

第11回 信州 NeuroCPC

特別企画

平成25 (2013) 年12月 3 日

信州大学医学部附属病院 東病棟 9 階会議室

主催：信州大学医学部神経難病学講座・脳神経内科, リウマチ・膠原病内科

後援：公益財団法人 信州医学振興会

症例 臨床診断：ピンスワンガー病 (家族性)

- ・臨 床：柳川宗平 (飯田市立病院・神経内科, 現：クリニックやながわ)
 - ・一 般 病 理：下条久志, 伊藤信夫 (信大・第一病理, 下条；現：信大・病理組織学, 伊藤；現：相澤病院)
 - ・神 経 病 理：小柳清光 (信大・神経難病学)
 - ・脳 血 管 病 理：有馬邦正 (国立精神・神経医療研究センター病院)
 - ・司 会：吉田邦広 (信大・神経難病学)
 - ・質問/コメント：天野直二 (信大・精神医学)
- 関島良樹 (信大・脳神経内科, リウマチ・膠原病内科)
 加藤修明 (信大・脳神経内科, リウマチ・膠原病内科)
 武井洋一 (まつもと医療センター中松本病院・神経内科)

臨床所見

症例：発症時34歳, 初診時40歳, 死亡時51歳の女性。
 既往歴：特記すべきことなし。高血圧症の既往なし。
 家族歴：両親は従兄妹婚。父は69歳時に心不全で死亡し, 母は62歳時に肺癌で死亡。両親の同胞に脳血管障害での死亡者がそれぞれ1名。他の同胞3名中妹2名に類似の症状があり, 同一疾患が疑われた。長妹は失外套症候群と診断され, 38歳で死亡した。次妹は38歳時に複視と歩行障害で発症。脳画像検査所見からピンスワンガー病と診断後, 遺伝学的検索の結果 CARASIL (cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy) と診断された。後に59歳で悪性リンパ腫により死亡した。弟は60歳で脳幹部梗塞を発症したが, 脳画像検査ではびまん性脳病変は指摘されていない (図2：家族歴・家系図, 詳しくは後述)。

主訴：脳梗塞発作の反復, 認知症, 四肢麻痺。

現病歴：34歳, 膝関節痛が出現し, 歩幅が小さく歩行不安定となった。37歳時に突然右片麻痺と言語障害が生じた。これらの症状の回復は不完全で後遺症を残した。情緒不安定となり尿失禁を伴った。杖を用いても歩行が不可能となったため40歳で神経内科を受診し

図1 第11回信州NeuroCPCポスター

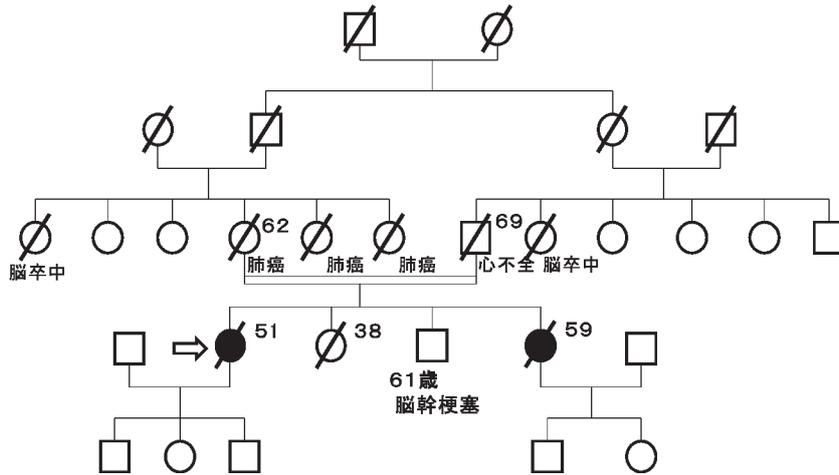


図2 長野県南部出身。両親従兄妹婚，父；69歳心不全で死亡，母；62歳肺癌で死亡。両親の同胞に脳血管障害での死亡者それぞれ1名。同胞4名中3名に同疾患が疑われる。矢印が本症例。

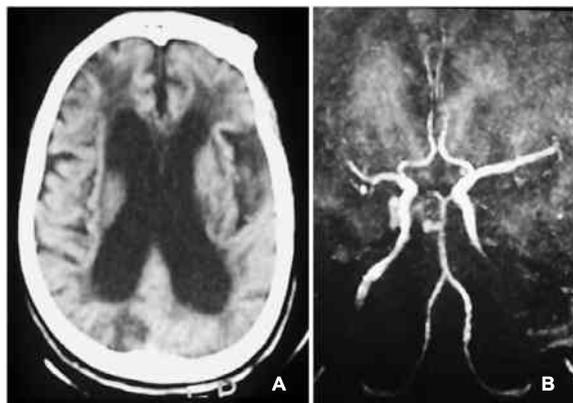


図3 頭部画像検査 (A：CT，B：MRA)。大脳白質を中心とする高度虚血と萎縮。主要脳動脈に狭窄が疑われるが動きによると思われるアーティファクトもある。

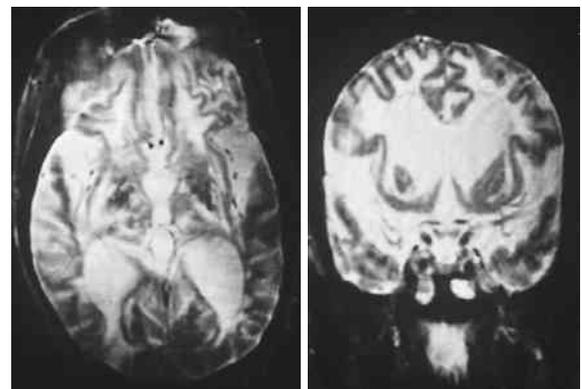


図4 頭部MRI：T2強調画像。皮質下白質のびまん性T2高信号，萎縮著明。広範な脳梗塞と考えられる。

た。垂直性眼球運動障害，仮性球麻痺，四肢筋緊張亢進，両下肢深部腱反射亢進，両側バビンスキー徴候陽性を認めた。頭部CTスキャンで両側大脳半球に広範な白質病変を認めた。それ以降知的機能障害が進行した。入退院を経て障害者施設に入所していたが，51歳の4月上旬から発熱し喀痰が増加して全身浮腫も出現したため3回目の入院となった。

51歳最終入院時現症：一般身体所見：完全臥床。身長141cm，体重43kg。血圧68/50mmHg（臥位），脈拍80/m整。頭部脱毛なし。顔貌年齢相応。頸部血管雑音なし。胸部L3最強点の拡張期心雑音。神経学的所見：開眼しても注視せず，言語理解不能。自発言語なし，意思の疎通困難。眼底に軽度の動脈硬化を認めたが視神経乳頭には異常なし。水平方向の眼球運動は比較的良好，上下転制限あり。snout reflex (+)，sucking reflex (+)，jaw jerk 亢進。四肢に軽度

～中等度の筋萎縮，屈曲拘縮，筋緊張亢進。深部腱反射は上肢左右共に軽度減弱，下肢で病的亢進あり。病的反射は両側陽性であった。

検査所見：尿・便；異常なし。血液；WBC 7900/ μ l，RBC 406万/ μ l，Hb 14.2 mg/dl，Ht 39.2%，Plt 19.0万/ μ l，PT 13.4”，AT-III 15-25 mg/dl，fibrinogen 105 mg/dl，lupus anticoagulant (-)，血小板凝集能異常なし。TP 5.4 g/dl，Alb 2.5 g/dl，ALP 281 IU/l，r-GTP 57 IU/l，ChE 134 IU/l，T-Bil 0.7 mg/dl，UA 1.7 mg/dl，T-Chol 116 mg/dl，HDL-Chol 21 mg/dl，Na 125 mEq/l，K 4.3 mEq/l，Cl 84 mEq/l，CRP 10.7 mg/dl，乳酸 26.9 mg/dl，ピルビン酸 1.37 mg/dl，Vitamin B1 53 ng/ml，B2 49.3 ng/ml，抗核抗体 40倍，抗RNP (ribonucleoprotein) 抗体陰性，抗Sm (Smith) 抗体陰性。髄液；乳酸 22.5 mg/dl，ピルビン酸 2.37 mg/dl。心電図；LVH

& strain pattern。心臓超音波検査；肥大閉塞性心筋症，左室壁肥厚（14 mm），内腔狭小，Mr（僧帽弁閉鎖不全症）I～II度。レントゲン；肺炎所見の他に異常なし。頭部CT（図3A），頭蓋内MRA（図3B）：大脳白質を中心とする高度虚血と萎縮あり。主要脳動脈に狭窄が疑われるがアーティファクトがある。頭部MRI（図4）：皮質下白質のびまん性T2高信号があり萎縮著明。広範な脳梗塞と考えられた。

入院後経過：肺炎などの合併感染症を治療した。気管切開を施行するも人工呼吸を行わず，入院から約半年後にDICを併発して永眠された。

臨床診断：多発性脳梗塞

次妹の神経学的所見

本症例の死亡と相前後して次妹が40歳で多発性脳梗塞，ビンスワンガー病として神経内科を受診し，本症例の臨床診断および病理診断を再考する契機となった。

臨床所見概略：高血圧の既往はない。慢性的に腰痛と頭痛あり。38歳時に突然複視と歩行障害が出現。頭部MRIで皮質下白質の広範な異常信号域を認めた（図5）。抗凝固療法を継続したがその後も四肢の運動・感覚障害，複視，歩行障害，構音障害など神経脱落症状が出没し，頭部MRIで小規模な新規梗塞巣が描出された（図6）。経時的に撮像したMRIでは粗大病変は出現せず，脳は次第に萎縮した（図7）。一方，脊椎では椎体の変形が高度であった（図8）。姉妹それぞれの病理所見と臨床所見を総合し，CARASILと診断した¹⁾。

コメント

CARASILに相当すると考えられる症例は，1960-1970年代に我が国で若年発症の非高血圧性びまん性脳血管障害として臨床例および剖検例が報告されている^{2),3)}。1985年に福武らは1家系3兄弟例の臨床像を

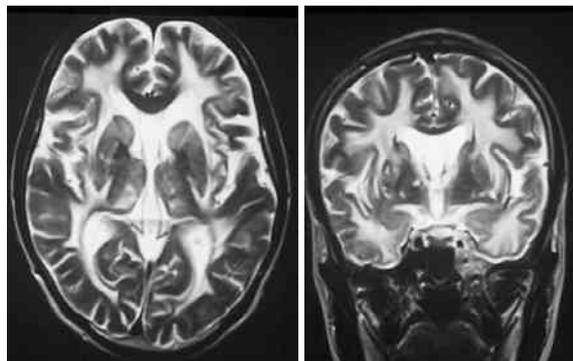


図5 頭部MRI：T2強調画像。広範なびまん性白質高信号域と大脳基底核・視床にラクナが散在。

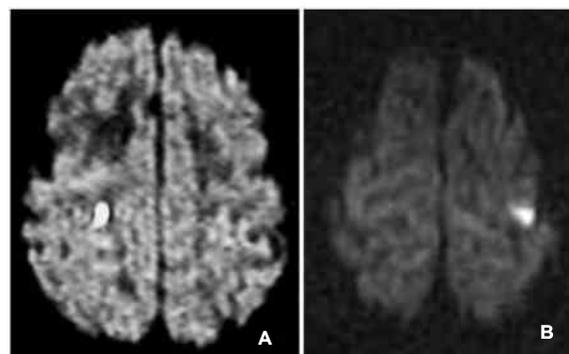


図6 臨床症状出現直後にMRI拡散強調画像で確認された大脳皮質下白質内小病巣。A；左片麻痺増悪，B；右片麻痺増悪。

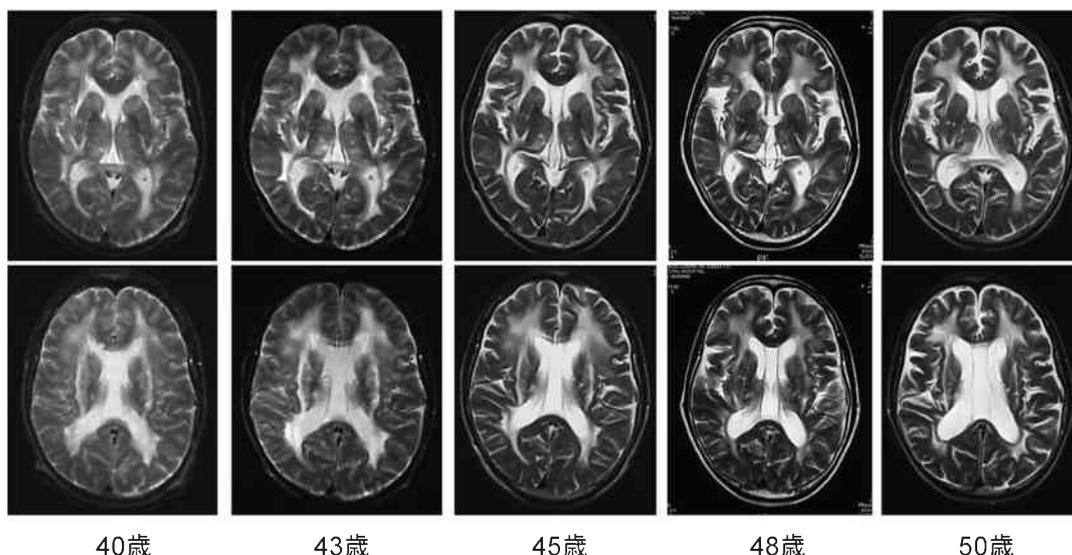


図7 画像検査の推移。臨床症状出現時点では，すでに脳実質広範に病巣が散在・集簇・融合していた。10年の経過で粗大病変は出現せず，脳は次第に萎縮した。



図8 腰椎 (3D-CT)。椎体は扁平化・骨棘形成が著明で骨皮質は薄く骨梁は粗である。椎間板は変性、一部石灰化して脊柱は側彎・捻転している。

詳しく報告した⁴⁾。本疾患は特徴的な病理所見および臨床所見を示すことから、全国に散在している臨床診断された6家系について新潟大学神経内科・脳研究所附属生命科学リソース研究センター脳科学リソース研究部門分子神経疾患資源解析学分野 小野寺 理先生らにより疾患遺伝子の検索が行われ、本例(次妹)ではホモ接合性ミスセンス変異(754G→A)が特定された。他の5家系5名の被験者についても同様に10q25上の *HTRA1* (Human high-temperature requirement A serine protease 1) 遺伝子上にナンセンス変異あるいはミスセンス変異を認め、*HTRA1* 活性の低下が確認された⁵⁾。*HTRA1* は TGF- β ファミリーシグナルを抑制しているが、その機能低下により TGF- β ファミリーシグナルが慢性的に亢進し、その結果小動脈病変、脱毛や毛嚢の発育遅滞、骨組織変性に促進性に作用することが推測されているが、発病メカニズムは解明されていない。

文 献

1. Yanagawa S, Ito N, Arima K, Ikeda S: Cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Neurology* 58: 817-820, 2002
2. 前田 進, 横井 晋, 中山 宏, 石田陽一, 根本清治: 若年に発症し高血圧症を欠き同胞にみられた Binswanger 型脳症. *神経進歩* 20: 150-158, 1976
3. Maeda S, Nakayama H, Isaka K, Aihara Y, Nemoto S: Familial unusual encephalopathy of Binswanger's type without hypertension. *Fol Psychiat Neurol Jpn* 30: 165-177, 1976
4. 福武敏夫, 服部孝道, 北 耕平, 平山恵造: 家族性・若年発症の“Binswanger 病様脳症”に頭部びまん性脱毛と腰痛を伴う一症候群について. *臨床神経* 25: 949-955, 1985
5. Hara K, Shiga A, Fukutake T, Nozaki H, Miyashita A, Yokoseki A, Kawata H, Koyama A, Arima K, Takahashi T, Ikeda M, Shiota H, Tamura M, Shimoe Y, Hirayama M, Arisato T, Yanagawa S, Tanaka A, Nakano I, Ikeda S, Yoshida Y, Yamamoto T, Ikeuchi T, Kuwano R, Nishizawa M, Tsuji S, Onodera O: Association of *HTRA1* mutations and familial ischemic small-vessel disease. *N Engl J Med* 360: 1729-1739, 2009

剖検・病理学的診断

- I. Multiple infarction of the cerebrum
 - Softening and pale changes in the right frontal lobe.
 - Multiple small cysts of old infarctions in bilateral basal ganglia, and complete or incomplete small infarcts in subcortical white matter.
 - Marked arteriolar sclerosis of deep penetrating arteries.
 - Mild atherosclerosis in arterial circle of Willis.
- [Hypertrophic cardiomyopathy (380 g)]
 - Patchy myofiber disarray with plexiform fibrosis in the anterior, lateral and posterior wall of the left ventricle.
- II. Related findings to I
 1. Infective endocarditis
 - Friable vegetations on the aortic and mitral valves.
 - Septic infarction of the right kidney (120/120 g).
 - Microabscess in the cerebrum.
 - Exudative splenitis (120 g).
 2. Bronchopneumonia, L<<R (200/650 g).
- III. Other findings
 - Atherosclerosis, mild; the aorta and the middle sized systemic arteries.
 - Mildly hyperplastic bone marrow.
 - Intramural leiomyoma of the uterus, 6 mm across.
 - Chronic thyroiditis.

