

東京女子医大病理部門における末梢神経組織検体のホルマリン固定パラフィン包埋標本を用いた病理診断

¹東京女子医科大学医学部病理学（第一）

²東京女子医科大学病理診断科

³東京女子医科大学卒後臨床研修センター

⁴東京女子医科大学女性医師再教育支援センター

シバタ	ノリユキ	ヒロイ	アツコ	イノセ	ユリ	カワグチ	モトコ	エザキ	ジロウ
柴田	亮行 ^{1,2}	・廣井	敦子 ^{1,2}	・猪瀬	悠理 ¹	・川口	素子 ^{1,2}	・江崎	治朗 ³
ホレイ	チヒロ	ヤマモト	トモコ	サワダ	タツオ	マスダ	アキヒロ	ニシカワ	トシオ
堀井	千裕 ⁴	・山本	智子 ^{1,2}	・澤田	達男 ^{1,2}	・増田	昭博 ^{1,2}	・西川	俊郎 ²

（受理 平成26年1月28日）

Diagnostic Pathology of Common Peripheral Nerve Diseases at Tokyo Women's Medical University Hospital, Using Formalin-fixed, Paraffin-embedded Sections

Noriyuki SHIBATA^{1,2}, Atsuko HIROI^{1,2}, Yuri INOSE¹, Motoko KAWAGUCHI-NIIDA^{1,2},
Jiro EZAKI³, Chihiro HORII⁴, Tomoko YAMAMOTO^{1,2}, Tatsuo SAWADA^{1,2},
Akihiro MASUDA^{1,2} and Toshio NISHIKAWA²

¹Department of Pathology, Tokyo Women's Medical University School of Medicine

²Department of Surgical Pathology, Tokyo Women's Medical University

³The Medical Training Center for Graduates, Tokyo Women's Medical University

⁴Professional Reentry Support Center for Women Physicians, Tokyo Women's Medical University

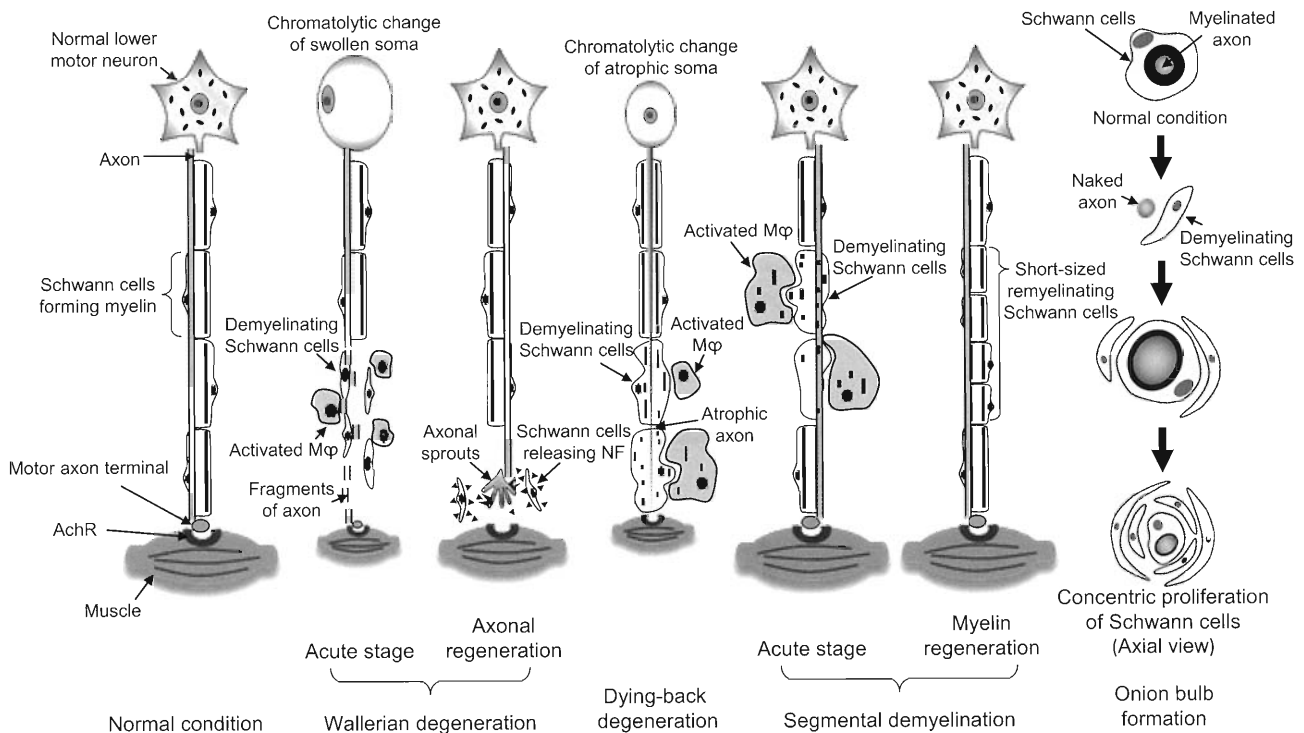
At Tokyo Women's Medical University Hospital, similar to other medical facilities, clinicians often experience cases of peripheral nerve diseases. For pathological diagnosis, pathologists are required to handle suitably prepared tissue specimens obtained during biopsies, surgeries, and autopsies. In the present article, we summarize staining methodologies used to characterize and differentiate various lesions in formalin-fixed paraffin-embedded sections. We also present an outline of common peripheral nerve diseases as well as functional anatomical features.

Key Words: formalin-fixed, paraffin-embedded material, peripheral nerve disease, pathologic diagnosis, staining methodology

はじめに

東京女子医科大学病院において、病理医が末梢神経組織の病変に遭遇する機会は少なくない。ここでいう末梢神経組織とは、脳神経根や脊髄神経根から始まり、後根神経節、自律神経節、神経叢、末梢神経束などを経て、効果器官である皮膚、血管、内臓および横紋筋に至る経路を指す¹⁾²⁾。これらは、生検、手術あるいは剖検で採取された組織をもとに作製された標本の中に観察される。しかし、必ずしも末梢

神経組織の病理学的変化だけを見て病態の全容を把握できるとは限らない。診断の確定には、臨床情報、検査所見、画像所見などを考慮に入れた総合的評価が必要である。末梢神経疾患は、病因よりもむしろ病態に重点を置いて分類される。本稿では、末梢神経組織の機能解剖とホルマリン固定パラフィン切片を用いた病理学的解析法について述べるとともに、病理医のみならず臨床医も心得ておくべき末梢神経の common diseases³⁾⁴⁾を概説する。



Shibata&Sakayori

Fig. 1 Schematic diagram of peripheral motor nerve pathology

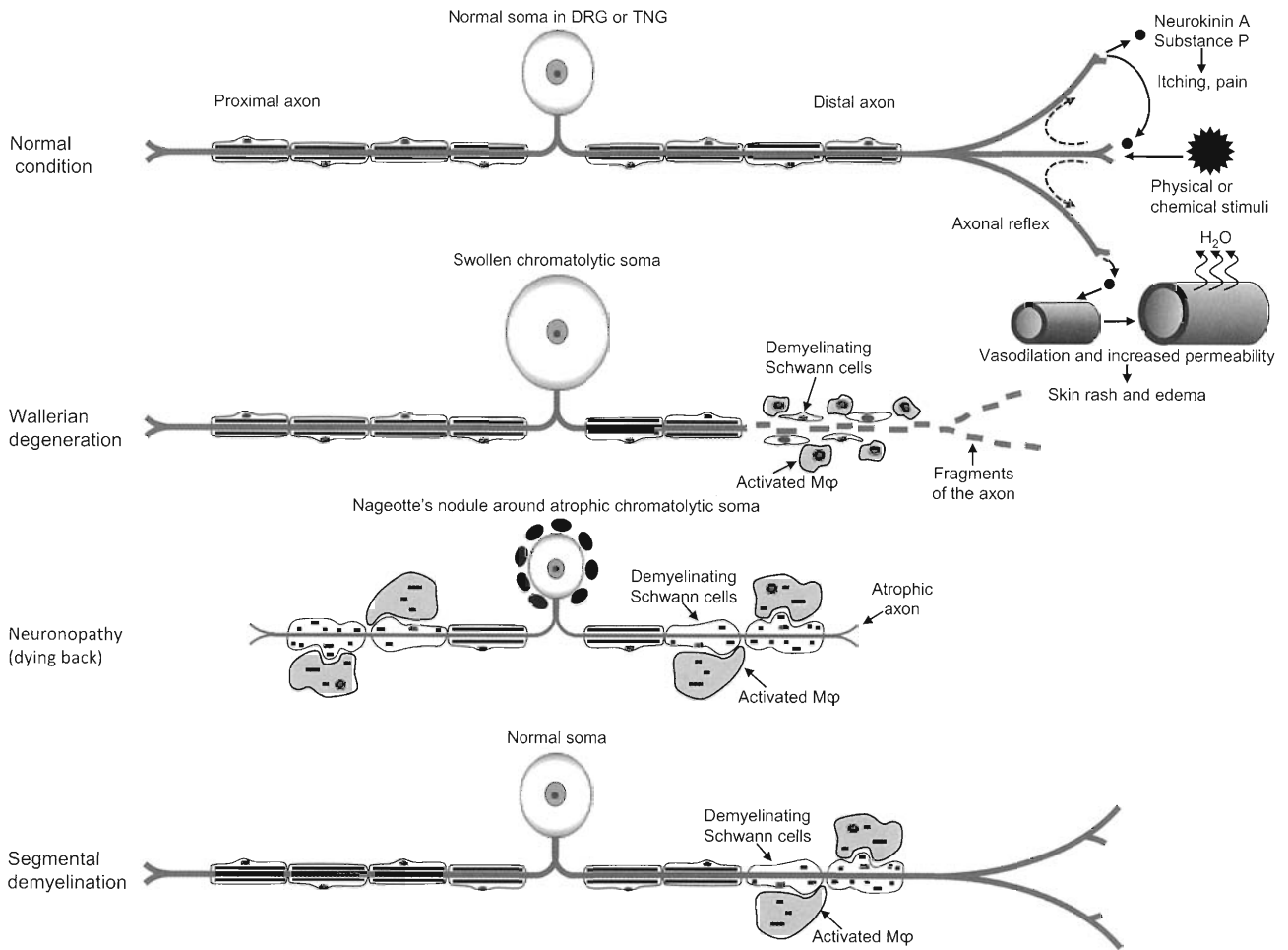
Classical changes in lower motor neurons in the spinal cord ventral horns or brain stem motor nuclei and the related striated muscles.

