

# 第10回 信州 NeuroCPC

平成25 (2013) 年 7 月 5 日

信州大学医学部附属病院 外来棟 4 階中会議室

主催：信州大学医学部神経難病学講座・脳神経内科，リウマチ・膠原病内科

## 症例 1 臨床診断：クリプトコッカス髄膜炎，水頭症

- ・司 会：本田孝行（信大・臨床検査部）
- ・主 治 医：橋本隆男（相澤病院・神経内科）
- ・一 般 病 理：樋口佳代子（相澤病院・病理科）
- ・神経病理所見：木下通亨（信大・脳神経内科，リウマチ・膠原病内科，現：諏訪赤十字病院）  
小柳清光（信大・神経難病学）
- ・質問/コメント：望月葉子（東京都立北療育医療センター・都立神経病院検査科）  
中野今治（東京都立神経病院）  
林健太郎（都立神経病院・脳神経内科）  
金井信一郎（信大・感染制御室）  
湯浅龍彦（鎌ヶ谷総合病院・千葉神経難病医療センター）

## 臨床所見

初診時25歳，死亡時27歳，男性。既往歴：高校2年時（18歳）から引きこもりが続いていた。アレルギーなし。鳥の飼育なし。内服薬なし。家族歴：特記すべきことなし。現病歴：200X年5月，頭痛と嘔気を訴えるようになった。6月，異常言動が出現し，某病院を受診。頭部MRIを検査されたが異常は指摘されなかった。7月初め，意識障害と歩行障害が出現した。7月17日に起立不能となり当院に救急搬送された。

入院時現症：一般身体所見：身長 172 cm，体重 約70 kg，体温 38.0℃，血圧 150/91 mmHg，脈拍 100/分，整，呼吸 20/分，酸素飽和度 96%（室内気），結膜に黄疸・貧血なし，心雑音なし，呼吸音清，腹部平坦，肝腫大なし，浮腫なし。[神経学的所見] E3V5M6，高度の見当識障害あり，簡単な会話は可能，項部硬直あり，瞳孔 4/4 mm，対光反射 +/+，両側外転麻痺あり，右顔面に軽度の中樞性麻痺あり，構音障害あり，四肢筋力は 5/5，四肢の腱反射は消失，病的反射なし。

検査所見：血液検査：WBC 100.9x10<sup>4</sup> /μl (Nut 77.8% Lym 14.6% Mon 7.0% Eo 0.4% Bas 0.2%)，RBC 533x10<sup>4</sup> /μl，HGB 15.9 g/dl，PLT 29.6x10<sup>4</sup> /μl，PT - INR 1.02 INR，APTT

図1 第10回信州NeuroCPCポスター

33.0 sec, Fibrinogen 445 mg/dl, FDP 1.52  $\mu$ g/ml, TP 7.0 g/dl, ALB 4.5 g/dl, T.Bil 0.9 mg/dl, AST 19 U/L, ALT 42 U/L, ALP 159 U/L, LDH 311 U/L,  $\gamma$ -GTP 85 U/L, CK 163 IU/l, BUN 15.9 mg/dl, Cre 0.86 mg/dl, Na 131 mEq/l, K 4.0 mEq/l, Cl 96 mEq/l, Glu 120 mg/dl, CRP 0.2 mg/dl, IgG 936 mg/dl, IgA 100 mg/dl, IgM 96 mg/dl, HBs 抗原 (-), 抗 HCV 抗体 (-), 抗 TP 抗体 (-), 抗 HIV 抗体 (-),  $\beta$ -D-グルカン < 5.0 pg/mL, TSH 1.43 ng/ml, f-T3 5.60 pg/ml, f-T4 1.78 ng/dl, ACTH 36.7 pg/ml, Cortisol 23.9  $\mu$ g/dl. 腰椎穿刺髄液検査：初圧 45cmH2

O, キサントクロミアなし, 細胞数 39/ $\mu$ l (N:L = 1:57), Glu 2 mg/dl, TP 109.5 mg/dl, 酵母様真菌あり, チールネルゼン陰性. 培養検査：脳脊髄液, 尿, 血液の検体より *Cryptococcus neoformans* を検出. 7月19日, 7月20日の胸部単純レントゲン写真で, 右下肺野内側に濃度上昇がみられ, 7月27日に撮影されたCTで, 右肺下葉に気管支沿いの不整形陰影がみられた. 入院時の頭部CT (図2A) では, 全体的に脳室拡大を認めた. 両側基底核はやや低濃度に描出されていた. 頭部MRI 拡散強調画像 (図2B) では, 多発急性期梗塞 (右放線冠, 脳梁膝部, 両側基底核, 延髄左腹側) を認めた.

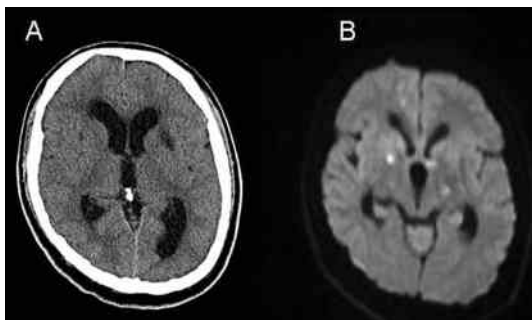


図2 入院時の頭部CTとMRI。A：頭部CT。全体的に脳室拡大を認めた。両側基底核はやや低濃度に描出されていた。B：頭部MRI 拡散強調画像：多発急性期梗塞 (右放線冠, 脳梁膝部, 両側基底核, 延髄左腹側) を認めた。

入院後の経過 (図3)：入院時の髄液所見でクリプトコッカス髄膜炎と診断. 新しい多発病変は血管炎病変を考えた. 抗真菌剤の経静脈投与 (フルコナゾール 400 mg/日点滴投与) を開始した. 3日後, 急性水頭症+脳ヘルニアとなり呼吸停止. 緊急脳室ドレナージ. Ommaya リザーバを留置し, AMPH-B (アムホテリシンB) 髄注・静注 (髄注 1-2 mg 隔日と点滴静注 5 mg から25 mg/日へ漸増) 開始. 入院8日目のCTで前頭葉, 視床に低吸収域の増加が見られたため血管炎悪化を疑い, ステロイド投与開始 (ソルメドロール 1,000 mg/日, 点滴静注4日間, その後500 mg/日, 点滴静注4日間). 意識障害は変動しながらも徐々に悪化. 抗真菌薬は, 途中から5-FC (フルシト

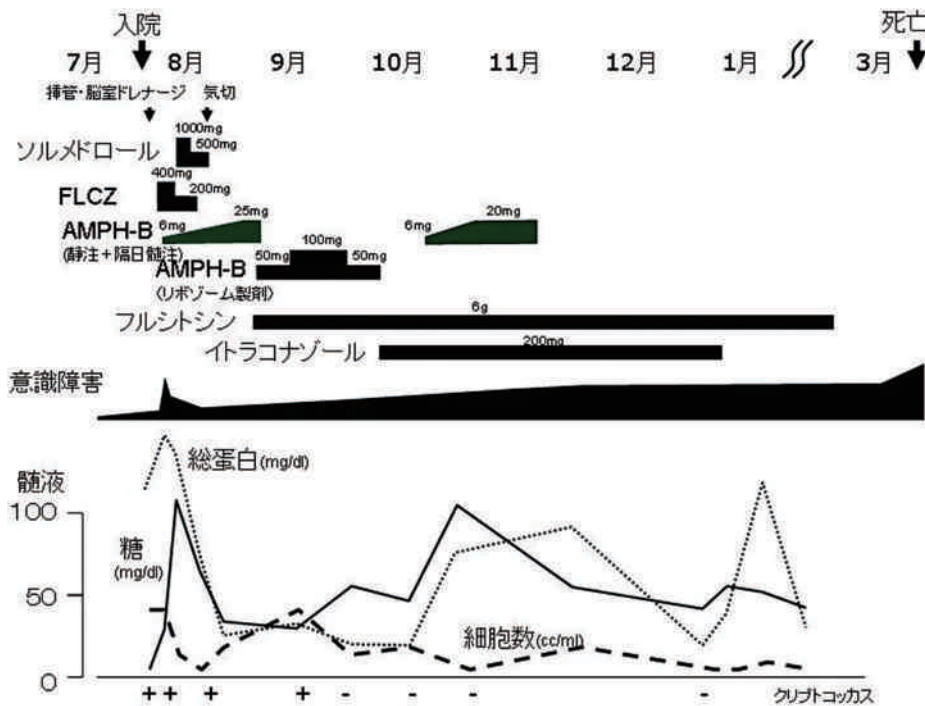


図3 治療と髄液所見の経過

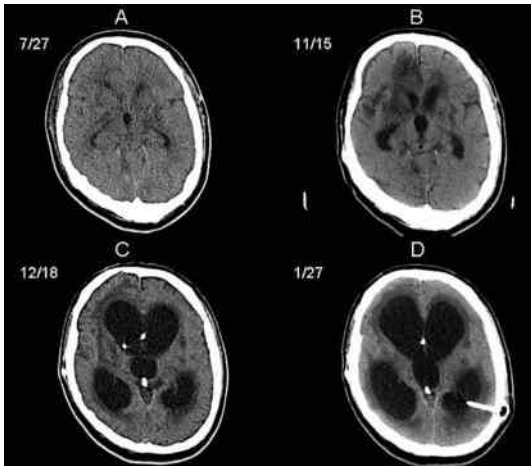


図4 頭部CTの経過。A：7月27日。前頭葉，大脳基底核，視床に低吸収域が多発していた。B：11月15日。病変は融合して拡大し，より低吸収となった。C：12月18日。高度の水頭症を認めた。脳室内に入る左右のVPシャントが認められる。D：翌年1月27日。複数回のドレナージ処置を行ったが水頭症はさらに悪化した。

シン) 6g/日，ITCZ (イトラコナゾール) 200 mg/日内服を追加。しかし，水頭症は悪化し脊髄ドレナージやVPシャントを繰り返した。以後もシャントチューブ内浮遊物によると思われるシャント不全のため水頭症は改善しなかった (図4)。最後はリザーバから手動的に髄液の定期的な排液を行ったが，入院から約7カ月後に脳ヘルニアによると思われる呼吸停止により永眠。

臨床診断：クリプトコッカス髄膜炎，水頭症

#### 剖検・病理学的診断

病理診断：播種性クリプトコッカス症

- 主病変：1. 播種性クリプトコッカス症：右肺下葉にクリプトコッカスをいれた組織球が広範囲に浸潤している。肺クリプトコッカス症の所見と考える。クリプトコッカス髄膜炎の原病巣と考える。
2. 気管支肺炎：上記病変周囲の右肺下葉，左上葉などに好中球浸潤を広範囲に認める。病変内に細菌がみられ，細菌性肺炎の合併と考える。剖検時左肺上葉組織の培養から *Providencia stuartii* (グラム陰性桿菌)，*Streptococcus agalactiae* (Group B) (グラム陽性球菌) が検出されている。
3. 全身出血傾向 (消化管，肺など)
4. 急性尿細管壊死

副病変：1. 限局性腹膜炎および腹膜嚢胞：一部腹膜に小腸の癒着を伴う腹膜面の線維化があり漿液100 ccをいれた嚢胞が形成されていた。PV シャントに関連した腹膜の反応の可能性はある。

2. 食道糜爛
3. 尿路結石：腎臓，膀胱に微小な結石を認める。
4. 骨髄左方移動
5. 胆嚢コレステロールポリープ

(死後10時間で解剖。身長 177 cm，44 kg と羸瘦。

瞳孔：左/右：6 mm/ 8 mm 正円，正中)

#### 神経病理所見

剖検は相澤病院病理科樋口佳代子先生らによって行われた。ブレインカッティングと中枢神経系の検索は木下と小柳が行った。固定後脳重は，脳室内の脳脊髄液を除き1,070 g。肉眼所見では，前頭葉円蓋部には両側にシャントチューブが1本ずつ留置され，左後頭葉中央部の左側方にもシャントチューブが1本刺入されている (図5A)。前頭葉，側頭葉，頭頂葉は平坦化し，脳溝は狭小化している (図5A)。左側頭葉前端部は黄色調を呈し軟化している。

脳底の触診では，両側側頭葉は内部が空洞のような触圧であり脳室の拡大が推測される。両側の小脳扁桃ヘルニア (右10 mm，左9 mm) が認められ，脳底面のクモ膜・軟膜は浮腫状に白濁している (図5B)。中脳を切離すると，中脳水道 (横6 mm，縦1.5 mm) には閉塞を認めない。中脳黒質の色調は保たれて見え，形態も尋常にみえる。小脳の大きさには著変ない。両側小脳と脳幹の重さは140 gである。

大脳の冠状断では，両側前頭葉に刺入されたシャントチューブは，共に脳室内に適切に挿入されている (図5C)。一方，左の後頭葉から挿入されたシャントチューブの先端は白質内に位置しており，脳室内には挿入されていない。両側の側脳室前角部と体部は著明に拡大し，モンロー孔が極めて拡大し，第三脳室も拡大している。大脳脳回は扁平化し，皮質の厚さと白質の volume が減じている。両側尾状核頭部 (図5C)，被殻，側頭葉の底部前端部，左後頭葉の白質に，黄色調に混濁した軟化病巣を認める。

両側小脳と脳幹を連続横断した。第四脳室は著明に拡張している。ルシユカ孔，マジヤンディー孔付近の髄膜は著明に増生し，両孔を閉塞させて見える (図5D)。延髄の網様体に円型の境界明瞭な白色調の病変

