

## 代謝異常疾患

### 灰白質・神経細胞を障害する疾患

Alpers-Huttenlocher Syndrome: Mitochondrial DNA polymerase gamma 遺伝子変異。2歳までに発症。けいれん、発育障害、ミオクローヌス、認知症、盲、痙縮、肝機能障害。脳波が特徴的。肝臓にびまん性重度の微小空胞性脂肪変性、門脈域炎症、肝細胞壊死、胆管増生、架橋化線維化と結節状硬変。脳は肉眼的に異常を認めないが、部分的に薄く顆粒状に色素変化した皮質が存在。後頭葉内側の特に烏距周囲皮質に強い変化がある。神経細胞脱落・グリオシス・空胞変性が認められ、皮質は萎縮する。肝不全があれば、Alzheimer type II グリアが存在。大脳基底核や間脳、脳幹神経核が障害されるが、白質は保たれている。海馬硬化と小脳皮質のびまん性障害を認める。

Epileptic encephalopathy けいれんと進行性神経障害を持つ疾患で、けいれん自体が、大脳機能障害を誘導すると考えられている。

Dravet syndrome: SCN1A 遺伝子（電位依存性 Na チャネル）変異。1歳までに発症。小脳萎縮と海馬硬化。皮質の発達は正常だが、側頭葉に多発性微小結節状形成異常や後索に脊髄症を伴うこと有り。

Migrating Partial Seizures of Infancy: KCNT1 遺伝子（K チャネル）や SCN1A、PLCB1（ $\beta$ -1 phospholipase C）、SLC25A22（ミトコンドリア輸送体）の変異。6ヶ月までに発症。海馬硬化。局所皮質形成異常（type IIIa）。多小脳回。

CDKL5 関連疾患: X-linked CDKL5 遺伝子変異。atypical Rett syndrome。短頭症、小さい上側頭回、虫部ヘテロトピア、プルキンエ細胞変性と多発するトルペード。

Neuronal Brain Iron Accumulation Disorders (Axonal dystrophies): 鉄沈着と軸索スフェロイドを特徴とする。スフェロイド (20-120 $\mu$ m  $\phi$ ) は後索核や黒質・淡蒼球および末梢性神経系に発現し、ユビキチンとニューロフィラメントが免疫組織学的に陽性、電頭ではシナプス小胞や、顆粒小胞・管状構造物が蓄積し、結晶構造も存在する。嗅覚の障害と嗅球へのフェリチン沈着も認められる。

ハレルフォルデン-スパッツ病 / PANK 関連神経変性疾患 (PKAN): パントテン酸キナーゼ 2 (PANK2) は、Vit. B5 からホスホパントテン酸へ変換する酵素で、皮質や淡蒼球、マイネルト基底核の神経細胞に多く存在し、PANK2 遺伝子変異は PKAN と関連する。PKAN は6歳までに発症する進行性疾患で、錐体路障害とパーキンソニズムを特徴とする。他に口顔面ジスキネジアや眼球運動障害、認知機能障害、行動異常を呈する。画像上、淡蒼球に鉄沈着した eye-of-the-tiger-sign を認める。さび色に萎縮した淡蒼球に軸索スフェロイド、神経細胞変性、鉄沈着とグリオシスを認める。変性した神経はユビキチンやタウに染まるが、シヌクレインの蓄積は認めない。

PLA2G6 関連神経変性疾患 (PLAN) / 小児神経軸索ジストロフィー (iNAD): phospholipase A2, Group VI (PLA2G6) はリン脂質の sn-2 アシル鎖を脂肪酸とリン脂質に分解し、膜リン脂質の再構築やシグナル経路に関与する。PLA2G6 遺伝子変異は PLAN/iNAD と関連す

る。PLANは2歳までに、発達障害、重度体幹緊張低下、斜視や視力障害で発症し、認知症、視力障害、痙性四肢麻痺、深部腱反射消失、筋萎縮が4歳までに進行する。けいれんは少なく、遅発例は非典型的経過をとる。ジストニアを伴う遅発性パーキンソニズム(PARK14)が知られる。末梢神経系に広範に軸索ジストロフィーが存在し、中枢神経系では大脳皮質、白質、基底核、小脳が変性する。黒質と淡蒼球はさび色に変色し鉄が沈着する。PKANと異なり、脳は萎縮し、神経細胞脱落・グリオシスと軸索スフェロイドを大脳皮質、視床、視床下部、淡蒼球、黒質、脳幹被蓋部、小脳皮質・白質、後索、脊髄白質に認め、著明なシヌクレイン病理とタウ病理を認める。筋・結膜・直腸・皮膚生検で、スフェロイドの確認が診断に有用である。

