

Huntington 舞踏病における側坐核神経細胞の脱落について

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード: Huntington's chorea, nucleus accumbens, neuronal loss, mesolimbic dopaminergic system, schizophrenia-like symptom 作成者: 内山, 伸治 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/8315

Huntington 舞踏病における側坐核神経細胞の脱落について

金沢大学医学部内科学第二講座 (主任: 竹田亮祐教授)

内 山 伸 治

(平成4年1月25日受付)

255ページ (~~~~は訂正箇所)

誤	Table 1. Brain material																																																																					
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Case No.</th> <th>Age (yrs)</th> <th>Sex</th> <th>Diagnosis (clinical course : yrs)</th> <th>Brain weight (g)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>HC-1</td><td>37</td><td>F</td><td>Huntington's chorea (19)</td><td>700</td></tr> <tr><td>HC-2</td><td>50</td><td>M</td><td>Huntington's chorea (14)</td><td>1170</td></tr> <tr><td>HC-3</td><td>44</td><td>M</td><td>Huntington's chorea (11)</td><td>1090</td></tr> <tr><td>HC-4</td><td>50</td><td>M</td><td>Huntington's chorea (10)</td><td>950</td></tr> <tr><td>HC-5</td><td>39</td><td>M</td><td>Huntington's chorea (7)</td><td>1360</td></tr> <tr><td>HC-6</td><td>48</td><td>M</td><td>Huntington's chorea (5)</td><td>1250</td></tr> <tr><td>C-1</td><td>45</td><td>F</td><td>gastric cancer</td><td>1250</td></tr> <tr><td>C-2</td><td>66</td><td>F</td><td>lung tuberculosis</td><td>1260</td></tr> <tr><td>C-3</td><td>76</td><td>M</td><td>hepatoma</td><td>1500</td></tr> <tr><td>C-4</td><td>81</td><td>F</td><td>pneumonia</td><td>1150</td></tr> <tr><td>C-5</td><td>74</td><td>F</td><td>myopathy, cerebral infarction</td><td>1060</td></tr> <tr><td>C-6</td><td>72</td><td>M</td><td>rupture of aortic aneurysm</td><td>1410</td></tr> </tbody> </table> <p>All cases with Huntington's chorea, excepts HC-5 whose family history was unknown, had family histories of the disease. All cases had both of typical choreatic movements and various psychiatric symptoms. In case HC-1 and HC-2, the psychiatric symptoms with a hospital-diagnosis of schizophrenia preceded chorea, which followed 5 years and 1 year respectively after the onset of the psychosis.</p>	Case No.	Age (yrs)	Sex	Diagnosis (clinical course : yrs)	Brain weight (g)	HC-1	37	F	Huntington's chorea (19)	700	HC-2	50	M	Huntington's chorea (14)	1170	HC-3	44	M	Huntington's chorea (11)	1090	HC-4	50	M	Huntington's chorea (10)	950	HC-5	39	M	Huntington's chorea (7)	1360	HC-6	48	M	Huntington's chorea (5)	1250	C-1	45	F	gastric cancer	1250	C-2	66	F	lung tuberculosis	1260	C-3	76	M	hepatoma	1500	C-4	81	F	pneumonia	1150	C-5	74	F	myopathy, cerebral infarction	1060	C-6	72	M	rupture of aortic aneurysm	1410				
Case No.	Age (yrs)	Sex	Diagnosis (clinical course : yrs)	Brain weight (g)																																																																		
HC-1	37	F	Huntington's chorea (19)	700																																																																		
HC-2	50	M	Huntington's chorea (14)	1170																																																																		
HC-3	44	M	Huntington's chorea (11)	1090																																																																		
HC-4	50	M	Huntington's chorea (10)	950																																																																		
HC-5	39	M	Huntington's chorea (7)	1360																																																																		
HC-6	48	M	Huntington's chorea (5)	1250																																																																		
C-1	45	F	gastric cancer	1250																																																																		
C-2	66	F	lung tuberculosis	1260																																																																		
C-3	76	M	hepatoma	1500																																																																		
C-4	81	F	pneumonia	1150																																																																		
C-5	74	F	myopathy, cerebral infarction	1060																																																																		
C-6	72	M	rupture of aortic aneurysm	1410																																																																		
正	Table 1. Brain material																																																																					
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Case No.</th> <th>Age (yrs)</th> <th>Sex</th> <th>Diagnosis (clinical course : yrs)</th> <th>Brain weight (g)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>HC-1</td><td>37</td><td>F</td><td>Huntington's chorea (19)</td><td>700</td></tr> <tr><td>HC-2</td><td>50</td><td>M</td><td>Huntington's chorea (14)</td><td>1170</td></tr> <tr><td>HC-3</td><td>44</td><td>M</td><td>Huntington's chorea (11)</td><td>1090</td></tr> <tr><td>HC-4</td><td>50</td><td>M</td><td>Huntington's chorea (10)</td><td>950</td></tr> <tr><td>HC-5</td><td>39</td><td>M</td><td>Huntington's chorea (7)</td><td>1360</td></tr> <tr><td>HC-6</td><td>48</td><td>M</td><td>Huntington's chorea (5)</td><td>1250</td></tr> <tr><td>C-1</td><td>45</td><td>F</td><td>gastric cancer</td><td>1250</td></tr> <tr><td>C-2</td><td>66</td><td>F</td><td>lung tuberculosis</td><td>1260</td></tr> <tr><td>C-3</td><td>76</td><td>M</td><td>gastric cancer</td><td>1500</td></tr> <tr><td>C-4</td><td>81</td><td>F</td><td>hepatoma</td><td>1090</td></tr> <tr><td>C-5</td><td>69</td><td>F</td><td>pneumonia</td><td>1150</td></tr> <tr><td>C-6</td><td>74</td><td>F</td><td>myopathy, cerebral infarction</td><td>1060</td></tr> <tr><td>C-7</td><td>72</td><td>M</td><td>rupture of aortic aneurysm</td><td>1410</td></tr> </tbody> </table> <p>All cases with Huntington's chorea, excepts HC-5 whose family history was unknown, had family histories of the disease. All cases had both of typical choreatic movements and various psychiatric symptoms. In case HC-1 and HC-2, the psychiatric symptoms with a hospital-diagnosis of schizophrenia preceded chorea, which followed 5 years and 1 year respectively after the onset of the psychosis.</p>	Case No.	Age (yrs)	Sex	Diagnosis (clinical course : yrs)	Brain weight (g)	HC-1	37	F	Huntington's chorea (19)	700	HC-2	50	M	Huntington's chorea (14)	1170	HC-3	44	M	Huntington's chorea (11)	1090	HC-4	50	M	Huntington's chorea (10)	950	HC-5	39	M	Huntington's chorea (7)	1360	HC-6	48	M	Huntington's chorea (5)	1250	C-1	45	F	gastric cancer	1250	C-2	66	F	lung tuberculosis	1260	C-3	76	M	gastric cancer	1500	C-4	81	F	hepatoma	1090	C-5	69	F	pneumonia	1150	C-6	74	F	myopathy, cerebral infarction	1060	C-7	72	M	rupture of aortic aneurysm
Case No.	Age (yrs)	Sex	Diagnosis (clinical course : yrs)	Brain weight (g)																																																																		
HC-1	37	F	Huntington's chorea (19)	700																																																																		
HC-2	50	M	Huntington's chorea (14)	1170																																																																		
HC-3	44	M	Huntington's chorea (11)	1090																																																																		
HC-4	50	M	Huntington's chorea (10)	950																																																																		
HC-5	39	M	Huntington's chorea (7)	1360																																																																		
HC-6	48	M	Huntington's chorea (5)	1250																																																																		
C-1	45	F	gastric cancer	1250																																																																		
C-2	66	F	lung tuberculosis	1260																																																																		
C-3	76	M	gastric cancer	1500																																																																		
C-4	81	F	hepatoma	1090																																																																		
C-5	69	F	pneumonia	1150																																																																		
C-6	74	F	myopathy, cerebral infarction	1060																																																																		
C-7	72	M	rupture of aortic aneurysm	1410																																																																		

260ページ 左段 5行目

誤	~, 老人斑, 神経原線維変化や	正	~, 老人斑, 神経原線維変化や
---	------------------	---	------------------

261ページ 左段 下から2行目

誤	~, 側坐核においても, 他の線条体~	正	~, 側坐核においても, 他の線条体~
---	---------------------	---	---------------------

Huntington 舞踏病における側坐核神経細胞の脱落について

金沢大学医学部内科学第二講座 (主任: 竹田亮祐教授)

内 山 伸 治

(平成4年1月25日受付)

側坐核は線条体の一部でありながら、線条体の変性を病理学的特徴の1つとする Huntington 舞踏病 (Huntington's chorea, HC 病) において、神経病理学的に従来あまり注目されてこなかった。本核は腹側線条体として中脳・辺縁ドーパミン作動系 (mesolimbic dopaminergic system, MLDS) あるいは中脳・線条体ドーパミン作動系 (mesostriatal dopaminergic system, MSDS) の一部を形成し、機能的には線条体と辺縁系の中間的存在であると考えられている。最近、HC 病や精神分裂病において側坐核やこれと関連したドーパミン作動性神経系の神経化学的变化に関する報告がなされているが、本核に関する詳細な病理学的検討は見られない。これらのことは本核が病理学的に再検討される必要性を示唆している。著者は HC 病における辺縁線条体 (limbic striatum) としての側坐核に注目し、神経細胞密度定量という観点から、本核の臨床・病理学的検討を行った。6例の HC 病と7例の正常対照例の剖検脳において、側坐核、尾状核および被殻の小型および大型神経細胞数を計数し、各々の密度および両者の比 S/L を求めた。対照例における側坐核、尾状核、被殻の3者の組織像はほぼ類似していたが、定量的に検討すると、側坐核の小型神経細胞密度は他の2者に比し有意に高値であった。HC 病の尾状核-被殻では小型神経細胞密度の著明な減少、大型神経細胞密度の軽度増加と S/L 比の著明な低下を認めた。側坐核の変化は検鏡視野内では一見目立たなかったが、定量的に対照例と比較検討すると尾状核-被殻に比して軽度であるが小型神経細胞密度の有意な減少を認めた。大型神経細胞密度は比較的増加し、S/L 比が対照例の約1/3に低下していたことは、組織容積の縮小とともに小型神経細胞の明らかな脱落があることを示唆した。HC 病の数例の側坐核では、尾状核-被殻の著明な変化に比較すると軽度ではあるが、線維性グリオシスも認められた。以上の結果から、HC 病においては側坐核も、新線条体と同様病理学的変化をきたすことが明らかとなった。舞踏病運動を主徴とする HC 病では痴呆をはじめとする種々の精神症状もみられ、精神分裂病様症状を伴うことも少なくない。HC 病における精神症状は大脳皮質病変と必ずしも対応せず、精神分裂病、特にその側坐核におけるドーパミン作動性神経系の異常が指摘されていることなどを勘案すると、HC 病の精神症状の発現の一部に側坐核を含む MLDS あるいは MSDS の異常が関与する可能性が示唆された。

