



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

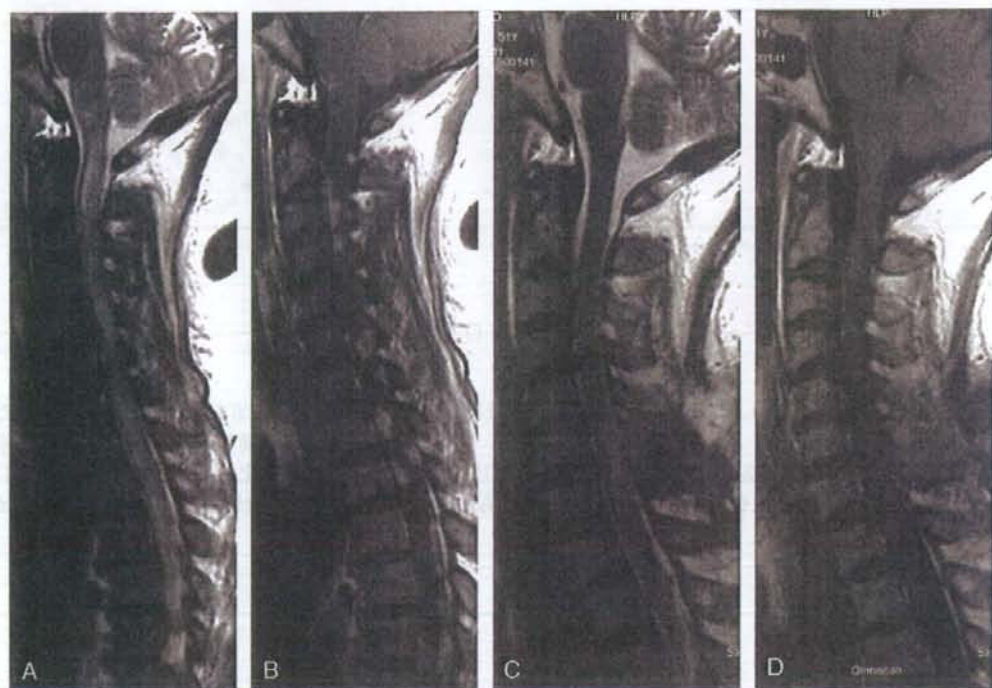


図9 50代、男性 生検施行のサルコイドーシス

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、髄内にはほぼ全脊髄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って造影増強効果が認められ、多巣性に腫瘍形成を伴っている。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)

