

16年の経過で著明な大脳白質の萎縮を来した 多発性硬化症の1剖検例

渡辺 正秀¹⁾²⁾ 発地 雅夫²⁾ 樋掛 忠彦³⁾

1) 浅間総合病院病理科

2) 信州大学医学部第2病理学教室

3) 駒ヶ根病院精神科

An Autopsy Case of Multiple Sclerosis with Marked Atrophy of Cerebral White Matter after 16 years' Course

Masahide WATANABE¹⁾²⁾, Masao HOTCHI²⁾
and Tadahiko HIKAKE³⁾

1) *Clinical Laboratory, Asama General Hospital*

2) *Department of Pathology, Shinshu University School of Medicine*

3) *Department of Psychiatry, Komagane Hospital*

An autopsy case of multiple sclerosis (MS) in a 39-year-old woman is reported.

She first complained of visual disturbance at 23 years of age, and various neurological signs and symptoms suggesting multiple lesions in the central nervous system appeared with remissions and exacerbations during the following 16 years. The IgG content of the cerebrospinal fluid was constantly elevated. For the last 5 years of her life, the patient was almost in the vegetative state.

At autopsy, cerebral atrophy was marked (brain weight; 880g) and histopathological examination demonstrated multifocal demyelination in the central nervous system. Among the many demyelinated sites, the cerebral white matter was the most seriously affected and there was an associated loss of axons.

This rare case corresponds to typical MS in Western countries, and the long course of 16 years might have induced the marked atrophy of cerebral white matter. *Shinshu Med. J.*, 38: 285-292, 1990

(Received for publication December 21, 1989)

Key words: multiple sclerosis, atrophy of cerebral white matter

多発性硬化症, 大脳白質の萎縮

I はじめに

多発性硬化症(MS)は欧米に多い脱髄疾患である¹⁾²⁾が、我が国でもこの疾患概念が広く知られるようになり、かなり多数の例が見出され³⁾て欧米例との比較も

行われている⁴⁾⁻⁶⁾。それによると、本邦のMSは臨床経過が比較的短く、視神経と脊髄の病変が主体で大脳に高度の病変を有するものは少ない。最近我々は、経過が16年と長く大脳白質の著明な萎縮を来した、欧米での典型的なMSに相当するまれな1剖検例を経験

したので報告する。

II 症 例 (S-4950)

症例：39歳，女性。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：生来健康であったが，昭和45年(23歳)，急に視力低下が出現し，2ヵ月間某病院に入院して回復した。同年10月以降，2，3日で回復する意識障害を数回繰り返した。昭和47年2月，「頭が痛くなり，眼がキラキラして見えなくなり，気を失う」発作(約20分間)があり，健忘を残した。また，意識消失を伴わない間代性痙攣発作もあったため，胸ヶ根病院精神科を受診した。これらの症状を除けば，精神症状として特記すべきものを認めなかった。神経学的検査では，深部腱反射が右でやや亢進している以外に著変はなかった。

昭和48年5月，記銘力，計算力が低下し，見当識障害が出現し，ロンベルク徴候が陽性(右へ倒れる)となったが，一旦回復した。同年7月，左眼のみの複視がみられ，譫妄状態が1晩出現した。同年8月には，左上下肢の間代性痙攣(2，3分)が出現し，ロンベルク徴候が再び陽性となった。同年9月，視力消失を訴え，首や体幹部をくねくねさせるジストニア様運動を示した。この頃より次第に歩行時のふらつきが目立つようになった。昭和50年6月，小股よちよち歩きとなり，深部腱反射の軽い亢進を認めた。

昭和52年，無欲状顔貌となり，知能低下が進行した。昭和54年より尿失禁が始まった。またこの頃，他人のものを着ていたり，食べてしまうなどの行動異常がみられた。同年10月の検査で頸部中心の筋強直があり，企図振戦，小刻み歩行も認められた。またマイエルソン徴候が陽性で，下顎反射が著しく亢進しており，吸引反射も陽性であった。同年11月には，企図振戦や筋強直は回復したが，原始反射は続いた。

