

京都府立医科大学附属病院研修プログラム CPC

「長期生存した視神経脊髄炎の1例」

日 時：平成25年3月14日（木）
場 所：臨床講義棟 北臨床講義室
症例提示：神経内科 藤井ちひろ
病理担当：分子病態病理学 伊東 恭子
病院病理 西村 綾子
司 会：神経内科 水野 敏樹

藤井：では、最初にまず神経内科のほうから症例の提示を始めさせていただきます。症例は発症時、19歳の女性です。

既往歴としましては、膠原病関連疾患を含めて特記すべき合併症はありませんでした。

治療開始までの病歴ですけれども、19歳時の5月に頸部前屈時に背部電撃痛で発症されました。同年の8月に同じ症状が出て自然軽快、翌年にも同じような症状が出て自然軽快を繰り返しまして、発症2年目の8月に背部痛、両下肢脱力も加わって、胸部以下の異常感覚も出現し多発性硬化症 multiple sclerosis (MS) との診断を受け、ステロイドの継続投与が開始されています。

発症から3年目には右目の視力低下を来しましたが、この時はいったん軽快されています。同年の7月に、おそらく頸髄病変と考えますけれども、頸部以下の異常感覚と尿閉を来し、呼吸筋障害から気管切開を受けて3カ月ほど人工呼吸器による治療を受けておられます。

発症から4年目に左視力低下を来しましたが、軽快されています。これ以降、年に3回程度の再発を繰り返して、発症10年目には車椅子の生活となり、両目の著明な視力低下を認めていました。この間、ステロイドの治療を継続しており発症10年目にはステロイド糖尿病を合

併したとの記録があります。

再発時の治療は、ステロイドパルス療法を行っていました。用量に関しては、当初は250 mg/日前後でしたけれども、2000年以降は1日当たり1gを3日、あるいは5日（3～5日）のステロイドパルス療法を行っていました。

発症26年目以降、維持療法としてのステロイドを増量し、1日当たり約10 mg（5～10 mg）の用量で治療を継続していました。このころの視力は、記録によりますと、右が0.04、左0.06と、ほとんど見えていないぐらいまで悪化しています。

発症34年目以降には、継続的にステロイドを10 mgに増やしました。ただ、その結果、糖尿病が悪化してインスリンを必要とするようになっていきます。当時の髄液検査では細胞数は正常で、蛋白が軽度上昇していましたが、オリゴクローナルバンドは陰性でした。経過中何回か髄液検査をされていますけれども、オリゴクローナルバンドが陽性であったという記録は認められていません。

発症37年目には褥瘡が悪化して植皮術を受け、ステロイドの影響が疑われています。その後、年2回程度の再発がありましたが、ステロイドは増量せず、メソトレキセートが追加投与されています。38年目にはインターフェロンIb

を使用していますが、その後、再発が続きまして、39年目にはインターフェロン1bを中止して、ステロイドとメソトレキセートを継続するようになっていきます。

発症40年目以降は、臨床的、画像的にも明らかな再発を認めない状態でしたが、この時点でEDSSが10点満点の9点ですので、かなり重症な状態で落ち着いているような方でした。

ちょっと年数が前後しますが、脊髄MRIは古いものがなくなっていますので30年目のMRIです。30年目ではまだ少し頸膨大が残っており、脊髄自体も厚みが比較的ある様子なのですが、46年目になりますとほとんど頸膨大がはっきりとせず、横断面で見てもかなり扁平化し、どこが白質で灰白質なのか区別ができないようなかたちで、全体的に脊髄の萎縮が強く認められます。

頭部のMRIも初期のものがないので30年目以降になりますが、30年目、38年目、46年目とやはり若干脳萎縮が進んでいるとい

う印象はあるのですが、脊髄に比べるといわゆる典型的なMSに見られるような側脳室周囲の病変などは非常に少ないという印象を受けています。

司会：かなり長い経過をコンパクトにまとめてもらったのですが、今までの点で、何か臨床的な疑問とかはないですか。ぜひ研修医の先生から。

では、もう1回、先ほどの画像を出していただいて、ちょっと暗いので見にくいところはあると思うのですが、放射線科を回っている研修医の先生どうでしょうか。

研修医：著明な疾患が認められるというところでしょうか。

司会：MSや視神経脊髄炎 Neuro myelitis optica (NMO) というのは、どういう病変をつくることが多いですか。

研修医：基本的には、脱髄の所見を空間的、時間的に多発させるような病変で、脊髄でも同じようにT2で高信号になったりとか。

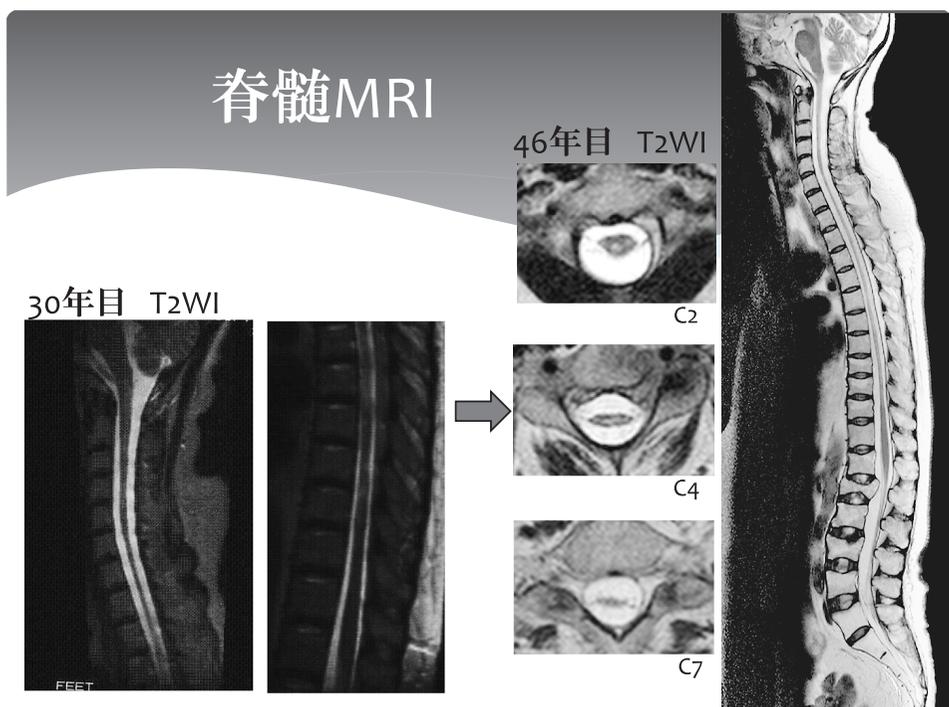


図1

藤井：どこの病変か指していただけますか。

研修医：この部位（上位頸髄）です。

司会：そうですね。いま指してくれたのは46年目のほうのMRIなのですが、研修医の先生には上位頸髄の正常の太さがどれくらいかというのはわかりにくいかもしれないですが、36年目の同じ場所を比較してくれたらわかると思います。36年目はまだ太さが保たれているのです。これが46年目のMRIになると、第1頸髄に近いところまで、萎縮が進んでいると思います。

そこから頸髄を下がると、いま指してもらっているところが頸膨大と呼ばれる場所なので、普通はC3, C4と比べるとC6, C7のところをもっと太さがあるのです。まだ30年目は太さが少し残っているのですが、46年目には痩せ切っています。そこから下の胸髄はどうなっていますか。

研修医：胸髄から左右にややhighに見えなく

はないです。シャギーな感じが入っているのですが、胸髄レベルにおいても、脊髄のT2強調画像でやや高信号に見えるところもある。少しやはり周りに比べると、やや高信号に見えなくはないかという感じです。

司会：そうです。

研修医：難しいですね。

司会：難しいのは実は、これだけ萎縮が強いと周りの髄液の信号との重なりがどうしても生じてきてしまうので、矢状断で見ると、アーチファクツ的にどうしても白く見える可能性はあるのです。ですから、たぶん先生が指摘してくれたように、胸髄のところは確かに少し高信号になっているので、部分的にT2高信号になっている部分はあるかもしれないです。はい、ありがとうございます。

では、他の人たちにちょっと聞きます。病歴でも出ていたように、初期からかなりこの方は呼吸筋麻痺が出るということは、脊髄のどの辺

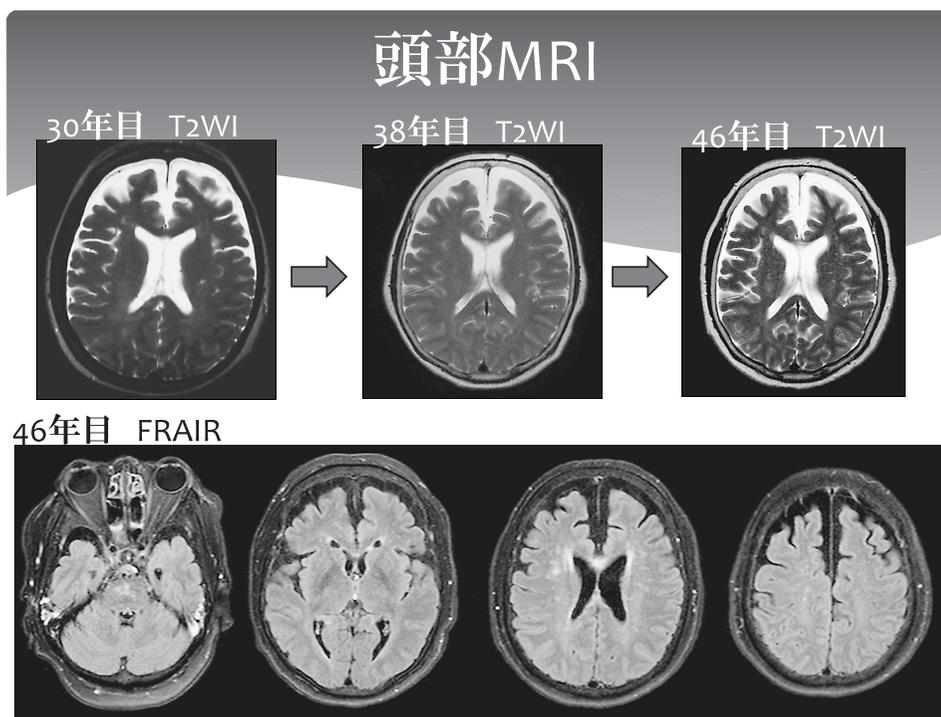


図2

りの高さが悪いときと考えられますか。要は、呼吸中枢に近いところが悪いと思うのですが。

例えば胸髄レベルの病変でそういう呼吸筋麻痺というのは起きてきますか。起きてくると思う人は手を挙げてみてください。では、普通、C5, C6, C7というのは手の運動をつかさどっている場所なのですけれども、その辺りの高さのところが悪くなっていると、もうすでに呼吸筋麻痺が来てもいいと思われる方あまりいらっしゃいませんか。初歩的な質問すぎますかね。もっと高位頸髄でないと呼吸筋麻痺が起きないと思われる方半分ぐらいですか。では大体どの辺りの高さだったら呼吸筋麻痺が起きると思いますか。

