

女性に発症したFabry病の1剖検例

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/2297/8975

女性に発症した Fabry 病の一部検例

*金沢大学医学部第二病理

**北陸病院内科

谷	野	幹	夫
北	村	謙	次*
太	田	五	六*
亀	谷	富	夫
西	野	知	一**

(昭和57年2月12日受付)

大動脈弁閉鎖不全狭窄症による心不全で死亡した、66歳の Fabry 病の女性の一部検例を報告した。心重量は 570 g と腫大し、大動脈弁には著明な肥厚と半月弁の癒合がみられた。組織学的に、ホルマリン固定材料での最も特徴的な所見は、び慢性線維化を伴う心筋線維の著明な空胞化であった。これらの空胞は、2.5% グルタルアルデヒド固定、1% オスミウム後固定、エポソ包埋にてトルイジンブルー陽性に染色された。電顕像では心筋線維内にミエリン様膜が認められた。HE 染色標本での同様の空胞は、腎糸球体および尿細管上皮細胞、全身小血管内皮細胞、肥厚大動脈弁の線維芽細胞にもみられた。本病は伴性劣性に遺伝すると考えられ、女性患者の報告は殆んどなく、あっても軽度の病変のみを有する生存例が多い。しかし、本症例の臨床経過および形態学的所見は、完全型男性発症例に匹敵していた。

Key words Fabry's disease, α -galactosidase, ceramide trihexoside

Fabry 病は 1898 年、Fabry¹⁾ および Anderson²⁾ によってそれぞれ独立に報告された疾患で、伴性劣性遺伝の形式をとるため³⁾、一般に男子にみられ、幼少時より特徴的な皮疹(被角血管腫)、指趾疼痛、無汗、発熱で発症し、多くは腎不全、心不全ないし脳血管障害により、30~50 歳台で死亡する。

近年、生化学的研究から、本病には α -galactosidase の先天的な欠損が存在し⁴⁾、それによって ceramide trihexoside (CTH) が蓄積するために生ずる疾患であることが明らかとなった⁵⁾。その遺伝形式からして、女性は一般に保因者であり、無症状か、または発症しても軽度と考えられている。本病の世界での報告は数多いが、本邦では十数例を数えるに過ぎず⁶⁾⁻¹⁰⁾、とりわけ女性での発症を述べた報告はみられない。

筆者らは、長男の Fabry 病の発症により、保因者で

あることが判明し¹¹⁾、自身は恐らく同病による大動脈弁疾患を有し、心不全で死亡、組織化学的および電子顕微鏡的検索により、Fabry 病と診断した女性の一部検例を経験したので報告する。

症例：66 歳女性、無職

主訴：呼吸困難、意識障害

既往歴：51 歳、心疾患(不詳) 59 歳、脳軟化症

家族歴：長男、Fabry 病¹¹⁾

現病歴：学童時より左下肢歩行障害があった(詳細不明)。51 歳時に心疾患の存在を指摘されたが放置していた。58 歳頃より呼吸困難が出現し、北陸病院内科受診、大動脈弁閉鎖不全狭窄症として治療を受けていた。昭和 45 年(53 歳)、金沢医科大学病院循環器内科にて長男が Fabry 病の診断を受け、この時本患者も白血球 α -galactosidase 活性の測定を受け、保因者と判明し

A Female Autopsy Case of Fabry's Disease. Mikio Tanino, Kenji Kitamura, Goroku Ohta*, Tomio Kametani & Tomokatsu Nishino**, *Department of Pathology (II), School of Medicine, Kanazawa University, **Department of Internal Medicine, Hoku-riku Hospital.

