

第29回上信越病理懇談会

日 時：平成 15 年 11 月 15 日 (土)

会 場：群馬大学医学部保健学科 ミレニアムホール・実習室

世話人：齊藤 延人 (群馬大院・医・脳脊髄病態外科学)

1. 髄膜に発生した類粘液性孤立性線維性腫瘍

堀口 桂志, 清水 庸夫, 中里洋一

(群馬大院・医・病態病理学)

清水 庸夫 (関東脳神経外科病院)

【症 例】 43 歳 男性

【現病歴】 2002 年 10 月 10 日頭痛を自覚. 10 月 29 日近医を受診し, MRI 施行し脳腫瘍を指摘された. 11 月 1 日関東脳外科病院受診し, 精査加療目的にて入院した. 11 月 22 日腫瘍全摘出術が施行された.

【画像所見】 MRI では小脳テント上下に隆起する造影効果のある mass が認められ, CT では周囲が high, 内部が low density を示し, 側脳室を圧排していた.

【術中所見】 小脳テントに付着していた.

【光学顕微鏡所見】 細胞密度の低い腫瘍で組織内に膠原線維が束をなして柱状に走行している. それらの間に, 豊富な粘液基質を背景として, 類円形の核をもち双極性の細胞突起を有する短紡錘形細胞が散在性に見られる.

核異型は認められず, 核分裂像も見られない. 毛細血管や小静脈の増生をみとめる. 粘液性基質は, alcian blue 陽性, PAS 染色陰性であり, リンパ球, 形質細胞, マクロファージ, 肥満細胞がみられ, 渡辺鍍銀法では繊細な網線維が認められる.

【免疫染色】 短紡錘形細胞; CD34 (+), vimentin (+), S-100 (-), EMA (-), α SMA (-), keratin (-), MIC2 (-), bcl2 (\pm). 一部に C-kit 陽性細胞が見られる.

【電顕所見】 短紡錘形細胞は核小体が明瞭で, 細胞質内には粗面小胞体, ミトコンドリアのほかライソゾーム様構造物がよく発達している. 中間径 filament が観察される細胞もある. 細胞周囲の基底膜や細胞間接着装置の発達は認められない. 粘液様基質内に細網繊維と類円形の高電子密度物質を認める.

【考 察】 膠原線維と類粘液様物質を産生する紡錘形細胞腫瘍であり CD34 (+), EMA (-) などから myxoid solitary fibrous tumor (SFT) と診断した. SFT は比較的



Fig.1 Thick collagenous bands in myxoid rich stroma

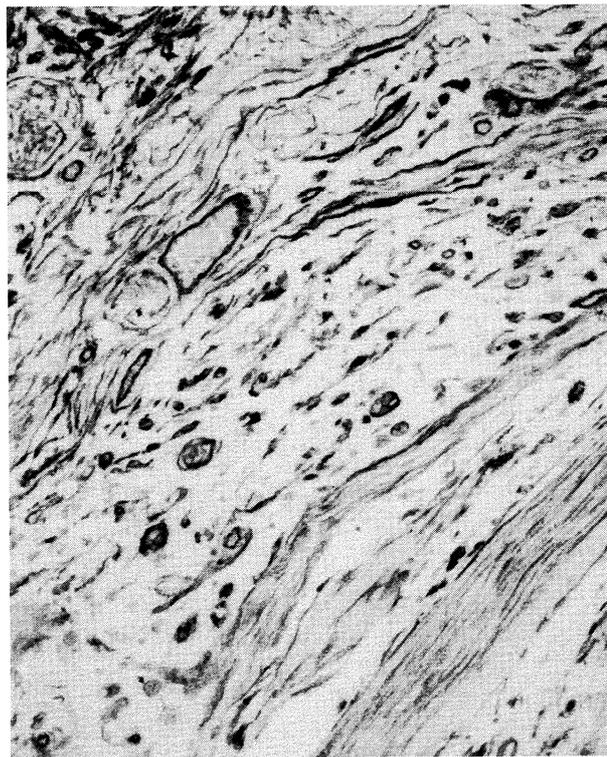


Fig.2 Short spindle cells positive for CD34

まれな間葉系腫瘍である。頭蓋内では硬膜に関連して発生したという報告が多い。Histogenesisとして、CD34陽性の dural fibroblast 由来を指摘する報告もある。SFTは組織学的に myxoid degeneration を伴うことが知られているが、myxoid SFT に関するまとまった報告は少なく、Nicolasらが報告した7症例には頭蓋内発生例は含まれていない。

【問題点】 組織診断の妥当性

【討論】

鷺山和雄(新潟大学脳研究所分子神経病理): 断端部の残存は再発につながる可能性があると思われるが、どこまで摘出したか?

中里洋一: 本症例は dural fibroblast 由来の腫瘍と考えると理解しやすい。「硬膜腫」(髄膜腫ではない)と診断することが最も適切と考えているが、そのような概念は現在存在しないので、CD34陽性の紡錘形細胞腫瘍という意味で solitary fibrous tumor と理解しておくことがよいと考えている。

2. 奇怪な皮質・髄質形成異常を伴い、クモ膜下腔・脳表に未分化細胞が増殖している小児悪性脳腫瘍の1症例: 診断困難な症例

稲永 親憲, 豊島 靖子, 高橋 均
(新潟大学脳研究所病理学分野)
西山 健一, 森 宏, 田中 隆一
(同脳神経外科学分野)

【臨床経過】 8歳女児。正常発達。頭痛を主訴に撮られた頭部画像で、左側頭葉内側を中心に後頭葉にも広がる径5cm、境界明瞭、石灰化を伴う腫瘍が認められる(図1)。意識清明、神経学的巣症状なし。2000年11月10日全摘

出術施行。腫瘍は白色で硬く、境界明瞭。術後経過良好。2001年5月21日のMRIでLt splenium近傍に再発腫瘍を認め、急速に増大するため6月21日部分摘出術施行し60Gyの照射を追加。その後左側頭葉にも腫瘍が出現し、ガンマナイフ治療が計4回おこなわれたが効果は一時的で、2003年春に永眠。解剖なし。

