Storage Diseases of the Liver

高橋 忠雄*

Storage diseases of the liver 肝蓄積症という広汎な clinical entity を、ここでは「金属および高分子物質が生理的限界を越えて肝臓に沈着している状態」と定義して、全国 162 の小児科系および内科系研究機関で、過去 10 年間に観察した Wilson 病, hemochromatosis, 糖原病, 肝 amyloidosis, Hurler 病, Gaucher 病および Niemann-Pick 病の集計成績を中心に、わが国における肝蓄積症の現況と問題点についてのべてみたい。

表 1 は今回の集計でえられた 420 例の肝蓄積症の疾患別分布を示し、母集団である肝疾患総数 20,000 例に対する発症頻度は 0.2% で、ことに金属の蓄積症である Wilson 病, hemochromatosis が過半を占めること、また lipidoses が意外に多数であることが注目される。一方、剖検輯報を基礎として 1958~1964 年の 7 年間の剖検例におけるこれら肝蓄積症の分布をみると、総剖検例 102,110 中 Wilson 病 37, hepatic amyloidosis 34, hemochromatosis 28, Gaucher 病 13, Nie-

mann-pick 病 12, Hand-Schüller-Christian 病 6, 糖原病 4 であった。

1. Wilson 病

表 2 のごとく症例総数 152 例のうち、半数に先天性素因が認められ、発症年齢は 120 例が 5~20 才を示していることは、本症の発症と遺伝的素因のあいだに深い関連のあることを示唆している。主な初発症状として自覚的には athetosis, 運動障害で、他覚的には Kaiser-Fleischer ring, 肝腫大, dysarthria, intention tremor, 黄疸などがあげられる。補助診断法としては血清 ceruloplasmin, 血清銅の定量, 尿中銅排泄量の測定, 肝生検などが広く施行され、診断の確定に有力な方法とされている。治療の面では penicillamine, BAL などの chelating agent の投与が広く試みられているが、持続的な効果は期待できない。予後については経過観察を中止した 50 例をのぞくと、約半数は 11~20 才で死亡し、主な死因として肝不全があげられる。

Wilson 病の肝組織所見として、光顕的には銅染色で細胞質に多量の銅沈着が認められるが、同時に硬変像とともに核の空泡化がしばしば認められる。電顕像では電子密度の高い不規則な lipofuscin ないし lysosome 様顆粒が肝細胞内に増加していて、その一部は銅沈着による可能性もあろうが、必ずしも特異的な所見ではない。

Wilson 病の発症が果たして銅代謝異常に基づくものであるか、あるいは蛋白代謝異常を背景とした ceruloplasmin 合成障害に基づくものであるかは、今後埋められるべき課題であろう。

2. Hemochromatosis

症例総数は 111 例で、うち男子は 96 例で、発症年齢は 40 才以降に圧倒的に多く、肝蓄積症のうち唯一の男子の成人病である (表 3)。

主な初発症状として、自覚的には全身倦怠、口渇、他覚的には肝腫大、色素沈着を示すものが多く、臨床検査

表 1. Number of the Storage Disease of the Liver in Japan, during Last Decade

	Total cases	Male	Female
Wilson's Disease	152	109	43
Hemochromatosis	111	96	14
Glycogen Storage Disease	64	34	30
Hepatic Amyloidosis	35	21	11
Gaucher's Disease	28	16	12
Hurler's Disease	19	18	1
Niemann Pick Disease	11	7	4
Numbers of Cooperated Institution	162		
Control subjects, suffered from liver diseases	20,399		
Male	12,016		
Female	6,740		
Unknown	1,643		

