

## 第24回上信越神経病理懇談会

日時 1998年11月14日(土)

会場 新潟大学医学部第一実習室

世話人 高橋 均(新潟大学脳研究所病理学分野)

### 1. 脳原発悪性リンパ腫の免疫グロブリン遺伝子解析

遠藤 純男, 市川 富夫, 小林 一雄

鷲山 和雄, 熊西 敏郎

新潟大学脳研究所分子神経病理学分野

**目的:** 脳原発悪性リンパ腫の免疫グロブリン再構成遺伝子検索は, Southern 法, PCR 法での報告があるが, 塩基解析の報告は無い. 本研究では4例5検体(再発1例を含む)を対象に, 再構成 H 鎖遺伝子の塩基解析を CDR 3 再構成領域を中心に施行. 再発例では塩基配列にもとづいて原発腫瘍との対比検討を行った.

**方法:** (1) 病理診断は全例 diffuse large lymphoma. Southern blot 解析で H 鎖遺伝子の再構成を検出し B-cell type と確定. (2) 各腫瘍組織 RNA から FR 2 A/C $\mu$  primer set での RT-PCR にて FR 2 から JH までの可変領域を増幅し塩基解析を施行. (3) 得られた塩基配列が腫瘍由来であることの確定のために, 各症例の CDR 3 領域に対応する oligonucleotide probe を用いた in situ hybridization (ISH) を施行. 一部の症例では Northern 解析もあわせて行った.

**結果:** (1) 塩基解析の結果, CDR 3 領域の配列は症例ごとに特異であり, 長さは16~44 bp であった. 再

発例の原発・再発両腫瘍では2カ所に塩基置換がみられたが, homology は99.3%であり同一母細胞由来であることが示された. VH 断片の解析では3例が VH 4 family, 内2例が V 4-34と有意な選択がなされていた. 残り1例は VH 3 family であった. JH 断片は JH 3 1例, JH 4 2例, JH 5 1例であった. (2) CDR 3 領域の短い1例を除く3例4検体の ISH 解析では, 症例特異的にシグナルがみられ, 異なる症例間では反応せず, 得られた CDR 3 が各腫瘍由来の塩基配列であることが確定された. また, 各例でシグナルは大部分の細胞に認められ, 腫瘍細胞の monoclonality も確認された. (3) 2例では Northern 解析も施行し, 症例特異的にシグナルがみられた.

**結論:** (1) 脳原発悪性リンパ腫4例の H 鎖の可変領域塩基配列を RT-PCR にて検出, 3例4検体では ISH にて腫瘍細胞由来であることを確定した. (2) 再発例では原発・再発腫瘍が同一母細胞由来であり monoclonal であることが証明された.

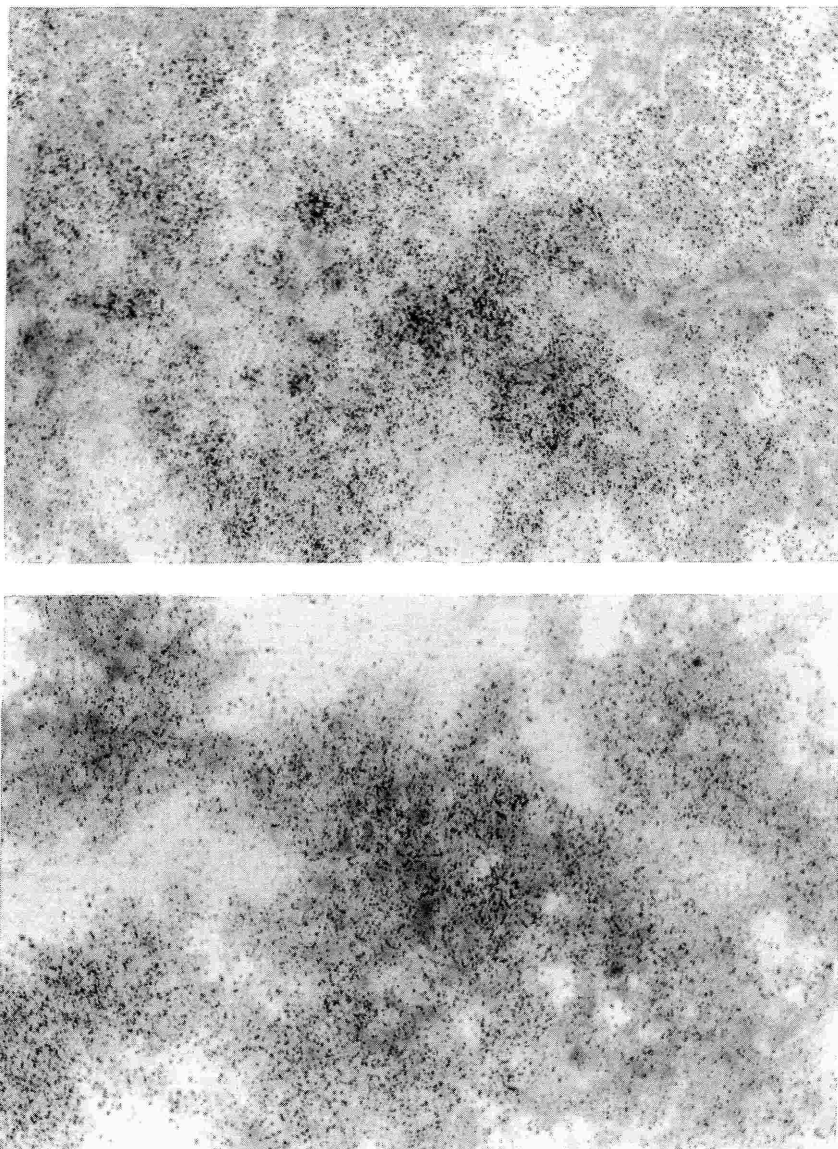


図1 上: Case 2, 下: Case 3 の ISH. 各症例ともに probe の腫瘍特異性が示され, 得られた塩基配列が腫瘍細胞由来である事が確認された. また腫瘍細胞の monoclonality が強く示唆された.

## 2. Neurofibromatosis type 1 に併発した成人小脳 pilocytic astrocytoma の1例

菅原 健一\*, 田村 勝\*, 高橋 章夫\*, 坐間 朗\*  
柴崎 尚\*, 佐々木富男\*, 中里 洋一\*\*

\* 群馬大学脳神経外科

\*\* 同 第一病理

症例：45歳，男性。

家族歴：家族に NF-1 を認めず。

既往歴：20才時，全身のカフェオレ斑，神経線維腫を認め NF-1 と診断された。43才時小腸腫瘍摘出術（線維腫と説明された）。

臨床経過：1997年11月，頭痛，めまいを自覚，1998年3月歩行障害が加わり，4月1日入院した。入院時，意識清明，水平性注視眼振，右協調運動障害，失調を認めた。10日後右外転神経麻痺が加わった。造影 CT で右小脳半球深部に enhanced mass を認め，FDG-PET で同病変はブドウ糖の高代謝を認めた。小脳悪性腫瘍を疑い，4月13日，後頭下開頭，右小脳半球深部に赤灰色弾性軟から硬の境界不鮮明な腫瘍を認め，部分摘出術施行。組織診断は pilocytic astrocytoma であっ

た。残存腫瘍に対し術後52 Gy の局所照射を行った。症状は増悪傾向で，画像上も腫瘍は増大，FDG-PET もブドウ糖高代謝が存続。化学療法を追加し，経過観察中である。

組織学的所見：細長い核と紡錘形の繊細な突起をのぼす腫瘍細胞が比較的密あるいは粗に biphasic pattern を示し増殖し，Rosenthal fiber は少数認められる。核の大小不同がみられ，核分裂像はわずか認められる。血管の増生が目立ち，血管周囲の細胞増殖やリンパ球浸潤がみられる。腫瘍細胞は GFAP，S-100，vimentin に陽性。血管周囲細胞増殖は vimentin 陽性， $\alpha$ -smooth muscle actin，CD 34陰性であった。MIB-1 staining index 5.8%，PCNA 29.4%，DNA topoisomerase II 2.0%であった。

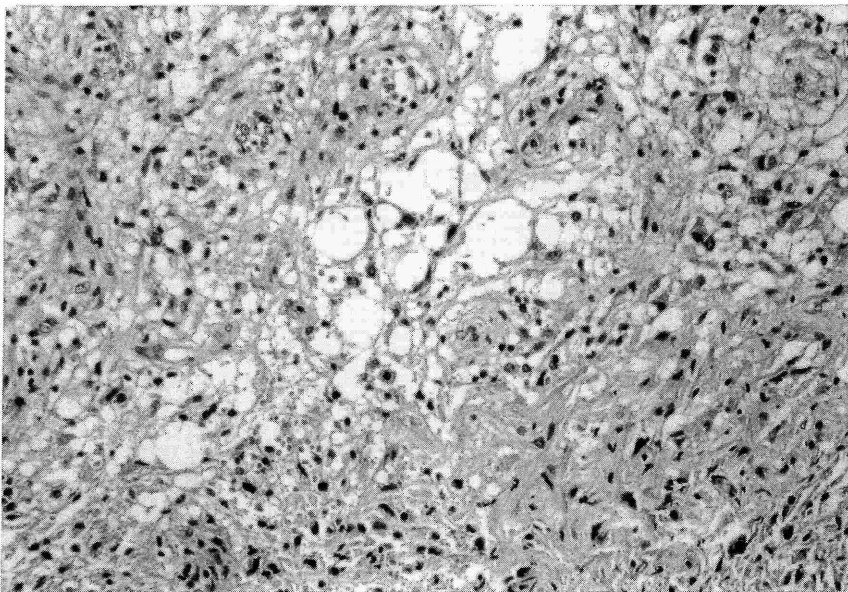


図1 紡錘形細胞が密にあるいは粗に配列し，biphasic pattern を示し増殖している（HE，original magnification  $\times 50$ ）。

