

脳神経外科学研究部の成果の概要 2012

2012年に発展した継続的な研究は、竹中俊介らによる脳血管攣縮の検討・SAH後の過灌流の検討、脳動脈瘤術後の穿通枝障害の検討、岡田健らによる医療機器の調査（眼圧モニタリングなど）、小林慎弥・田邊淳らによるFLOW 800を用いた手術中の脳循環の評価方法の開発、田邊淳らによるMEPを用いた安全な遮断時間の検討などである。岡田健による慢性硬膜下血腫の予後調査、小林慎弥による脳血管攣縮の治療としてのdobutamine pulse療法の見直し、石川達哉による脳動脈瘤の止血形態の研究の継続、STA-MCA bypassの手術成績の検討、師井淳太による手術教育の取り組みと結果、引地堅太郎による内頸動脈血栓内膜の病理学的研究、河合秀哉による側脳室髄膜腫に対するガンマナイフ治療の研究、西野京子による手術室の災害対策などの研究が行われ、他に多くの症例報告とともに学会発表された。

論文発表では少しずつ研究の取り組みが形になり始めている。武藤達士によるFow Tracセンサーによるスパズム管理・cryptic AVMによる脳内出血の症例報告、小林慎弥によるCTガイド下でのVPシャント術についての報告、Samano Aによる脳動脈瘤新生の症例報告が英文でなされた。他、齋藤浩史らによるSupreme Acom動脈瘤の症例報告、岡田健らによる眼圧モニタリングの検討結果、石川達哉による脳動脈瘤の止血形態の研究・AVM摘出手技に関する論文が査読のある雑誌に発表された。他に石川達哉、師井淳太、小林慎弥らによる手術手技やトレーニングに関する教育的な論文が執筆された。

（石川達哉）

脳神経外科学研究部の成果の概要 2013

2013年に発展した継続的な研究は、岡田健らによる医療機器の開発（汎用型脳室ドレナージ回路固定具）、小林慎弥らによるFLOW 800を用いた手術中の脳循環の評価方法の開発、田邊淳らによるMEPを用いた安全な遮断時間の検討などである。他にもやもや病の新しい分類基準の提唱が吉岡正太郎から提唱された他、岡田健による慢性硬膜下血腫の予後調査、小林慎弥による脳血管攣縮の治療の現状、石川達哉による脳動脈瘤の病理の研究の継続、師井淳太による手術教育の取り組みと結果、などの研究が行われ、他に多くの症例報告とともに学会発表された。

論文発表では活動が盛んであったとはいえないが、吉岡正太郎によるFalcine sinus dural AVFの症例報告がNeurosurgery誌に掲載されたほか、田邊淳らによる硬膜AVFの症例報告、宇田賢司らによる前脈絡叢動脈分岐部内頸動脈瘤のまとめ、石川達哉による北海道大学以来の研究の継続が査読のある雑誌に発表された。他に小林慎弥らによる脳血管攣縮の成績をまとめた論文や、依頼による教育的な論文執筆が多く出版された。

（石川達哉）

II-2 研究テーマ

A. CT、MRI を用いた脳血管障害に関する研究

1. 320 列面検出器 CT による脳血管性病変についての検討
2. MRI による脳梗塞および梗塞後 2 次変性についての検討
3. MRI 機能画像による虚血性脳血管障害についての検討

B. 核医学における臨床的研究

1. PET、SPECT による脳虚血における脳循環代謝についての検討

C. 核医学に関する基礎研究

1. 3D-PET/CT 装置による脳循環代謝測定
2. PET 標識薬剤の開発

D. 脳循環代謝に関する基礎研究

E. その他の研究

II-3 研究成果の概要

基礎研究と臨床研究の両輪がかみ合い、MRI、CT を中心とする形態画像と PET を中心とする機能画像を総合的に用いて病態にアプローチすることにより、特色ある放射線医学研究部の研究が展開されている。理工系研究員、放射線技師の世代交代とともに放射線医学研究部の伝統をいかしながら、アイデアを出し合って新しい展開を目指している。

[A] PET・SPECT を用いた研究

PET (島津社製 Eminence-G SOPHIA) は 3D データで収集を行うが、画像再構成の低カウントデータに対する定量性を検証し、画質評価と再構成条件の最適化を行った (茨木正信、松原佳亮)。FDG-PET における 3D 画像再構成パッケージで用いられるフィルタリング技術についてファントム実験でコントラストとノイズを調べ、FDG PET image で画質評価を行った (佐藤 郁、大村知己)。頭部 PET 検査においてコントラストを改善してノイズを低減させる新たなアルゴリズムである 3D dynamic row-action maximum likelihood algorithm (3D-DRAMA) が conventional の 2D-DRAMA と比較して優位で、定量性が担保されていることを示した (茨木正信)。放射線医学総合研究所との共同研究で L-[β -¹¹C]DOPA PET 動態解析における O-メチル化代謝物の及ぼす影響とその補正につき検討した (松原佳亮)。PET 薬剤合成の分野では、L-[¹¹C]Benperidol 誘導體置換基が標識条件に与える影響を検討した (山口博司)。

SPECT を用いた研究では ¹²³I-MIBG を用いたファントム実験で肺野からの散乱線が脳の係数値に影響し得ることを示した (福島絵美)

[B] CT・MRI を用いた研究

320 列面検出器 CT では全脳の灌流画像が得られ、臨床に応用しているが、狭窄・閉塞病変の末梢側において灌流圧が低下して低灌流になっている領域において、側副血行路が発達し、循環予備能が働いて脳血液量が上昇している場合、CT 灌流画像では脳血液量の影響を受けて脳血流の低下が明瞭に描出されないことを示し、解析の工夫を試みるとともに、灌流 CT 画像で用いられる造影剤が血管内トレーサであるために血管成分が強く反映されると考察している（茨木正信、木下俊文）。

CT の基礎的検討として、逐次近似ノイズ低減画像再構成法における画質の評価を行った（石田嵩人）。仮想的に線量を低減した急性期脳梗塞症例の CT を作成し、Z スコアマッピングでの検出を評価し、オリジナル CT の 80% の線量で、早期 CT サインが Z スコアマップを用いて検出可能であることを示した（佐藤祐一郎、大村知己）。CT 灌流画像におけるダイナミックスキャン間隔の検討を行い、放射線被ばくの低減のために連続スキャンを間欠スキャンにした際の CT 灌流画像の妥当性を検討した（大村知己）。

2011 年より日本医学放射線学会の班研究を組織し、当センターを含む全国 9 施設が参加し、発症 4.5 時間以内の急性期脳梗塞症例の CT・Z スコアマップを作成して早期 CT サインの検出における Z スコアマップの有用性を検討しているが、2013 年はヘリカルスキャンで撮影された急性期脳梗塞症例の CT を用いて読影実験を行い、データを解析中である（木下俊文）。

MRI では主幹脳動脈狭窄・閉塞症の貧困灌流において high-pass filter を用いた磁化率強調画像でデオキシ化を反映した静脈の増強所見を明瞭に描出することを脳循環代謝 PET の結果と対比して示し、European Congress of Radiology で Certificate of Merit Award を受賞した（豊嶋英仁）。さらに、貧困灌流における位相マップによる虚血領域の描出を試みた（豊嶋英仁）。片側性脳動脈狭窄症例における非造影の灌流画像 arterial spin labeling (ASL) による血流測定と脳循環代謝 PET で測定される循環パラメータとの対比を行って、貧困灌流では intravascular signal の影響が強く出ることが多いことを示した（梅津篤司）。東北大学医学部保健学科の田村教授との共同研究で狭窄・閉塞側と対側の正常大脳半球の ASL で得られた CBF が PET で得られた CBF より約 10 ml/min/100ml tissue と低かったが、画素毎の解析では両者が相関することを示した。MRI の基礎的検討として、3 テスラ MRI における T2 強調 radial scan (BLADE) 法の頸動脈プラークイメージングの適応を検討した（沢木未央）。三次元高速 SE 法 FLAIR の高速化を検討した（高橋一広）。MRI-CISS を CTA と fusion した脳動脈クリッピング術前画像の有用性を検討した（小南 衛）。正常人を対象に箸を使ったタスクでの functional MRI を機能訓練部と一緒に検討した（中村和浩、豊嶋英仁）。臨床 MRI では流動研究員の篠原祐樹により纏めた GRE-EPI で塞栓子の検出および再開通の評価が MRA と相補的に有用であることを示した原著論文と、橋の転移性病変に対して γ ナイフ治療後にみられた同側の延髄下オリブ核の仮性肥大の症例報告が掲載

