

Clinical Neuropathological and Immunohistochemical Study of Nasu-Hakola Disease –with Special Reference to Abnormalities of the Cytoskeleton in Cerebral White Matter Lesion –

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/8453

那須-Hakola 病の臨床病理学的, 免疫組織学的研究

—特に大脳白質病変における細胞骨格の異常について—

金沢大学医学部神経精神医学講座 (主任: 山口成良教授)

宮 津 健 次

那須-Hakola 病 (Nasu-Hakola disease, NHD) の大脳白質病変を調べるために, 自験例 5 例 (NHD 例) と軸索変性を有する変性疾患 5 例 (非 NHD 例) について, ニューロフィラメント (neurofilament, NF), グリア線維酸性蛋白 (glial fibrillary acidic protein, GFAP), ビメンチン (vimentin, Vi), ユビキチン (ubiquitin, Ub), 二重らせんフィラメント (paired helical filament, PHF), 微小管関連蛋白 (microtubule associated protein, MAP) 1, 2, 5, MAPs, ミエリン塩基性蛋白 (myelin basic protein, MBP), Leu7, タウ (tau) の抗体を使用し, アビジン-ビオチン複合体 (avidin biotin complex, ABC) 法を用いそれぞれ単染色, 二重染色を施行して免疫組織学的に検索した。さらに, 総数109例 (本邦74例, 外国35例) に対する文献的考察を行い, 病理学的所見と臨床症状の関係を総括的に考察した。検索した NHD 例は全て, 線維性グリオーシスが強く, 脱髄が比較的軽度な硬化性白質脳症型 (sclerosing leukoencephalopathy type, SCLT) で, 2 例で選択的視床変性の合併がみられた。脱髄の強い部位で, MBP 免疫活性の低下と稀突起膠細胞の障害を認め, 逆に脱髄の弱い部位では MBP 免疫活性の増加を認めたが, 稀突起膠細胞の障害はみられなかった。軸索に対する検討では, 形態的に NHD では, 3 形態 (瀰漫型, 芯型, 辺縁型) を示し, 非 NHD では 1 形態 (瀰漫型) のみであった。NHD の類球体は NF, Vi, Ub, PHF, MBP, タウ, MAP5, MAPs, Leu7 で免疫活性を示し, 非 NHD では NF, Vi, Ub, タウ, MAP1, 2, MAPs, で免疫活性を示した。さらに, 二重染色で NHD の軸索が, 髓鞘関連蛋白の MBP と Leu7 で層状に免疫活性を示した。以上の所見から, 脱髄の軽度な部位では, 髓鞘および軸索の細胞骨格において再生機構の存在が示唆された。臨床経過では, 自験例 2 例で骨症状がみられなかったこと以外に特異な症状はなく, 痴呆と人格変化がみられた。文献的には, 骨症状初発例が本邦で61例, 外国例で35例あった。神経精神症状として痴呆, 人格変化, 歩行障害, 尿失禁, 錐体路徴候が高率に出現した。本邦精神科領域29例とフィンランド22例との比較では骨症状, 精神症状, 神経症状発症年齢は各々若干本邦例の方が発症年齢が低かった。今回の所見と臨床経過を照らし合わせると, 骨症状の発現時期が早く臨床経過の進行の速い症例ほど脱髄が強く, 骨症状の発現が遅いか軽度で, 進行の遅い症例ほど脱髄が軽度であった。この差は疾患の重症度によって再生機構に差が生じるためと考えられた。

Key words membranous lipodystrophy (Nasu-Hakola disease), neuropathology, immunohistochemistry, spheroid, regeneration

那須-Hakola 病 (Nasu-Hakola disease, NHD) は進行性の痴呆と骨病変を特徴とし, 病理学的には全身の脂肪組織に唐草模様様と表現される膜嚢胞性病変 (membranocystic lesion) と中枢神経の白質を障害する稀な変性疾患である。現在まで全世界で日本をはじめとして, フィンランド, スウェーデン, ノルウェー, アメリカ, イタリアの 6 ヶ国で存在が確認されていて, 約130例の報告がある。中枢神経についての剖検報告は僅かに22例である。歴史的には, 1961年に寺山¹⁾が病的骨折を起こした28歳の男性に多発性の骨萎縮と骨髄組織に嚢腫様変化を認め, 組織学的に特異な線維性被膜形成がみられることを整形外科学会に発表した。その後, 1973年に那須²⁾が, 骨髄をはじめとする内臓器器官の脂肪組織の特有の膜嚢胞性変化と, 中枢神経組織における広範な瀰漫性白質変性の組織所見を報告し, 脂

肪組織と中枢神経系に同時に病変がみられることから, 一元的な脂質代謝異常を背景に持ったこれまでに報告の無い新しい疾患と考えた。一方フィンランドでは前述の寺山の報告と同じ頃, Hakola³⁾が Harjamaki 病院の多幸的で脱抑制が顕著で, 進行性の痴呆を示し, 転倒後に骨折を繰り返し, レントゲン写真で多数の骨透亮像が認められた41歳の女性に注目していた。その後, 患者の 2 人の兄弟がほぼ同様の症状で入院してきたため, Hakola は Järvi, Sourander との共同研究で, 1972年に osteodysplasia polycystica hereditaria combined with sclerosing leukoencephalopathy と命名し体系的に報告した。従って本疾患は日本とフィンランドで独立して発表された歴史的経緯があり, このため, 日本では那須病または那須-Hakola 病, フィンランドでは polycystic lipomembranous osteodysplasia

平成 5 年 5 月 7 日受付, 平成 5 年 5 月 28 日受理

Abbreviations: ABC, avidin biotin complex; ALS, amyotrophic lateral sclerosis; CJD, Creutzfeldt-Jakob disease; CT, computed tomography; DAB, diaminobenzidine; GFAP, glial fibrillary acidic protein; H-E, hematoxylin and eosin; LFB, luxol fast blue; M, monoclonal; MAP, microtubule associated protein; MBP,

with sclerosing leukoencephalopathy と呼ばれることになった。

NHD に関してこれまで多角的な研究がなされてきている^{2)~8)}。報告例の半数以上に近親婚の有無が確認されており、従って常染色体劣性遺伝の遺伝形式と推定されている³⁾⁴⁾⁶⁾。病因に関しては、フィンランドやスウェーデンでは中膜の欠損、内膜の増殖を中心とした小動脈の変化をあげているが^{3)8)~10)}、局所脳血流の検索⁹⁾で有意な所見はみつからない。一方、本邦では全身的な脂質代謝異常を指摘しているが⁴⁾⁶⁾⁷⁾、脂質解析で^{11)~15)}、糖脂質代謝の異常や遊離脂酸の関与が指摘されているが統一した見解は得られていない。実験動物モデルに対する検討⁴⁾⁶⁾でも、サポニンの使用によって骨髄脂肪組織に特有な膜様構造物は作成可能であるが、中枢神経に病理学的変化は起こし得ていない。臨床的には、骨症状優位型と神経精神症状優位型に分類されること⁴⁾⁶⁾が指摘されており、画像診断では¹⁶⁾¹⁷⁾前頭葉の萎縮、脳室の拡大、基底核の高吸収域が多く指摘されている。さらに、末梢神経障害に関しても¹⁸⁾運動系や感覚系の伝導速度の低下が少数例で報告されており、また、眼底乳頭の萎縮、視神経の障害¹⁹⁾も報告されている。神経病理学的には、脱髄が優位で線維性グリオースが軽度なズダン好性白質変性症型 (sudanophilic leukodystrophy type, SULT) と、逆に脱髄が軽度で線維性グリオースが優位な硬化性白質脳症型 (sclerosing leukoencephalopathy type, SCLT) および、両者の中間型 (transitional type, TRT) が存在する⁷⁾。NHD の病理学的変化に対する電顕の検討^{20)~22)}では異栄養性の変化が示唆されているがこれも確立されたものではない。従って本病に対しては今だに未知の部分が多い。

今回の研究では、NHD の白質病変について免疫組織学的手法を用い、白質病変の髄鞘の構成成分、軸索の変性や膠細胞の障害、細胞骨格蛋白の分布を調べ、加えて、本邦および外国文献例を比較して、NHD の病理学的所見と臨床症状の関係を総括的に考察する。

対象および方法

1. 対 象

臨床神経病理学的に NHD と診断された 5 例 (症例 1-5) を対象として検索した。また、軸索変性について対比するために、軸索病変を有する、臨床神経病理学的に診断された筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS) 2 例 (症例 7, 8)、ミオクロヌスてんかん (myoclonus epilepsy, M-E) 1 例 (症例 9)、クロイツフェルトーヤコブ病 (Creutzfeldt-Jakob disease, CJD) 2 例 (症例 10, 11) の神経変性疾患 5 例を用いた。以下に NHD 自験例について臨床経過および病理学的所見を記す。また、現在当科入院中で臨床症状と骨髄生検にて本病と診断されている症例 (症例 6) の臨床経過についても付記する (表 1)。

1. 臨床経過と神経病理学的所見

症例 1²³⁾: 死亡時 38 歳、女性

両親が従兄弟結婚である。4 人を出産した専業主婦で、著患を知らなかった。30 歳頃より多弁となり非常に口やかましく他人に干渉するようになり、歩行障害が出現した。その後徐々に怠惰となり家事を遂行出来なくなり、時に尿失禁がみられたが全く意に介さないようであった。このような無頓着な性格変化は一層顕著となり、35 歳時精神病院に入院した。入院時、記憶力障害、失見当識、多幸、四肢の運動障害がみられた。脳波上徐波の混入、髄液検査では正常圧で水溶透明で異常所見はみられず、血液生化学検査でも血清カルシウム値も含めて正常であった。レントゲン検査でも全身骨に異常所見を認めなかった。運動障害と知能荒廃は徐々に強くなり、37 歳頃にはほとんど臥床状態となり、自発運動が乏しくなり、ほぼ無動状態になった。この時点で、脳室一腹膜シャント術が施行されている。術後、全身痙攣発作重積状態となり、その後、多幸症、四肢麻痺、脱抑制が一層顕著となり、尿便の失禁状態となった。その後徐々に全身状態が悪化し、痩身となり、失外套状態と

Table 1. Demographic data of the cases

Case	Diagnosis ^{a)}	Sex ^{b)}	Age (y) ^{c)}	Brain weights (g)	Cause of death
1	NHD	F	38	920	Cardiac failure
2	NHD	M	46	1030	Renal failure
3	NHD	F	41	860	Pneumonia
4	NHD	F	33	1040	Infection
5	NHD	M	40	1040	Pneumonia
6 ^{d)}	NHD	M	42		
7	ALS	M	74	1350	Respiratory arrest
8	ALS	M	47	1390	Respiratory arrest
9	M-E	F	34	1000	Pneumonia
10	CJD	F	54	1070	Respiratory arrest
11	CJD	F	54	1025	Cardiac failure

a) NHD, Nasu-Hakola disease; ALS, amyotrophic lateral sclerosis; M-E, myoclonus epilepsy; CJD, Creutzfeldt-Jakob disease.

b) F, female; M, male.

c) age at death.

d) He is in the hospital for treatment.

myelin basic protein; M-E, myoclonus epilepsy; NF, neurofilament; NHD, Nasu-Hakola disease; P, polyclonal; PHF, paired helical filament; SCLT, sclerosing leukoencephalopathy type; SULT, sudanophilic leukodystrophy type; TRT, transitional type; Ub, ubiquitin; Vi, vimentin

なった。38歳時、再び全身痙攣発作が出現し、この発作後から顔面に不随意運動がみられるようになり、まもなく心不全で死亡。経過中、脳波上に棘波などのてんかん波はみられず徐波の混入が目立った。病的骨折等の骨症状も経過中に認めなかったが、剖検時の全身検索で骨髄を始めとした全身脂肪組織に膜様構造物が多数確認された。全経過 8 年。

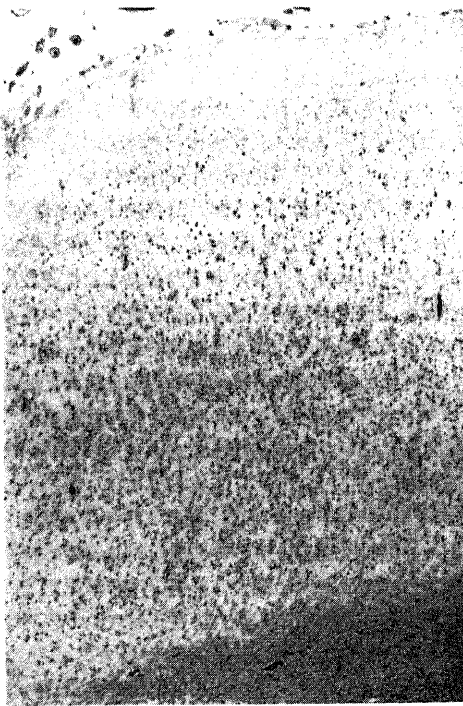


Fig.1. Histology of the cerebral cortex. The neuronal cytoarchitecture is largely preserved in the cerebral cortex. Klüver-Barrera stain, $\times 20$

(神経病理学的所見) 脳重 920g. 脳軟膜に異常無く、血管のアテローム硬化性病変もみられなかった。大脳は前頭・側頭葉優位に対称性に萎縮して脳溝の開大を認めた。断面では、白質は灰白色調で硬く、体積が減少しており、側脳室の拡大、脳梁の非薄化が目立ち、基底核、視床が軽度萎縮性で大脳脚が対称性に萎縮し、黒質の色素脱失がみられた。延髄、橋、小脳に著変無く、脊髄は全体に萎縮していた。大脳皮質の神経細胞はよく保たれており、細胞構築もほぼ保たれていた。白質では前頭・側頭葉の半卵円に脱髄を認めるが皮質下弓状線維は保たれていた。線維性グリオシスは脱髄に比して遥かに高度であった。白質内の軸索は変性して断裂や類球体 (spheroid) がみられた。ズダン陽性脂肪顆粒が血管周囲に少数みられ、視索に脱髄と線維性グリオシスがみられた。被殻、尾状核と視床前核、背内側核に線維性グリオシスがみられ、尾状核は萎縮性でアミロイド沈着を認めた。石灰沈着は被殻と淡蒼球外節および白質の脱髄部位にみられた。脳幹では被蓋に脱髄と線維性グリオシスがみられ、脊髄のゴル束に対称性の脱髄を認めた。その他の脳幹諸核、小脳に著変無く、末梢神経や筋組織にも特異所見はみられなかった。

症例 2²⁴: 死亡時46歳, 男性

父方祖父と母方祖母が従兄弟であり、生来健康であったが、学業成績は不良であった。34歳時、レントゲン検査で偶然に左膝関節の骨嚢胞性透亮像がみつき、骨髄生検の結果 NHD と診断された。当時、やや多弁、深部腱反射の亢進、脳波上軽度の徐波の混入を認めた。翌年より仕事能率の低下、粗暴行為、物忘れ、兒戲的悪戯が徐々に目立つようになり、38歳時入院。入院時、多弁、羞恥心欠如、集中困難、当意即答、記憶力障害を認め、神経学的には深部腱反射亢進、両側下肢の病的反射陽性、咽頭反射消失、構音障害、尿失禁を認めた。検査所見では脳波上徐波化が著明で、コンピューター断層撮影 (computed tomography, CT) で両側側脳室の拡大、前頭葉優位の脳溝開大、両側視床の低吸収像、レントゲン検査で全身骨に嚢胞性透