AchR, acetylcholine receptor; Mφ, macrophage.

末梢神経の機能解剖

末梢神経系は、脳幹に接続する脳神経根と脊髄に接続する脊髄神経根から始まる。神経根は脳脊髄液を湛えるクモ膜下腔を通過した後、運動線維、感覚線維および自律神経線維に離合集散しながら、末梢効果器官へと向かう¹⁾²⁾。近位側にある太い神経束は通常、骨軟部の中を走行するが、発生過程の事情により、顔面神経のように鼓索として中耳壁内を通過し耳下腺に隣接しながら走行する変わり種もある。遠位側の細い神経束は通常、粘膜下や皮下を含むあらゆる組織を分枝状に走行するが、自律神経はしばしば血管周囲を網状吻合状に分布する。運動線維は、脳幹運動核や脊髄前角に存在する下位運動ニューロンに由来し、頭頸部、体幹および四肢に分布する横紋筋群を支配する (Fig. 1)。一般体性感覚線維と内臓感覚線維は、硬膜のすぐ外側に位置する三叉神経節や後根神経節の偽単極性一次感覚ニューロンに由来し、内臓、血管、骨軟部および皮膚の感覚受容器に接続する末梢軸索と上行性伝導路に接続する中枢軸索をもつ (Fig. 2)。このため、これらの神経節にシナ

プスは存在しない。特殊体性感覚に属する聴覚や平衡覚を担う内耳神経節や前庭神経節においてもシナプスは存在せず、双極性一次感覚ニューロンの細胞体が集合するに過ぎない。内臓感覚線維と自律神経線維は、それぞれ後根神経節と自律神経節を経て皮膚、血管、内臓などに投射する。自律神経系は構造と機能の両面から、胸髄に接続する交感神経系と脳幹および仙髄に接続する副交感神経系に分けられ、各々に固有の神経節をもつ。交感神経節は胸椎椎体の腹外側に隣接して配列するほか、腹腔神経節のように効果器官により近い位置に偏在するものもある。これに対し、副交感神経節は効果器官に内在するのが原則であり、眼球の毛様体神経節や消化管のアウエルバッハ筋層間神経叢あるいはマイスナー粘膜炎下神経叢などが代表的である。自律神経節は、脳幹脊髄の節前ニューロンに由来する軸索と、これに接続して効果器官へ向かう節後ニューロンとがシナプスを形成する場である。内臓感覚線維や温痛覚を担う一般体性感覚線維は効果器官の中を樹枝状に分布しており、その多くは遠位軸索終末に痛覚受容体



Shibata&Sakayori

Fig. 2 Schematic diagram of pathological features of the peripheral sensory nerve
Classical changes in primary sensory neurons.
DRG, dorsal root ganglion; TNG, trigeminal nerve (Gasserian) ganglion; Mφ, macrophage.

を有しているため、痛覚刺激は軸索反射を介して近傍の軸索分枝終末からサブスタンス P やニューロキニン A のような血管作動性物質を放出する。日常生活で遭遇する軸索反射は、蚊に刺された際、周囲に起こる掻痒、発赤、浮腫などの現象である¹⁾ (Fig. 2)。また、痛覚受容体の閾値が低下して痛覚過敏（アロディニア）の状態にある患者では、軸索反射の亢進により隣接する血管が拡張するため、疼痛が周囲に波及しやすく、片頭痛の背景として注目されている³⁾。

一般に、軸索とシュワン細胞をセットにした構造を神経線維と呼ぶ¹⁾。軸索は神経興奮の漏電を防ぐため、シュワン細胞で被包されている。中でも高速の情報伝達を要求される α -運動ニューロン由来の体性運動線維や深部感覚線維は、太い軸索とこれを取り巻く分厚い髄鞘（ミエリン）で構成されることから、大径有髄線維と称される (Fig. 1; 2; 3 A, C)。

髄鞘はシュワン細胞の細胞膜が緻密な渦巻き構造をなしたものであり、進化の跡を物語るように強力な電位の発生と跳び越し伝導を達成している。一方、興奮伝達の遅い表在感覚線維、内臓感覚線維、自律神経線維などは、細い軸索が菲薄な髄鞘もしくはシュワン細胞によって単純に取り囲まれているに過ぎないことから、小径有髄ないし無髄線維と呼ばれる。健康状態での軸索径は、細いものから太いものまであり、構成バランスは正規分布をとる。軸索内部には、微小管やニューロフィラメントなどの細胞骨格が配置され、それらの上を移動するモーター蛋白（キネシンとダイニン）が軸索輸送（軸索流）システムを担っている。キネシンは順行性輸送に与り、神経伝達物質を容れた小胞、ミトコンドリア、小胞体などを末梢側へ運搬する。ダイニンは逆行性輸送に与り、神経栄養因子、老廃物、狂犬病ウイルス、

