

第23回上信越神経病理懇談会記録

期 日 平成9年11月1日(土)

会 場 群馬大学医学部顕微鏡実習室

世話人 大江 千廣 (群馬大学医学部脳神経外科学教室)

1. von Recklinghausen 病患者に発生した, 非定型的な経過と組織像を示した astrocytoma の一例

○横尾 英明, 斎藤 厚志, 佐々木 惇
平戸 純子, 中里 洋一

(群馬大学医学部第一病理)

倉地 浩 (国立高崎病院脳神経外科)

【症 例】16歳, 女性.

【既往歴】von Recklinghausen 病 (顔, 体幹にカフェオレ斑, 両側虹彩の Lisch 結節)

【家族歴】父 50歳, 精神病院に入院中. 母 von Recklinghausen 病, 37歳で皮膚癌にて死亡. 姉 21歳, 健常. 兄 20歳, カフェオレ斑あり.

【臨床経過】91年ころより, つまづくことが多くなった. 94年10月に頭痛が増悪して近医を受診し, 脳腫瘍を指摘された. 国立高崎病院脳神経外科に入院し, 視床から左側脳室に突出し, 不均一にエンハンスされる6cm大の腫瘍を認め, 翌月に腫瘍の部分摘出術 (20%) が施行された. 95年3月には残存腫瘍の亜全摘が行われた. 4-5月に60Gyの局所照射が施行され, 5月に独歩退院した. 97年4月に多発性再発腫瘍と髄液播種が認められたために部分摘出術と, 5-7月にかけて化学療法 (ACNU 100mg, Vincristin 1mg, Procarbazine 100mg/日を2週間継続) が2クール施行された. 7月のMRIで腫瘍はほぼ消失し, 8月に独歩退院した. その後は外来にて3クール目の化学療法が実施され経過観察中である. 現在はふとん製造業に従事している.

【組織学的所見】初回手術材料は, 細胞に多型性があったが Rosenthal 線維や granular body, xanthoma cell が豊富であるが, reticulin fiber の乏しい腫瘍であり, 診断は pleomorphic astrocytoma と診断された. 2回目の材料には壊死の出現と細胞異型の進行が部分的に認められ, pleomorphic astrocytoma with focal anaplastic changes と診断された. 3回目の材料では変性構造物を保持しながらも血管増生, 壊死の拡大および更なる細胞異型の進行が認められ, 亜分類の困難な grade 3-4 相当の astrocytoma と診断された.

【問題点】

1. 初発時には pleomorphic xanthoastrocytoma と pilocytic astrocytoma の中間的な組織像を示した.
2. 再発するごとに悪性転化を示したが, 変性構造物を保持したままであった.
3. 髄液播種を来したが, 化学療法が著効を示した.

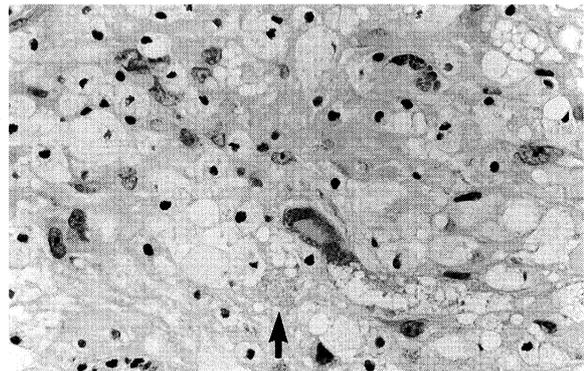


図1 1回目手術材料. 多型細胞, xanthoma cell, granular body (矢印) などが認められた. (HE, ×300)

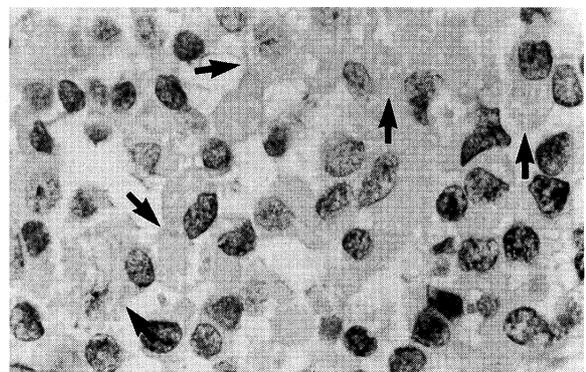


図2 3回目手術材料. 腫瘍細胞の多型性は消失し, 小型異型細胞が主体となったが, 部分的に細胞質内好酸球形顆粒 (矢印) が認められ, 電顕的には Rosenthal 繊維に類似していた. (HE, ×750)

2. 発症後 9 年後に頭蓋外転移にて再発した悪性脳腫瘍の 1 例

○中野 真, 小泉 英人, 山崎 弘道

(山梨県立中央病院脳神経外科)

【臨床経過】症例は 21 歳, 女性で 1986 年 2 月頭痛にて発症した. 他院での頭部 CT にて, 右前頭葉の脳腫瘍と診断され当院に転院となった. 3 月に肉眼的全摘出術を施行し術後 50Gy の局所放射線治療を行った. 病理組織学的診断は “Anaplastic glioma with ependymal differentiation” であった. 入院治療後, 神経症状なく退院し, 以後, 臨床上也画像診断上も再発は認めなかった. 発症から 9 年後の 1995 年 5 月勤務先健康診断での胸部レントゲンにて多発性の腫瘍性病変を指摘された. 同年 5 月 22 日当院呼吸器内科に精査加療目的に入院となった. 肺病変に対して生検術を行い組織学的診断から頭蓋内病変と同様のものであり, 脳腫瘍からの遠隔転移と診断され, 放射線治療を行った. 頭蓋内の局所再発は全く認めなかった. 治療後一度退院したが, 1996 年 8 月左寛骨臼に腫瘍性病変を認めた. その後徐々に全身状態は悪化し 1996 年 11 月死亡した.

【組織学的所見】頭蓋内脳腫瘍は腫瘍細胞の異型性, 核分裂像の散見, 壊死巣の存在などから anaplastic な所見を示す glioma であり, 腫瘍細胞が血管に向かって細胞突起を伸ばす所見, 細胞間に認められる microrosette などから脳室上衣系の分化を示すものと考えられ anaplastic

ependymoma と診断された. 免疫染色は GFAP(+/-), EMA(-), cytokeratin(-/+), Vimentin(+)であった. 肺腫瘍は脳腫瘍と類似の形態を示す小型の細胞から構成されており, 細胞間の水腫性基質がより多い程度でほぼ同一の組織像であると考えられた. 細胞が細胞質突起を伸ばしている所見, 細胞間の microrosette 様の構造もみられた. 免疫染色はほとんど陰性であったが GFAP 陽性の繊維状構造がわずかに認められた. 以上から脳腫瘍の肺転移と考えられた.

【考 察】脳腫瘍の頭蓋外転移は比較的まれであり, Medulloblastoma, Meningioma, Glioblastoma など報告例がある. また Hemangiopericytoma の頭蓋外転移例は多い. 本症例のように原発脳腫瘍の再発を全く認めず, 転移巣での再発例はほとんど報告がない. Anaplastic ependymoma は Hemangiopericytoma と同様に臨床的, low grade malignancy の経過をとる例が少なからずあり, 長期生存例についても, 局所再発, 遠隔転移の可能性があると考えられた.

【討 論】

鷲山和雄(新潟大学脳研究所分子神経病理): 組織構築という観点では, 肺腫瘍は脳腫瘍に類似しているとみられる. しかし, 個々の細胞の突起の出方については, 肺腫瘍ではやや乏しいように思われる. 上皮性細胞マーカーの発現パターンをもう少し詳細に比較されたら, 細胞の起源がより明解になると思われる.

