

第 42 回上信越神経病理懇談会 プログラム・演題抄録

期日：2016 年 10 月 29 日(土)

場所：新潟大学医学部 第 3 実習室

世話人

高橋 均（新潟大学脳研究所病理学分野）

連絡先（事務局）

〒951-8585 新潟市旭町通 1-757

新潟大学脳研究所病理学分野 事務局

TEL: 025-227-0636, FAX: 025-227-0817

交通案内

<タクシー>

JR 東日本新潟駅万代口より 10～15 分

「新潟大学医歯学総合病院 入退院玄関」まで

<バス経路 1>

JR 東日本新潟駅万代口下車

⇒ 駅前バスターミナルより新潟交通バスに乗車

C2 系統 浜浦町線【新潟駅前～浜浦町～信濃町・西部営業所】

C2 系統 浜浦町線【新潟駅前～新潟市水族館】

⇒ 「旭町通二番町」下車（所要 15～20 分）⇒ バス停より徒歩 3 分

<バス経路 2>

JR 東日本新潟駅万代口下車

⇒ 駅前バスターミナルより市内各線⇒ 「市役所前」下車

⇒ バス停より徒歩 10 分

<バス経路 3>

JR 東日本新潟駅万代口下車

⇒ 駅前バスターミナルより新潟交通バスに乗車

C8 系統 新大病院線【新潟駅前～八千代橋・川端町～新潟大学病院】

⇒ 「新潟大学病院前」下車（所要 15～20 分）

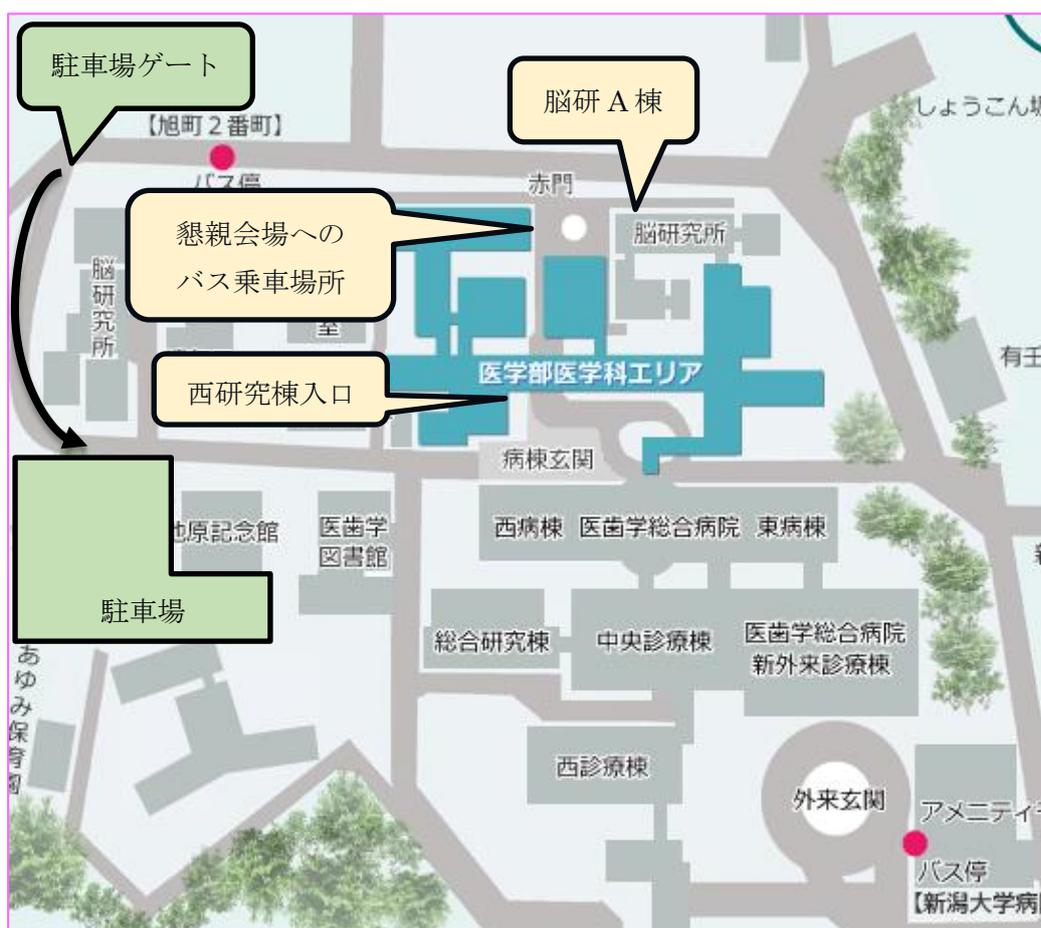
⇒ バス停より徒歩 3 分

自家用車にてお越しの方は、駐車場の入場カードをあらかじめ郵送致しますので、事前に事務局までご連絡下さい。

新潟大学医学部（旭町キャンパス）構内案内図

会場： 医学部第3実習室
医学部西研究棟1Fより入り、エレベーターにて3Fへ。エレベーターを降り、左手の3-A実習室入り口にて受付をお願いいたします。

昼食会場： 脳研究所A棟一階 検討会議室
お弁当をご用意しております。



懇親会会場： 五十嵐邸 結
新潟県新潟市中央区西堀通六番町 866 NEXT21 18F
050-5861-8617
17:50 に医学部ロータリーより送迎バスが出ます。

10:00	受付・標本展示	16:00	討論会
11:00	世話人挨拶	17:30	閉会の辞