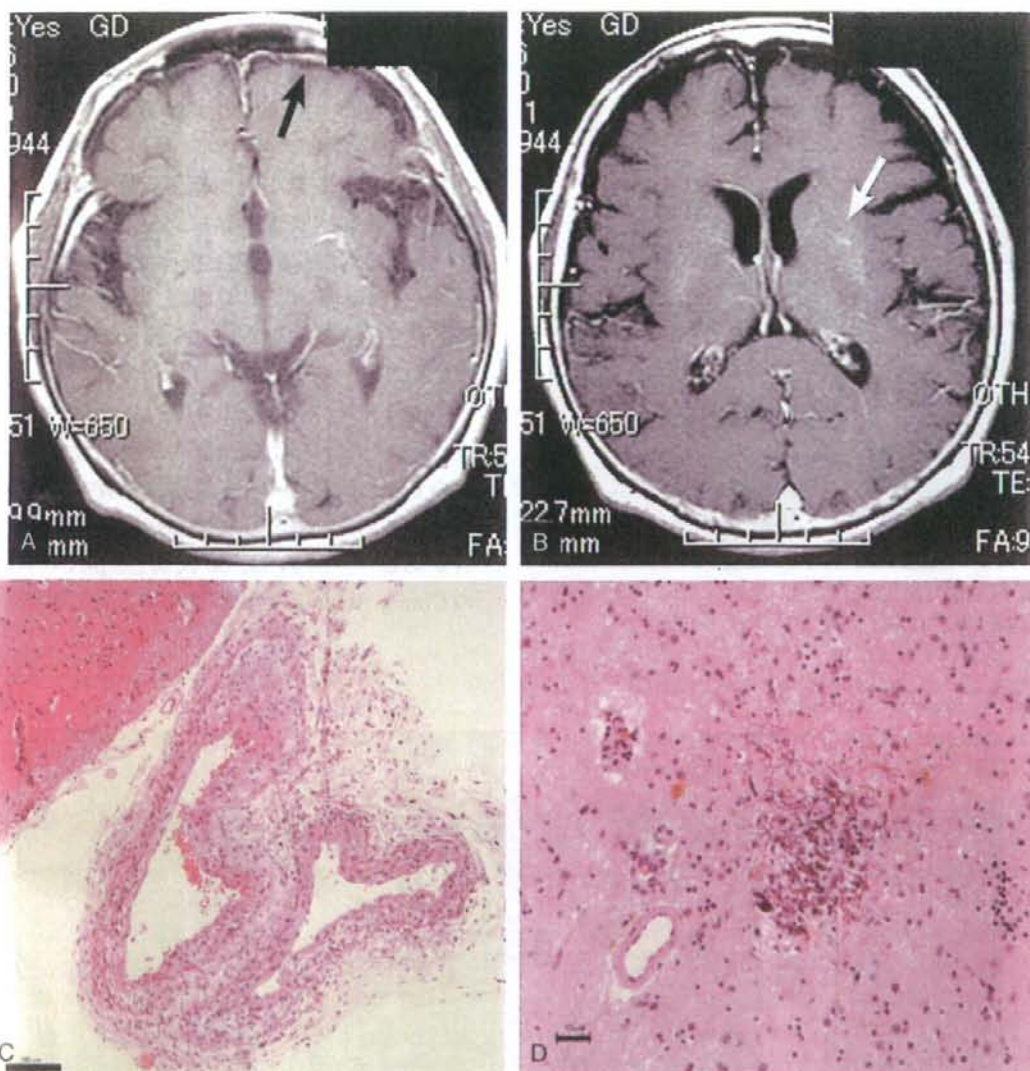


図10 70代, 女性

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 肉芽腫症の中中枢神経進展は, 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,

