

第20回上信越神経病理懇談会記録

期 日 平成6年11月5日(土)

会 場 群馬大学医学部顕微鏡実習室

世話人 中里洋一 (群馬大学医学部第一病理学教室)

1. ヒトグリオーマ培養株に於ける p16がん抑制遺伝子変異

張 淑靖, 古閑比佐志, 市川 富夫
熊西 敏郎

(新潟大学脳研究所神経病理)

最近, がん抑制遺伝子 p16 (MTS-1) は p53 遺伝子同様, 多種のがんに於いて高頻度に変異している可能性が示唆され注目されている. 本研究ではグリオーマにおける p16 変異の関与を知る目的でまずグリオーマ株 10 株を対象に遺伝子解析をおこなった.

材料と方法: ヒトグリオーマ株 (いずれも原腫瘍は anaplastic glioma) より genomic DNA を抽出し Southern blot 法と PCP 法で検索した. Southern blot では p16 遺伝子の exon 2 の配列を probe とした. PCR 法では p16 遺伝子の exon 2 を中心に検索した.

結果: Southern blot では対照 DNA は EcoRI 切断で約 7kbp と 5kbp, Hind III 切断で約 25kbp と 15kbp, のそれぞれ 2 本のバンドを示し, いずれでも p16 遺伝子は後者に含まれると考えた. グリオーマ株の検索では 10 株のうち 3 株でこの p16 のバンドが検出された. しかし残る 7 株ではこのバンドが消失していた. PCR 法では前 3 株で全ての exon の増幅が見られたが, 他の 7 株では exon 2 は全株で, また exon 3 も多くの株で, 増幅しなかった. 更に Southern blot 法と PCR 法で p16 遺伝子の検出された 3 株を対象に exon 2 の塩基解析を行なったところ, 2 株にアミノ酸置換を伴う点変異が認められた. 即ち, 大多数の株 (90%) でこの遺伝子の homozygous な欠失あるいは点変異が認められた. グリオーマ株 7 株については p53 変異の検索も行い全株でその変異を検出したが, これらのうち 6 株 (85%) では p16 遺伝子の変化を合併した.

結論: グリオーマ株の多数例 (90%) に p16 遺伝

子の homozygous な欠失や点変異が認められた. p53 変異との重複もしばしば認められた.

【座長のまとめ】

中島 孝: 本演題はグリオーマ株 10 例における p16 遺伝子と p53 遺伝子の異常を検討したものである. 7 株のグリオーマ株に p16 遺伝子の homozygous な欠失が見られ, さらに残りの 3 株のうち 2 株で点突然変異が確認され, グリオーマ株では p16 遺伝子機能の消失, つまり増殖抑制機能の消失がその腫瘍化に重要な役割を果しているものと推測される.

2. 頭蓋内 clear cell tumor の 2 生検例

— 髄膜腫と上衣腫の clear cell variants —

柿田 明美, 高橋 均, 生田 房弘
(新潟大学脳研究所実験神経病理)

伏島 徹, 今野 公和

(北日本脳神経外科病院脳神経外科)

中沢 照夫, 青木 廣市

(新潟県厚生連中央総合病院脳神経外科)

田中 隆一

(新潟大学脳研究所脳神経外科)

症例 1: 62 歳, 女性. 全身痙攣にて発症. CT では, 左前頭穹窿部に, 造影剤により増強される径 3.5~4 cm の境界明瞭な陰影を認め, 周囲に低吸収域を伴っていた. 脳血管造影では, 浅側頭・中硬膜および前大脳動脈枝から血流を受ける腫瘍陰影を認めた. 髄膜腫の診断で, 上記血管の一部に塞栓術施行後, 腫瘍塊を全摘. 腫瘍は弾性硬で硬膜に連続していた.

組織所見: (NB10569) 血管を含む豊富な結合組織の間に, 胞体の淡明な腫瘍細胞が特別の配列を示さず大小の集簇を形成して認められた (Fig. 1a). 核異型の著明な細胞が散見されたが, 核分裂像は見られなかった (Fig. 1b). 多くの腫瘍細胞は, EMA およ

び vimentin が陽性。電顕では、腫瘍細胞は細線維と豊富な glycogen 顆粒を有し、その突起は複雑に入り組み、細胞間接着装置が多数認められた (Fig. 1 c)。結合織中には、少数の amianthoid collagen が認められた (Fig. 1d)。

症例 2 : 62歳, 女性。頭痛, 嘔気, 歩行障害にて発症。間もなく右肢節運動失調および体幹動揺が出現。CT では, 右小脳半球外側部に壁在結節を伴う径 4 cm の境界明瞭な cyst を認めた。血管芽腫の診断で全摘術施行。腫瘍は赤褐色で軟らかく, 脳室との連続は明らかでなかった。

組織所見 : (NB10597) 淡明な胞体を有する比較的均一な細胞が小血管網により部分的に区画されて認められた (Fig. 2a)。これら腫瘍細胞は血管周囲でより密に認められ, その多くは GFAP 陽性 (Fig. 2b)。電顕では, 細胞内小器官の乏しい腫瘍細胞が cell-to-

cell に配列し, ときに長い細胞間接着装置が認められた (Fig. 2c)。隣接した腫瘍細胞はしばしば micro-rosette を形成しており, その中に microvilli が認められた (Fig. 2d)。

まとめ : 症例 1 を髄膜腫の, 症例 2 を上衣腫の clear cell variants と考えた。これらの腫瘍の診断には免疫染色に加え電顕的検索が重要と思われた。

【座長のまとめ】

平戸純子 : 症例 1 は髄膜腫の clear cell variant と考えられる。clear cell meningioma では小塊状の線維性間質が出現する症例が多いが, 本例では見られない。また, この type は悪性の経過をたどる症例が多いとされており, 本例は多形性が著明であることを考慮して Ki-67 標識率などの増殖能を検索する必要があると考える。症例 2 については演者が指摘したように WHO 分類改訂版に掲載されている

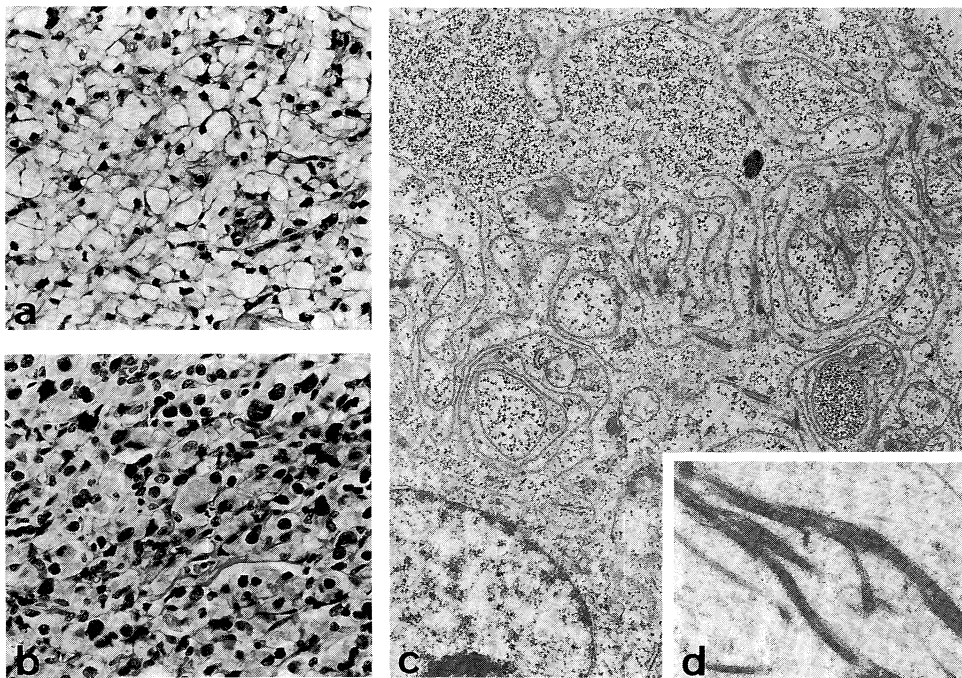


Fig. 1. Clear cell meningioma

- The tumor composed of polygonal cells with clear cytoplasm. H&E, $\times 200$.
- Compactly arranged tumor cells with marked nuclear atypism. H&E, $\times 200$.
- Electron micrograph showing numerous glycogen granules in the cytoplasm, interdigitations of the plasma membrane, and intercellular junctions. $\times 7,400$.
- Electron micrograph showing amianthoid collagen fibers in the extracellular region of the tumor. $\times 16,000$.

hemangioblastoma の cellular type に類似しているが、電顕的に多数の microvilli を入れた micro-rosette が豊富に認められ、細胞間に幅の広い接着装

置があることから、ependymoma と考えざるをえない。このような腫瘍型では電顕所見が診断根拠となることが多い。

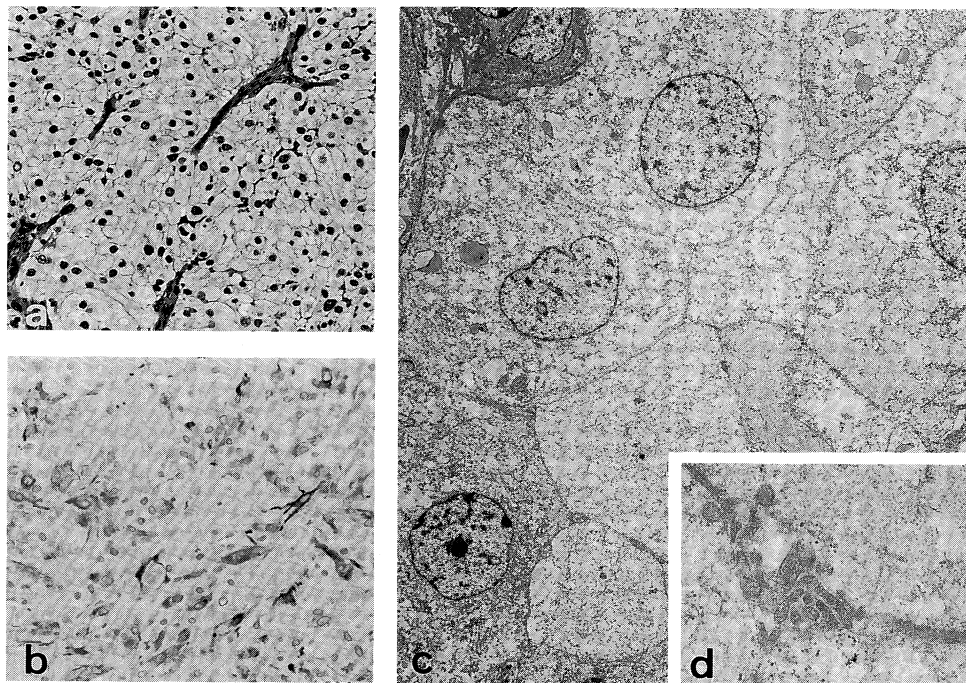


Fig. 2. Clear cell ependymoma

- The tumor, composed of clear cells, showing a honeycomb-like appearance. H&E, $\times 120$.
- Most of the tumor cell cytoplasm and processes around the vessels are positive for GFAP. anti-GFAP, $\times 130$.
- Electron micrograph showing densely packed polyhedral tumor cells. $\times 2,100$.
- Electron micrograph showing an intercellular microrosette containing microvilli. $\times 19,400$.

