神経ベーチェット病の病理学的研究 Pathological Studies on Neuro-Behçet's Disease

林 博 俊*
HIROTOSHI HAYASHI, M.D.

神経ベーチェット病は、ベーチェット病の中でも臨床経過が長く、かつ重篤で、20歳から40歳代の働き盛りの男性に多い。その病理学的特徴は、脳幹に主座をもつ脱髄病変の目立つ再発性の非特異的播種性髄膜脳炎で、肉眼的には種々の程度の萎縮がみられ、組織学的には好中球の出現や膿瘍の形成といった急性炎症像から、小軟化巣、脱髄、グリアの増生、好銀線維の増加といった陳旧性病変までみられ、かつ両者が混在するのが特徴的である。感染性脳病変との対比で、陳旧性病変における間葉系、特に膠原線維の反応が弱く、ウイルス脳炎の如き神経細胞の選択的障害や核内封入体などみられず、一部の症例ではあるがウイルスは検出されなかった。血管病変としては、血管周囲性のリンパ球、組織球の浸潤と層状線維化が特に静脈系に目立ったが、内膜側は保たれており、閉塞性病変は認められなかった。また、小膿瘍内の小血管にフィブリン血栓を認めたが、血栓形成に先行すべき一次性血管炎はみいだせず、結局、血栓は二次的なものと考えられた。また、軟化巣や脱髄病変および炎症性病変と連続性をもたない神経線維間の泡沫細胞の出現が認められたことと、上記の血管病変の性格から、何らかの原因による髄鞘の崩壊に始まる一連の組織病変の発生機序が示唆された。

索引用語：神経ベーチェット病，再発性播種性髄膜脳炎，播種性脳軟化，病理

Keywords : neuro-Behçet's disease, recurrent panmeningoencephalitis disseminata, disseminated softenings, pathology

緒 言

ベーチェット病 (Behçet's disease; 以下べ病と略す) は、1973年 H. Behçet¹⁾により再発性口腔内アフタ性潰瘍、外陰部潰瘍、再発性眼病変を主症状とする1つの entity としてまとめられたが、1941年 P. Knapp²⁾が精神神経症状を合併した症例を初めて報告し、更に1954年 Cavara & D'Ermo³⁾が本病型を特に“neuro-Behçet 症候群”と呼称することを提唱して以来、本症の多彩な精神神

経症状と予後不良の傾向を重視した臨床所見に関するかなりの報告がみられるようになり、神経ベーチェット病 (Neuro-Behçet's Disease; 以下NB病と略す)の症候学的な criteria は、かなり確立されてきた。一方、病理学的には、欧米では Berlin (1944)⁴⁾、本邦では倉田ら (1957)⁵⁾の剖検例の報告を初めとして、以後今日まで多くの報告および研究がなされ、NB病の clinicopathological correlation がかなり解明されてきたが、病理組織学的 criteria の確立には、いまだ不十分な点が多く、NB病も含めたべ病全体の病因はなお明らかではない。

今回著者は、NB病の病理所見を明確にし、かつ原因の手がかりを得るのを目的として、生前NB

* 順天堂大学医学部病理学第一講座

First Department of pathology, Juntendo
University School of Medicine

(March 22, 1984 受付)

Table 1 : Autopsied cases of neuro-Behçet's disease : Clinical datas.

Case No.	Age at autopsy (year)	Sex	Duration of illness		Symptoms					Spinal fluid			Treatment	
			Total	CNS symptoms	Major				Minor	Pressure (mmH ₂ O)	Cell count (per mm ³)	Protein (mg/dl)	Steroid	Others
					Aphthous stomatitis	Skin lesion	Ocular lesion	Genital ulceration						
1	25	M	7y	1y			+	+						
2	45	M	10y	1y7m	+	+	+	-			653~75/3	210~27	+	+
3	35	M	3y5m	2y	+	+	+	+	Joint	210-150 (-8m μ)	24/3	97	+	
4	41	M	7y	2y6m	+	+	+	+		170	55/3		+	
5	57	M	12y	5y	+	+	-	+		195-175	29.44/3	45.5	+	
6	44	M	20y	6y6m	+	+	+	+	Joint Kidney	70	154:63/3	135~24	+	
7	30	M	8y	8y	+	+	-	+			69~11/3	86~19	+	+
8	52	M	8y	8y	+	-	-	-		205-160	2512~341/3	96~50	+	+
9	57	M	21y	17y	+	-	+	+	Joint	250-200	64~6/3	72~37.7	+	+

病と診断された9剖検例の中樞神経系病変につき、病理組織学的に詳細に検索した。また、感染性の脳病変を呈した剖検例を対照例としてNB病における炎症反応の特徴をみいだすと共に、従来病因論的に重要視されている血管病変についても病理組織学的に検討し、若干の知見を得たので、文献的考察を加え報告する。

研究材料および方法

生前、臨床的にNB病と診断され、順天堂大学医学部と関連施設、および他大学医学部において病理解剖された9例を用いた (Table 1)。

臨床的な病型の分類にあたっては、厚生省特定疾患ベーチェット病調査研究班の「ベーチェット病、診断・治療の手びき」(1982年)に準じた。対照として (Table 7)、順天堂大学医学部および関連施設で病理解剖された急性化膿性髄膜炎 (脳) 炎および真菌感染症5例 (症例1~5)、陳旧性髄膜炎および脳膿瘍2例 (症例6~7)、ヘルペス脳炎やヘルペスによると思われるウイルス性脳炎3例 (症例8~10) の計10例を用いた。剔出された各

症例の中樞神経組織は、10%ホルマリン液で固定した後全割し、大切片用と適宜脳幹を中心とした小切片標本の切り出しを行った。また、一部のNB病の症例については、剖検時大脳の半分を即時凍結し、東京大学医科学研究所青山教授に依頼して細菌学およびウイルス学的検索を行った。各切片は、型通りに脱水後パラフィン包埋し、4~10 μ mの厚さに薄切し、Hematoxylin-Eosin染色、Azan染色、Elastica van Gieson染色、鍍銀染色、PAS (Periodic Acid, Schiff) 染色、Klüver-Barerra染色、PTAH染色、Holzer染色等を行った。一部のNB病の症例では、連続切片を作製し、各病変のつながりおよび血管病変について検索を行った。

研究結果

I. 臨床的事項

Table 1の如く、9剖検例はすべて男性で、べ病病型の内訳は完全型3例、不全型5例、疑い1例であった。精神神経症状を含めたべ病の全罹病期間は3年5ヵ月~21年 (平均10.7年) であった。中

Table 2 : Gross findings of neuro-Behçet's disease.