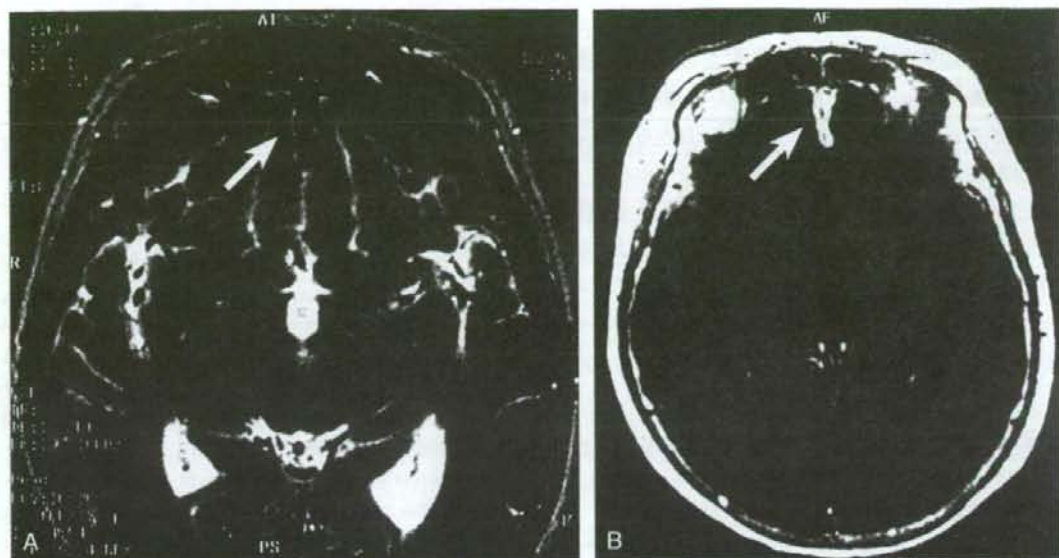


図 11 50代, 女性

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 →)。

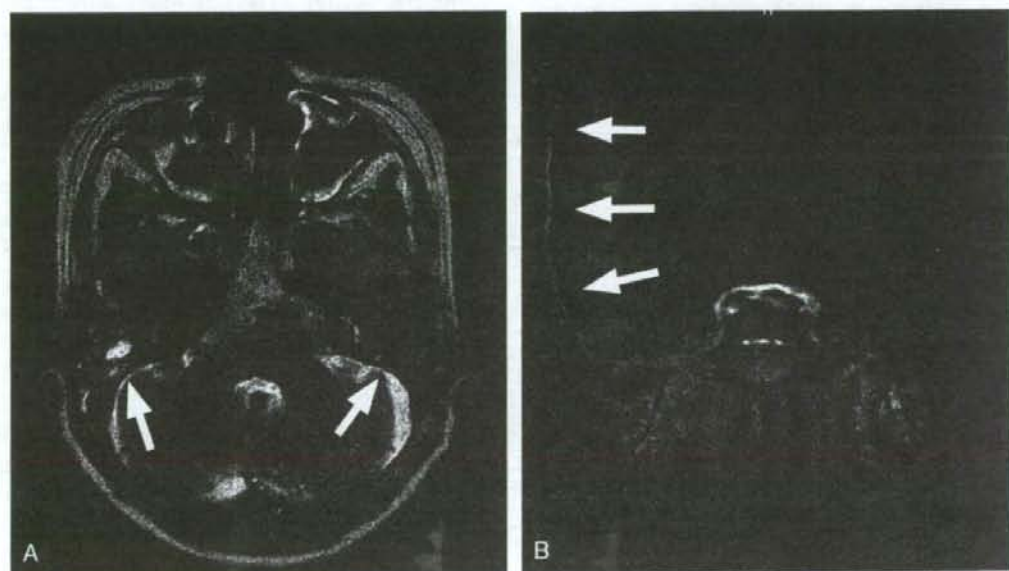


図 12 50代, 女性

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、腫瘤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測定のみできつかけとなった。

■ 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 sarcoidosis. *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-

cultitides. 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

i 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、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.jjichi.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 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

