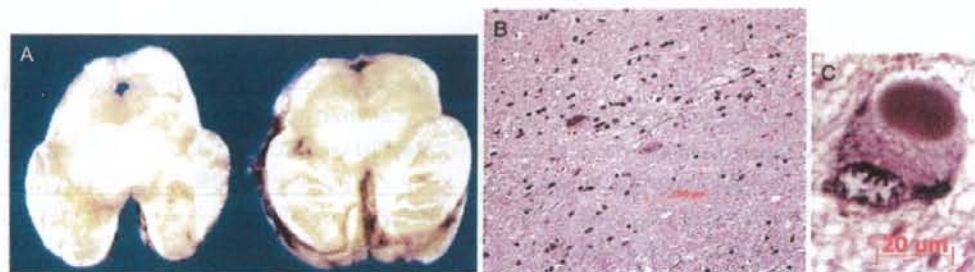


Fig. 4 黒質 (A: 肉眼像, B: HE 染色, C: Lewy 小体)

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でき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。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

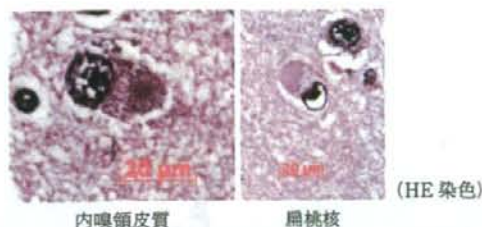
い萎縮はありませんでした (Fig. 3 C)。視床下核も調べたかったのですが、うまく切れていませんでした。中脳と橋は、黒質と青斑核の脱色素が著明でした (Fig. 4)。黒質では、メラニン含有細胞がかなり落ちていて、少しグリアが多い印象がありました。黒質緻密部、青斑核、縫線核に典型的な、古典的な Lewy 小体を認めました。

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ので、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。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 検査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理がわからないというのは困ります。前根の B-fiber はすぐにわかりますから、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。ここもたくさん 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 死因は何なのですか。

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。腸痙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つ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は思いますが。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もよろしいですか。

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が出るときには、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けれども、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は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は思っています。

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、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

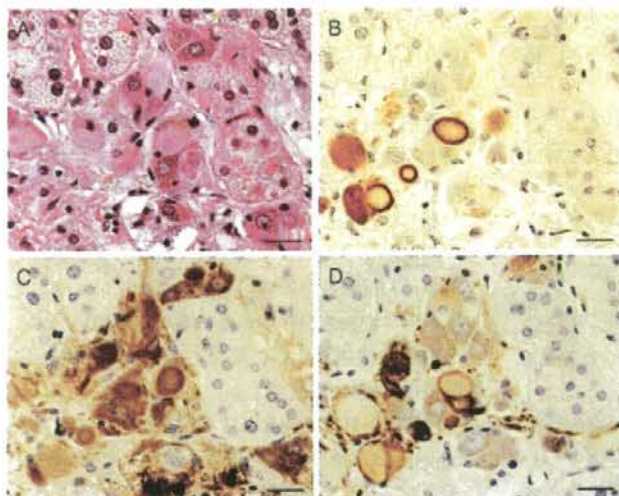


Fig. 8 副腎における Lewy 小体関連病変

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るようですが、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ーに関しては、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. 8)。

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 ですけれども、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けれども、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たケースで、どう考えたらいいかとお相談を受けました。結論としては、PET 診断で DLBD としたわけです。

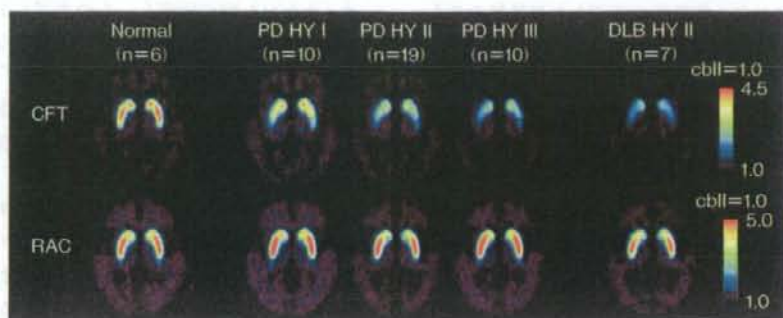


Fig. 7 パーキンソン病と DLBD の PET 比較

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、どちらかというとならば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います。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が、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 の取り込みも、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が、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 のほうでは 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

