

結節性動脈周囲炎の神経病理学的研究

川崎医科大学 人体病理学教室

吉村正博, 岡本定昭

調輝男, 中川定明

(昭和50年2月14日受付)

Neuropathological Study on a Case with Periarteritis Nodosa and Review of the Literature

Masahiro Yoshimura, M. D., Sadaaki Okamoto, M. D.,
Teruo Shirabe, M. D. and Sadaaki Nakagawa, M. D.

Divisions of Human Pathology and Neuropathology,
Kawasaki Medical School

(Accepted on Feb. 14, 1975)

中枢神経症状を呈した結節性動脈周囲炎 (PN) の1剖検例を中心に, PN の中枢神経障害について, 臨床病理学的に検討した。

同時に, 我国で報告された中枢神経症状を呈する PN 22例につき, 文献的考察を行った。

症例は, 65歳女性で, 高血圧, 心窩部痛, 上下肢関節痛, 微熱, 全身倦怠感等のため入院。その後, 急激に昏睡と四肢弛緩性麻痺を呈し, 第10入院日に死亡した。臨床的には, 脳軟化症が疑われたが, 剖検の結果, 中枢神経系を含む全身諸臓器に PN の病変を認めた。

中枢神経系では, 脳実質に種々の病期の血管病変と新旧軟化巣の散在とを認めた。脳軟膜には, 血管病変が認められず, 又軟化巣は白質深部, 基底核, 視床で多彩な像を呈していた。

1960年から14年間に, 我国で発表された186例の PN のうち, 中枢神経症状を呈した22例 (12%) につき, 臨床病理学的に検討し, その2, 3について考察した。

A 65-year-old woman was admitted to the Kawasaki Hospital on July 26, 1965, because of general fatigue, gait disturbance, epigastralgia and joint pain of the extremities.

Several years previously, she had suffered from hypertension and epigastralgia. A few days before admission, gait disturbance developed due to general fatigue and joint pain.

On admission, she was physically and neurologically unremarkable and there existed no abnormal laboratory findings except for increased erythrocyte sedimentation rate (57 mm/h), normochromic anemia, abnormal urinalysis, reversal of the serum albumin-globulin-ratio (0.53), and positive CRP and RA tests.

On the second hospital day, she experienced an abrupt onset of loss of con-

sciousness. Neurological examination revealed deep coma with flaccid paralysis, generalized areflexia, pin hole pupils, absence of both light and corneal reflexes, and involuntary ocular movements occasionally accompanied by conjugate deviation to the left. Cerebrospinal fluid showed no abnormalities. An electroencephalogram disclosed diffuse theta activity without any lateralities and focal signs.

Under the clinical diagnosis of cerebral infarction, the patient was treated with steroid hormone without any improvement. She died on the 10th hospital day.

General necropsy revealed widespread periarteritis nodosa.

Gross examination of the central nervous system disclosed infarcted lesions in the frontal, right temporal and occipital lobes, bilateral basal ganglia, and right thalamus.

The results of microscopic examination were as follows.

There was widespread distribution of arterial changes in the cerebral parenchyma. Within the white matter of the telencephalon, arterial lesions were chiefly composed of degenerative changes characterized by proliferation of the media and adventitia.

On the other hand, those of the basal ganglia, thalamus and cerebellum, acute as well as chronic changes were simultaneously present.

In acute lesions, there was infiltration with numerous polymorphonuclear neutrophils in the thickened media and adventitia, accompanied with the destruction of the elastica interna.

No arterial changes were found in the meninges.

Infarcted lesions in the cerebral parenchyma showed various changes from relatively fresh foci to old softenings containing lipid-laden macrophages and astrogliosis.

Twenty-two Japanese literature cases of periarteritis nodosa with central nervous system involvement were reviewed clinico-pathologically.

はじめに

結節性動脈周囲炎(以下PNと略)は、Kusmaul と Maier¹⁾ によって独立した全身性動脈疾患として報告されて以来、その pathogenesis に関し多くの研究がなされてきたが、今日では特に膠原病の疾患概念の中で究明される様になってきた。本疾患は、系統的動脈病変が、その病理学的主座をなすため全身諸臓器に病変が及び、175例のPNの臓器別病変部位を調べた Nuzum ら²⁾ の報告によると、腎85%、

心76%、肝56%、消化管51%、骨格筋39%、膵34%、脾34%、末梢神経27%、肺24%、皮膚20%で、中枢神経系は19%を占め、神経組織もその侵襲からまぬがれ得るものではない。そのため本疾患の症状は極めて多岐にわたり臨床診断が困難な疾患の一つになっている。

ところで、神経症状を呈するPNのうち、その末梢神経に関しては多くの報告例が認められるが、中枢神経系に関するものは、まだ報告例も少なく、膠原病に認められる中枢神経症状を考察する目的からも今後検討すべき多くの問題

が存在する様に思われる。

ここに報告する症例は、中枢神経症状を主症状とし剖検により PN であることが確認されたものであるが、本自験例を中心にして文献的考察を混じえながら、中枢神経症状を呈する PN について考察してみたい。

症例と方法

症例 後記する65歳女性例。

方法 ホルマリン固定脳に連続的に前額断を加え、肉眼的に観察した後、系統的に前頭葉、側頭葉、頭頂葉、後頭葉、海馬回、基底核、視床、小脳、中脳、橋、延髄、上部頸髄を切り出し、パラフィン切片作製後、H-E 染色、K-B 染色を行い顕微鏡的に観察した。一部は、セロイジン大切片を作製し Woelcke 髄鞘染色を行った。又必要に応じて Elastica-van Gieson 染色、PAS 染色、PTAH 染色、Azan 染色を行った。