研修医：C3。

司会：そうですね。C2レベルぐらいの高さまで病変が広がらないと、なかなか呼吸筋麻痺が起きてこないのです。それはたぶんあとのディスカッションのときにどうしても必要な材料なので、一応それを確認しておきましょう。

C2ぐらいのレベルで、この人は初発から含めて病変を起こした既往がある。そのところで、MSと思われる脱髄病変を起こした経過があったということがポイントです。

ただ、この患者さんはずっとMSと診断されていたのですけれども、その辺りに関して、藤井先生、さらに追加をお願いします。

藤井：はい、続きを行います。脊髄は先ほどおっしゃっていただいたように萎縮が強いので、あの写真でどこが病変かと言われるとちょっと難しいかなとは思いますが。この方の頭部MRIを見てもらうと、いわゆる教科書的なMSの画像とは違うと思っていただきたいです。NMOという病態の場合には、近年言われているのは頭蓋内であれば脳幹部で病変が出やすいと言われています。側脳室周囲の病変が比較的少ないということ、頭蓋内病変が少ないという点、脳幹の一部にT2FLAIRでhighなところはありますけれども、既往とか病歴とかを含めて脳幹部の障害を疑うような所見もこの時

各種生化学検査結果

【血液検査】

WBC	7700	/ μ l	Na	139	mEq/l
RBC	4.32	$\times 10^6$ / μ l	Cl	100	mEq/l
Hb	11.4	g/dl	K	3.6	mEq/l
Ht	34.5	%	Ca	8.9	mg/dl
PLT	247	10^4 / μ l	P	2.9	mg/dl
			BUN	14.2	mg/dl
			Cre	0.30	mg/dl
			UA	4.3	mg/dl
CK	17	IU/l	CRP	2.62	mg/dl
AST	18	IU/l			
ALT	11	IU/l			
LDH	208	IU/l			
ALP	170	IU/l			
γ -GTP	27	IU/l			
T-bil	0.55	mg/dl			
TP	5.2	g/dl			
ALB	3.0	g/dl			

【動脈血液ガス分析】

pH	7.459
pCO ₂	34.3 mmHg
pO ₂	90.1 mmHg
HCO ₃ ⁻	24.0 mEq/l
AG	7.2 mEq/l
Lac	2.2 mEq/l
Na	133 mEq/l
K	3.3 mEq/l
Cl	105 mEq/l

【胸水検査】

LDH	59	U/l
TP	2.9	g/dl
Alb	2.0	g/dl
CRP	0.27	mg/dl
BS	232	mg/dl
CEA	1.4	ng/mL
CA19-9	2.0	U/mL
リバルタ	陰性	

点ではなく、MSとしては非典型的です。視神経と脊髄に病変が重なっているということから、病歴からはNMOに近い病態なのかと考えます、おそらく古典的なMSとしては非典型的であるといったこともあって長年ステロイドが使われていた患者さんだと思います。

では、MSとNMOの違いです。古典的なMSとNMOを分けられることを前提で書いてみますけれども、やはり5人に1人とか、2割ぐらいの人が、どちらにもうまく当てはまらないような症例というのがいるのも確かです。男女比で言うと圧倒的にNMOのほうが女性に多くて、発症年齢が少し高めのことが多いです。それから、視力障害の程度はMSに比べると非常に重篤で失明してしまう方が多いということであったり、脊髄障害の特徴としても、先ほど、頸髄から胸髄まで全部萎縮が進んでいるような写真をお見せしていますけれども、3椎体以上のlong cord lesionと呼ばれるような長大な脊髄病変が多くの患者さんに認められます。

それから、脳病変としては、MSは先ほど研修の先生が空間的、時間的多発性ということをおっしゃっていただいて、様々な場所にできるのですけれども、それに比べると、NMOの患者さんの頭蓋内病変は、脳幹部、視床下部、意識障害もおそらく脳幹部に広がることなのだと思います、そういった場所にしばしば認められるのが、特徴的です。

全体的な特徴としても、MSに比べると再発回数が多くて、EDSSが病歴に比べて重い傾向にあるということが言われていますし、合併症としては、シェーグレンとか、橋本病とか、いわゆる膠原病の合併している患者さんが多いです。

人種差は特にないのですけれども、検査上の違いとしてはオリゴクローナルバンドが、この方も陰性ですけれども、陰性の方が多い、陽性の方がMSに比べると少ないといったことが言われています。そして、AQP4抗体の陰性、陽性というの、絶対的な診断基準には必要ではないのですけれども、ここ近年ではAQP4症候群ということで、陽性であれば、NMOを考えて治

療をするようなスタンスに変わってきています。

続きの病歴ですけれども、この方も2007年にAQP4抗体の検査を出しまして、陽性であるということが判明しましたので、NMOに対する標準治療として免疫抑制剤、主流はステロイド治療になるのですけれども、そういった治療を継続する方向でこのあとも治療を続けています。

発症44年目に膀胱癌が認められまして、放射線治療までは行っていますけれども、それ以降、化学療法は行わずに経過観察となっています。発症46年目に膀胱癌のC4、C5椎体への骨転移が明らかとなり、それ以降、呼吸状態の悪化、左上肢脱力の悪化も進んで、9月に亡くなっておられます。

亡くなる前最後の入院時現症ですけれども発熱も特にありませんし、入院時の酸素飽和度はO₂1リットル/分で99%で、そこまで悪い状態ではありませんでした。写真はお見せできませんが、かなり中心性肥満が強く、四肢の筋萎縮は著明な状態でした。呼吸数は30回近くで、かなり頻呼吸でした。呼吸音に関しては、左肺で呼吸音が減弱していました。

神経学的所見についても視力障害であったり、上下肢筋力の低下であったり、感覚障害などもあるのですけれども、この時点で、外来で経過観察されていた状態と比べて明らかに新規に出現した神経学的所見というのはありませんでした。

生化学検査の結果です。血液検査も入院時にはほとんど変化がありませんでした。このあと少し白血球数が上がったというのがあったようなのですけれども、少なくとも入院時点で白血球数はほぼ正常値ですし、貧血も特に目立ったものではないと思います。それから、担癌患者でありましたが、悪液質を疑う所見もありませんし、アルブミンも3.0g/dlということで、少し低めではありますけれども保たれていると思います。カルシウム値の上昇もありませんし、CRPも2.62mg/dlですので、炎症所見としては陽性ですが、担癌患者さんであるということをお考えたときに、どこまで感染を積極的に疑うべきかというのは少し疑問が残ります。

血液ガス検査は、入院したときですでに O_2 1リットル吸っておられたので、1リットル吸っているところでの検査ですけれども、この時点で CO_2 の蓄積というのはありません。胸水も、後ほど写真をお見せしますけれども、左側にたまっていたということで胸水検査をされていますけれども、漏出性の胸水ということで、腫瘍によるものであるとか、胸膜炎は否定的だったと聞いています。

画像検査ですけれども、胸部の単純 X 線は臥位で撮っていますが、横隔膜がかなり挙上しています。ただ、中心性肥満もひどい方でしたので、これだけではっきり病的ということは難しいですが、左側には胸水の貯留が確認できました。

胸部単純 CT 検査は、胸水貯留はあるのですけれども、残っている肺野は比較的きれいです。胸水に漬かってしまっている肺野にもしかしたら肺炎像があるかもしれませんが、少なくとも入院した時点で肺炎は想定されてい

なかったようです。頸髄の MRI は、先ほど言ってくれましたが、主に椎体に転移巣があるのですけれども、明らかな脊髄への圧排所見とか、髄腔内への浸潤所見は認められませんでした。

今までの臨床経過をまとめますと、トータル 46 年の臨床経過があり、視神経炎と脊髄炎とを繰り返して、糖尿病を発症し、40 年目以降に癌を発症して、最終的に呼吸器障害で亡くなったという経過になります。

司会：ありがとうございます。膀胱癌の合併があって、椎体への転移があったということが一つ臨床的な問題点として出てきたのですけれども、私たちも本当に呼吸筋麻痺が起きてきている理由がよくわかりませんでした。一度無気肺になり、肺炎ははっきりしない感じだったのですけれども、頸椎椎体への転移巣が見えていました。この問題について先ほど言いかけてくれていた研修医の先生もう 1 回お願いします。

