

2) Machado-Joseph 病 病理学的問題点

新潟大学脳研究所実験神経病理学部門

山田 光則・高橋 均

生田 房弘

鳥取大学医学部脳研脳神経病理

大浜 栄作

Neuropathology of Machado-Joseph Disease

Mitsunori YAMADA, Hitoshi TAKAHASHI and Fusahiro IKUTA

*Department of Pathology, Brain Research
Institute, Niigata University*

Eisaku OHAMA

*Division of Neuropathology, Institute
of Neurological Sciences, Faculty of
Medicine, Tottori University*

Machado-Joseph disease (MJD) is an autosomal dominant hereditary ataxia reported in the Portuguese descendants. During the past 10 years, increasing case reports of MJD in Japanese families have indicated that this particular neurodegenerative disorder is not uncommon in Japan as previously supposed, and that affected sites are widely distributed in the CNS regions including the subthalamo-pallidal system, substantia nigra, pontine nuclei, tegmentum of the brain stem, accessory cuneate nucleus, dentate nucleus, cranial nerve nuclei, anterior horn of the spinal cord, Clarke's column, spinocerebellar tracts, intermediolateral nuclei and Onuf's nucleus. The involvement of subthalamo-pallidal system may be characteristic in Japanese patients.

Key words: Machado-Joseph disease, pathology, spinocerebellar degeneration

Machado-Joseph 病, 病理, 脊髄小脳変性症

Machado-Joseph 病は1970年代から主としてポルトガル系白人に報告されてきた常染色体優性遺伝を示す神経変性疾患である^{1)~3)}。本邦では1983年, Sakai ら⁴⁾が Joseph 病として1家系1剖検例を報告し, 本邦における MJD の存在が示唆された。一方当地新潟においても類似症例の臨床・病理学的検討が為され, 1986年我々

は湯浅らとともに本邦第2例目の MJD 症例を報告した⁵⁾⁶⁾。その後, 本邦での MJD 症例の報告が相次いだ, これらの症例がポルトガル系 MJD と同一疾患と考えることに慎重な態度をとる報告もみられた。本稿ではこうした当時からの問題点とその後の経緯に関して, 特に病理組織学的立場から概説したい。

Reprint requests to: Mitsunori YAMADA,
Department of Pathology,
Brain Research Institute, Niigata
University, Niigata City 951, JAPAN.別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通1番町
新潟大学脳研究所実験神経病理

山田 光則

1. ポルトガル系白人の MJD の 病理組織学的特徴

1970年代から80年代初頭にかけて報告された、ポルトガル系白人の MJD 剖検例の所見を表 1 に示す。必

ずしも詳細な報告が為されていない例もみられるが、概ね共通する中枢神経系病変として黒質、橋核、脳神経諸核、歯状核、脊髄前角、クラーク柱、脊髄小脳路等の変性を指摘可能であり、かなり多系統におよぶ病変が特徴である。

表 1 Machado-Joseph disease: Portuguese cases

Cases	Woods & Schaumburg ²⁾ 1972	Woods & Schaumburg ⁷⁾ 1975	Nielsen ⁸⁾ 1977	Rosenberg et al ⁹⁾ 1979	Romanul et al ¹⁰⁾ 1977	Romanul et al ¹⁰⁾ 1977	Romanul et al ¹¹⁾ 1978	Sachdev et al ¹²⁾ 1982	Sachdev et al ¹²⁾ 1982	Coutinho et al ¹³⁾ 1982
Sex, age at onset (yr)	M17	M44	F 21	F 42	M33	M29	F 49	F 47	M14	M8
Duration of illness (yr)	13	10	15	30	28	23	23	24	31	7
Cerebral cortex	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Thalamus	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Neostriatum	—	—	—	—	—	++	—	—	—	—
Pallidum, med. seg.	—	—	—	—	—	—	—	+++	—	—
lat. seg.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Subthalamic nucleus	—	—	+	—	—	—	—	+++	++	++
Substantia nigra	+++	+++	+++	++	+++	+++	—	++	++	+++
Red nucleus	—	—	+++	—	—	—	—	—	—	+
Locus ceruleus	—	—	—	—	—	—	—	—	++	++
Pontine nuclei	+++	+++	—	++	++	++	++	+++	—	++
Inferior olive	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Accessory cuneate nuc.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Gracile and cuneate nuc.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+++
Cranial N. and nuclei	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
III, IV, VI	+++	++	—	—	+	+	—	++	++	++
VII, VIII	++	—	—	—	+++	+++	++	—	—	+++
IX, X	++	—	—	—	+	+	—	—	—	+++
XII	++	+++	—	—	+	+	—	+++	++	+++
Cerebellar cortex	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Dentate nucleus	+++	+++	+++	—	—	—	—	—	—	++
Anterior horn	+++	+++	+++	++	+++	—	++	++	++	+++
Clark's column	+++	+++	+	++	+++	—	++	+++	+++	+++
Spinocerebellar tracts	++	+++	—	++	—	—	++	—	++	++
Posterior column	—	—	—	—	++	—	++	+	+	++
Corticospinal tracts	—	—	—	—	+	—	—	—	—	—
Anterior root	++	—	—	—	—	—	—	++	—	+++
Posterior root	—	—	—	—	—	—	—	+	—	++
Dorsal root ganglia	—	—	—	—	—	—	—	—	++	+++
Peripheral nerve	—	—	—	—	—	—	—	+	—	+++
Muscle	+++	—	—	—	—	—	—	—	++	++

