和歌山県立医科大学精神神経科

安井 昌之[◇] 喜多 鈴江 吉益 文夫 東 雄司

和歌山県立医科大学神経病研究部 八瀬 善郎 上林雄史郎

和歌山県立医科大学第二病理 宮本 一雄

和歌山県立医科大学消化器内科 長崎 靖彦

兵庫医科大学精神神経科

三好 功峰 林 三郎 小倉 義広

GENERALIZED AMYLOIDOSIS: INCREASED ALUMINUM IN CNS
AND OTHER ORGAN TISSUE

Masayuki YASUI, MD, Suzue KITA, MD, Fumio YOSHIMASU, MD and Yuji HIGASHI, MD

Department of Neuropsychiatry, Wakayama Medical College, Wakayama

Yoshiro YASE, MD and Yushiro UEBAYASHI, MD

Division of Neurological Diseases, Wakayama Medical College, Wakayama

Kazuo MIYAMOTO, MD

The Second Department of Pathology, Wakayama Medical College, Wakayama

Yasuhiko NAGASAKI, MD

Department of Internal Medicine, Gastroenterology Unit, Wakayama Medical College, Wakayama

Koho MIYOSHI, MD, Saburo HAYASHI, MD and Yoshihiro OGURA, MD

Department of Neuropsychiatry, Hyogo Medical College, Nishinomiya

概要 一般臓器のみならず中枢神経組織 (CNS) にアミロイド沈着を認めた全身性アミロイドーシスの1例を報告すると共に、その発現機序を探るために本症例と、Alzheimer原線維変化と老人斑のみられたParkinson病2例について、放射化分析法によりCNSを中心に各臓器組織中のAl, Cu, Mn, Ca量を測定した。本症例は49才の男子。意識消失発作とParkinson症状で始まり、発熱を伴う意識障害や幻覚、反響言語、感情失禁等が出没し、痴呆、さらに失外套症候群の状態を経て、全経過6年6ヵ月で死亡。CNS26カ所における本症例のAlの平均含有量は $89.5 \pm 28.9 \mu\text{g/g}$: dry weightの異常高値を示し、Cu 34.7 ± 12.1 , Mn 1.35 ± 0.19 , Ca $479 \pm 84 \mu\text{g/g}$ であった。一般臓器についてもAlが高値を示す部位(脾、肺など)があった。Parkinson病についても、Al 31.8 ± 10.2 , Cu 28.3 ± 10.1 , Mn 1.22 ± 0.26 , Ca $526 \pm 80 \mu\text{g/g}$ で、3例の対照例のAl 17.7 ± 3.4 , Cu 23.5 ± 2.1 , Mn 1.52 ± 0.22 , Ca $254 \pm 69 \mu\text{g/g}$ に比べて、アミロイドーシスとParkinson病は微量金属において特異性を示した。近年Alzheimer病や老人性痴呆における老人斑の成因について、アミロイド物質との関係が注目されているが、本症例で脳実質に高Al含有量を認めたことは両者の密接な関係が示唆され、CNS変性過程におけるAlの役割が注目される。

〔昭和54年11月6日受稿〕

はじめに

末梢神経障害を主症状とした家族性アミロイドーシスについての記載はよく知られているが、中枢神経を初め全身にアミロイド物質が沈着する全身性アミロイドーシスの報告は極めて少ない。今回、我々は全身にアミロイド物質のみられた1剖検例について、中枢神経組織(CNS)を中心に各臓器中のAl, Cu, Mn, Ca量を放射化分析法で測定し、その変性病変発現への微量金属の役割を検討した。

本症例は病理学的に大脳皮質に老人斑様の構造物がみられ、加齢要因の関与が考えられる。従つて本症例の発症機序を明らかにするために、加齢と発病が密接に関係するParkinson病との比較検討を金属代謝面を試みた。

症 例

患者： 49才、男子、運転手。

主訴： 右半身のしびれ感、言語障害、手指振戦。

家族歴： 特記事項なし。

既往歴： 17才頃に淋病に罹患した。間もなく完治した以外は著患を知らず。

職業歴： ヱイヤーロープ会社で事務→現場作業員→運転手となり、現在に至る。

現病歴： 昭和43年4月1日、材木の荷くずれにより頭部打撲し、約1時間意識不明となる。頭部レントゲン写真にて右頭蓋骨に亀裂が認められた。その6カ月後に右半身のしびれ感が約5分間おこるようになり、その発作に続いて意識消失が数分から数十分認められ、次第にこの一連の症状が週に1～2回おこるようになってきた。その後「頭痛、物が言い難い、腰から下がふらついて真すぐに歩けない、手が振える」などの症状が加わり、受傷後4年経過した昭和47年3月13日、和歌山医大神経科を初診、外傷後Parkinson病ならびに外傷性てんかんのもとに通院で抗Parkinson薬と抗けいれん薬で治療するに従い、手指振戦、構音障害が漸次改善していったが、一方、右半身のしびれ感を伴う意識消失発作、歩行障害が増悪、さ