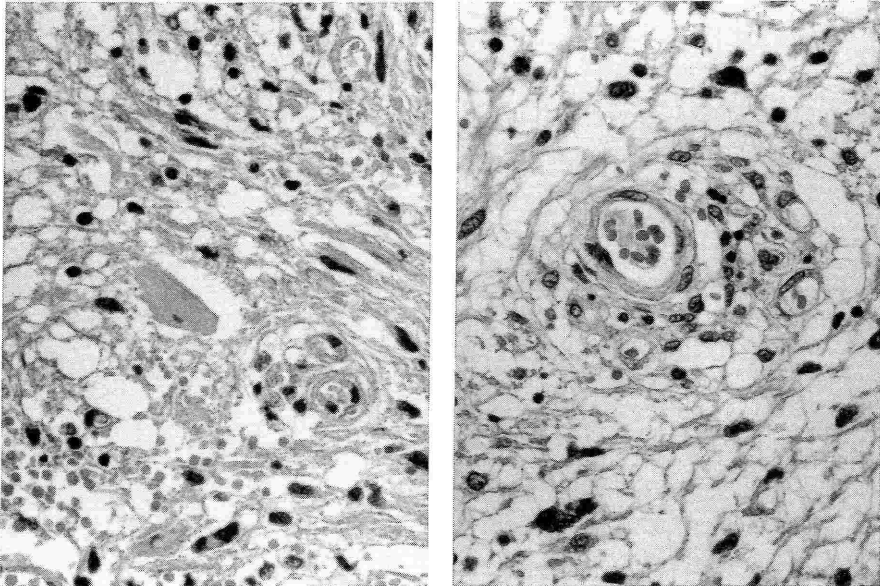


図2 少数の Rosenthal fiber (A, 中央部) がみられ, 血管の増生と血管周囲性細胞増殖 (B) が目立つ (HE, original magnification  $\times 100$ ).

まとめ: 通常の小脳 pilocytic astrocytoma に比し, NF-1 に併発した組織学的にもやや悪性と思われる症例を報告した. 血管周囲性に間葉系と思われる細胞増殖が目立ち, 増殖マーカーも高値を示した.

#### 〔討 論〕

熊西敏郎 (新潟大学) 腫瘍標本では anaplasia が目立ち anaplastic astrocytoma とでもいいくなる組織像である. その意味で興味ある貴重な NF-1 症例と思われました.

横尾英明 (群馬大学) 本例は, 核分裂像がいくつか認められる点や, 変性構造物が少ない点から, pilocytic

astrocytoma と単純には扱えないと思いました. Grade II 相当なのでは, と考えます. 血管の変化は, 典型的な glomeruloid structure の初期変化をみている可能性があるので, 丹念に移行像を探してみる必要があると思います.

中里洋一 (群馬大学) 本例は形態学的には pilocytic astrocytoma に分類できるが, 血管増殖の態度や変性構造物の少い点や増殖マーカーが高い点は sporadic case とは違っている. NF-1 という genetic background を持つ case の場合は sporadic case とは同一視しない立場が必要である様に思う.



### 3. 左前頭葉に初発し11年後に脳幹部に再発した Oligodendroglioma の一例

中里 ふみ\*, 多田 剛\*, 中山 淳\*\*  
京島 和彦\*, 小林 茂昭\*

\* 信州大学脳神経外科

\*\* 同 中検病理

症例：39才，男性

現病歴：26才時嘔吐にて発症。頭部 CT にて左前頭葉に嚢胞を有する腫瘍を認め、摘出術を施行。28才，30才時に同部に再発し摘出術，ACNU，CDDP による化学療法，50 Gy の放射線療法を行った。37才時 MRI で中脳にリング状に造影される腫瘍を認め徐々に増大。1995 年部分摘出術を施行したが翌年死亡。

組織所見：前頭葉部：肉眼的には黄色水様性の内容物を含む cyst をもった暗灰赤色の石灰沈着をもつ腫瘍であった。光顕では腫瘍細胞は円形で大きさ・形のそろった核の周囲の胞体は白く抜けた halo を示した。脳幹部：肉眼所見は暗灰赤色で水様透明の液体を内包する cyst が大部分を占めた。光顕では核の周囲に halo を形成する腫瘍細胞が増殖しており，N/C 比は高く，核分裂像が散見された。間質には毛細血管が増生し血管内皮の増生もみられた。群馬大の中里先生に依頼し Oligodendroglioma との診断を頂いた。免疫組織学的には GFAP 陰性，S-100 陽性，Leu 7 陽性であった。脳幹部病変の電顕では核は大型円形で，一つの核小体を有し，核内クロマチンは均一だった。細胞質は豊富でや

や暗調で，各種細胞内小器官を含んでいた。とくにミトコンドリアは球状で数も多かった。Crystalline structure は認めなかった。細胞間接着装置はなく，不規則な cytoplasmic process を無数に持ち，細胞間には未発達な髄鞘形成が散見された。

問題点：長い期間を経て遠隔部に再発した稀な症例と考えてよいか，本症例の電顕所見は Oligodendroglioma の所見に一致しているか。

#### 〔討論〕

田村 勝（群馬大学） 原発腫瘍，局所再発腫瘍および中枢腫瘍も悪性度に多少の違いはあっても oligodendroglioma なので，一元的に考えて中枢腫瘍は髄液播種により生じたものと考えたい。

中里洋一（群馬大学） ①腫瘍の診断としては，初回，2 回目の標本は low grade oligodendroglioma ですが，3 回目，4 回目の摘出標本は，核異型，cellularity，血管内皮細胞の増殖などの点から anaplastic oligodendroglioma と考えられる。

②腫瘍の電顕像は oligodendroglioma としても矛

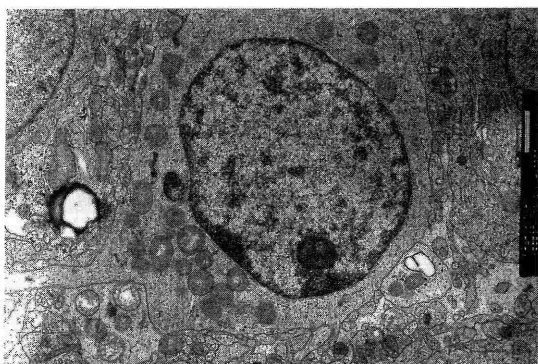


図1 核は大型円形で核内クロマチンは均一または核周囲に遍在した。細胞質は各種細胞内小器官を含み球状ミトコンドリアが多数みられた。

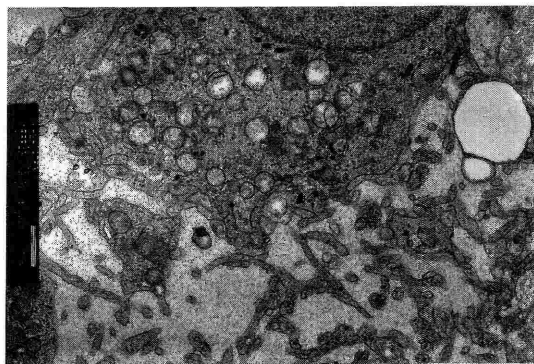


図2 不規則な cytoplasmic process を無数に持つ。  
(1, 2 とも electron microscopy×15,000)

盾しない症例と思う。ただし oligodendroglioma に特異的な電顕的所見はなく、わずかに多角形結晶状構造が報告されているのみである。

鷲山和雄（新潟大学） 組織像が極めて類似していること。脳表に顔を出していることが組織学的にも確認できることから、播種として良いと思われます。

#### 4. Oligodendroglial tumor の 3 例

石内 勝吾<sup>\*\*</sup>, 中里 洋一<sup>\*\*</sup>, 田村 勝<sup>\*\*\*</sup>

\* 伊勢崎市民病院脳神経外科

\*\* 群馬大学医学部第一病理

\*\*\* 同 脳神経外科

Oligodendroglial tumor の histogenesis を解明するために、ホルマリン固定パラフィン包埋切片, tissue print specimen, 培養細胞を材料として、その immunophenotype を cell type-specific な抗体を用いて解析した。症例は、53歳, 43歳, 23歳の全例女性の前頭葉腫瘍患者で後 2 者は基底核にも浸潤していた。全例で gliofibrillary oligodendrocytes (GFOC) と morphological characteristics of miniature gemistocytes (minigemistocytes : MG) を認めた。1 例では、典型的な gemistocytes の混在を認めた。Tissue print 標本上、小形円形な細胞で O4, Galc が陽性で、GFOC, MG の中には、GFAP と O4, Galc を coexpress する細胞もある。細胞は、総べて A2B5 陽性で O-2A lineage と考えられた。培養は、explant culture method で 10% 血清下 (FCS) で施行した。8-15 $\mu$ m の小型円形細胞の増殖を認め、これらの細胞は、O4, A2B5 陽性で、GFAP が perinuclear に陽性を示すものもある。培養日数が進むと核が偏在し plump な胞体をもつ process-bearing astrocytes が出現すると GFAP 染色性が高まり、O4, Galc の染色性が低下する。この所見は、FCS という microenvironmental factor によって、immature oligodendrocytes のマーカーである O4 や Galc 陽性の小型円形細胞が process-bearing astrocytes (GFAP<sup>+</sup>, A2B5<sup>+</sup>) へと変化したものと考えられる。以上の培養所見より、いわゆる oligodendrogloma cell は未熟な oligodendrocytes のマーカー (O4<sup>+</sup>, Galc<sup>+</sup>) が陽性でミエリン関連抗原 (MBP<sup>-</sup>, PLP<sup>-</sup>) は陰性でその immunophenotype は pre-oligodendrocytes と同様であり、microen-

