

遺伝性失調症の小脳遠心路・基底核病変について： オリブ橋小脳萎縮症との比較研究

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/9058

遺伝性失調症の小脳遠心路・基底核病変について

—オリブ橋小脳萎縮症との比較研究—

金沢大学医学部神経精神医学教室（主任：山口成良教授）

松 原 六 郎

（昭和58年2月9日受付）

脊髄小脳変性症における小脳遠心路および錐体外路系の病理学的変化を明確にするために、3例の遺伝性失調症の症例と3例の孤発性のオリブ橋小脳萎縮症例を臨床病理学的に検討した。遺伝性失調症の3例は常染色体優性遺伝の家系の症例で、このうち2例は兄弟例であった。これらの症例には進行性の運動失調や構音障害の他に、外眼筋麻痺、注視眼振、舌萎縮、嚥下困難、四肢腱反射亢進、病的反射、知覚障害などの特徴的な症状が認められた。小脳系の主病変は旧小脳との関係が深い背核、副楔状束核、脊髄小脳路に認められた。その他、前庭神経核、脳幹や脊髄の運動ニューロン、知覚神経路も変性に陥っていた。また、これらの症例には錐体外路症状も認められ、3例とも筋強剛を示し、弟例にはアテトーゼも出現していた。症状に対応した脳病理所見として、歯状核、上小脳脚、黒質、淡蒼球に変性が認められた。また、被殻の大神経細胞も減少していた。視床下核の病変は顕著ではなかった。アテトーゼを示した弟例では橋被蓋が扁平化していた。オリブ橋小脳萎縮症の3例は、臨床的には運動失調、種々の自律神経障害に加えて、筋強剛や振戦などの錐体外路症状を伴っていて、典型的な多系統萎縮症の所見を呈していた。組織所見では、典型的なオリブ橋小脳萎縮病変に加えて、黒質や被殻も変性に陥っていたが小脳遠心路はよく保たれていた。これらの所見より、遺伝性失調症はオリブ橋小脳萎縮症と異なり、小脳遠心路に顕著な病変を有し、いわゆる dentatorubropallidolusian atrophy に近縁な病態であることを示した。

Key words Spinocerebellar degeneration, Olivopontocerebellar atrophy, Hereditary ataxia, Multiple system atrophy, Dentatorubropallidolusian atrophy.

1893年 Pierre Marie¹⁾はそれまでに報告された遺伝性または家族性の脊髄小脳変性症の症例をまとめ、Friedreichの報告例²⁾とは異った臨床的特徴を示す一群が存在することを指摘した。すなわち、Friedreich病は同胞に集族して発生するのに対して、親から子へと遺伝的に伝えられ、また、発病年齢は思春期以後と比較的遅い、さらにFriedreich病では腱反射が減弱または消失するのに対して、Marieの症例では亢進するか、少なくとも保たれている。しかし、Marieが *hérédod-ataxie cérébelleuse* としてまとめたこの一群の中に複数の病態または疾患が含まれていることを Dejerine³⁾や Holmes⁴⁾が指摘して以来、いわゆる Marie 病という単

一の疾患は存在しないとする立場の研究者^{5)~7)}が多い。

現在の脊髄小脳変性症の分類は主として遺伝負因の有無と小脳結合線維および小脳の病変分布によってなされている。そして、このうち遺伝性のものとして、1) 脊髄後索と脊髄小脳路系に主病変を有する Friedreich 病⁸⁾、2) 脊髄小脳路、オリブ小脳路、橋小脳路および小脳皮質がともに変性する Menzel 型⁹⁾、3) オリブ小脳路と小脳皮質が変性する Holmes 型¹⁰⁾、4) 小脳遠心路に主病変のある変性型 ミオクロウスム てんかんや *dyssynergia cerebellaris myoclonica*¹¹⁾などが確立されている。しかし、Marieが引用した症例の、その後の検索で、上述のどの分類にも入れること

On the Lesions of Cerebellifugal Tract and Basal Ganglia in Hereditary Ataxia: A Comparative Study with Olivopontocerebellar Atrophy. **Rokuro Matsubara**, Department of Neuropsychiatry (Director: Prof. N. Yamaguchi), School of Medicine, Kanazawa University.

のできない症例があることが明らかになった。それは Brown¹²⁾と Klippelら¹³⁾が報告した家系に初めに認められたもので、小脳求心系病変は脊髄小脳路系に比較的限局しており、オリブ小脳路、橋小脳路および小脳皮質が保たれている点で上記の2)3)4)のいずれとも異っている。倉知ら¹⁴⁾は同様の剖検例を検討し、このような症例では、小脳系病変の主座が旧小脳求心路および旧小脳皮質にあることを見だし、「旧小脳求心型」というカテゴリーを提唱した。

「脊髄小脳変性症」とは、小脳求心路、小脳皮質、小脳遠心路など、小脳結合線維および小脳に病変を有する疾患群を総称したものと定義されるが、病変が錐体外路系、自律神経系、知覚神経路、錐体路などにもおよぶことは周知のとおりである¹⁵⁻¹⁶⁾。Grahamと Oppenheimer¹⁷⁾の多系統萎縮症 (multiple system atrophy)もその代表で、オリブ橋小脳萎縮症 (olivopontocerebellar atrophy, 以下 OPCA), Shy-Drager 症候群、線条体黒質変性症 (striatonigral degeneration)が互いに重複した症例の一群に用いられているカテゴリーである。平山¹⁸⁻¹⁹⁾はこの多系統萎縮症以外の病態にも小脳系と基底核の双方に病変が生じる例があることに注目し、小脳錐体外路系統変性症 (cerebello-extrapyramidal system degeneration) という用語を提唱した。そして、代表的な病態として、多系統萎縮症に加えて、Menzel 型遺伝性失調症、Westphal-Strümpel 仮性硬化症、さらには dys synergy cerebellaris myoclonica や dentatorubropallidolusian atrophy (以下 DRPLA) に代表される歯状核遠心系淡蒼球ルイ体連合変性などを掲げている。その他、Friedreich 病²⁰⁾、Holmes 型遺伝性失調症²¹⁾でも基底核病変を合併した症例が報告されている。また、Friedreich 病、Menzel 型、Holmes 型の遺伝性失調症においては小脳遠心路変性が合併した例も報告されている。

この論文では、遺伝性失調症の多発地区²²⁾に認められた旧小脳求心型遺伝性失調症の3剖検例を対象に、とくにその小脳遠心路および基底核病変について報告し、小脳錐体外路系統変性症の代表である OPCA の3剖検例と比較検討した結果を報告する。

対象および方法

対象は旧小脳求心型遺伝性失調症ないし、それに近縁の3剖検例 (症例1~3)と孤発性の OPCA の3剖検例 (症例4~6)の計6例である。症例1~4は金沢大学医学部付属病院神経科精神科に、症例5は同第2内科に、症例6は金沢市民病院に入院して精査を受けた症例である。

病理学的検索は、一般臓器については金沢大学医学

部病理学教室で行われ、脳および脊髄については同神経精神医学教室にて行った。各脳、脊髄は肉眼的観察後、10%ホルマリンに固定。続いて脊髄、延髄、橋、小脳、中脳、大脳の各部分をセロイジン包埋し、15~25 μ の薄切切片を作製、Hematoxylineosin (以下 H-E)、Klüver-Barrera (以下 K-B)、Woelcke, Holzer-佐伯, Bodian, Nissl の各染色を行い、組織病理学的に検索した。また、一部は巢鴨髓鞘、Bielschowsky, PAS, Sudan III, Azan の各染色を併用した。その他、症例1では延髄と中脳は水平断の連続切片、橋と小脳は正中で左右に分割し、右半分は矢状断、左半分は水平断の連続切片を作製して検索した。症例3では錐体交叉部から中脳までの脳幹と小脳の一部を1個のブロックとして、約20 μ の連続切片を約2,000枚作製、50枚または100枚おきに各種染色を施行し検索した。なお、神経細胞脱落については顕微鏡下で数視野を観察し、1)脱落はしているが対照の2/3以上の神経細胞が残存している場合を軽度、2)対照の2/3~1/3残存している場合を中等度、3)1/3以下を高度、とした。

成 績

I. 遺伝性失調症の症例

症例1:塚○澄○. 53歳女, 事務員. 1923年, 富山県射水郡で出生。

家族歴:本家系の成員の多くは富山県射水郡に居住。父方祖母, 父, 姉に同病あり, 常染色体優性遺伝が示唆される。

既往歴:著患ない。43歳で閉経。

現病歴:43歳, 歩行時の動揺で発症。46歳には上肢の運動失調, 構音障害, 嚥下困難が加わり, 徐々に増悪した。1971年1月7日(47歳), 金沢大学医学部付属病院神経科精神科に入院した。

入院時所見:1)上方注視麻痺, 垂直性眼振(上方注視時), 水平性眼振(右方視時>左方視時), 輻輳麻痺。2)構音は緩徐で, 口唇音や舌音の発音が拙劣。嚥下困難, 咽頭反射消失。3)四肢筋トーンスは低下。指指試験や指鼻試験は失調性(右<左)で, 企図振戦を伴っていた。踵膝試験も拙劣(右<左)。起立は支持なしでやっとできたが, 片脚起立や蹲踞は不能。歩行は不安定, 痙性で杖を使用。4)上肢腱反射, 膝蓋腱反射(以下 PSR), アキレス腱反射(以下 ASR)はいずれも正常。Babinski 反射陽性(右<左)。5) Romberg 徴候陰性。表在知覚障害はないが足指の位置覚が減弱。

入院後経過:上記症状は徐々に増悪。48歳, 舌萎縮が出現。当時, 筋トーンスはかえって亢進していて, また, ASR は減弱していた。50歳, 筋トーンスは再び低下。起立歩行不能となり, 時に尿失禁を認めるよう

になった。52歳、イレウスのため開腹手術を受けてから全身状態が悪化、肺結核を併発した。1976年10月12日(53歳)、呼吸障害と心不全で死亡した。全経過11年。

諸検査成績

安静覚醒時脳波(47歳時)： α 律動に乏しく、7 Hzの θ 律動が全汎性に出現。 δ ～ θ 波の混入が多く、前方部に4～6 Hz高振幅 θ 群発も出現。

終夜睡眠脳波(49歳時、連続第2夜、記録法および判定は数川の報告²⁴⁾に従った)：睡眠紡錘波が少なく不明瞭。急速眼球運動が不活発。深睡眠は保たれていたがStage REMの減少が目立ち、全睡眠の4.6%であった。

知能検査：WAIS知能検査によるI.Q.は47歳時で総合90、言語性97、動作性81。49歳では総合80、言語性80、動作性81で、言語性I.Q.の低下が認められた。

頭部単純X線撮影や尿、血液、髄液の諸検査に異常なく、血液や髄液の梅毒反応も陰性であった。

一般臓器病理所見

肺結核病巣に胸膜癒着と胸水を伴う。腹部では胃潰瘍、腸管出血、腹膜癒着、腹水、膵脂肪壊死、右卵巣嚢腫を認める。他の腹部臓器は萎縮性である。

脳脊髄肉眼病理所見

脳重量1,300 g(ホルマリン固定後)。脳外観では、脳軟膜や脳血管に粗大病変を認めない。脊髄および延髄は全体に萎縮性で、下オリブ隆起も小さい。橋や中小脳脚も著しく萎縮しているが、小脳の大きさは保たれている。脳剖面では黒質が軽度脱色し、側脳室がやや拡大している。

脳脊髄組織病理所見

脊髄(C-8, Th-10, L-4を検索)：背核の神経細胞が極めて高度に消失し、Woelcke染色やK-B染色では同部の髄鞘が疎になっている(Fig. 1-1, B)。また、脊髄小脳路の髄鞘が、前脊髄小脳路では高度、後脊髄小脳路では軽度脱落している(Fig. 1-1, A)。Bodian染色では同部の神経線維も脱落している。脊髄視床路の髄鞘も疎になっていて、これら脊髄小脳路や脊髄視床路をHolzer-佐伯染色でみると膠線維が増加している。脊髄前角細胞は中等度減少、とくに内側核群の神経細胞脱落が目立つ。薄束および楔状束では、ともに腹側部の髄鞘が減少し、膠線維が増加している。中間質外側核や皮質脊髄路には著変ない。

延髄：脊髄小脳路は延髄閉鎖部では前脊髄小脳路、後脊髄小脳路とも髄鞘や神経線維が高度に脱落している、両者に差はみられない。副楔状束核の神経細胞は中等度脱落、びまん性の膠症を伴っている。下オリブ核ではオリブ外套からオリブ核門にかけて高度

の線維性膠症が認められるが、髄鞘はほぼ保たれていて、下オリブ核、副オリブ核群の神経細胞密度も保たれている(Fig. 1-1, C, D)。下小脳脚では背外側部の髄鞘が一部疎化しているが、オリブ小脳路には著変ない。弓状核、前外弓状線維の神経細胞や髄鞘は軽度脱落している。

舌下神経核、Roller核、迷走神経背側核の神経細胞が減少していて、残存細胞の多くは単純萎縮像を呈している。薄束核や楔状束核でも神経細胞が中等度脱落し、膠線維がびまん性に増加している(Fig. 1-1, C)。

橋：橋核神経細胞の密度は約1/2に低下し、Woelcke染色やBodian染色では横橋線維の髄鞘および神経線維が疎になっている(Fig. 1-1, E, F)。また、中小脳脚の髄鞘も軽度減少している。Holzer-佐伯染色では橋核に一致して中等度の線維性膠症が認められるが、横橋線維や中小脳脚の膠症はわずかである。

外転神経核および顔面神経核の神経細胞が軽度から中等度減少している。前庭神経核では神経細胞が下核と内側核で軽度、外側核と上核で中等度減少し、残存細胞が単純萎縮に陥っている。また、同部の髄鞘や神経線維も疎になっていて、膠線維が増加している。青斑核ではメラニン遊出像以外著変ない。その他、内側毛帯、内側縦束の線維が一部脱落しているが、外側毛帯、橋縦束、三叉神経運動核に著変ない。橋被蓋はやや小さいが顕著な扁平化は認められない。

小脳：小脳皮質では虫部前葉と虫部錐体を中心にBergmannグリアが増殖しているが、Purkinje細胞の減少は虫部・半球とも軽度である(Fig. 1-2, G)。顆粒細胞層の幅はやや狭いが、細胞密度は保たれている。白質板や髄体では、ごく一部に髄鞘脱落と膠症を認める以外著変ない。

歯状核の神経細胞は中等度脱落し、Bodian染色では一部にグルモース変性を示す神経細胞が認められる(Fig. 1-2, H)。また、栓状核や室頂核の神経細胞も減少している。歯状核髄中心および上小脳脚は全体に小さく、髄鞘の密度が低下している。

中脳：黒質では膠症は目立たないが、メラニン神経細胞は中等度脱落し、多量のメラニンが遊出している(Fig. 1-2, I)。赤核の神経細胞はよく保たれているが、同部の髄鞘がやや疎になっている。

動眼神経核では外側核と正中核の神経細胞が脱落し、膠線維が増加している。しかし、Edinger-Westphal核の神経細胞はよく保たれている(Fig. 1-2, L)。また、滑車神経核にも神経細胞脱落と線維性膠症が認められる。その他、Holzer-佐伯染色では上丘、下丘および中脳中心灰白質に軽度びまん性の線維性膠症が出現している。大脳脚に著変ない。

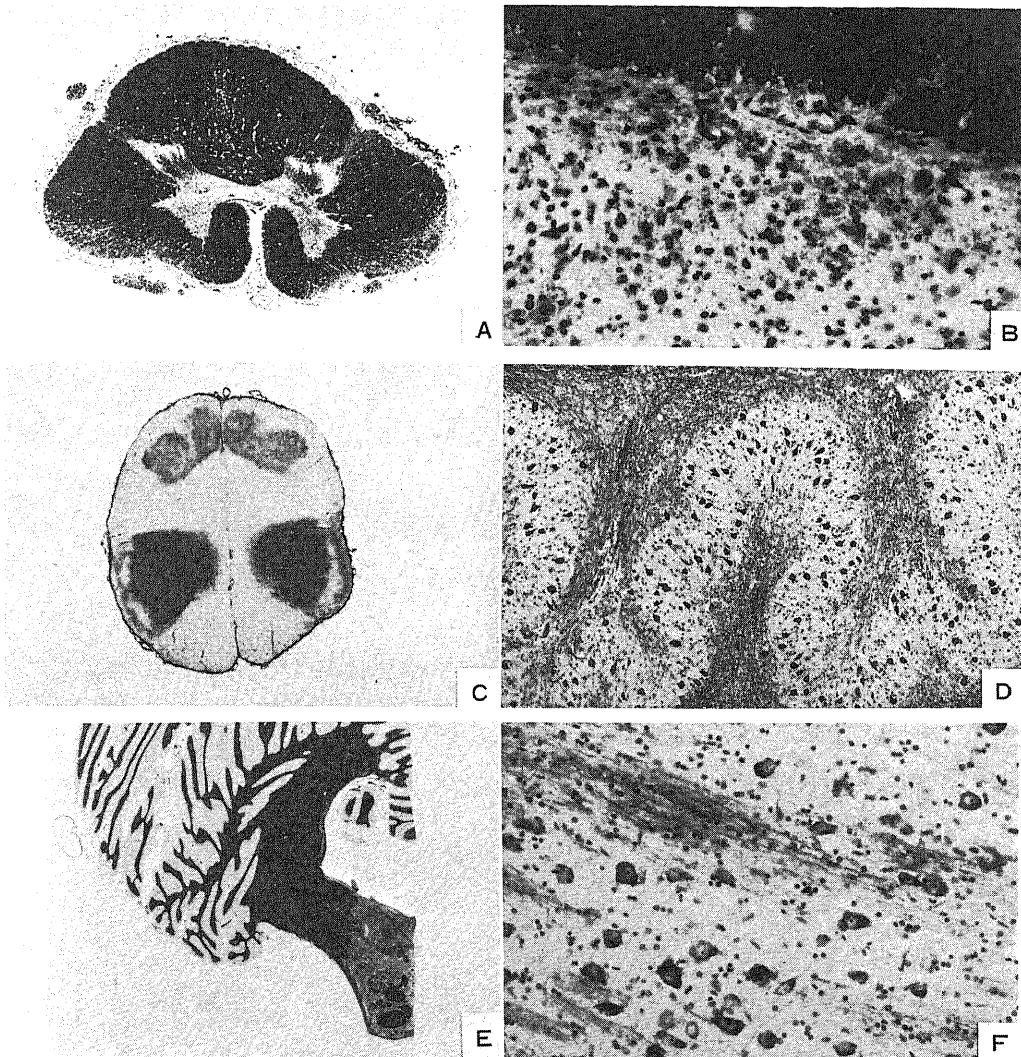


Fig. 1-1. Microscopic findings of brain tissues in case 1. (A) Section from the 10th thoracic cord. Loss of myelin in the spinocerebellar tracts, spinothalamic tracts and posterior funiculus. Woelcke's stain $\times 5$. (B) Marked neuronal cell loss in the dorsal nucleus. Klüver-Barrera stain $\times 200$. (C) Section from the caudal part of the medulla oblongata. Fibrillary gliosis in the inferior olivary nucleus and posterior nucleus. Holzer-Saeki's stain $\times 2$. (D) The inferior olivary nucleus showing normal cellularity. Klüver-Barrera stain $\times 50$. (E) Section from the mid pons. Moderate loss of myelin of the transvers fibers. Woelcke's stain $\times 1$. (F) The nuclei pontis showing moderate neuronal cell loss. Klüver-Barrera stain $\times 200$.

