

# 慢性脊髄性筋萎縮症の臨床病理学的研究

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	<a href="http://hdl.handle.net/2297/8934">http://hdl.handle.net/2297/8934</a>

## 慢性脊髄性筋萎縮症の臨床病理学的研究

金沢大学医学部内科学第一講座 (主任: 服部 信教授)

松 原 四 郎

(昭和56年 8月19日 受付)

**Key words** 神経原性筋萎縮症, Wohlfart-Kugelberg-Welander 病, 筋生検

本論文の要旨は第21回日本神経学会総会 (京都, 1980), 第21回日本神経病理学会 (東京, 1980), および第12回世界神経学会 (京都, 1981) において発表した。

筋ジストロフィー症様の臨床像を示しながら、線維束性攣縮の存在など神経原性筋萎縮を示唆する所見を伴い、筋原性とも神経原性とも判別困難な症例が存在することは古くから報告されていた<sup>1)2)</sup>。このような病態に関する研究は1942年頃から主として北欧で大きな進歩を遂げたが、これは当時の研究者自身が記するように<sup>3)</sup>、同時代に臨床的実用化をみた筋電図および筋生検に負うところが多かった。まず1942年 Wohlfart<sup>4)</sup>は線維束性攣縮を伴う筋ジストロフィー様症状を有する2例の筋生検で、神経原性変化の混在を確認し、この病態が筋ジストロフィー症と Charcot-Marie-Tooth 病 (CMT) の移行型であると推論した。1952年 Kugelberg と Welander<sup>5)</sup>は筋電図所見も加味し同様の例の検索結果を報告した。Wohlfart ら<sup>6)</sup>は1955年に遺伝性近位型脊髄性筋萎縮症の名称を付し3家系7例につき報告し、同症が遺伝的にも独立した疾患であると主張するとともに、Werdnig-Hoffmann 病の比較的良性型である可能性も指摘した。翌年、Kugelberg と Welander<sup>7)</sup>は6家系12例につき筋ジストロフィー類似の家族性若年性筋萎縮の表題で報告した。彼らは同疾患が若年 (2歳~17歳) に近位筋より始まり、常染色体性劣性遺伝を示す神経原性筋萎縮症であり、筋ジストロフィー症に比し良性の経過をたどる独立疾患であると主張した。その後世界各国で同様の症例報告が続き<sup>7-9)</sup>、本邦でも室根ら<sup>10)</sup>が1963年にはじめて行った2例の報告以来多くの検索<sup>11)12)</sup>が行われ、本疾患が決して稀でないことがあきらかとなった。このような症例の累積とともに、非典型例の報告も次第に現

われた。その中には、成人発症例<sup>13)-15)</sup>、球筋の萎縮を伴う球脊髄型筋萎縮症<sup>16)</sup>、神経原性肩甲下腿型筋萎縮症<sup>17)</sup>、顔面肩甲上腕型筋萎縮症<sup>18)</sup>、遠位型慢性脊髄性筋萎縮症<sup>19)20)</sup>などが含まれよう。更に遺伝的にも、常染色体性優性遺伝<sup>21)-23)</sup>やX染色体性劣性遺伝<sup>24)</sup>を示すものが報告された。このような報告例の集積の結果、疾患概念の独立性が確立された一方、CMT等の近縁疾患との関係には依然不明確な点が残った。以上のような多様な病態を包括する病名として今日、Wohlfart-Kugelberg-Welander 症候群 (WKW)、慢性脊髄性筋萎縮症 (chronic spinal muscular atrophy, CSMA)<sup>14)18)</sup>、遺伝性運動性ニューロパチ (hereditary motor neuropathy)<sup>25)</sup>などが用いられている。本研究ではCSMAを緩徐進行性で、種々の程度にいわゆる筋原性要素を加味した神経原性筋萎縮症で、下位 neuron と筋以外のあきらかな神経系の障害を示さず、しばしば遺伝性を有する病態としてとらえた。本疾患の剖検報告はわずかにしか認められない。生検に関しても報告は限られており、十分な数の症例を病型間の比較を含めて検討した報告はみあたらない。電顕像に関する報告は更に少ない。本研究ではCSMAの疾患としての位置づけと内容を再検討する目的で、自験例40例の臨床像をまとめるとともに、32例で行った筋生検の一般病理学的、組織化学的、電顕的検索の結果を報告する。

## 対象および方法

## 1. 対象

A Clinicopathological Study of Chronic Spinal Muscular Atrophy. Shiro Matsubara, Department of Internal Medicine (I), School of Medicine, Kanazawa University.

40例は男24例,女16例で男女比は3:2,年齢は10歳から59歳で,平均36.4歳であった。発症年齢は1歳から49歳,平均23.7歳で,29例は下肢の筋力低下で発症し,6例は上肢の筋力低下,5例は上下肢の筋力低下で発症した。これらを筋萎縮の分布により,近位群(P群)(図1-a)24例,顔面肩甲上腕群(FSH群)(図

1-b)4例,近位部萎縮に球筋の萎縮を伴う球脊髄群(BS群)(図1-c)4例,遠位群(D群)(図1-e)6例および肩甲下腿群(SP群)(図1-d)2例の5群に分類した。

遺伝歴ではP群24例中6例(15%)4家系で常染色体性劣性遺伝の,3例(7.5%)2家系で常染色体性優性

Table 1 : Summary of clinical features of patients with chronic spinal muscular atrophy (CSMA).

(I)

Case number	Pedigree number	Group	Sex	Age (Yrs)	Relatives affected	Consanguinity	Age at onset (Yrs)	Duration of illness (Yrs)	CPK (IU/ml)	EMG	Comment
1	1	Proximal	M	10	-	-	1	9	653	MN	
2	2		M	17	m.sib.	-	5	12	570	MN	Congenital
3			M	10	m.sib.	-	3	7	397	Mn	nystagmus
4	3		F	38	moth.,aunt	+	33	5	147	N	Strabismus
5	4		F	41	fath.,m.sib.	-	34	7	294	MN	
6			M	36	fath.,f.sib.	-	2	34	506	MN	
7	5		M	30	-	-	17	13	351	MN	
8	6		M	33	-	-	30	3	359	N	
9	7		M	26	m.sib.	-	9	17	309	MN	
10	8		M	35	-	-	9	26	249	N	
11	9		F	37	f.sib.	-	23	14	218	MN	
12			F	34	f.sib.	-	29	5	92		
13	10		M	40	-	-	36	4	1268	M	Tremor
14	11		M	40	-	-	4	36	590	MN	Incomplete RBBB
15	12		M	43	-	-	25	18	2880	M	Atrial fibrillation
16	13		F	29	-	-	20	9	818	M	Osteopetrosis
17	14		M	31	-	-	16	15	92	MN	Depression
18	15		F	40	-	-	30	10	980	M	
19	16		F	46	-	-	36	10	2420	MN	
20	17		F	47	-	-	26	21	132	N	
21	18		M	48	-	-	40	8	336	N	Bronchial asthma
22	19		F	54	nephew	+	16	38	319	MN	Scoliosis
23	20		F	50	-	-	49	1	408		
24	21		M	45	-	-	43	2	37	N	

Keys M: male  
F: female  
m.sib.: male sibling  
f.sib.: female sibling  
moth.: mother  
fath.: father

Normal value of CPK: male; 48-176  
female; 38-107  
M: myogenic change  
N: neurogenic change  
n: slight neurogenic change  
RBBB: right bundle branch block

(II)

Case number	Pedigree number	Group	Sex	Age (Yrs)	Relatives affected	Consanguinity	Age at onset (Yrs)	Duration of illness (Yrs)	CPK (IU/ml)	EMG	Comment
25	22	Facio-scapulo-humeral	F	26	m.sib.	-	14	12	267	MN	
26			M	29	f.sib.	-	17	12	202	MN	
27	23		F	27	fath.	-	11	16	85	N	
28	24		M	59	daughter	-	40	19	104	MN	
29	25	Bulbo-spinal	M	42	-	-	23	19	401	N	
30	26		M	41	m.sib.x2	-	36	5	1053	N	Duodenal ulcer
31			M	55	m.sib.x2	-	40	15	477	N	renal stone
32			M	51	m.sib.x2	-	35	16	1100	N	
33	27	Distal	F	22	-	-	21	1	155	N	Subnormal intelligence
34	28		M	26	m.sib.	-	25	1	209	MN	
35	29		F	28	m.sib.	+	25	3	106	MN	
36			M	29	f.sib.	+	10	19	265	MN	Subnormal intelligence
37	30		F	43	-	-	26	17	70	MN	
38	31		F	29	-	-	15	14		N	
39	32	Scapulo-peroneal	M	40	-	-	34	6	291	N	
40	33		M	48	-	-	41	7	96	N	

Keys M: male  
F: female  
m.sib.: male sibling  
f.sib.: female sibling  
m.sib.x2: two male siblings  
fath.: father

Normal value of CPK: male; 48-176  
female; 38-107  
N: myogenic change  
N: neurogenic change

遺伝の可能性が考えられ、15例(62.5%)は孤発例であった。FSH群4例中2例(2家系)で常染色体性優性遺伝の、他の2例(1家系)で常染色体性劣性遺伝の可能性が考えられた。BS群4例中3例(1家系)は男子同胞で、兄弟4名中、脳炎で幼児期に死亡した1名を除き全員罹患していたのに対し、姉妹3名および両親は罹患しておらず、X染色体性劣性遺伝が強く示唆された。D群の6例中4例では常染色体性劣性遺伝の可能性が考えられた。SP群の2例はいずれも孤発例であった。

合併症としては先天性眼振、斜視、振戦、大理石骨症、側彎症、気管支喘息、リウマチ様関節炎、うつ状態に伴う自殺企図、十二指腸潰瘍および尿路結石を各1例に認めた。

検査成績では、血液検査中、血清 creatine phosphokinase (CPK) 活性は39例で測定され、37 IU/L から2880 IU/Lの範囲で変動し、31例(79.5%)で異常高値を示した。異常高値を示した例中14例でCPK isozymeがvan der Veen<sup>26)</sup>原田・北村変法で測定され、8例でMM分画のみ、4例でMM分画が大部分でMB分画が0~5%と痕跡的に存在し、2例でMB分画が5~10%検出された。CPK値の上昇にほぼ平行してGOTやLDHの上昇を認める例が多かった。なお5例(12.5%)でHB-s抗原陽性であった。心電図は35例が検査を受け、不完全右脚ブロック、心房細動、1度房室ブロック、および軽度の心筋障害を示唆するST変化をおのおの1例にみとめた。筋電図は38例で検査し、16例で神経原性変化、3例で筋原性変化、19例で両者の混在する所見を得た。知能は大部分の例で正常であったが、D群の6例中2例がWAISの成績上魯鈍と判定された。以上の所見を含む主な臨床所見を表1に要約した。

## 2. 方法

40例中32例で筋生検を行った。被検筋には中等度の筋萎縮を示す筋が選ばれ、P, FSH, BS群では四肢近位筋が、D, SP群では下腿筋が生検の対象となった。局麻下で切除した標本よりparaffin切片、凍結切片、および電顕用切片を作製した。paraffin切片にはhaematoxylin and eosin (HE) 染色を施した。cryostatで作製した厚さ約8 $\mu$ mの凍結切片につき、HE, trichrome変法<sup>27)</sup>、PAS反応azan染色を行い、さらにNADH-tetrazolium reductase<sup>28)</sup>、lactic dehydrogenase<sup>29)</sup>、succinic dehydrogenase<sup>28)</sup>、phosphorylase<sup>30)</sup>、myosin ATPase<sup>31)</sup> (pH 9.4) の各酵素の活性像を組織化学的に検討した。

