

C1530

特発性両側性脳内石灰化症 (IBiC) における毛髪中ミネラル量の解析

○ 高木麻里¹, 橋本和宜^{1,2}, 道家光子¹, 林 祐一^{1,2}, 保住 功^{1,2}
(¹岐阜薬大薬、²岐阜大医)

【目的】脳内に異常な石灰化を来す症例は従来、ファール病と呼称されてきた。近年、石灰化を伴い、認知症を伴う症例で、病理学的に著明な神経原線維性変化 (NFT) を伴う症例が見出され、小阪・柴山病 (DNTPC) と提唱されている。我々はこのような脳内に異常な石灰化を来す疾患を特発性両側性脳内石灰化症 (IBiC) と総括している。我々はこの IBiC 患者の血清では各種ミネラル量に異常を認めなかったが、髄液中のミネラル量の解析において、カルシウムではなく、銅、亜鉛、鉄、マグネシウムの量が有意に増加していることを見出した。髄液検査は侵襲的検査のため、IBiC 患者の毛髪で何らかの傾向が見出だせないか、また臨床症状と対応がないかを検討した。

【方法】厚生労働省の難治性疾患克服研究事業のひとつであるファール病研究班において行った IBiC の全国疫学調査で登録された症例は 125 例であった。岐阜大学の倫理委員会の承認、患者の同意のもとに、収集された毛髪は 29 症例であった。毛髪中の 20 種のミネラル (Cd、Hg、Pb、As、Be、Al、Na、K、Mg、Ca、P、Se、I、Cr、Mo、Mn、Fe、Cu、Zn、V、Co、Ni、Ge、Li、B、Br) の量を ICP-MS により測定し、検討した。

【結果および考察】ミネラルの平均濃度は、すべての群において基準範囲および有害性を呈さない範囲内であった。臨床個人調査票における臨床症状とミネラル量との対応の検討では、錐体外路症と Ge、認知症と Cr、Fe、小脳症状と Fe、Cu、Hg の各量と関連性が示唆された。IBiC には多種の疾患が含まれること、また毛髪中ミネラル量は食生活、染髪等の影響を強く受けるため、その関連性を明確するためにはより多くの症例数、また疾患のタイプなど詳しい臨床所見との検討が必要と考えられる。

S2-2

神経変性疾患におけるメタルの役割と代謝
Roles and Metabolisms of biological metals in neurodegenerative diseases

保住功^{1,2}
Isao Hozumi^{1,2}

岐阜薬科大学薬物治療研究室¹、岐阜大学大学院医学系研究科²
Laboratory of Medical Therapeutics and Molecular Therapeutics, Gifu Pharmaceutical University¹,
Gifu University, Graduate School of medicine, Department of Neurology and Geriatrics²

Biological metals have been considered to play very important roles in the progression of some neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease (AD), Parkinson's disease (PD), amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and Fahr's disease (FD). Not only the direct toxicity of metals but also oxidative stress via metals, and metal-associated enzymes and transcription factors modify the progression and diversity of neurodegenerative diseases. Recently, by highly sensitive inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS), we have measured levels of biological metals in the cerebrospinal fluid (CSF) of patients with FD, AD, PD and ALS, and in the spinal cord of autopsied patients with ALS. These findings suggest that biological metals such as Cu and Zn play important roles in the development of neurodegenerative diseases and in particular, Zn in ALS.

アルツハイマー病 (AD)、パーキンソン病 (PD)、筋委縮性側索硬化症 (ALS) およびファール病 (FD、特発性両側性線条体淡蒼球歯状核石灰化症) などの神経変性疾患の進展において、銅 (Cu)、亜鉛 (Zn)、鉄 (Fe)、マグネシウム (Mg)、マンガン (Mn) などのメタルは重要な役割を果たしていると考えられている。しかし、それらメタルの役割、代謝は十分解明されていない。メタルの直接的な毒性だけでなく、メタルを介した酸化ストレス、メタルに関連した酵素や転写因子は神経変性疾患の進行と多様性を形づくっている。我々は、高感度誘導結合プラズマ質量分析装置 (ICP-MS) を用いて、FD3 症例の患者の髄液において、カルシウム (Ca) ではなく、Cu、Zn、Fe、Mn の値が増加していることを見出した。また、我々は典型的な AD (21 例)、PD (20 例)、ALS (52 例) の患者の髄液における重金属の値の上昇パターンに疾患特異的な傾向があることを見出した。興味深いことに、ALS 患者の数例において、増悪期の直前に Cu、Zn の急激な上昇を認めた。3 疾患とも全般に髄液中の Cu、Zn の値の上昇が顕著であった。3 疾患群間の多重比較において、PD では Mn が、ALS では Mg の増加が有意であった。さらに ALS 患者 (16 例) の剖検で得られた脊髄とコントロール群 (16 例) の重金属の量を比較検討したところ、Zn の増加が特異的に認められた。今後 Zn のトランスポーターの検索をしてゆく。各疾患におけるメタルの役割について考察する。

3) 小児ファール病(特発性両側性大脳基底核・小脳歯状核石灰化症)の分子病態の解明

保住 功¹, 下澤伸行², 柴田敏之³, 犬塚 貴⁴
岐阜薬科大学薬物治療学¹, 岐阜大学生命科学総合研究
支援センターゲノム研究分野², 同 医学部口腔外科³,
同 医学部神経内科⁴

原因不明の両側性の大脳基底核と小脳歯状核に石灰化を認める疾患は、従来‘ファール病’と通称されてきた。原因が不明で、頭部 CT 画像で脳内に両側性に石灰化をきたしている (Idiopathic Bilateral Calcification (IBiC)) という診断基準で、神経内科教育施設と日本小児神経学会の協力を得て、全国の小児神経内科専門医を対象とした一次アンケート調査を行った。平成 23 年 12 月末現在、総数 150 症例を超える症例の登録があった。二次アンケート調査から小児の症例では背景にミトコンドリア脳筋症、Aicardi-Goutieres 症候群等何らかの先天代謝異常症が疑われる症例も含まれること、初老期以降の症例には Kosaka-Shibayama disease (=Diffuse Neurofibrillary Tangles with Calcification (DNTC)) が含まれることが推測され、臨床症状、所見からはその多様性が明らかとなった。小血管周囲の石灰化や DNTC に認められる神経原線維変化(Neurofibrillary Tangles : NFT)を画像検査で検出することは困難で、現在、髄液タンパク質のプロテオーム解析を行って、診断マーカーの検索を行っている。登録症例中には予想を超えて家族性が疑われる症例が存在し(8 家系以上)、中には家系の中で相当数の罹患者を有し、常染色体優性遺伝が疑われる家系も札幌から 2 家系見つけた。家族例における原因遺伝子、また孤発例における疾患感受性遺伝子を次世代シーケンサーにて検索を行う。また外来を受診された患者の要らなくなった歯牙組織より iPS 細胞を作製した。現在も全国の医師、患者や家族から班研究の事務局である岐阜薬科大学薬物治療学研究室へ問い合わせや相談がある。また、岐阜大学附属病院神経内科内のファール病専門外来を受診される方もいる。2 回の外来受診における診察、検査、約 1 時間の患者、家族の個別の面談後は、通院の負担も考え、翌年の年 1 回の受診と IT 機器を活用したインターネット通信を開始している。IT 機器を活用して、研究成果、医療情報を伝え、個々の患者と家族の医療相談を行い、心のケアやサポートを行っている。さらに患者会の結成・育成を含めた援助を行い、より良い医療とケアのシステムを構築したいと考えている。



V. 参考資料
(班會議等、本田英輔先生講演資料)

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業

ファール病(特発性両側性大脳基底核・小脳 歯状核石灰化症)の診断方法の確立と治療法 の開発研究班班会議 (代表研究者 保住 功)

日時：平成24年2月4日(土) 13:00~15:00

場所：岐阜薬科大学大学院講義室 (2F, 医学部との連絡橋渡って左)

座長 保住 功

- 1 ファール病の臨床的、遺伝学的多様性 (症例報告)
 - ・ 札幌医科大学 精神神経科 小林清樹先生 (研究協力者)
 - ・ 富山大学 神経内科 田口芳治先生 (研究協力者)
- 2 ファール病患者の歯髄よりのiPS細胞の作製
岐阜大学 口腔病態学 柴田敏之先生 (分担研究者)

座長 木村 暁夫 (岐阜大学 神経内科 研究協力者)

- 3 ファール病患者の髄液のプロテオーム解析
岐阜薬科大学 薬物治療学 / 岐阜大学 神経内科
橋本和宜 (院生) 他
- 4 総括
(ファール病患者の外来受診、IT機器を活用した心のケアシステム構築)
岐阜薬科大学 薬物治療学 保住 功



研究班班会議の参加をご希望の方は下記へeメールかfaxでご連絡下さい
e-mail: hozumi@gifu-pu.ac.jp or fax: 058-230-8121
事務局：〒501-1196岐阜市大学西1-25-4 岐阜薬科大学
薬物治療学研究室内 担当：道家 Tel: 058-230-8121