研修医：7月の時点では C5 に転移が認められ、その 1 カ月後の撮影で C4 に転移が認められ

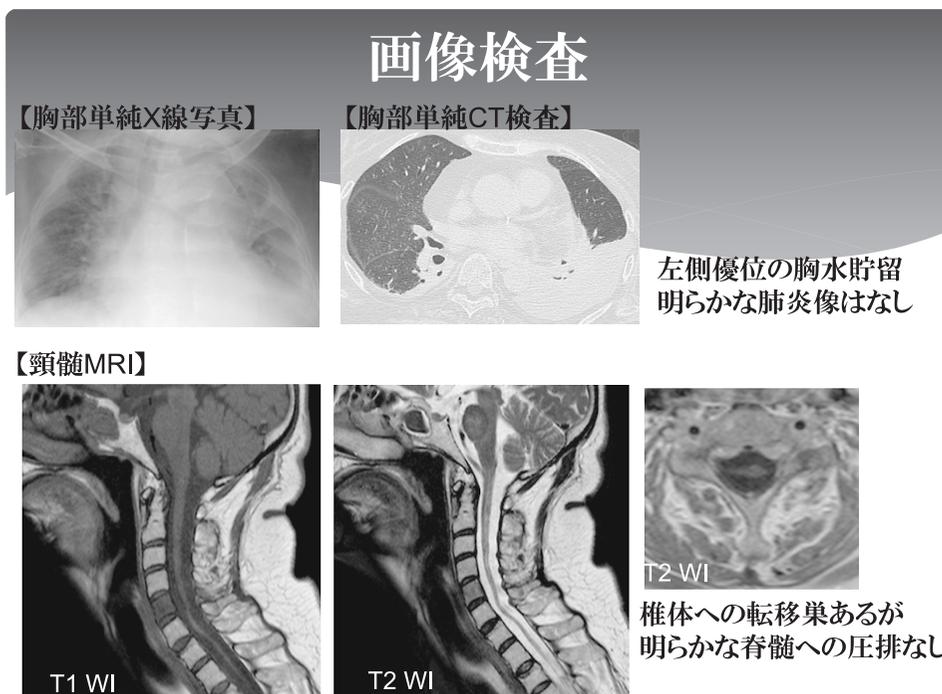


図 4

ていて、椎体にマスをつくるというよりは浸潤性に広がっていくという広がり方だったのですけれども、その椎体の背側に軟部陰影がベタッと広がっていきまして、それが左で言うと C3, C4 レベルから C7 レベル。右では、C4, C5 から C6, C7 レベルで左優位に広がっていて、それが腫瘍の浸潤なのか、静脈叢の拡張なのかというのが画像所見でははっきりしない。どちらかわからない。

ただ、その軟部陰影というのが、造影効果で神経根を圧排するという所見があったので、画像からは、視神経脊髄炎により呼吸筋麻痺したというよりも、神経根圧迫による呼吸筋麻痺ではないかなと思います。

司会：ありがとうございます。言ってくれたように、先ほど出していただいた画像のように、あまり C2, C3 レベルの呼吸筋麻痺を来しそうな頸椎レベルの再発というのは認めていませんでした。患者さんはこれまで何回か呼吸筋麻痺を起こした方だったので、「前と一緒にです。

ぜひステロイドで治療してください」とかなり熱望され、1 回前の入院のときにはステロイド治療を実際に行ってみたのですけれども、その時はほとんど効果がありませんでした。

先生としては、どちらかというとき神経根を圧迫してそのために呼吸筋麻痺になったかもしれないという感じですか。

研修医：画像上はそうです。

司会：先ほどの胸部レントゲンの写真が臥位しかどうしても撮れていないので、横隔膜がどれくらい挙上していたかというのがなかなか完全に把握し切れていなかったのと、無気肺状態に見えていたので、きちんと評価が私たちも最後はできていなかったかなと思います。

他の研修医の先生から、他に僕はこう思うみたいな意見はどうですか。よろしいですか。では、西村先生に病理的な解説をお願いいたします。

西村：一つ質問なのですけれども、最後、経過中に呼吸機能障害を起こされて、それに対す

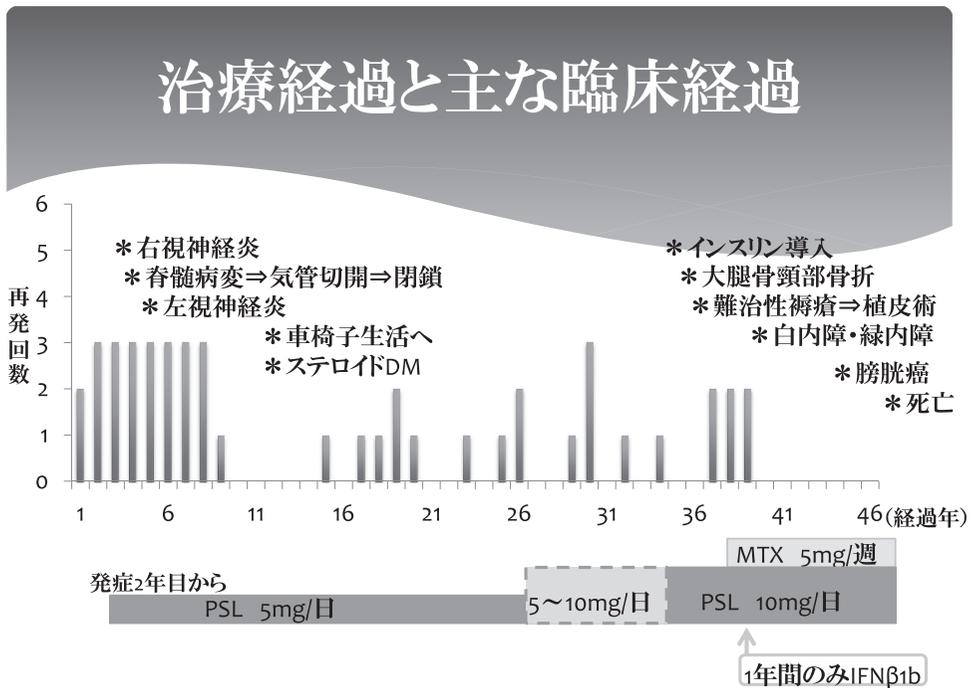


図5

る体外陽圧呼吸管理みたいな治療というのはされていきましたか。

司会：一時、BiPAPで体外から陽圧呼吸を行いましたけれども、あまり改善はなかったです。

西村：最後までされていたのでしょうか。

藤井：最後までは、使用していません。BiPAP使用後も、呼吸苦の訴えは変わらず、御家族の承諾を得て、後半はモルヒネを投与していました。

西村：そうですね。

司会：けっこう苦しがられたので、あまりBiPAPは長くは使わなかったようです。それと、先ほど見せてもらったように、あまり実は低酸素状態になっていなくて、本人が訴えられる呼吸苦ほどガスの状態は悪くはなかったという状態です。

西村：ありがとうございます。では、病理解剖の所見を説明させていただきます。解剖は開胸・開腹で、開頭による脳脊髄の採取によって行われました。私のほうからは胸腹部の所見についてご説明させていただきます。

64歳の女性の症例で、死後3時間53分で執刀を開始しました。身長は148 cm、先ほど体重は46 kg ぐらいとおっしゃっていました。

開胸所見になりますが、ご覧のとおり、体幹部を主体に脂肪の増生があります。先ほどおっしゃっていましたように、ステロイドによる中心性肥満の所見だと思えます。

それに対しまして、両側の上下肢はかなり細いです。おそらくこれは廃用性委縮もあると思うのですが、触った感じでは筋肉がほとんどないような感じで、ペタッとした感触の両側上下肢になります。一部、これは右手の手掌になりますが、平坦な手掌だと思えます。特に母指丘筋の平坦化が目立ちますが、それだけではなく、いずれの手掌部も平坦化しておりまして、筋萎縮を認めています。

この方は寝たきりの状態がかなり長かった方で、仙骨部に4 cm 大の褥瘡を認めています。骨に達するようなかなり深い潰瘍形成がありますが、膿の漏出とか出血といった感染兆候はあり

ませんでした。

開胸・開腹になります。オリエンテーションはこちらが頭側、尾側になります。腹部がこの領域で、胸腔がこの領域になりますが、見ていただいて、この黄色い部分というのが脂肪成分です。かなり脂肪の沈着が多い方で、腹腔内の脂肪量が多い方です。

これは肝臓で、横隔膜になります。胸腔がご覧のとおりこれだけしかありません。かなり腹部内容に圧迫されて胸腔の狭小化があります。どの程度かといいますと、横隔膜の高さでお示します。解剖は仰臥位で行うのですが、それでも普通は第4肋骨かそのぐらいの高さです。横隔膜の高さはそのぐらいまでなのですが、この方は第2肋骨まで挙上しておりました。横隔膜の挙上による胸腔内容積の狭小化があるという所見です。

横隔膜をサンプリングしています。見た目でもかなり菲薄化していると思うのですが、これはルーベ像で、骨格筋を見ていきます。横隔膜は骨格筋で形成されていますが、固定のアーチファクトがあるのですが、およそ太さの保たれた骨格筋群があるのに対して、ところどころこのように太さが不均一な骨格筋の集団が見られます。

拡大を上げますと、この辺りの骨格筋の径というのは大体80~100 μm ぐらいだと思います。普通は骨格筋が60~80 μm ぐらいなので、正常からやや肥大しているぐらいの骨格筋があるのですが、先ほど大小不均一な径ですと申し上げた領域では、萎縮した筋線維が領域として見られて、およそ正常な骨格筋群と隣り合わせで見られるという所見です。これは、神経原性筋萎縮を示唆するような group atrophy の所見だと思います。

それで、写真が撮れていないのですが、もう一つ、肋間筋がかなり薄くなっておりまして、外した胸郭では、肋骨を透かして見ると光が透けて見えるぐらい肋間筋は委縮していました。

また呼吸に関するものなのですが、肺の所見を申し上げます。重さは右肺が174 g、左が116

gです。重量の増加はほとんどないのですが、見てのとおり、比べてみますと左肺がかなり大きさが小さくて、虚脱している肺でした。これが縦隔面から見た右、左なのですが、こちらが腹側、こちらが背側になります。背側の色調が暗赤色調で、鬱血を示唆する所見です。この方はかなり寝たきりでしたので、重力による血液分布の不均一があったのだと思います。

剖面を入れますと、やはり左肺がかなり縮んでいます。全部、割を入れてみたのですが、肉眼的にはっきり肺炎というのは見つからなかったです。

ミクロで見っていきますと、まず、虚脱していますと申しあげました左肺になります。ほとんどエアスペースがないです。拡大を上げてても、ガス交換ができるべきエアスペースがまったくないという所見です。これはほとんど肺全体に広がっていました。虚脱無気肺の所見です。

先ほど、マクロでははっきりした肺炎像が見つかりませんでしたと申しあげたのですが、ミクロで見ますと、左肺の下葉に全体ではないのですが、一部分、細胞成分が非常に多い領域がありました。これは拡大を上げてみますと、好中球の密な浸潤がありまして、急性肺炎像が見られています。はっきりした真菌とか細菌の菌体というのは見られませんでしたので、原因が何かということまでは特定しにくいです。以上が左肺です。ですから、左肺は無気肺と、一部、急性肺炎像を認めます。