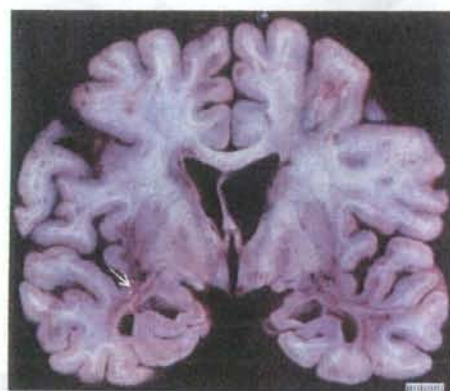


図 1 多発性硬化症
慢性病変 (矢印) 部位では白質は萎縮している。



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。

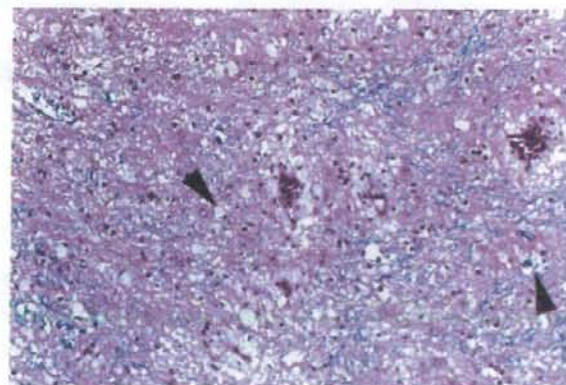


図 3 病変部位の典型像
ミエリン貪食マクロファージ (矢尻) を認める。



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

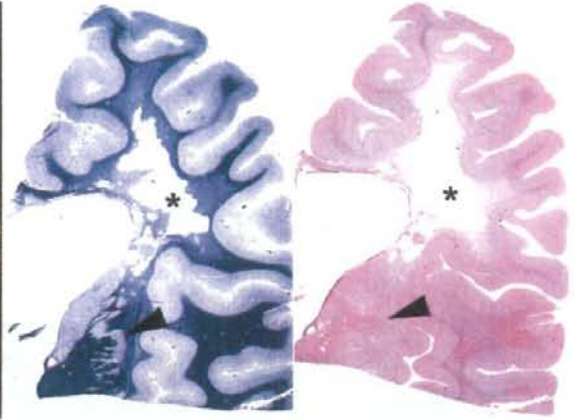


図 7

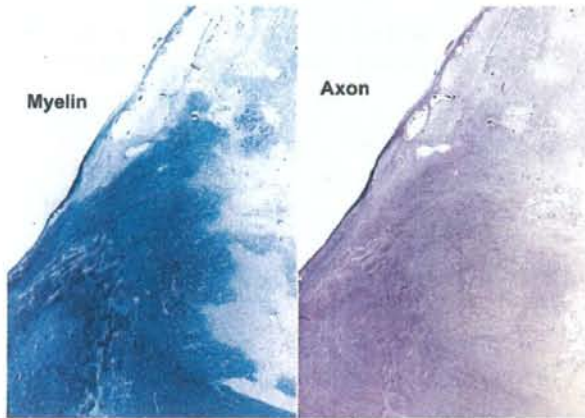


図 8

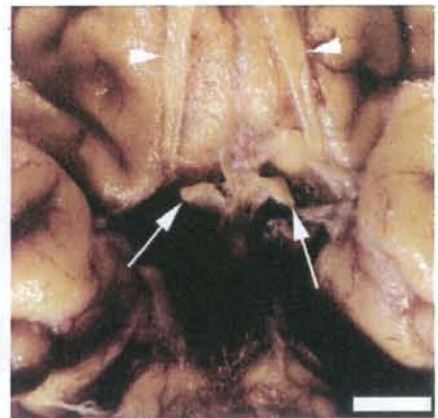


図 9

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

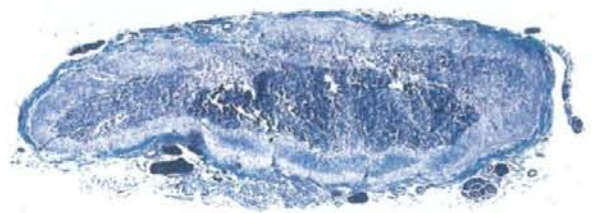


図 11

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攣性対麻痺、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、空洞形成はおきていない。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、病理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 の病理を求めても、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、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の効果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、鉄強調シークエ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べ

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)