岐阜薬大・岐阜大連携 第2回岐阜脳神経研究会

日 時 : 平成24年2月4日(土) 10:00~12:45

会 場 : 岐阜薬科大学 第2講義室 (2階)

〒501-1196 岐阜市大学西1丁目25-4

<特別講演1> (10:00~11:00)

座長 岐阜薬科大学薬物治療学 保住 功

『DNTCの発見から診断基準の策定まで』

レビー小体病の発見者であり、さらにはDNTC: Diffuse Neurofibrillary Tangles with Calcification、別名 小阪・柴山病の提唱者です。

横浜市立大学名誉教授/メディカルケアコートクリニック院長

小阪憲司先生

<特別講演2> (11:00~12:00)

座長 岐阜大学神経内科・老年科 犬塚 貴

『神経難病の分子病態機序解明

を實現する次世代シーケンシング』

これまで数多くの遺伝性神経疾患の病因遺伝子を発見され、この秋、紫綬褒章を受章されました。

東京大学神経内科教授/ゲノム医学センター長

辻 省次先生

<ランチョン> (12:15~12:45) 田辺三菱製薬 製品紹介

共催 岐阜薬科大学 薬物治療学
岐阜大学神経内科・老年学
田辺三菱製薬株式会社

FAHR 病(緩徐進行性対称性脳石灰化症)を
めぐる話題 ～病態と発生病理を考える～

演者: 本田英輔博士

(元 東京大学医学部第3内科)

日時: 平成23年5月21日(土) 10:00～11:00

場所: 岐阜薬科大学薬物治療学研究室

ファール病はその成因は不明で、両側性対称性に脳内に石灰化を来す難病です。本田先生は東京大学第三内科にご在籍の頃からこの難病の解明に取り組んで来られました。昨年、ファール病の研究班が厚生労働省の支援で組織されました。その関連で、日本神経学会水澤英洋理事長より先生をご紹介頂きました。今回、先生がライフワークとして取り組んで来られたファール病について先生のこれまでの研究成果、ご考察を語って頂きました。そのご講演記録を、本田先生のご了解を得て、参考資料として掲載します。

【本田英輔先生ご講演記録】

保住：日本神経学会の理事長の水澤英洋先生から本田英輔先生をご紹介頂きました。先生は、これまでに多くのフェール病の論文、総説を出されておられます。先生は昭和46年、東京大学医学部を卒業され、第三内科に入局されました。その2年後、東大神経内科の教室に1年間、学内留学をされておられます。その時、先生が受け持たれた患者さんがフェール病で、それから、その研究をずっと続けて来られ、今では日本で第一人者となっております。昨日まで日本神経学会総会が名古屋市で開催されましたので、本日は本田先生をお招きし、先生のこれまでのフェール病についての知見と先生のお考えをお伺いする機会を設けました。あらたまった会でもございません、また、本田先生はとても気さくな先生です。先生のご講演の途中での質問も宜しいですか。(はい)。薬大の学生の方も遠慮しないで質問してください。それでは本田先生、宜しくお願いいたします。

本田：ただいま紹介いただきました本田英輔と申します。私がフェール病の研究を始めるきっかけとなったのは東大の第三内科に入局してから神経の勉強も、もう少しやってみようということ、一年間、学内留学と言う形で神経内科で研修させていただきました。その時に、たまたま受け持った患者さんがこのフェール病の患者さんでした。最初は、この脳に石灰化が溜まる病気は一体どんな病気なのか、全く病名すらわからなかったのですが、その当時、神経内科におられた岩田先生や上司の先生がこれは“フェール病”という名前が付いている病気といわれ、いろいろ文献も紹介されて、それから私がこの病気と付き合うことになったわけです。私が今日、皆さんにお見せするスライドは、脳の石灰化の中でも、だいたい石が溜っている症例です。私は元々、地学に非常に興味を持っておりまして、大学受験も、地学を科目に選んだくらいで、また、大学に入ってから教養学部で地学の講義を聴いたり、実習に行ったり、サークルで地学、地質、鉱物のサークルに入って、2年間、そんなことやっていましたものですから、たまたま受け持った患者さんがこの病気だったので、非常に脳石に興味を持ちました。今日はこの脳石が中心の話になりますけども、そういうことで、ご了承をお願いします。

(スライド 1)

最初は総論的な話になりますが、人体にはあちこちと石灰化は起るんですけども、本来起らない場所に起るものを異所性石灰化、英語で、ectopic calcification と言います。体の中のいろいろな場所で起ります。よくあるのは胆石、腎石ですが、膵臓の中とか唾液腺の中とか、腸の中とか、いろいろな所に出来ます。ここに載っていますが、それぞれ石ができるメカニズムは少しずつ違います。脳石はあんまり聞かない言葉ですが、私は勝手に脳石と呼んでいます。こういう脳石と言うのは非常に珍しく、そう手に入らない物ですから研究をやっている人も少ないし、あんまり研究も進んでいません。私が担当した患者さんは2年後に亡くなりましたが、幸いその脳を頂いて、それを調べる機会を得たわけです。

(スライド 2)

当時、私がいろいろと文献を調べたところ、最も古いのはフランス語の論文で、ここに 1850 年と書いてあります。フランスのデラクールと言う人が出した文献¹⁾で「脳の毛細血管の骨化」というタイトルです。それを読みますと脳をホルマリンで固定した後に脳刀で 1cm くらいの厚さで切っていくと、キンキンという音がする、またその断面を触ってみると、ちょうど剃り残しのひげを触る時のようなザラザラした感じがする、と書いてありました。

(スライド 3)

いわゆるフェール病という名前の起源です。このフェールという人はドイツの病理学者でハンブルク大学で病理学の教授をやっていた人です。本来は腎臓が専門だったらしく、たまたま脳石灰化の症例に出会ったものだから、そういう症例報告を 1930 年にされたのです。その翌年この文献²⁾が出たわけです。そのタイトルが“Idiopathische Verkalkung der Hirngefäße”「脳血管の特発性石灰化」です。英語で idiopathic と言えば原因不明と言う意味です。その後、ドイツからいろいろな脳石灰化の論文が出ていますが、いつの間にか「対称性脳石灰化症」をフェール病と呼ぶようになりました。

(スライド 4)

このフェール病の日本語訳で、その特徴をとらえてつけた名前が「対称性緩徐進行性脳石灰化症」です。この頭に更に特発性という病名をつけている人もいます。それから石灰化している部位の名前をつけて線条体とか黒質とか、そういうところの石灰化症だという名前が付いている文献³⁾もあります。この対称性は、この疾患の際立った特徴で対称性が一つのヒントになります。それから、この緩徐進行性と言うのは、ゆっくり進行することですけれども、いったん石灰化が始まると、元に戻らない不可逆性です。しかも死ぬまで徐々に年単位で進行していきます。そういう意味で緩徐進行性です。ずっと後になって英語で“slowly progressive calcification”と言う言葉がタイトルに出て来る論文もありますが、それを訳して緩徐進行性としたわけです。私は脳石あるいは脳の石灰化した組織をいろんな手法を使って分析しました。これは元々血管の病気で神経の病気でなく二次的に神経がやられるわけです。私は脳石の分析から始めて、何かこの病気のメカニズムを探るようなヒントは得られないかと言うことでいろいろと分析をしました。

この疾患の特徴をここにまとめますと、石灰化は対称性で、しかも好発部位があるのが一つの特徴です。また、先ほど申しましたように、石灰化は非常にゆっくり進む、元に戻らない、もちろん、これには治療法もありません。いったん始まったら経過をみるしかない。大抵の患者さんは最後には飲み込みが悪くなり全身衰弱となります。点滴でかろうじて生き延びるが、結局最後は肺炎などの合併症で亡くなってしま病気です。それから、石灰化が始まる年齢ですが、小児期から老年期まで、あらゆる年代にわたっています。ある文献⁴⁾では、たしかドイツの文献だったと思いますが、胎児や乳児にも石灰化があるという報告もありました。それから思春期あたりから始まるのが多いのですが、中年あたりがまた症例報告としては、かなり多いようです。

(スライド 5)

私の症例を提示します。症例は、2例とも剖検例です。症例1は東大病院で受け持った患者さんで、20歳頃、高等学校を卒業して店員になりました。それから普通に社会人として仕事をしていたわけですが、30歳頃になって計算がうまく出来ない、呂律がまわらない、歩き方が少しおかしい、ゆっくりした不安定な歩き方をする、そういう症状が30歳頃から始まったのです。34歳の時に東大病院に来られまして、2〜3ヶ月くらい入院して頂き、色々調べて結局これは治療法もなく大学病院にいつまでも入院させておくわけにもいかないということで、当時、神経内科の医局員でお父さんが大きな精神病院を経営しているという方がおられまして、そこへ移られました。そこで2年間、ずっと寝たきりの生活をしておられて、2年後に亡くなられました。そこで幸い脳を調べる機会に恵まれたと言うわけですが。この石灰化は男女差もなく非動脈硬化性です。「血管は年と共に老いる」と言う有名な言葉がありますが、だんだん年取っていきますと、太い動脈に石灰化が起ってきて特に大動脈の曲がった所(大動脈弓)に三日月形に石灰化の陰影が出現します。70〜80歳になれば、そういうことも多いのですが、それは動脈硬化による石灰化です。フェール病はそういう動脈硬化による石灰化ではないということで非動脈硬化性といえます。

