

【演題 1】パーキンソニズムが顕著で小脳症状を欠くも、病理学的に高度の OPCA を認め MSA(SND=OPCA type)と診断した一剖検例

【所属機関名】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】櫻田直了^{1, 2)}、渡邊暁博³⁾、栄 信孝³⁾、荒畑 創³⁾、山本明史³⁾、

笹ヶ迫直一³⁾、本田裕之^{1, 3)}

(現病歴)死亡時 73 歳の女性。X-4 年 (66 歳時)から左上肢の使いづらさを自覚していた。改善ないことから X 年(70 歳時)に神経内科を初診した。初診時、左側優位の固縮と寡動、軽度の嚥下障害を認めたが、眼球運動異常や四肢脱力、失調はなかった。DAT scan にて右側優位の集積低下を認めパーキンソン病として外来加療が開始された。L-dopa 製剤が開始され、経時的に漸増されるも著効なく嚥下障害は増悪した。1 年前に誤嚥性肺炎で入院となり、その後、肺炎を繰り返し X+3 年(73 歳時)に死亡した。開頭するに、脳重量は 1136g であり、脳幹、小脳は軽度萎縮していた。断面では被殻外側の萎縮と変性着色が著明であった。小脳では白質が萎縮しており、歯状核にも変性着色を認めた。上小脳脚は保たれていた。中脳黒質は右優位に脱色していた。橋底部は萎縮しており、青斑核は脱色していた。組織学的には、被殻外側に高度の神経細胞脱落とグリオースが観られた。右側の変性が優位であった。小脳では、KB 染色にて白質の淡明化を認めた。一方で、プルキンエ細胞は比較的保たれており、歯状核においてもグリオースはあるものの神経細胞の数は保たれていた。中脳黒質のメラニン含有細胞も右優位に脱落していた。橋では横橋線維や橋核の変性が著明で、延髄では下オリーブ核の神経細胞脱落を軽度認めた。抗リン酸化 α -synuclein 蛋白免疫染色では、被殻や中脳(黒質、中脳大脳脚)、橋(底部、青斑核)や延髄(網様体、下オリーブ核)、小脳(白質や顆粒細胞層)に多数の glial cytoplasmic inclusion (GCI)をみとめた。被殻では、変性が高度であった右側よりも左側に GCI を多くみとめた。変性が非常に高度である際は、逆に GCI が観察されにくくなることが時に経験される。その他に、大脳皮質では皮質深層から白質にかけて GCI が目立っていた。neuronal cytoplasmic inclusion (NCI)は、橋核や下オリーブ核に多くみとめた。海馬の萎縮は明らかでなかった。上記のように、被殻、中脳黒質、橋、下オリーブ核、小脳などの変性に加え、同部位の GCI や NCI が観られ、Multiple system atrophy (MSA)として SND (striatonigral degeneration)と OPCA (olivopontocerebellar atrophy)の特徴を等しく有しており、MSA (SND=OPCA type)と診断した。Lewy body pathology は観られず、Parkinson 病や DLB は否定された。また、老人斑はみとめず (Thal phase: 0、CERAD: none)、抗リン酸化タウ蛋白免疫染色では NFT は CA1 と嗅内野に(NFT Braak: III)にとどまっていた (NIA-AA: no AD neuropathologic change)。

