三重県厚生連松阪中央病院神経内科 宮崎真佐男◇ 田中 裕 津田光徳

川崎医科大学病理学教室（神経病理部門） 調 輝男

概要 肝生検で診断しえたLafora病を報告した。症例は12才、男子で、両親はいとこ結婚であり、いどこに同様の疾患が認められている。9才時に痙攣発作、11才時ミオクロヌス、人格変化、小脳症状を認め、12才時の入院時には痴呆、全身間代性痙攣、ミオクロヌス、小脳症状を認め、全経過6年で死亡した。肝生検では肝細胞のground glass appearanceとperiportal fibrosisを認めた。肝生検上、肝細胞内にground glass appearanceを認めるものに糖原病4型、 α 1-アンチトリプシン欠乏症、B型慢性肝炎、アルコール常用者、barbiturate, diphenylhydantoin, benzodiazepamの常用者などがあるがいずれも否定的でLafora病が考えられた。

〔日内会誌 76:128~132, 1987〕

緒 言

1911年LaforaとGluckによつて記載されたアミロイド小体様封入体はLafora小体と呼ばれ、中枢神経系の神経細胞および突起内に広く分布し、そのためミオクロヌスでんかんの一型として分類されLafora病と呼ばれるようになった¹⁾。その後Lafora小体は肝細胞内²⁾、筋線維内³⁾、汗腺上皮細胞内にも見出され、その診断的意義が検討されているが、最近肝生検において肝細胞内にground glass appearanceなどの特徴がみられる事が報告され²⁾、肝生検がLafora病の有力な診断的検査である事がわかつてきた。

今回、我々も上記肝生検所見にて診断しえたLafora病の1例を経験したので、若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

患者： KY, 12才, 男子, 学生。

主訴： 痙攣発作。

家族歴： 両親はいとこ結婚で、患児のいどこも人格荒廃、ミオクロヌス、痙攣発作などがあり他の病院にて経過観察されており、皮膚生検でPAS陽性物質が認められている。

既往歴： 特記すべきものはない。

現病歴： 母親の妊娠中、著変なく、満期安産で、生下時およびその後の発育も生常で9才までなら問題なく過ごしていたが、9才の時初めて痙攣発作が出現した。痙攣発作は全身性間代性痙攣で、その後2年間に数回の発作を認め、11才になると四肢の振戦がみられはじめた。それは企図時にみられる事が多く、それとは別に四肢の“ビクッ”とする震えが出現しはじめた。同時期より、次第に人格変化がはじまり、構音障害も出現し、歩行も失調様となつたため昭和51年1月9日、松阪中央病院小児科へ入院した。

入院時現症： 体格中等、栄養良、胸部、腹部に特記すべき所見はなかつた。神経学的には計算力は中等度低下し、時計の文字盤を使用した時間をとらえることが出来ず、記銘力は軽度低下していた。脳神経系では軟口蓋の動きがやや悪く、咽頭反射の僅かの低下を認める以外著変なく、項部は柔らかく、運動系では四肢のミオクロヌスを認め、それはintention myoclonus様の要素をもっていた。筋トヌスは全体に低下していたが、筋力は正常であつた。小脳症状は四肢にみられ、左

〔昭和60年11月21日受稿〕

A case of Lafora disease diagnosed by liver biopsy

Masao MIYAZAKI, Yutaka TANAKA, Mitsunori TSUDA and Teruo SHIRABE*, Departments of Neurology, Matsuzaka Chuo Hospital, Kouseiren of Mie and *Department of Pathology (Division of Neuropathology), Kawasaki Medical School, Kurashiki

により強い傾向がみられた。深部反射は四肢ともに低下していたが、表在反射は正常で、病的反射もみられなかった。知覚、膀胱直腸機能は正常で、歩行はwide baseで失調性であった。自律神経機能には特に異常はみられなかった。

