

# 血管障害・感染・代謝・脱髄・ 脳腫瘍の病理

大阪大学大学院連合小児発達学研究所  
ブレインバンク・バイオリソース部門・  
医学系大学院神経内科  
東京都健康長寿医療センター  
高齢者ブレインバンク

村山 繁雄

# 脳血管障害・脳動脈硬化



動脈硬化

生活習慣病

生活習慣の改善で予防可能

Y1276: 当部門で最初の例  
萬年徹先生 撮影

# 脳血管障害の評価

## 臨床情報

- ・ 脳卒中発作の有無と回数 0, 1, 2, 3
- ・ 放射線画像検査の履歴 CT, MRI  
SPECT, PET

## 病理データベース

- ・ 塞栓 (embolism): E, e
- ・ 血栓 (thrombosis): T, t
- ・ ラクナ梗塞 (lacuna): L, l
- ・ 脳内出血 (hemorrhage) H, h
- ・ クモ膜下出血 SAH

脳卒中発作と関係しているか、白質の二次変性を伴っていれば大文字、死戦期のものは括弧内

→血管障害はいかなるものも、何らかの機能障害をもたらす

# 頭蓋内動脈硬化指数

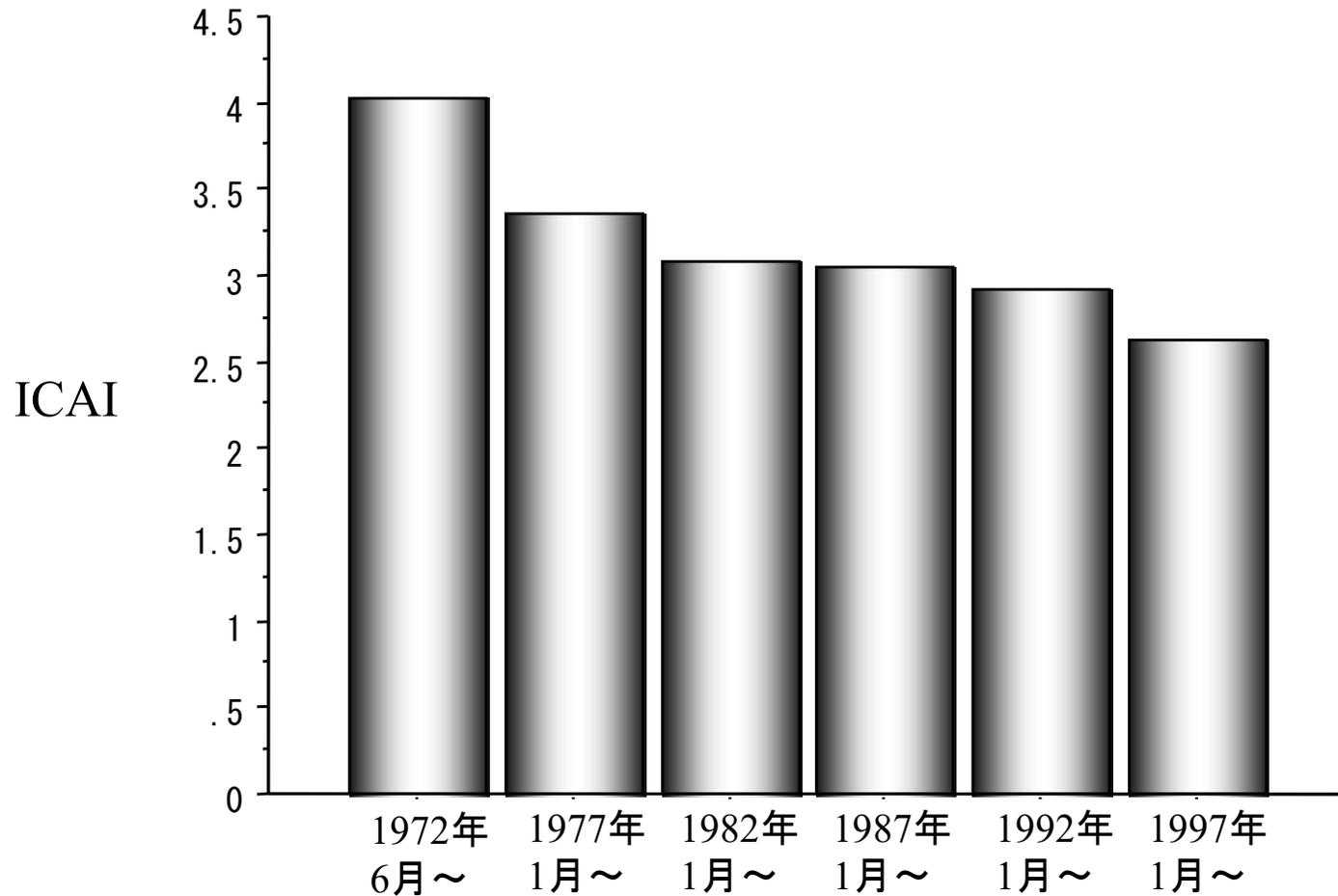
## IntraCranial Atherosclerotic Index (ICAI)

1. 頭蓋内動脈硬化の評価 (亀山 1972)
2. 山之内博 博士による標準化

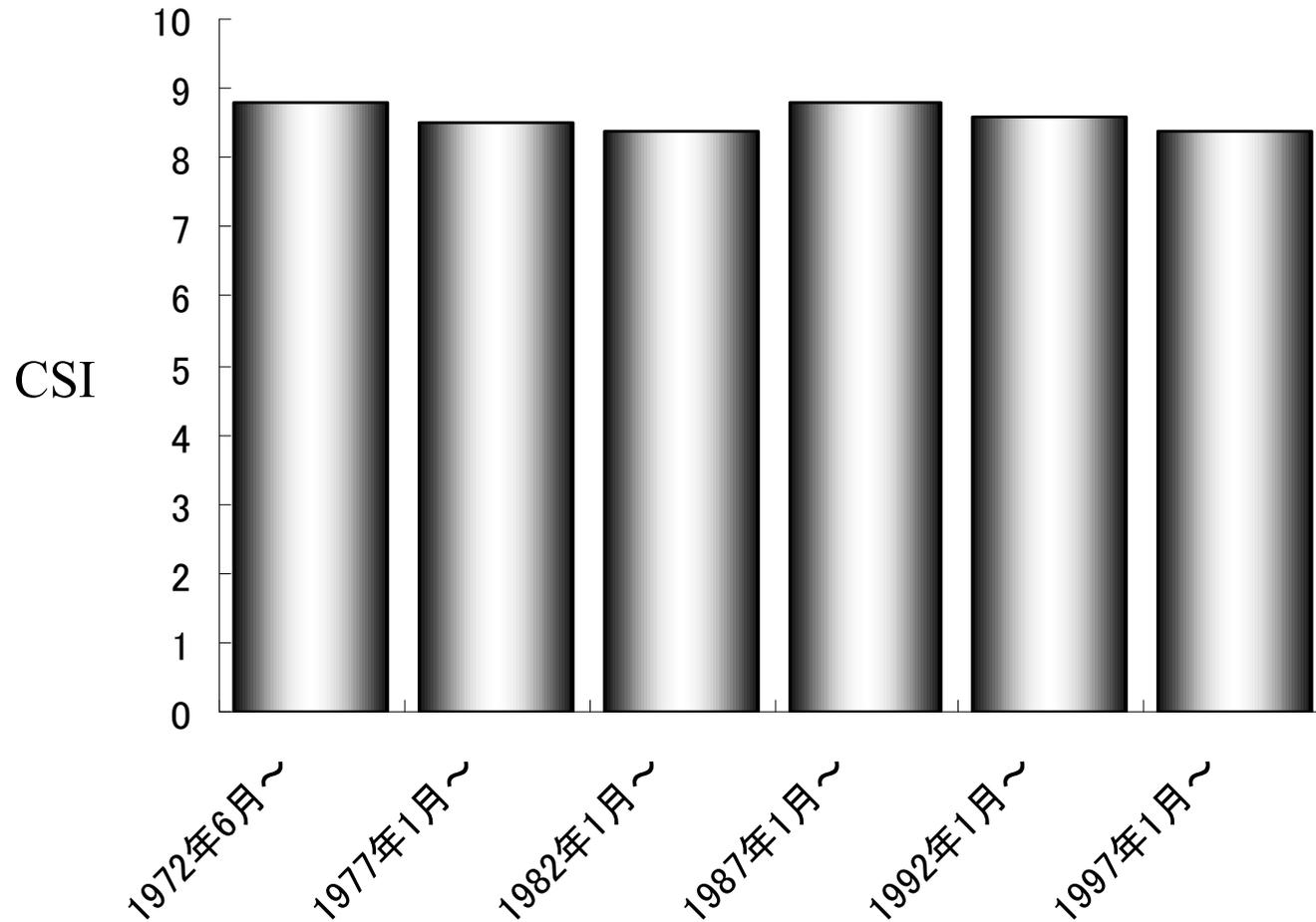
	0	1	2	3
狭窄度	0%	<50%	$50\% \leq$ <90%	$90\% \leq$

ICAI = 両側中大脳動脈と脳底動脈の硬化度の和

# Intracranial arterial sclerosis (1972~2001)



# Cornary Stenotic Index (1972~2001)



# Patient Profile

	1972	1986	2002	p-value
DM+ (%)	14.2	18.9	24.2	0.0456
Serum Cholesterol (mg/dl)±SD	163.5±41.9	174.9±44.3	184.7±55.1	0.0197
mBP (mmHg)	156.7/88.0	146.4/80.1	140.9/76.6	0.0428
HT (%)	53.7	45.6	36.6	0.0013
Borderline (%)	23.2	26.6	22.7	ns
Normal (%)	19.2	23.0	34.8	0.0014

# Relative Risk

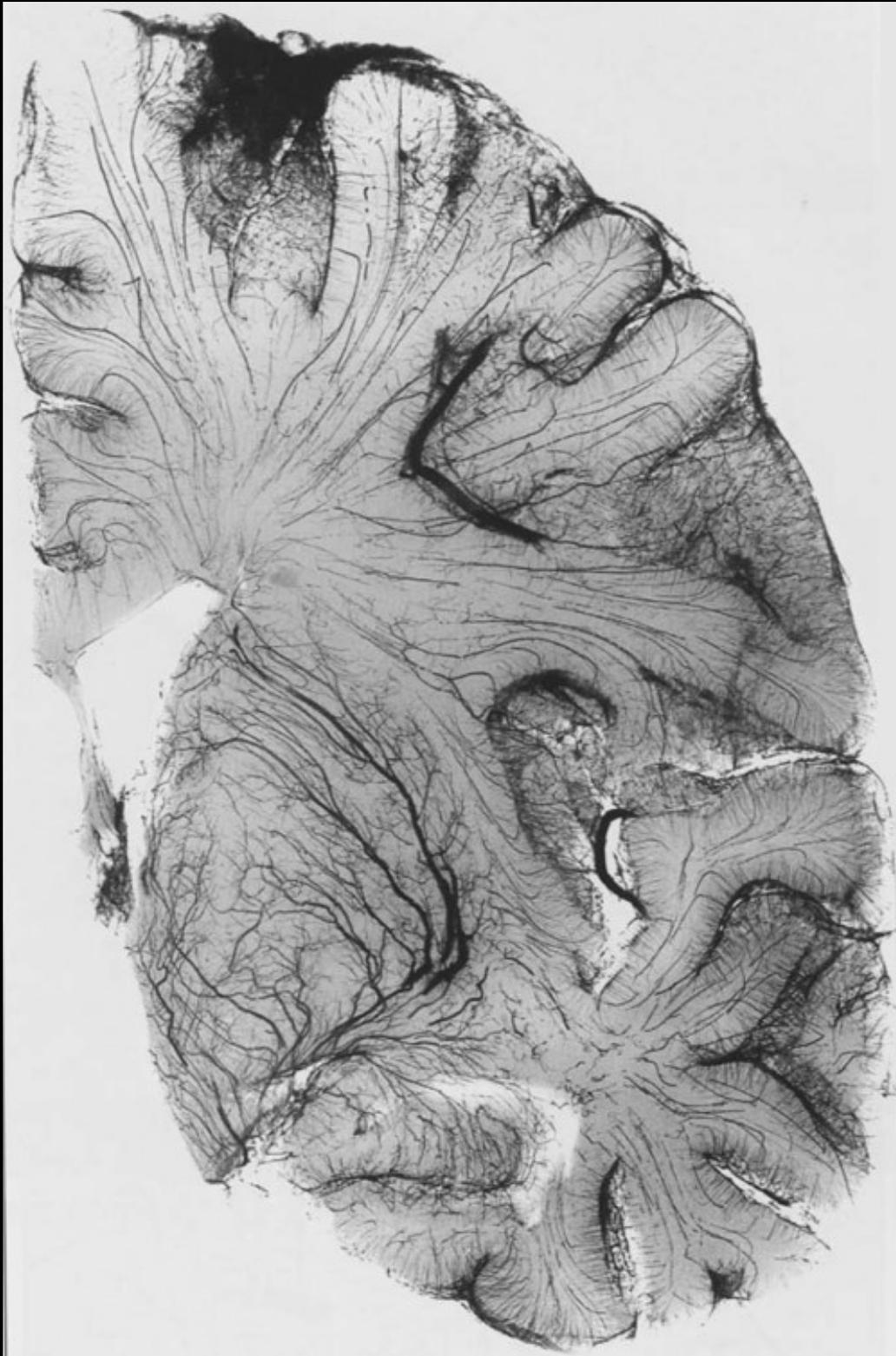
Variable	Brain		Heart	
	RR	p	RR	p
Gender	0.87	0.42	1.75	0.06
Age (+10 y)	2.11	0.0359	2.81	0.0274
SBP (normal/HT)	6.81	<0.0001	6.35	<0.0001
DBP (normal/HT)	2.48	0.17	2.07	0.28
Tch ( $\geq 220$ , 220mg/dl)	1.29	0.24	5.92	<0.001
DM (definite/none)	2.68	0.03	2.88	0.0002

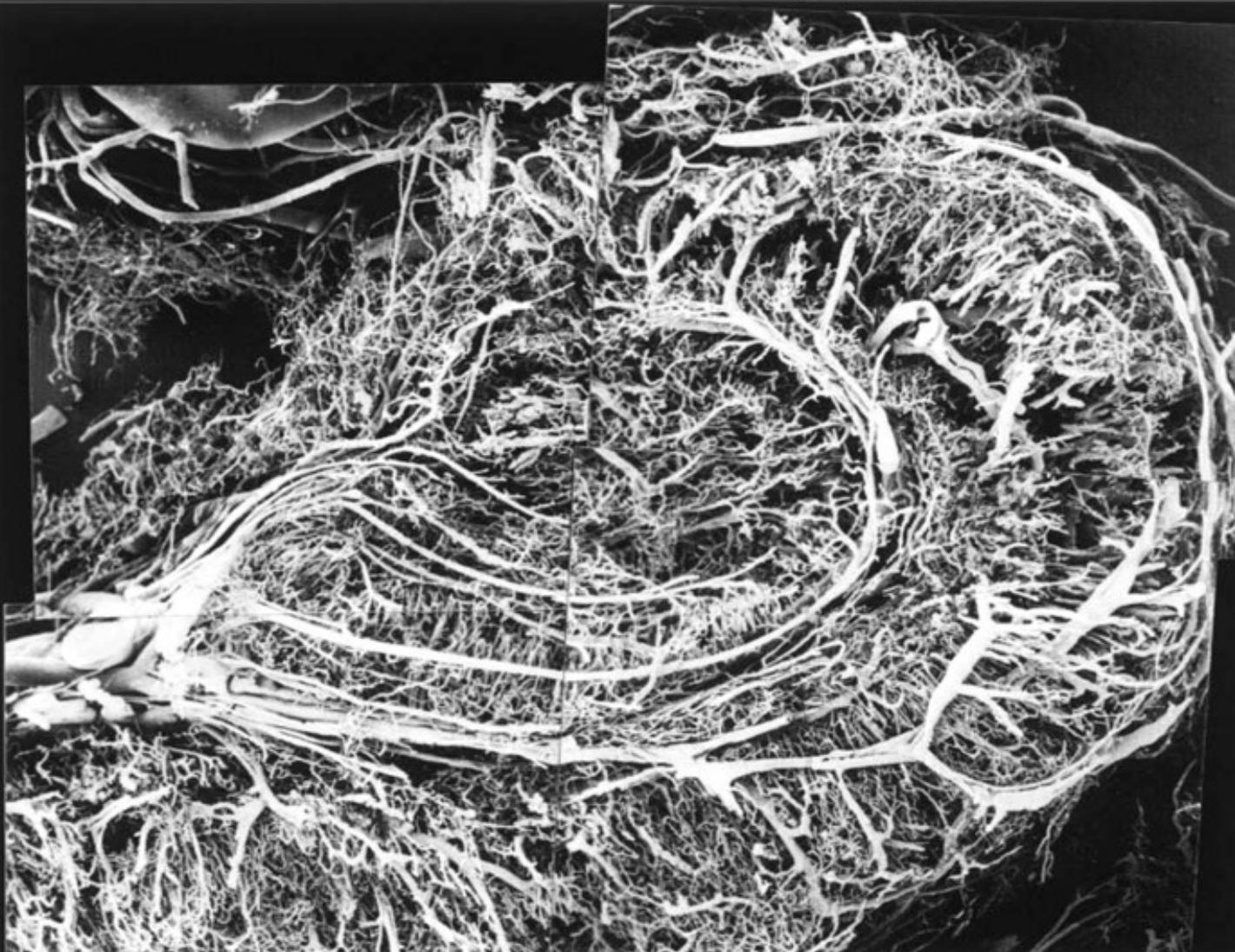
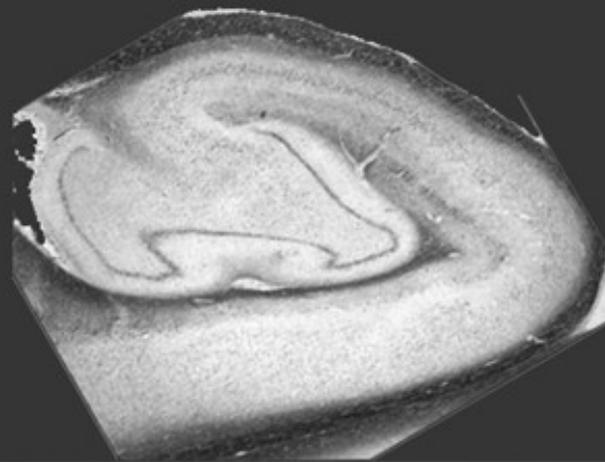
# 脳血管障害の変遷

- ・ 血圧のコントロールの改善により、頭蓋内動脈硬化はこの30年間に大きく改善し、葉性出血・血栓性梗塞は減少
- ・ 糖尿病・高脂血症の増加により、頭蓋外動脈硬化が主体となり、内頸動脈・椎骨動脈閉塞、動脈動脈塞栓が増加
- ・ 加齢に伴う心疾患の増加による心原性梗塞とラクナ梗塞が増加
- ・ 本邦では脳卒中の25%を脳出血(含クモ膜下出血)が占め、欧米の5%より高い。高塩、低蛋白食が原因？。

# 脳血管の特殊性

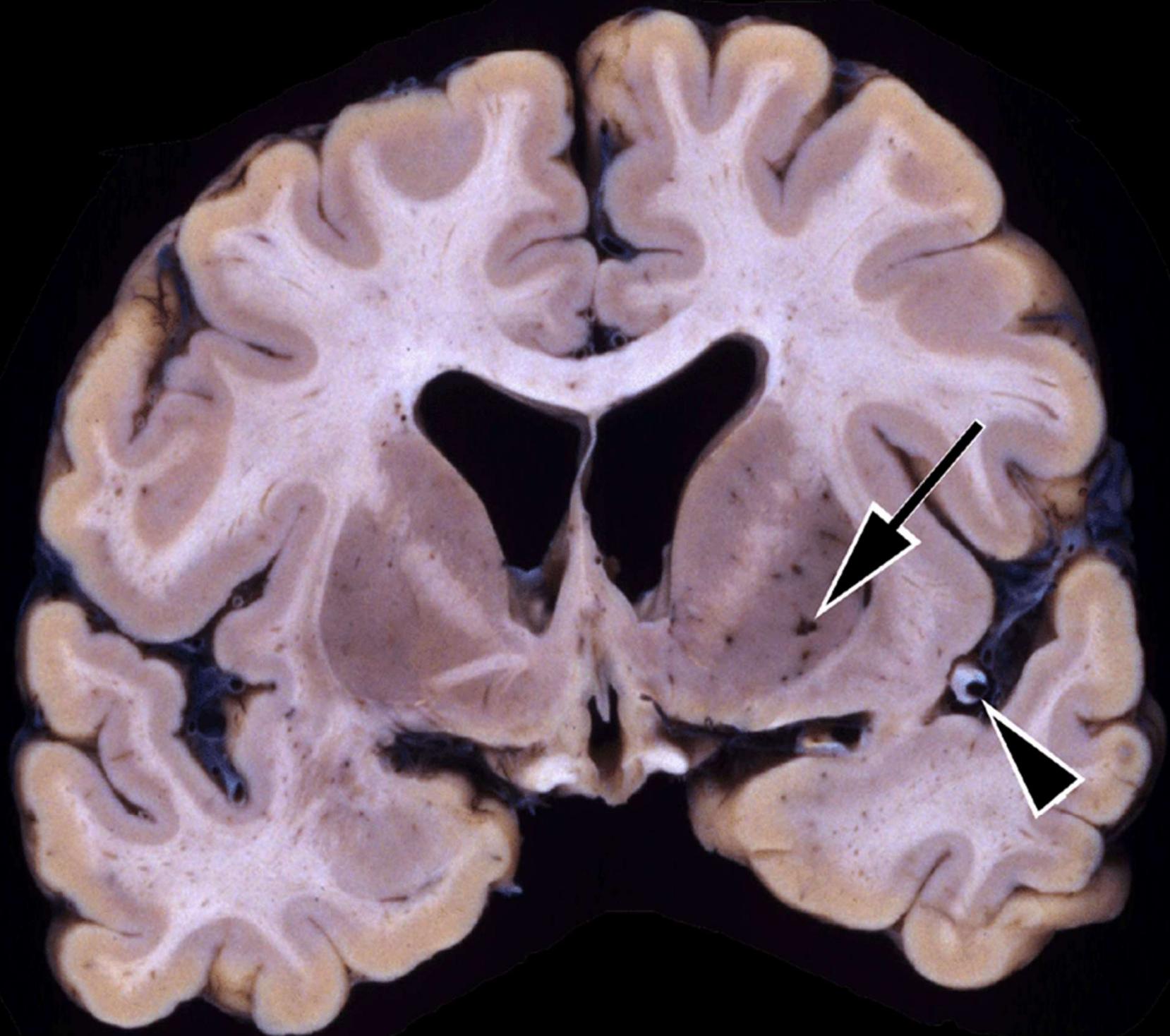
- ・ 全て終末動脈 = 吻合がない
- ・ 血管網が極めて密
- ・ 終末動脈閉塞は、梗塞を意味する
- ・ 外弾性板がなく、栄養血管を欠く
- ・ 血管平滑筋層が薄い
- ・ くも膜下腔血管は髄液より栄養補給を受けている

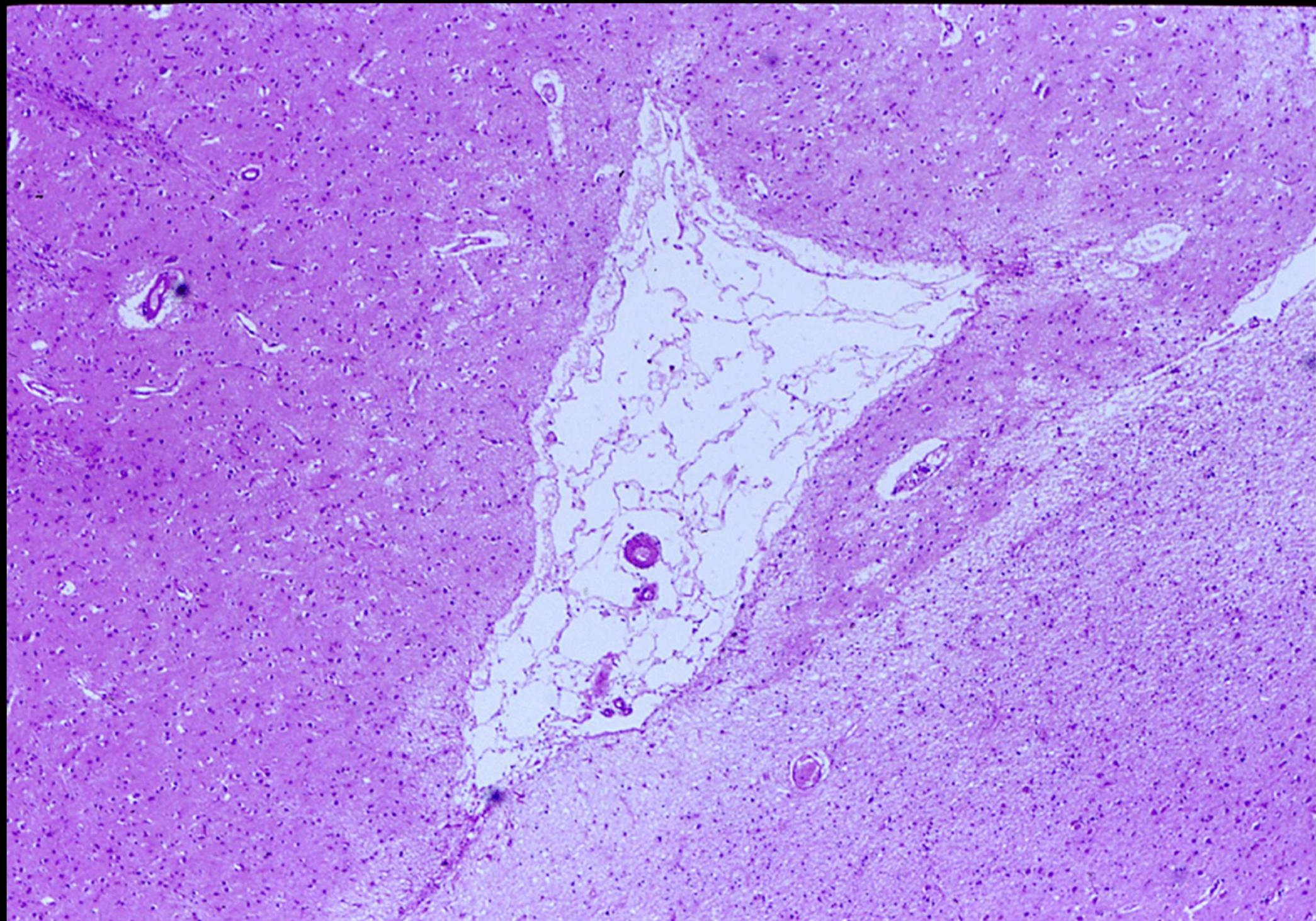


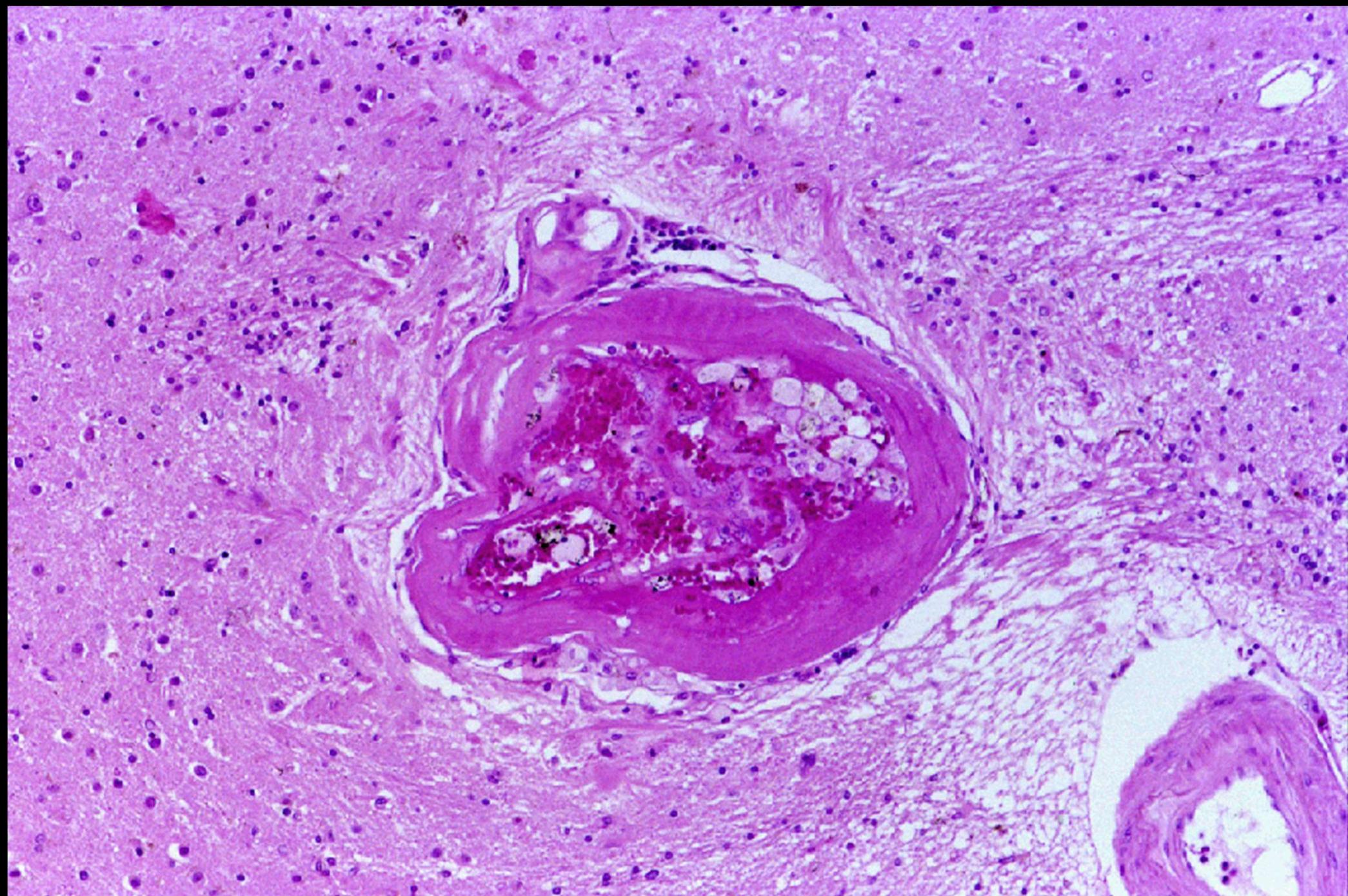


# ラクナ梗塞

- ・ Fisher (Neurologist) により提唱
- ・ 臨床的重要性より命名。
- ・ Lipohyalinosis、microatheromaが主要病理とされている。
- ・ 実験病理学的実証はない。
- ・ brunch-atheromatous occlusionについても同様。





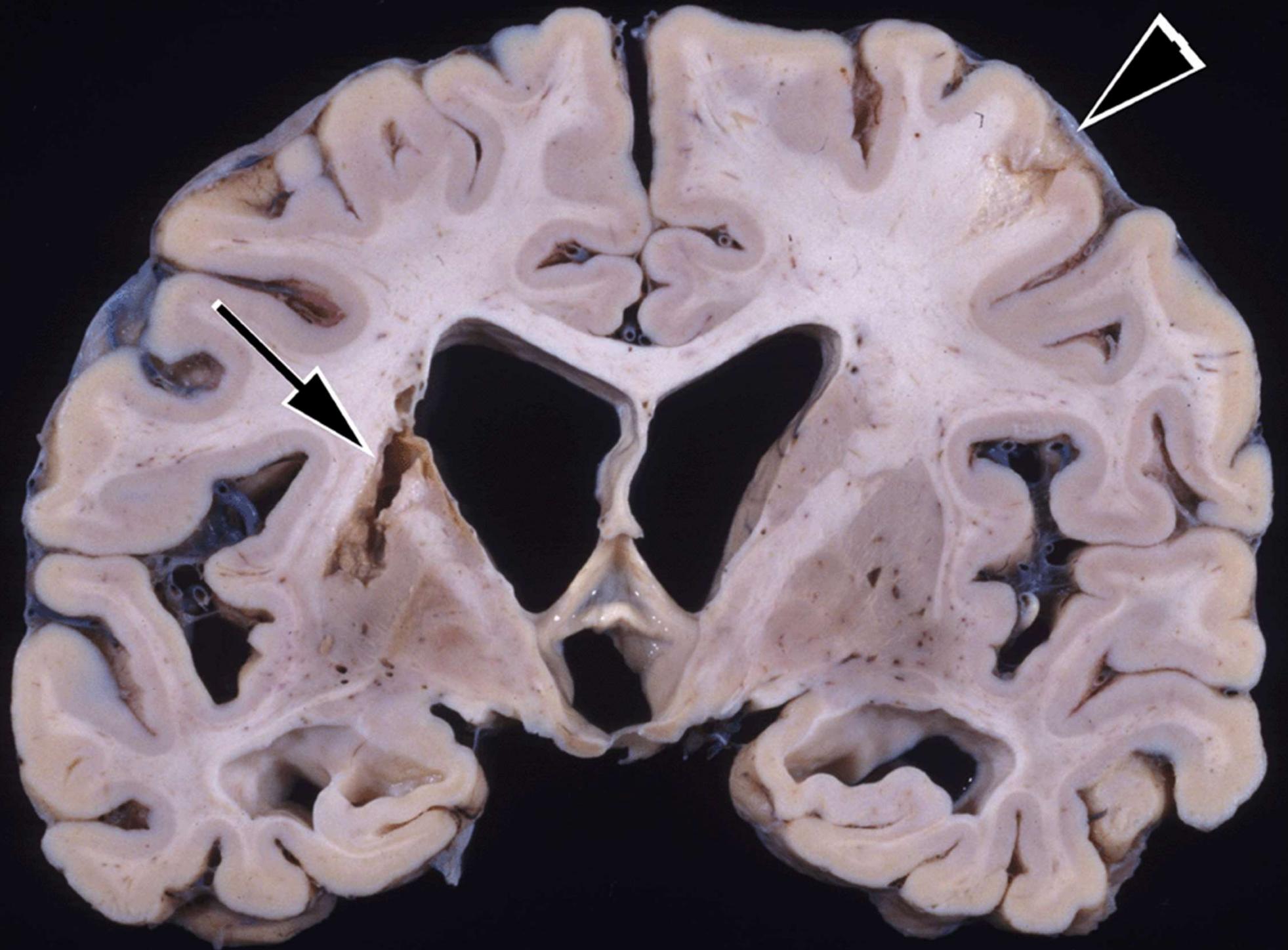


# 戦略拠点破壊型 脳血管障害性認知症

- ・ Strategic infarctが原語
- ・ 重要箇所のパインポイントの破壊による認知機能障害
- ・ 乳頭体・視床路(Papetzの回路)、Jakoblevの回路、優位半球海馬、優位半球尾状核頭部などが上げられるが、正確な臨床・画像・病理連関によって、はじめて全貌が明らかになる

# 混合型認知症

- AD + VD?
- AD + CVD
- VD + AC



# 致死的血栓性脳梗塞

- ・ 脳底動脈血栓症
- ・ MRA検査が有用
- ・ 閉塞部位と、ウイルス輪のヴァリエーションで、梗塞のパターンは多岐にわたる

【症例】死亡時67歳女性

【家族歴】父，妹二人が高血圧症

【既往歴】

40歳代：高血圧，腎機能障害（慢性糸球体腎炎疑）

60歳：脂質異常症、201X年Y-9月抗高脂血症薬自己中断

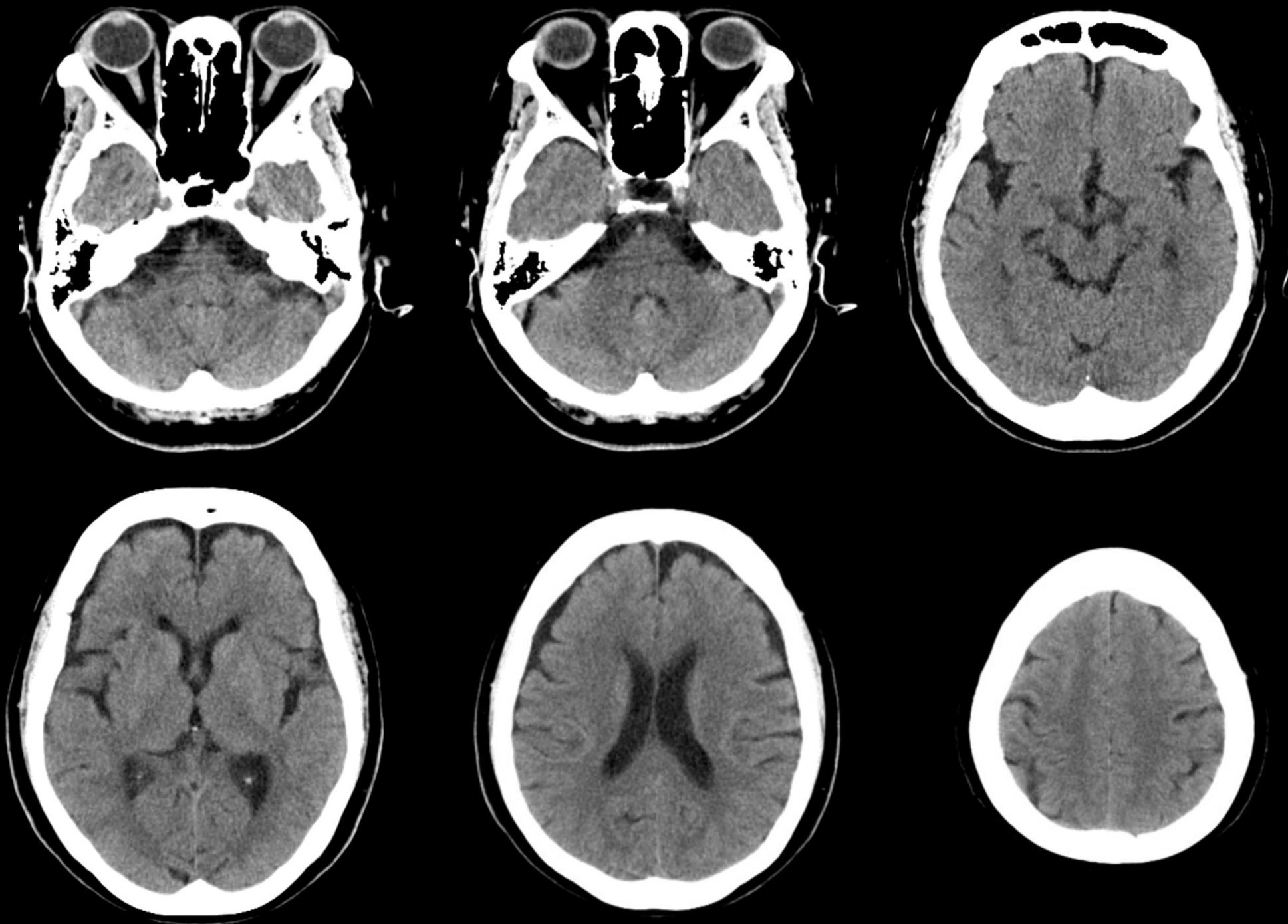
【現病歴】

201X年Y月6日14:30歩行中右斜め前方に倚ってしまったため  
しゃがみこんだ。その後歩いて帰ったが症状は消失。

Y月7日朝はふわっとした立ちくらみのような症状があり寝て  
休んでいた。午後になり「めまい」を主訴に救急外来を受診。

血圧 183/110 mmHg, 脈拍 112/分, 来院時には脳神経, 運  
動系, 感覚系, 失調, 立位・歩行に問題なく, 頭重感のみ  
残っていた。

201X/Y/7 CT(初回受診時)



- Y月8日4時に嘔吐あり。その際会話や歩行は可能であった。
- 7時30分に耳鳴の訴えあり。徐々に意識レベルが低下。
- 9時45分に夫が救急車を要請し、10時23分に当院へ搬送。

## 【来院時神経所見】

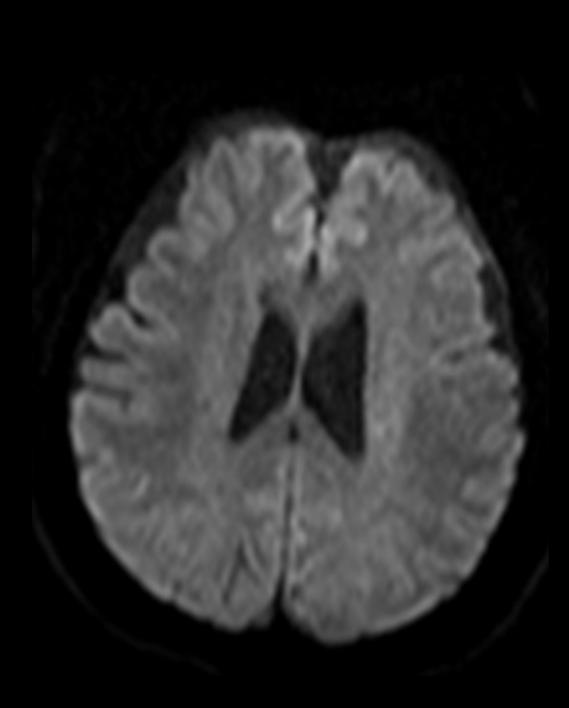
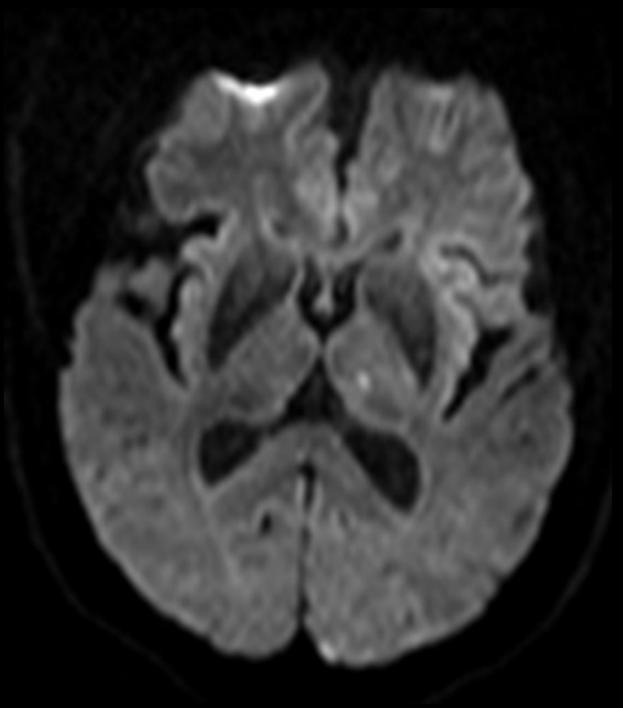
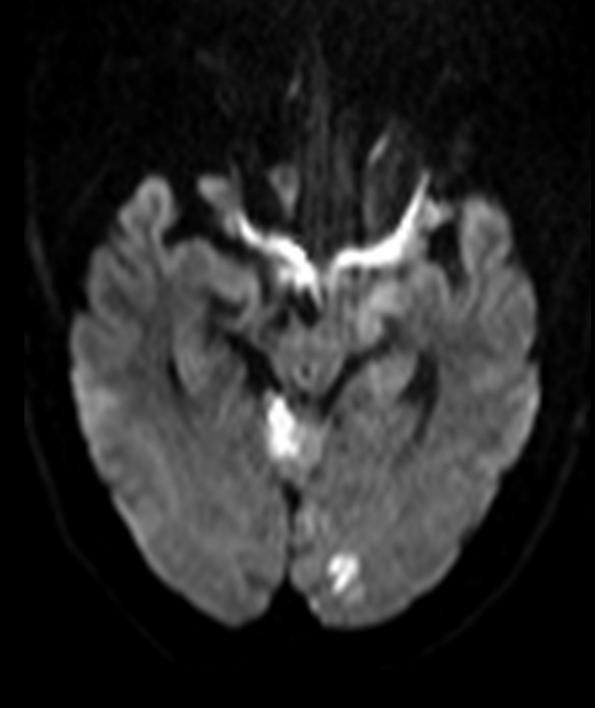
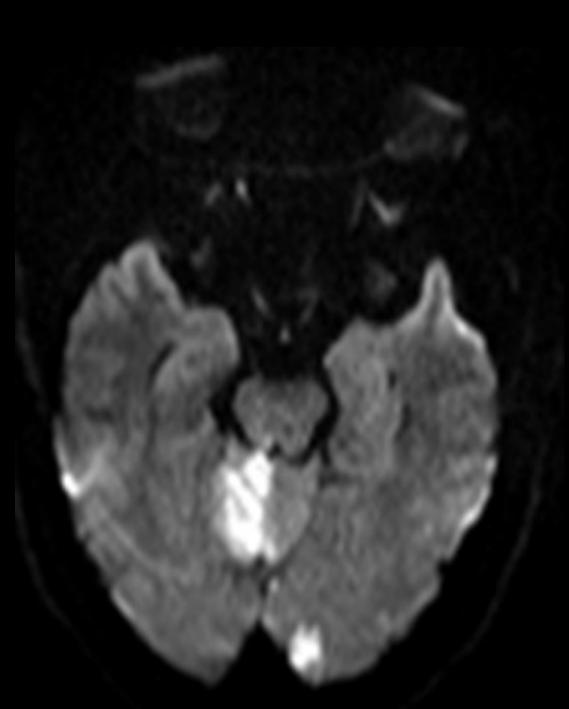
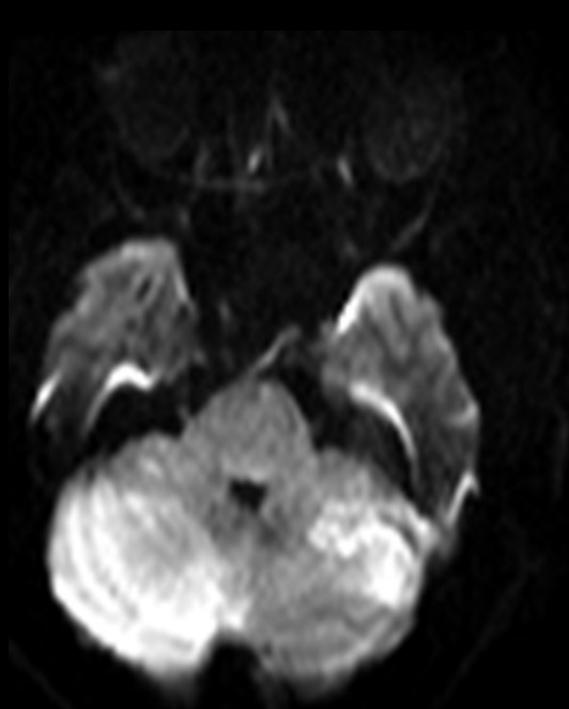
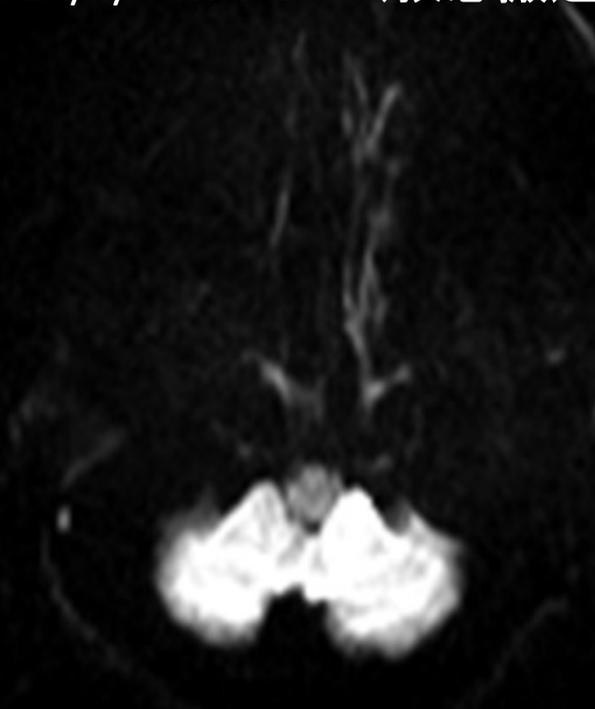
- 身長:160 cm, 体重:60 kg
- JCS:300。  
血圧:186/100 mmHg. 脈拍:75/分. 呼吸:16/分.
- いびき様呼吸あり.
- 両側Babinski徴候陽性.

## 【主要検査所見】

### <血液検査>

- T-Chol:327 mg/dl, TG:264 mg/dl, HDL:39 mg/dl
- BUN:23.8 mg/dl, Cre:2.11 mg/dl

201X/Y/8 MRI DWI(救急搬送時)



# MRA

201X-2/ Y-1/14



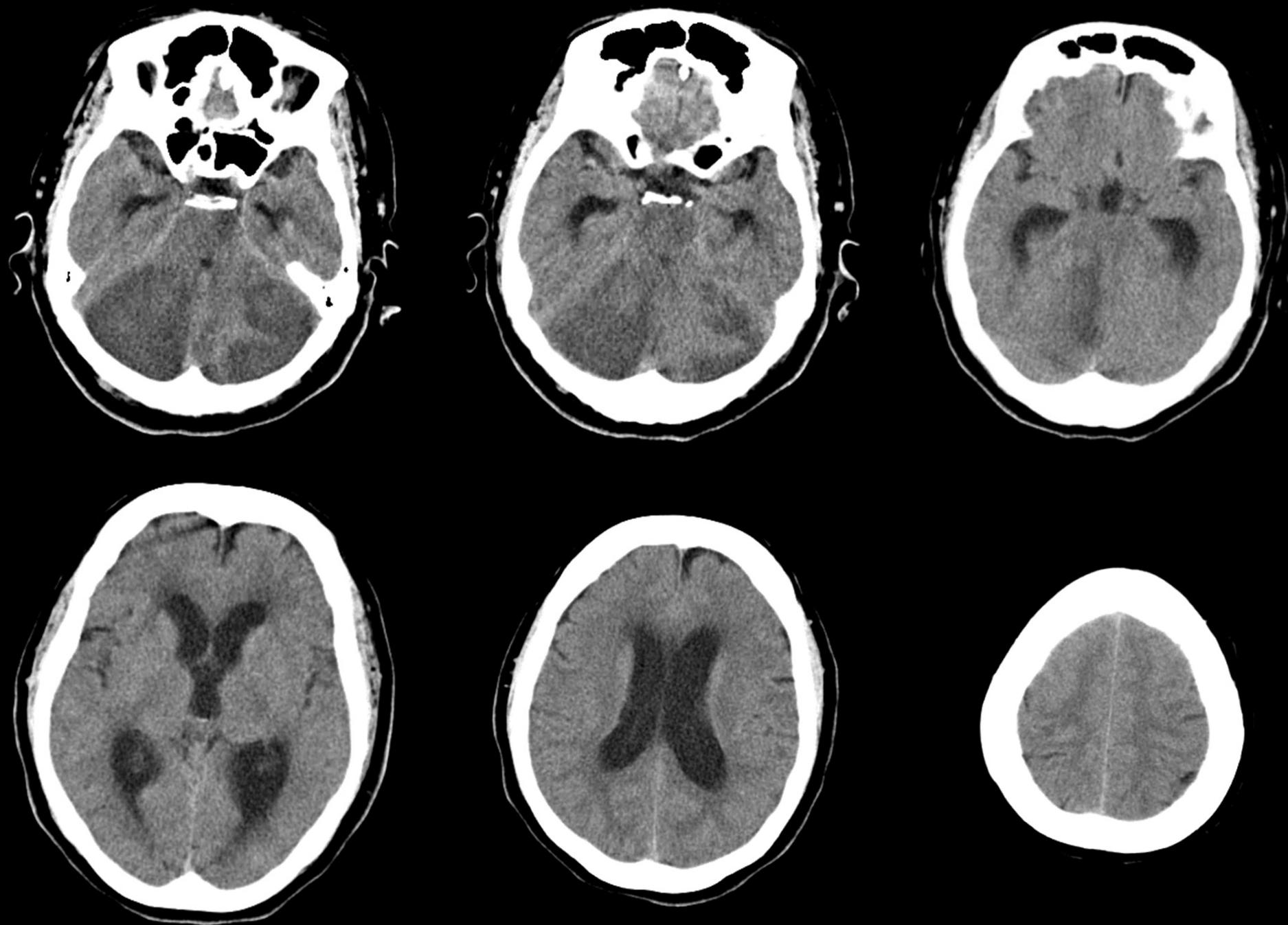
201X/Y/8



## 【入院後経過】

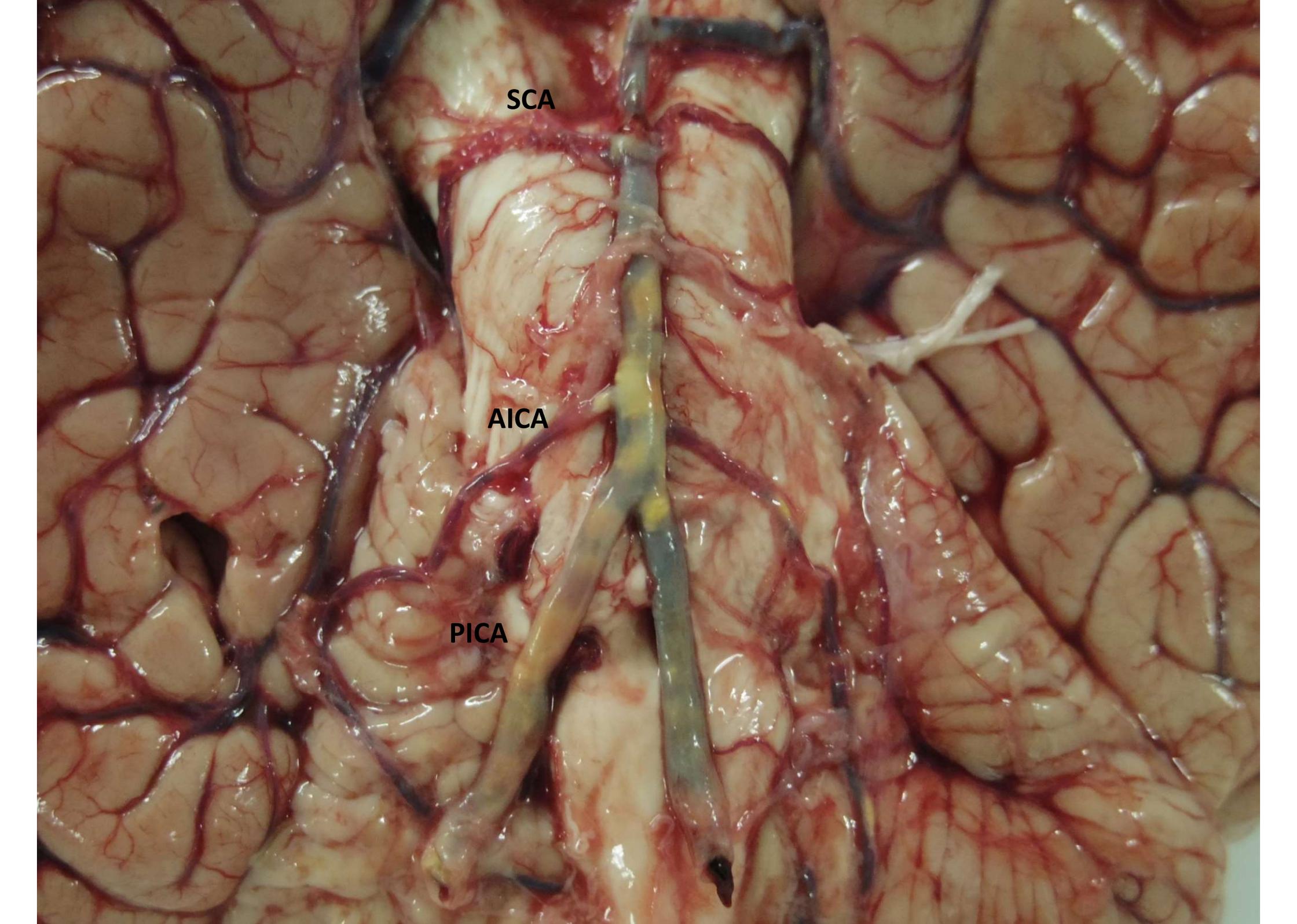
- 入院後、比較的急速に梗塞範囲の拡大を認め抗凝固薬は投与しがたく、慢性腎不全のためエダラボン投与は行なわず、浸透圧利尿薬投与のみでの加療を開始した。
- その後下顎呼吸となり、10月9日午前3時46分に死亡した。

201X/Y/9 CT





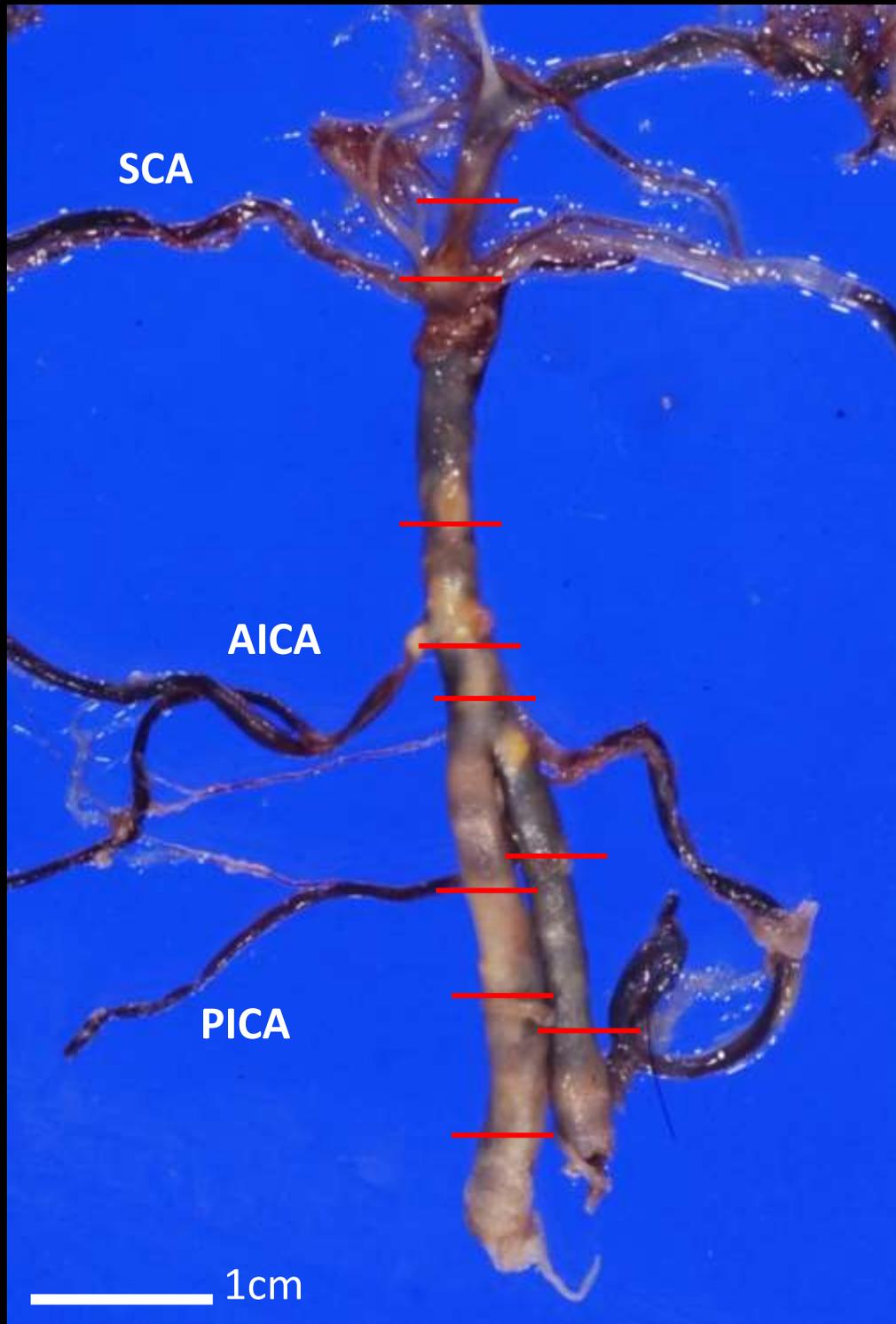
— 1cm

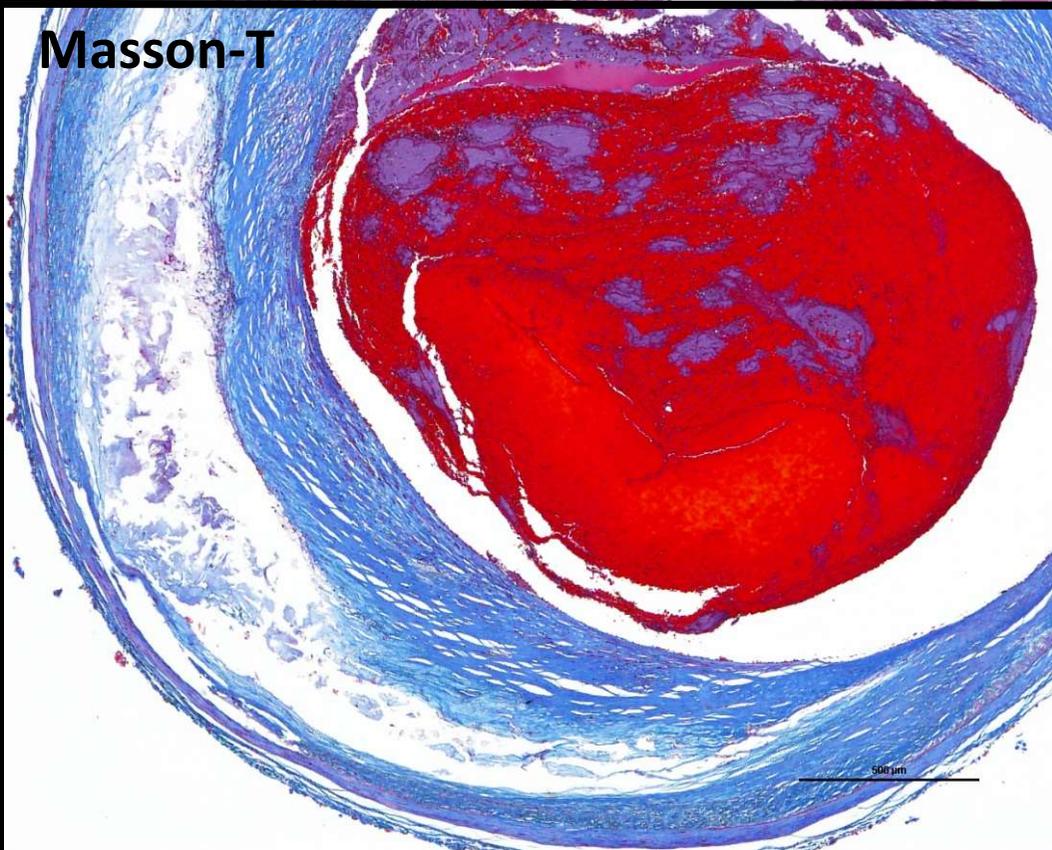
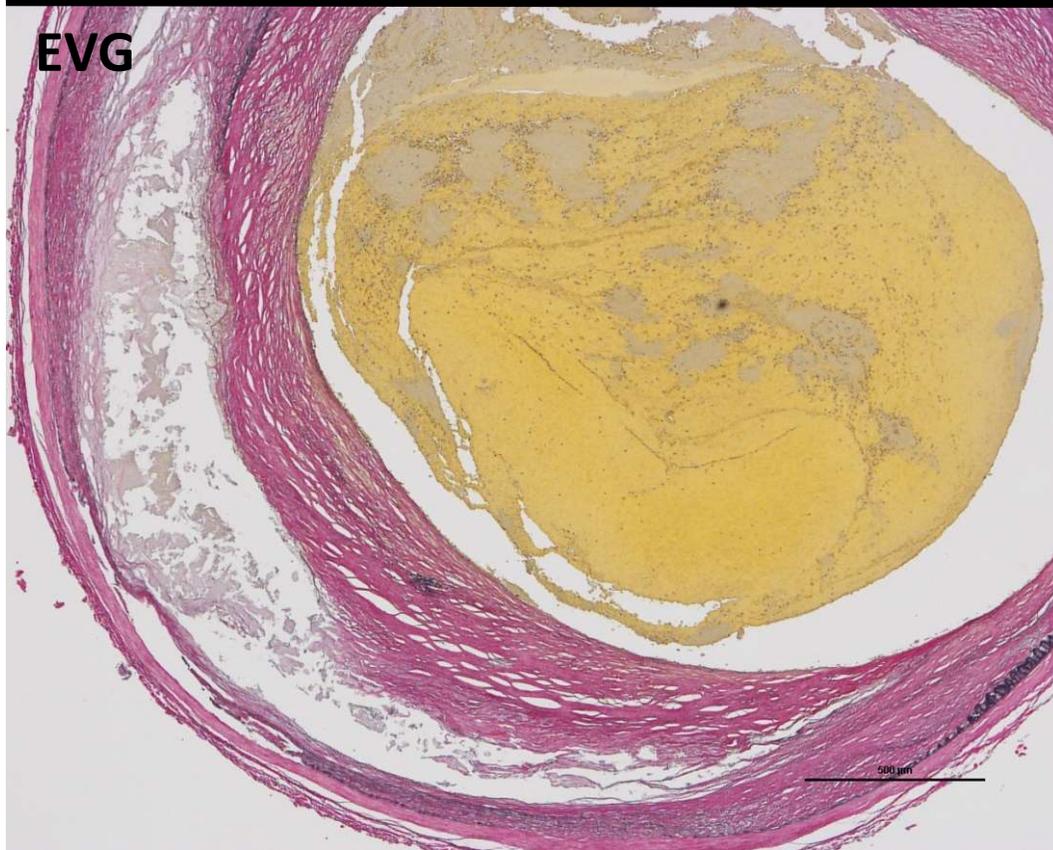
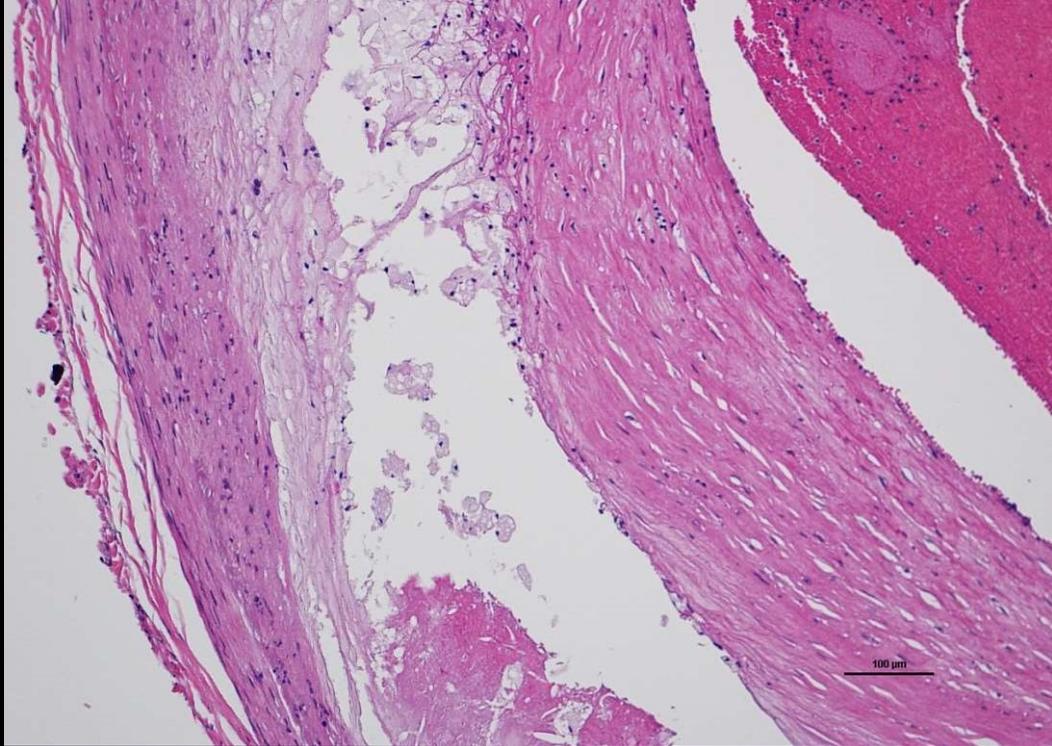
An anatomical dissection of the anterior and middle cerebral arteries. The image shows a central vertical artery (ACA) with a yellow marker. Branching off to the left is the anterior CA (ACA), and branching off to the right is the middle CA (MCA). The surrounding brain tissue is covered in a network of smaller blood vessels. The labels SCA, AICA, and PICA are positioned vertically along the central artery.

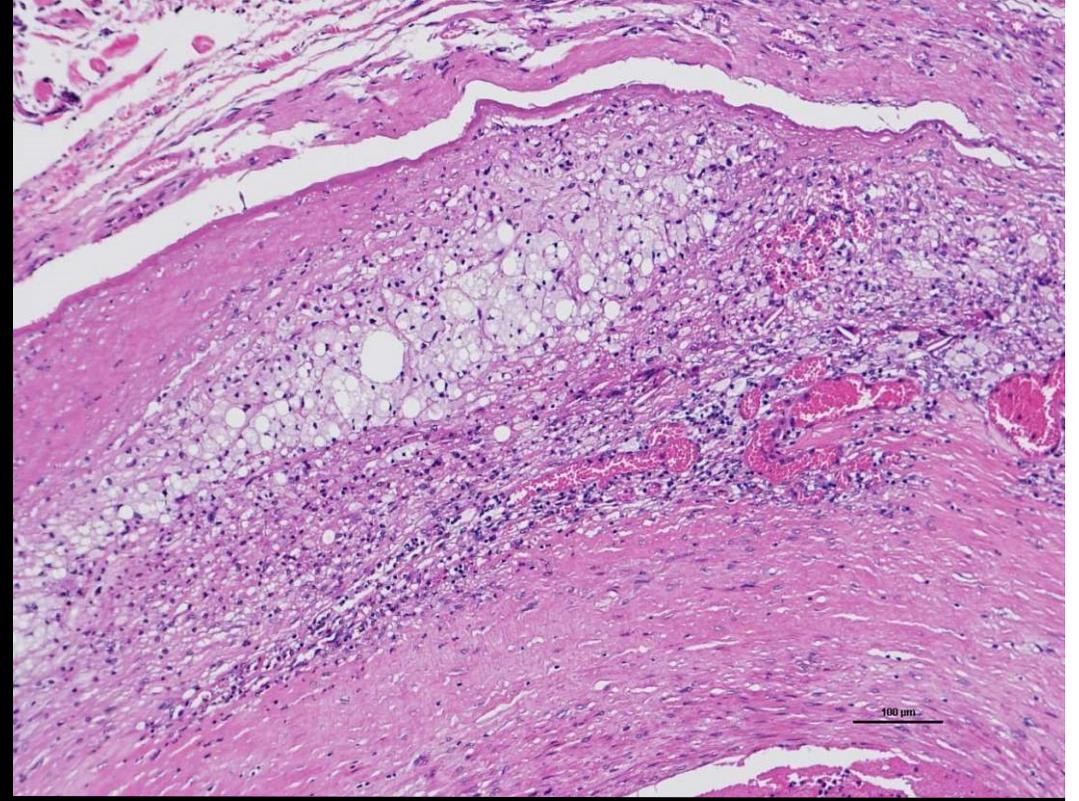
SCA

AICA

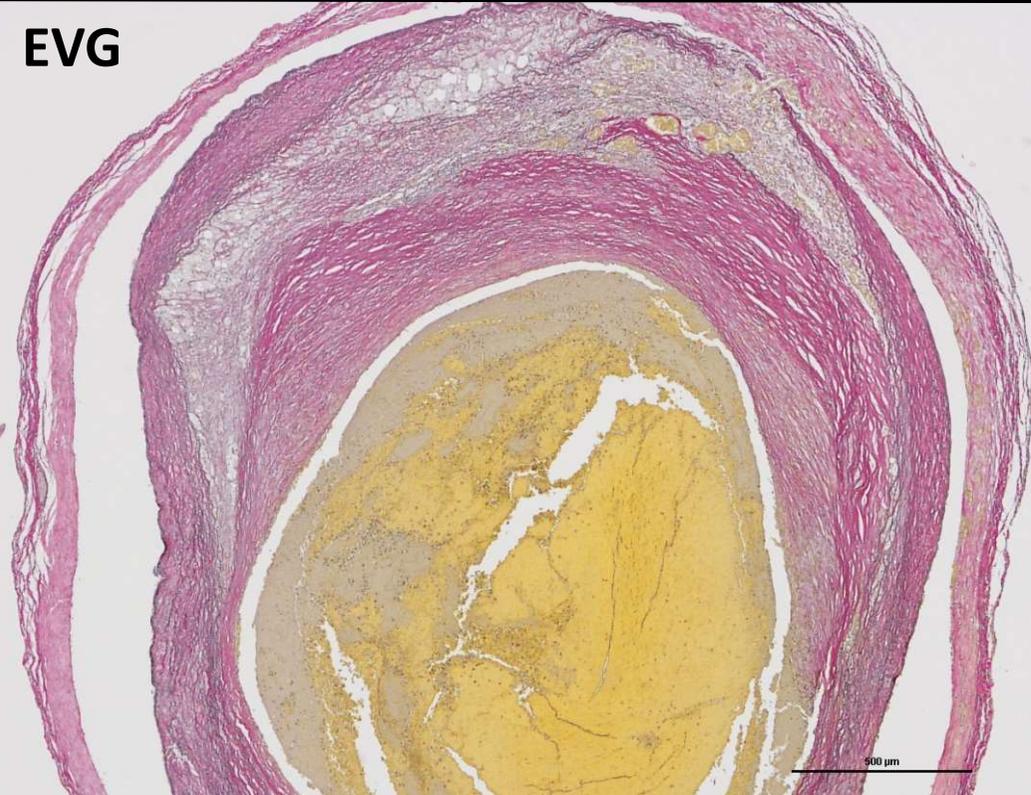
PICA



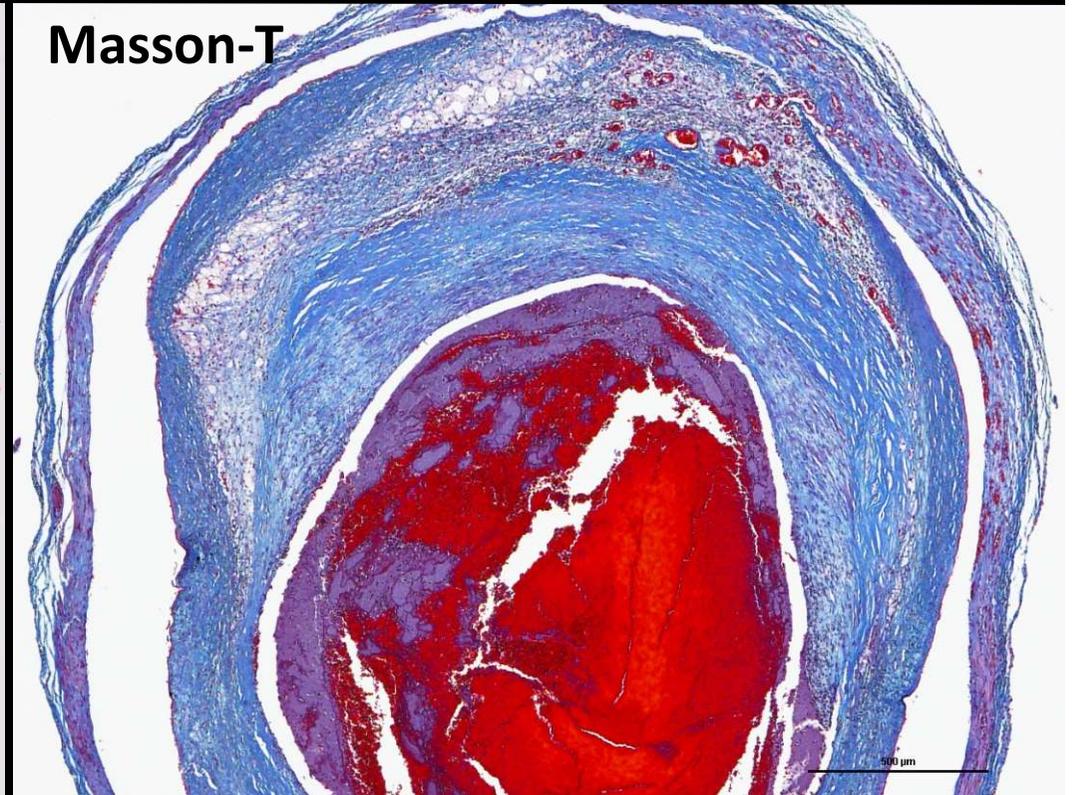


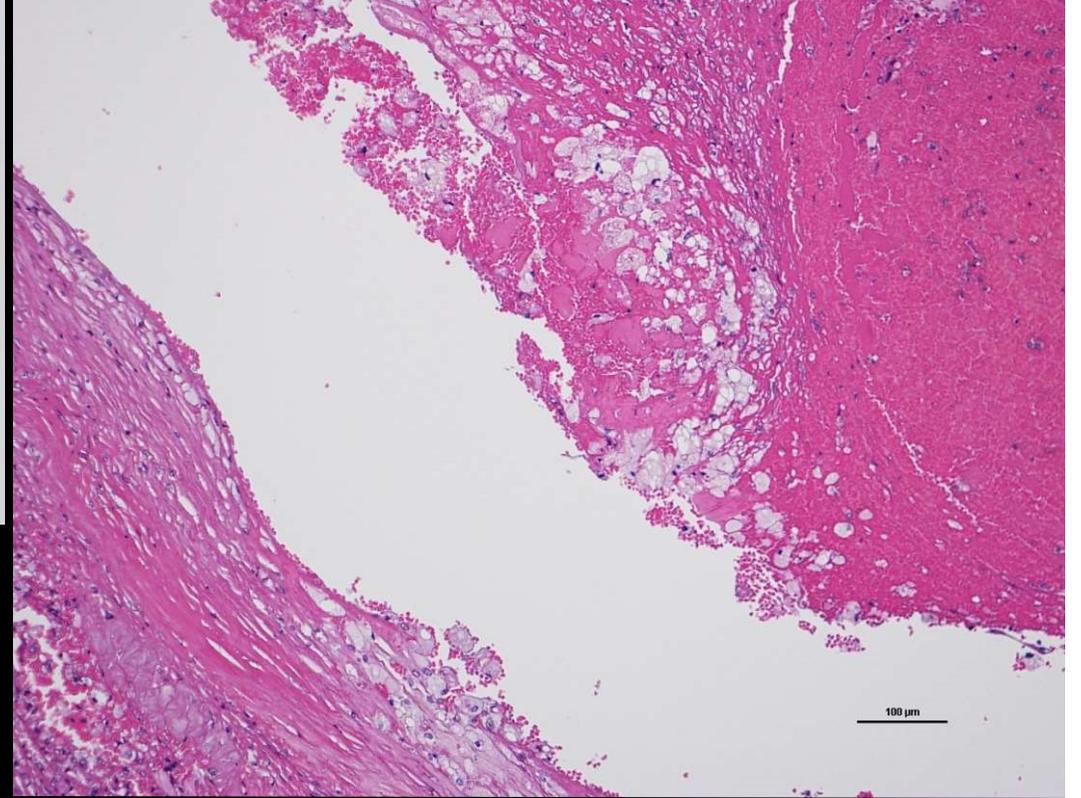
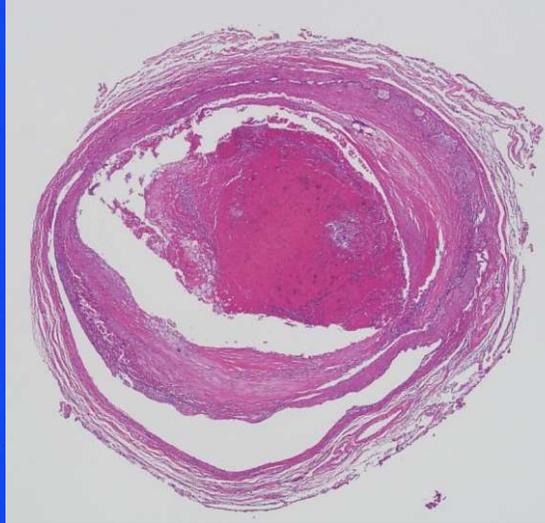


**EVG**

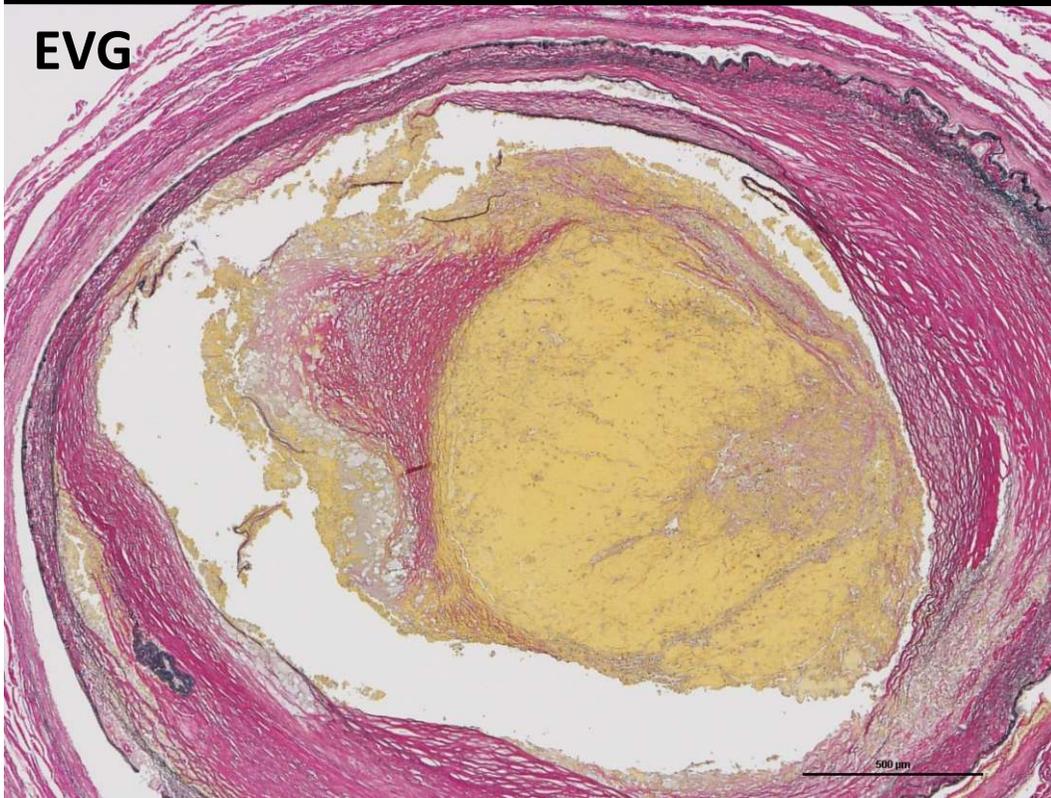


**Masson-T**

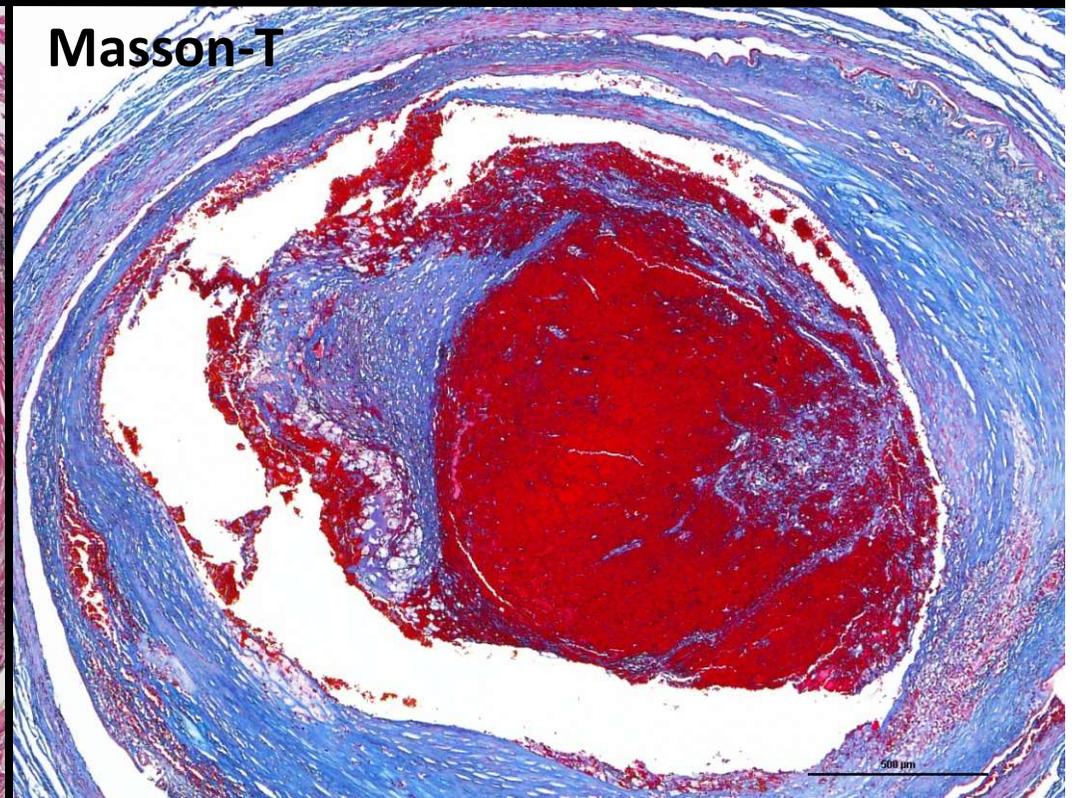


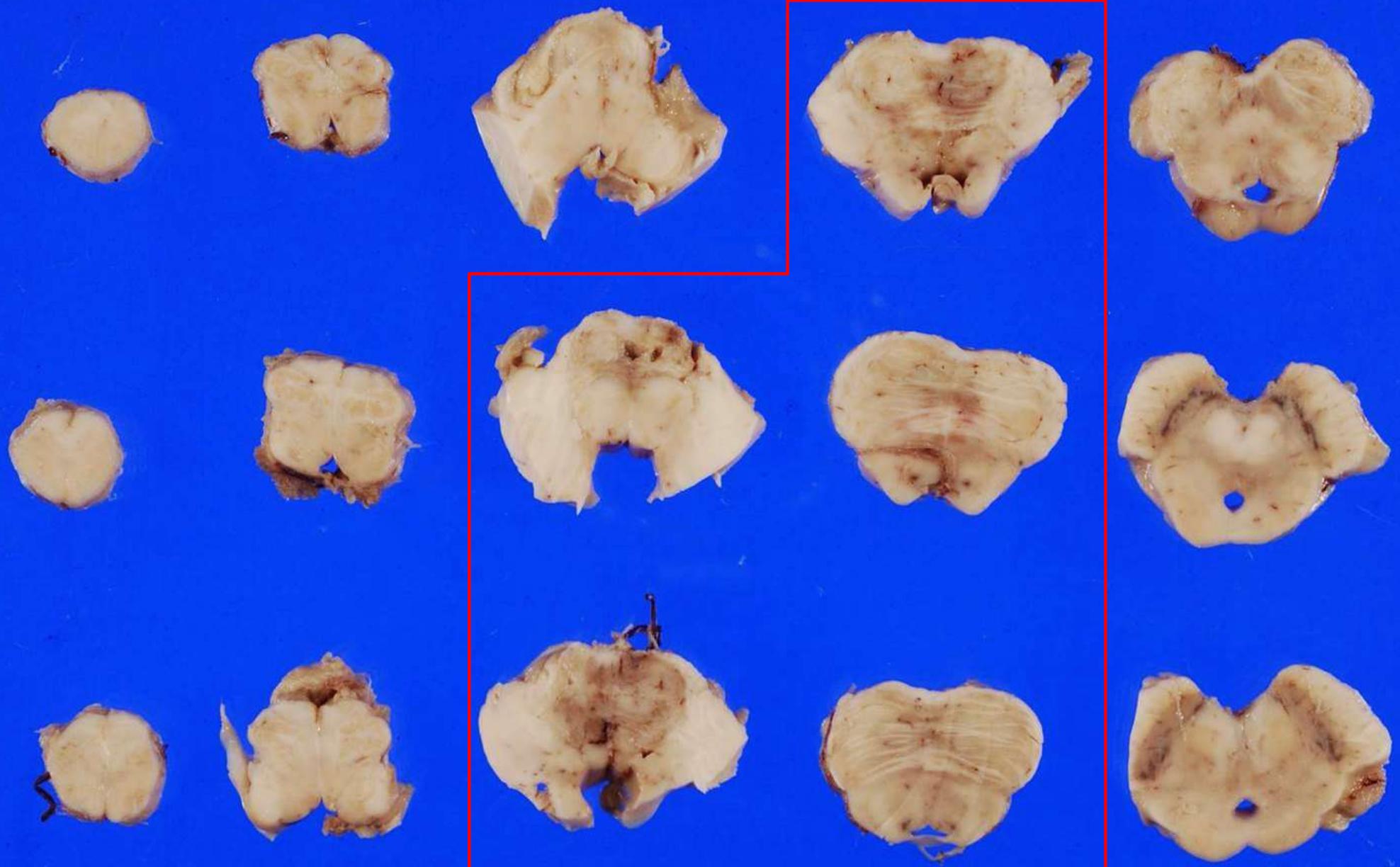


**EVG**

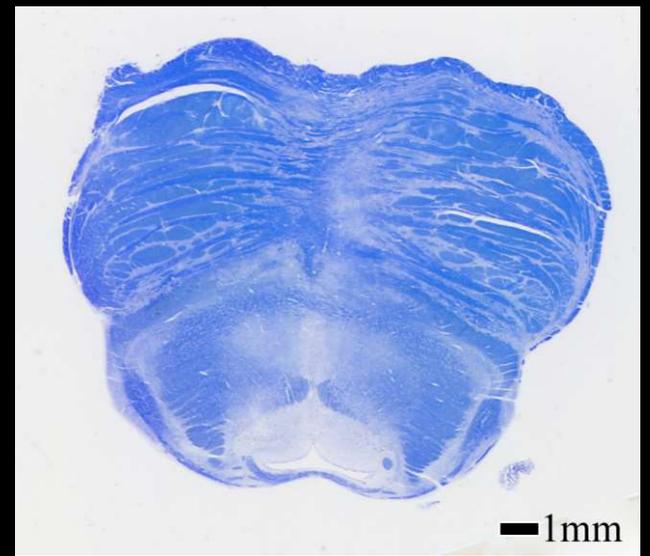
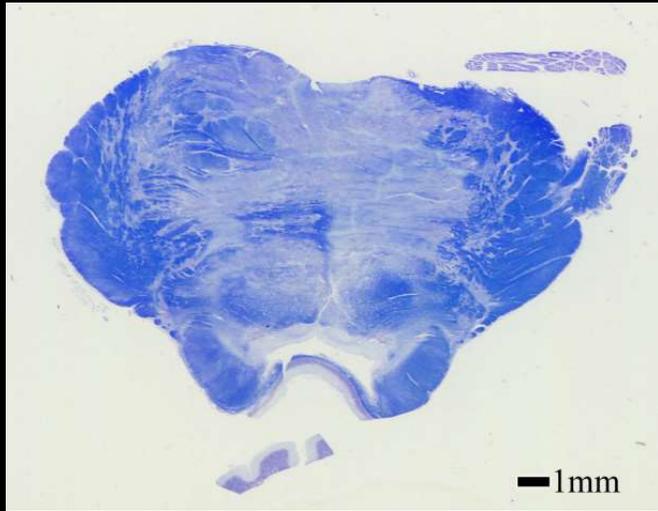
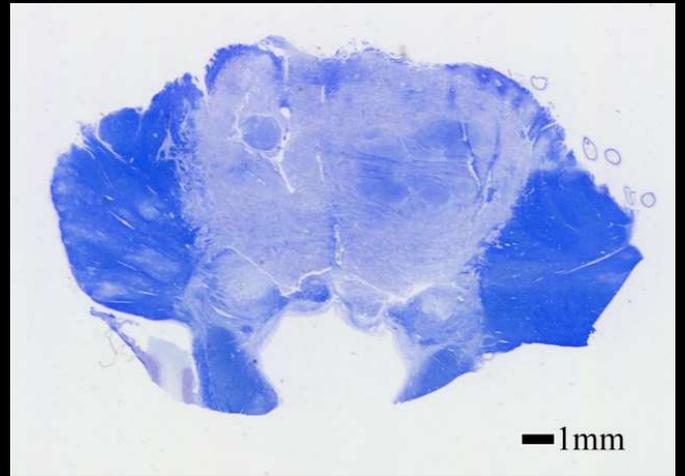
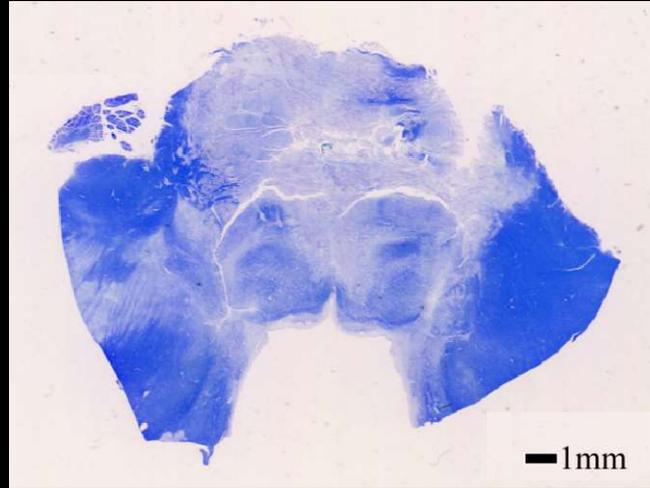
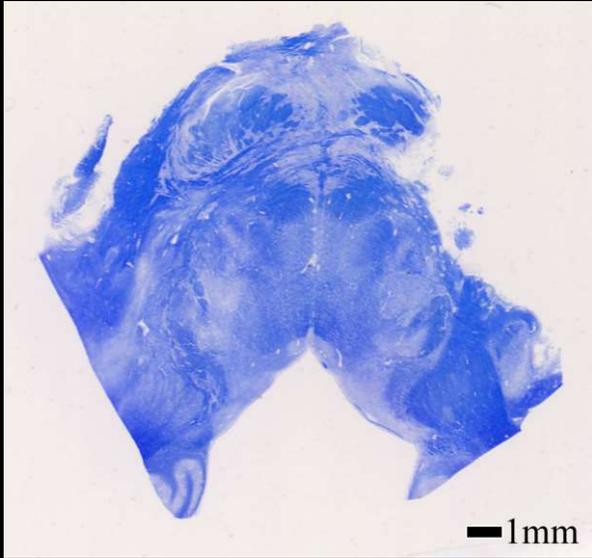


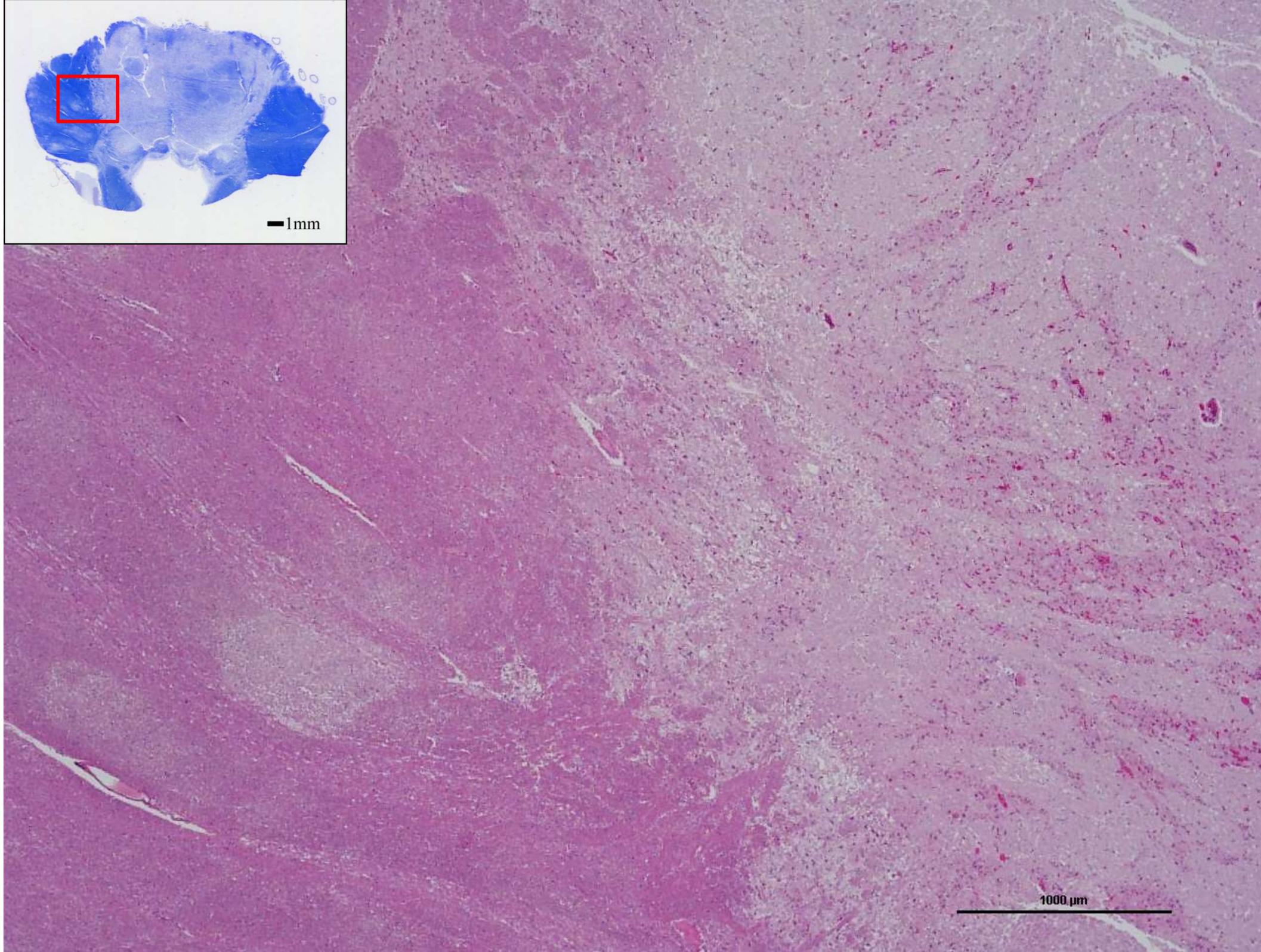
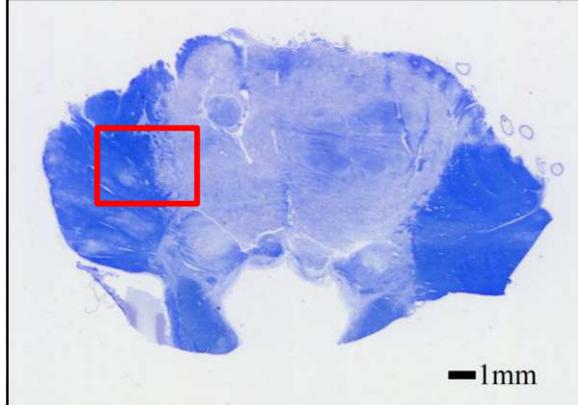
**Masson-T**





1cm





# 神経病理所見のまとめ

## #1 多発性脳梗塞, 動脈硬化

- 脳底動脈のSCA分枝部から両側椎骨動脈に及ぶ新鮮赤色血栓を認める。
- 不安定プラークと判断されるものは、左椎骨動脈近位部に認めるのみである。
- 橋(両側性まだら状、下位・腹側優位)、両側小脳半球、左視床、左後頭葉視覚関連野に新鮮梗塞を認める。

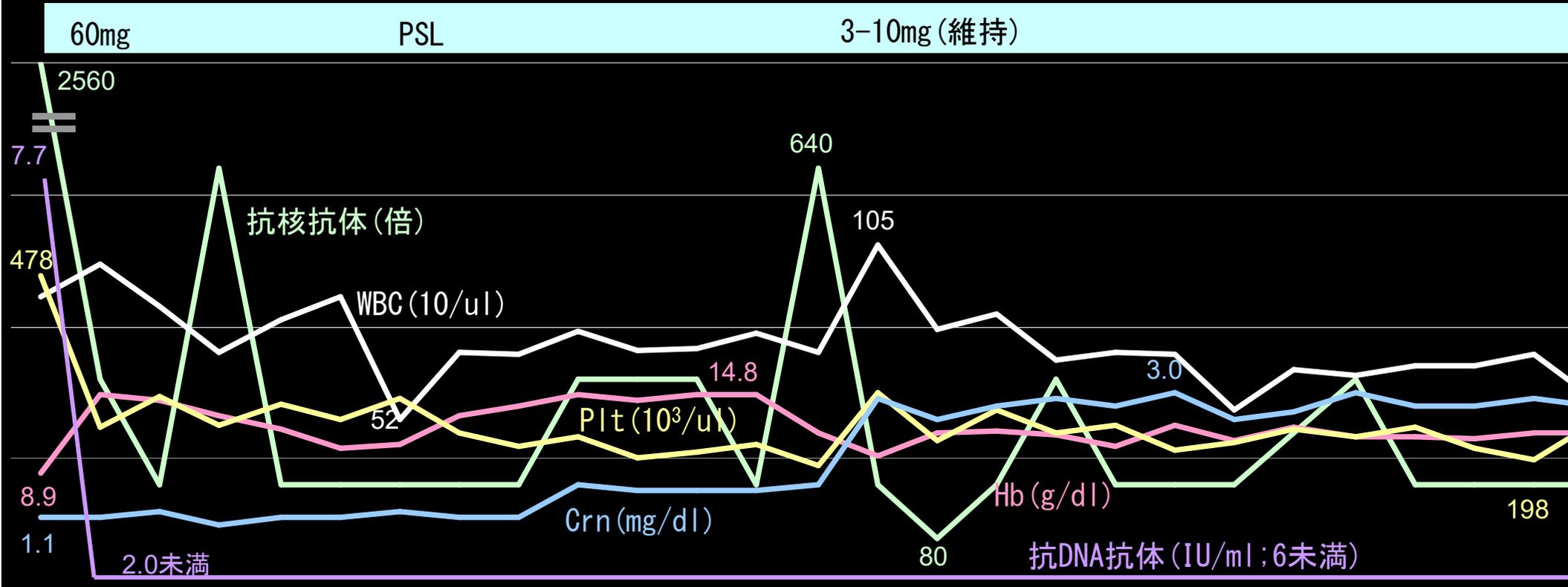
## #2 脳動脈瘤(A-com)