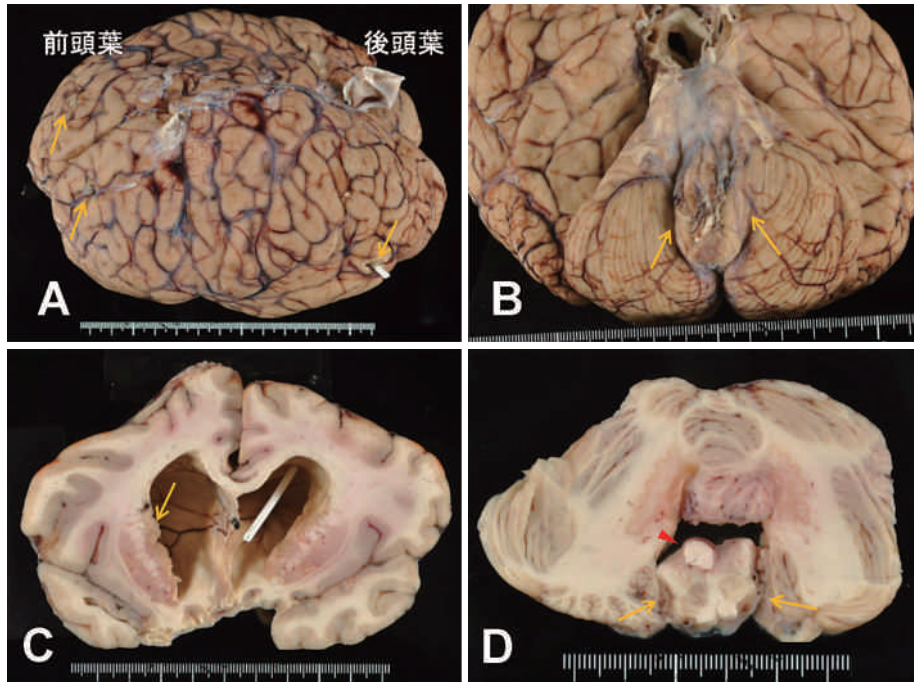


図5 A：脳の外観。手前が左。前頭葉，頭頂葉の脳回の扁平化。両側前頭葉，左後頭葉外側方よりシャントチューブ刺入（黄矢印）。B：脳底面の外観。両側の小脳扁桃ヘルニア（黄矢印）。脳底面のクモ膜・軟膜は浮腫状に白濁肥厚。C：剖面像（冠状断）。両側のシャントチューブは共に脳室内に留置。尾状核頭部（黄矢印），被殻，側頭葉底面に黄色調に混濁し軟化した病巣。D：小脳歯状核レベルの小脳および延髄の剖面像（水平断）。ルシュカ孔，マジャンディー孔付近の髄膜は著明に増生（黄矢印）。延髄の網様体に円型の境界明瞭な白色調の病変（赤矢頭）。

を認める（図5D）。

主として脳底部のクモ膜下腔で，グロコット染色陽性で類円型のクリプトコッカスが無数に認められ，それらを取り込んだマクロファージも多数認められる（図6A，6B，6C）。またTリンパ球主体のリンパ球浸潤を認める（図6D）。脳底部クモ膜下腔の外径200  $\mu\text{m}$  程度以下の小動脈では内皮が増生している。しかし動脈壁内へのクリプトコッカスおよび白血球浸潤は認めず（図6E，6F），動脈硬化は軽度である。これらの小動脈の内腔は狭窄しており（図6G，6H），内膜剝離を呈するもの，血栓を伴うものも認める。おおむね径200  $\mu\text{m}$  以上の動脈には異常はない。側脳室壁には静脈炎と脳実質の破壊像を認め，脳室炎と考えられる（図6I）。小脳半球ではブルキンエ細胞が減少している。肉眼的に認めた延髄の円型病変（図5D）には，マクロファージが無数に集簇しており，多くのものは菌体を取り込んでいる（図6L，6M）。下垂体後葉には壊死と線維化を認め，後葉実質内への菌体の侵入が著明である（図6N赤星）。

被殻，視床，尾状核頭，中脳，延髄，小脳半球，後頭葉白質等には小型の梗塞巣が多数認められる（図6

J，6K）。

#### 神経病理所見のまとめ

1. クリプトコッカス髄膜炎，脳室炎，下垂体後葉壊死
  - (1) クモ膜下腔，特に脳底部でのクリプトコッカス増生，線維増生著明。脳室内および脳室壁から大脳実質にかけてクリプトコッカスの集簇と脳破壊像，静脈炎。延髄被蓋の肉眼的な白色円型病変に一致してクリプトコッカスとそれらを貪食したマクロファージの集簇像。
2. 閉塞性水頭症（側脳室内シャント留置後）
  - (1) クモ膜下腔の線維性増生によるルシュカ孔・マジャンディー孔閉塞，第四脳室拡大，側脳室拡大，モンロー孔拡大
  - (2) 小脳扁桃ヘルニア（右10 mm，左9 mm）
  - (3) 脳回扁平化，大脳白質・皮質萎縮（脳重1,070 g）
3. クモ膜下腔小動脈の閉塞性動脈内膜炎
  - (1) 外径200  $\mu\text{m}$  程度以下の小動脈で，内皮増生による内腔狭窄を示す血管が広範に認められる。動脈硬化は軽度で，動脈壁へのクリプトコッカスお

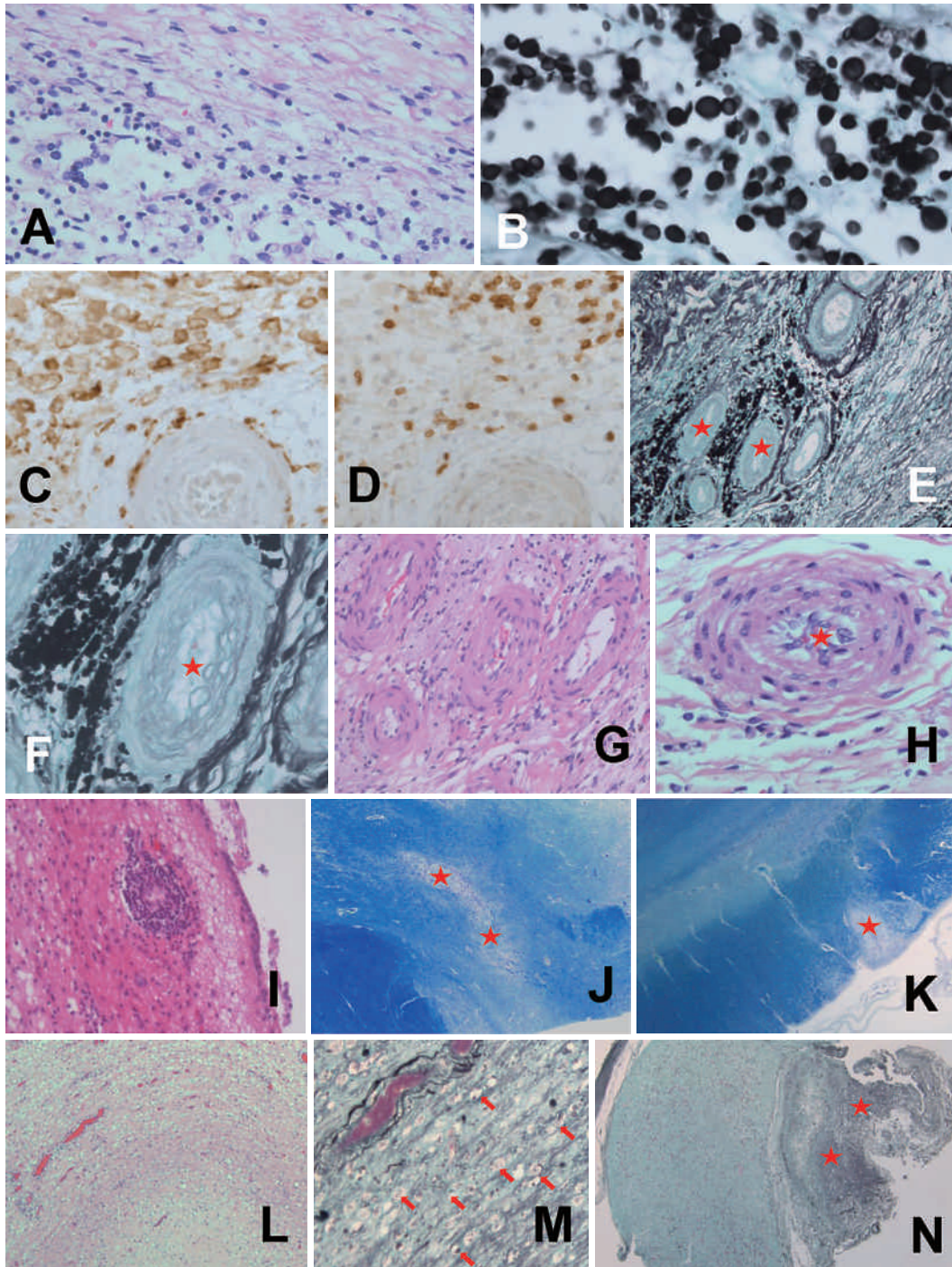


図6 A：脳底部クモ膜下腔。無数の類円型のクリプトコッカス菌体。ヘマトキシリンでは菌体内部は染色されない。B：脳底部クモ膜下腔。無数の類円型のクリプトコッカス菌体。C：脳底部クモ膜下腔。菌体を取りこんだマクロファージ。D：脳底部クモ膜下腔。Tリンパ球主体のリンパ球浸潤。E：脳底部クモ膜下腔。中等径および小径の動脈。動脈周囲に無数に黒く認めるものはクリプトコッカス菌体。小径の動脈では内皮が増生し内腔が狭窄（赤星）。F：脳底部クモ膜下腔。小径の動脈。内皮が増生し内腔が狭窄（赤星）。動脈壁内へのクリプトコッカスの直接浸潤は認めない。GおよびH：脳底部クモ膜下腔。小径の動脈。内皮が増生し内腔が狭窄（赤星）。I：側脳室壁。静脈炎と脳実質の破壊像。J：左小脳視床路の小梗塞巣（赤星）。K：中脳大脳脚の小梗塞巣（赤星）。L：延髄被蓋に肉眼的にみとめた白色調円型病変。マクロファージが無数集簇。M：延髄被蓋の白色調円型病変。多くのマクロファージは内部にクリプトコッカス菌体を取りこんでいる（赤矢印）。N：下垂体。左側が前葉，右側が後葉（赤星）。下垂体後葉壊死。実質内への菌体の侵入が著明。HE染色（A，G，H，I，L），グロコット染色（B，E，F，M，N），マクロファージ（Iba-1）免疫染色（C），CD3免疫染色（D），KB染色（J，K）。

よび白血球の浸潤は見られない。

4. 脳梗塞（小型，多発性：後頭葉白質，尾状核，被殻，視床，中脳，延髄，小脳半球等）

#### 神経病理学的考察

本症例は側脳室内シャントチューブの留置後も水頭症のコントロールが困難で，最終的に小脳扁桃ヘルニアを呈して死亡した。神経病理学的には，脳底部のクモ膜下腔でのクリプトコッカス増生，線維増生が著明で，第四脳室ルシュカ孔とマジャンディー孔はほぼ閉塞していた。クモ膜顆粒からの髄液の吸収障害も脳圧亢進の原因と考えられた。これらにより，第三脳室，モンロー孔，側脳室前角部・下角は著明に拡大し，閉塞性水頭症を来していた。大脳では特に円蓋部と脳底部が頭蓋骨に押し付けられて脳回が扁平化し，小脳扁桃ヘルニアを認めた。文献的には，クリプトコッカス髄膜脳炎（非 HIV 感染症患者）に脳ヘルニアを合併する頻度は19.5%（30/154例）であったとの報告がある<sup>1)</sup>。一方，具体的にクリプトコッカス髄膜脳炎に小脳扁桃ヘルニアを合併したという剖検報告は，知る限りでは2報告<sup>2)3)</sup>のみであり少ない（うち，1報告<sup>2)</sup>は小脳扁桃ヘルニアに関する神経病理学所見を示しているが，他方は記述のみ）。この点で本報告は貴重である。

また，本症例ではMRI拡散強調画像で高信号を示す多発小病変が問題となった。臨床的に，虚血性病巣のほかに，クリプトコッカスの直接浸潤や，血管炎が鑑別に挙げられた。肉眼的には，後頭葉白質，尾状核，被殻，視床，中脳，延髄，小脳半球等に黄色調に混濁した軟化病巣を認め，これらは顕微鏡的には小梗塞巣であった。

脳底部クモ膜下腔では，外径200  $\mu\text{m}$  以下程度の小動脈での内皮増生が著明で，内腔狭窄が認められた。しかし動脈硬化は軽度で，動脈壁内へのクリプトコッカス・白血球の直接浸潤を認めなかった。すなわち多発する小梗塞巣は，脳底部クモ膜下腔の動脈閉塞による虚血性の障害として説明可能であると考えられた。結核性髄膜炎やクリプトコッカス髄膜炎に脳梗塞を合併するという報告は多くあり<sup>4)~8)</sup>，それらは脳底部（とくに Willis 動脈輪）を走行する血管の狭窄・閉塞，血管炎，血管攣縮や，壊死性汎動脈炎と二次性の血栓性閉塞，脳室拡大の伴う牽引性の血行障害等の病態機序を考察している<sup>9)6)</sup>。しかし，いずれも脳画像を検討した報告であり，病理所見を踏まえた考察はなされていない。本報告は，クリプトコッカス髄膜炎に合併

した多発脳梗塞が，脳底部くも膜下腔の小動脈の内皮の変化による endoarteritis obliterans（閉塞性動脈内膜炎）を原因としていることを病理学的に明示した点でも貴重であると考ええる。小動脈の内皮増生は，動脈壁へのクリプトコッカスの直接障害を認めないことから，血管周囲の炎症細胞が放出する液性因子（サイトカイン等）により生じたことが推測された。しかし，これについて明らかに示した報告はなく，今後の免疫学的・分子生化学的な検討により明らかにされることを期待する。

