

## 第8回 信州 NeuroCPC

平成24(2012)年12月11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

### 症例1 臨床診断：無セルロプラスミン血症

- ・司 会：菅野祐幸（信大・病理組織学）
- ・主 治 医：腰原啓史（まつもと医療センター中信松本病院・神経内科）
- ・一 般 病 理：石井恵子（信大・臨床検査部, 現：岡谷市民病院・病理診断科）
- ・神経病理所見：小柳清光（信大・神経難病学）  
木下朋実（信大・脳神経内科, リウマチ・膠原病内科）
- ・質問/コメント：矢崎正英（信大・脳神経内科, リウマチ・膠原病内科）  
兼子一真（諏訪赤十字病院・神経内科）  
小田雅也（聖徳大学, 元都立神経病院副院長）  
池田修一（信大・脳神経内科, リウマチ・膠原病内科）

### 臨床所見

死亡時55歳男性。両親の血縁関係は不明。同胞3人が無セルロプラスミン血症を発症。21歳時に十二指腸潰瘍手術。飲酒歴, 喫煙歴は不明。周産期に異常なく, 小中学校の成績は中の下, 最終学歴は専門学校卒業。X-30年まで大工として働き, 以後配達業を行う。X-28年(27歳)に糖尿病を指摘され翌年インスリン治療開始。X-17年頃から易怒性, もの忘れが目立った。X-15年頃からしばしば病的な眠気と歩行時ふらつきが出現。X-13年, 信州大学脳神経内科, リウマチ・膠原病内科を受診。家族に類症あり, 血中セルロプラスミン濃度が感度限界以下であること, 肝生検で肝細胞にびまん性の鉄沈着を認めること, 頭部MRIのT1, T2強調画像で両側基底核, 歯状核等に低信号(図2A, 2B)を認めることから無セルロプラスミン血症と診断。X-4年歩行時ふらつきが増強し, 易転倒性出現。X-3年7月同院へ2度目の入院。新たに舌ジスキネジア, 小脳失調が認められた。頭部MRIで脳萎縮が進行(図2C, 2D)。X-1年当院転院。

入院時所見では, 意識清明, 身長151cm, 体重36kg, BMI 15.8。血圧100/72mmHg, 眼球結膜に貧血あり。そのほか一般身体所見に異常なし。神経学的所見では, 記憶力低下と時間, 場所の失見当識を

**第8回**  
**信州NeuroCPC**  
日本医師会生涯教育講座

**症例1 臨床診断：無セルロプラスミン血症**  
(症例：55歳、男性)

主 治 医：腰原 啓史（まつもと医療センター中信松本病院・神経内科）  
一 般 病 理：石井 恵子（信大・臨床検査部, 現：岡谷市民病院・病理診断科）(紙上報告)  
神 経 病 理：小柳 清光（信大・神経難病学）  
木下 朋実（信大・脳神経内科, リウマチ・膠原病内科）  
司 会：菅野 祐幸（信大・病理組織学）

**症例2 臨床診断：成人型シトルリン血症、  
肝臓癌** (症例：56歳、男性)

主 治 医：矢崎 正英（信大・脳神経内科, リウマチ・膠原病内科）  
一 般 病 理：下泉 久志（信大・病理組織学）  
神 経 病 理：木下 朋実（信大・脳神経内科, リウマチ・膠原病内科）  
小柳 清光（信大・神経難病学）  
司 会：武井 洋一（中信松本病院・神経内科）

講演：代謝性疾患研究の進歩 司会 森田 洋（信大・卒研センター）  
1. 無セルロプラスミン血症 兼子 一真（諏訪赤十字病院・神経内科）  
2. シトルリン血症 矢崎 正英（信大・脳神経内科）

**特別講演：肝脳疾患研究の歴史的背景：  
新しい発展への基礎として（化石の一言）**

演 者：小田 雅也（聖徳大学, 元都立神経病院副院長）  
司 会：池田 修一（信大・脳神経内科, リウマチ・膠原病内科）  
日時：2012年12月11日(火) 午後5時30分から

場所：信州大学医学部附属病院 東病棟 9階会議室  
問い合わせ：信州大学医学部 神経難病学講座 小柳(紙上報告) 清光  
電話：0263-37-3185(直通) (信大内線5731)  
電子メール：k123ysm@shinshu-u.ac.jp

日本医師会生涯教育制度(2単位) カリキュラムコード：19、29  
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

図1 第8回信州NeuroCPCポスター

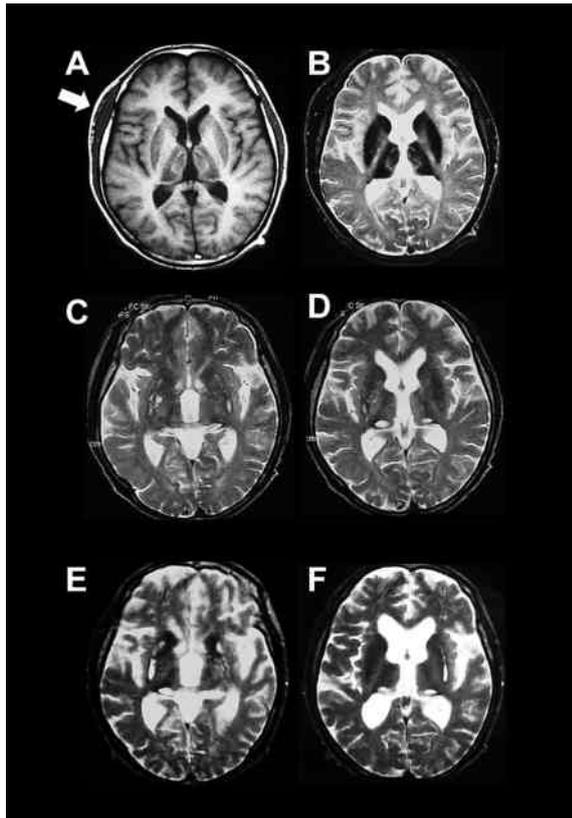


図2 A, B: X-13年(42歳時)の頭部MRI。T1強調画像(A), T2強調画像(B)。T1, T2強調画像ともに両側基底核に低吸収域を認める。転倒による頭部打撲のため皮下血腫を認める(A:矢印)。C, D: X-3年(52歳時)の頭部MRI T2強調画像。両側被殻(C)および両側視床(D)に変性、壊死巣を認めた。E, F: X-1年(54歳時)の頭部MRI T2強調画像。C, Dに比べ、前頭葉を中心とした大脳皮質の萎縮と脳室拡大が進行。

認めた。脳神経系: 瞳孔は正円同大, 3/3 mm, 対光反射遅延(直接・間接), 構音・嚥下障害を認め, 口周囲ジスキネジアあり。頸~体幹・四肢に舞踏様運動と体幹ジストニア。両上肢筋トーン亢進。四肢で軽度筋萎縮を認め, 徒手筋力テストはほぼ4レベルで左右差なし。深部腱反射亢進, 両上肢筋緊張亢進, 病的反射なし。歩行は失調性(四点歩行者使用)で, 下肢振動覚は低下。表在感覚障害は明らかではない。膀胱直腸障害なし。血液検査で軽度血清ナトリウム濃度低下, 随時血糖 475 mg/dl, HbA1c 9.2%で糖尿病のコントロールは不良。血清鉄 42  $\mu$ g/dl (正常値70~160), 血清銅 9  $\mu$ g/dl (正常値70~132) と低下。感染症, その他異常なし。

入院後も認知・情動障害, 構音・嚥下障害, 運動失調進行し, 臥床状態となった(図2E, 2F)。糖尿病のコントロールは困難であった(HbA1c 9~11%)。

嚥下障害が進行したが, 本人の希望に沿い経口摂取を継続。3月17日(55歳), 誤嚥を契機に肺炎を発症。右膿胸, 敗血症からDICを併発し4月17日永眠。全経過: 糖尿病発症から28年, 神経症状出現から17年。

本症例は家族歴, 血液検査, 遺伝子検査の結果から無セルロプラスミン血症と診断され, 20代で糖尿病発症, 40代より神経症状を来した典型的な症例であった。**臨床診断: 1. 無セルロプラスミン血症, 2. 右膿胸, 3. 糖尿病, 4. DIC**

#### 病理検索希望事項

無セルロプラスミン血症に伴う中枢神経系への鉄沈着の程度と病変の広がり。

#### 一般病理所見

病理診断: [無セルロプラスミン血症], 敗血症

(主病変) 1. 無セルロプラスミン血症 肝: 890 g, 肝細胞萎縮・小滴性脂肪化・鉄沈着, 脳萎縮, その他の鉄沈着部位: 心筋・脾・腎糸球体・胃固有腺, 2. 敗血症 微小膿瘍形成: 肺・腎・甲状腺・前立腺, 貧血: 消化管・腎

(関連病変) 1. 糖尿病 脾萎縮45 g: 外分泌腺・ラ氏島に鉄沈着, 肝細胞の核空洞化, 2. 脂肪変性 心周囲・脾周囲・消化管周囲に著しい脂肪の液状変性, 3. 腔水症 胸水・腹水貯留

(副病変) 1. 胃垂全摘B-I吻合術後(十二指腸潰瘍にて), 2. 右肺背側繊維索性胸膜炎

コメント: 諸臓器への鉄沈着・糖尿病など無セルロプラスミン血症に矛盾の無い組織像である。肝臓には萎縮・脂肪化・鉄沈着が高度に見られるが炎症・線維化・硬化・銅沈着なし。直接死因は敗血症。

#### 神経病理所見

剖検とブレインカッティングは中信松本病院神経内科大原慎司先生らによって行われ, 本症例および関連症例の神経病理学的所見はすでに報告されている<sup>1)~3)</sup>。今回の信州 NeuroCPC に際して, 神経病理学的所見を神経難病学小柳, 脳神経内科, リウマチ・膠原病内科木下朋実らが再検討した。

脳重の記録が残されていないが, 肉眼観察からは900~1,000 g程度ではなかったか, と見て取れる萎縮を示す。大脳皮質, 白質の volume が減少し側脳室, 第4脳室は軽度~中等度拡大している(図3A, 3B, 3D)。小脳は萎縮し小脳溝は拡大している。橋底部は中等度萎縮している。側坐核レベルから乳頭体レベルまでの被殻中央部, 側坐核レベルの尾状核頭部, 外側膝状体レベルの視床外側核には壊死性病巣が見られ,

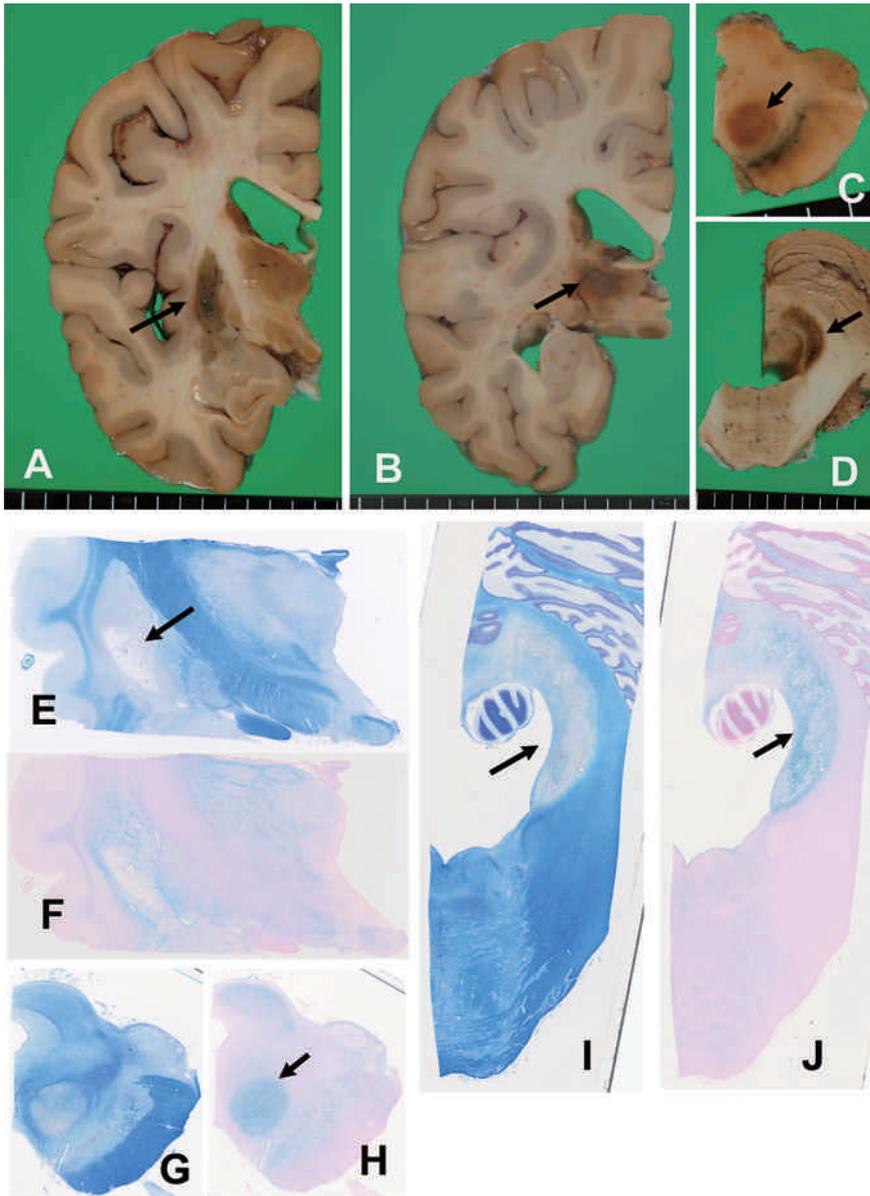


図3 大脳, 小脳, 脳幹の萎縮と側脳室, 第4脳室の拡大。被殻と視床には壊死性病変が見られ (A, B 矢印), 赤核と歯状核の色調は増加 (C, D 矢印)。被殻の壊死病巣 (E 矢印, F), 赤核 (G, H 矢印), 歯状核では著明な鉄沈着が見られ (J 矢印), 歯状核門では髄鞘の染色性が減少している (I 矢印)。(A - D :肉眼所見, E, G, I : Klüver-Barrera 染色, F, H, J : Berlin-Blue 染色)

黒色調である。赤核と小脳歯状核は褐色調を増している (図3A, 3B, 3C, 3D)。全脳で鉄 (Berlin-Blue 染色陽性の  $Fe^{3+}$ ) 沈着が見られるが, 被殻と尾状核の壊死病巣と, 視床, 赤核, 橋被蓋, 歯状核で著明である (図3E, 3F, 3G, 3H, 3I, 3J)。

アストロサイトは被殻中央部の壊死病巣近傍や大脳皮質で奇怪な形に大型化し鉄を多く取り込んでいる。特に壊死病巣近傍では多数の foamy spheroid body が見られ, これらに鉄が沈着して見える (図4A)。一方これらのアストロサイトは GFAP 強陽性, グルタミン合成酵素 (GS) 陽性, アクアポリン (AQP) 4 陽性で, PAS 染色陽性のグリコーゲンが増加して見える。オリゴデンドログリアの核は腫大し, 壊死巣近傍や小脳歯状核, 小脳白質では Olig2陽性オリゴデン

ドログリアの胞体と核内に鉄の沈着が認められる (図4B, 4C)。歯状核門では軸索が保たれた脱髄が認められる (図4D, 4E)。ミクログリアは全脳で活性化している。しかしこれらへの鉄沈着は目立たず, 一方, 円形のマクロファージは多量の鉄を取り込んでいる。

神経細胞への鉄沈着は大脳では比較的弱く, プルキンエ細胞と歯状核神経細胞は中等度, 脊髄では認められない。プルキンエ細胞は著明に脱落していた (図4F, 4G) が, 歯状核の神経細胞脱落は明らかではない。

#### 神経病理所見のまとめ

1. 脳内鉄沈着を伴う神経変性症候群 (無セルロプラスミン血症)
  - (1) 全脳の鉄沈着 (検索し得たのは  $Fe^{3+}$ ) 著明: 被殻, 尾状核, 視床, 赤核, 歯状核, プルキ

