

— 最終講義 —

多発性硬化症の病理

川崎医科大学神経病理学教授 調 輝 男

は じ め に

多発性硬化症は臨床的に多彩な症候の寛解と再燃を繰り返し、病理学的には一次性脱髄巣が中枢神経系のあらゆる部位に生じる炎症性脱髄疾患である¹⁾。本稿では多発性硬化症の特徴的な肉眼的ならびに組織学的所見について述べ、実験的脱髄疾患に関連してわが国ではあまり論じられていない髄鞘再生の可能性について言及する。

肉 眼 的 所 見

大脳、小脳、視神経、脳幹、脊髄の主に髄質に、不規則な斑状脱髄巣が散在する²⁾。大きさは数 mm から数 cm で、境界は明瞭、新旧さまざまである。新病巣は赤みがかった色調をなし、硬度は低下している。旧病巣はグリオーシスを伴い、灰褐色半透明で、硬度は増加している。長期経過例では大脳髄質、脳梁、視神経、脳幹、脊髄などに萎縮が認められる。

好発部位は大脳髄質の側脳室周囲、ことに脳梁尾状核隅角および後角周囲、脳梁、第3脳室および中脳水道周囲、第4脳室底、小脳歯状核付近、視神経、中脳、橋、延髄、頸髄などで、脳室周囲性分布を示すことが多い。脳幹、脊髄では柔膜下へ広がり、表面から透見できる。特定の解剖学的系統と関係せず、髄鞘染色で線維

走向を無視して不規則地図状にインクのシミ様に広がる。

組織学的所見

新病巣は浮腫状で、血管は拡張し、病巣内の髄鞘は破壊され、残存しているものにも膨化や断裂がみられる。しばしば大食球が散在してみられ、反応性アストロサイトが増殖する。同時にオリゴデンドログリアは減少ないし消失する。血管周囲にはリンパ球、形質細胞、大食球の集合がみられる。髄鞘の破壊に比較して軸索の破壊ははるかに軽度で、髄鞘軸索解離を示す。病巣内の神経細胞は障害されない。病巣が古くなると、全体の細胞成分は減少し、みられる細胞の多くはアストロサイトで、グリア線維の増殖が起こり、グリオーシスを形成し硬化巣となる。

髄 鞘 再 生

一般に脱髄巣には髄鞘再生は生じにくい、脱髄巣に髄鞘再生が生じると shadow plaque として認められる³⁾。これは最近まで不完全な脱髄巣と考えられていた。shadow plaque は光顕的には髄鞘染色で完全な髄鞘脱落ではなく、髄鞘の減少として認識される。電顕的には軸索周囲に薄い髄鞘が形成されているのが観察される。広範な脱髄巣の辺縁に認められることが多い。髄鞘再生はオリゴデンドログリアの破壊が少な

い脱髄後比較的早期に生じると考えられている⁴⁾。

オリゴデンドログリアによる髄鞘再生の必要条件として、1) 適切な量のオリゴデンドログリアないしオリゴデンドログリア前駆細胞が分裂増殖する⁵⁾、2) オリゴデンドログリアが移動し、突起を伸ばす、3) 突起が軸索に接着する、4) オリゴデンドログリアと軸索が相互作用を行う、などがあげられ、オリゴデンドログリアによる髄鞘再生の困難さには、1) オリゴデンドログリアは障害に弱く、破壊されやすい、2) オリゴデンドログリアは分裂増殖の能力に乏しい、3) オリゴデンドログリアは1個で多くの髄節の髄鞘を形成する、4) オリゴデンドログリアと軸索との距離が離れている、5) グリア線維が軸索を取り巻き、グリオーシスが再生を妨げる、6) オリゴデンドログリアは基底膜がなく、再生の足掛かりがない、7) 脱髄後再生を困難にする液性因子(サイトカイン)が形成される、などが指摘される。

