

**第49回 日本神経病理学会
北海道地方会**

プログラム

日時：平成 28 年 10 月 29 日(土)

15 時 00 分～17 時 40 分（開場 14 時）

場所：北海道大学医学部 医歯学総合研究棟 3 階 組織病理実習室

各位

皆様いかがお過ごしでしょうか。当会は、都留先生が本会を設立されてからは48年目、私がお世話させていただいてからは8年目となりました。今回も貴重症例の演題をお寄せいただき、ありがとうございました。

本会は、実際に病変を顕微鏡で観察する機会であると同時に、臨床像、画像、病理と揃った症例を幅広く勉強できるように心がけていますので、専門家ばかりではなく、研修医、医学部学生などを含めて、神経疾患に興味のある皆様の参加を歓迎しています。

今回の特別講演は、旭川医科大学病院病理部部長の 武井 英博 先生です。

2016年10月15日

日本神経病理学会北海道地方会事務局 田中伸哉

北海道大学大学院医学研究科腫瘍病理学分野
〒060-8638 札幌市北区北15条西7丁目
Tel 011-706-7806 / Fax 011-706-5902
事務局 e-mail: patho2jimu@med.hokudai.ac.jp

—プログラム—

14時 開場

(検鏡：ご自由に各症例の病理組織を検鏡して下さい)

15時 開始

15時～16時 一般演題

3 演題 質疑を含めて 1 題 20 分

(生検・剖検症例問わず、15分以内を目途に発表して下さい)

16時～16時25分 ミニレクチャー

16時25分～16時40分 休憩※

(検鏡：ご自由に各症例の病理組織を検鏡して下さい)

16時40分～17時40分 特別講演

17時40分 終了

18時より懇親会（会場は当日ご案内します）

※時間に余裕があるようであれば、スクリーンに投影して、ポイント解説が可能となるように、提示症例の標本はバーチャルスライド化する予定です。

発表者の先生へ

1 題の時間は質疑を含めて 20 分です。およそ 15 分を目安にご発表をお願いします。

一般演題 (15:00 ~16:00)

座長：西原 広史 先生（北海道大学大学院医学研究科探索病理学講座 特任教授）

演題 1 多発脳病変を呈した 80 歳男性

佐藤 憲市（中村記念病院脳神経外科）他

演題 2 リンパ増殖性疾患の鑑別が問題となった脳脊髄多発病変の 1 例

白井 慎一（北海道大学大学院医学研究科神経内科学分野）他

演題 3 Tumefactive multiple sclerosis と診断した老年男性の脳手術検体

谷川 聖（北海道大学大学院医学研究科腫瘍病理学分野）他

ミニレクチャー (16:00~16:25)

座長：矢部 一郎 先生（北海道大学大学院医学研究科神経内科学分野 准教授）

「神経活動とアミロイドβ蓄積に関する実験病理学的研究」

種井 善一 先生（東京大学大学院医学系研究科 人体病理学・病理診断学分 助教）

特別講演 (16:40~17:40)

座長 田中 伸哉 先生 (北海道大学大学院医学研究科腫瘍病理学分野 教授)

演者 武井 英博 先生 (旭川医科大学病院 病理部 部長)

演題 **Metastatic Brain Tumors**

〔演者御略歴〕

平成2年3月 防衛医科大学校卒業
平成2年5月 防衛医科大学校病院にて初任実務研修 (各科ローテーション)
平成4年6月 自衛隊仙台病院 耳鼻科勤務; 兼 国立仙台病院 耳鼻咽喉科研修医
平成6年6月 国立仙台病院 臨床検査科 病理研修医
平成8年8月 ルイジアナ州立大学 病理、検査医学レジデント研修
(平成11年 同大学病理のチーフレジデント)
平成12年8月 自衛隊札幌病院 病理 勤務
平成14年10月 ルイジアナ州立大学 病理 細胞診断学クリニカルフェロー研修
平成15年10月 ルイジアナ州立大学 病理 スタッフ病理医
平成16年7月 ベイラー医科大学 病理 神経病理クリニカルフェロー研修
平成18年7月 テキサスメディカルセンター ヒューストンメソディスト病院 病理医
Weill Medical College of Cornell University、Department of Pathology, Assistant Professor
Baylor College of Medicine, Department of Pathology, Assistant Professor
平成22年9月 メソディスト病院 病理 分子病理、遺伝病理学クリニカルフェロー研修
平成23年10月 テキサスメディカルセンター メソディスト病院 病理医
平成24年7月 Weill Medical College of Cornell University、Department of Pathology, Associate Professor
平成27年5月 旭川医大病院 病理部 教授、病理診断科長
平成28年4月 旭川医大病院 病理部 部長

