

#### 4 H3F3A G34R が認められた cerebral hemispheric glioblastoma の 1 例

○塚本 佳広<sup>1)2)</sup>・野澤 孝徳<sup>1)2)</sup>  
 伊藤 絢子<sup>2)</sup>・阿部 英明<sup>1)</sup>  
 小倉 良介<sup>1)2)3)</sup>・五十川瑞穂<sup>1)5)</sup>  
 藁田 学<sup>1)2)</sup>・青木 洋<sup>1)4)</sup>  
 岡本浩一郎<sup>1)</sup>・高橋 均<sup>2)</sup>・藤井 幸彦<sup>1)</sup>  
 柿田 明美<sup>2)</sup>

新潟大学脳研究所脳神経外科学分野<sup>1)</sup>  
 同 病理学分野<sup>2)</sup>  
 桑名病院脳神経外科<sup>3)</sup>  
 新潟市民病院脳神経外科<sup>4)</sup>  
 県立がんセンター病院脳神経外科<sup>5)</sup>

【はじめに】細胞形態が未分化な High grade glioma と CNS-primitive neuroectodermal tumor (CNS-PNET) の組織学的鑑別診断は困難なことがある。近年, pediatric high-grade astrocytic tumors に特徴的な histone 遺伝子の変異が同定され, 一つの疾患概念と捉えられるようになった。今回我々は, CNS-PNET と組織診断した一症例を対象に histone 遺伝子を解析したところ, cerebral hemispheric glioblastoma of childhood の分子病理学的 profile とされる変異を認めた。その意義を考察する。

〔症例〕20代女性。頭痛を主訴に来院。右前頭頂葉脳腫瘍の診断で摘出術を施行した。組織学的に, 腫瘍は N/C 比の高い未分化細胞が細胞密度高く認められた。免疫組織化学では, 腫瘍は synaptophysin, Tuj-1, p53 に陽性, Olig2, MGMT, mIDH1 (R132H) に陰性であった。CNS-PNET と組織診断した。全脳全脊髄照射を施行し MRI 上の病変は消失。その後 PE 療法 (carboplatine, etoposide) を施行した。治療開始から 23 ヶ月で MRI 上の再発を認め ICE 療法 (ifosfamide, CDDP, etoposide) を施行したが腫瘍は増大した。Temozolomide 維持療法を開始し一時的に腫瘍の縮小を得たが, 再度腫瘍は増大し, 経過 33 ヶ月で死亡した。Paraffin 包埋組織から DNA を抽出し histone 遺伝子を解析したところ, 蛋白変異 H3F3A G34R を認めた。

【考察】本例の histone 遺伝子変異は, 小児の大

脳半球に発生する glioblastoma を特徴付けるものと考えられつつある。組織学的所見や他の遺伝子 (TP53 や ATRX など) 情報を合わせ, 本例をどのように捉えたらよいか, ご意見を伺いたい。

#### 5 CADASIL 姉弟剖検例の臨床病理所見

○齋藤 理恵<sup>1)2)</sup>・豊島 靖子<sup>1)</sup>  
 鈴木 正博<sup>4)</sup>・田中 政春<sup>5)</sup>・野崎 洋明<sup>3)</sup>  
 小野寺 理<sup>2)</sup>・高橋 均<sup>1)</sup>・柿田 明美<sup>1)</sup>

新潟大学脳研究所病理学分野<sup>1)</sup>  
 同 神経内科<sup>2)</sup>  
 同 医学部保健学科検査技術科学専攻<sup>3)</sup>  
 特定医療法人楽山会三島病院神経内科<sup>4)</sup>  
 同 精神科<sup>5)</sup>

弟は 63 歳で, その 2 年後に姉は 70 歳で死亡。兄も同病。母と甥に認知症を認めた。既往として弟には高血圧, 姉には糖尿病があった。弟は 40 歳時にラクナ梗塞による複視を, 姉は 54 歳時に物忘れを発症。片頭痛・うつ症状は認めなかった。両者とも経年的に大脳・脳幹に脳梗塞を繰り返し, 頭部 MRI 上白質脳症を呈し階段状に進行した。画像上 CADASIL に特徴的な両側外包の病変はあったものの, 側頭葉前極におよぶ病変は指摘されなかった。死因は両者とも麻痺性イレウスと肺炎であった (弟; 経過 23 年, 姉; 経過 16 年)。臨床経過と家族歴より常染色体優性遺伝性小血管病である Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) が疑われた。