11:05	演題ごとに内容・見解・問題点を提示	18:00	懇親会
12:40	昼食（事務局でご用意いたします） 標本観察		

演題

1. 午前の部 11:05 ～ 午後の部 16:00 ～ 座長：山田 光則
くも軟膜原発 Atypical teratoid/rhabdoid tumor (AT/RT) の一例 P7
 ○友政蘭¹、○中田聡^{1,2}、信澤純人¹、藤巻広也³、堀口桂志²、伊古田勇人¹、平戸純子⁴、横尾英明¹
¹群馬大院・医・病態病理学、²群馬大医・附属病院・脳神経外科、³前橋赤十字病院脳神経外科、⁴群馬大医・附属病院・病理部

2. 11:13 ～ 16:10 ～ 座長：中山 淳
Anaplastic large T-cell lymphoma, ALK-positive の一例：縦隔腫瘍に対する化学療法後に発生した desmoplasia を伴う頭蓋内腫瘍 P8
 ○野澤孝徳^{1,2}、伊藤絢子¹、清家尚彦¹、齋藤太希²、渡邊潤²、塚本佳広²、吉村淳一²、今村勝³、今井千速³、岡本浩一郎²、高橋均¹、梅津哉⁴、藤井幸彦²、柿田明美¹
 1) 新潟大学脳研究所病理学分野、2) 同 脳神経外科、3) 新潟大学医歯学総合病院小児科、4) 新潟大学医歯学総合病院病理部

3. 11:21 ～ 16:20 ～ 座長：伊古田 勇人
診断に難渋した傍鞍部原発血管肉腫の一例 P9
 ○岡田麻希¹⁾、荻原利浩¹⁾、縣正大¹⁾、千葉晃裕¹⁾、金谷康平¹⁾、Nagm A.¹⁾、佐野健司²⁾、本郷一博¹⁾
 1)信州大学脳神経外科、2)信州大学付属医学部病院臨床検査部

4. 11:29 ～ 16:30 ～ 座長：信澤 純人
H3F3A G34R が認められた cerebral hemispheric glioblastoma の一例 P10
 ○塚本佳広^{1,2)}、野澤孝徳^{1,2)}、伊藤絢子²⁾、阿部英明¹⁾、小倉良介^{1,2,3)}、五十川瑞穂^{1,5)}、棗田 学^{1,2)}、青木 洋^{1,4)}、岡本浩一郎¹⁾、高橋 均²⁾、藤井幸彦¹⁾、柿田明美²⁾
 1)新潟大学脳研究所病理学分野、2)新潟大学脳研究所脳神経外科学分野、3) 桑名病院脳神経外科
 4) 新潟市民病院脳神経外科、5) 新潟県立がんセンター病院脳神経外科