#### 文 献

1. Zhu LP, Wu JQ, Xu B, Ou XT, Zhang QQ, Weng XH: Cryptococcal meningitis in non-HIV-infected patients in a Chinese Tertiary Care Hospital, 1997-2007. *Med Mycol* 48: 570-579, 2010
2. Terada T: Cryptococcosis in the central nervous system in a 36-year-old Japanese man: An autopsy study. *Tohoku J Exp Med* 222: 33-37, 2010
3. Lane H, Browne L, Delanty N, Neill SO, Thornton J, Brett FM: July 2004: 40-year-old man with headaches and dyspnea. *Brain Pathol* 15: 89-90, 2005
4. Lan SH, Chang WN, Lu CH, Lui CC, Chang HW: Cerebral infarction in chronic meningitis: a comparison of tuberculosis meningitis and cryptococcal meningitis. *Q J Med* 94: 247-253, 2001
5. Chen SF, Lu CH, Lui CC, Huang CR, Chuang YC, Tan TY, Tsai NW, Chang CC, Tsai WC, Chang WN: Acute/subacute cerebral infarction (ASCI) in HIV-negative adults with cryptococcal meningoencephalitis (CM): a MRI-based follow-up study and a clinical comparison to HIV-negative CM adults without ASCI. *BMC Neurology* 11: 12, 2011
6. Leite AGB, Vidal JE, Filho FB, Nogueira RS, Oliveira AC: Cerebral infarction related to cryptococcal meningitis in an HIV-infected patient: Case report and literature review. *Braz J Infect Dis* 8: 175-179, 2004
7. Kao CD, Liao KK: A flow chart proposed for early diagnosis of cryptococcal infarction as a

cause of stroke. Acta Neurol Taiwan 18 : 30-33, 2009

8. González-Duarte A, Calleja JH, Mitre VG, Ramos GG: Simultaneous central nervous system complications of *C. neoformans* infection. Neurol Int 1 : e22, 2009

## 討 論

### 臨床所見について

望月：経過中のCRPの変動は如何でしたか。髄液はOmmaya リザーバーから採取し検査したのでしょうか。その中の浮遊物は細菌培養しましたか。

橋本：本症例では気管切開し、人工呼吸器が装着され絶えず感染症がありましたので、CRPは上がったり下がったりしていました。髄液の多くはOmmaya リザーバーから採取したものを調べました。培養では真菌陽性で、それ以外は陰性でした。

本田：胸部CT画像では、肺クリプトコッカス症としては病変がやや大きいと思います。また肺クリプトコッカス症の肉芽腫性病変がこの程度に大きくなりますとCRPは一般的に3~5 (mg/dl) 位に上昇すると思うのですが、本症例では0.2 (mg/dl) と上がっていません。浸潤影というよりは肉芽腫性病変の集合、という印象を受けます。

橋本：細菌性の肺炎ならCRPはもっと上がるのではないのでしょうか。真菌性だからCRPが上昇しなかったのではないのですか。

本田：確かに普通の肺炎であればCRPはもっと上昇すると思います。本症例は、肺の中に進展する、というよりは気管支周囲に浸潤するタイプで、非典型的なパターンを示しているのではないかと思います。

本田：低ナトリウム血症は、脳圧が上がったことが原因でしょうか。

橋本：中枢神経疾患によるSIADH (抗利尿ホルモン不適合分泌症候群) であったと思います。

中野：この方の第四脳室のサイズはどうでしたか。

橋本：最終的には全ての脳室が拡大しました。

本田：本症例の水頭症では、どこに髄液通過・吸収障害があったと判断できますか。

橋本：交通性、非交通、どちらも可能性があると考えました。ただ非交通性の場合、一般的な髄液吸収障害により蛋白は200~400 (mg/dl) と高値を示しますが、この症例では100 (mg/dl) ちよつとなので、数値的には合わないという印象でした。

林：以前経験したサルコイドーシス髄膜炎症例に、同

じ様に水頭症がありました。参考に論文を調べたところ、肉芽腫が詰まったことによる水頭症、という報告でした。この症例ではシャント後水頭症は改善し、その後水頭症が再発しているようですので、シャント不全が生じたのではないのでしょうか。

橋本：本症例のシャントは造影剤を使って調べ、流れがあることを確認しましたが、実際にはシャント不全が生じていました。しかしすでに2本VP シャントを置いていましたので、これ以上のシャントは脳を傷つけるだけだと考え設置しませんでした。

本田：クモ膜下腔と脳実質の画像所見からはどのような疾患の鑑別が必要でしょうか。

橋本：クリプトコッカス髄膜炎がわかってから画像を見れば、水頭症と血管炎による脳虚血と考えられますが、クリプトコッカス髄膜炎を知る前ですと脳所見の診断は難しいと思います。

湯浅：MRI 拡散強調画像 (diffusion weighted image) で見える小さい丸い病変は血管炎によるものなのか、Virchow-Robin 腔にクリプトコッカスが充満したものなのか、どうお考えでしょうか。

橋本：血管炎に伴う虚血病変ではないかと考えました。金井：経過中アムホテリシンBを投与して、リボソーマルアムホテリシンBに変え、またアムホテリシンBに戻しているようです。また総じて抗真菌薬の投与量が少ないように思いますが、理由があるのでしょうか。

橋本：リボソーマルが最新の薬で有効性が高いと言われていたので変えました。しかし病状は改善せず、またリボソーマルは髄注ができないため、髄注をするべきと考え、アムホテリシンに戻しました。今考えると投与量は少なめだったと思います。

湯浅：クリプトコッカス脳脊髄炎では5年経っても慢性的にクリプトコッカスが検出されるのはめずらしくなく、クリプトコッカス髄膜炎を完治するのは難しいです。

### 一般病理所見について

本田：右肺にクリプトコッカス病巣があり、それが血行性に髄膜炎を起こした症例と考えて良いと思います。その他の臓器は終末期の病理を示しているだけで特に所見はなかった、ということよろしいでしょうか。

樋口：はい。

### 神経病理学的所見について

本田：クリプトコッカスと小動脈閉塞による脳梗塞は、どんな因果関係が考えられるのでしょうか。

木下：本症例のクモ膜下腔の動脈の周囲には、クリプトコッカスが多数浸潤しリンパ球やマクロファージなどの炎症性細胞も見られます。これらの炎症性細胞が出すサイトカインによって内皮増生が惹起されたと考えて居ります。しかしそのことを指摘した論文を見つけることができませんでした。結核性髄膜炎でも動脈内皮が増生して閉塞が起こるようです。どのような機序によって動脈内皮が増生して狭窄するのか、明確な報告はないようです。

本田：クリプトコッカスの最初の感染病巣は肺にあり、脳に飛んで髄膜炎を起こしたと考えられます。しかし、クリプトコッカスの動脈塞栓が梗塞を起こしたのではなく、髄膜炎の結果、動脈内皮が増殖し狭窄して虚血が生じ、脳梗塞となった、ということで良いのでしょうか。

木下：そうだと思います。

本田：治療法は、血液にアムホテリシンBを入れるのと髄腔から入れるのと、どちらが効果があると思いますか。

木下：血液脳関門がないと思われる側脳室壁や下垂体では脳実質炎と壊死病巣が見られたことから、髄注も効果があるのではないかと思います。血中と髄注と、両者やった方が良いと思います。

中野：脳梗塞病変を小動脈内皮の変化で説明するという考えは興味深く思われます。動脈内腔にもやややしたネット様の構造物が生じて血流阻害が起きたように見受けられました。私もクリプトコッカスの光顕の標本を何例か見ましたが、こういう所見には気が付きませんでしたので、非常に貴重な症例だと思います。それから、きれいな扁桃ヘルニアも滅多に見られませんので印象的な所見でした。

## 症例 2 臨床診断：脳幹部脳炎，クモ膜下出血

- ・ 司 会：橋本隆男（相澤病院・神経内科）
- ・ 臨 床：矢彦沢裕之（長野赤十字病院・神経内科）
- ・ 一 般 病 理：渡辺正秀（長野赤十字病院・病理部）（紙上報告）
- ・ 神経病理所見：小野里知哉，小柳清光（信大・神経難病学）
- ・ 質問/コメント：隅 寿恵（大阪大学・神経内科）  
鈴木奈穂美（信大・医学科2年）  
中野今治（東京都立神経病院）  
湯浅龍彦（鎌ヶ谷総合病院・千葉神経難病医療センター）

### 臨床所見

初診時61歳，死亡時62歳，男性。既往歴：200X年7月落下事故で肋骨骨折・肺挫傷で当院呼吸器外科入院。喫煙 40本/日（40年間），飲酒 3合/日（20年間），アレルギーなし。家族歴：特記事項なし。

現病歴：200X年7月下旬ころから時々，頭痛と悪寒があった。8月16日から左耳がぼーっとする感じが出現。8月18日に回転性めまいが出現。9月2日頃から話にくさを自覚，9月3日に歩行時ふらつきを自覚したため当院耳鼻科受診。左聴力低下あり，中枢性病変も考えられ当科紹介。MRIで脳梗塞が疑われ同日入院。

[入院時所見] 一般身体所見：血圧 158/96 mmHg，脈拍 56/分，整，体温 37.0℃，結膜貧血黄疸なし，皮疹なし，表在リンパ節の腫大なし，胸腹部に異常所見なし，浮腫なし。

[神経学的所見] 意識清明，髄膜刺激徴候なし。脳神経系：瞳孔不同なし，眼瞼下垂なし，眼球運動正常，眼振なし，眼輪筋 5/5，口輪筋 5/5，左聴力低下，舌萎縮なし，挺舌正中，舌運動障害なし，構音障害なし，咽頭拳上正常。徒手筋力テスト：頸部屈筋 5，三角筋 5/5，上腕三頭筋 5/5，上腕二頭筋 5/5，手根屈筋 5/5，手根伸筋 5/5，握力 5/5，腸腰筋 5/5，大臀筋 5/5，大腿四頭筋 5/5，ハムストリングス 5/5，前脛骨筋 5/5，腓腹筋 5/5。指鼻試験正常，変換運動障害なし，膝踵試験正常，歩行やや wide base，継ぎ足歩行不可，ロンベルグ徴候陰性，深部腱反射右上下肢で亢進，Babinski 反射 -/-，Chaddock 反射 -/-，感覚障害なし，膀胱直腸障害なし。

[検査所見] 血算・生化学に異常なし。血糖 100 mg/dl，HbA1c 4.7%，CRP 0.04 mg/dl，抗核抗体 (-)，RF (-)，ds-DNA < 10，抗 SS-A 抗体 (-)，



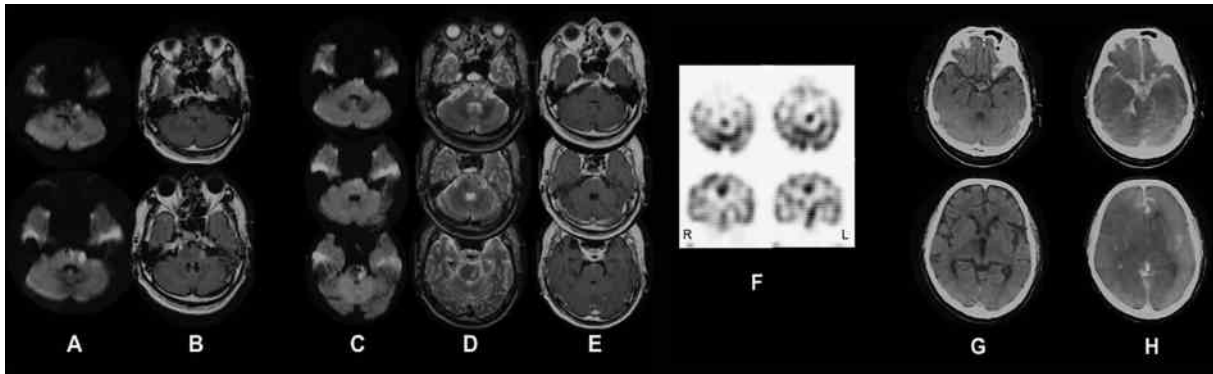


図7 A-B:200X年9月3日入院時MRI A:拡散強調, B:FLAIR, C-E:200X年10月7日MRI。C:拡散強調, D:T2WI, E:Gd造影, F:<sup>123</sup>I-IMP脳血流シンチ, G:200X年10月29日CT, H:200X年11月4日CT

抗SS-B抗体(-), 抗TPO抗体(-), MPO-ANCA <10, PR3-ANCA <10, sIL-2R 317 U/ml, CEA 2.3 ng/ml, CA19-9 14 U/ml, PSA 0.4 ng/ml, ウイルス抗体価: HZVIgG (EIA) 8.0 (9/24) 9.8 (10/8), HSVIgG (EIA) 89.5 (9/24) 101.0 (10/8), CMV IgG (EIA) 23.9 (9/24) 29.6 (10/8), HLA-B51 (-)。<髄液検査>初圧 130 mmH<sub>2</sub>O, 細胞数 587/mm<sup>3</sup> (L 273/mm<sup>3</sup>, N 310/mm<sup>3</sup>, Mφ 3/mm<sup>3</sup>), 蛋白 76 mg/dl, 糖 82 mg/dl, IgG 11.5 mg/dl, Cl 126 mEq/l, ミエリン塩基性タンパク 3.5 mg/dl, Oligoclonal band (+), β-Dグルカン (-), sIL-2R 482 U/ml, カンジダ抗原 (-), アスペルギルス抗原 (-), クリプトコッカス抗原 (-), ADA 3.8 IU/L, 結核群PCR (-), STS (-), TP抗体 (-), 培養陰性, 墨汁染色 (-), 細胞診 class II。<頭部MRI>延髄左外側・橋左外側・内側にDWI, T2WI, FLAIRで高信号, T1WIで等信号な病変を認める, MRAで異常なし, 造影効果なし。右前頭洞, 左蝶形骨洞の副鼻腔炎あり(図7A, B)。

