

## 抄 録

## 第49回 上信越神経病理懇談会 (日本神経病理学会上信越地方会)

日 時: 2025年10月25日 (土)

会 場: 信州大学医学部第二講義室

世話人: 堀内哲吉 (信州大学脳神経外科)

## 演題

### 1. 急速進行性の認知機能低下から視床型クロイツフェルト・ヤコブ病が疑われ、剖検でアルツハイマー病・レヴィー小体病の合併が認められた若年男性例

増子 真嗣<sup>1)</sup>, 松嶋 聡<sup>1)</sup>, 中原 亜紗<sup>2)</sup>清水 宏<sup>2)</sup>, 柿田 明美<sup>2)</sup>, 山田 光則<sup>3)</sup>関島 良樹<sup>1)</sup>

1) 信州大学医学部脳神経内科, リウマチ・膠原病内科

2) 新潟大学脳研究所病理学分野

3) 信州大学医学部神経難病学講座

座長: 他田 真理 (新潟大学脳研究所脳疾患標本資源解析学分野)

【症例】48歳男性。

【家族歴】家族歴なし。

【既往歴】出生時の異常はないが小児期から継続していたこだわりの強さなどの発達特性から46歳時に自閉症スペクトラム障害の疑いと診断された。

【臨床経過】X年3月頃からトイレがわからず便をする、感情失禁といった症状が出現、同年8月より急速進行性の認知機能低下と意識障害を来し、前医入院。頭部MRI検査にて両側辺縁系に信号変化を認め、自己免疫性脳炎として施行された免疫療法に反応無く当院へ転院。自発開眼も意思疎通は不能で四肢に高度の筋緊張を認めた。髄液タウ蛋白・14-3-3蛋白・RT-QUIC法はいずれも陰性で、プリオン遺伝子に病原性のバリエーションを認めなかった(コドン129の多型はMM)が、臨床的には視床型クロイツフェルト・ヤコブ病が疑われた。その後、頭部MRIで両側海馬の萎縮を新たに認め、脳血流SPECTでは大脳全体の血流低下あり。追加で投与したシクロホスファミドも無効であり無動・無言となった。緩和的な対応の後に発

症から11か月の経過で死亡した。

【病理所見】固定後脳重1550g。肉眼的に前頭葉と尾状核、扁桃体の中等度萎縮、両側アンモン角の高度萎縮が見られ、黒質と青斑核の色調は高度に減じていた。組織学的には、神経原線維変化と老人斑が多数、広範囲に認められ Braak stage VI/C, アルツハイマー病(AD)の所見であった。Lewy小体が黒質や青斑核、辺縁系、更に大脳新皮質にも広範囲に多数認められ、diffuse neocortical type のレヴィー小体型認知症(DLB)であった。視床核と下丘中心核に空胞様海綿状変性が認められ、延髄下・副オリブ核では背側優位の神経細胞脱落が見られた。プリオン蛋白の免疫染色では、異常プリオン蛋白の凝集は明らかでなかった。ウェスタンブロットティングは実施できず。

【考察】病理組織学的にADとDLBと診断したが、視床核・下丘中心核における空胞様病変や、下オリブ核の神経細胞脱落は同疾患では説明困難であり、MM2-視床型クロイツフェルト・ヤコブ病の合併が疑われた。また、若年でのAD, DLB合併は稀で、両細胞病理の程度と分布の割に大脳萎縮に乏しく、複数のプロテオパチーが急速に病勢を進めた可能性も示唆される。視床型CJDと診断して良いのか、また、若年発症のAD/DLB病変が共存した機序についてご意見を伺いたい。

### 2. Multiple system degeneration in a rapidly progressive case of sporadic amyotrophic lateral sclerosis with a *TBK1* p.Arg357Ter variant

Jonathan Ham<sup>1)</sup>, Mari Tada<sup>1)</sup>, Yuya Hatano<sup>2)</sup>Tomohiko Ishihara<sup>2)</sup>, Rie Saito<sup>1)</sup>,Osamu Onodera<sup>2)</sup> and Akiyoshi Kakita<sup>1)</sup>

Departments of Pathology<sup>1</sup>) and Neurology<sup>2</sup>), Brain Research Institute, Niigata University

座長：吉長 恒明（信州大学医学部脳神経内科，リウマチ・膠原病内科）

### Case presentation

A 49-year-old man developed progressive weight loss, dysarthria and limb weakness. There was no family history of amyotrophic lateral sclerosis (ALS). Neurological examination revealed cognitive decline, tongue fasciculation, neck and limb weakness, hyperreflexia, rigidity, and bradykinesia. EMG revealed diffuse neurogenic changes. The clinical diagnosis of ALS was made. He required TPPV at 8 months from onset, became a totally locked-in state at 32 months, and died at the age of 54. Gene analysis revealed a heterozygous variant of p.Arg357Ter in *TBKI*.

