肝computerized tomography scanにおける 高吸収域所見と下垂体ホルモン分泌異常を

示したWilson病の1例

神戸大学医学部第三内科

菊池 章◇ 松井 利充 児玉 一司 南谷 直人
深見 隆則 千原 和夫 藤田 拓男

A CASE OF WILSON'S DISEASE WITH HIGH DENSITY LESION IN HEPATIC COMPUTERIZED TOMOGRAPHY SCAN AND ABNORMAL SECRETION OF PITUITARY HORMONES

Akira KIKUCHI, MD, Toshimitsu MATSUI, MD, Kazushi KODAMA, MD
Naoto MINAMIDANI, MD, Takanori FUKAMI, MD, Kazuo CHIHARA, MD
and Takuo FUJITA, MD

The Third Division, Department of Medicine, Kobe University School of Medicine, Kobe

概要 Wilson病で治療中、肝のcomputerized tomography scan (CT scan)、および内分泌学的検査上興味ある変化を示した1例を経験したので報告する。症例18才、女性。主訴：腹部膨満感。現病歴：初潮は10才。その後、ほぼ規則正しい月経周期を示していたが、昭和55年頃より無月経となる。また、その頃溶血性貧血と診断され計8 lの輸血を受けた。昭和57年抑うつ状態・自殺企図が認められ、近医精神科で内服治療を受けていたが、その頃肝機能障害を指摘され当科を紹介され入院した。入院時、躁状態で肝脾腫があり、Kayser-Fleischer (KF) 環が観察された。血液生化学検査で肝機能障害を認めたほか、血清銅・ caeruloplasminが異常に低値で、尿中銅は逆に高値を示した。肝生検で得られた肝組織内銅濃度は840 μ g/gと高値を示し、Wilson病と診断された。肝CT scanで多発性結節状高吸収域が描出され、間脳下垂体機能検査ではLH-RH負荷試験で血漿LHとFSHは無反応でありTRH負荷試験で血漿GHの奇異上昇が観察された。D-penicillamine (D-P) 治療を開始したところ再び抑うつ状態に陥り、錐体外路症状が生じた。D-Pの増量により錐体外路症状は消退し、肝CT scan上結節状高吸収域が低吸収域に変化し、またLH-RH負荷に対する血漿LH、FSH反応の正常化およびTRH負荷に対する血漿GHの奇異上昇の減弱化などの効果が認められ、これらの指標も治療経過観察に有用であると考えられた。

緒 言

Wilson病は銅代謝異常に基づく身体諸臓器への銅蓄積により広範かつ多彩な症状を呈する常染色体劣性遺伝の疾患である。しかし、1956年にD-penicillamine (D-P) による治療が導入されて以来、早期発見により治療可能な疾患となった。D-

P治療の効果の臨床的指標は、投与初期の著しい尿中銅排泄の増加、持続投与による血清銅含量の低下。休薬時の尿中銅排泄の正常化、Kayser-Fleischer環の消退などが現在の所あげられている。今回我々は、肝臓に結節状の病変を認め、また間脳下垂体系機能にも異常を示したWilson病の1例をD-Pで治療中、肝CT scan上および内分泌学的検査上、興味ある変化を観察した。これら

〔昭和59年1月17日受稿〕

の所見とWilson病との因果関係について、また、治療における臨床上の指標になりうるか否かについて若干の考察を加えてみた。

症 例

患者： 18才，女性。

主訴： 腹部膨満感。

家族歴： 父に糖尿病，叔母に肝疾患を認める。

既往歴： 特記すべき事はない。

現病歴： 昭和55年7月，運動時に眼前が真暗になり転倒した。この頃より全身倦怠感，食欲不振を自覚し，微熱，・黄疸・無月経を認めた。なお初潮は10才で，16才まで正常月経周期を示していた。近医にて，溶血性貧血，胆石，肝機能障害の診断にて4 lの輸血をうけた。昭和55年10月，同様の貧血のため意識消失をきたし，4 lの輸血をうけた。昭和57年7月抑うつ状態，自殺企図が認められ，近医精神科で，うつ病の診断にて薬物治療をうけた。精神状態の改善は認められたが，昭和57年9月，肝機能障害・浮腫を指摘され，精査目的

で当科に入院した。

入院時現症： 身長146cm，体重56kg。意識清明で躁状態であつた。眼球結膜の黄染および眼瞼結膜の貧血は認めない。心，肺に異常はない。腹部は軽度膨隆し，肝は右季肋下2横指触知し，弾性硬，表面平滑で圧痛が認められた。前脛骨部浮腫があり，全身の腱反射は正常で，構音障害，振戦および筋硬直等の錐体外路症状は認めなかつた。