Key words Huntington's chorea, nucleus accumbens, neuronal loss, mesolimbic dopaminergic system, schizophrenia-like symptom

臨床的に特有の不随意運動と痴呆などの精神症状を特徴とする Huntington 舞踏病 (Huntington's chorea, HC 病) は、病理学的には線条体と大脳皮質の変性により特徴づけられる^{1)~3)}。舞踏病運動は線条体病変と密接に関連していると考えられるが、本症にみられる痴呆症状はアルツハイマー型痴呆などでみられる皮質性痴呆とは異なる特徴を有する皮質下性痴呆^{4)~7)}の臨床像を示すことが多く、大脳皮質病変とは臨床病理学的に必ずしも対応しない³⁾。本症では時には痴呆症状のみならず精神分裂病様の性格変化や行動異常を呈する症例もみられる^{8)~12)}が、このような精神症状に対する病理学的背景に関しては不明な点が多い。

一方、側坐核 (nucleus accumbens) は発生学的にも解剖学的にも線条体に属する^{13)~17)}にもかかわらず、線条体に病変の主座

を有する HC 病においては本核に関する病理学的記載は極めて少なく、従来、病理学的変化が乏しい領域²⁾とされ、その臨床的意義に関してもあまり注目されていなかった。最近、HC 病において本核の超微形態学的変化^{18)~19)}や神経化学的变化^{20)~24)}を指摘する報告も散見されるが、本核の神経細胞密度を定量的観点から検討した研究はない。本核は大脳辺縁系とも密接な関連を有し、その破壊により行動異常を呈する²⁵⁾ことが知られている。精神分裂病様症状を伴った HC 病症例で側坐核病変が認められ¹⁰⁾、さらに、精神分裂病における側坐核を含む dopamine (DA) 作動系の異常^{26)~30)}が指摘されている今日、本核の臨床的意義に関しては再検討が必要であると考えられる。

本研究の目的は、定量的方法により側坐核を含むヒト線条体の神経細胞密度を部位別に検討し、HC 病における側坐核の神

Abbreviations: ACE, angiotensin converting enzyme; CAT, choline acetyltransferase; DA, dopamine; GABA, γ -aminobutylic acid; HC, Huntington's chorea; H-E, hematoxylin-eosin; K-B, Klüver-Barrera; MLDS, mesolimbic dopaminergic system; MLCDS, mesolimbocortical dopaminergic system; MSDS, mesostriatal dopaminergic system; NSDS, nigrostriatal dopaminergic system; SS, somatostatin; 光顕, 光学顕微鏡

経細胞脱落の有無を明らかにし、本核の臨床的意義に関し臨床病理学的に考察することにある。

対象および方法

I. 対 象

6例の HC 病剖検脳 (男 5 例, 女 1 例, 年齢 37~50 才, 全経過 5~33 年) を対象とし, 非神経疾患 6 例および後頭葉梗塞 (線条体病変を有しない) 1 例, 計 7 例の剖検脳 (男 2 例, 女 5 例, 年齢 45~81 才) を対照とした (表 1)。HC 病 6 例の臨床経過は後述する。

II. 方 法

10%ホルマリン固定脳の大脳半球前額断標本のパラフィン包埋ブロックから 10 μ m 厚切片を作成し, それらに Hematoxylin-eosin (H-E) 染色, Nissl 染色, Klüver-Barrera (K-B) 染色および Holzer 染色を行い, 光学顕微鏡 (光顕) にて全脳にわたり病理学的変化を観察した。

線条体神経細胞数の定量: Nissl 染色および K-B 染色標本を 100 倍率で検鏡し, 方眼対物マイクロメーター (オリンパス光学機, 東京) を用い, 1mm² 内の大型および小型神経細胞数を, 可及的全域にわたるように 10ヶ所測定し, その平均から 1mm² あたりの各神経細胞の密度および小型/大型神経細胞 (S/L) 比を求めた。神経細胞の同定は cresyl violet に染まる胞体, 核, 明確な核小体などを指標とし, 大型・小型神経細胞の判別には武谷の記載³¹⁾ に基づいた。側坐核の同定は, DeArmond ら³²⁾, Zuleger ら³³⁾, Hausman ら³⁴⁾ のアトラスに従った。検索部位として, 前交連の直前の前額断面標本と乳頭体より後方の前額断面標本を用い, 前者において側坐核, 尾状核頭部と被殻前方部を, 後者において尾状核体部と被殻後部の各々の神経細胞密度を調べた。

III. 症 例

1. 症例 1

死亡時 37 才, 女性, 女学校卒

家族歴: 父および父系の祖父の兄弟に同様症状あり。

現病歴: 元来非社交的で我がままな性格であった。旧制高女

を成績低下のため中退した。18 才頃に意欲減退で発症, 意地張り・利己的・非常識で羞恥心欠如, 嫉妬心が強いなどの性格変化がみられ, なにもしないで一日中同じ本を読み, つまらないことに大声を出して泣き, 涙もろく, 本を見て指さしたりうなずいたり, 思いだし笑いをし, 精神科医により精神分裂病の診断を受けた。23 才頃から首や手の不随意運動が出現し次第に増強し, 編物や着衣が困難となった。24 才時 M 精神病院に入院した。舞踏運動, 筋緊張低下, 知能低下, 意欲低下, 多幸症などを認め HC 病と診断された。29 才頃から寝たきりとなり, 徐々に無言無動となった。羸瘦が目だち褥瘡が出現, 気管支肺炎にて死亡した。全経過は精神症状発現後 19 年, 舞踏運動出現後 14 年。脳重 700g。

2. 症例 2

死亡時 50 才男性, 旧制中学卒

家族歴: 母方祖父母が従兄弟結婚, 父と父方祖母に舞踏様不随意運動あり。

現病歴: 17 才頃から怠け癖があり, 仕事に消極的で人の言うことを聞かず読書ばかりしていた。29 才時結婚するも嫁に無関心で 1 年で離婚し, 家に籠り仕事をせず, 他人を嫌い食事も一人でし, 浪費癖が強かった。36 才頃には自室に籠り本ばかり読み, 無精でだらしく, 攻撃的で, 尊大, 自己中心的, 表面的・形式的であり, 会話は唐突・一方的で他人との協調性がなかった。某精神病院に入院し精神分裂病の診断を受けた。幻覚・妄想はなかった。37 才頃から頭頸部, 四肢, 軀幹の不随意運動が出現し, 41 才時 M 精神病院に入院。舞踏運動, 筋緊張低下があり, 気脳写で側脳室の拡大と尾状核の萎縮を指摘され HC 病と診断された。高調子で反抗的。奇声を連発し徘徊。時にはテレパシー云々と訴え, 気分は日により変化。周囲に対し無関心で投げやりであるが, 一般的知識はあり, 理解力・記銘・記憶・計算力は保持されていた。45 才頃には不機嫌, 独語, 空笑がみられ, 時に怒声を発し興奮状態となった。大食漢であるが太りはしなかった。次第に寝たきりとなり経管栄養が必要となり, 消化管出血にて死亡した。全経過は精神分裂病の診断後 14 年, 舞踏運動出現後 13 年。脳重 1170g。

Table 1. Brain material

Case No.	Age (yrs)	Sex	Diagnosis (clinical course: yrs)	Brain weight (g)
HC-1	37	F	Huntington's chorea (19)	700
HC-2	50	M	Huntington's chorea (14)	1170
HC-3	44	M	Huntington's chorea (11)	1090
HC-4	50	M	Huntington's chorea (10)	950
HC-5	39	M	Huntington's chorea (7)	1360
HC-6	48	M	Huntington's chorea (5)	1250
C-1	45	F	gastric cancer	1250
C-2	66	F	lung tuberculosis	1260
C-3	76	M	hepatoma	1500
C-4	81	F	pneumonia	1150
C-5	74	F	myopathy, cerebral infarction	1060
C-6	72	M	rupture of aortic aneurysm	1410

All cases with Huntington's chorea, excepts HC-5 whose family history was unknown, had family histories of the disease. All cases had both of typical choreatic movements and various psychiatric symptoms. In case HC-1 and HC-2, the psychiatric symptoms with a hospital-diagnosis of schizophrenia preceded chorea, which followed 5 years and 1 year respectively after the onset of the psychosis.

3. 症例 3

死亡時44才男性，大学卒，新聞記者

家族歴：母，姉に舞踏運動あり。

現病歴：33才頃から足が振るえ，体がよろけ，全体に落ち着きがなくなってきた。34才頃から易怒性が増強し，不随意運動も強くなり，巧緻性が低下し，37才からむせ易くなった。38才時某大学神経内科に入院し HC 病と診断された。その後 Y 病院に入院するも，我がままで一方的，興奮し易く，他患とのトラブルを繰り返す，40才時 M 精神病院に転院した。転院時，舞踏運動，筋緊張低下とともに知能低下 (WAIS による知能指数は 56) を認め，興奮し易く攻撃的であった。不眠を訴え，不機嫌で拒食，拒薬を繰り返した。43才頃から痩せが目立ち，不随意運動も増強し，日常生活に介助が必要となった。44才時誤嚥による窒息により急死した。全経過11年。脳重 1090g。

4. 症例 4

死亡時50才男性

家族歴：父と姉が同病。

現病歴：40才時に歩行不安定と物忘れで発症し，48才時 S 療養所へ入院した。高度の痴呆，上肢優位の四肢の舞踏運動と言語緩慢を認め，左側の深部反射軽度亢進，左半身の痙固縮を伴っていた。その後次第に症状は進行し，左側に病的反射が加わり，肺炎を合併し，全経過10年で死亡した。脳重 950g。

5. 症例 5

死亡時39才男性

家族歴：不詳。

現病歴：32才頃から抑鬱状態，転び易い，物忘れなどが出現

し Y 精神病院に入院した。舞踏運動，筋緊張低下，痙攣発作，抑鬱状態，記憶障害などが認められた。39才時誤嚥により窒息死した。全経過 7 年。脳重 1360g。

6. 症例 6

死亡時48才男性 (本症例の詳細は別に報告³⁵した)

