

神経病理学研究室

教授：池上 雅博

(兼任)

講師：福田 隆浩 神経病理学, 神経内科学

教育・研究概要

I. 教育概要

3年生の「医学英語専門文献抄読」および「症候学演習」を担当。4年生では、臨床医学Ⅰ「神経」および「病理学各論実習」,「臨床医学演習」を担当し、講義・実習共に神経病理学の理解と応用力を学生が学べるよう努めた。6年生選択実習では、病理学講座に配属される学生1ユニットあたり2コマを担当し、神経病理学を教育した。

II. 研究概要

1. HIV 関連疾患の神経病理

【目的】Human Immunodeficiency Virus (HIV) 関連疾患に対して多剤併用療法 (cART) が開発されて以来、HIV 感染者の生命予後は飛躍的に延びている。しかし、cART の中断や薬剤耐性などにより治療に失敗する症例も存在する。それに伴い、HIV 関連疾患の神経病理も多様な所見を呈することが知られる。当施設で経験した HIV 関連疾患の臨床神経病理所見をまとめた。

【対象と方法】対象は HIV 関連疾患 8 症例 (29~70 歳, 平均 47.9 歳, 男性 7 例, 女性 1 例)。各症例の中枢神経系 (CNS) のホルマリン固定パラフィン包埋ブロックより作製した標本において、HE 染色, KB 染色, Bodian 染色, 抗酸菌染色, グラム染色, PAS 染色, グロコット染色と免疫組織化学 (GFAP, neurofilaments, MBP, amyloid precursor protein: APP, CD68, Iba1, CD3, CD4, CD8, CD20, CD80, CD163, CD204, p24, JC virus VP1, JC virus agnoprotein, CMV, toxoplasma, HSV1, HSV2, VZV, HHV6, measles, EBV, histoplasma) を検索した。

【結果】6 例に HIV encephalitis が, 3 例に HIV leukoencephalopathy が, 1 例に vacuolar myelopathy が存在した。何れの症例も中枢神経系の神経細胞脱落は目立たなかった。ミクログリアの活性化と APP 陽性軸索損傷は 6 例に認められた。臨床的に immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) が確認され cART を中断せざる終えなかった症例において CD8 陽性細胞の浸潤は明らかでは

なかった。HIV 関連感染として、PML, CMV, クリプトコッカス, 結核を認めた。42 歳男性において、血管壁鉍質化が存在した。

【考察】HIV による CNS 病変は、抗体陽転時、抗体陽転後の治療の有無、治療後に生ずる IRIS, そして、合併する感染症や血管障害により多彩な病理像を呈する。経過中、ADEM や PRES が出現することもあり、今後、HIV 症例の複雑な病態生理を解明するために、詳細な臨床的、画像的、病理学的検討を行う必要がある。

2. 本邦初の酵素補充療法を施行したムコ多糖症Ⅰ型の一部検例

【緒言】ムコ多糖症Ⅰ型 (Mucopolysaccharidosis type I : MPS I) はリソソーム酵素である α -L-iduronidase の欠損により、デルマタン硫酸及びヘパラン硫酸が全身のリソソームに蓄積する疾患であり、有効な治療法として組換えヒト型 α -L-iduronidase による酵素補充療法が行われている。今回、本邦初の酵素補充療法を施行した MPS I (Hurler-Scheie syndrome: H/S) の一部検例を報告する。

【症例】42 歳 7 ヶ月, 女性。2 歳時 MPS I (H/S) と診断される。17 歳時僧房弁閉鎖不全にに対し僧房弁置換術, 19 歳時角膜混濁に対し右角膜移植施行。20 歳時クロモスの憎悪により全介助となり, 26 歳時骨変形による頸髄損傷に伴う呼吸不全に対し人工呼吸器管理開始。30 歳時より大動脈弁狭窄進行阻止を目的に週 1 回の酵素補充療法を開始。以降同治療を死亡直前まで継続しており、症候群完成後ではあったが関節可動域の改善や左心室心筋重量維持等の効果が得られていた。42 歳時心機能低下及び消化管出血により死亡。経過中認知機能低下は認めなかった。