症 例

患者 杉○文○, 65歳, 女性。

家族歴 特記すべきものはない。

既往歴 昭和8年頃、妊娠中毒症。昭和16年頃、腹膜炎(原因不明)。昭和44年、高血圧症、十二指腸潰瘍。

現病歴 昭和44年頃から高血圧症、十二指腸潰瘍の診断のもとに、川崎病院内科にて外来治療を受けていた。昭和46年5月頃から両下肢関節痛、右上肢関節痛、動悸、全身倦怠感等が出没するのを自覚していたが日常生活に支障をきたす程ではなかった。この頃、頻脈、微熱を指摘されている。その後7月10日頃から、全身倦怠感、下肢脱力感のため歩行困難な状態であった。同年7月26日、川崎病院内科へ精査のため入院した。

入院時現症 一般内科所見では、体格中等度、栄養状態は普通で、体温 36.8°C、脈拍100/分で整、血圧 136/100mmHg。皮膚に紅斑、結節を認めない。眼瞼結膜に軽度貧血を認めるが、眼球結膜には黄疸を認めない。表在リンパ節

は触れない。心音正常で肺野も聴打診上異常ない。腹部で心窩部圧痛を認めるが、その他異常なく。肝脾を触知しない。下腿浮腫は認めない。下肢諸関節に疼痛を自覚するが変形は認めない。

神経学的所見では、意識清明で精神状態に異常はなく、眼底で K-WIIa の所見を認めるが、その他脳神経領域を含め異常を認めない。

入院時検査成績 血沈 57mm/h。末梢血検査で赤血球 345×10^4 , Ht 33%, Hb 10.2 g/dl と正色素性貧血が存在。白血球 $11,800/\text{mm}^3$ で分葉球 73%, リンパ球 15%, 単球 7%, 好酸球 5%, 好塩基球 0%。尿糖(-), ビリルビン(-), 潜血反応(+)で沈査上、顆粒円柱 1-5/LPF, 赤血球 0-1/HPF, 白血球 3-6/HPF を認める。

又血清総蛋白 6.65 g/dl で血清蛋白分画上、albumin 34.6%, α_1 -globulin 9.5%, α_2 -globulin 14.1%, β -globulin 11.8%, γ -globulin 29.9%, A/G 比 0.53 と低下を認める。肝機能、電解質、血糖値に異常はなかったが BUN 38 mg/dl, NPN 54 mg/dl, と軽度上昇を示す。又 CRP 2(+), RA 2(+), ASLO 100 以下で血清 Wassermann 反応は陰性。その他、胸部レ線像に著変なく、心電図で左室肥大と洞性頻脈が認められた。

入院後経過 入院2日目の7月27日夕方頃から急に意識が混濁し、Cheyne-Stokes 型呼吸を示す様になった。意識状態は音刺激、痛覚刺激にわずかに反応を認めたものの、ほぼ半昏睡の状態であった。脳神経領域では、瞳孔は著明に縮瞳し (pin hole pupils), かつ左が右にくらべやや大きく、anisocoria の状態を認めた。対光反射は左側でごく微弱に存在したが、右側では消失していた。眼底に choked disc, 出血はなく、眼球は左共同偏視を認め、時々左右方向への不随意運動も認められた。角膜反射は両側とも存在、下顎反射(+), snout reflex (+) であった。鼻唇溝は右側平坦で非対称、嚥下反射はわずかに認められた。頸部では nuchal rigidity (-), Kernig's sign (-) であった。四肢の自発運動はなく、四肢落下試験では右側

で陽性で右上下肢の筋緊張低下が認められ右半身の弛緩性麻痺が考えられた。上肢深部反射は、右側で低下し、左側で消失、下肢では両側膝反射、アキレス反射共に消失していた。痛覚刺激反応は左上下肢でわずかに認められた。

7月27日の腰椎穿刺では髄液は水様透明で初圧125 mmH₂O、細胞数0/3、蛋白31 mg/dl、糖76 mg/dl、Cl 114 mEq/l で Queckenstedt 現象は陰性であった。

入院3日目には深昏睡の状態になり、痛覚刺激にもほとんど反応せず、無呼吸相の長い Cheyne-Stokes 型呼吸が持続していた。瞳孔は、pin hole 様で対光反射、角膜反射共に消失、左右への不随意運動が認められた。同日の脳波では sporadic α 波を混じる diffuse な θ 波が出現したが、focal sign, laterality は明らかでなかった。その後、昏睡状態が持続し入院10日目の8月4日に死亡した。臨床的には主として、左大脳半球の脳軟化症が考えられ、治療としては、副腎皮質ステロイド、脳代謝賦活剤等が用いられた。

病理学的所見

一般臓器所見としては、陳旧性結核性腹膜炎、心筋の中等度肥大、両側肺の融合性気管支

肺炎のほか、両側腎、脾、両側肺、肝、脾、胆嚢、両側副腎、胃、大網、膀胱等の動脈にPNの像を認めた。

中枢神経系所見

A) 肉眼的所見 (Fig. 1, 2)