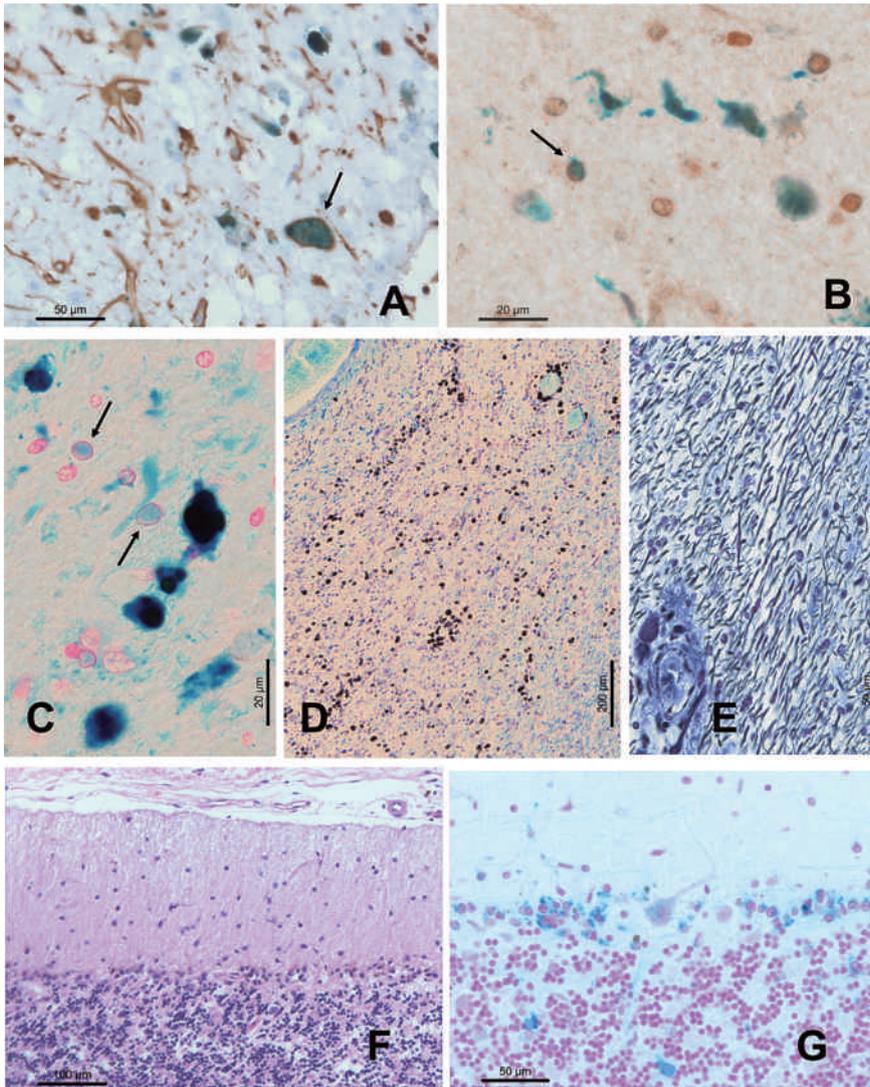


図4 アストロサイトの foamy spheroid body の形成と鉄沈着 (A 矢印)。Olig2陽性細胞の鉄沈着 (B 矢印) (A, B: 被殻壊死巣近傍)。歯状核門のオリゴデンドログリア核内の鉄沈着 (C 矢印) と髄鞘の脱落 (D)、軸索の保持 (E)。プルキンエ細胞脱落とベルグマングリアの増生 (F)、ベルグマングリアの著明な鉄沈着 (G)。(A: GFAP 免疫染色+Berlin-Blue 染色, B: Olig2免疫染色+Berlin-Blue 染色, C, G: Berlin-Blue 染色, D: Kliver-Barrera 染色, E: Bodian 染色, F: HE 染色)。

ンエ細胞層ベルグマングリア, 橋被蓋

(2) 線条体と視床の壊死巣, プルキンエ細胞の著明な脱落

(3) 小脳歯状核門の脱髄

(4) 各細胞種の変化

- a. アストロサイト: 部位によって程度に差があるが, 大, 小脳で著明な形態変化を示す。被殻や大脳皮質では, 大型で奇怪な胞体を呈するアストロサイトと foamy spheroid body が多数みられ, これらで著明な鉄沈着が認められる。
- b. オリゴデンドログリア: 核が水腫様に腫大し, HE 染色ではアストロサイトとの鑑別が難しい細胞が多い。大, 小脳, 脳幹の多くのオリゴデンドログリアの胞体や核で鉄が陽性であり, 核の Olig2 の免疫染色性が増加して見えるものが多い。
- c. ミクログリア: 部位により程度の差があるが

全脳で活性化しており, 鉄沈着が著明な部分では, 鉄を取り込んだマクロファージが見られる。

d. 神経細胞: グリアに比較すれば鉄沈着の程度は弱い。

2. 加齢性変化: 神経原線維変化 (青斑核に少数), 青斑核神経細胞脱落
3. 脊髄神経節細胞の変性 (軽度)

#### 神経病理学的考察

1. 鉄は主としてアストロサイトに沈着している。しかし鉄沈着の程度は被殻, 視床, 赤核, 歯状核でほぼ同程度であるのに, なぜ線条体と視床のみで強い組織崩壊が生じ, なぜ赤核と歯状核では神経細胞脱落は認められないのか, 明らかでない。アストロサイトは foamy spheroid body や奇怪な形態変化を示すが, 鉄沈着がアストロサイトの機能不全を惹起しているか, についても明確ではない。例えば被殻のアストロサイトでは GFAP の免疫染色性はむしろ

ろ増強して見え、GSの免疫染色も陽性で、これらはアストロサイトの反応性の強さを示している可能性も考えられた。

2. 本症例ではオリゴデンドログリアにも形態変化と鉄沈着が見られ、それは特に小脳白質と歯状核門で著明で、これは歯状核門の脱髄に関連した可能性が考えられた。

#### 本症例及び本学関連症例の神経病理所見の報告

- 1) Morita H, Ikeda S, Yamamoto K, et al.: Hereditary ceruloplasmin deficiency with hemosiderosis. A clinicopathological study of a Japanese family. *Ann Neurol* 37: 646-656, 1995
- 2) Kaneko K, Yoshida K, Arima K, et al.: Astrocytic deformity and globular structures are characteristic of the brains of patients with aceruloplasminemia. *J Neuropathol Exp Neurol* 61: 1069-1107, 2002
- 3) Kaneko K, Hineno A, Yoshida K, et al.: Extensive brain pathology in a patient with aceruloplasminemia with a prolonged duration of illness. *Hum Pathol* 43: 451-456, 2012

### 討 論

#### 臨床所見について

小柳：この方の神経症状は鉄沈着箇所の変性で説明できますか。

腰原：本症例の基底核・歯状核に鉄の沈着が多いことと、ジストニア、ヒョレアなどの症状とは関連していると思います。

#### 神経病理所見について

矢崎：この方にはご兄弟がいて剖検されているはずですが、所見は類似していたでしょうか。

小柳：お二人の神経病理所見は類似しています。

兼子：マウスの研究で、アストロサイトから鉄の放出をブロックするよう遺伝子操作をすると、オリゴデンドログリアの機能が非常に落ちると論文が今年発表されました。アストロサイトに鉄が沈着して変形し、次にオリゴデンドログリアも強く障害され、最終的に神経細胞が脱落して行く、という考え方で良いでしょうか。

小柳：今回の検索でもアストロサイトに鉄(Fe<sup>3+</sup>)が多く沈着していることを観察しました。しかしアストロサイトへの鉄沈着の程度と脱髄巣、神経細胞死の発生とは、必ずしも相関してはいませんでした。すなわち、鉄の

沈着の程度は、被殻、尾状核と視床、赤核、歯状核等では同程度でしたが、被殻や視床では壊死病巣が生じ、一方、赤核や歯状核には神経細胞死は目立ちませんでした。つまり神経細胞死はその近傍のアストロサイトへの鉄の沈着量だけでは説明出来ず、神経細胞や組織の易障害性の差、に基づくのではないかと考えました。

本症例のアストロサイトは大型化し奇怪な形を呈していますが、GFAPやグルタミン合成酵素(GS)、アクアポリン(AQP)4の免疫染色は陽性でした。本日の第二例で木下朋実先生が発表するシトルリン血症の脳アストロサイトでは、GFAPもGSもAQP4も免疫染色性が極めて減少していました。無セルプラスミン血症のアストロサイトと、シトルリン血症のアストロサイトと、一体どちらが機能不全状態なのかを検証する必要があると思います。本症例のアストロサイト、ミクログリア、オリゴデンドログリア、神経組織の変化では、何がprimaryで何がsecondaryで何がtertiaryなのか、脳の部位によって違うことが考えられ、病的機序は簡単ではない、と思われました。菅野：鉄がアストロサイトに強く沈着する一方、ミクログリアにはそれほどでもなく、オリゴデンドログリアでは核に沈着するという点など、非常に興味深い細胞ごとのspecificityがあるようですが、そのメカニズムはどうお考えでしょうか。ミクログリアのほうに沈着しやすいように思うのですが。

小柳：丸形のマクロファージは鉄を取り込んでいます。しかしミクログリアには鉄の沈着は乏しいのです。しかしそれがなぜなのか、またなぜオリゴデンドログリアでは核に鉄が溜まるのか、分かりません。鉄が沈着したグリアではフェリチンが増えて見えますので、フェリチンとの関連が有るかもしれないと思いました。兼子：普通の細胞がトランスフェリンを介して鉄を吸収するのに対して、アストロサイトは血管から直接イオンで吸収することが出来るので、吸収しやすいようです。セルプラスミンが無いと鉄を放出する機能が落ちてしまうので、アストロサイトには鉄が沈着しやすくなるようです。

小田：患者さんの血清中の鉄、銅濃度は減っていたのですか。

腰原：血清中の鉄と銅の濃度は低下していました。

小田：血清中の鉄濃度が増えていないのに神経系に鉄が沈着しているということが不思議です。昔、ウィルソン病で壊れた部位では、鉄がアストロサイトとオリゴデンドログリアに非常に強く沈着しているのを観察

しました。淡蒼球はもともと鉄が非常に多いところですので、壊れるとかなり強く鉄反応が出てもおかしくないと思います。あまり鉄に注目するのはどうなのかと思います。ところで被殻の病変はウィルソン病に非常に良く似ています。ウィルソン病病変との関係はいかがでしょうか。

小柳：本症例では尾状核、線条体に壊死があり、その局在はウィルソン病によく似ています。これらの病因遺伝子は異なりますが、鉄と銅は「互いに影響しながら変化する」もののようです。ウィルソン病と無セル

ロプラスミン血症に底流する共通のメカニズムがある可能性が考えられました。

池田：無セルロプラスミン血症の臨床像も脳の画像所見もウィルソン病に似ていると思います。しかし無セルロプラスミン血症はセルロプラスミン遺伝子異常によってセルロプラスミンが作られないために血中に全くないというところがウィルソン病とは違います。ウィルソン病の場合 ATP7B 遺伝子の異常で、セルロプラスミンの異常ではありません。

### 症例2 臨床診断：成人型シトルリン血症・肝臓癌

- ・ 司 会：武井洋一（まつもと医療センター中信松本病院・神経内科）
- ・ 主 治 医：矢崎正英（信大・脳神経内科，リウマチ・膠原病内科）
- ・ 一 般 病 理：下条久志（信大・病理組織学）
- ・ 神 経 病 理：木下朋実（信大・脳神経内科，リウマチ・膠原病内科）  
小柳清光（信大・神経難病学）

#### 臨床所見

死亡時56歳男性。両親はいとこ婚。家系内に類症なし。既往歴では特記事項なし。飲酒歴なし。20歳頃から時々検診で肝機能異常を指摘されていた。X-6年5月（50歳），会社の検診で胸部レントゲン異常を指摘。当院呼吸科受診。胸部CT検査で左肺野に腫瘤を認めた。また肝臓S8に腫瘤を認め，消化器内科に紹

介。腹部 dynamic CT，MRI で転移性肝臓あるいは胆管細胞癌が疑われた（図5）。全身検索では肝臓以外に原発巣は明らかでなく，左肺腫瘤は過誤腫と診断された。腫瘍マーカーの検索ではAFPは陰性で，CEAが11.9 ng/ml（正常4以下）と上昇。B型，C型肝炎ウイルス抗原は陰性。胆管細胞癌が疑われ，X-6年8月にS7-8の肝部分切除を施行。肉眼所見では

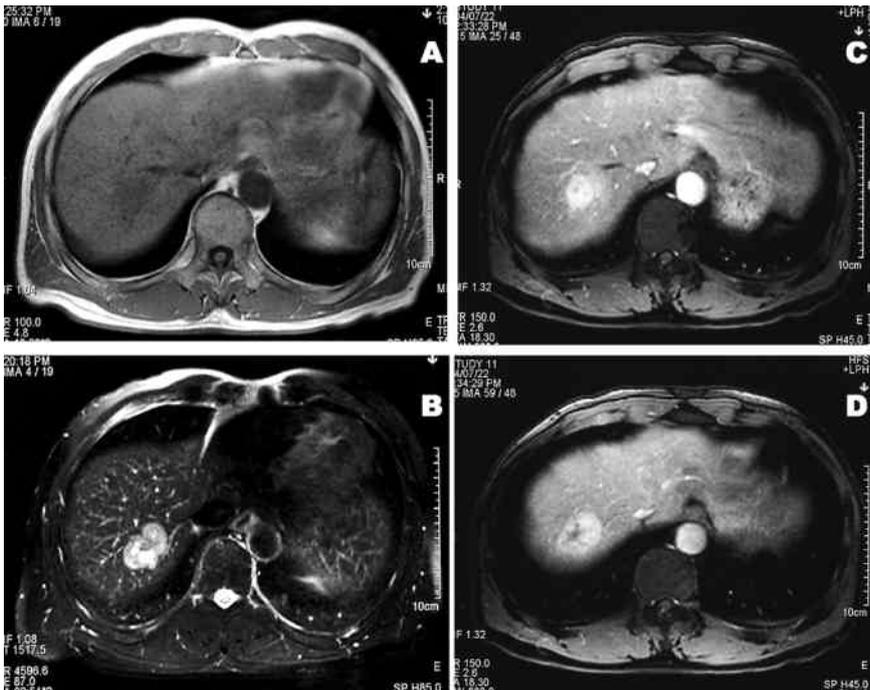


図5 肝腫瘍のMRI所見。A：T1強調画像，B：T2強調画像，C：造影MRI早期画像，D：造影MRI後期画像。肝S8にT1強調画像で低信号，T2強調画像で高信号腫瘍を認める（A，B）。ダイナミックMRIでは，早期相から腫瘍は造影され，後期相でも造影効果は持続していた（C，D）。

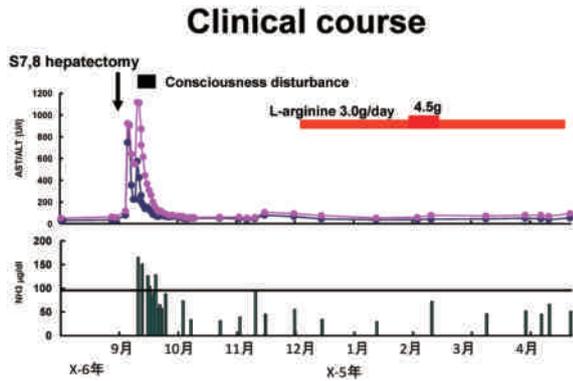


図6 肝切除から約半年間の臨床像と肝機能と血漿アンモニアの推移

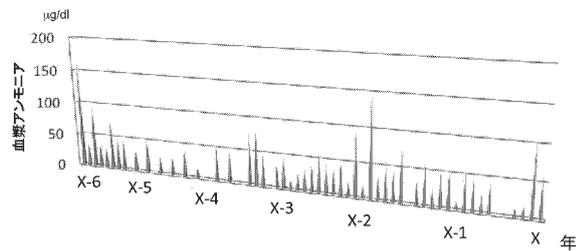


図7 血漿アンモニアの推移

S8に約3cm大の肝表面に癌贅を伴う黄白色調の腫瘤を認め、組織学所見では肝細胞癌と胆管細胞癌の混合型と診断。

術後に著明な肝機能障害、凝固検査異常、血漿アンモニア濃度の上昇を認め (AST 908 IU/l, ALT 922 IU/l, PT 19.3 sec, APTT 43.4 sec, アンモニア 165 μg/dl), 軽い意識障害 (傾眠) と両手に羽ばたき振戦が出現。頭部 MRI では異常所見なし。血漿アミノ酸分析では, citrulline 83.1 nmol/ml (<40), Arginine 136.4 nmol/ml (<120) と軽度上昇し, イクラやピーナッツを好み, 甘い物や飲酒を好まない食癖があり, 成人型シトルリン血症 (Citrullinemia, Type II, Adult-Onset: CTLN2) が疑われ, 精査目的で当科紹介。意識は清明, 振戦などの不随意運動, その他神経学的所見に異常無く, 脳波に三相波は認めなかった。疾患診断マーカーである血清膵分泌性トリプシンインヒビター (pancreatic secretory trypsin inhibitor: PSTI) は64 ng/ml (正常20以下) と上昇。このため鹿児島大学生化学教室に肝組織のアルギニノコハク酸合成酵素 (ASS) 活性と CTLN2の病因遺伝子である *SLC25A13* の遺伝子解析を依頼。ASS 活性は0.023 U/mg protein (対照 0.033±0.012) と保たれていたが, 遺伝子解析では IVS11+1G>A 変異の