入院後の経過:脳幹梗塞の診断でArgatroban Hydrate, Edaravoneにて加療を開始。入院時に微熱がみられたが, 入院翌日に38°Cの発熱および頭痛が出現。9月7日の髄液検査で髄液細胞増多を認めたため髄膜炎の合併と考え, Panipenem BetamipronとAciclovirの投与を開始。これにより解熱し頭痛も軽減した。臨床症状は軽快するものの, 9月24日の髄液検査では細胞数 399/mm<sup>3</sup>, 蛋白 118 mg/dlと明らかな改善は見られなかった。3-D CTにて脳血管を評価したが, 特に壁不整などの異常は見られなかった。仕事の関係で強い退院希望があり9月25日に一時退院。その後は症状なく経過していたが, 10月5日より歩行

時ふらつきが出現し10月6日に再入院, 翌日より再度発熱と頭痛が出現した。脳MRIでは病変は上部橋左側まで拡大しており, ガドリニウム造影では延髄橋左側の髄膜の増強効果も見られた(図7C, D, E)。<sup>123</sup>I-IMP脳血流シンチで左脳幹の集積を認めた(図7F)。Aciclovirによる治療を再開し, またMeropenem HydrateとMinocycline Hydrochloride, Fosfluconazoleの併用も行った。同時に自己免疫性の血管炎なども疑い10月15日より免疫グロブリン大量療法を5日間施行。しかし臨床症状, 髄液検査に改善なく, 10月23日よりメチルプレドニソロン療法を開始。頭痛ふらつきは軽減するものの, 10月26日より右手のしびれと吃逆が出現。10月27日より意識レベルの低下と瞳孔不同, 輻輳障害, 失調症状, 構音障害が出現。髄液検査では細胞数 333/mm<sup>3</sup>, 蛋白 85 mg/dlであった。結核菌PCRなど陰性であったが, Rifampicin, Streptomycin Sulfate, Isoniazidの治療も併用。10月29日に施行された頭部CTで病変は脳幹部に加えて新たに左尾状核・右視床に低吸収域の病変がみられた(図7G)。次第に失調性呼吸となり気管内挿管・人工呼吸器装着を行うが, 深昏睡となり呼吸停止, 尿崩症の合併もみられ11月4日の頭部CTでくも膜下出血と著明な脳浮腫が認められ(図7H), その後臨床的脳死状態となり, 200X年11月14日に永眠された。

臨床診断:脳幹部脳炎, クモ膜下出血

剖検・病理学的診断

病理診断:ムコール症性髄膜炎, 呼吸器脳

主病変:1. 脳底部の血管を中心にクモ膜下出血あり。脳底部では隔壁が殆どない菌糸が動脈内を中心に増殖, 血管破壊, 血栓形成, 出血を示す他, クモ膜下腔に広範に増殖し壊死性

の炎症性細胞浸潤を伴う。

2. 小脳, 脳幹部を中心に脳全体に軟化

副病変: 1. 肝内胆汁うっ滞 (1,720 g, T.Bil.: 6.3 mg/dl) と血量分布不均等

2. 喉頭浮腫, 気管前壁びらん, 両気管支内腔の粘稠分泌物増量 (下葉枝中心)

3. 副腎皮質脂質減少, 軽度 (5.0: 6.0 g) と甲状腺萎縮 (9.6 g)

4. 第4腰椎の圧迫骨折

5. 右総腸骨動脈~内腸骨動脈の粥腫内出血

6. 虫垂が不明で回盲部に広範な癒着

7. 髄外造血: 脾, 肝, 腎

8. 胸水 (50: 100 ml, 淡黄色透明)

9. 左肺上葉に切痕

#### 神経病理所見

解剖とブレインカッティングは長野赤十字病院病理部長渡辺正秀先生らにより行われた。固定前脳重は約1,300 gと記載されている。今回お借りしたマクロ写真から, 大脳円蓋部を覆う硬膜の色調は, 脳側は正常であるが骨側には乳白色物質が付着してみえる。上矢状静脈洞に黒褐色の凝血を認める。

大脳, 小脳, 脳幹は一塊に取り出され固定されている。大脳円蓋部を覆うクモ膜は灰白色でやや厚くみえる。大脳は極めて柔らかく, 円蓋部の形は比較的保たれてみえるが, 後頭葉, 脳底部, 脳幹, 小脳は崩壊し, 脳底部には広範な出血がみられ, 脳底部の血管は判別

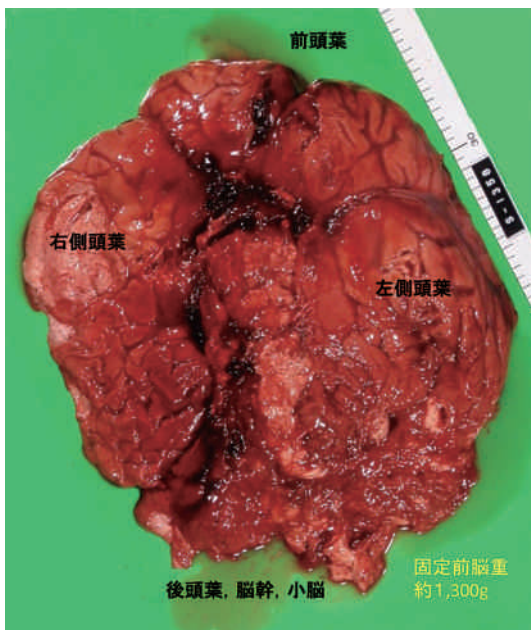


図8 剖検時の脳底部

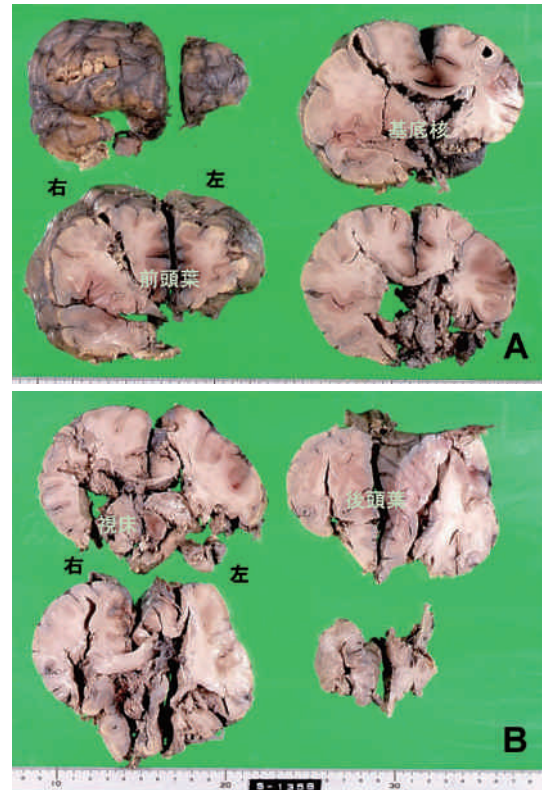


図9 固定後大脳の冠状断

が困難である (図8)。

大脳の冠状断で, 脳は全体に腫大し, それは左より右で顕著で, 脳回の扁平化および脳溝の狭小化が, 特に基底核レベルから後頭葉にかけて認められる。両側帯状回皮質, 左下前頭回にはクモ膜下出血と思われる暗褐色巣を認める。基底核, 視床および左側頭葉は形状を留めておらず, 自己融解に基づく剖検時のアーチファクトが考えられる (図9)。

脊髄は, 上部胸髄から腰髄にかけて採取されている。上部胸髄は浮腫性に腫大し, 上中部胸髄では後角に直径約3 mmの円形乳白色巣がみられ, 上部胸髄から下部腰髄にかけて主に白質に点状褐色巣が散在している。

今回の組織学的検索では, 延髄および橋周囲のクモ膜下腔で著明な線維増生が見られ, グロコット染色陽性であり, 平均およそ15 μmの太さを示しつつ不規則に膨化し, 空洞状で隔壁を持たず, ほぼ直角な分枝を示す菌体を多数認める (図10A)。これらの周囲にはマクロファージと好中球が無数に認められる。菌体は, 硬膜や上矢状静脈洞に浸潤し, 脳底部の動脈では壁構造を破壊して内腔へ連続して, 周囲には出血が, 血管内腔には血栓が見られる (図10B, 10C)。延髄や頭頂葉皮質内には菌体の進入とマクロファージの浸

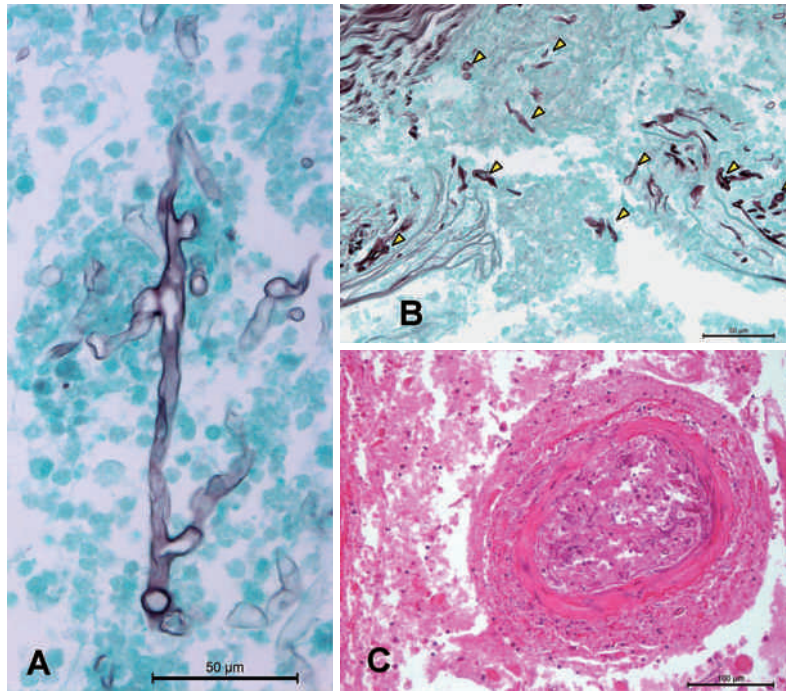


図10 A：脳底部クモ膜下腔の菌体。およそ径 $15\mu\text{m}$ で隔壁を持たず、ほぼ直角に分枝する（グロコット染色）。B：動脈壁を破壊した菌体（エラスチカワンギーソン染色）。C：動脈壁の炎症細胞浸潤と血栓形成（HE染色）。

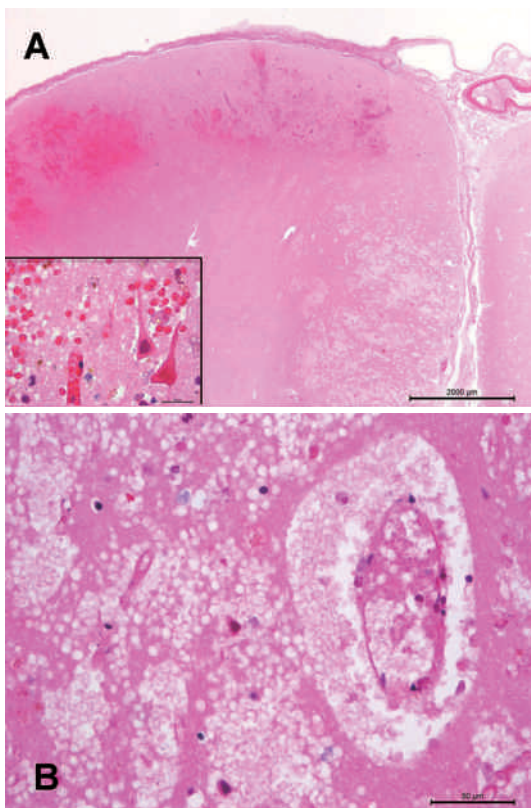


図11 A：前頭葉皮質の点状出血。Inset：同部位の好酸性神経細胞。B：大脳皮質の赤血球の泡沫状変化。

潤が見られる。

左右前頭葉や頭頂葉皮質には好酸性に染まる神経細胞が多数見られ、皮質内には点状出血が見られる。貧血性、および出血性梗塞の所見である（図11A）。大・小脳、脳幹は、染色性が低下し、特に小脳顆粒細胞はほぼ完全に融解している。赤血球の空胞状変化が強く（図11B）、脳死脳の所見である。

上部胸髄では髄鞘の染色性が低下し、点状出血と浮腫を示して腫大し、神経細胞の好酸性変化が見られる。これと同様の組織が「上中部」とラベルされた胸髄の後角に認められる（図12A, 12B）。これに対する周囲からの細胞反応はほとんど認められない。

#### 神経病理所見のまとめ

1. 接合菌症（CNS mucormycosis, 脳ムコール症）
  - (1) 接合菌性髄膜炎
  - (2) 脳底部クモ膜下出血
  - (3) 大脳梗塞（広範）
  - (4) 脳浮腫（固定前脳重 約 $1,300\text{g}$ ）
  - (5) 脳死脳
2. 動脈硬化症（脳底動脈：中等度）