右肺は、逆にこの白く抜けているところは全部エアスペースなのですが、肺胞腔のスペースがかなり広がって拡張しています。所見としては気腫性の変化になるのですが、いわゆるタバコによる COPD、肺気腫とか、あと、若年で見られる気胸に伴うような気腫性の変化とは違って肺胞隔壁の線維化も乏しいですし、分布も特徴があるわけではなく肺全体に見られるパターンですので、おそらく陽圧換気に伴う気腫性変化で見られる所見ではないかと考えたのですけれども、先ほど BiPAP のこともお聞きして、時間経過で合致するかどうかはちょっとわからないです。右肺には肺炎像はありませんでした。

以上が呼吸に関する所見になります。

司会：すみません。ちょっと聞き忘れたかもしれませんが、胸水の貯留はありましたか。

西村：すみません、ありました。

司会：量はどれくらいでしたか。

西村：右が 60 cc、左が 400 cc です。やはり左右差があって、左優位の、しかも左が淡血性の胸水です。腹水は 200 cc で、それほど多くはないです。よろしいでしょうか。

司会：はい。

西村：腫瘍についての所見になりますが、これは頭側、尾側のオリエンテーションで見てください。右腎が 101 g、左腎が 104 g で、重量の不足はないです。そして、尿管をつけて膀胱まで一塊で採っています。この膀胱の裏には子宮も同時に採取しています。膀胱は全摘切開をしています。膀胱後壁ですが、およそ 6 cm の腫瘍を認めます。かなり表面にデブリが付いておりまして汚い感じの腫瘍になっています。

もう一つ、尿管の太さに左右差があるのがおわかりかと思います。左の尿管径が増大しています。

尿管口をゾンデでさぐってみたのですが、右の尿管口は開放していました。左の尿管口は腫瘍に巻き込まれて、ゾンデでそこを探ってもわかるような状態でした。

これを、このラインで割を入れています。オリエンテーションは頭側、尾側で、ここが膀胱で、その背側に子宮、膣があります。先ほどの腫瘍はこのような輪郭でなぞれます。固定するともっとよくわかるのですが、同じく膀胱、子宮、膣になります。この黄白色というか、黄白色調の腫瘍が問題となっている病変です。これでこういうふうになぞれると思います。これでも、おそらく一番先進部がこの辺りになりますので、肉眼的にも子宮への浸潤があると判断しました。

ここが膀胱壁で子宮頸部の辺りなのですが、腫瘍の先進部はおそらくここの辺りです。子宮への浸潤を伴う腫瘍性病変です。これも先進部は圧排性にみえますが、細かく見ますとやはり浸潤性の小塊状で小さい塊を形成してギザギザ

と浸潤している腫瘍でして、ここにも腫瘍があります。これも腫瘍です。これはリンパ管になりますので、脈管侵襲を伴う膀胱癌です。

組織型としましては、不定な核を持つ多稜形の細胞がシート状に浸潤していました。特徴的な垂直に核が並ぶようなところも見られまして、尿路上皮癌になります。以上がその局所浸潤です。ですから、浸潤性尿路上皮癌で、子宮への浸潤を伴っている脈管侵襲ありです。

それに付随するものとしては、腎臓も一緒に取ったのでそれをお示ししておきます。先ほどもしやいましたように左の尿管の拡張があって、ちょっと水腎症気味かなという印象を受けました。組織を見ますと、左の腎臓なのですが、断面ではそれほど変化はないかなと思っていたのですが、領域を持って炎症細胞が浸潤している部分があって、組織も変化が見られます。

このように好酸性の液体を含んで拡張している管が尿細管になります。こういうところなのですけれども、尿細管の拡張があって、その周りには炎症細胞が浸潤しています。そして、この丸いベタツとしたものは全部、硬化した糸球体です。この視野ではほとんどの糸球体が硬化しています。これは慢性腎盂腎炎の像です。先ほど言いましたように、左の尿管口が腫瘍に巻き込まれて尿管拡張があるので、尿の逆流が起こっての慢性腎盂腎炎で一つ流れはできるのかなと思います。

これは先ほどのような変化のない部分と、あと、右も同じような所見なのですけれども、一部、非特異的な炎症が所々にあるのですが、特に大きな変化はないです。この方はステロイドで糖尿病がおありということなのですが、いわゆる糖尿病で見られる血管の硝子化ですとか、あと、びまん性、もしくは結節性の糸球体硬化はありませんでした。

また、腫瘍関連で転移です。先ほどは局所浸潤で原発巣だったのですけれども、転移巣についていくつかお示しします。問題となっておりました頸椎のサンプリングをした椎体です。C5で、C6、C7、ちょっとどのへんまでサンプリングしたかははっきりしないのですけれども、

ある程度の長さでサンプリングをしています。解剖の操作のときに私は胸腹部のほうをメインにしておりまして、介助者がサンプリングをしたのです。その所見としては、はっきりした脊髄の圧迫というのはなかったと所見を取っています。この椎体自体も肉眼的には特に変形はないです。ただ、ミクロで見ますと、これは骨梁で骨髄になるのですけれども、骨梁を破壊するようにして浸潤する腫瘍性病変を認めます。

拡大を上げますと、先ほどと同じ尿路上皮癌の組織像です。ですから、これはC5、C6に見られた骨転移巣になります。

司会：これは椎体側なのですか。

西村：椎体です。

そして、肺に戻るのですが、肺の右の上下葉と左の下葉に1 cm ぐらいの結節を認めています。これもサンプリングしてみたところ尿路上皮癌の転移になっております。肺の転移巣が計3個、最大でも1.7 cmで、一部、胸膜にちょっと顔を出しているかなというところもあったのですけれども、そこだけで、他にその周りとか胸膜表面に癌性胸膜炎とする所見はありませんでした。

以上が膀胱癌とそれに関連する転移巣の所見なのですが、甲状腺はマクロのときは所見はないと思っていたのですが、ミクロで見ますと、ここに径3 mmの結節が見られます。構造としては濾胞構造を保つような感じなのですが、拡大を見ますと白く抜けたすり硝子状の核ですとか、核内封入体ですとか、核に溝がある核溝と言いますけれども、こういった特徴的な細胞の増生がありました。これは先ほどの膀胱癌とは別の原発で、甲状腺の乳頭癌、papillary carcinomaの所見です。この方は臨床経過中には全然認識されていませんでしたので、解剖で初めて見つかった癌ということですので、latent癌になります。

一応、この方は膀胱と甲状腺に二重癌があるという方なのですけれども、もう一つ腭臓に、癌ではないのですけれども、上皮の増殖性病変がありました。腭臓自体は脂肪浸潤がありまして、萎縮があって、加齢性的変化に相当すると

思います。

あと、糖尿病がおありなのですけれども、ラ氏島がけっこう保たれておまして、あまり積極的に糖尿病という変化が見受けられませんでした。

膵管ですけれども、低乳頭状に増生する上皮成分がありまして、拡大を上げますと、やはり乳頭状に増生する上皮です。ただ、異型はそれほどないです。

こういう病変というのが、いわゆる PanIN と言われる、Pancreatic Intraepithelial Neoplasia で、1 から 3 まで分かれていますのですけれども、3 は癌です。2 は癌ほどではないけれども異型がある。1 はもう異型がほとんどないという病変で過形成とかも入るのですけれども、1 から 2 ぐらいの病変で、癌ではないと思います。ですから、一応、PanIn 1 に相当する病変があると申し上げます。以上がその腫瘍、もしくは増殖性病変の所見です。

あと、他の臓器をざつとお示ししています。心臓は 323 g で、ちょっと重たいかなと思います。右房の軽度拡張がありました。これは剖面になります。左室、右室になります。右室もちょっと拡張しているかなという感じです。ただ、見た目、線維化とか梗塞巣などはなさそうです。組織で見ましても梗塞や線維化等はありませんし、沈着物もないです。心筋の横径も保たれておまして、錯綜配列とか構造の乱れもないです。特に大きな変化はないと思います。

あと、肝臓です。785 g で身長としては小柄な方なので、このぐらいかと思います。見た目、マクロ所見で特に問題はないです。ミクロなのですが、中心静脈域を CV でお示ししています。そして、門脈域を P でお示ししていますが、この白く小さく抜けている腔がおわかりでしょうか。これは脂肪沈着があるのですが、分布としてはおおよそ CV—central vein の周りに脂肪沈着がごく軽度です。おそらくステロイドによる変化だと思うのですが、肝細胞の変性は乏しいです。特に肝機能を大きく障害するような所見ではないと思います。門脈域もきれいに保たれていますし、炎症細胞浸

潤も乏しいです。

あとは副腎です。重量はそれほど増減はないのですが、この方はステロイドを使われていますので、この輪郭はわかりますか。オレンジ色のところが皮質になるのですが、2 mm ぐらいが普通と言われているのですけれども、この方は 1 mm あるかないかぐらいなので、副腎の萎縮はあります。副腎萎縮の所見です。

あとは消化管だけになります。特に大きな病変はありませんでした。胃も intact です。消化管は粘膜面から見て、組織で見てもきれいです。特に問題はありませんでした。

以上が病理解剖の胸腹部の所見になります。たくさん書いたのですけれども、ダブル・キャンサーとしてここを二つ挙げました。一つは局所浸潤およびメタを伴う膀胱癌で、latent 癌として甲状腺癌を挙げました。あとは、先ほど最初のほうに申しました呼吸器関連の所見を挙げております。一応、病理、胸腹部としてはこんな感じです。

司会：ありがとうございます。今までのところ、全身解剖の結果を述べていただきましたが、この時点での質問はいいですか。

ちょっと追加です。椎体のところの病変を示していただいたのですけれども、椎弓側の解析はどうですか。

西村：サンプリングできないです。どういうふうにも所見を取ったのか、私は本人ではないのでわからないのですけれども、一応、圧迫はなさそうかなという感じでした。やはり解剖の操作中ですので、そこまで詳細に検討できたかはちょっと自信がないという感じで申し訳ありません。

司会：あとは、横隔膜がけっこう group atrophy があり、かなり慢性的な変化だと思うのですけれども、どれぐらいのパーセンテージでああいう萎縮の変化があるのですか。

西村：この方の横隔膜についてですか。

司会：はい。

西村：すみません。横隔膜のサンプリングは全部はしていないのです。1本〜2本、取ったのですけれども、ほとんど group atrophy、まだら

状にアトロフィーが来ている感じでした。

司会：かなり全体的には横隔膜の機能は普通より落ちているし、それから、先ほどおっしゃった肋間筋の機能もかなり落ちていらっしゃる。かなり低換気になっても仕方がない状態だったところへ、さらに無気肺も加わったというような感じですね。

