

脱髄・髄鞘障害性疾患

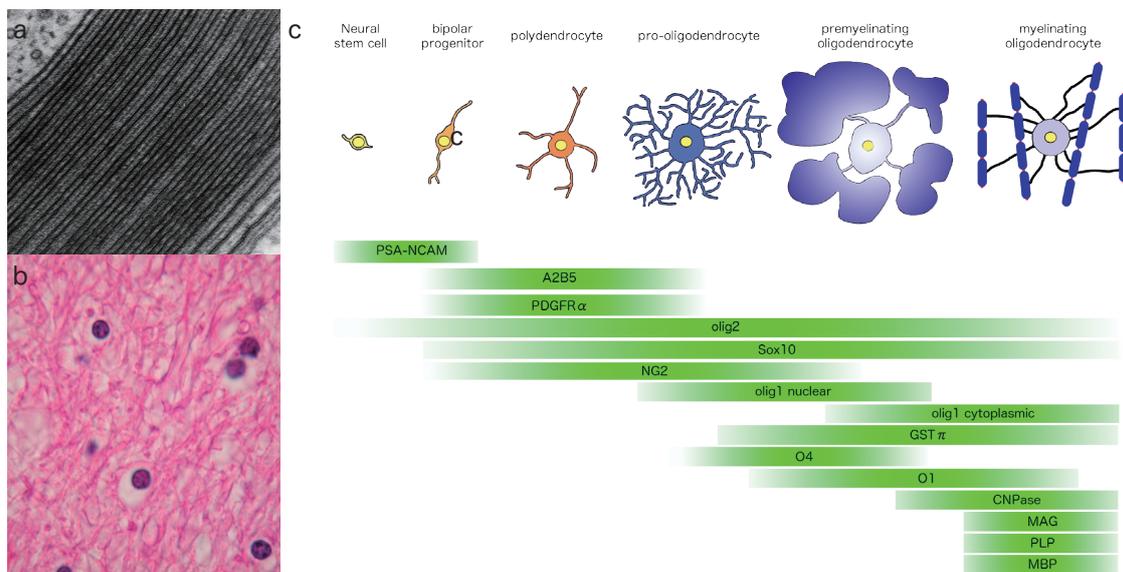
東京慈恵会医科大学病理学講座
神経病理学研究室 福田隆浩

髄鞘は脂質に富む膜性構造物であり、軸索のまわりを取り巻き、刺激の跳躍伝導に重要な役割を果たしている。髄鞘形成細胞の形質膜が層状に癒合して髄鞘を形成する。脂質二重膜の近接した内葉が電子密度の高い線 (major dense line) を、近接した外葉が電子密度の薄い不規則な線 (intraperiod line) を形成し、この二つの線は規則正しく層状に配列する (図 1a)。中枢神経系の髄鞘は乏突起膠細胞 (oligodendrocyte: OLs) に、末梢神経系の髄鞘はシュワン細胞 (Schwann cell: SCs) により形成されている。OLs は複数の突起を出し、数本の軸索の複数の髄鞘を、SCs は 1 つの髄鞘を形成する。末梢神経の髄鞘および SCs は基底板 (basal lamina) に囲まれるが、中枢神経系では髄鞘および OLs は基底板に囲まれない。

OLs の発生は、神経幹細胞 (neural stem cell) から、双極前駆細胞 (bipolar progenitor)、未熟型多突起細胞 (polydendrocyte)、pro-OLs、髄鞘形成前 OLs、髄鞘形成 OLs となる (図 1c)。OLs は、光顕標本では、核は丸く小さく、細胞体は透明に抜けた halo にみえる (図 1b)。白質では束間 (intrafascicular) OLs として神経線維に沿って並び、灰白質では衛星 (satellite) あるいは傍神経 (perineuronal) OLs として存在する。髄鞘形成に関与しない傍神経 OLs はニューロンとの代謝に関与している。OLs のマーカーを図 1c に記載した。固定の影響により、剖検脳組織で OLs の同定に有用な抗体は少く、2',3'-Cyclic-nucleotide 3'-phosphodiesterase (CNPase) や proteolipid protein (PLP) などが、Satellite OLs で同定出来る程度である。実験動物など固定条件のよい OLs では、これらのマーカーは有用である。

SCs は、神経堤細胞から、前駆細胞、未熟型 SCs、髄鞘形成前 SCs、髄鞘形成 SCs となる。基底板は未熟型 SCs の段階から認められる。一般によく使用されるマーカーは S100 であり、前駆細胞より発現している。

図 1



髄鞘の染色には、luxol fast blue (LFB) 染色が一般的で、免疫組織化学では myelin basic protein (MBP), CNPase, PLP が有用である。脱髄の存在を証明するには、髄鞘染色と軸索染色を行う必要がある。軸索の染色には、Bodian 染色など銀染色や、リン酸化ニューロフィラメント免疫組織化学を使用する。β amyloid precursor protein (βAPP) 免疫組織化学では、順行性軸索輸送が障害されている軸索近位部に蓄積像が観察され、軸索輸送の機能を評価することができる。髄鞘染色で注意すべきは、髄鞘淡明化 (myelin pallor) は、単に髄鞘染色による染色性の低下を表現しているだけで、髄鞘淡明化 ≠ 脱髄である。Table 1 に記載した髄鞘を障害する疾患を鑑別する必要がある。