一方、脳幹や脊髄の脱髄巣ではオリゴデンドログリアによる髄鞘再生ではなく、Schwann細胞による末梢性の髄鞘再生が認められることが多い⁶⁾。中枢神経内におけるSchwann細胞による末梢性の髄鞘再生は、1) 比較的遷延例に多い、2) 主に脊髄の神経根付着部を中心に広範にみられ、脳幹にも神経根付着部や血管周囲にみられる、3) グリア限界膜が破壊された、広範な、壊死傾向の強い脱髄巣にみられる、4) グリオーシスの比較的少ない脱髄巣にみられる、などの特徴がある。

実験的脱髄と髄鞘再生

動物に実験的に脱髄を起こし、脱髄および髄鞘再生のメカニズムを検索することができる。実験的脱髄には、髄鞘構成成分に対する免疫反応を利用した実験的アレルギー性脳脊髄炎のほか、髄液バルボタージ・脊髄温熱障害・脊髄圧迫などの物理的障害、リゾレシチン脊髄内注入・臭化エチジウム脊髄内注入・ジフテリア毒素脊

髄内注入・低コレステロール剤腹腔内注入・クプリゾン経口投与・シアン経口投与などの中毒物質による化学的障害、マウス肝炎ウイルス脳内注入・タイラーウイルス脳内注入などのウイルス感染による生物学的障害などがある。これらのうち一定部位に実験的に脱髄と髄鞘再生を観察するには脊髄や脳幹内へ臭化エチジウムを注入する方法が適している⁷⁾。

われわれは12~17週齢BALB/c雄マウスの下部胸髄~腰部で椎弓切除を行い、0.1%臭化エチジウム0.5 μ lを後索内へ注入し、注入後3, 6, 8, 10日, 2, 4, 8, 12週で灌流固定を行い、注入部位を光顕的、電顕的に観察した⁸⁾。その結果、注入8日目には脱髄が完成し、10日目以後に注入中心部ではSchwann細胞による髄鞘再生が、注入辺縁部ではオリゴデンドログリアによる髄鞘再生が認められはじめ、髄鞘再生は注入4週ではほぼ完了した(Fig. 1)。Schwann細胞による髄鞘再生とオリゴデンドログリアによる髄鞘再生の境界部位を電顕的に縦断像で観察すると、1) 脱髄中枢性軸索にオリゴデンドログリアによる再生中枢性髄鞘とSchwann細胞による再生末梢性髄鞘が接して認められ、その各々の構造は正常構造に類似している、2) 再生中枢性髄鞘と再生末梢性髄鞘のRanvier絞輪部では、Schwann細胞の指状突起と中枢性髄鞘の辺縁ループが直接接するとき、アストロサイトが介在するときがある、3) アストロサイトはSchwann細胞と隣接するとき

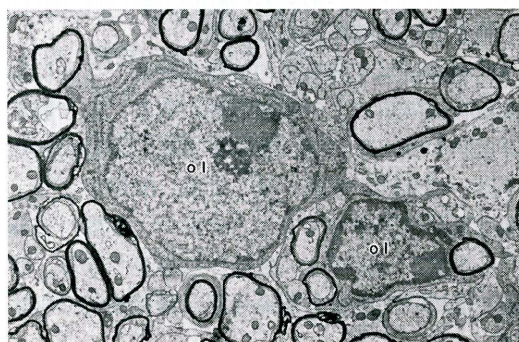


Fig. 1. 臭化エチジウム脊髄内注入4週後、オリゴデンドログリア(ol)の周囲に薄い再生髄鞘を有する多くの有髄神経線維が存在する。

基底膜を形成し、移行部では Schwann 細胞の基底膜と連続してみられる、という所見が得られた。

この髄鞘再生には各種サイトカインが関与しているものと推測される。髄鞘形成細胞であるオリゴデンドログリアの分化、増殖に関与するサイトカインとしては、bFGF, TGF- β , IGF-1, IL-2, IL-6, PDGF, CNTF などが知られている。髄鞘形成は残存した成熟オリゴデンドログリアが行うのではなく、オリゴデンドログリア前駆細胞が新たにオリゴデンドログリアに分化し、髄鞘を形成すると推測されている⁹⁾。また脳内在住ミクログリアもサイトカインを介して髄鞘形成に関与しているといわれている¹⁰⁾。