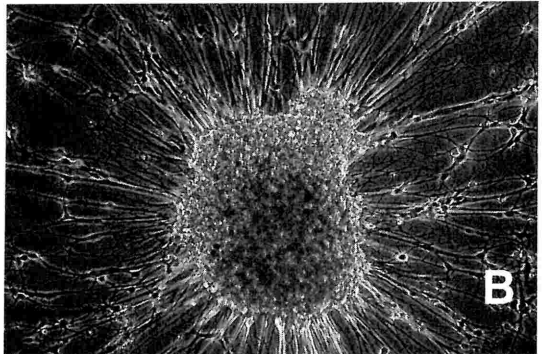
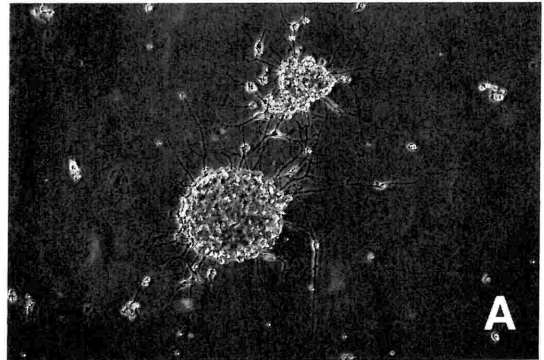


図 A 培養24hr 後、小型円形な oligodendrogloma 細胞がフラスコ底面に定着し増殖し始める。

図 B 培養14日目. explant より cellular process の増殖と process bearing-astrocytes の出現が認められる。

vironmental factor (FCS) により perinuclear region より GFAP 陽性像を示し (vivo の GFOC に相等), 次第に type 2 astrocytes (minigenistocytes を経て gemistocytes) へと変化する potential を保持するものと考えられる. これらの所見は, GFOC, minigemistocytes, gemistocytes がそれぞれ別々の

細胞の mixture ではなく, 共通の前駆細胞 (pre-oligodendrocytes) に由来することを強く示唆するものである. また, in vitro における type 2 astrocytes の counterpart が抽出標本上の minigemistocytes や gemistocytes である可能性が考えられる.

## 5. 多数の神経原線維変化の出現を認めた ganglioglioma の1例

林 森太郎\*, 亀山 茂樹\*\*, 福多 真史\*\*, 高橋 均\*

\* 新潟大学脳研究所病理学分野

\*\* 国立療養所西新潟中央病院脳神経外科

症例: 手術時51歳, 男性 (NB 12213). 生後6ヶ月時, 発熱. その後左片麻痺, 精神発達遅滞を発症. 45歳時, 全般発作発症. CT で右前頭葉に嚢胞性病変を指摘され抗てんかん薬を投与されたが, その後めまいの後に意識消失となる発作が出現, 徐々に頻度が増加し2~3回/月となる. 51歳時, 道路で転倒し某院搬入. てんかん発作による転倒が疑われ国立療養所西新潟中央病院へ転入院. 発作時脳波で右頭頂後頭葉に棘波を認め, 頭部MRI では右前頭葉に, 前方に cyst, 後方には一部石灰化を有し単純撮影で等信号, Gd で増強される mass を認める. 弾性硬, 部分的に非常に硬い腫瘍が全摘出された.

組織所見: 摘出組織は6.5×3.5×2 cm 大で, 表面は顆粒状, 灰白調を呈している. 光顕上は, 細胞密度低~中等度の spindle-shaped, fibrillary cells から成り, 全体に astrocytoma あるいは subependymoma を思わせる像を呈しているが, 細胞の clustering はそれ程顕著ではない (図1A). 電顕上, 胞体内あるいは

細胞間に微絨毛, 線毛, 接着装置を認める (図1B). またやや大型で核小体の明瞭な neuron と考えられる細胞が, 部位によっては大小不同, 多数散在し, 多くはアルツハイマー神経原線維変化 (NFT) と見なし得る胞体内封入体を有している (図2A). NFT は TAU-2・AT8 陽性 (図2B). 電顕的に neuron 胞体内にはときに多数の dens core vesicles が認められ, 胞体および突起内の NFT は twisted および straight tubules から成る (図2C). 老人斑 (-). 血管周囲性リンパ球浸潤 (+). 石灰化 (+). また血管の壁はしばしば硝子様肥厚を示している.

まとめ: 本例では, 腫瘍を構成する多くの神経細胞の胞体および突起に NFT を認め, それは免疫組織化学的, 超微形態学的に Alzheimer 病で認められるそれと区別できなかった. また本例の ganglioglioma の glial component は, ependymoma の性格を有しているのでは, と考えられ, 極めて興味深い症例である.

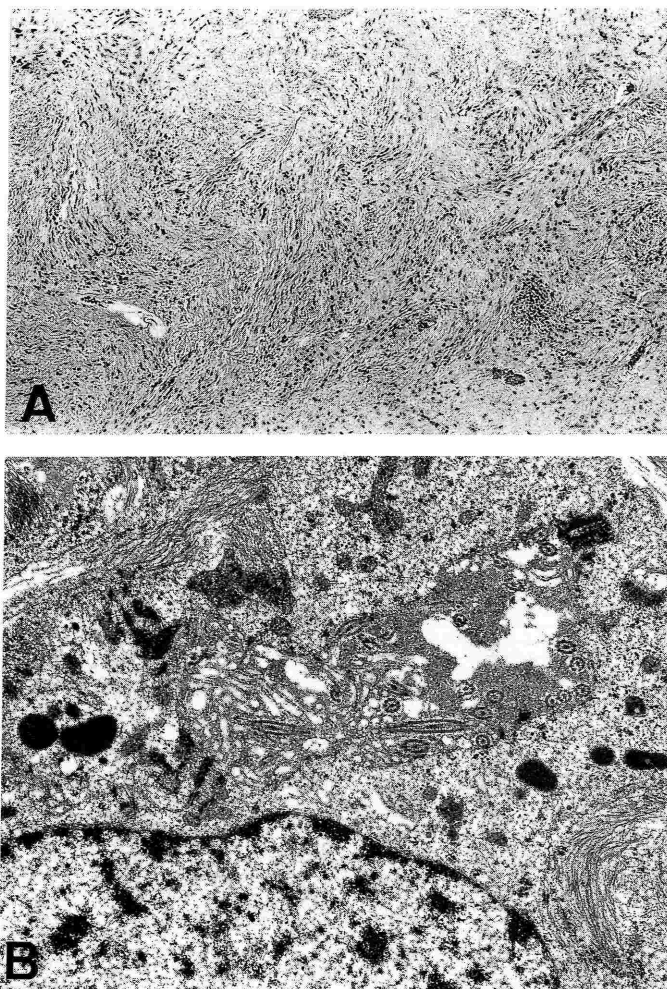


図 1 (A) The tumor consisted of the fibrillary glial cells. H&E  $\times 60$ . (B) Electron micrograph showing junctional complexes and a cluster of microvilli and cilia.  $\times 9000$ .

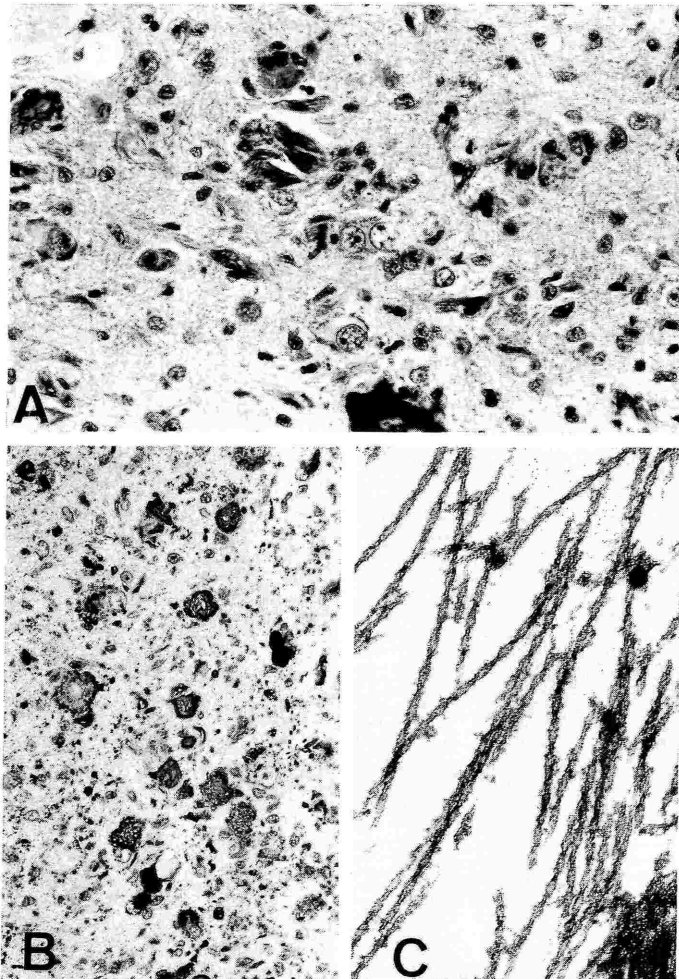


図2 (A) Neurofibrillary tangles in the neuronal cell bodies. H&E  $\times 280$ . (B) All tangles positive with AT8.  $\times 220$ . (C) Twisted tubules in the neuronal processes.  $\times 42000$

## 6. 白質の壊死巣と海綿状変性を伴った毛細血管拡張性失調症の一部検例

神谷 誠\*, 新井 華子\*, 佐々木 惇\*, 平戸 純子\*

中里 洋一\*, 坂爪 由夏\*\*, 岡本 幸市\*\*

\* 群馬大学医学部第1病棟

\*\* 同 神経内科

はじめに：大脳・小脳白質の巣状壊死と海綿状変性、大脳皮質の血管周囲性海綿状病変を伴った毛細血管拡張性失調症（AT）の一部検例を経験したので報告する。

症例：症例は26歳、男性、幼小時より精神発達遅滞、感染症を繰り返し、19歳小脳性失調症状出現し、24歳毛細血管拡張性失調症と診断された。25歳より、杖歩行困難、構音・嚥下障害、傾眠を伴い群馬大学医学部神経内科入院。頭部 MRI にて脳内に多発する T1 low, T2 high の mass lesion を認めた。同脳外科にて needle biopsy 施行、診断は necrosis with edema & gliosis であった。26歳全身状態が徐々に悪化し死亡した。