* T. Takahashi (教授): 東京慈恵会医科大学。

表 2. Wilson's Disease

	152 cases	male : 109	female : 43
DIATHESIS :		AGE OF ONSET :	
Congenital	75	0 - 4 yr	7
Acquired		5 - 10 yr	58
Metabolic	1	11 - 20 yr	62
Nutritional	2	21 - 30 yr	9
Unknown	74	31 - 40 yr	4
		41 -	6
EARLY CLINICAL MANIFESTATIONS :			
Subjective findings :		Objective findings :	
Athetosis	59	Kaiser-Fleischer ring	93
Motor disturbance	54	Hepatomegaly	73
General dullness	11	Dysarthria	54
Salivation	10	Intention tremor	40
Abdominal distension	8	Mental disturbance	39
Arthralgia	7	Jaundice	37
Vomiting	4	Splenomegaly	20
Hard to swallow	5	Edema	14
Abdominal pain	3	Extrapyramidal symptoms	10
Anorexia	1	Ascites	9
Headache	1	Disturbance of consciousness	5
Fever	1	Retardation of growth	5
		Hemorrhagic diathesis	3
		Epilepsy	1
LABORATORY TECHNIQS TO CONFIRM DIAGNOSIS :			
Biological technics :		Pathological technics :	
Serum ceruloplasmin	113	Liver biopsy	60
Serum copper	51	Laparoscopy	24
Urinary copper excretion	37	Autopsy	36
Liver function disorder	13	CLINICAL COURSE AND PROGNOSIS :	
PPD oxidase	11	Under observation	24
Urinary amino acids	8	Died	42
Urinary amino-N	4	Unknown	51
Paraphenylendiamine oxidase	4		
Serum amino-N	2		
Serum phosphate	1		
TREATMENT :		AGE OF DEATH :	
Penicillamine	38	0 - 10 yr	5
BAL	35	11 - 20 yr	15
Corticosteroid	12	21 - 30 yr	3
Thiola	3	31 - 40 yr	1
Antispasmodics	2	41 -	3
Ca-di Na EDTA	3		
Anadrol	1	CAUSE OF DEATH :	
Resection of stomach and upper intestine	1	Hepatic insufficiency	15
Low copper diet	1	General weakness	8
		Infection	4
		Accident	4

表 3. Hemochromatosis

	111 cases	male : 96	female : 14	unknown : 1
DIATHESIS :		AGE OF ONSET :		
Hereditary	13	0 - 4 yr		1
Primary	7	5 - 10 yr		2
Secondary		11 - 20 yr		4
hormonal	2	21 - 30 yr		10
nutritional	3	31 - 40 yr		22
transfusion	14	41 -		56
Unknown	72			
EARLY CLINICAL MANIFESTATIONS :				
Subjective symptoms :		Objective findings :		
General dullness	45	Hepatomegaly		89
Thirsty	38	Pigmentation		54
Abdominal distension	19	Jaundice		9
Anorexia	13	Ascites		7
Edema	8	Anemia		5
Dyspnea	3	Splenomegaly		3
Abdominal pain	3	Mental disorder		1
Headache	1	Retardation of growth		1
Diarrhea	1	Fever		1
Impotence	1			
LABORATORY TECHNIQS TO CONFIRM DIAGNOSIS :				
Biochemical technics :		Pathological technics :		
Serum iron	65	Biopsy :	Liver	67
Liver function test	17		Skin	16
Glucose tolerance	13		Kidney	2
Iron binding capacity	10	Laparoscopy :		19
Iron loading test	2	Autopsy :		43
Hemosiderin in urine	1			
TREATMENT :		AGE OF DEATH :		
Desferrioxamin	19	Under 20 yr		1
Insulin	10	21 - 30		1
Chelating agents	7	31 - 40		4
Phlebotomy	6	41 - 50		11
Steroid hormone	3	51 - 60		14
Splenectomy	1	61 -		4
CLINICAL COURSE AND PROGNOSIS :		CAUSE OF DEATH :		
Under observation	26	Hepatic insufficiency		20
Died	50	Intestinal bleeding		6
Unknown	35	Hypoplastic anemia		5
		Diabetic coma		3
		Heart failure		3
		Hepatoma		2
		Pneumonia		2
		Sepsis		1
		Subarachnoid hemorrhage		1
		General weakness		1
		Cholangioma		1

として診断の確定に有力なものは生化学的には、まず血清鉄の定量で、肝機能検査、耐糖能試験がこれにつづき、病理学的には肝生検、皮膚生検による組織診断、腹腔鏡所見などである。