筋生検の光顕所見の計数的解析の目的で以下のような算定を行った。対象はCSMAの32例と比較対照例

の筋萎縮性側索硬化症(ALS)患者11例(男5例,女6例,年齢26歳~74歳),CMT患者5例(男5例,15歳~49歳)および変形性脊椎症(SD)による筋萎縮症5例(男5例,45歳~73歳)で行った筋生検標本である。計測は凍結切片の筋線維横断像のHE染色およびpH 9.4でincubateしたmyosin ATPase活性像で行い、標本上の距離の測定にはocular micrometerを使用した。まず短径(長軸と直角に交わる線上で最も大きな巾を有する部位で測定)が40 $\mu$ m以下の線維を便宜上、萎縮線維とした。そして各例でHE染色標本上で500線維以上につき萎縮線維数と、それが全体に占める割合(萎縮率)を算出した。次にいわゆる筋原性変化の頻度を知る目的で、中心核、nuclear clump、空胞の各々を有する線維およびsplit fibreの全線維中に占める割合を算出した。ただし、中心核はその数に拘らず、それを有する線維を1と数えた。nuclear clumpは同一線維内に3個以上の核が隣接して存在したとき1と数えた。split fibreは分離途上の線維を数え、すでに分離してみえるものは除外した。また群集萎縮の規模を推定するため、1群集を形成する萎縮線維数の平均を群集規模として算出した。すなわち前記の基準に従い萎縮線維を数えるのと並行して群集数を算定した。このために便宜上、萎縮線維間の距離が40 $\mu$ m以下の場合に、それらの線維が同一の群集に属するとした。ただし孤立した萎縮線維も1群とした。群集規模は、 $\frac{\text{萎縮線維数}}{\text{群集数}}$ で計算した。更に、各標本における筋萎縮の程度の差が群集規模にあたる影響を補正する試みとして、大群集化指数すなわち $\frac{\text{群集規模}-1}{\text{萎縮率}(\%)}$ を各例で算出した。fibre typeについてはtype I, II線維の各々の割合を算出するとともに、前述の基準で選別した萎縮線維についても、正常のtype I線維に相当するATP-ase活性を示すものとtype II相当の活性が区別可能な場合は、各々の割合を算出した。尚、各群間のデータの比較にはF検定(危険率P<0.05)を用いた。

電顕用標本はisometric clampを用いて切除し、4°C 0.1M, pH7.2のリン酸緩衝液に溶解した2.5% glutaraldehydeで2時間固定した後細切した。これを緩衝液にて水洗後、2% osmium tetroxideにて2時間固定、水洗、脱水後、型のごとくepoxy resinに包埋した。光顕所見に基き選択した13例のCSMAで、薄切片のmethylene blue染色を光顕的に観察し、1例につき約4ヶ所を選択、各部位につき約5枚の超薄切片を作製し、uranyl acetateとlead citrateによる二重染色後、電顕的に観察した。また比較例として、CMT 2例、ALS 3例の生検筋を同様な方法で電顕的に観察した。

## 成 績

筋生検所見上、全例で神経原性筋萎縮をみとめ、これに種々の程度にいわゆる筋原性変化を伴っていた。この基本的所見は共通していたが、病型による差も認められた。以下まず各群毎に光顕的所見を記し、次に計数的解析の結果を加えて対照例と比較し、電顕所見を述べた後に小括する。

## I 光顕所見

1. 近位 (P) 群：神経原性筋萎縮を示す群集萎縮を全例に認めた。しかし、いわゆる筋原性変化の共存の程度は症例により大きな差があった。そこで種々の筋原性変化のうち、1) 横断面円形化、2) 中心核増加 (10% 以上)、3) 筋線維内部構築異常、4) 壊死、空胞化等の高度の変性の4項目に着目し、このうち1項目を有する場合を軽度の筋原性変化、2~3項目を中等度、4項目の場合を高度の筋原性変化を有するものとした。これに基づき次の3型に症例を大別することが可能であった；第1型 (図2-a) は軽度の筋原性変化と小角化線維の小群集の散在をみとめた例で、第2型 (図2-b) は中等度の筋原性変化に中ないし大群集萎縮を伴った例、第3型 (図2-c) は高度の筋原性変化に、種々の規模の群集萎縮を伴っていた。P群20例中第1型は12例、2型は3例、3型は5例であった。3つの型につき年齢、経過年数および血清CPK値を比較した結果 (F検定、危険率 $P < 0.05$ )、いずれの点でも3型間に推計学的有意差はなかった。また2家系において、同一家系に属する症例が異なる病型に分類された。

2. 顔面肩甲上腕 (FSH) 群の3例はいずれも小角化線維の小群集の散在を示し、P群1型に類似の組織像であった。

3. 球脊髄 (BS) 群の2例では中規模の群集萎縮の散在を認めたが、種々の程度にいわゆる筋原性要素が存在した (図2-d)。

4. 遠位 (D) 群の5例は互いに極めて類似した筋病変と示した。小角化線維は小さい中規模の群集をなし、中心核は多く筋原性変化は著明であった。特に空胞は高頻度にあり、空胞内または近傍に trichrome 変法で赤紫色に染る myelin 様物質を4例でみとめた (図2-e)。

5. 肩甲下腿 (SP) 群 (図2-f) はいわゆる筋原性変化を最も著明に示した。特に中心核は約半数の筋線維にみられた。

6. その他の所見：以上のような各群の特徴に加えて、2群以上にみられ、CSMAの診断上有用と考えられた所見に以下のものがあった。まず筋線維内構築異常 (図3-a) は過半数の例で程度の差こそあれ観察され

た。DPNH-tetrazolium reductase 活性像で subsarcolemmal hyperactivity や target fibre などの内部構築の明らかな異常が、32例中26例 (81%) で、全線維の1%以上に存在した。SP群の1例では49%の線維に構築異常をみとめた。split fibre (図2-c) は32例中21例 (66%) に存在し、D群に特に高頻度であった。fibre type grouping (図3-b) は32例中12例 (37.5%) にあり、筋萎縮の殆んど無い部位に唯一の明瞭な異常として存在する例もあり診断上重要であった。萎縮線維の一部は、極めて高度の萎縮のため、筋核がわずかの筋形質を伴うのみとなり、このような極度の萎縮線維が群集をなす場合には細胞浸潤様の外観を呈する場合もあった (図2-b)。前述の myelin 様物質 (図2-e) は15例 (47%) にみとめられ、特にD群とSP群で高頻度であって、前者では5例中4例に存在し、うち1例では全線維の12%に存在した。その他、比較的少数に観察された所見としては、リンパ球を主とする血管周囲の小細胞浸潤 (図3-c)、nemalin rod および ring fibre をそれぞれ2例にみとめた。

7. 対照例のうちALS (図3-d) では小角化線維の小群集が多発する傾向が強かった。一方SD (図3-e) では大群集萎縮のみられることが多かった。CMT (図3-f) では小角化線維が一部群集、一部散在し、筋線維横断面の円形化、中心核などの筋原性変化がめだった。

## II 計数的解析 (表2)

1. CSMAと3対照群の比較：萎縮率はCSMAで3.9~89.5%で、単純平均は31%、逆正弦変換を用いた百分率の平均値は29%であった。本研究では百分率算出の分母は500と一定であり、変換による差も少ないため以下単純平均のみを記す。萎縮率はALSで29%、SDで52%、CMTで37%といずれもCSMAと有意差はなかった。分散についても同様有意差はなかった。従ってこれらの4群を同程度の萎縮の程度とみなして、以下の比較をすることは可能と考えられた。

中心核、nuclear clump、split fibreの各々の発生頻度はCSMAと比較して、ALSとSDで有意に低く、分散も有意に小さかった。CSMAとCMTの間には頻度と分散に有意差はなかった。空胞の頻度はCSMAよりALSとSDで有意に低く、CMTでは差がなかった。分散は対照3群すべてでCSMAより有意に小であった。群集規模はCSMAよりSDで有意に大であったが、CSMAとALSおよびCMTの間に差はなかった。群集規模の分散はCSMAに比較して、SDで有意に大きく、ALSで有意に小さく、CMTでは差がなかった。大群集化指数はCSMAよりALSで小さく、CMTで差がなく、SDで大であった。分散はCSMAよりALSで有意に小であった以外に差はな

\* Table 2: Results of quantitative study in muscle biopsies from cases with CSMA and other neurogenic muscle atrophies. In the columns with asterisks, the occurrence frequencies (standard deviation) are indicated in percentage.

	number of cases	atrophy rate *	central nuclei *	vacuoles *	nuclear clumps *	split fibres *	group size	large group index
Chronic spinal muscular atrophy	32	31.0 (23.2)	16.0 (17.9)	2.84 (5.79)	2.88 (3.32)	1.02, (1.30)	4.75 (5.31)	0.0988 (0.0907)
Proximal	20	23.6 (19.8)	12.8 (16.3)	0.72 (1.89)	2.07 (3.72)	0.79 (0.99)	3.79 (3.87)	0.105 (0.104)
Facioscapulo-humeral	3	29.2 (40.9)	3.19 (1.79)	2.5 (3.82)	4.03 (5.35)	0 (0)	2.01 (1.45)	0.028 (0.0254)
Bulbospinal	2	38.5 (26.2)	27.1 (31.8)	0 (0)	4.25 (0.78)	0.70 (0.99)	6.64 (4.62)	0.138 (0.0262)
Distal	5	45.2 (10.8)	18.2 (10.8)	12.9 (9.05)	3.68 (2.52)	2.36 (2.00)	4.50 (3.11)	0.0719 (0.0514)
Scapulo-peroneal	2	64.7 (13.5)	50.7 (4.45)	2.4 (1.56)	7.90 (0.14)	1.8 (1.56)	17.2 (12.9)	0.174 (0.0648)
Amyotrophic lateral sclerosis	11	29.1 (13.6)	1.57 (1.65)	0.24 (0.33)	0.12 (0.27)	0.16 (0.204)	2.68 (1.35)	0.053 (0.0228)
Spondylosis deformans	5	52.3 (15.0)	2.88 (2.41)	0.30 (0.28)	1.30 (0.66)	0.08 (0.179)	23.1 (13.7)	0.40 (0.120)
Charcot-Marie-Tooth disease	5	36.7 (15.4)	19.5 (19.4)	2.05 (1.17)	1.97 (1.82)	2.13 (1.99)	6.28 (4.91)	0.131 (0.0908)

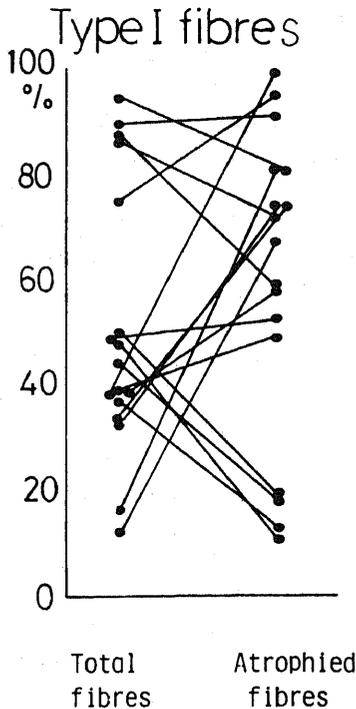


Fig 4. Proportion of type I fibres, in total and atrophied muscle fibres, observed in cases of proximal group of CSMA.