脳重量は1230 g で全体的に貧血性であった。脳軟膜は、前頭葉、側頭葉、後頭葉で軽度の混濁肥厚を認めた。脳底動脈に軽度のアテローム硬化を認めた。

剖面では右前頭葉、特に下前頭回の白質深部に2.0 cm × 0.5 cm 及び0.2 cm × 0.4 cm 大の軟化巣が認められた。側頭葉では肉眼的に著変は認められなかった。頭頂葉では、左右の中心前回、中心後回部の髓質深部に周囲と比較して柔らかい境界不明瞭な不全軟化巣が認められ、特に右半球では0.3 cm × 0.2 cm、1.5 cm × 2.0 cm 大の一部基質の脱落した軟化巣が認められた。後頭葉では、右側脳室後角壁に近接する外矢状層付近に1.5 cm × 0.8 cm 大の軟化巣が認められ、同髓質には小結節状出血が認められた。

基底核部では左半球で被殻、淡蒼球、内包に、0.1 cm—0.2 cm 大の小軟化巣が散在し、右半球でも外包部に0.5 cm × 0.7 cm 大の軟化巣がみられ、その他、基底核、内包にも小軟化巣が散在してみられた。視床では右視床前核、外側核に0.5 cm × 0.7 cm 大の軟化巣が散在して認められた。

そのほか、右側橋底部、小脳髓質に小軟化巣が認められた。中脳、延髄には肉眼的異常は認められなかった。

B) 組織学的所見

脳溝をおおう脳軟膜には限局性、軽度の線維性肥厚が認められ、この様な所では線維芽細胞の軽度増殖、fibrin 析出、赤血球の遊出等がみられた。脳軟膜の動脈には著変はなく血管変化は脳実質内の動脈に限られていた。

(1) 血管変化

大脳半球では、主として前頭葉、頭頂葉、後頭葉で血管変化がみられたが、その程度は他の脳実質内の血管病巣に比較して極めて軽度であった。即ち中膜、外膜の部分的な線維性肥厚、

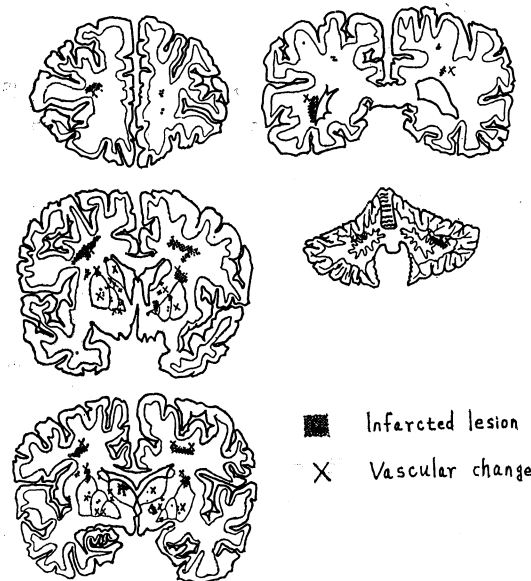


Fig. 1. Distribution of the lesions.

一部外膜にごく少数の好中球，リンパ球の浸潤が認められたにすぎず定型的なPNの血管変化は認めがたい様であった。

他方，基底核，視床，小脳における変化は小動脈から比較的大きな動脈に至るまで認められ，その変化の程度も多彩であった。

基底核，視床部では外膜，中膜の線維性肥厚，硝子様変性を来たしたものが多く，又外膜周辺では，好中球，リンパ球の軽度散在性浸潤が認められた。これらの変化は急性炎症期から血管壁変性期への移行期に相当するものと思われた。

小脳では最も多彩な血管変化が認められ，急性炎症期のものや，変性期のものなど病理学的に種々のstageの変化が混在していた。急性炎症期のものでは，内膜，内弾性膜の肥厚，断裂，中膜，外膜を通しての線維素性変化及び硝子様変化が認められ，特に外膜及びその周辺では一部形質細胞を混じえる中等度の好中球，リンパ球浸潤を観察できた (Fig. 3, 4)。

血管全層にわたる高度の線維性肥厚のため血管腔の狭小化を呈するものも認められた。又炎症性細胞浸潤と共に，部分的なfibrinoid変性も認められた。

中脳，橋，延髄の血管には著変が認められなかった。

(2) 脳実質の変化

軟化巣の分布は肉眼的所見とほぼ一致していたが，その他顕微鏡的小軟化巣が散在して認められた。

軟化巣は大脳半球皮質には認められず髄質深部に比較的限局性に認められ，病理学的に種々のstageのものが混在していた。即ち，比較的新しいと思われる軟化巣は主として右前頭葉，両側頭頂葉，左後頭葉の各髄質深部に限局性淡明化像として認められ，病巣内基質の粗鬆化，少量の脂肪顆粒細胞の出現，病巣周辺部に著しいeosinophilic dropletの出現及び，protoplasmic astrocyteの軽度増殖等の所見が認められた。

他方，中等度に旧いと考えられる軟化巣も上記各部位に隣接性，散在性に認められた。病

理的には，基質の粗鬆化や脱落を伴い，中等度以上のdiffuseな脂肪顆粒細胞の出現，eosinophilic dropletの出現，及び病巣周辺部でprotoplasmic astrocyteの増殖等がみられた。又病巣内小動脈では血管周囲性に，脂肪顆粒細胞が増殖している所も認められた。

この様な新旧軟化巣の混在する状態は，基底核，視床で特に多彩であった。即ち右半球では基底核，内包，視床部で好中球，リンパ球浸潤と共に脂肪顆粒細胞のみられる比較的新しい軟化巣 (Fig. 5)，脂肪顆粒細胞のみがdiffuseに出現している中等度に古い軟化巣 (Fig. 6)等が認められ，又視床の外側核，内側核付近ではeosinophilic dropletを認める比較的旧いと考えられる軟化巣も存在した。

