

【演題 1】 SLE 長期フォロー中に意識障害で発症し脳内に多発病変を認めた医原性免疫不全症関連リンパ増殖性疾患の 1 例

【所属機関】 1) 産業医科大学第 2 病理学講座、2) 同 血液内科学講座、

【氏名】 新野大介¹⁾、北村典章²⁾

【症例】 37 歳女性【既往歴・家族歴】 14 歳 SLE、31 歳下腿皮膚潰瘍

【現病歴】 1997 年に活動性腎炎を伴う SLE と診断。2008 年にループス腎炎、肺高血圧症にステロイド大量療法が施行された。2020 年 2 月に大血管炎を伴う SLE の再燃と診断。ステロイド大量療法、IVCY が施行。5 月には帯状疱疹出現していた。11 月に意識障害が出現。MRI では左前頭葉、右頭頂葉、脳幹部に多発する腫瘤性病変が指摘。左前頭葉には著明な浮腫があり、帯状回ヘルニアを認めた。そのため左前頭葉病変に対して開頭腫瘍摘出術が施行された。

【病理所見】 核小体の明瞭な大型類円形核の腫瘍細胞が脳内でびまん性に増殖している。腫瘍内には血管増生が目立つ。腫瘍周囲には壊死、出血がみられる。免疫組織化学で腫瘍細胞は CD20, bcl2, bcl6, MUM1 に陽性、CD3, CD10, cyclinD1 に陰性を示す。MIB-1 陽性率は hot spot で 80%。腫瘍細胞のほとんどは EBER 陽性である。

【経過】 病変が中枢神経系のみであり、中枢神経系原発悪性リンパ腫 (PCNSL) と同様の治療方針としたが非常に治療抵抗性であり、その後まもなく永眠された。

【考察】 腫瘍の組織型は EBV 陽性 DLBCL であるが、既往歴で SLE があり、免疫抑制療法が頻回に行われていることから医原性免疫不全症関連リンパ増殖性疾患 (OIHA-LPD) と診断した。関節リウマチ (RA) をはじめとする自己免疫性疾患は、悪性腫瘍、特に悪性リンパ腫の発症リスクが高いことが meta-analysis で明らかになっている。Methotrexate (MTX) で治療中の RA 症例にリンパ増殖性疾患 (LPD) が発症した多くの報告があり、WHO 分類第 3 版 (2001 年) で“MTX 関連 LPD”と分類された。その後、MTX に限らず TNF α 阻害薬等でも同様の病変が報告されており、第 4 版 (2008 年) では RA をはじめ自己免疫性疾患に対して免疫抑制薬治療中に発生する LPD は“その他の医原性免疫不全症関連 LPD (OIHA-LPD)”と改められた。OIHA-LPD の中には免疫抑制剤を中止するだけで自然消退するものもあれば、本症例のように治療抵抗性となるものもある。多数症例での解析が望まれる。

【参考文献】

Simon TA, et al. Incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Arthritis Res Ther.* 17:212, 2015

Zhang F, et al. A pivotal phase III, randomised, placebo-controlled study of belimumab in patients with systemic lupus erythematosus located in China, Japan and South Korea. *Ann Rheum Dis.* 77:355-363, 2018

【演題 2】 てんかんで発症した小児脳腫瘍の 1 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】 古田拓也¹⁾、森坪麻友子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】 11 歳女性

【既往歴・家族歴】 特記すべき事項なし

【現病歴】 手術の 1 年前よりてんかん発作のため小児科で薬物治療を行われていた。MRI では右側頭葉内側にリング状に造影される 3cm 大の腫瘍性病変が指摘されている。腫瘍周囲の浮腫性変化はほとんどみられない。発作制御と組織型確認のため摘出術が行われた。

