

座長：伊古田勇人（群馬大院・医・病態病理学）

7. 臨床的に視神経脊髄炎 (NMO) と診断し脊髄と大脳中心灰白質に広汎な壊死性病変を認めた一剖検例

宮平 鷹揚¹, 武井 洋一¹, 腰原 啓史¹

小口 賢哉¹, 大原 慎司¹, 菅野 裕幸²

小柳 清光³, 柿田 明美⁴

(1 まつもと医療センター神経内科)

(2 信州大学医学部組織病理学)

(3 同 医学部神経難病学)

(4 新潟大学脳研究所病理学)

【症 例】 73 歳, 女性。【臨床経過】 既往歴, 家族歴に特記すべきことなし。X 年 9 月 (63 歳), 両足の痺れ感と歩行障害が出現し, T9 の感覚障害レベルと両側の錐体路徴候を認めた。MRI にて Th7 に高信号病変あり, 横断性脊髄炎と診断しステロイドパルス後プレドニン内服にて改善した。X+2 年 5 月, 仕事中に急にふらつきが出現し 1 週間で改善。X+4 年 2 月, 顔面を含む右半身の痺れ, 歩行時の右への傾きが出現し, 頭部 MRI にて橋被蓋部 (左), 被殻外側～島皮質下白質 (右) に多発性病変を認めた。ステロイドパルスにて症状は改善。X+5 年 8 月, 歩行障害, 右上下肢の痺れが増悪し入院。この頃より左眼の視力低下を自覚し球後視神経炎と診断された。パルス治療後にベータフェロン隔日皮下注を開始。同年 10 月, 視神経炎の増悪あり NMO を疑い, ベータフェロンは中止した。X+6 年 1 月, 右眼の視力低下が出現, ステロイドパルス, IVIG は無効で視力低下が進行した。X+7 年 4 月, 下肢筋力低下で歩行困難。

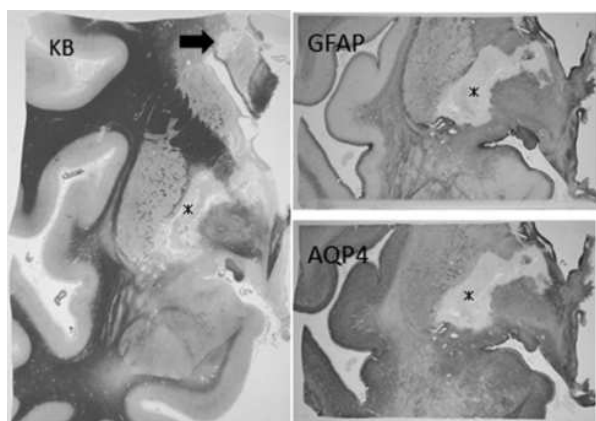


図 1 大脳基底核の壊死性病変 (*). 脳梁にも小病変を認める (矢印).