昭和55年4月，視神経乳頭の蒼白化，断続性言語，上肢の深部腱反射亢進，両側バビンスキー反射陽性，協同運動失調，歩行失調，企図振戦，膀胱直腸障害などがあり，これまでの多彩な精神神経症状の寛解増悪から多発性硬化症が疑われ，副腎皮質ホルモン剤の投与が開始された。その後，尿失禁がなくなり企図振戦も改善したため，一旦同剤の投与を中止したところ，再び症状が増悪した。そこで，再び同剤を投与したが症状は改善せず，昭和56年3月に中止した。昭和56年10月，幻聴が出現したため，抗うつ剤を投与したところ，

ろ，無動や歩行不能となり，使用を中止した。

昭和57年4月，右斜頸，側彎が現れた。同年9月には，油脂状顔貌，視力低下，両側のバビンスキー反射陽性，深部腱反射亢進(一部消失)，企図振戦，協同運動失調，歩行障害(幅広，中腰)，尿便失禁などが認められ，同年12月から寝たきりとなった。昭和58年より次第に発語が減少し，強制泣き，笑いもみられた。さらに，同年6月より，嚥下障害，尿閉のため，鼻腔栄養，膀胱内留置カテーテルの使用を開始した。この頃の検査では，マイエルソン徴候陽性，両側錐体路徴候陽性，深部腱反射の亢進，吸引反射陽性などが認められ，下肢は膝関節で屈曲し，足関節で伸展して拘縮状となった。同年12月からは，再び左半身に間代性痙攣が現れるようになった。

昭和59年4月，肺炎，声門浮腫が出現したため気管切開を行ったが，その後呼吸器感染を繰り返した。末期にも睡眠リズムは保たれていたが，日中は開眼のまま臥床しており，問いかけにも反応はなく，発動性は失われていた。眼球は固定しがちであった。昭和61年7月，呼吸停止し死亡した。

検査成績：血液検査は正常で，免疫化学的検査では昭和57年9月にIgGが2,210mg/dlとやや高値を示していた以外は著変なかった。また，ワッセルマン反応は陰性であった。血液化学検査では昭和55年10月にGPT，LDHの一過性の上昇があったが，その他には異常を認めなかった。

脳脊髄液検査では，昭和54年以降，一貫してIgGが上昇(9~30mg/dl)している。脳波は発症後の数年間は8c/s前後の緩徐なα波が基調で，昭和52年頃より3~4c/sのθ波が混入しだし，昭和57年以降はθ波が優勢であった。脳のCTでは，昭和53年以降，脳室の拡大と脳溝の開大がみられ，脳萎縮の像であり，頭蓋骨の肥厚を伴っていた(図1)。なお，脳血管造影所見および脊椎X線像には著変はなかった。

III 病理解剖学的所見

外表所見：解剖は死後13時間(そのうち冷蔵庫にて8時間保存)で行われた。身長は150cmの女性死体で，栄養状態は尋常。頸部には気管切開創があり，腹部に胆嚢切除術および虫垂切除術による手術痕が認められた。仙骨部や両側大腿骨大転子部などには広範な褥創の痕があり，右大腿から下腿外側には火傷による広範な瘢痕を認めた。両足背には軽い浮腫があり，両足趾と右母指の爪が変形していた。