認定医/専門医 資格

平成13年7月取得 日本病理学会 認定病理医
平成14年7月取得 日本臨床検査医学会 認定検査医
平成16年12月取得 日本臨床細胞学会 細胞診指導医
平成18年12月取得 日本病理学会 病理専門医研修指導医
平成18年12月取得 日本臨床検査医学会 検査管理医
平成12年9月取得 American Board of Pathology (Anatomic & Clinical Pathology; 米国病理、検査医学認定医)
平成16年11月取得 American Board of Cytopathology (米国細胞診断認定医)
平成19年11月取得 American Board of Neuropathology (米国神経病理認定医)
平成23年11月取得 American Board of Molecular Genetic Pathology (米国分子病理、遺伝病理学認定医)

<演題 1 >

多発脳病変を呈した 80 歳男性

○佐藤 憲市 1)、 湊崎 智紀 1)、 石田 裕樹 1)、 伊東 民雄 1)、 尾崎 義丸 1)、 中村 博彦 1)、 谷野 美智枝 2)、 田中 伸哉 2)

1) 中村記念病院脳神経外科脳腫瘍センター 2) 北海道大学医学研究科腫瘍病理学分野

【症例】 80 歳、男性

【既往歴】 前立腺肥大症 2 型糖尿病

【現病歴】 1 か月半前から昼夜逆転があり、同じことを何度も聞くようになった。食欲不振で 1 ヶ月半で 5kg 体重が減った。複視を訴えて眼科を受診したが異常なしと診断された。近医脳神経外科を受診して MRI で多発脳病変を認め当院へ紹介となる。多発性病変は MRI の T1 強調像で等信号域、T2 強調像も等信号域を呈し、病変の周囲に浮腫を認めた。拡散強調画像にて一部高信号を呈していた。造影 MRI で、小脳、脳幹、松果体部、基底核、脈絡叢、大脳に均一に造影される多発性病変が 30 か所程度確認された。MRS では Cho、Cr の上昇と NAA の低下を認めた。鑑別診断として転移性脳腫瘍、悪性リンパ腫、炎症性疾患が挙げられた。全身検索では原発巣となる病変を認めなかった。可溶性 IL-2R は 350U/ml と正常範囲であり、IMP-SPECT の delayed image でも IMP の明らかな集積を認めなかった。入院時より 38~39℃の発熱を認めたが、CRP は比較的低値で経過した。髄液検査では細胞数 261/m³ で好中球、リンパ球、組織球を認め、蛋白 315mg/dl、糖 142mg/dl であった。病変の急速な増大を認め意識障害が進行した。確定診断のため開頭生検術を施行した。

【病理学的所見】

肉眼的には白色で硬く、出血性に乏しく周囲との境界は明瞭であった。永久標本では広範な壊死を伴って N/C 比の高い異型細胞がびまん性に増殖していた。一部の血管周囲に異型細胞が取り囲む所見も認めた。免疫染色ではこれらの細胞に一致して CD3(+), CD4(+), CD5(+), CD7(-), CD8(-), CD56(-), ALK(-), EBER(-), TIA1(+), Ki67(+)であり、末梢 T 細胞性リンパ腫と診断された。

【術後臨床経過】 末梢 T 細胞性リンパ腫は、稀な疾患のため、治療に対する症例も少なく、効果がある治療というものが確立されていない。本症例に対してはステロイドパルス療法を施行し、一部の病変の縮小と周囲浮腫の軽減が確認された。

<演題 2>

リンパ増殖性疾患の鑑別が問題となった脳脊髄多発病変の 1 例

○白井 慎一 1、阿部 恵 1、長沼 亮滋 1、上床 尚 1、西村 洋昭 1、高橋 育子 1、松島 理明 1、加納 崇裕 1、山口 秀 2、畑中 佳奈子 3、西原 広史 4、矢部 一郎 1、佐々木 秀直 1