Table 1. Laboratory data

T-protein	5.98 g/dl	Hb	10.1 g/dl
Al.	63.6 %	RBC	$303 \times 10^4/\text{mm}^3$
Glob. α_1	1.6 %	WBC	$10,200/\text{mm}^3$
α_2	9.5 %	Plts	$31.6 \times 10^4/\text{mm}^3$
β	11.7 %	Gas analysis	
γ	13.3 %	PH	7.302
T-cholesterol	183 mg/dl	PaO ₂	77.3 mmHg
Triglyceride	78 mg/dl	PaCO ₂	17.5 mmHg
TTT	1.0 IU	HCO ₃	8.7 mEq/l
ZTT	7.0 IU	BE	-14.3
GOT	44 IU		
GPT	11 IU		
Al-p	1.6 (k.A unit)		
CPK	42 IU		
γ -GTP	21 IU		
BUN	17 mg/dl		
Creatinine	0.7 mg/dl		

た¹¹⁾。(活性値は長男と健常人の中間値であった。)昭和47年、頭痛を認め、北陸病院内科に入院、左半身麻痺と、病的反射の存在が指摘され、脳軟化症と診断された。以降、外来通院していたが、54年9月3日、朝より意識不明状態となり、入院。

入院時現在：体格や小、栄養不良、意識昏睡、血圧は正常、頻脈および頻呼吸をみる。対光反射はみられず、眼球の不随意運動や右方への共同偏視がみられる。胸部では左肺湿性ラ音と、心尖部に収縮期雑音、心基部に拡張期雑音を聴取する。病的反射はみられない。口唇にチアノーゼがあり、左顔面に暗赤色調の発疹をみる。

検査成績：今回の入院では尿中のCTHや白血球の α -galactosidase活性の測定は施行されなかった。他の主な検査成績をTable 1に示す。

入院後経過：入院直後よりショック状態に陥ったが、昇圧剤その他の治療で翌日より意識は清となる。当初脳梗塞が疑われていたが、この時点での神経学的検索では著変をみなかった。入院第3病日より心不全症状が出現、心エコーその他より、大動脈弁閉鎖不全狭窄症によるものと判断、利尿剤、ジギタリス剤の投与を受けていたが、明らかな改善はみられず、11月2日(第61病日)、急激に頻脈、呼吸停止、心停止を来し、死亡。

剖 検 所 見

剖検は死後約2時間で行なった。左頬部に暗赤色の発疹を認めたが、遺族の承諾がなく、採取できなかった。

心重量は570gと高度の肥大がみられ、左室は膨隆し



Fig. 1. Aortic valve showing extensive thickening and fusion of each valvule.

ていた。心外膜は平滑、大動脈弁の周径は6.5cmと短縮し、弁尖が癒合、弁全体が肥厚、硬化していた(Fig. 1)。注水試験も陽性であり、臨床診断と同様に、大動脈弁閉鎖不全狭窄症の所見であった。その他の弁には異常はみられなかった。水平断心断面の左室壁の厚さが2.0cm、右室壁が0.6cmと共に著しく肥大し、筋層は全体に淡く、混濁し、白色の線維化が筋層にびまん性に認められた(Fig. 2)。左右の冠動脈硬化は軽度であった。

組織学的に、10%ホルマリン固定、パラフィン包埋切片のHE染色を施すと、心筋線維細胞内に小、中の空胞が多発し、かつ心筋間質にはびまん性の線維化を伴っていた(Fig. 3)。このような変化は、心筋全体にみられたが、左室後壁に最も高度であった。これら空胞はPAS、トルイジンブルー、アルシアンブルー染色、10%ホルマリン固定、凍結切片のズダンIII、ズダンP

ラック B 染色でいずれも染色されなかった。しかし、2.5% グルタルアルデヒド固定、1% オスミウム後固定、エポン包埋による 1μ 切片のトルイジンブルー染色では、

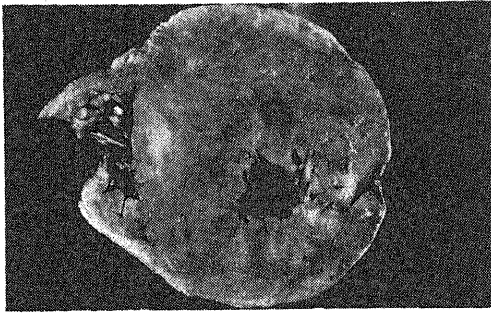


Fig. 2. Horizontal cut surface of the heart showing marked hypertrophy of both ventricular myocardium associated with diffuse patchy fibrosis.