Rett syndrome:MECP2 (methyl-CpG-binding protein)やCDKL5,FOXG1遺伝子が関連している。6-18ヶ月の主に女兒に発症。発達障害、筋緊張低下、退行、易刺激性、発語消失、コミュニケーション障害、手の編み物様常同運動を特徴とする。その後、頭部発達遅延による小頭症、学習障害、失調、失行、呼吸異常、けいれん、側彎などを呈する。脳は900g前後に萎縮する。黒質ではメラニンおよびチロシン水酸化酵素が減少。大脳基底核や海馬、小脳プルキンエ細胞やオリブ、脊髄灰白質、後根神経節、遠位軸索型ニューロパチーの変性がある。

白質を障害する疾患：脱髄・髄鞘障害性疾患を参照

#### アミノ酸関連疾患

アミノ酸および関連有機酸の分解異常による代謝性疾患。稀で、生化学的、遺伝的、臨床的に診断され、神経病理所見が明らかでないものも含まれる。ほとんどが、新生児期に重度の障害を呈するが、一部、慢性的あるいは緩徐進行性のものがある。海綿状の髄鞘障害が共通する神経病理学的所見である。病初期に脳幹・小脳・脊髄に発現し、髄鞘の周期線離脱により細胞外腔が広がり海綿状となる。

フェニルケトン尿症：L-phenylalanine 4-mono-oxygenase deficiency。無治療症例では、髄鞘欠損し神経細胞発達障害のある小頭症を呈する。白質の髄鞘障害は海綿状から巣状病変まで様々である。グリオシスと中性脂肪の蓄積が認められる。神経細胞は小さくなり、ニッスル小体が減少し、樹状突起の発達が悪い。

非ケトン高グリシン血症：ミトコンドリア内グリシン開裂酵素の欠損。大脳半球および脳幹の髄鞘脱落とグリオシスがあり、半卵円中心には著明な海綿状変化を呈する。小脳白質や皮質脊髄路、視索などは部分的に障害される。

ホモシチン尿症：メチオニン代謝障害。シスタチオンB合成酵素欠損では、血栓性塞栓による、動脈・静脈・静脈洞の閉塞による梗塞が主病変となる。血管には内膜肥厚を伴う外膜と平滑筋の変性が見られる。再メチル化欠損では、巣状の血管周囲脱髄による白質脳症と脊髄の亜急性連合変性症、末梢神経障害を呈する。

プロピオン酸血症：propionyl-CoA carboxylase 欠損。大脳白質の海綿状変化と淡蒼球の神経細胞脱落とグリオシス。

メチルマロン酸血症：methylmalonyl-CoA mutase 欠損。多発性の小さい小脳出血。淡蒼球や視床下核、乳頭体、内包、上小脳脚、脳幹被蓋部の壊死性海綿状変化。

メープルシロップ尿症：分枝鎖オキソ酸デヒドロゲナーゼ複合体欠損。広範な白質の海綿状変化で、乏突起膠細胞脱落やグリオーシスと髄鞘脱落を認める。

グルタル酸血症1型：glutaryl-CoA dehydrogenase 欠損。線状体壊死と前頭側頭葉萎縮を伴う大頭症。白質は海綿状変化。

尿素回路異常疾患：高オルニチン血症 - 高アンモニア血症 - ホモシトルリン尿症症候群で、高アンモニア脳症（食欲低下、嘔吐、無気力、失調、昏睡、けいれん）を呈する。他に進行性下肢麻痺、認知症、ジストニアを伴うこともあり。組織学的には、大脳皮質神経細胞脱落や基底核や白質の海綿状変化と、Alzheimer type II 星状膠細胞が存在する。重症化すると、大脳半球の破壊性嚢胞萎縮と癩痕脳回、神経細胞の鉍質化を認める。

### 他の代謝異常疾患

糖鎖化異常先天疾患 N-/O-linked glycosylation of proteins : O-linked glycosylation 疾患では、筋ジストロフィーや滑脳症2型、眼球異常がある。N-linked glycosylation 疾患では、発達障害、失調、視覚障害、顔面異形成、凝固異常があり、transferrin の等電点電気泳動異常を認める。代表疾患であるホスホマンノースムターゼ欠損症では、小頭症、小脳萎縮（前葉に強く、片葉小節は比較的保持）や脳梁欠損を認め、プルキンエ細胞脱落、軸索トルペード、樹状突起腫脹が存在する。神経系以外では、肝脾腫、肥大型心筋症、骨格筋萎縮がある。