かった。

2. CSMA の 5 群間の比較: P 群ではいわゆる筋原性変化の乏しいものから豊富なものまで多彩であった。FSH は全般に筋原性変化の乏しい例が多かった。これに対し、BS 群、D 群、SP 群では筋原性変化が高度な傾向があり、特に D 群では空胞を有する線維が平均 13% と著しく高頻度であった。

3. Fibre type について: 代表例として CSMA の P 群について全線維と萎縮線維の fibre type の割合を Fig 4 に示した。全線維の fibre type の比率では症例間の差が大きく、一部に type I ないし type II fibre の predominance を示した。萎縮線維のうち区別可能なものを算定すると全線維と同様大きな変動があり、一部に type I または type II fibre atrophy を示す例が存在した。個々の症例の全線維と萎縮線維の fibre type の割合を直線で結ぶと、その方向は全く無秩序で、一定の規則性を示さなかった。その他の病型、対照例でも同様であった。

### III 電顕所見

13 例で行った電顕的観察では光顕所見と同様、筋線維内部構造の変性の程度に症例間で差がめだった。具体的には、空胞、lipid body、myelin figure などの出現頻度に差があった。

萎縮に陥った筋線維の表面にはしばしば著しい凹凸があり、鋸歯状となっていた (Fig 5-a)。この他の筋鞘の変化としては、基底膜および形質膜の一部が深く筋細胞内に陥入する split fibre と思われる所見が散見された。収縮物質の変化は多彩であったが、myofibril の

粗鬆化 (図 5-a, b), 走行異常, Z-line の zig-zag 様変化などを最も頻りに認めた。粗鬆化した myofibril では thin filament の数の減少と配列の乱れが, thick filament のそれらに比して著しい傾向があった。こうした収縮物質の量的減少に伴い, 筋鞘下に筋原線維を含まない広い space を有する線維が時に観察された。比較的稀な収縮物質の変化としては, 13 例中 3 例に Z-line 物質由来と考えられる rod (図 5-b) を, 1 例に cytoplasmic body (図 5-b) を観察した。後者は放射状構造で周辺に多数の triad を伴っていた。光顕的に観察された極度の萎縮線維は, 電顕的には, 核の周辺に細胞小器官や収縮物質に乏しい, 狭い細胞質を有するのみの細胞として観察される場合があり, その同定はしばしば困難で, 周辺に過剰となって一部 empty folds を形成する基底膜を伴う点を除けばリンパ球に類似する細胞もみとめられた (図 5-d)。

筋形質内の mitochondria の異常な集積は 10 例で観察され, 個々の mitochondria にも大小不同, 延長, 空胞化などの変化が高頻度であった。更に 1 例で mitochondria 内に長方形の結晶様封入体 (図 6-a) が存在した。変性過程にある筋では, 筋形質に myelin figure (図 6-b) や lipid body (図 6-d) が多数みられ, 前者は 13 例中 8 例, 後者は 10 例に存在した。transverse tubular system に由来すると考えられる honeycomb structure は 1 例にみとめられた。空胞は程度の差こそあれ全例に存在し, 中でも, 変性の比較的初期より, 粗鬆化した myofibril の間にみられる小空胞 (図 5-a) は高頻度であった。空胞形成は D 群の 5 例中 4 例では特に多数かつ大規模であった。これら空胞が mitochondria, tubular system, sarcoplasmic reticulum あるいは核膜など種々の細胞内小器官より発生しうることを示唆する像 (図 6-c) がしばしば観察された。主として D 群で, 光顕上空胞と myelin 様物質の存在する部位を電顕的に検索すると, 大規模な myelin figure を伴う巨大な空胞が認められた (図 6-b)。

筋細胞核も多彩な変化を示した。13 例中 5 例で核が多数密集する nuclear clump (図 6-d) を観察した。核膜の凹凸不整は中等以上の萎縮線維で頻りにみられ, 2 例では極めて強い陥凹に伴う細胞質の一部の核への invagination (図 5-c) を認めた。

血管には, 13 例中 7 例に毛細血管周囲の基底膜の多重化がみられた以外, 明らかな変化はなかった。筋内神経束にも著変はみとめなかった。間質にはしばしば細胞成分を伴わない基底膜の empty folds (図 5-a) が存在し, 萎縮した線維の遺残と考えられた。

各群間の比較によって以下の傾向を指摘できた。P 群では空胞や myelin figure, lipid body などの筋線維

内の構築異常を示す所見の程度には症例間の差が大きかった。D 群および SP 群ではこれらの変化の程度が全般に強い傾向があった。対照例のうち ALS と SD では上記の変化は一般に CSMA と比較して軽度であった。一方 CMT では rod や nuclear clump が豊富で, 空胞も高頻度であり, CSMA の D 群や SP 群と共通する点が多かった。

#### IV 小括

CSMA における筋組織学的変化を要約すると以下のごとくであった。

1. 神経原性変化といわゆる筋原性変化の混在をみとめた。
2. 小角化線維の群集は小群集から大群集まで多彩であった。また細胞質に乏しい極度の萎縮線維を高頻度にとめた。
3. いわゆる筋原性変化は, P 群, FSH 群, BS 群では弱い例から強い例まで多様であった。一方, D 群と SP 群では強い傾向があった。電顕上の筋線維の内部構造の異常の程度にも同様の傾向がみられた。D 群では特に空胞形成, myelin 様物質の沈着がめだつた。

#### 考 察

P 群は本研究例の 60% を占め, CSMA の中核をなしていた。同群は常染色体性劣性と同優性遺伝を示唆する例を含み, 従来の記載と一致した<sup>5)12)15)21)~23)</sup>, FSH 群については少数の常染色体性優性遺伝<sup>18)32)~35)</sup>と孤発例<sup>36)37)</sup>の報告があり, 常染色体性劣性遺伝の報告は調べた範囲ではみいだせなかった。X 染色体性劣性遺伝を示した近位型脊髄性筋萎縮症は Kennedy ら<sup>38)</sup>, 庄司ら<sup>24)</sup>, により報告されており, Kurland<sup>39)</sup>, Magee<sup>40)</sup>, Tsukagoshi ら<sup>13)</sup>の例の一部も同様の遺伝形式と考えられる。これらの例の大部分が球麻痺を伴っていた事と, 向井<sup>40)</sup>の報告した 31 例の球脊髄性筋萎縮症のうち 18 例が X 染色体性劣性遺伝と考えられた事を考慮すると, これらは同一疾患の可能性が強いと考えられる。向井ら<sup>40)41)</sup>は同疾患について, 著しい線維束性攣縮や女性化乳房の存在, 血清 CPK の上昇を特徴として挙げているが, これらはいずれも本研究例の BS 群で X 染色体性劣性遺伝と考えられた 3 例に存在し (図 1-c), 同一病態に属するものと考えられた。D 群には常染色体性劣性遺伝と考えられる例が含まれていたが<sup>42)</sup>, 文献上は常染色体性劣性<sup>43)</sup>と同優性<sup>44)</sup>の両遺伝形式が報告されている<sup>45)46)</sup>, SP 群についても常染色体性優性<sup>47)</sup>と劣性<sup>48)</sup>の両遺伝形式の報告があるが, 本研究例では 2 例とも孤発例であった。Emery<sup>49)</sup>は CSMA が遺伝学的に heterogeneous な疾患よりなることを強調し, 本研究例でもこれを支持する結果であった。

彼はこれを根拠に CSMA を疾患の spectrum として理解する見地に反対を表明した。しかし遺伝的に heterogeneous であることと、その一群の疾患が共通点と相違点を有しつつ全体として 1 つの spectrum を形成することは必ずしも矛盾しないと思われる。Marsden<sup>25)</sup>と古川<sup>49)</sup>はこうした筋萎縮の分布と遺伝形式の両者に基く分類を提案した。

WKW の症例でしばしば血清 CPK が高値を示すことはすでに報告されているが<sup>12)50)</sup>、一般に程度は軽度から中等度で、Namba<sup>50)</sup>によれば全体で約 1/3 の例で上昇をみたが、発症年齢によりその頻度に差があり、乳児期発症例で 25% に対し、成人発症例では 66.7% であったとしている。本研究例は大部分が成人発症例であったが 79.5% に高値をみとめた。生検筋中の CPK の isoenzyme で MB 分画が WKW で正常より多く存在することは Goto<sup>51)</sup>が報告している。本研究例では血清 CPK 総活性値が異常高値を示した例で isoenzyme の測定を行ったうちの 14% で MB 分画の高値を認めた。この原因としては、MB 型が胎生期の骨格筋および成人の心筋に存在することから、筋の再生現象や心筋障害が可能性として考えられるものの、推測の域を出ない。

筋電図について Kugelberg と Welander<sup>9)</sup>が 9 例の検索例全例で神経原性変化を記載して以来、数多くの記載が続き<sup>50)</sup>、その診断的価値の大きさは論を待たない。近年は筋原性要素の混在が種々の頻度で記載されている。塚越<sup>12)</sup>は 38 例中 7 例 (18.4%) に筋原性変化をみとめたが、本研究では 38 例中 22 例 (58%) に同変化をみとめた。

Wohlfart<sup>4)</sup>は既に 1942 年の報告で、生検筋の組織学的所見を述べ、神経原性の変化に加えて中心核、空胞、split fibre などの筋原性変化の存在に注意を喚起した。その後 Tsukagoshi<sup>13)</sup>も同様に中心核の増加や壊死を含む内部構築の異常を記載し、Pearce と Harriman<sup>52)</sup>は筋原性変化のめだつ 4 例を報告し、それが経年による二次的変化である可能性を示唆した。Gardner-Medwin<sup>53)</sup>は 13 例中 5 例で筋原性変化をみるとともに、2 例で、淡明かつ大型の核多数を有する“foetal fibre”を観察した。Namba<sup>50)</sup>は自験例 7 例と文献例 375 例を集計し 19% に組織学的に神経原性と筋原性変化の混在をみとめた。本研究例で認めたと同様の極度の萎縮線維は、既に Wohlfart<sup>4)</sup>が記載し、Pearce と Harriman<sup>52)</sup>、Gardner-Medwin<sup>53)</sup>および Mastaglia と Walton<sup>54)</sup>によっても観察されている。Hausmanowa-Petrusewicz<sup>8)</sup>は群集萎縮の規模と分布の差に注目し、WKW では萎縮線維と、肥大線維を含む非萎縮線維が不均一に混在することを指摘し

た。筋病理所見の計数的解析が症例の蓄積とともに試みられるようになり、まず近藤<sup>11)55)</sup>は WKW と ALS の筋生検を比較し、前者では後者に比し、中心核と内部構築異常の頻度が明らかに高い結果を得た。ちなみに彼が WKW の中心核の頻度として報告した 12.49% の値は、本研究例 P 群における値 12.8% とよく一致している。また萎縮線維の分布について彼は“常に密な束をなし、原則として群性、集合性、びまん性に出現することはない。”と記載した。

