らい患者の大腸壁在神経に及ぼす アミロイドの影響

高 屋 豪 瑩 成 田 則 正
(弘前大学医学部脳卒中研究施設病理)

荒 川 巖
(国立療養所松丘保養園)

(受付: 1980年9月27日)

らいのアミロイドは他のアミロイド症と同じように大半が臓器血管壁にみられる。血管以外に腸壁の粘膜固有層および粘膜筋板にもみられることがある。このような腸壁アミロイドは原発性アミロイドーシスやアミロイドニューロパチーの場合に多くみられるが、らいでも時折みられる⁽¹⁻³⁾。これらの粘膜固有層や粘膜筋板の神経支配は Cajal によって前者は固有層内の神経叢の支配を受けていると考えられてきたが、粘膜筋板は, Meissner 神経叢と関係があるといわれてはいるもののこの神経叢の一部が通過しているにすぎないとされてきた。

今迄、我々が報告してきた Golgi 法変法を用いた正常および後天性巨大結腸例で粘膜筋板の神経支配をみても、具体的にどの神経線維によるのかは不明瞭であった⁽⁴⁾。今回、アミロイドがみられた粘膜筋板および粘膜固有層と神経叢との関係について検討したので報告する。

材料および方法

1. 症例

(i) 58歳男性。らい腫らいとアミロイド症(腎, 脾, 肺, 脾, 甲状腺, 心, 胆嚢, 前立腺, 肝, 副腎, 消化管)がみられたが, 末梢神経にはアミロイドはみられなかった。ただし, 上腕神経幹について検索した限りでは, 内頰肥厚部にライ菌の集簇が強く認められた。脊髄では後索に対称性に二次変性を認めた。

(ii) 59歳女性。らい腫らいとアミロイド症(脾, 腎, 肝, 消化管)がみられ, 末梢神経にはアミロイドの沈着はみられなかったが, 尺骨神経で内頰より遠位側で肥厚部がみられ, 当該部分にライ菌の集簇がみられた。しかし, 脊髄の後索には二次変性を認めなかった。

2. ホルマリン固定大腸と Golgi 法変法

上記2症例のS状結腸を剖検時に10%ホルマリンで固定しておいた大腸から採取した。これらの結腸は, 血管にアミロイドと診断するためのコンゴレッドに陽性を認め, 又, 偏光もみられた症例である。第1例では, 粘膜固有層にも粘膜筋板にもアミロイドがみられたが, 第2例ではみられなかった。

このようなS状結腸部分を長軸方向に細長く, 大きさ約 $3 \times 1 \times 1$ cm の組織片として連続的に6個作った。又, これとは直角方向につまり, 輪走筋の走向と平行に, 約 $2 \times 1 \times 1$ cm の組織片を2 cm 間隔で6個作った。これら2種類の組織片は, 各々対応するようにして, 2個ずつ円筒型の褐色ガラス瓶に入れ, Golgi 法変法を行った⁽⁴⁾。鍍銀完了後は, 迅速セロイジン包埋を行って, 各ブロックについて50~100 μ m の連続切片を作製し, 封入鏡検した。

結 果

縦走筋に平行な断面では, 漿膜下層を走る神経線維が縦走筋に対し直角方向に侵入し, 縦走筋内で終止した神経線維もある。そのまま縦走筋を通過した神経線維は筋束間隙に集る神経線維と Auerbach 神経叢の周囲から出ている神経突起とが, 一緒になって神経叢をつくっているのがみられた。さらに, 筋束間隙を進みながら輪走筋内に枝を出している多数の神経線維がみられた。又, 輪走筋内に出した枝は比較的短かく, 直線状ではなく太く蛇行して終っていた。この線維は交錯しながら粘膜下層に向かっているが, 粘膜下層と輪走筋との境界部分の密集した神経線維内に介在細胞がみられ, Meissner 神経叢と考えられる神経の集合がみられた。

写真1 Large colon with amyloid under muscular mucosa

写真2 Meissner plexus and ascending neural fiber

写真3 Amyloid-deposited muscular mucosa nerve
above: amyloid deposited area. under: submucosal layer

写真5 Mucosal layer and circumnuted nerve degeneration

写真5 Vasoneural fibers with amyloid

写真6 Perivascular neural fiber and its network with amyloid deposit

粘膜下層では、多数の神経線維が直接粘膜固有層に達していたが、粘膜筋板に平行に伸びているものもみられた。粘膜下層は著しく拡張し、神経線維が直線的に血管壁をさけるようにして走っていた。さらに、粘膜筋板近くでは、棍棒状のものや、急に細くなり針状を呈していた。粘膜筋板の中では、神経線維は著しくちぢれ、細くなっていた。この神経線維は、粘膜下層にみられたちぢれて細い神経線維と連絡していた。