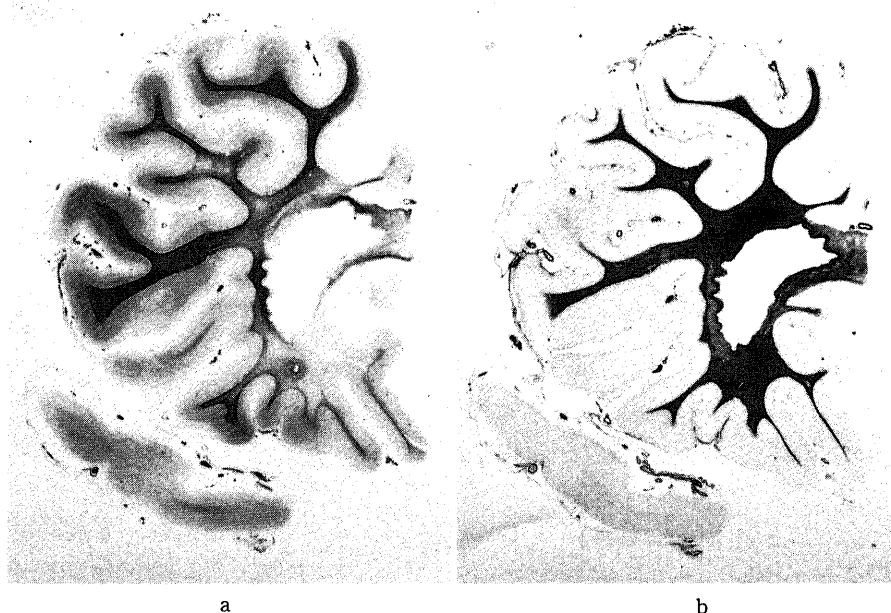


Fig.2. Gross appearance of the cerebral white matter. The degree of demyelination is less marked than that of fibrillary gliosis and marked fibrillary gliosis in the cerebral white matter is noted. (a) Woelcke stain, $\times 1$ (b) Holzer stain, $\times 1$

亮像を認めた。その後痴呆が一層顕著となり、41歳頃より後弓反張様の姿勢保持障害が出現し、同時に構成失行、認知障害が明瞭となった。翌年より臥床がちとなり1回目の全身痙攣発作を起こし全身状態悪化した。43歳頃より抵抗性が出現し、多弁が一層顕著となり保続が加わった。45歳より腸管麻痺症状が出現し、深部腱反射、下肢病的反射が不明瞭となり、四肢関節可動域も減少し無動状態となり、自発言語も不能となった。その後数回の全身痙攣発作を起こし呼吸状態悪化したため同年より人工呼吸器管理施行。46歳時急性腎不全にて死亡。全経過約12年。

(神経病理学的所見) 脳重 1030g。軟膜は軽度白濁。血管のアテローム硬化性病変は認めなかった。前頭、側頭葉の萎縮が著明で、特に白質の萎縮が目立つ。白質は褐色調で硬度は前頭極に向かう程軟らかく、脳梁は1.5mmと菲薄で視床、大脳脚は軽度萎縮。基底核、小脳は良く保たれていた。大脳皮質は全般的に神経細胞脱落は軽く、層構造も保たれていた(図1)が、小血管周囲に小壊死巣が散在していた。髄質は中等から高度の線維性グリオシスを認め、特に皮髄境界部に強く、脱髄はグリオシスに比べて軽いが吻側に向かう程強かった(図2a, 2b)。軸索に多数の類球体を認め、ズダン陽性の脂肪顆粒はごく少数しかみられなかった(図3)。被殻、淡蒼球に類石灰沈着がみられた。視床では前核、内側核、視床枕に選択的に線維性グリオシスとはほぼ完全な小型神経細胞の脱落がみられ、外側膝状体では強い脱髄と軽度の神経細胞脱落を認めた(図4)。内・外髄板、視放線に著明な脱髄がみられた。脳幹諸核に著変ないが、大脳脚および橋の縦走線維に脱髄がみられ、横走線維も軽度減少していた。延髄錐体に強い脱髄を認め、下オリーブ核はやや肥大していた。小脳に著変なし。脊髄では前・側索に強い変性を認めるが灰白質には著変を認めなかった。



Fig. 3. A few sudanophilic lipid droplets in the cerebral white matter. Sudan III stain, $\times 200$

症例3^{25/26}: 死亡時41時、女性

両親が従兄弟結婚であり、姉が本病に罹患し37歳で既に死亡している。生来健康で著患を知らなかったが、35歳頃より記憶力障害、浪費、集中困難、徘徊、易怒的となり38歳時初診。当時、見当識障害、失算、無関心、病識欠如を認め脳波上全般性高振幅徐波と側頭領域で左右差を認め、レントゲン検査で大腿骨、手根骨に囊腫状陰影を認めた。入院を勧めるも拒否し、以後40歳まで来院しなかった。再来院時、上記症状が増強しており、過度な厚化粧、多弁、多幸的、無関心、抑制欠如、無遠慮、記憶力障害、失見当識を認めたが、失語、失行、尿失禁、痙攣発作は認めなかった。神経学的には水平性注視方向性眼振、両側腱反射の亢進、口とがらし反射陽性、指指試験、指鼻試験が両側拙劣であった。入院後徐々に痴呆が進行しそれに伴い脱抑制も強くなり、羞恥心欠如、性的逸脱が目立つようになった。同年、骨生検にて骨髓に膜様構造物が確認され、NHDと診断された。また生検後転倒を契機に病的骨折を起こすようになり、引き続き全身痙攣発作を起こした。この後、感情失禁が出現し感情易変性を認めるようになった。検査では、一般血液検査に異常無く、脳波上徐波の混入が一層目立つようになり、CTでは前頭葉に優位な対称性脳室拡大と慢性脳溝開大、レントゲン検査上全身骨に囊胞性変化を認めた。全身状態の悪化にともない、臥床状態となり、41歳時肺炎のため死亡。全経過約6年。

(神経病理学的所見) 脳重 860g。軟膜、血管に異常無し。大脳では慢性の萎縮を認めるが、特に前頭・側頭葉に優位であった。剖面では脳室は著明に拡大し、脳梁は菲薄化していた。皮質は、ほぼ正常の厚さであるが、白質は褐色調で著明な体積の減少がみられた。視床はやや全体的に萎縮していた。脳幹諸核、小脳は肉眼的に著変を認めなかった。大脳皮質の神経細胞はごく軽度脱落していたが細胞構築は保たれていた。皮質内の軸索変性はなかった。白質では前頭・側頭葉および内外包の軽



Fig. 4. Gross appearance of the thalamus. Fibrillary gliosis is profound in the nucleus medialis, internal and external medullary laminae. Holzer stain, $\times 2$

度の脱髄を認めるが皮質下弓状線維は脱髄を免れ保たれていた。脱髄に比較して、白質は前頭・側頭葉に高度の線維性グリオースがみられ、脱髄の全くみられない部位にまで広がっていた。白質内の軸索は変性が強く、多数の類球体がみられ、特に線維性グリオースが強い部位に多くみられた。ズダン陽性脂肪顆粒は小血管周囲にごく少数みられた。基底核はよく保たれており、石灰沈着も認めなかった。視床はよく保たれていた。黒質神経細胞は保たれていたが、中等度の線維性グリオースを認め、網様体では軸索の変性を認めた。脊髄では頸部ゴル束で、脱髄と線維性グリオースを認めた。小脳では白質に広範な線維性グリオースと軸索の腫脹を認めた。

症例 4²⁰⁾: 死亡時33歳, 女性

両親が叔父・姪の血族結婚であり、兄弟に異常なく、本人も学童期に、年に1-2度の全身痙攣発作を起こした以外、発育に問題はなかった。30歳頃から家事に無頓着になり、身辺整理の不備が目立つようになり、注意されても意に介さないなどの性格変化が目立つようになった。また、情緒が不安定となり理由もなく怒ったりするようになった。同時に、前屈姿勢で小股歩行となり、よろけたりする歩行障害が出現した。その後脱抑制が強くなり多弁となったり、羞恥心欠如し性的逸脱、大便失禁、放尿がみられるようになった。注意、計算、記憶障害が顕著で、火の不始末や外出して警察に保護されたりするため32歳時入院。入院時、過度に朗らかで、抑制がなく多弁でよく笑い、病識がなく深刻味に欠け、とぼけた揚げ足を取るような応答がよくみられた。無遠慮で意味もなく暴力を振り、同じ要求を繰り返す保続傾向を認めた。神経学的にはパーキンソンニズム様の四肢の固縮と歩行障害、両側下肢深部腱反射亢進、足間代を認めたが、脳神経系は正常で病的反射は認めなかった。検査所見では脳波上瀰漫性に高振幅徐波の出現、CT 上前頭葉優位の萎縮、両側脳室の拡大、基底核領域に点状の小陰影を認めた。一般血液検査、髄液検査に異常無く、レントゲン検査でも

長管骨に異常を認めなかった。入院後3ヶ月目に全身痙攣発作を起こし、動作が不活発となり、言語表出が乏しくなり、好癖的となった。その後、てんかん重積となり、無動、無言状態となり全身状態悪化し、褥瘡、尿路感染を起こし33歳時死亡。剖検にて全身脂肪組織に膜様構造物を認めた。全経過約2年6ヶ月。

(神経病理学的所見) 脳重 1040g。軟膜、血管系に異常なし。前頭・側頭葉に優位な対称性萎縮がみられ、特に側頭葉白質の萎縮が著明で白質は瀰漫性灰白色調であった。脳室の著明な拡大と、脳梁の菲薄化、尾状核の平坦化と、淡蒼球内節に褐色の着色がみられた。視床の対称性の萎縮もみられた。黒質をはじめとする脳幹、小脳に異常はなかった。大脳皮質は瀰漫性に軽度の星状グリア細胞の増加を認めたが、神経細胞脱落はごく軽度で細胞構築も保たれていた。白質では、側頭葉を中心に中等度の脱髄を認めたが、皮質下白質では比較的軽度であった。髄質では、中等度から高度の線維性グリオースが側頭葉を中心にして広範囲に、脱髄の程度に比して遥かに強く出現していた。内包、脳梁に線維性グリオースは認めなかった。軸索には多彩な形態の類球体が多数出現し、ズダン陽性脂肪顆粒が血管周囲に少数出現していた。尾状核はやや萎縮性で軽度のグリア細胞の増加を認め、両側淡蒼球の著明な石灰化がみられた。被殻は正常であった。視床内腹側核、前核、視床枕に限局性の線維性グリオースを認めるが神経細胞変性、脱落はなかった。脳幹では黒質、中脳網様体、橋被蓋、下オリーブ核に線維性グリオースを認めた。延髄から脊髄にかけてのゴル索に脱髄と線維性グリオースがみられた。小脳はよく保たれていたが、白質に軽度の線維性グリオースを認めた。

症例 5^{28)~30)}: 死亡時40歳, 男性

両親が従兄弟結婚であり、妹が本病に罹患し既に死亡している。29歳で結婚し1子を出産した頃より、尿失禁、骨折が出現し整形外科で NHD の診断を受けた。32歳頃より痴呆が進行

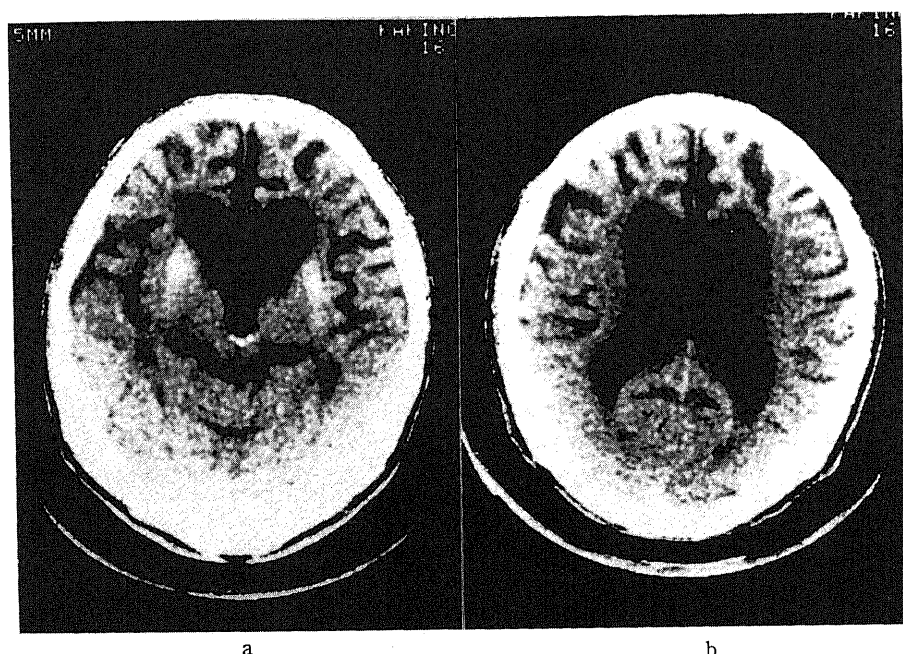


Fig. 5. Cranial CT findings in patient 6. (a) Cranial CT shows marked ventricular dilatation and high density area in the basal nucleus. (b) Cranial CT shows marked ventricular dilatation and frontal atrophy with widening of sulci.

し、仕事が出来なくなり36歳で精神科に入院。入院時、多幸的で病識なく、無関心でニヤニヤしていた。記憶力、時間的見当識は障害されていた。礼節はほぼ保たれており拒絶は認めなかった。質問に対して簡単にわからないと応え、はぐらかすような言い方をした。視空間認知障害、保続、滞続言語等は認めなかった。血清リン、カルシウム値等の一般内科的所見に異常無く、レントゲン検査で四肢長管骨末端部、手関節、足関節の小骨に多発性嚢胞性変化が認められた。神経学的には、尿失禁を認めただけで、錐体路症状、錐体外路症状、痙攣発作等はみられなかった。脳波上は前頭部に間歇的な徐波の混入がみられた。CT では側脳室、特に前角部と第3脳室の拡大が著明で、前頭葉白質、尾状核、視床の萎縮が目立った。37歳時、痴呆がさらに進行し、質問に対して滞続言語様の返答をするようになった。その後、把握反射、口とがらし反射、手掌頭反射が出現した。39歳時には、脳波上基礎波の徐波化、CT 上、側脳室、第3脳室の拡大、基底核の石灰化がみられた。40歳時、肺炎にて死亡。経過中に痙攣発作はみられなかった。全経過約10年。

(神経病理学的所見) 脳重 1040g。血管のアテローム硬化性病変はみられなかった。前頭葉、側頭葉の萎縮が著明であった。断面では、側脳室の拡大と前頭葉・側頭葉白質、尾状核の萎縮が目立ち脳梁も菲薄化していた。視床の軽度の萎縮を認めたが小脳はよく保たれていた。大脳皮質は神経細胞脱落はごく軽度で、層構造は保たれ、非特異的な神経細胞萎縮と少数の類球体を認めるのみであった。前頭・側頭葉の白質では中等から高度の線維性グリオースを認め、特に皮髄境界部に強かった。白質の萎縮部位では脱髄を認めるが、脱髄は線維性グリオースに比べて遥かに軽い。ズダン陽性脂肪顆粒の出現はあまり目立たず、軸索に多数の類球体を認めた。類球体は萎縮、線維性グ

リオースの強い部位に一致して多数みられたが、延髄錐体にも出現していた。淡蒼球内節に石灰沈着がみられ、視床内側核に神経細胞脱落と線維性グリオースを認めた。マイネルト基底核に異常無く、海馬では錐体細胞の虚血性変化がみられたが、神経細胞脱落は軽度であった。扁桃核、黒質、脳幹諸核、小脳に著変はなかった。脊髄は検索されなかった。