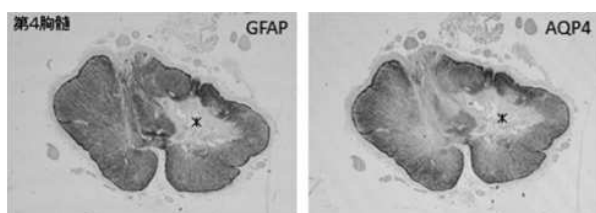


図 2 第 4 胸髄 (GFAP, AQP4 染色) の壊死病変 (*). AQP4 の方がより広範な脱落を示す。

AQP4 抗体陽性。X+8 年 1 月, 急性心筋梗塞にて信大病院でステント留置。X+9 年 7 月, CAG 目的で入院中に血小板減少を指摘され, 再生不良性貧血と診断された。輸血などで対症的に治療したが心不全を併発し死亡した。全経過約 10 年。【病理所見】 内臓器所見では陳旧性一部急性の心筋梗塞を認めた。血管炎の所見はなし。脳重 1,080 g。肉眼的に, 脳底動脈に薄いアテローム変化あり。大脳の冠状断では, 左右の基底核に壊死巣あり, 左側では被殻, 淡蒼球, 内包, 尾状核。右側では被殻外側と外包を侵している。視神経は萎縮性。脊髄では頸髄の断面で灰白質中央部に壊死巣を認める。組織学的に, 大脳, 脳幹, 脊髄の壊死巣の境界は明瞭で, 軸索が髄鞘に比べて保たれる傾向を認めた。基底核の壊死巣周囲の血管周囲や実質にはプラズマ細胞やリンパ球の浸潤が認められた。脊髄の病変部でもより軽度ながら同様の細胞浸潤を認めた。【問題点】 臨床的には NMO と診断したが, 剖検で脊髄の中心灰白質および両側の大脳中心灰白質に主座のある広範な壊死巣を認めた。病理組織学的診断は NMO でよいか?

座長：山内 秀雄（埼玉医科大学病院小児科）

8. Static encephalopathy of childhood with neurodegeneration in adulthood (SENDA) の一剖検例

清水 宏¹, 村松 一洋², 清家 尚彦¹

豊島 靖子¹, 清水 信三³, 澤村 守夫⁴

岩科 雅範⁵, 澤浦 法子², 高橋 均¹

柿田 明美¹

(1 新潟大学脳研究所病理学分野)

(2 群馬大院・医・小児科学)

(3 国立病院機構西群馬病院小児科)

(4 同 血液内科)

(5 同 研究検査科)

【症 例】 41 歳, 女性。【家族歴】 血族結婚なし, 類症なし。【病 歴】 周産期に異常なし。乳幼児期より精神運動発達遅滞とてんかん発作を認めた。養護学校を経て 15 歳より福祉施設に通い, 軽作業にも従事した。30 歳より知的退行と運動障害が急速に進行し, 歩行での易転倒性より車いすを使用, また 32 歳で胃瘻造設。37 歳, 入院。全身の筋強剛が強く, 常に後弓反張で寝たきりの状態。脳 MRI では, びまん性大脳萎縮と淡蒼球・黒質の T2/T2*WI 低信号と黒質の T1WI 線状低信号域を認めた。特徴的な臨床経過と脳画像所見より SENDA が疑われ, 遺伝子検査で診断が確定した。41 歳, 逝去。【病理所見】 脳は小さく, 新鮮時脳重 700 g。黒質と淡蒼球 (特に内節) は鉄錆色で, 著明な鉄沈着・神経細胞脱落・グリオシスを伴う高度に破壊性の組織像を呈していた。さらに好酸性・顆粒状の腫大軸索 (スフェロイド) の出現を豊富に認め (図 A), これらは鉄・フェリチン・ユビキチンに様々な程度で陽性, また一部はリン酸化ニューロフィラメント (pNF) 陽性。延髄後索核, 副楔

状束核, 脊髄クラーク核には, pNF 強陽性のスフェロイドを多数認めた. 海馬, マイネルト基底核, 青斑核, 小脳歯状核では神経原線維変化・神経細胞脱落が明らかであり (図 B), 免疫染色では 3/4 リピート タウ 陽性の Neuronal pretangles/tangles を脳幹背側, 大脳皮質広範に豊富に認めた. 【まとめ】 SENDA は, 無セルロプラスミン血症などと並び Neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA) に分類される疾患群の一つである. 近年その原因としてオートファジー関連遺伝子 WDR45 の変異が同定されたが (文献), 鉄沈着, 組織破壊, タウの病的蓄積をきたす機序は不明である. 本疾患の剖検例は希であり報告する.

文献

Saitu H, Nishimura T, Muramatsu K et al. De novo mutations in the autophagy gene WDR45 cause static encephalopathy of childhood with neurodegeneration in adulthood. Nat Genet 2013 45: 445-449.

