

【演題 1】メトロニダゾール誘発性脳症疑いの1 剖検例

【所属機関名】¹⁾ 長崎大学原爆後障害医療研究所 腫瘍・診断病理学研究分野、²⁾ 長崎大学医歯薬学総合研究科保健科学分野(脳神経内科学)、³⁾ 医療法人 長崎病理

【氏名】上木望¹⁾、佐藤克也²⁾、中島正洋¹⁾、岸川正大³⁾

【症例】64歳女性

【家族歴】特記事項なし

【既往歴】C型肝炎ウイルス感染による肝硬変、糖尿病、股関節人工関節置換術や腰椎圧迫骨折にてADL低下し臥床傾向

【現病歴】死亡5か月前に生体肝移植行ったが、肝動脈閉塞しグラフト再吻合した。4か月前に肝胆道系酵素の上昇あり、全身状態は不良。アンモニアの血中濃度上昇は見られなかったが傾眠傾向、頭痛あるも頭部CTでは異常なし。受け答えはできていた。3か月前、大量下痢あり。敗血症を疑い経口抗菌薬メトロニダゾール(MNZ)(1500mg/day)、バンコマイシン、メロペン、ミカファンギン開始。2か月前よりろれつが回らなくなった。50日前より受け答えができなくなり、頭部CT撮影するも異常なし。眼振は見られず、深部腱反射に左右差なし。肝胆道系酵素の上昇T-Bil1(13.5mg/dL)、AST(197IU/L)、ALT(72IU/L)、ALP(2771IU/L)、動脈血液ガス分析では呼吸性アシドーシスあり(pCO₂:90.7mmHg)。アンモニアやタクロリムスの血中濃度上昇は見られなかった。頭部MRI撮影行い、FLAIR像で両側大脳半球深部白質、脳梁、脳幹、小脳歯状核に左右対称性の広範な高信号域あり。MNZ脳症が疑われた。同日下顎呼吸認め、気管挿管行い48日前よりメトロニダゾール中止した。その後意識が戻ることはなく、28日前、血圧低下、腹腔内出血あり。止血困難であり保存的加療を行った。1日前、肝機能、腎機能悪化、腹腔内出血増大し永眠された。

【病理所見】脳重量は1190gで、開頭時に硬膜の出血なし。くも膜、軟膜の混濁は見られず、左右差なし、感触は少し柔らかかった。血管障害は見られず、断面では脳梁周辺から白質に広がる両側対称性で左がやや強い病変がみられた。乳頭体、第4脳室、中脳水道に出血は見られなかった。組織学的には脳梁を主体とした白質中心部に脱髄とマクロファージの浸潤を認め、オリゴデンドロサイト、アストロサイトは消失していた。軸索は断裂していたが残存していた。病変周辺部は浮腫とわずかに残存する髄鞘、反応性アストロサイト、数珠状構造が乱れたオリゴデンドロサイトが見られた。一方、皮質のニューロンは白質の高度の軸索損傷による影響でニューロフィラメントの沈着が見られた。脳梁を中心とした白質ではグリアへの障害が目立った。また、乳頭体ではスフェロイドが目立ち、ホルマリン固定の影響もあるかもしれないが、hnRNPA1でスフェロイドが目立つ乳頭体深部で染色性の低下が見られRNA代謝の低下を示唆した。乳頭体は肉眼的に出血を指摘できなかったが、組織学的に出血がみられ、ウェルニッケ脳症に類似した組織像を呈し、反応性アストロサイトが見られた。白質病変部の様なグリアへの障害は見られなかった。MNZ脳症で有名な歯状核も乳頭体と同様の所見でスフェロイドが目立ち、アストロサイトの増加と胞体の肥大が見られた。乳頭体や歯状核ではニューロンへの障害が目立った。頸髄上部では薄束神経線維の脱落と錐体路の海綿状変化が見られた。前角は保たれており、薄束神経線維の脱落は後根神経節の障害を示唆された。錐体路の海綿状変化はマクロファージの浸潤は見られなかったが、大脳白質が高度に障害されたことによる二次性的変化を示していた。