5. 11:37 ~ 16:40 ~ 座長：大原 慎司

CADASIL 姉弟剖検例の臨床病理所見

○齋藤 理恵¹⁾²⁾・豊島 靖子¹⁾・鈴木 正博⁴⁾・田中 政春⁵⁾・野崎 洋明³⁾、小野寺 理²⁾・高橋 均¹⁾・柿田 明美¹⁾ P11

新潟大学脳研究所病理学分野¹⁾、同 神経内科²⁾、同 医学部保健学科検査技術科学専攻³⁾
特定医療法人楽山会三島病院神経内科⁴⁾、同 精神科⁵⁾

6. 11:45 ~ 16:50 ~ 座長：他田 真理

小脳失調を呈し、主としてアストロサイト胞体内に褐色顆粒を認めた遅発性進行性ミオクローヌステんかんの一例 P12

○阿部 隆太^{1,2)}、若林 允甫³⁾、山田 光則^{1,4)}

¹⁾信州大学医学部 神経難病学講座分子病理学部門、²⁾同 脳神経内科・リウマチ膠原病内科

³⁾小千谷さくら病院 神経内科、⁴⁾国立病院機構さいがた医療センター 臨床研究部

7. 11:53 ~ 17:00 ~ 座長：柿田 明美

Oligodendroglioma 様要素を伴った gangliocytoma の一例 P13

○山崎文子¹⁾、中田 聡²⁾、信澤純人²⁾、伊古田勇人²⁾、平戸純子¹⁾、横尾英明²⁾

¹⁾群馬大学医学部附属病院病理部、²⁾群馬大学大学院医学系研究科病態病理学分野

8. 12:01 ~ 17:10 ~ 座長：横尾 英明

進行性骨化性線維異形成症の一例 P14

○田中英智¹⁾、豊島靖子¹⁾、他田真理¹⁾、清水宏¹⁾、米持洋介²⁾、小澤哲夫³⁾、中島孝²⁾、高橋均¹⁾、柿田明美¹⁾

1：新潟大学脳研究所 病理学分野、2：国立病院機構 新潟病院 神経内科、

3：国立病院機構 新潟病院 内科

9. 12:09 ~ 17:20 ~ 座長：豊島 靖子

失調症状で発症し、安静時振戦、ジストニア、認知障害を呈し、剖検で大脳と脳幹にリン酸化 TDP 43 陽性構造の広汎な出現を認めた経過 20 年の SCA 2 の一例 P15

○大原慎司¹⁾、宮平鷹揚¹⁾、武井洋一¹⁾、小口賢哉¹⁾、中村昭則¹⁾、唐木千恵²⁾、吉田邦広³⁾、山田光則³⁾

1) まつもと医療センター神経内科 2) あかはね内科神経内科医院

3) 信州大学医学部神経難病学

お知らせとお願い

1. 本プログラム・演題抄録は各自で印刷し、ご持参いただきますようお願い申し上げます。
2. 標本は午前 10 時から展示できます。マップは演題ごとに用意いたします。
また通常の臨床画像、マクロ標本写真などに加えて、代表的な組織像も数枚プリントアウトしてお持ち下さい。
3. 午前中に演題ごとに、PC により内容・見解・問題点を提示していただきます。その後標本の観察を行い、最後に演題ごとに順次討論を行います。午前中の提示は 8 分、午後の討論は 10 分以内でお願いいたします。
4. 事務局で PC (Windows 7、Power point 2007/2010) を用意します。発表スライドは PowerPoint file で、USB メモリか CD-R に入れてお持ち下さい。
Mac での提示をご希望の方は、ご自身で PC とコネクタをご用意ください。
5. 懇談会の記録として、本抄録の内容を「新潟医学会雑誌」に掲載致します。
6. 参加費 懇談会 2,000 円、懇親会 3,000 円
技術員・海外留学生・学部学生は無料です。
おつりは十分にご用意できませんので、どうかご協力ください。
7. 懇親会は NEXT21・18F「五十嵐邸 結」で行います。
送迎バスがございます。17:50 に医学部赤門ロータリーを出発いたします。

連絡先（事務局）

〒951-8585 新潟大学脳研究所病理学分野

Tel: 025-227-0636, Fax: 025-227-0817

吉田 真理子 e-mail: kaiseki@bri.niigata-u.ac.jp

清水 宏 e-mail: hshimizu@bri.niigata-u.ac.jp

1. くも軟膜原発 Atypical teratoid/rhabdoid tumor (AT/RT) の一例

○友政蘭¹、○中田聡^{1,2}、信澤純人¹、藤巻広也³、堀口桂志²、伊古田勇人¹、平戸純子⁴、横尾英明¹

- (1 群馬大院・医・病態病理学)
- (2 群馬大医・附属病院・脳神経外科)
- (3 前橋赤十字病院脳神経外科)
- (4 群馬大医・附属病院・病理部)

【臨床経過】 15歳男性。3ヶ月前より増悪する頭痛を主訴に来院。身体診察上項部硬直と眼振を認め、頭部CTで脳室拡大あり、MRIで頭蓋内に占拠性病変を認めなかった。髄膜炎疑いで腰椎穿刺施行され、髄液細胞診でAT/RTの診断となった。来院後2週間の頭部MRIでくも軟膜の肥厚と脳溝の不明瞭化が見られた。全身画像検索で、その他諸臓器含め原発巣となりうる病変を認めなかった。減圧術に並行して左小脳半球より生検術が施行された。組織学的にもAT/RTが確認されたため化学療法・放射線治療を開始し、入院6ヶ月後現在、加療継続中である。

