

先天性代謝異常症、感染症と ニューロパチー

(国立病院機構 東京都病院 リハビリテーション科 医長)

岡 伸 幸

(康生会武田病院 神経脳血管センター 所長)

秋 口 一 郎

先天性代謝異常症

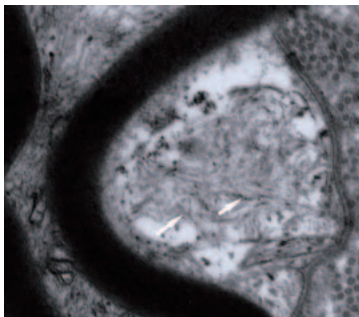
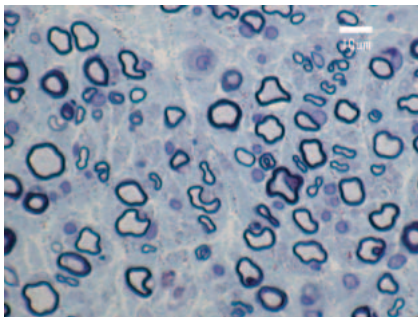
先天性代謝異常症の多くは遺伝子診断や生化学的診断が行われ、病理診断を行う機会は少ないが、他の疾患を疑って生検を行った場合に形態的に異常蓄積物が見いだされて診断に至ることがある。異常蓄積物を同定するには電子顕微鏡を必要とすることが多い。

1) リンソーム蓄積症

リンソーム (lysosome) は蛋白、核酸、脂質、炭水化物の修飾や分解を行う細胞小器官である。リンソーム蓄積症は先天性の酵素欠損によって発症し、蓄積する物質によって分類されている。近年は成人期に発症する患者も多く報告されている。多くは中枢神経症状を主とするが末梢神経障害を伴うことがあるのは Krabbe 病、異染性白質ジストロフィー、Fabry 病などである。

Krabbe 病 (globoid cell leukodystrophy) は galactosylceramidase の欠損による常染色体劣性遺伝性疾患である。多くは乳児期に発症するが、若年期、成人期発症もある。成人例では認知機能低下や痙

①Krabbe 病 薄い髄鞘 シュワン細胞質の封入体



性歩行を示し、検査上大脳白質の脱髄像や末梢神経障害を呈する。神経生検では脱髄性ニューロパチーを示し、電顕ではシュワン細胞質に管状の封入体などが見られる(図①)。

異染性白質ジストロフィー (metachromatic leukodystrophy) は、cerebroside sulfatase の欠損により sulfatide が組織に蓄積する常染色体劣性遺伝性疾患であり、脳、末梢神

経では脱髄を示す。乳幼児型、若年型、成人型がある。sulfatideの蓄積により、末梢神経では通常のトルイジンブルー染色にて異染性を示す顆粒がシュワン細胞内に見られる。

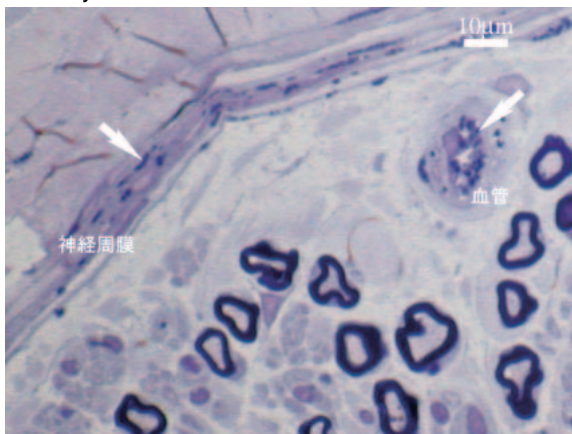
Fabry 病は α -galactosidase A の欠損のために血管壁や神経系に ceramide-trihexoside などが蓄積する X 連鎖遺伝性疾患であり、被角血管腫 (angiokeratoma)、四肢の激痛発作、無汗症などを呈する。神経内の血管内皮細胞や神経周膜細胞に多数の脂肪封入体が観察される(図②)。

2) 副腎白質ジストロフィー

(adrenoleukodystrophy)

ペルオキシソーム病の一つで、脳白質や副腎髄質において極長鎖脂肪酸を有するコレステロールエステルの蓄積を認める。X 染色体連鎖の伴性遺伝を示し、知能低下、痙性麻痺、視力低下などが進行し、副腎や性腺機能の不全を呈する。成人例では痙性麻痺と軽度の末梢神経障害を主とする adrenomyeloneuropathy が多い。中枢神経では電顕

②Fabry 病 脂肪封入体



的にマクロファージなどに針状構造物が観察される。一方末梢神経ではシュワン細胞やマクロファージ内に存在したという報告はあるが実際に見いだすことはむづかしい。光顕的には軽度の線維脱落と脱髄性変化が見られる。