Menkes kinky hair disease:  $\alpha$ -polypeptide Cu-transporting ATPase 欠損。大脳・小脳の萎縮、プルキンエ細胞脱落、軸索トルペード、細胞体スパイク、ミトコンドリア異常、脊髄脱髄、折れやすい捻転毛。

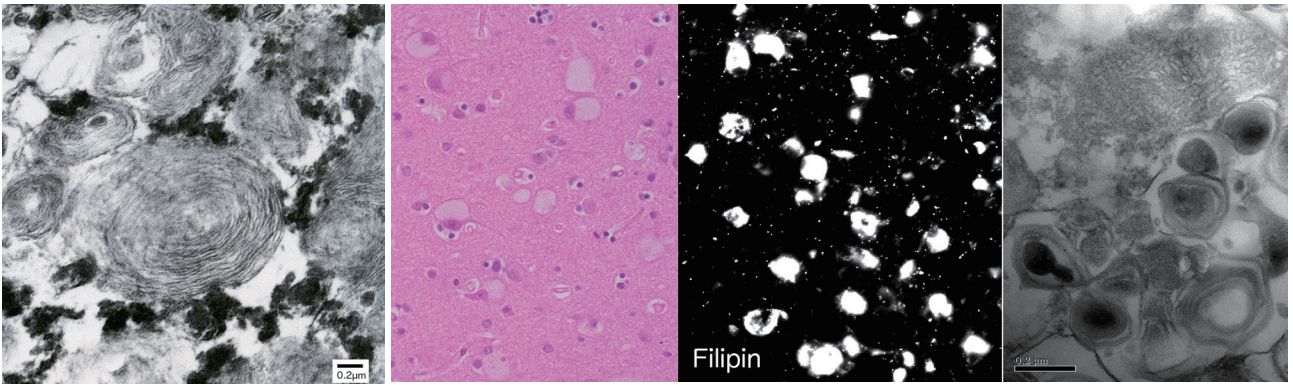
Lesch-Nyhan 症候群：Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase 欠損。後索変性、小脳顆粒細胞変性、末梢神経障害。基底核は保持されるが、多彩な大脳の破壊性病変。

### ライソゾーム病

現在、凍結組織や線維芽細胞培養細胞での生化学的酵素活性や蓄積物質の解析により小児期に診断する。成人発症症例では、GM2 ガングリオシドーシスが筋萎縮性側索硬化症や脊髄小脳変性症に、GM1 ガングリオシドーシスが舞踏病アテトーシスに、異染性白質脳症では認知症、グロボイド細胞白質脳症が進行性末梢神経障害に、ゴーシェ病がパーキンソン症候群に、ニーマンピック病c型が精神疾患に、ファブリー病が疼痛性末梢神経症の臨床症状を呈するため、鑑別が必要である。

#### スフィンゴリピドーシス

GM1 ガングリオシドーシスでは、肝脾腫および骨異常、特徴的顔貌がみられ、PAS 強陽性や Alcian blue 陽性、LFB 陽性、Filipin 陽性の蓄積物質を含有する細胞が認められる。電顕では、線維状あるいは管状構造物が存在。中枢神経系では、生下時巨脳症であるが、徐々に萎縮し、末期は脳萎縮・脳溝と脳室拡大を認める。中枢神経系および末梢神経系には、細胞質が蓄積物で腫大し、異所性樹状突起ほう芽のある神経細胞が広範に認められ、細胞脱落も存在する。電顕では、membranous cytoplasmic bodies (MCBs) が存在。