治療の面できくに目だつのは、従来賞用されてきた phlebotomy にかわつて desferrioxamin の投与が広く試みられていることと、合併する糖尿病に対する insulin 治療である。ところで 400~600 mg の desferrioxamin の筋注によつて尿中へ排泄される鉄量は 15~30 mg/日であつて、500 ml の瀉血 (Hb 濃度 15 g/dl) によつて約 250 mg の鉄がのぞかれることを考えると、desferrioxamin の除鉄効果はわずかである。しかし瀉血に伴なう貧血の問題を考えると desferrioxamin と phlebotomy の併用は hemochromatosis の治療において、今後さらに検討されるべきであらう。

Hemochromatosis の病因論において、Sheldon (1935) の鉄吸収調節機構の先天的欠陥という genetic concept は Granick の mucosal block theory (1946) に支持され、久しく注目されてきたのであるが、鉄吸収における mucosal block の概念はいまだ実証されず、さらに鉄を過剰に投与してもそれだけでは組織傷害はもたらされず、 CCl_4 や ethionine のごとき toxic agent とともに鉄を与えてはじめて肝の硬変を起こしうることなどから、hemochromatosis の genetic concept は疑問視されるにいたつた。これに反して hemochromatosis の acquired concept を支持する証拠は少なくない。すでに 1909 年 Simmonds は alcoholism や肝硬変患者に組織の鉄沈着の多いことを認め、慢性脾疾患で鉄の吸収が亢進し (1961, Davis), 貧血を伴わない種々の type の肝硬変患者でも鉄吸収の亢進が認められ、hemochromatosis と同様な過剰な組織鉄の分布が認められる (1962, Conrad ら)。ことに最近食餌性因子と鉄吸収の関連がかなり明らかになつてきて、pyridoxin, choline, folic acid の欠乏、低蛋白食は鉄吸収をたかめ、homocystine, methionine, D-sorbitol, DL-ethionine の投与でも鉄の吸収の高まることが明らかになつた。

鉄代謝と栄養の関連は hemochromatosis の成因および治療の問題にわたる今後の重要な研究分野である。

3. 糖 原 病

表 4 に示すごとく 64 例の糖原病のうち、28 例に先天性素因が認められ、発症は 0~4 才にもつとも多い。初発症状の主なものとして、自覚的には腹部膨満、他覚的に

は肝腫大と発育障害があげられる。ここで Cori, Hers, Steinitz の分類を中心に糖原病をまとめて表 5 にしめす。glycogen storage diseases は特異酵素の欠損によつて glycogen が異常に組織に蓄積する先天性遺伝疾患であつて、生化学的に系統的に代謝異常の場が明らかにされている。これらの糖原病のうち hepatomegalic type とよばれるものは、④ G-6-Pase の欠損による、いわゆる I 型の glycogenosis, ⑤ amylo-1,6-glucosidase (debrancher enzyme) 欠損による III 型の glycogenosis, ⑥ 肝 phosphorylase 活性の低下に基づく VII 型の glycogenosis, ④ amylo-(1,4→1,6)-transglucosidase (brancher enzyme) の欠損による IV 型の glycogenosis であるが、このほか欠損酵素が認められず、むしろ hormonal な失調に基づく Mauriac syndrome も肝腫大を伴なう。ことに④, ⑤, ⑥は臨床症状がよく似ているので、欠損酵素の確認、glycogen の構造異常が鑑別上問題となるのであるが、今回の集計結果では、肝生検による組織検査による糖原蓄積の証明から糖原病と診断する傾向がうかがわれ、種々の生化学的方法が試みられているにもかかわらず肝酵素の活性測定例はきわめて少なく、耐糖能、adrenalin 試験、glucagon tolerance は比較的広く試みられている。von Gierke 病の電顕像では、核内、細胞質内に glycogen 顆粒が多数認められ、一般に粗面小胞体の減少が目だつほか、しばしば細胞質内に小囊胞様構造が認められる。

治療では low fat, high protein の diet control が主であるが、最近欧米では外科的に portacaval transposition が I 型、III 型に試みられ、著効を認めているのが注目される。