【病理所見】 腫瘍は灰白質からくも膜下腔に存在し、非腫瘍部との境界は比較的明瞭だが隣接する脳回と接する領域も多く浸潤性が否定できない。くも膜下腔へ進展する領域では神経細胞様細胞が散見された。中心部には壊死と石灰沈着がみられる。腫瘍細胞は多極性の突起を有するアストロサイト様細胞が主体で辺縁に神経細胞様細胞が散在している。前者では核分裂像が数個観察され、微小血管増殖がみられる。後者では好酸性顆粒小体が分布している。免疫組織化学では腫瘍細胞は GFAP、Olig2 に陽性、CD34 に陰性を示す。NeuN は神経細胞様細胞に陽性を示すが、正常脳に含まれる神経細胞に比して染色性の減弱が見られた。MIB-1 陽性率は hot spot で 10%。BRAF V600E の免疫染色は陰性であったが Sanger sequence では BRAF V600E 変異を認めた。CDKN2A 欠失は認めなかった。

【考察】 腫瘍は周囲脳に対して圧排性かつくも膜下腔への進展形式を示し、グリア系および神経系の腫瘍細胞で構成される glioneuronal tumor であり、BRAF 変異を有していることから ganglioglioma (GG) と考えられた。腫瘍中心部では壊死や分裂像の増加がみられ、部分的に high-grade glioma への移行がうかがわれたため現行の WHO2016 分類の grading に当てはめることが難しく、中間悪性の腫瘍であると推察される。腫瘍はわずかに残存したが無治療で再発なく 5 ヶ月が経過している。再発時には組織像の評価と後療法の検討が必要であると考えられた。

【参考文献】

Pujadas E et al., Pathologic and molecular aspects of anaplaia in circumscribed gliomas and glioneuronal tumors. *Brain Tumor Pathol* 36: 40-51, 2019.

Zanello M et al., Clinical, imaging, histopathological and molecular characterization of anaplastic ganglioglioma. *J Neuropathol Exp neurol* 75:971-980, 2016.

【演題3】頭蓋咽頭腫再発症例の1例

【所属機関】1) 宮崎大学医学部病理診断科 2) 宮崎大学医部脳神経外科

【氏名】 佐藤勇一郎¹⁾、大栗伸行¹⁾、浅田祐士郎¹⁾、渡邊孝²⁾、河野智樹²⁾、横上聖貴²⁾、竹島秀雄²⁾

【症例】54歳男性 **【既往歴・家族歴】**特記すべき事項なし

【現病歴】5歳頃から視力低下(その後全盲)。1972年(6歳時) 他院で初回の開頭腫瘍摘出術が施行された。病理診断は頭蓋咽頭腫の診断。さらに他院で1976年(10歳時)、1983年(17歳時)、1988年(21歳時)に腫瘍摘出術、右側頭部から腫瘍嚢胞内にreservoir 留置された。2010年(44歳時) 残存腫瘍に対して、Cyber-knife 施行(他院での治療で、詳細不明)。2014年からこれまでとは異なる病院で、年に2回のCT検査を行い、腫瘍は増大傾向であった。2021年1月には頭部皮下に腫瘍が出現、その後増大傾向のため当院脳神経外科紹介受診。2021年4月(54歳時) 腫瘍摘出術施行。術後5か月後、明らかな再発は認めていない。また、がんゲノムパネル検査も行われたが、新たな治療薬はみつからなかった。**【病理所見】** 頭蓋内腫瘍として摘出された組織は、大部分は変性、石灰化を伴う角化物で、一部上皮成分がみられたが、この部位の異型は軽度であった。骨周囲から皮下に進展していた組織は、角化を伴う異形成の強い上皮成分で、多数の核分裂像を認め、浸潤性の増殖を示した。免疫染色では、頭蓋内病変の上皮成分のKi-67(MIB-1)は6%であったが、頭蓋外に進展した異型性の強い腫瘍成分は、61%と高くなっていた。その他、p53はどちらの成分も完全陰性所見で、beta-cateninは、頭蓋内上皮成分は細胞質のみ陽性、頭蓋外病変は、核にも陽性、CK5/6が頭蓋外では染色性の減弱がみられ、CK7, CK20は両成分とも陰性であった。以上の所見から、頭蓋咽頭腫の悪性転化と判断した。**【考察】**これまで報告のあった頭蓋咽頭腫の悪性転化例は、平均年齢が30歳前後で、初回治療から10年弱で悪性転化すると報告されているが、本例は、経過が長く、初回手術から40年以上経過していた。組織像に関しては、扁平上皮癌と報告されているものが80%以上であるが、皮膚の扁平上皮癌とは異なり、Rodriguezらが記載した”Odontogenic ghost cell carcinoma”に類似する点がみられた。Odontogenic ghost cell carcinomaは、部位が上顎・下顎に発生し、多くが歯、歯牙腫を伴うことから、本例は組織名称については、頭蓋咽頭腫の悪性転化とするのが今のところ妥当と考えられた。悪性転化に関する機序に関しては、以前は放射線治療との関与が推測されていたが、最近では、統計学的検証において、放射線治療との関連を否定する報告が多い。