西村：そうですね。胸水も 400 ml なので、普通の胸腔の容積があればすごくしんどいわけではないと思うのですが、この方はもともと胸腔の容積が少ないので、そこに 400 ml の胸水がたまったということは、かなりの低換気というか、しんどい状態になるのではないかなと思います。

司会：ありがとうございます。研修医の先生からはよろしいですか。どうぞ、はい。

司会：では、伊東先生、お願いします。

伊東：では、私のほうから脳と脊髄の所見を述べていきます。脳の重量は 1102 g です。これは背側面から見たものですが、脳回の形成異常、萎縮はみられません。脳表の静脈の怒張が認められます。これは、最終的に亡くなる前に呼吸障害があったということを示唆するものです。

頭蓋底から見たところですが、大脳と小脳、そして脳幹のバランスは正常に保たれています。脳底動脈の動脈硬化は糖尿病があったということですが、認められません。

視神経、乳頭体、動眼神経です。これが視交叉の部分ですが、視神経は両側とも高度に平坦化して、透明感があるような状態になっ

ています。(図 6)

これが脊髄です。脊髄は C3 ぐらいから LS レベルまでとってあるのですが、ご覧になったように、C から Th、そして L、S レベルまで、全長にわたって高度に萎縮をしている状態です。頸膨大はまったく認められません。腰膨大はわずかに認められる状態です。

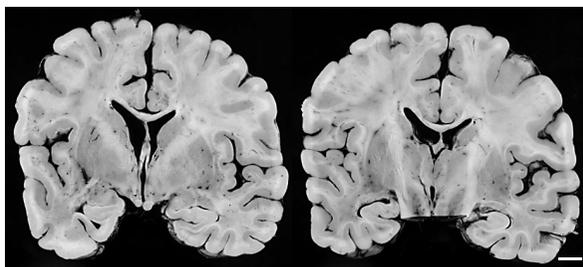
これを強拡大にしたものです。頸膨大はまったく認められません。Th レベルは全長にわたって非常に細く、ただ、わずかに腰膨大が認められるという状態です。馬尾に異常はありません。

これが脳の前額断です(図 7)。順番に前のほうから切っていくと、これは患者さんを後ろから見ていると思ってください。ですから、向かって右側が患者さんの右脳、左側が左脳ということになります。これは、基底核が一番大きく見えて、前交連が観察されるレベルですが、大脳の皮質、白質のプロポーションは正常で、脳梁に萎縮はありません。脳室は左右対称で、脳室拡大もありません。これが



Weight: 1102 g

図 6



Scale bar=1 cm

図 7

やや尾側で、乳頭体が見えているレベルですけれども、基底核、尾状核、被殻、淡蒼球、扁桃体の萎縮はなく、ボリューム的にはほぼ正常な脳です。

少し尾側へ行きますと、ここで視床が出てきます。視床の腹側にレンズ状の視床下核、黒質が少し見えているレベルになります。ここが基底核の尾側ですけれども、深部灰白質である視床も基底核も萎縮はございませんし、大脳の皮質白質もボリューム的には正常で、白質には、明らかな脱髄斑は認められません。これは、視床の尾側端の視床枕というところ です。そして、両側の海馬にも萎縮はなくほぼ正常に近いものです。

これは中脳です。各々中脳、橋、そして延髄のレベルです。中脳で黒質の pigmentation は正常です。中脳にも脱髄斑は肉眼的には認められません。

橋ですけれども、青斑核の pigmentation は正常で、橋は背側、腹側ともに、ボリュームはほぼ正常で、明らかな脱髄斑は認められません。

延髄です。ここは錐体で背側は下オリーブ核ですけれども、正常な構造が認められて、明らかな脱髄斑は認められません。

小脳です。こちらが左側で右側ですけれども、小葉構造がきれいに保たれていて、歯状核もボリュームは正常で中・小脳脚の白質のボリュームも正常に保たれています。

ここからは組織学的な所見です。これが視神経です (図8)。こちらが左側で、こちらが右側

です。この上の二つは HE 染色で、下の二つは KB 染色で、ミエリンを青色に染める染色です。

左側の視神経は、一部、神経線維が残っていますし、ミエリンも若干保たれていますが、右側はほぼ全域にわたって壊死性病変の瘢痕化がみられます。吻合するような血管の新生が目立つ瘢痕組織で置き換わっています。ミエリン染色では、本来ミエリンが存在する視神経にはほとんどミエリンが脱落している状態です。

これを強拡大でみます。左の神経線維の残存しているところはミエリンの染色性が認められますが、神経線維の脱落部ではミエリンが完全に脱落している状態です。右側のほうは全体にわたってミエリンは完全に脱落していて、この青く見えるのは網目状に増生している瘢痕部分の血管です。

この上の二つはニューロフィラメント、つまり軸索の状態を見ているものです。左の KB 染色体が残存しているところには軸索も少し残っておりますけれども、ミエリンが脱落しているところは軸索も落ちています。右側はわずかに腫大した軸索を残すも殆どミエリン、軸索ともに脱落している状態です。下の染色は GFAP、つまりアストロサイトのフィラメントを認識する免疫染色ですけれども、このように血管壁の太くなった新生血管、瘢痕のところの血管の周囲は完全に GFAP の染色性、つまりアストロサイトのグリアフィラメントの染色は陰性です。

AQP4 の染色をいたしますと、血管壁が肥厚・硝子化した瘢痕部位の血管周囲にアストロサイトの足突起に発現する AQP4 の染色性が完全に欠如しています。アストロサイトの足突起と血管壁で形成される blood-brain barrier が破壊されていることを示唆します。

これが視交叉のところ です (図9)。こちらが右側でこちらが網膜側です。この症例は右の視力の低下から始まったようですけれども、視神経の変化も右のほうが高度で視交叉の部分では右側の交叉性の線維が特に強く侵されている状態です。右側に、耳側半盲があったのではないかとすることを示唆する視交叉の部分の脱髄、軸索の脱落を示す所見です。

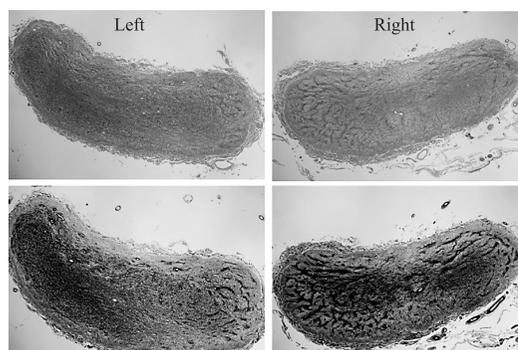


図8 Tractus opticus

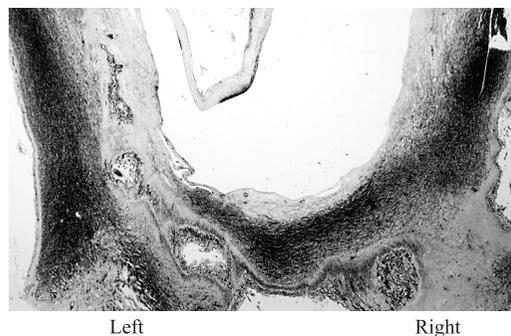


図9 Chiasma opticum

ここからは脊髄になります。脊髄はCからThまでほとんど同じような所見ですので、これは唯一前角の神経細胞が残っていたC8の部分をお示ししています。こちらはHEですけれども、こちらが腹側でこちらが背側です。ここが本来であれば前角のあるところで、こちらが後角です。そして、後索があって側索があって前索があるという構造ですけれども、低倍で見てもわかるように脊髄は扁平化しています。それだけではなくて、このように、ほぼ横断性に灰白質も白質も含めて不規則に融合する壊死性病変とその瘢痕で置き換わっている状態です。

ミエリンの染色で末梢の脊髄神経と比較すると脊髄の病変部では髄鞘が前側索まで完全に脱落して後索のごく一部に残っているだけです。それだけではなくて、灰白質も壊死性の病変で置き換わっています。

C8の左側前角に、わずかに motor neuron が残存しているところがありました(図10)。そういうところを見ますと、これはニューロフィラメントの染色で、軸索と神経細胞のフィラメントを染めるわけですが、この神経細胞が残存しているところでも軸索は不規則になり、スフェロイドと呼ばれている軸索腫大や、ソーセージ様に膨らんだような異常な軸索が存在している状態です。こちらは前索のほうですけれども、腫大した軸索が不規則なかたちで散在性に残っている状態です。

これは横断性に広範囲にやられている部分ですけれども、側索の一部が残っているだけで、

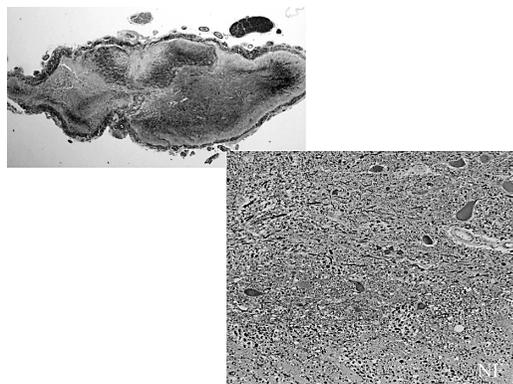


図10 Spinal cord at C8

前角も後角も、そして後索、側索が融合性の壊死性病変となり、瘢痕化しています。ミエリン染色をいたしますと、広範囲に白く抜けています。この白く抜けているところはミエリンが脱落しているところです。ここはちょうど中心管のところですよ。

これはニューロフィラメントで、軸索の状態を見たものですが、ミエリン同様に軸索も脱落しています。

これはTh4のレベルです(図11)。Thは全長にわたって同様の病変を示しており、肋間筋の高度の萎縮を示唆する所見です。HEで見ますと、脊髄は丸いですが、萎縮のために平坦化して、ここに、前索の一部が残っていますが、前角も後角も後索も融合するような壊死性病変となっています。同部分をミエリン染色いたしますと、白く抜けた淡明化が見られて、ミエリンが脱落している所見です。