大脳：淡蒼球の神経細胞が内節で中等度、外節で軽度脱落し、淡蒼球実質、内側髄板および外側髄板の髄鞘や神経線維が疎になっている (Fig. 1-2, J)。しかし、残存神経細胞の形態はよく保たれている。被殻では小神経細胞の密度に著変ないが、大神経細胞は軽度減少、同部の有髄線維も疎になっている。視床下核では膠線維が軽度増加しているが、神経細胞は保たれている (Fig. 1-2, K)。尾状核、前障、扁桃体に著変ない。視床では

後外側腹側核 (以下 VPL 核) の髄鞘が疎になっているが、前核、内側核 (以下 MD 核)、前外側腹側核 (以下 VA 核)、中心内側核 (以下 CM 核) に著変ない。大脳皮質では神経細胞の多くが核濃縮像を呈しているが、細胞構築は保たれている。中心前回 Betz 細胞が減少している。海馬および半卵円中心に著変ない。

症例 2：米○男、23 歳男。農業。症例 3 の兄で、1936 年、石川県金沢市で出生。

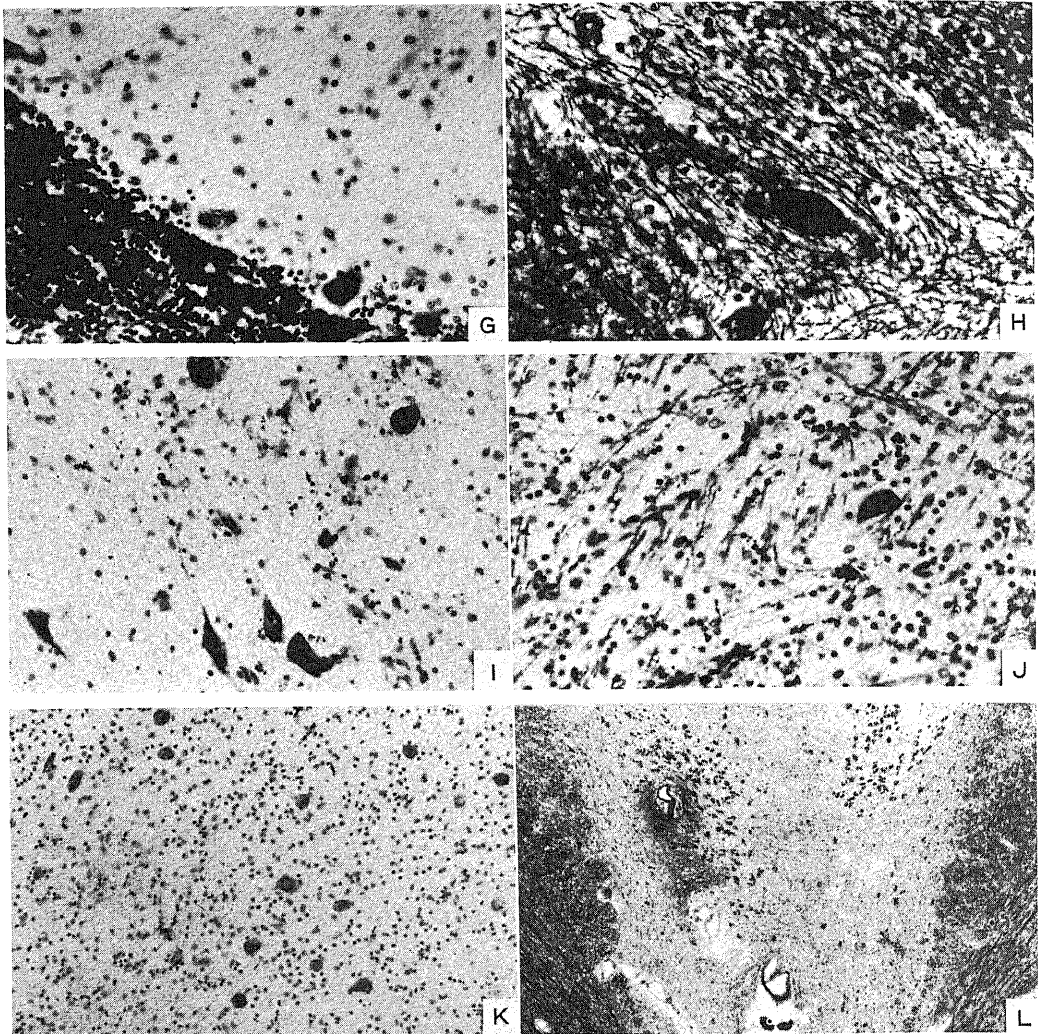


Fig. 1-2. (continued) (G) Slight loss of Purkinje cells with glial cell proliferation in the cerebellar hemisphere. Nissl's stain $\times 200$. (H) The neuronal cell in the dentate nucleus showing grumose degeneration (marked with an arrow) Bodian's stain $\times 400$. (I) Moderate loss of pigmented neurons with extraneuronal pigment in the substantia nigra. Nissl's stain $\times 200$. (J) The inner segment of the globus pallidus showing marked neuronal cell loss. Klüver-Barrera stain $\times 200$. (K) The subthalamic nucleus showing normal cellularity. Nissl's stain $\times 100$. (L) Marked loss of neuronal cells in the lateral nuclear groups of the oculomotor nuclei. Edinger-Westphal nucleus showing almost normal cellularity. Klüver-Barrera stain $\times 20$.

家族歴：本家系の成員の多くは富山県西砺波郡に居住。母方祖父母は伯父姪結婚である。3世代で直系13名中7名が発症、常染色体優性遺伝の特徴を備えている (Fig. 2-1)。

既往歴：6歳時、中耳炎に罹患。

現病歴：14歳、吃音と発音不明瞭に気付かれ、続いて側方注視麻痺が出現した。その後、下肢倦怠感と歩行時の動揺も加わってきたため、1953年10月22日(17歳)、金沢大学医学部付属病院神経科精神科に入院し

た。

入院時所見：1) 側方および上方注視麻痺。水平性注視眼振。2) 発音は緩徐、単調で吃音もあるため不明瞭。3) 四肢筋トーンスは低下し、指指試験、指鼻試験は軽度拙劣であった。起立歩行は支持なしでできたが、片脚起立は不能。4) 四肢腱反射はいずれも亢進していた(上肢<下肢)。5) Romberg 徴候は陰性。表在知覚に著変なかった。

入院後経過：運動失調症状は緩徐進行性であった。

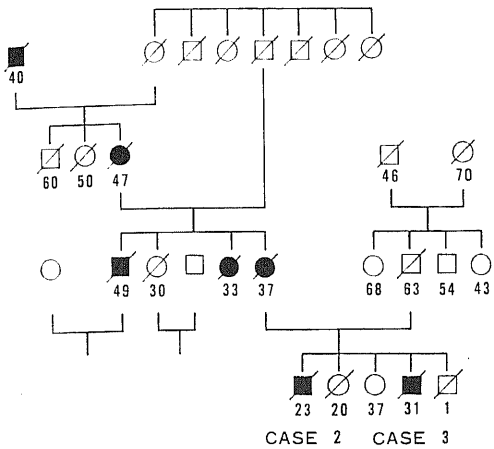


Fig. 2-1. Pedigree chart of cases 2 and 3. Numerals indicate ages of the subject persons at the year of 1976 or of the deceased. Symbols: □, male; ○, female; ■●, ataxia; ▨, dead.

18歳，筋トーンがかえって亢進するようになった。20歳では垂直性注視眼振，断続性言語，舌萎縮，発汗過多が加わった。21歳で歩行不能となり，23歳，嚥下困難も出現。この年，原因不明の昏睡状態が約1時間半持続，覚醒後に一時的な舌右方偏位を認めている。1959年4月25日（23歳），病期中で縊首自殺を遂げた。全経過9年。

諸検査成績

安静覚醒時脳波（17歳時）：中等振幅約10 Hzのα律動が全汎性に出現。

知能検査（21歳時）：Wechsler-Bellevue法で普通の下（平均値下）であった。

頭部単純X線撮影，尿，血液，髄液の諸検査に異常なく，血液の梅毒反応も陰性であった。

一般臓器病理所見

頭部に縊首による索溝があり，心室外面に溢血斑，および肺，肝臓，腎臓，脾臓にうっ血像を認める。

脳脊髄肉眼病理所見

脳重量1,300g（ホルマリン固定後），脳外観では大脳穹隆面の静脈が怒張し，右小脳の軟膜下に溢血斑が認められる以外，軟膜や脳血管に著変ない。橋，中小脳脚，上小脳脚はやや小さいが，小脳，延髄，脊髓の大きさはほぼ保たれている。剖面では黒質の色調が淡く，視床外側核や淡蒼球の輪郭が不鮮明である。

脳脊髄組織病理所見

脊髓（C-1，C-5，Th-7，L-5を検索）：背核の神経細胞は左右とも高度に消失し，脊髓小脳路の髄鞘や神経線維が脱落している。脊髓小脳路の脱落はC-5以下のレベルでは後脊髓小脳路より前脊髓小脳路の方がよ

り高度であるが，C-1では後脊髓小脳路の髄鞘や神経線維の脱落も著しく，両者の差は認められない。脊髓前角細胞はとくに内側核群の脱落が顕著で，残存細胞の多くは単純萎縮に陥っている。その他，脊髓視床路にも変性所見が認められるが，後索は著変ない。

延髄：延髄閉鎖部のWoelcke染色では前脊髓小脳路，後脊髓小脳路とも髄鞘脱落が著しい。副楔状束核では神経細胞が中等度脱落，膠線維が増加している。下オリブ核および副オリブ核群では神経細胞の多くが慢性萎縮像を呈しているが，細胞密度はほぼ保たれている（Fig. 2-2, C）。オリブ小脳路に著変ない。

舌下神経核の神経細胞は中等度減少（右<左），Roller核の神経細胞も脱落している。後索核の神経細胞は著しく萎縮脱落しているが，病変は楔状束核よりも薄束核により高度である。後索核に一致して中等度の線維性膠症が出現している。迷走神経背側核，孤束，弓状核，前外弓状線維，延髄錐体に著変ない。

橋：橋核神経細胞は一部単純萎縮に陥っているが，細胞密度はほぼ正常（Fig. 2-2, D）。また，横橋線維，中小脳脚ともよく保たれ，膠症も目立たない。

三叉神経運動核に著変ないが，外転神経核では神経細胞が中等度減少。前庭神経核の下核と内側核でも軽度ながら神経細胞が脱落している。青斑核のメラニン細胞は軽度減少。内側毛帯，外側毛帯，内側縦束，中心被蓋束，橋縦束に著変なく，橋被蓋の扁平化も認めない。

小脳：小脳皮質のBergmannグリア増殖はわずかであるが，Purkinje細胞が軽度びまん性に脱落し，empty basketが散在している（Fig. 2-2, E）。残存したPurkinje細胞のほとんどは萎縮変形し，H-E染色では細胞質に小空胞を有するものが多数認められる。顆粒細胞は半球，虫部とも保たれている。小脳髄体では髄鞘がわずかに疎鬆化している以外著変ない。

歯状核の神経細胞は中等度減少，H-E染色で残存細胞の染色性が低下している（Fig. 2-2, F）。歯状核髄中心や上小脳脚は全体に小さく，髄鞘もわずかながら疎になっている。

中脳：黒質の膠症はわずかであるが，メラニン細胞が中等度減少している（Fig. 2-3, G）。

動眼神経核の外側核や滑車神経核の神経細胞が中等度減少している。赤核，上丘，下丘，中脳中心灰白質，大脳脚に著変ない。

大脳：淡蒼球の神経細胞が内節では高度，外節では中等度脱落し，淡蒼球実質，内側髄板および外側髄板の有髄線維が疎になっている（Fig. 2-3, H）。また，Holzer-佐伯染色では膠線維が増加している。被殻では大神経細胞が減少し，同部の髄鞘も疎になっている。

尾状核神経細胞はよく保たれている。視床下核には顕著な変化はなく、神経細胞の密度もほぼ正常 (Fig. 2-3, I)。視床の前核、VA 核、CM 核に著変ないが、VPL 核の髄鞘が軽度疎鬆化している。乳頭体、扁桃体、前障、海馬に著変ない。大脳皮質の神経細胞構築に著変ないが、神経細胞の単純萎縮像がとくに3~5層に多発している。中心前回の Betz 細胞が減少している (Fig. 2-3, J)。半卵円中心では小動脈の一部に血管周囲腔の拡大と小円形細胞の浸潤を認めるが髄鞘はよく保たれている。

症例3：米○弘○、31歳男、工員。症例2の弟で、1944年、石川県金沢市で出生。

既往歴：8歳時、蓄膿症のため手術を受けた。

現病歴：18歳、構音障害と下肢倦怠感で発症。その後、バイク運転中に転倒するなど2度の交通事故を起こしている。事故後、歩行時の動揺が増悪したため、療養所などに入院して機能訓練を受けたが改善しなかった。23歳ころからは顔面や上肢にアテトーゼが出現するようになった(右<左)。26歳、支持歩行となり、1972年9月29日(27歳)、金沢大学医学部付属病院神

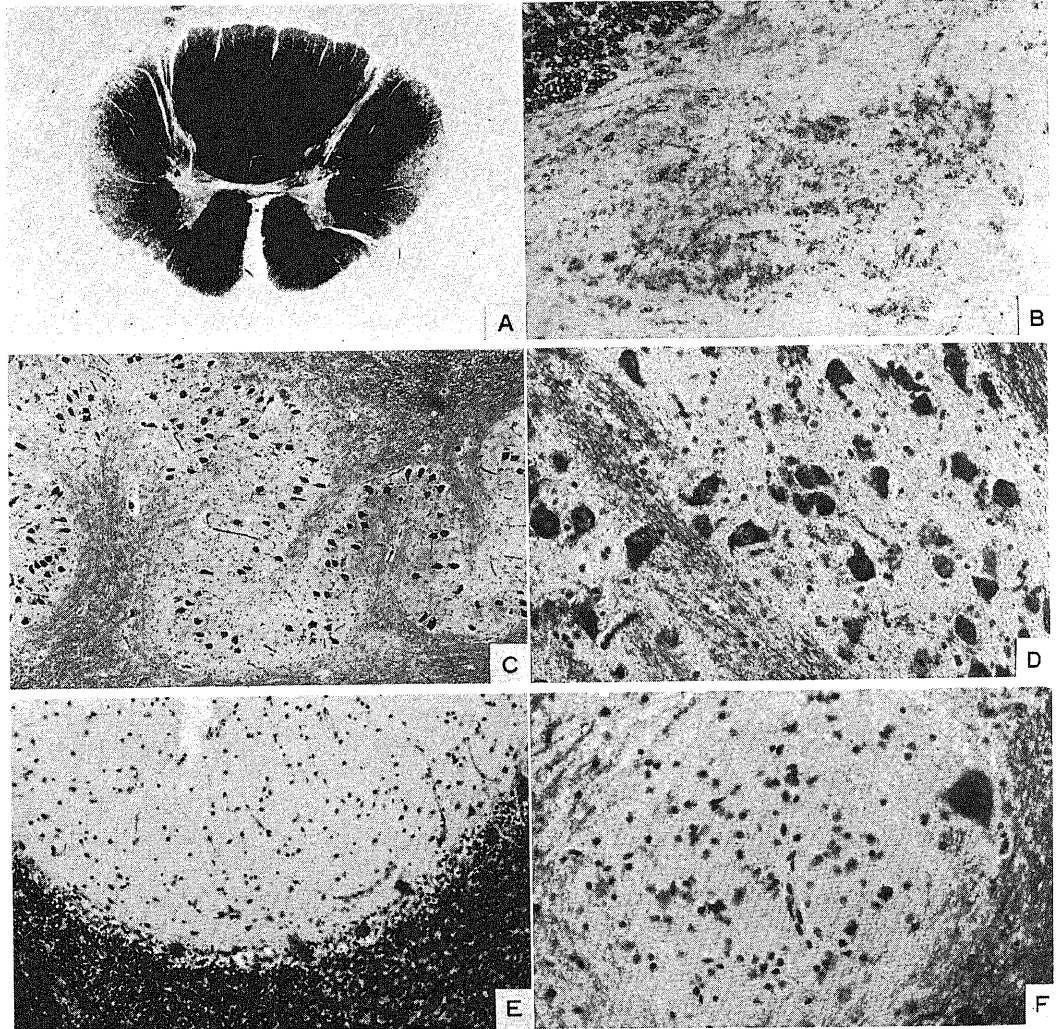


Fig. 2-2. Microscopic findings of brain tissues in case 2. (A) Section from the 7th thoracic cord. Marked loss of myelin in the spinocerebellar and spinothalamic tracts. Sugamo stain for myelin $\times 5$. (B) The dorsal nucleus showing loss of nerve cells and myelin. Klüver-barrera stain $\times 200$. (C) The inferior olivary nucleus showing normal cellularity. Klüver-Barrera stain $\times 50$. (D) The nuclei pontis showing almost normal cellularity. Klüver-Barrera stain $\times 200$. (E) Slight loss of Purkinje cells in the cerebellar hemisphere. Nissl's stain $\times 200$. (F) Moderate loss of neurons in the dentate nucleus. Klüver-Barrera stain $\times 200$.