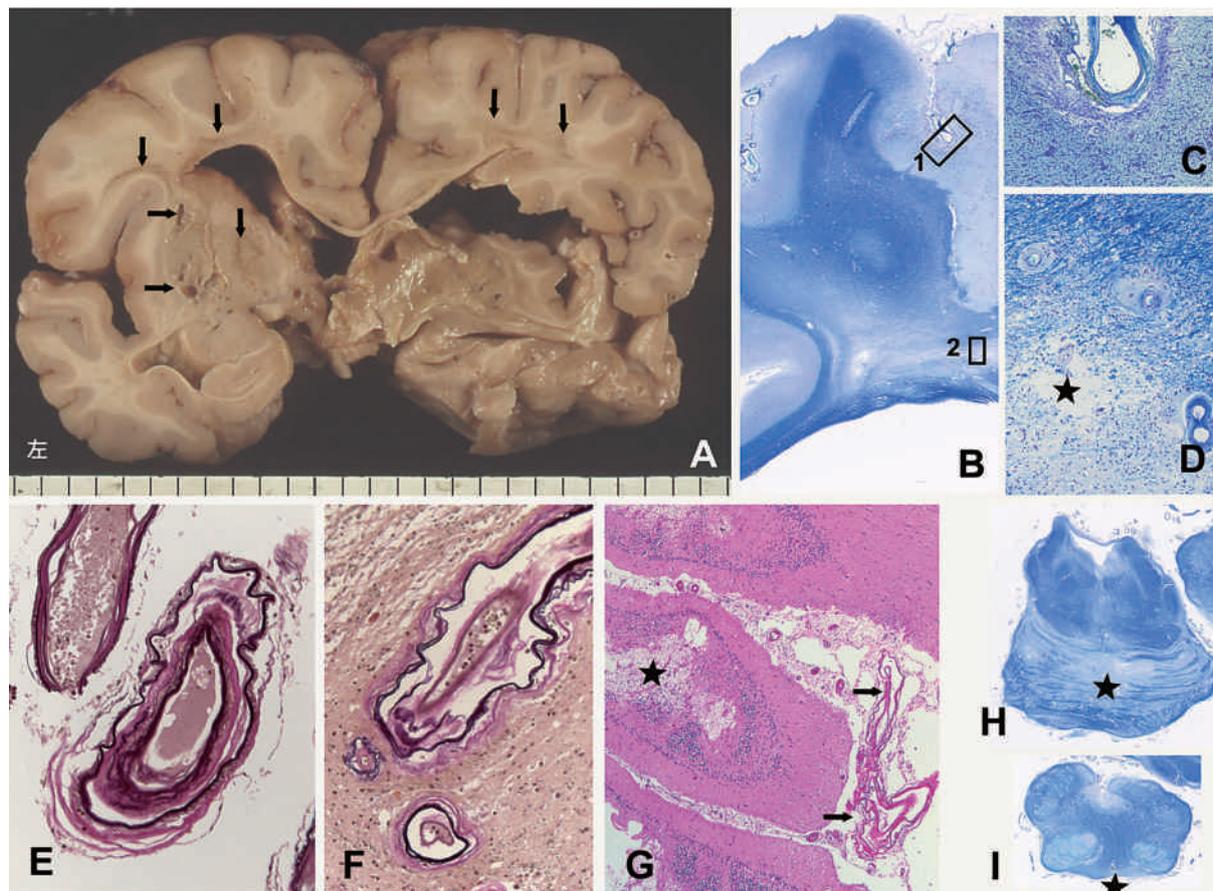


図9 A：大脳前額断（剖検時のアーチファクトあり）。多発性の軟化巣が見られる（矢印）。半卵円中心は萎縮し脳梁は菲薄化している。側脳室は中等度拡大。B：運動野と半卵円中心。C：図Bの1。中心溝周囲の皮質にはマクロファージが浸潤した比較的新しい梗塞が見られる。D：図Bの2。半卵円中心には陳旧性の梗塞巣が多数みられる（星印）。E：運動野クモ膜下腔の異常動脈。F：基底核の異常動脈。G：小脳皮質の陳旧性梗塞巣（星印）とクモ膜下腔の異常動脈（矢印）。H：橋底部（星印）の萎縮。I：錐体（星印）の強い萎縮。B, C, D, H, I：KB染色, E, F：エラスチカワンギーソン染色, G：HE染色。

Artificial tracheostoma.

(Body height, 140 cm) (1995年7月)

神経病理所見

ブレインカッティングと検索は1993年～1995年に下条久志先生、伊藤信夫先生（信州大学医学部第一病理学）によって行われた。今回の NeuroCPC にあたり、脳マクロカラースライド、パラフィン染色標本、パラフィンブロックを飯田市立病院病理診断科尹 漢勝部長からお借りし、新規の標本作製と検索を小柳らが行った。

脳重は850 g と記載されている。小型の脳であるが大脳の脳回は扁平化し、前頭葉と頭頂葉の脳溝の走行が軽度不正で、軽い脳回形成異常が疑われる。鉤ヘルニア、扁桃ヘルニアは見られない。ウィリス輪の形成は通常型で、脳底部の動脈壁には斑状に薄いアテローム形成が見られる。血管の異常な拡張像や動脈瘤は見

られない。

大脳、脳幹、小脳には、多数の陳旧性軟化巣が見られる（図9A 矢印）。数 mm 以上の大きさの陳旧性梗塞巣は、右前中心回白質、左右の基底核、小脳皮質などに、微細な陳旧性梗塞巣は、右側頭葉皮質、右扁桃体、右側坐核、左基底核、橋底などに見られる。それらより新しい、経過1週から数週間程度と思われる中期の梗塞巣は、右中心前回、右側頭葉の主として皮質、左基底核などで認められる。微細な新鮮点状出血が左側頭葉皮質に見られる。大脳半卵円中心は萎縮し、脳梁は強く菲薄化している。大脳脚、延髄錐体が強く萎縮している。側脳室が中等度拡大している（図9A-D, G-I）。

橋核に強い神経細胞脱落が見られる。黒質と青斑核に神経細胞脱落はみられない。小脳皮質には陳旧性の梗塞がみられ、その部位以外でもブルキンエ細胞は斑

状に脱落している (図9G)。歯状核神経細胞にも斑状・局所的に脱落がみられる。グルモース変性は見られない。オリブ核に中等度の神経細胞脱落が見られる。

異常動脈, すなわち弾性板の同心円状重畳, 壁の線維化と中膜平滑筋変性, 空隙形成, 内腔狭窄をしめす動脈は, 大小脳, 脳幹を取り巻くクモ膜下腔に広く認められ, 同質の変化は外側線条体動脈にもみられる (図9E, F)。脳底部動脈には内膜肥厚など軽度の動脈硬化性変化が見られる。小脳クモ膜下腔の動脈には血栓形成と再疎通像が認められる。一方, 視索と硬膜の動脈には病的変化は見られない。クモ膜下腔にはマクロファージが軽度浸潤している。

リン酸化タウ免疫染色でみる神経原線維変化とスレッドが数個, 淡蒼球に見られる。老人斑などのAbeta 免疫染色陽性構造物はみられない。

神経病理所見のまとめ

1. 萎縮脳, 脳室拡大 (850 g)
2. 多発性脳梗塞 (陳旧性: 白質および基底核等, 中期; 主として大脳皮質)
3. 異常脳動脈 (内弾性板の同心円状重複, 壁の線維化と中膜平滑筋変性, 空隙形成, 内腔狭窄) (硬膜, 視神経には見られない)

4. 白質変性
5. 動脈硬化 (軽度)
6. 大脳皮質内新鮮血腫 (小型, 左側頭葉)
7. 錐体路変性
8. 軽度異常脳回, 小型脳

神経病理学的考察

大脳, 脳幹, 小脳で認められる梗塞巣のほとんどが上記した異常動脈に関連して生じたものと思われた。陳旧性の梗塞巣は大脳白質や基底核など, 比較的脳深部にみられ, それより新しい中期の梗塞巣は大脳皮質などの浅層にみられた。これは, 動脈の血流不全が, 深部では早期に起こり, 浅層では遅発したことを示唆している。

脳血管病理所見

大脳小脳の髄膜, 大脳白質および基底核に穿通する100 μm から200 μm 径の小・細動脈に高度の変化を認めた (図10, 図11)。脳動脈の横断面は, 正常では内弾性板は繊細な波形で血管内壁を裏張りしている (図12A, 12C) が, 本例ではこの繊細な波形構造がなくなり, 伸展・重複・蛇行・断裂・空隙形成していた (図11, 図12B)。動脈壁の構造はHE 標本では判別困難であったが (図10), Oide らはWeigert 染色で内弾性板を, smooth muscle-actin 免疫染色で平滑

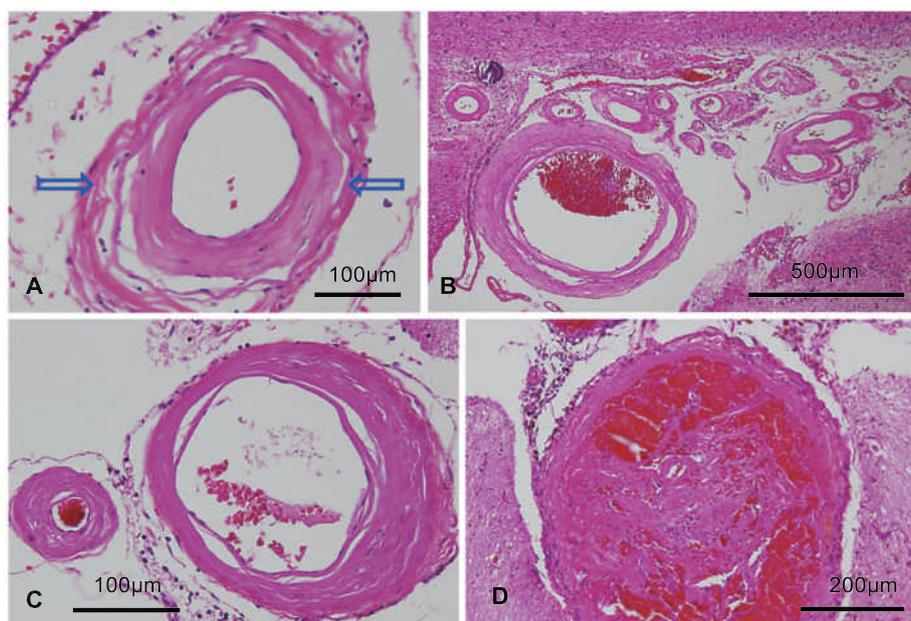


図10 脳の小動脈壁の強い変性。HE 染色。A: 大脳髄膜動脈 (径200 μm 程度) の壁は肥厚し無構造となり変性している。内弾性板を矢印で示す。B: 前有孔質腹側のくも膜下腔の動脈。径約500 μm 程度の髄膜動脈の壁は肥厚し無構造となり変性している。径100 μm 程度の穿通動脈の起始部も硬化性変化が強い。C: 小脳の髄膜動脈も硬化性変化を示す。左の径80 μm 程度の動脈は内腔狭窄している。D: 小脳皮質に動脈の血栓形成と再疎通像を認めた。

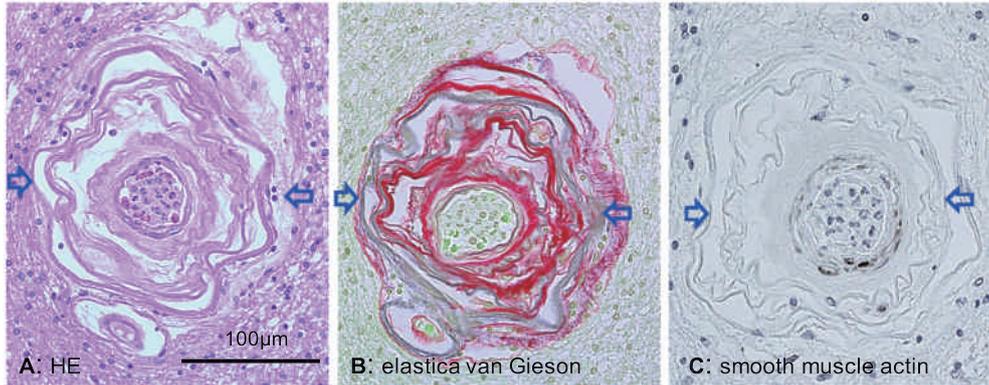


図11 大脳白質動脈病変の隣接切片による観察。内弾性板の最外層を矢印で示す。A：HE 染色では壁の空隙形成と内腔狭小化が目立つ。中膜は同定困難である。B：Elastica van Gieson 染色では内弾性板は黒色に染色される。内弾性板は3-4重に複雑に蛇行している。動脈の横断面の大部分は内弾性板より内側の構造（内膜）であり、中膜平滑筋層は確認できず、外膜は菲薄化している。C：抗 smooth muscle-actin 抗体により平滑筋を褐色に標識すると、内弾性板の内腔側（内膜）に少数の陽性細胞が認められるが、本来中膜があるべき内弾性板の外側に陽性細胞（中膜平滑筋細胞）は認められない。中膜平滑筋細胞が高度に脱落し、平滑筋層は菲薄化し同定できない。

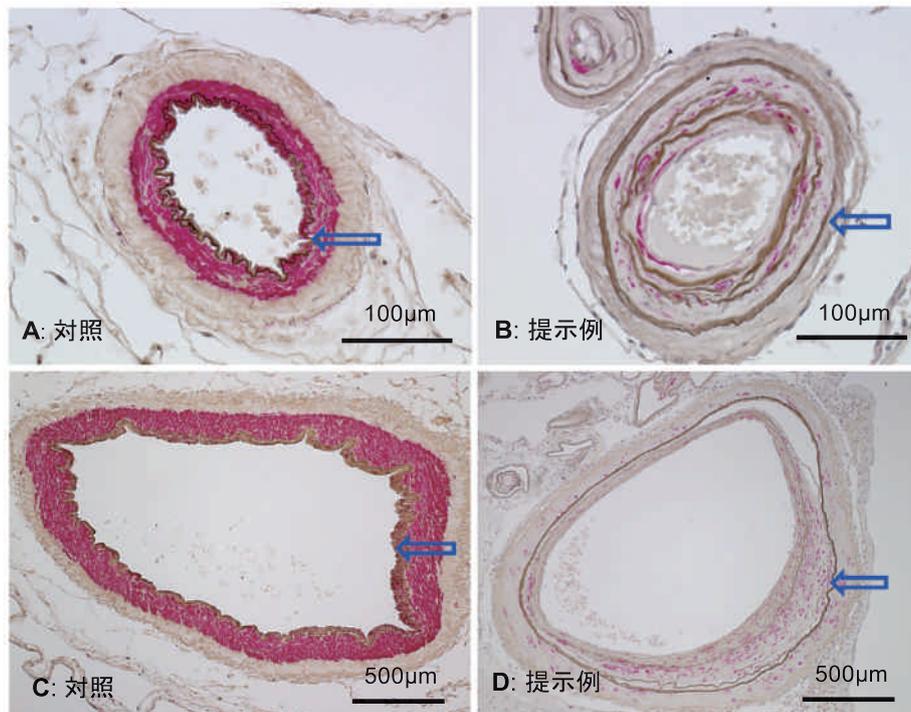


図12 大脳髄膜動脈の中膜と内弾性板の構造の検討。Weigert 染色により内弾性板を黒褐色に、平滑筋細胞 (SMA) を免疫組織化学で赤く発色させた二重染色標本。対照例 (A, C) と提示症例 (B, D)。径200 μm 程度のくも膜動脈 (A, B) では、対照 (A) では平滑筋細胞が明瞭な層を形成し、内弾性板は一層で波形を示す。提示症例 (B) では平滑筋は内弾性板の外側には認めない。内弾性板が複数の層になり、その間に myointimal cells が出現している。径1,000 μm 以上の髄膜動脈 (C, D) では、対照 (C) では平滑筋細胞層が明瞭であるが、提示例 (D) では平滑筋は内弾性板の外側には極めて少数であり中膜は薄くなっている。内膜は増殖し myointimal cells が出現している。