臨床的に小脳症状はなかったが、病理学的に SND に加え高度に OPCA も確認できた症例であった。

【演題2】リン酸化 TDP 陽性封入体を認めなかった Lower motor predominant motor neuron disease の 1 剖検例

【所属機関名】¹⁾国立病院機構 熊本医療センター 脳神経内科、²⁾同 病理診断科

【氏名】小阪崇幸 ¹⁾、津田幸元 ¹⁾、高松孝太郎 ¹⁾、幸崎弥之助 ¹⁾、田北智裕 ¹⁾、武藤礼治 ²⁾

【症例】死亡時、58 才、女性

【既往歴】気管支喘息、慢性副鼻腔炎

【家族歴】特記事項なし

【病歴】X 年 11 月頃、右足の挙げにくさを自覚。その後、右手で書字などの細かい作業を行う際の違和感が出現。X+1 年 4 月頃、左足首が挙げにくくなり、地面にひっかかるようになった。X+1 年 7 月頃、四肢のびくつきに気づくようになった。X+1 年 10 月頃、左手で細かい作業がしにくくなり、ボタンなどが留めにくくなった。1 年程度で体重が 9kg 減った。舌および四肢の筋力低下、筋萎縮などの下位運動ニューロン障害は明らかであったが、上位運動ニューロン障害を示唆する所見は上肢の軽度の深部腱反射亢進や病的反射などをわずかに認めるのみであった。各種の血液検査、画像検査、神経生理検査などを実施したうえで筋萎縮性側索硬化症の診断にて、リルゾール内服開始。X+2 年 1 月頃、エダラボン点滴導入。X+2 年 9 月頃、緩徐進行性の筋力低下、筋萎縮は進行するものの、構音障害、嚥下障害はごくごく軽度。X+7 年 5 月上旬、呼吸苦にて当院に第 1 回目入院。この頃には四肢筋力は MMT0~1 程度で日常生活動作も全介助。2 週間程度で在宅での看取りを希望され退院。X+7 年 5 月下旬、呼吸苦にて当院に第 2 回目入院後に永眠(全経過 6 年半程度)。

【病理所見】大脳、脊髄を含めた全身解剖を行った。下位運動ニューロン系(脊髄前角、舌下神経核)の変性(神経細胞脱落、グリオーシス)を高度に認めた。一方、上位運動ニューロン系(運動野、脊髄側索)の変性はごくごく軽度。脊髄前角にスフェロイドに加えて、少数の Lewy body-like hyaline inclusion を認めたが、リン酸化 TDP-43 陽性封入体陽性神経細胞や Bunina body は認めなかった。

【考察】本症例は臨床的に典型的な ALS と比較すると臨床経過が長く、症候学的に上位運動ニューロン徴候が目立たず、全経過にわたって下位運動ニューロン徴候優位で孤発性 ALS としては非典型的で、いわゆる PMA (progressive muscular atrophy) の範疇でとらえられると考えられた。病理学的にも下位運動ニューロン系優位の変性を認める一方で、典型的な孤発性 ALS で認められるリン酸化 TDP-43 陽性封入体や Bunina body は認められず、孤発性 ALS としては非典型的であり、病理診断は Lower motor predominant motor neuron disease not consisted with typical sporadic ALS pathology とした。臨床病理学的な疾患概念がある程度確立したことで、ALS と臨床診断されても最終的に病理解剖で確定診断に至る症例は減少傾向にある。一方で ALS は臨床病理学的に多様であり、治療薬が実用化されつつあるなか、最終的に病理学的に確定診断することは重要であると考えられた。

【演題 3】神経病理学的検討を行った Murder-suicide の 1 剖検例

【所属機関名】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 4) 聖マリア病院 脳神経外科 脳神経センター 5) 久留米大学医学部 法医学講座

【氏名】森 慎一郎 1) 2)、櫻田 直了 1) 2)、本田 裕之 1) 3)、杉田 保雄 4) 神田 芳郎 5)

【症例】70 歳代男性

【既往歴】不明

【現病歴】以前から親族間でもめ事があった。親類宅において親族 1 名を殺害したのちに、自身の上腹部を包丁で刺し、救急病院搬送され死亡確認された。死因は自傷に伴う心損傷であった。犯歴に関しては傷害・暴行にて 5 件の犯歴があり、最終犯歴は 30 歳代であった。

【司法解剖所見】身長は 164 cm、体重 56.2 kg であった。外観では手術痕・刺青なく、胸部正中に長さ 4 cm の刺創を認めた救急搬送後の医療処置にて鈍の箇所から 24 cm の皮膚切開を認めた。心臓のマクロ所見では心膜左方に長さ 9 cm の離開創。左心室側壁に長さ 5 cm の損傷、最大深さは 1 cm で心室腔には達していなかった。脳重量は 1360 g、外観で明らかな損傷や出血なかった。薬物スクリーニングでは心臓内血液、胃内容物からはアルコールや違法薬物検出なし