→椎骨動脈近位部で不安定プラークが破裂、下流に飛散、脳底動脈閉塞を来した。

→普通basilar topまで伸長するのがSCA部でとどまった理由は不明だが、右がCP型であったことが関与した可能性を国循では言われた。

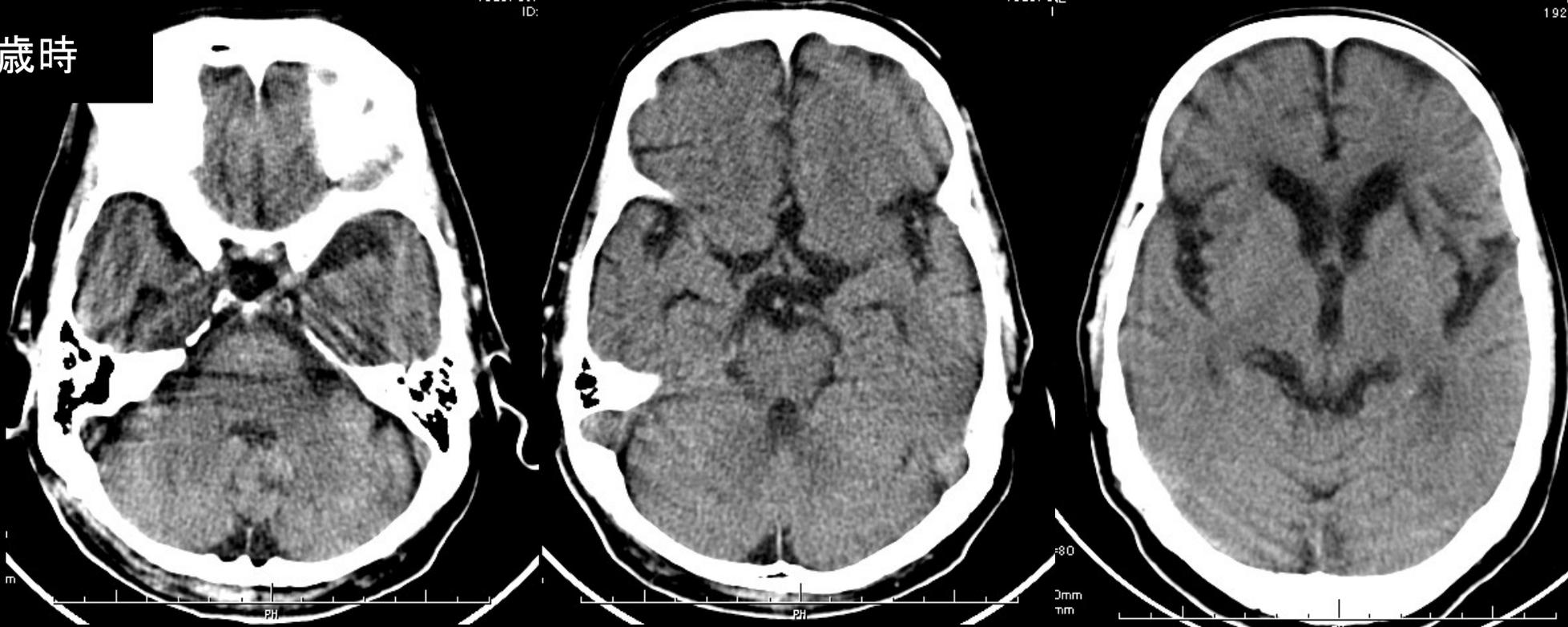
# 内頸動脈閉塞

- ・ 高齢者で、内頸動脈狭窄・閉塞による症例が目立ちつつあり、退職後検診受診率が激減することと、生活習慣の米国化の両方の要素が関与している可能性がある。
- ・ 血管性認知症の原因となるので要注意。
- ・ 若年の場合は解離に注意。



68 歳 SLE精査  
69 肺炎  
69 狭心症  
70 高血圧  
71 間質性肺炎評価  
72 炎症反応増  
72 肺炎  
73 MMSE 21  
HDSR 19  
74 希死念慮で入院  
75 閉塞性動脈硬化症  
75 間質性肺炎で入院  
76 精神科通院自己中  
断

72歳時



74歳時

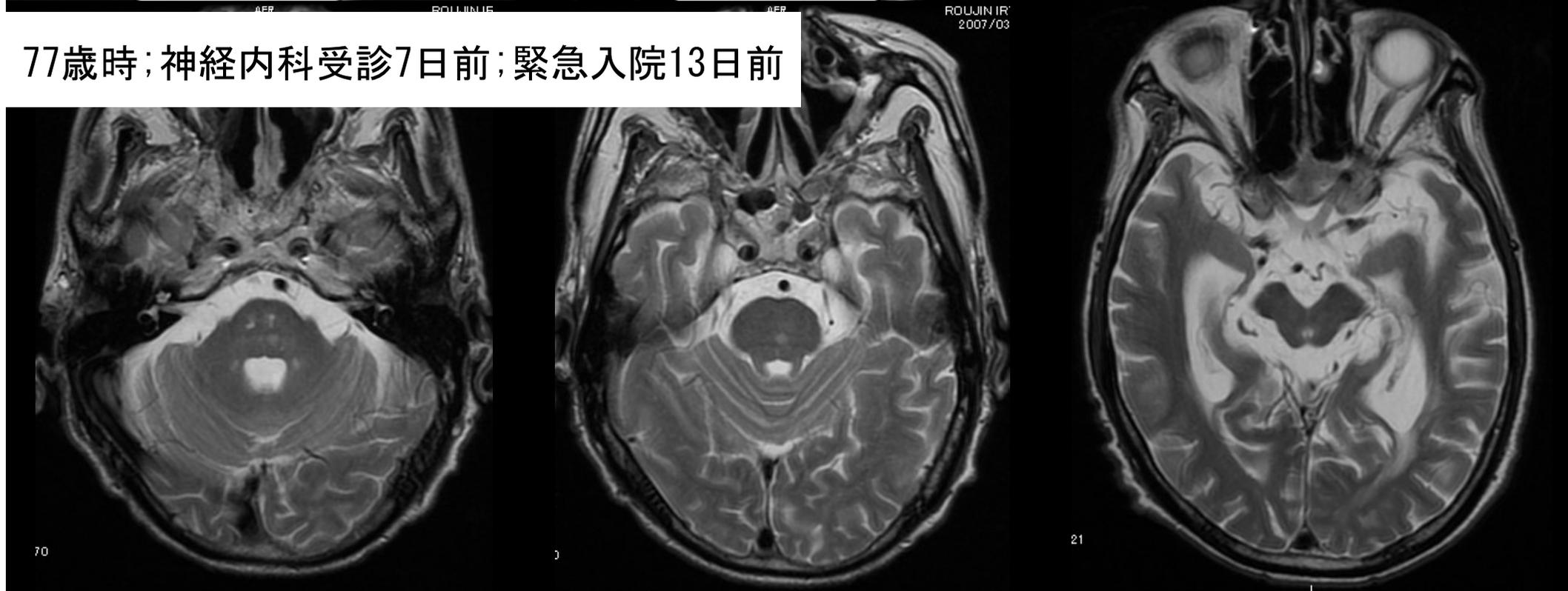


HDS-R 19、MMSE 21

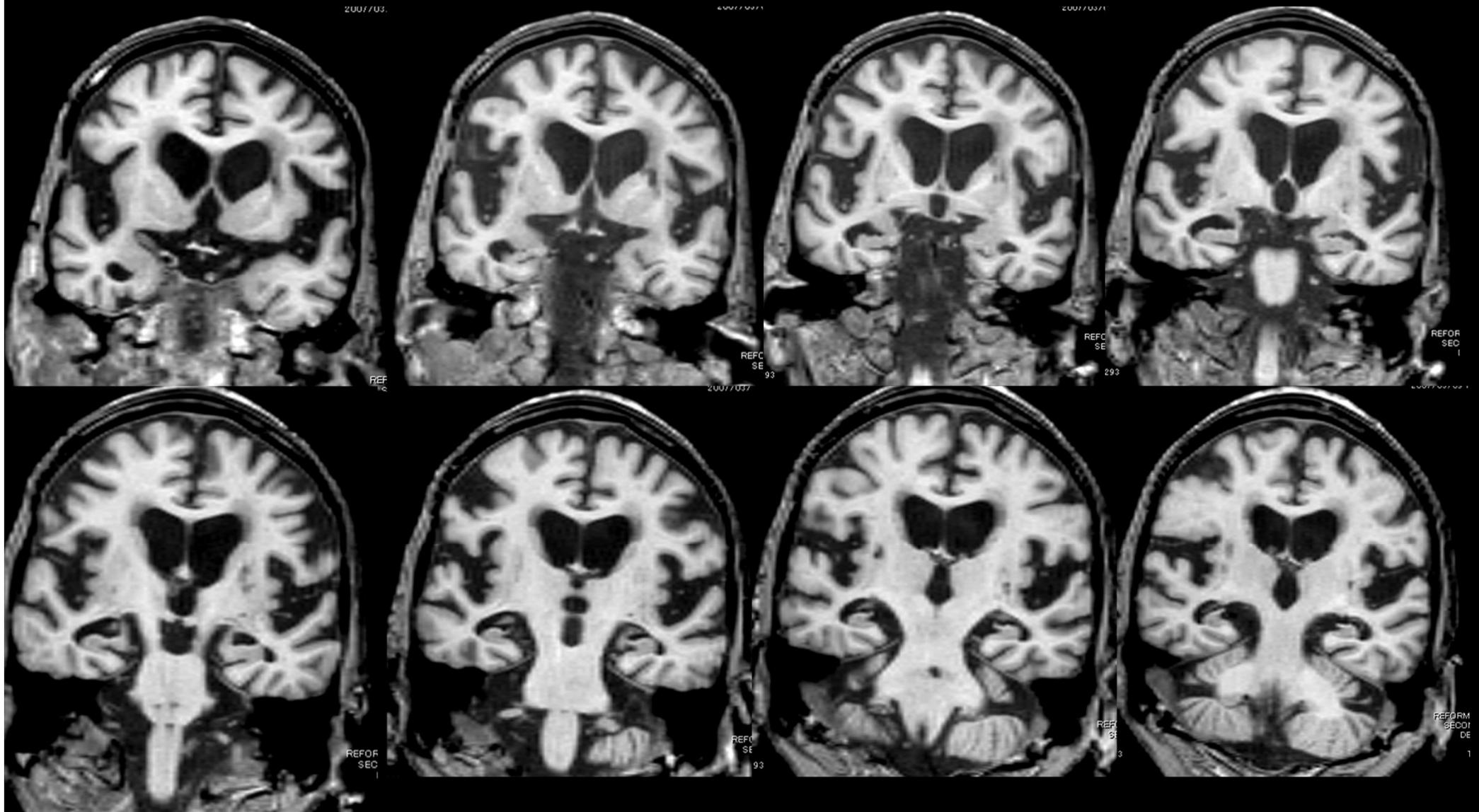
72歳時



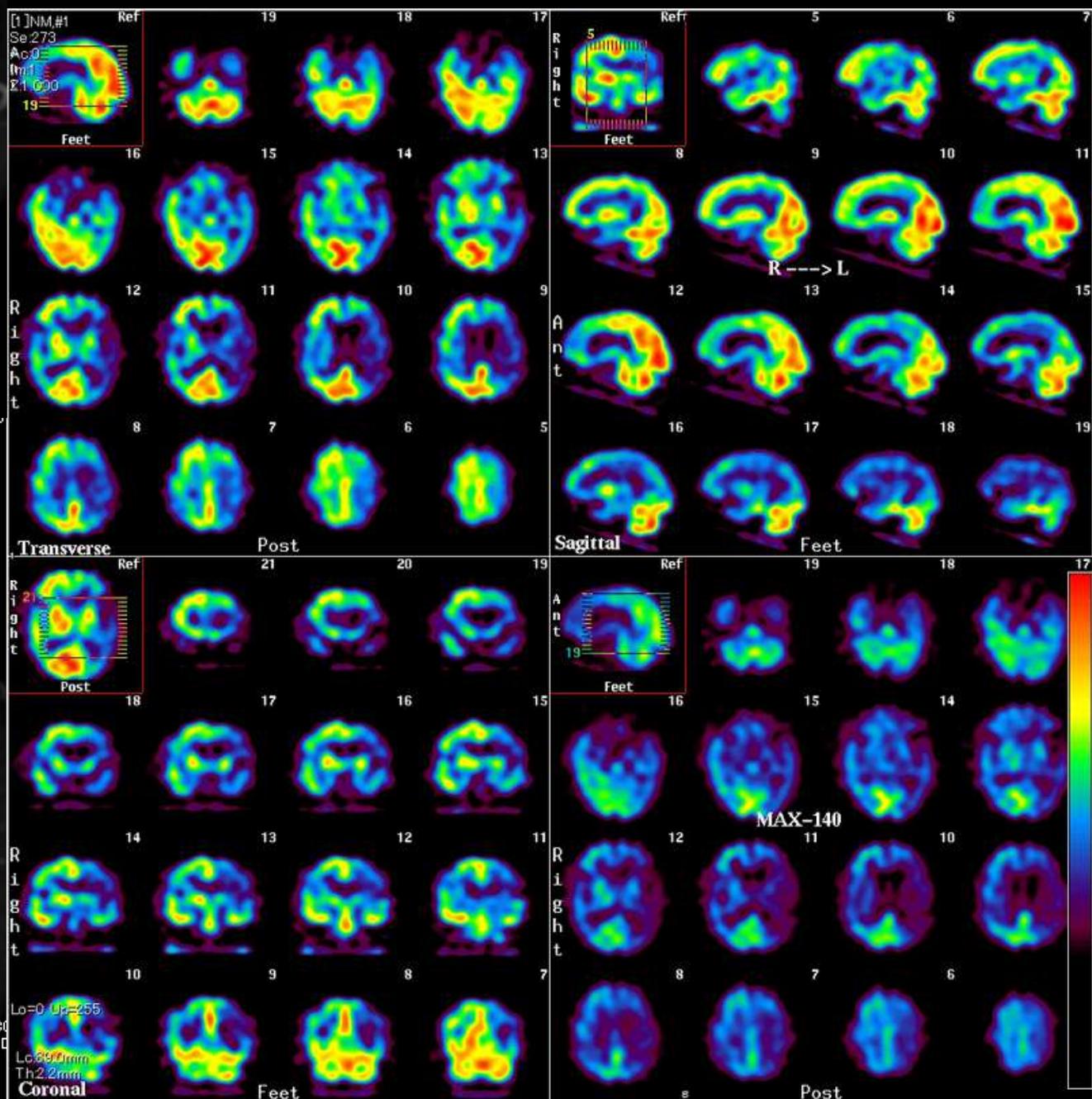
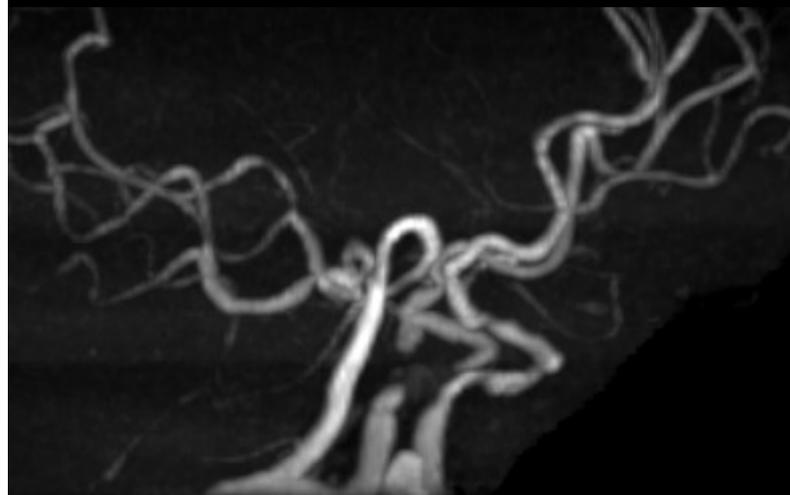
77歳時; 神経内科受診7日前; 緊急入院13日前



77歳時；神経内科外来受診7日前；救急入院13日前



多発梗塞があるので参考数値だが、VSRAD Zスコアは3.59と高値



MRA (第16病日)

SPECT (入院13日前)

# 第9病日の神経学的所見（新患回診時）

- ・ 右利き
- ・ 自発的な発声認めず、指示の入力は良好
- ・ 名前書字は可能、住所や書き取りは新造文字
- ・ 署名模写可能、図形模写は左側で崩れあり
- ・ 右中枢性顔面神経麻痺、舌正中、挺舌口唇まで
- ・ 流涎、唾液誤嚥あり、
- ・ 廃用性筋萎縮
- ・ 筋力：両上下肢とも3/5レベル、握力 12kg/10.3kg
- ・ バビンスキー徴候 +/-
- ・ 触覚、温痛覚ともに明らかな異常なし
- ・ 寝返り、起き上がり、座位保持は可能
- ・ 起立、立位保持、歩行は部分介助

意識障害

嚥下障害

筋力低下

リハビリ

アスピリン

オザグレール

アスピリン

神経内科受診

1 緊急入院

MRI

10

CEA高値

20

CTで肺癌・肝転移

易疲労性

30

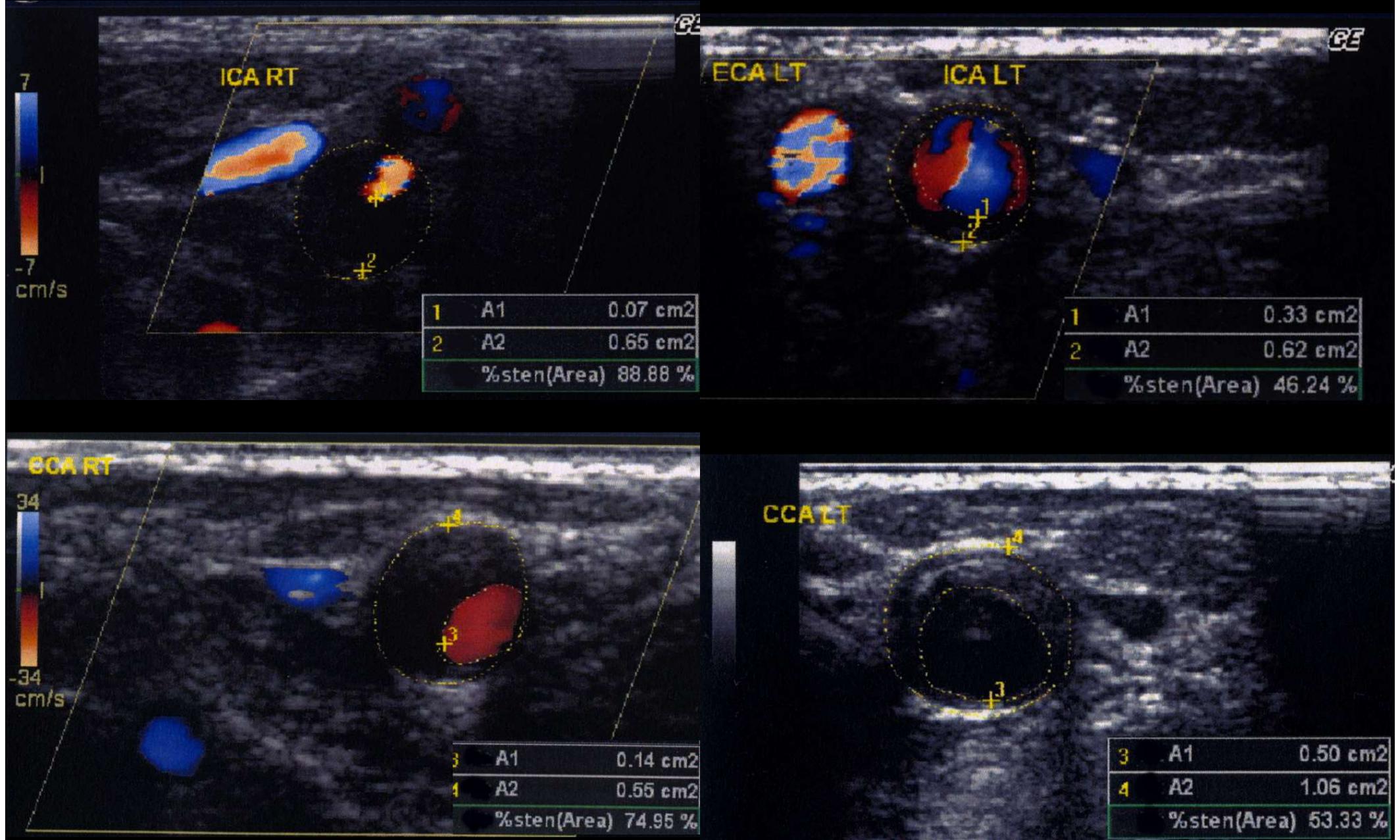
リハビリ中止

40

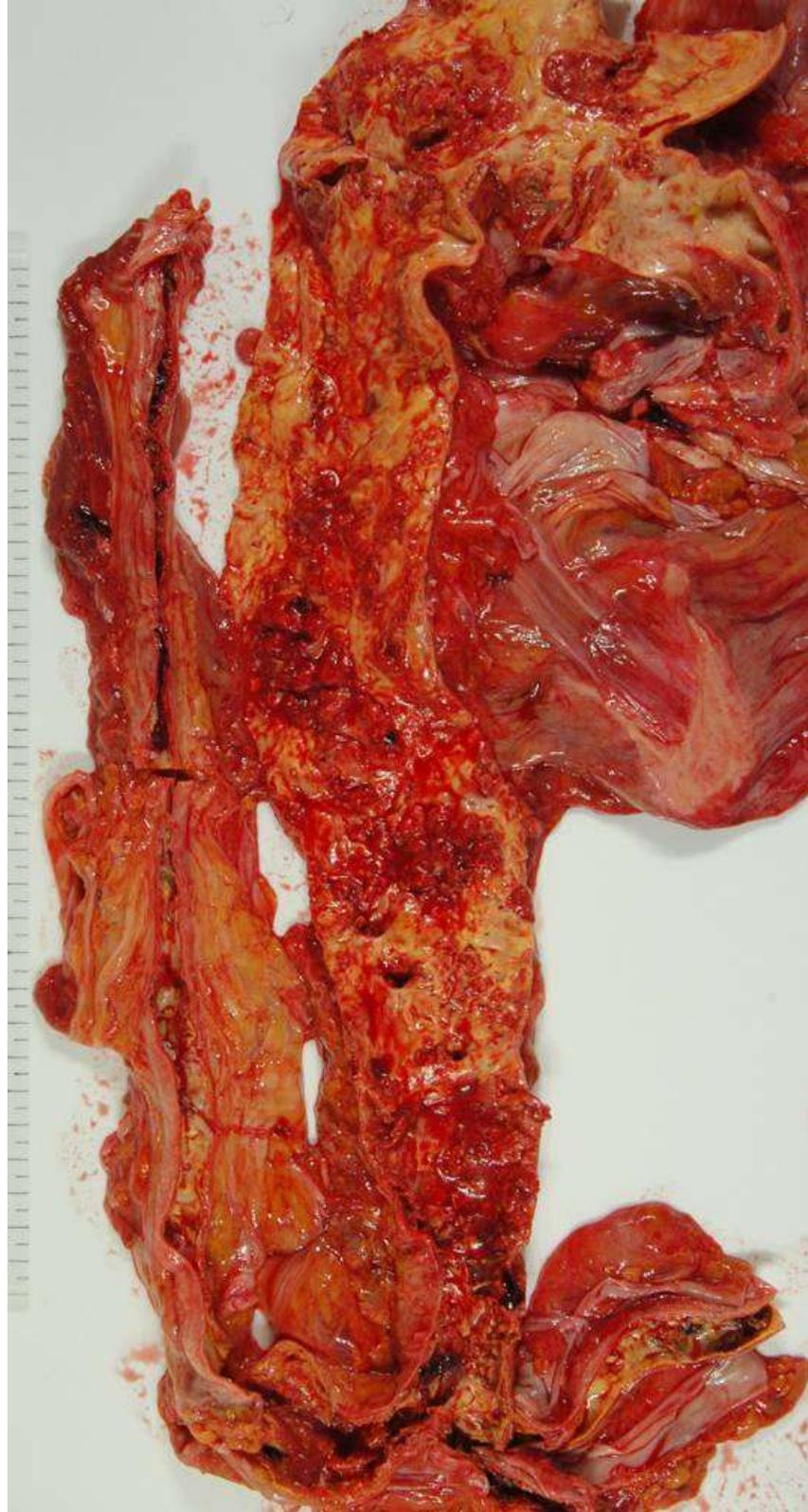
努力様呼吸

50 チアノーゼ

病日 死亡



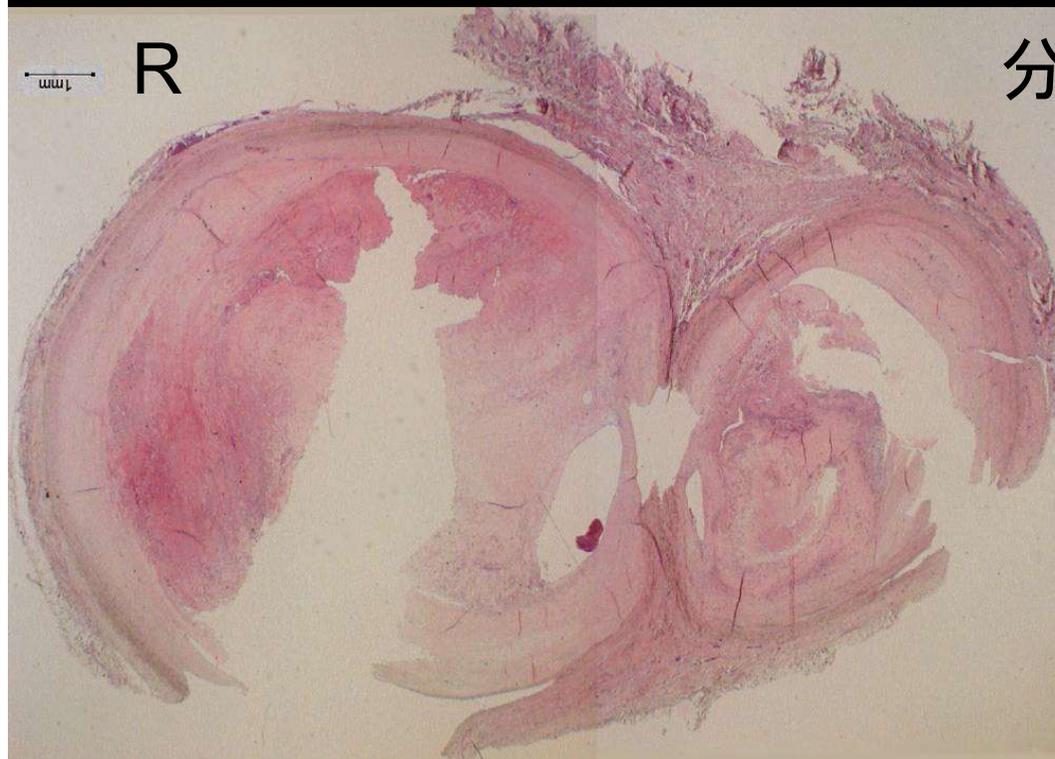
頸動脈超音波 (第16病日)



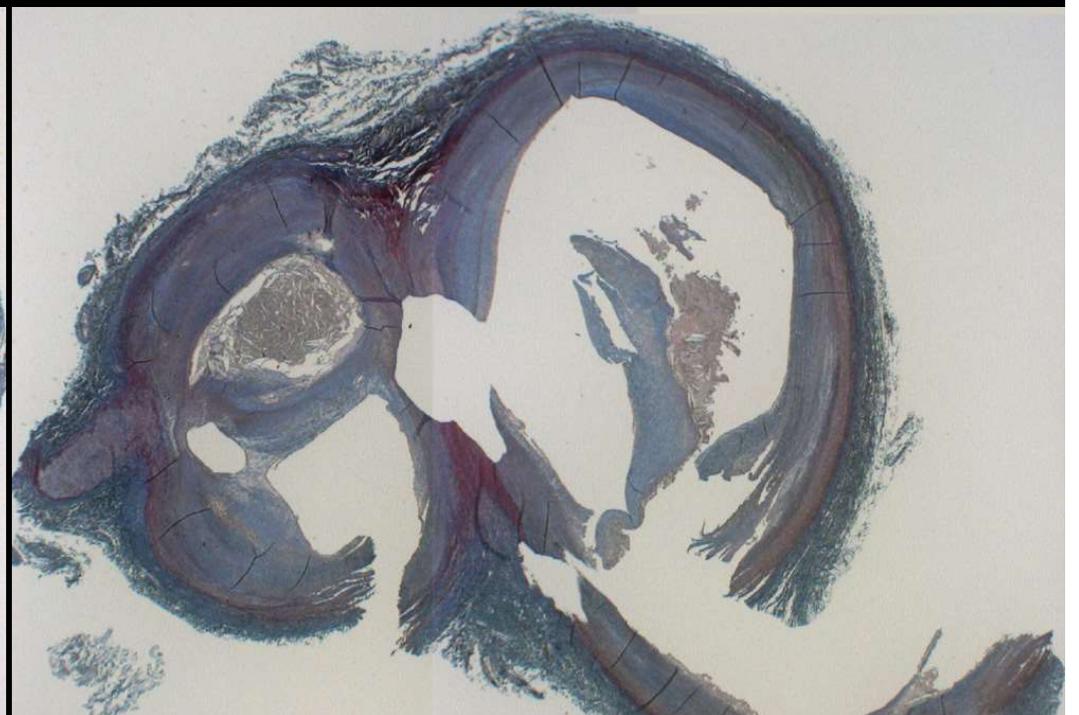
右



左



分岐部





脳重 1482g

左：CP-type、後大脳動脈  
は後交通動脈より支配



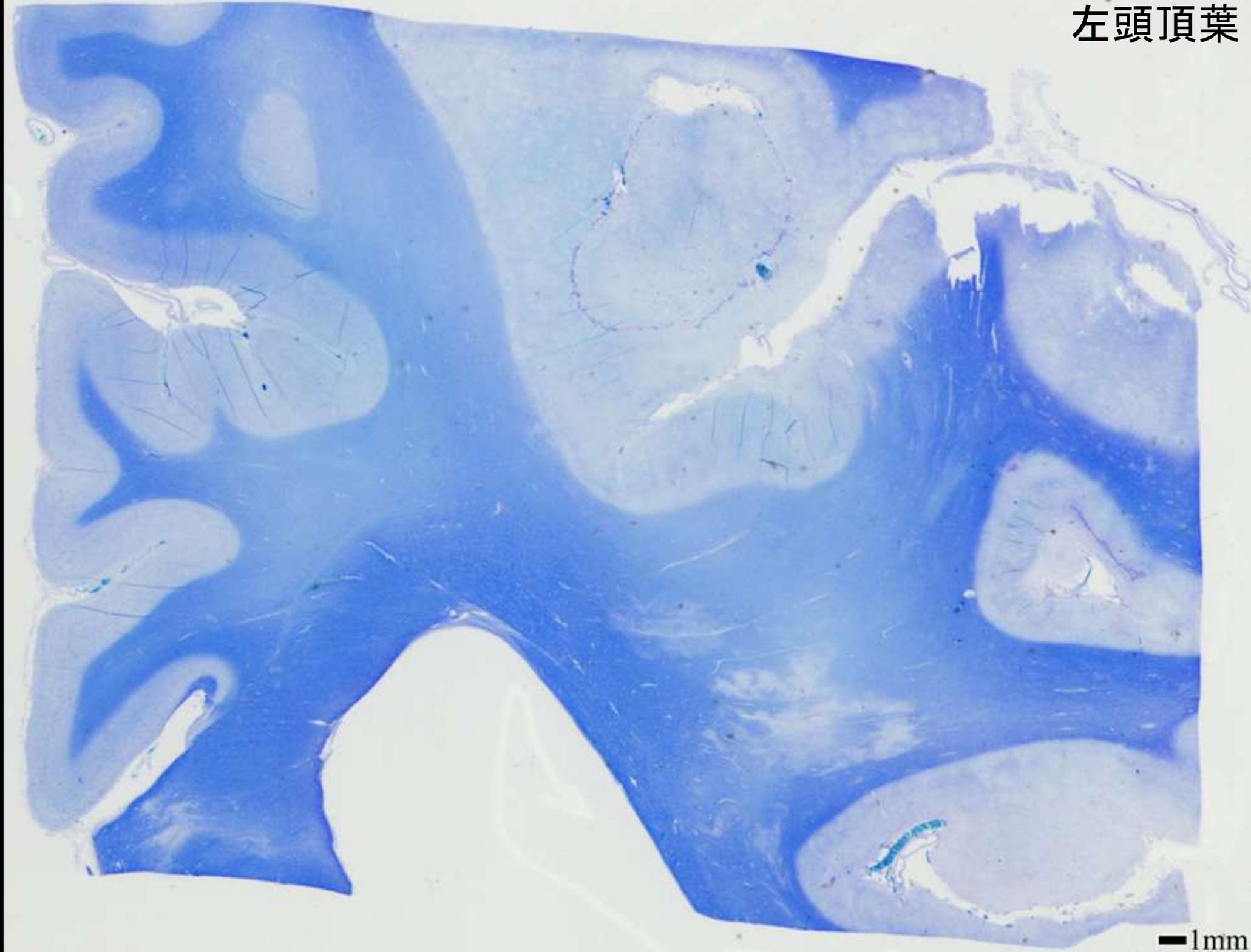


R

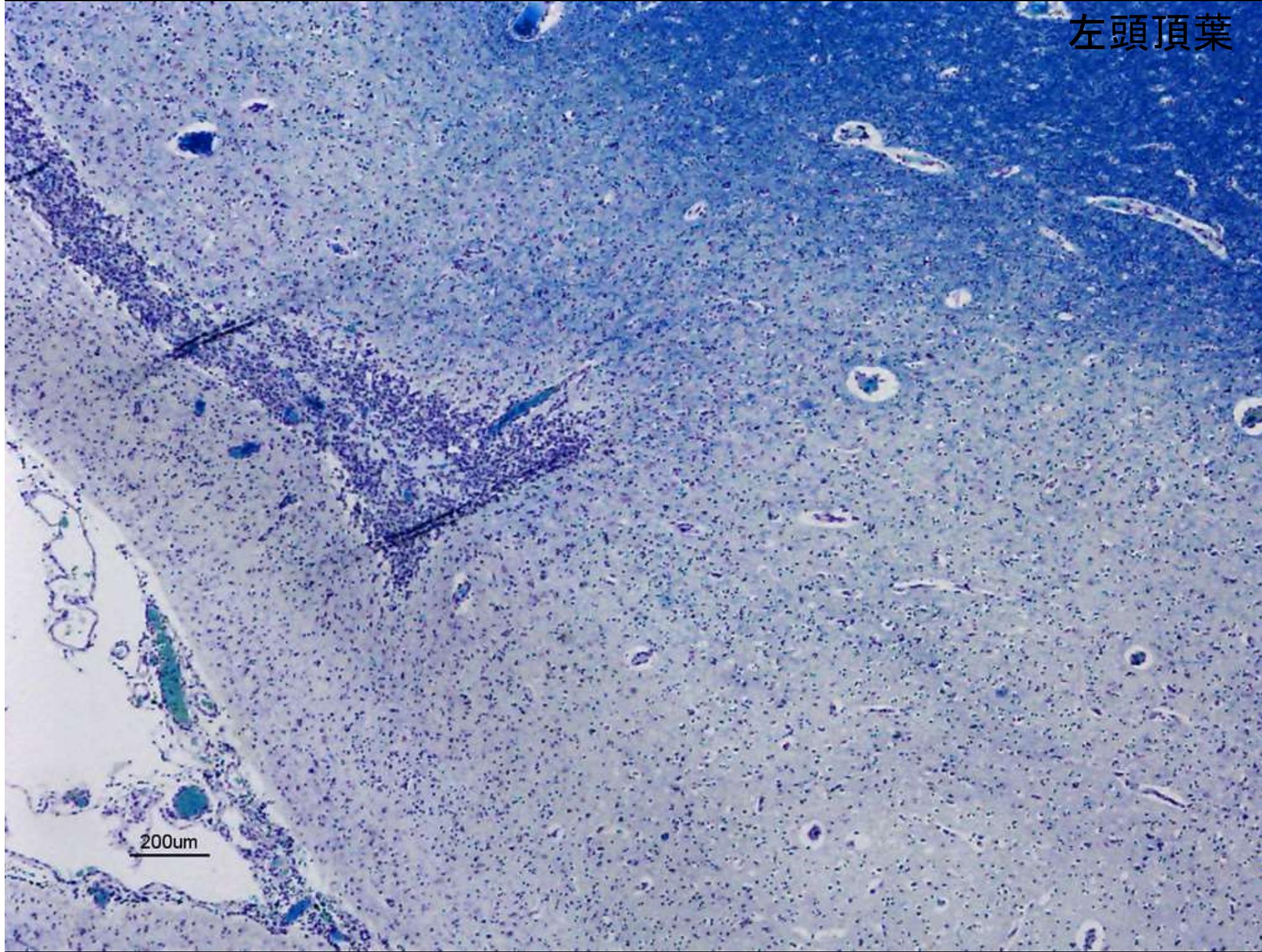
L

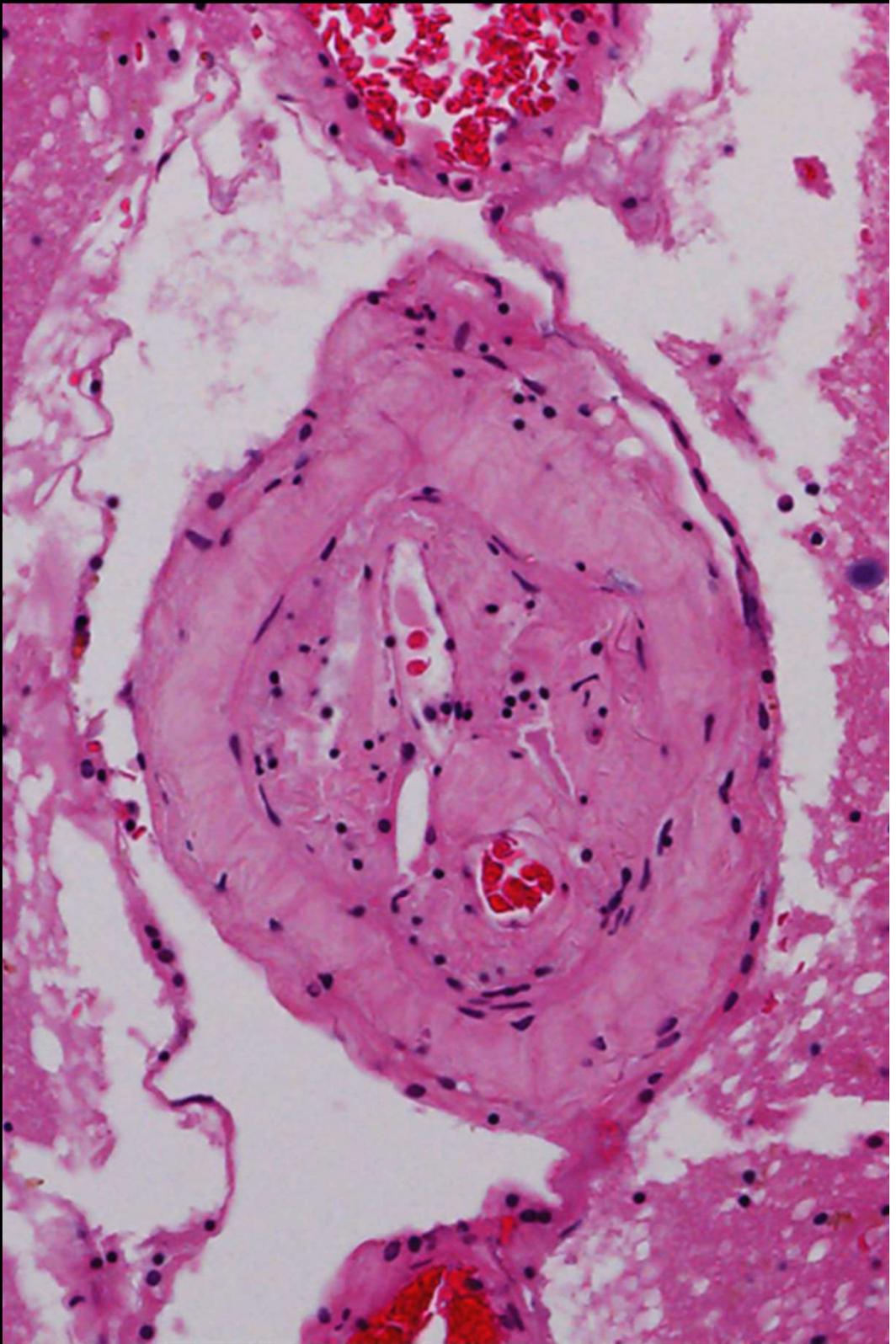
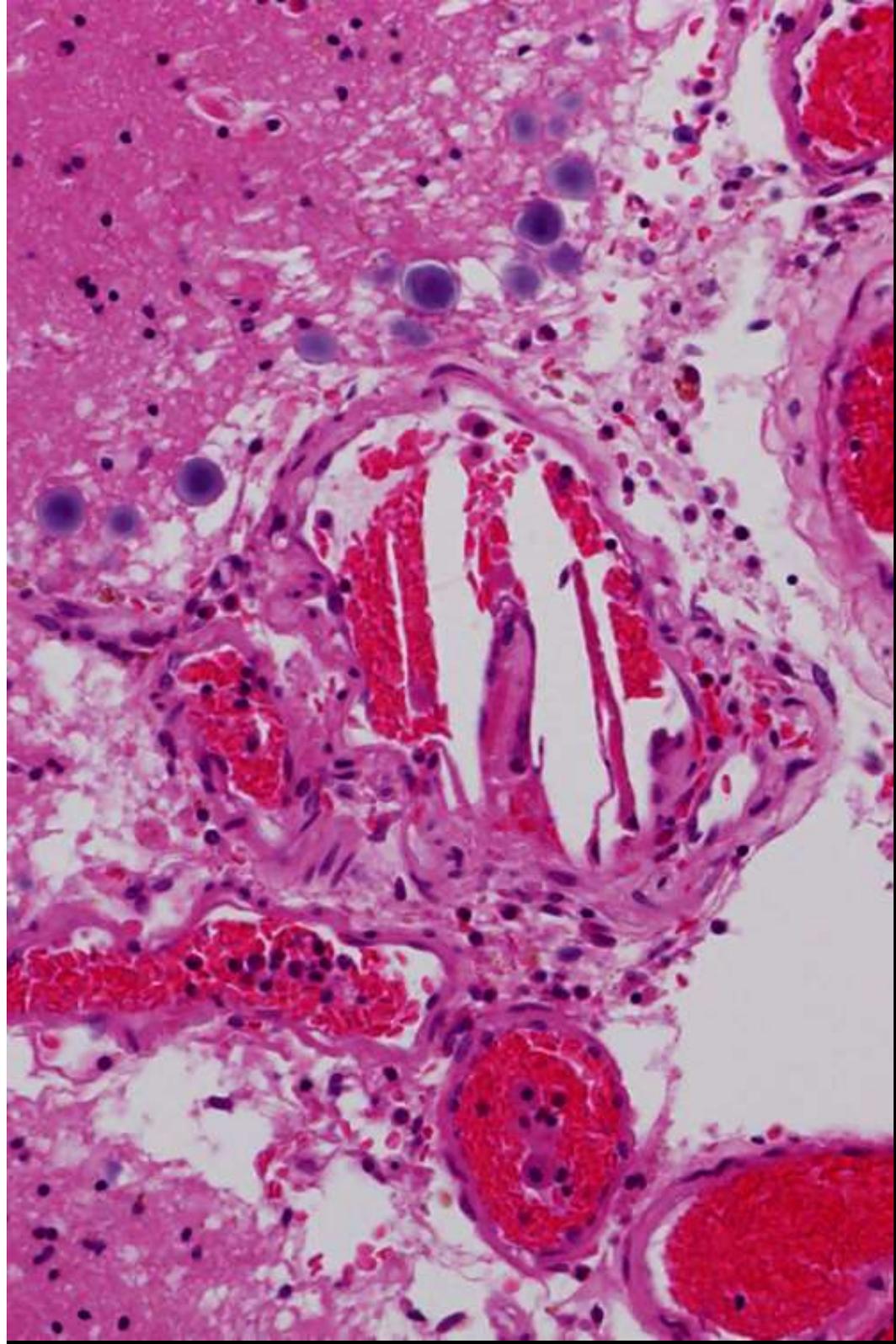


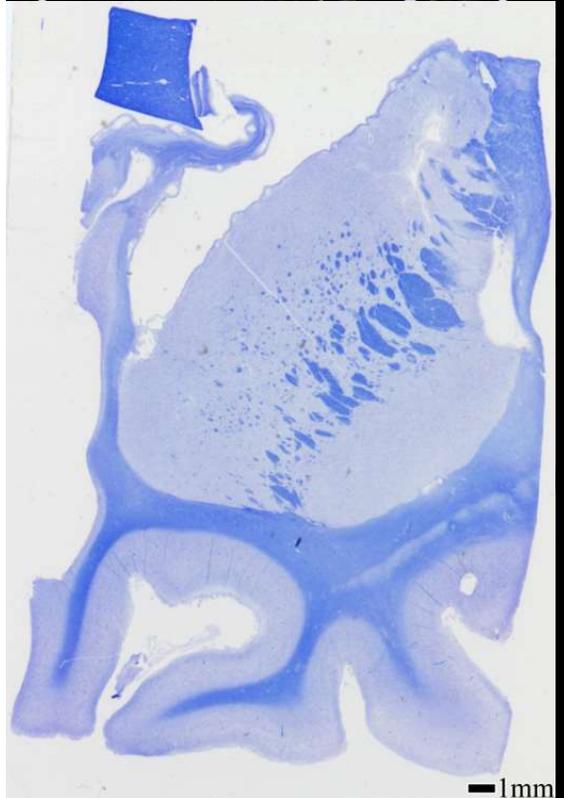
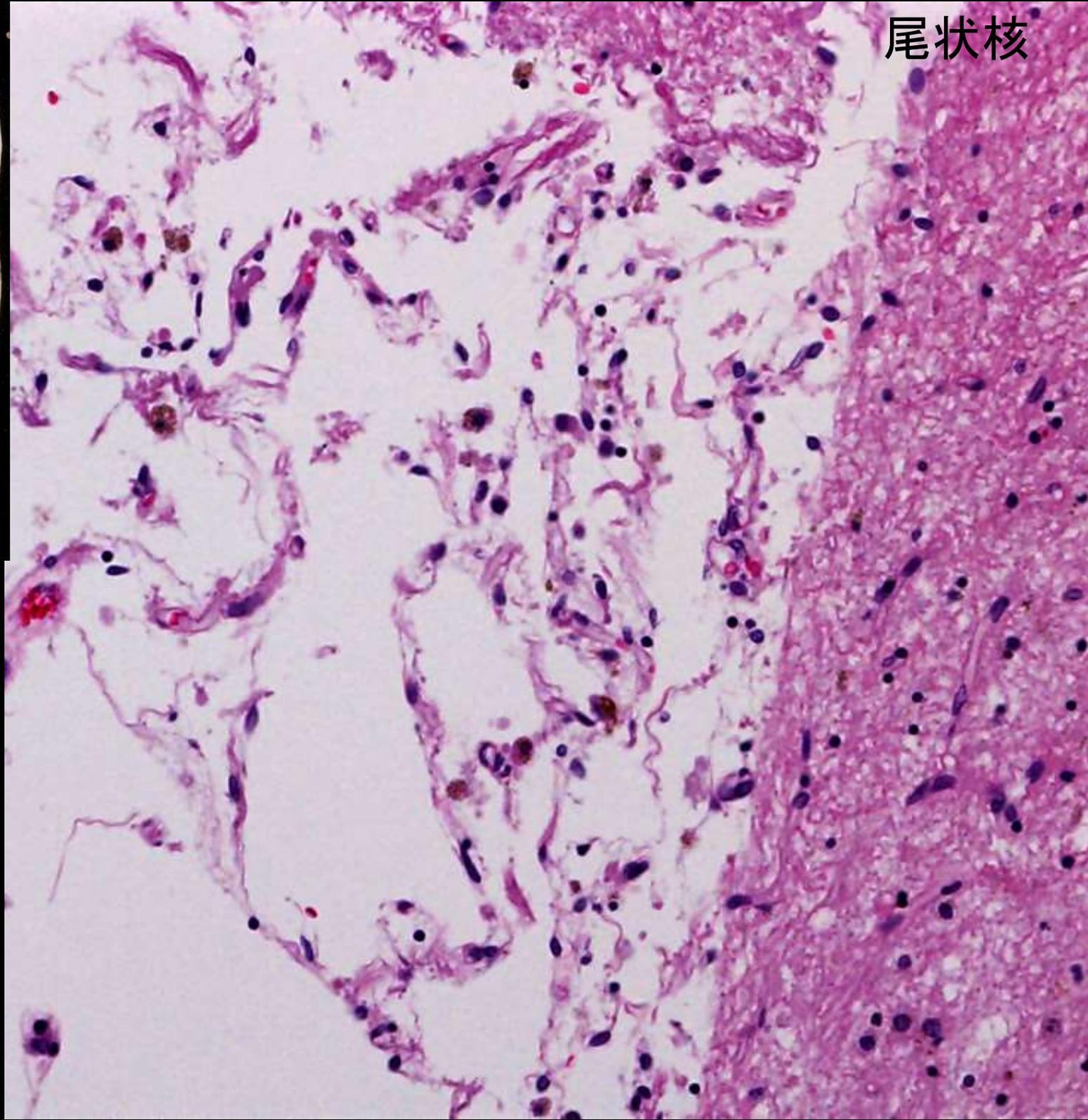
左頭頂葉



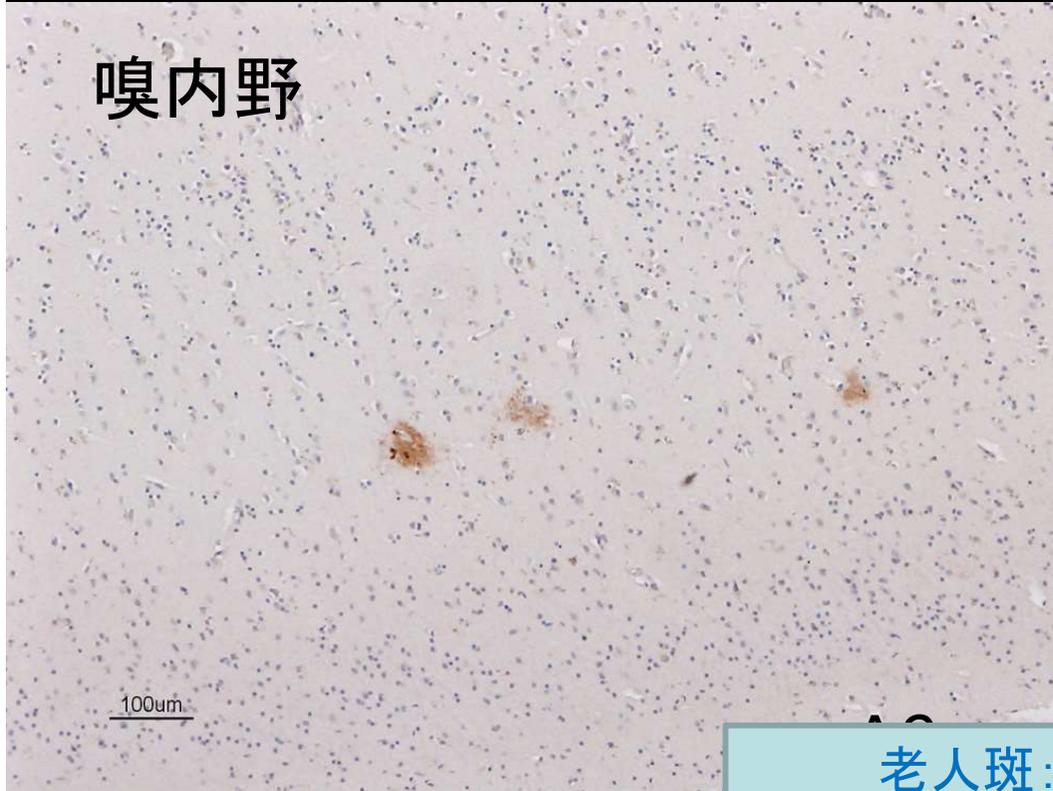
—1mm



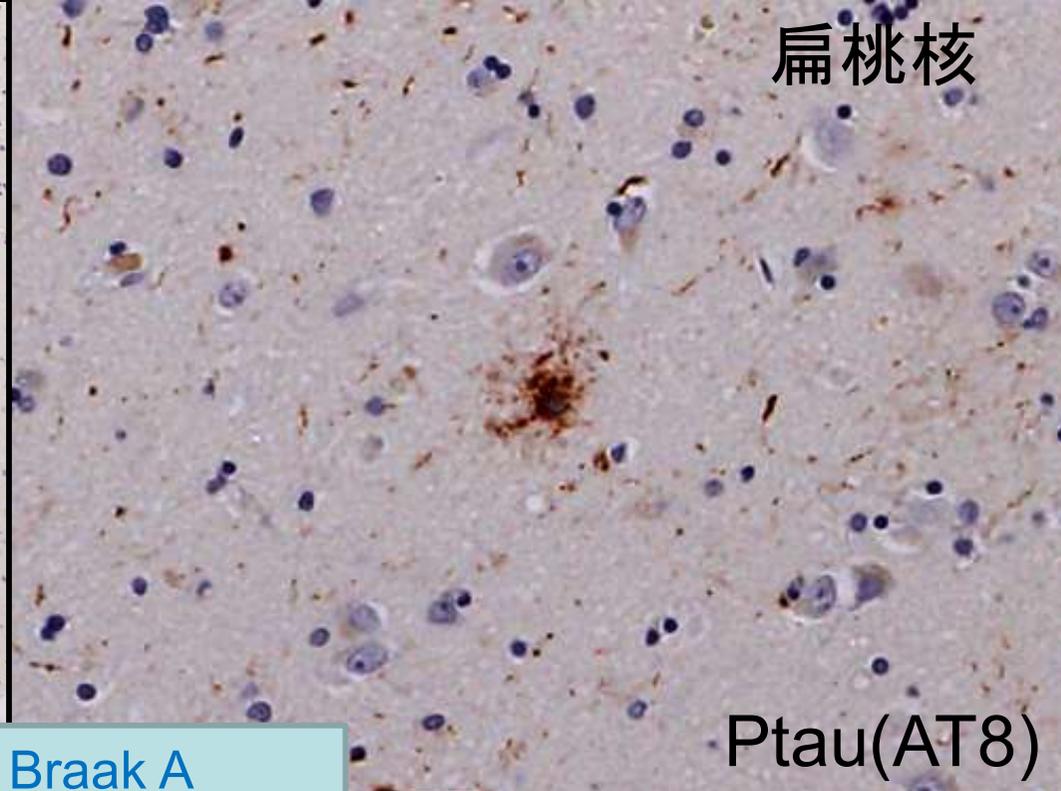




嗅内野



扁桃核



Ptau(AT8)

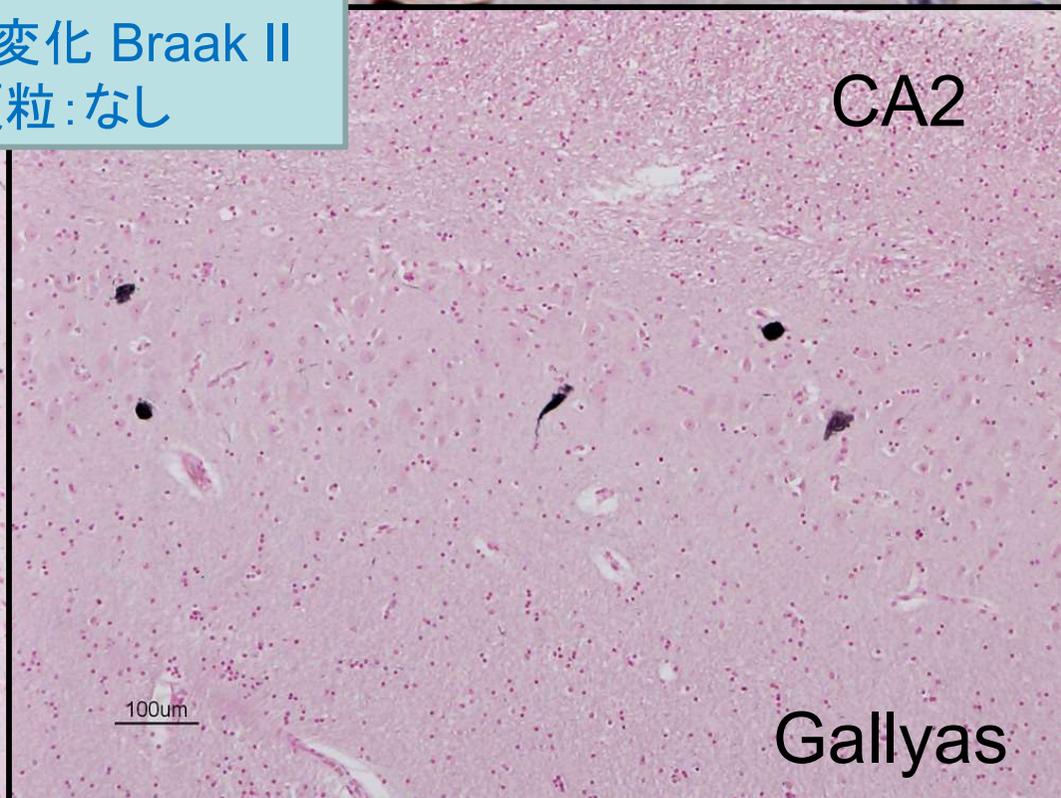
老人斑: Braak A  
 神経原線維変化 Braak II  
 嗜銀顆粒: なし

嗅内野



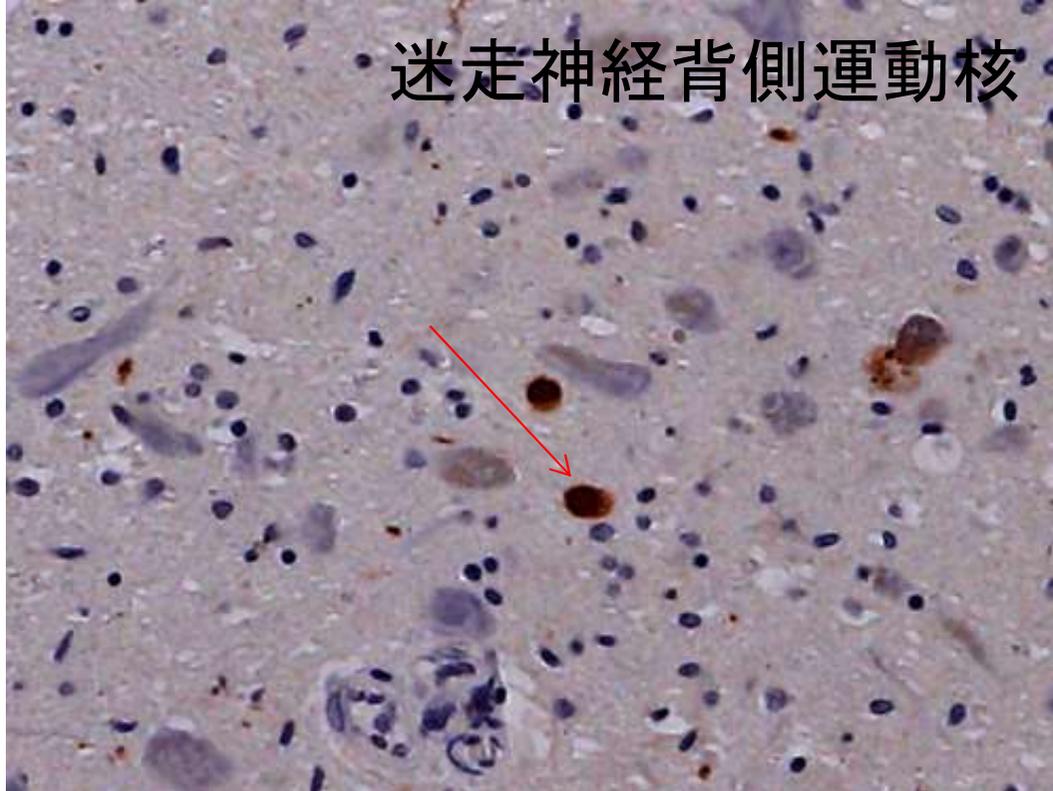
Gallyas

CA2

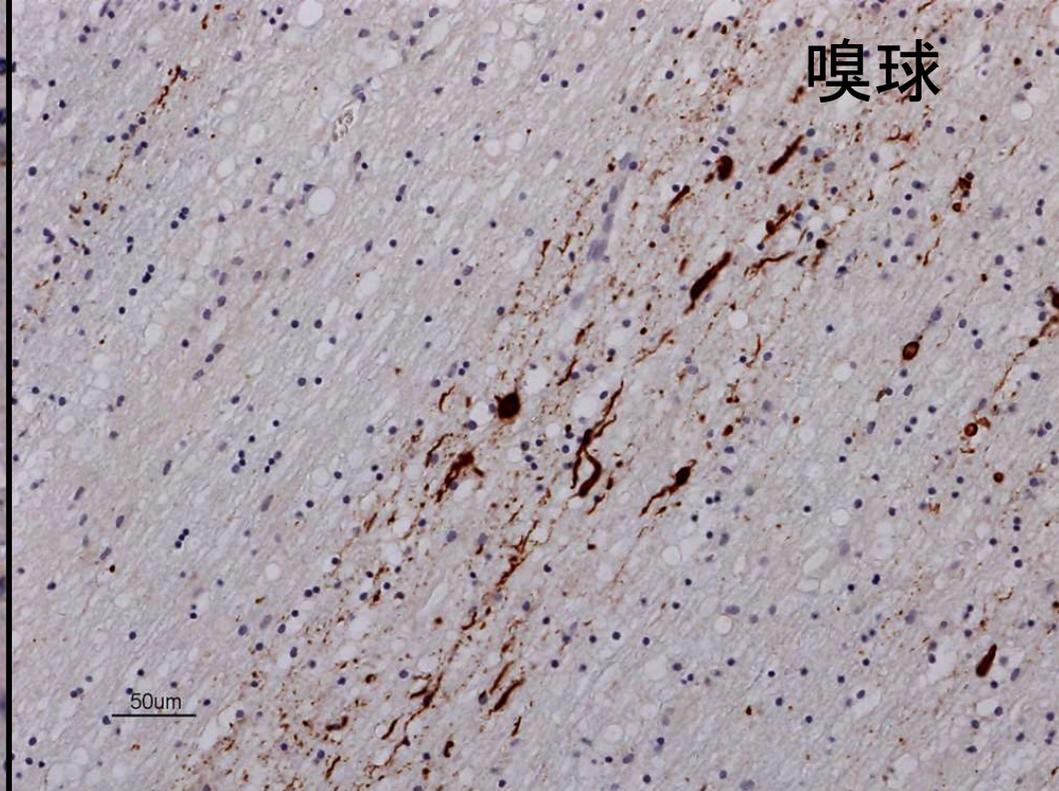


Gallyas

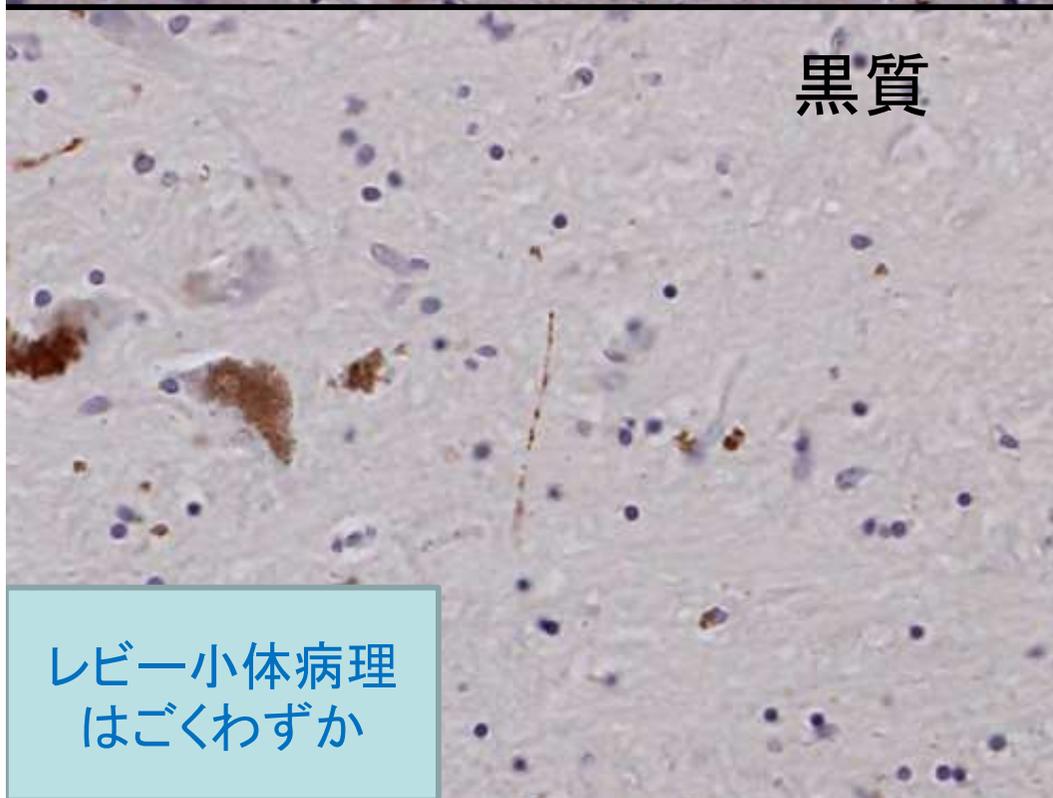
迷走神経背側運動核



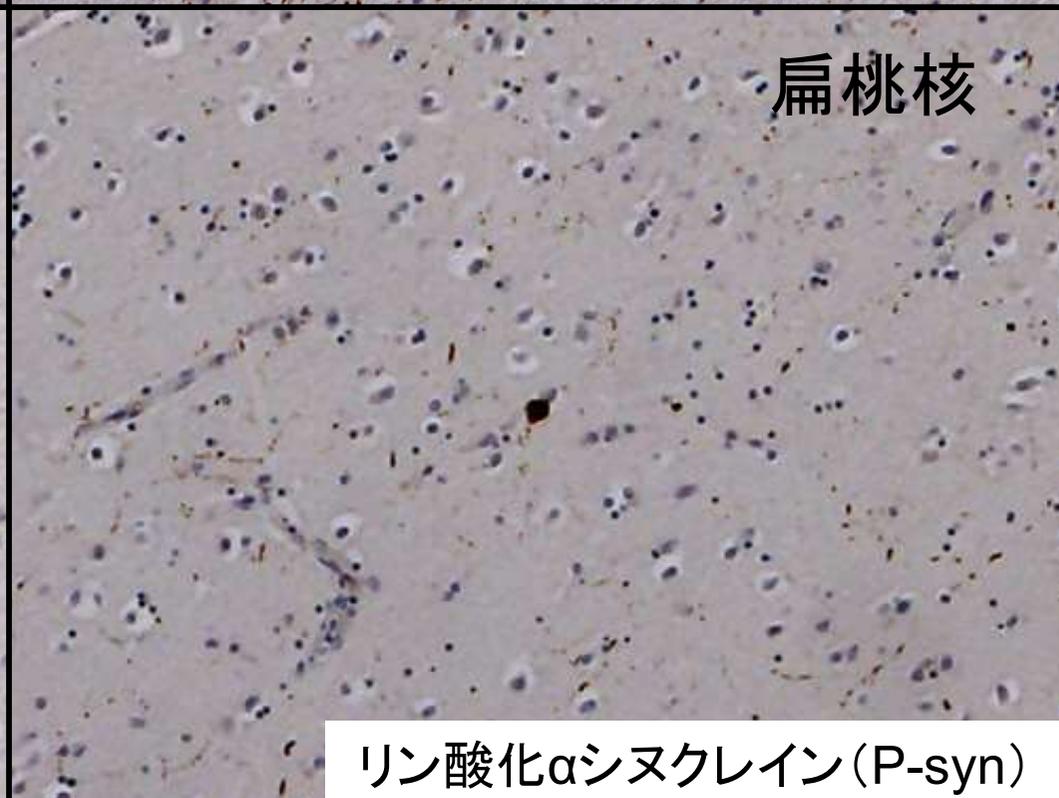
嗅球



黒質



扁桃核



レビー小体病理  
はごくわずか

リン酸化 $\alpha$ シヌクレイン (P-syn)

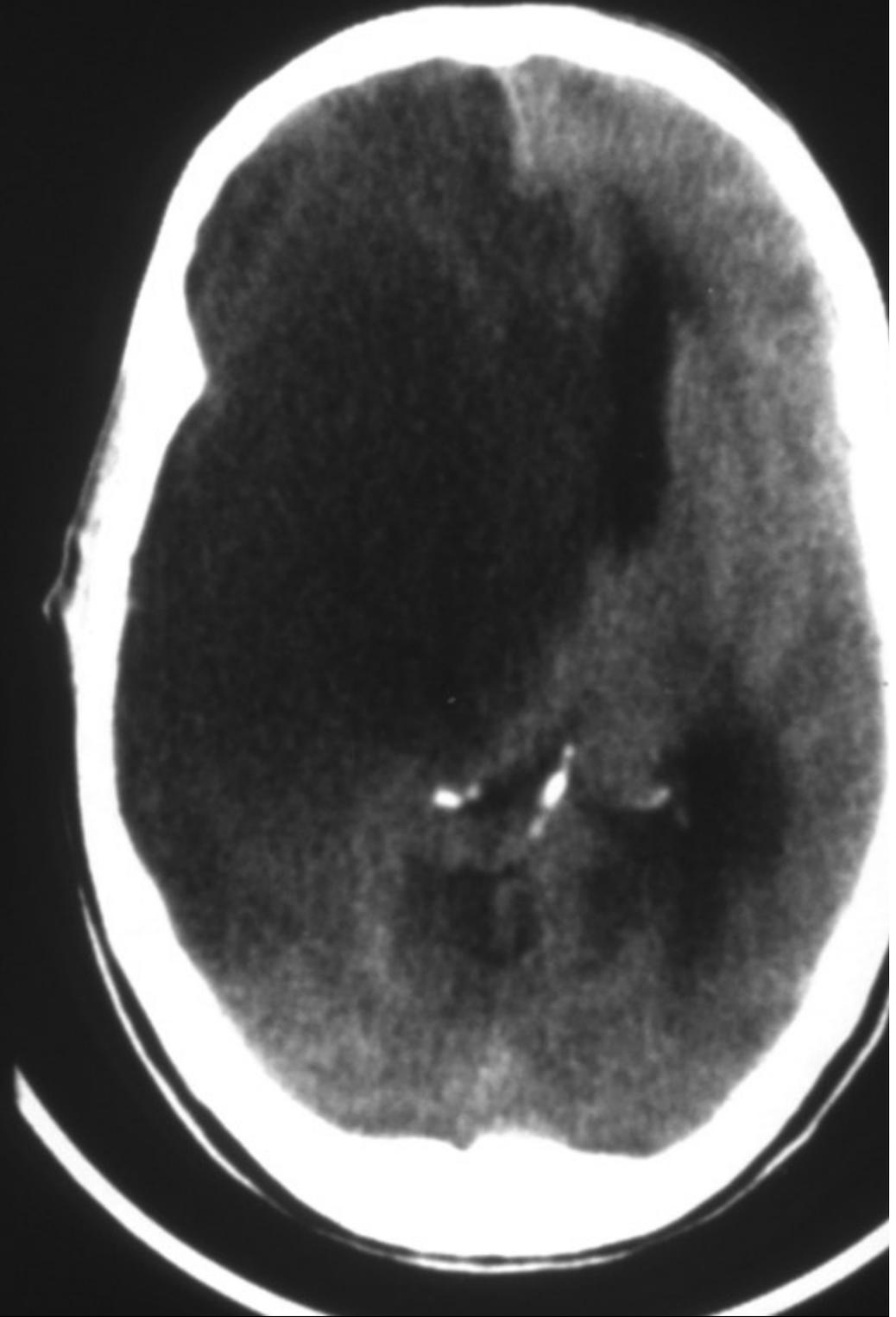
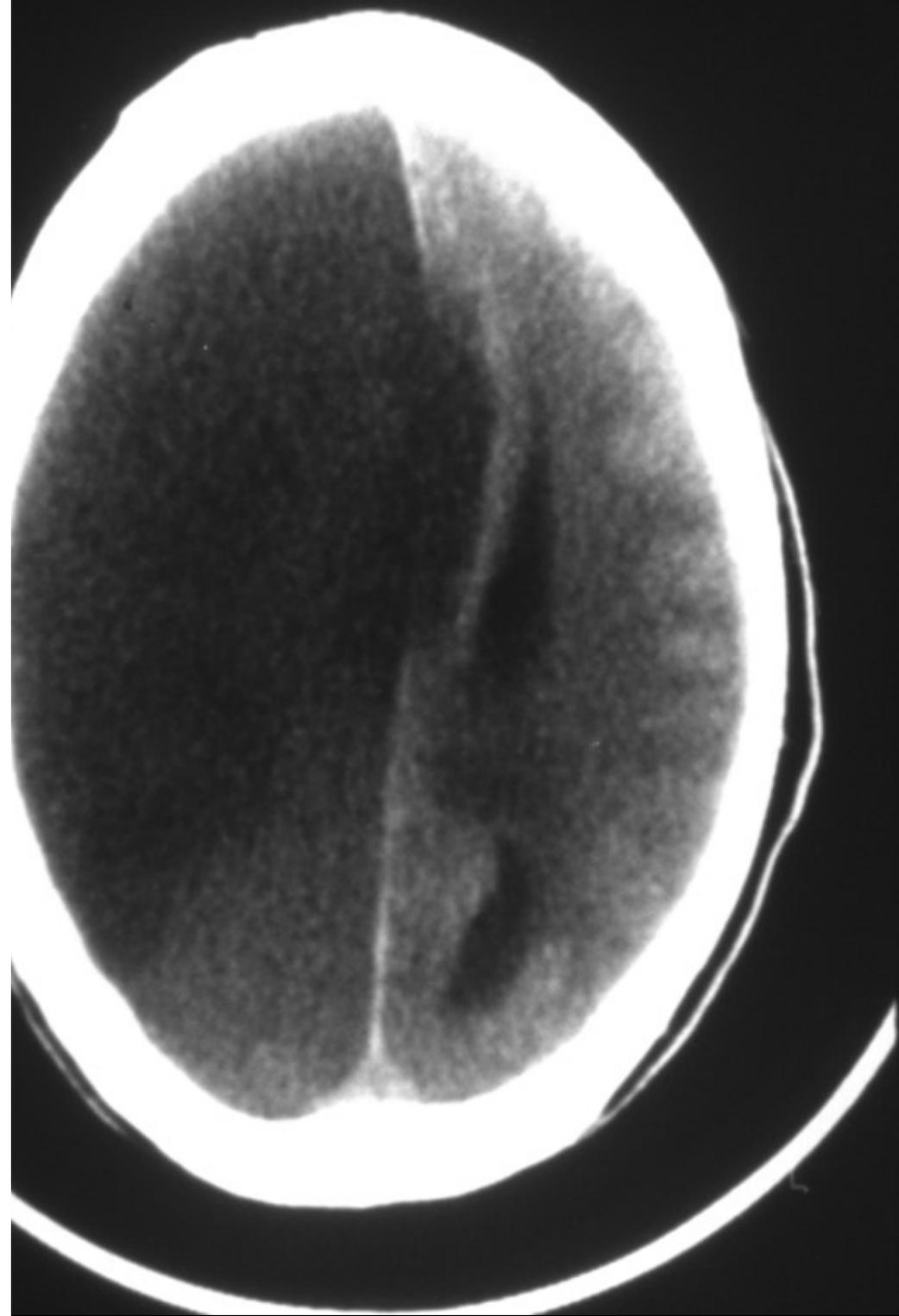
# 本例のまとめ

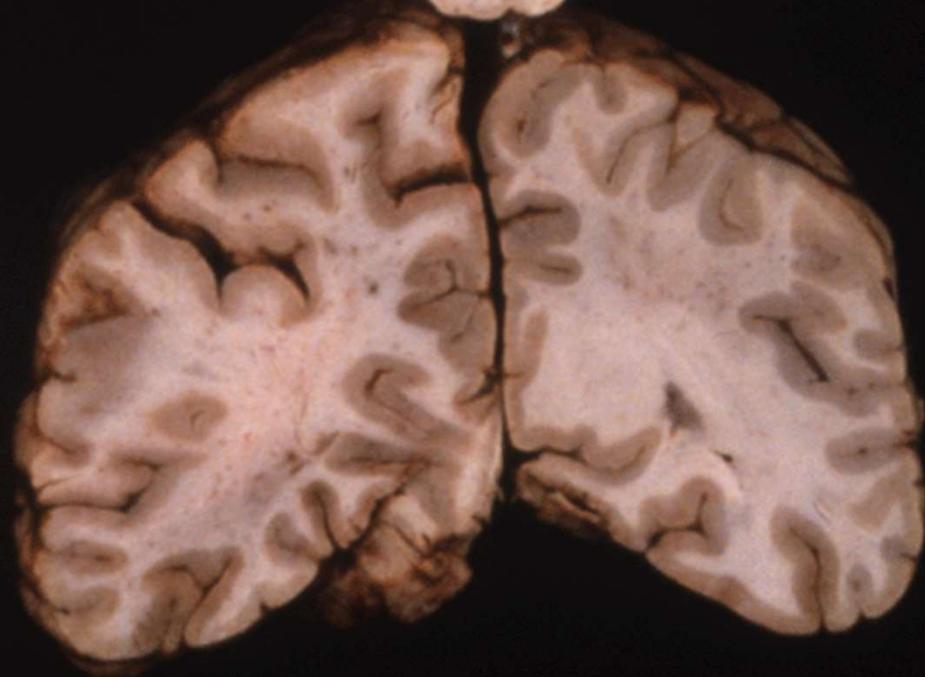
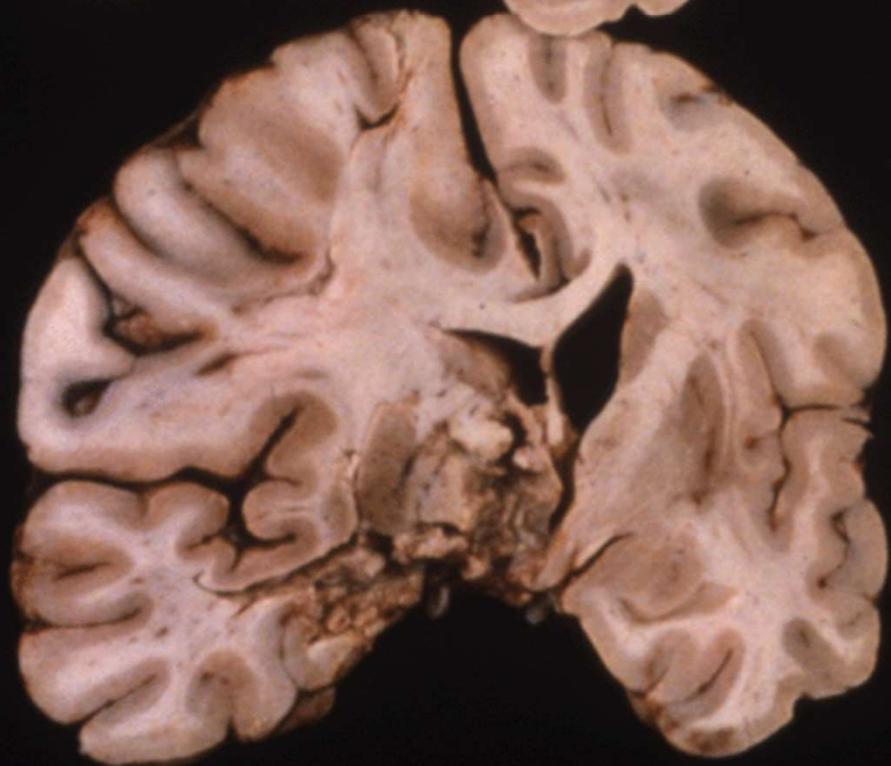
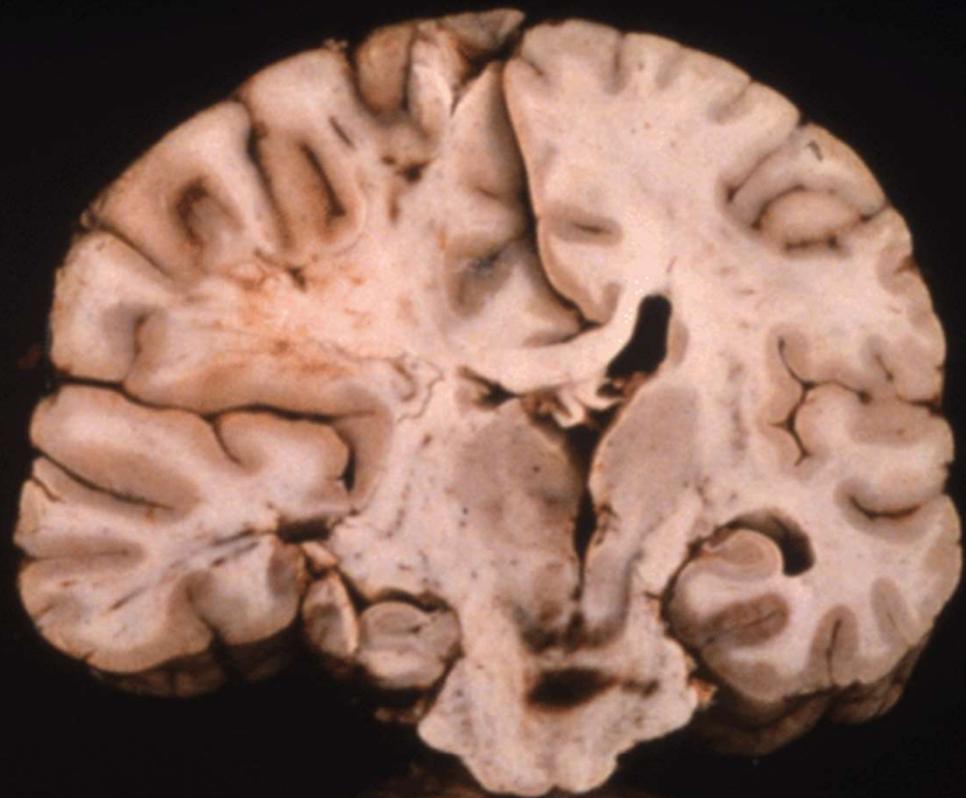
- ・ 認知症の原因として、画像的には、MRI・CTで経時的な脳萎縮、特に右側脳室下角の開大を認め、ADと診断されていた。
- ・ 病理学的には老年性変化に乏しい。
- ・ 梗塞・出血病変も軽微。
- ・ 両側内頸動脈狭窄による循環障害が、海馬萎縮の原因と、認知障害の原因である可能性を考えた。

# 内頸動脈狭窄+塞栓症

- ・ 塞栓は、狭いところに詰まりやすい。
- ・ 既に血栓性狭窄があるところに、塞栓が完全閉塞を起こすことは、しばしば経験される。
- ・ 形態病理学的に、慎重に検索しないと、塞栓であることを見逃すことがあり得る。
- ・ 臨床的にも鑑別がしばしば困難。
- ・ 致死的大梗塞となりうる。
- ・ 塞栓子が動きにくいので、出血性梗塞になりにくい。

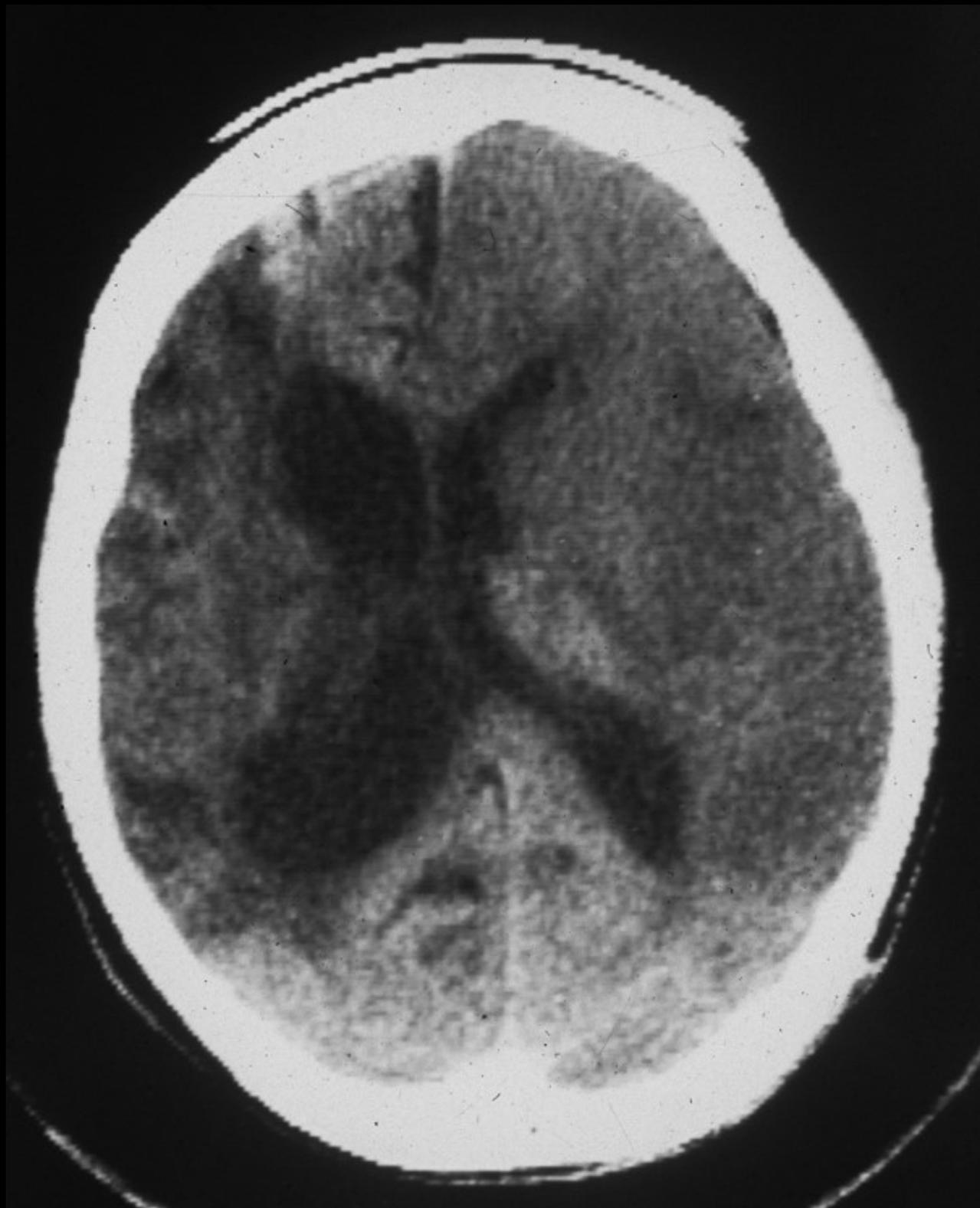






# 脳塞栓の診断基準

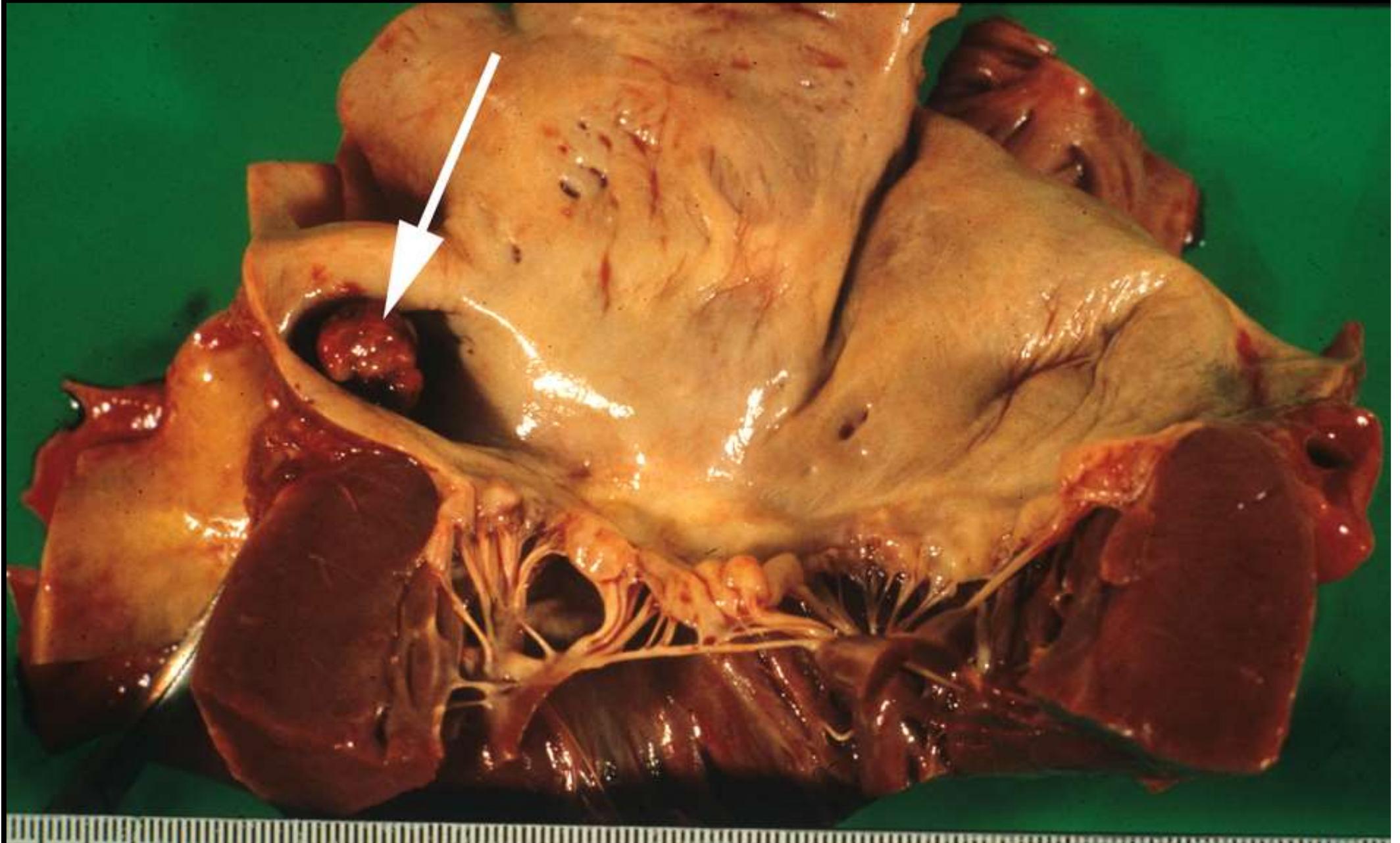
- ・ 塞栓源となる心疾患か、内頸・椎骨動脈病変の存在
- ・ 突然の発症様式
- ・ 皮質を含む梗塞
- ・ 心原性の場合、大梗塞で致死的となることが多い
- ・ ラクナ梗塞は除外
- ・ 高齢者の場合、心房細動あるいは、発作性心房細動が原因疾患として問題

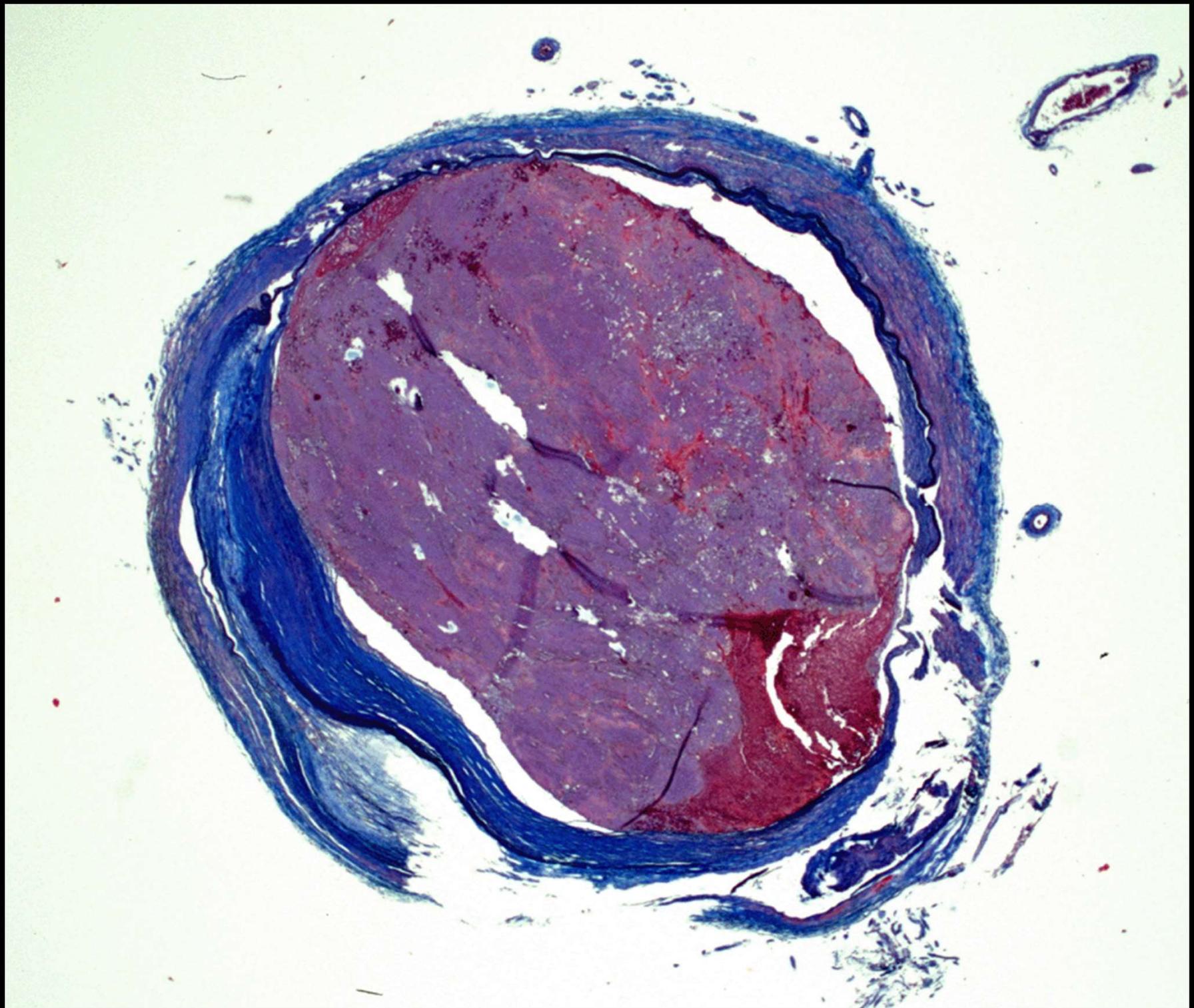


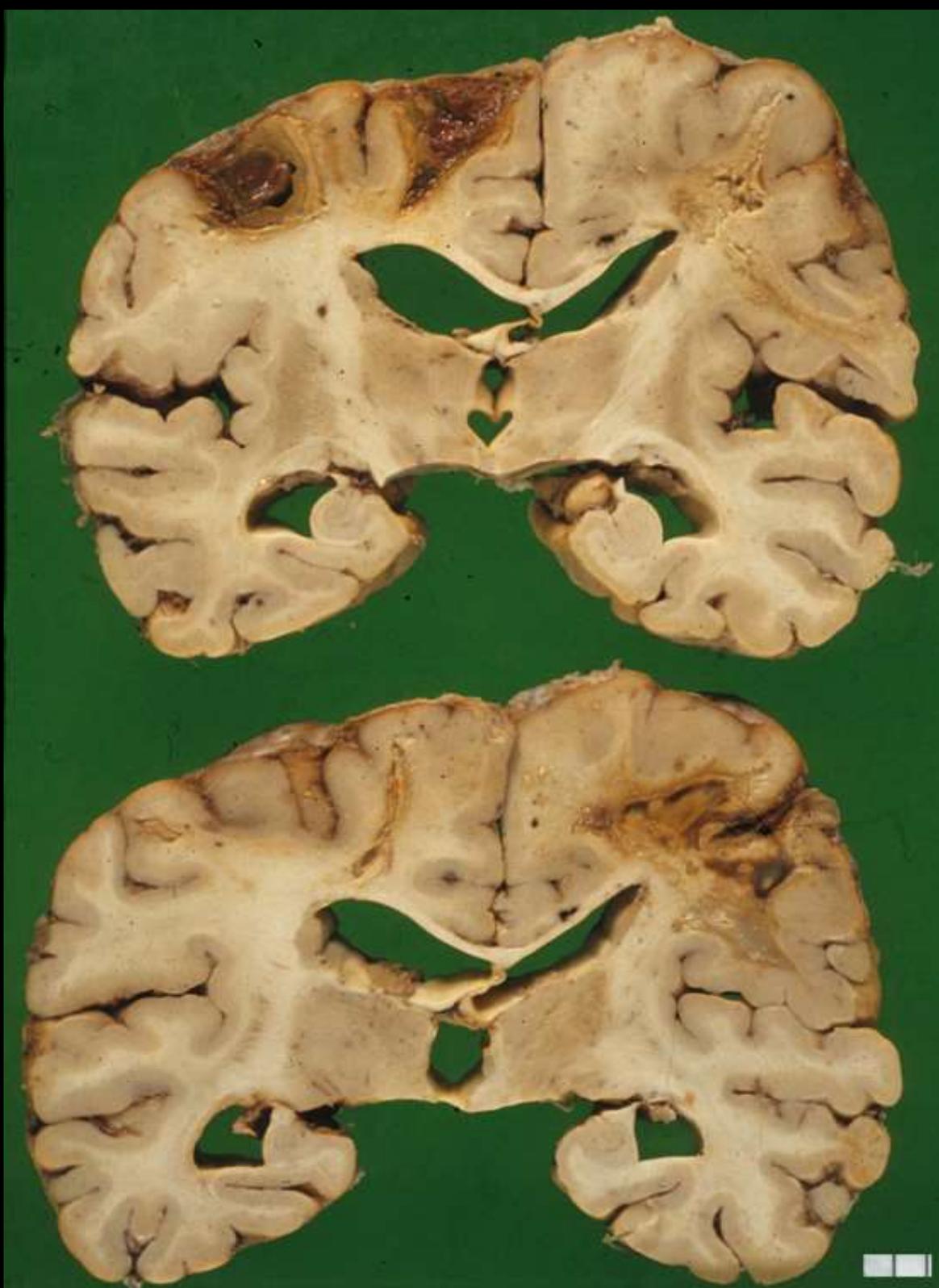


**THROMBUS**

**LAA**







# Binswanger型白質脳症

- ・ オリジナルは、高血圧が放置された40台の男性、オーストリアウィーン神経病理研究所に標本あり、
- ・ Binswanger自体は組織病理学的検討を加えていない。
- ・ 東京医科歯科大学神経病理桶田名誉教授の検討で、白質血管に高度の動脈硬化があることが確認された。
- ・ 高齢者ブレインバンクでの桶田先生の検討では、本邦高齢者では頭蓋内動脈硬化高度例だけでなく、軽度例がある。

# 頭蓋内動脈高度例

死亡時 82歳 男性 右利き

## 《既往歴》

1985年(71歳) 右眼底出血

1990年(76歳) 消化管出血、肺炎

1991年(76歳) 血糖300台, HbA1c 5.4 %

## 《家族歴》

父:脳梗塞(50歳代) 弟:<毛膜下出血

## 《生活歴》

長野県出身 喫煙(-) 飲酒(機会飲酒)

# 現病歴

1988年(73歳) 他院でCT: 深部白質にLDA多発

1990年(76歳) 時間, 日付の見当識低下, 物忘れ、失禁出現、歩行不安定となり杖の使用開始

1992年(77歳) 食欲低下にて当院初診

HDS-R13/30、CT: 両側大脳深部白質にLDA多発  
多発性脳梗塞、認知症、慢性腎不全、高Ca血症と診断

1993年(78歳) せん妄の為、チアプリド開始

1995年(80歳) 自発性低下進行、介助歩行

1995年5月 肺炎にて緊急入院、抗生剤に反応したが、水分のむせ、不随意運動、立位困難あり、神経内科転科

# 入院時身体的所見

(一般内科学的所見)異常所見なし

(神経学的所見のまとめ)

#1. 認知症(HDS-R 6/30;年齢、場所、即時記憶正解)

#2. 自発性低下

#3. Parkinsonism(小声、左側下肢優位の鉛管様固縮, 動作緩慢, 歩行障害, Myerson徴候)

#4. 偽性球麻痺(軟口蓋挙上不良、Gag reflex低下、嚥下障害)

#5. 尿失禁

#6. 不随意運動(左上肢優位に振戦様の動き、動作時やや増強)

# 入院時検査所見

[血算] Hb 11.9 g/dl, Ht 34 %, Plt 22.0万/ $\mu$ l,

[生化] Alb 4.0 g/dl, BUN 28 mg/dl, Cre 1.6 mg/dl,  
Ca 10.6 mg/dl, HbA1c 4.8%, T-cho 156 mg/dl

[RIA] PTH 2.1 ng/ml (0.6 $\times$ )

[髄液] Cell L 0.33, Protein 93, Glu 78 (BS 171), Cl 128,  
5-HIAA 10.18  $\downarrow$ , HVA 5.616  $\downarrow$

[ECG] 心拍数 76, NSR

[Holter] Paf(-)