筋細胞を可視化することにより、動脈壁の病変を解析可能にした¹⁾。本例の内膜は肥厚し myointimal cells の出現を認めた。中膜は平滑筋細胞が高度に変性消失し中膜の厚さが極めて薄くなっていた (図11B, 図12B)。外膜も菲薄化していた。髄膜動脈の一部では内腔が拡張していた。一方、髄膜動脈では内膜の線維性肥厚により内腔狭窄を示すものがあった (図10C, 図11)。径700 μm から1,000 μm から程度の髄膜動脈でも、内膜の線維性肥厚、内弾性板の断裂、中膜の菲薄化、中膜平滑筋の高度の消失を認めた (図10B, 図12D)。また小脳皮質動脈に血栓の再疎通像を1か所認めた (図10D)。

脳動脈病理のまとめと考察

脳動脈の硬化性病変

- (1) 径約100 μm から200 μm 程度の髄膜と白質の小動脈と細動脈の多くは、内膜の線維性肥厚、内弾性板の断裂、中膜の菲薄化、壁の空隙形成を示していた。中膜平滑筋細胞は広範に高度に脱落していた。小動脈では内腔が狭小化しているものと、拡張しているものを認めた。
- (2) 径700 μm から1,000 μm から程度の髄膜動脈でも、内膜の線維性肥厚、内弾性板の断裂、中膜の菲薄化、中膜平滑筋の高度の消失を認めた。
- (3) 脳動脈病変は、大脳・小脳・脳幹・脊髄の髄膜動脈および実質内動脈に認められた。
- (4) 小脳髄膜動脈に血栓の再疎通像を1か所認めた。

本例の脳動脈病変 (中膜平滑筋の喪失、内弾性板の断裂・重複・蛇行、内膜の肥厚) は通常の動脈硬化病変と異なる特異な病変であった。CARASIL の剖検例は数少ない。本例は Oide らの2例の病理報告1の一例であり、本疾患の血管病態の解明に大きく貢献したと考える。

Oide らは、髄膜の小動脈では中膜平滑筋細胞が喪失し、中膜が菲薄化し内腔が求心性に拡大する段階、次いで内弾性板が多層性に増殖し内腔が求心性に狭窄する段階、内弾性板が複雑に蛇行し内膜に間隙形成し内腔がさらに狭窄する段階へと進展すると仮定した。中膜の平滑筋細胞の消失と外膜の菲薄化により、動脈内圧の自動調節能は失われる。このために白質の虚血性変化が引き起こされると推測される。原因遺伝子の同定により、CARASIL の軽症例の検討が今後可能になる。CARASIL の初期の病態が解明されると期待される。

文 献

1. Oide T, Nakayama H, Yanagawa S, Ito N, Ikeda S, Arima K: Extensive loss of arterial medial smooth muscle cells and mural extracellular matrix in cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CARASIL). *Neuropathology*, 28: 132-42, 2007

討 論

臨床所見について

吉田：上の妹さんが38歳で亡くなっていますが、同じ病気でしょうか。

柳川：似た症状があったと聞いていますが、詳しい情報は得られませんでした。

吉田：CT で脳内の石灰化の所見はありましたか。

柳川：石灰化はありませんでした。

天野：脳 MRI 画像に左右差があるように見えました。CT では後頭葉にも左右差があり、前頭葉でも右側が白質から皮質まで低吸収に見えます。梗塞の所見だったのででしょうか。

柳川：血管支配の境界部 (ボーダーゾーン) の低吸収が目立ちます。脳では全体に血流が低下し、MR 血管画像 (MRA) でも比較的太い血管に狭窄と閉塞があるように見え、非常に強い全脳虚血の存在を考えました。

天野：左右差のある前頭葉や後頭葉などの大脳病変は、皮質を巻き込んだ病変と考えておられましたか。

柳川：皮質も巻き込んでいると考えていました。

吉田：病理学的に特にコメントして頂きたい点がありましたらお願いします。

柳川：当時は家族歴を重視していませんでした。高血圧や脳血管障害のリスクファクターが無い患者さんでしたが、脳に虚血病巣と思われる所見がありましたので、その点について病理からご報告いただきたいと思っています。

脳血管病理について

関島：MRA では、中大脳動脈の M2 から末梢はほとんど見えず、他の主幹動脈の写りも不良です。剖検で主幹動脈の所見はいかがでしたでしょうか。

有馬：ウィリス動脈輪には動脈硬化はありましたが、閉塞はしていませんでした。粥状硬化により少し内腔狭窄があったようですが、全周性の狭窄は無かったようです。

加藤：粥状硬化の動脈と今回の症例の動脈の比較をさ

れましたが、ビンスワンガー病で見られるような動脈硬化との異同はいかがでしたでしょうか。

有馬：通常の高血圧性の動脈硬化の場合は、中膜の平滑筋層は残ります。しかし本症例では、平滑筋は完全に消失していました。動脈の中膜平滑筋がほとんど消失するのは、この疾患に特徴的な所見だと思います。

武井：内弾性板がのっぺりし、平滑筋の消失を考えると、血管が収縮も拡張も出来ない、土管のような状態だったと思います。その場合、この方には高血圧歴は無かったので、脳には低環流が生じ、それによって脳梗塞が生じた可能性はどうお考えでしょうか。

有馬：障害動脈は土管で、どちらかというとききっぱなしで、血圧調整が出来なかったろうと思います。脳血流自動調節能が障害されて、部分的に低環流なども起こったであろうと思います。長期的には内膜増殖による内腔狭窄が生じ、梗塞巣を生じることもあると思います。

伊藤：本症例の脳動脈壁には間隙がありましたが、あれはアーチファクトで、本当はくっ付いていたのではないかと思います。Smooth muscle actin を染めた写真で、内弾性板の内側にあるのは先生が仰るように myointimal cell で、おそらくその部分で内膜の障害

が生じ、myointimal cell が増えているのではないかと思うのですが、いかがでしょうか。

有馬：この患者さんが生きておられた間は、動脈壁の間隙は無かったと思っています。

本症例の妹症例について

関島：本症例では血管のコンプライアンス、弾力性が失われている状態なので、低血圧には脆弱になると感じます。妹さんの経過を通して低血圧はありましたか。

柳川：血圧はほぼ正常かやや低めでした。この疾患の治療に ACE 阻害薬が良いのではないかという報告が日本神経学会であり、ACE 阻害薬を投与したことがありました。

関島：脳以外の血管には病変は無いのでしょうか。

柳川：妹さんで皮膚生検をしましたが、皮膚血管には異常はありませんでした。臨床的にも、脳以外の臓器には虚血性病変は認められませんでした。

小柳：1995年当時の伊藤先生、下条先生の一般内臓器の所見には、異常血管についての記載がありませんでした。今回、本症例で改めて内臓器も拝見しましたが、内臓器の動脈には、平滑筋の消失や内弾性板の同心円状重複など、脳の動脈で見られた所見は認められませんでした。

第11回 信州 NeuroCPC

特別企画 那須病

Opening remarks

若年性認知症：今、再び Nasu 病が注目されている！

池田修一（信大・脳神経内科，リウマチ・膠原病内科）

若年性認知症は社会で働き盛りの人間を廃人に追い込む疾患であり，その成因解明が急がれる。本邦における頻度は1/10,000人であり，長野県内には約200名の患者が居るとの報告が県の長寿健康課から出されている。こうした状況の中で遺伝性白質脳症が若年性認知症の重要な原因となることが認識され出した。その契機となったのは，2012年4月にわれわれが原因遺伝子 *CSF1R* (colony stimulating factor 1 receptor) の変異を同定した“神経軸索スフェロイドを伴う遺伝性び慢性白質脳症 (HDLS)”の1家系を本邦で初めて報告したことである。HDLSは常染色体優性遺伝疾患であるが，劣性遺伝形式をとり，HDLSと非常に類似した病理組織像を呈する疾患がNasu病 (Nasu-Hakola disease) である。

Nasu病は本学第二病理学講座の故那須毅教授が四肢の病的骨折を繰り返す，最終的には失外套症候群に陥った若年男性例を検索して，新たな疾患概念として1970年代初頭に“Membranous lipodystrophy Nasu”と提唱したことに起因する。フィンランドのHakola教授が同じ疾患を1年先に論文として報告しているが，何故か那須教授の名前が先頭になっている。この頃，

私は医学部の学生として那須教授から病理学の講義を受ける傍ら，未知の疾患 Nasu 病へかける那須教授の心意気を拝聴した。この疾患では全身の脂肪組織に唐草模様の変化 (membranous lipodystrophy) が生じることが特徴であり，一種の脂肪代謝異常症である可能性が強調されていたように記憶している。当時，第二病理学講座ではこの疾患の成因究明が主要課題であり，その中心的役割を果たされていたのが今回御講演を頂く藤原正之先生と菅沼龍夫先生でした。那須教授の御専門は高安病に代表される血管病理であり，神経病理をどの程度先生御自身が御理解されていたかは定かではありません。しかし信州という片田舎の地から専門外の領域へ打って出て，1例のみの検索で御自身の名前が付いた疾患概念を確立された偉業にはただただ敬服するのみです。当時の信州大学医学部にはそうした気概があったと言えよいのでしょうか。

あれから40数年の歳月を経て今，再び Nasu 病とその関連疾患である HDLS がこの信州の地で熱く語られている。温故知新の喩えではありませんが，若年性認知症研究のメッカとなるべく皆さん，頑張ろうではありませんか。

特別講演

Membranous lipodystrophy, いわゆる那須病について。特異な膜様病変を中心に
—信州で発見され、信州大学グループにより、研究が進んだ疾患—

伊那中央病院・臨床病理科 藤原正之

司会：天野直二（信大・精神医学）

I. はじめに

Membranous lipodystrophy は骨髄をはじめとする全身の脂肪組織に、系統的に膜嚢胞変性が生じるとともに脳に白質変性が生じる、脳と骨が一体となった疾患で、世界で初めて信州で発見された。日本と北欧で発生例がみられたが、特に第二病理学教室那須 毅教授を中心に、信州大学グループで研究が進んだ疾患である。研究が進んだ要因は、1) 徹底した解剖がなされたこと、2) 第二病理学教室では奇妙な膜構造物に類似の、lipopigmentの研究や組織化学的研究の素地があったこと、脈なし病研究で全国調査の経験があり、同様手法で全国調査が容易に行われたこと、3) 信州大学全体での取り組み、整形外科（骨疾患）、順応生化学教室（脂質分析）、精神科（神経病理）との共同研究ができたこと、4) 膜の作製実験が成功したことなどが、研究が進展した理由として挙げられる。

筆者是那須 毅先生（信州大学名誉教授、第二病理学教室）の直接の指導を受け、那須病の研究を中心になって行った一人であるので、本疾患に関わるきっかけから、信州大学における当時の研究経過の概要を紹介したい。またその後行った研究については口頭発表のみで、文献化されていない成果についてのみ記載する。

II. 本疾患研究の歴史

1958年、信大整形外科の寺山は26歳男性、病的骨折、骨嚢腫様変化がみられる患者の生検標本について那須教授に consultation した。無数の奇妙な唐草模様を呈する膜様構造物が見出され、これを那須は multiple Membrano-zystose と呼び、寺山¹⁾により1961年に整形外科集談会において初めて発表された。この症例は長期間 follow up され、次第に脳症状（痴呆・てんかん発作）が進行し、11年の経過で追分病院にて死亡した。寺山は自ら御遺体を自家用車で信大病院まで運び、第二病理学教室塚原、勝山らにより、脳、大腿骨、脛骨等も採取する徹底した病理解剖が行われ、極めて詳細に検索された。

1970年、那須・塚原・寺山・間宮らにより membranous cystic lipodystrophy と仮称され、第59回東京病理集談会²⁾に発表された。この検討会では、見たことのない膜構造について、脂質代謝異常等の意見が活発に討論された。1971年に那須ら³⁾は membranous lipodystrophy（膜性脂質ジストロフィー：またはMLDと略す）と命名、発表し、本症の疾患概念が確立された（図13, 14）。この際には膜様構造変化は膜嚢胞性病変 membranocystic lesion と命名され、本症に特徴的な病変と考えられた。本疾患は当時、整形

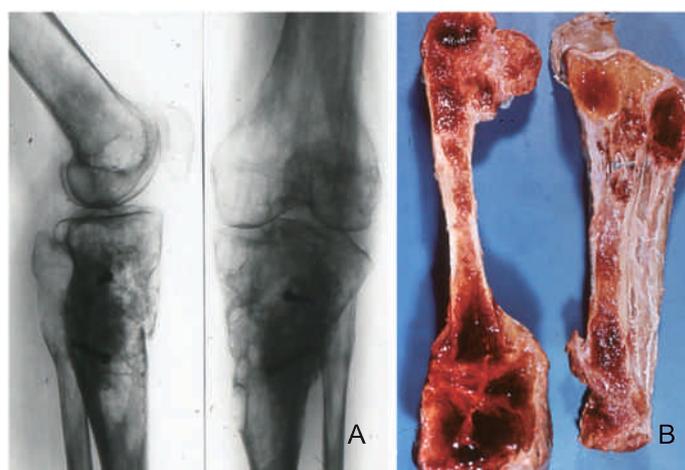


図13 Membranous Lipodystrophy（寺山・那須例）。A 嚢腫様を呈する骨 Xp 像。B 剖検時の新鮮骨髄。

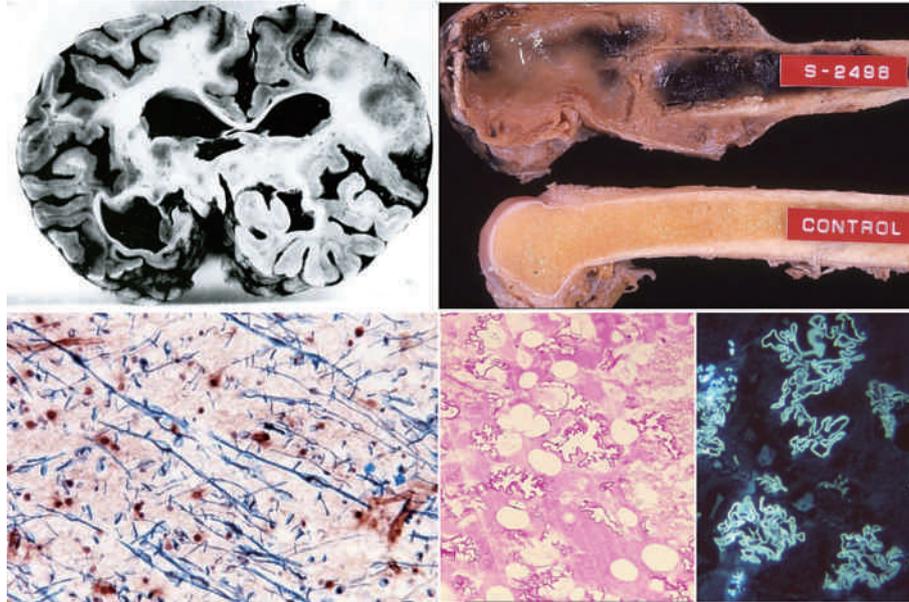


図14 membranous lipodystrophy (寺山・那須例)。脳白質変性と骨髄の奇妙な唐草模様状の膜嚢胞性病変。

外科領域で骨の多発性脂肪腫とカリンパ管腫と呼ばれ、数例の症例報告がなされていた。

一方1964年頃からフィンランドでも同様な疾患が報告⁴⁾⁵⁾⁶⁾されているが、これは骨の嚢腫様病変があり組織学的に脂肪細胞あるいは線維組織間に襞状の膜構造が認められ、また血管の異常を伴っていると記載されていた。Hakola, Järviら⁴⁾⁵⁾は病因として母斑症を考えていた。日本と北欧とで発見されている疾患である。

筆者は大学紛争直後の1971年第二病理学教室に入局した。当時教室には大学紛争のしこりが残っていたので、那須先生と塚原先生の直接の指導を受けることになった。当時塚原は、那須が membranous lipodystrophy と命名した新疾患（那須先生はこのように命名の才にも優れていた）について、特に骨の特異な嚢腫様病変や脳病変の研究をしており、一緒に難しい特殊染色（組織化学）や電顕、生化学分析（武富教授；順応性化学教室にて）を行なった。また、那須教授に頂いた研究テーマは、membranous lipodystrophy の膜様構造物の実験的作製であり、塚原がまもなく産婦人科へ転科したので、本疾患全体の研究も引き継ぐことになった。