1966 年 Dubowitz<sup>26)</sup>は 5 例の WKW と思われる小児の生検筋を組織化学的に検討し、一部の線維で fibre type の分化が不明瞭であった以外、fibre type に特異的な変化は乏しかったことを報告した。続いて Hausmanowa-Petrusewicz<sup>8)</sup>は fibre type grouping と target fibre を特徴的変化として挙げた。Mastaglia と Walton<sup>54)</sup>は定量的解析と組織化学を用いて WKW 17 例の筋生検を検索した結果、筋原性変化を 88% にみとめ、特に血清 CPK 値高値の例や、筋電図上筋原性変化を示した例で高頻度であった事や、fibre type に特異的な変化が乏しかった事を報告した。一方 Dubowitz と Brooke<sup>57)</sup>は fibre type grouping をしばしばみとめ、一部では type II predominance があつたとするとともに、central core, target fibre, coil fibre 等を含む筋線維内部構築の異常、さらに中心核や fibre splitting の存在を記載した。本邦では田辺<sup>56)</sup>が同様の観察をした。

WKW における筋の超微構造の変化については従来少数の報告<sup>8)59)~61)</sup>があるにすぎない。しかしこれらの報告内容は互いに一致する点が多かった。本研究例と比較すると、まず筋原線維の変性所見は Roth<sup>59)</sup>や Adachi<sup>60)</sup>の記載したものに類似していた。Adachi<sup>60)</sup>は I-band の変性が一部の線維でめだつたことを述べており、この点も類似していた。cytoplasmic body (CB) は W. K. Engel<sup>62)</sup>により最初光顕的に観察され、つづいて Macdonald と A. G. Engel<sup>63)</sup>による電顕的検討の結果、筋収縮物質に由来することが明らかとなった。従来種々の myopathy<sup>63)~65)</sup>で主に報告されており、神経性筋萎縮症での報告は少なく<sup>62)</sup>、WKW では報告されていない。Z-line 物質由来の rod は Shy<sup>76)</sup>により組織化学的に、また Conen<sup>67)</sup>により電顕的に各々独立に記載された。その後 myopathy を主とする多数の疾患で報告されている<sup>68)~74)</sup>。WKW では Mastaglia と Walton<sup>61)</sup>が類似の変化を spreading of Z-line として記載しているにすぎない。CS と rod の従来の報告の大部分が各種の myopathy における観察であることより、これらが CSMA におけるいわゆる筋原性変化の一環をなす可能性が高いと考えられ

る。

sarcoplasmic reticulum (SR) の lateral sac や<sup>75)-77)</sup>transverse tubular system (T-system) の開大<sup>78)</sup>, および T-system 由来と考えられる honeycomb structure<sup>64)73)79)</sup> の出現はいずれも筋線維の変性に際し高頻度に観察される変化であり WKW についても SR の lateral sac の開大が報告されている<sup>8)11)</sup>。筋線維内の mitochondria の異常については従来 WKW では, cristae の数の減少<sup>59)</sup>, 局所的集積<sup>60)</sup>, osmium 好性封入体<sup>61)</sup>などの異常が報告されている。本研究例では, 延長や局所的集積に加え, 長方形の結晶様封入体を D 群の 1 例でみとめた。同様の結晶様封入体は mitochondrial myopathy<sup>60)</sup>, 進行性外眼筋麻痺<sup>61)</sup>や, 多発性筋炎<sup>62)</sup>で報告されているが, その発生機序は不明である。Reznik<sup>63)</sup>は再生途上の筋で同様の変化を報告している。筋線維内では, 病的状態において殆んど総ての膜様構造物から空胞が発生しようと言われている<sup>74)</sup>。CSMA でも核膜や mitochondria をはじめ種々の構造から発生したと思われる空胞を認めた。autophagic vacuole はしばしば myelin figure を伴い, D 群ではそれらが特に大規模かつ高頻度であった。同様の所見は distal myopathy でも報告されている<sup>64)</sup>。CSMA の D 群と distal myopathy は, 緩徐進行性・遠位型筋萎縮症という点では類似しており, 神経原性と筋原性の差はあるものの, 筋病態に共通する部分がある可能性も考えられよう。

本研究例で認めた種々の筋核の変化のうち nuclear clump は, WKW で foetal fibre<sup>50)</sup>等の名称で報告された変化<sup>54)</sup>に一致する。また核表面の著しい indentation と, それに伴う sarcoplasm の一部の核内への invagination は Mastaglia と Walton<sup>61)</sup>により観察された変化と一致する。この変化は, 実験的除神経筋<sup>65)</sup>や筋強直性ジストロフィー<sup>66)</sup>でも報告されている。本研究では極度の萎縮線維について電顕的検討を試みた。このような線維が WKW でめだつ原因は依然不明である。一般に筋核は変性線維中で, 他の細胞内小器官に比し末期迄残存する傾向があり, 長い経過をたどる CSMA では, 筋核のみが細胞内に残された状態がある程度持続することが, 原因として推定される。

間質の変化は全般に特異性に乏しいが, 軽度の細胞浸潤<sup>50)55)</sup>や基底膜の empty folds<sup>61)</sup>の形成は既に WKW で報告されている。

以上のような筋の病理学的所見より, CSMA の主病巣の分布を知る手がかりを得ることは可能であろうか。従来神経原性筋萎縮症において萎縮線維の分布その他に, 病変部位により差があることが指摘されている。Mastaglia と Walton<sup>64)</sup>は前角細胞障害では萎縮

線維は種々の規模の群集を形成するのに対し, 末梢神経障害では萎縮線維は単独または 2, 3 の線維よりなる小群集を形成する傾向があると指摘した。この差の原因として彼等は経過時間の差に注目した。一方, 田辺ら<sup>87)88)</sup>は前角細胞障害では小角化線維の小群集が多発し, 前根障害では極度の萎縮線維を含む大群集萎縮を示しやすく, 末梢神経障害では小角化線維が一部群集をなして散在し筋原性要素が比較的強いことを指摘した。本研究例とこれと対比すると, 田辺らの前角, 前根, 末梢神経障害の特徴は, P 群の 1 型, 2 型, 3 型のそれと共通する点が多かった。また D 群と SP 群は末梢神経障害と共通点を有していた。時間的な要素については, P 群の 3 つの型に関する限り, 経過年数に 3 型間で有意の差はみとめなかった。

ここで WKW の過去の剖検報告について検討することが重要と思われるが, 現在まで一応の記載のあるものは 8 例にすぎない<sup>12)38)53)89)-93)</sup>。Welander<sup>89)</sup>は 1 例において脊髄前角細胞の変性を報告し, Gardner-Medwin<sup>53)</sup>は同細胞が殆んど消失していたと記載した。Kennedy<sup>38)</sup>は前角細胞の同様の変化に加え, 前角の gliosis, 脊髄前根の有髄線維の減少, 末梢神経の線維数の減少をみとめ, Kohn<sup>90)</sup>も類似の変化を報告した。Aberfeld と Namba<sup>91)</sup>は球症状と眼筋麻痺を伴った例で, 脊髄前角細胞と, 動眼神経核を含む脳神経の運動核の細胞に変性をみた。塚越<sup>12)</sup>は脊髄前角細胞に加え舌下神経核の神経細胞の変性・脱落を報告し, また塚越ら<sup>92)</sup>は前角細胞のうちでも変化に部位差があることを認めた。このように前核細胞の変性が主体をなすが, 一部の例で脊髄前根と末梢神経の変化が存在したことは, 山本ら<sup>94)</sup>の生検による末梢神経の観察の結果とも一致する。このような前根や末梢神経の変化が総て前角細胞の変性に伴う 2 次性の変化であるか否かは明らかではない。

本研究では CSMA が臨床的および筋病理学的に多彩な像を呈し, ALS 等の運動 neuron 疾患に類似する例から CMT 等の末梢神経障害を呈する疾患に類似する例まで, 多くの中間的な症例を含めて存在することがあきらかとなった。これをもとに, CSMA は, 遺伝的には heterogeneous な疾患で構成されるが, motor unit 内の異なる部位をおかず一連の spectrum をなす疾患群であると推測することも可能であろう。類縁疾患との関係など不明な点が多いため, 今後更に検討が必要と考えられる。

## 結 論

緩徐進行性神経原性筋萎縮を示し, 慢性脊髄性筋萎縮症 (CSMA) の概念に一致する 40 例につき, 臨床像,

検査成績, および 32 例で行った筋生検所見を検討した。生検筋の, 計数的解析を含む一般病理学的, 組織化学的, 電顕的な検索を行い, 神経原性筋萎縮を来す他の疾患と比較した。40 例は筋萎縮の分布により, 近位群 24 例, 顔面肩甲上腕群 4 例, 球脊髄群 4 例, 遠位群 6 例および肩甲下腿群 2 例に分類した。遺伝形式については常染色体劣性, 同優性および X 染色体性劣性と推定される例がみとめられ, 病型により異なる傾向を示した。血清 CPK 活性は約 80% で軽度から中等度に増加しており, isoenzyme の測定では一部に MB 分画の増加をみた。筋電図上は神経原性変化と筋原性変化の混在する例が多数をしめ, 一部でいずれか一方のみの所見を得た。

筋生検を行った 32 例全例で神経原性変化といわゆる筋原性変化を認めたが, 両者の程度には症例間で大きな差があった。この差の大きいことは中心核などの諸変化の算定でもうらざけられた。また萎縮線維の形成する群集の規模についても症例間の差が著しかった。組織化学的には筋線維内部構築の異常, fibre type grouping, 空胞に伴った myelin 様物質の存在などが高頻度に見られた。電顕的にも空胞, cytoplasmic body, rod の形成, 種々の mitochondria の異常など筋線維内部の構造の異常を示す所見がめだち, 核については nuclear clump や筋形質の invagination などの変化を観察した。全般的に近位群, 顔面肩甲上腕群, 球脊髄群の変化が多様であったのに対し, 遠位群と肩甲下腿群では筋原性変化の強い傾向がみられた。

以上の所見より, CSMA が遺伝的には heterogeneous であるが, motor unit 内の異なる部位を主病変とする, 一連の spectrum をなす疾患群である可能性につき, 文献的考察を加えて, 検討した。

稿を終るにあたり, 御指導御校閲を賜りました服部信教授に深謝致します。また終始懇切な御指導と御援助を賜りました虎の門病院神経内科田辺等部長に心からの謝意を表します。さらに御協力頂きました同院神経内科ならびに病理学科の各位に感謝致します。