らに企図振戦、失調性歩行、尿失禁等が出現してきたため、同年12月入院した。

入院時現症： 身長164cm、体重54kg、栄養中等、皮膚は褐色を帯び、やや乾燥、体温36.2℃、血圧110/76mmHg、脈拍78、整。一般内科的には特記すべき所見なし。神経学的には、発語は軽度もつれ、記憶力の低下を認める。脳神経系では左>右の瞳孔不同と硝子体混濁を認め、軽度の感音系難聴あり、嗄声なし。舌の左右運動は緩徐。反射は下顎反射、口とがらし反射ともに陽性、掌頤反射は左右とも強陽性、深部反射は左右ともに亢進するが、病的反射はなく、腹壁反射は保たれている。運動系では痙性歩行で、上肢の振戦、筋強剛のため、書字は拙劣。小脳系では指-指および指-鼻テスト、上肢反復交互変換運動はやや拙劣。Romberg徴候陰性。聴力検査、平衡機能検査でretrolabyrinthの障害を示唆。

入院時検査成績： Table 1のごとく、末梢血液検査で大球性高色素性貧血を認め、血液像は分葉核好中球が29%に減少、リンパ球が51%に軽度増加していた。血液化学検査は特記すべき所見はなく、蛋白電気泳動も正常であつた(Table 1)。尿、便に異常なく、髄液検査では、初圧80mmH₂O、2cc 排泄で70mmH₂O、細胞数(好中球1/3、リンパ球1/3/cmm)と糖78mg/dlとともに正常範囲内であるのに対し、蛋白は460mg/dlと高値で、細胞蛋白解離を示した(Table 2)。心電図はV₁-V₃でQS型を示さないが、全般に低電位の傾向と右軸偏位を認めた。眼底は右に網膜剝離と両眼に硝子体混濁があり、視力障害を伴つた。脳波は全視野に徐波成分を散発挿入し、過呼吸賦活で5～7 Hz、θ波を増量し、異常脳波であつた。胸部および頭部単純X線写真は著変なし。

臨床経過： その概要をFig. 1に示した。入院後CDP-Cholineの静注により上肢振戦に軽度の改善がみられたが(Fig. 2)、右半身のしびれ発作は週に1～2回の頻度で持続した。48年2月右の網膜剝離と2日間持続する吃逆があつたが、その間のしびれ発作は消失した。天候により気分が

Table 1. Laboratory findings.

Peripheral Blood:			Blood Chemistry:		
RBC	361 × 10 ⁶ /mm ³		T.T.T.	1.1	
Hb	13.0	g/dl	CoR	2R3	
Ht	36	%	Blood Sugar	82	mg/dl
MCH	36	μg	Bilirubin	0.36	mg/dl
MCV	100	μ ³	Direct	0.14	mg/dl
Blood S.G.	1.063		BUN	10.0	mg/dl
Plasma S.G.	1.025		Cholesterol	150	mg/dl
Reticulocyte	8	%	Triglyceride	110	mg/dl
Plt.	18.5 × 10 ⁴ /mm ³		Al-Pase	6.0	K-AU
WBC	4500	/mm ³	GOT	20	Ka-U
WBC Analysis			GPT	8	Ka-U
St.	7	%	LDH	430	IU
Seg.	29	%	CPK	30	U
Eo.	2	%	Na	135	mEq/l
Baso.	2	%	K	3.9	mEq/l
Lymph.	51	%	Cl	99	mEq/l
Mono.	9	%	Ca	3.89	mEq/l
E.S.R. (1 hr)	5	mm			
Urinalysis:			Serum Protein Fraction:		
Protein	90	mg/day	T.P.	6.35	g/dl
Glucose	145	mg/day	Albumin	58.6	%
Creatine	100	mg/day	α ₁ -G	4.9	%
Creatinine	597	mg/day	α ₂ -G	11.5	%
Urobilinogen	(±)		β-G	10.8	%
Bence-Jones Protein	(-)		γ-G	14.9	%
Sediments	normal		A/G	1.38	
17 KS	5.2	mg/day	Serological Test:		
17 OHCS	0.8	mg/day	Wa-R	(-)	
			CRP	(-)	
			RA	(-)	
			ASLO	48 T	
			Toxoplasma	32 T	
			LE Test	(-)	

Table 2. CFS findings during his clinical course.

	Appearance	Cell count		Nonne-Apelt R	Pandy R	T.Protein (mg/dl)	Glucose (mg/dl)	Cl (mg/dl NaCl)
		Polys	Lymphs					
22 Dec '72	clear	1/3	1/3	(-)	(++)	460	78	-
13 Jul '73	xanthochromia	0/3	2/3	(-)	(++)	580	124	-
16 Jul '73	clear	0/3	0/3	(±)	(+)	210	48	-
28 Aug '73	clear	5/3	2/3	(-)	(+)	550	40	684.5
6 Nov '73	xanthochromia	0/3	0/3	(-)	(++)	592	93	644
11 Mar '74	clear	6/3	2/3	(+)	(+++)	570	61	-
14 May '74	clear	2/3	1/3	(+)	(+++)	760	65	-
12 Jul '74	clear	2/3	0/3	(-)	(+++)	325	-	-

悪く、便所まで排尿をがまんできず失禁したり、夜尿がみられた。同年7月発熱と共にせん妄状態となり「あなたとどこかで会いましたね」「私の家はここから見えないけど、このそばにある」と言い、黙っているかと思えば急に泣き出したり、空笑したりして情動失禁がみられた。また落ち着きなく急に起き上り、点滴注射を抜こうとしたり、夜間廊下を歩き廻つたりするなど奇異な行動が出現。対光反射は遅延～消失、深部反射は対称性に低下するが、病的反射は陰性、項部強直陽性。吃逆はいつたん出始めると約1週間持続し、その間metoclopramideの静注により数十時間消失しているが、再発すると数日間続いた。7月30日