全身臓器では、肝臓(1650g)は肉眼的に表面暗赤色で断面では地図状に黄白色の壊死がみられた。組織学的には小葉中心性変性がみられ胆汁貯留、出血、急性循環障害がみられた。ヘモジデリン貪食細胞がみられ慢性うっ血肝も示唆された。また、動脈塞栓術後の上腸管膜動脈分枝にて動脈の破裂と血腫がみられ、腹腔内出血の原因と考えられた。

【考察】MNZ誘発性脳症は基礎疾患として肝疾患や糖尿病などの代謝障害が挙げられ、病変部位としては小脳歯状核が有名だが、脳梁膨大部、大脳白質の報告もある。薬剤中止により症状は改善されるが、白質病変を伴う場合は不可逆性となる可能性が示唆されている。機序は不明だが、髄液の乳酸値上昇を起こすことや、MNZがRNAに結合しタンパク合成を阻害しているとする説がある。本例は肝不全と糖尿病があり、アシドーシスやビタミンの低下があったと考えられる。肝硬変ではビタミンEの低下が起り、薄束神経線維の脱落をきたしたと推測される。乳頭体でRNA代謝の低下が見られたので髄液中の乳酸値上昇がミトコンドリアの好気代謝呼吸の機能障害を起こしているのではないかと考えられるが、詳細な機序は不明である。全身状態が悪くアシドーシスもあり、グリアに何らかの負荷がかかっている状態にMNZが加わり、本例の場合はグリアに強く障害が出たのではないかと推測される。今後さらなる症例の蓄積が望まれる。

【参考文献】加藤 英明, 他. メトロニダゾール誘発性脳症2例の症例報告および国内32例の文献的考察. 日本感染症学雑誌 89:559-566, 2015

【演題2】南米旅行後に発症した急性散在性脳脊髄炎の一生検例

【所属機関名】¹⁾ 聖マリア病院 脳神経センター、²⁾ 病理診断科

【氏名】杉田保雄¹⁾、今村裕佑¹⁾、福田賢治²⁾、庄司紘史³⁾、橋川拓郎²⁾、高橋研二²⁾、木村芳三²⁾、檜垣 浩一¹⁾

【症例】66歳 女性

【既往歴】バセドウ病術後、甲状腺機能低下症

【家族歴】特記すべき事項なし。

【現病歴・臨床経過】X年 Y月25日からY+1月5日までブラジル旅行に行っていた。帰国後、Y+1月6日より37.4°Cの発熱と食欲低下があり、Y+1月8日より下肢脱力が出現して歩いてトイレに行けなくなった。Y+1月9日に緊急入院となった。神経学的には意識レベルがJCS1-2であり、右半身優位の脱力とTh4-5の異常感覚とそれ以下の感覚障害を認められた。深部腱反射は上腕二頭筋・三頭筋腱反射は両側ともに軽度亢進、膝蓋腱反射は亢進しており、両側バビンスキー反射は陽性であった。神経学的にはTh4-5の前索や側索に病変および頭蓋内病変が考えられた。入院時頸胸椎MRIではTh4以下の病変だけでなく上部頸髄から胸髄など広範囲にわたって淡いT2延長所見が認められた。頭部MRIでは脳幹部や小脳、両側大脳半球に多発性に斑状病変を認め、一部では造影効果がみられた。以上の所見が急性散在性脳脊髄炎(ADEM)の可能性が高いと考えられ、ステロイドパルス療法が施行された。第4病日には意識障害はJCS3桁、四肢は完全麻痺と急激に進行した。そのため続いてγグロブリン大量静注療法を5日間行ったが、治療反応性は乏しかった。髄液検査で細胞数などで異常所見がみられなかった点や治療反応性に乏しいために第13病日に脳生検を行った。第14病日より5日間のパルス療法を行い、全身状態をみながら第23病日より更に3日間のパルス療法を施行した。2度目のパルス療法後より徐々に意識レベルは改善傾向となり、JCSで2桁まで改善、それに応じて画像所見も改善傾向となった。その後も状態は良好で、第127病日のMRIでは病変は著明に縮小した。

