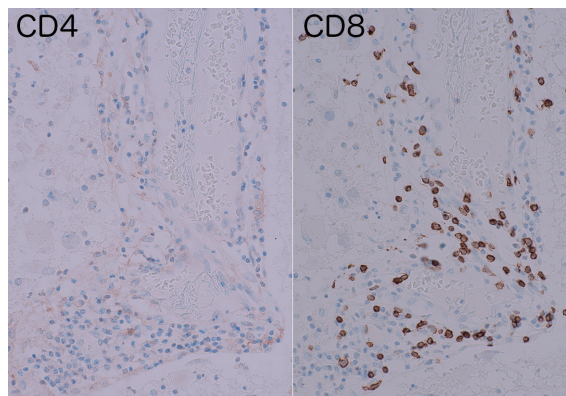


感染症の病理は、基本的に炎症性病変の像を呈してくる。我々は、炎症性病変を見た場合に感染症であるか否かを判断し、その病原体が何かを診断する。感染症であるか否かの判断は時に難しく、形態のみで病原体を同定出来るわけではないので、臨床的に感染症の可能性が少しでもあれば、あるいは無くても、可能な限り、検体採取時に病原体培養や病原体の核酸検出用凍結標本を保存しておくべきである。これは炎症像をほとんど呈さない感染症などを遡って検索する場合においても大変役に立つ。ホルマリン固定パラフィン包埋標本でも核酸検出は可能であるが、検出には限界がある。

近年注目されている免疫再構築炎症反応症候群 (IRIS) は、回復 (再構築) した免疫機能が病原体に反応し、炎症が増悪する病態が存在する。ヒト免疫不全ウイルス (HIV)、結核菌、非定型抗酸菌、サイトメガロウイルス (CMV)、トキソプラズマ、クリプトコッカス、ニューモシスチス、JC ウイルス、水痘帯状疱疹ウイルス (VZV)、単純ヘルペスウイルス 1 型・2 型 (HSV-1, HSV-2) など日和見感染症で起こる。CD8+ 細胞毒性 T 細胞優位の細胞が浸潤し、脱髄や壊死が生じる。



IRIS : 抗 HIV 治療薬投与により、HIV 感染脳において CD8+ T cells 優位のリンパ球浸潤を血管周囲に認める。

ウイルス感染症

血行性、リンパ行性 (感染白血球)、末梢神経を介して中枢神経系へ進入する。ほとんどの中枢神経系ウイルス感染症の徴候・症状は炎症反応によるもので非特異的である。頭痛、項部硬直、発熱の存在は髄膜炎を、嘔気・嘔吐は頭蓋内圧亢進を、意識レベルの変化は脳炎を示唆する。例外的にポリオ脊髄炎や HSV 脳炎では、局所神経徴候が見られる。髄膜炎の髄液では、蛋白増加、リンパ球優位の細胞増加があり、糖は正常。画像では膿瘍や腫瘍を除外し、HSV 脳炎の診断が可能である。近年、生検や髄液のウイルス培養よりも、ウイルス核酸 PCR 検査が診断に使用されるが、非典型的脳炎や非感染性を疑う場合は、脳生検を行う必要がある。特異的 IgM が検出されるには最低でも感染後 1 週間かかるため、PCR 検査は感染初期では有用である。しかし、特異的 IgG 増加後は、PCR で陰性となることもあり、病期により検査を選択する必要がある。

ウイルス感染症の共通する病理像

髄膜：ほとんどの中枢神経系ウイルス感染は、髄膜に炎症をおこし、クモ膜下や、脳実質内 Virchow-Robin 腔血管周囲、脈絡叢にリンパ球浸潤が見られる。エコー・コクサッキーなどエンテロウイルス (80% 以上) や HSV-2、おたふく風邪ウイルス、HIV、リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルスが多い。

灰白質：ポリオウイルスやコクサッキーウイルス (A4, A7, B3)、エコーウイルス (2, 9)、エンテロウイルス (70, 71)、日本脳炎ウイルスやウエストナイル熱ウイルス、そして狂犬病ウイルスなどの感染により、血管周囲および灰白質に、炎症細胞浸潤 (初期は多核球、その後リンパ球やマクロファージ) を、ミクログリア結節や神経貪食像と共に認める。

白質：JC ウイルスによる進行性多巣性白質脳症では、多巣性脱髄、奇異な星状膠細胞、好塩基性封入体を含む腫大した核を持つ突起膠細胞が観られるが、リンパ球浸潤に乏しい。

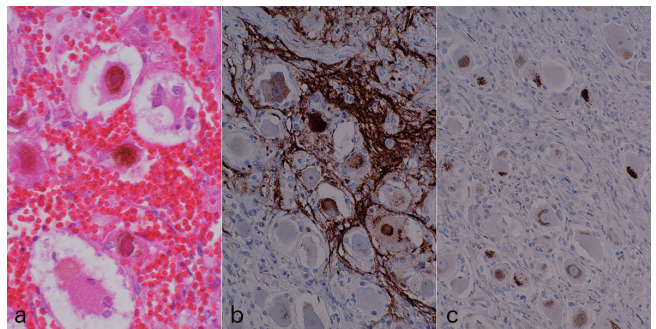
HIV 感染もグリオシスを伴った髄鞘染色性低下や空胞病変、壊死性白質脳症を呈することがある。

灰白質と白質を侵す全脳炎・全脊髄炎：壊死性と非壊死性疾患に分けられ、HSV-1、HSV-2、CMV、VZV の感染による壊死性脳炎の原因として HSV-1 が最も多い。核内あるいは胞体内に好酸性ウイルス封入体を形成し、神経細胞やグリア細胞を破壊的に障害し炎症細胞浸潤やミクログリア結節が観察される。非壊死性疾患は、多くのウイルスで起こる。

