

中枢神経系疾患と末梢神経系疾患(伊東)

○神経系の構造：Neuron と Glia からなる

□Neuron

- ・有糸分裂後の細胞である(=これ以上増加しない)
- ・グルコースの酸化的代謝によるエネルギー(ATP)で活動を維持
- ・突起によりネットワークを形成(遠心性：軸索、求心性：樹状突起)
- ・細胞膜が興奮性の性質をもつ
- ・軸索の終末(神経終末)で、シナプスを介してシグナルを伝える

□Neuron の病理

- ・数的減少(細胞死、アポトーシス、壊死)
- ・低酸素による細胞傷害→red neuron(死滅した神経細胞)
- ・Neuronophagia(神経細胞貪食現象)
- ・Chromatolysis(ニッスル小体の変性)
Cf.ニッスル小体：細胞質における粗面小胞体の集合体/塩基性色素で青く染まる
- ・軸索スフェロイド(軸索の拡大)
- ・空胞形成
- ・細胞内封入体：NFT、顆粒空胞変性、好銀性封入体、グニナ小体、ひらの小体、レビー小体、ウイルスなど

□Glia

- ・神経同士の間を埋め、保護・栄養・電氣的絶縁に働く
- ・中枢神経系：Astrocyte(星状膠細胞)、Oligodendrocyte(希突起膠細胞)、Microglia(小膠細胞)、Ependymal cell(上衣細胞)
- ・末梢神経系：Schwann cell(シュワン細胞)、Satellite cell(外套細胞)
- ・BBB(Blood Brain Barrier;血液脳関門)—Astrocyte により形成
—血液中の物質が神経組織内に移行するのを選択的に制限
—微小血管の当回生制限、細胞基質間相互作用、神経伝達物質の代謝、血管新生、
神経新生に関与

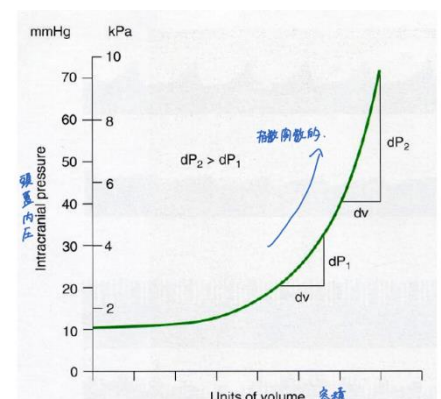
□Glia の病理

- ・Astrocyte：Corpora amylacea(類デンプン小体)、Argyrophilic inclusions (tuft)
- ・Oligodendrocyte：消失・再ミエリン化、Argyrophilic inclusions (frame-shaped, coiled body)
- ・Microglia：脂質を含む貪食細胞/マクロファージ・ミクログリア結節が存在

○脳の循環障害

□用語

- ・ICP(Intracranial pressure)：頭蓋内圧
- ・ABP(Arterial Blood Pressure)：観血的動脈測定
- ・CSF(cerebrospinal fluid)：脳脊髄液
- ・CBF(cerebral blood flow)：脳血流量
- ・CPP(calciprotein particles)：脳灌流圧

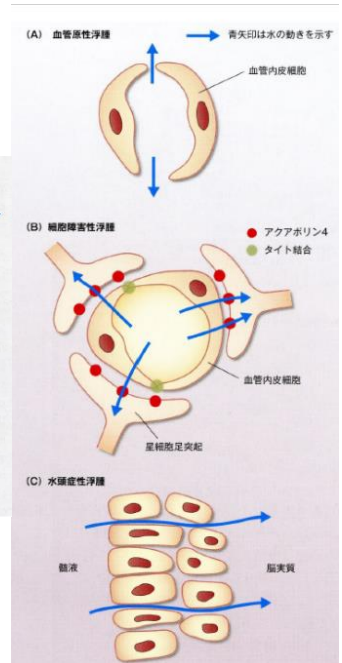
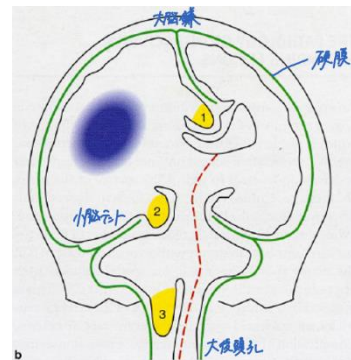