一方、漿膜下層から筋層を貫き、粘膜下層にまで達している血管周囲の神経線維は、互いに密に交錯しながら、網目状に走っていたが、神経線維の太さに大小不同がみられ、網目構造が粗になり、特に、横断された血管壁周囲の神経線維は針状で、急に先端が細くなり粗になって、その支配域を明らかにしていた。血管壁を離れ粘膜固有層に向かう神経線維は認められなかった。

考 察

大腸では、小血管以外に粘膜固有層と粘膜筋板にもアミロイドが、沈着することがある。このアミロイドが支配神経にどのような変化をもたらすのかこの点に関して、主として Golgi 法変法を用いて、形態学的に検討し、その結果、アミロイドの沈着した血管壁では神経終末が急に細くなり針状を呈し、粗な網目構造を形成していた。

末梢神経幹の検索で、得られた所見からアミロイドが神経系に沈着する機序として、1) 血管周囲のアミロイド沈着による神経線維の二次的栄養障害、2) アミロイド沈着そのものによる神経線維への圧迫による破壊、3) 神経線維に対する遺伝的レベルの異常による代謝異常などが考えられている(8)。

アミロイドで基底膜がいたるところで不明瞭になっている平滑筋細胞では、アミロイドと接している細胞質は分割されるが、核は比較的良好に残っていることから中川(9)は、アミロイドの沈着による細胞破壊は、かなりゆっくり進行し、決して細胞破壊をきたすような急激な変化をもたらさないと述べている。又、高屋らは Schwann 細胞とアミロイド線維とが菊花状に interdigitation していることを認め、この状態は、神経性要素に現われた膜変化と考えている(6)。つまり細胞と細胞間質との間に Dysorie がみられる。しかし、ごく初期の生検腓腹神経標本では、神経線維変化は、間質へのアミロイド沈着に先行することを認めている(7)。アミロイド沈着がみられた場合の無髄および小径有髄神経線維の消失は、疼痛と温度感覚に消失がみられることと、少

なくとも Andrede 型では自律神経系障害と関係があると考えられる(8)。

一方早期のらい腫らいでは、ライ菌は Schwann 細胞内に集簇して節性脱髄をきたす。さらに変化は神経線維周囲の支持組織に膠原線維の増殖の形をとってひろがる(9,10)。このような状態は、Schwann 細胞内で変性し、また死んだ状態にあるライ菌の断片が、肥厚性ニューロパチーを作っている(11)。この際、無髄神経線維が消失している。一方肥厚性ニューロパチーのような病的状態にはならないが、加齢によっても神経線維間には膠原線維は増加する(12)。しかし、末梢神経幹内の血管はライ菌による急性炎症で閉塞することがある外、間質内に膠原線維の増殖でも影響を受ける(10)。その結果、神経線維は貧血性、圧迫性壊死の双方をもたらすものと考えられる。

以上のことは、らいによるニューロパチーとアミロイドニューロパチーとの間で生ずる神経線維およびその周辺での病変の発生機序は、原因物質は異ってもかなり近似した病態像をとることを示唆しているものと思われる。

自律神経節にのみアミロイドの沈着をみた症例では下痢をみることはないが、腸管の粘膜筋板、粘膜固有層および血管に沈着がみられる場合には、下痢が発生する(13)。この場合血管周囲にある神経線維は、アミロイド沈着のため粗になり、粘膜筋板への沈着は、粘膜固有層と粘膜下層を連絡する神経線維と夫々支配神経線維に変化をもたらす。このことは、粘膜の血流および知覚(4)に障害をもたらすことになり下痢を発症させることになるものと思われる。

今回の例では、アミロイドが血液成分と何らかの関係をもっていたと言う生化学的、血液学的立場からの所見(14,15)はえられていない。しかし、移入細胞に關係して起った細胞自体に異常がみられる ENL をみるときは、アミロイド線維中にみられるグロブリンと関係のないある種の血清蛋白の増加がみられるといわれている(16)。

結 論

アミロイドは長期間にわたって細胞を侵すことなく小血管壁や粘膜筋板内の平滑筋に沈着する。沈着によって、腸管では下痢を出現させる原因となるが、この所見は自律神経失調の一徴候と言える。形態学的には自律神経線維終末点での圧迫変性変化を認めるが上行性変性を認めない。

