

【演題 1】早期発症型 DRPLA の一剖検例

【所属機関】

¹ 国立病院機構 大牟田病院 神経病理センター

² 国立病院機構 大牟田病院 脳神経内科

³ 九州中央病院 脳神経内科

⁴ 久留米大学医学部 内科学講座 呼吸器・神経・膠原病内科学講座部門

【氏名】 本田裕之^{1,2}, 河野祐治², 司城昌大^{1,3}, 森慎一郎^{1,4}, 入江研一^{1,4}, 笹ヶ迫直一²

【症例】 死亡時 42 歳男性。13 歳時から全般性痙攣発作あり，高校卒業時点で知能低下がみられた。19 歳時に手指の不随意運動，ふらつき，構音障害，認知機能障害が目立ち，24 歳時に遺伝子検査にて歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症（DRPLA）と診断された。その後，ミオクロヌスや錐体路障害，高次脳機能障害（構成失行），左優位の両上肢姿勢時振戦，左優位の四肢失調がみられ，32 歳時より経管栄養となった。誤嚥性肺炎を繰り返す，加療されるも奏功せず死亡した。

【病理所見】 脳重量は 1142g で，大脳や小脳，脳幹は全体的に萎縮し「小造り」な印象であった。淡蒼球は変性着色しており，特に淡蒼球外節や視床下核の萎縮が目立った。海馬は軽度萎縮していた。小脳は歯状核の萎縮・変性着色がみられた。脳幹では黒質や青斑核の色調は保たれているが中脳や橋の被蓋部は萎縮していた。組織学的には，小脳歯状核では高度なグルモース変性がみられ上小脳脚の変性も観られた。同部位は，抗ポリグルタミン抗体（1C2）免疫染色や p62 染色で，神経核内封入体(NII)は明らかでないが，核びまん性陽性像や，細胞質の顆粒状・びまん性陽性像をみとめた。一方で，小脳顆粒神経細胞は，脱落は軽度だが 1C2, p62 陽性の NII や核びまん性陽性像を多くみとめた。歯状核—赤核—視床後外側腹側核や淡蒼球—視床下核では中等度から高度の神経細胞脱落があり，1C2 や p62 陽性の NII や核びまん性陽性像，細胞質びまん性陽性像を様々な程度でみとめた。NII は少数であり核びまん性陽性像が多数で，かつ 1C2 陽性よりも p62 陽性が優勢であった。大脳新皮質や海馬においても，NII や核びまん性陽性像は多く観られ，特に小型神経細胞やアストロサイトに目立った。錐体路は軽度淡明化しており，脊髓前角は軽度の神経細胞脱落と少量の NII や核びまん性陽性像をみとめた。Aβ 染色やリン酸化タウ染色，リン酸化 α-synuclein 染色で，老人斑や神経原線維変化，Lewy body pathology などの所見はなかった（Thal phase: 0, NFT Braak stage: 0, LB Braak stage: 0）。