3. 腫瘍内出血にて発症し gliosarcoma が疑われた一症例

松本 正弘, 渡辺 仁, 曲沢 聡
河野 和幸 (佐久総合病院脳神経外科)
石亀 廣樹 (佐久総合病院病理部)
坐間 朗, 田村 勝
(群馬大学脳神経外科)

Gliosarcoma は、一般的に稀な腫瘍と考えられている一方、glioblastoma の数%に認めるといふ報告もある。我々は硬膜と強く癒着し、かつ HE 染色にて fibrosarcoma 様の構成成分を持ち、病理診断が困難であった脳腫瘍を経験した。

臨床経過：症例；65歳男性。平成6年1月より左上肢冷感・構音障害が出現し、脳梗塞として治療。5月18日頭痛、20日には意識障害、左片麻痺が出現した。CTにて腫瘍内出血と診断、脳神経外科初診・入院。入院同日、出血の増大による脳ヘルニア徴候を呈したため緊急手術を施行した。迅速病理検査にて悪性腫瘍の診断が得られたため、術後照射を施行。一時独歩可となったが、腫瘍再増大と肺炎のため8月26日死亡。

手術所見：一部硬膜と強く癒着した $8 \times 6 \times 5$ cm 大の腫瘍。周囲脳実質との境界は不明瞭で、弾性硬～軟と不均一な部分から構成。また太い動脈を取り囲み、血管壁に癒着し、剝離困難であった。

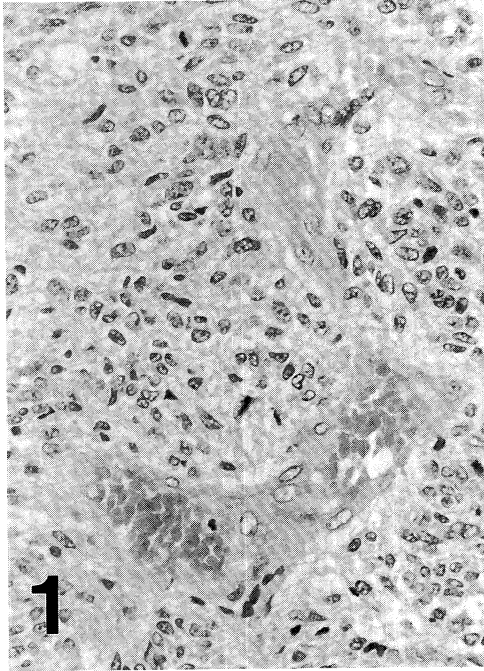


図1 血管内皮増殖や核分裂像が見られる部分
(HE×300)

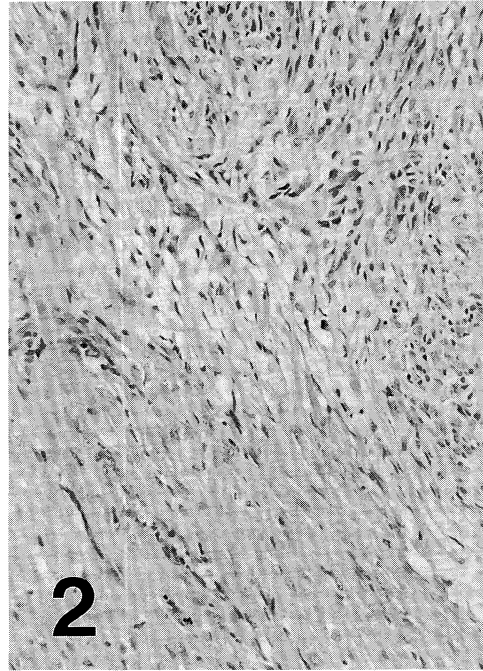


図2 硬膜附着部の fibroblast 様の増殖
(HE×150)

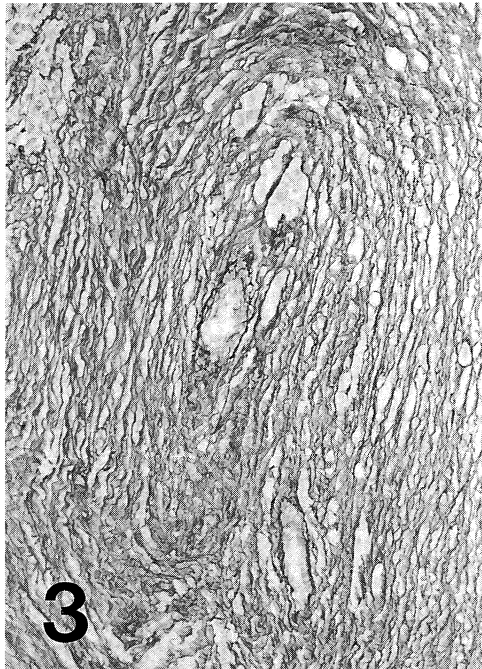


図3 血管周囲の同心円状多層性の好銀線維
の増殖 (鍍銀×150)



図4 desmoplasia の強い部分 (鍍銀×150)

組織所見：HE染色では glioma 様の部分が主体で硬膜癒着部付近に fibrosarcoma 様の部分を混在している。腫瘍の主体である glioma 様の部分は小壊死巣や血管内皮増殖を伴い glioblastoma と考えられた(図1)。硬膜附着部では、fibroblast 様細胞の増殖が認められる(図2)。一方、一部の血管周囲に同心円状に核分裂を伴う紡錘形細胞が増殖し、好銀線維の著しい増殖が見られた(図3)。また腫瘍細胞間に好銀線維が豊富にみられる desmoplasia の強い部分も見られた(図4)。

考察：Gliosarcoma は、sarcomatous な成分を混在する glioblastoma である。本症例は fibrosarcoma 様の部分は腫瘍の一部分であり、gliosarcoma と診断するよりも、むしろ glioblastoma の延長線上にあって desmoplasia を伴ったと判断すべきかと考えられた。また血管周囲の fibroblast 様の増殖は腫瘍に影響されて fibrosarcoma 様成分が増殖してきている可能性もある。

今後 fibrosarcoma 様の構成成分の増殖能につき Ki67や PCNA などによる評価を考えている。

【座長のまとめ】

熊西敏郎：本例は間葉系細胞の強い増殖を伴う glioma である。演者らはこの間葉系細胞の増殖を sarcoma と推定し、本例を gliosarcoma と診断した。同様の症例の存在することは既に以前からも指摘されていて、glioma に共存する間葉系成分が反応性のものであるか、あるいは腫瘍性のものであるか、について長年議論されてきたところであるが、いずれの考えにも決定的根拠のないまま現在に至っている。反応性のものであると考える立場に立てば、このような症例の glioma 細胞から何らかの増殖因子が産生、分泌されていて、そして近傍の間葉系細胞にはそれに対する受容体が存在している、と仮定すれば、間葉系細胞の増殖を paracrine の結果として十分説明可能である。一方、腫瘍性の sarcoma であるとの立場に立てば、glioma と sarcoma が同一局所に、しかも同時に、発生した重複がんを考えることになり、発癌過程の解釈自体にかかわる重大な意味を帯びてくる。したがってこの場合には間葉系組織ががん化している証拠、例えば間葉系組織にがん遺伝子あるいはがん抑制遺伝子の何らかの異常を証明するなど、もう一歩踏み込んだ根拠が必要不可欠であろう。現在のところ、いずれの立場を取るにしても証拠が不十分であり、この症例の場合もこの場で結論を出

すことは困難であり、むしろ今後の詳細な検索の必要性を示唆する貴重な問題提起と考えたい。

4. 著明な頭蓋外成長を認めた新生児脳腫瘍の一例

野口 修, 黒岩 雅哉, 木暮 修治
 河野 徳雄

(桐生厚生総合病院脳神経外科)

吉田カツ江 (桐生厚生総合病院病理)

坐間 朗, 田村 勝

(群馬大学脳神経外科)

臨床経過：主訴：頭部腫瘍。家族歴には特記事項なし。平成6年5月1日、帝王切開にて出生。出生直後より頭頂部に二つのこぶ状の硬い腫瘍を認めたため、5月2日当院小児科へ紹介され入院となった。その他の外表奇形及び明らかな神経脱落症状や頭蓋内圧亢進症状は認めなかった。CTではやや高吸収域で内部に等吸収域を有し、造影後高吸収域の部が増強された。MRIでは左頭頂葉部の大脳鎌に接して八つ頭状の白質と同等の信号強度の腫瘍を認め、脳実質を圧排していた。造影後は均一な高信号域を呈していた。血管撮影では両側の中硬膜動脈と浅側頭動脈から非常に多くの血管が流入しており、左半球では一部中大脳動脈からも供給が見られた。

手術所見：6月15日腫瘍血管塞栓術を行い、翌日腫瘍摘出術を施行した。腫瘍は大泉門から冠状縫合に沿って左側方に膨隆し、硬膜に付着部を有する7×5×4cmの弾性硬の部分とその斜め後方の正中線上の同大、同性状の部分が結合した二峰性の腫瘍であった。硬膜下の部分を残して亜全摘された。神経症状なく7月14日退院した。術後3カ月目のMRIでは残存腫瘍は縮小している。

病理所見：HE染色では膠原線維と線維芽細胞が比較的疎に増殖し、毛細血管に富んでいる。リンパ球、好酸球、形質細胞や組織球の浸潤が見られる。核分裂像は認めない。線維芽細胞は vimentin 陽性で、 α -smooth muscle actin は陽性であると思われる。GFAP、S-100蛋白、desmin は陰性であった。電顕では線維芽細胞の核膜の不整・嵌入が目立つ。核内に真性染色質が比較的多く認められる。細胞間の接着構造は明らかではない。粗面小胞体と糸粒体が発達しており、中間径 filament が細胞内に見られる。