左半球でも同様な変化が認められたが多核好中球浸潤を認める新鮮軟化巣 (Fig. 7)や病巣周辺にastrocyte反応を伴う古い軟化巣が隣接して観察できた。

又，右橋底部の陳旧性軟化巣，小脳の中等度に古い軟化巣もみられた。中脳，延髄，頸髄には軟化巣は認められなかった。

一方，神経細胞の変化をみると，基底核，視床部の神経細胞の多くで，核の濃縮，融解，胞体の萎縮等，循環障害によるSpielmeyerのいわゆる断血性変化が認められたが，大脳の皮質神経細胞には著変は認められなかった。

そのほか，側頭葉，頭頂葉に顕微鏡的出血斑がみられたが，出血に対する反応は特に認められなかった。又延髄錐体路には髄鞘染色で染色性の低下が認められた。

本症例の要約

本症例は65歳女性で，数年来，高血圧，心窩部痛を訴えていたが死亡前3カ月前から，上下肢関節痛，微熱，全身倦怠感，動悸等の症状が出現し，入院第2日目に急激な意識消失を伴う四肢の弛緩性麻痺を呈し，入院10日目に死亡した症例である。

臨床的には左大脳半球の脳軟化症が疑われた

が、病理学的には中枢神経系を含む全身諸臓器にPNの所見が認められた。

中枢神経系の病理学的所見を要約すると、

(1) 脳実質内動脈に認められた種々のstageのPN像、

(2) 脳実質髄質及び基底核、視床にみられた新旧軟化巣の散在、

であり、このため意識消失を伴う四肢弛緩性麻痺を呈したものと考えられた。

考 察

[1] 中枢神経症状を呈するPNの臨床上的特徴。

欧米では、PNの中枢神経障害に関しては早くから注目されており、その詳細な総括的研究が発表されている。Malamund (1942年)ら³⁾は、300例のPN中その20%に、Griffith (1951年)ら⁴⁾は、17例のうち4例に、それぞれ中枢神経症状を認めており、その他の報告も考慮すると大体PNの20%~30%に中枢神経症状が認められる様である。Fordら⁵⁾は、1950年から1961年までの間にMayo ClinicでPNと診断された114例の詳細な検討を行い、その46% (53例)に中枢神経症状を認め、そのうち34% (39例)に中枢神経症状、末梢神経症状を共に認めている。一方、我国では、大塚ら⁶⁾の詳細な報告例はあるが、まだ総括的報告は行われていない様である。そこで我々は我国で発表された中枢神経症状を呈するPNの症例を集計してその臨床、病理学上の特徴について従来の報告と比較しながら検討することにした。

1960年から1973年までの14年間に医学中央雑誌に発表されたPN(皮膚型も含む)の例数は我々が調べた範囲では約186例であった。その中で明らかな中枢神経症状を呈した例は、12% (22例)であり、このうち3例(14%)に末梢神経症状がみられた。これらの頻度は外国例にくらべるとやや低い様である。

Table 1は、その22例の要約である。

(1) 年齢分布は、各年代にわたっているが、30歳代~40歳代で最も多かった。性差は、男女

比1.6:1で男性にやや多い。20歳代以下では4例報告されており最少年齢は8歳(症例6)で経過中右片麻痺を生じたものである。この症例は、若年者の脳卒中様症状にはPNの関与を考慮する必要性を示しているものと言えよう。

(2) 生前にPNと診断されたものは、4例であり皮膚生検、眼底所見、手術時の組織診断等で診断されている。そのため付記された臨床診断は多岐にわたっており本疾患の臨床的診断の困難さを物語っていると言えよう。

(3) 初発症状はPN一般に認められる症状と同様であり、全身倦怠感、発熱、関節痛、心窩部痛、呼吸器症状等であった。この様な不特定症状が出没した後、急性又は亜急性に中枢神経症状を呈するのが大部分である。一方、中枢神経症状で初発する例は、わずかに症例14, 21の2例にすぎず、特に症例21では、PNによる脳底動脈瘤による症状がみられた。Fordら⁵⁾の報告でも中枢神経症状を初発症状とするPN例は6例にすぎない。これとは対照的に、末梢神経障害の方は、比較的高率に初発症状として出現する様である。

本症例では数年来、高血圧、心窩部痛が持続し、その後、発熱、関節痛、動悸、全身倦怠感が出没、約3カ月後に意識消失を伴う四肢の弛緩性麻痺を呈しているが、この症状経過はPNの中枢神経症状を伴う大部分の症例の経過と一致するものであり、高齢者で膠原病を疑わしめる検査成績を示し、不特定症状経過後に急激な中枢神経症状を認めた場合は、病因の一つの可能性としてPNの存在を考慮する必要があるものと考えられる。

(4) Malamundら³⁾は、中枢神経症状を呈したPN 65例の症状分析を行っているが、痙攣37%、髄膜刺激症状22%、器質的脳症状22%、片麻痺17%、小脳症状14%、錐体外路症状8%、うっ血乳頭8%を認めている。又Fordら⁵⁾の報告でも器質的脳症状23%、片麻痺11%、網膜症32%、うっ血乳頭10%、脳幹部症状6%、小脳症状4%である。これらを通覧すると出現する症状は多彩であり、一定の傾向をつかみづらい様に思われる。このことは我々の調

べた上記 22 例でも同様であり、片麻痺 20 %、
髄膜刺激症状 14 %、頭痛 12 %、意識障害 10.5
%、精神症状、痙攣、言語障害、眼球不全各々
6 %、複視 4.5 %、眼球突出、うっ血乳頭各々
3 %、その他耳鳴り、眼瞼下垂、嚥下困難各々
1.5 % であった。不随意運動や小脳症状を呈し

たものは認められなかった。

本症例に認められた中枢神経症状もすべて報
告された症状に含まれるものであった。

以上の様にその中枢神経症状は、多岐にわた
ることが特徴であり、これは後述する様な脳実
質病変の不規則、広範囲な分布を反映している

Table 1. Summary of 22 cases of periarteritis nodosa.