入院時検査成績(表1)： 一般検血では血小板数の減少が認められ，血液凝固系ではprothrombin時間の延長と活性部分thrombin時間の延長が認められた。血液生化学ではGOT，GPT，r-GTP，bilirubin，alkaline phosphatase， γ -globulinが上昇し，総蛋白，albmine，choline esteraseは低下していた。低K血症がみられたが，これは当科入院前に他院で投与されていた利尿薬の影響によるものと考えられ，当科入院中には正常値に回復した。血清学的にはHBs抗原抗体とも陰性であつた。心

表1. 検査成績

CBC		α_1 -Globulin	3.3%	LE test	(-)
RBC	$394 \times 10^4/\text{mm}^3$	α_2 -Globulin	6.1%	抗ENA抗体	(-)
Hb	14.2g/dl	β -Globulin	7.1%	Cold Hemagglutinin	$\times 128$
Ht	44.5%	γ -Globulin	30.4%	Donath-Landsteiner test	(-)
Reticulo	44 %	BUN	10mg/dl	ECG, EEG & EMG	
WBC	$6200/\text{mm}^3$	Creatinine	1.1mg/dl	within normal limits	
PLT	$10.2 \times 10^4/\text{mm}^3$	Na	141mEq/l	Renal Function	
Hematostatic Data		K	2.9mEq/l	GFR	82.5ml/min
Bleeding time	6'00"	Cl	108mEq/l	PSP 15'	30.9%
PT	14.5"	補正 Ca	9.0mg/dl	120'	97.8%
APTT	47.8"(25~28)	P	2.7mg/dl	β_2 -microglobulin serum	2.3ml/l
Fibrinogen	143mg/dl	ChE	1.8IU/ml	urine	1413.6 μ g/d
FDP	<10 μ g/ml	Serology		%TRP	77.6%
Blood Chemistry		CRP	(+)	TmPO ₄ /GFR	2.3mg/dl
GOT	81IU/l	HBs-Antigen	(-)	Amino aciduria	(+)
GPT	93IU/l	HBs-Antibody	(-)	Others	
γ -GTP	73IU/l	Syphilis serology	(-)	ICG 消失率	0.126%
T-Bilirubin	1.8mg/dl	IgG	1611mg/dl	停滞率	44.9 %
D-Bilirubin	0.8mg/dl	IgA	469mg/dl	Fe	169 μ g/dl
TTT	1.0KU	IgM	164mg/dl	TIBC	222 μ g/dl
ALP	234IU/l	RA test	(-)	Serum copper	33 μ g/dl
LAP	30IU/l	Coombs test(Direct)	(-)	Urinary excretion of	
LDH	383IU/l	Coombs test(Indirect)	(-)	copper	87.3 μ g/d
TP	5.4g/dl	ANA	(-)	Serum caeruloplasmin	3.0mg/dl
Albumin	2.4g/dl	DNA test	(-)		

表2. 家族の血中銅, caeruloplasmin値

	父	母	弟
銅 (μg/dl)		85	42
caeruloplasmin (mg/dl)	25.4	33.2	30.0

電図, 脳波, 筋電図とも異常はなかつた。尿中 β_2 -microglobulinは上昇し%TRP, TmPO_4/GFR は低下し, 軽度のアミノ酸尿がみられ, 尿細管異常が推定された。ICG消失率は低下し, 停滞率は高値を示した。血清鉄は増加し, TIBCは低値を示した。血清銅は $33\mu\text{g/dl}$, 血清caeruloplasminは 3.0mg/dl と低下し, 尿中銅は $87.3\mu\text{g/d}$ と高値を示した。D-penicillamine (D-P) 負荷試験 (D-P 1000 mgを4日間連日経口投与)により, 尿中銅排泄量は $1300\mu\text{g/d}$ 以上と著明な増加を示した。

患者の家族の検索では, 表2の如く, 弟の血清銅が $42\mu\text{g/dl}$ と低値であることが明らかとなった。

患者の角膜には, Kayser-Fleischer環が肉眼的に確認された。

腹腔鏡検査(図1): 肝表面に緑色を帯びた凸凹不整大小不同の $\phi 3\sim 5\text{mm}$ の結節が認められ

図1. 腹腔鏡検査における肝肉眼像

た。肝生検で得られた組織の顕微鏡的観察では, はつきりした偽小葉は4個見出されて最大径5 mmであつた。偽小葉を形成する肝細胞には hemosiderinの沈着がみられ, 間質は偽胆管形成が著明で, リンパ球浸潤を伴う中等度線維化があり, 肝硬変の所見と考えられた。銅染色を施行し