【考察】 1C2 や p62 陽性の NII や核びまん性陽性像は，変性部位のみならず，広範囲に中枢神経系に分布しており，多岐にわたる症状との関連が示唆された。

【演題2】脳炎疑い症例の脳生検例

【所属機関】

¹熊本医療センター 脳神経内科

²熊本医療センター 脳神経外科

³熊本医療センター 病理診断科

【氏名】 小阪崇幸¹, 幸崎弥之助¹, 伊東山剛², 中川隆志², 武藤礼治³

【症例】 74才, 男性

【病歴】 1ヵ月程度の亜急性の経過で異常行動, 認知機能障害, 失語, 意識障害などが出現, 増悪した。精神科を含めた複数の医療機関を受診後, 精査加療目的に当院に紹介入院となった。血液検査では WBC, CRP 高値など非特異的な所見のみで, 腫瘍マーカー, 抗体など特異的な所見は認めなかった。髄液検査では細胞数, 蛋白, IgG index の軽度の増加などの非特異的な所見のみで, 培養陰性, 細胞診でも異常は認めなかった。頭部 MRI では, 左優位に側頭葉内側, 尾状核頭, 被殻, 島回, 前部帯状回に淡い高信号を認めた。脳血流シンチでは病変部の血流は低下しており, 統計画像では軽度のアルツハイマー型認知症を示唆する所見を認めた。辺縁系脳炎の診断にて, アシクロビル点滴, ステロイドパルス療法などを行ったが治療抵抗性であった。Follow up の頭部 MRI にて辺縁系以外にも右前頭葉, 左側頭葉などの脳表(髄軟膜)に拡散強調画像などにて高信号病変を複数認めるようになり, 通常の辺縁系脳炎としては非典型的な経過であることから診断目的で右前頭葉の髄軟膜病変を開頭にて摘出した。

【病理所見】 中等大の血管を含んだ髄軟膜組織が採取されていた。リンパ球, 好中球, 形質細胞など多彩な炎症細胞の浸潤を認めた。一部では多核巨細胞を含む類上皮細胞(epithelioid histiocytes)の集簇を認めたが, 明らかな肉芽腫の形成は認めなかった。腫瘍細胞は認めなかった。中等大の血管を認めたが, 明らかな血管周囲の炎症細胞浸潤や血管変性, 血管壁肥厚などは認めず, 壊死性血管炎やアミロイド血管炎などを示唆するような所見は認めなかった。免疫染色の結果, 炎症細胞は CD68 陽性細胞が主体で, 一部に T リンパ球優位のリンパ球浸潤を認めた。Gram 染色, PAS 染色, Ziehl-Neelsen 染色では異常所見は認めなかった。

【考察】 臨床所見に加え, 脳生検所見を加味しても診断確定が困難な症例であった。臨床病理学的に, 肉芽腫を伴わない神経サルコイドーシスやリウマトイド陰性のリウマチ性髄膜脳炎, 神経スイート病などが鑑別として挙げられた。

【演題3】精巣 seminoma に伴う paraneoplastic tumefactive demyelination の一例

【所属機関】

- ¹小倉記念病院 脳神経内科
- ²九州中央病院脳神経内科・NHO 大牟田病院神経病理センター
- ³小倉記念病院 脳神経外科
- ⁴泌尿器科
- ⁵病理診断科

【氏名】白石 渉¹, 司城昌大², 梅村武部³, 中山佑樹⁴, 山田優衣⁵, 木下伊寿美⁵, 橋本哲也¹

【症例】32歳男性 【既往歴・家族歴】特記事項なし

【現病歴】X-3年より左睾丸が腫大していたが放置されていた。X年Y月Z-2日に通算2回目のSars-CoV2ワクチン(スパイクバックス[®])を左三角筋に接種され、X年Y月Z日に右半身脱力を来して入院した。意識清明、発熱や頭痛・髄膜刺激兆候は無く、高次脳機能は保たれ、MMT 4の右半身筋力低下および右側深部腱反射亢進を呈していた。左睾丸は15cmに腫大し、全身CTで後腹膜リンパ節腫大が観察された。LDH(3,520 U/L), hCG(58.1 IU/L)の上昇あり、傍腫瘍抗体のうち抗 amphiphysin 抗体が陽性であった。頭部MRIではGd増強効果やmass effectに乏しい20mm大のT2WI高信号病変が左内包に観察され、当初は悪性腫瘍に伴う脳梗塞と考えられた。根治的睾丸摘出術を施行され、睾丸腫瘍は病理学的にseminomaと診断された。術後にアスピリン投与が為されたが、術後3日目に右半身筋力低下がMMT 1まで悪化し、右同名半盲が出現した。頭部MRIで左内包の脳病変はmass effectを示しつつ拡大して左視床や視索に浸潤し、Gd増強効果はなおも乏しく、MRSでコリンピーク増大・乳酸ピーク異常・NAAピークは保たれた。脳脊髄液で細胞数・蛋白の増加なくIgG indexは正常、オリゴクローナルIgG bandは検出されず、悪性細胞は検出されなかった。Seminomaへの化学療法(ブレオマイシン・エトポシド・シスプラチン)に加えてステロイドパルス治療も実施したが神経所見・画像所見の改善に乏しく、seminoma摘出術4週間後に左視床より定位脳生検を実施した。

