

てんかん外科病理学の実際

柿田 明美

新潟大学脳研究所統合脳機能研究センター

Histopathologic Features of Epileptogenic Brain Lesions

Akiyoshi KAKITA

*Department of Pathology and The Center for Integrated Human Brain Science,
Brain Research Institute, University of Niigata*

要 旨

難治性てんかん患者に対する外科手術が広く行われるようになり、その摘出脳組織に対する病理学的理解が進んできた。そこには、発生異常、神経細胞脱落、腫瘍性病変、血管異常、炎症性病変、組織破壊性病変など、多彩な etiology を示唆する所見が認められる。小児期あるいはそれ以前に発症する症例では、その病態形成に脳の発生異常が深く関与している場合も多い。その代表的病態のひとつである限局性皮質異形成（FCD: focal cortical dysplasia）では、皮質神経細胞の配列がさまざまな程度に乱れている。高度の乱れを示す場合には、dysmorphic neuron や balloon cell と呼ばれる異型細胞を伴っている。こうした症例は FCD Type II と分類されている。一方、異型細胞を伴わない場合は FCD Type I と分類されている。この場合には、通常、神経細胞の配列の乱れは軽い。結節性硬化症の皮質結節や片側巨脳症でも、FCD Type II の異型細胞に類似した細胞が出現する。てんかん原性病巣の病態理解に向け、神経生理学や発生学、更には分子生物学的手法を取り入れた統合的解析が行われている。神経病理学が果たす役割も大きい。

キーワード：皮質異形成、発生異常、てんかん、神経細胞移動、病理

はじめに

難治性てんかん患者に対する外科的治療が広く行われるようになり、切除脳組織についての病理

組織学的理解が進んできた。そこには、発生異常、神経細胞脱落、腫瘍性病変、血管異常、炎症性病変、組織破壊性病変など、多彩な etiology を示唆する所見が認められる。複数の etiology がオーバ

Reprint requests to: Akiyoshi KAKITA
Department of Pathology and The Center for
Integrated Human Brain Science Brain Research
Institute University of Niigata
1 - 757 Asahimachi - dori Chuo - ku,
Niigata 951 - 8585 Japan

別刷請求先：〒951 - 8585 新潟市中央区旭町通 1 - 757
新潟大学脳研究所病理学分野 柿田 明美

ーラップしているとみなしうる場合、例えば、発生異常脳に周産期の破壊性病変が加わった組織像を示す症例も経験する。小児期あるいはそれ以前に発症する症例では、その病態形成に脳の発生異常が深く関与している場合も多い。こうした病巣を診断対象としている点も、てんかん外科病理の特徴と思われる。

本稿では、病理組織診断をする機会が比較的多い、てんかん焦点の代表的な病態を取り上げ、その組織像を概説する。

限局性皮質異形成

限局性皮質異形成 (FCD: focal cortical dysplasia) には、個々の細胞形態に異常を認める場合と認めない場合がある。前者は、皮質神経細胞の配列の乱れ (=皮質構築異常 cortical cytoarchitectural abnormality) に加え、dysmorphic neuron (図 1A, B) や balloon cell (図 1C) に特徴づけられるものであり、従来、Taylor type FCD¹⁾ あるいは Palmini FCD Type II²⁾ と呼ばれてきた。こうした異型細胞が出現する症例は、例外なく皮質構築は高度に乱れ (図 1D)、また明瞭なグリオーシスを伴っている。こうした病変は、2011年に発表された ILAE 組織分類³⁾ では FCD Type II に分類されている。dysmorphic neuron と balloon cell の両者が観察された場合には FCD Type IIb と亜分類されている。また、前者のみが観察され後者が認められない場合には FCD Type IIa と亜分類されている。逆に、後者のみが観察される症例を経験したことはない。こうした病変そのものに、てんかん原性があると考えられている。大脳のどの皮質にも形成されるが、前頭葉に最も多く、側頭葉には少ない。MRI では、FCD Type IIb では常にその病巣が捉えられるのに対し、FCD Type IIa では捉えられる場合とそうではない場合がある⁴⁾。

dysmorphic neuron や balloon cell は、大脳皮質から皮質下白質にかけて連続性に観察されることがある。これらの異型細胞が、大脳皮質や白質にとどまらず、線条体前部部にまで存在している症例を経験した⁵⁾⁶⁾。この場合、大脳皮質切除によ