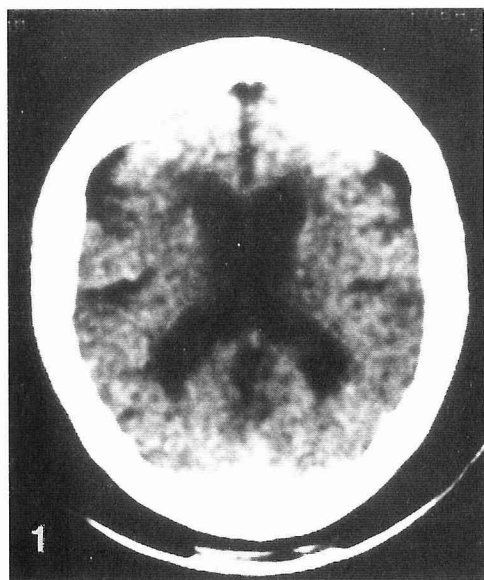


図1 頭部CT像(昭和54年12月)。脳は萎縮しており、側脳室の拡大や脳溝の開大が著しい。また、頭蓋骨の肥厚も認められる。

体腔所見：右胸膜の広範な線維索性癒着と右側腹膜の軽い線維索性癒着の他には著変はなかった。

一般臓器所見：両肺(380:480g)はやや丸みを帯びており、断面では、背部を中心にうっ血や水腫があり、散在性の出血を伴っていた。両腎(150:120g)および十二指腸粘膜にはうっ血が認められた。心臓(240g)は暗褐色調を帯びており、肝臓(890g)および脾臓(40g)は萎縮していた。気管は切開後の状態で、粘膜のほぼ全体に粘稠な分泌物が付着していた。大動脈、胃、膵臓、副腎、骨盤臓器および気管を除く頸部臓器などには著変はなかった。

神経病理学的所見：

1 肉眼所見 頭蓋骨は厚さが6~7mmに肥厚しており、内面は軽い凹凸を示す。硬膜の外面には、広範に軽度の線維索性癒着を認めた。脳底部の動脈や脳神経、下垂体などには著変はなかった。

脳重量は880gと減少しており、左右対称で、脳軟膜には著変はなかった。大脳は小さく、脳回はやや幅が狭く、脳溝は尋常であった。断面では、脳室全体が拡張しており、皮質の厚さは尋常だが白質の萎縮が著明であった(図2)。白質の深部には暗調で半透明の不整形斑状部が散見され、白質から皮質の一部を占める形の暗調斑状部も認められた。また白質には、皮質直下を中心としてほぼ全体に細血管周囲の空隙が目立

った。大脳基底核では、被殻や淡蒼球などに灰白色調あるいは逆に暗調の斑状部が少数存在した。

小脳はやや小さく、断面では、白質の歯状核内側を中心として、やや暗調な半透明の部分や地図状に軽く黄色調を帯びた部分などが散見された。中脳では、赤核の間や背側、大脳脚の一部などにも灰白色の斑状部が散見された。橋では、青斑から内側毛帯にかけて暗調の斑状部があり、片側の底部および縫線部にも淡い暗調部がみられた。底部では、両側とも横走線維が不明瞭であった。延髄には、左側の孤束から右側の網様体にかけて不規則な暗調部があり、孤束の暗調部や左側の網様体にも灰白色斑が認められた。脊髄では、後索がほぼ系統的に灰白色を呈しており、その中心部が暗調となっている所もあった。また、側索の一部にも灰白色斑が認められた。

2 組織学的所見 髓鞘染色では、大脳白質(一部皮質にかけて)、大脳基底核、脳幹、小脳、脊髄、視神経などに脱髓病巣が存在した。これら病巣は、肉眼的に暗調な斑状部あるいは灰白色斑として認められた部分に限らず、著変のない部分にも広がっていた。脱髓の程度および広がり、中枢神経系の各部位によって差があった。

大脳白質には、ほぼびまん性で高度の脱髓があり、一部には融合性斑状の病巣もみられた。しかし、皮質直下を中心として、脱髓のおこっていない部分も散見された(図3)。軸索染色では、この脱髓部にほぼ一致して同程度の軸索消失がみられ(図4)、グリア染色では、脱髓の分布とほぼ一致した線維性グリオースが認められたが、その程度は脱髓の程度とは相関しなかった(図5)。視交叉の一部にも大脳白質と同程度の脱髓、軸索消失および線維性グリオースが認められた。