## 文 献

- 1) **Penzoldt**: Übergangsform der Dystrophia muscularis progressiva Erb's. Münch. Med. Wochenschr., 33, 273-274 (1886).
- 2) **Erb, W.**: Ueber Schwierigkeiten in der Diagnose der Dystrophia muscularis progressiva. Dtsch. Med. Wochenschr., 36, 1865-1868 (1910).
- 3) **Wohlfart, G., Fex, J. & Eliasson, S.**: Hereditary proximal spinal muscular atrophy—A clinical entity simulating progressive muscular dystrophy. Acta Psychiatr. Neurol. Scand., 30, 395-406 (1955).
- 4) **Wohlfart, G.**: Zwei Fälle von Dystrophia muscularum progressiva mit fibrillaren Zuckungen und atypischem Muskelbefund. Ein Beitrag zur Frage des Vorkommens von Übergangsformen zwischen progressiver Muskeldystrophie und neuraler progressiver Muskelatrophie. Dtsch. Z. Nervenheilkd., 153, 189-204 (1942).
- 5) **Kugelberg, E. & Welander, L.**: Familial neurogenic (spinal?) muscular atrophy simulating ordinary proximal dystrophy. Acta Psychiatr. Neurol. Scand., 29, 42-43 (1954).
- 6) **Kugelberg, E. & Welander, L.**: Heredofamilial juvenile muscular atrophy simulating muscular dystrophy. Arch. Neurol., 75, 500-509 (1956).
- 7) **Magée, K. R. & Dejong, R. N.**: Neurogenic muscular atrophy simulating muscular dystrophy. Arch. Neurol., 2, 677-682 (1960).
- 8) **Hausmanowa-Petrusewicz, I., Askanas, W., Badurska, B., Emeryk, B., Fidziańska, A., Garbalińska, W., Hetnarska, L., Jedrzejowska, H., Kamieniecka, Z., Niebrój-Dobosz, I., Prot, J. & Sawicka, E.**: Infantile and juvenile spinal muscular atrophy. J. Neurol. Sci., 6, 269-287 (1968).
- 9) **Heyck, H. & Strohscheer, H.**: Kugelberg-Welander and Werdnig-Hoffmann disease, p 450-456. In B. A. Kakulas (ed.), Clinical Studies in Myology. International Congress Series 295, Excerpta Medica, Amsterdam, 1973.
- 10) 室根郁男・佐藤猛・山田克浩・白川建一: Hereditary proximal spinal muscular atrophy の 2 例について。臨神経, 3, 196-202 (1963).
- 11) **Kondo, K.**: Beitrag zur "pseudo-dystrophischen" Natur der Amyotrophie bei der Wohlfart-Kugelberg-Welander Krankheit. Acta Neuropathol. (Berl.), 13, 29-42 (1969).
- 12) 塚越広: Kugelberg-Welander 病。筋肉病学 (豊倉・里吉編), 643-661 頁, 東京, 南江堂, 1973.
- 13) **Tsakagoshi, H., Nakanishi, T., Kondo, K. & Tsubaki, T.**: Hereditary proximal neurogenic muscular atrophy in adult. Arch. Neurol., 12, 597-603 (1965).
- 14) **Meadows, J. C., Marsden, C. D. & Harriman, D. G. F.**: Chronic spinal muscular atrophy in adults. Part 1. The Kugelberg-Welander syndrome. J. Neurol. Sci., 9, 527-550 (1969).

- 15) Pearn, J. H., Hudgson, P. & Walton, J. N.: A clinical and genetic study of spinal muscular atrophy of adult onset. *Brain*, **101**, 591-606 (1978).
- 16) Magee, K. R.: Familial progressive bulbar-spinal muscular atrophy. *Neurology (Minneapolis)*, **10**, 295-305 (1960).
- 17) Kaeser, H. E.: Scapulo-peroneal syndrome, p57-65. In P. J. Vinken & G. W. Bruyn (ed.), *Handbook of Clinical Neurology* 22 (II), North-Holland, Amsterdam, 1975.
- 18) Furukawa, T. & Toyokura, Y.: Chronic spinal muscular atrophy of facioscapulohumeral type. *J. Med. Genet.*, **13**, 285-289 (1976).
- 19) Meadows, J. C. & Marsden, C. D.: A distal form of chronic spinal muscular atrophy. *Neurology (Minneapolis)*, **19**, 53-58 (1969).
- 20) Meadows, J. C., Marsden, C. D. & Harriman, D. G. F.: Chronic spinal muscular atrophy in adults. Part 2. Other forms. *J. Neurol. Sci.*, **9**, 551-566 (1969).
- 21) Tsukagoshi, H., Sugita, H., Furukawa, T., Tsubaki, T. & Ono, E.: Kugelberg-Welander syndrome with dominant inheritance. *Arch. Neurol.*, **14**, 378-381 (1966).
- 22) 春原経彦・高田邦安・石原博幸・里吉堂二郎: 優性遺伝を示す若年性近位型脊髄性筋萎縮症. *臨神経*, **20**, 547-554 (1980).
- 23) Armstrong, R. M., Fogelson, M. H. & Silberberg, D. H.: Familial proximal spinal muscular atrophy. *Arch. Neurol.*, **14**, 208-212 (1966).
- 24) 庄司絳史・杉田幸二郎・古川哲雄・井形昭弘・塚越広: 伴性劣性遺伝形式を示した近位性脊髄性筋萎縮症 (Kugelberg-Welander 病および変異型) の一家系. *臨神経*, **10**, 256-262 (1970).
- 25) Marsden, C. D.: Inherited neuronal atrophy and degeneration predominantly of lower motor neurons, p771-790. In P. J. Dyck, P. K. Thomas & E. H. Lambert (ed.), *Peripheral Neuropathy 2*, Saunders, Philadelphia, London, Toronto, 1975.
- 26) van der Veen, K. J. & Willebrands, A. F.: Isoenzymes of creatine phosphokinase in tissue extracts and in normal and pathological sera. *Clin. Chim. Acta.*, **13**, 312-316 (1966).
- 27) Engel, W. K. & Cunningham, G. G.: Rapid examination of muscle tissue. An improved trichrome method for fresh-frozen biopsy sections. *Neurology (Minneapolis)*, **13**, 919-923 (1963).
- 28) Farber, E., Sternberg, W. H. & Dunlap, C. D.: Histochemical localization of specific oxidative enzymes: III: Evaluation studies of tetrazolium staining method for diphosphopyridine nucleotide diaphorase and the succinic-dehydrogenase system. *J. Histochem. Cytochem.*, **4**, 284-294 (1956).
- 29) Hess, R., Scarpelli, D. G. & Pearse, A. G. E.: Cytochemical localization of pyridine nucleotide-linked dehydrogenases. *Nature*, **181**, 1531-1532 (1958).
- 30) Takeuchi, T. & Kuriaki, H.: Histochemical detection of phosphorylase in animal tissue. *J. Histochem. Cytochem.*, **3**, 153-160 (1955).
- 31) Brooke, M. H. & Kaiser, K. K.: Three myosin ATPase systems. *J. Histochem. Cytochem.*, **18**, 670-672 (1970).
- 32) Fenichel, G.M., Emery, E. S. & Hunt, P.: Neurogenic atrophy simulating facioscapulohumeral dystrophy. A dominant form. *Arch. Neurol.*, **17**, 257-260 (1967).
- 33) Furukawa, T., Tsukagoshi, H., Sugita, H. & Toyokura, Y.: Neurogenic muscular atrophy simulating facioscapulohumeral muscular dystrophy. With particular reference to the heterogeneity of Kugelberg-Welander disease. *J. Neurol. Sci.*, **9**, 389-397 (1969).
- 34) 細川普一・長木淳一郎・藤島博明・三田哲司: 顔面肩甲上腕型分布を呈した神経原性筋萎縮症の一家系. *臨神経*, **14**, 660-665 (1974).
- 35) 古川哲雄: 神経筋疾患における遺伝学的問題点. *神研の進歩*, **23**, 1197-1205 (1979).
- 36) Patel, A. N. & Swami, R. K.: Muscle percussion and neostigmin test in the clinical evaluation of neuromuscular disorders. *N. Engl. J. Med.*, **281**, 523-526 (1969).
- 37) 井形昭弘・渡辺進馬: 神経疾患の診断演習(8) <ベッドサイド教育のために>. *日医事新報*, **2557**, 47-49 (1973).
- 38) Kennedy, W. R., Alter, M. & Sung, J. H.: Progressive proximal spinal and bulbar muscular atrophy of late onset. A sex-linked recessive trait. *Neurology (Minneapolis)*, **18**, 671-680 (1968).
- 39) Kurland, L. T.: Epidemiologic investigations of amyotrophic lateral sclerosis. III. A genetic interpretation of incidence and geographic distribution. *Proc. Staff Meet. Mayo Clin.*, **32**, 449-462 (1957).
- 40) 向井栄一郎: 球脊髄性筋萎縮症一自験 31 症例の

- 臨床特徴. 臨神経, 20, 255-263 (1980).
- 41) 祖父江逸郎・向井栄一郎: 球脊髄性筋萎縮症の臨床特徴. 神研の進歩, 23, 1188-1196 (1979).
- 42) 松原四郎・金坂明美・内瀧雅信・野沢胤美・田辺等・原満: 知覚障害を伴わない緩徐進行性遠位型神経原性筋萎縮症について, —5 症例の検討を中心として—. 神経内科, 13, 222-227 (1980).
- 43) **Martin-Sneessens, L.**: Formes à évolution très prolongée de l'amyotrophie spinale de Werdnig-Hoffmann. *J. Génét. Hum.*, 11, 251-269 (1962).
- 44) **Nelson, J. W. & Amick, L. D.**: Heredofamilial progressive spinal muscular atrophy: A clinical and electromyographic study of a kinship. (Abstr.) *Neurology (Minneapolis)*, 16, 306 (1966).
- 45) **Harding, A. E. & Thomas, P. K.**: Hereditary distal spinal muscular atrophy. A report of 34 cases and a review of the literature. *J. Neurol. Sci.*, 45, 337-348 (1980).
- 46) **McLeod, J. G. & Prineas, J. W.**: Distal type of chronic spinal muscular atrophy. Clinical, electrophysiological and pathological studies. *Brain*, 94, 703-714 (1971).
- 47) **Kaesler, H. E.**: Scapuloperoneal muscular atrophy. *Brain*, 88, 407-418 (1965).
- 48) **Emery, A. E. H.**: The nosology of the spinal muscular atrophies. *J. Med. Genet.*, 8, 481-495 (1971).
- 49) 古川哲雄: 脊髄性進行性筋萎縮症の分類と Kugelberg-Welander 病. 神経内科, 12, 319-325 (1980).
- 50) **Namba, T., Aberfeld, D. C. & Grob, D.**: Chronic proximal spinal muscular atrophy. *J. Neurol. Sci.*, 11, 401-423 (1970).
- 51) **Goto, I., Nagamine, M. & Katsuki, S.**: Creatine phosphokinase isozymes in muscles. Human fetus and patients. *Arch. Neurol.*, 20, 422-429 (1969).
- 52) **Pearce, J. & Harriman, D. G. F.**: Chronic spinal muscular atrophy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 29, 509-520 (1966).
- 53) **Gardner-Medwin, D., Hudgson, P. & Walton, J. N.**: Benign spinal muscular atrophy arising in childhood and adolescence. *J. Neurol. Sci.*, 5, 121-158 (1967).
- 54) **Mastaglia, F. L. & Walton, J. N.**: Histological and histochemical changes in skeletal muscle from cases of chronic juvenile and early adult spinal muscular atrophy (the Kugelberg-Welander syndrome). *J. Neurol. Sci.*, 12, 15-44 (1971).
- 55) 近藤喜代太郎: 神経筋疾患における筋病変の臨床病理学的研究. 第2報. Kugelberg-welander 病とその近縁疾患の筋組織像. 臨神経, 5, 695-704 (1965).
- 56) **Dubowitz, V.**: Enzyme histochemistry of skeletal muscle. Part III. Neurogenic muscular atrophies. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 29, 23-28 (1966).
- 57) **Dubowitz, V. & Brooke, M. H.**: Muscle Biopsy: A Modern Approach, p158, Saunders, Philadelphia, London, Toronto, 1973.
- 58) 田辺等・松原四郎・田淵保則・伊藤喜一・野沢胤美・乾美佐子: Kugelberg-Welander 病と Werdnig-Hoffmann 病における筋病変の組織化学的差異について. (会). 神研の進歩, 21, 601-602 (1977).
- 59) **Roth, R. G., Graziani, L. J., Terry, R. D. & Scheiberg, L. C.**: Muscle fine structure in the Kugelberg-Welander syndrome (Chronic spinal muscular atrophy). *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 24, 444-454 (1965).
- 60) **Adachi, M., Torii, J., Sher, J., Ratnoff, E., Aronson, S. M. & Lapovsky, A.**: Ultrastructural and histochemical features of skeletal muscle in the Wohlfart-Kugelberg-Welander syndrome. *J. Neurol. Sci.*, 13, 13-25 (1971).
- 61) **Mastaglia, F. L. & Walton, J. N.**: An electron microscopic study of skeletal muscle from cases of the Kugelberg-Welander syndrome. *Acta Neuropathol. (Berl.)*, 17, 201-219 (1971).
- 62) **Engel, W.K.**: The essentiality of histo- and cytochemical studies of skeletal muscle in the investigation of neuromuscular disease. *Neurology (Minneapolis)*, 12, 778-794 (1962).
- 63) **Macdonald, R. D. & Engel, A. G.**: The cytoplasmic body: Another structural anomaly of the Z disc. *Acta Neuropathol. (Berl.)*, 14, 99-107 (1969).
- 64) **Schröder, J. M. & Adams, R. D.**: The ultrastructural morphology of the muscle fibre in myotonic dystrophy. *Acta Neuropathol. (Berl.)*, 10, 218-241 (1968).
- 65) **Matsubara, S. & Mair, W. G. P.**: Ultrastructural changes in polymyositis. *Brain*, 102, 701-725 (1979).
- 66) **Shy, M., Engel, W. K., Somers, J. E. & Wanko, T.**: Nemaline myopathy. A new congenital