□脳浮腫(edema)：脳容積の増加(組織水の増加)⇔脳腫脹：低酸素・高 CO2 により脳血管拡張・頭蓋内圧 ICP 上昇

- **Vasogenic edema(血管性浮腫)**—BBB 破綻により、血管→脳内細胞間隙へ液体が移動/静水圧上昇で重度
 - 白質>灰白質
 - 原因：脳腫瘍、脳内血腫、膿腫、挫傷
- **Cytotoxic edema(細胞傷害性浮腫)**—BBB 正常/細胞内液体成分の増加/細胞膜イオンチャネルの障害が生じる
 - 灰白質>白質
 - 原因：脳虚血、梗塞
- **Interstitial edema(間質性浮腫；水頭症性浮腫)**—閉塞性高圧水頭症→上皮細胞を開始、白質水分が増加
- **Hydrostatic edema**—BBB 正常・ICP 上昇→細胞外へ低タンパクの液体が漏出
- **Hypo-osmotic edema**—ICP 上昇・CBF 低下・組織液上昇
 - 原因：SIADH(バソプレシン分泌過剰症)、頭部外傷、低 Na 血症

□脳ヘルニア

- 大脳鎌下ヘルニア(subfalcine hernia)
- テント切痕ヘルニア(transtentorial hernia)
- 扁桃ヘルニア/大後頭孔ヘルニア(foramen magnum hernia)



□水頭症(hydrocephalus)：CSF の蓄積による

- **非交通性水頭症**—閉塞が脳室内で生じる
 - Monro 孔、中脳水道、第4脳室、Magendie 孔、Luschka 孔
- **交通性水頭症**—閉塞がなくも膜下腔でできる or 吸収障害
 - クモ膜下腔内の流障害、CSF 吸収障害・過剰産生など
- **正常圧水頭症**—CSF 流出抵抗上昇、皮質下白質における CBF の変化、前頭側頭型認知症→歩行障害、進行性認知症

○脳血管障害 cf. Glia < Neuron、CA2 < CA1 が低酸素に脆弱

□低酸素(hypoxia)・虚血(ischemia)・梗塞(infarction)

- **低酸素血症(Hypoxaemia)**：呼吸器疾患、高地低酸素血症
- **うっ血性低酸素(Stagnant hypoxia)**：心停止、一過性全脳虚血
- **灌流障害(Non-perfused brain)**：永続的な全脳虚血

Cf. Non-perfused brain : $CPP = (\text{平均静脈圧}) - ICP < 45\text{mmHg}$

- 酸素カスケード：神経密度・毛細血管密度・グルコースと O2 の脳代謝率・解糖率・CBF 虚血閾値により変化
- 神経機能と虚血閾値—CBF0-25%：機械的障害・膜障害→イオン流量調節不可/不可逆的細胞死
 - CBF25-50%：虚血性損傷リスク→アシドーシス組織浮腫/K/Ca トランスジェント/タンパク合成障害
 - CBF50-100%：生理学的補償可能

Ischemic thresholds of neuronal function

100	Non-ischemic tissue	Physiological compensation range
75		
50	Tissues at risk of ischemic injury	Acidosis tissue edema K ⁺ /Ca ²⁺ transients Loss of protein synthesis
25		
0		
	Electrical failure	Uncontrolled ion fluxes
	Membrane failure	Irreversible cell death

