

図4 固定後切り出し部位の簡略版 高齢者ブレインバンクのような固定後切り出し(図3)は全ての施設では困難であり、本図に示した簡略版、あるいは図5に示したものでも系統的診断は可能である。

が、それぞれの施設により対応は異なると思われる)。

剖検時に得られた凍結用の半球に関しては、同様に大脳、脳幹、小脳に分割し、基本的には固定後脳と同様の作業を行う(図1)。いうまでもないことだが、固定されていない状態の脳であるので、組織は軟らかくしばしば歪んでしまうことがある。そのためには、部屋の温度を下げる、作業台周囲の温度を下げるなどの工夫が必要だが、可能な範囲で行う。それよりも脳を摘出後、可能な限り早く凍結を行うことが重要である。高齢者ブレインバンクではスライスした脳をドライアイスパウダーで凍結している⁹⁾。美原記念病院では、ドライアイスの板を並べ、その上にスライスした脳を並べ、その上からドライアイス板を置く方法を行っている。ドライアイスに挟む方法は、脳がやや変形を起こすが容易に施行でき、どの施設でも行える。既に述べたように、大脳半球が全部凍結できない場合も、ド

ライアイス板2枚でできるので簡便な方法であろう。脳幹や脊髄は、この方法では圧迫により変形を生じてしまうが、凍結作業中にドライアイス板表面に多数のドライアイスの粉が出てくるので、その中に脳幹や脊髄のような小さくかつ薄い組織を置き、粉を振りかけると変形をきたさずに凍結できる。凍結した脳は、順番にジッパー付きのビニル袋(Ziplock)に入れて、超低温槽に保存する。メーカーの指定があるわけではないが、似たようなビニル袋が多種あるものの、その多くは超低温槽には耐えられない(-30°Cまでなどと記載されている)ので注意が必要である(筆者自身も知らずに凍結してしまい、袋が壊れた経験がある)。十分に凍結してから、袋に移し、超低温槽に保管することが重要である。

液体窒素を用いて、凍結することも可能であり、New York Brain Bank (NYBB) などでは通常液体窒

素を用いている^{14,15)}。しかしNYBBでは、我々と異なり、スライスを施行した脳から、さらに小さい切片を切り出し凍結している。液体窒素で凍結を施行する際には、スライスした大脳半球を液体窒素の中にただ入れてしまうと、波を打ったように変形することも多いため、浅めの容器に液体窒素を入れてそこに浸すように入れなければならない。また、長時間液体窒素に入れると、割れてしまうことがあるので注意を要する。

このようにして、凍結された脳も、将来的研究に耐えられる質を確保することが重要とされている。一般にDNAを用いた塩基配列の解析などは凍結脳を用いて比較的問題なく施行できるが、エピジェネティクスに関連するプロモーターメチル化、ヒストンの化学修飾などに関しては、死後脳における変化はまだ明らかではない^{1,16)}。RNA研究に関しては、死後脳を摘出するまでの時間以上に、死戦期の状態(期間や重症度)、低酸素の状態などがより影響するとされている。幾つかの指標としてpHやribosomal 18S/28S比とRNA integrity numberを検討することも重要である^{1,9,14)}。蛋白質に関しては、死後脳における変化は温度あるいは脱リン酸化といった様々な因子によって影響を受ける。したがって研究対象とするものによって、死後脳における変化をあらかじめ検討することが必要であろう¹⁾。その他に、脂質、炭水化物などの研究は今後の発展が望まれる分野であるが、同時に凍結脳の質に関する検討も必要となろう^{17,18)}。

3. ブレインカッティングとその後の手順

ブレインカッティング後の評価に関して述べる。現在の神経病理学的知見に基づいて、正確な診断を行うことは、保存された脳組織に関わる多くの研究にとって極めて重要である。例えば、臨床的にAlzheimer病と診断されていても、仮に病理学的にその所見がなければ、脳組織を用いた研究において、その症例をAlzheimer病として組み入れることはできない。したがって、切り出しをする際に、現在研究対象となるような主な疾患の診断を可能とするような切り出しを行うことが重要である。同時に従来行われていたような、症例ごとに切り出し部位やその形態が変わることは、診断の均一性などの面から望ましくない。したがって、それぞれの施設で決まった部位を切り出すことが重要である。また、染色も一定の染色を行うことも重要である。高齢者ブレインバンクでは最低でも30ヵ所程度の切り出しを行っているが(<http://www.mci.gr.jp/BrainBank/complete.jpg>)、ブロックのサイ

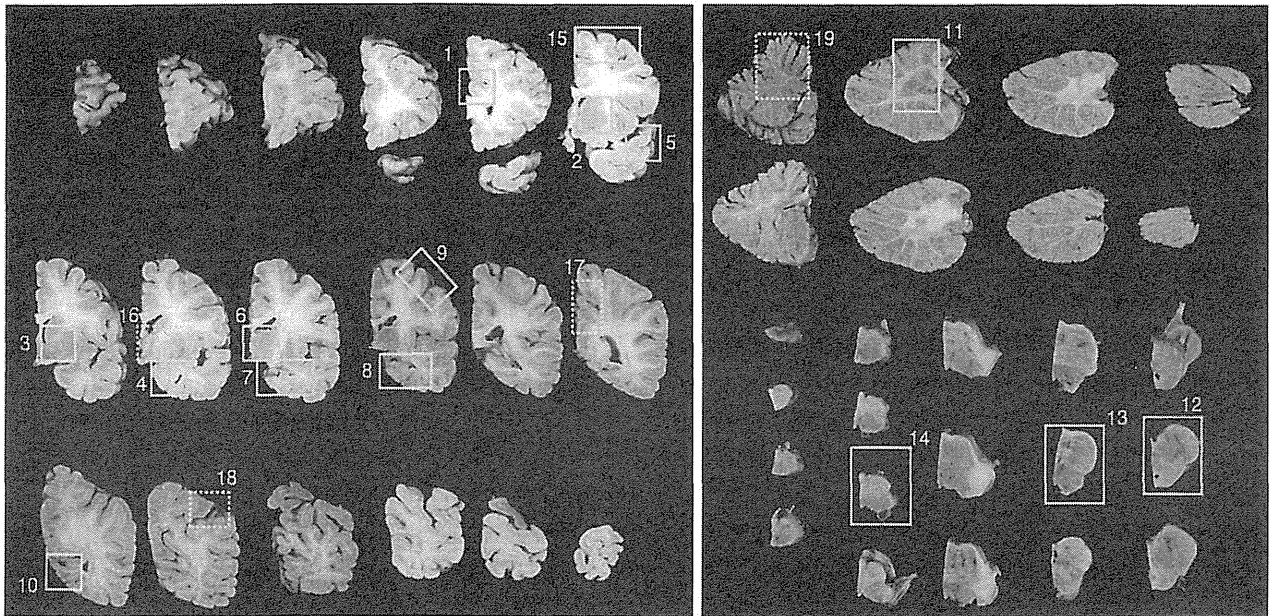
ズが通常より大きいものもあり、必ずしもどの施設でも可能というわけではない(図3)。その際は、ルーチンサイズのカセットの入る大きさに切り出すようにする(<http://www.mci.gr.jp/BrainBank/essential.jpg>) (図4)。筆者自身は、高齢者ブレインバンク外では、米国のインディアナアルツハイマー病センターと研究を継続している関係もあり、10年以上にわたり図5に示したような切り出しを行い、大きなカセットが使用できない施設でも対応できるようにしている。繰り返しになるが、いずれの方法でも、一般的な疾患の診断基準に必要な解剖学的部位を網羅している。また将来的にも、例えばある特定の部位をまとめて研究しようとするときに、対応するブロック番号で直ちに準備できるなどメリットは大きい。

組織学的な検討としては、通常染色としてHE染色、KB(Klüver-Barrera)染色に加え、methenamine-silver染色を行う。さらに免疫染色として、抗アミロイドβ蛋白抗体(老人斑とアミロイド血管症の検出)、抗リン酸化タウ抗体(AT8, 神経原線維変化、嗜銀顆粒などの検出)、抗リン酸化αシヌクレイン抗体(Lewy小体、グリア細胞質内封入体の検出)に加え、抗TDP-43抗体、抗ユビキチン抗体を用いている。神経病理を専門とする施設では、上記の染色は必ずしも困難ではないが、そうでない施設においては、技術的な点以上に費用の面からも施行が難しいことが難点である。通常1例あたり標本作製までにかかる費用が、全ブロックに全て染色を施行した場合、20~30万円程度になってしまう。

ブレインバンクにおける神経病理学的診断には、一定の診断基準を用いて行うことも必要である。特に、Alzheimer病や、Parkinson病、Lewy小体を伴う認知症などには、病変の進展程度によってステージングがされている。実際、多くの研究者はその進行度合いに応じた試料を要求することが多い。ここで、全ての診断基準を述べることはできないが、参考となる文献、書籍を挙げたので参考にされたい¹⁹⁻²⁵⁾。

4. 一般的なブレインバンク登録への手続き

既に述べたように、現在の段階では病理解剖の際に、ブレインバンクへ登録をしていただくことになるので、主に自施設における病理解剖が主体となる。しかし、中には他施設で亡くなられ病理解剖が施行され、ブレインバンクへの登録を希望されるご遺族もおられる。そういった際には、ご遺族、病理主治医、臨床主治医の同意が得られた場合に、ブレインバンクへ標本を移動し保存することも行っている。また、プリ



1	Frontal and Cingulate	11	Cerebellum and dentatus
2	Caudate	12	Midbrain
3	Putamen and Meynert	13	Upper pons
4	Amygdala	14	Medulla
5	Sup and middle temp.	15	Sup. frontal (watershed)
6	Thalamus	16	Globus pallidus, basal ganglia
7	Ant. hippocampus	17	Precuneus, posterior cingulate
8	Post. hippocampus	18	Supramarginal
9	Motor and sensory	19	Cerebellar vermis
10	Visual cortex		C5, 7, 8, T1, 4, 8, 10, L1, 2, 4, S