【組織所見】 初回摘出標本(図2)の大部分は、コラーゲン増生を示す皮質・髄質の中に、neuron, astrocyteが疎らに埋もれているという像を呈し、石灰化や未熟な髄鞘形成も認められ、微小脳回も伴う。一方、クモ膜下腔には一部脳表を巻き込んで、細胞質に乏しい小型紡錘形の細胞が細胞密度高く出現している。一見 sarcoma を思わせるが、細網線維のパターンがそれとは異なる。これらの細胞は、vimentin陽性、cytokeratin一部陽性、EMA, GFAP, S-100, neurofilament, Neu-N, placental alkaline phosphatase, desmin に陰性で、MIB-1陽性核は多数。電顕ではグリア境界膜と、クモ膜下腔の小型細胞および皮質両側との間に一部で基底膜の形成がみられる。2回目摘出標本: 未分化な小型細胞の集塊がコラーゲンの基質と索状に配列している。多くの細胞は cytokeratin, EMA に陽性で、vimentin は一部に陽性。分裂像が多く、MIB-1陽性核は無数。

【考察】 この腫瘍に適切な診断名は見当たらないが、初回手術でとられた奇怪な皮質・髄質の組織は発生異常と考えてよいだろう。この発生異常を背景として、多分化能を持つ細胞が腫瘍化した可能性が考えられる。

【討論】

齊藤延人: 初回手術時に未分化な部分はあったか。再発時の腫瘍は初回時のものと連続性があったか。初回時、radiation, chemotherapy を行なわなかった根拠は何か?

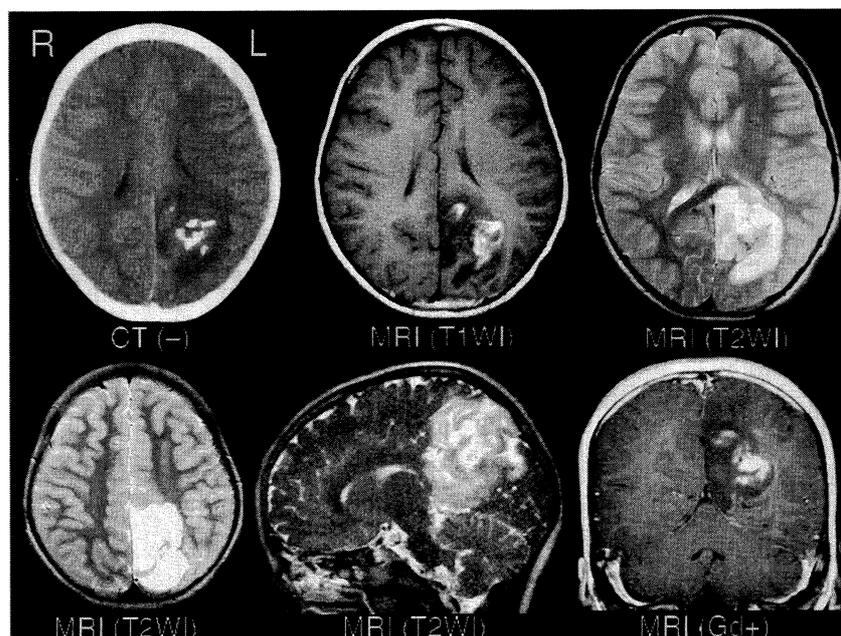


図1 初回手術前画像 腫瘍は内部に石灰化と出血を伴い、造影効果なし。腫瘍部で脳回が保たれている。

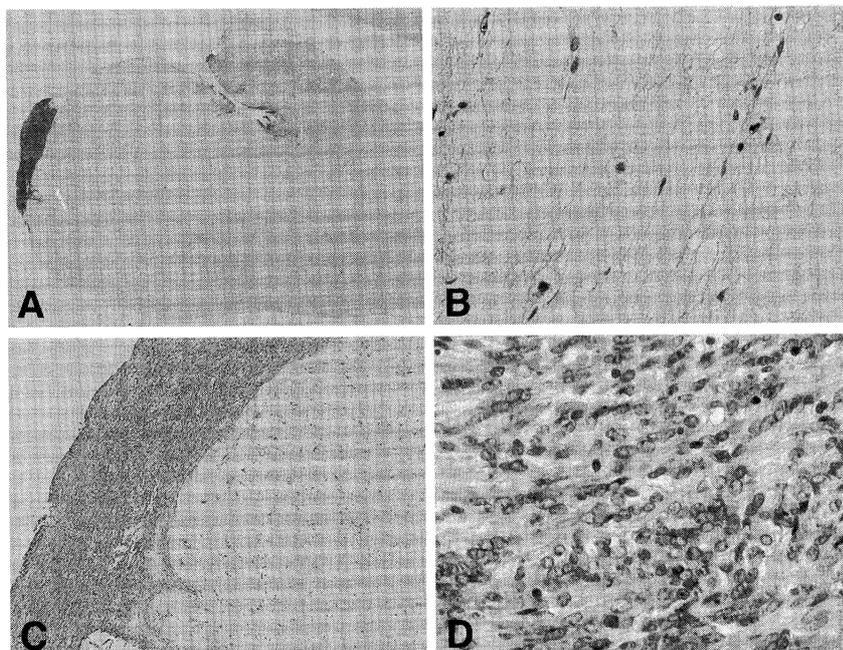


図2 A. 脳回形成. B. 皮質拡大像. C. クモ膜下腔の小型細胞. D. 同拡大. (HE: A $\times 3$, B and D $\times 150$, C $\times 20$)

横尾英明 (群馬大院・医・病態病理学): 形成異常を基盤とした未分化腫瘍という演者のお考えに賛同する. 群馬大学の齊藤厚志らの報告した症例と対比すると面白い. Dysgenesis-associated undifferentiated tumor, a potential entity という名称を考えてみた.

中里洋一: 多量の間葉系基質を産生しており, 腫瘍の形態も sarcoma に類似している. 神経外胚葉由来の細胞としては極めて unusual な所見であり, dysplastic な異常細胞から形成された病変および腫瘍と考えるべきではないかと思う.