4. 肝 amyloidosis

(教室経験例 6 例について組織標本を供覧する)。

Amyloidosis は Virchow (1855) によつて提唱されて以来、数多の臨床的、実験的研究が行なわれているにもかかわらず、いまだその本態が究明されていない代謝病のひとつであつて、臨床的には、慢性に持続する炎症や組織崩壊に続発する type——secondary amyloidosis が多いのであるが、表 6 のごとく今回の集計でも primary が 4 例、secondary が 10 例で、不明としたもの 21 例であつた。発症は 41 才以降に圧倒的に多く、主な初発症状としては、自覚的には腹部膨満、全身倦怠を訴えるものが多く、他覚的には肝腫大である。

診断に有力な検査法は、生化学的には Congo red 試

表 4. Glycogen Storage Disease

64 Cases Male : 34 Female : 30			
DIATHESIS :			
Congenital	28		
AGE OF ONSET :			
0 - 4 yr	45		
5 - 10	11		
11 - 20	1		
Unknown	7		
FIRST CLINICAL MANIFESTATIONS :			
Subjective signs :		Objective findings .	
Abdominal distension	40	Hepatomegaly	50
Epistaxis	11	Retardation of growth	41
Convulsion	4	Mental disturbance	12
Malaise	4	Anemia	4
Obesity	3	Hemorrhagic tendency	4
Polyphagia	2	Splenomegaly	2
Jaundice	2	Teleangioectasia	1
Anorexia	1		
Abdominal pain	1		
LABORATORY TECHNIQS TO CONFIRM DIAGNOSIS :			
Biochemical technics :			
Liver enzyme activities ;		Phosphorylase	2
		Glucose-6-phosphatase	9
		Debranching enzyme	1
Others : Adrenalin test	36	Pyruvate, lactate in serum	2
Hypoglycemia	30	Fructose tolerance	1
Glucose tolerance	24	Serum phosphorus	1
Glucagon tolerance	12	Serum diastase	1
Insulin sensitivity	10	Blood and muscle glycogen	1
Acetonuria	10	Serum G-6-Pase	1
Serum lipid	9	Galactose in urine	1
Galactose tolerance	7		
Liver function test	7		
Bleeding time and coagulation time	4		
Pathological technics :			
Biopsy	41		
Laparoscopy	4		
Autopsy	1		
THERAPY : Diet control (low fat, high protein)	12		
CLINICAL COURSE AND PROGNOSIS :		CAUSE OF DEATH :	
Under observation	22	Infection	2
Died	4	Unknown	2
Unknown	38	AGE OF DEATH :	
		0 - 2 yr	2
		3 - 5	0
		6 - 9	1
		Unknown	2

表 5. Classification of Glycogenosis
(Modified from H. G. Hers, 1964 and K. Steinitz, 1967)

Types	Organs	Enzyme defect
Hepatorenal type (Cori Type I) Eponym : von Gierke	Liver and Kidney+*	Glucose-6-phosphatase absent or very low in liver, kidney and jejunum
Generalized cardiac type (Cori Type II) Eponym : Pompe	Heart, Muscle, And Liver +	Lysosomal acid glucosidase absent or very low in most organs, also in leucocytes
Generalized neuromuscular type (Cori Type II-b) Eponym : Günther	Muscle, Liver, and other organs +	Same as above
Limit Dextrinosis a and b type (Cori Type III) Eponym : Forbes and Cori	a : Liver, Muscle (heart not severely involved) +* b : Liver (muscle)	Amylo-1,6-glucosidase absent or very low in liver, muscle, erythro- & leucocyte Abnormal (excessive branching) glycogen
Amylopectinosis (Cori Type IV) Eponym : Anderson	Kidney, Heart, Muscle, Reticuloendothelial System and Nerve System	Low activity of branching enzyme, abnormal large outer chain of glycogen
Muscle phosphorylase defect (Cori Type V) Eponym : McArdle	Skeletal Muscle	phosphorylase (a) and (b) absent
Liver phosphorylase defect (Cori Type VI) Eponym : Hers	Liver +*	Liver phosphorylase below 50% of normal, leucocyte phosphorylase 0-50% of normal in major cases.