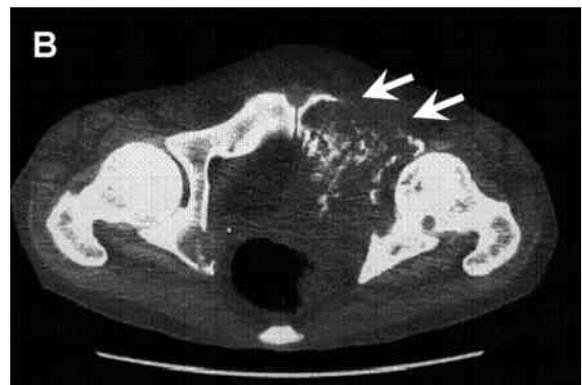
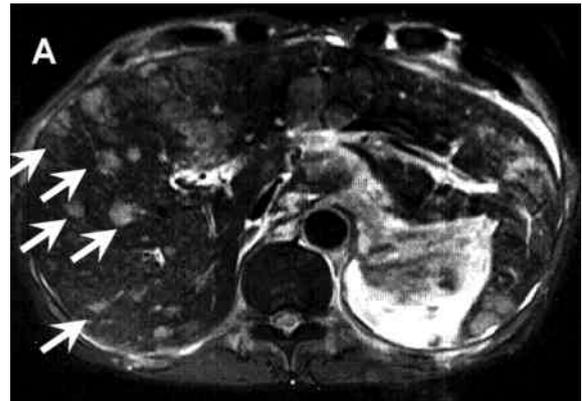


図8 肝 MRI (A) と骨盤 CT 画像 (B)。肝 MRI は X-1 年11月, 骨盤 CT は X-1 年12月に施行。肝実質に散在する多数の転移巣と骨盤への転移を認める (矢印)。

ホモ接合体であり, CTLN2と診断した。術後認められた傾眠と肝機能異常は一過性であり (図6), その後は外来で経過観察した。X-4 年 (術後2年) 10月の腹部 MRI で左副腎腫大を指摘。PET 検査で左腎上極傍大動脈部・髂頭部背側に集積を認め, 転移が疑われ, 同年12月に入院。化学療法 (UFT) を開始したが肝機能障害が出現し (AST 140 IU/l, ALT 188 IU/l, γ-GT 191 IU/l), UFT は中止。以後外来で経過観察を行った。脳症の再燃は認めなかったが, 時々血漿アンモニア濃度は上昇した (図7)。X-1 年には, 転移巣は肝実質, 骨盤を含めた全身に広がり (図8), X 年2月 (56歳) に永眠。家族の承諾を得て病理解剖を行った。

臨床診断: 1. 成人型シトルリン血症 (CTLN2)

2. 原発性肝癌 (肝細胞癌・胆管細胞癌混合型) 全身転移

病理検索希望事項

脳症の再発はなかったが, 時々血漿アンモニアの軽度上昇があり (図7), 中枢神経系への影響はあったのかどうか。

## 剖検・病理学的診断

## 手術検体の病理組織学的診断 (51歳時)

肝：中間型肝炎 Primary liver carcinoma of intermediate type [Combined HCC and CCC, with stem cell feature (WHO 2010) に相当], T2N0M0 stage II. 背景肝組織には軽度の脂肪化を認めた。上行結腸：径 16 mm, Type 0-Isp, 低異型度腺腫 (Tubular adenoma, moderate to mild atypia)

## 病理解剖診断：成人発症II型シトルリン血症合併肝癌、術後再発

(主病変) 1. [成人発症II型シトルリン血症], 2. 肝癌術後再発 (肝 1,870 g), 1) 肝 S8切除後 (51歳, 中間型肝炎), 術後化学療法後 (53歳), 2) 肝全体におよぶ多発結節 (最大径 5 cm), 組織型：中間型肝炎 (HCC/CCC 混合型, 既往の肝腫瘍と同様), 3) 浸潤・転移：左腎, 両側副腎, 後腹膜 (臍頭部), 膀胱, 腹膜 (播種), 骨髄, リンパ節 (肝門, 脾門, 傍胃, 腸間膜, 左鼠径, 傍大動脈 (胸部～腹部)), 4) 背景肝に脂肪化・線維化・肝硬変なし

(関連病変) 1. 両側肺うっ血：軽度～中等度 (肺 265/270 g, 1/r), 2. 気管支肺炎 (右肺下葉), 3. 腔水症：心嚢水 (少量, 黄色透明), 胸水 (650/500 ml, 1/r, 黄色透明), 腹水 (450 ml, 血性), 4. 心脂肪膠様変性 (心 220 g)

(その他の病変) 肺過誤腫 (左下葉, 10 mm 大), 大動脈粥状硬化, 中等度

身長 157 cm, 体重 52.3 kg

## 神経病理所見

剖検, ブレインカッティングは信州大学医学部病理組織学遠藤真紀先生, 下条久志先生らによって行われ, 神経病理学的所見を神経難病学小柳, 脳神経内科, リウマチ・膠原病内科木下朋実らが再検討した。

固定前脳重は1,425 g。大脳は腫大し, 全周性に脳溝狭小化, 脳回扁平化を認め, 脳剖面で側脳室の狭小化, 小脳溝の狭小化を認めるが, 鉤ヘルニア, 小脳扁桃ヘルニア, 帯状回ヘルニアは認めない (図9A)。脳底部の動脈に動脈硬化性変化を認めない。

大脳白質, 脳幹部, 脊髄白質の染色性の低下は認めない (図9B, 9C)。一方, 大脳皮質では血管周囲, 神経細胞とアストロサイトの周囲に空隙を認める。著明な神経細胞脱落は認められないが, 神経細胞が周囲のアストロサイトの胞体にあたかも押されて萎縮して見える像 (図9D 矢印), 神経細胞の好塩基性の変化 (図9E) を認める。皮質のシナプトフィジン免疫染色

の染色性は保たれている。HE 染色では血管周囲が抜けて見えるが, Glial fibrillary acidic protein (GFAP) 免疫染色では血管周囲をアストロサイトの腫張した突起が取り囲んで見える (図9F 矢印)。

アストロサイトは, 核が腫大し分葉状の変形 (図9G) を示す像, 核が淡く, 周囲の胞体が白く抜けてみえる像 (図9D 矢頭), 核が数個集簇している像, など様々な変化を示す。アストロサイトの核内に PAS 染色陽性の封入体は見られない。尾状核でも大脳皮質と同様の空隙とアストロサイトの核腫大を認め, 淡蒼球, 乳頭体でもアストロサイトの核腫大を認める。小脳ではプルキンエ細胞周囲が空隙状となり (図9H), 軽度脱落してベルグマングリアのグリオーシスを認める (図9I)。

グルタミン合成酵素 (GS) 免疫染色では, 対照 (図9J) と比較し, 本症例の前頭葉皮質で免疫染色性の低下を認め (図9K), 小脳皮質ベルグマングリアでも染色性の低下を認める。GFAP 免疫染色では, 対照 (図9L) と比較し, 本症例の前頭葉皮質で免疫染色性は低下 (図9M)。その免疫染色性は, 大脳皮質 I, II 層では保たれているが, III, IV 層では低下している。アクアポリン (AQP) 4 免疫染色でも, 対照 (図9N) に比べ本症例の前頭葉皮質で免疫染色性は低下している (図9O)。一方, 大脳皮質の軸索末端部シナプトフィジン (SVP) の免疫染色性は保たれる (表 1)。

本症例で, 大脳皮質の空隙状の変化 (アストロサイト内の浮腫) とアストロサイトの腫大核 (核の変性) を grading し, マッピングした。空隙状の変化は, 成人型シトルリン血症死亡時41歳女性の前頭葉皮質の変化を高度と定め, 高度, 中等度, 軽度, 無, と4段階に分類し, 大きさの異なる青丸で表示した。またアストロサイトの腫大核は赤三角で表示し, 空隙状の変化と比較した。なお, 検索は左半球で行い, 便宜的に左半球の剖面像を右へ反転し, 両側全球の図とした (図10A)。本症例の変化は, 前頭葉, 側頭葉, 頭頂葉では中等度で, 後頭葉では軽度である。空隙状変化は脳回の「谷」で強く, 一方アストロサイトの腫大核は広範囲で局在はほぼ均一である。

大脳皮質の空隙状変化の分布 (図10B) と, GS (図10C), GFAP (図10D), AQP4 (図10E) の免疫染色性の「低下」とを比較した。GS 免疫染色性は, アストロサイトの突起の腫張の程度に関連なく全般に低下していた (水色が低下部位)。GFAP, AQP4 ではアストロサイトの突起の腫張に相関して染色性の低下が見られた (それぞれ緑色, 桃色が低下部位)。

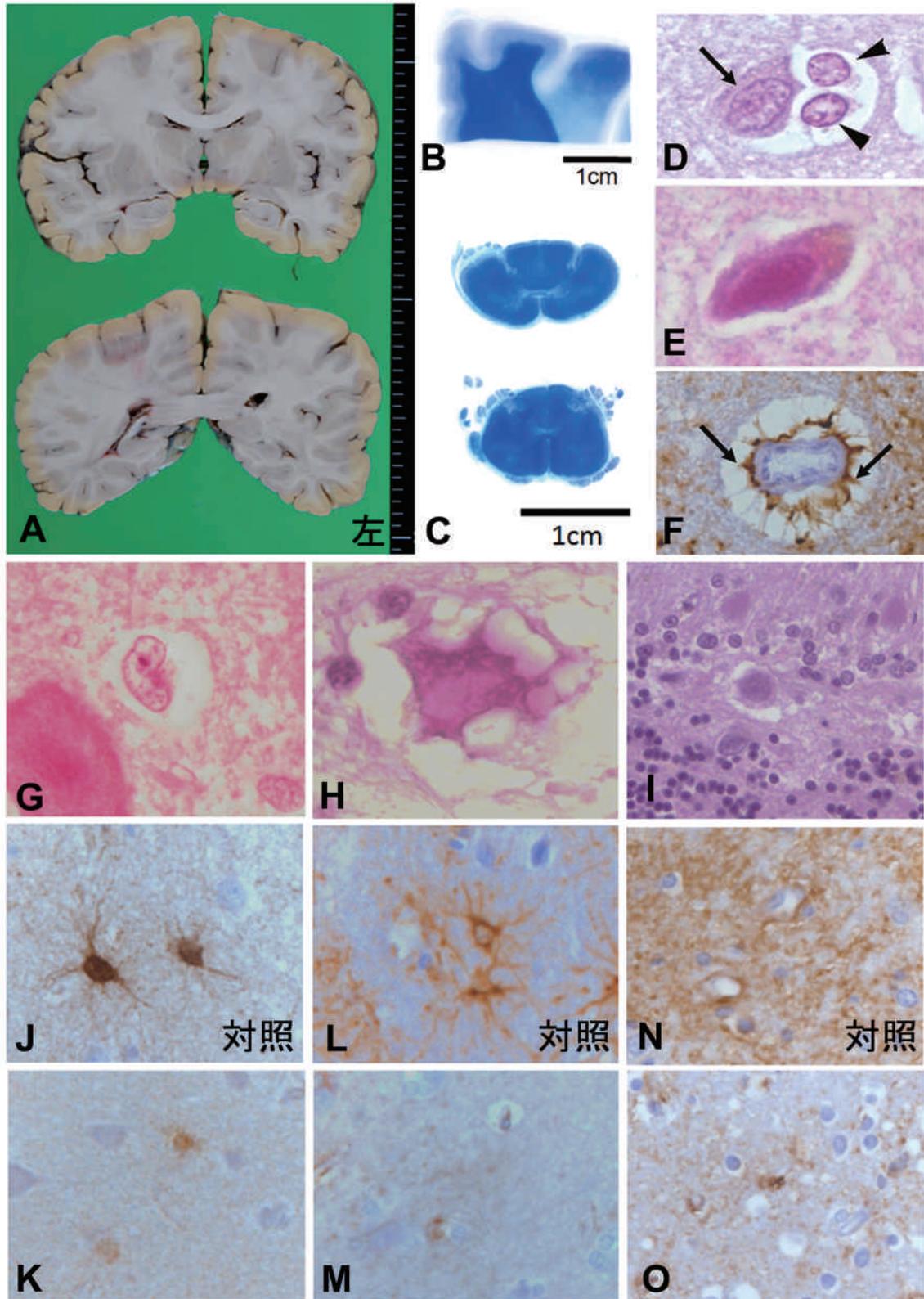


図9 大脳の剖面。全周性に脳溝狭小化と脳回扁平化が見られ、側脳室の狭小化を認める (A)。前頭葉 (B)。脊髓 (C)。B, C共に白質に染色性低下は見られない。D：大脳皮質神経細胞 (矢印) は周囲のアストロサイト (矢頭) の胞体に圧迫されて見える。E：神経細胞の好塩基性の変化。F：大脳皮質血管はアストロサイトの腫脹した突起 (矢印) に囲まれている。G：核の腫大、分葉状の変形を示すアストロサイト。H：周囲の空隙で圧迫されて見える小脳プルキンエ細胞。I：プルキンエ細胞の脱落とベルグマングリアの増生。対照 (J-N) に比較し、本症例ではGS (K), GFAP (M) および AQP4 (O) の免疫染色性が低下している (いずれも前頭葉)。(B, C：KB 染色, D-E, G-I：HE 染色, F：GFAP 免疫染色, J, K：GS 免疫染色, L, M：GFAP 免疫染色, N, O：AQP4免疫染色)

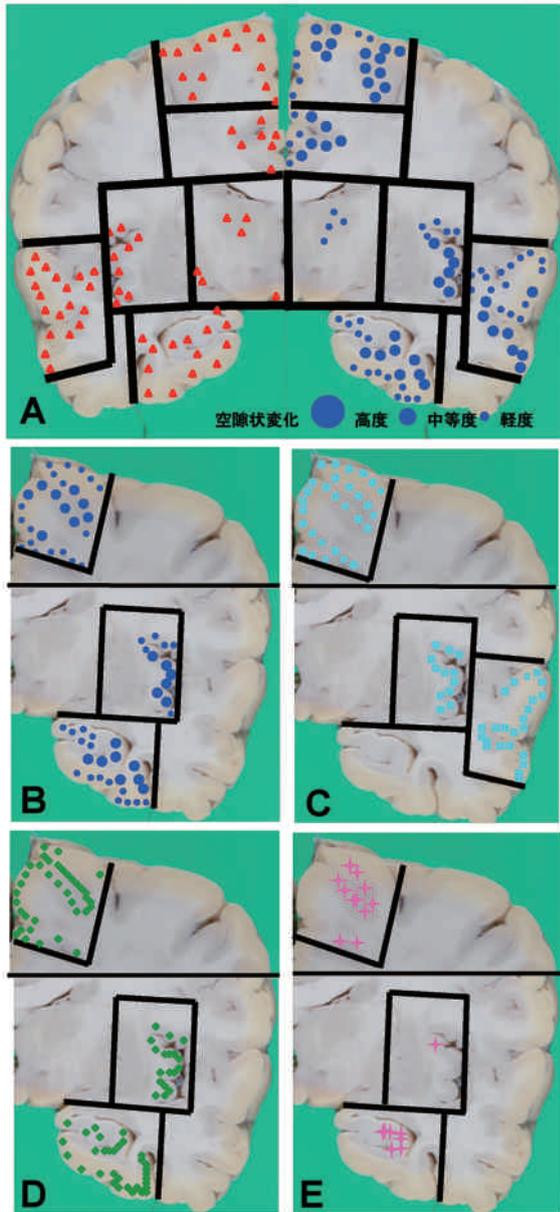


図10 大脳皮質のアストロサイトの核腫大と空隙状変化の局在 (A)。赤三角：アストロサイトの腫大核。青丸：空隙状変化。(大青丸：高度，中青丸：中等度，小青丸：軽度)。空隙状変化は前頭葉，側頭葉，頭頂葉に中等度，後頭葉は軽度。脳回の「谷」では「頂」に比べ変化が強い。検索は左半球で行ない，便宜的に左半球の断面像を右へ反転し，両側全球の図とした。大脳皮質の空隙状変化 (B) (大青丸：高度，中青丸：中程度，小青丸：軽度)。GS免疫染色染色性の低下の分布 (C) (水色四角)，GFAP免疫染色染色性の低下の分布 (D) (緑菱形)，AQP4免疫染色の染色性低下の分布 (E) (桃色十字)。検索部分が同一断面でないため，便宜的に上下の図を合わせ同一断面として提示した。黒線の内側が検索領域。