ウイルス感染症各論

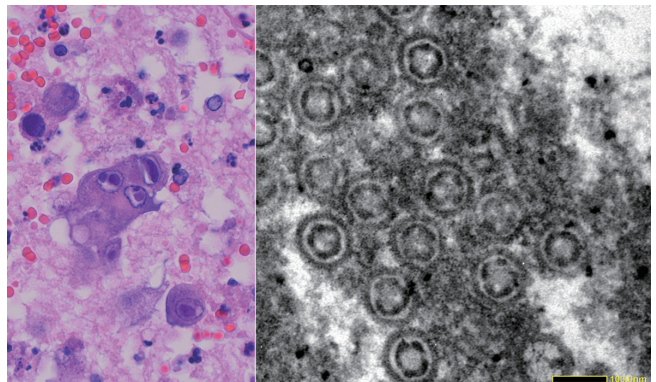
HSV：HSV-1 は脳炎、HSV-2 は無菌性髄膜炎や Mollaret' s 髄膜炎、全脊髄炎、新生児脳炎の原因として重要。口腔や生殖器など粘膜感染を経て、局所で複製・増殖し、軸索経路で嗅神経や三叉神経節・後根神経節、中枢神経系へ伝播する。脳内の潜伏感染からの再賦活もある。非対称に両側側頭葉の前下面、島回、帯状回、前頭葉眼窩回後方などに軟化腫脹・出血性壊死を呈し、鉤ヘルニアの合併も見られる。浮腫と虚血性変化で、炎症細胞浸潤は目立たないが、出血性壊死に伴うリンパ球やマクロファージの浸潤、反応性星状膠細胞増生、神経貪食像、神経細胞脱落を初期に認め、慢性期には出血性壊死巣は空洞化し萎縮し褐色調変化を呈する。組織学的に病初期のウイルス同定は困難で、PCR で確認する。

VZV:初感染の約0.1%に脳炎を起こしうるが、免疫不全状態で問題となる。胎生期感染では、胎児期障害を引き起こす。初感染後、後根神経節や脳神経、自律神経系神経節に潜伏感染し、細胞免疫能低下時に帯状疱疹を発症。脳幹脳炎や横断性脊髄炎および神経節根炎、あるいは、梗塞を伴う肉芽血管炎の形態像を呈する。



VZV 感染症：三叉神経節の出血性病変 (a)。神経細胞は、GP1 (b) および GP1 early gene 62 (c) に陽性。

CMV：HIV 感染や、骨髄や臓器移植後など免疫不全状態で中枢神経系への感染が起こる。軽度な脳炎から、壊死性脳室脳炎と症状は様々。巨細胞封入体細胞の存在が特徴。胎生期感染では、大脳は小さく、孔脳症や多小脳回、水頭症、滑脳症、小脳は低形成となる。



CMV 感染症：脳室上衣炎。ウイルス粒子は2本鎖DNAを含有する capsid と宿主の膜構造由来の envelope を有する

Human Herpesvirus 6：突発性発疹の原因。

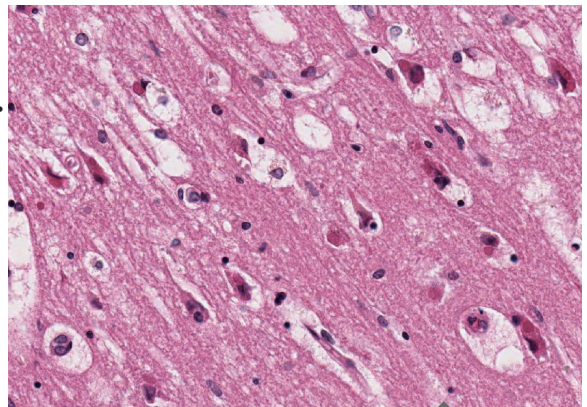
骨髄や臓器移植後に髄膜炎や辺縁系脳炎を引き起こすことで近年注目されている。

先天性風疹:脳は小さく、中脳水道狭窄と水頭症、多小脳回、脳梁欠損、神経管欠損を呈する。深部白質や基底核・視床の血管壁肥厚と鈣質化、血管周囲に巣状壊死やリンパ球・マクロファージの浸潤。小児期以降に進行性風疹全脳脳炎に移行する症例では、認知症状と失調、痙攣、痙縮、舞蹈病アテトーシスやミオクローヌスを呈し、大脳白質のゼラチン様萎縮と脳室拡大、小脳は著明に萎縮し、広範な神経細胞脱落、血管周囲リンパ球浸潤とミクログリア結節、白質粗鬆化、グリオシス、血管壁に不定形 PAS 陽性沈着と鈣質化が見られる。

エンテロウイルス:血行性に中枢神経系へ到達し細胞膜特異的受容体を介して一次運動野、橋・延髄の網様体や下オリーブ核、深部小脳核、脊髄前角神経細胞に感染し、うっ血、実質内出血、巣状壊死を呈する。ポリオウイルスやエンテロウイルス 71 による小児脳幹脳炎では、橋や延髄の背内側壊死病変に関連し、神経原性肺浮腫や急性心血管虚脱を起こす。慢性化すると病変は褐色調に萎縮し、神経細胞脱落・グリオシスとリンパ球浸潤とミクログリア結節がみられる。神経根は線維化し萎縮し、神経原性筋萎縮を認める。ポリオウイルス感染から 5-65 年、平均 35-40 年後に新しく筋萎縮、骨格筋痛、睡眠時低換気や無呼吸、呼吸苦、進行性球症状が出現するポリオ後症候群では、脊髄病変でのリンパ球浸潤の存在から自己免疫の関与が示唆されている。B 細胞機能異常のある症例では、持続的神経細胞感染が存在する。

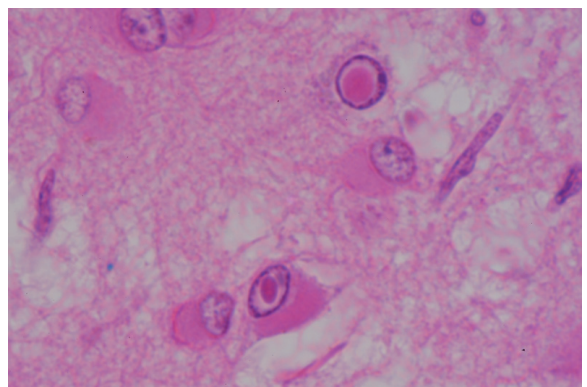
日本脳炎;脳はうっ血腫脹。全般的に慢性炎症細胞浸潤が観察され、特に視床や黒質、橋、延髄、脊髄などの灰白質に強く、神経細胞脱落・グリオシス、時に壊死が存在する。免疫組織学的にウイルス抗原を大脳皮質や視床、脳幹の神経細胞に認める。同じフラビウイルス感染であるウエストナイル熱では、非壊死性灰白質脳脊髄炎を呈し、脊髄前角や黒質神経細胞、小脳プルキンエ細胞に感染し、パーキンソニズムを発症することがある。