に30分だけの左末梢性顔面神経麻痺を一過性に認めた。髄液検査では初圧は7月13日に80mmH₂O、同16日に20mmH₂Oと低く、髄液蛋白は580～210 mg/dl、8月28日にも550mg/dlと異常高値を示した (Table 2)。意識障害は程度の差はあるが、約1カ月間続き、意識が明瞭になった8月下旬には痴呆が以前より進行してみられ、計算力、記憶力などの強い低下が認められた。この時期の弛張熱は諸検査を総合した結果、腎盂炎、膀胱炎と考えられ、抗生薬の投与により8月中旬には平熱になった。脳シンチ、脳エコー、気脳写に異常なく、胃十二指腸透視では胃炎、胸部X線写真は正常。排泄性腎盂撮影では水腎症かつ尿管水瘤、cystometry

Fig 1. Clinical course of the present case.

Fig 2. Improvement of finger tremor by CDP-choline injection.

により最大意識排尿圧は50mmHgで、無力性神経因性膀胱であつた。同年11月頃より対光反射は左で消失し、左は遅延し、同年12月には右半身のしびれ発作だけでなく、左半身にも及び始めた。またその頃には左上下肢のトーンスの低下と上肢反復交互変換運動は左により拙劣で、指-指および指-鼻テストでは失調性を増し、また一方、協力的ではあるが質問と全く関係のない返答がみられ始めた。49年1月の心電図はより低振幅の傾向を強め、その頃の自覚症状としては「起床時、頭がくらくらして息苦しいことがある」といい、左視力障害と難聴が増悪した。歩行は痙性で、協調運動

はさらに失調性となり、Babinski反射は両側に陽性になり始めた。上下肢のしびれ発作と尿失禁が漸増し、尿路感染症による38~39℃の発熱が散発するのに対しての抗生薬により下熱はするが、食欲の低下があり、貧血傾向を増した。同年6月頃より弛張熱を発し、低血圧傾向を示し、7月には約10日間持続する吃逆があり、せん妄状態となつた。年令は「3才」、ここは「貝塚」、季節は「秋」、「子供が飛行機に今乗っている」、「へびがそこにいる、足にまつわりついている」といい、8月初旬には約1週間の嗜眠状態となつた。同月中旬にはecholaliaと吃逆が出現、質問には何とか応じるが再び幻視が多くなり、ベッド上で落ちつきなく絶えず動き回り、留置カテーテルを引き抜いたりした。同月下旬には視線固定し、寡黙状態となり、いつたん失外套症候群様の状態が約10日間持続した。9月になり呼吸停止が2回あつた後、呼びかけには眼で応答しているかのようにみえたが、しかし再び嗜眠~昏睡となり、9月11月、覚醒すると今度はむしろ無動性無言症を呈するかのように眼で家族を追いかけるようになった。さらに一時的ではあるが問いかけに対して眼を開閉して「イエス」「ノー」の意志表示をし、16日には首を振つて返答し、家族や医師を認知で

(A) 頸髄後根におけるアミロイド沈着(Congo red染色, $\times 120$).

(B) 前頭葉大脳皮質表層部におけるアミロイド様物質の沈着 (Nissl染色, $\times 120$).

(C) 脾小動脈: 血管壁は無構造となり, エオジン好性に染色されている (H・E染色, $\times 100$).

Fig. 3

きた。しかし19日, 左上下肢から始まる強直性から間代性に移行するけいれんが出現, 当時, 眼球

は右側方偏視し, 翌日には左側方偏視を示した。その後, 次第に昏睡となり肺炎を併発し, 10月2日, 死亡した。外傷後の全経過は6年6カ月であった。

病理所見: 身体臓器の全身性血管ヒアリン変性(アミロイド)が顕著。軟膜の肥厚はもつばらアミロイド様物質の沈着, 線維成分の増加, それに大小血管壁のアミロイド様物質の沈着による肥厚より成り立っている。このアミロイド様沈着は, 大脳穹部, 脳底部, 脳幹, 小脳などのCNSの表面のほぼ全域にわたる。脳実質内にはこの物質の沈着は少ないが前頭葉, 側頭葉の大脳皮質I~II層, 小脳皮質にはamorphousな構造のアミロイド様物質の沈着が血管周囲及びその近接の脳実質にみられる。この物質はCongo-red陽性, cresyl-violetでの染色性(+), thioflavin S染色による蛍光顕微鏡下での検索で蛍光を発する。大脳皮質にplaque様の構造物が認められた (Fig. 3 (A), (B), (C))。

対 象

対象は全身性アミロイドーシス1例の他に, Alzheimer原線維変化と老人斑のみられたParkinson病2例と, 対象3例で, その性, 年齢および死因についてTable 3に示す。

放射化分析法

1) 試料調整

試料は10%ホルマリン液に約6カ月間固定したCNSの26部位(中心前回, 中心後回, 前頭葉, 頭頂葉, 島, 側頭葉, 後頭葉, 海馬, 視床, 尾状核, 内包, 淡蒼球, 被殻, 大脳脚, 黒質, 赤

Table 3. Age and sex distribution of one generalized amyloidosis, two parkinsonism and three control cases.