りさらに亢進しており、前頭葉の下面とか扁桃核のあたりも少し代謝が亢進してくるというのが特徴だと思えます。

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が、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亢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で間違いなくPDであろうという症例だけ集めて少し傾向をみてみると、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ぬのです。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ければ、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)

神経系における全身性（自己免疫）疾患の画像診断

徳丸阿耶 齊藤祐子 村山繁雄

金原出版

神経系における全身性（自己免疫）疾患の画像診断

徳丸阿耶*1 齊藤祐子*2,3 村山繁雄*3

■ はじめに

免疫系の基本的役割は、外界から侵入する異物を認識し攻撃することで自らを守ることにある。この免疫機構が破綻し、自己の細胞や組織のもつ抗原に対して自己抗体を作り出すことで惹起される病気が、自己免疫疾患である。全身を侵し、その臨床症状も多彩であり、多くの疾患群で中枢神経系にも病変が及ぶ。中枢神経系を侵すか否かは、予後や QOL に多大な影響を与える因子となり、その正確な評価は臨床的に重要である。

画像診断は、病態把握に有用であるが、「この所見があれば、この疾患」というようなシンプルな図式で診断に至る事は、なかなか難しい。むしろ、画像に表れる病変が、多彩かつ非特異的であることを十分に認識し、性別、年齢にはじまる患者の付帯情報にも目を向ける必要がある。病因論との関連を探りながら、画像所見を読み解くことは重要であるが、一方で画像診断の視座は、患者の病態を時相に応じて、より密接に描出しようものとしての位置を堅持する必要がある。サルコイドーシス、ANCA 関連血管炎などでは、脳実質病変に加え、髄膜病変を合併する率が高いし、脳神経に及ぶ場合もある。神経ベーチェット病などでは病変の局在が脳底部に多い。中耳、副鼻腔の肉芽腫性炎症病巣が把握できれば Wegener 肉芽腫

症を積極的に示唆することが可能であろう。画像のみが、責任病巣を視覚化することが可能であることの意義は大きく、所見をひとつひとつ積み重ねながら統合し、さらに正しく臨床情報を咀嚼し、診断への道筋を明確にすることが日々の目標である。

なお、本稿は、第 43 回日本医学放射線学会秋季大会 refresher course に基づくものである。

① 神経ベーチェット病

ベーチェット病は、トルコの皮膚科医 Behçet によって提唱された、多臓器を侵す原因不明の難治性血管炎である。口腔粘膜のアフタ性潰瘍、ぶどう膜炎、陰部潰瘍を三徴とする。中東、地中海、日本に患者が多く、silk road disease とも称される。男性優位とされてきたが、眼症状を除き最近では性差はなくなりつつある。

【神経ベーチェット病の臨床】

1) 眼症状の先行：神経、血管、腸管ベーチェットの 90～95%は数年後の遅発症状である

神経ベーチェット病は眼症状が先行するものがほとんどであるが、5%程度に眼症状先行が確認できない例も報告されている。全体の 5～10%程度に、眼症状から数年を経て、神経症状が出現する。神経ベーチェットは遅発病変のひとつで、血管、腸管症状も多

*1 A. M. Tokumaru 東京都老人医療センター 放射線科 *2 Y. Saito 同 剖検病理 *3 S. Murayama 東京都老人総合研究所 神経病理、ブレインバンク