脱髄 (demyelination) とは、軸索が保たれているにもかかわらず、髄鞘が崩壊する病態である。脱髄が病変の基本を成す脱髄疾患には、一度完成した髄鞘が何らかの原因により崩壊する狭義の脱髄、および、dysmyelination といわれる髄鞘の形成不全や髄鞘の維持・再生障害による白質ジストロフィー (leukodystrophy) がある。脱髄病変が高度になれば軸索もある程度障害を受ける。軸索が障害され消失した状態では、髄鞘は障害され、髄鞘のみが残存することはない。

Table 1 Demyelinating disease

Autoimmune and suspected autoimmune (demyelinating diseases)
MS and variants, ADEM, Rabies post-vaccinal encephalomyelitis, Acute hemorrhagic leukoencephalitis
Viral
PML, SSPE, HIV encephalopathy, HIV vacuolar myelopathy, HTLV type I- and II-associated myelopathy (tropical spastic paraplegia)
Genetic
ALD, AMN, MLD (sulphatide lipidoses), GCL (Krabbe disease, galactosylceramide lipidosis), PMD and related PLP1 mutations, Spongiform leukodystrophy (Canavan disease), Dysmyelinogenetic leukodystrophy (Alexander disease), Membranous lipodystrophy (Nasu-Hakola disease), Neuroaxonal leukodystrophy, Leukoencephalopathy with vanishing white matter, MCL, etc
Nutritional/metabolic
Marchiafava-Bignami disease, Vitamin B12 deficiency (subacute combined degeneration), Osmotic demyelination syndrome, Hereditary coproporphyrinuria
Toxic
Hexachlorophene intoxication, Solvent vapour leukoencephalopathy, Leukoencephalopathy associated with combined antimitotic medication and radiotherapy, Chemotherapeutic agents (5-FU, amphotericin B, etc), Carbon monoxide poisoning, Heroin leukoencephalopathy
Disorders with varied and overlapping pathogenesis
Prolonged cerebral edema, Hypoxic-ischemic leukoencephalopathy, Cerebrospinal fluid exchange, Multifocal necrotizing leukoencephalopathy, Focal demyelination associated with compression in trigeminal neuralgia, Leukoencephalopathy in patients with AIDS on antiretroviral therapy, Small vessel ischemia, Vasculitis/arteritis, Congophilic angiopathy with leukoencephalopathy, Solitary focal demyelination associated with paraneoplastic syndrome

ADEM, acute disseminated encephalomyelitis; AIDS, acquired immunodeficiency syndrome; ALD, adrenoleukodystrophy; AMN, adrenomyeloneuropathy; CADASIL, cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy; GCL, globoid cell leukodystrophies; HIV, human immunodeficiency virus; HTLV, human T-cell lymphotropic virus; MCL, Megalencephalic cystic leukoencephalopathy; MLD, metachromatic leukodystrophies; MS, multiple sclerosis; PMD, Pelizaeus-Merzbacher disease; PML, progressive multifocal leukoencephalopathy; SSPE, subacute sclerosing pan-encephalitis.

多発性硬化症 (multiple sclerosis: MS)

中枢神経系の諸処に多数の脱髄斑が異時性、散発性に出現する。好発部位は、側脳室周囲特に脳梁と尾状核との境界部、視神経、脳幹部、脊髄などがある。特に高齢者では、虚血性脳血管病変では障害されない部位である皮質下白質や脳梁（脳梁下部円弧状病変）がある場合、MSの診断に有用である。

肉眼では、脳室周囲や深部白質に境界明瞭な褐色調あるいは灰白調の病巣が見られる（図 3a）。古い病巣はグリオシスで硬い。橋や脊髄など白質が表面に露出している部位では、灰白色、半透明の病巣として認められる。脱髄斑は大きさが数 mm から数 cm に及び、中心部に小血管を認めることが多い。その広がり解剖学的構造の影響を受けず、白質のみならず灰白質も侵されることが少なくない。新旧様々な病変が混在することが特徴であり、また、末梢神経系には脱髄はみられない。

脱髄斑 (demyelinating plaque) は H&E 染色ではわかりにくい。髄鞘染色（図 2a, 2e）では正常部分との境界が明瞭に観察される。病変内では髄鞘のみならず OLs も脱落している。軸索染色（図 2b, 2f）を行うと脱髄斑においても軸索は比較的よく保存されている。

脳生検標本など急性期の病巣では、血管周囲にリンパ球、活性化ミクログリア、およびマクロファージの集積がみられる（図 2c, 2g）。破壊された髄鞘はマクロファージに貪食される。これらは Sudan 染色や oil red O 染色で染まる脂肪顆粒として観察される。病変が強い場合、軸索も障害され、病巣内に残存した軸索の中には、軸索腫大あるいはスフェロイド (spheroid) がみられることがある（図 2f）。脳幹部の病巣でしばしばみられる。BAPP 陽性軸索が観察されることもよくあり、軸索輸送の障害が存在する。通常、壊死性病変は顕著ではない。

病巣周辺部には好酸性の肥大した胞体を有する星状膠細胞がみられる。その核は多型性を示すことがある。腫瘍様多発性硬化症 (tumefactive MS) と呼ばれる孤発性の脱髄性病変などにおい