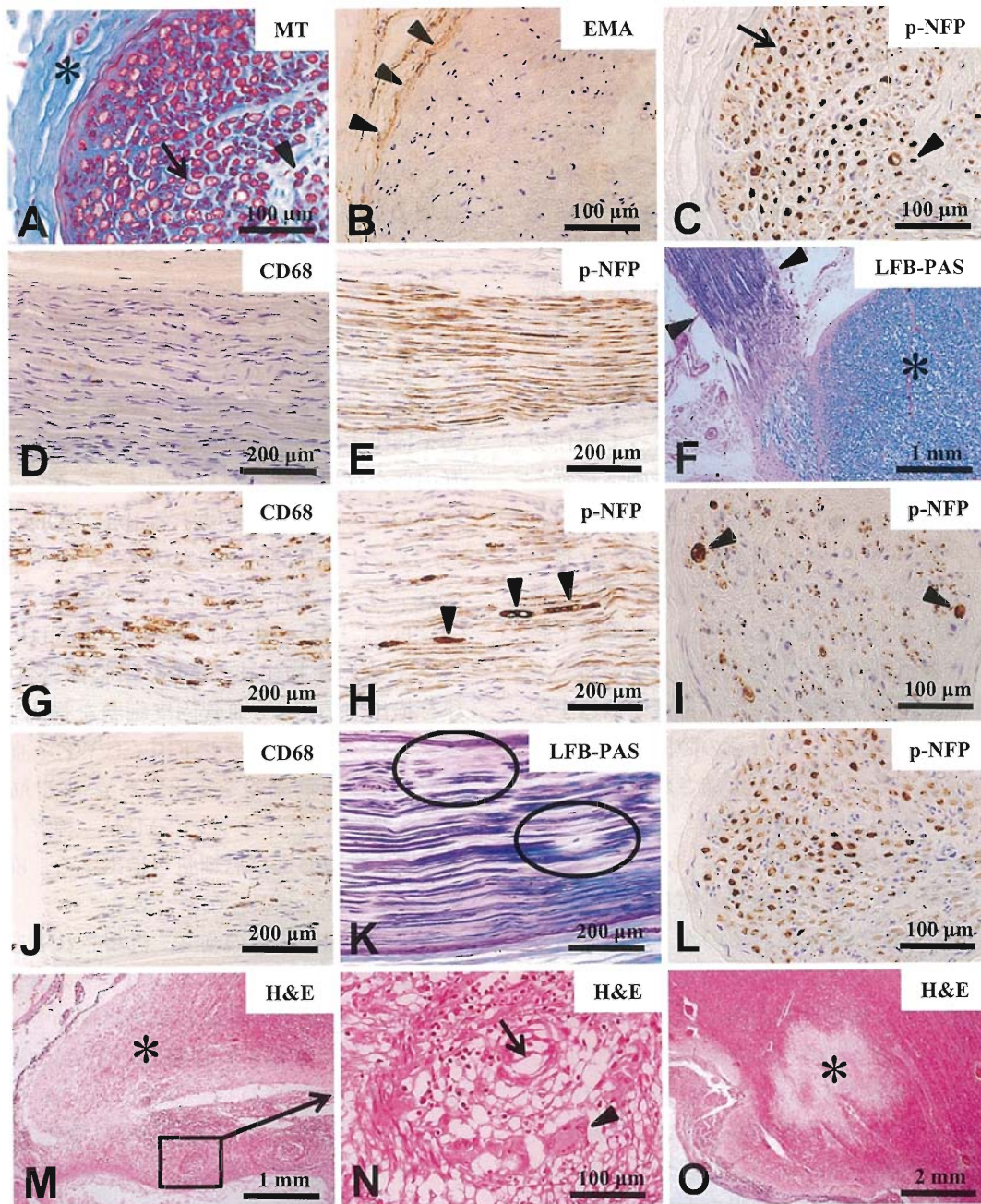


Fig. 3 Microphotographs of formalin-fixed paraffin-embedded sections of nerve tissues (part 1)

[A-C] Consecutive axial sections of a biopsied intact nerve bundle, showing blue-stained epineurium (asterisk), red-stained large and thick (arrow) myelinated nerve fibers, small and thin (arrowhead) myelinated nerve fibers (A), epineural cells (arrowheads) (B), and bold (arrow) and fine (arrowhead) axons (C). [D, E] Longitudinal sections of a biopsied intact nerve bundle, showing only a few resting macrophages (D) and regularly arranged normal axons (E). [F] The junction between a purple-stained dorsal root (arrowheads) and the spinal cord dorsal horn and blue-stained dorsal column (asterisk). [G-I] Longitudinal (G, H) and axial (I) sections of a nerve bundle involved in axonal degeneration, showing an increased number of activated macrophages (G) as well as a reduced number, diffuse atrophy, and focal cordlike swelling (arrowheads) of axons (H, I). [J-L] Longitudinal (J, K) and axial (L) sections of a nerve bundle involved in segmental demyelination, showing an increased number of activated macrophages (J), focal myelin destruction (open circles) (K), and preservation of axons (L). [M-O] Axial sections of the brain stem pontine segments obtained at autopsy from a patient with tuberculous leptomeningitis, showing a trigeminal nerve root (asterisk) surrounded by leptomeningeal inflammatory lesions, a subarachnoid vessel involved in granulomatous angiitis (open square) (M), a stenotic lumen of the affected vessel (arrow) with a Langhans type multinucleated giant cell (arrowhead) (N), a fresh infarct (asterisk), and a focus of coagulation necrosis, as a consequence of angiitis-induced vascular occlusion (O). Polymer-immunocomplex method using the chromogen DAB and hematoxylin counterstaining (B, C, E, G-J, L). MT, Masson-trichrome; EMA, epithelial membrane antigen; p-NFP, phosphorylated neurofilament protein; LFB-PAS, Luxol fast blue-periodic acid Schiff; H&E, hematoxylin-eosin; DAB, 3,3'-diaminobenzidine tetrahydrochloride.

破傷風毒素などを中枢側へ運搬する¹⁾。

末梢神経束を横断面で観察すると、その最外側は神経上膜 (epineurium) と呼ばれる膠原線維に富んだ分厚い筒状の線維性被膜で包まれている¹⁾。神経上膜の周囲には小血管が網の目状に取り巻いており、その分枝は神経上膜を貫通して神経束内細血管 (vasa nervosum) となって内部を灌流する。神経上膜の内側は、神経周膜 (perineurium) と呼ばれる緻密な線維性結合組織で区画されている。各区画には、様々な太さの神経線維が混在しながら並走しており、個々の神経線維はさらに、神経内膜 (endoneurium) と呼ばれる疎性結合組織によって間仕切りされている。神経周膜は、膠原線維や弾性線維などの細胞外基質からなり、基質の中に線維芽細胞、毛細血管、マクロファージ、肥満細胞などが分布している。神経周膜の内面には内皮細胞様の細胞で裏打ちされた微小な空隙が散在しており、クモ膜下腔から続く脳脊髄液排出路の役割を果たしている¹²⁾。末梢神経束を縦断面で観察すると、軸索を被包する髄鞘が一定間隔で配列し、これらの隙間に跳躍伝導の拠点となるランビエの絞輪が形成されている。

末梢神経病理の基礎

1. 末梢神経標本作製の実際

末梢神経生検では、機能予後を考慮して運動線維を含まない腓腹神経が採取されるのが一般的であるが、剖検ではあらゆる部位が解析の対象となる。末梢神経は長軸方向に縮む性質があるので、ちぢれを阻止するため、生検後直ちに小さな重りで牽引して固定することが推奨される。ホルマリン固定パラフィン包埋切片を用いた末梢神経標本は、横断面と縦断面の両方が観察できるように作製されなければならない。どちらの断面も、軸索の太さや密度の評価、髄鞘、シュワン細胞、血管、炎症細胞などの形態観察に不可欠である³⁴⁾。

免疫組織化学的に汎用される細胞マーカーを以下に列挙する¹³⁾⁴⁶⁾。すなわち、ニューロンの胞体と樹状突起の細胞質を描出する脱リン酸化ニューロフィラメント蛋白 (dp-NFP) (Fig. 4 B, E, I), 微小管関連蛋白-2 (MAP2), β III-チューブリンおよびニューロン特異的エノラーゼ (NSE), ニューロンの細胞膜を描出する神経細胞接着分子-1 (N-CAM-1), ニューロンの細胞質と細胞核を描出する NeuN, 軸索を染め出すリン酸化ニューロフィラメント蛋白 (p-NFP) (Fig. 3 C, E, H, I, L; 4 H, K, M-O; 5 D-F), 軸索終末を描出するシナプトフィジン (SyP), 下位運

動ニューロンや副交感神経節細胞の細胞質を描出するコリンアセチルトランスフェラーゼ (CAT), 交感神経節細胞やメラノサイトの細胞質を描出するチロシン水酸化酵素 (TH), 表在覚を担う一次感覚ニューロンの細胞体と軸索を描出するサブスタンス P, 傍神経節細胞 (パラニューロン) の細胞質を描出するクロモグラニン A (CgA) と SyP, アストロサイトを描出するグリア線維酸性蛋白 (GFAP), アクアポリン 4 (AQP4), グルタミン合成酵素 (GS) およびグルタミン酸トランスポーター-1 (GLT-1), シュワン細胞を描出する S-100 蛋白 (Fig. 4 C, F; 5 I), 髄鞘を描出する髄鞘関連糖蛋白 (MAG) と P0 蛋白, 好中球を描出するミエロペルオキシダーゼ (MPO), マクロファージを描出する Iba1, CD68, リゾチーム, アンチトリプシンおよびアンチキモトリプシン (Fig. 3 D, G, J), B リンパ球を描出する CD20/CD79a, T リンパ球を描出する CD3/CD45RO, ヘルパー T 細胞を描出する CD4, 細胞傷害性 T リンパ球を描出する CD8, 血管内皮細胞を描出する CD31 とフォン・ヴィルブランド因子 (vWF), 血管周皮細胞や血管平滑筋細胞を描出する α -平滑筋特異的アクチン (SMA) とミオシン (SMM), 神経上膜細胞, 神経周皮細胞および癌細胞を描出する上皮細胞膜抗原 (EMA) (Fig. 3 B) などである。

伝統的な組織染色のうち、汎用されるものを以下に列挙する¹³⁾⁴⁶⁾。ヘマトキシリン・エオジン (H&E) 染色は、細胞核を明瞭に染め出すので、スクリーニングと炎症細胞や腫瘍細胞の検出に優れている (Fig. 3 M-O; 4 A, D, L; 5 A-C, G, H, J-L)。エラスチカ・ワン・ギーゾン (EVG) 染色とエラスチカ・マッソン (EM) 染色は、弾性線維を黒色に染める。マッソン・トリクローム (MT) 染色とマロリー・アザン (MA) 染色は、膠原線維を青色に、髄鞘や赤血球を赤色に、細胞核を紫色に染める (Fig. 3 A)。リタングステン酸ヘマトキシリン (PTAH) 染色は、GFAP 免疫染色とともに、アストロサイトの細胞体と近位突起を染めるため、常染色体劣性遺伝脊髄性筋萎縮症患者の脊髄前角から前根に伸長するグリア線維束 (glial bundle) の描出に優れている⁹⁾。ルクソールファスト青・過ヨウ素酸シッフ (LFB-PAS) 染色は、スフィンゴ脂質を青く染める LFB に加え、糖鎖を赤く染める PAS の染色性の違いを反映して、末梢性髄鞘を紫色に、中枢性髄鞘を青色に染め分ける (Fig. 3 F, K)。したがって、多発性硬化症の脱髄斑に巻き込まれた髄内神経根の修復