予備実験として各種物質を家兔皮下に注入して、局所的に特異な膜嚢胞性病変の作製を試みたが結果は思わしくなかった。（のちにこの初期実験の標本を見直して、皮下組織の膿瘍状物質内に類似の「膜様構造物」ができており（表1, 図15）, 「自己組織化現象」

表1 各種の化学物質による膜嚢胞性病変の実験的生成

| 投与方法と投与物質 | 病変形成 |
|---------------|----------|
| 1. 静脈内投与群 | (骨髄) |
| { サポニン | ++++ |
| { 副腎皮質ホルモン | ± |
| 2. 皮下脂肪組織内投与群 | (皮下脂肪組織) |
| { リパーゼ | + |
| { 塩酸 | + |
| { モルヨドール | + |
| { サポニン | ++ |
| { アニリン油 | - |
| { クロロホルム | - |
| { 流動パラフィン | - |

によってできることが判明した。)しばらくして、新たに入局した菅沼と共同して膜嚢胞性病変の作製実験を行うことになった。

A. “膜嚢胞性病変”の実験的作製

1976年、東大の島峰⁷⁾および遠藤⁸⁾は病理学会宿題報告『骨髄線維症』のなかで、サポニンによる実験的骨髄線維症の発生過程で、骨髄脂肪組織に膜様構造が出現することを報告した。そこで筆者と菅沼とでサポニンを用いた実験を行うことになった。最初は使用するサポニンの種類が不明のため、漢方のサポニンを研究し、和漢薬シンポジウムに出席したり、朝鮮人参サポニンを調べたり、遠い回り道をした。また工業用の日本製、外国製等多数のサポニンを検討し、膜のできやすい製品や投与方法（静注・局注）の決定にかなり

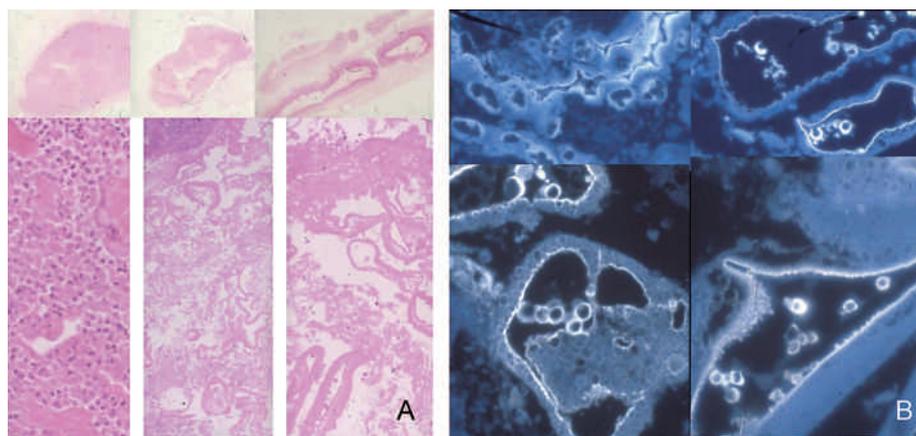


図15 初期の膜形成実験：家兔皮下に各種物質投与。約2週間～1ヵ月後、種々の膜構造物が出現。
A HE染色。B 自家蛍光

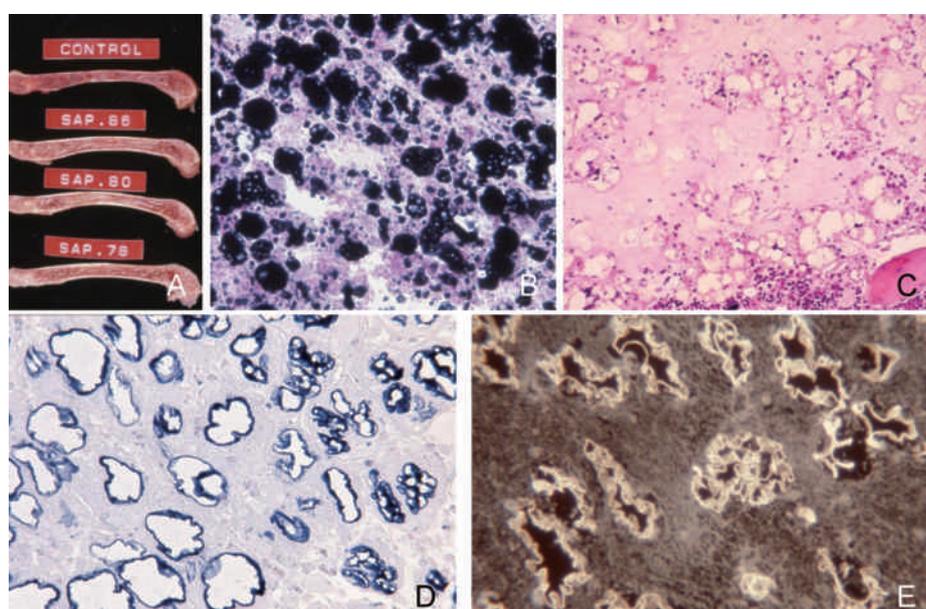


図16 家兔サポニン投与（静注）実験による膜構造物形成；内部に中性脂肪（+），周囲は膜構造物で囲まれている。A：家兔骨髄，B：Sudan black B染色（凍結切片），C：HE染色（パラフィン切片）。
D：Sudan black B染色，E：自家蛍光（パラフィン切片：腔内の中性脂肪は溶出）。

の時間を要した。

実験的に外国製サポニンを家兔に週2回静注し（1ヵ月～8ヵ月まで経時的観察：サポニンは微小循環障害をおこすため血管は閉塞し、しばしば家兔の耳は壊死を生じ、静注は極めて困難だった）、ほぼ100%に membranous lipodystrophy と同様の膜様構造物ができることが判明した⁹⁾¹⁰⁾（図16）。このような良い結果が得られた際には那須教授の意見を伺い適切な指示を受けたが、この膜形成に成功した後、研究の役割を分担した（菅沼；膜の電顕的検討と生化学的脂質分析，藤原；静注実験と膜の組織化学的検討，非特異的膜嚢胞性病変例の収集）。

B. 生検・剖検材料で見出された症例

一方、1975年に本疾患とは無関係に、いわば非特異的に膜嚢胞性病変が皮下脂肪組織に生じている皮膚筋炎剖検例を那須ら¹¹⁾が報告した（図17）。次いで1977年に吉田ら¹²⁾が皮膚疾患に伴い、膜嚢胞性病変が皮下脂肪組織に生じた数例を報告し、筆者ら¹³⁾も諸所の脂肪組織に膜嚢胞性病変がみられることを発表した。このように膜嚢胞性病変は membranous lipodystrophy 以外にもかなり生じていることが明らかになった。そこで那須¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾は本病変を脂肪組織という場で局所的に生じた変性と考えて、膜嚢胞変性 membranocystic degeneration と命名した。

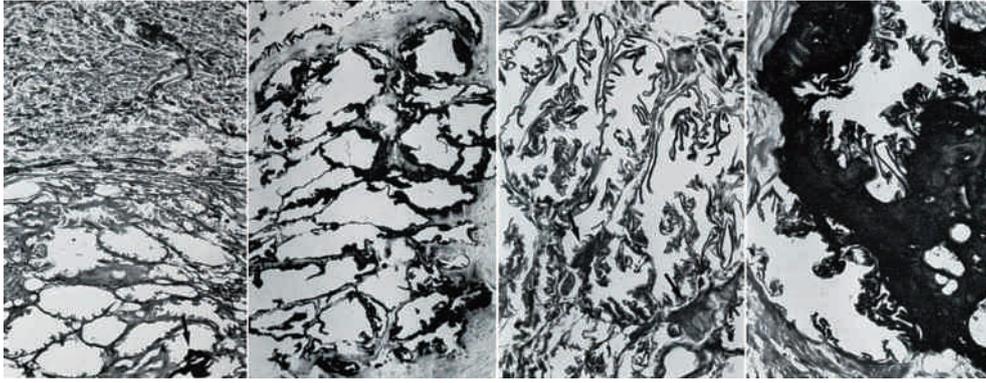


図17 皮膚に非特異的に発生する膜嚢胞性病変（那須報告例；皮膚筋炎症例）。

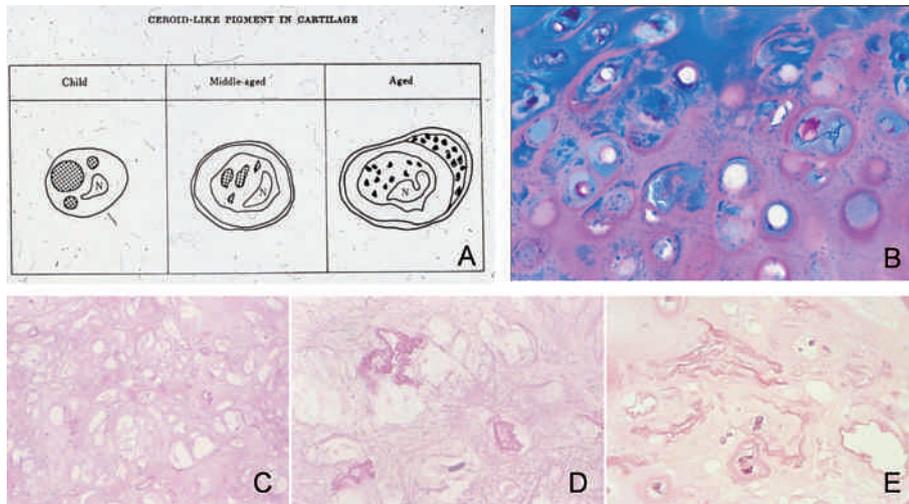


図18 軟骨組織に発生する膜構造物。A：塚原報告例（ceroid-like pigment），B：Giemsa 染色（パラフィン切片）。C—E：種々の形態を示す膜様構造物（嚢胞状構造～線状の膜も認められる）。

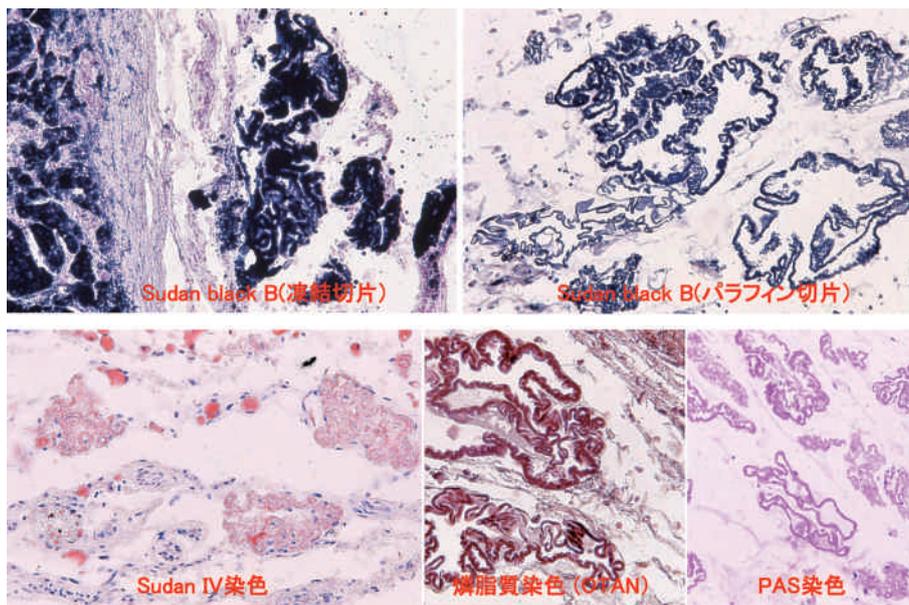


図19 非特異的に副腎周囲に発生した膜嚢胞性病変。

生検症例では、関節附近の肉芽組織や骨髄脂肪組織および皮下の脂肪肉芽組織に好発し、そのほか後腹膜脂肪織、乳房、靭帯等、数百例を発見した。これらの膜嚢胞性病変は不規則散在性に生じ、ほぼ1個の脂肪細胞大でしばんだ嚢胞状構造を呈するものと、壊死脂肪組織の辺縁に帯状に形成される嚢胞状構造物とに大別された。骨・軟骨細胞にみられる膜嚢胞性病変も偶発的に発見され症例報告されたが、我々も気管、甲状軟骨に発生した症例を多数収集した(図18)。これは那須病変例と殆ど同じ膜構造物で、類似物質は塚原により、ceroid-like pigment in cartilage¹⁴⁾として既に研究発表されていたが、当時は膜構造類似物質とは認識していなかった。

また解剖例で、後腹膜等に無数の膜嚢胞性病変(図19)がみられたことから、400剖検例の脂肪組織を検索し22例(5.5%)に膜嚢胞性病変を発見した(400症例;骨髄、副腎周囲、胃周囲、心外膜、脾周囲、腎盂周囲、乳房脂肪組織、骨髄等調査)¹⁵⁾当初本病変が、公害・薬害である可能性をも考慮し種々の検討を行った。結果は発生例に性差は殆どなく、年齢分布は全年代にわたっているが、老人に多い傾向がある。発生部

位は骨髄と副腎周囲脂肪組織が多い。骨髄に発生した症例の基礎疾患としては、白血病やリンパ腫が多く、中でも急性リンパ性白血病が特に多い。発生原因としては、治療に用いられた抗腫瘍剤やステロイドの影響も無視できない。副腎周囲に発生した症例には癌腫例が多く、病変周囲の状況として脂肪組織の変性、特に膠様萎縮を伴っている例が多かった。これらの病変は脂肪組織の変性として生じた変化と考えられ、これを非特異的あるいは局所発生の膜嚢胞性病変とするならば、membranous lipodystrophy(定型例)では本病変が脂肪組織に系統的びまん性に発現しているといえることができる。

C. 文献で発見した症例の概要(表2, 図20)

文献は検索雑誌のみでなく、病理、皮膚科、整形外科等の雑誌、主として写真を全誌調査した。非特異的膜嚢胞性病変は、1929年のAbrikosoff¹⁶⁾による lipophagen Granulome として掲載された写真に本病変と思われるものが認められ、1939年のHass¹⁷⁾、1951年 Hartroft¹⁸⁾¹⁹⁾の論文の ceroid 様物質にも膜構造物が認められる。1954年堀江²⁰⁾は lipogranuloma を2つに大別し、嚢腫形成がみられるものを atypical lipo-

表2 Membranous Lipodystrophy 発見以前の膜様構造物と Ceroid に関する報告例

| 報告年 | 報告者 | 所見 | 膜様構造の有無 | ceroid の名称 |
|------|------------|---------------------------------------|---------|-------------------|
| 1929 | Abrikosoff | lipophagen Granulome | + | - |
| 1939 | Hass | membrane formation (モルモット皮下脂質注入実験) | + | 後の報告者が ceroid と呼ぶ |
| 1941 | Lillie | ceroid の命名 | - | + |
| 1942 | Hartroft | ceroid-like substance | + | + |
| | 〃 | ceroid-like pigment in atheroma | + | + |
| 1954 | Horie | atypical granuloma | + | - |
| 1956 | Arnold | lupus erythematosus profundus | + | - |
| 1957 | 寺山 | membranous lipodystrophy の報告 | + | - |
| 1968 | Levine | ceroid 蓄積症として報告 (黒内障性白痴例) | - | + |
| 1969 | Zeman | neuronal ceroid-lipofuscinosis の命名 | - | + |



図20 文献写真で発見した膜様構造物。左; Hass が脂肪酸をモルモット皮下に注入し作成した膜構造物、中; Hartroft のいう hyaloceroid, 右; Hartroft のいう interceroid。

granuloma と称し、その例として掲載された写真にも膜様構造物が認められる。また1956年の Arnold²¹⁾による lupus erythematosus profundus に関する論文中の写真にも本病変に該当するものを見出すことができる。また大根田によると、大動脈硬化斑の粥腫における膜構造物は従来セロイドと呼ばれていたという(文献2の討論部分の追加発言)。このように非特異的膜様病変は古くから存在が指摘されていた病変であることが解明された(後に渡辺²⁸⁾が大動脈粥腫の膜構造の詳細な研究を行った)。これらのデータが揃ったのが1977年末である。この頃、1978年春の病理学会で那須先生が宿題報告をすることが内定(テーマ:脈なし病の予定)していたが、我々2人は那須病研究に没頭させて頂いた。多額の科学研究費があり、membranous lipodystrophy の研究にも相当な額を使わせて頂いた。MLD の研究は精神科原田教授、整形寺山教授、順応生化学武富教授らとの共同研究として行われていた。

