

【演題1】 Polymorphous low grade neuroepithelial tumor of the young (PLNTY)の一例

【所属機関名】<sup>1)</sup>久留米大学医学部病理学講座、<sup>2)</sup>島本脳神経外科

【氏名】 牟田紘子<sup>1)</sup>、古田拓也<sup>1)</sup>、山田恭平<sup>1)</sup>、森坪麻友子<sup>1)</sup>、島本宝哲<sup>2)</sup>、杉田保雄<sup>1)</sup>

【症例】 14歳 女【既往歴】 特記事項なし【家族歴】 特記事項なし

【現病歴】 平成29年X月にててんかん発作（全身間代性強直発作）が出現した。12ヶ月後に近医脳神経外科を受診した。神経学的脱落症状はみられなかったが、頭部MRI検査にて右側頭葉内側に径1-2cm大の腫瘍が認められ、神経膠腫の臨床診断で開頭腫瘍摘出術が施行された。

【病理所見】肉眼的に割面において病変部は微小嚢胞形成をともない黄白色調を呈していた。組織学的にはクロマチンの増加した大小不同の不整な核を有し、perinuclear halo を伴う腫瘍細胞が密に増殖していた。部分的に短紡錘形細胞が増殖している部位も見られた。微小な石灰化が見られた。壊死や核分裂像、微小血管増生といった悪性を示唆する所見は観察されなかった。免疫組織化学では腫瘍細胞は Olig2(+), GFAP(-), IDH1(R132H)(-), BRAFV600E(-), ATRX(+), SOX2(+), Nestin(+), CD56(+), synaptophysin(-), NF(-), NeuN(+, patchy), CD34(+ )であった。遺伝子解析では BRAF V600E の変異が確認され、IDH1, IDH2, TERT promoter に変異はなかった。

【考察】本症例では perinuclear halo を伴う腫瘍細胞の増殖が主体で、CD34 の免疫組織化学にて腫瘍細胞がびまん性に強陽性を示した。病変部とは連続性の明らかでない一見正常と考えられる部分にも CD34 陽性の腫瘍細胞が観察され、背景に異形成の存在が示唆された。分子遺伝学的解析において BRAF の変異が確認された。以上の形態学的所見および分子遺伝学的所見より本症例は 2016 年に初めて疾患概念が報告された PLNTY として矛盾しない所見と考えられた。

【参考文献】

・ Jason T. Huse et al. Polymorphous low-grade neuroepithelial tumor of the young (PLNTY): an epileptogenic neoplasm with oligodendroglioma-like components, aberrant CD34 expression, and genetic alterations involving the MAP kinase pathway. Acta Neuropathol 133:417-429, 2017

**【演題 2】** 臨床的に Creutzfeldt-Jakob disease との鑑別に苦慮した Dementia with Lewy bodies の 1 剖検例

**【所属機関名】**

1) 国立病院機構熊本医療センター 脳神経内科、2) 熊本大学 機能病理学分野

**【氏名】** 小阪崇幸 1)、幸崎弥之助 1)、伊藤隆明 2)

**【症例】** 死亡時 85 才、男性

**【病歴】** X 年に物忘れにて発症。その後、妄想、徘徊といった精神症状や頻回の意識消失発作などを呈するようになった。X+2 年 9 月に精神科病院に入院となり、11 月には栄養状態不良のため経管栄養開始。X+3 年 2 月に全身けいれんを認めたため熊本医療センター神経内科に精査加療目的に入院。入院時にはすでに無動性無言のような状態でコミュニケーションは全く取れなかった。脳炎を疑い実施した髄液検査では細胞数  $2 /\text{mm}^3$ 、蛋白  $68 \text{ mg/dl}$ 。発症から無動性無言になるまでの臨床経過が比較的早いことや頭部 MRI 拡散強調画像にて皮質に沿った高信号領域を認めたことから Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) を疑いプリオン病関連の検査を依頼したところ、髄液中の T-tau 蛋白  $>2400 \text{ pg/ml}$  ( $>1300 \text{ pg/ml}$ )、14-3-3 蛋白  $778 \text{ }\mu\text{g/ml}$  ( $>500 \text{ }\mu\text{g/ml}$ ) といずれも高値で、codon129 は Val/Met の遺伝子多型という結果であった。X+3 年 6 月に全経過 3 年で永眠。