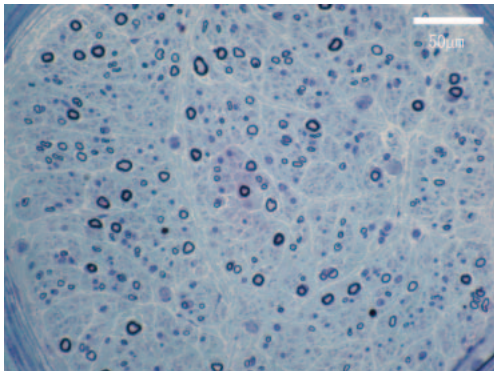
3) ミトコンドリア脳筋症

ミトコンドリアDNAの点変異や酵素異常などにより、中枢神経症状や筋症状を呈する疾患群で、進行性外眼筋麻痺、MELAS（脳卒中様エピソードを伴う）、MERRF（ミオクローヌスを伴う）などが代表的である。筋生検で ragged-red fiber と電顕での特徴的なミトコンドリアがしばしば観察される。ニューロパチーが主症状となることはまれであるが、消化器症状を中心とする MNGIE といわれる疾患²では運動感覚ニューロパチーを呈する。末梢神経生検では subclinical に有髄線維の脱落がしばしば見られ、電顕的にシュワン細胞や無髄神経内に類結晶状封入体が見られたと報告されているが、疾患特異性があるかどうかは不明である。自検例では有髄線維密度の低下が見られたが電顕的に明らかなミトコンドリア異常は認めない（図③）。

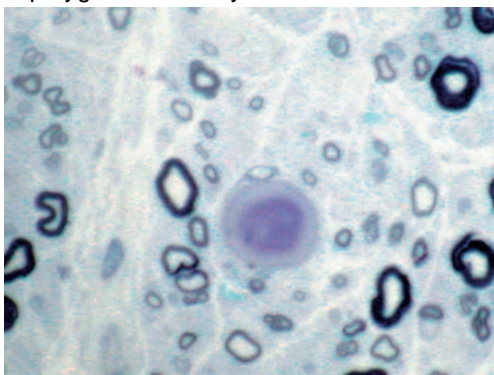
4) Adult polyglucosan body disease

上位運動ニューロン徴候、認知機能低下、ポリ

③ミトコンドリア脳筋症



④polyglucosan body



ニューロパチーが進行する。主に有髄神経の軸索内に polyglucosan body と呼ばれる多数の封入体が観察される。これはグルコースの重合体であるが、その成因は不明である。 polyglucosan body そのものは通常の横断標本で1神経束に1個程度であれば非特異的所見とされる(図④)。

感染症

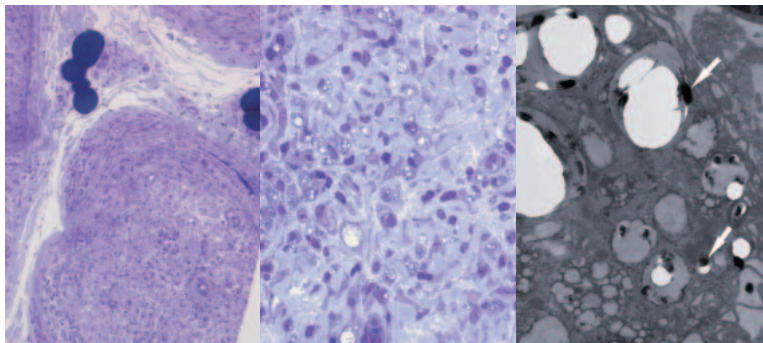
末梢神経は他臓器に比べ感染源に直接侵されることは少ないがHansen病のような重要な疾患があり、また間接的に末梢神経炎を生じると考えられる疾患も多い。

1) Hansen 病

アジア、アフリカ、ラテンアメリカなどで罹患する人が多く、日本でも年間10数名が発症している。感染症疑いで末梢神経炎を示した場合本症を念頭に置く必要がある³⁾。

M. leprae が原因で、皮膚病変と末梢神経障害が必発であり、類結核型、中央境界型、らい腫型などに分けられる。らい腫型ではシュワン細胞や浸潤したマクロファージが大

⑤Hansen 病 右の矢印は菌体



量の菌を含んでいる像が見られ、神経脱髄、神経周膜の肥厚が著明であり(図⑤)、一方類結核型では炎症細胞浸潤と肉芽腫形成、神経構築の破壊が見られるが、その病巣に細菌はほとんど検出されない。

2) HIV 感染症

感覚障害優位の遠位性多発神経炎(DSPN)、逆転写酵素阻害

薬などの副作用による多発神経炎、感染初期に多く自己免疫機序が考えられる脱髄性多発神経炎などがHIV感染に伴って見られる。DSPNでは生検上軸索障害が主として見られ、血管周囲のリンパ球浸潤の頻度も高い⁴⁾。しかし神経が直接感染を受けている証拠は乏しい。

3) HAM (HTLV-1 associated myelopathy)

HAMと関連して多発神経炎を呈することがあり、神経生検では脱髄と軸索変性の混在が報告されている。

4) HCV

混合型クリオグロブリン血症を伴いやすく、血管炎性ニューロパチーとの関連が考えられる患者が存在する。

文献

1) Matsumoto, R., Oka, N., et al.: Peripheral neuropathy in late-onset Krabbe's disease: histochemical and

ultrastructural findings. Acta. Neuropathol., 92, 635~639(1996)

2) Nishino, I., et al. MNGIE: from nuclear DNA to mitochondrial DNA. Neuromuscular Disord., 11, 7~10(2001)

3) 堀口裕治、岸達郎、尾崎元昭、岡伸幸、和泉真蔵：
滯日インドネシア人にみられたハンセン病の1例
と帰国後の経過調査。Jpn.J.Leprosy, 72, 259~262
(2003)

4) Vital, A., et al.: Morphological findings on peripheral nerve biopsies in 15 patients with human immunodeficiency virus infection. Acta. Neuropathol., 83, 618~623(1992)