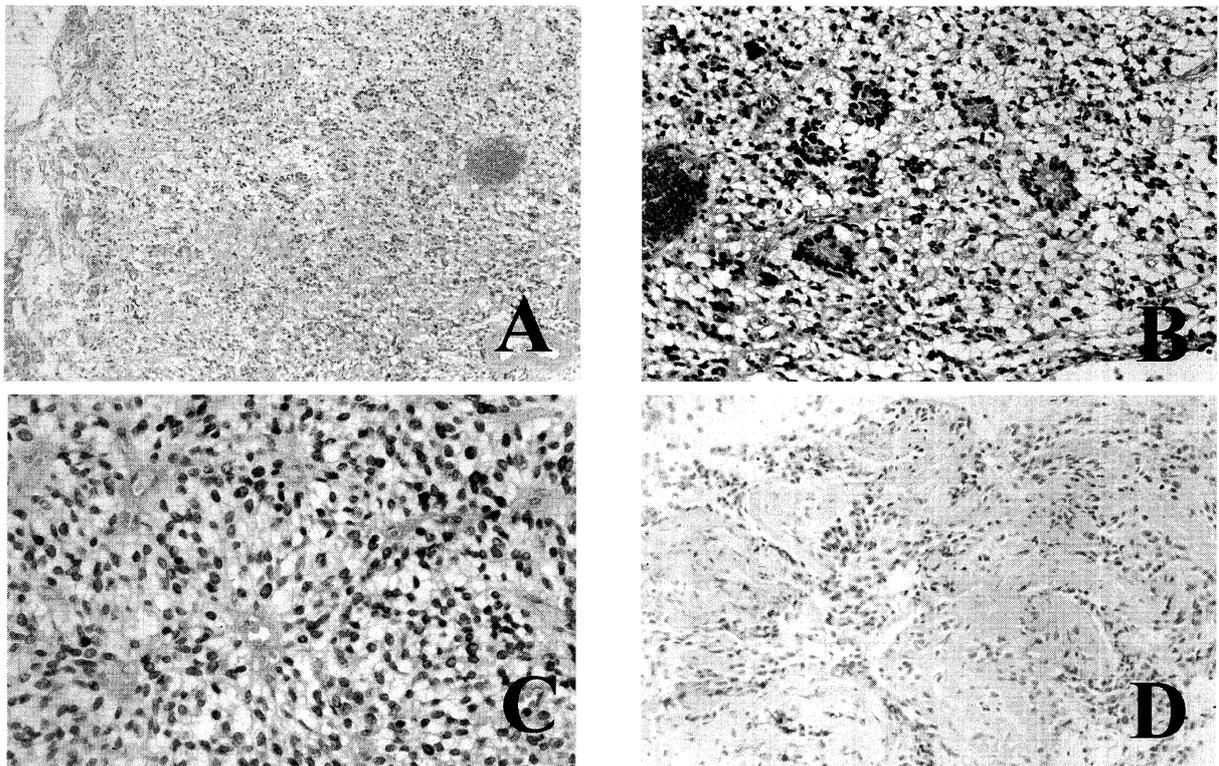


Fig. 1. Photomicrographs of the surgical specimen. Brain tumor (A,B,C). Lung tumor (D). HE stain.

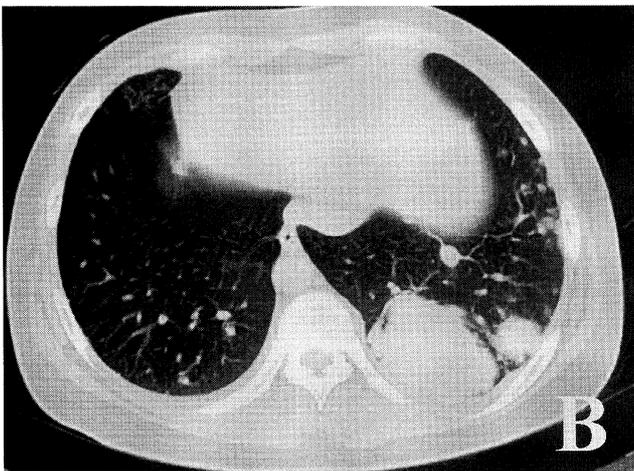
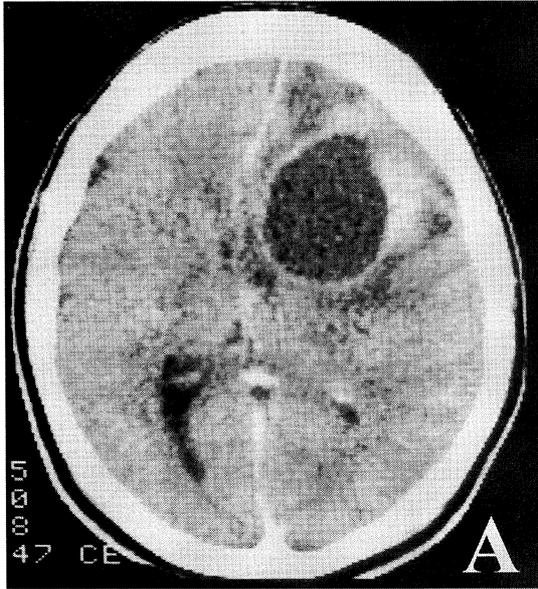


Fig. 2. Initial head CT scan with contrast media showing a cystic brain tumor in right frontal lobe (A). Chest CT scan nine years after brain tumor surgery showing multiple pulmonary tumors (B).

3. 対麻痺にて発症した intravascular malignant lymphomatosis (IML) の 1 剖検例

○尼崎 賢一, 山崎 弘道, 小泉 英仁

笹口 修男 (山梨県立中央病院脳神経外科)

症例は 55 歳男性であり, 慢性に経過する対麻痺の精査目的に近医を受診し, 脊髄病変の加療目的に紹介された。入院時には意識は清明であり, 両下肢弛緩性麻痺, 腱反射減弱, Th11 以下の温痛覚低下が認められた。体温, 体表所見に異常なく, 血液にも異常はなかった。第 12 腰椎レベルに膨大が認められ, 脊髄腫瘍の疑いのもとに生検術を施行したが, 脊髄梗塞であった。退院後頭痛, 痙攣が出現したが, 諸検査上変化はなかった。翌年対麻痺の悪化, 痴呆症状, 全身倦怠感のために再入院となった。入院時 CRP 陽性, LDH の上昇が認められた。CT にて両側白質を中心に低吸収域が認められ, SPECT では両側頭

頂葉の血流低下が認められた。脳血管撮影上脳表の静脈が狭窄しており, 静脈血栓症が疑われた。その後腹部膨満が出現し多発性の肝腫瘍と両側副腎の腫大が認められ, 肝生検を行ったところ悪性リンパ腫と診断された。内科にて化学療法を検討したが, 急激に全身状態が悪化し死亡した。全経過 18 ヶ月であった。病理解剖の結果, 肉眼的に両側後頭葉皮質下に梗塞像, 上矢状洞内への腫瘍浸潤が認められた。病理組織像では血管壁の内皮下を中心に血管壁に大小不同で異型性の強い腫瘍細胞浸潤が認められ, B-cell marker L26 に対し陽性を示した。脳内小血管内腔には N/C 比の高いクロマチンに富んだ核小体を有する腫瘍細胞が充満していた。その他全身の諸臓器の血管内に腫瘍細胞の浸潤が認められた。以上より本症例は血管内悪性リンパ種 (Intravascular Malignant Lymphomatosis) と診断された。

【問題点】画像上の血管狭窄と病理所見の関連について; 脳血管撮影の所見として末梢動脈の狭窄像が認められることがあるが, 本症例の場合, 静脈の狭窄が認められた。病理学的所見では静脈の内皮下には強い腫瘍細胞浸潤はなく, 部分的にフィブリンの析出が認められている。

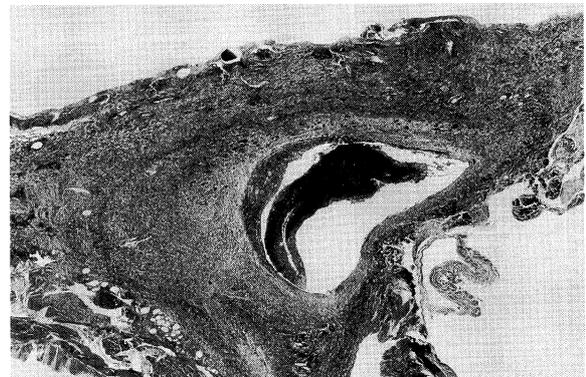


Fig. 1. Microscopic view of the superior sagittal sinus showing thrombosis in the lumen with endothelial proliferation.

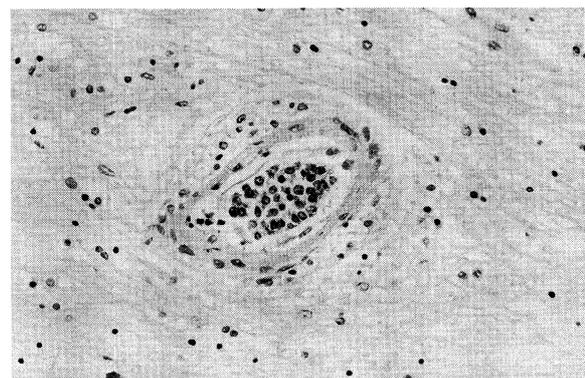


Fig. 2. Microscopic view of a small vessel in the white matter demonstrating tumor cells packed in the lumen.