Case	Age (Yrs)	Sex	Cause of Death
Generalized Amyloidosis	49	M	Pneumonia
Parkinsonism I	72	M	Parkinsonism
Parkinsonism II	78	F	Parkinsonism
Control I	40	M	Accident
Control II	34	M	Cardiac tamponade
Control III	28	M	Epidural hematoma

核, 橋, オリーブ核, 延髄, 脊髄, 小脳皮質, 小脳髄質, 前頭葉 (白質), 頭頂葉 (白質), 側頭葉 (白質), 後頭葉 (白質)) と一般臓器 (肝, 腎, 脾, 心, 小腸, 大腸, 膵, 胃, 甲状腺, 副腎, 肺) である。以上の全部位から, 湿重量100~200mgを採取し, 脱イオン蒸留水で洗浄後, 72時間105°Cで乾固したものを再び重量測定し, 照射試料とし, 洗浄したビニール袋に封入。これらの試料と標準試料と一緒に照射用ポリエチレンカプセルに入れ, 京大原子炉実験所で中性子照射を行なった。

2) 照射および測定

試料および標準試料を入れたカプセルを原子炉内で熱中性子束 $1 \times 10^{13} \text{ cm}^2 \text{ sec}^{-1}$ で Cu, Al, Mn の測定には5分間, Caは15分間照射した。この際, 惹起される試料中の目的元素の核反応を模式的に示せばFig. 4のごとくなる。照射後, 試料より放出される γ 線を多重波高分析器で分析した。

^{48}Ca , ^{66}Cu , ^{27}Al , および ^{56}Mn はそれぞれ3.08,

Fig 4. Diagram of nuclear reaction.

1.04, 1.78および0.84MeVのエネルギーの位置に光電ピークを有するので, この光電ピークを各試料を標準試料について時間を追い3~4回測定し, それぞれの核種の固有の減衰率から照射終了直後の放射能の強さをおのおのについて求め, 試料と標準試料のそれを比較し, 試料中のCu, Al, Mn, Ca量を算出した。

結 果

1) CNSと一般臓器におけるCu, Al, Mn, Caの含有量

前述の皮質より脊髄に至る26部位 (対照例は9

Table 4. Comparison of average content of copper, aluminum, manganese and calcium in CNS tissue and other organs of one generalized amyloidosis, two parkinsonism and three control cases.

Area	Cu			Al			Mn			Ca		
	Control	Amyloid. Parkin.		Control	Amyloid. Parkin.		Control	Amyloid. Parkin.		Control	Amyloid. Parkin.	
1. Precentral	23.2±3.9	45.1	29.1	22.9± 8.0	106.2	40.1	1.47±0.17	1.37	1.19	395±253	366	388
2. Postcentral	21.8±1.2	51.7	40.6	17.1± 3.6	123.8	52.2	1.69±0.19	1.59	1.30	252± 71	541	498
3. Frontal	—	41.8	22.2	—	87.5	37.9	—	1.09	1.23	—	334	531
4. Parietal	—	33.6	28.8	—	116.6	38.1	—	1.36	1.03	—	463	522
5. Insula	24.3±3.2	34.3	42.8	14.5± 5.1	85.9	22.8	1.13±0.33	1.58	1.61	178± 29	573	539
6. Temporal	—	39.8	29.1	—	85.4	51.9	—	1.36	0.96	—	345	472
7. Occipital	—	43.2	36.6	—	127.1	41.5	—	1.26	1.20	—	440	479
8. Hippo.	22.9±3.7	28.5	30.3	17.5±11.2	85.2	49.7	1.67±0.17	1.34	1.12	271± 33	475	553
9. Thalamus	—	20.0	15.0	—	34.6	26.6	—	1.60	1.21	—	434	506
10. Caud. N.	—	21.7	51.0	—	85.2	36.0	—	1.32	1.31	—	461	447
11. Cap. Int.	24.5±2.0	14.9	21.0	13.1± 6.7	44.6	21.8	1.50±0.29	1.87	1.40	154± 75	706	638
12. Glob. Pall.	23.9±2.7	26.9	24.0	14.7± 4.5	68.8	26.6	1.97±0.25	1.38	2.01	204± 46	502	676
13. Putamen	—	31.5	48.9	—	60.1	28.2	—	1.43	1.51	—	513	489
14. Curs Cerebri	—	47.5	29.6	—	100.3	23.9	—	1.24	1.17	—	553	547
15. Sub. Nig.	—	64.2	39.0	—	132.1	39.3	—	1.43	1.50	—	540	462
16. Red. N.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
17. Pons	18.9±2.1	—	19.3	16.1± 7.8	—	30.5	1.43±0.24	—	0.97	253± 55	—	453
18. Olivary N.	—	—	16.5	—	—	33.5	—	—	0.72	—	—	551
19. Medulla	26.5±2.6	—	26.6	20.1±10.6	—	32.2	1.39±0.53	—	—	319±144	—	658
20. Spinal Cord	25.6±3.5	43.5	16.9	23.0± 7.4	145.8	33.5	1.40±0.50	1.14	1.45	257± 39	398	693
21. Cerebellum (GM)	—	47.8	34.1	—	58.2	29.8	—	1.21	1.44	—	427	413
22. " (WM)	—	22.4	30.1	—	45.2	27.1	—	1.45	1.06	—	559	497
23. Frontal (WM)	—	20.7	13.6	—	99.6	13.9	—	1.25	0.98	—	468	653
24. Parietal (WM)	—	28.9	25.1	—	82.1	19.1	—	1.00	0.96	—	542	492
25. Temporal (WM)	—	30.7	21.4	—	100.1	21.4	—	1.41	0.95	—	489	552
26. Occipital (WM)	—	24.6	17.0	—	94.3	17.6	—	1.30	1.13	—	610	453
Mean (SD)	23.5±2.1	34.7±12.1	28.3±10.1	17.7± 3.4	89.5±28.9	31.8±10.2	1.52±0.22	1.35±0.19	1.22±0.26	254± 69	479±84	526±80
30. Liver	—	14.1	15.8	—	47.2	36.7	—	2.17	2.28	—	350	324
31. Kidney	—	21.5	15.3	—	49.3	51.0	—	1.04	1.25	—	250	152
32. Spleen	—	32.5	21.8	—	137.8	60.4	—	1.07	0.77	—	143	177
33. Heart	—	14.3	12.1	—	88.7	29.6	—	0.60	0.96	—	163	118
34. Small Intest.	—	13.3	—	—	267.2	—	—	0.99	—	—	113	—
35. Large Intest.	—	15.3	—	—	134.6	—	—	0.94	—	—	265	—
36. Pancreas	—	12.5	9.9	—	95.8	59.7	—	2.63	1.33	—	546	327
37. Stomach	—	15.1	—	—	122.6	—	—	1.09	—	—	220	—
38. Thyroid Gl.	—	48.6	—	—	80.7	—	—	1.85	—	—	187	—
39. Suprarenal Gl.	—	12.6	7.4	—	156.8	42.8	—	0.90	0.52	—	129	499
40. Lung	—	16.8	—	—	134.8	—	—	1.21	—	—	323	—