**【病理所見】** CJD の確定診断目的に頭部のみ病理解剖を実施。脳重は  $1,100 \text{ g}$ 。解剖時に採取した凍結脳組織の Western blot では異常プリオン蛋白は検出されず、病理学的に Dementia with Lewy Bodies (DLB) に矛盾しない所見であった。大脳皮髄境界に散在性に新旧の梗塞巣を認めたのに加え、大脳皮質 (前頭葉、頭頂葉) では第 2 層の海綿状変性を伴う神経細胞脱落およびグリオシスを、海馬では神経細胞脱落 (CA1>CA4>CA3) をそれぞれ認めた。

**【考察】**

1. 頭部 MRI 拡散強調画像皮質高信号の背景病理は、てんかん重責および急性期脳梗塞と考えられた。
2. 老人斑が広範かつ密度高く認められた一方でアミロイドアンギオパチーの所見はほとんど認められなかった点が興味深かった。これらの所見が DLB に共通して認められる所見であるのか、さらにはアミロイドアンギオパチーと老人斑におけるアミロイド沈着に異なるメカニズムが存在するのか、今後の症例の蓄積が必要と考えられた。

【演題 3】髄膜脳脊髄炎の臨床診断にて全経過 19 日で死亡した 16 歳男性の 1 剖検例

【所属機関名】 1)九州大学医学研究院 神経病理学、2)神経内科学、3)病態修復内科学

【氏名】 司城昌大 1)、貞島祥子 1, 2)、馬場俊和 2)、南順也 3)、渡邊充 2)、松瀬大 2)、吉良潤一 2)、岩城徹 1)

【症例】 16 歳男性

【既往歴】 特記事項なし

【家族歴】 叔母：関節リウマチ

【現病歴】 死亡 19 日前に発熱・頭痛が出現し、11 日前に膀胱直腸障害を伴い、近医入院下で抗菌薬が投与開始されたが効果に乏しかった。9 日前の九大病院転院時点で意識障害・痙攣を呈しており、気管内挿管を要した。髄膜刺激兆候あり、髄膜炎に準じた広域治療(抗菌薬・抗結核薬・抗ウイルス薬)が開始され、急性散在性脳脊髄炎の合併も考慮してステロイドパルス療法も併用された。一時的に症状は改善して死亡 6 日前には抜管に至ったが、5 日前から発熱や意識障害が再増悪した。3 日前の頭部 MRI では大脳基底核・視床や脳幹に多発性浮腫病変を認め、髄膜炎悪化が疑われた。呼吸筋障害・神経原性ショックや多臓器不全を呈し、ステロイドパルス療法を追加されるも改善なく死亡した。

【病理所見】 脳重量は 1700g で、開頭時に大脳のびまん性腫脹が非常に強く、両側の鉤ヘルニアや視交叉の腫脹・突出も伴っていた。くも膜の肥厚・混濁は大脳で軽度、頸髄背側で中等度見られ、脳表血管周囲や脊髄背側硬膜下および脳室内に白色物が蓄積していた。断面では脳室周囲白質・脳梁・視床・中脳中心灰白質・橋被蓋部・延髄背側・小脳が腫脹して組織融解や微小出血を呈し、中脳水道はほぼ閉塞して脳室は強く拡大していた。視床、大脳基底核にも不規則な壊死巣が広がり、第 4 胸髄にも出血を伴う組織破壊がみられた。組織学的には脳室周囲の脳実質壊死・上衣細胞脱落が見られ、脳室内やクモ膜下腔には壊死脳組織の断片が観察された。壊死部分やその周囲には多数の血管周囲性炎症細胞浸潤(T 細胞・マクロファージ主体)や微小出血斑を伴っていた。炎症細胞浸潤は両側大脳半球から仙髄まで広範に散在し、特に脳幹で高度であった。脳幹や大脳基底核・大脳白質では、髄鞘の局所的脱落とミエリン貪食像を伴う多数のマクロファージが浸潤し、一方で軸索障害の所見は相対的に軽い、急性期炎症性脱髄病変が散在していた。クモ膜には線維性肥厚やマクロファージ浸潤が観察されたが、好中球や微生物集塊は見られず、ウイルス感染を示唆する特異的な所見は得られなかった。なお小脳プルキンエ細胞脱落・海馬 CA1 神経細胞急性虚血性変化を認め、全脳的な循環障害が示唆された。

