

症 例

リウマチ性脳症を伴う drug-induced lipidosis の一部検例

藤 原 正 之 塚 原 嘉 治
信州大学医学部第二病理学教室 (主任: 那須 毅教授)

雨 宮 孝
昭和伊南総合病院脳外科 (長野県駒ヶ根市 院長: 関山 博)

AN AUTOPSY CASE OF DRUG-INDUCED LIPIDOSIS WITH RHEUMATIC ENCEPHALOPATHY

Masayuki FUJIWARA, Yoshiharu TSUKAHARA

Department of Pathology, Faculty of Medicine,
Shinshu University

(Direktor: Prof. Tsuyoshi NASU)

Takashi AMAMIYA

Department of Neurosurgery, Schowa Inan General Hospital,
Komagane City

(President: Hiroshi SEKIYAMA)

Key words: リン脂質脂肪肝 (phospholipid fatty liver), 薬物原性リピドーシス (drug-induced lipidosis), ミエリン様構造物 (myelin figure), リウマチ性脳症 (rheumatic brain disease)

1964年頃から血液学, 肝臓病学及び生化学的な立場から, 肝臓を中心とする特異な泡沫細胞症候群と呼ばれる疾患が注目されてきた。1969年に志方, 織田等⁸⁾は肝生検材料の電顕的観察により, 特異なミエリン様構造物を多数認め, 生化学的には燐脂質が増加していたのでこれを燐脂質脂肪肝と命名し報告した。同様の疾患は全国的にも次第に報告例がふえ, 1970年にCoralgil (4, 4'-diethylaminoethoxy hexestrol) が原因であることが判明した。

Coralgil はイタリーの Maggioni 社で開発された薬剤で, 強力な冠拡張作用を有する diethylaminoethoxy 基に合成女性ホルモン hexestrol を結合して diethylaminoethanol の冠拡張作用を増強し, 且つ女性ホルモン作用を殆んどなくした薬剤である。これはヨーロッパで広く用いられ, 日本では1963年に Coralgil 等の商品名で発売された。多くの臨床実験でも

肝機能検査等については特記すべき副作用は認められておらず, 労作性狭心症に対しすぐれた冠拡張作用を有し, 且つ心筋代謝を改善する¹⁵⁾といわれていたが1970年11月に製造が中止された。

本例はリウマチ性心疾患に対して用いられた Coralgil の副作用のために肝, 脾をはじめ諸臓器に泡沫細胞化を認め, 脳の髄膜の血管にリウマチ性血管炎を著明に認めた症例である。

症 例

43才 主婦。

家族歴, 既往歴 特記すべきことなし。

現病歴 1969年4月, 38°C の発熱, 眩暈, 全身の神経痛様疼痛及び関節痛を主訴として飯田市立病院へ入院。5月には一時 42°C の高熱が続き意識が混濁したこともある。その後下肢の随意運動は次第に減弱

し、腱反射は両側とも微弱で筋の萎縮がみられるようになった。検査では RA, CRP が陽性で ASLO は 125 から 166 Todd 単位で (表 1), 「リウマチ熱」及び「漿液性髄膜炎の疑い」として治療をうけ、歩行訓練をして 11 月に松葉杖で退院した。

退院後の 12 月より翌 1970 年 8 月迄約 9 ヶ月間にわたり Coralgil 1 日 6 錠 (1 錠 25mg, 総量約 1600 錠) とプレドニン 2.5mg を服用。その間症状は一進一退を繰り返していた。

	1969年 5 月	1971年 1 月
赤血球	421 × 10 ⁴	373 × 10 ⁴
血色素	70 %	72 %
白血球	8600	10200
CRP	+	
RA	+	
ASLO	125 Todd U	
髄液	水様透明	水様透明
初圧	160 H ₂ O	170 H ₂ O
終圧 (-5 cc)	140 H ₂ O	50 H ₂ O
蛋白	130 mg/dl	150 mg/dl
糖	60 mg/dl	45 mg/dl
ノンネ・アペルト	+	+
パンデイ	+	+
細胞数	10/3	10/3