症例6：現在当科入院中42歳、男性

両親が従兄弟結婚であり、37歳時、外傷により右足骨折した時に治療が遅延したことがある。その頃より仕事の能率の低下、意欲の低下がみられるようになり、39歳頃から即時記憶の障害、41歳からは町中で辺り構わず横になっていたりするなどの異常行動が出現。42歳時にはガスの消し忘れや、警察に保護されるなどのエピソードがあり、精神科を受診した。精神分裂病として治療されたが、尿失禁、歩行障害、記憶力の障害が顕著となり、また幻聴様の訴えもみられた。さらに CT 上、前頭葉優位の脳萎縮と両側対称性の基底核の高吸収像(図 5a, 5b)、脳波で徐波化(図 6)を認めた。器質性精神病を疑われ42歳時当科に紹介され入院。入院時、多幸的でニヤニヤしており、記憶・記憶力障害、失見当識、当意即答、物事に対して無関心、集中困難、病識欠如を認めた。神経学的には小刻みですり足の歩行障害、両側下肢、右上肢の病的反射陽性、咽頭反射減弱、尿失禁を認めた。臨床経過、CT および脳波所見、局所脳血流検査で前頭葉優位の血流の低下を認めたため、全身骨レントゲン検査施行したところ、多発性骨嚢胞性透亮像(図 7)がみつき、骨髄生検にて膜様構造物を認め、NHD と診断された。その

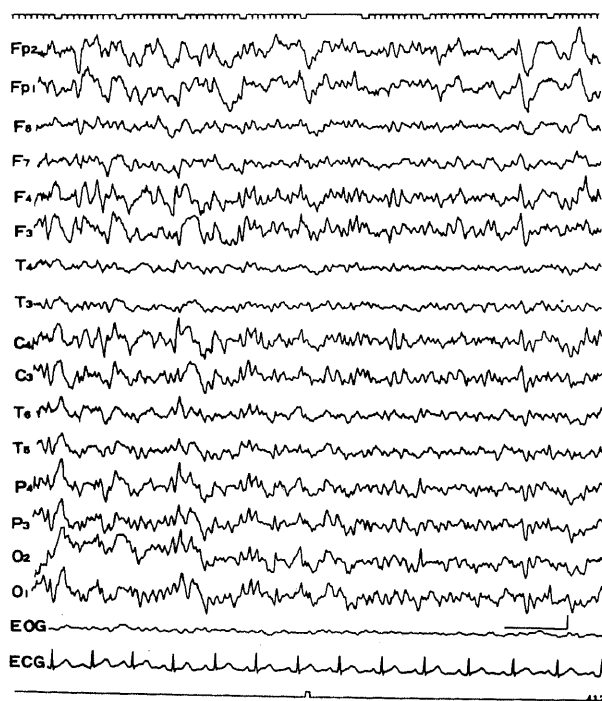


Fig. 6. Electroencephalography findings in patient 6. Electroencephalography records dominantly 9Hz α -activity combined with slow activity.

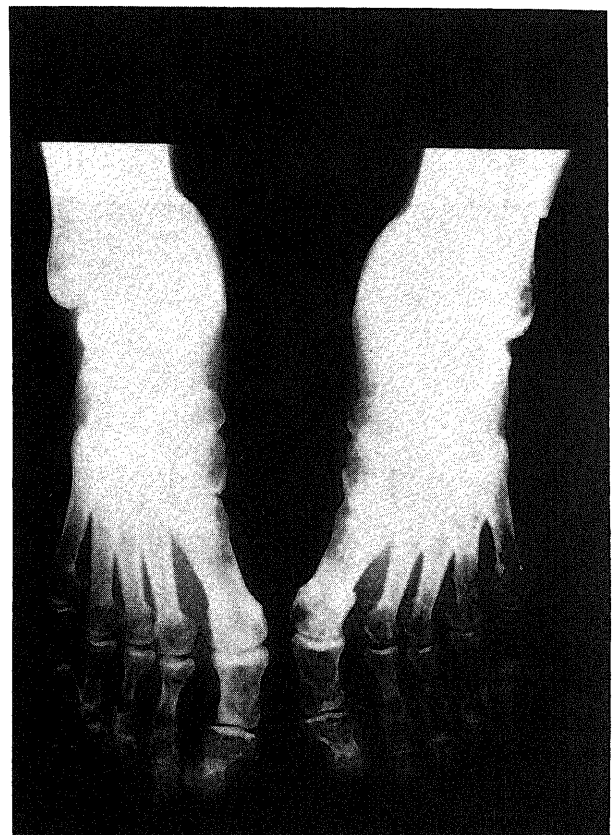


Fig. 7. X-ray findings in patient 6. X-ray shows many transparent shadows in the bones.

後1度全身痙攣発作を起こしたが, 少量の抗てんかん薬服用にてその後の発作はみられていない。多幸症は持続しており, 緩徐ながら痴呆症状の進行がみられる。

II. 免疫組織学的検索の材料と方法

軸索変性の免疫組織学的所見の比較のために, NHD 5例の剖検脳および前述の臨床神経病理学的に診断された軸索病変を有する変性疾患5例の剖検脳を使用した。

各剖検脳は, 10%ホルマリン固定後, セロイジン包埋切片(20 μ m)またはパラフィン包埋切片(10 μ m)を作成し, 組織学的検索はヘマトキシリン・エオジン (hematoxylin-eosin, H-E), Klüber-Barerra, Nissl, Bodian, Woelcke, Holzer 染色と, 髄鞘染色のルクソール中性青 (luxol fast blue, LFB), 脂肪染色であるズダン (Sudan) III 染色を施行して検索した。免疫組織化学的検索は, 抗体の詳細は表2に示すが, ニューロフィラメント (neurofilament, NF), グリア線維酸性蛋白 (glial fibrillary acidic protein, GFAP), ビメンチン (vimentin, Vi), ユビキチン (ubiquitin, Ub), タウ (tau), 二重らせんフィラメント (paired helical filament, PHF), 微小管関連蛋白 (microtubule associated protein, MAP) 1, 2, 5, MAPs, ミエリン塩基性蛋白

(myelin basic protein, MBP), Leu7 に対する多クローン性 (polyclonal) または単クローン性 (monoclonal) 抗体を用いてアビジン-ビオチン複合体 (avidin biotin complex, ABC, Vector Laboratories, CA, USA) 法を使用し, ジアミノベンチジン (diaminobenzidine, DAB, Sigma, MO, USA) で発色し, ヘマトキシリンまたはクレシル紫 (cresyl violet) で対比染色を行った。さらに, 軸索の変性をより詳しく検索するために酵素抗体法の二重染色を以下に示す方法で行った。

1) Vi+NF

2) Leu7+Ub

3) Leu7+MBP

1. 各々, 第一抗体を ABC 法を使用して DAB で発色。

2. 0.5M トリスアミノメタン緩衝液 (トリスバッファー, 和光純薬, 大阪) で洗浄。

3. pH2.2の0.1M グリシン塩酸緩衝液 (和光純薬) で2時間攪拌しながら洗浄。

4. 0.5M トリスアミノメタン緩衝液で洗浄。

5. 第二抗体を ABC 法を使用し0.5%塩化コバルト溶液 (和光純薬) +DAB 溶液5分インキュベーション (incubation) 後,

Table 2. List of the antisera used

Antigen ^{a)}	Clonarity ^{b)}	Dilution	Source (manufacture) ^{c)}
GFAP	M	1:1	Biomedical Tec
NF	M	1:100	Dakopatts
Vimentin	P	1:20	Transformation Res.
Ubiquitin	M	1:100	Dakopatts
PHF	P	1:200	Chemical Credential
MBP	P	1:100	Dakopatts
tau	P	1:200	Biomaker
MAPs	P	1:100	Biomaker
MAP1	M	1:500	Biomaker
MAP2	M	1:200	Biomaker
MAP5	M	1:500	Biomaker
Leu7	M	1:1	Becton Dickinson

a) GFAP, glial fibrillary acidic protein; NF, neurofilament; PHF, paired helical filament; MBP, myelin basic protein; MAP, microtubule associated protein.

b) M, monoclonal; P, polyclonal.

c) Biomedical Tec (Stoughton, USA), Dakopatts (Glostrup, Denmark), Transformation Res. (Framingham, USA), Chemical Credential (Costa Mesa, USA), Biomaker (Rehovot, Israel), Becton Dickinson (Mountain View, USA).

Table 3. Neuropathological findings in the present cases of Nasu-Hakola disease

Case No.	Sex ^{a)}	Age ^{b)} (y)	Duration ^{c)} (y)	Consanguinity ^{d)}	Neuropathological findings ^{e)}							Type ^{f)}
					Brain weights (g)	Affected ^{g)} lesions	Demyelination	Sudanophilic lipid droplets	Fibrillary gliosis	Spheroid	Calcification	
1	F	38	8	+	920	F	+	+	++	++	++	SCLT
2	M	46	12	+	1030	F	+	+	++	++	+	SCLT
3	F	41	6	+	860	F+T	±	±	++	+++	—	SCLT
4	F	33	2.5	+	1040	F+T	+	±	++	+++	++	SCLT
5	M	40	10	+	1040	F+T	±	—	++	++	+	SCLT

a) F, female; M, male.

b) age at death.

c) duration of clinical course.

d) +, positive; —, negative.

e) —, negative; ±, a few; +, mild; ++, moderate; +++, severe.

f) F, frontal; T, temporal; O, occipital.

g) SCLT, sclerosing leukoencephalopathy type; SULT, sudanophilic leukodystrophy type; TRT, transitional type.

3%過酸化水素水(和光純薬)で発色。

6. サフラニン(和光純薬)で核染色後、アルコール脱水、キシレン(和光純薬)透徹封入。

従って、第一抗体は茶色、第二抗体は青く発色され、核は赤く染色される。

成 績

1. NHD 自験例 5 例の神経病理学的所見(表 3)

全例に骨髓ないし脂肪組織に膜嚢胞性変化(図 8a, 8b)がみられた。脳重は 860-1040g(平均=978g)で、前頭・側頭葉に優

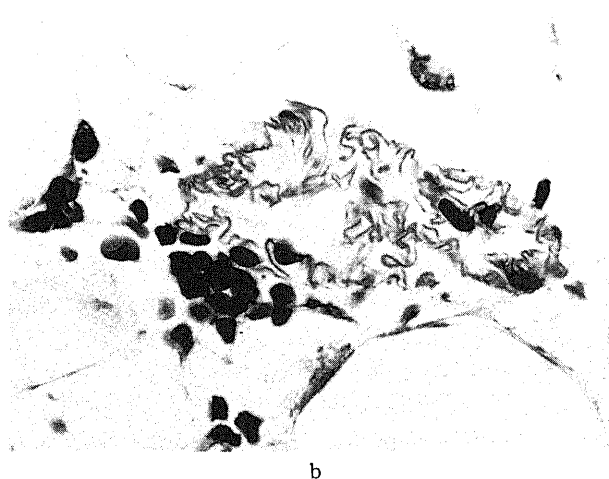
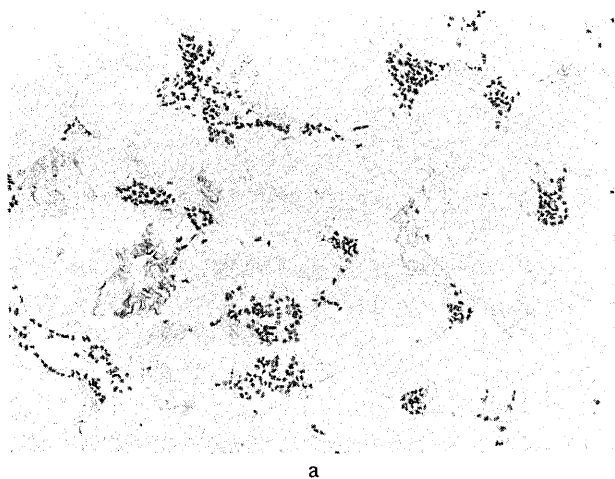


Fig. 8. Membranocystic lesions in the adipose tissue of bone marrow. (a) LFB stain $\times 200$ (b) H-E stain $\times 400$

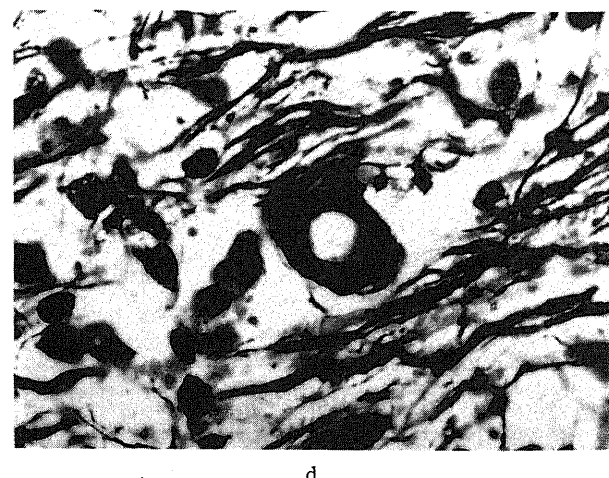
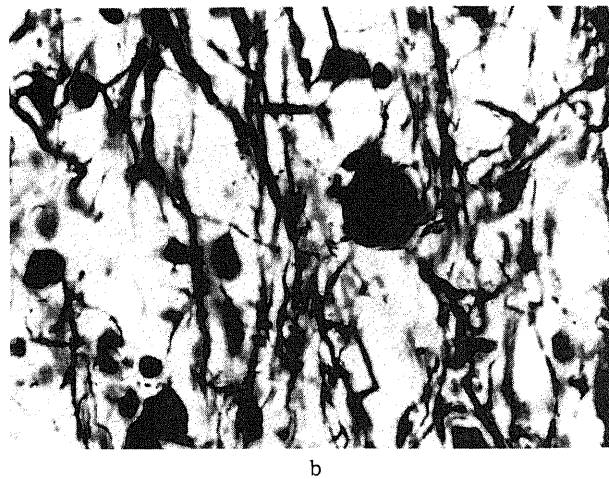
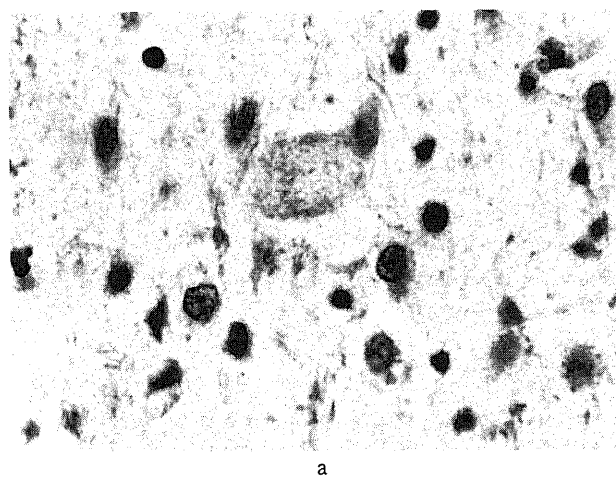


Fig. 9. Many axonal spheroids in the cerebral white matter. (a) diffuse type, H-E stain $\times 400$ (b) diffuse type, Bodian stain $\times 400$ (c) core type, Bodian stain $\times 400$ (d) peripheral type, Bodian stain $\times 400$

位な萎縮を認める例が5症例中3例, 前頭葉または側頭葉に局限して優位な萎縮を認める例がそれぞれ1例ずつであった。大脳萎縮は全例とも白質の萎縮によるもので, 脳室の拡大と脳梁の非薄化が共通の所見であった。いずれの症例でも明瞭な血管の変異やアテローム硬化性病変は認めなかった。全5例とも皮質の神経細胞はよく保たれており, 細胞構築も保持しているが, 症例5に皮質内の軸索変性を認めた。

白質では全例で萎縮部位に一致して脱髄を認めるが, 皮質下白質は比較的保たれる傾向があった。さらに脱髄に比べて遥かに広範にかつ強い線維性グリオシスが目立った。スダン陽性脂肪顆粒は4例では主に血管周囲に軽度出現するが, 症例5では認められなかった。軸索変性は全例とも広範にみられ, 断裂, 数珠様変化および大小様々な形態の類球体がみられた。これらの類球体はH-E染色(図9a)ではほぼ均一にヘマトキシリ