全身臓器では、肝臓断面は黄色調に変色し、組織学的にびまん性の肝細胞内脂肪滴蓄積、散在する巣状壊死ないし孤立性肝細胞壊死、毛細胆管内胆汁栓を認めた。非特異的な肝障害の所見であったが、髄膜脳炎に続発する全身炎症や薬剤性肝障害に由来すると考えられた。両肺は軽度のうっ血水腫を呈し、左室心筋には収縮帯壊死が散在し、死前の左室機能不全が示唆された。骨髄は低形成で膠様髄を呈し、低栄養による骨髄機能低下が疑われた。他の諸臓器には明らかな感染源は指摘できなかった。

【考察】 終末期は急性散在性脳脊髄炎(ADEM)を示唆する細静脈炎と炎症性脱髄が病態の中心で、特に脳幹の高度炎症が意識障害や自律神経障害の原因と考えられた。一方で脳室周囲に選択的な壊死巣の分布は一義的な ADEM よりむしろ感染性脳脊髄炎を示唆するもので、急性炎症性脱髄が特発性 ADEM か感染に続発するものかは不明であった。

**【演題 4】 無菌性髄膜炎後に続発した抗 MOG 抗体関連疾患の 1 生検例**

1) 産業医科大学神経内科、2) 産業医科大学病院病理部、3) 東北大学医学部多発性硬化症治療学・神経内科

成毛哲思 1)、橋本智代 1)、稲葉優奈 2)、島尻正平 2)、岩中行己男 2)、岡田和将 2)、久岡正典 2)、三須建郎 3)、足立弘明 1)

**【症例】** 58 歳 男性 **【臨床経過】** 発熱・頭痛で発症し 10 日の経過で尿閉と意識障害で緊急入院となった。入院時 JCS II-10、四肢腱反射亢進や病的反射陽性であった。炎症反応 (+)、血液中 AQP4 抗体 (-)、髄液はリンパ球優位の細胞数増加、oligoclonal IgG band (+)、MBP 正常、各種ウイルス抗体既感染パターンを認めた。無菌性髄膜炎として ACV、IVMP2 回施行されたが意識障害は悪化し、入院時頭部 MRI 造影では脳表に沿った異常増強所見であったが、大脳皮質下白質、脳梁に散在する T2WI/FLAIR 高信号も出現した。後に抗 MOG 抗体陽性 (16384 倍) が判明、血漿交換、IVIg 療法施行するも治療反応なく定位脳生検が施行された。生検直後から再度 IVMP 施行し約 3 ヶ月の経過で症状軽減を認めた。

**【病理所見】** 大脳実質でグリア細胞や単核細胞の増生を認め一部組織の粗造をともなっていた。境界不明瞭な脱髄巣やマクロファージの浸潤、血管周囲のリンパ球浸潤がみられた。GFAP 陽性の肥大型アストロサイトや emperipolesis もみられた。オリゴデンドロサイトは残存していた。マクロファージや活性化ミクログリアと思われる CD68 陽性細胞も脳実質や血管周囲腔にみられた。血管周囲のリンパ球は CD3 陽性の T 細胞が主体で CD20 陽性 B 細胞もみられたが、脳実質の病変部では T 細胞である。小血管周囲性の脱髄があり脳実質の脱髄巣では MOG の染色性が MBP に比較して低下していた。血管周囲への IgG 沈着や補体活性沈着は明らかでなかった。**【考察】** 本症例は、臨床的に無菌性髄膜炎で発症し MOG 抗体陽性の急性散在性脳脊髄炎と考えられた。初期に免疫治療への反応がみられなかった点は全ての経過が抗 MOG 抗体関連疾患ではなかった可能性がある。脱髄巣では既報告の MS pattern 2 所見はみられなかったが、IVMP 後でありその影響も否定はできない。脱髄巣の抗 MOG 染色優位な低下はみられるが抗 MOG 抗体の病態への関与については今後の検討課題である。