り発作は抑えられず、線条体を含めた広範切除により抑制される症例も経験した⁵⁾⁶⁾。

FCD Type I は、こうした異型細胞は認められないものの、皮質構築異常が指摘される場合に用いられる³⁾。組織学的に観察されるいくつかの具体的項目について、正常対照例の当該部位にみられるそれと比較し、異常とみなすべきかどうかで判断している⁷⁾⁸⁾。皮質神経細胞の配列に乱れ (図 1E) が捉えられるかどうか、が重要である。それは、具体的評価項目、すなわち皮質層構造の見え方、分子層の神経細胞数 (図 1F)、神経細胞の集簇・近接像 (図 1G)、先端樹状突起の方向不整、灰白境界の明瞭さの程度、皮質下白質の異所性神経細胞数 (図 1H)、サテライトオリゴの数などの情報が統合されたパターン認識として捉えられるからである。なお、ILAE 組織分類では、radial lamination の異常を伴う場合を FCD Type Ia に、また tangential lamination のそれは FCD Type Ib に、そして両方の異常がみられる場合は FCD Type Ic に亜分類することが提唱されている³⁾。

ILAE 組織分類では、皮質構築異常に加え、病因論的におそらく異なると思われる他の病変が認められる場合について、これらを新たに FCD Type III と分類することが提唱された。すなわち、FCD とともに、海馬硬化症や腫瘍性病変、あるいは血管奇形やその他の病変を伴う場合には、それぞれ順に FCD Type IIIa, IIIb, IIIc, IIId と亜分類することが提唱された³⁾。

海馬硬化症

内側側頭葉てんかん (mTLE: mesial temporal lobe epilepsy) は、比較的均一な臨床像を示し、病理組織学的には海馬硬化症 (HS: hippocampal sclerosis) を伴う症候群として捉えられている。薬物治療より外科治療が著効を示すという。

mTLE の海馬では、通常、早期から CA1 領域が侵され、次いで CA4/CA3 領域に病変が及ぶ⁴⁾。CA2 領域は比較的よく保たれる傾向がある (図 2A)。HS の進行度分類では⁹⁾、これら海馬各領域における神経細胞脱落の程度とグリオーシス (図