【脳病理所見】HE 染色では大脳皮質や視床、大脳基底核の神経細胞は保たれており、グリオースも軽度であった。海馬では CA1 の軽度の神経細胞脱落、グリオースを認めた。中脳黒質細胞は保たれており、中脳・橋・延髄の神経変性はごく軽度であった。小脳では、プルキンエ細胞の軽度脱落と上小脳脚の変性を認めた。A β 免疫染色では中前頭回、嗅内野、線条体、扁桃体に老人斑を含む A β 沈着を認めた。リン酸化タウ染色では CA1 や嗅内野、経嗅内野に多くの NFT や neuropil threads を認めた。NFT は側頭葉の一部にも観察された。脳幹では、中脳に NFT や neuropil threads を中等度認めるも、橋や延髄には観察されなかった。以上より Intermediate AD neuropathologic change (NIA-AA: Thal: 3, CERAD: F, NFT Braak: IV) と診断した。その他の病理所見として、Lewy body pathology: Brainstem predominant、LATE: stage 2 が観察された。

【考察】本症例では AD neuropathologic change を認めたものの、生前の認知機能や既往歴は明らかではなく、殺人及び自殺との関連は不明である。しかしながら高齢者の刑事事件の要因の一つにアルツハイマー病などの神経変性疾患に伴う認知機能低下や周辺症状が関わっている可能性は否定できず、今後の症例の集積が必要と考えられる。

【演題 4】 脳膿瘍と鑑別を要した医原性免疫不全関連リンパ増殖異常症の 1 例

【所属機関名】¹⁾産業医科大学病院 脳神経内科、²⁾病理部、³⁾産業医科大学 神経内科学

【氏名】 山本 燎¹⁾、橋本智代¹⁾、津田陽二郎²⁾、足立弘明³⁾、岡田和将¹⁾

【症例】 61 歳 女性

【既往歴】 60 歳 ニューモシスチス肺炎、サイトメガロウイルス網膜炎による左網膜剥離

【現病歴】 X-14 か月に自己免疫性肝炎、原発性硬化性胆管炎、特発性間質性肺炎を発症し、prednisolone (PSL) 8mg/day、azathioprine (AZA) 25mg/day で加療されていた。X 月 Y 日より複視で発症し、その後左上下肢しびれ感、歩行時のふらつきが出現した。前医頭部 MRI 検査で脳幹部(橋)に病変を認め、数回の髄液と各種培養検査、全身 CT、PET-CT 検査、骨髓生検を施行されるも原因特定できなかった。Y+30 日に AZA は中止された。脱髄性疾患も考慮されステロイドパルス療法も施行されたが効果はなかった。Y+47 日に発熱、全身倦怠感が出現し、Y+49 日に原因精査目的に当院転院となった。入院時所見は意識清明で one and a half 症候群、左半身の異常感覚と全感覚障害、小脳性運動失調、左上下肢の筋力低下、左上肢腱反射亢進、尿閉を認めた。頭部 MRI はリング状増強効果を呈する約 2cm 大病変で臨床経過より脳膿瘍、悪性リンパ腫が鑑別となった。髄液検査は単核球優位の細胞数増多(細胞数 552/ μ l、単核球 533/ μ l)、髄液フローサイトメトリーは T 細胞主体、髄液細胞診では異型細胞を認めるも反応性変化との鑑別が困難であった。臨床的に脳膿瘍と考え広域抗菌薬で治療を開始したが効果はなかった。Y+52 日より意識障害をきたし、画像上病変は拡大傾向となった。延髄障害による失調性呼吸となり Y+147 日に死亡、病理解剖(開頭のみ)を施行した。