1977年12月時点で、翌1978年4月の那須教授の宿題報告を membranous lipodystrophy に変更することが決定された。残された時間は3カ月あまりであった。しかも那須教授は当時医学部長の要職にあり多忙を極めていたので、発地先生、勝山先生をはじめ、教室員全員参加し総力をあげて研究がなされ、これまでの研究で雑な部分が次々と緻密なデータに置き換えられていった。当時の検討項目を、下記、列挙する。

- (1) 4 剖検例の詳細な検討(当時全国で4例のみ。寺山例、慶大例、信大原田例と水嶋例)。
- (2) 整形・精神科症例の全国調査:12月にアンケート用紙を全国に発送。集計、検討し、血族結婚等遺伝性があることが判明、骨症状優位例と脳症状優位例があることも解明された。
- (3) 追加動物実験:サポニンによる実験的膜嚢胞性病変については、那須教授らから頻回のサポニン静注では発生機序を解明できないので、実験を単純化して調べることが提案され、1回投与、経時的観察で、立派な病変が形成されることが判明。実験で使用した家兎は合計300羽以上にのぼった。
- (4) 非特異的膜嚢胞性病変の検討(前述):本疾患と無関係に生じる非特異的膜嚢胞性病変の発生の例の収集と検討および文献等からの症例収集。
- (5) 膜の性状分析と膜嚢胞性病変の組織化学的特徴¹⁵⁾²²⁾²³⁾:膜嚢胞性病変は実験例では大きさ15~150 μm 、膜様構造物の厚さ約1 μm 、非特異例は大きさ20~200 μm 、膜の厚さ1~8 μm 、

membranous lipodystrophy では大きさ20~1,500 μm 、膜の厚さは1~14 μm で、形態はいずれもほぼ同様にしぼんだ嚢胞状あるいは唐草模様を呈する膜様構造から成っていた。これらの実験例、非特異例、membranous lipodystrophy における膜様構造物についての組織化学的性状は、いずれもほとんど類似の所見を示した。膜は生化学的にCM(クロロホルム・メタノール)では抽出できない物質で、CM残渣成分にあると判明した。実験的膜嚢胞性病変や非特異的膜嚢胞性病変と membranous lipodystrophy における同病変について、膜の組成を組織化学的に比較検討した結果は(100以上の可能な染色実施)、いずれも青白色ないし黄白色の自家蛍光があり、中性脂質染色は全例陽性である。膜構造物は有機溶媒には溶けないが、アルカリで水解され、安定な脂質・糖・蛋白複合体(過酸化脂質複合体)で、lipofuscin や ceroid に近い物質であることがわかった。大変な時間と労力を要した頻回静注や生化学分析がかなりの部分無駄であったことが浮き彫りになった。しかし全くの徒労ではなく、頻回静注で実験的アミロイド症が形成され、アミロイド研究へと発展した(図21)(後述;長期サポニン投与実験結果)。

那須先生は以上のデータを1つ1つ厳しく吟味・検討された。

1978年4月、多くの新知見を盛り込んだ宿題報告「Membranous lipodystrophy (那須病)の病理」²³⁾が熊本で行われ、大成功に終わった。この研究の成果により、那須先生は日本医師会医学賞を受賞された。また神経病理学会特別講演、国際神経病理学会シンポジウム(Leukodystrophy; 京都)等数々の特別講演をされたが、宿題報告やこれらの講演の際には、筆者と菅沼はスライド係として必ずお供を仰せつかった。Leukodystrophy (白質変性症)の国際シンポジウムでは、那須先生の発表の際、Hakola らのグループで神経病理を担当された Sourander 教授が挙手発言されて激賞され、本症を NASU disease と呼ぶことを提案された。

宿題報告後も、いくつかの未解決の問題(下記)があり、引き続き研究を行った。

- (1) 膜嚢胞性病変・膜様変性;生きた細胞膜の変化か、2次的変性産物か(または両者か)。また、これは本疾患の本体か、2次的変化か。

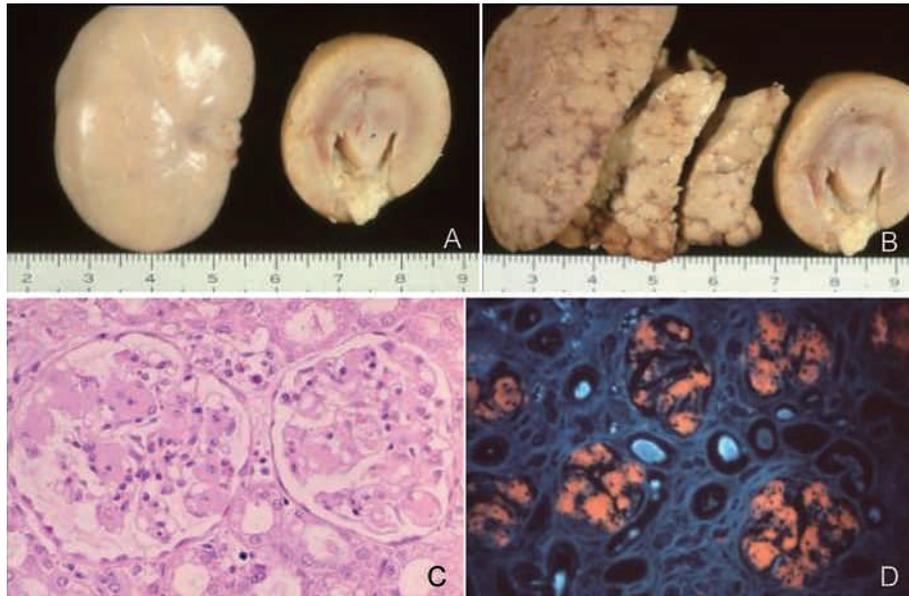


図21 家兎サポニン長期投与による全身性アミロイド症；腎と脾臓。A：家兎腎臓のアミロイド沈着，
B：脾臓アミロイド沈着，C：腎糸球体アミロイド（HE染色），D：腎糸球体の自家蛍光（UV励起）。

| Lipofuscin, ceroid, amaurosis pigment および MCL の組織化学的所見 | | | | |
|--|------------|---------------------|-----------------------|-----------|
| 染色法 | Lipofuscin | Ceroid (PLH in CGD) | Amaurosis (This case) | MCL (MLD) |
| Lipopigment の一般染色 | | | | |
| 自家蛍光 | 黄褐色 | 赤褐色 | 黄色 | 青～黄色 |
| Ziehl-Neelsen (acid-fastness) | + | + | + | - |
| Mallory's hemofuscin | + | + | + | - |
| Lipofuscin 染色 | | | | |
| Schnell | + | ± | + | - |
| Chromic alum hemamaseilin | + | - | + | - |
| Ceroid 染色 | | | | |
| Lucemalachite green | - | + | + | - |
| 0.02% Nile blue (pH 3.0) | - | + | + | - |
| 脂肪染色 | | | | |
| Sudan III & IV | + | + | + | + |
| Oil red O | + | + | + | + |
| Nile blue sulfate | + | + | + | + |
| Sudan black B | + | + | + | + |
| after 1% KOH hydrolysis (37°C/0.5m) | + | / | + | + |
| after CM (2:1) extract. (24 hrs.) | + | / | + | + |
| Lugol fast blue | + | + | + | + |
| Liebermann-Schulz | - | - | - | - |
| Diphenyl | - | - | - | - |
| 鐵質染色 | | | | |
| Baker's acid hematein | / | + | ±~+ | + |
| after pyridine extract. | / | / | + | + |
| Okamoto's arsenic nitrate (I~III) | / | + | + | + |
| OTAN | / | + | + | + |
| after acetone extract. | / | + | + | + |
| after NaOH hydrolysis | / | - | + | ± |
| 糖染色 | | | | |
| Schiff 反応 | - | - | - | - |
| PAS | + | + | + | + |
| acetylation PAS | + | + | + | + |
| acetylation, deacetylation PAS | + | + | + | + |
| diastase digestion PAS | + | + | + | + |
| PAM | + | + | + | + |
| Akian blue (pH 2.3) | - | - | - | - |
| Tubuidine blue menachromasia | - | - | - | - |
| 蛋白染色 | | | | |
| Ninhydrin-Schiff | / | / | + | ± |
| Tetraammonium | / | / | + | + |
| DDD | / | / | + | + |
| その他一般染色 | | | | |
| HE | 黄褐色 | 無～黄褐色 | 無色 | 淡赤色 |
| Azan-Mallory | 不染 | 不染 | 不染 | 一部+ |
| PTAH | - | - | - | - |

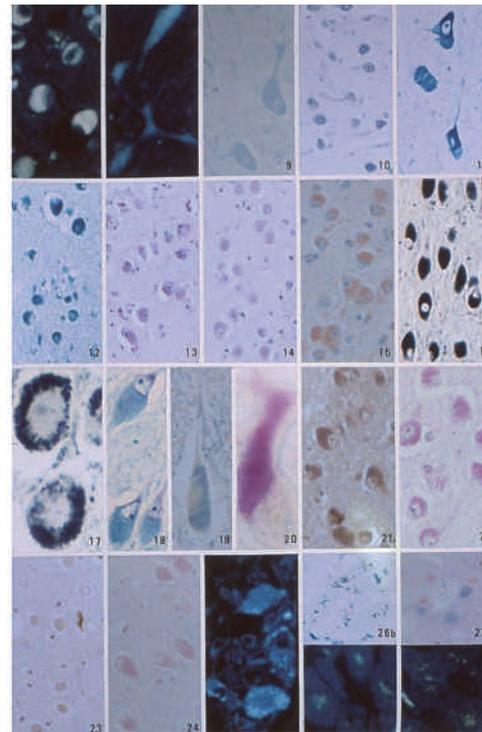


図22 Neuronal ceroid lipofuscinosis の組織化学所見（自著より転載）²⁹⁾。

(2) 脳および骨病変は同一機序か；那須は東京病理集談会での意見等から，病因として脂質代謝異常として発表したが，寺山，武富らは代謝異常説を否定していた。特に寺山は何故骨破壊が生じるかが問題であり，代謝異常は考えられないとしていた。後に那須は脂質代謝細胞系の異常と訂正し，いろんな考え方で研究の進展を望まれた。

(3) 脳病変の機序；脂質代謝異常説と循環障害説（種々の血管異常説）があり未解決であった。

Ⅲ. 膜囊胞性病変類似物質－Lipopigment－の検討 (lipofuscin・ceroid・黒内障性白痴沈着物・動脈硬化斑の膜構造物等)

家族性黒内障性白痴のうち neuronal ceroid-lipofuscinosis の沈着物は lipofuscin と考えられてい

表3 Lipopigment および類似物質の分類 (試案)²⁹⁾³⁰⁾

| | |
|---|--|
| 特徴：自家蛍光陽性、脂質・糖・蛋白染色陽性・各種有機溶媒処理に安定 (stable, autofluorescent lipid-carbohydrate-protein complex) | |
| A | 有色 (色素) : Lipopigment (耐酸性あり) |
| a | lipofuscin …lipofuscin 染色陽性 |
| b | ceroid …ceroid 染色陽性 |
| c | 黒内障色素 amaurosis pigment (4 subtype) …lipofuscin, ceroid 染色陽性 |
| B | 無色の物質 : membranocystic lesion (主として脂肪組織に発生) (耐酸性なし, lipopigment 染色陰性) |
| a | membranous lipodystrophy (系統的病変) |
| b | 非特異的 MCL (局所的病変) ; 脂肪組織, 骨軟骨, 骨髄, 粥腫他 |
| c | 実験的 MCL |

表4 各種脂肪と血液成分の混合による実験的膜囊胞状構造物の形成

| 混合材料/経過時間 | 2-4日 | 7日 | 14日 | 21日 |
|-------------------|------|----|-----|-----|
| 全血 + 大網脂肪組織 (変性) | + | ++ | +++ | +++ |
| 〃 + 同 濾過脂肪 | + | ++ | +++ | +++ |
| 〃 + 同 濾過残渣 | + | ++ | +++ | +++ |
| 全血 + 大網脂肪組織 (新鮮) | - | - | ± | ± |
| 赤血球 + 大網脂肪組織 (変性) | + | ++ | +++ | +++ |
| 血清 + 大網脂肪組織 (変性) | + | ++ | ++ | ++ |
| 白血球 + 血清 + 大網脂肪組織 | - | + | + | + |
| 全血 + デルモイド脂肪 | - | - | ± | ± |
| 全血 + Moljodol | - | ++ | +++ | +++ |
| 〃 + 動物油 (馬油) | ± | + | ++ | ++ |
| 〃 + 植物油 (ゴマ, 紅花) | - | - | ± | + |
| 〃 + グリセリン | - | - | + | + |
| 〃 + イントラリピッド | - | ± | ± | ± |
| 全血のみ (コントロール) | - | - | - | - |
| 赤血球 + 血清 | - | - | - | - |

たが、Zeman ら²⁴⁾²⁵⁾は詳細な研究を続け、臨床病理学的に概念をまとめ、“neuronal ceroid-lipofuscinosis”と命名し、その独自性を主張した。「Hartroft ら¹⁸⁾¹⁹⁾の ceroid 研究の影響や Pearse²⁶⁾の ceroid 酸化物が lipofuscin であるという仮説、および Levine ら²⁷⁾が本症を ceroid storage disease と呼んで報告したことなどから、両色素は同様の物質という考え方で、neuronal ceroid-lipofuscinosis と命名した」と記している。

一方、lipofuscin と ceroid に対する考え方が曖昧であったことから、本症を“ceroid 症”あるいは“lipofuscinosis”と呼ぶ人などがおり、名称や概念が混乱していた。筆者¹⁵⁾²⁹⁾³⁰⁾は、membranous lipodystrophy (那須病)において出現する膜様構造物が従来 ceroid と呼ばれたことがあるので、MLD の膜様構造物と lipofuscin・ceroid・黒内障性白痴沈着物等について、組織化学的に比較検討を行った (図22)。

検討結果は、いずれもかなり類似した物質 (自家蛍光があり、脂質、糖、タンパク等を含む複合体) であるが、組織化学的にはいずれも染色性が異なり、全く異なる物質であることを解明した。従って、neuronal ceroid-lipofuscinosis 沈着色素は黒内障色素とも呼ぶべきである。そこで、lipopigment と類似物質をそれぞれ別物質として、分類を試みて発表した (表3)³⁰⁾。

IV. 追加膜構造物作成実験

目的：膜構造物が物理化学的变化で生じる可能性
および形成機序の検討

材料と方法：

- (1) 血栓を伴った大動脈粥腫 (3 剖検例) :
(血栓内で膜形成を観察)
血栓器質化過程と膜囊胞状構造物の形成機序について検討
- (2) In vitro 実験 (試験管内で膜作成)

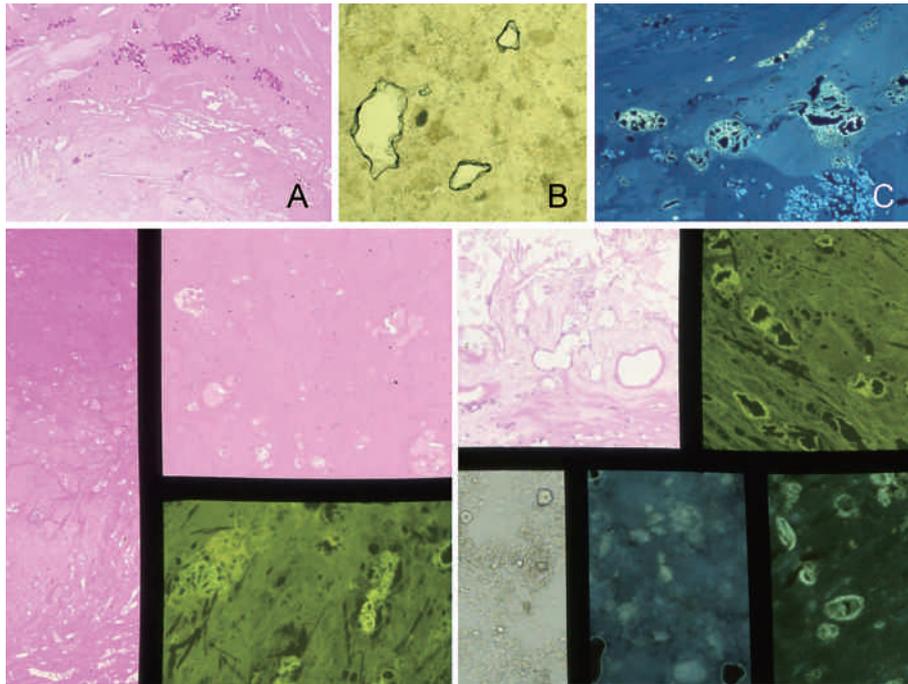


図23 血栓性動脈硬化班における膜の形成機序；自己組織化現象。上段：A；赤色血栓（HE染色），B；未染標本，C；自家蛍光（パラフィン切片），下段：種々の形態を示す膜様構造物（HE染色と自家蛍光）。