- 1) 北海道大学 神経内科学 2) 同 脳神経外科学 3) 北海道大学病院病理部
4) 北海道大学 探索病理学

症例は 52 歳女性。2015 年 9 月に右顔面の異常知覚、嘔気が出現し、近医脳神経外科を受診。脳 MRI から脳幹部異常陰影を認め、脳腫瘍疑いで 2015 年 10 月に当院脳神経外科に転院した。FDG-PET では腫瘍を強く支持する所見は認めず、脱髄疾患などの鑑別目的に 10 月 21 日当科紹介となった。神経学的には右三叉神経第 2, 3 枝領域の表在覚低下、異常知覚、右前胸部の異常知覚、右 Barre 上肢徴候、下肢徴候陽性、右上下肢腱反射亢進を認め、MRI では右三叉神経に沿った橋の他、左前頭葉皮質、右傍側脳室部、上位胸髄内に Gd 造影効果を伴う T2 高信号病変を認めた。

サルコイドーシスや、悪性リンパ腫などを念頭に全身精査を行ったが、診断確定に至らなかった。臨床症状の悪化、MRI で病変の増大傾向も認めたため、11 月 18 日に当院脳神経外科で右延髄病変の生検を依頼した。

組織学的には、少量の脳組織とともにリンパ球主体の炎症細胞浸潤が見られた。大型異型リンパ球のびまん性増殖は認めず、組織球の混在は認めるものの明確な類上皮肉芽腫は確認できなかった。免疫染色上もリンパ球、組織球を混じる多数の炎症細胞浸潤を認めるものの、腫瘍性の診断には至らなかった。

生検後からステロイドパルス療法(IVMP: mPSL 1g/day 3日間)と PSL 内服漸減にて 25mg/day にて 12/18 退院した。2016 年 1 月の MRI で右傍側脳室部、右三叉神経領域、胸髄病変の再増大を認め、PSL 20mg/day 内服中の再燃と診断し、再入院した。

生検病理の再検討を行い、遺伝子再構成では TcRD $\beta/J\beta$ において、出現予想エリアに小さなピークが見られたが、陽性コントロールピーク値が基準以下のために判定保留となった。T 細胞主体の血管中心性、血管破壊性肉芽腫性病変であり、T 細胞リンパ腫、リンパ腫様肉芽腫症、血管炎、脱髄性疾患などが鑑別に上がったが確定には至らなかった。

PSL 20mg/day で再燃していた経過から、単剤でのコントロール困難と考えタクロリムス(TAC)併用下にステロイド再増量、内服漸減を行い、3 月退院、外来フォローとしたが、5 月 PSL 25mg/day + TAC 3mg/day で病変の再増大を認めた。PSL 漸減にて同一病変の再燃を繰り返しており悪性リンパ腫を強く疑ったが、FDG-PET では集積亢進を認めず、IVMP 再試行、TAC 5mg/day に増量の上、PSL を 60mg/day から 5mg/2weeks とさらに緩徐に漸減することで、PSL 30mg/day で退院し、現在まで再燃なく通院している。いずれの再発においてもステロイド反応性は良好であった。

生検を施行してもなお診断に難渋する症例においては、臨床経過とともに、臨床医と病理医間で診断を再検討していくことが重要と考える。

<演題 3>

Tumefactive multiple sclerosis と診断した老年男性の脳手術検体

○谷川 聖 1、佐藤 憲市 2、西村 洋昭 3、佐々木 秀直 3、長嶋 和郎 4、田中 伸哉 1

1) 北海道大学大学院医学研究科腫瘍病理学分野、2) 中村記念病院脳神経外科、3) 北海道大学大学院医学研究科神経病態学講座神経内科学分野、4) 札幌東徳洲会病院病理診断科