□局所性脳虚血・梗塞

- ・一過性虚血発作(TIA)—神経学的障害は 24h 以内/塞栓は少ない
 - 低血圧時、動脈が狭窄→狭窄部分で局所的な流れの低下
- ・脳卒中(stroke)・梗塞(infarction)—アテローム血栓性脳梗塞
 - 血栓塞栓性脳卒中(動脈間の塞栓症・心臓塞栓性脳卒中)
- ・その他塞栓性脳卒中—腫瘍：心臓粘液腫、血管内リンパ腫
 - 脂肪：骨折、肺炎、外傷
 - 空気
- ・ラクナ・ラクナ梗塞—小さな穿孔動脈の閉塞
 - typeI：ラクナ梗塞、typeII：ラクナ出血

Cf.虚血による脳の細胞的变化

- ・1h—Neuron 内に微小空胞(ミトコンドリアの腫れ)→神経周囲に空胞形成(アストロサイトの腫れ)
- ・4-12h—神経細胞質が強い好酸性を示す
 - ニッスル小体消失・核濃縮・核小体が見えなくなる
 - BBB 崩壊
- ・15-25h—好中球白血球浸潤
- ・48h—ミクログリア・マクロファージが出現
- ・120h—好中球白血球浸潤停止
- ・1w—梗塞部周囲のアストロサイト上昇

□頭蓋内出血(Intracranial hemorrhages)

- ・高血圧性出血(Hypertensive hemorrhages)—50%を占める
 - 被殻・視床・大脳深部(60%)、半球・大葉(20%)、小脳(13%)、橋(7%)
 - 50-200μm の微小動脈瘤が原因と考えられている
- ・脳アミロイド血管症(Cerebral amyloid angiopathy)—12%を占める
 - 葉(30%)、2 次性 SAH(クモ膜下出血)
- ・抗凝固剤・血栓溶解薬による出血—10%を占める
 - 抗凝固剤：虚血性脳卒中→出血
 - 血栓溶解薬：心筋梗塞後、急性脳虚血 3 時間後
- ・腫瘍性出血(Tumor hemorrhage)—8%を占める
 - 膠芽腫、気管支癌・絨毛癌、メラノーマ、腎細胞癌
- ・薬物・実質内出血(Drugs&intraparenchymal hemorrhage)—6%を占める
 - 薬物：コカイン、ヘロイン、アンフェタミン等
 - 実質内：血圧急上昇、動脈炎
- ・動静脈奇形・動脈瘤(AVM: Arterio-venous Malformation)—SAH(クモ膜下出血)、感染性動脈瘤

□クモ膜下出血(SAH : Subarachnoid hemorrhage)

- ・嚢状動脈瘤の破裂、AVM が原因 cf. ウィリス動脈輪に多い
- ・合併症—動脈血管攣縮・遅延性脳虚血性血管攣縮(Arterial vasospasm & delayed cerebral ischemia vasospasm)
 - 頭蓋内圧上昇・水頭症(Increased intracranial pressure & hydrocephalus)→CSF 吸収障害

OCNS(中枢神経系)の血管疾患

- ・アテローム性動脈硬化症
- ・高血圧性血管障害—急性・慢性高血圧
 - 小動脈疾患：BBB 破綻、内皮・平滑筋の変性→血管壁肥厚、フィブリノイド壊死、ヒアリン症
 - 微小動脈瘤：血管壁の弱化
- ・炎症性疾患—免疫損傷—細胞性炎症：高安動脈炎(TA)、巨細胞・側頭動脈炎 8GCA)、川崎病
 - 免疫複合体媒介性炎症：SLE、結節性多発動脈炎(PAN)、ベーキュット症候群、感染症など
 - ANCA 媒介性疾患：ウェゲナー肉芽腫症、チャージ・シュトラウス症候群
 - 混合免疫障害：シェーグレン症候群
 - 直接感染—細菌：球菌、マイコバクテリア、スピロヘータ
 - ウイルス：带状疱疹、EBV
 - その他：真菌、原生生物、マイコプラズマ、リケッチア
- ・CADASIL(皮質下梗塞・白質脳症を伴う常染色体郵政脳動脈症)—原因：Notch3 の変異
 - 粒状オスモフィリックス物質(GOM)が見られる
- ・CUT(脳静脈洞血栓症)—原因：感染症、ホルモン以上、凝固傾向、悪性腫瘍、血液疾患
 - 場所：上矢状静脈洞、横静脈洞、直静脈洞