狂犬病:感染動物の咬傷により感染唾液を介して感染、筋肉内で複製増殖し、神経筋接合部の軸索より中枢神経系へ進入し、脊髄・脳幹・小脳・大脳へ増殖しながら広がる。その後、中枢神経系→末梢神経系→唾液腺・涙腺とウイルスは伝播する。脳脊髄は腫脹する場合もある。灰白質脳脊髄炎を呈し、神経細胞胞体内 Negri bodies が存在。小脳プルキンエ細胞や海馬錐体神経細胞、脳幹神経核を中心に病変は広がり、脳軟膜や血管周囲にリンパ球浸潤や神経貪食像を認める。



海馬錐体細胞胞体内に Negri bodies を認める

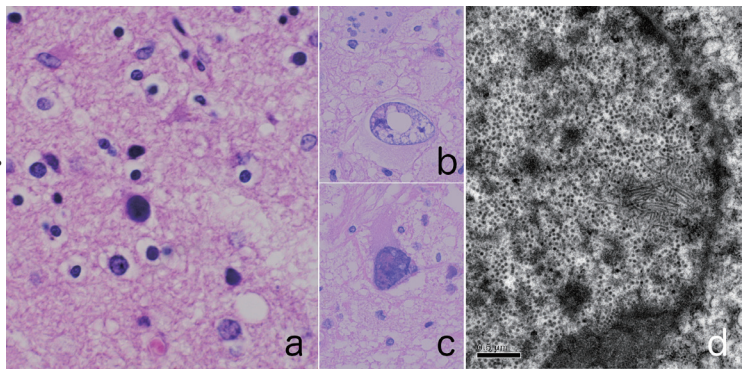
麻疹:麻疹封入体脳炎と亜急性硬化性全脳脳炎を起こす。麻疹封入体脳炎は細胞免疫抑制状態で発症。マクロ脳はほぼ正常である。比較的境界明瞭な褐色調軟化病巣が多発する。病変部は好酸性封入体含有神経細胞や星状膠細胞、乏突起膠細胞に富み細胞密度は高く、ウイルス封入体含有多核細胞が存在するが、単核球浸潤は乏しい。亜急性硬化性全脳脳炎では、脳は萎縮し、白質は灰白調に硬化する。脳軟膜や血管周囲や脳実質にリンパ球やマクロファージの浸潤する慢性脳炎で、病変の分布や重傷度は様々である。神経細胞脱落とグリオシス、ミクログリア増生と神経貪食像と残存神経細胞に核内封入体を認める。大脳皮質や白質、基底核、視床、脳幹に病変は存在し、小脳や脊髄にも広がる。神経原線維性変化が、海馬や大脳皮質、マイネルト基底核や視床下部、脳幹縫線核などに現れる症例がある。



亜急性硬化性全脳脳炎での神経細胞核内ウイルス封入体

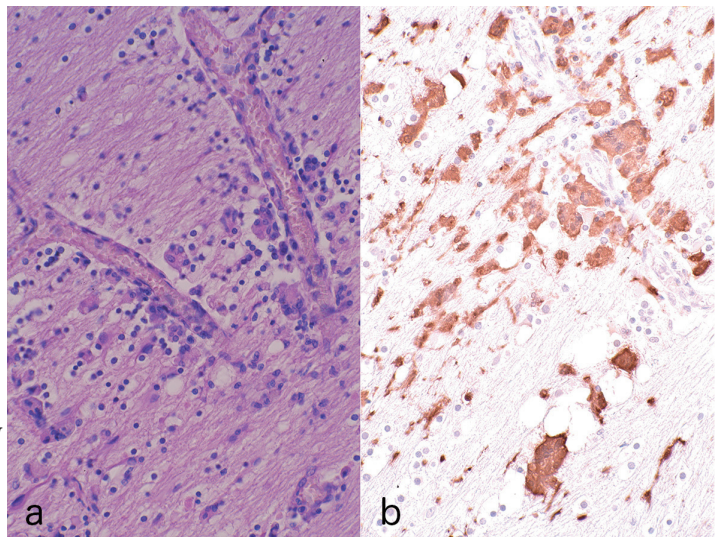
進行性多巣性白質脳症：ウイルスの

VP1, VP2, VP3 が細胞膜のシアル酸への結合に必要。乏突起膠細胞および小脳顆粒細胞が、JC virus の複製・増生に関与する一方、星状膠細胞への感染は、ウイルス複製には関与せず、形態学的変化を引き起こす。小脳顆粒細胞への感染は、小脳萎縮と失調を呈し、巣状に顆粒細胞が脱落する。ウイルスは腎に存在する原型と PML 関連プロトタイプに分けられ、後者では調節領域の欠失やリピート・挿入などが認められる。調節領域以外の変異として VP1 領域が知られ、疾患の進行に関与する。病初期には、大脳皮質下白質の多発性巣病変から始まり、深部白質へ癒合しながら広がる。基礎疾患の免疫不全が改善すれば、寛解する症例も確認されている。典型的病巣では、マクロファージが浸潤し、リンパ球浸潤は目立たない。乏突起膠細胞の核は腫大し、好塩基性封入体が見られる。星状膠細胞の核および胞体は著明な形態変化を呈する。



PML：グリア細胞核内に好塩基性ウイルス封入体が存在 (a)。奇異な星状膠細胞を認める (b, c)。球状あるいは線維状のウイルス粒子を電顕で確認出来る (d)。

HIV：T 細胞では CD4 を、マクロファージ・ミクログリアでは C-C chemokine receptor type 5 を介して進入し細胞を障害し、細胞免疫を破綻させる。中枢神経系では、星状膠細胞や実質内ミクログリア、血管周囲マクロファージ内にウイルスが存在する。セロコンバージョン期に、CD8+T 細胞が浸潤する髄膜脳炎やベル麻痺を呈する症例がある。HIV 脳炎では、多核巨細胞、HIV 抗原 p24 の存在と反応性ミクログリア増生が認められる。HIV 白質脳症として髄鞘染色性低下を認める。前頭葉皮質の神経細胞の脱落 (約 40%減少)、神経細胞アポトーシスおよび軸索損傷、樹状突起とシナプスの障害が存在し、認知機能障害に強く関連していると考えられている。脊髄では、特に後側索に空胞状ミエリン腫脹とマクロファージ浸潤が見られる。抗 HIV 治療により、脳浮腫・腫脹、脱髄、出血、軸索損傷、炎症細胞浸潤、延髄錐体路の空胞変性が出現。HIV 自体あるいは抗 HIV 治療薬による内皮障害により虚血性脳障害を起こしうる。