### Pathological findings

The brain, showing severe frontotemporoparietal atrophy, weighed 715 g. Neuronal loss and gliosis were most severe in the motor cortex, lower motor nuclei, and the pallidonigroluysian system. Severe

degeneration was also evident in the frontal, parietal, and temporal cortices, olivopontocerebellar system, and the striatonigral system. Numerous round eosinophilic neuronal cytoplasmic inclusions (NCIs) were present in the affected regions. Immunohistochemistry for TDP-43 revealed abundant NCIs, astrocytic inclusions, and oligodendroglial inclusions. In NCIs, TDP-43 colocalized frequently with optineurin, which is phosphorylated by TBK1.

### Discussion

There have been no previous pathological reports of ALS patients harboring *TBKI* variants with histologically confirmed multiple system degeneration. This case broadens the clinicopathological spectrum of ALS-*TBKI*.

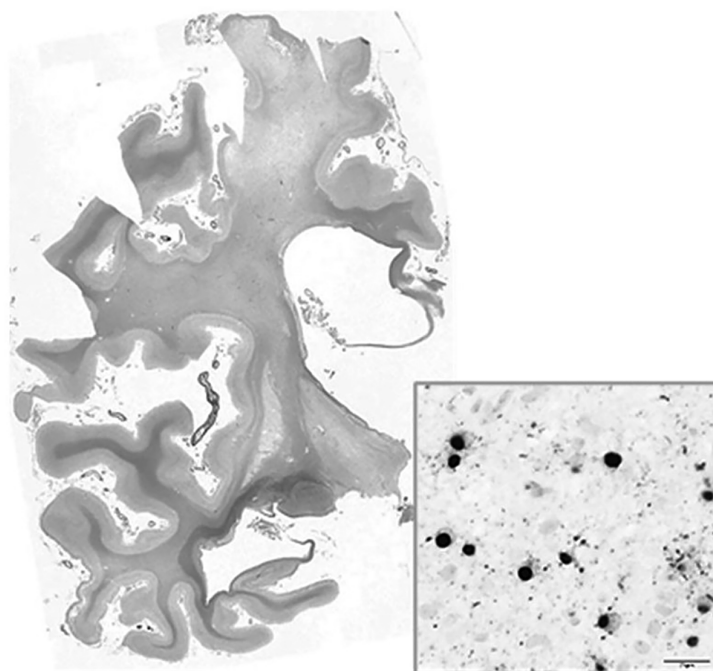


Figure :

The coronal brain section demonstrates severe cortical atrophy accompanied by subcortical white matter myelin pallor more pronounced in the motor cortex. Severe atrophy is also evident in the basal ganglia. In contrast, the thalamus and lateral geniculate body appear to be relatively preserved. Inset: Numerous round phosphorylated TDP-43-immunoreactive neuronal cytoplasmic inclusions in the motor cortex. Bar = 20  $\mu$ m.

### 3. TDP-43プロテノパチーと進行性核上性麻痺の混合病理の1剖検例

中田 聡子<sup>1)</sup>, 石田 千穂<sup>2)</sup>, 高橋 和也<sup>2)3)</sup>

朝川美和子<sup>2)</sup>, 疋島 貞雄<sup>2)</sup>, 本崎 裕子<sup>2)</sup>

駒井 清暢<sup>2)</sup>

1) 国立病院機構医王病院 研究検査科

2) 国立病院機構医王病院 脳神経内科

3) 国立病院機構北陸病院 脳神経内科

座長：山田 光則（信州大学医学部神経難病学講座分子病理学部門）

【症例】死亡時75歳男性。

【臨床経過】65歳時に注意力低下で発症，68歳で発語障害，歩行速度低下，69歳MRIで前頭葉萎縮を指摘され，前頭側頭型認知症が疑われた。70歳で易転倒性出現，意欲低下，構音障害，嚥下障害，右上肢の筋固縮があり，DAT scanで左優位の線条体集積低下，MRIで中脳被蓋の萎縮が認められ，進行性核上性麻痺（PSP）と診断された。71歳で胃瘻造設，その後症状は徐々に悪化，誤嚥性肺炎と尿路感染を繰り返し，75歳で肺炎による呼吸不全のため永眠された。全経過10年。