Case No.	Duration of CNS symptoms	Brain weight (g)	Meningeal cloudiness	Atrophy							Arterial sclerosis
				Optic nerve	Cerebrum	Cerebellum	Midbrain	Pons	Medulla oblongata	Spinal cord	
1	1y	1460	—	+	—	—	—	—	—	—	—
2	1y7m		+	+	—	—	—	—	—	—	—
3	2y	1320	—	+	—	—	—	—	—	—	—
4	2y6m		—	—	—	—	—	—	—	—	—
5	5y	1275	—	—	+	—	—	+	—	—	—
6	6y6m	1450	+	+	—	—	—	—	+	—	+
7	8y	1410	+	—	—	—	—	—	—	—	—
8	8y	1240	+	—	—	—	—	—	—	—	—
9	17y	1260	—	—	—	—	+	+	+	—	—

中枢神経系症状出現期間は1年～17年（平均5.7年）であり、病型別では、完全型が平均3.7年、不全型6.5年と、不全型で中枢神経系症状がやや長期にわたる傾向がみられた。剖検時年齢は25歳～57歳（平均42.9歳）で、べ病初発症状出現年齢は約18歳～45歳（平均32.3歳）、NB病症状初発年齢は約22歳～44歳（平均37.2歳）であった。

病型別におけるNB病平均初発年齢には差を認めなかった。9例中7例はべ病の主症状である口腔粘膜・皮膚・眼・外陰部症状のいずれかで発症し、経過中に中枢神経系症状の発現をみたが、他の2例では（症例7、8）、中枢神経系症状で初発し、経過中または同時に他の主症状の発現をみた。その他の副症状として3例に関節炎症状を、1例に蛋白尿出現に続く腎機能低下を認めたが、臨床的に血管系症状や腸型べ病と診断しうる消化器症状を合併したものはなかった。髄液検査では8例に細胞数や蛋白の増加、4例に臨床的な症状の増悪と一致した圧の上昇などの炎症性変化を認めた。

治療としては、8例にステロイド剤投与の記載があり、更に4例では非ステロイド系抗炎症剤や免疫抑制剤の併用が行われた。

II. NB 病の神経病理学的事項

1 肉眼的所見（Table 2）

脳重量は1240gから1460g（平均1345g）で、加齢による重量の減少傾向を認めたが、中枢神経系症状出現期間の長さやべ病各病型との関連において、特定の相関関係はみいだせなかった。

脳の肉眼所見では、軽度から中等度の軟脳膜の混濁を4例に認めたが、明らかな化膿性髄膜炎の所見はなかった。また、軽度の視神経束の萎縮が4例に、大脳前頭葉の軽度萎縮1例、中脳、橋、延髄のいずれかの萎縮が3例にみられ、特に症例9で、橋脳腹側部の著明な萎縮（Fig. 1）が認められた以外は、あまり特記すべき所見が得られなかった。表在血管の変化として、脳底動脈の軽い粥状硬化症が1例に認められた以外、奇形や動脈瘤等の異常はみられなかった。

Case No.	Leptomeninges		Parenchyma								
	Cell infiltration	Fibrosis	Nerve cell degeneration	Hemorrhage	Leukocyte infiltration (abscess)	Demyelination	Gliosis	Softening	Fibrosis		
									Collagen	Elastic fiber	Reti-culin
1	+(L)	-	-	-	-	≡	≡	≡	+	-	≡
2	+(L)	-	+	+	-	+	≡	+	-	-	+
3	≡(L,H)	-	+	+	≡	≡	≡	≡	-	-	+
4	+(L)	-	+	+	-	≡	≡	≡	+	-	+
5	-	-	-	-	-	+	≡	+	-	-	+
6	+(L)	-	-	-	-	≡	≡	≡	-	-	≡
7	≡(L,H)	-	+	+	≡	≡	≡	≡	+	-	+
8	+(N,H)*	-	(+)**	+	(≡)*	≡	≡	-	+	+	≡
9	+(L,H)	-	(+)**	+	-	≡	≡	≡	-	-	≡

L: lymphocyte, H: histiocyte, N: neutrophil

*metastatic meningoencephalitis **binucleated pontine nuclear nerve cell

Table 3 : Histological findings of neuro-Behçet's disease (1)

Case No.	Perivascular cell infiltration		Perivascular fibrosis		Thrombosis		Fibrinoid degeneration	
	Artery	Vein	Artery	Vein	Artery	Vein	Artery	Vein
1	+(L,H)	≡(L,H)	+	≡	-	-	-	-
2	+(L)	≡(L,H)	-	-	-	-	-	-
3	+(L,H,N)	≡(L,H,N)	+	≡	-	-	-	-
4	+(L,H)	≡(L,H)	+	≡	-	-	-	-
5	+(L)	≡(L,H)	-	+	-	-	-	-
6	+(L,H)	≡(L,H)	(≡)*	≡	(+)*	-	-	-
7	≡(L,H,N)	≡(L,H,N)	+	≡	+	+	-	-
8	-	+(L,H)	-	+	-	-	-	-
9	+(L,H)	≡(L,H)	+	+	-	-	-	-

L: lymphocyte, H: histiocyte, N: neutrophil

*with arteriosclerosis

Table 4 : Histological findings of neuro-Behçet's disease (2) : Vascular changes.