【病理所見】組織学的には皮質の神経細胞は比較的に変化は乏しかったが、大脳皮質下に著明なグリオシス、マイクログリアの増生が見られた。また皮質下の毛細血管周囲の一部においては少量のヘモジデリンの沈着が認められたが、血管周囲性炎症細胞浸潤(T細胞・マクロファージ主体)はみられなかった。しかし、ごく一部に径3-4mmの髄鞘の局所的脱落とマクロファージの集簇を伴う脱髄病変が認められた。ウイルス感染を示唆する所見は認められなかった。

【考察】本例では南米旅行帰国後に発症し、臨床所見および画像所見共にADEMを示唆する所見であった。しかし、来院直後の髄液所見(細胞数、蛋白、グルコース)と髄液中のミエリン塩基性蛋白高値(>2000pg/ml)あるいはオリゴクロナールバンドの出現などとの解離がみられた。さらに臨床的にはステロイドパルス療法に対する反応が不十分であった。一方、生検組織像ではごく一部に脱髄病変が認められた。ADEMとして典型的組織像ではないが、その原因として生検組織の採取時期あるいは生検組織部位と画像の病変部位との不一致などの可能性が疑われた。臨床および病理像を併せると本例はADEMの病態に相当すると考えられたが、急性炎症性脱髄が特発性ADEMか感染に続発するものかは不明であった。

【演題 3】筋生検により診断へ至った central core disease の一例

【所属機関名】¹⁾九州大学大学院医学研究院 神経病理学, ²⁾同 神経内科学

【氏名】吉村 基¹⁾, 姫野 洋平²⁾, 緒方 英紀²⁾, 吉良 潤一²⁾, 岩城 徹¹⁾

【症例】24 歳女性

【既往歴】特記事項なし

【家族歴】類症や近親婚なし

【現病歴】妊娠期間, 周産期, 成長発達で特に異常の指摘なし. 幼少期より重いものが持てない, ジャンプができない, シャがむと立ち上がれない等の症状を自覚していたが, 特に増悪はなかった. 16 歳頃に近医を受診したが, CK 正常, NCS・EMG 異常がないことから経過観察していた. 成人してもなお症状に改善がないことから精査目的に当院入院となった.

【身体所見】低身長なし, るい瘦あり (BMI 16.9). 高口蓋および左外斜視あり. 明らかな高次脳機能障害なし. 顔面筋軽度筋力低下あり. 頸屈筋, 体幹筋, 四肢近位筋優位の MMT4 程度の筋力低下あり. いずれも筋力に左右差なく局所的な萎縮や疼痛, 把握痛は伴わない. 握力左右ともに低下あり (10~11kg). 筋トーン正常. 歩行正常. Gowers 徴候あり. 腱反射全般性に低下~消失. 病的反射なし.

【検査所見】血液検査特記所見なし (CK 53 U/L, ALD 2.1 U/L). 動脈血ガス分析では酸素化正常だが pCO₂ 42.6 mmHg と正常高値で HCO₃⁻ 26.2 mmol/L と代償性上昇あり. 呼吸機能では肺活量低下あり (VC 2.11 L, %VC 62.8 %). 針筋電図は上腕二頭筋, 三角筋, 大腿直筋で施行し筋原性変化あり. 心電図, 心エコーでは異常指摘なし. 全身単純撮影で側弯なし. 左上腕, 両大腿の MRI では全体的な筋萎縮と大腿伸筋群優位の脂肪変性あり.

