

## &lt;特別講演 2&gt;

## 一枚の標本から

平野 朝雄

(臨床神経, 48 : 804—808, 2008)

Key words : brain edema, myelin, synapse, Lewy body-like inclusion, Hirano body

## はじめに

第 49 回日本神経学総会に招待され、坂井文彦会長のご配慮により、若い神経内科の先生方に“一枚の標本”からと題する講演の機会を与えていただきましたことに厚く御礼申し上げます。私は New York の Montefiore Medical Center におきまして半世紀あまりにわたり、神経病理に携わっております。この間に様々の神経疾患の肉眼、顕微鏡そして電顕の病理標本を検索してきました。その中で私にとってとくに印象に残っているいくつかの所見を選択して記載します。これらの標本の夫々の一枚の中にみとめられた像は、神経疾患の診断に貢献したばかりでなく、新しい思いがけぬ見方で神経組織の形態と機能を追及する喜びと興奮の機会を与えてくれました。

1. 硬膜の加齢にともなう変化<sup>1)</sup>

毎週おこなわれている brain cutting では、まず症例の硬膜の検査から始まります。この半世紀の間に brain cutting で老人の脳が多くみられるようになりました。加齢は硬膜にも現れ、肥厚してきます。その表層をみると中硬膜動脈の分岐がはっきりと浮き上がって見えます。この血管を指で触ると盛り上がっているのがわかりますが、硬膜の内表面では隆起はみとめられません。脳は他の器官とことなり動脈と静脈は平行して走りませんが、硬膜では並んで走り、しかも一本の動脈につき 2 本の静脈が両側を走り、更に神経までもなっていることを久保田紀彦先生が標本でみせて下さいました。Blood-brain barrier がないので黄疸があればすぐにわかります。硬膜の外表面は光沢がなく、スベスベして、光沢のある裏面とことなります。これは加齢と共に増強して、ザラザラとなります。更に症例によっては小さな繊維状の突起が産毛のように突き出しているのを見ることがあります。これはとくに上矢状静脈洞付近にめだちます。しかし時には硬膜のついていない老人脳をみることもあります。これは硬膜が頭蓋骨の内側面に癒着していたことを物語っています。そして加齢者に硬膜外出血が少ないこともうなずけます。硬膜は頭蓋骨の骨膜ですから乳幼児の脳には硬膜も、硬膜外出血もみられません<sup>2)</sup>。

2. Leptomeningeal carcinomatosis にみとめられる腫瘍細胞の規則的配列<sup>3)</sup>

Montefiore の病理解剖の記録を検索すると中枢神経系をおかず腫瘍中もっとも多いのは転移性のものです。1950 年から 1974 年にわたる 25 年間に 3,849 例の悪性腫瘍で死亡した患者の剖検がおこなわれました。その約 1/3 の症例の中枢神経系に腫瘍転移による病巣が記録されています。たとえば白血病、リンパ腫、グリオーム、癌、肉腫など様々の腫瘍にも膜下転移がおこります。この中で papillary adenocarcinoma の腫瘍組織の配列を H&E 染色した顕微鏡標本でみまると、簡単な模型図で示される如く<sup>3)</sup>、腫瘍細胞がただ混在して塊をなしているのではなく、脳表面において血管と共に規則的な配列をしているのに驚かされます。1 層の上皮細胞の基底面はすっかり基底膜により裏打ちされています。一方、大脳皮質をくまなく被っている星状細胞の広がり、そのくも膜下腔面は基底膜で被われています。この 2 枚の基底膜の間に血管をふくむ結合組織が存在します。こうした血管の内皮細胞の基底面はやはり一枚の基底膜をもっています。こうした基底膜は PAS 染色や reticulin 染色で見えますが、電顕によりはっきりとその構造を確認することができます。転移腫瘍がただ密にそして雑多に集合しているのではなく、原発巣の面影をのこしています。上皮細胞の管腔面にあたる表層が大脳皮質に面している像はみられません。