図5 ルーチンのカセットサイズに切り出す場合の、切り出し方法の一つ 最低限でも1~15までは切り出すことが望ましい。

オン病のように、公衆衛生的観点からも、剖検による診断が極めて重要であるにもかかわらず、多くの施設で剖検自体が拒否されている症例に関して、本邦のブレインバンクは積極的にその剖検から受け入れを行っている。美原記念病院では、約100 km圏内であれば、寝台車でご遺体を搬送し、剖検後にご自宅まで送りどけることも請け負っている。こういった体制は、あくまでも病院の経営サイドの理解と、関連するスタッフの協力がなければ不可能であり、医療体制の変更などがあれば、たちまち頓挫してしまう点は問題であろう。

Ⅲ. ブレインバンクが直面する問題

1. 剖検数の減少に関すること

現在、世界的にみても剖検数が減少しているとされている¹⁾。その原因としては国や地域による差、医療

制度の違いなどもあるであろうが、しばしば言われることとして、臨床サイドにとって剖検の必要性が少なくなってきたため、積極的に剖検を薦めないといったことがある。しかし、それが本当かどうかはわからない。筆者自身臨床医である立場としては、そういったことだけではないと考えている。むしろ日常の業務が大学病院であれ、地域病院であれ極めて多忙であることが大きいのではないか。例えば外来で忙しいときに（患者数が極めて多いことも稀ではない）、病棟やご自宅で亡くなられ、その死亡確認をしながら、剖検の手続きなどを行っていることは、正直不可能な場面も多い。また、救急で対応をしているときに、病棟で死亡された方の家族を待って剖検の説明までをゆっくりしていることは時間的に不可能なことも多いのではないかと。

一方、現在の医療システムの変化による影響も少なからずあると推察する。具体的な統計もなく、論文で

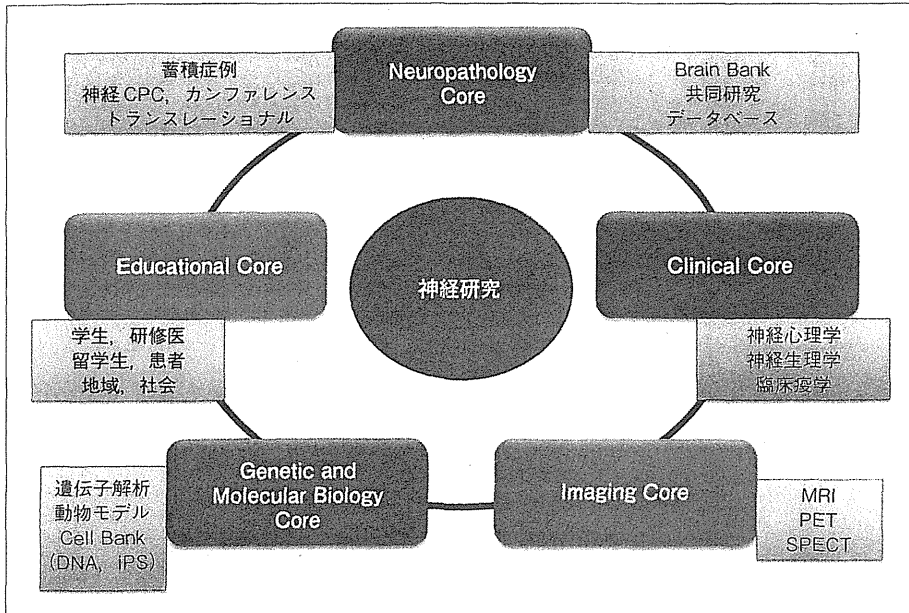


図6 神経科学を研究する上で、重要と考えられるつながり。ブレインバンクは必須のものである。

も取り上げられていないが、ブレインバンクの対象になる疾患を有する患者様が、大学病院などの中核病院で死亡することが少なくなったことも影響しているはずである。例えば、近年研究者から要望の高くなった筋萎縮性側索硬化症 amyotrophic lateral sclerosis (ALS) であるが、一部の施設を除き、多くの大学病院などが在宅までの治療を長期に継続しているとは自分の経験上考えにくい(これは現在の医療システムであるので、それを問題視しているわけではない)。すなわち ALS 患者の多くは、地域の病院や施設、あるいは自宅での治療を経て死亡することが多い。そういった中で剖検を得ようにも、地域病院に剖検設備がなければ不可能であるし、家庭医が剖検を薦めることも可能性は少ない。仮に搬送する剖検許可が得られても、時間がかかるのであればお断りしたいといわれる家族もあろう。自宅での急変などであれば、警察への届出、検死などもありその対応などにも時間がかかり、主治医が剖検の必要性を感じたとしても、現実には実施不可能ということがあると考えられる。

一方、病理サイドにおける人材不足も問題ではないかと推察される。病理医がいる場合は何らかの協力が得られる可能性もあろうが、その病院に病理医が不在であれば剖検は不可能であるし、病理医にとっては外科病理診断の占めるウェイトがその内容も含め極めて高くなっていることが想像でき、なかなか剖検まで時間がまわらないということもあろう。

すなわち、医師の剖検に対する努力や熱意だけでは解決できない問題が多いと考えている。

2. 生前同意システムに関して

いずれにせよ、剖検数の減少がブレインバンクへの登録症例の減少につながることは間違いない。現在も将来も、ブレインバンクは基本的に、研究機関を有する大学病院や中核病院に存在するものであり、一方その対象となる疾患を有する患者様が最後を迎える場がそこにはないのであれば、ブレインバンクとその場を強く結びつける方策を考える必要がある。

その一つに、幾つかの施設で開始されている生前のブレインバンク登録が挙げられる。これは、患者様が生存中に、本人やそのご家族からブレインバンクへ登録をご承諾していただくものである。同時に定期的に診察をさせていただき詳細な記録を取得し、死亡時にはご家族やその死亡施設からご連絡をいただくものである。そのようにして得られた脳試料は、臨床検査結果も系統立てて蓄積されているはずで、ブレインバンクとして重要であることは間違いない。諸外国の全ての施設がそういった体制をとっているわけではないが、筆者が共同研究を継続している米国のアルツハイマー病センターでは、センターに登録をされた患者様は(主に遺伝性神経変性疾患が多いが)、コーディネーターが患者やその家族と定期的にコンタクトをとり、1年に1回の診察・検査などでセンターを訪れていた。ただし、その費用は全てセンターが研究費から

抛出するものである。本邦において生前同意が得られた症例を、どのような体制でフォローしていくのかは、今後の登録症例数との関連もあろうが、通常の保険診療で行えば、定期的検査範囲は限定されることもあろうし、全て研究費で行うとなれば、倫理的な面や研究費自体の確保などが重要となる。生前登録をされた方が遠方へ転居した場合の対策も重要である。

さらに本邦で行われている生前登録は、現在は法的基盤があるわけではなく、あくまでも患者様とご家族の篤志によるものである。したがって、死亡された後は、通常の病理解剖と同様に遺族の同意を取得することが必要である。例えば、患者様が登録している施設から、遠方の地で亡くなられた場合に搬送して剖検を行うとして、その費用は誰が負担するのか(将来登録数が増えたときに搬送費用をどのように負担するのか重要である)、他施設で剖検をした際に、剖検をした医師は組織をバンクに引き渡すことが常に可能なのか(引き渡しを拒否する場合はどうするのか)、その剖検費用は誰が負担すべきなのか、バンクに登録するために、剖検を依頼するのであれば、何らかの対価を病院や病理医に支払う必要もあろう。医療過誤が関与した場合はどうするのか、プリオン病のように剖検を拒否された場合はどうするのかなど、考えておかなければならない点は今後症例が増えるに従って増えてくることは間違いない。

筆者自身、どのようにすべきか解決が困難であった例として、死後研究使用目的への提供を希望すると同時に、臓器移植までを希望される方がいたことがある。こういった問題への対応は、何らかの一定の約束ごとがあったほうが良いと考える。

3. ブレインバンクにおける多職種の役割

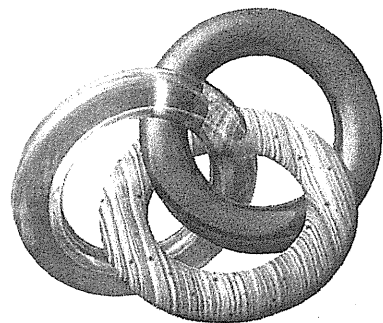
ブレインバンクに死後脳が集積されるためには、ブレインバンクで直接神経病理学的業務にあたる医師や技師が必要であることはいうまでもないが、それ以上に患者に直接関わる医師や看護師などの医療スタッフ、医療ソーシャルワーカー、リハビリのスタッフ、事務員などの役割がより重要である。難病で長期間にわたり病院で診療にあたっているから剖検は得られるはずだといわれる方がいるが、医師が説明したときにすぐに同意が得られても、それは主治医一人の力によるものではない。それまで関わってきた医療スタッフと患者とその家族との関係に支えられて剖検が得られているのである。実際、難病で長期経過になった場合に、むしろ死亡後に剖検をするということに抵抗を示されるご家族も少なくないのである。神経系の研究に

献脳生前同意登録(献脳ドナー登録) ご協力をお願い

高齢者ブレインバンク ～次世代のために～

アルツハイマー病やパーキンソン病などの老化性疾患は、脳や脊髄の神経細胞がうまく働かなくなるために起こる病気です。
その原因や病態は未だ解明途上であり、原因解明や治療法開発のために死後脳研究は欠かせません。

献脳ドナー登録は、ご本人が熟慮し判断できる「生前登録」であり、「自分の死後、医学研究のために脳を寄託する」という篤志をご登録いただくものです。
高齢者ブレインバンクのロジックである3つの輪は、患者・医療関係者・研究者の3者による、疾患克服のための市民運動を象徴するものです。
私たちは、この運動の趣旨を、献脳ドナー登録者本人とご家族の両方にご理解をいただいたうえで、老化に伴う運動・認知機能障害克服のために、ご協力をいただきたいと考えております。