3. 術後急速に局所再発, 増大した脳原発 malignant rhabdoid tumor の1例

風間 健, 合田 司, 宮本 直子
 赤尾 法彦, 野口 修, 朝倉 健
 宮崎 瑞穂 (前橋赤十字病院脳神経外科)
 伊藤 秀明 (同病理部)
 合田 司 (渋川総合病院脳神経外科)
 下岡 華子

(群馬大院・医・応用腫瘍病理学)

平戸 純子 (同病態病理学)

【症例】 37歳, 男性. 1992年, 下垂体部および松果体部の胚細胞腫で放射線治療 (全脳 30Gy, 局所 20Gy, 全脊髄 20Gy の照射) にて寛解の既往, 以後, 下垂体機能不全にて当院外来通院中だった. 2003年3月より失語出現, 左側頭部に直径 5cm 程の卵型の腫瘍あり, 5月7日, 摘出術施行. 境界は比較的明瞭で肉眼的に全摘出された. 診断がなかなか確定しなかったが, 脳原発 malignant rhabdoid tumor と診断された. その間の外来通院中に再

発有り, 急速に増大するため, 7月16日, 第2回目肉眼的全摘出術施行. 照射の既往あるため術後照射行えず, ICE療法にて化学療法施行. しかし, 増大率は少ないものの再び術後40日で再発を認め, 9月16日, ガンマナイフ療法施行. 今後は, 第2回化学療法を計画中, ガンマナイフや3回目手術も検討中である.

【病理所見】 肉版的に白色充実性, 大小の壊死巣あり. 組織学的には高度の核異型を示す腫瘍細胞が単調に増殖し, 好酸性の細胞質内封入体を有する rhabdoid cell が特徴的. Glial island が散在性に認められ, 腫瘍細胞は膠原線維増生を伴う. 腫瘍細胞の封入体は, ケラチン陽性, ビメンチン陽性, EMA 一部に陽性, デスミン陰性, アル

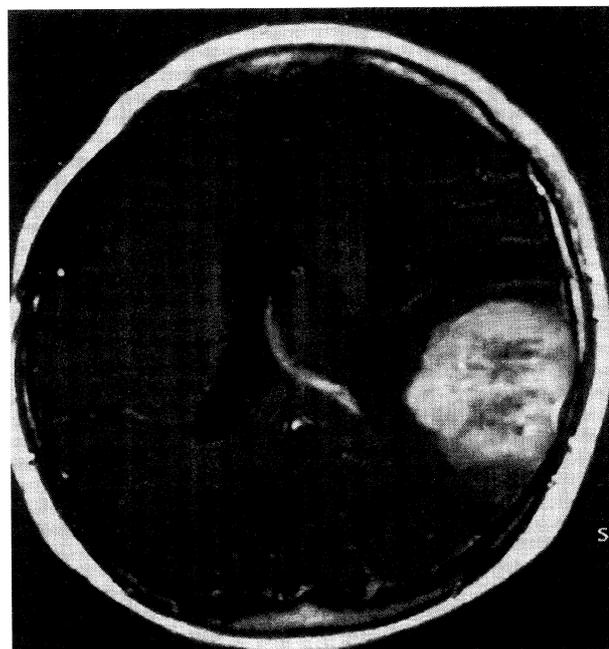


図1 平成14年5月のMRI T1+Gd画像

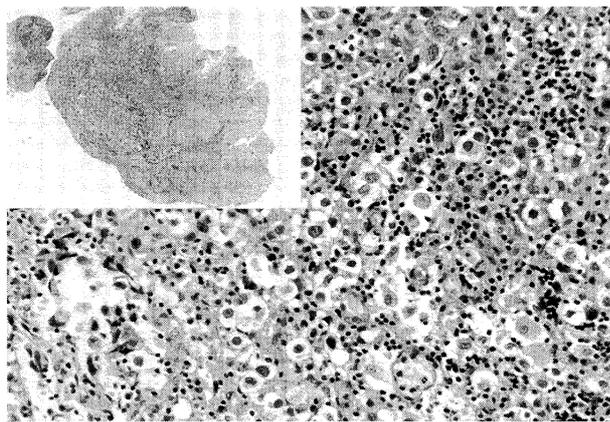


図2 平成14年7月摘出標本. H.E. 画像. Inset: 弱拡大像.

ファクチン陰性. 硬膜には腫瘍細胞なし. 2回目の手術摘出の所見は, 同様の腫瘍の増殖あり. 前回に比し, より広範な壊死を伴い, その凝固壊死部位のゴースト状になった腫瘍細胞を見ると, 遍在した核を持つ rhabdoid cell の特徴を残している. しかし, viable な細胞は前回より異型を増し, rhabdoid な性格は薄れてきている.

【問題点】 肉眼的全摘しても, すぐ再発, 急速増大. 脳原発 malignant rhabdoid tumor の診断が正しいか, 今後の治療方針.

【討論】

齊藤延人: 腫瘍発生部位は初回照射部位に入っていないか? 入っていなければ追加照射が可能ではないか.

佐々木 惇 (群馬大院・医・病態病理学): 診断は primary malignant rhabdoid tumor of the CNS と考えたい. AT/RT では, α -SMA が一般に陽性である. Hicks らが脳の MRT の rhabdoid cell は α -SMA 陰性としている. 本例は α -SMA 陰性であり Hicks らの報告に一致しており, 興味深い.

4. 右側脳室三角部に発生した小児 chordoid meningioma の一例

菅原 健一, 石内 勝吾, 深沢 洋子
 藤巻 広也, 木暮 修治, 齊藤延人
 (群馬大院・医・脳脊髄病態外科学)
 吉田 貴明 (利根中央病院脳神経外科)
 佐々木 惇, 中里 洋一
 (群馬大学大学院病態病理学)

【症例】 7歳・男児

【家族歴, 既往歴】 特記すべき事項なし

【主訴】 発熱, 複視, 痙攣発作

【臨床経過】 平成15年6月18日頃より複視を自覚. 6月22日より感冒様症状が出現. 6月25日38度の発熱と左半身の痙攣発作を認めたため, 近医に救急搬入された. 血液検査上 WBC, CRP の上昇あり. 頭部 CT にて右後頭葉に嚢胞性病変を認めたため, 脳膿瘍を疑い6月26日