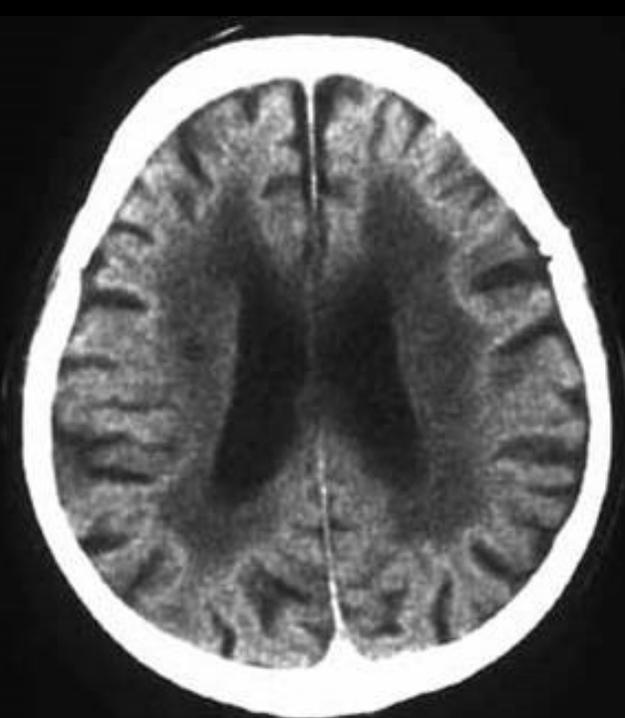
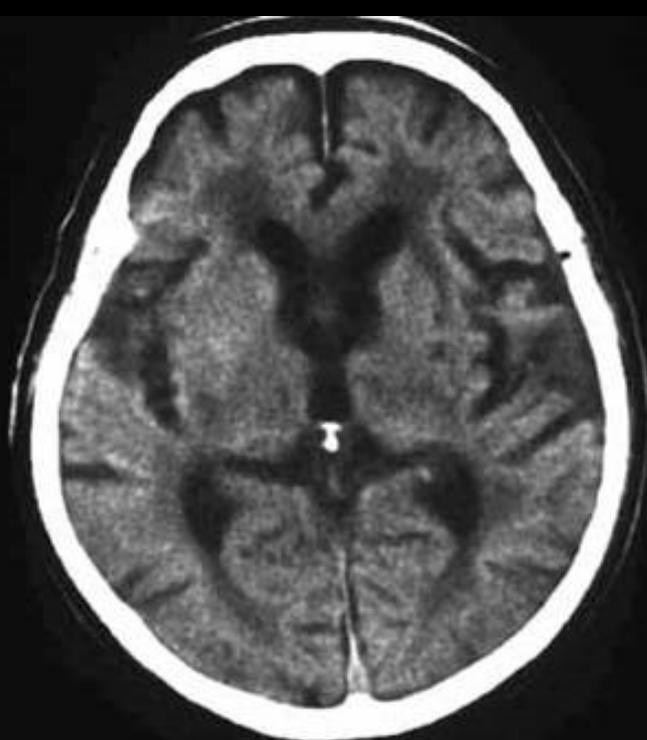
[UCG] 壁運動異常なし(-), EF 64%。

[頸部エコー] 両側CCA分岐部にhard plaqueを認める

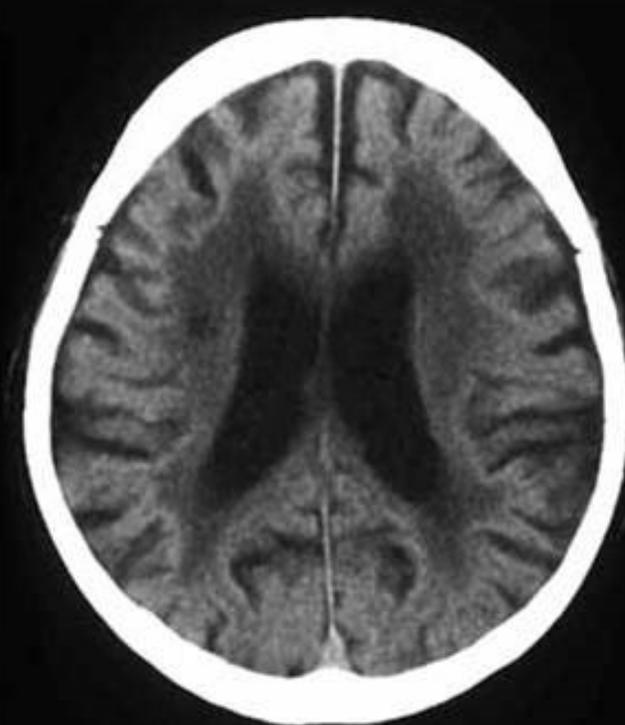
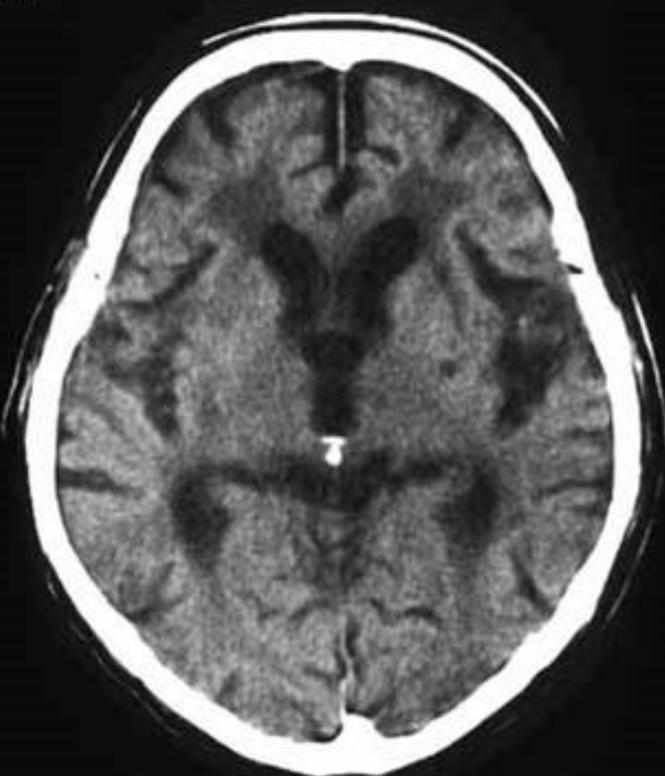
[24時間血圧計] Non dipper

収縮期血圧 152-95(mean 123),  
拡張期血圧 93-52(mean 72.6)

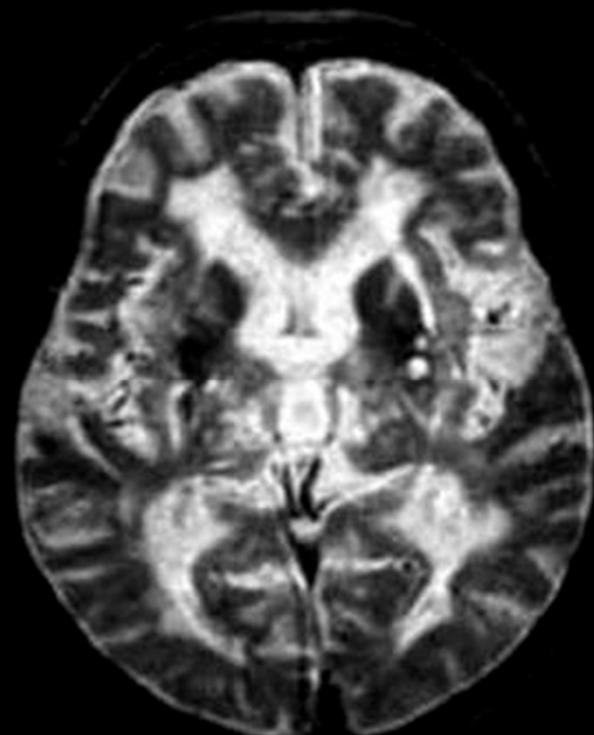
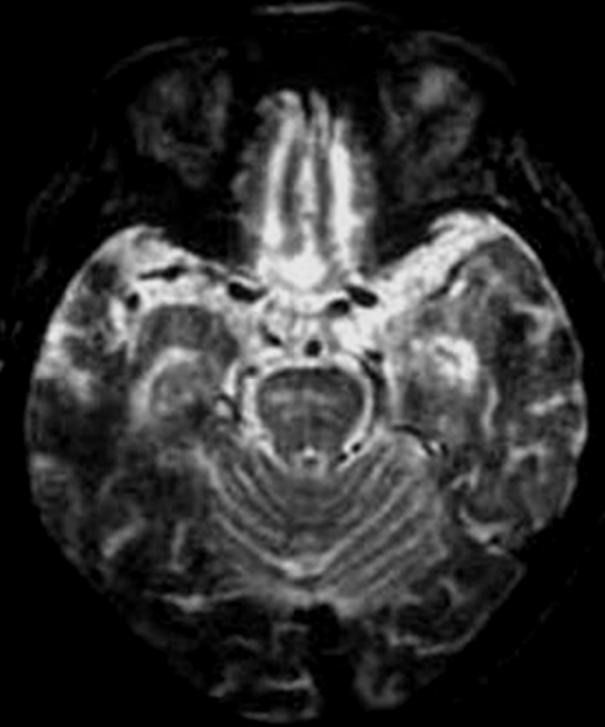
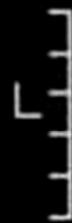
1992年2月

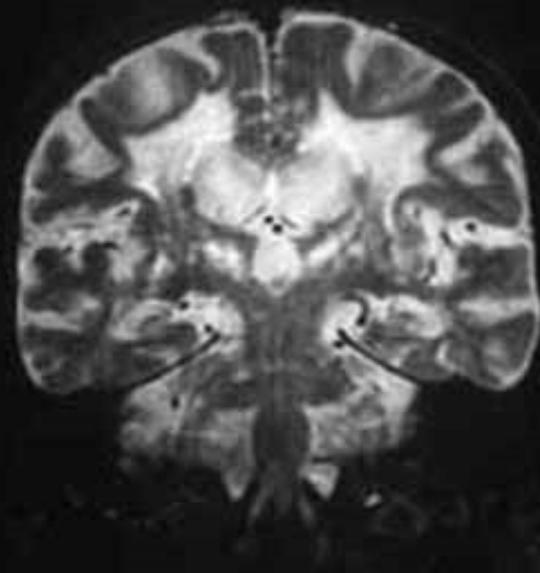
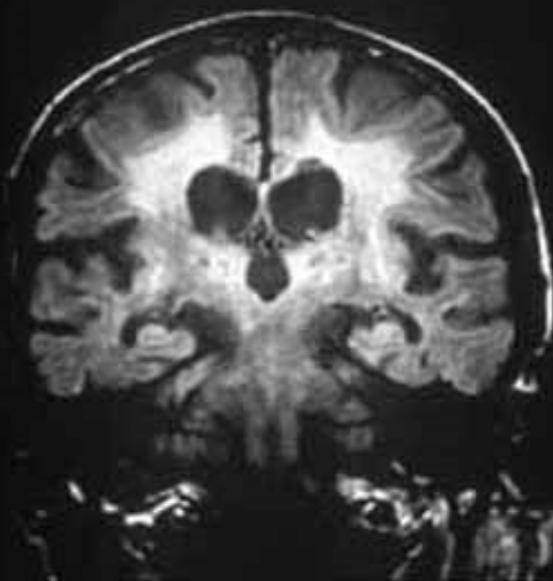
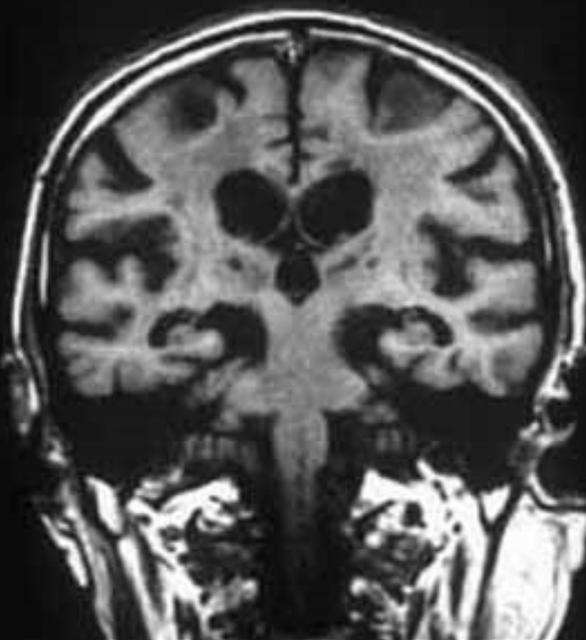
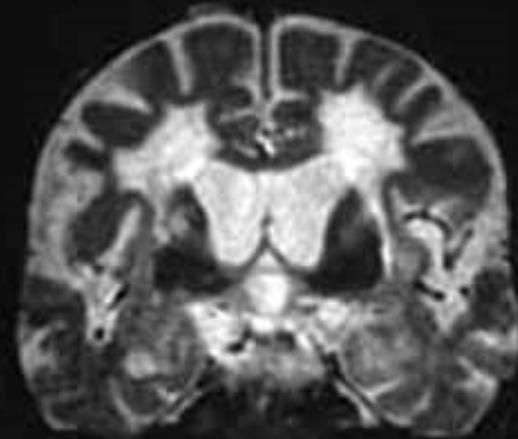
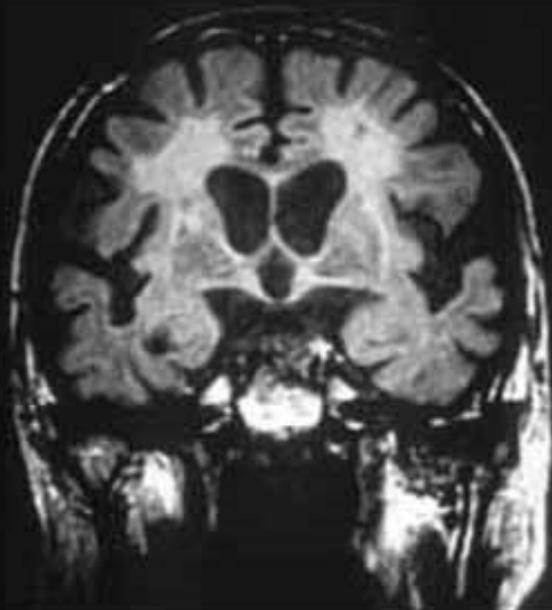
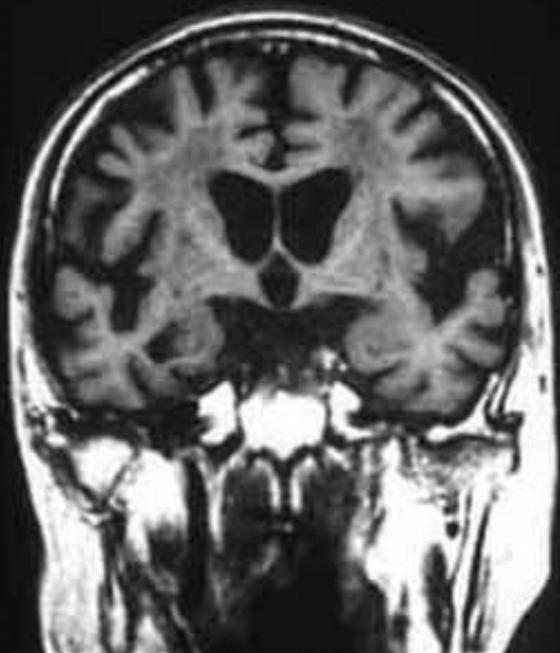


1995年7月



1995年7月





1995年7月

# 臨床経過

チアプリド,アマンタジン中止し不随意運動消失

自発性低下はペルゴリド投与でやや改善、抗血小板薬投与開始、退院後、ほぼベッド上生活

1996年(81歳)3月肺炎で入院、水分摂取でむせ、同年5月退院。食事などは全介助。

1996年(82歳)9月肺炎で入院、左Babinski徴候、前頭葉徴候陽性、嚥下障害は形態工夫で摂取可能、10月退院

退院時、食事、車椅子移乗全介助、発語は単文、意思疎通可能、尿便失禁状態

1997年3月29日,昼食後に突然倒れ、救急車現着時、心肺停止状態、12時55分死亡確認

死後46時間11分、剖検開始、死因は誤嚥による窒息



心重量380g



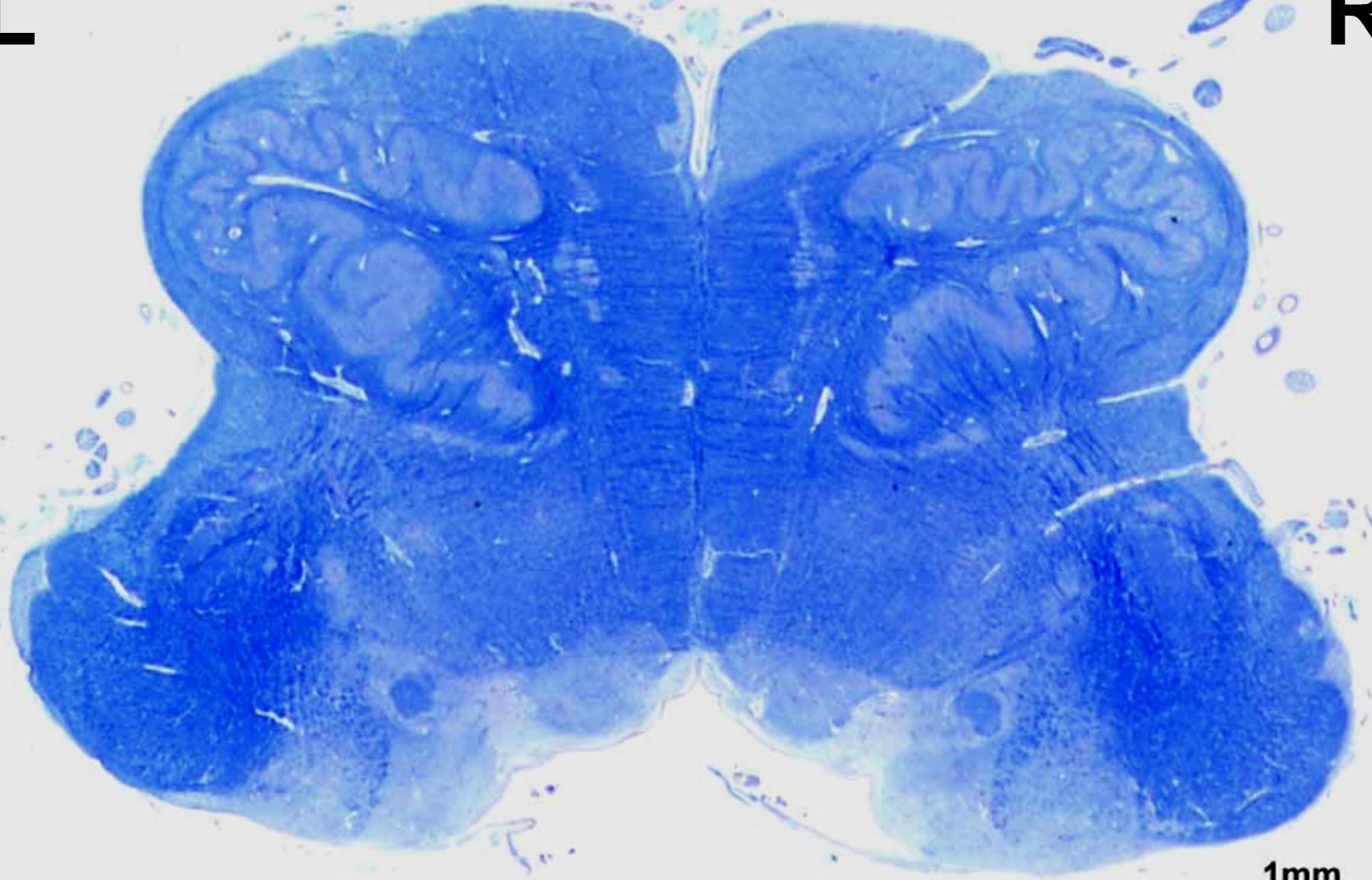
L

R



L

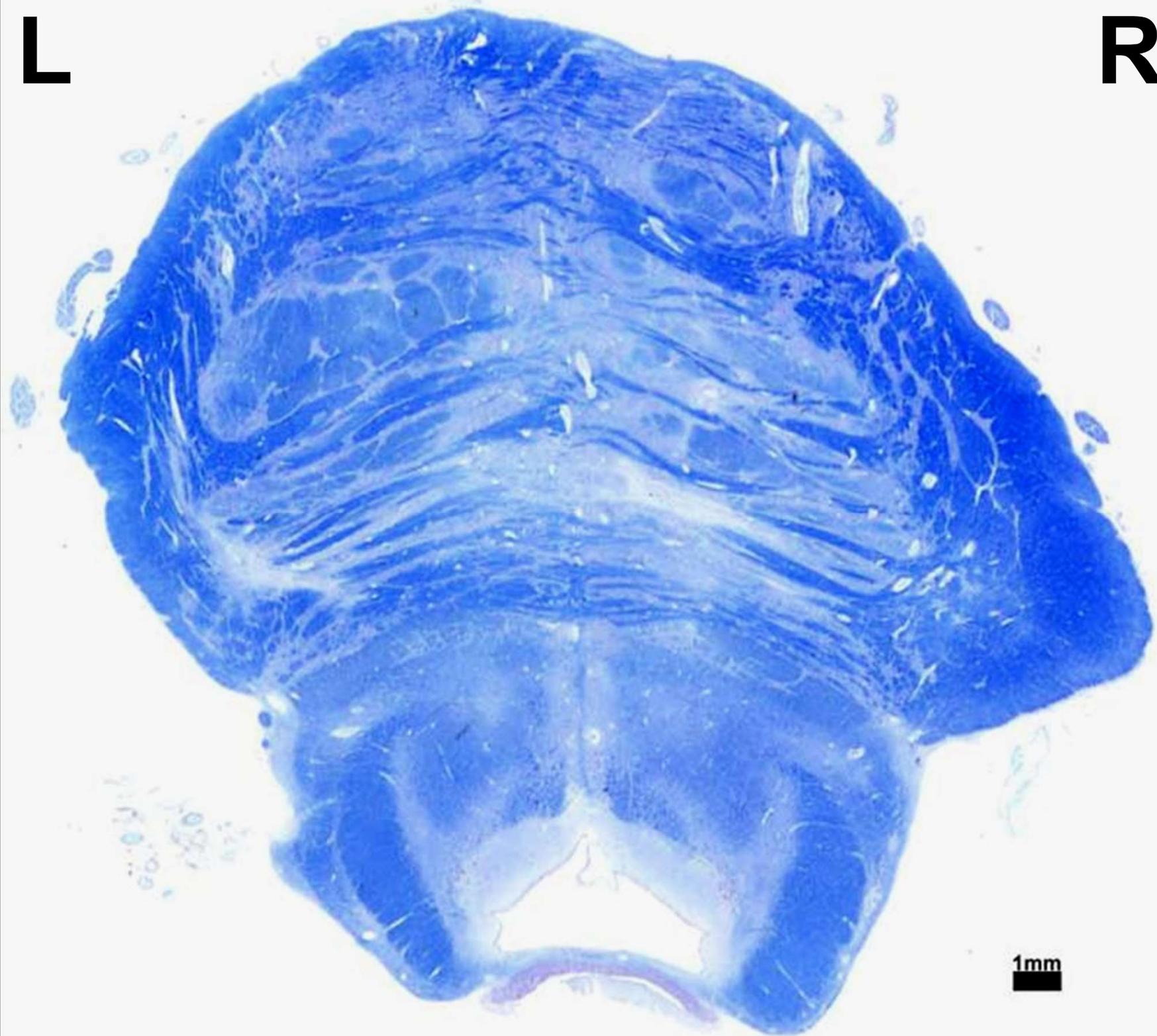
R



1mm

L

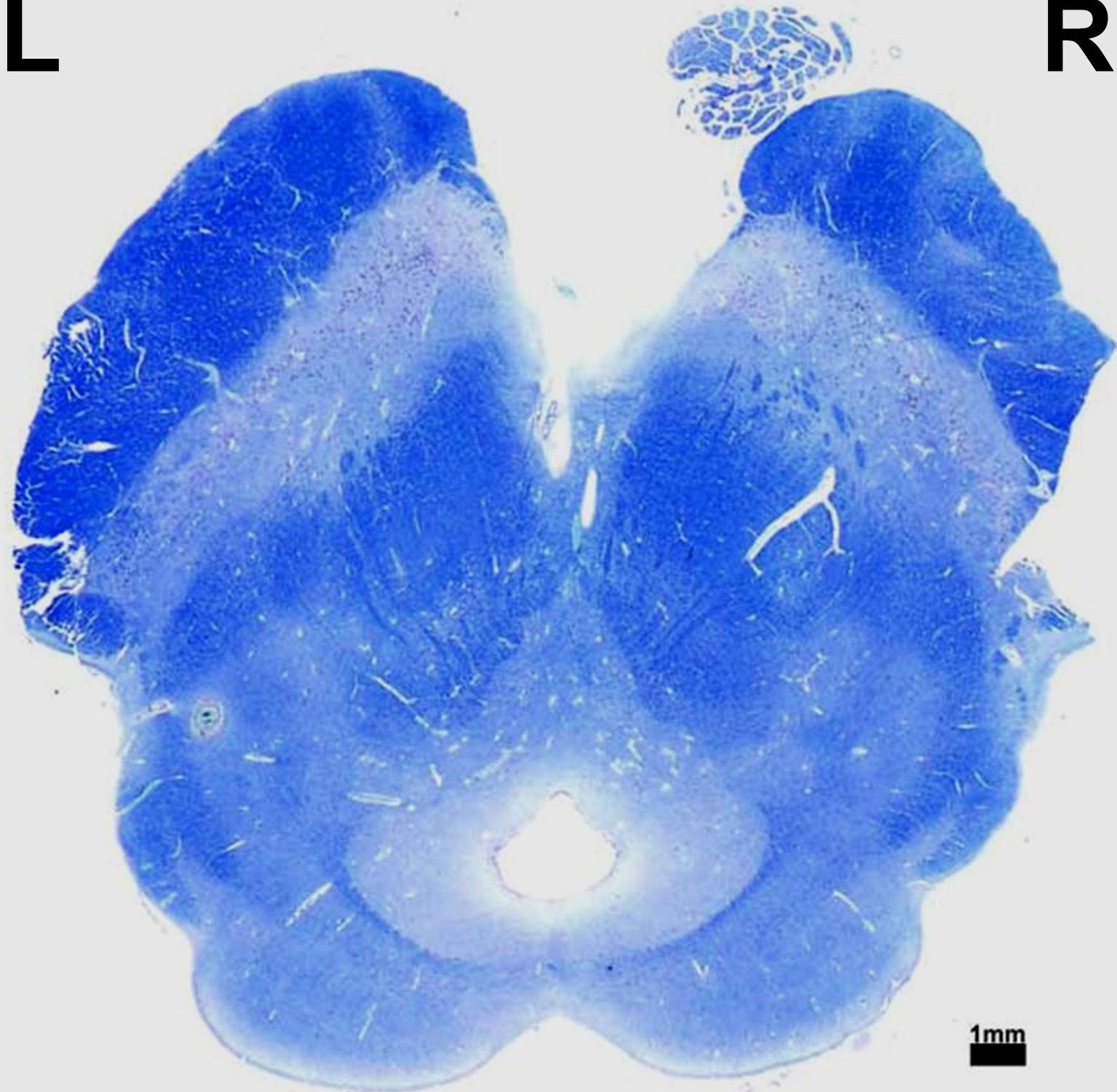
R



1mm

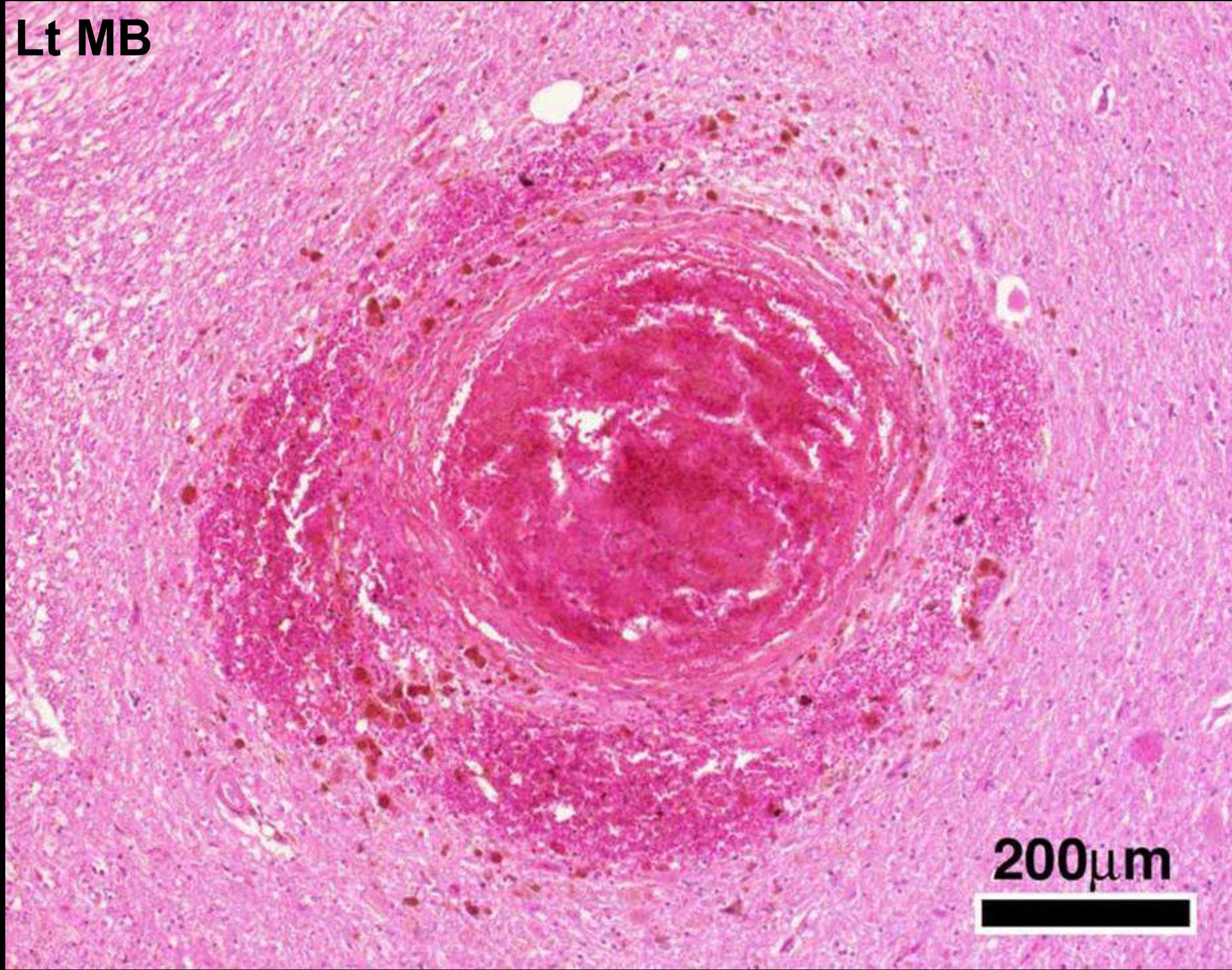
L

R

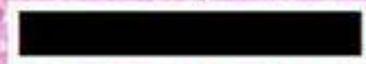


1mm

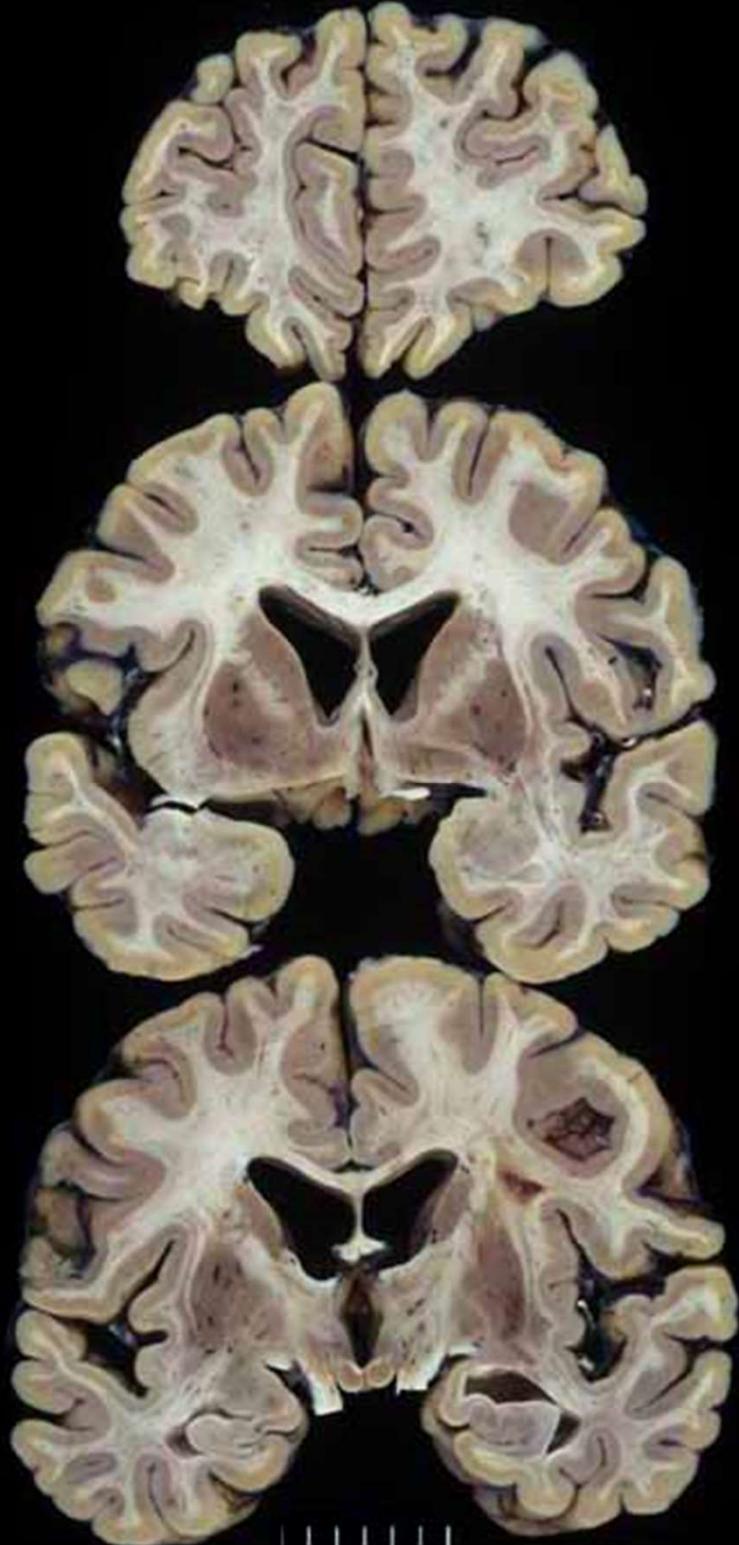
Lt MB



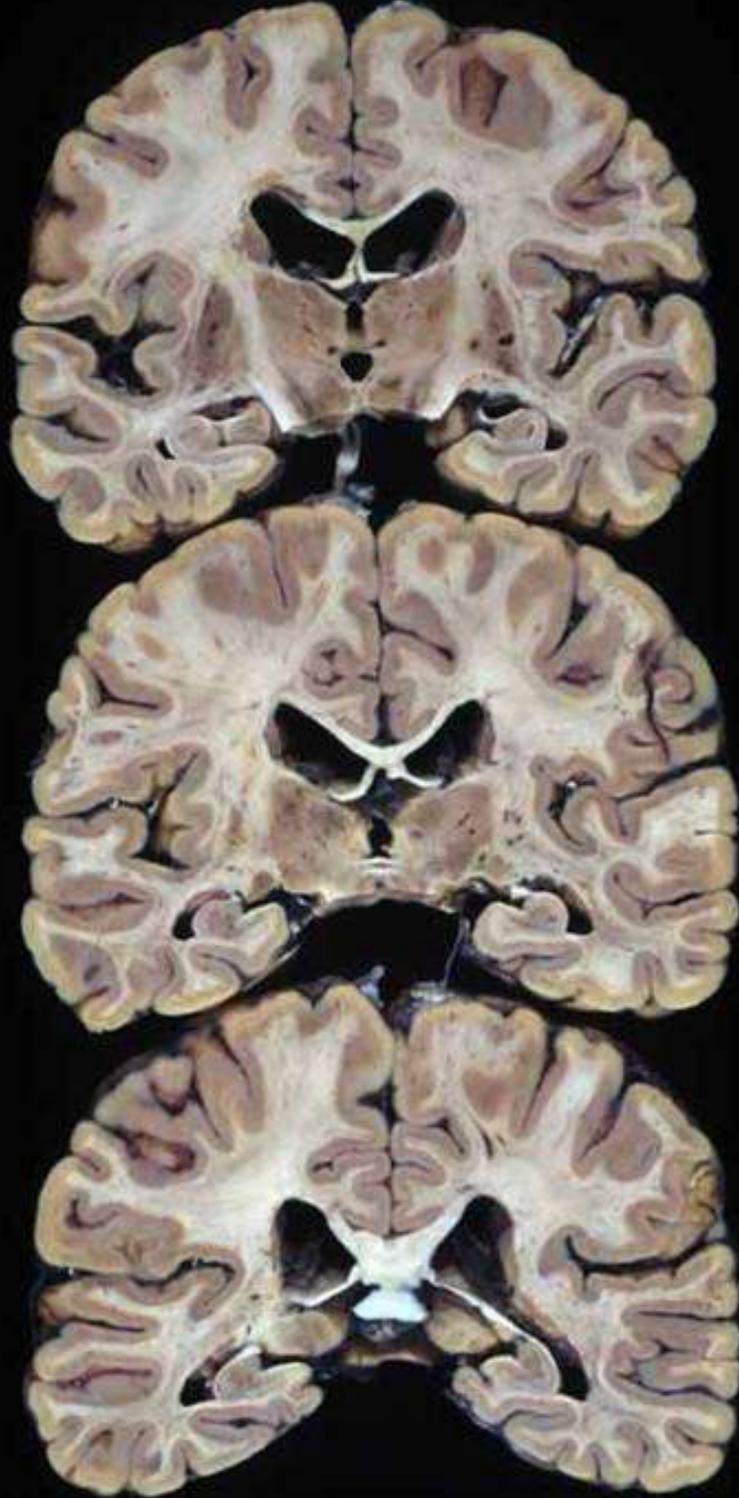
200  $\mu$ m



L

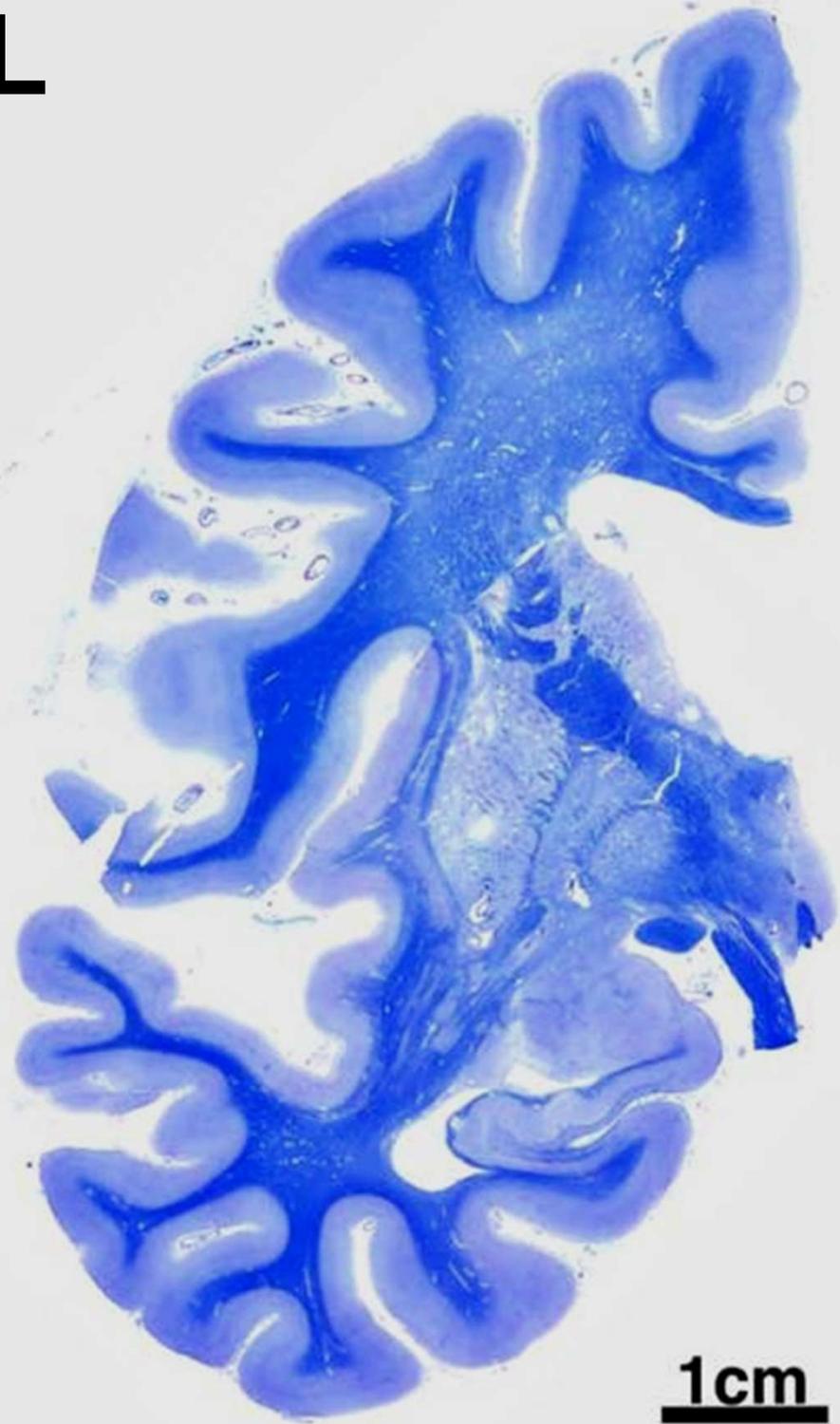


R

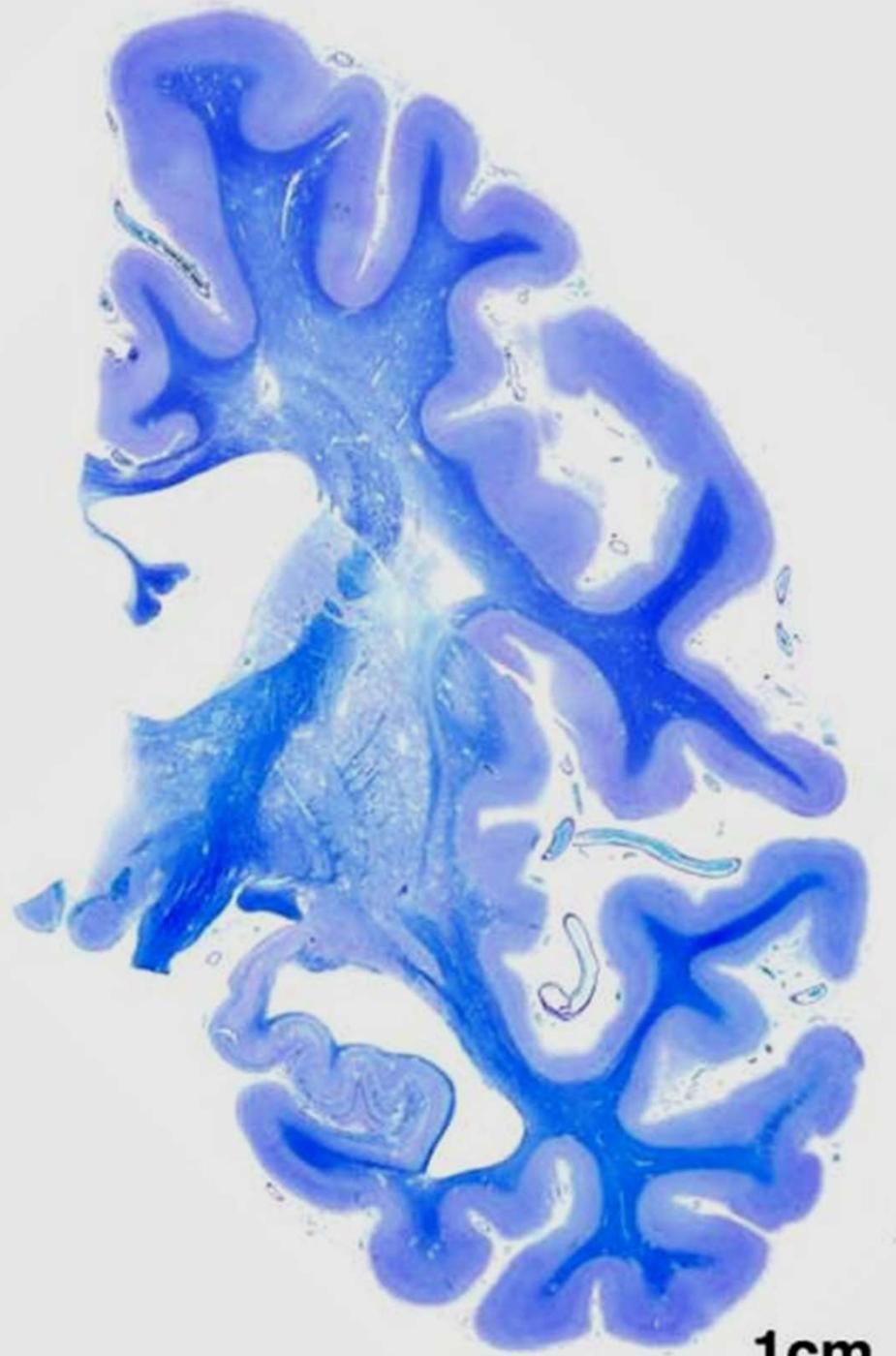


腦重  
1310g

L

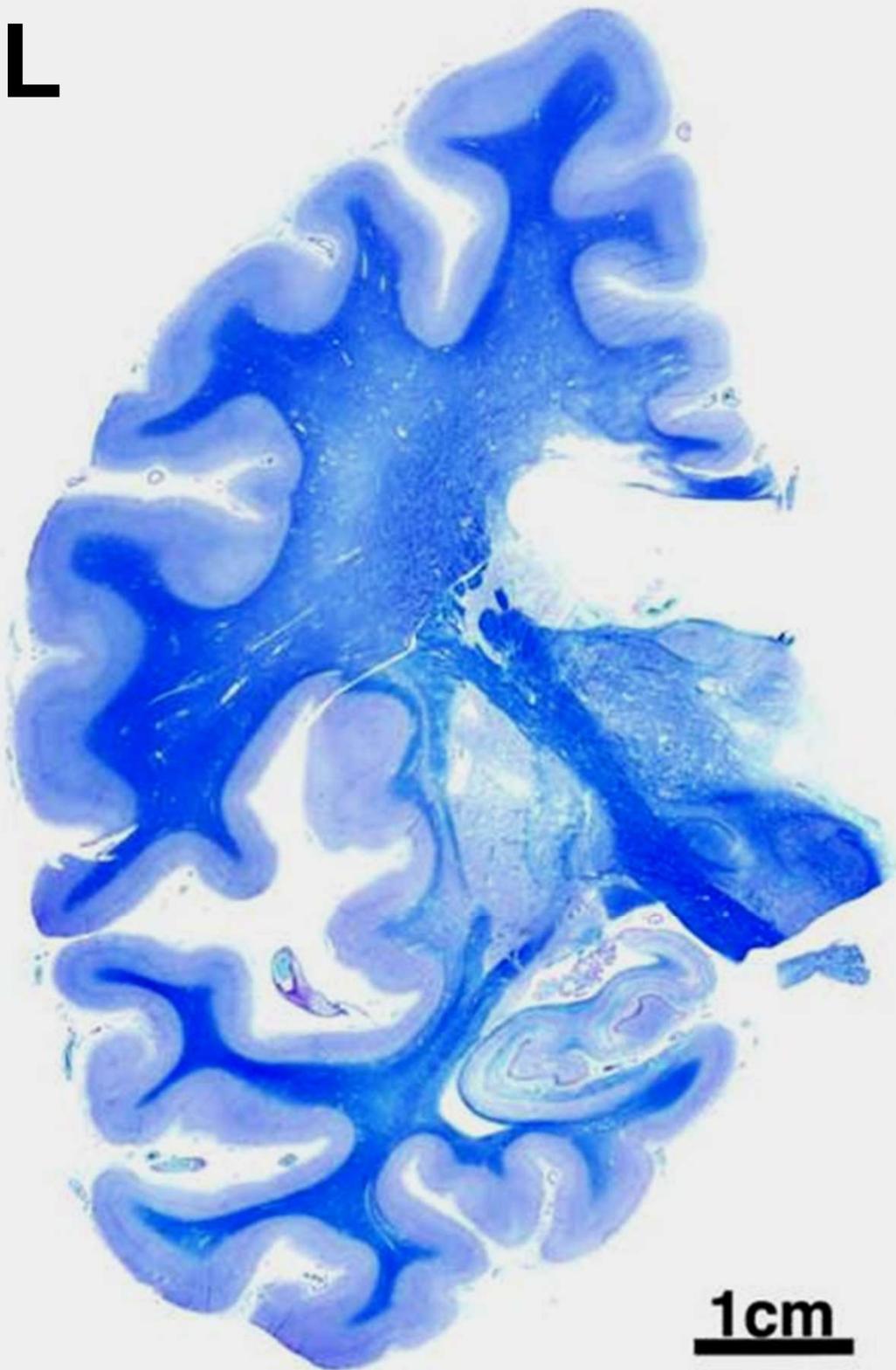


**1cm**



**1cm**

L

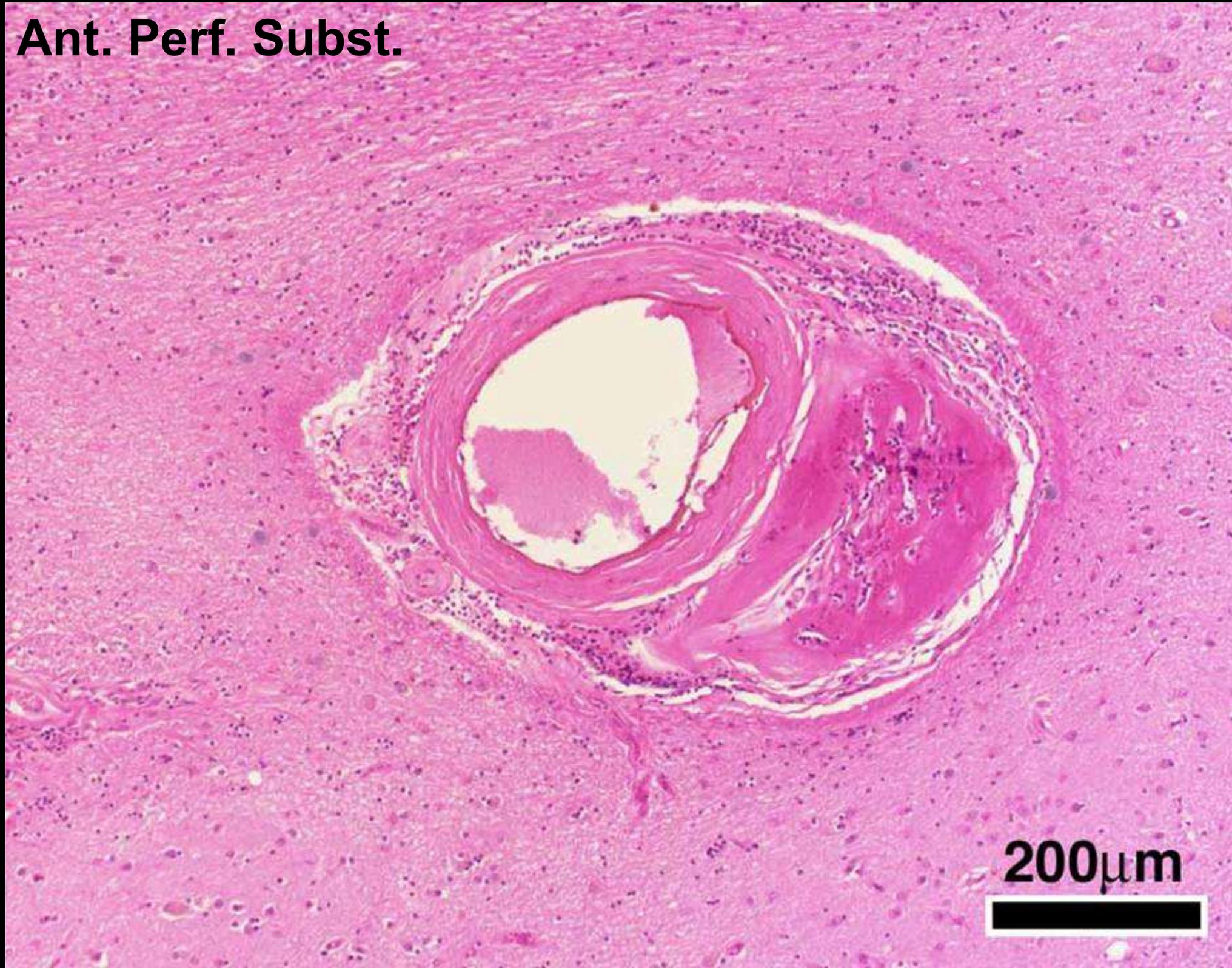


1cm



1cm

**Ant. Perf. Subst.**



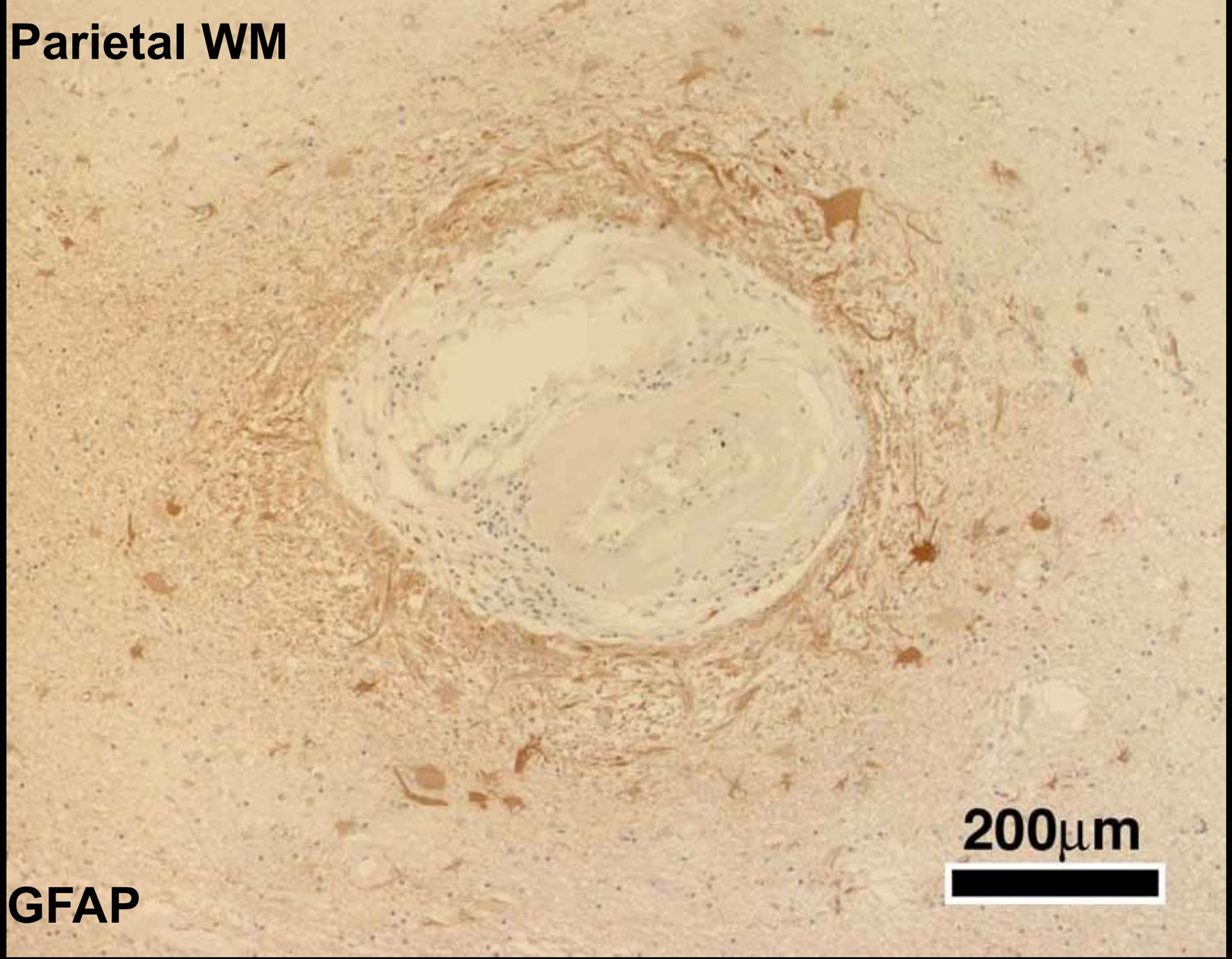
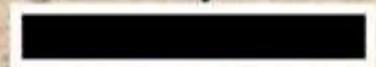
**200 $\mu$ m**



**Parietal WM**

**GFAP**

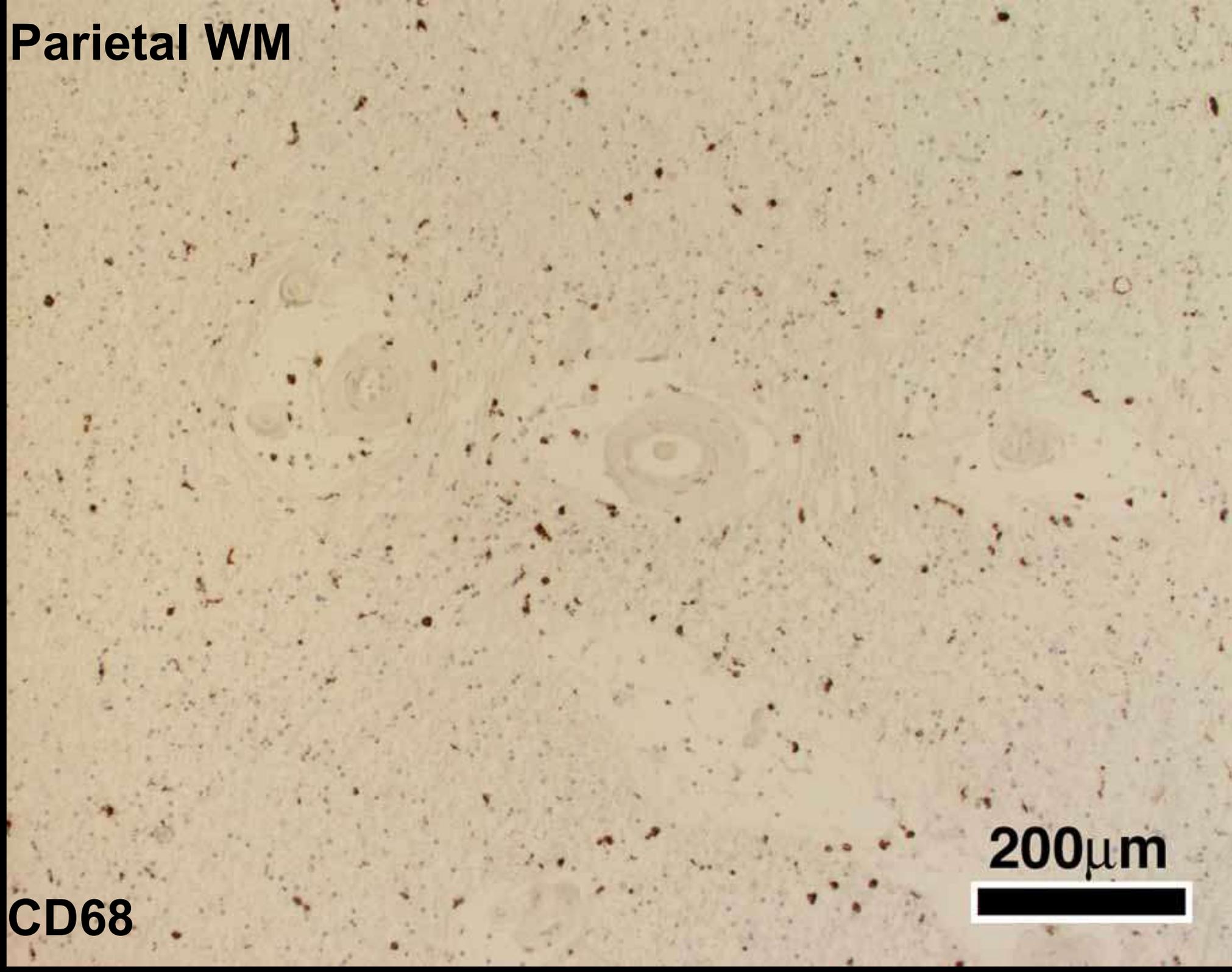
**200 $\mu$ m**



**Parietal WM**

**CD68**

**200 $\mu$ m**



# 神経病理所見のまとめ

## 肉眼所見

1. 頭蓋内動脈硬化高度 (ICASI = 5)
2. 白質中心の小中梗塞の多発
3. 白質の不全軟化、脳梁の萎縮

## 組織所見;

1. Binswanger型白質病変を伴う多発性脳梗塞
  - 1.1. 大脳白質のびまん性の神経線維脱落、U fiber保存
  - 1.2. 陳旧性多発小梗塞: 前頭・頭頂・後頭葉直下白質: 脳梁、基底核、視床、橋底部、錐体路二次変性
2. 老年性変化軽度
  - 老人斑:A、神経原線維変化:I、Lewy小体:I

# 遺伝性白質脳症

- CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy ) は、*notch* 遺伝子異常
- CARASIL (cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy ) はHtrA1遺伝子遺伝子

# CARASIL

- *HTRA1*遺伝子変異
- 常染色体劣性
- 大脳白質病変・禿頭・

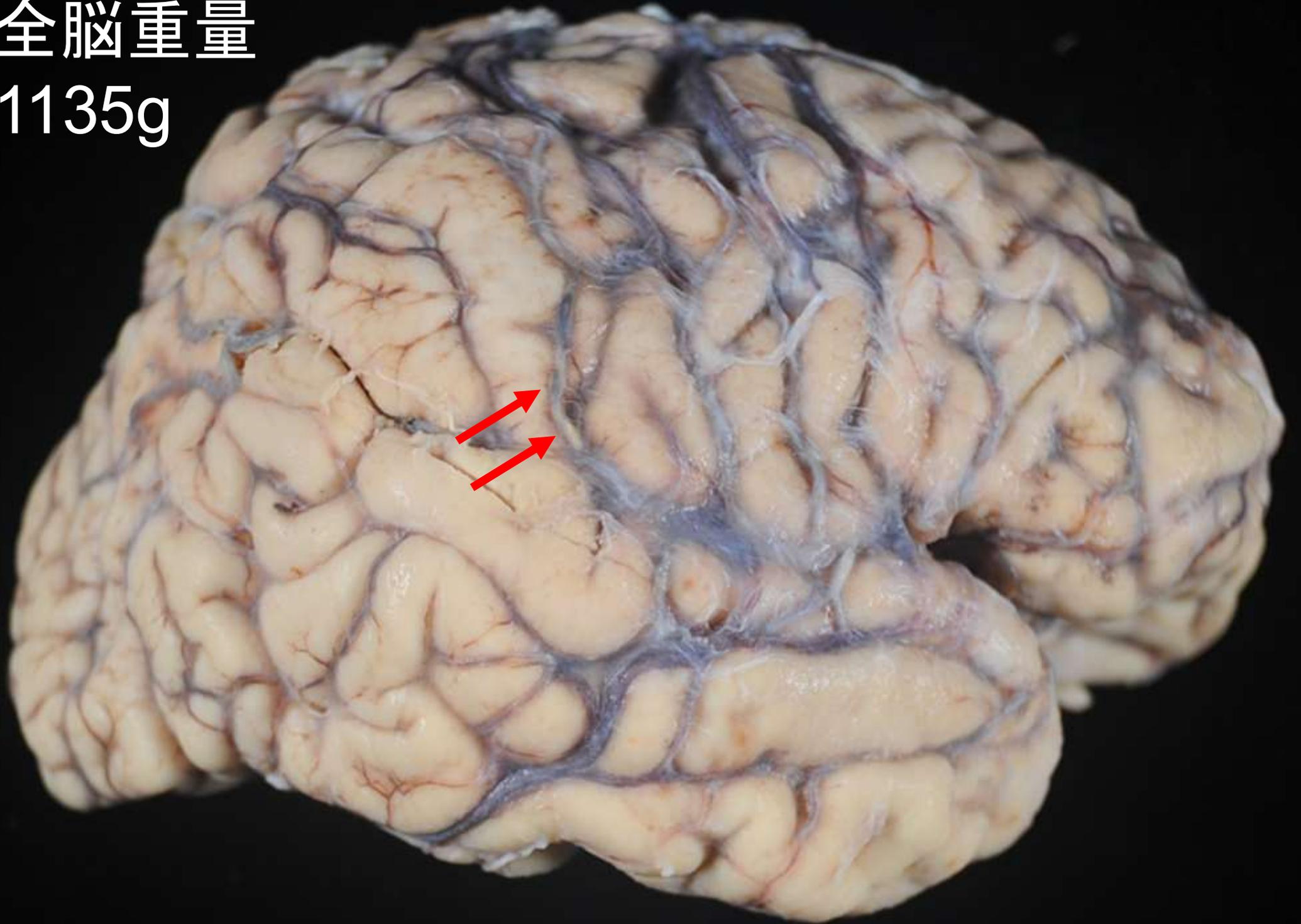
- 剖検例

G754A(A252T) missense mutation 全身解剖  
(Yanagawa S. *et al. Neurology* 2002)

C904T(R302X) nonsense mutation 全身解剖  
(Hara K. *et al. NEJM* 2009)

C904T(R302X) nonsense mutation 頭部限定解剖(本例)

全脳重量  
1135g



# 大脳血管・白質病変



前頭部



視床レベル

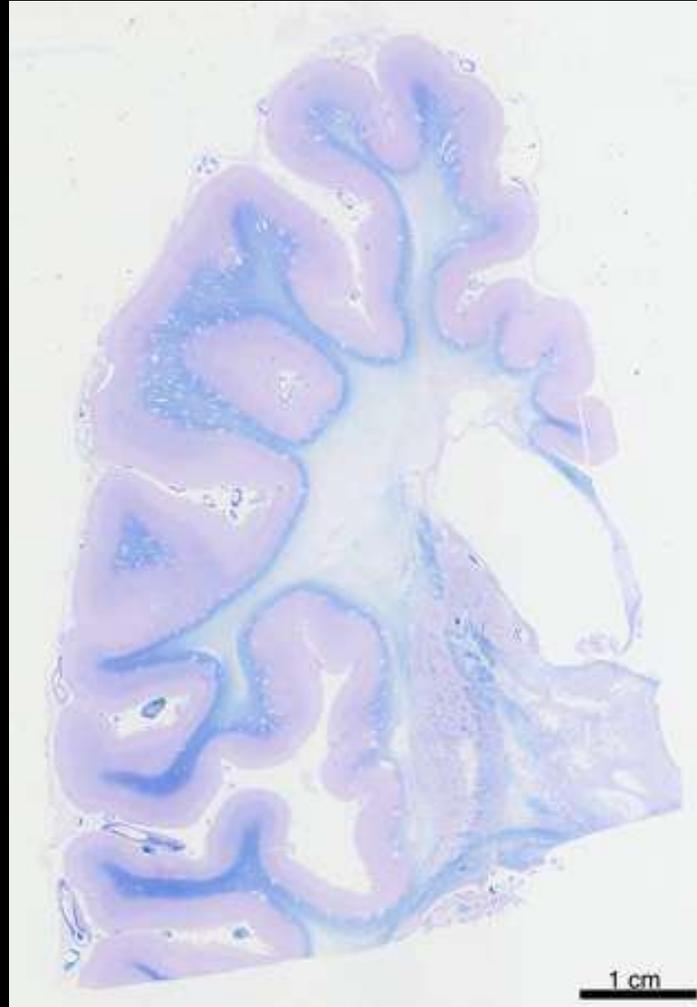


脳梁膨大直後

# 髓鞘染色(LFB-HE)



前頭部

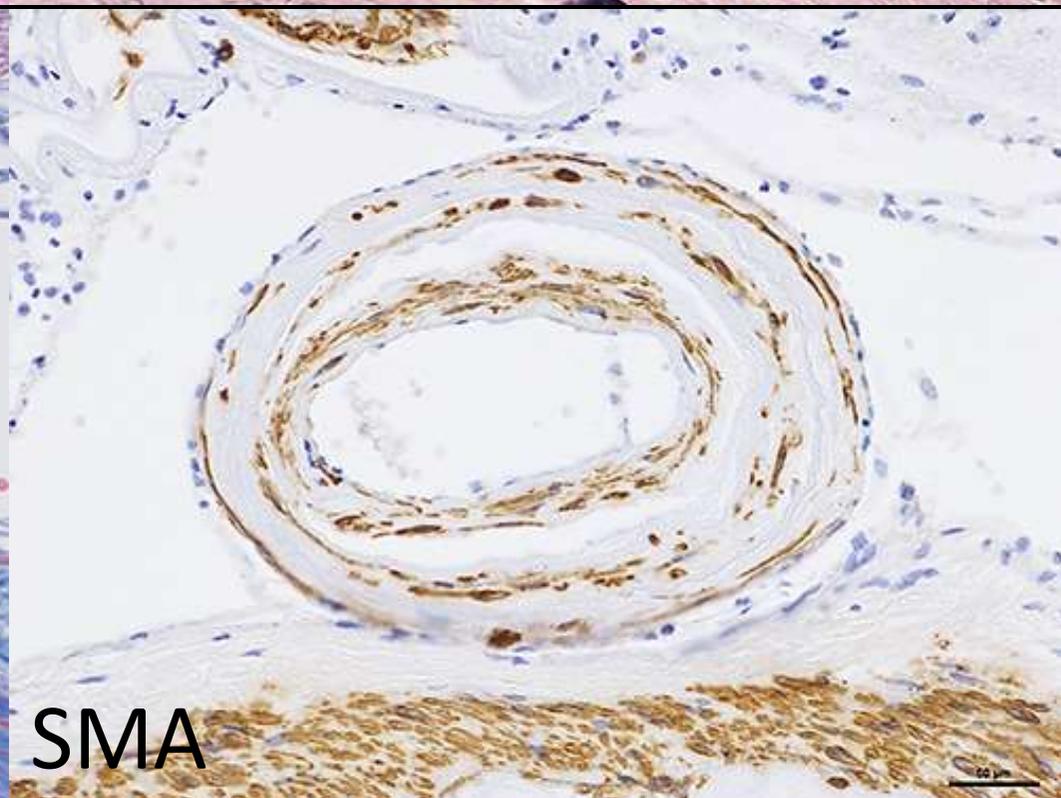
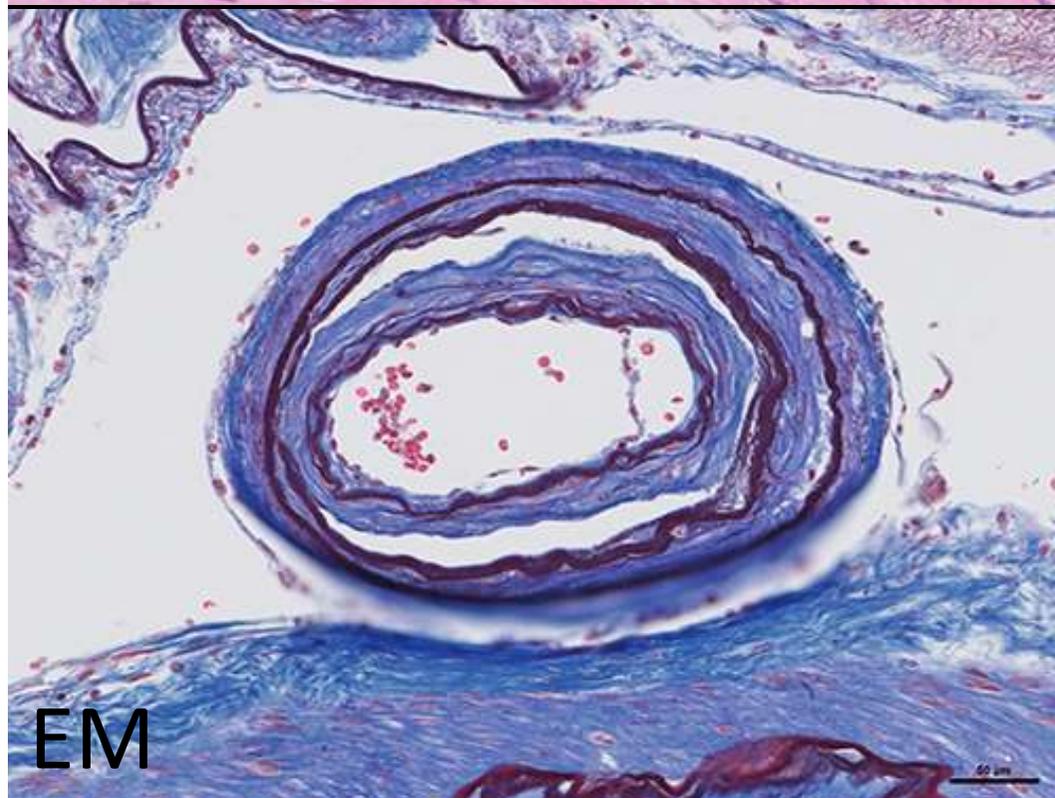
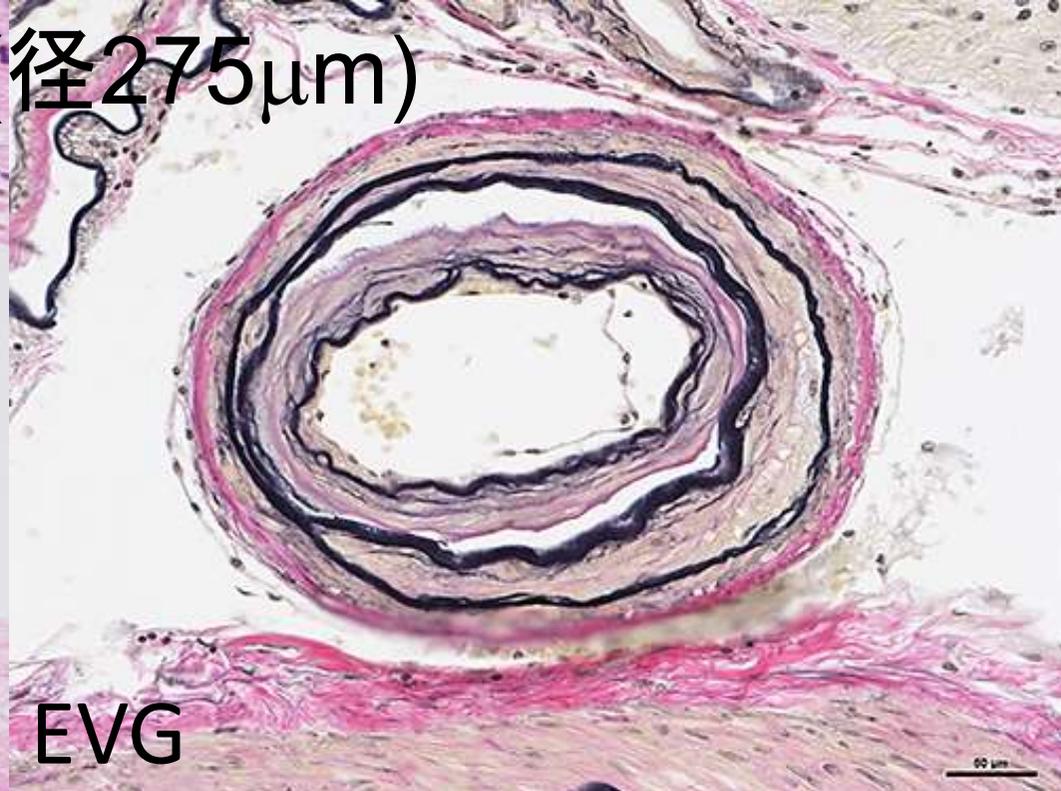
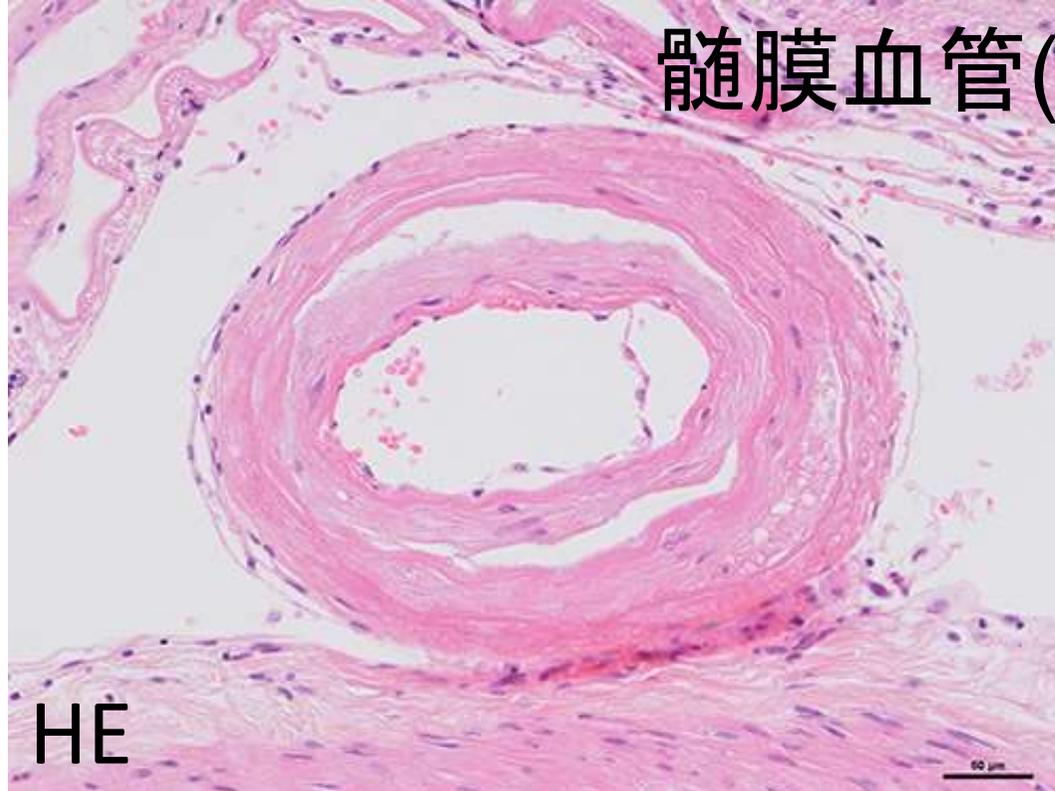


視床レベル



脳梁膨大直後

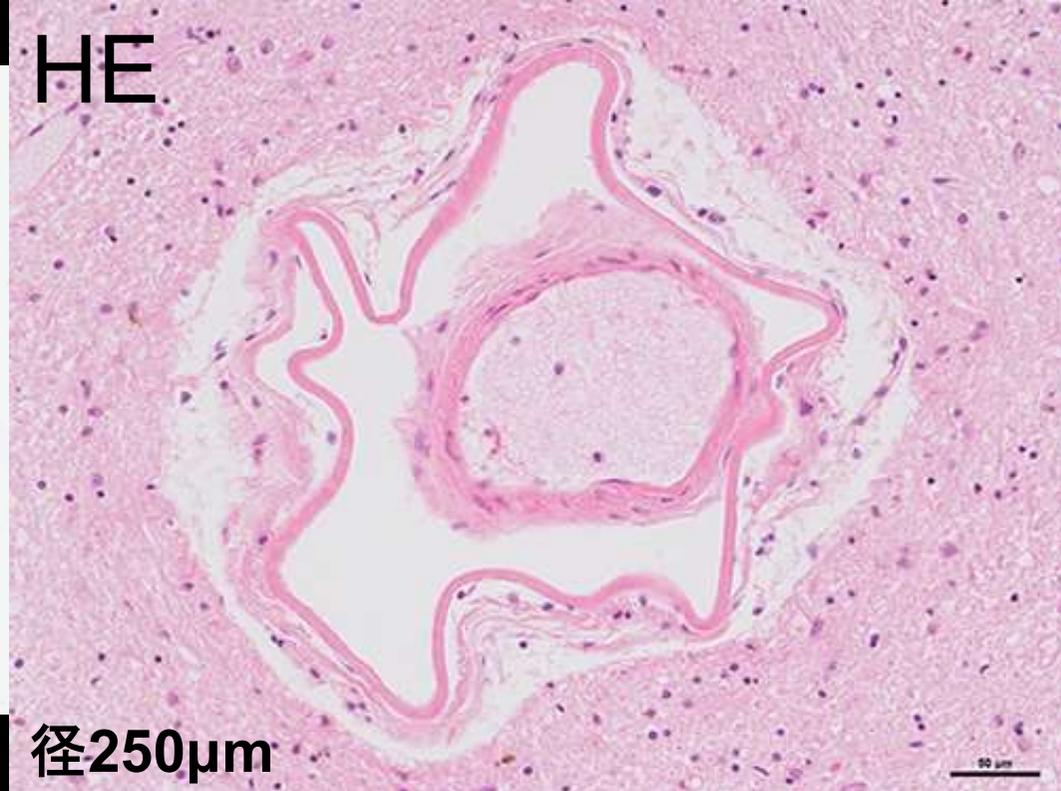
髓膜血管(径275 $\mu$ m)



橋



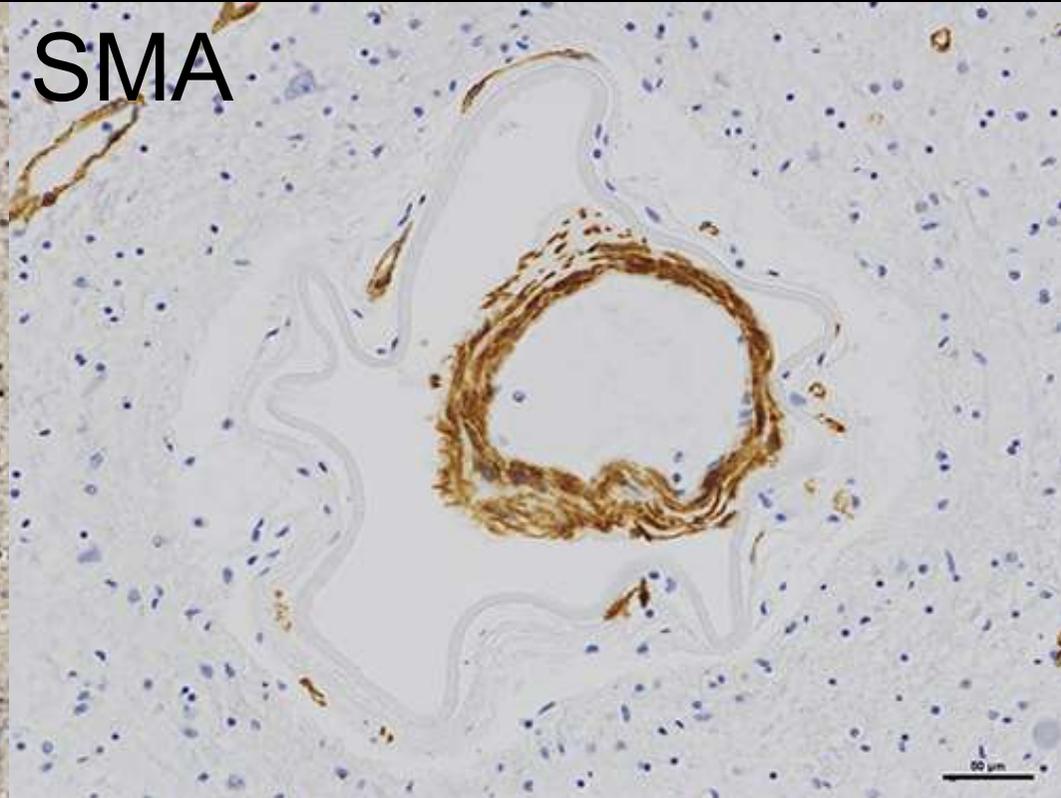
HE



EVG

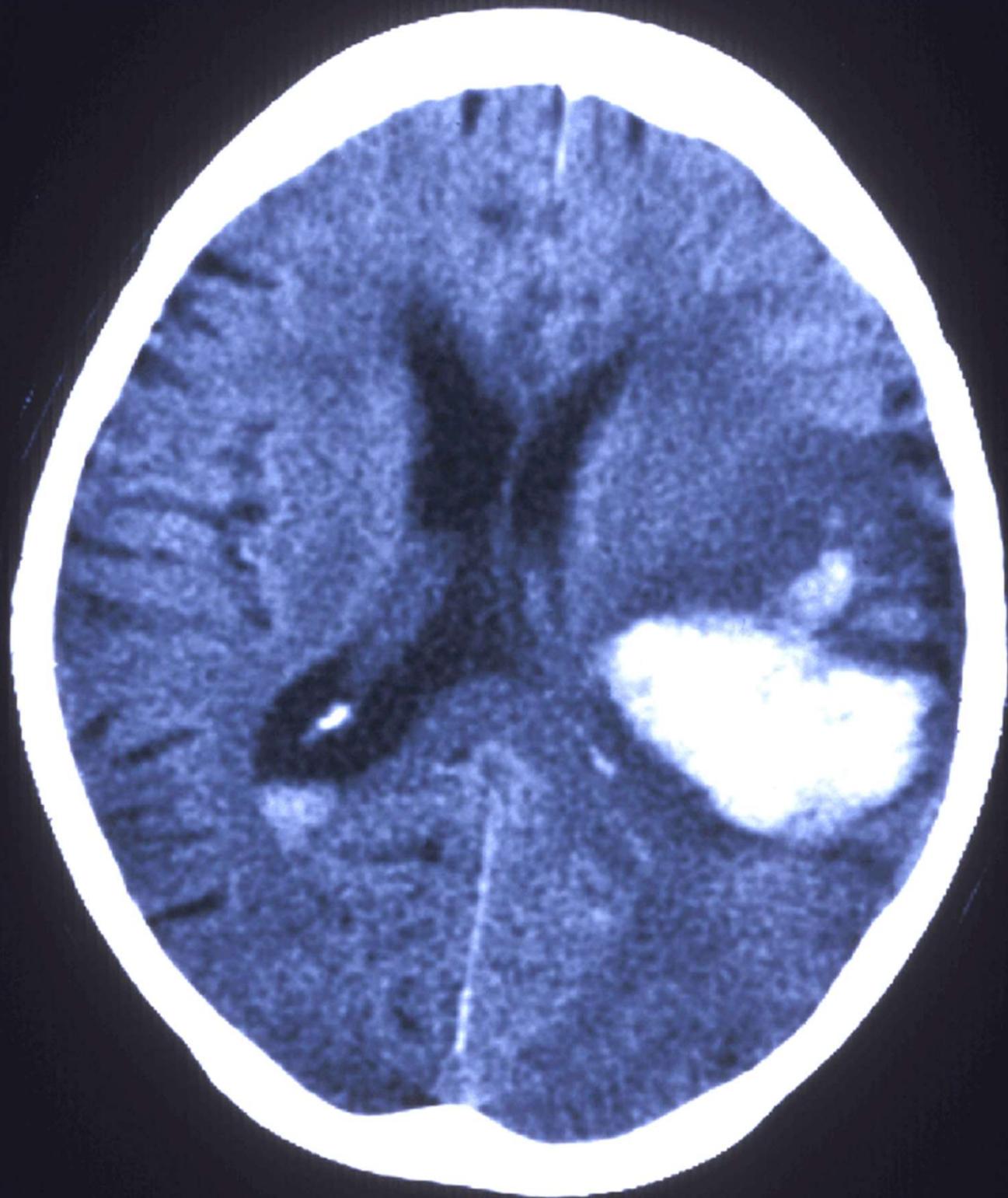


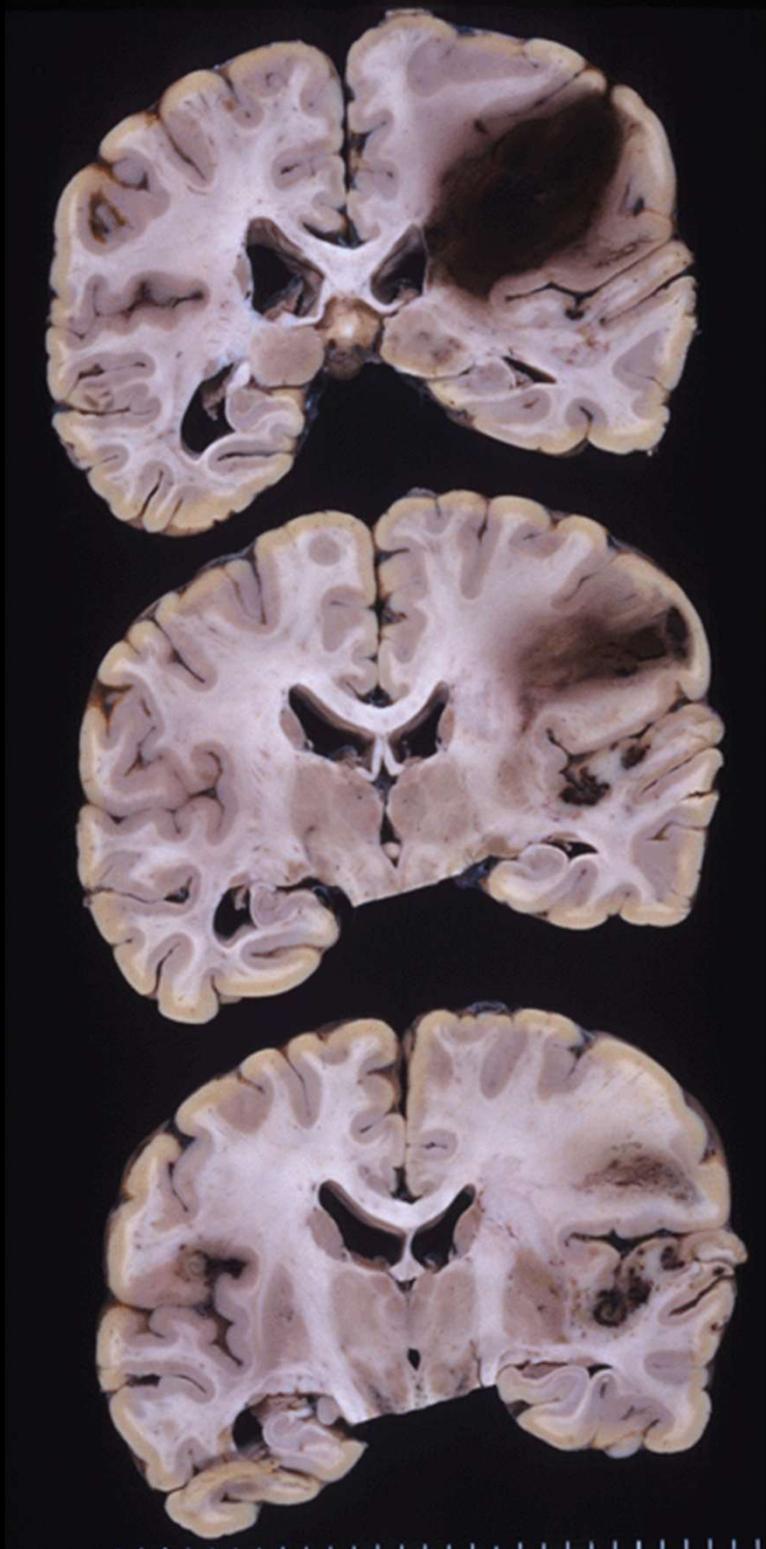
SMA



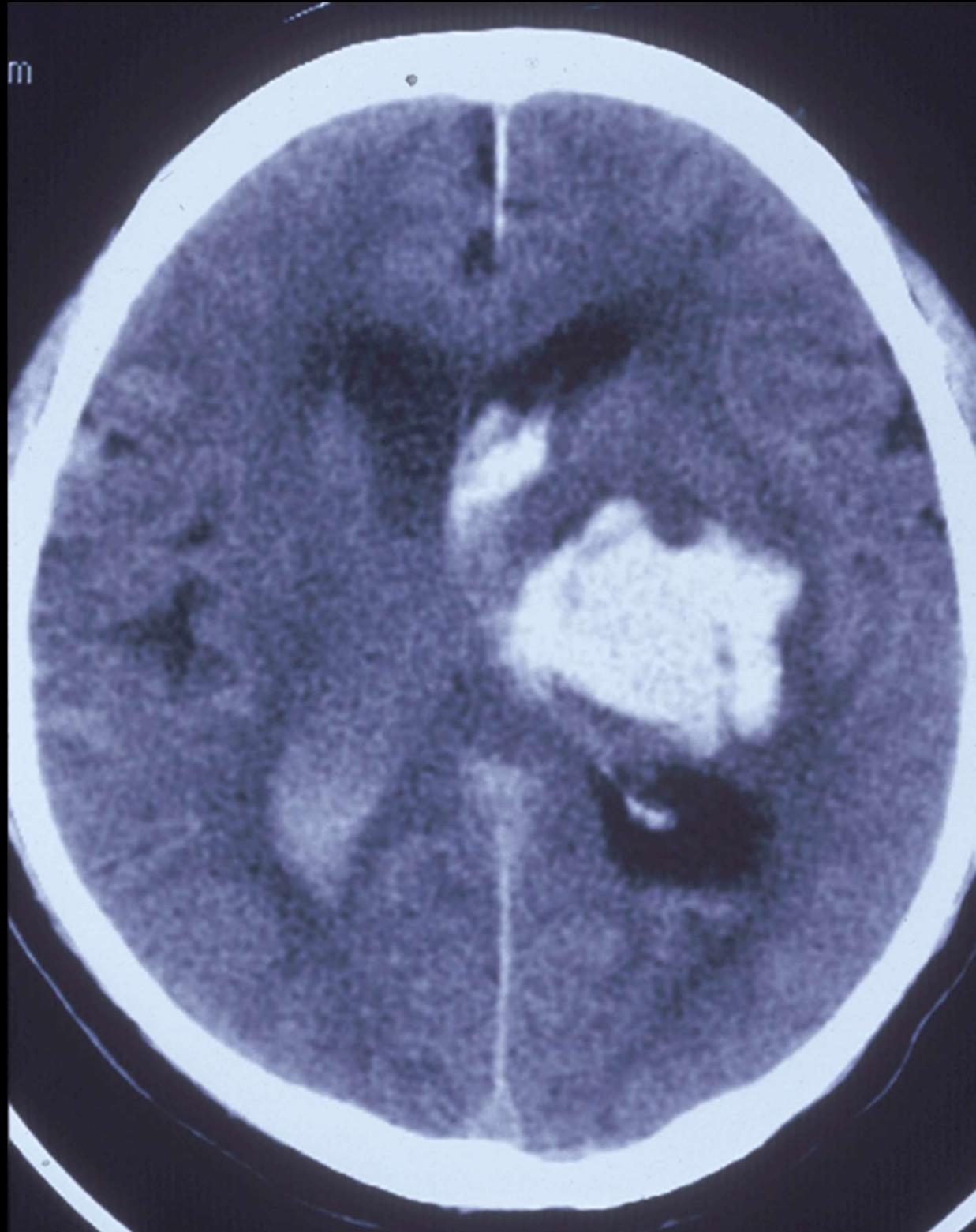
# 脳出血

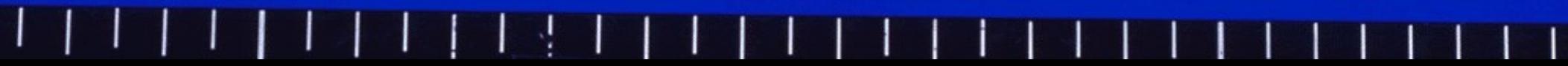
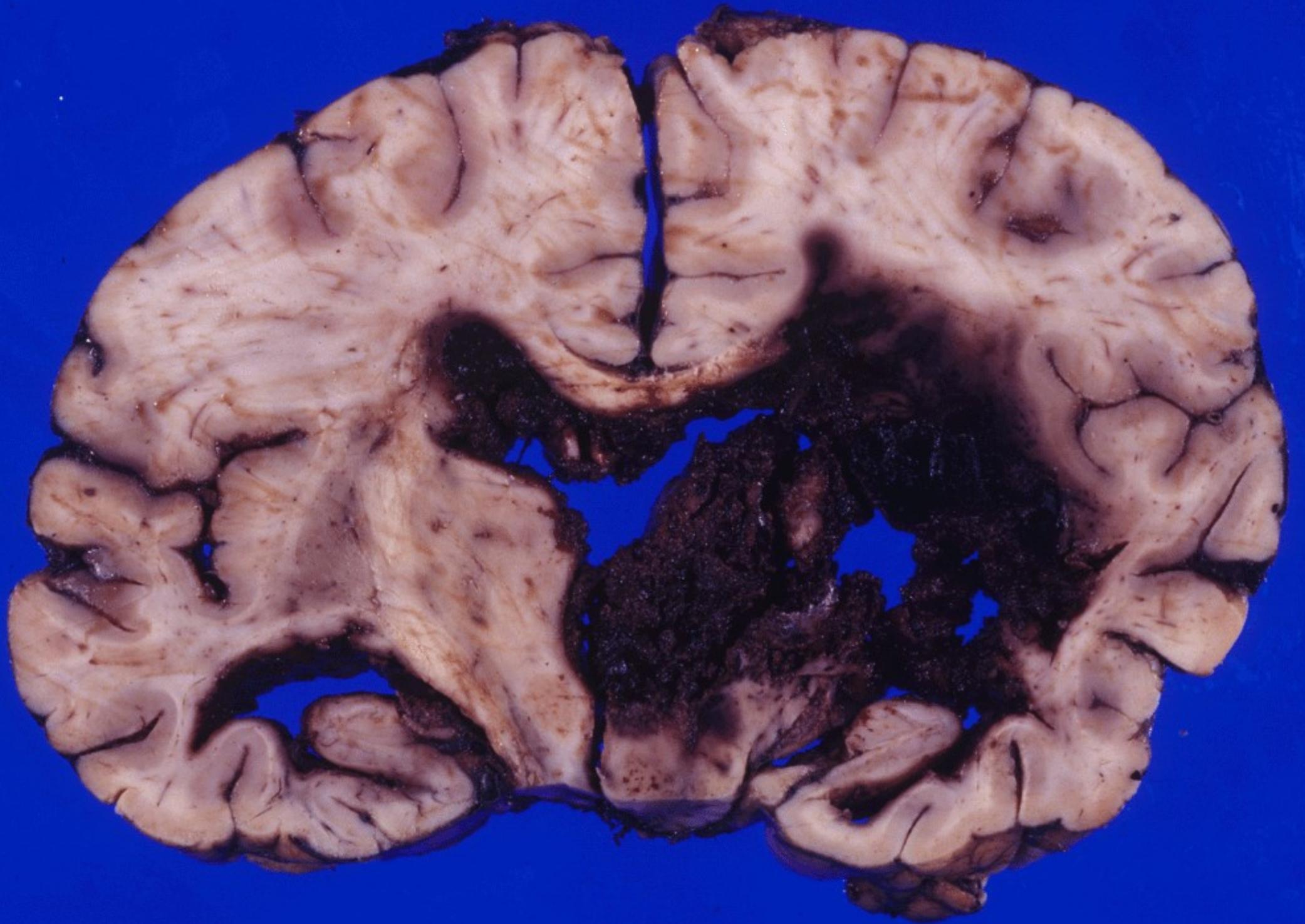
- ・ この30年間で激減。
- ・ 致死的脳血管障害としては、依然として君臨。
- ・ 高塩分・低蛋白食が、危険因子。
- ・ 小血管病変としての、血管壊死による出血が起き、それがshearing injuryのかたちで周囲に波及し、出血が広がっていくかたちと考えられている。
- ・ 解離の関与については仮説の段階。