3. 大脳の border zone infarct の初期と末期の肉眼像<sup>4)</sup>

隣り合った動脈に灌漑されている領域の境の部分は border zone といわれております。この領域におこる脳梗塞では、他の領域におこる脳梗塞とはことなり、血管腔の閉塞はみられず、全身の anoxia や hypotension とくに心停止などによって生ずることが多いのです。

Montefiore では長年冠状断で brain cutting を施行してきましたが CT の普及につれて脳の水平断の利用がおこなわれた時期もありました。Border zone infarct の初期の像は通常左右ほぼ対照的に 4 カ所の出血性梗塞を示します。脳溝の深部に病巣がめだつのは、循環障害性病変の特徴です。私が

residency training を受けていた頃は、なぜ、脳梗塞で血管の閉塞がみつけれないことが多いのか不思議なことの一つでした。現在では border zone infarct は routine brain cutting で何時も注意しながら検査をしております。

Border zone infarct の初期の像は CT にそって脳の水平断面においては X 字状の配列に軟化巣がみられるのに対し、広範な大脳皮質の古い層状壊死が極端に萎縮した脳の水平断にみとめられて驚いたことがあります。脳室も高度に拡大しており、大脳皮質が強く萎縮し、褐色調を帯び、層状をなしています。一見すると高度の変性疾患のように思えますが、よくみると cingulate gyrus, insula, parahippocampal gyrus などの大脳動脈基幹部に沿う部分は比較的变化が少ないことがわかります。この患者は 64 歳男性で、心肺停止から蘇生後 1 年以上にわたって長期生存したため、このような高度の病変がみられるにいたったものです<sup>5)</sup>。

#### 4. 中大脳動脈領域の old cystic infarct にともなった同側の Meynert 核に出現した Alzheimer 神経原線維変化<sup>6)</sup>

1960 年代に Guam 島の神経変性疾患である amyotrophic lateral sclerosis (ALS) と parkinsonism-dementia complex の症例に多数の Alzheimer 神経原線維変化 (neurofibrillary tangle : NFT) が海馬角の Sommer's sector, 黒核始め他の中枢神経系の特定の神経細胞に出現することが発見されました。その中で Meynert 核 (nbM) はもっとも高度に侵されるところのひとつでした。約 10 年後にこの核の大型神経細胞が同側の広範な大脳皮質に choline acetyltransferase (CAT) を投入することが報告され注目をあびました。なぜなら Alzheimer 病では多数の老人班と NFT が大脳に広範に出現する病理像の他に大脳皮質に CAT の著明な減少が重要な生化学的所見として確認されていたからです。

さて、片側の中大脳動脈の閉塞による大脳半球の広範な梗塞は古くなるとその領域の組織の消失は大きな空洞を残します。これはもっともよく知られている脳病巣の一つです。このばあい、大脳皮質を失った半球を支配する nbM にくらべてどうなっているのでしょうか？この点につきましてこうした症例を検索しました。Bielschowsky 染色の変法で病巣側の nbM の神経細胞の数の減少は無いのですが、萎縮がみとめられ、神経細胞の 30~40% に NFT が出現しているのに驚きました。

NFT は脳炎後パーキンソン病や Guam の神経変性疾患には老人班をとまうことなく多数出現します。その後、progressive supranuclear palsy, corticobasal degeneration, frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17 など新しい疾患が続々と報告され、現在 tauopathy と呼ばれるようになりました。この変化は多数の原因のことなる神経疾患にみとめられております。ここに述べた脳梗塞にみられたことは NFT が nbM の細胞の retrograde reaction で出現したのかもかもしれません。昔からよく知られてい

る古典的脳病変でも見方を変えろと思いがけぬ知見を提供してくれる一例でした。米国の Montefiore の症例ばかりではなく、日本の秋田の症例でも同様な所見がありました。