〔索引用語：自己免疫疾患〕

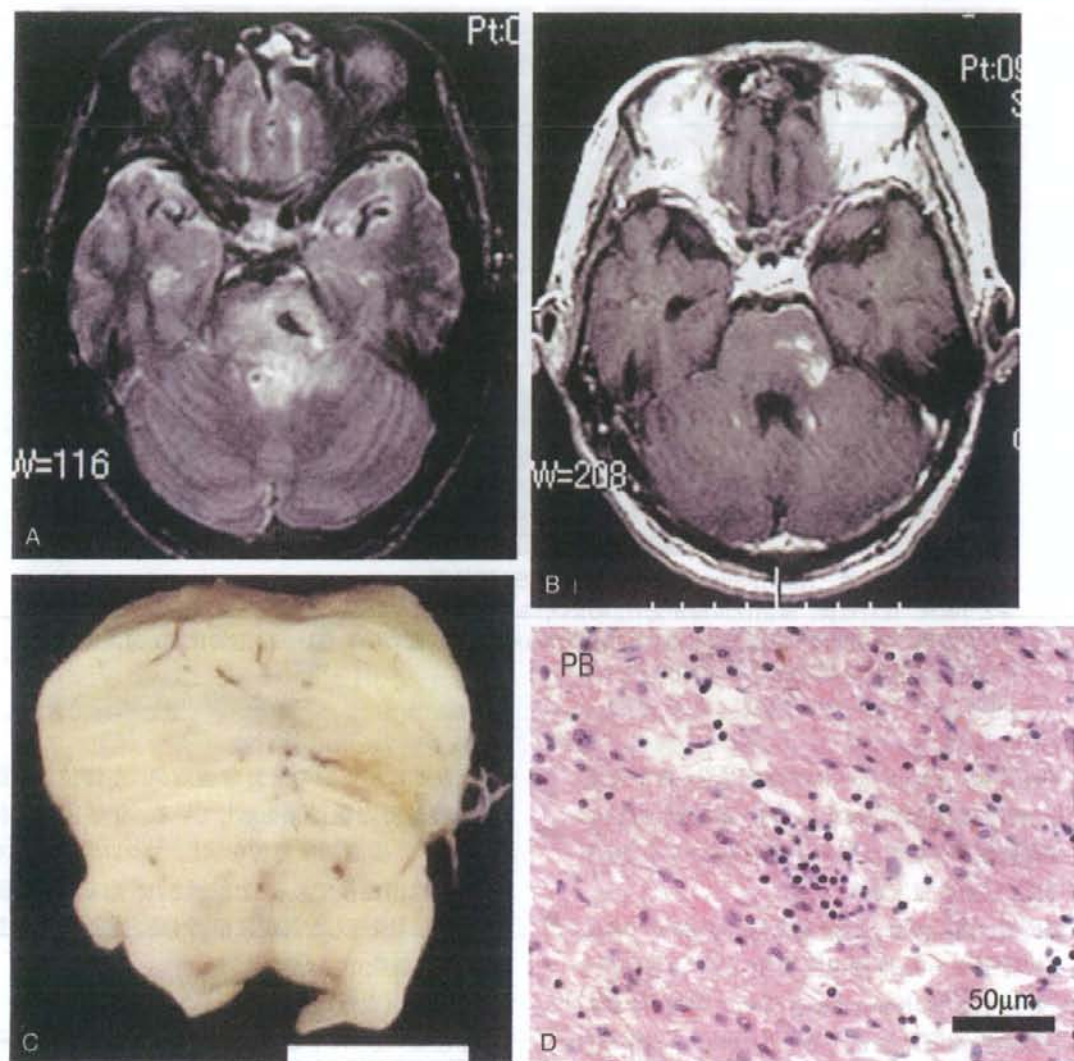


図1 60代, 男性 神経ベーチェット病

眼症状から6年後, 歩行障害増悪時のMRI。A T2強調像 橋底部左側に低信号が認められ, 出血が疑われる。橋から左中小脳脚にかけて腫脹を伴う高信号が生じ, 第4脳室を圧排している。B 造影後T1強調像 造影後, 橋底部から中小脳脚に不整の造影増強効果が認められ, また脳幹表層髄膜造影増強効果も疑われる。C 9年後剖検 橋のマクロ像 D 同部HE染色 9年後の剖検を得, マクロ像で橋は萎縮, 出血(茶色部)後が示され, 同部実質には炎症細胞の集簇が認められた。

くはこの時期に発症する。男女比は, 1:1, 3:1と報告によって異なっている。

2) 急性型と慢性(進行)型: 神経ベーチェットには, 急性型と慢性(進行)型がある。

(1) 急性型

急性型では, ステロイド大量療法が奏効する場合

が知られている。また, 原病の治療薬としてのシクロスポリン誘発例があることは把握しておく必要がある。病因はいまだ闇のなかであるが, HLA-B51陽性が多く, 特に後述する慢性進行型での高率が示されている。このほか, 感染, 免疫活性, 血管内膜の機能不全, 活性酸素など多くの要因が考慮されているが, 病理