高齢者ブレインバンク事務局
(地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター)

図7 高齢者ブレインバンクの献脳生前同意登録のパンフレット表紙(パンフレットをご希望の方は高齢者ブレインバンク事務局 コーディネーター小幡までご連絡ください)

は、様々なシステムが必要であると思われるがその関わりとして考えている内容を図6に示した。

4. ブレインバンクが行うべきこと

脳を集積することに加え、以下のようなことも行っていくことが重要である。

まず、ブレインバンクの意義を患者とその家族、あるいは広く市民に啓蒙する必要がある。同時に、医療関係者への理解を図るため、ブレインバンク同士で協力体制をとり、さらに神経科学に関与する医学系学会による協力も得ることで、特に神経学、精神医学に関わる臨床医あるいは医療関係者への理解を得ることが、長期的に重要と思われる。また、すでにブレインバンクの対象となる疾患を有する患者様の多くが亡くなられる地域病院、介護施設、自宅での医療に関わる人々への啓蒙も重要である。

同時に、実際に診療にあたる医師や医療関係者、また患者とその家族との関係を、様々な面からサポートするような役割も担っている。本邦では、しばしばこういった業務を全て医師が担ってしまう傾向にあるが、一人で行えることには限度があり、また医師が思うほどには、患者や家族は医師にはいろいろな話をしていないものである。むしろ、看護師、事務、ソーシャルワーカーへ研究協力の話をしたり、あるいは逆にそういった職種から剖検の話などをしてもらうことで、協力が得られたりする場合も多い。米国の一部の施設でみられるような、家族と医師との窓口となり、家族の状況を把握し、死亡時に多施設との剖検のアレンジ、脳の搬送アレンジなどまで引き受ける人材(オートプシーコーディネーターという名称が適切であるかどうかは別として)の育成も重要であろう。高齢者ブレインバンクでも、献脳生前同意登録を開始しており、パンフレットの作成や配布、コーディネーターの育成に努めている(図7)。

5. ブレインバンクに関する法的な問題

この点に関しては、法律を専門としない筆者から、正確な内容を述べることは難しい。しかし、今一番求められていることは、既存のブレインバンクをもとに、今後日本として、どのように永続的にブレインバンクを構築できるかが重要で、そのための法的議論がなされるべきではないかと考えている。さらに踏み込んで、生前同意の有効性や病理解剖でない解剖、すなわち司法解剖や行政解剖など違う目的で強制的に解剖された症例の死後脳を、状況によっては、ブレインバンクに登録できるのかといったことも議論されるべきである。現実的には、既に亡くなられ死因を究明するために、病理解剖が施行された症例の脳を、遺族(あるいは患者自身)の同意を得て、それぞれの施設における一定の手続きを踏んで研究に使用しているのであり、これは患者やその家族の、疾患原因を解明してほしい、あるいは未来の人類へ役立てたいという希望である。現在の我々の医学的基盤も、過去にバンクはなかったかもしれないが、過去に死亡した人々の同様な気持ちから提供された人体組織を用いた研究に抛ることは間違いないのである。

6. 費用の問題

どのブレインバンクも直面している問題として、維持費用をどのように拠出するかということは大きい問題である。剖検にかかる費用だけでなく、ご遺体の搬送、あるいはもし医師が剖検に行くとすればその費用、剖検をしていただく病院への費用、バンクに登録

後、脳を保存するための費用など様々である。本邦では、医師による献身的な努力で支えられている感もあり、どの程度の費用がかかるのか正確に算出できていないが、欧米の報告では1例あたり10,000~30,000ドルかかることとされている¹¹⁾。特に、ブレインバンクの性質上、資金がなくなった段階で、すぐに中止するということは、患者様やそのご家族の希望を無駄にすることになるので、国としてブレインバンクを維持していくのであれば、永続的な公的基金も必要になる。

ま と め

ブレインバンクの重要性は、いまさら言うまでもないことであると思っているが、解決しなければならぬことも多い。現在までのブレインバンクが対象としてきた疾患は、Alzheimer病やParkinson病といった神経変性疾患が中心であった。一方、精神科領域の疾患に対するブレインバンクの構築は、米国ではNational Institute of Mental Health Brain Tissue Collection, Harvard Brain Tissue Resource Center, Mount Sinai School of Medicine Alzheimer's Disease and Schizophrenia Brain Bank¹³⁾、オーストラリアではNew South Wales Tissue Resource Centre¹²⁾、ドイツではPsychiatric Brain Bank in Goettingen (Brain Net Europe II)²⁶⁾などが知られているが、本邦では福島県立医科大学を除けば発展途上である^{27,28)}。しかし、社会的な情勢なども考慮すれば、この領域のブレインバンクの構築は極めて重要である^{2,3,29)}。特に精神疾患を有する症例は、現在の神経病理学的検索では、形態学的に診断を得ることはできず、正確な臨床診断に抛る以外ない。同時に精神疾患を対象とする場合は、通常以上に倫理的にも検討しなければならない点も多い。いずれにせよ、亡くなられた患者様とその家族の希望に応える永続的なブレインバンクの構築が急務であろう。

高齢者ブレインバンクの献脳生前同意登録などのパンフレットをご希望の方は、高齢者ブレインバンク事務局 コーディネーター小幡までぜひご連絡ください。

文 献

- 1) Kretschmar, H.: Brain banking: opportunities, challenges and meaning for the future. *Nat Rev Neurosci* 2009, 10: 70-78
- 2) 加藤忠史, ブレインバンク委員会(編): 脳(ブレイン)バンク 精神疾患の謎を解くために, 光文社,

- 東京, 2011
- 3) 加藤忠史：精神疾患の死後脳研究の歴史，現状，今後の展望. 脳と精神の医学 2009, 20 : 1-4
 - 4) 有馬邦正：日本におけるブレインバンクの現状 日本神経病理学会と国立精神・神経センターのブレインバンク推進活動. 脳と精神の医学 2009, 20 : 11-16
 - 5) 村山繁雄：認知症のブレインバンク. 医学のあゆみ 2010, 235 : 647-654
 - 6) 柿田明美, 高橋 均：ブレインリソースの現状 新潟大学脳研究所の取り組み, BRAIN and NERVE—神経研究の進歩 2010, 62 : 1019-1024
 - 7) 赤津裕康：療養型病床群を基盤とする福祉村ブレインバンクと内外連携. BRAIN and NERVE—神経研究の進歩 2010, 62 : 1043-1052
 - 8) 仙石鍊平：国際的最先端ブレインバンクの現状と日本ブレインネット構築への提言. BRAIN and NERVE—神経研究の進歩 2010, 62 : 1035-1042
 - 9) 村山繁雄, 齊藤祐子：ブレインバンクの現状と展望. BRAIN and NERVE—神経研究の進歩 2010, 62 : 1013-1018
 - 10) 齊藤祐子：現在本邦でアクセス可能なブレインバンクについて. BRAIN and NERVE—神経研究の進歩 2010, 62 : 1053-1056
 - 11) Hulette, C.M. : Brain banking in the United States. J Neuropathol Exp Neurol 2003, 62 : 715-722
 - 12) Dedova, I., Harding, A., Sheedy, D. et al. : The importance of brain banks for molecular neuropathological research : The New South Wales tissue resource centre experience. Int J Mol Sci 2009, 10 : 366-384
 - 13) Deep-Soboslay, A., Benes, F.M., Haroutunian, V. et al. : Psychiatric brain banking : three perspectives on current trends and future directions. Biol Psychiatry 2011, 69 : 104-112
 - 14) Vonsattel, J.P., Del Amaya, M.P., Keller, C.E. : Twenty-first century brain banking. Processing brains for research : the Columbia University methods. Acta Neuropathol 2008, 115 : 509-532
 - 15) Vonsattel, J.P., Amaya Mdel, P., Cortes, E.P. et al. : Twenty-first century brain banking : practical prerequisites and lessons from the past : the experience of New York Brain Bank, Taub Institute, Columbia University. Cell Tissue Bank 2008, 9 : 247-258
 - 16) Monoranu, C.M., Grunblatt, E., Bartl, J. et al. : Methyl- and acetyltransferases are stable epigenetic markers postmortem. Cell Tissue Bank 2011, 12 : 289-297
 - 17) Yao, J.K., Leonard, S., Reddy, R.D. : Membrane phospholipid abnormalities in postmortem brains from schizophrenic patients. Schizophr Res 2000, 42 : 7-17
 - 18) Yao, J.K., Leonard, S., Reddy, R.D. : Increased nitric oxide radicals in postmortem brain from patients with schizophrenia. Schizophr Bull 2004, 30 : 923-934
 - 19) Cruz-Sánchez, F.F., Ravid, R., Cuzner, M.L. (eds.) : Neuropathologic Diagnostic Criteria for Brain Banking. IOS Press, Amsterdam, 1995
 - 20) Braak, H., Braak, E. : Diagnostic criteria for neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. Neurobiol Aging 1997, 18 (4 Suppl) : S85-S88
 - 21) Braak, H., Braak, E. : Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. Acta Neuropathol 1991, 82 : 239-259
 - 22) Mirra, S.S., Heyman, A., McKeel, D. et al. : The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part II. Standardization of the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. Neurology 1991, 41 : 479-486
 - 23) McKeith, I.G., Dickson, D.W., Lowe, J. et al. : Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies : third report of the DLB Consortium. Neurology 2005, 65 : 1863-1872
 - 24) Montine, T.J., Phelps, C.H., Beach, T.G. et al. : National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease : a practical approach. Acta Neuropathol 2012, 123 : 1-11
 - 25) Hyman, B.T., Phelps, C.H., Beach, T.G. et al. : National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. Alzheimers Dement 2012, 8 : 1-13
 - 26) Schmitt, A., Parlapani, E., Bauer, M. et al. : Is brain banking of psychiatric cases valuable for neurobiological research? Clinics (Sao Paulo) 2008, 63 : 255-266
 - 27) 丹羽真一：精神疾患研究のための系統的ブレイン・バンクネットワークの設立. 精神神経学雑誌 2002, 104 : 152-157
 - 28) 丹羽真一, 松本 出, 國井泰人 他：統合失調症死後脳研究の現状と課題. 精神神経学雑誌 2004, 106 : 958-968
 - 29) 水上勝義：精神疾患ブレインバンクの必要性 本学会のアンケート結果から. 脳と精神の医学 2009, 20 : 5-9