その他の部位の脱髓巣は比較的散在性に分布しており、橋には定型的な「打ち抜き病巣」が認められた(図6)。これら病巣の脱髓の程度は大脳白質に比して軽く、軸索は比較的保たれていた(図7)。線維性グリオースは脱髓部にかなり一致して認められたが、その程度は脱髓と相関せず、脊髄の一部にはグリア瘢痕を認めた(図8)。小脳や脳幹の脱髓巣の一部には脂肪顆粒細胞が多数出現しており(図9)、大脳のクモ膜下腔およびVirchow-Robin腔の一部血管周囲にはリンパ球浸潤がみられた。

なお、神経細胞は概ね保たれていたが、両側のSommer sectorには層状壊死を認めた。

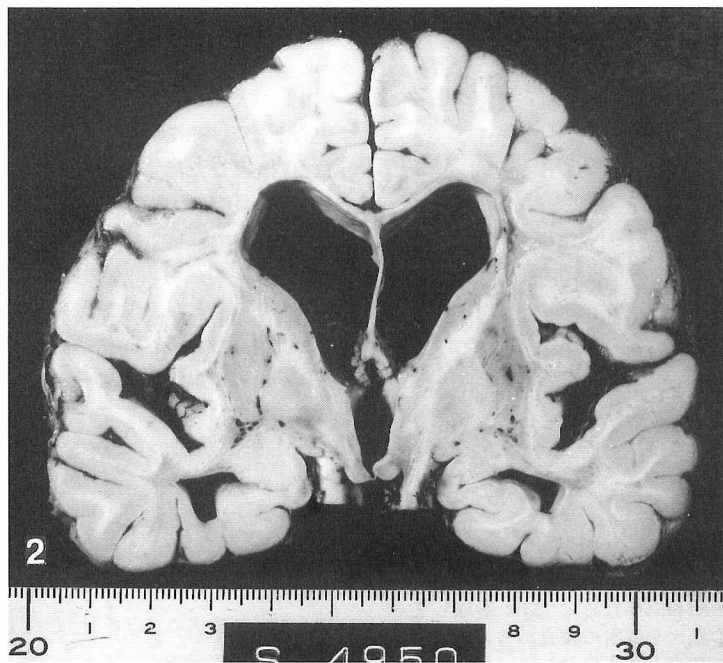


図2 大脳の乳頭体を通る冠状断。白質が菲薄で、その中に暗調の斑状部が散見される。脳室の拡張もみられる。

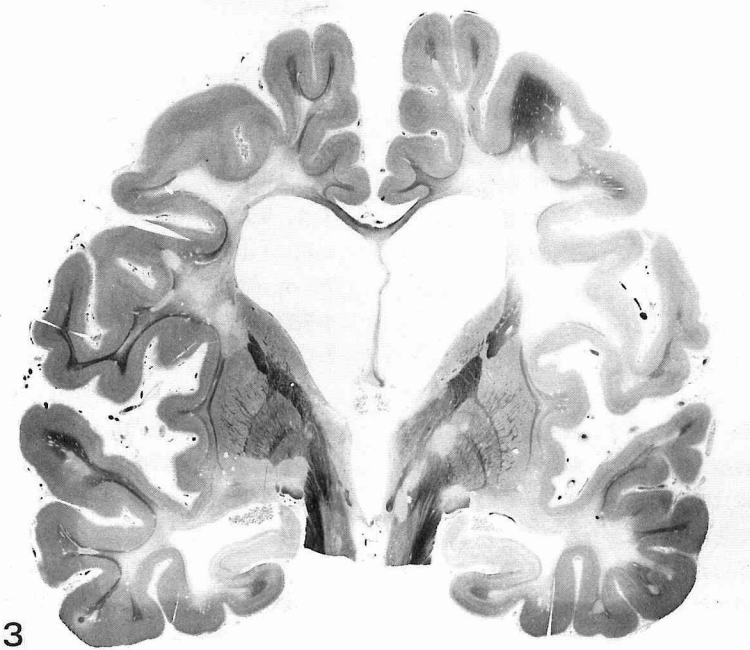


図3 図2のやや後方の断面の髓鞘染色像。皮質直下の所々を除いて、大脳白質に広範な脱髓がみられる。また、大脳基底核の一部にも脱髓巣をみとめる。

(Klüver-Barrera 染色)