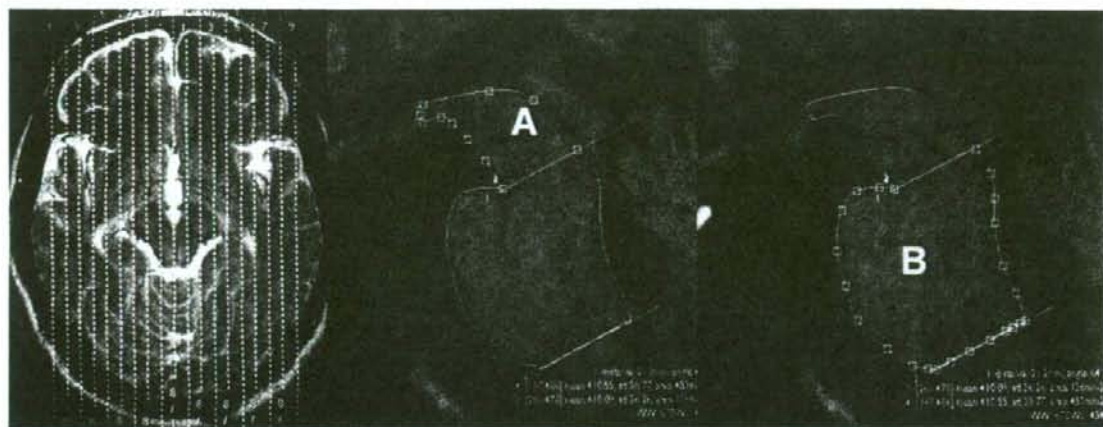


図1 中脳被蓋面積・橋面積比の算出法

中脳レベルで脚間槽の正中と中脳水道の中心を通るスライスを基準とし、MRI T1 強調画像正中矢状断で、中脳被蓋面積(A)、橋面積(B)を計測する。

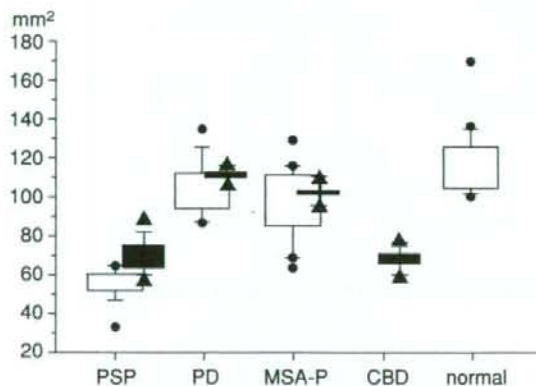


図2 中脳被蓋面積

Obaら¹⁾の方法に基づく。●は臨床例、▲は剖検確定例。パーキンソン病は正常と重なるが、有意差をもって正常よりは小さい。

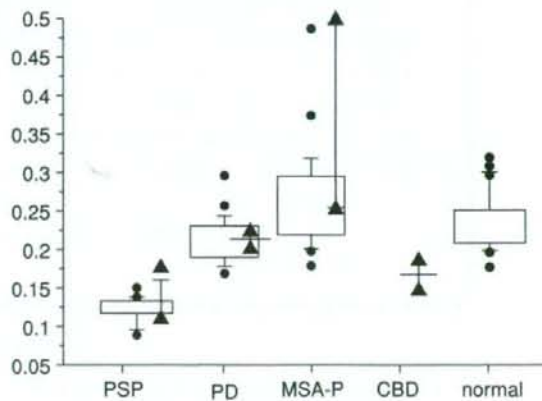


図3 中脳被蓋面積・橋面積比

パーキンソン病は、正常と進行性核上性麻痺群の中間に来る。

(PSP)、皮質基底核変性症(CBD)、多系統萎縮症(MSA)は、ほぼ完全に鑑別することができる。ただし、正常とPDの間には統計的有意差はあるが、重なりが多く、これのみで鑑別することは困難である。

PDに関しては、他にも淡蒼球のT2低輝度が目立たなくなる変化が、restoration of T2 signalとして報告されている。ただし、この所見は高齢者ブレインバンク登録例ではPSPに認められるのみである。また、臨床例でこの所見を呈し、PDが疑われた自験例は、X線CTで石灰化を伴って

いた。PDでは淡蒼球には普通病理変化はみられないので、診断的意味合いには乏しいと思われる。

鑑別すべき他疾患における留意点

1. 進行性核上性麻痺

CT/MRIともに中脳被蓋の萎縮がPDとの鑑別上有用であるが(図4)、通常の水平断では典型例以外は鑑別困難であり、矢状断が必須である。水平断では、第3脳室の後方への拡大が報告されているが、特異性は低い。また、冠状断で、前帯



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、出血強調シーケンスとして、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。