《Conference room》

膿瘍との鑑別が困難であった肺腫瘍・転移性脳腫瘍の1例

高橋英気 望月英明 井藤英喜

筑井恵美子 加藤貴行 鄭仁熙

徳丸阿耶 山川通隆 安藝良一

沢辺元司 高尾昌樹 新井富生 村山繁雄

＜東京都健康長寿医療センター CPC＞

臨床雑誌「内科」第110巻 第3号〔2012年9月号〕別刷

南江堂

case

膿瘍との鑑別が困難であった肺腫瘍・転移性脳腫瘍の1例

司会：高橋英気(呼吸器内科)

主治医：望月英明(呼吸器内科)

討論者：井藤英喜(センター長), 筑井恵美子(脳神経外科), 加藤貴行(リハビリテーション科), 鄭仁熙(研修医), 徳丸阿耶(放射線診断科), 山川通隆(放射線診療科), 安藝良一(皮膚科), 沢辺元司(高齢者バイオリソースセンター), 高尾昌樹(高齢者ブレインバンク), 新井富生(病理診断科), 村山繁雄(高齢者ブレインバンク)

<東京都健康長寿医療センター CPC>

Clinical Presentation

症例：84歳，男性。

主訴：右下肢麻痺。

既往歴：23歳時肺結核，73歳時高血圧，糖尿病。

嗜好歴：喫煙 15本/day×30年(50歳時に禁煙)。アルコール：缶ビール 1本/day。

現病歴：2009年8月11日まで仕事に行っていたが，8月13日午前6時半に右下肢不全麻痺となり這ってトイレに行き，その後つたい歩きとなった。8月14日某大学病院整形外科を受診し，腰椎MRIを撮影したが異常なく帰宅した。8月17日，右下肢不全麻痺が軽快しないため自転車で近医を受診し頭部MRIで脳出血を疑われ，某都立病院脳神経内科を紹介され入院。下肢優位の右不全麻痺，感覚障害，Babinski徴候が陽性などの神経学的所見と頭部MRI所見より，左頭頂葉皮質下出血と左小脳出血性癱瘓と診断され，保存的治療となる。9月1日，リハビリテーション目的で当院リハビリテーション科に転院となる。

身体所見：身長 162.6 cm，体重 66.4 kg，BMI

Table 1. 入院時検査所見

血液		生化学	
WBC	6,100/ μ l	TP	7.7 g/dl
Neut	59.2%	Alb	4.5 g/dl
Eos	1.3%	T-Bil	0.7 mg/dl
Baso	2.3%	AST	33 IU/l
Mono	4.9%	ALT	32 IU/l
Lym	32.3%	LD	224 IU/l
RBC	429×10 ⁴ / μ l	ALP	246 IU/l
Hb	13.5 g/dl	γ -GTP	85 IU/l
Ht	40.5%	BUN	19 mg/dl
Plt	19.4×10 ⁴ / μ l	Cr	0.8 mg/dl
血清		UA	7.3 mg/dl
CRP	0.11 mg/dl	Na	140 mEq/l
腫瘍マーカー		K	4.1 mEq/l
CEA	2.5 ng/ml	Cl	106 mEq/l
CYFRA	1.3 ng/ml	Ca	10.4 mg/dl
NSE	22.2 ng/ml	Glc	156 mg/dl
ProGRP	25.5 pg/ml	HbA1c(JDS値)	6.5%

25.1. 意識清明，血圧 152/81 mmHg，脈拍 100/min・整，SpO₂ 94%。胸部所見，腹部所見ともにとくに異常なく，神経学的には失調性の右不全麻痺と Th6(第6胸椎)レベル以下の表在覚の鈍麻等を認める。

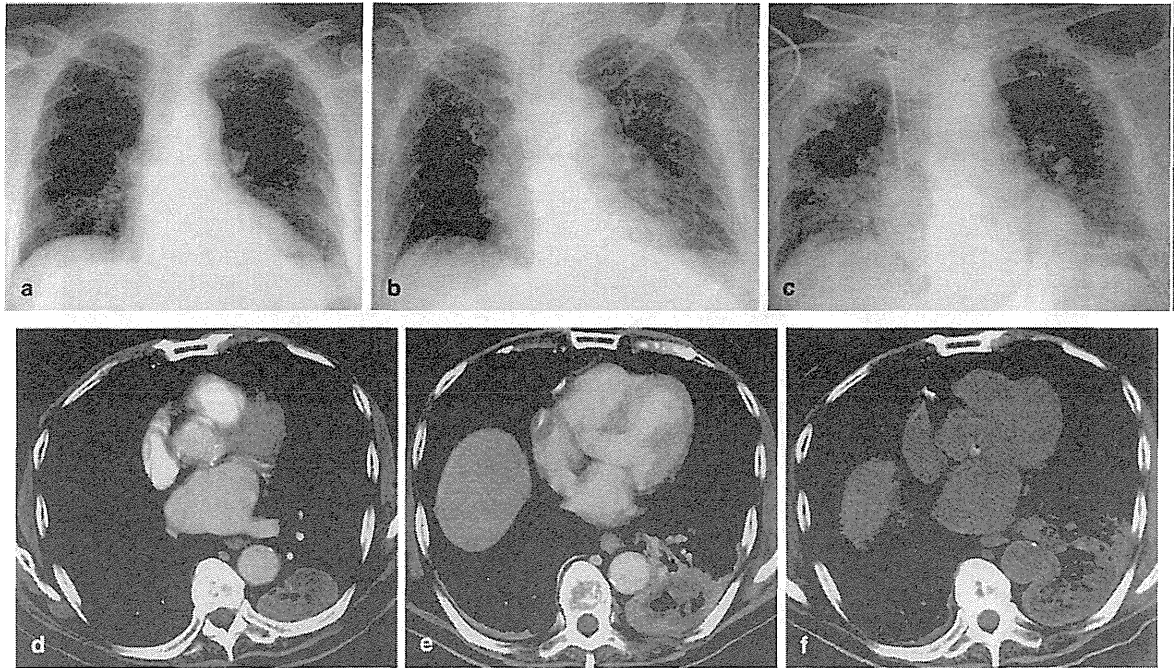


Fig. 1. 胸部画像所見

[望月英明ほか：日呼吸会誌 49：472，2011より転載]

入院時検査所見：Table 1 に示す。

司会 ご質問はありますか。

井藤 8月13日から17日にかけて、自覚的に症状は進行していたんですか。

筑井 この前後に症状は進行してはいなかったと聞いてます。

司会 入院時の担当医からの追加はありますか。

加藤 Th6以下の表在覚の鈍麻ですが、レベルを示すような病変はみつかっていませんでした。

司会 研修医の鄭先生、胸部X線の所見を読んでもください。

鄭 転院時のX線で写真上左下肺野透過性低下が疑われます(Fig. 1a)。側面像では下行大動脈のシルエットサインが陽性にとれ、気管支透亮像が疑われる部分があり、腫瘤状の陰影が考えられるかもしれません。

司会 頭部の画像所見について放射線科の徳丸先生、お願いします。

徳丸 9月1日、転院時のCTで左前頭・頭頂

部に腫脹を伴う低吸収域を、左小脳にひょうたん型といいますか、2つの丸い病巣を認め、延髄を圧排しています(Fig. 2a, d)。8月14日に発症し、2週間経って、浮腫が中小脳脚にまで及ぶというのは違和感を感じました。浮腫が遷延している可能性があり、多発の脳転移かつ腫瘍内出血の鑑別を要すると考えました。転院時のMRIではT1強調画像で、左前頭・頭頂部に辺縁明瞭な不均一な高信号を認め、左小脳病変はT1強調画像で辺縁を中心に不均一な高信号を示し、造影で内部に不均一な増強効果を認め、腫瘍内出血を伴う転移性脳腫瘍の鑑別が必要と考えます(Fig. 2b, e)。

9月18日の胸部のCT所見で左肺下葉S¹⁰に、単純の側面でも指摘できたような4×6cmの腫瘤状陰影があり、表面は平滑で内部に一部空洞状に抜けている所見があります。縦隔条件でも、同じように内部に少し空洞状に抜ける変化のある腫瘤があり、椎体や肋骨の浸潤はなさそうです(Fig. 1d)。