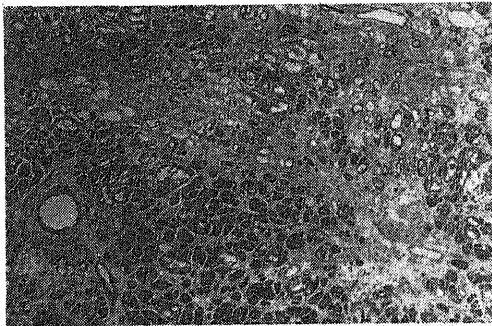


Fig. 3. Myocardial fibers of the posterior wall showing marked vacuolization associated with diffuse fibrosis, H. E. stain $\times 18.6$.

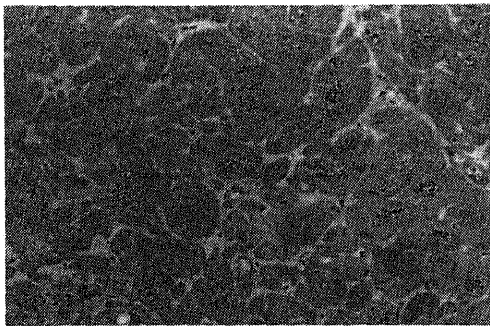


Fig. 4. Toluidin blue-positive granules within myocardial fibers (material fixed in 2.5% glutaraldehyde, postfixed in 1% osmium and embedded in Epon), $\times 92.9$.

前述の空胞に一致して、陽性に染まる顆粒が見出された (Fig. 4)。同様エポン包埋標本の電顕像では、心筋線維内にミエリン様の膜構造物を認めた (Fig. 5)。大動脈弁には線維化が著しく、類線維素変性、炎症細胞浸潤や血栓の付着などはみられず、その線維芽細胞中にも、心筋線維に認められたものと同様の空胞がみられた (Fig. 6)。

同様の空胞はこの他、腎糸球体および尿管上皮細胞、全身小血管の内皮細胞にみられ、糸球体上皮細胞においては、一部に PAS 染色陽性顆粒がパラフィン切片で見出された。

以上の臨床経過および病理形態学的所見から、本症例を女性 (保因者) に発症した Fabry 病と診断した。その他の主な剖検所見は、1. 脳軟化症 (1070 g, 右内包) 2. 大動脈硬化症 3. 右卵巢嚢胞腺腫。

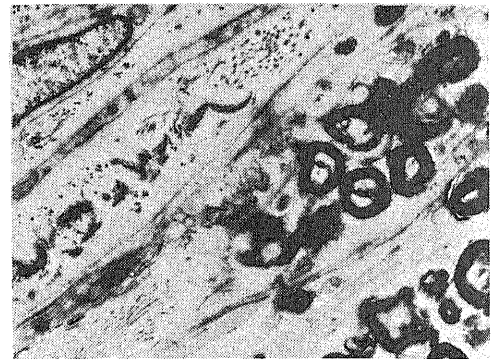


Fig. 5. Electron microscopic feature showing deposits of myelin-like membranes in myocardial fibers, $\times 6,234$.