病理学的所見：脳は 835 g で全体にわたり萎縮性であった。大脳は側脳室が拡大し、白質内に小豆大から拇指頭大の黄白色病巣が数個見られた。本症例に見られる AT に典型的な神経学的所見として、大脳では皮質の

astrocytosis、神経細胞の萎縮、軟膜小動脈の硝子変性、下垂体前葉の巨核細胞出現が、小脳ではびまん性小脳萎縮、Purkinje 細胞の萎縮・脱落、顆粒層の gliosis、錐細胞脱落、白質の gliosis、歯状核の萎縮、細動脈壁の硝子化が、脊髄では前角細胞の萎縮、前皮質脊髓路・外側皮質脊髓路・薄束・後脊髄小脳路の有髄線維の減少が認められた。また、一般臓器では胸腺の欠如、精巣の萎縮、諸臓器の感染症が認められた。従来の AT 症例にない神経学的所見として、大脳皮質の血管周囲性海綿状変性、大脳・小脳白質の多発性凝固壊死・石灰化・海綿状変性が認められた。

問題と討論：大脳皮質の血管周囲性海綿状変性は、その周囲の神経細胞に虚血性変化が認められ、この病巣が虚血による可能性が示唆された。また、大脳・小脳白質の多発性凝固壊死病巣は、白質を多発性におかす病変で

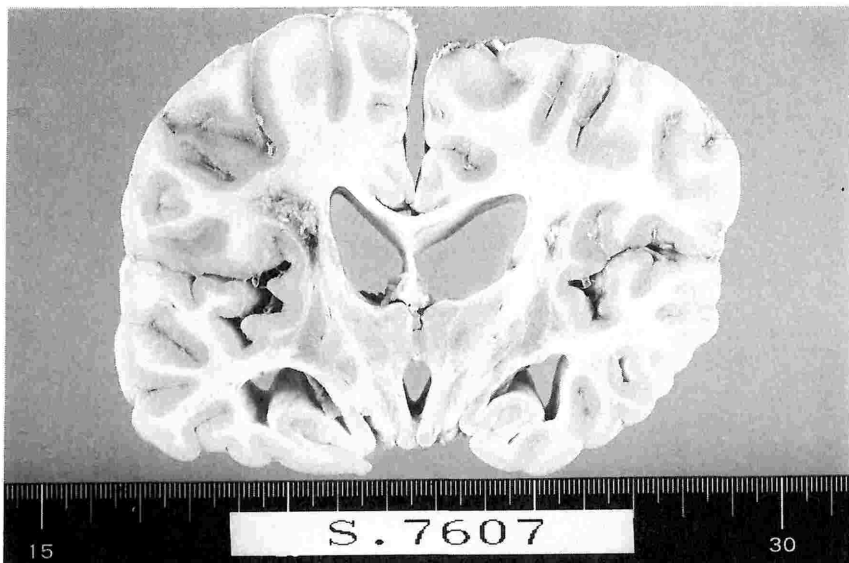


図1 乳頭体を通る断面で、両側側脳室の拡大、被殻、淡蒼球の萎縮が見られた。白質では散在性に黄白色の病巣が認められた。また、この白質の黄白色の病巣は大脳の他の断面や小脳の断面においても認められた。



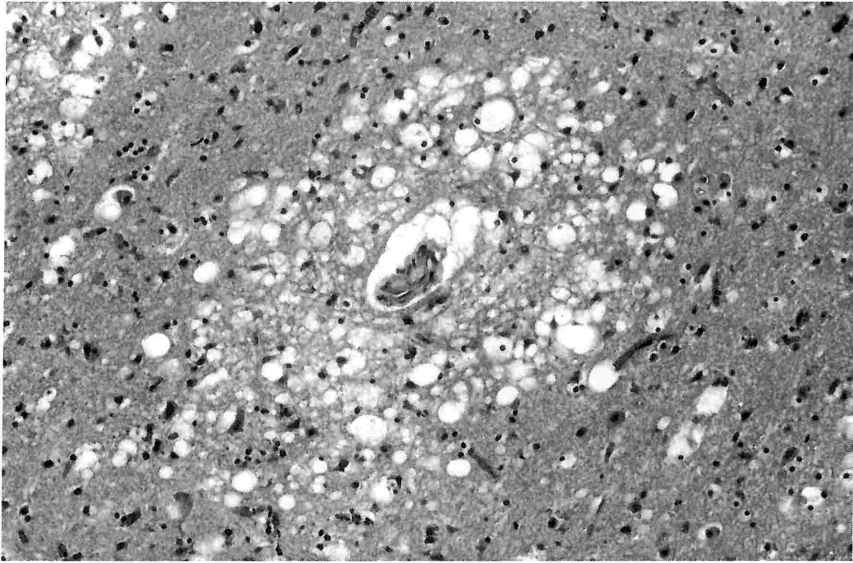


図2 大脳皮質にび漫性に、血管周囲性の海綿状変性が認められた。(HE, ×50)

あり、進行性多発性白質脳症（PML）等が考えられたが、JC virus 抗体による検索は陰性であった。

#### 〔討論〕

生田房弘（新潟脳外科病院） 座長の若林先生に PML ではないのかと問われて見せてもらいました。PML を強く私も疑いました。それは後頭葉の白質壊死巣内に散在する Oligodendroglia 様細胞の核内に充満しているヘマトキシリンに濃染するものの存在であります。私が1960年代に当時日本で知られていた6例の PML 例に認めたようなキレイな multifocal な壊死ではないのですが、やはりうろこ状でその原形のような形も広範な壊死巣内に認められることと、そこに奇怪で

巨大な GFAP (+) Astrocyte がみられる点からも PML を考えてみる必要があるように思いました。1960年代以後の例では広範な壊死巣を示す例もありますので、是非、まず「もどし電顕」で見ても戴ければと思いました。

中里洋一（群馬大学） 白質病変の成り立ちについて PML とのご指摘をいただきありがとうございます。本例は脳生検が行われた際に、PML を疑い標本を北大の長嶋教授に PML 抗体によって染色していただきました。その結果は陰性でありましたので、その後は他の原因を考えて、検索してきました。今回剖検が得られましたので、再度 PML との見方からの検索を行ってみます。

## 7. Chorea にて発症した paraneoplastic striatal encephalitis の一部検例

朴 月善\*, 若林 孝一\*\*, 谷 卓\*\*\*, 森 茂\*\*\*

田中 恵子\*\*\*\*, 石原 法子\*\*\*\*\*, 高橋 均\*

\* 新潟大学脳研究所病理学分野

\*\* 同 脳疾患解析センター

\*\*\* 済生会新潟第二病院神経内科

\*\*\*\* 新潟大学神経内科

\*\*\*\*\* 済生会新潟第二病院病理

症例：死亡時73歳，男性（R12-97）. 1997年5月中旬より情動不安定，呂律が回らない感じ. 6月2日初診. 多弁で，上肢の“chorea 様運動”を認め入院. その後，四肢・体幹・頭部に choreoathetosis ないしは ballism 様の不随意運動が一日中出現するようになった. WAIS-R では言語性 IQ76. 6月中旬より寝たきりとなり意志の疎通は困難. 頭部 MRI では T2 強調画像で両側尾状核の腫大と high intensity (図1). 胸部 X 線および CT で左肺門部腫瘍 (+). CEA は 10.3 と上昇. 血清にて抗 Yo, 抗 Hu 抗体 (-), イムノブロットで 68KDa の band (+). 以上から paraneoplastic encephalitis が疑われた. デキサメサゾン筋注にて症状はやや改善し，簡単な指示に应答するようになったが発語なし. 9月中旬より肺炎を併発し死亡. 全経過4ヶ月.