2 組織学的所見 (Table 3, 4)

A 軟脳膜の変化: 7例のくも膜下腔に軽度から中等度のリンパ球, 組織球浸潤が特に脳底部に限局することなく散見され (Fig. 3), いわゆる散在性の慢性髄膜炎の様相を呈していたが, 軟脳膜の線維性肥厚は全く観察されなかった。症例8では組織球の他, 少数の好中球の浸潤を認めたが, 後で述べる脳実質の病変と共に, 高度の化膿性腎盂腎炎による全身臓器の敗血症性変化の1つと考えた。

B 脳実質の変化: 全例に血管周囲性リンパ球, 組織球浸潤, ミクログリアや星形グリアの増生を

伴った髄鞘の破壊と (Fig. 4), 8例に小軟化巣の形成 (Fig. 2) と軟化巣におけるグリア線維, 好銀線維, 毛細血管の増生が種々の程度に認められた (Fig. 5, 6)。症例5ではこれらの変化は軽く, 大脳前頭葉皮質を中心として小軟化巣が散見されたのが特徴的であった (Fig. 7)。

以上の慢性の脳実質炎および陳旧性変性病変に共存して, 著明な急性化膿性腎盂腎炎, 敗血症を伴った1例を除き, 2例に急性病変というべき境界不鮮明な好中球浸潤巣が橋脳を中心として散見され, 激しいところでは小膿瘍の形をとり, 中心部の壊死と共に病巣内の小血管内に線維素血栓の

Site \ Case No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Cerebral cortex	—	+	+	—	+	—	+	—	—
Cerebral white matter	—	+	+	+	+	卅	卅	+	+
Striatum	+	+	卅	+	+	卅	+	—	—
Pallidum	卅	+	卅	+	+	卅	卅	—	+
Internal capsule	卅	卅	卅	卅	+	卅	卅	—	卅
Thalamus	卅	+	卅	卅	+	卅	卅	+	+
Hypothalamus	—	+	+	+	+	—	卅	—	—
Hippocampus	卅	+	+	+	+	—	卅	—	—
Optic tract	+	卅	+	—	—	+	+	—	—
Midbrain	卅	卅	卅	卅	+	卅	卅	卅	卅
Pons	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
Medulla	卅	卅	卅	卅	+	卅	卅	卅	卅
Cerebellum	+	+	+	+	+	+	卅	—	+
Spinal cord	卅	+	卅	+	—	卅	卅	卅	卅

Table 5 : Distribution of pathological changes in neuro-Behçet's disease.

Authors	Magni (1951)	Mii, et al. (1962)	Sasaki (1966)	Stefani, et al. (1971)	Kaneko, et al. (1976)	Our cases	
						Case 3	Case 7
Age (yr)/Sex	27/M	47/M	18/M	14/M	52/M	35/M	30/M
Cerebral cortex					+		
Cerebral white matter		(+)					+
Striatum				+			+
Pallidum				+			+
Internal capsule				+	+		+
Thalamus				+			
Hypothalamus							
Hippocampal formation				+	+		+
Optic tract							
Midbrain	(+)						+
Pons		(+)			+	+	+
Medulla oblongata		+			+	+	+
Cerebellum							+
Spinal cord			+			+	+

+*: described as "basal ganglia" (+): infiltration in perivascular space only

Table 6 : Distribution of leukocytic infiltration in neuro-Behçet's disease with previously reported cases in the literature.

形成が1例認められた (Fig. 8).

以上の病変の他, 孤立性の泡沫細胞 (組織球) の浸潤, 集簇が散見された (Fig. 9). 連続切片による検索で, いずれも他の軟化巣や脱髄性病変とは明らかな連続性ないしは関連性をもたず, 近傍の血管周囲に同様の組織球と少数のリンパ球浸潤が散見される以外, 急性や慢性炎症性細胞浸潤もみられなかった.

これらの神経線維や間質の変化に比べ, 神経細胞自体の変性は軽く, 6例に軽い虚血性変化と, 小軟化巣や組織壊死に伴った脱落が認められたにすぎない (Fig. 3, 7). また2例に, 2核を有するやや腫大した橋核神経細胞が少数認められたが,

ニッスル顆粒は比較的保たれており, 封入体は認められなかった (Fig. 10).

C 血管病変について (Table 4): 前述の如く1例のみ表在血管の一部に, 軽度の粥状硬化が認められた以外, 太い血管系には, 軟脳膜のリンパ球, 組織球浸潤に伴った血管周囲性細胞浸潤があるだけで, 血栓や動脈瘤の形成はみられなかった. 脳実質の小血管系では, 比較的びまん性の血管周囲性リンパ球, 組織球浸潤が種々の程度で全例に認められ, 特に静脈系に目立った (Fig. 3, 11). また, 主として小静脈周囲に層状の膠原線維や好銀線維の増加が散在性にみられたが (Fig. 11), 内腔の狭窄をきたすような所見に接しえなかった.