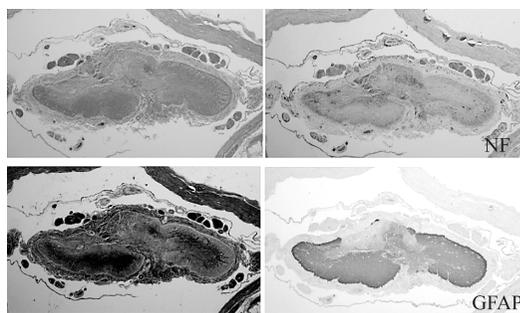


図11 Spinal cord at Th4

しかし、それだけではなく、これはニューロフィラメントの染色で軸索を染めるのですが、軸索も広範囲にわたって落ちている。つまり、炎症性の脱髄性疾患なのですが、ミエリンだけでなく軸索も共に落ちている。つまり、脱髄というより、むしろ壊死性病変に近いということになります。GFAPの染色性は、特にこの背側の癩痕化が強いところで欠損しています。

これはAQP4の免疫染色をしたものです(図12)。先ほどのGFAPの染色性の欠損よりも広範囲にAQP4の染色性の欠損が見られます(図13)。しかも、肥厚・硝子化した血管の周囲で斑状に抜けているのが特徴です。

強拡大しますと、特徴的なのはこのように硝子化した壁の厚い血管の分布と、その周辺でAQP4の染色性が欠如していることです(図14)。

また、別の部分ですけれども、このように融合する癩痕化した病変部にAQP4の染色性は欠損しています、小さな血管の周囲もAQP4の染

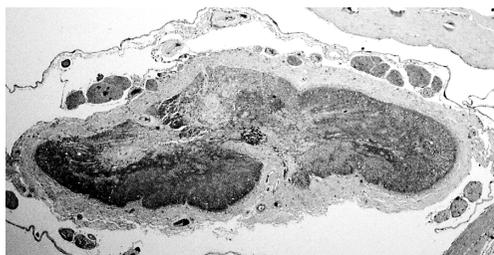


図12 Immunohistochemistry for AQP4

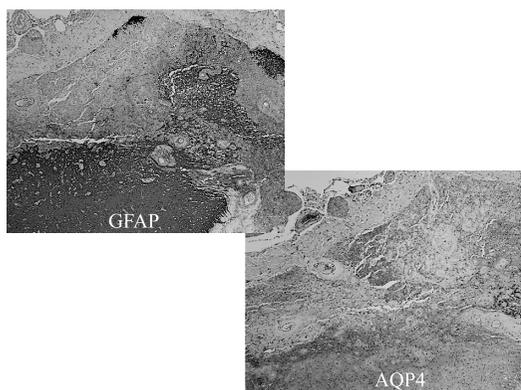


図13 Spinal cord at Th4

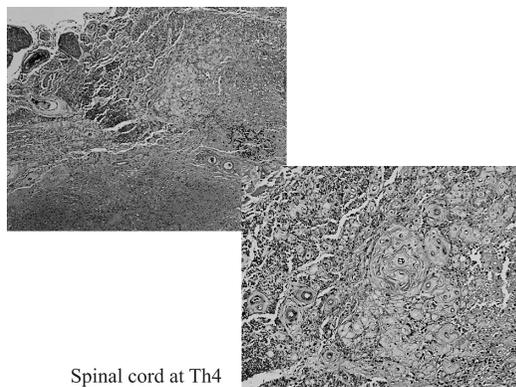


図14 Spinal cord at Th4

色性は欠如しています。この部分のGFAPの染色も同様に欠如している状態です。つまり、アストロサイトのエンドフィートのところに発現しているGFAPの免疫原性と、そこに本来存在しているAQP4が欠如している状態です。

HE染色でもう一度見てみます。本来はここが前角で、後角です。こちらが背側でこちらが腹側になるわけですが、ほぼ横断性の壊死性病変で置換されておりまして、その部分を見ると、NMOでは非常に特徴的なのですが、硝子化した非常に血管壁の厚い血管が多数見られるという所見です。硝子化した厚い血管壁を有した血管が癩痕組織の中に多数見られるというのが、NMOの病変部分の特徴的な所見です。

Th8もほぼ同様です。先ほどのTh4と同じで、平坦化した脊髄に横断性壊死性病変がみられ、同部のミエリンの染色は欠如しています。GFAPの染色性が特に後索と後角で脱落するとともに、ニューロフィラメントの染色性が落ちて軸索も脱落しているという所見です。そして、AQP4の染色を行いますと、GFAPの染色性の脱落よりも広範囲にAQP4の染色性の脱落所見が認められました。

強拡大すると、特徴的なことは、タマネギ状に硝子化した厚い血管壁を有する血管の増生で壊死病変が置き換えられている所見です。同部位ではAQP4の染色性は完全に欠如しています。

これも同様にAQP4の染色ですが、後索後角

で AQP4 の染色性が欠如している状態です。

これが L レベルです (図 15)。腰膨大はわずかに認められましたが、L レベルでは、比較的脊髄の正常な既存の構築が保たれています。しかし、ミエリンの染色性は側索で淡明化はしています。ただ、前角、後角には、先ほど見たような明らかな壊死性病変は認められません。

ところが、中心管の近傍に好中球や好酸球の血管周囲性浸潤を伴った急性の壊死が認められています (図 16)。強拡大しますと、好中球の浸潤が主体ですが、この壊死の部分に血管壁の肥厚した血管が多数認められます。これが急性期の NMO に特徴的な所見と考えられます。同部分の軸索ですが、まだ比較的保たれています。

これはミクログリアの染色 (図 17) です。脳のマクロファージを染める染色ですけれども、

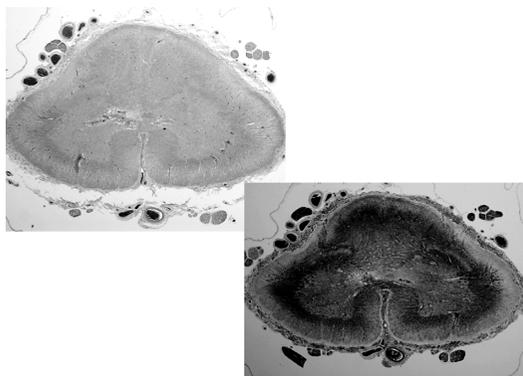


図 15 Spinal cord at L1

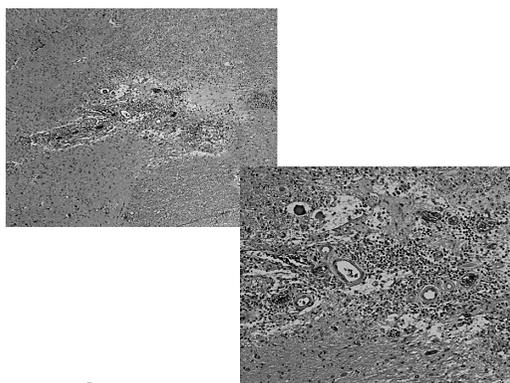


図 16 Spinal cord at L1

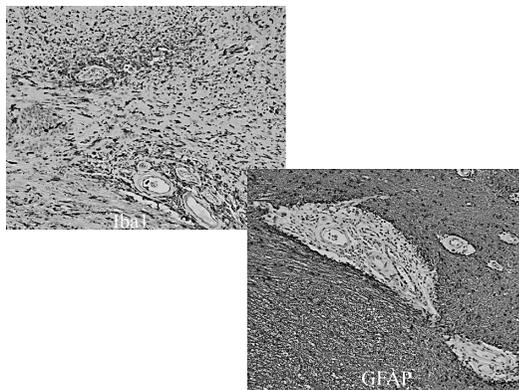


図 17 Spinal cord at L1

このように茶色く見えているのが活性化したミクログリアですが、急性の病変のある部分はミクログリアが強く活性化されています。

これは GFAP の染色ですけれども、肥厚した血管周囲、炎症細胞浸潤がある部分には、GFAP 陽性の、アストロサイト (突起) が完全に欠如しています (図 17)。

これは橋腹側の正中部分です。ミエリンの染色で、この橋から小脳へ行っている横橋線維ではきれいにミエリンが保たれています。ところが、橋の正中に、血管周囲性の好中球浸潤を主体とした急性の炎症所見が認められます。同部位ではミクログリアが強く活性化され浸潤しています。

この橋の正中では、急性の炎症所見、炎症細胞浸潤があるのですが、ニューロフィラメントは保たれています。ところが、GFAP の染色性が血管周囲で完全に欠如しています。同部分の AQP4 の染色をいたしますと、より広範囲な領域で AQP4 の染色性が欠如しているということがわかります。

これは左の扁桃核です。肉眼的にはまったく脱髄巣、あるいは壊死はなかったのですが、ミクロのレベルではこのように好中球浸潤を伴った急性の炎症所見が認められます。浸潤している細胞は好中球と好酸球が主体で、典型的な NMO の急性期の所見です。

これは NMO の所見ではないのですが、視神経が一番最初にシナプスをつくる外側膝状体です

(図 18). 外側膝状体は形態は保たれていますが、全体に萎縮しています。これが magnocellular, 腹側のほうの大きな神経細胞がある層ですけれども、1個1個の神経細胞が小さくなっています。神経細胞の脱落は明らかではないですが、萎縮と共に神経細胞周囲の neuropil, つまり、シナプスをつくっているエリアの容積が小さくなっています。Neuropil の減少と神経細胞の萎縮を伴っており、視神経からの投射を失った外側膝状体の二次的な変化の所見と考えられます。

これは背側の層の parvocellular ですが、神経細胞の脱落はないけれども萎縮と neuropil の減少が認められます。視神経からの投射を失った二次的な変化と考えられます。同部分には急性の炎症所見はございません。

GFAP の染色ですが、GFAP の染色性を示す活発な反応性のグリオシスが見られます。

NMO の病変部位では AQP4 の染色性の欠如、GFAP 陽性のアストロサイトが欠如していますが、NMO の本来の病変でないところでは反応性のアストロサイトの増生が認められるという所見です。

この方の神経病理学的診断は、neuro-myelitis optica—NMO (図 19) です。所見は、説明しましたように、optic tract の軸索とミエリンの脱落、それと、脊髄には C から Th 全長にわたった長軸方向に長い横断性の壊死が認められて、同部位には GFAP 陽性のアストロサイトが欠損しているのと、AQP4, アストロサイトが突起の

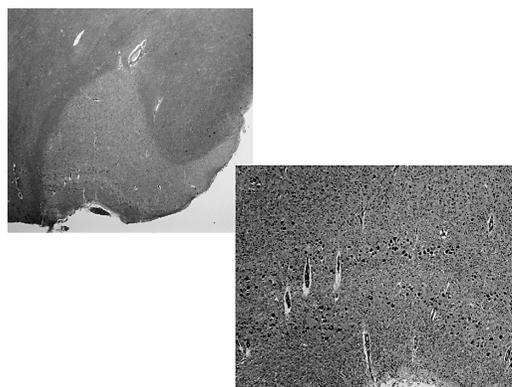


図 18 Nucleus geniculatum laterale

Neuropathological Diagnosis

Neuromyelitis optica

1. Loss of axons and myelin in the bilateral optic tracts.
2. Longitudinally extensive transverse necrosis with loss of GFAP- and AQP4-immunoreactivity in the spinal gray and white matter at the cervical and thoracic level.
3. Microscopic active necrosis in the left amygdala and central pons.