問題点：肉眼的には髄膜から発生し、髄膜の内外

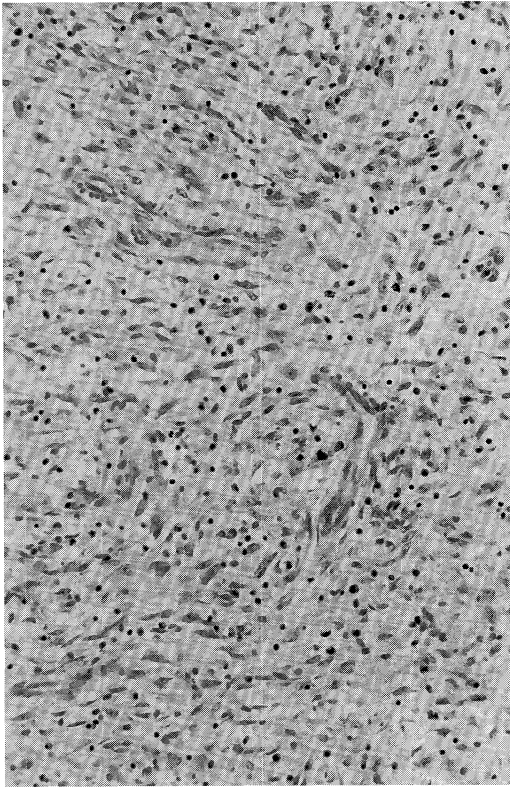


図1-A Fibroblast 様細胞が疎に増殖し、小円形細胞，好酸球浸潤を認める。(HE×150)

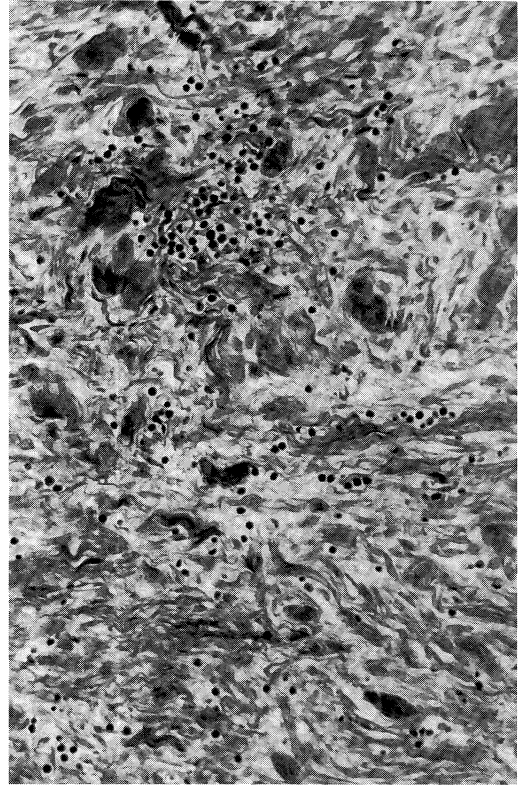


図1-B 膠原線維と格子線維の増生が著しい。(鍍銀×150)

に成長し特に頭蓋外に著明に伸展している myofibroblastoma の稀な症例と考えたが、dural fibroma, atypical fibrous histiocytoma, cranial fasciitis などの鑑別も必要と思われる。

【討 論】

田村 勝：手術で取り残した腫瘍も縮小傾向にあるようなので腫瘍性格の少ない病変と考えている。その点より dural fibroma や myofibroblastoma を考えた。

中島 孝：増生している線維芽細胞様細胞には異型性に乏しい。さらにこの腫瘍の特徴として、リンパ球，マスト細胞(?), 好酸球等の炎症細胞浸潤が著明に見られ、何らかのサイトカインの存在がこの病変を形成したものと考えられ、cytokine mediated tumor (or disease) と思われる。腫瘍性というよりむしろ非腫瘍性病変ではないかと考えたい。

平戸純子：免疫染色で α -smooth muscle actin 陽性とされているが、腫瘍細胞全体が pericyte より弱

く染色されており false positive の可能性があること、電顕所見で myofilaments が見られず明らかな myofibroblast が見出されていないことから myofibroblastoma の可能性は低いと思われる。異型の少ない fibroblast 様細胞の疎な増殖からなり、好酸球を主体とした炎症性細胞浸潤が著明な腫瘍様病変であり自然退縮傾向があることから、発生部位が硬膜で典型的ではないが、cranial fasciitis に近い病変と考えられる。

【座長のまとめ】

高橋 均：とにかく診断の難しい症例と思います。何よりもまず、本例が腫瘍性病変なのか非腫瘍性病変なのかという点からして問題です。演者らは、診断として fibrous histiocytoma, cranial fasciitis, myofibroblastoma を検討しているようですが、私はまず fibroblastic meningioma を考えました。本例では全体に細胞密度が低いのですが、より高い部分では以前経験した新生児頭頂部の meningioma (Surg.

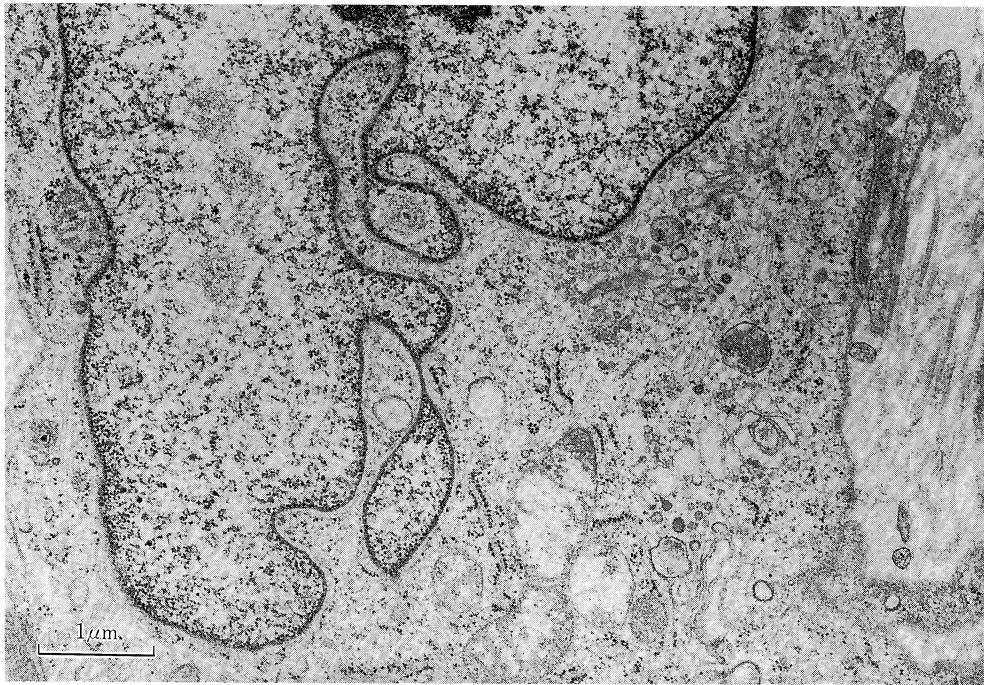


図2 核の不整・嵌入が目立ち、中間径フィラメントと発達した粗面小胞体が見られる。

Neurol. 1992 ; 38 : 273-6) に似ているし、硬膜に連続していることも重要な所見と思われたからです。collagen fiber bundle の出方も meningioma のそれに似ているような印象を持ちました。細胞浸潤の程度も meningioma でいいかと思うのですが、ただ好酸球の浸出が目立つのが気になりました。また、これほどに大きくなる腫瘍ですから、やはり腫瘍性病変として扱うしかないのか、とも思いました。免疫組織化学の結果ですが、alpha-smooth muscle actin が一見陽性に見えるのですが再検が必要と思われました。このマーカーがはっきり陽性と判断できれば、myofibroma としてよいようにも思うのですが、現在 follow-up 中とのことですが、今後新たな所見の追加がございましたら、ご教示下さい。

5. Meningeal sarcoma の1例

岩井 文幸, 内藤 功

(老年病研究所附属病院脳神経外科)

田村 勝 (群馬大学脳神経外科)

城下 尚 (群馬大学臨床検査医学)

症例：33歳，女性。主訴は頭痛。1993年11月中旬から右頭頂部痛を自覚。11月22日初診。軽い右不全マヒを認めた。CT, MRI にて右頭頂円蓋部に出血を混じた半球形の enhanced mass を認めた。convexity meningioma, peritumoral hematoma の診断で12月2日腫瘍摘出術施行。術中所見では腫瘍は硬膜に約2 cm の範囲で付着していたが脳との境界が一部不明瞭であった。術後60Gy の局所照射をしたが1994年7月局所再発を認め、7月20日再手術施行。腫瘍は脳表に en plaque に存在した。術後 VP-16による化学療法をおこなっている。

病理組織所見：

1. HE 染色では腫瘍は核小体明瞭な核を有する中ないしやや大型の多角形細胞が密に増殖する部分

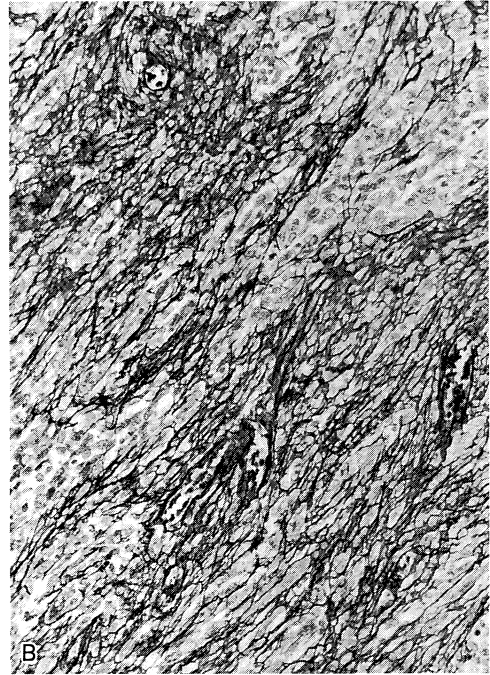
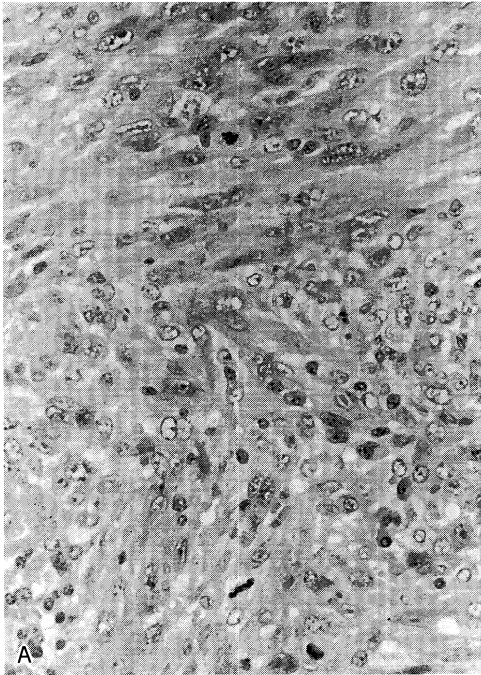


Fig. 1. 紡錘形細胞が柵状に配列し (A : HE×300), 格子線維も腫瘍細胞間に認められる (B : 鍍銀×150).