#### 5. 脳内血管の障害に起因する浮腫液の細胞外腔に進展する経路<sup>7)</sup>

頭蓋内圧の亢進はもっとも深刻な臨床症状をおこします。脳内血管の障害に起因する脳浮腫の研究は神経病理学における重要な課題でした。1950 年代に神経組織の研究に電顕が登場しました。まずすべての研究者によってみとめられたことは、脳組織では他の全身の組織とことなり、非常によく発達した細胞突起がぎっしりと詰まっていて細胞外腔がきわめて狭いことでした。そして星状細胞は empty または watery に広がりやすい特徴が一般にみとめられました。脳浮腫ではこの所見がよくめだつようになり、この思いがけぬ所見から星状細胞が浮腫液の溜まる場所であると考えられ、星状細胞が他の組織の細胞外腔ではないかという説まで生まれた程でした。その一つは脳組織の適切な固定は非常に難しく、とくに白質は強い artifact をうけるのです。そのため脳の表面の大脳皮質が主として検査の対象となっておりました。そしてもう一つは、浮腫液は主に vasogenic で blood plasma のような density を持っている事です。脳の perfusion fixation technique をもちいることにより、白質の細胞外腔が広がり浮腫液の流れる場所であることをはっきり捉える電顕像がえられた事です。この像は私が書いたはじめての電顕の paper となり 1964 年の American Journal of Pathology, Vol.45 の巻頭に掲載され、反響をよび、幸運にもその後世界各地のいろいろな学会で発表する機会を与えられ、脳浮腫について多くを学ぶことができるようになりました。

#### 6. 有髄神経を形成する髄鞘板<sup>8)</sup>

私の実験動物を使用した脳浮腫の電顕による検索は病変のいちじるしい白質が対象となりました。そして白質はぎっしりと詰まった有髄神経線維で構成されています。そこでは細胞外腔がいかに狭いかは 2 つの隣接する有髄線維の間隙が髄鞘構造内部と同じようにみえることから実感できます。このために白質の髄鞘の研究は 1960 年代もっとも盛んな神経科学のテーマの 1 つでありましたが、その構造の解説は非常に難しかったのです。ところが脳浮腫では一本一本の有髄神経がばらばらになり、しかも、浮腫液に入っている固定液が適切な組織像を提供することになり、きれいな有髄神経を電顕像で捉える事ができました。そして正常構造の他に、浮腫にとまう様々の思いがけぬ異常所見を見つけ、病変の経過を追及しながら観察する楽しみを味わい、夢中になって沢山の写真をとりました。

末梢神経の髄鞘が Schwann 細胞の突起が螺旋状に軸索の周りを取り巻いてできる構造であることは B.C.Uzman の歴史に残る画期的発見によるものです。私は、逆に、うどんを作

る時に麵棒を使って伸ばして、薄くするように、髄鞘を軸索から取りほぐすことを想像してみたのです。そうすると髄鞘は細胞の突起が板のような広がりを持っていることがわかります。これを模型図にしました。そして更に、いろいろな複雑で奇怪な髄鞘病変を示す像を、この簡単な髄鞘板の変形により説明することができました。この髄鞘板の模型図は当時、採用されるのが非常に難しいといわれていた“Journal of Cell Biology”に掲載されてとても嬉しかったです。私はその頃一つの paper に 350 の別刷を用意し、それで別刷要求には充分でした。しかしこの paper のばあいには今までと比較にならぬほど多く、350 部はすぐに無くなり、その後の要求がとめどなく続き、びっくりして、経過を追ってグラフを書いた程です。更に、他の専門誌から髄鞘に関する投稿論文の査読を依頼されるようになり、若年の学徒の私には、まったく思いがけぬ驚きでした。その当時の髄鞘の研究についての関心の深さと広さを物語るものでした。

この髄鞘板の構造図は学会に採用されるようになり、とくにこの頃台頭してきた freeze fracture の技法による髄鞘の構造解析に利用され、“Scientific American”に掲載された髄鞘の review に大きくきれいに着色された髄鞘の解説図の中央を占めていました。この review を書いた Dr. William Norton からは私に謝辞の入った別刷が届きました。この図は現在 Greenfield の Neuropathology の教科書の一頁を占めて、学問の流れに溶け込んでいることを感じます。