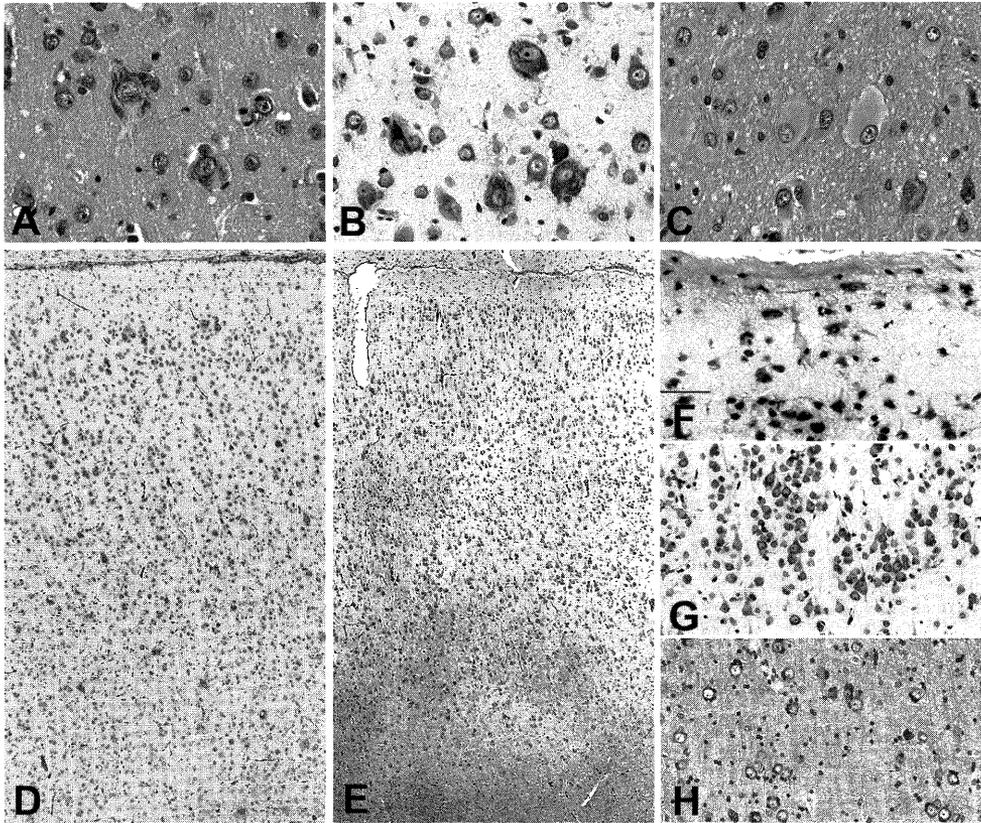


図1 限局性皮質異形成

A-D : FCD Type IIa/b. A, B : dysmorphic neuron. 大型で異型性を示す神経細胞. C : balloon cell. 好酸性の腫大した胞体を示す. D : 皮質の弱拡大. 神経細胞の配列は著しく乱れ、灰白境界が不明瞭. 大型細胞が散見. E-H : FCD Type I. E : 神経細胞の配列に乱れが認められる側頭葉皮質. 皮質下白質にも神経細胞が多数存在し、同部の髄鞘が淡くみえる. F : 皮質分子層における神経細胞数増加. barは分子層と第2層とのおよその境界を示す. G : 神経細胞集簇像. 細胞が密に存在する場所とまばらな場所がみられる. H : 皮質下白質の異所性神経細胞数増加. それらの周囲には satellite oligodendrocyte が多くみえる. A, C : H & E 染色. B, D-H : Klüber-Barrera (K-B) 染色.

2B) を指標に, grade 0 (正常) から grade V (高度) まで 6 段階に分類している. MRI による海馬容積の定量的測定結果とよく相関することが知られている. HS が高度な症例では, 多くの場合, 顆粒細胞も脱落する. 同時に, 分子層側へ広く顆粒細胞が分散 granule cell dispersion (図 2C) することがある. その病態形成機序はよく解っていない.

海馬硬化症の CA4 領域では, 残存する神経細胞が大型にみえることを経験することがある. 実

際, コンピューターアシスト下に細胞計測を行うと, 海馬硬化の進行度が進むにつれ核や胞体が有意に大型化することが解った¹⁰⁾. 海馬硬化症の顆粒細胞層に balloon cell の出現を伴った極めて稀な例を経験した¹¹⁾.

側頭葉内側に類表皮嚢胞を伴い, mTLE を示す症例を経験した. この場合, ケラチン物質が海馬に突き刺さり granulomatous な病巣を形成し, 高度の海馬硬化が認められた¹²⁾.

脳腫瘍あるいは腫瘍性病変

てんかん関連病巣としての腫瘍性病変は側頭葉に頻度が高い。DNT (dysembryoplastic neuroepithelial tumor) や ganglioglioma が代表的組織型である⁴⁾。DNT (図2D) では、Alcian blue 陽性の粘液性基質 (図2E) と共に細胞が胞状あるいは多結節状に認められる。結節内には oligodendroglia-like cell と呼ばれる小型で類円形の核を有する細胞が集簇している。神経細胞は floating neuron と呼ばれ、基質の中に浮かぶように存在している。こうした特徴的な組織型は specific glioneuronal element (図2F) と表現されている。過誤腫的性格を有する病変と考えられる。ganglioglioma では、atypical ganglion cell (図2G) と neoplastic astrocytic cell (図2H) からなり、両成分の比率や細胞密度は、症例により、また同一例であっても場所によりさまざまである。ganglion cell は大型の核と明瞭な核小体、およびニッスル小体を有し、時に2核のこともある。石灰化、血管周囲リンパ球浸潤、Rosenthal fiber をみることがある。未分化幹細胞のマーカーの1つであるCD34に対する抗体を用いた免疫組織化学染色を行うと、ganglioglioma では綿のような網目状構造 (図2I) がしばしば観察される。これら両腫瘍型とも、多くの場合、腫瘍周辺にFCDを伴うことが知られている。その他、astrocytoma, oligodendrogloma, PXA (pleomorphic xanthoastrocytoma) などの low-grade なグリア系腫瘍も認められる。

結節性硬化症、片側巨脳症、血管腫、癲癇脳回など

結節性硬化症 (TSC) の皮質結節 cortical tuber には、皮質構築異常とともに、著明なグリオーシス、時に石灰化を認め、通常多くの dysmorphic neuron や balloon cell を認める (図2J)⁴⁾。これら異型細胞が皮質深層から白質内を linear に列をなすように配列する場合がある (図2K)。TSC の2つの原因遺伝子産生蛋白: hamartin および

tuberin は細胞内で機能的複合体を形成し、mTOR を介したオートファジー活性を制御している。TSC ではオートファジー活性が抑制されていることをみいだした¹³⁾。