穿刺吸引を行った. 吸引内容物は茶褐色調でリンパ球優位な細胞数の上昇と蛋白の上昇あり. 検鏡, 培養上細菌は陰性, 細胞診では明らかな腫瘍細胞を認めなかった. 翌日に MRI を行い, 右側脳室三角部に Gd で増強され, 広範な perifocal edema を伴った占拠性病変を認めたため脳膿瘍を疑われ, 7月8日精査加療目的に当科紹介入院. 前医より持続する発熱と小球性低色素性貧血, WBC, CRP, IgG の上昇を認めた. 明らかな感染の focus は認められず, 抗生剤投与にも反応しなかった. 腹部 CT では明らかな肝脾腫大は認めなかった. High grade glioma を疑い, 7月28日 rt. parietal transcortical approach にて腫瘍摘出術を施行. 肉眼的にはほぼ全摘出された. 永久病理組織診断では chordoid meningioma, WHO grade 2. 術後, 持続していた発熱は消失し, 炎症徴候も正常範囲内となった. 貧血も徐々に改善を認めている. 後療法として局所照射 (Linac X線) 計 56Gy を施行. 術前に認めていた眼球運動障害, 視神経乳頭浮腫はほぼ消失しており, 左上同名性四分盲も改善傾向にあり, 全身状態は良好で, 9月19日独歩退院となった. 画像上特に再発はなく, perifocal edema も改善している.

【組織学的所見】 光顕では粘液様基質を背景に類円形の核と好酸性の突起を有する腫瘍細胞がびまん性に増殖しており, 一部で索状配列ないしは cluster を形成していた. 少数の分裂像あり. 粘液性基質内には硝子様細線維性基質の沈着が散見された. また, 形質細胞およびリンパ球の炎症性浸潤を伴う領域があり, 血管周囲性のリンパ球浸潤やリンパ濾胞の形成も認められた. 免疫染色では腫瘍細胞は vimentin 陽性, EMA 一部で陽性, GFAP 陰性, S-100 陰性であった. 浸潤するリンパ球は B cell と T cell とが混在していたが, 全体としては T cell 優位であった. また, MIB-1 LI は最も高い領域で 5.1% であった. 電顕では interdigitation は認められたが, desmosome

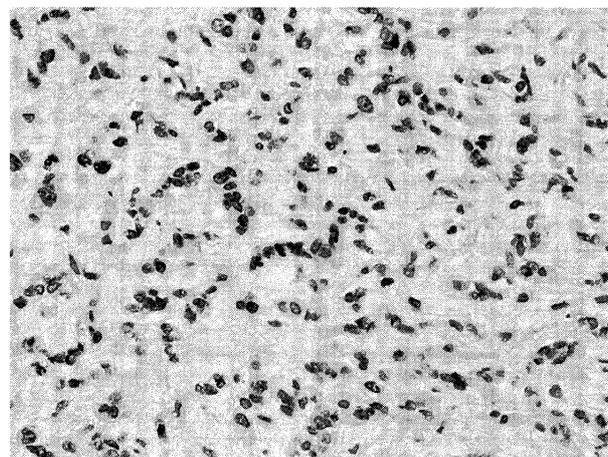


Fig.1 H.E. 染色

粘液様基質を背景に類円形の核と好酸性の突起を有する腫瘍細胞がびまん性に増殖しており, 一部で索状配列ないしは cluster を形成していた.



Fig.2 電顕 adherence junction 様の細胞間接着装置が認められたが, interdigitation や desmosome ははっきりしなかった.

は認められなかった.

【問題点】 chordoid meningioma の診断でよいか. 画像上の広範な脳浮腫, 臨床経過 (持続する発熱, 炎症徴候, 貧血), リンパ球や形質細胞浸潤などの病態生理についてどのように解釈できるか.

【討論】

横尾英明: 術後に炎症兆候が改善しているので, 腫瘍が何らかのサイトカインを分泌している可能性があり, 組織切片上で証明できれば面白い. 本例と Crow-Fukase 症候群との類似性について興味を持たれる.

松田葉月 (群馬大院・医・病態病理学): 広範な脳浮腫の病態生理についてとくに VEGF や Crow-Fukase 症候群との関連につき興味をもたれる.

鷲山和雄: 末梢血中のサイトカインを測定されていたら種類と値を教えてください. 多数の形質細胞の集簇を伴う各種腫瘍で IL-6 などのサイトカインが産生され腫瘍摘出前の患者血清中にサイトカイン高値が確認されることがあり, また腫瘍細胞自体に IL-6 受容体の発現の報告もあり, 検索してみてもいいのではないでしょうか.

5. 前頭側頭葉萎縮と運動神経系変性を呈するアストロサイト優位のタウオパチーの一部検例

朴 月善, 譚 春鳳, 高橋 均

(新潟大学脳研究所病理学分野)

岩永 圭介 (春回会長崎北病院神経内科)