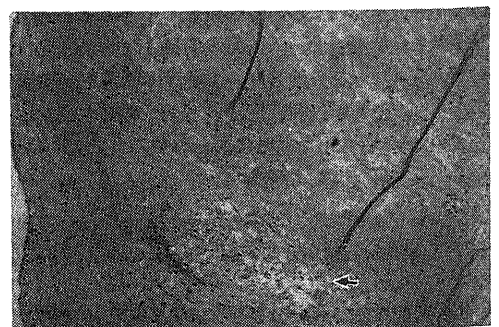


Fig. 6. Thickened aortic valve showing mesenchymal cells containing vacuoles (arrow), H. E. stain $\times 11.6$.

考 察

本病の原因が α -galactosidase の先天的な欠損により、糖脂質である CTH が体内に蓄積することによって起こる疾患であることはよく知られている。幾つかの家系の検索により、伴性劣性遺伝の形式をとることも明らかとなっている³⁾。両親が発症者と保因者という、homozygote でない限り、原則として女性には発症しない、しかし、保因者においても白血球 α -galactosidase 活性を調べると、その低下が認められることが多い¹²⁾。

Burda ら¹³⁾は、生存例 12 名、死亡例 7 名の女性の Fabry 病について述べているが、男性に発症した Fabry 病と同様の肉眼および組織学的所見を有していた、としている。

CTH は正常組織では赤血球、腎、脾などに存在し、Fabry 病患者ではこの他、神経系、心、リンパ節、消化器などに過剰に蓄積する¹⁴⁾。組織化学的には、PAS、スダンブラック B などに陽性を示すとされるが、通常ホルマリン固定、パラフィン包埋標本では証明できない例も多い¹⁰⁾。オスミウム酸好性であり、エボン包埋、トルイジンブルー染色により、よく染色される¹⁵⁾。電子顕微鏡像では、細胞質内に 0.3~4 μ の特徴的な層状、ミエリン様の膜構造物として認められる¹⁶⁾。以上の所見は、本症例において確認された。

前述のように、本病では心に CTH 沈着の認められることが多いが、沈着心筋線維の変性と、小血管内皮細胞への沈着による虚血の双方が、心筋の癭痕線維化に拍車をかけているようである。また、しばしば弁疾患を伴うことも知られており、その多くは僧帽弁や大動脈弁の閉鎖不全である^{16), 17)}。Becker ら¹⁶⁾は、僧帽弁閉鎖不全を呈した本病の患者の僧帽弁に糖脂質 (CTH) の沈着をみた、としている。本症例でも、大動脈弁の線維芽細胞の空胞は CTH であろうと思われ、心筋における同様に、これが癭痕線維化を促進し、弁の肥厚を来とし、閉鎖不全狭窄症に至らしめたものと推測される。

結 論

女性 (保因者) に発生した Fabry 病の一部検例を報告した。糖脂質の最も高度の沈着は心筋層にみられ、また大動脈弁閉鎖不全狭窄症を伴っていた。

文 献

1) **Fabry, J.**: Ein Beitrag zur Kenntniss der Purpura haemorrhagica nodularis (Purpura papulosa haemorrhagica). Arch. Dermatol. Syph. 43, 187

- 198 (1898).

2) **Anderson, W.**: A case of "Angiokeratoma". Brit. J. Dermatol. 10, 113 - 117 (1898).

3) **Wise, D., Wallace, H. J. & Jellinek, E. H.**: Angiokeratoma corporis diffusum. A clinical study of eight affected families. Quart. J. Med. 31, 177 - 206 (1962).

4) **Kint, J. A.**: Fabry's disease: alphagalactosidase deficiency. Science 167, 1268 - 1269 (1970).

5) **Sweely, C. C. & Klionsky, B.**: Fabry's disease: classification as a sphingolipidosis and partial characterization of a novel. J. Biol. Chem. 238, 3148 - 3150 (1968).

6) **Taguchi, Y.**: Uber ernsten Fall von Angiokeratoma corporis diffusum in Japan. Dermatol. Wochenschr. 107, 1281 - 1284 (1938).