された。2009年に当研究部に在籍した永田倫之がFDGの著明な集積のみられた頭蓋咽頭腫の症例を病理組織学的所見と対比して報告し、論文が掲載された。

γナイフ4Cにおけるフレーム装着前APS照射範囲のシミュレータを考案し、発表した(沢木昭光)。

[C] 脳循環代謝に関する実験的研究

勾配磁場による超偏極キセノン129信号画像化におけるsweep imaging with Fourier transformationで用いられる準断熱パルスシミュレーション手法を検討した(中村和浩)。また、MRI拡散強調像の信号変化をもたらす要因に血管内の磁化率効果を想定し、二回収束型スピンエコー法を用いることで磁化率効果の影響を低減させて、急性期脳梗塞の虚血中心部と周辺領域の変化を捉えられるか検討を進めている(中村和浩)。

各部門の研究テーマ

脳神経病理学研究部

- A. 中枢神経疾患剖検脳の神経病理学的研究
- B. 中枢神経疾患の外科病理学
- C. 脳血管障害の実験神経病理学

- A. Neuropathological studies on central nervous system diseases
- B. Surgical pathology of central nervous system diseases
- C. Experimental neuropathology of cerebrovascular diseases

脳神経病理学研究部

Department of Neuropathology

部長：宮田 元 医学博士，神経病理学
Director: Hajime MIYATA, M.D., Ph.D.
Neuropathology

研究員：龍福雅恵 医学博士，神経病理学
Scientist: Masae RYUFUKU, D.Med.Sci.

任期付研究員：岡田 綾 工学修士，動物実験（2012年4月～9月）
Research Scientist: Aya OKADA, M.Eng.

流動研究員：吉田純子 学士（畜産学），動物実験
Research Fellow: Junko YOSHIDA, B.S.

流動研究員：Brian Wasita 医学博士，人体病理学
Research Fellow: Brian WASITA, M.D., Ph.D.

客員研究員：吉田泰二（病理学研究部前部長） 医学博士，神経病理学，神経科学
Visiting scholar: Yasuji YOSHIDA, M.D., Ph.D.
Neuropathology, Neurobiology

平成23年度の医療機器整備計画により脳神経病理学研究部にパラフィンブロック自動包埋装置が新規導入されることになり，2012年1月10日に6階臨床病理部に設置された。これにより臨床検査技師等の標本作製業務を行う者がキシレンやクロロホルムといった有機溶剤に暴露される機会が減少し，作業環境と労働衛生の改善に大きく貢献することになった。また脳研センターの電子カルテ導入事業に伴い，臨床病理部にも電子カルテ端末と病理部門システムが配備されることとなり，臨床病理部のメンバーが中心となって病理分科会を構成し，その準備作業にあたった。

当研究部の体制の動きとしては，竹内健二（臨床検査技師）が1月より12月末日までの1年間（毎週火，水，木曜日の3日間）秋田赤十字病院病理部で一般病理業務の外部研修

を受けた。6月14日から7月27日まで、Brian Wasita氏（インドネシア Sebelas Maret 大学医学部人体病理学講座・講師）がインドネシア政府の国費により来日し、当研究部に滞在した。滞在中は、神経病理学で必要な特殊染色技術、てんかんの外科神経病理学および剖検神経病理の研鑽を行った。3月には河村純子（再生医学研究補助・流動研究員）が退職し、4月からは流動研究員として月に1週間の勤務となった。同時に岡田綾（任期付き研究員）が採用となったが、9月に退職した。

研究活動では4月から龍福雅恵（研究員）の粥状動脈硬化に関するプロジェクト研究（平成24年度新規採択課題）がスタートした。9月には森田剛仁氏（鳥取大学農学部獣医病理学・准教授）と櫻井優氏（同大学院生）が共同研究のために来所し、ラットてんかんモデルにおける視床の組織障害と脳循環との関連性について検討するため、約2週間にわたり中村和浩（放射線医学研究部・主任研究員）の協力のもと動物用MRIによる測定や灌流固定を行うなど一連の実験を行った。

教育活動としては、3月に京都府立医科大学医学部5年生1名、4月に秋田大学医学部6年生1名の希望により、当研究部でそれぞれ1週間の臨床・研究実習を行った。このような神経病理学実習は2010年からはじまり、年間を通じて随時受け付けている。現在までに6名が実習を行っているが、実習内容は基本的にはブレインカッティング実習、標本作製、電子顕微鏡実習、標本観察・検討などを基本骨格としているが、限られた期間で全てを網羅することは困難であるため、実習予定を組む際には各学生の希望に沿う形で臨機応変に対応している。また、10月には宮田元（部長）が毎年恒例の秋田大学医学部2年次学生を対象とした病理学講義（神経病理学）を行った。

【A】中枢神経疾患剖検脳神経病理学的研究

2012年の剖検症例は院内1例、院外30例（秋田大学法医学25例、秋田赤十字病院4例、その他1例）であった。

秋田大学法医学講座との共同研究では、精神・神経疾患の法医神経病理学に重点を置き、異状死における中枢神経系の背景病理を調査している。

平成24年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「正常圧水頭症の病因・病態と診断・治療に関する研究」班会議では分担研究者として参画し、longstanding overt ventriculomegaly in adults (LOVA)型水頭症の剖検例について神経病理学的検討を行った。

【B】中枢神経疾患の外科病理学的研究

2012年の生検症例は院内51例、院外からのコンサルテーション13例であった。このほか、細胞診が3例（髄液、胸水、喀痰：各1例）であった。生検例の主体は脳動脈瘤や動脈奇形および頸部内頸動脈剥離内膜などの血管病変である。腫瘍性病変は主として髄膜腫、シュワン細胞腫、下垂体腺腫などの良性腫瘍であり、例年と同様である。院外からのコンサルテーションは主として難治性てんかんの外科手術例である。

1. 脳動脈瘤の病理学的研究

病理所見はプロジェクト研究（脳神経外科学研究部との共同研究）の一環として行っている。脳動脈瘤100例の病理所見のまとめを第53回日本神経病理学会総会学術研究会（新潟市）で報告した。

2. 頸動脈プラークの病理学的評価

昨年引き続き、脳神経外科学研究部との共同研究の一環として、頸動脈血管内超音波検

査所見と組織学的所見との対比への取り組みを行っている。

3. 神経放射線画像と病理所見の対比への取り組み

MRI 画像所見が如何なる病態を反映したものであるか、病理所見を直接確認することでこれを明らかにする取り組みである。剖検例では生前の画像所見に加え、固定後剖検脳の MRI 画像所見も検討し、ブレインカティングによる肉眼所見や、その後の組織学的所見と対比することで、画像所見の解釈や教育・研究活動に貢献している。

4. てんかん病理プロジェクト

国内外の研究機関と共同して、てんかん原性脳病変の神経病理学的評価を行っている。

5. 神経病理関連領域との共同研究

北里大学薬学部薬理学教室との共同研究により、虚血性細胞死におけるにおけるプロスタグランジン合成酵素発現とその病理学的意義について、北里大学では齧歯類における実験的検討を行い、当研究室ではヒト剖検脳（主として脳梗塞）を対象として免疫組織化学的検討を進めている。