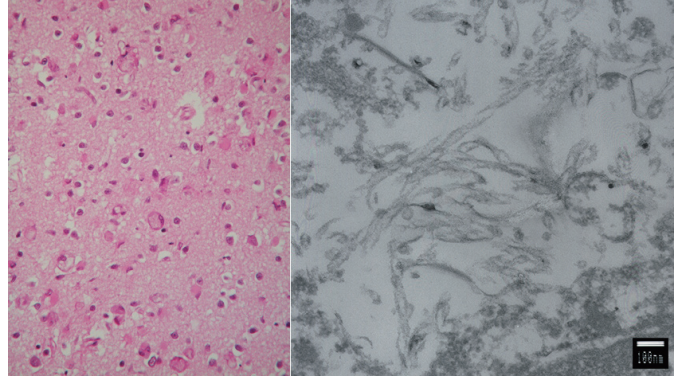


テイ-サックス病：MCBs

ニーマンピック病c型：神経細胞は著明に腫大し、コレステロールが蓄積（Filipin）。小型のMCBs。

GM2 ガングリオシド-シスは、中枢神経系に病変の限局するテイ-サックス病と内臓にも病変の広がるサンドホフ病がある。神経病理学的にはGM1 ガングリオシド-シスに類似する。ニーマンピック病A型は神経系と内臓にB型は内臓のみにスフィンゴミエリンが蓄積する。中枢神経系では、小脳が強く障害され萎縮し、GM1 やGM2 ガングリオシド-シスと同様の組織所見を呈する。ニーマンピック病C型も神経内臓型蓄積疾患である。ニーマンピック病A・B型に類似した内臓病変を呈すると共に、コレステロール結晶が観察される。脳は萎縮、特に小脳が目立つ。神経細胞胞体内にFilipin陽性、PASやAlcian blue、LFBに陽性の蓄積物質を含有する。軸索スフェロイドや異所性樹状突起萌芽を認める。緩徐進行型症例では、神経原線維性変化やタウオパチーやシヌクレイノパチー・レビー小体が観察される。電顕では、MCBsを認めるが、GM1 やGM2 ガングリオシド-シスやニーマンピック病A・B型に比べ小ぶりのものが多い。

ゴーシェ病では、ゴーシェ細胞（ガラクトセレブロシド含有マクロファージ）が中枢神経系をはじめ多臓器に浸潤する。PAS陽性で、電顕では、カーブしたり捻れたりした管状構造物を認める。

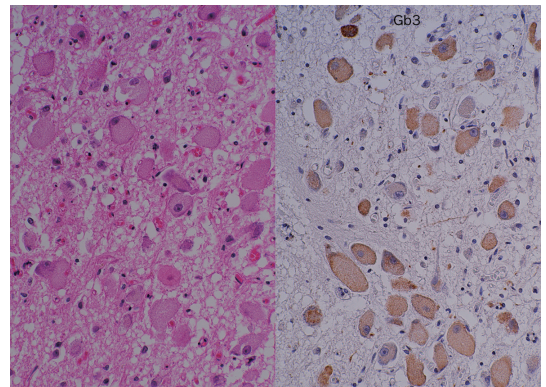


ゴーシェ病：ゴーシェ細胞を多数認め、胞体内に捻れた管状構造物を認める。

ファブリー病では、進行性関節変形、皮下結節、進行性嚙声が特徴で、病理組織学的には皮下にPAS陽性蓄積物含有マクロファージの集簇を認める。神経系で

は、神経細胞胞体内にPAS陽性物の蓄積があり、電顕では、MCBs, Zebra bodies, banana bodies (Schwann cells), curvilinear 管状構造物などがある。

ファブリー病では、グリコスフィンゴリピッドが血管の内皮や平滑筋、汗腺、下垂体、腎糸球体・尿管などに蓄積する。免疫組織化学的には、Gb3陽性である。電顕では、電子密度の高い高密度の層状構造を呈する。中枢神経系では、扁桃体や視床下部、海馬、嗅内野、脳幹などの神経細胞胞体内に蓄積する。星状膠細胞およびシュワン細胞内にも蓄積が確認されている。

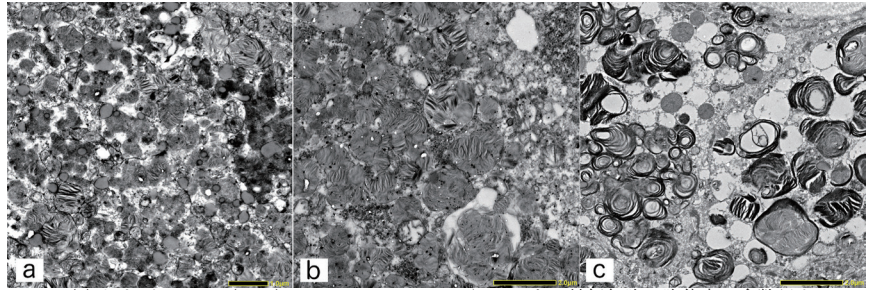


ファブリー病：視床下部のGb3陽性で腫脹した神経細胞

異染性白質脳症とグロバイド細胞白質脳症（クラッペ病）：脱髄・髄鞘障害性疾患を参照

Sphingolipid activator protein (SAP) deficiencies prosaposinがコードするSAPsはA, B, C, Dの4タイプ有る。SAP-A欠損はクラッペ病様、SAP-BとSAP-C欠損は異染性白質脳症様、SAP-D欠損はゴーシェ病様病像を呈する。