**【参考文献】**

- ・ Körtvélyessy P. et al. ADEM-like presentation, anti-MOG antibodies, and MS pathology: two case reports. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 4:e335, 2017
- ・ Jarius S. et al. MOG encephalomyelitis: international recommendations on diagnosis and antibody testing. *J Neuroinflamm.* 15:134, 2018

【演題 5】 *Balamuthia mandrillaris* による granulomatous amebic encephalitis の一例

【所属機関名】 1) 鹿児島大学 病理学分野、2) 鹿児島大学 脳神経内科

【氏名】 霧島茉莉 1)、池田め衣 2)、東美智代 1)、谷本昭英 1)

【症例】 60 歳 女性

【既往歴】 関節リウマチ (10 年前～)。プレドニゾロン 30mg/日とメトトレキサート 6 mg/週で加療中であり、症状は安定している状態であった。

【家族歴】 特記事項なし

【現病歴】 2 ヶ月前から左同名半盲、微熱、倦怠感、頭重感・頭痛、嘔気、ふらつきが出現した。頭部 MRI では不均一に造影される 2-3cm 大の多発性病変 (右後頭葉、右前頭葉、左頭頂葉) を認めた。脳腫瘍、脳膿瘍、神経サルコイドーシス、リウマチ結節などが鑑別に挙がり、右後頭葉から脳生検を施行された。

【病理所見】 脳表の血管周囲および脳実質内の Virchow-Robin 腔にはリンパ球や形質細胞の浸潤を認めた。脳実質内には地図上の広範な壊死を認め、多数の組織球・泡沫状マクロファージ、リンパ球が浸潤していた。多核巨細胞を伴う類上皮肉芽腫の形成、palisading necrosis を認めた。PAS, Grocott, Fite 染色で真菌・抗酸菌・トキソプラズマは認めなかった。感染症の可能性を強く疑い、次世代シーケンサーによるメタゲノムシーケンスを行ったところ、脳組織から *Balamuthia Mandrillaris* と相同性のある DNA 断片が検出された。*Balamuthia mandrillaris* のミトコンドリア rRNA をターゲットにした特異的プライマーで PCR を行い、脳生検組織に PCR 生成物のバンドを確認した。以上の情報を得て、再 HE 標本の作製を含めて再度検索したところ、多核巨細胞に貪食される約 30  $\mu$  m の、アメーバの cyst 嚢子 や栄養体様の構造を認めた。国立感染症研究所寄生動物部 (八木田健司先生) において施行された免疫染色では、*Balamuthia mandrillaris* 抗体に陽性であった。

【考察】 *B. Mandrillaris* はアカントアメーバ属の一種で、アメーバ性脳炎の中では他のアカントアメーバ属と同様に肉芽腫性脳炎の像を呈する。栄養体や嚢子 (cyst) の大きさは報告例により 15-65  $\mu$  m と幅がある。HE 所見、免疫染色、PCR などで総合的に確定診断に至っている。*B. mandrillaris* は 1986 年にアメリカのマンドリルから同定され、1991 年に初めてヒト感染が確認された。海外では約 150 例、日本国内では 10 例が報告されている。救命された症例は海外で 8 例、国内では 1 例のみであり、致死率は 95%といわれる。*B. mandrillaris* は

環境中に存在すると考えられてはいるが、検出された例は極めて少ない（日本では 2018 年に初めて、青森県の土壌から分離培養された。）したがって感染源の特定は非常に困難であり、本患者でも感染経路・感染源の特定には至らなかった。病原微生物の同定が困難な肉芽腫性脳炎、特に免疫抑制状態にある患者ではアメーバ性脳炎を鑑別に加えて検索することが重要である。