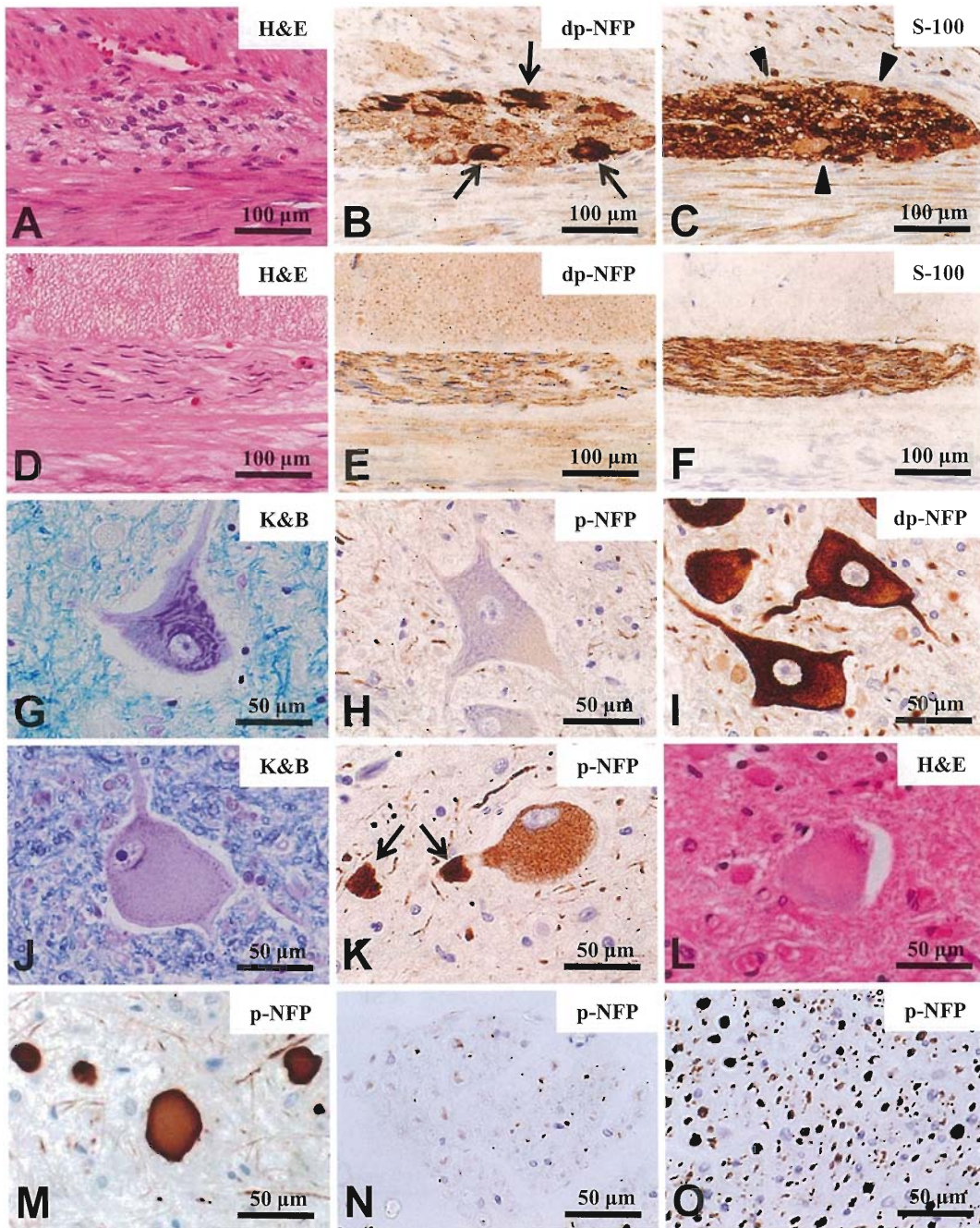


Fig. 4 Microphotographs of formalin-fixed paraffin-embedded sections of nerve tissues (part 2)

[A-C] Consecutive longitudinal sections of the intermuscular Auerbach nerve plexus in the rectum obtained at surgery from a control subject, showing normally distributed ganglion cells (arrows) (B) and Schwann cells (arrowheads) (C). [D-F] Consecutive longitudinal sections of the intermuscular Auerbach nerve plexus in the rectum obtained at surgery from a patient with Hirschsprung's disease, showing a complete loss of ganglion cells (E) and reduced number of Schwann cells (F). [G-I] Axial sections of the ventral horns of the spinal cord lumbar segments, showing normal morphological features (G) and normal staining patterns for neurofilaments (H, I) of lower motor neurons. [J, K] Axial sections of the ventral horns of the spinal cord lumbar segments involved in Wallerian degeneration, showing chromatolytic change and somatic swelling (J) and abnormal somatic staining patterns for neurofilaments with axonal swelling (arrows) (K) of lower motor neurons. [L-O] Axial sections of the ventral horns of the spinal cord lumbar segments (L, M) and ventral (N) and dorsal (O) roots involved in ALS, showing distal axonopathy evidenced by chromatolysis-like changes and somatic atrophy of a lower motor neuron (L), spheroid formation (M), atrophy and loss of ventral root axons (N), and preservation of dorsal root axons (O). Polymer-immunocomplex method using the chromogen DAB and hematoxylin counterstain (B, C, E, F, H, I, K, M-O).

H&E, hematoxylin-eosin; dp-NFP, dephosphorylated neurofilament protein; K&B, Klüver-Barrera; p-NFP, phosphorylated neurofilament protein; ALS, amyotrophic lateral sclerosis; DAB, 3,3'-diaminobenzidine tetrahydrochloride.

