

【演題 1】脳腫瘍との鑑別を要した MOG 抗体関連脳病変の一例

【所属機関名】1) 熊本大学大学院生命科学研究部 神経内科学分野、2) 熊本大学大学院生命科学研究部 脳神経外科学分野、3) 熊本大学医学部附属病院 病理診断科

【演者氏名】長尾洋一郎 1)、中島誠 1)、小阪崇幸 1)、中根俊成 1)、佐々木謙輔 2)、黒田順一郎 2)、三上芳喜 3)、安東由喜雄 1)

【症例】44 歳、男

【既往歴】痛風、脂質異常症

【家族歴】特記事項なし

【現病歴】X 年 6 月某日 (Day 1) 発熱と関節痛にて発症。1 週間後には発語障害を認めるようになった。頭部 MRI にて左基底核から放線冠、前頭葉皮質下にかけて FLAIR 高信号の腫瘍性病変を認めたため、脳腫瘍疑いで Day 22 に当院に入院。Day 30 から難治性吃逆出現し、頭部 MRI にて延髄左背側、両側橋底部、中小脳脚に新たな病変を認めた。Day 33 に実施した開頭脳生検にて脳腫瘍は否定的との診断となり、ステロイド治療を開始したところ、次第に症状は軽快。Day 76 に自宅退院。退院後に血清および髄液にて抗 MOG (myelin oligodendrocyte glycoprotein) 抗体陽性であることが判明し、MOG 抗体関連脳疾患の診断となった。

【病理所見】大脳白質では少数の血管周囲にリンパ球の集簇を認めるとともに、実質内にも組織球、リンパ球の浸潤を認める。リンパ球は小型で、異型は目立たない。免疫組織化学的に CD3 陽性の T 細胞が血管周囲と実質内に分布しており、CD20 陽性の B 細胞はほぼ血管周囲に局限している。抗 aquaporin 4 (AQP4) 抗体では neuromyelitis optica (NMO) 症例にて認められるような染色性の低下は認めない。抗 C9neo 染色では明らかな陽性細胞は認めない。髄鞘染色ではミエリンを貪食した泡沫状マクロファージを認めず、multiple sclerosis (MS) 症例にて認められるような典型的な脱髄は目立たない。

【考察】過去の抗 MOG 抗体陽性脳炎生検例と本例を比較すると、T 細胞優位のリンパ球浸潤を認める点は共通している一方で、本例では既報告例のような明らかな脱髄所見は認められなかった。抗 MOG 抗体が均一の病態を引き起こすか否かは今後のさらなる症例の蓄積が必要と考えられた。

【参考文献】

Spadaro M, et al. Histopathology and clinical course of MOG-antibody-associated encephalomyelitis. *Ann Clin Transl Neurol* 2: 295-301, 2015

【演題 2】臨床的に多系統萎縮症の経過中に悪性リンパ腫を併発したと考えられた一剖検例

【所属機関名】1)荒尾市民病院 神経内科、2) 熊本大学大学院生命科学研究部 神経内科学分野、3) 荒尾市民病院 病理診断科、4) 熊本大学大学院生命科学研究部 機能病理学分野

【演者氏名】池ノ下侑 1)2)、大嶋俊範 1)2)、小阪崇幸 2)、大河原進 3)、伊藤隆明 4)、安東由喜雄 2)

【症例】70 歳、男性 (剖検時)

【既往歴】大腸ポリープ、高血圧、高尿酸血症、右鎖骨下動脈狭窄症

【家族歴】特記事項なし

【現病歴】X 年 9 月頃よりふらつきを自覚。X 年 12 月に荒尾市民病院神経内科外来を受診。寡動、体幹および四肢の固縮、企図振戦、姿勢反射障害、小刻み歩行を認めた。L-dopa 無効、MIBG 正常、DAT-scan にて両側被殻後部優位の集積低下などを踏まえ多系統萎縮症 (MSA) と臨床診断。その後、次第に ADL 低下。X+1 年 9 月に呼吸停止後には意識レベル低下、経口摂取困難となった。X+1 年 10 月にはけいれん重積発作を認め、その後もけいれんのコントロール不良。経過中に頭部 CT および MRI にて左大脳半球に midline shift を伴う造影病変を認めるようになり、悪性リンパ腫などの腫瘍性病変が疑われたが、高齢で全身状態不良のため緩和的介入の方針となり、X+2 年 4 月に死亡。

