

第33回上信越神経病理懇談会

日時 平成19年11月17日(土)
午前11時～午後6時
場所 新潟大学医学部
第3実習室

I. 一般演題

1 剖検にて確定診断が得られた高齢者 gliosarcoma の1例

近 貴志・岡崎 健一*・譚 春鳳*
高橋 均*
刈羽郡総合病院脳神経外科
新潟大学脳研究所病理学分野*

高齢者脳腫瘍の剖検後に、gliosarcomaの所見が得られた一例を報告する。

症例は84歳、男性。8年前に脳挫傷、急性硬膜下血腫にて当科入院。保存的に加療され、左側頭一頭頂葉に低吸収域が残存していた。

2006年より認知症状が徐々に悪化。CTにて前回の病変に隣接する部位に低吸収域を認めた。外来で経過観察していたが、徐々にdensityが変化し、造影CT、MRIにて脳腫瘍と診断され当科入院。入院後、脱水症状、肺炎をきたして全身状態が悪化し、家族はさらなる治療を希望されず、永眠された。

剖検所見では、左後頭葉と右前頭葉に脳挫傷を認めた。腫瘍は正常脳との境界が明瞭で、脳室との交通はなく、glioma, sarcoma両方のcomponentがみられ、cytokeratin, SMA陽性。MIB-1

陽性細胞多数。以上より gliosarcoma と診断した。

【問題点】本例は画像上不均一なリング状の造影効果を認めたため、当初 glioblastoma と考えていた。本腫瘍の発生は何に由来するものか、また8年前の頭部外傷に隣接する部位であるため、この関連についてどのように考えるか、ご検討いただきたいと思います。

2 Meningioma の姉妹発症例について

近 貴志・富川 勝・譚 春鳳*
高橋 均*

新潟県厚生連刈羽郡総合病院
脳神経外科
新潟大学脳研究所病理学分野*

家族性に発症した髄膜腫の報告は、NF-2の症例を除くとほとんどなく、その関連もいまだ明らかではない。今回われわれは、姉妹に発症したMeningiomaについて報告する。

〔症例〕姉67歳。1995年2月に意識消失発作で発症し、当科受診。右前頭葉に大きな腫瘍を認め、当科入院後全摘出術施行。組織診断はfibroblastic meningiomaであった。以後12年間再発なく経過している。妹65歳。2006年より左上肢のしびれあり。徐々に増強したため2007年6月30日当科受診。MRIにて右頭頂葉に直径約2cmの腫瘍を認めた。

経過観察ののち、本人、家族の希望あり全摘出術を施行した。組織診断はfibroblastic meningiomaであった。

【問題点】病理組織標本を供覧いたします。この姉妹に発症したmeningiomaの共通点および今後の検査方法について、ご検討のうえ、ご教示いただきたいと思います。

3 神経症状にて発症し、剖検にて診断された intravascular lymphoma の1例

信澤 純人・横尾 英明・佐々木 惇
 中里 洋一・田中 健佑*・小倉 秀充*
 伊藤 秀明**
 群馬大学大学院医学系研究科病態病理学
 前橋赤十字病院内科*
 同 病理**

症例は73歳、男性。某年12月末より、感冒症状、歩行時のふらつき、失見当識と失語が見られた。翌年1月2日、脳MRI上FLAIRで高信号を認め、脳梗塞の診断で治療されたが、症状は徐々に悪化した。画像所見からは急性散在性脳脊髄炎を疑い、1月12日よりステロイドパルスを施行した。一時的な症状の改善が見られたが、その後歩行障害、意識障害が進行し、精神症状が出現した。来院時、LDH、フェリチン、可溶性IL-2Rが軽度高値であり、経過中にいずれも上昇を認めたため血管内リンパ腫が疑われた。骨髓穿刺、皮膚生検を施行したが確定診断は得られなかった。FDG-PETにて両側副腎に集積を認めたため、右副腎の針生検行ったところ悪性リンパ腫に相当する所見が得られた。4月7日より呼吸状態が悪化し、4月9日に永眠された。全経過は約4ヶ月であった。