【病理所見】固定前脳重は1,130g。肉眼的に，左優位の前頭側頭葉の軽度萎縮と白質量減少，淡蒼球，視床下核の褐色萎縮，中脳黒質の高度脱色素が認められた。神経細胞脱落とグリオシスは黒質，視床下核で高度，小脳歯状核で中等～高度，運動野，弁蓋部，淡蒼球，視床下部，海馬，視床外側腹側核，中脳被蓋で中等度，線条体，帯状回前方，海馬傍回，青斑核，橋核，下オリーブ核，小脳皮質，大脳新皮質，脳神経運動核，脊髄前角で軽度であった。免疫組織化学的には，リン酸化TDP-43陽性構造物は運動野，線条体で高度，前頭側頭葉，淡蒼球，下オリーブ核では中等度にみられ，新皮質では第Ⅱ層に神経細胞細胞質封入体が多く，short threadsが散見されたことから，前頭側頭葉変性症（FTLD-TDP），type Aの所見と考えた。リン酸化タウ（AT8）陽性構造物については，4>3リピートタウ陽性のtufted astrocytesは明瞭なものは少ないが，運動野，被殻などにみられ，pretangles, globose型を含む神経原線維変化は中脳被蓋，橋核，下オリーブ核に高度，淡蒼球，弁蓋部に中等度，被殻，淡蒼球，視床下核，黒質に軽度に認められ，PSPのRain water charitable foundation criteriaを満たしていた。アルツハイマー病理はNI-AA ABC score A2, B1, C0で，Lowであった。αシヌクレイン病理，嗜

銀顆粒，海馬硬化症は認められなかった。

【考察と問題点】病理学的にはFTLD-TDPとPSPが混在し，前頭葉，線条体ではFTLD-TDP病理が優位，小脳脳幹，視床下核の変性はPSP病理が優位，黒質は変性が高度で，優位性の評価は困難だった。臨床病理学的には，前頭葉症状や失語症は主にFTLD-TDP病理が，その他の症候はPSP病理あるいは両者が関与したものと推測された。PSPとしては典型的なtufted astrocytesが少なく，一部astrocytic plaque様に見えるものもあり，皆様のご意見を伺いたい。

### 4. CLIPPERSに類似の臨床経過を呈し，EBER陽性からlymphomatoid granulomatosisと診断した48歳男性例

井上 穰<sup>1)</sup>, 高橋 瑞喜<sup>2)</sup>, 清水 宏<sup>1)</sup>

岡本浩一郎<sup>3)</sup>, 福島 隆男<sup>2)</sup>, 柿田 明美<sup>1)</sup>

1) 新潟大学脳研究所病理学分野

2) 新潟県立新発田病院 脳神経内科

3) 新潟大学脳研究所脳神経外科

座長：伊古田勇人（群馬大学医学部附属病院病理部・病理診断科）

【症例】48歳，男性。

【臨床経過】2か月前から大脳皮質症状（左右・手指失認），脳幹症状（左Ⅶ麻痺，吃逆），錐体路徴候（両下肢痙縮，腱反射亢進，病的反射陽性），小脳症状（体幹・四肢失調，注視方向性眼振）が出現し，亜急性に進行したため入院。頭部MRIでは橋・小脳を中心に点状のFLAIR高信号病変が多発し，造影効果を伴っていた。類似の病変を大脳皮質下白質，脳梁，視床，頸胸髄にも散在性に認め，さらに肺CTでも多発結節，スリガラス影が出現していた。経過と画像所見よりchronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids（CLIPPERS）が疑われた。左前頭葉皮質・皮質下白質から生検（初回）。生検後にステロイドおよびメトトレキサートを投与した。神経症状は改善し，画像では肺病変は消失，脳病変も縮小した。しかし生検の約1か月後に，左前頭葉の生検部位に隣接してring-enhancementを伴う腫瘤性病変が出現し経時的に増大した。この腫瘤性病変に対し2回目の生検を施行した。