入院時検査所見： 検尿、検便、一般検血、血沈、血液生化学、アンモニア、血糖、セルロプラスミン、CPK、蛋白分画に異常なく、HBs抗原は陰性で、脳脊髄液では圧は正常で、細胞数3/3、総蛋白42mg/dl、糖65mg/dlであった。脳波ではspike, spike and wave, poly spike and waveが全般性、持続的にみられた。頭部CTでは両側側脳室、

第3脳室、第4脳室とも年齢に比し中等度拡大し、脳溝は大腦で中等度開大していたが、小脳では余り開大していなかった(図1)。

肝生検では肝細胞索は一般にかなりよく保たれていたが、多くの肝細胞は腫大し胞体がいわゆるground glass appearanceを示し、胞体内に黄白色微細な顆粒状ないし結晶様物質がみられた。核はしばしば偏在し、Lafora bodyはみられず、Kupffer細胞の腫大もなかった。Glisson鞘にわずかのリンパ球浸潤と軽いfibrosisがあり、fibrosisは一部小葉内に入りこんでいた(図2)。

入院後経過： 昭和51年2月には箸で食事が出

図1. 頭部CT. 脳室系すべての拡大を認め、脳溝も開大している。

図2. 肝生検像, 軽度の門脈周囲部の線維化を認め(上図, HE×40), 肝細胞内にground glass appearanceを認める。(下図, HE×400)

来なくなり, 5月には歩行困難, 8月には独歩不能, 52年6月には知能低下の進行のため“イヤ”, “ウン”, “ハイ”の3語しか言えず, 7月には低緊張性膀胱がみられ, 10月には光過敏が顕著となり対光反射の検査だけでもミオクロヌスが誘発された。11月には全く寝たきり状態となり家庭療養のため退院し, 55年末(16才時)家庭で死亡したとの報告をうけたが剖検は, 行なわれなかった。

考 案

ミオクロヌスてんかんは家族歴を持ち, 思春期前後に発症し痙攣発作, ミオクロヌス, 痴呆の3大主要徴候のほか小脳症状, 性格変化などの臨床症状を伴う疾患で, 現在病理学的見地より, 1) Lafora病, 2) 脳脂質症型, 3) 変性型(dyssynergia cerebellaris myoclonica. Hunt), 4) その他に分類されるが, 本例は血族結婚のみられること, いとこに同様の疾患のみられること(図3),

図3. 患児のいとこの皮膚生検像: PAS陽性物質を汗線細胞質に認める。(PAS×400)

臨床症状, 肝生検所見よりLafora病と考えられる。

Lafora小体の認められる疾患ではLafora型ミオクロヌスてんかんが有名であるが, しかしその中でミオクロヌス, てんかん発作を伴わずに初老期痴呆だけの症例で病理学的にLafora小体が認められる例が報告され⁵⁾⁶⁾, 安楽らは病理学的にLafora小体が認められ, 臨床上ミオクロヌス, てんかん発作の伴わない群はLafora小体病と呼び, Lafora病はあくまで臨床上にミオクロヌス発作, てんかん発作を伴う群に用いるべきであると提唱している。

Lafora病は安楽³⁾によると1981年迄に15例の報告があり, 家族性の出現は従来記載された程多くなく, 記載の明らかな13例のうち同胞出現の認められる例は5例3家系にすぎず, 血族結婚の2例を含め残りの8例は孤発例である。発症年齢は15例中13例は10才台(11~16才)で発病し, 初発症状としては痙攣発作のみが5例, ミオクロヌスのみが1例, 性格変化が3例に認められ, 痴呆の出現は痙攣発作, ミオクロヌス出現後4年以内に出現しており, 小脳症状も痴呆と同時に認められている。死亡年齢は15~24才で多くは26才以下で死亡し, 経過年数は2~8年である。本例はいとこに同様疾患のみられたことより家族性であり, 発症年齢は9才とやや早く, 初発症状は痙攣発作で, 痴呆, 小脳症状は痙攣発作後3年以内に