【病理所見】軽度ガルゴイリズム, 心肥大, 気管軟骨の硬化を認めるも、肝腫大は目立たなかった。脳重量は 875g で脳回萎縮・脳溝拡大を認めた。第 4 頸髄より第 10 胸髄の破壊・萎縮と同部硬膜肥厚が存在し、胸髄以下の皮質脊髓路及び頸髄より吻側の後索・脊髓視床路に二次変性を認めた。中枢神経系及び末梢神経系の神経細胞胞体は Alcian blue 弱陽性で腫大し, subunit c of mitochondria ATP synthase (SCMAS) が蓄積。電顕では Zebra bodies が確認された。SCMAS 蓄積及び Zebra bodies は末梢神経よりも中枢神経に多く存在し、他臓器では、肝細胞、血管内皮細胞、軟骨細胞等に蓄積していた。大脳辺縁系及び中脳橋中心灰白質にリン酸化タウ陽性の pretangles と neuropil threads を認めた。

【考察】本症例では酵素補充療法は症候群完成後から施行されたが、臨床的には病状の進行が抑制されていた。しかしながら、病理学的には中枢神経系を始め全身諸臓器へのムコ多糖類の沈着を認め、治療の効果は限定的なものであると考えられた。

3. 家族性 SCA と診断されていた 64 歳男性の行政解剖例

【症例】死亡時 64 歳男性。

【現病歴】56 歳の時、構音障害、嚥下障害、体幹失調が出現し、脊髄小脳変性症と診断された。当初は伝い歩きであったが体幹の小脳性失調が悪化し、ほぼ寝たきりの状態となった。自律神経障害やパーキンソニズムは認めなかった。単身居住で介護士が訪問し、ベッド上で死亡しているのを発見した。

【家族歴】父：30 歳頃からめまい、40 歳で歩行障害、構音障害、巧緻運動障害が出現。後に脊髄小脳変性症と診断される。嚥下障害が進行し、誤嚥性肺炎で死亡。弟、伯母も脊髄小脳変性症と診断されているらしい。

【神経病理所見】脳重量 1,470g。肉眼的に小脳の萎縮は目立たない。組織学的には小脳虫部吻側を中心にプルキンエ細胞の脱落と empty baskets を認める。残存プルキンエ細胞の周囲には amorphous material, ユビキチン陽性顆粒が散在する。他の小脳半球でのプルキンエ細胞脱落・変性所見は軽い。polyglutamin および ataxin 3 の細胞内蓄積を確認出来ない。脳幹・間脳・大脳基底核・大脳皮質に、目立った神経細胞脱落・グリオーススを認めない。Braak & Braak: Senile plaque stage B, NFTs stage I/VI, Pretangles と neuropil threads を海馬・海馬傍回に散見, Synucleinopathy (-), TDP43 proteinopathy (-)。

【考察】家族性の SCA と診断されていたが、遺伝子検査は父、死亡者とも行われていなかった。今回、神経病理学的所見から SCA31 が最も考えられた。SCA31 は純粋小脳型の SCA とされているが、小脳症状が中心の臨床像とも矛盾しない。

「点検・評価」

神経病理学研究室の業務は、研究、診断、教育である。

教育は基本的に昨年度と変わらない。3 年生の「医学英語専門文献抄読」では英語文献を読む上で重要な点を解説し、週 1 回の抄読により、医学英語に馴染む訓練で成果を出している。「症候学演習」では、チューターとして学生が症候を理解できるよう指導した。4 年生では、臨床医学 I 「神経」にて 1 コマ

および「病理学各論実習」にて 2 コマ担当し、6 年生選択実習とともに、神経系疾患における病理形態を学生が理解できるよう指導した。「臨床医学演習」では、チューターとして学生が症例を理解できるよう誘導・指導した。病院病理部の研修医・学生を対象に、神経病理肉眼所見あるいは組織所見の理解を深める機会を提供している。

神経病理診断業務および病理解剖では、本院および分院の病院病理部に積極的に協力し、確実かつ迅速に神経系の病理診断業務を行い、臨床の要求に応じている。経験のない希少な疾患であっても、形態学のみならず、分子生物学的な方法あるいは生化学的方法を駆使し正確な診断を行っており、診断能力に関しては評価されて良い。