家族歴：父，叔父，祖母が同様症状。

現病歴：43才頃に不随意運動にて発症し，44才時 N 大学内科へ入院し HC 病の診断を受けた。45才時，舞踏運動，筋緊張低下とともに軽度の失見当識，計算力低下，記憶障害などを認めた。その後，舞踏運動は増強し，不潔で頑固となり，48才で M 精神病院に入院したが，無欲状態，寡黙となり，寝たきりで羸瘦が目立ち，全経過 5 年で窒息死した。脳重 1250g。

7. 症例の小括

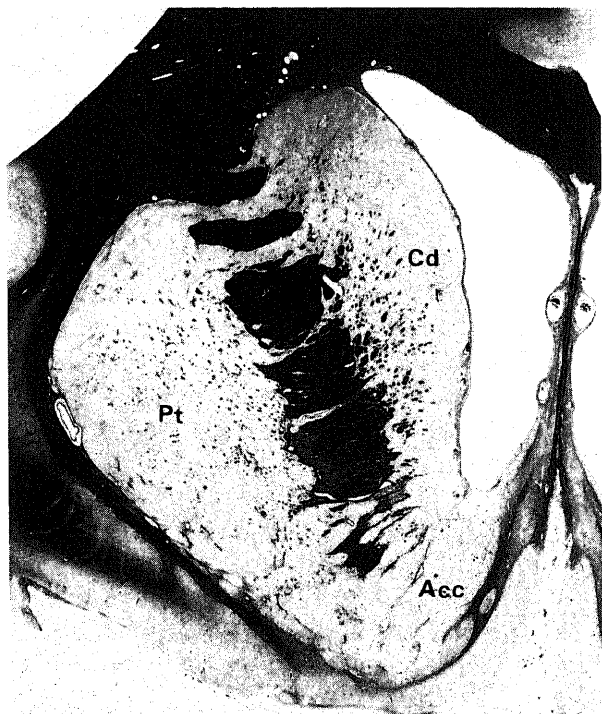


Fig. 1. Gross appearance of the normal striatum. A coronal section through the anterior portion of the striatum shows normal configurations of the nucleus accumbens (Acc), caudate nucleus (Cd) and putamen (Pt). Case C 6, K-B stain ($\times 4.5$).

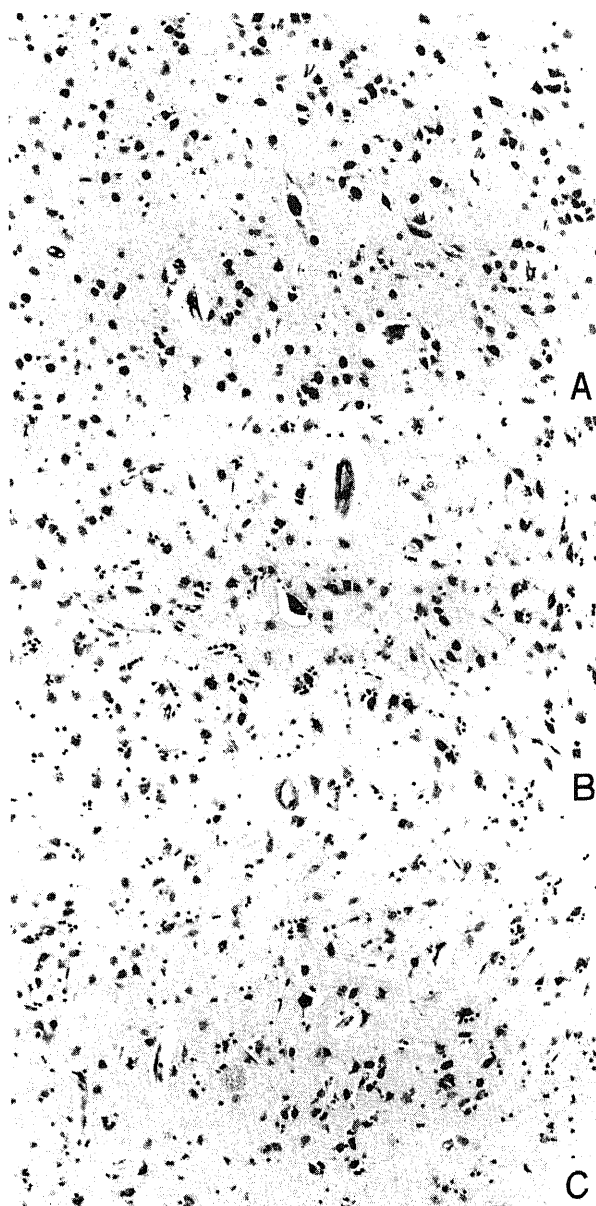


Fig. 2. Histology of the normal striatum. The cytoarchitectural features appear to be identical in the three subdivisions of the striatum; nucleus accumbens (A), caudate nucleus (B) and putamen (C). Case C-6, K-B stain ($\times 50$).

家族歴の不明な症例5を除く全例で遺伝歴が明らかである。全例で定型的な不随意運動と種々の精神症状がみられた。症例1, 2は精神症状で発症し, 病初期には精神分裂病と診断され, 精神症状発症後各々5年, 1年後に定型的な舞踏運動が出現したことが注目される。症例3, 4, 5では不随意運動と精神症状がほぼ同時期に出現し, 症例3の性格変化を除けば精神症状としては知能低下が主であり, 症例1, 2のような分裂病様症状はみられない。症例6は不随意運動で発症し, 軽度の知能低下が出現後, 性格変化が加わっている。全例羸瘦が目立ち, 窒息死が多かった。

成 績

I. 正常対照例における線条体神経細胞密度

肉眼的には対照例の尾状核と被殻は十分な膨らみを有している(図1)。側坐核は, 前交連の前方の断面において, 上方では側脳室前角に面し, 上内側では脳弓に接し, その内方および下

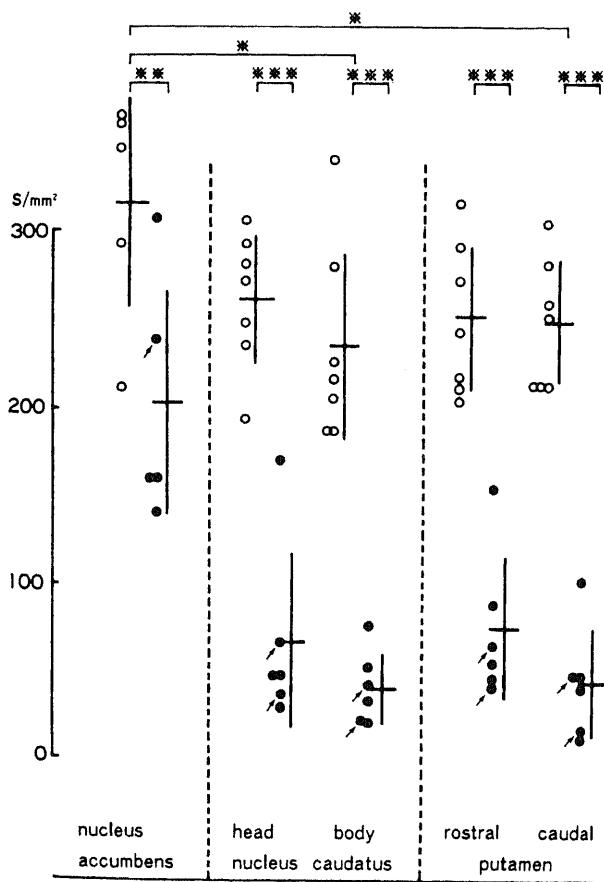


Fig. 3. Small striatal neuronal density in the nucleus accumbens, caudate nucleus and putamen in controls and in Huntington's chorea. In controls, the average neuronal density is higher in the nucleus accumbens than in the caudate-putamen. In Huntington's chorea, the caudate-putamen shows a remarkable depopulation of the small striatal neurons. In the nucleus accumbens, the neuronal depopulation is relatively mild in degree, but is statistically significant when compared with the controls. S, small striatal neuron; †, Mean±S. D.; ○, Control; ●, Huntington's chorea (Arrows indicate the cases with schizophrenia-like psychosis); *, P<0.05; **, P<0.02; ***, P<0.001.

方には嗅領傍野 parolfactory area, Broca の対角帯 diagonal band of Broca などが位置する。上方では尾状核頭部に接し(この部では分界静脈枝と考えられる静脈の走行が観察されることが多い), 外側では内包前脚と被殻前方部に接している。肉眼的には尾状核・被殻移行部との境界がやや不明瞭であるが, K-B 染色では髄鞘の島の少ない淡明な領域として比較的明瞭に同定しえる。

光顕上, 側坐核・尾状核および被殻の3者はほぼ類似の組織像を示し(図2 A, B, C), 多数の小型神経細胞の中に少数の大型神経細胞が散在しているが, 検鏡視野内で概観する限り両神経細胞の密度および両者の比率には差異がないようにみえた。

定量的に検討すると, 小型神経細胞密度(図3)は尾状核, 被殻では234~261/mm²であり, 特に尾状核体部および被殻後部で低値を示す傾向があった。それに比し側坐核では315/mm²と小型神経細胞密度は尾状核体部, 被殻後部に比し推計学的に有意(P<0.05)に高値を示した。一方, 大型神経細胞密度(図4)は被殻後部で2.9/mm²とやや高い傾向が見られた他は, 側坐核, 尾状核頭部・体部, 被殻ではいずれも2.0~2.4/mm²とほぼ均一であった。S/L比(図5)は側坐核では167と他の部に比し有意(p<0.02~0.001)に高値であり, 被殻後部では86と最も低値であった。

すなわち, 対照例において, 通常の検鏡視野内では組織像には一見差がないように見える側坐核, 尾状核および被殻の3者にも, 定量的にみると神経細胞密度には生理的に明確な差異が認められ, とくに側坐核では他の2者に比し, 小型神経細胞の密度が高いことが明らかとなった。また, 尾状核・被殻内においても細胞密度は部位的に均一とは言えず, 吻側の方が密度が高い傾向にあった。

II. HC 病における線条体神経細胞密度

肉眼的には, HC 病では尾状核や被殻はその膨らみを喪失し

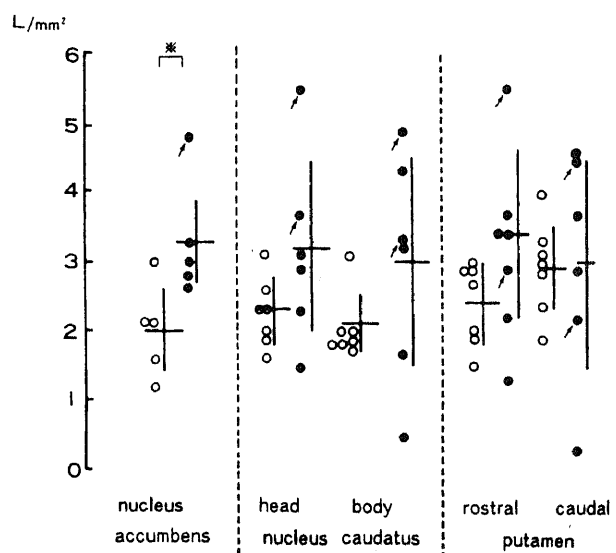


Fig. 4. Large striatal neuronal density in the nucleus accumbens, caudate nucleus and putamen in controls and in Huntington's chorea. Each structure in Huntington's chorea shows a mild increase of the large striatal neurons. In the cases with schizophrenia-like psychosis, the large neurons are relatively well preserved. L, large striatal neuron; †, Mean±S. D.; ○, Control; ●, Huntington's chorea; *, P<0.05.