出現しており、経過年数 7 年、死亡年齢 16 才とほぼ典型的な病像を備えている。その臨床経過について難波⁷⁾は、以下の 4 期に分けている。1 期：脳波異常期（約 3 年、臨床症状なく高電位徐波、徐波結合体の出現）、2 期：発作前期または初期（1～2 年、徐々に出現する性格変化）、3 期：発作開始期または中期（9～16 年、大発作、ミオクロームス、小脳症状）、4 期：末期（1～2 年、諸症状の悪化）。しかし本文中では 3 期はおよそ 6～7 年となっており、現在迄の報告例を考え合わせると 3 期はもう少し短く、3～4 年あるいは 4～5 年と考えられる。本例は入院時、上記臨床経過分類の 3 期に相当すると考えられ、3 期の経過は約 4 年で 4 期に移行したものと考えられる。

Lafora 病の中樞神経系の病理学的所見は、神経細胞の胞体と突起の中に polyglucosan あるいは酸性粘液多糖類と考えられる小体が³⁾、多くは 1 細胞中に 1 個、時に数個認められ、その分布は全脳にみられるが、特に視床、黒質、小脳歯状核に強く、前述のミオクロームスあるいはてんかん発作のない痴呆だけを呈する Lafora 小体病と少し分布が異なるようである。それに比し Lafora 小体病では全脳に広く分布するもその数は少なく⁵⁾⁶⁾、視床、線条体、黒質、小脳顆粒層に多いもの⁵⁾、視床、線条体、終脳皮質に多いもの⁶⁾など少し分布が違うようであるが、本質的には差はないと考えるのが妥当と思われる。その他心筋、横紋筋、網膜でも Lafora 小体類似の物質が発見され、皮膚生検でも汗腺に PAS 陽性の物質が発見され、それは polyglucosan type の物質であるために、皮膚生検も有力な診断的価値のある事が確認されている⁴⁾。経時的に筋生検を施行し安楽⁹⁾の報告では、光顕で PAS および phosphorylase 強陽性の筋線維がみられ、DAB-peroxidase, acid phosphatase は陰性で、電顕で methenamine silver 染色陽性の小粒子の蓄積がみられたことより、その物質は α -1,4 結合をもつた多糖類 (polyglucosan) であると述べており、経時的な筋生検の観察で PAS 陽性物質の広がりのみられたものの線維様構造は見だし得ず、患者の兄では脳内、

心筋内、肝内に Lafora 小体、特有の封入体のみられたことより、Lafora 病の病変の分布は病期に最も関連するが、各症例毎に各臓器における進行は異なることを推論している。

一方肝生検では、1980 年 Nishimura²⁾は肝細胞内の ground glass appearance と periportal fibrosis が、検索された 4 例全例にみられた事で、それらが特徴的所見とした。本邦では既に 1974 年に安楽⁹⁾が剖検例、肝生検例において肝細胞内に HE 染色で好塩基性の淡い構造、PAS 染色で境界明瞭な PAS 陽性沈着物を 4 例中 2 例に認め、肝生検の診断的意義を報告している。その他安倉⁸⁾の報告でも肝細胞内に HE 染色で好塩基性に染色される細胞を認めているが、細胞内の ground glass appearance と periportal fibrosis 両者を診断的意義をもつものとして観察していないため periportal fibrosis の記載はされていず、肝生検像が有力な診断上の決め手となつたのは安楽⁹⁾の肝生検例と本例の 2 例と考えられる。しかし肝細胞内の ground glass appearance は糖原病 4 型¹⁰⁾、 α_1 -アンチトリプシン欠乏症にもみられ¹¹⁾、時に HB キャリア¹²⁾、B 型慢性肝炎¹³⁾、disulfiram で治療されたアルコール常用者¹⁴⁾、barbiturate, diphenylhydantoin, benzodiazepam の常用者などにもみられる¹⁵⁾ため上記疾患を除外する必要がある。