小動脈周囲にも同様の所見を認めたが、静脈系に比して軽度であった。症例7で、橋脳の著明な好中球浸潤巣（小膿瘍）に線維素血栓、血管壁の線維素の析出をみたが、連続切片による検索で、血栓は同一血管の小膿瘍内に位置した部分にのみ認められ、実質の好中球浸潤に先行すべき血管壁の炎症性変化、変性、血栓形成は認められなかった（Fig. 12）。

3 病変の分布 (Table 5)

NB病における組織病変の分布はかなり広範におよんでいたが、9例の病変の頻度・強度でみると、橋脳・中脳・延髄が最も高度に侵されており、次いで内包・視床・淡蒼球および大脳白質

の一部、小脳・線状体の他、脊髄では、本研究では大部分上部頸髄のみの検索ではあったが、薄束を含む脊髄伝導路の脱髄性病変が目立った（Fig. 13）。更に一部の症例ではあるが、大脳皮質や視索にも散在性のグリア結節や軽い萎縮といった変化がみられた。特に急性病変を伴った2例の好中球浸潤巣の分布だけをみても、橋脳や延髄といった脳幹を中心とした拡がり認められた（Table 6, Fig. 14）。

4 細菌学的・ウイルス学的検索

急性病変を伴った症例7と、陳旧性病変のみの症例2、6について行ったが、症例2で *Corynebacterium acne* が証明されただけで、他では細菌

Case No.	Age at autopsy	Sex	Brain weight (g)	Pathological diagnosis	
				Central nervous system	Others
1	10 m	M	1010	acute suppurative meningitis	aspiration bronchiopneumonia subacute splenitis
2	64 y	F	1160	acute suppurative leptomeningitis	liver cirrhosis, B type splenomegaly with acute splenitis
3	73 y	M	1380	acute suppurative meningitis	old and acute myocardial infarctions diabetes mellitus
4	70 y	F	1160	acute suppurative leptomeningitis microscopic embolic aspergillus abscess	systemic lupus erythematosus diffuse interstitial pneumonia with abscess
5	74 y	M	1490	microscopic embolic candida abscess	disseminated candidiasis pulmonary abscess
6	32 y	M	1580	old brain abscess leptomeningitis fibrosa cerebrales	(local autopsy)
7	45 y	F	1265	old brain abscess	aspiration bronchiopneumonia with abscess
8	22 y	M	1400	herpes simplex encephalitis	candidiasis of lung, pleura, peritoneum and stomach
9	47 y	F	1650	herpes simplex encephalitis	focal bronchiopneumonia
10	74 y	F	1290	herpes encephalomyelitis	herpes zoster infection of lip skin carcinoma of thyroid gland

Table 7 : Autopsied cases of infections disease (control cases).

Case No.	Leptomeninges				Parenchyma												Thrombosis	
	Cell infiltration	Fibrosis	Nerve cell degeneration	Hemorrhage	Leukocyte infiltration	Gliosis	Demyelination	Softening	Fibrosis	Collagen	Elastic	Reticulin	Artery	Vein	Artery	Vein		
1	+++ (N,H)	+	+	-	+	++	+	-	+	+	-	++	++ (N,H)	++ (N,H)	-	+		
2	+++ (N,H)	+	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	+(N,H)	++ (N,H)	-	-		
3	++ (N,H)	-	-	+	-	++	-	-	+	+	-	++	++ (N,H)	+(N,H)	-	-		
4	+++ (N,H)	+	+	-	+	++	+	-	-	-	-	-	+(N)	+(N)	+	+		
5	+(N,H)	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	+(N)	+(N)	-	-		
6	+(L,H,P)	++	+	++	+	++	+	++	++	++	++	++	++ (L,H,P)	++ (L,H,P)	-	-		
7	+(L,H)	+	+	-	-	++	+	++	++	+	++	++	+(L,H)	++ (L,H)	-	-		
8	++ (L,N,H)	+	++	+	+	++	++	-	-	-	-	+	-	+(L)	-	-		
9	++ (L,H)	-	+	-	+	++	++	++	-	-	-	+	++ (L)	++ (L)	-	-		
10	-	-	+	-	-	++	++	-	-	-	-	-	-	+(L)	-	-		

L: lymphocyte, H: histiocyte, N: neutrophil, P: plasma cell

*perivascular fibrosis only

Table 8 : Histopathological changes of control cases.

Fig.19 : Distribution of pathological changes at the cerebrum : Case 8 of control group.

やウイルスは検出されなかった。

III. 対照例（感染性炎症性脳病変）について (Table 7)

1 組織像 (Table 8) : 急性期の化膿性髄膜炎では、軟脳膜に組織球を混じた多数の好中球の浸潤と軽度の線維素性滲出液がみられ、髄膜脳炎の例では、脳表層の血管周囲腔に同様の炎症細胞浸潤と反応性好銀線維の増生がみられたが、血管自体の破壊は少なかった。慢性あるいは陳旧性髄膜炎の症例では、血管壁（外膜）より増生してきた膠原線維による軟脳膜の高度の器質化がみられ、それに接した脳皮質表層に星形グリアの集簇を認めた (Fig. 15)。

真菌を含む感染の原発巣が他臓器に認められ、血行性に脳実質に膿瘍を形成した症例では、血管を中心とした比較的限局性の好中球集簇や血管内真菌塞栓が認められたが、これらが陳旧化したものでは、病変部周囲に星型グリアやグリア線維、小血管の増生と、二次的な血管の炎症により、血管壁より反応性に増生した膠原線維を主とした厚い結合織性被膜の形成がみられた (Fig. 16, 17)。また真菌塞栓の古い病巣として、血管を中心とした小肉芽腫の形成がみられた。

ヘルペス脳炎の症例では、血管周囲性リンパ球浸潤が種々の程度でみられた他、特に大脳側頭葉

を中心とした灰白質、白質の変性と神経細胞の変性、壊死、脱落が著明に認められた (Fig. 18)。

2 病変の分布：好中球の出現をみた化膿性髄膜炎または髄膜脳炎の病変は、限局性あるいはびまん性に軟脳膜とその近傍の脳表層に認められた。また、脳膿瘍の多くも表在性の病変で、腎臓や肺などの感染源から血行性に脳深部に膿瘍の形成をみた症例でも、その分布は均一でなく、特に脳幹やその周辺に集中することがなかった。ヘルペス脳炎の例では、両側の大脳側頭葉灰白質のほぼ全層と白質に主病変の分布をみた (Fig. 19)。

