

【演題 1】 CNS embryonal tumor の 1 例

【所属機関名】 1) 久留米大学医学部病理学講座、2) 島本脳神経外科病院

【氏名】 古田拓也¹⁾、小牧哲¹⁾、三好淳子¹⁾、牟田紘子¹⁾、武藤礼治¹⁾、
柳田恵理子¹⁾、島本宝哲²⁾、杉田保雄¹⁾

【症例】 7 歳女性 【既往歴】 特記なし 【家族歴】 特記なし

【現病歴】 X-1 年 6 月、左眼の外斜視に気付かれた。同年 9 月に復視が出現し久留米大学病院を受診。頭部 MRI で左側頭葉から中脳前面に至る腫瘍性病変 (T1WI 等～低信号、T2WI/FLAIR 高信号、造影効果なし) を指摘され手術施行。病理診断が困難であり、経過観察となる。X 年 9 月、復視の増悪のため島本脳神経外科病院を受診。手術が施行された。【病理所見】 N/C 比が高く多角形様の腫瘍細胞の高密度な増殖と比較的低密度の構造が島状に存在する組織構造で、Homer-Wright rosette や ependymal rosette の形成が見られた。一部には腫瘍細胞が上皮様に配列し裏打ちする膜構造が認められた。強拡大では膜構造は線毛を有していた。免疫組織化学では GFAP 陰性、変異型 IDH1 (R132H) 陰性、NeuN 陰性、synaptophysin 陰性で vimentin 陽性、EMA が上皮様部分にのみ局所的に陽性であった。Embryonal tumor with multilayered rosette (ETMR)、medulloepithelioma (MEP)、ependymoblastoma (EPB) に共通の生物学的特徴である LIN28A は陰性であった。【考察】 いわゆる” blue tumor” が大部分を占め特徴的なロゼット形成が散見される腫瘍であり、embryonal tumor が考えられた。その中で部分的に線毛を有する膜に裏打ちされた腫瘍細胞が上皮様に一層配列しており、上衣系への分化が示唆された。LIN28A 陰性であることから分子生物学的に ETMR、MEP、EPB の範疇に入らず、WHO 分類にはあてはまらない腫瘍であった。以上より Undifferentiated tumor with ependymal differentiation と診断した。

【参考文献】

- Korshunov A, et al. Embryonal tumor with abundant neuropil and true rosettes (ETANTR), ependymoblastoma, and medulloepithelioma share molecular similarity and comprise a single clinicopathological entity. *Acta Neuropathol.* 128:279-89, 2014
- Spence T, et al. CNS-PNETs with C19MC amplification and/or LIN28 expression comprise a distinct histogenetic diagnostic and therapeutic entity. *Acta Neuropathol.* 128:291-303, 2014
- Picard D, et al. Markers of survival and metastatic potential in childhood CNS primitive neuro-ectodermal brain tumours: an integrative genomic analysis. *Lancet Oncol.* 13:838-48, 2012

【演題2】 Adult T-cell Lymphoma (ATL) 関連中枢神経病変が疑われた1生検例

【所属機関名】 熊本大学大学院生命科学研究部 神経内科学分野

【氏名】 小阪崇幸、松尾圭将、植田光晴、安東由喜雄

【症例】 70歳、男性

【既往歴】 徐脈性不整脈（59才時にペースメーカー植込み術）

【家族歴】 特記事項なし

【現病歴】 X年2月中旬に、ふらつきを自覚するようになった。2月下旬に他院にて頭部CTを撮影したところ、左小脳半球に低吸収領域を認め、辺縁の一部に増強効果を認めた。PETでは病変部に一致してメチオニン集積亢進を認めた。診察上、軽度の小脳失調と軽度の認知機能障害（HDS-R 19点、MMSE 21点、FAB 12点）を認めたが、HTLV-1 associated myelopathy (HAM)を示唆するような所見は認められなかった。血液および髄液中のHTLV-1抗体陽性で、末梢血にてFlower cellを認めた。3月下旬に脳腫瘍疑いにて当院脳神経外科に転院となり、4月上旬に診断確定目的に生検を実施された。

【病理所見】 標本は左小脳半球の一部の小片で、皮質および皮質下白質が標本化されていた。Tリンパ球主体の細胞浸潤を皮質および皮質下白質に散在性、一部集簇性に広範囲に認めた。核の異型性は乏しかった。

【考察】 Adult T-cell Lymphoma (ATL) 関連中枢神経病変として lymphoma の直接浸潤と免疫学的機序に伴う炎症性変化のふたつが知られている。本例では臨床病理学的に lymphoma の直接浸潤の可能性が高いと考えられた。ATL の初発症状として中枢神経症状を呈することは極めてまれとされ貴重な症例と考えられた。