【病理所見】筋力低下はあるが, MRI で脂肪変性がみられない上腕二頭筋より筋生検を施行した. HE 染色では, 筋線維は fiber type によるエオジン染色の差が見られず一様な染まりで, やや丸みを帯びており, 壊死再生線維に乏しく, 内在核を有する筋線維は少なかった. 炎症細胞の集簇はなかった. mGT 染色では, ネマリン小体などの異常凝集物は認められず, 縁取り空胞もみられなかった. NADH-TR 染色および CCO 染色では, type 1 fiber のみで占められ, ほとんどの筋線維で中心部の抜けがみられた. 長軸方向にも中心部の抜けはみられ, target 線維ではなくコア構造を呈していた. コア周囲を縁取るような染色も一部みられた. Desmin に対する免疫染色では, コア部分の染色性が減弱し, 縦断像で Z 帯がコア周囲の境で屈曲し, 非コア部分と比べ歪んでいるものもみられた.

【考察】臨床症状および筋病理よりセントラルコア病と診断した. セントラルコア病は常染色体優性遺伝が多く, 90%以上が 19q13 上の *RYR1* 遺伝子変異であると報告されている. 遺伝子変異の部位もリアノジン受容体 (RyR) のチャンネル領域と呼ばれる部位に多く, より C 末端領域に近いほど典型例を示すとの報告もある. 本症例は遺伝子検査提出中で家族歴ははっきりしない. 臨床経過, 所見, 非侵襲的検査により先天性ミオパチーを疑う場合, 特徴的な筋病理所見を呈する場合があるため筋生検も検討すべき検査となる. ただし, 同じ遺伝子変異でも表現系が異なる場合もあるため, 遺伝子検査も並行し行う必要があると考える.

【演題4】再発時に肉腫様変化を来し急激な経過をたどった混合性胚細胞腫瘍の一例

【所属機関】1) 久留米大学医学部病理学講座、2) 同 脳神経外科学講座、
3) 聖マリア病院脳神経センター

【氏名】 森坪麻友子¹⁾、古田拓也¹⁾、牟田絃子¹⁾、小牧 哲²⁾、中村英夫²⁾、森岡基浩²⁾、
大島孝一¹⁾、杉田保雄³⁾

【症例】28歳男性 【既往歴・家族歴】特記すべき事項なし

【現病歴】X年に全身倦怠感、食欲不振、頭痛、嘔気を主訴に近医受診し、Monro孔発生の脳室内腫瘍による閉塞性水頭症を認められ紹介となった。開頭腫瘍摘出術および脳室脳槽ドレナージを施行された。放射線化学療法施行後、腫瘍は縮小し腫瘍マーカーは低下したがX+7月に複視を契機に画像上再発を認め、腫瘍生検術を施行。さらに放射線化学療法を追加し一旦縮小を認めたがX+1年腫瘍は再増大をきたしたため開頭腫瘍摘出術が施行された。その後播種病変が急速に進行し、X+1年5月死亡した。【病理所見】初発時：大型の類上皮細胞のシート状増殖と周囲にリンパ球浸潤を認めた。大型細胞はPLAP(+), c-kit(+), D2-40(+))を示した。一部にyolk sacの構築が認められたがAFP(-), HCG(-)であった。再発時：大型細胞は明らかではなく、2-3層の腫瘍細胞の索状集塊がみられ、AFP(+))を示した。再々発時：多形性・異型性を示す大型の紡錘形細胞、上皮様細胞がびまん性に増殖し、複雑に癒合し腫大した内皮細胞を有する異常血管の増生を伴っていた。ごく一部にAE1/AE3(+), AFP(+))を示す上皮様構造がみられた。【考察】本症例は初発時胚腫が主成分で、AFP陰性ながらyolk sac成分を伴う混合性胚細胞腫瘍であり、治療後に後者の部分が増大する再発形式をとった。しかし、3度目の摘出標本では、それまでと比較して大型で短紡錘形の腫瘍細胞が炎症と線維化を背景に増殖する肉腫様領域が広範にみられ、同部位ではPLAPとAFPが陰性であった。背景にはCD31陽性血管の複雑な癒合を認めた。以上より本症例はsarcomatous change of germ cell tumorと考えられた。胚細胞腫瘍が再発時に別の組織形態を示した報告例はしばしばみられる。性腺や体幹部の胚細胞腫瘍が肉腫様変化を伴って悪性転化することも報告されているが、頭蓋内胚細胞腫瘍に同様の報告例は渉猟する限りではなかった。また、認識しえなかった奇形腫の間葉系成分が悪性転化した可能性も否定はできない。