フェール病は脳の微小血管に石灰化が起ります。微小血管というのは細動脈、これは直径がせいぜい100ミクロンまでの動脈です。それから細静脈ですが、石灰化の頻度としては少ないのです。あとで綺麗な写真が出てきます。毛細血管から細静脈を通して更に普通の静脈を経て心臓に血液が戻るわけですが、一番多いのは毛細血管に石灰沈着が起ることです。それから、この疾患には孤発例と家族例があります。孤発例というのは単発的に発生する例で家族すなわち親だとか子どもにはそういう病気がないというものです。家族例というのは親子に出たり、兄弟に出たりしますが、これはもっと珍しく、そういう例は非常に少ないです。だから本当に典型的な症例と言うのは非常に稀かと思えます。私はCTができる前に、そういう症例を経験したものですから、発見されるのは相当進んだ症例で単純レントゲンで見た石灰化の陰影は非常に特徴的でした。そういう症例報告は日本では非常に少なく、当時、35年位前ですけども、10数例位しか日本になかったのです。典型的な例は数百万人に1人位じゃないかと思えます。典型的な例はどういう症例かといえますと、石灰化には好発部位があって、一番最初に石灰化が見られるのは大脳の基底核です。特に基底核の中でも、淡蒼球あたりが一番最初に来やすい。それから次に、何年か石灰化が続いてるうちに小脳の歯状核や白質に石灰化が起ってくる。更に何年か経つと、最後は大脳皮質の谷の所に溜ってくる。それが、おおかた最後の病巣です。そこまで行くには大体、少なくとも10年はかかると思います。この人の石灰化は何歳から始まったのか分かりませんが、おそらく10年単位で石灰化が進行したのではないかと思えます。そこまで行き着くのに、これらの3箇所典型的に溜るのは非常に稀で私は数百万人に一人位ではないかと推定しています。

もう一つは副甲状腺の機能障害でも石灰化は起ってきます。機能障害といえば、機能低下症もあれば、機能亢進症もあるわけですが、多くの場合は副甲状腺機能低下症です。(文献⁵⁾) そういう患者さんでも対称性の石灰化が起ってきます。だけど、こういう症例は画像的にはフェール病と区別が付きません。それでいろいろな副甲状腺の検査をして鑑別するしかないわけです。

これは私が受け持った患者さんですが、良く見ますと、ちょっと赤ら顔です。お酒をよく飲む人には赤ら顔の人がよくいますが、これは毛細血管が拡張しているために赤く見えるわけです。脳の毛細血管の病気ですから、顔面の毛細血管にもこういう病態が出ているのかと思いました。それから剖検して脳を取り出して、ブレインカッティングした時にあちこちから出て来た脳石を集めまして写真を撮りました。他にもいくつかありましたが、写真に取る前に粉末にしていろいろ分析したので残ったものだけしかここには写っていません。このスケールが1mmです。大きい脳石は5〜6mm位あります。小さいのは、せいぜい幅が1mmで長さが3mm位です。硬さはいろいろです。これなんか、非常に硬そうですが、こういうのは爪でちょっと押しますとポロッと壊れるような感じですが、これはちょっと、色が違いますが、これは非常に硬い。こういった脳石がいろいろと見つかりました。

(スライド 6)

それからこの患者さんを剖検しました時に肝臓が真っ黒でした。これには Dubin-Johnson 症候群という病名が付いています。普通の肝臓は茶褐色です。これは直接ビリルビンが溜って肝臓が黒くなっているのです。これは先天的な病気で原因もよくわかっていません。ほんとに真っ黒です。Dubin-Johnson 症候群とフェール病の合併です。フェール病も結局は血管の発生異常と思いますが、なにかこういう先天的形質の異常があって、それが生まれて何年か経ってから発現して来るという可能性があります。非常に稀な合併症です。

(スライド 7)

ホルマリン固定をして厚さ 1cm 位の切片にした後に、一枚ずつフィルムの上に脳を置いて軟 X 線で撮ったのを後で集めて一枚の写真にしたものです。上が前頭葉で、段々後方に行くと後頭葉です。これは脳幹部です。これが小脳です。大脳も小脳も対称的に石灰化が起っています。この石灰沈着がどのような様式で溜っているのかを見るためにパラフィン固定の切片を作ってヘマトキシリン・エオジン染色をしました。右は白質で瓦礫のように組織中に溜っています。真ん中は大脳皮質の谷部の毛細血管です。それから左は大脳皮質の中の細動脈です。このスケールが 100 ミクロンですから直径は 120~130 ミクロン位です。一番外側の赤っぽいところが外膜です。それから、この黒っぽい所は中膜で一番内側は内膜です。動脈は三つの層に分かれています。この病気になりますと異常なのは、この中膜が黒っぽくなっていることです。普通の中膜はこんなに黒くはなりません。何故こんなに黒くなっているかという、石灰が沈着しているからです。血管が収縮したり拡張したりするのに弾力が必要ですが、中膜にはエラスチンという物質があって弾性線維が非常に発達しています。中膜は拡張したり収縮したりして血流を調節しているわけです。この弾性線維の成分のエラスチンはカルシウムを引っ張り込む性質があるので、カルシウムキャッチャーと言う名前が付きます。だからまわりの組織から、どんどんカルシウムを取り込んで、ここに沈着させて色が黒くなったと考えられます。

保住:ご講演の途中で質問ですが、真ん中の写真で、黒い数珠状のものはどういう構造になっているのでしょうか?

本田:これは、血管壁に石灰化が沈着して、こびりついており“石灰顆粒”と私は呼んでいます。

保住:数珠状ですね。

本田:はい、ここに見える細菌みたいなのは、なんとなく血管のような形をしてるので、私の想像なのですが、同心円状の構造が見えるのです。同心円状と言うのは一番中心に核があって結晶が外側に成長していくのです。そうすると同心円状になります。結晶が成長するには必ずこの核が必要になります。どういうものが核になっているのかわかりませんが、おそらく細胞のかげらとか、いろいろなものが考えられます。それが成長するためには、周りからカルシウムを取ってくる必要があります。これもみんな一種の結晶であるのですけどね。だからこれは、最初元々は、こういう血管だったものが、ある程度、結晶が成長を始めると、カルシウムを周りから取ってきて、どんどん成長していくわけです。だから、間がすっぽり抜けているのは、こういう取られた後の抜け穴じゃないかと思うのです。これはあくまで私の想像です。

保住:これは大脳皮質内の構造ですか。

本田:これは白質です。皮質の中にはこういうところは少なかったです。

(スライド 8)

これはホルマリンで固定したものを軟 X 線で撮った写真です。これは大脳皮質の断面です。大脳皮質にもここに皮質の谷というのがあります。ここにもあります。ここにも。これで見ますと、この皮質の谷の所に三日月型の石灰化が見えます。これはフェール病に特徴的です。他の病気でこんな溜り方することはありません。皮質の谷部に三日月形に石灰化しています。ここの中央の部分はちょっと崩れてますが、これは切るときに崩れたのかもかもしれません。こういう病態を呈しているわけです。

(スライド 9)

それから側脳室です。その前角は非常に丸くなっています。正常な人はここはピツと尖がっていて細長い三角形になっています。なぜ丸くなってるのかと言いますと、脳が萎縮しているためです。ここは尾状核です。なんか石のようなものが溜っています。ここにも溜っています。これはぬげ落ちた跡だと思うのですが、ここにぽこっと穴があいています。こっちはそうですね。ここに石がぽこっとはまっていたんです。それが、切ったときに抜け落ちたのがわかります。これはどういうわけでこういうき方をするのか、毛細血管が集まって出来たのか、それはよくわかりません。珍しい写真をお見せしたわけです。

(スライド 10) これは脳石です。さっきの脳石の写真の中の一つですが、走査電顕(SEM)で見た画像です。このスケールは 500 ミクロンで軽石のような感じです。多孔質で、なんだかかみミズが這っているような感じに見えます。更にこの一部を

拡大しますと、このように見えるわけです。小さな隙間があちこちに見えます。これが一本の毛細血管で石灰化していて、丁度、てんぷらの衣のように本来の毛細血管よりも石灰化した分だけ太くなって見えます。この一本一本が全部毛細血管です。結局、石灰化した毛細血管が互いに絡み合っ、て、こういう形になったと考えられます。これは別の脳石を地学教室の先生に頼んで樹脂に埋め込んで少しずつ研磨していき、厚さが100ミクロン位の標本を作ってもらいました。それを微分干渉顕微鏡で見ると立体的に見え、あたかも石灰化した毛細血管が絡み合っているように見えますが、同じこの小さな標本の中の別の場所ではこういうのは見えないで、いくつもの同心円状の構造物が見えます。だから同じ小さい、せいぜい直径が100ミクロン位の標本の中に2種類の構造が見られます。この二つはまったく別の外観を呈していますが、二つの間に、因果関係があるのではないかという気もします。これは火事場の焼け跡を見ているようなものですから、その形成過程は全く分かりません。それから、ここに偏心円状や綺麗な同心円状になっているのも見られます。これは偏心円で、こっちの方に中心があって、こっちの方に脳石が成長したような結晶です。この結晶は同心円状に成長できなくて、こちらの方ばかりに結晶が成長したために、いびつな形になったのではないかと思います。