部位) と一般臓器におけるCu, Al, Mn, Ca含有量を同一資料を用いて, 同時測定した (Table 4).

a) CNS全体でのCu含有量の平均値は, アミロイドーシスで 34.7 ± 2.1 ppm ($\mu\text{g/g}$: dry weight), Parkinson病で 28.3 ± 10.1 ppm, 対照例で 23.5 ± 2.1 ppmで, アミロイドーシスとParkinson病は対照例に対して有意差を認めた ($P < 0.001$, $0.02 < P < 0.05$). しかし, アミロイドーシスとParkinson病との間に有意差はなかつた.

個々の臓器群とCNSでのCu含有量の差は, アミロイドーシスと1例のParkinson病においてCNSにより高いCu含有量が認められた (アミロイドーシス $0.001 < P < 0.01$, Parkinson病 $P < 0.001$). 部位別では, アミロイドーシスで中心後回と黒質に, 2例のParkinson病で共に尾状核と被殻に高値を認めた. 対照例では3例とも均等に分布していた.

b) Al含有量はCNS全体としては, アミロイドーシスでは 89.5 ± 28.9 ppm, Parkinson病では 31.8 ± 10.2 ppm, 対照例は 17.7 ± 3.4 ppmで, アミロイドーシスはそれぞれに対して, またParkinson病も対照例に対して, 有意差が認められた ($P < 0.001$, $P < 0.001$; $P < 0.001$). 部位別では, アミロイドーシスで脊髄, 黒質, 後頭葉と中心後回, 脾と肺に, Parkinson病で2例に共通して高値を示した部位は, 中心前回, 中心後回と側頭葉であった.

c) Mnについては, CNS全体としてアミロイドーシスで 1.35 ± 0.19 ppm, Parkinson病で 1.22 ± 0.26 ppm, 対照例で 1.52 ± 0.22 ppmで, 三者に有意差を認めなかつた. 部位別では, アミロイドーシスは内包に, Parkinson病Iで被殻に, Parkinson病IIは淡蒼球にそれぞれ高含有量の傾向がみられた他, アミロイドーシスとParkinson病IIの肝に高値を認めた.

d) CaのCNS全体の平均含有量は, アミロイドーシスで 479 ± 84 ppm, Parkinson病で 526 ± 80 ppm, 対照例で 254 ± 69 ppmで, 対照例に対しておのおの

有意差を認めた ($P < 0.01$). しかしアミロイドーシスとParkinson病との間には有意差はなかつた. 一方アミロイドーシスとParkinson病I, IIで, ともに内臓に比しCNSに高い含有量が認められた ($P < 0.001$, $0.001 < P < 0.01$, $P < 0.001$). 部位別では, アミロイドーシスで内包に, Parkinson病Iで延髄, 脊髄, 小脳髄質に, Parkinson病IIでは淡蒼球に, 高値を認めた.

2) Cu, Al, Mn, Ca量の相互関連について

各例について, 部位別にこれらの四元素の含有量と対比させると, アミロイドーシスでCuとAl, MnとCaが有意な正の相関を示した (Table 5). すなわちCuとAlの相関係数 (r) が 0.6359 ($0.001 < P < 0.01$), MnとCaでは 0.5746 ($0.001 < P < 0.01$).

Table 5. Copper, aluminum, manganese and calcium in CNS and other organs of generalized amyloidosis case.