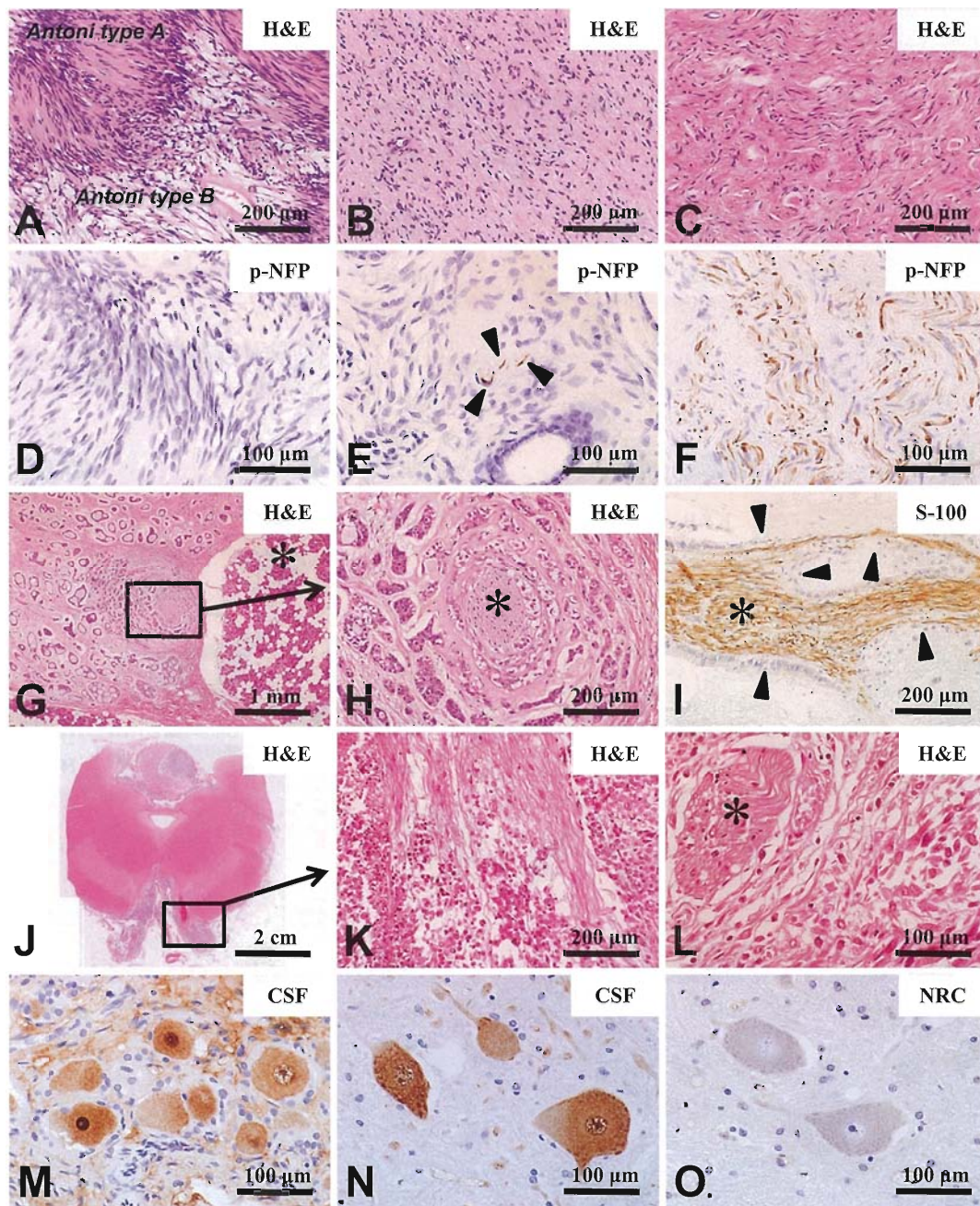


Fig. 5 Microphotographs of formalin-fixed paraffin-embedded sections of nerve tissues (part 3)

[A-F] Surgically resected specimens of neurinoma (A, D), neurofibroma (B, E), and posttraumatic neuroma (C, F), showing the lack of axons (D) and a few (arrowheads) (E) or numerous (F) intermingled axons. [G-I] Surgically resected specimens of adenoid cystic carcinoma of the parotid gland (G, H) and ductal carcinoma of the pancreas (I), showing adjacent non-neoplastic parenchyma (asterisk) and perineural invasion (open square) (G), and the invaded nerve bundle (asterisk) (H) and invading tubularly arranged adenocarcinoma cells (arrowheads) within Schwann cells in the nerve bundle (asterisk) (I). [J, K] Axial sections of the midbrain obtained at autopsy from a patient with leptomeningeal carcinomatosis, showing oculomotor nerve root involvement (open square) (J) through the subarachnoid space (K). [L] An axial section of cauda equina (asterisk) and the surrounding subarachnoid space tightly packed with disseminated adult-type rhabdomyosarcoma cells. [M-O] Axial sections of a dorsal root ganglion (M) and the spinal cord ventral horn (N, O) of a control subject immunostained with CSF obtained from a patient with paraneoplastic sensorimotor neuronopathy (M, N) and with that from a control subject (O). Polymer-immunocomplex method using the chromogen DAB and hematoxylin counterstain (D-F, I, M-O).

H&E, hematoxylin-eosin; p-NFP, phosphorylated neurofilament protein; CSF, cerebrospinal fluid; NRC, negative reaction control; DAB, 3,3'-diaminobenzidine tetrahydrochloride.

Table 1 Clinicopathological manifestations of neuropathies

Categories
Chronological profile
Monophasic course
Polyphasic course
Periodic (repeated) course
Progressive course
Spatial distribution
Radiculopathy
Plexopathy
Polyneuropathy
Mononeuropathy
Multiple mononeuropathy
Functional predominance
Motor neuropathy
Sensory neuropathy
Sensorimotor neuropathy
Autonomic neuropathy
Mainly involved component
Axonal degeneration (Axonopathy)
Segmental degeneration (Myelinopathy)
Mixed axomyelinopathy

過程で、シュワン細胞が髄内に侵入して形成する末梢性髄鞘を同定する場合、LFB-PASによる紫色の染色性が根拠となる。クリューバー・バレラ (K&B) 染色は、細胞核とニッスル小体を紫色 (クレシル紫) に、髄鞘と赤血球を青色 (LFB) に染める (Fig. 4 G, J)。コンゴ赤染色は、細胞外基質に沈着したアミロイドを光学顕微鏡で赤褐色に染め出す。偏光顕微鏡における複屈折性を検出できれば、その所見はより確固たるものになる。

病原体を検出する方法も多彩である³⁾。細菌を検出する際、ニッスル (クレシル紫) 染色はスクリーニングに優れており、さらにグラム染色、チル・ニルゼン (抗酸菌) 染色、ワルチン・スターリー (トレポネーマ) 染色、ギムザ染色などが用いられる。真菌類 (アスペルギルス、カンジダ、クリプトコッカス、ムコール、ニューモチスチスなど) の検出には、PAS 染色よりもグロコット染色の方が優れている。ウイルスの同定には、特異抗体を用いた免疫組織化学 (IHC)、cDNA プローブを用いた in situ hybridization (ISH)、透過型電子顕微鏡 (TEM) などが用いられる。また、ペプチドグリカン (グラム陽性球菌)、リポ多糖 (グラム陰性桿菌) および β D-グルカン (真菌) の血中ないし脳脊髄液中濃度測定、PCR 法を用いた各種病原体の検出なども、補助検査として有効である。

2. 末梢神経の変性と再生

末梢神経疾患 (ニューロパチー) を診断する場合、症候の時間的推移、病変の空間的分布、機能障害の選択性、軸索と髄鞘のどちらが優位に侵されるか、といった点を考慮しながら、作業を進めて行く³⁴⁾ (Table 1)。時間的推移は病因を特定する情報源となる。空間的分布は病態の絞り込みに役立つ。椎間板ヘルニアなどにより神経根が侵される場合は分節性の症候を呈し、癌浸潤などにより神経叢が侵される場合はより複雑な症候分布を示す。栄養代謝障害などを基盤としてびまん性の病変が生じた場合、臨床的には末梢優位で左右対称性の多発ニューロパチー (polyneuropathy) の病型をとる。末梢優位となる理由は、長い神経線維ほど傷害されやすいという原則にもとづく。これに対し、末梢神経束の血管炎、糖尿病性血管症、癌浸潤などを基盤に限局性の病変が生じた場合、単ニューロパチー (mononeuropathy) または多発性単ニューロパチー (multiple mononeuropathy) の病型をとる。なお、“poly” (多発) は量的増加 (uncountable) を、“multi” (多発性) は数的増加 (countable) を表す接頭辞である。ニューロパチーはまた、侵される神経機能の優位性から、運動性、感覚性、自律神経性または混合性に分けられる。

末梢神経変性の代表的なパターンは、軸索が一次性に侵される軸索変性 (axonal degeneration) および髄鞘が一次性に侵される髄鞘変性 (myelin degeneration) である。軸索変性は、ワーラー変性 (軸索反応) と遠位軸索障害 (dying-back) とに大別される³⁾ (Fig. 1 ; 2)。

ワーラー変性とは、本来健常なニューロンが軸索損傷を被った後、その末梢側と中枢側に生じる特有の修復過程である。末梢側では、まず軸索の断片化と二次的な髄鞘崩壊が起こり、断片化した軸索と髄鞘の崩壊産物は、アメーバ状に大型化したマクロファージ (CD68) (Fig. 3 G) に貪食されるが、シュワン細胞 (S-100) は残存する。その後、グリア細胞株由来神経成長因子 (GDNF)、毛様体由来神経栄養因子 (CNTF) といったシュワン細胞や効果器官から放出される物質の濃度勾配の高い方へ向かって、軸索の伸長とシュワン細胞の髄鞘再形成が起こり、軸索が効果器官に達すると修復過程は終了する。しかし、様々な要因により軸索の伸長が不完全なまま推移すると、シュワン細胞は髄鞘を形成することなく、その場に留まる。一方、中枢側では、軸索輸送の停滞を反映して、縦断面での軸索の消失、萎縮、数珠状

ないしソーセイジ様腫大 (Fig. 3 H, I), 球状腫大 (スフェロイド) (Fig. 4 K) などに加え, 細胞体の腫大, 核の偏在化および虎斑融解 (Fig. 4 G, J) が生じるが, 軸索輸送の再開とともにこれらの形態変化は消失する。虎斑融解とは, 軸索へ送り込む細胞骨格蛋白の貯留によりニッスル小体 (粗面小胞体) が判別しにくくなった状況を表しているに過ぎず, 粗面小胞体における蛋白合成はむしろ高まっている。腫大した細胞体は魚眼細胞とも呼ばれ, 免疫組織化学染色で, 本来は細胞体になく軸索に分布するはずの p-NFP が細胞体に充満しているのがわかる³⁾ (Fig. 4 H, K)。下位運動ニューロンの虎斑融解は, 頸椎に強力な衝撃が加わったことによる神経根引き抜き損傷の際には頸髄前角に, 大胸筋を含む定型乳房切除術後には胸髄前角に, 広範囲にわたる腸腰筋膿瘍や下肢壊疽に対する大腿上部切断後には腰髄前角に, 下部直腸癌手術に伴い外肛門括約筋を切除した場合には仙髄のオヌッフ核に生じる。