【病理所見】初回生検：皮質下白質の小血管周囲を主体に，小型で異形に乏しいCD3陽性Tリンパ球が多数浸潤（CD4>CD8）。一方，CD20陽性Bリンパ球は

殆ど認めなかった。Epstein Barr virus-encoded small RNA in-situ hybridization (EBER-ISH) では陽性細胞を認めず、脱髄・血管炎・腫瘍のいずれの所見も明らかではなかった。2回目の生検：出血性・壊死性の病変であり、大型で異型の強いCD20陽性のBリンパ球が多数増殖し、血管壁への浸潤と破壊を伴っていた。これらのBリンパ球は高率にEBER-ISH陽性。

【問題点】当初 CLIPPERS と診断し、症状や画像所見が治療により軽快したものの再増悪した。2回目の生検所見は lymphomatoid granulomatosis (grade 3) に合致していた。CLIPPERS の概念や鑑別診断について、また類似の経過を辿った既報告例の検討を通じて、本例の全体像を議論したい。

### 5. 70歳代女性の脊髄円錐に発生した多数の泡沫組織球浸潤を伴う髄内腫瘍の1例

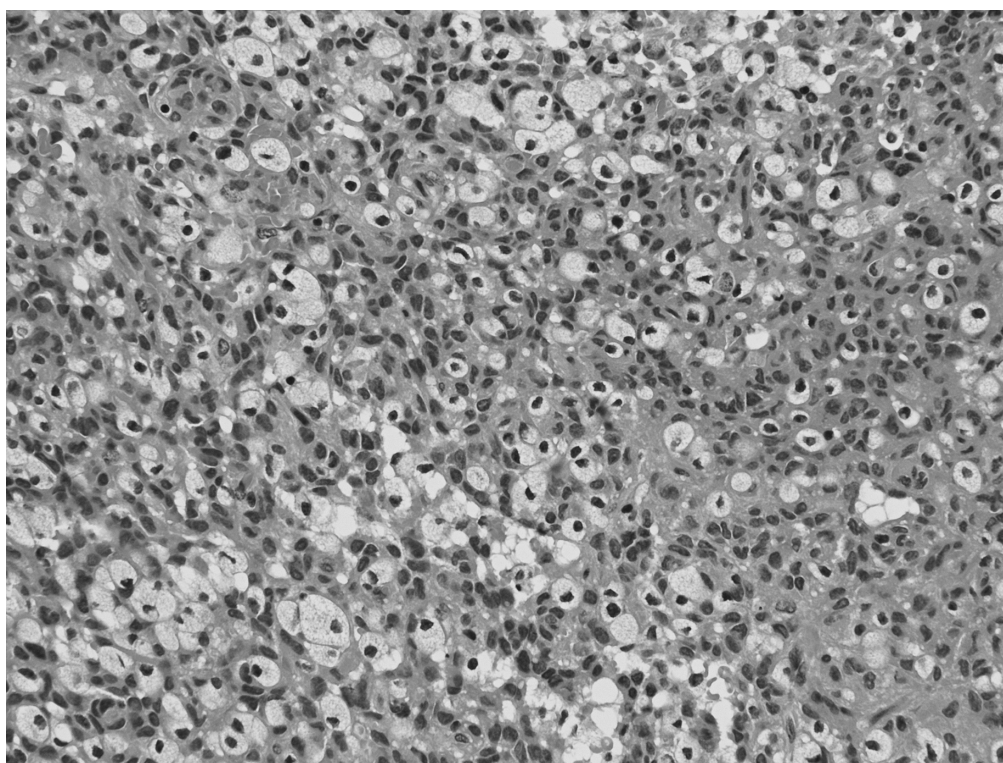
小池 正純<sup>1)</sup>、福岡 講平<sup>2)</sup>、櫛引 英恵<sup>3)</sup>  
熊谷玄太郎<sup>4)</sup>、信澤 純人<sup>1)</sup>、和田簡一郎<sup>4)</sup>

- 1) 群馬大学大学院医学系研究科病態病理学分野
- 2) 埼玉県立小児医療センター血液・腫瘍科
- 3) 弘前大学大学院医学研究科分子病態病理学講座
- 4) 弘前大学大学院医学研究科整形外科学講座