## 7. Cerebellar neuroblastoma に出現した unattached presynaptic terminals<sup>9)10)</sup>

Montefiore Medical Center の Dr. Zimmerman の研究室の中心の対象は脳腫瘍でした。Dr. Zimmerman は光顕ばかりでなく、電顕による腫瘍の検索を試み、Montefiore は New York で最初に電顕を備えた病院です。1960 年代に私が電顕を始めた頃、外科的に摘出されて medulloblastoma と診断された症例の電顕標本を作り、写真を撮りました。しかし当時はまだ脳腫瘍の電顕の手引きとなる本は無く、私は medulloblast という細胞の名前は聞いておりましたがみたことはなく、それどころか正常の小脳皮質の電顕像すら知りませんでした。この腫瘍は未分化な細胞の集合というだけで、腫瘍細胞の起源どころか、診断のマーカーについての手がかりすらえられませんでした。写真だけは溜ったものの、どうにもならず放置せざるを得ませんでした。しかし、このテーマはその後 20 年近く潜在的に頭のどこかにわだかまっていました。ところが、私はたまたま神経病理に携わる者でなければ、おそらくみるのできないような所見に遭遇しました。生後 18 カ月の男子に、握りこぶし大の小脳虫部腫瘍がみつけれ、medulloblastoma であろうとの診断の下に摘出されました。この光顕所見は恰も発育途上の小脳皮質の不規則な塊のような像を呈し、典型的 medulloblastoma ではなく、その診断名は学者によりことなり、一致した解答はえられませんでした。

この腫瘍細胞体は小脳の顆粒細胞によく似ていて、その突

起は群をなして走り、その中には正常の軸索には存在しない presynaptic terminal に似た腫大部が多数みとめられました。しかし、これに接する細胞突起には相手となる postsynaptic terminal がなく、細胞外腔を隔てて存在する突起は、やはり、synaptic vesicle をふくむ presynaptic terminal でした。ここには小脳顆粒細胞の synapse の相手となる Purkinje 細胞の spine はまったくみとめられず、正常の synapse に存在する cleft material や周辺の astrocyte の突起もありませんでした。つまり、この電顕像は unattached presynaptic terminal が群がっていることを示しておりました。この電顕所見からこの腫瘍を cerebellar neuroblastoma と診断しました。こうした所見はそれまで Montefiore の症例でも、文献でもみたことがありませんでしたので本当にびっくりしました。この症例報告は 1978 年 9 月に Washington DC で American Association of Neuropathologists が担当したはじめての神経病理の国際学会でされ、反響があり嬉しかったです。現在、同様な症例は他の研究所からも報告され、これは小脳外顆粒層の細胞の腫瘍性増殖によるものと思われる。新しい WHO の分類では小脳の medulloblastoma の亜型として medulloblastoma with extensive modularity と記載されています。この腫瘍は古典的 medulloblastoma が悪性であるのとことなり、手術摘出の予後が良好であることが注目されます。この電顕所見は、腫瘍の診断を下すのに貢献したばかりでなく、synapse の一方だけがみえることがあるという、まったく想像もしなかったことをはっきりとみせてくれたのです。

## 8. 小脳の顆粒細胞の欠如する小脳変性症にみとめられた unattached postsynaptic spines<sup>10)</sup>

小脳の顆粒細胞がきわめて乏しい顆粒細胞型の小脳変性症のばあいには Purkinje 細胞の変形がみとめられるにもかかわらず spine が存在し、これらの spine の大多数が presynaptic terminal を欠く興味ある所見について書きます。つまり相手のない unattached postsynaptic spine です。こうした顆粒細胞型の小脳萎縮症は、小脳の外顆粒層がその増殖期に感染、中毒など様々の原因により損傷されるばあいにできます。同様の奇形は遺伝性でも報告されています。

Unattached spine は形態学的に正常の synapse を形成している dendritic spine と区別がつかません。しかし接着している相手は神経細胞ではなくて astrocyte です。それにもかかわらず正常の synapse にみられるのと同じように、post-membranous thickening をもち相接する astrocyte との間の細胞間隙は付近のそれよりも広くて、その間に cleft material と区別しがたい物質さえふくんでいます。こうした相手のない dendritic spine の形成はその後の私の研究課題となりました。