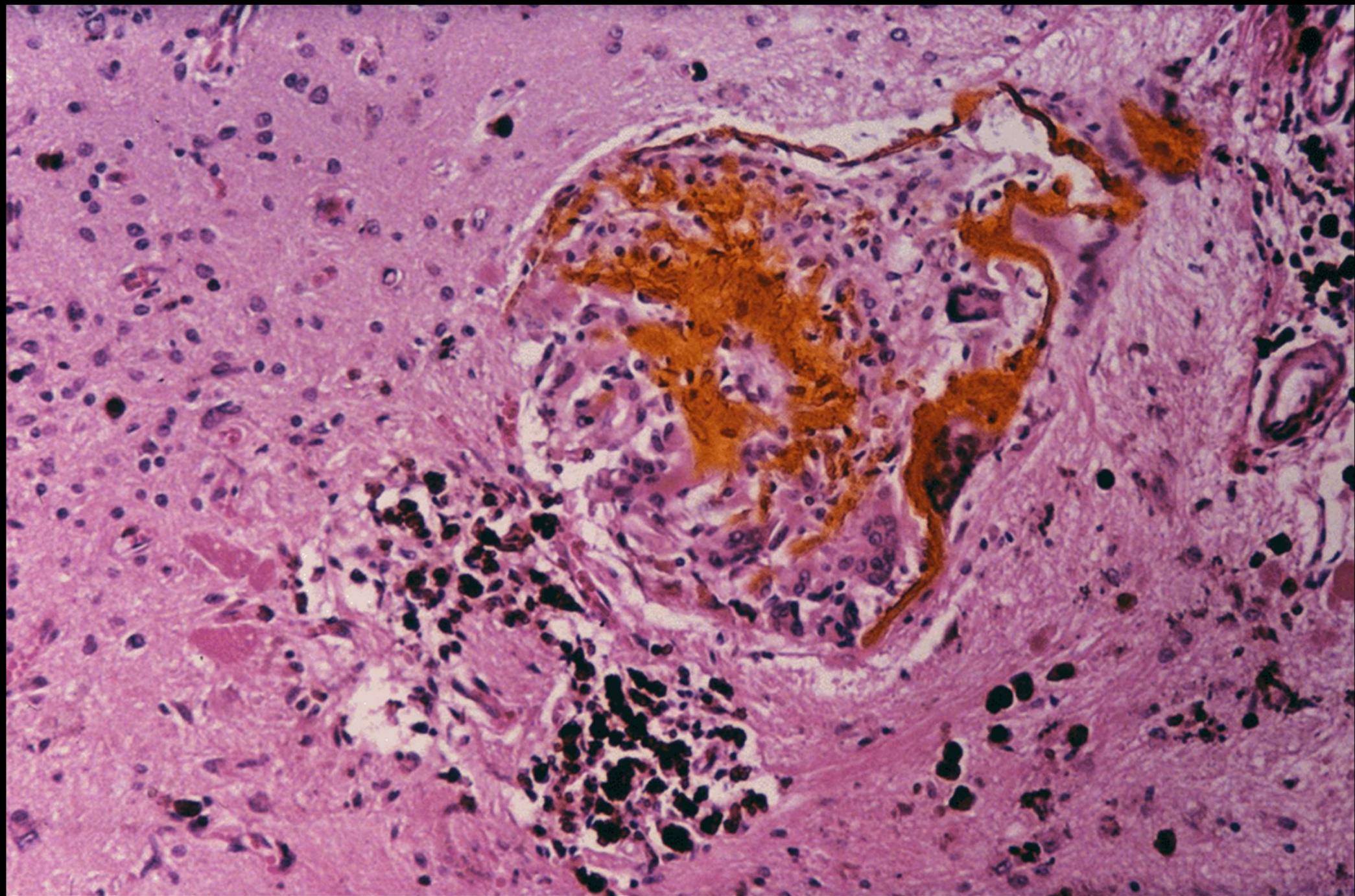


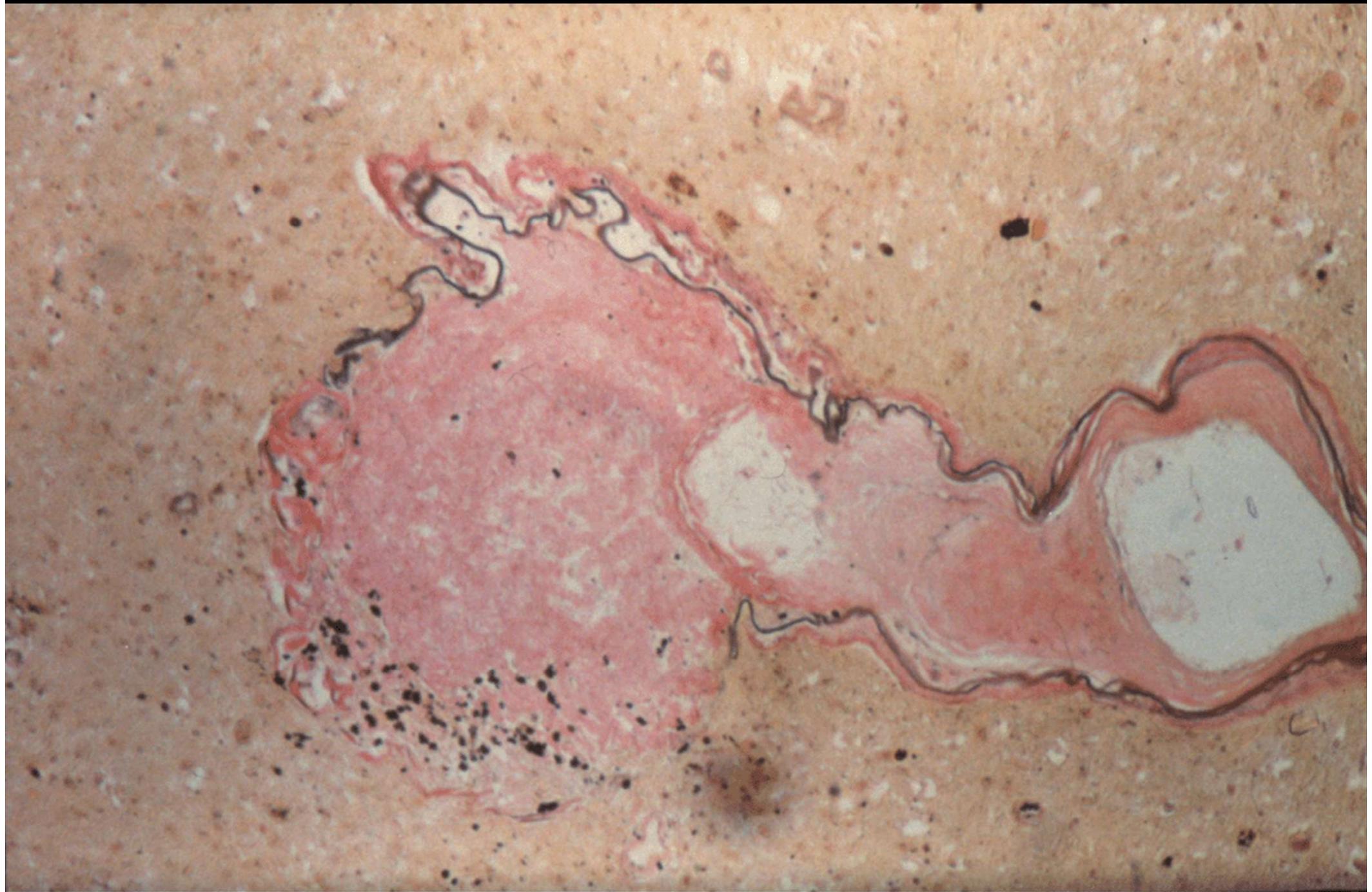


m



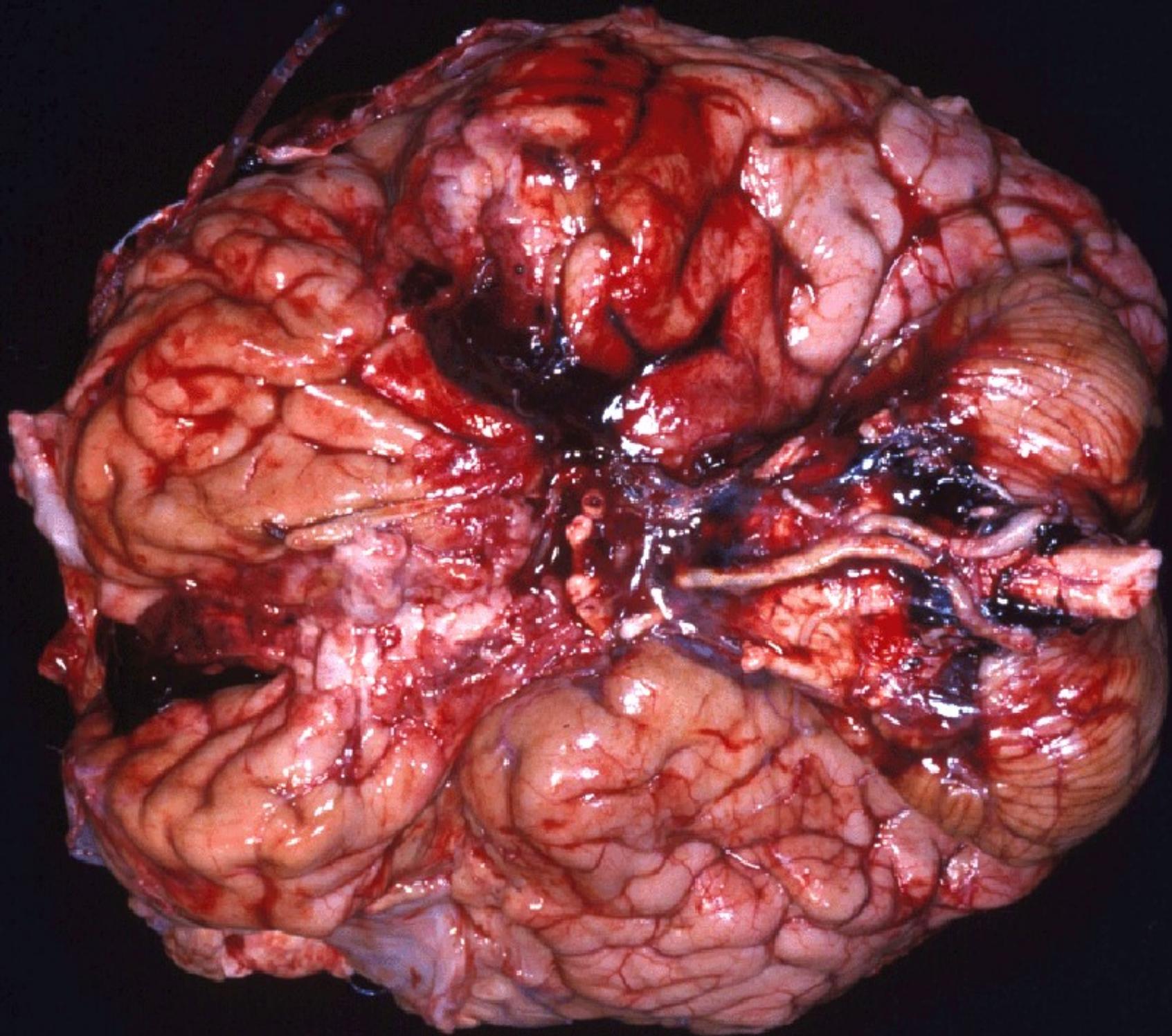




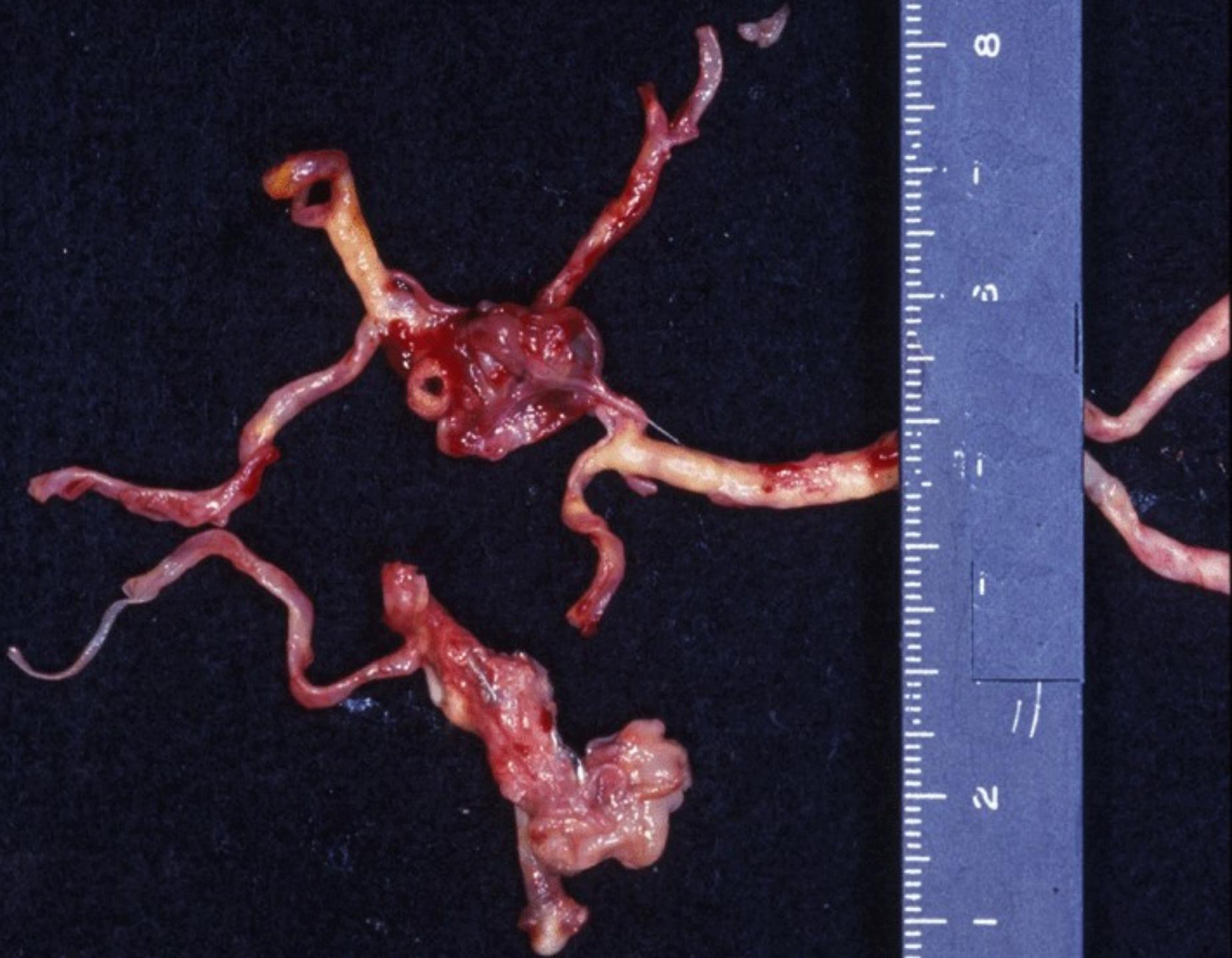


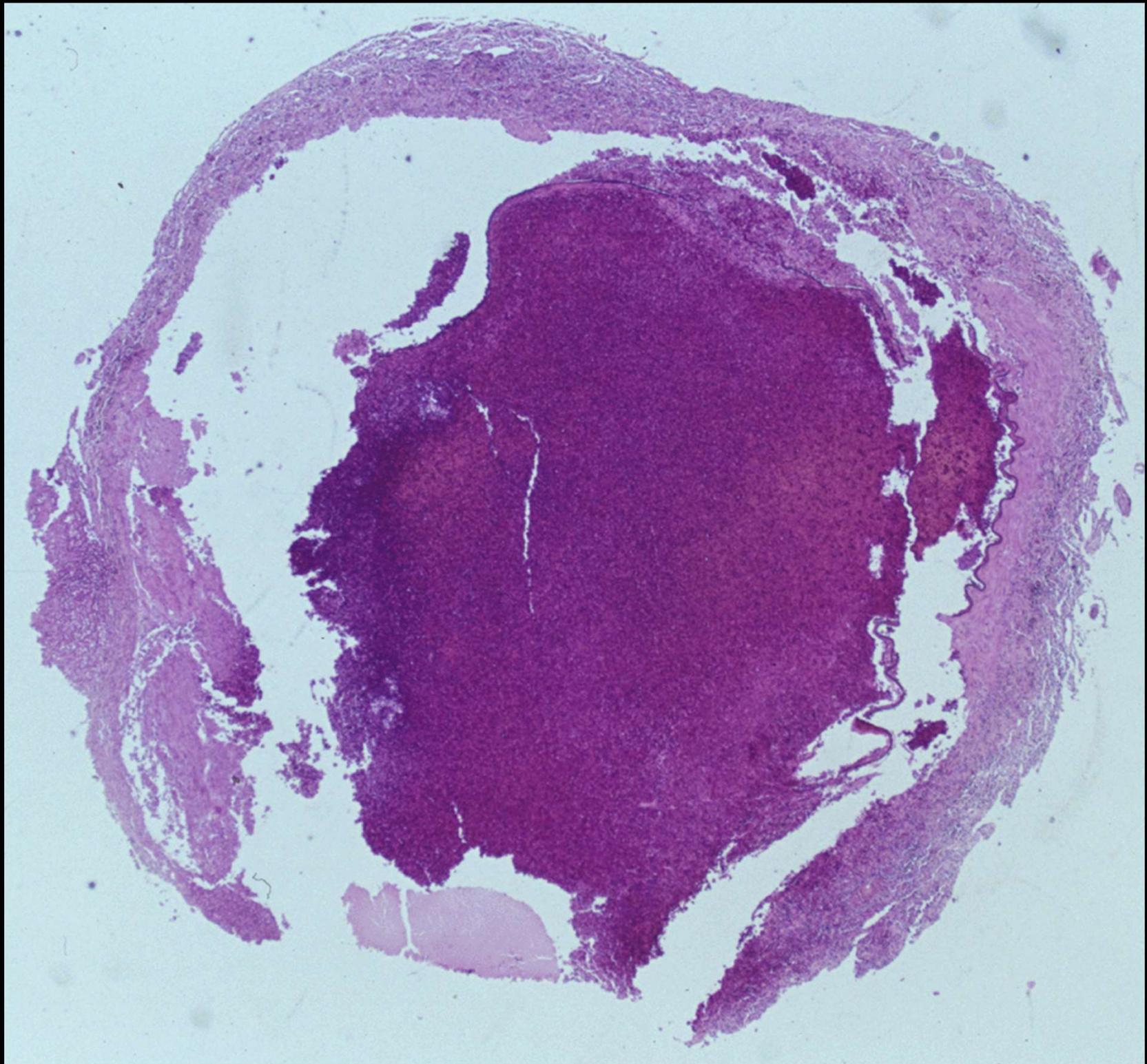
# 急性クモ膜下出血

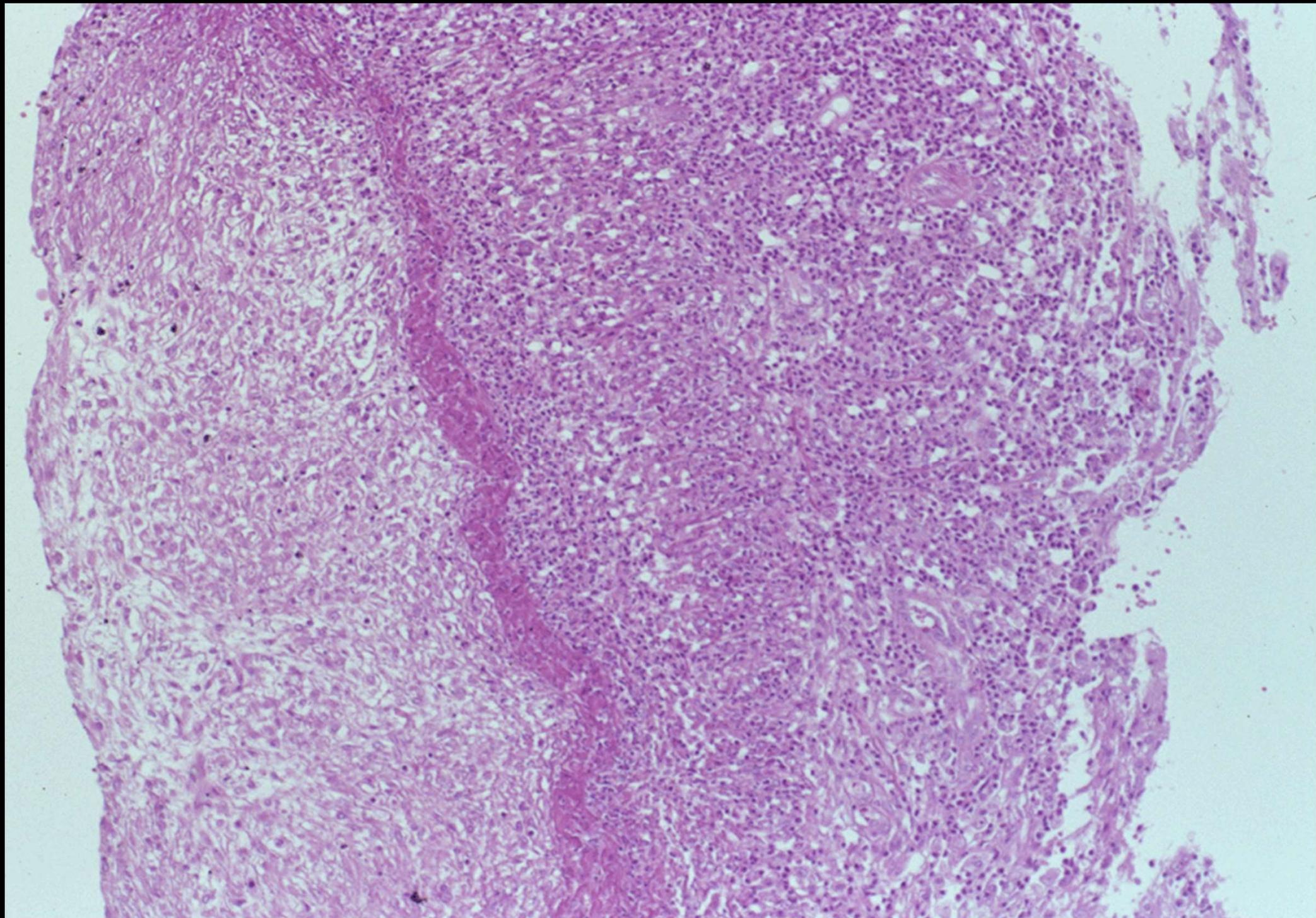
- ・ 動脈瘤の破裂による
- ・ 先天性要因としての、内弾性板の欠損に、後天的要因としての、高血圧が付加し、準備状態をつくる
- ・ 血圧上昇期に一致し、破裂するため、一般に仕事中に起きることで、回りに恐怖感を与える
- ・ 後遺症のレベルがひどい
- ・ 脳ドックによる検出と、予防的手術を行っているのは、本邦のみ

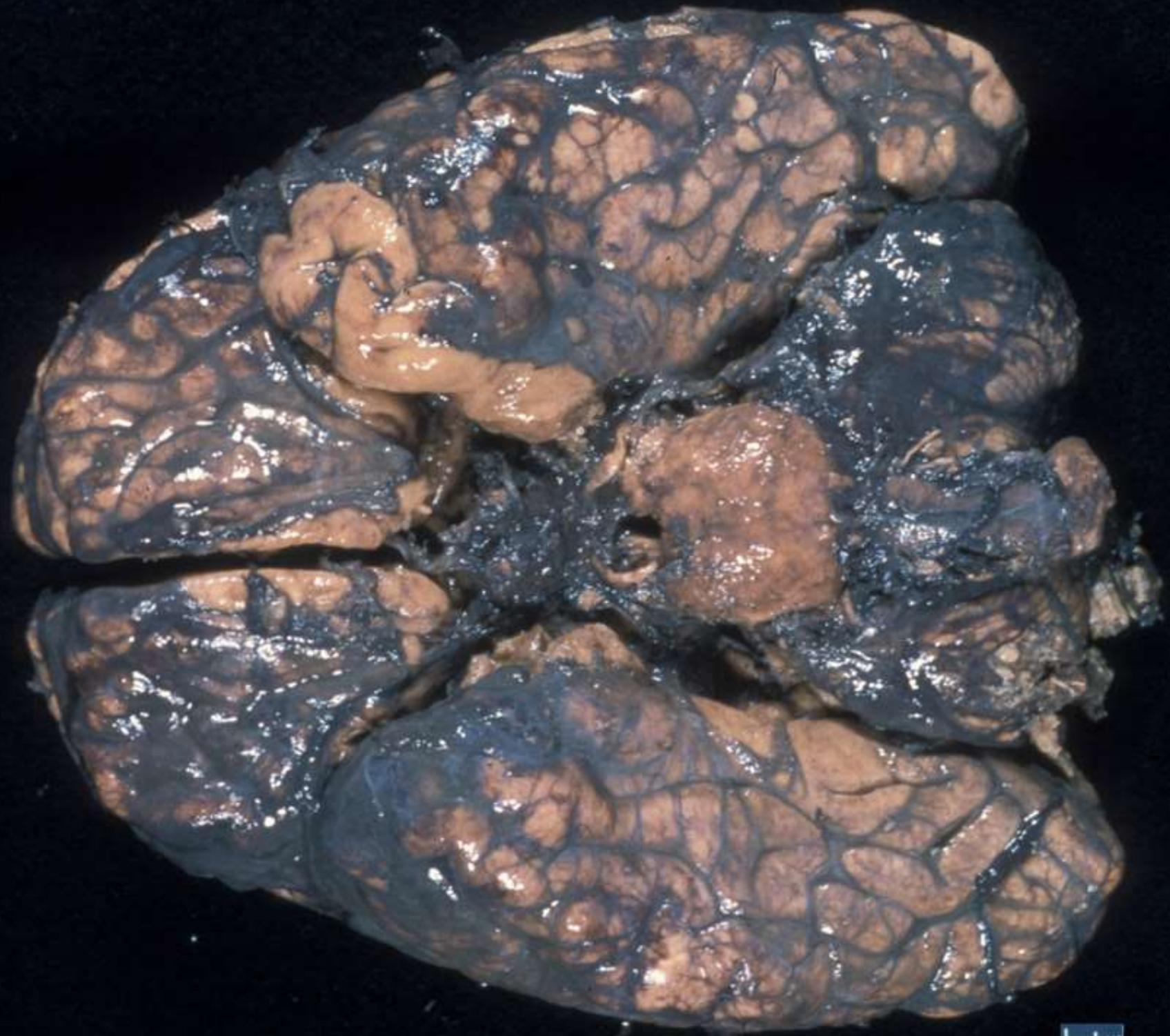


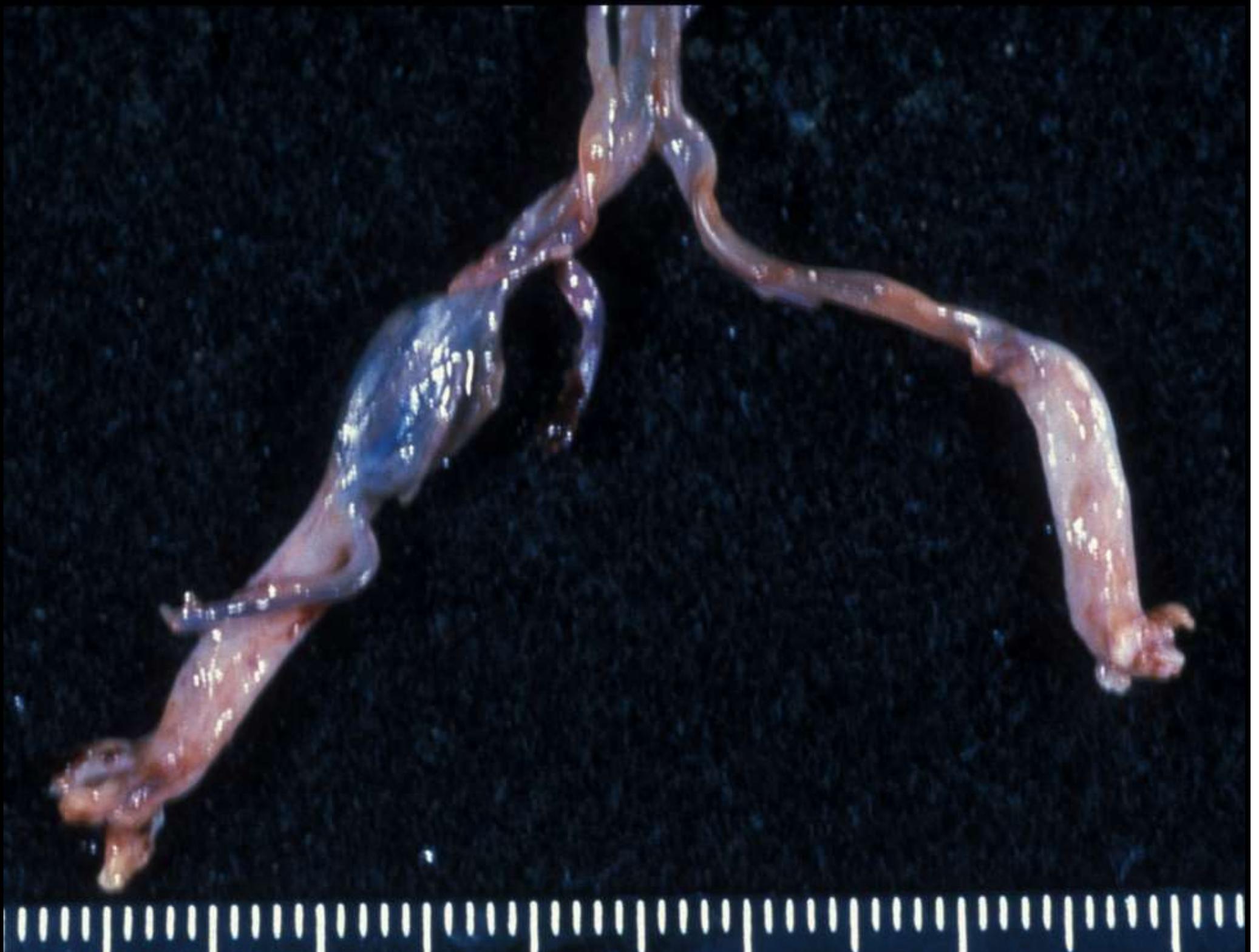
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100

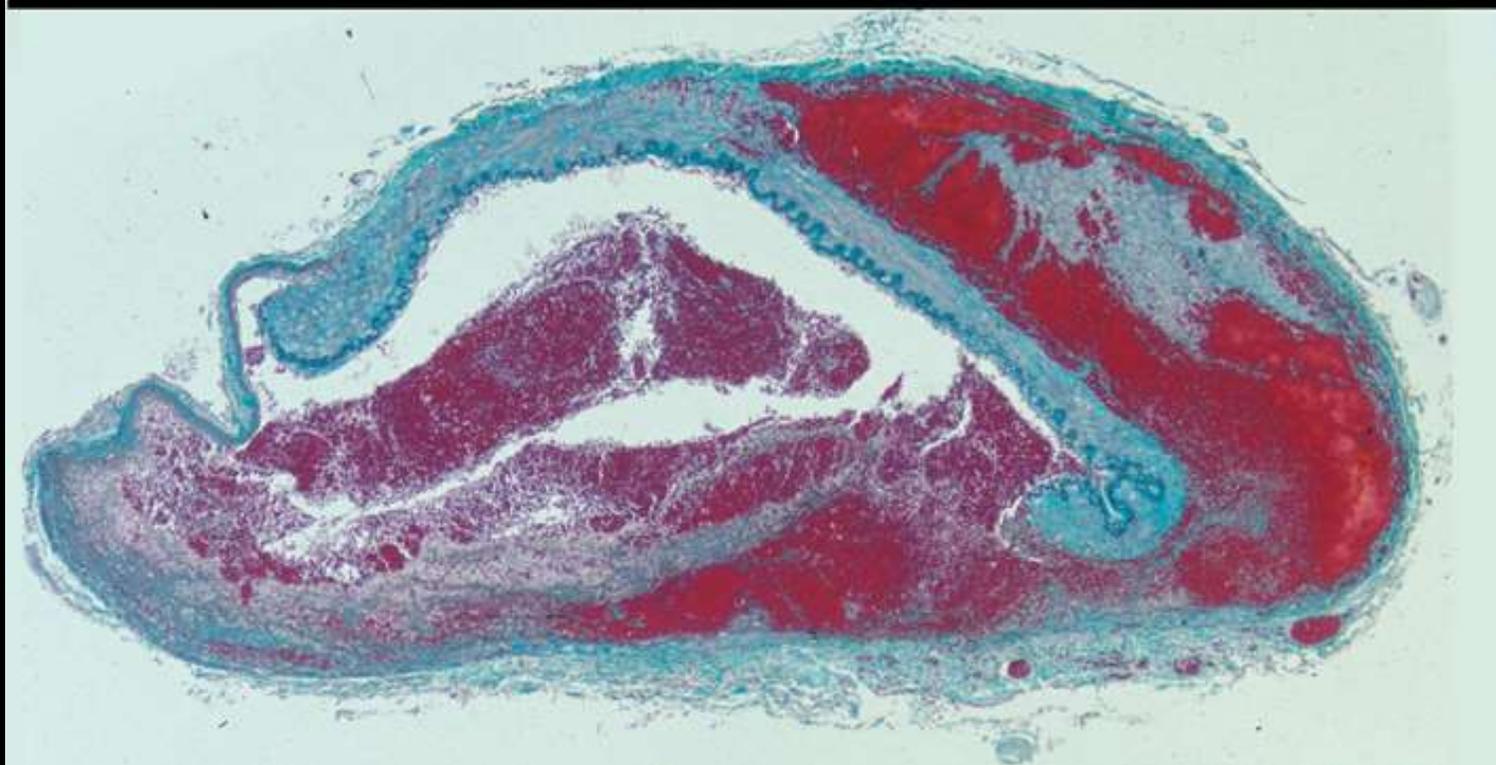








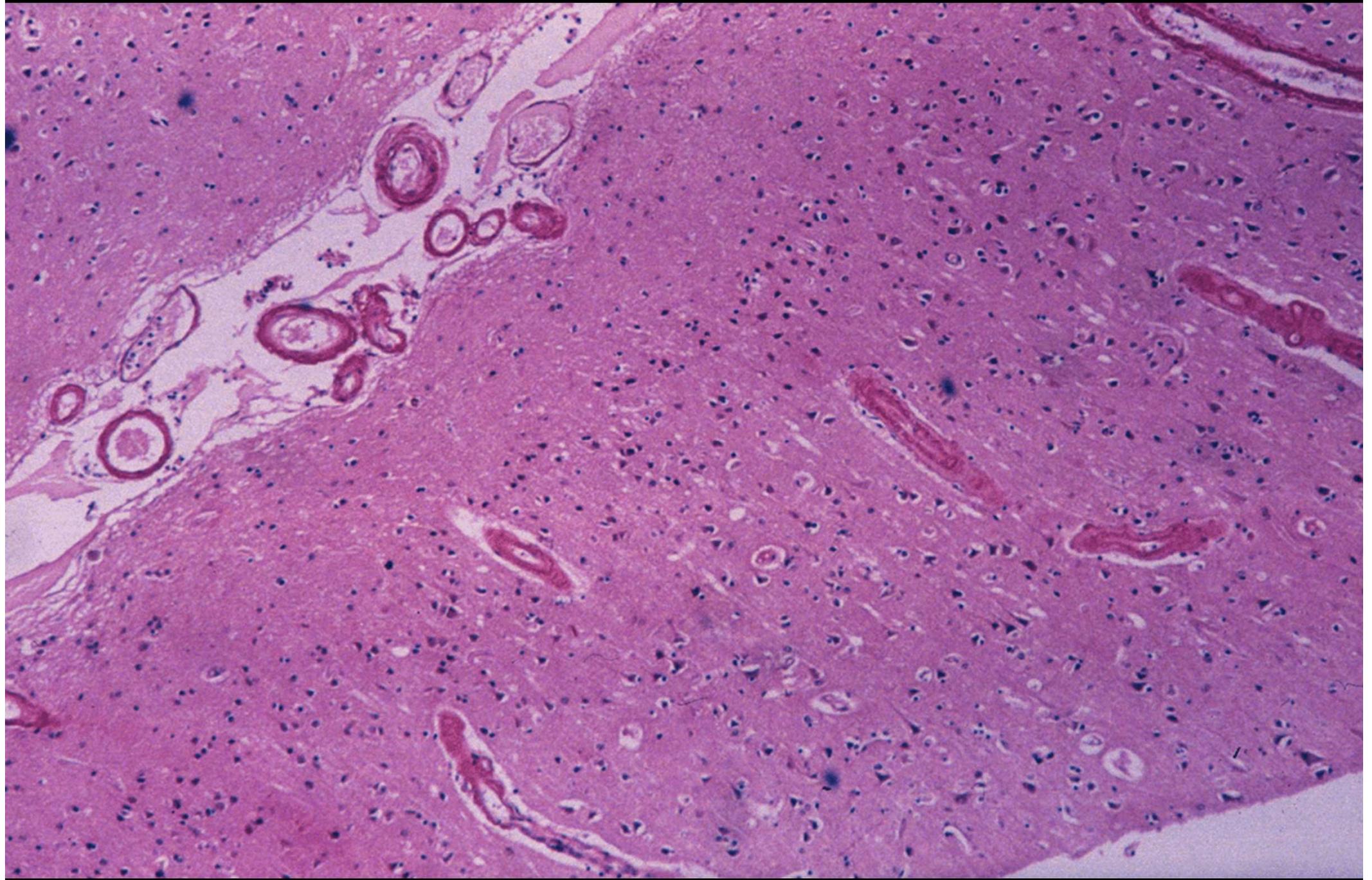


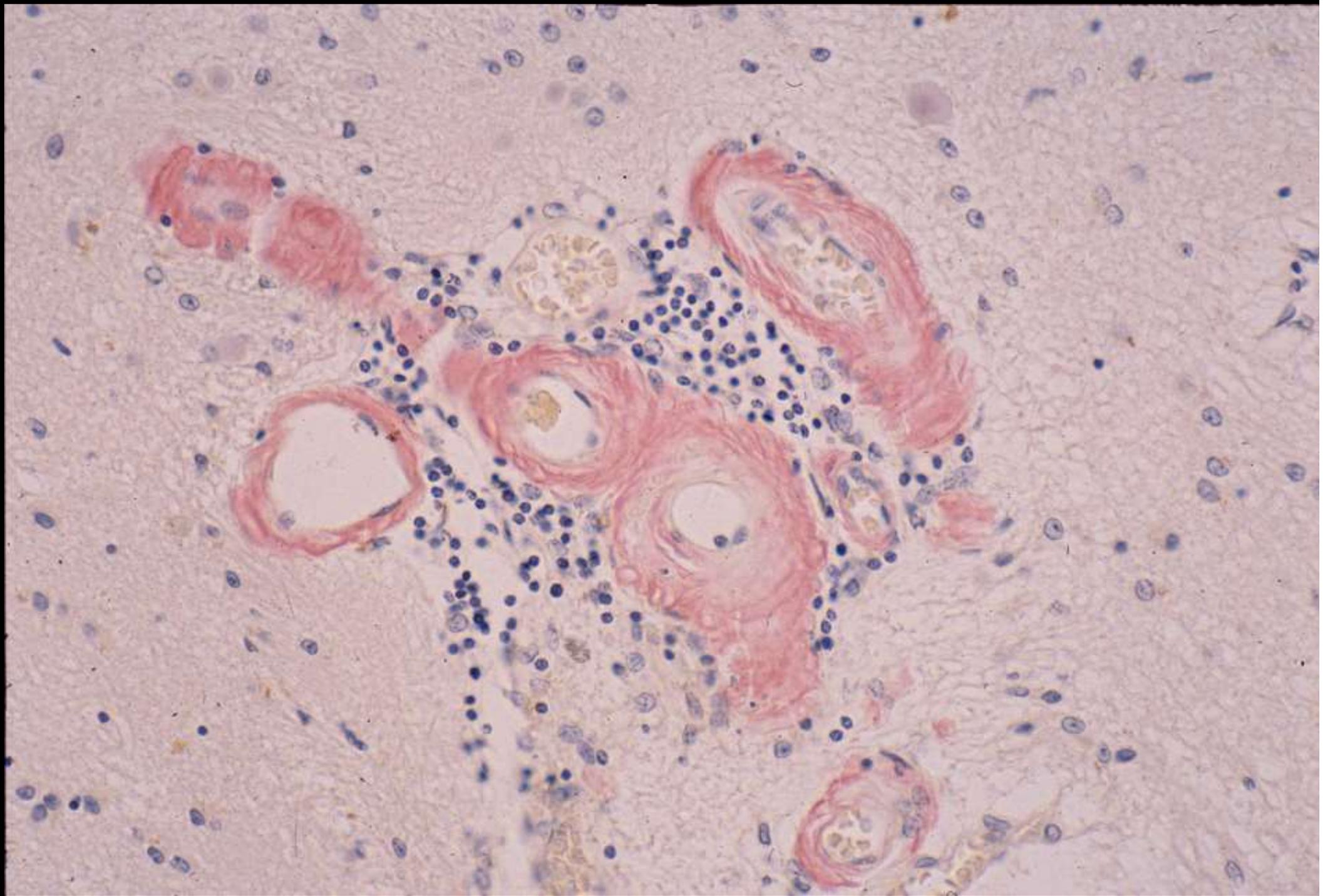


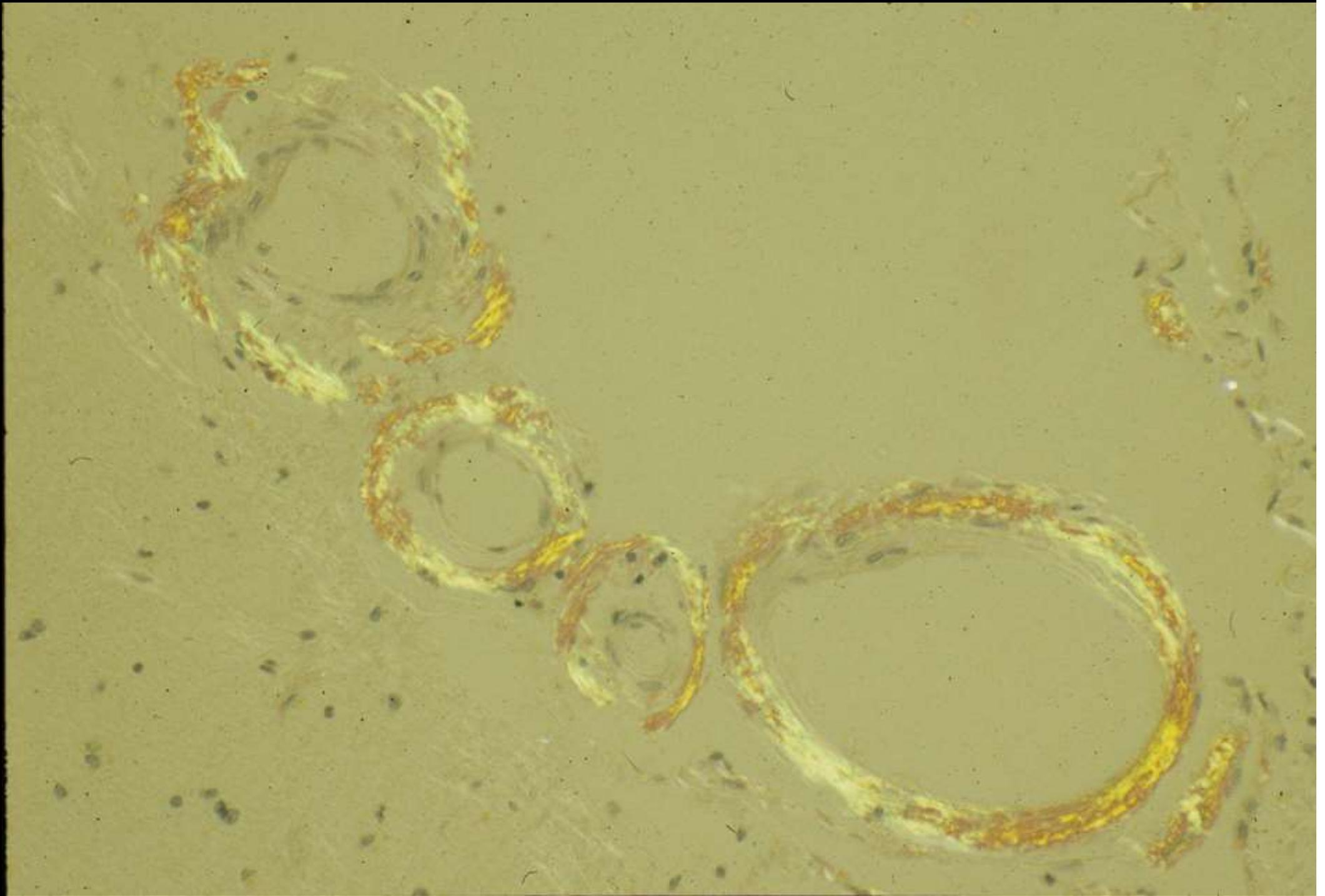
# アミロイドアンギオパチー

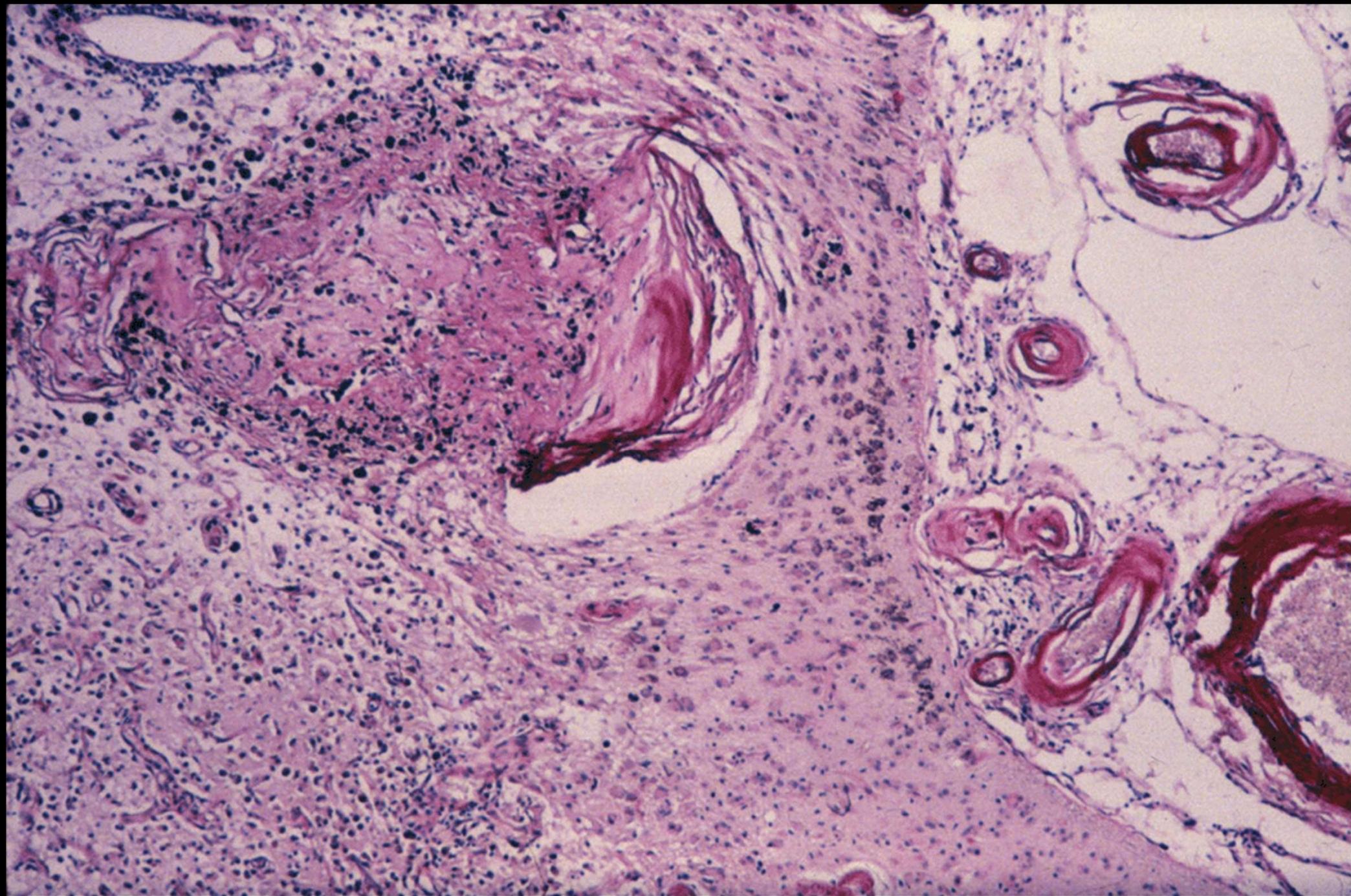
- ・ 高齢者になるほど増加
- ・ 危険因子を伴わない、皮質下出血が基本
- ・ 危険因子を伴う場合は、症状がひどくなる
- ・ 発症時、認知障害を伴うことが多い点が、鑑別上重要
- ・ 治療は、危険因子のコントロールを出来る限り厳密にする以外、現段階ではない
- ・ ApoE  $\epsilon$ 4との関連が強いが、出血例は $\epsilon$ 2との関連も強い





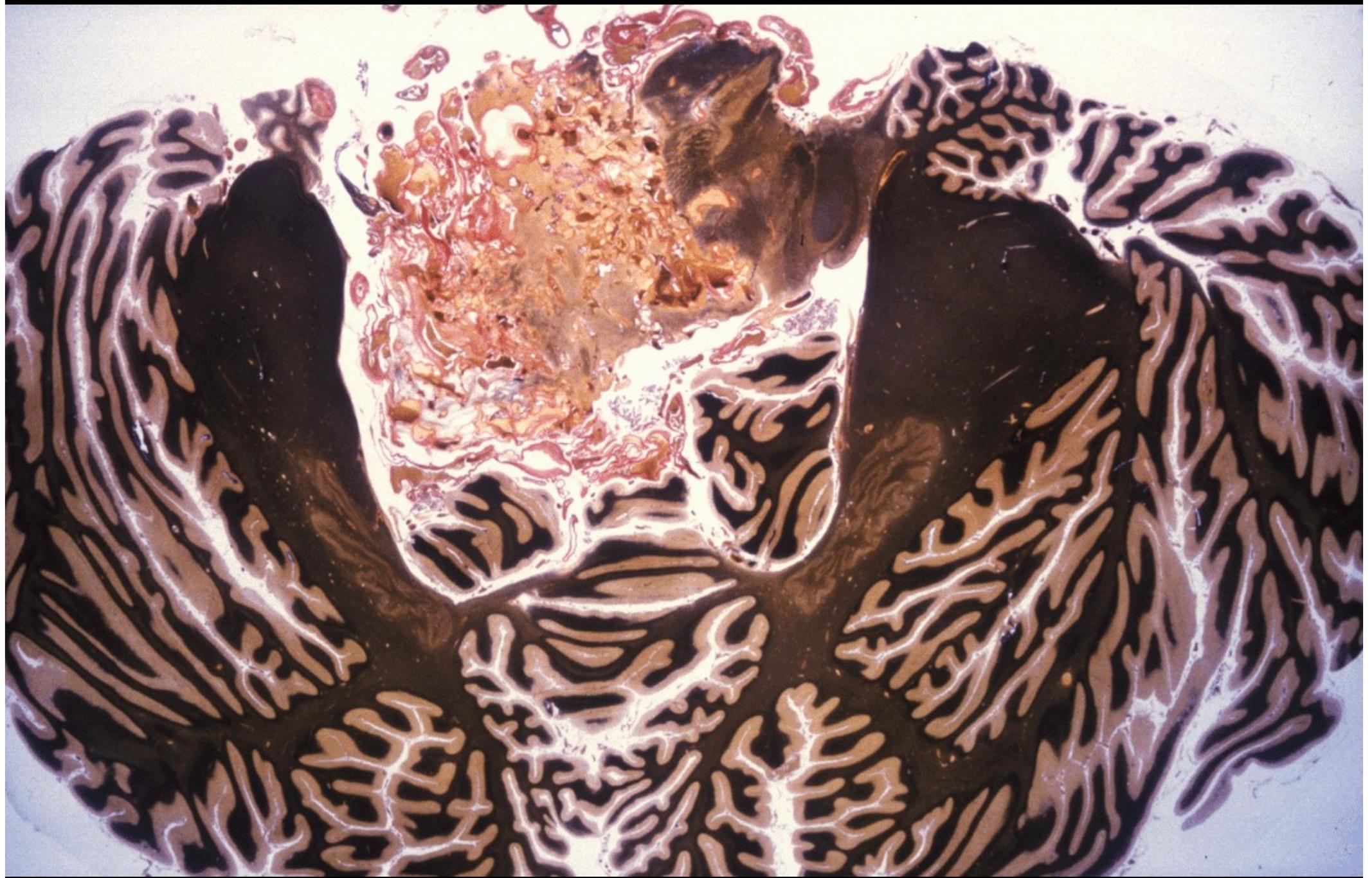




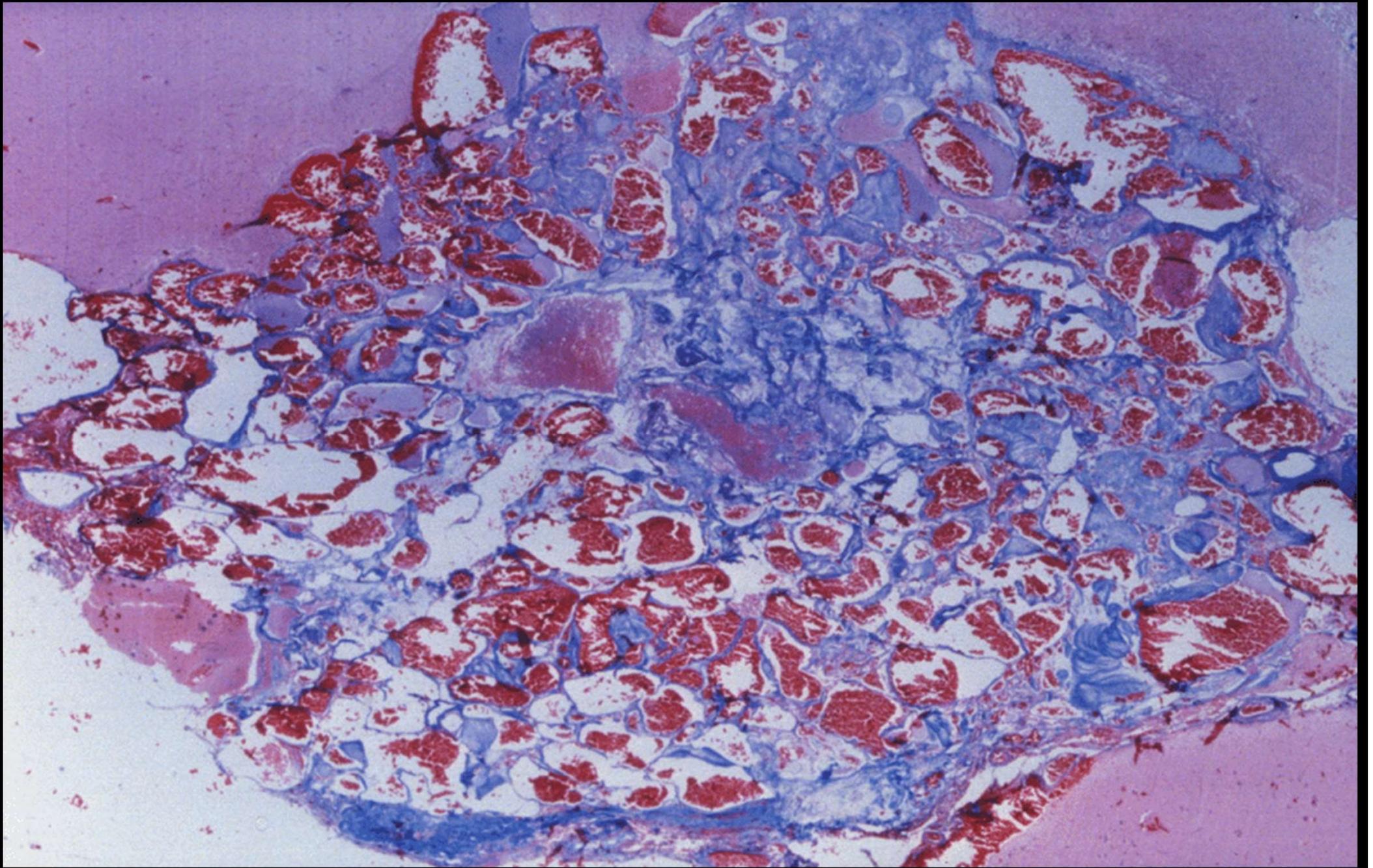


# 血管奇形

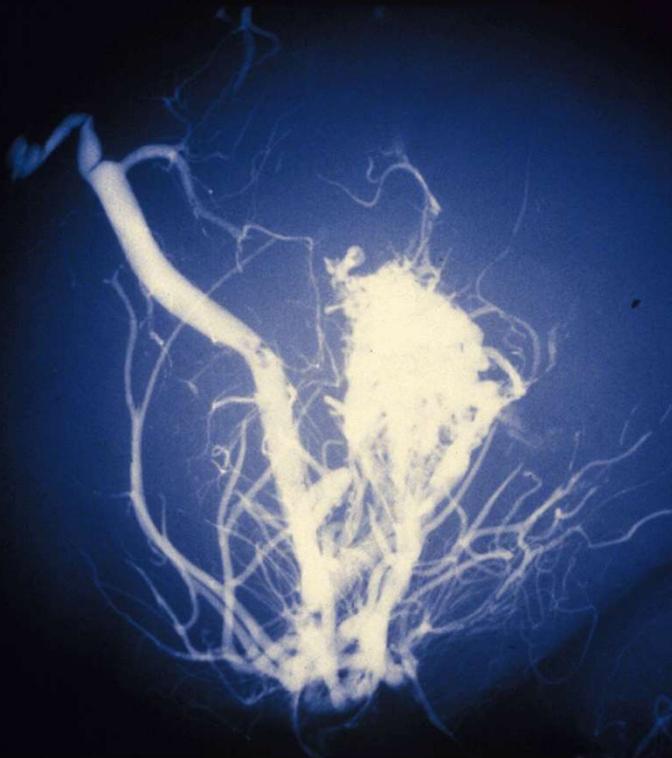
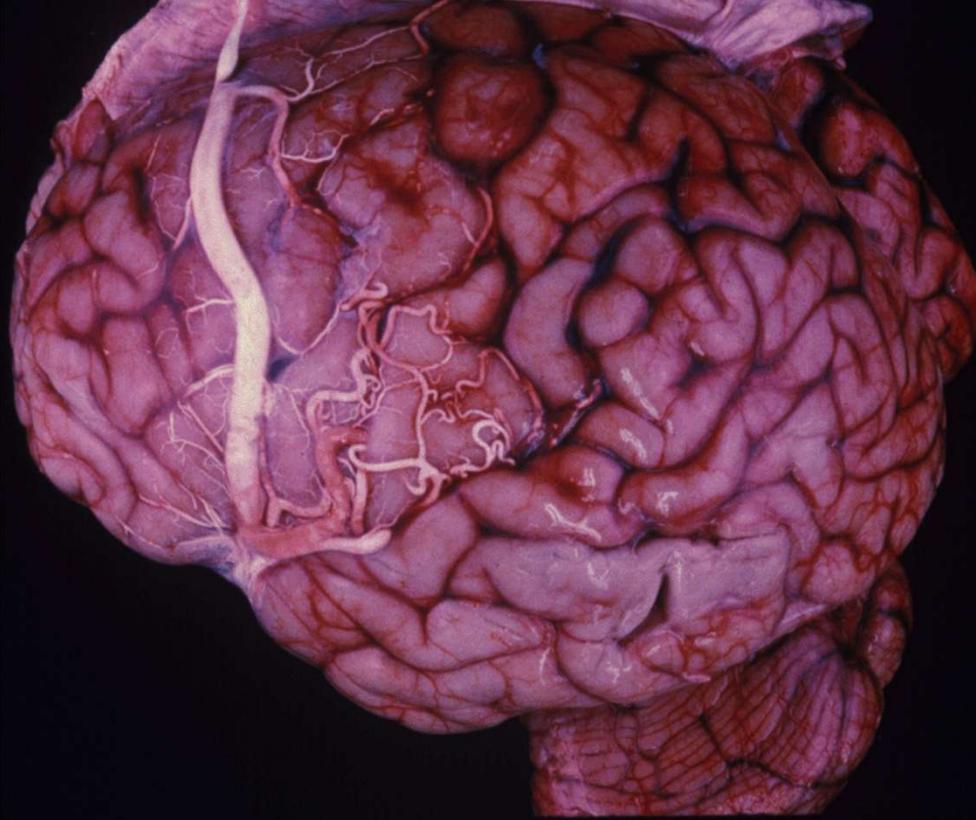
- ・ 頻度的には少ないが、有名
- ・ 動静脈奇形は、血管造影における、feederとdrainerの証明が必要
- ・ 形態病理学的には、動脈化した静脈の存在が必須要件
- ・ 海綿状血管腫は、MRI T2 starの登場で、タケノコの的に発表が増えたが、大部分は過剰診断



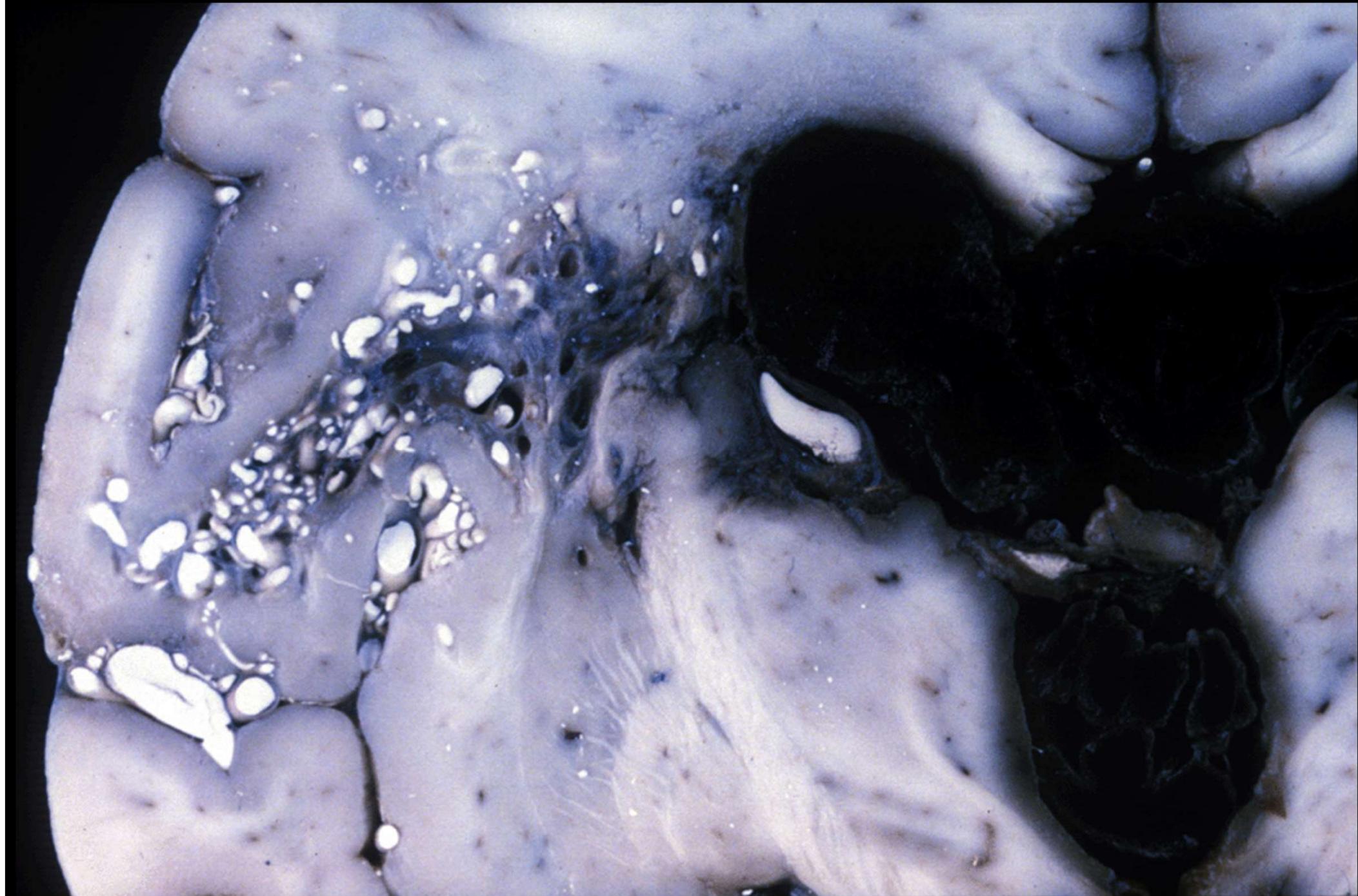
Mayo Okazaki Collection



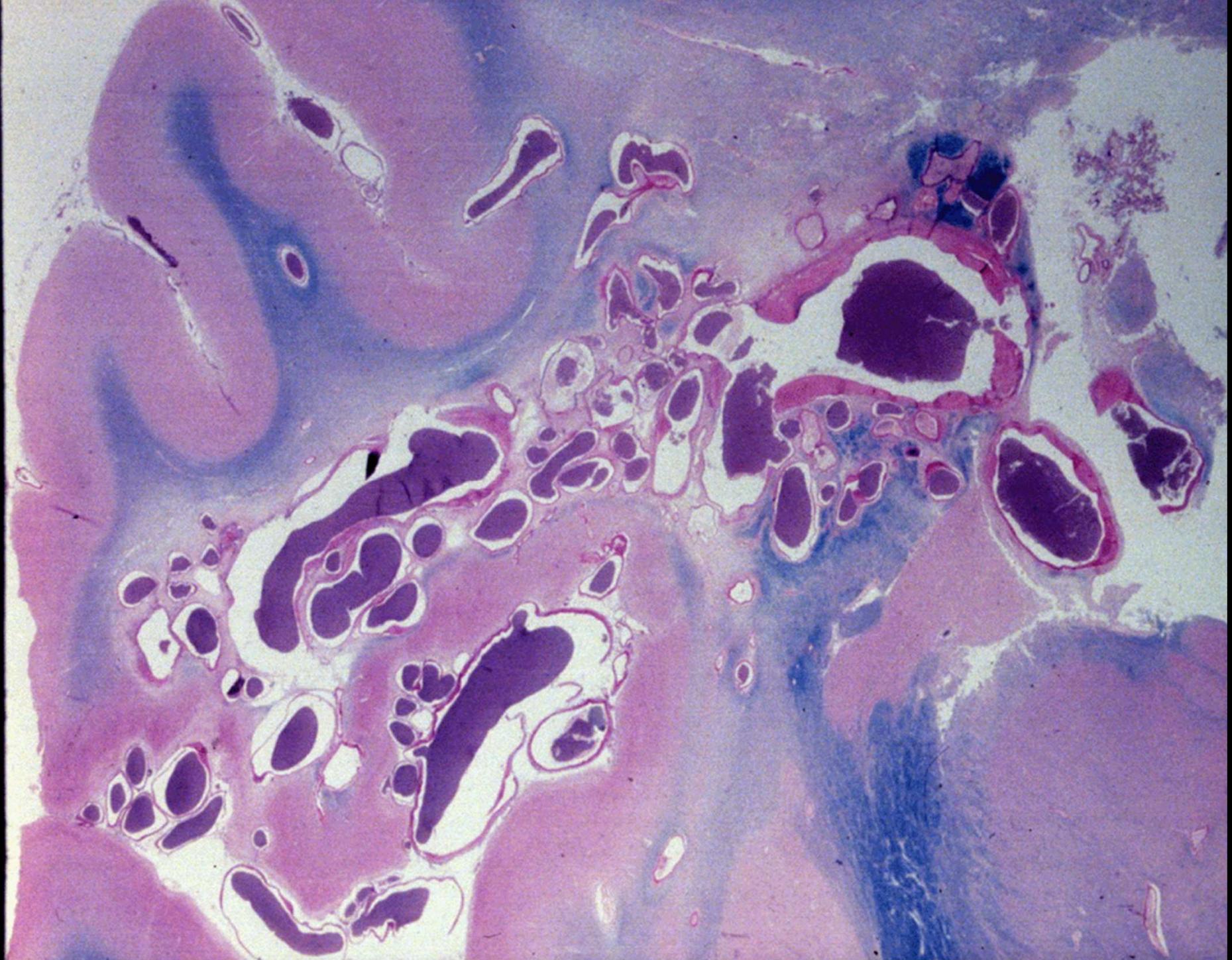
Mayo Okazaki Collection



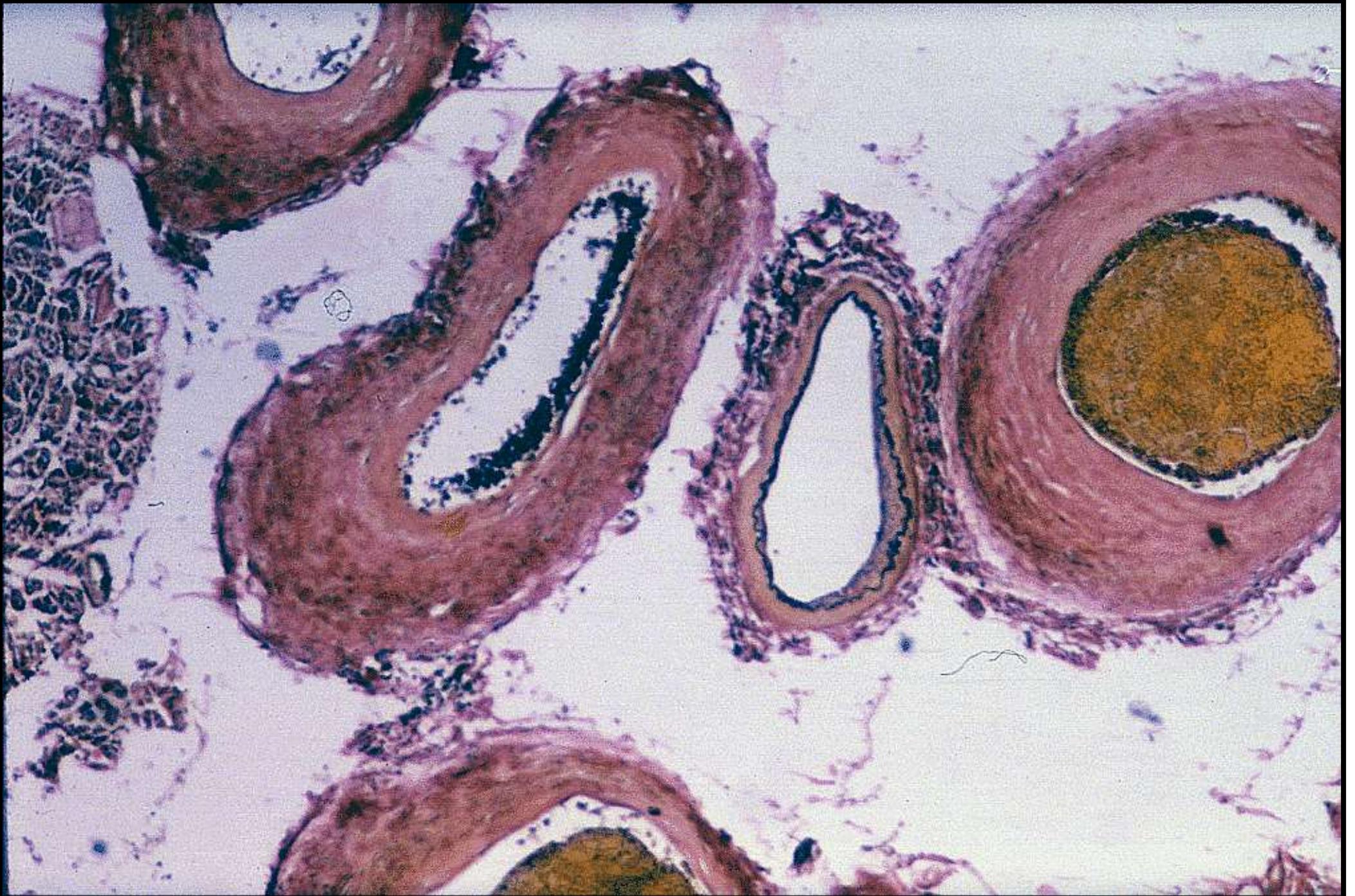
Mayo Okazaki Collection



Mayo Okazaki Collection



Mayo Okazaki Collection



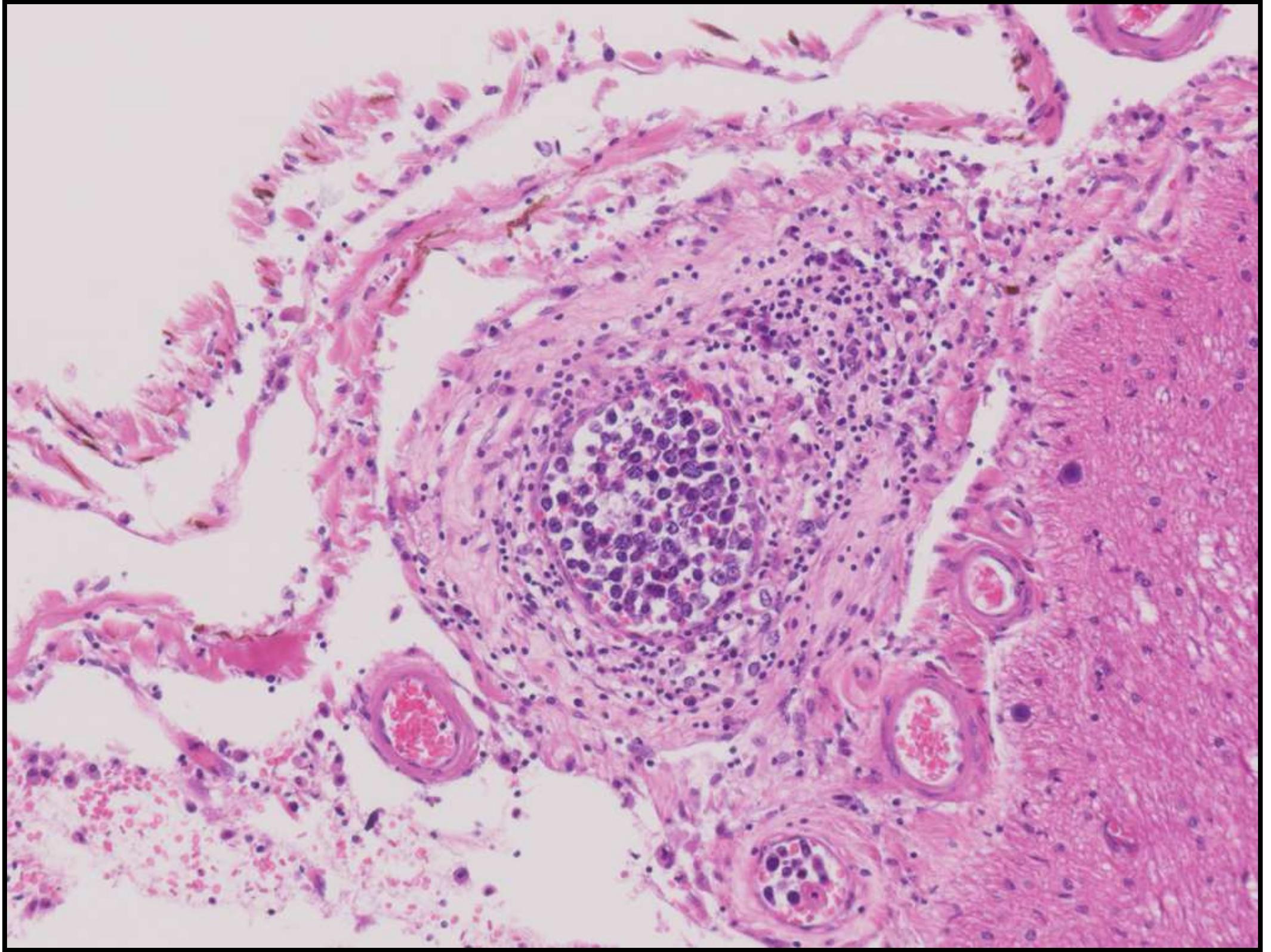
Mayo Okazaki Collection

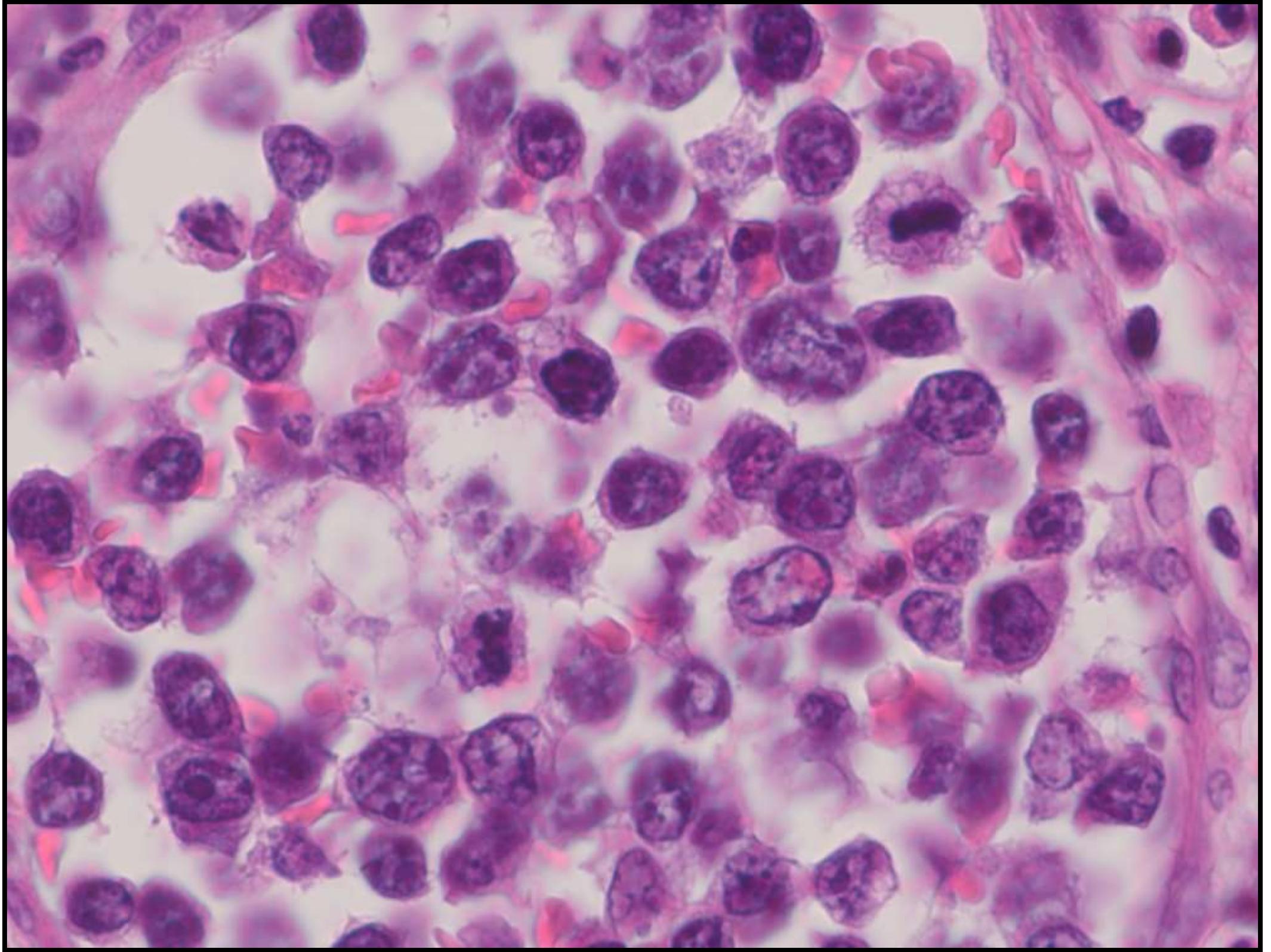
# 血管向性悪性リンパ腫

- ・ 理屈に合わない脳血管障害の時には、常に鑑別に置く必要がある
- ・ 血清soluble IL2 receptorが、診断には有用なことがある
- ・ Multiple skin biopsyによる診断が提唱されている。
- ・ 早期診断・治療で、改善が期待できる
- ・ 脊髄血管障害を高率に起こす点に注意が必要



— 1mm





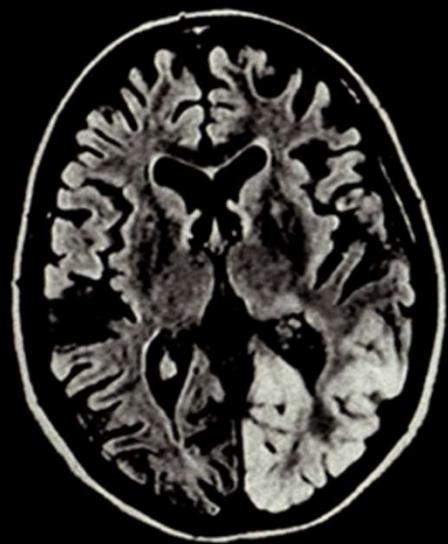
# 若年性脳梗塞

- ・ 代謝性要因を含め、さまざまな原因を考える必要がある

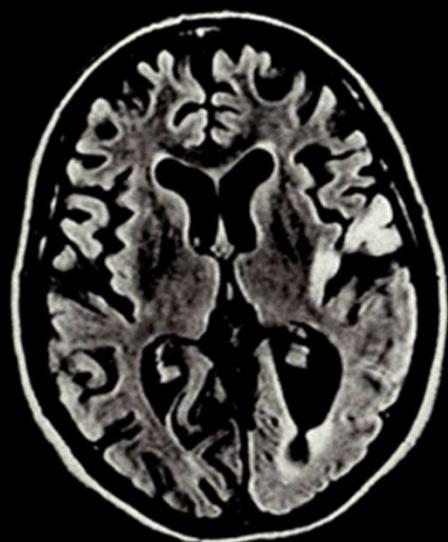
# ミトコンドリア脳筋症

- ・ 3243A/G変異が最も有名
- ・ Stroke like episode時、lactic acidosisが原則、MRSでlactate peakは検出可能
- ・ 筋疾患、糖尿病の合併に注意が必要
- ・ 治療はノイキノン大量、発作時に副腎皮質ホルモン、ストレスの回避

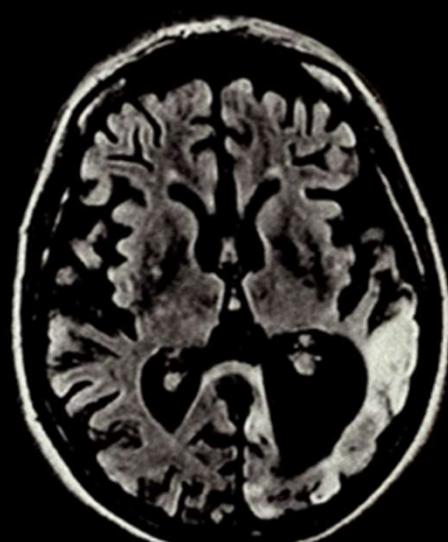
'95/11/16



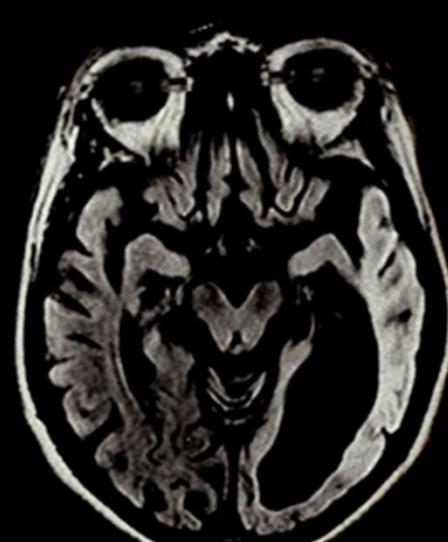
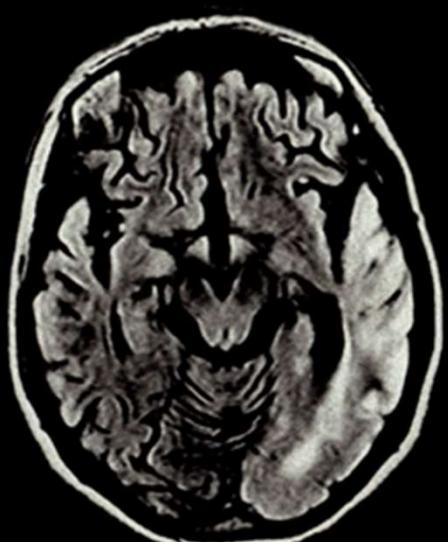
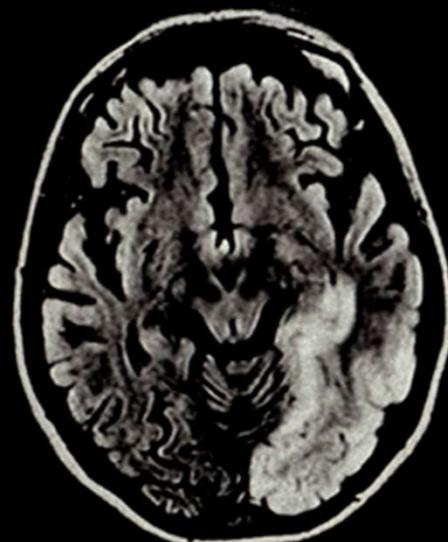
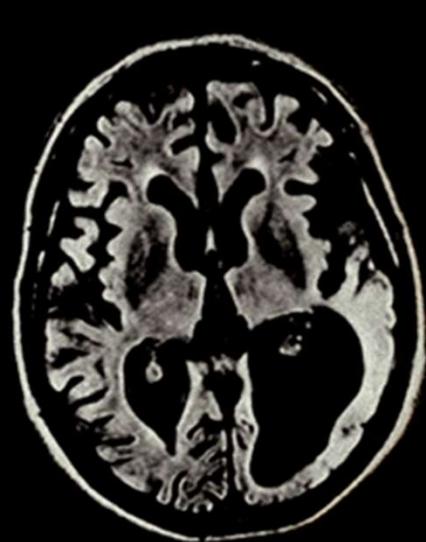
'95/12/8

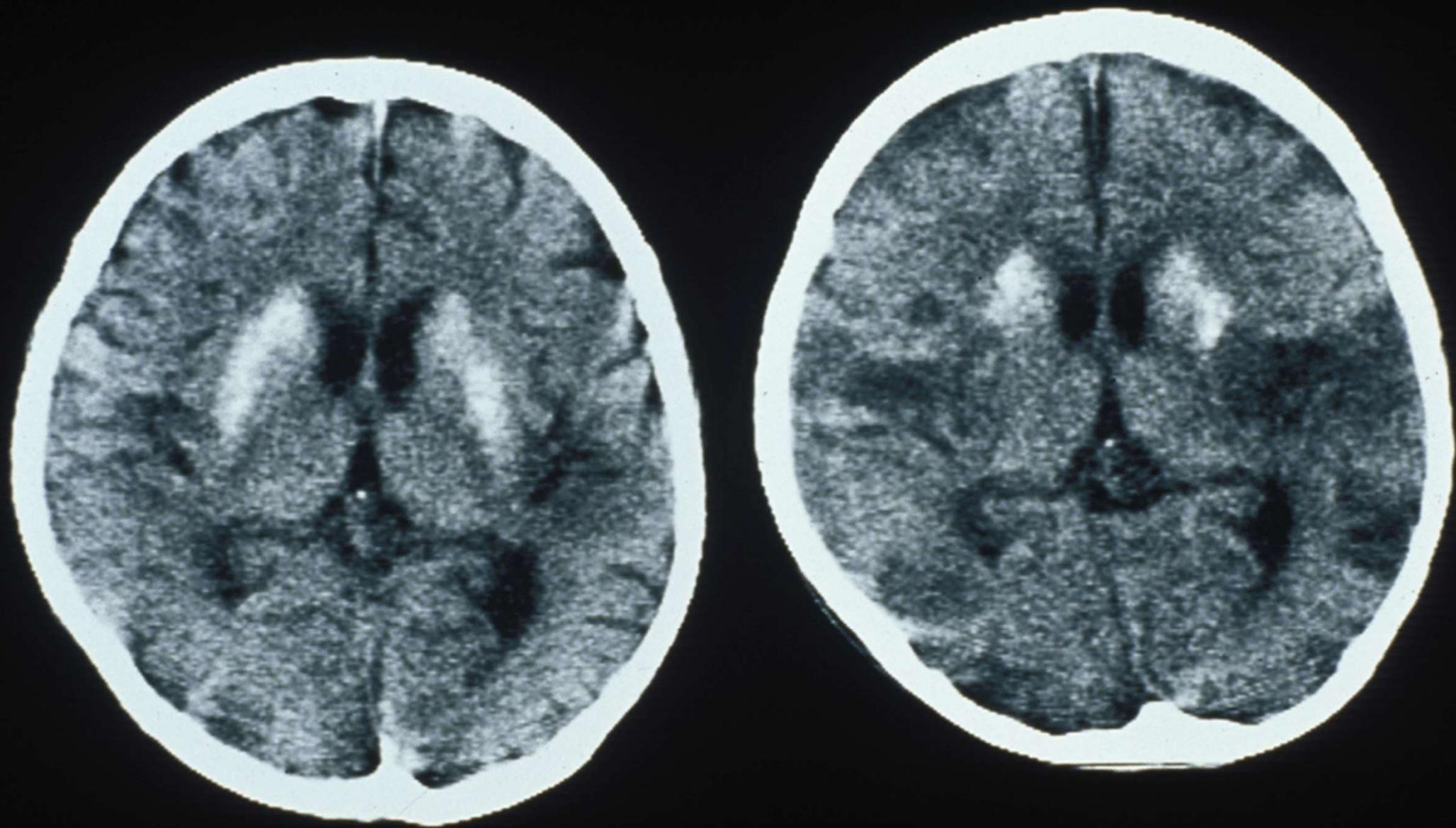


'97/3/6



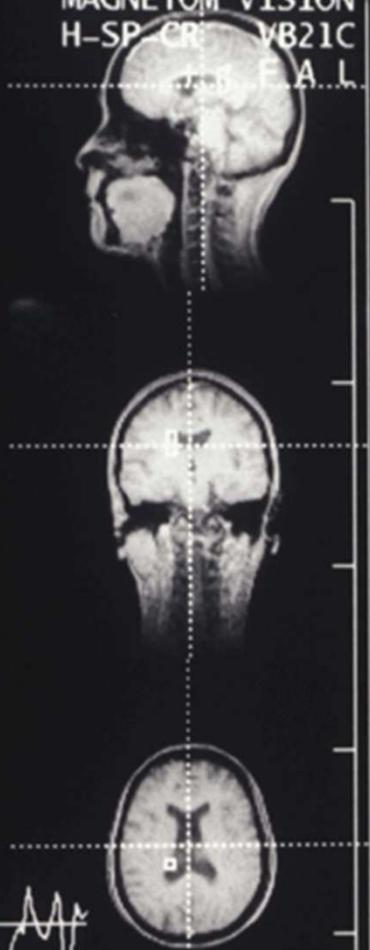
'98/11/10





TANABASHI JUNKO  
 110644Z  
 F 42Y  
 13:24  
 16-NOV-1995  
 IMAGE 8680  
 STUDY 9

Tokyo University Hospital  
 MAGNETOM VISION  
 H-SP CR: VB21C  
 J.S.F.A.L.