【C】脳血管障害の実験神経病理学

2009 年度よりラット中大脳動脈一過性閉塞（MCAo）モデルを用いて新規プロジェクト研究計画「骨髄間質細胞がラット中大脳動脈閉塞モデルにおける脳室下帯の細胞増殖・移動・分化に与える影響」が採択され、実験を行ってきた。本年は終了報告を行うとともに、今後の新たな課題も見えてきたため、各小項目について継続して研究を進めることになった。

脳神経病理学研究部共同研究一覧（宮田 元）

秋田赤十字病院病理 齋藤 謙
同 神経内科 石黒英明

2008 年～

ヒト中枢神経疾患の神経病理学的病態解明／Neuropathological study of the diseases of the human central nervous system

秋田大学大学院医学系研究科医学専攻社会環境医学系法医科学講座

大谷真紀，大島 徹，美作宗太郎

富山大学大学院医学薬学研究部法医学講座

西田尚樹

2008 年～

精神・神経疾患の法医神経病理学／Forensic neuropathology of the neuropsychiatric disorders

東京女子医科大学脳神経外科 堀 智勝

森山記念病院脳神経外科 堀 智勝

新百合ヶ丘総合病院脳神経外科 堀 智勝 (2012年8月～)

鳥取大学医学部脳神経外科 近藤慎二

2008年～

ヒト内側側頭葉てんかんの外科神経病理学/Surgical neuropathology of the human mesial temporal lobe epilepsy

鳥取大学医学部脳神経病理 大浜栄作 (2009年3月まで)

倉敷平成病院・倉敷老健 大浜栄作 (2009年4月～)

順天堂大学医学部脳神経外科 新井 一, 宮嶋雅一

同 人体病理病態学 高瀬 優, 八尾隆史

2008年～

特発性正常圧水頭症剖検脳の神経病理学的解析/Neuropathology of idiopathic normal pressure hydrocephalus: human autopsy analysis

鳥取大学医学部脳神経病理 大浜栄作 (2009年3月まで)

倉敷平成病院・倉敷老健 大浜栄作 (2009年4月～)

2008年～

レビー小体病における神経細胞死の病態解明/Mechanism of neuronal cell death in Lewy body disease

北里大学薬学部薬理学教室 松尾由理, 佐々木泰治

鳥取大学医学部脳神経病理 大浜栄作 (2009年3月まで)

倉敷平成病院・倉敷老健 大浜栄作 (2009年4月～)

2008年～

神経細胞死におけるプロスタグランジン合成酵素発現の意義: ヒト剖検脳の免疫組織化学的検討/Role of prostaglandin synthetase in neuronal cell death: an immunohistochemical study on human autopsy brains

UCLA 医療センター神経病理部門 Harry V. Vinters

同 脳神経外科 Garry W. Mathern

2008年～

てんかん原性大脳皮質形成異常の臨床・神経病理学的解析/Clinico-neuropathological study of epilepsy-associated malformations of cortical development

教育活動

秋田大学 非常勤講師

担当領域:

1. 大学院医学系研究科博士課程 脳神経解剖学・実習
2. 医学部2年次 病理学講義 (神経病理学)

学会発表

招待講演

1. 宮田 元：てんかん原性非腫瘍性脳病変の外科病理学. シンポジウム1「てんかんの病態病理」 第53回日本神経病理学会総会学術研究会（2012年6月28日, 29日, 30日, 新潟市）

MRIが一般医療に広く普及しはじめた1990年代以降, てんかん原性脳病変の検出感度は飛躍的に向上し, CTでは描出困難な脳病変や解剖学的詳細が評価できるようになった. その結果, 国内でも難治性てんかんの手術件数は増加し, てんかん原性脳病変や発作焦点と診断された脳組織を神経病理学的に評価する機会が増加した. それらの背景病理は腫瘍性病変から非腫瘍性病変まで多種多様であるが, てんかん外科病理学という観点で広くコンセンサスの得られた病理組織学的分類は体系化されていない. 本講演では非腫瘍性病変の概略を供覧し, さらに病理診断業務で遭遇する機会が比較的多い限局性大脳皮質異形成 (focal cortical dysplasia : FCD) と海馬硬化症 (hippocampal sclerosis: HS) の病理に焦点をあて, 両者を取巻く最近の話題や問題点および今後の課題について述べてみたい.
大脳皮質形成異常 (malformation of cortical development: MCD) は大脳皮質の形成障害・奇形を呈する様々な疾患の総称である. 小児てんかん患者の10%はMCDによるとの試算もあるが, 難治性てんかん患者に占める割合はさらに高いとされる. MCDには遺伝子異常などの原因が解明されている疾患群と未だ明らかにされていない病変群があり, 後者のなかにFCDとしてまとめられている一群がある. HSは内側側頭葉てんかん患者の切除海馬に最も頻繁に認められる病変であり, 歴史的にはBouchet & Cazauvieilh (1825) によるてんかん患者剖検脳の肉眼的観察所見 (Ammon's horn sclerosis) と Bratz (1899) による典型的組織像の記載に始まる.
FCDとHSにはそれぞれ複数の組織型があり, 両者が共存することもある. 発症年齢や発作予後などの臨床的側面と組織型との関連が示唆されているが, 結果は報告者により大きく異なっている. これは国際的コンセンサスの得られた診断基準がないまま検討が進められたことも一因と考えられ, 結果の解釈や比較は容易でない. こうした状況を踏まえ国際抗てんかん連盟 (International League Against Epilepsy: ILAE) のDiagnostic Method Commissionでは Neuropathology Task Forceを組織し, FCDとHSの組織分類, 用語や診断基準の統一を目指して検討を進めている. 2010年にはILAE版FCD組織分類が提唱され, まもなくILAE版HS組織分類も公表される予定である. 現時点でILAE分類は基本的には異なる複数の形態学的パターンを区別したものであり, 病理学的機序や生物学的根拠に基づくものではない. 問題はむしろFCDもHSも原因や病理学的機序が解明されていないことにある. しかしながら, この分類を一つの叩き台として国際的多施設共同研究や日本独自の臨床病理学的検討も推進することにより, 将来的には臨床的側面と生物学的側面の両者に裏付けされた, てんかん医療に役立つ組織分類や臨床病理学的分類が確立されることが期待される.

2. 宮田 元：脳血管障害の病理. 第8回神経病理コアカリキュラム教育セミナー 第53回日本神経病理学会総会学術研究会（2012年6月28日, 29日, 30日, 新潟市）
3. 宮田 元：ILAE (2010) 版 Focal Cortical Dysplasia (FCD) の提唱分類と診断基

国内一般演題

1. 宮田 元, 大谷真紀, 吉田泰二, 大島 徹, 美作宗太郎: Papez 回路の逆行性経シナプス変性を認めた脳動静脈奇形の一剖検例. 第 3 回日本神経病理学会中国・四国地方会 (2012 年 12 月 9 日, 米子市)

【症 例】死亡時 43 歳, 男性

【既往歴】糖尿病, 高血圧 (不詳)

【現病歴】知的障害者の自立支援施設に入所中. 朝, 自室内のベッド上で仰向けの状態で死亡しているところを発見された. 生前の神経学的症状の詳細は不明.

