

末梢神経疾患の形態異常・病理

(国立病院機構 南京都病院 リハビリテーション科 医長)

岡 伸 幸

(武田病院 神経脳血管センター 所長)

秋 口 一 郎

どのような場合に神経生検を行うか

末梢神経障害は様々な疾患で見られる。各種毒物などでも最も侵されやすい組織の一つである。症状が筋脱力、筋萎縮、しびれ、感覚失調など比較的均一なわりに原因疾患が多彩なため、診断はしばしば困難である。今日電気生理学的診断、遺伝子診断や血清免疫学的検査の進歩により侵襲的検査は回避される傾向にあるが、末梢神経生検を適切に行えば重要な情報が得られる。ルーチンに行う検査でなく、限られた患者に明確な目的を持って行うべきものである。神経生検は一般に血管炎症候群を疑う患者に行うことが多く、同じく全身疾患のサルコイドシス、アミロイドシスなども特異的な診断が期待できる。非侵襲的な検査では診断がつかない原因不明の末梢神経疾患で、非全身性血管炎性ニューロパチーが見いだされることもある。表①に示すように神経生検の役割は依然小さくない。副作用として、検査後に、切除した神経領域の感覚低下が生じ、また神経切断部を押さえるとしばしば痛みを生じる。生検3カ月

① 神経生検の適応

組織診断が重要であるもの

血管炎症候群、膠原病で血管炎を疑う場合
サルコイドーシス
アミロイドーシス
Hansen 病
悪性リンパ腫などの浸潤

他の検査が優先されるが、生検で特異所見が期待できる疾患

遺伝性ニューロパチーの一部（遺伝性圧脆弱性ニューロパチー）
M 蛋白血症をともなったニューロパチー
Fabry 病、Krabbe 病

治療方針をたてる上で役立つ可能性がある場合

脱髄性ニューロパチーのうち、炎症性が遺伝性か、の鑑別
軸索性ニューロパチーで、遺伝性か否か、の鑑別
有髄小径線維や自律神経の選択的障害を生じるニューロパチー

後に、約3人に1人が何らかの不快な症状を訴えるが、多くの患者で生検で生じた感覚低下部位は徐々に縮小する。したがって患者との十分な信頼関係のもとで行うことと慎重な適応決定が必要である。

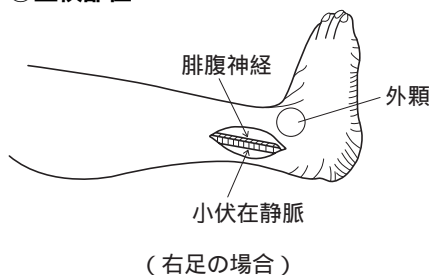
神経生検で注意すべきことは、通常のホルマリオン固定によるパラフィン標本では個々の神経線維の異常を診断することができないため、組織を最大限生かすよう十分な情報を得るためには電子顕微鏡での観察も可能な固定法による標本作製が必要である。したがって専門施設への依頼が必須である。

生検部位と方法

通常は腓腹神経で行い、局所麻酔のもと足外顆の後上部を数cm切開し採取する(図②)。腓腹神経が選ばれる理由は、運動神経を含まないので麻痺が起こらない、たとえ運動麻痺が主症状でもニューロパチーでは感覚神経にも異常が生じていることが多いため所見が捉えられる、症例の蓄積があること、などである。血管炎の診断など神経と筋肉を同時に調べたほうがより診断率が上がると判断されるときに、下腿下1/3付近から浅腓骨神経と短腓骨筋を採取する方法もある。

採取した神経は3つに分け、それぞれ2・5%

②生検部位



グルタルアルデヒド溶液に固定（電子顕微鏡も可能な固定液）、ホルマリン溶液に固定（パラフィン標本）、生のままの凍結標本（血管炎などの迅速診断）とする。グルタルアルデヒド溶液で固定した標本が最も重要で、オスミウム酸で再度固定し、脱水後エポキシ樹脂に包埋して神経の横断切片をつくりトルイジンブルー染色を行い、光学顕微鏡で観察する。生検で得られる情報の大半はこの

標本からもたらされる。またこの標本から電子顕微鏡での観察ができる。一方、グルタルアルデヒド溶液で固定した一部の神経は樹脂包埋はせずにオスミウム酸での再固定の後、グリセリン