ンに染色性を示した。Bodian染色では, 内部に顆粒や空胞を持つがほぼ均一な染色性を示す瀰漫型(diffuse type)(図9b), 中心部に強い染色性を占め芯を持つ様にみえる芯型(core type)(図9c), 辺縁に染色性が強い辺縁型(peripheral type)(図9d)などの様々な形態が認められた。以上の所見から自験例5例は全てSCLTと考えられた。さらに, 症例3を除く残り4例では基底核に軽度-中等度の石灰沈着がみられ, 症例2と5では, 副次病変として神経細胞脱落と線維性グリオシスを伴う視床変性がみられた。

II. NHD 自験例5例の免疫組織学的所見(表4)

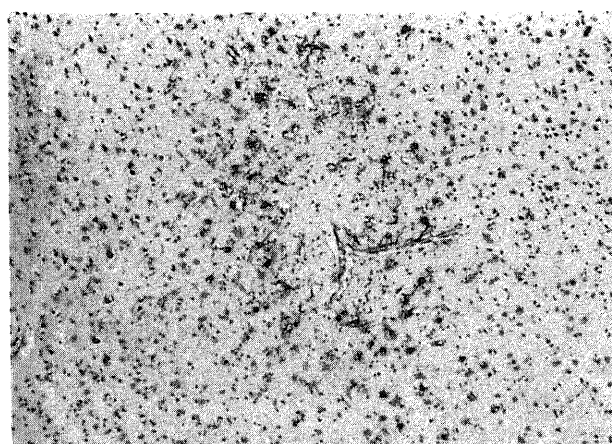
GFAP免疫染色による検索では症例2で, 皮質内小血管周囲と皮髄境界部にGFAP陽性細胞が出現し(図10a, 10b), 症例4では白質内に多数のGFAP陽性細胞が出現していた。MBP免疫染色では, 後述する類球体の他に, 白質内で脱髄の

Table 4. Immunoreactivity in spheroids, oligodendroglia and torpedo in cases examined

Stain method ^{a)}	NHD				ALS	M-E	CJD
	Spheroid			Oligodendroglia	Spheroid	Spheroid	Torpedo
	Diffuse	Peripheral	Core				
H-E	+				+	+	+
Bodian	+	+	+		+	+	+
GFAP							
NF	+	+			+	+	+
Vimentin	+				+	+	+
Ubiquitin	+			+	+	+	+
PHF	+			+	±		
MBP	+		+	±			±
tau	+		+	±	+	+	+
MAPs	+				+	+	+
MAP1					+	+	+
MAP2							+
MAP5	+						
Leu7	+						

a) H-E, hematoxylin and eosin; GFAP, glial fibrillary acidic protein; NF, neurofilament; PHF, paired helical filament; MBP, myelin basic protein; MAP, microtubule associated protein.

b) +, positive; ±, some of them are positive.



a



b

Fig. 10. GFAP-positive astrocytes immunolabeled by GFAP immunostain. (a) Many small necrotic areas surrounded by GFAP-positive astrocytes are seen in the cerebral cortex. GFAP immunostain, ×200 (b) There are many GFAP-positive astrocytes in the border area between the white matter and the gray matter. GFAP immunostain, ×200

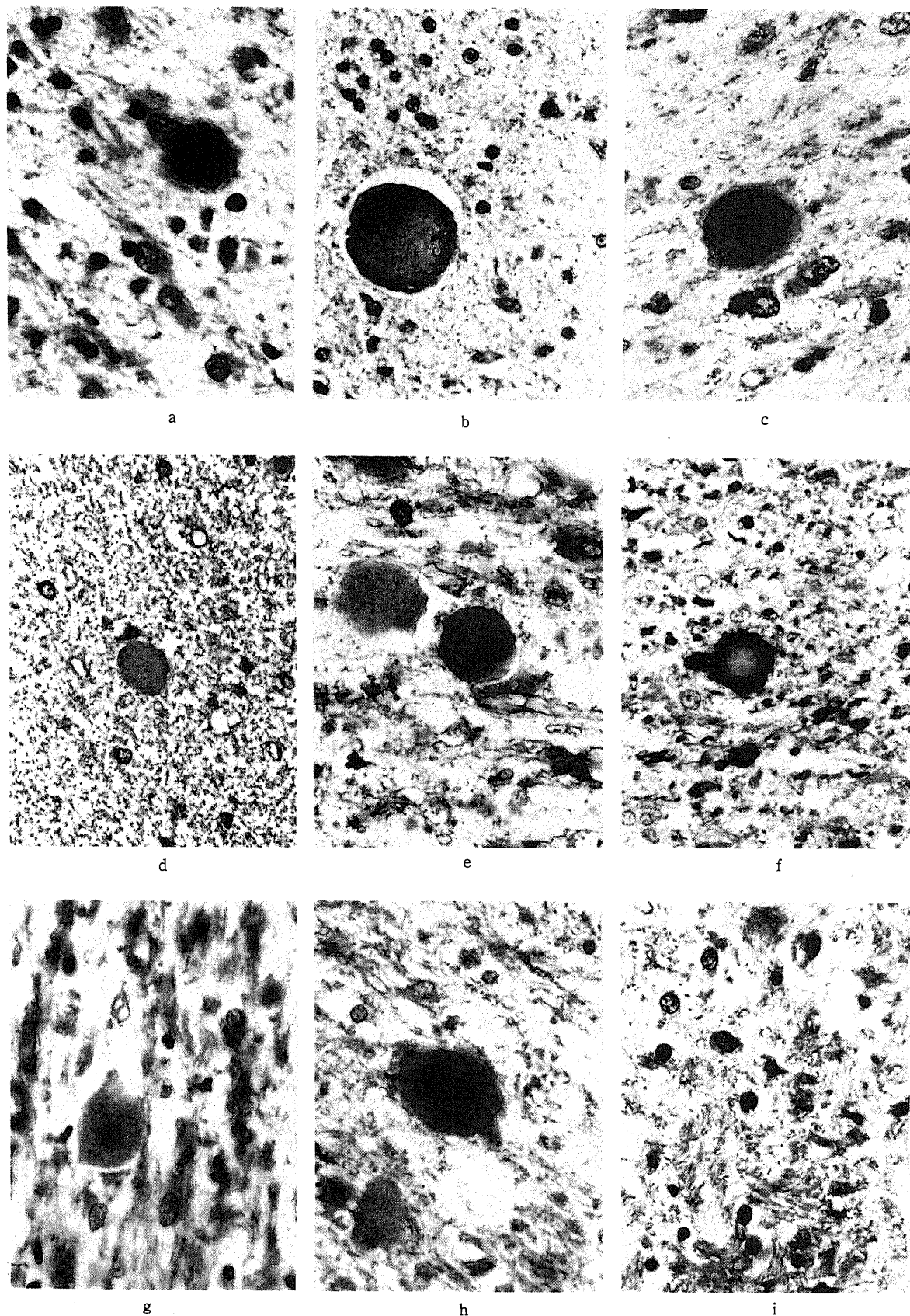
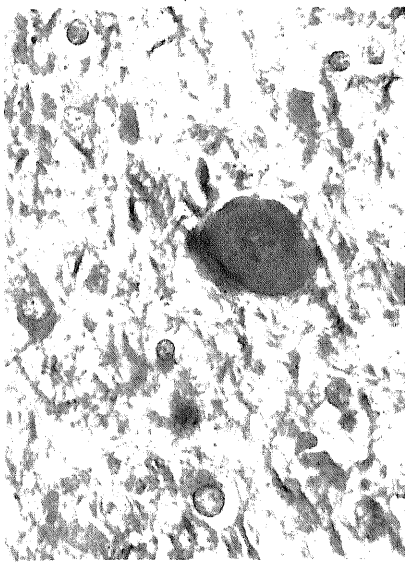
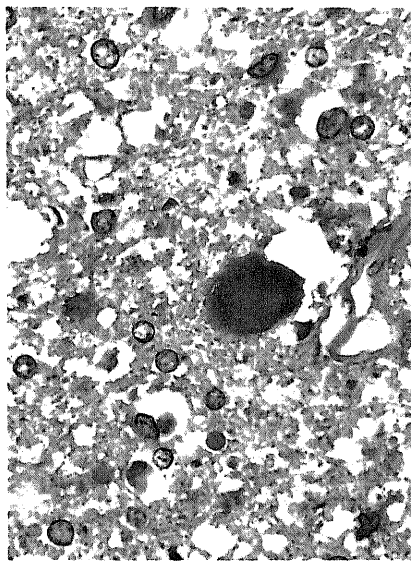


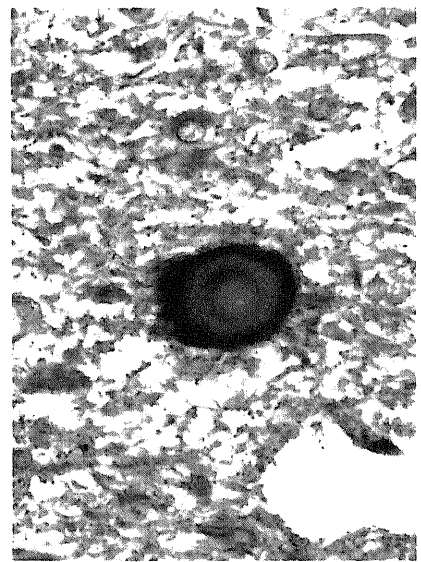
Fig. 11. Many axonal spheroids and oligodendrocytes immunolabeled by various immunostain. (a) diffuse type of spheroid, Vi immunostain $\times 400$ (b) diffuse type of spheroid, Ub immunostain $\times 400$ (c) diffuse type of spheroid, PHF immunostain $\times 400$ (d) diffuse type of spheroid, MAP5 immunostain $\times 400$ (e) diffuse type of spheroids, MAPs immunostain $\times 400$ (f) peripheral type of spheroid, NF immunostain $\times 400$ (g) core type of spheroids, MBP immunostain $\times 400$ (h) core type of spheroids, tau immunostain $\times 400$ (i) many ubiquitinated oligodendrocytes, Ub immunostain $\times 400$



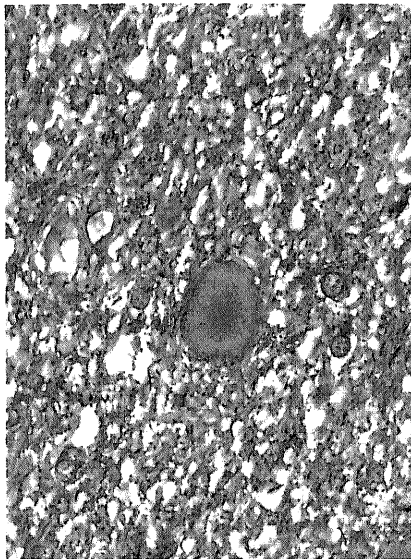
a



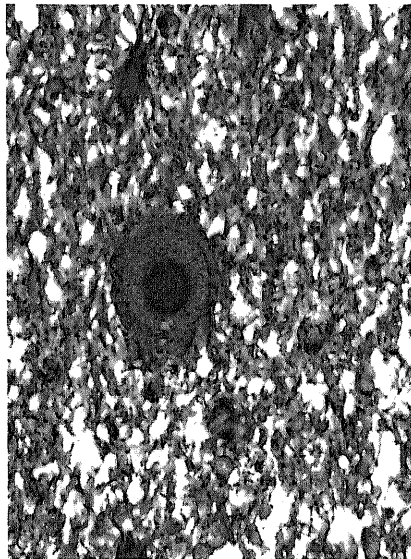
b



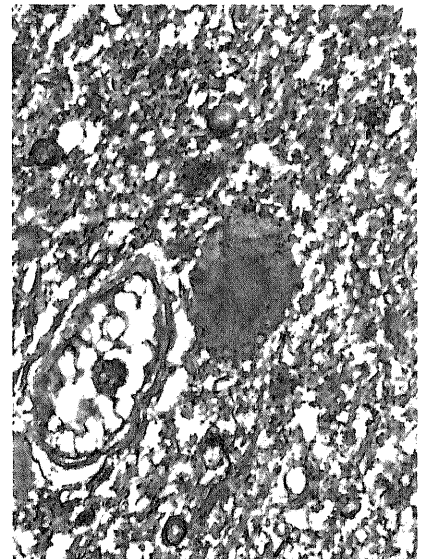
c



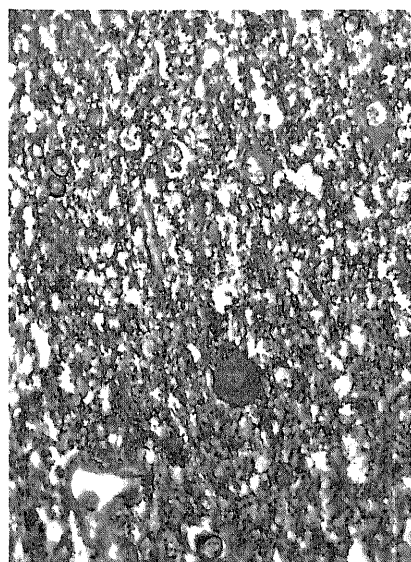
d



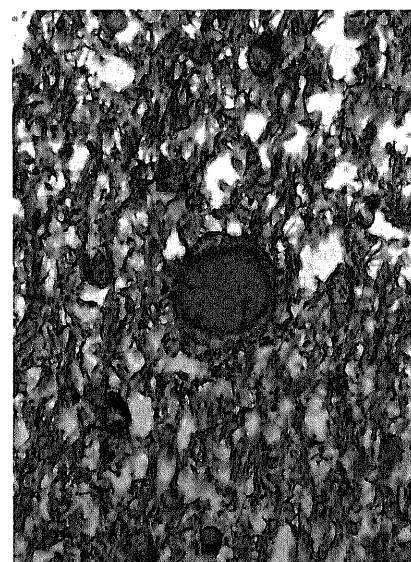
e



f



g



h



i

強い部位に一致して免疫活性の低下を認める傾向があるが、脱髄がごく軽度の部位や非脱髄部との境界領域ではむしろ免疫活性が亢進しているような傾向がみられた。

類球体について NHD 症例では、全例で前述した H-E, Bodian 染色で染色性を示すが、免疫染色では GFAP, MAP1, MAP2 では陽性所見を示さず、NF, Vi, Ub, PHF, MBP, タウ, MAP5, MAPs, Leu7 で陽性の免疫活性を示した。さらに類球体の染色形態について分類してみると H-E, Vi (図 11a), Ub (図 11b), PHF (図 11c), MAP5 (図 11d), MAPs (図 11e), Leu7 は均一な染色性を示す瀰漫型しかみられず、NF は瀰漫型と辺縁に染色性が強い辺縁型 (図 11f) の 2 種類がみられ、MBP (図 11g), タウ (図 11h) では瀰漫型と中心部に強い活性を持つ芯型の 2 種類がみられ、Bodian では前述した 3 種類の型の類球体がみられた。また、脱髄の強い部位では、稀突起膠細胞が Ub (図 11i), PHF で免疫活性を示し、MBP, タウでも一部の稀突起膠細胞に免疫活性がみられた。

酵素抗体法の二重染色ではそれぞれの免疫活性だけを示すものもみられたが、両方の免疫活性を持つ類球体が多数みられた。つまり、Vi と NF では、中心部に Vi 活性を持ちその外部に NF 活性を持つもの (図 12a) がみられ、さらに中心部の Vi 活性が広がり (図 12b), 逆に中心部に NF 活性がみられ外部に Vi 活性がみられるもの (図 12c) もみられた。Leu7 と Ub では中心部に Leu7 活性を持ち、辺縁に Ub 活性を持つもの (図 12d), さらに広がったもの (図 12e), さらに内部に Leu7 の免疫活性を持ち、その外層に Ub 活性を持ち、最外層に Leu7 活性を持つもの (図 12f) がみられた。Leu7 と MBP の二重染色では、中心部に MBP 活性がみられ、辺縁に Leu7 活性を持つもの (図 12g), MBP 活性がさらに強くなったもの (図 12h), 逆の免疫活性パターンを示すもの (図 12i) がみられた。