(スライド 11)

これは脳石の X 線回折図です。これは鉍物で行われる分析法ですが、どうい物質が含まれているのか、結晶構造はどうか分かります。横軸が回折角です。電極に銅を使います。縦軸が intensity(X 線の回折強度)です。当時、東京医科歯科大学附属医療材料研究所の青木先生と言うハイドロキシアパタイトを専門に研究している先生がおられまして、分析して頂きました。比較の意味で歯のエナメル質と骨と脳石を同時に調べていただきました。一番表面の硬いのはエナメル質、その次に硬いのは骨、その次に硬いのが脳石です。これを見ますと、この部位のピークはここで一致しています。一致しているのは同じ成分であるということ、しかも、このピークを見ますと、この一番硬いエナメル質はピークが一番シャープな所、それからその次に硬いのは骨で、ちょっと鈍いですが、脳石に比べればシャープなほうです。それから脳石はあまりシャープではありません。これは結晶構造というか、結晶度のちがいです。硬さが硬いほどシャープに出ているわけです。だから硬さの順序からいえば、エナメル質、骨、脳石の順でピークの形状が変わってくるわけです。そういうことがわかったのです。いずれも成分はハイドロキシアパタイト(水酸アパタイト)です。

(スライド 12)

それから、これは大脳のセロイジン包埋の標本です。脳切片の一枚全部を大型標本にする場合はセロイジンを使います。Kossa 染色は石灰化を選択的に染める染色法ですが、これは皮質の谷部が馬蹄形に写っている写真です。黒っぽくミミズのように写っているのは石灰化した毛細血管です。皮質の谷部に行くほど石灰化の程度が高くなっています。大脳皮質は6層になっていて、血管の密度が違います。皮質の谷部の深い所に行くほど血管の密度が高いので、毛細血管が石灰化すれば当然、深い所ほど石灰化が強くなるわけです。それから、この中のどこだか分かりませんが、拡大した写真では一本一本の石灰化した毛細血管が黒いミミズのように見えます。Kossa 染色で真っ黒に全部染色されていますが、石灰がぼつちりと沈着しているわけです。この1目盛りが10ミクロンです。大体、毛細血管の直径は7ミクロンくらいですから、テンプレの衣みたいに石灰化が沈着すると少し太く見えるわけです。

(スライド 13)

これは第2例で第1例から10何年経ってから手に入りました。症例は42歳の女性で亡くなられた時が42歳でした。この症例は私が他人から譲り受けたものですから病歴はよく分かりませんが、小さい頃から精神薄弱(mental retardation)だったと聞いております。こういう石灰化があったから mental retardation が起ったのかはよく分かりませんし、何歳頃から石灰化が起っていたのかも分かりません。42歳の時に高熱を出して痙攣を起し急遽、近くの大きな病院に入院しましたが、入院後、2日目位で亡くなられました。入院した時に撮った頭部 CT 写真がこれですが、昏睡状態で頭が傾いて写っています。基底核に高度な石灰化が見られます。それから前頭葉、小脳、側頭葉にも石灰化が見られます。

この脳をブレインカッティングして出てきた石を全部集めて写真を撮りましたが、12個ありました。中には脳石の中から石灰化した血管が飛び出ているのもありました。この7番目の石が非常に貴重な標本です。これを拡大しますと石灰化した血管が二叉に見えます。この血管のまわりに光っているのはアパタイトの結晶ですが黄白色に見えます。

(スライド 14)

これは脳を1cm 位の厚さでスライスしたものをフィルムの上に直接置き密着させて軟 X 線で撮影した写真です。ここに綺麗に見えるのは細静脈です。この静脈は脳表からこの側脳室の前角に向かって血管が走っています。それからここは基底核です。内包は血管が少ないので、石灰化も起りません。つまり石灰化から免れているわけです。

(スライド 15)

これは脳の中にちょうど脳石が埋っていて、ほじくり出す前に撮った写真です。これは一つの脳石です。このスケール

は1ミリの間隔ですからこの脳石は1cm くらいの幅があります。

(スライド 16)

これはマイクロ CT で見た脳石の断面画像です。さっきの脳石から血管が飛び出しているとか、あるいは外から石灰化した血管が見えるとか、これを破壊しないで、その内部がどういうふうになっているかを、見たかったんです。それで非破壊的に断面を見る方法はないかと思っていましたら、5年位前に、マイクロCTという装置があることを知りました。それは実験動物でマウスとかラットとかの体内の構造を調べるのに生きてままで観察するのによく使われていると聞きました。島津製作所とかいろんな会社で作ってるんですけども、その当時は、ベルギー製の SKYSCAN というマイクロ CT を日本の会社が輸入していましたので、そこで撮ってもらった写真です。右側の写真は、さっき申しました7番目の脳石で、あの二叉になっている血管が見えますが、中が空洞になっているのがわかります。これは石灰化の密度の違いだと思いますが、この辺が石灰化が高度で、ここは非常に空隙が多いようです。左の写真は別の石ですが、ここに太い血管が見えます。これも表面からは見えませんが、おそらく、この石は本来ここに血流があったわけです。そこからどんどん血液の成分が滲み出でてきて10年あるいはそれ以上かかって、こういう脳石を形成したのではないかと私は想像しています。

(スライド 17)

それから、この部分は厚さ1cm くらいの脳の切片です。ここで四角形に切り取って樹脂に埋めこみ、樹脂のブロックを作りました。それを専門の業者に薄く1mm 位の厚さで切ってもらいましたが、1cm の切片から10数枚の薄片が得られました。その薄片をサンドペーパーで綺麗にしてから今度はそれを spectroscopic film (Kodak) というフィルムの上にその樹脂の薄片を置きます。それを X 線装置にかけて弱い X 線を20分位照射しますと、フィルムが感光します。その感光したフィルムを今度は顕微鏡で大きく拡大して撮った写真がこれです。こういうフィルムは微量の成分を観察するのに使われますが、特に天体観測で、一晩中露出をかけて spector を調べるのに使われます。このフィルムは非常に細かい所まで出てきます。これは側脳室前角の外側部を水平断で切った所の写真ですが、脳表側から側脳室前角に向かって石灰化した細静脈が走っているのが見えます。それから次に反対側の部分を垂直断に切った写真では石灰化した太目の血管が輪切りになっているのが見えます。また石灰化の途中の毛細血管だと思うのですが、脳石のもとになっているような紡錘形の構造物が見えます。これは脳石の“原型”ではないかと私は想像しています。

(スライド 18)

これは紡錘形の構造物を拡大したのですが、いくつもの毛細血管が絡み合っ塊になり全体としてこのような紡錘形になったと想像しています。ここにもチヨロチヨロと走っているのも、みな石灰化した毛細血管ですが、本来は脳組織の中で毛細血管が絡み合っこんなものを作ることはないはずですよ。だからこれは恐らくは血管新生が起こっているのではないかと考えられます。要するにこういう石灰化が始まると毛細血管の中はもう血流は少なくなっていますから毛細血管の石灰化が始まると同時に血流は悪くなるわけです。すると血管新生物質が毛細血管の内皮細胞から出て来て血管をどんどん新生させていきます。血管を新生させて血流を増やそうとするのでしょう。だから一生懸命、血管新生が起った跡がこれではないかという気がします。

(スライド 19)

脳石には一体どういう元素が含まれているのかと思ひ筑波の化学技術研究所で20数年前に分析してもらったのが、このデータです。これはカルシウムです。これがリン、これが亜鉛、これが鉄です。要するに脳石はアパタイトというリン酸カルシウムの結晶なんです。亜鉛は、なんか石灰化に関係しているような気がします。地質学の方でも岩石が出来る過程で亜鉛は増岩作用の中でなんらかの働きをしていることを文献で読んだことがあります。だから脳石を作る過程で亜鉛が存在していても不思議ではないと思います。

保住: 亜鉛は全体にあるのですか? 写真がちょっとわかりにくいのでお聞きしました。

本田: そうですね。これは紡錘形をした脳石の“原型”と考えています。亜鉛は周辺にもいっぱいあるから、マスクされて分からないという気がします。

保住: 鉄はさらにわかりづらいですね。

本田: ほかにもあるからマスクされて、見えないのかもかもしれません。

(スライド 20)

筑波の地質調査所の中に地質標本館があり、そこに私の友人で鉱物専門の研究者がいましたので、その人に脳石を1個渡し内部の断面が電顕で見た場合にどういう構造をしているか調べてもらいました。非常に慎重な作業で1個の石からやっと1枚の標本を作るわけですよ。本来、electron probe microanalyzer (EPMA) は元素分析も出来たのに、うっかりして元素分析は頼まなかったのが惜しいことでしたが、構造だけはよく分かりました。この辺に核