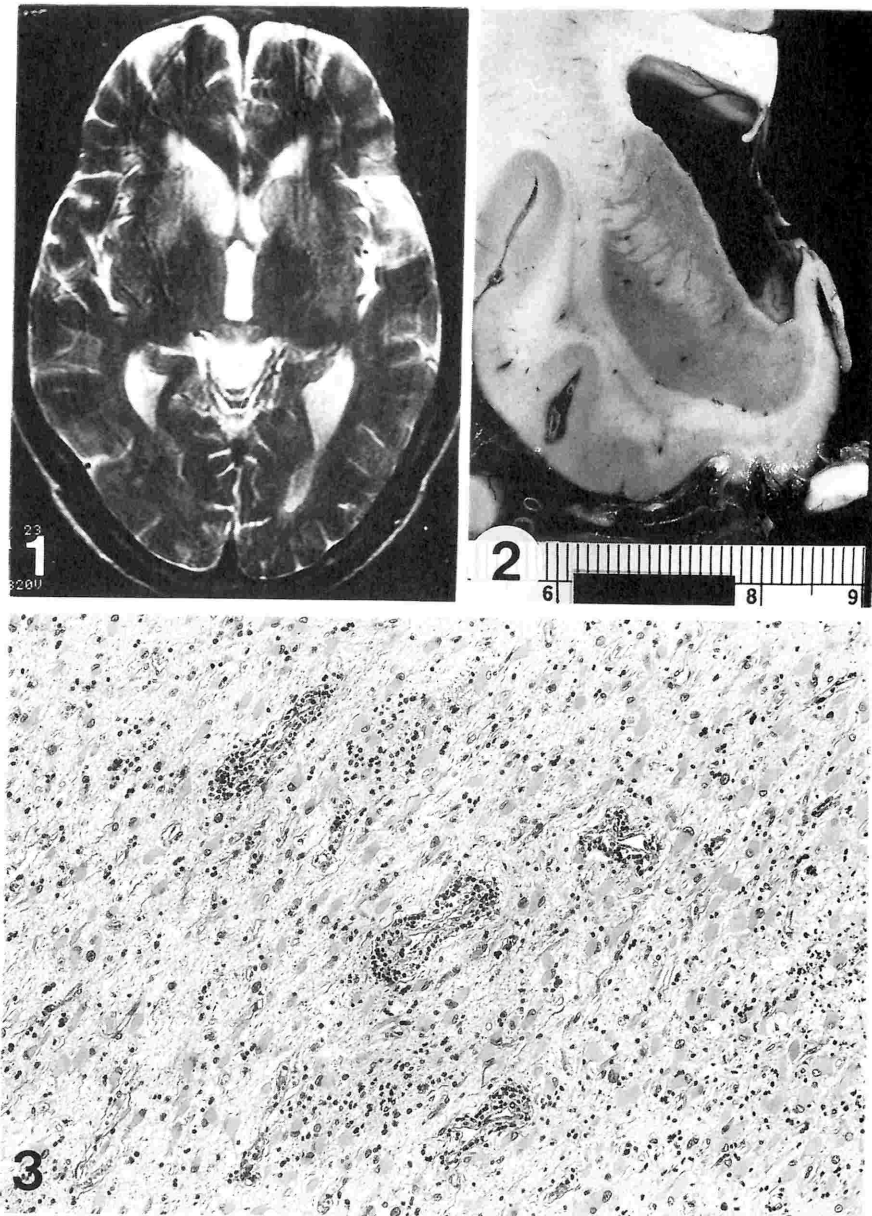
剖検所見：左肺門部の実質およびリンパ節に径3cmの小細胞癌を認めた. 他には転移を認めず. 脳重1200g. 肉眼的に両側尾状核は褐色調を呈し萎縮性 (図2). 組織学的に，尾状核および被殻（特に前方背側部）に血管周囲性リンパ球浸潤とアストロサイトーシスを伴う高

度の神経細胞脱落が認められた (図3). 淡蒼球にもマクロファージの出現を伴う神経細胞脱落が認められた. 小脳では顆粒細胞がびまん性に脱落. さらに，脊髄後索の軽度の変性と後根神経節の神経細胞脱落を認めた.

考察：本例では，最も高度の病変は尾状核に認められ，病初期，chorea 様の不随意運動に加え，多弁，軽度の知能低下が認められた点はハンチントン舞蹈病との類同を思わせ興味深い. 最近 paraneoplastic encephalitis と考えられる例において，稀ながら chorea を呈し，画像所見にて線条体病変が示唆される例のあることが報告されている (Mov Disord 1997; 12: 464, Neuro-Oncol 1998; 36: 185). 本例はその病変が組織学的に確認された最初の剖検例と考えられる.

## 〔討論〕

池田修一（信州大学） 尾状核と被殻は発生学的には同一起源であるのに，この症例では抗神経細胞抗体が尾状核の神経細胞のみを強く選択的に障害している. 何を targeting としてこうした基底核内での選択的神経変性が生じるのか興味のあるところ.



- 図1 死亡3カ月前の頭部MRI (T2強調) : 両側尾状核ならびに被殻前方部の high intensity area を認める.
- 図2 尾状核は高度に萎縮.
- 図3 尾状核は血管周囲性リンパ球浸潤とアストロサイトーシスを伴う高度の神経細胞脱落を呈する (H&E 染色, ×140).

## 8. 臨床的に若年性パーキンソニズムと考えられた一剖検例

石田 千穂\*, 卷淵 隆夫\*, 中島 孝\*\*

福原 信義\*\*

\* 国立療養所犀潟病院 神経病理

\*\* 同 神経内科

症例 (SN 305) は死亡時69歳の男性。家族内に類症なし。48歳歩行障害が出現し, 54歳パーキンソン病と診断され L-Dopa が著効した。55歳頃より wearing-off 現象, 56歳頃よりジスキネジアや起立性低血圧, 64歳より尿閉, 妄想を認めたが, 知的低下や高次機能障害はみられなかった。1996年(69歳)12月肺炎を発症し入院した際には, 幻覚, 妄想あり, HDS-R 21/30, 小

声, 動作緩慢を認めたが, 振戦はなく, L-Dopa が効いている時は ADL はほぼ自立し, 歩行は可能であった。筋トーンスは低下, 頸部と両上肢にジスキネジアを認めた。一旦人工呼吸器を装着し改善したが, 肺炎が再増悪し 3/7 死亡した。全経過21年。発症年齢はやや高齢であるが, 臨床経過, L-Dopa への反応性, ジスキネジアの早期出現などから, 臨床的には石川の提唱する

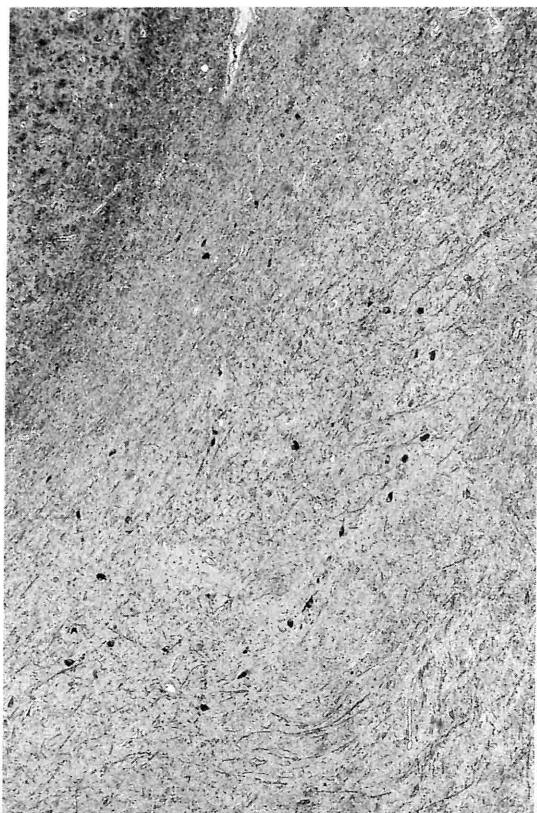


図1 黒質, K-B 染色, 10倍。メラニン含有細胞数の減少を認める。

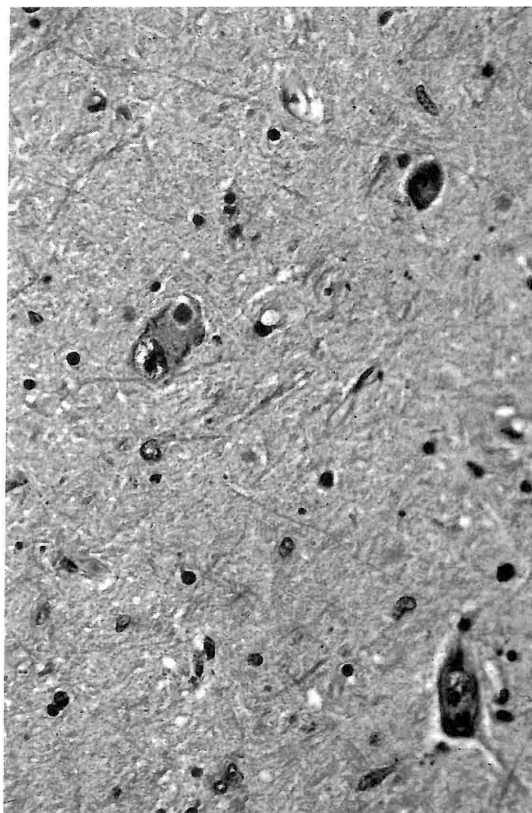


図2 黒質, HE 染色, 100倍。メラニン含有細胞減少, 遊離メラニン, レビー小体, グリオシスを認める。

若年性パーキンソニズムの中の「パーキンソン病 (PD) の若年発症群に類似した症例」と考えられた。

死後約 2 時間で全身解剖が行われ、死因は両側気管支肺炎、その他胃潰瘍、肝内出血を認めた。脳重は 1270 g。肉眼的には黒質と青斑核の色素脱失を認めた。光顕的には黒質では遊離メラニンとメラニン含有細胞の著明な減少とメラニン非含有細胞の減少傾向、グリオシスを認めた。青斑核でもメラニン含有細胞の脱落とグリオシスを認めた。レビー小体は黒質、嗅皮質、マイネルト基底核、青斑核、迷走神経背側核、頸髄・腰髄の中間質、後根神経節、腹腔神経節にみられ、帯状回、海馬傍回でも数個認めた。以上から神経学的には古典的な PD と考えられた。

黒質のメラニンならびに非メラニン含有細胞の減少か

ら、黒質形成不全の可能性を指摘し、PD の若年発症例としての臨床病理学的位置付けについて考察した。討論では、PD 発症時におけるメラニン成熟度の問題、PD での網様質の変化、レビー小体の数、若年性 PD なる臨床概念についてのコメントをいただいた。

#### 〔討論〕

池田修一 (信州大学) 従来若年性パーキンソニズムと言う用語はあるが、“若年性パーキンソン病”と言う概念はなかった。しかし最近数年間臨床的、病理組織学的に若年性パーキンソン病と言う疾患概念が accept されている。本患者はこの範疇に入る患者と考えられます。