+ glycogen in liver 5-20% * hepatomegaly present

Other Disorders of Glycogen Metabolism

Unclassified Glycogenosis (Torres Marty and Imaz, 1960)

2 cases of hepatomegalic type with normal activity of the phosphorolytic enzymes and acid maltase. Muscle glycogen elevated (3-7%).

Mauriac Syndrome (Mauriac, 1930-34)

Glycogen in liver 12%, muscle glycogen normal. Dwarfism, hepatomegaly and obesity.

Glycogen Storage Deficiency (Lewis et al., 1962)

Familial idiopathic hypoglycemia in infancy. Low level of liver glycogen (0.5% in fed state). Absence of UDPG-glycogen 1,4-transglucosylase in the liver.

表 6. Hepatic Amyloidosis

35 Cases Male : 22 Female : 11 Unknown : 2			
TYPE : Primary 4, Secondary 10, Unknown 21			
AGE OF ONSET :			
0 - 4 yr	0		
5 - 10	1		
11 - 20	1		
21 - 30	5		
31 - 40	7		
41 -	19		
EARLY CLINICAL MANIFESTATIONS :			
Subjective signs ;		Objective findings ;	
Abdominal distension	15	Hepatomegaly	20
General dullness	12	Albuminuria	6
Fever	6	Ascites	6
Anorexia	4	Struma	5
Palpitation	4	Glossitis	3
Arthralgia	3	Hemorrhagic tendency	3
Loss of weight	2	Enlarged heart	3
r-Hypochondralgia	1	Jaundice	3
Diarrhea	1	Sensory disturbance	2
Amenorrhea	1	Macroglossia	2
Incontinentia	1	Splenomegaly	1
		Scleroderma	1
LABORATORY TECHNIQS TO CONFIRM DIAGNOSIS :			
Biological technics :			
Congo red test	16		
Pathological technics :			
Biopsy ; Liver	16	Kidney	3
		Thyroid	3
		Skin	3
		Bone marrow	3
		Tongue	1
		Muscle	1
		Vocal cord	1
Laparoscopy	3		
Autopsy	20		
TREATMENT :			
Non special			
CLINICAL COURSE AND PROGNOSIS :		CAUSE OF DEATH :	
Under observation	2	Hepatic insufficiency	6
Died	28	Heart failure	5
Unknown	5	Uremia	4
		Genera weakness	3
		Intestinal bleeding	1
AGE OF DEATH :		Pulmonary tuberculosis	1
21 - 30 yr	2	Pneumonia	1
31 - 40	5	Unknown	7
41 -	13		
Unknown	8		

表 7. Gaucher's Disease

28 Cases		Male : 16 Female : 12	
DIATHESIS :		AGE OF ONSET :	
Congenital	7	0 - 4 yr	23
Unknown	21	5 - 10	4
		11 - 20	1
		21 - 30	0
		31 - 40	0
		41 -	0
EARLY CLINICAL MANIFESTATIONS :			
Subjective signs :		Objective findings :	
Abdominal distension	10	Hepatomegaly	17
Involuntary movement	3	Splenomegaly	6
Epistaxis	2	Anemia	6
Gingiva bleeding	2	Retardation of growth	5
Abdominal pain	2	Mental disturbance	2
Dyspnea	1	Thrombocytopenia	2
Hard to swallow	1	Osteoporosis	1
Diarrhea	1	Swelling of lymphnodes	1
Anorexia	1		
LABORATORY TECHNIQS TO CONFIRM DIAGNOSIS :			
Biochemical technics :			
Identification of stored substances			
Kerasin in hepatic giant cells	1		
Cerebroside in spleen	1		
Serum acid phosphatase	6		
Serum cholesterol	2		
Pathological technics :			
Biopsy ; Liver	10	Bone marrow	13
Laparoscopy	2	Spleen	2
Autopsy	4		
TREATMENT : Non special			
CLINICAL COURSE AND PROGNOSIS :		CAUSE OF DEATH :	
Under observation	4	Pneumonia	3
Died	6		
Unknown	18	AGE OF DEATH :	
		10 months	1
		14	1
		18	1
		19	1