HIV 脳炎：HIV 抗原 p24 陽性の多核巨細胞 (b) が血管周囲に存在 (a)

Human T-cell leukemia/lymphoma viruses：glucose transporter 1 (GLUT-1) がウイルス進入の受容体となる。脊髄の髄膜は肥厚し、脊髄は特に下部胸髄が萎縮。側索や前索の変性は強く、リンパ球やマクロファージが浸潤する。小血管壁はヒアリン化し肥厚。髄鞘内空胞と脱髄・線維性グリオーシスを認め、軸索腫脹を見ることもある。後索の変性に伴い、後根神経節の Nageotte's 結節を認めることがある。脊髄の神経細胞脱落は目立たない。リンパ球は CD4+ と CD8+ の何れも浸潤しているが、経過と共に CD8+ 優位となる。

細菌感染症

中枢神経系は、解剖学的に頭蓋、椎体、脳血液関門（BBB）と共に、抗原特異的T細胞などにより、細菌進入を防御しているが、感染すると重症で致死的となる。血行性（心内膜炎、シャントを伴う心奇形、気管支拡張症等）、隣接部（歯、耳、副鼻腔の感染症）や頭部外傷後から、末梢神経や脳神経の軸索を介して進入する。軸索経由する菌としてリステリアが知られている。細菌が血流に入ると、細菌の多糖体莢膜や細菌毒が補体を消費し、凝固亢進と線溶系抑制を介してDICを誘導する。DICは、脳浮腫とびまん性点状出血を引き起こす。

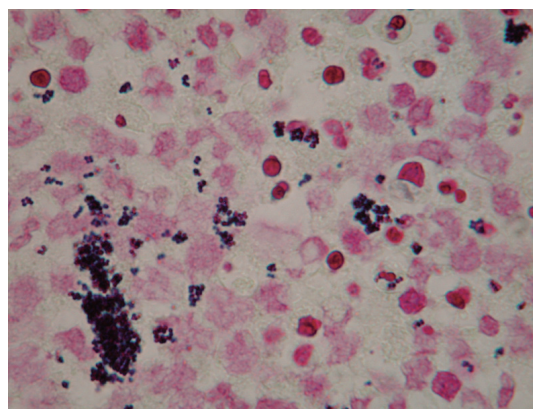
BBBの通過は、細胞内経由（肺炎球菌、連鎖球菌、大腸菌、髄膜炎菌）、細胞間経由（髄膜炎菌）、内皮細胞経由（肺炎球菌、インフルエンザ菌B型、梅毒トレポネーマ）、白血球経由（リステリア、結核菌）などにより、脳実質へ到達する。また、感染性塞栓が生じ、感染性動脈瘤や脳血管障害を引き起こす。

種々の免疫不全状態では感染リスクが増加する。好中球減少では、緑膿菌、腸内細菌、肺炎球菌の感染。脾摘では、インフルエンザ菌B型、髄膜炎菌の感染。細胞免疫障害（新生児、リンパ腫、臓器移植後、長期ステロイド治療）ではリステリアの感染。体液性免疫障害（CLL、ホジキン病、放射線・化学療法）では、肺炎球菌、インフルエンザ菌B型、髄膜炎菌の感染が重要である。

診断には、髄液の細胞数、糖・蛋白質所見。髄液や病変部のグラム染色と抗酸菌染色、PCRによる細菌核酸検査と培養が必要である。

感染部位により、骨髄炎、硬膜外膿瘍、硬膜下蓄膿、髄膜炎、脳炎、全脳脳炎、灰白脳炎、白質脳炎、脳室炎、脳膿瘍に分けられる。

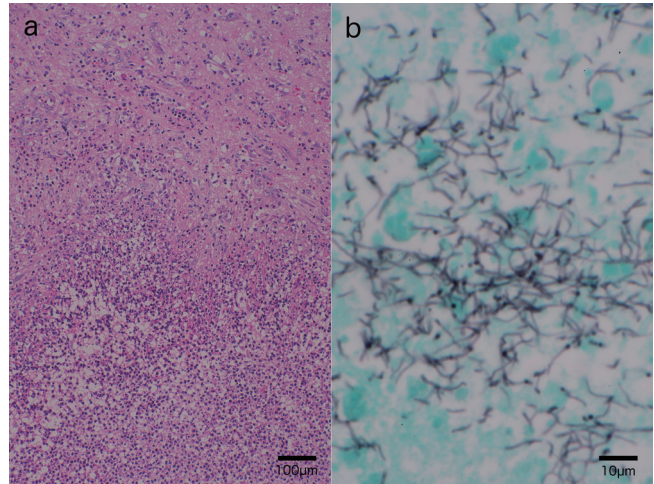
細菌性髄膜炎：肺炎球菌、髄膜炎菌、インフルエンザ菌B型のほかに、リステリアやサルモネラの感染がある。新生児の起炎菌として、他に大腸菌K1株や溶連菌、肺炎桿菌、黄色ブドウ球菌が重要である。肺炎球菌や髄膜炎菌など、ほとんどの髄膜炎を起こす菌は、鼻咽頭や腸管粘膜に片利共生している。クモ膜下へ進入すると、防御の主体である補体や抗体、白血球・リンパ球に乏しい髄液腔内では、細菌増生が起こりやすい。細菌の増生には糖が必要である。髄液腔内で細菌増生が起こると、低栄養状態となりやすく、細菌は自己融解を起こす。また、抗生剤投与によっても菌体破砕物遊離が起こり、内因性免疫反応による炎症反応（TNF- α 、IL-1 β 、IL-6等サイトカイン）が誘発され、BBB障害による脳浮腫や神経障害を起こす。血管炎により白質の虚血性障害も誘導する。炎症のコントロールのため、抗生物質にステロイドが併用される根拠となる。基本的に、化膿性髄膜炎の病理像は共通である。超急性期では、著明な脳浮腫とDICに伴う多発性点状出血が主で、膿形成に乏しい。脳軟膜が混濁していれば、多数の菌を認め、炎症細胞浸潤は少ない。48時間を超えると、化膿性滲出物がクモ膜下に広く認められる。インフルエンザ菌B型では、化膿性滲出物が脳基底槽および脳溝に、溶連菌では、脳半球円蓋部に優位である。炎症細胞は好中球であり、菌が貪食される。脳実質では、神経細胞の好酸性変性が認められ、浮腫状変化が存在。フィブリノイド壊死や血栓を有する血管と虚血性変化が認められる。数日で、炎症細胞は、単核球やリンパ球、形質細