図2. 肝組織の銅染色

表 3. 内分泌学的検査

LH-RH負荷テスト						
分	前値	15	30	60	90	120
FSH (mIU/ml)	2.7	3.2	3.2	3.3	3.5	4.4
LH (mIU/ml)	8.3	11.8	11.8	10.7	11.1	11.8
Clomiphene負荷テスト						
日	前値	3	6			
FSH (mIU/ml)	5.5	6.4	11.2			
LH (mIU/ml)	13.3	8.1	13.2			
TRH負荷テスト						
分	前値	15	30	60	90	120
GH (ng/ml)	11.2	23.9	18.4	9.6	4.5	3.5
TSH (μU/ml)	3.2	20.0	21.2	17.3	13.8	8.8
PRL (ng/ml)	15.2	47.7	41.9	25.2	16.9	13.0
Arginine負荷テスト						
分	前値	30	60	90	120	
GH (ng/ml)	3.4	2.3	12	11	3.5	
PRL (ng/ml)	10	70	66	56	56	
Cortisol日内リズム						
	AM9 : 00	PM4 : 00	PM11 : 00			
Cortisol (μg/dl)	9.6	4.1	7.0			

たところ、図2の如く肝細胞内に銅沈着が認められ、また肝臓中銅濃度を測定したところ840 μ g/gと異常高値を示した。

内分泌学的検査(表3): LH-RHおよびclomipheneに対するLH, FSHの反応は完全に消失し、TRH投与後のGHの奇異増加が観察された。

以上の所見よりWilson病と診断した。

入院後経過(図3): 入院当時、精神状態は躁状態であったが、11月下旬よりうつ状態が時々みられるようになり、Wilson病にする治療として組織中銅排泄の目的D-P 1200 mg/dの投与を開始したところ、12月中旬より食欲不振、無気力、無感動が認められ、抑うつ状態となった。昭和58年1

図3. 臨床経過

月中旬より、振戦、硬直、腹痛が出現し、経口摂取、発語が不可能となった。2月よりD-P 1000mg/dから漸増し3月に2000mg/dとし以後同量を維持した。3月上旬より、上肢の硬直が改善し始め振戦も消失した。4月には股関節、膝関節の屈曲が徐々に可能となった。5月より経口摂取、漫画を読む等の自発行動がみられるようになったが、発語は少なく人格荒廃を含めた高次精神神経機能障害は改善しなかった。治療経過中、血清銅、ceruloplasminは低値が持続し、尿中銅排泄量は700~1400 μ g/dであった。

精神神経学的にはD-Pによる治療の著効がみられなかったにもかかわらず、治療5カ月目に施行された間脳下垂体の内分泌学的検査では治療の効果が明らかに認められた。すなわち、図4に示すように、LH-RH負荷に対して明らかな血漿LH、FSHの増加反応がみられ、TRH負荷に対する血漿GHの奇異な増加反応も減弱し正常近く回復した。しかし、clomiphene投与に対する血漿LH、FSHの反応は、この時点でも消失したままであった。

頭部CT scan(図5): 大脳基底核の低吸収像および前頭葉の萎縮が、神経症状が出現する以前のD-P治療前より認められ、この様な所見は進行性で、D-Pによる神経症状の改善と一致しなかった。

肝CT scan(図6): 上段のD-Pによる治療前

図4. 内分泌検査の治療前, 治療中の変化

図5. 頭部CTスキャン

では、肝臓全体に $\phi 2 \sim 8$ mmの高吸収域(CT値82)が結節状に認められ、中段の治療開始4ヵ月後では、肝全体が均一な吸収度(CT値56)を示し、下

図6. 肝CTスキャン

段の6ヵ月後には低吸収域(CT値27)が散在性に認められるようになった。

考 案

Wilson病は、1912年Kinnier Wilsonがはじめて記載した疾患で常染色体劣性遺伝形式を示す。この疾患の本態は、完全には明らかでないが、銅結合蛋白であるcaeruloplasminの異常が指摘されている。

本症例では、無月経、溶血性貧血で発症し肝機能障害、アミノ酸尿が発見され、最後に錐体外路障害が出現した。これは、Deiss¹⁾らの分類によるとII_A期→III期→IV期の変化に相当する。II_A期は、