+++ : severe neuronal loss or degeneration, ++ : moderate, + : mild, — : normal

2. 本邦の MJD 症例の病理組織学的特徴

1980年代に報告され、MJD と考えられる症例の中で詳細な神経病理所見の記載のみられるものを表2に示す。その中には、松原¹⁴⁾や Mizutani et al.¹⁵⁾の症例のように、当初 MJD として診断されずに報告された

ものを含む。Sakai らの報告した本邦第1例目の症例⁴⁾は、その病変分布を見ると明らかなように、ポルトガル系白人の MJD に極めてよく類似していた。

一方、我々が1986年に本邦第2例目として報告した症例⁶⁾(発症時18歳、女性、全経過16年)ならびに、別の家系に属する症例(発症時14歳、女性、全経過18年)は

表2 Machado-Joseph disease: Japanese cases

Cases	Sakai et al. ⁴⁾ 1983	松原 ¹⁴⁾ 1983	松原 ¹⁴⁾ 1983	松原 ¹⁴⁾ 1983	Mizutani et al. ¹⁵⁾ 1983	若林ら ¹⁶⁾ 1983	陸ら ¹⁷⁾ 1987	山田ら ⁶⁾ 1986	present case
Sex, age at onset (yr)	M25	F 43	M14	M18	F 35	F 17	F 29	F 18	F 14
Duration of illness (yr)	13	11	9	13	16	18	6	16	18
Cerebral cortex	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Thalamus	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Neostriatum	—	+	+	+	—	—	—	—	—
Pallidum, med. seg.	—	++	+++	+++	+	+++	++	+++	+++
lat. seg.	—	+	++	++	+	++	—	++	++
Subthalamic nucleus	—	—	—	+	+++	+++	+++	+++	+++
Substantia nigra	+++	++	++	++	+++	+++	++	++	++
Red nucleus	—	—	—	++	—	+	—	++	+
Locus ceruleus	+	—	+	—	+	++	—	+	++
Pontine nuclei	++	++	—	—	+++	+++	+	++	++
Inferior olive	—	—	—	+	+	—	—	—	—
Accessory cuneate nuc.	—	++	++	+++	+++	—	—	+++	+++
Gracile and cuneate nuc.	—	++	++	+++	+++	—	—	+	+++
Cranial N. and nuclei									
III, IV, VI	++	+++	++	+++	+++	+++	+++	++	+++
VII, VIII	—	++	+	+++	—	+++	—	+++	+++
IX, X	—	+	—	—	+++	—	—	++	+++
XII	—	++	++	++	+++	—	+++	+	+++
Cerebellar cortex	—	+	+	+++	+	+	—	—	—
Dentate nucleus	+++	++	++	+++	++	+++	++	+++	++
Anterior horn	+++	++	+	++	++	+++	+	++	++
Clark's column	+++	+++	+++	+++	+++	+++	—	+++	+++
Spinocerebellar tracts	++	+++	+++	+++	+++	+++	++	+++	+++
Posterior column	++	+	—	—	++	++	—	+	+
Corticospinal tracts	—	—	—	—	+	+	—	—	—
Anterior root	—	—	—	—	++	++	—	++	++
Posterior root	—	—	—	—	+++	++	—	+	+
Dorsal root ganglia	—	—	—	—	++	—	—	+	+
Peripheral nerve	++	—	—	—	++	+	—	++	++
Muscle	++	—	—	—	—	—	—	++	++

+++ : severe neuronal loss or degeneration, ++ : moderate, + : mild, — : normal

互によく類似した病変分布を呈しており、次のようにまとめられる。神経系は変性性病変を示し、その病変分布は、視床下核—淡蒼球内節系（図 1）、黒質、橋核、脳幹被蓋、後索核、副楔状束核、脳神経諸核、歯状核—赤核系、脊髓前角、クラーク柱、前・後脊髓小脳路（図 2）、胸髄および仙髄中間質外側核、Onuf 核、末梢神経系と多系統にわたる¹⁸⁾。淡蒼球は外節より内節の変性が強く、さらに高度の変性が視床下核にみられる。小脳歯状核にはグルモース変性がみられる。一方、大脳皮質、線条体、視床、小脳皮質は保たれる傾向にある。