【参考文献】

Rodriguez FJ, Scheithauer BW, Tsunoda S, et al. The spectrum of malignancy in craniopharyngioma. *Am J Surg Pathol* 31:1020-8, 2007.

Sofela AA, Hettige S, Curran O, Bassi S. Malignant transformation in craniopharyngiomas. *Neurosurgery* 75:306-14, 2014.

【演題 4】脳病理所見にて SCA6 が示唆された晩発性皮質性小脳萎縮症の一部検例

【所属機関】 1) 九州大学大学院 医学研究院 神経病理学

2) 国立病院機構大牟田病院 脳神経内科

【氏名】 八木田 薫¹⁾, 本田 裕之¹⁾, 笹ヶ迫 直一²⁾, 吉村 基¹⁾, 井下 恒平¹⁾,
小山 祥子¹⁾, 野口 英子¹⁾, 濱崎 英臣¹⁾, 岩城 徹¹⁾

【症例】 93 歳男性 【既往歴】 慢性閉塞性肺疾患, 前立腺癌

【現病歴】 75 歳頃より歩行が不安定になり, 77 歳で脊髄小脳変性症と診断された。85 歳で歩行に支持を要するようになり, 腰椎圧迫骨折をきっかけに入院となった。歩行障害は緩徐に進行, 86 歳頃より嚥下困難出現。88 歳, 右眼瞼有棘細胞癌のため局所放射線療法を受けた。91 歳(入院後 6 年)で立位・歩行は困難, 92 歳時 MMSE15 点で健忘を主とする認知機能低下あり。死亡 2 か月前に定期の心電図検査で慢性心房細動の所見あり、頭部 MR にて小脳萎縮の他, 両側後頭葉に比較的新しい梗塞巣あり。その後, 食事量低下・誤嚥性肺炎も合併, 93 歳で死亡した。経過中, 便秘はあったがその他の自律神経症候は認めず錐体路・錐体外路症状もなかった。【病理所見】脳重量は 1161g。両側前頭葉に中等度の萎縮を認め, 小脳は虫部と半球の前葉優位に著明な萎縮を認めた。右後頭葉円蓋部・左後頭葉底部に軟化病変を認め, 椎骨動脈・脳底動脈に動脈硬化がみられた。断面では側脳室・第 3 脳室の拡大を認め, 両側淡蒼球に着色がみられた。脳幹領域では下オリーブ核がやや萎縮していた。組織学的に小脳では Purkinje 細胞が著明に萎縮・脱落し, empty basket や torpedo が散見された。顆粒細胞層は比較的保たれていた。小脳入力系では下オリーブ核の神経細胞脱落は軽度で, 橋核の神経細胞はよく保たれていた。小脳歯状核はアストロサイトが増生していたが, 神経細胞は脱落しておらず, Grumose 変性も見られなかった。抗 sequestome 1(p62)免疫染色では残存 Purkinje 細胞の胞体・近位樹状突起内に封入体を多数認め, 同様の構造物は抗ポリグルタミン抗体(1C2)染色でも陽性所見を示した。下オリーブ核の一部神経細胞胞体内にも p62 陽性構造物がみられたが, これらは 1C2 染色で陰性であった。脊髄小脳変性症で Purkinje 細胞が選択的脱落しており, 残存ニューロンにポリグルタミンの蓄積が見られたことから, SCA6 が最も考えられる。その他の脳病変として両側後頭葉の軟化病変には多数の泡沫細胞・反応性アストロサイトが見られ, 亜急性期の梗塞と判断した。老人斑に乏しく Alzheimer 病は否定的であった。【考察】本症例は家族歴がなかったために遺伝子検査は未施行であったが, 脳病理所見から SCA6 が強く疑われた。SCA6 は本邦における純粋小脳型の遺伝性脊髄小脳変性症として最も頻度が高く, 必ずしも家族歴を伴わないことが知られている。典型例は 20~60 代発症とされるが, 本症例のような高齢発症の皮質性小脳萎縮症でも遺伝子検査の必要性が示唆された。