司会 原発性肺癌として矛盾しないのでしょうか

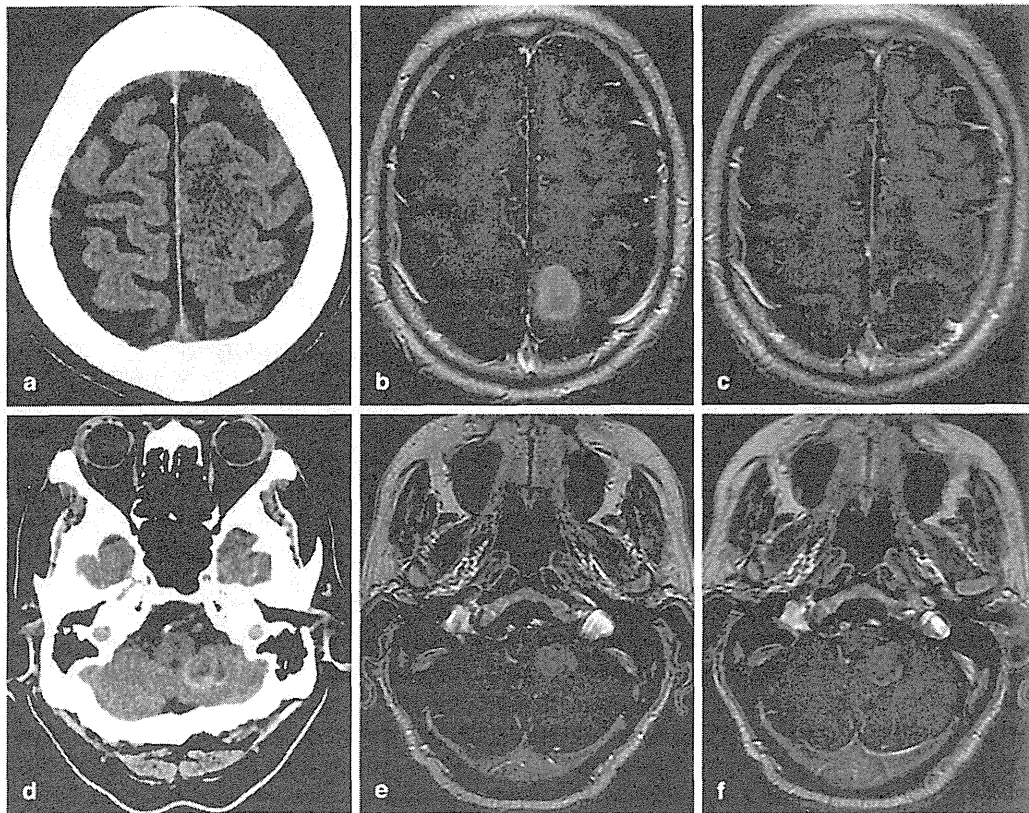


Fig. 2. 頭部画像所見

【望月 英明ほか：日呼吸会誌 49：472，2011より転載】

か。

望月 この時点では原発性肺癌の脳転移と判断しました。

司会 脳神経外科で脳転移の患者さんを扱うことが多いと思いますが、一般的に原発巣としてどこが多いのでしょうか。

筑井 転移性脳腫瘍の中でもっとも原発として多いのは肺癌です。脳腫瘍統計でも 52% ぐらいは肺癌，次が乳癌，それから消化器癌です。消化器癌には胃癌，大腸癌が含まれます。あとは腎癌や，頭頸部，耳鼻科領域の癌，それから，肝癌，子宮癌，皮膚癌という頻度です。

望月 入院時の頭部画像所見より，脳出血以外に出血を伴う転移性脳腫瘍の可能性も指摘されましたが，神経学的所見も安定していたためリハビリテーションを継続しました。9月16日，入浴中にふらつき，嘔気・嘔吐が出現，血圧が 190

mmHg と上昇し，頭部 CT で左小脳出血巣の増大を認めたため，精査加療目的で同日，脳神経外科に転科しました。その際，前述のように胸部 CT で左肺下葉に腫瘤状の陰影が見つかり，臨床的に肺癌の転移性脳腫瘍と診断し，全脳照射が開始されました。10月14日，左肺下葉の病変に対して気管支鏡下にブラシ・洗浄を行いました。悪性細胞は認めませんでした。生検は，全身状態が不良であったため行いませんでした。細菌検査では，ガフキー陰性，有意菌は認めませんでした。10月19日，39℃の発熱，WBC 19,000/ μ l，CRP18 mg/dl まで上昇。胸部 X 線，CT では，左下葉の無気肺と内部の腫瘤影の増大，左胸水の出現を認めました (Fig. 1b, e)。気管支鏡操作によって誘発された可能性のある，無気肺を伴う腫瘍の膿瘍化と診断し，meropenem を開始しました。しかし全身状態が不良となり全脳照射が中止され，そのときの

頭部 CT で左小脳病変は縮小しましたが、左前頭頭頂葉病変は増大していました (Fig. 2c, f)。また、右上下肢の部分痙攣を頻回に認めるようになりました。11月17日に施行された FDG-PET で、左肺病巣にリング状の集積 (SUVmax14.18) があり、肺膿瘍との鑑別が問題になりました。11月24日、肺病変が進行するため呼吸器内科に転科しました (Fig. 1c, f)。転科後、両側肺浸潤影の増悪と呼吸状態悪化のため、11月26日～28日の3日間、ステロイドパルス施行し、抗生剤も変更しましたが、全身状態、呼吸状態は悪化し、12月24日午後9時39分に死亡しました。

Clinical Discussion

<臨床的問題点>

1. 入院時における脳出血と転移性脳腫瘍との鑑別について

2. 肺癌の脳転移でよいか? (肺・脳腫瘍と肺・脳膿瘍との鑑別)

司会 第一の問題点である脳出血と転移性脳腫瘍との鑑別について、徳丸先生からお願いします。

徳丸 転院時の画像所見で、2週間以上経過した小脳出血病巣が延髄を圧排しており、小さい病巣なのに広範囲に浮腫があるということが、腫瘍の可能性を疑ったまず第1点目です。第2点目は多発ということ。第3点目はテント上の病変は小脳病変とやや趣を異にしており、通常の高血圧性やアミロイドアンジオパチーの脳を裂くような出血とすれば、8月14日発症としてはちょっと違和感があります。すでにスペースがあって、ポワッと出てきたような印象のある出血です。放射線治療後、小脳病変の周囲に認められていた浮腫が減ったので放射線治療が奏効したと考えたのですが、頭頂病変は小さくなっておらず、周囲の浮腫性病変が増悪しており矛盾した状況を示しております。つまり放射線治療に対する奏効の仕方が違う印象でしたので、異なる病態をみている可能性はないかということを考えました。さらに肺病変が、腫瘍の内部壊死が膿瘍を疑うような所見になってきましたので、テント上につきまちは、その疑いに私も引っ張られました。小脳病変はど

う考えても膿瘍とするにはむずかしく、出血を伴う腫瘍であろうと考えられるのですが、頭頂病変はその病変と違う、放射線治療に対しても異なる反応を示しております。ただし、辺縁の結節あるいは辺縁の造影増強効果がこれだけの経過を示す膿瘍としては非典型的であり、一体何だろうということを考えていました。頭頂病変については、結節部分が放射線治療に奏効しているのだとすれば、変化を示す部位は腫瘍出血に伴う血腫腔の変遷、膨張性の血腫の可能性もあると思います。

司会 他にこの点について何かご意見はありますか。

筑井 脳外科の見方からすると、出血と腫瘍を鑑別するというよりは、本症例は腫瘍から出血をした、両方混在していた状態だと思います。出血の好発部位という観点からもちょっと違っていて、皮質下と小脳と離れたところで別々の出血で、その出血の一部が造影で増強されていますので、やはり腫瘍を考えるべき画像だったと思います。

司会 当院には脳出血ということで転院してきたわけですが、転院前の時点で脳出血ではなくて転移を疑うべきだったのでしょうか。

筑井 出血を繰り返したということ、多発性出血を起こしやすい非常にコントロール不良の糖尿病や高血圧、アミロイドアンジオパチーなどの病態はなかったので造影 MRI などはやっておくべきだったと思います。短期間に出血を繰り返したということに関しても、単に脳出血が2回あったという形で結果をみてもではなくて、精査をすべきだったと思います。

司会 それでは、2番目の問題点にいきたいと思います。最初は肺癌、それから肺膿瘍疑いと臨床経過に伴って診断が変わったわけですが、その点についてはいかがでしょうか。

望月 CT で腫瘍がはっきりした時点では、肺癌の脳転移と考えていたわけですが、肺癌としてちょっと一致しない部分がありました。画像が典型的でなかったこと、気管支鏡で悪性所見が得られなかったということなど、原発性肺癌として合致しないと思いました。可能であれば CT ガイド下生検で確定すべきであったと思

いましたが、全身状態が悪くなりできませんでしたので、釈然としないまま経過してしまったというところはあります。

司会 私も一緒にみていたのですけれども、典型的な原発性肺癌とは違うなという認識はあったのですが、NSE(神経特異エノラーゼ)が高値であったことで肺癌と診断し、詰めが甘かったという点は反省しています。今度は腫瘍と膿瘍の鑑別について、脳病変からみていかがでしょうか。

徳丸 先ほど述べましたが、2つの病変が同じ時相による変化を示しておらず、肺の変化とも考え合わせて、頭頂病変は小脳病変と違ったものではないか、膿瘍ではという疑問もあったのですが、2ヵ月にわたる経過をもつ膿瘍としては、出血を伴ったとしても、あまりに被膜形成が弱かったりとか、膿瘍としてはやはり非典型的な部分があります。腫瘍内出血を伴う転移性脳腫瘍として、最初に比較的早い時間に肺の腫瘍がみつかりましたので、私もそれに引っ張られましたけれども、オーソドックスに腫瘍内出血をきたす脳腫瘍としての鑑別も必要だったかと思えます。たとえば、泌尿生殖器系で絨毛癌、腎癌、甲状腺癌、そして悪性黒色腫など¹⁾、どの教科書にも載っています。

司会 今、3つか4つ、出血を伴う転移性腫瘍について述べていただきましたが、除外診断としてはどう考えられますか。

徳丸 全身検索がなされておりますので、肺悪性黒色腫以外は粗大なものは否定されているのかもしれない。腎臓や甲状腺、泌尿生殖器系の大きな腫瘍はないと思えます。

山川 9月の中旬に施行したガリウムシンチで肺病巣に高度の集積が認められており、肺癌とすれば未分化な癌、扁平上皮癌で感染を伴っているようなもの、膿瘍、あとは、肺では少ないですけども、悪性黒色腫などが考えられます。

司会 悪性黒色腫が鑑別診断にあがったのですけれども、皮膚に明らかな病変はありませんでしたか。

望月 正直、悪性黒色腫を強く疑って全身を隈なくみたわけではないのですが、気になるものはありませんでした。

司会 安藝先生、いかがでしょうか。

安藝 後からみてということですが、確かに転移性の黒色腫、肺野と頭部の画像とも、悪性黒色腫に矛盾しない所見と思えます。悪性黒色腫が転移するときに、通常ですと、微小病変が4~6 mm 程度はあることが多いと思えます。たとえば4 mm 程度の悪性黒色腫が指の先、足の先にあったとして、それが通常の診察でわかることはむずかしいと思えます。やはり探さないとみつからないだろうなというのが1点です。