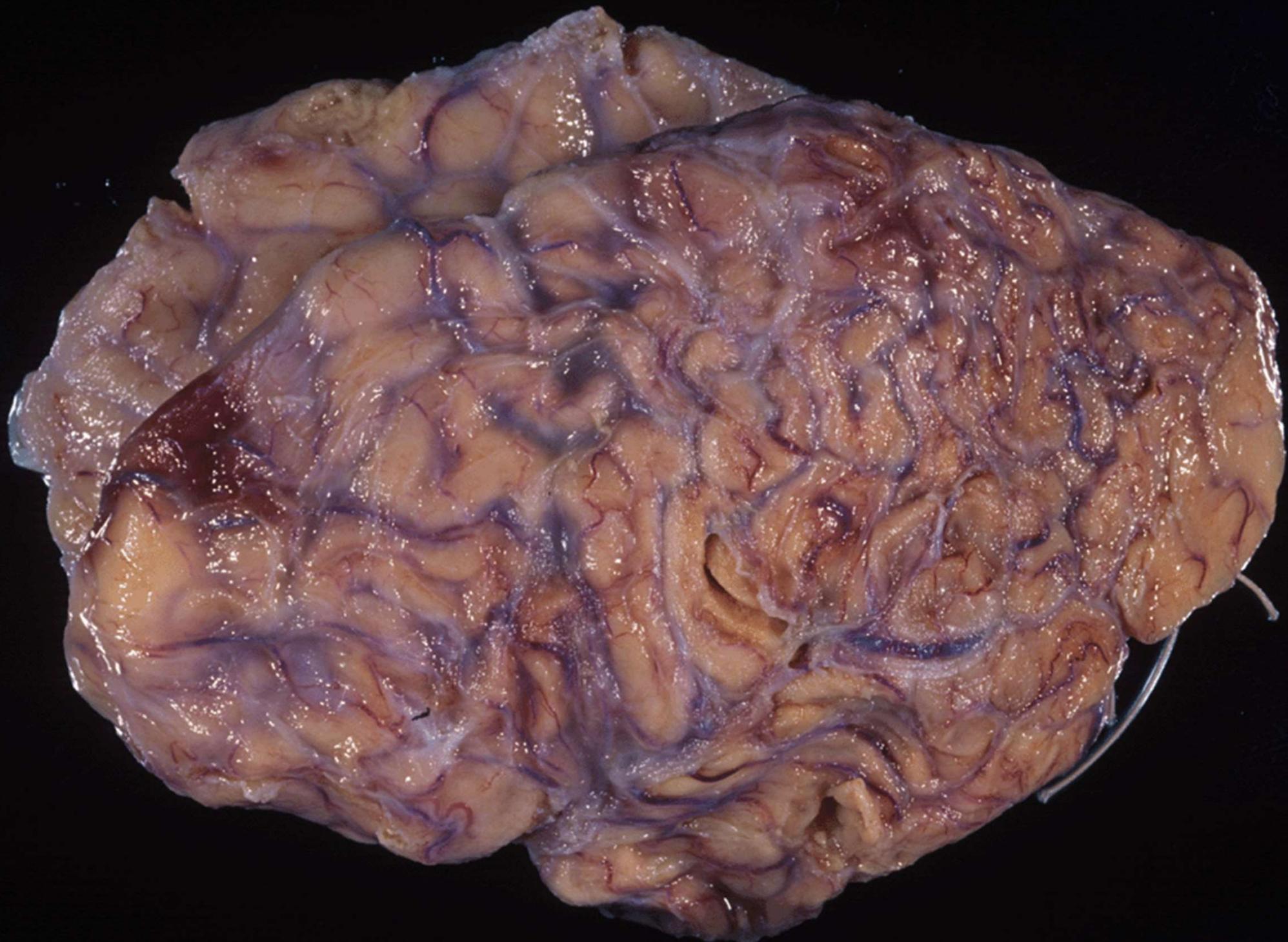
chse \*

TR 1500.0  
 TE 135.0/T  
 TA 12:55  
 AC 2

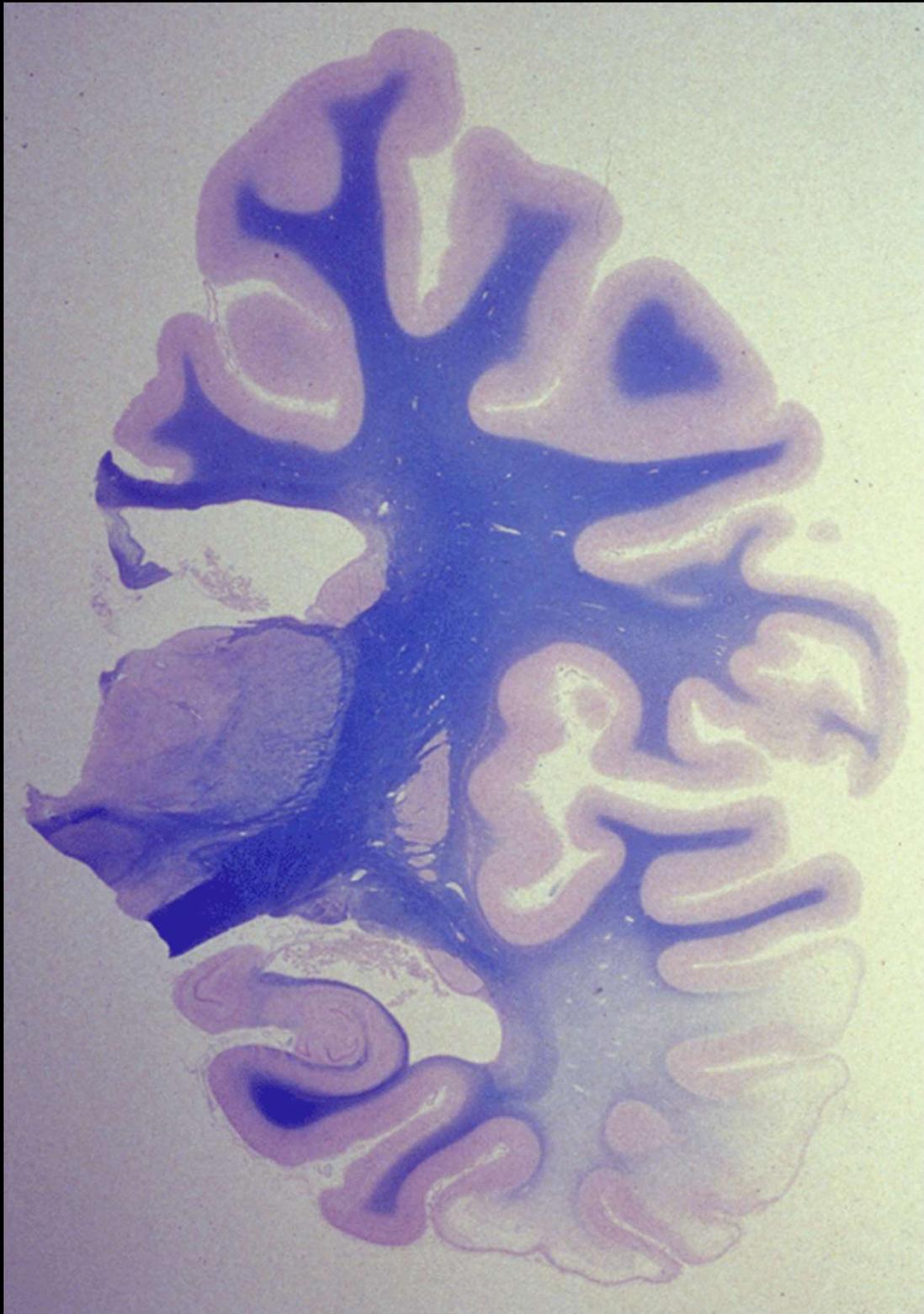
SP 0.0  
 SL 10.0  
 FoV ## \*##  
 16 \*1024  
 Tra

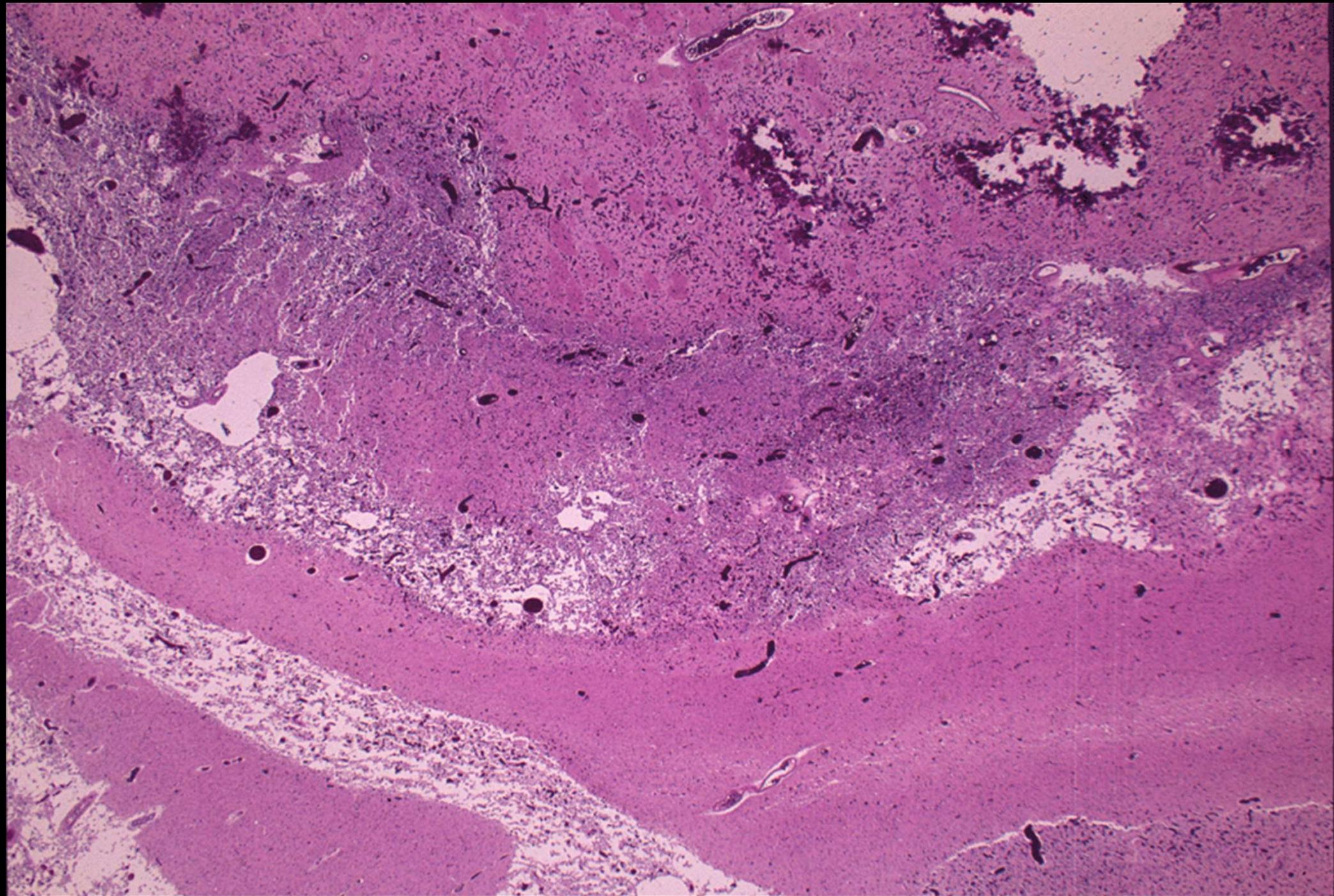
W 480  
 C 219

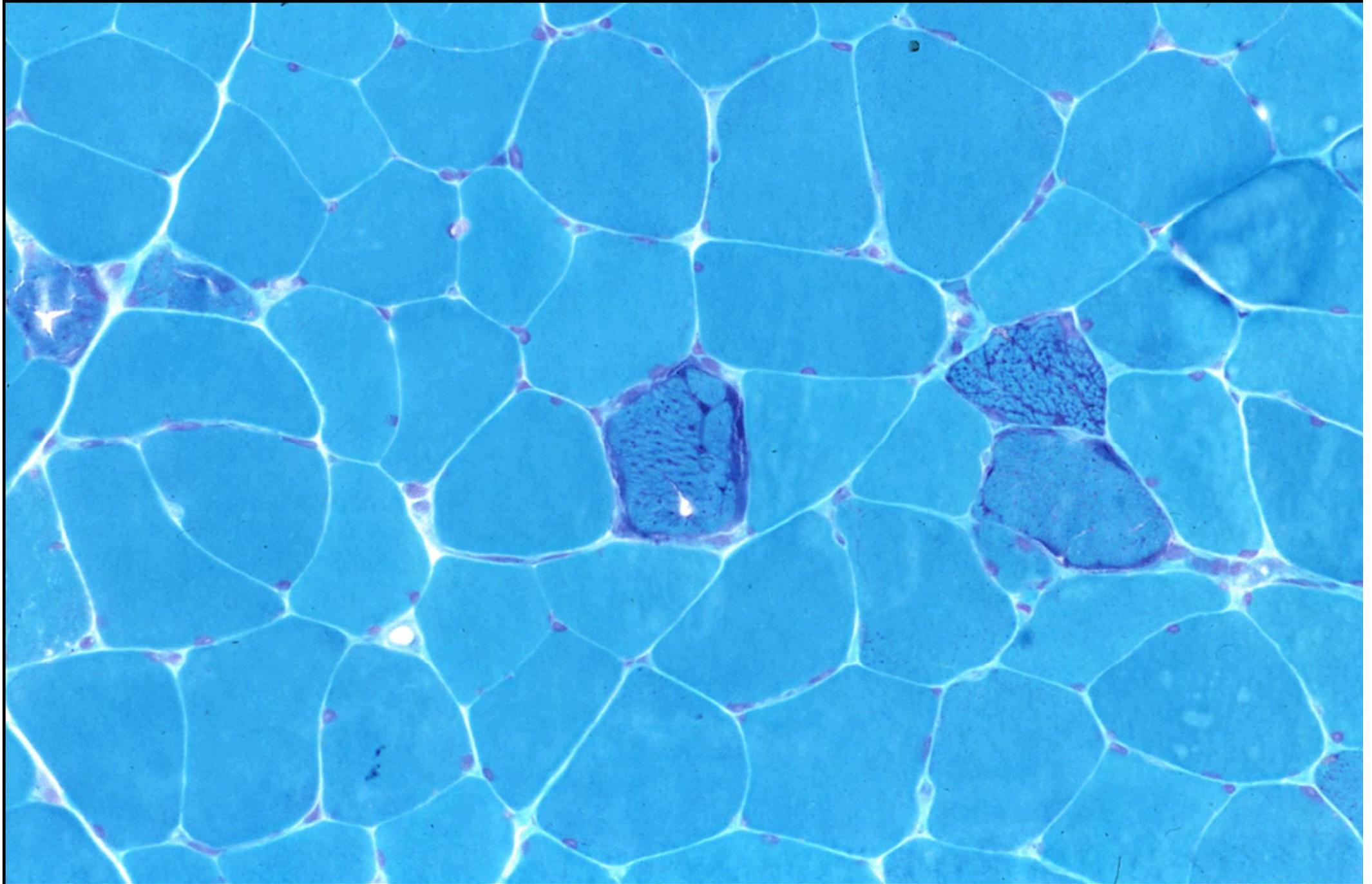
( 9 , 6 )

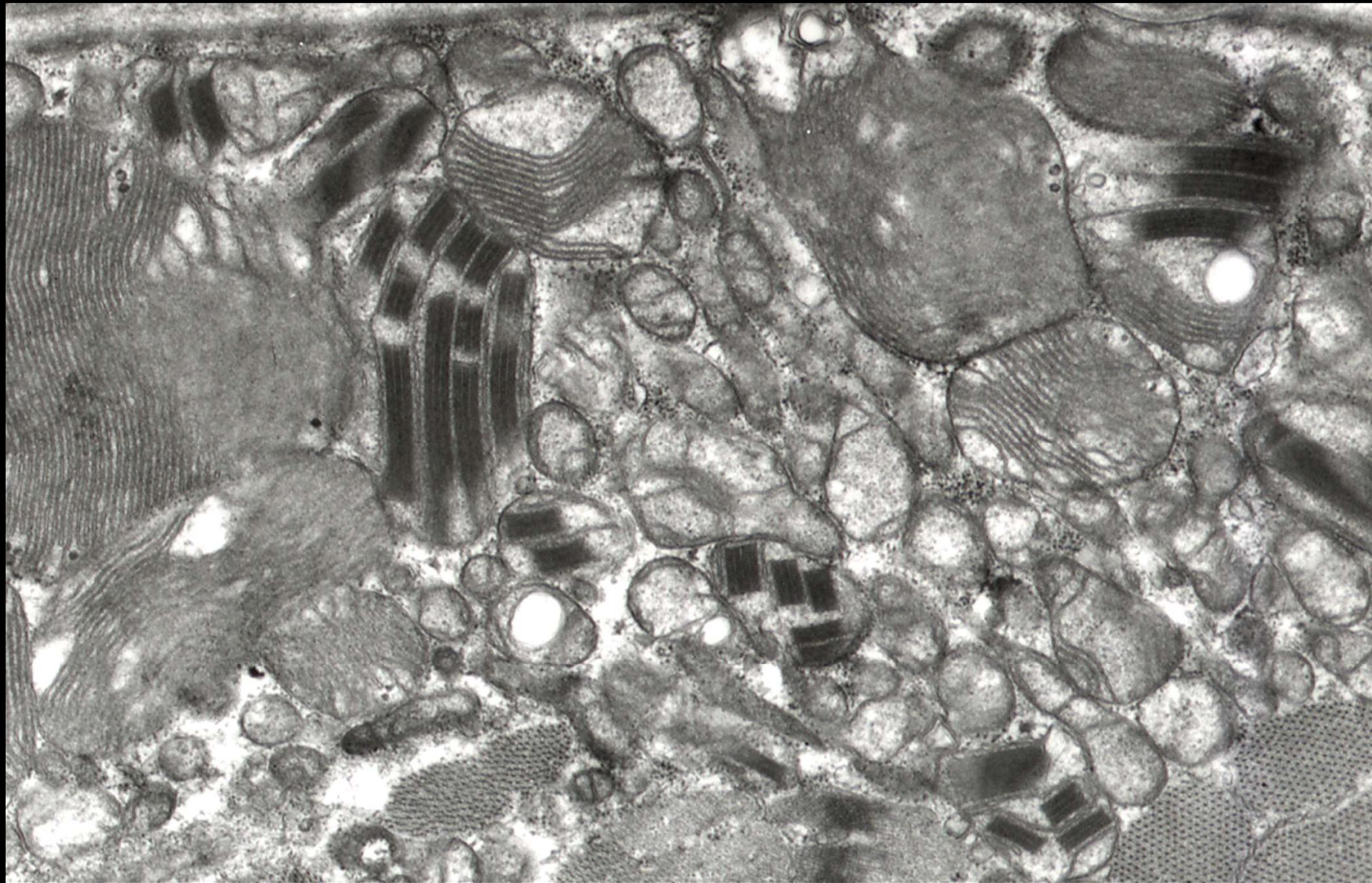










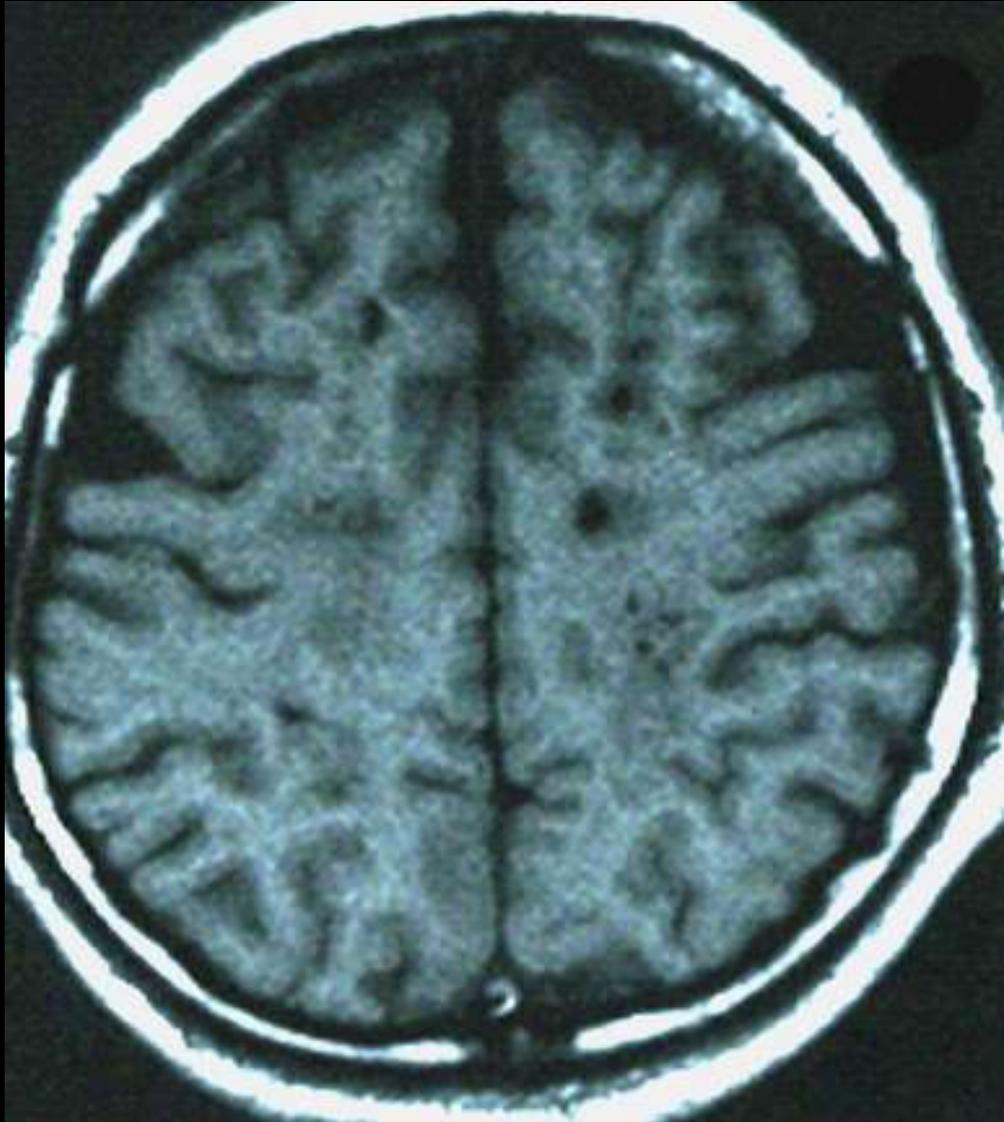


# Fabry病

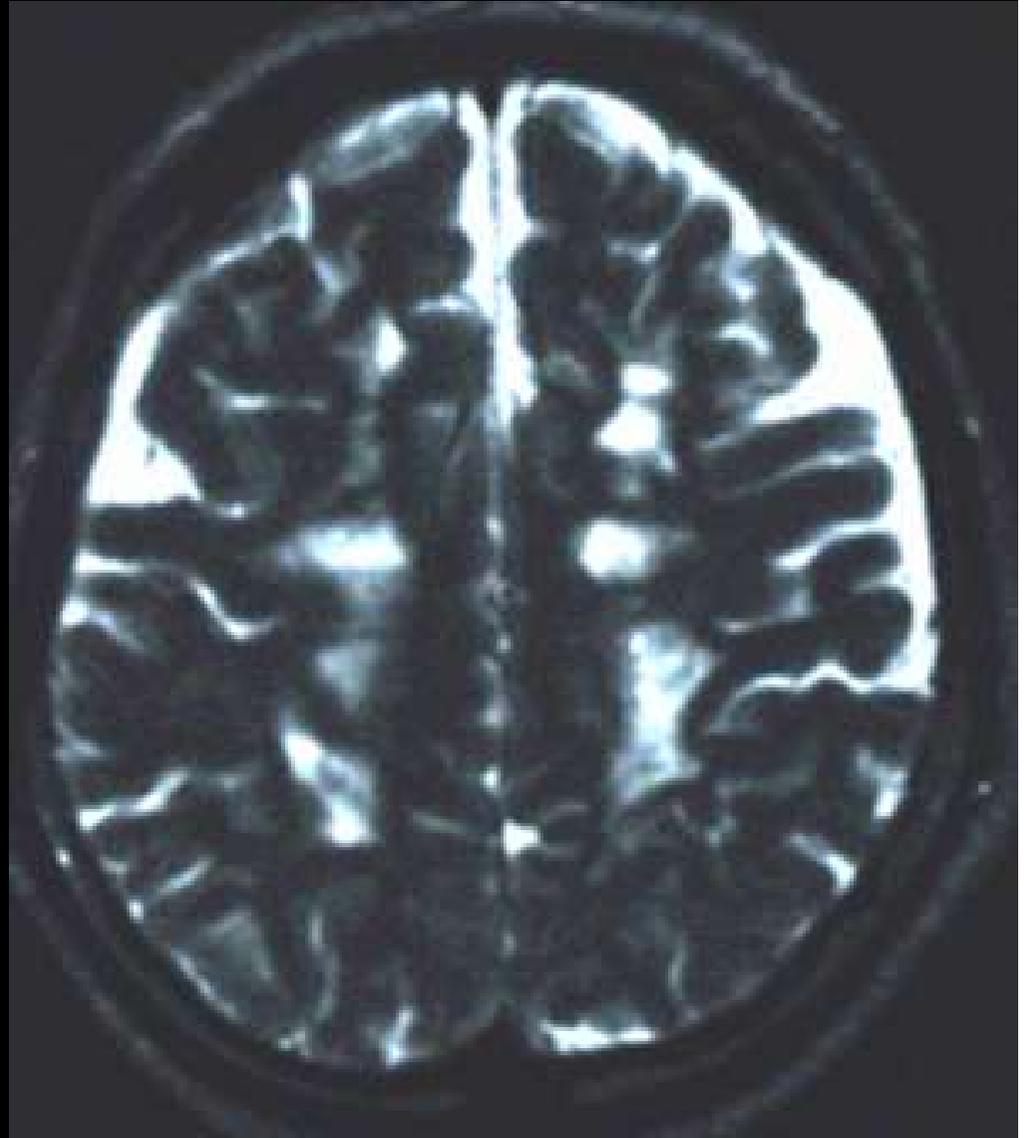
- ・ 神経内科領域では、脳血管障害と、末梢神経障害（無汗症）が問題。
- ・ 血管障害病変の出現が特徴的。
- ・ 酵素補充療法が可能で、早期診断が重要。

# 頭部MRI(2001.4.16)

T1強調像水平断



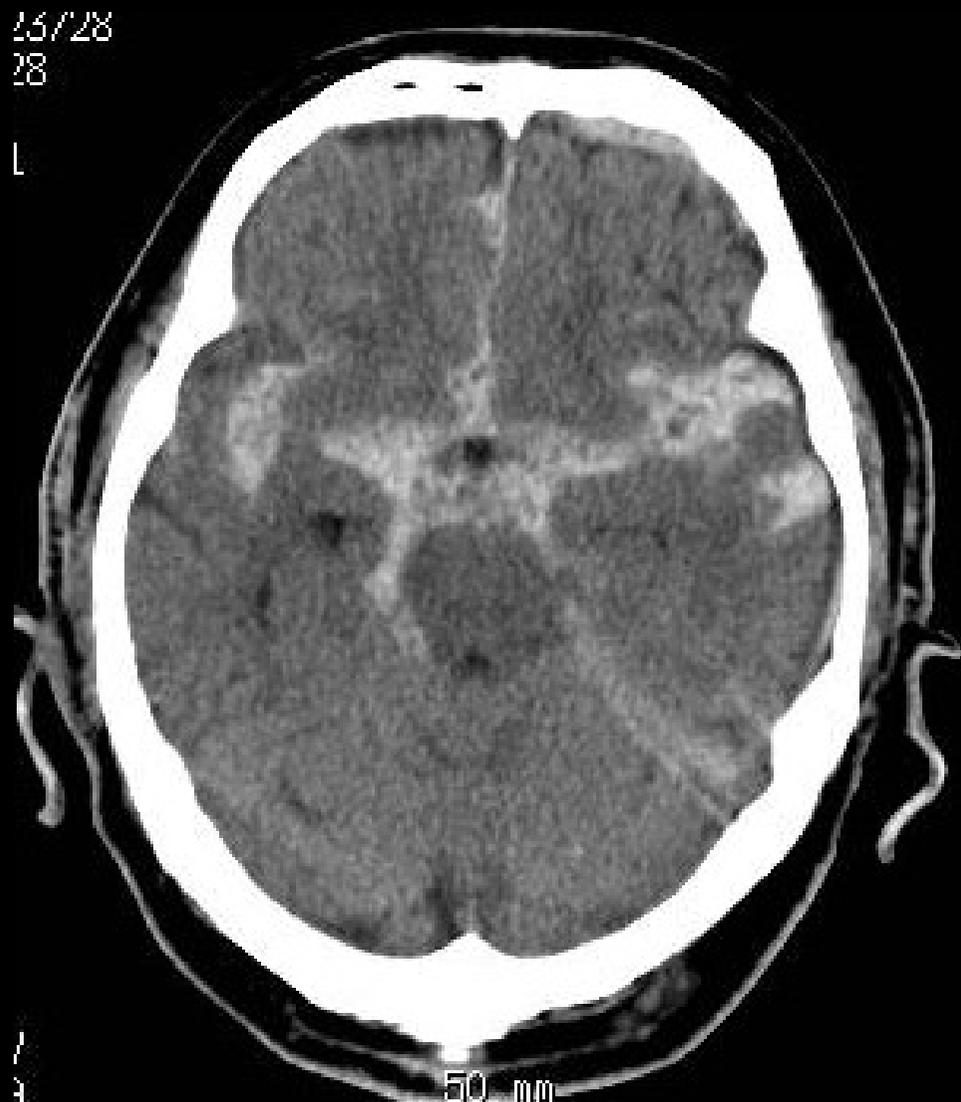
T2強調像水平断



# 頭部MRA(2001.4.16)

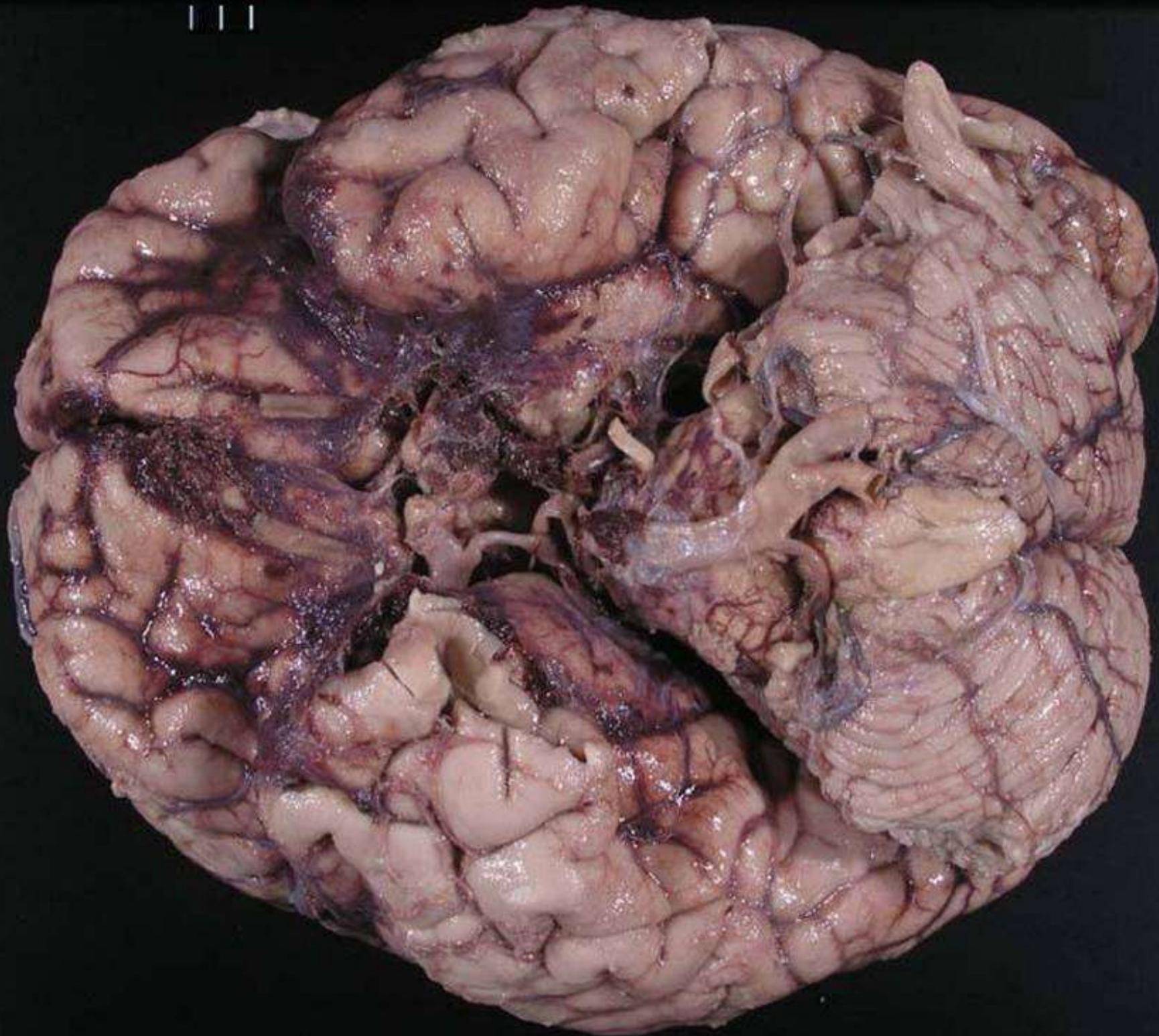


頭部CT  
(2004.4.28)

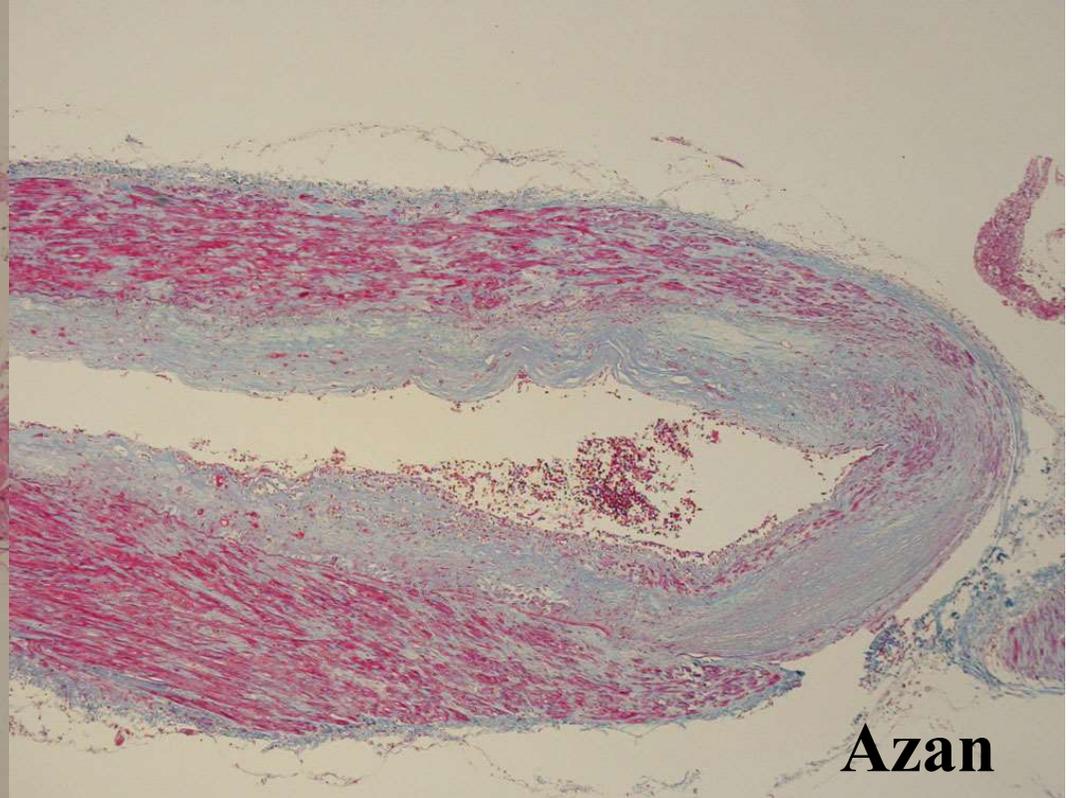


脳血管造影検査  
(2004.4.28)







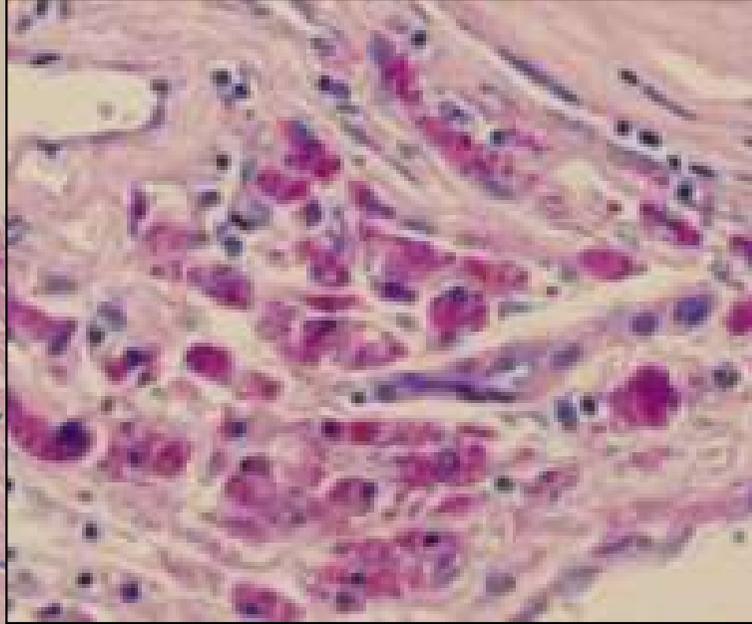
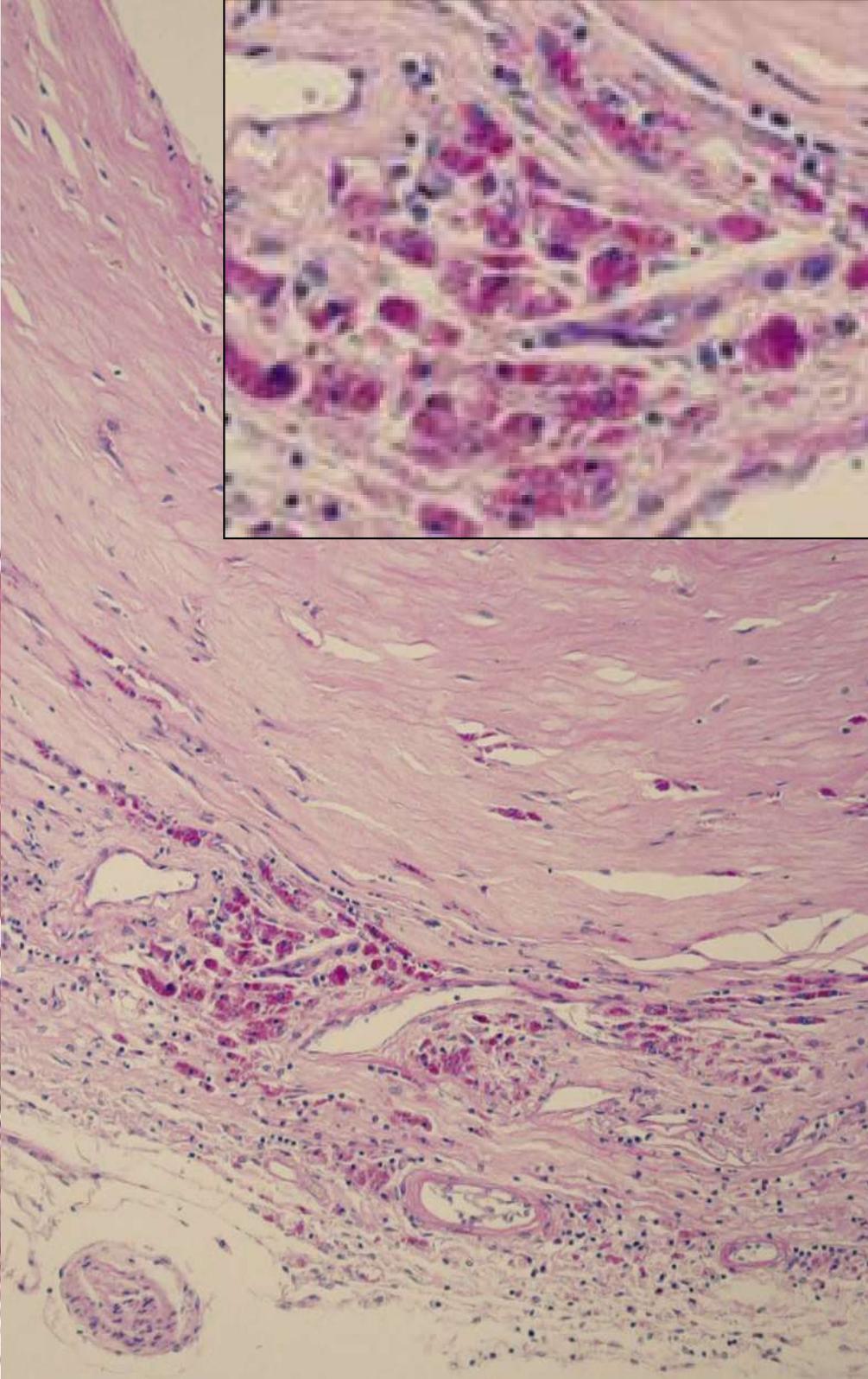
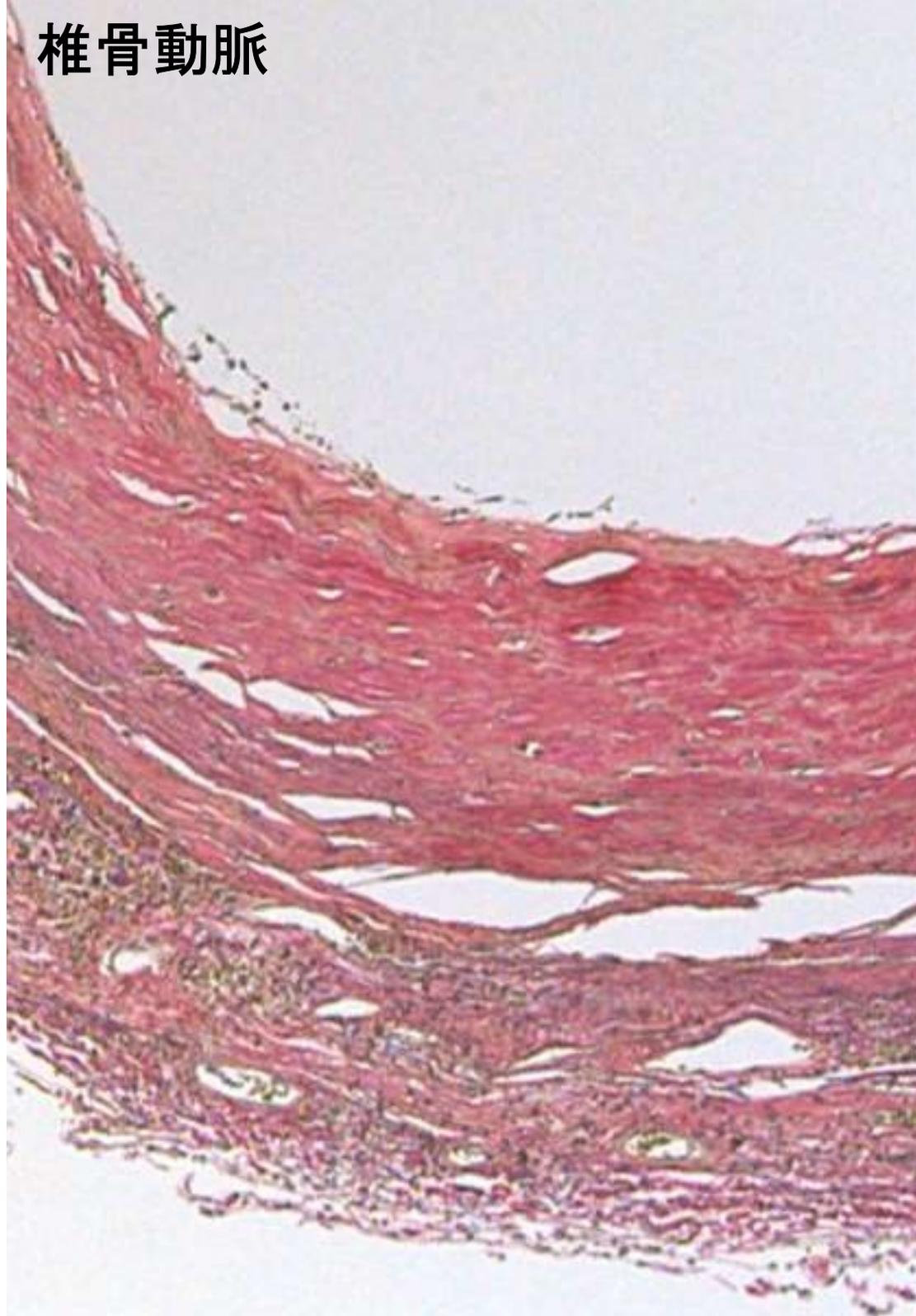


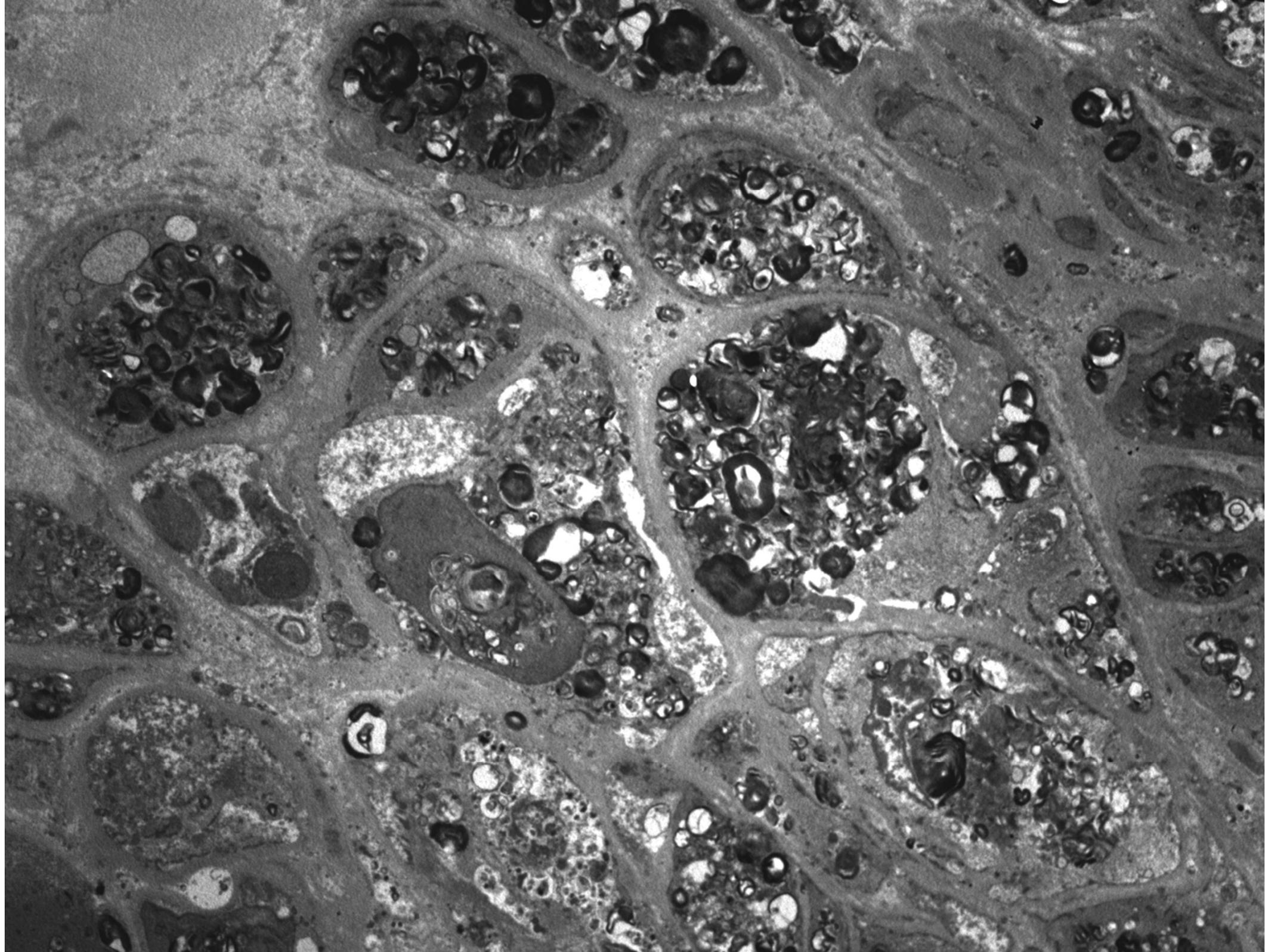
**Azan**



**EVG**

# 椎骨動脈





# 脱髓

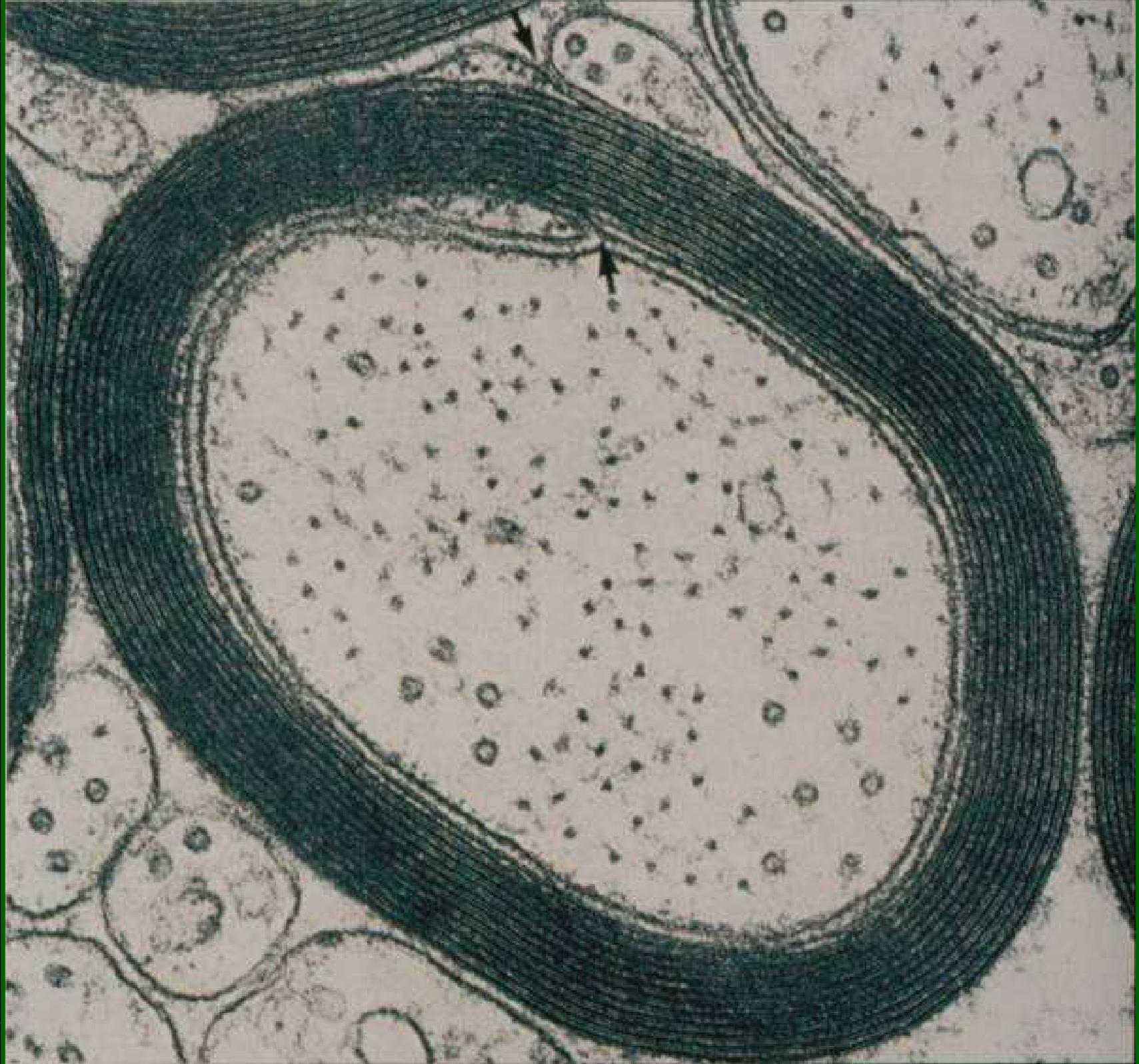
- ・ 原因：炎症性、代謝性、感染性
- ・ 末梢神経脱髓疾患と病因は一部共通
- ・ 髓鞘を標的としている点で、神経系に特異的な病態。

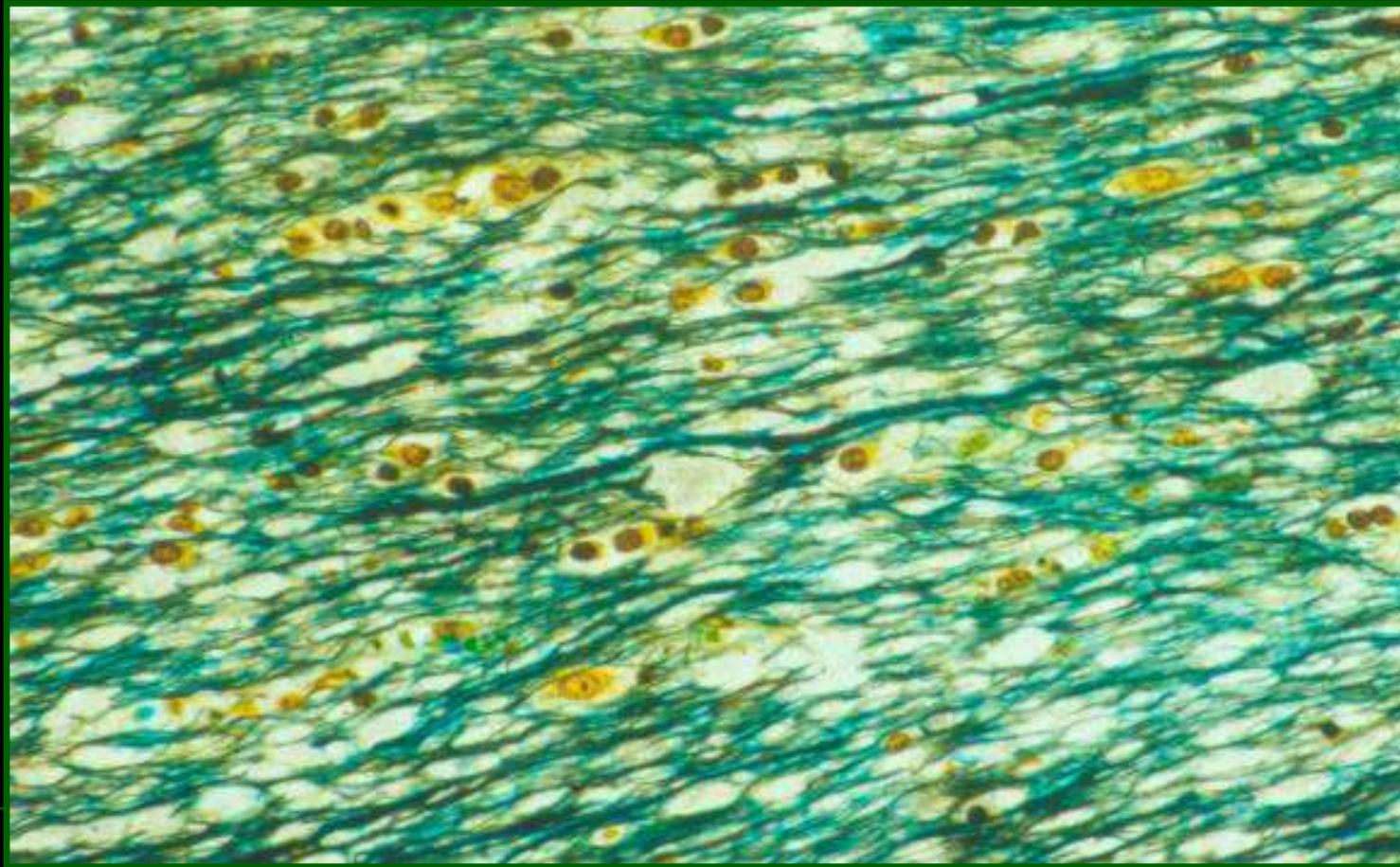
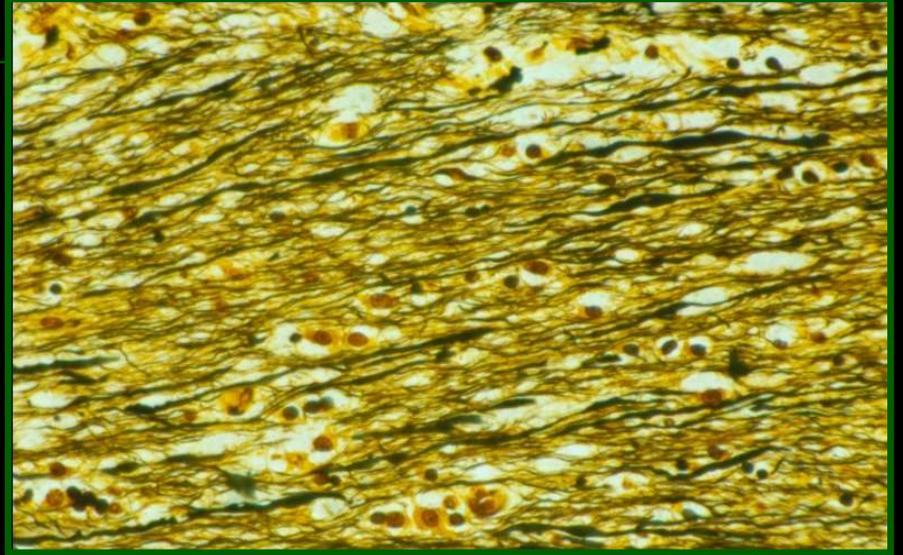
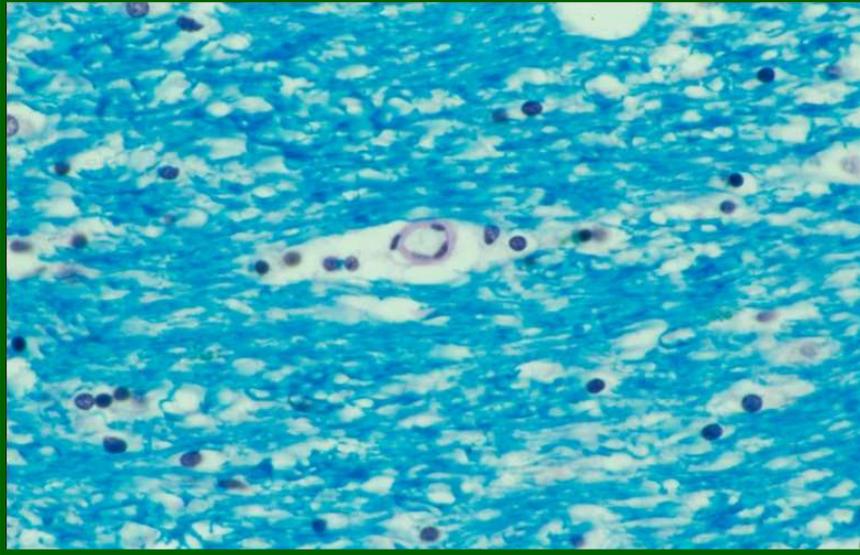
# 白質

- ・ 髓鞘
- ・ 軸索
- ・ 乏突起膠細胞（ミエリン形成細胞）
- ・ 星状膠細胞
- ・ ミクログリア
- ・ 血管

# ミエリン

- ・ ミエリン形成細胞
  - 乏突起膠細胞（中枢神経系）
    - ・ 多くの軸索のひとつの髄節のミエリンを形成する。
  - シュワン細胞（末梢神経系）
    - ・ 一つの軸索の一つの髄節のミエリンを形成する。
- ・ ミエリンの成分
  - ミエリン脂質
    - ・ Cholesterol, sphingomyelin, galactocerebroside, sulfatide
  - ミエリン蛋白
    - ・ MBP, MAG, PLP (CNS), PO (PNS)





# 白質病変（ミエリン疾患）

- ・ 遺伝的原因によるミエリンの形成・維持の障害：
  - 遺伝性白質脳症
- ・ 正常に形成されたミエリンが、外的原因で障害される疾患
  - 脱髄疾患（自己免疫）
  - Binswanger病（血管障害性）

# 多発性硬化症 (MS)

## 組織学的特徴

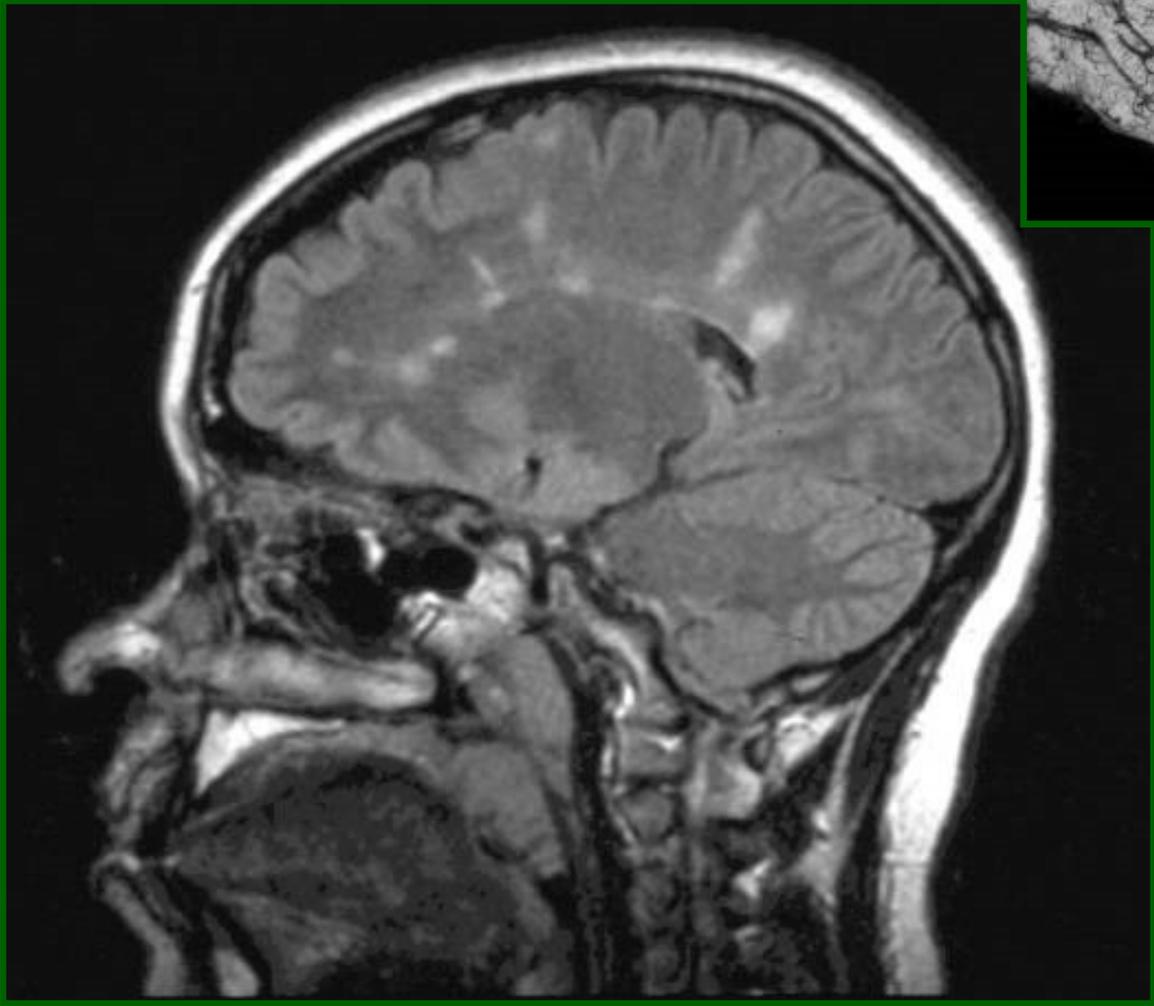
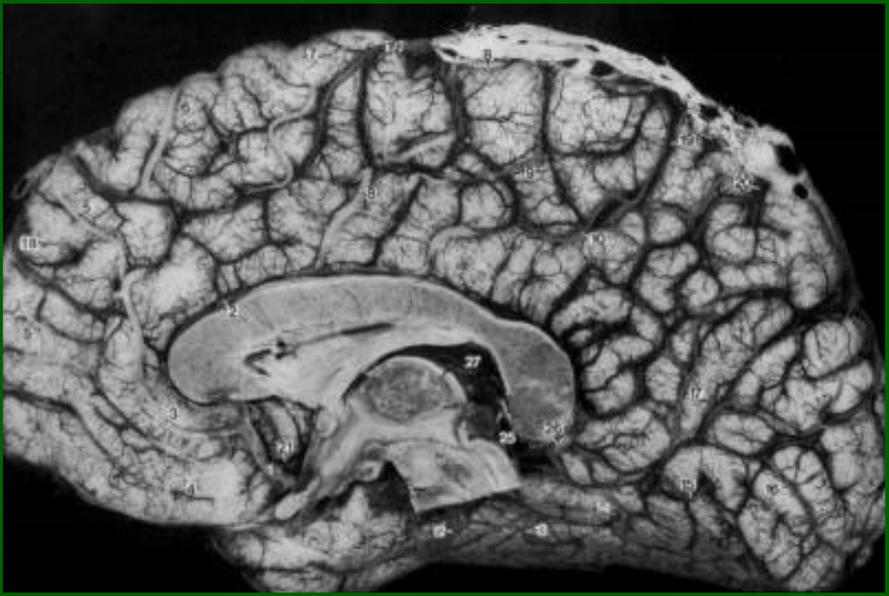
- ・ ミエリンが壊れるが軸索が相対的に保持される。
- ・ 血管周囲に慢性炎症所見を認める。
- ・ 乏突起膠細胞が消失する
- ・ 活動性病変では反応性アストログリアとマイクログリア・マクrophagesを認める。
- ・ 慢性病変には線維性グリオシスを認める。
- ・ 血液・脳関門が破壊される。
- ・ 急性・慢性病変が共存する。

# 多発性硬化症(2)

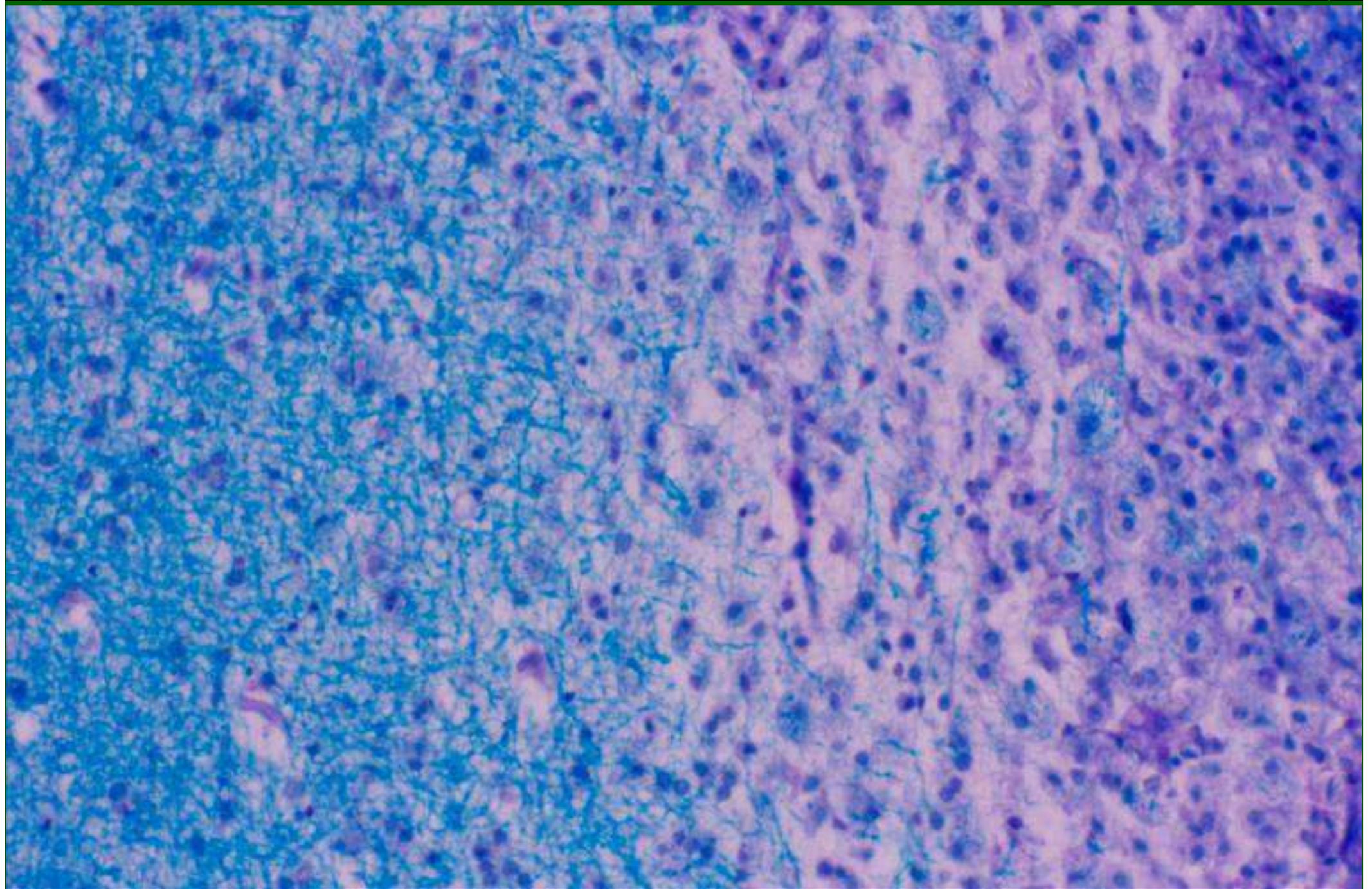
- ・ 病変は空間的時間的多発を特徴とする。
- ・ 三臨床型:
  - 再発寛解型
  - 二次性進行型
  - 一次性進行型
- ・ 脳室周囲白質を高頻度におかす。
- ・ T細胞だけでなく、B細胞の関与が明らかとなってきた。

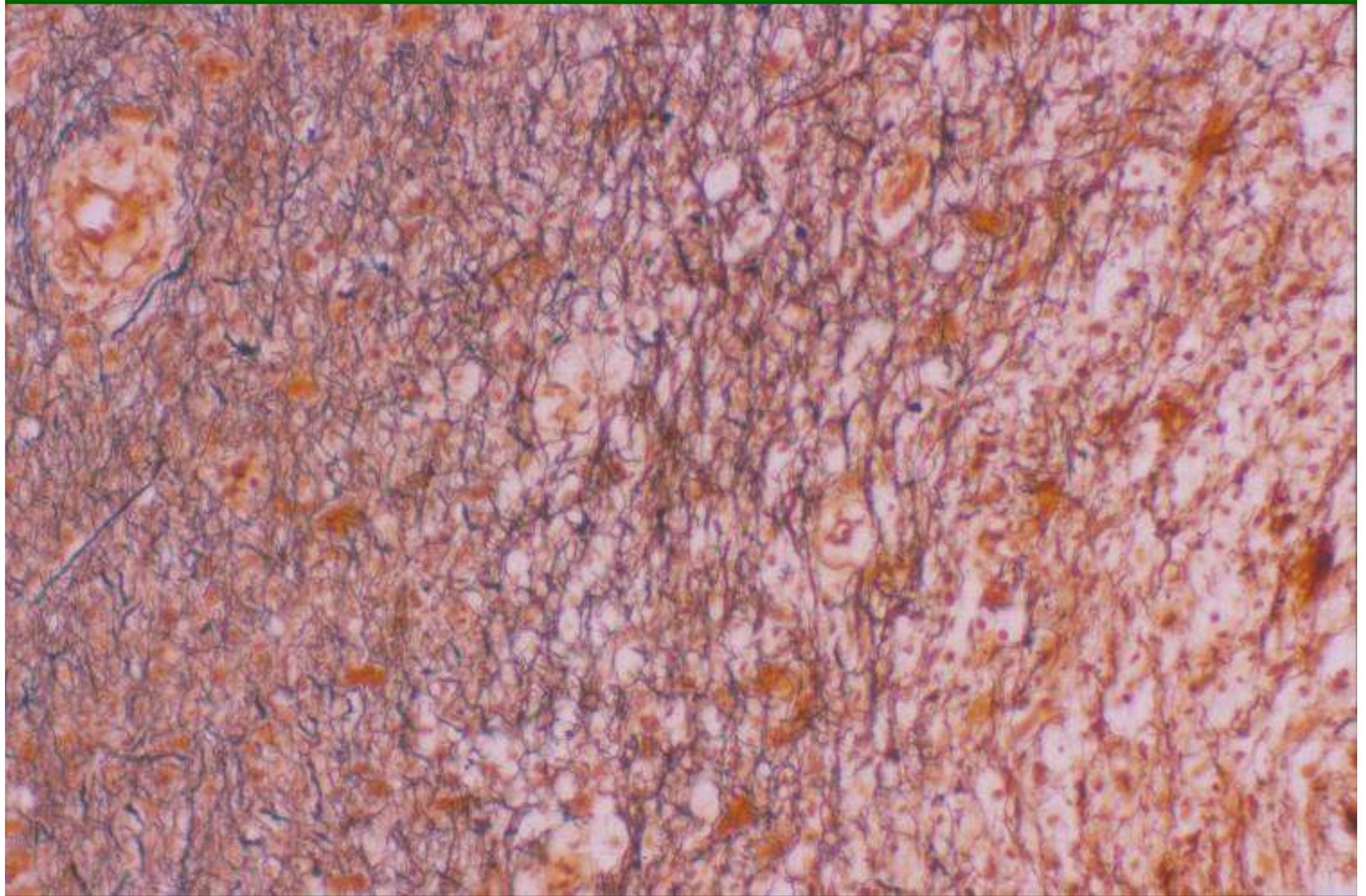
# 多発性硬化症の診断

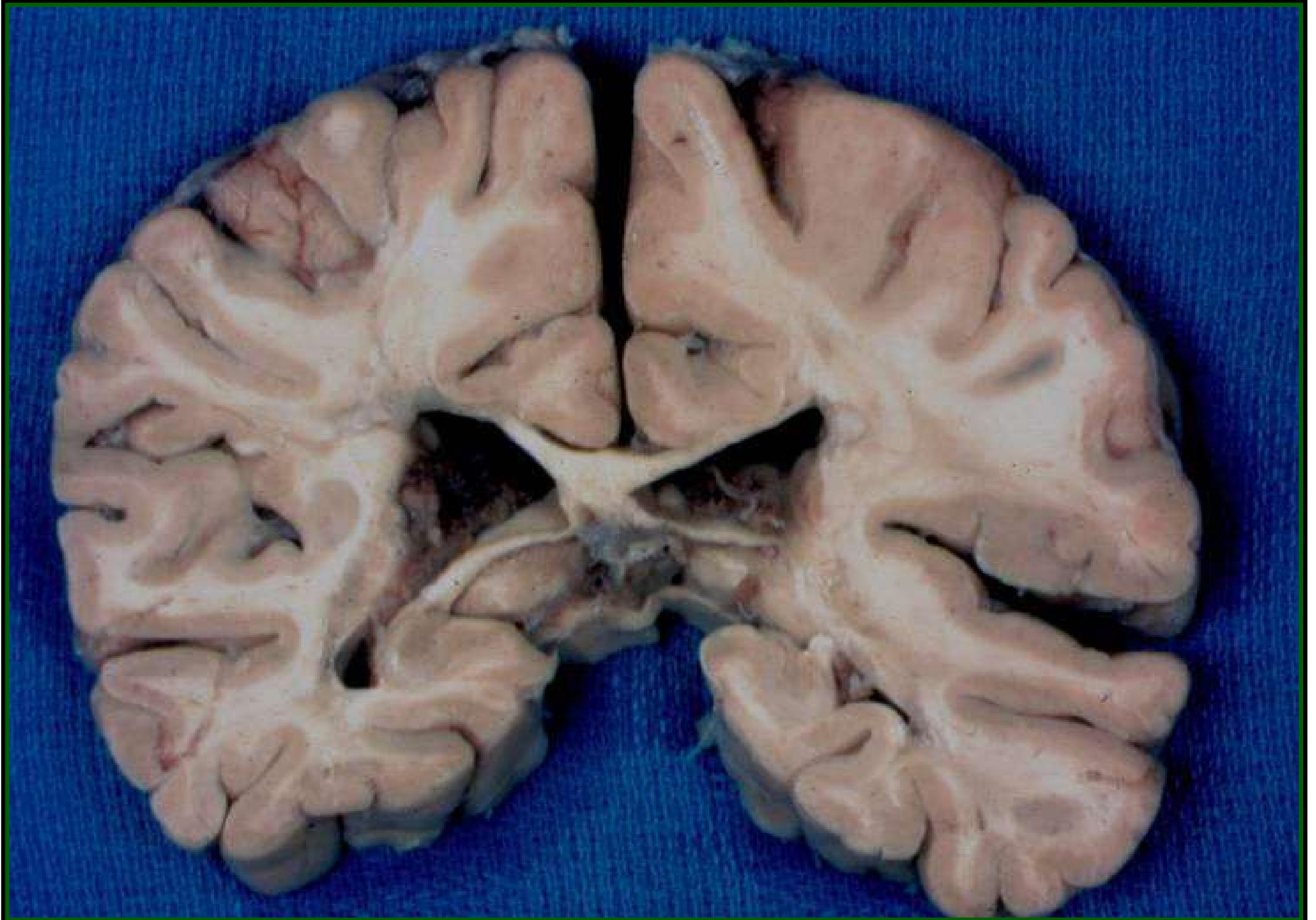
- ・ 臨床症状
- ・ MRI
- ・ 髄液オリゴクロナルバンド (80%)・髄液中ミエリン塩基蛋白高値

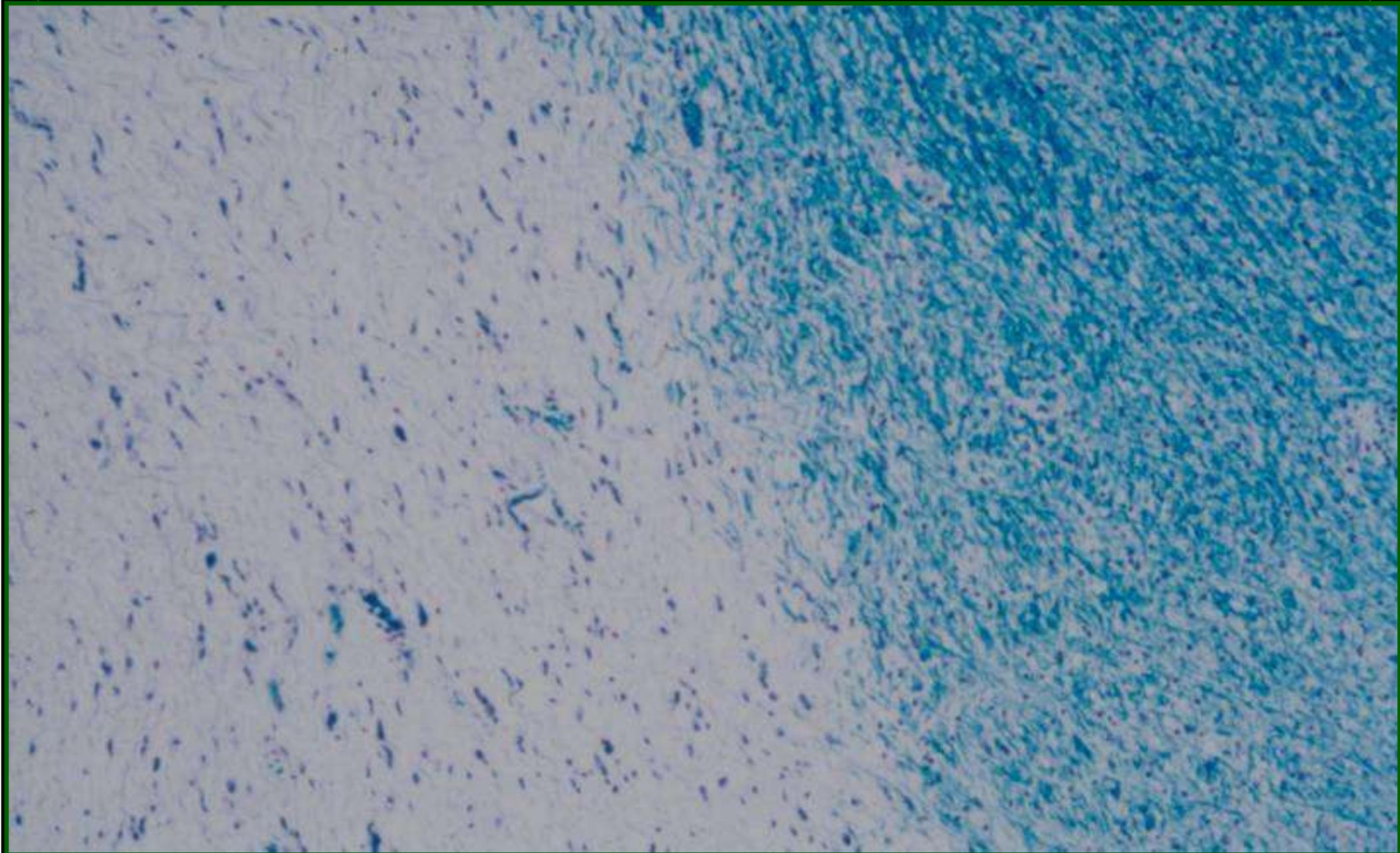








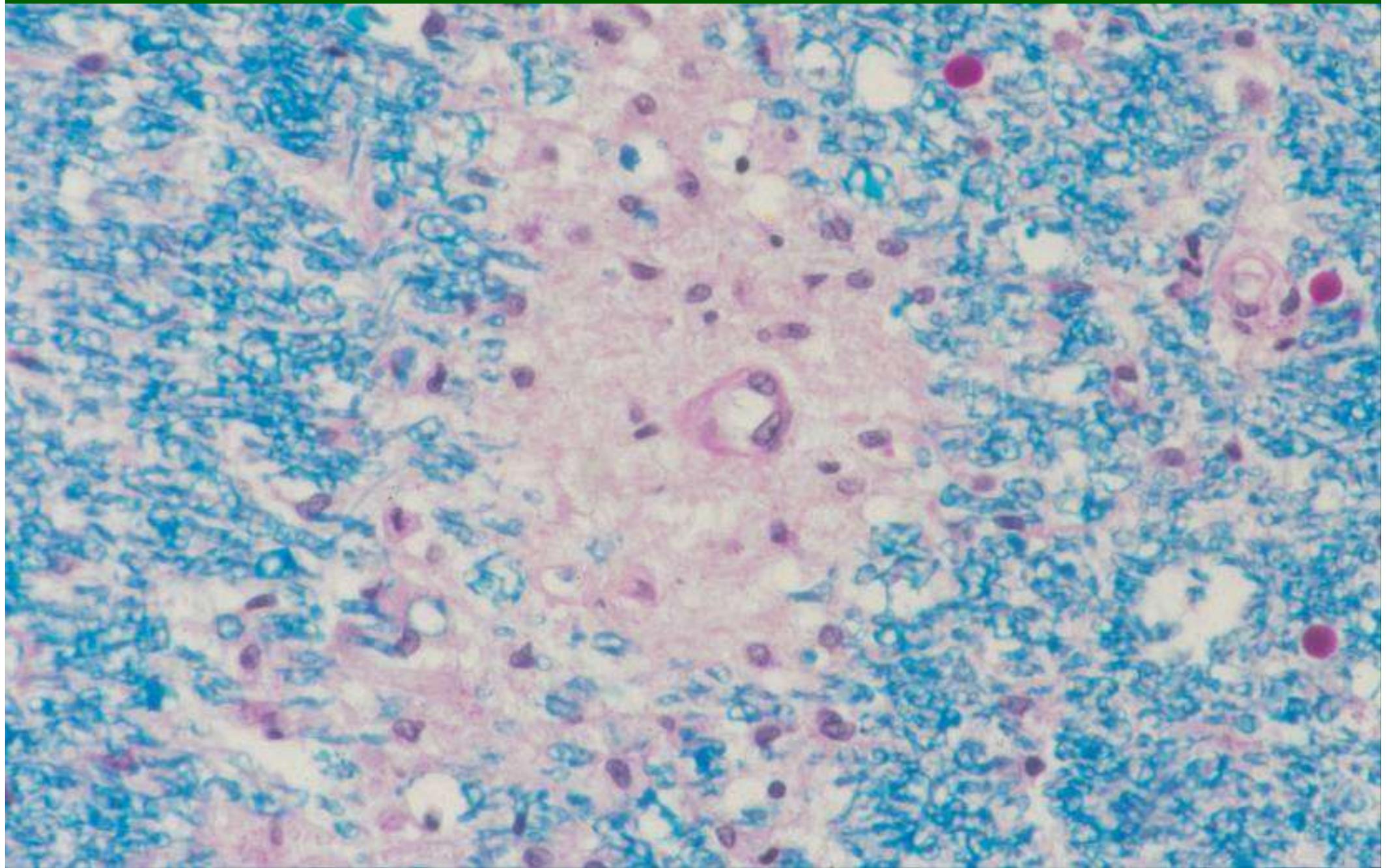




# 急性散在性脳脊髄炎

## Acute Disseminated Encephalomyelitis (ADEM)

- ・ 発疹を伴うウイルス感染の数日から数週後に発症する
  - 麻疹
  - 帯状疱疹
  - 風疹
- ・ MRI上白質の多発性非対称性病巣を示す。
- ・ 静脈周囲の細胞浸潤と、一相性脱髄を示す。

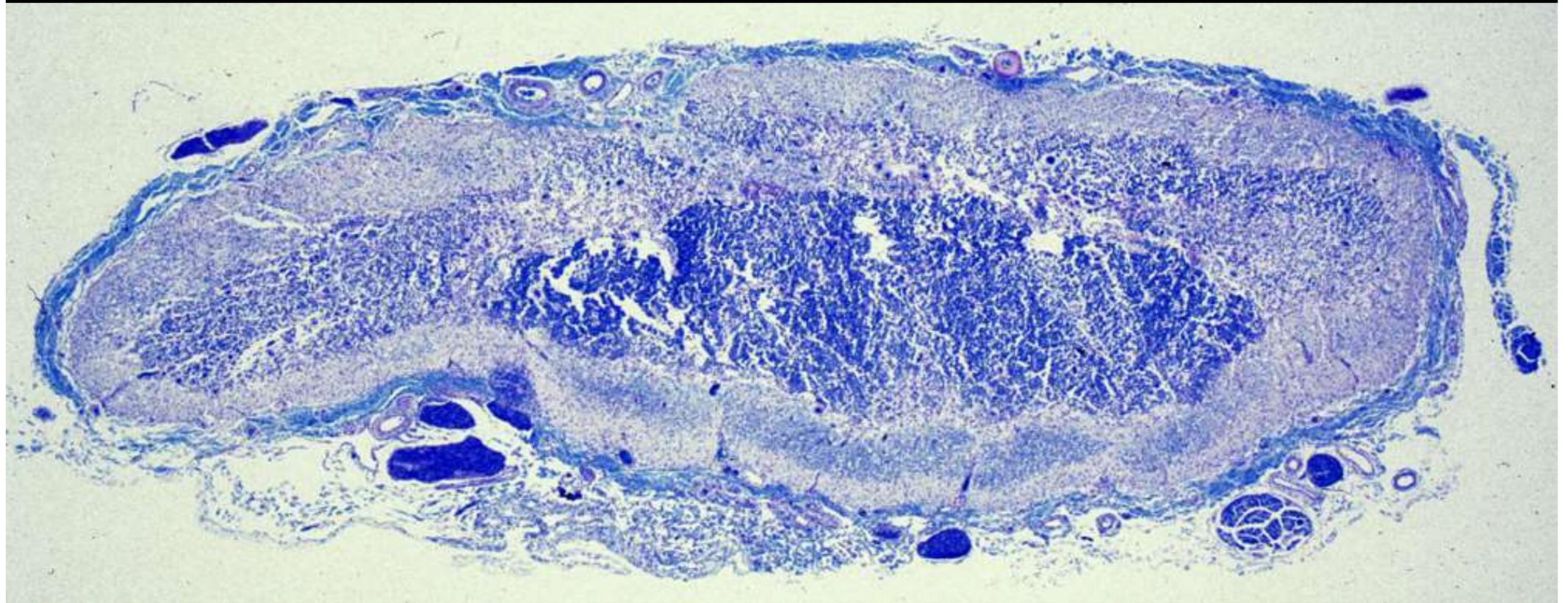


# 視神経脊髄症

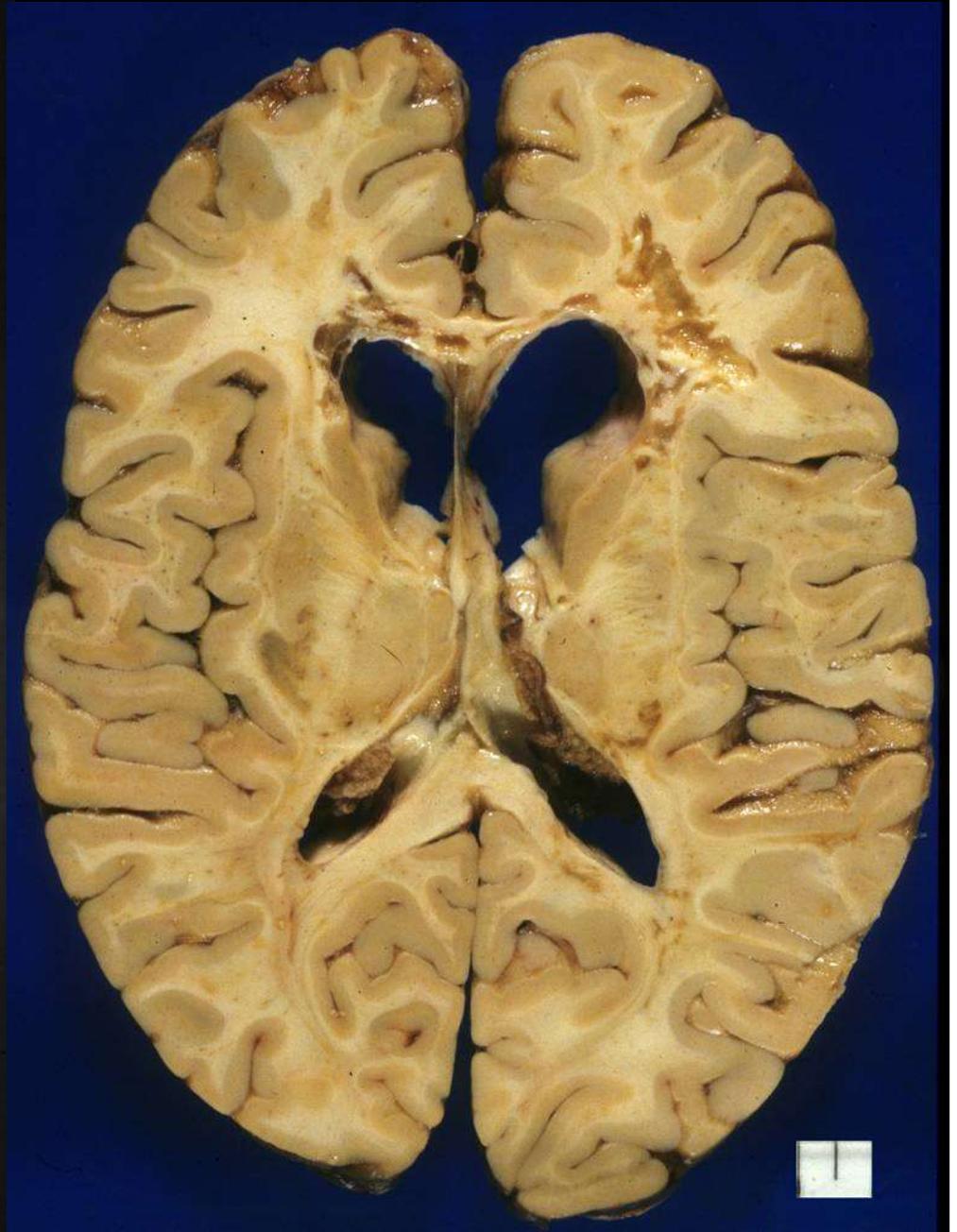
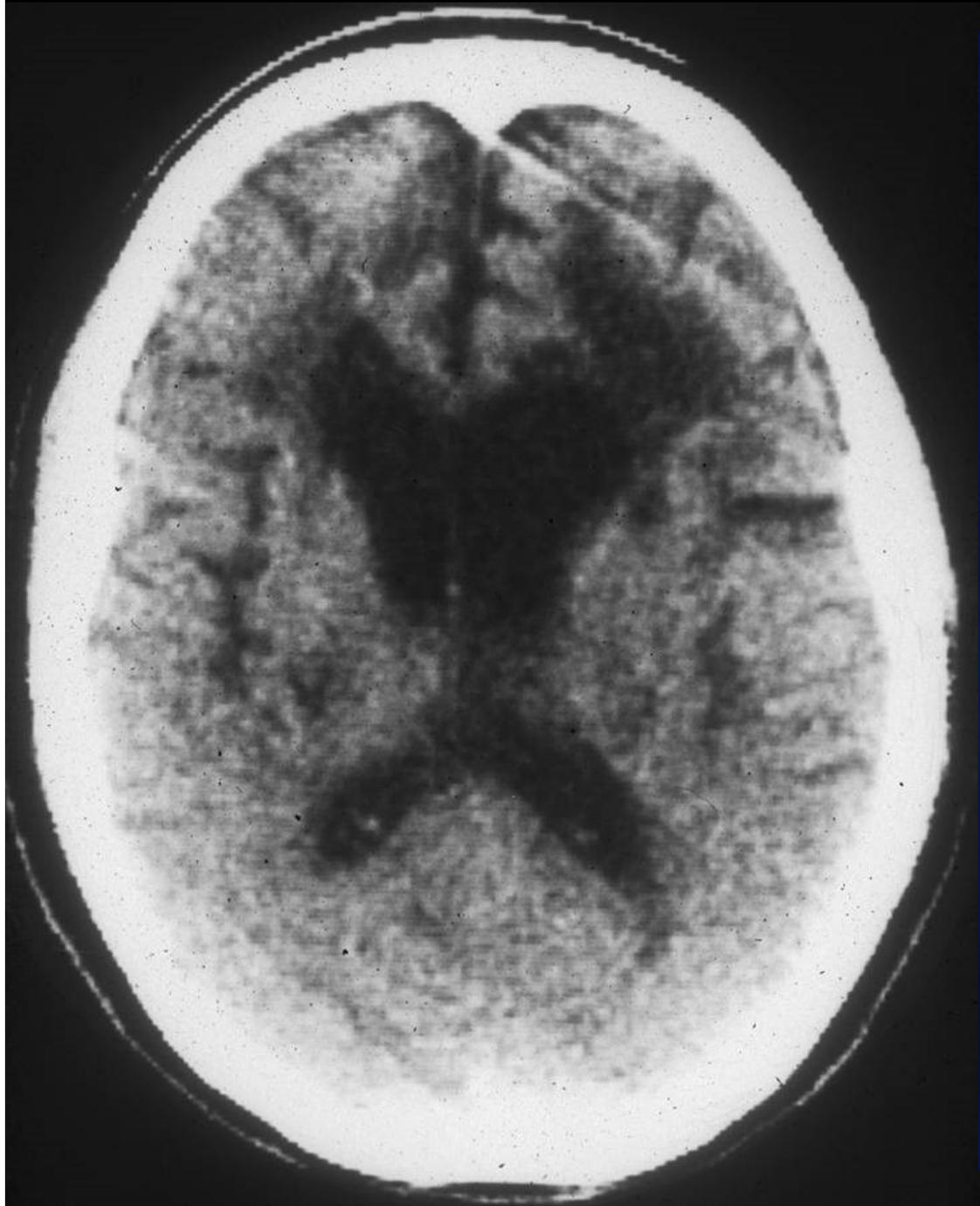
## Neuromyelitis Optica (NMO)

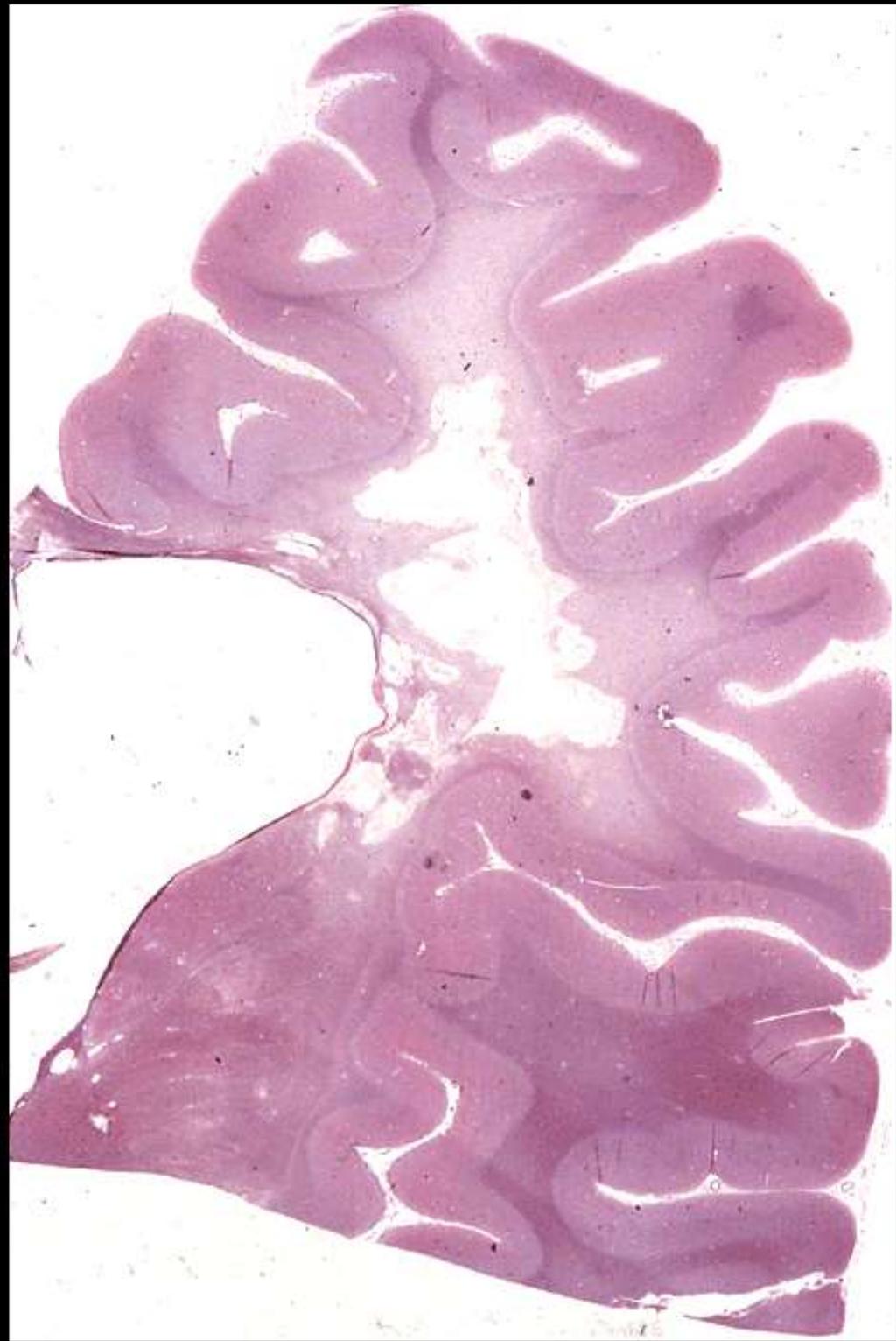
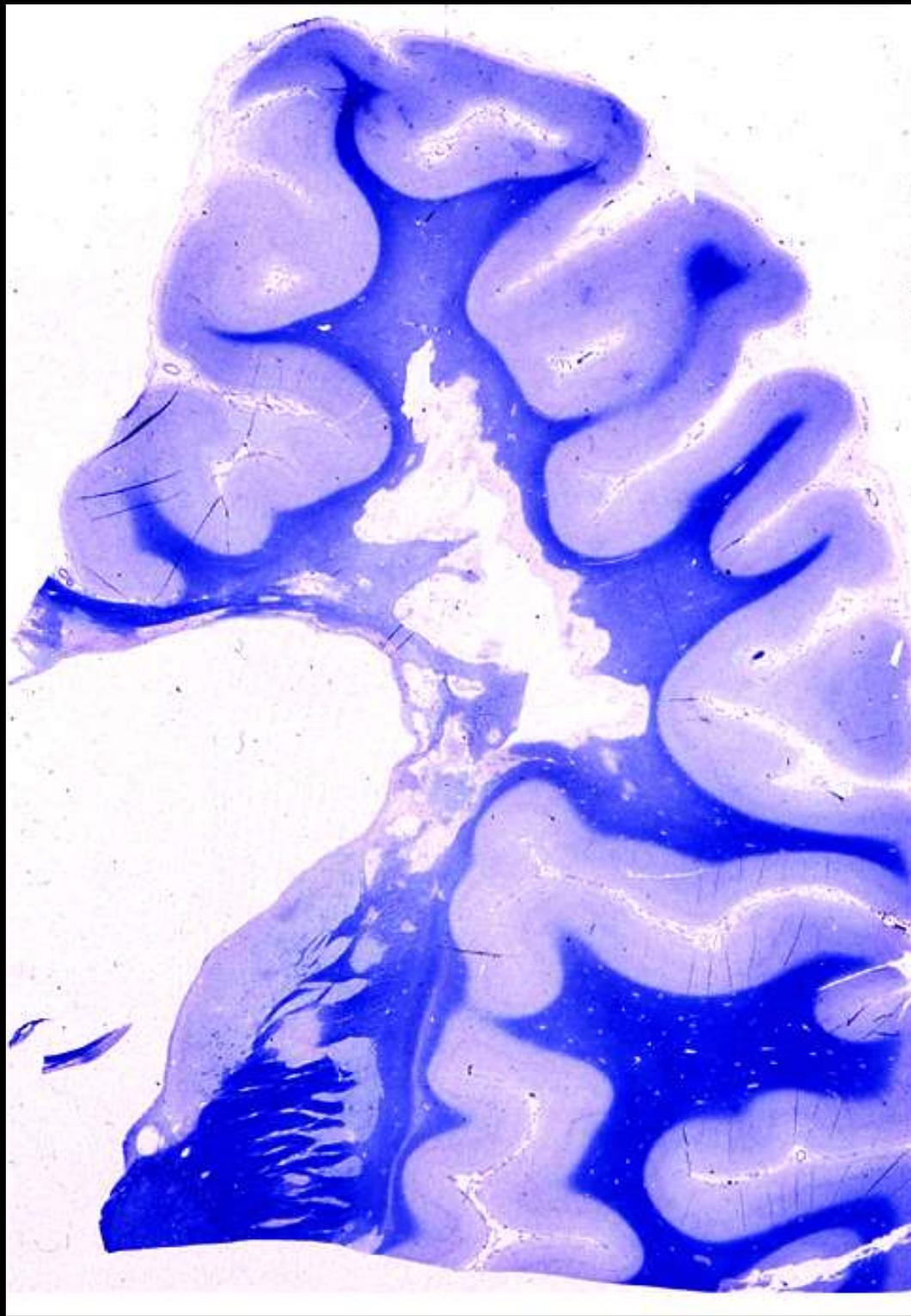
- ・ 脊髄と視神経をおかす。
- ・ 病理学的に壊死と部分的脱髄を示す。
- ・ Aquaporin 4抗体が陽性で、標的は星状膠細胞である。
- ・ Interferon  $\beta$ は無効で、副腎皮質ホルモンを中心とする免疫調整療法が有効である。
- ・ 急性病変部は、抗aquaporin 4 抗体免疫染色陰性だが、抗myelin basic protein抗体免疫染色陽性である。

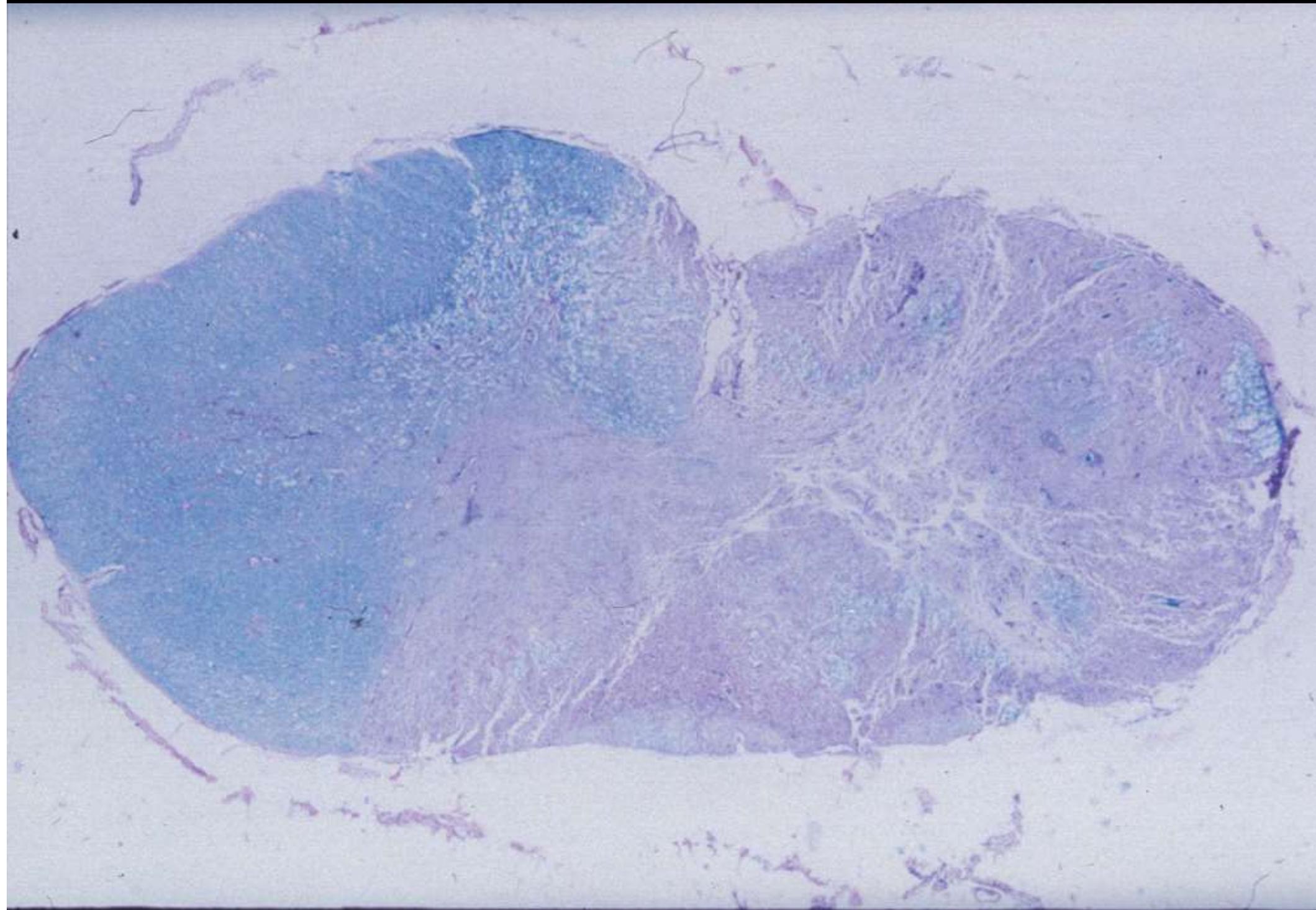












# 多発性硬化症と視神経脊髄症

- ・ NMO症例に抗aquaporin 4抗体が発見されたことで、MSとは明らかに病態機序が異なることが明らかとなった。
- ・ aquaporin 4は、水分子の運搬に関与しており、中枢では星状膠細胞に発現している。
- ・ NMOで見られる急性病変は、星状膠細胞を標的とした自己免疫疾患であり、脱髄は二次的である。

# 多発性硬化症と視神経脊髄症の ちがい(まとめ)

- ・ 多発性硬化症は乏突起膠細胞、ミエリンを標的とする疾患で、病因は不明である。本邦でも増加傾向にあるが、欧米に比べ頻度は1/10以下である。Interferon 療法が有効である。
- ・ 視神経脊髄症は、星状膠細胞の機能蛋白に対する自己抗体を特徴とする自己免疫疾患である。免疫修飾療法が有効である。

# 中心橋髄鞘融解

## Central Pontine Myelinolysis

### (代謝性髄鞘崩壊)

- ・ 低ナトリウム血症の補正を急速に行った時に起きる。橋中心部が最も頻度が高い、有髄線維がほぼ垂直に交差している部位には起きうる。
- ・ 髄鞘破壊部位では乏突起膠細胞が減少し、ミエリンが破壊されているが、神経細胞は保たれている。



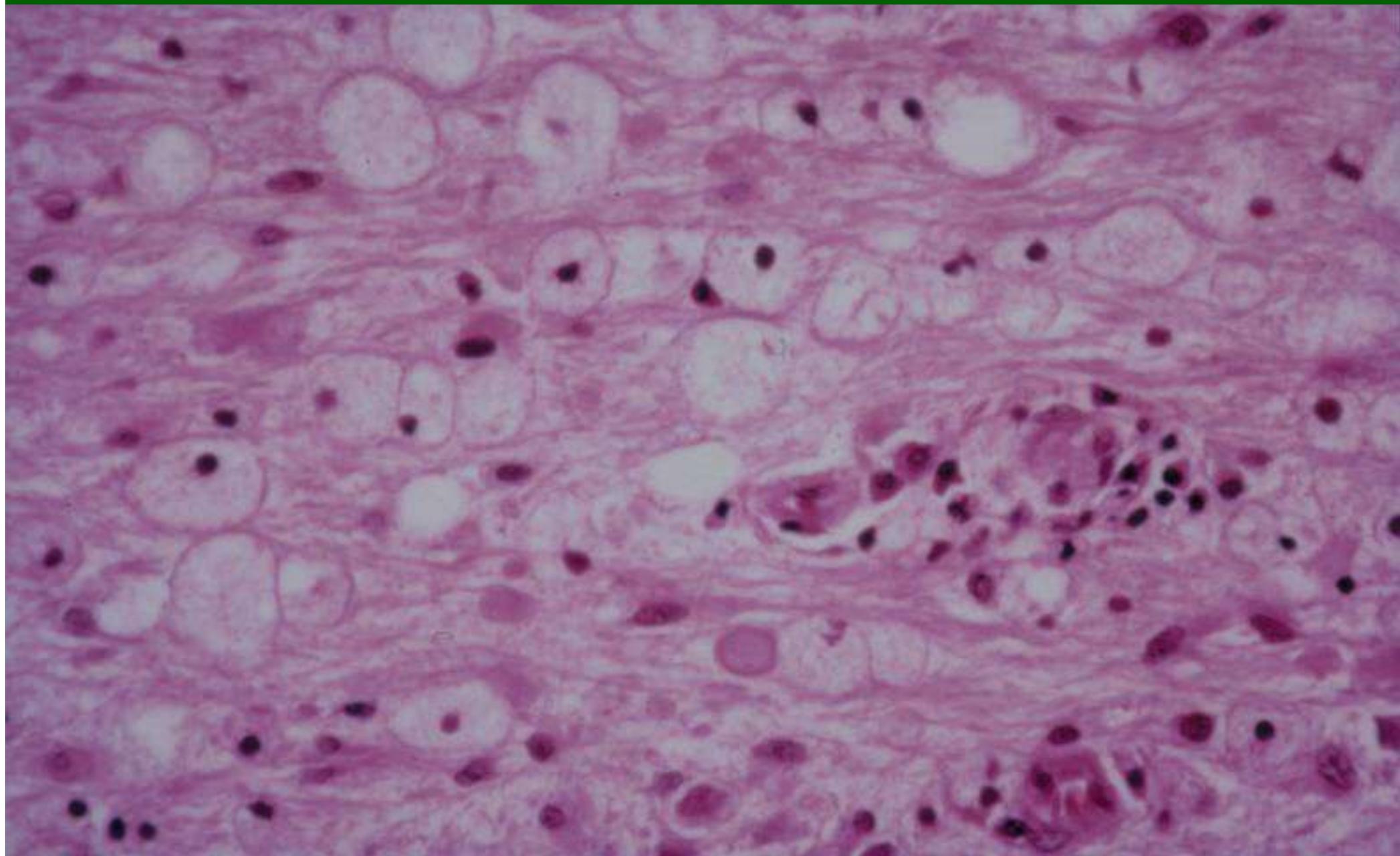
# 白質ジストロフィー

- ・ 白質を原発的におかす遺伝性代謝性疾患の総称
- ・ ミエリン構成蛋白か、構成脂質の代謝酵素の遺伝子変異が原因である。
- ・ 髄鞘の形成・維持が障害を受ける。

# 副腎白質ジストロフィー

- ・ 性染色体劣性遺伝 [ATP-binding transport protein (ALDP)の欠損]
- ・ 極長鎖脂肪酸 (very long chain fatty acid: VLCFA)の組織(血清)内上昇が診断的意義を持つ。
- ・ 脱髄は大脳特に後頭葉優位だが、脊髄・末梢神経が主におかされることもある。
- ・ 異常脂質蓄積は、白質内・末梢神経内貪食細胞、副腎皮質細胞、性腺Leydig細胞に出現する。