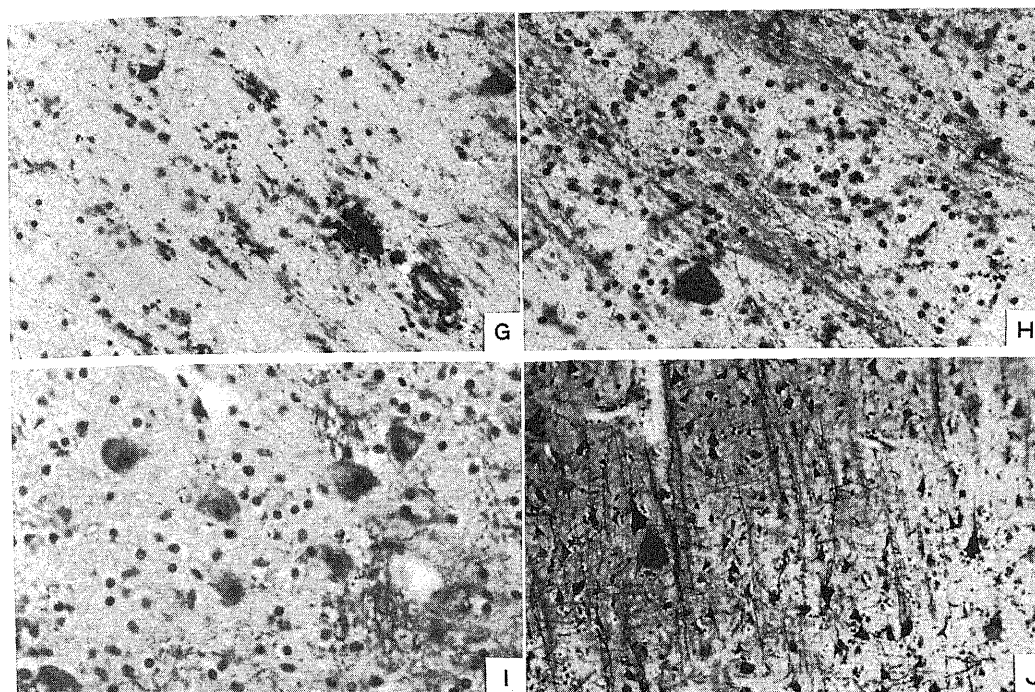


Fig. 2-3. (continued) (G) Moderate loss of pigmented neurons in the substantia nigra. Nissl's stain $\times 200$. (H) Nerve cell loss in the inner segment of the globus pallidus. Klüver-Barrera stain $\times 200$. (I) The subthalamic nucleus showing normal cellularity. Hematoxylin eosin (H-E) stain $\times 200$. (J) The precentral gyrus of the cerebral cortex showing loss of Betz cells. Klüver-Barrera stain $\times 200$.

経科精神科に入院した。

入院時所見：1) 上方注視麻痺と垂直性眼振および水平性眼振(右方視時>左方視時)。輻輳は可能。2) 発語は著しく緩徐、不明瞭で、しばしば筆談を行った。3) 左顔面と上肢(右<左)に不随意運動が認められ、時に下肢にも出現した。この不随意運動は発語、書字、起立歩行など随意運動時に顕著で、緩徐不規則なものであった。上肢では末梢により強く出現し、上腕におよぶこともあった。また、同時に筋トーヌスが著しく亢進するなど、アテトーゼの特徴を備えていた。筋トーヌスは坐位など姿勢保持のもとでも著しく亢進し、安静仰臥位の状態ではほぼ正常であった。起立歩行は支持があればやと可能という状態であった。4) 四肢腱反射は全て亢進(PSRとASRは右<左)。足間代、Babinski反射(右<左)も出現。5) Romberg徴候は陰性。左下肢の痛覚過敏以外、表在知覚障害は認められなかった。6) しばしば残尿感があったが、膀胱内圧曲線や残尿量は正常。また、時に発汗過多が出現した。

入院後経過：28歳、両側外頰の振動覚低下に気付かれ、また、しばしば低血圧が出現した(最高血圧70~100 mmHg/最低血圧50~60 mmHg)。29歳、発語不能と

なり、また、四肢筋力の低下が目立ってきた。30歳、対光反射緩徐、輻輳麻痺、左眼輪筋力低下、咽頭反射消失、嚥下困難、上肢腱反射減弱、上肢の病的反射、足背部の温痛覚鈍麻などが出現した。四肢筋トーヌスは減弱傾向が強くなり、四肢の関節が過伸展性となった。また、起立歩行など下肢運動時には両足母指がBabinski位をとるようになった。なお、時に急にアテトーゼが顕著になったり、全身の筋肉が硬直する状態が出現。その時は四肢筋トーヌスが著しく亢進したが、体幹のねじれはなかった。いずれも diazepam の筋注で回復した。31歳、アテトーゼが目立たなくなり、四肢の筋トーヌスは著しく低下。排尿困難、尿失禁が出現するようになった。

死亡15日前、喀痰が気道を閉塞、無呼吸から心停止となった。蘇生後、意識の回復はなく、脳波も平坦であった。その後、ミオクロニーが頻発し1977年3月10日(31歳)死亡した。全経過13年。

諸検査成績

安静覚醒時脳波(27歳時)：中等振幅8~9 Hzの α 律動が全汎性に出現。

終夜睡眠脳波(28歳時、連続第2夜)：睡眠紡錘波が不明瞭で、急速眼球運動が不活発であった。Stage 3、

4の深睡眠やStage REMが少なく、Stage 1の比率が大きいととも、中途覚醒が頻発していた、また、Stage REMが頻回に中断されていた。

聴力検査(30歳時)は正常で、頭部単純X線撮影、頸動脈血管造影、尿、血液、髄液の諸検査に異常なく、血液や髄液の梅毒反応も陰性であった。

一般臓器病理所見

気管支肺炎、上気道炎、慢性膀胱炎に加え、全身性反応性リンパ節炎や脾腫など重篤な細菌感染による病変が認められる。

脳脊髄肉眼病理所見(正常値は佐野²⁵⁾による)

脳重量1,225g(ホルマリン固定後)。脊髄は全長にわたって細く、C-6では横径11.5mm×前後径7.0mm(正常値13~14mm×9mm)、L-4では8.0mm×6.5mm(正常値11~13mm×8.5mm)である。下オリブ隆起、橋、中小脳脚も著しく萎縮している。しかし、小脳の萎縮はほとんどなく、横径も10cmと対照にほぼ等しい。小脳剖面では歯状核髄中心の萎縮が著しい。中脳も全体に小さく、剖面では黒質の脱色が高度である。大脳外観、脳軟膜、脳血管に粗大病変を認めない。剖面では側脳室がやや拡大している(右<左)が、大脳皮質、髄質、皮質下諸核に著変ない。

脳脊髄組織病理所見

脊髄(C-1, C-6, Th-8, L-4を検索):背核では神経細胞、有髄線維とも高度に脱落、背髄小脳路の髄鞘や神経線維も変性脱落している(Fig. 3-1, A)脊髄小脳路の変性はC-6以下のレベルでは前脊髄小脳路の方が後脊髄小脳路より高度であるが、C-1では後脊髄小脳路の変性も顕著で、両者の差は認められない。背核、脊髄小脳路とも膠症はわずかである。脊髄前角細胞は中等度脱落し、Holzer-佐伯染色では前角全体に中等度の線維性膠症が認められる。前角の神経細胞脱落、膠症とも内側核群が優位である。中間質外側核、皮質背髄路、後索には著変ない。

延髄:延髄閉鎖部では前脊髄小脳路、後脊髄小脳路ともに髄鞘や線維が高度に脱落している。副楔状束核では神経細胞が高度に消失、中等度の線維性膠症を伴っている。下オリブ核では神経細胞の脱落はわずかで、Nissl染色では神経細胞の細胞質がふくらんでみえるが、染色性は良好(Fig. 3-1, B)、また、下オリブ核の実質からオリブ核門にかけて高度の線維性膠症が出現しているが、同部の髄鞘や神経線維は保たれている。副オリブ核の神経細胞もほぼ保たれている。オリブ小脳路には著変ない。弓状核および前外弓状線維には神経細胞の萎縮と軽度の膠症以外著変ない。

迷走神経背側核、舌下神経核、Roller核とも神経細胞が中等度脱落、残存細胞の多くは単純萎縮に陥って

いる。また、孤束の髄鞘も疎になっている。薄束核、楔束核の神経細胞は高度脱落し、膠線維がびまん性に増加している。

橋:橋核に一致して膠線維が増生しているが、神経細胞の密度はほぼ保たれている(Fig. 3-1, E)。横橋線維や中小脳脚には膠症はなく、髄鞘や神経線維の脱落もわずかである。

橋被蓋では全体に扁平化が目立ち、前後径は対照の約半分程度である(Fig. 3-1, C, D)。三叉神経運動核、外転神経核、顔面神経核では神経細胞が高度に脱落。前庭神経核では神経細胞が下核と内側核で軽度、外側核と上核で高度減少、膠線維が増生している。青斑核はメラニンの遊出像が目立つが、メラニン細胞はほぼ保たれている。内側毛帯、外側毛帯、内側縦束の髄鞘が高度脱落し、線維性膠症が出現している(Fig. 3-2, H)。とくに内側毛帯は扁平化が顕著で、前後径は対照の半分以下になっている。橋縦束、中心被蓋束に著変ない。橋網様体では神経細胞密度はよく保たれ、細胞の形態や染色性にも著変ない。また、髄鞘の変形脱落もほとんど認められない。しかし、橋網様体全体の体積が著しく減少し、内側帯の扁平化とともに橋被蓋の扁平化の大きな要因となっている。橋被蓋全体に中等度びまん性に線維性膠細胞が増生している。

小脳:半球、虫部ともPurkinje細胞が極めて高度に消失していて、わずかに残存した細胞も萎縮形態が著しい。一方、basket細胞は比較的よく保たれ、empty basketの像が小脳皮質全体に広がっている(Fig. 3-1, F)。kaktusやtorpedoはほとんど認められない。顆粒細胞層は幅が狭く、細胞密度も低下しているが、とくに半球の中心小葉翼、四角小葉、虫部の小舌、小脳中心小葉、山頂、虫部垂など旧小脳(paleocerebellum)や原小脳(archicerebellum)の一部が目立つ。小脳白質の髄鞘は中等度びまん性に減少、虫部全体と半球の中心小葉翼、四角小葉の白質板が狭小化している。Holzer-佐伯染色では分子層に膠細胞が増加、一部にグリア叢林が出現している。白質板や髄体では膠症は目立たない。

歯状核の神経細胞はびまん性に脱落し、細胞密度は対照の1/6以下になっている。Nissl染色では残存神経細胞の形態は保たれているが、染色性が著しく低下している。また、歯状核基質に多数の空胞が出現、歯状核全体が海綿状となっている(Fig. 3-2, G)。Bodian染色ではグルモース変性はないが、神経細胞周囲に好銀性小顆粒が散在している。歯状核やその周囲にaxonal swellingが多発している。栓状核、球状核、室頂核に海綿状態はないが、神経細胞は減少している。歯状核髄中心および上小脳脚の有髄線維は中等度疎と

なり、膠線維が増生している。

中脳：黒質のメラニン細胞は中等度減少，多量のメラニンが遊出している (Fig. 3-2, J)。しかし，残存細胞の形態は比較的保たれている。Holzer-佐伯染色では緻密帯，網状帯ともに線維性膠細胞が増加している。赤核の神経細胞や有髄線維はともに中等度脱落，残存細胞もほとんどが萎縮変形し satellitosis を伴っている (Fig. 3-2, I)。膠細胞や膠線維の増生も認められるが，とくに赤核の辺縁部に強い。

動眼神経核の外側核および正中核の神経細胞が高度に脱落，同部に限局して膠線維も高度に増生している。一方，Edinger-Westphal 核はほぼ保たれている。中脳蓋板および中心灰白質では正中部を中心に線維性膠細胞が著しく増生し，神経細胞の萎縮や脱落も認められる。大脳脚に著変ない。

大脳：淡蒼球の神経細胞は内節では極めて高度に，外節では中等度に減少，同部の有髄線維も変性脱落している (Fig. 3-2, K)。Bodian 染色では多数の axonal

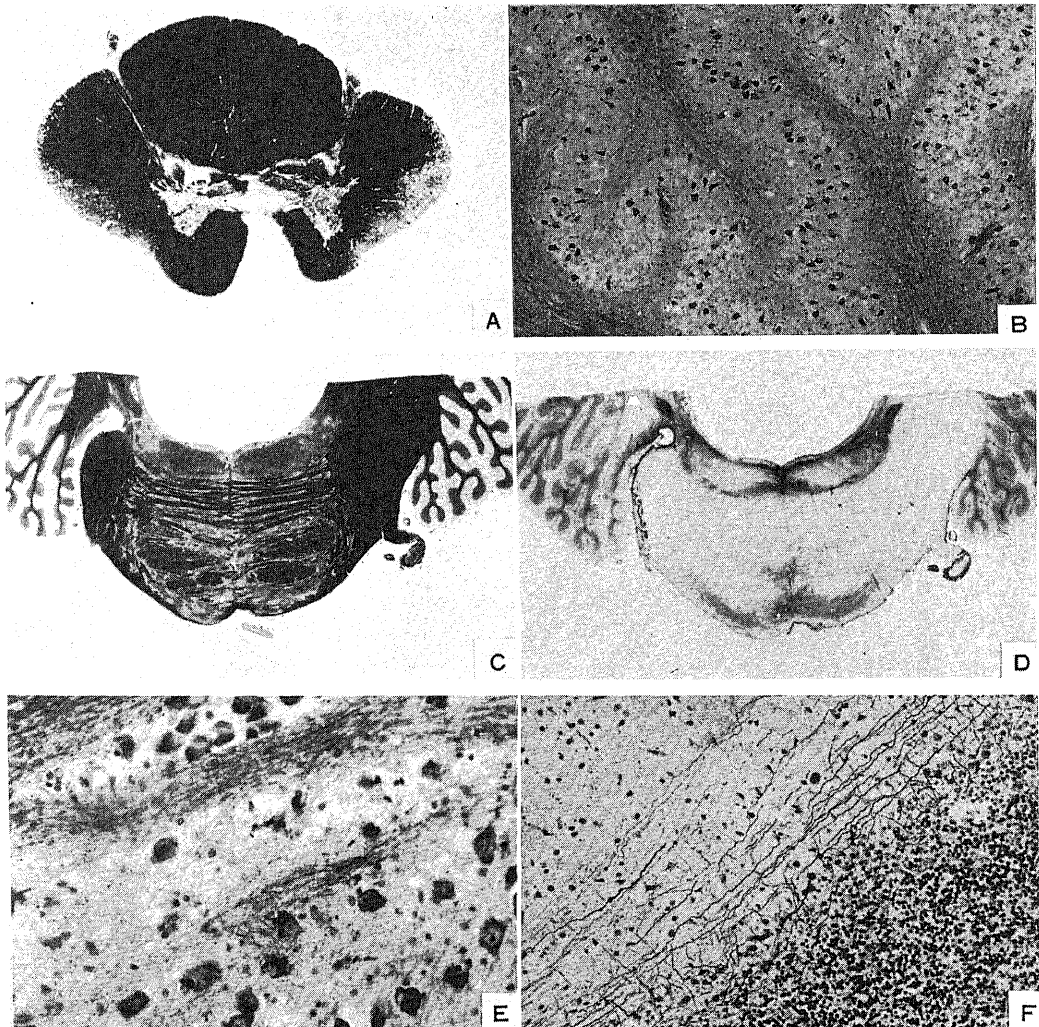


Fig. 3-1. Microscopid findings of brain tissues in case 4. (A) Section from the 8th thoracic cord. Loss of myelin in the spinocerebellar and spinothalamic tracts. Woelcke's stain $\times 5$. (B) The inferior olivary nucleus showing only slight loss of nerve cells. Klüver-Barrera stain $\times 50$. (C) Section from the mid pons. Marked shrinkage of the pontine tegmentum. Woelcke's stain $\times 2$. (D) Section from the mid pons. only slight fibrillary gliosis in the nuclei pontis and pontine tegmentum. Holzer-Sbeki's stain $\times 2$. (E) The nuclei pontis showing almost normal cellularity. Klüver-barrera stain $\times 200$. (F) Marked loss of Purkinje cells with empty baskets in the cerebellar hemisphere. Bodian's stain $\times 200$.