萎縮は明らかであるが、側坐核の萎縮は比較的軽度であった(図 6 A, B).

光顕的には、尾状核と被殻では小型神経細胞密度の著明な減少と乏突起膠細胞の密集(図 7-A, B, C)および星状膠細胞の増加(図 8-A, B, C)が認められた。病変は尾状核に強く認められたが、症例 6 では被殻背内側部に強い傾向があった。側坐核の神経細胞は一見保たれているように見えたが、乏突起膠細胞の軽度の増加を伴うことが多かった。症例 2, 4, 5 の側坐核には軽度の線維性グリオーシスが認められたが、その程度は尾状核や被殻のそれに比し軽いものであった。

定量的に検討すると、尾状核・被殻における小型神経細胞密度(図 3)および S/L 比(図 5)は、対照例に比し明らかに低下し($P < 0.001$)、両者とも吻側より尾側で低下が著明であった。

一方、側坐核の小型神経細胞密度は $202/\text{mm}^2$ であり、尾状核($41 \sim 67/\text{mm}^2$)・被殻($44 \sim 75/\text{mm}^2$)における著明な細胞脱落に比べると比較的軽いが、対照例の密度の約 $2/3$ にすぎず、推計学的にも側坐核の小型神経細胞密度の減少は明らかであった($P < 0.02$)。それに反して、大型神経細胞密度(図 4)はやや増加し、この傾向は側坐核、尾状核頭部、被殻吻側など線条体吻側で著しく、特に側坐核の大型神経細胞密度は対照例に比し軽度ではあるが明らかに増加していた($P < 0.05$)。

側坐核・尾状核・被殻におけるこれらの変化は、罹病期間が長いほど強い傾向が認められた。なお、一時期に精神分裂病と診断された症例 2 では、他の HC 病例と比較すると、側坐核の大型神経細胞密度は $4.8/\text{mm}^2$ と最も高値であり、小型神経細胞密度は $239/\text{mm}^2$ とやや高いが、S/L 比は 50 と他症例と同様に

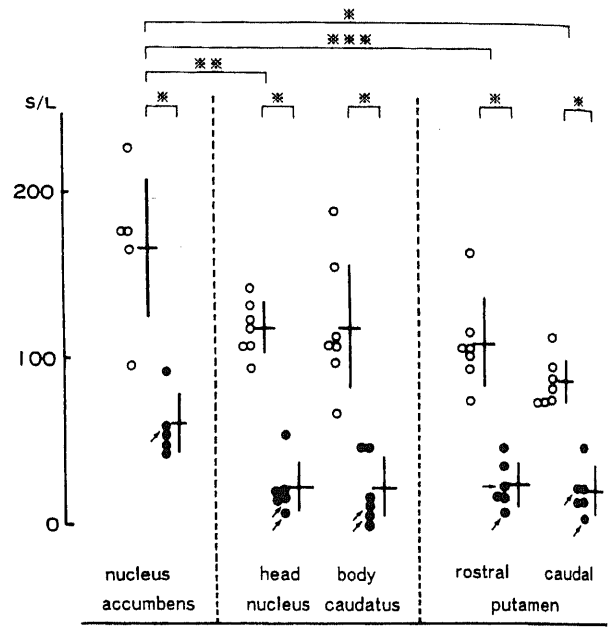


Fig. 5. The ratio of small to large striatal neurons (S/L) in the nucleus accumbens, caudate nucleus and putamen in controls and in Huntington's chorea. A definite neuronal loss is observed in the nucleus accumbens, as well as in the caudate-putamen, in Huntington's chorea. †, Mean \pm S. D.; ○, Control; ●, Huntington's chorea (Arrows indicate the cases with schizophrenia-like psychosis); *, $P < 0.05$; **, $P < 0.02$; ***, $P < 0.01$.

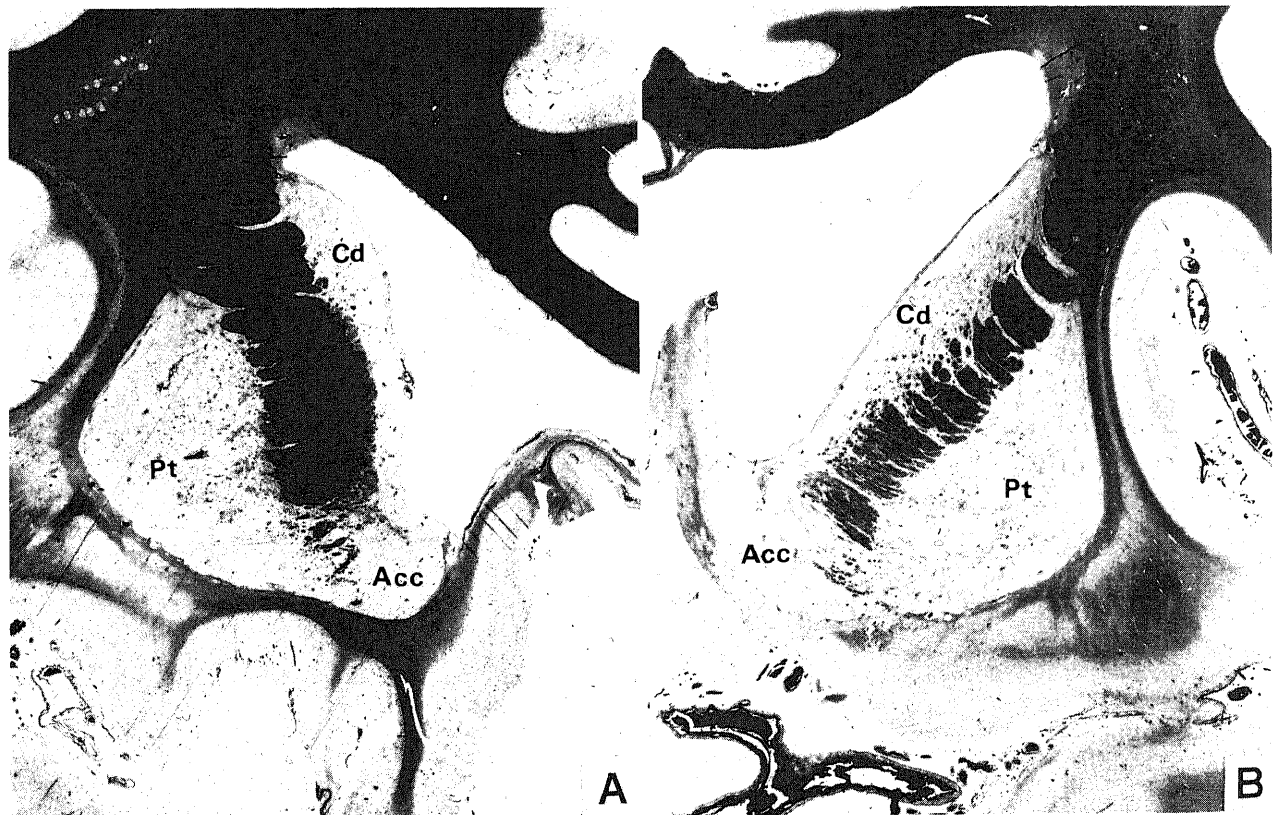


Fig. 6. Gross appearance of the striatum of Huntington's chorea. Note the apparent atrophy of the caudate nucleus and putamen, compared with the nucleus accumbens which looks macroscopically normal. A, Case HC-3 ($\times 4.0$); B, HC-2 ($\times 4.2$); K-B stain.

著明に低下しており、線維性グリオシスも認められた。若年型でやはり精神分裂病様症状を呈した症例1では、尾状核および被殻の萎縮が著明であり、側坐核の同定は困難であった。症例1, 2とも小型神経細胞密度と S/L 比の低下は他の HC 病と変わらなかったが、大型神経細胞密度は側坐核 (症例1), 尾状核・被殻で他の HC 病例に比し高い傾向があった。

以上の成績は、光顕上は一見変化が目立たない HC 病の側坐核においても、他の線条体と同様、小型神経細胞の明らかな脱落と軽度の線維性グリオシスなどの病理学的変化が生ずることを示している。

Ⅲ. HC 病における線条体以外の病理学的変化

(症例1および3~6に関する神経病理学的所見の詳細

は松下により報告²⁶⁾された。)

マイネルト基底核 Nucleus basalis of Meynert には症例5で僅かに萎縮性の神経細胞の散在を見るのみで、全症例で神経細胞の減少やグリオシスは認められなかった。淡蒼球では外節の軽度の神経細胞減少と線維性グリオシス、髄板の線維性グリオシスが観察されたが、内節での変化は比較的軽度であった。視床では正中中心核、内髄板核や外髄板核の星状膠細胞の増加をみたが神経細胞の変性は軽度であった。視床下部では神経細胞の萎縮や星状膠細胞の増生を示すものもあった。大脳皮質では全症例とも皮質幅は狭小化し、皮質全層、特に第3層、第5層、第6層を中心に、神経細胞の萎縮、変性、脱落を認めたがグリアの反応は乏しかった。脳重 700g と最も軽かった症例1では、神経細胞の変性・脱落が最も顕著であった。海馬、扁桃核などには大きな変化は認めなかった。大脳白質では、皮