【神経病理学的所見】

剖検時, 両側大脳半球を覆う新鮮な硬膜下血腫 (約 98g) あり. 頭皮, 皮下組織, 頭蓋骨に外傷性変化なし. 固定後脳重量 1, 252g. 両側鉤ヘルニアなど著明な頭蓋内圧亢進所見あり. 右前頭葉には直径約 4cm の脳動静脈奇形と陳旧性皮質下出血あり. 右前・中大脳動脈は拡張 (栄養血管を示唆). 粥状動脈硬化なし. Nidus の内外には閉塞性動静脈が散見された. Nidus から出る一本の太い架橋静脈から上矢状静脈洞にかけて内腔が血栓化し閉塞. 両側前頭葉くも膜下腔にはヘモジデリンあり. 左視床前核から背内側核にかけて空洞化した陳旧性脳梗塞あり. 左乳頭体視床路は菲薄化, 左乳頭体は萎縮, 組織学的に神経細胞脱落と軽度の線維性グリオシスを呈していた. 同側脳弓から海馬采にかけても軽度萎縮, 組織学的に有髄線維の減少と線維性グリオシスを呈していた. 海馬支脚と内嗅野皮質および前部帯状回には明らかな組織学的異常はなく, 左右差もなかった.

【考 察】

両側急性硬膜下出血の原因はこれを説明しうる外傷性変化がなく, また発見されるまでの諸状況も併せて考慮して, 脳動静脈奇形からの出血によるものと考えた. 本例における視床梗塞は特定の動脈支配領域に一致したものとはいえず, その形成機序として直接的根拠は捉えられなかったが静脈閉塞による可能性も考慮すべきである.

Papez 回路における病変は, 視床前核の破壊後 (一次病巣), 空洞化するほどの慢性期には, 乳頭体視床路の逆行性変性 (dying back 現象か?) および乳頭体から脳弓・海馬采まで逆行性経シナプス変性が生じること, そして, 視床前核破壊による帯状回の順行性経シナプス変性は生じないことを示している.

2. 大谷真紀, 宮田 元, 吉田泰二, 大島 徹, 美作宗太郎: 後大脳動脈領域脳梗塞の慢性期剖検例に観察された順行性および逆行性経シナプス変性. 第 19 回東北神経病理研究会 (2012 年 11 月 17 日, 福島市)

【症 例】死亡時 72 歳, 男性

【既往歴】55 歳時に脳梗塞を発症し右片麻痺となる. 高血圧症, 糖尿病の治療歴あり

【現病歴】家族歴を含め臨床情報の詳細は不明. 最近は寝たきり状態で認知症もあり, 週 3 回ほど通所デイサービスを受けていた. 死因は法医学的に窒息死と診断されている.

【神経病理学的所見】

固定後脳重量 1, 270g. 肉眼的に左後頭葉から海馬, 海馬傍回を含む左後大脳動脈領域の

広範な陳旧性脳梗塞が見られた。左後大脳動脈は P2 segment 起始部付近で動脈硬化性に閉塞し，脳底動脈も高度狭窄～閉塞を呈していた。左脳弓は褐色調で著明に萎縮，同側の乳頭体は高度の萎縮のため同定困難。左視床前核は右に比して軽度の褐色調を伴う萎縮を呈していた。組織学的に左脳弓では有髄神経線維の消失と線維性グリオーシス，左視床前核では神経細胞脱落と線維性グリオーシスが認められた。前部帯状回に明らかな病変や組織学的左右差は認められなかった。視交叉より後方の左視索は萎縮し，組織学的に有髄線維の減少と線維性グリオーシスを呈していた。視交叉より前方の視神経の太さに左右差は見られなかった。左外側膝状体の検討はできなかった。大脳深部白質は粗鬆化と線維性グリオーシスを呈し，白質や線条体，視床，橋底部に多発性ラクナ梗塞が認められた。大脳皮質には微小梗塞と微小出血が散見された。くも膜下腔や脳実質とくに大脳白質の小動脈や細動脈は中膜平滑筋細胞の高度の変性・消失を示し，さらに同部には好酸性，PAS 陽性，Congo-red 陰性，von Kossa 陰性の顆粒状物質が沈着していた。この顆粒は電顕的に平滑筋細胞の基底膜の外側にある電子密度の高い不整形物質であり，単位膜を伴わず，平滑筋細胞の胞体が陥凹した部分にも認められた。神経原線維変化は Braak & Braak stage III 程度で変性神経突起を含む老人斑は認められなかった。

【考 察】

大脳白質の小動脈や細動脈の形態学的所見は高血圧性血管症とは明らかに異なっており，現在知られている arteriopathy のなかでは cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) で認められる granular osmiophilic material (GOM) に一致する。CADASIL の病因は Notch 3 遺伝子変異 (95% がミスセンス変異) であることが知られているが，本例の家族歴や病歴の詳細は不明であり，臨床的に CADASIL であるかも不明である。しかし本例では若年発症 (55 歳) と認知症，病理学的にアルツハイマー病変が軽いこと，特異的 arteriopathy と皮質下多発性ラクナ梗塞および白質変性から CADASIL との関連性が示唆される。

Papez 回路の順行性経シナプス変性の経時的変化について詳細は不明であるが，本例における Papez 回路の病変は，一次病巣としての海馬体 (とくに海馬支脚) の破壊後，数年ないし十数年を経過した慢性期には，脳弓のワーラー変性に加え，乳頭体から視床前核まで順行性経シナプス変性が生じていること，そして海馬傍回 (とくに嗅内野) の破壊による帯状回の逆行性経シナプス変性は生じていないことを示している。左視索の変性は一次視覚野の梗塞巣を一次病巣とする視覚路の逆行性経シナプス変性と考えられた。

3. 龍福雅恵，引地堅太郎，齋藤栄理，木下俊文，師井淳太，宮田 元：下垂体腺腫とラトケ嚢胞が共存した先端巨大症の 1 手術例。第 19 回東北神経病理研究会 (2012 年 11 月 17 日，福島市)

【症 例】57 歳，女性

【既往歴】高血圧症 (内服治療)，喫煙・飲酒なし

【家族歴】特記事項なし

【現病歴】

30 歳頃より手足の皮膚肥厚を自覚し，数年前から靴のサイズが 1.5 cm と大きくなった。他院の頭部 MRI でトルコ鞍内に最大径 15mm の腫瘍性病変を指摘され，当センターを紹介受診となった。診察上，手足の容積増加，顔貌の変化 (鼻・口唇の拡大，下顎突出，眉弓膨隆)，X 線検査で手指骨のカリフラワー状変化と足底部軟部組織厚 (heel-pad) 24mm (<22mm) を認めた。いびきをかくようになった (本人談)。血液一般，生化学検査は異

常なし. 空腹時血糖 95mg/dl, HbA1c 5.5%. 血中 GH 3.69ng/ml (<3.6), IGF-1 (ソマトメジン C) 613 (<436), 75gOGTT で 2 時間値 GH 1.498 (<1) と完全抑制されず. 糖負荷 60 分後と 120 分後に尿糖 2+. その他のホルモン値は正常範囲. 画像所見と併せ, GH 産生腺腫による先端巨大症と診断. 経蝶形骨洞的に腫瘍を摘出された. 術中に明らかな嚢胞成分は指摘されなかった.

【神経病理学的所見】

腫瘍は主として chromophobic cells の diffuse な増殖からなり, 一部 (19~32%) に acidophilic cells が混在していた. 核異型と大小不同が目立ち, 二核の腫瘍細胞も見られた. 多くの腫瘍細胞は核が偏在し胞体に淡明なサイトケラチン陽性封入体 (fibrous body) を有していた. 免疫組織化学的に 3~40%の腫瘍細胞が GH 弱陽性. PRL, FSH, α -subunit は数個のみ陽性. GH と PRL は共存せず. ACTH, TSH, LH は陰性. MIB-1 標識率は 1%未満. 電顕的に chromophobic cells はごく少数の分泌顆粒 (直径 100~200nm) を有する sparsely granulated somatotroph であり, fibrous body に一致して平均直径 7.2nm の中間径フィラメントが集積していた. 同部には少量のミトコンドリア, 小胞体, ゴルジ装置および小型分泌顆粒が混在していた. 一方, densely granulated somatotroph では直径 350~430nm の分泌顆粒を豊富に有していた. さらに本例では腫瘍組織内に明瞭な cilia を有する一層の単層立方上皮からなるラトケ嚢胞が混在していた. 以上の所見から sparsely granulated somatotroph adenoma with Rathke's cleft cysts component と診断した.