【討 論】

田村 勝(群馬大学脳神経外科)：皮質静脈閉塞に関連して、それと思われる血管病変としては、内皮細胞下の腫瘍細胞浸潤とフィブリンの析出がみられ、内腔の狭窄をきたしているように見える。内腔に血栓形成はみられていない。

4. Chordoid meningioma の一検例

○狩野 友昭, 富沢真一郎, 斎藤 太
坐間 朗, 田村 勝, 大江 千廣
(群馬大学医学部脳神経外科)
中里 洋一
(群馬大学医学部第一病理学教室)

【臨床】症例は 64 歳男性, 1992 年 1 月に痙攣発作で発症し, 7 月に頭部 CT scan と脳血管撮影で右前頭葉に神経膠芽腫が疑われ, 化学療法と外照射療法 40Gy の後, 8 月 31 日に腫瘍部分摘出術を施行した。その後外照射療法 20Gy を施行したが, 同部の腫瘍再発がみられ, 塞栓術後, 1995 年 4 月 17 日に腫瘍摘出術を施行した (Simpson's grade 2)。1996 年 7 月, 特に神経症状に異常所見は認めなかったが, 頭部で腫瘍再発を認めた。同年 10 月 26 日右

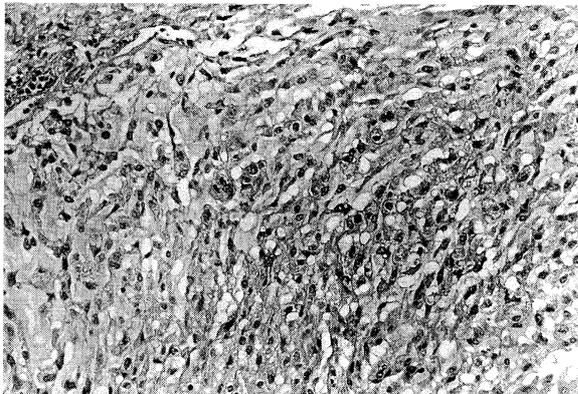


図 1 腫瘍細胞は太い突起を伸ばし増殖している。間質は所々広く好塩基性で myxomatous である。また間質の乏しい部分では腫瘍は索状に増殖している。

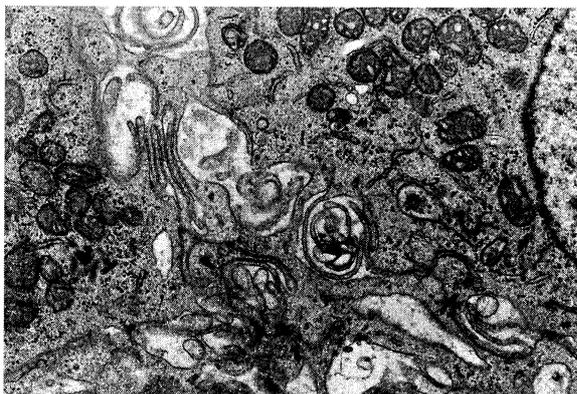


図 2 腫瘍細胞は interdigitating cell process と接着装置として intermediate junction を有している。(×13,500)

前頭開頭で腫瘍摘出術 (Simpson's grade 1) を施行した。術後神経学的に異常なく独歩退院した。

【病理】初回摘出標本で, 短紡錘型または類円形の核と好酸性の狭い細胞質を持つ細胞が, 太い突起を伸ばし索状又は一部上皮様に増殖していた。間質は好塩基性 myxomatous で広く, 大小の拡張した血管が認められたが, 核分裂像は少なかった。鍍銀染色では膠原線維の腫瘍細胞間への入り込みは少なく, また PAS 染色は陰性であった。免疫組織化学的検索では vimentin, S-100 protein, GFAP, Leu 7, SY38, NSE, NF160KD は陰性で EMA は陽性であった。電子顕微鏡学的検索では腫瘍細胞間には intermediate junction があり, interdigitating cell process と細胞質突起が細胞外基質を取り囲んでいる像と, 細胞質内にはグリコーゲン顆粒と豊富なミトコンドリアを認めた。以上より chordoid meningioma と診断した。

5. 核内に空胞状構造が多数見られた髄膜腫の一例

○吉田 孝友, 佐々木 惇, 平戸 純子
中里 洋一 (群馬大学医学部第一病理)
倉地 浩 (国立高崎病院脳神経外科)

【症例】76 歳, 男性。大脳鎌に付着する左前頭頂部の腫瘍を認め, 開頭腫瘍部分摘出術を施行した。

組織学的所見：髄膜皮型髄膜腫と診断した。腫瘍全体に渡り核内封入体が顕著に認められ, 核内細胞質封入体と核内空胞の 2 種類が区別出来た。PAS 染色, Feulgen 反応, oil red O 染色のいずれも空胞内は染色されずグリコーゲン, 核酸, 脂質の存在は否定的であった。免疫染色で興味深いことは, vimentin では核内封入体がより強く陽性となるものがあり, desmin では核内空胞内部あるいは辺縁に, また cytokeratin では核内封入体, 核内空胞の両方に陽性を示すものが認められたという点である。

【電顕所見】核内細胞質封入体は限界膜を有し, 内部に細胞質と同様の細胞小器官が含まれていた (図 1A)。また, 核縁の切れ込みにより細胞質が陥入し, 封入体を形成している様子も観察された。封入体の内部には細胞小器官やフィラメントの集簇が認められ, 更に封入体内に多量のフィラメントが集簇しているものも認められた (図 2A)。フィラメントは直径が約 8~10nm の中間径フィラメントであり, 粗な束を作る傾向を示していた (図 2B)。一方核内空胞は限界膜を有さず, 内部には細胞小器官も存在せず, 本来のクロマチン顆粒や核小体が核辺縁に偏在した様な構造であった。更に強拡大像では, 限界膜を持たない空胞の中央部は, ほぼ空虚な空間であった (図 1B)。

髄膜腫における核内封入体, 核内空胞の形成機序, 封

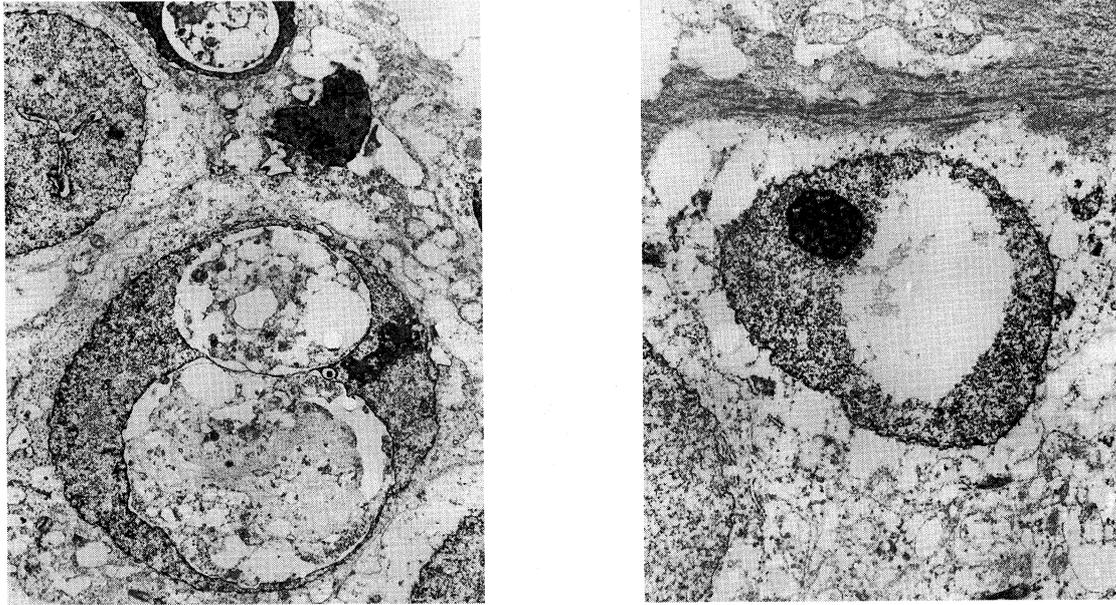


図 1 (A) 核内細胞質封入体：限界膜を有する封入体を認め内部に細胞小器官が存在する。×3,300
(B) 核内空胞：空胞には限界膜が存在せず内部は空虚な空間である。×3,000

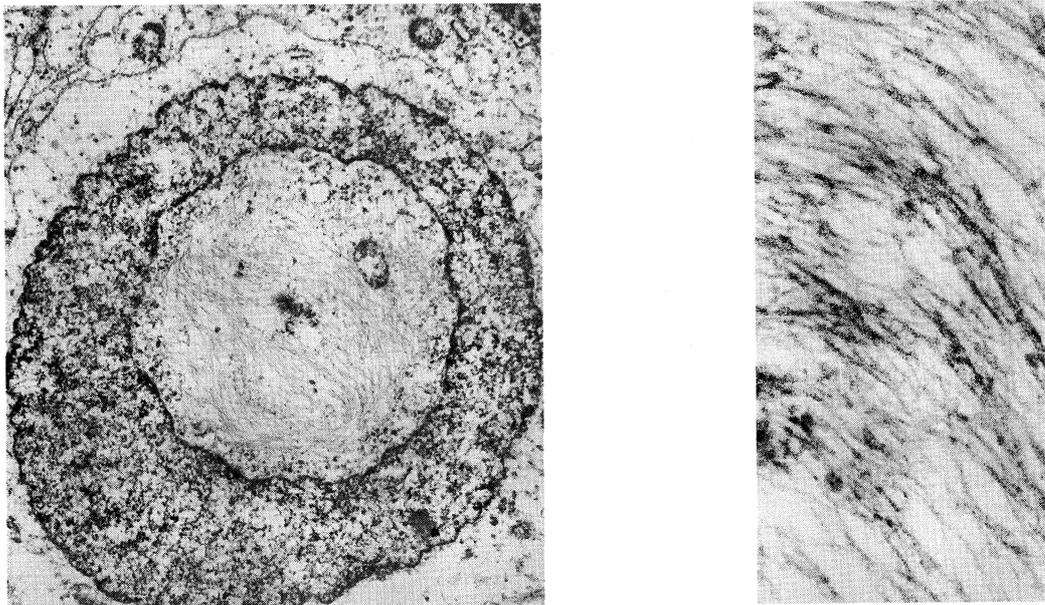


図 2 (A) 封入体内フィラメントの集簇。×6,000
(B) (A)の拡大像：中間径フィラメントが粗な束を作っている。×50,000

入体内フィラメントの局在意義など不明な点も多い。今回の検索では、中間径細線維蛋白の異常な局在が明らかとなり、封入体形成機序にこれらの細胞骨格の関与が示唆された。

【討 論】

横尾英明 (群馬大学第一病理)：Ependymoma の胞体内の空胞を画像解析により、細胞外からのくぼみであることを証明した仕事がある (都立神経研, 小島ら) ので、本例のような場合もタッチスミアの標本で解析を試みる価値はあると考えます。