当時、我々がこれら 2 症例の病理診断を行うにあたって、その特徴的な多系統に及ぶ病変分布のパターンから、既存の変性疾患との鑑別はそれほど困難なものではなかった⁶⁾。しかしながら、MJD を考察する上で大きな障害となったのは、ポルトガル系 MJD の詳細な病理組織

像が確立されていなかった点にある。最大の問題点は、視床下核、淡蒼球の病変と考えられた。すでに記したように、ポルトガル系 MJD ではこれらの領域の変性は一般化し難く、Sakai らの症例でもこの部が保たれていたからである。結局、ポルトガル系 MJD の中で少数ながらこの部に変性を示す例⁸⁾¹²⁾¹³⁾のあることに注目し、それを本質的病変の一つと考え、自験例を MJD と診断した。我々の報告の後、当然のことながら視床下核—淡蒼球系病変の解釈について、さらには MJD という診断名に関して学会、論文等で様々な議論が展開されたが、その後本邦で MJD あるいは MJD 型として病理診断された症例は大部分、自験例と極めて類似した病変分布を呈していた。また、我々の報告以前に遺伝性変性疾患として報告されていた症例の中にも再検討ののち MJD に属するとされるものもみられた¹⁴⁾¹⁵⁾。



図 1 淡蒼球内節、外節外側部および視床下核に変性がみられる。Holzer 染色。



図 2 脊髓前角の高度萎縮と前後脊髓小脳路の変性が明瞭。Klüver-Barrera 染色。

3. MJD を巡る問題点と今後の課題

今日、本邦で MJD と病理診断される症例のほとんどは、自験例のように極めて多系統に変性を示すようである。ポルトガル系 MJD と比べて、視床下核—淡蒼球内節系の変性が高頻度にみられる点为本邦 MJD の特徴の一つと思われる。近年の遺伝子解析の結果は、ポルトガル系 MJD と本邦 MJD の同一疾患に関する問題に解決の方向を示したといえよう。しかしながら、両者の病変分布の異同が何に起因しているのか、さらに、本邦例の中でも橋核や視床下核のように部位によって変性程度にかなりの差がみられる理由は何か、症例の蓄積を待ちつつ、遺伝子レベルと個体レベルの有機的な解析が今後重要な課題と考えられる。

参 考 文 献

- 1) Nakano, K.K., Dawson, D.M. and Spence, A.: Machado disease. A hereditary ataxia in Portuguese emigrants to Massachusetts. *Neurology*, **22**: 49~55, 1972.
- 2) Woods, B.T. and Schaumburg, H.H.: Nigro-spino-dentatal degeneration with nuclear ophthalmoplegia. A unique and partially treatable clinicopathological entity. *J. Neurol Sci.*, **17**: 149~166, 1972.
- 3) Rosenberg, R.N., Nyhan, W.L., Bay, C. and Shore, P.: Autosomal dominant striatonigral degeneration. A clinical, pathologic, and biochemical study of a new genetic disorder. *Neurology (Minneapolis)*, **26**: 703~714, 1976.
- 4) Sakai, T., Ohta, M. and Ishino, H.: Joseph disease in a non-Portuguese family. *Neurology (New York)*, **33**: 374~80, 1983.
- 5) 湯浅龍彦, 大浜栄作, 原山尋実, 山田光則, 川瀬康裕, 若林允甫, 渥美哲至, 宮武 正: Joseph 病の1家系. *神経進歩*, **29**: 516~526, 1985.
- 6) 山田光則, 大浜栄作, 湯浅龍彦, 生田房弘, 川瀬康裕, 若林允甫: Joseph 病の1剖検例. *神経進歩*, **30**: 748~759, 1986.
- 7) Woods, B.T. and Schaumburg, H.H.: Nigrospino-dentatal degeneration with nuclear ophthalmoplegia. In *Handbook of Clinical Neurology*, Vol. 22, chap. 7, ed by Vinken, P.J. and Bruyn, G.W., p. 157~176, North-Holland (Amsterdam), 1975.
- 8) Nielsen, S.L.: Striatonigral degeneration disputed in familial disorder. (letter to editor). *Neurology (Minneapolis)*, **27**: 306, 1977.
- 9) Rosenberg, R.N., Thomas, L., Baskin, F., Kirkpatrick, J., Bay, C. and Nyhan, W.L.: Joseph disease: Protein patterns in fibroblasts and brain. *Neurology (New York)*, **29**: 917~926, 1979.
- 10) Romanul, F.C.A., Fowler, H.L., Radvany, J., Feldman, R.G. and Feingold, M.: Azorean disease of the nervous system. *N. Engl. J. Med.*, **296**: 1505~1508, 1977.
- 11) Romanul, F.C.A., Radvany, J., Fowler, H.L. and Tarsy, D.: Azorean disease of the nervous system: Report of six additional families. *Trans. Am. Neurol. Assoc.*, **103**: 269~273, 1978.
- 12) Sachdev, H.S., Forno, L.S. and Kane, C.A.: Joseph disease: A multisystem degenerative disorder of the nervous system. *Neurology (New York)*, **32**: 192~195, 1982.
- 13) Coutinho, P., Guimaraes, A. and Scaravilli, F.: The pathology of Machado-Joseph disease. *Acta Neuropathol.*, **58**: 48~54, 1982.
- 14) 松原六郎: 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—. *十全医誌*, **92**: 208, 1983.
- 15) Mizutani, T., Oda, M., Abe, H., Fukuda, S., Oikawa, H. and Kosaka, K.: Hereditary multisystemic degeneration with unusual combination of cerebellar, dentatorubral, and nigro-subthalamo-pallidal degenerations. *Clinical Neuropathol.*, **2**: 147~155, 1983.
- 16) 若林允甫, 小柳新策, 関谷伸一, 他: Joseph 病型を示した脊髄小脳変性症の1剖検例. *神経内科*, **25**: 480, 1986.
- 17) 陸 重雄, 杉村公也, 武藤多津郎, 他: いわゆる Machado-Joseph 病の臨床病理学的検討—本邦例と欧米例の比較—. *臨床神経*, **27**: 1203, 1987.
- 18) 山田光則, 大浜栄作, 高橋 均, 他: Machado-Joseph 病における Onuf 核および脊髄自律神経核の変化. 厚生省精神・神経疾患研究委託費「ミエロパチーの発現機構と病因に関する研究」班, 昭和63年度研究報告書, 1989.