<臨床経過>

66 歳男性。平成 28 年 3 月、右上肢のけいれん発作(単純部分発作)が出現し、救急搬送された。頭部 MRI にて左前頭葉に 4 x 5 x 5 cm 大の腫瘤性病変を認め、周囲に著名な浮腫を伴っていた。病変部の血流増加は認めなかったが、タリウムシンチで高集積がみられ、臨床的には悪性グリオーマと診断し摘出手術が施行された。術中所見は、病変の境界は比較的明瞭、壊死病変が主体で、病変部からの出血は認めなかった。5-ALA による術中傾向診断ではごく一部蛍光を発する部分みられたが大部分は陰性であった。

<病理診断>

白質中心で灰白質まで及ぶ広範な壊死、組織脱落を認め、同部位では免疫染色で myelin basic protein(MBP)陽性構造物を貪食する泡沫状マクロファージが高度に集簇している。また免疫染色で MBP の脱落を呈し、Neurofilament 陽性の軸索が保たれる脱髄斑を認め、さらに Creutzfeld cell と思われる好酸性の広い胞体と顆粒状の染色体を有する細胞を認め、tumefactive multiple sclerosis と診断した。

<考察>

診断に難渋した脳手術検体。診断当初、軟膜下の血管周囲に異型の乏しい CD3 陽性細胞、CD68 陽性細胞が集簇し、さらに同部位での遺伝子検索では polyclonal な TCR 遺伝子の再構成を認めたことから、低悪性度 T 細胞性リンパ腫が鑑別に上がった。しかし広範な壊死像は非典型的であり、また免疫染色で脱髄斑が明らかになったこと、Creutzfeld cell を優位ととり、最終診断は tumefactive multiple sclerosis とした。Tumefactive multiple sclerosis としては年齢や性別など非特異的で、今後も臨床経過をフォローする必要がある。

<ミニレクチャー>

神経活動とアミロイドβ蓄積に関する実験病理学的研究

種井 善一（東京大学大学院医学系研究科 人体病理学・病理診断学分野）

アルツハイマー病（AD）は認知症の原因の第一位を占める，進行性の神経変性疾患で，海馬や新皮質を主とする大脳皮質の萎縮，神経細胞死，老人斑や神経原線維変化の出現を特徴とする．老人斑の主な構成成分はアミロイドβタンパク質（Aβ）であり，神経原線維変化はリン酸化タウタンパク質の蓄積からなる．

ADの病因仮説として，Aβ蓄積を上流としてリン酸化タウの蓄積が生じ，神経障害や神経細胞死を来すというアミロイド仮説が唱えられている．このAβ蓄積の源として，脳間質液中に分泌されるAβが想定されている．脳内のAβ産生は主に神経細胞が担っており，薬理的や電氣的な刺激による，短期的な神経活動依存性のAβ分泌増加が知られている．しかし，長期的な神経活動の変化がAβ分泌や蓄積に及ぼす影響は，ほとんど検討されていない．

そこで，ADの初期病変である嗅内皮質と海馬を結ぶ貫通線維路を，光遺伝学を用いて長期刺激する実験系を確立し，Aβ分泌や蓄積に与える影響をモデルマウスで検討した．

光遺伝学は，神経細胞に光感受性チャネルを発現させることにより，光を用いた神経活動制御を可能とする手法である．汎用されるチャネルロドプシン2（非選択的陽イオンチャネル）は短時間作用性であるが，今回用いた改変体 Stabilized step function opsin（SSFO）は1回の光刺激で脱分極状態を30分間持続させる特性を有する．

本研究では，アデノ随伴ウイルスベクターを用いて，CaMKIIαプロモーター下にSSFO-EYFPもしくはEYFPを発現させた（SSFO 3.5×10^{13} gc/mL，EYFP 3.4×10^{13} gc/mL）．定位脳手術装置で外側嗅内皮質（AP -3.0 mm，L 4.5 mm，DV -2.5 mm）にウイルス液 1.0 μLを注入し，1月後，ウイルス注入部直上に光カメラを，*in vivo* マイクロダイアリスでは海馬にダイアリスカメラを留置した．

また，ADモデルマウスとして，APPトランスジェニックマウスであるA7マウスを使用した．Thy 1.2プロモーター下に，スウェーデン型変異とオーストリア型変異を併せ持つヒトAPPを過剰発現したマウスで，Aβ42が主に産生され，11月齢頃からびまん性のAβ斑が大脳や海馬に見られる．