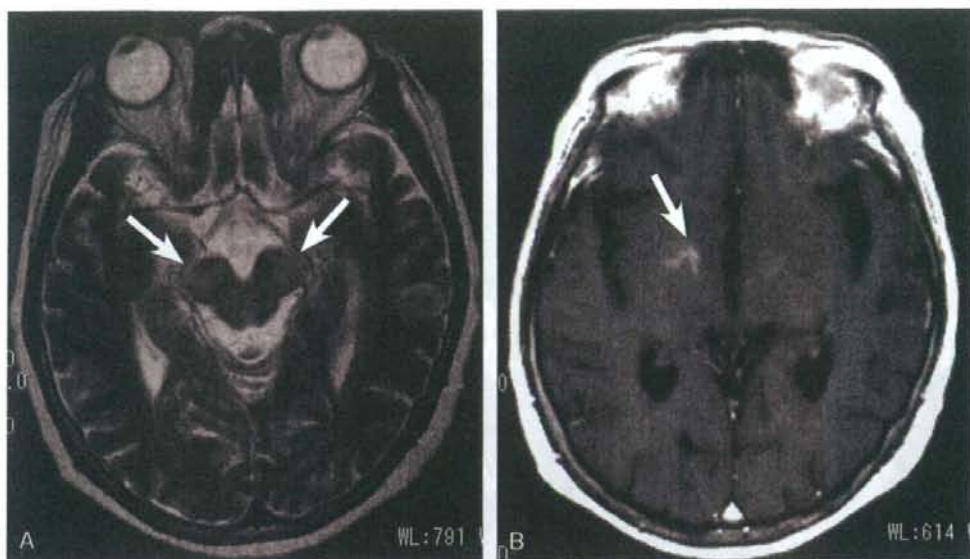


図2 60代、女性 Neuro-Sweet 病疑い HLA-B54 陽性例
ぶどう膜炎、皮膚紅斑、難治性潰瘍が先行、めまい、ふらつきを生じている。A T2強調像 B 造影後 T1 強調像 両側中脳、視床下部に T2 強調像で淡い高信号が認められ (A →)、造影後 T1 強調像で一部に造影増強効果が捉えられる (B →)。

学的基本は、perivasculitis である¹⁾²⁾。細小動脈、毛細血管、小静脈周囲のリンパ球、形質細胞などの炎症細胞浸潤、血管周囲軟化巣がみられ、また小静脈周囲が主との報告が多い

脳実質、髄膜の双方に病巣を見出すことができる。局在に特徴があり、間脳中脳境界、脳幹、基底核などに好発する³⁾。Koçer らは、間脳中脳境界、橋では静脈系の側副路発達が不良のため、この領域での病巣出現が多くなることを示している⁴⁾。病期、病勢によって MRI での所見は異なるが、好発部位に T2 強調像で高信号強度、急性期にはしばしば造影増強効果を伴う。拡散強調では、見かけの拡散係数 (ADC) は上昇し、病変の高信号は可逆性的のことがあり、小静脈うっ滞による血管性浮腫が考慮されている。静脈閉塞あるいは周囲炎による浮腫、梗塞のほか、血管(周囲)炎、出血、髄膜炎、静脈洞閉塞、脳圧亢進、視神経炎などの報告がある。

図1は、60代男性、眼症状の先行が6年前に確認されている神経ベーチェット例である。歩行障害増悪時の MRI、T2 強調像では、橋底部左側に低信号、周囲に腫脹を伴う高信号が生じ、中脳、視床下部、内包にまで及んでいた。造影後 T1 強調像では、橋

底部左側に不正形の造影増強効果、左優位に橋腹側髄膜造影増強効果を示している。9年後の剖検所見では、橋底部は萎縮を示し、マクロ像で茶色を示す部は出血後であることが示され、当初 T2 強調像で低信号を示した部位に相当する。また同部実質には炎症細胞が捉えられた。

(2) 慢性(進行)型

急性型のさらに半数程度ではないかとされるが、症例の正確な把握がまず必要である。急性型の発作を一度持っている方に多く、年単位での進行を示す。ステロイドが奏効せず、MTX が奏効する治療上の差異がある点、重要と考えられる。神経ベーチェット病全体では半数程度に過ぎない HLA-B51 陽性例が、格段に多い可能性があり、髄液中の IL-6 がメルクマールとなる。細胞数や蛋白が正常症例においても IL-6 は敏感である⁵⁾。