	1969年 5 月	1971年 1 月
黄疸指数		11.0
総ビリルビン		1.05 mg/dl
ZTT	14.4	13
GOT	20 U	48 U
GPT	18 U	19 U
Al-P	8 KAU	20 KAU
LDH	310 U	260 U
Ch-E		40 分
総蛋白	7.6 g/dl	6.4 g/dl
β-リポ蛋白	292 mg/dl	800 mg/dl
総コレステロール	142 mg/dl	192 dl
尿蛋白	-	+
糖	-	-
ウロビリノーゲン	±	+
ビリルビン	-	-

1971 年 1 月, 発熱, 頭痛, 関節痛, 尿失禁, 浮腫等が生じたので昭和伊南総合病院脳外科へ入院。当時言語は不明瞭で, 頸部強直と下肢の不全弛緩麻痺があったが, 脳血管造影などでは異常は認められなかった (表 1, 2)。2 月に腹水が出現し嗜眠状態となった。そして次第に呼吸困難が増強して死亡した。

病理解剖学的診断

- 全身諸臓器にリビド含有泡沫細胞の出現, (薬物原性リビドージス); 肝 (1710g, 薬物性亜急性肝炎), 脾 (275g), リンパ節, 肺, 骨髄, 腎, 甲状腺。
- a. 脳脊髄膜における亜急性リウマチ性血管炎及びそれに起因する両側基底核と右小脳橋角部の軟化巣及び下肢の神経性筋萎縮
b. 慢性リウマチ性心内膜炎
- 腹水 1500ml
- 褥瘡 (両大腿部, 仙骨部)
- 副腎のリポイド減少

剖検所見

体格は中等大, 栄養状態は不良で, 仙骨部に 7×6 cm の褥瘡がみられる。腹腔には淡赤褐色の腹水 1500 ml を認める。

肝臓は腫大し, 表面は細顆粒状で黄赤色の脂肪肝様外観を呈する。硬度は増強している。剖面では小葉構造は大小不同で, 肝内胆管周囲の結合織はやや増加している。

組織学的所見: 肝細胞及び Kupffer 星細胞は全体に腫大し, その胞体は明るく網状構造を呈して泡沫細胞化している (図 2)。肝細胞の変性壊死も著明である。グリソソ鞘は線維化が強く, またリンパ球を主とした細胞浸潤が高度に認められる (図 3)。泡沫細胞の染色性については表 3 に示した。

電顕的所見: 肝細胞の細胞質内に多数の層状のミエリン様構造物が見られ (図 8), その大きさや電子密度は種々である。またミエリン様構造をとらず電子密度のかなり高い種々の形をした無構造のものもある。このような層状構造物は肝細胞の核の周囲に多く, また一部のごく小さなミエリン様構造物がゴルジ装置または滑面小胞体とつらなっているような部も認められた。

脾は大きくて被膜は緊満し表面は赤紫色を呈す。剖面は黄褐色調を呈し, 脾材, リンパ濾胞は不明瞭。

表 3 各臓器泡沫細胞の染色性

	肝細胞	Kupffer 星細胞	脾 臓	リンパ節
Sudan III	—	+	+	++
Sudan black B	+	+	+	++
PAS	—	+	—~+	+~++
PAM	—	+	III	++
Cresyl violet	+	+	+	++
Nile blue	—	+	+	++
Methylene blue	++	++	++	++
Giemsa	紫	紫~青	濃 青	濃 青
Toluidine blue	+	+	+	+

肝細胞<Kupffer星細胞<脾<リンパ節の順に強く染まる。

組織学的にリンパ濾胞は殆んど認められず、髄索内の細網細胞の泡沫細胞化が著明で洞内にも泡沫細胞が剝離している(図4)。電顕的には脾の細網細胞には肝細胞と異なり、ミエリン様構造物は乏しくて球形の電子密度のたかい無構造物質のほうが多く、これらに混じて電子密度のやゝ低いミエリン様構造物がみられる(図9)。