図 19

部分に持っている水チャネルの分子の免疫染色性が完全に欠如していました。

もう一つは、この方は臨床的にはまったく再発の所見はなかったのですが、扁桃体、橋、形態的には比較的保たれている L, S レベルの脊髄に急性のネクロシスが認められたというのが脳・脊髄の所見です。以上です。

司会：ありがとうございます。私はこの CPC で何回か伊東先生に説明していただいているのですが、それでも毎回ちょっとびっくりするようなことを実は教えてもらっている感じがします。私が研修医で君たちと同じ頃に、最初に Marcus Gunn 瞳孔とあって、目のところにあてたときに視神経炎のときに特徴的な所見が出るのですが、それを実際示唆するように交叉する線維は保たれていて、右の視神経のほうが障害されているけれども左側は反応されるというのを、病理結果で出していただきました。

それから、ちょっと話が違うのですが、C の 8 のレベルのところだけ？モニタージュがポコッと出ましたよね。あの方は本当に最後は、実はほとんど手が動いていないのですが、小指の先だけがちょっと動いていたのです。それはずっと不思議だなと思っていたのですが、やはりちゃんとあそこの神経の細胞が保たれているとか、本当にちょっとこういうふうにご覧になっていただくといつもびっくりします。

研修医の先生からはどうですか。質問とかはありますか。どうぞ。

研修医：AQP4 抗体の染色性が失われている部分のほうで、GFAP とか、ミエリンの染色性

が失われているという部分よりも広いということだったと思うのですが、それはそのAQP4の染色性が落ちることが時間的に先に起こるからというふうに考えたらいいのですか。その染色性が落ちているというのは、病態上で問題となるか、AQP4抗体がここにいるから染色性が失われるというふうに考えたらいいのですか。

伊東：AQP4を持っているアストロサイトの突起にAQP4の抗体が結合し、2型アレルギー反応を起こしてアクアポリンが落ちていく。そのために、アストロサイトの足突起が2番目に落ちていきその結果血管・脳バリアが破壊されるということの意味しているということです。急性の病変の部分でみると、GFAPがまだ保たれている部分でもアクアポリンの染色性が落ちていることから、AQP4という分子がなくなる場所から始まっていくのだと思います。

司会：その辺り、では、もう少しだけ説明してもらいましょうか、藤井先生。NMOとAQP4の話をもとめてもらっているのをお願いします。

藤井：最後に少し臨床のほうから、主にNMOに関して少しまとめたお話をさせてもらいます。

NMO-IgGは、先ほどのAQP4抗体のことです。NMOという疾患自体は視神経脊髄炎と日本語で訳しますが、名前のおり脊髄と視神経に病変を来す自己免疫疾患であるということがわかっています。それに対して、もともとと同じ病気だと考えられていたMSというのは、自己免疫疾患と考えられてはいるものの、いまだに決着はついていない疾患です。

NMO患者さんにおいては、しばしば再発性の視神経炎を来して、前にも申し上げたとおり、視力障害はMSよりも重篤である傾向があります。従来NMOはMSの一亜型と考えられていて、特に比較的本邦に多いと言われていたのですが、2004年にMayo Clinicと東北大学の共同研究によって、疾患特異的自己抗体である、NMO-IgGが発見されて、MSとは異なった疾患群であるということが明らかになりました。

さらにその後研究が進みまして、先ほどから伊東先生がおっしゃっているように、2005年に対応抗原がアストロサイトの足突起のところに高密度に発現しているAQP4という水分子のチャンネルであるということがわかりましたので、それ以降、AQP4抗体という言い方をするようになっていきます。

NMO-IgG抗体、AQP4抗体というのは、NMO患者さんにおいては感度が、論文によって少し異なりますけれども、71% (54~71%)、特異度が90%以上で陽性であるということが言われております。MS患者さんではなくて、かつ視神経炎だけを繰り返している患者さんの25%、あるいは、MS、NMOの診断基準を満たさないのですが、脊髄の病変だけを繰り返している患者さんの、多いと80% (38~80%) ぐらいにも認められるということです。

それぞれ、MSに関しては、McDonaldの診断基準、NMOに関してはWingerchukらの診断基準があるのですが、そういったものに当てはまらないものの中でAQP4抗体陽性の疾患群があって、独立した疾患概念として確立しつつあるというのが現状です。

先ほど、病理を詳しく説明をいただいたのですが、MSと比較してどう違うのかということ、少し簡単にお見せしたいと思います。こちらがMSの病理像で、NMOの病理像です。先ほどから繰り返してご説明いただいているように、AQP4の欠損が先にあって、その結果アストロサイトの障害が起こってGFAPが低下してくることが主な病態だろうと考えられています。MSの患者さんで見るとAQP4というのは比較的保たれていますし、NMOでは逆に白くごっそり抜けてきます。AQP4が欠けたところに一致して、NMOの患者さんではGFAPの染色性も落ちてきます。

それと比較して、MSは髄鞘が脱落する疾患です。KB染色で見ていた青い染色で染めていたところが落ちていっているあたります。これはmyelin basic protein (MBP) で染めていますが、MSに関してはMBPが非常に落ちていっているのに対して、NMOに関しては、軸索が障

害されて神経細胞そのものが障害されてきますのでやがては脱落してはくのですけれども、AQP4とかGFAPの脱落に比べると比較的軽度には保たれている特徴があります。病理学的にもNMOとMSというのは異なった病態であると考えられ、MSが脱髄に対して、NMOに関してはアストロサイト障害、アストロサイトパチーといった言葉が最近では使われています。

この症例の特徴的な点を挙げるため、NMOの一般臨床経過と本症例を比較してみました。先ほどから申し上げているとおり、NMOというのは再発頻度がMSよりも高く、EDSSによる、障害度評価も非常に重いということが知られています。

疾患概念が2000年代に入ってから分かれてきたため、なかなか長期に経過観察した報告は少ないのですけれども、ある論文の報告では障害の程度は、発症から75カ月程度で18%が永続的な視力障害、34%が何らかの後遺症が遺っていて、4人に1人(23%)は車椅子になっていると言われています。

また、死亡率に関しても、疾患概念自体がはっきり分かれる、AQP4抗体が見つかるまでは、5年で32%とかなり死亡率が高い病気だったという報告があるのですけれども、近年の報告では、治療法が確立されたこともあってそれに比べると減ってはいますが、75カ月、6年を過ぎてくると10人に1人(9%)は亡くなっています。

それと比べまして、本症例は発症から46年間、再発回数も明らかなものだけで40回以上あって、最終的に神経原性変化が起こって呼吸機能障害から死亡に至っています。当初はMSを想定して用いられていたのですが、早期から現在のNMOに対する標準治療であるステロイド治療が行われていたということが、NMOとしては非常に長期経過の良い症例であったということになると思います。

また、この方の経過の中で、重複癌が見つかっています。NMOと癌自体の検証というのは疾患概念が分かれたのが新しいこともあって今のところないのですけれども、今まで長期使っ

きた薬剤と癌の関連について少しまとめています。

ステロイドとメソトレキセートを長期に使用しておりますけれども、IARCという薬の発癌性をスクリーニングしている国際的な機関によるとどちらも発癌性は特にないグループ3の分類になっています。薬剤性の可能性も当初は考えたのですけれども、少し調べていくと、あまりないのかなということになります。

一方で、この方は発症10年目ぐらいからコントロールが悪いわけではないのですけれども、糖尿病にかかっておられました。ステロイド糖尿病の発症率自体は5~20%で、5人に1人は発症するということなのですけれども、糖尿病からの発癌リスクは、一般的に、膵臓癌、肝臓癌、直腸癌、乳癌、尿路癌、子宮内膜癌などで上昇していることが報告されています。

この方は膵臓が癌ではなくて増殖病変だけだったということなのですけれども、リスクとしては癌によって2倍近くまで上がると言われております。結果的に生命予後が良かったという点では早期からステロイドを使っていたことが功を奏しているとは思うのですけれども、その結果、長期的に出てくる合併症もこの方はこれ以外にも骨折や褥瘡などいろいろ問題がありました。治療による副作用、あるいは発癌性を高めた可能性もありますので、さらなる今後の治療方法の検討は必要と考えられます。臨床の面からは以上です。

伊東：NMO——neuromyelitis opticaの疾患概念は、炎症性の脱髄性疾患です。基本的にoptic nerveと脊髄がおかされるわけですけれども、いま説明があったように、NMO-IgGは多くの症例で、AQP4、これはアストロサイトのエンドフィートのところに発現している水チャネルの分子ですけれども、それに対する自己抗体ができる、血清中に上がっているというのが特徴的です。もちろん、これは本人のB-cellによってつくられてくる自己抗体なわけです。

発症年齢的にはMSに比較して、10歳ぐらいNMOのほうが高齢で、圧倒的に女性に多いです。特徴的なのはこのMRIの所見で、3椎体以

上にわたる長軸方向に広がる脊髄病変が NMO の診断に重要です。

これが MRI です。MS では、スポット状に high intensity が出てくるのが典型的な画像所見ですが、NMO では T2 では、このように長く広がる。つまり、3 椎体以上にもわたる長軸方向に長い病変というのが特徴的です。しかも、T1 で見ると、同部位が low になっていますが、嚢胞性、あるいは壊死性の病変を示唆するような所見です。

