

<教育講演 (3)-3>

脳肉眼観察でここまで鑑別できる

吉田 眞理¹⁾

要旨：神経疾患の確定診断には病理診断が不可欠である。臨床診断では神経症候学や神経画像の情報が重要な役割をはたすが、画像所見は病変の部位や大きさ、脳浮腫や脳萎縮という性状を経時的に観察できる利点があるものの、病変の質的診断はあくまで、脳生検や剖検による組織学的所見によらなければ確定できない。病理診断の第一歩は、肉眼所見の観察から始まり、疾患特異的な病変分布を捉えることがポイントである。肉眼所見の正誤は顕微鏡診断のフィードバックにより確認あるいは修正・訂正され、さらに画像所見、臨床症候を裏打ちする。パーキンソニズムを呈する神経疾患の脳の肉眼所見を呈示し、その可能性と限界を概説する。

(臨床神経 2013;53:919-922)

Key words：神経病理的診断、肉眼的所見、組織所見、臨床診断、神経画像

はじめに

神経疾患の確定診断には病理診断が必須となることが多い。神経症候、画像所見などから推測される病変分布は、剖検時あるいはホルマリン固定後の brain cutting 時に観察するのがもっとも適した機会である。多くの神経変性疾患では、肉眼所見からおおよその診断がつくといっても過言ではない。本稿では、日常臨床で遭遇する機会の多いパーキンソニズムを取り上げ、その肉眼像から疾患を診断してゆく過程を示し、画像所見と顕微鏡所見との対比を通して、病理検索が臨床にフィードバックできることを概説する。本稿ではパーキンソニズム、運動失調、運動ニューロン障害をきたす代表的疾患の脳の肉眼所見と、その背景病理像を概説する。

脳・脊髄の病理検索について

剖検脳の病理診断の第一歩は、脳・脊髄をていねいに採取し、剖検時に肉眼的所見を神経画像と対比して観察し、写真撮影をして記録することから始まる。ホルマリン固定後、脳の切り出し (brain cutting; BC) をおこない、この時に臨床診断、画像所見、脳の肉眼所見を総合して肉眼的病理診断をおこなう。BC では、まず外表から髄膜の混濁の有無、大脳皮質の萎縮の分布、脳幹部や小脳の変化、椎骨・脳底動脈、内頸動脈などの血管の変化を観察する。通常冠状断で、8 mm 程度の間隔で断面を作成し写真撮影する。冠状断は深部灰白質の構造が捉えやすい利点がある。肉眼的病理診断に基づき、鑑別疾患を念頭におきながら実際の標本作製部位を切り出す。

神経解剖学の知識と正常構造の理解は、肉眼的所見を評価する上で不可欠である。肉眼所見では、頭蓋骨、硬膜・髄膜、

動脈硬化、静脈洞の閉塞の有無、脳浮腫やヘルニア、大脳皮質、白質、深部灰白質、脳室、脳幹部・小脳の形態、脳神経などを観察し、腫瘍や出血、軟化壊死、感染巣、萎縮の程度と局在性、左右差の有無を記載する。脊髄は硬膜を破らないように採取し、硬膜を切開して、前根・後根、脊髄腹側・背側を観察し、根の萎縮、圧迫性病変、髄節性変化、血管の変化などを評価する。変性疾患では、肉眼的に疾患特異的な病変分布を捉えられるかがポイントとなる。

基本的な切り出し部位は、前頭葉極、側頭葉極、扁桃核を通る側頭葉、前方および後方海馬、基底核、視床、中心前回、上頭頂小葉、後頭葉、中脳、橋、延髄、小脳虫部、歯状核を通る小脳半球である。標本が作製され組織診断がつくと CPC をおこない、臨床像、画像所見とともに、肉眼的病理診断にフィードバックし、肉眼所見の取り方を再評価する。この反復により、肉眼所見を観察する目が養われ、画像所見の理解が深まる。

パーキンソニズムをきたす疾患

パーキンソニズムは、日常臨床でもっとも遭遇する機会が多く、かつ常に鑑別疾患を念頭におく症候のひとつである。パーキンソン病では、肉眼的に脳幹部や小脳、大脳皮質や基底核には通常萎縮はみられないが、中脳、橋上部の断面で、黒質、青斑核の褪色が観察される (Fig. 1)。褪色は黒質、青斑核のメラニン含有細胞の脱落によって生じ、臨床経過とある程度対応し、病期の短い症例では褪色は比較的軽くなり、長期例では高度となる。組織学的にはヘマトキシリンエオジン染色の標本で、黒質、青斑核にはメラニン含有細胞の脱落とグリオーシス、遊離メラニン貪食 macrohage の出現、残存する神経細胞に好酸性の円形、類円形の脳幹型 Lewy 小体を