グラム陽性球菌による髄膜炎

胞、マクロファージ、組織球が主体となる。障害された大脳皮質の神経細胞は虚血性変化やアポトーシスも起こし、反応性星状膠細胞やミクログリアが桿細胞へ変化する。白質では、虚血性変化による脱髄が認められる。クモ膜下から脳室内へも炎症は波及し、脈絡叢や上衣細胞に浮腫や破壊、上衣下反応性星状膠細胞やミクログリアの増殖を誘導する。髄液吸収も障害し、水頭症を起こす。脳神経、特に聴神経への炎症細胞浸潤も観察される。合併症として、血管炎による血管障害、水頭症、敗血症、頭蓋内圧亢進による脳ヘルニア、けいれんがある。リステリアは、第4脳室および脳幹に親和性があり、マクロファージのみならず、上衣細胞や脈絡叢細胞、神経細胞内に存在し、治療抵抗性である。脳幹脳炎（膿瘍）はリステリア感染では注意すべきである。

脳膿瘍：免疫保持患者では、連鎖球菌、バクテロイデス、プロテウス、大腸菌、肺炎桿菌、緑膿菌、ノカルジアや黄色ブドウ球菌などがある。外傷後は黄色ブドウ球菌が多い。歯科感染症ではプロテウスが多く、耳科感染からは緑膿菌が多い。新生児では、プロテウスが90%で、大腸菌7%、セラチア3%である。感染から1-3日の脳炎期では、局所的な化膿性脳炎が特徴である。微小血管障害が脳膿瘍への進展に重要で、特に皮質白質境界部では付帯的血流に乏しく、局所の低酸素・壊死病変となりやすい。この時期は脳炎の境界は不明瞭で、浮腫とミクログリアの反応が見られる。4-9日目の後期脳炎期では、中心部に菌体を含む壊死が存在し、周囲を好中球やマクロファージなど炎症細胞に囲まれる。ミクログリアや星状膠細胞は反応性変化を呈し浮腫も存在する。10-13日後には、線維芽細胞が増生し病変は被膜化され、炎症細胞が壊死部中心に浸潤する。新生毛細血管内には白血球が存在する。皮膜周囲の脳浮腫は持続し、反応性星状膠細胞やミクログリアを認める。14日以降では、境界明瞭な線維化肥厚した肉芽組織に囲まれた中心部壊死病変となる。



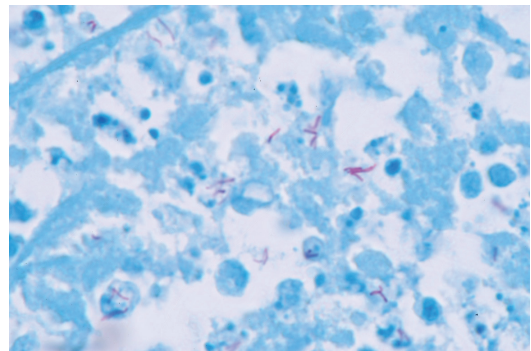
ノカルジア脳膿瘍：H&E染色 (a) で菌体を確認出来ないが、Grocott染色 (b) では、放線菌として菌体を可視化できる。

硬膜下蓄膿症：副鼻腔炎や中耳炎、乳突炎に伴い若年者に発症することが多い。髄膜炎後や外傷後にも起こりうる。起炎菌は、嫌気性グラム陽性球菌や連鎖球菌、ブドウ球菌、そしてグラム陰性桿菌。急激に神経障害が進行することが多く、神経外科的緊急処置が必要である。部位は、大脳半球特に前頭葉円蓋部や大脳鎌近傍円蓋部に多い。脊髄硬膜下蓄膿症はまれである。

硬膜外膿瘍：頭蓋内硬膜外膿瘍はまれで、前頭洞副鼻腔炎や中耳炎から波及する。7-20歳に多く、その原因として、板間骨血管の弁が乏しく、副鼻腔と静脈洞間の双方向性血流が存在することによる。脊髄硬膜外膿瘍は、骨髄炎や椎間板炎、後喉頭炎、腸腰筋膿瘍などから波及するものや血行性のものがある。医原性のものも15%程ある。膿瘍は3-4椎体に渡り広がりやすく、脊髄の前に存在するものが多い。起炎菌として、ブドウ球菌や連鎖球菌が多い。脊髄を直接あるいは、血管障害（梗塞・出血）などで間接的に損傷する。組織学的には、硬膜外腔に炎症細胞浸潤と肉芽組織が見られる。

細菌感染症各論

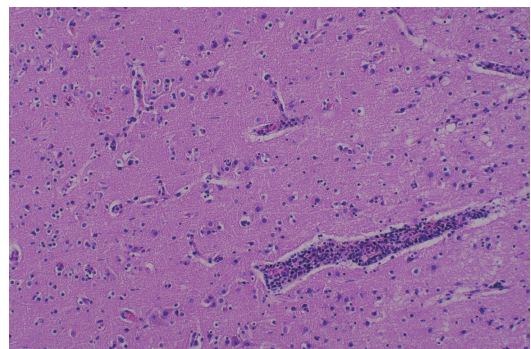
結核：若年者、HIV 感染者、アルコール依存症、低栄養状態、腫瘍、免疫抑制状態がリスクとなる。血行性あるいは、マクロファージに貪食された菌が、中枢神経系へ到達し、主にミクログリアに感染し、炎症性サイトカインを産生する。診断は、髄液にて、リンパ球の増加、蛋白質増加、糖低下が特徴的で、培養や抗酸菌染色は感度が悪い。抗体や、抗原の検出および PCR での核酸確認がより感度・精度が高い。結核性髄膜炎では、大脳基底部クモ膜下はゼラチン様粘性滲出物により白色～褐色調で、乾酪壊死を伴う炎症所見が存在する。滲出物は側脳室内にも広がり、脈絡叢や上衣細胞を障害し、水頭症を起こす。クモ膜下の動脈および静脈は血管炎を起こし、支配動脈の梗塞や静脈血栓を起こす。T 細胞優位の、マクロファージや類上皮細胞、形質細胞からなる肉芽腫性炎症で、多核のラングハンス巨細胞と乾酪壊死が特徴的である。結核腫は粟粒結核によく見られる血行性に広がる占拠性腫瘤を呈する乾酪壊死を伴う肉芽腫性炎症である。脳実質やクモ膜下腔、硬膜下、硬膜外に生ずるが、子どもではテント下に、成人ではテント上の皮質白質境界部に多い。肉芽腫を伴わない形の結核脳膿瘍が稀に存在する。