【症 例】 死亡時 76 歳, 女性. 71 歳, 左上肢の震えで発

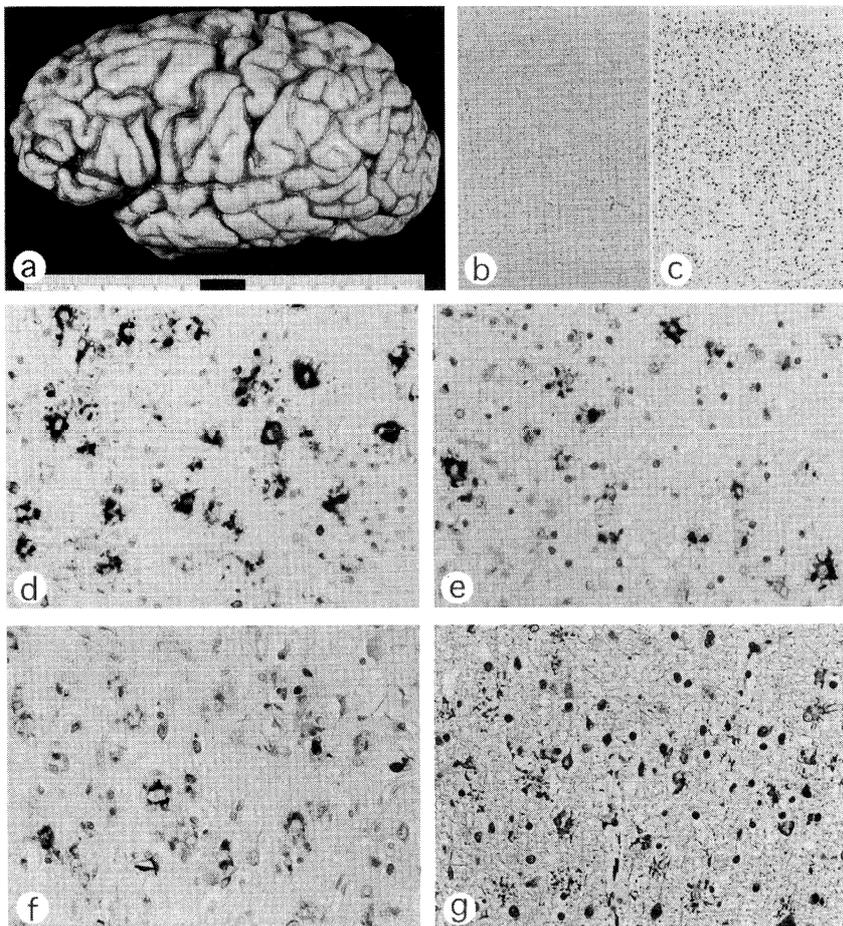


図 1 a. 中心前回を含めた前頭葉の萎縮. b-g. 運動野には, 神経細胞脱落が顕著で, 二層の海綿状変化 (+) (b, H&E). タウ陽性のアストロサイトが無数 (c-d, AT8) で, それらの多くはユビキチン化され (e), G-B 染色では弱嗜銀性 (f), Bodian 鍍銀法では強い嗜銀性を呈する (g).

症. 筋力低下と挙上制限があり, 72歳入院. 左上肢に固縮, 深部腱反射亢進. 73歳, 右上肢の振戦が出現, 書字可能, 肢節運動失行あり. 左上肢には拘縮あり, 病的反射(+). 診断: CBD. 74歳, 右手に筋力低下が加わり, 観念運動失行(+). 右上肢に強制把握反射とミオクロヌスが著明. HDS-R: 28/30, 会話はできる. 75歳, 四肢の関節拘縮. 76歳, 嚥下障害あり. 右上肢・顔面の間代性痙攣頻発. 発語はあるが聞き取れにくい状態. 全経過約6年で永眠され, 検索した範囲では痴呆はなく, 頭部MRI: 両側前頭葉の萎縮.

【病理所見】 脳重 1290 g. 肉眼上, 中心前回に強調される前頭葉の萎縮と黒質・青斑核の脱色素. 組織学的に, 運動前野・運動野に加えて, 側頭葉前内側部(側頭葉極部, 海馬傍回, 扁桃核, 海馬 CA1-subiculum 移行部)における著明な神経細胞の脱落, グリオシスおよび第2層の海綿状変化. Ballooned neuron (-). 視床下核, 黒質・青斑核および脊髄前角にも中等度の変性. 錐体路変性(+). 免疫染色では, ユニークなタウ陽性のアストロサイトが変性の強い大脳皮質および被殻において無数に認められ, ユビキチン陽性で, G-B染色では淡い嗜銀性を呈し, 電顕観察ではタウ蛋白の異常凝集が確認された. NFT, coiled bodyも認められるが, tufted astrocytesあるいはastrocytic plaquesと判定できる構造物はなし. ウェスタンブロットイングでは4-リピート優位の不溶性タウの蓄積.

【考察】 本例の病変は肉眼的にCBDに酷似しているながら, 組織学的病変分布およびタウの細胞病理などの点からそれとは区別できる. また, 本例で認められたユニークなタウ陽性アストロサイトの出現はこれまで報告されてきたタウオパチーでは記載がなく, 本疾患の背景にタウ遺伝子の新しい変異が存在する可能性は否定できない.

【討論】

天野直二(信州大学精神科): この例は極めて特徴ある症例. 多彩なタウ陽性の顆粒がglia, neuronに多量に見られ, その形状も特徴的です. この分布はPSP, CBDに類似するが橋核にあるのに, 下オリブ核にないという非なる面もあり. FTDP-17の多彩な神経病理を考えると本例の類似例あり. タウ遺伝子の検索も重要であるが今までのPSP, CBD(孤発性タウオパチー)を超えた臨床病理と考える. GallyasとTau染色のdiscrepancyがある. これはタウの性状の異なりと考えたいが, PSP, CBD例とは異なる. PSP, CBDで末期に完成されてくる神経症候で嚥下障害の程度, 眼球運動障害と頸部ジストニアの有無についてご教示願いたい.

小柳清光(東京都神経科学総合研究所神経病理学): 本症例で見られるアストロサイト内タウ陽性封入体は, そ

の分布のみならず組織学的特徴からもこれまで報告されたものとは異なるように考えられます. 大脳での分布が部分的には共通するアストロサイト内タウ陽性封入体をグアム島のパーキンソン痴呆症で小生は観察しましたが(JNEN 56: 308, 1997), これは扁桃核, 運動野などで多発し, タウ免疫染色所見は「モヤッ」としたもので, ガリアス陽性でしたが, 電顕観察で超微構造は認められませんでした. 一方, 本症例のアストロサイト内タウ免疫染色陽性所見は, はっきりした粗大塊を形成し, そこから細胞突起内に尾を伸ばして見られます. 電顕所見では線維/管状構造を示してもいるようですので, これらの所見を併せ持つアストロサイト内タウ封入体はこれまで報告が無いのではないかと考えます.

6. 長期経過をとった分類不能の孤発性脊髄小脳変性症の一例

宮永 朋実, 神谷 誠, 平戸 純子
中里 洋一 (群馬大院・医・病態病理学)
金子 由夏, 岡本 幸市 (同脳神経内科学)

【症例】 62歳男性

【臨床経過】 16歳頃から書字障害, ミオクロヌスが出現. 30歳頃より体幹失調, 44歳頃よりてんかん発作が出現し, Ramsay-Hunt症候群と診断された. 薬剤投与により症状が軽減しコントロールされていた. 57歳ころより嚥下障害が出現, また, 体幹失調, 歩行障害の悪化により, 独歩不能となった. 60歳, 誤嚥性肺炎を併発した. 61歳, カンジダ性敗血症, DIC, 腎機能不全を来し, 62歳, 全経過46年で死亡した.