考 察

I. 臨床的事項

臨床的にべ病におけるNB病の発生頻度は報告者によりまちまちで、本邦では塚田ら⁶⁾の8.2%、清水ら⁷⁾の9.6%から田中らの26.6% (文献6より引用)、欧米でもFranceらの9.1%からHermannの22.5% (いずれも文献6より引用)と多少差があるが、性別ではいずれも圧倒的に男性に多く、予後が不良とされている。最近の本邦のべ病剖検例でも、同様に予後の重篤な血管べ病や腸型べ病よりNB病の死亡例が圧倒的に多く、死亡年齢の多くは20～50歳台に分布し、男性例が圧倒的に多い⁸⁾。

自験例の特徴は、1) 全例が男性であること、2) ベ病の定型的症状および神経症状の初発年齢が20歳前後から40歳代の働き盛りの年代であり、罹病期間がベ病全体を含め非常に長いこと、3) 大多数の症例がベ病の定型的症状で発病し、経過中にNB病を併発しているが、最初から神経系症状で発症するものもあることなどである。NB病が男性に多い理由として、性ホルモンとの関与が疑われているが定説はない⁷⁾。またNB病と他の病型との合併に関して、Be&Dalgaardら⁹⁾、Sulheimら¹⁰⁾、倉田ら⁵⁾は腸型ベ病と思われる消化器病変の合併を、村上ら¹¹⁾は血管型ベ病の合併を報告している。自験例では、臨床的にも病理学的にもそれら重篤病変の明らかな合併を認めなかったが、関節および腎症状の併発がみられたものがあり、ベ病が全身性の疾患であることを示唆するものと思われた。

II. 神経病理学的事項

自験例では肉眼的に、脳幹から大脳皮質にかけて種々の程度の萎縮をみたが、McMenemyら¹²⁾や宮川ら¹³⁾も同様の变化をみている。しかし、中田ら¹⁴⁾の症例の如き慢性炎症性変化としての軟脳膜の線維性肥厚や、宮川らの症例の如き萎縮に伴った著明な脳室の拡大を呈したものはなかった。

病理組織学的所見について、Berlin⁴⁾以来多数の剖検例の報告に詳細な記載がなされており、その変化は、脳幹を中心としたEncephalopathy¹²⁾や脱髄性脳脊髄炎¹⁵⁾、慢性播種性脳脊髄炎¹⁶⁾、Panmeningoencephalitis disseminata chronica¹⁷⁾など報告者、症例によりまちまちである。その一般的組織所見の大多数は自験例でもみられた如く、血管周囲性のリンパ球浸潤、脳実質の泡沫細胞の出現と小軟化巣の形成、グリア増生、神経線維や髄鞘の崩壊、軟化巣における好銀線維と毛細血管の増生などで、これらの病変は、一般炎症論からいえば非活動性の病変で、時間的因子を考慮するならば、ある程度時間を経た陳旧性の変化、ないしはNB病における寛解期の組織像と考えられる。

以上の陳旧性病変に加えRubinsteinら¹³⁾やUlri-

ch¹⁹⁾は、壊死病変を伴ったNB病剖検例を、また三井²⁰⁾は、軟脳膜の一部および脳実質のほぼ全域に血管周囲性細胞浸潤がみられPanmeningoencephalitis disseminata chronicaの像があり、更に、延髄に好中球浸潤を伴った膿瘍形成をみた症例の報告をしている。同様の報告例は比較的少なく²¹⁾⁻²⁴⁾自験例においても2例のみに好中球の脳実質への浸潤、小膿瘍の形成など、NB病における急性炎症性病変ともいえるべきものが、陳旧性病変と共存して認められた。ここで、二次感染との鑑別が問題となるが、西山²⁵⁾、鹿野ら²⁶⁾によるベ病の皮膚、眼の病理組織学的研究で、急性期病変における好中球の浸潤は報告されており、またTable 6の如き脳実質、特に脳幹を中心とした拡がり、陳旧性病変との共存、急性炎症の起因となるべき細菌やウイルスを検出しえなかったことなどより、ベ病の皮膚、腸などにみられる活動性の炎症性反応に類似性を求めることができ、NB病の急性増悪病変として差しつかえないものと思う。

渡辺²⁷⁾は、腸型ベ病における結合織性反応、特に膠原線維の増生の弱さを指摘しているが、NB病においても同様の組織反応が観察された。本症の再燃時には、臨床像に対応した化膿性脳炎の如き激しい急性炎症がおきていることが推測されるが、対照例の陳旧性髄膜脳炎や脳膿瘍でみられたような膠原線維を主体とした線維化ないしは線維性被膜の形成を全く認めなかった。脳実質における間葉系の反応様式が他臓器と異なる点を考慮にいれても、長い臨床経過をとる本症において、リンパ球や組織球の浸潤を伴うにもかかわらず、軟脳膜の線維化がみられないことは特記すべきことであり、細菌感染を否定しうる所見である。また自験例の如く、本症に大脳皮質病変が認められ、特にそれが強調された病理組織像を示すものを、Cerebrocortical typeのNB病とする報告²⁸⁾もみえるが、ヘルペス脳炎と異なり、大脳皮質全層にわたる変性、壊死と神経細胞の選択的障害などは認められず、ウイルス(少なくともヘルペス・ウイルスによる)感染説¹¹⁸⁾²⁹⁾の一角を崩す所見と考える。しかし、自験例の橋脳に認められた2核の神