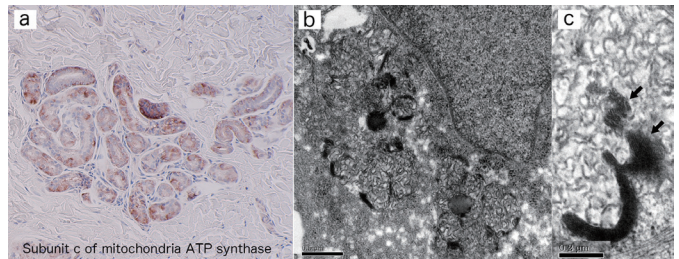
ムコ多糖症：グリコサミノグリカン (GAGs) 代謝異常があり、臨床病理像は類似する。MPS I, II, VI, VIIでのデルマタンの蓄積は骨格異常を、MPS I, II, IIIでのヘパランの蓄積は知的障害と関連する。神経細胞への蓄積は、GAGsよりもガングリオシドが主である。



MPS I (a) および MPS II (b, c) では、zebra bodies や MCBs を、神経細胞の胞体内に多数認める。

肝脾腫、骨格異常、水頭症を認め、軟骨や結合織、血管、心弁膜、角膜、脈絡叢、クモ膜軟膜などに、PAS 陽性そして Alcian blue 陽性、Filipin 陽性の蓄積物質により空胞化し腫大した細胞が浸潤し線維化がおきている。中枢神経系では、神経細胞内に蓄積するが、蓄積の程度は様々である。神経細胞脱落とグリオーシスを認める。電顕では、zebra bodies や MCBs, 膜顆粒空胞封入体などを認める。

神経セロイドリポフスチノーシス (NCLs) : 自家蛍光のあるリポフスチン様物質の細胞内蓄積を特徴とし、14の亜型がある。SCMASの蓄積がNCL1-NCL9で認められ、SapAやSapDが蓄積するタイプがある。脳は著明に萎縮し、脳回は線状に、脳溝は拡大する。小脳・脳幹も著明に萎縮するが脊髄は保持されている。病理像



NCLsの皮膚生検：汗腺腺細胞胞体内には、subunit c of mitochondria ATP synthaseの蓄積を認め (a)、電顕で、curvilinear inclusions (b, c) および fingerprint profiles (c, arrow) が観察される。

は亜型により程度の差を認めるものの、病初期に神経細胞内にリポフスチン様物質の蓄積と反応性星状膠細胞が存在し、中期では、神経細胞脱落・グリオーシス・マクロファージ浸潤が存在、晩期では神経細胞はほぼ脱落し脳は著明に萎縮する。細胞内封入体として、curvilinear inclusions や fingerprint profiles などが認められる。

糖蛋白質蓄積症：糖鎖代謝が出来ず、糖蛋白質が蓄積。シアリダーゼ（ニューラミニダーゼ）欠損とガラクトシアイドーシス、マンノシドーシス、フコシドーシス、アスパルチルグリコサミン尿症、ムコリピドーシスがあり、神経細胞や乏突起膠細胞、星状膠細胞、血管内皮、貪食細胞、シュワン細胞など多くの細胞の胞体内空胞化を認める。PAS や Alcian blue に陽性蓄積物があり、電顕では層状あるいはミエリン様構造、MCBs, zebra bodies が存在する。神経細胞脱落・グリオーシスの程度は様々である。シンドラー（神崎）病では、iNADに類似の病理像、軸索スフェロイド病変を呈する。

グリコーゲン蓄積症：ポンペ病、ダノン病があり、中枢神経系の神経細胞・グリアにグリコーゲンが、程度は軽い蓄積する。

## ミトコンドリア病

ミトコンドリアは、細胞のエネルギー代謝のみならず、細胞内のシグナル伝達やアポトーシス、アミノ酸・脂質・コレステロール・ステロイド・核酸などの代謝に関与しており、その障害は、様々な現象を起こす可能性がある。

Kearns-Sayre 症候群：大脳半球の海綿状白質脳症を呈し、脳幹、脊髄、視床や大脳基底核が障害される。髄鞘の障害は、乏突起膠細胞のミトコンドリアの機能障害により周期線線の間隙と細胞外腔が広がり海綿状となる。白質の障害が強ければ軸索障害も存在する。大脳皮質は比較的保持されるが、脳幹や視床・大脳基底核、脊髄灰白質などの神経細胞脱落とグリオーシス、マクロファージ浸潤、血管増生、鈣質化を認めることがある。また、脈絡叢細胞の腫大を認めることがある。

Mitochondrial encephalomyopathy with Lactic acidosis and Stroke-like episodes

(MELAS)：梗塞あるいは梗塞様病変が多発性に大脳皮質・白質に認められる。病変は、血管支配領域に合わないこともしばしばである。また、大脳基底核の血管壁に著明な鈣質化を認める。