6. Ganglioglioma: An immunohistochemical, ultrastructural and cell culture study.

○石内 勝吾 (伊勢崎市民病院脳神経外科)

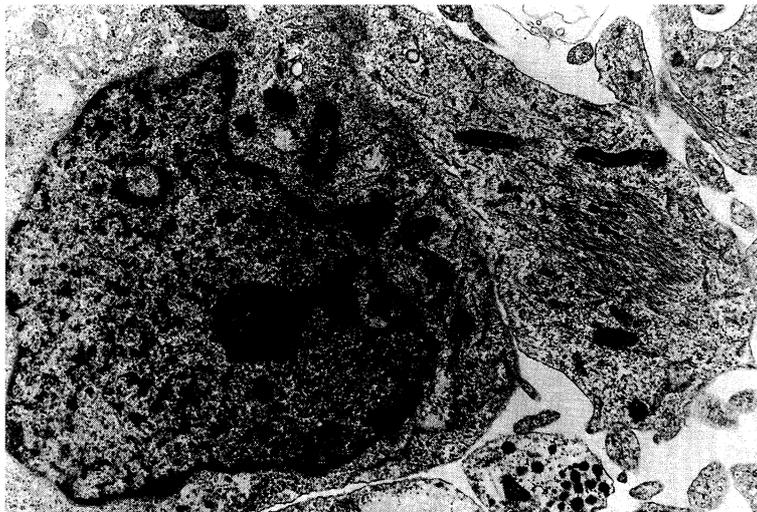
中里 洋一 (群馬大学第一病理)

野尻 健, 豊田 収, 中島 英雄

(中央群馬脳神経外科病院)

田村 勝 (群馬大学脳神経外科)

【臨床経過】8歳の男児。昭和63年10月頃より、頭痛とめまい出現。CTにて水頭症を認めMRIにて右モンロー孔より第3脳室に占拠性病変を認めた。定位的生検術に



て腫瘍と確認され昭和63年11月14日 transcallosal approach にてモンロー—孔の外側壁に origin をもち第3脳室を pack する tumor を垂全摘した. 術後9年を経た現在再発を認めず経過良好である.

【病理所見】明瞭な核仁を含む比較的淡明な核をもつ大型多角形の神経細胞が散在性に認められ, 楕円形の核と線維性の突起をもつ星形あるいは紡垂形のグリア細胞の増生を認める. 時に2核を有する神経細胞が散見される. 免疫組織学的に神経細胞は MAP-2+, MAP-5+, synaptophysin+, NFP+ でグリア細胞は GFAP+, vimentin+, MAP-5+ で, 紡垂形細胞は GFAP+, MAP-2+ である. 電顕にて神経細胞は細胞質内に dense core vesicle を有し, synapse 形成を認める. 手術時摘出組織を培養すると Nissl 染色陽性の明るい核に明瞭な核仁を有する大型の神経細胞様細胞(NFP+)と紡垂形の GFAP+ 細胞の増生を認める. 分裂する NFP+ 細胞も観察される. 培養細胞の超微像では小型円形または多角形の分化傾向を示さない細胞と突起に 10nm の中間経フィラメントを有する細胞が観察された (図, 継代3代目 90div, ×12000). 2年間で10代継代した.

【結論】本例はモンロー—孔外側壁の subependymal layer に連続する Ganglioglioma の1例でその histogenesis について, bipotential な分化能を有す neuroepithelial stem cell が考えられた.

【討論】

鷺山和雄 (新潟大学脳研究所分子神経病理): 1) 培養下では小型の細胞と大型の ganglion-like cell が同じ比率で増殖しているのか? 2) 増殖速度関連マーカーの腫瘍組織での所見はどうであったか? 3) 摘出した後の後療法としてガンマ・ナイフなどによる放射線療法は考えていないか? この症例が真の腫瘍であれば考えてもよいように思うが 4) 培養細胞に増殖因子投与を予定

しているか? 5) 培養細胞の増殖速度に変化がみられるか? 6) 株化できる可能性はあるか?

石内勝吾 (伊勢崎市民病院脳神経外科): 1) 小型未分化な bipotential な細胞が大型 neuron 様細胞を generate してくる. 比率は culture の neuronal maturation により数%~80%程度と様々である. 2) MIB-1 staining index は 0.1%以下である. 3) 手術摘出のみで長期予後が期待できる. 4) 及び6) 株化の成否は stem cell の維持にあり, この条件に必要な種々の growth factor の解明が鍵である. 5) 2年間ほぼ一定で3ヶ月に一回 1:5 splitration で継代した.

7. 篩板を中心に脳内から鼻腔内におよぶ腫瘍の1例

○楳本 清史, 早瀬 宣昭, 卯木 次郎

武田 文和

(埼玉県立がんセンター脳神経外科)

中里 洋一

(群馬大学第一病理)

【症 例】27歳女性. 1997年2月鼻閉にて発症し, その後頭痛が出現した. 3月26日当院耳鼻科にて鼻腔内腫瘍生検を行った. 3月28日当科入院時, 神経学的に頭蓋内圧亢進症状と右嗅覚脱失がみられ, 頭部MRIでは, 右前頭蓋底を中心に脳内から鼻腔内に及ぶ dumbbell 型腫瘍を認めた. 脳内には一部嚢胞が存在し, 腫瘍実質部は均一な増強効果を示した. 4月4日脳神経外科, 耳鼻科, 形成外科合同による頭蓋内及び鼻腔内腫瘍摘出術, 前腕遊離皮弁による頭蓋底再建術を施行した.

【術中所見】脳内腫瘍は嚢胞性と充実性(底部)の部からなり境界明瞭な髄外病変であり, 右嗅神経は原形をとどめていなかった. 鼻腔内腫瘍は前後の篩骨洞と右鼻腔内を充満していた. 両腫瘍とも赤褐色で柔らかくやや出血性であった. 右篩板は直径3cmにわたり骨が欠損し, 同部が発生源地と考えられた. 血清 CEA, NSE, 尿 VMA,

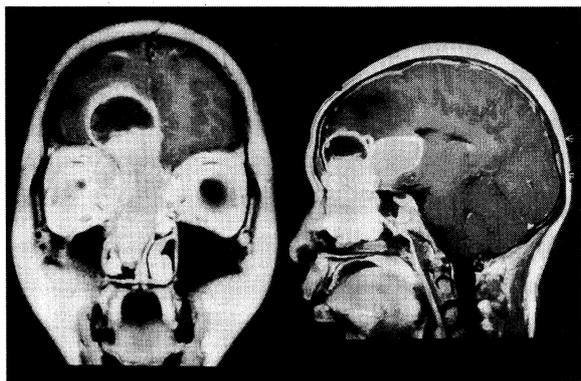


図 1 頭部 MRI (造影 T1 強調像, 冠状断及び矢状断). 脳内に嚢胞性の部を有し, 実質部は, 右前頭葉下面から右眼窩内, 篩骨洞, 鼻腔に及ぶ $8 \times 7 \times 5$ cm の dumb-bell 型腫瘍.

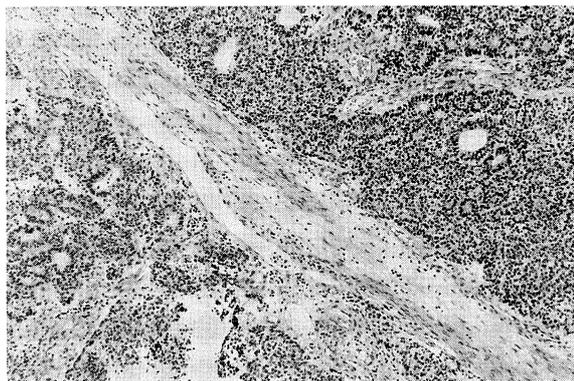


図 2 鼻腔内腫瘍 (H&E, $\times 80$). 腫瘍は, 間質により不規則に分画され, 充実性胞巣状に増殖している. 上皮様の管腔が散在するほか, Horner-Wright 型, Flexner 型ロゼット (右上部) の形成がみられる.