#### 神経病理学的考察

1. 本症例は、接合菌感染による髄膜炎と血管炎、血管破壊、血栓形成が生じ、このため、クモ膜下出血、

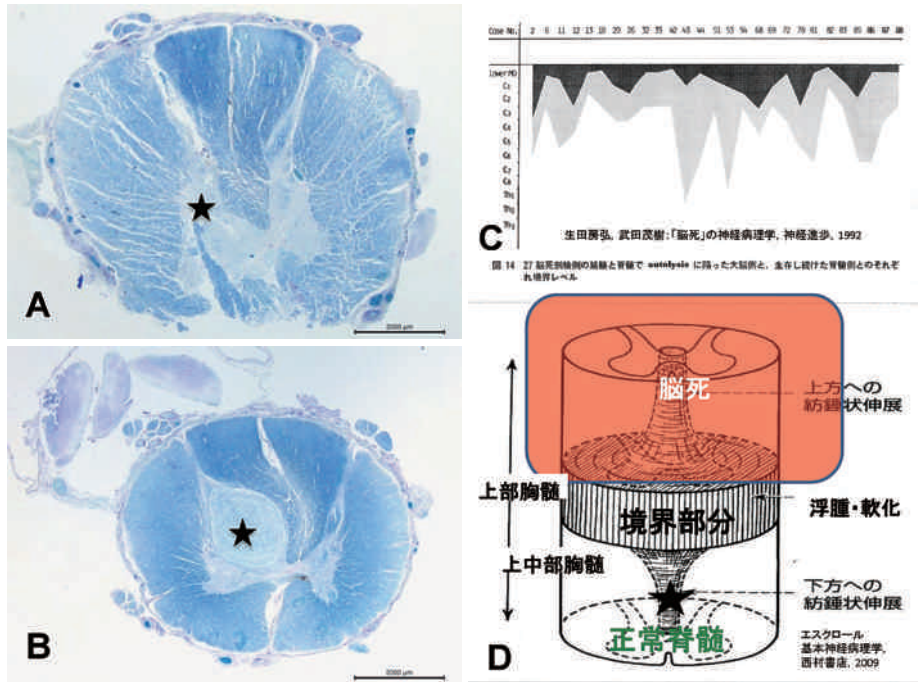


図12 A：上部胸髄（★：浮腫性の変化），B：上中部胸髄（★：後角中のAと同様の組織），（A，B：KB染色），C：脳死（黒色）は、第一～第二頸髄におよび、正常脊髄との間の「境界部分」（灰色）の下限は、症例によっては第一胸髄にまで及ぶ（文献5から引用），D：本症例の脊髄病変の解析。上部胸髄は「境界部分」であり、浮腫を来して脊柱管内圧亢進を起し、自己組織が脊髄中を上下した（いわば intraspinal herniation），と考えられた（文献6から引用，改変）。

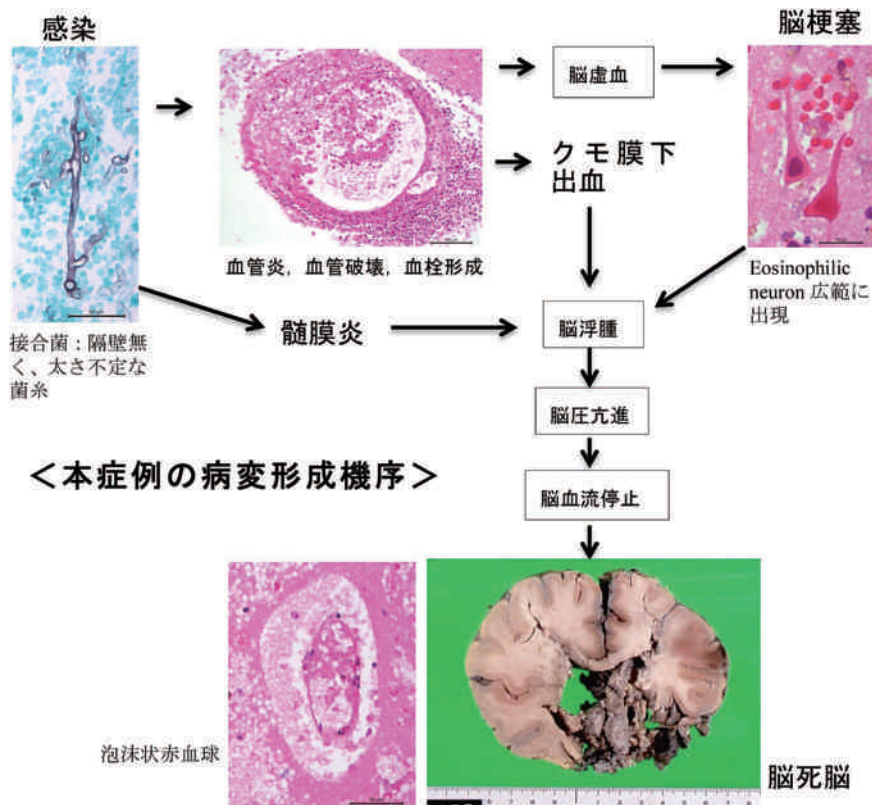


図13 本症例で考えられた発症原因と病変形成機序

脳梗塞を来し、脳浮腫、脳圧亢進が生じて脳血流が停止し、脳死に至ったと考えられた (図13)。

2. 接合菌症は通常免疫不全患者に発症し、8割が重篤型で、発症後数日で死亡する例も多いと報告されている。脳の接合菌症は副鼻腔感染が骨を破壊して頭蓋内に及ぶ鼻脳型が多いが、本症例のように副鼻腔感染や頭蓋底破壊がみられない脳型が30例報告されている。脳型の4剖検報告では、脳底部動脈の破壊が3例で、血栓形成が2例、脳底部クモ膜下出血が3例、髄膜炎が4例、脳浮腫が3例で記載されており、本症例の脳病変は典型的な「脳ムコール症」と考えられる<sup>1)-4)</sup>。
3. 胸髄に認められた所見は、脳死脳と正常脊髄との境界部分 (本症例では頸髄が標本化されていないが、恐らく頸髄から上部胸髄) で浮腫が生じ<sup>5)</sup>、下部頸髄と上部胸髄が腫大して体積を増し、脊柱管内圧亢進を起こして、浮腫脊髄自身が押し出され、脊髄内を上下行した<sup>6)</sup> (いわば intraspinal herniation) 可能性が考えられた (図12C, 12D)。

#### 参考文献

1. Lucas S, Bell J, Chimelli L: Parasitic and fungal infections. In: Love S, Louis DN, Ellison DW (ed), Greenfield's Neuropathology, 8th ed., pp1500-1501, Hodder Arnold, London, 2008
2. Han SR, Choi CY, Joo M, Whang CJ: Isolated cerebral mucormycosis. J Korean Neurosurg Soc 42: 400-402, 2007
3. 上野亜佐子, 米田 誠, 木村有一, 大越忠和, 内木宏延, 栗山 勝: 高度の血管侵襲を来し、アスペルギルス症との鑑別に苦慮した中枢神経系接合菌症の1剖検例. 臨床神経 52: 84-89, 2012
4. 森 健, 八幡悠里子, 築根 豊: Zygomycosis (接合菌症). Med Mycol J 52: 283-289, 2011
5. 生田房広, 武田茂樹: 「脳死」の神経病理学. 神経進歩 36: 322-344, 1992
6. 村山繁雄 (監訳): 脳血管障害. グレイ, ジロラミ, ポワリエ (編著) エスクロール基本神経病理学. pp 102, 西村書店, 新潟, 2004

#### 討 論

##### 臨床所見について

小野里: 副鼻腔炎の原因はどうお考えでしょうか。

矢彦沢: 副鼻腔炎はしばしば見られる所見ですので、

この原因について特に考察はしておりませんでした。隅: 多発性の脳梗塞病変とのことですが心雑音や心エコーなどの所見はいかでしたか。

矢彦沢: 心エコーは行っていません。心雑音などの異常は認めませんでした。

橋本: 脳画像では橋から延髄にかけて病変があり、左下の病変は二つに分かれて見えます。つながっている病変なのか、それとも分離した病変なのか、いかがでしょうか。

矢彦沢: 明らかにこの二つは分離しており、一方はAICA (anterior inferior cerebellar artery) の支配領域ですが、他方はAICAの領域ではありません。複数の病変があったと考えています。

橋本: 脳幹に病変がじわじわと広がって、治療抵抗性だということですね。亡くなられた時点での臨床診断はどうお考えになったのでしょうか。

矢彦沢: 脳幹脳炎としか付けていません。感染症かどうかもわからず、原因菌も不明でした。脳幹脳炎で、おそらく血管炎を起こしているんだろうと判断しました。

##### 神経病理学的所見について

鈴木: 大脳の所見で、大脳半球に左右差が見られますが、これは接合菌の分布と関連しているのでしょうか。

小柳: ブレインカッティングは長野赤十字病院病理部の渡辺部長がおやりになり、小生は直接脳を拝見しておりませんが、脳のマクロ写真から、大脳に左右差がありそうだが脳死の所見が強くあり、脳が破壊されてもいますので、明確な所見として把握出来ずにおりました。しかし只今コメントをいただいて見直しますと、帯状回ヘルニアがありそうです。脳は全体として腫大し、右半球の腫大がより強かった可能性があります。しかしムコールの局在には左右差は明確ではありませんでした。

中野: 脳画像からは脳が経過中にどんどん腫れてきたとみてよいですか。

矢彦沢: 当初は全然腫れていませんでしたが、最後のCT画像で右大脳の浮腫がかなり強い印象でした。しかしヘルニアには至っていませんでした。

中野: これはクモ膜下出血 (SAH) を伴う前から腫れていたのですか。それともSAHによって脳が腫れて脳死になったという理解でよろしいでしょうか。

矢彦沢: SAHを来す前の第55病日では腫れておらず、SAH後腫大しました。

中野: 脊髄の淡明化病変は、一般的に言われる鉛筆状

軟化でしょうか。一部の人はこの病巣を脊髄の軟化といっているのですが、私は壊死組織が物理的な力で上下に移動した、という意見に賛成です。これについてどうでしょうか。

小野里：本症例では、脳死下端部と健常脊髄との間の脊髄に浮腫が生じ、脊柱管内圧が亢進した結果、浮腫組織が押し出され、下部の後角に達したと考えられます。

中野：脳死に関する生田房弘先生の文献を引用されていますが、これにはいわゆる「鉛筆状軟化」の所見が記載されていたのでしょうか。

小柳：記載されておりません。

橋本：本例は、臨床的には非常に難しい症例で、病理所見を見ないと診断が付かないような症例です。髄液でもムコールというのは検出しにくい真菌なのでしょうか。

矢彦沢：通常髄液でムコールを証明することはほとんど不可能で、生検が必要とされています。本症例で

も副鼻腔を生検していれば、ムコールを証明できたかもしれません。

中野：剖検で副鼻腔は調べられていないのですか。

小柳：剖検記録には副鼻腔についての記載はありませんでした。

湯浅：新潟大学の症例で若い女性で右眼球の突出病変があり、副鼻腔から眼窩にかけて異様な物質が出てきて、腫瘍か何かと思ったらそれがムコールだった、という例を思い出しました。その例からみても、本症例は副鼻腔の病変がムコールだったのではないかと推論できます。

橋本：本日はクリプトコッカスとムコール症の2例の真菌症を見せていただきました。クリプトコッカスは血管周囲にたくさん菌体があったのに、血管閉塞はサイトカインなどのケミカルな血管炎による病変であり、一方、ムコール症は血管壁を破壊し血管内腔まで連続していました。菌によって破壊の仕方や浸潤の仕方が違うということが非常に対照的で勉強になりました。

## 特別講演：神経感染症から眺めた神経病理 一種々の症例から学んだこと一

東京都立神経病院 中野今治

司会：池田修一（信大・脳神経内科，リウマチ・膠原病内科）

### I. はじめに

今回、第10回信州 NeuroCPC における特別講演の講師として小柳清光先生にお招きいただいた。小柳先生らしく、毎回の CPC 2 題のテーマは統一されており、今回は神経感染症であった。そこで、私の話もそれに関連した内容にしたいと思い、神経感染症剖検例での私の経験をお話することにした。その話に入る前に神経病理における小生の経歴にごく簡単に触れておきたい。

私は、卒業後は臨床神経学の道に進むことに決めていた。学生時代の長期休暇中には、現在は解体しているが当時はまだ存在していた脳研究施設の解剖学教室に人脳の連続切片を観察しに通った。大学を卒業して半年間内科研修を行った後、岩田 誠先生のご紹介で故萬年 甫先生（東京医科歯科大学第三解剖学教室）に助手として採用していただいた。目的は、そこに保存されていた人脳のパールカルミン染色の軸位断、矢状断、前額断された連続切片をスケッチすることであった。その切片を朝から晩まで顕微鏡で覗いて製図用の細いペンとインクでスケッチし、諸構造の名称を

ラテン語で記入する毎日であった。帰りの電車の中で目を閉じると、その日の切片が追い払っても追い払っても頭の中に浮かんでくる。まさに目に焼き付くという状態であった。

1 年後に東大の神経内科に入局、神経病理の研究室（室長は萬年 徹先生）に入り、臨床をしながら神経病理を学ぶようになった。Guam 島で1年間 ALS/PDC の調査に携わった後、New York の Montefiore 病院神経病理学部門（平野朝雄先生）で、神経病理三昧の毎日を送るという機会に恵まれた（1980年～1983年）。平野先生から電子顕微鏡観察の手ほどきを受け、超微形態観察の目を培った。帰国後はしばらく国立療養所で神経内科診療を行った後、1988～1991年（東大脳研病理）、1991年～96年（東京都神経科学総合研究所神経病理）の8年間は再び光学顕微鏡と電子顕微鏡を覗く生活となった。その後、1996年から2013年3月まで自治医大神経内科に勤めたが、折に触れて脳を見、顕微鏡を覗いてきた。