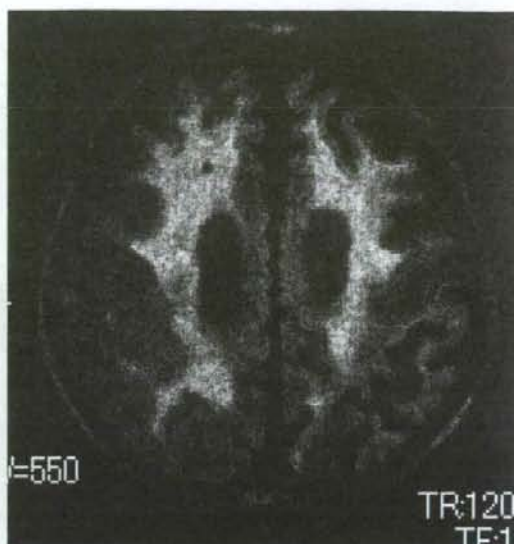


図5 皮質基底核変性症
白質病変が皮質白質境界を越えているようにみえるのが特徴。



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ケンスで、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、

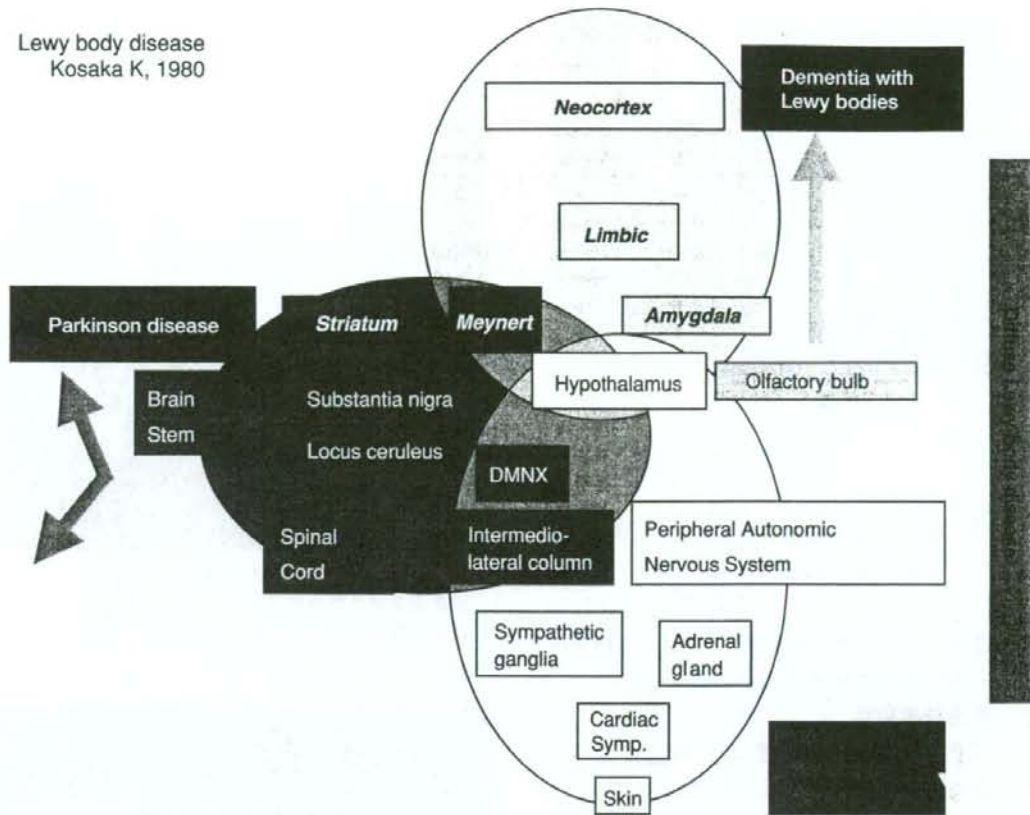


図7 Lewy 小体病(高齢者ブレインバンクホームページより引用 www.mci.gr.jp/BrainBank/)
パーキンソン病は Lewy 小体病の部分症状をとりあげているので、他系統の病変が診断の参考になる。MIBG
心筋シンチグラフィはその代表である。

網状層には鉄沈着を一般に認めるため、黒質のメラニンの描出は困難であり、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 小体の進展は連続的プロセスで、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

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、脊髄、脊髄根、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髄のみであり、脊髄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、頸椎症の場合はす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、脊髄の血管支配は髄内に関する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。したがって加齢性の変化は、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査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。脊髄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、剖検での検査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・神経閉鎖の破壊は、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、灌流はパ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。髄外動脈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、平山病類似の病理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示唆されているが、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上向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がまれである。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：【脊髄脊髄の科学 基礎と臨床の進歩 Review 1999】病理学 頸椎症性脊髄症の病理。脊髄脊髄ジャーナル，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。脊髄脊髄ジャーナル，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.