¹⁾ 愛知医科大学加齢医学研究所 [〒480-1195 愛知県長久手市岩作雁又 1-1]
(受付日：2013 年 5 月 31 日)

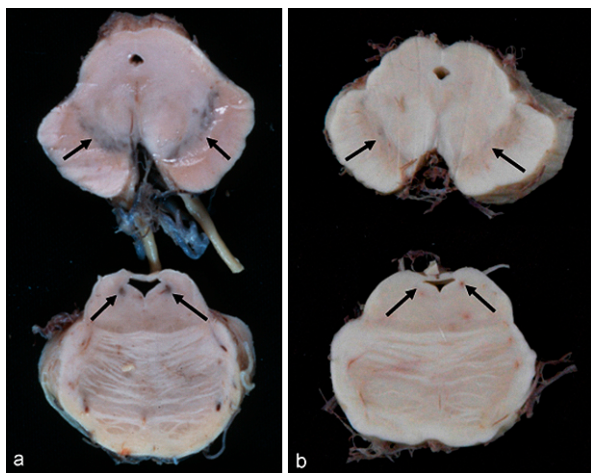


Fig. 1 パーキンソン病の中脳，黒質の肉眼所見。

a) 正常では黒質，青斑核（矢印）は黒色を示す。b) パーキンソン病では黒質と青斑核（矢印）は著明な褪色を示す。

みとめる。青斑核は，黒質より高度な褪色と神経細胞脱落をみとめることが多い。また迷走神経背側核にも神経細胞の脱落とグリオーシス，Lewy 小体や変性神経突起内に Lewy neurite をみとめる。αシヌクレインの免疫染色では，より多数の Lewy 小体，Lewy neurite を確認することが可能である。パーキンソン病と診断されていない症例あるいはパーキンソンニズムが指摘されていない症例に，黒質と青斑核の褪色をみとめることがあり，他の部位に異常がみられないばあには病理学的にパーキンソン病の存在がうたがわれる。

パーキンソンニズムの代表的な鑑別疾患は，多系統萎縮症 (multiple system atrophy; MSA)，進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy; PSP)，大脳皮質基底核変性症 (corticobasal degeneration; CBD)，血管性パーキンソンニズム (vascular Parkinsonism; va-P) などである。MSA では，被殻と黒質に強い変性をきたす線条体黒質変性症 (striatonigral degeneration; SND) がとくに鑑別疾患となる。SND では，肉眼的に被殻が褐色調に萎縮し，萎縮は外側，尾側優位に強くみられる (Fig. 2)。尾状核の萎縮は被殻に比して通常軽度である。被殻の外側優位，尾側優位のさび色の萎縮は MSA にきわめて特徴的な肉眼所見である。組織学的には，肉眼所見に対応して被殻の外側優位に細胞脱落とグリオーシスをみとめ，被殻には Bodian 染色や Gallyas-Braak 染色などの嗜銀染色で多数の glial cytoplasmic inclusion (GCI) をみとめる。組織学的に GCI は被殻以外に尾状核や外包，内包，淡蒼球，大脳白質などに広範囲に出現しているが，細胞脱落は被殻にもっとも高度にみられる。MSA は現在，臨床的に自律神経障害に加えてパーキンソン症状を主体とするものを MSA with predominant parkinsonism (MSA-P)，小脳性運動失調を主体とするものを MSA with predominant with cerebellar ataxia (MSA-C) と 2 分することが提唱されている。被殻の外側，