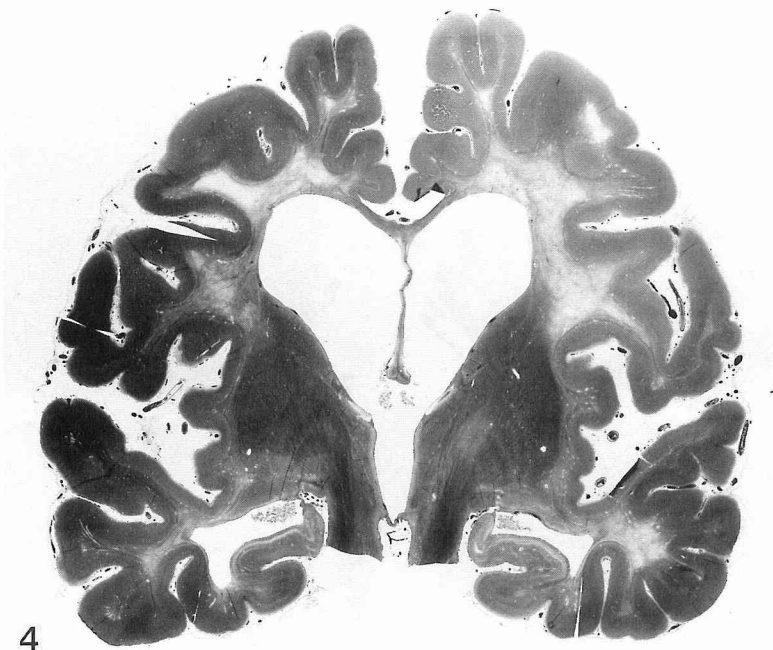


図4 図3の隣接切片の軸索染色像。脱髄巣にはほぼ一致した軸索消失をみとめる。
(Bodian 染色)

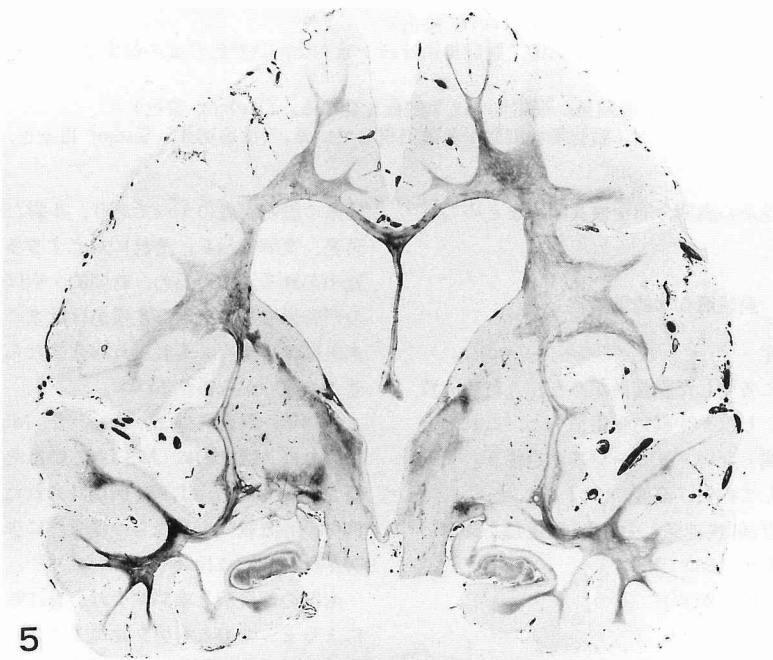


図5 図3の隣接切片のグリア染色像。大脳白質や大脳基底核の一部にはほぼまん性の線維性グリオーススを認める。(Holzer 染色)