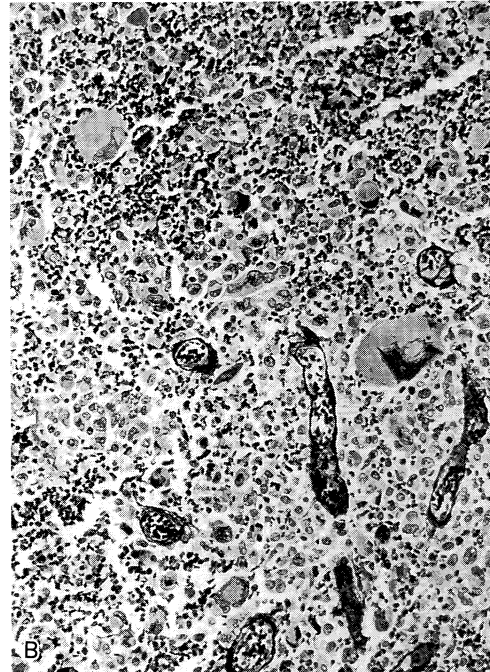
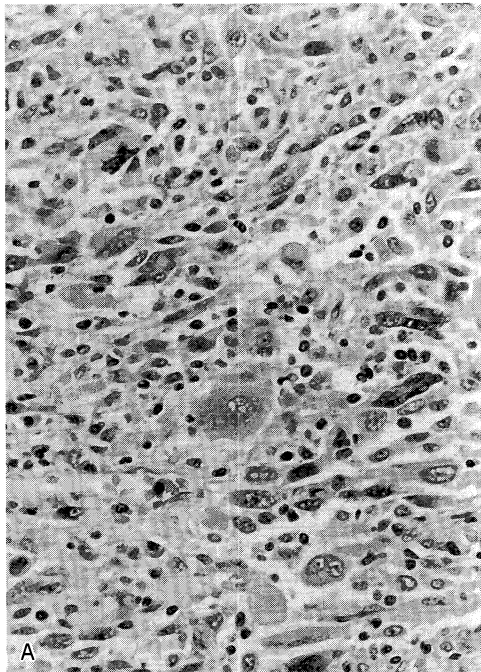


Fig. 2. 多角形, 巨細胞性の部 (A : HE×300) では, 格子線維は血管周囲にわずかに見られる (B : 鍍銀×150).

- と、好酸性胞体を有する紡錘形細胞が柵状に配列する部分がみられる。渦紋状配列傾向はない。
- 核異型が目立ち多核巨細胞や核分裂像が多数見られる。
 - 血管が豊富にみられ周囲にリンパ球浸潤を伴っている部分がみられる。
 - 再発時の腫瘍組織も初回とほぼ同じ所見であるが、脳に接する部分では Virchow-Robin 腔に沿って腫瘍細胞の浸潤が認められる。
 - 鍍銀染色で reticulin fiber は紡錘形細胞の部分でよく発達して見られるが、多角形細胞の部分では血管周囲性にわずかに見られるのみである。
 - 免疫染色では α_1 -アンチキモトリプシンは多数の細胞で陽性。Vimentin, S-100, α_1 -アンチトリプシン, リゾチームは一部陽性, GFAP, desmin は陰性であった。

考察：髄膜に付着して発生した腫瘍で、meningeal sarcoma と診断したが、その組織由来について確定することは困難であった。電顕等を用いてさらに検討する必要がある。

【討論】

中島 孝：腫瘍細胞の一部に色素を持つものがあり、ヘモジゲリンではなくメラニン色素に見える。S-100蛋白も一部の細胞で陽性であり、この腫瘍の形態学的特徴である多態性、さらに明瞭な核小体の存在等を考え合わせると、悪性黒色腫が最も考えられる。

【座長のまとめ】

佐々木 惇：組織診断について pleomorphism の強い malignant tumor で meningeal sarcoma と思われる。MFH や malignant melanoma が考えられ、malignant meningioma を積極的に支持する所見は乏しい。しかし、鍍銀染色で好銀線維のほとんど見られない area があり、meningioma を完全には否定できない。さらに tumor cell 内の褐色色素の性状もメラニンの可能性があるが、確定し難い。

組織学的診断のために、特殊染色 (PAS, Fontana), 免疫染色 (EMA, cytokeratin), そして、電顕をぜひ行っていただきたい。

6. 小脳テントより上下に進展した頭蓋内肉腫の一例

狩野 友昭, 倉地 浩, 玉田 潤平
半田 一郎 (国立高崎病院脳神経外科)
平戸 純子 (群馬大学第一病理)

臨床：症例は22歳男性で、平成6年7月上旬より全身倦怠感を訴えるようになり、頭部CTで脳腫瘍を疑われ近医より当科へ紹介された。入院時、ネフローゼ症候群にてステロイドと免疫抑制剤の経口投与をうけていた。神経学的には軽度意識障害 (Japan coma scale ; I-2), 両側うっ血乳頭, 右顔面を含む右半身麻痺, 右半身知覚低下を認めた。頭部MRIでは著明な水頭症を伴って腫瘍はテント上下に進展していた。テント下は脳幹を強く右へ圧排しテント上は左側頭葉を上方へ強く圧排し, T1強調像ではやや低信号でほぼ一様に造影される5×6×5 cm大の髄外腫瘍であった。脳血管撮影で左右内頸外頸動脈からは腫瘍陰影を認めなかったが、左椎骨動脈からの硬膜枝より腫瘍へのfeederを認めた。平成6年8月3日 subtemporal approach で腫瘍部分摘出術を施行した。腫瘍はテント上面には付着しておらず、テント下面より発生し周囲の血管を巻き込み中脳, 橋, 左側頭葉を圧排していた。暗灰色で出血性に乏しく脆弱軟な腫瘍であり、側頭葉への一部浸潤を認めたがおおむね境界は明瞭であった。術後外照射療法全脳51Gy 施行し、著明な腫瘍の縮小を認め、神経学的に右半身麻痺の改善を認めた。

病理組織学的所見：核小体明瞭な類円形の核と好酸性あるいは淡い塩基性の胞体を持つやや小型な細胞が特徴ある細胞配列を示さずに多くの核分裂像を伴いながらび漫性に増殖していた。免疫組織化学的検索では vimentin は陽性であったが、GFAP, S-100 protein, SY-38, EMA, keratin, desmin, neurofilament はいずれも陰性であった。神経外胚葉性腫瘍の可能性は低くかつ形態学的またはマーカー検索においても分化傾向の認められない未分化な肉腫と考えられた。

【座長のまとめ】

田村 勝：CT, MRI, 脳血管撮影で硬膜枝が腫瘍に関与している事などから、また手術所見と併せて硬膜より発生した腫瘍と考えて良いと思う。悪性髄膜腫として理解すべきか、未分化肉腫としておくか断定は困難である。電顕所見が参考になるとと思われる。

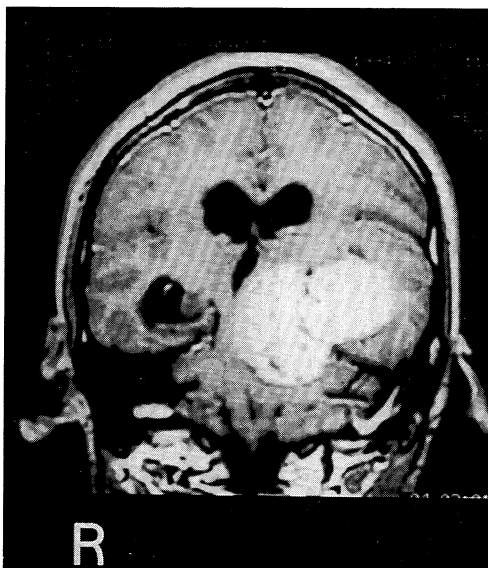


Fig. 1. MRI T1-Gd 像, 左小脳テント上下に進展する大きな腫瘍を認める.

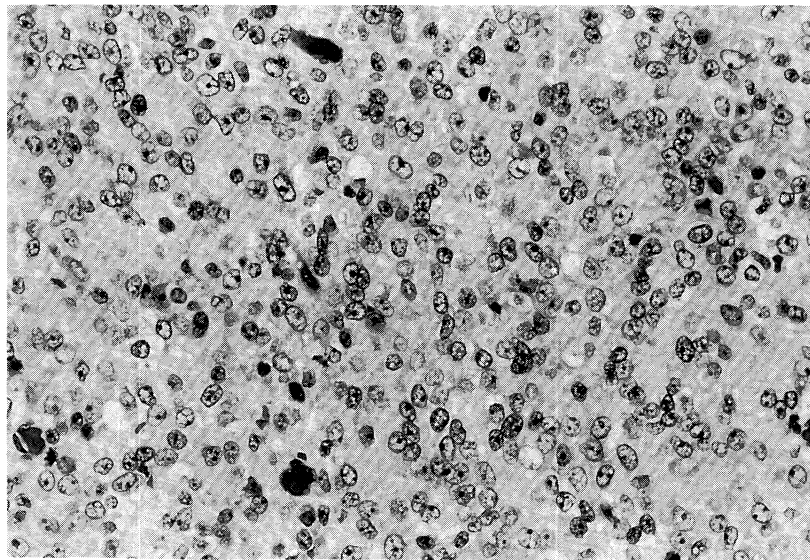


Fig. 2. H.E. 染色(×120), 核小体明瞭な類円形の核を持つやや小型な腫瘍細胞が多くの核分裂像を伴いながら慢性に増殖している.

7. 側頭葉を中心とした壊死性脳炎の一例

田畑 賢一, 中川 真一, 酒井 寿明
(佐久総合病院神経内科)

石亀 広樹 (佐久総合病院臨床病理)

症例: 死亡時71歳の男性。8年前から糖尿病、高血圧の治療中だった。平成5年3月1日、発熱、頭痛、嘔吐で発症。3月2日、意味不明の言動が見られ、3月4日、傾眠傾向となり、当科入院。入院時白血球数11,800、CRP=19.85、髄液細胞数905/mm³(単核球20%、多核球80%)、蛋白64.0mg/dl。頭部CTで右側頭葉に低吸収域を認めた。単純ヘルペス脳炎を疑い、ゾピラックス1500mg/日、クラフォラン4g/日で治療開始。発熱、意識障害は一時軽快したが、3月中旬、誤嚥性肺炎を合併し、4月2日、呼吸不全により死亡。

病理所見: 直接死因は肺炎に伴う成人呼吸窮迫症候群と診断した。脾臓ランゲルハンス氏島の減少と硝子化、腎糸球体の結節硬化を認めた。脳重量は、固定後で1240g。肉眼的に右側頭葉を中心とした脳の融解壊死を認めた。組織所見では、右側頭葉を中心とした凝固壊死と出血、神経細胞の消失、肥満型アストロサイトの増加、血管周囲へのマクロファ-

ジを主体とした細胞浸潤を認めた。壊死巣近傍の動脈にフィブリン血栓を認めた。肉眼的には病変の見られない大脳皮質、視床、基底核、脳幹、小脳でも神経細胞の変性、肥満型アストロサイトの増加を認めた。明らかな核内封入体は認めなかった。海馬の神経細胞は比較的保たれており、Sommer's sectorの神経細胞にneurofibrillary tangleを認めた。