OCNS の感染症

- ・防御機構：硬膜、BBB、ミクログリア
- ・神経親和性が高いウイルス(=CNS にかかわりが強いウイルス)：ポリオウイルス、HSV
- ・病院となるメカニズム：細菌、外毒素
- ・感染に対する CNS の反応—肉芽腫性反応：結核、真菌、梅毒、サルコイドーシス
 - ミクログリア：梅毒における杆体細胞、ウイルス性脳炎におけるミクログリア結節

OCNS 感染症のリスク因子

- ・外膜の傷害：事故外傷、先天的奇形ヘルニア、二分脊椎症など
- ・Local：CNS 隣接部からの感染(副鼻腔炎、中耳炎、乳様突起炎)
- ・血行性感染：敗血症、血栓塞栓症(心内膜炎)
- ・免疫不全状態

○細菌感染症

- ・ほとんどが血行性
 - ・隣接部からの感染：骨折、中耳炎、乳様突起炎など
- Cf.中耳炎：化膿性中耳炎→骨浸潤→硬膜を超える→脳腫瘍・可能性髄膜炎・横静脈洞血栓症

○脳腫瘍(Brain abscess)：脳実質内の限局した膿貯留

- ・起炎菌：ブドウ球菌、嫌気性菌
- ・機序—頭蓋近傍の細菌性炎症(中耳炎など)の脳内への波及
- ・外傷に伴う骨折部位からの最近の脳内侵入
- ・菌血症を経て血行性に細菌が脳内に到達

○細菌感染症：クリプトコッカス髄膜炎—クリプトコッカスが髄膜腔に充満/グロコット染色で明瞭化

○原虫感染症：アメーバ性脳炎

- ・ Balamuthia mandrillaris が原因
- ・ 新鮮脳梗塞ではなく、多発性硬化症や脳炎が疑われる
- ・ 出血性壊死が見られる

○ウイルス感染症

- ・ 急性感染症：HSV、ムンプス、ポリオなど
- ・ 慢性感染症：麻疹、風疹、JCV、パピローマ、ポリオーマなど
- ・ 潜在性感染症：帯状疱疹、脱髄性疾患(HSV, CMV, EBV)
- ・ 感染経路：消化管(エンテロウイルス)、鼻咽頭粘膜、すり傷、咬み傷など/リンパ節→血液→CNS とたどる

□CNS ウイルス感染症の病変分布

- ・ ポリオ：脊髄・脳幹
- ・ HSV：側頭葉
- ・ 狂犬病：脳幹
- ・ アルボウイルス：深部灰白質、上部脳幹
- ・ CMV：脳室周囲(乳児)、灰白質(免疫不全性成人)

□CNS ウイルス感染症の病理

- ・ 小静脈周囲の単核細胞浸潤
- ・ 神経食
- ・ 細胞内封入体

□単純ヘルペス脳炎(ds DNA ウイルス)

- ・ 三叉神経などに潜在汗腺しているウイルスの再活性化→嗅神経、血液経由
- ・ 一側・両側の側頭葉、前頭葉眼窩面、帯状回などに腫脹、出血、壊死
- ・ 主にリンパ球など炎症細胞の血管周囲浸潤、好酸性・ハローを伴う核内封入体

□節足動物媒介性ウイルス脳炎(ss dNA+ウイルス)

- ・ 蚊やダニを介して感染(人畜共通感染症)
- ・ 封入体なし、神経食著名、血管周囲リンパ球浸潤

□狂犬病(ssRNA-ウイルス)

- ・ 神経指向性
- ・ 野生の肉食動物に感染
- ・ 末梢神経から侵入→逆行性に軸索を輸送→脊髄・脳
- ・ 封入体：ネグリ小体

□HIV 感染症(ss RNA+ウイルス)