【参考文献】

Fukuoka K et al., Malignant transformation of germinoma 14 years after onset: Favorable efficacy of oral etoposide, *Pediatr Int* 57:483-6, 2015.

Williamson SR et al., The World Health Organization 2016 classification of testicular germ cell tumours: a review and update from the International Society of Urological Pathology Testis Consultation Panel.

Histopathology 70:335-346, 2016

Futagami M et al., A case of recurrent yolk sac tumor as spindle cell sarcoma of the abdominal wall. *Eur J Gynaecol Oncol* 31:690-3, 2010

【演題 5】 Perry 症候群 (*DCTN1* F52L 変異) 2 症例の臨床病理学的検討

【所属機関名】¹⁾九州大学神経病理学、²⁾大牟田病院神経内科

【氏名】本田裕之¹⁾、沈昶¹⁾、森慎一郎¹⁾、笹ヶ迫直一²⁾、栄信孝²⁾、鈴木諭¹⁾、岩城徹¹⁾

【症例】症例 1 は 48 歳時に歩行障害で発症した。当初は Parkinson 病と診断されていたが、経過中に *DCTN1* 遺伝子変異が同定され Perry 症候群と診断された。呼吸障害や情動障害を示し 74 歳で死亡した。症例 2 は 52 歳時にうつ症状で発症した。Parkinsonism がみられ、後に呼吸障害が出現し 66 歳で死亡した。本症例も *DCTN1* 遺伝子変異が同定された。

【家族歴】症例 1 と症例 2 は叔母と甥の関係にある。

【病理所見】症例 1 の脳重量は 1030g であり前頭葉優位な萎縮をみとめた。断面では、淡蒼球内節の萎縮がみられ、中脳黒質の脱色は高度であった。組織学的には、黒質のメラニン含有神経細胞の脱落が高度であり、同部位では p-TDP43 陽性の neuronal cytoplasmic inclusion (NCI) や glial cytoplasmic inclusion (GCI) が散見された。基底核においても同様であった。一方で、p-tau 陽性の神経原線維変化 (NFT) や glial tau を淡蒼球や中脳、橋、延髄、小脳に多数みとめ進行性核上性麻痺 (PSP) に類似した病理所見であった。症例 2 の脳重量は 1273g であり前頭葉優位な萎縮をみとめた。断面では、黒質の脱色が目立った。p-TDP43 陽性の NCI や GCI は、黒質や基底核に中等度みられた。また同様の陽性構造物は視床下部にも散見され、海馬 CA1 領域においては p-TDP43 陽性の neuropil threads が目立った。症例 2 では tauopathy は目立たなかった。

【考察】通常、Perry 症候群の罹病期間は約 5 年とされている。本症例群においては、症例 1 は 26 年であり症例 2 は 14 年と長期であった。*DCTN1* F52L 変異は、微小管結合能が中等度に保たれている事が既に知られており、長期の罹病期間に関与している可能性が考えられた。PSP 様の tauopathy は症例 1 にみられるも症例 2 ではみられなかった。また、TDP43 の凝集パターンにおいても症例間における差がみられた。罹病期間の違いがあり、それらの関与は考えられる。しかしダイナクチン遺伝子異常と TDP43 や tau 蛋白との関連などは未だ不明瞭であり、今後の検討が必要であると思われた。