【神経病理所見】脳重1655g。左右の大脳半球は高度に腫脹し、脳回の扁平化、脳溝の狭小化を認めた。大脳および小脳の皮質、白質に軟化巣が多発していた。軟化巣の大きさや時相はさまざまであった。大脳の半円卵中心にはびまん性髄鞘淡明化があり、その中に境界明瞭な梗塞巣が形成されていた。小脳半球では上小脳動脈領域遠位部に病変が強調されていた。小血管内には大型の異型リンパ球が確認され、免疫組織化学的検索では、CD20、CD79aおよびCD5に陽性で、CD3およびCD10に陰性であった。腫瘍形成は認められなかった。

【一般病理所見】殆ど全ての臓器で、小血管内には大型の異型リンパ球が確認された。血管外に浸潤し、腫瘍を形成していたのは両側副腎のみであった。骨髓では血球貪食像が見られた。前立腺には偶発癌が認められた。

【問題点】大脳白質のびまん性淡明化の成因、小脳半球の病変分布が問題点である。

4 経過15年の大脳皮質基底核変性症の1剖検例

岡崎 健一・豊島 靖子・出塚 次郎*
 高橋 均
 新潟大学脳研究所病理学分野
 小千谷さくら病院神経内科*

症例は78歳、女性。

【病歴】63歳春頃、ボタンかけなど左手が不自由になった。同年10月、頭部MRIなどより多発性脳梗塞を指摘された。65歳、徐々に症状が増悪し、右手も不自由になり、書字が不可能になった。66歳5月、近くの神経内科を受診。パーキンソン病を疑われ、抗パーキンソン病薬を投与されたが効果はなかった。頭部CTで頭頂葉萎縮の左右差を指摘された。同年12月、新潟大学神経内科で大脳皮質基底核変性症(CBD)と診断。67歳、車椅子生活になり、リハビリ目的に西小千谷病院神経内科に入院。臨床所見として、HDS-R 23/30、肢節運動失行、眼球運動上転制限、仮面様顔貌、小声、頸部・上肢の固縮、排尿障害、Snout reflexあり。68歳、指示に従うことができなくなった。胃瘻造設術、気管切開術を施行されたが全身状態は比較的安定。73歳、寝たきり。75歳、頭部MRIでは脳萎縮の進行と脳室拡大あり。徐々に全身状態が悪化し、78歳、死亡。

【病理所見】肉眼所見では、新鮮時脳重885g、前頭・頭頂葉に萎縮あり。剖面では、側脳室拡大あり。皮質、白質、淡蒼球の色調変化、白質のゼラチン様変化あり。脳幹では、黒質、青斑核の色調低下あり。顕微鏡所見では、中心前・後回、帯状回、淡蒼球、黒質を主にneuronal lossとgliosisがあり、皮質に多数のballooned neuronあり。Gallyas-Braak染色でastrocytic plaqueなどの多数の嗜銀性構造物陽性。白質はmyelin palerだが、gliosisは軽度で、粗鬆化した状態。病理学的診断はCBD。

【問題点】本疾患は平均罹病期間6年と言われ、15年を経過した本例は貴重と考えられ

た。本例は、従来述べられているような病変の他に、白質の変性の程度が強く、二次的な変性の他に、一次的な変性も推測された。

5 10年間下位運動ニューロン症状のみを呈したALSの1剖検例

西平 靖・譚 春鳳・河内 泉*
高橋 均

新潟大学脳研究所病理学分野
同 神経内科*

症例は72歳、男性。63歳時、左手の握力低下。64歳、家族より呂律が回っていないと指摘され、近医受診するも確定診断に至らず。68歳時右手握力低下、階段昇降の困難感を自覚。69歳時長距離歩行ができなくなる。70歳大学にて精査、傍腫瘍性症候群、多巣性運動ニューロパチーは否定的、ALSとしては8年の経過で下位運動ニューロン症状のみで非典型的であり、Brachial amyotrophic diplesia と診断。71歳時、腸瘻造設、72歳、痰詰まりで呼吸状態悪化、死亡。全経過約10年。痴呆なし。