【参考文献】

Henry L. Paulson, et al. Polyglutamine spinocerebellar ataxias - from genes to potential treatments, *Nat Rev Neurosci* 18:613-626, 2017

日本神経学会編 脊髄小脳変性症・多系統萎縮症診療ガイドライン 2018

【演題 5】 Alzheimer 型認知症に全身性 transthyretin amyloidosis を合併した一剖検例

【所属機関】1) 聖マリア病院脳神経センター・脳神経病理, 2) 聖マリア病院病理診断科, 3) 聖マリア病院脳神経センター・脳血管内科, 4) 聖マリア病院脳神経センター・脳神経外科

【氏名】 杉田保雄¹⁾, 木村芳三²⁾, 檜垣浩一²⁾, 古賀統之³⁾, 福田賢治³⁾, 高橋研二⁴⁾

【症例】 93 歳女性

【既往歴】 アルツハイマー型認知症

【現病歴】 アルツハイマー型認知症の診断で近医に入院中であった。起床時（朝 7 時頃）に右共同偏視、左上下肢麻痺が出現して当院に紹介入院となった。来院時の意識状態は JCSIII 桁であり、失語、失認、上肢に強い左上下肢麻痺がみられた。頭部 MR にて右中大脳動脈領域に広範な梗塞巣が認められた。搬入時より心房細動を呈しており、心原性塞栓症と考えられた。保存的治療を行ったが、誤嚥性肺炎を合併して入院後 55 日目まで死亡した。【病理所見】 神経病理所見 脳重量は 1110g。右大脳半球外側域が広範に軟化していた。組織像では中大脳動脈域の前頭葉、側頭葉、頭頂葉などに広く梗塞巣がみられた。また皮質に老人斑が広範囲にみられ、免疫染色では同病変部にアミロイド β のびまん性の陽性所見がみられた。海馬には神経現線維性変化がみられた。以上は Alzheimer 病として矛盾しない所見であった。全身病理所見 頸動脈に狭窄や血栓はみられなかったが、右室内に巨大血栓を伴っており心原性脳梗塞が考えられた。心臓は壁の全周性高度肥大や重量増加（約 640g）を示し、心筋に巣状ないし結節状の好酸性物質が瀰漫性かつ高度に沈着していた。特殊染色や免疫染色での結果から transthyretin amyloidosis を考える所見であった。洞結節にも高度なアミロイド沈着を認められて不整脈の原因と推察された。心以外にも全身臓器（腎、食道、胃、小腸、大腸、胆嚢、皮膚、甲状腺）に高度の transthyretin amyloidosis がみられた。【考察】 最近、トランスサイレチンによるアミロイド β の凝集抑制が多く報告されている。またアルツハイマー型認知症患者では心不全合併例が有意に多く、アルツハイマー型認知症とトランスサイレチンの関係が指摘されている。さらに実験病理学的にトランスサイレチンの amyloidogenic potential とアミロイド β の凝集抑制は逆相関することも指摘されている。以上は循環器医による臨床検査値からの報告が多く、私共の渉猟した範囲では英文論文を含めてアルツハイマー型認知症とトランスサイレチンによる全身性アミロイドーシスの合併を病理学的に確認し得た報告はみられなかった。本例の所見から一部のアルツハイマー型認知症はトランスサイレチン変異体の影響を受けている可能性が示唆された。

【参考文献】

Hamasaki H et al., Concurrent cardiac transthyretin and brain β amyloid accumulation among old adults: The Hisayama Study, *Brain Pathol* 2021;00:e13014.