No.	Reporter	Age	Sex	Clinical diagnosis	Symptoms and signs	Neuropathological findings
1	Torii ('60)	35	F	Meningo-encephalitis	Fever → hemiparesis, unconsciousness	Infarct in lt. basal ganglia Infarcts in white matter of cerebrum
2	Aramaki ('60)	68	M	Sepsis	Fever → memory loss	Cerebral hemorrhage
3	Shinoda ('60)	42	F	PN (biopsy)	Fever, erythema → rt. hemiparesis	Living
4	Tokuda ('60)	10	F	Abdominal purpura	Epigastralgia, petechien, → convulsion, lt. hemiparesis	Hemorrhage in bilat. occipital lobes
5	Terao ('64)	13	F	SLE	Fever → lt. hemiparesis, convulsion	Infarct in rt. diencephalon
6	Hanakago ('64)	8	M	Nephritis, pneumonia	Fever → rt. hemiparesis	Inflammatory narrowing of lt. middle cerebral artery (CAG)
7	Otsuka ('65)	36	M		Epigastralgia, fever → hallucination, convulsion, lt. hemiplegia	Infarct in rt. parieto-occipital lobe
8	Sasaki ('65)	37	F	Rheumatic arthritis	Joint pain, paresthesia → lt. hemiparesis	Infarct in rt. capsula interna and externa
9	Shibata ('65)	46	M	PN	Fever, erythema → convulsion, lt. hemiparesis	Operation → rt. intracranial hematoma
10	Yokomura ('65)	55	F	Guillain-Barre' syndrome	Fever, neuralgia → paralysis of lower extremities, unconsciousness	Wide spread distribution of PN in CNS
11	Ogawa ('65)	49	M	PN	Joint pain, epigastralgia → Operation of duodenal ulcer → CVD	Wide spread distribution of PN in CNS
		33	F	Collagen disease	Joint pain, hypertension → lt. hemiparesis → subarachnoid hemorrhage	Same above

No.	Reporter	Age	Sex	Clinical diagnosis	Symptoms and signs	Neuropathological findings
12	Hayashi ('65)	31	F	Landry's paralysis	Fever, joint pain → lumbago, headache, paralysis of lower extremities → subarachnoid hemorrhage	Wide spread distribution of PN and infarction in spinal cord Infarction of medulla oblongata
13	Iyoda ('65)	22	F	Wegener's granuloma	rt. Exophthalmus → fever, choked disc, nephritis, sinusitis	Wide spread distribution of PN in CNS
14	Matsushita ('66)	46	M		Gait disturbance, speech disturbance, dysphagia → apoplexy	Infarction in capsula interna, putamen and centralis semiovale Degeneration of bilat. pyramidal tracts
15	Kawanami ('67)	39	M	PN	Hypertension → paresthesia, lt. hemiparesis	Living
16	Imoto ('67)	63	M		Joint pain, speech disturbance, gait disturbance, nuchal rigidity	Wide spread distribution of PN and infarction in CNS
17	Ichihara ('68)	47	M		Fever, headache, epigastralgia → paralysis	Infarction in both caudates and thalamus
18	Kuniyoshi ('68)	56	M		Fever, asthma → memory loss, disorientation → meningeal irritation, rt. hemiparesis	Subarachnoid hemorrhage Infarction in bilat. frontal lobes
19	Yasuda ('69)	70	M	Subdural hematoma	Headache, somnolence → nuchal rigidity unconsciousness	Subarachnoid hemorrhage
20	Fujiwara ('70)	68	M	Meningitis	Fever, dyspnea → confusion,	Wide spread distribution of PN in CNS
21	Narita ('72)	25	F		Double vision, tinnitus → convulsion	Basilar artery aneurysm

ものと考えられる。

ところで上記22例の中で特異な中枢神経症状を呈した例を列挙すると、両眼性偽性腫瘍の形で初発した例⁷⁾、脳底動脈瘤を認めた例⁸⁾等であろう。一方、外国例では、Gilbertら⁹⁾のCogan症候群を呈した例、Oliverら¹⁰⁾のchiasmal arachnoiditisを呈した例等が報告されている。

(5) 播種性紅斑性狼瘡 (SLE) に見られる中枢神経症状との比較

井形ら¹¹⁾は、我国で発表された241例のSLE中、精神症状を呈したものの20%、神経症状を呈したものの26%と報告し神経症状では、痙攣、視力障害、脳卒中発作、髄膜炎症状、片麻痺、横断性脊髄炎、不随意運動等を認めている。我々が調べたPNの場合と比較するとSLEの方がPNより高率に精神症状、不随意運動を認める様であり、両者にみられる中枢神経症状には、若干の差異が存在する様である。

SLEでは躁うつ症状、分裂病様症状、神経

症等のあらゆる精神症状の出現が報告されているが、PN では精神症状を示すものは少なく、大塚ら⁶⁾が錯覚、幻覚等を呈したPNの1例を報告している。

一方、不随意運動に関しては、井形らは、241例のSLE中振戦14例、舞蹈病5例、アテトーゼ2例、計21例に認めているが、我々が調べた上記22例中には認められなかった。