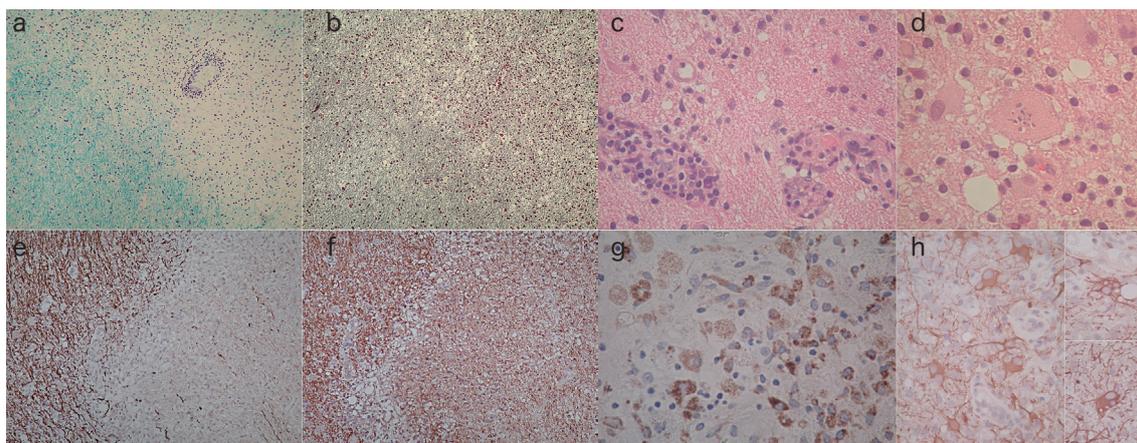


図2 腫瘍様多発性硬化症 (tumefactive MS) 脳生検症例 髄鞘染色 (a, e) では髄鞘が脱落し、軸索染色 (b, f) では軽度腫脹しているが軸索は保持されている。血管周囲にはリンパ球浸潤と反応性星状膠細胞 (ACs)・ミクログリアが増生し (c)、Creutzfeldt cell (d) 認める。破壊された髄鞘はマクロファージに貪食されている (g)。oligodendrocyte や lymphocyte を胞体内に含む ACs の emperipolesis が認められる (h)。KB 染色 (a), bodian 染色 (b), H&E 染色 (c, d), 抗 MBP 抗体免疫染色 (e), 抗 neurofilaments 抗体免疫染色 (f), CD68 抗体免疫染色 (h), 抗 glial fibrillary acidic protein (GFAP) 抗体免疫染色 (i)

て、腫大した胞体内に破碎状多核 (atypical mitotic figure) の Creutzfeldt astrocyte (図 2d) が存在する場合は、glioma との鑑別が必要となる。また、再生してきた、あるいは、生き残った OLs が、あたかも保護されるかのように、腫大した星状膠細胞の細胞質内に包み込まれている像エンペリポーシス (emperipolysis) がときに見られる (図 2h)。

OLs および髄鞘の再生は極めて緩徐で、しかも不完全である。再生髄鞘は軸索の直径に比して相対的に薄いことが特徴で、陳旧性脱髄巣に比し、脱髄斑内の再生した髄鞘が髄鞘染色で淡く染まる場合があり、これを "shadow plaque" という (図 3h, 3i)。

陳旧性病巣 (図 3b-3g, 3j, 3k) では細胞浸潤は軽い。星状膠細胞の胞体は目立たなくなり、線維性グリオシスとなり、病変部は硬化する。血管周囲の結合織増生が残るが、その程度は軽い。

バロー同心円性硬化症 (Baló's concentric sclerosis) では、有髄線維が比較的保たれた領域と脱髄層が交互に観察され、同心円状の層構造を示す。脱髄斑の組織所見を示す。血管周囲のリンパ球浸潤もみられる。軸索の障害が顕著な病巣もある。フィリピンに多くみられるが、本邦では極めて稀である。