リンパ節は頸部、腋窩、鼠径、肝門部、腸間膜、後腹膜で各小豆大から小指頭大に腫大し軟らかい。剖面では黄褐色を呈す。

組織学的にはリンパ節の固有構造は失なわれてびまん性に泡沫細胞がみられる。リンパ洞も拡張してその

中に遊離した泡沫細胞が多数存し、白血球の泡沫細胞化もみられる(図5)。

大腿骨は転子部から骨幹部ほぼ中央まで骨梁が吸収されて赤色髓化している。組織学的には網内系の細胞の泡沫細胞化が著明である。

肺は両側とも大きいが剖面では限局病巣はみられない。組織学的には肺泡中隔が肥厚し、この中に腫大泡沫化した大食細胞が多数認められ肺胞腔内にも剝離脱落している。

心臓は大きさ、形は尋常。冠状動脈の硬化はごく軽度。心内膜には比較的軽度であるが陳旧性のリウマチ性病変が認められる。すなわち右心房に MacCallum

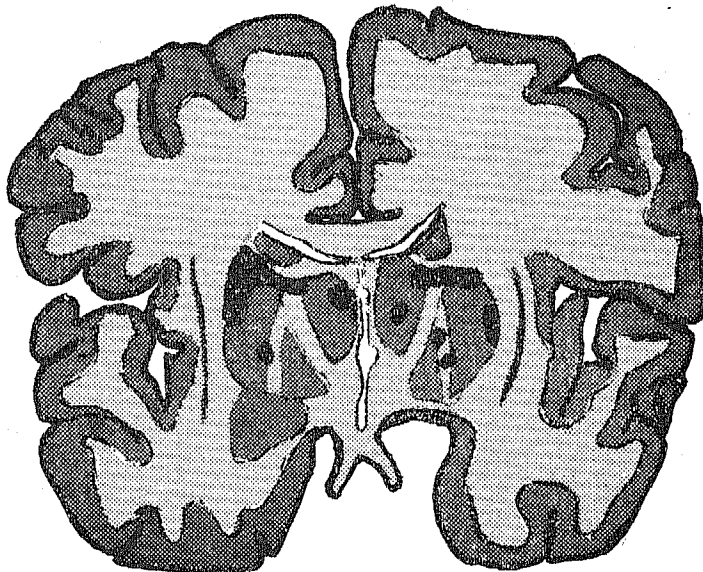


図 1 大脳剖面における軟化巣 (黒点で示す)

斑が見られ三尖弁には米粒大の線維性肥厚があり、軽度変形している。組織学的には心筋内の一部の血管に血管炎の修復像としての壁の、線維性癒着化が認められる(図6)。

脳：髄膜は概ね滑沢で混濁や肥厚はなく、髄膜の血管にも肉眼的な変化はみられない。剖面では両側レンズ核、内包、尾状核の一部にほぼ対称性に粟粒大から小豆大の軟化巣が2～3ヶ所ずつみられる(図1)。右小脳橋角部にも米粒大の軟化巣が1ヶ所認められた。組織学的には髄膜の小動脈にかなり広汎に汎動脈炎の像が認められる(図7)。軟化をおこした基底核にそそぐ中大脳動脈の枝のいくつかに顕微鏡下で血管炎を認めた。

考 案

43才の主婦でリウマチ熱及び漿液性髄膜炎の診断のもとに、心症状に対して Coralgil を投与され、浮腫、腹水が増強し嗜眠状態となり死亡し、剖検にて肝、脾を主として諸臓器に広汎に泡沫細胞化を認めた例で、従来報告されている Coralgil による lipidosis に合致する一症例である。