〔2〕 病理学的特徴

上記22例に認められた病理学的特徴は血管変化と脳実質病変であった。

(1) 血管病変について

血管病変の特徴は、病理学的に種々のstageの病変が同一部位に混在して認められたことである。Arkin¹²⁾はPNの血管変化を以下の様に分析している。(1)中膜の変化と内弾性膜周囲の浮腫、線維素析出がみられる初期で、臨床的には無症状期(第I期)。(2)中膜、外膜にリンパ球、好酸球、形質細胞を混じる多核白血球浸潤のみられる炎症期(第II期)。この時期では内膜、外膜のfibrinoid変性、内弾性板断裂、血栓形成等も認められ、臨床的には、弛張熱、白血球増加、血沈促進、 γ -globulin増加等の症状が出現、出血、梗塞に基づく諸症状(心筋梗塞、脳出血)が出現しやすい。(3)炎症反応の減弱と共に外膜の線維芽細胞増殖をみる肉芽期(第III期)。肉芽は漸次変性した中膜に達し、内膜の反応性増殖、血栓形成を認める。臨床的には病理変化に対応する寛解と共に、新しい活動病巣出現による急性増悪を伴う。(4)治癒期(第IV期)血管壁及び周囲の癒痕性線維性結合織の増殖、血栓器質化、血管内腔の狭小化がみられる。臨床的には、炎症反応は消失するが、各臓器の血行障害症状が見られる。

ここで上記22例の血管病変を通覧すると、Landry麻痺を呈した林ら¹³⁾の症例(症例12)では、症状経過と鮮やかに対応して腰髄から頸髄、延髄へと上行するに従い新鮮病巣が出現する状態が報告されており、又大塚ら⁶⁾の症例(症例7)では、脳血管病変だけをみても新旧病巣が混在する状態が詳述されている。

ところで本症例では、終脳髄質の血管病変

は、Arkinの分類の第I期に相当するものと思われ、基底核、視床、小脳では炎症期や、炎症期から肉芽期への移行相の病変が隣接して認められた。

ここで、本症例でみられた、寛解増悪を示し、その後に急激な中枢神経症状が出現した症状経過をふりかえてみる時、そこに種々のstageの血管病変が出現消褪を繰り返す状態が反映されているものと思われ、その結果同一個体内において新旧血管病巣が混在しているものと考えられた。

第2の特徴は、血管病変の態度が脳実質と他の一般臓器、或いは、脳軟膜とで異っていた点である。ここで脳軟膜血管病変と脳実質とのそれを比較してみると、我々の調べた22例では、ほとんどの症例で脳軟膜血管病変が認められている。これらの中で、脳実質内血管病変が脳軟膜のそれより、より顕著であったのは、記載されている限りでは大塚ら⁶⁾の症例(症例7)だけであった。ところで、神経症状を呈したPNの神経病理学的検討を行ったJellinger¹⁴⁾によると、血管変化は、一般に脳実質より脳軟膜に強く、しかも脳実質血管のみに変化が認められ、脳軟膜血管病変を欠く例は存在しなかったと報告している。このことは、他の内臓諸臓器の血管病変と比較した場合も同様であり、一般にPNでは、その血管病変の程度は、中枢神経系では他部位に比して弱いと言えよう。これは近¹⁵⁾、大塚ら⁶⁾も指摘している様に、脳実質では中胚葉性組織は血管のみであり、しかも脳実質内動脈では、中膜、弾性板の発達が悪く、そのため結合織性細胞の反応の場に乏しいためと考えられよう。又中枢神経系では、脳血液関門や、gliaの存在といった特殊な条件も考慮する必要があり、後述の中枢神経系血管のみを選択的に侵すnecrotizing angitis²⁴⁾等の存在も含めて今後追究されるべき問題と言えよう。

本症例では、中枢神経系の血管反応の程度が、他臓器のそれより弱かった点は従来の報告と同一であったが、脳軟膜血管に著変を認めず、脳実質の血管変化が主体をなしていた点が特徴的であった。

(2) 脳実質病変

Ford ら⁵⁾は、神経病理学的検索の可能であった PN 14例中で、その9例に脳軟化、5例に脳出血を認めており、彼らの調べた全症例 114例中、それぞれ 13%、9%であったと報告している。我々の調べた 22例でも脳軟化が 9例で最も多く、次いで脳出血、くも膜下出血の順であった。脳軟化は基底核、視床、前頭葉、頭頂葉、後頭葉に多く認められた。その他の文献を通覧しても、一般に PN の軟化巣は上記各部位に好発する傾向を有し、かつ終脳髓質で比較的大きな軟化巣となり、皮質、基底核部では散在性小軟化巣の形をとる様である。

本症例では、前頭葉、頭頂葉、後頭葉の各髓質深部にみられる比較的大きな軟化巣と、基底核、視床部の散在性小軟化巣との二つの type の軟化巣が観察された。

これらのことは、本疾患にみられる軟化巣は、特定の血管支配領域に生ずるというより、むしろ病変血管の太さや、その血流支配領域の大小によって規定される事を示すものであろう。この点に関して、大塚ら⁶⁾は、大脳皮質、基底核部では血管分布が豊富で、1個の小動脈による血液供給野が限定されるのに反し、髓質では、比較的大きな血流供給野が存在することになり、従って髓質では、より大きな軟化巣が出現しやすいと指摘している。