材料：

a. 各種脂肪

- ① 人体脂肪組織：大網（1ヵ月放置し変性した脂肪組織）
：大網（新鮮な脂肪組織）
：皮様囊種の脂肪
- ② 動物油（馬油）
- ③ 植物油（ゴマ・紅花）
- ④ Moljodol
- ⑤ グリセリン
- ⑥ イントラリピッド

b. 血液（2週間放置…変性したもの）

- ① 全血
- ② 赤血球
- ③ 白血球
- ④ 血清

方法：各種脂肪と血液成分とを試験管内およびスライドグラス上で混合し膜囊胞状構造物の形成過程を経時的に観察。

（自家蛍光，HE，LFB，Sudan 染色）

実験結果（表4）とまとめ

1. 大動脈粥腫における膜囊胞状構造物は粥腫中心の壊死部に好発しているが、血栓と変性組織が接する

部位にも認められる。また、血栓（血液）が経過すると次第に巣状の淡明化巣が散在性に出現し、自家蛍光、脂肪染色陽性となり（赤血球膜成分由来）泡沫様物質や膜様構造物が出現する（図23）。

2. 試験管内で、血液成分と各種脂肪とを混合することにより膜囊胞状構造物が形成された。特に人体変性脂肪や Moljodol と赤血球との混合で好発する。膜の性状は青白色自家蛍光があり脂肪染色陽性だが、定型的な膜囊胞性病変とは若干異なっている（図24, 25）。(実験結果#1の血栓性粥腫に類似した条件を試験管内に再現した実験)
3. 以上により、粥腫における膜囊胞状構造物は主として脂肪に富む壊死物質と血液成分とが混合されて物理化学的な『自己組織化現象』として形成されるものと思われ、粥腫の進展増大に関与している可能性が考えられた。種々の多彩な形態を示す lipopigment 顆粒や膜が出現するが、各種物質の相違は素材（成分）によることも考えられる。
4. 上記の結果から、membranous lipodystrophy における膜囊胞性病変についても、骨髄に著明な出血と組織変性が見られること（図26）、試験管内でも類似病変が作製できることから、循環障害を基盤とした2次的変化である可能性が考えられる。

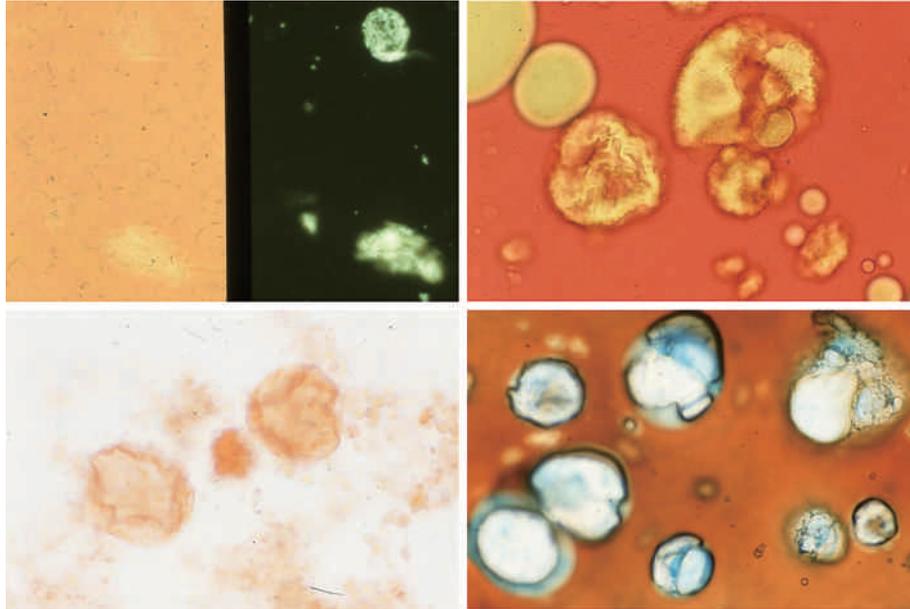


図24 試験管内における膜構造物の実験的作製：7日～21日で膜囊胞状構造物を形成。

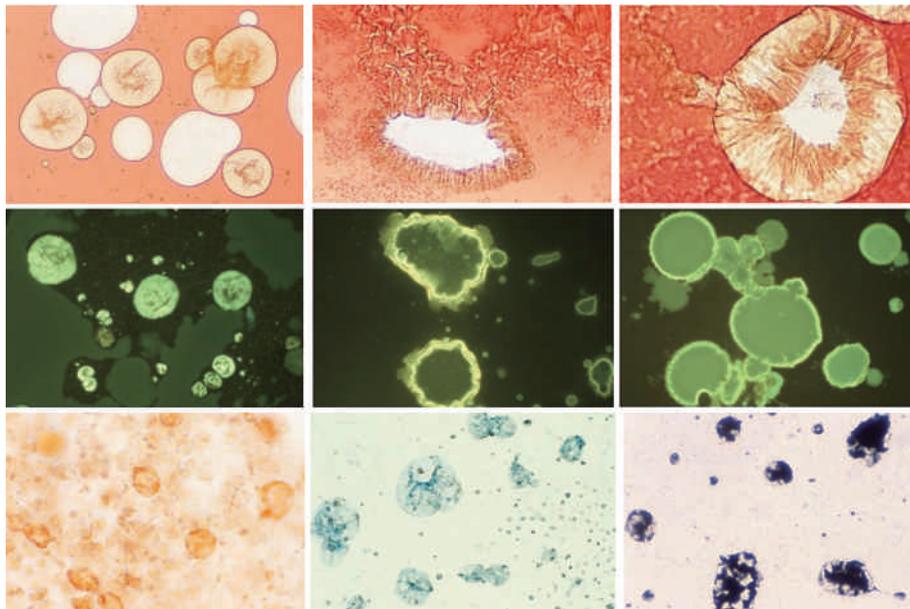


図25 試験管内膜構造物作製実験：14日～21日で定型的膜囊胞状構造物を形成。上段：未染色，中段：自家蛍光，下段：脂肪染色。

V. Membranous Lipodystrophy (MLD) 脳病変の検討と実験的脳病変

1. membranous lipodystrophy (那須例) における神経病理組織像 (新知見のみ記載)

脱髄やズダン好性顆粒以外の脳所見がいくつかみられたので記載する (図27)。

- (1) 白質の血管周囲腔は浮腫状に拡大し、ヘモジデリン沈着が認められる。
- (2) くも膜下の間質組織には漏出性出血がかなり目

立つ。

- (3) 白質の血管周囲や脳軟膜の一部には corpora amylacea が極めて密に分布している。

以上の所見は循環障害性変化の可能性を示唆するものと思われた。

2. サポニン長期投与による脳組織病変

A. 材料と方法

動物：家兎 (2.5～3 kg)

サポニン：Saponin weiss rein (Art. 7685)，

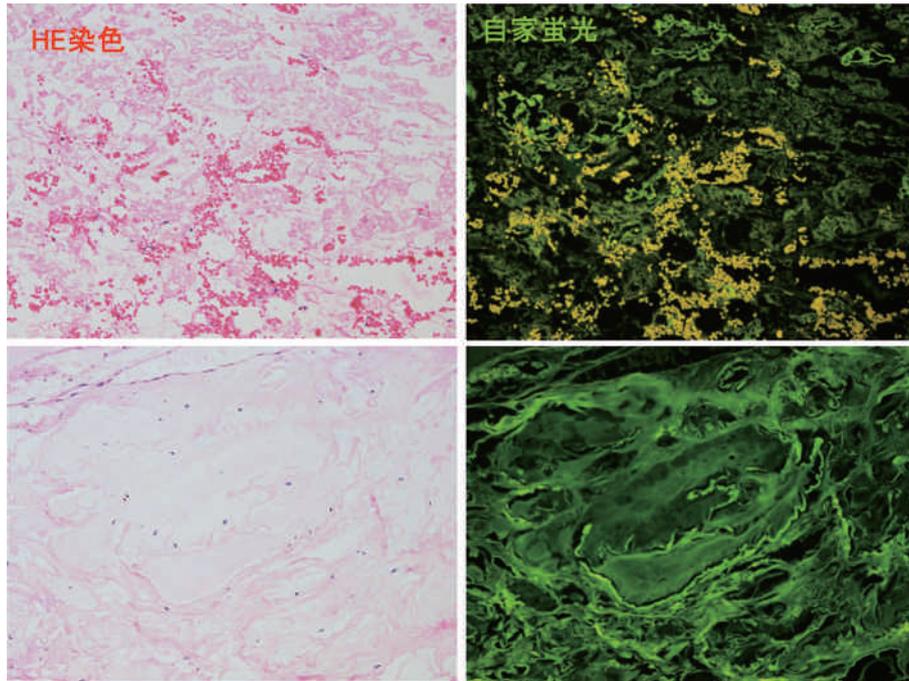


図26 大腿骨骨髓：骨破壊と出血を伴うゼラチン様変性を示す壊死組織と膜様構造の形成；線状の膜と囊胞状構造物が見られる。上段：出血＋ゼラチン様骨髄の無数の膜囊胞状病変，下段：骨の変性壊死。

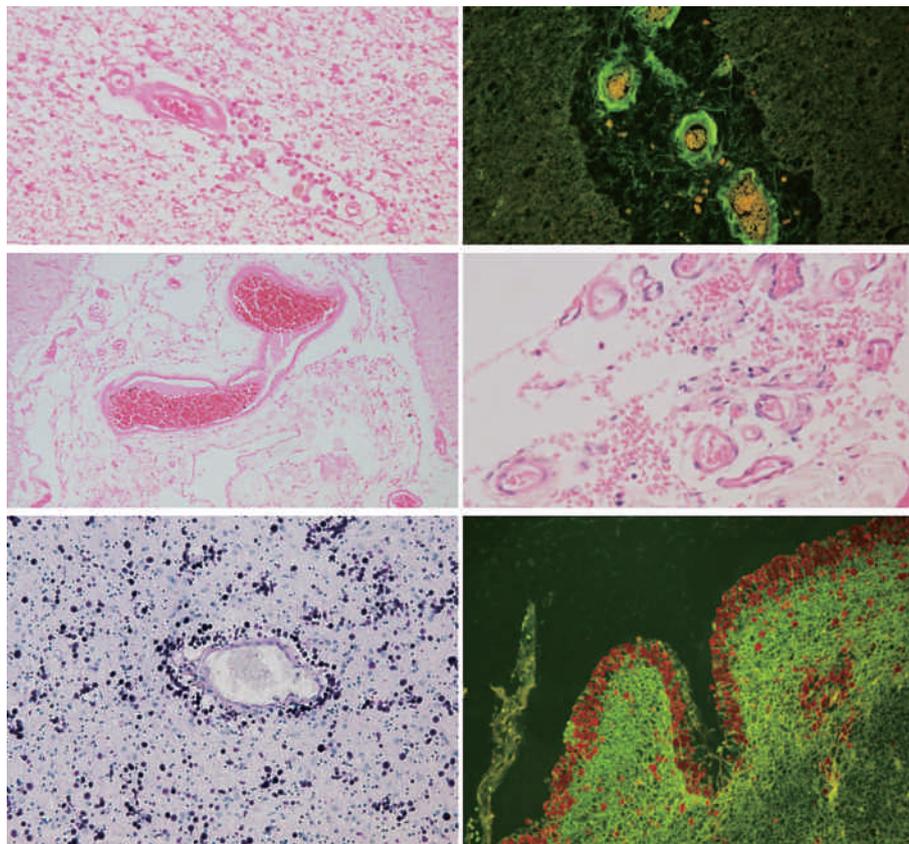


図27 上段：血管周囲腔拡張とヘモジデリン沈着（漏出性出血後）（右：HE，左：自家蛍光），中段：クモ膜下の組織；血管拡張と漏出性出血（HE染色），下段：左；Corpora amylacea；脳実質内（PAS染色），右；皮質表面（自家蛍光）。

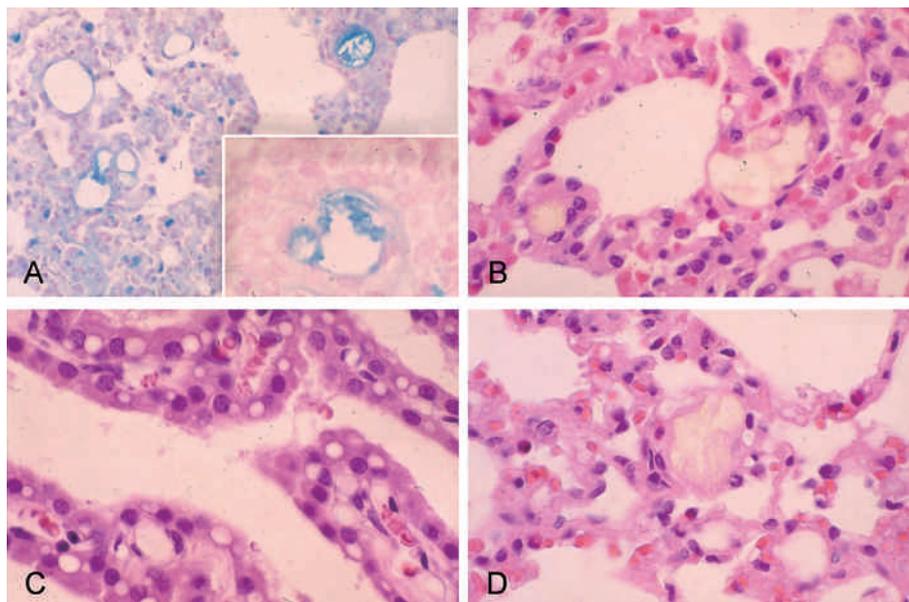


図28 家兎：サポニン長期投与実験；肺脂肪塞栓症と脳室内脈絡叢脂肪変性。A：肺脂肪塞栓，
B-D：脈絡膜脂肪滴と光輝性物質の沈着。

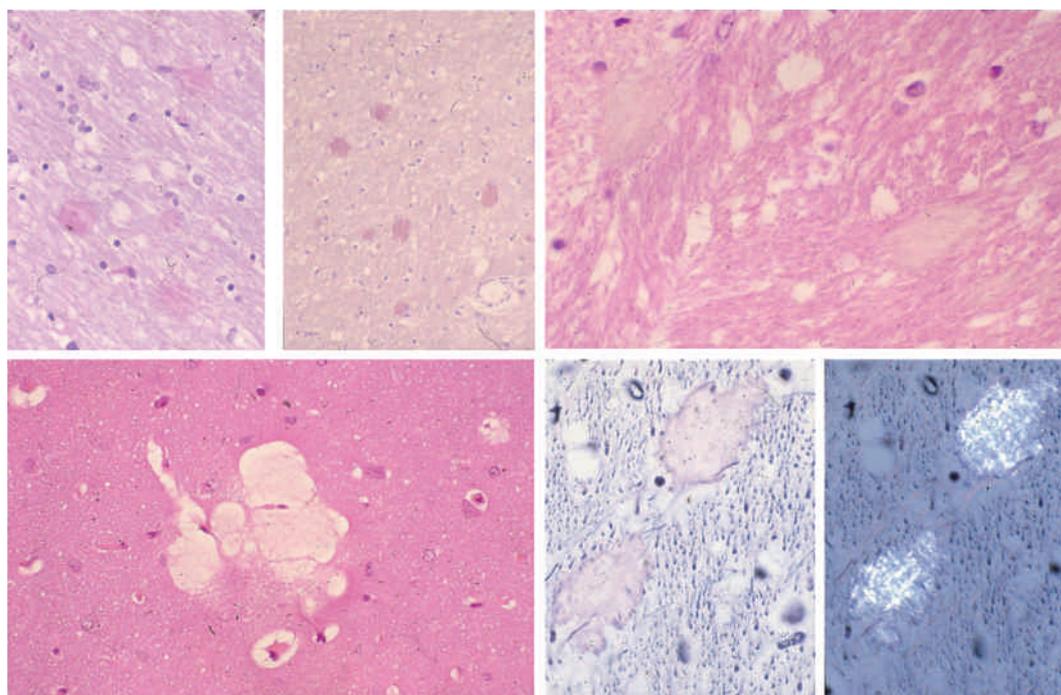


図29 家兎サポニン長期投与実験における大脳白質内光輝性不定型物質の沈着。

Merck
 投与方法：サポニンを生理的食塩水で溶解し
 (1.0 mg/ml) 家兎耳静脈に注射
 投与量：1.5 mg/kg
 屠殺方法：ラボナルまたはネンブタール麻酔死
 投与期間：(以下の各群に家兎2ないし3羽使用)
 1. 長期投与群：週2回の割合で、1～8カ月間
 投与，経時的に屠殺し観察