* * *

骨粗鬆症

——臨床と研究の最新動向

編集／福本誠二 東京大学医学部附属病院腎臓・内分泌内科
B5判 134頁 定価3,780円(本体3,600円 税5%)



- 人口の老齢化に伴い、わが国の骨粗鬆症患者数は将来的には1,000万人を超えると予想され、いま骨代謝研究はこの喫緊の臨床的課題へのチャレンジが期待される。
- 本書では、骨芽細胞や破骨細胞分化に必須の転写因子や分子についての新知見から、骨代謝マーカーの臨床応用や画像診断の進歩、最新の骨粗鬆症治療薬など臨床の最前線までを詳解。
- 基礎的にも臨床面でも骨に対する研究が“動的”に進展しつつある現状を、わが国骨代謝研究、骨粗鬆症診療に携わる第一線の専門家によって概括。

本書のおもな目次

はじめに—骨粗鬆症は特殊な疾患か

第1章 骨粗鬆症理解のための基礎

- ◆骨の構造と機能
 - ◆骨リモデリングとはなにか?—骨リモデリングの調節機構とその臨床的意義
 - ◆骨粗鬆症の病因と病態
 - ◆骨粗鬆症の疫学—有病率、発生率、危険因子
- #### 第2章 骨粗鬆症克服をめざす骨代謝研究の最前線
- 【破骨細胞】

- ◆破骨細胞分化と活性化の調節機構
- ◆Osteoimmunologyと破骨細胞
- ◆破骨細胞の形成部位を決める破骨細胞ニッチ—破骨細胞の形成部位は骨芽細胞が構築する破骨細胞ニッチが決める

【骨芽細胞】

- ◆転写因子による骨芽細胞分化制御—Runx2は骨形成においてオールマイティーな転写因子か?
- ◆BMPシグナルによる骨形成—生理的および病的骨形成への関与
- ◆Wntシグナルと骨量維持機構
- ◆Sclerostinと骨代謝—骨硬化症から見出された骨形成抑制因子

◆Growth factorsと骨芽細胞

【骨細胞】

- ◆メカニカルストレスと骨—骨細胞の生物学から骨リモデリングシミュレーションへ

第3章 骨粗鬆症臨床の現状と将来

【骨粗鬆症の診断】

- ◆骨粗鬆症の診断と骨量・骨質の評価法
- ◆骨粗鬆症診療における骨代謝マーカーの臨床的意義—測定によりなにがわかるか

【骨粗鬆症の予防と治療】

- ◆Peak bone massと骨粗鬆症予防
 - ◆現在使用可能な骨粗鬆症治療薬
 - ◆PTHとストロンチウムによる骨粗鬆症治療のエビデンスと展望
 - ◆ステロイド骨粗鬆症の予防と治療
 - ◆乳癌のホルモン治療中の骨粗鬆症—アロマターゼ阻害薬、ER修飾薬での骨合併症
 - ◆骨粗鬆症の治療法の限界と将来への展望
- #### 第4章 AYUMI Glossary of Terms
- ◆骨粗鬆症の理解に必要な最新基礎知識

●弊社の全出版物の情報はホームページでご覧いただけます。 <http://www.ishiyaku.co.jp/>



医歯薬出版株式会社 / ☎113-8612 東京都文京区本駒込1-7-10 / TEL.03-5395-7610 FAX.03-5395-7611

2008年6月作成 TP