【組織所見】脳重1230g。肉眼上、脊髓全長及び前根は軽度に萎縮。中心前回は保たれていた。組織学的に、脊髓前角に明らかな神経細胞の脱落は認められ、頸髄で強い。脳幹運動神経細胞の脱落は軽度のみ。加えて、残存下位運動ニューロンの胞体内に、Bunina小体は多数出現、ユビキチン/TDP-43陽性封入体はわずかに認められた。一方、Betz巨細胞は比較的保たれていたが、マクロファージの集簇像はごく少数ながら認められた。脊髓側索及び前索にSudan III陽性顆粒がごく少数出現。加えて、側頭極、ambiens gyrus及びCA1-subiculumに神経細胞の脱落が観察され、海馬歯状回顆粒細胞にユビキチン/TDP-43陽性封入体の出現を認めた。

【考察】下位運動ニューロン(主に上肢)症状を主体として進行し、人工呼吸器未使用で約10年経過で死亡したALSの1剖検例を報告した。ALSの長期生存例は現在まで数例報告されており(Iwanaga K et al., 1997; Tsuchiya K et al.,

2004)、いずれも下位運動ニューロンの変性が主体であった。一方、本例に認められた側頭葉の所見は、これらの症例では報告されていない。本例を加え、これらの下位運動ニューロン変性優位の長期生存例は、ALSの広いスペクトラムの中で特殊な一群として存在しているものと考えられた。

6 ステロイド反応性髄膜脳症で発症し、交通性水頭症に陥り、脳室腹腔シャント術後広範な白質脳症を呈した脳アミロイドアンギオパチー(cerebral amyloid angiopathy: CAA)の69歳女性例

町田香津子・下島 吉雄・内藤 康介
東城 加奈・五野 貴久・池田 修一
草野 義和*・浅野 功治**
石井 恵子**・佐野 健司**

信州大学脳神経内科、リウマチ・
膠原病内科
同 脳神経外科*
同 臨床検査部病理**

【臨床経過】症例は69歳、女性。64歳時に左前頭葉皮質下出血の既往あり、軽度の右不全片麻痺と運動性失語を後遺したがADLは自立。69歳時、転倒した約1ヵ月後から運動性失語が増悪し、頭部CTでは左側頭葉に軽度の腫脹性変化、頭部MRI FLAIR像では脳溝に高信号性変化が認められ当科へ入院。その後右片麻痺、意識・見当識障害が出現し、髄液検査では細胞数の軽度上昇と総蛋白294mg/dlと上昇がみられた。造影MRIで左大脳半球の髄膜の増強効果がみられ、髄膜脳症の診断でデキサメサゾンを投与。症状は改善し、自立歩行、自力経口摂取も可能となった。その後、見当識障害、歩行障害などが出現し、原因は水頭症と診断。脳室腹腔シャント術及び右後頭葉から脳生検を施行。

HE染色では皮質内に微小出血が多発しており、くも膜下腔の血管壁へ軽度の炎症細胞浸潤が見られた。コンゴレッド染色では多数の血管壁にアミロイド沈着を認め、免疫染色ではA β 陽性であり、A β 型CAAと診断。シャント術後、一過性に

症状は改善したが、再度、意識障害、頭蓋内圧亢進症状、頭部 MRI FLAIR 像で右大脳半球白質に広範な高信号性変化がみられ、髄液総蛋白は 530mg/dl と著明に上昇。デキサメサゾン大量投与により症状および脳画像所見は改善した。患者は治療後 1 年以上、症状の再発はない。

【問題点】

1. 病初期のステロイド反応性髄膜脳症と考えた病態は CAA-affected fragile vessels からの微小出血 (microbleed) とくも膜下出血でよいのか。
2. くも膜下腔の血管周囲への軽度の細胞浸潤はくも膜下出血への反応性変化か、または CAA-related isolated cerebral angiitis か。
3. 脳室腹腔シャント術後の右大脳半球を中心とする白質病変は CAA-related reversible leukoencephalopathy または leukoencephalopathy in hemorrhagic CAA と呼ばれている病態と考えてよいのか。