## 9. 若年性パーキンソニズムの一部検例

新井 華子\*, 神戸美千代\*\*, 中里 洋一\*

\* 群馬大学第一病理

\*\* 同 第二病理

臨床所見：症例は死亡時54歳、女性。家族内に類症はないが、父方の祖母と母方の祖父がいとこ同士。1968年頃(25歳)より歩きにくくなり、また転倒しやすくなった。1971年(28歳)群大脳外科初診時、軽度の四肢振戦、筋固縮、歩行障害が見られ、諸検査で異常がないことから、若年性パーキンソニズムと診断された。以後 L-Dopa を主とする抗パーキンソン剤を内服し、外来で follow up されていた。症状は緩徐進行性で、歩行障害が次第に増悪し、また寡動症が目立つようになった。薬は中等度有効で、副作用は軽度であった。症状に顕著な日内変動は見られなかった。軽度の介助を要するも日常生活は最期まで可能であった。1997年1月(54歳)より、会話がかみ合わない、廊下で食事をする等の痴呆症状が出現した。半年後、痴呆による断薬のためと思われる悪性症候群を生じ、その発症後6日目に多臓器不全で死亡した。全経過は29年である。

神経病理学的所見：脳重量は 1150 g。肉眼的には黒質、

青斑核の退色と前頭葉の軽い萎縮が見られる。組織学的には、黒質、青斑核に中等度～高度の変性があり(図1)、神経細胞脱落、gliosis, free melanin が認められる。残存神経細胞に Lewy 小体は見られない(図2)。黒質では特に緻密部外側部、内側部に神経細胞の脱落が目立つ。軽度の gliosis がそれらの部分や網様部に見られる。また網様部内側部には多数の polyglucosan body が出現している(1920個/mm<sup>2</sup>)。迷走神経背側核は著変ない。中脳中心灰白質と視床内側核に軽度の神経細胞脱落と gliosis が見られる。その他の脳幹、小脳、大脳皮質、Meynert 核を含む大脳基底核はよく保たれており、Lewy 小体、老人斑、神経原線維変化も認められない。

考察：本例は若年性パーキンソニズムであるが、Lewy 小体の出現する若年性パーキンソン病とは異なっていた。

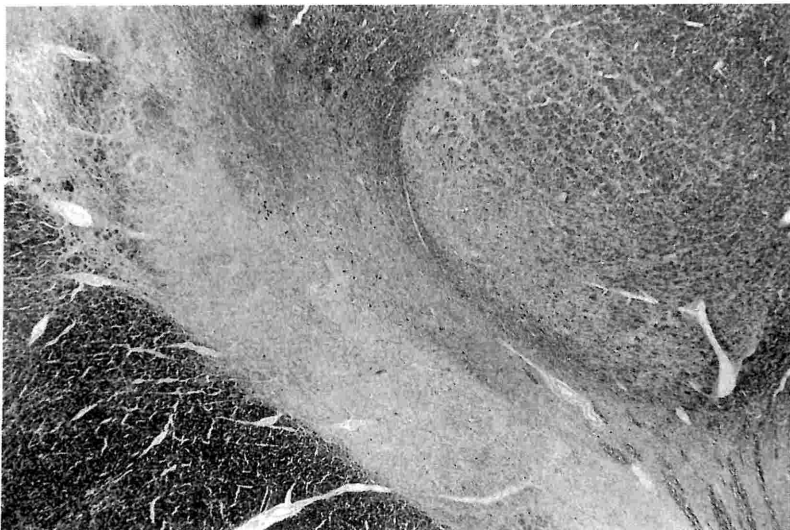


図 1 中脳黒質：中等度～高度の神経細胞脱落を認める。(K.B. 染色,  $\times 10$ )

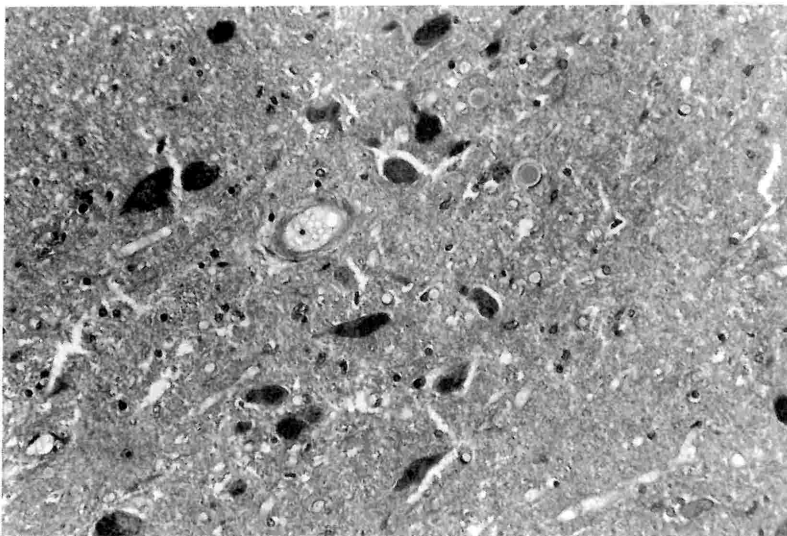


図 2 中脳黒質：残存神経細胞に Lewy 小体は認められない。(H.E. 染色,  $\times 200$ )



## 10. 低酸素性虚血性脳症，中枢神経感染症を合併した筋萎縮性側索硬化症の1剖検例

山内 秀雄，横尾 英明，佐々木 惇  
平戸 純子，中里 洋一  
群馬大学医学部第一病理

筋萎縮性側索硬化症（ALS）に低酸素性虚血性脳症（HIE），中枢神経感染症を合併した症例の神経病理学的検討を行ったので報告した。

症例：症例は死亡時43歳の男性である。家族歴に特記すべき点なし。平成5年8月に右下肢の筋力低下を主訴として群馬大学神経内科を受診した。筋力低下は徐々に進行し，症状，経過から ALS と診断された。平成7年6月に誤嚥性肺炎・右上葉無気肺のため下仁田厚生病院に入院となり，肺炎・敗血症を繰り返した。平成8年2月突然心停止となり数十分ほどで蘇生されたが，以後意識障害，血圧低下を認め，平成9年12月2日に敗血症性ショックで死亡した。

神経病理学的所見：脳重量 1130 g。くも膜は混濁し，中枢神経全体の著明な萎縮，軟化を認めた。組織学的には，ALS の所見として，脊髓前角細胞の消失，錐体路の有髄線維の消失，横隔膜筋肉の神経原性変化を認めたが，クラーク柱，オヌフ核，側角の神経細胞は比較的温

存されていた。Bunina 小体等は認められなかった。HIE としては，中枢神経全体にわたり脂肪貪食細胞の出現，astrogliosis，神経細胞の消失・変性を認め，特に大脳に病変が高度であった。小脳では顆粒細胞の著明な減少とプルキンエ細胞の消失がみられた。敗血症からの中枢神経感染症としては，くも膜の線維性肥厚，好中球浸潤，多数の microabscess を認めた。

一般臓器病理所見：好中球浸潤，microabscess，菌塊の出現が腎（110 g/130 g），尿管，膀胱，膵（115 g），脾（260 g），心（410 g），副腎に多数見られた。

考察：本例は臨床的に ALS と診断され，心停止蘇生後1年10か月経過して敗血症性ショックで死亡した症例（43歳男性）である。HIE，感染症を合併したため中枢神経病変が多彩であり，Bunina 小体が認められなかったが，脊髓病変の分布と性質より ALS が基礎病変と考えられた。

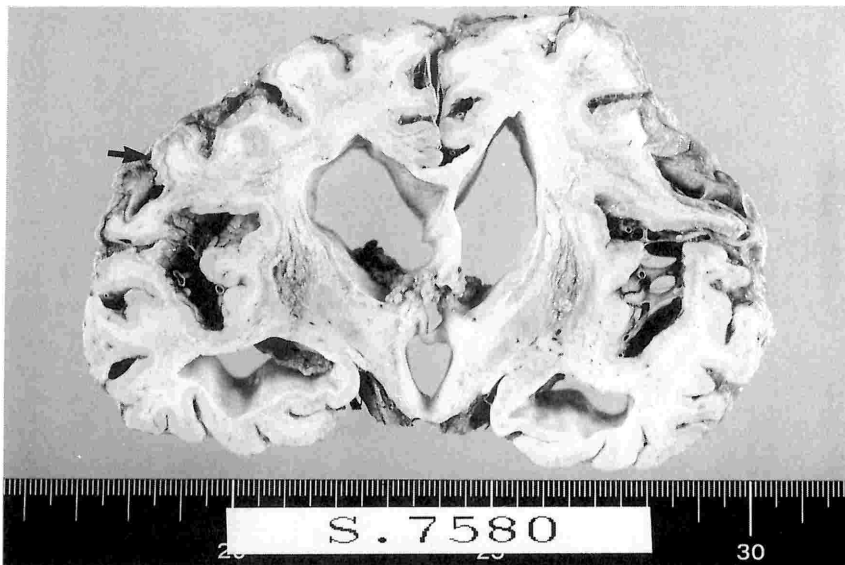


図1 大脳冠状断。著明な萎縮，脳室拡大，白質・基底核の壊死を認める。皮質の一部には層状壊死も見られる（矢印）。



図2 第一胸髄, KB 染色. 側索 (矢印) は染色されず, 前索も著しく染色性が落ちている. 後索 (星印) の髄鞘は比較的残存している. 前角細胞は消失している.

#### 〔討 論〕

生田房弘 (新潟脳外科病院) 広範な大脳皮質, アンモン角錐体細胞, 小脳皮質などを犯しているこのパターンは典型的な乏血性病変と考えるとよいのではないのでしょうか. 低酸素性であれば鳥距野など有機水銀中毒症のそれと区別できない特異な分布を示すことからしても,

脊髄病変についてですが, 大脳半球剥除術例であっても, ワーラーによるものであれば皮質脊髓路などに変性が限局していて, 本例のように側索全体がパーラーを示すということはありません, と思います. 前角細胞も脱落している本例はそれ丈でもどうしても ALS と考えたいのですが.