Myoclonic Epilepsy with Ragged-Red Fibers (MERRF)：歯状核の褐色調変化と萎縮、神経細胞脱落グリオーシス、grumous 変性を認める。程度は軽い、赤核や橋核、大脳基底核特に淡蒼球外節、小脳プルキンエ細胞、後索核、脊髄クランク柱に神経細胞脱落をみる。鈣質化は認めない。小脳皮質や歯状核に異常巨大ミトコンドリアの集簇している症例がある。

Leigh 症候群：様々な神経病理所見を呈する。黒質や傍中脳水道灰白質、下丘、被殻に嚢胞状変性や軟化を認める。症例により、視床や視床下核、橋被蓋、下オリーブ核、小脳室頂核・球状核・栓状核、脊髄後索や前角に病変が認められる。乳頭体が障害されないことは、ヴェルニッケ脳症との鑑別で重要である。組織学的には、種々の程度のニューロピルの海綿状変化（細胞毒性浮腫）、血管増生を伴う血管壊死である。反応性星状膠細胞およびミクログリアの増生も認められる。進行すれば、虚血性神経細胞、白質の脱髄、軸索脱落、軸索スフェロイド形成と空胞状変化を認める。

Leber 遺伝性視神経症：網膜神経節細胞の著明な脱落と網膜神経線維層消失である。軸索形質異常はミトコンドリアと細胞破砕物が蓄積である。炎症細胞浸潤を認めない。局所脱髄と髄鞘再生像が共存する。

## Peroxisomal disorders :

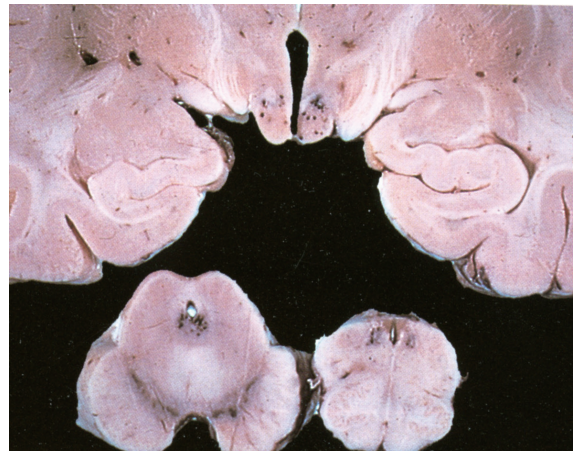
peroxisom は発達段階では神経細胞内に富み、ヒト胎児では、大脳基底核・視床・小脳および前頭葉の神経細胞に多く観察される。出生後は、乏突起膠細胞に多数存在する。病理所見は、神経の移動障害によるシルビウス裂周囲の厚脳症と小多脳回、髄鞘形成・維持障害と PAS 陽性マクロファージ浸潤・リンパ球浸潤、これらに伴う神経変性となる。電顕では、細胞内に膜結合角化ライソゾームで、電子密度の低い空隙が電子密度の高い小葉に挟まれた 3 層の針状構造を含む。これらは、脳、副腎、網膜に見られる。Zellweger 症候群、副腎白質ジストロフィー、副腎脊髄神経障害、Refsum 病がある。

## 栄養障害と神経毒

栄養障害：特に妊娠後期の心血管障害や糖尿病など母体の栄養状態は低体重や小頭症など多くの臓器の発達に影響する。出生後に起こりうる蛋白質エネルギー栄養障害では、易刺激性や無気力を呈し、脳重量低下・脳萎縮・脳室拡大、髄鞘形成が障害される。

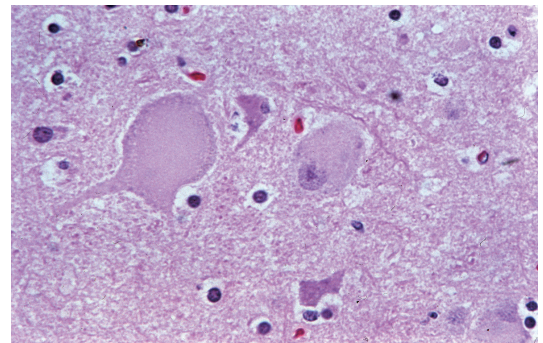
サイアミン (Vit. B1) 欠乏症 Wernicke-

Korsakoff 症候群：急性期には、第3脳室と第4脳室周囲の視床・視床下部・乳頭体・傍中脳水道灰白質・第4脳室底に点状出血と浮腫、血管内皮細胞腫大と出血。動脈ではフィブリノイド変性が見られることがある。炎症細胞浸潤はない。慢性期には、乳頭体は萎縮・褐色調変化し星状膠細胞増生とヘモジデリン貪食細胞が浸潤する。全経過を通じ、神経細胞の変化は乏しいが、サイアミン欠乏が何度も発生し、出血が激しい場合は、神経細胞脱落と慢性期空洞化を認める。小脳虫部吻側の萎縮とプルキンエ細胞・顆粒細胞の脱落も存在するがその原因は不明である。