【病理所見】背景の組織構築が大まかに保たれつつ、局所的に髄鞘の脱落と泡沫状マクロファージの密な浸潤を呈する病変が観察された。病変内部には肥大型アストロサイトを伴う強い反応性グリオシスを呈していたが、血管新生や血管fibrinoid壊死は伴わず、ニューロフィラメント免疫染色で軸索は相対的に保たれており、炎症性脱髄の所見であった。Seminomaの転移やその他悪性所見は認めなかった。脱髄巣の分布はpatchyで細静脈との関連は無く、ADEMや他の原発性脱髄疾患と特徴を異しており、総じてseminomaによる腫瘍形成性脱髄と診断した。

【経過】seminomaへの化学療法を継続(計4コース)しつつ、ステロイドパルス療法・免疫グロブリン大量静注療法を追加実施した。腫大した後腹膜リンパ節の縮小と血清LDH・hCGの正常化が得られ、脳病変は経時的に縮小した。術後3年の経過で病変は微小な瘢痕を残すのみとなり、新規病巣の再発は無く、右片麻痺はMMT 4まで回復した。

【考察】悪性腫瘍に関連する腫瘍形成性脱髄は胚細胞腫瘍やリンパ腫、腎細胞癌などで相次いで報告されており、seminomaに伴う腫瘍形成性脱髄は過去に6例報告されている。また本例ではSars-CoV2ワクチン接種後の中枢神経脱髄との鑑別を要し、ワクチン接種後2日での発症と時期が尚早な点や、ADEMの臨床的・病理組織学的特徴に欠く点からは少なくともワクチン関連ADEMとは異なり、ワクチンと他の脱髄病態との関与が稀な点を踏まえ、本症例ではseminomaに伴う腫瘍形成性脱髄の診断を優先した。

【演題 4】脳梁菲薄化を伴う遺伝性痙性対麻痺の臨床病理学的検討

【所属機関】

¹ 国立病院機構 大牟田病院 神経病理センター

² 久留米大学医学部 内科学講座 呼吸器・神経・膠原病内科学講座部門

³ 国立病院機構 大牟田病院 脳神経内科

【氏名】 森慎一郎^{1,2}, 本田裕之^{1,3}, 荒畑 創³, 笹ヶ迫直一³

【症例】 46 歳男性

【現病歴】 14 歳頃から歩行障害・易転倒性を認めるようになった。17 歳時に大牟田病院受診され、下肢の失調、痙性、認知機能低下にて脊髄小脳変性症の診断となった。外来にて経過観察されていたが 23 歳で歩行不能となり、27 歳時に療養継続目的に大牟田病院入院となった。入院後も認知機能低下は進行し、さらに寡動、筋強剛などのパーキンソニズムと嚥下障害を認めるようになった。パーキンソニズムに関しては L-dopa 投与で改善を認めなかった。徐々に神経症状は増悪し、寝たきり状態となった。35 歳時に胃瘻造設・気管切開術を行った。頭部 MRI では進行性の脳萎縮・脳梁菲薄化を認めた。明らかな家族歴ないものの臨床経過、神経学的所見と頭部 MRI 所見から脳梁菲薄化を伴う遺伝性痙性対麻痺が疑われた。遺伝子検査では SPG11 遺伝子変異は認められなかった。46 歳時に膀胱癌ステージIVの診断となり BSC の方針となった。その後、膀胱癌の左鎖骨、腹腔内リンパ節、肺、肝臓転移を認めた。同年、癌性胸膜炎に伴う呼吸不全で死亡した。