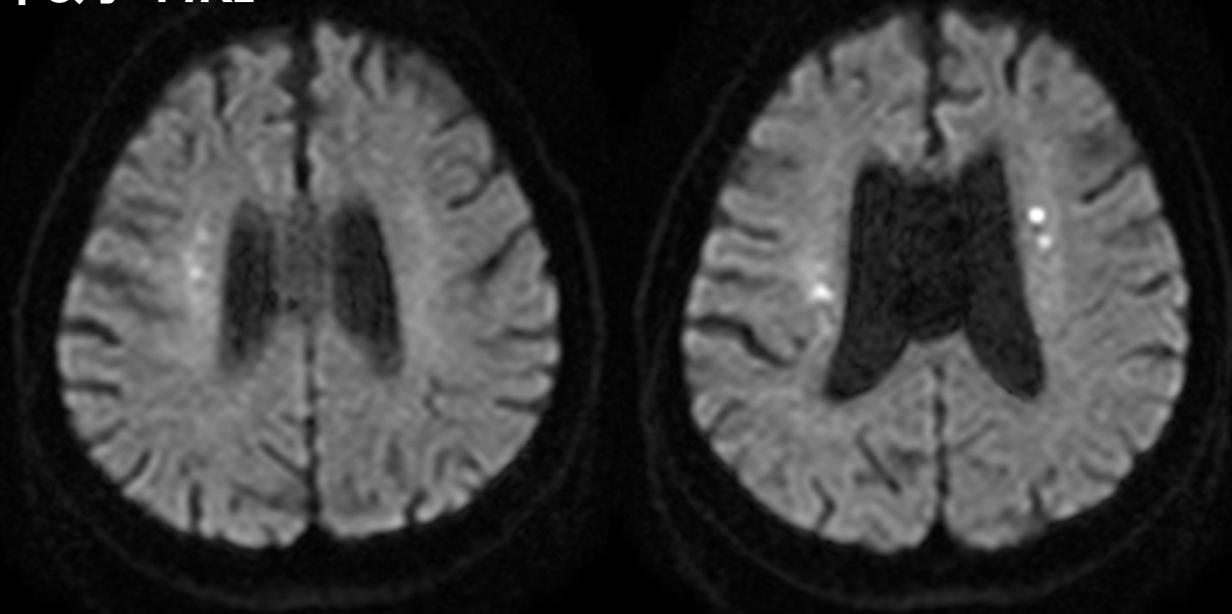
# ALSP (adult-onset leukoencephalopathy with axonal spheroids and pigmented glia)

1. CSF1 変異
2. 前頭葉優位にPatchyな白質病変を認め、皮髄境界領域や白質病変部にspheroidやPAS陽性の顆粒を有するグリア細胞 (pigmented glia) を認める。
3. 脳幹部下行路にpigmented gliaが拡がる。
4. 皮質直下に微細顆粒状の石灰化が集簇した病巣を散見する。
5. ミクログリアは全体的に小さく細く、染色性も乏しい。

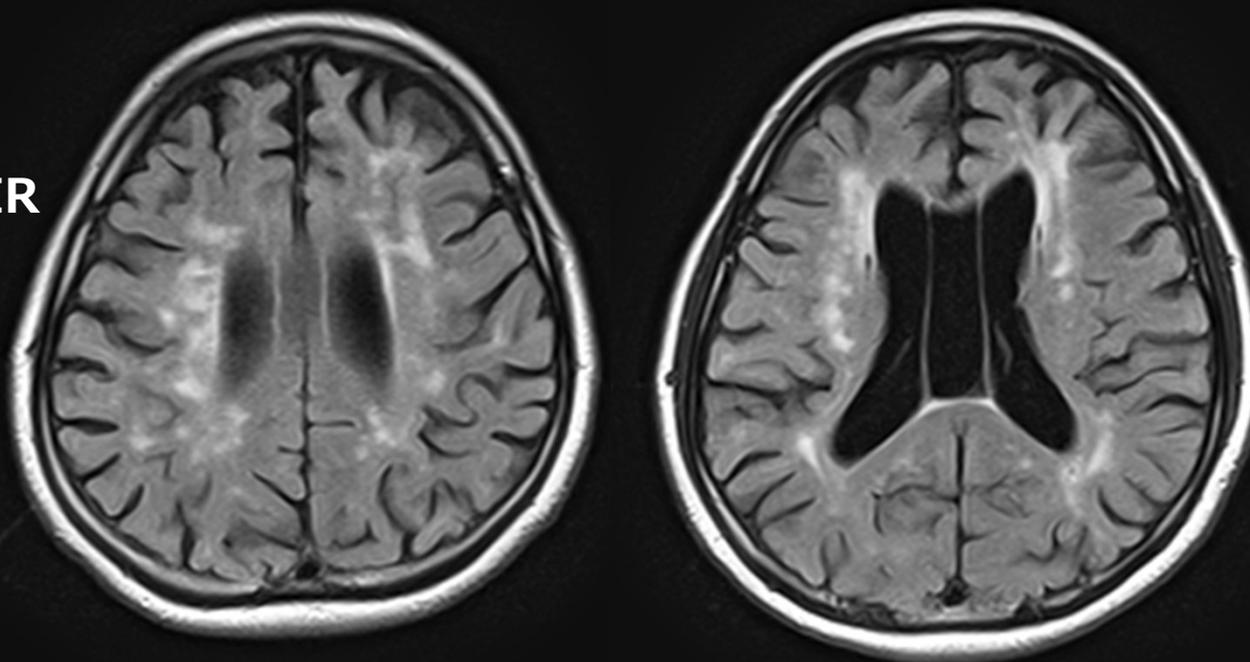
死亡時 50歳, 女性 臨床診断: ALSP (HDLS)

2014年6月 MRI

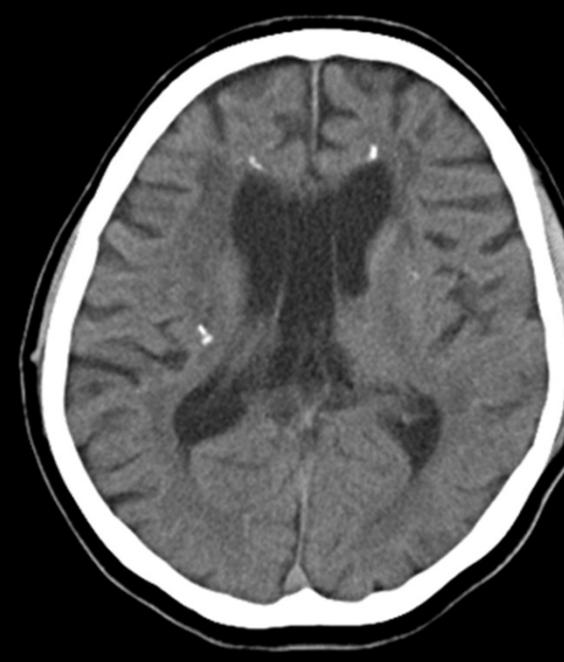
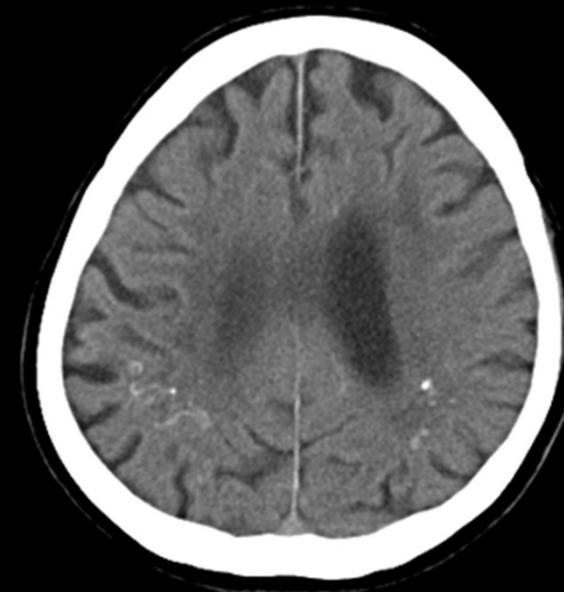
DWI

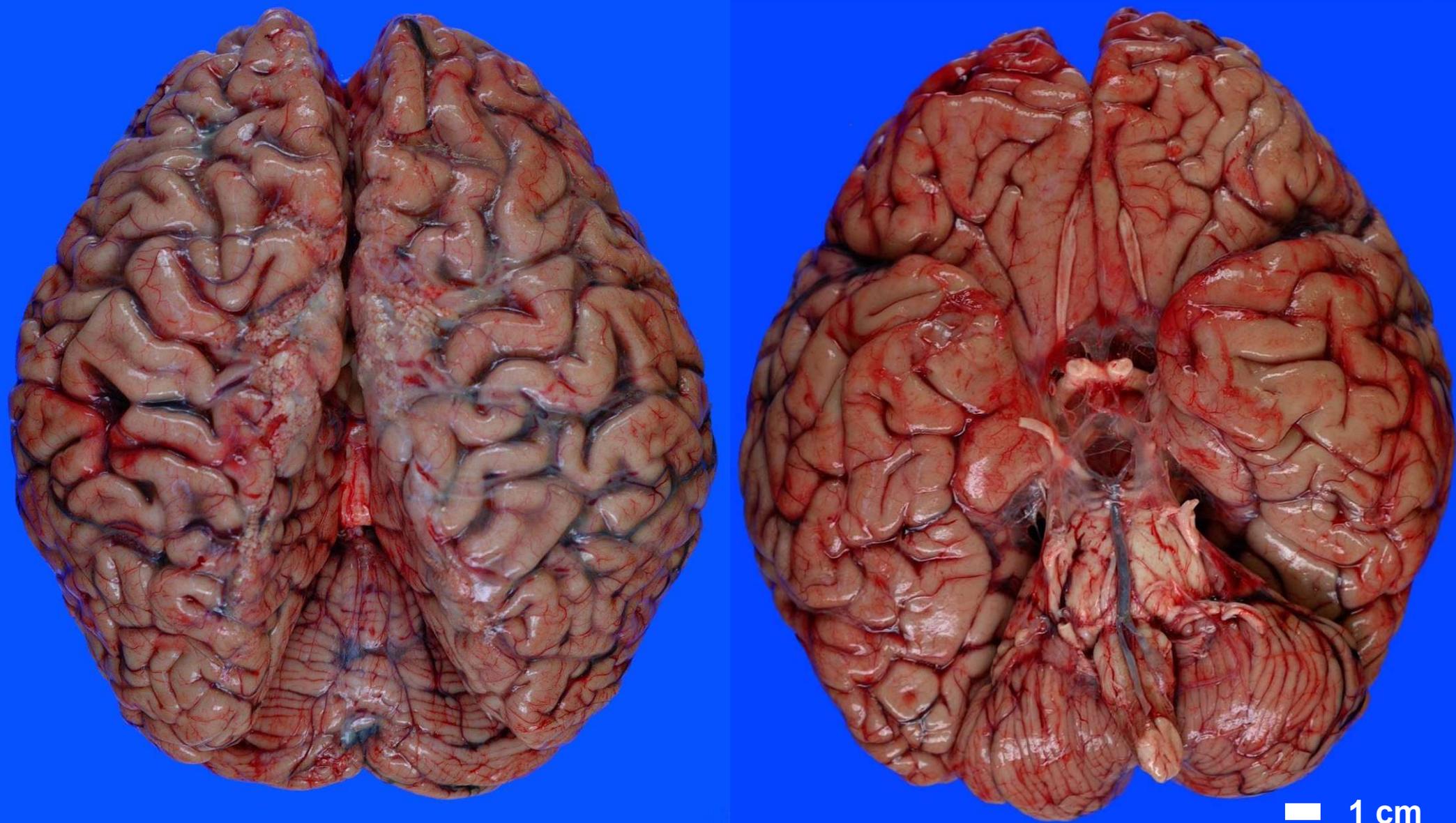


FLAIR

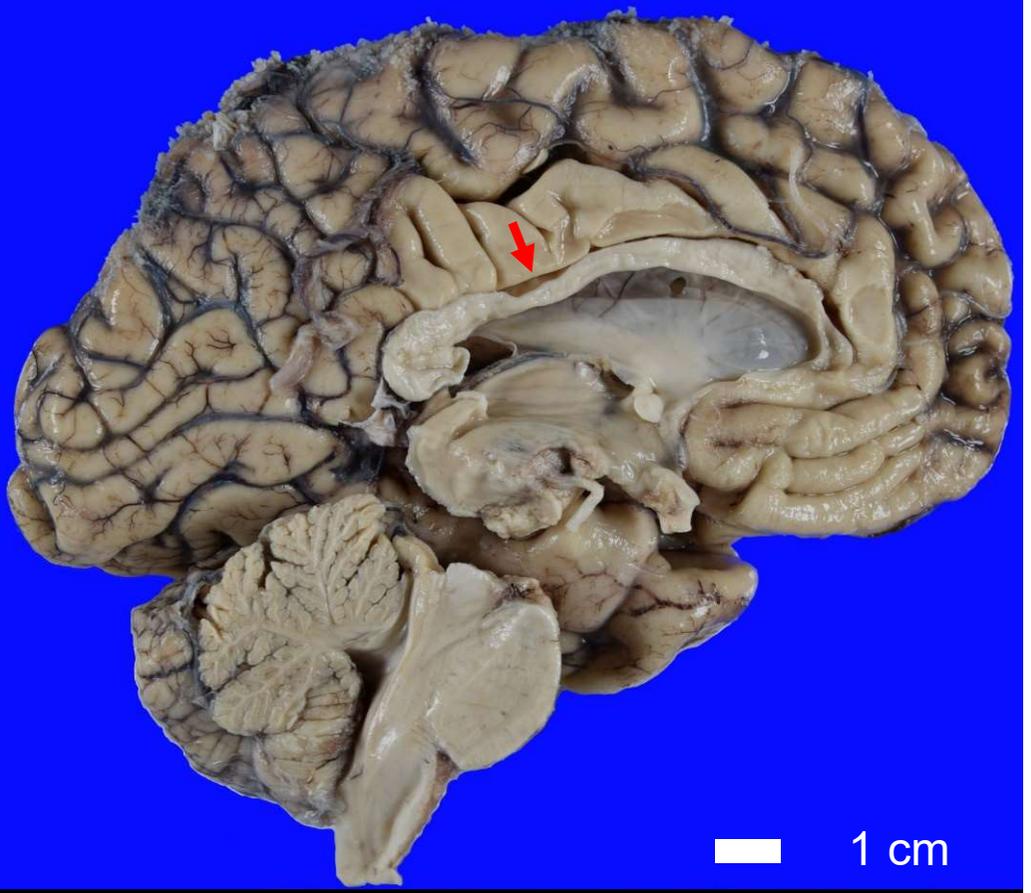
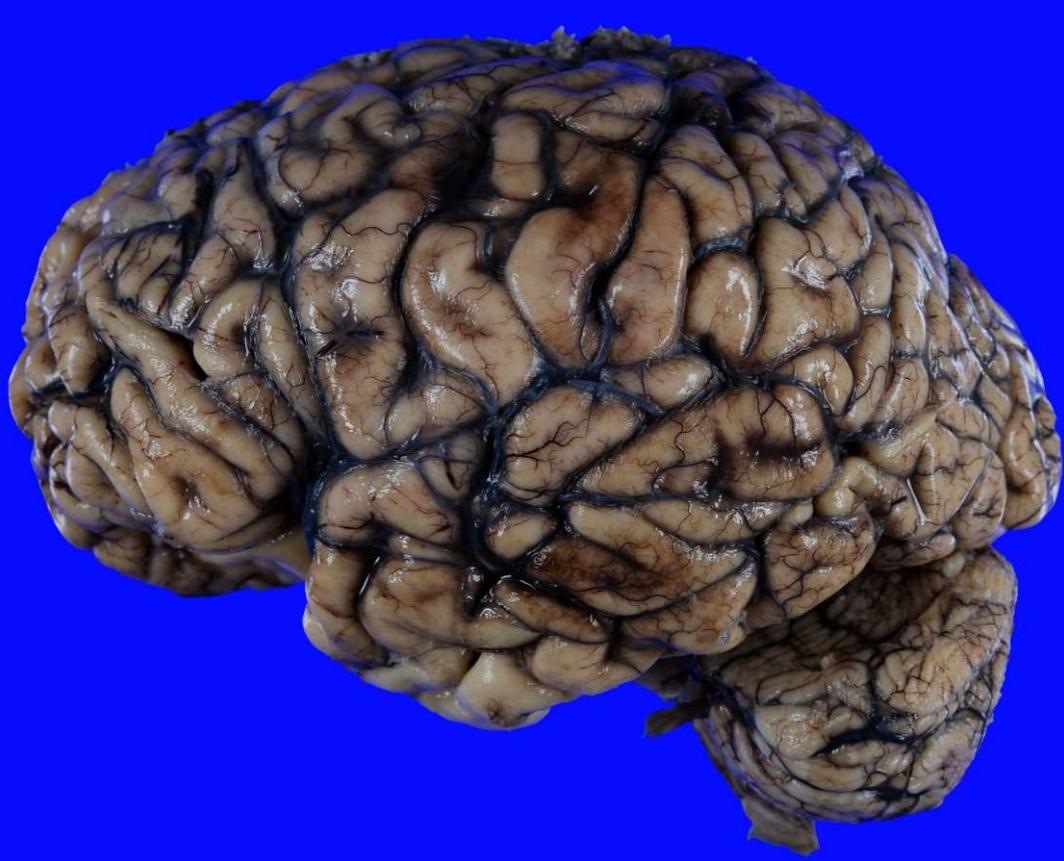


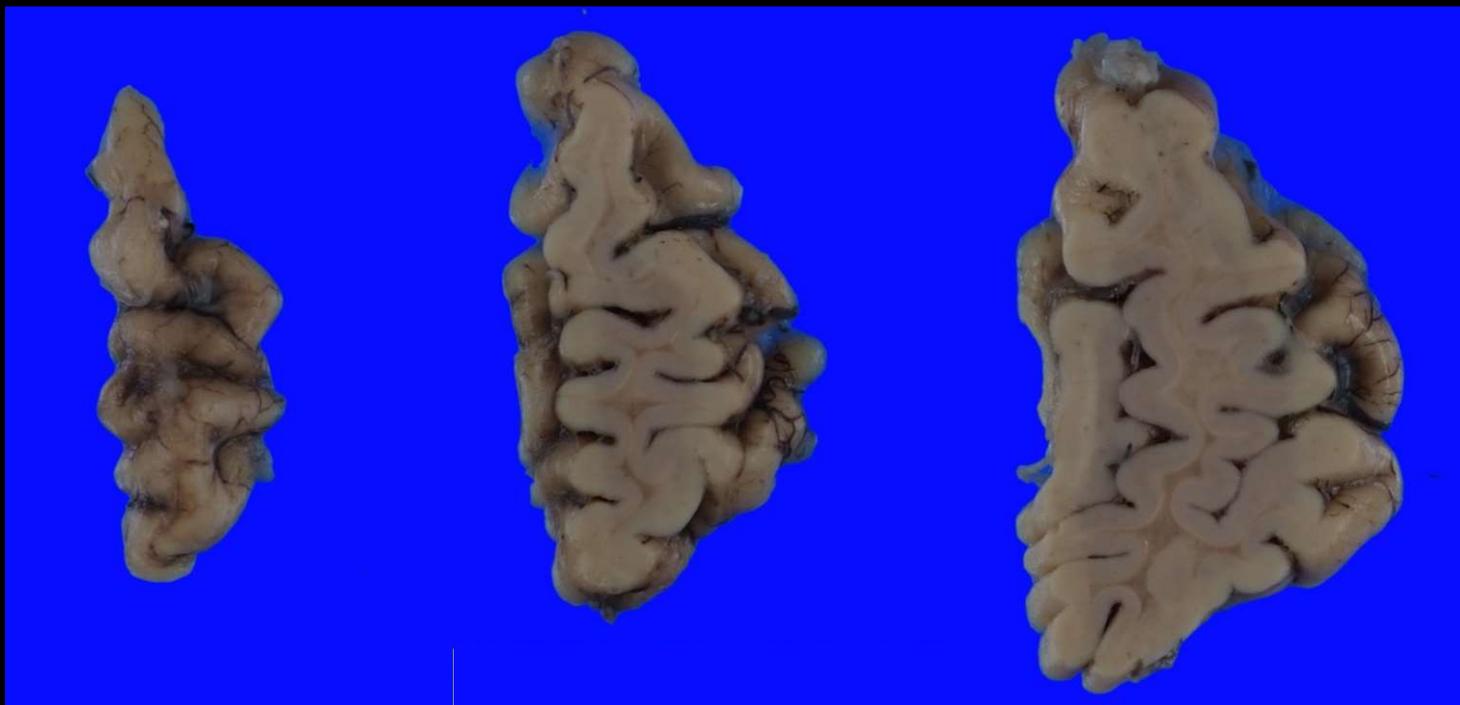
2014年12月 CT





脳重 : 1,200g

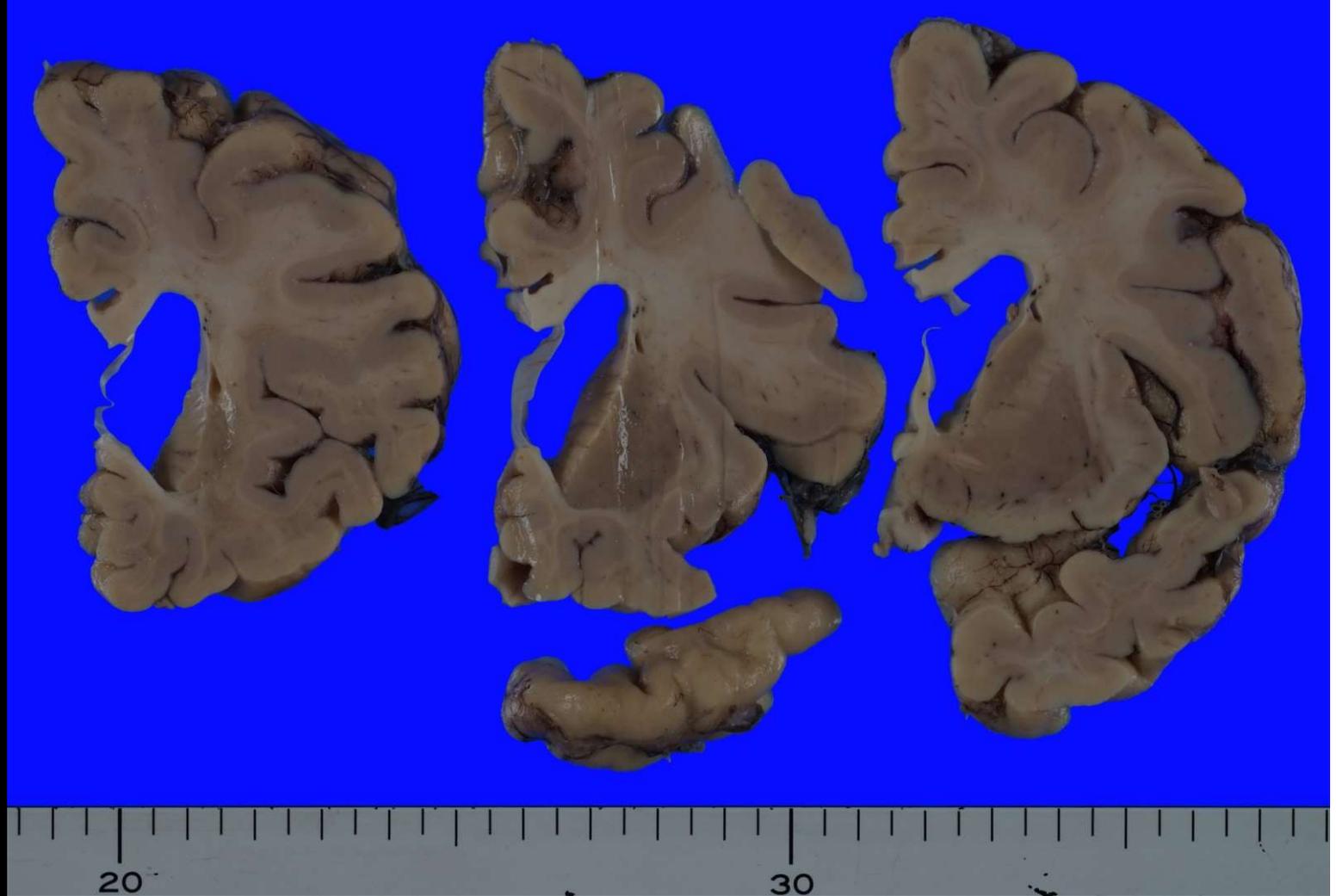




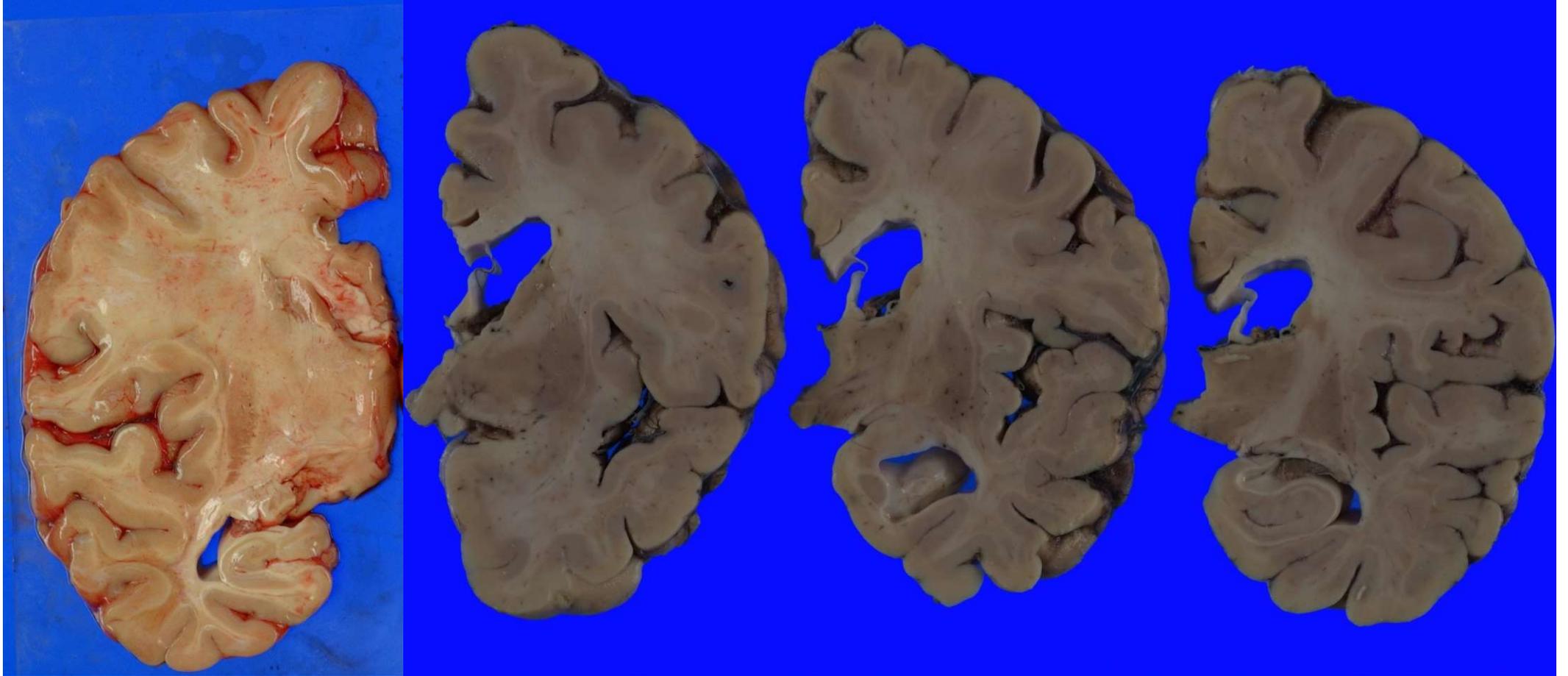
1 cm



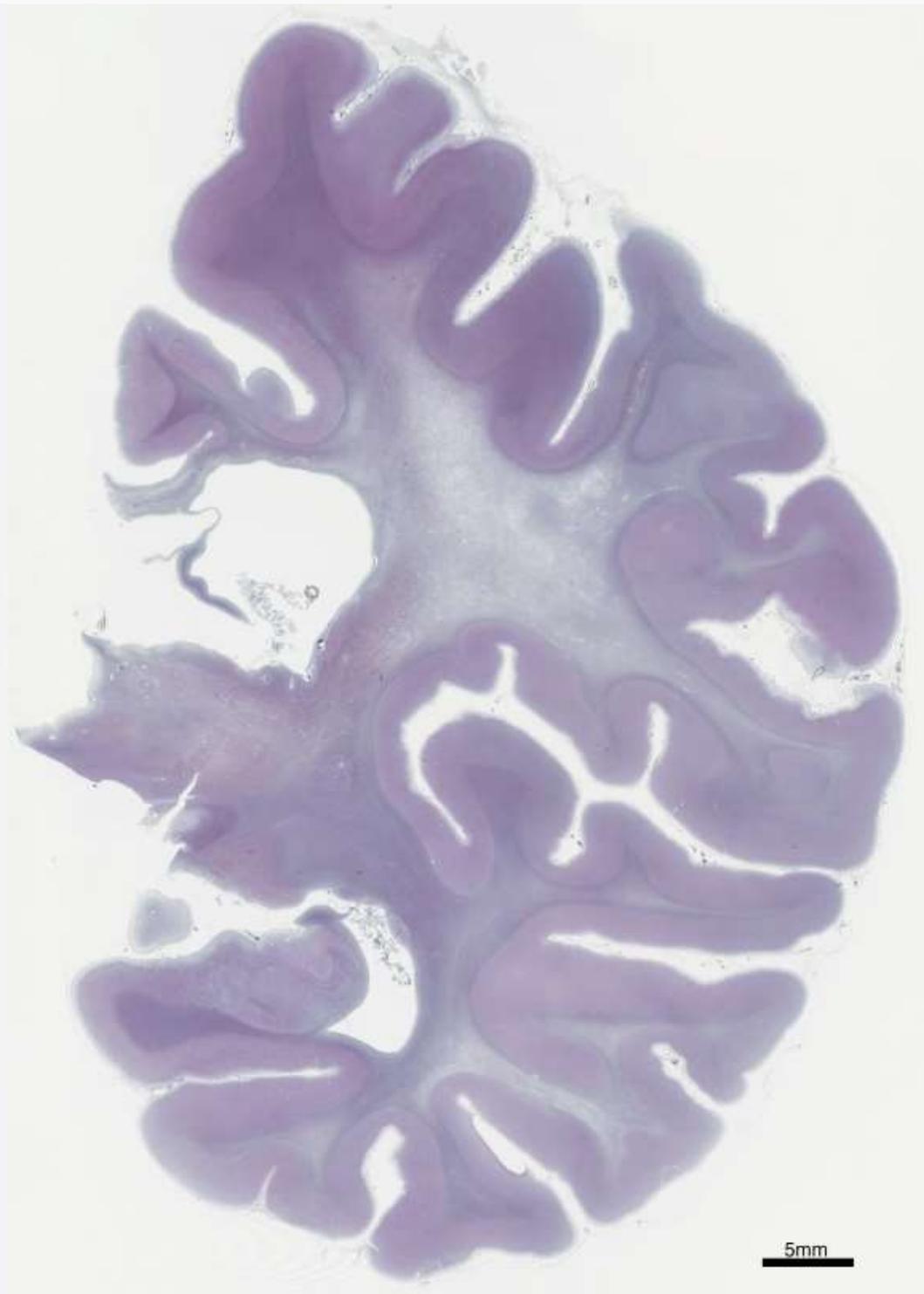
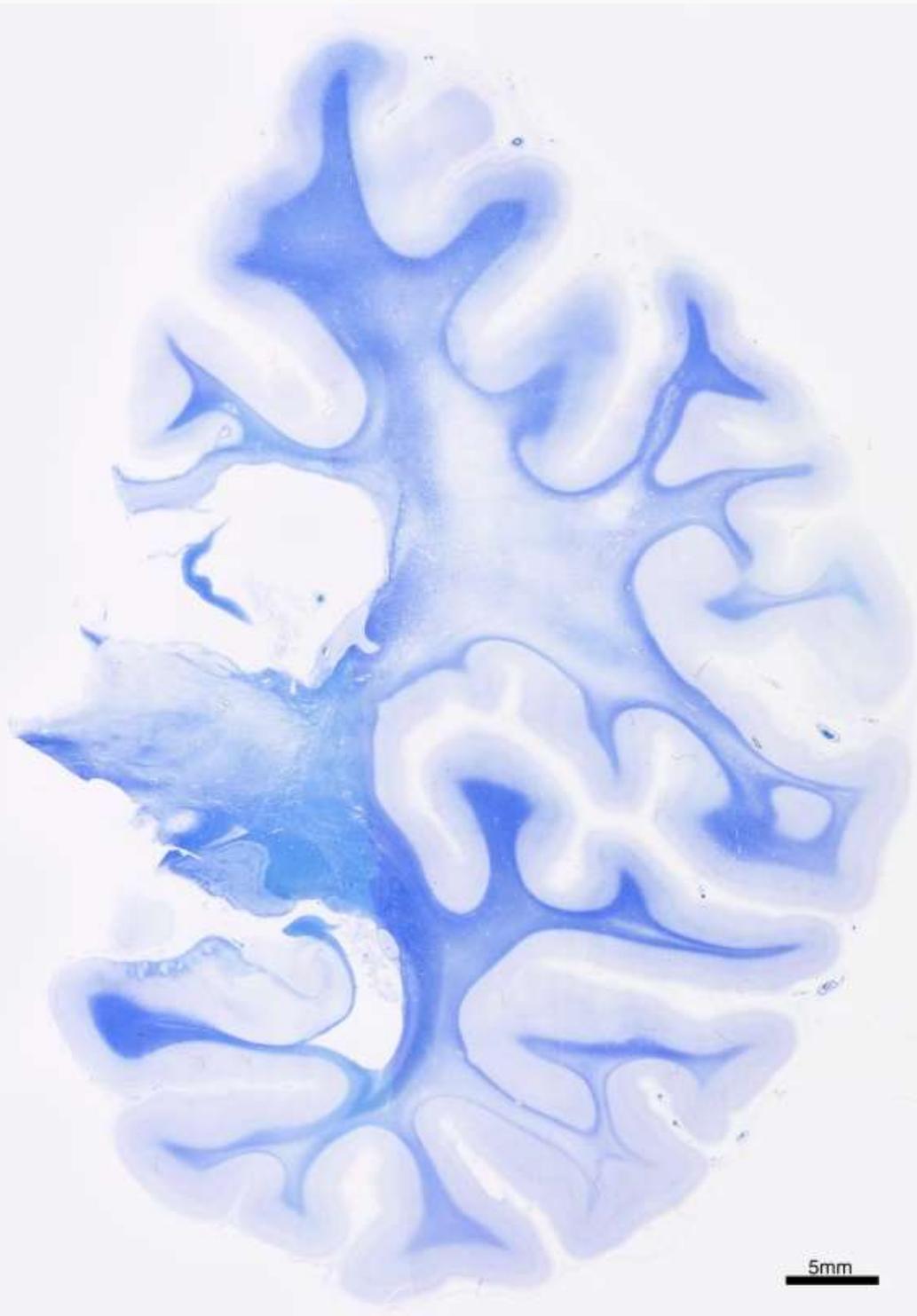
1 cm

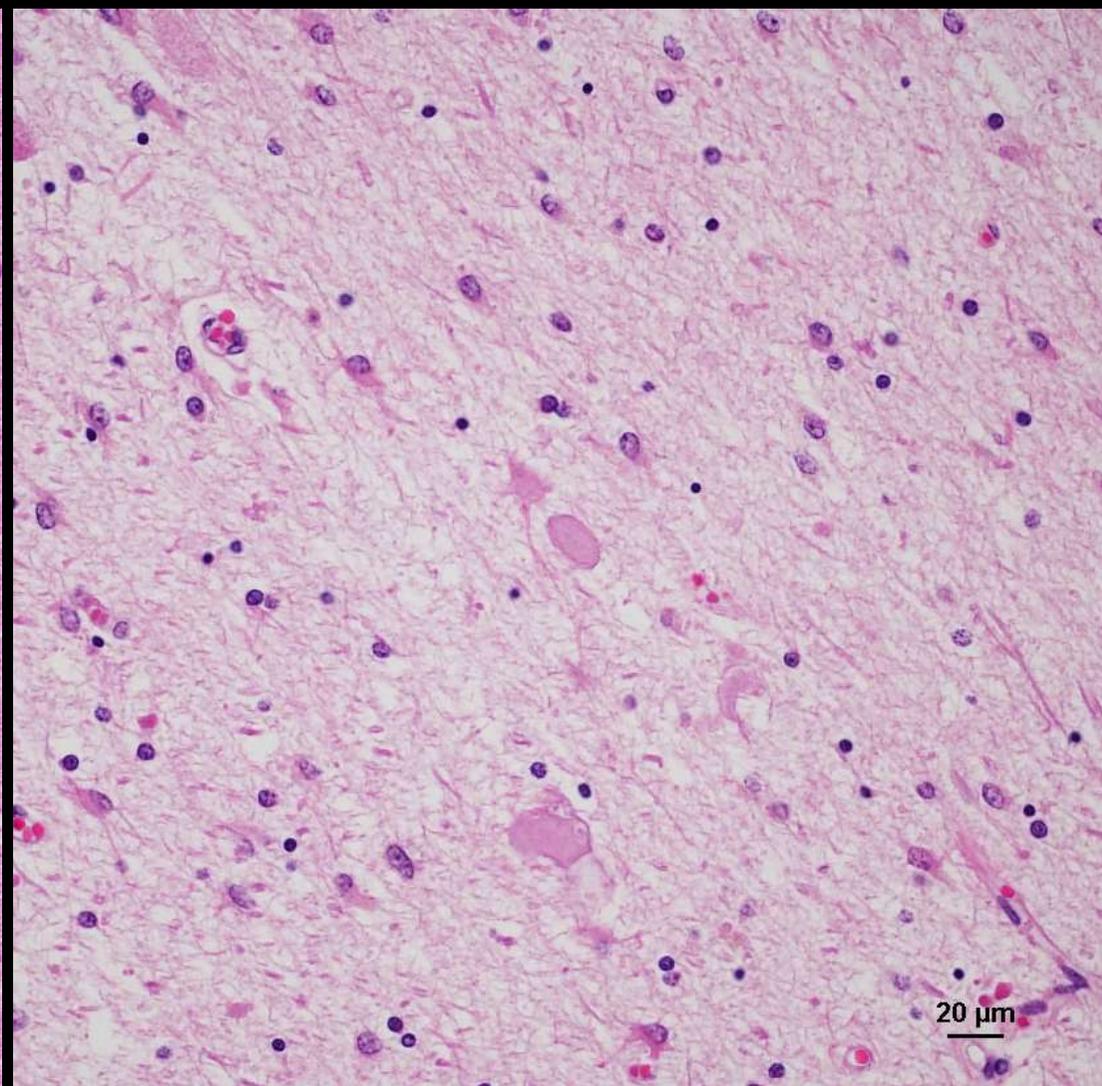
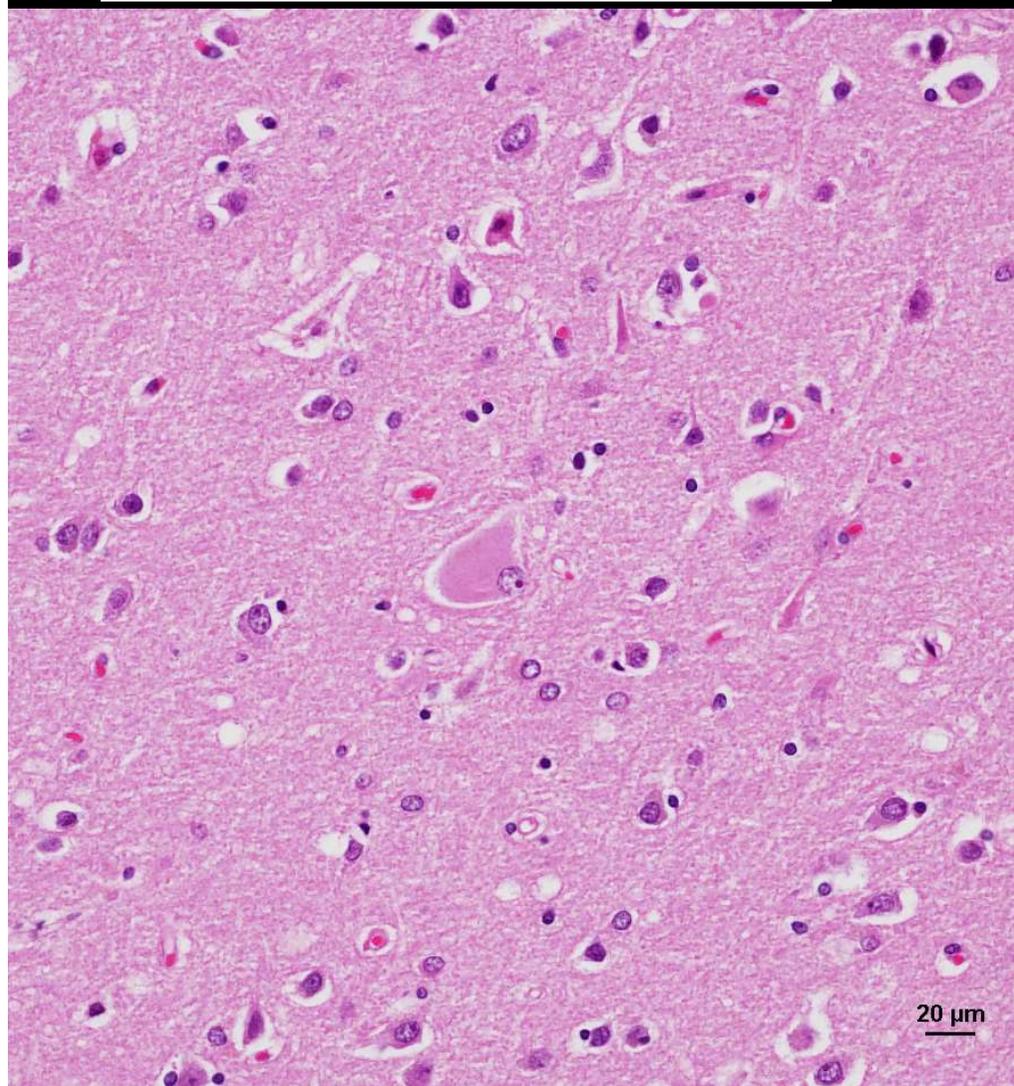
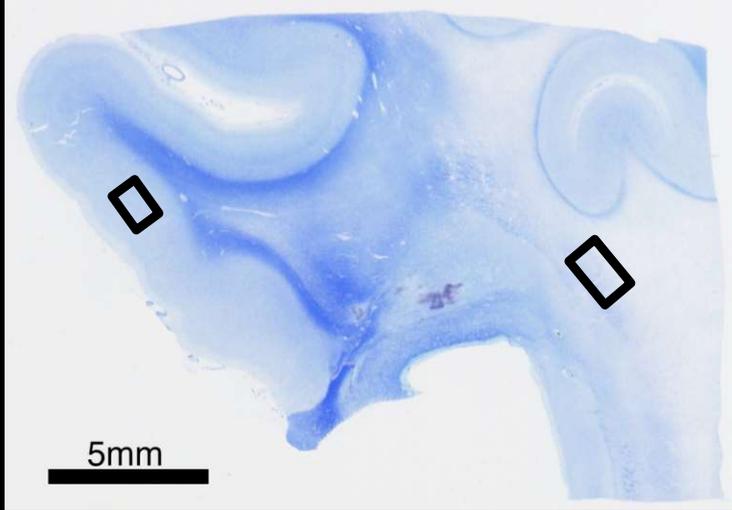


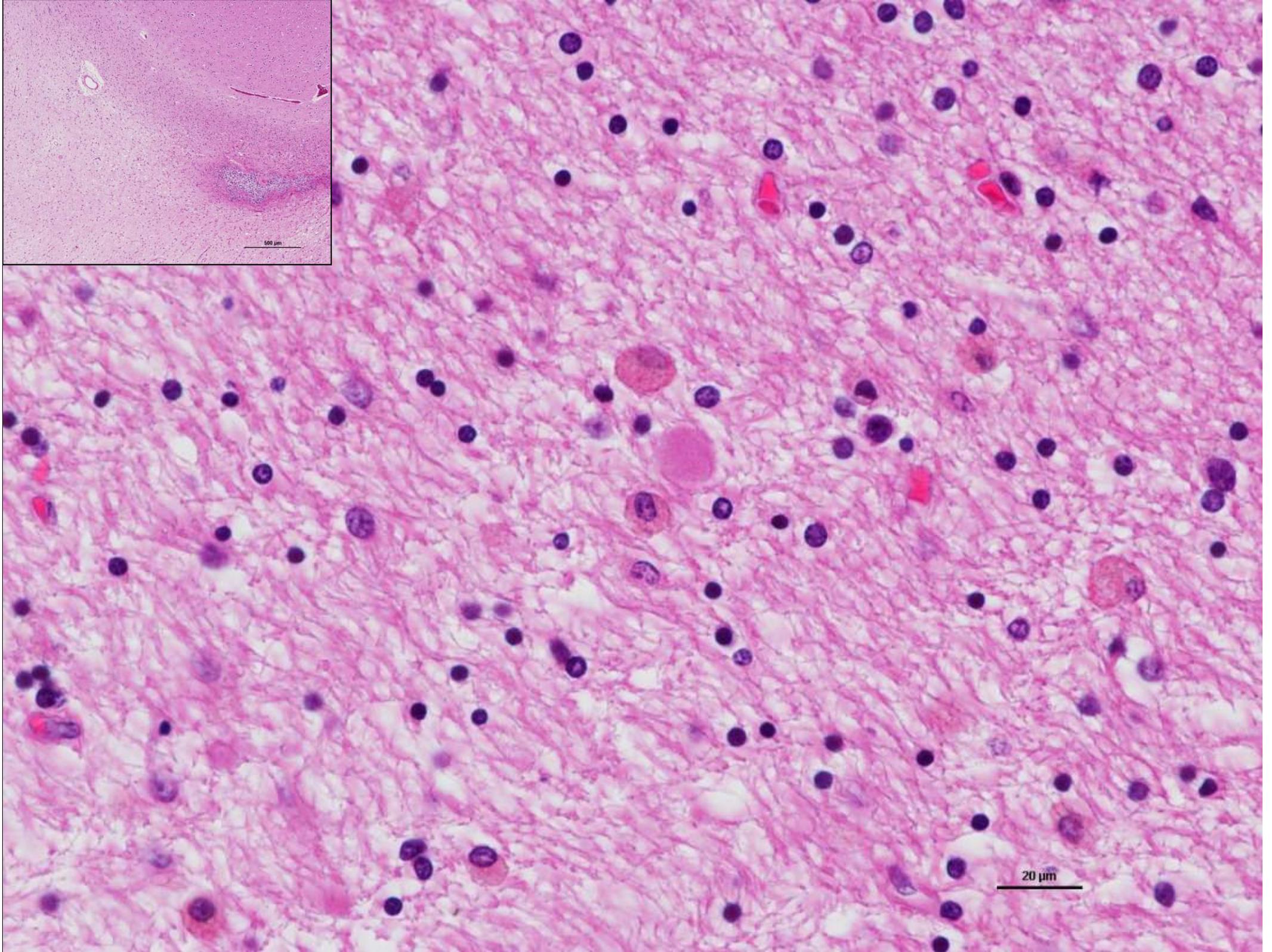
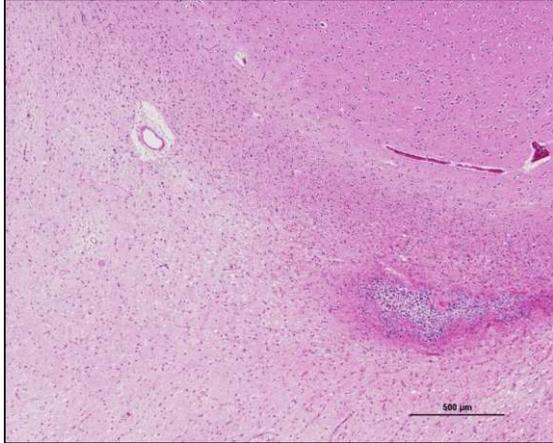
1 cm



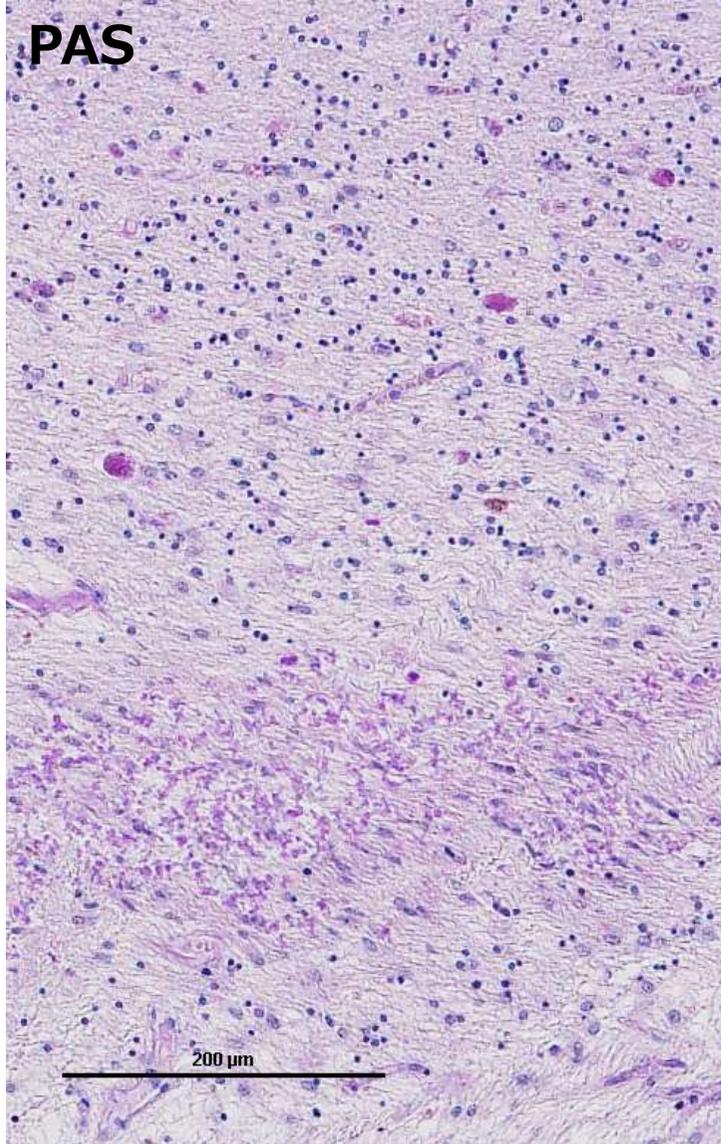
1 cm



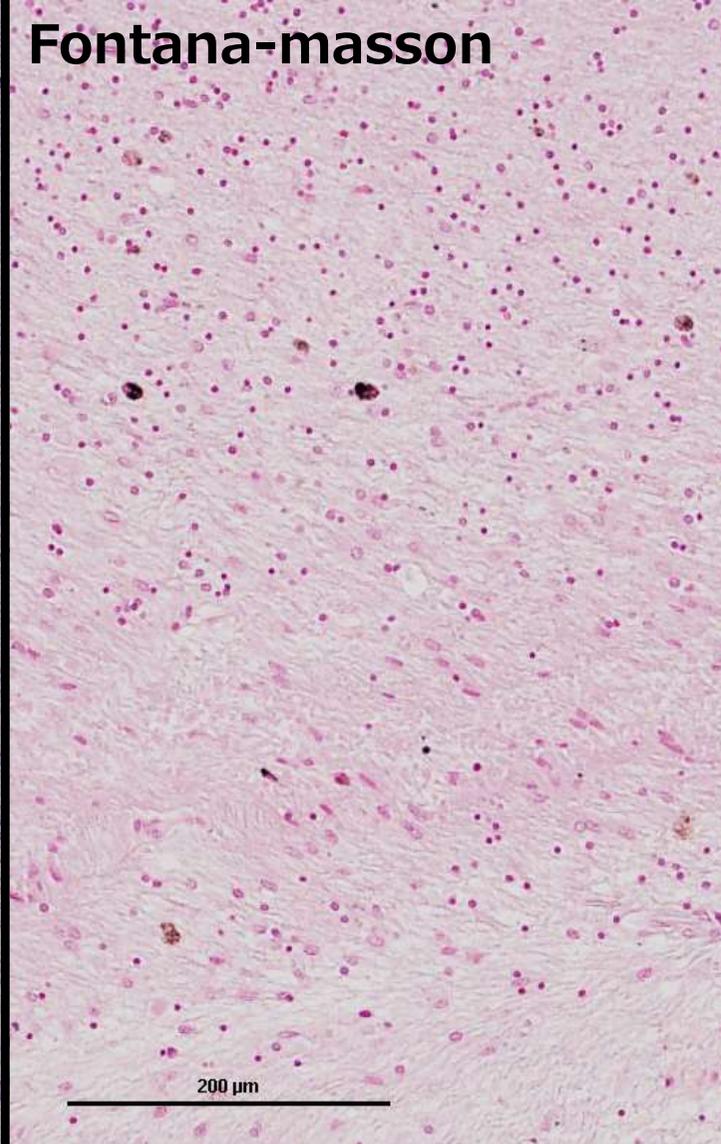




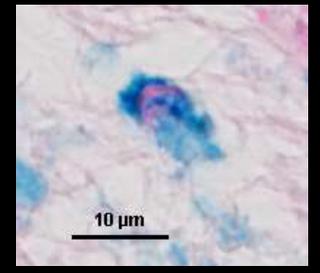
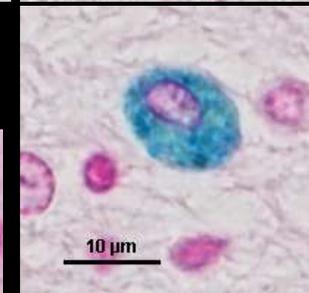
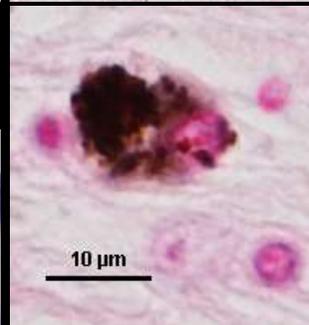
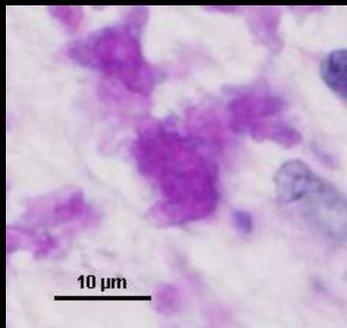
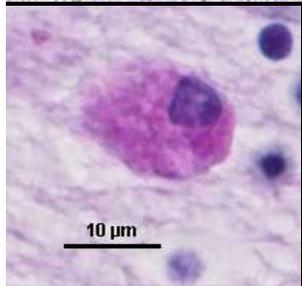
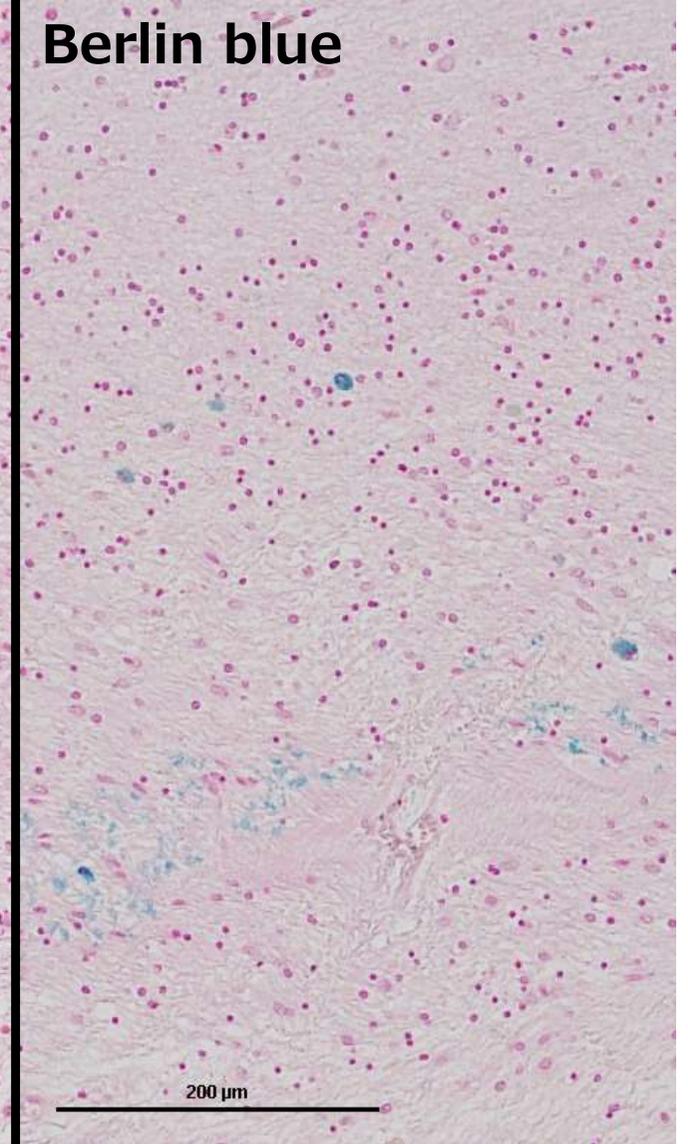
**PAS**

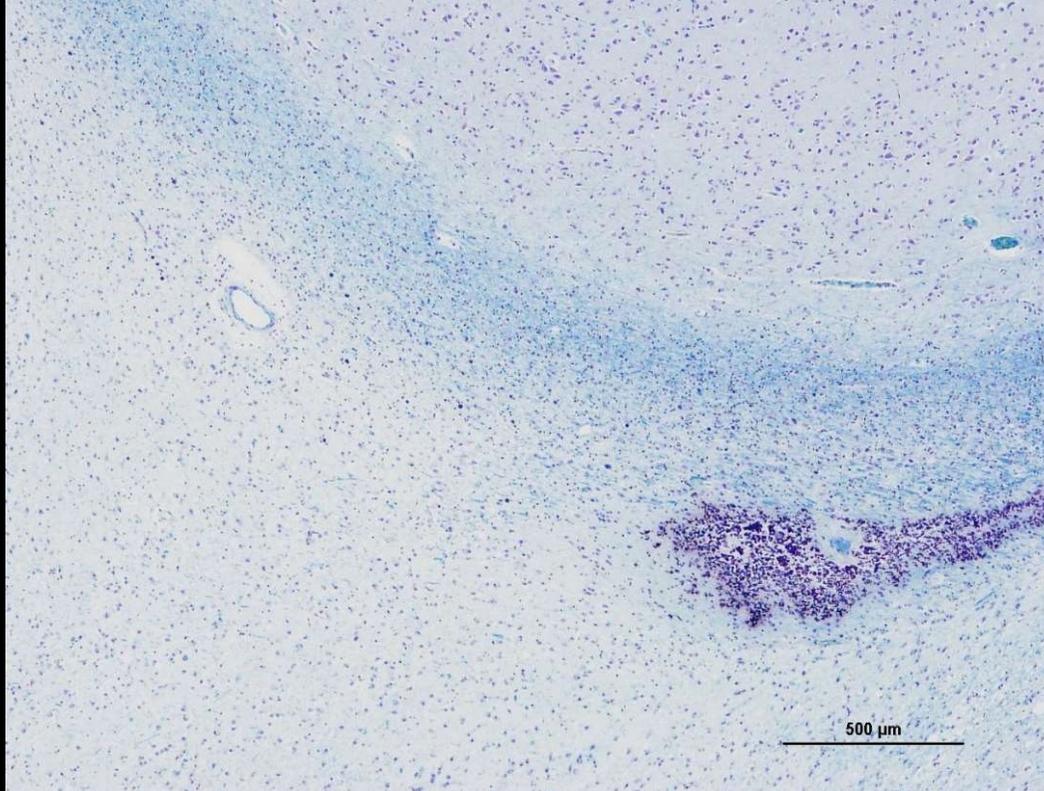


**Fontana-masson**

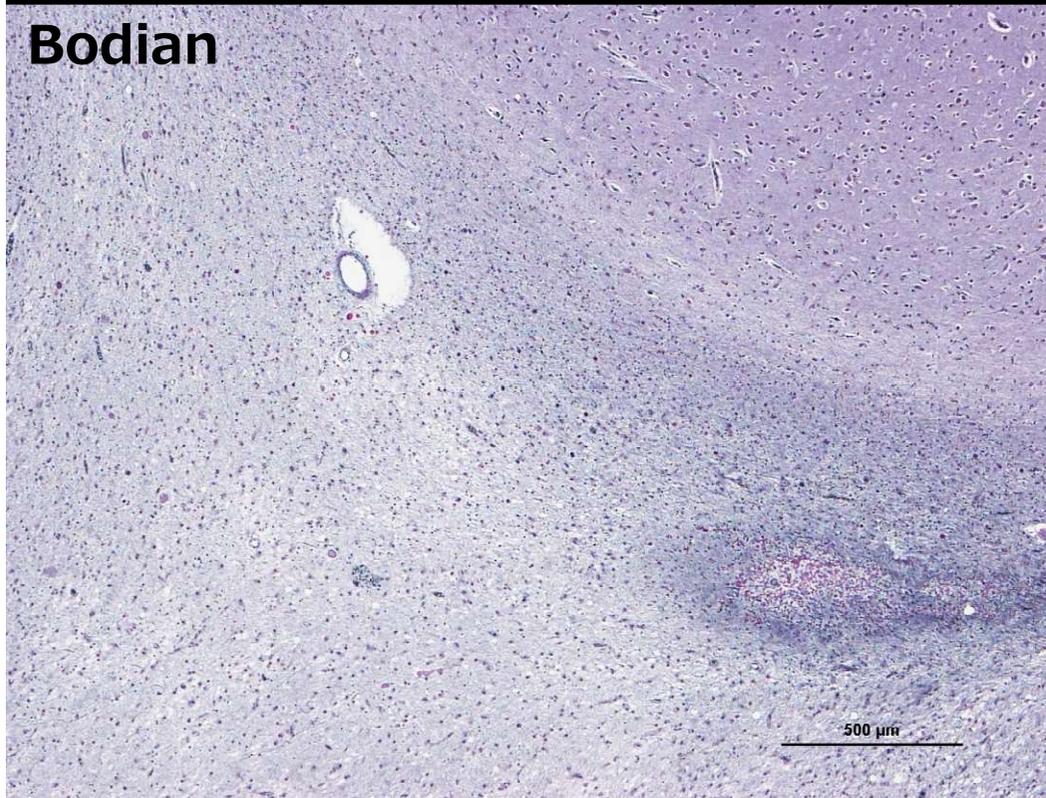


**Berlin blue**

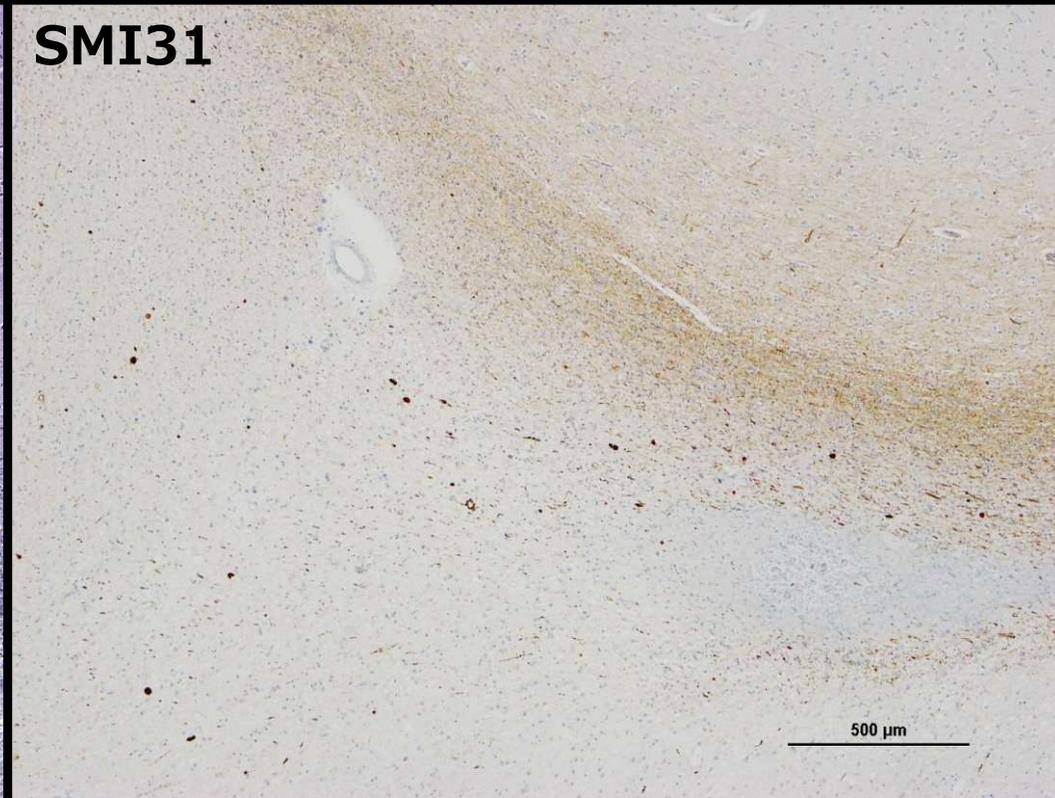


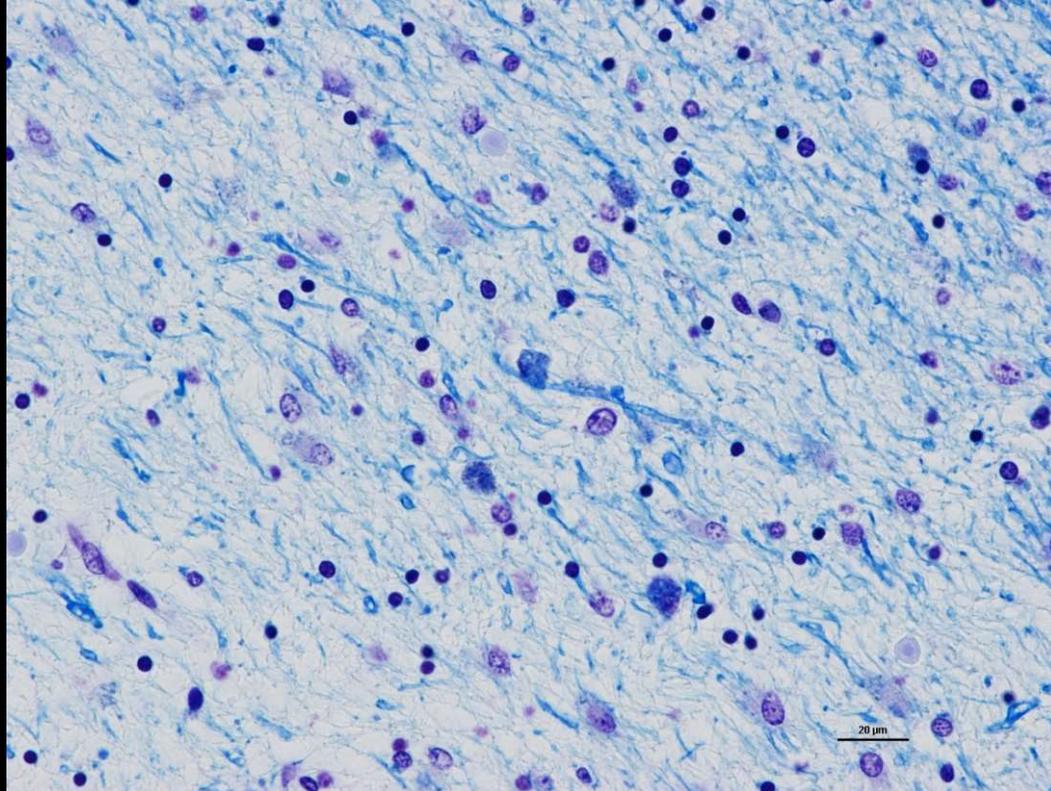


**Bodian**

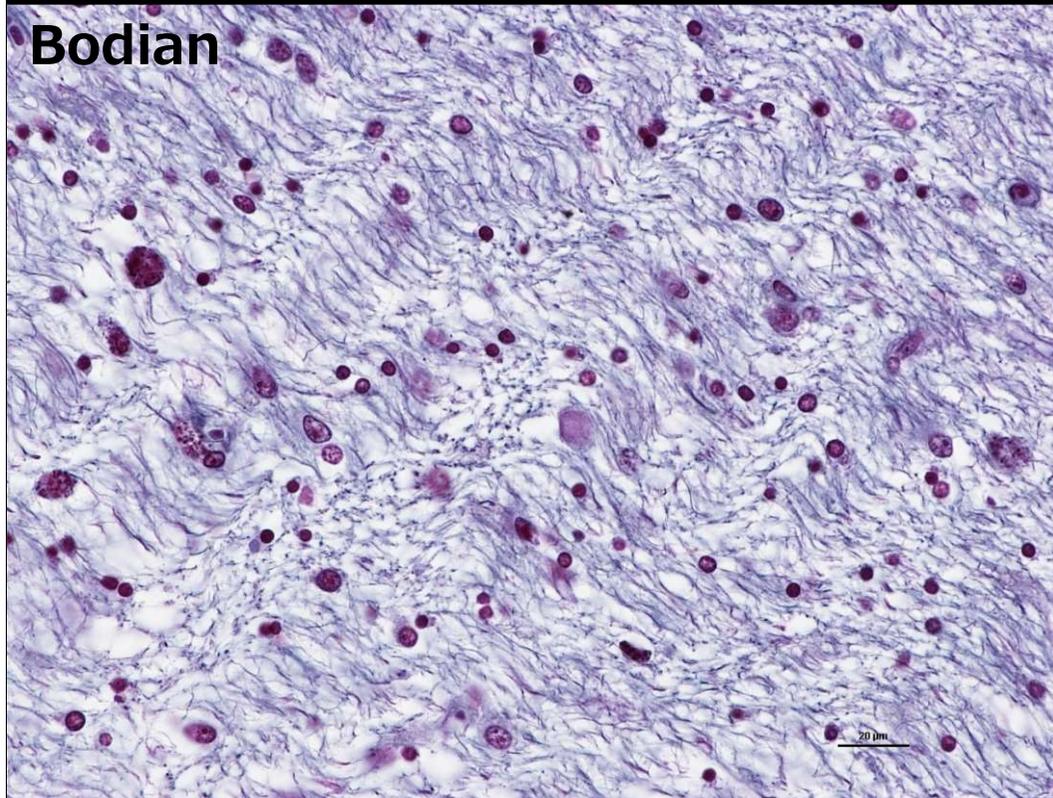


**SMI31**

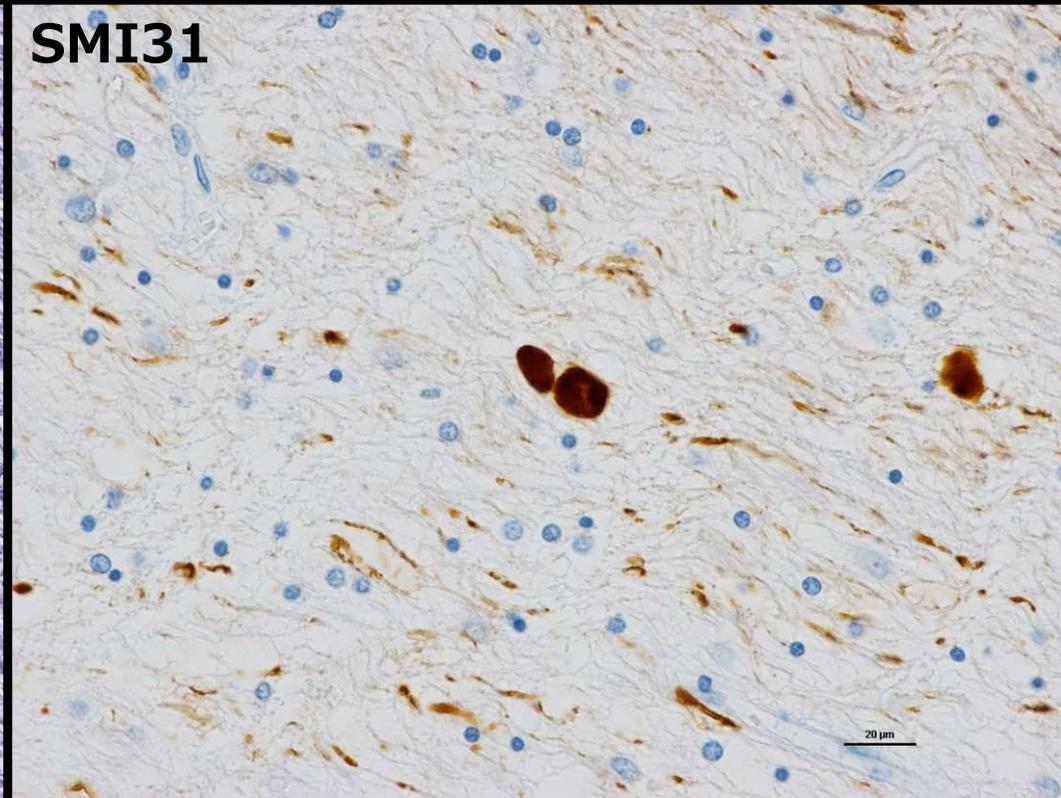




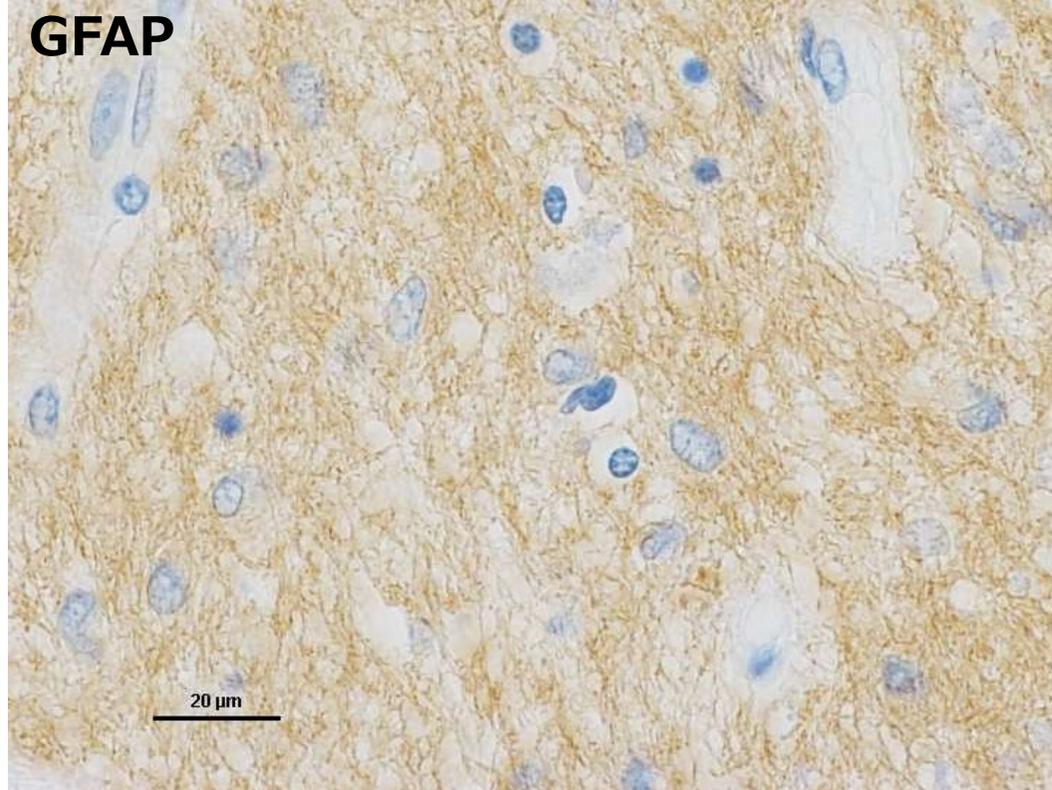
**Bodian**



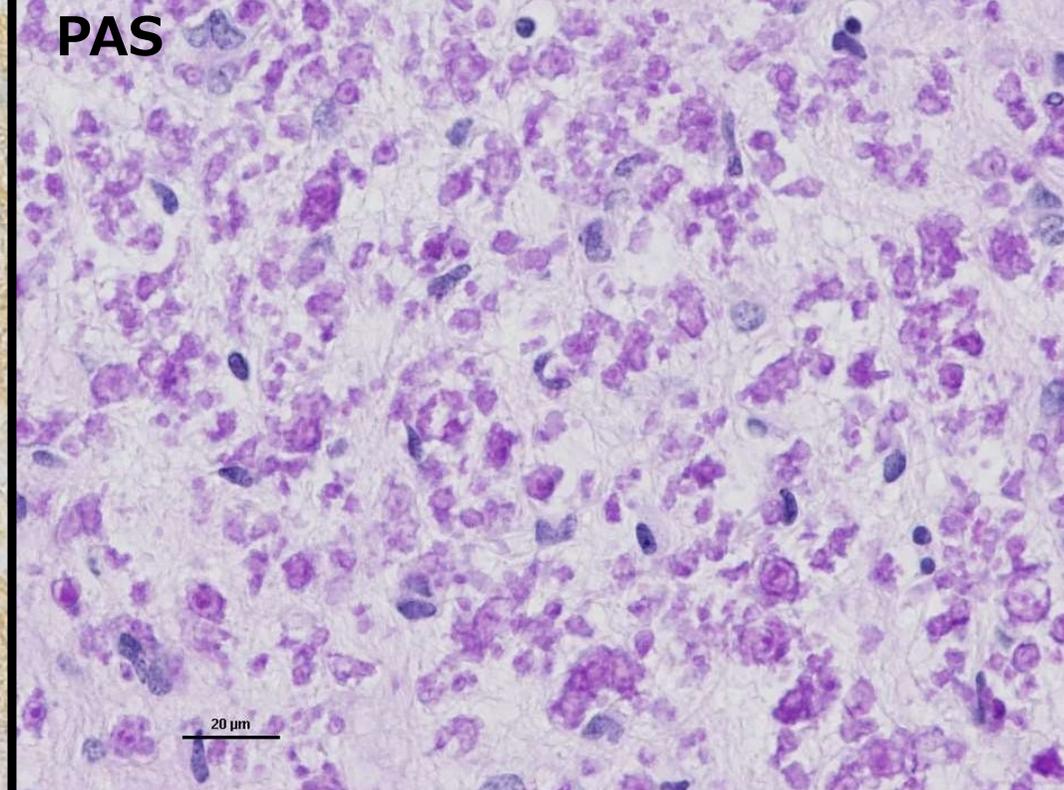
**SMI31**



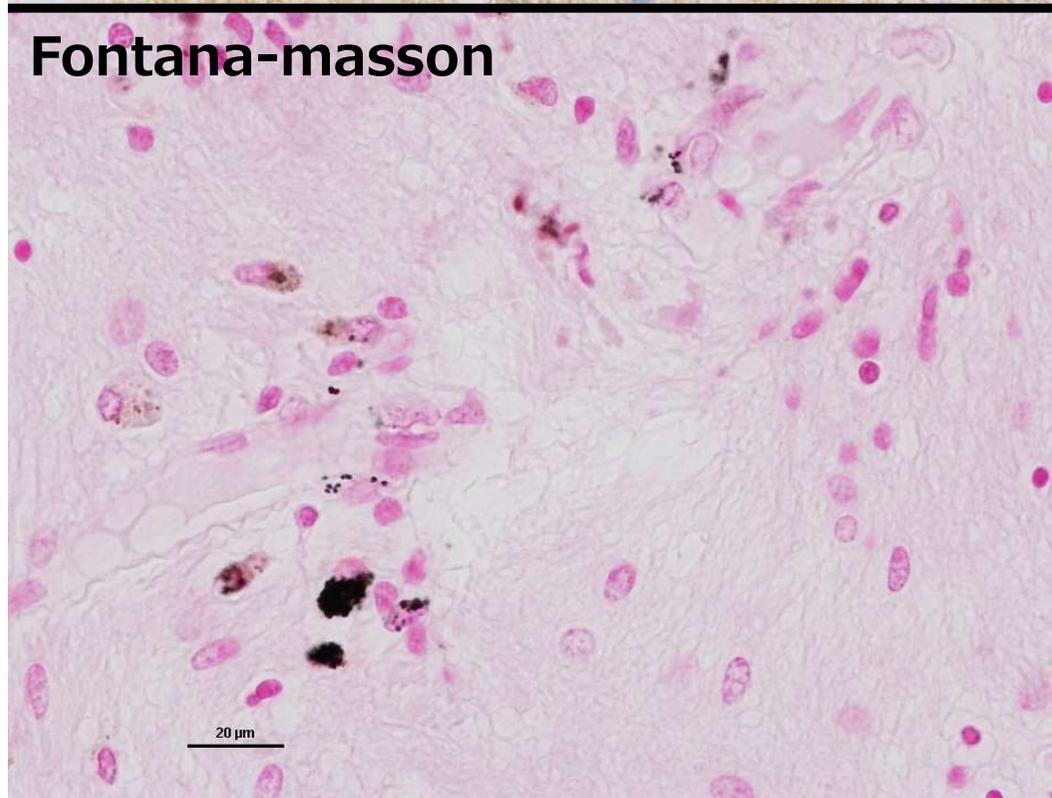
**GFAP**



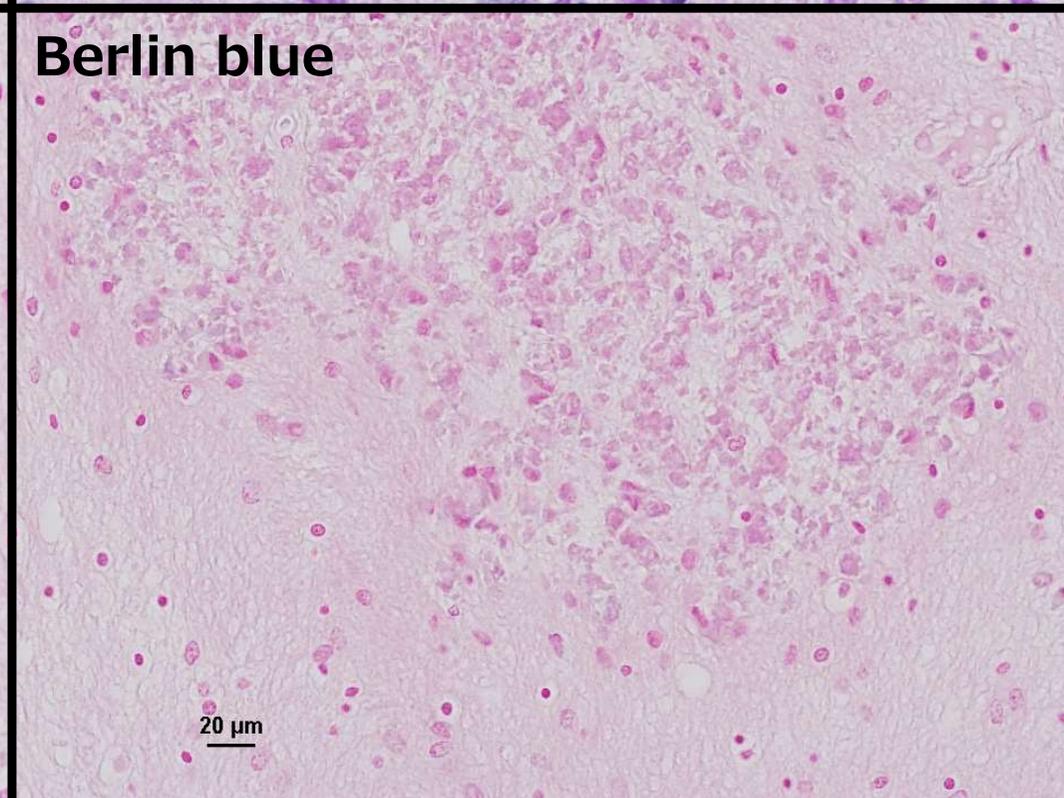
**PAS**



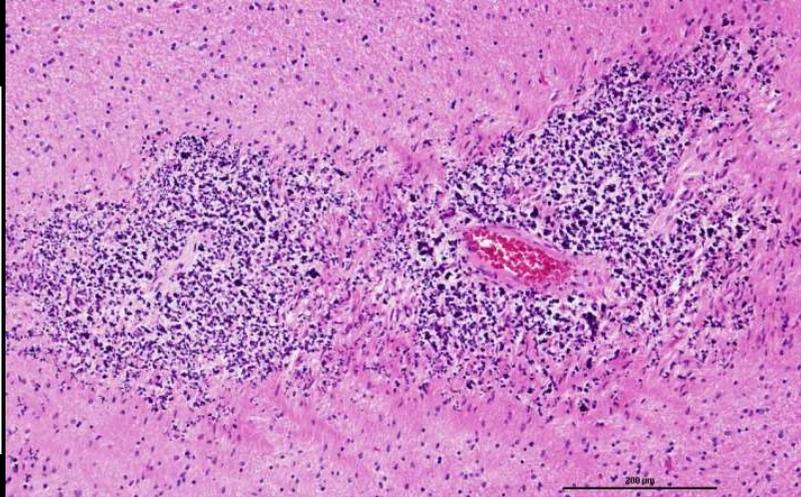
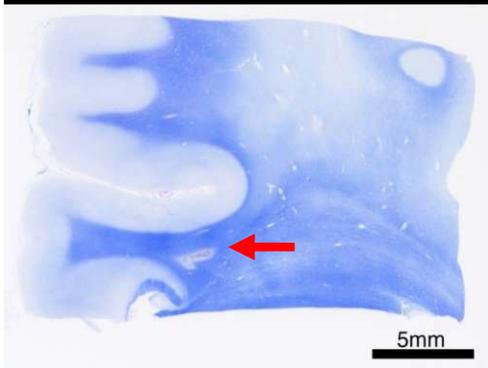
**Fontana-masson**



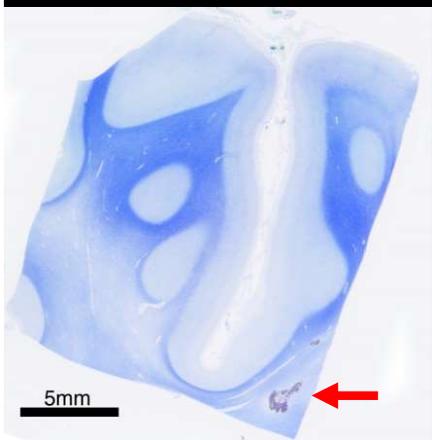
**Berlin blue**



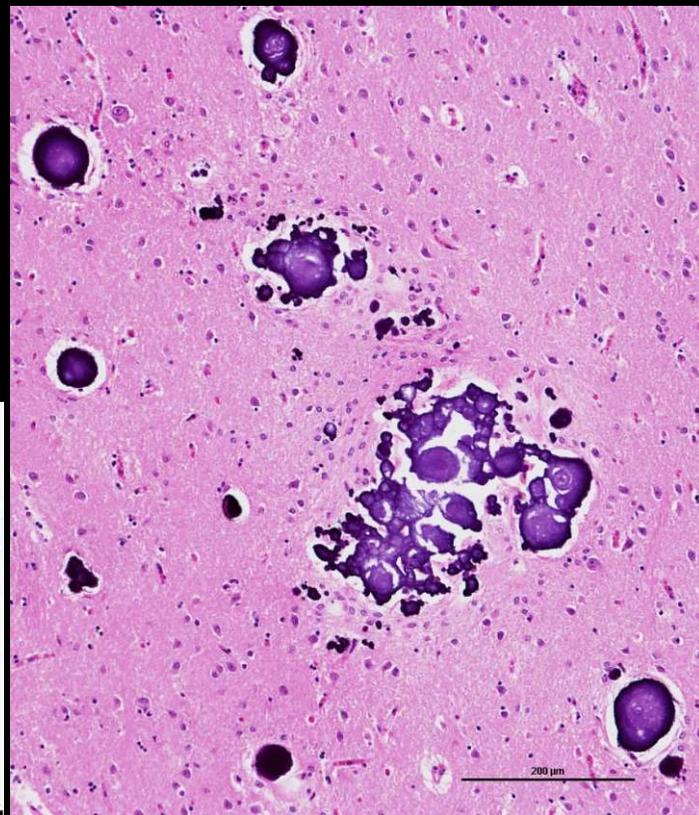
楔前部



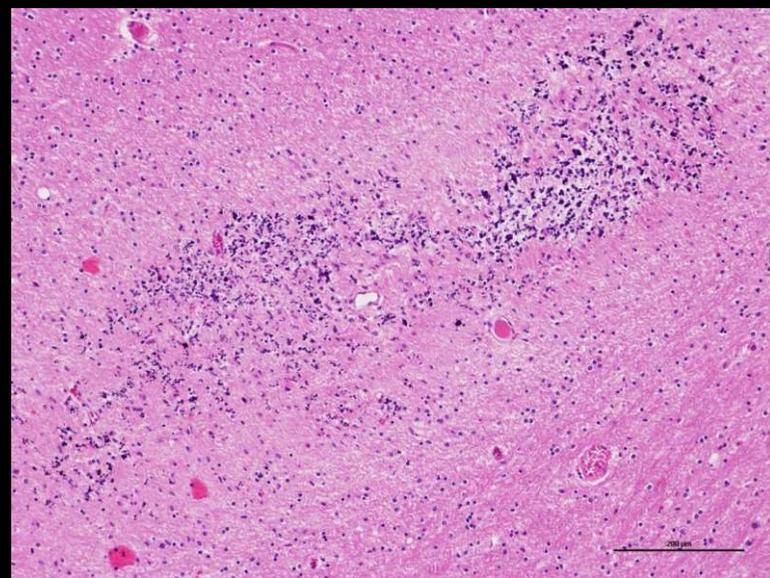
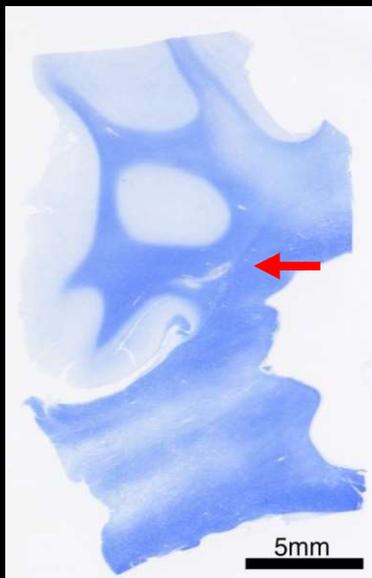
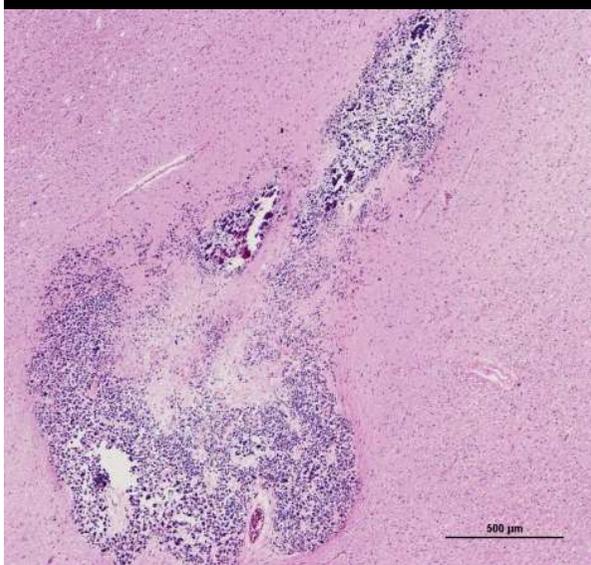
中心前回

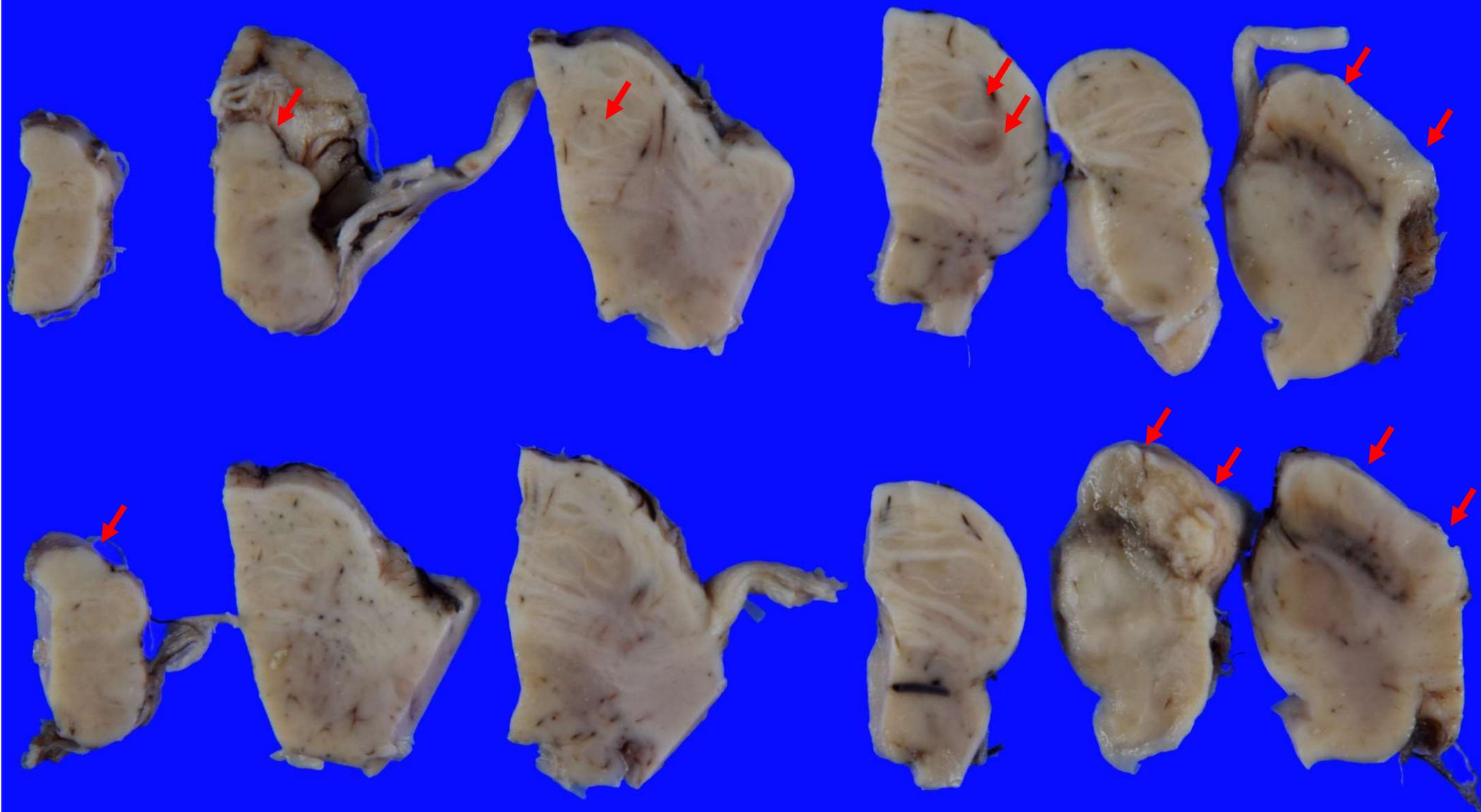


被殻

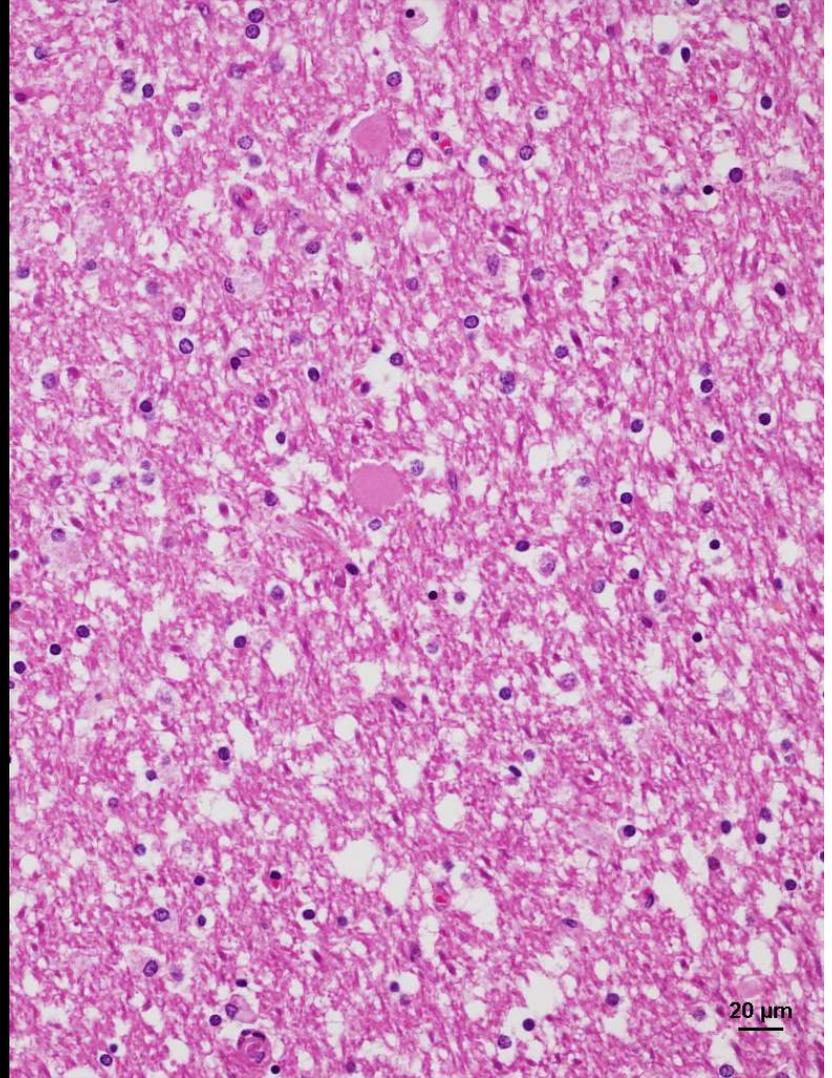
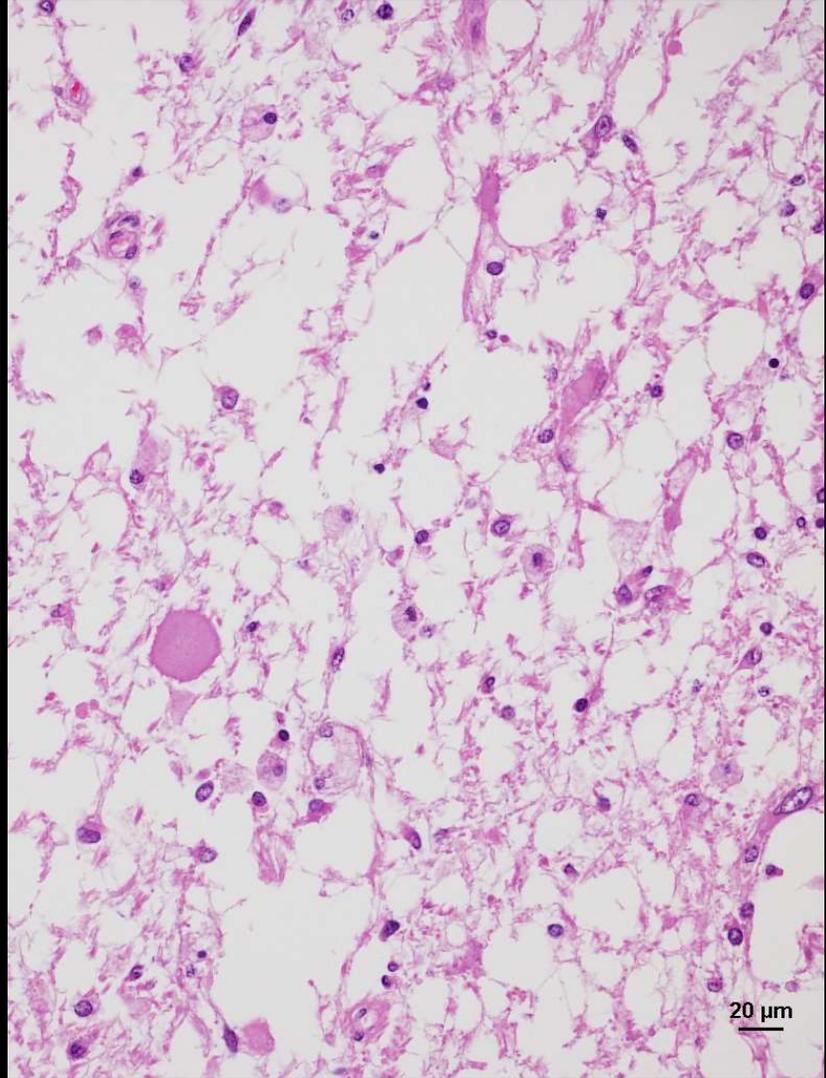
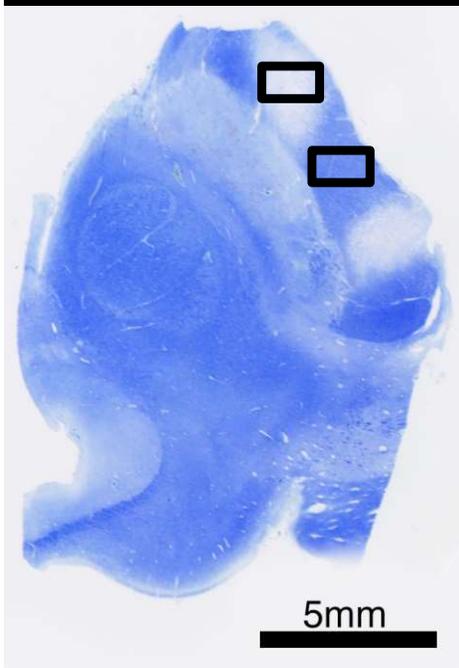