Vit. B12 欠乏症: 亜急性連合性脊髄変性症では、脊髄の萎縮と色調変化が後索・側索に存在し、急性期は髄鞘の腫脹、後期に空胞変性する脱髄病変が主体となる。脂肪貪食細胞の浸潤を認める。葉酸や Vit. B6 と共に、Vit. B12 はホモシスチンのメチル化に必要であり、それらの欠乏では、心血管障害および脳血管障害、抑うつ、認知症のリスクが高くなる。

ペラグラ：ナイアシン (Vit. B3) 欠乏では、光線過敏性皮膚炎、下痢、認知症を呈する。橋核や小脳歯状核、脳幹神経核、後角の神経細胞に染色質溶解・ニッスル小体消失と偏在する核を認める。イソニアジド (INH) 誘導ペラグラでは、大脳皮質特に Betz 細胞 (右図) と橋核に同様の神経細胞を認める。多発性神経障害では脱髄・軸索障害が見られる。



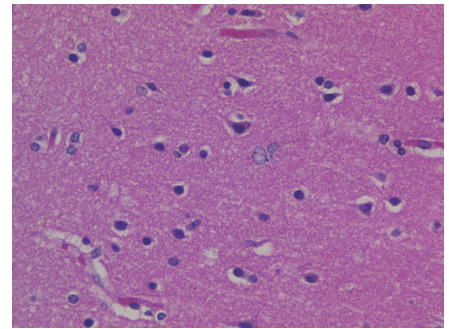
葉酸：葉酸 (Vit. B9) は、プリン体、ホモシスチン→メチオニン、DNA 合成に必要な deoxythmidylate monophosphate の合成に必要で、その欠乏は、神経管欠損の発生原因となる。

アルコール関連脳障害：特に前頭葉を主体に脳は萎縮し、神経細胞が脱落する。一次運動野や前方の帯状回、側頭葉の神経細胞は保持されている。海馬は萎縮しているが神経細胞脱落は目立たない。視床下部の神経細胞は脱落している。



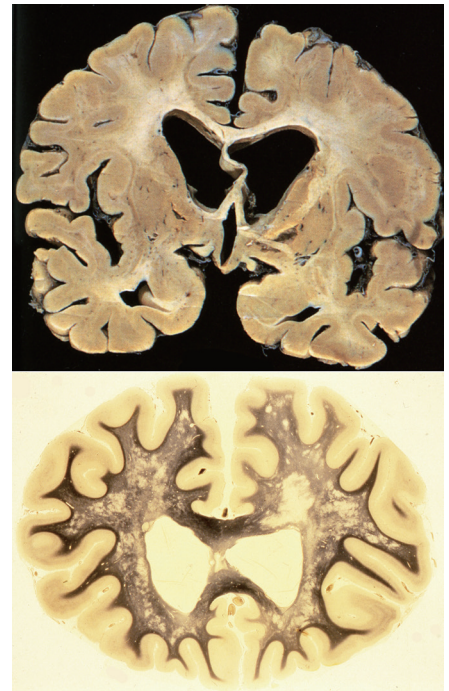
橋中心髄鞘崩壊・Marchiafava-Bignami 病：橋中心部および脳梁 (右図、Marchiafava-Bignami 病) の脱髄病変であり、乏突起膠細胞は減少し、星状膠細胞増生とマクローファージは浸潤、壊死や空洞化を認める。

肝性脳症：脳腫脹・脳室脳溝狭小化・脳ヘルニアおよび浮腫と血管周囲星状膠細胞腫脹。明瞭な核小体を含有し辺縁に偏在するクロマチンにより薄くなった大型核と細胞質の乏しい Alzheimer type II 変化星状膠細胞（右図）を、橋・被殻・皮質灰白質に認める。Alzheimer type II 変化は、高アンモニア血症に関連し、他に尿毒症や、高二酸化炭素血症、新生児、低酸素血症、低血糖でも見られる。