本例では B 型肝炎のように肝細胞がとびとびに ground glass appearance を示しているわけではなく、piecemeal necrosis もない。HB キャリアも HBs 抗原が陰性のため否定的で、糖原病 4 型 (Anderson 病) との鑑別は肝硬変のない事より鑑別され、 α_1 -アンチトリプシン欠乏症も肺気腫、肝硬変のない事より否定的であり、肝生検上抗痙攣剤によるもののみが鑑別上問題となるが、抗痙攣剤は diphenylhydantoin 100mg, phenobarbital 100mg, primidon 800mg/日、2 カ月使用したものの中毒性肝障害をおこす程の量ではなく、肝機能検査も正常で、肝生検上も中毒性肝障害の所見はなく、臨床的に血族結婚のある事、患児のいとこが同様の疾患であること、9 才時の発症、ミオ

クローヌス, てんかん発作, 痴呆, 小脳症状の存在する事, 数年の経過で死亡した事などを考え合わせるとまずLafora病と考えるべきであると思われた。

結 論

12才, 男子, Lafora病の1例を報告した。Lafora病は神経細胞の胞体と突起の中にpolyglucosanあるいは酸性粘液多糖類と考えられる小体が認められることを特徴とするが, 肝生検においても, 肝細胞のground glass appearanceとperiportal fibrosisが認められるため, 今後Lafora病が考えられる症例においては積極的な肝生検, 皮膚生検の施行が望ましいと考えられた。

謝辞 患児のいとこの症例の皮膚生検の提供を頂いた国立療養所三重病院 吉住完先生, 広田久桂先生, 落合秀江先生に深謝する。

文 献

- 1) Lafora GR and Gluck B: Beitrag zur Histopathologie der myoklonischen Epilepsie. Z Gesamte Neurol Psychiatr 6: 1, 1911.
- 2) Nishimura RN, et al: Lafora disease: Diagnosis by liver biopsy. Ann Neurol 8: 409, 1980.
- 3) 安楽茂己: ミオクローヌスてんかん(Unverricht-Lundborg型). 神経内科 15: 429, 1981
- 4) Carpenter S and Karpati G: Sweat gland duct cells in Lafora disease: Diagnosis by skin biopsy. Neurolgy(Ny) 31: 1564, 1981
- 5) 安楽茂己, 他: 興味ある臨床症状を呈したLafora小体病の1例. 臨床神経 14: 445, 1974.
- 6) 三山吉夫, 他: 初老期痴呆に似た経過を呈したLafora小体病の1剖検例. 臨床神経 16: 503, 1976.
- 7) 難波益之: ミオクローヌスてんかん(Lafora型). 神経内科 9: 1, 1978.
- 8) 実倉啓子, 他: Lafora型ミオクローヌスてんかんの経時的筋生検所見の検討. 脳と発達 15: 467, 1983.
- 9) 安楽茂己: ミオクローヌスてんかん(Unverricht-Lundborg型)の「臨床と病理」の再検討. 精神医学 16: 771, 1974.
- 10) Bannayan GA, et al: Type IV glycogen-storage disease. AJCP 66: 702, 1976.
- 11) 美濃 真: α -1-antitrypsin 欠乏症. 日本臨床 36: 1444, 1978.
- 12) Hadzinyannis S, et al: Cytoplasmic hepatitis B antigen in "ground-glass" hepatocytes of carriers. Arch Pathol 196: 327, 1973.
- 13) Gudat F, et al: Pattern of core and surface expression in liver tissue reflects state of specific immune response in hepatitis B. Lab Invest 32: 1, 1974.
- 14) Vazquez JJ and Pardo-Mindan J: Liver cell injury (bodies similar to Lafora's) in alcoholics treated with disulfiram (Antabuse). Histopathology 3: 377, 1979.
- 15) Baumann RJ, et al: Lafora disease: Liver histopathology in presymptomatic children. Ann Neurol 114: 86, 1983.