末梢神経線維終末点での変化は、アミロイドと線維自身の消失がみられ、アミロイド・ニューロパチーの像と近似した像をとる。又末梢神経幹での膠原線維圧迫過程で、時間的経過がアミロイド・ニューロパチーのそれと近似することと、腸管粘膜筋板にもアミロイド沈着を認める。その際残った神経線維数とその病変像も類似している。膠原線維やアミロイドによる圧迫度は、知覚線維に対する被影響が運動線維に対する被影響より大きいことを示唆する。

本論文の要旨は第53回日本らい学会総会（於広島）で発表した。なお、この研究の一部は昭和54年度厚生省らい神経病変に関する科学研究費および昭和53年度大山健康財団学術研究助成金によりまかなわれた。

文 献

- 藤沢冽, 島海純, 高橋忠雄: 消化器領域におけるアミロイドーシス. 最良医学, 30: 1565-1571, (1975).
- 荒木淑郎: アミロイドーシスの臨床—神経系を中心に—. 最新医学, 30: 1572-1577, (1975).
- 古田睦広ら: 異所性甲状腺と気管粘膜下に奇好な胃, 軟骨組織を広範にもつ高度アミロイド症の剖検例. 日らい会誌, 47: 158-159, (1978).
- 成田則正ら: ヒト大腸粘膜固有層内神経細胞について—Golgi 法から—. 自律神経, 17: 231-236, (1980).
- 中川定明: アミロイドーシスの病理—発生病理を中心として—. 最新医学, 30: 1527-1535, (1975).
- 高屋豪瑩ら: Amyloid Neuropathy における Amyloid 構造とその起源. 医学のあゆみ, 86, 440-441, (1973).
- Coimbra, A. and Andrede, C.: Familial amyloid polynuropathy. An electron microscope study of the peripheral nerve in five cases. Interstitial changes. Brain, 94: 199-206(1971).
- Dyck, P. J. and Lambert, E. H.: Dissociated sensation in amyloidosis compound action potential quantitative histologic and teased-fiber, and electron microscopic studies of sural nerve biopsies. Arch Neurol, 20: 490-507(1969).
- Dayan, A. D. and Sandbank, U.: Pathology of the peripheral nerve in leprosy. Report of a case. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat, 33: 586-591(1970).
- 高屋豪瑩ら: らいの上肢神経幹の全長連続標本による病理組織像について. 日らい会誌, 49, 1-9(1980).
- Job, C. K. et al.: Progressive nerve lesion in a disease-arrested leprosy patient. An electron microscopic study. Internat. J. Leprosy, 45, 255-260(1977).
- McFarlane, K. R. et al.: Collagen content in human ulnar nerve. Acta Neuropathol, 50, 217-220(1980).
- Chamber, R. A. et al.: Primary amyloidosis with special reference to involvement to the nervous system. Q. J. Med, 27, 207-226(1958).
- Werdelin, O.: Amyloidosis induced by cell transfer effects of heat-damaged and of X-irradiated spleen cells from casein-sensitized mice. Acta Pathol. Microbiol. Scand, 72, 23-30(1968).
- Cohen, A. S.: Amyloidosis. N. Engl. J. Med, 277, 574-583(1967).
- McAdam, K. P. et al.: Secondary amyloidosis and the serum amyloid precursor in leprosy. Geographical variation and association with leucocytosis. Internat. J. Leprosy, 45, 150-157(1977).

**Changes of Amyloid-invaded Intramucosal and Muscularis Mucosa
Nerves in the Colon of Leprosy
— Observation with Golgi Staining —**

GOYO KOYA, and NORIMASA NARITA (*Department of Pathology, Institute
of Cerebrovascular Diseases, Hirosaki University School of Medicine*)
IWAO ARAKAWA (*National Leprosarium Matsuoka-Hoyoen*)

Amyloid-invaded intramucosal and musclasis mucosa nerves of the large intestines in two leprosy patients were studied with our modified Golgi Staining.

The main findings were as follows; 1) Amyloid deposition was found in the mucosa and the mucosal muscle as well as on the small arterial walls. 2) Both nerve fibers passing through the muscle layer and vasomotor nerves in myenteric plexus were degenerated, coarsed and decreased in number. 3) And the circumnutated nerve fibers were disappeared and/or degenerated in amyloid-deposited arterial walls.

With those findings, it might be possible to say that there are some lesions in sensory neurous at the mucosa of the colon with amyloid deposition.