- myopathy. *Brain*, **86**, 793-810 (1963).
- 67) **Conen, P. E., Murphy, E. G. & Donohue, W. L.**: Light and electron microscopic studies of 'myogranules' in a child with hypotonia and muscle weakness. *Can. Med. Assoc. J.*, **89**, 983-986 (1963).
- 68) **Engel, A. G.**: Late-onset rod myopathy (A new syndrome?). Light and electron microscopic observations in two cases. *Mayo Clin. Proc.*, **41**, 713-741 (1966).
- 69) **Engel, W. K. & Resnick, J. S.**: Late-onset rod myopathy: a newly recognized, acquired and progressive disease. (Abstr.) *Neurology (Minneapolis)*, **16**, 308-309 (1966).
- 70) **Engel, W. K.**: A critique of congenital myopathies and other disorders, p27-40, *In* A. T. Milhorat (ed.), *Exploratory Concepts in Muscular Dystrophy and Related Disorders*, International Congress Series 147, Excerpta Medica, Amsterdam, 1967.
- 71) **Dahl, D.S. & Klutzow, F. W.**: Congenital rod disease. Further evidence of innervational abnormalities as the basis for the clinicopathologic features. *J. Neurol. Sci.*, **23**, 371-385 (1974).
- 72) **Cape, C. A., Johnson, W. W. & Pinter, S. E.**: Nemaline structures in polymyositis. A nonspecific pathological reaction of skeletal muscles. *Neurology (Minneapolis)*, **20**, 495-502 (1970).
- 73) **Fardeau, M.**: Ultrastructural lesions in progressive muscular dystrophies. A critical study of their specificity, p98-108. *In* J. N. Walton, N. Canal, & G. Scarlato (ed.), *Muscular Diseases*. Proceedings of an International Congress, International Congress Series 199, Excerpta Medica, Amsterdam, 1970.
- 74) **Mair, W. G. P. & Tomé, F. M. S.**: Atlas of the Ultrastructure of Diseased Human Muscle, Churchill Livingstone, Edinburgh, London, 1972.
- 75) **Milhorat, A. T., Shafiq, S. A. & Goldstone, L.**: Changes in muscle structure in dystrophic patients, carriers and normal siblings seen by electron microscopy; correlation with levels of serum creatine phosphokinase (CPK). *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **138**, 246-292 (1966).
- 76) **Engel, A. G. & Macdonald, R. D.**: Ultrastructural reactions in muscle disease and their light-microscopic correlates, p71-89. *In* J. N. Walton, N. Canal, & G. Scarlato (ed.), *Muscular Diseases*. Proceedings of an International Congress, International Congress Series 199, Excerpta Medica, Amsterdam, 1970.
- 77) **Ingold, W. & Jerusalem, F.**: Polymyositis-elektronenmikroskopische Biopsiefunde von 12 Fällen. *Fortschr. Neurol. Psychiatr.*, **40**, 500-513 (1972).
- 78) **Palmeiro, J., Behrend, R. C. & Wechsler, W.**: Elektronenmikroskopische Befunde an der Skelettmuskulatur bei Polymyositis. *Acta Neuropathol. (Berl.)*, **7**, 26-43 (1966).
- 79) **Schotland, D. L.**: An electron microscopic investigation of myotonic dystrophy. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, **29**, 241-253 (1970).
- 80) **Shy, G. M., Gonatas, N. K. & Perez, M.**: Two childhood myopathies with abnormal mitochondria. I. Megaconial myopathy. II. Pleoconial myopathy. *Brain*, **89**, 133-158 (1966).
- 81) **Olson, W., Engel, W. K., Walsh, G. O. & Einaugler, R.**: Oculocraniosomatic neuromuscular disease with "Ragged-red" fibers. Histochemical and ultrastructural changes in limb muscles of a group of patients with idiopathic progressive external ophthalmoplegia. *Arch. Neurol.*, **26**, 193-211 (1972).
- 82) **Chou, S. M.**: "Megaconial" mitochondria observed in a case of chronic polymyositis. *Acta Neuropathol. (Berl.)*, **12**, 68-89 (1969).
- 83) **Reznik, M.**: Current concepts of skeletal muscle regeneration, p185-225. *In* S. M. Pearson & F. K. Mostofi (ed.), *The Striated Muscle*, Williams & Wilkins, Baltimore, 1973.
- 84) **Markesbery, W. R., Griggs, R. C. & Herr, B.**: Distal myopathy: Electron microscopic and histochemical studies. *Neurology (Minneapolis)*, **27**, 727-735 (1977).
- 85) **Lee, J. C. & Altschul, R.**: Electron microscopy of the nuclei of denervated skeletal muscle. *Z. Zellforsch. Mikrosk. Anat.*, **61**, 168-182 (1963).
- 86) **Johnson, A. G. & Woolf, A. L.**: Abnormal sarcolemmal nuclei encountered in several cases of dystrophia myotonica. *Acta Neuropathol. (Berl.)*, **12**, 183-188 (1969).
- 87) 田辺等・内潟雅信・大石英俊・塩沢瞭一・野沢胤美: 筋病変における motor unit 内障害部位因子の検討. 172 例についての解析, (会). *臨神経*, **19**, 1017-1018 (1979).

- 88) 田辺等・野沢胤美・内湯雅信・塩沢瞭一・原満：諸種神経筋疾患の筋病変における fiber type 異常と motor unit 内局在病態との関連について。厚生省「神経疾患研究委託費」, 筋ジストロフィー症の病因に関する臨床的研究, 第二班 (三好班), 昭和 53 年度研究報告書 (三好編), 102-107 頁, 1979.
- 89) **Welander, L.**: Diskussion an der Tagung der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. Würzburg, 1954. Dtsch. Z. Nervenheilkd., **173**, 480-481 (1955).
- 90) **Kohn, R.**: Postmortem findings in a case of Wohlfart-Kugelberg-Welander disease. Confin. Neurol., **30**, 253-260 (1968).
- 91) **Aberfeld, D. C. & Namba, T.**: Progressive ophthalmoplegia in Kugelberg-Welander disease. Report of a case. Arch. Neurol., **20**, 253-256 (1969).
- 92) 塚越広・豊倉康夫・長嶋和郎・島田英世・福田芳郎：脊髄運動ニューロンに関する定量的研究 (続報). 正常例および Kugelberg-Welander 病例における頸髄前角細胞について, (会). 臨神経, **14**, 162 (1974).
- 93) 佐藤猛：ミオパチーおよび多発性筋炎の超微形態学. 日内会誌, **66**, 784-792 (1977).
- 94) 山本耕平・武上俊彦・伊藤不二夫・高木維治：Kugelberg-Welander syndrome の 2 症例にみられた, いくつかの稀な徴候について. 神研の進歩, **19**, 172-181 (1975).

#### Explanation of figures

- Fig 1-a. Proximal atrophy (case 24).
- Fig 1-b. Facioscapulohumeral atrophy (case 26).
- Fig 1-c. Bulbospinal atrophy (case 30). Gynecomastia was also noted.
- Fig 1-d. Scapuloperoneal atrophy (case 39).
- Fig 1-e. Distal atrophy, accompanied by less severe atrophy of the proximal muscles (case 37).
- Fig 2-a. Proximal group, type I; numerous small groups of atrophied fibres, formed of 2 to 5 angulated fibres, were scattered (case 11). Haematoxylin eosin stain (HE), X 400.
- Fig 2-b. Proximal group, type II; the atrophied fibres often formed large groups. Some fibres were extremely atrophic and had relatively large nuclei (case 9; HE, x 100).
- Fig 2-c. Proximal group, type III; relatively pronounced myopathic changes were present along with neuropathic changes. Atrophic fibres (marked with a triangle) were seen between the unatrophied fibres which showed numerous internal nuclei and occasional fibre splitting (marked with an arrow) (case 10; HE, x 200).
- Fig 2-d. Bulbospinal group; a mild degree of myopathic changes was suspected in the presence of muscle fibres with round contours (case 30; HE, x 100).
- Fig 2-e. Distal group; large vacuoles were often accompanied by myelin-like material marked with an arrow (case 36; HE, x 400).
- Fig 2-f. Scapuloperoneal group; central nuclei were frequent in the unatrophied muscle fibres (case 39; HE, x 100).
- Fig 3-a. Abnormalities in the internal structure of muscle fibres were demonstrated in the majority of the muscle fibres (case 18; NADH-tetrazolium reductase, x 100).
- Fig 3-b. Prominent fibre type grouping (case 13; myosin ATPase incubated at pH 9. 4, x 40).
- Fig 3-c. Cellular infiltration was present only exceptionally (case 19; HE, x 400).
- Fig 3-d. Amyotrophic lateral sclerosis; small groups of angulated fibres were scattered. Unatrophied fibres were free from abnormalities of the internal structure (HE, x 100).
- Fig 3-e. Spondylosis deformans; small angulated fibres formed large groups, consisted of more than one hundred atrophied fibres (HE, x 100).
- Fig 3-f. Charcot-Marie-Tooth disease; many of the muscle fibres had round contours and internal nuclei, suggesting myopathic changes. Small angulated fibres were also seen. An arrow indicated a split fibre (HE, x 100).
- Fig 5-a. The surface of the atrophied fibres was indented markedly (arrow). In the interstitial tissue, empty folds of the basement membrane (\*) were seen (case 29). Bars indicate 1  $\mu$ m in all electron micrographs.
- Fig 5-b. Cytoplasmic body (C) and rods (R) of Z-line material were present in an atrophied fibre. The cytoplasmic body had an electron dense centre and pale halo (h) and was surrounded by numerous triads and myofibrils (case 7).
- Fig 5-c. A small portion of sarcoplasm was seen surrounded by the nucleus. It was thought to be due to invagination of the sarcoplasm (case 7).
- Fig 5-d. Two mononuclear cells were seen near a capillary (C). While one (M) was surrounded by a

basement membrane (arrows), the other (L) was not. The latter was thought to be a lymphocyte. The origin of the former one was uncertain, but could be a degenerated muscle fibre, pericyte or lymphocyte which had migrated inside the basement membrane (case 33).