があって、これを中心に偏心状に年輪みたいなのが見えます。この年輪がいくつあるか分かりませんが恐らく1つが1年じゃないかと想像しています。この数が分かれば、この人は何年前に石灰化が始まったのかということも分かるはずですが、ところどころ色が違っている所がありますが多分密度が違うんでしょう。これは、生体の環境がある年はちょっと変わったとか、それを表しているのだらうと思いますが、とにかく石灰化はこのように年々進んでいくと思います。この患者さんは亡くなられた時が42歳ですから、生後から始まったとすれば、42年間かってここまで来たと考えられます。

(スライド21)

これは石灰化した脳組織から作った標本の透過電顕 (TEM) 像です。左は毛細血管の横断面、右は縦断面です。これらは別々のところで作りました。縦断面を出そうと一生懸命やっただんですが、なかなか出なくて諦め、また別の日に別の所で撮影した時に、たまたま、この縦断面が得られたのです。だから別々のところで撮影した写真です。大きさもちよっと違っていますが、これが1個の赤血球です。赤血球はだいたい毛細血管と同じ位の直径です。この毛細血管に赤血球がピッタリとはまり込んでいるわけです。その周りが毛細血管の内皮細胞、外側が基底膜です。その一番外側にあるのがアストロサイトで毛細血管をぐるっと取り巻いて栄養や酸素を運ぶ役割を果たしている組織です。そのアストロサイトと基底膜の間に electron dense な、黒っぽい構造物が見られます。これは一体何者かは今でもよく分からないんですが、丁度、縦断面でも同じような構造物が見られます。これは謎の物体ですが、おそらく、生きていた時に、血液から滲み出した成分がカルシウムやリンの他にいろいろなタンパク質と一緒にあって、このような構造物を作ったのではないかと考えています。私はこれを“石灰顆粒”と呼んでいます(6)外国の文献(6)でも、まったくこれと似たような構造物が電子顕微鏡で撮られた写真があります。

(スライド22)

これは脳石の形成機序についての私の仮説です。微小血管の炎症または変性が根底にあり、石灰化が始まる要因としては微小循環障害、異常タンパクの出現、pHの変動、酵素異常といろいろ書いてありますが、こういうのが複雑にからみあって、なにか石灰化のきっかけが作られたと推測しています。そして内皮細胞の透過性が亢進すると普段通さないような物質が血液脳関門をすり抜けて血管の外に滲み出して来るわけで、その中のカルシウムとリンが key point です。光顕で見た石灰顆粒は透過電顕で見た electron dense な構造物と同じものかと思っています。それが段々成長して石灰化が進み、あのような毛細血管が密集して絡み合い次第に固まって脳石が作られるのだらうと推測しています。これはあくまで仮説です。この炎症ですが、ある文献によりますと、フェール病は毛細血管の炎症が原因だと書いてあります。確かにそういうことも考えられるわけです。最近は動脈硬化も慢性炎症が関係しているともいわれています。今までは血管壁にコレステロールが沈着して年齢と共に硬くなって起こると単純に考えられていたのですが、最近は、動脈硬化も軽い慢性炎症が緩やかに何年もかかって続くことも関与していると考えられるようになりました。フェール病の研究も、いろいろな人がチームを組んでやれば、もっといろいろなことが分かってくるのではないかと考えています。そういうわけで、フェール病の研究班ができたということは非常に喜ばしいことで私にとっても一つの励みになります。以上でございます。なにか私に尋ねたいことがありましたら何でもいいですから遠慮なく聞いて下さい。私の分かる範囲でお答えします。

参考文献

- 1) Delacour A: Ossification des capillaires du cerveau. Ann méd -psychol 2 : 458, 1850.
- 2) Fahr Th : Idiopathische Verkalkung der Hirngefä ß e. Cbl allg Path Path Anat 50: 129, 1931.
- 3) Löwenthal A, Bruyn GW : Calcification of the striopallidodentate system. Handbook of clinical Neurology (ed Vinken PJ, Bruyn GW), Vol6, p703, North-Holland, Amsterdam, 1968.
- 4) Sandritter W : Über das Vorkommen von Pseudokalk in Gehirnen von Feten, Säuglingen, Kleinkindern und Jugendlichen. Deutsch Zschr Neruenheilk 166: 481, 1951.
- 5) Eaton LM, Haines SF: Parathyroid insufficiency with symmetrical calcification. Report of three cases, in one of which the patient was treated with dihydrotachysterol. JAMA 113: 749, 1939.
- 6) Guseo A, Boldizsár F, Gellért M: Elektronenoptische Untersuchungen bei "ströfodentaler calcification (Fahr). Acta Neuropath. 31: 30S, 1975.

【質疑応答】

保住：本田先生、本日は大変示唆に富むご講演、本当にありがとうございました。なかなか見ることでできない貴重な写真まで見せていただきました。石というと普通、尿管とか胆嚢とかあるわけですけども頭の中にこういう石がたまるといのは初めて知った方もいらっしゃるのではないかと思います。どうぞ、質問をお願いいたします。

犬塚：亡くなった方の剖検なので内皮細胞がどの程度残っているのかわかりませんが、結局内皮細胞そのものはどうなるのですか。それももう変性みたいになってしまうのか、要するに、たぶん血漿由来のカルシウムは内皮細胞を単に抜けていくのですかね、それかあるいは内皮細胞が積極的になにかそういうものを取り込んだものを外側にポンプアウトしているのですかね、その辺の動態とかってというのは何か考察上、最後のスライドにはかなり書いてあったと思うのですけれど。

本田：脳の毛細血管には血液脳関門があって、その隙間がいつもは閉じていて、やたらと物質は通しません。ブドウ糖とか体に必要な物は通すのですが・・・この関門が破綻するともう出入りが自由になるのでカルシウムやリンなどもどんどん血管の外へ出て行ってしまいます。何故そういうことが起るのか、内皮細胞の変性なのか、あるいは先天的な構造異常なのか、そこはちょっと分からないのです。

犬塚：それと、その周辺に electron dense な物が溜まっている写真があったと思うのですが、あれは内皮細胞とその周辺のアストロサイトの位置関係はなんかあるのですか。内皮細胞があって、小さい動脈だとなると、これは読み取れる範囲でどんな位置関係ですか。

本田：これは、ホルマリン固定から作った物なので、あまりシャープな像ではありません。これは内皮細胞ですけども。この一番外側に基底膜があって、その外側にアストロサイトがこう包み込んでいたのだと思います。これが、飛んできたのか、外側に出来たのかちょっとわかりません。

保住：これはカルシウムではないのですか。

本田：カルシウムなのかよくわかりません。分析すればよかったです・・・ 元素分析をすればどういうものが含まれているかわかると思いますが。

犬塚：あと、その周辺には生体側の反応として、例えば、リンパ球とかそういうものが、autopsy の材料ですから分からないかもしれませんが、そういう生体の反応を示すような像は見つからなかったのですか。

本田：これはホルマリンの中になかなか長く漬かっていました。透過電顕というのはフレッシュな組織で作るものですが、今回の組織は全部最初からホルマリンに漬けたものですから不鮮明な標本で申し訳ありません。

保住：犬塚先生の質問は小阪・柴山病と言う病気があって、あの疾患も石灰化があるのですけれど、血管の反応は非常にマイルドで、周りの細胞反応が非常に弱いと言うようなことがあるので、それと非常に対照的です。先生はフェール病は毛細血管のプライマリーな障害じゃないかということが多分おっしゃったと思うのですが、僅かでもやっぱりそういう血管周囲の細胞浸潤とか見出されておられますか？ なかなかそうやたらと見つかるものではないかとも思うのですけども。少しでも、そういう焼け跡のところに、見出し得ませんか？ 血管の炎症という点でフェール病と柴山病とは病態が違うという一つの証拠にはなるのかなと、ちょっと私も思いました。

本田：最初からそういう観点で見えていませんでした。私はこういう理化学的な分析の方に目が向いていたものですから。要するに組織学的なところは光学顕微鏡ではあまりよく見てなかったものですから。

犬塚：もう一ついいですか。そうすると結果的には周辺が虚血みたいになるのでしょうか。それと多分、病気が、病状が出てくる、病態が出てくるわけですけども、そのときは周辺の神経細胞が原因不明で脱落していくのか、それとも、虚血と言いますか、それで死んでしまうとか、なんかその辺のあたりはいかがですか。

本田：発症してから、すぐには症状は出ません。ある程度年月を経て、たまたま石灰化が見つかることが多い。しかも、ある程度石灰化があっても全く症状はない。認識してない、そういう人もいるわけです。だから、一体どの時点のあたりから石灰化の影響が周りに及んでくるのか、その所はちょっとなかなか分からない。脳は biopsy が出来ないので非常に難しい所です、研究という面では。

犬塚：ありがとうございます。

保住：他にどうですか、橋本先生。

橋本：ありがとうございました。一番初めに先生が経験された症例ですが、初め診療されてから2年経って亡くなられたと言っておられましたが、フェール病で亡くなられたのですか。