HVA, HIAA, 嚢胞液 VMA は正常, 嚢胞液 NSE, HIAA は高値 (血清正常値の約 20 倍, 2 倍) を示した. 5 月 1 日～6 月 10 日 放射線療法を施行した (全脳 26Gy, 鼻腔-前頭葉 46Gy, 右眼窩内側部 60Gy). 頭部 MRI 上, 右眼窩内側部の術後残存腫瘍は, 放射線終了時やや縮小し, 3 ヶ月後には消失した. 10 月末日現在, 腫瘍再発の所見はない.

【病理学的所見】壊死を伴う小型未分化腫瘍細胞が, 不規則, 充実胞巣状増殖を示す中に上皮様管腔ないし偽 rosettes 様部分がみられる. 細胞密度は高く分裂像が散見される. 免疫染色では, cytokeratin, NSE, EMA 陽性, S-100, chromogranin 一部陽性, synaptophysin 陰性, Grimelius 染色も陰性である. 電顕では, 神経突起, dense-core vesicles, microtubules, synaptic complex などの神経細胞への分化を示す所見に乏しく, 細胞間 junction の発達から上皮性の性格がより強い腫瘍と考えられる.

本症例は, olfactory neuroblastoma との鑑別が問題である. 神経細胞あるいは神経内分泌細胞の性格を十分に備えた腫瘍ではないが, 上皮性の腺管形成, 細胞間接着構造, chromogranin 染色性などから neuroendocrine carcinoma とするのが妥当と考えられる. 臨床的に, 本例の放射線感受性は中等度であり, 生物化学的にもカテコールアミン, HIAA の値から典型的な neuroblastoma の像とは異なっている.

【討 論】

田村 勝 (群馬大学脳神経外科): 血管結合織に分けられて腫瘍細胞が巣状に増殖している点, 腺腔の外側に腫瘍細胞が増殖している点から, endocrine carcinoma の典型例のように思う. ただしこの病変と olfactory neuroblastoma ときちんと区別するのは難しいと思う.

8. 頭蓋内胚細胞性腫瘍の臨床および病理診断上の問題点

○鷲山 和雄, 熊西 敏郎

(新潟大学脳研究所分子神経病理)

田中 隆一

(同脳神経外科)

頭蓋内胚細胞性腫瘍には多種多彩な組織分化がみられ, かつ治療による修飾を受けやすい特性があるため, 最終診断を下す時に困難を感じることが少なくない. 部分摘出や治療後の解剖で得られた病理組織診断は重要ではあるが, 最終診断を下す上での参考所見のひとつにすぎない. 今回我々は, これまで経験した頭蓋内胚細胞性腫瘍を整理し, 腫瘍型別の頻度を明らかにした上で, いくつかの実際の症例を呈示し, 部分摘出術に終わった場合の診断上の留意点について考察したい.

腫瘍型別頻度の実態を明かにするために, 新潟大学で経験した 1935 年以降 139 例の頭蓋内胚細胞性腫瘍のうち, 放射線や化学療法の経験のない亜全摘出以上の手術例と, 経過中放射線や化学療法が一切行われなまま死亡し剖検が行われた症例の合計 44 例を対象に, WHO の精巣腫瘍分類に従い分類した. 胚腫 (G)17, 胎児性癌 (EC) 2, 卵黄嚢腫 (YST) 2, 絨毛癌 (C) 2, 奇形腫 (T)10, 2 種類以上の組織型の混合型 11 (内訳は EC+G 2, EC+YST 1, EC+T 1, YST+G 2, T+G 3, T+EC 1, T+EC+G 1) であった. 頻度に影響を与える要因として, 手術の難度が高く部分摘出に止めざるを得ない場合, 放射線治療効果に期待して意図的に全摘出をしなかった場合, 逆に放射線治療の効果を期待できないとして意図的に全摘出を行った場合, 診断的治療の目的で手術に先行して放射線治療を行った場合, 同様の理由あるいは全身状態が不良で手術そのものが行えなかった場合, 剖検が得られても既に放射線治療や化学療法がなされている場合, があつた. 腫瘍マーカーでの解析が進み, 可及的に全

摘出を目指すようになった1985年以降の経験では、前記の頻度のうちTの頻度が少ない以外腫瘍型別頻度は大差なく、Gのみの症例は必ずしも多くないように思えた。

興味深い症例として(1)部分摘出時に胚腫と病理診断し、治療経過中に胎児性癌の合併をみた症例、(2)放射線感受性から初期治療時に胚腫と推定した剖検時胎児性癌の症例、(3)部分摘出時に胎児性癌と病理診断し放射線治療および残存腫瘍摘出後も経過良好な症例を呈示する。

9. 急性播種性脳脊髄炎の長期経過と考えられた1剖検例

○林 森太郎, 蘇 牧, 高橋 均
(新潟大学脳研究所病理学分野)
茂木 崇司, 野崎 兼吉, 小山 晃
渡辺 浩之 (燕労災病院神経内科)

【症 例】死亡時53歳, 女性. 1993年10月6日, 頭痛・発熱が出現. 近医を受診し感冒と診断され投薬を受けたが軽快せず, 11日, 燕労災病院内科を受診. 尿検査にてケトン体3+, 蛋白2+, 潜血3+, 細菌2+であったことから急性腎炎を疑われ入院. 抗生剤の投与を受ける. その後も頭痛・発熱継続. 14日, 意識障害出現し神経内科受診. 名前を答えられず, 簡単な口答命令入らず. 項部硬直(+), 四肢麻痺なし. 末梢血: WBC6,440/mm³, CRP0.45mg/dl. 頭部CT: 特記所見なし. 髄液: 細胞数384/3 (P:M=

1.9), 蛋白84mg/dl, 糖41mg/dl. ヘルペス脳炎が疑われ神経内科に転科, ゴピラックスの投与を受ける. 18日, 呼吸減弱し人工呼吸器装着. 27日, 深昏睡. '94年1月になると呼名に対して開眼したり, 首を動かすなどの動作がみられ, 3月には人工呼吸器より離脱できたが, 22日, 呼吸停止状態で発見, 直ちに蘇生されたが, 自発呼吸無く, 人工呼吸器を再び装着. 以後, 昼間は人工呼吸器より離脱できた時期もあったが, 自発呼吸が安定せず人工呼吸器装着のまま, 遷延性植物状態で経過. 7月, 頭部CT: 大脳・小脳・脳幹の萎縮, 大脳皮質の高吸収像, 白質の低吸収像と萎縮, 脳室系の拡大. '96年9月18日, 肺炎を併発し死亡. 全経過約3年.

【剖検所見】N37(96): 脳重620g. 大脳は高度に萎縮し脳室系の拡大が顕著. 大脳白質は広範に volume を減じ, ゼラチン様, 茶褐色の色調を呈していた. 組織学的には, 反応性アストロサイト, マクロファージ, リンパ球の浸潤を伴い, 高度の髄鞘および軸索の脱落を呈していた(図1). 大脳皮質では3・4層から6層にかけての高度の神経細胞脱落が広範に認められ(図2), 特に運動野では高度の necrosis が, また中心灰白質, 海馬, 小脳白質でも高度の神経細胞脱落が認められた. 脳幹・脊髄および視神経では, 様々な程度の軸索の崩壊, マクロファージの浸潤, 血管周囲性のリンパ球浸潤および反応性アストロサイトの増殖を伴った多発性の脱髄性病変が認められた(図3).

【考 察】本例の脳幹・脊髄・視神経における病変は, Devic type の多発性硬化症の病変と本質的に同じであり, 脱髄性病変が確かに存在したと考えられた. 大脳に

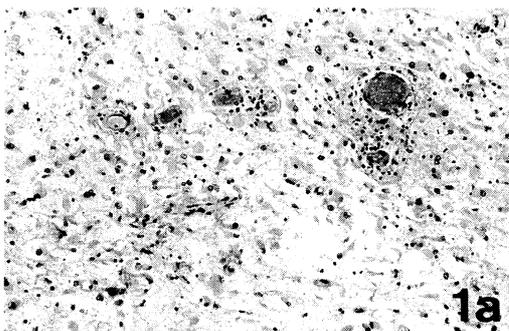


図1 a 前頭葉白質. 高度の髄鞘・軸索の脱落と反応性アストロサイトの出現. (HE染色) ×85.

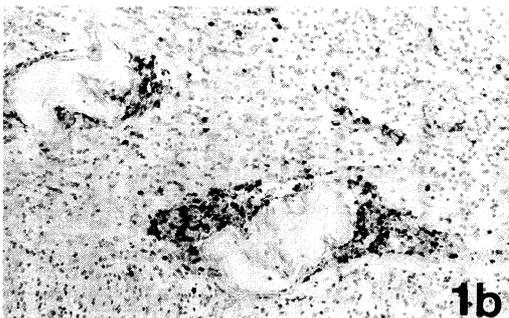


図1 b 前頭葉白質. Tリンパ球の浸潤. (UCHL-1免疫染色) ×85.