【考 察】

Collision sellar lesions として下垂体腺腫に合併しうる病変にはラトケ嚢胞以外にも膜嚢胞などの各種嚢胞性病変, 頭蓋咽頭腫, 炎症, 癌転移など様々な報告がある. なかでも下垂体腺腫にラトケ嚢胞が合併する頻度は病理学的根拠のある報告では 1%未満である. 腺腫の産生ホルモンは様々ありうる. 本例では GH 産生腺腫がラトケ嚢胞の好発部位である下垂体前葉後端に生じたために腫瘍内にラトケ嚢胞を巻き込んだ可能性が示唆された.

4. 宮田 元, 柴野 健, 大内東香, 原 賢寿, 齋藤 謙, 石黒英明: 広範な多系統変性を伴う筋萎縮性側索硬化症の一部検例. 第 19 回東北神経病理研究会 (2012 年 11 月 17 日, 福島市)

【症 例】死亡時 71 歳, 男性

【既往歴・家族歴】特記事項なし

【現病歴】66 歳時, 両上肢の筋力低下で発症. 発症 3 ヶ月後の時点で筋萎縮, 筋線維束攣縮, 腱反射減弱など下位運動ニューロン障害が顕著だったが, 腱反射亢進や異常反射などの上位運動ニューロンの障害が認められず. Kennedy-Alter-Sung 病との鑑別のための遺伝子診断で CAG リピート伸長は検出されず. 針筋電図では神経原性変化. 以上より筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の疑いが強いとされた. 発症約 1 年後に胃瘻造設と気管切開を施行, 在宅で人工呼吸器管理となった. この頃から排尿障害あり泌尿器科で神経因性膀胱と診断された. 発症 3 年後には高血糖性昏睡で緊急入院. 以後, 意志疎通困難となった. 約 2 週間で退院するも, その後は高血糖と低血圧を繰り返した. 発症 4 年後以降は胆嚢炎や急性膵炎で入退院を繰り返し, 仙骨部褥瘡が出現. 末期には低血圧, 低体温となり, 昇圧剤の持続静注にも反応が乏しく, 末梢循環不全状態となり,

人工呼吸器を装着された状態で心停止となった。経過中に感覚障害，小脳徴候，錐体外路症候は明らかではなかった。全経過約5年。

【神経病理学的所見】

固定前脳重量 1,130g. 肉眼的に脊髄は著明に萎縮し前根も萎縮。大脳では動眼神経，外転神経，舌下神経の萎縮および運動野を含む前頭葉の萎縮，とくに運動野の萎縮と褐色調変化が見られた。この他，右頭頂葉の陳旧性脳梗塞が認められた。組織学的には上位および下位運動ニューロンの高度脱落とグリオシスおよび残存神経細胞の胞体内にブニナ小体が認められ ALS と診断した。錐体路の変性も著明。動眼神経核と第2仙髄オヌフ核にも著明な変性所見あり。さらに運動ニューロン系以外でも広範囲に多系統の変性を伴っていた。すなわち，大脳では歯状回顆粒細胞層のユビキチン陽性，TDP-43 陽性封入体のほか，尾状核，被殻，淡蒼球，ルイ体，視床，小脳歯状核，赤核，下オリーブ核，脳幹網様体，脊髄では後索以外のほぼ全領域（脊髄視床路，脊髄小脳路などの各種上向性線維連絡路や胸髄の中間質外側核や Clarke 核を含む）にリン酸化 TDP-43 の異常蓄積を伴う著明な変性が認められた。アルツハイマー病変は Braak & Braak stage II, CERAD score 0. α シヌクレイノパチーなし。

【考察】

本例では ALS の病理像は確かに存在するが，臨床的に意志疎通困難や自律神経症状などを伴い，病理学的に運動ニューロン系でも ALS では通常障害を免れる外眼筋支配核（動眼神経核など）と第2仙髄オヌフ核にも著明な変性所見が認められ，さらに運動ニューロン系以外にも錐体外路，小脳入出力系，自律神経系および感覚系といった広範囲に著明な変性を生じていることから，臨床病理学的に典型的な孤発性 ALS とは明らかに異なっている。Nishihira らは孤発性 ALS 剖検例 (n=35) の検討から，TDP-43 陽性神経細胞封入体の分布パターンの相違により Type 1（封入体が比較的限局性の分布を示し，運動ニューロン系以外に明らかな神経細胞脱落がない）と Type 2（封入体が歯状回顆粒細胞や前頭葉・側頭葉皮質，線条体，黒質など広範囲に分布し，これらの部位における神経細胞脱落が認められ，認知症との関連が強い）に分類している（Nishihira Y et al. Acta Neuropathol 116: 169-182, 2008）。本例は type 2 に相当し，類似症例の剖検報告もある（Nishihira Y et al. Neuropathology 29: 689-696, 2009）。

5. 宮田 元，中島 円，龍福雅恵，大浜栄作，宮嶋雅一，新井 一，福村由紀，齋藤剛： 著明な脳室拡大を呈した水頭症の一部剖検例。平成 24 年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「特発性正常圧水頭症の病因・病態と診断・治療に関する研究」班会議（2012 年 11 月 10 日，東京都）

【目的】 著明な脳室拡大を呈した高齢者の剖検例について病理所見の一部を報告する。

【症例】 死亡時 82 歳，男性

【既往歴】 糖尿病，高血圧（不詳）

【病歴】 65 歳頃から歩行時に体幹のふらつきを自覚，歩行障害が出現するとともに周囲から認知症を指摘される。70 歳時，LOVA (longstanding overt ventriculomegaly in adults) 型水頭症と診断され，神経内視鏡的に第三脳室開窓術を受けた。術後は ADL の十分な改善なく，73 歳時に脳室腹腔短絡術を受けた。術直後は ADL がやや改善し独歩可能となるも徐々に ADL が低下し，寝たきり状態となった。脳室腹腔短絡術から約 5 ヶ月後には転倒し，左慢性硬膜下血腫の急性増悪を来し，穿頭血腫洗浄ドレナージを 2 回受けた。シャント圧は 20cmH₂O に設定。以後在宅介護を受けていたが，82 歳時には経口摂取困難となり，低血糖 (3mmg/dl) による意識障害 (JCS300) と呼吸停止で救急搬送された。その後，胸水貯留による呼吸不全で死亡。全経過約 17 年。

【検討材料】

1. ホルマリン固定剖検脳の外表所見と脳の冠状断および脳幹・小脳水平断の写真
2. 中隔側坐核のレベルの左大脳半球 1 剖面
3. 外側膝状体のレベルの右大脳半球 1 剖面

【神経病理学的所見】

固定前脳重量 950g. 大脳の剖面では側脳室全体と第三脳室が著しく開大. シルビウス裂を含め脳溝の開大は目立たない. 海馬は萎縮. 大脳白質の容積は著しく減少し, とくに深部白質の容積の減少が目立つが白質の色調は比較的保たれている. 脳梁は高度菲薄化とV字型変形. 中脳水道は開存. 黒質と青斑核の色調は薄い. 組織学的に大脳深部白質から脳回内白質にかけて髄鞘淡明化と粗鬆化および胞体・突起の発達した反応性アストロサイトの増生あり. 白質には広範囲に線維性グリオシス. U線維は比較的保たれている. 側脳室上衣細胞の大部分は脱落し, 脳室周囲白質に密な帯状グリオシスあり. その中に遺残上衣細胞の線状配列や塊状集簇が散見される. 神経原線維変化は B&B stage IV. びまん性老人斑が多数見られるが neuritic plaque は海馬支脚にごく少数のみ (CERAD score A). 老人斑や虚血性病変に一致したグリオシスも散見される. 脳室周囲白質や脳回内白質では一部の反応性アストロサイトが AT8 陽性. 深部白質や基底核に微小血管硬化所見あり. 脳底部主幹動脈には粥状動脈硬化. α シヌクレイノパチー, TDP-43 異常, PSP, CBD の所見なし. くも膜の顕著な肥厚や癒着なし.