遠位軸索障害とは, ニューロン自体が抱える不可逆的な問題を背景に軸索の末梢側から中枢側へ向かう変性が進行し, 原因が除去されない限り細胞死に至る病的過程である。その経過中, 軸索は数珠状構造, スフェロイド形成, 萎縮など様々な形態変化を示し, 細胞体は粗面小胞体やゴルジ装置を含む細胞内小器官の断片化消失 (虎斑融解に一見類似) を伴って萎縮してゆく (Fig. 4 L-O)。断片化した軸索と髄鞘の崩壊産物は, アメーバ状に大型化したマクロファージ (CD68) に貪食される。死にゆくニューロンが貪食される姿は, 一次感覚ニューロンを取り囲むシュワン細胞集団 “ナジョッテ結節” (Fig. 2) や下位運動ニューロンを取り囲むミクログリア集団 “グリア結節” として観察される。

髄鞘変性は, 一旦形成された髄鞘が後天的に崩壊する節性脱髄と主に先天的な要因をもとに生じる髄鞘形成異常とに大別される³⁾ (Fig. 1; 2)。節性脱髄は, 自己免疫, 細血管症, 栄養代謝異常などを背景にして, 髄鞘 (LFB-PAS/K&B) を形成するシュワン細胞 (S-100) が軸索からランダムに剝離する病変 (Fig. 3 K) であるが, 軸索は温存される (Fig. 3 L)。剝離したシュワン細胞は, 活性化マクロファージ (CD68) によって貪食除去される (Fig. 3 J)。このため, 軸索が露出して伝導ブロックを生じる。病的な状況が改善すると, 軸索は近傍で細胞分裂したシュワン細胞 (S-100) が再形成する新しい髄鞘によって被覆されるが, 軸索長軸方向の髄鞘の幅はもとのも

のと比較して短縮するのが常である。病的な状況が遷延化して節性脱髄と髄鞘再形成を繰り返すと, 軸索を中心にしてシュワン細胞が折り重なり合い, 同心円状配列しながら増殖する病変 (オニオンバルブ) が形成されることがある。髄鞘形成異常は低形成と過形成 (トマキュラを含む) に分けられ, 主に先天代謝異常を背景に生じる。

しばしば経験する末梢神経疾患

病理総論的視点に立つと, 末梢神経疾患 (ニューロパチー) は, 先天奇形, 物理的損傷, 化学的損傷, 循環障害, 炎症, 後天的栄養代謝障害, 遺伝性代謝異常, 神経変性疾患, 新生物 (腫瘍) などに病態分類される³⁾⁴⁾。

1. 先天奇形

ヒルシュシュプルング病は, 病理診断科でしばしば遭遇する末梢神経の先天奇形である¹⁾³⁾。本疾患の診断は, 巨大結腸症を呈する小児から手術的に切除された狭窄部直腸標本において, マイスナーの粘膜下神経叢もしくはアウエルバッハの筋層間神経叢における節後神経節細胞 (dp-NFP; MAP2; NeuN; β III-tubulin; CAT) の欠損とシュワン細胞 (S-100) の減少をもって確定する (Fig. 4 A-F)。本疾患では, 直腸筋層平滑筋細胞が脱神経状態にあるため, 代償性に過剰発現したアセチルコリン受容体に, 細胞外液中に浮遊するアセチルコリンが常に結合することにより過度の収縮をきたす結果, 直腸は狭窄し, 口側の結腸は異常に拡張することになる。家族例, 孤発例を問わず, 本疾患症例の多くは, RET 遺伝子の機能低下性変異を背景に, 当該ニューロンが神経堤から直腸までの間を生存し続けながら移動する機構の不具合に起因するといわれる。

2. 物理的損傷

内頸動脈後交通動脈分岐部動脈瘤による圧迫で生じる動眼神経麻痺 (外眼筋麻痺と眼瞼下垂), 頭蓋底骨折に伴う脳神経損傷, 耳下腺腫瘍の切除後に生じる顔面神経麻痺, オートバイ転倒事故による頸髄根引き抜き損傷, 椎間板ヘルニアや変形性脊椎症による神経根症, 腰部脊柱管狭窄症による馬尾損傷, 手根管症候群の結果生じる正中神経麻痺, 体肢切断後の神経断端に生じる神経腫 (Fig. 5 C, F) などが代表的な末梢神経の物理的損傷である。これらのうち, 神経腫は真の腫瘍ではなく, 切断後の再生軸索が効果器官に到達できずにシュワン細胞と絡み合いながら蝸局を巻くように伸長した結果生じる結節性病変である。神経腫以外の病態は, ワーラー変性である。

手根管症候群では、正中神経束が手根管を通過する区間の細胞外基質に、 β_2 ミクログロブリン(腎不全)、免疫グロブリン軽鎖(単クローン性 γ グロブリン血症)、血清アミロイドA(SAA)などからなるアミロイドの蓄積がコンゴ赤染色で証明される³⁾。

3. 化学的損傷

末梢神経を侵す化学物質は、強酸、強アルカリ、アルデヒド、金属、有機溶媒、薬物など多岐にわたる。病理所見はそれなりの特徴を有するものの、特異性を欠くため、診断は病歴聴取を参考にした原因物質の同定による。

4. 循環障害

末梢神経に好発する循環障害は、*vasa nervosum*を侵す糖尿病に伴う微小血管症や膠原病(シェーグレン症候群、結節性多発動脈炎など)に伴う血管炎に起因し、症例によりワラー変性または節性脱髄の病理像を示す³⁾。臨床的には単または多発性単ニューロパチーの病型をとる。糖尿病性動眼神経麻痺の主な原因は、*vasa nervosum*の血管壁が硝子化して循環血液量を適度に調節できなくなるか、内皮細胞傷害により微小血栓を生じやすくなることである。動眼神経は、外眼筋を支配する一般体性運動線維と縮瞳筋を支配する副交感神経線維で構成される¹²⁾。これらのうち、前者は同血管に血流の多くを依存するため選択的に傷害されやすいのに対し、後者は当該血管への依存度が低いいため傷害されにくい。糖尿病性大腿筋萎縮も、大腿神経に発生する同様の栄養血管病変に起因する。脊髄癆は、髄膜血管梅毒と呼ばれる血管炎により、後根の大径有髄線維が選択的に侵され、中枢側に向かっては後索変性をきたし、末梢側に向かっては多発ニューロパチーをきたすため、深部感覚障害による運動失調を呈するが、病原体である梅毒トレポネーマは神経組織に検出されない。

末梢神経の炎症は、感染症または自己免疫により惹き起こされる³⁾。

5. 感染性炎症

帯状ヘルペス(疱疹)は、水痘として初感染した後、ウイルスが三叉神経節、顔面神経膝神経節、脊髄後根神経節などに局在する一次感覚ニューロンの細胞体に逃げ込み、体力の消耗により免疫機能が低下した際、末梢側軸索伝いに表皮に達して、支配領域の表皮に発赤と水疱を形成する現象であるが、ときに髄膜炎から軟膜血管炎を併発して脳梗塞をきたす場合がある⁷⁾。結核性髄膜炎は、脳幹を取り巻く迂

回漕から視床下部にかけての脳底部に病変の主座を置く。そして、軟膜(クモ膜、クモ膜下腔および柔膜からなる構造体であり、硬膜と対比をなす用語)はマクロファージやリンパ球を含むフィブリン網で埋め尽くされ、その中を走行する神経根は炎症刺激による損傷を受ける(Fig.3M)。また、軟膜血管壁やその周囲にラングハンス型多核巨細胞とTリンパ球の出現および乾酪壊死を伴う類上皮肉芽腫が形成される(Fig.3N)。この肉芽腫性血管炎により内腔が閉塞すると、近傍の脳実質に凝固壊死(脳梗塞)が生じる(Fig.3O)。結核性髄膜炎はまた、視床下部刺激による抗利尿ホルモン分泌異常症(SIADH)や迂回漕閉塞による水頭症を併発しやすい。抗酸菌染色を用いると、類上皮肉芽腫に結核菌が検出される。サルコイドーシスは原因不明の抗原に対するIV型アレルギー性疾患であり、脳底髄膜炎による脳神経根症、単ニューロパチー、多発ニューロパチーなど様々な病型を呈し、神経上膜に好発する非乾酪性類上皮肉芽腫および軸索の変性脱落を特徴とする。