【剖検所見】脳重は弟 970g (大脳 830g, 小脳・脳幹 140g), 姉 900g (大脳 795g, 小脳・脳幹 105g)。肉眼的には両者とも前頭葉の萎縮と脳梁の菲薄化があり, 小脳・脳幹は明らかに容量が減っていた。組織学的には大脳白質と脳幹に新旧様々な虚血巣, KB 染色で白質の広範囲な髄鞘の淡明化を認めた。髄軟膜動脈から白質の細動脈の血管壁は高度に肥厚・硬化し, 中膜平滑筋は変性していた。CADASIL に特徴的な中膜平滑筋外側の好塩基性顆粒状変性は, 弟では典型的なものは少なく, 姉では容易に観察することができた。電顕の

特徴的所見である granular osmiophilic material (GOM) も同様であった。一般臓器では両者とも動脈硬化性変化はあるものの、中膜平滑筋外側の顆粒状変性は見当たらなかった。結腸は拡大し、粘膜下層には広範囲な線維化を認めた。

【まとめ】先に剖検となった弟例では、CADASIL に特徴的な血管の変化には乏しい一方、臨床経過と細動脈の高度硬化性変化は CADASIL のそれとして矛盾がなかった。そこで Notch3 遺伝子を調べたところ p.Arg1076Cys (c.3226C > T) のヘテロ接合体を認め、確定診断した。その後姉にも同変異が判明した。両者の組織学的異同や病態形成機序、一般臓器の所見につき意見を伺いたい。

## 6 小脳失調を呈し、主としてアストロサイト胞体内に褐色顆粒を認めた遅発性進行性ミオクローヌスてんかんの1剖検例

○阿部 隆太<sup>1)2)</sup>・若林 允甫<sup>3)</sup>  
山田 光則<sup>1)4)</sup>

信州大学医学部 神経難病学講座  
分子病理学部門<sup>1)</sup>  
同 脳神経内科・リウマチ膠原病内科<sup>2)</sup>  
小千谷さくら病院 神経内科<sup>3)</sup>  
国立病院機構さいがた医療センター  
臨床研究部<sup>4)</sup>

〔症例〕死亡時71歳、男性。家族歴：血族婚なし。実妹が同病(腎障害なし)<sup>a)</sup>。病歴：48歳、進行性の両上肢動作時振戦、声音振盪で発症。52歳、歩行困難出現。58歳、進行性ミオクローヌスてんかん(PME)と診断。62歳、小脳失調出現。63歳、嚥下障害、易転倒性、痙攣、垂直性眼球運動障害が出現。病的反射陽性。67歳、全身性ミオクローヌス、ジストニア増強。71歳、徐脈、傾眠傾向となり死亡(全経過13年、腎障害なし)。遺伝子検査：SCARB2遺伝子ホモ接合変異あり。

【病理所見】脳重1,300g。小脳が軽度萎縮性。脳室が軽度拡大。脳灰白質が褐色調。組織学的に、小脳プルキンエ細胞が軽度脱落、プルキンエ細胞層に褐色顆粒の出現を認めた。これらの顆粒はPAS, Masson-Fontana染色で一部陽性、Sudan-

Black B, Alcian-Blue染色で陰性。同性状の褐色顆粒は、大脳皮質の第1-5層(第2,3層主体)、淡蒼球(特に外節)、黒質、海馬CA4、海馬歯状回にも認められ、主としてアストロサイト胞体内に存在していた。小脳皮質以外に神経細胞の脱落は指摘し難かったが、多くの領域の神経細胞にリポフスチンの高度蓄積を認めた。

【まとめと問題点】本例は褐色顆粒の出現(主としてアストロサイト胞体内)とプルキンエ細胞の脱落を特徴とするPMEである。SCARB2遺伝子産物はライソゾーム膜蛋白であり、ライソゾームの機能異常と病理変化との関連が問題である。本例と同一の遺伝子変異を有するPME剖検例が報告されているが<sup>b)</sup>、病理所見に異なる点もみられる。

## 参考文献

- a) Higashiyama Y, et al: A novel SCARB2 mutation causing late-onset progressive myoclonus epilepsy. *Mov Disord* 2013, 28: 552-553.
- b) Fu Y.-J, et al: Progressive myoclonus epilepsy: extraneuronal brown pigment deposition and system neurodegeneration in the brains of Japanese patients with novel SCARB2 mutations. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2014, 40: 551-563.

## 7 Oligodendroglioma 様要素を伴った gangliocytoma の1例

○山崎 文子・中田 聡\*・信澤 純人\*  
伊古田 勇人\*・平戸 純子・横尾 英明\*

群馬大学医学部附属病院病理部  
群馬大学大学院医学系研究科  
病態病理学分野\*

〔症例〕19歳、男性。初診2年前(14歳時)より欠伸発作を年に1度程度起こしていた。初診時発作があり、近医小児科を受診。頭部MRIで腫瘍性病変を指摘され、当院脳神経外科に紹介され受診した。神経脱落症状は無く、MRIで右帯状回か