経細胞は文献的にも散見され、¹²⁾³⁰⁾特に生田ら³¹⁾はNB病の特徴的な神経細胞の所見とみており、封入体が認められないにしろ、ウイルスの関与も疑われるが、症例数が少ないこともあり、著者は明らかにし得なかった。

NB病の脳病変の原因として、McMenemyら¹²⁾は血栓あるいは何んらかの循環不全をあげており、十束ら³²⁾は反復して再燃する小血管炎が根底にあるとしている。また古くから臨床的に、血管造影による静脈血栓の証明から、NB病の原因を血栓病に求めた報告もみられる³³⁾。他方、Abrahamら³⁴⁾はNB病の初期変化は血管周囲性の脱髄であると述べている。自験例でも、急性炎症像を示した1例の小膿瘍内に位置する小静脈に線維素血栓を認めたが、それはあくまでも膿瘍内に限られており、血栓形成に先行すべき一次性血管炎の所見をみいだせず、静脈系にやや目立つ血管周囲性のリンパ球および組織球浸潤と層状線維化はみられたものの、それが原因で血管が閉塞したり、内膜側への炎症性細胞浸潤による内膜炎の所見に接することがなかった。以上より、膠原病にみられるような一次性血管炎や血管閉塞による循環障害により、NB病の強い脱髄性変化や散在性の小軟化巣が形成されるとは思えない。

では、神経細胞や血管系以外のどこに、病変のPrimaryがあるのだろうか？自験例で、軟化巣や系統的脱髄性病変と関連しない神経線維間の泡沫細胞出現を連続切片で観察しており、やはり何んらかの原因により髄鞘の崩壊がおこり、その崩壊産物を喰食するが如く泡沫細胞（組織球系）が血管より遊走してくるものと思われる。ひきつづき炎症細胞の浸潤（初期には好中球）と、それに伴った血管周囲炎が起こり、血管の二次的炎症による二次的な脱髄や小軟化巣の形成、更にはその髄鞘崩壊産物を処理するための泡沫細胞の出現といった一連のcycle（Table 9）が考えられる。NB病における脱髄が一次性か二次性かは議論の分かれるところだが³⁵⁾、病理組織学的立場からは、初期病変としての髄鞘の崩壊をみのがせないものと考え

Table 9 : Probable pathogenesis of neuro- Behçet's disease.

最後に脊髄病変は、Goll 索などの上行、下行伝導路、錐体路の変性など、一般に副次的病変と考えられているが³⁶⁾、水野ら²⁸⁾は下部病変を欠くことから combined degeneration と類似しており、二次変性と考え難いと述べている。自験例では、一般に Waller 変性と考えられる病変を散見しているが、系統的検索を全例について行えず、結論をだし得なかった。

結 論

NB 病 9 剖検例について、血管病変を含む脳病変の特徴について病理学的に精査し、次の結論を得た。

- 1 臨床的に全例男性で、NB 病初発年齢はべ病一般とほぼ同じ20歳から40歳台に多く、経過が長く、神経系症状で初発するものもあった。
- 2 病理組織学的には、脱髄病変の目立つ再発性の非特異的播種性髄膜脳炎で、以下の特徴が認められた。

① 炎症性変化は、急性のものから陳旧性のものまで同時に共存し、多彩であった。

② 陳旧性病変における間葉系、特に膠原線維の反応が非常に弱かった。

③ 神経細胞は比較的良く保たれており、選択的に障害されることはなかった。

④ 初期病変としての一次性血管炎や一次性血栓形成はみいだせなかった。

⑤ 病変の主座は脳幹にあるが、広範に拡がることがわかった。

- 3 髄鞘の崩壊に伴う孤立性の泡沫細胞の出現を

初期病変とみなし、一連の組織病変の発生機序が示唆された。

稿を終えるに臨み、福田芳郎教授の御校閲に深謝致します。日頃御指導、御鞭達を賜っている高木俊孝元助教授、桑原紀之助教授に心から感謝致します。研究材料の提供を受けた稲葉午朗博士（七沢病院）、瀬戸輝一教授（帝京大学医学部病理）、前田隆英教授（関西医科大学病理）、谷中誠博士（越ヶ谷市立病院検査科）、ウイルス学的検索に御協力頂いた青山友三教授（東京大学医科学研究所病理）、並びに、材料提出および標本作製に御協力頂いた教室員、技術員各位に感謝致します。