Generalized amyloidosis (Male, 49 yrs)				
Area	Cu	Al	Mn	Ca
1. Precentral	45.1	106.2	1.37	366
2. Postcentral	51.7	123.8	1.59	541
3. Frontal	41.8	87.5	1.09	334
4. Parietal	33.6	116.6	1.36	463
5. Insula	34.3	85.9	1.58	573
6. Temporal	39.8	85.4	1.36	345
7. Occipital	43.2	127.1	1.26	440
8. Hippo.	28.5	85.2	1.34	475
9. Thalamus	20.0	34.6	1.60	434
10. Caud. N.	21.7	85.2	1.32	461
11. Cap. Int.	14.9	44.6	1.87	706
12. Glob. Pall.	26.9	68.8	1.38	502
13. Putamen	31.5	60.1	1.43	513
14. Curs Cerebri	47.5	100.3	1.24	553
15. Sub. Nig.	64.2	132.1	1.43	540
16. Red. N.	—	—	—	—
17. Pons	—	—	—	—
18. Olivary N.	—	—	—	—
19. Medulla	—	—	—	—
20. Spinal Cord	43.5	145.8	1.14	398
21. Cerebellum (CM)	47.8	58.2	1.21	427
22. " (WM)	22.4	45.2	1.45	559
23. Frontal (WM)	20.7	99.6	1.25	468
24. Parietal (WM)	28.9	82.1	1.00	542
25. Temporal (WM)	30.7	100.1	1.41	489
26. Occipital (WM)	24.6	94.3	1.30	410
Mean (SD)	34.7 ± 12.1	89.5 ± 28.9	1.35 ± 0.19	479 ± 84
$r(\text{Cu:Al}) = 0.6359$ $t = 3.6846$ $0.001 < P < 0.01$				
$r(\text{Al:Mn}) = -0.3607$ $t = -1.7294$				
$r(\text{Mn:Ca}) = 0.5746$ $t = 3.1399$ $0.001 < P < 0.01$				
$r(\text{Cu:Ca}) = -0.2478$ $t = -1.1440$				
$r(\text{Al:Ca}) = -0.2648$ $t = -1.2280$				
$r(\text{Cu:Mn}) = -0.2567$ $t = -1.1878$				
30. Liver	14.1	47.2	2.17	350
31. Kidney	21.5	49.3	1.04	250
32. Spleen	32.5	137.8	1.07	143
33. Heart	14.3	88.7	0.60	163
34. Small Intest.	13.3	267.2	0.99	113
35. Large Intest.	15.3	134.6	0.94	265
36. Pancreas	12.5	95.8	2.63	546
37. Stomach	15.1	122.6	1.09	220
38. Thyroid Gl.	48.6	80.7	1.85	187
39. Suprarenal Gl.	17.6	156.8	0.90	129
40. Lung	16.8	134.8	1.21	323

Table 6. Copper, aluminum, manganese and calcium content in CNS and other organs of Parkinsonism cases.

Area	Parkinsonism I (Male, 72 yrs)				Parkinsonism II (Female, 78 yrs)			
	Cu	Al	Mn	Ca	Cu	Al	Mn	Ca
1. Precentral	39.6	29.4	1.00	444	18.5	50.8	1.38	332
2. Postcentral	58.4	51.5	1.03	608	22.7	52.8	1.55	387
3. Frontal	24.7	49.5	1.43	586	19.6	26.2	1.03	476
4. Parietal	31.2	33.3	0.77	601	26.4	42.9	1.29	442
5. Insula	58.8	22.7	1.48	658	26.8	22.9	1.74	420
6. Temporal	34.8	45.4	0.74	552	23.3	58.4	1.17	422
7. Occipital	30.4	29.8	1.20	501	42.8	53.2	1.19	457
8. Hippo.	27.0	35.1	0.84	691	33.5	64.3	1.39	414
9. Thalamus	12.1	26.7	1.02	499	17.9	26.4	1.39	512
10. Quad. N.	54.1	35.4	1.05	573	47.8	36.6	1.57	320
11. Cap. Int.	18.3	20.7	1.36	831	23.7	22.9	1.44	444
12. Glob. Pall.	8.8	12.6	0.93	576	39.2	40.6	3.08	775
13. Putamen	46.2	30.8	1.73	638	51.6	25.5	1.29	339
14. Curs Cerebri	47.4	26.3	0.81	595	11.7	21.4	1.53	499
15. Sub. Nig.	41.2	40.7	1.34	553	36.7	37.8	1.65	371
16. Red. Nig.	9.1	20.6	0.36	540	—	—	—	—
17. Pons	30.3	43.4	1.05	601	8.2	17.6	0.88	305
18. Olivary N.	19.4	40.4	0.59	671	13.5	26.5	0.85	430
19. Medulla	40.9	42.0	0.97	808	12.3	22.3	1.13	507
20. Spinal Cord	21.8	42.6	0.90	851	11.9	24.4	1.43	535
21. Cerebellum (GM)	24.2	36.7	1.45	363	44.0	22.9	1.43	462
22. " (WM)	46.0	39.0	1.05	725	14.1	15.2	1.07	269
23. Frontal (WM)	12.9	13.4	1.01	653	14.3	14.3	0.94	243
24. Parietal (WM)	23.4	22.2	0.78	758	26.8	16.0	1.13	225
25. Temporal (WM)	18.2	23.1	0.61	577	24.5	19.7	1.29	527
26. Occipital (WM)	28.3	18.0	0.84	553	5.7	17.1	1.42	353
Mean (SD)	31.1±14.5	32.0±10.7	1.01±0.31	616±112	24.7±12.6	31.1±14.5	1.37±0.42	418±113
	r(Cu:Al)= 0.4223 t=2.2824 0.02<P<0.05				r(Cu:Al)=0.4018 t=2.0577			
	r(Al:Mn)= 0.1489 t=0.7378				r(Al:Mn)=0.2221 t=1.0685			
	r(Mn:Ca)= -0.0574 t= -0.2817				r(Mn:Ca)=0.6470 t=3.9798 P<0.001			
	r(Cu:Ca)= 0.0226 t=0.1107				r(Cu:Ca)=0.1238 t=0.5854			
	r(Al:Ca)= 0.0527 t=0.2587				r(Al:Ca)=0.1164 t=0.5497			
	r(Cu:Mn)= 0.3825 t=2.0282				r(Cu:Mn)=0.3937 t=2.0089			
30. Liver	22.4	36.4	1.61	444	9.1	36.9	2.94	204
31. Kidney	10.1	64.8	1.85	192	20.5	37.1	0.65	112
32. Spleen	32.2	67.4	0.81	217	11.4	53.3	0.72	136
33. Heart	14.4	23.0	1.04	118	9.7	36.1	0.87	118
34. Small Intest.	18.2	75.4	0.84	217	—	—	—	—
35. Large Intest.	13.6	23.3	0.42	274	—	—	—	—
36. Pancreas	9.8	43.4	1.45	413	9.9	75.9	1.21	240
37. Stomach	7.6	56.3	0.34	204	—	—	—	—
38. Thyroid Gl.	19.1	36.3	0.00	398	—	—	—	—
39. Suprarenal Gl.	0	28.5	0.38	907	14.8	57.1	0.65	91
40. Lung	95.2	892.3	1.65	413	—	—	—	—