ここでは、上記のような神経病理経歴の中で、神経感染症症例の神経病理を切り口として興味深いと思っ

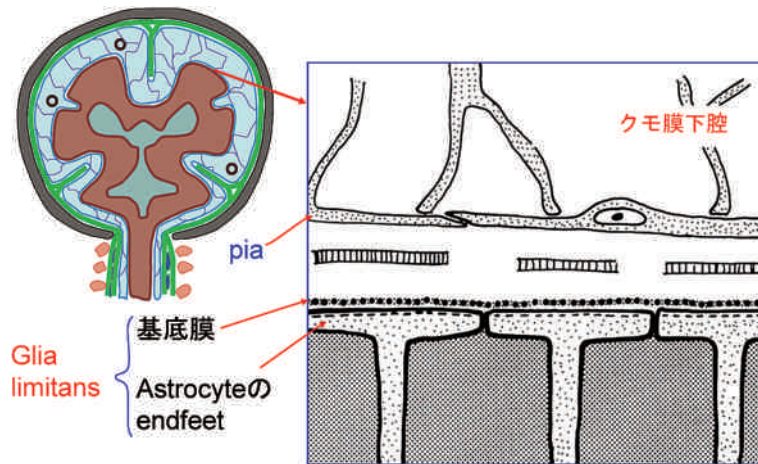


図14 脳の最表面。脳の最表面はアストロサイトの突起 (endfeet) で覆われ、例外的な箇所を除いては、神経細胞体とその突起が軟膜下腔に露出することはない。

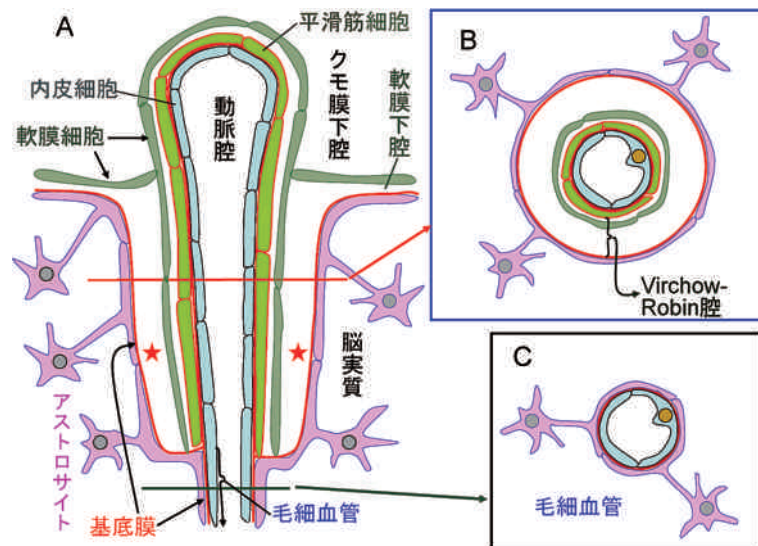


図15 クモ膜動脈が脳に入る際の軟膜細胞，グリア限界膜，血管周囲腔，軟膜下腔，クモ膜下腔の関係。A：縦断面：概念的には血管周囲のグリア限界膜の基底膜と動脈平滑筋細胞の外側の基底膜の間の腔が Virchow-Robin 腔である。この腔は動脈が深く進入するにつれて狭くなり、遂に消失してこの2つの基底膜が癒合する。ここからが毛細血管である。★：Virchow-Robin 腔。B：Virchow-Robin 腔の有るレベルでの横断面，C：毛細血管レベルでの横断面。毛細血管周囲には空隙はなく、炎症細胞が侵入してperivascular lymphocytic cuffingを形成することはない。

た所見を述べることにする。

## II. 軟膜とグリア限界膜

a. 髄膜の構造：脳は外から内に向かって、硬膜、クモ膜、軟膜の3つの髄膜で覆われており、軟膜は薄い軟膜下腔を介して脳の表面と向かい合っている。脳の最表面はアストロサイトの突起 (astrocytic endfeet) で覆われており、例外的な箇所を除けば神経細胞体やその突起 (樹状突起と軸索) が軟膜下腔に露出することはない。この astrocytic endfeet の軟膜下腔側には基底膜 (basal lamina) が存在しており、

astrocytic endfeet と基底膜を合わせた構造をグリア限界膜 (glia limitans) という (図14)<sup>1)</sup>。

以下に述べることは動脈、静脈共に当てはまるが、表現の都合上動脈を例にして述べる。クモ膜下腔の動脈が脳に進入する際、途中までは血管周囲腔が認められる。従来は血管周囲腔とクモ膜下腔とは自由に交通していると考えられていた<sup>2)</sup>。しかしながら、この腔に関する形態学的研究が進んだ結果、血管周囲腔とクモ膜下腔とは自由に交通していないことが示された<sup>3)4)</sup>。クモ膜動脈の最外層は、軟膜細胞と相同の扁

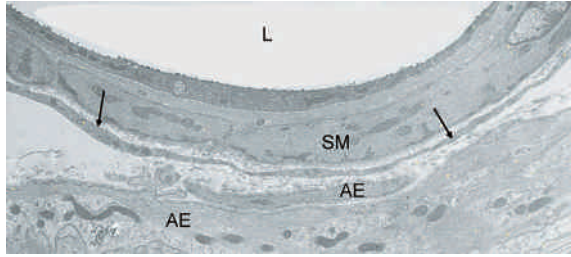


図16 脳に進入した動脈とクモ膜下腔。一層の軟膜細胞 (→) が認められる。軟膜細胞には基底膜が無いが, astrocytic endfeet (AE) にはそれが在ることから区別できる。L:血管腔, SM:平滑筋細胞。灌流固定したニホンザル。約6,000倍。

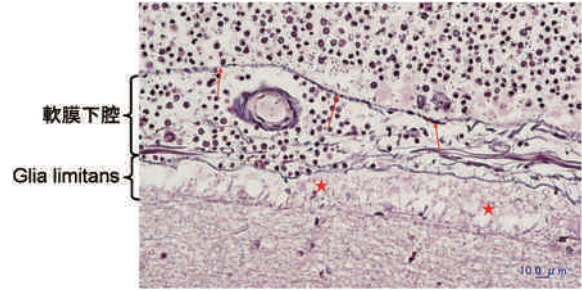


図18 化膿性髄膜炎。炎症細胞は軟膜下腔に侵入している。★:膨化した astrocytic endfeet。→:軟膜細胞層。(Bodian 染色)

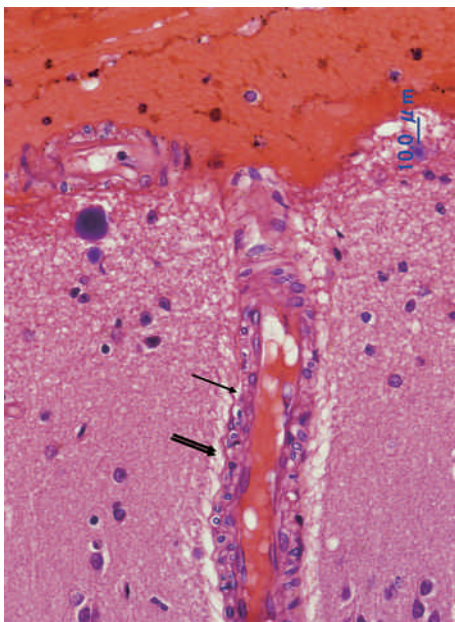


図17 クモ膜下出血。赤血球は血管周囲腔には入らない。矢印:血管周囲腔。二重矢印:アストロサイトの膨化した endfeet。(HE 染色)

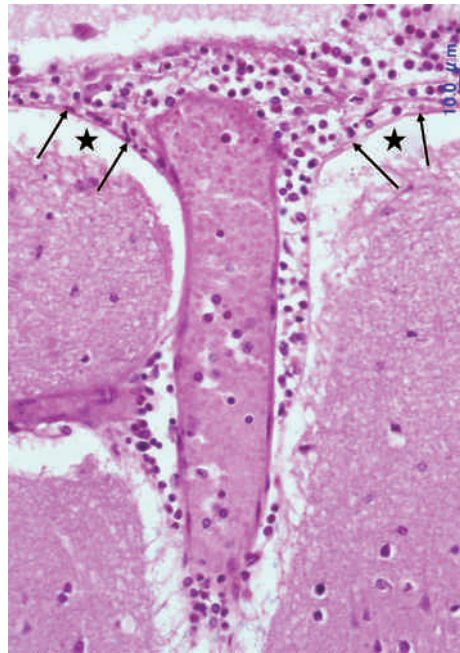


図19 化膿性髄膜炎。炎症細胞は血管に沿って侵入するが脳実質には入らず, 脳表の glia limitans (→はその最外層を示す) の外側にとどまっている。脳実質を囲む腔隙 (★) は, 標本作製までの間に水腫様に膨化した astrocytic endfeet であり, 軟膜下腔ではない。(HE 染色)

平な間葉系細胞で覆われている (図15 A)。この細胞と脳表の軟膜細胞とが, 動脈が脳実質に入る直前で癒合して血管周囲腔をクモ膜下腔から分離する (図15 A)。従って, 進入した動脈に随伴する軟膜細胞は一層と考えられる。このことは超微形態的にも血管周囲腔には一層の軟膜細胞が観察されることで裏付けられる (図16)。

脳表の glia limitans は, 動脈の脳への進入に随伴して陥入する。この陥入した glia limitans の基底膜と動脈平滑筋細胞の外側の基底膜の間の腔が Virchow-Robin 腔である (図15 A, 15 B)。この腔は動

脈が脳に深く進入するにつれて狭くなり, 最終的には消失してこれら2つの基底膜は癒合する。この箇所が毛細血管の始まりである。従って, 毛細血管周囲には炎症細胞が侵入できる空隙はなく, perivascular lymphocytic cuffing が形成されることはない (図15 A, 15 C)。

b. クモ膜下腔の病変: クモ膜下腔の代表的病変の1つはクモ膜下出血である。クモ膜下出血では, クモ膜下腔は赤血球で充満する。クモ膜下腔出血で死亡した症例に於て動脈が脳に進入する箇所を観察すると, 進入直前まではその動脈は密な赤血球で囲まれている



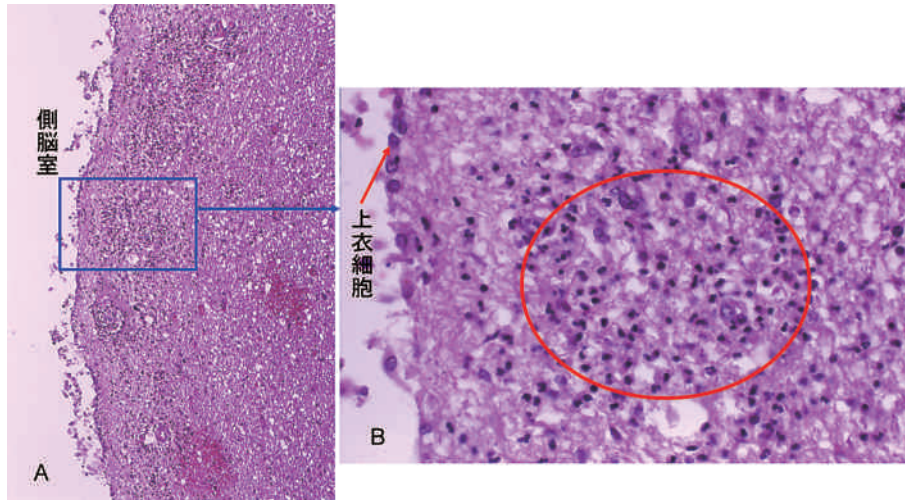


図20 A：脳室炎。脳室では炎症細胞は上皮細胞層下に浸潤する。B：Aの拡大図。多形核白血球の浸潤がみられる（○）。（HE染色，A：40倍，B：400倍）

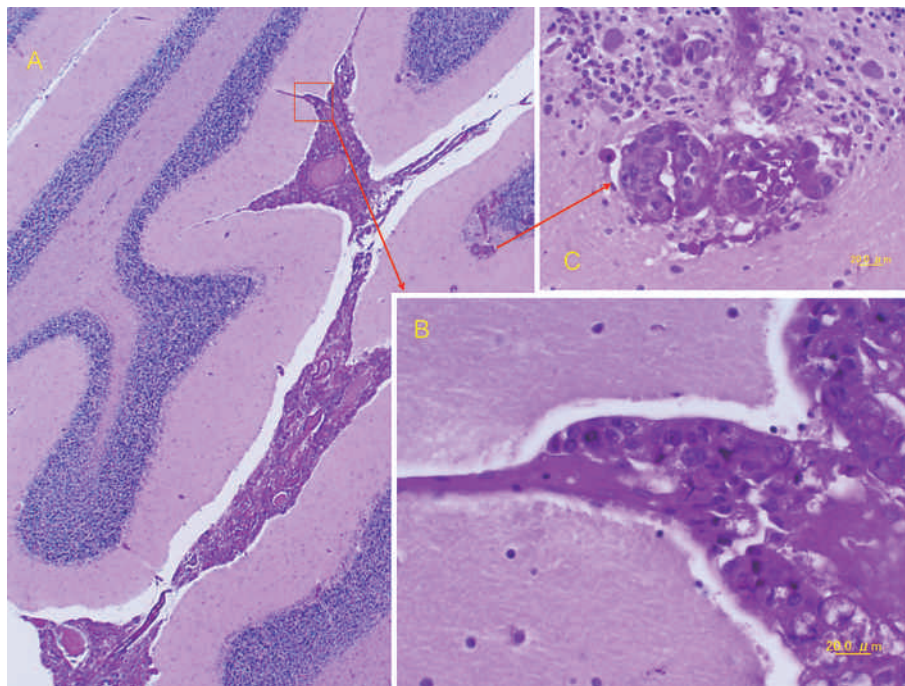


図21 髄膜癌腫症。A：小脳皮質のクモ膜下腔はがん細胞で充満しているが、がん細胞はほとんど glia limitans を超えていない。B：Aの拡大：がん細胞は脳表の血管周囲腔には浸潤しているが、やはり glia limitans で阻まれていている。C：一部のがん細胞は脳実質内に入り込んでいる。