【病理所見】 髄液細胞診：小型でN/C比の高い異型細胞が、小集塊および孤立散在性に多数認められる。異型細胞には核偏在傾向があり、細胞質に封入体様構造を認める。核はINI-1陰性である。組織生検：くも膜下腔主体に異型細胞集塊を認める。異型細胞は、クロマチンに富む偏在性の核と、豊かな好酸性の細胞質を有し、高密度びまん性に増殖している。一部の細胞は明瞭な核小体を有する。細胞質に好酸性封入体を持つ細胞を多数認める。免疫染色ではvimentinが全体に陽性で、 α SMA、EMA、GFAPが少数の細胞に陽性である。INI-1は陰性で、MIB-1陽性率は46%である。腫瘍細胞は血管周囲腔に沿って小脳皮質に浸潤している。凝固壊死巣を散見する。

【問題点】 ラブドイド細胞が確認され、免疫染色で多彩な性格が見られること、INI-1陰性であることからAT/RTと診断した。本例は比較的高い年齢で発症しており、経過が長く、くも軟膜を主座とする点、ラブドイド細胞が目立つ点で、典型的なAT/RTと様相を異にする。くも軟膜原発AT/RTの報告は現在まで4例で、いずれも同様の経過を示し、3例では髄液中に異型細胞が見られたが、細胞診では診断に至っていない。画像や組織の特徴と臨床所見との相関、腫瘍起源について、ご意見を伺いたい。

2. Anaplastic large T-cell lymphoma, ALK-positive の一例：縦隔腫瘍に対する化学療法後に発生した desmoplasia を伴う頭蓋内腫瘍

○野澤孝徳^{1,2}、伊藤絢子¹、清家尚彦¹、齋藤太希²、渡邊潤²、塚本佳広²、吉村淳一²、今村勝³、今井千速³、岡本浩一郎²、高橋均¹、梅津哉⁴、藤井幸彦²、柿田明美¹

- 1) 新潟大学脳研究所病理学分野
- 2) 同 脳神経外科
- 3) 新潟大学医歯学総合病院小児科
- 4) 新潟大学医歯学総合病院病理部

【症例】

11歳、男性。2015年3月に不明熱で発症し、新潟大学病院小児科に入院した。胸腹骨盤部 CT で左肋骨から縦隔に腫瘍性病変を認め、生検術を施行した。病理組織診断は Anaplastic large T-cell lymphoma, ALK-positive であった。後日 FDG-PET を施行し、多発骨、胸腺、左胸膜、肺、縦隔にも病変を認めた。化学療法を開始し、8月に終了。寛解となった。ところが、翌年5月に痙攣を伴う意識消失をきたした。頭部 MRI で左前頭葉にリング状に造影される腫瘍性病変を認め、6月に摘出術を施行した。腫瘍はフルオレサイトに濃染し一塊として摘出した。

【組織学的所見】

壊死を伴う大型で著明な核異型を示す N/C 比の高い腫瘍細胞の増生を認めた。これらの異型細胞は B-cell marker: CD20, CD10, CD79 α -cy には標識されず、T-cell marker: CD3, CD4 に標識された。CD8 には異型性に乏しい小型細胞が散在性に陽性。EMA にも一部の細胞は陽性。また CD30 と ALK に多くの腫瘍細胞が陽性であった。従って、頭蓋内腫瘍も縦隔腫瘍と同様の組織型と診断した。しかしながら、頭蓋内腫瘍には縦隔腫瘍とは異なり、顕著な desmoplasia が認められた。即ち、核小体が明瞭な spindle-shaped cell が出現し、細網線維が腫瘍細胞間に密に増生していた。

【問題点】

稀な組織型を示す小児の悪性リンパ腫を経験した。化学療法後に発生した頭蓋内腫瘍には、組織学的に sarcomatous な性格も想起させるほど、顕著な desmoplasia が認められた。こうした組織像の変化をきたした機序などについて、ご意見を伺いたい。

3. 診断に難渋した傍鞍部原発血管肉腫の一例

○岡田麻希¹⁾、荻原利浩¹⁾、縣正大¹⁾、千葉晃裕¹⁾、金谷康平¹⁾、Nagm A.¹⁾、佐野健司²⁾、本郷一博¹⁾

- 1) 信州大学脳神経外科
- 2) 信州大学附属医学部病院臨床検査部

【症例】42歳女性。頭痛を主訴に近医を受診、頭部MRI検査でトルコ鞍内から鞍上部にかけて腫瘍性病変を認めた。その後、頭痛増悪と左三叉神経痛・外転神経麻痺が出現し、画像で腫瘍の急速増大を認めた。経鼻的に腫瘍を摘出し、海綿静脈洞内の腫瘍は一部残存させた。術前に認めた神経症状は改善した。病理組織診断では下垂体癌として矛盾しないものと判断された。後療法としてガンマナイフテモゾロミド投与を行った。ガンマナイフ施行後は画像検査で腫瘍の再発なく経過し、外来で化学療法を継続した。腫瘍摘出術から6ヶ月後、激しい頭痛と鼻出血を呈し、腫瘍再発ならびに頭蓋外進展を認めたため、経鼻的に2回目の腫瘍摘出術を施行した。病理組織診断で血管肉腫と診断され、後療法として放射線療法(60Gy/30Fr)と化学療法(パクリタキセル)を開始した。