7 家族性アミロイドポリニューロパチーにおける神経周囲組織と心臓刺激伝達系へのアミロイド沈着

巻淵 隆夫・鈴木 隆*・福原 信義*
国立病院機構さいがた病院臨床研究部
厚生連上越総合病院神経内科*

【臨床所見】死亡時 50 歳、男性。長野県小谷村出身。4 人兄弟で長男 (52 歳で死亡)、次男 (49 歳で死亡)、三男 (本人) が家族性アミロイドポリニューロパチー (以下、FAP と略) に罹患。

36 歳 (1993 年) より両下肢の痛み、しびれ、便秘下痢の繰り返しで発症。同年、信州大学にて、軽度の巨舌、下肢の解離性感覚障害、腹壁脂肪吸引でアミロイド沈着、遺伝子検査でトランスサイレチン Val30Met 変異を認め、FAP と診断。1998 年さいがた病院入院し、四肢弛緩性麻痺、筋萎縮、鶏歩、深部反射減弱、四肢表在覚深部覚低下、自己導尿、排便感覚消失、陰萎、肝機能障害を認めた。2004 年より上越総合病院を受診したが、心不全、急性肺水腫、発作性心房細動、発作性心房粗

動にて恒久ペースメーカー植え込み術施行。角膜びらん、横行結腸潰瘍、甲状腺機能低下、腎機能障害も合併。全経過 14 年、慢性腎不全で死亡。

【病理所見】全身の諸臓器にアミロイドに沈着を認め、特に腓腹神経は著明な神経線維の消失とアミロイドの顆粒状蓄積を認めた。太陽神経節、後根神経節の結合織にもアミロイドは沈着しているが、神経節細胞の減少はない。中枢神経系では硬膜、軟膜、軟膜血管、脊髄歯状靭帯、脈絡叢にアミロイド沈着を認めるが、神経組織内にはアミロイドは認めない。

心肥大 (490g)、洞房結節、房室結節、心筋にアミロイド沈着。神経原性筋萎縮、睪丸萎縮を認める。

アミロイドは prealbumin (transthyretin) 抗体 (MONOSAN PSX1034) の免疫染色で陽性。

【問題点】神経周囲組織と心臓刺激伝達系へのアミロイド沈着と臨床症状の関連。

8 小脳に Kuru 斑を認めたコドン 232 変異クワイツフェルトヤコブ病の 1 例

清水 宏・山田 光則・松原 奈絵*
高橋 均
新潟大学脳研究所病理学分野
国立病院機構西新潟中央病院神経内科*

症例は死亡時、73 歳、男性。家族歴：類症なし。X 年 2 月 (69 歳 11 ヶ月) 漢字が書けなくなり、3 月新聞を読まなくなった。4 月独力で着衣困難。6 月近医を受診、失算・失書・構成失行を認め、HDS-R 20 点、頭部 MRI では左前頭葉・両側後頭葉皮質と両側視床に DWI 高信号域あり。孤発性 CJD が疑われた。11 月大病院で精査。痴呆高度、MMSE 12 点、頭部 MRI では大脳皮質広範、及び視床に DWI 高信号域を認めたが、大脳萎縮は認めなかった。髄液 14-3-3 蛋白 (+)、プリオン蛋白遺伝子解析：コドン 129 Met/Met、コドン 219 Glu/Glu、コドン 232 Met/Arg。コドン 232 変異家族性 CJD と診断。X+1 年 4 月経管栄養。5 月四肢にミオクロヌスが出現 (発症 15 ヶ月)。X+2 年無動性無言。誤嚥性肺炎を繰り返した。8

月脳波でPSD出現(発症30ヶ月). X+3年3月頸部の蜂窩織炎にDICを併発し死亡, 全経過37ヶ月.