問題点: 発熱と精神症状で発症し、髄液細胞と蛋白の増加を認め、右側頭葉を中心とした強い壊死性病変を認めた事から単純ヘルペス脳炎が疑われた。しかし、単純ヘルペスウイルス抗体価は有意の上昇を示さず、病理学的にも明らかな細胞内封入体を認めなかった。発症から死亡までの4週間、強力な抗ウイルス薬と、抗生物質が投与されており、治療によりウイルス脳炎の所見が修飾されている可能性が考えられた。また、壊死巣近傍の動脈内に血栓を認め、病変の形成に虚血性変化が関与した可能性も示唆された。

【座長のまとめ】

小柳清光: 本症例の剖検時の神経系には、lymphocytic cuffing, glial nodule, neuronophagiaなど、virus感染を示唆する所見が認められない。従って、大脳皮質、白質、脳幹、脊髄で認められた新鮮

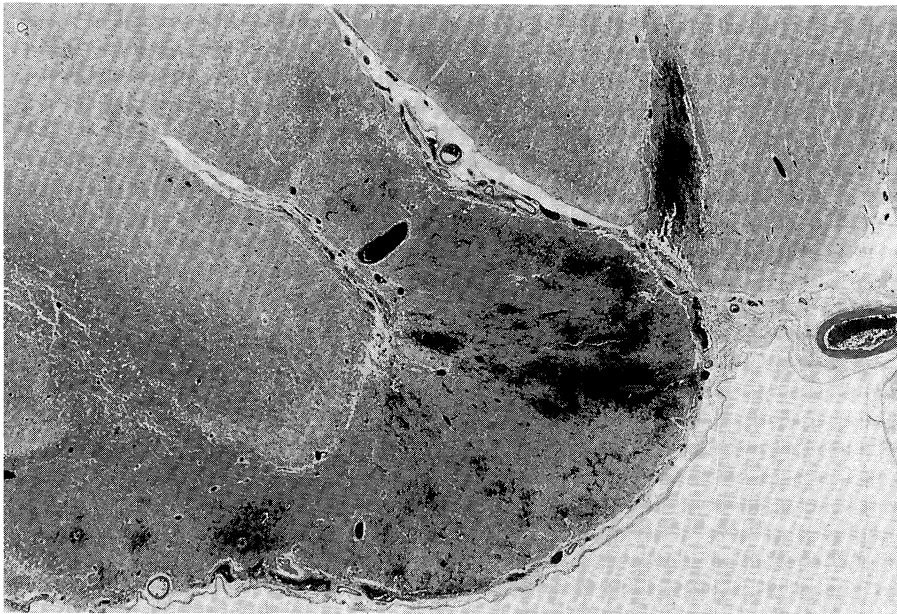


図1 右側頭葉皮質の凝固壊死と出血。(H&E染色, ×40)

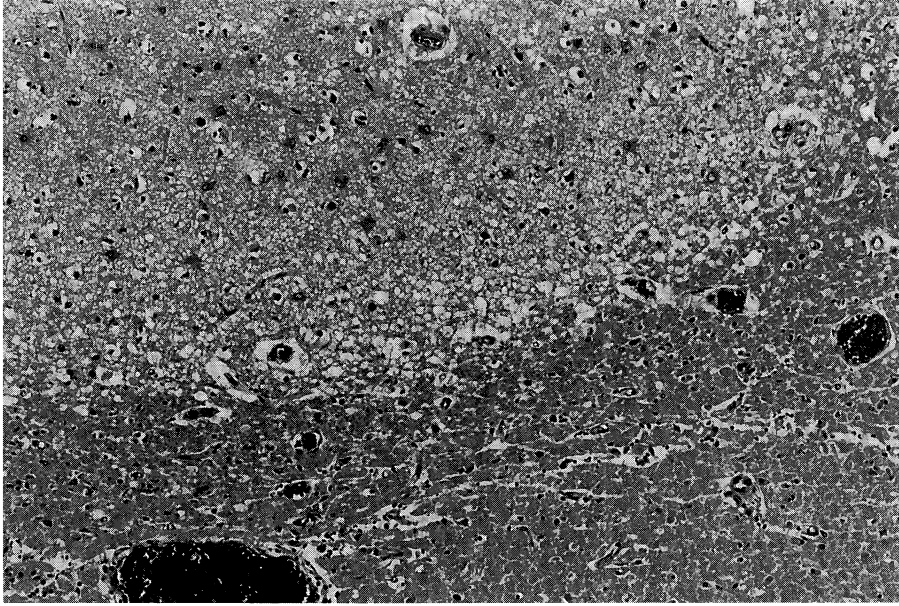


図2 右側頭葉皮質, 神経細胞の消失と周囲の肥満型アストロサイトの増加. (H&E 染色, ×100)

な壊死巣は, その分布からも, 病歴末期の乏血性変化と考えられる。一方, 右シルビウス溝周囲のやや時間を経た壊死病変は, この部のクモ膜下腔の動脈の内腔狭窄による梗塞巣とも考えられるが, 不可解にも, この部だけにみられる動脈の内腔狭窄とクモ膜下腔の線維化の成因に関しては, 単なる動脈硬化性変化で全ては説明しきれないように思われる。発病時, この部に何等かの炎症が存在して一部の組織を破壊し, 近傍の動脈内腔狭窄を惹起させて, 梗塞巣をオーバーラップさせた可能性は考えられないでしょうか。

8. 神経 Behçet 病と考えられた 2 剖検例:

いわゆる定型例と, 主症状を欠き精神神経症状を主体とした例

林 森太郎, 柿田 明美, 川崎 浩一
生田 房弘

(新潟大学脳研究所実験神経病理)

遠藤耕太郎, 石川 厚

(国立療養所西小千谷病院神経内科)

症例 1: 死亡時42歳, 男性。30歳時, 発熱, 陰部潰瘍, 口腔内アフタが出現。Behçet 病と診断され,

ステロイド治療で軽快した。35歳時, 左片麻痺, 構音障害が出現し神経 Behçet 病と診断された。軽度の痴呆, 小脳失調, 嚥下障害も出現し, 寛解, 増悪を繰り返しながら緩徐に進行した。MRI では, 大脳・脳幹の萎縮, 脳室周囲の T2 高信号域を認めた。その後, 失調呼吸が出現し死亡。

症例 2: 死亡時50歳, 男性。46歳時, 手指の震えを自覚。その後, 物忘れ, 抑鬱傾向, 失調歩行を認め, 49歳頃から, 構音障害, 嚥下障害, 深部腱反射亢進などの多彩な神経症状が出現, 緩徐に進行した。MRI では, 脳の広範な萎縮と大脳白質・橋中央部の T2 高信号域を認めた。髄液の細胞増多もみられ, 神経 Behçet 病が疑われていたが, 全身痙攣, 失調呼吸が出現し死亡。経過中, 口腔内アフタ, 皮膚・眼症状, 陰部潰瘍を認めなかった。

剖検所見:

症例 1: N29(93)。脳重1192g。脳はびまん性に萎縮。炎症細胞浸潤を伴った比較的新しい小壊死巣と, グリア瘢痕となった陳旧性病変が, 特定の核や神経路に限局することなく中枢神経系に広範に分布していた。

症例 2: N34(93)。脳重1275g。中枢神経系に, リンパ球, 顆粒球を主体とした炎症細胞浸潤および小

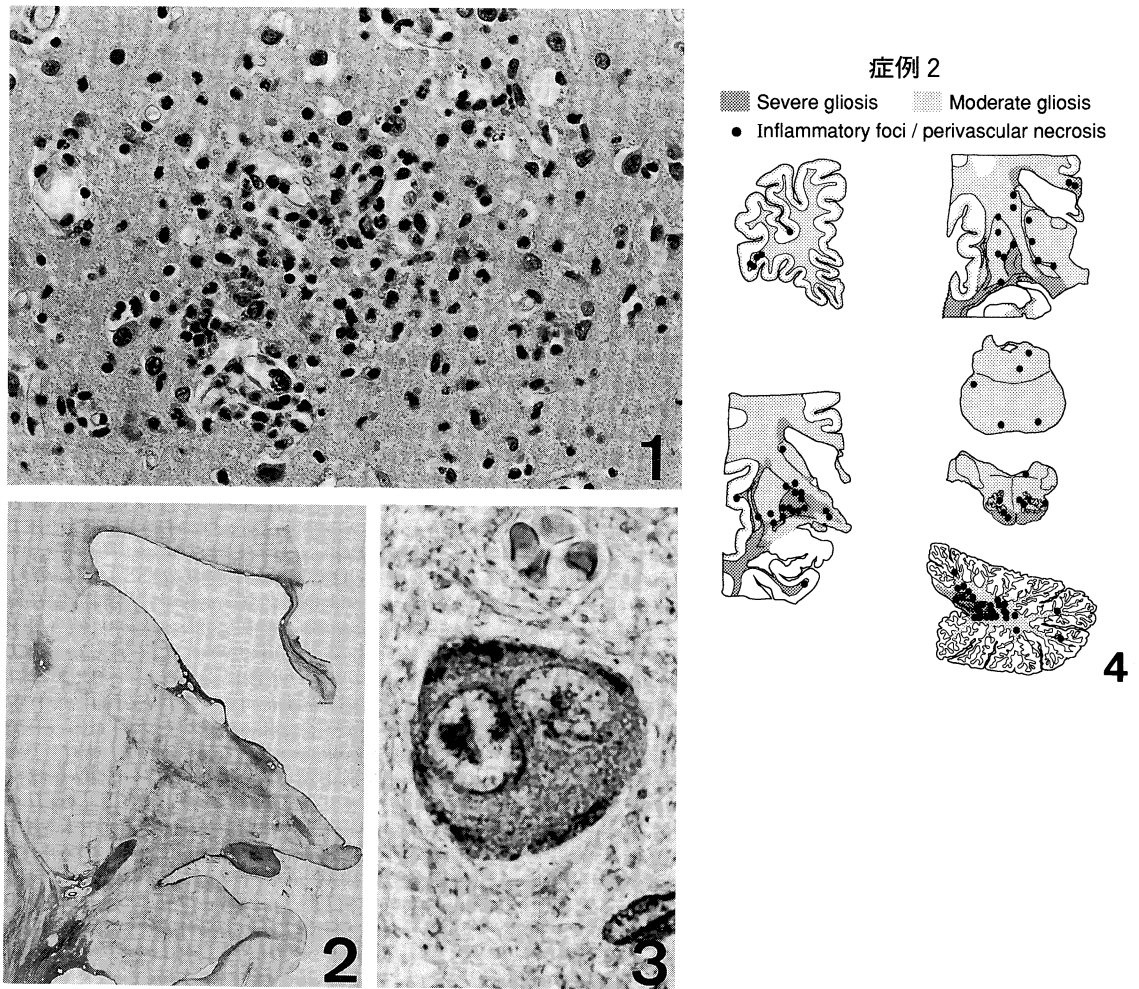


図1 顆粒球，リンパ球の浸潤を伴った小壊死巣，右被殻，症例2，H&E染色，×320

図2 側脳室周囲，内包，前交連，視索の高度の線維性グリオースと，白質を中心とした軽度のびまん性グリオース。 症例2，Holzer染色

図3 2核の神経細胞。橋核，症例2，H&E染色，×1,200

図4 病変分布

壊死巣が散在性に認められた(図1)。しかし、その程度は症例1に比べ軽度であった。また、両例において、白質を中心にびまん性のグリオシスを認めた(図2, 4)。症例1では視床と橋核に、症例2でも橋核に少数ながら2核の神経細胞を認めた(図3)。