ものの、血管周囲腔には赤血球は進入しない（図17）ことがわかる。即ち、クモ膜動脈周囲の軟膜細胞と脳表の軟膜細胞とが血管の進入口で癒合して赤血球が血管周囲腔に入るのを阻止していることが示唆される。クモ膜下腔に墨汁を注入した実験でも、墨汁はクモ膜下腔にのみ観察され、血管周囲腔には認められない<sup>3)</sup>。

一方、細菌性髄膜炎では状況が異なる。クモ膜下腔に浸潤した炎症細胞はクモ膜下腔に加えて、軟膜下腔にもしばしば浸潤しており（図18）、クモ膜下腔と軟

膜下腔を炎症細胞が行き来できることを示している。軟膜下腔と血管周囲腔にはバリアが存在しない（図15）ために、軟膜下腔に出現した炎症細胞は、容易に血管周囲腔へと移動できる（図19）。ただし、これも無制限ではなく、脳表の浅い層までであり、皮質深層の血管周囲腔には殆ど達しない。

細菌性髄膜炎の場合にもう一つ注目すべき点は、炎症細胞は軟膜下腔や血管周囲腔に浸潤しても、脳実質への侵入は glia limitans によって阻止されることで

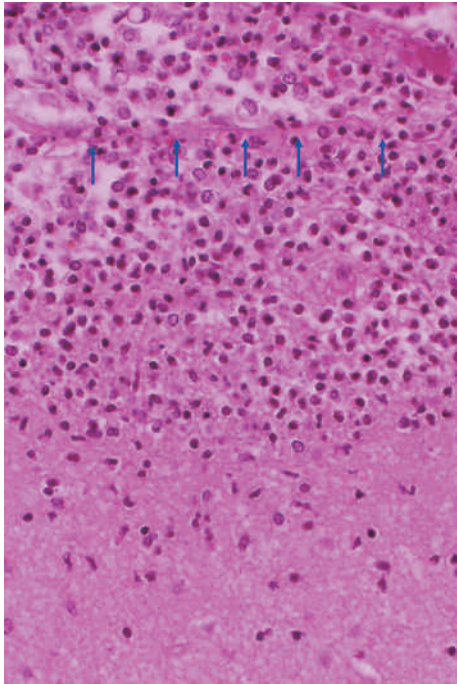


図22 化膿性髄膜炎。一部の化膿性髄膜炎症例では、炎症細胞が glia limitans (→) を超えて脳実質表層に浸潤する。(HE 染色, 200倍)

ある (図17, 図18)。この図のように、髄膜炎の炎症細胞は脳実質に浸潤しないのが原則である。髄膜炎と脳炎の病理学的差異として、このことを明確に認識しておくことが大切である。

ただし、髄膜炎で炎症細胞が脳室に波及した場合 (脳室炎) はこの限りではない。脳室を縁取るのは上皮細胞であり、この細胞層と髄膜との間には glia limitans 類似のバリアは存在しない。従って、脳室炎が生じると、炎症細胞は容易に脳室近傍の脳実質に浸潤することができる (図20)。

クモ膜下腔に進入した異所性細胞の脳実質への進入が glia 限界膜で阻止される現象は、髄膜癌腫症の場合にも当てはまる (図21A, 21B)。Glia limitans は、髄膜腔 (クモ膜下腔と軟膜下腔) の炎症や癌細胞のクモ膜下腔への浸潤の際には、これらの細胞が脳実質に進入することを阻む強力なバリアになっていると思われる。

しかし、一般的に「ルールには例外がある」。細菌性髄膜炎によるクモ膜下腔の炎症がある限界を超えた場合には、glia limitans も破綻して炎症細胞が脳表に浸潤している像が観察される (図22, 図23)。その場合でも、炎症細胞が脳実質に広範に浸潤する脳炎とは異なり、細菌性髄膜炎では炎症細胞は脳深部には殆ど達しない。白血球細胞が脳深部に達するのは、血管経

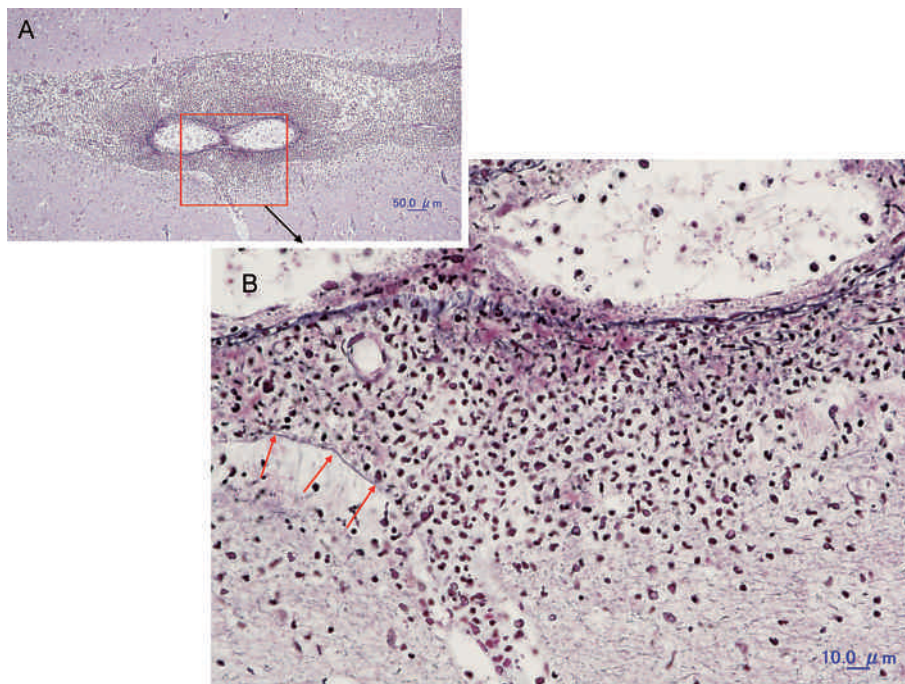


図23 化膿性髄膜炎 (A, B)。B：Aの拡大。Bの左側では glia limitans (→) が同定できるが、右側では消失しており、炎症細胞が脳実質に進入している。(Bodian 染色)

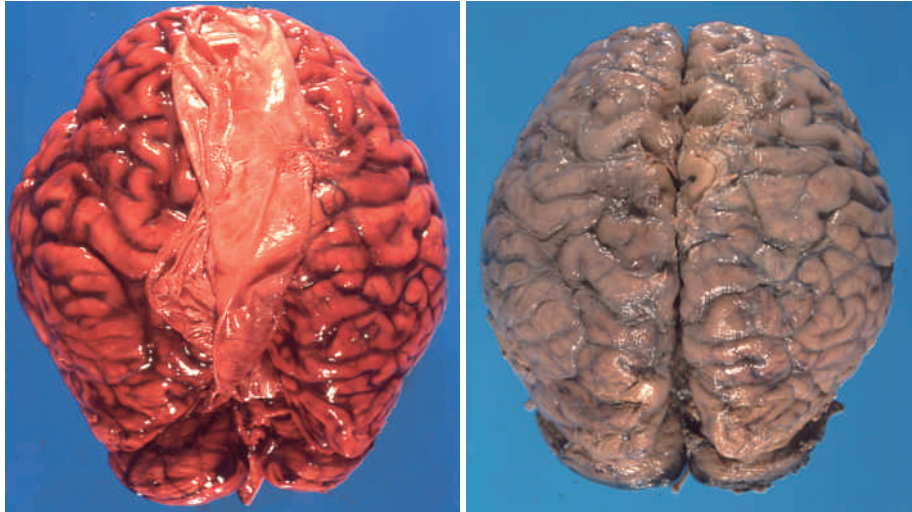


図24 *B. cereus* 髄膜感染。A：未固定脳。脳表には広範なクモ膜下出血が認められる。B：固定後脳。汚穢な色調を呈する。

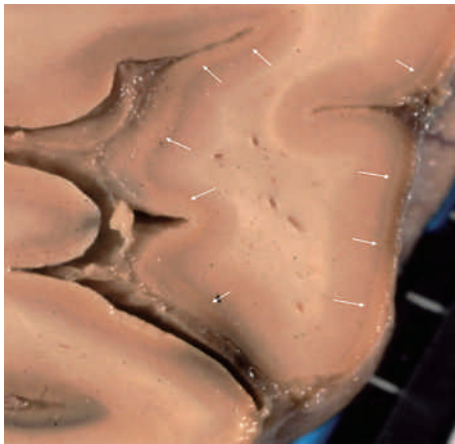


図25 *B. cereus* 髄膜感染。大脳皮質には脳回頂きと脳溝深部とを問わず、皮質の中ほどにラインが認められる (→)。

由（菌血症）により微小脳膿瘍が生じた場合である。髄膜癌腫症の場合にも一部の癌細胞は脳実質に進入する（図21C）。この場合にはもう少し深部に達するようである。

### III. 免疫不全患者における *Bacillus cereus* (*B. cereus*) の髄膜感染

*B. cereus* は好気性グラム陽性桿菌で芽胞を形成し、土壌、水、空気中の常在菌である。*B. cereus* 感染では、この菌で汚染された食物を摂取することで感染性腸炎が発症し、血液中に菌が侵入すると菌血症が生じるが、後者の場合でも大多数の感染者は無症状である。しかしながら、免疫不全症例では、髄膜炎等の致死性感染症を惹起することがある。本菌は、壊死因子をは

じめとして、多数の毒素を分泌する<sup>5)6)</sup>。

今回提示する症例<sup>7)</sup>は急性骨髄性白血病の64歳男性である。白血病の治療としてBHAC-DMPプロトコール（enocitabine 250 mg/日、10日間；daunorubicin 35 mg/日、3日間；6-mercaptopurine 60 mg/日、10日間；prednisolone 35 mg/日、10日間）の終了後に高度の骨髄抑制が出現した。その2日後、高熱と悪心・嘔吐が出現したので複数の抗菌薬が投与されたが、症状出現の20時間後に突然昏睡に陥った。瞳孔不同、対光反射減弱、除脳硬直が見られ、意識障害出現後10時間で死亡した。脳CTでは異常を認めなかったが、動脈血培養で*B. cereus* が検出された。

剖検時には、軽度ながら広範なクモ膜下出血（図24）が認められ、それは脊髄腔にも達していた。脳動脈瘤は見られなかった。脳重は1,305 gであった。ホルマリン固定後の大脳剖面では、大脳の全体に於いて大脳皮質の表層と深層とで色調に差が認められ、その境は明瞭で皮質中程を線状に走っていた。そこには出血斑は観察されなかった。この帯状の色調変化は脳回の頂きのみでなく脳溝の最奥に位置する大脳皮質にも連続して観察された（図25）。

組織学的には、大脳皮質の表層には肉眼で観察された色調変化に対応して、染色性の低下した帯状の層が全皮質にわたって連続しているのが認められた（図26）。浅層に有るニューロンは凝縮し、細胞質が濃染して均質化しており、核濃縮をも呈していた（図27A）。浅層には血管周囲や神経細胞体周囲の空胞化は希であった。一方、その深層に位置するニューロンは

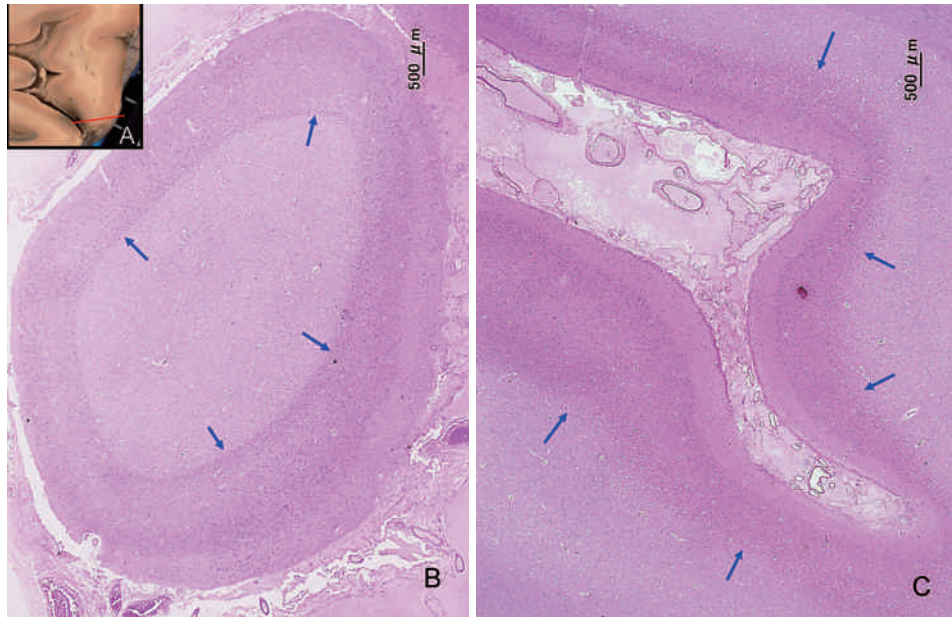


図26 *Bacillus cereus* 髄膜炎感染例の脳皮質内の染色性の異なる2層。A：肉眼。Aの赤線での断面では、Bの様に見える。C：脳溝に沿って切れるとCのように見える。→：2層の境界。(B, C：HE染色, 40倍)