ところで、本症例にみられた血管病変と軟化巣との病理学的 stage を対比すると前頭葉、頭頂葉では、血管病変は Arkin の分類の第 I 期であり、軟化巣の方は比較的新鮮な病巣と中等度に古い病巣とがみられた。基底核、視床、小脳では、多核好中球浸潤を認める新鮮軟化巣から、脂肪顆粒細胞が diffuse に出現し glia 反応を伴う中等度に古い軟化巣などと共に、第 II 期、第 II 期～第 III 期の血管病変がみられた。このことは、血管病変の病期に対応して軟化巣も種々の stage のものが出現するものと考えられ、同一部位における、このような種々の段階の軟化巣の併存ということが第 2 の特徴であった。

PN の軟化巣の発現機序としては、動脈内腔

の狭小化、血栓形成等による血液循環障害が主要原因であるが、その他の因子としては高血圧症があげられる。

高血圧症は、PN の約半数に見られる症状であり、高血圧症においても類線維素変性がみられることが報告されている¹⁰⁾。本症例は、数年来、高血圧症に罹患しており、従って血管病変に何らかの影響を及ぼしているものと推測される。特に右橋底部の陳旧性軟化巣は、PN による変化というより、むしろ高血圧症に由来する病変と考えられた。

(3) その他の所見

本症例では、以上の所見のほか延髄錐体路で軽度の脱髓を思わせる所見が得られたが、これは内包部軟化巣による下行線維系の二次的脱髓現象と考えられた。

ところで、松下ら¹⁷⁾の症例(症例 14)では、半卵円中心、内包部の小軟化巣と共に、延髄錐体路変性もみられ、この錐体路変性を二次的変性として説明し得るかどうかが疑問であると指摘している。又大塚ら⁶⁾の症例(症例 7)でも、間脳から両側の側頭葉髓質に軽度の脱髓を認めており PN の脳実質病変の一つの形として原発性脱髓も完全に除外できないのではないかとしている。従って PN の脳実質病変の一つの可能性として、脱髓変化についても今後検討されるべき問題であろう。

〔3〕鑑別疾患

1952年、Zeek¹⁸⁾は、形態学的に小血管の fibrinoid 変性と炎症性反応を呈する疾患を necrotizing angitis と総称し、その中に hypersensitivity angitis, allergic angitis, periarteritis nodosa, temporal arteritis が含まれると指摘した。その後、SLE, Wegener's granuloma, thromboangitis obliterans, Schönlein-Henoch's purpura, rheumatic fever 等も necrotizing angitis の所見を呈することが長沢と柴田¹⁹⁾によって報告されている。

Allergic granulomatous angitis は、1951年 Churg ら²⁰⁾が PN から分離した疾患であるが、長い経過の気管支喘息が突然悪化し、高熱、皮下結節、リンパ腺腫脹、高度の好酸球増

多症を認めるもので、組織学的には、壊死性血管炎、類上皮細胞、巨細胞を主とする肉芽腫性変化が特徴である。小川ら²¹⁾の症例がこれであり、反復する喘息発作、蕁麻疹を繰り返すうちに視力障害、腎障害、高度の好酸球増多症を呈し、くも膜下出血、脳出血で死亡し剖検上、好酸球浸潤を伴うPN像が認められている。

Wegener's granuloma は気道の壊死性、肉芽腫性病変、各臓器に分布する動静脈壊死性血管炎、糸球体腎炎を特徴とする。肉芽腫性変化による眼球突出がみられることがある。伊予田の症例(症例13)⁷⁾は、両眼性偽腫瘍で初発したPN例であり、副鼻腔炎の合併がみられたことから Wegener's granuloma との関連を示唆する症例と考えられよう。症例2と症例10とは、病理学的に hypersensitivity angitis と診断された例であるが、この場合には、PNよりも細かい動脈や毛細管に壊死性血管炎が好発し、又組織学的には、殆ど同時期の病変から成ることが特徴とされている。Thromboangitis obliterans generalisata では脳病変も認められ、Asangら²²⁾は、その72例のうち32%に、又 Julitz²³⁾は14例中6例に脳病変を認めている。脳型では、脳実質内の動脈に種々の stage

の血栓形成と血管内膜炎が認められ、中膜、内弾性板は保たれる傾向にある。軟化巣は、病巣血管の支配域に、比較的広範囲に出現する場合と、小軟化巣が多数、散在性に出現する場合とがある。

1959年、Cravioto と Feigin²⁴⁾は、選択的に中枢神経系血管に肉芽腫性病変を認めた8例を“non-infectious granulomatous angitis with a predilection for the nervous system”として報告している。即ち全例とも中枢神経症状のみを呈し、病理学的には中枢神経系の種々の大きさの血管の、特にその内膜、外膜にリンパ球、単核細胞の著明な浸潤、多核巨細胞の出現、及び肉芽形成等が認められた。中膜は侵襲からまぬがれる傾向にあった。病変部位は、2例で他臓器にごく軽度の血管炎を伴っていたが、他は全て中枢神経血管のみであった。彼らは、この疾患を新しい clinical entity として提唱している。

以上、中枢神経症状を呈するPNの臨床上、病理学上の問題点について考察してきたが、我国の報告例では、神経病理学的立場からの報告例が意外に少なく、今後さらに詳細な病理学的検討が必要と思われる。