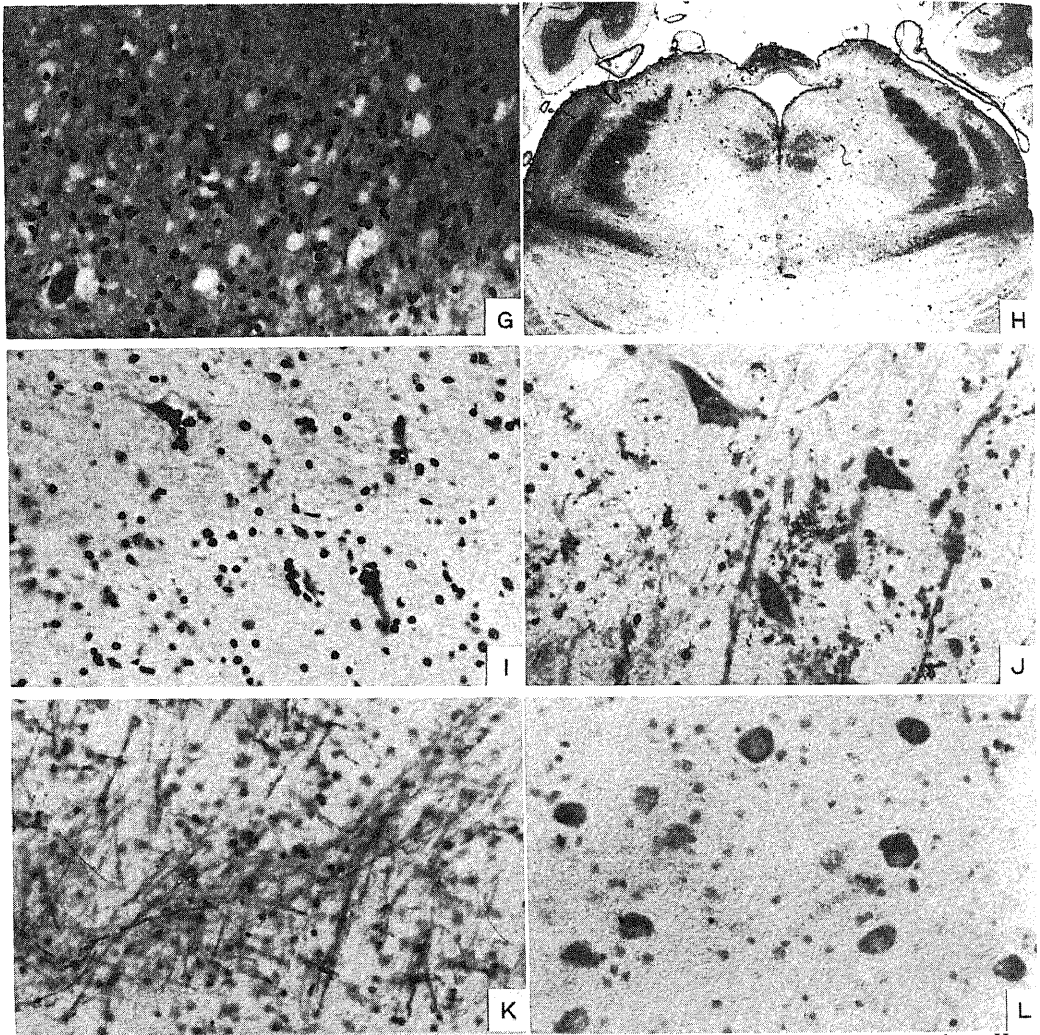


Fig. 3-2. (continued) (G) Marked loss of neuronal cells with spongy state in the dentate nucleus. H-E stain $\times 200$. (H) Section from the upper part of the pons. Marked fibrillary gliosis in the superior cerebellar peduncle, lateral lemniscus and medial lemniscus. Holzer-Saeki's stain $\times 4$. (I) The red nucleus showing moderate loss of nerve cells with satellitosis. H-E stain $\times 20$. (J) Moderate loss of pigmented neurons with extraneuronal pigment in the substantia nigra. Klüver-Barrera stain $\times 200$. (K) The inner segment of the globus pallidus showing marked loss of neurons and myelin. Klüver-Barrera stain $\times 200$. (L) The subthalamic nucleus showing almost normal cellularity. Klüver-Barrera stain $\times 200$.

swelling が認められる。膠線維の増生も認められるが、内節、外節とも中等度びまん性である。被殻では大神経細胞が軽度減少、有髄線維も疎になっている。小神経細胞の密度はよく保たれているが、Nissl 染色で細胞質の染色性が著しく低下している。尾状核の神経細胞脱落はないが、有髄線維が減少している。被殻、尾状核とも膠症は目立たない。視床下核では線維性膠細胞が軽度増生している以外著変なく、神経細胞脱落も目立たない (Fig. 3-2, L)。視床の前核、VA 核の神経細

胞はほとんどが断血変化に陥っているが、神経細胞密度の低下は認められない。扁桃体、前障に著変ない。海馬および大脳皮質では多くの神経細胞が単純萎縮に陥っているが、細胞脱落は軽度で、膠症も目立たない。中心前回 Betz 細胞が中等度減少している。半卵円中心では髓鞘の染色性がやや低下している以外著変ない。

II. オリーブ橋小脳萎縮症の症例

症例 4：若○そ○。52 歳女、農業。1917 年、富山県婦負郡で出生。

家族歴：家族に同病なく、父は腸チフスのため60歳で死亡し、母は腎疾患のため74歳で死亡。

既往歴：24歳時、脊椎膿瘍に罹患、32歳時、肝腫張と黄疸が出現、同じ年に原因不明の高熱を生じ、敗血症と診断された。

現病歴：47歳、歩行時の動揺で発症。その後、構音障害と上肢の運動失調も加わり、1966年3月1日(48歳)、金沢大学医学部付属病院神経科精神科に入院した。

入院時所見：1) 眼球運動制限なく、左側方注視時に複視と水平性眼振が出現。2) 構音障害は軽度。3) 両手指に微細な振戦、左上肢に筋強剛が出現。右上肢および両下肢の筋トーンは正常。指指試験、指鼻試験は正常であったが、書字は拙劣で、上肢反跳現象陽性。歩行は小股で突進現象が出現。また、失調性歩行もみられ、身体が左に傾斜。片脚起立は右は可、左は不能。4) 上肢腱反射は正常。PSR, ASR はやや亢進。病的反射はなかった。5) Romberg 徴候陰性で、表在知覚障害はなかった。6) 排尿障害はなかったが、強度の便秘に気付かれた。

入院後経過：入院直後、筋強剛や振戦に対して trihexyphenidyl を投与したが、歩行時の動揺がかえって増悪、直ちに投薬を中止した。49歳、PSR, ASR はさらに亢進したが、水平性眼振は減弱。左上肢に Hoffmann 反射、Trömner 反射など病的反射が出現。筋強剛は左上肢から左下肢にもおよんだ。指指試験、指鼻試験が拙劣となってきたが、むしろ筋強剛のない右上肢に測定過度がみられた。50歳、著しい筋強剛のため左上肢はほとんど動かず、また、右上下肢にも筋強剛を認めるようになった。運動時に著しいめまいを覚え、また、著しい運動失調や筋力低下のため歩行困難となった。51歳、嚥下困難、咽頭反射消失、喀痰排出困難、排尿困難、尿失禁などが出現。52歳、坐位のところを家人が患者の首を横に向けさせた時、急に意識を失い、慌てて仰臥位にすると回復するということがあった。その他、夜間せん妄に気付かれるようになり、Babinski 反射が加わった(右<左)。1970年4月15日(52歳)、呼吸困難のため死亡。全経過5年8ヵ月。

諸検査成績

自律神経機能検査(49歳時)：薬効的検査法では、アドレナリン試験(+), ピロカルピン試験(+), アトロピン試験(-)で上田の分類による総合判定で全自律神経機能亢進を示した。

安静覚醒時脳波(48歳時)：中等振幅9~10 Hz の α 律動が全汎性に出現。加えて約7 Hz の θ 波が散発性に混入。

頭部単純X線撮影、右頸動脈造影、尿、血液、髄液の諸検査に異常なく、血液や髄液の梅毒反応も陰性であった。

一般臓器病理所見

全身のうっ血、軽度の慢性膀胱炎、心嚢水貯留以外、各臓器の変化はいずれも軽微である。

脳脊髄肉眼病理所見

脳重量1,250 g(固定前)。脳外観では脳軟膜に著変なく、脳血管の硬化所見は目立たないが、右椎骨動脈が欠損している(Fig. 4-1, A)。脊髓や延髄は全体にやや萎縮性。とくに下オリブ隆起の萎縮が著しい(右<左)。橋や小脳も全体に小さい。大脳回転には著変ない。断面では下オリブ核の構造がほとんどみられなくなって、小脳の灰白境界も不鮮明である。黒質が高度に脱色。大脳断面では被殻が褐色調を呈し、右被殻は基質が疎鬆化している。

脳脊髄組織病理所見

脊髓(C-7, Th-6を検索)：背核の神経細胞はよく保たれている。背核、前脊髓小脳路、後脊髓小脳路の髄鞘は軽度疎になっている。中間質外側核では両側とも神経細胞が約半数に減少、残存細胞は萎縮変形している。脊髓前角では神経細胞脱落は軽度、残存細胞の多くは萎縮し、多量のリポフスチンを含んでいる。Holzer-佐伯染色では前角全体に軽度びまん性の線維性膠症が出現。外側皮質脊髓路や前皮質脊髓路では膠症は目立たないが、髄鞘が淡明化している。後索、脊髓視床路はほぼ保たれている。

延髄：副楔状束核には膠線維が軽度増生しているが、神経細胞脱落は認められない。下オリブ核や副オリブ核群の神経細胞は極めて高度に脱落(Fig. 4-1, B)、Nissl 染色ではわずかに残存している神経細胞も著しく萎縮変形している。Woelcke 染色やBodian 染色ではオリブ小脳路の線維がほぼ完全に脱落している。また下オリブ核やオリブ小脳路に一致して、高度の線維性膠症が認められる。弓状核の神経細胞、前外弓状線維や縫線の弓状核小脳路の髄鞘や線維の脱落も極めて高度である。

舌下神経核の神経細胞はほぼ保たれているが、Roller 核、迷走神経背側核の神経細胞は中等度脱落して、孤束の髄鞘も疎になっている。その他、舌下神経前位核や背側傍正中核の神経細胞も対照に比して減少している。延髄錐体の膠症はわずかであるが、Woelcke 染色では髄鞘が中等度に疎鬆化している。薄束核の神経細胞はやや減少しているが、楔状束核には神経細胞脱落は認められない。

橋：弓状核同様、橋核神経細胞が極めて高度に脱落し(Fig. 4-1, E)、わずかに残存した細胞も萎縮変形

し satellitosis を伴っている。横橋線維，中小脳脚の髄鞘や神経線維もほぼ完全に脱落している。Holzer-佐伯染色では橋核や横橋線維に一致して高度の線維性膠症が認められるが，中小脳脚では軽度になっている (Fig. 4-1, C, D)。

外転神経核の神経細胞は左側でわずかに減少している。三叉神経運動核や顔面神経核に著変ない。前庭神経核の病変は他の脳神経核よりも強く，下核，内側核，外側核の神経細胞や線維は中等度脱落し，線維性膠症

を伴っている。青斑核には膠症はほとんど認められないが，メラニン細胞が高度に消失している。内側毛帯，外側毛帯，内側縦束，中心被蓋束は保たれている。

小脳：小脳皮質では半球，虫部とも Bergmann グリアが高度びまん性に増生。Purkinje 細胞は中等度から高度に脱落し，残存細胞のほとんど全てが萎縮変形している (Fig. 5-1, F)。また，顆粒細胞も中等度減少し，全体に疎になっている。Bodian 染色では empty basket や torpedo が多発している。小脳白質の髄鞘や

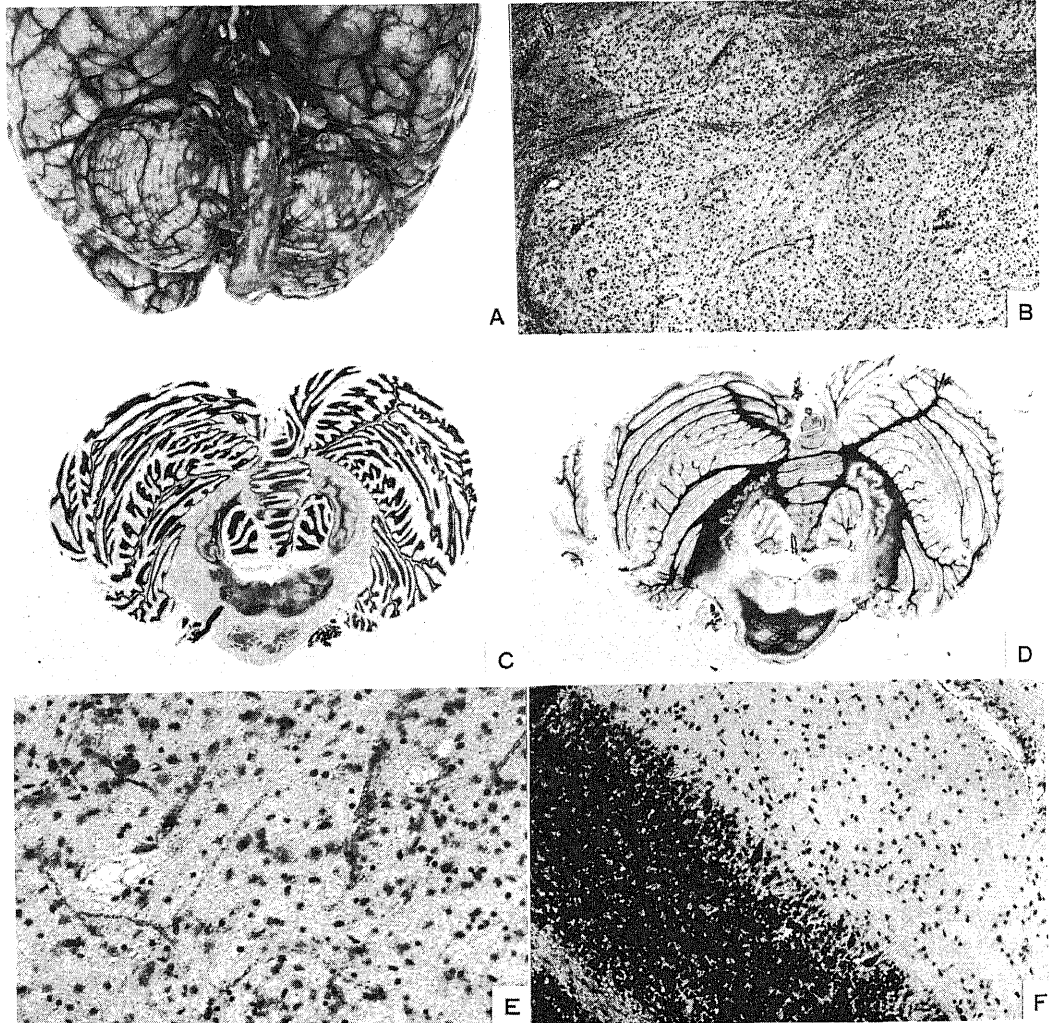


Fig. 4-1. Macroscopic and microscopic findings of brain in case 4. (A) The under surface of the brain. Marked shrinkage of the medulla oblongata, pons and cerebellar hemisphere. Note the absence of the left vertebral artery. (B) Marked loss of neuronal cells with glial cell proliferation in the inferior olivary nucleus. Klüver-Barrera stain $\times 50$. (C) Section from the mid pons. Marked loss of myelin in the pontocerebellar tracts. Klüver-Barrera stain $\times 1$. (D) Section from the mid pons. Fibrillary gliosis in the basis pontis, cerebellar hemisphere and vestibular nuclei. Holzer-Saeki's stain $\times 1$. (E) The nuclei pontis showing marked loss of nerve cells and myelin with glial cell proliferation. Klüver-Barrera stain $\times 200$. (F) Moderate loss of Purkinje cells with glial cell proliferation in the cerebellar hemisphere. Nissl's stain $\times 200$.

神経線維の脱落、線維性膠症も極めて高度であるが、半球や虫部の係蹄小葉の一部や小脳扁桃の白質板に髄鞘が残存している部分が認められ、その部分ではPurkinje細胞や顆粒細胞の脱落も比較的軽い。

齒状核やその周囲の有髄線維も疎になり、膠線維が増加しているが、齒状核の神経細胞密度は保たれている。栓状核、球状核、室頂核でも神経細胞の脱落は目立たない。齒状核髄中心は齒状核に接する部分を除いて著変なく、上小脳脚もよく保たれている。

中脳：黒質のメラニン細胞は高度に脱落（右>左）、大量のメラニンが細胞外に遊出している（Fig. 4-2, G）。Holzer-佐伯染色では緻密帯、網状帯とも線維性膠細胞が高度に増生している。Lewy小体は認められない。赤核には著変ない。大脳脚には膠症は目立たないが、皮質橋路に一致する腹内側1/3と背外側1/3の髄鞘が中等度から高度に脱落している。また、中央1/3の錐体路の髄鞘も軽度減少している。下丘の神経細胞は保たれているが、線維性膠細胞がびまん性に増生している。中脳中心灰白質でも線維性膠細胞が高度びまん性に増生し、神経細胞が減少している。

大脳：淡蒼球では外節を放射状に走る有髄線維や外

側髄板の線維の脱落が高度である。病変は一部内節にもおよぶが、内節、外節とも神経細胞の脱落は認められない。Holzer-佐伯染色では有髄線維の脱落に一致して膠線維が増生している（Fig. 4-2, H, J）。被殻は左右とも幅が狭く、被殻内の血管周囲腔が拡大している。被殻の腹内側部には著変ないが、背外側部では線維性膠細胞が極めて高度に増生している。神経細胞は軽度減少しているが、大神経細胞より小神経細胞の方が減少が目立つ。Nissl染色では神経細胞の染色性が低下し、細胞外に緑褐色色素顆粒が散在している。淡蒼球外節同様、被殻の有髄線維も著しく脱落している（Fig. 4-2, I）。これら淡蒼球や被殻の病変は左側により高度である。その他、外包の髄鞘が減少し、膠線維が増加している。尾状核でも有髄線維が減少しているが、神経細胞は保たれている。

視床、扁桃体、前障には著変ない。大脳皮質ではとくに3～5層の神経細胞の萎縮が著しいが、Betz細胞は保たれている。半卵円中心には膠症はないが、髄鞘がわずかに疎になっている。

症例5：宮○清○。70歳男、会社員。1901年、石川県七尾市で出生。

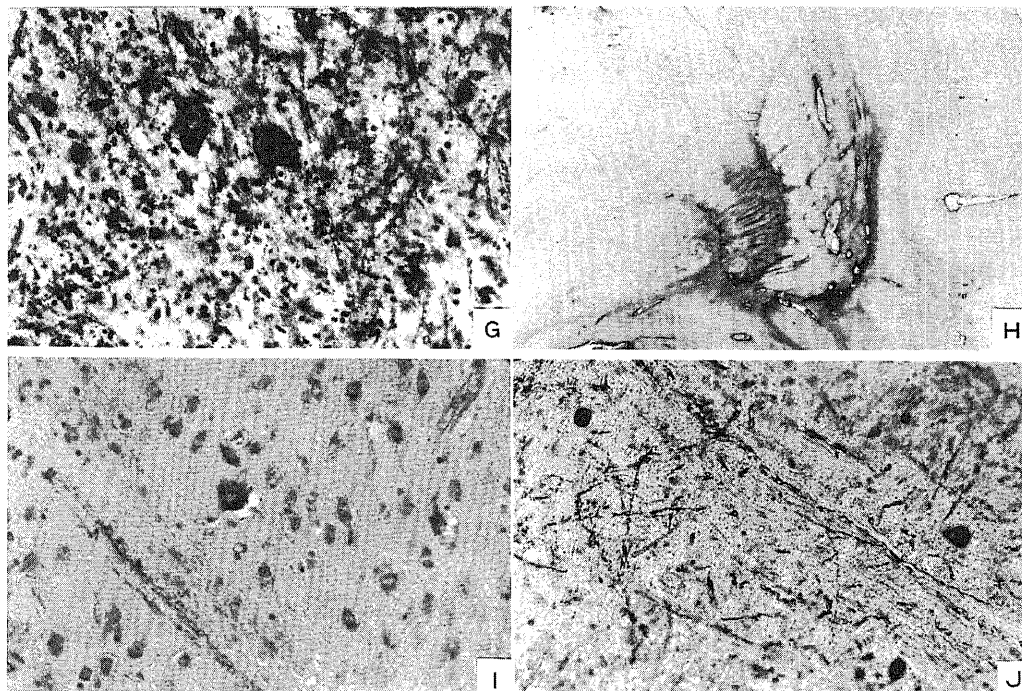


Fig. 4-2. (continued) (G) Marked loss of pigmented neurons in the substantia nigra. Klüver-Barrera stain $\times 200$. (H) Section from the basal ganglia. Marked shrinkage of the putamen with gliosis of nerve fibers. Holzer-Saeki's stain $\times 1$. (I) The putamen showing marked loss of myelin. Klüver-Barrera stain $\times 200$. (J) Marked loss of myelin in the outer segment of the globus pallidus. Nerve cells are well preserved in this nucleus. Klüver-Barrera stain $\times 200$.