【病理所見】1. 大脳白質、中小脳脚、脳弓などの白質を主体に、一部は皮質およびくも膜下腔まで広範囲に、血管周囲および実質にかけて炎症細胞浸潤を認めた。マクロファージおよびミクログリアに相当すると考えられる CD68 陽性細胞に加えリンパ球浸潤を多数認め、CD8 陽性 T 細胞リンパ球が比較的多かった。脳実質には小空胞変化だけの軽度のものから壊死像まで多彩な病像が認められ、一部には比較的軸索の保たれた myelin pallor な部位も認められたが、泡沫状マクロファージを伴う脱髄は目立たなかった。多くの病変は破壊性の病変で、GFAP 陽性の豊富な突起を伴ったアストロサイトの増生を周囲に伴っていた。2. シヌクレイン陽性の GCI は認められなかった。タウ陽性構造物を青斑核や側頭葉に少数認めた。黒質は保たれていた。3. 視覚野、運動野の層状壊死、小脳皮質のバーグマングリアの増生を伴う変性、海馬の CA1/CA3/CA4 の変性脱落を認め、全脳虚血、低酸素脳症、てんかん重責による影響が示唆された。

【考察】臨床で疑われていた多系統萎縮症は否定的な所見だった。病理所見からは何らかの脳炎や primary T-cell lymphomatoid granulomatosis of the CNS などが疑われた。

【演題 3】 Tumefactive demyelinating Lesion の一例

【所属機関】 1) 久留米大学医学部脳神経外科 2) 久留米大学医学部病理学講座

【氏名】 宮城尚久 1)、中島慎治 1)、音琴哲也 1)、小牧哲 2)、森岡基浩 1)、杉田保雄 2)

【症例】 36 歳 男【既往歴・家族歴】 特記事項なし

【現病歴】 201X 年 Y 月に「2 週間前から計算ができなくなった、字が書けなくなった」との訴えで、近医脳神経外科を受診した。その際の頭部画像検査にてリング状に造影効果がみられる占拠性病変が左後頭葉に認められたために当科紹介入院となった。入院時に患者には意識レベル清明、失算、失書、右同名側半盲が認められた。血液生化学検査では明らか異常はみられなかった。その他、全身 CT 等でも他臓器病変は指摘されなかった。術前後を通して髄液検査は行われなかった。悪性神経膠腫の疑いで開頭下生検術が施行された。【病理所見】 提出組織は大脳皮質および皮質下組織であり、毛細血管を中心にして異型の乏しいリンパ球主体の炎症細胞の集簇巣が散見された。またマクロファージの増生も顕著にみられた。炎症細胞の集簇巣周囲には広範な出血を伴っており、LFB, Bodian 染色により脱髄病巣が確認された。以上から本例は tumefactive demyelinating Lesion (TDL) と診断された。また今回の九州地方会の提出時に再検討を行い、acute hemorrhagic leukoencephalitis の追加診断が加えられた。【術後経過】 TDL の診断でステロイドパルス療法を行い、病変の縮小および症状の改善を認めた。維持療法などは追加せず、定期観察のみを継続している。術後から約 1 年が経過し、再発や新規病変は認めていない。【考察】 Tumefactive demyelinating lesion, Acute hemorrhagic leukoencephalitis, Large focal tumor-like demyelinating Lesions, Primary angiitis of the CNS などの様々な呼称で報告された CNS pseudotumor の一部はオーバーラップしている可能性が考えられる。

【参考文献】

・ Solis WG, Waller SE, Harris AK, Sugo E et al. Favourable outcome in a 33-year-old female with acute hemorrhagic leukoencephalitis. Case Reports in Neurology (2017) 9: 106-113

【演題 4】 卵巣原発 **immature teratoma** から **growing teratoma** を経て発生した腹腔内 **glioblastoma** の一例