【神経病理学的所見】 脳重量は1,220g. 肉眼的に小脳と延髄に著明な萎縮がみられたが, 橋, および小脳脚に萎縮は認められなかった. 断面では, 両側基底核に多発性の出血と, 黒質の退色がみられたが, 赤核は比較的保たれていた. 病理組織学的に, 小脳皮質と延髄オリブ核に高度の変性があり, Purkinje細胞の高度の脱落と顆粒細胞の中等度から高度の脱落, オリブ核には神経細胞の高度脱落とgliosisが認められた. 歯状核の神経細胞は軽度脱落し, gliosisを伴っていたが, grumose変性はみられなかった. 橋核, 上小脳脚, 赤核, ルイ体はほぼ保たれていた. 黒質と視床の正中中心核には神経細胞の中等度脱落とgliosisが認められた. また, 脳全体にわたってカンジダ感染に伴う肉芽腫が多発しており, 特に基底核には炎症性病変が高度で, 軽度の神経細胞脱落と明瞭なastrocytosisが認められた. 大脳皮質および白質は保たれていた. 脊髄は扁平化し, 後索, 後根, 脊髄小脳路, 薄束核, Clarke柱に変性が認められた.

【まとめ】 本例は, 病理組織学にPurkinje細胞と顆粒細胞の脱落など小脳皮質病変およびオリブ核神経細胞の

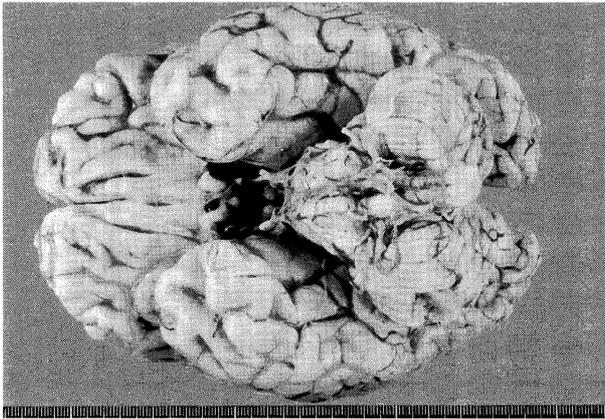


Fig.1 固定後の脳
小脳の萎縮が高度。延髄にも軽度の萎縮を認める。

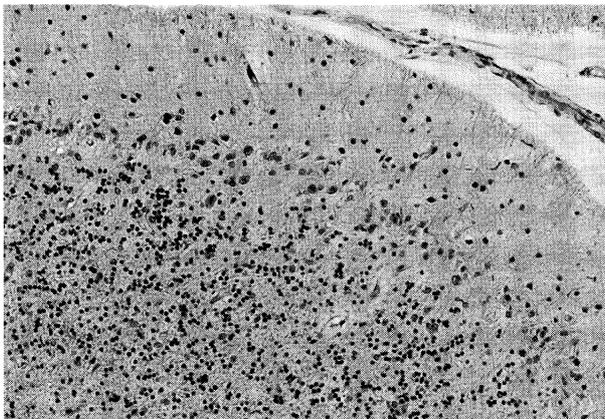


Fig.2 小脳皮質 (HE 染色)
Purkinje 細胞、顆粒細胞の脱落と Bergmann glia の増生、gliosis を認める。

脱落に加え、薄束核と Clarke 柱神経細胞の変性、後索、後根、脊髓小脳路の有髓神経線維の変性など脊髓病変を認めた。従来報告されている脊髓小脳変性症の病型に一致せず、いずれの病型に分類すべきかが問題となった。

【討論】

巻瀧隆大 (国立療養所犀潟病院臨床研究部病理): Apratoxin 異常を伴う EOAH に似るが知覚神経 (脊髄後根) の障害が軽度な点が異なる。小脳皮質の変性や、ectopic neuron が見られるので発達障害も加味されているかも知れない。

7. I 型家族性アミロイドポリニューロパチーと SCA1 を合併する長野県飯山市在住家系の 2 兄弟剖検例

大出 貴士, 有馬 邦正 (国立精神・
神経センター武蔵病院臨床検査部)

山崎 正志, 羽生 憲直
(長野赤十字病院神経内科)

池田 修一 (信州大学医学部第三内科)

I 型家族性アミロイドポリニューロパチー (type I FAP) では、髄膜/脳血管にアミロイド沈着を生じるが中

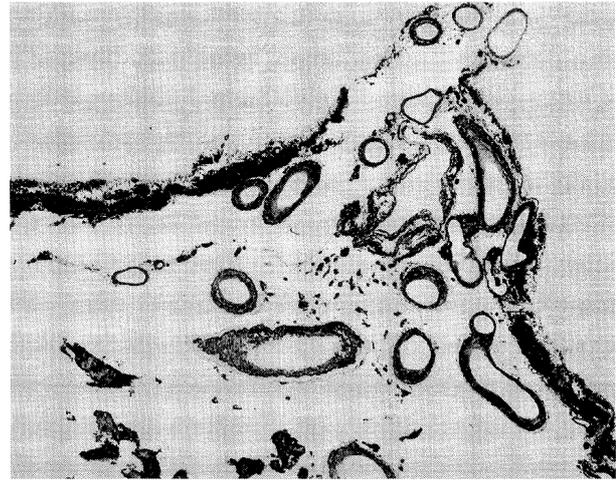


図 1 延髄腹側。血管壁およびくも膜下腔から表層脳実質にかけての広範なアミロイド沈着を認める。トランスサイレチン免疫染色。

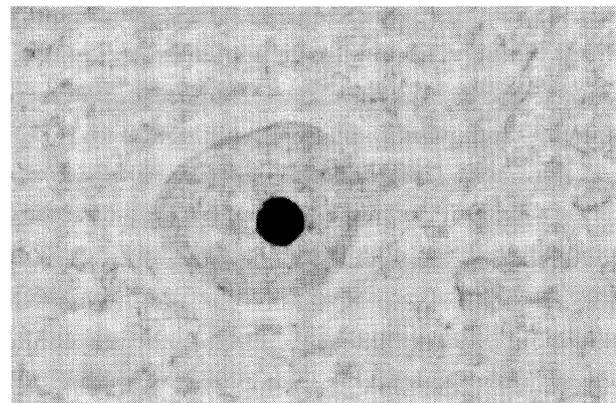


図 2 橋核神経細胞にみられた核内封入体。IC2 免疫染色。

枢神経症状を示すことは極めて稀である。長野県飯山市には小脳失調と錐体路徴候を伴う特異な type I FAP 家系があることが知られていた。その後の遺伝子検索で、ポリニューロパチー症状を示す患者で Val30Met 型のトランスサイレチン (TTR) 遺伝子変異が、また中枢神経症状を伴う患者では SCA1 遺伝子に CAG repeat 延長が確認され、同一家系内に type I FAP と SCA1 の共存が示された。今回、この家系に属し type I FAP 症状と中枢神経症状をともに示した 2 兄弟例の剖検病理所見を報告する。