家族歴：家族に同病なく、父は腎疾患のため89歳で死亡し、母はチフスのため36歳で死亡。

既往歴：30歳時、軟性下疳のため治療を受けた。

現病歴：63歳、発音不明瞭で発症。続いて下肢筋力低下と失調性歩行が出現増悪。書字拙劣にも気付かれ1965年11月24日(64歳)、金沢大学医学部付属病院第2内科に入院した。

入院時所見：1) 眼球運動制限はないが、両側方注視時に水平性眼振が出現。2) 舌萎縮や嚥下困難はないが、発音はやや緩徐。3) 四肢筋トーンは軽度低下。手指の巧緻運動は緩徐で拙劣。起立歩行可能であるが、失調症で躊躇は不可。4) 四肢腱反射は正常で、病的反射はなかった。5) Romberg 徴候は陰性で、表在知覚障害はなかった。6) 膀胱直腸障害なし。

入院後経過：運動失調は徐々に増悪。67歳、尿失禁を認めるようになった。69歳、構音障害が顕著になるとともに嚥下困難や喀痰排出困難が出現。右上肢に筋強剛が認められたが、上肢の運動はむしろ左側が拙劣であった。その後、起立歩行不能となり、排尿困難や便失禁も出現。70歳、呼吸器感染、呼吸困難が続いた後、左上肢からはじまり全身におよぶ痙れん発作が頻発するようになった。1971年9月27日(70歳)、呼吸停止となり死亡した。全経過7年。

諸検査成績

血清梅毒反応(69歳)：STS(+), 緒方法(-), 凝集法×8, ガラス板法×2。

髄液検査(70歳, 腰椎穿刺)：髄液は水様透明。細胞数7/3(単核球), TPHA(-), 蛋白25 mg/dl, 糖66 mg/dl, クロール110 mEq/l。

その他、頭部単純X線撮影、尿、血液生化学の諸検査に異常なかった。

一般臓器病理所見

気管支肺炎、膀胱炎、胃潰瘍を認める。大動脈の硬化性変化は強く、一部に潰瘍形成を認める。

脳脊髄肉眼病理所見

脳重量1,120 g(固定前)。外観では脊髄の萎縮は目立たないが、下オリブ隆起、橋、小脳の萎縮が強い。大脳回転はよく保たれていて、軟膜の混濁肥厚や脳血管の硬化所見はいずれも軽微である。剖面ではとくに小脳の灰白境界が不鮮明で、黒質の色調の淡明化が目立つ。大脳剖面では被殻が小さく、基質が疎鬆化している。

脳脊髄組織病理所見

脊髄(頸髄、胸髄、腰髄を検索)：背核の神経細胞はほぼ保たれていて、髄鞘脱落もわずかである。脊髄小脳路は前脊髄小脳路、後脊髄小脳路とも髄鞘の淡明化が軽度に認められるが(後脊髄小脳路>前脊髄小脳路)、

膠症はない。中間質外側核の神経細胞の萎縮脱落は中等度で、同部に線維性膠症が目立つ。線維性膠症が前角全体に広がっていて、前角細胞が軽度減少している。前皮質脊髄路には著変ないが、外側皮質脊髄路では髄鞘脱落と膠線維増生が目立つ(右>左)。薄束、楔状束ともに線維性膠症が出現しているが、髄鞘や神経線維は保たれている。

延髄：副楔状束核では軽度の線維性膠症以外著変ない。下オリブ核や副オリブ核群の神経細胞脱落は極めて高度で、下オリブ核実質、*ajaculum*, *hilus*, からオリブ小脳路にかけて、髄鞘や線維の脱落消失と膠線維の増生が著しい。弓状核神経細胞や弓状核小脳路線維の脱落も極めて高度である。下小脳脚は全体に小さく、オリブ小脳路に一致する腹内側部と前庭小脳路などに一致する背外側部の一部に髄鞘脱落を認める。脊髄小脳路が通る中央部分はよく保たれている。

薄束核、楔状束核ともに軽度の線維性膠症が認められるが、神経細胞は保たれている。

橋：橋核神経細胞は高度消失、腹側部にわずかに残存神経細胞を認めるが、著しく萎縮変形している。横橋線維および中小脳脚線維の髄鞘や神経線維の脱落も極めて高度で、橋核や横橋線維に一致して高度の線維性膠症が認められる。しかし、中小脳脚では膠症がほとんど認められない。

三叉神経運動核、外転神経核、顔面神経核の神経細胞はよく保たれている。前庭神経核の下核と内側核では神経細胞が減少し、髄鞘が疎になっているとともに膠線維が増生している。青斑核のメラニン細胞は高度に脱落。橋縦束の髄鞘が疎鬆化しているが、内側毛帯や内測縦束には著変ない。

小脳：小脳皮質病変は虫部、半球ともびまん性で、*Bergmann* グリアの増生は高度、*Purkinje* 細胞の脱落は中等度である。また残存した *Purkinje* 細胞はほとんどが萎縮変形している。顆粒細胞も密度が減少している。小脳白質板や髄体では髄鞘や神経線維がほぼ完全に脱落している。しかし、小脳扁桃の病変は他の部分より軽度である。

歯状核では神経細胞はよく保たれている。しかし、歯状核実質や周囲の有髄線維は中等度に脱落し、膠線維が増加している。歯状核髄中心の中央部から上小脳脚にかけては著変ない。なお、*Bodian* 染色では *empty basket* や *torpedo* が多数認められるが、*グルモース* 変性はない。

中脳：黒質のメラニン細胞はとくに中央から外側部を中心に中等度脱落(右≦左)。*Holzer*-佐伯染色では膠線維が緻密帯では軽度、網状帯では高度に増生している。*Lewy* 小体は認められない。赤核にも線維性膠症

が認められるが、神経細胞や有髄線維は保たれている。

大脳脚では皮質橋路に一致する腹内側1/3と背外側1/3の髄鞘や線維が高度に脱落し、中央1/3でも髄鞘や神経線維が軽度減少している。Holzer-佐伯染色では膠線維が中等度びまん性に増生している。下丘、中脳中心灰白質とも線維性膠細胞が高度びまん性に増生していて、unisomorphic gliosisの像を呈している。

大脳：淡蒼球のNissl染色では神経細胞はほぼ保たれている。神経細胞の細胞質には茶褐色のリボスチン様顆粒が多量に含まれている。K-B染色ではとくに淡蒼球内の放射状線維の髄鞘脱落が目立ち、内側髄板や外側髄板の髄鞘も疎になっている。また、Bodian染色では同部の神経線維が減少している。Holzer-佐伯染色では内節では中等度、外節では高度に線維性膠細胞が増生し、髄鞘や線維の脱落に一致して膠線維が増加している。被殻では背外側部を中心に線維性膠細胞が多数出現していて、血管周囲の拡大や基質の疎鬆化が目立つ。Nissl染色では緑褐色色素顆粒が多数出現していて、また、神経細胞の染色性が低下している。神経細胞密度は小神経細胞が背外側で軽度低下している以外著変ない。その他、有髄線維の島の髄鞘や線維が脱落し、膠線維が増生している。さらに、外包の髄鞘脱落と線維性膠症も目立つ。これら淡蒼球や被殻の病変は左側に強く認められる。尾状核にも緑褐色色素顆粒が出現し、有髄線維が疎になっているが、神経細胞脱落は目立たない。

視床では全体に線維性膠細胞が増生している。MD核の神経細胞はわずかに減少しているが、LD核、VL核、VPL核、CM核の神経細胞や線維はよく保たれている。大脳皮質の2～3層や海馬の神経細胞は軽度減少し、残存細胞の萎縮が目立つ。Betz細胞はほぼ保たれている。半卵円中心では小血管の硬化や血管周囲の細胞浸潤が認められ、一部に線維性膠症も出現している。しかし、髄鞘や神経細胞の脱落は顕著でない。

症例6：篠〇—〇。67歳女、教師。1910年生まれ(出生地不詳)。

家族歴：家族に同病はなく、父は心臓病で死亡し、母は関節リウマチに心臓病を併発して死亡。

既往歴：中耳炎および軽度の白内障に罹患した以外著変ない。

現病歴：63歳、転倒して以来、左上肢が動かしくなくなり、続いて左下肢の動きも悪くなった。64歳からは構音障害も出現増悪してきたため、1975年11月25日(65歳)、金沢赤十字病院内科に入院した。

入院時所見：1) 眼球運動障害には気付かれていない。2) 構音障害は軽度で、嚥下障害はない。3) 四肢には筋強剛を認め(上肢>下肢、右<左)、独歩は可

能であるが、失調的で不安定。とくに左下肢が前方に出にくく小股である。4) 握力は右20kg、左9kgと著しい左右差を認める。5) 知覚障害は不詳。6) しばしば著しいめまいを覚え、強度の便秘があるが、排尿困難はない。

入院後経過：入院直後より頻尿、残尿感、排尿困難が出現した。四肢運動障害は増悪し、めまいが著しいこともあって、歩行中に坐り込んでしまうこともあった。66歳、手指に微細な振戦が出現したためL-dopaを投与したところ、起立歩行ばかりでなく寝返りも困難となった。その後、金沢市民病院内科に転院したが、高度の筋強剛や筋力低下のため左上肢はほとんど動かすことができなくなり。握力は右5kg、左0kgと著しく低下した。67歳、急に構音障害が増悪、嚥下困難や流涎も認めるようになった。その後、呼吸器や尿路の感染症を併発。1977年9月7日(67歳)、呼吸困難および電解質異常のため死亡した。全経過4年5ヵ月。

諸検査成績

尿および血液諸検査には異常なく、血液の梅毒反応も陰性であった。

一般臓器所見

気管支肺炎や膀胱炎と腹水、心嚢水、皮下浮腫が認められる。肝萎縮も目立つ(500g)。全身の動脈硬化は軽微。

脳脊髄肉眼病理所見

脳重量970g(ホルマリン固定後)。外観では脊髄は著変ないが、下オリーブ隆起、橋、中小脳脚、小脳の萎縮が著しい。大脳も全体に小さいが、脳回転には著変なく、脳軟膜や脳血管に粗大病変はない。剖面では小脳白質が全体に黄色調で、まだら状に暗褐色調を呈している。黒質の脱色はとくに外側部で強い。大脳剖面では右側の被殻と淡蒼球が暗褐色に変色している。

脳脊髄組織病理所見

脊髄(C-6, Th-10, L-4を検索)：背核の神経細胞はほぼ保たれている。また、背核、前脊髄小脳路、後脊髄小脳路の髄鞘や線維の脱落も軽微で、膠症も目立たない。中間質外側核の神経細胞は中等度減少している。脊髄前角細胞は軽度減少している。Holzer-佐伯染色では脊髄の灰白質全体に膠線維が増生していて、とくに中間質外側核付近で最も顕著である。

皮質脊髄路では前皮質脊髄路、外側皮質脊髄路とも髄鞘が淡明化している。後索ではわずかに膠線維が増生している以外著変ない。

延髄：副楔状束核の神経細胞はよく保たれている。下オリーブ核や副オリーブ核群の神経細胞は高度に脱落しているが、下オリーブ核の背内側部に一部萎縮した神経細胞が残存している。同部の髄鞘や神経線維の

脱落や線維性膠症も高度であるが、オリブ小脳路では髄鞘が比較的残存している。弓状核神経細胞や弓状核小脳路線維の脱落は極めて高度。

迷走神経背側核の神経細胞は中等度脱落し、膠線維の増生が著しい。舌下神経核や Roller 核の神経細胞脱落は目立たない。孤束には膠線維の増生が認められるが髄鞘はよく保たれている。薄束核や楔状束核の神経細胞脱落はわずかである。

橋：橋核神経細胞は極めて高度に脱落し、線維性膠細胞の増生を伴っている。また、横橋線維や中小脳脚の髄鞘および神経線維も著しく脱落し、わずかに残存した髄鞘も数珠状に変形している。

三叉神経運動核、外転神経核、顔面神経核には著変なく、内側毛帯、内側縦束の髄鞘もよく保たれている。橋縦束線維は中等度疎鬆化している。

小脳：小脳皮質では Bergmann グリアが高度びまん性に増生し、Purkinje 細胞が中等度から高度に脱落消失している。顆粒細胞の密度も中等度に低下している。しかし、係蹄小葉の一部に Puskinje 細胞や顆粒細胞の脱落が比較的軽度な部分が認められ、同部の白質板の髄鞘も比較的残存している。その他の小脳白質板や髓体では髄鞘や神経線維の脱落が著しい。また、Holzer-佐伯染色では線維性膠症が白質全体にひろがっている。

齒状核やその周囲の神経線維や髄鞘は中等度に消失し、膠線維が増加している。しかし、齒状核の神経細胞は保たれている。齒状核髄中心の中央部から上小脳脚にかけては著変ない。なお、小脳の Bodian 染色では empty basket や torpedo が多数認められるが、グルモース変性はない。

中脳：黒質のメラニン細胞はとくに外側部で高度に脱落していて、多量のメラニン遊出像が認められる(右>左)。膠症はわずかである。Lewy 小体は認められない。赤核には著変ない。

大脳脚では背外側 1/3 と腹内側 1/3 の髄鞘や神経線維が中等度から高度に脱落している。中央 1/3 の髄鞘や線維の変化は軽度である。中脳中心灰白質の神経細胞はわずかながら減少し、線維性膠細胞がびまん性に増加している。

大脳：淡蒼球では内節、外節とも神経細胞脱落は目立たない。しかし、淡蒼球内の放射状の有髄線維や内側髄板、外側髄板の髄鞘の脱落が目立つ。Bodian 染色ではこれらの線維も疎となり、淡蒼球実質内には axonal swelling が多発している。Nissl 染色では外節に多数の緑褐色色素顆粒が出現している。Holzer-佐伯染色では脱落した有髄線維に一致して isomorphic gliosis が認められる。これらの病変は右側でより顕著である。被殻でも病変は右側に強く、神経細胞脱落や線維性膠細

胞の増生が背外側部を中心に広がっている。神経細胞は大神経細胞、小神経細胞とも減少しているが、小神経細胞の脱落の方が優位である。また、有髄線維の脱落も顕著な病変で、有髄線維の島だけでなく外包にも認められる。Nissl 染色では被殻の背外側に多数の緑褐色色素顆粒が出現している。被殻の病変も淡蒼球同様、右側により強い。尾状核では有髄線維が疎になっているが、神経細胞はよく保たれている。視床下核には著変ない。

視床では一部に膠線維が増生しているが、神経細胞や線維の脱落は目立たない。大脳皮質では神経細胞の萎縮変形が目立つ。また、Betz 細胞は軽度減少している。大脳白質では側頭葉の皮質下白質で膠線維の増生を認めるが、髄鞘はほぼ保たれている。半卵円中心には著変ない。

考 察

1. 疾患の位置づけ

ここに報告した 6 剖検例はいずれも主病変が小脳およびその結合線維にあり、中毒性疾患や悪性腫瘍などの病因を示唆するような臨床病理所見を欠くことより、いわゆる一次性的脊髄小脳変性症と診断される。このうち症例 1～3 は遺伝負因を有し、症例 4～6 は孤発例である。そこでまず、前者の症例 1～3 が従来報告の遺伝性脊髄小脳変性症例と対比して、どのような位置にあるかを検討してみたい。

症例 1 および症例 2、3 の 2 家系はいずれも常染色体優性遺伝型式の特徴を示している。発病年齢は 43 歳、14 歳、18 歳と幅があり、臨床症例も多彩で、小脳性運動失調や構音障害に加えて、外眼筋麻痺、輻輳麻痺、注視眼振、舌萎縮、嚥下困難、四肢筋強剛などが認められる。四肢腱反射は症例 1 はほぼ正常で、症例 2、3 は亢進している。さらに自律神経症状や下肢の知覚異常を示す例もある。しかし、足変形や脊柱側彎は認めていない (Table 1)。剖検所見では、肉眼的に脊髄や脳幹の萎縮が目立つが、顕微鏡下では 3 例とも背核、脊髄小脳路および副楔状束核の変性が小脳求心系の主病変であり、下オリブ核やオリブ小脳路はほぼ保たれている。また、症例 1 以外は橋核および橋小脳路の変性を免れている (Table 2)。

以上、3 症例の特徴は、発病年齢には一定の傾向を認めないものの、いずれも常染色体優性遺伝で、臨床症状では足変形や脊柱側彎がなく、腱反射が亢進しているか、ほぼ保たれているなど、いわゆる Marie 病の特徴をよく備えている。一方、病理所見では 3 症例とも小脳求心路系では脊髄小脳系の神経細胞や線維の変性が主で、Menzel 型や Holmes 型とは明らかに違い、

Table 1. Clinical course and symptoms of six cases.