座長：清水 宏（新潟大学脳研究所病理学分野）

【経過】症例は70歳代女性である。X年7月に右臀部痛・大腿後面痛を自覚し、8月に近医を受診した。MRIでTh12/L1レベルの脊髄円錐下端に13mmの腫瘍を認めた。10月に整形外科を紹介受診した。その後腫瘍が18mmに増大し、X+1年3月に腫瘍摘出術が実施された。術後残存腫瘍の増大があり、X+2年3月には両下肢痛が再燃、下肢筋力の低下が出現した。X+2年6月には両下肢筋力低下が進行し歩行不能となった。

【病理所見・DNAメチル化アレイ解析】楕円形～不整形の核と好酸性細胞質を有する上皮様～短紡錘形の細胞が充実性に増殖している。血管周囲性配列が一部窺われ偽乳頭状構造がみられるが、血管周囲性偽ロゼットは明らかでない。腫瘍細胞には突起は明らかでなく、細胞間にも突起からなる線維性基質の形成はみられない。腫瘍細胞間には泡沫組織球が種々の程度に浸潤しており、目立つ部分もある。核分裂像はごく少数である。免疫染色ではGFAP陽性、S-100蛋白陽性、OLIG2一部陽性、SOX10陽性、EMA陰性、CAM5.2陰性、BEND2陰性、SMARCB1陽性を示す。DKFZ classifier (v12.8) ではMC schwannoma に no match



図：HE染色。短紡錘形ないし上皮様の腫瘍細胞がシート状に配列しながら密に増殖している。腫瘍細胞の突起から形成される線維性基質は認められない。泡沫組織球の浸潤が目立つ。

(calibrated score 0.78526) ではあったが、t-SNE では schwannoma にクラスターされた。

【問題点】 上皮様の細胞からなる腫瘍で、epithelioid schwannoma や限局性グリオーマ（特に脊髄発生の *EWSRI::BEND2* を有する astroblastoma）が鑑別にあげられた。前者は組織像および発生部位が非典型的と考えられ、OLIG2の染色結果が妥当であるかは不明である。

Astroblastoma は組織像が非典型的と考えられ、免疫染色で BEND2陰性な点から否定的である。本腫瘍は、schwannoma と DNA メチル化状態が類似しているが、組織学的には非典型的であり、OLIG2が陽性である点からグリオーマとの鑑別が問題になると考える。

## 6. メトトレキサート関連リンパ増殖性疾患との鑑別に苦慮した Diffuse hemispheric glioma, H3 G34-mutant の1例

今井 絢菜<sup>1)</sup>, 藤井 雄<sup>1)</sup>, 若林 茉那<sup>1)</sup>  
堀内 哲吉<sup>1)</sup>

1) 信州大学医学部脳神経外科

座長：信澤 純人（群馬大学大学院医学系研究科病態病理学分野）

【症例】 20歳代後半の女性。

【臨床経過】 右麻痺で発症し、左前頭葉に浸潤性の腫

瘍性病変を認めた。MRI 画像で病変は DWI, T2WI, FLAIR いずれも高信号、ADC 低信号を呈しており、一部に造影効果を認めた。関節リウマチの既往があり MTX の長期使用歴があったため、MTX 関連リンパ増殖性疾患（MTX-LPD）が疑われ、開頭生検術を行った。免疫染色では Ki-67陽性率70-80%で悪性腫瘍が疑われ、悪性リンパ腫または神経膠腫が鑑別として挙げられたが、いずれにしても非典型的の所見であり診断に苦慮した。遺伝子パネル検査の結果 H3 G34R が認められ、Diffuse hemispheric glioma, H3 G34-mutant と診断し、放射線化学療法を施行した。

【病理所見】 核は概ね小型～中型で、大型核の細胞も散在性にみられる。核分裂像や壊死はみられないが細胞密度が高く、悪性腫瘍の像である。免疫染色では CD3 (+/-), CD20 (-), GFAP (+), Olig2 (-), p53 (発現亢進あり), H3K27M (-), H3K27me3 (+, 陰転化なし) であり、分類困難な腫瘍ではあるが血液系腫瘍の可能性は低く、high grade glioma をより考える。