片側巨脳症 hemimegalencephaly は片側大脳半球が大きい場合であり、てんかん発作は患側から起こる。皮質構築異常は明瞭で、皮質を構成する多くの神経細胞が dysmorphic neuron と捉えてよい異型性を示す (図2L)。balloon cell が認められる場合もある。突起を伸ばした vivid なアストロサイトも目立つ。石灰化はないかあってもごく軽い。

扁桃体にメラノサイトが迷入し形成された hamartomatous な病巣がてんかん原性となった症例を経験した¹⁴⁾。

海綿状血管腫はてんかん発作を初発症状とすることも多く、切除術による劇的治療効果が期待されるという。組織学的には1層の内皮細胞に裏打ちされた血管群が大小の内腔面を示しつつ密に集簇して認められる。血管壁構造を欠き、周囲に結合織増生を伴う。脳動静脈奇形が観察される場合もある (図2M)。いずれの場合も、反復された小出血を反映し、周囲の脳組織にはヘモジデリンの沈着とグリオーシスが認められる (図2N)。この病変がてんかん原性に関与しているものと推測されている。

癲癇脳回がてんかん原性病巣となる場合がある。組織学的には、神経細胞の高度の脱落と線維性グリオーシスが観察され (図2O)、時にヘモジデリンの沈着や石灰化をみることもある。進行中の病巣では、マクロファージや胞体の豊かなアストロサイトを伴った像が観察される。

Rasmussen 症候群では、局所性の慢性炎症所見、すなわち perivascular lymphocytic cuffing, microglia の増生、神経細胞脱落、グリオーシスが認められる。