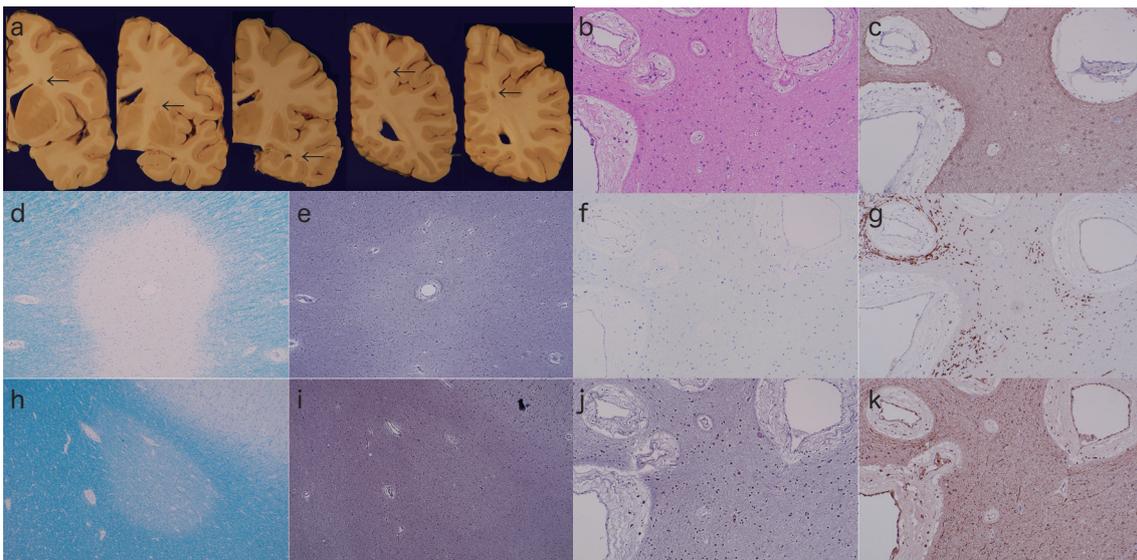


図3 多発性硬化症剖検症例 陳旧性脱髄病変では軸索 (e, j, k) は保たれているが髄鞘 (d, f, g) は脱落し、線維性グリオシスがある (b, c)。shadow plaque は髄鞘の再生像であり、髄鞘染色で淡く染まる (h)。同部位の軸索は保持されている (i)。H&E 染色 (b), 抗 GFAP 抗体免疫染色 (c), KB 染色 (d, f, h), bodian 染色 (e, i, j), 抗 MBP 抗体免疫染色 (g), 抗 neurofilaments 抗体免疫染色 (k)

視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica: NMO)

急性の視神経炎と脊髄炎を特徴とする (図 3a)。視神経や視交叉に、一側あるいは左右対称性に病巣が認められる。脊髄では灰白質から周囲の白質に広がる境界不明瞭な壊死性病変が認められ、病変部は斑状というよりも広範かつ連続性である。脊髄の辺縁部白質に病巣を形成する場合もある。変化の激しい脊髄レベルでは、脊髄は萎縮かつ変形しその横断面のほぼ全体に及ぶような、髄鞘と軸索の高度の減少が観察される。血管周囲にリンパ球、多核球、マクロファージの浸潤を認め、病巣の小血管壁は硝子様に肥厚する。脊髄の脱髄斑では、神経根から増殖し

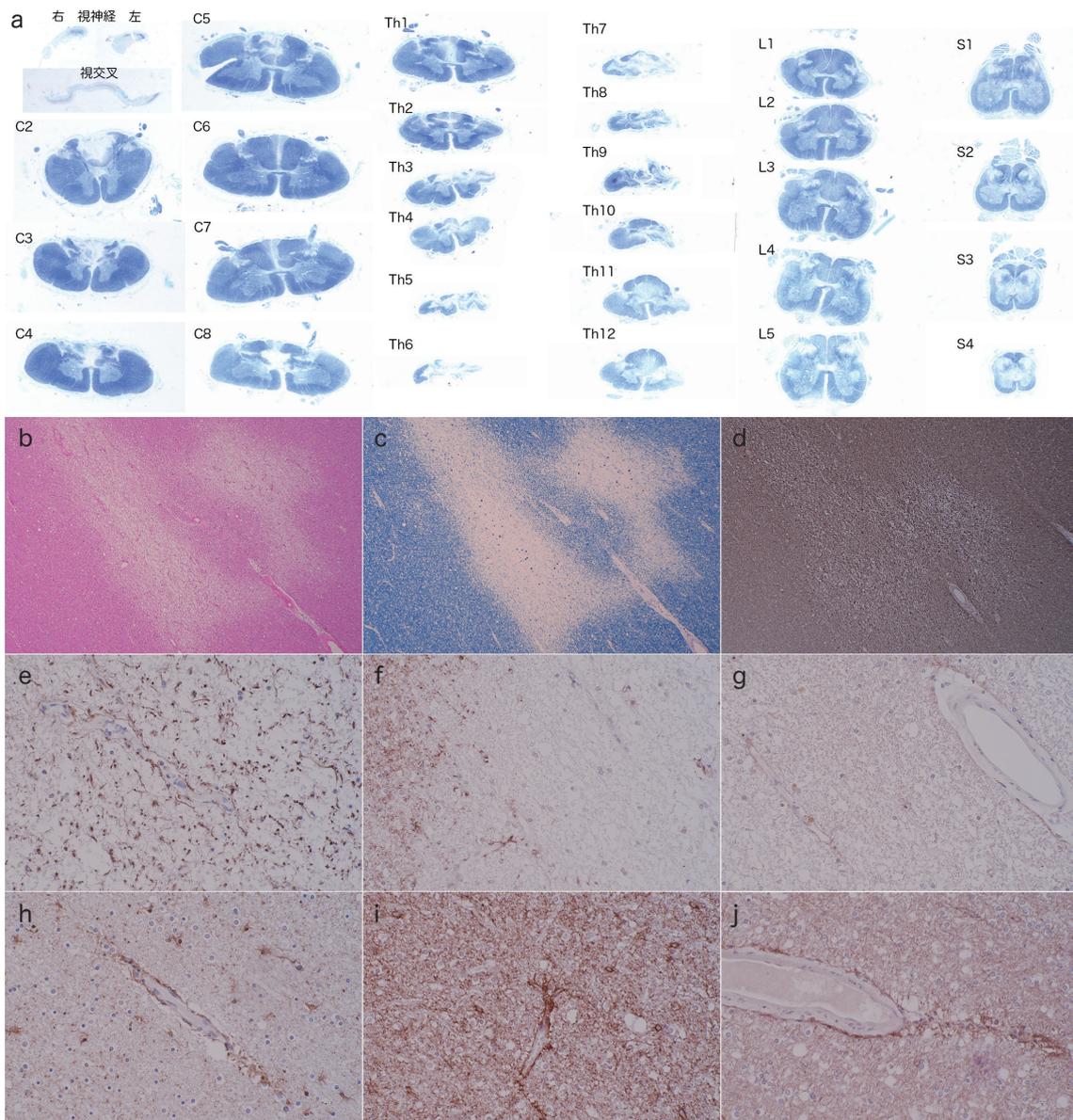


図4 視神経脊髄炎 脊髄KB染色 (a) では胸髄を中心に壊死・萎縮を認める。大脳白質病変 (b-g) では脱髄巣を認め、非脱髄白質 (h-j) と比較し、グリオーシスは残存するが星状膠細胞は脱落し、aquaporin (AQP) 1 や AQP4 の発現が減少している。H&E 染色 (b), KB 染色 (c), bodian 染色 (d), 抗 GFAP 抗体免疫染色 (e, h), 抗 AQP1 抗体免疫染色 (f, i), 抗 AQP4 抗体免疫染色 (g, j)