7) 吉利和, 永田直一, 中村孝司, 前田真亮: Fabry's disease の一例——無汗症, タンパク尿, 腎機能低下, 聴力障害, 皮膚変化を伴なえる. 内科 15, 550 - 560 (1965).

8) 待井一男, 麻喜恒雄, 五十嵐庫夫, 池田精宏, 池田良彦, 佐藤佳夫, 大和田憲司, 岩谷恭子, 天野孝八, 津田福視: Fabry 病の一家系——殊に発端者及びその兄弟の臨床症状を中心として——. 福島医学雑誌 25, 141 - 152 (1975).

9) 進藤政臣, 柳沢信夫, 塚越広, 井上隆義, 河村成子, 市川祐治, : Fabry 病の一家系, 日内会誌 64, 475 - 482 (1975).

10) 小林清, 古山隆, 村田輝紀, 大滝正通, 吉永馨, 高橋伸也, 真家興隆, 武者徹: Fabry 病の 1 例. 内科 33, 723 - 727 (1974).

11) **Matsui, S., Murakami, E., Takekoshi, N., Hiramaru, Y., Kin, T., Maeda, N., Murakami, H., Kitano, E., Masuya, K., Saga, T., Nomura, M., Hirose, G., Takado, S. & Ishikawa, S.**: Cardiac manifestation of Fabry's disease. Jpn. Circul. J. 41, 1023 - 1036 (1977).

12) 鈴木義之: Fabry 病. 日本臨床 36, 1392 - 1393 (1978).

13) **Burda, C. D. & Winder, P. R.**: Angiokeratoma corporis diffusum universale (Fabry's disease) in female subjects. Am. J. Med. 42, 293 - 301 (1967).

14) 加納いつ, 山川民夫: Fabry 病の生化学. 最新医学 29, 2374 - 2381 (1974).

15) **Schatzki, P. F., Kipreos, B. & Payne, J.**: Fabry's disease. Am. J. Surg. Pathol. 3, 211 - 219

(1979).

16) **Becker, A. E., Schoorl, R., Balk, A. G. & Heide, R. M.**: Cardiac manifestations of Fabry's disease. *Am. J. Cardiol.* **36**, 829 - 835 (1975).

17) **Ferrans, V. J., Hibbs, R. G. & Burda, C. D.**: The heart in Fabry's disease. A histochemical and electron microscopic study. *Am. J. Cardiol.* **24**, 95 - 110 (1965).

A Female Autopsy Case of Fabry's Disease Mikio Tanino, Kenji Kitamura, Goroku Ohta*, Tomio Kametani and Tomokatsu Nishino**, *Department of Pathology(II), School of Medicine, Kanazawa University, **Department of Internal Medicine, Hokuriku Hospital, Kanazawa, 920 - J. Juzen Med. Soc., 91, 294-299 (1982)

Key words: Fabry's disease, α -galactosidase, Ceramide trihexoside.

Abstract

An autopsy case of a 66-year-old woman with Fabry's disease, who died of cardiac failure due to aortic insufficiency and stenosis, was reported. The heart was enlarged, having a total weight of 570g. The aortic valve showed an extensive thickening and a fusion of semilunar valvules. Histologically, the most characteristic finding of formalin-fixed materials was a marked vaculization of myocardial muscle fibers, associated with diffuse fibrosis of the myocardium. These vacuoles were positively stained by toluidin-blue when fixed in 2.5% glutaraldehyde, postfixed in 1% osmium tetroxide and embedded in Epon. Electron microscopic studies showed deposits of myelin-like membranes in myocardial fibers. The same vacuoles on HE stained preparations were seen also in epithelial cells of renal glomeruli and tubules, in endothelial cells of systemic small vessels and in fibroblasts of the thickened aortic valve. This disease is thought to be transmitted as sex-linked recessive inheritance, and there are few records of female patients, most of whom are living and exhibiting only a mild form of the disease. The clinical course and morphological findings in the present case, however, are comparable to those of severely affected male subjects.