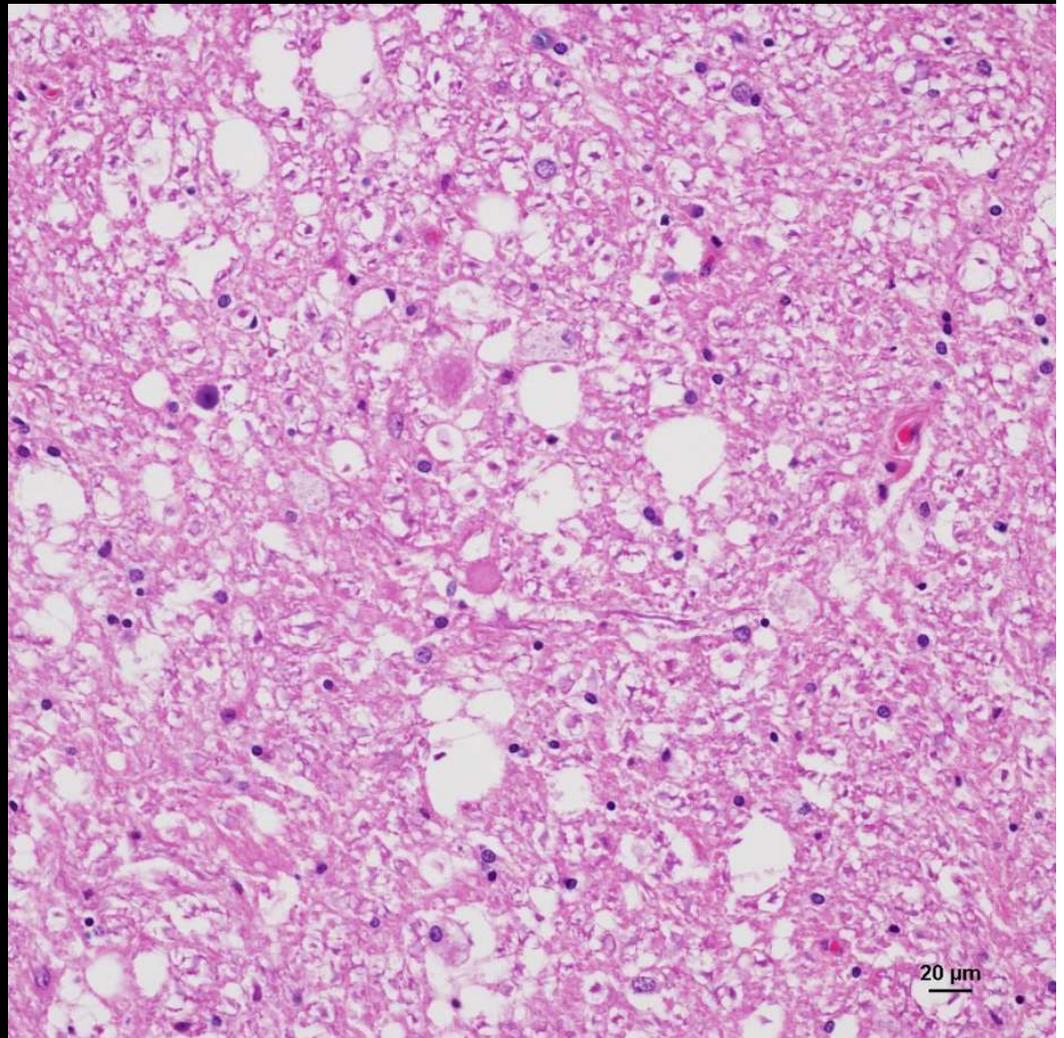
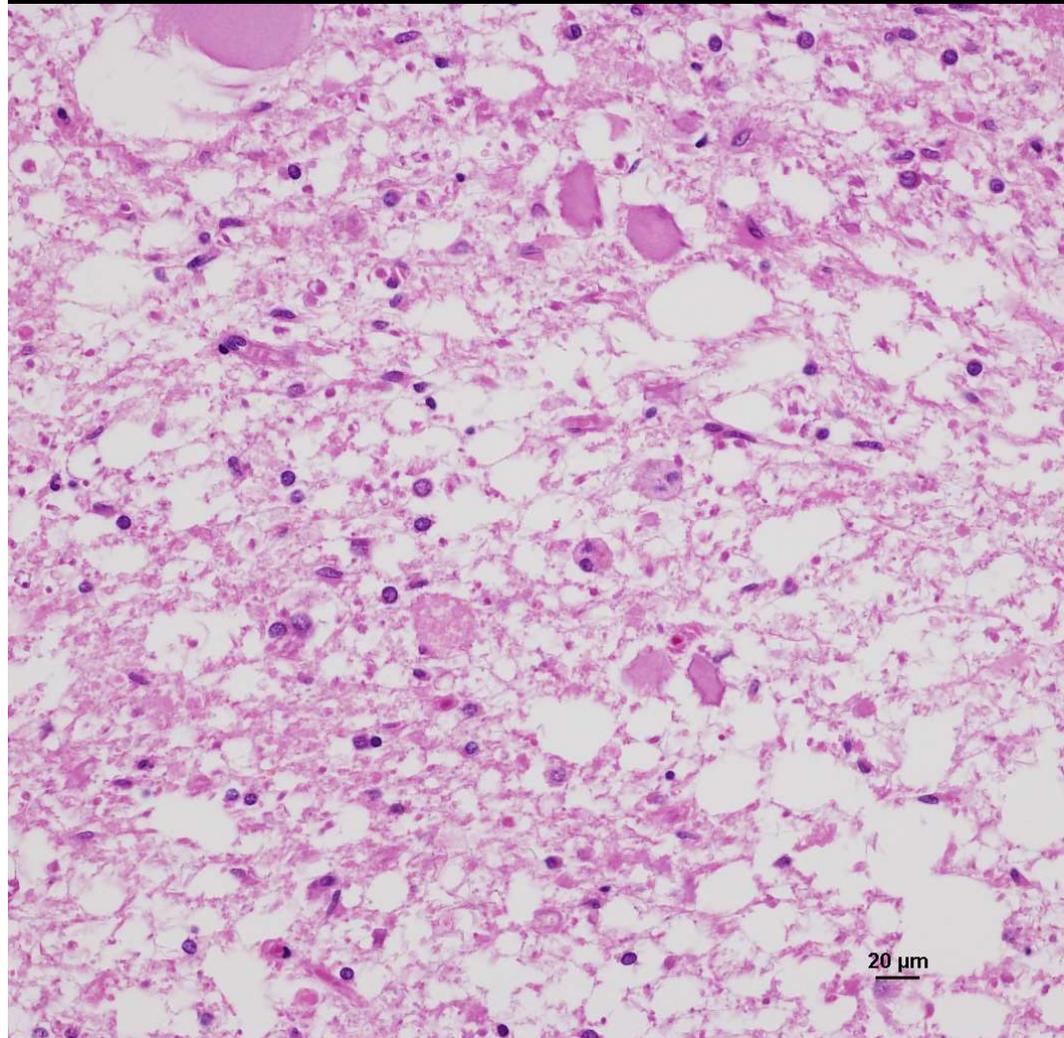
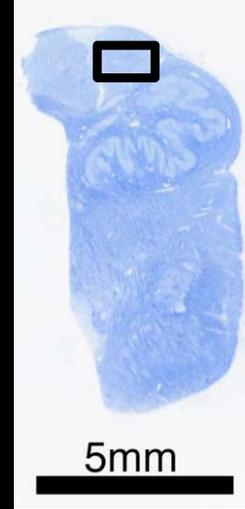
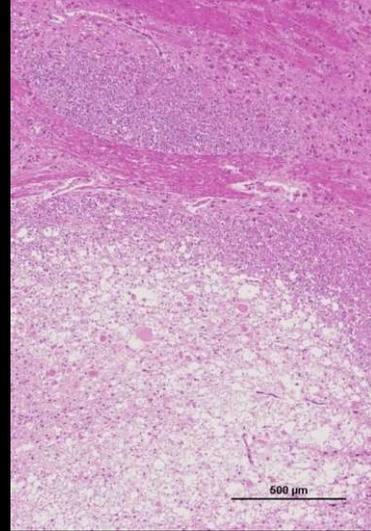
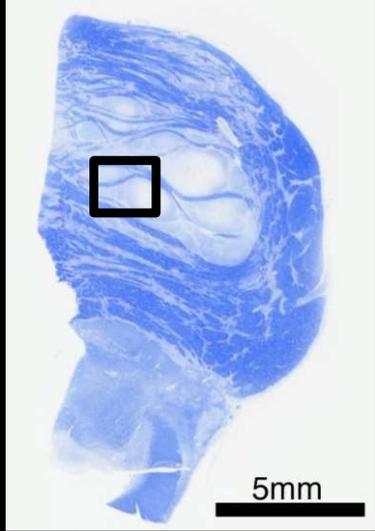
後部带状回  
白質

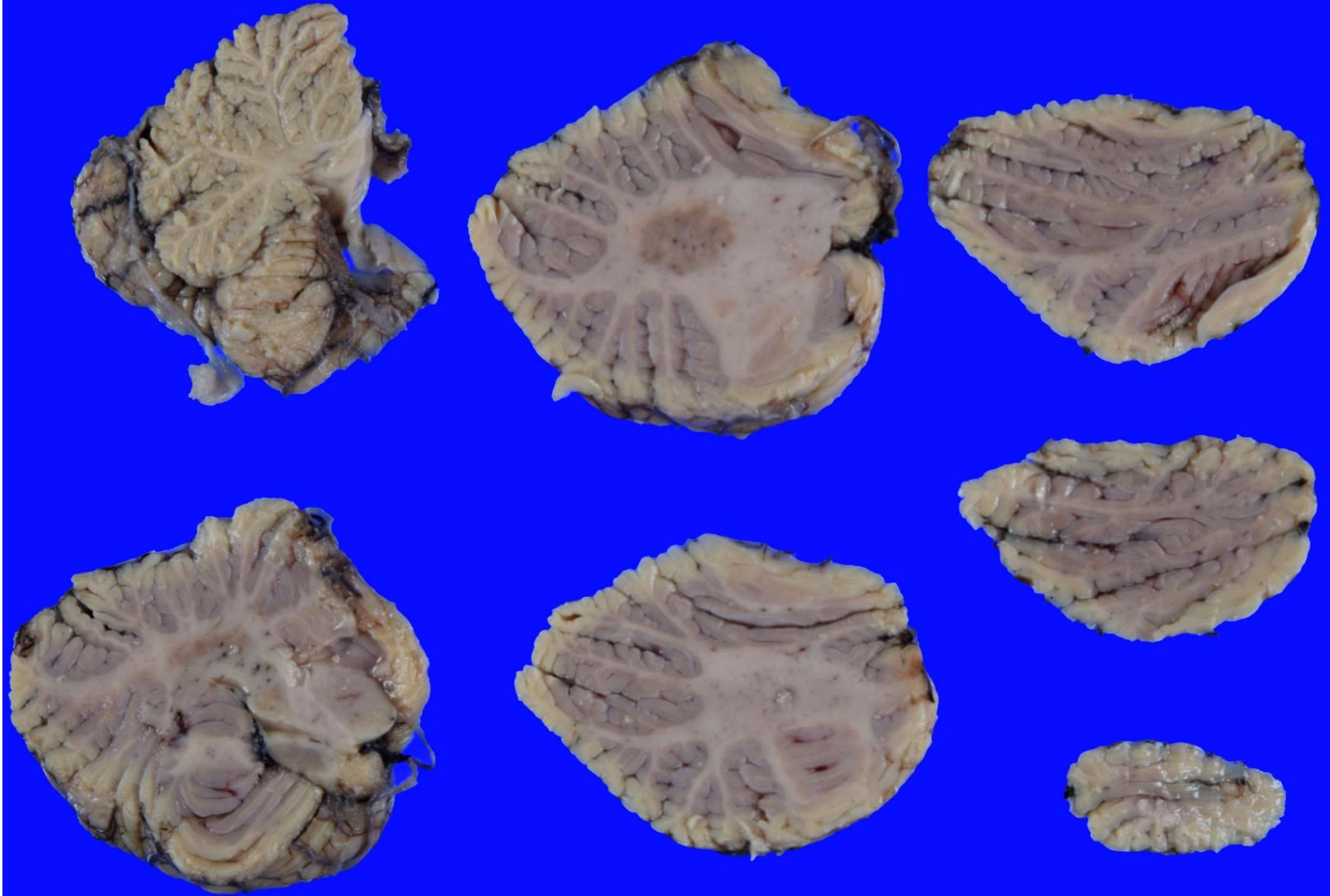




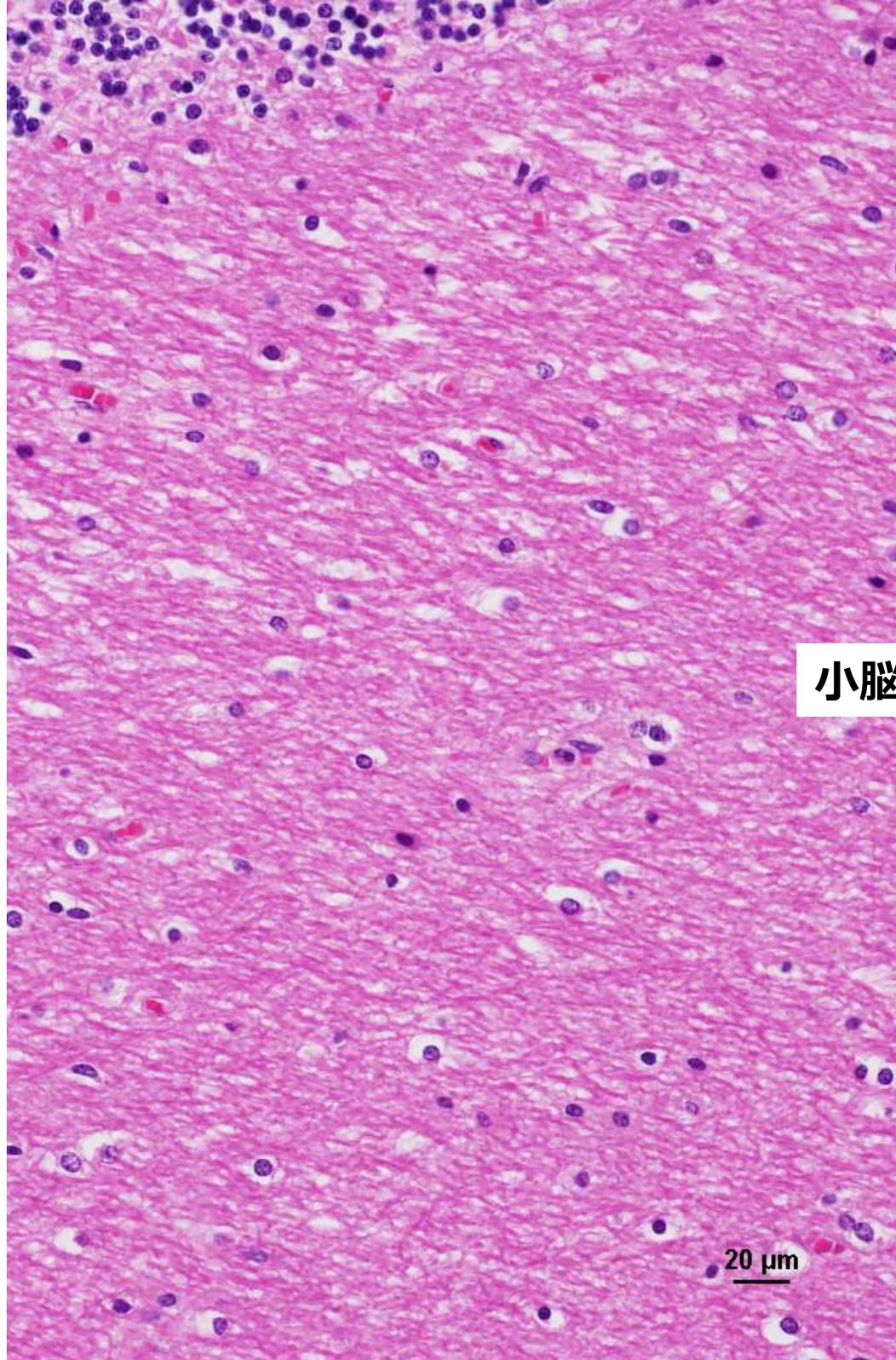
1cm





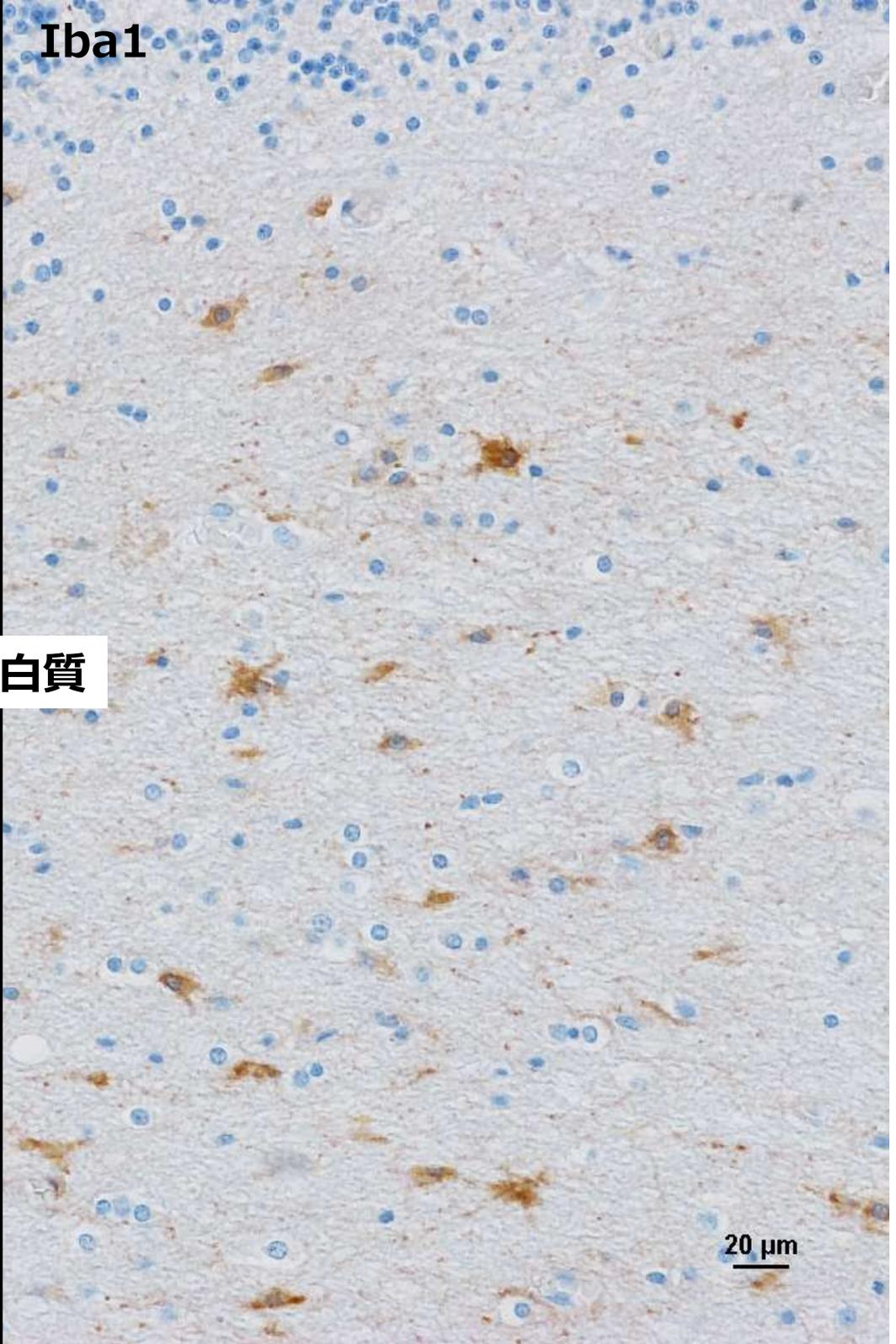


1cm



小腦白質

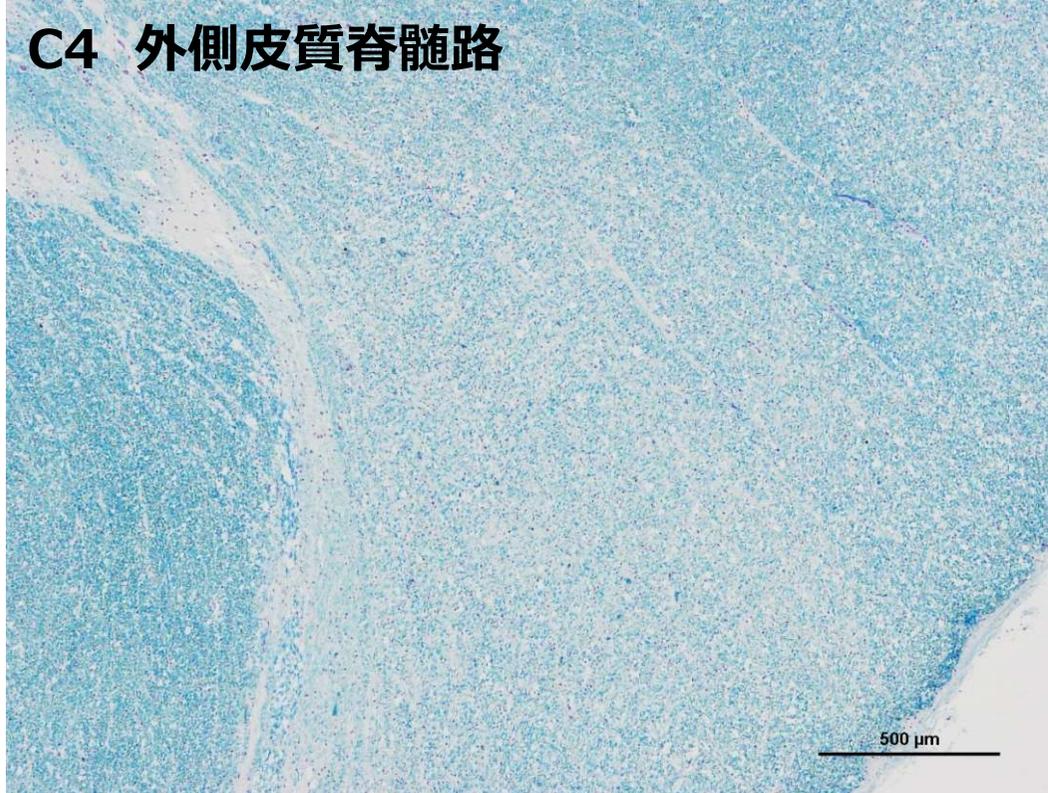
20  $\mu$ m



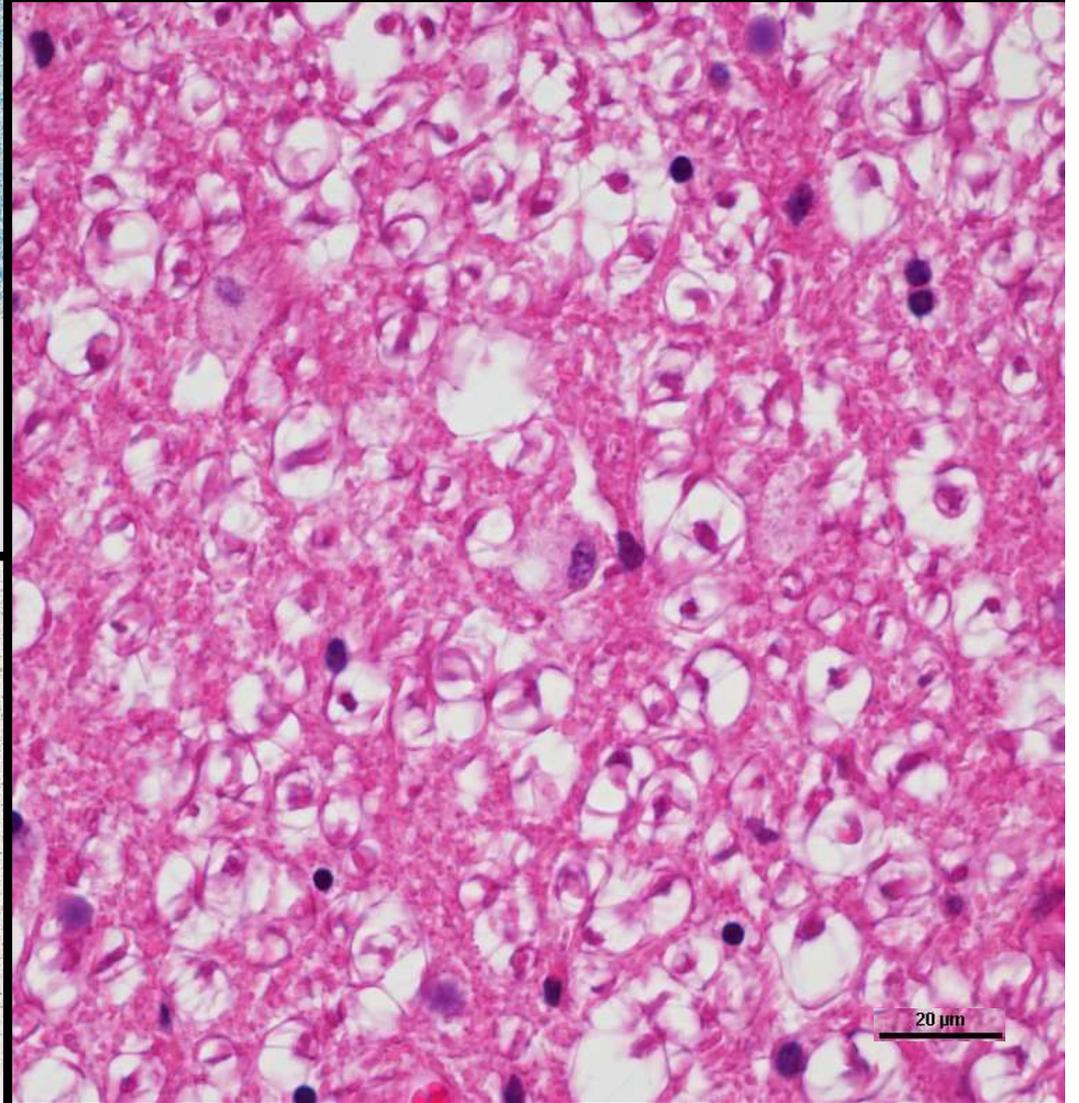
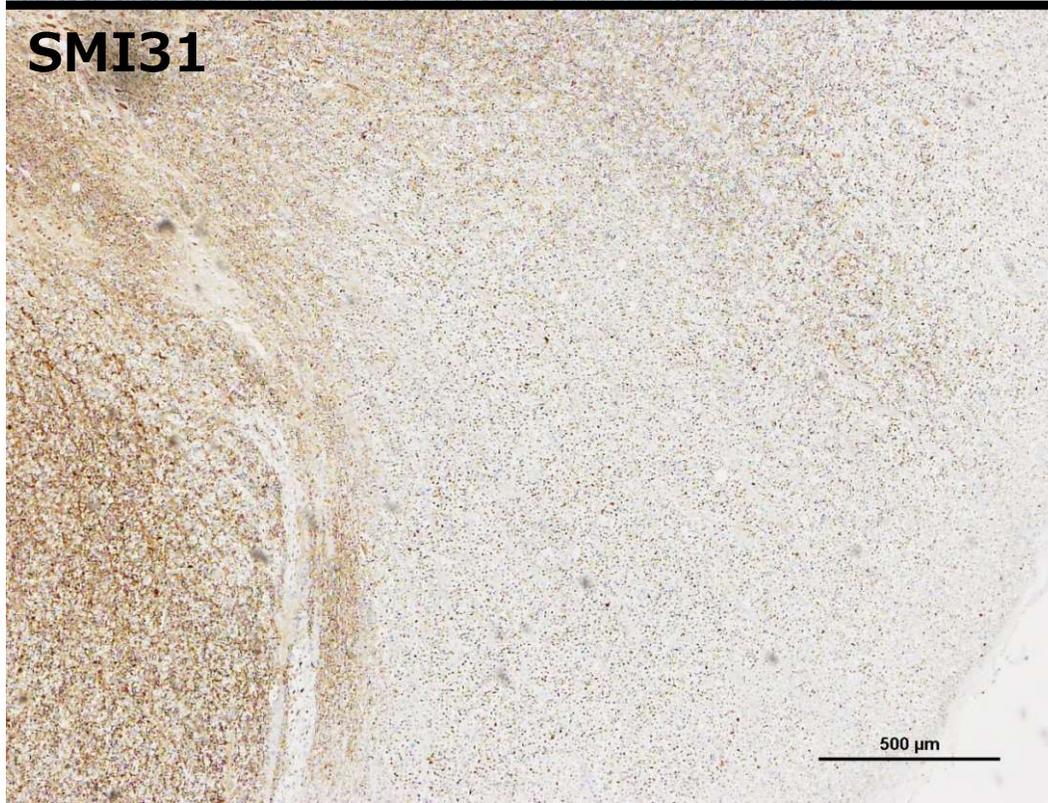
Iba1

20  $\mu$ m

# C4 外側皮質脊髓路



# SMI31



# BBAR Degenerative Pathology Database

BBAR										
A/G	CDR	PMI	NFT	AT8	SP	CERAD	Thal	LB	LB score	DLB 3rd
50F	-	4:00	1	1	0	0	0	0	0	0
Grain	AA	AT	UD	TDP	BW		NPD			
0	0	1	2	TOMOS0	1,200		diffuse leukoencephalopathy with spheroids			

CDR (clinical dementia rating): 0-3  
 NFT (tangle: Braak Stage): 0-6  
 SP (senile plaque: Braak Stage): 0-3  
 Grain (argyrophilic grain, BBAR Stage): 0-3  
 AA (amyloid angiopathy, BBAR Stage): 0-3  
 Lewy (Lewy body, BBAR Stage): 0-5  
 AT (astrocytic tangle): 0-3  
 UD (ubiquitinated dots): 0-3  
 TDP (TDP-43) 0-3  
 NPD: neuropathologic diagnosis

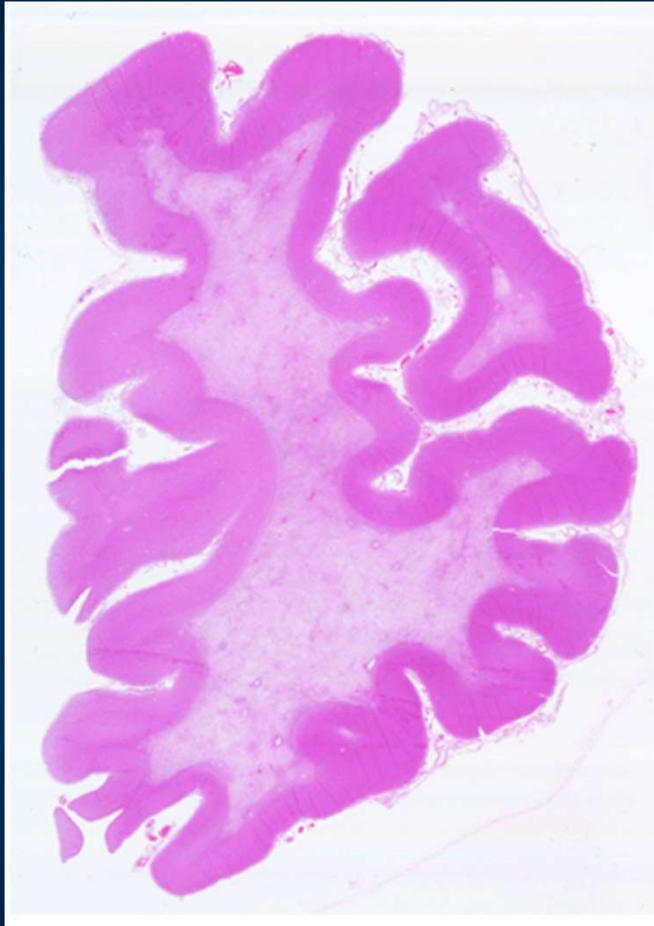
# NIID遺伝子同定

- 当施設剖検例2例のMRI所見より徳丸協力研究員がMRI診断基準を神経放射線学会で提唱
  - 内部10例、当施設病病連携診断援助として外部64例を、皮膚光顕・電顕所見で診断。
  - 筑波大学FRXTas (non coding regions GGC repeat expansion) とNIID剖検例が鑑別不能と辻省次博士に伝達。
  - 辻グループがnon coding regions GGC repeatで釣り、*NOTCH2NLC*遺伝子を同定。ついでにOPDMも同定。
- Ishiura H, Shibata S, Yoshimura J, Suzuki Y, Qu W, Doi K, Almansour MA, Kikuchi JK, Taira M, Mitsui J, Takahashi Y, Ichikawa Y, Mano T, Iwata A, Harigaya Y, Matsukawa MK, Matsukawa T, Tanaka M, Shirota Y, Ohtomo R, Kowa H, Date H, Mitsue A, Hatsuta H, Morimoto S, Murayama S, Shiiro Y, Saito Y, Mitsutake A, Kawai M, Sasaki T, Sugiyama Y, Hamada M, Ohtomo G, Terao Y, Nakazato Y, Takeda A, Sakiyama Y, Umeda-Kameyama Y, Shinmi J, Ogata K, Kohno Y, Lim SY, Tan AH, Shimizu J, Goto J, Nishino I, Toda T, Morishita S, Tsuji S: Noncoding CGG repeat expansions in neuronal intranuclear inclusion disease, oculopharyngodistal myopathy and an overlapping disease. Nat Genet 2019, 51:1222-32.

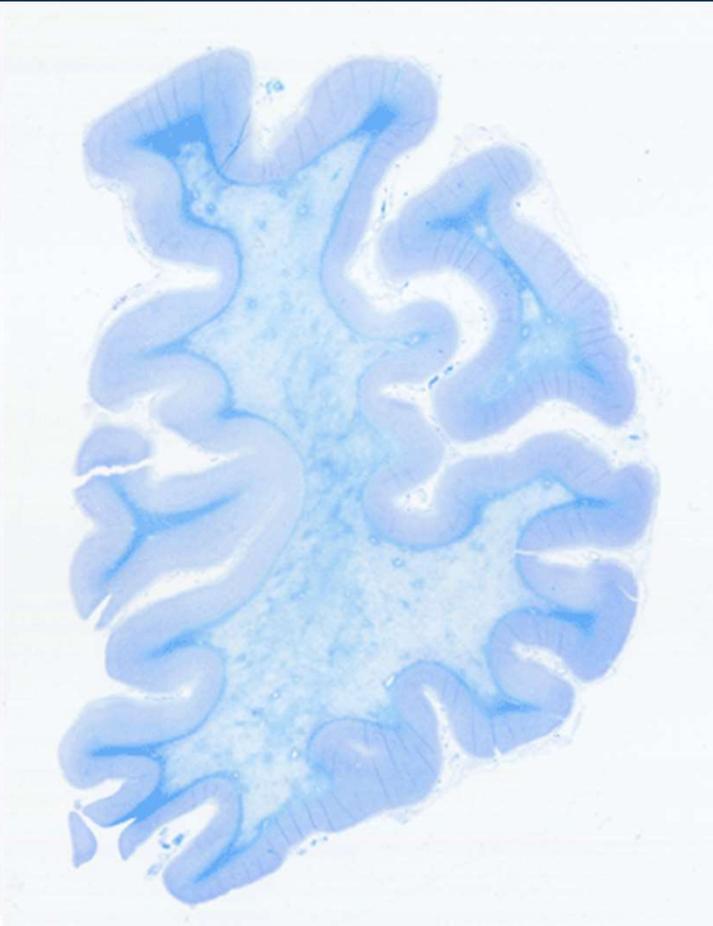
# NIID with Notch2NLC

## GGC repeat expansion

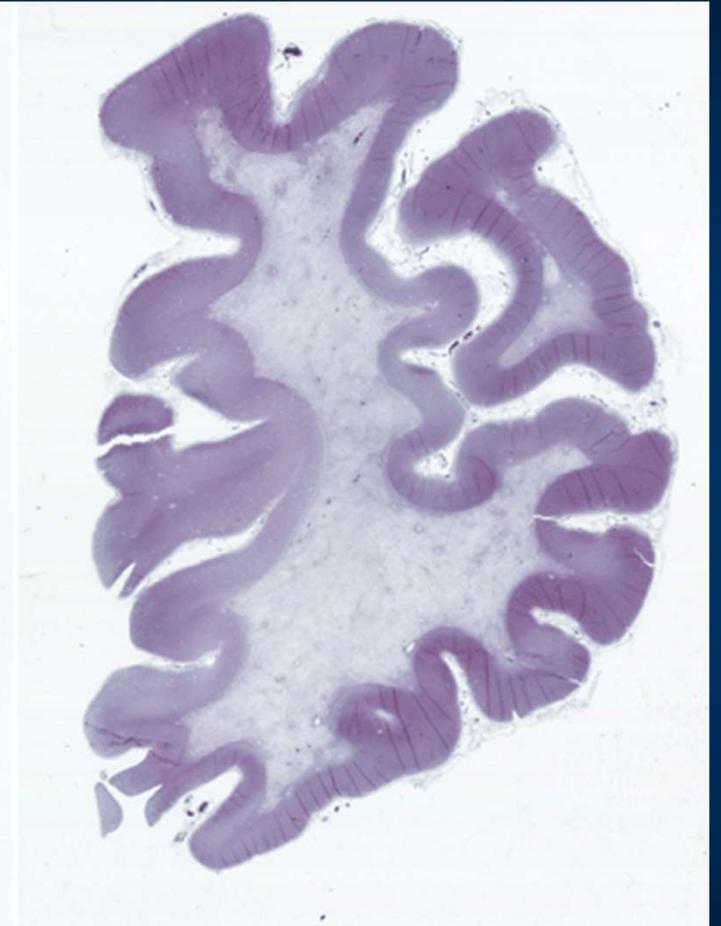
- Neuronal intranuclear inclusion diseaseの中で、特徴的核内封入体を有し、典型的MRI画像を呈する一群のものは、遺伝子異常を有する。
- 家族性末梢神経障害を来す群と、白質病編を来す群はオーバーラップしつつ乖離する。
- 成人発症、MELAS様、認知症、てんかん、脳炎がキーワード。
- 小児報告例は、遺伝子異常を持たないので、病名変更が本来必要。



**H.E.**

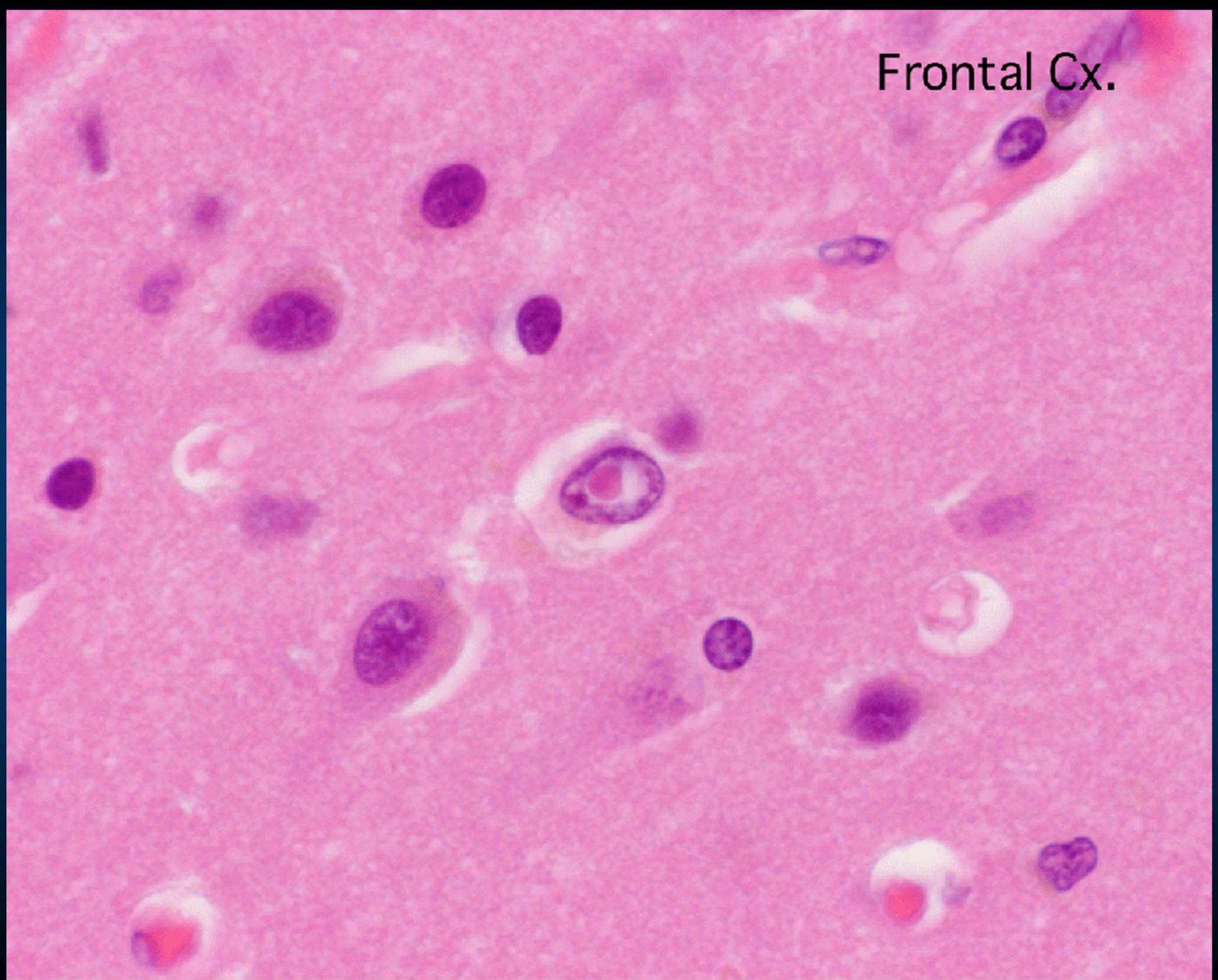


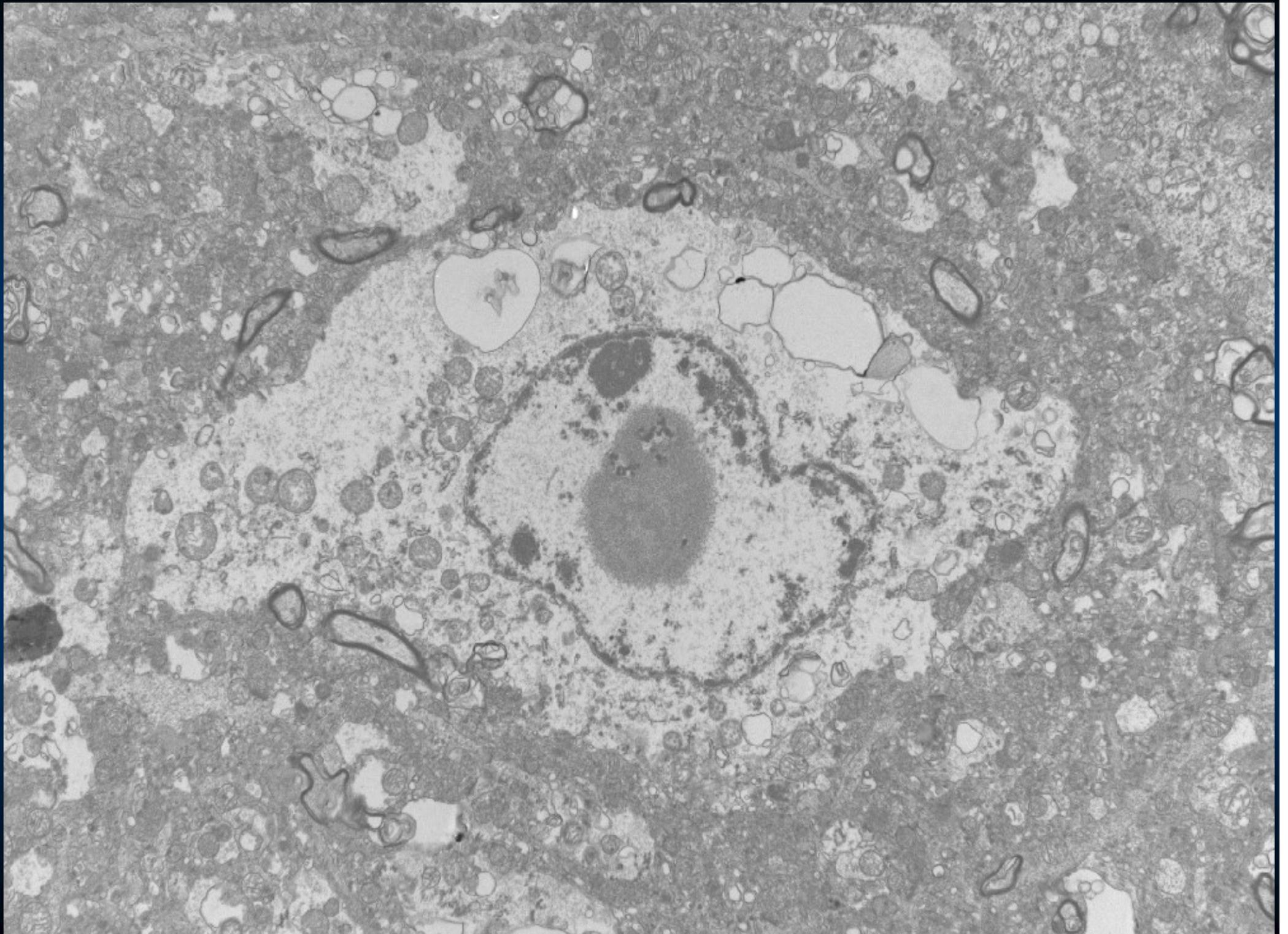
**K.B.**

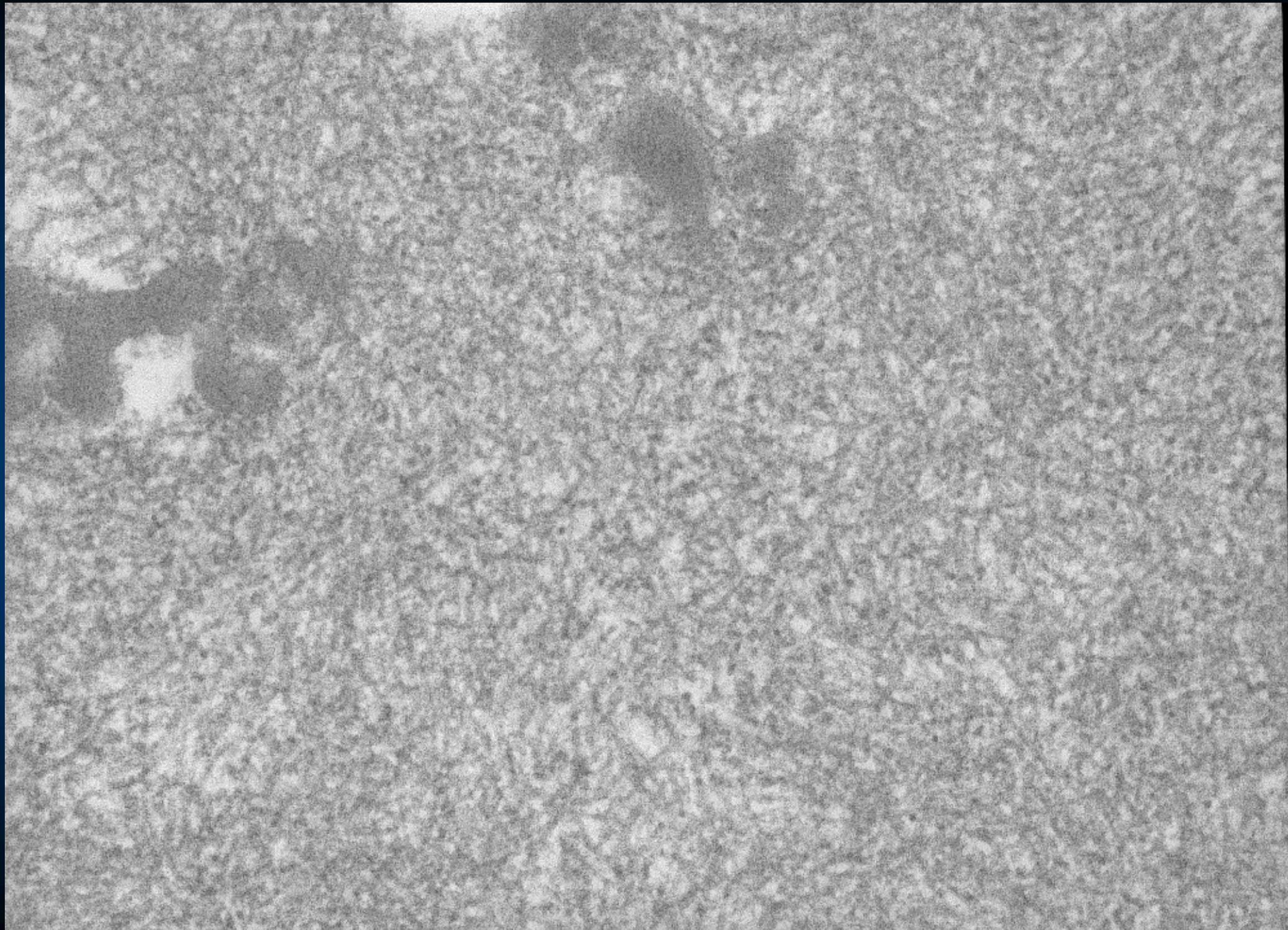


**Bodian**

Frontal Cx.

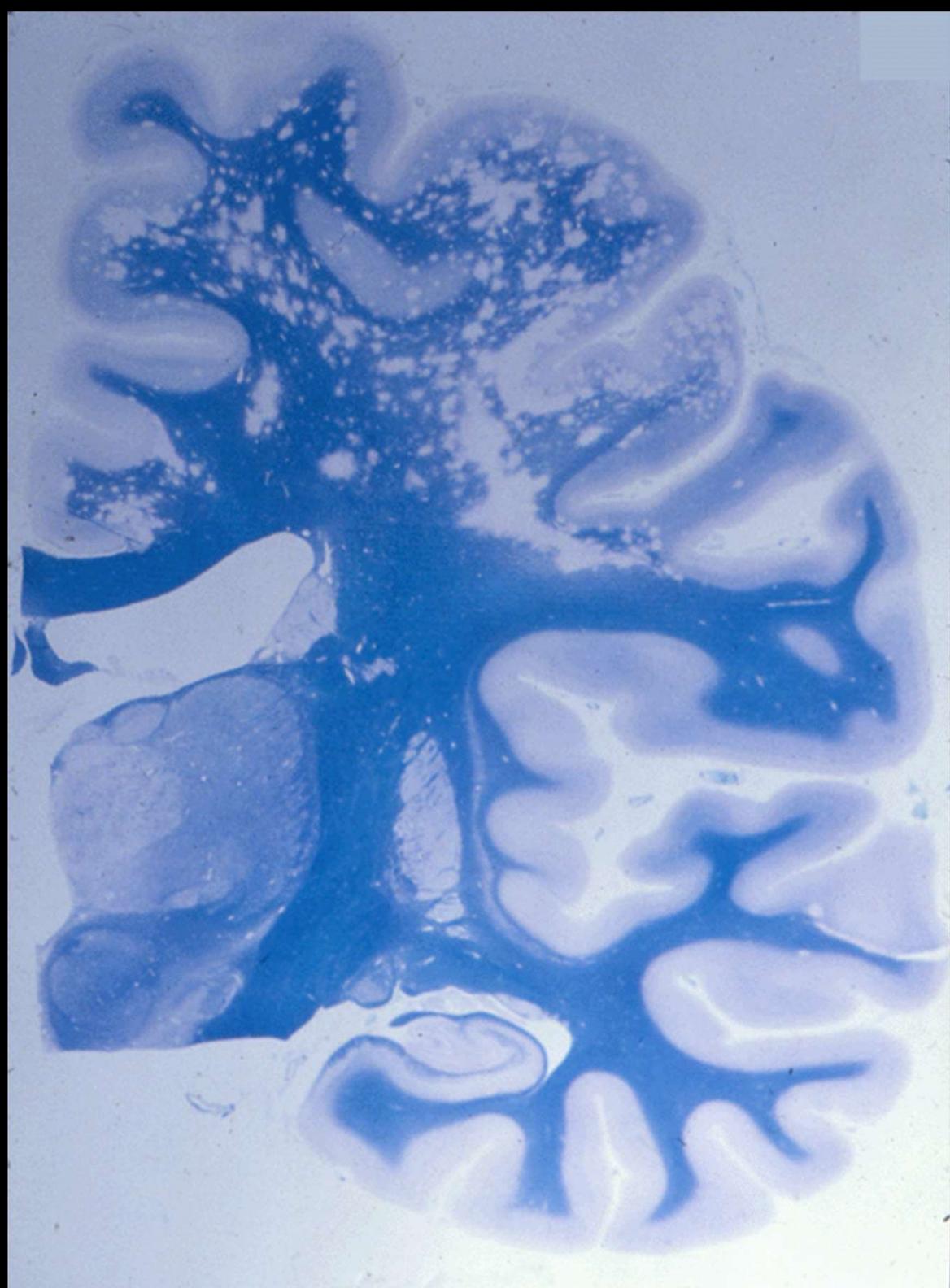


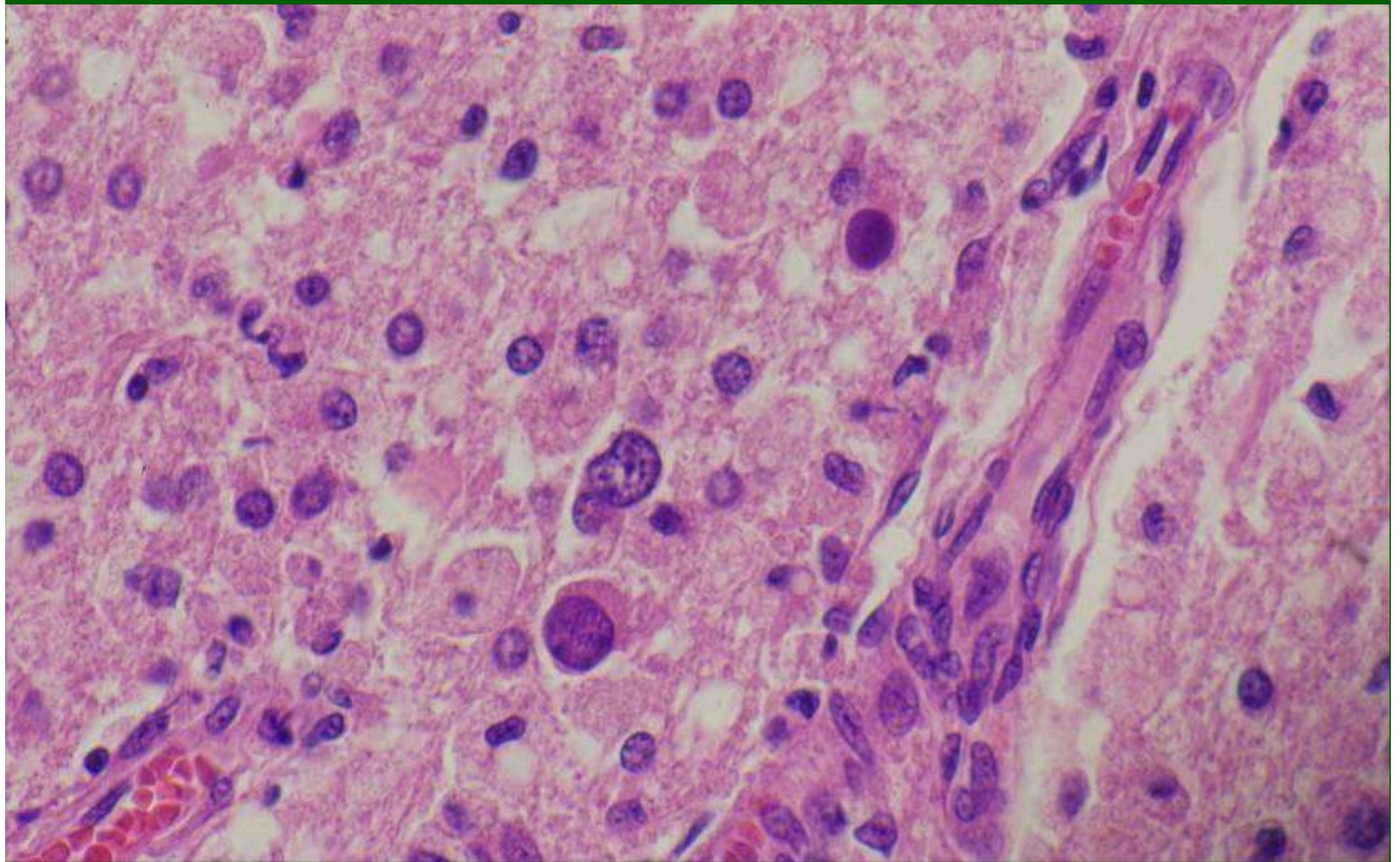


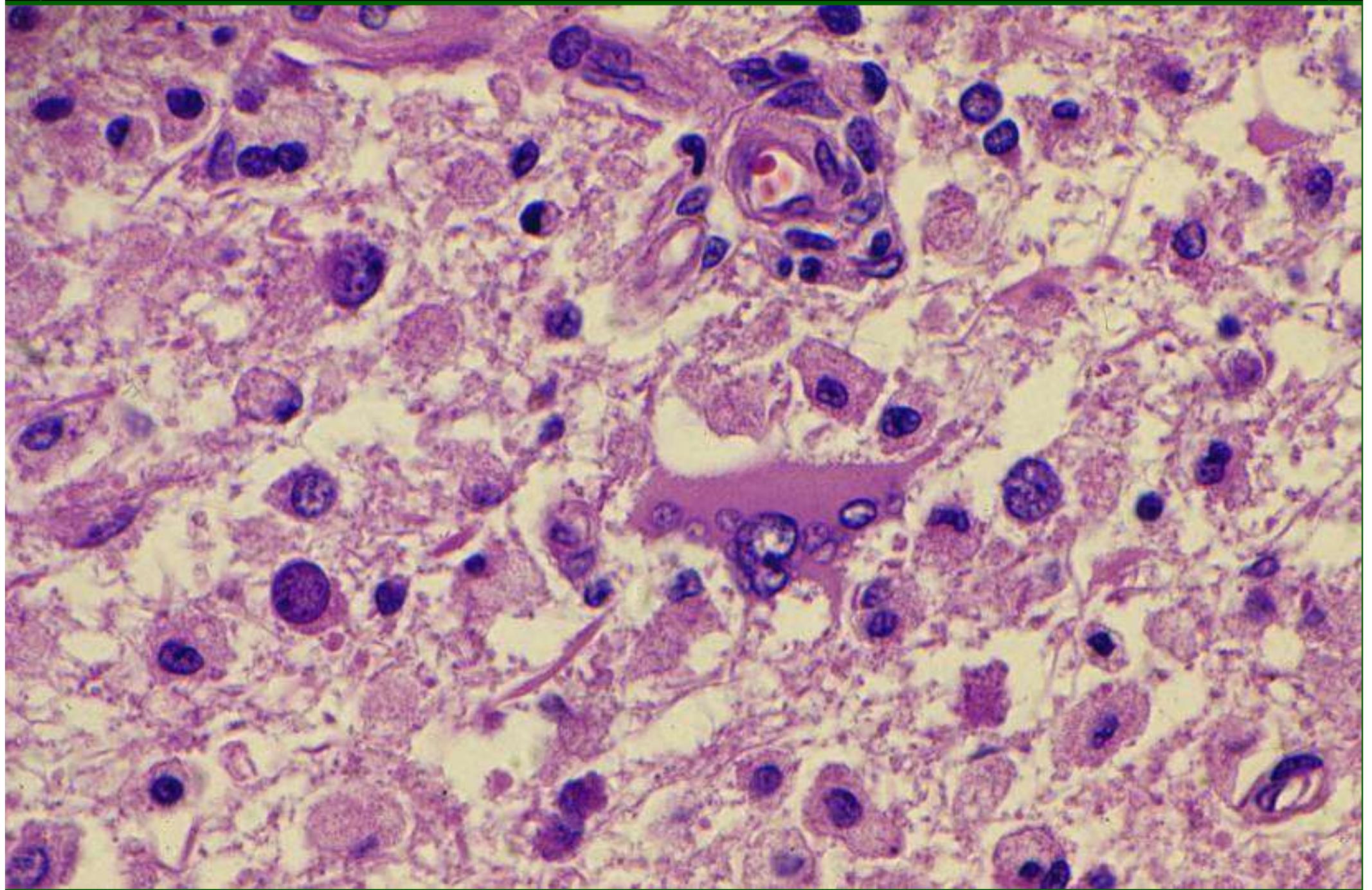


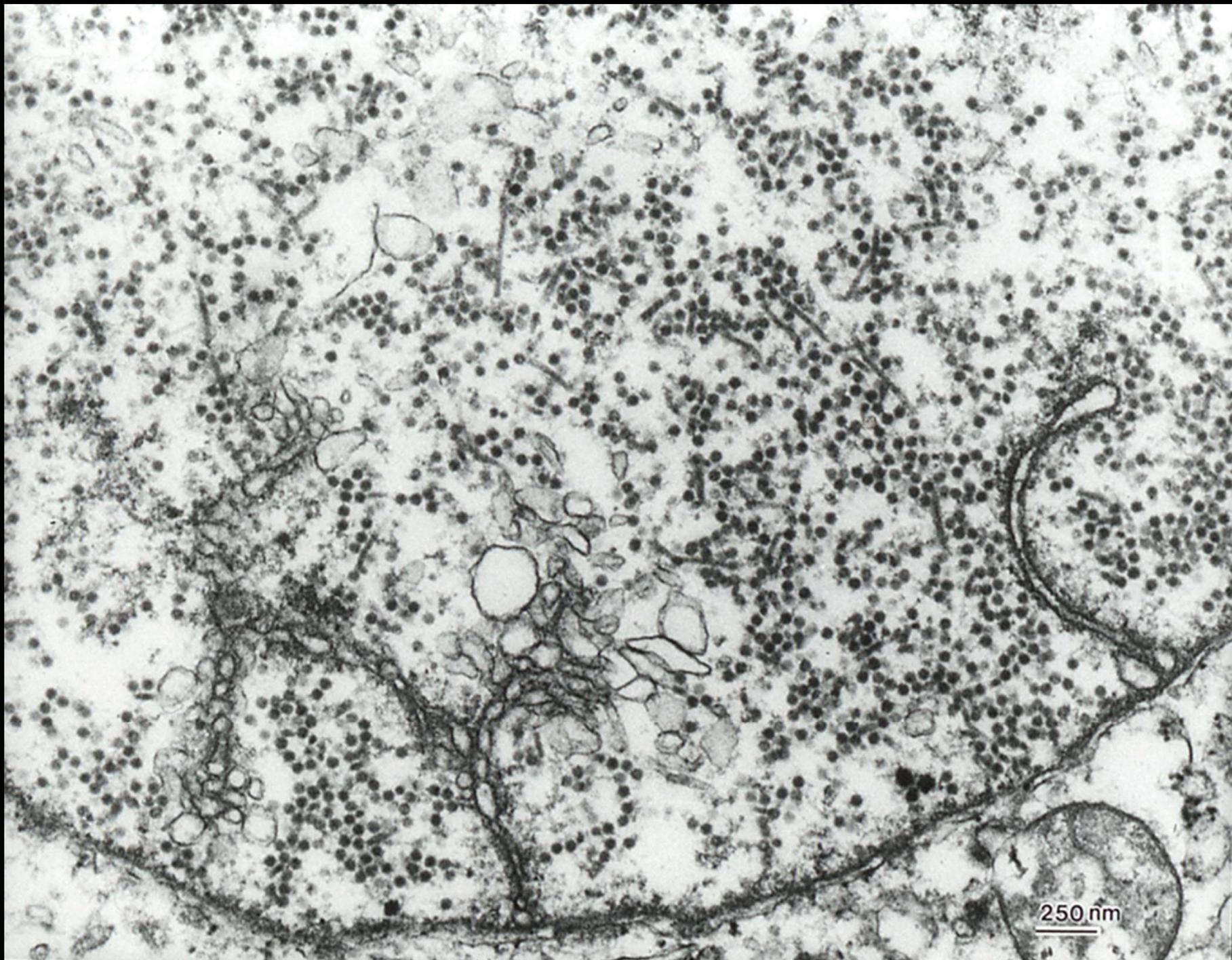
# 進行性多巣性白質脳症

- ・ Papova virus属JC virusの感染による。
- ・ 乏突起膠細胞(オリゴデンドログリア)に選択的に感染し、脱髄をおこす。
- ・ JC virus自体、潜在性感染が成立しており、免疫応答の低下で発病する。
- ・ AIDSで激増した。
- ・ 免疫賦活療法でJC virusへの免疫応答が回復すると脳炎が起き、免疫再構築症候群と呼ばれる。
- ・ 多発性硬化症の免疫調整療法での発症がホットピック。

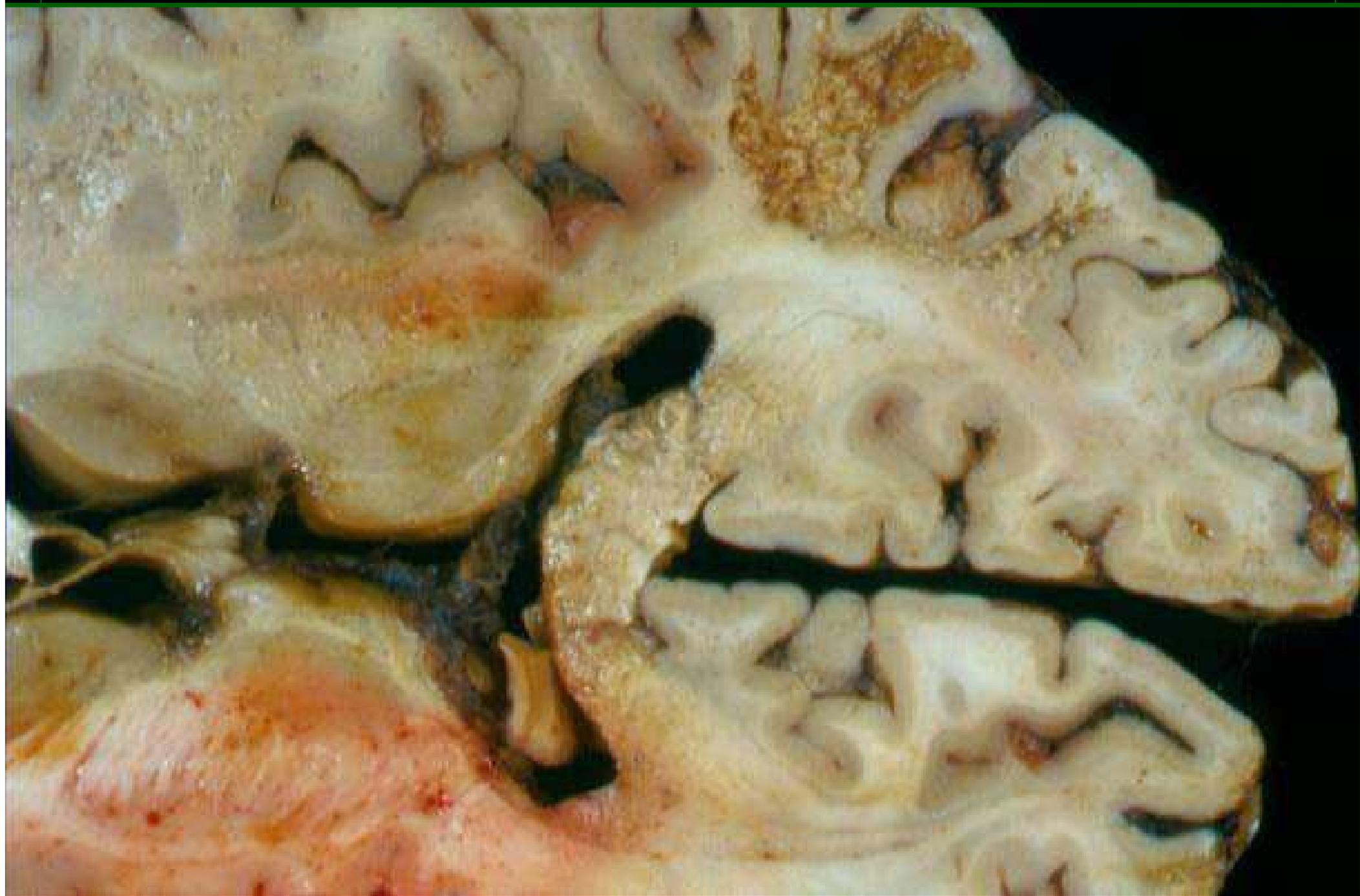




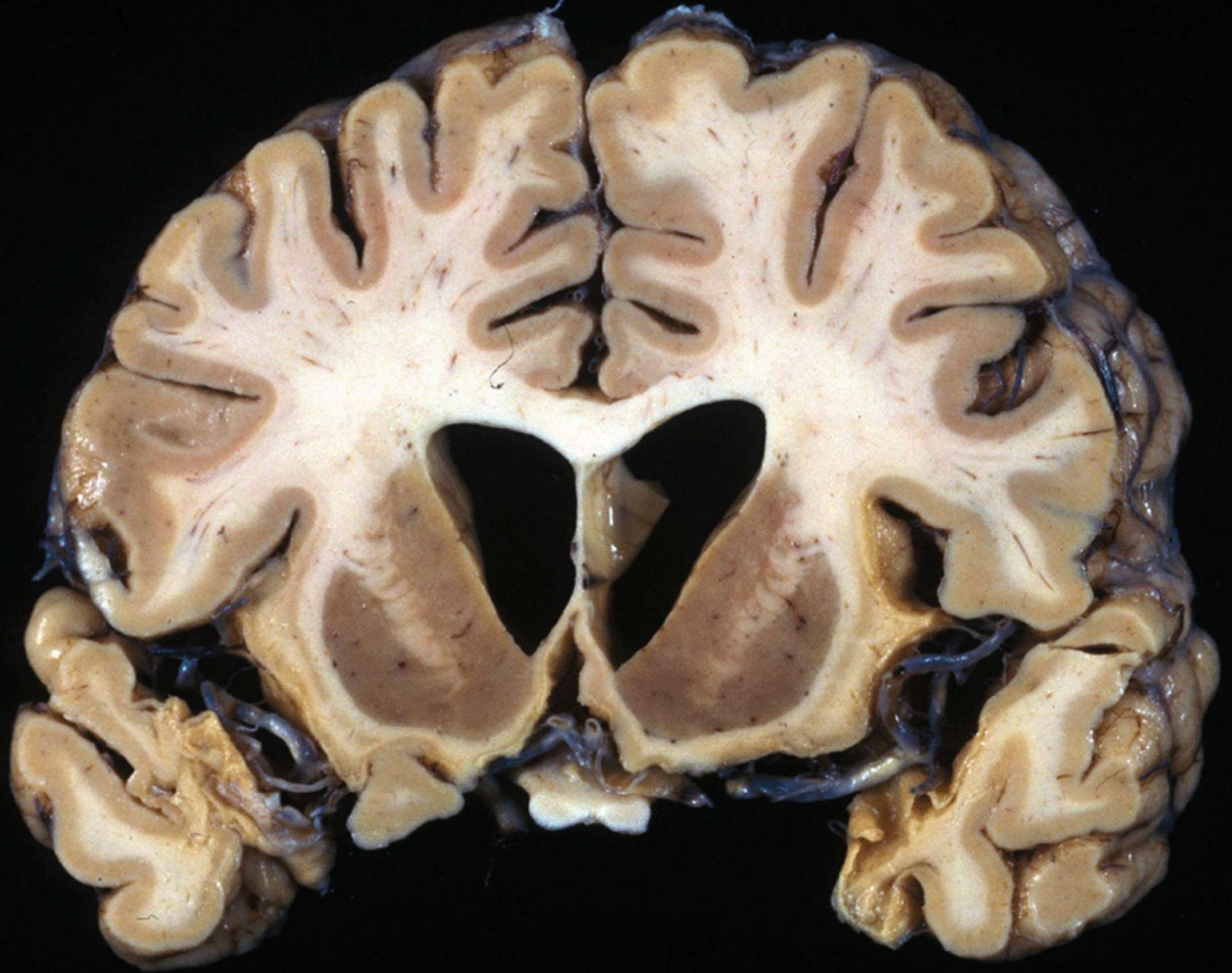


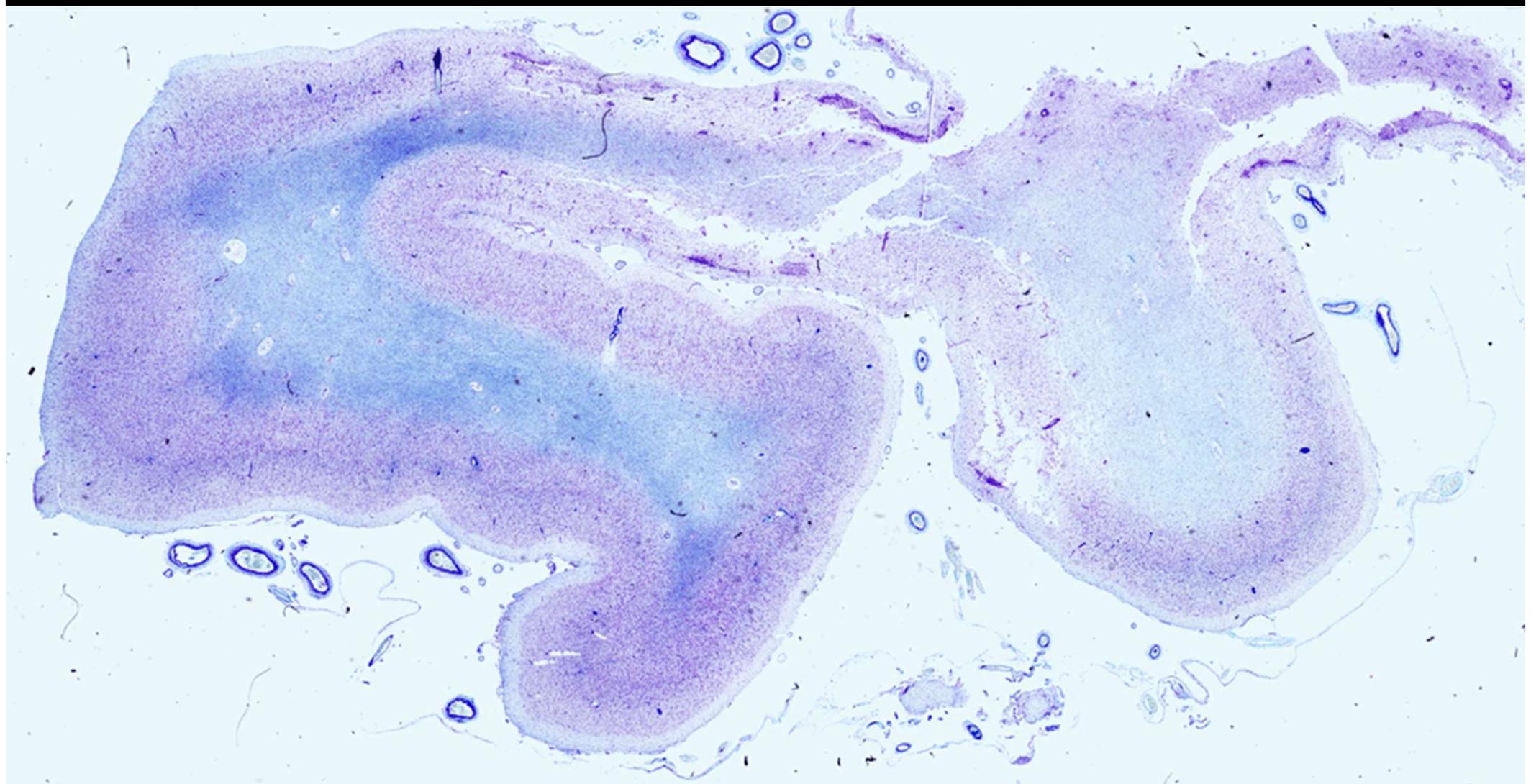


Papova virus in the nucleus



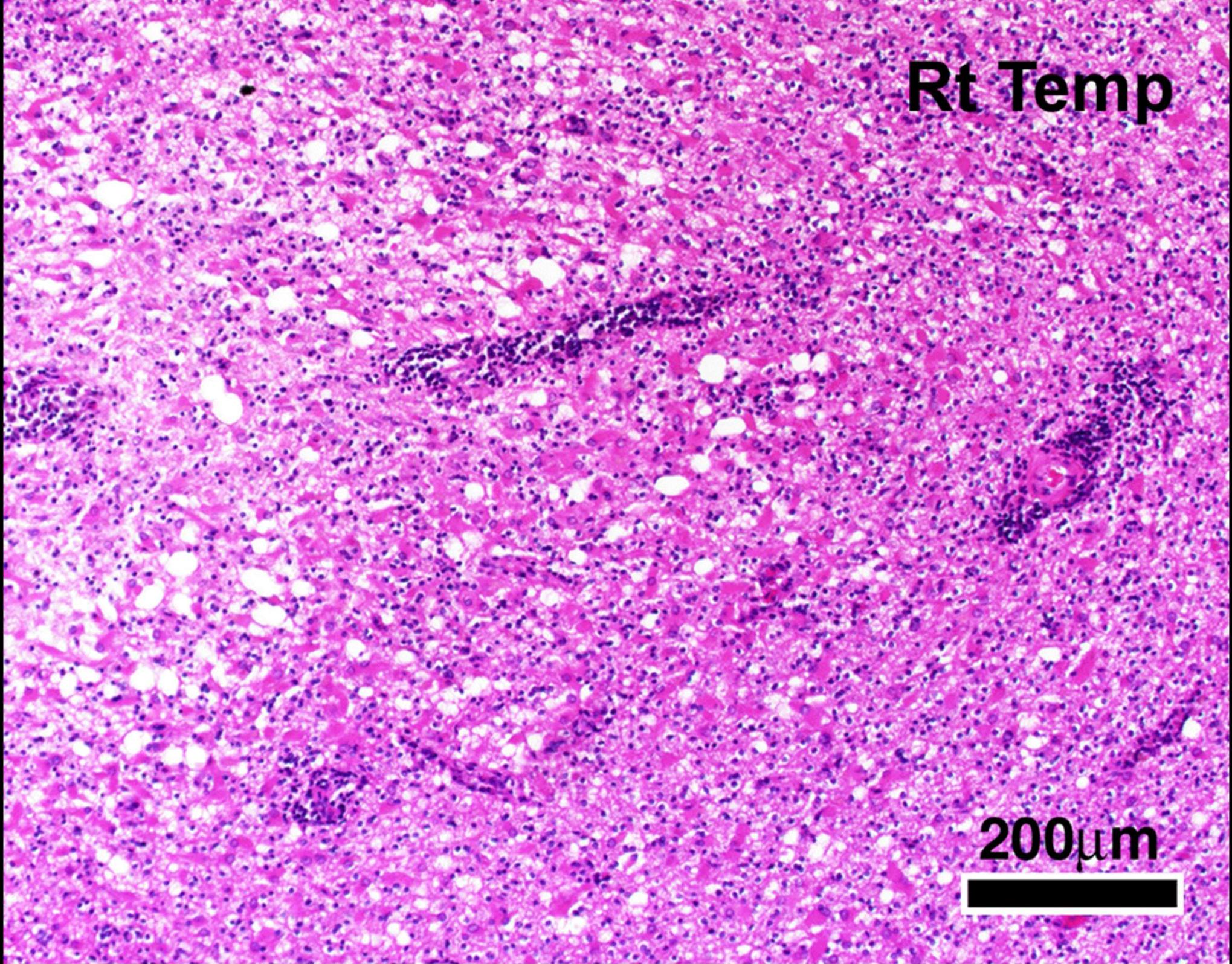
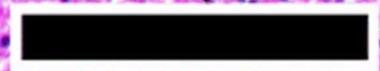
# 単純ヘルペス脳炎





**Rt Temp**

**200  $\mu$ m**



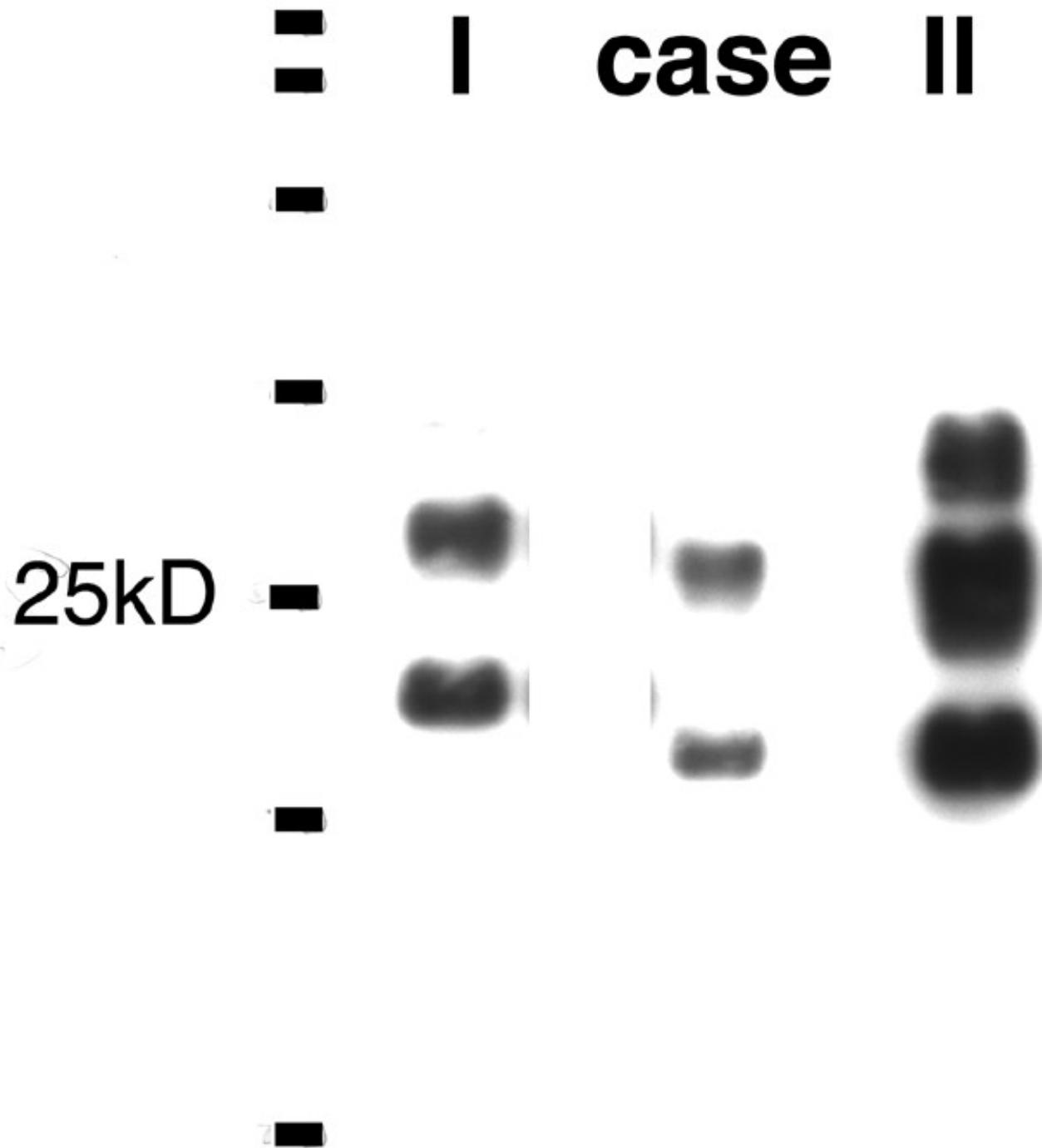
# プリオン病

- 蛋白 (protein) が感染因子 (virion) となり (プリオン: prion) 感染・伝搬する。
- 一次構造はかわらないまま、不溶性を獲得し、病原性を発現する。
- アミロイドーシスと全く同じ病態機序である。
- 不溶性蛋白の立体構造の差が、病型の差をもたらす。
- 神経回路網を通じ伝搬する。

# プリオン病の神経病理

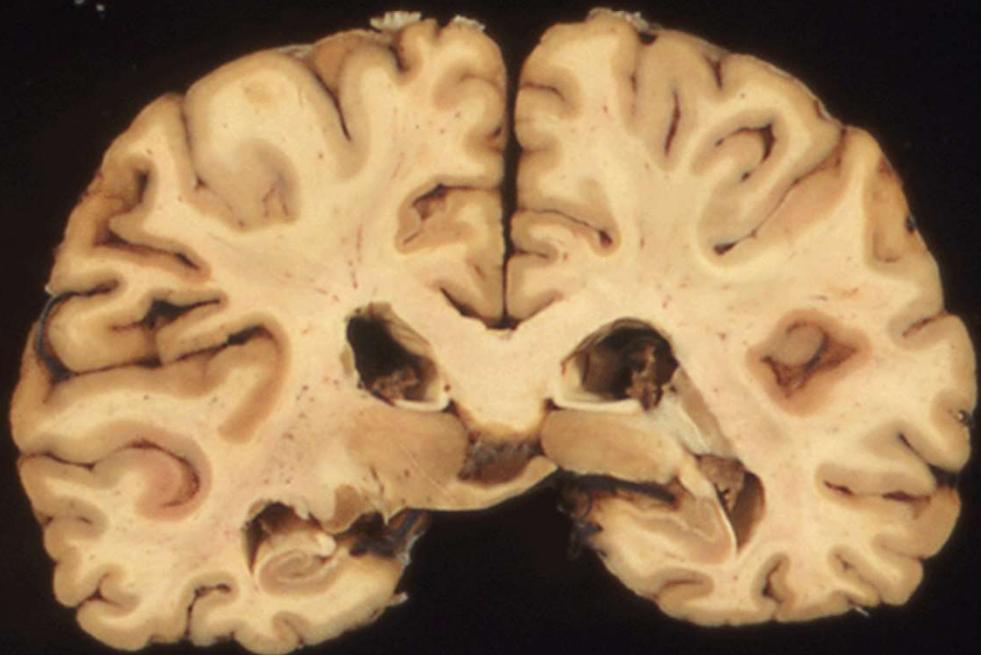
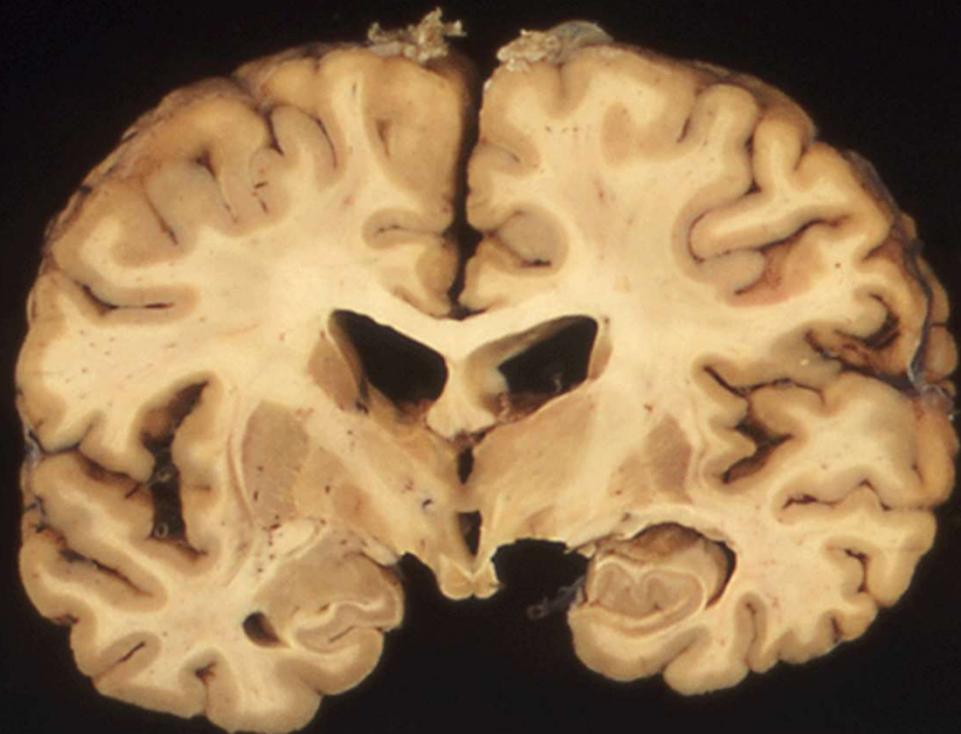
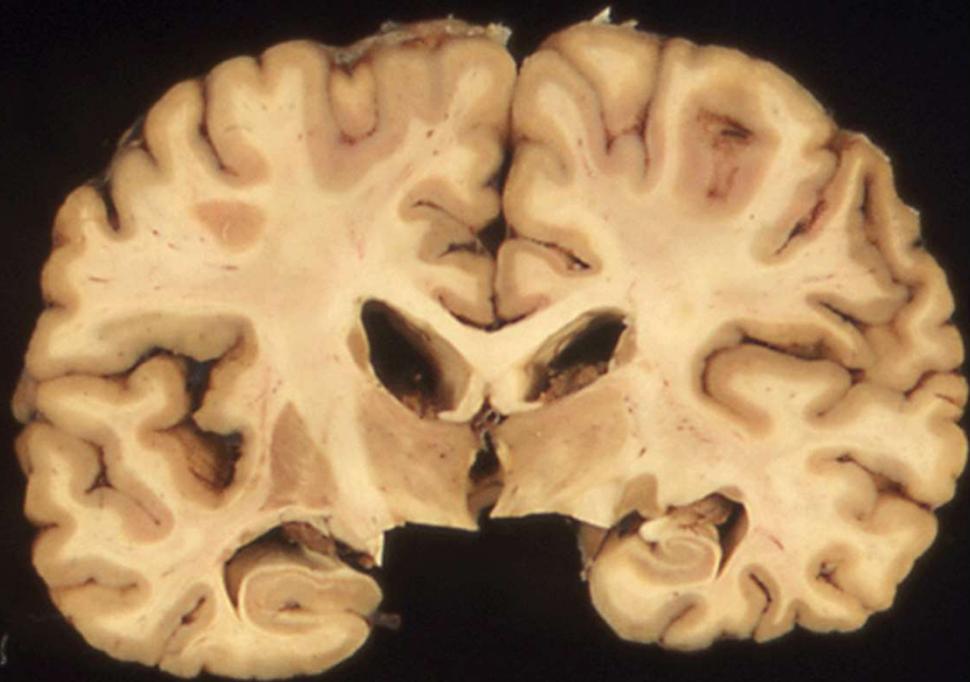
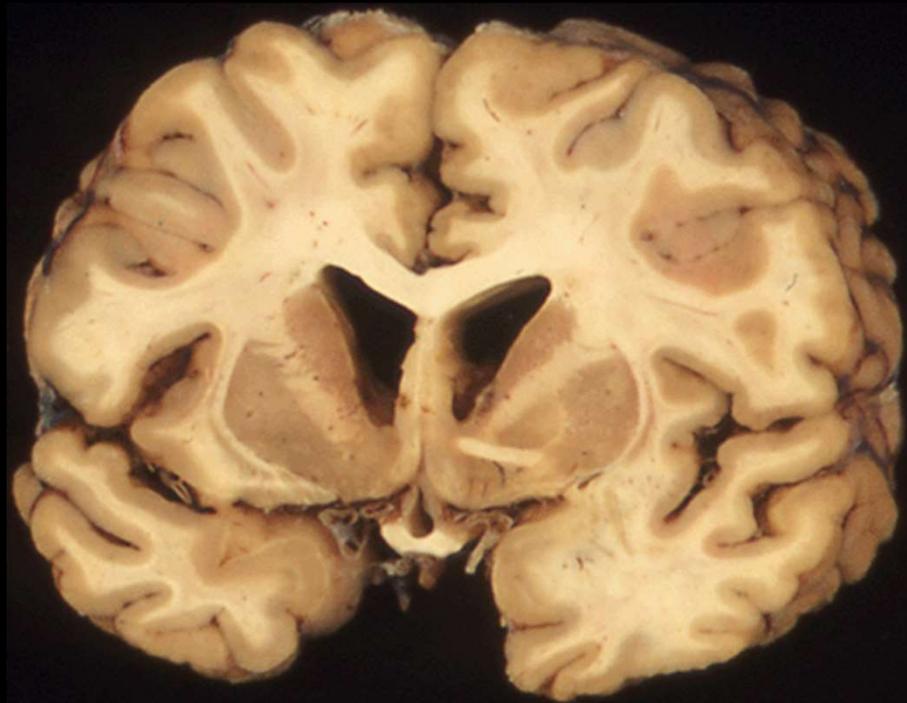
- ・ プリオン遺伝子多型が影響する(129 M/V)。
- ・ 凍結脳に蓄積するプリオン蛋白の型別が要求される( type I, II)
- ・ 抗プリオン蛋白免疫染色での染色パターンが病理所見として要求される。

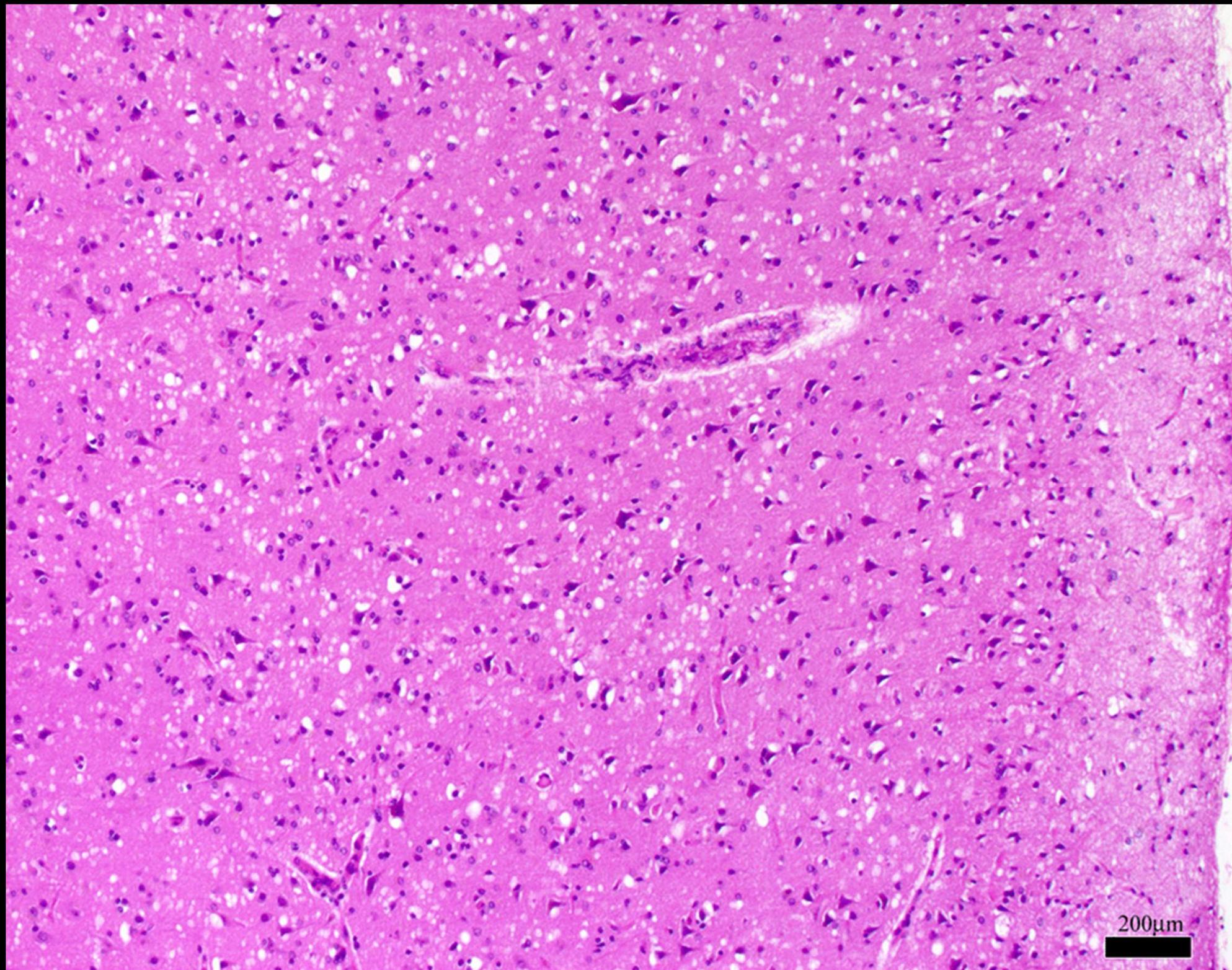
抗プリオン蛋白質抗体(3F4)  
免疫ブロット



# 古典的クロイツフェルトヤコブ病

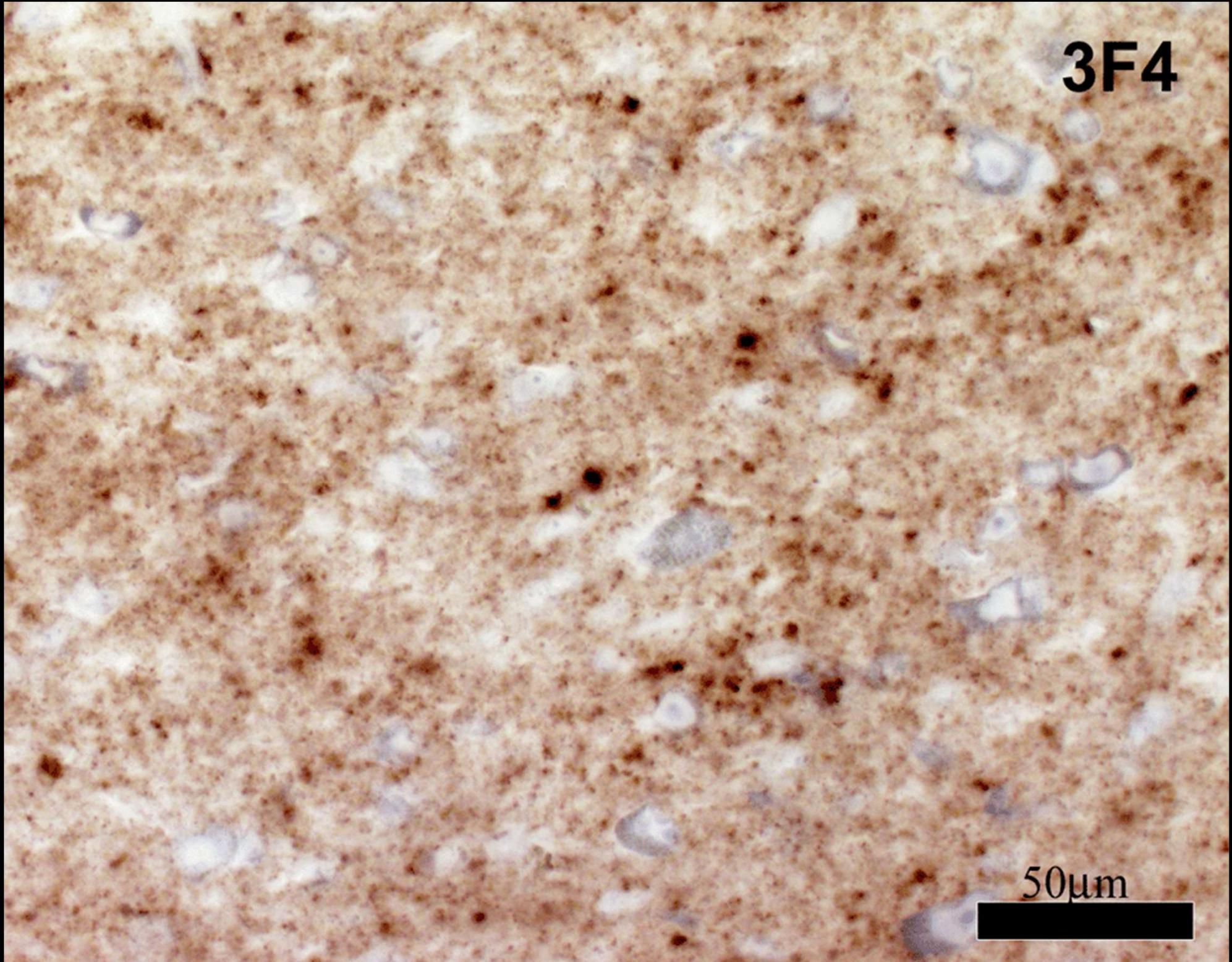
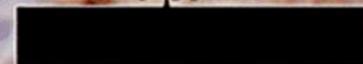
- ・ プリオン蛋白 type 1
- ・ 128 M/M