て伸びてきた SCs が中枢神経組織内に入り込み、OLs に変わり髄鞘再生の役割を担う。大脳白質(脳室周囲、脳梁、皮質下あるいは深部白質など)にも病巣が認められる場合がある (図 4b-g)。壊死性変化が強く、空洞となった古い病巣も観察される。

NMO に特異的な抗体 (NMO-IgG) が見いだされ、その抗原は星状膠細胞の足突起などに発現するアキアポリン 4 (aquaporin 4; AQP4) であることが判明した。NMO の病態は抗 AQP4 抗体による星状膠細胞の障害 (astrocytopathy) であり、病変部では抗 glial fibrillary acidic protein (GFAP) 抗体で染色性が低下している (図 4e)。抗 AQP4 抗体では、抗 GFAP 染色での低下範囲を超えて広く染色性が低下する (図 4g)。

急性播種性脳脊髄炎 (acute disseminated encephalomyelitis: ADEM)

急性発症で单相性の経過をとる中枢神経系の炎症機転を伴った散在性の脱髄病変によって神経症候を呈する疾患。麻疹、流行性耳下腺炎、インフルエンザ、水痘、帯状疱疹、風疹、EB、HA、HB、サイトメガロなどのウイルスやマイコプラズマ、クラミジア、レジオネラ、連鎖球菌などの感染後、インフルエンザや狂犬病のワクチン接種後などに一定期間を経て発症し、生命的予後は比較的良好である。自己免疫疾患、特に、SLE に合併することがある。

組織学的には、大脳白質を主体として小静脈周囲性の脱髄病変が多発し、病変部に好中球やリンパ球、形質細胞、マクロファージの浸潤がみられる。反応性星状膠細胞も存在する。多発する病巣は、時間的に同時期という特徴がある。本疾患は T 細胞が介在する一種の過敏性反応と考えられており、実験的アレルギー性脳脊髄炎 (experimental allergic encephalomyelitis) に類似した病像を示す疾患である。

急性出血性白質脳炎 (acute hemorrhagic leukoencephalitis: AHL) は、ADEM の超急性型に相当する。上気道感染症などが先行し、急激な経過をたどって死に至る。小静脈周囲性に脱髄と出血が多巣性、散在性にみられ、特に大脳や小脳の白質に顕著である (図 5)。多核白血球の浸潤とフィブリンの析出を伴う血管壁の壊死もみられる。病変部の軸索はしばしば断裂する。

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

HIV や HTLV-1、悪性リンパ腫、白血病など免疫不全症例の中枢神経系において、papova virus (JC virus) が、主に OLs や星状膠細胞、そして神経細胞にも感染し、脳症を来す疾患である。大脳白質、特に皮質下白質に多数の小脱髄巣が存在し、それらが癒合して大きくなる。軸索も障害され壊死性病変もみられる。破壊された髄鞘を貪食するマクロファージを認める。大脳皮質や深部灰白質の髄鞘も侵され、小脳・脳幹さらに脊髄にまで病変が広がる症例がある。

免疫不全状態では、基本的に病変部のリンパ球浸潤は目立たないが、HIV では HAART 療法後に免疫系が回復し、炎症反応所見が顕在化する PML-IRIS (immune reconstitution inflammatory syndrome: 免疫再構築) が最近注目されている。

OLs の核は腫大し、好塩基性あるいは好酸性の封入体を認める。星状膠細胞は奇怪な形態を呈し、核内にウイルス粒子を認める。JC virus は、抗 agnoprotein 抗体や抗 VP1 抗体を用いた免疫組織化学や *in situ* hybridization、電顕にて同定する (図 5)。

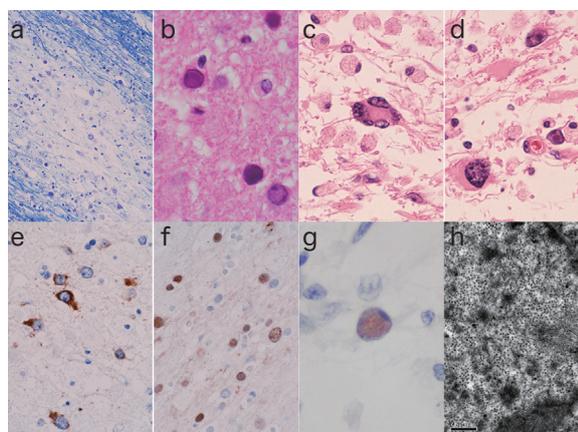


図5 PML KB染色(a)、H&E染色(b-d)、抗 agnoprotein 抗体免疫染色(e)、抗 VP1 抗体免疫染色(f)、PML *in situ* hybridization (g)、電顕像(h): 電顕では、核内に多数の円形粒子、類結晶構造あるいは細長い糸状構造が観察される。