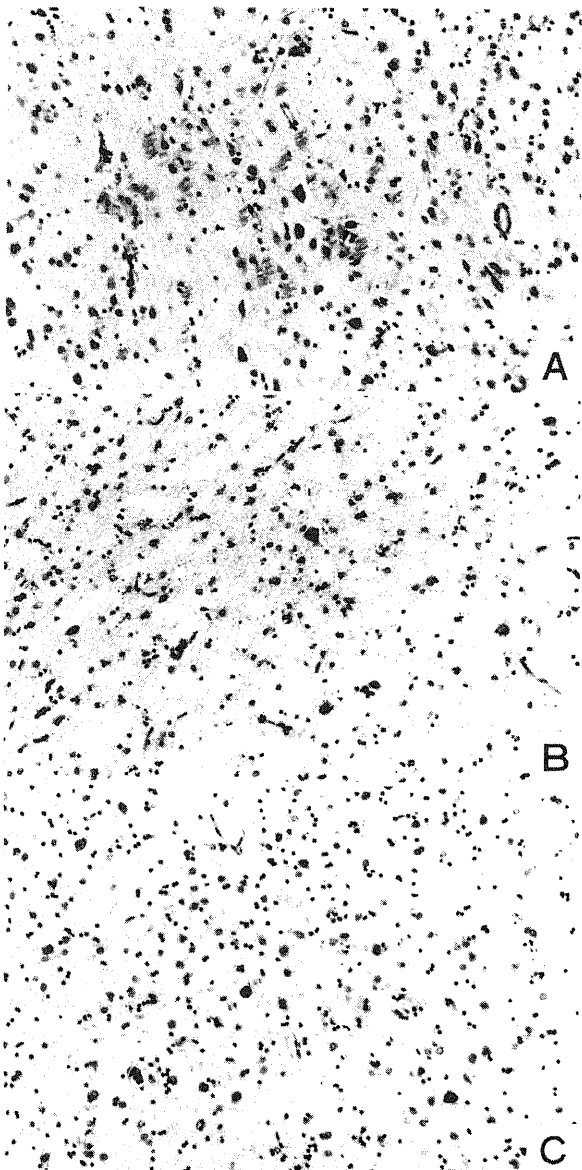


Fig. 7. Histology of the striatum of Huntington's chorea. The pictures show glial crowding and depopulation of the small striatal neurons in varying degrees; marked in the caudate nucleus (B), moderate in the putamen (C) and mild in the nucleus accumbens (A). Case H-2, K-B stain ($\times 50$).

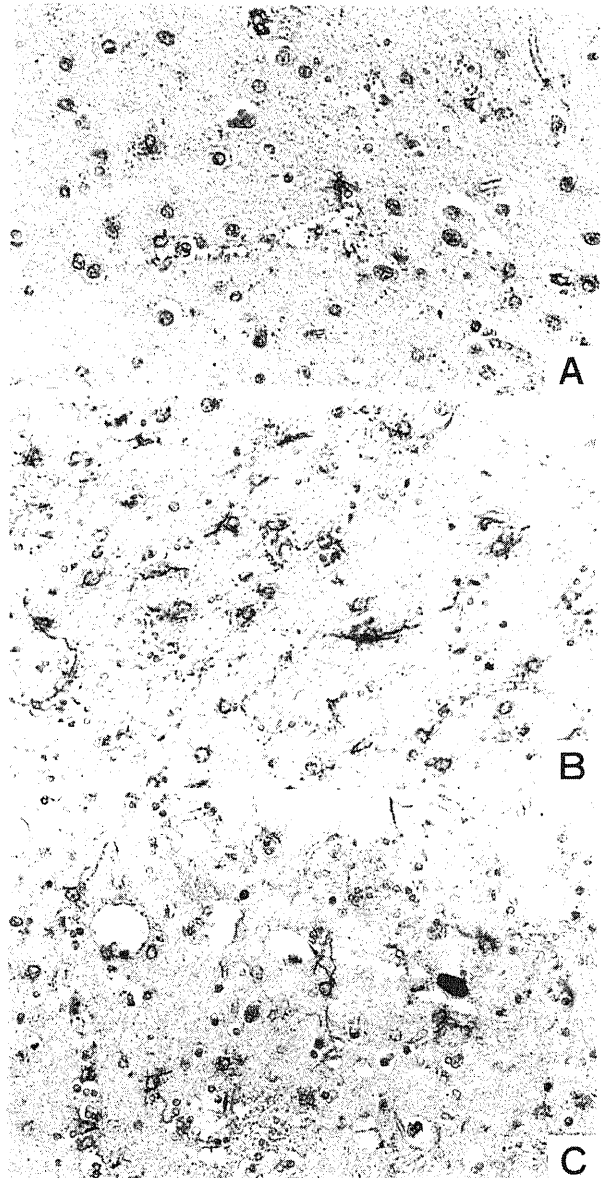


Fig. 8. Fibrillary gliosis in the striatum of Huntington's chorea. Proliferation of fibrillary astrocyte is marked in the caudate nucleus (B) and putamen (C), but mild in the nucleus accumbens (A). Case H-2, Holzer stain ($\times 100$).

質下白質、髄舌などで星状膠細胞や突起膠細胞の増加を認められたが、線維性グリオシスは認められなかった。深部白質には症例1を除き皮質下白質のような変化は認められなかった。小脳歯状核の神経細胞の萎縮を見る他には、小脳・脳幹には著変を認めなかった。全脳にわたり、老人斑、神経原線維変化やPick 嗜銀球などは認められなかった。

考 察

側坐核は発生学的には線条体の一部^{13)~16)}とされ、解剖学的にも新線条体に連続し¹⁷⁾、新線条体・黒質・大脳辺縁系などと線維連絡を有し^{15)37)~41)}、組織学的にも類似している^{42)~44)}。しかし、DA含有において新線条体と共通点を有している^{45)~47)}が、norepinephrine含有は尾状核に比し10倍高く⁴⁸⁾、DAの交替度 turnover rateは新線条体に比して亢進⁴⁹⁾しているなど、神経化学的には新線条体と態度を異にする点もみられる。しかも、両者を支配するDA作動性神経は、黒質(A9)から新線条体に向かう黒質・線条体ドーパミン作動系(nigrostriatal dopaminergic system, NSDS)と、中脳の腹側被蓋部(ventral tegmental area, A10)から側坐核を含む辺縁系に投射する中脳・辺縁ドーパミン作動系(mesolimbic dopaminergic system, MLDS)とで異なる³⁷⁾³⁸⁾⁴⁰⁾⁴⁶⁾⁴⁹⁾とされ、前者の障害は運動系に、後者の障害は行動異常の出現に関与する²⁵⁾と考えられている。近年、A9, A10の投射領域が重なること⁵⁰⁾、側坐核は嗅結節と共に新線条体が腹側へ進展した腹側線条体 ventral striatum¹⁷⁾としてとらえられるなどから、Björklundら⁵⁰⁾は、A9, A10から側坐核などに向かう中脳・線条体ドーパミン作動系(mesostriatal dopaminergic system, MSDS)と、A9内側部およびA10から中隔核・扁桃核・梨状葉・嗅内野などの辺縁系・古皮質や前頭葉などの新皮質に投射する中脳・辺縁・大脳皮質ドーパミン作動系(mesolimbocortical dopaminergic system, MLCDS)の存在を指摘している。また、組織学的には一様に見える線条体も神経化学的には均一ではなく、斑状部と基質部(patch-matrix)からなるモザイク構造を示すことが明らかにされ、腹側被蓋部(A10)からのDA作動性線維は新線条体腹内側の基質部(matrix)と側坐核に、黒質緻密帯の背側層(dorsal A9 cells)からのDA作動性線維は線条体基質部へ、黒質緻密帯腹側(ventral A9 cells)と網状帯腹側からのDA作動性線維は線条体の斑状区画部(patch compartment)に投射することなどが知られるようになった⁵¹⁾。

このように、側坐核と新線条体は種々の点で類似性を有しているが、両者間には明確な相違点も存在し、側坐核は、破壊による行動異常の出現²⁵⁾にみられるように機能的には辺縁系に近い性格を有し(辺縁線条体, limbic striatum²⁶⁾)、新線条体と辺縁系の中間的存在で両者を統合する^{52)~54)}との見方もなされている。

ヒト側坐核の詳細な解剖学的検討は十分ではないが、colliculus of caudate nucleus, nucleus accumbens septiなどと記載^{32)~34)}されている本核は、尾状核頭部と被殻の移行部の内側および嗅領傍野の上外方に位置し、前交連の前方を通る冠状断切片のK-B染色標本では比較的容易に同定しうる。

線条体の細胞構築は小型神経細胞と少数の大型神経細胞からなり、小型神経細胞は10~20 μ mで中型神経細胞とも記載され、Golgi法などにより棘の有無などから4種類に分類される⁵⁵⁾が、通常の染色法ではそれらの鑑別は困難であり本研究で

は小型神経細胞^{56)~58)}として一括して記載した。大型神経細胞は20~60 μ mでやはり有棘・無棘の2種類に分類される⁵⁹⁾が、小型神経細胞と同様一括して検討した。

さて、線条体の神経細胞密度に関する研究は、尾状核・被殻に対してはいくつか行われている。Namba⁵⁹⁾は大型神経細胞1コあたりの小型神経細胞数は線条体背部で約70、底部で約53であり線条体の部位により小型神経細胞密度が異なることを指摘している。Treff⁶⁰⁾はS/L比を52とし、Tabuchi⁶¹⁾はS/L比が270で大型神経細胞密度が吻側より尾側で高いことを指摘しているほか、Domら⁵⁶⁾は被殻のS/L比を145、Langeら⁵⁷⁾は線条体のS/L比を175と報告している。画像解析を用いた森村⁵⁸⁾の成績では尾状核(caudatum mediale)におけるS/L比は40.2であるという。

以上のように各報告により測定値に差があるが、これは標本の状態・検索される切片の厚さ・検鏡時の倍率・細胞の計測法や測定部位などの方法論的な差によると考えられる。例えば、Namba⁵⁹⁾は測定視野に1コの大神経細胞を含むように計測しているが、この場合はS/L比は当然小さくなる。また細胞数の計測に関しては検索する細胞が大きいほど、かつ用いられる標本が薄いほど計測誤差が大となる。さらに細胞密度を顕微鏡の視野内で二次元的に比較するの絶対的な容積細胞密度を求めるとのみに、示される数値の意味は異なってくる。後者の場合、脳の固定条件や萎縮による組織容積の減少がより大きい意味を持つてくるからであり、各種の補正⁵⁷⁾も試みられている。著者の成績は検鏡視野内の1mm²内の神経細胞密度を検討し、尾状核・被殻の小型神経細胞密度が234~261/mm²、S/L比が86~119の範囲にあることを示したが、この値は従来の各報告値をほぼ包含するものである。