【病理所見】初回手術: 正常下垂体に混在してN/C比が高く、核形不整が高度な腫瘍細胞がシート状に増殖しており、一部で壊死を伴っていた。核分裂像を多数認めた。免疫染色ではsynaptophysinが部分的に陽性。chromograninA陰性、MIB-1: 20-30%程度。p53陽性を示した。2回目手術: 腫瘍細胞の所見は初回と同様。免疫染色: CK AE1/3 -, Synaptophysin -, Chromogranin A -, N-CAM +/-, p53 +, MIB-1: 30-40%, CD34 ++, c-kit -, Dog1 -, STAT6 -, MIC2 +, NUT -, α SMA +/-, SYT-FISH分離シグナル陰性。さらに、CD31, ERGがともに陽性であった。血管内皮細胞として特異度の高いCD31, CD34, ERGが陽性のため、血管肉腫の診断となった。

【考察】初回手術の病理組織診断は、正常下垂体と混在していたため下垂体癌として矛盾しないとの診断であった。しかし、下垂体癌としては非典型的であった。2回目の手術での病理組織診断では、1回目の腫瘍と同様の組織像であり、免疫染色にて血管肉腫の診断となった。これまで傍鞍部原発の血管肉腫の報告はないため症例提示する。

4. *H3F3A* G34R が認められた cerebral hemispheric glioblastoma の一例

○塚本佳広 1,2)、野澤孝徳 1,2)、伊藤絢子 2)、阿部英明 1)、小倉良介 1,2,3)、五十川瑞穂 1,5)、棗田 学 1,2)、青木 洋 1,4)、岡本浩一郎 1)、高橋 均 2)、藤井幸彦 1)、柿田明美 2)

1. 新潟大学脳研究所脳神経外科学分野
2. 新潟大学脳研究所病理学分野
3. 桑名病院脳神経外科
4. 新潟市民病院脳神経外科
5. 新潟県立がんセンター病院脳神経外科

【はじめに】細胞形態が未分化な High grade glioma と CNS-primitive neuroectodermal tumor (CNS-PNET)の組織学的鑑別診断は困難なことがある。近年、pediatric high-grade astrocytic tumors に特徴的な histone 遺伝子の変異が同定され、一つの疾患概念と捉えられるようになった。今回我々は、CNS-PNET と組織診断した一症例を対象に histone 遺伝子を解析したところ、cerebral hemispheric glioblastoma of childhood の分子病理学的 profile とされる変異を認めた。その意義を考察する。

【症例】20代女性。頭痛を主訴に来院。右前頭頭頂葉脳腫瘍の診断で摘出術を施行した。組織学的に、腫瘍はN/C比の高い未分化細胞が細胞密度高く認められた。免疫組織化学では、腫瘍は synaptophysin, Tuj-1, p53 に陽性、Olig2, MGMT, mIDH1 (R132H)に陰性であった。CNS-PNET と組織診断した。全脳全脊髄照射を施行しMRI上の病変は消失。その後PE療法(carboplatine, etoposide)を施行した。治療開始から23ヶ月でMRI上の再発を認めICE療法(ifosfamide, CDDP, etoposide)を施行したが腫瘍は増大した。Temozolomide 維持療法を開始し一時的に腫瘍の縮小を得たが、再度腫瘍は増大し、経過33ヶ月で死亡した。Paraffin 包埋組織からDNAを抽出しhistone 遺伝子を解析したところ、蛋白変異 *H3F3A* G34R を認めた。

【考察】本例の histone 遺伝子変異は、小児の脳半球に発生する glioblastoma を特徴付けるものと考えられつつある。組織学的所見や他の遺伝子 (*TP53*や *ATRX*など) 情報を合わせ、本例をどのように捉えたらよいか、ご意見を伺いたい。