- ・受容体—T 細胞指向性 HIV→CD4+ T 細胞
—マクロファージ指向性 HIV→単球 T 細胞
- ・マクロファージ内でウイルス増殖
- ・細胞変性効果には耐性あり
- ・初期症状：HIV 脳炎、HIV 白質脳症、髄膜リンパ球浸潤、空胞白質脳症、空胞脊髄症
- ・二次症状：日和見感染、リンパ腫、カポジ肉腫

Cf.エイズ脳症(ADC)—HIV-1 関連認知症・運動障害

- 末期 AIDS 患者の 20-30%が罹患する、日和見感染によらない認知症・運動障害
- 側脳室拡大、脳回の経度微小化、脳溝の経度開大を伴う脳萎縮
- 単球/マクロファージ由来の多核巨細胞・ミクログリア結節・びまん性脱髄・星細胞増加/Neuron 脱落

□進行性多巣性白質脳症(PML：progressive multifocal leukoencephalopathy)

- ・原因：JC ウイルス(ds DNA ウイルス)
- ・機序：オリゴデンドロサイトに感染→ウイルス増殖→オリゴデンドロサイト融解→脱髄
- ・ほとんどの人が抗体をもつ/B リンパ球、腎臓、脳に潜在感染 cf. 免疫低下による発症
- ・背景疾患：リンパ増殖性疾患、慢性炎症・感染症、医源性免疫抑制、AIDS

□プリオン病 cf.プリオン：核酸を持たないタンパク質性感染粒子/正常でも神経細胞などに発現

- ・プリオンの分類—PrPc：正常型/ α ヘリックスに富む
—PrPres：異常(感染)型/ β シートに富む→**アミロイド性質を示す/PrPres が神経系に蓄積する=プリオン病**
- ・クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD：垂急性・伝達性海綿状脳症)が 80-85%を占める
- ・プリオン病の分類—孤発性(sporadic)：原因不明
—家族性(familial)：プリオンタンパク遺伝子の変異
—感染性(infections)：ヒト/動物のプリオン病から感染

vCJDとCJDとの差異

	CJD	vCJD
発症年齢	44~70(平均63)歳	12~74(平均29)歳
発現様式と経過	急性、急速に進行	insidious onset、緩徐な進行
症状	食欲低下、倦怠、 進行性痴呆	抑うつ、しびれ、行動異常 性格変化、舞踏運動
脳波上のPSD	ほぼ100%	小脳失調、ミオクローヌス なし
MRI	基底核、大脳皮質	視床核(pulvinar)
病理・病変分布	大脳皮質、小脳	基底核、視床に強い
プリオン蛋白沈着	びまん性(シナプス型)	kuru斑が無数に出現(florid plaque)
Western blotting	1型	2B型、4型

□孤発性 CJD(所謂普通の CJD)

- ・疫学：1/100 万人、62.5±10.8 歳、女性≧男性
- ・症状：痴呆、ミオクローヌス、失調症状→数か月で無動・無言
- ・脳波：周期性同期生放電(PSD)

□家族性プリオン病—プリオンタンパク遺伝子(第 20 染色体)の異常

—ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病(GSS 病)：常染色体優性遺伝/アミロイド斑(大脳・小脳)

□感染性プリオン病—硬膜移植歴のある CJD/若年発症・移植後約 11 年で発症

—症状：小脳失調、PSD(-)cf. 緩徐経過例あり

□変異型 CJD(vCJD)—若年者に多く、BSE に罹患した牛から感染

- 精神症状・感覚障害が緩徐に進行
- MRI で視床核に信号異常、脳波では PSD(-)所見
- 病理：多数の florid plaque(kuru 斑)が見られる
- 末梢組織にも PrPres 蓄積→血行性電波の危険

○脳腫瘍：頭蓋腔内に発生する腫瘍/組織型が多い cf. 臨床的には良性とはいえない

- ・発生母地—脳(中枢神経)組織

- 脳に付随する組織：髄膜、脳下垂体、リンパ、胚細胞などの発生異常組織

- ・疫学—2万人/年(日本)