【演題3】 Varicella-Zoster Virus (VZV) 脳炎の1生検例

【所属機関名】 熊本大学大学院生命科学研究部 神経内科学分野

【氏名】 小阪崇幸、水谷浩徳、三隅洋平、安東由喜雄

【症例】 57歳、女性

【既往歴】 生来健康で既往歴、海外渡航歴なし

【家族歴】 特記事項なし

【現病歴】 X年7月下旬に全身倦怠感、食欲低下、咽頭不快感、発熱を自覚した。X年8月上旬に他院にて頭部CTを撮影したところ、左側頭葉に病変を認めた。頭部MRIでは左側頭葉内側にT2強調画像にて高信号領域を認めたが、造影剤による増強効果は認めなかった。MRAでは主幹動脈に狭窄は認めなかった。X年9月上旬に脳腫瘍疑いにて当院脳神経外科に転院となり、X年9月中旬に診断確定目的に生検を実施された。

【病理所見】 標本は左側頭葉先端を一塊として摘出された組織で、皮質および皮質下白質が標本化されていた。Tリンパ球主体の細胞浸潤を皮質および皮質下白質に散在性に認め、一部の組織は壊死や虚血性変化を呈していた。血管周囲にも炎症細胞浸潤を高度に認めた。一部の神経細胞では核内封入体と考えられる好酸性構造物を認めた。

【考察】 VZV特異抗体指数の高値を認めたことや、生検の凍結検体およびパラフィン切片いずれの定量的PCRでもVZV-DNAが検出されたため、VZV脳炎と確定診断した。VZV脳炎の生検例はまれで貴重な報告と考えられた。

【演題4】 てんかんで発症し画像上 FCD と glioma の鑑別が問題となった 1 例

【所属機関名】 鹿児島大学医歯学総合研究科病理学分野

【氏名】 大西峻, 後藤正道, 谷本昭英

【症例】 33 歳 男【既往歴】 4 歳よりてんかんに対し内服【家族歴】 特記なし

【現病歴】 4 歳よりてんかん発作あり内服加療されているが、これまで精査は行われていない。就労中に全般性強直間代発作を来たしたため、総合病院へ救急搬送された。頭蓋内検索により脳病変を指摘され、当院脳神経外科を紹介受診された。頭部 MRI で左側頭葉内側に T1WI、T2WI 延長病変が広がり腫大している像を認め、Diffuse astrocytoma が疑われた。また FDG-PET では病変部の脳糖代謝の低下が見られ、Met-PET では病変部に一致した高集積を認めた。グリオーマと Focal cortical dysplasia (FCD) の鑑別目的に、開頭生検が施行された。

【病理所見】 大脳皮質分子層では大型の神経細胞を散見し、層構造の不明瞭化と考えられた。またクロマチン濃染性の異型裸核を持つ細胞が白質中心に散見された。異型細胞は IDH-1 陰性、MIB-1 陽性率は 3.5%であった。以上により FCD に astrocytoma が合併した病態を疑われたため、九州大学大学院医学研究院神経病理の岩城 徹先生・鈴木 諭先生にコンサルトを行った。九州大学での免疫染色では、グリオーマ細胞に特異的に発現する MAP-2e が、異型核を持つ細胞において浸潤性グリオーマに特徴的な単極性ないし双極性の突起を有する細胞質が染色された。また diffuse astrocytoma では多くの症例で遺伝子変異により発現が消失する ATRX が、本症例の異型核をもつ細胞の核で染色性が消失していた。明らかな層構造異常や balloon cell を認めず、Diffuse astrocytoma と診断された。

【考察】 核の異型性や時折みられる核分裂像、脳実質への広範な浸潤像、また IDH1 陰性であることを考慮すると、予後不良群に属する可能性があり、フォローが必要と考えられた。また今回の標本の範囲内では長期間のてんかんの病歴の原因となる病変は指摘し得なかった。

【参考文献】

・ Suzuki SO et al: MAP-2e, a novel MAP-2 isoform, is expressed in gliomas and delineates tumor architecture and patterns of infiltration. J Neuropathol Exp Neurol. 61(5):403-12. 2002.

【演題 5】 黒質線条体系に著明なタウ、A β 沈着がみられ、錐体外路症状を示した Alzheimer 病の 1 剖検例

【所属機関名】 1)九州大学大学院医学研究院神経病理、2)九州大学医学部形態機能病理学

【氏名】 本田裕之 1)、篠崎智子 2)、濱崎英臣 1)、鈴木諭 1)、岩城徹 1)