以上の報告は主に尾状核・被殻における検討であり、側坐核の神経細胞密度に関する報告は検索した範囲内では見られない。著者の成績は、側坐核では小型神経細胞密度は315/mm²、S/L比も167と尾状核・被殻に比していずれも高値を示し、神経細胞密度の観点からは尾状核・被殻と明らかに異なることを示した。加えて、線条体では側坐核・尾状核・被殻の3者間のみならず、各々の核内においても部位別に細胞密度の差が存在することも明らかとなった。このことは定量的検討に際し若干の考慮が必要であることを示唆している。

HC病における線条体病変は本疾患における病理学的変化の主座をなし、小型神経細胞の変性・脱落を特徴とすることは従来から指摘されている^{1)~3)}。HC病における線条体小型神経細胞の減少は75~84%²⁾⁶²⁾などと報告されてきたが、定量的に検討した研究は多くはなく、また、側坐核の神経細胞の減少を定量的に明らかにした報告はみられない。Domら⁵⁶⁾は被殻の小型神経細胞には病型により程度には差があるが、HC病では対照例の18/22~1.8/22に減少(18.2~92%)とするとしている。Langeら⁵⁷⁾は線条体の小型神経細胞密度の減少は36%であるが大型神経細胞密度は上昇しており、S/L比は77%減少しているとしている。森村⁵⁸⁾は尾状核で検討し95.5~55.7%の減少を報告している。著者の成績では、尾状核の小型神経細胞は74~82%、被殻では70~82%減少し、側坐核においても約30%と比較的軽度であるが明らかに減少していた。

HC病における線条体大型神経細胞密度に関しては、高度進行例では減少する²³⁾が、通常は小型神経細胞に比して保たれるとされ、むしろその密度は増加しているように見える⁵⁶⁾⁵⁷⁾。固縮

型の HC 病では、大型神経細胞は減少する⁵⁶⁾とする報告と多動型の HC 病に比し保たれる⁵³⁾とする報告がある。著者の例は固縮型 HC 病例を含まないが、対照例に比して高値を示す例が多かった。これに関しては線条体のグリアの絶対数の増加がないことなどから、大型神経細胞密度の増加は絶対的な増加よりも、むしろ脳組織容積の減少を反映した相対的増加と解釈される^{56,57)}。

一般的に尾状核と被殻の移行部では病変は軽い²⁾とされているが、この移行部に隣接する側坐核は、光顕的には一見神経細胞がよく保たれているように見えるためか、従来 HC 病においてはあまり注目されていなかった。しかし、定量的に検討した著者の成績からは、対照例の側坐核では小型神経細胞密度と S/L 比は尾状核・被殻の両者に比して有意に高く、HC 病では小型神経細胞密度は対照例の約2/3に、S/L 比は約1/3に減少していることが明らかとなった。

HC 病の側坐核の大型神経細胞密度は、尾状核・被殻と同等あるいはそれ以上に増加しており、この変化は対照例に比較すると有意であった。大型神経細胞密度の増加を、大型神経細胞数の絶対的増加よりもむしろ脳組織容積の減少を反映した相対的増加^{56,57)}であるとするならば、小型神経細胞の脱落は S/L 比により正確に反映されると考えられる。HC 病の側坐核の小型神経細胞密度の減少の程度は、尾状核・被殻に比べ軽度であるが、S/L 比からみると HC 病の側坐核の小型神経細胞は対照例の約1/3に減少していることとなる。

以上のことから、HC 病の側坐核小型神経細胞は光顕上は一見保たれているように見えるが、これは生理的に存在する細胞密度の高さと病的過程に伴う組織容積減少の両者により修飾されたものであり、その絶対数は見かけ以上に減少していると考えられた。

症例 2, 4, 5 では小型神経細胞の減少に加えて側坐核のグリオースも観察された。定型的臨床像を呈しながらもその病理学的変化が軽度であった症例 6³⁵⁾では、定量的方法によりはじめて、尾状核・被殻のみならず側坐核にも小型神経細胞の脱落が明らかとなり、本症の病理学的検討に際して定量的方法が重要であることが示唆された。

HC 病の側坐核の病理学的変化に関する記載は極めて少なく、検索し得た範囲では、Escobar ら¹⁰⁾が、無動型舞踏病 *akinetic chorea* の 1 例で新線条体のみならず側坐核においても神経細胞の脱落とグリオースがあることを記載し、また Bots ら¹⁸⁾、Roos ら¹⁹⁾などが本核における軽度の神経細胞数の減少と星状膠細胞の相対的増加と共に、変性の初期像と考えられる核膜の切れ込み (*nuclear membrane indentation, NMI*) を報告している程度である。その点で、定量的観点から側坐核の小型神経細胞の脱落を確認した著者の成績は重要であると思われる。

ところで、HC 病における線条体の神経化学的变化に関しては多くの研究があり、DA 合成酵素である *tyrosine hydroxylase*²⁰⁾ や DA^{20,21)} の上昇、 γ -aminobutylic acid (GABA)^{64,65)}、GABA 受容体²⁴⁾、*choline acetyltransferase (CAT)*^{65,66)}、*glutamic acid decarboxylase*^{65,66)}、*substance P*^{67,68)}、*cholecystokinin*^{69,70)} や、*angiotensin converting enzyme (ACE)*²³⁾ などの減少、*somatostatin (SS)*^{71,72)}、*neurotensin*⁷³⁾ などの上昇などが指摘されている。側坐核においても、他の線条体と同様に、DA^{20,22)} や SS²²⁾ の上昇、CAT²¹⁾、ACE²³⁾ や GABA 受容体²⁴⁾ などの減少が

報告されている。このような神経化学的变化の報告は、病理学的変化が乏しいとされてきた本核においても病的過程が存在することを示唆し、著者の成績が示した本核の病理学的変化を支持するものと考えられる。

さて、大脳皮質病変は線条体病変とともに HC 病の病理学的特徴の一つであり、本症の痴呆症状に対応する病理学的変化と従来みなされてきた。しかし、最近、本症にみられる痴呆症状の特徴はアルツハイマー型痴呆などでみられる皮質性痴呆とは臨床像が異なり、むしろ進行性核上性麻痺などにみられる皮質下性痴呆⁴¹⁻⁴³⁾の特徴を有することが明らかになっている。皮質下性痴呆は失念、思考過程緩慢化、感情・人格障害や獲得した知識の使用能力の障害など精神機能の緩慢化を基本症状とするものであり、基底核、視床、脳幹吻側部の諸核などの皮質下核病変に伴うとされている。HC 病では痴呆の程度と大脳(主に前頭葉)皮質病変が必ずしも相関せず⁶⁾、*Fluorodeoxyglucose* を用いた研究では大脳皮質の脳代謝は正常であるが尾状核で著明な低下を認める⁷⁴⁾などの点からも、本症にみられる知的機能の低下は皮質下性と考えられている。アルツハイマー型痴呆で認められているマイネルト基底核の病理学的変化も HC 病では認められない⁷⁵⁾。著者の症例でもマイネルト基底核、海馬、扁桃核などには著明な変化は認められなかった。

一方、HC 病では痴呆に加えて人格変化・行動異常など精神分裂病様の症状を伴う⁴⁹⁾⁻¹²⁾こともよく知られているが、このような症状の成因に関しては不明であり、その病理学的背景も明らかにされていない。最近、精神分裂病と DA 作動系の異常や大脳辺縁系との関連²⁶⁾⁻²⁹⁾が注目され、精神分裂病の側坐核で DA の有意な上昇²⁸⁾、DA 受容体感受性の亢進²⁹⁾や DA 受容体の増加³⁰⁾などが報告されている。さらに、生前精神分裂病と誤診された Escobar ら¹⁰⁾の HC 病症例では側坐核の病変が記載されていることも興味深い。著者の症例 2 は、17才時に精神分裂病と誤診される精神症状で発症し、37才で舞踏病運動が加わり 50才で死亡した例であるが、本症例でも側坐核の小型神経細胞の脱落と軽度の線維性グリオースが認められた。本症例の小型神経細胞密度の低下は他の HC 病症例に比して軽度であるが、大型神経細胞密度の上昇は最も著明で、S/L 比は他の HC 病例と同程度に低値を示した。このことは他の HC 病症例以上に本例の側坐核の萎縮が強い可能性を示唆し、特異な精神症状とのなんらかの関連を考えさせる。なお、若年で精神分裂病様症状で発症した症例 1 では、線条体を含め全脳にわたり萎縮が著明で側坐核は同定できなかったが、尾状核・被殻においては大型神経細胞密度はいずれも他の HC 病例に比し高値を示す傾向があった。

前述したように、側坐核は線条体と辺縁系の中間的存在^{25,52)-54)}であり、MLDS あるいは MSDS の一部を構成し^{37)-40,48,49)}、その破壊により行動異常を呈する²⁵⁾ことが示されている。精神分裂病における DA 代謝異常²⁶⁾⁻²⁹⁾、精神分裂病の側坐核の DA 異常²⁸⁾⁻³⁰⁾、さらに、精神分裂病様症状を呈した HC 病における側坐核病変の存在¹⁰⁾などの知見は、HC 病における精神症状や行動異常の一部には、従来指摘されている新線条体や大脳皮質病変の他に、側坐核を含む MLDS あるいは MSDS の異常が関与している可能性を示唆している。HC 病における本核の神経細胞脱落を認めた著者の成績は、このことを形態学的観点から支持するものと考えられる。

本研究の結果から HC 病の側坐核における小型神経細胞脱落

が明らかとなったが、その程度は生理的に存在する尾状核・被殻との細胞密度差を勘案しても軽く、またグリアの反応もはるかに軽度であるなど、側坐核が尾状核・被殻などとは若干態度を異にする点も同時に示された。このような NSDS と MLDS あるいは MSDS の病理学的変化の差異が HC 病において本質的な意義を有するか否かに関しては、今後精神症状を含む本症の臨床像と側坐核を含めた MLDS, MSDS の異常について、さらに詳細な臨床的・病理学的・神経化学的研究が必要である。

結 論

6例の Huntington 舞踏病 (HC 病) および正常対照例 7例の剖検脳において、側坐核、尾状核および被殻の神経細胞数を定量的に検討し以下の結果を得た。

1. 対照例の線条体内には神経細胞密度の分布に差異が存在し、側坐核では尾状核・被殻に比し小型神経細胞密度および小型/大型神経細胞密度 (S/L) 比が大であった。

2. HC 病の側坐核の小型神経細胞密度は対照例の約2/3に、S/L 比は約1/3に減少し、大型神経細胞密度は増加していた。線維性グリオーシスも認められた。尾状核および被殻の小型神経細胞脱落は側坐核に比してより著明で、線維性グリオーシスもより高度であった。