2点目は、黒色でない常色の悪性黒色腫ですと、より転移の頻度が高くなってきますので、原発巣を本気で探さないとみつからないことが多いと考えます。私の経験した症例ですが、前胸部に5 mm 程度の常色の皮下結節があって、おそらくそこが原発巣と思われた転移性脳腫瘍と肺の悪性黒色腫でしたので、通常の診察だと原発巣はまずわからなかったかなと思えます。研修医が必死になって全身を探してようやくみつかった症例でしたので、みつけるのはなかなかむずかしいかなという感じはします。

司会 そうすると、悪性黒色腫の場合でも、原発巣がわかりにくくても、転移巣が目立って、それが臨床の前面に立ってくるということは十分ありうるということですか。

安藝 2~3年に1例ぐらいの頻度だとは思いますが、経験することがあります。

司会 あとから振り返って、除外診断としていうと、悪性黒色腫の可能性はあったというご意見だったと思えます。

筑井 転移性の脳腫瘍で原発が不明ということはいさば経験するのですが、全身の検索、画像診断など行ってみつからない場合には、脳の開頭腫瘍摘出手術(バイオブシー)などを行って原発巣の組織を探するというアプローチをする場合があります。この症例の場合は、腫瘍が2 cm 程度であり大きくなく、それ自体では開頭腫瘍摘出手術の適応にならない症例でしたので放射線治療を始めたわけです。肺に5 cm ほどの腫瘍がありましたので組織確認を呼吸器内科にお願いしました。実際は肺のほうで確定できなかったわけですが、

全身状態が急激に進行しましたので、開頭腫瘍摘出手術はできませんでした。

沢辺 悪性黒色腫だという話ですが、逆に、原発性肺癌の脳転移として一番合わない点はどこを考えていますか。

望月 原発性肺癌として、画像だけでその組織型を想定するのはむずかしい場合があります。NSEが高いことから、小細胞肺癌は考えるべきと思いますが、肺の画像所見は合致しない所見で、リンパ節への広がりもほとんどありませんでした。限局する表面が平滑な腫瘍、気管支鏡検査で病巣の中にブラシを挿入して細胞を採取できたにもかかわらず、病理診断できなかつた点で典型的ではありませんでした。

高尾 この症例の腫瘍で全脳照射ということですが、ガンマナイフの適応はどうでしたか。

筑井 ガンマナイフの治療の適応はこの症例ではありませんでした。理由としては、ガンマナイフの照射は1病巣2cmが限界で、それを超えるものは適応になりません。サイズは2cmぎりぎりだったので、小脳病変が、頭蓋の一番底のほうにあり、ガンマナイフでの治療のエリア外になってしまうという点と、2cmの小脳腫瘍でガンマナイフ治療すると浮腫が強くなり小脳症状が強くなる可能性もありますので、この症例は全脳照射が適応になります。

Clinical Diagnosis

1. 肺癌疑い
2. 転移性脳腫瘍
3. 肺膿瘍および脳膿瘍疑い

Pathological Presentation

新井 臨床的に討論されたように、肺に悪性黒色腫が認められました。まず、剖検所見の全体像を提示してから、議論していただこうと思います。

左肺は845gと重量を増しており、胸水も100ml貯留していました。下葉に長径8cmの境界明瞭な腫瘍があります。黒色調で、内部に空洞形成がみられます。肺の非腫瘍部も重量感を増し、剖面では目の粗いスポンジ様でした(Fig. 3)。



Fig. 3. 左肺上葉の非腫瘍部の剖面像

組織学的には、肺泡洞の拡張、肺泡の虚脱、硝子膜形成などびまん性肺胞傷害の比較的初期像を示しますが(Fig. 4a)、一部には線維化がみられるなど少し時間の経過したと思われる部位も混在していました(Fig. 4b)。部分的には器質化肺炎もみられました。

腫瘍は、下葉の下3分の2ぐらいを占めるかなり大きなもので、中央には空洞形成がみられます(Fig. 5)。胸膜は比較的よく保たれていました。

腫瘍の剖面は、褐色、黒色調を呈し、被膜はないですが、境界は比較的明瞭でした。組織像でも、腫瘍と周囲の組織との境界は明瞭です。

腫瘍細胞は大小不同が目立ち、類上皮様、紡錘形の形態を示し、胞体にメラニン顆粒がみられます(Fig. 6)。

核異型は強く、大小不同も目立ちます。メラニンの目立たない部位で免疫染色を行ったところ、サイトケラチンは陰性、S-100は陽性、synaptophysin陰性、chromograin A陰性でした。悪性黒色腫のマーカーであるHMB45はびまん性に陽性でした(Fig. 7)。したがって、免疫組織学的にも悪性黒色腫と考えられます。

右肺は756gで、左と同様にびまん性肺胞傷害

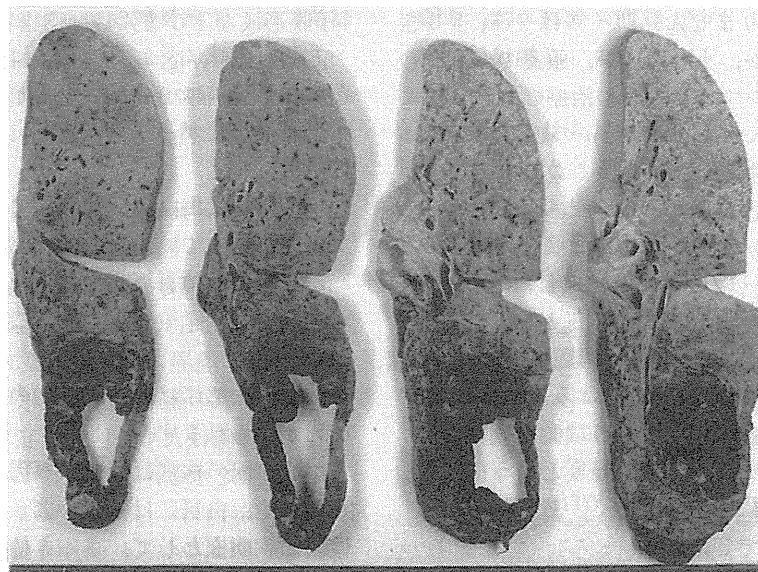
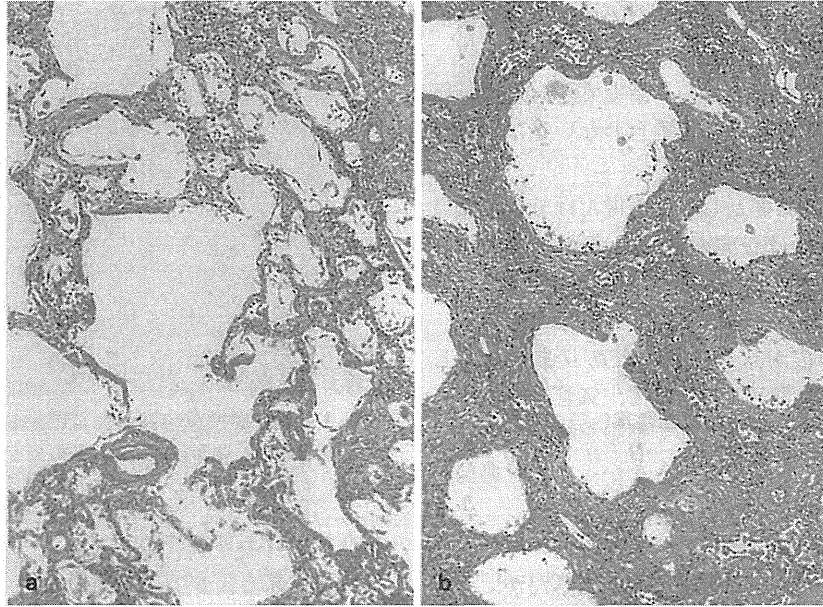


Fig. 5. 左肺剖面像

下葉の下 2/3 を占める大きな腫瘍が認められる。腫瘍は黒色調を示し、中央に空洞形成がみられる。

がみられました。一部では肺胞の構造が保たれており、器質化が目立ちました。

以上のように、肺は左下葉に悪性黒色腫があり、

それ以外の部分にはびまん性肺胞傷害ないし器質化肺炎がみられたことで、呼吸不全が直接死因と考えます。

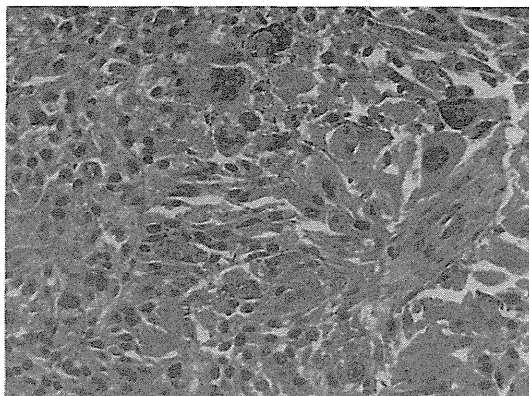


Fig. 6. 左肺下葉にみられた悪性黒色腫の組織像
大小不同の目立つ腫瘍細胞は、一部の胞体にメラニン顆粒を有する。

悪性黒色腫の転移は脳にみられたのですが、他の部位にはリンパ節も含めて、転移はみられませんでした。

それから、悪性黒色腫の原発部位となりうる皮膚、口腔、頭頸部、食道、肛門の周囲には、少なくとも肉眼的にすぐ認識できるような腫瘍はありませんでした。

心臓は重さ 395 g で、心嚢水は少量でした。冠状動脈の一部に狭窄がみられましたが、梗塞巣はなく、弁装置もとくに問題ありませんでした。

肝臓は 1,315 g で線維の増加、脂肪化が軽度みられました。脾臓 (115 g) は軽度腫大し、好中球が増加しています。腎臓 (左 180 g, 右 176 g) はごく軽度に腫大していますが、とくに問題ありません。胃・消化管・膵臓も、とくに所見はみられません。