材 料：大腿骨および脛骨骨髓
 固 定：Calcium acetate formalin (CAF)
 およびカルノア固定
 染 色：パラフィン切片：HE, Azan-Mallory,
 PAS, LFB, Sudan black B

B. 実験結果

(1) 骨髓にはびまん性に膜嚢胞性病変が形成されて
 いた。(2) 2次的な全身性アミロイド症が認められ

た。(3)肺には骨髄塞栓症が認められ、小血管内には膜様物質が散見された。これは MLD 症例の膜と同様な像であり、脂肪塞栓症と考えられた。(4)脳の脈絡叢には脂肪滴様変化が生じており、脂肪塞栓症の可能性が考えられた(図28)。(5)神経組織には明らかな脱髄は見られないが、白質内に光輝性物質の沈着が散在性に認められた(図29)。以上から何らかの全身性循環障害性変化が生じていることが推定された。

VI. Membranous Lipodystrophy の総括

- membranous lipodystrophy に特徴的とされた膜構造物は非特異的にも諸臓器において稀ならず生じており、動物実験でも、試験管内実験においても作製可能で、MLD の疾患特異的病変(病気の本体)とは断定できない。
- 膜嚢胞状構造物は組織化学的検討から、嚢胞状形態を示すものは内部に中性脂肪を容れている。膜は自家蛍光があり、脂質・糖・蛋白が強固に結合した有機溶媒に不溶性脂質過酸化複合体物質と考えられる。変性、壊死骨内には線状の膜構造物も散見される。
- 類似物質としては lipopigment (lipofuscin・ceroid・黒内障性白痴沈着物等)があり有色だが、膜構造物は無色のものが多い。
- 膜構造物は動物実験や試験管内実験で作製可能なことから、各種脂肪と血液を素材として「自己組織化現象」として生じることが推定される。また、脂肪組織に散発性に生じる膜嚢胞性病変は脂肪組織の変性の可能性も考えられる。いずれも脂質過酸化が重要と推定される。
- membranous lipodystrophy (那須例)の骨病変は骨梁の変性壊死と骨髄のびまん性出血で、膜は血液と壊死物を素材に生じることが推定され、本体は循環障害性変化と推定される。
- membranous lipodystrophy の肺や肝にみられる膜嚢胞性病変は骨髄塞栓症が考えられる。
- membranous lipodystrophy の脳病変は、脳組織所見および実験的脳病変(saponin 投与)から、微小循環障害によることが最も考えられる。
- membranous lipodystrophy は遺伝的研究が進んでいるが、原因や発生機序の解明は病気の治療上重要と思われる。そのためにはサポニン投与実験は極めて有用と思われる。

謝 辞

本研究は那須毅教授御指導の下に、藤原正之・菅沼龍夫が中心になって行われたが、当時の第二病理学教室員(塚原嘉治・兎地雅夫・勝山 努・渡辺正秀・中村智次・羽山正義他)の絶大な御支援、御協力を頂いた。また、本研究は文部省科学研究費の補助を頂き、研究グループ(整形外科;寺山和雄・間宮典久,順応生化学;武富 保,精神科;原田憲一教授)の共同研究として行われた。諸先生に厚く感謝申し上げます。

文 献

- 寺山和雄:特異な病像を呈した骨の嚢腫様疾患の2例. 日整会誌 35:626-626, 1961
- 那須 毅, 塚原嘉治, 寺山和雄, 間宮典久:脳の leucodystrophy と全身長管骨の myelo-osteopathy を生じた membrano-cystic lipodystrophy (仮称) の1剖検例. 東京病理集談会第59回集談会記録:10-13, 1970
- Nasu T, Tsukahara Y, Terayama K: A lipid metabolic disease-"membranous lipodystrophy"-an autopsy case demonstrating numerous peculiar membrane structures composed of compound lipid in bone and bone marrow and various adipose tissues. Acta Path Jap 23: 539-558, 1973
- Hakola HPA: Neuropsychiatric and genetic aspects of a new hereditary disease characterized by progressive dementia and lipomembranous polycystic osteodysplasia. Acta Psychiatri Scand Suppl 232: 1-173, 1972
- Hakola HPA, Järvi OH, Lauttamus LL, Solonen KA, Sourander BJP, ja Villppula AH: Polykistinen osteodysplasia liittyneenä demontoivaan hermostovaurioon-uusi periytyvä sairaus. Duodecim 90: 106-124, 1974
- Laasonen EM: Das Syndrom der polyzystischen Osteodysplasie mit progressiver Demenz. Fortschr Roentgenstr 122: 313-316, 1975
- 島峰徹郎:慢性骨髄不全の病理. 日病会誌 65: 27-60, 1976
- 遠藤久子:サポニンによる実験的骨髄線維症の研究. 日血会誌 40: 100-171, 1977
- 藤原正之, 菅沼龍夫, 那須 毅:サポニンによる実験的骨髄脂肪肉芽における膜嚢胞性病変の発生とその組織化学的研究. 結合組織 9: 152-154, 1978

10. 菅沼龍夫, 藤原正之, 那須 毅: 脂肪髄に実験的に生成した膜嚢胞性病変の超微構造. 結合組織 9: 155-156, 1978
11. 那須 毅, 藤原正之, 菅沼龍夫, 田中良三: 皮下脂肪組織に膜嚢胞性病変(那須)を生じた皮膚筋炎の1剖検例. 結合組織 9: 25-31, 1977
12. 吉田実夫, 水谷喜美子, 斎田俊明, 日野治子, 兼島景次, 滝沢清宏, 溝口昌子: 皮下組織にみられた膜嚢胞性病変(membranocystic lesion)(那須)について. 日皮会誌 87: 929-932, 1977
13. 藤原正之, 菅沼龍夫, 那須 毅: 副腎周囲脂肪組織などに非特異的な膜嚢胞性病変を認めた剖検例. 結合組織 9: 151-152, 1978
14. Tsukahara Y and Nasu T: Ceroid-like pigment in age changes of human cartilage. Acta Path Jap 24: 357-369, 1974
15. 藤原正之: 膜嚢胞性病変(那須)に関する病理組織学および組織化学的研究. 信州医誌 27: 78-100, 1979
16. Abrikosoff A: Ueber das Schicksal der spontan auftretenden Fettgranulome (lipophagen Granulome). Verh Dtsch Ges Pathol 24: 51-64, 1929
17. Hass GM: Membrane formation at lipid-aquous interfaces in tissues. Arch Pathol 27: 15-24, 1939
18. Hartroft WS: In vitro and in vivo production of a ceroid-like substance from erythrocytes and certain lipids. Science 113: 673-674, 1951
19. Hartroft WS: Pathogenesis and significance of ceroidlike pigment found in human atherosclerotic lesions. J Gerontol 8: 158-166, 1953
20. Horie K: Histologic studies on lipogranuloma. Keio J Med 3: 215-225, 1954
21. Arnold HL: Lupus erythematosus profundus. AMA Arch Dermatol 73: 15-32, 1956
22. 菅沼龍夫: 膜形成性脂質異常症—Membranous lipodystrophy (Nasu)—の実験的研究. 信州医誌 26: 460-489, 1978
23. 那須 毅: 膜形成性脂質異常症(membranous lipodystrophy)の病理. 日病会誌 67: 57-98, 1978
24. Zeman W, Dyken P: Neuronal ceroid-lipofuscinosis (Batten's disease): relationship to amaurotic family idiocy? Pediatrics 44: 570-583, 1969
25. Zeman W: Presidential address. Studies in the neuronal ceroid-lipofuscinosis. J Neuropathol Exp Neurol 33: 1-12, 1974
26. Pearce AGE: In Histochemistry, Theoretical and Applied 3rd Ed. pp294-380, 398-446, J & A Churchill London, 1968
27. Levine AS, Lemieux B, Brunning R, White JG, Sharp HL, Stadlan E, Krivit W: Ceroid accumulation in a patient with progressive neurological disease. Pediatrics 42: 483-491, 1968
28. 渡辺正秀: 粥状硬化症におけるアテローム内の膜嚢胞構造について. 信州医誌 29: 509-526, 1981
29. 藤原正之, 発地雅夫: 所謂 ceroid-lipofuscinosis (晩発幼児型)の1剖検例—特に蓄積物質の組織化学的検討—. 神経病理学 4: 63-78, 1983
30. 藤原正之, 渡辺正秀, 発地雅夫: Neuronal ceroid-lipofuscinosis—Lipopigmentおよび類似物質, 膜嚢胞性病変の病理学的研究—. ミオクローヌスてんかん最近の進歩, 宮武 正・編: 99-140, 1994

特別講演

私の宝物—Nasu 病との格闘 ～膜嚢胞性病変の実験的作製～

宮崎大学 菅沼龍夫

司会: 池田修一 (信大・脳神経内科, リウマチ・膠原病内科)

I. はじめに

池田修一先生, ならびに小柳清光先生から, 信州大

学医学部で現在研究中の若年性認知症に関わる原因遺伝子の動態が那須病とも密接な関連がありそうなので,



図30 恩師 那須 毅先生
(信州大学名誉教授) (1915年～1997年)

改めて、当時の話をしてもらいたいとお話をいただいた。私が大学院時代に携わることができた研究が母校である信州大学医学部で新たな視点から再び見直されていることを大変嬉しく思い、昔の話でよければということでお引き受けした。

那須病（膜形成性脂質異常症）は言うまでもなく、信州大学名誉教授、医学部病理学第二講座教授、那須毅先生（図30）らにより、本邦で初めて提唱された新しい疾患概念で、骨髄を始めとする全身の脂肪組織に唐草模様状ないしは羊歯の葉状の特異な構造物からなる膜嚢胞性病変と脳の広範囲な白質変性を生じる疾患である^{1)~4)}。その後、フィンランドでも同一症例の報告が、ほぼ同時期に Hakola らにより発表されていることが判明し⁵⁾⁶⁾、国際的には Nasu-Hakola disease と呼ばれることが多い。

光学顕微鏡的に特異な唐草模様状構造を示す膜嚢胞性病変は、電子顕微鏡的には、脂質を容れた内腔に向かってほぼ垂直方向に並列する無数の微細管状構造からなるナノサイズからミクロンサイズの厚みを有する帯状層である⁴⁾。電子顕微鏡観察で明らかになった微細管状構造 (minute tubular structure) を形成する膜状物には、いわゆる単位膜構造は認められていない。

一方、本疾患とは無関係に類似の膜嚢胞性病変が皮膚筋炎や、胃がん、白血病など悪性腫瘍の剖検例においても種々の脂肪組織に偶発的ではあるが存在することが明らかになった⁷⁾⁸⁾。このような一連の事実から、本疾患の病態解明へ向けて、当時大学院生であった私と助手の藤原正之先生が、非特異的膜嚢胞性病変の探索と実験的作製を担当することとなった。しかしながら、藤原先生とともに、さまざまな化学物質をラットや家兎の皮下に注入したりしたが、想定する病変を作製するには至らなかった。ところが、第65回日本病理学会総会において、東京大学の島峰徹郎教授が宿題報

告「骨髄不全の病理」の講演の中で、サポニンを用いた実験的骨髄線維症の研究で、那須病に特徴的な膜嚢胞性病変が生じていることを指摘した⁹⁾¹⁰⁾。サポニンは静注すると強力な溶血作用を示すことから、骨髄線維症の実験的研究に以前から用いられており¹¹⁾、当時の血液学関連の成書にも紹介されていた。そこで、Argano らの原法に準拠してサポニンを静注する実験を行ったところ、本疾患と同様の膜嚢胞性病変の作製に成功した。

II. サポニン静注による膜嚢胞性病変の作製

A. 実験方法：実験当初は日本製のサポニンを用いたが、典型的な膜嚢胞性病変の作製には至らず、Merck 社製と Sigma 社製のサポニンを用いることで想定する病変の作製によりやく到達した。まず、Argano の原法に従い、生理食塩水に溶解したサポニン (1.0 mg/ml) を成熟家兎 (2.5 kg 前後) に 1.5 mg/kg の割合で週 2 回、計 6 回を基本とした反復投与実験を行った。ほぼ全例で膜嚢胞性病変を発現させることが出来るようになった。しかしながら、反復投与では、出血巣から、線維化まで、様々な時期の病変が混在して存在し、膜嚢胞性病変の形態発生を解析するには極めて不都合であることが判明し、サポニンを 1 回投与し、その後、経時的に家兎を屠殺し、光学顕微鏡標本ならびに電子顕微鏡標本作製し、観察を行った。

B. 結果：

a. 投与後 6 時間～3 日；家兎の骨髄では、著しい骨髄静脈洞のうっ血、さらに造血組織内への出血が顕著となる。この時期に (1 日)、骨髄辺縁部の脂肪細胞の脂肪滴内に、パラフィン標本で光輝性物質が、散在性に認められる。この光輝性物質は脂肪滴内において、細顆粒状、網目状、ないしは脂肪滴の辺縁部、lipid-cytoplasmic interface 全周にわたり層状に認められる。光輝性物質の一部はパラフィン標本でも脂質染色である Sudan black B 染色で染色されるようになる。

b. 投与後 4～10 日；4 日目頃には、脂肪細胞としての基本構造は消失し、ほぼ脂肪細胞大の小嚢胞状の膜様構造物に変化している。この膜様構造物は Azan-Mallory 染色や Luxol fast blue 染色で観察すると、「カニのアブク」状に微小空胞が多数集積した像を呈している (図31)。周囲の骨髄組織には出血、壊死巣が広がり、経時的にマクロファージの浸潤が著明となってくる。

c. 投与後 14～30 日；14 日目頃には、マクロファア

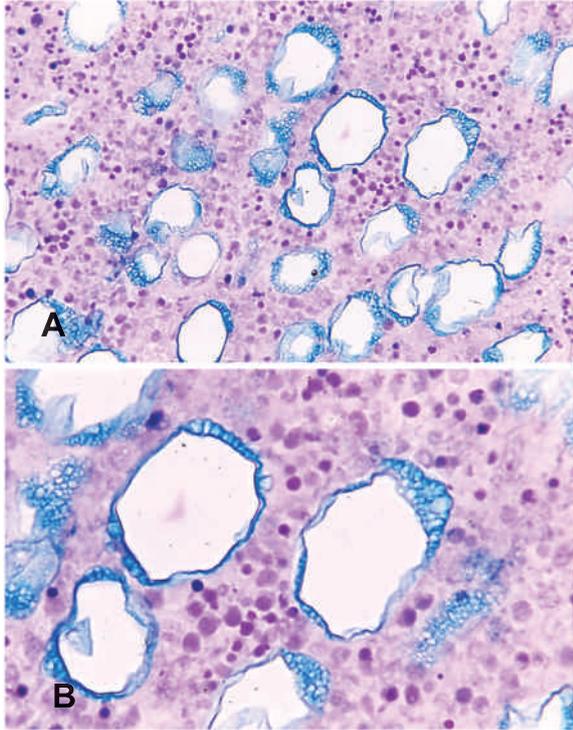


図31 サポニン 1 回投与後 4 日 (Luxol fast blue 染色)：すでに、家兎骨髄の脂肪細胞としての基本構造は消失し、Azan-Mallory 染色や Luxol fast blue 染色で染色される小嚢胞状の膜様構造物が認められる (A)。強拡大像で、「カニのアブク」状構造を示す (B)。

