

微量元素による消化管傷害の病理学的解析 Histopathological analysis of gastrointestinal injury by trace elements

松浦晃洋^a、杵渕 幸^a、寺田靖子^b

Akihiro Matsuura^a, Miyuki Kinebuchi^a, Yasuko Terada^b

^a 藤田保健衛生大学医学部第2病理、^b 高輝度光科学研究センター

^a Fujita Health University School of Medicine Department of Pathology, ^b JASRI/Spring-8

アブストラクト

銅欠乏疾患の治療として銅の補充療法が行われるがその治療効果については客観的な評価が難しい。銅補充療法を行った銅欠乏疾患症例の消化管組織を解析する機会を得た。生体内銅の吸収器官である消化管（胃・十二指腸・小腸）の蛍光X線分析を行った。正常上皮にはほとんど検出されないのに対し、検出可能な銅の蓄積がみられた。消化管上皮は採取条件によってびらんによる上皮の脱落が起こりやすい臓器であり artifact との鑑別が必要であるが、損傷脱落しなかった上皮に銅がみられることから、銅の移送異常に伴って消化管傷害が起きた可能性が示唆された。興味深いことに、組織学的に著名なリンパ管の拡張とその中のマクロファージが目立っていた。一方、粘膜固有層内の毛細血管内および固有筋層の銅を測定した所に正常より多い銅が検出され、治療による全身の銅の増加が生じたと推定された。

Abstract

We examined the content and distribution of copper in the gastrointestinal epithelium of patients with copper deficiency treated with the Cu supplementation. The results were compared with those of a control subject with normal copper metabolism. The copper content in the patient's intestinal mucosal region was relatively higher than controls, suggesting that Cu transport from the intestinal epithelium to the blood flow was interrupted because of deficiency of ATP7A. In addition, lymphectasia in the mucosa propria was seen. The gastrointestinal damage in the patients with the copper deficiency disorder may be explained by copper accumulation in the epithelial cells due to the original pathogenesis.

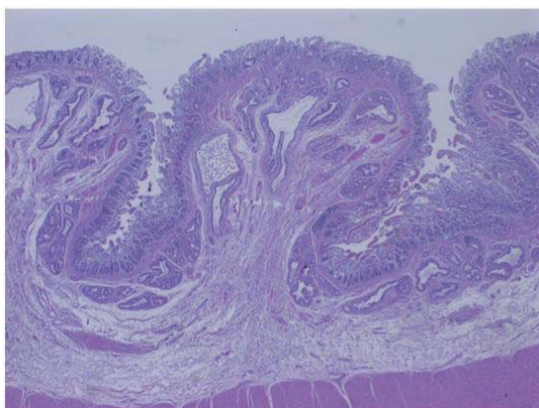
背景と目的

銅は微量必須金属で多くの重要な酵素の補因子として働くことが知られていたが、遺伝性銅代謝疾患遺伝子の原因として新規の銅特異的トランスポーターの発見以来、銅の代謝（吸収・輸送・利用）について、銅シャペロン、銅の高親和性細胞膜吸収体、銅依存性アポトーシス制御因子など多くの基礎的知見が蓄積されてきた。遺伝子変異解析は家族歴のない症例では診断不能の場合もあり、診断・治療法に画期的新知見は得られていない。私たちは最近銅過剰疾患であるウィルソン病の肝臓組織の銅を高感度で位

置情報をもって検出し、画像化するシステムを確立しつつある。組織元素イメージング (Tissue element imaging, TEI) を他の疾患の解析に応用することを目的として本研究を企画した。遺伝的銅欠乏症は極めて稀な疾患（30万出生に1人）で、死亡例が多いことから、発症機序、病態生理の解明はほとんどなされていない。病理診断を行うことはできていない。動物モデルでは消化管上皮への銅の蓄積が報告されているが、ヒト疾患についての解析はない。そこで、今回、消化管組織の病変と銅蓄積の関連について検討した。

結果

遺伝的銅欠乏症の生検組織（肝臓）において銅が欠乏していることを証明する目的で、肝組織のTEIを行った所、予想に反し正常より多い銅シグナルが得られた。鉄もかなり多く見られたが、肝そのものには脂肪変化以外に組織傷害は見られなかった。臨床的に咳漱、貧血、血尿が観察され、組織学的にも気管支肺炎、胃潰瘍、腎結石が認められ、徴候を説明しうる病理所見と考えられた。銅製剤投与の既往があり、肝の銅の増加は薬剤が奏効したものと推定でされた。一方、小腸においては粘膜上皮の脱落とリンパ管の拡張など正常では見られない所見がみられた(図1 HE染色標本)。



粘膜上皮細胞にはびまん性に銅シグナルが検出され、正常対照でみられなかったため、腸粘膜上皮での軽度の貯留、すなわち上皮から生体内への移行の障害が示唆された(図2 消化管固有粘膜の銅含有量)。別の症例の胃でも同様の腺窩上皮において微量の銅が検出された。

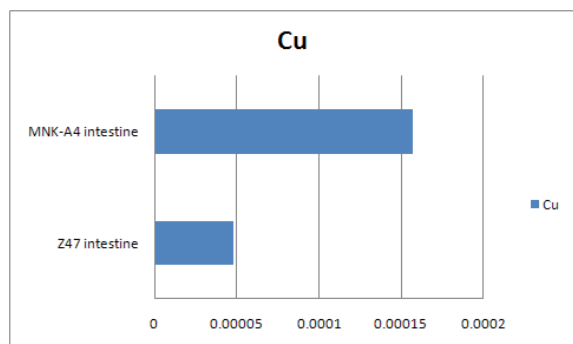


図2 消化管固有粘膜の銅含有量

一方では、腸粘膜の間質、特に血管内に比較的強い銅シグナルがみられ、このような所見は正常ではみられない。血液中での銅の増加を反映していると考えられた。赤血球・血清成分のいずれに多く存在するかはより解像度を高くして検討すべきである。本症例では消化管（胃）に潰瘍がみられたが、上皮内の銅の増加が上皮の傷害に関与している可能性がある。しかしながら、腎臓ほど顕著ではないので、その組織傷害への関与については潰瘍周囲での解析が必要と考えられる。本症例の腎においては組織学的に尿管上皮の腫大・変性・傷害や蛋白円柱、結石がみられ、皮質領域に正常よりもきわめて大量の銅が検出された。

結論

組織所見とTEIから脱落しかかった消化管上皮への銅蓄積が判明した。

考察

ATP7A 変異により吸収上皮において血中への銅の移送が障害され上皮内に銅の蓄積が生じ、消化管傷害が生じた可能性がある。本症例の組織傷害の強い部分では潰瘍で上皮が無くなっているため、また、蓄積の程度は腎臓ほど強くないので、今後より適切な部位（潰瘍周辺）での検証が必要である。2例の解析では動物モデルの報告のような大量の銅の消化管上皮に局限した蓄積は観察されなかった。ヒト疾患ではなんらかの代償機構が働いている可能性がある。消化管の変化は、銅治療の影響によるものではなく、本来の疾病によると考えられる。病勢・症状とTEIを併せ微量元素による組織傷害判定が可能である。今後、肺や神経障害への関与も臓器毎の至適測定条件を決定して検討してゆく所存である。