【症例】 79 歳 女【既往歴】 特記事項なし【家族歴】 類症者なし

【現病歴】 死亡 4 年前 (75 歳) に Alzheimer 病 (HDS-R: 17 点) と診断された。幻覚 (詳細不明) や易刺激性などもみられ頭部 MRI では海馬の萎縮が指摘されていた。症状は進行し、3 年前 (76 歳) には HDS-R は 6 点に低下した。1 年前 (78 歳) には、仮面様顔貌や両上肢固縮 (lead-pipe)、手指振戦、小刻み歩行、前傾姿勢、寡動などがみられ Parkinson 病と診断された。L-dopa 開始されるも効果は乏しかった。体動困難は増悪し、ほぼ寝たきりとなった。誤嚥性肺炎を繰り返して治療の効果なく死亡した。【病理所見】 開頭するに、脳重量は 1000g と低下しており全般的な萎縮がみられた。剖面では、脳溝の開大や両側脳室の軽度拡大がみられ、海馬は萎縮していた。被殻や淡蒼球、視床は保たれていた。脳幹では、中脳黒質の色調は保たれ、橋や延髄も含めて萎縮はみられなかった。組織学的には、A β 蛋白免疫染色にて、老人斑をはじめ A β の沈着を大脳皮質のみならず、被殻や視床、中脳黒質、上丘、下オリーブ核、小脳分子層、顆粒細胞層など広汎にみとめた (Thal phase: 5、老人斑 Braak: C、 CERAD: frequent)。またリン酸化タウ蛋白免疫染色では、NFT や NTs を辺縁系のみならず大脳新皮質まで広くみとめ (NFT Braak: VI) Alzheimer 病と診断した。中脳黒質では、神経細胞は比較的保たれているものの多くの NFT や NTs をみとめた。Lewy body などの α -synucleinopathy はみられず Parkinson 病は否定された。被殻においても、神経細胞脱落は軽度であったが多くの NTs がみられた。これらの tau 病変は同程度の 3 リピートタウと 4 リピートタウで構成されていた。また、tuft-shaped astrocyte などの glial tau は目立たず PSP や CBD は否定的であった。抗 Dopamine transporter (DAT) 免疫染色では、被殻において軽度の脱落所見がみられた。【考察】 Alzheimer 病に著明な Parkinsonism を示した症例であった。 α -synucleinopathy はなく、黒質・被殻のタウ・A β 沈着、被殻の DAT 低下が本症例における Parkinsonism に関与していると思われた。

【演題 6】 中枢神経原発悪性リンパ腫を合併した脳髄黄色腫症の一部検例

【所属機関名】 1)九州大学医学研究院 神経病理学、2)福岡市民病院 脳神経外科

【氏名】 司城昌大 1)、鈴木諭 1)、本田裕之 1)、吉永進太郎 2)、平川勝之 2)、岩城徹 1)

【症例】 61 歳女性 【既往歴】 特記事項なし 【家族歴】 不明

【現病歴】 出生時に問題は無かったが学童期は知的発達が遅く、学業成績不良であった。また同時期から両アキレス腱・右肘腱の肥厚や視力低下も認めた。死亡 19 年前(42 歳)に両眼白内障手術を実施、14 年前に歩行時のふらつきが出現していた。12 年前(49 歳)右肘腱腫瘍手術をした際に脳髄黄色腫症(CTX)が疑われ、11 年前に九大神経内科で精査を実施、確定診断に至った。このころより両下肢を主体とした四肢脱力も認めるようになっていた。ケノデオキシコール酸投与で経過観察されていたが諸症状は緩徐に進行し、7 年前(54 歳)より施設入所、6 年前より嚥下障害が出現、2 年前(59 歳)には ADL 全介助となり胃瘻も造設された。呼吸状態が不安定であったため気管切開目的に 1 ヶ月前に福岡市民病院脳神経外科へ入院したが、その際に左右の瞳孔不同を認めた。頭部 MRI で右大脳基底核から脳幹にかけて腫瘍性病変を認め、第三脳室・第四脳室を強く圧迫して鉤ヘルニアも来していた。また腫瘍内出血や右後大脳動脈領域の出血性梗塞も伴っていた。保存加療の方針となり、呼吸停止して死亡した。

【病理所見】 脳重量は 1180g で右大脳半球優位にびまん性に腫脹し、右天幕切痕ヘルニアによって脳幹は圧迫され、右動眼神経の圧痕や左大脳脚に Kernohan's notch を残していた。小脳は萎縮高度で、クモ膜が混濁していた。断面では右大脳基底核を中心に 5cm 大の浸潤性腫瘍を認め、内部に壊死や出血を伴い、周囲を圧排していた。腫瘍は右前頭葉白質、両側脳室周囲白質、左大脳基底核、脳幹、小脳への浸潤が目立った。組織学的には核異型の強い大型のリンパ球様細胞が血管周囲性に密に増殖し、脳実質内へびまん性に浸潤していた。免疫染色で腫瘍細胞は LCA、B 細胞マーカー(CD20, CD79a)にびまん性に陽性で、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫と診断した。