Fig 6-a. Crystalline inclusions (arrows) were seen in the mitochondria of the degenerating muscle fibre (case 36).

Fig 6-b. A large accumulation of myelin figures

was seen in a clear space in the sarcoplasm (case 37).

Fig 6-c. Numerous vacuoles were observed in a degenerating muscle fibre. Some vacuoles (\*) were related to the nuclear surface, while some others (arrow) were seen to be originating from the dilated lateral sacs (case 36).

Fig 6-d. Large nuclear clumps consisted of up to 15 nuclei. Lipid bodies (L) were also noted (case 39).

**A Clinicopathological Study of Chronic Spinal Muscular Atrophy** Shiro Matsubara, Department of Internal Medicine (I), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa, 920 — *J. Juzen Med. Soc.*, **90**, 676—695 (1981)

**Key words:** neurogenic muscle atrophy, Wohlfart-Kugelberg-Welander disease, muscle biopsy

#### Abstract

In an endeavour to understand the concept of chronic spinal muscular atrophy (CSMA), which has been hitherto only vaguely delineated, clinical features of 40 cases were analysed. The cases of 24 males and 16 females, aged from 10 to 59, were divided into five groups according to the distribution of muscle atrophy. They were (1) proximal (P; 24 cases), (2) facio-scapulothoracic (FSH; 4 cases), (3) bulbospinal (BS; 4 cases), (4) distal (D; 6 cases) and (5) scapulothoracic (SP; 2 cases) groups. Their family history suggested a possibility that the groups P and FSH included cases with autosomal recessive or dominant inheritance. The group BS had a family history suggestive of X-linked recessive inheritance. The majority of the cases of group D were likely to have autosomal recessive inheritance. The cases of group SP had no affected relatives. The serum creatine phosphokinase level was mildly elevated in 80 per cent of all the cases examined, and the MB isoenzyme was increased occasionally. The electromyogram, examined in 38 cases, showed neurogenic changes, myogenic changes and mixture of both changes in 16, 3 and 19 cases, respectively.

Muscle biopsy was studied in 32 cases by pathological, histochemical and electron microscopic methods. All the cases showed mixture of neurogenic and myopathic changes with variation in occurrence proportion. The great variation in the degree of myopathic changes was substantiated by a quantitative assessment of the central nuclei, split fibres and vacuoles. The groups D and SP tended to show prominent myopathic changes. There was marked variation in the average number of the atrophied muscle fibres contained in a grouped atrophy. Histochemical studies often showed deranged internal structure of muscle fibres. Fibre type grouping was noted in 36 per cent of the cases. The electron microscopy also revealed frequently deranged internal structure of the muscle fibres. It was represented by common occurrence of the vacuoles, myelin figures and dilatation of the tubular system. The honeycomb structures, cytoplasmic bodies and rods of the Z-line material were present. The surface of the nuclei of muscle fibres often showed marked indentation, sometimes resulting in invagination of the sarcoplasm into the nuclei. The nuclear clumps were frequently encountered. These histological findings of the muscle were compared with those in cases of amyotrophic lateral sclerosis, spondylosis deformans and Charcot-Marie-Tooth disease.

It is postulated that the CSMA covers a wide range of pathologic conditions which primarily involve different parts of the motor units; the anterior horn cells, ventral roots of the spinal cord and peripheral nerves. In other words, the CSMA represents a collection of genetically heterogeneous diseases which probably form a spectrum of degenerative conditions of the motor units.