## 神経毒

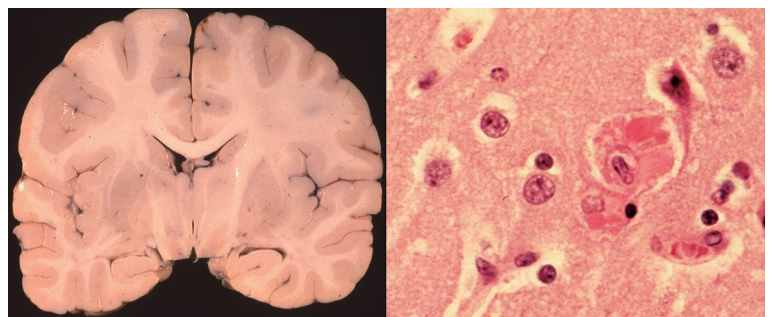
一酸化炭素：一酸化炭素中毒は、シアン化物と同じく、急性低酸素血症と遷延性エネルギー産生障害による神経系の障害である。急性期には海馬や小脳プルキンエ細胞に虚血性変化が生じ、半卵円中心や脳梁の脱髄や軸索障害、壊死が観察され、反応性星状膠細胞やミクログリアの増生を伴う。血管周囲腔は拡大し、血管内皮腫脹、血管壊死、出血も存在し、後に両側淡蒼球の壊死（右図上段）や出血性梗塞、被殻や視床内側、脳梁に虚血性変化を生ずる。より強い中毒では、海馬を含めた大脳皮質が障害され、認知機能や神経精神機能障害が起こる。白質も障害され、その病態には髄鞘崩壊に伴う免疫反応も関与している（右図下段）。Grinker 脊髄症の病態には急性虚血と低血圧が関与している。



n-Methyl-4-Phenyl-1, 2, 3, 6-Tetrahydropyridine (MPTP) :

カテコールアミン系細胞に選択的に取り込まれ、ミトコンドリア電子伝達系を障害し、パーキンソニズムを生ずる。黒質や青斑核のカテコールアミン系細胞の脱落を認めるが、レビー小体は認めない。同じく、ミトコンドリアを障害する殺虫剤の rotenone の慢性投与では、 $\alpha$ -synuclein 陽性封入体を形成し黒質神経細胞脱落を生じ、パーキンソン病に類似する。3-nitropropionic acid の慢性投与は Huntington 病に類似の病理像を呈する。

鉛中毒：大量の無機鉛に曝露すると、胃腸症状、脳症、末梢神経障害を起こす。小脳浮腫が顕著で、巣状神経細胞壊死、反応性星状膠細胞、内皮細胞の腫脹と BBB 透過性亢進、点状出血、血管増生が新皮質や小脳に認められる。胎生期に曝露すると前頭葉・海馬・小脳の障害を来す。

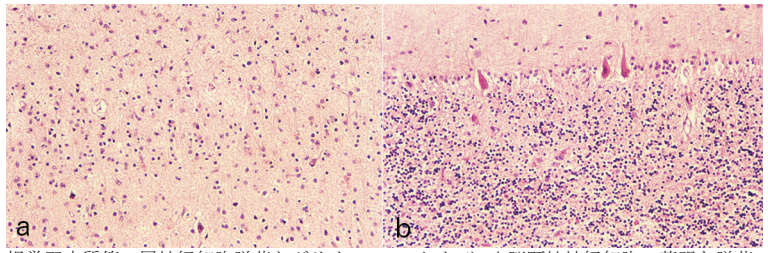


急性鉛中毒にて大脳半球の著明な腫脹。神経細胞は虚血性変化を呈し、エオジン好性の滴状物質が出現する。

水銀中毒：有機水銀により、一次視覚野・体性感覚野・上側頭回の神経細胞脱落とグリオシス、線条体小型神経細胞脱落、小脳顆粒細胞脱落、プルキンエ細胞軸索トルペード、脳神経の脱髄、脊髄前角細胞脱落、感覚性および運動性末梢神経障害、脊髄後索障害を起こす。胎



生期曝露では、大脳小脳は萎縮し、神経細胞の移動障害による層構造異常を一次視覚野中心前回、中心後回、側頭回に認め、小脳はプルキンエ細胞や顆粒細胞の脱落により萎縮している。



視覚野皮質第4層神経細胞脱落とグリオシス、および、小脳顆粒神経細胞の著明な脱落。

マンガン中毒：淡蒼球と黒質網状帯に局限し、神経細胞脱落・脱髄・グリオシスである。

砒素やタリウムは遠位多発神経障害を起こす。

ドウモイ酸：記憶喪失性貝毒であり、海馬と扁桃核、前障、嗅覚野などの神経細胞脱落を伴う。

バルプロ酸：妊娠初期投与で神経管欠損。

Vit. A：妊娠初期に大量投与で、神経移動障害による小頭症、視神経や網膜の変性、神経管欠損を起こす。