5. CADASIL 姉弟剖検例の臨床病理所見

○齋藤 理恵¹⁾²⁾・豊島 靖子¹⁾・鈴木 正博⁴⁾・田中 政春⁵⁾・野崎 洋明³⁾・
小野寺 理²⁾・高橋 均¹⁾・柿田 明美¹⁾

新潟大学脳研究所病理学分野¹⁾

同 神経内科²⁾

同 医学部保健学科検査技術科学専攻³⁾

特定医療法人楽山会三島病院神経内科⁴⁾

同 精神科⁵⁾

弟は 63 歳で、その 2 年後に姉は 70 歳で死亡。兄も同病。母と甥に認知症を認めた。既往として弟には高血圧、姉には糖尿病があった。弟は 40 歳時にラクナ梗塞による複視を、姉は 54 歳時に物忘れを発症。片頭痛・うつ症状は認めなかった。両者とも経年的に大脳・脳幹に脳梗塞を繰り返す、頭部 MRI 上白質脳症を呈し階段状に進行した。画像上 CADASIL に特徴的な両側外包の病変はあったものの、側頭葉前極におよぶ病変は指摘されなかった。死因は両者とも麻痺性イレウスと肺炎であった（弟；経過 23 年、姉；経過 16 年）。臨床経過と家族歴より常染色体優性遺伝性小血管病である

Cerebral autosomaldominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) が疑われた。

【剖検所見】脳重は弟 970g(大脳 830g, 小脳・脳幹 140g), 姉 900g (大脳 795g, 小脳・脳幹 105g)。肉眼的には両者とも前頭葉の萎縮と脳梁の菲薄化があり、小脳・脳幹は明らかに容量が減っていた。組織学的には大脳白質と脳幹に新旧様々な虚血巣、KB 染色で白質の広範囲な髄鞘の淡明化を認めた。髄軟膜動脈から白質の細動脈の血管壁は高度に肥厚・硬化し、中膜平滑筋は変性していた。CADASIL に特徴的な中膜平滑筋外側の好塩基性顆粒状変性は、弟では典型的なものは少なく、姉では容易に観察することができた。電顕の特徴的所見である granular osmiophilic material (GOM) も同様であった。一般臓器では両者とも動脈硬化性変化はあるものの、中膜平滑筋外側の顆粒状変性は見当たらなかった。結腸は拡大し、粘膜下層には広範囲な線維化を認めた。

【まとめ】先に剖検となった弟例では、CADASIL に特徴的な血管の変化には乏しい一方、臨床経過と細動脈の高度硬化性変化は CADASIL のそれとして矛盾がなかった。そこで Notch3 遺伝子を調べたところ p.Arg1076Cys (c.3226C>T) のヘテロ接合体を認め、確定診断した。その後姉にも同変異が判明した。両者の組織学的異同や病態形成機序、一般臓器の所見につきご意見を伺いたい。

6. 小脳失調を呈し、主としてアストロサイト胞体内に褐色顆粒を認めた遅発性進行性ミオクローヌステんかんの一部検例

○阿部 隆太^{1,2}, 若林 允甫³, 山田 光則^{1,4}

1 信州大学医学部 神経難病学講座分子病理学部門

2 同 脳神経内科・リウマチ膠原病内科

3 小千谷さくら病院 神経内科

4 国立病院機構さいがた医療センター 臨床研究部

【症例】 死亡時 71 歳，男性．家族歴：血族婚なし．実妹が同病（腎障害なし）^a．病歴：48 歳，進行性の両上肢動作時振戦，声音振盪で発症．52 歳，歩行困難出現．58 歳，進行性ミオクローヌステんかん(PME)と診断．62 歳，小脳失調出現．63 歳，嚥下障害，易転倒性，痙攣，垂直性眼球運動障害が出現．病的反射陽性．67 歳，全身性ミオクローヌス，ジストニア増強．71 歳，徐脈，傾眠傾向となり死亡（全経過 13 年，腎障害なし）．遺伝子検査：*SCARB2* 遺伝子ホモ接合変異あり．

【病理所見】 脳重 1,300g．小脳が軽度萎縮性．脳室が軽度拡大．脳灰白質が褐色調．組織学的に，小脳プルキンエ細胞が軽度脱落，プルキンエ細胞層に褐色顆粒の出現を認めた．これらの顆粒は PAS，Masson-Fontana 染色で一部陽性，Sudan-Black B，Alcian-Blue 染色で陰性．同性状の褐色顆粒は，大脳皮質の第 1-5 層（第 2, 3 層主体），淡蒼球（特に外節），黒質，海馬 CA4，海馬歯状回にも認められ，主としてアストロサイト胞体内に存在していた．小脳皮質以外に神経細胞の脱落は指摘し難かったが，多くの領域の神経細胞にリポフスチンの高度蓄積を認めた．