なお本論文の要旨は、第24回日本神経病理学会学術研究会、およびXth European Congress of Rheumatologyにおいて発表した。

本研究は厚生省特定疾患研究費によった。

文 献

- Behçet, H.: Über rezidivierende, aphtöse, durch ein Virus verursachte Geschwüre am Mund, am Auge und an den Genitalien. *Derm. Wschr.*, **105**; 1152~1157, 1937
- Knapp, P.: Beitrag zur Symptomatologie und Therapie der rezidivierenden Hypopyoniritis und der begleitenden aphtösen Schleimhauterkrankungen. *Schweiz. med. Wochenschr.*, **71**: 1288~1290, 1941
- Cavara, V. & F. D'Ermo: A case of Neuro-Behçet's Syndrome. *XVII Concilium ophthalmologicum Acta*, Vol. III: 1489, 1954
- Berlin, C.: Behçet's syndrome with involvement of the central nervous system. Report of a case, with necropsy, of lesions of the mouth, genitalia and eyes; review of the literature.: *Arch. Dermatol. Syph.*, **49**: 358~359, 1944
- 倉田富助, 石川昱夫: 脳脊髄の瀰漫性脱髄性變化を伴った Behçet 氏症候群の 1 剖検例. *日病会誌*, **46**: 427, 1957
- 塚田貞夫, 山崎泰助, 伊予 進, 西尾 功, 橋本之方, 松原藤継: Neuro-Behçet 症候群——2 例の報告と文献的考察. *最新医学*, **19**: 1533~1541, 1964
- 清水 保, 松村則孝, 荻野鉄人: Neuro-Behçet 症候群の臨床. *内科*, **25**: 444~453, 1970
- 福田芳郎, 渡辺 勇, 張 有福, 林 博俊: ペーチェットの病理. *臨床免疫*, **15**: 362~369, 1983
- Bøe, J., Dalgaard, J.B. & D. Scott: Mucocutaneous-ocular syndrome with intestinal involvement. *Amer. J. Med.* **25**: 857~867, 1958
- Sulheim, O., Dalgaard, J.B. & S.R. Andersen: Behçet's syndrome—Report of cases with complete autopsy performed. *Acta Path. Microbiol. Scand.*, **45**: 145~158, 1959
- 村上俊一, 島峰徹郎: Behçet 症候群における大血管病変. 厚生省特定疾患ペーチェット病調査研究班昭和48年度研究業績, 98~104, 1974
- McMenemy, W.H. & B.J. Lawrence: Encephalomyelopathy in Behçet's disease—Report of necropsy findings in two cases. *Lancet*, **2**: 353~358, 1957
- Miyakawa, T., Murayama, E., Deshimaru, M., Shikai, I. & S. Kozuma: Neuro-Behçet's disease showing severe atrophy of the cerebrum. *Acta neuropath.(Berl.)*, **34**: 95~103, 1976
- Nakata, K. & T. Murakami: Neuro-Behçet's syndrome—Report of an autopsy case. *Bulletin of the Osaka Medical School*, **10**: 105~119, 1964
- 諏訪紀夫, 笹野伸昭, 橘 芳雄: Behçet 氏病の 1 剖検例. *日病会誌*, **49**: 789~790, 1960
- 十束支朗, 松本 胖, 谷川久一, 村越康一, 高木良章: Behçet 氏症候群を伴った慢性播種性脳脊髄炎の 1 剖検例: *精神神経学雑誌*, **66**: 883~892, 1964
- 端 宣夫, 堤 重年, 中田勝次, 村上哲也: Neuro-Behçet 症候群の 1 剖検例. *精神神経学雑誌*, **67**: 123~133, 1965
- Rebinstein, L.J. & H. Urich: Meningo-encephalitis of Behçet's disease. Case report with pathological findings. *Brain*, **86**: 151~160, 1963
- Ulrich, J.: Nekrotisierende Enzephalitis des Hirnstammes, unterdem Bild einer Multiplen Sklerose verlaufend (Behçetsche Krankheit?). *Deutsch. Z. Nervenheilk.*, **186**: 367~378, 1964
- 三井 尚: Neuro-Behçet's syndrome—Neuro-Behçet の一剖検例およびその病理組織学的考察. *岡山医学会雑誌*, **73**: 821~841, 1961
- Magni, S.: Behçet's disease with meningoencephalitic involvement (abstr.). *Arch. Neurol. Psychiatry*, **69**: 408~409, 1953

- 22) 佐々木基義：Neuro-Behçet 症候群の 1 剖検例 (会). 日病会誌, 55 : 265~266, 1966
- 23) Stefani, F.H., Rothmund, E.& A.P. Anzil: Beitrag zur Neuro-pathologie des Morbus Behçet. Morphologische Befunde bei einem kind. Arch. Psychiatr. Nervenkr., 214 : 80~96, 1971
- 24) Kaneko, H., Nakajima, H., Okamura, A., Fukase, M., Katano, A., Hōjō, H.& S. Ishikawa: Histopathology of Behçet disease. Review of the literature with a case report. Acta path. Jap. 26 : 765~779, 1976
- 25) 西山茂夫：Behçet 病の臨床的考察. 日皮会誌, 69 : 1139~1185, 1959
- 26) 鹿野信一：宿題報告 (III) ——Behçet 氏病に於ける病理について. 日眼会誌, 64 : 313~343, 1960
- 27) 渡辺 勇：腸管型 Behçet 病の病理組織学的研究. 順天堂医学, 25 : 450~473, 1979
- 28) 水野成徳, 馬場正之, 高屋豪瑩：Neuro-Behçet 病 (Cerebro-cortical type). 日本臨床, 35 (秋季増刊号) : 364~365, 1977
- 29) Evans, A.D., Pallis, C.A.& J.D. Spillane: Involvement of the nervous system in Behçet's syndrome. Lancet, 273 : 349~353, 1957
- 30) Strauth, J.C.& M. Dyken: Encephalopathy of Behçet's disease. Report of a case. Neurology (Mineap.), 14 : 794~805, 1964
- 31) 生田房弘, 熊西敏郎, 小柳新策, 小泉隆徳, 山村安弘：Neuro-Behçet の病理学的検討. 神経進歩, 16 : 179~185, 1972
- 32) 十束支郎, 矢崎光保, 朝山令次郎, 長尾考一：Neuro-Behçet 症候群の神経病理学的研究. 神経進歩, 16 : 471~476, 1972
- 33) Bienenstock, H.& M.H. Margulies: Behçet's syndrome. New England J. Med., 264 : 1342~1345, 1961
- 34) Abraham, T.L.& S. Barasch: Neurological involvement in Behçet's syndrome. A case report with neuropathological data and a summary of the reported autopsied cases. Bull. Los Angel. Neurol. Soc., 28 : 85~91, 1963
- 35) 柏村皓一, 大田民男, 高橋 茂, 橋本 隆：Neuro-Behçet 症候群の 1 剖検例. 脳と神経, 27 : 1077~1082, 1975
- 36) 十束支郎：Neuro-Behçet 病. 神経内科, 9 : 11~21, 1978

抄 録

十二指腸潰瘍における食道・胃幽門部・十二指腸の組織所見と症状との関係について

Histological appearances of oesophagus, antrum and duodenum and their correlation with symptoms in patients with a duodenal ulcer
R J EARLAM, J AMERIGO, T KAKAVOULIS, AND D J POLLOCK