- 年齢別：小児→髄芽腫、頭蓋咽頭腫、胚細胞腫/成人→髄膜腫、シュワン細胞腫、下垂体腺腫

- 性別別：男性→胚細胞腫、星細胞腫/女性→髄膜腫、シュワン細胞腫、下垂体腺腫

- ・原因—物理的：放射線、(紫外線、電磁波)

- 化学的：芳香族炭化水素、ニトロ化合物

- 生物学的(ウイルス)：RNA→ラウス・マウス・サル肉腫ウイルス/DNA→SV40, JCV, EBV など

- 遺伝的：線粒体異常、癌遺伝子の増殖・変異、癌抑制遺伝子の欠失・変異

- ・WHO 分類(2016 年)：腫瘍型・亜型により決定

- grade I：増殖能乏しい/外科的切除で完治する/良性

- grade II：増殖能低い/浸潤性に増殖/再発多い/5年以上生存

- grade III：組織学的に高異形度/分裂像が見られる/手術+化学・放射線療法が採択/2-3年生存

- grade IV：高異型・分裂像多数/進展早い/治療法の有無で生存期間が左右

○星細胞系腫瘍(Astrocytic tumors)

□概論

- ・分類—びまん性に浸潤するもの：びまん性星細胞腫、退形成性星細胞腫、膠芽腫

- 限局性のもの：毛様細胞性星細胞腫

- ・機序：神経前駆細胞が遺伝子の変化によって種々の腫瘍に分化

- ・評価：SAM Grading System—びまん性増殖性星細胞腫に対する評価法

- 核異型、有糸分裂像、微小血管増殖、壊死により評価

- II(1)：びまん性星細胞腫、III(2)：退形成性星細胞腫、IV(3, 4)：膠芽腫

□びまん性星細胞腫(Diffuse astrocytoma : IDH-mutant)

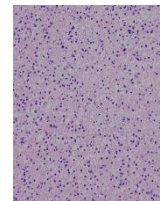
- ・病変部位—成人：大脳半球、小児：脳幹・小脳

- ・マクロ所見：境界不鮮明、灰白質充実性、やや軟

- ・ミクロ所見：細長い核、好酸性細胞質、星芒状細胞突起

- ・亜型：線維性(fibrillary)、原形質性(protoplasmic)、大円形細胞性(gemistocytic)

- ・grade : II, III, IV



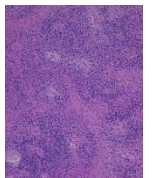
□膠芽腫(Glioblastoma : IDH-wildtype)

- ・部位—成人：大脳半球、小児：脳幹・小脳 Cf. 男性> 女性

- ・マクロ所見：多彩な色調、壊死、出血、嚢胞形成 cf. betterfly pattern：脳梁を通じて反対側に浸潤すること

- ・ミクロ所見：浸潤性増殖、蝶形断面画像、高細胞密度、異型、多形性、核分裂像、微小血管増加、壊死巣

- ・grade : IV



□毛様細胞性星細胞腫(Pilocytic astrocytoma)

- ・疫学：20歳以下に好発/性差なし

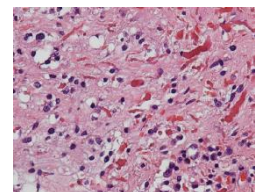
- ・部位：小脳、脳幹、視神経、視床下部

- ・マクロ所見：限局性、嚢胞をしばしば伴う

- ・ミクロ所見(二相性)—充実性部分：細長い突起を伸ばす細胞が束をなす cf. 好酸性の Rosenthal fibers が見られる

- 非充実性部分：短い突起をもつ細胞がまばらに増生

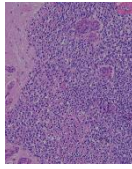
- ・grade : I



○その他脳腫瘍

□乏突起膠腫(Oligodendroglioma : IDH-mutant)