Ⅲ. NHD 以外の神経変性疾患の免疫組織学的所見 (表 4)

NHD 例以外の 5 症例の軸索の変性は、ALS 例で腰髄灰白質部、M-E 例で延髄、CJD 例で小脳半球皮質部でそれぞれ認められ、NHD 例と異なり大脳半球卵円では認められなかった。出現部位に差位はあるが、全例とも H-E, Bodian で染色性を示した。さらに免疫染色による染色性は ALS 例では、NF, MAP1, MAPs, Vi, Ub, タウで陽性所見を示し、PHF では一部陽性、GFAP, MAP2, MAP5, MBP, Leu7 では陰性であり、M-E 例では ALS 例とほぼ同様であったが、PHF で陰性で、GFAP, MAP2, MAP5, MBP, Leu7 でも陰性であった。CJD 例では、NF, MAP1, MAP2, MAPs, Vi, Ub, タウで陽性で、

MBP は一部陽性、GFAP, MAP5, PHF, Leu7 で陰性であった。染色形態は症例 8 の ALS 例に対する NF 染色で辺縁に染色性を示すものがひとつみられた以外は、全て一様な染色性を示す瀰漫型のものしか認められなかった。

考 察

臨床経過について文献例をまとめると以下のようになる。

臨床経過について記載のある本邦精神科領域の報告例は、自験例 6 例を含めて 29 例に上る^{4)(13)(16)(18)(23)~(45)}。男性 16 例、女性 13 例で臨床症状発現年齢は 16-36 歳 (平均 25.5 歳)、そのうち病的骨折や偶然レントゲン検査で透亮像が発見された例も含めて骨症状初発例が 16 例であり、骨症状発症年齢は平均 26 歳、精神症状発症年齢は平均 33 歳、神経症状発症年齢は平均 36.4 歳であった。精神症状については、痴呆は 29 例全てにみられ、脱抑制は 17 例、多幸症は 16 例、意欲減退は 5 例、無関心は 5 例、悪戯は 5 例にみられた。一方神経症状については、歩行障害が 15 例、病初期の尿失禁は 10 例、全身痙攣発作は 9 例、深部腱反射の亢進や病的反射の出現等の錐体路症状は 15 例、錐体外路症状は 5 例に認められた。

本邦以外の文献例^{3)(9)(46)~(50)}は、フィンランドの Hakola が 22 例についてまとめており、男性 9 例、女性 13 例で臨床症状発現年齢は 24-43 歳 (平均 32 歳)、そのうち骨の腫脹、痛み、易骨折性や病的骨折なども含めて骨症状初発例が 22 例であり、骨症状発症年齢は平均 29 歳、精神症状発症年齢は平均 35 歳、神経症状発症年齢は平均 38 歳であった。精神症状としては、記憶障害、失見当識、性格変化、社会的脱抑制、自発性減退、病識欠如、失語、失認、失計算、書字障害、失読や性機能障害などがみられている。一方、神経症状としては、深部腱反射亢進や病的反射の出現などの錐体路症状、入眠時ミオクロームスを含むミオクロームスの出現、全身痙攣発作、病初期からの尿失禁、錐体外路症状等がみられている。

スウェーデンでは、2 家系 7 例に骨症状と痴呆症状、性格変化、全身痙攣発作、ミオクロームス等の神経精神症状がみられ、運動障害が進行し臥床状態となった症例の報告があり、ノルウェーでは同様に頻回な病的骨折に続いて記憶障害、性格変化が出現し、生検にて NHD と診断された女性 1 例の報告があり、アメリカでは 1 家系 4 人の同胞例が痴呆症状と病的骨折を示し、NHD と確認された報告がある。また、イタリアでは 1 女性に神経精神症状は発現していないが、病的骨折部の生検にて膜様構造物が確認され NHD として報告されている。

Fig. 12. Many axonal spheroids immunolabeled by double immunostain. (a) Vi immunoreactivity (brown) is found in the core of the spheroid and NF immunoreactivity (blue) is in its margin, Vi-NF double immunostain counterstained with safranin $\times 400$ (b) Vi immunoreactivity (brown) is found to be more largely in the center of the spheroid and marginal NF immunoreactivity (blue) is more confined, Vi-NF double immunostain counterstained with safranin $\times 400$ (c) NF immunoreactivity (blue) is found in the core of the spheroid and Vi immunoreactivity (brown) is in its margin, Vi-NF double immunostain counterstained with safranin $\times 400$ (d) Leu7 immunoreactivity (brown) is found in the core of the spheroid and Ub immunoreactivity (blue) is in its margin, Leu7-Ub double immunostain counterstained with safranin $\times 400$ (e) Leu7 immunoreactivity (brown) is found to be more largely and clearly in the center of the spheroid and marginal Ub immunoreactivity (blue) is more confined, Leu7-Ub double immunostain counterstained with safranin $\times 400$ (f) Ub immunoreactivity (blue) is found in the core and the most marginal area of the spheroid and Leu7 immunoreactivity (brown) is in its margin of the core area, Leu7-Ub double immunostain counterstained with safranin $\times 400$ (g) MBP immunoreactivity (blue) is found in the core of the spheroid and Leu7 immunoreactivity (brown) is in its margin, Leu7-MBP double immunostain counterstained with safranin $\times 400$ (h) MBP immunoreactivity (blue) is found to be more largely in the center of the spheroid and marginal Leu7 immunoreactivity (brown) is more confined, Leu7-MBP double immunostain counterstained with safranin $\times 400$ (i) Leu7 immunoreactivity (brown) is found in the core of the spheroid and MBP immunoreactivity (blue) is in its margin, Leu7-MBP double immunostain counterstained with safranin $\times 400$

整形外科や放射線科領域から骨のレントゲン検査を手がかりに、病変部の生検によって NHD と確認された症例についての報告は知りうる限りで45例に上る^{41)51)72)201~225)}。うちわけは男性32例、女性13例で死亡報告例も数例有るが剖検された症例は後述する小椋、高木例(症例22)の僅か1例しかない。家族歴を調査し得た38例中23例で両親の血族結婚がみられ、また同胞発症例として2人発症例が4組、3人発症例が1組の計11例みられる。骨病変の局在分布を調べると、嚢胞性変化は全般的に四肢の長管骨の両末端部や手骨、足骨等に好発している。骨症状と精神症状の初発年齢についてみると、骨症状の発現が精神症状発現より平均約5年先行している。抑制心欠如や性格変化などの精神症状が先行したと思われる症例が4例みられるが、いずれも骨痛や骨折の発現時期に比べてのものであり無症候性の骨の変化が潜行していた可能性は否定できない。また、骨病変が発見された症例で諸検査で神経精神症状が全くみられない症例が4例みられるが、その4例の平均年齢が22歳と若く、以後の経過中に神経精神症状が発現する可能性が高いと推定されることと、骨病変が認められた時期に脳病変の存在を思わせる精神症状に気付かれない場合でも留意して精査すると性格の変化、情動不安定、集中力の低下、軽度の脱抑制や脳波異常などが認められると報告されている。

これまで NHD の臨床経過について Hakola を始めとして一般に潜在期、骨症状期、神経精神症状期および末期の4期に分かれると考えられてきた³⁹⁾。潜在期では、嚢胞性透亮像を示す骨変化がレントゲン検査でみつかると無症候で経過し、骨症状期では足関節や手関節に腫脹、疼痛が出現し病的骨折や易骨折性を示す。次いで腱反射亢進、病的反射やミオクロヌスなどの神経症状や記憶力低下、無関心、多幸症やモリアなどを呈する神経精神症状期に入り、緩徐に進行し高度痴呆、保続、失語、失認、全身痙攣発作等を起こし、末期には、失外装状態となる。

骨病変について¹⁴⁾一般には、主として長管骨の骨幹端から末端部にかけて多胞性の嚢胞性透明像を示し、初期には特に下肢の遠位部である脛骨下端や足根骨によくみられる。この部の骨髓腔は淡黄色ないし帯褐色ゼリー状、糊状の物質で満たされており、時に充血や出血が混入していると報告されている。骨皮質は、このような物質の貯留のため内包から圧迫されて次第に吸収され非薄化する。一般に長軸方向に対して横走する骨梁の方が強く吸収されるが、加重の負担に対して大切な縦走骨梁は比較的よく保持される傾向がある。NHD の骨変化は骨髓脂肪組織の膜嚢胞性変化の結果、骨髓腔に蓄積された変性産物により圧排されて生じた二次的な吸収性変化によるものであると考えられている。骨症状の発現率は、外国での報告例も含めて今回調べられた症例の中では、自験例の症例4と水島例の2例を除いて、全ての症例で発現しており本病ではほぼ必発である。しかしながら、各症例の病歴からは骨症状にかなり個体間の差がみられる。つまり若年時から骨痛、頻回の病的骨折が出現する症例から、偶然レントゲン検査で透亮像がみつかるとの症例や、骨髓の組織学的検査で膜嚢胞性変化がみられるものの、病期を通じて骨症状が出現しないものまで様々である。さらに、骨は個人差はあるが、20歳前後まで成長を続けており骨端線が閉鎖して成長、伸展が停止した以後は骨髓内に脂肪組織が蓄積してくることはよく知られているので、骨症状が発現する時期が、骨の成長過程に起こる場合とそれ以後である場合かを考慮

することは、全身性の脂質代謝異常症が推定されている NHD の病態を考える上で非常に重要な点であると考えられる。すなわち、骨症状が重症で、進行が早くなおかつ骨髓内に変性する脂肪組織が少ない時期に骨症状が発現する症例は骨髓内変性作用が強く、骨症状が軽度であったり、仮に骨症状が重度でも発現時期が遅い症例では変性作用が弱く、さらに骨症状の発現時期が早くても進行が遅い症例は、変性作用が中程度の強さ、あるいは変性作用は強いが、個体の抵抗性や再生能力も強い症例と考えられる。

精神症状は、病初期の報告例を除いた比較的進行した全例に、記憶障害や失見当識などの痴呆症状が出現しており、しかも痴呆症状発現は平均30歳代で初老期痴呆を呈する疾患に分類される。外国の報告例でも同様に痴呆症状は必発の症状として報告されている。病初期の報告例のその後の経過でも痴呆が出現しており、疾患の進行にともなって痴呆症状が顕著となることは明らかである。本邦例と外国例とを比較すると、外国例では高率に失行、失書、失算、失読、失認が報告されている⁸⁾。これらは、巣症状と考えられるが、いずれの症状も病初期に出現するものでなく痴呆症状がかなり進行してから出現してきており、したがって、純粋な巣症状と考えるよりは痴呆の進行による認知機能の選択的障害の部分症状と考えるのが適切かもしれない。痴呆以外で高率に出現する NHD の精神症状は、多幸的な性格変化、多弁、性的逸脱、羞恥心欠如などの脱抑制の人格障害と、意欲減退、無関心などの意欲障害である。自験例6例、本邦例、外国例に共通の症状であり相違点はみいだせない。これらの症状は初老期痴呆を呈する疾患の一つであるピック病の症状と類似している。ピック病のこれらの症状について、Schneider⁵⁵⁾⁵⁶⁾は欲動性脱抑制、Mallison⁵⁷⁾は精神運動性衝動亢進とそれぞれ表現しているが、ピック病に特徴的な滯続症状を除けば NHD の精神症状とほとんど差がみられない。この事実は後述する大脳の責任病巣としての障害部位が非常に似通っていることを示しており、骨症状が先行しない症例では本病の診断は非常に難しいと考えられる。

NHD の病理学的特徴は、骨髓を始めとする全身脂肪組織にみられる膜嚢胞性変化と中枢神経の変化である。

脂肪組織の膜嚢胞性変化の電子顕微鏡の検索では^{20)~22)}、中性脂肪をいれた嚢胞内腔に向かって垂直に並列する多数の微細管状ないし微小泡状構造からなる帯状層であることが報告されている。また、骨髓内膜嚢胞変化は、実験的には、那須の総説⁶⁾で述べられているように、島峰らが骨髓線維症の実験的生成に用いたサポニンを静脈内に反復注射することによって生成に成功している。使用されたサポニンは、ガラクトース/グルコース比が2から3と、ガラクトース優位の外国製のものでしか成功しなかった。この事実が膜嚢胞性病変の形成にどのように関与しているかの詳細は不明であるが、全身性の代謝障害が本病の病因であるという説の有力な一つの証拠である。膜嚢胞性変性の特異性についての研究では、那須の総説⁶⁾で、藤原らが無作為に収集した剖検例1000例の中で、36例に膜嚢胞性変性がみつかったことを報告していることを指摘している。基礎疾患としては、急性白血病などの造血性腫瘍が多く、その他に皮膚筋炎、粘液囊腫例で骨髓や皮膚に膜嚢胞性変化が報告されている。従って膜嚢胞性変化は本病だけに特異的な所見ではなく、この変化だけで診断を下すことには慎重であるべきである。しかしながら、明らかな基礎疾患がなく痴呆、人格変化を呈する

患者の場合、骨髄を中心とした脂肪組織での膜囊胞性変化が最も有効な診断方法であることは間違いない。また、病的骨折部位での生検で、膜囊胞性変化の確認された時期がいずれも20歳以後であり、それまでの頻回な病的骨折の生検でこの変化がみられず、若年期の骨折が遷延治癒するという事実は、再生あるいは修復能力の存在を示唆している可能性がある。

中枢神経の病理学的特徴は、脱髄、線維性グリオシス、類球体を始めとする軸索の変化などの皮質下白質病変と、視床変性、基底核の石灰化などの皮質下灰白質の病変にまとめられる。

本邦における NHD の剖検報告例^{(24)(17)(23)~(27)(30)~(33)(35)~(39)(42)(44)(47)(58)(59)}は、自験例5例を含めて16例である(表3と表5)。16例中9例が男性例で、7例が女性例であり、死亡時年齢は27-50歳までと幅広く、罹病期間も2.5から33年と幅広い。両親の従兄弟結婚などの血族結婚は16例中10例。骨髄をはじめとする全身脂肪組織に膜様構造物は全16例に認められる。このうち、水島例は当初 sudanophilic leukodystrophy として報告された症例で、本病が報告されてから再検索され、極少量の膜様構造物を脂肪組織にみだし NHD と同定された症例である。脳重は 680g から 1150g で、大脳萎縮を部位別にみると、16例中前頭葉に局限した例が3例、側頭葉局限例が1例、前頭・側頭葉例が8例、局限した部位がなくほぼ瀰漫性に障害された例が3例、側頭・後頭葉例が1例であった。脱髄は全例に程度の差はあるが、それぞれの症例の萎縮部位にはほぼ一致して認められる。特に脱髄が高度な症例は那須例、高木例の2例であった。また中等度以上の脱髄を示す症例は先の2症例を含めても、僅かに16中5例にすぎず、むしろ中等度までの脱髄に留まる症例が16例中11例と多い。ズダン陽性脂肪顆粒の出現は2例で認めず、14例で出現しており、特に症例12と21では多数の脂肪顆粒が出現しており、次いで症例13、16、20、22の4例が中等度以上の脂肪顆粒出現を認めた。数量化は出来ないが、脱髄の程度と脂肪顆粒の出現量は非常によく似た傾向があり、各症例毎にみれば脱髄が軽度であれば脂肪顆粒の出現量も少なく、高度の脱髄がみられる症例では脂肪顆粒の出現量も多いようであり、脂肪顆粒の出現がない2例でも脱髄はごく軽度-軽度であった。一方線維性グリオシスも、程度の差はあるものの全例でみられ、萎縮部