Coralgil による lipidosis は従来主に肝臓病学的立場から追求されてきた。本例では肝臓は一面で drug-induced subacute hepatitis の所見を呈しており、一面では肝細胞及び Kupffer 星細胞は泡沫細胞化していた。そして肝細胞と、Kupffer 星細胞を含めた網内系の細胞⁹⁾とは、染色性及び電顕的にも異なっていた。すなわち染色性では表3に示すごとく肝細胞は PAS, Sudan III 陰性で Sudan black B 陽性、一方網内系の細胞は PAS, Sudan III 陽性で Giemsa 染色に強染した。電顕的には肝細胞内に多層の層状構造物(ミエリン様構造物)¹⁷⁾が多数みられ、一方網内系の細胞内には球形の無構造物質(高倍率ではやゝ層状を呈す)が認められた。以上の所見から肝細胞内封入体と網内系のそれとは成分がやゝ異なるものと推定され、肝細胞内の電顕的にミエリン様構造を呈する物質が Sudan black B で陽性に染まり、また網内系の細胞内の球形無構造物質が PAS, Sudan III に陽性に染まるものと考えられた。なお本例ではすべてホルマリン固定したものを特殊染色またはオスミウム酸再固定後電顕試料としており、脂質分析ができなかった点が残念である。

文献的にみると肝細胞の染色性について、志方等⁸⁾¹¹⁾は PAS, Sudan III, Giemsa 染色等で陰性、Sudan

black B で陽性という結果を報告しており、関等¹²⁾は PAS, Sudan III, Sudan black B 染色のいずれにおいても陽性であるという。これらの相違は固定法が異なるためかもしれない。

ミエリン様構造物の由来についてはミトコンドリア、ライソゾーム、滑面小胞体との関係が記載されているが未だ充分明らかではない。本例について述べると、ミエリン様構造物が出現し始める部位は核及びゴルジ装置に近い部であり、しかも滑面小胞体の拡張のある部が初発部位のようである。すなわち本例では初期ミエリン様構造物がこの部の滑面小胞体につらなっている像がしばしば観察された。しかしライソゾーム及びミトコンドリアとの関係については全く不明であった。関、進士等¹²⁾は電顕的にこのミエリン様構造物を3型に大別した。すなわち、①同心円状で膜構造が明瞭であるもの、②このような層状構造物の凝縮を思わせる電子密度の高い、膜構造の不明瞭なもの、③小型の層状構造物が数個集合して限界膜にかこまれているもの、に分けており、これらは相互に移行してゆくという。これを以て本例にあてはめると肝細胞内のものは①に、網内系細胞内のものは②ということになる。なお志方等¹²⁾は層状構造物の他に小葉周辺部の肝細胞にアルコール性硝子体¹⁰⁾¹⁴⁾が出現し、これは電顕的には密に集まった細いフィラメント様構造を呈するのを観察しているが、これは本例では見出だせなかった。

生化学的にみると estrogen には磷脂質の生合成を促進する作用のあることが相沢等¹⁾により発表されており、また青島、佐々木²⁾による抗 estrogen 剤の研究によると Coralgil は CDP choline を中心とする磷脂質代謝を阻害し、Coralgil (4, 4'-diethylaminoethoxy hexestrol) を部分的に含有する有害磷脂質が多量に細胞内に蓄積して泡沫細胞化、ミエリン様構造物の蓄積、ライソゾームの異常増加などを来たすという。つまり合成 estrogen に choline 酷似の構造をもつ物質をつけた Coralgil は肝における磷脂質代謝に大きな影響を与えるという。この事実として Hruban⁶⁾は動物実験で cholesterol 合成の最終段階を阻害するという diethylaminoethoxy 基を有する triparanol を投与し、肝にミエリン様構造物の出現するのみをみている。

肝のミエリン様構造物の性状¹⁷⁾については志方等⁸⁾¹¹⁾は総磷脂質、特に lysolecithin が増加しているのも、ミエリン様構造物は lysolecithin が比較的多い脂質複

合体であろうと推定している。また山本等¹⁰⁾²⁰⁾はラットに Coralgil を投与した実験で肝、脾に cholesterol 及び磷脂質のうち特に lysobisphosphatidic acid と phosphatidyl inositol の増量を認め、同時にこの薬剤の蓄積を認めた。従って膜構造は薬剤そのものと酸性磷脂質や遊離 cholesterol 等の天然脂質からできているといっている。なお武富等¹⁶⁾は肝の詳細な脂質分析により、特に遊離 cholesterol と磷脂質が増加しており、磷脂質のうちでは phosphatidyl choline, phosphatidyl inositol などが増量しており同時に薬剤自体も認めている。しかし lysobisphosphatidic acid は検出されず、これは検出方法が適当でないため、不純物が混じてしまったのではないかと推定している。