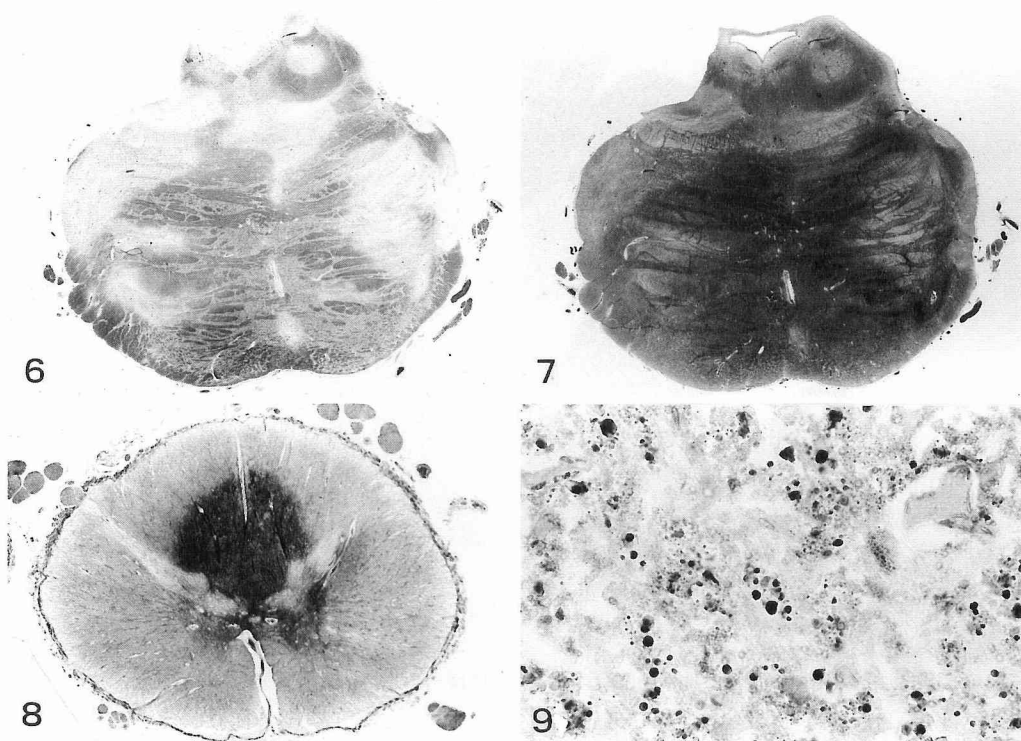


図6 橋の多発脱髓巢。(Klüver-Barrera 染色)

図7 図6の隣接切片の軸索染色像。脱髓巢にはほぼ一致した、比較的軽度の軸索消失がみられる。(Bodian 染色)

図8 脊髓(Th 12)の脱髓巢。後索にグリア瘢痕を認める。(Holzer 染色)

図9 橋の脱髓巢の一部。脂肪顆粒細胞が多数出現している。(凍結切片, Sudan III染色, ×66)

以上の中樞神経系の病変分布を模式図にまとめて示す(図10)。

病理解剖学的診断

1 多発性硬化症

中枢神経系に多発した脱髓巢があり、これに一致した同程度ないしはやや軽い軸索消失と、これらとは必ずしも相関しないグリオシスとを伴う。

大脳：主として白質，高度

脳幹，小脳，脊髓，視神経：中等度(脳重量：880g)

2 肺うっ血，軽度(380：480g)

3 腎うっ血(150：120g)

4 肝萎縮(890g)

5 仙骨部，大転子部皮膚の褥創

IV 考 察

多発性硬化症(Multiple sclerosis, MS)は中枢神

経系の脱髓疾患の1つであり，多彩な精神神経症状の再発，寛解を示し，それに対応する多数の脱髓病巣が認められる。すなわち，時間的・空間的多発性を示すのが特徴である^{1)~4)}。本疾患は欧米の白人に多いが日本人には少なく，それぞれ臨床像ならびに病理所見に若干の違いがみられる^{1)~5)}。

1973年，黒岩³⁾により行われた MS に関する全国調査では，臨床的に MS あるいはその近縁疾患と診断されたものが，1,084例集計されたが，本邦の剖検例のうち記載の十分なものは意外に少なく，最近20～30年の集計では100例に満たない⁴⁾⁵⁾。