おわりに

てんかん原性病巣に対する病理組織診断の機会は、今後ますます増加するものと予想される。日

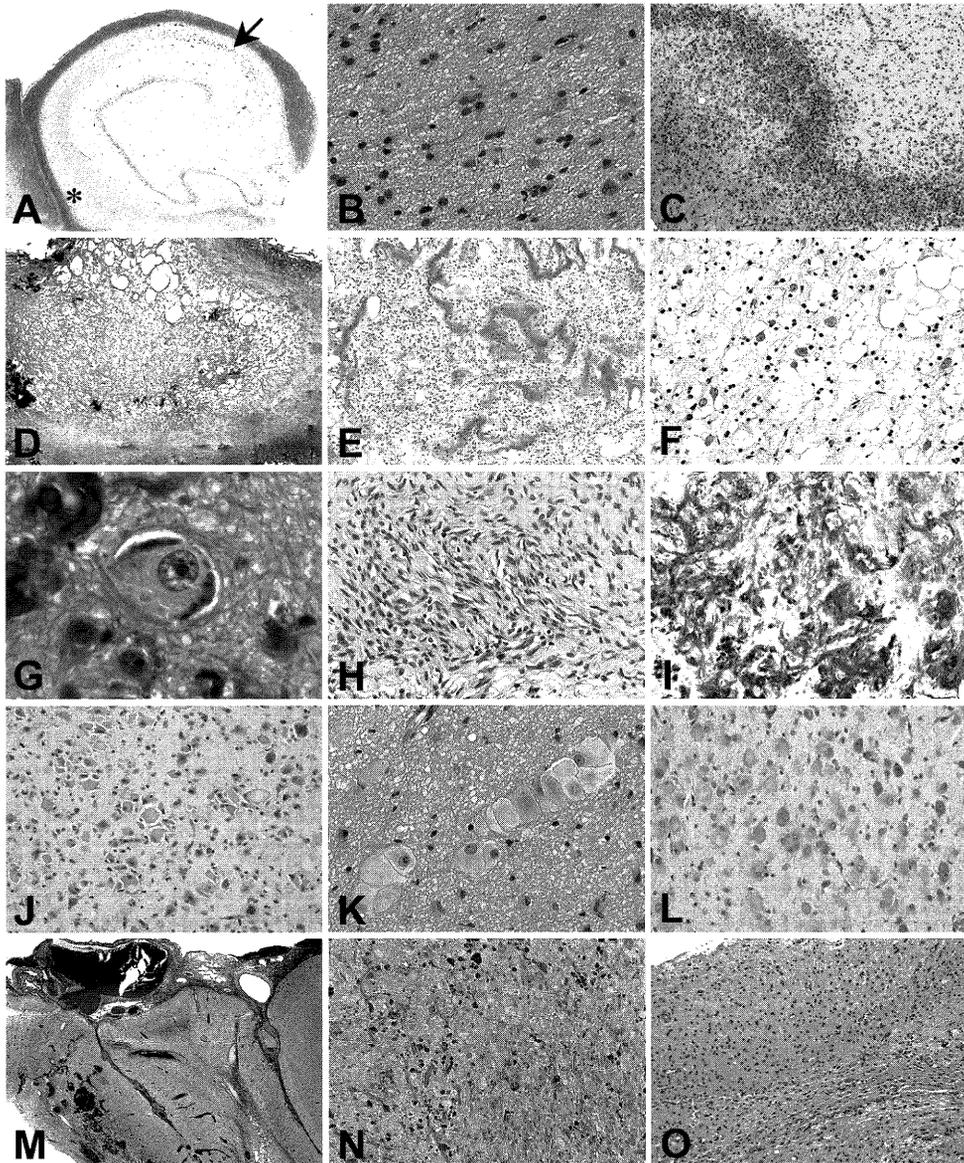


図2 てんかん関連病巣の組織像

A-C：海馬硬化症。A：CA1。CA4/CA3の高度の神経細胞脱落。CA2（矢印）は比較的保たれている。海馬支脚 subiculum における脱落も高度（*）。B：高度の神経細胞脱落とグリオシス。CA1。C：顆粒細胞分散。D-I：腫瘍性病変。D-F：DNT。D：大脳皮質に形成された境界不明瞭な結節性病変。E：豊富な粘液性基質。F：specific glioneuronal element. oligodendroglia-like cell と floating neuron がみられる。G-I：ganglioglioma。G：神経節細胞。H：アストロサイト様腫瘍細胞が流れをなして配列。I：CD34陽性の網目状構造物。J, K：TSC。J：異型性を示す細胞が多数みられる。K：白質内で balloon cell が列をなして出現。L：片側巨脳症。ほとんどの神経細胞が異型性を示す。M, N：AVM。M：側頭葉のくも膜下腔から脳実質に形成された大小径を示す異常血管。N：その皮質における神経細胞脱落，グリオシス，ヘモジデリン沈着。O：癒痕性病変を示す前頭葉皮質。神経細胞は全く残っていない。A, C, D：K-B染色。B, F-H, J-L, N, O：H & E染色。E：Alcian-blue染色。M：Elastica-Goldner染色。I：免疫染色。

本では、外科治療を必要とする患者の年間発症数は、手術件数より多いのが現状であり、今後、てんかん外科手術は、更に広く行われていくことが期待されているからである。

電氣的発火を臨床徴候とする本病態においては、生理学的解析法と組織学的所見の組み合わせた研究アプローチ¹⁵⁾¹⁶⁾は、病態生理を理解する上でも重要と考える。さらに、神経発生学や画像イメージング、あるいは分子生物学とも integrate した研究アプローチも魅力的である。この分野も、ニューロサイエンスにおける極めて興味深い研究対象であり、神経病理が果たす役割も大きいと考えられる。