結核: Ziehl-Neelsen 染色にて結核菌は松葉状に確認される。

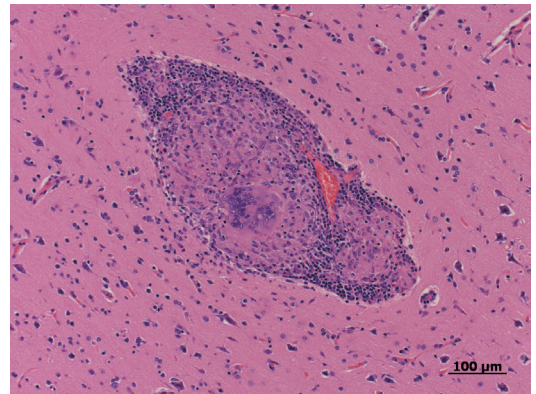
M. avium intracellulare Complex (MAC) : HIV 感染者や長期ステロイド治療者に発症する。組織球内に存在する MAC が血行性に中枢神経系に感染し、髄膜炎あるいは亜急性髄膜脳炎を起こす。肉芽形成は稀で、壊死もない。

梅毒：無菌性髄膜炎、髄膜血管梅毒、進行麻痺、脊髄癆を起こす。第 2 期の無菌性髄膜炎では、リンパ球優位の細胞増加、蛋白増加がある。5-12 年後に発症する髄膜血管梅毒では、混濁した滲出物と線維化を伴う髄膜は肥厚し、髄液循環障害性水頭症と脳神経麻痺を起こす。動脈炎に伴う脳血管障害や横断性脊髄炎がある。大脳半球円蓋部脳実質に多く出現する 1-40mm φ の肉芽腫性炎症であるゴム腫は、中心部に壊死を伴い、稀に菌体が残存する。5-25 年後、無治療症例の約 5% に発症する進行麻痺は、精神性障害と認知症を呈する。慢性進行性髄膜脳炎・上衣炎の組織像で、特に前頭側頭葉の皮質萎縮と側脳室拡大を伴い、基底核や小脳も障害される。クモ膜軟膜は肥厚し、神経細胞脱落と共に皮質層構造が不明瞭となる。上衣炎に伴い上衣下の肥胖性星状膠細胞の増生が存在。ミクログリアは反応し、桿細胞が多数観察される。梅毒トレポネーマの標的細胞は血管内皮細胞とミクログリアで、病変部には菌体が存在する。一次運動野や一次感覚野そして後頭葉は保持される。無治療症例の約 9% に発症する脊髄癆は、Argyll-Robertson 瞳孔や、視神経萎縮による視力低下、電撃痛、失調、膀胱直腸障害を呈する。腰仙髄に顕著な後根神経節・脊髄後根の変性萎縮、後索の上行性変性（軸索・髄鞘脱落とグリオシス）と萎縮を組織学的に認める。クモ膜軟膜は肥厚し慢性炎症所見を呈するが、脊髄内の炎症は目立たない。



進行麻痺: 血管周囲にリンパ球浸潤と脳実質内に Rod cells を多数認め、神経細胞脱落とグリオシスが存在する。

サルコイドーシス：Th1 免疫反応の亢進と IL-2, IL-6, IL-12, IL-16, TNF など炎症性サイトカインの産生が関与していると考えられている。長期にわたると、Th2 反応により線維化が起こる。特異的病原体は不明。脳神経特に両側顔面神経麻痺や末梢神経障害、無菌性髄膜炎、水頭症や視床下部機能障害、骨格筋障害を起こす。髄液所見では、リンパ球優位の細胞増加、糖は正常あるいは減少、蛋白上昇、オリゴクローナルバンドを確認することがある。MRI が、診断に有用で、肉芽病変を確認する。クモ膜軟膜の炎症は Virchow-Robin 腔から脳実質へも広がり、視床下部や下垂体に占拠性腫瘍病変を形成する。マクロファージや類上皮細胞、リンパ球、単核球、ラングハンス型多核巨細胞から成る肉芽が特徴的である。結核で見られる乾酪壊死の有無は鑑別上重要で、他に *T. whipplei* 感染、ライ病、梅毒や多発性硬化症、ADEM、異物巨細胞反応病変、Behçet 病、血管炎などを鑑別する。