### 11. 痴呆を伴った筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の一部検例

大原 慎司\*, 露崎 淳\*, 橋本 隆男\*\*

\* 国療中信松本病院神経内科

\*\* 信州大学第三内科

症例: 死亡時71才女性. 嚥下困難, 構音障害で発症. 3か月後の初診時に, 球麻痺と上肢近位筋の筋力低下を認め, ALS が疑われた. この時点では痴呆は認めず. 家族歴はない. 次第に四肢の筋力低下, 筋萎縮が進行し, 寝たきりに近い状態となり約半年後に再入院. 表情は無欲状. 発声, 発語は減少. 保続と模倣行動を認めるが, 簡単な口頭指示には伴う. 首下がりおよび四肢の筋萎縮

が著明. 原始反射陽性.  $^{131}\text{I}$ IMP SPECT で前側頭葉に一致する広範な集積低下を認めた. 嚥下障害に対して気管切開を施行. 死亡前一カ月は追視は保たれていたが, 意思疎通は全く不可で, 著明な首の後屈状態を呈した. 呼吸不全で死亡, 全経過約1年.

剖検組織所見: 脳重は1080g, 肉眼的に前頭葉と側頭葉に強い脳萎縮. 黒質色素はやや退色. 組織所見では,

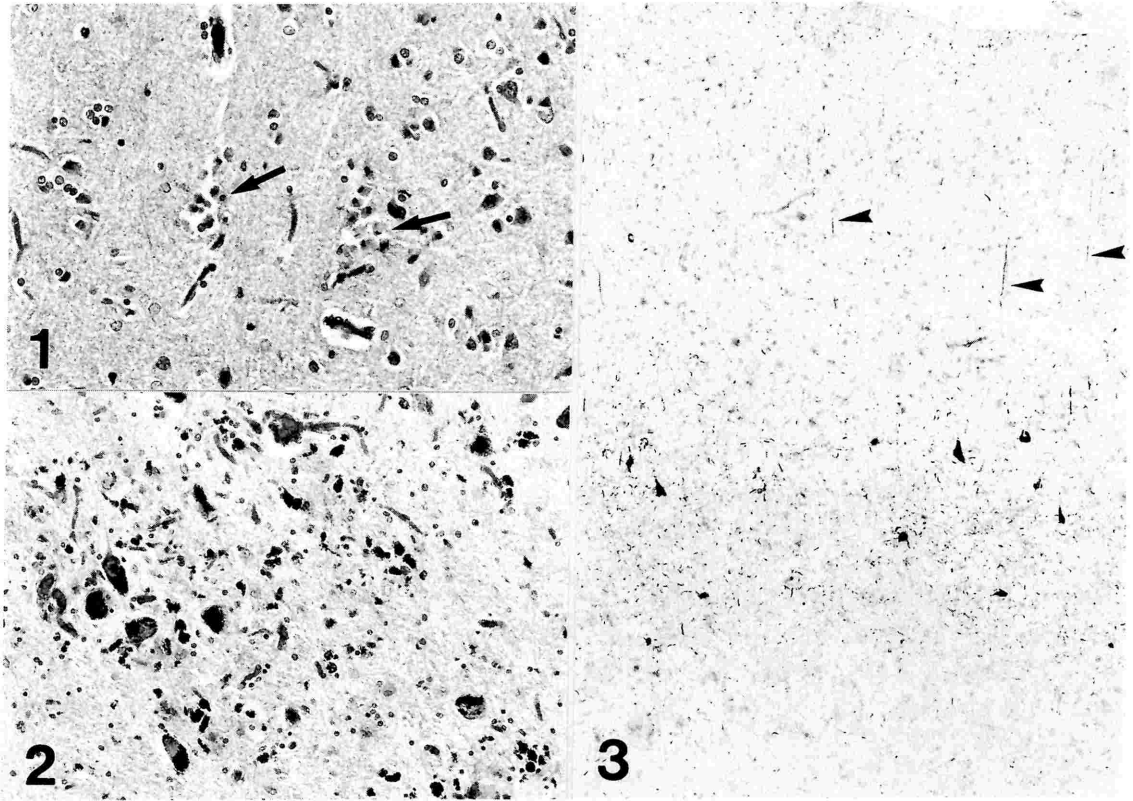


図1 大脳皮質運動領. 個々の Betz 細胞は貪食細胞の集団により置換されている (矢印). H.E. 染色 ×125  
 図2 中脳黒質の外腹側部. H.E. 染色 ×185  
 図3 海馬傍回の AT8 免疫染色. 第2, 3層を中心に多数の陽性細胞を認める. しばしば表層に向かう軸索 (矢印) も陽性に染色される. H.E. ×67

Betz 細胞の高度の変性脱落 (図1) と錐体路変性, 脊髓前角細胞には中等度の脱落と Bunina 小体の出現, レビー様小体, skein 様封入体を認めた. これら ALS に一致する系統変性所見に加えて, 中脳黒質では多数の遊離メラニンを伴う神経細胞の変性 (腹外側にやや強い) を認めた (図2). 老人斑は認めないが, 抗 AT8 抗体による免疫組織染色では, 海馬傍回の皮質2-3層に無数の, 前頭葉皮質には少数の AT-8 陽性の神経細胞や threads を認めた (図3). 前頭葉側頭葉は, 組織学的には非特異的な萎縮の所見で, 白質の gliosis を伴っ

ていたが, 大脳皮質表層の海綿状態は全く認めなかった.

考察: 本例は, ALS としての典型的な組織病変を伴った FTD の一例と考えられた. 文献的に, MND を伴う FTD では黒質病変は高頻度に報告されているが, 異常な tau が組織学的に大脳皮質に認められたとする報告は見当たらない. 本例の大脳皮質に認められた AT8 免疫染色陽性の NFT, threads は加齢の初期病変の可能性もあり, tau の性状については今後の検討が必要である.

## 12. Familial frontotemporal dementia and stomach cancer の 1 剖検例

豊島 靖子\*, 若林 孝一\*\*, 林 森太郎\*, 遠藤耕太郎\*\*\*\*

田中 正美\*\*\*\*, 辻 省次\*\*\*, 高橋 均\*

\* 新潟大学脳研究所 病理学分野

\*\* 同 脳疾患解析センター

\*\*\* 同 神経内科

\*\*\*\* 西新潟中央病院神経内科

症例：死亡時62歳，女性（N12-97）. 1985年（50歳）頃から近所付き合いをしなくなった. 87年，胃癌にて胃亜全摘術. 92年（57歳），簡単な機械の操作が覚えられず，会話で“アレ”，“コレ”などの代名詞が多くなった. 93年2月（58歳），某院神経内科受診. 痴呆，前頭葉症状，腱反射亢進，筋固縮が認められ，CT で脳萎縮を指摘. その後自発性低下，滯続言語，保続が徐々に増強，四肢に myoclonus が出現. 非協力的態度や罵言も認められた. MRI では前頭葉，側頭葉の萎縮が認められた. 95年（60歳），意志疎通不可，自発運動消失，全身性 myoclonus, rigospasticity, 仮面様顔貌. 97年5月（62歳），死亡. 全経過12年. 家族歴では4世代6人に痴呆，2世代4人に胃癌を認め，そのうち2人には痴呆と胃癌の両方が認められている.

剖検所見：一般内臓器では，残胃に径4cmの腺癌を認め，肝に転移. 中枢神経系を含め全身にカンジダ膿瘍が多発. 脳重925g，大脳の萎縮は前頭葉および側頭葉前方部に高度. 組織学的には，前頭・側頭葉，島回，帯状回の皮質Ⅱ，Ⅲ層の神経細胞脱落と軽度の vacuolation が認められ，皮質下白質には高度の線維性グリオーシスが認められた. 黒質，基底核の神経細胞は保たれていた. 病変部を含め，ballooned neuron やタウ陽性

の異常構造物は認められず，老人斑も認められなかった.

考察：本例は病歴から常染色体優性遺伝が示唆され，組織学的に frontotemporal dementia (FTD) の範疇に属する症例と考えられる. FTD では17番及び3番染色体にリンクしている家系が知られている. 17番にリンクした家系ではタウの異常蓄積を伴う例が多く，最近タウ遺伝子に点変異がある家系が報告され注目を集めている. 本家系ではタウの異常蓄積は認められず，タウ遺伝子の既報の変異もないことから，tauopathy を伴う familial FTD とは異なるものと考えられた. 一方，3番染色体にリンクしている家系（Hum Mol Genet 4: 1625, 1995）では，50歳台または60歳台前半に発症し，肉眼的に脳室拡大が強い点，大脳皮質に萎縮はあるがグリオーシスは軽く，むしろ白質の萎縮とグリオーシスが強い点で本例と似ており，さらに ballooned neuron を欠き，タウ陽性構造物，老人斑を認めないという点でも共通している. つまり，現時点では本家系はこの3番染色体にリンクしている FTD に最も酷似している. また，本家系では胃癌の家族内集積があるが，癌抑制遺伝子と痴呆の原因となる遺伝子異常の関連という点からも今後検討する必要があると思われる.