0.01)で、それぞれ高い相関性を示した。

Parkinson病 I においてCuとAlの間に、Parkinson病 II ではMnとCaの間にそれぞれ有意な正の相関が認められた ($r=0.4223$, $0.02<P<0.05$; $r=0.6470$, $P<0.001$) (Table 6)。

一方、対照例では3例とも、これら四元素の間に相関性は全く認められなかつた。

考 案

本症例の診断について、病理所見から中枢神経を含む全身のアミロイドーシスであることは問題のないところであるが¹⁾、中枢神経においてアミロイド変性がみられることは全身性アミロイドーシスにおいては例外的である。しかし、今まで全身性アミロイドーシスにおいて中枢神経系の髄膜、大脳皮質などにアミロイド変性を認めた例が

報告されており、そのような例は極めて興味をもたれている。文献的にはKrückeの例²⁾が有名で、本例とこのKrückeの例とは下記の点で類似している。つまり、髄膜血管および大脳皮質表層部の小血管のアミロイド変性、老人斑様構造物の出現であり、これらの変性は末梢神経障害の発現機序と同一でないかも知れず、結局congoophilic angiopathyなどでみられる小血管のアミロイド変性に続いて生じる中枢神経病変と、軌を一にするものと思われる。

このアミロイド物質はアミロイド線維とP componentから成り立っていることが提唱されているが³⁾、その成因や本態は不明である。しかし加齢と共にその発生が増加することが知られており、老年痴呆やAlzheimer病においてアミロイド

物質との関係が注目され始めた。過去にDivry⁴⁾は老人斑にアミロイドの存在を指摘しているが、近年Duckett⁵⁾は老人斑の中にAlの存在を微小分析法で認めている。一方、一般臓器においても、1例のWilson病の生検肝でCuの高値(209.9 μ g/g)と共にAlの高値(1345.6 μ g/g)も認められたことから、個体側の発生準備状態の存在のもとに、複数の元素が共軌的に発症に関与している可能性が示唆されている⁶⁾。CNSの変性過程に複数の微量元素が関与することは既に筋萎縮性側索硬化症(ALS)の場合に示唆されている^{7,8)}。3例の対照群でのCNS25カ所のAl平均含有量が17.3 $\pm$ 8.2 ppmであるのに対し、最近の測定値によると、6例のALSでCNS 54カ所のAl平均含有量は33.1 $\pm$ 23.3ppm (μ g/g : dry weight), 3例のAlzheimer病のCNS 29カ所で24.8 $\pm$ 7.4ppmであり、ALSやAlzheimer病のCNS中のAl含有量は対照群より高い。しかも、CaとAlや、CaとMnとの間に正相関を認めている^{7,8,9)}。Crapperら¹⁰⁾も原子吸光法を用いて、Alzheimer病の脳にAl含有量が対照より高いことを報告している。ALSやAlzheimer病、2例のParkinson病よりも、さらに本症例のAl平均含有量89.5 $\pm$ 28.9ppmは高い($P<0.001$, $P<0.001$, $P<0.001$)。また錐体外路系疾患であるWilson病や猪瀬型肝脳疾患よりも本症例のAl量は高値を示す¹¹⁾。こうした本症例のAl高値はアミロイドや老人斑様の構造物に関係を有すると思われる。