肝に蓄積した銅が血中に遊出し溶血を起こす時期であり、III期は脳への銅の蓄積が起こる時期、IV期になると精神神経症状が発現する。本症例では繰り返された躁うつ状態が特徴であった。Yasui²⁾は、Wilson病患者から前頭葉、頭頂葉等18カ所の中枢神経組織を採取し銅の定量を行なった。これによると銅重量は平均 $239.9 \pm 34.9 \mu\text{g/g}$ で対照(20.5 ± 4.2)に比して高値で採取組織による差は無かった。彼らの報告では、視床下部の銅定量は行なっていないが、今回我々の内分泌学的検査で、視床下部の機能不全が考えられ、これは恐らく、銅が視床下部に沈着、蓄積された結果もたらされたものであろう。D-P治療前に施行したLH-RHおよびclomiphene負荷テストで血漿LH、FSH反応は完全に消失していた。しかし、D-P治療後5カ月で再検されたLH-RH負荷に対し、血漿LH、FSHは明らかな増加反応を示した。同時期に施行されたclomiphene負荷に対して血漿LH、FSH反応は、まだ抑制されたままであった。

これらの成績は次の様に推測、説明される。すなわち、治療前には視床下部LH-RH含有neuronは、銅蓄積により高度な機能障害に陥り、内因性LH、RHの分泌、放出がほとんど不可能な状態になり、その結果下垂体のgonadotropin産生細胞も萎縮、消退し、下垂体におけるgonadotropin予備能はほとんど消失していた。この状態で外部よりLH-RHが投与されても下垂体からLH、FSHの放出は起こり得なかった。一方、D-P治療により蓄積された銅排泄が促され、視床下部のLH-RH neuronがLH-RHの合成、分泌を司ることが可能になるにつれ、下垂体におけるLH、FSH予備能も増大し、外因性のLH-RHに対し、反応しうようになったものと解釈できる。しかし、この時点で施行されたclomipheneに対して、血漿LH、FSHは無反応であったことより、内因性のLH-RH生合成、分泌は、まだ完全には正常化していないと推測される。本症例の間脳下垂体系異常として、もう一つの特徴はTRH負荷に対して血漿GHの奇異的増加反応がみられたことである。GHの奇異反応が観察される疾患として、先端巨大症、神経性食欲

不振症³⁾、腎不全、躁うつ病⁴⁾、肝硬変⁵⁾等が知られているが、本症例にみられたGHの奇異反応を説明する上で関連があるのは後二つの病態であろう。躁うつ病や肝硬変でどのような機序でGHの奇異反応が起こるのかについては十分明らかではないが、本症例のGHの奇異反応をWilson病の特徴としなくても、躁うつ病や肝硬変に基づく内分泌学的所見として、なら矛盾はないと思われる。特にD-P治療前の血漿GHの基礎値の上昇は、肝硬変による肝内蛋白合成障害のためsomatomedin C合成も低下した結果、下垂体somatotrophusにおけるfeedback⁶⁾が解除された結果と考えられる。D-P治療後、血漿GHの基礎値の低下とともに、GHのTRHに対する奇異反応の減弱化がみられたことは、肝臓におけるsomatomedin合成が銅排泄の結果、回復したことを意味するものと思われる。これらの変化を、銅沈着による下垂体機能低下が、D-P治療により改善したと説明すると、外因性LH-RHおよびclomipheneの両方に対して、LH、FSHの反応の改善しなかった点で不合理であると思われる。また、下垂体機能低下では通常GHの分泌不全が起こることが多いが、本症例では反対にGHの基礎値が高く、これは、とりもなおさずsomatomedinに対する正常下垂体機能を示すに他ならない。さらに治療前よりTSH、PRLは負荷試験により正常反応を示すので、本症において銅沈着による下垂体機能低下は無かったと考えられる。いずれにしても間脳下垂体系機能検査成績が改善されたことは、本症例においてD-P治療が奏効したことを客観的に評価する上で重要であると考えられる。

一方、精神神経症状の変化を経時的に観察すると、治療前は繰り返される躁うつ状態が本患者の主な症状であったが、D-P治療開始後、振戦、硬直などのWilson病に特徴的な錐体外路症状が出現した。本症例の脳CT scanで大腦基底核の低吸収像は、臨床的に錐体外路症状の出現する以前より明らかになつていたことより、錐体外路症状の出現はD-P療法の副作用というよりは、本来の病気が進行し病像が完成したものと思われる。Hank