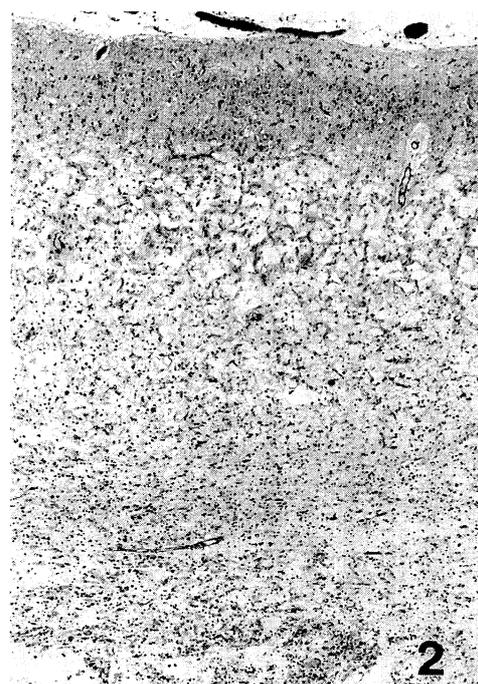
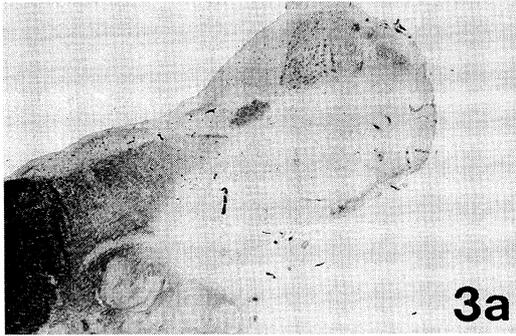
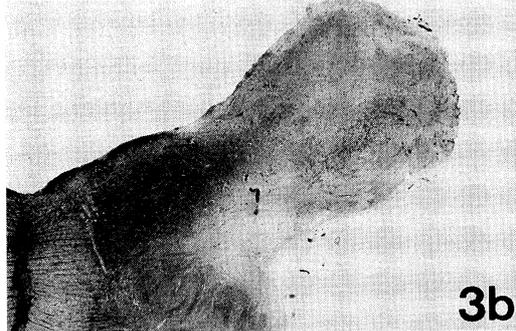


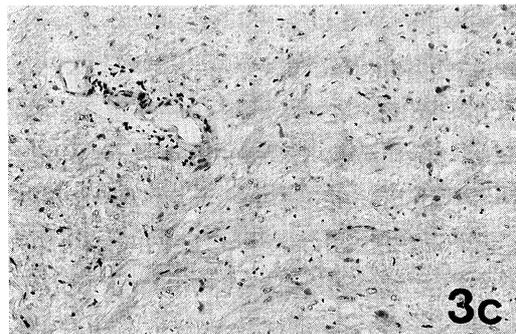
図2 前頭葉皮質. 3層から6層の高度の神経細胞脱落. (HE染色) ×30.



3a

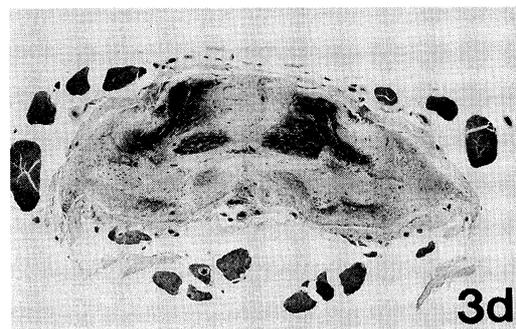


3b



3c

図 3 a, b, c 延髄脱髄巣. (a : KB 染色, b : Bodian 染色, c : HE 染色, ×85).



3d

図 3 d 第 8 頸髄. (KB 染色)

においては、その主体は hypoxia の病変と思われるが、リンパ球浸潤が認められること、病初期の意識障害は脳幹・脊髄病変では説明できないことから、急性播種性脳脊髄炎あるいは急性多発性硬化症といった脱髄性の病態が大脳白質にも存在したのではないかと推測された。

10. Parkinsonism で発症し長期経過を観察し得た OPCA の 1 例

○服部 健, 堀田 欣一, 田畑 賢一

松田 正之 (佐久総合病院神経内科)

石亀 廣樹 (同臨床病理)

【病歴】昭和 53 年 (45 歳時) からアルコール依存症のため当院精神科で内服治療を受けていた。昭和 59 年に両上肢の振戦, 筋固縮, 寡動のため当科に入院し, 薬剤性パーキンソン症候群と診断, 投薬中止により改善した。すぐに再び増悪したため L-dopa の投与を開始されたが反応は悪く, 平成元年ころから痴呆, 自律神経症状, 球麻痺症状も進行し平成 3 年には寝たきりとなった。平成 7 年 12 月, 突然呼吸停止を来し入院, その後肺炎のため平成 8 年 3 月に死亡した。全経過は約 13 年であった。

【病理所見】肉眼的に小脳と脳幹の萎縮が明らかで, 黒質の色素は著明に脱落していた。組織学的に神経細胞の中～高度の脱落と膠症を被殻, 黒質, 橋核, 小脳プルキンエ細胞, 下オリーブ核に認めた。Gallyas 染色では Glial Cytoplasmic Inclusion 陽性細胞を変性の強い部位に多数認め, 神経病理学的には特に黒質の変性がつよい MSA (SND) と考えられた。また, Neuropeptide Y (NPY) に対する抗体を用いて免疫染色を行うと, 同様の部位で多数

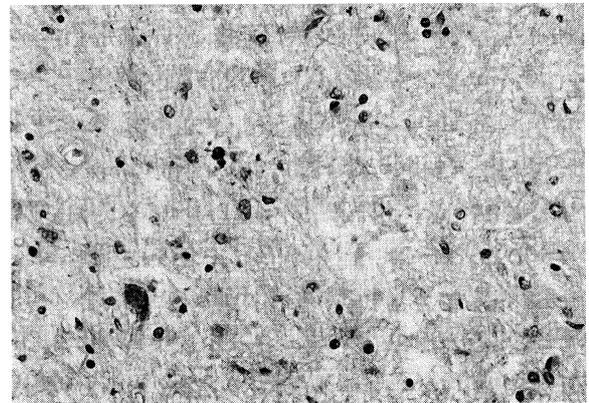


図 1 中脳黒質の HE 染色. 色素含有細胞の著明な脱落を認める。

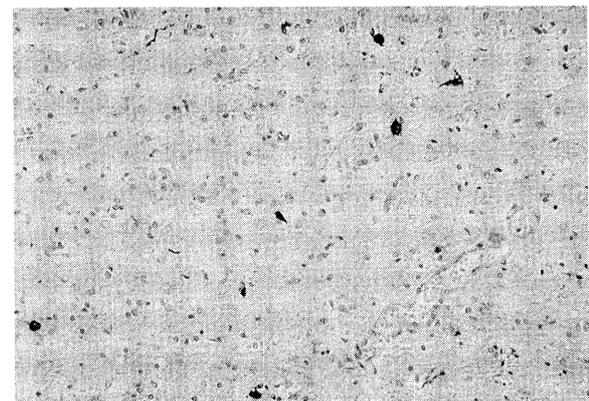


図 2 Neuropeptide Y に対する抗体を用いた免疫染色 (被殻). 多数の陽性細胞を認める。

の陽性細胞が認められた。大脳皮質には大きな変化は認めなかった。

【考察】本症例は黒質、線条体の他小脳等にも変性はみられたが、早期に出現・進行した部位の変化が強く、それによる症状が主体と考えられた。また NPY 陽性細胞が多数認められたが、今後さらに症状の異なった症例あるいは部位間で比較検討していくことにより、興味深い結果が得られるものと期待される。

【謝辞】本症例の検討にご協力いただき、特殊染色を施行して下さった国立中信松本病院神経内科、大原慎司先生、国立犀潟病院神経病理、巻淵隆夫先生に深謝いたします。

11. 高度の大脳白質病変を呈した multiple system atrophy の一剖検例

○若林 孝一

(新潟大学脳研究所脳疾患解析センター)

池内 健, 石川 厚

(国立療養所西小千谷病院神経内科)

高橋 均 (新潟大学脳研究所病理学分野)

【症例】死亡時 75 歳, 女性. 1981 年 (61 歳), 歩行障害が出現. 1983 年, 構音障害, 失調歩行. 1984 年, 四肢の歯車様固縮, 安静時振戦, 仮面様顔貌, 変換運動障害, 協調運動障害, 衝動性眼球運動, 注視性水平方向性眼振, 排尿

困難, Babinski 徴候両側陽性. 頭部 CT で小脳, 脳幹の萎縮. その後, 次第に無動が増強. 1990 年, 臥床状態, 意思の疎通は困難. 1991 年には自発語なく, 開閉眼の指示にやっと従う状態. 1995 年, 肺炎にて死亡. 全経過 14 年.