【病理所見】 脳重量は 1099g であり前頭葉優位のびまん性脳萎縮があり、小脳や脳幹の萎縮も認めた。脳梁菲薄化は著明であり、高度に両側脳室拡大を認め、海馬・扁桃体も萎縮していた。組織学的には、右中心前回では Betz 巨細胞は高度に脱落し、他の大脳でも神経細胞脱落、白質の変性を認めた。脳幹では中脳黒質のメラニン含有神経細胞の脱落が高度であり、橋・延髄でも神経細胞脱落を認めた。脊髄でも頸髄から腰髄にかけて神経細胞脱落、側索・後索の変性を認めた。後根神経節では nageotte 結節が目立ち、神経細胞にエオジン好性の封入体を認めた。エオジン好性封入体は大脳皮質、基底核、延髄下オリブ核、脊髄に見られた。p62 免疫染色では神経細胞内に辺縁が縁取られるように染色される封入体を認め、分布・形態は HE 染色で認められたエオジン好性封入体に合致していた。p-Tau, p-TDP43, α -synuclein の免疫染色では明らかな神経変性たんぱく質の蓄積を認めなかった。

【考察】 本症例では痙性対麻痺以外に認知機能低下などの症状を認め、頭部 MRI 所見からも脳梁菲薄化を伴う遺伝性痙性対麻痺の剖検症例と考えられた。脳梁菲薄化を伴う遺伝性痙性対麻痺の原因として頻度の高い変性疾患は SPG11, SPG15 が挙げられるが、いずれも神経組織変性の機序としてはオートファジー不全に伴う異常たんぱく蓄積による神経細胞脱落が考えられており、本症例でも HE 染色・p62 免疫染色で神経細胞に封入体が認められ、p-Tau, p-TDP43, α -synuclein などの変性たんぱく質に因らない神経変性機序を示唆しているものと考えられた。

【参考文献】 Paola S. Denora et al. Brain, Volume 139, Issue 6, June 2016

【演題5】関節リウマチに合併したメトトレキサート関連リンパ増殖性疾患による脳症が疑われた1生検例

【所属機関】

¹飯塚病院 脳神経内科

²飯塚病院 病理科

【氏名】吉村 基¹, 倉沢 亮¹, 進村充規¹, 篠田紘司¹, 園田啓太¹, 平木由佳²,
大石善丈², 高瀬敬一郎¹

【症例】69歳男性

【既往歴】関節リウマチ, 非結核性抗酸菌症, 肺クリプトコッカス症, 気胸

【現病歴】30年前に関節リウマチと診断され, 40歳頃よりメトトレキサートが開始され継続, メチルプレドニゾロン少量併用で疾患活動性は安定していた. 初発の痙攣, 意識障害のため救急要請された. 採血で炎症反応高値, 全身CTで肺病変を, 頭蓋内では環状造影効果を伴う多発脳病変を認めた. 脳病変による症候性発作と考え抗てんかん薬を開始した. 初療時は肺膿瘍, 脳膿瘍もしくは肺癌, 多発脳転移が疑われ呼吸器内科に入院した. 肺病変について, 精査にて肺癌は否定, 抗生剤加療にて改善し肺膿瘍と診断した. しかし脳病変は改善なく脳生検が行われた. 1回目の生検では特記所見得られず, ステロイド休薬し2回目の生検が行われた.

【病理所見】血管周囲に小リンパ球の軽度浸潤巣を認める. リンパ球の異型は目立たず, 免疫染色 (LCA, CD3, CD4, CD8, CD20, CD79a)でCD3陽性T細胞性リンパ球を少量, CD20陽性B細胞性リンパ球を極少量認める. EBER陽性細胞を認めない. PAS・Grocott・Ziel-Neelsen染色で真菌や抗酸菌を指摘できない. 悪性所見は明らかではない.