神経病理所見のまとめ

1. 脳浮腫

- (1) 固定前脳重：1,425 g。大脳の脳溝狭小化，脳回扁平化，側脳室狭小化
- (2) 大脳皮質の血管，神経細胞周囲の空隙状の変化 (中等度：前頭葉，側頭葉，頭頂葉，軽度：後頭葉)
- (3) 大脳皮質のアストロサイトの核の腫大と分葉状変化

2. 大脳皮質神経細胞の好塩基性変化，プルキンエ細胞の軽度脱落，萎縮像

3. アストロサイトの免疫染色性低下：GFAP，AQP4，GS

4. 加齢性変化：海馬傍回到に少数の神経原線維変化 (Braak NFT stage I)，neuropil threads 少数

5. 下垂体梗塞

神経病理学的考察

Kristiansen らの猪瀬型肝性脳症モデルブタの脳生検電顕所見では，神経細胞と血管周囲はアストロサイトの腫脹した突起に囲まれ，これは光顕観察では空隙に見える<sup>1)</sup>。この電顕所見に基づけば，本症例の大脳皮質の空隙状／海綿状の所見はアストロサイトの突起の腫脹と考えられた。

アンモニアの解毒は，アンモニアとグルタミン酸にGSが作用し，グルタミンを合成することで行われる。中枢神経ではアストロサイトだけがGSを有している。本症例脳のGS，GFAP，AQP4の免疫染色性低下は，アストロサイト内のこれらの蛋白量の減少を示し，アストロサイトの蛋白合成系の機能障害と，これらの蛋白が担っている機能の不全を示唆している。

本例の神経細胞障害の原因としては，神経細胞自体が受けた一次的な障害と，アストロサイトの機能不全，およびその突起の腫脹による圧迫等の二次的な障害が加わった可能性が考えられた。これに関連し，Itoらは，脳虚血の早期にアストロサイトの突起が腫脹し，血管を圧迫して二次的に微小な脳梗塞病変をつくるという報告をしている<sup>2)</sup>。本症例でもアストロサイトの突起の腫脹により血管が圧迫され，神経細胞などに断血性変化を起こした可能性が考えられた。

本症例と当院の成人型シトルリン血症2剖検例 (死亡時31歳男性<sup>3)</sup>，死亡時41歳女性<sup>3)</sup>)，既報のシトルリン剖検例<sup>4)5)6)</sup>，既報の本疾患以外の肝性脳症の剖検例<sup>7)8)</sup>，モデル動物の剖検例<sup>9)10)</sup>との比較を行った (表1)。本症例は，頭蓋内圧亢進所見，空隙状の変化，皮質のアストロサイトの变化など既報のシトルリン血

表1 シトルリン血症：本例と他症例の比較

+ : あり, - : なし, ↓ : 染色性低下, → : 染色性低下なし。NE : not examined. 肩数字は文献番号。

	シトルリン血症				本疾患以外の肝性脳症	
	信州大学剖検例 2 <sup>3)</sup>	信州大学剖検例 3	既報の剖検例 <sup>(4)(5)(6)</sup>	既報の剖検例 <sup>(7)(8)</sup>	動物剖検例 <sup>(9)(10)</sup>	
脳浮腫/頭蓋内圧亢進	+	不明	+	+	NE	
脳ヘルニア	-	不明	+	+	NE	
空胞状の変化	+	+	+	+	+	
アストロサイトの核異型	+	+	+	+	+	
GFAP 免疫染色性	↓	NE	NE	↓ <sup>7)</sup>	↓	
GS 免疫染色性	↓	NE	NE	↓ <sup>8)</sup>	↓	
AQP4免疫染色性	↓	NE	NE	NE	NE	
SVP 免疫染色性	→	NE	NE	NE	NE	

症、肝性脳症と類似していた。これまでのシトルリン血症の脳の変化に関しては、大脳皮質の浮腫性変化、Alzheimer II型グリア、アストロサイト内のPAS陽性の核内封入体などが報告されているが、GS、AQP4など、アストロサイトの機能に関連した免疫染色の報告は見られない。今回の本症例の検索によって、シトルリン血症脳のアストロサイトのGS、AQP4の免疫原性の減弱、および胞体と突起の浮腫に関する新しい病態解析を行い、治療法の一つとして行われている「浸透圧治療（マンニトール投与）」<sup>11)</sup>の有用性を裏付ける所見を見出した、と考えている。

文 献

- 1) Kristiansen RG, Lindal S, Myreng K, Revhaug A, Ytrebø LM, Rose CF : Neuropathological change in the brain of pigs with acute liver failure. Scand J Gastroenterol 45 : 935-943, 2010
- 2) Ito U, Hakamata Y, Kawakami E, Oyanagi K : Temporary focal cerebral ischemia results in swollen astrocytic end-feet that compress microvessels and lead to focal cortical infarction. J Cereb Blood Flow Metab 31 : 328-338, 2011
- 3) Tazawa K, Shimojima Y, Okano T, Yazaki M, Takei Y, Shimojo H, Kobayashi K, Saheki T, Ikeda S : An autopsy case with adult onset type II citrullinemia showing myelopathy. J Neurol Sci 253 : 77-80, 2007
- 4) 白木博次, 小田雅也 : 類癩痕型肝脳疾患. 内科 28 : 491-498, 1971
- 5) Martin JJ, Farriaux JP, De Jonghe P : Neuropathology of citrullinaemia. Acta Neuropathol 56 : 303-306, 1982
- 6) Ujihara N, Ohya M, Mabuchi C, Indo T, Hashizume Y : An autopsied case of type II citrullinemia-transient effectiveness disturbance. Rinsho Shinkeigaku 29 : 436-441, 1989
- 7) Kimura N, Kumamoto T, Hanaoka T, Hazama Y, Arakawa R : Portal-systemic shunt encephalopathy presenting with diffuse cerebral white matter lesion : an autopsy case. Neuropathology 28 : 627-632, 2008
- 8) Görg B, Qvartrskhava N, Bidmon HJ, Palomero-Gallagher N, Kircheis G, Zilles K, Häussinger

- D: Oxidative stress markers in the brain of patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy. *Hepatology* 52: 256-265, 2010
- 9) Morita T, Mizutani Y, Michimae Y, Sawada M, Sato K, Hikasa Y, Shimada A: Severe involvement of cerebral neopallidum in a dog with hepatic encephalopathy. *Vet Pathol* 41: 442-445, 2004
- 10) Hasel KM, Summers BA, De Lahunta A: Encephalopathy with idiopathic hyperammonaemia and Alzheimer type II astrocytes in equidae. *Equine Vet J* 31: 478-482, 1999
- 11) Yazaki M, Takei Y, Kobayashi K, et al.: Risk of worsened encephalopathy after intravenous glycerol therapy in patients with adult-onset type II citrullinemia (CTLN2). *Intern Med* 44: 188-195, 2005

## 討 論

### 臨床所見について

武井：この症例は、アルギニノコハク酸合成酵素 (ASS) 活性が比較的保たれたことによる、発症が遅い症例ですね。

矢崎：そうです。

### 一般病理所見について

武井：肺には過誤腫の他には腫瘍や癌はありましたか。

下条：肺過誤腫は軟骨と結合組織と気管支円柱上皮からなり、これ以外の腫瘍はありませんでした。

小柳：シトルリン血症で腫瘍の合併は多いのでしょうか。もし多いとしたらメカニズムは分かっているのでしょうか。

下条：多いとの報告はみられませんが、肝細胞癌についてはシトルリン血症の合併症と言えるのかもしれませんが。シトルリン血症によって脂肪性肝炎が起き、それを背景にして肝細胞癌が生じてくるという報告がいくつかあります。その他特別な腫瘍が発生しやすいという報告は今のところないと思います。

### 神経病理学的所見について

矢崎：本症例では低血糖と低血圧には早く適切な対応を行いました。末期癌患者の脳はこの症例と似たような病態になるのか、それともこの患者さんの脳所見はシトルリン血症が原因であったのか、教えてください。

小柳：矢崎先生のご質問にお答えするためには相当数の癌患者と肝機能不全患者の剖検例を調べる必要があると思います。ただ、肝機能不全、特にアンモニアが上がるような病態の場合には、お示ししましたようなアストロサイトの突起の腫脹があり、グルタミン合成酵素も減っているとの報告があります。ですので、この方の最後の神経病理学的所見は、癌性、あるいは低血糖、低血圧というよりはシトルリン血症に随伴した所見を見ているのではないかと考えた次第です。

下条：私は信大でもう1例剖検してまして、その症例は脊髄側索に脱髄があったと思います。その症例も脳に浮腫状の変化があったのでしょうか。

木下：はい。先生が仰る症例も検索させて頂きました。その例で、大脳皮質で浮腫状の変化と、GFAP、グルタミン合成酵素、AQP4の免疫染色性の低下を認めました。しかし脊髄には白質の変性はないと思いました。

下条：その症例は血中アンモニア濃度が相当高かったと思います。しかし今回の症例はそれほどではなかったという点で違いがあると思いますが、その差は病変形成に関連していますか。

木下：血中アンモニア濃度と脳の浮腫状の変化の程度とは相関するように思いました。本症例は先ほど提示しました空隙状変化のgradingでは、「軽度から中等度」で、もう1例の患者さんは「高度」だと思います。ただ脊髄白質の変化は必ずしも血中アンモニア濃度とは相関しないようでした。

武井：以前私も脳浮腫が強いシトルリン血症の患者さんを受け持ったことがあり、大変な思いをした経験があります。これがアストロサイトの突起の腫脹によるものだったのか、と感慨深く感じました。

## 講演：無セルロプラスミン血症

諏訪赤十字病院神経内科 兼子一真

司会：森田 洋 (信大・卒研センター)

無セルロプラスミン血症 (以下、本症) は、1987年に本邦の Miyajima らにより世界で初めて報告された

比較的新しい疾患概念である<sup>1)</sup>。セルロプラスミンは銅イオンの担体としての機能を持ち、遺伝的銅代謝異

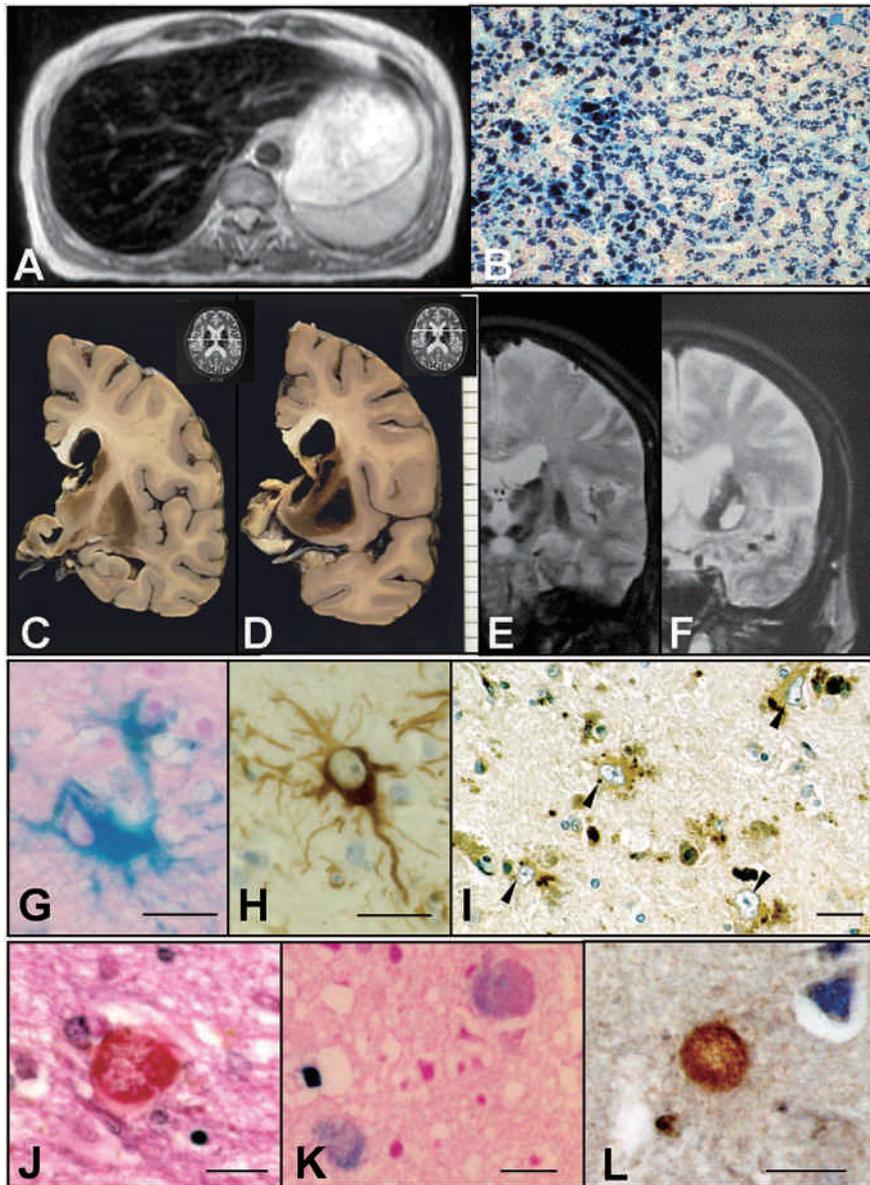


図11 無セルロプラスミン血症患者の頭腹部画像・組織所見。A：腹部MRI（T2強調画像）。鉄沈着を反映し肝はびまん性低信号を呈する。軽度腫大を認めるが表面不整，辺縁鈍化は明らかでない。B：肝組織像（Berlin-Blue染色）。肝細胞内に著しい鉄沈着を認めるが，肝組織の基本構造は保たれ，肝硬変を認めない。C，D：大脳断面肉眼所見。各々右上に挿入されたMRIの白線部での断面。大脳基底核・視床が褐色に変色し，尾状核・被殻では空洞を形成している。E，F：C，Dとほぼ同部位のMRI（T2\*）画像。肉眼的に褐色に変色した部分はMRIで低信号を呈し，鉄沈着を示唆する。G-I：本症患者に見られた肥大，変形したアストロサイト（文献6から一部改変して転載）。G：Berlin-Blue染色。細胞質に過剰な鉄が存在する。Bar=50 $\mu$ m H：抗GFAP抗体による免疫染色。肥大変形した細胞は抗GFAP抗体に強く反応し，アストロサイトであることを示唆する。Bar=50 $\mu$ m I：抗HNE抗体による免疫染色。矢印が示す細胞の胞体が染色され，脂質が活性酸素種による修飾を受け脂質過酸化物質であるHNEが多量に存在することが示唆される。Bar=50 $\mu$ m J-L：本症患者に認められた球状構造物（文献6から一部改変して転載）。J：H&E染色。構造物の内部はエオジンに対しモザイク状の染色性を示す。一部は泡沫様構造を呈することから，神経細胞由来のspheroidとは異なり，“Grumose or foamy spheroid body (GFSB)”と同一の構造物と考えられる。Bar=30 $\mu$ m K，L：内部に鉄を含み（K，Berlin-Blue染色），抗GFAP抗体に反応する（L）ことからアストロサイト由来の構造物と考えられる。Bar=30 $\mu$ m

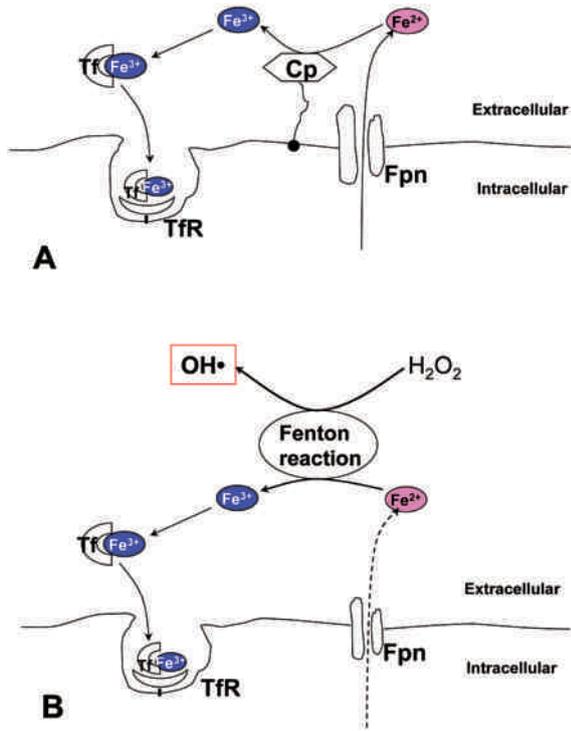


図12 細胞膜近傍での鉄代謝模式図。A：生理的状态。細胞内に存在する鉄は膜貫通鉄輸送蛋白である ferroportin (Fpn) により  $Fe^{2+}$  として細胞外に放出される。放出された  $Fe^{2+}$  は、細胞膜アンカー型セロプラスミン (Cp) により  $Fe^{3+}$  に酸化され、鉄輸送蛋白トランスフェリン (Tf) に結合する。その後、トランスフェリン受容体 (TfR) を介して細胞内に取り込まれる。B：セロプラスミン欠損状態。細胞外に放出された  $Fe^{2+}$  は、Fenton reaction により過酸化水素 ( $H_2O_2$ ) と反応し、強力なフリーラジカルである hydroxyl radical ( $OH\cdot$ ) を産生する。 $OH\cdot$  は脂質を始め多様な物質と反応し、過酸化物を形成することにより細胞・組織を障害すると考えられている。