まとめ：症例1は、臨床的および病理組織学的にいわゆる定型的な神経 Behçet 病と考えられた。症例2の組織像も基本的には症例1と同質であり、この例も神経 Behçet 病と考えた。Behçet 病では、症例2のように精神神経症状で発症し、その後主症状を呈さずに経過する病型が存在する可能性が示唆された。

【座長のまとめ】

巻淵隆夫：症例1は定型的な神経 Behçet 病と思われるが、症例2は神経病理学的には類似の所見が見られ、演者の意見に対し特に異論はなされなかった。症例2のような所見を普段見た場合悩むと思われるが、この発表は臨床神経病理をやる上で示唆に富むと思う。

症例2のような症例は従来もあったと思われますが、どのように報告されて来たのでしょうか？ 欧米より日本の文献を検索された方が良いのでは。

9. 内頸動脈閉塞症の1例

武田 茂樹 (新潟脳外科病院病理部)

山崎 一徳, 宮川 照夫, 新井 弘之

(新潟脳外科病院脳神経外科)

症 例：死亡時57歳男性。4年前に右被殻出血で加療。死亡16日前(1992年8月8日)夕方、家で昏睡状態のところを発見された。CTでは慢性の副鼻腔炎と左大脳半球に前大脳動脈および中大脳動脈領域にわたる広範な低吸収を認めた。微熱あり。WBC 259×10^2 , CRP 1.3。凝固系ではフィブリノペプチドA, トロンビンアンチトロンビンIII複合体, D-ダイマーは異常亢進。フィブリノゲンは比較的低値。線溶系は亢進。全身状態は徐々に悪化し、死亡。

剖検所見：褥瘡は認めず、肺炎はない。心臓では弁膜を含め血栓形成はない。いずれの臓器にもフィブリン血栓は認めない。固定後脳重は1,150g。右大脳半球には古い外側型脳内血腫が認められ、左大脳半球では前大脳動脈と中大脳動脈の支配領域が、新鮮な梗塞に陥っている(図1)。また、強い髄膜炎とくも膜下腔にグラム陽性球菌が認められた。脳底部の動脈硬化は全体に軽い。両側の総頸動脈と内頸動脈の動脈硬化も比較的軽い。しかし、左総頸動脈中央

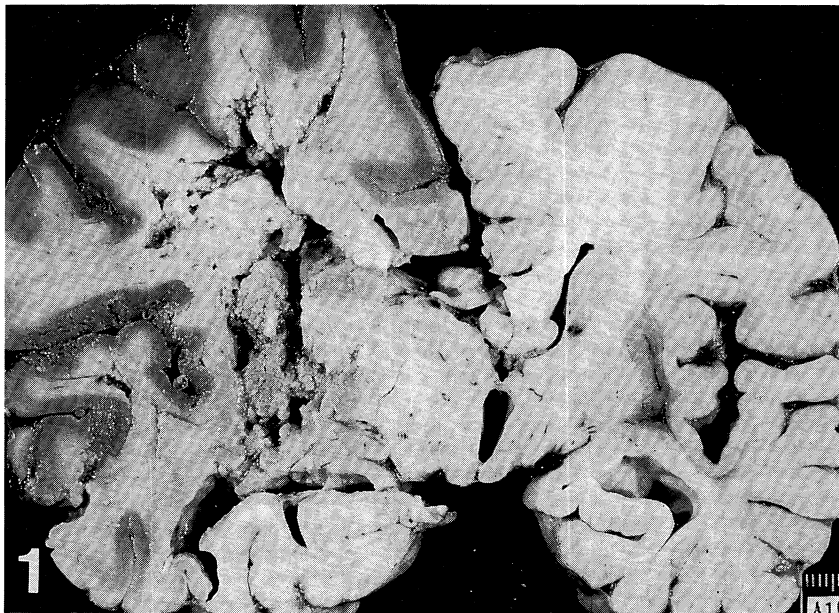


図1 左大脳半球の前大脳動脈・中大脳動脈領域は新鮮な梗塞に陥っている。右大脳半球には古い外側型脳内出血を認める。

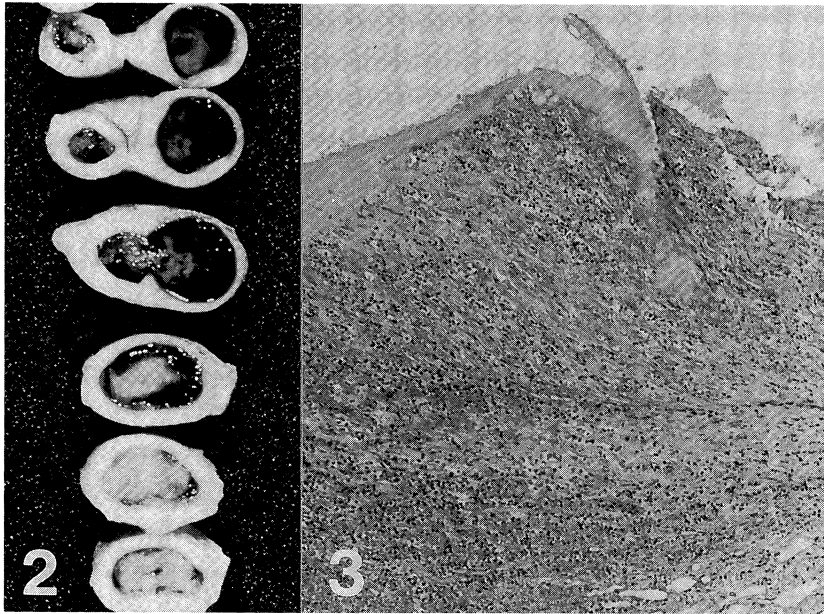


図2 左総頸動脈から内頸動脈は、血栓により閉塞している。右頸動脈系はよく開存している。

図3 左内頸動脈のサイフォン部の動脈壁。外側から中膜、内膜へかけて細胞浸潤を認める。内弾性板は破壊され、炎症巣は血管内腔に露出している。

部から内頸動脈、中大脳動脈近位部、左前大脳動脈のA2部に至るまで、その内腔はフィブリンの析出を伴う新鮮な血栓により、ほぼ完全に閉塞している(図2)。一方、頭蓋腔に入る直前の左内頸動脈の一部には、外膜から中膜、更に内弾性板を破壊して内膜に及ぶ、顆粒球を主体とする単核球の浸潤が見られる(図3)。中膜の細胞浸潤は程度の差はあるが、総頸動脈まで認められる。篩骨洞にはリンパ球を主体とする広範な炎症を認める。血栓、副鼻腔炎の標本にグラム染色で細菌は認められない。一般内臓器に炎症巣は認められない。恐らく副鼻腔炎が左内頸動脈の外膜から中膜に波及して動脈炎を起こし、また、内弾性板を破壊して血管内腔に破れて内膜炎をおこし、血液凝固系を攪乱し、左頸動脈系にフィブリン主体の血栓を形成して内頸動脈を閉塞したと思われる。

稀な症例と考えられ報告した。

【座長のまとめ】

発地雅夫：本例は、副鼻腔以外に明瞭な感染巣がなく、塞栓が飛んだと考えられる所見がみられない。

髄膜炎と血管外膜から中膜への感染が重要な所見で、演者の言われるように、副鼻腔から感染が及んだと考えるのが適当である。

一般的な動脈硬化症に由来する内頸動脈閉塞症と異なる特異な症例で、大変示唆に富む症例である。

ただ副鼻腔炎の慢性所見と、髄膜炎や血管炎の急性像との違いがあり、時相が異なる。

10. 両側性内側縦束症候群を伴った Machado-Joseph 病の一例検例

新井 華子, 中里 洋一

(群馬大学第一病理)

金子 仁

(太田病院神経内科)

症例：38歳，女性。

家族歴：父方の祖母，叔母，従姉妹に類症。

既往歴：特記すべき事なし。

現病歴：19歳頃，歩行時のふらつきで発症。その後次第に水平方向性眼振，構音・嚥下障害，瘻性および失調性歩行，両側錐体路徴候が出現した。26歳

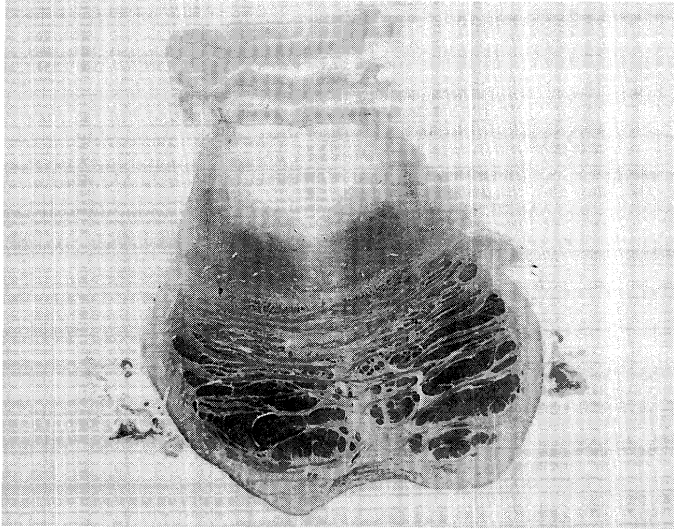


図1 橋上部(KB染色). 被蓋部, 橋横走線維の淡明化.

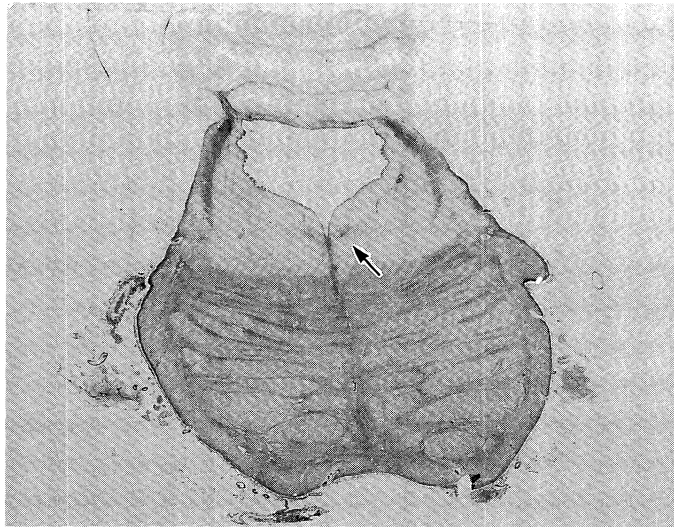


図2 橋上部 (Holzer 染色). 上小脳脚, 橋横走線維,
MLF (矢印) にグリオシスを認める.