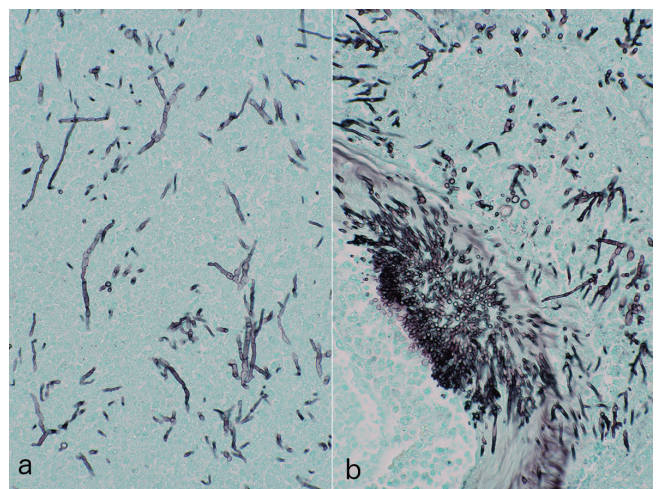


真菌感染症

血液系悪性腫瘍や免疫抑制治療ではアスペルギルスが、HIV ではクリプトコッカスが問題になりやすい。中枢神経系では、びまん性脳炎、髄膜炎、局所髄膜菌腫、脳実質占拠性肉芽・膿瘍、血管浸潤による血栓形成性梗塞、感染性動脈瘤からの出血、脊髄症、けいれんが主病態であり、これらは時に合併する。H&E, PAS, グロコット銀染色が形態学的検索に有用であるが、カンジダ/クリプトコッカス/ヒストプラズマや、クリプトコッカス/コクシジオイデス、アスペルギルス/ムコール菌の形態学的鑑別は難しい。治療により形態は変化するが、カンジダやヒストプラズマ、ニューモシスチスは小型酵母 (3-5 μm ϕ) で、クリプトコッカス、プラストミセス、パラコクシジオイデスは中型酵母 (5-15 μm ϕ)、コクシジオイデスは大型酵母 (15-100 μm ϕ) である。ニューモシスチスの免疫組織化学は有用であるが、他の真菌に対する抗体は一般的でない。

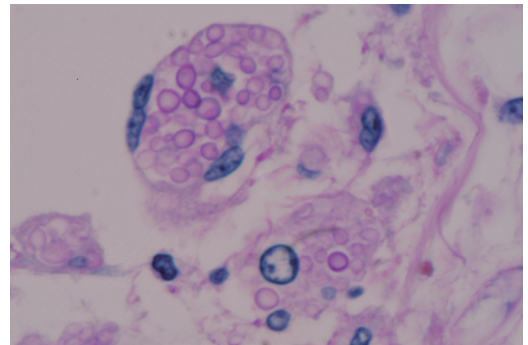
真菌感染症各論

アスペルギルス：リスク因子は、白血球減少 (<100/ μL)、血液悪性腫瘍、臓器・骨髄移植、免疫抑制剤・ステロイド治療、HIV 感染、アルコール依存、膠原病、小児慢性肉芽腫症である。膿瘍あるいは肉芽組織として存在。出血性壊死と周囲浮腫性変化が前大脳動脈あるいは中大脳動脈支配領域に好発、胸髄硬膜下に生ずることもある。5 μm ϕ の隔壁を有する菌糸が $\angle 45^\circ$ で分岐し (右図 a)、一部壊死を伴う血管からスターバースト状に発育する (右図 b)。感染性動脈瘤の存在もある。肉芽腫様病変では、巨細胞や線維化が見られ、好酸球浸潤も認められる。

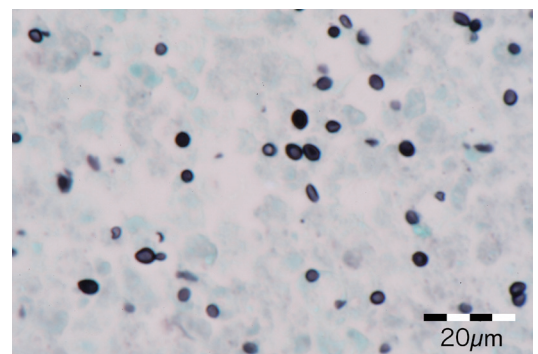


カンジダ: リスク因子は、未熟児、HIV 感染、糖尿病、血液悪性腫瘍、静脈内薬物投与、脳室シャント・脳外手術・腰椎穿刺である。髄膜炎および脳炎を呈し、急性炎症細胞浸潤、壊死、肉芽、血管炎を呈する。形態では、3-5 μ m ϕ 、仮性菌糸として連なる発芽酵母である。

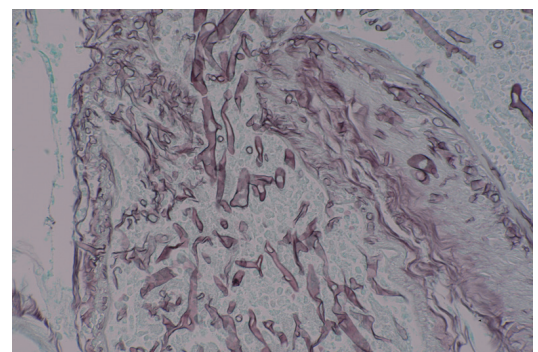
クリプトコッカス: リスク因子は、肝硬変、リンパ増殖性疾患、HIV 感染、移植、癌化学療法・ステロイド治療、サルコイドーシス、栄養失調である。CD4+ T 細胞が病態に関与する。感染は血行性に広がり、血管内皮細胞を介し BBB を通過し、中枢神経系へ到達する。通常、髄膜炎であり、脳・脊髄・脳神経・神経根へ広がる。肉眼では、クモ膜下腔が乳白色調に混濁し、クモ膜顆粒への感染で髄液吸収がブロックされ、水頭症により脳は腫脹する。断面で、クリプトコッカスのゼラチン様蓄積によるスイスチーズ様変化が基底核周辺に見られる。5-10 μ m ϕ の卵円形発芽酵母で、Grocott や PAS で良く確認出来る。クモ膜下腔・Virchow-Robin 腔へ広がり、脳実質へ浸潤する。HIV 感染では、炎症反応に乏しく、星状膠細胞やミクログリアの反応も認められない。免疫能正常者では、酵母を含有したラングハンス巨細胞からなる肉芽様組織を形成する。



ヒストプラズマ (流行地域渡航者): リスク因子は、HIV 感染、血液悪性腫瘍、悪性リンパ腫、高齢者である。髄膜炎、腫瘍性脳病変やびまん性脳炎として発症。水頭症はよく見られる。黄褐色調滲出物を伴う髄膜炎で、巨細胞を含む肉芽腫様病変は、乾酪壊死と周囲線維化を認める。マクロファージ内に感染し、小卵形酵母は発芽の有無で 2-4 μ m ϕ となる。PAS やグロコット染色で確認する。鑑別として同じく流行地域渡航者に発症しうる小型酵母であるペニシリウムがある。