位に一致しており、脱髄部位より広範に出現している例が多い。症例12、22の2例は線維性グリオシスが軽度であるが、その他の14例では少なくとも中等度以上の線維性グリオシスが出現している。類球体の出現も各症例間で出現量にかなりの差異が認められるが全16例全てに出現していた。類球体の形態、大きさはそれぞれ不均一で、一定した傾向はないが、H-E、Bodian 染色に対する染色性は一定していた。基底核の石灰沈着は石灰、類石灰沈着を合わせると16例中12例で軽度から中等度の沈着がみられた。また、白質病変の分類では、SCLT は16例中10例であり、SULT は2例で、TRT が4例であった。また副次病変として、症例2、5にみられた神経細胞脱落と線維性グリオシスを伴う選択的視床変性も含めて16例中9例に視床の変性が報告されている。また症例3では Onuf 核の変性、症例22では老人斑、神経原線維変化が多数みられている。

本邦以外の剖検報告では、フィンランドで5例、アメリカで1例の報告があるが、フィンランド例は全例が前頭葉優位の萎縮を示し、白質では強い線維性グリオシス、比較的軽度の脱髄、小数のズダン陽性脂肪顆粒がみられる SCLT であった。また、フィンランド例では中膜の欠損、内膜の増殖などの小動脈の変化が指摘されている。またアメリカ例では、白質の強い線維性グリオシスと皮質の老人斑と神経原線維変化が報告されている。

大脳の萎縮を部位別にみると、瀰漫性萎縮例も含めて本邦例、外国例ともに前頭・側頭葉優位な萎縮を示しており、Nasu 例⁹⁾だけが側頭・後頭葉優位な萎縮を示している。中村⁶⁰⁾は白質異栄養症 (leukodystrophy) の病理について、左右対称性に側脳室周囲白質の髄鞘が障害され、発生学的に最も遅く髄鞘が形成される部位に障害が強く、皮質下弓状線維の髄鞘は保たれる傾向にあると述べている。那須例を除くすべての剖検例がそれに一致する所見であった。

NHD の白質に類球体と呼ばれる軸索変性が多数みられることは病理学的特徴の一つである。Seitelberger⁶¹⁾や Jellinger⁶²⁾は軸索の変性について報告している。それによれば老化、脱髄、外傷、逆行性変性、ビタミンE欠乏症などの栄養障害で軸索の変性が出現することが、剖検脳の観察および動物実験モデルによって確認されている。また、Lampert⁶³⁾は電顕による観察で

Table 5. Neuropathological findings in the autopsy cases of Nasu-Hakola disease in Japan

Case No.	Author	Sex ^{a)}	Age ^{a)} (y)	Duration ^{d)} (y)	Consanguinity ^{a)}	Neuropathological findings ^{a)}								Type ^{a)}
						Brain weights (g)	Affected ^{a)} lesions	Demyelination	Sudanophilic lipid droplets	Fibrillary gliosis	Spheroid	Calcification		
12	Nasu et. al ¹²⁾	M	38	12	—	1050	T+O	+++	++	±	+	+	SULT	
13	Mizushima et. al ²³⁾	M	27	6	+	1030	F+T	++	++	+	+	—	TRT	
14	Yakumaru et. al ²¹⁾	F	36	11	—	880	T	+	+	+	+	+	SCLT	
15	Harada ²⁰⁾	F	42	15	—	830	F+T	+	±	+++	±	+	SCLT	
16	Tanaka ²⁰⁾	M	44	16	+	1150	F+T	+	++	++	+	+	TRT	
17	Hanawa et. al ²⁰⁾	F	37	8	+	1010	F+T	+	—	+++	++	+	SCLT	
18	Takeshima et. al ²⁰⁾	M	50	15	+	1030	F	+	±	+	++	—	SCLT	
19	Murayama et. al ²⁰⁾	M	45	14	—	990	diffuse	±	±	++	++	+	SCLT	
20	Takagi ^{15a)}	M	40	24	—	980	diffuse	+++	++	+	++	—	SULT	
21	Amano et. al ⁴⁴⁾	M	43	33	—	680	F+T	++	++	++	++	++	TRT	
22	Yokoo et. al ⁵⁹⁾	F	50	23	+	740	diffuse	+++	+++	+++	+	+	TRT	

a) F, female; M, male.

b) age at death.

c) duration of clinical course.

d) +, positive; -, negative.

e) -, negative; ±, a few; +, mild; ++, moderate; +++, severe.

f) F, frontal; T, temporal; O, occipital.

g) SCLT, sclerosing leukoencephalopathy type; SULT, sudanophilic leukodystrophy type; TRT, transitional type.

類球体を変性 (degenerating), 反応 (reactive), 再生 (regenerating), 異栄養性 (dystrophic) の4種類に分類している。この分類に照らし合わせて, NHD の類球体に関して, 花輪ら³⁶⁾は, 電顕による観察で NF が辺縁部に集積し, 濃密体 (dense body) や小胞体 (endoplasmic reticulum) の異常増生がみられないことから, この変化が一次的な軸索病変であり異栄養性 (dystrophic) によるものと結論している。

皮質下灰白質の障害は, 視床の変性と基底核の石灰沈着があげられるが, 本邦例の75%で石灰沈着, 56%に視床の変性が報告されている。石灰沈着については, Tanaka³⁶⁾が特に注目しており, 自験例でも病初期に画像診断で, 基底核の高吸収域が指摘された例がみられるように, 本病における基底核の石灰沈着は特別な意味のある所見なのかもしれない。しかしながら, 副甲状腺ホルモンや血清, 尿中カルシウム値は, 平松ら³⁴⁾の1例で尿中カルシウムの高値が報告されているだけで, 正常値を示し, 本病以外でも多くの疾患に付随した所見のため, 検索が不十分であったり, 記載がない可能性もあるが, 必発の所見でなく, 必ずしも本病の病因あるいは特徴的所見とは考えない方がよいと思われる。視床の変性については, これまでの報告例の多くは記載が不十分で, 視床病変については背内側核病変の報告が多く, これは前頭・側頭葉に線維連絡している部位の障害である。このため, 視床病変は白質病変からの二次変性の可能性が高いと報告されてきた。しかしながら, 症例2と5にみられた視床変性は, 障害部位と独立した視床垂核が選択的に障害されており, 二次的な変化とは考えられず死線期の循環障害による所見とも一致しないため, NHD の一つの所見として今後とも検索しなければならない所見と考えられる。

今回の免疫組織学検討で, 髄鞘関連蛋白で, 髄鞘構成成分の MBP⁶⁴⁾と, 正常なミエリン蛋白であるミエリン関連糖蛋白 (myelin associated glycoprotein) を標識する Leu7⁶⁵⁾では, MBP で脱髄の強い部位で免疫活性が低下し, 逆に脱髄が弱く線維性グリオースが強い部位では免疫活性が増加していた。さらに, 両者とも類球体に免疫活性を示し, 特に MBP では中心部に強い免疫活性を示した。両者の二重染色では互いに層状の染色性を示し, 活発に類球体を腫大させているような所見が得られた。一方, 脱髄を伴う軸索変性がみられる CJD 例では, MBP, Leu7 ともに免疫活性を示さなかった。以上の所見から, NHD の類球体は脱髄による反応性の反応によって出現するのではなく, 髄鞘における再生機構の現れと考えられた。MBP での所見は NHD に対する中村⁶⁶⁾の報告と一致するし, 加えて, 再生機構を有する代表的脱髄疾患の多発性硬化症^{64,66,67)}の再生部位での所見とも一致する。したがって, NHD では, 脱髄が強く線維性グリオースが比較的軽度の部位では, 髄鞘再生がほとんど行われず, その周辺部の脱髄が弱い部位では有効な再生とは言えないまでも再生機構が存在するか, あるいは髄鞘を維持しようとする作用が存在していると考えられる。また, 類球体は細胞骨格蛋白である, NF⁶⁸⁾, タウ^{69,70)}, MAP^{71)~73)}, V^{69,74)}で免疫活性を示した。タウは, 軸索には非磷酸化した溶解可能 (soluble) な形で存在し, 核周囲部と樹状突起には磷酸化した形で存在する^{69,70)}。今回使用したタウ抗体は磷酸化したタウを標識するもの⁷⁵⁾なので, 類球体で染色性を有したことは軸索内のタウが磷酸化を受けていることの証明と考えられる。また, Ub, PHF も免疫活性を示したが, これは磷酸化されたタウ蛋白が PHF 抗体によって染色される⁶⁹⁾ためと考えられる。中心部

でタウの免疫活性が亢進していたことより磷酸化が中心部で特に強いことを表していると考えられる。Ub は, 熱ショック蛋白 (heat shock protein) で⁷⁶⁾種々の中枢神経に対する障害で出現してくる。Ub の発現は, 障害に対する防御と, 異常な蛋白の発現の促進を示すと考えられている。NHD での Ub の発現も, 中枢神経に対する磷酸化の存在の根拠の一つと考えられる。MAP は小管 (tubulin) を重合して微小管 (microtubulus) を作り, 神経突起の進展, 伸長をおこす。さらに, MAP2 より MAP5 の方が幼弱であり, MAP2 は小管の横軸方向の重合, MAP5 は縦軸方向の重合に関与している。また, 一般的には磷酸化によって MAP と小管の結合は弱められ, NF との結合は促進される^{71)~73)}。磷酸化によって結合が促進された NF が, 軸索の腫張によって辺縁部に集積して, 内部に Vi 活性を持つ所見が両者の二重染色によって得られた。一般的に Vi 活性の出現は, 間葉系組織の出現を意味するが, 類似の状況は, 幼若ラットの網膜損傷によって視神経に Vi 活性が報告されていて^{69,74)}、同様の状態が軸索の障害によって出現したとも考えられる。MAP5 は幼若な脳組織に多量に存在し, 成熟した中枢神経では, 異常な状態や再生所見⁷⁵⁾によっていくつかの神経疾患で, 神経および神経膠細胞に出現することが報告されている。非 NHD でも, 神経細胞の変性や脱髄に対する反応性の軸索の変化を有する^{71)~73)}が, MAP5 活性を示す類球体はなかった。つまり, NHD の類球体の MAP5 活性は, 磷酸化などの異常な状態によって出現するのではなく, 軸索内細胞骨格再生の所見と考えられる。以上から, 髄鞘関連蛋白, 細胞骨格蛋白の検討で, いずれも再生所見が示唆された。また, 脱髄の強い部位でだけ, Ub, PHF で稀突起膠細胞が免疫活性を示したことは, 同部位での稀突起膠細胞の障害を示すと考えられる。稀突起膠細胞の障害は, 脱髄による二次的な変化の結果とも考えられるが, 軸索内変化に再生所見がみられるので, 髄鞘再生に関与する稀突起膠細胞が一次的に障害されないならば, 脱髄の強い部位ほど軸索の変化が強いはずである。したがって, 稀突起膠細胞の障害も一元的な原因による障害と考えられる。脱髄の強い SULT で軸索変性の所見が少ないことも, 一次的に稀突起膠細胞が障害されて再生機構が障害されたためと推定される。今回の検討では脱髄が弱く, 線維性グリオースが強い NHD しか検討できなかったが, 脱髄の強い部位では, 髄鞘の維持に関与している稀突起膠細胞が障害されるために, 再生による軸索の変性がなく, 異栄養性による軸索変性だけなので軸索変性が軽度となると考えられる。しかしながら, 脱髄の弱い部位では, 稀突起膠細胞の障害が軽度で再生機構が存在するために, 異栄養性と再生による軸索の変性が出現し, 軸索の変性が強いとも考えることができる。

臨床と病理の関係について考察すると, NHD の精神症状は, 神経病理学的所見から前頭・側頭葉の白質の障害を基盤としたものと考えられる。太田によれば⁸⁰⁾, 前頭葉の働きについて, Kleist 以来前頭葉の症状を, 前額脳と眼窩脳の症状に大別する見方があると述べている。さらに, Baeyer⁸¹⁾は器質的疾患全般について異常性格を9型に分類している。それによれば, 発動性の減退は前額脳, 前頭葉前方部の白質および脳幹部の損傷と関係があり, 眼窩脳の障害によって, 人間らしい品性を失ってしまい, 利己的衝動によって支配される反社会的人間となると指摘している。皆川⁸²⁾は太田白質障害の精神医学的考察の中で, 各種の白質障害の精神症状について詳細に考察し, 白質障

害の最も特徴的の症状は、局所症状を越えた人間性の欠陥といえる状態であると指摘している。皆川は其中で、前頭葉障害について諸家の意見を引用しており、それによれば Goldstein は刺激防御喪失、Zutt は刺激束縛、Schller は自由喪失、Grunthal は構え障害、Kretschmer は全体的統合障害、西丸は主題背景意識の障害と表現していると述べている。これらの意見を総合して Luria⁸⁰⁾ は前頭葉の機能を、抽象的態度の障害および範疇的思考の障害、行動の目的意識の障害、自己および自己の行動に対する自覚の障害、注意圏の狭窄（同時に一つ以上の刺激を処理できない、つまり精神統合の障害）、自己の行為の結果を予測する能力の欠如であると述べている。また、帯状回などの前頭葉内側部に障害がある場合、この領域が辺縁系と関連を有することから健忘症候群が発現すると指摘している。一方、側頭葉の機能について Williams⁸¹⁾ は、味覚、嗅覚、聴覚、平衡感覚などの固有感覚、視覚、感覚の統合、時間感覚、記憶、感情、気分、態度、社会的行動、覚醒、意識、言語理解などにまとめている。側頭葉の精神症状については、幻覚や記憶に関する報告の他に、側頭葉切除がもたらす精神変化⁸²⁾ として、欲動、情動の障害、自我への関心の減弱、抽象的思考の減弱、意味志向の障害等の高次精神機能の脱落症状が出現し、その結果、行動の全体像における不均衡が目立つと指摘している。しかしながら、局在論に否定的な見解も多い。皆川⁸²⁾ が文献中に指摘しているように、Goldstein はどのような脳の局在的障害でも大脳全体の反応を惹起し、症状はその全反応の表現形態にすぎないことを指摘しているし、Walter-Büel⁸³⁾ も局在性には慎重で器質性性格変化の存在を強調しており、鈍感な自己中心性、関心の喪失、ニュアンスの多様性の貧困化、精神的活動性、主動性および外部への思考性の減退、認識行為の失調や構えの障害が直感的にとらえられると述べている。以上の器質的精神障害の基本的概念は相反するようであるが、精神構造の退行という観点においては同一である。Jakob⁸⁷⁾ も大脳の進化的発達を考えて、遅く発達した新領野ほど高度の機能を担っており、古い部分の機能に対するヒエラルヒーが存在し、従って遅く発達した旧領野の障害はその部位の機能の喪失する陰性症状に加えて、無償な下部領域の活動性が解放されることによる陽性症状も出現させると考えている。それ故、NHD でみられる痴呆症状、人格変化、意欲の障害は前述したようにピック病にみられる精神症状や、前頭葉ロボトミーによる精神症状と非常によく似ており前頭葉前額脳、眼窩脳の障害と対応しているのかもしれないが、那須例のように障害部位が前頭葉以外でも同様な症状がみられており前頭葉あるいは側頭葉に責任病巣を求めるのは早計であり、高次の大脳機能の一部分が障害されることによって起こる脳機能全体のバランスの失調によるものと考えた方がよいのかもしれない。したがって、多くの報告例が病初期にアルツハイマー病、ピック病あるいは精神分裂病と診断されたように臨床症状からの診断が難しいことがあり、原典例の那須例で、後頭葉優位の障害にもかかわらず、他の症例と臨床症状に差異がなく、選択的視床変性を伴う自験例でも、特徴的な臨床症状がみられなかったのではなかろうか、と考えられる。