From the London Hospital, Whitechapel, London E1, Gut, 1985 26, 95-100

上部消化管の内視鏡所見と組織像との間には確立された見解がある。しかし組織像と臨床症状との関係については未だ結論されず、またそれに関する報告例も少ない。十二指腸潰瘍で手術をした 36 例について、術前に食道・胃幽門部・十二指腸の三部位より内視鏡的に生検をおこない、その組織像と臨床症状について対比した。

胃炎は 94% で、うち 25% は萎縮型であり、食道炎は 72% に、また十二指腸炎は 39% に認められた。組織像で三部位ともに異常のあったものは 33% で、

三部位ともに異常のなかったものは 1 例のみであった。十二指腸炎が十二指腸潰瘍の前兆像を示し、また十二指腸潰瘍と同じ病理生理学的像の一部を示すという説は Classen らと同様その所見は少なかった。胸やけは胃炎に 100%、食道炎に 52%、十二指腸潰瘍に 52% に認められた。病状期間、嘔気、夜間疼痛、疼痛の強弱と各部位の組織像との間に関係はなかった。

(お茶の水相互クリニック 森近 浩)

Summary

Pathological Studies on Neuro-Behçet's Disease

Nine autopsied cases of neuro-Behçet's disease were studied pathologically in terms of several clinical features and the neuropathological changes including the vascular changes and the inflammatory processes in comparison with infectious diseases of the central nervous system. The following results were obtained.

1. Clinically, all patients were males and between 20 and 40 years old at the time of onset of neurological symptoms; their mean age was 32.3 years. The duration of illness was prolonged, ranging from one to 17 years, and two out of nine cases presented the neurological changes at the time of onset before or with development of the major symptoms.

2. Histopathologically, neuro-Behçet's disease was characterized by recurrent nonspecific disseminated panmeningoencephalitis with peculiar demyelination and the following characteristics :

- a) Coexistence of nonspecific acute and chronic inflammations.
- b) Weak collagen fiber reaction of the vascular wall and the meninx despite the frequent recurrence and long illness.
- c) Relatively preserved nerve cells in contrast with the severity of demyelination without any selective degeneration.
- d) No evidence of primary vasculitis as the initial lesion.
- e) The site of predilection included mainly the brain stem, followed by the spinal cord, cerebrum and cerebellum.

3. A peculiar presence of foamy histiocytes between nerve fibers was observed without any connection to the softening. This suggested the possibility of the breakdown of myelin or the nerve fiber as the initial lesion, and the consequent histopathological changes were discussed.

Key Words : neuro-Behçet's disease, recurrent disseminated panmeningoencephalitis, disseminated softenings, pathology

HIROTOSHI HAYASHI, M.D.
First Department of Pathology
Juntendo University School of Medicine

Fig. 1 : Marked atrophy and demyelination of the pons : Case 9 (Klüver-Barrera stain).

Fig. 4 : Marked demyelination and gliosis with perivascular cuffing by lymphocyte and histiocyte in the pons. Nerve cells are relatively preserved : Case 7 (Klüver-Barrera stain, x 100).

Fig. 2 : Tiny softenings and marked demyelination of the cerebral white matter and brain stem : Case 7 (Klüver-Barrera stain).

Fig. 5 : Proliferation of reticulin fibers and capillaries in the softening lesion at the pons. Swollen astrocytes were also presented : Case 9 (Silver stain, x 100).

Fig. 3 : Lymphocytic and histiocytic infiltration of the pontine meninx without fibrosis : Case 7 (H. E. stain, x 250).

Fig. 6 : Marked proliferation of glial fiber in the softening lesion of the medulla oblongata : Case 5 (Holzer stain, x 40).

Fig. 7 : A tiny necrotic area with relatively preserved nerve cells at the cerebral cortex : Case 5 (H. E. stain, x 100).

Fig.10 : Two binucleated nerve cells of the pons : Case 8 (Klüver-Barrera stain, x 400).

Fig. 8 : A tiny abscessing focus with diffuse leukocytic infiltration and necrosis at the pons. Arrow indicates microthrombus in a small vessel : Case 7 (H. E. stain, x 40).

Fig.11 : perivascular lymphocytic and histiocytic infiltration and mild lamellar fibrosis in the pons : Case 3 (Azan-Mallory stain, x 100).

Fig. 9 : Appearance of foamy histiocytes between nerve fibers and perivascular space with gliosis in the internal capsule. This lesion did not connected to any softening focus : Case 1 (H. E. stain, x 100).

Fig.12 : The serial sections of the same microthrombosis of the small vein as shown in Fig. 8. The thrombus was presented only in the abscessing focus without any primary vascular changes en rout of outflow (a → c): Case 7 (Silver stain, x 200).

Fig.13 : Demyelination of the fasciculus gracilis and a part of the lateral funiculus resembling Wallerian degeneration at the upper cervical segment of the spinal cord : Case 1 (Kliver-Barrera stain).

Fig.14 : Distribution of pathological changes in the cerebrum(left hemisphere)and the pons : Case 7.

Fig.15 : Marked fibrosis with lymphocytic and histiocytic infiltration in the leptomeninges of the cerebrum : Case 6 of control group(Azan-Mallory stain, x 200).

Fig.16 : Well capsulated old brain abscess : Case 7 of control group.

Fig.17 : Markedly thickened fibrous capsule and fibrosis of surrounding cerebral tissue with accumulation of foamy histiocyte in the cystic cavity : Case 6 of control group(Azan-Mallory, x 40).

Fig.18 : Marked cortical and subcortical necrosis and degeneration of nerve cells : Case 8 of control group(H. E. stain, x 40).