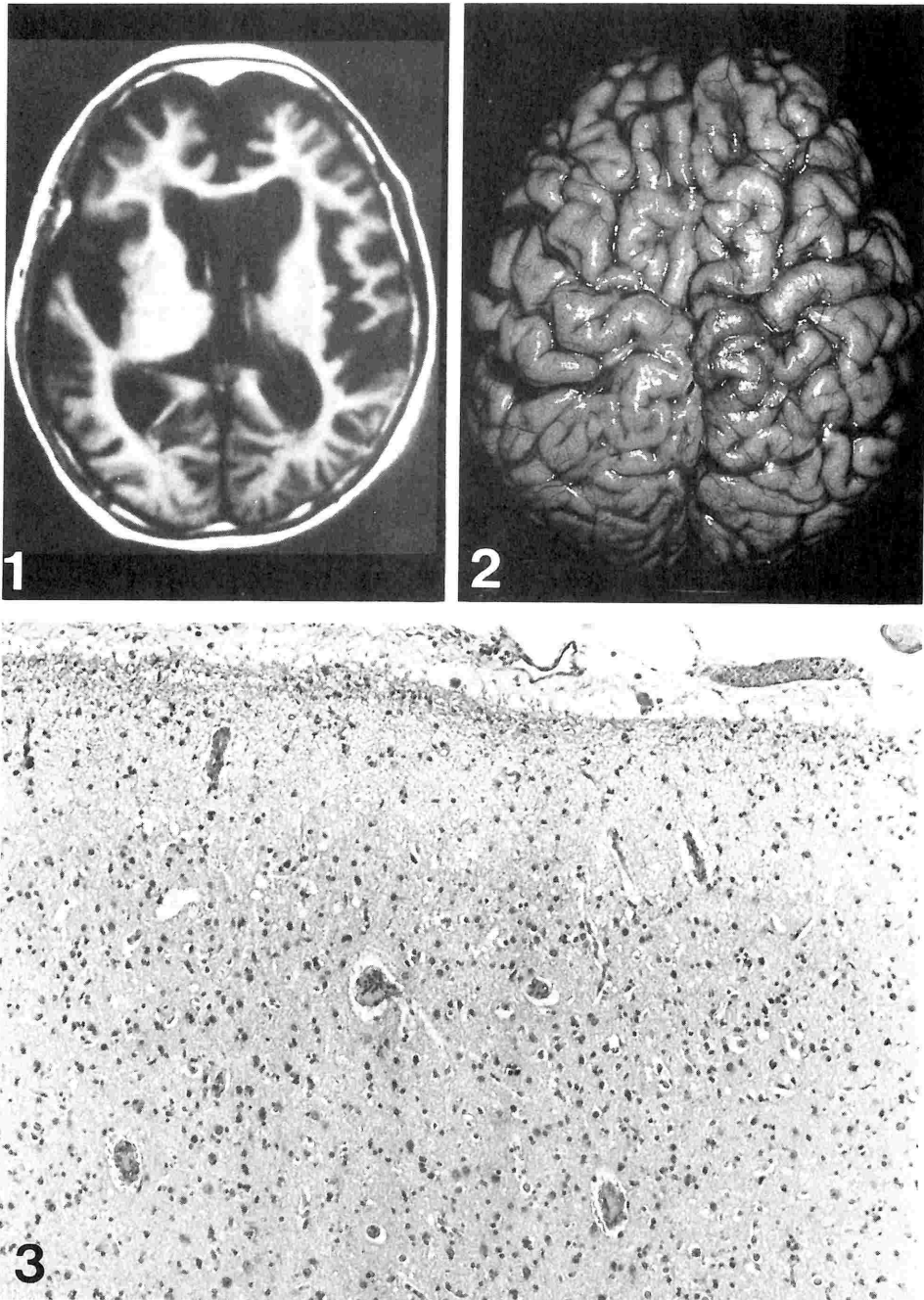


図1 死亡2年前の頭部 MRI T1強調画像. 前頭葉, 側頭葉の著明な萎縮と脳室拡大.  
 図2 解剖時大脳. 両側前頭葉の萎縮.  
 図3 前頭葉皮質組織所見. 神経細胞の萎縮, 脱落と, neuropil の粗鬆化 (HE 染色)

### 13. 橋・小脳変性を伴う corticobasal degeneration (CBD) の一部検例

蘇 牧\*, 吉田 泰二\*, 平田 温\*\*, 畑澤 順\*\*\*

\* 秋田県立脳血管研究センター 病理

\*\* 同 神経内科

\*\*\* 同 放射線科

症例：68歳，男性。1985年（56歳）よりふらつき歩行。89年夏，頭部 CT で小脳萎縮と脳室拡大を指摘。毎週のように転ぶ。90年3月，階段から転落，秋田赤十字病院入院。前傾姿勢，無表情であった。パーキンソン症候群と診断され，抗パーキンソン薬を処方。11月には独歩不能。91年8月，噎せやすく，飲み込みが悪くなったため，当センターへ入院。仮面様顔貌，失見当識，発語は単調でウナリ声，仮性球麻痺，垂直性眼球運動障害，無動，筋固縮軽度，右手の pill-rolling 振戦，強制把握。進行性核上性麻痺が当初疑われた。頭部 CT では，前頭葉，側頭葉および脳幹の萎縮。経管栄養開始，肺炎を繰り返した。92年8月，無言無動症。94年3月，全身性間代性痙攣。頭部 CT および MRI の脳萎縮所見は進行し，脳梁を含め大脳白質の高度萎縮。CBD が考えられた。その後，数回の左顔面中心の部分てんかん発作，抗てんかん薬で一時改善したが，徐々に回数が増えて，12月より重積状態。97年3月に肺炎，18日に心停止。全経過は約12年。

剖検所見：脳重 980 g。前頭葉と脳幹の著明な萎縮。1) 前頭葉，頭頂葉に中等度の神経細胞脱落とグリオシス，広範に ballooned neuron (図 1)。2) 脳梁を含む白質の高度変性。3) 淡蒼球，視床および視索上核

に高度，線条体，前障，乳頭体および視床下核に中等度の神経細胞脱落とグリオシス。4) 黒質に高度，橋被蓋網様核，橋縫線核および橋核に中等度，青斑核に軽度の神経細胞脱落とグリオシス。内側縦束と中心被蓋路，さらに前頭，頭頂側頭橋路および橋横走線維は高度の変性 (図 3)。下オリーブ核は仮性肥大。5) 歯状核の神経細胞脱落とグルモース変性，Purkinje 細胞の中等度脱落と Bergmann グリア増生。6) 脊髄には両側の錐体路の変性。7) 上記した皮質，皮質下諸核および白質の病変分布に一致して，好銀性神経細胞内封入体，astrocytic plaque, coiled body および thread が広範に認められた (図 2)。なお，右側中および前大脳動脈皮質枝支配領域と両側の基底核に多発性脳梗塞。

考察：本例は高度の皮質下諸核の変性を示す CBD と考えられた。下オリーブ核の仮性肥大は中心被蓋路の変性による二次変性であると推定した。一方，橋底部および小脳皮質の変性に関しては，線条体，橋核および小脳白質に認められるグリア細胞内好銀性封入体は，いずれも抗ユビキチン抗体染色で陰性であることから，多系統萎縮症の合併より CBD の病変が広がったものと考えたい。



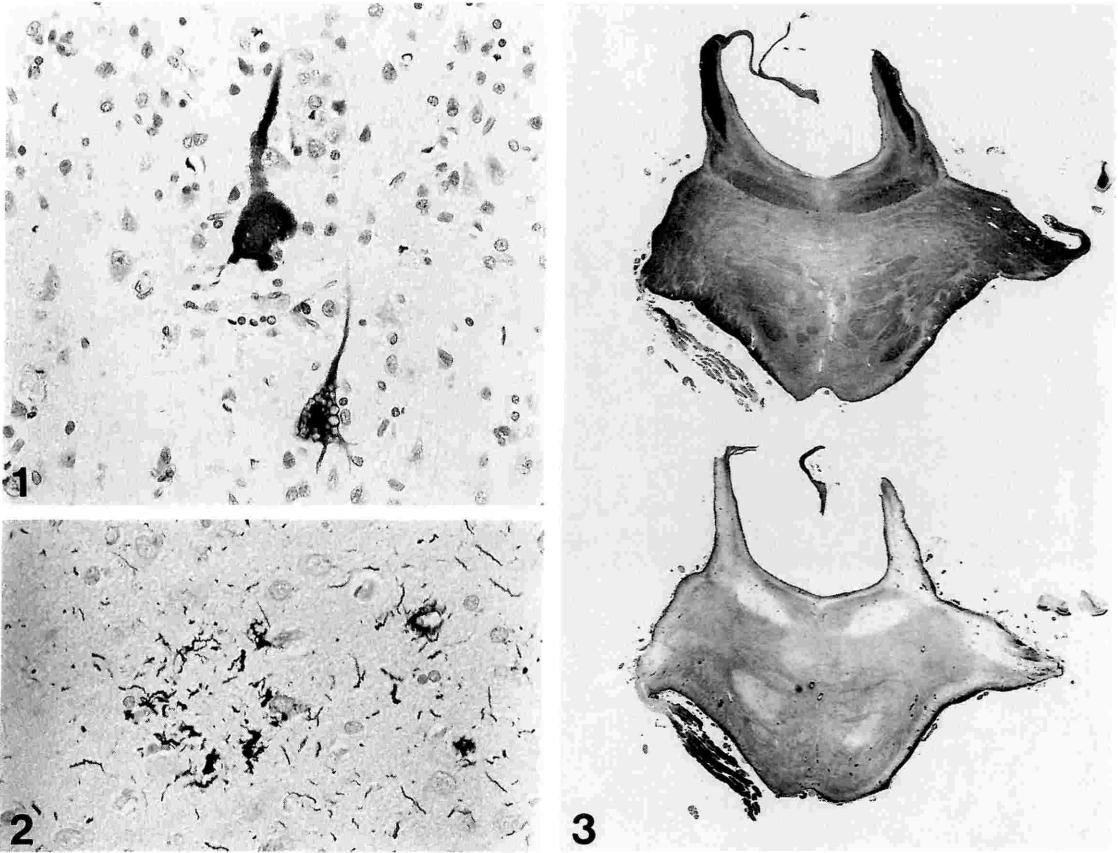


図1 上前頭回皮質第5層に認められた ballooned neuron.  $\alpha$  B crystallin 免疫染色； $\times 230$ .  
 図2 上前頭回皮質に認められた astrocytic plaque と neuropil thread. Gallyas-Braak 染色； $\times 350$ .  
 図3 橋底部および被蓋の高度の萎縮. 上：HE&LFB 染色；下：Holzer 染色.