白質ジストロフィー (Leukodystrophy)

白質ジストロフィーは遺伝的・生化学的酵素欠損のために髄鞘の主成分である脂質代謝に異常が起こり、髄鞘の形成と維持が障害される。ほとんどが遺伝性であり、小児期に知能及び運動の発達障害を来し、大脳白質の広範な脱髄、貪食細胞の浸潤、星状膠細胞の増生、皮質下弓状線維の保存などが共通した所見である。軸索も軽度障害され、軸索断裂やスフェロイドを形成するが、髄鞘脱落に比べ比較的よく保たれている。基本的に小児の疾患であるが、稀に成人でも見ることがある。

白質ジストロフィーの病理組織所見を Table 2 にまとめた。各疾患に特徴的な組織変化があり、診断に有用である。

Table 2 白質ジストロフィーの病理学的分類

病理所見	疾患	
巨脳症、多数のローゼンタル線維	アレキサンダー病	
巨脳症、白質の海綿状変化	カナバン病	
グロボイド細胞	クラッペ病	
異染性物質の蓄積	異染性白質ジストロフィー	
正染性 (orthochromatic) あるいはズダン好性 (sudanophilic) 物質の蓄積 (OLD or SLD)	血管周囲リンパ球浸潤・副腎萎縮	副腎白質ジストロフィー
	虎斑状の血管周囲性髄鞘島	ペリツェウス - メルツバッハー病
	特徴的外観、脳石灰化	コケイン症候群
	空胞形成、OLs 増生、奇怪な ACs	Leukoencephalopathy with vanishing white matter
	巨脳症、皮質下空胞	Megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts
	OLD (SLD) with other specific features	OLD (SLD) with calcification OLD (SLD) with pigmented cells OLD (SLD) with meningeal angiomatosis
	OLD (SLD) with no other specific features	OLD (SLD) not otherwise specified

アレキサンダー病 (Alexander disease)

フィブリノイド白質ジストロフィー (fibrinoid leukodystrophy: FLD) ともいわれ、小児にみられる。約 90% に GFAP 遺伝子の変異あるいは欠失が見られる。出産後 2 歳まで脳は腫大し巨脳症を呈している。2 歳以降、脳重量は徐々に標準に近づく。ゼラチン様に軟化した白質は色調が変化し、空洞化を、特に前頭葉に認める。粗鬆化した白質には、多数のフィブリン様のローゼンタル (Rosenthal) 線維が、特に脱髄巣の柔膜下、血管周囲、脳室上衣下などに現れる (図 6)。壊死性変化が著しく、軸索も障害される。

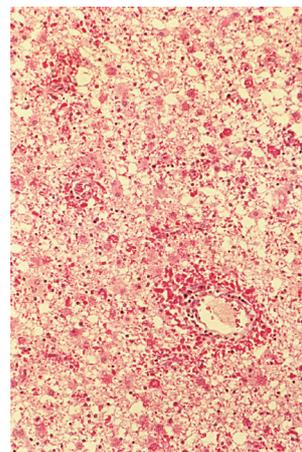


図 6 血管周囲にローゼンタル線維を多数認める。HE 染色

カナバン病 (Canavan disease)

aspartoacylase 欠損による N-acetyl-aspartate の蓄積があり、ユダヤ人の小児にみられる。脳は腫脹して巨脳症を呈するが、2 歳以降徐々に標準脳重量に近づく。肉眼では皮質白質境界は不明瞭で、白質はゼラチン様に軟化するが、空洞は目立たない。光顕では、白質に髄鞘の淡明化と多数の空胞形成、いわゆる脳海綿状変性症が特徴的であり、皮質に多数の Alzheimer II 型グ

リアが現れる。ズダン好性蓄積物はなく、末梢神経は保持。電顕で、星状膠細胞の突起が腫大し、本疾患に特徴的な異常に伸びたミトコンドリアが存在する。薄い髓鞘の層構造は解離している。

クラッベ病 (Krabbe disease, globoid leukodystrophy)

ガラクトセレブロシダーゼ (galactocerebrosidase; GALC) が欠損するライソゾーム病である。GALC は、髓鞘の主要な脂質であるガラクトシルセラミドをガラクトースとセラミドに加水分解する。ガラクトシルセラミドからサイコシン (psychosine) へのシャントがおこり、毒性の強いサイコシンが蓄積し、髓鞘の形成・維持障害がおこる。大脳・小脳は著明に萎縮し、脳溝・脳室は拡大。萎縮した白質は硬く、褐色調である。線維性グリオシスを伴い髓鞘および OLs は著明に減少する。PAS 陽性ズダン好性で、時に多核のグロボイド細胞 (マクロファージ) が白質および血管周囲に集簇する (図 7)。電顕では胞体内に、幅 10-100nm の針状・棘状・弯曲した管状あるいは小嚢胞状の封入体が観察される。末梢神経も侵され、髓鞘の脱落と線維化、SCs 内に封入体をもとめるが、マクロファージの浸潤はすくない。