CTX の病理所見として、肉眼的には小脳深部白質が変性融解しており、残存した歯状核が萎縮・着色していた。延髄錐体や脊髄側索にも着色変性が見られた。小脳白質・大脳脚・橋底部・延髄錐体に多数の泡沫状マクロファージを伴った高度な脱髄所見が観察された。変性が高度な部分ではコレステリン結晶と異物巨細胞も出現し、軸索変性も見られた。側脳室脈絡叢に多結節性の黄色腫がみられた。淡蒼球外節も中等度に障害されていた。大脳白質は泡沫状マクロファージが出現しているものの脱髄は軽度に留まり、大脳皮質はミクログリア増生が見られたものの神経細胞は概ね保たれていた。脊髄は白質に広範にマクロファージが出現し、側索の病変が高度であったが、灰白質の病変は軽く、前角細胞は良く保たれていた。外観で両側アキレス腱及び左膝蓋腱が腫大しており、小脳・錐体路(脳幹から延髄錐体、脊髄側索)に最も強い病変の分布は脳髄黄色腫症に矛盾しなかった。全身臓器では肺にコレステリン結晶を含む多数の黄色腫を認め、下垂体や副腎皮質にも黄色腫様変化が見られた。

【考察】 知的機能障害で発症し、小脳失調・錐体路障害が追随し、最終的に中枢神経原発悪性リンパ腫の合併で死亡した CTX の一部検例。大脳白質の脱髄は軽度ながらスフェロイド形成・多数の泡沫状細胞の出現および皮質のミクログリア増生が見られ、知的機能障害・認知機能障害の責任病巣と考えられた。脱髄が軽度に留まる部位でも多数の泡沫状細胞やミクログリアが出現している点からは、CTX の病態においてミクログリア活性化・機能異常が背景にある可能性を考える。

【演題7】 脳炎の原因となる自由生活アメーバ

【所属機関名】 久留米大学医学部感染医学講座 真核微生物学部門

【氏名】 原 樹

【講演】 土壌や淡水中で自由生活をしているアメーバには、稀ではあるがヒトをはじめとする動物に感染して脳炎を引き起こす種が存在している。それらはバラムチア (*Balamuthia mandrillaris*)、アcantアメーバ (*Acanthamoeba* spp.) およびフォーラーネグレリア (*Naegleria fowleri*) である。バラムチアとアcantアメーバが原因となるアメーバ性肉芽腫性脳炎は、日和見感染していたアメーバが宿主の免疫能が低下した際に血行性に脳へ侵入することで発症し、症状は亜急性に進行する。我が国ではバラムチアに起因する症例が12例、アcantアメーバに起因する症例が4例報告されているが、患者が基礎疾患を有することなどから救命例は限られている。一方、フォーラーネグレリアが原因となる原発性アメーバ性髄膜脳炎では、アメーバは患者の鼻腔から嗅神経に沿って頭蓋内に侵入し、発症後は症状が急速に悪化して大部分の患者は1週間以内に死亡する。我が国では本学で経験した1死亡例のみが報告されているが、演者らは本症例患者の脳脊髄液からのフォーラーネグレリアの分離培養に成功している。原発性アメーバ性髄膜脳炎は健康で免疫能に異常のない若年者での発症が多い一方で、アメーバの感染成立や頭蓋内への侵入機構については不明な点が多い。演者らは患者から分離したフォーラーネグレリアを用いた研究から、断片的ではあるがアメーバの感染成立に関与する次のような結果を得た。まず、侵入経路については鼻腔に加え口腔からもフォーラーネグレリアが頭蓋内へ侵入できることが判明したが、血行性での侵入は認められなかった。また、鼻腔粘膜に存在する非特異的抗菌タンパク質であるリゾチムやラクトフェリンにはフォーラーネグレリアを殺す効果はなく、逆に高濃度のラクトフェリンの存在下ではアメーバの増殖が促進されることがわかった。さらに、フォーラーネグレリアの培養系での増殖速度は培養液の浸透圧の上昇に伴って著しく低下し、哺乳動物の体液と同じ浸透圧下ではアメーバの増殖はほとんど認められなくなった。これらの結果は、フォーラーネグレリアは宿主の鼻腔内から免疫機構によって排除されることがない一方で、鼻腔内で爆発的に増殖することがないことも示唆している。以上のような経緯から、フォーラーネグレリアを嗅球へ遊走させる宿主側の因子を探索していたが、その中で非常に興味深い結果を得ることができた。最近、脊椎動物の脳に神経ステロイドの生合成経路が存在しているとの報告がみられたため、これらステロイド化合物がフォーラーネグレリアにおよぼす影響を解析した。その結果、黄体ホルモンでもあるプロゲステロンや卵胞ホルモンでもあるエストロゲンなどがフォーラーネグレリアの増殖を強く阻害することを発見した。