【考察】 Diffuse hemispheric glioma, H3 G34-mutant は WHO 脳腫瘍分類 第5版 で新たに定義された小児型悪性脳腫瘍であり、ヒストン遺伝子変異を特徴とする。小児・若年成人の脳半球に発生する稀な腫瘍であり、WHO 分類では Grade 4に分類され、極めて

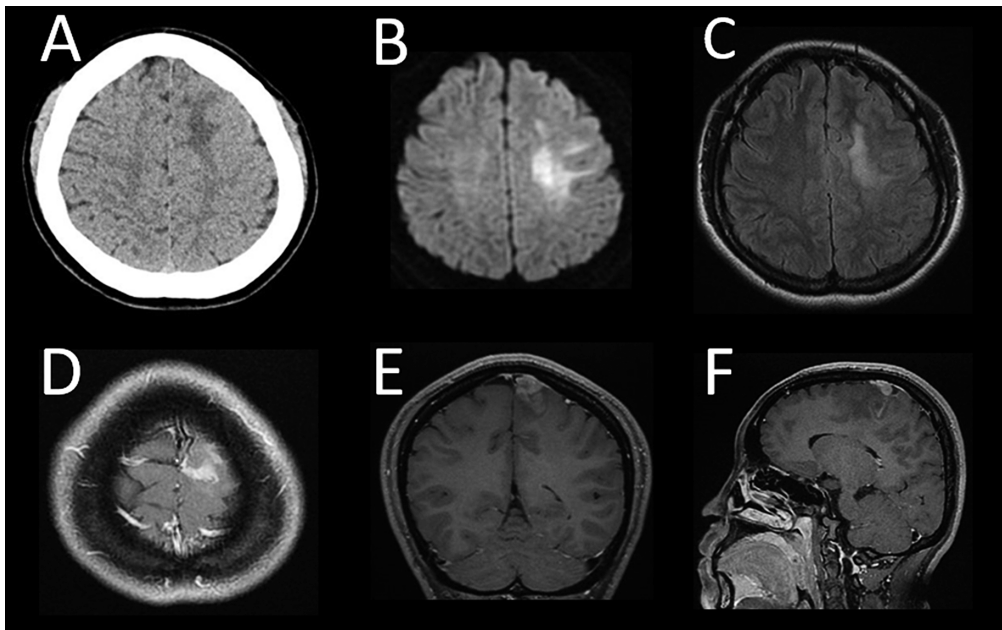


図1 術前画像

A : CT, B : 拡散強調画像, C : FLAIR, D-F : 造影 T1強調画像 (D : 水平断, E : 冠状断, F : 矢状断)。左前頭葉に CT で低吸収, 拡散強調画像と, FLAIR で高信号域あり, 硬膜に近接した部位で造影効果あり。