文 献

- 1) Kussmaul, A. and Maier, R.: Über eine bisher nicht beschriebene eigentümliche Arterienerkrankung (Periarteritis nodosa), Dtsch. Arch. Klin. Med., 1: 484—517, 1866.
- 2) Nuzum, L. J. and Nuzum, J. W.: Polyarteritis nodosa: Statistical review; one hundred seventy-five cases from the literature and report of a “typical” case, Arch. Int. Med., 94: 942—955, 1954.
- 3) Malamund, N. and Foster, D. B.: Periarteritis nodosa. Clinicopathologic report, with special reference to central nervous system, Arch. Neurol. Psychiat., 47: 828—838, 1942.
- 4) Griffith, G. C. and Vural, I. L.: Polyarteritis nodosa. A correlation of clinical and postmortem findings in seventeen cases, Circulation, 3: 481—491, 1951.
- 5) Ford, R. G. and Siekert, R. G.: Central nervous system manifestation of periarteritis nodosa, Neurology, 15: 114—122, 1965.
- 6) 大塚良作, 鳥居方策, 伊崎公德, 武川昭男: 結節性動脈周囲炎の脳病理—2症例の臨床病理学的検討—, 精神誌, 67: 1220—1239, 1965.
- 7) 伊予田 忠: 結節性動脈周囲炎に見られた両眼性偽腫瘍の1症例について, 眼臨医報, 59: 1084—1090, 1965.

- 8) 成田一成, 南川 紀, 吉沢孝夫: 脳底動脈瘤破裂により死亡した結節性動脈周囲炎の1症例について, 共済医報, 21: 63—66, 1972.
- 9) Gilbert, W. S. and Talbot, F. J.: Cogan's syndrome; signs of periarteritis nodosa and cerebral venous sinus thrombosis, Arch. Ophthal., 82: 633—636, 1969.
- 10) Oliver, M. and Beller, A. J.: Chiasmal arachnoiditis as a manifestation of generalized arachnoiditis in systemic vascular disease, Brit. J. Ophthal., 52: 227—235, 1968.
- 11) 井形昭弘, 納 光弘: 膠原病における精神神経症状, 西日皮膚, 36: 759—765, 1974.
- 12) Arkin, A.: Clinical and pathological study of periarteritis nodosa. A report of 5 cases, one histologically healed, Amer. J. Path., 6: 401—426, 1930.
- 13) 林 輝昭, 松浦俊雄, 酒井 徹, 湯田昭彦: Landry 麻痺を呈した結節性動脈周囲炎の1剖検例, 日内会誌, 54: 808—816, 1965.
- 14) Jellinger, K.: Zur Rückenmarksbeteiligung bei Periarteritis nodosa, Beitr. z. Path. Anat., 129: 1—12, 1963.
- 15) 近 寅彦: 多発性動脈炎(PN)における脳病変, 新潟医学会誌, 77: 553, 1963.
- 16) 大山泰雄: 動脈病変の電子顕微鏡的研究, 日病会誌, 51: 146, 1962.
- 17) 松下 正明, 竹内 節子, 皆川 正男: 錐体路変性を伴った結節性動脈周囲炎の1例, 神経進歩, 10: 359, 1966.
- 18) Zeek, P. M.: Periarteritis nodosa, a critical review, Amer. J. Clin. Path., 22: 777—790, 1952.
- 19) 長沢俊彦, 柴田整一: 結節性動脈周囲炎及びその周辺疾患, 日本臨床, 22: 57—66, 1964.
- 20) Churg, J. and Strauss, L.: Allergic granulomatosis, allergic angitis and periarteritis nodosa, Amer. J. Path., 27: 277—301, 1951.
- 21) 小川 澄, 斎藤敏夫, 山川邦夫: 結節性動脈周囲炎の1例, 日内会誌, 45: 912, 1946.
- 22) Asang, E. and H. Mittelmeier: Die systematisierte Endoangitis obliterans, Arch. Kreisf.-Forsch., 26: 143—217, 1957.
- 23) Julitz, R.: Die Klinische Ausdrucks formen der Endarteritis obliterans und ihre Differentialdiagnose, Ztschr. Ges. Inn. Med., 8: 343—361, 1953.
- 24) Cravioto, H. and Feigin, I.: Non-infectious granulomatous angitis with a predilection for the nervous system, Neurology, 9: 599—609, 1959.

図 説 (2—7)

- Fig. 2.** Miliary gross softenings are scattered bilaterally in the putamen, globus pallidus and internal capsule. Relatively large softenings are present in the white matter of bilateral cerebral hemispheres. Frontal section through the basal ganglia. Woelcke, $\times 0.87$.
- Fig. 3.** Artery showing inflammatory stage of infiltration with neutrophils and lymphocytes in hyalinized thickening media and adventitia. Partial destruction of intima and elastica interna is also present. Right cerebellar hemisphere. Hematoxylin and eosin, $\times 104$.
- Fig. 4.** Artery showing inflammatory stage of infiltration with neutrophils and lymphocytes. Right cerebellar hemisphere. Hematoxylin and eosin, $\times 416$.
- Fig. 5.** Relatively fresh softenings composed of fat-laden macrophages and perivascular infiltration of neutrophils and lymphocytes. Right basal ganglia. Hematoxylin and eosin, $\times 208$.
- Fig. 6.** Fat-laden macrophages within the moderately old softening. Right thalamus. Hematoxylin and eosin, $\times 208$.
- Fig. 7.** Area of fresh softening contained of polymorphonuclear neutrophils, lymphocytes and a small number of macrophages and eosinophilic droplets. Left basal ganglia. Hematoxylin and eosin, $\times 104$.