3. 以上から、従来、病理学的変化が乏しいとされ、光顕的に一見神経細胞が保たれているようにみえる HC 病の側坐核の病理像は、生理的に存在する細胞密度差と病的過程による組織容積の縮小により修飾されたものであり、定量的観点から検討すると小型神経細胞は有意に減少していることが明らかとなった。

4. 側坐核 (辺縁線条体) の臨床的意義を考察し、本疾患における精神症状の発現の一部に本核を含む mesolimbic あるいは mesostriatal dopaminergic system の異常が関与する可能性を指摘した。

謝 辞

稿を終えるに臨み、御指導・御校閲を賜りました金沢大学第二内科竹田亮祐教授、直接御指導・御教授賜りました東京大学精神科松下正明教授、横浜市立大学精神科小阪憲司教授に深甚の謝意を表します。本研究に際し、標本作成並びに写真撮影に関し多大のご協力を頂きました東京都精神医学総合研究所神経病理学研究室および写真室の各位、また、剖検脳の検索の機会を与えて頂きました東京都立松沢病院の各位に心から感謝の意を表します。

なお本論文の要旨は、第9回国際神経病理学会(1982、ウイーン)において発表した。

文 献

- 1) **Huntington, G.**: On chorea. *Med. Surg. Rep.*, **26**, 317-321 (1872). *Reproduced in* A. Barbeau, T. N. Chase & G. W. Paulson (eds.), *Advances in Neurology*, vol. 1, 1st ed., p33-39, Raven Press, New York, 1973.
- 2) **MaCaughy, W. T.**: The pathologic spectrum of Huntington's chorea. *J. Nerv. Ment. Dis.*, **133**, 91-103 (1961).
- 3) **Bruyn, G.**: Huntington's chorea: A historical, clinical and laboratory synopsis. *In* P. Vinken, & G. Bruyn (eds.), *Handbook of Clinical Neurology*, vol. 6, 1st ed., p298-378, North-Holland Publishing, Amsterdam, 1968.
- 4) **McHugh, P. R. & Folstein, M. F.**: Psychiatric

syndromes of Huntington's chorea: A clinical and phenomenologic study. *In* D. F. Benson & D. Blumer (eds.), *Psychiatric Aspects of Neurologic Disease*, 1st ed., p267-285, Grune & Stratton Inc, New York, 1975.

5) **Albert, M. L., Feldman, R. G. & Willis, A. L.**: The 'subcortical dementia' of progressive supranuclear palsy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.*, **37**, 121-130 (1974).

6) **Cummings, J. L. & Benson, D. F.**: Subcortical dementia. Review of an emerging concept. *Arch. Neurol.*, **41**, 874-879 (1984).

7) 松下正明: 皮質下性痴呆—老年期の痴呆の分類をめぐって—。老年精神医, **1**, 172-180 (1984).

8) **Dresse, M. J. & Netzkly, M. G.**: Degenerative disorders of the basal ganglia. *In* J. Minckler (ed.), *Pathology of the Nervous System*, vol. 1, 1st ed., p1185-1204, McGraw-Hill, New York, 1968.

9) **Garron, D. C.**: Huntington's chorea and schizophrenia. *In* A. Barbeau, T. N. Chase & G. W. Paulson (eds.), *Advances in Neurology*, vol. 1, 1st ed., p729-734, Raven Press, New York, 1973.

10) **Escobar, A. & Nieto, D.**: Some considerations on the clinical and pathological findings in akinetic chorea. *In* A. Barbeau, T. N. Chase & G. W. Paulson (eds.), *Advances in Neurology*, vol. 1, 1st ed., p427-437, Raven Press, New York, 1973.

11) 三好功峰, 太田幸雄, 錦織 荘, 元村 宏, 林 三郎, 守田嘉男: ハンチントン舞踏病の精神症状について。兵庫医科大誌, **3**, 220-228 (1975).

12) 小阪憲司: Huntington 舞踏病と痴呆。神経内科, **24**, 9-15 (1986).

13) **Ariëns Kappers, C. U. & Theunissen, W. F.**: Die Phylogenese des Rhinencephalus, des Corpus Striatum und Vorderhirncommissuren. *Folia Neurol.*, **1**, 173-288 (1907).

14) **Brand, S. & Rakic, P.**: Neurogenesis of the nucleus accumbens septi and neighboring septal nuclei in the rhesus monkey: A combined [³H] thymidine and electron microscopic study. *Neuroscience*, **5**, 2125-2138 (1980).

15) **Swanson, L. W. & Cowen, W. M.**: A note on the connection and development of the nucleus accumbens. *Brain Res.*, **92**, 324-330 (1975).

16) **Nieuwenhuys, R.**: Aspects of morphology of the striatum. *In* A. R. Cools, A. H. M. Lohman & J. H. L. den Bercken (eds.), *Psychobiology of the Striatum*, 1st ed., p1-20, Elsevier/North Holland and Biochemical Press, Amsterdam, 1977.

17) **Heimer, L., Alheid, G. F. & Zanzorsky L.**: Basal ganglia. *In* G. Paxing (ed.), *The Rat Nervous System*, vol. 1. Forebrain and Midbrain, 1st ed., p37-86, Academic Press, New York, 1985.

18) **Bots, G. Th. A. M. & Bruyn, G. W.**: Neuropathological changes of the nucleus accumbens in Huntington's chorea. *Acta Neuropathol.*, **55**, 21-22 (1981).

19) **Roos, R. A. C. & Bots, G. Th. A. M.**: Nuclear membrane indentations in Huntington's chorea. *J. Neurol.*

- Sci., 61, 37-47 (1983).
- 20) Bird, E. D.: Chemical pathology of Huntington's disease. *Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 20, 533-551 (1980).
- 21) Spokes, E. G. S.: Neurochemical alterations in Huntington's chorea: A study of post-mortem brain tissue. *Brain*, 103, 179-210 (1980).
- 22) Beal, M. F., Bird, E. D., Langlais, P. J. & Martin, J. B.: Somatostatin is increased in the nucleus accumbens in Huntington's disease. *Neurology*, 34, 663-666 (1984).
- 23) Arregui, A., Bennet Jr, J., Bird, E. D., Yamamura, H. D., Iverson, L. L. & Snyder, S. H.: Huntington's chorea: Selective depletion of activity of angiotensin-converting enzyme in the corpus striatum. *Ann. Neurol.*, 2, 294-298 (1979).
- 24) Van Ness, P. C., Watkins, A. E., Bergman, M. O., Tourtellotte, W. W. & Olsen, R. W.: γ -Aminobutylic acid receptors in normal human brain and Huntington disease. *Neurology*, 32, 63-68 (1982).
- 25) Lorens, S. A., Sorenson, J. P. & Harvev, J. A.: Lesions in the nuclei accumbens septi of the rat: Behavioral and neurochemical effects. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 73, 284-290 (1970).
- 26) Stevens, J. R.: An anatomy of schizophrenia? *Arch. Gen. Psychiatr.*, 29, 177-189 (1973).
- 27) Lidsky, T. I., Weinhold, P. M. & Levine, F. M.: Implications of basal ganglionic dysfunction for schizophrenia. *Biol. Psychiatr.*, 14, 3-12 (1979).
- 28) Bird, E. D., Spokes, E. G., Barnes, J., Mackey, A. V. P., Iverson, L. L. & Shepherd, M.: Increased brain dopamine and reduced glutamic acid decarboxylase and choline acetyltransferase activity in schizophrenia and related psychosis. *Lancet*, 2, 1157-1159 (1977).
- 29) Owen, F., Cross, A. J., Crow, T. J., Longden, A., Poulter, M. & Riley, G. J.: Increased dopamine receptor sensitivity in schizophrenia. *Lancet*, 2, 221-225 (1978).
- 30) Mackay, A. V. P., Iverson, L. L., Rossor, M., Spokes, E., Bird, E., Arregui, A., Creese, I. & Snyder, S. H.: Increased brain dopamine and dopamine receptors in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatr.*, 39, 991-997 (1982).
- 31) 武谷止孝: 中枢神経の正常組織学の概要. 神経病理組織学入門, 第1版, 13-75頁, 医学書院, 東京, 1970.
- 32) DeArmond, S. J., Fusco, M. M. & Dewey, M. M.: Structure of the Human Brain. A Photographic Atlas. 1st ed., p104-105. Oxford Univ. Press, New York, 1975.
- 33) Zuleger, S. & Staubesand, J.: Atlas of the Central Nervous System in Sectional Planes. Selected Myelin Stained Sections of the Human Brain and Spinal Cord. 1st ed., p48. Urban & Schwarzenberg, Baltimore-Munich, 1977.
- 34) Hausman, L.: Atlases of the Spinal Cord and Brainstem and the Forebrain. Atlas I and IV. 西村書店, 新潟, 1981. 小宅洋訳: 中枢神経図譜, 第1版, p66-67.
- 35) 内山伸治, 小阪憲司, 松下正明, 小柳新策: 定型的症状を呈しながら線条体病変が軽度であった Huntington 舞踏病の1例—他の5症例との尾状核, 被殻, 側坐核の神経細胞の定量的比較—. 神経病理学, suppl. 2, 65-71 (1984).
- 36) 松下正明, 小阪憲司, 内山伸治, 小柳新策, 石井 毅, 花輪昭太郎, 高橋 克, 坂本皓哉: ハンチントン舞踏病の神経病理—線条体および大脳皮質—白質病変など線条体以外の変化をめぐって—. 神経病理学, suppl. 2, 81-91 (1984).
- 37) Andén, N-E., Dahlström, A., Fuxe, K., Larsson, K., Olson, L. & Ungerstedt, U.: Ascending monoamine neurons to the telencephalon and diencephalon. *Acta Physiol. Scand.*, 67, 313-326 (1966).
- 38) Koikegami, H., Hirata, Y. & Oguma, J.: Studies on the paralimbic brain structures. I. Definition and delimitation of the paralimbic brain structures and some experiments on the nucleus accumbens. *Folia Psychiatr. Neurol. Jpn.*, 21, 151-180 (1967).
- 39) Powell, E. W. & Leman, R. B.: Connections of the nucleus accumbens. *Brain Res.*, 105, 389-403 (1976).
- 40) Nauta, W. J. H., Smith, G. P., Faull, R. L. M. & Domesick, V. B.: Efferent connections and nigral afferents of the nucleus accumbens septi in the rat. *Neuroscience*, 3, 385-401 (1978).
- 41) Groenewegen, H. J., Becker, N. E. H. M. & Lohman, A. H. M.: Subcortical afferents of the nucleus accumbens septi in the rat, studied with retrograde axonal transport of horseradish peroxidase and bisbenzimid. *Neuroscience*, 5, 1903-1916 (1980).
- 42) Gurdjian, E. S.: The corpus striatum of the rat. Studies on the brain of the rats. No. 3. *J. Comp. Neurol.*, 45, 249-281 (1928).
- 43) Smith, O. C.: The corpus striatum, amygdala and stria terminalis of tamandura tetradactyla. *J. Comp. Neurol.*, 51, 65-127 (1930).
- 44) Lauer, E. W.: The nuclear pattern and fiber connections of certain basal telencephalic centers in the macaque. *J. Comp. Neurol.*, 82, 215-254 (1945).
- 45) Farley, I. J., Price, K. S. & Hornykiewicz, O.: Dopamine in the limbic regions of the human brain: Normal and abnormal. In E. Costa & G. L. Gessa (eds.), *Advances in Biochemical Psychopharmacology*, vol. 16. 1st ed., p57-64. Raven Press, New York, 1977.
- 46) Spokes E. G. S.: An analysis of factors influencing measurements of dopamine, noradrenaline, glutamate decarboxylase and choline acetylase in human post-mortem brain tissue. *Brain*, 102, 333-346 (1979).
- 47) Walsh, F. X., Stevens, T. J., Langlais, P. J. & Bird, E. D.: Dopamine and homovanillic acid concentrations in striatal limbic regions of human brain. *Ann. Neurol.*, 12, 52-55 (1982).
- 48) McGeer, P. L., McGeer, E. G. & Hattori, T.: Dopamine-acetylcholine-GABA neuronal linkages in the extrapyramidal and limbic systems. In E. Costa & G. L. Gessa (eds.), *Advances in Biochemical Psychopharmacology*, vol. 16, 1st ed., p397-407, Raven Press, New York, 1977.
- 49) Ungerstedt, U.: Stereotaxic mapping of the monoamine pathways in the rat brain. *Acta Physiol. Scand.*, suppl.,