お わ り に

多発性硬化症の病理学的所見をまとめると、

病巣分布としては、脱髄巣が脳、小脳、視神経、脳幹、脊髄に広がる全脳散在型、脱髄巣が主に視神経と脊髄にみられる視神経脊髄型、脱髄巣が脳脊髄のどこか一カ所に限局する限局型に分けられる。病巣の性質には、細胞浸潤や軟化壊死傾向の強い脱髄がみられ、組織萎縮へと進む急性軟化壊死性脱髄巣と、組織の破壊がなく線維性グリオシスの著しい脱髄巣がみられる古典的な慢性陳旧性脱髄巣に分けられる。

今後の問題点としては、多発性硬化症発症のメカニズム、寛解・再燃のメカニズム、中枢性・末梢性髄鞘再生のメカニズム、急性軟化壊死性脱髄巣と古典的な慢性陳旧性脱髄巣が生じるメカニズムの解明、などがあげられる。特に最近注目されはじめたオリゴデンドログリアによる中枢性髄鞘再生を促進することが多発性硬化症の治療に直接結びつくと思われる、その解明が待たれる。

文 献

- 1) 調輝男：多発性硬化症の病理学。日本臨床 61：1280-1283, 2003
- 2) Prineas JW, McDonald WI, Franklin RJM : Demyelinating diseases. In Greenfield's Neuropathology, ed by Graham DI, Lantos PL. Vol2, 7th ed. London, Arnold. 2002, pp 471-550
- 3) Prineas JW, Barnard RO, Kwon EE, Sharer LR, Cho E-S : Multiple sclerosis : Remyelination of nascent lesions. Ann Neurol 33 : 137-151, 1993
- 4) Lassmann H, Bruck W, Lucchinetti C, Rodriguez M : Remyelination in multiple sclerosis. Mult Scler 3 : 133-136, 1997
- 5) Wolswijk G : Oligodendrocyte precursor cells in the demyelinated multiple sclerosis spinal cord. Brain 125 : 338-349, 2002
- 6) Shirabe T : Peripheral type remyelination in the spinal cord of a patient with multiple sclerosis. Kawasaki Med J 10 : 151-154, 1984
- 7) Pereira LA, Dertkigil MS, Graca DL, Cruz-Hofling MA : Dynamics of remyelination in the brain of adult rats after exposure to ethidium bromide. J Submicrosc Cytol Pathol 30 : 341-348, 1998
- 8) 伏見滋子, 森定ゆみ, 調輝男：臭化エチジウム脊髄内注入による実験的脱髄と髄鞘再生の形態学的研究。川崎医学会誌 18 : 227-236, 1992
- 9) Gennaert JM, Goldman JE : Endogenous progenitors remyelinate demyelinated axons in the adult CNS. Neuron 19 : 197-203, 1997
- 10) Diemel LT, Copleman CA, Cuzner ML : Macrophages in CNS remyelination. Friend or foe? Neurochem Res 23 : 341-347, 1998

略 歴

昭和13年 8月24日 大分県日田市に生まれる
昭和38年 3月 九州大学医学部卒業
昭和43年 3月 九州大学医学部神経内科学院終了
昭和43年 4月 九州大学医学部神経内科副手
昭和44年 1月 九州大学医学部神経内科助手
昭和47年 7月 川崎医科大学人体病理学助教授
平成 1年 4月 川崎医科大学神経病理学教授
平成16年 3月 定年退職
川崎医科大学名誉教授
平成16年 4月 川崎医療福祉大学（感覚矯正学科）教授
現在に至る



学会活動

日本神経病理学会理事

日本神経眼科学会理事

日本神経学会評議員

日本病理学会評議員

その他，日本小児神経学会，日本脳腫瘍学会など