米国の剖検例と本邦のそれとを比較した Ikuta ら⁵⁾によると，双方とも男女比は1：2と女性に多く，発症年齢の平均が30歳代の前半である点は同じである。しかし，平均経過年数については，欧米例が15年であるのに対し，本邦例は3年7カ月と短い。また，ほぼ同じ期間の本邦剖検例の集計をした田平⁴⁾によると，

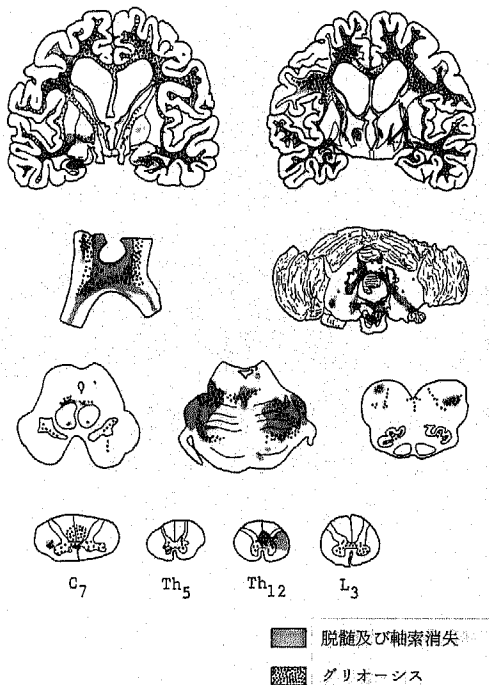


図10 中枢神経系の病変分布模式図。脱髄巣と軸索消失部はほとんど一致しているためまとめて示した。

85例中 典型例 17例 の平均経過が 8.5 年で、混合型、Devic 型などの他の型に比して長いとはいえ、欧米例とはかなりの開きがある。Ikuta ら⁵⁾ の集めた 75 例のうち最長の経過でも 17 年であり、本例の 16 年という経過は、本邦の MS 剖検例のうちでは最も長いものに入る。

病巣分布については、欧米では大脳、視神経、脊髄、小脳、脳幹などのいずれにも高度の病変がみられる例が多く、特に脳室周囲に好発するといわれている。本邦ではそのような例もあるが、視神経や脊髄が特に強く侵される例が多い⁴⁾⁻⁶⁾。

組織学的には、軸索が保たれ、組織の萎縮を伴わない打ち抜き状の脱髄巣が一般的な病変として知られている。これは、MS が一次性脱髄疾患であることを表しているが、陈旧性の病巣では軸索の破壊がみられ、組織の萎縮を伴う²⁾。

米国の症例を検討した生田と Zimmerman⁶⁾ によると、大脳、小脳、視神経、脊髄などの脱髄巣に、実際には軸索の変性や消失が認められ、程度の差はあれ病巣組織ないしは周辺組織の肉眼的な萎縮を示すものが多いという。すなわち、脳室系が強く拡大し白質が

びまん性に縮小していることが多く、脊髄にも約半数例で強い萎縮がみられる。生田らはこのような病変を「典型的な MS」の特徴としてとらえており、軸索消失や組織の萎縮のない「打ち抜き病巣」とは区別して強調している。

一方、本邦の MS は視神経、脊髄などの病巣に壊死傾向が強く、軸索も強く侵され、グリオースが少ないといわれている⁴⁾。欧米でも、経過の短い例、特に Devic 病の急性型に同様の病変がみられる²⁾⁶⁾が、経過の長い例では、これらの部位に肉眼的な組織の萎縮とともにグリア瘢痕が認められるという⁶⁾。

このような欧米と本邦の症例における臨床像および病理組織所見の相違については、人種的あるいは体質的な違いも原因として考えられているが、本質的な違いはないとするのが最近の通説となっている⁴⁾。里吉と本多⁷⁾は、社会的な要因に基づく症例の偏りの可能性に注目しており、「日本には慢性的神経病患者に対する欧米のような収容施設がないため典型的な MS の症例が四散してしまい、剖検する機会に恵まれないのであろう」と述べている。