Case	1	2	3	4	5	6
Sex	F	M	M	F	M	F
Heredity	A.D.		A.D.	-	-	-
Onset (y. o.)	43	14	18	47	63	63
Death (y. o.)	53	23※	31	52	70	67
Total course (yrs.)	11	9※	13	5.7	7	4.4
Paralysis of upward gaze	+	+	+	-	-	-
lateral gaze	+	+	+	-	-	-
Fixation nystagmus	+	+	+	+	+	
Dysarthria	+	+	+	+	+	+
Dysphagia	+	+	+	+	+	+
Tongue atrophy	+	+	+	-	-	
Muscle rigidity	+	+	+	+	+	+
Postural tremor	-	-	-	+	-	+
Athetosis	-	-	+	-	-	-
Spasticity	-	+	+	+	-	
Babinski sign	+	-	+	+	-	
Romberg sign	-	-	-	-	-	-
Sensory disturbance						
deep sense	+	-	+	-	-	
superficial sense	-	-	+	-	-	
Dizziness	-	-	-	+		+
Dysuria	-	-	+	+	+	+

F, female; M, male; A.D., autosomal dominant; ※, suicide;
+, positive; -, negative; blank, not examined.

倉知ら¹⁰⁾のいう「旧小脳求心型」の遺伝性失調症またはそれに近縁の症例と思われる。

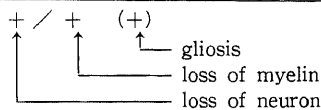
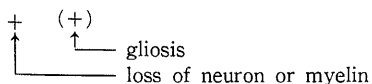
なお、症例1, 2の小脳皮質病変が比較的軽微であるのに対して、症例3の病変は顕著で、Purkinje細胞はほぼ完全に脱落している。しかし、膠線維の反応はわずかで、むしろ膠細胞が多量に出現している。その他、歯状核基質の海绵状態、視床などに認められる断血変化病変を考慮すると、この症例のPurkinje細胞の脱落には虚血など急性の病態による影響が少なくないと思われる。とくに死亡15日前の気道閉塞や心停止のエピソードによって生じたhypoxiaとの関係が疑われる。

さて、このような旧小脳求心型遺伝性失調症の最初の報告はBrown¹²⁾の1家系の臨床例で、この家系の症例には運動失調に加えて、視力障害、眼瞼下垂、嚙下困難、face grimacing、舞踏病様不随意運動、下肢腱反射亢進などが認められた。また、Klippelら¹³⁾は運動失調、腱反射亢進、眼振、視力障害、振戦、下肢知覚障害などを示した遺伝症例を報告している。いずれの家

系もMarie¹⁾がhérédo-ataxie cérébelleuseとして臨床的にまとめた中に含まれている。これら2家系の症例の神経病理学的検討はMeyer²⁶⁾, Barker²⁷⁾, Schwitalski²⁸⁾, André-Thomasら²⁹⁾, Rydel³⁰⁾, Guillainら³¹⁾によってなされたが、小脳およびその結合線維の病変はFriedreich病, Menzel型, Holmes型とは違う分布を示していた。すなわち、肉眼病理所見では脊髄、延髄、橋、小脳が小さいが、顕微鏡下では主として旧小脳求心路系の背核および脊髄小脳路の変性脱落が目立ち、後索、下オリブ核、小脳皮質には顕著な病変がなかった。その後、Mathieuら³²⁾をはじめ、いくつか同様の剖検例が報告されているが、Greenfield²⁰⁾はこれらの症例をspinal formの中のhereditary spastic ataxiaとして分類している。本邦では松山ら³⁴⁾, 小林ら³⁵⁾, 羽田ら³⁶⁾(2症例)の報告例に同様の所見を認める。

上記の旧小脳というのは小脳を系統発生的に分類したもので、最も古い古小脳(archicerebellum)は前庭小脳路、最も新しく発生した新小脳(neocerebellum)

Cerebellum						
Corpus medullare	‡(+)	+(-)	‡(-)	‡(‡)	‡(‡)	‡(‡)
N. dentatus	‡/+(-)	‡/-(-)	‡/#(+)	-/+‡(‡)	-/+‡(‡)	-/+‡(‡)
grumose degeneration	‡	+	-	-	-	-
N. emboliformis	‡(+)		‡(+)	-(+)		
N. fastigii	‡(+)		‡(+)	-(+)		
Centrum medullare nuclei dentati	‡(+)	+(-)	‡(+)	-(-)	-(-)	-(-)
Pedunculus cerebellaris superior	‡(+)	+(-)	‡(‡)	-(-)	-(-)	-(-)
Archicerebellum stratum moleculare	-(-)	-(-)	-(+)	‡(‡)	‡(‡)	‡(‡)
gangliosum	+(-)	+(-)	‡(+)	‡(‡)	‡(‡)	‡(‡)
granulosum	+(-)	-(-)	‡(-)	‡(+)	‡(+)	‡(+)
laminae arbae	+‡	-(-)	‡(-)	‡(‡)	‡(‡)	‡(‡)
Paleocerebellum stratum moleculare	-(+)	-(-)	-(+)	‡(‡)	‡(‡)	‡(‡)
gangliosum	+(+)	+(-)	‡(+)	‡(‡)	‡(‡)	‡(‡)
granulosum	+(-)	-(-)	‡(-)	‡(+)	‡(+)	‡(+)
laminae arbae	+‡	-(-)	‡(+)	‡(‡)	‡(‡)	‡(‡)
Neocerebellum stratum moleculare	-(-)	-(-)	-(+)	‡(‡)	‡(‡)	‡(‡)
gangliosum	+(-)	+(-)	‡(-)	‡(‡)	‡(‡)	‡(‡)
granulosum	-(-)	-(-)	‡(-)	‡(+)	‡(+)	‡(+)
laminae arbae	+(+)	-(-)	‡(-)	‡(‡)	‡(‡)	‡(‡)
Mesencephalon						
Substantia nigra zona compacta	‡(-)	‡(-)	‡(‡)	‡r>1(+)	‡(+)	‡r>1(+)
zona reticularis	-(-)	-(-)	-(+)	-(‡)	-(‡)	-(+)
N. ruber	-/+(-)	-/-(-)	‡/+‡(‡)	-/-(-)	-/-‡(‡)	-/-(-)
Tectum mesencephali	+(+)	-(-)	‡(‡)	-(+)	+‡(‡)	-‡(‡)
N. nervi oculomotorii						
lateral nuclear groupe	‡(‡)	‡(-)	‡(‡)			
n. medianus (Perlia)	‡(‡)		‡(‡)			
Edinger-Westphal n.	-(-)	-(-)	-(+)			
N. nervi trochlearis	‡(+)	‡(-)	‡(‡)	-(+)		
Crus cerebri	-(-)	-(-)	-(-)	‡(-)	‡(‡)	‡(‡)
Cerebrum						
Globus pallidus pars interna	‡/+‡(‡)	‡/#‡(‡)	‡/#‡(‡)	-/+‡(‡)	-/+‡(+)	-/+‡(+)
pars extrna	+/+(+)	‡/+‡(+)	‡/+‡(‡)	-/#‡(‡)	-/#‡(‡)	-/#r>1(‡)
Putamen	+/+(+)	+/‡(-)	+/‡(-)	‡/#r>1(‡)	‡/#r>1(‡)	‡/#r>1(‡)
N. subthalamicus (corpus Luysi)	-(+)	-(-)	+(+)			-(-)
Thalamus						
n. anteriores thalami	-(-)	-(-)	-(-)	-(-)		-(-)
n. dorsomedialis (DM)				-/-(-)	+/-‡(‡)	-/-‡(+)
n. lateralis dorsalis (LD)				-(-)	-(‡)	-(+)
n. ventralis anterior (VA)	-/-(-)	-/-(-)	-/-(-)	-/-(-)		-/-(-)
n. ventralis lateralis (VL)				-/-(-)	-/-‡(+)	
n. ventralis posterolateralis (VPL)	-/+(-)	-/+(-)		-/-(-)	-/-‡(+)	-/-‡(+)
n. centromedianus (CM)	-/-(-)	-/-(-)		-/-(-)	-/-‡(+)	-/-‡(+)
Hippocampus	-(-)	-(-)	-(-)	-(-)	+(+)	‡(-)
Cortex cerebri	+(-)	+(-)	+(-)	+(-)	+(-)	+(-)
Betz cell	+(-)	‡(-)	‡(-)	(-)	-(-)	-(-)



- , normal ; + , slight ; ‡ , moderate ; ‡ , severe.

は橋小脳路、そして両者の中間に位置する旧小脳 (paleocerebellum) は主として脊髄小脳路の線維を受けている。なお、倉知ら¹⁴⁾は脊髄小脳系と前庭小脳系を含めて旧小脳求心系としている。

一方、小脳の求心性線維は Purkinje 細胞に直接神経突起を送る登上線維と顆粒細胞を介して Purkinje 細胞に連絡する苔状線維に分けられるが、登上線維はオリブ小脳路からなり、苔状線維は前庭小脳路、脊髄小脳路、橋小脳路などによって形成される。岩田³⁷⁾は前述した Schwitalski²⁸⁾、Rydel³⁰⁾、Guillain ら³¹⁾の剖検所見に新小脳求心系に属する橋核や橋小脳路の変性も認められること、そして、脊髄小脳路や橋小脳路はいずれも苔状線維であることに注目して、これらの症例と類似の症例や病変が脊髄小脳系に局限している症例を合わせて「苔状線維型小脳求心系変性症」と統合、報告した。Boller ら³⁸⁾や Taniguchi ら³⁹⁾は脊髄小脳路、橋小脳路の両者に顕著な病変を有する症例を報告して、spino-pontine degeneration という用語を提唱したが、これらの症例も苔状線維型小脳求心系変性症のカテゴリーに入る。そして、岩田は苔状線維だけでなくオリブ小脳路の登上線維も変性脱落する Menzel 型を「汎小脳求心系変性症」と呼んで対比させている。

本稿の症例 1 は旧小脳への脊髄小脳路に加えて、新小脳への橋小脳路にも中等度ながら病変を認めるが、オリブ小脳系は保たれている。すなわち、旧小脳求心型と spino-pontine degeneration の中間に位置する症例と思われる。類似の症例は石野ら⁴⁰⁾、倉知ら¹⁴⁾の報告にも認められる。一方、症例 2 はオリブ小脳路、橋小脳路とも保たれていて、変性が脊髄小脳系に比較的局限しているので、典型的な旧小脳求心型といつてよい。症例 3 では、小脳皮質病変は hypoxia によってかなり修飾されていると思われる。同様の症例は Page ら⁴¹⁾の報告にもある。しかし、症例 3 の顆粒層や白質板の病変は新小脳皮質よりも旧小脳皮質の方が明らかに優位である。すなわち、本例も旧小脳求心型かそれに近縁の症例であると思われる。

ここで、症例 2、3 の同胞例について述べると、前述した通り、両例とも小脳求心型かそれに近縁の症例で、発病年齢、眼症状、球症状、腱反射亢進などの臨床所見や、小脳求心路変性だけでなく小脳遠心路、基底核病変、脳幹の運動ノイロンの脱落などの病理所見も類似している。しかし、この同胞例においても、今までの同胞例や親子例などの同一家系内の報告例同様、違った臨床病理所見を有する部分も認められる。すなわち、臨床特徴として、弟例には兄例にはなかったアテトーゼが出現している。また、肉眼病理所見では、弟例は脊髄、延髄、橋、中小脳脚の萎縮が顕著で、組

織学的には、小脳遠心路や基底核の変性は両例ともに認められるものの、弟例では加えて橋被蓋の扁平化が目立つ。以上、両例の臨床病理学的所見の差違は兄例が病期途中で死亡し、変性過程が中断したためとも考えられる。確かに脳各部位の膠腫や基底核の神経細胞や線維の脱落は弟例の方がより高度で、罹病期間との関係がその原因として考えられる。しかし、橋被蓋の扁平化は兄例にはほとんど認められないなど疑問な点も少ない。

症例 4、5、6 は孤発性の脊髄小脳変性症で、小脳求心路系では背核、副楔状束核、脊髄小脳路の変性はあっても軽微で、下オリブ核、副オリブ核群、オリブ小脳路、弓状核、弓状核小脳路、橋核、橋小脳路などの神経細胞および髄鞘や線維の脱落と線維性膠腫が極めて顕著である。小脳では Purkinje 細胞や顆粒細胞がびまん性に脱落し、白質板や髄体の髄鞘および神経線維が高度に消失している。また、小脳皮質、髄質ともに膠線維の増生が著しい。しかし、3 例とも歯状核の神経細胞や上小脳脚の線維の脱落はほとんど認められない。このような所見は Dejerine と André-Thomas⁹⁾がはじめて報告した OPCA に一致するものである (Table 1, 2)。

一方、OPCA 例の多くはパーキンソン症候群を合併するといわれているが⁴²⁾⁴³⁾、本稿の 3 例にも筋強剛、振戦、突進現象などのパーキンソン症状が目立っている。また、基底核の病変は黒質と被殻が中心で、黒質のメラニン細胞が脱落し、被殻では背外側部を中心に神経細胞が減少し、線維性膠細胞が増生している。その他、被殻には Nissl 染色で緑褐色に染まる色素顆粒が出現している。このような特徴的な基底核の病変は Adams ら⁴⁴⁾⁴⁵⁾が提唱した線条体黒質変性症 (striato-nigral degeneration) の所見と共通している。さらに今回の報告例では臨床的に起立性低血圧が存在していたかどうかは精査されなかったが、排尿障害が症例 4、5 に認められ、また、3 例とも組織学的に中間質外側核の変性所見を認めるなど、自律神経系の病変も合併していることを強く示唆する所見が得られている。このような自律神経系の症状や病理変化は Shy-Drager 症候群⁴⁶⁾⁴⁷⁾の一部とみなすことができる。すなわち、これらの 3 症例はいずれも、OPCA、線条体黒質変性症、Shy-Drager 症候群の 3 要素をかね備えていて、Graham や Oppenheimer¹⁷⁾が提唱した多系統萎縮症 (multiple system atrophy) の条件を満たしている。

ここで遺伝性症例と孤発性症例の小脳および小脳結合線維の臨床病理学所見について比較してみると、临床上、いわゆる小脳症状については明確な差異は認められない。しかし、病理所見では多くの違いがあり、

肉眼所見では遺伝性症例は3例とも小脳の萎縮がほとんどなく、症例1, 3のように脊髄、延髄、橋、中小脳脚などが著しく萎縮している例もある。また、割面では顕著な構造の異常は認められない。一方、孤発性症例の3例では延髄下オリブ隆起、橋、中小脳脚の萎縮に比べて脊髄の萎縮はわずかで、また、小脳も著しく小さい。割面では遺伝性症例と違い下オリブ核、橋底部、小脳皮質の灰白境界などの構造が不鮮明になっている。組織所見では遺伝性症例の小脳およびその結合線維における主病変は背核、副楔状束核、脊髄小脳路および齒状核や上小脳脚であり、橋核や橋小脳路にも病変を有する spino-pontine degeneration 類似の症例(症例1)を除いて、下オリブ核、オリブ小脳路、橋核、橋小脳路などは保たれている。その他、前庭神経核にも病変を有する症例が多い。孤発性症例では背核、副楔状束核、脊髄小脳路の変性脱落は顕著でなく、下オリブ核、弓状核、橋核およびその小脳求心路や小脳皮質、髄質の変性が目立つ。また、孤発性症例でも前庭神経核に変性を認める例がある。両者の病変は複雑ではあるが、互いに違った傾向を示していることは明らかである。

2. 小脳症状について

小脳およびその結合線維の障害によって生じる症状は多彩で、しかも他の脳領域や神経路の病変が合併している場合、どの症状が小脳系病変に由来するものであるかを明確にできない場合が多い。たとえば嚥下障害、四肢の腱反射異常、歩行障害などの神経症状についても小脳系、錐体路系、錐体外路系など多くの側面から検討しなければならない。平山⁴⁹⁾によれば小脳症状は、(1)平衡の障害、(2)運動の障害、(3)筋緊張の障害に大別される。さらに(2)運動の障害はa)運動測定過大、運動測定異常、b)運動時間測定異常、c)協同運動不能、d)交互反復運動不能、e)小脳性振戦、f)眼球振盪に分けられ、(3)筋緊張の障害はa)休止時筋緊張低下、b)姿勢時筋緊張低下などに分類される。本稿の症例では小脳性振戦については明確でないが、6例ともこのような小脳症状はほぼそろっている。

このうち眼振については、遺伝性失調症の3例とOPCAの2例(症例4, 5)に認められた。注視眼振は一点を注視する時に対象物を網膜中心窩でとらえ続まるという feedback system の障害が存在する時に触発されるもので⁴⁹⁾、前庭神経核や前庭小脳系との関係が注目される。近年、Maekawaら⁵⁰⁾はウサギを使って、網膜の視覚性活動が登上線維や苔状線維を介して前庭小脳に達することを証明している。また、解剖学的には前庭神経核から小脳の小節や片葉および室頂核に線維連絡があり、一方では内側縦束を介して動眼神経核、

滑車神経核、外転神経核の外眼筋諸核へ線維を送っているといわれている。本稿の症例の場合も、注視眼振出現時にめまいを伴わず、いわゆる central nystagmus の特徴⁵¹⁾を示している。また、病理学的には遺伝性失調症例、OPCA 例とも前庭神経核に病変が認められる。以上の所見を考慮すると、本稿の症例の眼振は前庭神経核や前庭小脳系の病変に由来するものと考えられる。

平衡の障害、運動の障害、筋緊張の障害などの小脳症状については小脳や小脳結合線維の中の特定の部位との関係が明確ではない。小脳皮質については、系統発生学的な立場および求心路の起始核によって、小脳回に沿う水平方向で区分されているが、同時に小脳核との関係から矢状方向にも区分されている⁵²⁾⁻⁵⁴⁾。すなわち、a) 両側正中の虫部と室頂核、b) 中間帯の傍虫部と中位核、c) 小脳半球と齒状核、などがそれぞれである。このような構造によって、苔状線維および顆粒細胞を介して上行してきた小脳求心路の情報は平行線維が脳回と平行に広がることによって、矢状方向の a) ~ c) の全ての区分および小脳核に伝わり、矢状方向の機能単位どうしを統合調節しているものと考えられる⁵⁵⁾。このことは、たとえば旧小脳求心系のみの変性が存在しても小脳皮質や小脳核全体の機能にも影響をおよぼしていることを示唆している。すなわち、本稿の症例1~3と症例4~6で小脳皮質の病変に著しい差異が認められるにもかかわらず、いわゆる小脳症状が類似しているのは上記の小脳の構造によるものと推察される。