【剖検所見】(N12-95) 脳重 1,120g. 前頭葉は軽度萎縮性. 橋および小脳, 被殻の高度の萎縮. 黒質の色素脱失も明らか. 組織学的にオリブ・橋・小脳系, 線条体・黒質系, 自律神経系に高度の神経細胞脱落とグリオーシスを認める. この所見に加え, 前頭・頭頂葉白質に広範な myelin pallor と axon の脱落を認める (図 1). この白質病変は U-fiber ならびに深部白質の両者に及んでおり, 中心前回の皮質下に最も強調されている. 中心前回, 上・中前頭回の後方部, 島回では皮質深部に神経細胞脱落とグリオーシス (図 2). さらに, 灰白境界を主体に皮質深部および白質に多数の glial cytoplasmic inclusion (GCI) が出現 (図 3). 歯状回にユビキチン陽性神経細胞内封入体 (図 4). 脳動脈硬化は軽度.

【考察】本例は進行した multiple system atrophy (MSA) と考えられる. 通常 MSA では, 中心前回の軽度のグリオーシスを認めることはあるが, 本例のように大脳皮質ならびに白質に高度の病変を認めた例は報告されていない. しかも本例では病変の強い部位に多数の GCI が出現しており, これは GCI の好発部位 (Brain 117: 235, 1994) と一致している. つまり, 本例の大脳皮質・



図 1 大脳白質の高度の変性 (矢印は中心前回, Weil's myelin 染色).

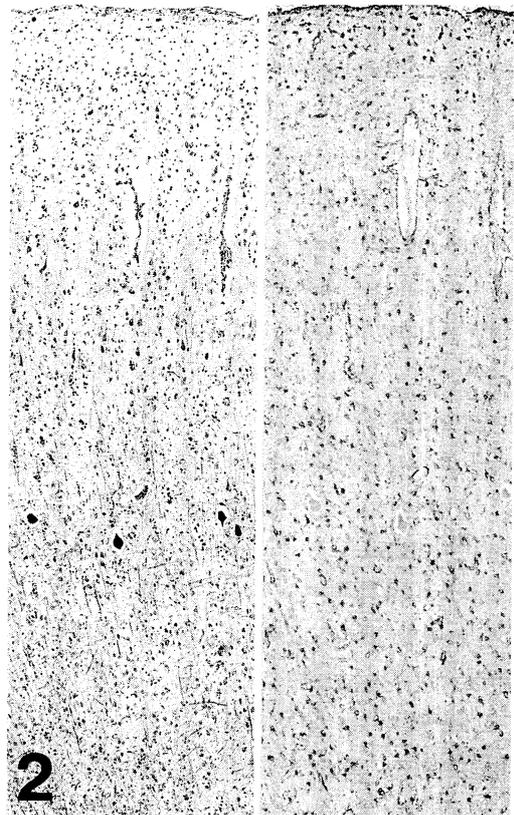


図 2 中心前回 (左: KB 染色, 右: GFAP 免疫染色) ×40.

白質病変は MSA の一次性病変であり、それが 14 年という経過で顕在化したものと考えられる。

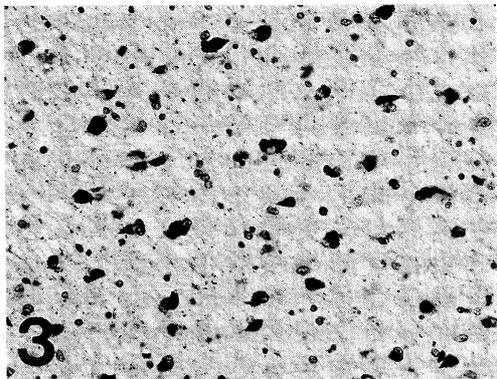


図 3 前頭葉白質の多数の GCI (ユビキチン免疫染色) ×180.

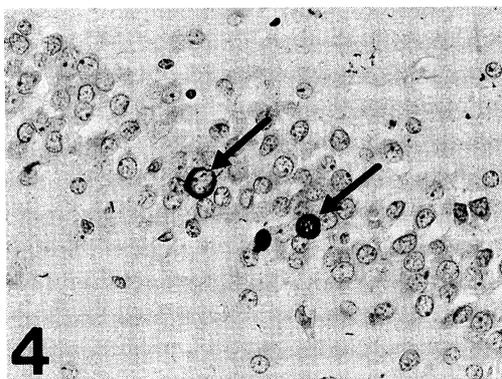


図 4 歯状回顆粒細胞のユビキチン陽性封入体 (矢印) ×300.

12. 歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症 (DRPLA) の歯状核神経細胞胞体内にみられた Ubiquitin 陽性 filamentous inclusion

○林 靖子, 柿田 明美, 山田 光則

江川 重公, 高橋 均

(新潟大学脳研究所病理学分野)

辻 省次 (同神経内科学分野)

小柳 新策 (長岡療育園)

内藤 明彦 (松浜病院)

DRPLA 患者の歯状核神経細胞内に ubiquitin 陽性 filamentous inclusion が有意に出現していることを見出した。また、核内に ubiquitin 陽性の封入体が認められたことをあわせて報告した。

【対象・方法】 DRPLA 患者 16 名 (若年型 9 名, 早期成人型 4 名, 遅発成人型 3 名). コントロールとして sporadic ALS 5 名, 正常コントロール 10 名. 歯状核を含むパラフィン包埋切片 (4 μ m) を抗 ubiquitin polyclonal 抗体 (Dakopatts) を 1 次抗体として用い, ABC 法で免疫染色を行った. DRPLA 患者については, 赤核, 淡蒼球, 視床下核についても検索した. また, filamentous inclusions

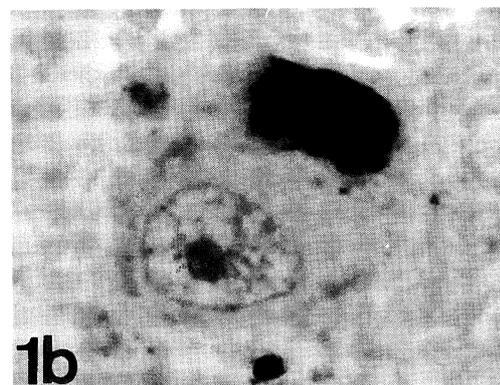
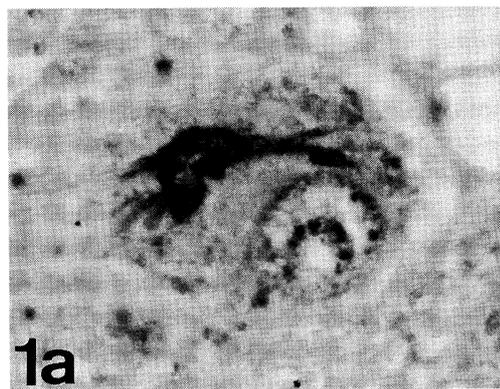


図 1 Filamentous inclusion. 繊維の束状 (a) と, 密度の高いもの (b). Ubiquitin 免疫染色. ×1,500

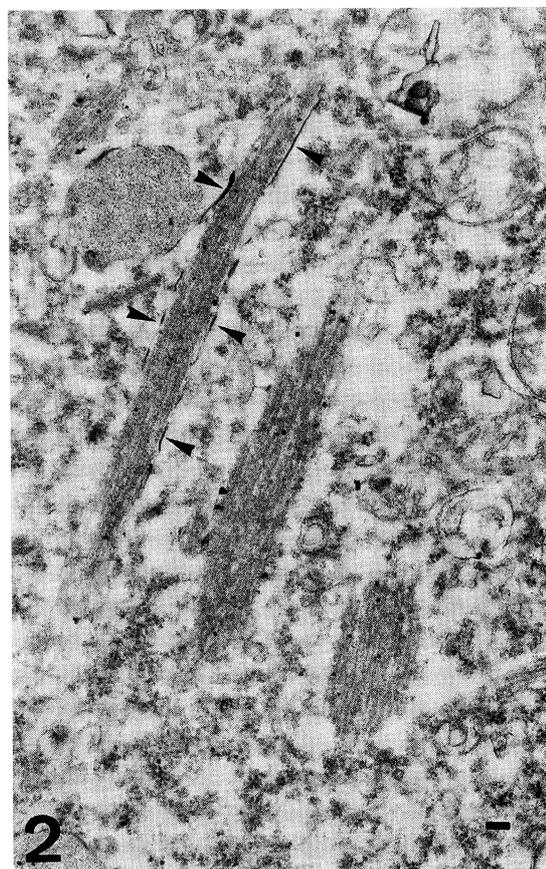


図 2 電顕像. Filament 1 本の径は約 15nm で, 束の一部に膜構造 (矢頭) が認められる. ×25,000

を有する歯状核神経細胞については戻し電顕および通常の電顕的観察を併せ行った。

【結果】DRPLA患者の歯状核神経細胞では全例でubiquitin陽性filamentous inclusionが認められ、その出現頻度は約3%であった。DRPLAの他の部位とALS、正常コントロールの歯状核ではそのようなinclusionは認められなかった。電顕的にそれらinclusionは直径約15nmほどのフィラメントの束からなっていた。DRPLAの歯状核では核内にもubiquitin陽性で球形のinclusionが認められた。

