

2 中枢神経病変を有する成人ランゲルハンス細胞組織球症の1剖検例

○山田 光則¹, 小出 隆司², 藤尾 由美³
屋代 英樹⁴, 内藤可奈子², 田川 朝子²
川島 裕平³, 木花いづみ³, 亀山 香織⁵
上野 彰久⁵, 松本 有機⁶

信州大学医学部神経難病学¹
平塚市民病院神経内科²
同 皮膚科³
同 放射線科⁴
慶應義塾大学医学部病理学⁵
信州大学医学部病理組織学⁶

【はじめに】ランゲルハンス細胞組織球症(LCH)は小児の組織球増殖性疾患である。少数例において中枢神経病変の合併が知られており、その実態としてLCH肉芽腫の形成の他に、神経変性病変と記述される病態不明な病変の存在がごく少数ながら報告されている。成人発症のLCHは極めて少なく、脳内病変を有する成人例の剖検報告は肉芽腫性病変を呈する少数例に限られている(J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1993; 56: 1008-1012)。今回、神経変性病変を有する成人発症LCH剖検例を経験したので提示する。

【症例】死亡時77歳、女性。家族歴なし。74歳時、背・腹部に皮疹が出現し、皮膚生検にてLCHと診断された。同時期から多弁、歩行時のふらつき、記憶力低下、めまい、構語障害が出現。頭部画像で、橋背側部、小脳歯状核周囲に斑状の病変を認めた。免疫グロブリン静注療法などが行われたが効果は乏しく、肺炎で死亡された。

【病理所見】一般内臓器では、原発部位の皮膚以外にLCH病変は認められなかった。脳重1,010g。肉眼的に、境界不鮮明で灰白色調の病変が両側の基底核およびその近傍、小脳歯状核周囲に認められ、髄鞘染色では、橋にも多発性、融合性の病変が観察された。組織学的にこれらの病変では、反応性アストロサイトと活性化ミクログリアの著明な増生がみられ、マクロファージの浸潤を伴う組織破壊が認められた。病変部にはRosenthal線維の出現、ヘモジドリン沈着が観察され、血管周囲性に主としてCD8陽性のTリンパ球浸潤が軽度ながら認められた。こうした粗大

病変に加え、同性状の微小病変が大脳皮質・白質、海馬、扁桃体、視床、小脳皮質・白質等に多発しており、近傍の神経細胞脱落、組織障害を伴っていた。脳内のいずれの病変にもCD1a陽性組織球は認められなかった。一方、硬膜内面には結合織の増生を示す肉芽腫性小結節病変が散見され、これらには少数ながらCD1a陽性細胞が認められた。

【問題点】本例の脳病変は、小児LCH報告(Brain, 2005; 128: 829-838)の症例12に酷似している。脳内病変にはCD1a陽性細胞が観察されないことから、これらはLCH本来の病変(肉芽腫性病変)ではなく、サイトカインや抗体の関与など傍腫瘍性に形成された炎症性病変の可能性が考慮される。病変はアストロサイトの反応が強く、硬化性とも表現可能な特徴を有しているが、その形成機序は不明である。

3 左小脳橋角部に実質外腫瘍として発生したH3F3A K27M変異を伴う胎児性腫瘍の1例

○前原 龍郎¹, 信澤 純人¹, 出口 彰一²
三矢 幸一², 林 央周², 大石 琢磨³
角田 優子³, 杉野 隆³, 横尾 英明¹

群馬大学大学院医学系研究科
病態病理学分野¹
静岡県立がんセンター 脳神経外科²
同 病理診断科³

【臨床経過】51歳、男性。頭痛、吐き気、ふらつきで発症し、1ヶ月後に左顔面の感覚障害、軽度の小脳失調が出現した。頭部MRIでは左小脳橋角部に腹側へ突出する境界明瞭な腫瘍性病変を認め、同部位はT1低信号、T2低信号、拡散制限および造影効果を認めた。開頭腫瘍摘出術施行予定であったが術中腫瘍内出血を生じ、生検で終了した。術後放射線を施行したが、全身状態は悪化し術後66日目に死亡した。

【病理所見】壊死組織や出血を背景に、N/C比の高い未分化な腫瘍細胞が高密度でびまん性に増殖している。核はクロマチンに富み、類円形、楕円形、角張ったものなどが見られ、大きさは比較的均一だが、多核や大型核を有する腫瘍細胞が散見さ