Coralgil は800錠以上の服用で中毒をおこすといわれる。この薬剤のように人間では極めて排泄が遅いが、実験動物では早く排泄され障害をおこしにくいものがあるので、今後薬剤許可などに際し、主として動物実験の成績にたよることは充分注意されるべきであろう。

急性リウマチ熱の血管変化として、Klinge⁷⁾のいう結合組織のフィブリノイド変性が、動・静脈の結合組織にも生じて necrotizing angitis を生じるといわれている。またリウマチ熱の慢性期⁹⁾⁴⁾⁵⁾には endoarteritis が生じる。これは内膜の変化に限られ、内膜細胞の増殖が特徴的である。従って本例の脳の基礎病変は臨床及び病理学的に血管を中心とした急性ないし亜急性のリウマチ熱による変化をあらわして、中大脳動脈領域の血管炎のため、基底核に対称性に軟化を生じたものと思われる。

結 語

リウマチ熱による心病変と脳の血管炎及びそれによる脳軟化を生じた例で、心症状に対して投与された Coralgil の副作用として、全身の諸臓器に泡沫細胞化を生じて死亡した一剖検例を報告した。

文 献

- 1) Aizawa, Y. and Mueller, G. C. : The effect in vivo and in vitro of estrogens on lipid synthesis in the rat uterus, *J. Biol. Chem.*, 236 : 381-386, 1961
- 2) 青島雄吾, 佐々木良子: 4, 4'-diethylaminoethoxy hexestrol による磷脂質脂肪肝の発生機序, 生化

- 学, 43 : 622, 1971
- 3) Benda, C. E. : Chronic rheumatic encephalitis, torsion dystonia and Hallervorden-Spatz disease, *Arch. Neurol. Psychiat.*, 61 : 137-163, 1949
- 4) Bruetsch, W. L. : Proceedings of the fourth International Congress of Neuropathology, ed. by Jacob, H., 3 : 309-319, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1962
- 5) Clemens, E. B. : Chronic rheumatic encephalitis, *Arch. Neurol. Psychiat.*, 59 : 262-264, 1948
- 6) Hruban, Z. et al. : Effect of triparanol and diethanolamine on the fine structure of hepatocytes and pancreatic acinar cells, *Lab. Invest.*, 14 : 1652-1672, 1965
- 7) Klinge, F. : 文献 5) より引用
- 8) 織田敏次, 志方俊夫, 他 : 磷脂質脂肪肝—新しい型の脂肪肝, 3 症例について, *肝臓*, 10 : 530-542, 1969
- 9) 奥田邦雄, 谷川久一 : 肝の脂肪摂取における肝網内系の関与, *日網会誌*, 7 : 294-296, 1967
- 10) Schaffner, A. et al. : Hepatocellular cytoplasmic changes in acute alcoholic hepatitis, *J. Amer. med. Ass.*, 183 : 343-346, 1963
- 11) Schikata, T., Oda, T. et al. : Phospholipid fatty liver —A proposal of a new concept and its electron microscopical study—, *Acta. path. jap.*, 20 : 467-486, 1970.
- 12) 志方俊夫, 他 : 磷脂質脂肪肝〈続発性磷脂質症〉の病理 —とくにその全身性変化と磷脂質性肝硬変について—, *肝臓*, 12 : 256-265, 1971
- 13) 関 孝一, 進士義剛, 西川光夫 : Drug-induced lipodosis (II) —生検肝の光顕的・電顕的観察—, *肝臓*, 12 : 266-276, 1971
- 14) Svoboda, D. J. and Manning, R. T. : Chronic alcoholism with fatty metamorphosis of the liver, *Amer. J. Path.*, 44 : 645-662, 1964
- 15) Takenaka, F. et al. : The effects of 4, 4'-diethylaminoethoxy hexestrol dihydrochloride (coralgil) on the coronary circulation, *Kumamoto med. J.*, 17 : 36-43, 1964
- 16) 武富 保, 林 正代, 河村成子 : 4, 4'-diethylaminoethoxy hexestrol 剤使用患者の肝脂質異