3. 小脳遠心路・基底核病変について

脊髄小脳変性症の多くが小脳や小脳結合線維以外にも病変を有することは周知の通りで、近年その中でもとくに小脳遠心路系と淡蒼球系変性の合併やその他の基底核変性との共存が注目されている。文献上、旧小脳求心型遺伝性失調症の報告例では、剖検観察が少いこともあって、病理学的に十分検討されていない。しかし、Brown¹²⁾が報告した家系に face grimacing や舞踏病様不随意運動を示した症例が認められるなど、旧小脳求心型の症例の基底核や小脳遠心路病変を示唆する報告も散見される。

本稿の遺伝性失調症の症例1, 2では不随意運動はないが、両例とも四肢の筋強剛を認めている。剖検所見では齒状核神経細胞や上小脳脚の線維が減少し、基底核では黒質、淡蒼球の神経細胞が中等度から高度に脱落し、被殻の大神経細胞も減少している。赤核や視床下核では神経細胞脱落は目立たない。しかし、症例3の臨床病理所見は症例1, 2とは若干異なっている。臨床的にはアテトーゼが左顔面と上肢を中心に出現していて、筋トーヌスは姿勢保持のもとで亢進し、安静臥位では正常か減弱するなどアテトーゼに伴う特徴を

よく備えている。剖検所見では視床下核の神経細胞脱落は軽微であるが、歯状核、上小脳脚、黒質、淡蒼球、被殻の大神経細胞が変性脱落している。このような所見は症例1, 2と同じではあるが、本例ではそれに加えて、赤核神経細胞が萎縮脱落し、また、橋被蓋の扁平化という特異な変化が認められる。

このような歯状核、上小脳脚の小脳遠心路と淡蒼球などの基底核に変性所見を有する病態に対して、Smithら⁵⁶⁾やNewmann⁵⁷⁾の報告以来 dentatorubropallidolusian atrophy (DRPLA) という疾患名が用いられている。この疾患名の中に同じく小脳遠心路と淡蒼球系に病変を有する myoclonus epilepsy を含むか否かについては論議が分かれているが、Smithらの報告以来、遺伝性または家族性の症例および孤発例とも多くの症例が報告されている。そして、これらの症例ではヒョレア、パリスムス、アテトーゼ、およびミオクロニーなどの異常運動を伴うことが臨床的特徴とされている。平山ら⁵⁸⁾はこのような DRPLA を、(1)運動失調症状が不随意運動に先行する ataxo-choreoathetoid form, (2)ヒョレア様不随意運動と知能精神障害が前景に立つ pseudo-Huntington form, そして、(3)内藤ら⁵⁹⁾や小柳ら⁶⁰⁾によって淡蒼球系病変が強調された myoclonus epilepsy or other form に分類している。また、これとは別に内藤ら⁶¹⁾や小柳⁶²⁾は小脳遠心路および淡蒼球系が変性に陥り、しかも遺伝負因を有する症例を遺伝性淡蒼球系・歯状核系萎縮症としてまとめている。

本稿の症例1, 2は臨床的には不随意運動は認められないが、病理所見はついでいえば DRPLA に近似している。また、症例3は臨床症状、病変分布とも DRPLA の条件を十分満たしている。とくに飯塚ら⁶³⁾、平山ら⁵⁸⁾によって報告された3症例(津○正○, 田○正○, 山○信○)の臨床病理所見との類似点が多い。すなわち、飯塚らや平山らの症例では遺伝負因は明確ではないが、臨床所見では四肢の運動失調や構音障害に加えてアテトーゼ、上方注視麻痺などの外眼筋麻痺、注視眼振、四肢腱反射亢進、知覚障害などを有している。病理所見では小脳求心系の病変は脊髄小脳路系が中心である。小脳遠心路、淡蒼球およびその他の基底核病変については黒質に著変なく、淡蒼球病変が内筋より外節に強く、視床下核の神経細胞脱落が顕著な症例があるなど若干の差異が認められる程度である。また、橋被蓋の扁平化もこれらの症例に共通した特徴で、以上の所見を考慮すると、いずれも本稿の症例3とともに DRPLA といつてよいと思われる。しかも、平山の分類⁵⁸⁾では ataxo-choreoathetoid form のカテゴリーに入るものと思われる。

ここで注目しなければならないことは、本稿の症例3が一方では旧小脳求心型遺伝性失調症の所見を示し、他方では DRPLA の特徴を備えている点である。また、本稿の症例3とは同胞の症例2、さらには症例1にも小脳遠心系や淡蒼球系に病変を認める点である。すなわち、このことは旧小脳求心型遺伝性失調症と ataxo-choreoathetoid form DRPLA という2種類の病態が一部では共存していて、互いに非常に近い位置にあることを示唆していると思われる。

アテトーゼ、ヒョレア、パリスムス、ジストニー、振戦などの不随意運動や筋トーンの異常など錐体外路症状と基底核病変の関係については数多くの研究がなされている。しかし、従来考えられていたように振戦や筋強剛と黒質、パリスムスと視床下核、ヒョレアと尾状核というような錐体外路症状とその責任病巣との対応が必ずしも確実、不動ではなく、むしろ、柳沢⁶⁴⁾がパリスムスについて指摘しているように、多くの錐体外路症状は黒質—線条体、淡蒼球外節—視床下核—淡蒼球内節、線条体—淡蒼球—視床—大脳皮質など、いわゆる「系の障害」として理解されなければならないと思われる。さらに錐体外路症状に対する小脳遠心路や脳幹諸核の影響も無視できない問題で、楢林⁶⁵⁾はアテトーゼを核黄疽後の症例と重度仮死後の症例で比較検討し、仰臥安静状態ではほとんど異常運動を示さないのが核黄疽後例のアテトーゼの特徴であり、このような不随意運動は小脳遠心路病変の影響を受けている可能性があるとして述べている。その他、線条体に線維を送っている核の1つである視床中心内側核に対して、前庭神経核や上丘から強力な投射線維が存在する⁶⁶⁾など、脳幹と基底核の関係を示すような解剖学的新知見も少なくない。

本稿の症例では基底核や脳幹の病変が広汎なこともあって、アテトーゼや筋強剛の成因を明確に説明する所見は得られなかったが、アテトーゼを認めない症例1や2にも高度の基底核病変が認められること、また、症例3ではアテトーゼが左側に優位であるにもかかわらず基底核病変はほぼ左右対称であることなどに注目し、脳幹や小脳など他の神経系の病変を考慮しながら検討を重ねる必要があると考える。

次に症例4, 5, 6の OPCA の小脳遠心路および基底核について検討すると、これらの症例の歯状核神経細胞はほぼ保たれ、歯状核門から上小脳脚の髄鞘や神経線維にも著変ない。なお、歯状核実質や周囲の髄鞘脱落や膠症については Purkinje 細胞の変性脱落によるものと考えられる。

錐体外路症状の主役は筋強剛で、抗パーキンソン剤によって筋強剛をなくすと運動失調症状が前景に出て、

四肢の運動障害がむしろ増悪するという特徴がある。また、本稿の症例では筋強剛は下肢よりも上肢に強く、左右差があることも顕著な特徴である。病理所見では、基底核の病変の主座は黒質と被殻にあり、尾状核や淡蒼球では有髄線維が著しく脱落しているものの、神経細胞の脱落はわずかである。被殻の病変は中央部から尾側部に強く、しかも外側部が優位である。

Künzle⁶⁷⁾はサルを使って、大脳皮質から線条体への投射線維の体性局在について検討したが、それによると、大脳皮質の下肢領域は被殻の吻背側に投射し、上肢領域の投射はより後方に多く認められている。一方、Oka⁶⁸⁾によれば、皮質線条体路は大脳皮質の第III層だけでなく、第V層の比較的大きな神経細胞の側枝によっても形成されているという。また、Jonesら⁶⁹⁾は皮質橋路の起始が同じ第V層に多いことを示している。このうち、Künzleの知見より、本稿の症例にみられる上肢に強い筋強剛は被殻後部の病変に由来することが推測される。また、従来OPCAにおける皮質橋路の変性はretrograde transneuronal degenerationとして説明されているが、上記の知見より、小脳系変性と基底核変性の合併の成因に、大脳皮質が関与している可能性もあるのではないかと考えられる。

4. 運動ノイロン系について

とくに遺伝性の脊髄小脳変性症では旧小脳求心型遺伝性失調症だけでなく、Friedreich病、Menzel型など多くの病型でBabinski反射その他の病的反射、四肢腱反射異常、筋萎縮など錐体路あるいは運動ノイロンの障害が合併している。本稿の遺伝性症例も同様で、四肢腱反射亢進は後索の病変を伴う症例1にはみられないが、症例2、3には明確に出現していて、病的反射は症例1、3に認めている。このような臨床症状はBetz細胞の減少など上位キイロンの病変で一部説明可能であるが、とくに腱反射亢進のメカニズムはやや複雑である。すなわち、脊髄小脳変性症の場合は前庭脊髄路、網様体脊髄路、さらには小脳自体も含めて、その機能障害の関与を考慮しなければならないと思われる。

一方、脊髄前角の運動ノイロンは本稿の6症例全例とも減少しているが、遺伝性失調症の3例では脳神経核の運動ノイロンも変性に陥っていて、OPCA例とは違った特徴を示している。遺伝性失調症例ではEdinger-Westphal核を除く動眼神経核、滑車神経核、三叉神経運動核、外転神経核、顔面神経核、舌下神経核の神経細胞が種々の程度に脱落している。臨床的には上方注視や側方注視麻痺などの外眼筋麻痺や舌萎縮だけでなく、構音障害や嚥下困難にも影響しているものと思われる。同様の所見はBrionら⁷⁰⁾や倉知ら¹⁴⁾の報告にも認められ、これらの報告例でも動眼神経核はEdinger-

Westphal核だけが保たれていることが示されている。なお、Brionらの症例の小脳系の病変は倉知らや本稿の症例と違って、下オリブ核や小脳皮質にも顕著な変性脱落病変があり、必ずしも同等に扱うことはできない。

その他にも脳神経核の運動ノイロンが障害されている例はしばしば報告されているが、近年、autosomal dominant motor system degenerationと呼ばれている疾患が関心を呼んでいる。それはポルトガルのAzores地方出身の家系に発見された常染色体優性遺伝の疾患で、運動失調、ジストニー、筋強剛、眼振、上方および側方注視麻痺、腱反射亢進、筋萎縮、嚥下困難など本稿の症例と非常によく似た臨床所見を有している。この病態についてはAzores病、Machado病、Joseph病などと呼ばれているが、臨床報告はNakanoら⁷¹⁾ Coutinhoら⁷²⁾によって、臨床病理学的検索はWoodsら⁷³⁾、Rosenbergら⁷⁴⁾、Romanuleら⁷⁵⁾、Sachdevら⁷⁶⁾によってなされている。また、Limaら⁷⁷⁾はAzores地方以外のポルトガル系の一家系を報告していて、黒人の家系の臨床報告もある⁷⁸⁾。このうち剖検で検索された6例は、臨床的には不随意運動は顕著ではなかったが、病理像では変性脱落が小脳系、基底核および運動ノイロンにも及んでいる。すなわち、脊髄前角細胞の変性脱落に加えて、脳神経核では動眼神経核、滑車神経核、顔面神経核、舌下神経核などの神経細胞が種々の程度に脱落している。そして、基底核病変は黒質、被殻、尾状核、淡蒼球などに認められ一定していないが、小脳系病変は脊髄小脳路、橋小脳路および前庭小脳路が優位の症例が多く、旧小脳求心型遺伝性失調症やspino-pontine degenerationとほぼ一致している。今のところautosomal dominant motor system degenerationは新しいカテゴリーとして注目されているが、本稿の症例やこれまでの旧小脳求心型遺伝性失調症の報告例などと比較検討するなど、今後の系統的研究が期待される。

5. 脳の発生学的見地からみた病変分布について

前述したとおり、遺伝性失調症の病変は小脳やその結合線維のみにとどまるのではなく、むしろほとんどの症例は基底核、運動ノイロン、知覚神経路など広範囲に及ぶ病変分布を示している。そして、これらの病理所見の中には単にtransneuronal degenerationなど従来の系統変性のメカニズムのみでは説明できない部分が少なくない。たとえば本稿の症例3では従来DRPLAでも指摘されているように、脳幹被蓋が著しく萎縮性である。顕微鏡下では内側毛帯や内側縦束の変性脱落だけでなく、脳幹網様体の体積減少として認められる。また、症例1や3では構造は保たれているに

もかわらず、下オリブ隆起、橋底部、中小脳脚、あるいは錐体路も著しく小さくなっている。本疾患のこのような所見は系統変性病変に基づく変化と同時に、脳の形成不全の要因が関与している可能性を疑わせるものである。

遺伝性失調症の形成不全説については、従来よりしばしば論じられており、小脳系病変が小脳の系統発生に対応する事実とともに注目されていた。しかし、本疾患に神経細胞のヘテロトピーや中枢神経系の奇型を伴うことはほとんどない。このことを考慮すると、本疾患の発生学的側面で最も重視しなければならないのは神経細胞の発生よりも髄鞘形成の段階であるように思われる。

Yakovlev ら⁷⁹⁾はヒトの神経路の髄鞘化について詳細に検討したが、それによると脊髄小脳路などが通過する下小脳脚の外側部の髄鞘化は胎生 8 カ月から生後 3 カ月までに行われる。そして、注目すべきことに同じ時期に髄鞘化が進行している脳の各部位と旧小脳求心型遺伝性失調症において変性に陥っている部位とがほぼ一致しているという事実である。すなわち、この時期には前根、後根、内側毛帯、下小脳脚、上小脳脚、淡蒼球内節および視床下核や淡蒼球外節などで髄鞘形成が行われている。この時期は髄鞘形成のために DNA やコレステロールの需要が急速に増大するといわれていて⁸⁰⁾、髄鞘形成が種々の要因で障害されやすい時期であることが予想される。一方、橋小脳路、錐体路および網様体の髄鞘化は Yakovlev らによれば、やや遅れて始まる。

以上の所見はオリブ小脳路や Purkinje 細胞の髄鞘形成の時期についての検討が不十分で多くの問題を残しているが、髄鞘形成の障害の強さや持続期間に症例間で違いがあるとすれば、同一家系内の症例における病変分布の差異や Menzel 型、Holmes 型などの遺伝性失調症の成因についても重要な示唆を与えるものと思われる。

原因不明の中枢神経変性疾患、とくに遺伝性疾患の研究に際して、このような髄鞘形成不全または髄鞘脆弱性を考慮することも大切で、このような観点より本稿の各症例の病変分布は問題の解明に重要な意義があるものと考えられる。

結 論

遺伝性失調症の兄弟例を含む 3 剖検例とオリブ橋小脳萎縮症の 3 剖検例を臨床病理学的に比較検討して、次の結果を得た。

(1) 遺伝性失調症の 3 例はいずれも常染色体優性遺伝型式を示し、臨床的には進行性の運動失調や構音障

害に加えて、外眼筋麻痺、注視眼振、舌萎縮、嚥下困難、四肢腱反射亢進、病的反射、筋強剛、知覚障害などを呈した。脳脊髄の病理所見では、小脳系変性は背核、副楔状束核、脊髄小脳路など旧小脳求心系が優位であった。また、前庭神経核、小脳遠心路、基底核、脳神経核運動ニューロン、脊髄前角細胞、Betz 細胞および後索核や脊髄視床路などの知覚神経路にも変性を認めた。以上の所見より、旧小脳求心型遺伝性失調症という新しいカテゴリーの存在が示唆され、この病態においては基底核、運動ニューロン、知覚神経路など広範な病変分布を有することが示された。

(2) 旧小脳求心型遺伝性失調症例では錐体外路系の障害が特徴的で、臨床的には 3 例とも種々の程度の筋強剛を伴っていた。また、1 例にはアテトーゼが出現していた。脳病理所見では、歯状核、上小脳脚の小脳遠心路と黒質や淡蒼球などの神経細胞脱落、被殻大神経細胞の減少などの基底核病変が特徴的であった。また、アテトーゼを認めた 1 例では赤核の神経細胞脱落や橋被蓋の扁平化も認められた。以上の所見より、旧小脳求心型遺伝性失調症といわれる DRPLA という 2 種類の病態が一部で共存していて、互いに近い位置にあることが示唆された。

(3) OPCA の 3 例では、小脳系病変に加えて、基底核や自律神経系にも病変を認め、臨床症状もほぼ病理所見に対応していた。すなわち、これらの症例は多系統萎縮症の特徴を示していた。3 例の小脳系病変は下オリブ核、弓状核、橋核とその小脳求心路および小脳皮質が中心で、基底核病変は黒質と被殻の一部に優位で、旧小脳求心型遺伝性失調症の病変分布とは明らかに違うものであった。

謝 辞

稿を終えるにあたり、御懇切な御指導、御校閲をいただいた恩師山口成良教授、終始直接の御指導をいただいた伊崎公徳助教授と倉知正佳講師に心から謝意を表します。

また、御助言と御協力をいただいた遠藤正臣教授(富山医科大学神経精神医学教室)、小泉卓久博士、小林克治医学士、福谷祐賢医学士に厚く御礼申し上げます。

なお、症例 2 の臨床は山口ら²²⁾が、病理所見は遠藤ら⁸¹⁾が既に報告しているので、本稿では主として小脳遠心路および錐体外路の臨床病理について論じた。

症例 1, 3, 4 の臨床所見は主治医であった福田孜、松岡宗里、佐野謙、松本完治、倉田孝一、柳下道子、中川美佐子、川田秀樹、岡一朗、武内徹の諸先生の記載による。症例 5, 6 の臨床所見は本学第 2 内科、整形外科、脳神経外科、国立療養所山中病院整形外科、金沢赤十字病院内科、金沢市民病院内科の諸先生の記載による。症例 1, 3 の終夜睡眠脳波の記録と判定は山口成良教授、倉知正佳講師、佐野謙講師、数川悟博士、炭谷信行医学士らの諸先生による。