神経症状も本病にみられる重要な症状の一つである。一般に骨症状、精神症状に遅れて出現するが、パーキンソン様の歩行障害、尿失禁、痙攣発作、姿勢異常、腱反射亢進や病的反射出現などの錐体路症状、ミオクロヌス等の錐体外路症状が本

邦、外国例ともに出現している。パーキンソンニズムは、黒質が責任病巣と考えられているが、自験例でも軽度の線維性グリオシスが認められている。前頭葉の障害によって、前頭黒質経路が障害され、黒質に二次変性がおこるためと考えられ、したがって比較的病後期に出現してくると思われる。尿失禁は、上位排尿中枢である前頭葉、下位排尿中枢の仙髄 Onuf 核の障害と羞恥心欠如、性的逸脱などの脱抑制や無関心が種々の程度に関与しあって病初期から発現すると考えられる。また、錐体路徴候は、大脳白質病変による脊髄の逆行変性 (dying back) による錐体路障害が原因と考えられる。

これまで論述してきたように、NHD は臨床面、神経病理学的側面ですれぞれ多面性を持っている。前者では、骨症状が優位で整形外科領域で扱われるものと、神経精神症状が優位で精神科あるいは神経内科で取り扱われるものである。後者では、脱髄と線維性グリオシスの程度によって分けられる SULT、SCLT、TRT である。

今回の5例に対する病理学的観察では、フィンランドやスウェーデンで指摘されているような血管病変はみられなかった。免疫学的手法を用いても、僅かに1例で死線期の変化によるものと考えられる血管周囲の GFAP 陽性細胞の出現がみられただけであった。人種間の差位や、個体間の脆弱性が血管病変の出現に影響しているのかもしれないが、これまでの動物実験モデルによる検討や脂質分析で糖脂質代謝異常が示唆されている^{46)11)~15)} こと、局所脳血流検査で異常がなく⁹⁾、障害が左右対称性であることから血管原説は考えにくい。骨髄脂肪組織、髄鞘、膠細胞に共通した何らかの構成成分が選択的に障害されて骨症状と中枢神経症状を惹起しているものと考えられる。すなわち全身的な脂質代謝異常が本病の病因と考えるのが適切と考えられる。

今回の自験例5例の免疫組織学的検討で、髄鞘の再生所見と白質内の膠細胞の障害、および骨症状に個人差がみられ、動物実験モデルでガラクトースとグルコース比によって膜様構造物の作成に差が生じることより控えめながら一つの仮説が考えられる。すなわち NHD は疾患の程度により臨床症状、病理学的変化の発現形態に違いが生じる。つまり全身的脂質代謝異常によって起こると考えられる本病は、骨髄の脂肪組織、髄鞘、白質内膠細胞に共通して障害を及ぼす。骨成長の止まる以前、つまり骨髄内に脂肪組織が少ない時期にもかかわらず骨髄の変性をきたした、疾患の重症度が高いと思われる Nasu 例⁹⁾、Tanaka 例³⁵⁾、高木例⁵⁸⁾、Amano 例⁴⁴⁾、横尾例⁵⁹⁾ はいずれも脱髄が強い。特に、骨症状が強く、頻回な病的骨折を繰り返し、骨折の治癒が遅延し、臥症状態に早期に移行した Nasu 例、高木例は最も重症度が高いと考えられる。全身性の疾患である肝性脳症⁸⁸⁾⁸⁹⁾ で、星状膠細胞が障害されるために、白質内の線維性グリオシスが軽度にとどまると同様に、本病の重症例も星状膠細胞が障害されるために線維性グリオシスが軽度にとどまるのではなかろうか。さらに、稀突起膠細胞が障害されるために再生機構も行われず、再生による軸索変化がないために、脱髄の強い部位での軸索変化が少ないと考えられる。残りの Tanaka 例、Amano 例、横尾例は骨症状の発現は確かに早い。進行が比較的緩徐で病的骨折も治癒し臥症状態になるまで非常に長い経過を経ている。この事実、疾患の重症度が中等度で、星状膠細胞に対する障害がなく、稀突起膠細胞だけが障害されたと考えれば、脱髄が強く、さらに線維性グリオシス

も強い説明がつく。しかしながら、これまでの報告例で多くの諸家が問題点と指摘している水島例²⁰⁾は、骨の検索がなされておらず、骨症状および骨髄の膜様構造物が存在せず、死後の検索で僅かに脂肪組織に膜様構造物が出現していることより、本病として扱われている。この例では脱髄が強く、線維性グリオシスも中等度で、骨症状を除けば病理学的所見は TRT とほぼ同じ形態をとっている。病歴を調べてみるとこの症例は幼少期から知能、行動面で問題があり、さらに、21歳と他の報告例より早く精神症状が発現しており、死亡年齢もかなり早いことから考えると、骨の成長過程で骨症状が目立たなかった可能性が考えられる。その他の本邦例および外国例はいずれも SCLT であるが、骨症状の発現が、骨成長が止まった後であり、しかも骨症状発現後も臥症状態までの移行が緩徐であり、さらに今回の SCLT に対する免疫学的検討で再生所見と考えられる結果が得られたことと、膠細胞の中で脱髄が強い部位では稀突起膠細胞が障害され、星状膠細胞が障害されていないことはこれまで論じてきた仮説を証明するものと考えられる。現在剖検報告されている症例は、高木例を除いて精神科領域で取り扱われた症例である。この事実は骨症状が重症でなく、特徴的な反社会的な人格変化が前景となる軽症例であるために精神科での剖検報告となり SCLT の報告例が多い理由と考えられる。今後整形外科領域、つまり骨症状が前景となる症例の剖検報告が蓄積されることによってこの仮説の是非が明確になると考えられる。

結 論

非常に稀な疾患で、現在までに約130症例、6ヶ国でしか報告がない NHD について、自験例5例および軸索変性を有する神経変性疾患5例について、免疫組織学的手法を用いて臨床病理学的に検討し、総数109例(本邦74例、外国35例)に対する文献的考察を行なった。その結果、以下の成績を得た。

1. 自験例5例の脳の神経病理学的所見は全て SCLT であり、そのうち4例で基底核の石灰沈着がみられ、2例で副次病変として選択的視床変性がみられた。
2. 免疫組織学的には、脱髄の強い部位で MBP 活性の低下と稀突起膠細胞の障害を認め、逆に、脱髄の弱い部位で MBP 活性の増加と正常な稀突起膠細胞を認めた。
3. 軸索に対する検討では、NHD 例で3形態(瀰漫型、芯型、辺縁型)の類球体を認め、非 NHD 例で1形態(瀰漫型)のみ認めた。
4. NHD 例の類球体は、NF, Vi, Ub, PHF, MBP, タウ, MAP5, MAPs, Leu7 で免疫活性を示し、非 NHD 例の、ALS は NF, MAP1, MAPs, Vi, Ub, タウで、M-E は NF, MAP1, MAPs, Vi, Ub, タウで、CJD は NF, MAP1, MAP2, MAPs, Vi, Ub, タウでそれぞれ免疫活性を示した。この免疫活性の差から軸索内の磷酸化と細胞骨格再生が示唆された。
5. 酵素抗体法の二重染色では、髄鞘関連蛋白の MBP と Leu7 で NHD 例の類球体で層状の免疫活性を示した。この所見は多発性硬化症の再生部位での所見と一致した。さらに、NF, Vi, Ub の二重染色でも層状の免疫活性を示した。
6. 臨床経過では、骨症状初発例が96例と最も多く、神経精神症状としては痴呆、脱抑制と反社会的行為などの人格変化、意欲障害、尿失禁、錐体路徴候が高率に出現した。しかしながら個々の症状の程度にはかなり個人差がみられた。

7. 本邦精神科領域29例とフィンランド22例との比較では、骨症状発症年齢が平均26歳と29歳、精神症状発症年齢が33歳と35歳、神経症状発症年齢は36.4歳と38歳であり、いずれも若干本邦の方が発症年齢が早かった。

8. 脳の神経病理学的所見は本邦16例中 SULT が2例、TRT が4例、SCLT が10例でフィンランド5例は全て SCLT であった。

9. 臨床経過と神経病理学的所見の相関を調べると、症状発現時期が早く進行の早い症例ほど脱髄が強く、線維性グリオシスや軸索変性が弱く、逆に、症状発現時期が遅く進行が緩やかな症例ほど脱髄が軽度で、線維性グリオシスや軸索変性が強い。

以上の所見から NHD は、全身の脂肪組織、中枢神経の膠細胞、髄鞘、軸索を一元的に障害する疾患で、再生機構を有するが、疾患の重症度によって再生機構の発現に差が生じるために、臨床症状発現時期および経過、神経病理学的所見の差が出現することが推測された。

謝 辞

稿を終えるにあたり、終始御指導と御校閲を賜りました恩師山口成良教授(金沢大学医学部神経精神医学教室)に深謝いたします。研究にあたり御助力と御助言を頂きました小林克治助手(金沢大学医学部神経精神医学教室)、中村一郎医学博士(石川県立高松病院)、福谷祐賢医学博士(国立療養所北陸病院)を始めとする教室員の皆様に厚く御礼申し上げます。また貴重な症例を提供頂きました皆川正男教授(埼玉医科大学神経精神医学教室)、守田耕太郎医学博士(西濃病院)、難波益之医学博士(慈恵精神医学研究所)に感謝いたします。さらに、貴重な症例提供を始めとする多大な御協力をしていただいた国立療養所北陸病院に感謝いたします。また標本作成や写真撮影にあたり御協力していただいた池田輝男技官(金沢大学神経精神医学教室)に感謝いたします。

本論文の一部は1992年5月13日、第33回日本神経病理学会学術研究会(新潟)において発表した。

文 献

- 1) 寺山和雄: 特異な病像を呈した骨の囊腫様疾患の2例。日整外会誌, 35, 626 (1961).
- 2) 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).
- 3) Hakola, H. P. A.: 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).
- 4) 那須 毅: 膜形成性脂質異常栄養症(membranous lipodystrophy)の病理。日病理会誌, 67, 57-98 (1978).
- 5) Nasu, T.: General pathology of membranous lipodystrophy. Neuropathology (Suppl. 1, International symposium on the leucodystrophy and allied diseases), 61-78 (1981).
- 6) 那須 毅: いわゆる那須病(Membranous lipodystrophy)の一般病理。神経進歩, 27, 239-247 (1983).
- 7) 原田憲一: Nasu 病の神経病理学。神経進歩, 27, 248-257 (1983).
- 8) Hakola, H. P. A.: Polycystic lipomembranous osteo-

dysplasia with sclerosing leukoencephalopathy (membranous lipodystrophy), a neuropsychiatric follow-up study. *Psychiatr. Fenn.*, 17, 1-114 (1990).

9) Hakola, H. P. A., Lansimies, E. & Kuikka, J.: Cerebral transit time and neuropsychiatric symptoms in patients with polycystic lipomembranous osteodysplasia with sclerosing leukoencephalopathy. *Dementia*, 3, 121-124 (1992).

10) Sourander, P., Kalimo, H., Järvi, O. & Hakola, P.: Is microangiopathy causally related to progressive presenile dementia in polycystic lipomembranous osteodysplasia with sclerosing leukoencephalopathy. 5th Paulo Internat. Symp. Pathobiol. Alzheimers Dis. Abst., p60 (1988).

11) 北島 勲, 中村浩一郎, 臼杵扶左子, 出雲周二, 井形昭弘, 菅沼龍夫, 村田長芳, 永松啓爾: Membranous lipodystrophy (那須病) 3 症例における臨床的, 組織化学的研究. *臨神経*, 27, 1680 (1987).

12) 横井 晋, 鈴木京子, 天野直二, 柳下三郎: 那須-Hakola 病の脂質化学—1 剖検例について—. *脳神経*, 40, 141-147 (1988).

13) 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. Neurol. Sci.*, 91, 35-52 (1989).

14) Yokoi, S., Suzuki, K., Amano, N. & Yagishita, S.: Fatty acid analysis of galactolipids and ganglioside in the brains of four cases of Nasu-Hakola disease. *Jpn. J. Psychiatr. Neurol.*, 43, 695-701 (1989).

15) Mii, Y., Miyauchi, Y., Yoshikawa, T., Honoki, K., Aoki, M., Tsutsumi, M., Maruyama, H., Funauchi, M., Konishi, Y. & Tamai, S.: Ultrastructural lipid and glycoconjugate cytochemistry of membranous lipodystrophy (Nasu-Hakola disease). *Virchows Arch. A. Pathol. Anat. Histopathol.*, 419, 137-142 (1991).

16) 棚橋紀夫, 後藤文男, 厚東篤生, 石原直毅, 五味慎太郎: Membranous lipodystrophy (Nasu) の 3 同胞例—頭部 CT 所見を中心として—. *臨床神経*, 23, 956-962 (1983).

17) Araki, T., Ohba, H., Monzawa, S., Sakuyama, K., Hachiya, J., Seki, T., Takahashi, Y. & Yamaguchi, M.: Membranous lipodystrophy: MR imaging appearance of the brain. *Radiology*, 180, 793-797 (1991).

18) 北島 勲, 松室健士, 後藤勝政, 永松啓爾: 末梢神経障害を伴った membranous lipodystrophy (Nasu) の兄弟例. *臨床神経*, 27, 622-629 (1987).

19) Hakola, H. P. A., Teräsvirta, M. E. & Jägerroos, P. H.: Ocular findings in polycystic lipomembranous osteodysplasia with sclerosing leukoencephalopathy. *Acta Ophthalmol.*, 67, 97-100 (1989).

20) 田代征夫, 小出 紀, 渡辺陽之輔, 丸谷 真, 里見和彦: 脂質代謝異常症としてのいわゆる "Membranous lipodystrophy" (Nasu)—その形態学的所見を中心に—. *臨整外*, 11, 614-625 (1976).

21) Toshima, M., Kitazawa, M., Ishikawa, H., Kaneko, H. & Kusano, T.: An ultrastructural study of the morpho-

genesis of membranocystic lesions in bone marrow. *Acta Pathol. Jpn.*, 33, 1051-1059 (1983).

22) Sageshima, M., Masuda, H., Kawamura, K. & Shozawa, T.: Membranous lipodystrophy. Light and electron microscopic study of a biopsy case. *Acta Pathol. Jpn.*, 37, 281-290 (1987).

23) Koizumi, T., Matsubara, R., Kurachi, M., Isaki, K. & Yamaguchi, N.: Sclerosing leukoencephalopathy with membranocystic lesions of adipose tissue. *Neuropathology* (Suppl. 1, International symposium on the leucodystrophy and allied diseases), 113-117 (1981).

24) Miyazu, K., Kobayashi, K., Fukutani, Y., Nakamura, I., Hasegawa, H., Yamaguchi, N. & Saitoh, T.: Membranous lipodystrophy (Nasu-Hakola disease) with thalamic degeneration: report of an autopsied case. *Acta Neuropathol. (Berl)*, 82, 414-419 (1991).

25) 真栄城尚志, 皆川正男, 大谷 正: 精神症状で初発した Membranous lipodystrophy (NASU) の 1 剖検例. *埼玉医大誌*, 7, 67-78 (1980).

26) Minagawa, M., Maeshiro, H., Shioda, K. & Hirano, K.: Membranous lipodystrophy (Nasu disease): Clinical and neuropathological study of a case. *Clin. Neuropathol.*, 4, 38-45 (1985).

27) 皆川正男, 真栄城尚志, 加藤 建, 塩田 敬: 稀な白質変性症 Neuroaxonal leucodystrophy (Seitelberger) の 1 例. *精神神経誌*, 82, 488-503 (1980).

28) 守田耕太郎, 田村友一, 森清幹也, 江口 研, 貝谷壽宣, 難波益行, 谷敷 隆: 那須病の 1 臨床例—痴呆の特長について—. *精神神経誌*, 87, 200 (1985).