れる。核の包み込み像や鋳型像も散見される。細胞間には neuropil 様の細線維性基質が少量見られる。核分裂像やアポトーシスが目立つ。血管周囲には好酸性硝子様あるいは線維性の広い細胞質と多極性の突起を有する異型アストロサイトの増殖が一部に見られる。免疫染色では synaptophysin は未分化な腫瘍細胞および基質に陽性。GFAP は異型アストロサイト、および一部の未分化な細胞に陽性。Olig2 は未分化な細胞を主体に陽性。H3K27M は腫瘍細胞に陽性。H3K27me3 は減弱傾向がみられる。ATRX は陽性。

【遺伝子解析結果】*H3F3A* K27M 変異あり。*TP53* Y220N (exon6) 変異あり。*IDH1/2*, *HIST1H3B*, *TERT* promoter 変異なし。

【DNA メチル化解析】Diffuse midline glioma H3 K27M mutant に分類された。

【問題点】形態学および免疫組織学的には一部にグリアへの分化を伴う胎児性腫瘍と考えられるが、調べた限り *H3F3A* K27M を有する胎児性腫瘍の症例は報告されていない。また、遺伝子変異および DNA メチル化解析結果は diffuse midline glioma, H3 K27M-mutant に相当するが、cIMPACT の定義 (infiltrative, midline, high-grade glioma with predominantly astrocytic differentiation, H3 K27M mutation) を満たさない。胎児性腫瘍と high-grade glioma は治療法も異なるため、本症例のような症例の治療法について御意見を伺いたい。

4 外科的介入を受けていない症候性もやもや病の 1 剖検例

○齋藤 祥二^{1,2}, 齋藤 理恵¹, 中原 亜紗¹
長谷川 仁², 田口 貴博³, 上村 昌寛⁴
本多 忠幸⁵, 伊藤 靖⁶, 小野寺 理⁴
梅津 哉⁷, 藤井 幸彦², 柿田 明美¹

新潟大学脳研究所 病理学分野¹

同 脳神経外科学分野²

同 脳神経内科学分野⁴

新潟大学医学部 臨床病理学分野³

新潟大学医歯学総合研究科

救命救急医学分野⁵

新潟大学医歯学総合病院 病理部⁷
信楽園病院 脳神経外科⁶

【臨床経過】死亡時 50 歳、女性。家系内に類症なし。2 歳時に一過性の左片麻痺発作が繰り返し出現するようになり、3 歳でもやもや病と診断された。学童期に発作は減少し消失。血行再建術は希望されず未施行であった。49 歳時に右尾状核頭の脳出血を発症。保存的に加療された。日常生活はほぼ自立し、在宅へ復帰。50 歳時、自宅で突然倒れ救急搬送。救急隊接触後に心肺停止となった。その後自己心拍は再開したものの、意識は戻らず蘇生後 16 日目に永眠した。

【剖検所見】脳重 870 g (小脳 + 脳幹 100 g)。大脳皮質は広く高度の hypoxic/anoxic brain を呈していた。両大脳分水嶺領域に陳旧性梗塞を、右尾状核頭に陳旧性出血を認めた。肉眼的に内頸動脈は終末部で細線化し、その周囲で複数の異常血管が発達していた。組織学的には内頸動脈サイフォン部を主体に内膜肥厚、内弾性板の断裂・多層化、中膜の菲薄化を認め、内腔は高度に狭窄していた。一方、硬膜内、髄軟膜動脈、実質内の小動脈 (100-1000 μm) は内弾性板が相対的に厚く、その折込の深度は増していた。中膜の菲薄化は共通していた。電顕では、内頸動脈の内膜から中膜にかけて、小型類円形化した平滑筋細胞を認めた。椎骨・脳底動脈、一般内臓器の動脈径は保たれ、組織学的にも脳動脈で観察された異常所見は認められなかった。肺動脈内には血栓を認め、心肺停止の原因と考えられた。遺伝子解析では *RNF213* 遺伝子に p. R4810K 多型のヘテロ接合体を認めた。

【まとめ】内弾性板を含む内膜や中膜の病理像について、頭蓋内内頸動脈近位部とそれ以遠の血管では相違点と共通点があった。また、電顕上、病的動脈の平滑筋細胞は通常とは異なる形態を示した。これらの意義や特異性、本例の Arteriopathy としての病態についてご意見を伺いたい。