常であるウィルソン病患者で低下することが良く知られている。しかし、これは細胞内銅輸送障害による二次的な変化であり、セロプラスミンは直接関与していない。生体内でのセロプラスミンの主たる機能はフェロキシダーゼ ( $Fe^{2+}$  から  $Fe^{3+}$  への酸化) であり、銅ではなく鉄代謝に強く関与していることが明らかになっている。

1995年には Morita らが本症最初の剖検例を報告し、肝・脾、大脳基底核・小脳歯状核を中心に多岐にわたる臓器への鉄沈着が見られることを明らかにした<sup>2)</sup>。また、同年に Yoshida ら、Harris らにより、本症におけるセロプラスミン遺伝子変異が同定された<sup>3)4)</sup>。

本症は常染色体劣性遺伝を呈し、しばしば兄弟例の報告が見られる。頻度は極めて希で、約1/200万人と

推定されている<sup>5)</sup>。臨床的特徴としては、20~30歳代にII型糖尿病を発症し、早期にインスリン依存型に移行する。40歳代以降に小脳失調、不随意運動、認知症といった進行性の中樞神経症状を呈することが多い。また、網膜色素変性が認められるが、視力低下は来さない。

組織学的には肝・脳（特に大脳基底核、小脳歯状核）に著しい鉄沈着が認められる。肝では細胞内に過剰な鉄沈着が認められるが、組織構築は保たれ肝硬変を来さない（図11）。血液検査上も問題となるような肝機能異常を認めない。一方、脳ではアストロサイトなどグリア細胞中心に細胞内鉄沈着が見られ、一部は細胞質・核の肥大変形が認められる。また、同細胞由来と考えられる球状構造物が多数見られることが特徴である。神経細胞は脱落が目立ち、鉄沈着の強い部分では組織壊死・空洞化も認められる<sup>6)</sup>（図11）。

セロプラスミンには肝臓で合成・分泌される分泌型、多岐にわたる細胞で合成されるアンカー型が存在する<sup>7)</sup>。中枢神経系では主としてアストロサイト細胞膜に GPI-アンカー蛋白として存在する<sup>8)</sup>。鉄は  $Fe^{2+}$  として細胞から放出され、その後、アンカー型セロプラスミンにより  $Fe^{3+}$  に酸化され、トランスフェリンに結合し再利用される<sup>9)</sup>（図12A）。セロプラスミン欠損あるいは機能不全状態では  $Fe^{2+}$  が増加すると推測され、この  $Fe^{2+}$  は Fenton 反応と呼ばれる活性酸素産生反応を惹起する。実際、本症患者脳組織では脂質過酸化物、蛋白酸化物が過剰に産生されており、酸化ストレスが細胞変形や脱落に関与していることが示唆される<sup>10)11)</sup>（図12B）。もちろん、このメカニズムのみでは本症における鉄沈着や組織障害の偏在の説明は不可能である。セロプラスミンの未知の機能や宿主要因との相互関係による障害増幅などが推測される。

本症の治療はまだ確立されていない。鉄のキレート療法を行った例が報告され、末梢臓器での鉄沈着改善効果をみるが中枢神経での有効性は確認されていない<sup>12)</sup>。進行抑制には一定の効果があると考えられるが、貧血が増悪し治療継続困難となった例も報告されており、注意が必要である。中枢神経における酸化ストレス抑制も治療のターゲットになりうると思われる。また糖尿病にともなう糖化終末産物 (advanced glycation endproducts: AGE) の増加も確認されていることから<sup>13)</sup>、病初期からの糖尿病の適正なコントロールも進行抑制に重要であると考えられる。

以上、無セロプラスミン血症について概説した。

先述の如く本症は稀な疾患ではあるが、全身性鉄代謝異常や鉄沈着に引き続く中枢神経障害のメカニズムを解明する上で極めて重要な疾患でもある。今後、個々の症例についての詳細な検討や、疾患モデルを用いた基礎的な研究が引き継がれ、新たな発見が導かれることを期待したい。

#### 文 献

- 1) Miyajima H, Nishimura Y, Mizoguchi K, et al.: Familial apoceruloplasmin deficiency associated with blepharospasm and retinal degeneration. *Neurology* 37: 761-767, 1987
- 2) Morita H, Ikeda S, Yamamoto K, et al.: Hereditary ceruloplasmin deficiency with hemosiderosis. A clinicopathological study of a Japanese family. *Ann Neurol* 37: 646-656, 1995
- 3) Yoshida K, Furihata K, Takeda S, et al.: A mutation in the ceruloplasmin gene is associated with systemic hemosiderosis in humans. *Nat Genet* 9: 267-272, 1995
- 4) Harris ZL, Takahashi Y, Miyajima H, et al.: Aceruloplasminemia: molecular characterization of this disorder of iron metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA* 92: 2539-2543, 1995
- 5) Miyajima H, Kohno S, Takahashi Y, et al.: Estimation of the gene frequency of aceruloplasminemia in Japan. *Neurology* 53: 617-619, 1999
- 6) Kaneko K, Yoshida K, Arima K, et al.: Astrocytic deformity and globular structures are characteristic of the brains of patients with aceruloplasminemia. *J Neuropathol Exp Neurol* 61: 1069-7107, 2002
- 7) Kono S, Yoshida K, Tomosugi N, et al.: Biological effects of mutant ceruloplasmin on hepcidin-mediated internalization of ferroportin. *Biochim Biophys Acta* 1802: 968-975, 2010
- 8) Patel BN, David S: A novel glycosylphosphatidylinositol-anchored form of ceruloplasmin is expressed by mammalian astrocytes. *J Biol Chem* 272: 20185-20190, 1997
- 9) Moos T, Nielsen TR, Skjorringe T, et al.: Iron trafficking inside the brain. *J Neurochem* 103: 1730-1740, 2007
- 10) Yoshida K, Kaneko K, Miyajima H, et al.: Increased lipid peroxidation in the brains of aceruloplasminemia patients. *J Neurol Sci* 175: 91-96, 2000
- 11) Kaneko K, Nakamura A, Yoshida K, et al.: Glial fibrillary acidic protein is greatly modified by oxidative stress in aceruloplasminemia brain. *Free Rad Res* 36: 303-306, 2002
- 12) Miyajima H, Takahashi Y, Kamata T, et al.: Use of desferrioxamine in the treatment of aceruloplasminemia. *Ann Neurol* 41: 404-407, 1997
- 13) Tajima K, Kawanami T, Nagai R. et al.: Hereditary ceruloplasmin deficiency increases advanced glycation end products in the brain. *Neurology* 53: 619-622, 1999

#### 討 論

質問/コメント：小柳清光（信大・神経難病学）

森田：無セルロプラスミン血症の患者では脳と脾臓のラングハンス島の障害が強いということですが、ラングハンス島も脳と同じように障害されると考えてよいのですか。

兼子：脾臓では外分泌系にも鉄沈着がみられますが、ラングハンス島はほとんど欠落します。鉄が溜まっているというよりは、溜まった鉄による酸化ストレスの影響によると思います。特に内分泌系のラングハンス島は酸化ストレスに弱いとされていますので、それによる障害が起きているのではないかと思います。

小柳：Berlin-Blue 染色で染まる 3 価鉄には毒性がなく、2 価鉄が毒性であると言われて来たのですが、先生のご発表は、2 価の鉄も 3 価の鉄もそれら自体は毒性ではなく、それが細胞外に出てフリーラジカルになれば毒性が生じるということでしょうか。

兼子：細胞内にフェリチンでキレートされて沈着している鉄よりは、外に出てきたフリーの 2 価鉄の方が毒性は強いです。2 価鉄と 3 価鉄は常に行き来し遷移しているので、どちらが多いか少ないか、とか、それぞれの局在は分からないのですが、無セルロプラスミン血症ではセルロプラスミンがないために 2 価鉄が増え、過酸化水素あるいは他のものと結合して毒性が強いフリーラジカルを作ることが問題です。

森田：2 価鉄の毒性が強いというよりは、2 価鉄が増えるとラジカルが増えるから毒性を持つということですね。

## 講演：アジア諸国に好発する遺伝性肝脳疾患（シトリン欠損症）

## —当科の取り組み—

信州大学医学部 脳神経内科, リウマチ・膠原病内科 矢崎正英

司会：森田 洋（信大・卒研センター）

## I はじめに

成人型シトルリン血症（Citrullinemia, Type II, Adult-Onset: CTLN2）は、常染色体劣性遺伝性疾患で、*SLC25A13* 遺伝子変異によって生じるシトリンの欠損あるいは機能異常に起因している<sup>1)</sup>。シトリンはミトコンドリアの膜蛋白であり、肝型アスパラギン酸-グルタミン酸輸送体として機能し、ミトコンドリア内のアスパラギン酸を細胞質へ供給している。このアスパラギン酸は、尿素サイクルでアルギニノコハク酸合成酵素の基質として使用される。またリンゴ酸-アスパラギン酸シャトルとしての機能も有しており、解糖で生じた細胞質 NADH をミトコンドリア内へ還元等量で移送している<sup>2)</sup>。このためシトリン欠損下では糖質の過量摂取で細胞質 NADH が蓄積し、アスパラギン酸の細胞質での減少によってアンモニア代謝が阻害される<sup>2)</sup>。

CTLN2は日本人に好発し、糖質を嫌い、ピーナッツや大豆、肉類、乳製品を好む食嗜好があることで有名である<sup>2)</sup>。高アンモニア血症により、様々な程度の意識障害、異常行動、見当識障害を繰り返し、多くの患者が脳浮腫を起こして死亡する予後不良の疾患であった。1962年に白木らが報告した類癲癇脳型肝脳疾患の剖検例<sup>3)</sup>が、最初のCTLN2症例と考えられている。1999年に Kobayashi らが、病因遺伝子が *SLC25A13* であることを同定した<sup>1)</sup>。その後、この遺伝子異常が新生児期の胆汁うっ滞型肝炎の一因であることも報告され<sup>2)</sup>、neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency (NICCD) と名付けられた。

## II 当科の取り組み

当科では1990年以降、34名の CTLN2患者の診断・治療に携わってきた。今回の講演では自験例34名の臨床像と治療について報告する。

## 1) 自験例 CTLN2の臨床像（表2）

34名中、男性は20名で女性が14名であった。脳症発症年齢は平均39.7±14.7歳で、最低年齢が11歳、最高年齢が73歳と非常に幅が広がった。初発症状は、88%の患者が意識障害であった。興味深い症例としては、11

歳の患者では、食欲不振-成長障害が初発症状で、神経性食思不振症と診断されていた。CTLN2患者における特異な食嗜好はほとんどの患者でみられたが、73歳の高齢患者では顕著な食癖は認められなかった<sup>4)</sup>。発症誘因としては、手術（肝部分切除）<sup>5)</sup>、飲酒<sup>6)</sup>、食事（腎不全食）が疑われた患者が数名存在した。飲酒は好まない患者が殆どであったが、73歳の高齢患者では、飲酒可能であった<sup>4)</sup>。

中枢神経症状以外の臨床像としては、7名（21%）に非アルコール性膵炎<sup>7)</sup>、2名（6%）に原発性肝癌を認めた<sup>5)8)</sup>。またシトリン欠損症との関連性は不明であるが、1名でCTLN2発症2年前に、十二指腸ソマトスタチン産生腫瘍を発症し、膵頭十二指腸切除術を受けていた<sup>9)</sup>。脂肪肝はほぼ全例に認められ、一部の患者では非アルコール性脂肪肝炎（NASH）であった<sup>10)</sup>。またシトリン欠損症との関連は不明であるが、慢性腎疾患患者が3名存在し、本症は中枢神経障害による代謝性脳症以外にも、臨床像が非常に多彩であることが示唆された。

## 2) CTLN2の治療経験

本症に対する肝移植療法は、1988年に米国で、日本人のCTLN2患者に対して脳死体肝移植が施行された。当科では1995年に本症患者に対して初めて生体肝移植を施行し<sup>11)</sup>、本症における移植療法の有効性を確立した<sup>12)13)</sup>。以後16名の患者に肝移植を行い、全例救命できている。最近では本邦での脳死肝移植を3名の患者に施行しており<sup>14)</sup>、生体ドナーが見つからず移植治療をあきらめていた患者に対しても治療の選択肢を増やすことができた。肝移植療法の有効性は確立できたが、肝移植療法はドナーの問題で、全例平等に施行できないことが大きな問題点であり、移植療法以外の内科的治療法の確立が急務であった。

以前は他の肝性脳症患者と同様に低蛋白食を基本としていたが、病因が解明されるに伴い、糖質の過剰摂取が本症の病態を悪化させることが明らかにされた。Saheki らは、シトリン欠損症患者の食事調査から、患者では健常者に比べて、炭水化物の摂取量が少ない

表2 自験例34名 CTLN2患者の臨床像と治療のまとめ

	Sex	Onset	Mutation	Initial symptoms	BMI	Trigger of onset	Food fondness	Alcohol	Pancreatitis	Malignacy	Fatty liver	Chronic kidney disease	Liver-transplant	Low carbohydrate diet	Arginine	Na-Pyr	Glycerol	Prognosis (yrs from Liver transplant)
1	M	29	unknown	consciousness disturbance	19.7		+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	unknown	died
2	M	24	I / I	consciousness disturbance	18.4		+	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-	alive (17)
3	M	44	V / VI	consciousness disturbance	17.1		+	-	+	-	+	-	+	-	-	-	-	alive (16)
4	F	23	I / II	consciousness disturbance	15.1		+	-	+	-	+	-	+	-	-	-	-	alive (15)
5	F	12	I / II	depression	15.7		+	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-	alive (14)
6	F	17	I / II	epilepsy	23.6		+	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-	alive (14)
7	M	20	I / I	consciousness disturbance	18.8		+	-	+	-	+	-	+	-	-	-	-	alive (12)
8	F	39	II / II	consciousness disturbance	14.8		+	-	-	Hepatoma	+	-	-	-	+	-	+	died
9	M	25	I / II	consciousness disturbance	20.6		+	-	+	-	+	-	-	-	+	-	+	died
10	M	42	V / V	consciousness disturbance	18.6		+	-	-	-	+	-	-	+	+	-	-	alive
11	F	51	I / II	consciousness disturbance	21.5		+	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-	alive (11)
12	M	32	IV / IV	consciousness disturbance	18	Alcohol	+	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-	alive (10)
13	M	25	II / XXII	hallucination	14.9		+	-	+	-	+	-	-	-	+	-	-	died
14	F	40	IV / IV	consciousness disturbance	16.2		+	-	-	-	+	-	+	-	+	-	-	alive (8)
15	M	47	I / II	consciousness disturbance	16.1		+	-	-	-	+	-	+	-	+	-	-	alive (7)
16	M	50	II / II	consciousness disturbance	22	Operation	+	-	-	Hepatoma	+	-	-	+	+	-	-	died
17	M	35	I / XXXVII	consciousness disturbance	18.1		+	-	-	-	+	-	+	+	+	-	-	alive (7)
18	F	45	I / I	consciousness disturbance	20.3		+	-	-	-	+	-	+	+	+	-	-	alive (5)
19	M	65	IV / XVI	consciousness disturbance	17.7		+	-	-	-	+	-	-	+	+	-	-	alive
20	M	51	I / V	consciousness disturbance	22.3		+	-	-	-	+	-	-	+	+	-	-	alive
21	M	48	I / I	consciousness disturbance	16.6		+	-	-	-	+	-	-	+	+	-	-	alive
22	M	52	I / II	consciousness disturbance	16		+	-	-	-	+	-	-	+	+	-	-	alive
23	F	47	I / II	consciousness disturbance	21.3		+	-	+	Somatostatinoma	+	-	+	+	+	-	-	alive (3)
24	F	49	II / IV	consciousness disturbance	22.3	Diet for CKD	+	-	+	-	+	-	-	+	-	+	-	alive
25	M	38	II /	consciousness disturbance	17.6		+	-	-	-	+	-	-	+	+	-	-	alive
26	F	54	II / II	consciousness disturbance	16.9		+	-	-	-	+	-	-	+	+	-	-	alive
27	F	28	I / II	depression	20.2		+	-	-	-	+	-	+	+	+	-	-	alive (2)
28	F	73	I / II	consciousness disturbance	14.7	unclear	+	+	-	-	+	-	-	+	+	-	-	died
29	M	38	I / Q357R	consciousness disturbance	14.7		+	-	-	-	+	-	+	+	+	-	-	alive (1.5)
30	F	11	I / XIX	Anorexia Nervosa, FTT	11.9		+	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	alive
31	F	54	II / II	consciousness disturbance	15.7	Diet for CKD	+	-	-	-	+	-	-	+	+	-	-	alive
32	M	44	I / III	consciousness disturbance	23.7		+	-	-	-	+	-	+	+	+	-	-	alive (8mo)
33	M	43	VI / VI	consciousness disturbance	19.1		+	-	-	-	+	-	-	+	+	-	-	alive
34	M	54	I / II	consciousness disturbance	18.1		+	-	-	-	+	-	-	+	-	+	-	alive