慢性(進行)型としての画像の報告は少なく、病態との関係などこれからの課題だが、明らかな信号異常の指摘のないまま脳幹部の萎縮が進行する例があることが知られている。

3) 鑑別診断

鑑別診断としては、Neuro-Sweet 病、Neuro-

sardoidosis, 悪性リンパ腫, 原田病, そのほかの血管炎, 多発性硬化症が挙げられる。眼症状先行が高率であり, また皮膚所見などの特徴を有しているため, 臨床的情報は鑑別に非常に重要である。Neuro-Sweet 病は, 神経ベーチェット病と, 臨床, 画像は酷似する。ステロイド療法が著効を示すなど, 臨床的予後に差異がある可能性が示唆され, 鑑別が重要である。皮膚生検で neurophilic dermatosis を証明することで鑑別がなされ, また神経ベーチェットではまれとされる HLA-B54 が高率に検出される⁶⁾。原田病は, 日本, アジアではベーチェット病に次いで頻度の高いぶどう膜炎を伴う疾患である。色素細胞に対して免疫反応が起こることが原因と考えられており, 眼だけでなく色素細胞のある脳, 皮膚, 内耳などの組織もおかされ, ぶどう膜, 髄膜炎症候群と呼ばれることもある。

図2は, 60代女性, ぶどう膜炎, 皮膚紅斑, 難治性潰瘍が先行, めまい, ふらつきを生じ, MRI が施行された。両側中脳, 視床下部に T2 強調像で淡い高信号が認められ, 造影後 T1 強調像で一部に造影増強効果が捉えられる。臨床経過, 画像所見とも神経ベーチェットと酷似しているが, 患者は HLA-B54 陽性であり, neuro-Sweet 病の鑑別が必要である。

② 全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus : SLE)

SLE は膠原病の代表的疾患で, 5~6人/10万人 (1980~1992 cohort study) にみられる。最近では, Milder form の増加が示唆されており, 軽段階での診断と治療が予後改善のチャンスを広げる可能性が出てきている。男女比は 1:9 と圧倒的に女性, 特に若年者に多い。再発緩解を繰り返し全身臓器を侵しうる疾患で, 画像診断に際しても臨床症状の確認は大切である。顔面の蝶形紅斑などの皮膚症状, 関節炎, 心臓, 腎臓などを侵す。予後, QOL 向上に中枢神経障害の把握とコントロールは最重要事項の一つである

病因はいまだ定まっていない。抗核抗体, 抗 DNA 抗体, 抗 Ro, 抗 La, 抗 RNP, NMDAR, 抗リン脂質抗体などの関連が示され, アポトーシスの不備, サイトカインの関与, T-cell receptor の機能不

全, 補体活性化による白血球塞栓などについての記載があるが, 複合的な免疫異常に基づく多彩な病態に, Chromosome 1, 1q23-24 の関与, 環境要因として紫外線, crystalline silica, EB ウイルス感染など, ささまざまな要因が複合的に絡み合って発症するものと考えられている^{7) 8)}。HRT (ホルモン補充療法), pill は病勢に影響しないという報告もあるが, 一方血栓形成のリスクは抗リン脂質抗体の有無にかかわらず上昇し, 妊娠での病勢増悪の報告がある。中枢神経系の障害については Lupus antibodies が DNA, NMDA (N-methyl-D-aspartate) receptor と反応して障害をきたすとの報告もある。

1) 抗リン脂質抗体症候群 (antiphospholipid antibody syndrome)

SLE 患者における血栓性病態に, 抗カルジオリピン抗体や lupus anticoagulant などの抗リン脂質抗体が密接に関連している事が明らかになり, 抗リン脂質抗体症候群という新たな疾患概念が確立された。crossroads of autoimmunity and atherosclerosis ともいえる病態で, 中枢神経系の動脈血栓症のほかには心臓弁疾患を含む心血管系の異常, 肺高血圧, 習慣性流産などを呈する⁹⁾。膠原病, 特に SLE に合併する機会が多いが, 既知の膠原病や明らかな基礎疾患を有さない primary antiphospholipid antibody syndrome の報告も若年群を中心に認められる。

2) SLE の画像所見: 多彩としか言いようがない, 多彩であることが特徴ともいえる

2007年の Lancet で SLE の画像診断について, 「Imaging studies have been disappointing, 画像診断は期待を裏切り続けている」との記載があり, 画像は CNS lupus 診断に役立たないともとれる厳しい指摘がなされている¹⁰⁾。しかしながら, SLE の病態は基礎の病理も多岐にわたり, 画像所見は個々例に忠実に多彩な病像を呈しているのであって, そのことがどうして Lancet 論文の著者らを嘆かせているのか, いささか腑に落ちない。抗リン脂質抗体がどのように脳内で病巣に関与するかをミクロの目で可視化することは, 通常スクリーニングでは難しく, 画像が評価すべきものでもない。むしろ, 臨床の実際の場面ごとに, 脳内に何が起きているのかを客観的に示すことこそが, 画像診断の優れた点であり, 個々例において真