ら⁷⁾は、銅沈着により一度脳障害が始まると、銅の蓄積が減少しても脳障害は進行すると述べている。Wilson病の頭部CTについての報告^{7)~11)}は数多くありWilliamら⁸⁾の報告では60例のWilson病において、脳室の拡大が73%、皮質萎縮が63%、脳幹萎縮が55%、大脳基底核の低吸収像が45%に認められた。本症例では、大脳基底核の低吸収像および前頭葉の萎縮が著明であつた。

本症例は肝CT像が極めて特徴的であつた。治療前に結節状高吸収域を示していたものがD-Pによる治療とともに吸収度が減少し、治療6ヵ月後には、低吸収域が散在性に認められるようになった。肝CTで結節状高吸収域を呈する疾患は少なく、肝癌の一部、肝破変で線維化の著明なもの、肝臓へのトロトラストや hemosiderin の沈着等があげられる。本症例では、肝組織に hemosiderin 沈着が確認されており、また組織学的に肝硬変が証明されているのでこれらの鑑別は必要であろう。本症例にみられた肝内結節状高吸収域がD-P治療により消退した所見は重要である。D-Pはferritin値や血清鉄値に影響を与えず¹²⁾、肝の hemosiderin 沈着を除去する可能性は低い。また、肝内結節状高吸収域が肝硬変そのものの所見とすれば、本来肝硬変の組織は不可逆的な線維化をその特徴とするわけだから、D-P治療に反応して吸収度が変化する現象とも矛盾する。したがって、この肝CT scanの変化は、銅の肝組織への蓄積により高吸収域を示していたものが、D-Pの投与により肝組織から銅が除去され、壊死像としての低吸収域が残つたものと推測される。Wilson病の肝CT scanについての報告はほとんど無く、福田ら¹³⁾の報告では2例のWilson病に肝CT scanを施行しているが、異常は無かつたとしている。Mayerら¹⁴⁾は肝CT scanにおいてびまん性に高吸収域を示した無症候性Wilson病の1例を報告し、肝CT scanはWilson病スクリーニングになり得るかもしれないと報告した。本症例のような結節状高吸収域が肝内に多数証明された報告はなく、興味深い所見である。さらにD-P治療により吸収度が変化したことより、治療効果の判定に役立つ可能性が示唆され

た。

結 語

重篤な精神神経症状を呈し、内分泌学的検査および肝CT scan上で興味ある変化を示したWilson病の1例を報告した。Wilson病の治療経過観察に、内分泌学的検査および肝CT scanも有用であると考えられた。

文 献

- 1) Deiss A, et al: Long-term therapy of Wilson's disease. *Ann Intern Med* 75: 57, 1971.
- 2) Yasui M: Metal study on Wilson's disease and hepatocerebral disease. *Wakayama Med Res* 21: 87, 1978.
- 3) Maeda K, et al: Growth hormone release following thyrotropin-releasing hormone injection into patients with anorexia nervosa. *Acta Endocrinol* 81: 1, 1976.
- 4) Maeda K: Growth hormone and prolactin release after injection of thyrotropin-releasing hormone in patients with depression. *J Clin Endocrinol Metab* 40: 3, 1975.
- 5) Panerai AE: Growth hormone and prolactin responses to thyrotropin releasing hormone in patients with severe liver disease. *J Clin Endocrinol Metab* 45: 134, 1977.
- 6) Abe H: Human growth hormone and somatomedin C suppress the spontaneous release of growth hormone in unanesthetized rats. *Endocrinology* 113: 1319, 1983.
- 7) Harik SI and Post MJD: Computed tomography in Wilson's disease. *Neurology* 31: 107, 1981.
- 8) John F, et al: Wilson's disease. An analysis of the cranial computerized tomographic appearances found in 60 patients and the changes in response to treatment with chelating agents. *Brain* 104: 735, 1980.
- 9) Selekler K, et al: Computed tomography in Wilson's disease. *Arch Neurol* 38: 727, 1981.
- 10) Tanaka F, et al: Cranial computerized tomography in a patient with Wilson's disease. *Tohoku J Exp Med* 135: 213, 1980.
- 11) Kendall BE, et al: Wilson's disease. Clinical correlation with cranial computed tomography. *Neuroradiology* 22: 1, 1981.
- 12) Walshe JM and Patson V: Effect of penicillamine on serum iron. *Arch Dis Childh* 40: 651, 1965.
- 13) 福田一彦, 他: Wilson病における頭部、内臓のCTスキャン. *東北医誌* 92: 23, 1980.
- 14) David P Mayer, et al: Asymptomatic carrier state in Wilson's disease. *J Computer Assisted Tomography* 7(1): 146, 1983.