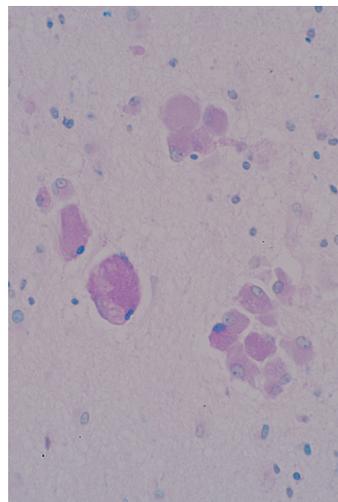
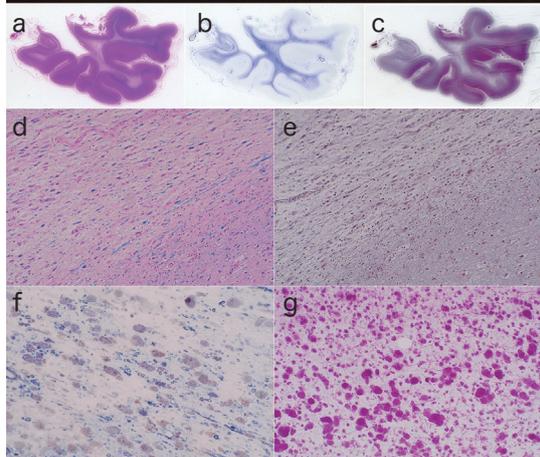
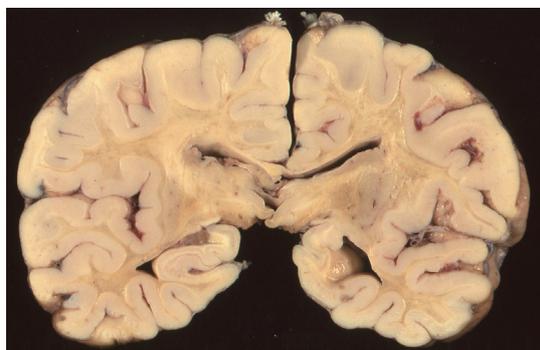


図 7 大脳白質は髓鞘形成が無く、グロボイド細胞を認める。LFB-PAS 染色

異染性白質ジストロフィー (metachromatic leukodystrophy)



幼児、若年、成人に現れ、アリル・スルファターゼ (aryl sulfatase) A 欠損のためにスルファチド (sulfatide) が細胞内に蓄積し、大脳白質に髓鞘脱落を来す疾患である。大脳・小脳の白質容積は減少し、線維性グリオシスを伴いびまん性に髓鞘が脱落する。星状膠細胞、SCs やマクロファージに蓄積する物質は、PAS や LFB、Hirsch-Pfeiffer 染色に陽性で、その異染性をクレジル紫 (cresyl violet)、トルイジン青 (toluidine blue) で確認できる。(図 8) スルファチドは基底核や歯状核・脳幹の神経細胞や尿管上皮、リンパ節・脾臓のマクロファージ、クッパー細胞、胆管上皮、副腎髄質、ランゲルハンス島などにも認められる。電顕では膜性層状封入体 (ゼブラ小体) として観察される。

図 8 異染性白質ジストロフィー 大脳白質はゼラチン様軟化萎縮し、色調変化。髓鞘は皮質下弓状線維を残し脱落 (a, d)、線維性グリオシス (b)。異染性蓄積物質を認める (f, g)。H&E 染色 (a)、Holzer 染色 (b)、Bodian 染色 (c, e)、LFB-HE 染色 (d)、トルイジン青染色 (f)、Hirsch-Pfeiffer 染色 (g)

副腎白質ジストロフィー (adrenoleukodystrophy: ALD)

X連鎖性劣性の adrenoleukodystrophy protein (ALDP) が欠損し X連鎖性劣性で遺伝するペロキシソーム病である。ALDP はペロキシソーム膜に存在し、極長鎖脂肪酸 (very long chain fatty acid; VLCFA) の輸送に関与している。中枢神経系、副腎を中心に VLCFA が蓄積する。脳の外表は保たれているが、白質は左右対称性に褐色調に硬化する。大脳、小脳、脳幹の白質に広範に髄鞘の脱落が及ぶが、皮質下弓状線維やジェンナリ線条は保存されている。PAS 陽性ズダン好性物質の蓄積を散見する。病変部の血管周囲にはリンパ球やマクロファージが浸潤し、経過とともに OLs や軸索の減少、線維性グリオーシスを認め、古い病変では炎症細胞浸潤は目立たなくなる。

副腎は萎縮し、副腎皮質束状帯細胞および精巣 Leydig 細胞に特徴的な松葉状封入体を認める。PAS 陽性ズダン好性物質の蓄積を認める。電顕では、中枢神経系・末梢神経系・副腎・精巣において、マクロファージ胞体内に針状三層構造封入体が認められる。同様の封入体は OLs や星状膠細胞にも観察されることがある。

ペリツェリウスメルツバッファー病 (Pelizaeus-Merzbacher disease; PMD)

通常、幼児期に発症し、伴性劣性遺伝。PLP の減少・欠損がある。より重篤で出生時または新生児期より発症し乳幼児期に死亡する Connatal 型と、乳幼児期より発症し幼小児期に発症し幼小児期に死亡する Classic 型があり、前者の脳重量は標準で白質の所見も乏しいが、生存期間の長い後者の大脳白質は萎縮し、褐色調に硬化。皮質白質境界が不明瞭となり脳室は拡大する。小脳の萎縮は顕著で、プルキンエ細胞は脱落し、残存プルキンエ細胞の樹状突起は星状に腫脹する。分子層内プルキンエ細胞や軸索トルペードがみられる。脳幹・脊髄の暗黄色調変化は、白色調の神経根と対照的である。白質には広範な髄鞘の低形成がみられ、虎斑状の髄鞘島 (myelin islet) が特徴的である。脱髄巣には OLs は減少し、ズダン好性脂肪の出現とグリオーシスを認め、血管を中心とした残存した有髄線維の集簇が髄鞘島として確認できる。