遺伝子変異番号 Tabata et al. J Hum Genet 53 : 534-545, 2008, Na-pyr : sodium pyruvate

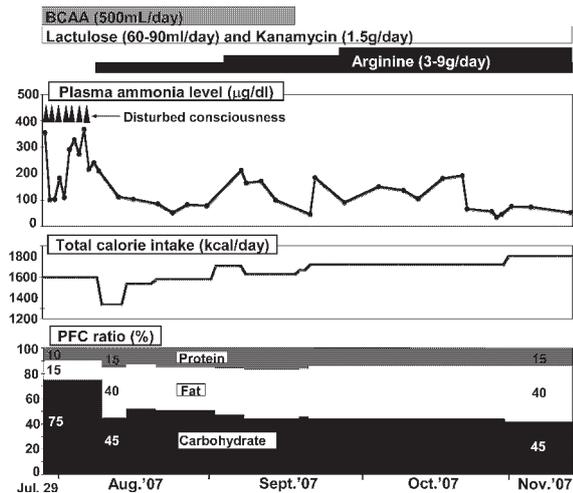


図13 炭水化物制限食が有効であった50歳代患者の臨床経過

当初、肝性脳症患者に適用される低蛋白食であったが（食事の炭水化物熱量比率は75%、健常者は約60%程度）、炭水化物の比率を45%に下げたところ、症状の改善をみた。BCAA：分枝鎖アミノ酸製剤点滴

ことを報告した<sup>15)</sup>。この結果を基に、50歳代患者に食事の炭水化物含有を減少させた所、臨床症状を改善し得た（図13）<sup>16)</sup>。Sahekiらの調査は、主に30歳以下の若年患者のものであったため、CTLN2患者への適切な食事を検討する目的で、40歳から50歳代の患者5名の食事調査を行った。すると食事のPFC比（蛋白熱量：脂肪熱量：炭水化物熱量）が、患者では19±3%：44±5%：37±4%であり、健常者のPFC比（13：27：60%）とは明らかに異なっていた<sup>17)</sup>。現在当院ではこのPFC比を基準に治療食として適用している。

内服治療では近年ピルビン酸ナトリウムの経口投与の有効性が注目されている<sup>18)</sup>。実際の薬効の詳細な機序の説明は割愛するが、ピルビン酸はシトリン欠損下で細胞質に蓄積したNADHをNADに再酸化させるものと考えられている。これまで15名の患者に対して投与を行い、1名は本人の希望で中止、3名は脳症のコントロール不良で、その後肝移植を施行したが<sup>14)</sup>、11名では脳症の頻度の減少あるいは消失など、臨床症状の改善を得ている<sup>4)19)</sup>。

一方、患者の病態を悪化させうる治療についても明らかにしてきた。本疾患の糖質投与の危険性から、脳浮腫改善薬であるグリセロール投与が、本症の病態を悪化させることも報告し<sup>20)</sup>、現在本薬剤はCTLN2患者には禁忌となっている。

### III まとめ

CTLN2の臨床像は、基本は代謝性脳症であるが、膵炎、脂肪肝（炎）、消化器系腫瘍、成長障害、腎障害など、脳症発症以前に非常に多彩な臨床像を呈しており、単純な肝脳疾患ではない可能性がある。以前は予後不良な疾患とされていたが、肝移植の導入や、内科的治療法の改善、グリセロール使用禁止により、近年は脳症悪化に伴う死亡例は激減し、多くの患者さんを救命できるようになった。現在、新生児期のシトリン欠損症の病型であるNICCDは、中国や東南アジア諸国で多数見つかっており、同様にCTLN2患者もこれらアジア諸国に多数存在する可能性がある。今後はCTLN2発症以前の病態を解明し、さらに良い治療法の開発や発症予防因子の同定に繋げていきたいと考えている。

### 謝 辞

本研究は、当院移植外科、消化器内科、附属病院栄養部との共同研究で行っています。この場を借りて感謝いたします。なお本研究の一部は、信州大学医学部附属病院教育・研究診療推進プロジェクトの研究費で行われています。

### 文 献

- 1) Kobayashi K, Sinasac DS, Iijima M, et al.: The gene mutated in adult-onset type II citrullinemia encodes a putative mitochondrial carrier protein. *Nat Genet* 22: 159-163, 1999
- 2) Saheki T, Kobayashi K: Mitochondrial aspartate glutamate carrier (citrin) deficiency as the cause of adult-onset type II citrullinemia (CTLN2) and idiopathic neonatal hepatitis (NICCD). *J Hum Genet* 47: 333-341, 2002
- 3) 白木博次, 山本達也, 山田和夫: 肝脳疾患“類癲癇脳症”の一例検例. *精神神経誌*64: 305-318, 1962
- 4) Yazaki M, Kinoshita M, Ogawa S, et al.: A 73-year-old patient with adult-onset type II citrullinemia successfully treated by sodium pyruvate and arginine. *Clin Neurol Neurosurg* 2013, (Epub ahead of print)
- 5) Soeda J, Yazaki M, Nakata T, et al.: Primary liver carcinoma exhibiting dual hepatocellular-biliary epithelial differentiations associated with citrin deficiency: a case report. *J Clin*

- Gastroenterol 42 : 855-860, 2008
- 6) Yazaki M, Hashikura Y, Takei Y, et al. : Feasibility of auxiliary partial orthotopic liver transplantation from living donors for patients with adult-onset type II citrullinemia. Liver Transpl 10 : 550-554, 2004
  - 7) Ikeda S, Kawa S, Takei Y, et al. : Chronic pancreatitis associated with adult-onset type II citrullinemia : clinical and pathologic findings. Ann Int Med 141 : W109-110, 2004
  - 8) Hagiwara N, Sekijima Y, Takei Y, et al. : Hepatocellular carcinoma in a case of adult-onset type II citrullinemia. Intern Med 42 : 978-982, 2003
  - 9) Tazawa K, Yazaki M, Fukushima K, et al. : A patient with adult-onset type II citrullinemia beginning two years after operation for duodenal malignant somatostatinoma : indication for liver transplantation. Hepatol Res 2012, in press
  - 10) Komatsu M, Yazaki M, Tanaka N, et al. : Citrin deficiency as a cause of chronic liver disorder mimicking non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol 49 : 810-820, 2008
  - 11) Todo S, Starzl TE, Tzakis A, Benkov KJ, et al. : Orthotopic liver transplantation for urea cycle enzyme deficiency. Hepatology 15 : 419-422, 1992
  - 12) Yazaki M, Ikeda S, Yanagisawa N, et al. : Complete neurological recovery of an adult patient with type II citrullinemia after living related partial liver transplantation. Transplantation 62 : 1679-1681, 1996
  - 13) Ikeda S, Yazaki M, Takei Y, et al. : Type II (adult onset) citrullinemia : clinical pictures and the therapeutic effect of liver transplantation. J Neurol Neurosurg Psychiatry 71 : 663-670, 2001
  - 14) Yazaki M, Hineno A, Matsushima A, et al. : First two cases of adult-onset type II citrullinemia successfully treated by deceased-donor liver transplantation in Japan. Hepatol Res 42 : 934-939, 2012
  - 15) Saheki T, Kobayashi K, Terashi M, et al. : Reduced carbohydrate intake in citrin-deficient subjects. J Inherit Metab Dis 31 : 386-394, 2008
  - 16) Fukushima K, Yazaki M, Nakamura M, et al. : Conventional diet therapy for hyperammonemia is risky in the treatment for hepatic encephalopathy associated with citrin deficiency. Intern Med 49 : 243-247, 2010
  - 17) Nakamura M, Yazaki M, Kobayashi Y, et al. : The characteristics of food intake in patients with type II citrullinemia. J Nutr Sci Vitaminol 57 : 239-245, 2011
  - 18) Mutoh K, Kurokawa K, Kobayashi K, et al. : Treatment of a citrin-deficient patient at the early stage of adult-onset type II citrullinemia with arginine and sodium pyruvate. J Inherit Metab Dis Suppl 2 : S343-347, 2008
  - 19) 矢崎正英, 池田修一, 小林圭子, 他 : 成人型シトルリン血症の治療—低炭水化物食と経口ピルビン酸投与の有効性. 臨床神経50 : 844-847, 2010
  - 20) Yazaki M, Takei Y, Kobayashi K, et al. : Risk of worsened encephalopathy after intravenous glycerol therapy in patients with adult-onset type II citrullinemia (CTLN2). Intern Med 44 : 188-195, 2005

討 論

質問/コメント：関島良樹（信大・遺伝子診療部）  
 関島：手術が発症の引き金になっているということですが、手術そのものの侵襲によるのでしょうか、あるいは術前後の補液管理が引き金なのでしょうか。  
 矢崎：濃い糖質液を補液しては居ませんので、手術の侵襲が発症ストレスになったのではないかと思います。  
 関島：そうしますと肝臓以外の手術侵襲を契機に発症した例があるのですか。  
 矢崎：肝臓以外はありません。ソマトスタチノームを合併した成人型シトルリン血症の症例もありますが、手術2年後の発症ですので、手術が必ず引き金になるというわけではないと思います。  
 関島：腫瘍合併率が高いので遺伝子変異が何らかのDNAダメージになっていると思います。これに関しては何か知られているのでしょうか。  
 矢崎：詳しくはまだわかっていませんが、一番多く発症するのは肝癌です。シトルリン血症では脂肪肝になりやすく、過酸化脂質が出来易いことによる酸化スト

レスが原因ではないかと言われています。

関島：アジア人以外の欧米などの保因者の頻度は分かっているのでしょうか。

矢崎：詳しくは分かっていませんが、最近では白人にもシトルリン血症患者が発見されていますので、患者は世界中にいるのではないかと思います。

関島：日本やアジアでは食事が炭水化物主体なので発症しやすいけれども、欧米などではキャリアというか

ホモで発症していない人でも食事の蛋白質が多く、炭水化物が少ないために発症率が低いのではないかと思います。

矢崎：日本人は炭水化物を多く摂取しているので、それも考えられます。中国では食事の油が多く、中国に成人型シトルリン血症が少ないのはおそらく食事のせいだと考えています。欧米ではさらに脂質摂取量が多いので発症しにくいのだと思います。

### 特別講演：肝性脳症研究の歴史—新しい発展の基礎として— (化石の一言)

元東京都立神経病院病理 小田雅也

司会：池田修一 (信大・脳神経内科, リウマチ・膠原病内科)

本日は、信州 NeuroCPC にお招き頂き、心から感謝しております。最近、信州大学の研究グループを中心に新しい視点からの高アンモニア血症／肝性脳症研究に大きな進歩がありまして、それに因んでかつての私たちの古い研究を思い出して頂き、この場に立たせて頂いていることを覚え、厚く御礼申し上げます。私共の肝性脳症に関する仕事は既に半世紀、或いはそれ以上も昔のことで、その上、私自身も定年退職後15年も経った忘れられた人間であります。どれだけこの会のためにお役に立てるか大変心細いのですが、かつての研究の歴史を振り返り、今後の新しい研究の発展の基礎ともなればと願っています。化石の一言としてお聞きください。

#### Wilson 病 (Wilson-Pseudosklerose, Hepatolenticular/Hepatocerebral Degeneration)

Wilson 病研究は、19世紀後半 Westphal<sup>1)</sup>, Strümpel<sup>2)</sup>によってその端緒が開かれたが、臨床的に多発性硬化症類似の所見がありながらそれに対応する脳病理変化を欠くことから Pseudosklerose と呼ばれた。20世紀に入ってから Alzheimer<sup>3)</sup>はこの疾患に特有のグリア変化を見出し (Alzheimer I, II 型)、一方 Wilson<sup>4)</sup>は肝硬変とレンズ核変性を示す家族性症例を報告した。これらを基礎として、Pseudosklerose と Wilson の肝レンズ核変性とが同じ疾患であること、さらに角膜輪、銅代謝異常、セルロプラスミン欠乏、劣性遺伝性が次々と見出され、更に腹部所見のみ、または脳所見のみの非定型な症例をも含め、Wilson 病 (肝レンズ核変性症, Hepatocerebral degeneration) の疾患概念が確立された (表3)<sup>5)-10)</sup>。我が国でも既に多くの報告例がある<sup>11)</sup>。

表3 Wilson 病

Westphal C (1883)	2例 18-27, 35-40歳男子, 企図振戦, 瘰癧性麻痺
Strümpel A (1898)	Westphal-Strümpelsche Pseudosklerose
Alzheimer A (1912)	Alzheimer Glia I型, II型
Wilson SAK (1912)	Progressive lenticular degeneration, a familial nervous disease associated with cirrhosis of liver, 12例 (自顕4例)
Kayser B (1902), Fleischer B (1903)	: 緑褐色角膜輪
Spielmeyer W (1920), Hall HC (1921)	: Hepatolenticular degeneration
Haurowitz F (1930), Glazebrook (1945), Scheinberg IH & Gitlin D (1952) & Kehrer F (1930)	: 家系研究: セルロプラスミン欠乏: 先天性銅代謝障害 (劣性遺伝)
Kehrer F (1930)	: Abdominal Wilson
Eicke W-I (1941)	: Wilson-Pseudosklerose ohne Leberzirrhose

典型的な病理所見は、肝では大結節性肝硬変 (図14) と肝細胞銅沈着 (図15)、脳では海綿状態、またその融合した形での軟化巣の形成で、特に被殻 (図16)、前頭葉皮質や皮質下白質に目立ち、病変部の血管性反応は強いがグリア反応に乏しいのが特徴である (Wilson-component)。Wernicke 脳症への類似が注目されるが、これは後述する肝性脳症にも共通する。星状グリアの変化 (Pseudosklerose-component) として Alzheimer I 型, II 型グリアがよく知られている。II 型グリアは後述する肝性中毒因子 (アンモニア等) に基づく非特異的变化と考えられるが、I 型グリア (図17)、またその変性した形と言われる Opalski 細胞<sup>12)</sup> (図18) は Wilson 病特有の変化であろう。脳への銅沈着は自験例では認められなかった。



図14 Wilson 病：大小の結節性肝硬変



図15 Wilson 病：肝細胞銅沈着（ログニン染色）

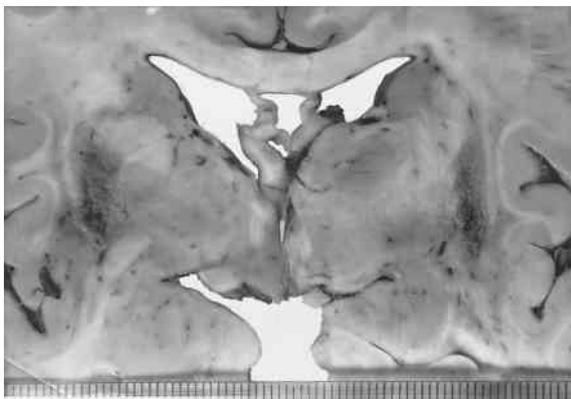


図16 Wilson 病：被殻対称性壊死

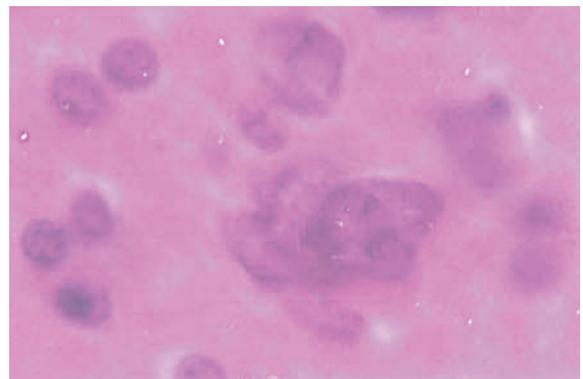


図17 Alzheimer I 型グリア

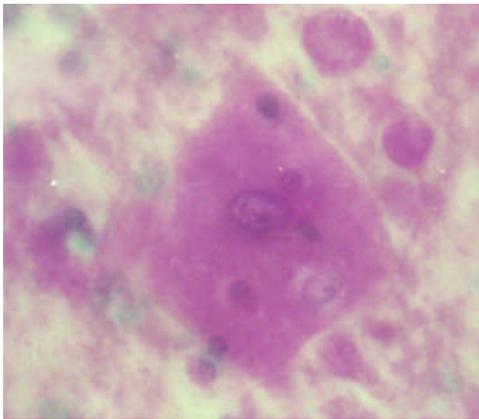


図18 Opalski 細胞

実験的にこれらの特有な肝、脳の病変は再現可能だろうか。当時（1960年前後）、多くの実験が試みられている。低タンパク食や、アミノ酸を欠乏させ、または組成を変えた異常食、更には Eck 瘰形成と銅投与を組み合わせた実験で、肝硬変像や異形グリア形成を認めた等の報告はあっても、少なくとも完全な脳病変の再現には成功していない。おそらくは未知の代謝異常や肝障害性因子が組み合わさった複雑な機序の関与