【臨床経過】 兄弟はともに 40 歳で下肢の知覚障害と心伝導障害、および構音障害、歩行のふらつきで発症。神経学的に断綴性言語、四肢腱反射亢進、Babinski 徴候、下肢優位の小脳性運動失調、四肢遠位の感覚障害を認めた。消化管機能障害、起立性低血圧が加わり進行。るいそを伴い寝たきりとなり、両者とも 51 歳で死亡。全経過 11 年。

【神経病理学的所見】 2 例に共通して肉眼的に軽度の小脳脳幹萎縮あり。組織学的には脊髓小脳路、下オリブ核、歯状核、横橋線維の変性と、軽度の橋核神経細胞脱落、

Purkinje 細胞脱落を認める。黒質の神経細胞脱落と赤核のグリオシスが軽度に見られ、淡蒼球は内外節とも極めて軽度の変性を示す。ポリグルタミン伸張マーカ (IC2)/ubiquitin 免疫反応性の神経細胞核内封入体を橋核に多数、下オリーブ核、歯状核、外転神経核、顔面神経核、黒質、淡蒼球外節に少数認めた。TTR アミロイドは 大脳、小脳から脳幹のくも膜下腔と脳表の血管壁および軟膜下組織に広範に沈着していた。

【討論】

山田光則 (新潟大学脳研究所病理学分野): これまでの SCA1 症例の病変分布と大きく異なる点は見られないと思います。ただし全体に病変が軽くりピート数との関連が考えられます。核内封入体は DRPLA, Machado-Joseph 病等と比べかなり大きいのが特徴と思います。

8. 新しい SOD1 変異を有する家族性筋萎縮性側索硬化症の 1 剖検例

譚 春鳳, 朴 月善, 林 森太郎

高橋 均 (新潟大学脳研究所病理学分野)

小幡 裕明, 佐藤 正久, 辻 省次

(同神経内科)

【症 例】 死亡時 58 歳, 男性。姉は嗄声で発症した ALS で, 41 歳で死亡。2001 年 5 月 (57 歳), 嗄声で発症。7 月, 嚥下障害出現。初診時両側声帯麻痺確認。8 月, 腱反射減弱を認め, 精査目的で入院。SOD1 mutation (Asp101Tyr) を認め, 家族性筋萎縮性側索硬化症と診断。12 月, 右腕の側方挙上不能。翌 2002 年 1 月, 右顔面筋力低下, 右肩甲骨の外側への偏位。以後筋力低下・筋萎縮, 構音障害が進行。舌萎縮 (右>左) を認めた。2 月下旬, 針筋電図では軽度の神経原性変化に加え, short duration の unit も認めた。急速な脱神経を示す所見と判断。4 月, 誤嚥性肺炎を併発, 呼吸筋麻痺が進行し, 死亡 (全経過 11 ヶ月)。

【剖検所見】 脳重 1420g。肉眼的に顔面神経と舌下神経は明らかに萎縮, 脊髄および前根はごく軽度の萎縮。組織学的には, 疑核では, 高度の神経細胞の脱落 (神経細胞が見あたらない) と線維性をおびたグリオシスを認め (Fig. 1a), その他の脳幹運動神経核では, 神経細胞の脱落は中等度から高度で, 胞体・突起の明瞭な反応性アストロサイトを認め, 時に血管周囲性リンパ球の浸潤を伴っていた。脊髄前角では, 神経細胞の脱落は軽度中等度 (頸髄>腰髄: 右>左) で, ここでも胞体・突起の明瞭な反応性アストロサイトおよび血管周囲性リンパ球浸潤 (Fig. 1c) を認めた。一方, 上位運動ニューロンの脱落および錐体路の変性はごく軽度で, Betz 細胞は比較的良好に保たれており, ごく少数のマクローファージの集簇像を認めるのみ。脊髄後索および脊髄小脳路の変性は明らかではない (Fig. 1b)。残存下位運動ニューロンの胞体内にユビキチ

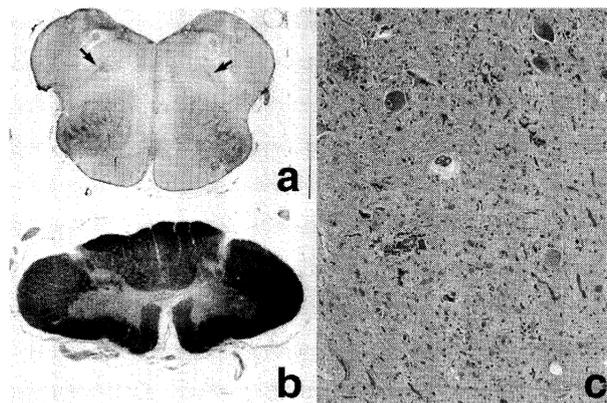


Fig.1 a. 疑核の変性 (↑, Holzer)
b. 脊髄側索, 後索の変性は明瞭ではない (KB)
c. 腰髄前角: 神経細胞の脱落と伴に胞体・突起の明らかな反応性アストロサイトおよび血管周囲性リンパ球の浸潤