【所属機関】 久留米大学医学部病理学講座

【氏名】 久保田奈緒、眞田咲子、古田拓也、牟田紘子、矢野博久、杉田保雄

【症例】 17 歳 女【既往歴・家族歴】 特記事項なし

【現病歴】 20XX 年（11 歳時）に腹部膨満感を自覚し、画像検査にて腹腔内播種を伴う右卵巣腫瘍が認められた。右付属器摘出術と腹腔内腫瘍切除術が施行され **immature teratoma, high grade** と診断された。腹腔内播種病変は完全切除に至らなかった。術後化学療法を行ったが、腫瘍の再増大が認められた。術後の病理診断は **mature teratoma** であり、**growing teratoma syndrome** として、20XX+3 年（14 歳時）より定期的な画像検査にて外来で経過観察となった。20XX+6 年（17 歳時）、MRI にて骨盤内右側に 8 cm 大の腫瘤と右水腎症が認められたために切除術が施行された。【病理所見】 初回切除の右卵巣は成熟した扁平上皮や腺上皮、骨、軟骨に混在して、神経管を模倣する未熟な神経組織が散在して観察され、**immature teratoma, high grade** が考えられた。腹腔内播種病変は成熟した中枢神経組織と少量の未熟な神経組織から構成されていた。化学療法後の増大した腹腔内病変は全て成熟した成分より構成された **mature teratoma** であった。20XX+6 年時の骨盤右側腫瘤は紡錘形細胞や多核巨細胞など多形性に富む異型の強い星細胞類似の腫瘍細胞が増殖していた。**pseudopalisading necrosis** や **microvascular proliferation** が観察された。免疫染色では、腫瘍細胞は **GFAP** に陽性であったが、**BRAFV600E**, **IDH-1 wild type** には陰性所見であった。サンガーシークエンスの遺伝子解析では **IDH-1** および **2** に変異は認められなかった。以上から本例は卵巣腫瘍由来の **glioblastoma, IDH wild type** と診断した。【考察】 私共の渉猟し得た限りでは、現在までに卵巣奇形腫に関与する **glioblastoma** の報告例は 19 症例のみであり、発生起源としては **mature teratoma** と **immature teratoma** の両方が報告されている。本例においては初発時は **immature teratoma** であり、化学療法後の再増大の切除組織は **mature teratoma** であった。したがって **glioblastoma** の発生起源としては **immature teratoma** あるいは **mature teratoma** のいずれも否定できないが、臨床病理学的には **immature teratoma** の播種性腫瘍中の未熟神経組織細胞からの腫瘍化の可能性が高いと考えられた。

【参考文献】

・Li Liang, Adriana Olar, Na Niu, Yi Jiang et al. Primary Glial and Neuronal Tumors of the Ovary or Peritoneum: A Clinicopathologic study of 11 cases. *Am J Surg Pathol* 40:847-856, 2016

【演題 5】 Huntington 病の病理解剖所見と運動ニューロン疾患関連分子の関与

【所属機関名】 1)九州大学大学院医学研究院 神経病理、2)大牟田病院 神経内科

【氏名】 本田裕之 1)、河野祐治 2)、中川拓海 1)、鈴木諭 1)、笹ヶ迫直一 2)、岩城徹 1)

症例は死亡時 60 歳男性。39 歳時、痙性歩行がみられ 41 歳時には舞踏運動が上肢に始まり、数年で下肢、体幹、顔面に広がった。44 歳頃に温和な性格から怒りっぽくなった。Huntington 病が疑われ、遺伝子検査にて CAG リピートが 56 回 (正: 7-38) と増加しており Huntington 病と確定診断された。四肢の腱反射は亢進しており痙性がみられていた。自殺企図もみられた。49 歳頃よりほぼ寝たきりとなり、嚥下障害もみられ誤嚥性肺炎を繰り返した。肺炎、膀胱炎、腎盂腎炎を生じ死亡した。

開頭するに、脳重量は 1240g と軽度の重量低下を示しており、前頭葉側頭葉は萎縮していた。割面では、尾状核や被殻、淡蒼球の高度な萎縮をみとめた。組織学的には、尾状核や被殻、淡蒼球において高度の神経細胞脱落、グリオシス、neuropil の粗鬆化がみられた。抗ポリグルタミン抗体 (1C2) の免疫染色では、尾状核、被殻、淡蒼球の残存神経細胞において、核内や細胞質内に異常な凝集を認めた。ポリグルタミン異常凝集は扁桃体や嗅内野などの辺縁系にもみられた。中心前回では Betz 巨細胞の中等度の脱落がみられ、脊髄外側皮質錐体路の変性もみられた。脊髄前角細胞も軽度の脱落をしめしており ALS に類似した病理所見であったが、TDP43 陽性の skein like inclusion はごく少数であった。人格変化に関しては、前頭葉側頭葉変性や扁桃体も含めたポリグルタミンの異常凝集、また前頭葉線条体経路変性の影響なども考えられた。