大動脈に関しては、太いところは動脈硬化が強いのですが、その分枝は比較的軽度という硬化の状態でした。骨髄にも転移はなく、造血細胞系に著変はありませんでした。

以上のように、原発巣に関しては議論の余地はありますが、悪性黒色腫が肺に認められたということは確かです。肺原発の悪性黒色腫はきわめてまれですが、報告は散見されます。ただ、中枢側の気管支から発生するという報告が多いのに対し、本症例は末梢に位置するので肺原発とすると非定型的です。いずれにしても、増大しすぎて詳

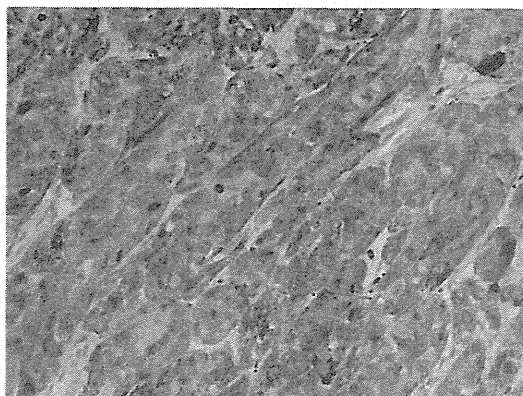


Fig. 7. 悪性黒色腫の免疫染色像 (HMB45)
腫瘍細胞の胞体に HMB45 陽性像が認められる。

細な検討は不可能です。

司会 続きまして、脳所見の提示をお願いします。

村山 脳は外表上はとくに大きな所見はありません。脳幹の断面には問題ありませんが、左小脳扁桃には、出血性病変がみられます。

大脳右半球に関してはとくに病変はありませんが、左半球には中心前回から頭頂葉に広がる嚢胞状出血性病変がみられ、後方にも広がっています (Fig. 8)。

組織学的に出血性病変は、悪性黒色腫の転移巣で出血を伴っていました。

電顕的には腫瘍細胞内にメラノソームが認められ、メラニン産生腫瘍であることが証明されました。

大脳の一部には放射線照射の影響による変性・壊死がみられます。

中心前回の病変は痙攣の原因となりうると考えられます。白質には浮腫が広がり、皮質には限局性結節性病変として、さっき徳丸先生がお示しになった部位に腫瘤があり、残りは出血性病変であったということになります。老人性変化は非常に軽度でした。

まとめますと、転移性脳腫瘍としての悪性黒色腫と腫瘍内出血、全脳照射後が神経病理診断になります。

ちなみに、米国で神経病理診断の経験豊富な脳

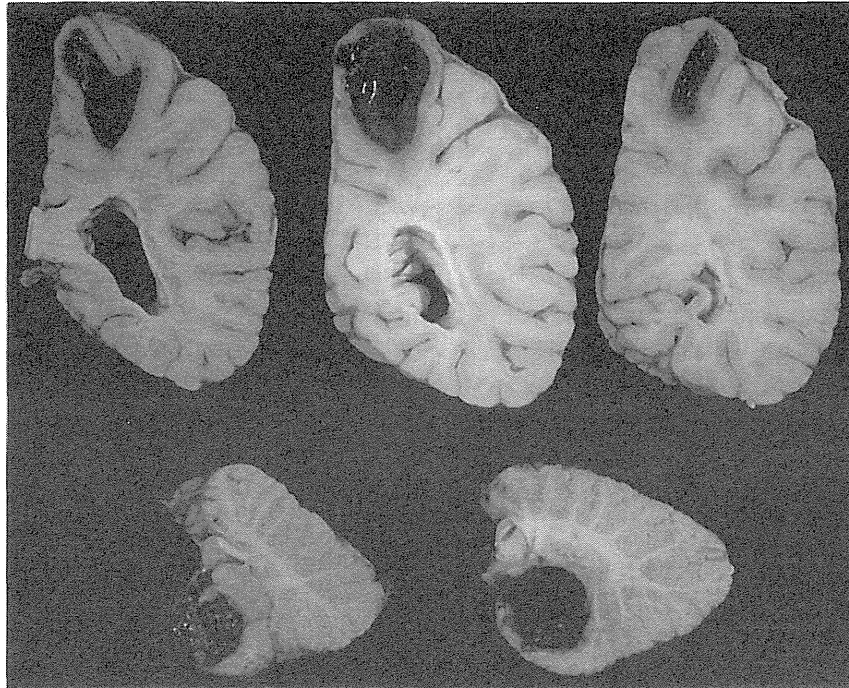


Fig. 8. 脳の剖面像

上段は大脳左半球の剖面像で、中心前回から頭頂葉にかけて、出血性嚢胞状病変を認める。また、下段は小脳扁桃の剖面であるが、同様の病変が認められる。

木衣子先生にこの症例をみていただいたところ、「この症例は米国だったら悪性黒色腫とすぐにみんな診断できる」というので、日本の神経病理の関東地方会で放射線画像を提示したところ、「日本と米国では頻度が全然違う。したがって、これでは悪性黒色腫と診断するのは無理である」といわれました。

司会 どうもありがとうございました。

▲ Pathological Discussion

司会 今の病理所見について、ご質問ございますか。

安藝 肺・脳の腫瘍ともにメラニン含有が目立ち、肉眼的にも黒色調を呈しているので、原発巣も黒かったんだろうと推測されます。最初、原発は皮膚の無色素性悪性黒色腫だと思ったんですけども、腫瘍全部が真っ黒ですし、原発巣も黒かったんだろうと思います。

徳丸 この症例を経験したときに、ちょうど放

射線研究会で「肺原発悪性黒色腫」という報告がありました。MRI T1 強調画像で高信号強度を示すこと、メラニンが T1 短縮効果を示すということで、診断に非常に役立つという報告がありました。私は素直に、T1 高信号があって、多量の出血を伴う腫瘍であったときに、そういう選択肢を頭に入れておけばなということを思っています。そうやって一步踏み込むことで、もしかすると情報が増えたかもしれません。

筑井 質問ですけれども、ブラシでとった組織が何色だったのかということと、その病理所見で何か気になるような組織像はなかったかということをお伺いしたいのですが。

望月 ブラシでとったものは細胞診で非常に小さなものですので、それで色調は判断できませんね。少なくとも肉眼的に変だなという感じは、その時点ではしなかったと記憶しています。

新井 10月14日に気管支擦過細胞診の検査が行われており、悪性を示唆する細胞はみられず陰

Key Note //

悪性黒色腫

悪性黒色腫の原発部位としては、皮膚がもっとも高頻度であるが、中枢神経、眼球、外耳道、頭頸部、食道、肺・気管支、胸腺、肝外胆管、肛門・直腸部分、外陰、尿道、膣・子宮頸部からの発生も知られている。

日本病理学会編「日本剖検輯報」によると、悪性黒色腫の発生部位として圧倒的に多いのは外陰部を除いた皮膚である(48%)。皮膚を除くと、頻度が高いのは咽頭、中枢神経、食道、眼、直腸、肛門、口腔、鼻腔・副鼻腔、外陰・膣である(Fig. 9)。気管支・肺に関しては、10年間で3例(全悪性黒色腫の0.6%)、全国で解剖されていた。

黒色腫は全身の種々の臓器から起こるので、原発巣がみつからないときに、どう原発と認識するかという判断基準が示されている²⁾。過去に皮膚の切除

歴がないこと、とくにほくろなどの切除歴がないということが重要である。それから、目に腫瘍がないこと、単発の腫瘍であること、原発として矛盾しない形態学的特徴を有していること、ほかの臓器に原発巣と考えられる病巣がないことなどがあげられる。解剖例においては、ほかに原発となるようなところはないことが重要である。

本症例は、脳は転移性であるので、皮膚原発が否定できれば、肺原発としても矛盾しないと考える。

1997年、Wilsonらにより肺原発の悪性黒色腫が8例報告されている³⁾。いずれも孤発性で中枢側の気管支内腫瘍として発生した例である。カルチノイドや低分化癌に類似した形態を示す。本症例は、これらと比較しかなり末梢に位置するので、積極的に肺原発とはいいたくないところである。(新井富生)

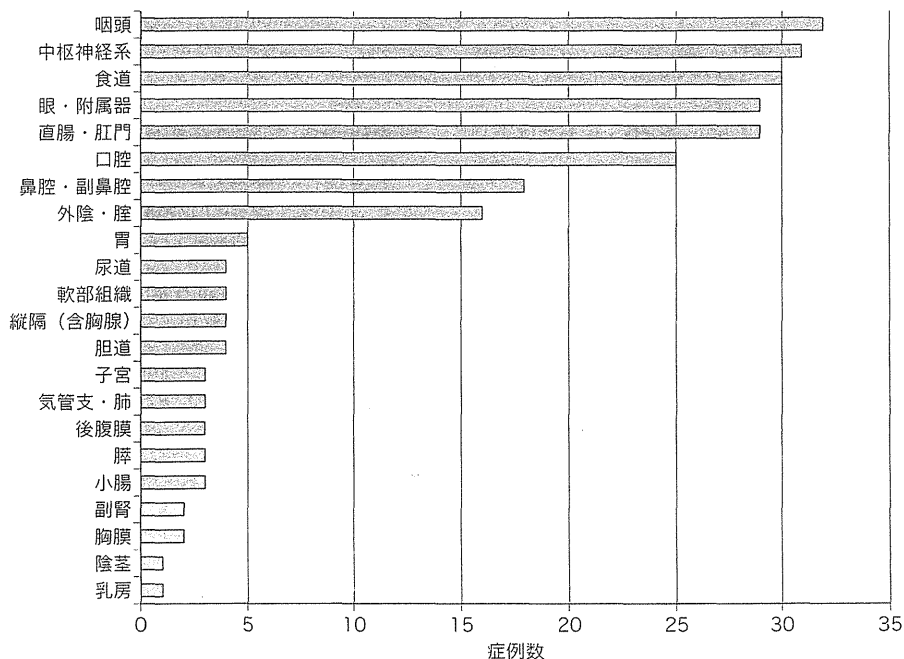


Fig. 9. 皮膚を除いた悪性黒色腫の発生部位別にみた症例数

「日本剖検輯報」(日本病理学会編、1998~2007年の10年間)に記載された悪性黒色腫480例の中で、皮膚原発の231例を除く249例(全体の52%)の原発部位を頻度の高い順に示す。肺原発は3例(0.6%)ときわめてまれである。