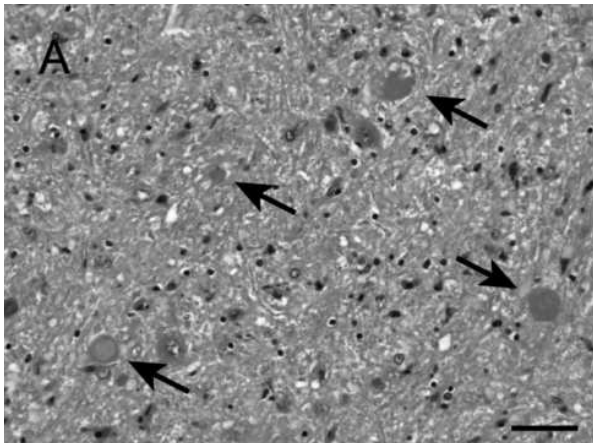


図1 淡蒼球内節. 多数のスフェロイド (矢印), 色素沈着を認める.

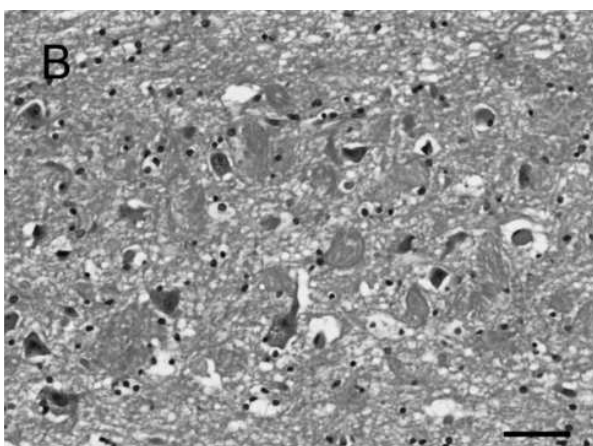


図2 淡蒼球内節. 多数のスフェロイド (矢印), 色素沈着を認める.

座長: 横尾 英明 (群馬大院・医・病態病理学)

神経疾患におけるオートファジー

～SENDA から明らかになったこと～

村松 一洋 (群馬大院・医・小児科学)

オートファジー (Autophagy) とは生物にとって必須の細胞内分解機構の一つである. 細胞質の成分が隔離膜という膜構造に取り囲まれ, それがりソソムと融合し内容物が分解される機構である. オートファジーの破綻が引き起こす生理機能への影響は非常に多岐にわたり, 腫瘍, 感染症, 心筋症, 喘息, 免疫機能, 老化, 細胞死そして Parkinson 病といった神経変性疾患などに関与するとされる.

2012年に提唱された脳に鉄沈着を伴う神経変性症 (Neurodegeneration with brain iron accumulation: NBIA) の新たな一型で, 早期小児期からの非進行性の知的障害と成人期になり急速に進行するジストニア, パーキンソン様症状および認知症を呈する疾患として static encephalopathy of childhood with neurodegeneration in adulthood (SENDA) がある. 我々は, SENDA 患者家系における全エクソーム解析から X 染色体に位置する WDR45 の変異が SENDA の原因であることを明らかにした (Nat. Genet. 2013). WDR45 はオートファジーに必須である出芽酵母 Atg18 の, ヒトにおけるホモログのひとつ WIPI4 をコードする. 患者のリンパ芽球において WIPI4 の発現の著しい低下, オートファジーの活性低下, および, 早期オートファゴソムの形成障害を認めた. 従って, SENDA はオートファジーの機能低下が基礎にある疾患で, オートファジー機能と神経変性疾患との直接的な関与を示す疾患といえる. 現在はドパミン細胞株を用いてオートファジー機能の解析を行っているが, 今後は疾患 iPS 細胞を使用して病態解析を進めることを予定している. 病変が中枢神経系に局限すること, 20 数年の経過を経て急速に進行すること, 鉄が沈着することなどまだまだ謎が多い. 今後, 病態の全容の解明を進めることで発症や進行を抑制する画期的な治療法の開発へ展開させたい.