上記のSSFOを発現させたA7マウスの貫通線維路を短期刺激（473 nm，4 mW，毎分2秒，連続4時間）することにより，海馬間質液中Aβ濃度は1時間後に24%増加した．また，長期刺激として5ヶ月間，毎日1回（473 nm，4 mW，2秒），繰り返し刺激したところ，軸索投射終末にあたる海馬歯状回外分子層に，非刺激側の2.4倍のAβ蓄積増加を認めた．*in vivo* マイクロダイアリスにより，長期刺激下においても海馬間質液中Aβ濃度の上昇を認め，Aβ蓄積増加の原因の1つと考えられた．また，刺激の時期（マウス月齢）や期間および経過中に誘発されたてんかん発作が関与した可能性も推定された．

本研究の結果から，長期間の神経活動の亢進がAβ蓄積増加を来す可能性が実験的に示された．今後のさらなる検討により，その機序の解明が期待される．

【日本神経病理学会北海道地方会開催記録】

第 48 回 平成 27 年 10 月 31 日 於：北海道大学医学部医歯学総合研究棟 3 階

一般演題数 5 題

特別講演 演者 関島 良樹 先生（信州大学医学部脳神経内科，リウマチ・膠原病内科准教授）

演題 「アミロイドーシスの最新トピックスーアルツハイマー病から ATTR アミロイドーシスまでー」

座長 矢部 一郎（北海道大学大学院医学研究科神経内科学 准教授）

第 47 回 平成 26 年 11 月 1 日 於：北海道大学医学部医歯学総合研究棟 3 階

一般演題数 5 題 / 症例検討 1 例

特別講演 演者 鎌田 恭輔 先生（旭川医科大学脳神経外科講座 教授）

演題 「時系列からみた蛍光・電気画像の 3D 処理と脳腫瘍手術とその応用」

座長 寺坂 俊介（北海道大学大学院医学研究科脳神経外科学分野 准教授）

第 46 回 平成 25 年 12 月 7 日 於：北海道大学医学部医歯学総合研究棟 3 階

一般演題数 4 題

特別講演 演者 三國 信啓 先生（札幌医科大学医学部脳神経外科講座 教授）

演題 「てんかん原性を持つ組織の異常」

座長 田中 伸哉（北海道大学大学院医学研究科腫瘍病理学分野 教授）

第 45 回 平成 24 年 12 月 1 日 於：北海道大学医学部医歯学総合研究棟 3 階

一般演題数 5 題

特別講演 演者 下濱 俊 先生（札幌医科大学医学部神経内科学講座 教授）

演題 「アルツハイマー病とミクログリア」

座長 佐々木 秀直（北海道大学大学院医学研究科神経内科学分野 教授）

第 44 回 平成 23 年 10 月 29 日 於：北海道大学医学部医歯学総合研究棟 3 階

一般演題数 5 題

特別講演 演者 寶金 清博 先生（北海道大学大学院医学研究科脳神経外科学分野 教授）

演題 「脳血管障害の診断と治療の進歩と今後の課題ー病理への期待ー」

座長 田中 伸哉（北海道大学大学院医学研究科腫瘍病理学分野 教授）

第 43 回 平成 22 年 10 月 16 日 於：北海道大学医学部医歯学総合研究棟 3 階

一般演題数 4 題

特別講演 演者 佐々木 秀直 先生（北海道大学大学院医学研究科神経内科学分野 教授）

演題 「脊髄小脳変性症の研究ー今までとこれから」

座長 長嶋 和郎（北海道大学名誉教授）

第 42 回 平成 21 年 11 月 16 日 於：北海道大学医学部医歯学総合研究棟 3 階

一般演題数 7 題

特別講演 演者 長嶋 和郎 先生（北海道大学 名誉教授）

演題 「進行性多巣性白質脳症 PML 研究の進展とその成果」

座長 佐々木 秀直（北海道大学大学院医学研究科神経内科学分野 教授）

日本神経病理学会北海道地方会事務局

北海道大学大学院医学研究科
腫瘍病理学分野内

〒060-8638

札幌市北区北 15 条西 7 丁目

Tel 011-706-5901 Fax 011-706-5902

Email: patho2jimu@med.hokudai.ac.jp