驗, 病理学的には肝その他の臓器の生検所見が主である。治療上には特記すべきものはない。

肝蓄積症のうちでは amyloidosis の死因率は高く (80%), 主な死因は肝不全, 心不全, 尿毒症である。

最近 amyloid fibril の生化学的研究から amyloid 物質の主成分は糖蛋白であつて, しばしば hexosamine や neuraminic acid を高率にふくみ, タンパク部分では tyrosine と tryptophan が多く含まれていることが明らかにされているが, Virchow が Jod 反応による amyloidosis の診断を提唱して 110 年, いまだ amyloid 物質の化学的特性は不明のままで, したがつて amyloidosis の成立機転として蛋白代謝異常, 抗原抗体反応による免疫学的機作, RES 系の異常, 過グロブリン血症など種々の要因が考えられ, 多くの問題が将来に託されている。

5. Gaucher 病

1882 年 Phillippe Gaucher によつてはじめて記載されたこの疾患 (cerebroside lipidosis) は網内系組織に cerebroside を含む特異な巨細胞が出現する先天性遺伝疾患で, いわゆる Gaucher 細胞は 20~80 micron の大きさで, 細い線維の特異な meshwork を呈し, 脂肪染色に不染, Mallory aniline blue, PAS 染色で好染し, 高い acid phosphatase 活性を示すことが明らかにされ, Gaucher 細胞を含む組織 (肝, 脾, 骨髓, リンパ腺) からは sphingosine, 脂酸, hexose を等モルに含む lignoceryl-galactosyl sphingosine (kerasin), glucosidercerebroside, 水溶性 glycolipid が分離され, 蓄積物質の化学的特性が明らかにされているが, cerebroside 蓄積の生化学的機作はいまだ明らかでない。

表 7 に示すごとく本疾患 28 例中先天性素因が明らかなのは 7 例にすぎないが, 発症年齢は 0~4 才に集まっている。主な初発症状としては自覚的には腹部膨隆, 他覚的には肝脾の腫大であつて, 骨の変化, リンパ腺腫張が少ないことが注目される。診断に有力な検査法としては血清の acid phosphatase の測定を試みた例が多いのであるが, この方法はもつと広く試みられるべきであろう (この場合基質としては β -glycerophosphate よりも phenyl phosphate を用いたほうが高い活性値がえられる)。肝, 骨髓の生検による Gaucher 細胞の検索は臨床的に一般的であるが, cerebroside の分離定量はほとんど行なわれていない現状である。血清脂質には特異な変化は認められず, ことに cerebroside の増加は認め

られない。治療としては特別なものがなく, したがつて経過観察例は少ない。

6. Hurler 病

Hurler 病は ganglioside が中枢神経系に蓄積する点では lipidosis に属すべきであるが, mucopolysaccharide 代謝異常を主因とする家族性疾患と考えられている。

表 8 に示すごとく 19 例中 18 例は男児に発症し, 素因不明とするものが大部分で, 4 例に先天性素因が認め

表 8. Hurler's Disease

19 Cases	Male : 18	Female : 1
DIATHESIS:	AGE OF ONSET:	
Congenital	4	0 - 4 yr 14
Unknown	15	5 - 10 5
Early Clinical Manifestations:		
Subjective symptoms:		Objective findings:
Disturbed finger extension	4	Mental disturbance 19
Abdominal distension	2	Hepatomegaly 17
Hearing disturbance	1	Retarded growth 27
		Cloudiness of cornea 5
		Characteristic appearance 5
		Spinal curvature 2
		Speech disturbance 1
		Splenomegaly 1
LABORATORY TECHNIQS TO CONFIRM DIAGNOSIS:		
Biochemical technics:		Morphological technics:
Acid mucopolysaccharide in blood and urine	10	Liver biopsy 3
Toluidine-blue test	6	
N-acetyl- β -glucosamidase in blood	1	
TREATMENT:	Steroid hormone	5
	Parotin	2
PROGNOSIS:	Under observation	16
	Unknown	3