- 常を中心として, 脂質生化学研究, 14 : 243-248, 1972
- 17) Volk, B. W., Wellman, K. F. and Wallace, B. J. : Progress in liver diseases, ed. by Popper, H. and Schaffner, F., Vol. 3: 206-221, Grune & Stratton, New York and London, 1970
- 18) 山本 章, 足立 進, 進士義剛: 特異なリン脂質症の1症例, 日本臨床代謝学会記録, 7 : 147-150, 1970
- 19) Yamamoto, A. et al. : Drug-induced lipodosis in human cases and in animal experiments - Accumulation of an acidic glycerophospholipid -, J. Biochem., 69 : 613-615, 1971
- 20) 山本 章, 他: 薬剤の蓄積によるリビドージスの発生と動物種による差異, 医学のあゆみ, 80 : 75-76, 1972

(1972. 10. 31 受稿)

図 2 肝臓：肝細胞及び Kupffer 星細胞は腫大し，泡沫細胞化している。

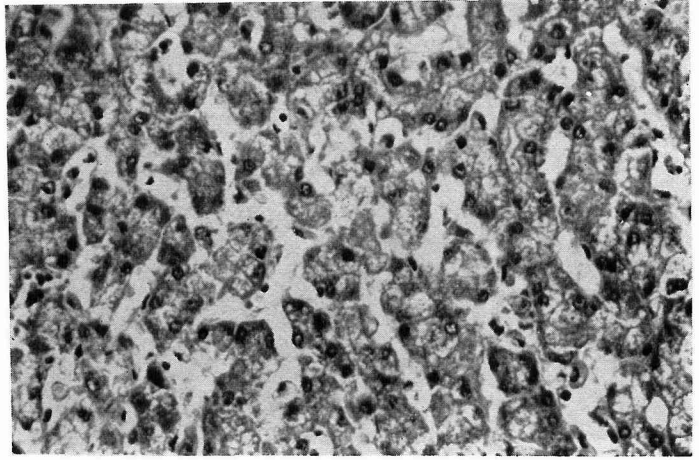


図 3 肝臓：グリソン鞘にはリンパ球を主とした細胞浸潤が認められる。

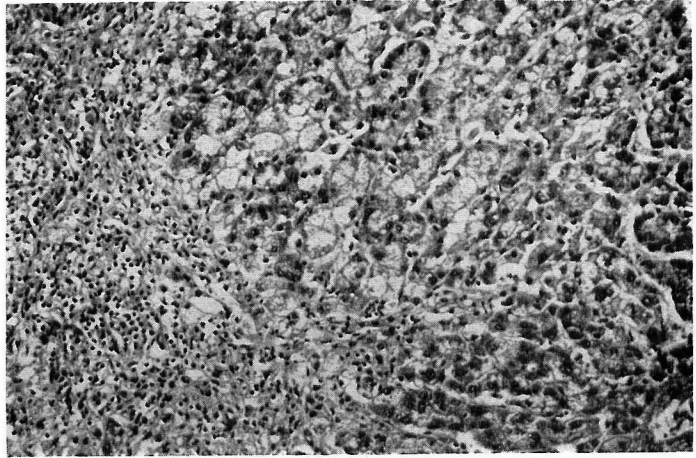
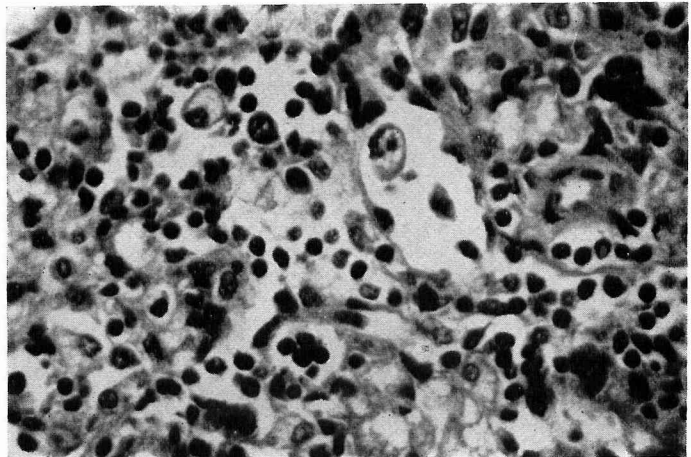