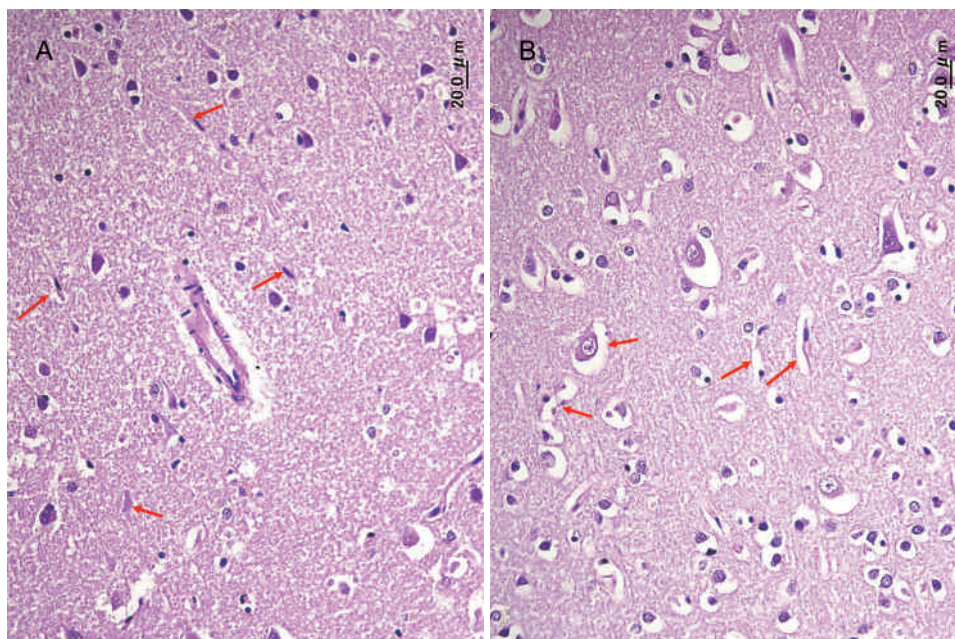


図27 *Bacillus cereus* 髄膜炎例の脳皮質。浅層 (A) のニューロンは核が濃染し、細胞質も均質化している。神経細胞体や血管の周囲 (→) には腔隙は乏しい。深層 (B) では神経細胞は明るい大きな核を有し、細胞質もほぼ正常の色調である。一方、その周囲や血管周囲には大きな空胞の存在が目立つ。(HE染色)

このような病変を免れており、血管周囲やニューロン周囲に多数の小空胞が認められた (図27B)。これは、脳皮質の浅層の方が深層よりも強く侵されていることを示している。

クモ膜下腔では出血に加えて、クモ膜血管およびクモ膜組織が広範囲かつ高度に壊死に陥っており、それらの構造の細胞核は完全に消失していた (図28A, 28

B)。しかし、そこには炎症細胞浸潤はまったく見られなかった。この壊死性のクモ膜病変は、小脳、脳幹、脊髄でも見られた。クモ膜組織では、大型の好塩基性桿菌が多数観察され (図28C)、その染色性、電顕所見および動脈血で *B.cereus* が培養されたことから、この菌は *B.cereus* と考えられた。

本例は高度の免疫不全状態にあったことから、常在

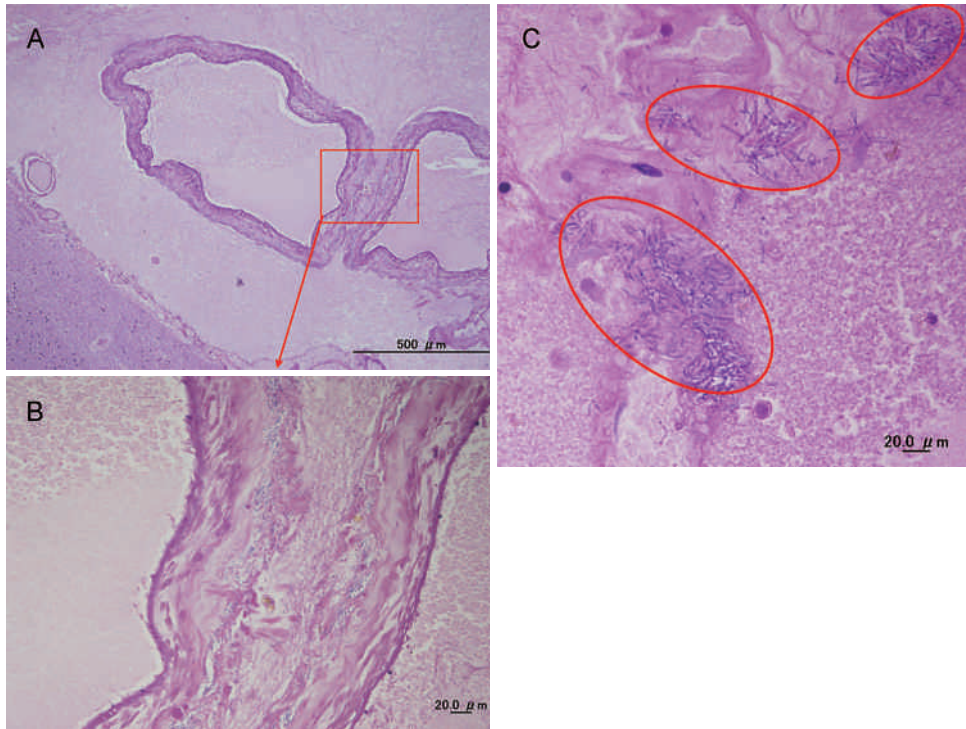


図28 A, B: *B. cereus* 髄膜感染。クモ膜組織は静脈も含めて壊死(核の消失)に陥り、炎症細胞浸潤も見られない。C: クモ膜下腔には無数の *B. cereus* (○) が認められる。(A, B, C: HE 染色)

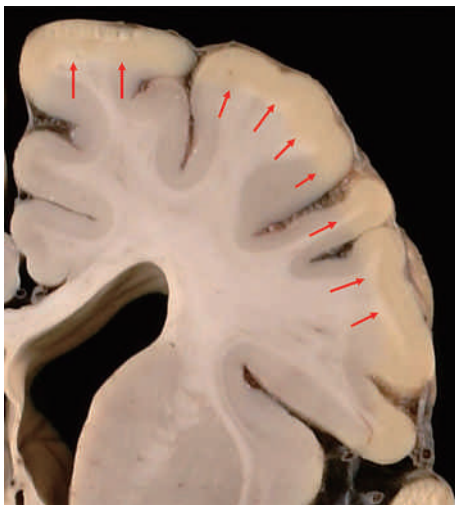


図29 正常脳。ホルマリンで長期間固定した脳では、黄色になった過固定の部位が帯状に脳表に出現し、これは脳溝には入らない。また、大脳縦裂や島葉表面にも達していない。

菌である *B. cereus* がクモ膜下腔に侵入して増殖し、致命的な髄膜感染を生じたものと推測される。それにも拘わらず、炎症細胞浸潤が生じなかったのは本例が高度の免疫不全状態であったからであろうと考えられる。また、病理組織学的に *B. cereus* はクモ膜下腔にのみ観察されたこと、壊死や強い病変は脳脊髄液に接

する部位(大脳皮質浅層、髄膜血管)に認められたことから、脳・クモ膜病変の主病因は *B. cereus* が分泌した毒素であると推測される。そして、脳脊髄全体のクモ膜下出血は髄膜小血管の壊死による溢血で生じ、昏睡は血管壊死に伴う脳虚血や、脳表層に限られているとはいえ非常に広範な病変に起因した可能性が高い。

本例の興味深いもう一つの所見は、大脳皮質表層の変化が、脳回の頂きのみならず、狭い脳溝の谷部にも及んでいることである。一般に、死後脳をホルマリンで長期間固定した場合には、脳を切るとその表層が帯状に黄色みを帯びる。この黄色い帯は、脳回の頂きに沿って認められ、脳溝を飛び越えて隣接する脳回の頂きに達し、脳溝内の脳回には進入しない(図29)。このことは、死亡に伴って脳の拍動が消失すれば、クモ膜下腔内の液はもはや脳溝内には循環しないことを示している。本例に於て、大脳皮質病変が脳溝に沿って谷の部分の皮質にも認められたことは、死後脳でみられる像とは大きく異なっている。本例の病変は、それが生前に生じたものであること、そして毒素を含んだ脳脊髄液(正常者では脳脊髄液のみ)が恐らく主として脳の拍動によって、狭い脳溝にも循環していたことを示している。このことを念頭に置いて本例の大脳皮質表層病変を眺めると、一層興味深さが湧いてくる。

## IV. 終わりに

本稿では、私がこれまで観察してきた神経感染症例で、興味を引かれた所見、奇妙だがよく観察して、深く考えるとその裏に潜む機序に導いてくれる所見について述べた。神経解剖、神経病理の知識を基にして中枢の感染症標本を観察すると、時にハッとさせられる像に出会い、つきない興味をそそられる。

## 謝 辞

本講演に当たり、下記先生の施設の貴重な標本を鏡検、使用させていただいた。ここに心からの謝意を表する次第である。昭和大学神経内科 石原健司先生、河村 満先生；元帝京大学医学部病理学講座 志賀淳治先生，帝京大学医学部病理学講座 福里利夫先生；東大医学部病理学講座 深山正久先生

## 文 献

1. Peter A, Palay SL, Webster deF H: The fine structure of the nervous system. Saunders, Philadelphia, 1976
2. Parent A: Carpenter's Human Neuroanatomy. 9th ed., Williams & Wilkins, Baltimore, 1996
3. Hutchings M, Weller RO: Anatomical relationships of the pia mater to cerebral blood vessels in man. J Neurosurg 65: 316-325, 1986
4. Pollock H, Hutchings M, Weller RO, Zhang ET: Perivascular spaces in the basal ganglia of the human brain: their relationship to lacunes. J Anat 191: 337-346, 1997
5. Burdon KL, Davis JS, Wende RD: Experimental infection of mice with *Bacillus cereus*: studies of pathogenesis and pathologic changes. J Infect Dis 117: 307-316, 1967
6. Turnbull PC, French TA, Dowsett EG: Severe systemic and pyogenic infections with *Bacillus cereus*. Br Med J 1: 1628-1629, 1977
7. Motoi N, Ishida T, Nakano I, Akiyama N, Mitani K, Hirai H, Yazaki Y, Machinami R: Necrotizing *Bacillus cereus* infection of the meninges without inflammatory reaction in a patient with acute myelogenous leukemia: a case report. Acta Neuropathol 93: 301-305, 1997

## 特別講演についての討論

質問/コメント：小口和浩（相澤病院・放射線画像診

断センター），小柳清光（信大・神経難病学講座），星研一（長野赤十字病院・神経内科），中原亜紗（信大・医学科6年）

小口：脳のMRIなどで、基底核に最大1cm近い穴が開いていることもありますが、それも血管周囲腔の拡張という理解でよろしいでしょうか。

中野：良いと思います。基底核の腹側部の方はかなり大きく血管周囲腔が開いています。

小口：それもやはりクモ膜下腔とは連続していないのですか。

中野：血管周囲腔はクモ膜下腔とは連続していないと思います。ただ水は自由に通ると思いますので画像としてはこのような信号になるのだと思います。

小柳：軟膜下腔を意識したことがなく、深く勉強をしてきました。脳内のリンパ管の有無が議論されていますが、リンパ管と軟膜下腔に関連か連続性があるのでしょうか。また、アルツハイマー病などでアミロイド $\beta$  ( $A\beta$ ) がドレナージされる、ということが十数年位前から言われていますが、 $A\beta$  のドレナージ経路と軟膜下腔とは関係があるのでしょうか。

中野：最初のリンパ管についてですが、形態的な裏づけがどこまであるのかは存じません。 $A\beta$  のドレナージは、やはりこういうところから血管周囲腔に出てドレナージされているという理解は出来ると思います。

池田：Virchow-Robin腔を含めて髄膜腔の細胞は実質へはあまり浸潤しないのだというお話でしたが、臨床的には髄膜脳炎 (meningoencephalitis) とよく言われます。その病態をどう理解すればいいでしょうか。

中野：脳やクモ膜下腔の炎症では脳圧亢進が生じ、血管に影響が及びますので、広汎に虚血が起きます。更にサイトカインが悪さをします。とくにバクテリアの化膿性髄膜炎では最初から意識障害になることがあります。このような事柄から、炎症細胞浸潤以外の要素で脳症を起こすという解釈がなされています。

星：血液脳関門 (BBB) における血管とアストロサイトの関わりを教えていただきたいのですが。

中野：BBBでは、内皮細胞と基底膜とアストロサイトが一緒になってバリアを作っています。中でも毛細血管の内皮細胞が重要な働きをしていると考えられています。脳の毛細血管の内皮細胞間には非常に密なtight junctionがあり、物質を通さないのです。他臓器のようなgap junctionはありません。それから内皮細胞の細胞質を貫いたエンドサイトーシス（細胞内取り込み作用）も非常に少ないと言われています。しか

し炎症が起こったりしますと毛細血管が破綻し、色々な変化が生じると考えられます。

中原：アストロサイトの限界膜がバリアになっているというお話がありました。小脳発生時に外顆粒細胞が分子層を通過して顆粒層に入っていくと言われていますが、その際はアストロサイトの限界膜を通過して分子層に入り込んでいくのでしょうか。

中野：小脳の発生では、脳幹の特に橋の背外側部（菱脳唇 rhombic lip）から神経芽細胞が小脳表面に沿って遊走（migrate）しますが、脳の外には出ていません。限界膜（glia limitans）の内側に沿って遊走しているので、それを貫かずに分子層に入り込みます。

アミロイドの一種であるトランスサイレチンは脈絡叢で作られ、脳室からクモ膜下腔に流れて行きます。そ

の際、トランスサイレチンは脳室周囲には沈着しますが、大脳皮質には溜まりません。この時のバリアの働きはアストロサイトの限界膜がしていると考えています。

以上

信州 NeuroCPC 問い合わせ・連絡先：  
信州大学医学部神経難病学講座  
（キッセイ薬品寄附講座）

小柳（おやなぎ）清光

390-8621 長野県松本市旭 3-1-1

電話：0263-37-3185 ファクス：0263-37-3186

電子メール：k123ysm@shinshu-u.ac.jp