図3 30代, 女性 抗リン脂質抗体症候群を伴うSLE症例
 A T2強調像 B 内頸動脈造影正面像 右前頭葉, 頭頂葉などでは皮質下に低信号を示す出血を混ざる病巣が複数認められる(A→)。右内頸動脈造影正面像では, 右中大脳動脈, 前大脳動脈分岐での壁不整, 高度狭窄が認められる(B→)。

撃に実践することが日常臨床の上では必要と思われる^{11) 12)}。比較的若年の女性で梗塞, 出血, 血管炎疑い, 白質病変をみたら考慮は必要だろうし, 血管閉塞, 狭窄, 梗塞所見が明らかな場合には, 抗リン脂質抗体症候群合併をチェックする必要がある。また, 治療(ステロイドなど)が修飾する免疫抑制に伴う病態も見逃すことがないように考慮すべきだろう¹³⁾。

血管周囲への炎症細胞浸潤, 血管壁障害などに基づく病巣は, 小梗塞, 小出血, 血管周囲炎, それに基づく血栓形成などを生じる。白質にみられる血管周囲炎を示唆する病巣はT2強調像, FLAIRで高信号を示す斑状病巣としての報告が多い。病巣はときに造影増強効果を示すが, その際血管周囲や髄膜造影増強効果を伴うことがあり, 病態を考慮する上でヒントとなる。また, 白質脳症や, 横断性脊髄炎, 無菌性髄膜炎などの報告がある。抗リン脂質抗体症候群合併例では, 血栓症を頻繁にきたすことが知られている。通常SLEで侵される血管の大きさは毛細管レベルから中小血管レベルとされているが, 抗リン脂質抗体症候群では, 大血管での閉塞をきたす例もあり留意を要する。

図3は, 30代女性, 抗リン脂質抗体症候群を伴うSLE症例である。T2強調横断画像では深部白質, 皮質下白質に複数の高信号強度が認められ, 右前頭葉, 頭頂葉などでは皮質下に低信号を示す出血を混ざる病巣が複数認められる。右内頸動脈造影正面像では, 右中大脳動脈, 前大脳動脈分岐での壁不整, 高度狭窄が認められる。

図4は, 30代女性, 抗リン脂質抗体症候群を伴うSLE。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。

図5は20代女性, ふらつき, 複視を主訴とするSLE例。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。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。

図6は, 50代女性SLE。頭痛, 嘔吐, 治療抵抗性の皮疹がある。MRI 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, 造影後T1強調像で多結節状の造影増強効果を伴い深在性真菌症であった。SLEに対してステロイドの長期使用があり, 日和見感染の可能性もある。長期に

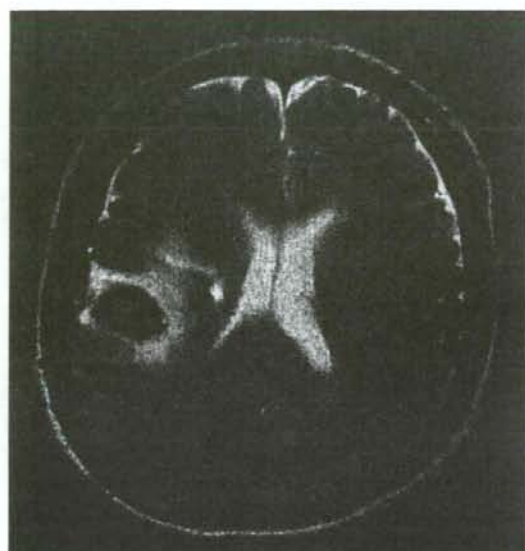


図4 30代、女性 抗リン脂質抗体症候群を伴うSLE, T2強調像

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。P.acnes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。頭～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