図 4 脾臓：細網細胞は泡沫化し，脾静脈洞内にも剝離脱落している。



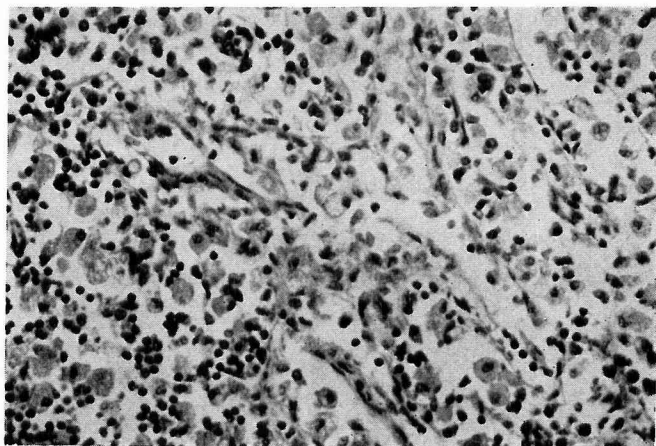


図 5 リンパ節：Sinus 内に泡沫細胞がみられ、中には白血球の泡沫細胞化もみられる。

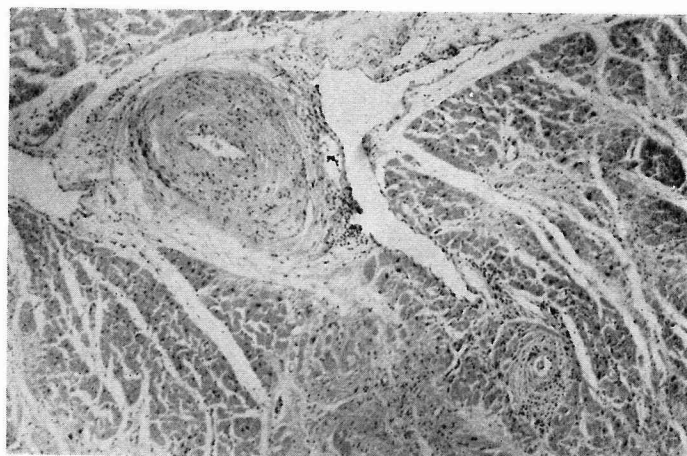


図 6 心臓：心筋内にみられるリウマチ性血管炎の線維瘢痕化。

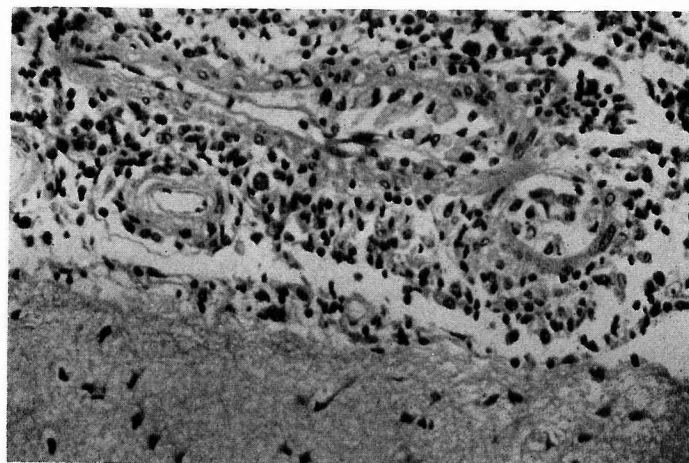