一方、長期腎透析の患者に原因不明の意識障害を発するのを、Al intoxication encephalopathyとする意見があり¹²⁾、本症例の変化に富んだ意識変化は、興味ある共通点でもある。

慢性Mn中毒は、古くからParkinson症状を呈することが、よく知られているところであるが、本文にあるParkinson病は、いわゆる“本態性”Parkinson病であるため、びまん性にMnの高蓄積量はみられなかつた。しかし被殻や淡蒼球などの基底核に高含有量の傾向がみられ、しかもアミロイドーシスと1例のParkinson病において、MnとCaの

正の相関が認められたことは、ALSと同様に複数元素の共軌作用、つまりmetal induced-calcifying degeneration¹³⁾が推測される。しかし、ALSではCNSでのMnの分布にばらつきがなく、せいぜい脊髄に相対的に多い傾向がみられており¹⁴⁾、Parkinson例にみられる錐体外路系局在性と著しい相違を示している。

CNSのCuについて、Warrenら¹⁵⁾は、灰白質に白質の2~3倍の高含有量を認めている。対照群では白質の測定部位が少ないため断定できないが、本稿のアミロイドーシスとParkinson病では、白質に比べて灰白質により高い含有量を有する傾向がうかがわれた。アミロイドーシスやParkinson病では、対照群より高含有量を示すが、分布は不均等で、灰白質でも視床は低値を示した。Wilson病では灰白質、白質とともに均等に高値を示し、200 ppm以上を認めているが、このような一次的な金属の増加でない場合、つまり相互の金属の影響や二次的な変動では、アミロイドーシスやParkinson病でのCuのように、均等分布さを失わせる一因ではなかろうか。

最後に、本症例でamorphousなアミロイド物質を含む脳実質に高Al値の認められたことと、神経病理学的所見を考慮にいれると、Alとアミロイド物質との関係がさらに密接になる。またAlによる実験的原線維変化の生成は、Alが変性病変発現への重要な役割を荷なっていることを示唆するものである。

結 語

一般臓器ならびに中枢神経組織(CNS)にアミロイド物質の沈着した49才の男性例を報告した。その経過ならびに、CNSを中心に各臓器組織中のAl, Cu, Mn, Ca量を放射化分析法で測定し、Parkinson病症例の分析結果と比較し、特にAlの意義について述べた。

謝辞：放射化分析法に際しご指導いただいた京都大学原子炉実験所岩田志郎教授、笹島和久学士、病理学的検索をご教示いただいた、和歌山県立医科大学第二病理学教室故永井清和教授、同神経病研究部田中章慈博士に深謝致します。また、対照例をご提供いただいた、和歌

山県立医科大学法医学教室辻力助教授, 精神神経科百溪陽三先生に感謝致します。

文 献

- 1) 三好功峰, 他: 外傷後パーキンソン症状と反復する意識障害発作を呈した全身アミロイドーシスの1剖検例. 神経進歩 22: 560, 1978.
- 2) Krücke W: Das Zentralnervensystem bei generalisierter Paramyloidose. Arch Psychiatr Z Neurol 185: 165, 1950.
- 3) Glenner GG, et al: Amyloid IV. A comparison of two morphologic components of human amyloid deposits. J Histochem Cytochem 16: 633, 1968.
- 4) Divry P: Étude histo-chimique des plaques séniles. J berg neurol psychiat 27: 643, 1927. (Cited from Greenfield's Neuropathology [edited by Blackwood W & Corsellis JAN] 3rd Ed, Arnold, London, 1976, p803)
- 5) Duckett S, et al: Mise en évidence de l'aluminium dans les plaques Séniles de la maladie d'Alzheimer: Étude à la microsonde de Castaing. CR Acad Sci 282: 393, 1976.
- 6) Yasui M, et al: Wilson disease: Increased aluminum in liver. Folia Psychiat Neurol Jap 33: 547, 1979.
- 7) Yase Y: The pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis. Lancet 11: 292, 1972.
- 8) Yoshimasu F, et al: Studies on amyotrophic lateral sclerosis by neutron activation analysis. Folia Psychiat Neurol Jap 30: 49, 1976.
- 9) Yoshimasu F, et al: Studies on amyotrophic lateral sclerosis by neutron activation analysis. 2. Comparative study of analytical results on Guam PD, Japanese ALS and Alzheimer disease cases. Folia Psychiat Neurol Jap 34: 75, 1980.
- 10) Crapper DR, et al: Aluminum, neurofibrillary degeneration and Alzheimer's disease. Brain 99: 67, 1976.
- 11) Yasui M: Metal study on Wilson's disease and hepatocerebral disease (Portal-systemic encephalopathy) by neutron activation analysis. Wakayama Med Rep 21: 87, 1978.
- 12) Alfrey AC, et al: The dialysis encephalopathy syndrome. Possible aluminum intoxication. N Engl J Med 294: 184, 1976.
- 13) 八瀬善郎: 紀伊半島および Guam における筋萎縮性側索硬化症. 神経進歩 21: 329, 1977.
- 14) 吉益文夫: 神経疾患の金属代謝 (特に筋萎縮性側索硬化症のマンガン代謝について). 和歌山医学 20: 31, 1969.
- 15) Warren PJ, et al: The distribution of copper in human brain. Brain 83: 709, 1960.