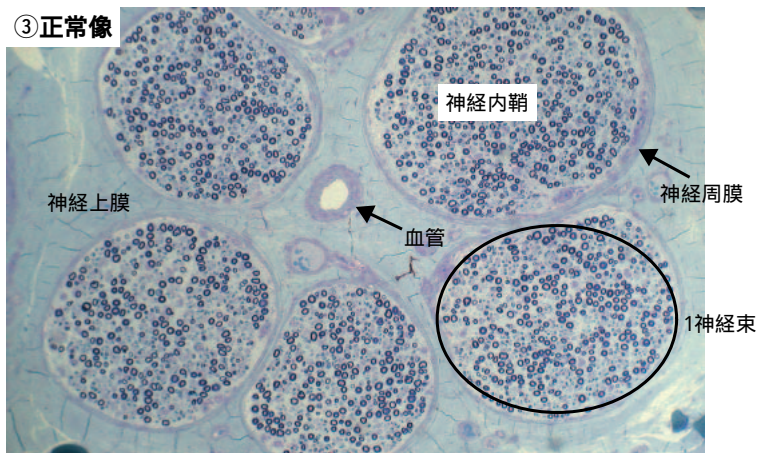
になじませてそのまま実顕微鏡下で一本一本の神経にばらばらにして観察する（ときほぐし線維法）。

正常像

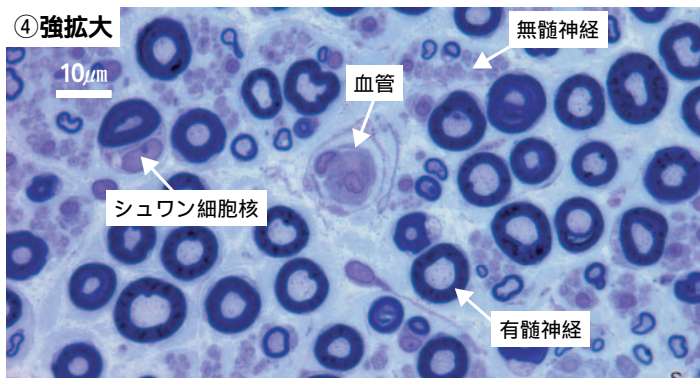
図③④は正常例の横断像である。腓腹神経は大小10本程度の神経束を含み、神経束間の間質（神経上膜）には血管や膠原線維、脂肪を含む。神経は髄鞘を有する有髄線維と有しない無髄線維からなる。神経は神経周膜に堅く守られており、有髄線維は一本の神経束に数百本くらいある。神経の存在する部位を神経内鞘という。有髄線維は直径が4 μ m前後の小径線維と10 μ m前後の大径線維からなり、中間くらいの大径線の線維は少なく、直径毎のヒストグラムを作ると2峰性を示す。小径線維は約60%、大径線維は約40%を占める。両方を合わせた有髄線維密度は固定液の浸透圧などの影響を受けるが、成人でおよそ7,000~8,000/mm²程度である。70歳代は30歳代の70%程度に低下するが、その一因として結合組織など間質

正常例の横断像

③ 正常像



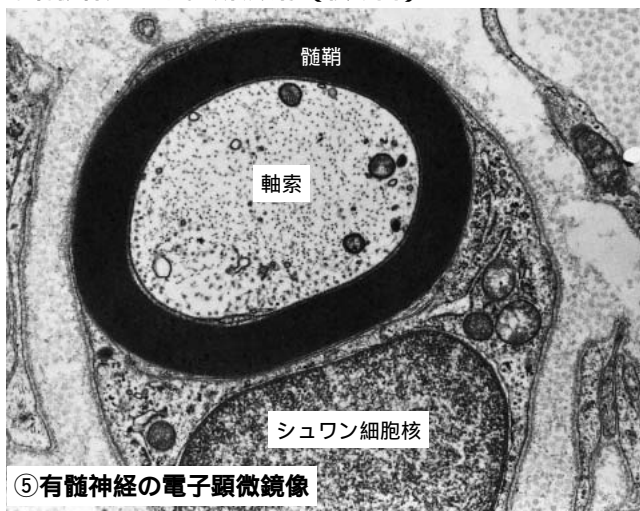
④ 強拡大



の増加による見かけ上の低下がある。光学顕微鏡でも拡大すると無髄線維が見えるが、詳細は電子顕微鏡を必要とする。

有髄線維の横断面を電子顕微鏡で観察すると(図⑤)、中心に軸索があり、周囲をシュワン細胞が作る髄鞘が取り巻いている。軸索は神経細胞の長い突起であり、腓腹神経では大半が後根神経節細胞から出たものである。中にはニューロフィラメント、微小管、ミトコンドリアなどが見える。髄鞘は多層からなる。

⑤ 有髄神経の電子顕微鏡像（横断面）



る絶縁体で、蛋白（P0、PMP22、Cx32など）の相互作用により密着してできており、活動電位の速い伝導をもたらす。

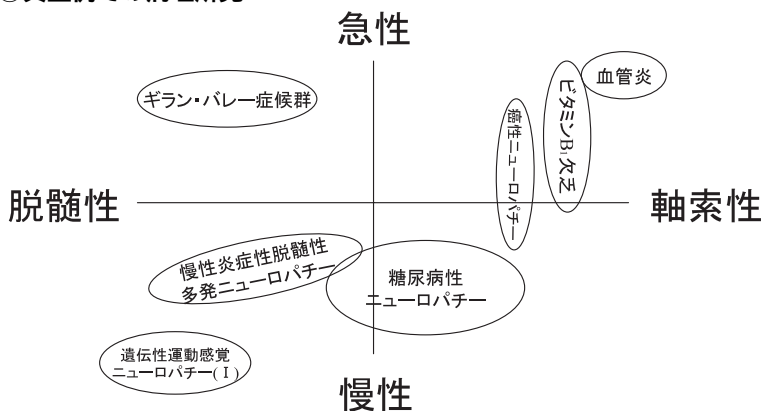
神経内鞘には他に毛細血管、膠原線維があり、また細胞として線維芽細胞、マクロファージ、マスト細胞が正常でも存在する。神経内鞘で見られる細胞核の大部分はシュワン細胞のものである。