が推定される<sup>11)</sup>。

**肝脳疾患特殊型（猪瀬型）， Portal systemic encephalopathy (Sherlock et al.)**

Wilson 病研究から始まって、それ以外にも肝疾患と脳との関係が次第に注目され<sup>13)</sup>、中でも Stadler<sup>14)</sup>の異形グリア形態の研究、猪瀬の特殊型の記載<sup>15)</sup>、Sherlock et al.<sup>16)</sup>の門脈大循環側副路による脳症の発現の研究は画期的なものであった（表 4）。猪瀬型の臨床病理所見は表 5 に猪瀬の報告例をまとめて示したが、脳病変は循環障害性の性質を示すものの、器質化を欠く点は Wilson 病に類似している。その原因として肝細胞障害性、また特に門脈側副路を介した肝疎外によるアンモニア中毒が重視された。また、年齢は 4 例中 3 例では 40 歳を超えているが、第 3 例のみ例外的に 26 歳と若く、かつこの例では偏食が記載された点が注目される。多数の猪瀬型報告例があるが、ここには典型的な症例の所見の幾つかを提示しておく（図 19-22）。また、石井<sup>17)</sup>は実験的アンモニア中毒犬の皮質、視床、内外側膝状体に Wilson 病や猪瀬型に類似した病巣を記述している。

表4 肝障害と脳病変

---

Stadler H (1936): Alzheimer II型グリアと肝疾患  
 Lotmar F (1947): Sporadischer Wilsonismus  
 猪瀬 正 (1950): 肝脳変性疾患の一特殊型  
 沖中 et al. (1952), 志方 (1960), 木谷 et al. (1962) 門脈  
 大循環側副路性体内中毒 (アンモニア) 性脳症  
 Sherlock S et al. (1954): Portal systemic encephalopathy  
 Baltzan MA et al. (1957): Portohepatic encephalopathy  
 Victor M et al. (1965): Acquired or non-Wilsonian  
 hepatocerebral degeneration

---

表5 肝脳疾患特殊型 (猪瀬型)

---

猪瀬の原著 (4例)  
 年齢・性(経過): 48yF (5-6y) 55yF (3y) 26yM (2y)  
 42yF (5-6y)  
 家族歴: なし  
 身体症状: 第4例 Banti病 (肝脾腫, 肝機能障害, 腹水,  
 脾摘)  
 神経症状: 腱反射亢進, 病的反射, 振戦, 筋固縮, アテト  
 ーゼ, 動作緩慢, 歩行困難, 運動失調, 唾液分泌亢進  
 etc.  
 意識混濁エピソード: 1-3例; もうろう状態~昏睡  
 精神症状: 中等度以下の認知症 (物忘れ, 多幸症, 計算困  
 難, 見病的)  
 第3例 (26歳, 偏食の記載) を除き成人, 初老期  
 肝病理: 仮性肝硬変 (肝線維症); 第4例: 下大静脈閉塞  
 (肝静脈合流部の上)  
 神経系: 大脳皮質, 白質, 基底核の層状, 斑状海綿状態,  
 壊死; 器質化を欠く; Alzheimer II型グリア (灰白質,  
 特に大脳皮質, 基底核); グリコゲン蓄積 (マクログリ  
 ア, 核内: PAS, Best カルミン染色)

---



図19 門脈枝拡張, 臍静脈管開存

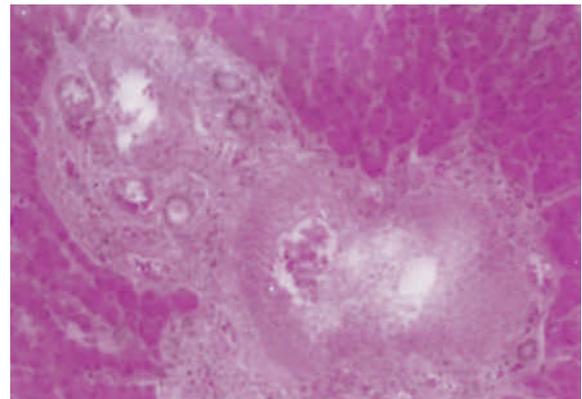


図20 グリソン氏鞘門脈枝硬化

\*註: 肝疾患, 猪瀬型ではグリア異型化とともに PAS 染色や Best の Carmin 染色で染め出されるグリ  
 コーゲン蓄積が見られる。これは必ずしも肝疾患の特  
 徴とは言えないが, 肝性脳症でアンモニアによる細胞  
 呼吸の障害が起こり, 糖の利用が妨げられるとすれば,  
 解糖系への影響からグリコーゲンの蓄積が起こり, こ  
 れを媒介する星状グリアの細胞体や突起に強く染め出  
 されるであろう。ただ従来肝障害や猪瀬型の特徴とさ  
 れてきたグリア核内への蓄積については, 改めて考え  
 てみると, 膨化した核内に入り込んだ標本作成中の人  
 工産物である可能性もあり, 慎重な判断を要すると思う。

**若年性肝脳疾患 (若年猪瀬型, 類癩痕脳型,  
 高 citrullinemia, その他)**

1962年, 白木ら<sup>18)</sup>は猪瀬型類似の軽い肝機能障害と

挿間性意識障害を繰り返し, かつ次第に頻回となると  
 同時に精神機能障害も重篤さを増し, 遂には失外套症  
 候群に陥って死亡した25歳男子例を報告した (図23)。  
 その後の数年間, 我が国では類似例の報告が相次ぎ,  
 これらの例がすべて若年であること, 豆類などの偏食  
 が目立つこと, 脂肪性肝硬変など肝の脂肪性変化が目  
 立つこと, 門脈側副路など門脈系の異常が認められな  
 いこと, 脳では猪瀬型と同様の Alzheimer II型グリア,  
 グリコーゲン蓄積の他, その範囲を超えた大脳半球  
 (特に前頭, 側頭葉連合野) の激しい軟化萎縮性変  
 化を呈することが注目された。白木らは, この激しい  
 脳病変が癩痕脳に類し, しかしグリア性器質化がほと  
 んど認められないことからこれを猪瀬型とは異なる  
 機序による肝脳疾患例として「類癩痕脳型肝脳疾患

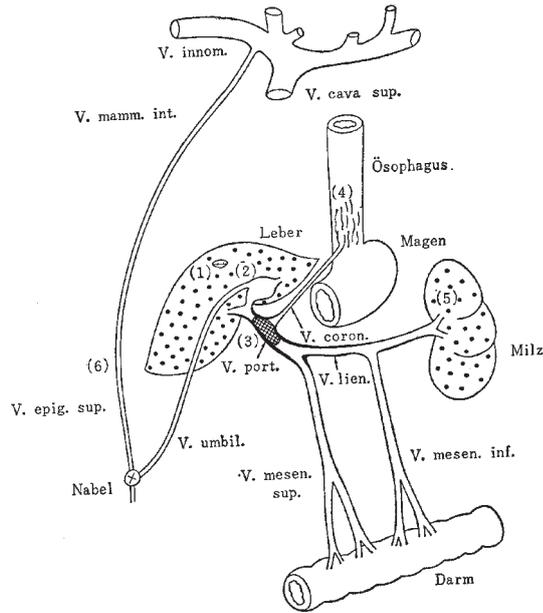


図21 肝—門脈系の病理

猪瀨型の1例(東大22261)。肝—門脈系の病理所見 (1):肝線維症(820g),門脈枝硬化(図46b),小血管腫 (2):囊状の門脈枝拡大,臍静脈管開存 (3):門脈硬化,血栓形成 (4):食道静脈瘤 (5):脾腫(520g),フィブroadenoma (6):腹壁内面の静脈怒張

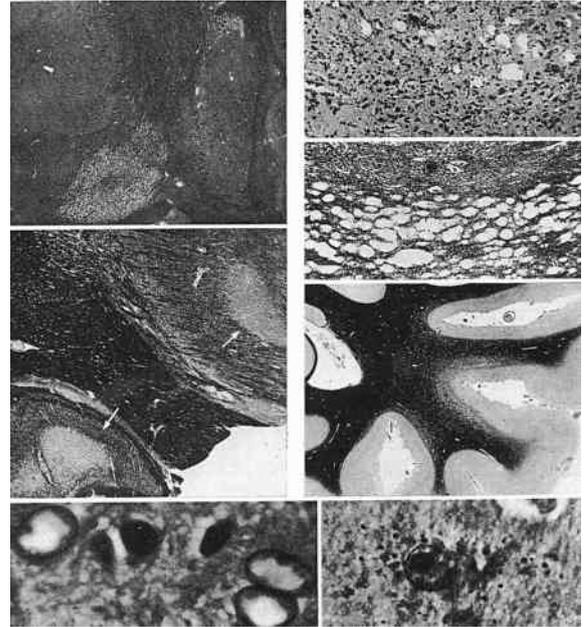


図22 猪瀨型脳病変:類層性/斑状海綿状態。髄舌部に強い皮質壊死, Alzheimer II型グリアと核周囲,核内グリコゲン沈着

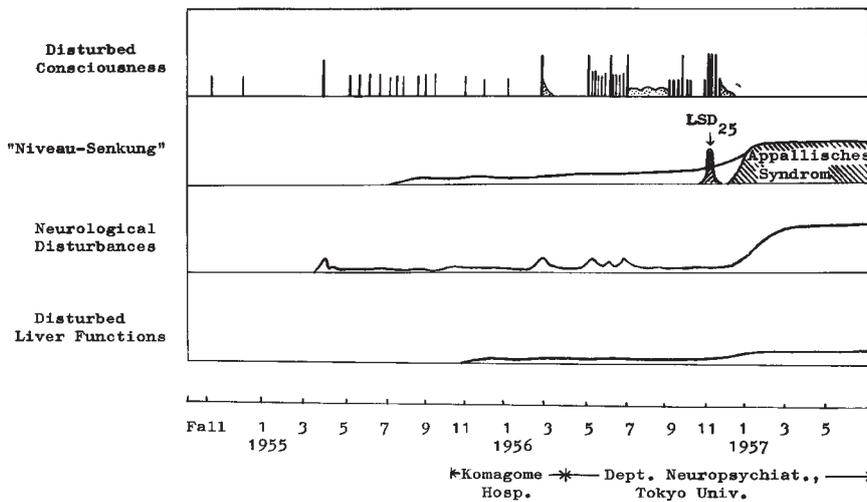


図23 類癡痕脳型の1例(白木ら。1962)

Pseudoulegyric type」と呼んだ。図23-29にその定型的な所見を示す<sup>19)20)</sup>。

その後数年間,我が国では類似症例の報告が相次ぎ,十数例を数える。肝性脳症はアンモニア中毒を主原因とし,急性肝炎などの激しい肝細胞障害に基づくもの(急性肝性昏睡)から,門脈側副路形成(いわゆる Portal systemic encephalopathy)による肝疎外によ

るもの(猪瀨型定型例)まで連続的なスペクトラムとして捉えることができるが,それだけでは捉えがたい独特の機序による若い症例の存在が注目されるに至った。

表6に当時私たちが検索することのできた若年性の肝性脳症を一括表示した。すべて Alzheimer II型に至るグリア異型化を示し,定型的な類癡痕脳型と変化のない例を除く11例をみると,猪瀨型のような海綿状態や類層性病巣ではなく,大脳皮質神経細胞の全層性の断血性変化を示すもの(図30)から,軽度ながら不全壊死/軟化に至るもの(図31)まであり,類癡痕脳型病変への連続性を示唆するものであった。しかもこれらの症例の多くは偏食や肝の脂肪性変化を認める一方,門脈側副路は認められていない。これらのことから若年性肝性脳症の中には猪瀨型(Portal-systemic encephalopathy)とは異なる何らかの代謝異常に基づく

化を示すもの(図30)から,軽度ながら不全壊死/軟化に至るもの(図31)まであり,類癡痕脳型病変への連続性を示唆するものであった。しかもこれらの症例の多くは偏食や肝の脂肪性変化を認める一方,門脈側副路は認められていない。これらのことから若年性肝性脳症の中には猪瀨型(Portal-systemic encephalopathy)とは異なる何らかの代謝異常に基づく

表6 若年性肝脳疾患(1): 自検12例

1. 大きな変化のない例: 1例 (16y, F; 8.5m)
2. 大脳皮質神経細胞断血変化 (新しい変化) を示す症例: 3例 (30y, M, 2.5m; 17y, F, 6.5m; 20y, F, 3y)
3. 大脳皮質不全壊死 (やや進んだ変化) を示す症例: 6例 (19-31y, 44y; M4/F2; 3-10.5m, 3y)
4. 大脳皮質軟化 (激しい変化): 2例 (21y, F, 8.5m; 24y, F, 1.5y) 偏食 (大豆, ピーナツ, 豆腐); 下垂体機能不全, 16-31y (44y); M6/F6; 2.5m-3y, 肝臓: 脂肪肝, 脂肪性肝硬変, 線維症
5. 類癡痕脳型



図24 類癡痕脳型の1例 (高橋ら, 1963)



図25 類癡痕脳型: 脂肪性肝硬変

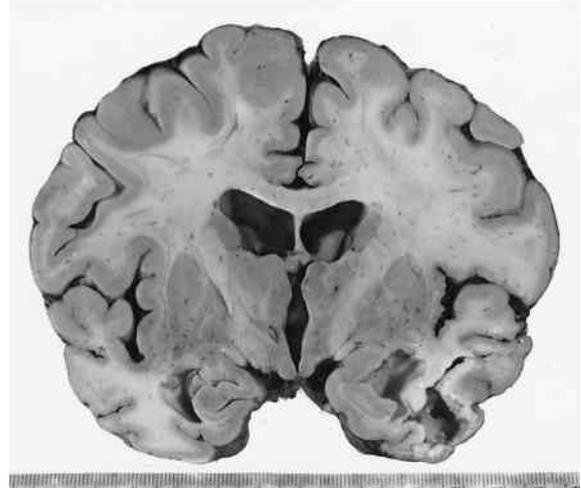


図26 類癡痕脳型脳肉眼像: 側頭葉連合野軟化萎縮



図27 類癡痕脳型: 前頭葉連合野軟化萎縮 (髄鞘染色)

ものの存在, またその脳病変は循環障害性の性質を示すが器質化を欠き, 軽度に留まるものから, 類癡痕脳型のように広汎かつ激しいものまで広いスペクトラムを示すことが考えられたが, 私たちの研究はそこまで留まった<sup>11)</sup>。

その後このような視点からの若年例の報告が蓄積されることとなる (表7)。それらは必ずしも類癡痕脳型のような激しい変化とは一致しないが, 偏食や肝の脂肪変性が目立つ。特に大川<sup>21)</sup>, 高見沢ら<sup>22)</sup>の例は著明な citrullinemia と高アンモニア血症を示し, 外国の文献などと併せて若年性肝脳疾患の重要な原因として尿素回路の酵素異常に基づく可能性が注目されたの

表7 若年性肝脳疾患(2)

類層性または斑状病巣を示す例 (若年猪瀬型)

報告者	年齢, 性	全経過	臨床所見	肝機能	肝病理	脳病理
猪瀬 (1950)	26歳, 男	2年3か月	偏食		肝線維症 中心脂肪化	海綿状態 層状皮質病巣
太田ほか (1957)	25歳, 男	6年	虚弱, 偏食 同胞発症 (姉と弟, 弟は精神 荒廃高度)		部分的な脂 肪変性	同上
小田 (1964)*	41歳, 男	16年	Parkinson 症状群 末期に精神荒廃	軽度障害	肝線維症 肝癌	同上 (広範) 軽度小脳皮質変性
沼部ほか (1968)	18歳, 男	2年余	偏食 (豆)	軽度障害 血中アンモニア 上昇	肝硬変	層状皮質病巣 島: 全層皮質荒蕪
大川 (1970)	14歳, 女	10か月	偏食 (豆) シトルリン血症 末期レスピレーター	血中アンモニア 上昇	脂肪変性	海綿状態 神経細胞断血変化
〃	23歳, 女	2年8か月	偏食 (豆), 発育不良 同胞9人死亡	軽度障害 血中アンモニア 上昇	肝線維症 脂肪変性	海綿状態
高見沢ほか (1973)	22歳, 男	8年	偏食 (豆), 精神身体発育の 遅れ, 麻痺, 痴呆, シトルリ ン血症, 血球アルギナーゼ減	同上	肝硬変 肝癌	広範な皮質眉状病 巣 島: 全層皮質荒蕪