【考察と結論】

本例における微小血管硬化は iNPH 剖検脳の所見と共通している. しかし脳室拡大の程度は iNPH をはるかに凌駕している. 白質の線維性グリオシスも iNPH に比して明らかに強く, 脳のコンプライアンス低下がより顕著であることを示唆する. 本例における認知症の背景病理としてはタウオパチーと水頭症の合併が重視される. アストロサイトのタウオパチーは著明な脳室拡大に関連する二次的変化を示唆する. 今後, アクアポリンや LRG の発現について iNPH 剖検例と比較検討する予定である.

6. 大島 徹, 大谷真紀, 宮田 元, 美作宗太郎: 内視鏡的第三脳室開窓術中に死亡した一例. 第 13 回日本法医学会学術北日本地方集会 (2012 年 11 月 2 日, 札幌市)
7. 龍福雅恵, 堀 智勝, 坂内優子, 新村 核, 宮田 元: 単純部分発作を主症状とする内側側頭葉てんかんの 1 手術例. 第 53 回日本神経病理学会総会学術研究会 (2012 年 6 月 28 日, 29 日, 30 日, 新潟市)

【症 例】 21 歳, 女性

【既往歴・家族歴】 骨盤位, 帝王切開, 出生時体重 4,046g

【現病歴】

13 歳時, 右手の異常感覚などの単純部分発作. ときに複雑部分発作. 14 歳時, 内側側頭葉てんかんと診断. 内服治療開始後, 複雑部分発作は消失するも単純部分発作が残存. 21 歳時, 頭部 MRI で左海馬に T2/FLAIR 高信号と萎縮を認め, 左海馬硬化症の診断で外科的切除術施行. 発作罹病期間は約 9 年.

【神経病理学的所見】

著明な神経細胞脱落とグリオシスが歯状回多形細胞層から固有海馬 CA3 にかけて認められる. 残存神経細胞の多くは胞体が腫大し chromatolytic change を呈していた. CA2 は良く保たれ, CA1 ではごく軽微な神経細胞脱落はあるものの概ね良く保たれていた. 歯状回では顆粒細胞層

分散と mossy fiber sprouting が認められた。以上の所見から end folium sclerosis と診断した。外側側頭葉では一部の皮質幅が菲薄で神経細胞の層構築が不明瞭(FCD type 1b 相当)。錐体神経細胞の極性の乱れや皮質第 3~4 層に第 5 層の錐体神経細胞よりも大きく、かつ細胞骨格蛋白の蓄積を示す hypertrophic neuron が認められた。さらに第 2 層神経細胞の完全脱落と同部に一致した層状グリオーシスが認められ、temporal lobe sclerosis の重症型と考えた。

【考察】

本例は臨床的に内側側頭葉てんかんでありながら、外側側頭葉にも MRI 画像上萎縮が見られたり、病理学的に皮質層構築異常が認められた。このことから本例におけるてんかん原性と病変形成機序を考察すると、外側側頭葉から海馬への軽微な長期持続的刺激が海馬病変の形成に関与した可能性が考えられた。

【結論】

内側側頭葉てんかん患者では単純部分発作が主症状でも海馬硬化症が既に生じている。

8. 石黒英明, 柴野 健, 原 賢寿, 齋藤 謙, 宮田 元: 陳旧性小脳出血の既往歴をもつ孤発性筋萎縮性側索硬化症の一部検例: Guillain-Mollaret 三角の二次変性に関する病理学的検討. 第 53 回日本神経病理学会総会学術研究会 (2012 年 6 月 28 日, 29 日, 30 日, 新潟市)

【症 例】死亡時 73 歳, 女性

【既往歴】高血圧症, 脳梗塞, 左小脳出血 (60 歳時)

【家族歴】特記事項なし

【病 歴】

構音障害と嚥下障害を来し, 発症 2 ヶ月の時点で他院より紹介となった。針筋電図で軽度の神経原性変化を認め, 症状および経過から筋萎縮性側索硬化症 (ALS) と診断された。発症 8 ヶ月より徐々に呼吸不全が出現・悪化し, 全経過 9 ヶ月で死亡した。

【神経病理学的所見】

固定後脳重量 1,060g。外表所見では運動野を含む両側前頭葉の軽度萎縮, 舌下神経の萎縮, 左小脳歯状核の尾側半分を破壊する陳旧性出血が認められた。組織学的には上位 (上肢領域 > 下肢領域) および下位 (頸・胸髄 > 腰・仙髄) 運動ニューロンの脱落とグリオーシスおよび残存神経細胞の胞体内に Bunina body が認められ, ALS と診断した。舌下神経核の変性は軽度ないし中等度で, 舌下神経線維束の髄鞘染色性は良く保たれていた。脊髓前角では内側運動神経核ほど病変の程度が強く, 外側運動神経核群では比較的軽い特徴を呈していた。Onuf 核は保たれていた。筋病理所見では横隔膜と舌筋の神経原性萎縮が軽度ないし中等度, 大腰筋の萎縮は極めて軽かった。また本例では高血圧性血管症の所見が目立ち, 基底核や視床にラクナ梗塞や微小出血も見られた。左小脳歯状核 (背側かつ尾側半分) を破壊する陳旧性出血に関連して, 右上小脳脚のワーラー変性と 2 種類の経シナプス変性, すなわち, 右赤核背内側部の神経細胞脱落と線維性グリオーシスおよび右下オリーブ核腹側半分の仮性肥大が認められた。

【考察・結論】

脊髓前角の内側運動神経核は躯幹筋などの近位筋を, 外側運動神経核群は腕や手などの遠位筋を支配する。本例の脊髓前角病変は内側運動神経核に優位であり, 呼吸不全が短時間に悪化した臨床像に対応する病理像と考えた。また本例は破壊性病変が小脳歯状核の一部に存在し, 各二次変性がギラン・モラレ三角における解剖学的投射系を反映する病変分布を示した点で大変貴重な症例である。

9. 河村純子, 中村和浩, 龍福雅恵, 吉田泰二, 宮田 元: 虚血負荷が脳室下帯における増殖細胞の移動と分化に与える影響: ラット中大脳動脈一過性閉塞再灌流モデルにおける検討. 第 53 回日本神経病理学会総会学術研究会 (2012 年 6 月 28 日, 29 日, 30 日, 新潟市)

【目的】

昨年の本学術研究会で, 我々はラット中大脳動脈一過性閉塞再灌流 (t-MCAo) モデルにおいて臨床病理学的に 2 種類の病変モデル (線条体・皮質病変: MCAo A 群と線条体限局病変: MCAo B 群) と無病変モデルが無作為に作製され, 脳室下帯 (subventricular zone: SVZ) における細胞増殖が病変範囲に関連することを報告した. SVZ で増殖した細胞は rostral migratory stream を経て嗅球に移動することが知られている. そこで今回は虚血負荷が細胞増殖と移動に与える影響を明らかにすることを目的とした.

【材料と方法】

SD ラット (n=116, 生後 8 週, 雄, 体重 240~320g) のうち, 104 匹に対し左 t-MCAo, 12 匹は sham 手術を施行. 24h 後に動物用 4.7T-MRI で脳病変を確認し, 7, 14, 28 日後に 4% パラホルムアルデヒドで経心的に灌流固定し, 脳をパラフィン包埋. SVZ と嗅球における BrdU, DCX, GFAP の経時的発現を免疫組織化学的に検討した. 検討対象は MCAo A 群と MCAo B 群とした.