本田：いえ、フェール病そのものでは亡くなることはありません。結局、ああいうふうにひどく石灰化が起こると脳の血液循環がうまくいかなくなり脳の血液循環がうまくいかなくなると結局は神経も働きが悪くなる。だから二

次的に神経細胞がやられてきて、その結果、昏迷、痴呆などが発生して来ます。だから、痴呆が発生した時点ではもうかなり石灰化が進んでいるということです。私が一度この患者さんを見舞いに行った時は亡くなられる1年位前だったのですが、もう、ものも言えないし、寝たきりで天井を見てボーっとしてるだけで一種の昏迷状態でした。生きているものの食事も呑みこめないから点滴だけで生きていました。精神科の病院だから強力にはケアしなかったんじゃないかと思います。成り行きまかせで全身衰弱のため2年で亡くなられました。

橋本：ありがとうございました。

本田：他にいかがですか。林先生。

林：脳だけに石が溜るっていうことで、ただ毛細血管病となっているわけです。例えば他の臓器の毛細血管となんか違いがあるんでしょうか。

本田：違いがあります。脳の毛細血管には血液脳関門がありますが他の臓器にはありません。だから脳の毛細血管には、ある物質は通すが、ある物質は通さないという選択的透過性があります。だから、それが壊れると血管からカルシウムやリンがどんどん血管から滲み出してくる。腎臓の場合は石灰化のメカニズム、つまり結石の出来方は全く違うと思います。

保住：他にいかがですか。橋本先生。

橋本：石の話のときに亜鉛が岩石形成で重要と言われましたが、どういったことでしょうか。

本田：私は岩石学の専門ではありませんが、そういう論文があったのです。英語の論文でした。

保住：老人斑なんかもね、亜鉛が核になってアミロイドを蓄積すると言う論文もNatureにありましたね。またさらに他に質問はありませんか。

安田：病院で多分、入院されるとは思うのですが、患者さんがそうした場合に治療法がないので対症療法としてはどういった方法をとられているのでしょうか。

本田：対症療法としては、療法らしい療法はないのじゃないんですか。

安田：吐き気が出たら、吐き気を抑えたりとか。

本田：そうですね。この病気では別に吐き気とかそういうのは起こりませんが、要するに飲込みが悪いとか、しゃべりにくいか、そういう意味では神経の障害ですから、そういう症状がだんだん出てくる。飲込みが悪ければ、食事を飲み込みやすい食事にするとか。それからそういうのも食べられなければ点滴で補うとか。

保住：それは非常に重要な問題で、今、20代、30代で私の外来に来ていてる人がいるのですが、ほんとに経過観察しか出来なくて少しでも病態が分かり、こういう石灰化を少しでも遅らせる方法があれば、何か少しでもメカニズムが分かれば、石灰化の進展を少しでも遅らせられるのではないかと考えています。多分急に病態が悪くなるようなこともありますね。

本田：そうですね。

保住：いわゆる緩徐進行性とは言っても、なかには急速に進展する例もありますね。

本田：そうですね。進行速度は一定じゃなくて末期に近いほどダラっと石灰化が早くなってくるとか、そういうことはあるかもしれません。

保住：増悪因子みたいのが分かっただけでも、それを抑えてやることだけでもまたひとつの治療法にはなると思います。

本田：副甲状腺機能低下症でも、こういう石灰化が起って画像的にはやっぱり対称的で非常にファール病と似ています。副甲状腺機能低下症の場合には上皮小体ホルモンを補ってやるとかしてホルモンを正常化すれば、そこで進行が止まるのじゃないかと思うんです。だけど、そういう治療法はあまり聞いたことがありません。

保住：ファール病は全く原因不明で、そういう面で難病ですね。他にはいかがですか。

林：先程、Dubin-Johnson症候群との合併が偶然なのか、あるいは関連はないのですか。

本田：偶然だと思います。ビリルビンが肝臓に溜るのは先天的としか考えられないです。

林：ファール病の人でビリルビンがちょっと高めとかそういう人はいないのですか。

本田：そんなことないと思います。文献で調べた限りでは世界中で、このような合併例は他にはなかったのです。

文献上、ファール病に合併している症例報告はたくさんありましたがDubin-Johnson症候群は私の一例だけでした。

林：先日の神経学会でパーキンソン病の人で、例えば、ゴーシュ病の家系の人でゴーシュ病じゃないけどパーキンソン病の人でパーキンソン病が出るので調べていくと違う遺伝子の異常でパーキンソン症状が出ていたという発表があったので、もしかしたらDubin-Johnson症候群の家系でそういう石灰化をきたす人がいたらDubin-Johnson症

候群から攻めていくと意外と分かるのかなと思ったもので質問いたしました。

本田：Dubin-Johnson 症候群は稀だし治療法もないし、それを研究する人もあんまりいません。

保住：東大の辻先生がゴーシュ病の遺伝子がパーキンソン病と関係しているという発表をされましたね。

林：一瞬それでいけるかなと思ったのですけど。

本田：肝臓をやっている人は神経は全然やってないんです。

保住：先程の症例で顔面に毛細血管の拡張がありましたが、他にも同じような症状の方はおられましたか。

本田：いえ。

保住：毛細血管は脳と全身とは違うと言うことですし、あの方はたまたまですね。

本田：はい、たまたまでしょうね。

保住：たまたま、あまり毛細血管の障害という目では外来の患者さんを診てはなかったです。

下澤：ちょっと気になったのは脳石の成分なんですけども。例えば副甲状腺機能低下症でも、あの石灰化したものと比べたりとかそういう研究はなされてはしないのですか。

本田：私はやっていませんし研究報告も見ていません

下澤：リン酸カルシウムの結石はリン酸カルシウム以外のシュウ酸とか他のものは全然含まれていないとか。

本田：腎臓結石なんかはシュウ酸カルシウムが多いようです。

下澤：リン酸カルシウム...

本田：リン酸カルシウムが結晶になったものはハイドロキシアパタイトと言っています。

保住：フェール病の人の脳石、生理的石灰化の脳石があって、その成分を ICP-MS とかで測るとかで分析してみるとやっぱり違いがありますか。フェール病の石は 1975 年に Neurology に発表されたデータを見ると、カルシウムの他にかなり色々な重金属もたまっています。最近はある報告もないので、そういう症例があったらぜひ調べてみたいですね。あの硬さはやっぱり密度の差なのでしょうか。石によってかなりちがうようですね。

本田：違います。

保住：成分的にはわからないのだけど、成分的にはそんな違いはないっていうか、あくまでもやはり、その密度の差によって硬さには差が出てくるということですか。

本田：はい、硬さとか色とか。

保住：そういう症例がなかなかないものですから、症例があったらぜひ、下澤先生がいわれるような石の成分の差というのがわかれば、また一つの病態の解明の糸口にはなると思うんですけども。他には質問は？

橋本：もう一つ質問させてください。血管新生が起きているかもしれないということですが、あれはあそこが異形成されて元々ああいうふうなキュキュって毛細血管がたくさん走っている。ああいう形成をしているということですか。

本田：いやあ、ああいうところは毛細血管が密集しているような場所じゃないのです。

橋本：そういう人にこういう症状が現れやすいという可能性はあるのでしょうか。

本田：ちょっとそのあたりはよくわかりませんが、あくまでもこれは焼け跡を見ているものですから。なかなか speculation は出来てもホントはどうか分からないんです。