\*表2の症例9と同一例



図28 類癡痕脳型の病理: 髄舌部皮質壊死, 皮質下海面状態 (HE 染色)

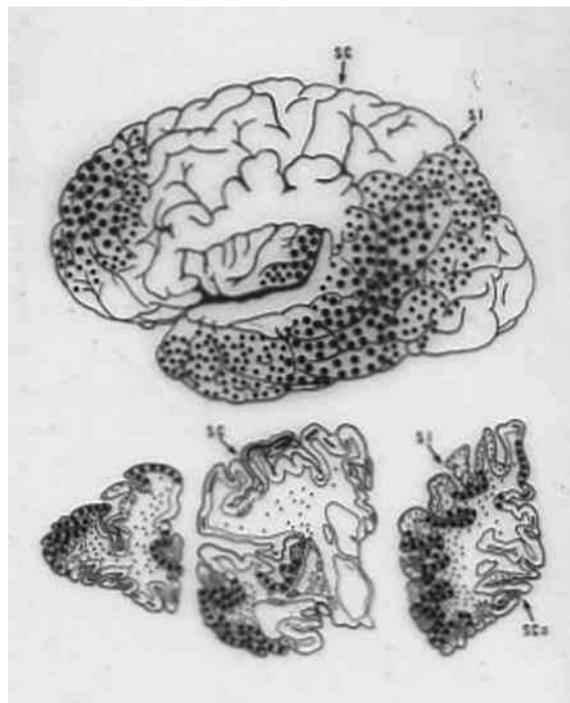


図29 類癡痕脳型の脳病変は連合野を主とした発生的に新しい領域に目立つ<sup>11)12)</sup>

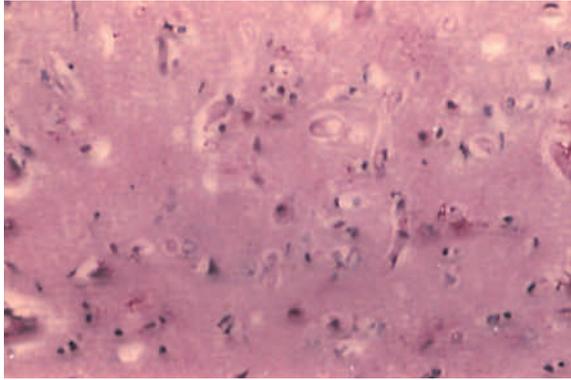


図30 若年性肝脳疾患：神経細胞断血変化

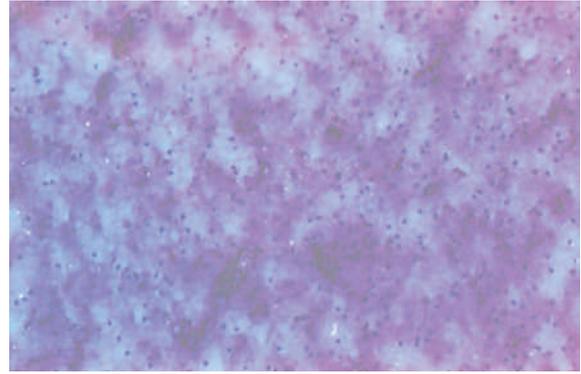


図31 若年性肝脳疾患：大脳皮質軟化

表8 尿素回路の異常（文献例）による高アンモニア血症

Citrullinemia

大川 (1970) : 14yF, 23yF ; 偏食, Citrullinemia  
 高見沢 et al. (1973) : 22yM ; 偏食, Citrullinemia  
 宮越 et al. (1968) : 21-41yM1/F3 ; Citrullinemia  
 赤井 et al. (1989) : 26yM ; 偏食, Citrullinemia

Ornithine transcarbanilase deficiency

Bruton et al. (1970) : 6yF, 8yF, cousins  
 Hopkins et al. (1969) : 18mF

Argininosuccinic aciduria

Lewis et al. (1970) : 14mF  
 Moser et al. (1969) : 15y, 4.5y, brothers

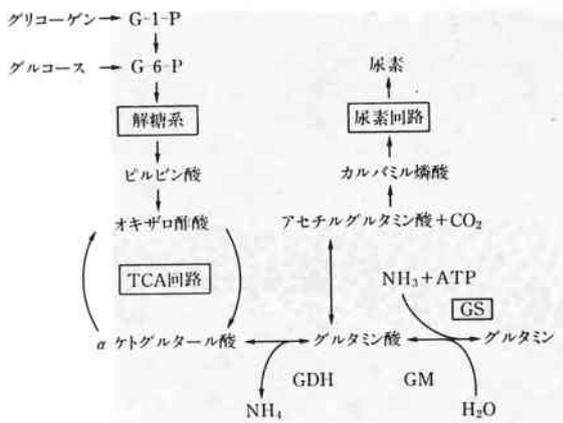


図32 アンモニア代謝，エネルギー代謝とグルタミン合成酵素 (GS) GDH : glutamate dehydrogenase, GM : glutaminase, GS : glutamine synthetase

である (表8)<sup>11)</sup>

以上 Wilson 病から始まって私たちの古い研究を経て現在に至る研究を大まかに述べてみた。この古めかしい展望が今後の研究の土台ともなれば望外の喜びである。その後、類癲癇脳型と言える症例の報告は見られなくなっているが、食生活など生活様式の変化、治療の進歩などによるものであろうか。また最近の臨床

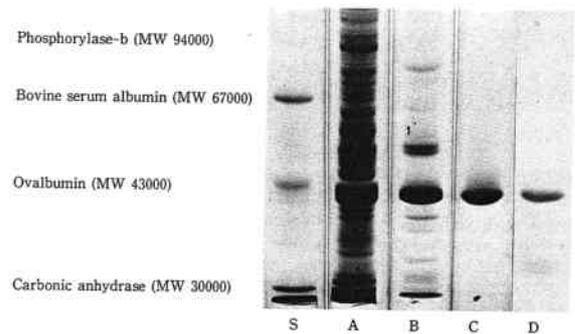


図33 グルタミン合成酵素の精製

SDS polyacrylamide gel electrophoresis of the enzyme solution in each stage of purification. S ; standard proteins, A : after acid precipitation, B : after hydroxyapatite chromatography, C : purified mouse brain GS after DEAE-cellulose chromatography, D : sheep brain GS (Sigma) to be compared. Samples containing 50  $\mu$ g protein in A, 10  $\mu$ g in B, 5  $\mu$ g in C and D were electrophoresed in 10 % polyacrylamide gels (4 mA, 3 hours), then stained with Coomassie brilliant blue R 250.

面からの新しい重要な知見をもった症例が不幸な転帰をみた場合、HE, KB 染色レベルとあわせて剖検所見の詳しい所見が得られればさらに得る所は大きいのではないかと、密かに思う。

付：脳グルタミン合成酵素に関する研究 (小田 et al.<sup>23)</sup>) を末尾に付け加えることをお許しいただきたい。

図32は脳におけるアンモニア処理にグルタミン合成酵素 (GS) が関わることを示す。マウス脳から純度の高いGSを抽出し、これにより家兎血清に抗GS抗体を作成 (図33, 34), 酵素抗体法を用いてマウス及びヒト脳のGSがマクログリアに選択的に局在することを示す (図35)。脳のアンモニア処理にはマクログリアが主役を演じ、従って高アンモニア血症においてマクログリアの過活動からくる機能障害、また形態的

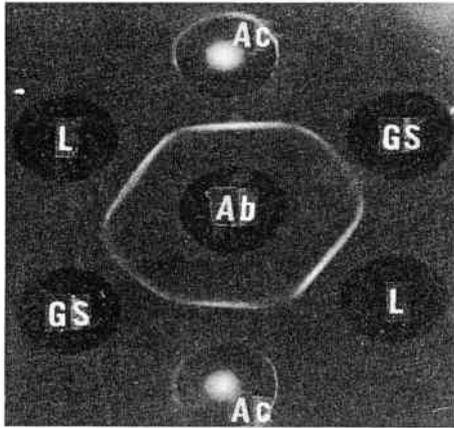


図34 グルタミン合成酵素の精製

Ouchterlony's immunodiffusion of anti-GS antiserum against crude and purified enzyme solutions. Ab : anti-mouse brain GS rabbit serum (4×), Ac : enzyme solution after agid precipitation (5×), GS : purified mouse brain GS solution, L : mouse liver GS solution after hydroxyapatite chromatography.

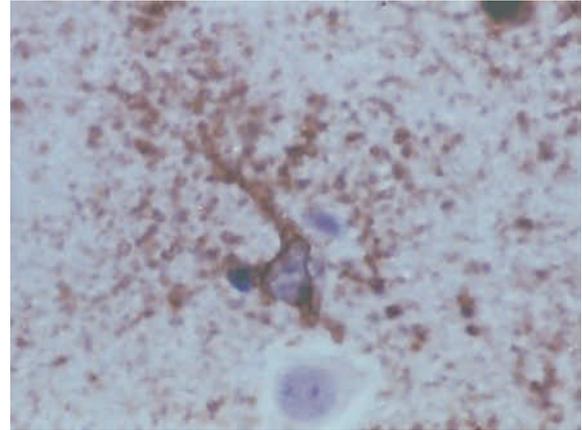


図35 星状グリアのグルタミン合成酵素

変化は容易に推測できるであろう (図36)。

信州 NeuroCPC において、この古めかしい発表をさせて頂いたことに対し、企画された小柳清光先生、池田修一先生はじめ信州大学神経難病学、脳神経内科各位に深く感謝申し上げます。

#### 文 献

- 1) Westphal C : Über eine dem Bild der cerebrospinalen grauen Degeneration ähnliche Erkrankung des ZNS ohne anatomischen Befund, nebst einigen Bemerkungen über paradoxe Contraction. Arch Psychiatr 14 : 87-134, 1883
- 2) Strümpell A : Über die Westphalshe Pseudosklerose und über diffuse Sklerose insbesondere bei Kindern. Dtsch Zschr Nervenheilk 12 : 115-149, 1898
- 3) Hösslin C, Alzheimer A : Ein Beitrag zur Klinik und pathologischen Anatomie der Westphal - Strümpellsche Pseudosklerose. Z Gesamte Neurol Psychiatr 8 : 183-209, 1912
- 4) Wilson SAK : Progressive lenticular degeneration : a familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver. Brain 34 : 295-509, 1912
- 5) Spielmeyer W : Die histopathologische Zusammengehörigkeit der Wilsonschen Krankheit

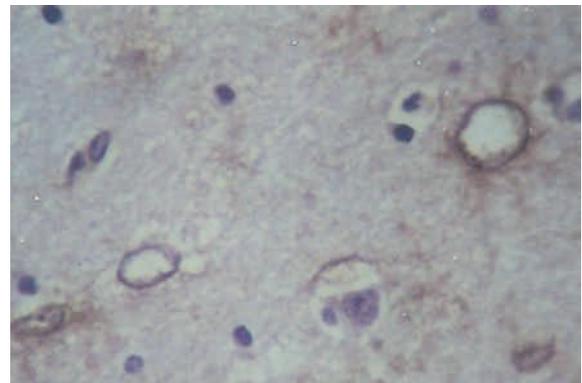


図36 肝硬変例：Alzheimer II型グリアのグルタミン合成酵素の免疫染色性の減少

und der Pseudosklerose. Z Ges Neurol Psychiatr 57 : 312-351, 1920

- 6) Hall HC : La degenerescence hepatolenticulaire. Masson & Cie, Paris, 1921
- 7) Fleischer B : Über eine der Pseudosklerose nahestehende unbekannte Krankheit (gekennzeichnet durch Tremor, psychische Störungen, bräunliche Pigmentierung bestimmter Gewebe, insbesondere auch der Hornhautperipherie, Leberzirrhose). Dtsch Z Nervenheilk 44 : 179-201, 1912
- 8) Schulman S : Wilson's disease. In : Minckler D (ed), Pathology of the nervous system, 1st ed, pp1139-1151, McGraw-Hill, New York, 1968
- 9) Kehrer F : Zur Ätiologie und Nosologie der Pseudosklerose Westphal-Wilson. Z Ges Neurol Psychiatr 129 : 488-542, 1930
- 10) Eicke WJ : Wilson - Pseudosklerose ohne Leberzirrhose. Arch f Psychiatr 114 : 214, 1941

- 11) 小田雅也：肝脳疾患．現代精神医学大系，19巻 C，神経病理学Ⅲ，p73，中山書店，東京，1979
- 12) Opalski A: Über eine besondere Art von Gliazellen bei der Wilson-Pseudosklerose-Gruppe. Z Ges Neurol Psychiatr 124: 420-425, 1930
- 13) Lotmar F: Wilsonismus und B6-Mangel. Schweiz Arch Neurol 60: 209, 1947
- 14) Stadler H: Histopathologische Untersuchungen zur Frage der Beziehung zwischen Leber- und Gehirnveränderungen. Z Ges Neurol Psychiatr 154: 626-657, 1936
- 15) 猪瀬 正：錐体外路疾患の病理知見補遺，肝脳変性疾患の一特殊型．精神経誌 51：245-269，1950
- 16) Sherlock S, Summerskill WH, White LP, et al.: Portal-systemic encephalopathy, neurological complication of liver disease. Lancet 267: 453-457, 1954
- 17) 石井 翠：アンモニア中毒の実験病理学的研究，肝脳変性疾患猪瀬型の病理成因によせて．精神経誌 65：667，1963
- 18) 白木博次 他：肝脳疾患“類癩痕脳型”の1剖検例．精神経誌 64：305，1962
- 19) 高橋康郎 他：亜急性に経過した肝脳疾患“類癩痕脳型”の1剖検例．精神経誌 65：513-531，1963
- 20) 小田雅也：肝脳疾患“類癩痕脳型”の臨床的，病理学的研究．精神経誌 66：892-931，1964
- 21) 大川匡子：若年性肝脳疾患の2剖検例．脳神経 22：855-860，1970
- 22) 高見沢ミサ 他：精神薄弱を伴った若年性肝脳疾患猪瀬型の1剖検例，アンモニア，アミノ酸代謝を中心に．精神経誌 75：370-382，1973
- 23) 小田雅也 他：マウス及び人脳グルタミン合成酵素の免疫組織化学，肝性グリア障害の成因に関する予備的研究．Neuropathol 4：19-30，1983

### 討 論

質問/コメント：小柳清光（信大・神経難病学），矢崎正英（信大・脳神経内科，リウマチ・膠原病内科）  
 小柳：1974年に私はある大学の4年生で，神経病理学の実習があり，ご担当の生田房弘教授が類癩痕型脳症

の脳標本を提示され，「この疾患では脳組織が壊れるけれども，アンモニアが増え，それを代謝するためにアストロサイトが疲れて反応できなくなりグリオシスが起きない病態だ」と仰いました。そういう病態もあるのだと不思議に思ったことを40年近く過ぎて思い出して感無量というか，小田先生や白木先生方が日本のトップランナーとして道を切り開いて行かれたご苦勞を感じました。

矢崎：類癩痕脳症の患者さんには偏食があるので，恐らくシトルリン血症だと思います。また断血型症例の中に学童期の食思不振症の方がおりますが，こういう患者さんもシトルリン血症だったのではないのでしょうか。小田：断血型でも偏食の人がおりましたので，シトルリン血症と関係があると思います。

小柳：小田先生は，肝性脳症を猪瀬型，断血型，類癩痕型にお分けになって居られます。「猪瀬型」はシャント，「類癩痕型」はシトルリン関連と考えられます。「断血型」は，先程木下朋実がお示ししましたように，アストロサイトが腫脹して血管を圧迫し，真の意味で断血が起きた結果をみている可能性は無いのでしょうか。小田：私もグリアが腫れて循環障害を起こすという話を伺ってそうかなと思いました。可能性は非常にあると思います。また類癩痕型，断血型というよりも，「若年性の肝脳疾患」というまとめが適切だと思います。数十年前は若年性の激しい例が多く，最後はみんな失外套症候群という激しい症状になる人が多かったのですが，今はどうなのでしょう。今はそこまで行く前に適切な治療が行われているのでしょうか。

池田：今は適切な治療が行われていると思います。以前は入院すると炭水化物中心の肝臓食や糖液の点滴静注が行われていたため悪化しましたが，今はそれが知られて，入院で改善するようになりました。

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