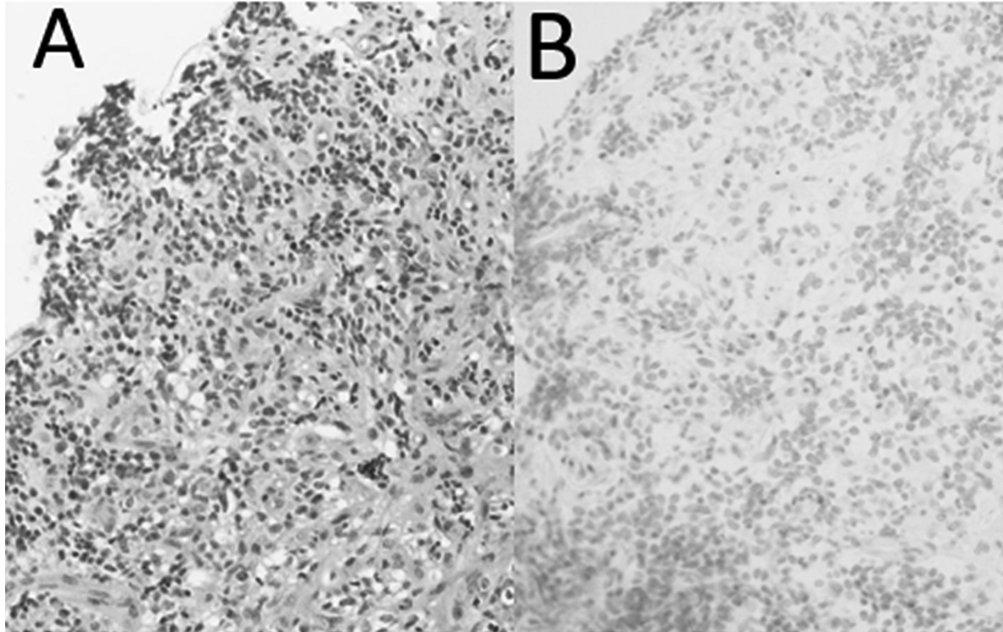


図2 病理画像

A：HE染色でN/C比の高い小型細胞増殖を認める。B：Olig2染色では陰性を示す。

予後不良な疾患とされている。本症例は画像では悪性リンパ腫に矛盾しない所見であり経過から MTX-LPD が疑われた。病理組織学的にも診断が困難であり、確定診断には遺伝子パネル検査が必要であった。討議では Diffuse hemispheric glioma, H3 G34-mutant において Olig2 (-) が病理学的特徴の一つである点が指摘された。また関節リウマチやメトトレキサート使用と関連する神経膠腫の報告はなく、若年者の大脳半球に発生する腫瘍では頻度は少ないものの、Diffuse hemispheric glioma, H3 G34-mutant の可能性を考慮してもよいと思われる。

## 7. 若年成人のモンロー孔近傍に発生した diffuse low grade glioma の1例

中田 聡<sup>1)</sup>, 堀口 桂志<sup>1)</sup>, 大宅 宗一<sup>1)</sup>

横尾 英明<sup>2)</sup>

1) 群馬大学医学部附属病院脳神経外科

2) 群馬大学大学院医学系研究科病態病理学分野

座長：齋藤 理恵（新潟大学脳研究所脳疾患標本資源解析学分野）

【緒言】小児・AYA 世代の glioma は多彩であり、典型的な IDH1/2 および H3F3A の遺伝子変異を欠く場合の診断には難渋することも多い。臨床病理学的所見を総合し、追加の遺伝子解析をどのように行うか決定していく必要がある。

【症例】18歳女性。X年Y-3月頃から飛蚊症を自覚、X年Y-1月近医眼科で視神経乳頭浮腫を指摘、前医脳神経外科へ紹介され、頭部 MRI で右モンロー孔周囲に造影効果の乏しい腫瘍性病変を認めた。Y月当院入院、意識清明、頭痛なし、嘔気なし、四肢麻痺なし。術前診断としては diffuse midline glioma などの悪性神経膠腫を疑った。外視鏡下に前頭葉皮質経路で生検術を施行。組織学的には腫大核と突起のある異型グリア細胞が、びまん性に浸潤・増殖し、核分裂像は目立たず、明らかな壊死や微小血管増殖なし。免疫組織化学で GFAP, Olig2, nestin に陽性、mIDH1 に陰性、ATRX は保持、H3K27M 陰性、H3K27me3 保持、MIB-1-LI は目算で 2-3% 程度であった。術後、Y+1月に残存腫瘍摘出術を施行、水頭症は改善しY+2月自宅退院した。

【考察】WHO 分類第5版では、diffuse glioma を成人型と小児型の2種類に分類している。AYA 世代にはいずれも発生しうるため鑑別診断は広く持つ必要があり、かつそれぞれの病型の特徴的な遺伝子変異は診断上だけでなく治療上も重要な意味を持つため、timely に追加の遺伝子解析を行っていく必要がある。本症例の鑑別疾患にまずは HE から迫るべく、皆様と討議を行いたい。

## 8. *BRAF* 稀少変異を同定した小児びまん性低悪性度グリオーマの1例—臨床病理像と分子解析の重要性

山田 勢至<sup>1)</sup>, 高橋 章夫<sup>2)</sup>, 横尾 英明<sup>3)</sup>

1) 藤田医科大学腫瘍医学研究センター

2) 国立病院機構渋川医療センター

3) 群馬大学大学院医学系研究科病態病理学分野

座長：藤井 雄（信州大学医学部脳神経外科）

【緒言】*BRAF* は MAPK 経路を活性化するセリン/スレオニンキナーゼである。代表的な V600E 変異は細胞増殖や生存シグナルを持続的に活性化し、腫瘍発生に重要な役割を担う。*BRAF* 変異はメラノーマ、甲状腺癌、大腸癌のほか、脳腫瘍では pilocytic astrocytoma, pleomorphic xanthoastrocytoma, ganglioglioma, さらに小児のてんかん関連びまん性低悪性度グリオーマに高頻度に認められる。これらの知見は、*BRAF* 阻害薬を含む分子標的治療の可能性とも関連し、臨床的意義は大きい。