【まとめと問題点】 本例は褐色顆粒の出現（主としてアストロサイト胞体内）とプルキンエ細胞の脱落を特徴とする PME である．*SCARB2* 遺伝子産物はライソゾーム膜蛋白であり，ライソゾームの機能異常と病理変化との関連が問題である．本例と同一の遺伝子変異を有する PME 剖検例が報告されているが^b，病理所見に異なる点もみられる．

参考文献

- a Higashiyama Y, et al. A novel *SCARB2* mutation causing late-onset progressive myoclonus epilepsy. *Mov Disord* 2013, 28: 552-553.
- b Fu Y.-J, et al. Progressive myoclonus epilepsy: extraneuronal brown pigment deposition and system neurodegeneration in the brains of Japanese patients with novel *SCARB2* mutations. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2014, 40: 551-563.

7. Oligodendroglioma 様要素を伴った gangliocytoma の一例

○山崎文子¹、中田 聡²、信澤純人²、伊古田勇人²、平戸純子¹、横尾英明²

群馬大学医学部附属病院病理部¹、

群馬大学大学院医学系研究科病態病理学分野²

症例：19歳男性。初診2年前（14歳時）より欠伸発作を年に1度程度起こしていた。初診時発作があり、近医小児科を受診。頭部MRIで腫瘍性病変を指摘され、当院脳神経外科に紹介され受診した。神経脱落症状は無く、MRIで右帯状回から脳梁にかけて径2.0cm台の石灰化を伴う境界明瞭な増強域を認めた。家族希望もあり、画像フォローのみ行われてきた。5年の経過で緩徐に増大を認め、組織及び方針決定のため定位腫瘍生検が行われた。

病理：針生検検体7本に腫瘍を含んでいた。ニューロピル様の基質を背景に、核小体の明瞭な類円形の核と両染色性の細胞質を有する神経節細胞が増殖している部分（A）と核周囲にhaloや空胞を有するoligodendroglia様の細胞が増殖し、微小石灰化が目立つ部分（B）が認められた。A・Bともに核分裂像や強い異型は認めなかった。免疫染色でAではGFAPは大型のastrocyteに陽性、S-100蛋白、NeuNは神経節細胞の一部に陽性、olig2は少数の神経節細胞に陽性であった。NFは密な陽性線維のネットワークがみられた。BではGFAP陰性、S-100陽性、NeuN陰性、Olig2陽性であった。NFは疎な陽性線維のネットワークがみられた。synaptophysinはA・B共に基質に陽性、CD34は共に陰性だった。MIB-1 LIはA:1.3%、B:0.6%だった。形態学・免疫染色的にgangliocytomaの要素（A）とoligodendroglioma様の要素（B）からなる腫瘍であり、採取された範囲では（A）の部分が優勢であった。遺伝子解析を行ったところ、1p/19qの共欠失は検出されず、IDH1/2、BRAF、TERT promoterは野生型であった。

問題点：Oligodendroglioma様の要素が、oligodendroglioma、あるいは腫瘍性小型神経細胞であるのかが問題である。前者であれば、その一部がgangliocytomaに分化した”oligodendroglioma with ganglioglioma-like maturation”の可能性が考えられる。一方で、この要素を胚芽異形成性神経上皮腫やロゼット形成性グリア神経細胞性腫瘍などで見られるoligodendroglia-like cell (OLC)であると考えれば、OLCの増殖からなる領域を伴ったgangliocytomaと考えることもできる。Synaptophysinの染色性は後者を支持する要素と考えられる。

8. 進行性骨化性線維異形成症の一部検例

○田中英智¹、豊島靖子¹、他田真理¹、清水宏¹、米持洋介²、小澤哲夫³、中島孝²、高橋均¹、柿田明美¹

1：新潟大学脳研究所 病理学分野

2：国立病院機構 新潟病院 神経内科

3：国立病院機構 新潟病院 内科

【症例】55歳、女性。家族に類症なし。

【病歴】3歳、背部に異常な骨塊を指摘された。以後、身体機能は順調に発達したが、関節拘縮が徐々に進行したため、運動能力は低下。26歳頃から杖歩行も困難となり、31歳で寝たきり。48歳、全身の関節拘縮が強くADLは全介助。骨シンチ画像で、四肢・体幹に多数の異所性骨化あり。認知機能は正常、聴力低下あり。開口制限あり、構音は不明瞭。感覚や自律神経系は正常。失調症状の評価は困難。頭部CTでは、前頭側頭葉に軽度の萎縮あり。遺伝子検査施行：ACVR1に p.R206H (c.617G>A)変異を認め、進行性骨化性線維異形成症 (Fibrodysplasia ossificans progressiva: FOP) と診断。55歳、膀胱癌で死亡。