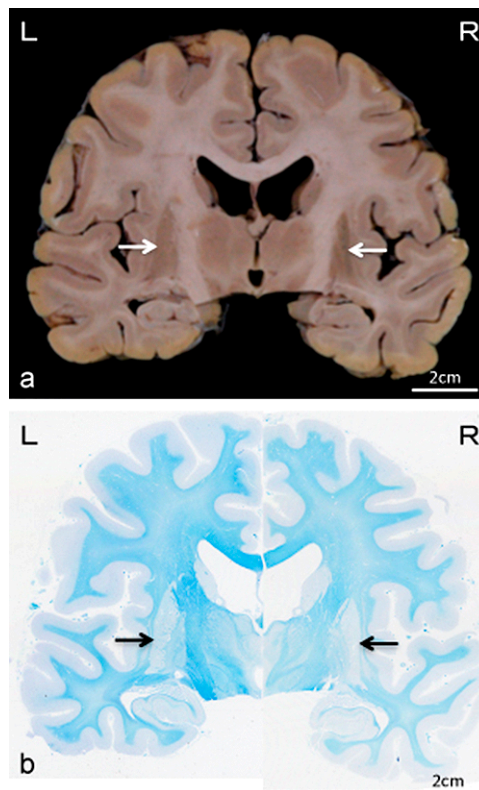


Fig. 2 多系統萎縮症の肉眼所見。

a) 肉眼的に両側被殻は褐色調萎縮を示す。b) a の髄鞘染色では被殻は右優位に萎縮を示す。

尾側に強い変性は，MSA-P のみならず，MSA-C でもみとめられる。

PSP では，肉眼的に黒質の褪色に加えて，脳幹部被蓋の萎縮，小脳歯状核の萎縮，淡蒼球・視床下核の萎縮をみとめる (Fig. 3)。組織学的には，ヘマトキシリンエオジン染色，Bodian 染色や Gallyas-Braak 染色などの嗜銀染色ではより明瞭に，黒質，淡蒼球，視床下核に globose 型神経原線維変化 (neurofibrillary tangle; NFT) をみとめる。Gallyas-Braak 染色や抗タウ抗体の免疫染色では，多数の NFT に加えて，グリア細胞内に coiled body や thread，さらに PSP の組織診断の指標の一つであるアストロサイトの封入体 tufted astrocyte をみとめる。CBD では，肉眼的に左右差をとまう大脳皮質と白質の萎縮，淡蒼球・視床下核の萎縮，黒質の褪色をみとめることが特徴である。CBD では萎縮の強い皮質直下の白質に萎縮と粗鬆化をみとめる。CBD では基底核全体のボリュームが萎縮する傾向が強く，一方視床下核の萎縮は，PSP に比して軽い傾向がある。組織学的には，萎縮の強い領域の皮質には神経細胞脱落とグリオーシス，ballooned neuron の出現をみとめる。また白質は U-fiber をふくめた皮質直下からの髄鞘淡明化と粗鬆化がみられる。Gallyas-Braak 染色や抗タウ抗体の免疫染色では，大脳皮質には神経細胞には線維形成の乏しい pretangle が出現し，皮質や白質，基底