## 9. グアム島の神経変性疾患の H&E 染色で中脳の神経細胞にみられた NFT と Lewy 小体の共存<sup>3)</sup>

NFT は脳炎後 parkinsonism に出現するのに対し Parkinson 病では Lewy 小体がみとめられることが記載された 1953 年の Greenfield と Bosanquet の paper を私は大きな興味をもって読みました。そして私達の検索した Guam の amyotrophic lateral sclerosis (ALS) と parkinsonism-dementia complex (PDC) の症例では脳炎の病歴がないにもかかわらず NFT が多数出現すること、そして Lewy 小体は無いかあっても非常に少ない所見は想像を超えたものでした。そして黒質に Lewy 小体のみとめられた Guam の症例には必ず NFT も容易にみつけれられました。こうしたことを指摘した論文を私はその頃知りませんでしたので、この2つのことになった神経細胞の封入体が Parkinson 病の脳幹にみつかることがあるのかと思い、沢山の症例をしらべたことがありました。ごく少数の症例ですがこうした所見をえることができ paper を書いてみましたが、投稿しませんでした。しかし、多数の Guam ALS/PDC の症例をみていくうちに progressive spinal muscular atrophy の症例で、まったく思いがけぬ所見を示す中脳の H&E 標本に遭遇しました。この症例の中脳正中部の幾つもの神経細胞の細胞体にはっきりした Lewy 小体と NFT が共存しているのをはじめてみたのです。早速カラー写真を撮り、1976 年に出版された私の書いた神経病理の本に、その当時めったになかったカラー写真を掲載しました。この症例は他のすべての Guam の ALS と PDC の症例のように、多数の NFT が中枢神経の広範な好発部に出現していましたが、Lewy 小体は他の部位にはみつきませんでした。その後、神経細胞内の Lewy 小体と NFT の共存は、他の研究者により様々の症例のいろいろな部位にみとめられ、電顕所見や tau と alpha-synuclein 染色の所見も報告されております。

## 10. SOD1 の A4V 変異を有する神経変性疾患に出現する Lewy 小体様の神経封入体<sup>11)</sup>

半世紀前、私が neurology の residency をしていた頃には家族性 ALS は例外的で Montefiore の 100 年近い歴史のなかで集められた 100 例近い ALS の剖検例の中でもごく少数例しか記録されておりませんでした。ところが Guam の ALS には家族歴のある症例が多いので、Dr. LT Kurland と Dr. D Mulder は遺伝性疾患の可能性を疫学的に調査しました。同時に Guam 以外の世界の文献をしらべ、1955 年に家族性 ALS はまれなものではなく、ALS の約 5~10% を占めることを報告しました。1959 年に NIH の Dr. WK Engel はそれまで文献に記載されていなかったユニークな motor neuron disease をもつ 2 家系について臨床および病理所見を“Brain”に発表しました。その後 1967 年に私たちはこうした 2 つの報告例もふくめ、5 家系の ALS 患者 5 症例について神経病理学的検索を

しました。そして Engel らの記載した所見を確認しましたが、更に chromatolysis のような像を呈する神経細胞体および腫大した突起の中に思いがけず Lewy 小体に似た封入体が存在することをみつけびっくりしました。なぜなら Lewy 小体は Parkinson 病患者の黒質、青斑など特定の好発部位の神経細胞に出現しますが、脊髄前角細胞にはみられません。そして、この家族性 ALS では Lewy 小体の好発部には封入体は出現しておりませんでした。そこでこの封入体は Lewy 小体様の細胞封入体と呼び、Lewy 小体とは区別されるべきものと考えました。

その後家族性 motor neuron disease の研究は驚異的發展をし、とくに SOD1 の遺伝子変異がその約 25% を占めることが報告されました。この Lewy 小体様の細胞封入体は SOD1 の抗体に強く染まり、A4V 型の SOD1 変異をもつ家族性 motor neuron disease のマーカーであることがみだされました。この封入体は Lewy 小体に反応する alpha-synuclein には陰性です。長年にわたり ALS の検索に携わってきた私にとって忘れられない標本の 1 枚となりました。