【結果と考察】

虚血モデル作製効率は A 群 45.2%, B 群 33.7%, 無病変 16.3%, 死亡 4.8%. SVZ と嗅球中心部および顆粒層における BrdU 陽性細胞の大部分は GFAP 陰性, DCX 陽性だった. A 病変群では虚血負荷 7, 14 日後で病変側 SVZ の拡大や線条体内の異所性 SVZ 様細胞増殖を示し, 健常側 SVZ も比較的軽度ながら同様の变化を示した. 嗅球中心部の BrdU 陽性細胞は虚血負荷後, 経時的に増加した. 嗅球顆粒層の新生 DCX 陽性細胞比率 (BrdU-DCX 陽性細胞/全 DCX 陽性細胞) は虚血負荷後経時的に増加したが, A 群, B 群, sham 群の間で有意差なし (ANOVA). また病変側と健常側との間にも有意差なし. 以上の結果から, 虚血負荷に関連して生じた何らかの液性因子が髄液を介して健常側 SVZ にも細胞増殖刺激を与えた可能性が示唆された. また, 虚血負荷は SVZ での細胞増殖を刺激し, 嗅球中心部への移動細胞を増加させるが, 顆粒層内への移動には影響を与えないことが示唆された.

10. 宮田 元, 石川達哉: 破裂前交通動脈瘤クリッピング術後に新生し増大した中大脳動脈未破裂囊状動脈瘤の 1 手術例. 第 53 回日本神経病理学会総会学術研究会 (2012 年 6 月 28 日, 29 日, 30 日, 新潟市)

【症 例】 70 歳, 女性

【病 歴】

突然頭痛を来し倒れた. 頭部 CT で脳底部槽を中心に半球間裂に広がるくも膜下出血を認め, 3D-CTA で前交通動脈瘤破裂と診断し, 開頭クリッピング術を施行. 術中, 動脈瘤の表面に止血血栓あり. 術後 3 週間目の経過観察 3D-CTA と MRA で新たに左中大脳動脈 trifurcation の動脈瘤が明らかとなりその後, 徐々に増大. 初回手術後 44 日目に開頭クリッピング術を施行. 術中, 動脈瘤の一部では通常の壁が認められず仮性動脈瘤化を強く示唆. くも膜下出血の所見なし. 両手術において術前に患者家族の同意のもと, クリッピング後に動脈瘤頂部を切除し, 病理組織学的に検討した.

【病理学的所見】

前交通動脈瘤の切除組織は長径 2mm, 短径 1mm, 高さ 1mm. 組織学的に動脈瘤壁は一部に動脈分岐部と思われる弾性板や線維筋性内膜肥厚を含んでいたが, その他はコラーゲンを主体とする膜様物からなり中膜平滑筋層は含まず. フィブリノイド変性を来した菲薄な部やフィブリン血栓あり. ヘモジデリンなし. 中大脳動脈瘤の切除組織は長径 3mm, 短径 2mm, 高さ 2mm, 動脈瘤壁全体が fresh blood clot からなっているように見えた. 組織学的にも少量のフィブリンを含む fresh blood clot からなっており, 動脈の外膜成分をほとんど含まず. 壁は内腔側の赤血球・フィブリン層と外側の菲薄な血小板・フィブリン血栓層が新鮮赤血球からなる比較的厚い層を挟む形で概ね三層構造を呈していた. ヘモジデリンや炎症所見なし.

【考察・結論】

仮性動脈瘤は形成されて間もない状態と考えられた. 本例の組織像は増大中の未破裂動脈瘤が切迫破裂もしくは臨床的未破裂・病理学的破裂に至った状態を示すものと考えられた.

11. 宮田 元, 龍福雅恵, 引地堅太郎, 師井淳太, 吉田泰二, 石川達哉: 頭蓋内囊状動脈瘤の破裂機序: 100 手術例の病理組織学的検討. 第 53 回日本神経病理学会総会学術研究会 (2012 年 6 月 28 日, 29 日, 30 日, 新潟市)

【目的】

頭蓋内囊状動脈瘤の破裂部を含む壁を組織学的に検討し, 破裂点の組織学的特徴と破裂に至る病理学的機序を明らかにすることを目的とした.

【対象】

2008 年以降, 当センターで脳動脈瘤に対し開頭クリッピング術を施行された症例のうち, 術前に十分な承諾を得て, クリッピング直後に動脈瘤頂部を切除し病理所見を検討しえた 100 例 (破裂/未破裂=75/25, 平均年齢 62.8±10.5 歳, 男/女=29/71) を対象とした.

【方法】

切除組織は 4 %PFA・O. C. T. Compound 溶液で 1 晩浸漬固定後, 可能なかぎり動脈瘤頂部か破裂点を含む断面を作製. 4 μm 厚パラフィン切片を作製し, HE, elastica-Masson, PTAH 染色を行った.

【結果】

動脈瘤破裂点と近傍の血栓を組織学的に評価しえた 66 例中 54 例 (81.8%) で止血血栓は混合血栓 (81.8%) からなっており, 8 例 (12.1%) で白色血栓, 4 例 (6.1%) で赤色血栓からなっていた. 止血血栓の形態が良く保存されていた 33 例中 24 例 (72.7%) では止血血栓が破裂点の内外に跨がって存在し, 9 例 (27.3%) では止血血栓が仮性動脈瘤を形成していた. その他, 突出する明瞭な血栓形成を形成せずに動脈瘤内部に局限して血栓を形成したり, フィブリノイド変性を示す動脈瘤壁のみからなるものも認められた. 破裂動脈瘤では破裂点付近の壁にフィブリノイド変性・壊死, リンパ球や単核細胞を主体とする炎症細胞浸潤, 止血血栓から内膜面に沿って碇状に周囲に広がる膜様血栓 inner membranous (anchor-like) thrombus: IMT/IMAT, 仮性動脈瘤の形成などが認められ, 以上の所見の頻度は未破裂動脈瘤に比して有意に高かった (chi-square test, $p < 0.05$). 一方, 線維筋性内膜肥厚や弾力板の存在は未破裂動脈瘤に多かった (chi-square test, $p < 0.05$).

【考察・結論】

破裂囊状動脈瘤の止血形態は様々だった. 動脈瘤破裂に関連する特徴的病理組織所見から,

動脈瘤壁の変性が破裂機序に関与することが強く示唆された。

12. 宮田 元, Harry V. Vinters, 堀 智勝: 内側側頭葉てんかん患者における扁桃核病変の病理学的意義: 組織学および免疫組織学的研究. 公益財団法人 てんかん治療研究振興財団 第23回研究報告会 (2012年3月9日, 大阪府)

【目的】

海馬硬化症は内側側頭葉てんかん患者における代表的な背景病理であるが、扁桃核の組織学的変化やその病理学的意義についてはあまり注目されていないのが現状である。そこで、本研究では内側側頭葉てんかん患者における扁桃核に注目し、同部に認められる神経細胞の形態異常や増生アストロサイトの純形態学および免疫組織化学的特徴について認知症関連海馬硬化症の剖検例と比較検討した。

【対象】

内側側頭葉てんかんの外科治療症例のうち、術後経過観察期間が12ヶ月以上かつ海馬の病理学的検討が可能であった41症例(男性24例, 女性17例, 手術時年齢9~58歳, 平均 32.8 ± 10.8 歳; 術前罹病期間5~44年, 平均 18.4 ± 10.4 年, 術後経過観察期間13~239ヶ月)。このうち、扁桃核の病理学的検討は36例で可能だった。