コケイン症候群 (Cockayne's syndrome)

DNA 修復遺伝子 (ERCC6, ERCC8, etc) の異常により中枢および末梢神経が進行性に重度の精神運動発達遅滞、腎不全、難聴、視力障害、歩行障害を呈する疾患。10-20 歳代で死亡することが多い。小頭症で、血管中心性石灰化が特徴的である。PMD 類似の白質には広範な髄鞘の低形成がみられ、虎斑状の髄鞘島がみられる。

Leukoencephalopathy with vanishing white matter; VWM

常染色体劣性遺伝。遺伝子座 3q27 の eukaryotic translation initiation factor 2B (eIF2B) に変異が存在。巨脳症を呈し、白質に多数の空洞形成、OLs の増生、奇異な形態の星状膠細胞と粗な血管周囲足突起、星状膠細胞減少、ズダン好性蓄積物含有マクロファージを特徴とする。

Megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts; MLC

常染色体劣性遺伝。MLC1 や hepatocyte cell adhesion molecule (HepaCAM) の変異が存在。巨脳症で、大脳半球白質の腫脹と前頭頭頂葉の皮質下に嚢胞形成が特徴的である。髄鞘形成は乏しく、ズダン好性蓄積は目立たない。星状膠細胞の足突起や軟膜下に存在する MLC1 抗原の発現が低下している。

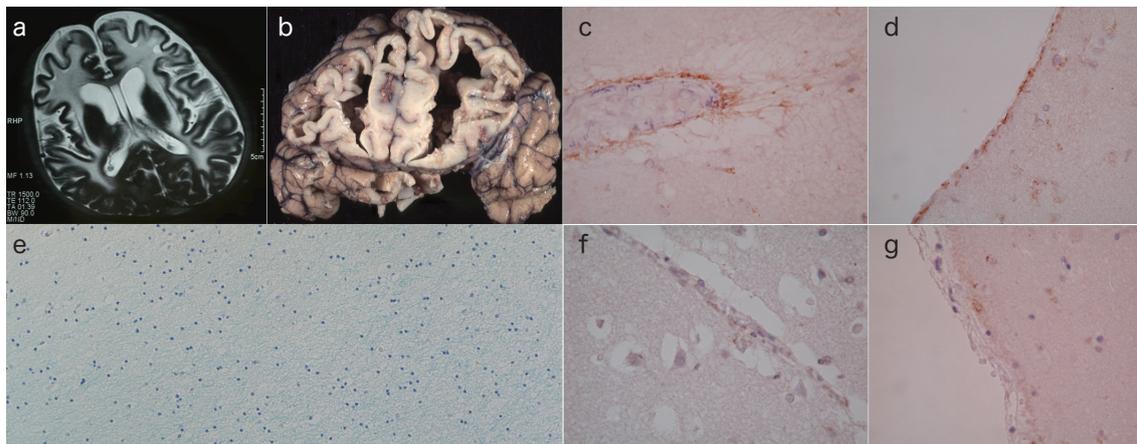


図9 MLC, 23y.o. male 前頭葉大脳皮質下白質に多数の嚢胞を認める。白質はゼラチン様軟化し、空胞形成。髄鞘は脱落している (e)。抗 MLC1 抗体にて、正常対照症例の血管周囲 ACs 足突起 (c) や軟膜下 (d) に MLC1 を認めるが、本症例の血管周囲 ACs 足突起 (f) や軟膜下 (g) では MLC1 が消失している。KB 染色 (e)、抗 MLC1 抗体免疫染色 (c, d, f, g)。

那須ハコラ病 (Nasu-Hakola disease)

polycystic lipomembranous osteodysplasia with sclerosing leukoencephalopathy (PLOSL) と呼ばれ、ミクログリアにおける DAP12 や TREM2 蛋白の異常が病態に関与している。皮下脂肪細胞や骨髄、心外膜に唐草模様の膜様構造物がみられる。長期経過した剖検例では、脳重量は減少し (700-1,000g)、前頭葉や側頭葉で萎縮は強く、有髄線維の減少がその原因とされている。多数のスフェロイドと神経細胞の中心性融解 (central chromatolysis) や脱落、基底核や視床の石灰化が存在し、primary neuroaxonal dystrophy に分類されている。血管周囲にマクロファージの浸潤をみるが、炎症細胞浸潤は軽い。

浸透圧性脱髄症候群 (osmotic demyelination syndrome; ODS)

ODS は单相性に発症する脱髄疾患で、橋底部に発症することが多く、橋中心髄鞘崩壊 (central pontine myelinolysis) と呼ばれる。橋以外にも中小脳脚や小脳、外側膝状体、外包、最外包、大脳半球皮質下白質、基底核、視床、内包などにも発症する。低ナトリウムの急速な補正に合併することが多いが、脱髄の機序はよくわかっていない。病変部は褐色調変化と顆粒状軟化がみられ、髄鞘の崩壊と脂肪貪食マクロファージの浸潤、反応性 ACs の増生を認める。リンパ球浸潤は少ない。軸索の断裂を認めるものの、軸索は比較的保持されている。

図10 橋中心髄鞘崩壊 KB 染色