ムコール菌: リスク因子は、糖尿病ケトアシドーシス、血液悪性腫瘍、移植と免疫抑制状態、静脈内薬物投与、HIV 感染、頭部外傷である。口蓋や眼窩の蜂窩織炎から基底髄膜・脳へと浸潤する鼻眼窩脳ムコール菌症では、脳神経麻痺が顕著で、粘膜や骨の黒色潰瘍性壊死を伴う。感染は内頸動脈や海綿静脈洞に到達し血栓性梗塞を起こす。脳ムコール菌症は、皮膚や内臓の感染巣や頭部外傷から多巣性脳病変および脳神経障害を起こす。炎症反応は好中球浸潤性壊死で、血管を巻き込み血栓を形成する。菌糸は 10 μ m ϕ と広く捻れ、隔壁はなく不規則に分岐する。



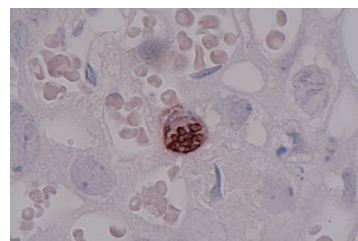
ブラストミセス (流行地域渡航者): 髄膜炎、髄膜脳炎、脳膿瘍、硬膜膿瘍として HIV 感染に伴い発症する。炎症反応を伴う肉芽腫様病変であり、中心部に乾酪壊死が認められ、結核感染との鑑別が必要。菌体は 8-15 μ m ϕ である。

コクシジオイデス（流行地域渡航者）：リスク因子は、HIV 感染、移植、免疫抑制療法、悪性リンパ腫、ステロイド治療、妊娠である。基底髄膜炎、傍椎体膿瘍による脊髄圧迫、脳膿瘍として発症し、水頭症を合併する。炎症細胞の浸潤を伴う肉芽腫様病変を呈し、中心部に乾酪壊死を認める。血管炎による動脈閉塞・梗塞病変や、静脈血栓症による出血性梗塞を合併する。10-100 μm ϕ の大型酵母で、ヒトの真菌感染症の中では最も大きい。菌糸を認めることは少なく、酵母が多数の内生孢子（2-5 μm ϕ ）を含んでいれば診断は容易である。

寄生虫感染症

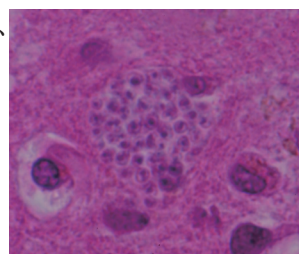
マラリア：臨床的には可逆性脳症を呈する。病理所見は剖検症例に限られ、脳浮腫・腫脹と点状出血である。急性期、脳の微小血管内にマラリアに感染した赤血球が充填している。微小血管病理として、点状出血・巣状壊死・Dürck 肉芽腫が認められ、神経細胞の虚血性変化や軸索障害が生ずる。脳炎の所見は乏しいが、血管周囲にリンパ球やマクロファージの浸潤が認められる。

トキソプラズマ：病理像として、壊死性膿瘍、血管炎、周囲の浮腫および急増虫体や緩増虫体を含むシストが観察される。先天性トキソプラズマでは、脳室周囲の上皮細胞や星状膠細胞に感染し細胞死や壊死を起こす。母胎からの抗体による炎症で、血栓や二次性虚血性壊死により臓器発達障害が生ずる。石灰化を伴う水頭症が特徴的で、時に両側の皮質嚢胞が見られることがある。



胎盤のトキソプラズマシスト（抗トキソプラズマ抗体）

シャーガス病:Trypanosoma cruzi の感染による。急性期には、脳浮腫、うっ血、点状出血など重度の脳炎を起こす。血管周囲にリンパ球や多核球の浸潤、ミクログリアの増生と結節を認め、無鞭毛型虫体が星状膠細胞やミクログリア、マクロファージや血管内皮細胞内に観察される。肉芽腫を視床下部や鞍状部に形成し汎下垂体機能低下症を起こす場合がある。一部の症例は慢性期に入り、心筋障害（拡張型心肥大、心室瘤、不整脈）、消化管症状（巨大食道、巨大結腸）、神経症状（認知症、意識障害、局所神経徴候、心筋障害に伴う血管障害）を呈する。免疫不全があれば、虫体が再活性化し髄膜脳炎を呈する。



アメーバ

脳アメーバ症 (Entamoeba histolytica)：ほとんどが、剖検で診断される。壊死性腫瘍が特徴的で、PAS 陽性 栄養型アメーバを病変部に認める。アメーバは融解酵素を分泌し、細胞膜を破壊し、貪食作用を活性化させるため壊死が顕著である。

原発性アメーバ髄膜脳炎 (Naegleria fowleri)：鼻腔から経神経性に感染。脳腫脹と出血性壊死を認め、多核白血球優位の炎症細胞が浸潤するが、肉芽形成はない。栄養型は 10 μm ϕ と小さく、空胞化胞体と著明な核小体の核を持つ。組織学的同定は難しく、PCR が診断に有用である。

肉芽腫性アメーバ脳炎 (Acanthamoeba, Balamuthia spp)：免疫不全状態で、上気道や結膜、外傷部皮膚から血行性に中枢神経系へ感染する。組織学的に血管中心性に虫体が集簇し、フィブリノイド壊死と肉芽形成がある。栄養型と嚢胞が観察され、PAS 陽性である。

糞線虫:好酸球髄膜炎や免疫不全状態でグラム陰性菌(主に大腸菌)髄膜炎や脳膿瘍を起こす。血管内に嵌頓し、炎症性微小梗塞を起こしうる。

住血吸虫:急性期、虫卵は好酸球に囲まれ、周囲に浮腫や壊死、リンパ球形質細胞浸潤と反応性星状膠細胞増生が見られ、その後、虫卵が死ぬとその周囲に類上皮細胞や巨細胞性肉芽が生じ、しばしば中心部壊死を伴う。慢性期には、炎症反応は消失し周囲の線維性グリオシスが残る。虫卵殻はフクシンに反応するため、Ziehl-Neelsen染色が有用である。住血吸虫は血管内感染であり、血管炎から感染性動脈瘤に伴う病変を起こしうる。

囊虫症:囊胞は0,5-2cm φで、脳室や皮質、髄膜に局在する。囊胞はほとんど炎症反応を誘発せず、線維組織で囲まれている。囊胞の変性が起こると炎症反応が見られる。囊虫が死ぬと石灰化が起こる。

エキノкокクス症:囊胞は10cm φになることもあり、水頭症や出血性あるいは虚血性血管障害を呈する。PASやフクシン染色が有用である。