29) 守田耕太郎, 田村友一, 森清幹也, 江口 研, 上松正幸, 天野宏一, 貝谷壽宣, 難波益行: 那須-Hakola 病の精神症状について—2 同胞例の観察から—. *臨床精神医学*, 15, 1811-1819 (1986).

30) 守田耕太郎, 田中友一, 貝谷久宣, 難波益行, 柄沢正一: 那須-Hakola 病の 1 剖検例—大脳白質障害の臨床病理学的考察—. *岐阜県医師会医誌*, 4, 165-178 (1991).

31) 薬丸一洋, 松山春郎, 影山圭三, 那須 毅: Membranous lipodystrophy (Nasu) の一剖検例. *日本病理学会第19回秋季特別総会抄録集*, p20-21 (1973).

32) Harada, K.: Ein Fall von "Membranöser Lipodystrophie (Nasu)", unter besonderer Berücksichtigung des psychiatrischen und neuropathologischen Befundes. *Folia Psychiatr. Neurol. Jpn.*, 29, 169-177 (1975).

33) 水島節雄, 中沢惟晃: ズダン好性白質変性症の 1 剖検例. —臨床・病理学的, 神経化学的研究—. *精神神経誌*, 73, 840-853 (1975).

34) 平松まき, 沢浦美奈子, 鈴木健世, 沢田 実, 小林義和: アルツハイマー様痴呆を主徴とした membranous lipodystrophy (NASU) の 1 例. *臨床神経*, 20, 860 (1980).

35) Tanaka, J.: Leucoencephalopathic alteration in membranous lipodystrophy. *Acta Neuropathol. (Berl)*, 50, 193-197 (1980).

36) Harada, K.: Neuropathology of membranous lipodystrophy-NASU. *Neuropathology* (Suppl. 1, International

symposium on the leucodystrophy and allied diseases), 79-86 (1981).

37) Tanaka, J. & Yonezawa, T.: Sclerosing leucoencephalopathy in a typical case of membranous lipodystrophy (Nasu). *Neuropathology* (Suppl. 1, International symposium on the leucodystrophy and allied diseases), 103-111 (1981).

38) 花輪昭太郎, 松下正明, 高橋 克: 那須-Hakola 病の 1 例. *精神誌*, 83, 29-45 (1981).

39) Matsushita, M., Oyanagi, S., Hanawa, S., Shiraki, H. & Kosaka, K.: Nasu-Hakola's disease (membranous lipodystrophy). *Acta Neuropathol. (Berl)*, 54, 89-93 (1981).

40) Matsuo, T., Suetsugu, M., Eguchi, M., Sasaki, M. & Tsuneyoshi, M.: Membranous lipodystrophy. A case report. *Arch. Psychiatr. Nervenkr.*, 231, 123-130 (1982).

41) 佐々木高伸, 好永順二, 井手下久登, 瀬良祐邦, 引地明義, 寺井英一, 久保源二: 那須-Hakola 病と思われる一症例. *精神誌*, 84, 291 (1982).

42) 竹島正幸, 人見 泰, 木村元彦, 土井謙司, 浜家一雄: Membranous lipodystrophy (Nasu) の 1 剖検例. *脳神経*, 36, 975-982 (1984).

43) Yagishita, S., Ito, Y., Sakai, H. & Amano, N.: Membranocystic lesions of the lung in Nasu-Hakola disease. *Virchows Arch. (Pathol. Anat.)*, 408, 211-217 (1985).

44) Amano, N., Iwabuchi, K., Sakai, H., Yagishita, S., Itoh, Y., Iseki, E., Yokoi, S., Arai, N. & Kinoshita, J.: Nasu-Hakola's disease (membranous lipodystrophy). *Acta Neuropathol. (Berl)*, 74, 294-299 (1987).

45) 辻 正保, 市川徳政, 濱中淑彦: 那須-Hakola 病例の臨床経過. *精神誌*, 93, 100 (1991).

46) Adolfsson, R., Forsell, A. & Johansson, G.: Hereditary polycystic osteodysplasia with progressive dementia in Sweden. *Lancet*, 1, 1209-1210 (1978).

47) Bird, T., Koerker, R., Vlcek, B., Leaird, B. J. & Thorning, D. R.: Brain, bone, and fat (BBF) disease: A rare genetic cause of presenile dementia. *Neurology*, 32, 143 (1982).

48) Edvardsen, P., Halvorsen, T. B. & Nesse, O.: Lipomembranous osteodysplasia: A case report. *Int. Orthop. (SICOT)*, 7, 99-103 (1983).

49) Pazzaglia, U. E., Benazzo, F., Castelli, C., Boiocchi, M. & Beluffi, G.: Case report 381. *Skeletal Radiol.*, 15, 474-477 (1986).

50) Pazzaglia, U. E., Benazzo, F., Byers, P. E., Riboni, L. & Cecilian, L.: Pathogenesis of membranous lipodystrophy case report and review of the literature. *Clin. Orthop.*, 225, 279-287 (1987).

51) 小椋陽介, 酒井聡一, 川口良人, 山本 勝, 木村靖夫, 尾田芳隆, 上田 泰, 井上哲郎, 串田一博, 森 学武, 牛込新一郎: Membranous lipodystrophy (Nasu) の一症例. *骨代謝*, 8, 159-162 (1974).

52) 今原敏博, 近藤尚嗣, 山崎征治, 山際繁機, 真次幹雄, 萩原義郎, 鶴田登代志, 平野 直, 田中雅文: Membranous lipodystrophy (NASU) の家族内発生の 2 症例. 中部日整災外会

誌, 19, 553-556 (1976).

53) 多田信平: 今月の症例—膜嚢胞性脂質異常栄養症—. *臨放線*, 27, 1303-1304 (1982).

54) Hasegawa, Y. & Inagaki, Y.: Membranous lipodystrophy (lipomembranous polycystic osteodysplasia). Two case reports. *Clin. Orthop. Res.*, 181, 229-232 (1983).

55) Schneider, C.: Über Picksche Krankheit. *Msschr. Psychiat. Neurol.*, 65, 230-275 (1927).

56) Schneider, C.: Weitere Beiträge zur Lehre von der Pickschen Krankheit. *Z. Ges. Neurol. Psychiat.*, 120, 340-384 (1929).

57) Mallison, R.: Zur Klinik der Pickschen Atrophie. *Nervenarzt*, 18, 247-256 (1947).

58) 高木敬三: Membranous lipodystrophy (那須病). *病理と臨*, 4, 1067-1073 (1986).

59) 横尾智子, 伊東直樹, 高丸勇司, 深津 亮, 高畑直彦, 続佳代, 小熊恵二: 老人性変化を伴った membranous lipodystrophy (Nasu 病) の 1 剖検例. 第33回日本神経病理学会学術研究会抄録集, p73 (1992).

60) 中村晴臣: Leukodystrophy の病理. *神経進歩*, 32, 1044-1052 (1988).

61) Seitelberger, F.: Neuropathological conditions related to neuroaxonal dystrophy. *Acta Neuropathol. (Berl)*, (Suppl.) 5, 17-29 (1971).

62) Jellinger, K.: Neuroaxonal dystrophy in man. — Character and natural history—. *Acta Neuropathol. (Berl)*, (Suppl.) 5, 3-16 (1971).

63) Lampert, P. W.: A comparative electron microscopic study of reactive, degenerating, regenerating, and dystrophic axons. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 26, 345-368 (1967).

64) Itoyama, Y., Sternberger, N. H., Webster, H., Quarles, R. H., Cohen, S. R. & Richardson, E. P.: Immunocytochemical observations on the distribution of myelin-associated glycoprotein and myelin basic protein in multiple sclerosis lesions. *Ann. Neurol.*, 7, 167-177 (1980).

65) Kato, S., Nakamura, H., Hirano, A., Ito, H., Llena, J. F. & Yen, S.-H.: Argyrophilic ubiquitinated cytoplasmic inclusions of Leu-7-positive glial cells in olivopontocerebellar atrophy (multiple system atrophy). *Acta Neuropathol. (Berl)*, 82, 488-493 (1991).

66) 生田房弘, Zimmerman, H. M.: 多発性硬化症の病理組織学的問題点—米国剖検例にみられる実態—. *神経進歩*, 19, 69-90 (1975).

67) Stephan, M. R.: Neuropsychology of multiple sclerosis: A critical review. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.*, 8, 503-542 (1986).

68) Cochard, P. & Paulin, D.: Initial expression of neurofilaments and vimentin in the central and peripheral nervous system of the mouse embryo in vivo. *J. Neurosci.*, 4, 2080-2094 (1984).

69) Kosik, K. S., Joachim, C. L. & Selkoe, D. J.: Microtubule-associated protein tau (τ) is a major antigenic component of paired helical filaments in Alzheimer's disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 83, 4044-4048 (1986).

- 70) Wood, J. G., Mirra, S. S., Pollock, N. J. & Binder, L. I.: Neurofibrillary tangles of Alzheimer's disease share antigenic determinants with the axonal microtubule-associated protein tau (τ). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **83**, 4040-4043 (1986).
- 71) Reiderer, B., Cohen, R. & Matus, A.: MAP5: A novel brain microtubule-associated protein under strong developmental regulation. *J. Neurocytol.*, **15**, 763-775 (1986).
- 72) Matus, A.: Microtubule-associated proteins: Their potential role in determining neuronal morphology. *Ann. Rev. Neurosci.*, **11**, 29-44 (1988).
- 73) Matus, A., Riedere, B. & Huber, G.: Influence of monoclonal antibodies on microtubule assembly. *J. Neurochem.*, **49**, 714-720 (1987).
- 74) Dahl, D., Ruger, D. C., Bignami, A., Weber, K. & Osborn, M.: Vimentin, the 57000 molecular weight protein fibroblast filaments, is the major cytoskeletal component in immature glia. *Eur. J. Cell Biol.*, **24**, 191-196 (1981).
- 75) Kobayashi, K., Miyazu, K., Katsukawa, K., Fukutani, Y., Mukai, M., Nakamura, I., Yamaguchi, N., Matsubara, R. & Isaki, K.: Cytoskeletal protein abnormalities in patients with olivopontocerebellar atrophy-an immunocytochemical and Gallyas silver impregnation study. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.*, **18**, 237-249 (1992).
- 76) Lowe, J. & Mayer, R. J.: Ubiquitin, cell stress and diseases of the nervous system. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.*, **13**, 281-291 (1990).
- 77) Carpenter, S.: Proximal axonal enlargement in motor neuron disease. *Neurology*, **18**, 841-851 (1968).
- 78) Hirano, A., Donnenfeld, H., Sasaki, S. & Nakano, I.: Fine structural observations of neurofilamentous changes in amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neuropath. Exp. Neurol.*, **43**, 461-470 (1984).
- 79) Kondo, A., Iwaki, T., Tateishi, J., Kirimoto, K., Morimoto, T. & Oomura, I.: Accumuration of neurofilament in a sporadic case of amyotrophic lateral sclerosis. *Jpn. J. Psychiatr. Neurol.*, **40**, 677-684 (1986).
- 80) 太田幸雄: 頭部外傷の精神医学, 第1版, 7-128頁, 国際医書出版, 東京, 1980.
- 81) Baeyer, W. v.: Zur Pathocharakterologie der organischen Persönlichkeitsveränderungen. *Nervenarzt*, **18**, 21-28 (1947).
- 82) 皆川正男: 大脳白質障害の精神医学的考察. *東京医大誌*, **32**, 303-332 (1974).
- 83) Luria, A. R.: Frontal lobe syndrome. In P. J. Vinken & G. W. Bruyn (eds.), *Handbook of Clinical Neurology* vol. 2, 1st ed., p725-757, North-Holland Publishing Company, Amsterdam, 1969.
- 84) Williams, D.: Temporal lobe syndromes. In P. J. Vinken & G. W. Bruyn (eds.), *Handbook of Clinical Neurology* vol. 2, 1st ed., p700-724, North-Holland Publishing Company, Amsterdam, 1969.
- 85) 長谷川保: 側頭葉切除後の精神症状について. *精神経誌*, **62**, 398-431 (1960).
- 86) Walter-Buel, H.: Die Gefühlsqualität (organisch) in der psychiatrischen Diagnostik. —Beitrag zur Frage der organischen Wesensänderung—. *Akt. Fragen Psychiat. Neurol.*, **2**, 198-209 (1965).
- 87) Jakob, H.: Lokalisation der neuropathologischer Prozesse und klinische Symptomatik. *神経病理学* **3** (Suppl.), 1-8 (1982).
- 88) Cavanagh, J. B. & Kyu, M. H.: Type II Alzheimer change experimentally produced in astrocytes in the rat. *J. Neurol. Sci.*, **12**, 63-75 (1971).
- 89) 小田雅也: 肝性脳症—とくに神経病理学的, 免疫組織学的アプローチ—. *肝胆膵*, **8**, 603-608 (1984).

Clinical Neuropathological and Immunohistochemical Study of Nasu-Hakola Disease —with Special Reference to Abnormalities of the Cytoskeleton in Cerebral White Matter Lesion— Kenji Miyazu, Department of Neuropsychiatry, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920—J. Jusen Med Soc., 102, 429—449 (1993)

Key Words membranous lipodystrophy (Nasu-Hakola disease), neuropathology, immunohistochemistry, spheroid, regeneration

Abstract

A clinicopathological study was performed to examine cerebral white matter lesions in 5 cases with Nasu-Hakola disease (NHD) and in 5 cases of neurodegenerative diseases (non-NHD) with neuroaxonal dystrophy using immunohistochemistry. This study employed antisera against neurofilament (NF), glial fibrillary acidic protein (GFAP), vimentin (Vi), ubiquitin (Ub), paired helical filament (PHF), microtubule associated protein (MAP) 1, 2, 5, MAPs, myelin basic protein (MBP), Leu7, and tau, using the avidin biotin complex method coupled with both single and double immunostaining. Furthermore, the literature of 109 cases with NHD (74 Japanese cases and 35 cases from abroad) was reviewed to elucidate the relationship between the clinical symptoms and the neuropathological findings. All 5 cases examined displayed marked fibrillary gliosis and mild demyelination, indicating the sclerosing leukoencephalopathy type, and 2 of these cases were associated with degenerative lesions located in the thalamus. Immunohistochemically, the white matter with severe demyelination showed a decreased MBP immunoreactivity and oligodendroglial changes. In contrast, the white matter with mild demyelination had an increased MBP immunoreactivity with preserved oligodendrocytes. Axonal pathology in NHD provided three morphological types of spheroids (diffuse, core and peripheral) and non-NHD had only one type (diffuse) of spheroid. The spheroids in the NHD cases showed NF, Vi, Ub, PHF, MBP, tau, MAP5, MAPs and Leu7 immunoreactivities, while those in non-NHD cases showed NF, Vi, Ub, tau, MAP1, 2 and MAPs immunoreactivities. Moreover, some of the NHD spheroids were lamellary immunolabeled by both anti-MBP and anti-Leu7 antisera. These findings indicate a regenerating process of myelin and cytoskeleton in axons in mildly demyelinated white matter. The clinical symptomatology included dementia and personality change without bone symptoms in 2 cases. According to the literature, cases with initial bone symptoms included 61 cases in Japan and 35 from abroad. As for neuropsychiatric symptoms, dementia, euphoric personality change, gait disturbance, urinary incontinence and pyramidal signs were frequently documented. When comparing 29 cases in Japan with 22 cases in Finland, the mean age of bone, psychiatric and neurologic symptom onset was slightly lower in Japan than that in Finland. From the neuropathological findings and the clinical course, cases with early onset of bone symptom and rapid progression were prone to severe demyelination, and cases with delayed bone symptom and slow progression had a tendency to mild demyelination. This difference is considered to be due to the fact that regenerative processes varied according to the severity of the disease.