【病理所見】脳重900g, 大脳・脳幹・小脳に高度の萎縮を認め, 断面では視床内側部の粗鬆化が顕著. 組織学的には, 大脳皮質びまん性に, 神経細胞脱落・グリオシス・海綿状変化を認めたが, 古典的CJDと比べその程度は軽かった. 視床背内側核・前腹側核で神経細胞脱落高度. 小脳でプルキンエ細胞が中等度脱落し, 分子層主体に少数ながらKuru斑を認めた. プリオン蛋白免疫染色では, 大脳皮質では空胞周囲に粗く陽性像を認め, 小脳では斑状の沈着が豊富に認められた. ウェスタンブロットは現在施行中.

【問題点】コドン232変異CJDは10数例の既報告例がある. その病理像は古典的CJD類似のものから, より大脳皮質病変が軽いものまで多様であるが, 小脳Kuru斑や, 豊富な斑状のプリオン蛋白の沈着はこれまで記載がなく本例の特徴と考えられた.

9 頭痛と進行性の失語で発症し脳生検にてADEMと考えられた1例

大原 慎司・腰原 啓史・岡野 友美

北澤 和夫*・樋口佳代子**

国立病院機構中信松本病院神経内科

相沢病院脳神経外科*

同 病理検査科**

症例は既往歴, 家族歴のない51歳女性. 本年7月上旬より頭痛, 物が見えにくいと訴えるようになった. 感冒症状の前駆はなし. 次第に言葉が出にくくなり, 症状がうまく伝えられなくなったので, 自分で車を運転して近医を受診し当院に紹介された. 一般身体所見には著変なし. 神経学的に, 意識は清明. 髄膜刺激徴候なし. 日常生活動作は自立しており, 簡単な口頭指示への従命は可能であるが, 運動優位の混合性の失語を認めた. 右の視野障害が疑われた(了解不良にて検査困難). 脳神経系では右顔面麻痺を認めた. 四肢に明らかな運動麻痺や協調運動障害はなく, 歩行は正常.

病的反射や膀胱直腸障害はなかった.

入院時の検査所見では, 血液一般生化学は正常. 感染源, リンパ腫を含む悪性腫瘍の検索および膠原病のスクリーニングは陰性であった. 髄液は蛋白46mg, 細胞28mm³(単核球), 髄液細胞診class 2, ミエリン塩基性蛋白, オリゴクロナルバンド陰性. 脳の画像検査で, 左前側頭葉の皮髄境界と皮質下白質および脳幹の辺縁部にMRI-T2とFlair画像で高信号の病変を認めた. Gd増強効果はなし. 脳血流シンチでは, 左の前側頭葉の脳表部に集積低下を認めた. 脳波は左優位に徐波が散見.

入院後, 右顔面の部分痙攣を認め, 抗痙攣剤を開始した. 8月22日に左側頭葉より開頭生検を施行. 失語の増悪に対して, 生検直前よりステロイド治療を開始した. 現在も内服中であり, 失語, 視野障害および画像所見の著明な改善を認めている.

【生検組織所見】髄膜と大脳皮質の小血管周囲に軽度のリンパ球浸潤が認められた. 皮質深層では反応性アストロサイトの出現をみるが, 神経細胞の脱落は明らかではなかった. 皮質下の白質では, 小血管周囲のリンパ球浸潤とその周囲の髄鞘の淡明化が散見された. さらに髄鞘の脱落とともに基質が疎しょう化して, 反応性アストロサイトとミクログリアの増生を伴った境界明瞭な病変も認められた. これらの部位では軸索は比較的良く保たれていた. 貪食細胞の出現は目立たなかった. 免疫染色で, 血管周囲に浸潤するリンパ球にはCD3, CD20に陽性の細胞が散見された.

【問題点】時間的な多発性がなく, 症状と画像所見の改善にステロイドが有効であったことから, 臨床的にはADEMと考えた. 生検組織所見からADEMと診断して良いか, また多発性硬化症との組織学的な異同につきご教示ください.

II. 特別講演

MRIで脳腫瘍をみる

新潟大学脳研究所脳神経外科学分野

藤井 幸彦