【剖検所見】脳重 1230 g。脳底部の観察で、橋底部及び延髄腹側は丸みを帯びて大きく膨らみ *disproportional*。剖面では、橋の中小脳脚が大きく張り出し、延髄では正中部や腹側表面を覆う異常に厚い白質を認めた。組織学的には、橋背側と延髄腹側に異所性の神経細胞集簇を認めた。脳幹や脊髄には、広範かつ多数のアストロサイトが認められた。筋では、結合織増生が目立つものの、非特異的な所見のみであった。

【問題点】FOPはBMPs(Bone morphogenetic proteins)受容体の一つであるACVR1の遺伝子変異によりBMPシグナルが増強し、筋膜などの間葉系細胞が軟骨細胞や骨芽細胞へと誘導され、異所性骨化が起こる疾患と考えられている。これまで多彩な神経症状の報告(J Neurol 2012)はあるものの、中枢神経病理の詳細な報告は無い。BMPシグナルは中枢神経発生時に重要な役割を果たすことが知られており、変異部位の異なるAtypical FOPにおいては脳梁・脳幹・小脳の形態異常が報告(Mol Syndromol 2014, AJMG 2015)されている。また、モデルマウス(J Neurol 2012)でも脱髄病変やアストロサイトの増加・分布の異常が指摘されている。上記の発生異常を示唆する脳幹の所見、あるいはアストロサイトの存在様式の変化などにつき、ご検討いただきたい。

9. 失調症状で発症し、安静時振戦、ジストニア、認知障害を呈し、剖検で大脳と脳幹にリン酸化TDP 43陽性構造の広汎な出現を認めた経過20年のSCA2の一例

○大原慎司¹⁾、宮平鷹揚¹⁾、武井洋一¹⁾、小口賢哉¹⁾、中村昭則¹⁾、唐木千恵²⁾、吉田邦広³⁾、山田光則³⁾

- 1) まつもと医療センター神経内科 2) あかはね内科神経内科医院
3) 信州大学医学部神経難病学

症例：死亡時45才女性。祖母、母、弟に母に失調症状あり。24才頃から歩行時のふらつきを自覚。27才時に大学病院でSCDの診断。30才時に当科初診、緩徐な眼球運動、構音障害、企図振戦、失調性歩行、四肢の腱反射の亢進を認めた。頭部MRIで脳幹小脳の萎縮を認め家族性MSAを疑った。失調症状は緩徐に進行性。35歳時、安静時の左上肢振戦、次いで頭部振戦が出現、独歩が困難となった。仮面様顔貌あり。36才、両手のふるえが強く食事が困難。思考と動作の緩慢さ、言語理解は保たれているが発語の減少が目立つようになり、歩行時に足が出なくなった。遺伝子検査にてATXN2遺伝子CAG repeats22/44と判明。37才時、左に傾く痙性斜頸出現。深部腱反射は低下～消失した。39才時、ほぼ無動無言で寝たきりとなった。41才時PEG造設。全身の硬直性痙攣に対して抗てんかん薬を内服開始。在宅療養中に心肺停止状態で発見された。全経過約20年。経過中、寝たきりになるまで四肢の筋力は保たれ錘体路症状も認めなかった。

病理所見：脳重は880g。肉眼的に小脳、脳幹の萎縮が顕著で剖面で大脳基底核の萎縮性変化を認めた。脊髄は後索の変性を認めた。組織学的に、神経細胞脱落を広汎に認めた。高度：尾状核、淡蒼球内節、視床下核、黒質、橋核、下オリーブ核、プルキンエ細胞。中等度：大脳皮質、被殻、淡蒼球外節、視床（背内側核）、外側膝状体、脊髄前角、後根神経節。軽度：脳幹被蓋部、小脳歯状核、クラーク核。これらの神経細胞脱落部位に加え、より広範な領域の神経細胞に、1C2抗体陽性の核内あるいは細胞質内封入体を認めた。一方、リン酸化TDP 43免疫染色陽性の核内・細胞質内封入体、dystrophic neuritesを、1C2の陽性構造と近似した分布で大脳・脳幹主体に認めた。シヌクレイン、神経原線維変化、アミロイドβの沈着は認めなかった。

まとめ：20代に小脳失調症状で発症し、振戦、ジストニア、認知障害（初期は皮質下性）を呈し、末梢神経障害の合併も疑われたSCA2症例。剖検では、SCA2として典型的な神経細胞脱落の病変分布を呈していた。免疫組織学的に、1C2とリン酸化TDP 43で陽性の構造物が神経細胞の脱落した部位を含めてより広範に出現していた。両者の分布の重なりは何らかの分子的連関を示唆する。