- ・ 部位 : 成人前頭葉 cf. 転写因子 Olig2 陽性
- ・ 所見 : 類円形核、狭い細胞質、突起に乏しい、核周囲に明暈、毛細血管網、石灰沈着、神経細胞周囲浸潤
- ・ 悪性 : Anaplastic Oligodendroglioma (WHO grade III)
- ・ grade : II

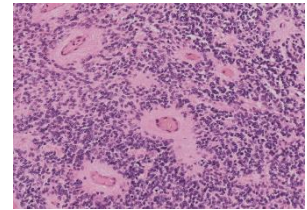


□中枢性神経細胞腫(Central neurocytoma)

- ・ 疫学 : 若年成人に発生/性差なし
- ・ 部位 : 側脳室前半部のモンロー孔付近に好発
- ・ マクロ所見 : 脳室内に充実性に発育
- ・ ミクロ所見 : 神経細胞への分化を示す均一な小円形細胞が敷石状に配列/honeycomb structure を示す
- ・ grade : II

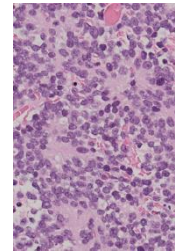
□後頭窩上衣腫(Posterior fossa ependymoma)

- ・ 疫学 : 小児・男児に多い
- ・ 部位 : 第4脳室、小脳橋角
- ・ ミクロ所見 : 境界明瞭、灰白赤色、嚢胞、壊死、出血、中等度細胞性、ごま粒状染色質
- ・ 細胞配列 : 真性ロゼット、上衣ロゼット、上衣細管、上衣管、血管周囲性偽ロゼット
- ・ grade : II, III



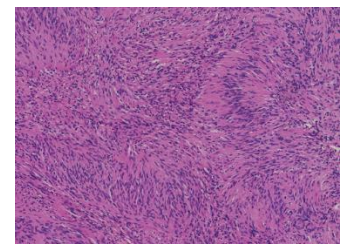
□胎児性腫瘍(髄芽腫 : medulloblastoma)

- ・ 疫学 : 小児頭蓋内腫瘍の15%、男児に多い
- ・ 部位 : 小脳虫部下半部、第4脳室に突出、脳室壁・くも膜下腔へ播種
- ・ ミクロ所見 : 高細胞密度、未熟細胞、核分裂像、アポトーシス像
- ・ grade : IV



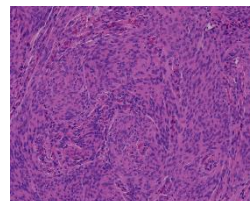
□シュワン細胞腫(Schwannoma ; 神経鞘腫 : neurilemoma, neurinoma)

- ・ 疫学 : 脳腫瘍の9.5%
- ・ 部位 : 聴神経、三叉神経、脊髄神経
- ・ マクロ所見 : 乳白色の充実性腫瘍、嚢胞出血
- ・ ミクロ所見 : 細長い双極性細胞、核の柵状配列
- ・ Antoni 領域—A : 紡錘形細胞が緻密な束を作る領域/nuclear palisading が特徴的
—B : 細胞が疎で浮腫状の領域



□髄膜種(Meningioma)

- ・ 疫学 : 脳腫瘍の24.5%/悪性型は10%/中高年・女性に多い/再発率高い
- ・ マクロ所見 : 硬膜の腫瘤、充実性、硬い、白色
- ・ ミクロ所見 : クモ膜細胞(Arachnoid cell ; 髄膜皮細胞 : Meningothelial cell)から発生、渦巻状構造、石灰化
- ・ grade : III



□下垂体腺腫(Pituitary adenoma)

- ・疫学：下垂体前葉細胞から発生/脳腫瘍の 17%/成人女性に多い
- ・症状：ホルモン症状、視野障害
- ・マクロ所見：トルコ鞍から鞍上部に腫瘤
- ・亜型：好酸性、好塩基性、色素嫌性