保住：私はわかりませんが、年輪と言うのは、やっぱり 1 年ごとに、ああいうふうに出てくるのでしょうか。

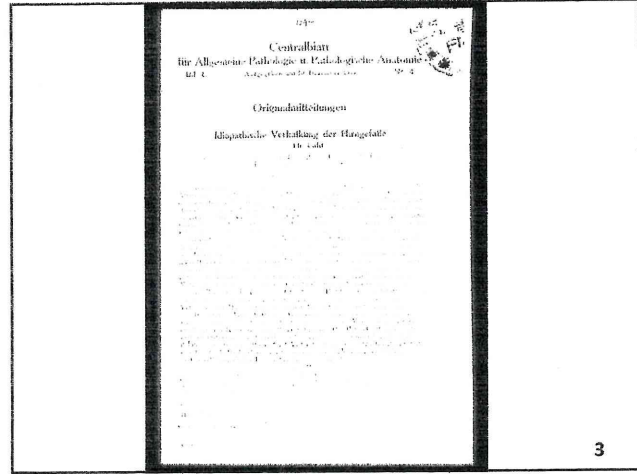
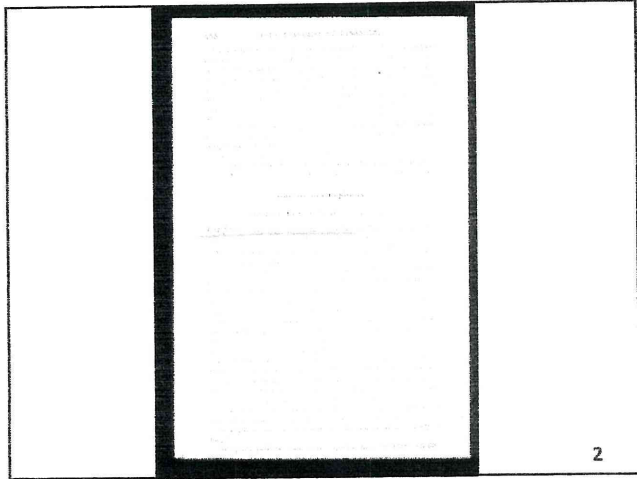
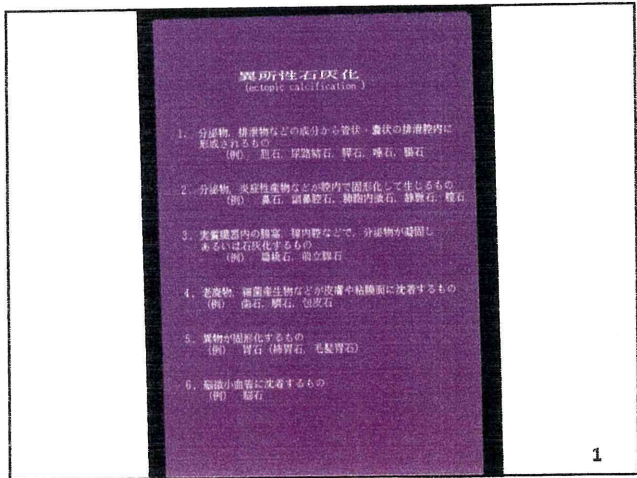
本田：そうだと思います。

保住：そうすると、石にも年輪が出来てくるのは、四季とか、地球の公転とか関係して、不思議なものです。石の年輪は 1 年じゃなくて、3 ヶ月、何年、何日周期とかで出来てくるものなのでしょうか。

本田：樹木はね、確かに 1 年に 1 つなんです。だからこれもそうかもしれません。

保住：年輪のように 1 年毎に出ていけば、この石は何年前に出来たかわかると思ったのですけども。

先生、ありがとうございます。また皆様には、本日はお忙しい中、ありがとうございます。それでは本日すばらしいご講演を頂きました本田先生を拍手でお送り下さい。



Fahr病の概念と特徴

脳の石灰化は種々の中枢性疾患で起るが、原因不明の本疾患は最初に神経病理学的な報告(1930年)を行ったドイツの病理学者Theodor Fahr(1877~1945)に因んでFahr病と呼ばれている。

Fahr病の特徴は以下の通りである。

1. 石灰化は対称性で好発部位がある。
2. 石灰化は緩徐進行性、非可逆性である。
3. 発症年齢は小児期から老年期に及び男女差はない。
4. 石灰化は非動脈硬化性である。
5. 石灰化は脳の微小血管(細動脈、細静脈、毛細血管)のみに起る。
6. 孤発例と家族例があるが典型的な症例は稀(恐らく数百万人に1人と推定)である。
7. 副甲状腺機能障害でも対称性脳石灰化は起り画像的には同じなので内分泌学的検査で鑑別診断される。

症例 1




写真1

顔面の対称性毛細血管拡張に注目
Fahr病が脳微小血管の病変であることに矛盾しない所見である。
東大病院 神経内科 入院中の写真


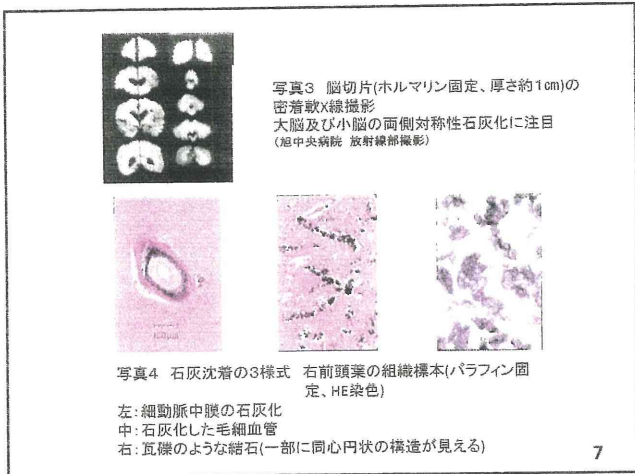


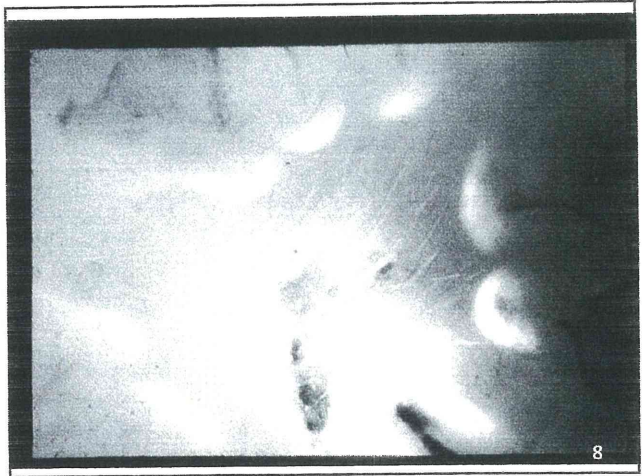
写真2

脳石標本(目盛り1mm)
色は黄白色から淡褐色までバラエティに富み大きさは米粒大から豆粒大で表面は凹凸があってザラザラした感じである
固さはいろいろで爪で容易に砕けるものから可成り硬いものまでである。
朝長正徳、桶田理喜編「神経病理学 カラーアトラス」1992 朝倉書店

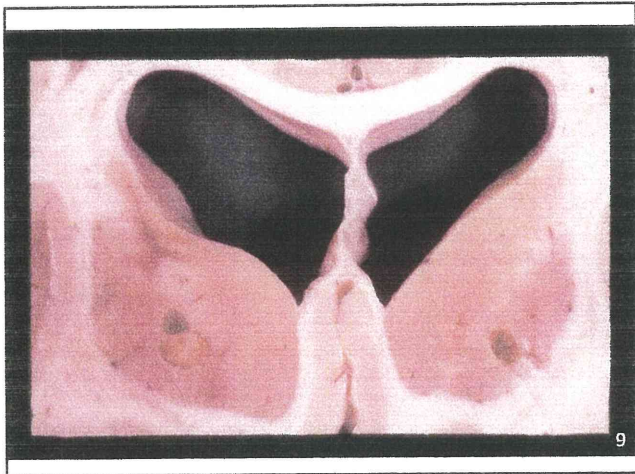




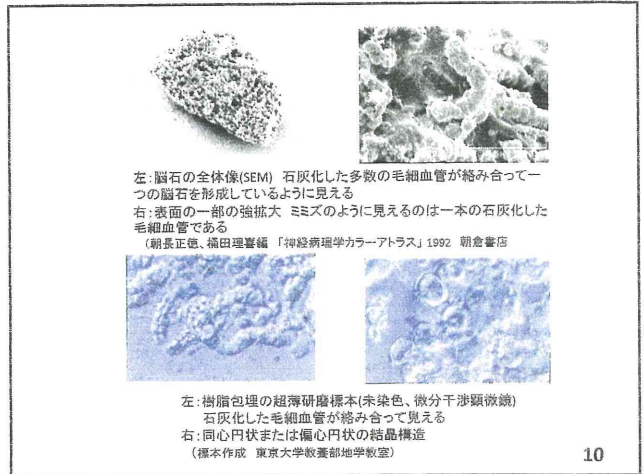
7



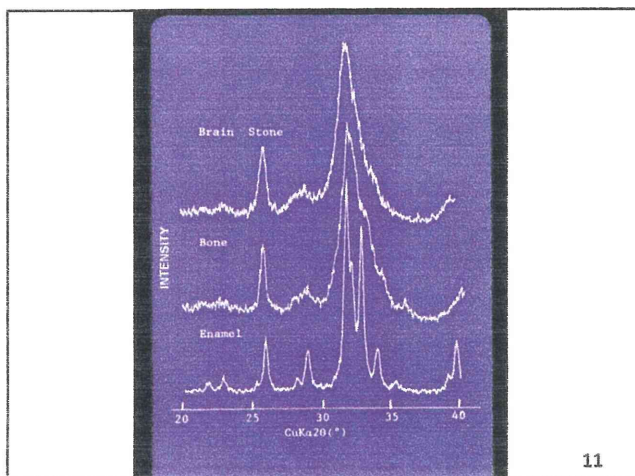
8



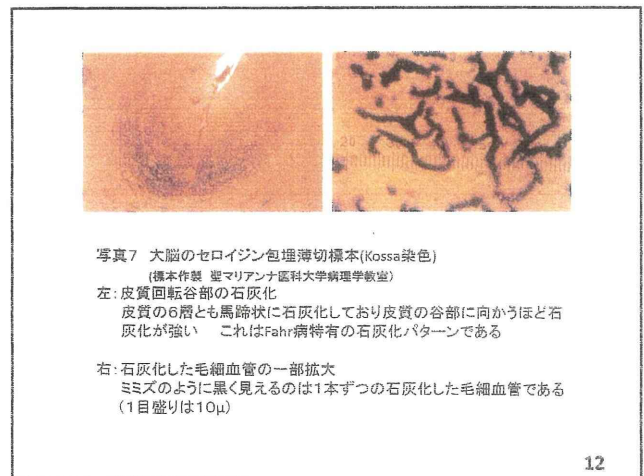
9



10



11



12

症例 2 (旭中央病院症例)