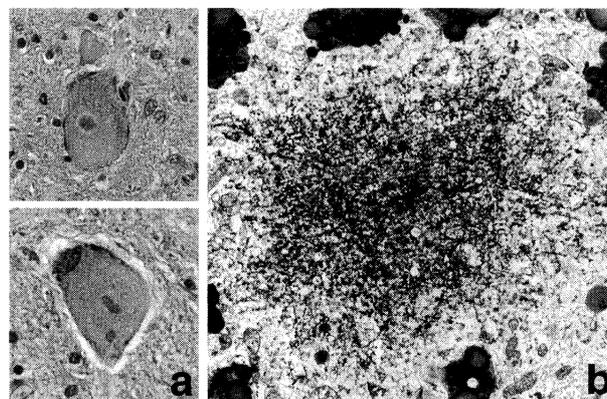


Fig.2 a. Lewy body-like hyaline inclusion (upper) および好酸性封入体 (lower)
その電顕像は顆粒線維状構造物が中心部に密に, 周りで放射状に配列する

ン陽性の Lewy body-like inclusion や hyaline inclusion を認めた (Fig. 2a)。その電顕像は, 顆粒状物質を付着した線維状構造物を呈しており, 今までの報告と一致する (Fig. 2b)。Bunina 小体は認めなかった。

【考 察】 これまで, SOD1 遺伝子の 5 exons において 90 以上の点突然変異あるいは欠失が報告されている。我々の症例は, 臨床上, 嗄声で発症, 急速な進行を示し, 組織学的に, 運動神経系に局限した (下位運動ニューロン優位) 変性, ならびにその残存下位運動ニューロンの胞体内に特徴的な封入体を認めた。姉もやはり嗄声で発症, ALS の診断のもと死亡している。嗄声で発症する FALS はまれと考えられるが (井出ら: 臨床神経 41: 530, 2001), それは, 今回見いだされた SOD1 変異 (Asp101Tyr) を伴う FALS の特徴的な臨床表現型である可能性がある。

【討論】

小柳清光: 本症例の前角細胞における組織学的所見は, 封入体の出現など「広い」意味での SOD1 変異家族性

ALSと一致しています。ところが脊髄白質にはほとんど変化が見られず、後索の middle root zone も、脊髄小脳路、側索、前索も保たれて見えます。大脳運動野のベツ細胞は、数は保たれて見えますが萎縮して見えます。このような所見のとき、古典型 ALS では殆どの症例で皮質脊髄路の変性を来しますので、本症例で皮質脊髄路に変化が見られないことが驚きです。「脊髄白質には変性を来しにくい」ことが本症例の遺伝子変異の表現型の特徴であるのか、興味を持たれます。

9. 前頭葉の非対称性の萎縮を認めた痴呆の一部検例

渡 會恵, 飯島 尚子, 林田 研介

大原 慎司

(国立療養所中松本病院神経内科)

【症 例】 死亡時 81 歳女性。家族歴なし。平成 9 年 (75 歳) 大腿骨頸部骨折術後リハビリのため当院入院。神経学的には明らかな痴呆はなく小歩のみであったが頭部 MRI 上前頭葉に白質病変を伴う側脳室の拡大を認め、多発脳梗塞として加療。平成 11 年 (77 歳) から表情が乏しく、平成 12 年 (78 歳) には手掴みで物を食べるなどの異常行動が出現、平成 13 年 (79 歳) 頃から発語の減少、徘徊の頻度が増加した。平成 15 年 (81 歳) 意識障害とミオクローヌスで入院、無動性無言の状態であった。頭部 MRI 上前頭葉萎縮と側脳室前角の拡大 (右側優位) はさらに進行。入院中腎不全で死亡、全経過は転倒から 6 年、明らかな痴呆の出現から 4 年。

【剖検所見】 脳重 1030g, 肉眼的には前頭葉萎縮が高度で側脳室前部の著明な拡大 (右側優位) と白質容積の減少を認めた (図 A)。組織学的には前頭葉皮質で高度の神経細胞脱落を認め、残存神経細胞には AT8 陽性で ballooning を示すものが目立ち、皮質の一部のグリア細胞の胞体にも AT8 陽性の所見を認める。側頭葉は前頭葉と同様の変化が内側部に強く認められた。前頭葉皮質深層 (図 B)、海馬歯状回 (図 C) の神経細胞には多数の AT8 及び Bodian 陽性の嗜銀性の封入体を認め Pick 小体と考えられた。老人斑は大脳皮質に広範に出現し加齢性変化と考えられた。尾状核では神経細胞の脱落を認めたが、その他基底核、脳幹、小脳、脊髄は著変なし

【考 察】 大脳皮質での Pick 小体を有する神経細胞の存在とその分布、また 3 リピートタウから本例は Pick 病に矛盾しないが、皮質深層の強い変性や前頭葉皮質の変性に比して同部の白質変性が高度な点が特徴的と思われた。臨床的には高齢発症で人格変化や精神症状などの所見に乏しく、ミオクローヌスがみられた点が非典型的であった。

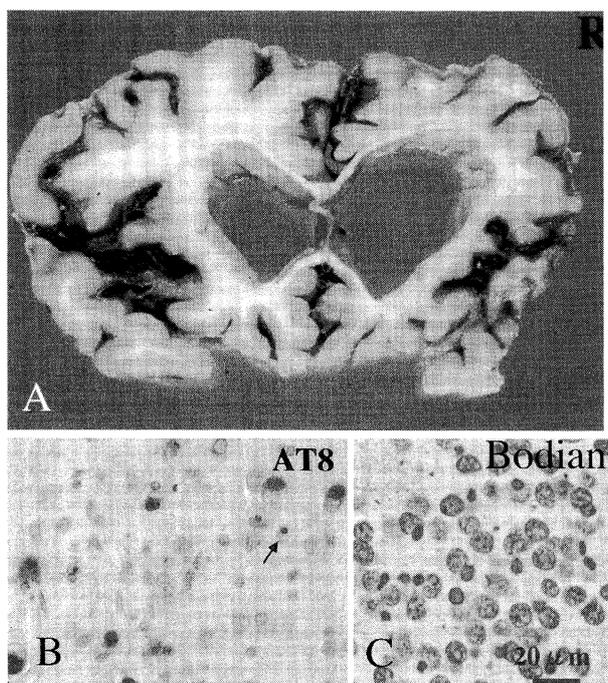


図 A : 前頭葉前額断

図 B : 前頭葉皮質の AT8 免疫染色。多数の陽性の封入体が神経細胞内に認められる。矢印はグリア細胞の胞体内に認められる陽性封入体を示す。

図 C : 海馬歯状回の Bodian 陽性の pick 小体。