図 7 脳：髄膜にみられるリウマチ性血管炎。内腔が狭少化している。

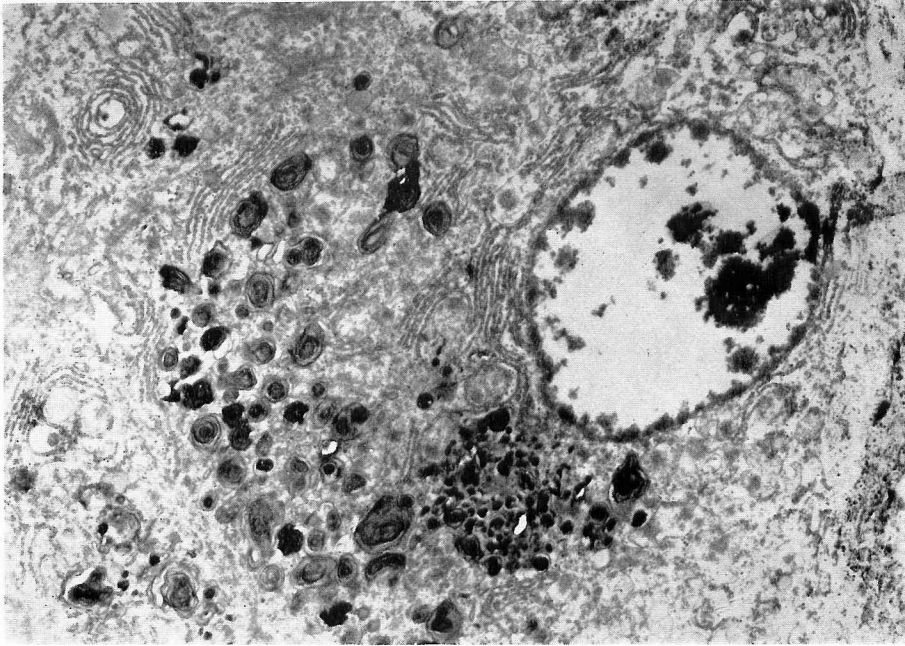


図 8 肝臓：肝細胞内のミエリン様構造物

(×8500)

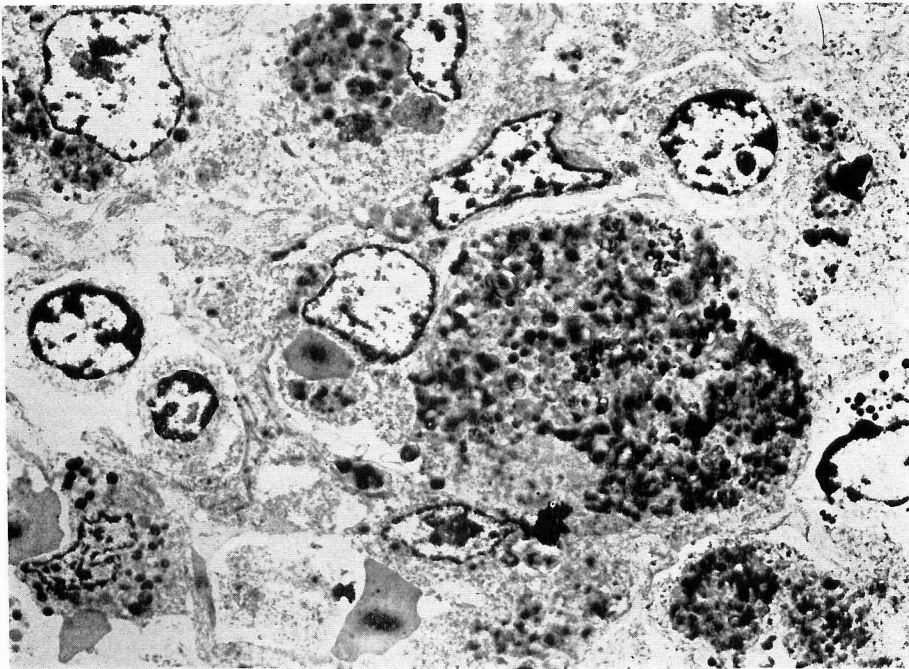


図 9 脾臓：細網細胞内の封入体。肝細胞内の封入体とはやゝ異なり球形無構造のものが
多い。倍率をあげると層状構造を示すものもある。

(×3400)