研究に関しては、人体病理を中心に研究活動を行っており、ライソゾーム病の病態に関し新しい知見を見いだしている。また、貴重な症例を診断し、臨床研究に発展させている。共同研究として、パーキンソン病モデルマウスでの病態解明や頭部外傷におけるオートファジーライソゾーム系およびユビキチンプロテアソーム系の関与を検索し、神経細胞障害にこれらの系が関与していることを見いだしている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Wakabayashi T, Shimada Y, Akiyama K (Kitasato Univ), Higuchi T, Fukuda T, Kobayashi H, Eto Y (Inst Neurological Disorders), Ida H, Ohashi T. Hematopoietic stem cell gene therapy corrects neuropathic phenotype in murine model of Mucopolysaccharidosis type II. Hum Gene Ther 2015; 26(6): 357-66.
- 2) Hirono S¹⁾, Lee EY¹⁾, Kuribayashi S¹⁾, Fukuda T, Saeki N¹⁾, Minokoshi Y (Nat'l Inst Physiological Sci), Iwanaga T (Hokkaido Univ), Miki T¹⁾ (¹Chiba Univ). Importance of adult Dmbx1 in long-lasting orexigenic effect of agouti-related peptide. Endocrinology 2016; 157(1): 245-57.

II. 総説

- 1) 福田隆浩. 脱髄・髄鞘障害性疾患. 第 11 回神経病理コアカリキュラム教育セミナー 2015; 81-90.

III. 学会発表

- 1) 福田隆浩. 脱髄・髄鞘障害性疾患. 第 11 回神経病理コアカリキュラム教育セミナー. 福岡, 6 月.
- 2) 福田隆浩, 秋山暢丈, 斉藤三郎, 大橋十也. (一般

演題 口演：代謝・中毒）ライソゾーム病における SCMAS 蓄積。第 56 回日本神経病理学会総会学術研究会。福岡，6 月。

3) 福田隆浩，山田清文，佐々木雄一，中原成浩。（一般演題 展示：感染）16S-rRNA 塩基配列で細菌同定した脳膿瘍。生検症例第 56 回日本神経病理学会総会学術研究会。福岡，6 月

4) 福田隆浩，片木宏昭，池上雅博，林 至恩，井田博幸。（一般演題 展示：発達障害）外胚葉異形成症の一剖検例。第 56 回日本神経病理学会総会学術研究会。福岡，6 月

スポーツ医学研究室

教授：丸毛 啓史 膝関節外科
(兼・整形外科)

准教授：舟崎 裕記 肩関節外科，スポーツ傷害
(兼・整形外科)

教育・研究概要

I. 足関節後方インピンジメント症候群に対する関節鏡視下手術

足関節後方インピンジメント症候群 (PAIS) 9 例，10 足に対する鏡視下手術の成績を調査し，競技による病態の特徴などを検討した。手術時年齢は平均 19 歳で，競技はバレエが 6 例，サッカー，野球，潜水がそれぞれ 1 例であった。女性バレエ選手では術前に全例が足関節底屈位で母趾を動かすと轢音が観察され，手術時に長母趾屈筋腱鞘の肥厚が著明であった。競技復帰はいずれも 2 か月以内であったが，女性バレエ選手ではポワントが可能になるまで平均 5 か月を要した。PAIS に対する鏡視下手術は動的要素も含めた詳細な病態の観察とそれに準じた処置が可能であったが，女性バレエ選手では特徴的な病態を有していた。

II. 年代別にみた投球障害肩の MRI 所見の特徴と復帰期間との関連

投球障害肩の男性 58 例の MRI 所見を調査し，年代による特徴や身体所見，復帰期間との関連性について検討した。MRI 所見で正常は 28% であったが，骨病変は 23 例，関節唇病変が 20 例，腱病変が 12 例，肩峰下滑液包病変を 5 例に認めた。年代別では，骨端線病変は中学生，slant appearance は中，高校生のみに観察されたが，他に年代における特徴はなかった。MRI 所見と身体的所見との明らかな関連性はなく，また，MRI 病変と復帰期間には明らかな関連性はなかった。以上から，投球障害肩における MRI 所見は必ずしも身体所見や復帰時期を鋭敏に反映するものではなかった。

III. 投球障害肩における肩 2nd 内旋制限に対するセルフストレッチ法の比較

投球障害肩 48 名を対象とし，肩関節 2nd 内旋制限に対する 3 種類のセルフストレッチ法（1. 四つ這い位でのストレッチ（APS 法），2. Cross-body stretch (CB 法)，3. Sleeper stretch (IRS 法)) の有効性を比較した。ストレッチ不可率は，APS 法 4%，CB 法 23%，IRS 法 42% であり，全ての方