組織学的な所見です。組織像はミエリンの染色をしているわけですが、壊死病変ですので、ミエリンも軸索もどちらも脱落し、ミエリンの染色性が失われています。これは軸索を染色している銀染色なのですが、この壊死部分では、ミエリンのみならず軸索も落ちてしまっているということを示しています。

急性期の病変は、この方の L, S レベルの脊髄であるとか、あるいは橋で見られたように、好中球、好酸球が主体となった炎症細胞浸潤が特徴的です。

これは補体の染色をしたものですが、血管の周囲にロゼット状に、補体が沈着しています。そして、同じ部位に IgG の沈着があるというのが特徴です。

脳内に点線で示している所は脳室周囲ですが、この領域が AQP4 の発現が高いと言われていたエリアです。この患者では、MRI 画像で第三脳室から視床下部にまで及ぶ T2 で high な病変が見られます。

別の患者では、脳室の周囲に、ポストコントラスト-T₁で、high の部分が見られます。この患者さんの血清をマウスの脳にかけてみた所見ですが、マウスの側脳室の上皮細胞の基底側・外側の細胞膜および上衣下にあるアストロサイトの突起に患者血清が沈着しています。つまり、この部分は、AQP4 の発現しているところと一致しているわけです。

又、別の患者さんですが、FLAIR の画像では、第三脳室の周囲と第四脳室周囲に high intensity が見られます。この患者さんの血清をマウスの脳にかけてみると、第三脳室の周囲からずっと

脳室下層へ広がる血清の沈着が認められます。第三脳室の脈絡叢のところはまったく陰性です。ですから、第三脳室の周囲にこの患者さんの血清の中に含まれている IgG が沈着する部位、つまり AQP4 が発現している部分があるということを示しています。

これは本症例ではなく別の自験例の NMO の患者さんですが、この方では側脳室の周囲と脳梁に嚢胞状の病変が認められます、陳旧化した壊死病変（図 20）ですが、この部分の組織を見ると古い cystic necrosis で、脊髄と類似した病変であるのがわかります。

特徴的なのは、嚢胞状壊死部に肥厚、硝子化した血管がみられることです（図 21）。そして、HE 染色ではミエリンのみならず、軸索も脱落している所見が見られます。白質にも散在性にミエリンが脱落している部分が見られたわけですが、同部位に硝子化した血管が出現し



図 20

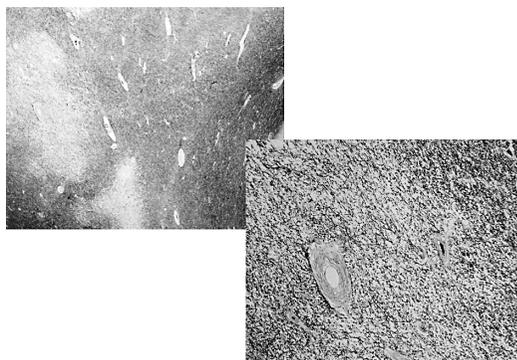


図 21 Occipital white matter

てくるというのが、このNMOの頭蓋内病変でも同じ機転が働いているということを示唆しています。

これが最後になりますが、patho-mechanismです(図22)。MSでは、原因がわからないですけれども、活性化したT細胞が細胞膜表面に発現している $\alpha 4$ インテグリンを介して、血管内皮のI-CAMやV-CAMに接着します。そして、血管壁を通過して、一部、脳の実質にT細胞が浸潤していくわけですが、その時に、MMP(MMP-9)という蛋白分解酵素を出して侵入が促進されます。

いったん脳実質に入った活性化したT細胞は、抗原提示細胞の表面に提示されたMHCIIとMSの抗原性分子の複合体をTCRで認識し、CD4(+)の, helper T-cellが再活性化されて、ケモカイン、サイトカインを放出します。それによってCD8(+) T-cell, ミクログリアが活性化されるわけです。一方、この出されたサイトカインによって補体の活性も起こってきます。基本的に、活性化されたCD4陽性T-cellによってリクルートされたCD8陽性の(T-cell), ミクログリア中心となり、炎症性の脱髄が起こってくるわけです。

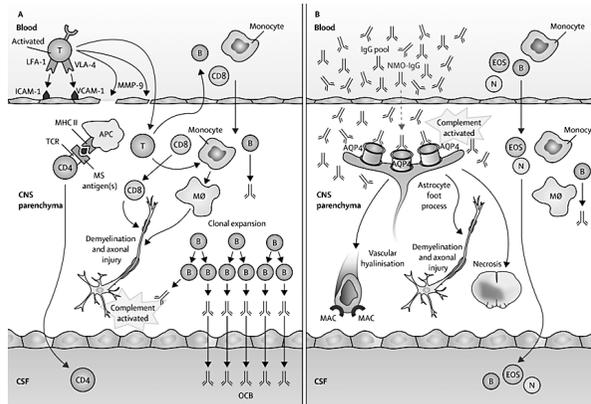
それともう一つ、サイトカインとミクログリアによってB-cellがモノクローナルに増えてく

るので、オリゴクローナルバンドの原因となるようなモノクローナルなIgGの産生が起こってくるのがMSの特徴です。まとめますと、原因はわからないですが、活性化されたCD4が再び脳で抗原提示細胞で活性化されて、CD8とミクログリアを活性化して炎症性の脱髄を起こすということが中心のメカニズムになります。

一方、NMOではNMO-IgGが形成されるわけです。これが脳の血管内に流れているわけですが、このNMO-IgGはAQP4に対する抗体です。これは脳の血管の内皮で、このすぐ外には基底膜があって、そこにはアストロサイトの足突起が接着してblood-brain barrierをつくっているわけです。ですから、このNMO-IgG, AQP4の抗体は、アストロサイトの足突起に触れやすいところにあるわけです。そして、いったんAQP4に抗体がくっつくと、アストロサイトのこの足突起が障害されて、blood-brain barrierが破壊されます。Blood-brain barrierが破壊されると、そこに好中球や好酸球がリクルートされてきて、炎症、壊死性病変を起こしてくるわけです。

それと同時に、この抗原抗体反応によって補体が活性化されます。補体が活性化されることが、さらにこの炎症を助長します。また、補体の活性化によってMACというコンプレックス

Immunopathological hypothesis in MS and NMO



Lancet Neurol 2007; 6: 805-15より引用

図 22

が形成されて、それが血管壁に沈着して、特徴的な肥厚した硝子化した血管を病変部につくってくるということが知られています。

一方、T-cellの活性化はほとんど起こらないので、NMOではオリゴクローナルバンドの原因となるようなモノクローナルなIgGの産生は起こらないのです。NMOとMSはpathomechanismがまったく違う病変であるということが今わかってきてNMOが一つの疾患概念として打ち立てられているわけですが、ただ、補体の活性化であるとか、病態にMS antigenがかかっているところなど、オーバーラップしているところも見られるのは事実だと思います。

最後にこの方の亡くなった経過ですね。病態のフローチャートを西村先生にお願いします。

西村：最後にフローチャートを考察として提示します。原疾患から死亡に至る一連の流れのメインのものを黄色でお示ししています。44年と書いてありますが46年です。

この方はNMO、視神経脊髄炎で、46年間の加療で寛解、再発を繰り返しておられた方です。その間に脊髄の委縮、壊死が進み、それに伴う呼吸筋機能の低下が一番大きかったと思います。慢性低換気、慢性呼吸不全を来しておりまして、最後は呼吸不全が悪化して死亡に至りました。

また慢性低換気を助長するもの、呼吸不全を悪化するものとして最後にお示ししている流れがあるのですが、これは治療にかかわるステロイド投与で中心性肥満があって、横隔膜挙上があったこと。また、両下肢の完全麻痺で寝たきり状態だったことも、横隔膜が常に挙上していた状態であったと思います。これに胸郭の狭小化、肺の虚脱が加わって、慢性低換気状態があったということです。

さらに、ステロイド投与から急性肺炎という、ちょっと言い過ぎかもしれないのですが、易感染性があったのかもしれないですし、嚥下障害か何かがあって誤嚥したのかもしれないのですが、急性肺炎を最後は起こしたということで呼吸不全が悪化した。また、その滲出性の胸水の貯留を起こして呼吸不全が悪化して

死亡に至ったというフローチャートを考察しました。

この原疾患とは別なのですが、申し上げましたように二重癌の症例です。膀胱癌は放射線治療だけを行われていました。これは局所浸潤と転移、リンパ節にもありました。そして、両側肺、頸椎に転移がありました。局所浸潤としては、直接浸潤、子宮と左の尿管を巻き込むかたちで、これに伴う左の水尿管症、水腎症、あと慢性腎盂腎炎を一部来しておりました。甲状腺癌はlatent癌ですが、特に症状とか臨床の表現型というのはなかったと思います。以上が一連の流れとして考察をしました。

司会：ありがとうございます。最後にまとめていただいたので、AQP4抗体のこと、それからNMOのことが大体わかっていたかなと思います。

私が後半の10年間ぐらい主治医をしていたのですが、その間にMSからNMOに診断が変わり、途中でMSには有効なインターフェロンの治療を行った時期もありこの方から大変多くのことを勉強させてもらったなと思います。

ステロイドを長期間投与したのが良いのか悪いのが問題になるのですけれども、私が主治医を引き受けた頃にはかなり血糖のコントロールが悪かったのですが、インスリン治療をすると、この人は低血糖に反応がないのです。見ていただいたように、胸髄の中間外側核のところが障害されているので、通常の高血糖発作の症状が出ないのです。

本人は「何となくちょっとおかしい」とは言われるのですけれども、発汗もしないし、いわゆる低血糖の反応もないので、インスリンを使うのをためらったのです。けれども、糖尿病内科の長谷川先生が本当にコントロールしてくれたので、それがこれだけ長期にうまくいけた理由なのではないかなと思います。

褥瘡の管理も大変難しく、糖尿病が悪いと褥瘡もなかなか治らなくて、何回皮膚移植をしても治らなかつた例だったので、そういう経過もあつたりして、糖尿病のコントロールというのはこういう慢性の疾患の方に関しては非常に

大事だなとあらためて思った次第です。

いろいろな内容があり盛りだくさんだったと思うのですが、NMOのことをわかっていただいて、こういう長期生存例もあるということも勉強していただければ、非常に良かった

かなと思います。

研修医の先生から最後に質問とか何かよろしいですか。では、これでおしまいにしたいと思います。どうもありがとうございました。