比較対照群として、認知症関連海馬硬化症の5剖検脳(男性1例, 女性4例, 死亡時年齢86~91歳, 平均 90.2 ± 2.6 歳)の両側海馬と扁桃核を用いた。

【方法】

海馬と扁桃核のホルマリン固定・パラフィン包埋連続切片(5 μ m厚)を作製し、HE染色とKlüver-Barrera染色のほか、GFAP, vimentin, NeuN, CD34 class II, MAP2, SMI311, AT8 (PHF-tau), 4G8 (pan-A β)の各免疫組織化学を行った。

【結果】

1. 内側側頭葉てんかん/海馬硬化症の組織学的特徴と分類:

海馬CA1, CA3, CA4の錐体神経細胞や歯状回多形細胞層の神経細胞は様々な程度に脱落し、同部は線維性グリオシスを来していた。支脚は良く保たれていた。免疫組織化学的に増生アストロサイトはGFAPとvimentinが共に陽性だった。このような硬化所見は41例中33例(80.5%)に認められた。海馬硬化の程度がCA1>CA3, CA4, 歯状回門>CA2の順に強いものをHS type 1, CA1限局性硬化をHS type 2, 歯状回門やCA4の変化が強く他領域の変化がないかあっても軽いものをHS type 3, 硬化像なしをNo HSと分類したところ、海馬硬化41例中25例(61.0%)がHS type 1, 7例(17.1%)がtype 3, 1例(2.4%)がtype 2, 8例(19.5%)はNo HSだった。組織型による罹病期間, 発症年齢, 手術時年齢に有意差はなかったが、HS type 1は発症年齢が若い傾向を示し、他の組織型に比して術後の発作予後が良好だった。歯状回の顆粒細胞分散は30例(73.2%)に見られ、とくにHS type 1に高率(96.0%)に認められた。

扁桃核では神経細胞の腫大性変化(63.9%)や神経細胞脱落のないびまん性グリオシス(86.1%)が認められ、神経細胞脱落を伴う扁桃核硬化は1例(2.8%)のみだった。免疫組織化学的に増生アストロサイトはGFAPとvimentinが共に陽性だった。これらの扁桃核病変の有無と海馬硬化の組織型や術後の発作予後と間に明らかな関連性は見られなかった。

2. 認知症関連海馬硬化症の組織学的特徴

検討した5例全例で神経病理学的に神経原線維変化がBraak & Braak stage IV-VI, 老人斑がCERAD score C (definite)と判定された(アルツハイマー病)。海馬では神経細胞脱落とグリオシスがCA1から支脚にかけて認められた。CA3, CA4, 歯状回多形細胞層の神経細胞は変性に陥りながらもその数は比較的良く保たれていた。1例で歯状回顆粒細胞が軽度減少していたが、4例では保たれていた。顆粒細胞分散は見られなかった。グリオシスは線維性

グリオーススに加え、胞体と突起の発達した反応性アストロサイトの増生も混在しており、これらは免疫組織化学的に GFAP 強陽性であるが、vimentin の発現は見られないかあってもごく少数だった。以上の変化が 5 例中 4 例では片側海馬に、1 例では両側海馬に認められた。扁桃核でも多数の神経原線維変化と老人斑が認められたが、神経細胞の数は一見良く保たれていた。神経細胞の腫大性変化は見られなかった。反応性アストロサイトの増生は主として老人斑に一致して限局性に認められた。増生アストロサイトは海馬と同様に胞体と突起の発達した GFAP 陽性反応性アストロサイトで、vimentin の発現は見られなかった。

【考察】

扁桃核は支脚や嗅内野皮質を介して海馬と線維連絡している。これらは海馬から大脳皮質への出力部位でもあり、扁桃核病変が海馬病変の影響を受けている可能性は高い。今回の検討では内側側頭葉てんかん関連海馬硬化症と認知症関連海馬硬化症では海馬の病変分布と海馬および扁桃核における増生アストロサイトの性状が異なることが示された。以上の病理学的所見の相違点は両疾患の病態機序の差異（変性機序 VS 過剰興奮状態）を反映したものと考えられる。内側側頭葉てんかん患者の扁桃核においては、頻繁に認められる神経細胞の腫大性変化と併せて、アストロサイトがてんかん発作に深く関与している可能性が示唆される。

【結論】

内側側頭葉てんかん患者の扁桃核では神経細胞脱落のない、びまん性グリオーススが生じている。増生アストロサイトでは vimentin の発現が増強していた。今後、扁桃核における増生アストロサイトのてんかん発作への機能的関与の可能性について多角的に検討する必要がある。

海外一般演題

なし

論文発表

著書

なし

総説

1. 栗山長門, 宮田 元, 加藤丈夫: 特発性正常圧水頭症の疫学, 病理. 老年精神医学雑誌 23: 800-806, 2012
2. Blümcke I, Coras R, Miyata H, Ozkara C: Defining clinico-neuropathological subtypes of mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. Brain Pathol 22(3): 402-4011, 2012

原著

和文

1. 宮田 元, 金子妙子, Vinters HV, 近藤慎二, 堀 智勝: 内側側頭葉てんかん患者における扁桃核病変の病理学的意義: 組織学および免疫組織化学的研究. てんかん治療研究振興財団研究年報 23: 37-46, 2012
2. 石川達哉, 宮田 元, 師井淳太, 引地堅太郎, 吉岡正太郎, 小林慎弥, 鈴木明文:

破裂脳動脈瘤における止血形態の病理学的検討—止血血栓はどこにどのように形成されるか—。脳卒中の外科 40: 223-228, 2012

英文

1. Coras R, de Boer OJ, Armstrong D, Becker A, Jacques TS, Miyata H, Thom M, Vinters HV, Spreafico R, Oz B, Marucci G, Pimentel J, Mühlebner A, Zamecnik J, Buccoliero AM, Rogerio F, Streichenberger N, Arai N, Bugiani M, Vogelgesang S, Macaulay R, Salon C, Hans V, Polivka M, Giangaspero F, Fauziah D, Kim JH, Liu L, Dandan W, Gao J, Lindeboom B, Blümcke I, Aronica E : Good interobserver and intraobserver agreement in the evaluation of the new ILAE classification of focal cortical dysplasias. *Epilepsia* 53(8):1341-1348, 2012
2. Miyata H, Ryufuku M, Kubota Y, Ochiai T, Niimura K, Hori T : Adult-onset angiocentric glioma of epithelioid cell-predominant type of the mesial temporal lobe suggestive of a rare but distinct clinicopathological subset within a spectrum of angiocentric cortical ependymal tumors. *Neuropathology* 32:479-491, 2012

症例報告

和文

1. 齋藤浩史, 石川達哉, 宮田 元, 師井淳太, 武藤達士, 鈴木明文 : Trapping で治療した supreme anterior communicating artery に発生した破裂紡錘状脳動脈瘤の 1 手術例。脳神経外科 40(12) : 1101-1105, 2012

英文

1. Yoshida Y, Nunomura J, Shimohata T, Nanjo H, Miyata H : Benign hereditary chorea 2: Pathological findings in an autopsy case. *Neuropathology* 32: 557-565, 2012
2. Nagata T, Kinoshita T, Kinoshita F, Moroi J, Miyata H : Craniopharyngioma with high FDG uptake. *Clin Nucl Med* 37(1) : 77-79, 2012
3. Mutoh T, Kobayashi S, Ishikawa T, Moroi J, Miyata H, Suzuki A, Yasui N : Pathologically confirmed cryptic vascular malformation as a cause of convexity subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 70(5) : E1322-1328, 2012

研究報告書

1. 宮田 元, 龍福雅恵, 中島 円, 宮嶋雅一, 新井 一, 福村由紀, 齋藤 剛 : 特発性正常圧水頭症 (definite iNPH) の一剖検例。厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業) 特発性正常圧水頭症の病因・病態と診断・治療に関する研究 (H23-難治-一般-018) 平成 23 年度 総括・分担研究報告書 pp21-22, 2012