【演題 6】 10 歳男児の頸髄に生じ急速な増大を示した *anaplastic ganglioglioma*

【所属機関名】 1) 九州大学大学院医学研究院 神経病理、2) 九州大学大学院医学研究院 脳神経外科

【演者氏名】 鈴木諭¹⁾、奥田智裕²⁾、秦暢宏²⁾、吉本幸司²⁾、岩城徹¹⁾

【症例】 10 歳、男

【既往歴】 特記事項なし

【家族歴】 特記事項なし

【現病歴】 1 年前から緩徐に進行する右上肢の筋力低下を自覚した。神経学的にも右上肢の軽度の筋力低下を認めたが、その他異常所見はなかった。

【画像所見】 C3-7 のレベルで部分的に増強効果を示す脊髄髄内腫瘍を認めた。

【病理所見】 細線維性の背景に比較的小型の濃染する核を持つグリオーマ細胞が比較的疎で不均一な分布を示した。また、多核の細胞を含む異型神経細胞がグリオーマ細胞と混在していた。大型の異型核を持つ腫瘍細胞もしばしば認められた。グリオーマ細胞には核分裂像が散見された。免疫組織化学的にグリア系腫瘍細胞と神経細胞系腫瘍細胞がともに H3 K27M に陽性を示した。一方、腫瘍細胞は CD34、p53、IDH1 R132H には陰性で、ATRX に対する核染色は保たれていた。リン酸化ニューロフィラメントに対する免疫染色では腫瘍細胞が既存の脊髄組織にびまん性に浸潤していることが示唆された。MIB-1 抗体標識率は 7.2% であった。遺伝子解析では IDH-wildtype、BRAF-wildtype、H3 K27M-mutant であり、*anaplastic ganglioglioma*, H3 K27M-mutant と診断した。

【術後経過】 術後 3 ヶ月の MRI で残存腫瘍の増大を認めたため、追加切除の後に放射線化学療法が施行された。

【考察】 WHO 2016 において、正中部に生じ *H3F3A* もしくは *HIST1H3B/C* 遺伝子の K27M 変異を有する高悪性度びまん性グリオーマとして、*diffuse midline glioma*, H3 K27M-mutant が定義された。その後 *ganglioglioma* の中にも正中部に生じ、H3 K27M 変異を有する症例が複数の施設より報告され、H3 K27M-mutant の多様性が示唆されている。本症例も含め H3 K27M-mutant の *ganglioglioma* は悪性の経過を辿ることがあり、病理診断や治療方針の決定には慎重を要する。

【参考文献】

1. Zanello M, Pages M, Tauziède-Espariat A et al. *J Neuropathol Exp Neurol* 2016; 75: 971–980.
2. Joyon N, Tauziède-Espariat A, Alentorn A et al. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2017; 43: 271–276.
3. Pagès M, Beccaria K, Boddaert N Saffroy R et al. *Brain Pathol* 2017; 28: 103–111.
4. Okuda T, Hata N, Suzuki SO, et al. *Neuropathology* 2018; doi: 10.1111/neup.12471

【演題 7】 摘出後早期の増大を示した鞍上部非腫瘍性病変の一例

【所属機関名】¹⁾熊本大学医学部脳神経外科、²⁾熊本大学医学部附属病院病理診断科、³⁾群馬大学大学院医学研究科病態病理学分野

【氏名】 甲斐恵太郎¹⁾、笠毛太貴¹⁾、篠島直樹¹⁾、矢野茂敏¹⁾、三上芳喜²⁾、横尾英明³⁾、武笠晃丈¹⁾

【症例】 70 代女性

【既往歴】 特記事項なし

【現病歴】 X-2 年に視力の低下を自覚し近医眼科を受診、うっ血乳頭と両耳側半盲を指摘された。当科紹介となり、内視鏡下経鼻経蝶形骨的腫瘍摘出術を施行した。術後病理所見では線維組織が主体で腫瘍性の成分はみられず、残存病変に対して経過観察の方針となった。X 年に倦怠感の訴えあり、見当識障害、幻覚などの症状出現あり。腫瘍の増大および水頭症所見を認め当科入院となり、内視鏡による生検術を施行した。

【診察所見】JCS I -3、GCS14(E4V4M6)、Mini-Mental State Examination :15/30、両耳側半盲あり、歩行の不安定性あり。