【経過】生検術後に脳神経内科へ転科した. 入院時よりメトトレキサートが休薬され, そのまま経過観察, 画像的フォローを行った. 追加治療なく徐々に脳病変は縮小傾向がみられ半年程の経過でほぼ消失した. 臨床経過よりメトトレキサート関連リンパ増殖性疾患 (methotrexate associated lymphoproliferative disorders; MTX-LPD)と診断した.

【考察】本症例では胸腹骨盤部造影CTにおいて明らかなリンパ節腫大や腫瘍性病変は認められず中枢神経原発のメトトレキサート関連リンパ増殖性疾患 (MTX-LPD)と考えられ, 議論によりリンパ腫性肉芽腫症の組織診断が考慮された. 中枢神経原発のMTX-LPDは報告が少なく, 内田らの報告ではLPD全体と比較して診断時年齢がやや若く (中央値42, 50~78 [歳]), 女性に多くみられ, MTX投与期間はやや短い傾向 (中央値132, 12~120 [月])と指摘があるが, 本症例は高齢男性で20年以上のMTX使用期間であり既報とは乖離がみられた. MTXの中止で自然消退する例もあれば, 治療抵抗性となる例も報告されており, 本症例では組織学的診断ができていない点から再発時や増悪時の対応について課題が残る.

【参考文献】内田雄大ら. 関節リウマチに合併した中枢神経原発のメトトレキサート関連リンパ増殖性疾患の1例. 臨床神経 58: 485-491, 2018.

【演題 6】 Mixed granular cell and lipidized glioblastoma の一例

【所属機関】

¹ 聖マリア病院 脳神経センター脳神経病理

² 同 脳神経外科

³ 同 病理診断科

【氏名】 杉田保雄¹，高橋研二²，坂井英生²，檜垣浩一³

【症例】 61 歳，女性

【主訴】 ふらつき，頭痛

【既往歴・家族歴】 特記すべき事項なし。

【現病歴】 X 年(50 才時)に頭痛のために A 病院を受診して A1, A2 動脈瘤およびくも膜下出血の疑いにて紹介されたが，当院では Azygos ACA 分岐部に約 8mm 大の脳動脈瘤の診断で外来での MRI, MRA での経過観察となった。X+11 年の初旬までとくに問題はみられなかったが，X+11 年の初回受診時から 6 ヶ月後から高度のふらつき，頭痛が出現してきた。MRI で右側頭葉から後頭葉にかけて腫瘍性病変が認められた。神経学的には左同名半盲，左上下肢の脱力は認められた。X+11 年 8 月に腫瘍摘出術が施行された。

【手術所見】 浸潤性腫瘍病変が右側頭葉から後頭葉にかけて認められ，肉眼的に全摘出が施行された。

【病理所見】 病理組織学的には異型アストロサイトの増殖，微小血管の増生，広範な壊死，血栓形成がみられた。腫瘍細胞は多くは好酸性の顆粒を細胞質に有しており，一部の腫瘍細胞の細胞質は豊富な脂肪に富んでいた。腫瘍細胞は免疫組織学的に IDH1 陰性，ATRX 陽性，CD68 陽性，EMA は巣状に陽性であった。遺伝子解析では BRAF V600E:野生型であり，TERT promoter: C228T 変異が認められた。

【考察】 本例は脳動脈瘤の診断で経時的に経過観察中に発生して急性増大を示した悪性神経膠腫であり，発症前後の画像診断が存在し，かつ臨床的にも de novo 発生が考えられた稀少例である。病理組織学的には granular cell glioblastoma に相当するが，一部の腫瘍細胞では豊富な脂肪がみられて lipidized glioblastoma の移行も示唆された。本腫瘍での遺伝子解析では glioblastoma, wild type と同様であった。私共の渉猟し得た範囲では Mixed granular cell and lipidized glioblastoma の報告例はみられず，病理組織学的にも本例は稀少例と考えられた。