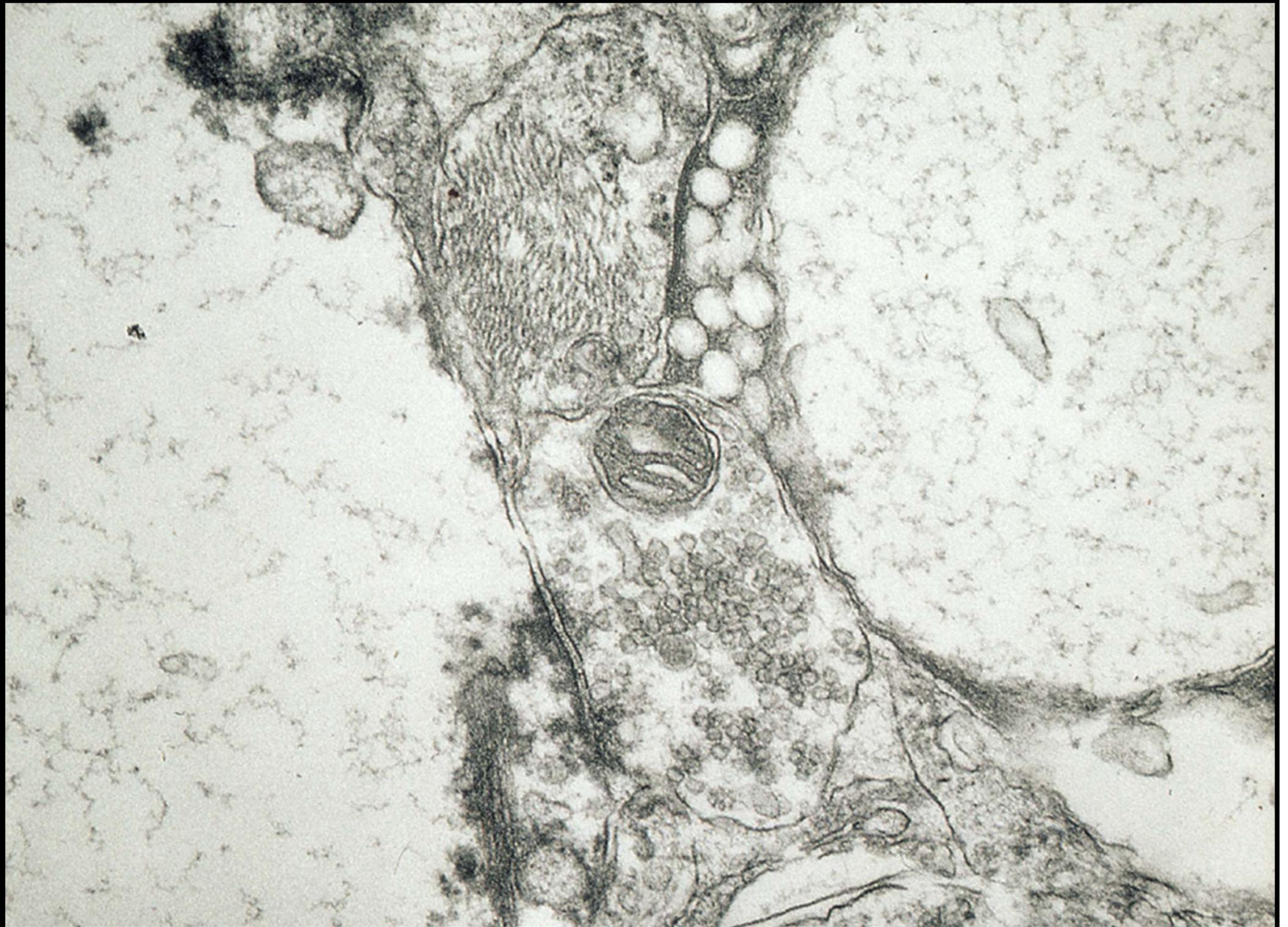




3F4

50μm





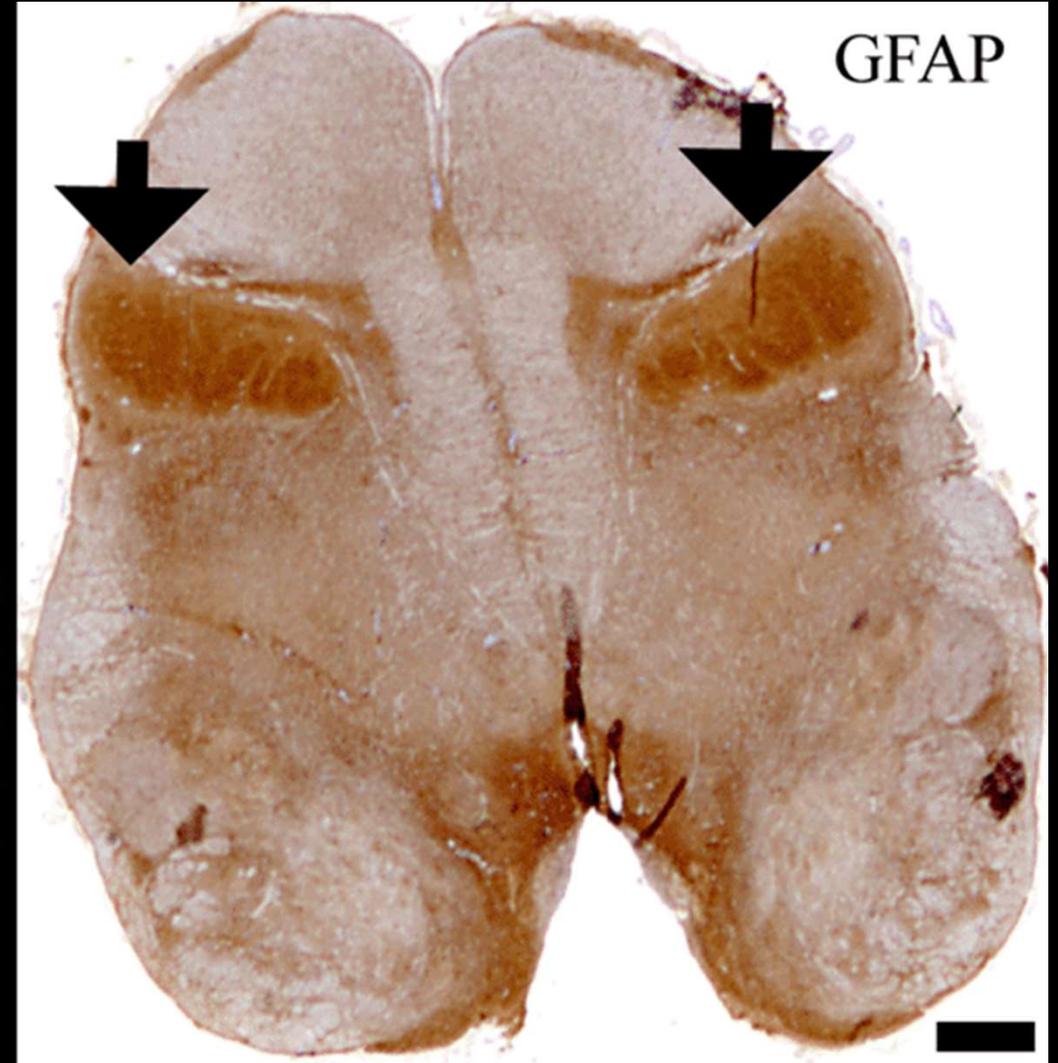
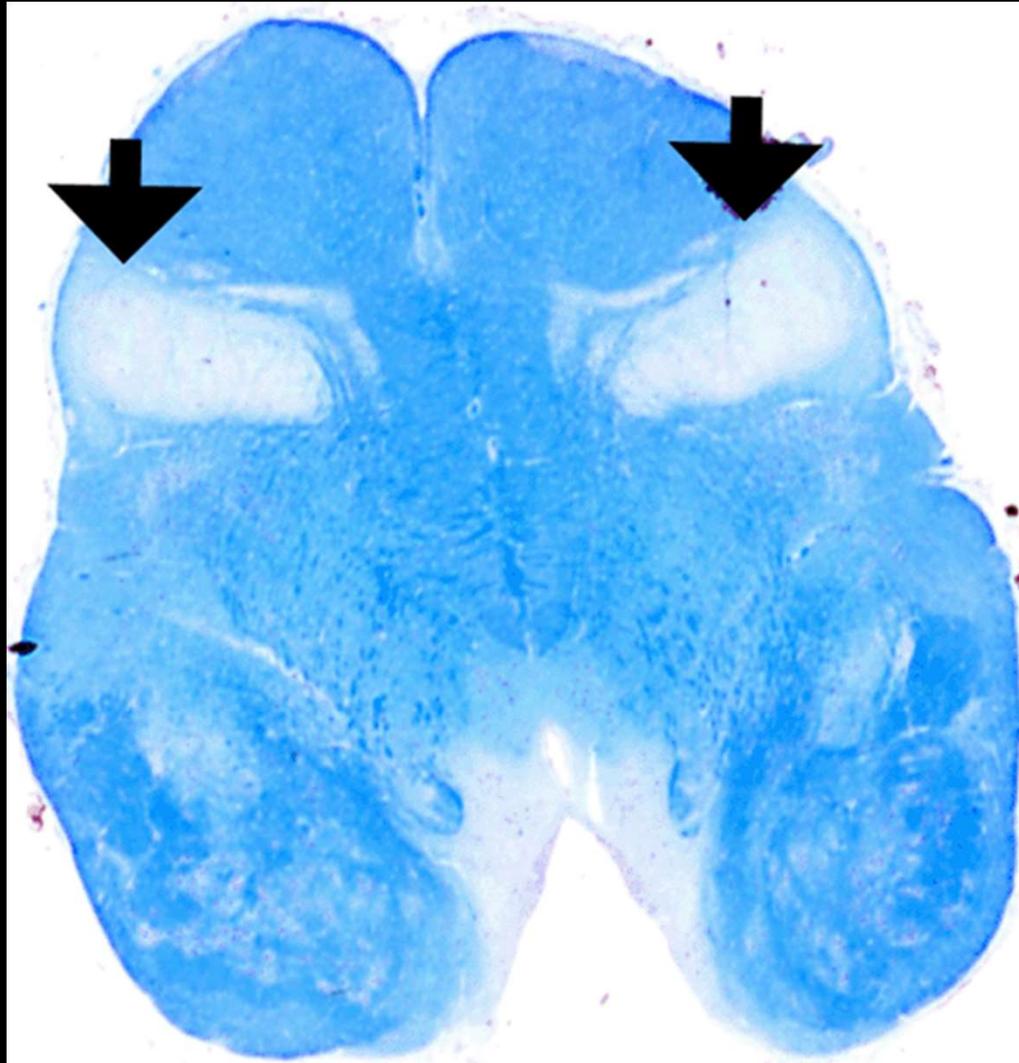
# クロイツフェルトヤコブ病 サーベイランス委員会

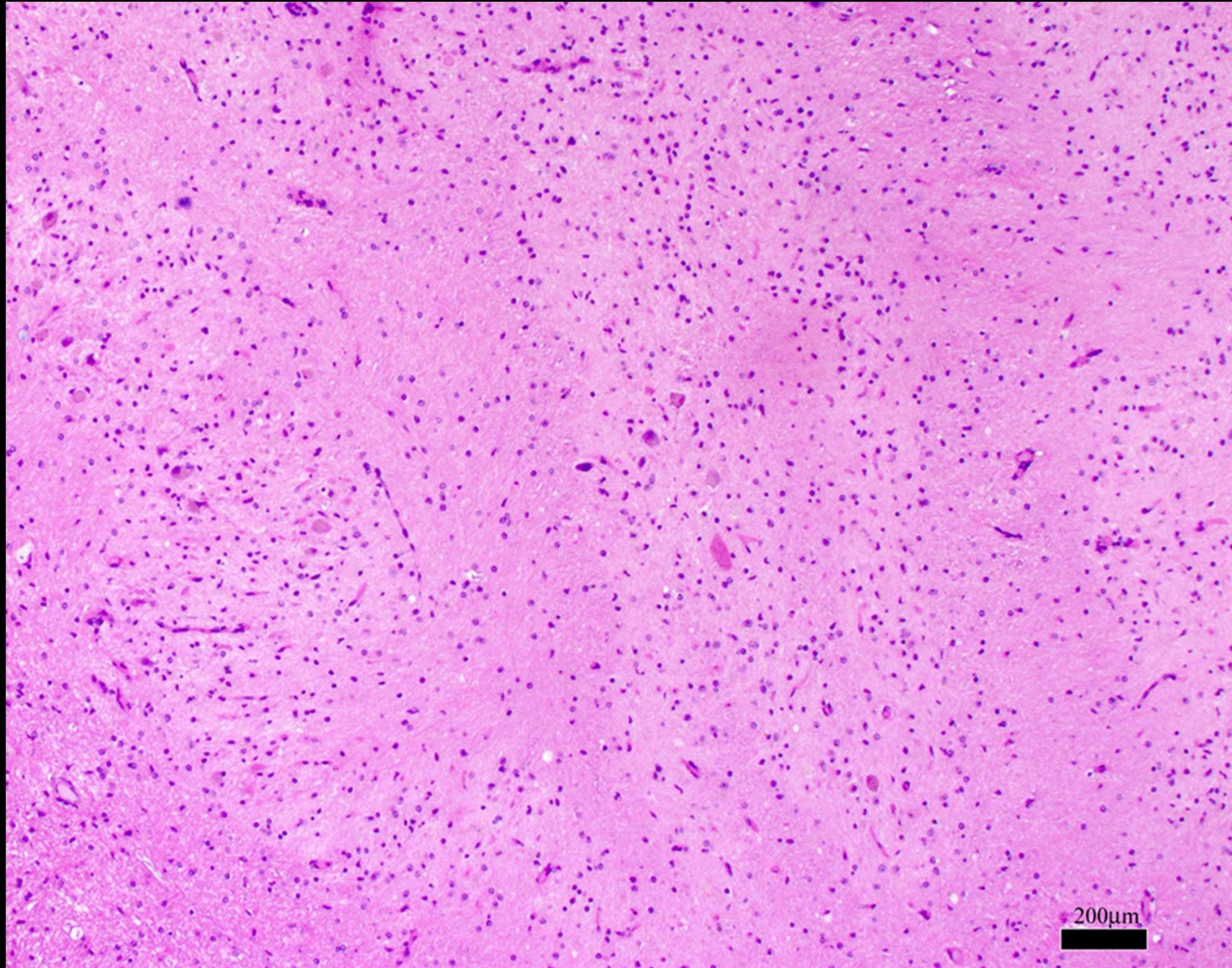
- 本邦での疑い症例を全て検討する。
- 診断援助のための、遺伝子・髄液検査、MRI 診断援助を行う。
- 医原性(硬膜移植後)クロイツフェルトヤコブ病、新型クロイツフェルトヤコブ病(狂牛病からの感染)の検出を目的とする。
- 私は2004年の最初から病理コア、東北大震災後バックアップブレインバンクを引き受けている。

# Type II MM

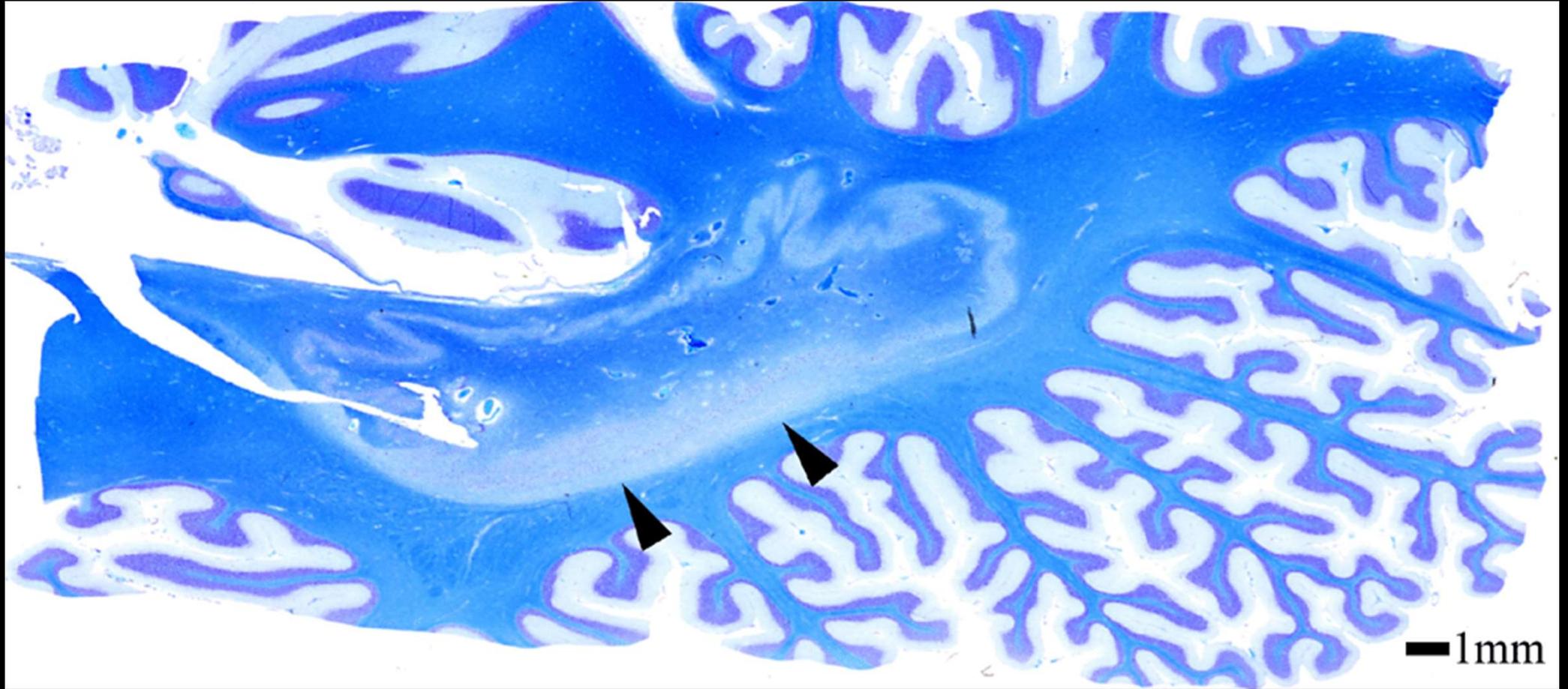
- ・ 129 M/M
- ・ Type II prion protein
- ・ 経過が長い
- ・ 皮質型と視床型に分けられる
- ・ 視床型は臨床診断困難

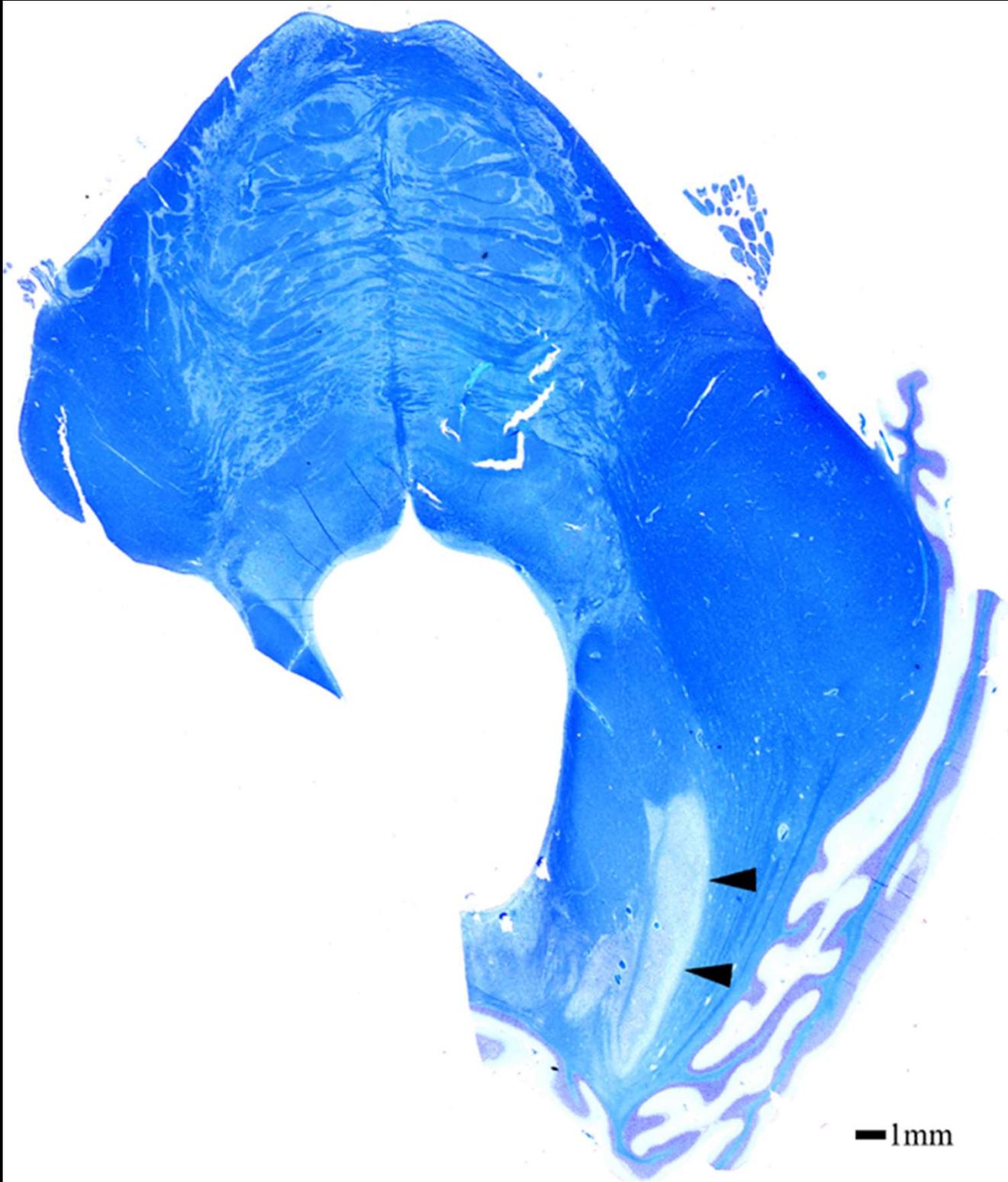
# Type 2 MM Thalamic

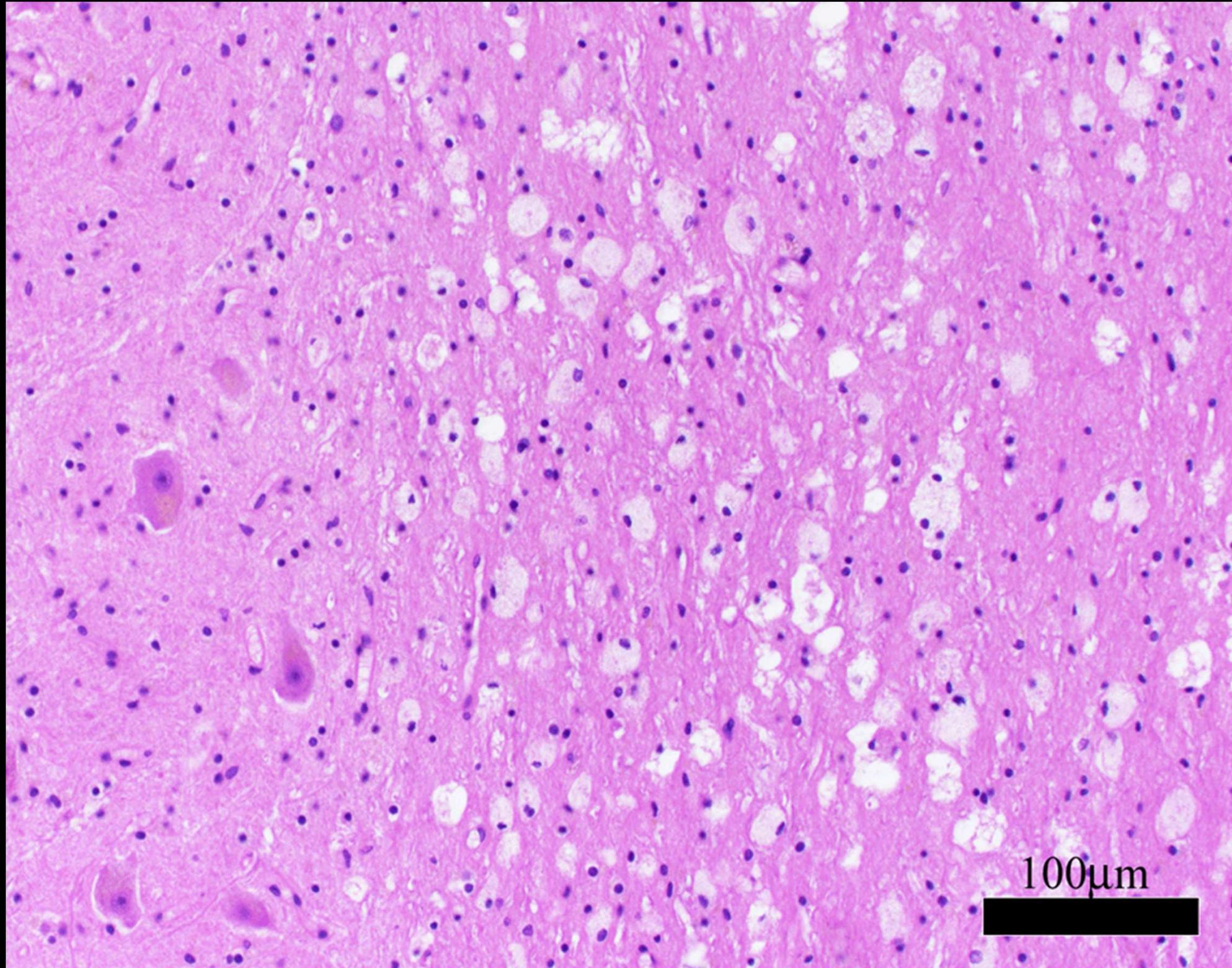




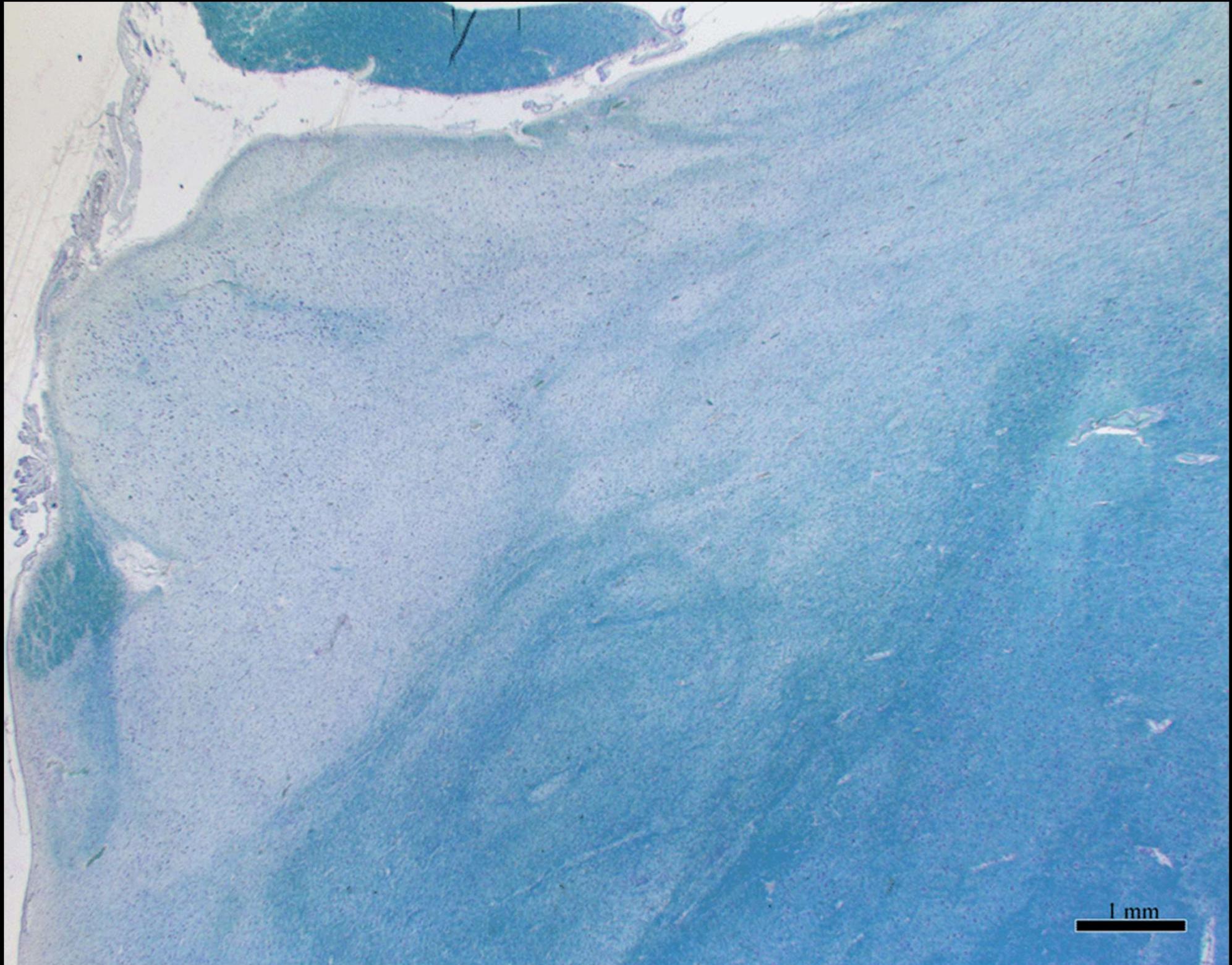
200µm

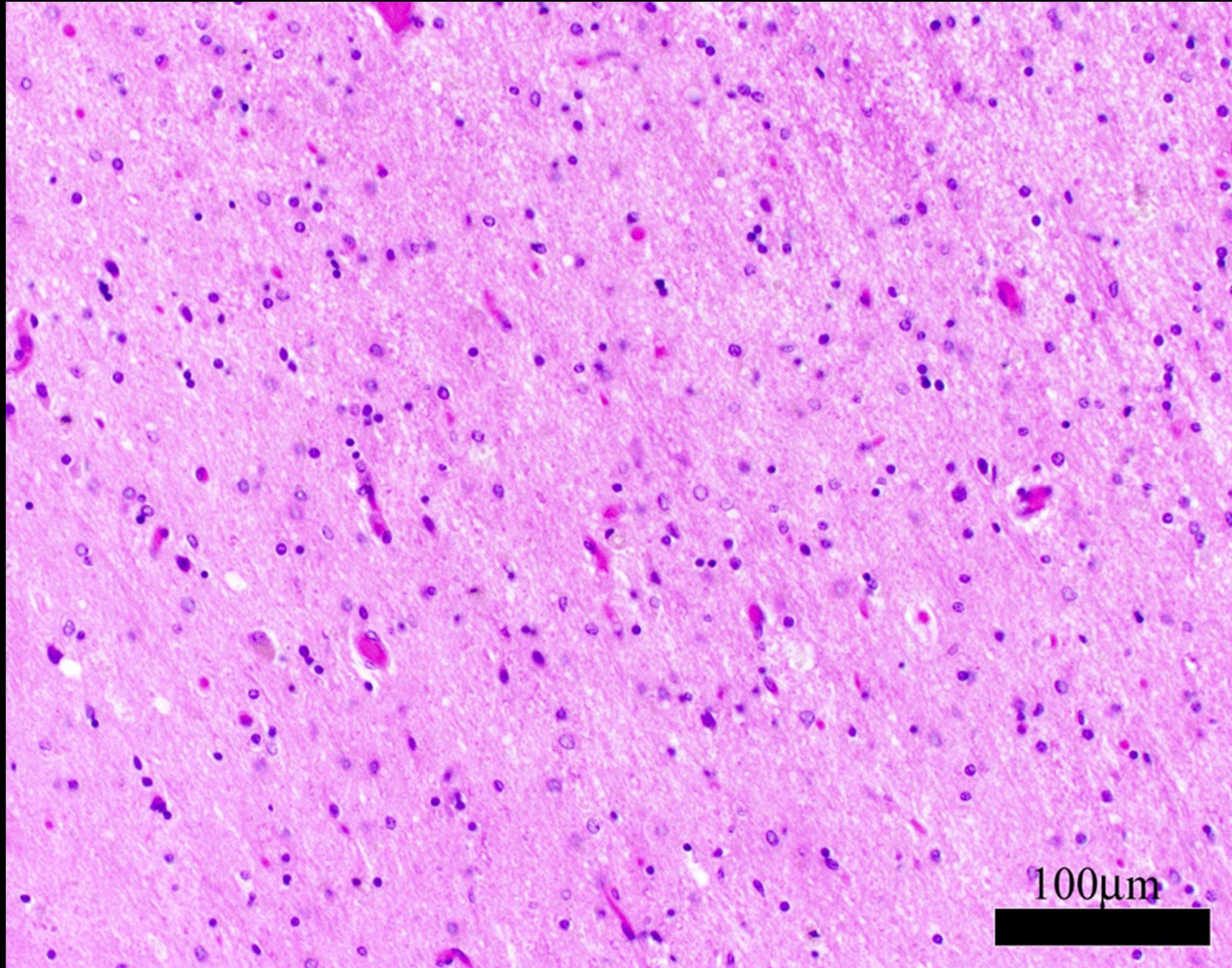




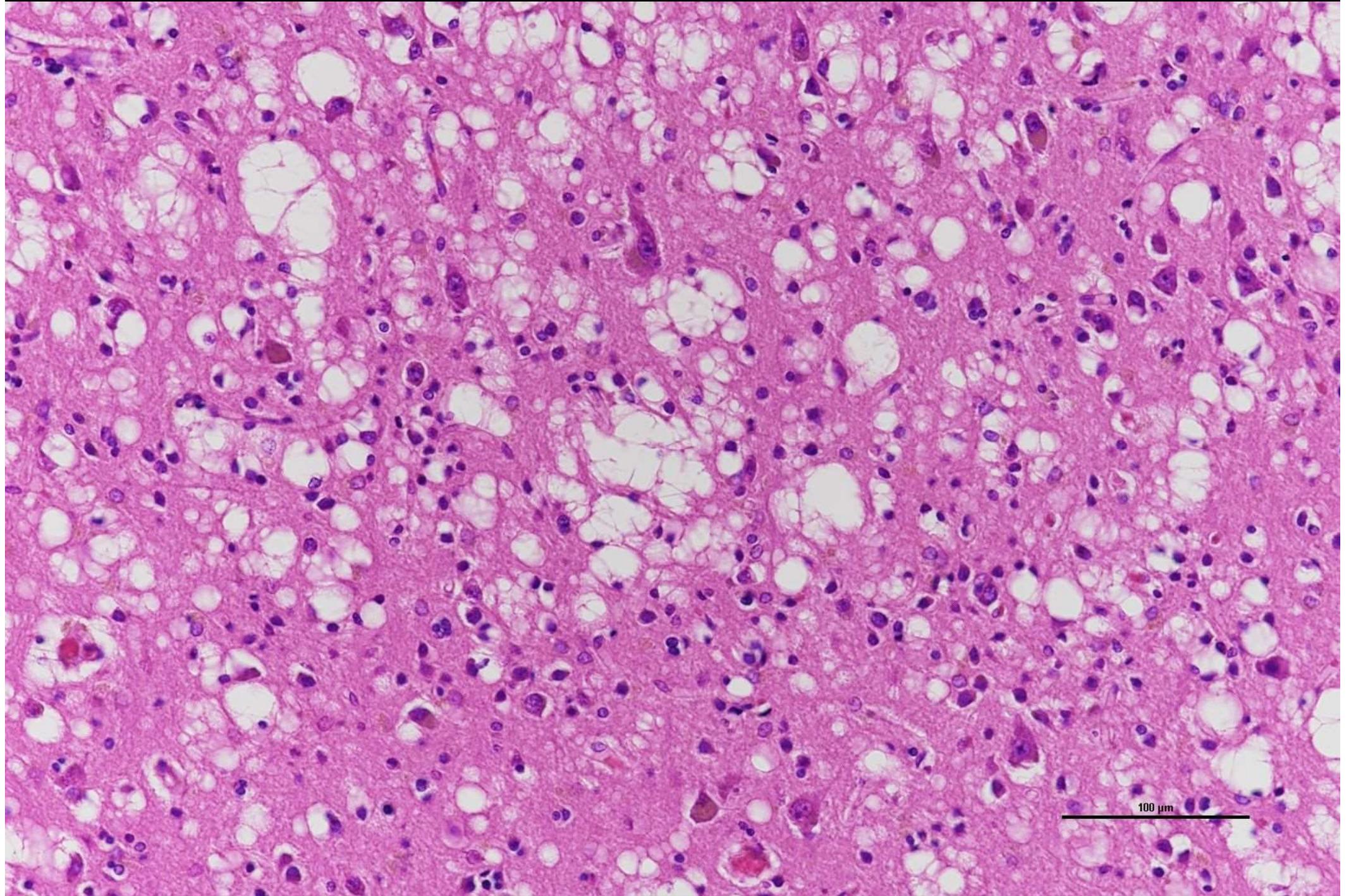


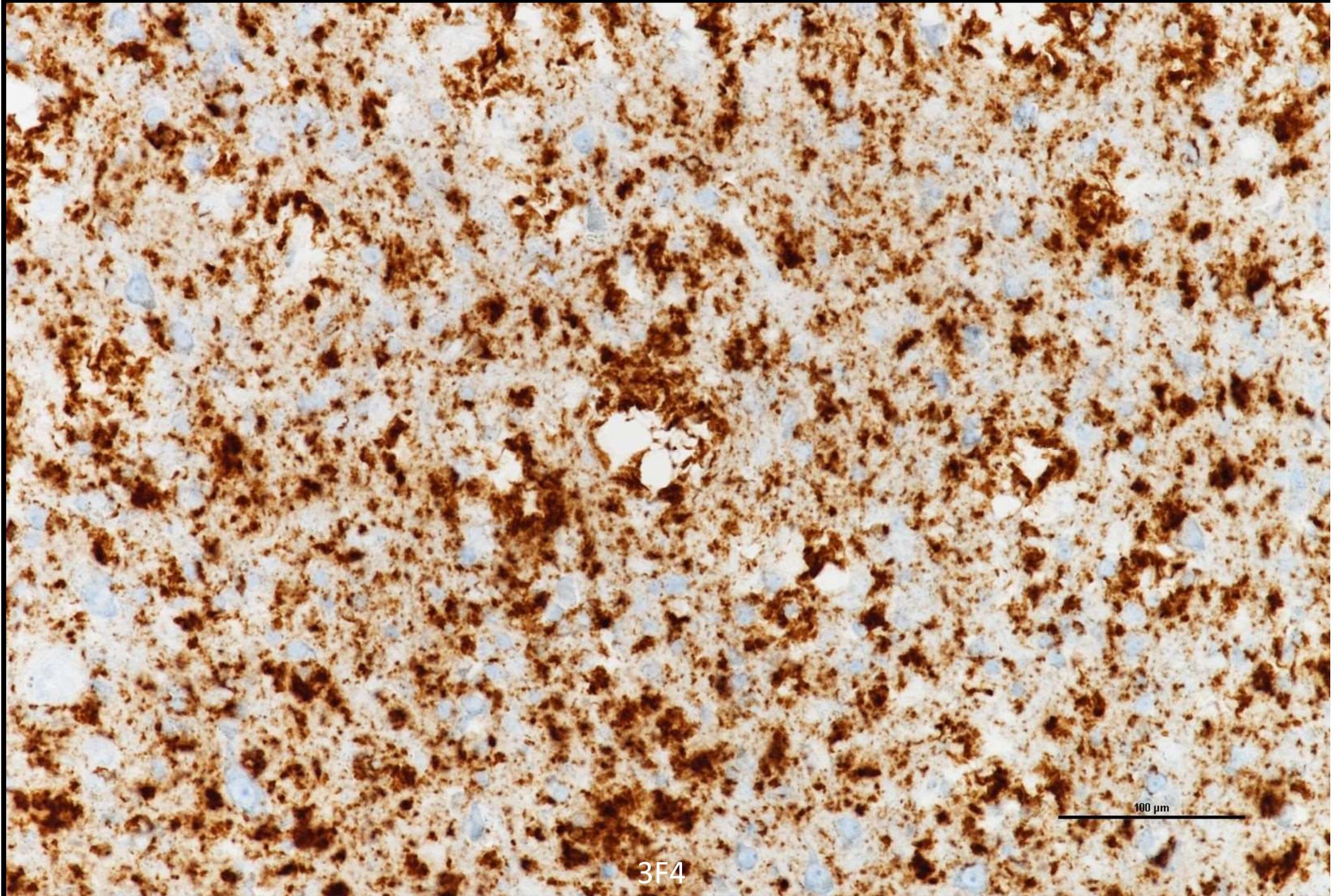
100 $\mu$ m





# Superior parietal lobule

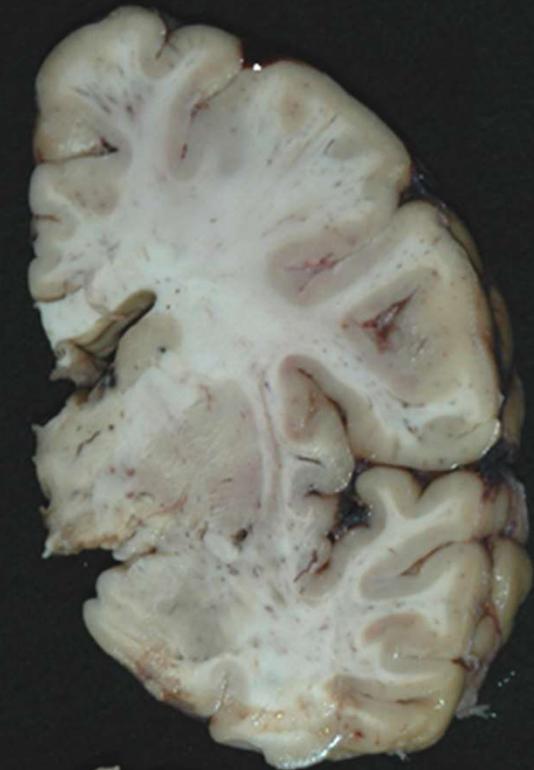




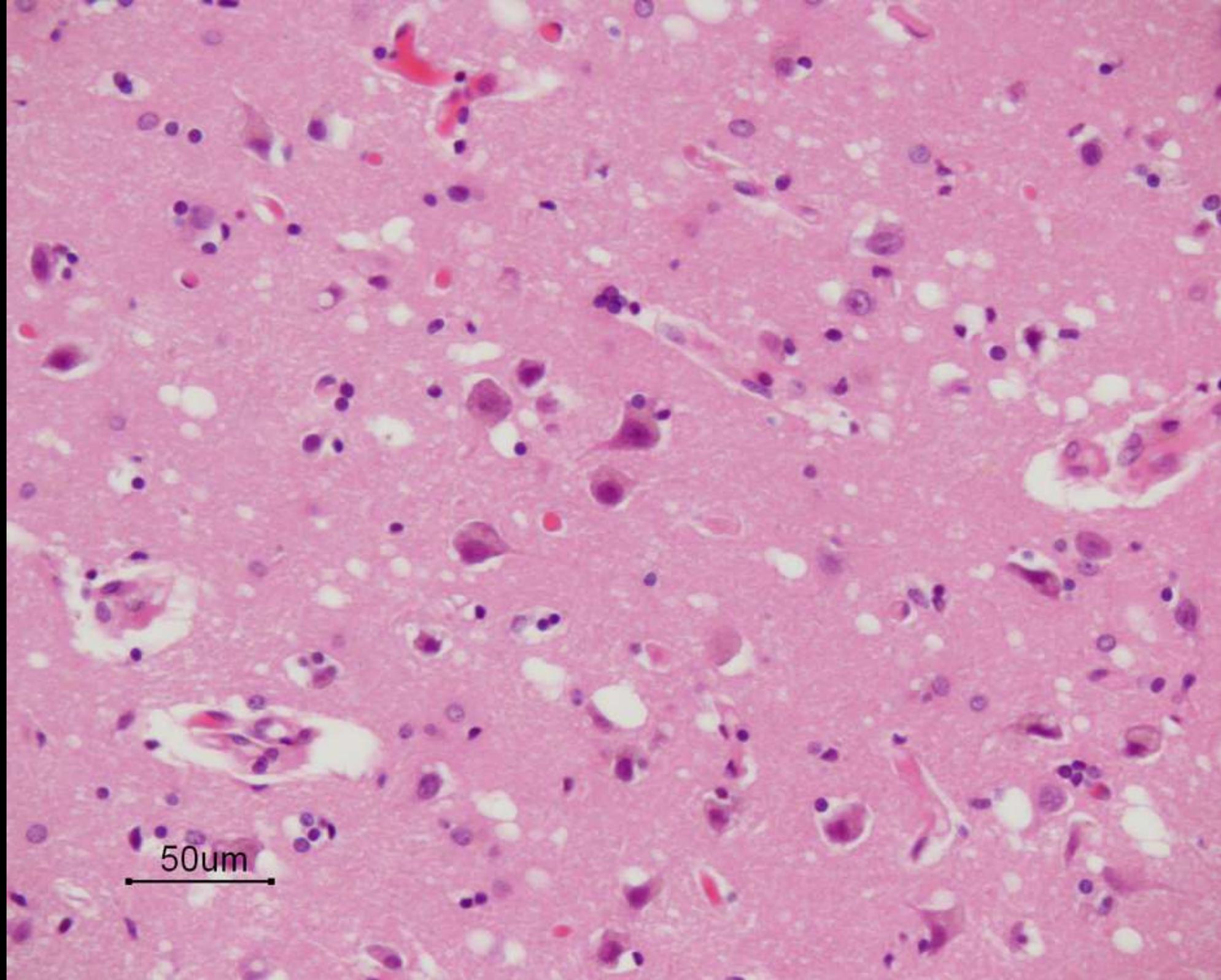
3F4

# Dural CJD

- CJD after Lyodura transplant
- Classic type and plaque type



Lt.

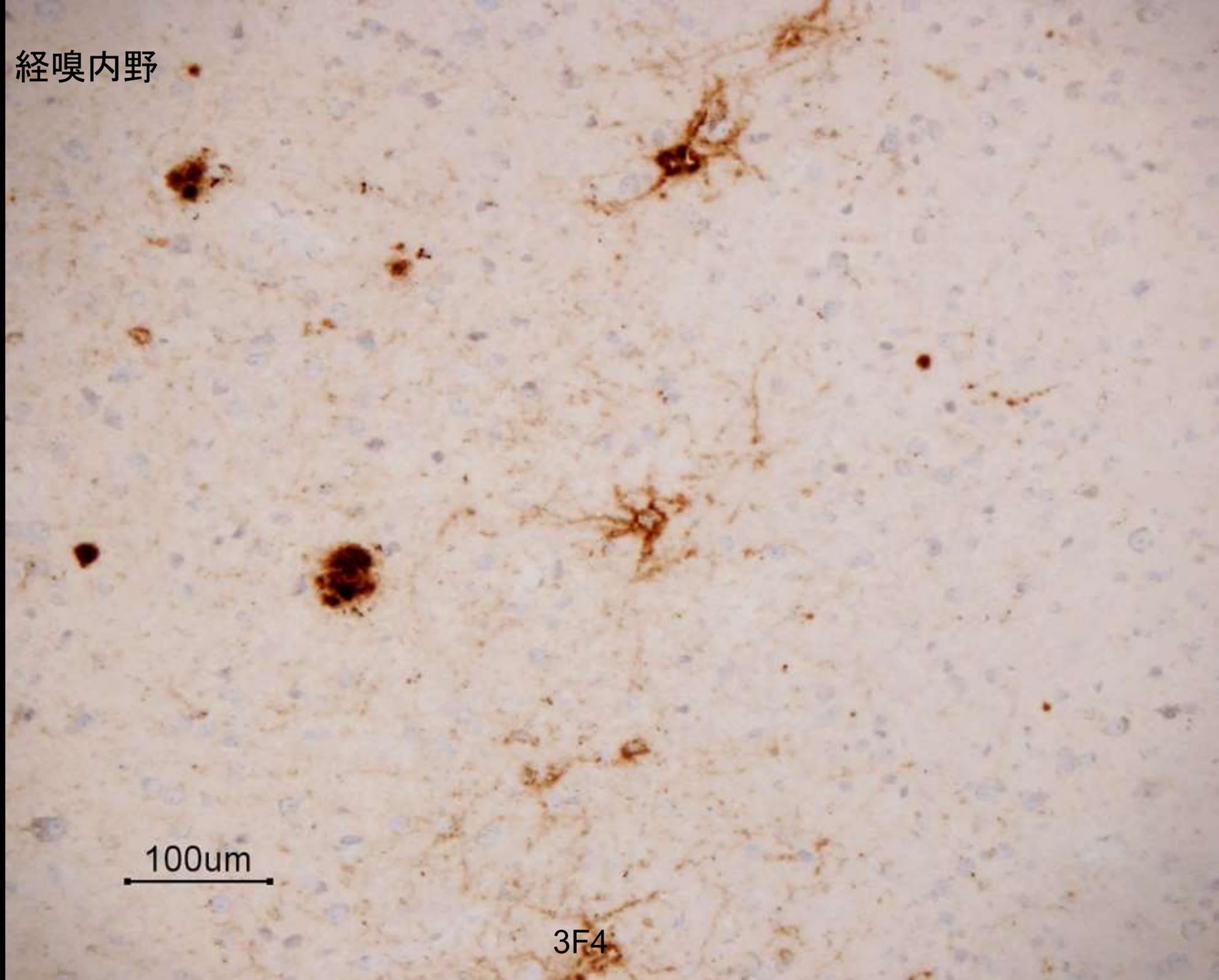


50µm

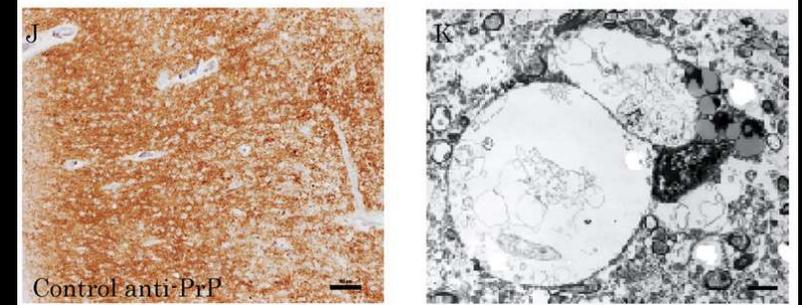
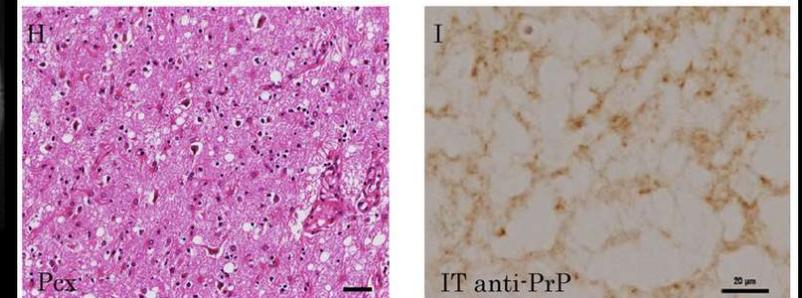
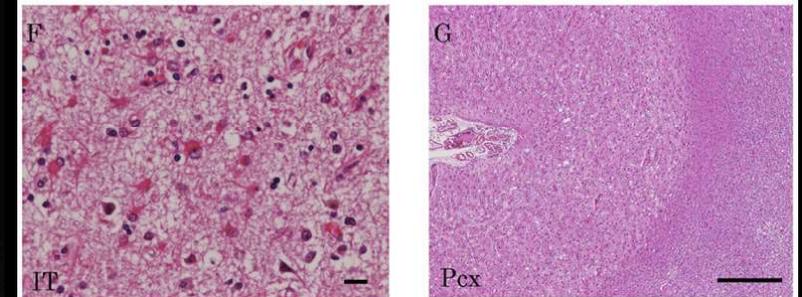
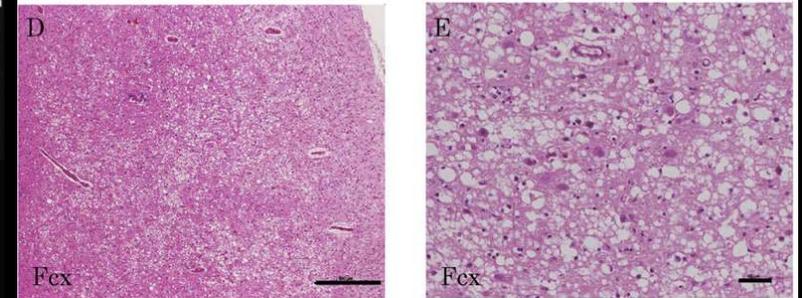
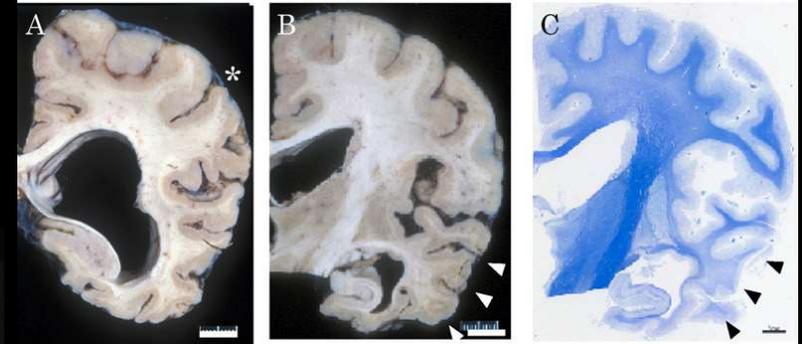
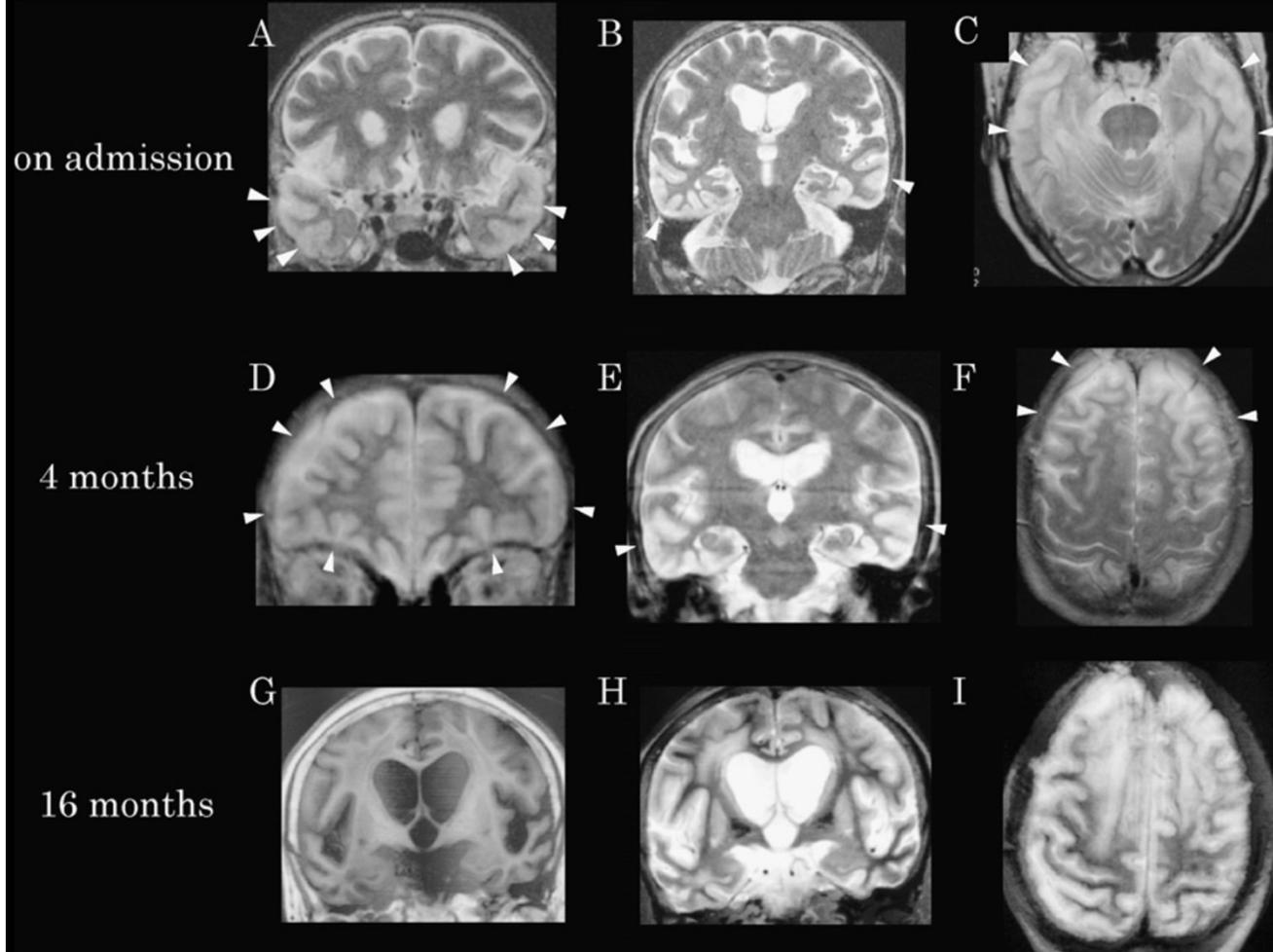
経嗅内野

100um

3F4



# FCJD V180I



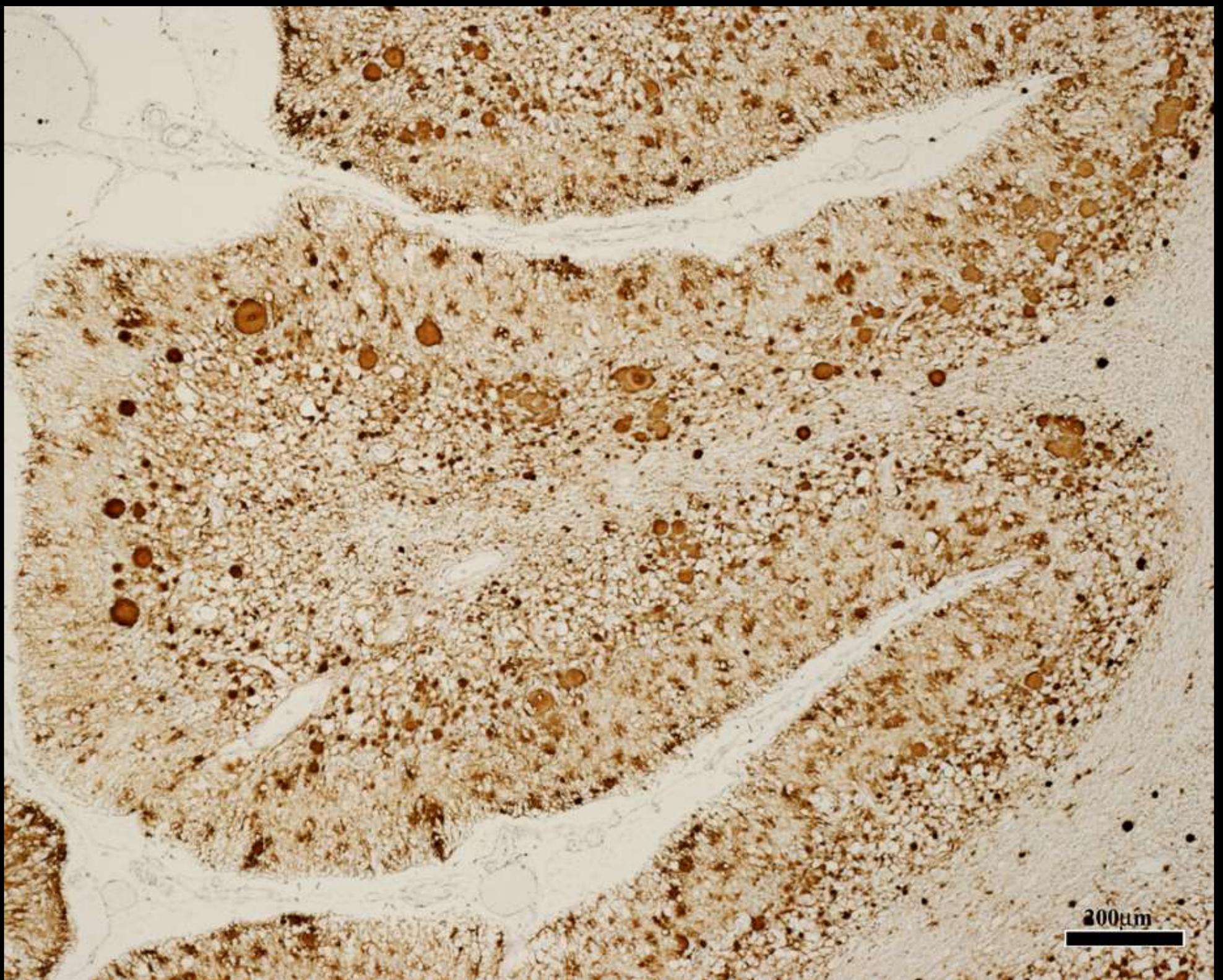
Kobayashi et al Clin Neurol Neurosurg 2010

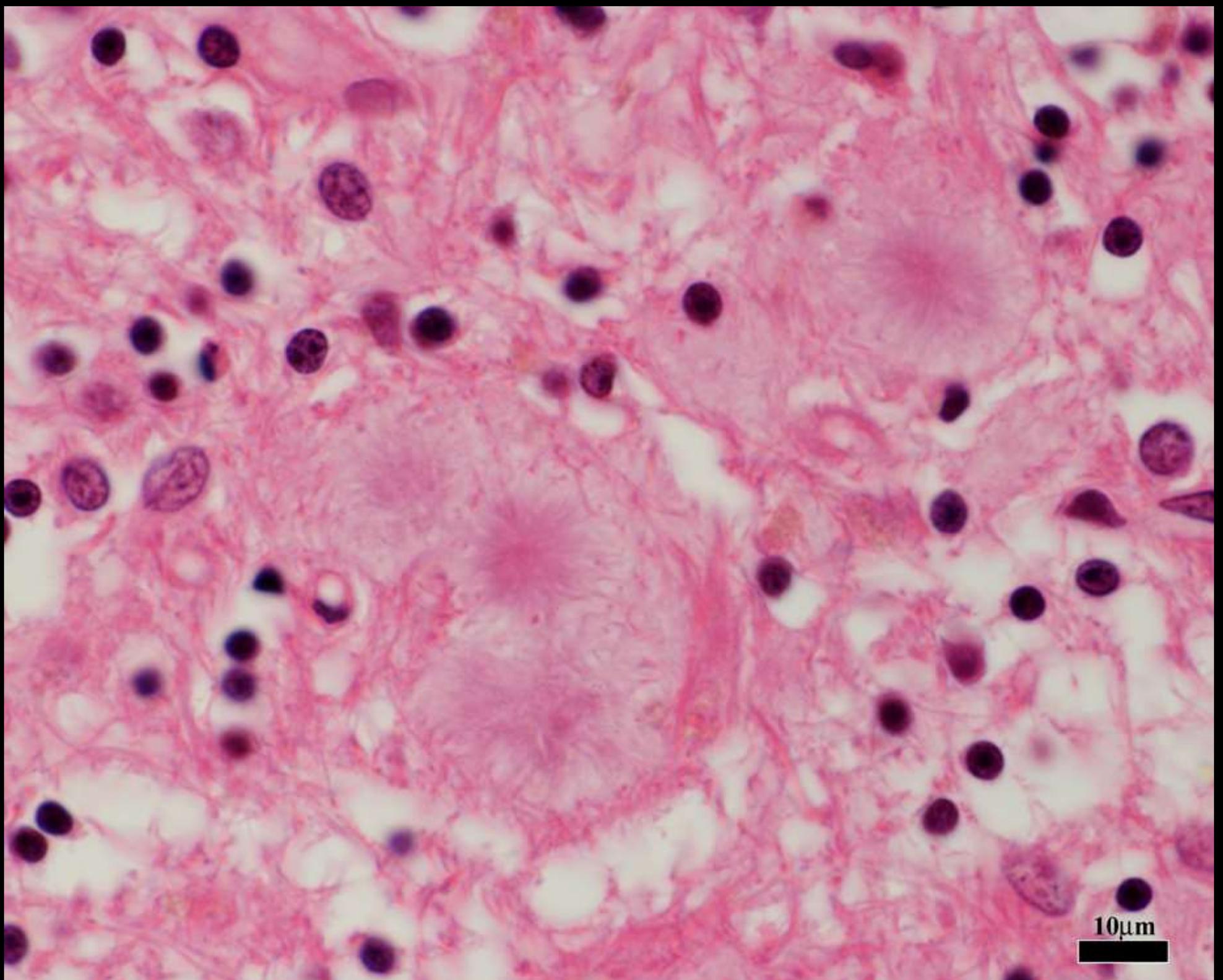
No report from Western Country

# Variant CJD

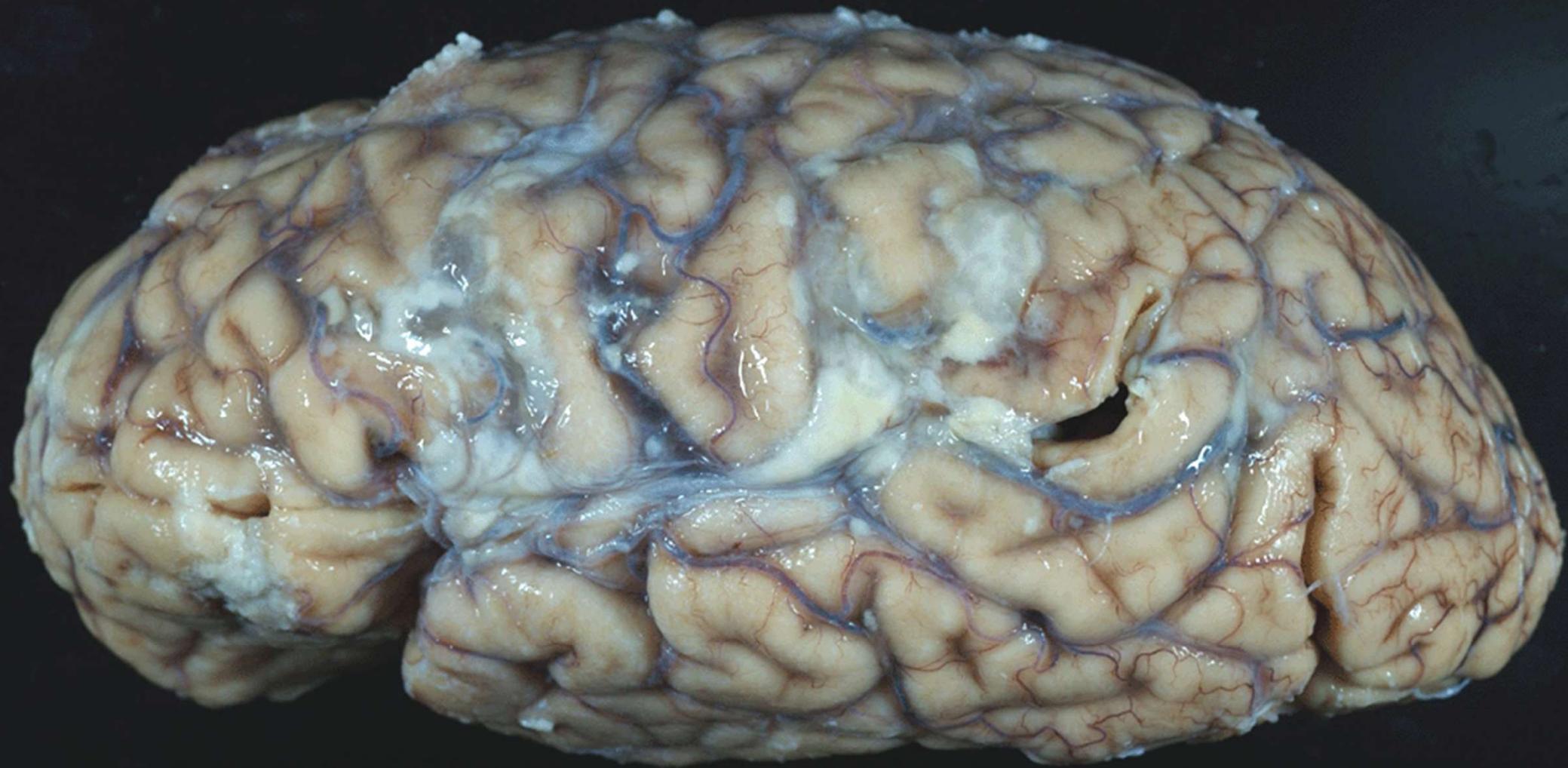
- Pulvinar sign
- Florid plaque

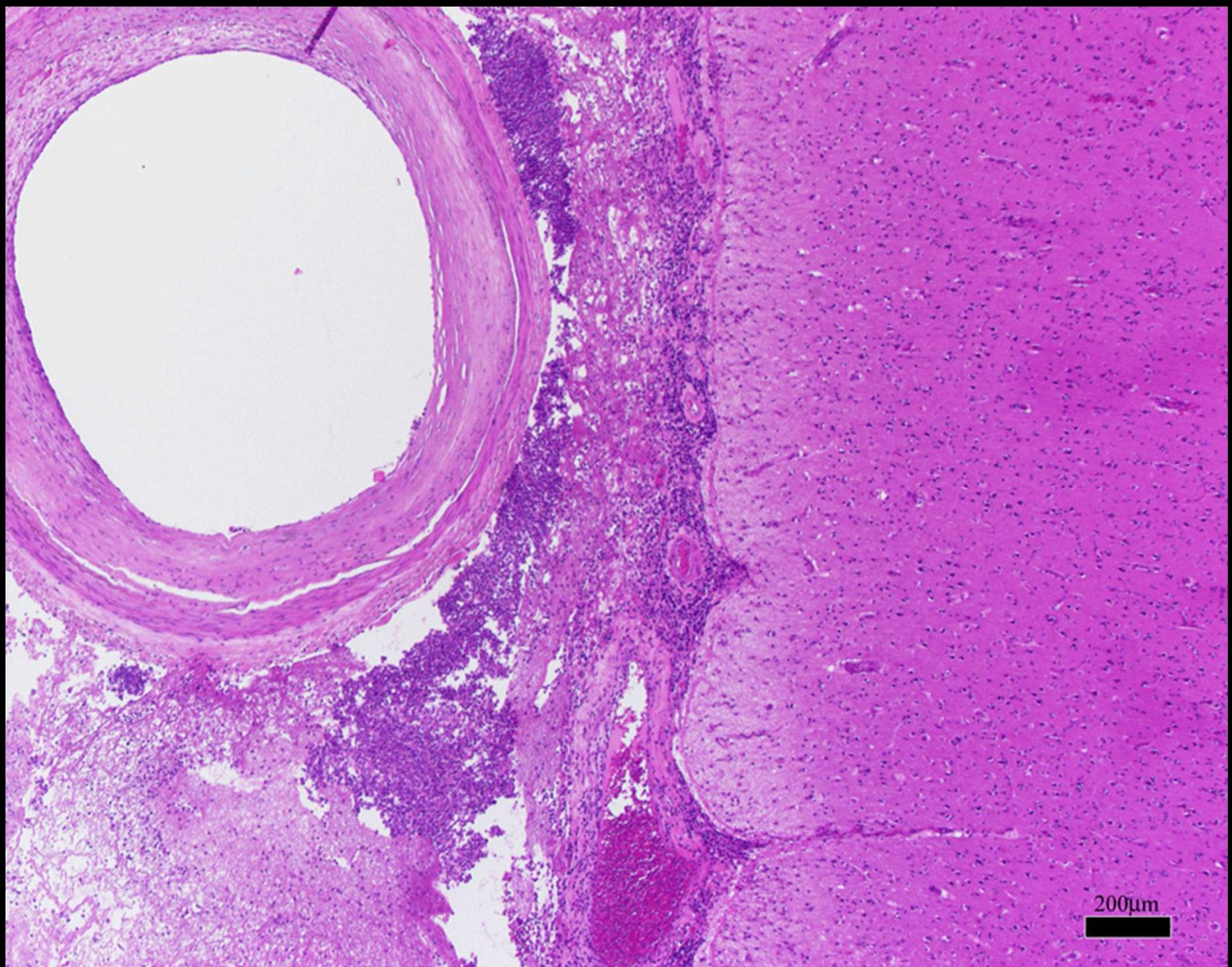






# 化膿性髓膜炎



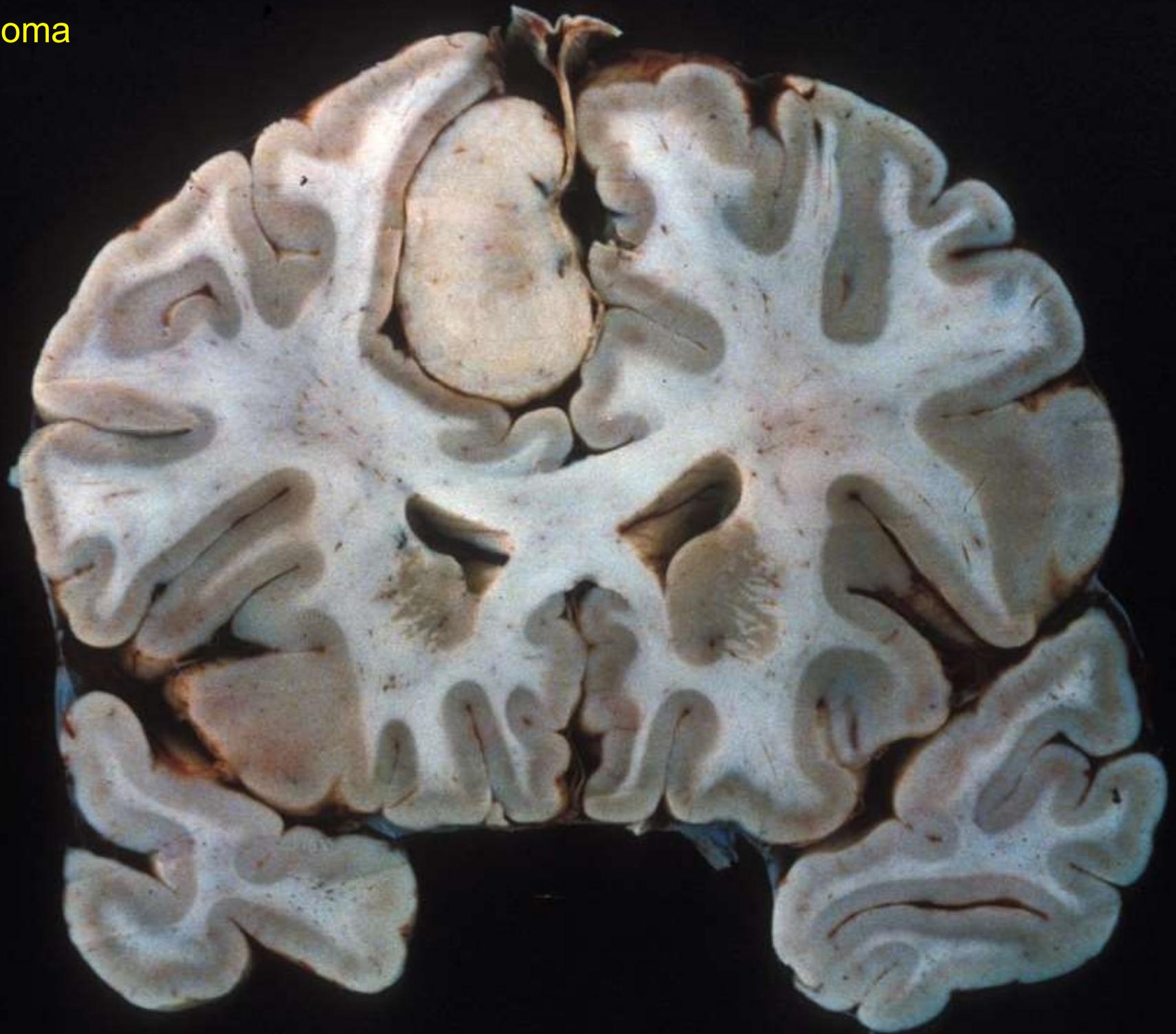


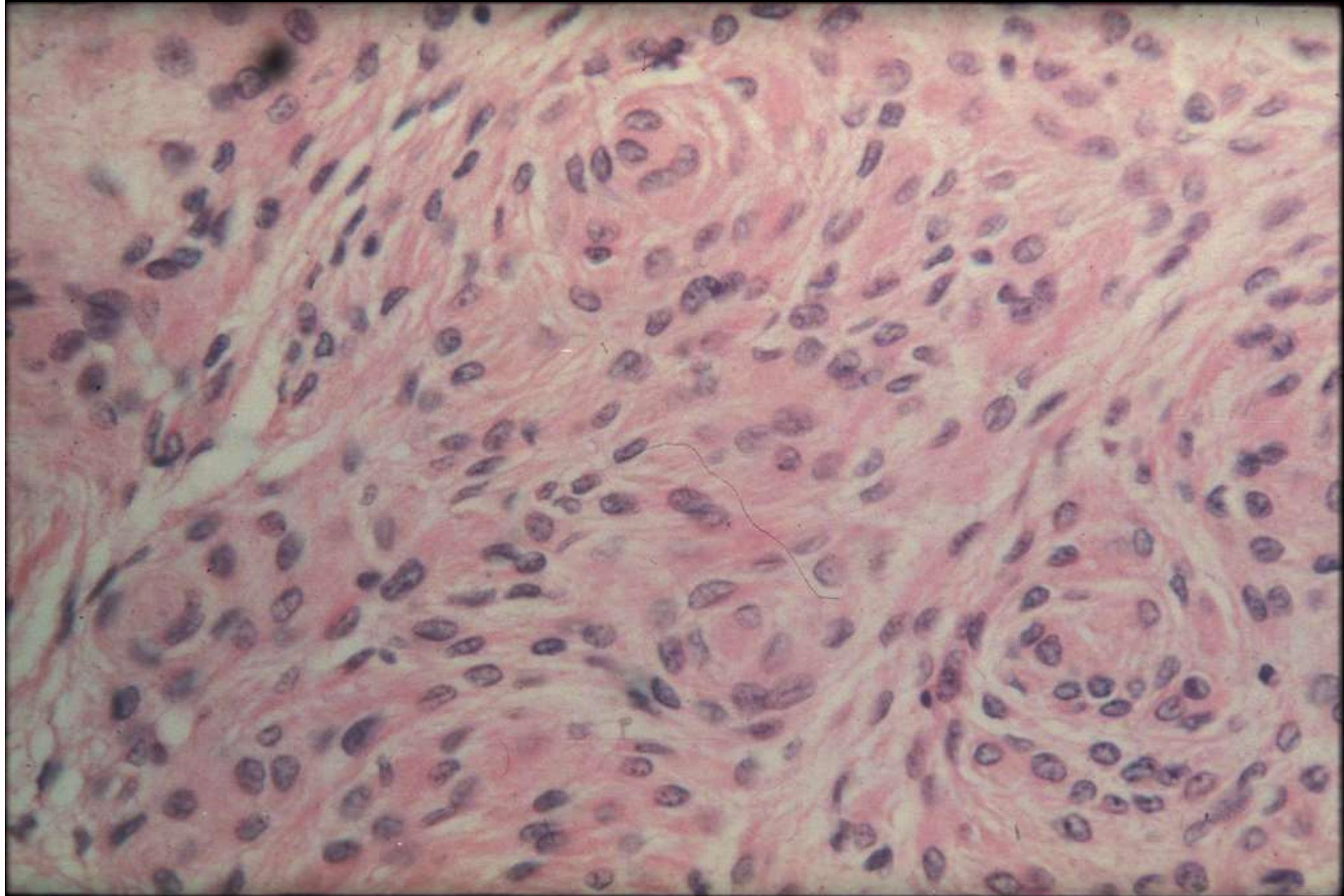
Purulent meningitis

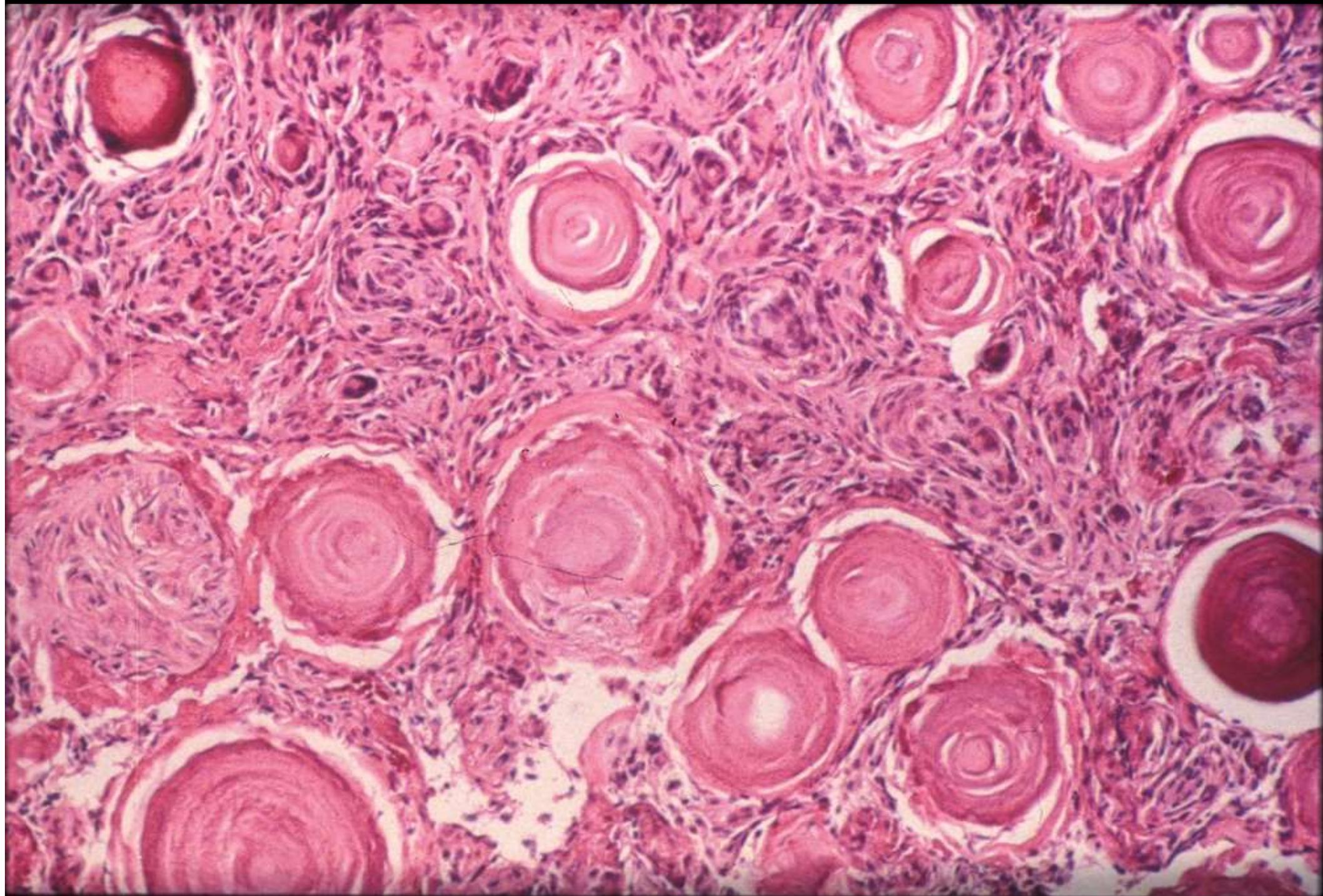
# 脳腫瘍診断

- 形態診断は原発かそうでないか、悪性、良性まで。迅速で判断。
- 病変組織の遺伝子診断が必須。
- 最終診断は、形態診断と遺伝子診断の組み合わせとなり、それにより治療法が選択される。

# Meningioma

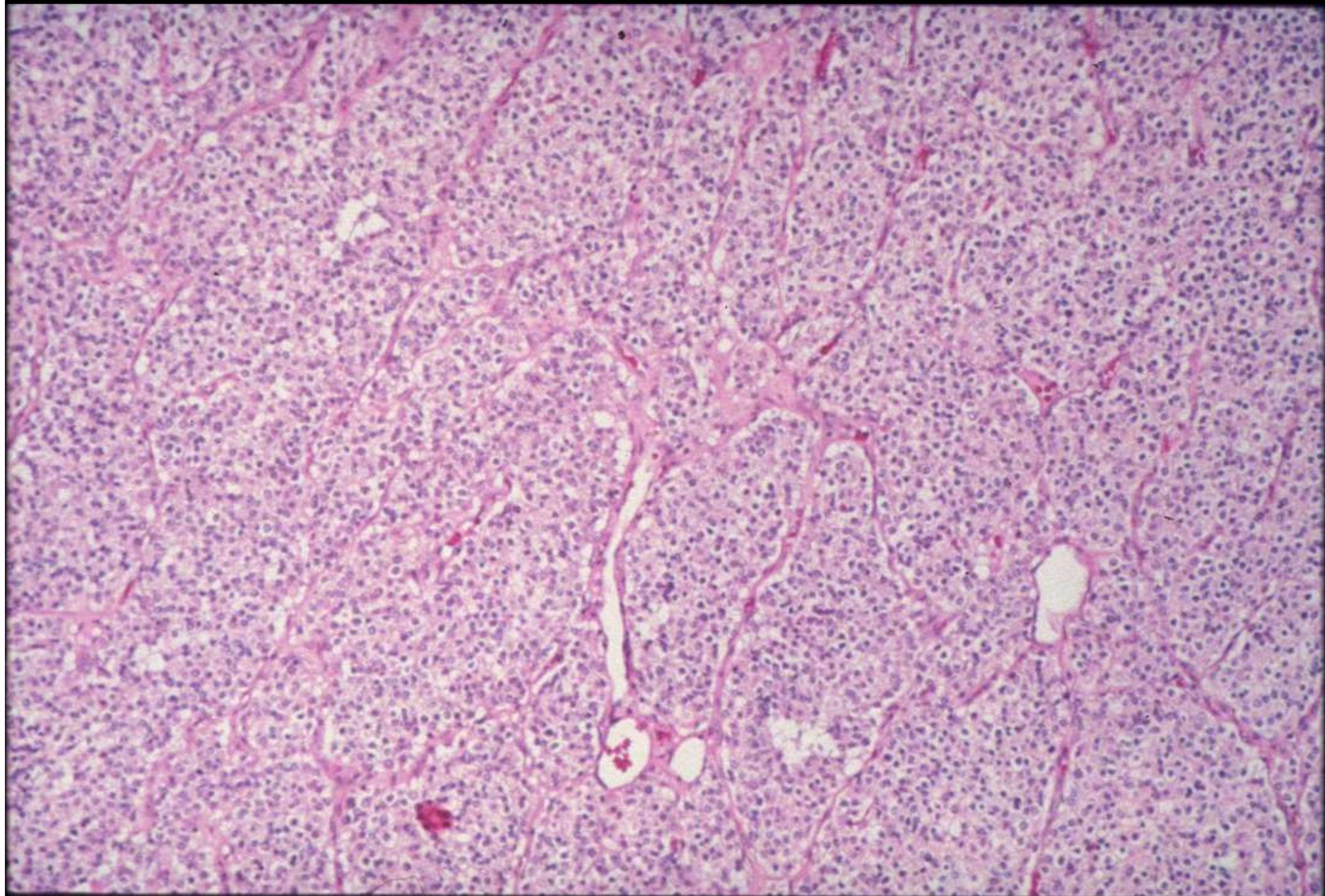


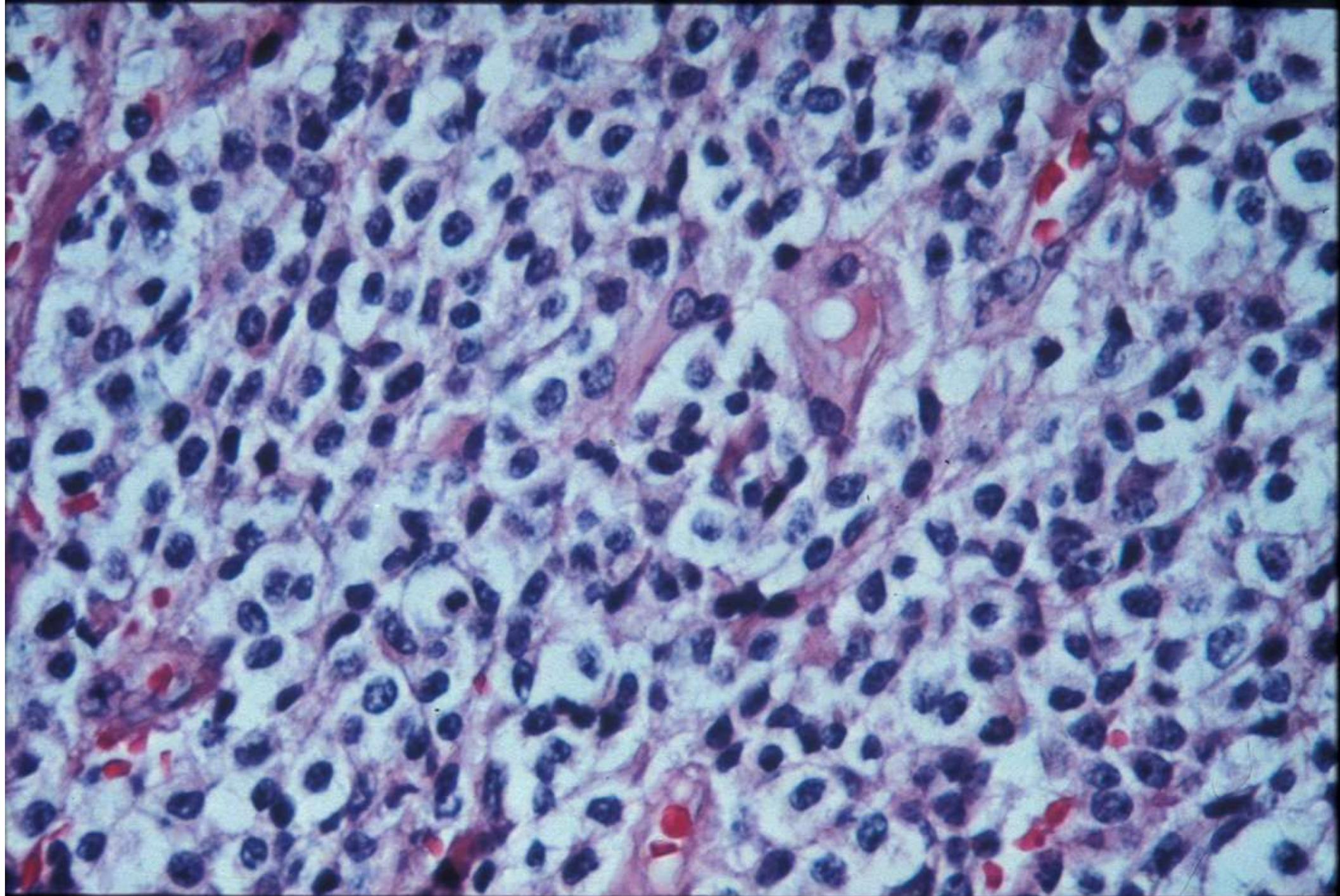




# Oligodendroglioma

- IDH1 遺伝子変異
- 第一染色体長腕/ 第19染色体長腕共欠失
- p53陰性が支持的



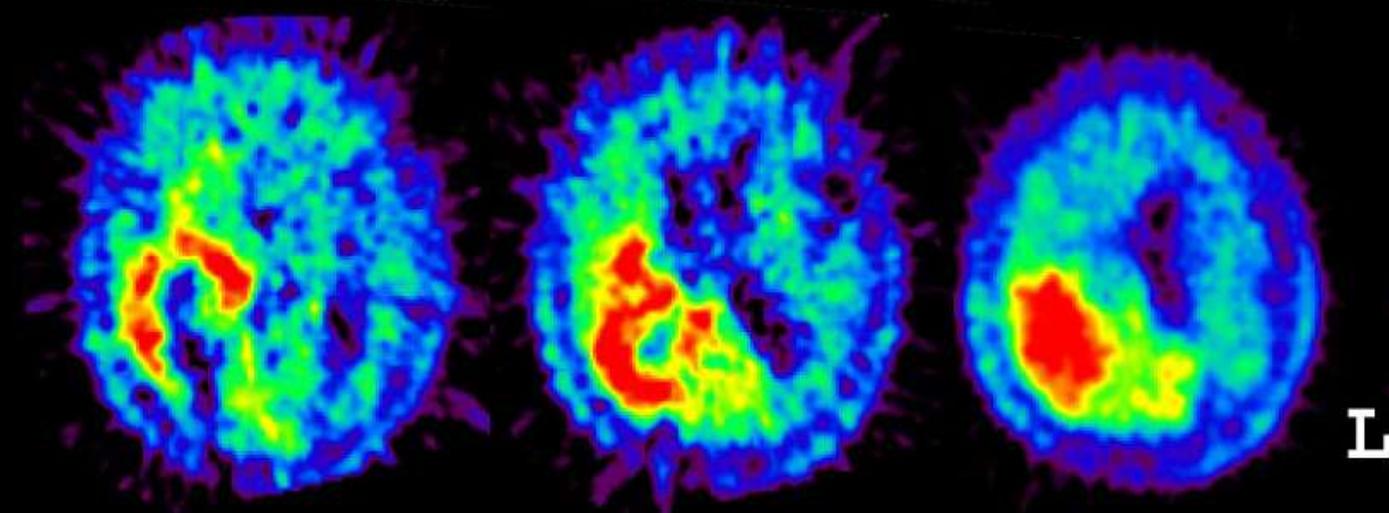
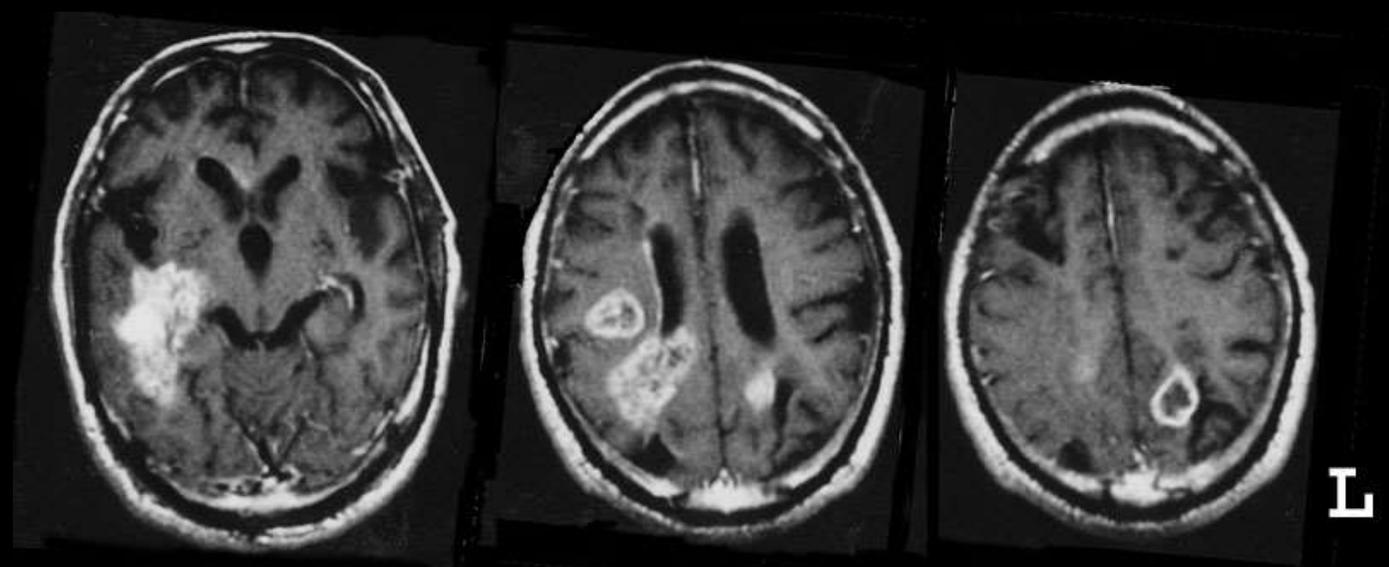


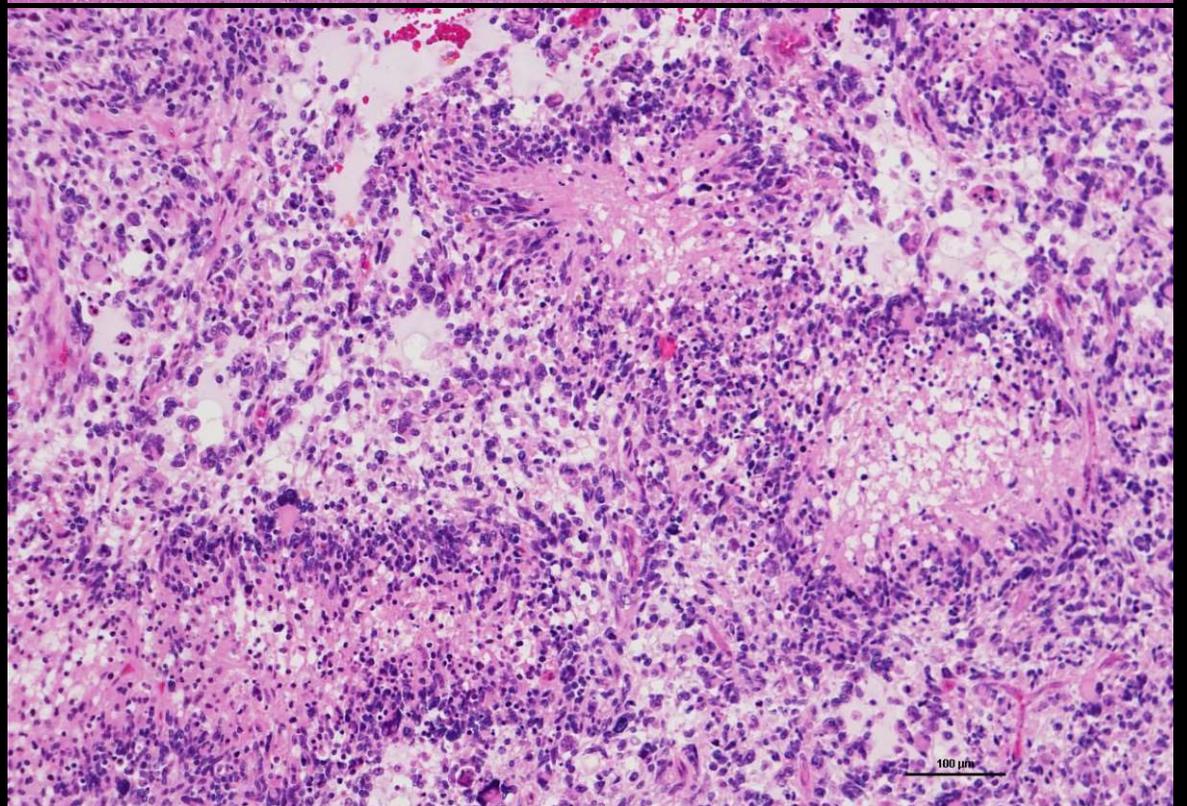
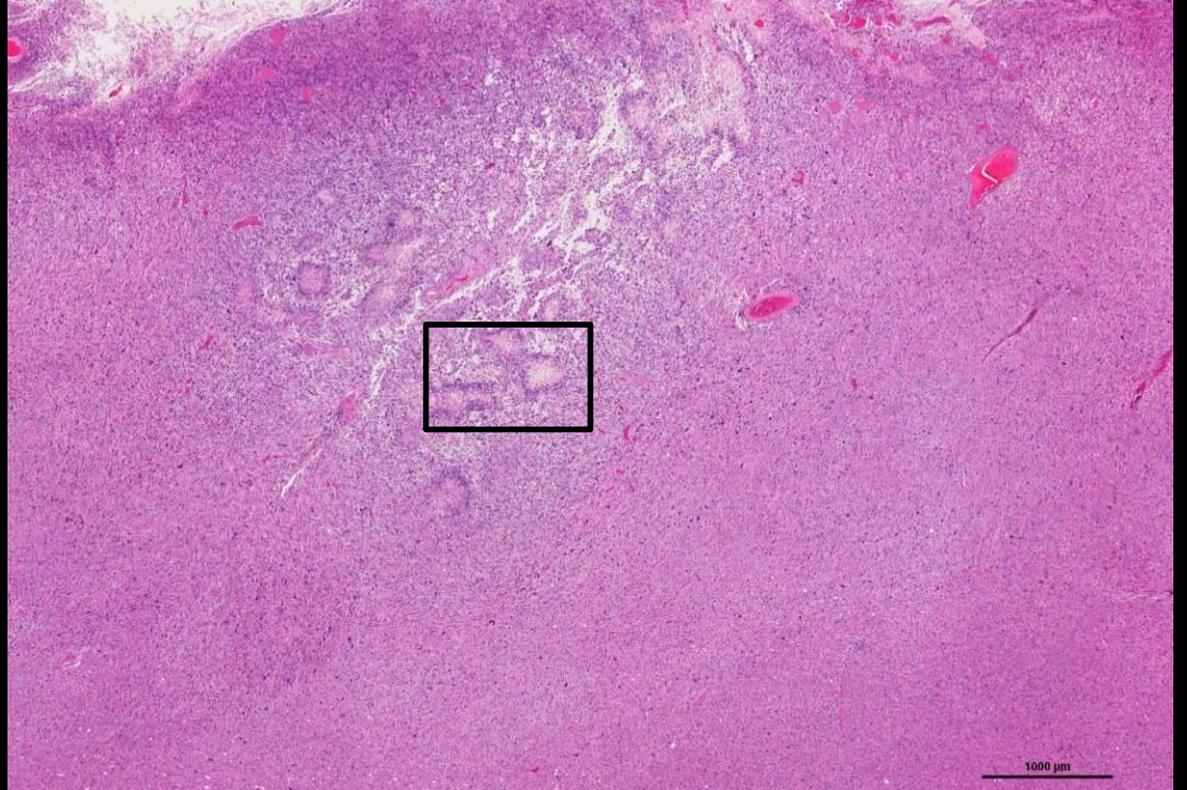
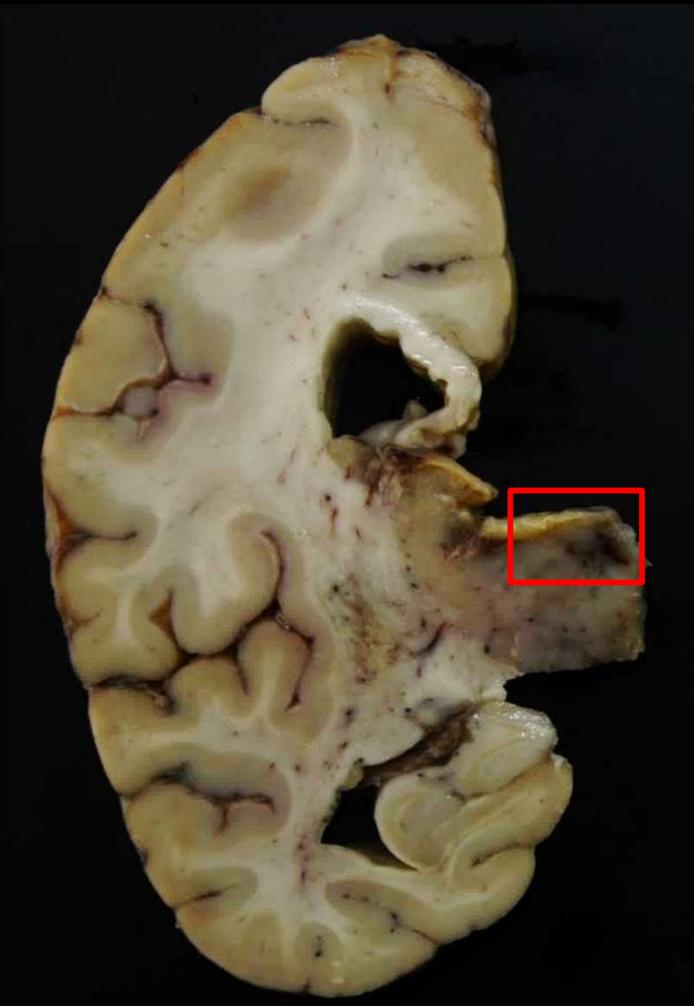
# Glioblastoma

- Glioma WHO Grade 4
- IDH1遺伝子変異の有無(免染)
- ATRX 核染色性の有無(免染)
- 他の遺伝子診断は、病理学会を通じ、国立がんセンター中央診断に依頼

Glioblastoma 63 M

Met- PET 00304





**IDH1<sup>R132H</sup>**

500  $\mu$ m

**p53**

100  $\mu$ m

**MIB1**

100  $\mu$ m

- p53陽性率: 37.2%
- MIB-1 Index: 24.6%  
(概ね10-20%)