- 367, 1-48 (1971).
- 50) **Björklund, A. & Lindvall, O.**: Dopamine-containing systems in the CNS. *In* A. Björklund & T. Hökfelt (eds.), *Handbook of Chemical Neuroanatomy*, vol. 2, 1st ed., p55-122, Elsevier, Amsterdam, 1984.
- 51) **Gerfen, C. R., Herkenham, M. & Thibault, J.**: The neostriatal mosaic: II. Patch-and matrix-directed mesostriatal dopaminergic and non-dopaminergic systems. *J. Neurosci.*, 7, 3915-3934 (1987).
- 52) **Conrad, L. C. & Praff, D. W.**: Autoradiographic tracing of nucleus accumbens efferents in the rat. *Brain Res.*, 113, 589-596 (1976).
- 53) **Williams, D. J., Crossman, A. R. & Slater, P.**: The efferent projections of the nucleus accumbens in the rat. *Brain Res.*, 130, 217-227 (1977).
- 54) **Newman, R. & Winans, S. S.**: An experimental study of the ventral striatum of the golden hamster. I. Neuronal connections of the nucleus accumbens. *J. Comp. Neurol.*, 191, 167-192 (1980).
- 55) 遠山正彌: 大脳基底核. 化学の神経機能解剖学. (遠山正彌, 塩谷弥兵衛編), 第1版, 319-338頁, 厚生社, 大阪, 1987.
- 56) **Dom, R., Baro, F. & Bruchner, J. M.**: A cytometric study of the putamen in different types of Huntington's chorea. *In* A. Barbeau, T. N. Chase & G. W. Paulson (eds.), *Advances in Neurology*, vol. 1, 1st ed., p369-386, Raven Press, New York, 1973.
- 57) **Lange, H., Thorner, G., Hope, A. & Schroder, K. F.**: Morphometric studies of the neuropathological changes in choreatic diseases. *J. Neurol. Sci.*, 28, 401-425 (1976).
- 58) 森村安史: 画像解析を用いた Huntington 病における細胞計測の研究. *神経病理学*, 5, 359-375 (1984).
- 59) **Namba, M.**: Cytoarchitectonischen Untersuchungen am Striatum. *J. Hirnforsch.*, 3, 24-48 (1957).
- 60) **Treff, W. M.**: Numerische und Volumenzelldichte im Caudatum Mediale: Mit besonderer Berücksichtigung des quantitativen Auswertungsfehlers bei Zellzählung. *Prog. Brain Res.*, 6, 139-146 (1964).
- 61) **Tabuchi, K.**: Zytoarchitektonische Untersuchung des Corpus Striatum beim Menschen. *J. Hirnforsch.*, 11, 325-332 (1969).
- 62) **Dunlop, C. B.**: Pathologic changes in Huntington's chorea. *Arch. Neurol. Psychiatr.*, 18, 867-943 (1927).
- 63) **Buginani, P., Tabaton, M. & Cammarata, S.**: Huntington's disease: Survival of large striatal neurons in the rigid variant. *Ann. Neurol.*, 15, 154-156 (1984).
- 64) **Perry, T. L., Hansen, S. & Kloster, M.**: Huntington chorea. Deficiency of γ -aminobutylic acid in brain. *N. Engl. J. Med.*, 288, 337-342 (1973).
- 65) **Bird, E. D. & Iverson, L. L.**: Huntington's chorea: Postmortem measurement of glutamic acid decarboxylase, choline acetyltransferase and dopamine in basal ganglia. *Brain*, 97, 457-472 (1974).
- 66) **Bird, E. D.**: Reduced glutamic-acid-decarboxylase activity of post-mortem brain in Huntington's chorea. *Lancet*, 1, 1090-1092 (1973).
- 67) **Gale, J. S., Bird, E. D., Spokes, E. G. S., Iverson, L. L. & Jessell, T.**: Human brain substance P: Distribution in controls and Huntington's chorea. *J. Neurochem.*, 30, 633-634 (1978).
- 68) **Emson, P. C., Arregui, A., Clement-Jones, V., Sandberg, B. F. B. & Rosser, M.**: Regional distribution of methionine-enkephalin and substance P-like immunoreactivity in normal human brain and in Huntington's disease. *Brain Res.*, 199, 147-160 (1980).
- 69) **Emson, P. C., Rehfeld, J. F., Langevin, H. & Rosser, M.**: Reduction in cholecystokinin-like immunoreactivity in the basal ganglia in Huntington's disease. *Brain Res.*, 198, 497-500 (1980).
- 70) **Hayes, S. E., Goodwin, F. K. & Paul, S. M.**: Cholecystokinin receptors are decreased in basal ganglia and cerebral cortex of Huntington's disease. *Brain Res.*, 225, 452-456 (1981).
- 71) **Cooper, P., Fernstrom, M. H., Rorstad, O. P., Leeman, S. E. & Martin, J. B.**: The regional distribution of somatostatin, substance P and neurotensin in human brain. *Brain Res.*, 218, 219-232 (1981).
- 72) **Aronin, N., Cooper, P. E., Lorenz, L. J., Edward, B. S., Bird, E. D., Sager, S. M., Leeman, S. E. & Martin, J. B.**: Somatostatin is increased in the basal ganglia in Huntington disease. *Ann. Neurol.*, 13, 519-526 (1983).
- 73) **Nemeroff, C. B., Youngblood, W. W., Manberg, P. J., Prange, A. J. & Kizer, J. S.**: Regional brain concentration of neuropeptide in Huntington's chorea and schizophrenia. *Science*, 221, 972-975 (1983).
- 74) **Kuhl, D. E., Phelps, M. E., Markham, C. H., Metter, E. J., Riege, W. H. & Winter, J.**: Cerebral metabolism and atrophy in Huntington's disease determined by ^{18}F FDG and computed tomographic scan. *Ann. Neurol.*, 12, 425-434 (1982).
- 75) **Clark, A. W., Parhad, I. M., Folstein, S. E., Whitehouse, P. J., Hedreen, J. C., Price, D. L. & Chase, G. A.**: The nucleus basalis in Huntington's disease. *Neurology*, 33, 1262-1267 (1983).

Neuronal Depopulation in the Nucleus Accumbens in Huntington's Chorea Shinji Uchiyama, Department of Internal Medicine (II), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920—J. *Juzen Med Soc.*, 101, 254—265 (1992)

Key words nucleus accumbens, Huntington's chorea, neuronal loss, mesolimbic dopaminergic system, schizophrenia-like symptom

Abstract

In the neuropathology of Huntington's chorea (HC), of which striatal degeneration is one of the main features, little attention has been paid to that part of the striatum called the nucleus accumbens (Acc). This nucleus constitutes a part of the mesolimbic dopaminergic system (MLDS) or mesostriatal dopaminergic system (MSDS) as the ventral striatum, and is assumed to be a functional intermediate between the striatum and the limbic system. Recently, several neurochemical alterations have been reported on this nucleus and related dopaminergic neuron systems in cases of HC and schizophrenia, suggesting that the pathology of the Acc needs to be re-examined. Hence, the author, from a cytometric point of view, has focused considerable attention on the clinicopathology of this nucleus, "the limbic striatum" in HC. In 6 brains with HC and 7 control brains, numerical cell densities for each of the large and small striatal neurons, and also the ratio of small to large striatal neurons (S/L) in the Acc, caudate nucleus and putamen were determined. Although the cytoarchitectural features of the control brains, were considered to be identical in the three striatal subdivisions, a quantitative analysis revealed that the neuronal density of the small striatal neurons were higher in the Acc than in the other two structures. In cases of HC, the caudate-putamen showed a remarkable depopulation in the small striatal neurons, a mild increase in the large striatal neurons and a significant decrease in the S/L ratio. In the Acc, the small neuronal depopulation was less than in the caudate-putamen, but it was statistically significant when compared with the controls. The relative increase in the large striatal neurons, and the resulting low S/L ratio, around one third that of the control brains, suggested the presence of a definite neuronal depopulation as well as tissue shrinkage. Astrocytic proliferation was also observed in the Acc of several cases with HC, although it was relatively mild when compared with the prominent gliosis of the caudate-putamen. The results disclosed that the Acc, as well as the neostriatum, was affected by HC. It is well known that schizophrenia-like symptoms are among the definitive clinical features of various psychiatric symptoms including dementia in HC. Considering the poor correlation between the severity of psychiatric symptoms and the degree of cerebral cortical degeneration in HC, and in view of the disorders in the dopaminergic neuron systems in schizophrenia, some of the psychiatric problems of this disease may be attributable to the degeneration of the MLDS or MSDS, including the nucleus accumbens.