【考察】今回のubiquitin陽性filamentous inclusionは、これまで孤発性ALSの前角細胞胞体内に認められてきたubiquitin陽性skein-like inclusionと区別困難な構造物であった。最近triplet repeat病で報告が相次いでいる核内封入体と同様のubiquitin陽性核内封入体も観察されたが、これらの構造物がDRPLAにおけるCAGリピートの増加によって生じるpolyglutamine stretchを有する異常タンパクを含む可能性があり興味深く思われた。

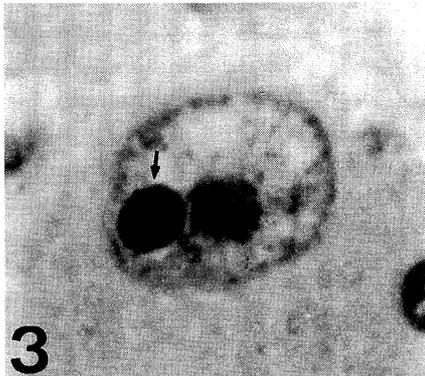


図3 DRPLA症例の歯状核にみられたubiquitin陽性核内封入体(矢印)。Ubiquitin免疫染色。×2,300

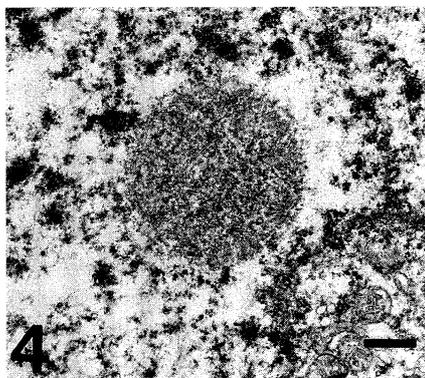


図4 核内封入体の電顕像。Filamentが凝集した球形の構造をもつ。×8,000

13. 意識障害、けいれんで発症し、脳梁後半部に壊死病変を認めた Marchiafava-Bignami 病 (MBD) の1剖検例

○松本 隆一 (小諸厚生総合病院内科,
現安曇総合病院内科)

大原 慎司
(国立療養所中信松本病院神経内科)

池田 修一, 進藤 政臣
(信州大学第三内科)

福沢 正男, 発地 雅夫 (同第二病理)
中野 今治 (自治医科大学神経内科)

【症例】死亡時44歳・男性。日本酒の大酒歴あり。1993年9月9日頃より失見当識、四肢のけいれんが出現し、9月13日入院した。入院時意識は昏迷で、眼球運動制限、四肢筋トーン亢進、前頭葉徴候を認めた。検査所見上軽度の貧血、低蛋白血症、肝障害を認めたが、NH₃、ビタミンB1は正常範囲であった。髄液所見で総蛋白、IgG、MBPの高値とオリゴクローナルバンドの出現を認めた。頭部CT上脳梁膨大に左右対称で周辺部と明瞭に画される低吸収域が観察されたことからMBDと診断した。入院後数日で意識障害、けいれん発作は消失したが、痴呆、構音・嚥下障害が顕在化した。経鼻栄養により管理されたが1994年1月7日肺炎で死亡した。

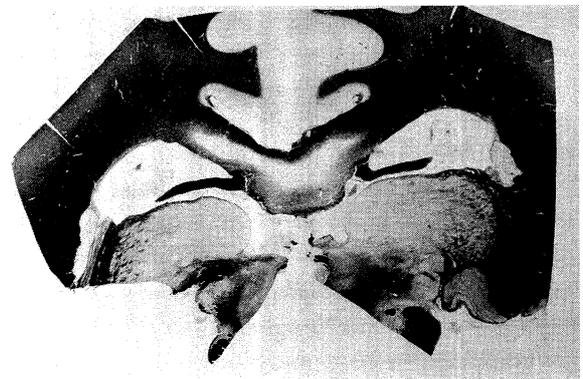


図1 外側膝状体レベルの大半球前額断。脳梁幹にcysticな壊死病変を認める。病変に接する背腹側の脳梁は壊死を免れている。KB染色。

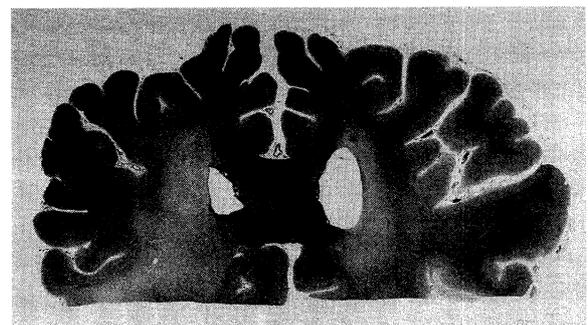


図2 脳梁膝レベルの大半球前額断。右優位に前頭葉深部白質の粗鬆化を認める。H&E染色。

【**神経病理所見**】脳重は 1,200g で外観上明らかな異常は観察されなかった。外側膝状体レベルの前額断面で脳梁中央部にほぼ左右対称の cystic lesion があり、脳梁膨大や脳梁放線にも同様の病変が不連続に認められた。脳梁後半部の病変は組織学的には cystic な壊死巣であったが、壊死巣の周囲組織では髄鞘脱落に比較し軸索は相対的に保たれていた。両側前頭葉深部白質は右側優位に粗鬆化し、左直回に小梗塞巣を認めた。Wernicke・pellagra 脳症の合併を示唆する所見は観察されなかった。

【**問題点**】①死亡時まで遷延した神経徴候(特に痴呆、構音・嚥下障害)と病理所見との関連をどう考えるか？
②MBD で生じる脳梁病変の成因は？

14. 成人型 Pelizaeus-Merzbacher 病と考えられる 1 剖検例

○佐々木 惇, 中里 洋一

(群馬大学医学部第一病理)

宮永 和夫

(同精神科)

高木 正勝

(医療法人岸会岸病院)

【**症 例**】61 歳男性。同胞 6 人中 1 人(男)が 45 歳で死亡し、Pelizaeus-Merzbacher 病(以下 PMD と略記)成人型と診断された。発育正常で中卒後土方、25 歳からトラック運転手として勤務していた。42 歳時、歩行時のふらつきで発症。その後、振戦、目のかすみ、記憶力低下が

出現、歩行障害が増強し、50 歳で退職となる。性格変化、体感幻覚などの精神症状あり、52 歳時精神科入院。入院時検査では、下部腱反射亢進を認めた。その後、漸次痴呆症状が進行し、寝たきり状態となる。頭部 MRI では T2 強調画像で左右大脳白質に高信号域が、認められた。61 歳で肺炎にて死亡した。全経過は 19 年。

【**剖検所見**】脳のみを局所解剖。脳重 870g。大脳、小脳、脳幹いずれも萎縮性。剖面では、脳室の拡大あり、脳梁・脳弓が細い。大脳白質では両側性に不規則広範な黄白色変化が認められた。組織学的に病変の主座は大脳白質にあり、白質深部を主体とする広範な脱髄が認められた。脱髄は所々で U 線維とそれに接する皮質深層も侵していた。白質内には大小不正形の有髄島が散見された。脱髄病巣では、グリア、特にオリゴデンドログリアの消失が著しく、軸索は軽度の減少を示した。脂肪顆粒細胞の動員はほとんどなく、globoid cell は認められなかった。白質では小動脈壁の線維性肥厚が認められた。大脳皮質の細胞構築は正常であった。基底核では淡蒼球に変性があり、脱髄、グリオシス、スフェロイドが認められた。小脳、脳幹、頸髄は軽度の髄鞘淡明化を示した。脳神経根は著変なかった。

【**問題点**】遺伝歴と臨床・病理所見から、成人型 PMD が考えられた。本例の診断と分類につき、ご検討願いたい。

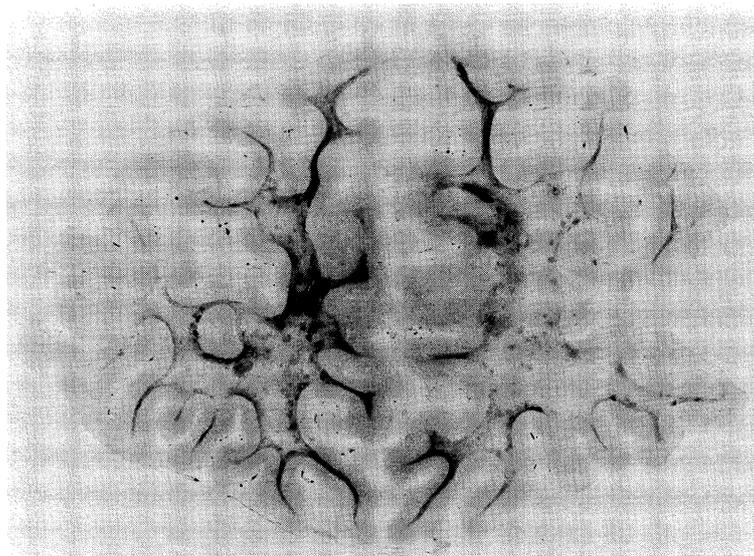


図 1 大脳半球の前額断剖面(前頭葉)。両側白質に広範な脱髄があり、その中に虎斑状の髓島が散在している。(K-B 染色, $\times 1.9$)