本例では、中枢神経系の各部位に種々の程度の軸索の消失や線維性グリオースを伴う脱髄巣が多数存在していたが、とりわけ大脳白質の病変が広汎かつ高度で、著明な萎縮を示していた点が大きな特徴である。このような病変は、生田と Zimmerman⁶⁾ のいう「典型的な MS」に相当するものである。別の観点からみれば、Poser と van Bogaert⁸⁾ のいう MS とびまん性硬化症との移行型に相当する病変分布であり、両脱髄疾患における共通の発生機序の存在を考えさせる症例でもある。本例の発症年齢は 23 歳と若い、これは Poser と van Bogaert⁸⁾ のいう移行型の年齢分布が比較的若いことと一致しており、年齢的な要因が脱髄巣の分布と何らかの関係を有している可能性がある。

一般的に経過の長い例では組織の萎縮がみられる²⁾⁶⁾が、本例では大脳白質の変性や萎縮が中枢神経系の他の部位に比して特に強かった。このことは、様々な精神神経症状の消長を見ながら発症後約 10 年で高度痴呆状態に陥り、それでもなお、死亡に至るまでの約 5 年間は失外套症候群に近い植物状態で生存し得たという臨床的事実と照合させると興味深い。

V ま と め

23 歳の時に視力障害で発症し、16 年という長い経過を辿り死亡した、39 歳女性の多発性硬化症の 1 剖検例

を報告した。経過中多彩な精神神経症状の寛解増悪があり、最後の5年間はほとんど植物状態であった。剖検では中枢神経系に軸索消失や線維性グリオシスを伴う脱髄巣が多発しており、特に大脳白質は広汎に侵され著明に萎縮していた。欧米での典型的なMSに相当するまれな症例であり、長い経過が大脳白質の著明な萎縮をもたらしたものと考えられた。

稿を終えるにあたり、本例の診断に御助言をいただいた、生田房弘教授(新潟大学脳研究所実験神経病理)ならびに藤原正之先生(岡谷市立病院病理科)に謝意を表します。

また、組織標本および写真の作製に卓越した技能を示された羽山正義技官に感謝致します。

文 献

- 1) Poser, C.M. : Diseases of the myelin sheath. In : Meritt, H.H. (ed.), Textbook of neurology, 5th ed., Asian ed., pp.683-727, Lea and Febiger and Igaku Shoin, Philadelphia and Tokyo, 1973
- 2) Oppenheimer, D.R. : Demyelinating diseases. In : Blackwood, W. and Corsellis, J.A.N. (eds.), Greenfield's Neuropathology, 3rd ed., pp.470-499, Edward Arnold, Edinburgh, 1976
- 3) 黒岩義五郎 : 多発性硬化症の臨床. 日内会誌, 70 : 1363-1375, 1981
- 4) 田平 武 : 多発性硬化症とその周辺 : 同心円硬化症 (Baló) など. 病理と臨床, 3 : 1078-1082, 1985
- 5) Ikuta, F., Koga, M., Takeda, S., Ohama, E., Takeshita, I., Ogawa, H. and Wang, M. : Comparison of MS Pathology between 70 American and 75 Japanese autopsy cases. In : Kuroiwa, Y. and Kurland, L.T. (eds.), MS East and West, pp.297-306, Kyushu University Press, Fukuoka, 1982
- 6) 生田房弘, Zimmerman, H.M. : 多発性硬化症の病理組織学的問題点—米国剖検例にみられる実態—. 神経進歩, 19 : 69-90, 1975
- 7) 里吉啓二郎, 本多虔夫 : 脱髄性脳脊髄炎. 日本医師会誌, 56 : 1183-1194, 1966
- 8) Poser, C.M. and van Bogaert, L. : Natural history and evolution of the concept of Schilder's diffuse sclerosis. Acta Psychiatr Neurol Scand, 31 : 285-331, 1956

(1. 12. 21 受稿)