で独歩不能となり, 28歳より全身のジストニア, アテトーゼ, 両側性内側縦束 (MLF) 症候群, 30歳より眼球運動緩徐化, 上方視制限, 顔面筋を含む四肢の筋萎縮, 顔面筋の fasciculation が出現した. 34歳で排尿障害, 起立性低血圧を呈し, 37歳から呼吸器感染症, 尿路感染症を繰り返すようになり, 38歳で肺炎により死亡した. 全経過20年.

神経病理学的所見: 脳重量1240g. 肉眼的には, 脳幹, 脊髄に高度の萎縮が認められた. 組織学的には, 大脳では, 淡蒼球, 視床下核に著明な神経細胞脱落とグリオシスが見られた. 淡蒼球の病変は外節に比し内節により高度であった. 皮質および白質はほぼ保たれていた. 小脳では, 歯状核門にグリオシス, 歯状核に神経細胞脱落, グルモース変性が認め

られた。中脳では動眼神経主核, Perlia 核に高度の神経細胞脱落があり, 橋では上小脳脚, 橋横走線維, MLF にグリオース, 橋核に中等度の神経細胞脱落が認められた。その他の脳幹では, 黒質, 赤核, 滑車・外転・顔面・前庭・舌下神経核に神経細胞の脱落があり, 孤束にグリオースが見られた。脊髄では, 前索側索にび慢性の有髄線維の減少, 前角, クラーク柱に高度の神経細胞脱落が認められた。

考察: 以上の所見は, これまで日本で報告されている Machado-Joseph 病の所見とほぼ一致する。本例は臨床で, 両側性 MLF 症候群を呈し, その責任病巣が問題となった。病理組織学的に橋レベルの MLF 変性, 前庭神経核の細胞脱落があり, これらを責任病巣と考えた。

【座長のまとめ】

山田光則:

1. 診断について

病理組織学的に, 本例の病変分布はこれまで Machado-Joseph 病として報告されている症例と極めて類似しており, MJD と考えたいと思います。

2. MLF 症候群の責任病変について

両側の MLF の変性が明瞭に認められます。前庭神経核の高度の変性に加えて, 橋下位レベルの reticular formation の変性も考慮しておかれたらいかがでしょうか。

11. Corticobasal degeneration, あるいはその亜型と考えられた 1 剖検例

川崎 浩一, 若林 孝一, 生田 房弘

(新潟大学脳研究所実験神経病理)

永井 博子 (水原郷病院神経内科)

症例: 死亡時76歳, 男性。72歳頃から, 独り語や体のおかしな動きが出現し, 水原郷病院神経内科受診。全身に chorea を認め, 家族歴はないがハンチントン舞蹈病が疑われた。73歳, 全身の rigidity, oral dyskinesia, dysarthria, dysphagia 出現し, 同科入院。以後, rigidity が憎悪, 不随意運動は chorea から dystonia に変わった。Dysarthria, dysphagia も憎悪, 経管栄養となった。74歳時の MRI で側脳室, 第三脳室の著明な拡大。両側前頭葉, 中脳および橋の萎縮。痴呆は判定不能。75歳, 上方視制限。76歳, 嚥下性肺炎にて死亡地。全経過約3年6ヶ月。臨床的に Parkinson 病, PSP は否定的で, corticobasal

degeneration (CBD) が最も疑われた。

剖検所見: N46(92)。脳重1260g。前頭葉は軽度萎縮。第三脳室は拡大。黒質は高度の色素脱失を呈し, 上丘, 中心灰白質も萎縮性(図1)。組織学的に, 黒質では緻密帯のメラニン含有神経細胞の高度の脱落とグリオース(腹外側部で顕著)(図2)。網様帯内側部では, メラニン非含有神経細胞の脱落。上丘, 中心灰白質には, 軽度から中等度のグリオース。中心前回において軽度の神経細胞脱落を認めるが, Betz 細胞はよく保たれている(図3)。上前頭回及び帯状回には少数ながら achromatic neuron の出現(図4)。視床, 扁桃体では軽度のグリオース。淡蒼球, 視床下核, 小脳歯状核には明らかな変化は認められない。

考察: 本例の病変分布は, CBD に酷似していると考えられる。しかし, 皮質下病変がかなり局限している点, さらに, PSP で認められるのと同質の神経原線維変化を欠く点から, Lipka らが corticonigral degeneration として報告した2例に類似している。また, 最近 CBD で指摘されている tau の異常やグリア封入体を欠くなどの点からも, 本例は CBD の亜型, あるいは今後 CBD と区別され得る疾患である可能性も考えられた。

【座長のまとめ】

池田修一: 発症年齢, 臨床症状, 病理組織学的所見より Parkinson 病, Huntington 舞蹈病ならびに進行性核上麻痺 (PSP) は否定される。本患者は黒質の変性病変が目立つが, 線条体と大脳皮質の変化が非常に軽微である。Corticobasal degeneration (CBD) と言うには臨床的にも病理組織学的にも皮質障害を示す所見に乏しい。しかし他にどういった疾患があるのかと言うと当てはまる疾患は見当たらない。質疑応答の中では CBD では ballooned neuron に加えて tau-positive cell の出現が最近注目されているが, この点が必須かどうかさらに検討を要する。また本患者の皮質病変は subclinical stage と考え CBD の範疇の中の一亜型として捕らえることができるの意見と, あえてこうした非定型な患者を CBD と言わず nigral degeneration disease としておくべきだとの意見が出された。CBD は現時点では独立した一疾患単位なのかどうか不明の点もあり, また将来的には臨床病理学的に亜型分類がなされるであろう。従ってこうした患者を多方面から検索し, また症例の蓄積が必要である

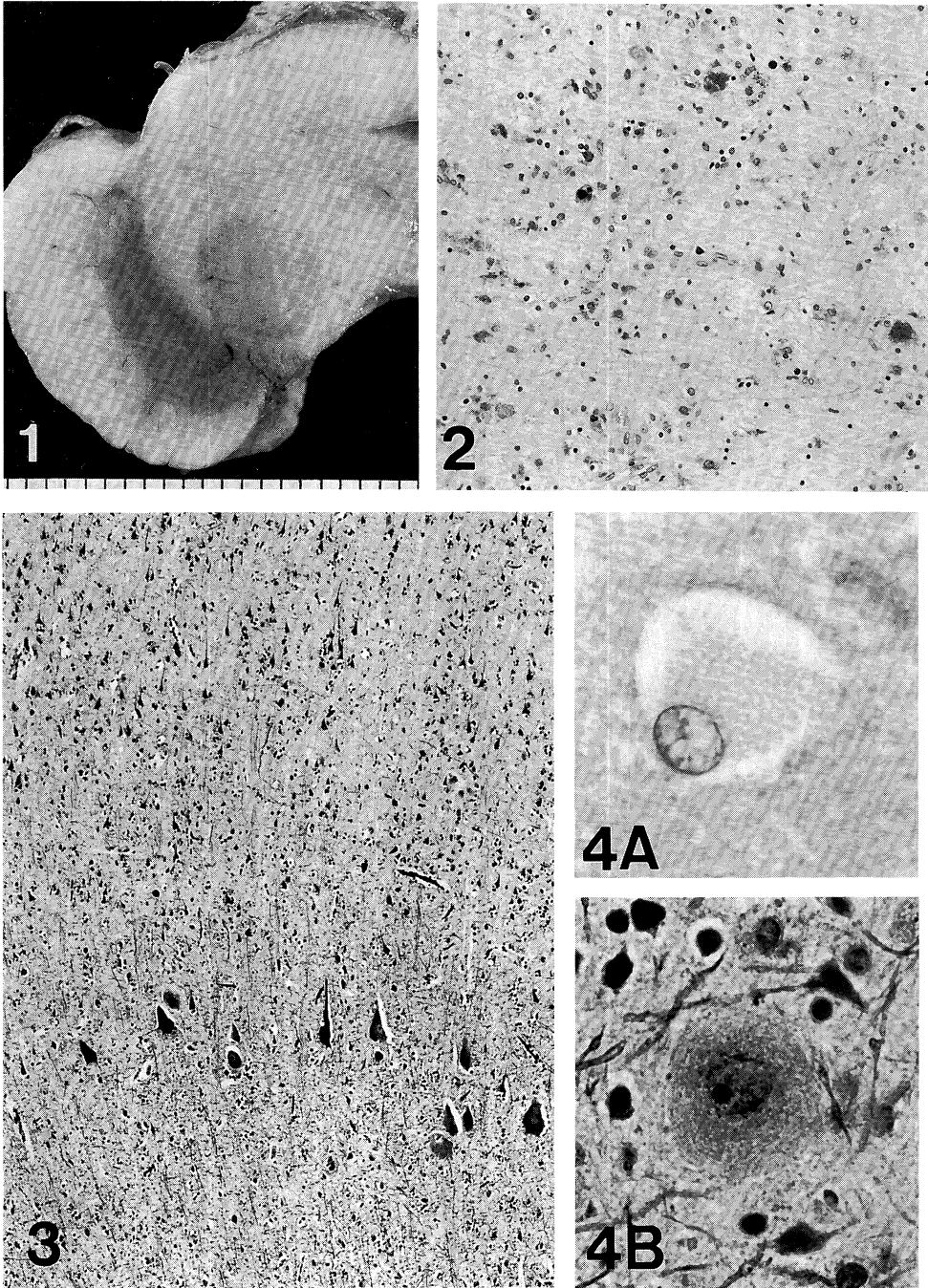


図1 中脳黒質の高度の色素脱失と上丘の萎縮。

図2 黒質緻密帯の高度の神経細胞脱落とグリオシス。HE染色。×180。

図3 中心前回。軽度の神経細胞脱落を皮質2～4層に認める。一方、Betz細胞はよく保たれている。KB染色。×70。

図4 Achromatic neuron, 上前頭回。A：HE染色，×1,200，B：KB染色，×720。

と考えられた。

12. 運動ニューロン病変など広範な変性を伴った Pick 病

巻淵 隆夫, 坂尻 顕一

(国立療養所犀潟病院神経病理)

福原 信義

(国立療養所犀潟病院神経内科)

目的: Pick 病に筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 様の病変が稀に伴うことが報告されているが, 偶然合併したのか, Pick 病の variants なのか問題とされている。このような 1 剖検例を検討した。

症例: 死亡時63歳, 女性。55歳に構音障害で発症。次第に嚥下障害, 四肢の深部反射亢進も加わるとともに殆ど発語できなくなり, ALS の診断を受けた。しかし, その後座位保持不能, 寝たきりとなったが, 四肢の筋萎縮は著明なものではなく, 痴呆もあってコミュニケーションはとれなくなり, 四肢の強い痙性麻痺が主症状となった。尿失禁と仙骨部に褥瘡があった。Parkinsonism-dementia complex と診断され, 全経過 8 年で死亡した。

神経病理所見: (SN237) 大脳は前頭葉と側頭葉が葉性萎縮 (脳重990g) を示し, 萎縮した大脳皮質に残存する神経細胞には Pick 嗜銀球に似た淡好塩基性, 淡嗜銀性, ユビキチン陽性の細胞質内封入体を多数認めた。電顕では, ribosome に覆われた索状構造が錯綜していた (図 1)。尾状核, 被殻にも強い神経細胞脱落を認め, 黒質にも中等度の変性を認めた。脳幹や脊髄では前頭橋路・皮質脊髄路の変性を認め, 脊髄後索にも変性を認めた。2 次運動ニューロンでは舌下神経核で強度, 頸髄前角で中等度, 腰髄前角で軽度の神経細胞の変性脱落を認めた (図 2)。残存運動神経細胞には Bunina 小体やユビキチン陽性の skein-like inclusion は認められなかった。舌筋, 肋間筋, 腸腰筋などに強い神経原性萎縮を認めた。

問題点: ① Pick 病の variants と病理診断できるか? ② 2 次運動ニューロンの変性は, 残存している脊髄前角細胞に ALS で通常認められる Bunina 小体やユビキチン陽性の skein-like inclusion が認められなかったことから, Pick 病として一元的に考えられるか?