られ, 発症年齢は過半が 0~4 才で, 全例 10 才まで発症している。初発症状としては知能障害, 肝腫大, 骨, 軟骨の多発性変形に基づく发育障害が主なもので, 角膜混濁, 特異顔貌がこれらに次いで多い。脳の ganglion 細胞に, sphingosine, 脂酸, hexose, hexosamine, sialic acid からなる ganglioside が蓄積し, さらに比較的大量の ganglioside 様脂質および hexosamine 含量の高い

表 9. Niemann-Pick Disease

11 Cases		Male : 7 Female : 4	
DIATHESIS:		AGE OF ONSET:	
Congenital	5	0 - 4 yr	10
Unknown	6	5 - 10	0
		11 - 20	1
EARLY CLINICAL MANIFESTATIONS:			
Subjective signs;		Objective findings;	
Abdominal distension	3	Hepatomegaly	9
Abdominal pain	2	Retardation of growth	5
Intention tremor	1	Mental disturbance	3
Gait disturbance	1	Swelling of lymphnodes	3
Vomiting	1	Anemia	2
		Petechia	2
		Edema	2
		Splenomegaly	2
		Motor disturbance	1
		Deep sensory disturbance	1
LABORATORY TECHNIQS TO CONFIRM DIAGNOSIS:			
Biochemical technics:			
Identification of stored substance			
Sphingomyelin	3		
Serum transaminase	2		
Serum cholesterol	1		
T. T. T.	1		
Z. T. T.	1		
Serum iron	1		
Serum copper	1		
Acid phosphatase	1		
Pathological technics:			
Biopsy; Liver	5	Bone marrow	3
		Spleen	1
		Rectum	1
Autopsy: 5			
TREATMENT:			
Non special			
CLINICAL COURSE AND PROGNOSIS:		AGE OF DEATH:	
Under observation	2	5 months	1
Died	6	7 months	1
Unknown	3	2 yr	1
		9 yr	1
		10 yr	1
CAUSE OF DEATH:		62 yr	1
Infection	2		
Hepatic coma	1		
General weakness	1		
Unknown	2		

遊離の mucopolysaccharide が脳、脳膜、肝、脾、リンパ腺などに認められ、血清および尿中に mucopolysaccharide の増量が認められる。したがって診断確定上血清あるいは尿中の mucopolysaccharide の測定が重要である。

特別な治療法はないが、予後は比較的よいようで 16 例が経過観察下にある。

7. Niemann-Pick 病

表 9 のごとく本症 11 例中半数に先天性素因が認められ、発症年齢は 0～4 才に多く、臨床的特徴は肝腫大、発育、知能障害その他神経系の障害などで、組織学的には大型網内細胞 (20～90 micron, Niemann-Pick 細胞) が肝、脾、リンパ脾、骨髓に出現し、神経系では ganglion 細胞の崩壊, demyelination, glia 細胞の増生などが認められ、組織に蓄積する脂質は主に sphingomyelin で, phospholipid, cholesterol も多量に含まれる。したがって本疾患の発症機序として sphingomyelin 代謝の異常が考えられるが、生化学的基礎は不明である。

Niemann-pick 病の診断で有力なものは、肝、骨髓あるいは脾生検による Niemann-Pick 細胞の証明であるが、確定診断は組織中に増量している sphingomyelin の分離、定量である。特別な治療法はない。症例の半数は死亡している。

表 10 に Wilson 病, hemochromatosis, 糖原病, hepatic amyloidosis の地域分布を示した。

以上、最近 10 年間のわが国における肝蓄積症について、私どもの集計成績を中心に眺めてきたのであるが、これら蓄積症の把握がすくなくとも現段階では病理形態学的方法論に偏していることを改めて反省しなければならない。日常臨床で遭遇する機会が少ないだけに、case by case に biochemical approach がなされるべきで、metabolic defect の解明が病因論のみならず、診断、

表 10. 主な肝蓄積症の分布

治療にもたらすものは大きく、臨床、基礎両面からの検討がさらに精力的になされるべきであろう。きたるべき 10 年間にこれら蓄積症に対するわれわれの知見がさらに飛躍的に展開されることを期待する。

終わりに料資提供に快くご協力下さった各研究機関に感謝する。

* * * * *

* * * * *