剖検は本学第 1 病理学教室中西功夫助教授、北川正信教授(富山医科薬科大学第 1 病理学教室)、本学第 2 病理学教室

野々村昭孝助教授らの諸先生による。脳脊髄病理標本の作製は池田輝男技官，本多登美夫技官にかり，写真撮影は上田由美氏，榎本芳枝氏，杉森佐弓氏によってなされた，以上の方々に厚く御礼申し上げます。

症例2および症例3の兄弟例の所見は第22回日本神経学会総会(熊本)，第22回日本神経病理学会学術研究会(福岡)で報告し，本稿の要旨の一部は第12回国際神経学会(京都)で報告した。

文 献

- 1) Marie, P.: Clinique des maladies nerveuses. Sur l'héréditaire-ataxie cérébelleuse. Sem. Méd. (Paris), 13, 444-447 (1893).
- 2) Friedreich, N.: Ueber degenerative Atrophie der spinalen Hinterstränge. Virchows Arch. Path. Anat., 26, 391-419, 433-459 (1863). Ibid, 27, 1-26 (1863).
- 3) Dejerine, J. & André-Thomas: L'atrophie olivo-ponto-cérébelleuse. Nouv. Iconogr. Salpêtrière, 13, 330-370 (1900).
- 4) Holmes, G.: An attempt to classify cerebellar disease, with a note on Marie's hereditary cerebellar ataxia. Brain, 30, 545-567 (1907).
- 5) Greenfield, J. G.: The spinocerebellar degenerations, p 19-20, Blackwell Sci. Pub. co., Oxford, 1954.
- 6) Gilman, S., Broedal, J. R. & Lechtenberg, R.: Disorders of the cerebellum, p 231-262. In F. Plum, F. H. McDowell & J. R. Baringer (ed.), Contemporary neurology series 21, Davis, Philadelphia, 1981.
- 7) 五島雄一郎: P. Marie 氏病の病理所見. 神経進歩, 3, 631-638 (1959).
- 8) Schultze, F.: Uber kombinierte Strangdegenerationen in der Medulla spinalis, Virchows Arch. Path. Anat., 79, 132-141 (1880).
- 9) Menzel, P.: Beitrag zur Kenntniss der hereditären Ataxie und Kleinhirnatrophie. Arch. Psychiat. Nervenkr., 22, 160-190 (1891).
- 10) Holmes, G.: A form of familial degeneration of the cerebellum. Brain, 30, 466-489 (1907).
- 11) 内藤明彦: ミオクロノスでんかんの遺伝一特に優生遺伝型ミオクロノスでんかんについて一. 新潟医誌, 88, 363-366 (1974).
- 12) Brown, S.: On hereditary ataxy, with a series of twenty-one cases. Brain, 15, 250-268 (1892).
- 13) Klippel, M. & Durante, G.: Contribution a l'étude des affection nerveuses familiales et héréditaires. Rev. Méd. (Paris), 12, 745-785 (1892).
- 14) 倉知正佳・柴田樹・小山善子・伊崎公徳・山口成良: 核性外眼筋麻痺と下肢筋萎縮を伴った Marie 失調症の1剖検例とその家系. 精神神経誌, 79, 1-25 (1977).
- 15) 大塚良作・小山善子: 遺伝性失調症. 現代精神医学大系XIII B, 器質精神病II, 143-157頁, 中山書店, 東京, 1975.
- 16) 平山恵造: 小脳萎縮症の臨床と病理. 神経精神薬理, 4, 449-470 (1982).
- 17) Graham, J. G. & Oppenheimer, D. R.: Orthostatic hypotension and nicotine sensitivity in a case of multiple system atrophy. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., 32, 28-34 (1969).
- 18) 平山恵造: 小脳錐体外路変性症 (cerebellar and extrapyramidal system degeneration). 千葉医学, 55, 247-256 (1979).
- 19) Hirayama, K.: Analysis of clinical features in cerebello-extrapyramidal system degeneration, p 23-24, In I. Sobue (ed.), Spinocerebellar degenerations, Univrrsity of Tokyo Press, Tokyo, 1980.
- 20) Weiner, R. L. & Fan, K. J.: Spinocerebellar degeneration with parkinsonian features: A clinical and pathological report. Ann. Neurol., 9, 87-89 (1981).
- 21) 中山宏・井坂健一・前田進・岸芳正: 被殻, 黒質の変性を伴う家族性小脳変性症 (Holmes 型) の1剖検例. 臨床神経, 15, 705-712 (1975).
- 22) 山口成良・根岸景六・中村五暁・正橋剛二・遠藤正臣・安藤克己: 遺伝性失調症の2家系. 脳神経, 11, 17-26 (1959).
- 23) 佐伯峯義・大塚良作: Holzer 氏グリア線維染色法の一変法. 佐伯変法の提唱. 十全医会誌, 82, 73-77 (1973).
- 24) 数川悟: 脊髄小脳変性症における終夜睡眠ポリグラフ的研究—Marie 失調症と OPCA の比較—. 精神神経誌, 84, 135-161 (1982).
- 25) 佐野豊: 神経解剖学, 1 07—111 頁, 南山堂, 東京, 1974.
- 26) Meyer, A.: The morbid anatomy of a case of hereditary ataxy. Brain, 20, 276-288 (1897).
- 27) Barker, L. F.: A description of the brains and spinal cords of two brothers dead of hereditary ataxia. Cases XVIII. and XX. of the series in the family described by Dr. Sanger Brown. Trans. Assoc. Amer. Phys., 18, 637-709 (1903).
- 28) Switalski: Sur l'anatomie pathologique de l'héréditaire-ataxie cérébelleuse. Nouv. Iconogr. Salpêtrière, 13, 330-370 (1900).

pétriére, 14, 373-387 (1901).

29) **André-Thomas & Roux, J. C.** : Sur une forme d'hérédo-ataxie cérébelleuse. A propos d'une observation suivie d'autopsie. Rev. Méd., 21, 762-792 (1901).

30) **Rydel, A.** : Sur l'anatomie pathologique de l'hérédo-ataxie cérébelleuse. Nouv. Iconogr. Salpêtrière, 17, 289-303 (1904).

31) **Guillain, G., Bertrand, I. & Godet-Guillain, J.** : Etude anatomique d'un cas d'hérédo-ataxie cérébelleuse. Rev. Neurol. (Paris), 73, 609-611 (1914).

32) **Mathieu, P. & Bertrand, I.** : Étude anatomocliniques sur les atrophies cérébelleuses. Rev. Neurol. (Paris), 36, 721-765 (1929).

33) **Greenfield, J. G.** : System degenerations of the cerebellum, brain stem and spinal cords, p 581-601. In W. Blackwell, W. H. McMenemy, A. Meyer & R. M. Norman (ed.), Greenfield's neuropathology, 2nd ed. Edward Arnold, London, 1963.

34) **松山春郎・清水興一・片山哲二・藤田札造・五島雄一郎** : 遺伝失調症の剖検 1 例. 臨床神経学, 1, 146-150 (1961).

35) **小林宏・星野千城・紫山漢人・岩瀬正次** : Hereditary spastic ataxia の一剖検例. 臨床神経学, 17, 451-456 (1977).

36) **羽田忠・矢田和之・茂呂和生** : 同一家系に属する脊髄小脳変性症の 2 症例. 神経進歩, 19, 523 (1975).

37) **岩田誠** : Pierre Marie の遺伝性小脳失調症について. 神経内科, 13, 77-84 (1980).

38) **Boller, F. & Segarra, J. M.** : Spino-pontine degeneration. Europ. Neurol., 2, 356-373 (1969).

39) **Taniguchi, R. & Konigsmark, B. W.** : Dominant spino-pontine atrophy. Report of a family through three generations. Brain, 94, 349-358 (1971).

40) **石野博志・佐藤光源・三井尚・寺尾章・早原敏之・大月三郎・帆秋孝幸** : マリー病の 1 家系 1 剖検例. 精神神経誌, 73, 747-757 (1971).

41) **Page, R. W., Moskowitz, R. W., Nash, R. E. & Roessmann, U.** : Lower motor neuron disease with spinocerebellar degeneration. Ann. Neurol., 2, 524-527 (1977).

42) **中村晴臣** : 脊髄小脳変性症の分類とその主要症状. 神経進歩, 21, 5-13 (1977).

43) **平山恵三・斉藤光典・千田富義・飯塚礼二, 室伏君士** : 小脳変性症における錐体外路障害—オリープ・橋・小脳萎縮症を中心に—. 神経進歩, 21, 37-54 (1977).

44) **Adams, R. D., van Bogaert, L. & van der Eecken, H.** : Dégénérescences nigro-striées et cérébello-nigro-striées. Psychiat. Neurol., 142, 219-269 (1961).

45) **Adams, R. D., van Bogaert, L. & van der Eecken, H.** : Striato-nigral degeneration. J. Neuro-path. Exp. Neurol., 23, 584-608 (1964).

46) **Shy, G. M. & Drager, G. A.** : A neurological syndrome associated with orthostatic hypotension. A clinical-pathologic study. Arch. Neurol., 2, 511-527 (1960).

47) **Schwartz, G. A.** : The orthostatic hypotension syndrome of Shy-Drager. A clinicopathologic report. Arch. Neurol., 16, 123-139 (1967).

48) **平山恵造** : 小脳症状—臨床分析と病変部位—. 神経進歩, 17, 986-996 (1973).

49) **坂田英治** : 中枢神経疾患と眼振. 臨床科学, 9, 1276-1288 (1973).

50) **Maekawa, K. & Takeda, T.** : Electrophysiological identification of the climbing and mossy fiber pathways from rabbit's retina to the contralateral cerebellar flocculus. Brain Res., 109, 169-174 (1976).

51) **Brodal, A.** : Neurological anatomy, In relation to clinical medicine, 3rd ed., p 488-495. Oxford University Press, New York, Oxford, 1981.

52) **Jansen, J. & Brodal, A.** : Experimental studies on the intrinsic fibers of the cerebellum. II. The cortico-nuclear projection. J. Comp. Neurol., 73, 267-321 (1940).

53) **Chambers, W. W. & Sprague, J. M.** : Functional localization in the cerebellum. I. Organization in longitudinal cortico-nuclear zones and their contribution to the control of posture, both extra-pyramidal and pyramidal. J. Comp. Neurol., 103, 105-130 (1955).

54) **Cambers, W. W. & Sprague, J. M.** : Functional localization in the cerebellum. II. Somatotopic organization in cortex and nuclei. Arch. Neurol. Psychiat., 74, 653-680 (1955).

55) **前川杏二** : 小脳の機能的役割. 神経精神薬理, 4, 513-525 (1982).

56) **Smith, J. K., Gonda, V. E. & Malamud, N.** : Unusual form of cerebellar ataxia. Combined dentato-rubral and pallido-Luysian degeneration. Neurology (Minneapolis), 8, 205-209 (1958).

57) **Neumann, M. A.** : Combined degeneration of globus pallidus and dentate nucleus and their

- projections. *Neurology* (Minneap.), **9**, 430-438 (1959).
- 58) 平山恵造・飯塚礼二・前原勝夫・渡辺敏也: 齒状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症の臨床病理学的研究(1)―臨床病型と症候分析―. *神経進歩*, **25**, 725-736 (1981).
- 59) 内藤明彦・井沢清・黒崎孝則・梶鎮夫・沢政一: 優性遺伝型進行性ミオクロースてんかんの2家系. *精神誌*, **74**, 871-897 (1972).
- 60) 小柳新策: 変性型ミオクロースてんかんの8剖検例―とくに淡蒼球・視床下核系の変性の合併について―. *神経進歩*, **20**, 410-424 (1976).
- 61) 内藤明彦・田中政春・広瀬省・小柳新策: 舞踏病・アテトーゼ様運動を伴った変性型ミオクロースてんかんの2剖検例: 遺伝性齒状核・淡蒼球系萎縮症の提唱. *精神誌*, **79**, 193-204 (1977).
- 62) 小柳新策: Choreaの病理―われわれのいう遺伝性淡蒼球系・齒状核系萎縮症との関連において―. *最新医学*, **33**, 236-242 (1978).
- 63) 飯塚礼二・堀映・平山恵造: 脊髄小脳変性症の病理. *神経進歩*, **21**, 22-36 (1977).
- 64) 柳沢信夫: 錐体外路疾患の臨床と病理. *神経精神薬理*, **3**, 765-784 (1981).
- 65) 橋本博太郎: 錐体外路運動系に対して小脳病変のもつ臨床生理学的意義. *神経進歩*, **21**, 86-90 (1977).
- 66) McGuinness, C. M. & Krauthamer, G. M.: The afferent projections to the centrum medianum of the cat as demonstrated by retrograde transport of horseradish peroxidase. *Brain Res.*, **184**, 255-269 (1980).
- 67) Künzle, H.: Bilateral projections from precentral motor cortex to the putamen and other parts of the basal ganglia. An autoradiographic study in *Macaca fascicularis*. *Brain Res.*, **88**, 195-209 (1975).
- 68) Oka, H.: Organization of the cortico-caudate projections. A horseradish peroxidase study in the cat. *Exp. Brain Res.*, **40**, 203-208 (1980).
- 69) Jones, E. G. & Wise, S. P.: Size, laminar and columnar distribution of efferent cells in the sensory-motor cortex of monkeys. *J. Comp. Neurol.*, **175**, 391-438 (1977).
- 70) Brion, S. & Recondo, J. D.: Ophthalmoplégie nucléaire progressive et hérédodégénérescence spino-cérébelleuse. Étude d'un cas anatomo-clinique. *Rev. Neurol.*, **116**, 383-400 (1967).
- 71) Nakano, K. K., Dawson, D. M. & Spence, A.: Machado disease. A hereditary ataxia in Portuguese emigrants to Massachusetts. *Neurology* (Minneap.), **22**, 49-55 (1972).
- 72) Continho, P. & Andrade, C.: Autosomal dominant system degeneration in Portuguese families of the Azores Islands. A new genetic disorder involving cerebellar, pyramidal, extra-pyramidal and spinal cord motor functions. *Neurology*, **28**, 703-709 (1978).
- 73) Woods, B. T. & Schaumburg, H. H.: Nigrospino-dentatal degeneration with nuclear ophthalmoplegia. A unique and partially treatable clinico-pathological entity. *J. Neurol. Sci.*, **17**, 149-166 (1972).
- 74) Rosenberg, R. N., Nyhan, W. L., Bay, C. & Shore, P.: Autosomal dominant striatonigral degeneration. A clinical, pathologic, and biochemical study of a new genetic disorder. *Neurology* (Minneap.), **26**, 703-714 (1976).
- 75) Romanul, F. C. A., Fowler, H. L., Radvany, J., Feldman, R. G. & Feingold, M.: Azorean disease of the nervous system. *N. Engl. J. Med.*, **296**, 1505-1508 (1977).
- 76) Sachdev, H. S., Forno, L. S. & Kane, C. A.: Joseph disease: A multisystem degenerative disorder of the nervous system. *Neurology* (Ny.), **32**, 192-195 (1982).
- 77) Lima, L. & Coutinho, P.: Clinical criteria for diagnosis of Machado-Joseph disease: Report of a non Azorean Portuguese family. *Neurology*, **30**, 319-322 (1980).
- 78) Heaton, E. B., Brust, J. C. M., Kerr, D. L., Resor, S. & Penn, A.: Presumably Azorean disease in a presumably non-Portuguese family. *Neurology*, **30**, 1084-1089 (1980).
- 79) Yakovlev, P. I. & Lecour, A. R.: The myelogenetic cycles of regional maturation of the brain, p 3-70. In A. Minkowski (ed.), *Regional development of the brain in early life*, Blackwell, Oxford, Edinburgh, 1967.
- 80) 野口鉄也: 神経グリア(辻山編), 60-73頁, 医学書院, 東京, 1977.
- 81) 遠藤正臣・大塚良作・伊崎公徳・青木剣一郎: 遺伝性失調症(Marie型)の1部検例. *精神誌*, **66**, 1004-1016 (1964).

On the Lesions of Cerebellifugal Tracts and Basal Ganglia in Hereditary Ataxia: A Comparative Study with Olivopontocerebellar Atrophy Rokuro Matsubara, Department of Neuropsychiatry (Director: Prof. N. Yamaguchi), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920 — *J. Jusen Med. Soc.*, **92**, 208–236 (1983)

Key words: Spinocerebellar degeneration, Olivopontocerebellar atrophy, Hereditary ataxia, Multiple system atrophy, Dentatorubropallidoluysian atrophy

Abstract

In order to define the pathological changes of the cerebellifugal and extrapyramidal systems in spinocerebellar degenerations, 3 cases of hereditary ataxia and 3 cases of sporadic olivopontocerebellar atrophy were examined clinicopathologically. The 3 cases with hereditary ataxia were in autosomal dominant kindreds, and 2 of them were brothers. These cases showed progressive ataxia, dysarthria and other characteristic symptoms, which include external ophthalmoplegia, fixation nystagmus, tongue atrophy, dysphagia, exaggerated deep tendon reflexes, pathological reflexes as well as sensory disturbance. The main pathological changes of the cerebellar systems existed in the dorsal nucleus, accessory cuneate nucleus and spinocerebellar tracts, which are related to the paleocerebellum. In addition, the vestibular nuclei, motor neurons and sensory tracts in the brainstem and spinal cord were also degenerated. They also had extrapyramidal symptoms; all 3 cases had rigidity and one of them showed also athetosis. In relation to these symptoms, degeneration existed in the dentate nucleus, superior cerebellar peduncle, substantia nigra and globus pallidus. The large neurons of the putamen also decreased in number. The changes of the subthalamic nucleus were minimal. The pontine tegmentum was flattened in the younger brother who had athetosis. The 3 cases with olivopontocerebellar atrophy showed ataxia, various autonomic dysfunction and extrapyramidal symptoms such as rigidity and tremor, presenting the features of typical multiple system atrophy. Histologically, in addition to the typical pathological alterations of olivopontocerebellar atrophy, degeneration also existed in the substantia nigra and putamen, while the cerebellifugal systems were well preserved. These findings indicate that hereditary ataxia, having marked degenerative lesions in the cerebellifugal systems and basal ganglia, differs from olivopontocerebellar atrophy but shows pathological changes similar to those of so-called dentatorubropallidoluysian atrophy.