司会 どうもありがとうございました。それでは活発

なご討議お願い致します。湯浅先生どうぞ。

湯浅 先程の anticipation があるのではないかと
うご質問を受けたのですけども、発症年齢について、先
生の症例の中には高齢の方が含まれておりましたが、発
症年齢の若い方と高齢の方で病理的に、何か違いはあり
ますでしょうか。

山田 実は前から気になっておりました、学会報告例
なども注意してみていたのですけども、亡くなられた段
階での病変分布というのは、差が出てこないというのが
実感です。

湯浅 ジストニアの病変がどのような病理学的所見に
基づくかという点についてはいかがでしょうか。

山田 そうですね、先程ご紹介にいただいた、先生の
データですとジストニアが日本の症例にどうも多いよう
なことがあるようですけれども、それをこの病理的な所
見から比較しますとやはり淡蒼球あるいは視床下核を巻
き込んだ部分が影響しているのではないかと思います。

湯浅 どうもありがとうございました。

司会 言葉の問題あるいは分類学の問題を議論するこ
とは余り実りが無いような気もしますが、遺伝性 OPCA

という言葉の中には OPC 病変を中心とするという認
識があるものと思いますが、最近の SCA-1 という使
い方は、そういう意味からなんとなくそぐわないとい
いますか、びったりと頭に入ってこないところがあると思
います。しかしながら、イギリスの Anita Harding は
OPCA という言葉に関してでも、もっと広範な多系統
変性が見られるわけで、OPCA という言葉自体適切で
はないという意見もありますが、いずれにしても、もう
少し実体を示すような名前で統一していった方がいいよ
うな気もするのですが、その辺はいかがですか。

山田 そうですね、通常我々が OPCA と診断されて、
解剖するケースでは橋、下オリーブ核、小脳の変性が主
体だと思います。それから多くは黒質と線条体の病変を
伴っています。それから先程の SCA-2, Menzel 型
の場合は、いわゆる OPCA 病変に黒質、脊髄の前角の方
にも変性が見られるということがあって、OPCA の中
にもバリエーションがあるかと思っています。

司会 ありがとうございました。それでは今度は分子
遺伝学的な立場から神経内科の田中先生お願い致します。

3) Machado-Joseph 病の分子遺伝学的解析

新潟大学脳研究所神経内科学部門（主任：辻 省次教授）

田 中 一

Positional Cloning of Machado-Joseph Disease

Hajime TANAKA

*Department of Neurology, Brain Research
Institute, Niigata University
(Director: Prof. Shoji TSUJI)*

Machado-Joseph disease (MJD) is an autosomal dominant, multisystem neurodegenerative disorder involving predominantly cerebellar, pyramidal, extrapyramidal, motor neuron and oculomotor systems. Although it was first reported in families of Portuguese-Azorean descent, MJD has also been described in non-Azorean families from various countries,

Reprint requests to: Hajime TANAKA,
Department of Neurology,
Brain Research Institute,
Niigata City, 951, JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通1-757
新潟大学脳研究所神経内科部門

田 中 一