写真8 昏睡状態で撮影した頭部CT



写真9 脳石標本(目盛り1mm)

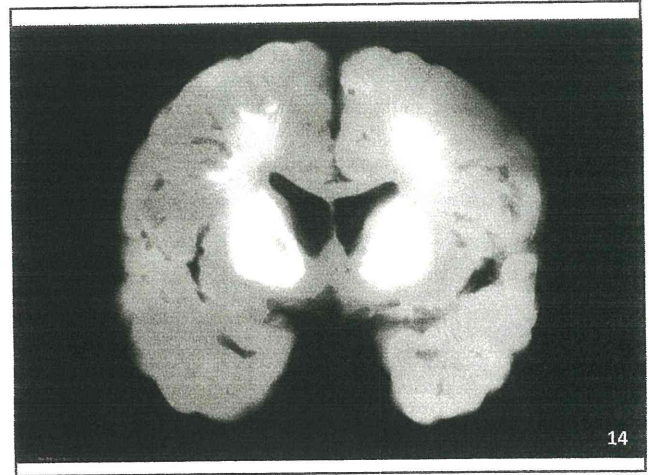


写真10 脳石No2
脳石から石灰化した血管
が突出しているのが見える



写真11 脳石No7 左:表面...石灰化した細動脈が
表面に見える
中:裏面...二又状の石灰化した
細動脈が見える
右:その拡大写真

13



14



15

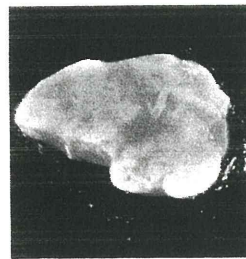


写真12 microCTの脳石断面画像
(脳石No2)
内部に石灰化した血管が見える

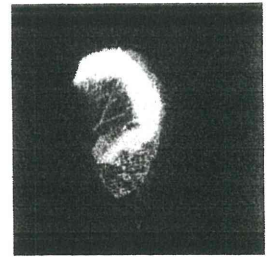


写真13 microCTの脳石断面画像
(脳石No7)
中央に二又状の石灰化した血管が
見える

(microCTはベルギー製SKYSCANで東洋テクニカ提供)

16

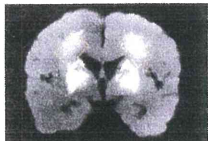


写真14 石灰化した大脳切片(厚さ約1cm)の軟X線写真...2つの方形枠のブロックを樹脂包埋し一方は水平薄切断、他方は垂直薄切断したのが写真15である
(樹脂包埋と薄切標本作製は株式会社マルトー)



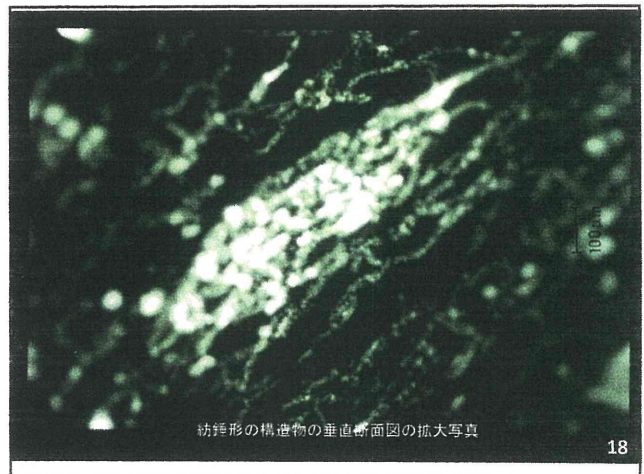
上記の薄切標本(厚さ約1mm)をspectroscopic film (Kodak)上で数分間、軟X線照射したものを光学顕微鏡で観察したもの (標本は日本歯科大学病理学教室で撮影)

左:水平断面...石灰化した細動脈が側脳室上角に向かって収斂していくのが観察される

中:垂直断面...石灰化した細静脈の断面が見える

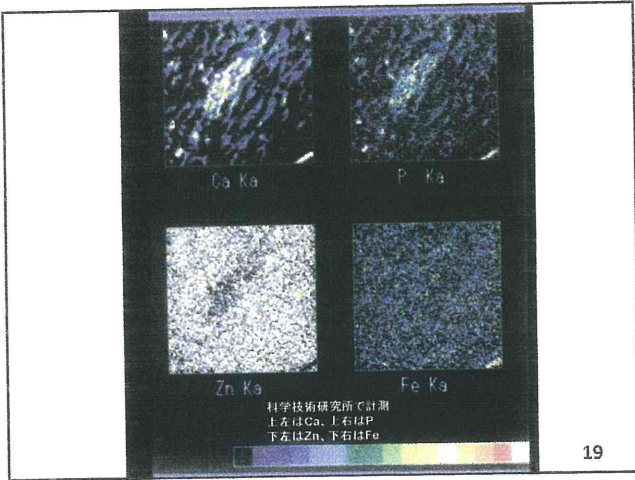
右:垂直断面...右下の部分に石灰化した毛細血管が多数絡み合って紡錘形の構造物を形成しているが、これが「脳石の原型と考えられる

17

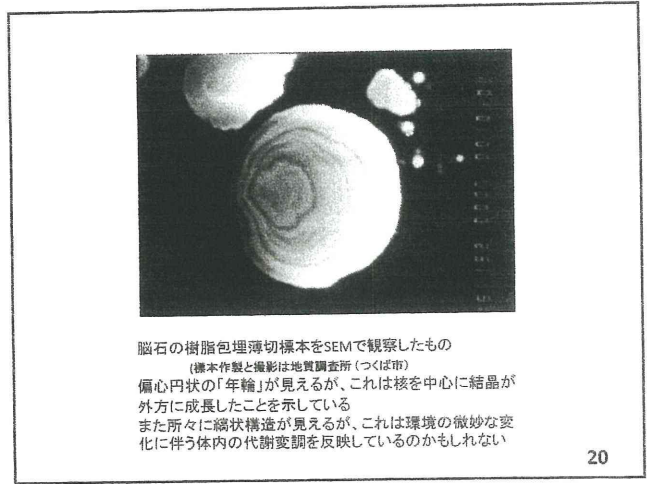


紡錘形の構造物の垂直断面図の拡大写真

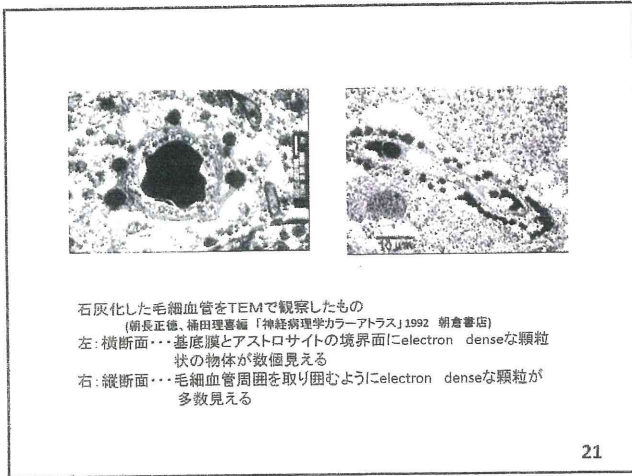
18



19

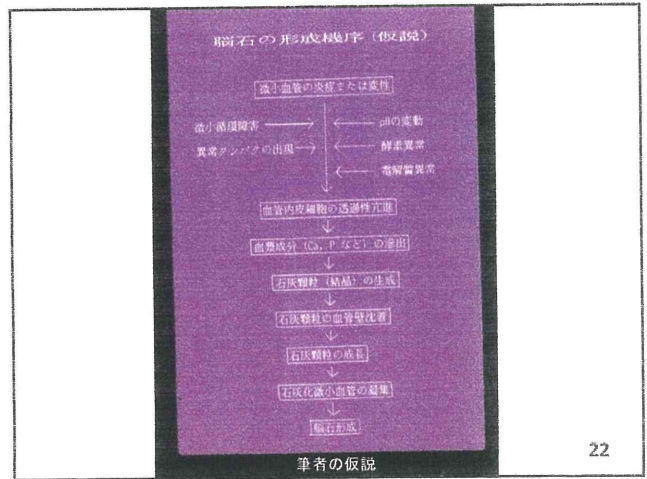


20



石灰化した毛細血管をTEMで観察したもの
 (橋本正徳、橋田理喜編「神経病理学カラーアトラス」1992 朝倉書店)
 左: 横断面... 基底膜とアストロサイトの境界面にelectron denseな顆粒状の物体が数個見える
 右: 縦断面... 毛細血管周囲を取り囲むようにelectron denseな顆粒が多数見える

21



筆者の仮説

22