【検査所見】(採血)WBC 7900/ μ L, CRP 1.81mg/dL, BUN 20.9mg/dL, Crea1.53mg/dL, eGFR 27, IgG 730mg/dL(861-1747), IgG4 25.8mg/dL(4.8-105)。(MRI)鞍上部に T2WI で低信号が主体の腫瘤を認めた。腫瘤周囲の両側視索や視床下部、視床、内包後脚に T2 延長域を認めた。(下肢レントゲン)両側脛骨に部分的透過性亢進が認められた。

【病理所見】(HE 染色)X-2 年の検体では組織球やリンパ球が豊富に浸潤し、背景には線維性結合組織が発達していた。X 年の検体は泡沫組織球が豊富で、リンパ球や好酸球の浸潤も伴っていた。組織球は細胞体の大小不同が明らかであり、多核細胞も散見される。Langhans 型、Touton 型、異物型のいずれとも異なる形態であった。(免疫染色)組織球様細胞は CD1a 陰性、Langerin 陰性、S-100 蛋白は一部陽性(泡沫状細胞はおおむね陰性)、BRAF V600E 陽性であった。BRAF V600E は DNA シークエンスでも確認された。以上の所見より診断として Erdheim-Chester 病が最も考えられた。

【考察】Erdheim-Chester 病は非ランゲルハンス性組織球症の一疾患であり、異常増殖した組織球が骨や中枢神経系、心血管系、腎臓、皮膚などに浸潤して様々な症状を呈する。治療法は確立しておらず、ステロイドやインターフェロン投与が行われている。最近ではBRAF変異陽性例に対し、阻害剤であるベムラフィニブが有効とする報告がある。今回の症例では、病理所見から Erdheim-Chester 病が疑われ、下肢長管骨のレントゲン所見もこの診断を支持している。今後は骨シンチや PET-CT など全身合併症の精査を行っていく方針である。

【演題 8】 診断に苦慮している focal cortical dysplasia type IIIb と思われる一摘出例

【所属機関名】

- 1) 熊本大学医学部脳神経外科、2) 熊本大学医学部附属病院病理診断科、
3) 群馬大学大学院医学研究科病態病理学分野、4) 熊本大学医学部

【氏名】

上田隆太¹⁾、浜崎禎¹⁾、篠島直樹¹⁾、三上芳喜²⁾、横尾英明³⁾、黒田順一郎¹⁾、
舍川健史¹⁾、宮原美奈⁴⁾、武笠晃丈¹⁾

【症例】 13 才 男児

【主訴】 けいれん発作

【病歴と経過】 右半身の強直間代発作で発症、その後 3 カ月間に 3 回のけいれん発作あり。初診時、神経学的単症状なし。内服は、CBZ 300mg/日。発作症候は、言葉が理解できなくなり、右半身のけいれんから全身性けいれんに至るものであった。頭部 MRI の FLAIR 画像では左頭頂間溝を囲む境界明瞭な高信号域を認め、てんかん原性病変と診断した。病変切除術を行い、術後 2 年の現在発作は消失しており、抗てんかん薬は中止された。【病理】 HE 染色では、皮質及び皮質下組織内に密度の高い細胞集簇が浸潤性、多中心性に存在しており、同細胞は円形の空胞化した細胞質をもつ oligodendrocyte 様であり、免疫染色では S100、nestin、Olig2、CD34 陽性、GFAP 陰性～弱陽性であった。また遺伝子解析では、BRAF-V600E 変異が検出された。NeuN 免疫染色では、皮質層構造の乱れが認められたが、上記細胞の皮質への浸潤による 2 次的な組織変化と判断された。以上の所見より、本症例の病理診断として focal cortical dysplasia type IIIb は否定的であり、polymorphous low-grade neuroepithelial tumor of the young (PLNTY) (Huse et al. Acta Neuropathol 133:417-429, 2017) の可能性が指摘された。【考察】 PLNTY は、oligodendrocyte 様細胞成分の存在、浸潤性増殖、CD34 強陽性、さらに BRAF V600E 遺伝子変異あるいは FGFR fusion の存在を特徴とする、小児、若年成人のてんかん原性腫瘍として、2017 年に報告された。またこの腫瘍は、methylation profiling により、ganglioglioma、pliocytic astrocytoma、あるいは dysembryoplastic neuroepithelial tumor と区別される。本症例では、形態学的診断のみならず、遺伝子解析に基づいた病理診断が重要と考えられた。