【病理所見】 開頭時後頭蓋窩に凝血塊を認めた。固定後の脳重量は 1280g で、大脳の腫脹や脳回の平坦化はみられず、脳底部では右優位に橋底部の腫大を認めた。小脳扁桃ヘルニアはみられなかった。断面では、橋正中部を中心として、最大 4×3mm の占拠性病変を橋上部から延髄上部まで認めた。一部小脳へも病変の拡がりも認めた。病変中心部は白色調で柔らかく辺縁に出血を伴い、乾酪壊死を呈していた。組織学的に病変部分は壊死組織を中心として高い密度で細胞浸潤がみられ周辺組織を圧迫し出血や浮腫性変化を認めた。拡大すると豊富な反応性細胞を背景に、N/C 比が高く、不整形核を有する大型の異型リンパ球がびまん性に増殖しており明瞭な核小体もみられた。反応性要素の中に HRS 様細胞が散見された。腫瘍の辺縁では血管中心性の浸潤がみられた。免疫組織学的に異型リンパ球はびまん性に CD20、MUM1 に陽性、CD3、CD10、bcl6 に陰性を示した。増殖する異型リンパ球は in situ hybridization で EBER 陽性を示し EBV の感染が考えられた。Ki-67 は約 30%であった。

【考察】 AZA 使用歴および病理所見から「その他の医原性免疫不全関連リンパ増殖異常症、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫型」(当時の WHO 分類改訂第 4 版)と診断した。その後 WHO 分類第 5 版で「免疫不全/免疫調節障害に起因するリンパ腫」と考えた。AZA によるリンパ増殖異常症のリスク上昇は知られているが、AZA 関連の中枢神経原発リンパ増殖異常症の症例報告は少ない。本例は AZA 中止後も症状改善はなく、その治療や予後については不明な点が多いため今後の症例蓄積と解析が必要である。本例の病変は脳幹部に単発であったことから生検による診断が困難であった。臨床経過や血液検査で EBV-DNA が陽性であったことを考えるとリンパ腫を積極的に疑い、髄液細胞診時のセルブロック法や免疫組織学的染色が診断の一助となった可能性があった。

【演題 5】Primary non-dural central nervous system marginal zone B-cell lymphoma of the mucosa associated lymphoid tissue (MALT) type の一例

【所属機関名】¹⁾聖マリア病院 脳神経病理、研究センター臨床・研究ユニット、²⁾脳神経外科、³⁾病理診断科、⁴⁾血液内科

【氏名】杉田保雄¹⁾、高橋研二²⁾、檜垣浩一³⁾、今村豊⁴⁾

【症例】67 歳男性

【既往歴】右肩関節手術歴、右下肢動脈瘤、前立腺肥大全摘

【家族歴】特記すべき所見なし。

【現病歴】20XX-2 年 1 に左下肢運動障害が出現し徐々に増悪した。20XX 年 10 月に

近医総合病院に受診した。画像では右前頭葉において T2 延長および FLAIR にて脳表の増強を認める頭蓋内腫瘤が指摘され、生検術が施行された。20XX 年 12 月～20XX+1 年 6 月にかけて RMPV 療法 (MTX3500mg/mm、VCR1.4mg/mm、PCZ100mg/mm×7 (奇数コース)、Rituximab375mg/mm) 7 コースを行い、現在 SD を維持している。

【病理所見】病理組織学的には大部分の生検組織の血管周囲腔およびくも膜下腔に異型小型リンパ球が浸潤性に単調な腫瘍性増殖呈していた。一部の異型リンパ球は形質細胞への分化が認められた。免疫染色では 小型異型リンパ球は CD20 陽性、CD138 一部陽性であり、primary non-dural central nervous system marginal zone B-cell lymphoma of the mucosa associated lymphoid tissue (MALT) type と診断された。

【考察】辺縁帯リンパ腫(marginal zone B-cell lymphoma)は、節外辺縁帯リンパ腫、節性辺縁帯リンパ腫、脾辺縁帯リンパ腫を含む低悪性度の非ホジキンリンパ腫の一群である。中枢神経系に原発する辺縁帯リンパ腫は約 200 例が報告されているにすぎない。原発性中枢神経系辺縁帯リンパ腫は、通常は硬膜に付着した軸外性の腫瘍として発症するが、本例の如く脳実質内発症例(primary non-dural central nervous system marginal zone B-cell lymphoma of the mucosa associated lymphoid tissue type)は極めて稀である。本疾患の病理組織学的特徴は① 血管周囲腔、くも膜下腔における小型異型リンパ球の膨張性増殖 ② 低 K-67 標識率、④ 5%前後の形質細胞への分化などが挙げられる。また臨床的予後は良好であったとの報告例が多い。