## 11. 平野小体<sup>12)</sup>

これは Guam の ALS/PDC の海馬角の CA1 部に多数存在する NFT をしらべている時にみだされた構造物です。H&E 染色で神経細胞体に青く染まる NFT とことなり、赤く染まる棒状構造物です。これが何かわからず、文献にもみつかりませんでしたので、電顕でしらべましたところ、日本の緋の着物、英国製の粗い服地、そして鰯の魚 (herringbone) を思いおこさせるような crystalloid 構造を呈しておりました。これは Guam で生まれた細胞封入体で平野小体と呼ばれるようになりました。英国の神経病理の専門雑誌に review を依頼されて送りましたところ、original な電顕写真が表紙になり、私を知らない人でも平野小体を知っている人に会うことも少なくありません。

## 文 献

- 1) 平野朝雄：カラーアトラス神経病理、第三版、医学書院、東京、2006、p 5
- 2) 平野朝雄、富安 齊：神経病理を学ぶ人のために、第 4 版、医学書院、東京、2003、p 13
- 3) Hirano A, Wate R: Diagnostic clues and more from photographs. *Neuropathology* 2007; 27: 1—9
- 4) カラーアトラス神経病理、第三版、平野朝雄 編：医学書院、東京、2006、p 54
- 5) 岩田 誠、河本桂司、平野朝雄：慢性除皮質状態と広範な層状壊死。 *神経内科* 1978 ; 8 : 590—592
- 6) Kato T, Hirano A, Katagiri T, et al: Neurofibrillary tangle formation in the nucleus basalis of Meynert ipsilateral to massive cerebral infarct. *Ann Neurol* 1988; 23: 620—623
- 7) Hirano A, Zimmerman HM, Levine S: The fine structure of cerebral fluid accumulation. III. Extracellular spread of

- cryptococcal polysaccharide in the acute stage. *Am J Pathol* 1964; 45: 1—19
- 8) Hirano A, Dembitzer HM: A structural analysis of the myelin sheath in the central nervous system. *J Cell Biol* 1967; 34: 555—567
- 9) 平野朝雄：現代における神経病理の意義. 私の経験を踏まえて. *神経進歩* 2004 : 48 : 324—326
- 10) 平野朝雄：神経病理学に魅せられて, 星和書店, 東京, 2003, p 75
- 11) 平野朝雄：神経病理学に魅せられて, 星和書店, 東京, 2003, p 99
- 12) Hirano A: Hirano bodies and related neuronal inclusions. *Newropathol Appl Neurobiol* 1994; 60: 513—522

### Abstract

#### Neuropathological perspective on single slide

Asao Hirano, M.D.

Division of Neuropathology, Montefiore Medical Center

During over 50 years of my career in Neuropathology at Montefiore Medical Center in New York, I have come across certain interesting neuropathological findings. In this communication, some photographs showing macroscopic, microscopic and electron microscopic significant findings are selected to illustrate the usefulness, not only for the diagnosis but also for the understanding of the nervous system. The 11 topics presented in this paper are: (1) alteration of dura mater associated with advanced aging; (2) orderly arrangement of tumor cells in leptomeningeal carcinomatosis; (3) horizontal section of brain with border zone infarct; (4) neurofibrillary tangle formation in the nucleus basalis Meynert ipsilateral to a massive cerebral infarct; (5) extracellular spread of hemogenous edema fluid in the white matter; (6) unrolled myelin sheath; (7) unattached presynaptic terminals in cerebellar neuroblastoma; (8) unattached post synaptic terminals in agranular cerebellar degeneration; (9) neurofibrillary tangles and Lewy bodies in a single neuron; (10) Cu/Zn superoxide dismutase positive Lewy body-like hyaline inclusions in anterior horn cells in familial motor neuron disease; (11) Hirano body. Analysis of these findings are presented for an educational purpose.

(*Clin Neurol*, 48: 804—808, 2008)

**Key words:** brain edema, myelin, synapse, Lewy body-like inclusion, Hirano body

---