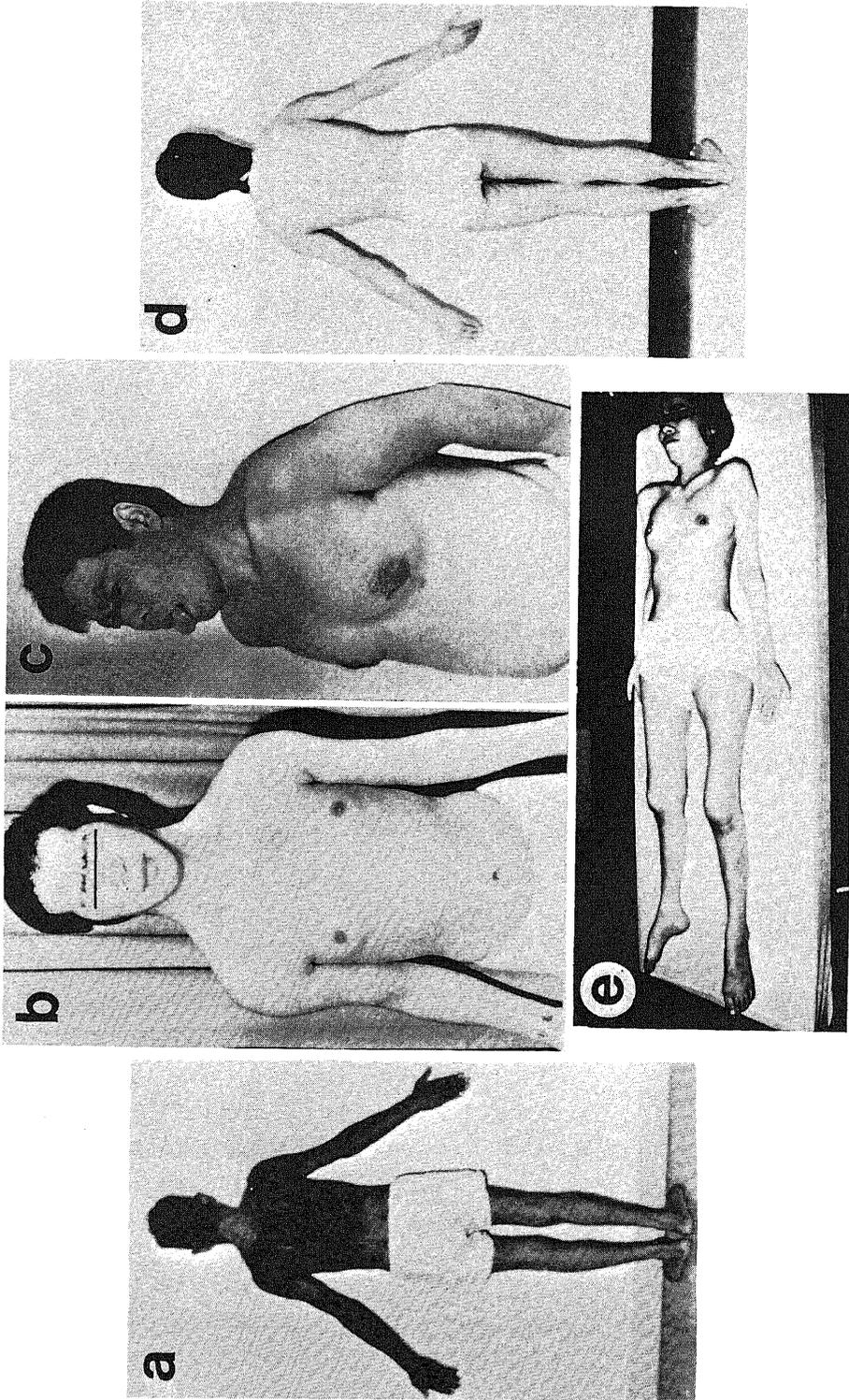


Fig. 1

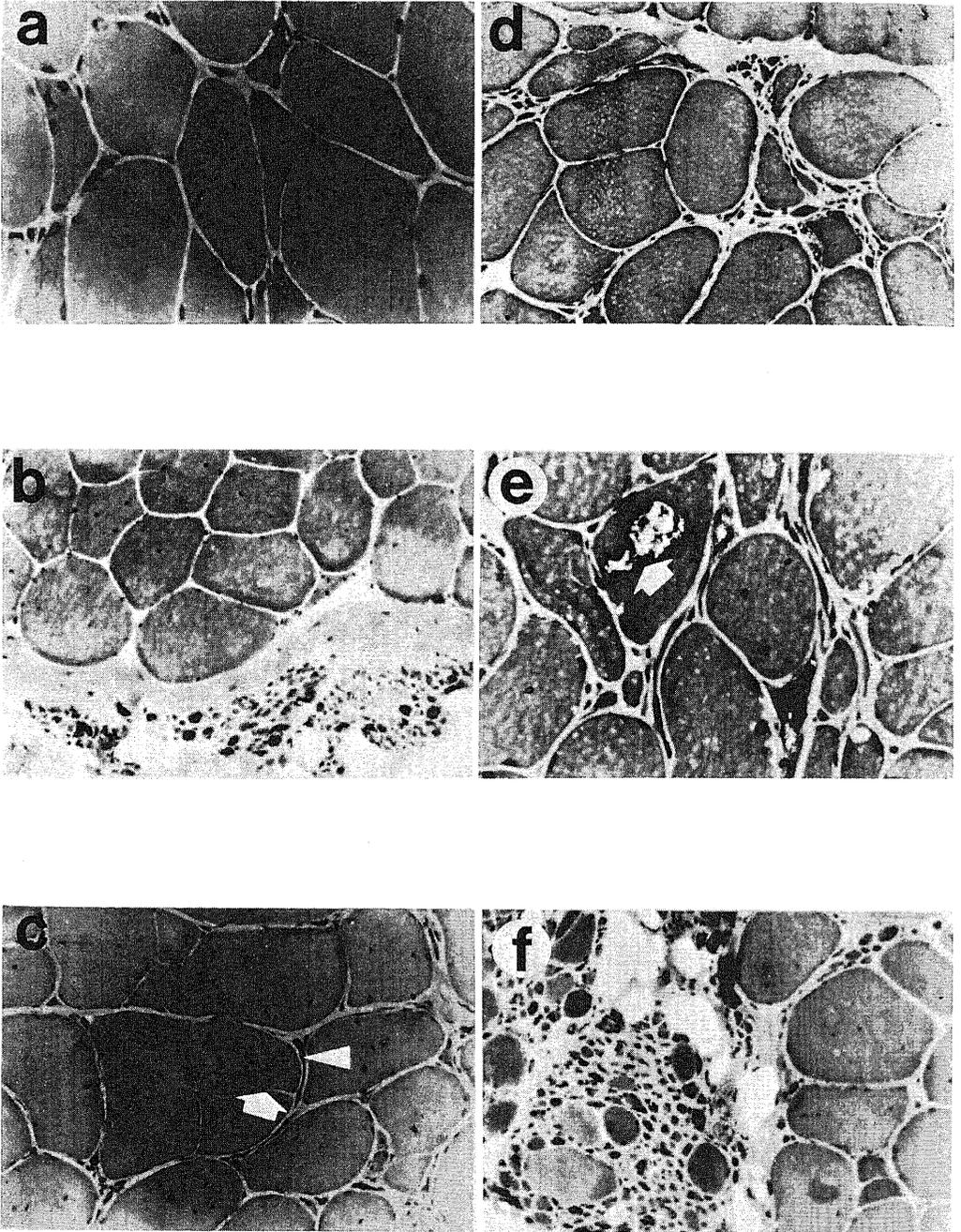


Fig. 2

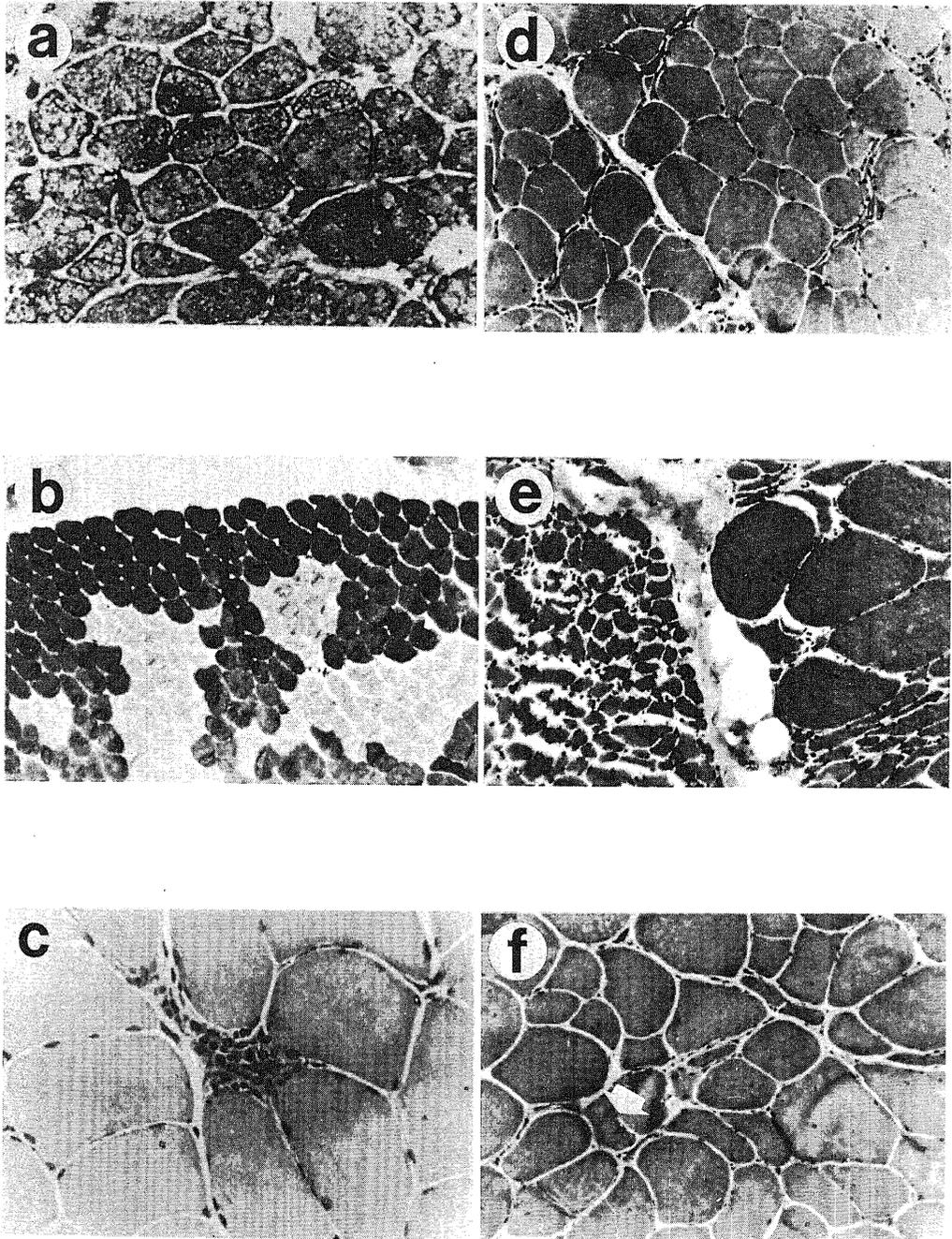


Fig. 3

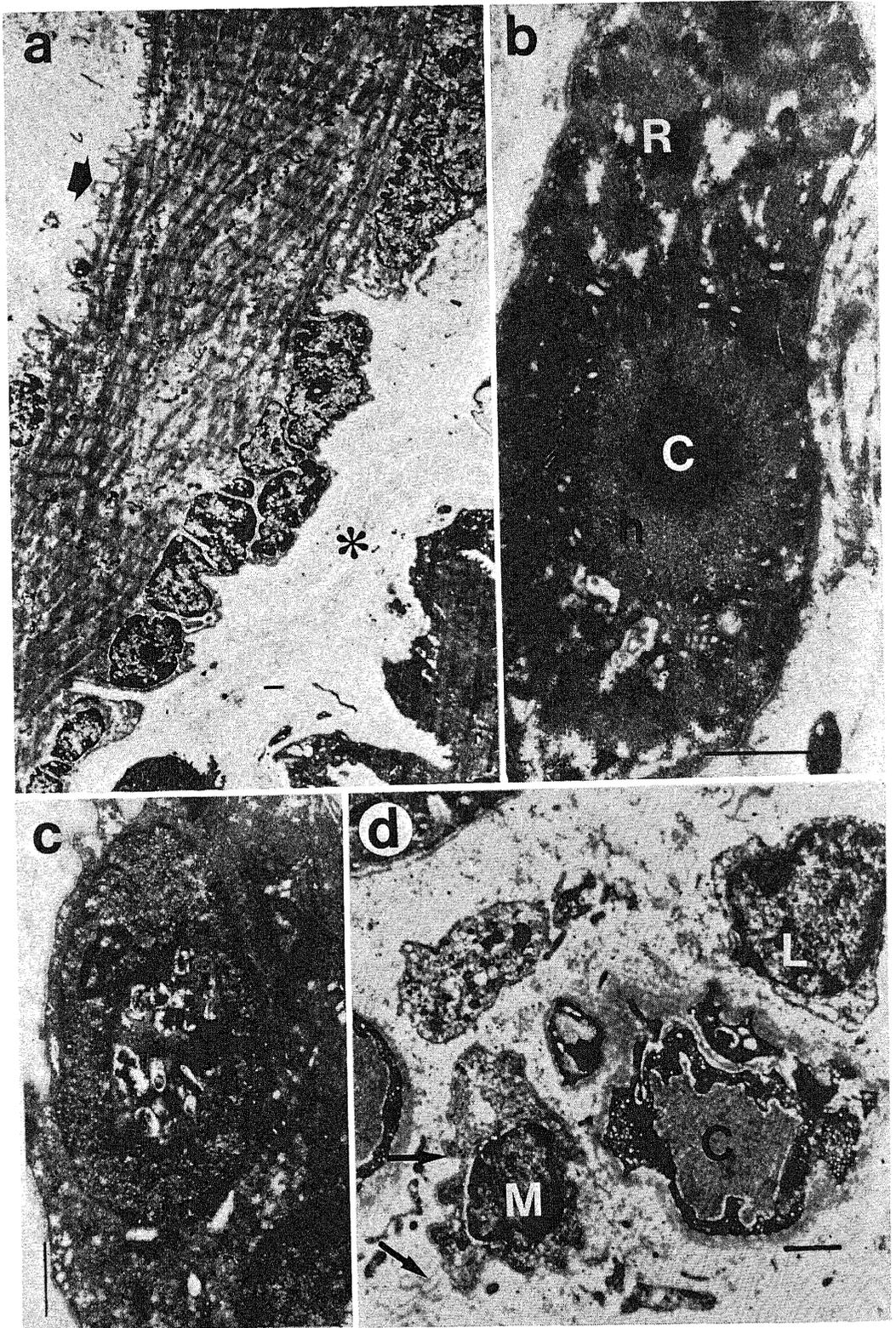


Fig. 5

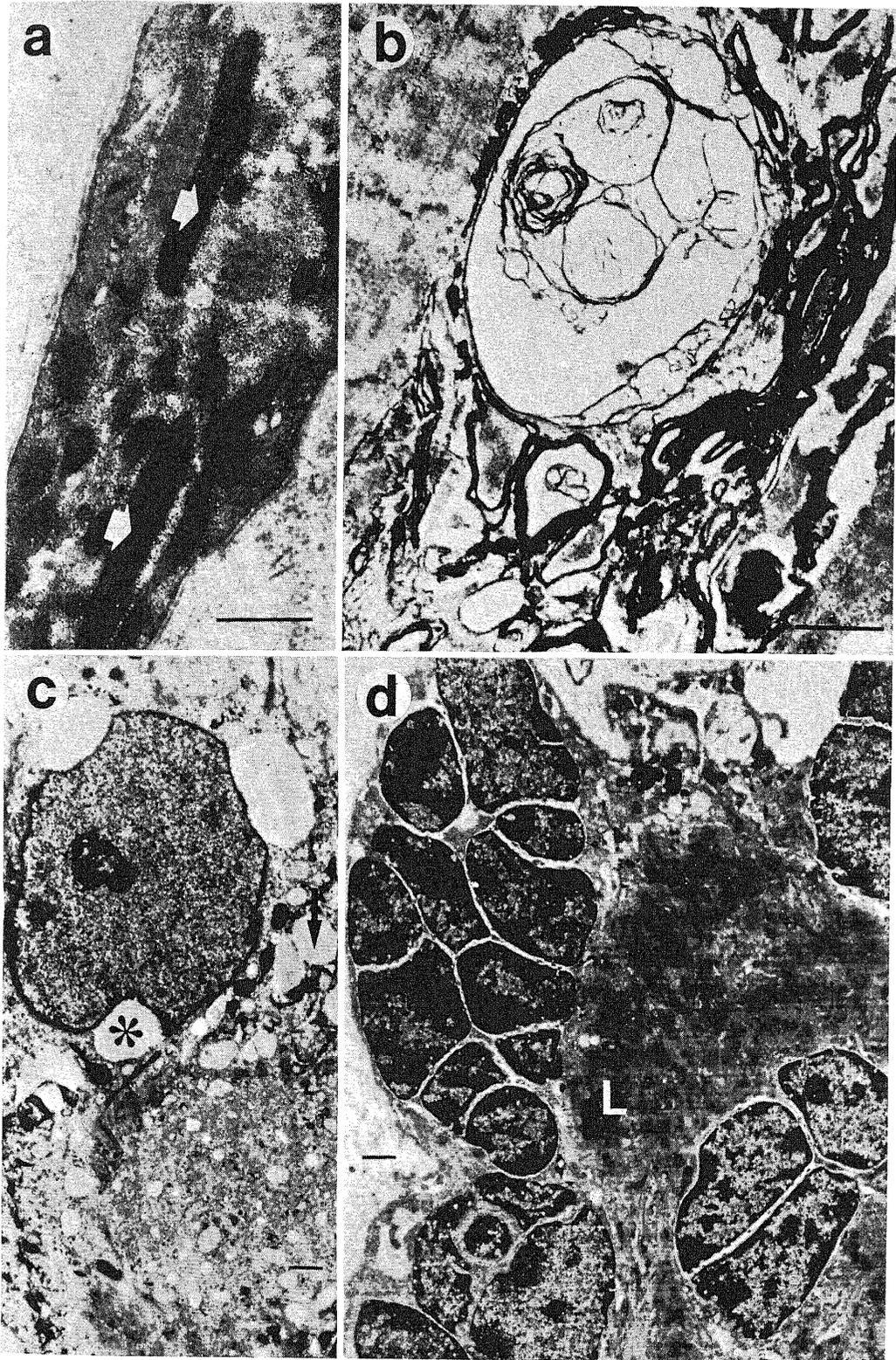


Fig. 6