6. 自己免疫性炎症

急性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー(acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: AIDP)(=ギラン・バレー症候群)は、キャンピロバクター・ジェジュニ、マイコプラズマ、エプシュタイン・バーウイルス、肝炎ウイルス、サイトメガロウイルス、ヒト免疫不全ウイルスなどの感染後あるいはワクチン接種後に発症するアレルギー性疾患である。症例の大多数は、神経内膜における浮腫、マクロファージとTリンパ球の浸潤および静脈周囲に目立つ節性脱髄を呈するが、まれに軸索変性を主体とする例もある。炎症反応は神経根付近で最も強い。通常節性脱髄型は単相性で推移し機能回復が良好なことが多いが、軸索変性型は神経原性筋萎縮を遺して機能的に予後不良の経過を辿る。慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー(chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: CIDP)は、単なるAIDPの慢性型ではない。炎症反応に加え、軸索変性と節性脱髄が並行して起こり、髄鞘再形成を繰り返すうちにしばしばオニオンバルブを形成する。以上の他に、単クローン性高 γ グロブリン血症(多発性骨髄腫、マクログロブリン血症)やクリオグロブリン血症も多発ニューロパチーを惹き起こしうる。

7. 後天性栄養代謝異常

糖尿病性多発ニューロパチーは、最も頻繁に経験

する末梢神経の後天性栄養代謝異常であり、感覚線維、運動線維または自律神経線維を遠位優位左右対称性に傷害しうる。これらの病型は、ポリオール代謝異常を背景とする軸索変性が主な病態であり、大径有髄線維から小径無髄線維まで広範囲に侵すが、二次的な節性脱髄も伴う。自律神経性ニューロパチーでは、効果器官が交感神経線維と副交感神経線維の二重支配下にあることを反映して、より長い経路を走行する線維の方が侵されやすいのが原則である⁸⁾。したがって、瞳孔を支配する自律神経のうち、副交感神経よりも長い距離を走行する交感神経の障害が前景に出て、左右対称性の縮瞳を生じる。心臓の場合は、交感神経よりも走行距離が長い迷走神経の障害が前景に出て、迷走神経活動の指標である心拍感覚の「ぶれ」(R-R intervalのCV値)が小さくなる。運動感覚障害のみならず、発汗機能低下に代表される自律神経障害は、上半身と比較して下半身に強調される。一方、自律神経線維の変性に伴って頸動脈洞圧受容体に分布する舌咽神経中の内臓感覚線維が侵されると、慢性的血圧低下状態にあると中枢側で誤認される結果、SIADHが起こる。したがって、下半身の血管収縮反射の障害が高度になると、起立性低血圧と同時に臥位高血圧が生じる⁸⁾。以上の現象は、加齢に伴う変化にも似ている。ビタミンB₁欠乏で起こる脚気は、心不全や下痢とともに末梢神経の有髄線維の軸索変性をきたす。ビタミンB₁₂欠乏による亜急性連合性脊髄変性症では、側索後索病変に関連して大径有髄線維主体の節性脱髄が末梢神経にも起こる。なお、糖尿病、アルコール中毒、ジフテリアなどに伴って大径有髄線維が優位に侵されると、脊髄癆を彷彿とさせる深部感覚性運動失調(diabetic, alcoholic or diphtheritic pseudotabes)を呈する。一方、小径有髄線維病変が前景に立つ場合は、温痛覚鈍麻により反復する熱傷やシャルコー関節類似の変形を生じる。以上の他、尿毒症、肝硬変、慢性呼吸不全、橋本病などでも、末梢神経に軸索変性と節性脱髄が起こりうる⁹⁾。

8. 遺伝性代謝異常

本学において、病理医が遺伝性代謝異常に伴う末梢神経病変を経験する頻度は高くない。なぜなら、疾患の診断には患者や家族の遺伝子解析が最も重要で特異的な情報をもたらすからである。病理医はこの点に留意し、末梢神経生検標本を観察する際は、補助的な立場で疾患に関連する矛盾のない蓄積物質の検出を目指すべきである⁹⁾。末梢神経組織におい

て、代謝されない物質が蓄積する細胞は、ニューロン(細胞体・軸索)、シュワン細胞、マクロファージなどである。リポドーシス(大脳皮質を病変の主座とする灰白質ジストロフィーや神経セロイドリポフスチン症、大脳白質を病変の主座とする白質ジストロフィーや副腎白質ジストロフィー)で蓄積する物質は、PAS染色やクレシル紫染色で強陽性もしくは異染性を呈する複合脂質である⁶⁾。脳髄黄色腫症では、血中コレステロール値の上昇とともに、末梢神経束にコレステリン結晶とこれを貪食する多核巨細胞の出現を伴う黄色肉芽腫が出現する⁹⁾。ムコ多糖症で蓄積する物質は、アルシアン青染色で強陽性に染まる酸性ムコ多糖類である。トランスサイレチン(TTR)遺伝子変異に起因する常染色体優性の家族性アミロイド多発ニューロパチーや α -ガラクトシダーゼA欠損にもとづく伴性劣性のファブリー病では、主に小径有髄線維と無髄線維の軸索が傷害されるため、臨床的には温痛覚低下と自律神経障害が前景に出る。アミロイド(コンゴ赤; TTR)もファブリー病で蓄積するスフィンゴ脂質(LFB; PAS)も、細血管壁や神経内膜の細胞外基質に沈着する。

9. 神経変性疾患

末梢神経を侵す神経変性疾患のうち、筋萎縮性側索硬化症(ALS)やパーキンソン病(PD)の大多数は孤発性であるが、その他の疾患は概ね遺伝性のみである¹⁰⁾。ALSの病理は運動ニューロン系のdying backに集約され、上位および下位運動ニューロンが選択的に侵される。病理学的にみると、粗面小胞体やゴルジ装置の崩壊により虎斑融解様形態を呈する萎縮ニューロンの近傍に、軸索流の停滞を反映するスフェロイドが形成され、前根の萎縮を伴って最終的に細胞体は消失してゆく(Fig. 4 L-O)。したがって、感覚線維のみを含む腓腹神経生検標本において、異常所見は検出されない。剖検では、脊髄と脳幹の下位運動ニューロンの変性脱落と残存ニューロン細胞質におけるプニナ小体ならびにtransactivation-responsive DNA-binding protein of 43kDa (TDP43)のリン酸化凝集体である糸屑様封入体と円形硝子様封入体が観察される¹¹⁾¹²⁾。PD患者の嗅粘膜に接続する嗅神経軸索終末、皮膚に分布する交感神経軸索終末および胃腸管の粘膜下ないし筋層間神経叢には、黒質や青斑のニューロン細胞体や軸索に出現するレビー小体によく似た α -シヌクレイン(α S)のリン酸化凝集体が出現する⁶⁾¹⁰⁾¹³⁾。これらの異常構造物は、

不完全ながらも活性化したオートファジーとプロテアソーム系の活動を反映して、ストレス応答蛋白ユビキチン (UBQ) と関連蛋白 p62 を含んでいる。脊髄性筋萎縮症 (SMA) と球脊髄性筋萎縮症 (BSMA) は、当該領域下位運動ニューロンを選択的に侵す遺伝性疾患であり、病理学的には dying back を呈する。SMA は常染色体劣性遺伝病であり、運動ニューロン抗アポトーシス因子 survival of motor neuron (SMN) 遺伝子の機能喪失性変異に起因する。BSMA は伴性劣性遺伝病であり、アンドロゲン受容体 (AR) 遺伝子上の CAG リピート過剰延長にもとづく。CAG 過剰リピートにより形成されるポリグルタミン鎖は、細胞周期制御因子 Rb 蛋白の活性を阻害するため、細胞周期促進因子 E2F1 を活性化する結果、もはや細胞分裂をしないう「踏み絵」をさせられているニューロンに cell cycle re-entry を強要して、p53 介在性の細胞死を誘導することになる。遺伝性運動感覚性ニューロパチー (HMSN) は、節性脱髄と髄鞘再形成を繰り返してオニオンバルブ形成を示す HMSN 1 型 (常染色体優性遺伝)、軸索変性を主体とする HMSN 2 型 (常染色体劣性遺伝)、および節性脱髄、オニオンバルブ形成および軸索変性が同時進行する HMSN 3 型 (常染色体劣性遺伝) に分けられ、それぞれ責任遺伝子が異なる。常染色体優性の遺伝性圧脆弱性ニューロパチーは、圧迫や牽引など物理的な影響を受けると、当該部位の髄鞘がソーセージ様に腫大し、回復までに数週間以上を要する運動感覚性単ニューロパチーである。巨大軸索性ニューロパチーは、細胞骨格関連蛋白 gigaxonin の変異に起因する常染色体劣性の感覚優位性多発ニューロパチーであり、その名の通り軸索が高度に腫大する結果、スフェロイドが形成され、髄鞘は菲薄化する。以上の他にも、軸索腫大とスフェロイド形成を特徴とする神経軸索ジストロフィー群 (ザイテルベルガー病、ハーラーボルデン・スパッツ病など) も知られる。