何を観察するか

生検後すぐに観察できるのは凍結標本である。液体窒素で瞬間凍結した組織をクリオスタットで薄切しヘマトキシリンエオジン染色する。著明な血管炎は診断できる。有髄線維のおよその密度は推定できるが、個々の神経線維が正常なのかどうかは分からない。そのためにはエポン樹脂に包埋した標本が必要であるが、その作製に早くて3日はかかる。

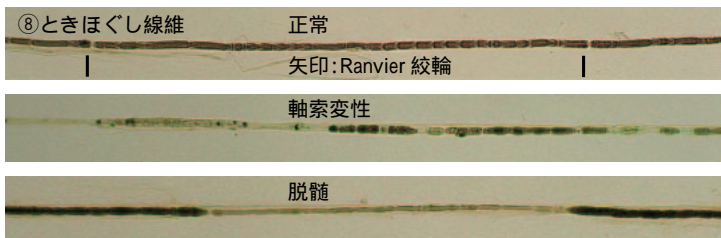
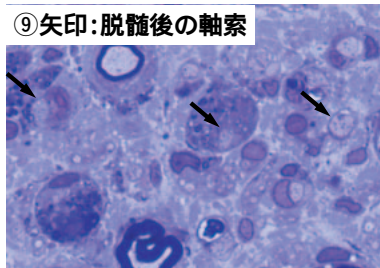
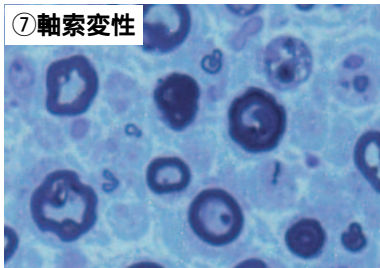
エポン標本では、有髄線維の分布を見、その密度に神経束間のばらつきがないかを見て、一部の領域から密度（/mm）を計算する。一目ではばらつきがあれば、後天性の病態が考えられる。神経の病理は基本的には、軸索が髄鞘か、いずれが先に傷害されたものがポイントとなる。それによつ

⑥ 典型例での病理所見



て鑑別すべき疾患が異なるからである(図⑥)。
 軸索の傷害(軸索変性)は図⑦に示すように初期には軸索の部分が空になったり、逆に構造物が密集して濃く染色されたりする。それが進むと髄鞘が壊れひとかたまりになる(myelin ovoid)。ときほぐし線維法(図⑧)では髄鞘成分だけが黒茶色に染まるので、軸索変性では壊れた髄鞘のかたまりが数珠を並べたように見える。

一方、髄鞘が先に傷害される場合(脱髄)では、中心の軸索は保たれているのに髄鞘が壊れて薄くなったり、あるいは軸索がむぎだしになる(naked axon)(図⑨)。ときほぐし線維では、Ranvier絞輪の節目毎に髄鞘の厚さにばらつきが見られる。脱髄の仕方は、髄鞘自らが構造を維持できなくなる場合と、マクロファージがとりついて髄鞘を壊す場合の2種類がある。前者は髄鞘蛋白に対する自己抗体などに伴うニューロパチー(抗 myelin-associated glycoprotein 抗体など)に見られ、後者はギラン・バレー症候群や慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチーなどで見られる。



髄鞘の厚さは軸索の直径に相関するが、軸索径に比して単に髄鞘が薄い場合は、脱髄よりも再生した有髄線維を考える。とくに3本以上の有髄線維がひとかたまりになっている場合はその可能性が高い。

その他、リンパ球浸潤などの炎症や腫瘍性病変、アミロイドなどの沈着病変、特殊な軸索病変や脱髄などについては、次回より各論的に説明する。

文献

- 1) 大西晃生・臨床神経内科学(平山恵造編)、278~282頁、南山堂、東京、1991年
- 2) 神田隆・神経病理学 基礎と臨床(朝長正徳、桶田理喜編)、442~467頁、朝倉書店、東京、1992年
- 3) 調輝男・臨床神経病理改訂4版、221~237頁、金芳堂、京都、1998年
- 4) Midroni, G., et al.: Biopsy diagnosis of peripheral neuropathy. 1~143, Butterworth-Heinemann, Boston (1995)