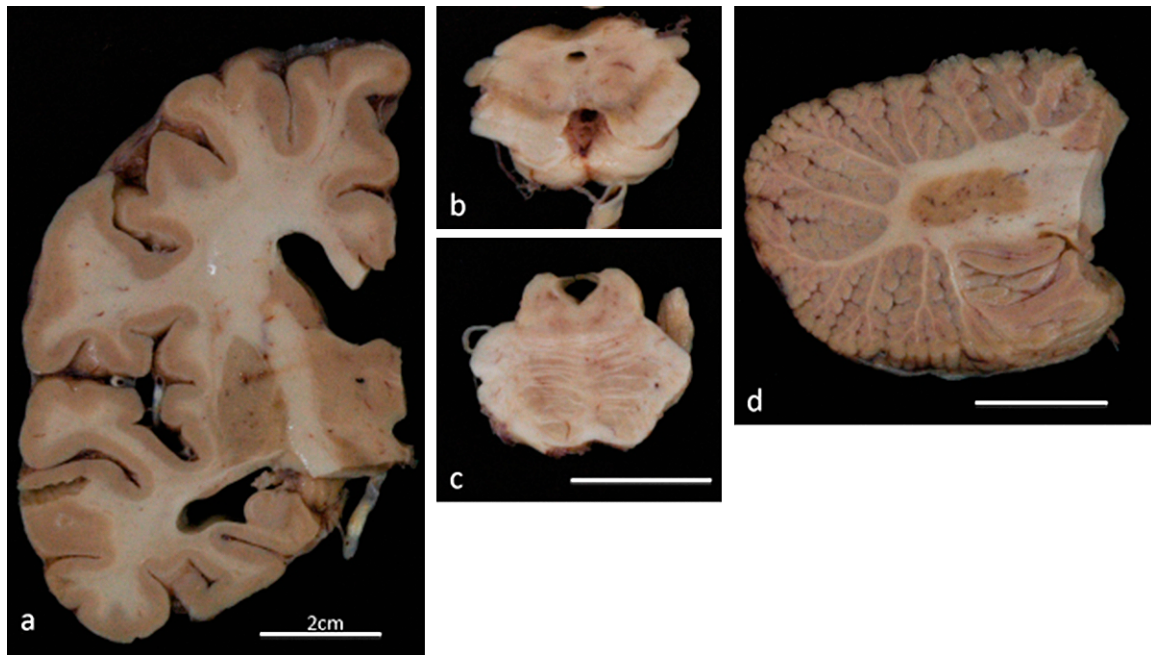


Fig. 3 進行性核上性麻痺の肉眼所見.

a) 淡蒼球・視床下核の萎縮. b) 黒質の褪色と中脳被蓋の萎縮. c) 青斑核の褪色と被蓋の萎縮. d) 小脳歯状核の褐色調萎縮.

核には多数の thread をみとめる. さらに CBD の組織診断の指標であるアストロサイトの封入体 astrocytic plaque をみとめる. 4 リピータウオパチーである PSP と CBD は, 病変分布に重なりがあり, また原著に記載された典型例以外にも広い臨床病理学的スペクトラムが存在し, 臨床診断と病理診断の逆転がみられることが少なくない. 脳の肉眼所見においても, この逆転は起こりうるが, 組織学的には PSP と CBD は明確に区別可能である. 一方, ヒトの病理像においては, 複数の疾患の存在や, 血管障害, あるいは末期の虚血性変化や感染症などが肉眼所見を修飾して診断を困難にする.

おわりに

パーキンソニズムを呈する疾患の剖検脳の肉眼像から疾患を診断してゆく過程を示し, 病変分布の特徴と背景の組織学的所見を概説した. 脳肉眼所見の理解は, 臨床所見や画像所見の理解や解釈の助けとなると同時に, 病理学的な最終診断がいかに重要であるかを強調したい.

※本論文に関連し, 開示すべき COI 状態にある企業, 組織, 団体はいずれもありません.

文 献

- 1) Ellison D, Love S, Chimelli L, et al. Neuropathology A reference text of CNS pathology. 3rd. ed. Edinburgh; ELSEVIER Mosby: 2013.
- 2) Gray F, De Girolami U, Poirier J. Escourolle & Poirier Manual of basic neuropathology. Philadelphia; Butterworth Heinemann: 2004.
- 3) 新井信隆. 神経病理インデックス 東京: 医学書院; 2005.
- 4) F. グレイ, U. ジロラミ, J. ボワリエ 著. エスクロール 基本神経病理学. 村山繁雄 監訳. 東京: 西村書店; 2009.
- 5) 平野朝雄. 神経病理を学ぶ人のために 第3版. 東京: 医学書院; 1992.
- 6) 平野朝雄. カラーアトラス神経病理 第3版. 東京: 医学書院; 2006.
- 7) 日本神経病理学会ホームページ URL <http://www.jsnp.jp/index.html>

Abstract**Macroscopic findings of brains are helpful in differential diagnosis of neurological disorders**Mari Yoshida, M.D.¹⁾¹⁾ Institute for Medical Science of Aging, Aichi Medical University

Neuropathological diagnosis is essential in neurological disorders. Neurological signs and neuroimaging play a major role in clinical diagnosis. Although neuroimaging indicates the location and size of lesions, which is useful to longitudinal evaluation of edema or atrophy, pathological diagnosis is absolutely necessary to qualitative diagnosis. The first step of pathological diagnosis starts to observe macroscopic findings of brains, which reveal the distribution of lesions specific to individual disorders. Since the macroscopic abnormal findings are based on the microscopic degenerative findings, it may be no exaggeration to say that macroscopic findings enable to make neuropathological diagnosis. Accuracy of macroscopic finding is corrected or revised with microscopic findings and finally compared with neuroimaging and clinical diagnosis. Therefore it is very important and useful to learn macroscopic findings of neurological disorders.

(Clin Neurol 2013;53:919–922)

Key words: neuropathological diagnosis, macroscopic findings, microscopic findings, clinical diagnosis, neuroimaging