性で報告しています。

筑井 ブラシで採取する前後の CT をみて、アプローチした場所はきちんと腫瘍そのものを採取されたような画像に思ったのですけれども、それが病理では検出されなかったというのが、ちょっと腑に落ちない点ではあるのですが。

望月 そうですね。われわれも気管支で行った時点では、それなりに採取されているのではないかと考えていました。ただ、ブラシだけだとやはり厳しい場合があって、X 線透視でちゃんととれているかどうかを判断するのはむずかしいことと思います。予想していた病変の内部にブラシが入っているかという点に関しては、検査中はしっかりできているのではないかとは思っていました。

司会 病理所見で、いわゆる腫瘍の部分と出血壊死の部分の比は、大体どれくらいだったのでしょうか。

新井 腫瘍がまだ viable cell として残っているのは、径 8 cm の腫瘍の内一番厚いところでも 1~2 cm で、薄いところは数 mm なので、8~9 割は壊死に陥っていると思います。

司会 そうすると、viable な細胞は、もう外側の辺縁だけということですね。

新井 そうです。

司会 そうすると、真ん中にブラシが入ると、逆に検体が採取できなくなってしまうことも考えられます。ほかに何かご質問ございますか。

筑井 お亡くなりになられたあと、ご家族からの聴取で、皮膚の病巣で気になっているものがあったかどうかをもう一度確認してみたのですが、外陰部に少し黒ずみがあって、他院の泌尿器科を数ヶ月以内に受診したというのは伺っていたのですが、とくにご家族は病巣を確認しておらず、どの程度の大きさだったのかというのは確認できていません。

Review

悪性黒色腫は欧米に比して日本では発生頻度が少ない。肺原発の悪性黒色腫は欧米でもきわめて頻度が低く、厳密な診断基準を満たす症例は英文

論文で 10 例以下である^{2,7}。その診断基準として一般的に用いられているのが Jensen ら²⁾によるもので以下の 6 項目である。(1) 皮膚の腫瘍切除の既往がない、(2) 眼の手術歴がない、(3) 肺病変は単発である、(4) 形態学的に原発性腫瘍として合致する、(5) 手術または診断時に他臓器(とくに皮膚、眼)に原発巣と考えられる病巣がない、(6) 剖検でほかに原発巣がない。

本症例では(5)を除く 5 項目を満たすが、生前に鑑別診断として悪性黒色腫があがっていなかったため精密な皮膚所見、眼所見が得られておらず、また小さな皮膚悪性黒色腫の自然退縮が報告されているため厳密な意味で肺原発悪性黒色腫とは診断できなかった。したがって、本症例は原発巣不明の悪性黒色腫に分類される。原発巣不明の悪性黒色腫は全体の 2.6% を占め、病変部位はリンパ節、皮膚、皮下組織が 60% 以上を占め、内臓病変は 40% 弱である。内臓病変部位としては中枢神経系、肺、消化管と続くが、本例のように肺病変と中枢神経病変が同時にみつかるとはまれである⁸⁾。

References

- 1) Gaviani P et al : Improved detection of metastatic melanoma by T2-weighted imaging. Am J Neuroradiol 27 : 605, 2006
- 2) Jensen OA, Egedorf J : Primary malignant melanoma of the lung. Scand J Respir Dis 48 : 127, 1967
- 3) Wilson RW, Moran CA : Primary melanoma of the lung : a clinicopathologic and immunohistochemical study of eight cases. Am J Surg Pathol 21 : 1196, 1997
- 4) Kats KA et al : Melanoma of unknown primary : experience at Massachusetts General Hospital and Dana-Farber Cancer Institute. Melanoma Res 15 : 77, 2005
- 5) Allen MS, Drash EC : Primary melanoma of the lung. Cancer 21 : 154, 1968
- 6) Bagwell SP et al : Primary malignant melanoma of the lung. Am Rev Respir Dis 139 : 1543, 1989
- 7) Kundranda MN et al : Primary malignant melanoma of the lung : a case report and review of the literature. Clin Lung Cancer 7 : 279, 2006
- 8) 望月英明ほか : 膿瘍との鑑別が困難であった原発巣不明悪性黒色腫の 1 剖検例. 日呼吸会誌 49 : 472, 2011

PHOTO REPORT

縦隔気腫の軽快過程で両側気胸がみられた間質性肺炎の1例

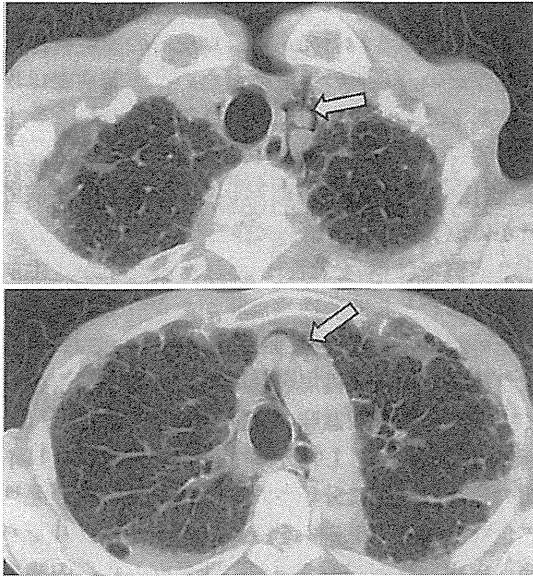


Fig. 1. 外来受診時の胸部 CT 写真

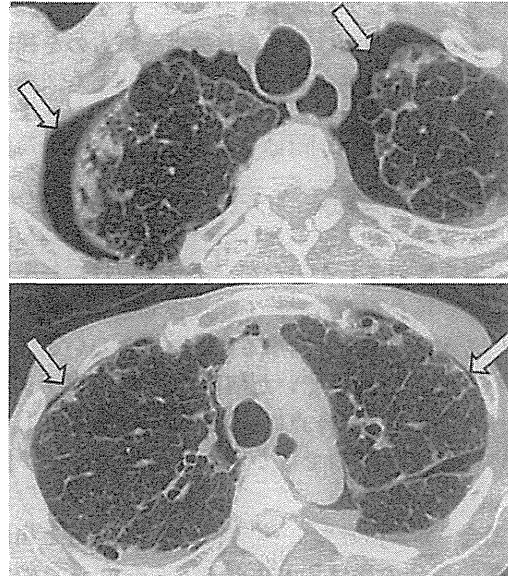


Fig. 2. 1週経過時の胸部 CT 写真

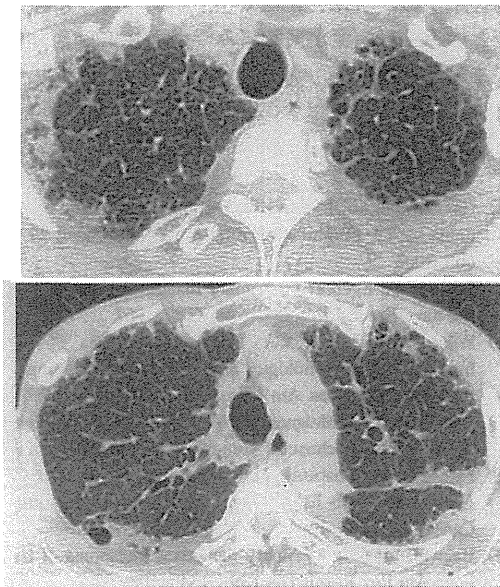


Fig. 3. 1ヵ月経過時の胸部 CT 写真

症例 74歳，男性．主訴は胸部違和感，労作時呼吸困難．約2年前に特発性間質性肺炎と診断され外来で経過観察されていた．約1週間前から前胸部違和感があり本院受診．外来受診時の胸部

単純写真，CTで縦隔気腫が確認されたため入院安静とした(Fig. 1)．1週後経過時胸部単純写真およびCTでは縦隔気腫は消失したが，両側気胸が確認された(Fig. 2)．さらに安静を続けたところ1ヵ月後の胸部CTでは両側気胸の消失が確認された(Fig. 3)．

間質性肺炎や気腫化の強い症例では，持続的に気胸や縦隔気腫をきたす症例がみられるが^{1,2)}，こうした症例で呼吸状態の悪化がみられた際には，気胸や縦隔気腫の発症に留意すべきである．縦隔気腫発生の機序は不明で，肺血管周囲組織に隣接する肺胞が胸腔内圧上昇によって破裂し，漏出した空気が肺血管に沿って肺門から縦隔へと移動することによると考えられている³⁾．縦隔気腫後に両側気胸を発症した症例報告はあるが³⁾，両疾患の関連性の考察はなされていない．通常交通性がなく，何らかの機序によって，胸膜の破綻が加わらなければ生じないはずの気胸が縦隔気腫後に両側でみられたことは興味深いと考え報告した．

文 献

- 1) Franquet T et al : Eur Radiol 10 : 108, 2000
- 2) Matsuoka S et al : Respir Med 100 : 11, 2006
- 3) 田中宏和ほか : 日呼外会誌 22 : 236, 2008

筑波大学水戸地域医療教育センター・
水戸協同病院
総合診療科 鈴木智晴・熊谷 亮
呼吸器内科 佐藤浩昭