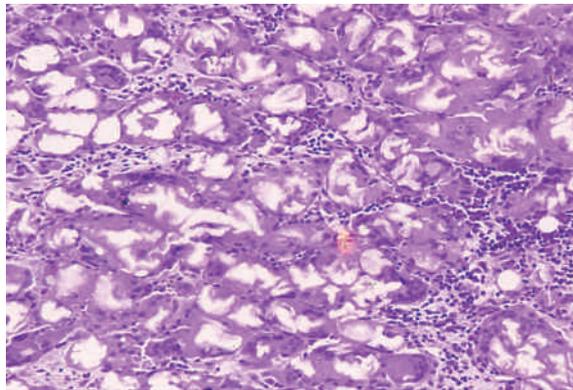


図32 サポニン投与後14日：この時期になると多数のマクロファージが膜様構造物を貪食していると見られる像や多核巨細胞も高頻度で認められる。

ジが盛んに膜様構造物を貪食し、多核巨細胞も頻繁に見られる (図32)。この時期になると、膜様構造物の周囲には線維増生を伴う基質が形成され、鬚状の折れ曲がりや、羊歯の葉状突出が明瞭な唐草模様状構造を呈し、那須病に特異的な膜嚢胞性病変に相当する像が見られるようになる。30日では、膜嚢胞性病変は典型的となり、周囲の細胞反応はほとんど消褪している

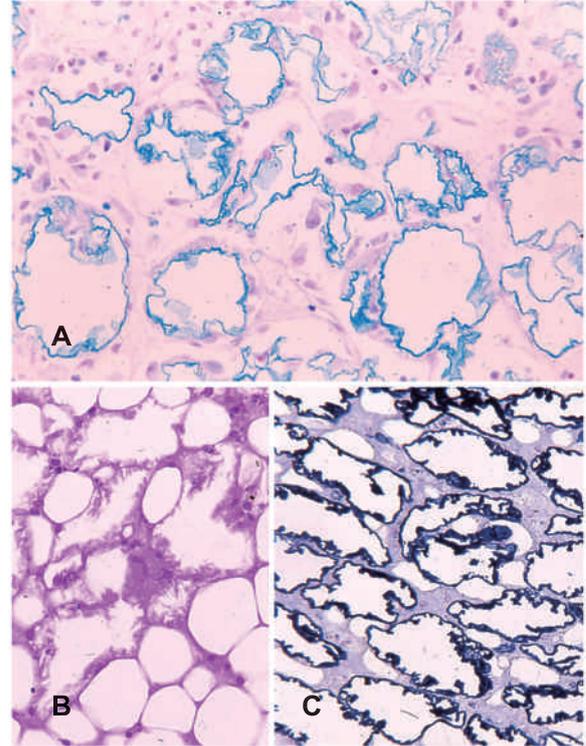


図33 サポニン投与後21~30日：この時期になると膜様構造物は鬚状の折れ曲がり著明となり、不規則な嚢胞状構造が明瞭となってくる (A；21日, Luxol fast blue 染色), さらに羊歯の葉状突出や唐草模様状構造を呈し、那須病に於ける膜嚢胞性病変に相当する像が認められる (30日, B；H-E 染色, C；Sudan black B 染色)。

(図33)。

d. 電子顕微鏡による膜嚢胞性病変の観察；電子顕微鏡で経時的観察をおこなうと、光学顕微鏡的観察に相当する構造が明らかになった。

初期病変では骨髄組織の変性、壊死が著しく、グルタルアルデヒド・四酸化オスミウムの二重固定法だけでなく、タンニン酸も使ってみたが、通常の電顕像とはかけ離れたものであった。明らかに変性した骨髄脂肪細胞の細胞質内に多数の小脂肪滴が出現し、しだいにその数を増し、変性脂肪細胞の細胞質と大脂肪滴との境界部, lipid-cytoplasmic interface に大小不同の形もさまざまな微小空胞が形成されている (図34)。光学顕微鏡観察で認められる「カニのアブク」状構造に相当するものと判断した。これらの微小空胞は内腔に脂質滴を容れ、さらにその数を増し、電顕レベルでは「蜂の巣状構造 (honeycomb)」を呈し、周囲には断片化した細胞内小器官が散見されるものの、直接、基質成分で囲まれている。この時期になると、本来の脂肪細胞としての構造は完全に失われている。

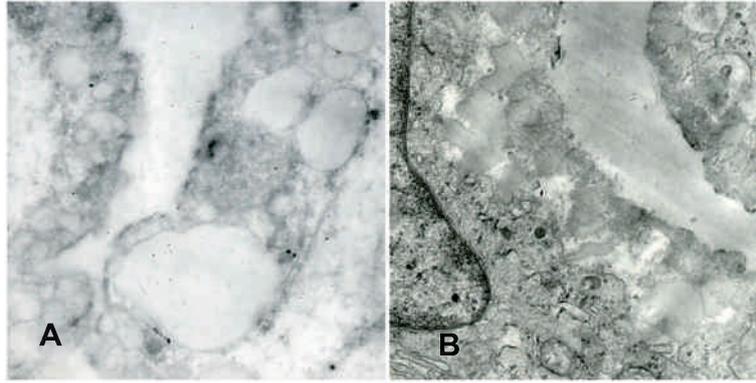


図34 膜嚢胞性病変の初期像（透過型電子顕微鏡写真）：変性した脂肪細胞の脂肪滴と細胞質との境界部に様々な大きさの微小空胞が形成されている。図31に示す「カニのアブク」状構造に相当する（A；投与後4日）。明らかに細胞外で脂質滴との境界部に膜様構造物が構築されている（B；投与後7日）。

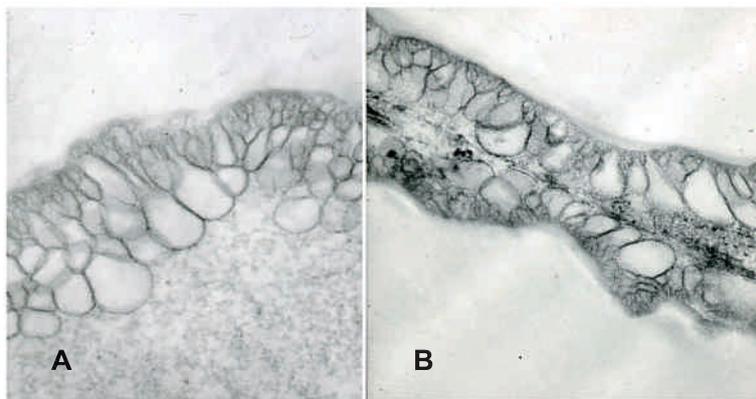


図35 膜嚢胞性病変（透過型電子顕微鏡写真）（投与後30日）：脂肪滴を容れた内腔に向かって垂直方向に連なる不規則な微小空胞ないしは微細管状構造が構築され、周囲は基質で裏打ちされている（A）。2枚の膜様構造物が膠原線維束も含む僅かな間質を挟んで背中合わせに認められる（B）。

投与後14日以降になると、光学顕微鏡的にも膜嚢胞性病変が確認することができたが、電子顕微鏡的検索では、投与後30日の試料で観察することができた。膜嚢胞性病変を構築する膜状構造物は明瞭な一重の輪郭を有する膜が極めて複雑に入り組んで形成された連続した無数の微小空胞ないしは微細管状構造からなる帯状物である（図35）。光学顕微鏡レベルの唐草模様に対応しい、不規則な折れ曲がりや、乳頭状構造を呈し、その厚さはナノサイズからミクロンサイズまで区々であった。この微細管状構造物は嚢胞内の脂肪滴に向かって、ほぼ垂直方向に配列し、一部では嚢胞内腔に開口していると思われる像も観察された。この膜状構造物の外側には均質な基質が形成され、膠原線維束も認められる。明らかに細胞外構造物であることが判った。実験的に作製した膜嚢胞性病変は電子顕微鏡レベルでも那須病のそれと少なくとも形態学的には同一であると判断した¹³⁾。

III. おわりに

私は1973年3月に信州大学医学部を卒業後、余り迷うこともなく那須病理の門をたたき、4月からは大学院生として、那須先生の指導を受けることとなった。学位論文が完成したら、内科へ進めばよいといった軽い気持ちで入ったが、那須病に特徴的な膜嚢胞性病変の作製というテーマをいただいたことで、その後の私の進路に大きく影響したことは否めないものがある。当初はモルヨドール、アニリン油、流動パラフィン、リパーゼなどいろいろな化学物質を家兎の背部皮下に注入してみたが、いわゆる肉芽腫様病変は見られたが、目的とする病変にはほど遠い状態であった。

それ故に、1976年第65回日本病理学会総会（仙台）での島峰徹郎東京大学教授の宿題報告「慢性骨髄不全の病理」の講演は私には衝撃的であった。サポニンを用いた実験的骨髄線維症の研究中に、那須病に特徴的な膜嚢胞性病変を見いだしたことをかなりの時間を割いて話された。当時、それだけ、那須病が新しい疾患として認知され、注目されていたことを示している。

松本へ戻って、早速サポニンの静脈投与による実験に取り組んだが、Merck社製のサポニンを使うことで、ようやく膜嚢胞性病変を作製することが出来るようになった。製品による違いをガスクロマトグラフィーで調べたところ、ガラクトース・グルコースのモル比に大きな違いが認められたが、その意義は未だ不明のままである。

私の大学院時代の研究が学問的にどれほど貢献できたのか、はなはだ心許ないが、島峰先生の助け船があったとはいえ、その後わずか1年余りで実験をまとめ上げられたことは、当時の信州大学医学部第二病理学教室の那須毅先生、発地雅夫先生、勝山努先生らの懇切丁寧なご指導の賜であり、決して十分な研究費があったとは言えないにもかかわらず、自由に実験をさせていただいたことは感謝に堪えない。1978年4月の第67回日本病理学会総会での那須先生の宿題報告が、当初は、那須先生のライフワークの一つである大動脈炎症候群（高安幹動脈炎）で予定されていたが、確か半年ぐらい前だったと記憶しているが、那須先生の決断で「膜形成性脂質異常症（membranous lipodystrophy）の病理」に変更された。その後の病理学会までの数カ月は宿題報告の準備に藤原先生と共に文字通り没頭することとなった。本研究に微力ながら携わることができたことが、その後の大きな支えとなっている。

鹿児島大学医学部へ転任後、臨床の先生方の協力で、4症例の那須病に遭遇することができ、それぞれ論文にすることができた^{14)–16)}。宮崎医科大学へ転任後に、Hakola博士から本疾患の遺伝子解析での共同研究のお話をいただいたことがあるが、何のレスポンスも出来ないでいた。母校である信州大学医学部で若年性認知症との関連で遺伝子解析という新たな視点から再び那須病に光があてられていることに心から感謝いたし、今後の発展を期待するものです。

文 献

1. 那須 毅, 塚原嘉治, 寺山和雄, 間宮典久: 脳の leukodystrophy と全身長管骨の myelo-osteopathy を生じた membranous-cystic lipodystrophy (仮称) の 1 剖検例. 第59回東京病理集談会記録 pp 10-13, 1970
2. 那須 毅: いわゆる “membranous lipodystrophy” (膜性脂質異常症). 医学のあゆみ 79: 679-680, 1971
3. 塚原嘉治, 那須 毅: Sudanophil leukodystrophy と長管骨系に広く “membranous lipodystrophy” (仮称) を生じた剖検例. 神経進歩 17: 392-393, 1973
4. Nasu T, Tsukahara Y, Terayama K: A lipid metabolic disease –“membranous lipodystrophy”– an autopsy case demonstrating numerous peculiar membrane-structures composed of compound lipid in bone and bone marrow and various adipose tissues. Acta Path Jpn 23: 539-558, 1973
5. Hakola HPA, Jarvi HO, Sourander P: Osteodystrophia polycystica hereditaria combined with sclerosing leukodystrophy. A new entity of dementia presenile group. Acta Neurol Scand Suppl 43: 78-79, 1970
6. Haokola HPA: Neuropsychiatric and genetic aspects of a new hereditary disease characterized by progressive dementia and lipomembranous polycystic osteodysplasia. Acta Psychiat Scand Suppl 232: 1-173, 1972
7. 那須 毅, 藤原正之, 菅沼龍夫, 田中良三: 皮下脂肪組織に膜嚢胞性病変 (那須) を生じた皮膚筋炎の 1 剖検例. 結合組織 9: 25-31, 1977
8. 藤原正之, 菅沼龍夫, 那須 毅: 副腎周囲脂肪組織などに非特異的な膜嚢胞性病変を認めた剖検例. 結合組織 9: 152-153, 1978
9. 島峰徹郎: 慢性骨髄不全の病理. 日病会誌 65: 27-60, 1976
10. 遠藤久子: サポニンによる実験的骨髄線維症の研究. 日血会誌 40: 160-171, 1977
11. Argano SAP, Tobin MS, Spain DM: Experimental induction of myelofibrosis with myeloid metaplasia. Blood 33: 851-858, 1969
12. 那須 毅: 膜形成性脂質異常症 (membranous lipodystrophy) の病理. (第67回日本病理学会宿題報告) 日病会誌 67: 57-98, 1978
13. 菅沼龍夫: 膜形成性脂質異常症—Membranous Lipodystrophy (Nasu)—の実験的研究. 信州医誌 26: 460-489, 1978
14. Suganuma T, Ihida K, Matsunaga S, Tsuyama S, Sakou T, Murata F: Glycoconjugate histochemistry and ultrastructural study of membranous lipodystrophy. A case report. Acta Histchem Cytochem 20: 21-30, 1987

15. Kitajima I, Suganuma T, Murata F, Nagamatsu K: Ultrastructural demonstration of MacLura pomifera agglutinin binding sites in the membranocystic lesions of membranous lipodystrophy (Nasu-Hakola disease). *Virchows Arch A* 413: 475-483, 1988
16. Kitajima I, Kuriyama M, Usuki F, Izumo S, Osame M, Suganuma T, Murata F, Nagamatsu K: Nasu-Hakola disease (membranous lipodystrophy). Clinical, histopathological and biochemical studies of three cases. *J Neurolo Sci* 91: 35-52, 1989

Closing remarks

終わりに

勝山 努 (信大名誉教授・丸子中央病院)

この度はこの伝統ある NeuroCPC において、私の恩師である故那須 毅信州大学医学部病理学第二講座教授の名前が冠された「那須病」を取り上げていただき、心からお礼申し上げます。那須先生が病理学会で宿題報告されて以降、わが国ではこの分野の目立った研究はなく、研究の場は北欧が主体となっております。誠に残念に思っておりました。本日の講師の方々のお話を伺いますと、「那須病」の発見は、これから大いに広がりを見せる領域の扉を開けた可能性が高いと思われ、本症例の剖検に立ち会った一人として喜んでおります。

私は、昭和43年に旧第二病理の大学院に入学しました。当時私のオーブンは塚原嘉治先生（現仁愛病院副院長）で、那須病の第一例目の剖検のお手伝いをさせていただきました。患者さんは羸瘦甚だしい中年男性で、脳の高度な萎縮と長管骨の紙のように薄い皮質が特徴的な症例でした。整形外科の故寺山教授がまだ講師だったと思いますが、ご自分が長年観察されていた患者さんと言うことで立ち会われていたことを覚えています。組織標本が出来上がってみると、後に那須先生が membranocystic lesion と命名された特徴的な病変が脳以外の臓器の脂肪組織に広範に見られました。塚原先生は篤学の士と言う言葉がぴったりの方で、当時の不自由な環境の中で文献を精力的に渉猟されましたが、もちろん前例があるわけではなく、最終的には那須先生が新疾患と判断されました。その後の研究は本日藤原、菅沼両先生がお話しされたとおりです。

那須先生は、那須病以外にも「脈なし病」の研究で

も世界に名を馳せました。1962の *Angiology* に出された論文は今も教科書に引用されています。弟子の養成にも力を発揮され、第二病理学講座からは元信州大学副学長の発地先生、今日お見えの宮崎大学菅沼学長を始め、6, 7名の教授が誕生しました。この点では故鈴木教授が率いられた耳鼻咽喉科学講座と双壁ではないかと思えます。那須先生の講座からなぜ多数の教授が巣立ったのか、ご退官されてから言われていた、「人を育てるなどは烏滸がましい、育つ芽を摘まないようにするのが自分にとって精一杯だった」、とのお言葉が記憶に残っています。小生もその言葉を胸に刻んでおりましたが、つつい我執に捉われ、那須先生の薫陶を受けながら弟子として教師の道を全うできなかったと忸怩たる思いであります。

本日は、「那須病」の現在の医学における意義について改めて教えていただき、小柳教授、池田教授をはじめ、企画して下さった方々に対し心からお礼申し上げます。

以上

信州 NeuroCPC 問い合わせ・連絡先:

信州大学医学部神経難病学講座

(キッセイ薬品寄附講座)

小柳 (おやなぎ) 清光

390-8621 長野県松本市旭 3-1-1

電話: 0263-37-3185 ファクス: 0263-37-3186

電子メール: k123ysm@shinshu-u.ac.jp