【症例】8歳男児。4歳時より焦点てんかんを呈し、右側頭葉内側に腫瘍性病変を認めたため、海馬を含む側頭葉切除を施行した。

【病理所見】小型で均一な類円形を有する異型 astro-

cyte のびまん性増殖からなるグリオーマの像で、核分裂像はみられず、壊死、微小血管増殖などの high-grade を示唆する所見はなかった（図1）。免疫組織化学的に、腫瘍細胞の大部分は Olig2陽性であった。腫瘍背景には、CD34陽性 ramified elements の出現を認めた。MIB-1陽性率は1%未満であった。

【分子遺伝学的所見】Sanger シーケンスで、*BRAF* p.T599dup 変異が確認された（図2）。

【考察】本例は年齢、発生部位、臨床経過、組織像のいずれも *BRAF* p.V600E 変異を有する diffuse low-grade glioma と極めて類似しており、臨床病理学的所見が遺伝子解析を行う契機となり得ることを示した。結果的に稀少変異 p.T599dup が同定され、臨床病理学的背景が診断に直結した。*BRAF* p.T599dup 変異は強いキナーゼ活性を有することから、腫瘍の driver となっていると考えられ、*BRAF*/MEK 阻害薬の使用が考慮される。また、本腫瘍は Diffuse low-grade glioma, MAPK pathway-altered と診断できる可能性がある。

【結論】*BRAF* 変異陽性グリオーマの診断には、臨床病理像の十分な考慮と遺伝子解析の重要性が改めて示唆された。

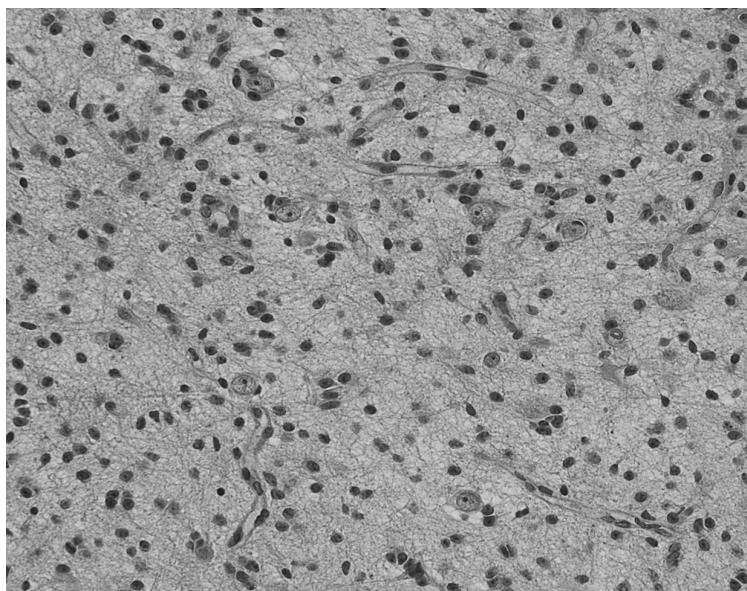


図1：腫瘍の HE 所見。比較的均一な類円形の異型グリア細胞が、中等度の密度でびまん性に増殖している。壊死・微小血管増殖像は認められない。

wt A598 T599 V600 K601 S602  
ins A598 T599 T599 V600 K601  
wt g c t a c a G T G a a a t c t  
ins g c t a c T A C a G T G a a a

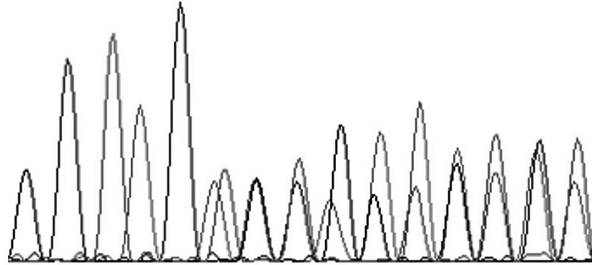


図2 : Sanger シーケンス。BRF p.T599dup 変異が確認された。