参 献

- 1) Taylor DC, Falconer MA, Bruton CJ and Corsellis JAN: Focal dysplasia of the cerebral cortex in epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 34: 369 - 387, 1971.
- 2) Palmini A, Najm I, Avanzini G, Babb T, Guerrini R, Foldvary - Schaefer N, Jackson G, Luders HO, Prayson R, Spreafico R and Vinters HV: Terminology and classification of the cortical dysplasias. *Neurology* 62: S2 - S8, 2004.
- 3) Blümcke I, Thom M, Aronica E, Armstrong DD, Vinters HV, Palmini A, Jacques TS, Avanzini G, Barkovich AJ, Battaglia G, Becker A, Cepeda C, Cendes F, Colombo N, Crino P, Cross JH, Delalande O, Dubeau F, Duncan J, Guerrini R, Kahane P, Mathern G, Najm I, Özkara Ç, Raybaud C, Represa A, Roper SN, Salamon N, Schulze - Bonhage A, Tassi L, Vezzani A and Spreafico R: The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: A consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission. *Epilepsia* 52: 158 - 174, 2011.
- 4) 亀山茂樹, 柿田明美: 連載てんかんの画像と病理. 1. 限局性皮質形成異常. 2. 内側側頭葉てんかん. 3. DNTと腫瘍性病変. 4. 結節性硬化症. 5. 海綿状血管腫と脳動静脈奇形. *脳神経外科* 35: 623 - 630, 719 - 729, 833 - 841, 1027 - 1035, 1199 - 1206, 2007.
- 5) Kaido T, Otsuki T, Kaneko Y, Takahashi A, Kakita A, Takahashi H, Saito Y, Nakagawa E, Sugai K and Sasaki M: Anterior striatum with dysmorphic neurons associated with the epileptogenesis of focal cortical dysplasia. *Seizure* 19: 256 - 259, 2010.
- 6) Kaido T, Otsuki T, Kakita A, Sugai K, Saito Y, Sakakibara T, Takahashi A, Kaneko Y, Saito Y, Takahashi H, Honda R, Nakagawa E, Sasaki M and Ito M: Novel pathological abnormalities of deep brain structures including dysmorphic neurons in anterior striatum associated with focal cortical dysplasia in epilepsy. *J Neurosurg Pediatrics* 10: 217 - 225, 2012.
- 7) Mischel PS, Nguyen LP and Vinters HV: Cerebral cortical dysplasia associated with pediatric epilepsy. Review of neuropathologic features and proposal for a grading system. *J Neuropathol Exp Neurol* 54: 137 - 153, 1995.
- 8) Kakita A, Kameyama S, Hayashi S, Masuda H and Takahashi H: Pathologic features of dysplasia and accompanying alterations observed in surgical specimens from patients with intractable epilepsy. *J Child Neurol* 20: 341 - 350, 2005.
- 9) Watson C, Nielsen SL, Cobb C, Burgermann R and Williamson B: Pathological grading system for hippocampal sclerosis: Correlation with magnetic resonance imaging - based volume measurements of the hippocampus. *J Epilepsy* 9: 56 - 64, 1996.
- 10) Ryufuku M, Toyoshima Y, Kitaura H, Zheng Y, Fu Y - J, Miyahara H, Murakami H, Masuda H, Kameyama S, Takahashi H and Kakita A: Hypertrophy of hippocampal end folium neurons in patients with mesial temporal lobe epilepsy. *Neuropathology* 31: 476 - 485, 2011.
- 11) Miyahara H, Ryufuku M, Fu Y - J, Kitaura H, Murakami H, Masuda H, Kameyama S, Takahashi H and Kakita A: Balloon cells in the dentate gyrus in hippocampal sclerosis associated with herpes acute limbic encephalitis. *Seizure* 20: 87 - 89, 2011.
- 12) Hiraishi T, Oishi M, Kitaura H, Ryufuku M, Fu

- Y-J, Fukuda M, Takahashi H, Fujii Y and Kakita A: Epidermoid cyst involving the medial temporal lobe: surgical pathologic features of the epileptogenic lesion. *Neuropathology* 32: 196 - 201, 2012.
- 13) Miyahara H, Natsumeda M, Shiga A, Aoki H, Toyoshima Y, Zheng Y, Takeuchi R, Murakami H, Masuda H, Kameyama S, Izumi T, Fujii Y, Takahashi H and Kakita A: Suppressed expression of autophagosomal protein LC3 in cortical tubers of tuberous sclerosis complex. *Brain Pathology* 23: 254 - 262, 2013.
- 14) Fu Y-J, Morota N, Nakagawa A, Takahashi H and Kakita A: Neurocutaneous melanosis: surgical pathologic features of an apparently hamartomatous lesion in the amygdala. *J Neurosurg Pediatrics* 6: 82 - 86, 2010.
- 15) Kitaura H, Hiraishi T, Murakami H, Masuda H, Fukuda M, Oishi M, Ryufuku M, Fu Y-J, Takahashi H, Kameyama S, Fujii Y, Shibuki K and Kakita A: Spatiotemporal dynamics of epileptiform propagations: imaging of human brain slices. *NeuroImage* 58: 50 - 59, 2011.
- 16) Kitaura H, Oishi M, Takei N, Fu Y-J, Hiraishi T, Fukuda M, Takahashi H, Shibuki K, Fujii Y and Kakita A: periventricular nodular heterotopia functionally couples with the overlying hippocampus. *Epilepsia* 53: e127 - e131, 2012.
-