【討論】

小柳清光: 1. 当初の臨床診断は ALS, 最終的に

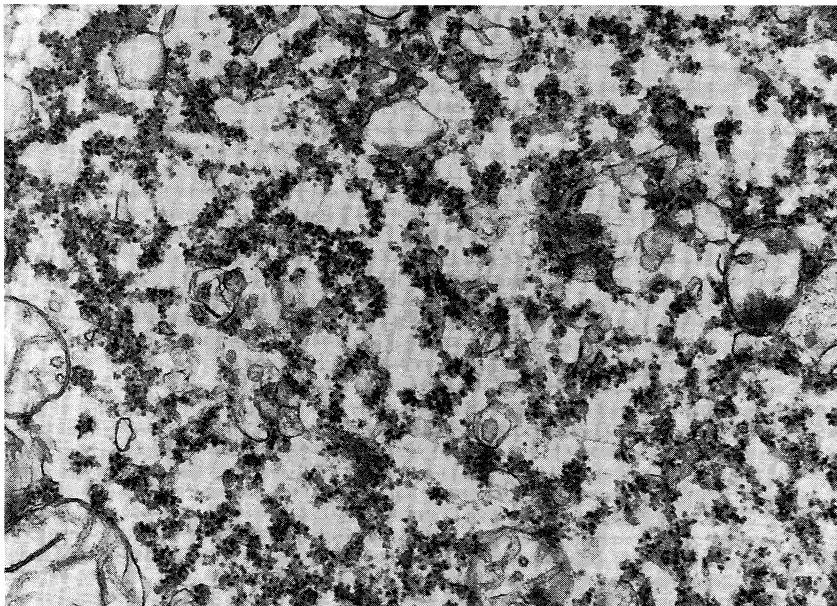


図 1 大脳皮質の神経細胞内封入体の電顕像, ribosome に覆われた索状構造が錯綜している。ribosome に覆われていない部分には, 小胞体やミトコンドリアが認められる。×28,000

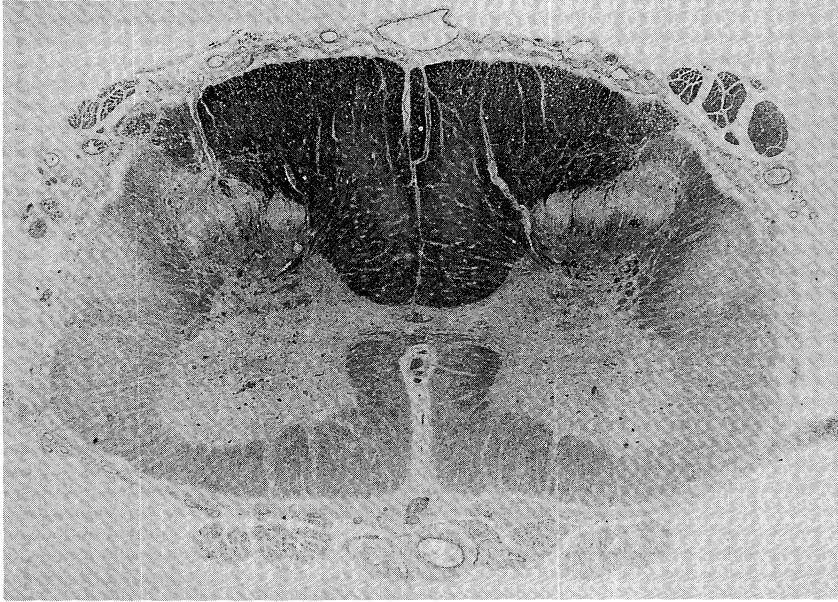


図2 脊髄では前角の中等度から軽度の変性を認める。前側索特に皮質脊髄路の変性と前根の変性が認められる。Klüver-Barrera 染色。

は Parkinsonism-dementia complex とのことですが、病理所見では、舌下神経核、脊髄前角に強い神経細胞脱落がみられます。グアム島症例を検索した経験からは、なぜ最終的に ALS with Parkinsonism-dementia complex と臨床診断されなかったか、不思議に思えますが……。

2. Sommor sector には、乏血性と考えられる病変が認められます。本症例の線条体や大脳白質病変にも、乏血性的変化がオーバーラップしている可能性はいかがでしょうか。

【座長のまとめ】

岡本幸一：非常に稀な興味ある症例である。大脳の葉性萎縮や神経細胞内封入体からみると Pick 病の variant とも考えられるが、初発症状が球麻痺であり、運動ニューロン系に主病変がみられることより「basophilic inclusion がみられる運動ニューロン疾患」とも考えられる。討論としては、本例の神経細胞内封入体は Pick 病の variant type でみられる Pick 嗜銀球とは形態が少し異なるのではないかと、また、主として前頭葉にみられた広汎な白質病変は循環障害によるものではないかとの意見があった。

13. 脊髄病変を伴った DRPLA の一例

丸山 恵子 (諏訪赤十字病院神経内科)
 中村 智次 (諏訪赤十字病院病理)
 長田 敦夫 (諏訪赤十字病院内科)
 井上 憲昭 (富士見高原病院内科)
 関島 良樹, 池田 修一, 柳沢 信夫
 (信州大学第三内科)

患者：53歳，女性。母親が62歳で類似症状を発生し77歳で死亡。

現病歴：中学まで成績は中位。33歳，歩行時のふらつきが出現し，徐々に憎悪。37歳頃，両上肢のミオクローヌス様運動，知的能力の低下がみられ，39歳，全身間代性痙攣発作が出現。41歳，歩行時のジストニア姿勢が目立つようになった。43歳，自力歩行不可能，49歳から臥床状態となり，痙攣発作が頻発し，53歳で死亡。なお本患者ではDNA診断で第12染色体短腕のCAG-repeatの延長を確認した。

剖検所見：脳重量は950gで大脳，小脳，脳幹，脊髄とも全体的に萎縮していた。断面では淡蒼球（特に外節），ルイ体が萎縮し，小脳歯状核にも著明な萎縮がみられた。また赤核は淡明化していた。組織学的所見では，①淡蒼球—ルイ体系；淡蒼球外節に神



図1 小脳歯状核の H&E 染色 (×100). 神経細胞は著明に脱落し, 残存神経細胞はグルモース変性を呈している.

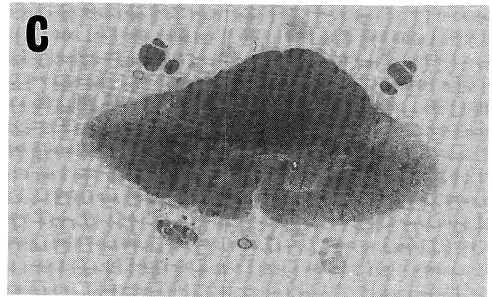
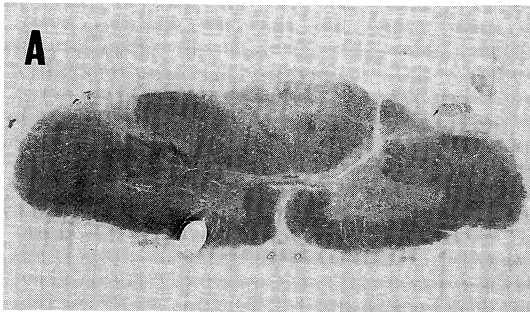


図2 脊髄の KB 染色 (×3). A ; 頸髄後索の髄鞘の淡明化を示す. B, C ; 胸髄の両側皮質脊髄路の髄鞘の淡明化を示す.

経細胞の脱落と軽度のグリオシスがみられ、視床下核でも中等度の神経細胞の変性が認められた。内節にも軽度であるが同様の変化が観察された。②小脳歯状核—赤核系；歯状核の神経細胞は萎縮脱落し、歯状核門に脱髄が認められた。赤核の神経細胞は比較的保たれており、軽度のグリオシスがみられた。③脳幹；延髄薄束・楔状束の髄鞘の淡明化、脂肪顆粒の増加および多数のマクローファージが認められた。④脊髄；頸髄後索に延髄後索と同様の変化が見られた。また頸髄から腰髄までの両側皮質脊髄路に髄鞘の淡明化が観察された。

考察：本例はDNA診断、脳病理所見から遺伝性DRPLAと考えられた。一方DRPLAの脊髄病変は従来あまり注目されていないが、本例では脊髄障害をきたす明らかな二次的原因がないため、DRPLAに伴う系統的病変の可能性が考えられた。

【討 論】

小柳清光：本症例の脊髄後索は、胸髄では弱い、頸髄では強い、連続性の変性を示しており spondylosis などの機械的原因による所見よりは、むしろビタミン欠乏、あるいはスモン病の所見と類似して見えます。しかし、もしこれらの要因が鑑別され

ば、DRPLA 遺伝子による後索変性が、本症例では惹起された可能性を否定すべきでない、と考えます。

【座長のまとめ】

武田茂樹：DRPLA で後索変性を認めたという報告は稀であり、貴重な例と思います。ただ、本例の脊髄後索に認められた変化が、頸椎症等の物理的な原因ではないことを確認する必要があります。また、低栄養の影響がどれくらいあるかについても考慮する必要があるだろうと思います。本例の皮質脊髄路の変性も強く、このような報告例も少ないと思います。いずれにしても、DRPLA の脊髄病変についてはこれまで系統的に検索されておらず、今後注目していく必要があると考えます。

特別講演

「上信越神経病理懇談会

：20年を経て、将来に思うこと」

生田 房弘

(新潟大学脳研究所実験神経病理)