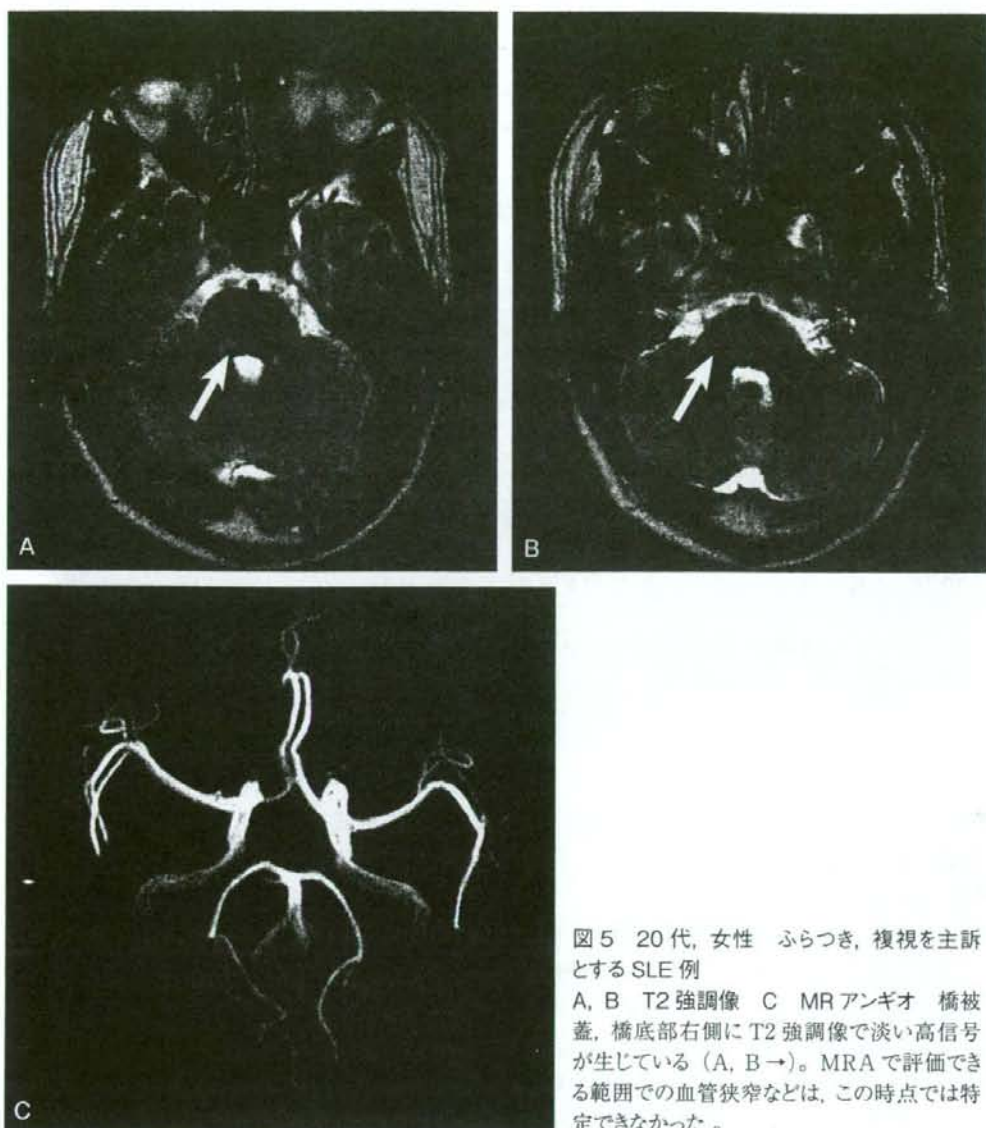


図5 20代, 女性 ふらつき, 複視を主訴とするSLE例

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。

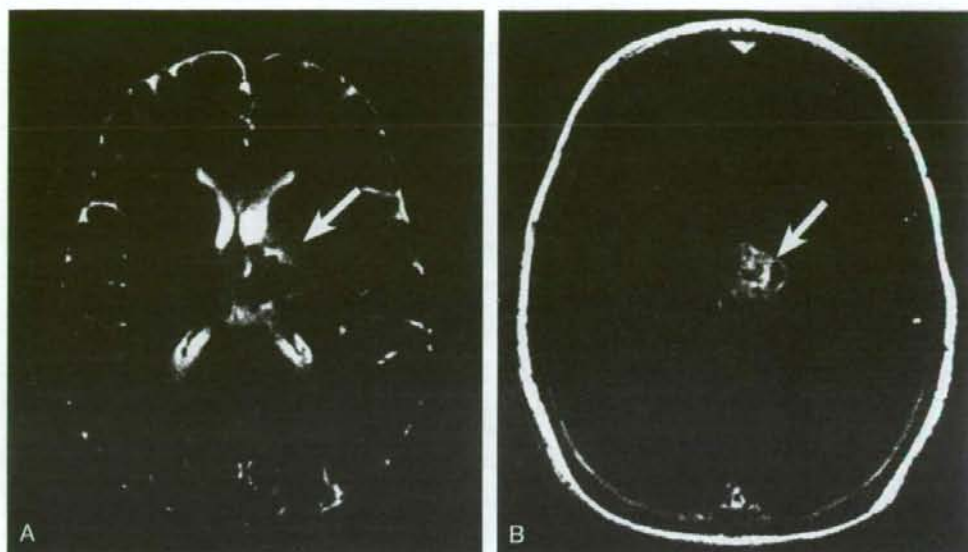


図6 50代、女性

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

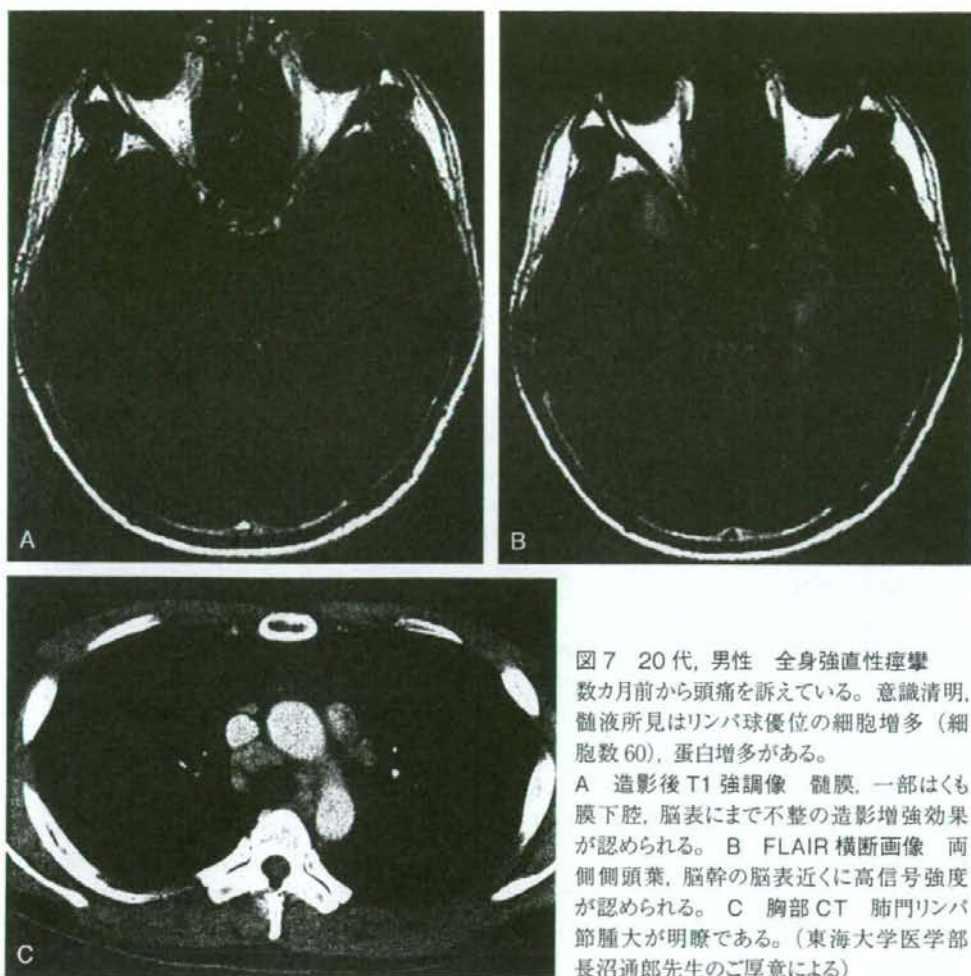


図7 20代, 男性 全身強直性硬癭
 数カ月前から頭痛を訴えている。意識清明,
 髄液所見はリンパ球優位の細胞増多(細
 胞数60), 蛋白増多がある。
 A 造影後T1強調像 髄膜, 一部はくも
 膜下腔, 脳表にまで不整の造影増強効果
 が認められる。B FLAIR 横断画像 両
 側側頭葉, 脳幹の脳表近くに高信号強度
 が認められる。C 胸部CT 肺門リンパ
 節腫大が明瞭である。(東海大学医学部
 長沼通郎先生のご厚意による)

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樞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