10. 末梢神経腫瘍

原発性末梢神経腫瘍の主な発生母地は、シュワン細胞 (S-100)、神経節細胞、神経芽細胞 (p-NFP; MAP2; NeuN; N-CAM-1; NSE; SyP)、パラニューロン (SyP; CgA)、神経周皮細胞 (EMA) などである⁴⁾。シュワン細胞のみで構成される腫瘍の代表は、神経鞘腫 (Fig. 5 A, D) と悪性末梢神経鞘腫瘍 (MPNST) であり、孤発例のみならず神経線維腫症 2 型の家族例の聴神経に代表される脳神経や馬

尾を含む脊髄神経の根および末梢神経束に発生する。神経鞘腫では、異型性に乏しい腫瘍細胞核の柵状 (柵状) 配列または親兵式配列 (palisading) を呈する細胞密度の高い領域 (Antoni type A pattern) と退行変性を伴う細胞密度が低い領域 (Antoni type B pattern) が地図状に混在分布する。MPNST では、高度の核異型と壊死巣が観察される。シュワン細胞が軸索 (p-NFP) と絡み合いながら増殖する腫瘍は神経線維腫 (Fig. 5 B, E) と呼ばれ、神経線維腫症 1 型 (フォン・レックリングハウゼン病) の家族例のみならず孤発例の真皮から皮下にかけて好発する。神経細胞系腫瘍には、自律神経節、副腎髄質、頸動脈小体、頸静脈球などに好発する神経節細胞腫 (ガングリオーマ)、神経節神経腫 (ガングリオニューローマ = 神経節細胞腫と神経鞘腫の混在)、神経芽細胞腫 (ニューロblastoma) および傍神経節細胞腫 (パラガングリオーマ) がある。神経周皮腫はまれな腫瘍であり、EMA 陽性の神経周皮細胞様細胞が形成するオニオンバルブ様構造を特徴とする。末梢神経を好んで侵す転移性腫瘍として、腺様嚢胞癌、膵管癌、消化管腺癌、前立腺腺癌などの腺癌系腫瘍が有名であり、神経周膜の内側にある管腔に沿って浸潤する傾向を示す⁴⁾ (神経周囲浸潤) (Fig. 5 G-I)。しかし、その他の上皮性悪性腫瘍や急性単球性白血病、慢性リンパ性白血病、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫といったリンパ造血器系腫瘍、横紋筋肉腫 (Fig. 5 L) を含む悪性軟部腫瘍なども、硬膜、軟膜、神経根、神経叢、末梢神経枝などを侵しうる。

11. 傍腫瘍性神経症候群

腫瘍に対する獲得免疫が神経系に交差反応を生じて神経症候をきたす病態は傍腫瘍性神経症候群と総称され⁴⁾、傍腫瘍性辺縁系脳炎、亜急性小脳変性症、傍腫瘍性感覚性、運動性ニューロパチー (ニューロパチー = 細胞体の変化が強い意味を込めた名称)、ランバート・イートン症候群などが代表的である。患者から採取した血清または脳脊髄液を、対照剖検例もしくはマウスの脊髄や後根神経節の切片に反応させると、後根神経節細胞や脊髄前角細胞に免疫活性が検出される場合があり (Fig. 5 M-O)、この事実をもって、体液サンプル中における抗神経細胞抗体の存在を証明したことになる。

臨床医と病理医に望むこと

東京女子医科大学病院では現在、病理診断科に寄せられる神経生検材料は年間数十例であり、病理解剖で脳脊髄や末梢神経組織を調べる機会も年間数十

例ほどである。しかし、本来はもっとたくさんの検索すべき対象があるはずであり、臨床医や病理医が末梢神経疾患に関心を深めれば、症例数は増えるであろう。病理検査室や病理学教室で作製する標本の大半は、ホルマリン固定パラフィン包埋材料をもとにしている。それでも、技師がパラフィン包埋切片で実施可能な染色法を駆使して標本を作製し、病理医が真摯な姿勢で検索に取り組めば、それなりに重要な情報は得られるものである。本学病院の外科病理組織診件数が年間2万例を超える事実を踏まえれば、神経生検ならずとも、病理医は消化器、呼吸器、循環器、泌尿器、生殖器、内分泌、乳腺、皮膚、骨軟部、リンパ造血器などの外科病理標本の中に存在する末梢神経病変を知らず知らずのうちに目にしている。剖検で脳脊髄の摘出が許される場合は、硬膜を貫通する前後の脳神経や脊髄神経の根、後根神経節あるいは自律神経節を調べることができる。たとえ脳脊髄の摘出がかなわなくても、腕神経叢や腰神経叢に加え、諸臓器(心、肺、肝、脾、消化管、腎、膀胱など)内の神経節や神経束の検索は可能である。こういった活動を地道に積み重ねてゆけば、臨床医から投げかけられている問題点を解決する糸口を見出すことができるであろう。

一方、検体を提出する側の臨床医にも、改善すべき点が少なからずある。まず、末梢神経疾患が疑われるのであれば、せめて発症経過様式、運動感覚障害の分布、自律神経障害の内容、神経伝導速度と電位の変化、筋電図所見などに関する情報くらいは知りたいものである。ところが、依頼書にある記載の量と質には「ばらつき」があるのが実情である。さらに、炎症性ニューロパチーに対するステロイド療法開始以降に実施された生検検体は治療による修飾を受けているため、診断の精度に悪影響を及ぼすことは論を待たない。事情が許されるなら、神経生検はステロイド療法の開始前に実施されるのが望ましい。

おわりに

本学病院でしばしば遭遇する末梢神経疾患とその背景にある基本情報について概説し、ホルマリン固定パラフィン包埋切片で可能な限りの染色法と病理診断法を述べた。最後に、患者本位の立場で末梢神経疾患の診断精度を向上するため、臨床医と病理医が総力を結集する重要性を強調しておきたい。

謝 辞

稿を終えるにあたり、技術的支援をいただいた刈田瑞穂、竹入英幸、坂寄紀子、村松文章、岩崎秀一の各技師に深謝申し上げます。

開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) **Wigley C**: Section 1. Cells, tissues and systems. *In* Gray's Anatomy, (40th edition). (Standring S ed), pp1-164, Churchill Livingstone Elsevier, London (2008)
- 2) **Crossman AR**: Section 3. Neuroanatomy. *In* Gray's Anatomy, (40th edition). (Standring S ed), pp223-394, Churchill Livingstone Elsevier, London (2008)
- 3) **Bilbao JM, Schmidt R, Hawkins C**: Chapter 21. Diseases of peripheral nerve. *In* Greenfield's Neuropathology, (8th edition). (Seth L, David NL, David WE eds), Hodder Arnold, London (2008) [Epub online]
- 4) **Silverberg SG, DeLellis RA, Frable WJ et al**: Section 14. Peripheral and central nervous system. *In* Silverberg's Principles and Practice of Surgical Pathology and Cytopathology, (4th edition). pp2213-2428, Churchill Livingstone Elsevier, London (2006)
- 5) **Noseda R, Burstein R**: Migraine pathophysiology: anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, cortical spreading depression, sensitization, and modulation of pain. *Pain* **154** (Supl 1): S44-S53, 2013
- 6) **柴田亮行**: 病理診断アトラス(2). 中枢神経系 2. 非腫瘍性病変. 東女医大誌 **77**: 233-243, 2007
- 7) **高谷美成, 柴田亮行, 林 正高ほか**: 眼神経帯状疱疹後に生じた locked-in syndrome. 神経内科 **35**: 433-436, 1991
- 8) **Bannister SR**: Part II. Progressive autonomic failure. *In* Autonomic Failure. A Textbook of Clinical Disorders of the Autonomic Nervous System, (1st edition). pp67-334, Oxford, London (1983)
- 9) **柴田亮行, 師尾 郁, 林 正高**: 脳髄黄色腫症姉妹例にみられたパーキンソンニズム. 臨神経 **30**: 978-984, 1990
- 10) **Ince PG, Clark B, Holton J et al**: Chapter 13. Diseases of movement and system degeneration. *In* Greenfield's Neuropathology, (8th edition). (Seth L, David NL, David WE eds), Hodder Arnold, London (2008) [Epub online]
- 11) **柴田亮行, 小林慎雄**: 神経変性疾患における酸化ストレス. *Brain Nerve* **60**: 157-170, 2008
- 12) **Shibata N, Kakita A, Takahashi H et al**: Increased expression and activation of cytosolic phospholipase A₂ in the spinal cord of patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathol* **119**: 345-354, 2010
- 13) **柴田亮行, 猪瀬悠理, 尾身葉子ほか**: Neuroinflammation(神経炎症)—諸疾患病態への関与. 東女医大誌 **81** (臨時増刊): E14-E24, 2011
- 14) **田中恵子**: 傍腫瘍性神経症候群と抗神経抗体. 臨神経 **50**: 371-378, 2010