

若林 臨床的には非常に難しいと思います。やはり病理学的に、黒質あるいは脊髄の病変は、明らかな違いだと思います。

司会 では、山田先生から、湯浅先生なり、若林先生なりに、何か質問ありましたら。

山田 若林先生が示されました中に、脊髄後索や、中間質外側核にも変性が認められた症例がありましたが、こうした部の変性は、1982年に Coutinho らが報告した。Joseph 病の homozygote が疑われる症例にも、認められております。このことは、Joseph 病と、フリードライヒ失調症との関連性を考慮させるものと思います。Joseph 病例において、変性が高度であったり、経過が長いような場合に、こうした部の変性が顕著化する

ことがあるのかもしれませんが。

司会 どうぞ、若林先生。

若林 2例目を解剖しておりまして、確かに、ひょっとして脊髄小脳変性症で経過が非常に長くなると、病変がこれ程広範囲に広がりうるのだろうかと考えましたが、やはり、今まで脊髄小脳変性症を厚潟療養所でかなり見ておりますが、長くなったからこんなに広がったという例は、経験がありません。脊髄の変化に関しては、同様の変化が第一例でもあったことを、忘れるわけにゆきません。

司会 では Holmes 型失調症について、高橋先生、お願いします。

4) 遺伝性失調症：Holmes 型小脳萎縮症の2剖検例

新潟大学脳研究所 実験神経病理学部門 高橋 均・武田 茂樹
大浜 栄作・生田 房弘
佐渡総合病院 神経内科 本間 義章

Hereditary Ataxia: A Report of Two Autopsied Cases of Cerebello-olivary Atrophy (Holmes Type).

Hitoshi TAKAHASHI, Shigeki TAKEDA, Eisaku OHAMA
and Fusahiro IKUTA

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

Yoshiaki HOMMA

Department of Neurology, Sado General Hospital

Tow autopsied cases, a 66-year-old man and a 65-year-old woman, from different families on Sado with dominantly inherited progressive cerebellar ataxia were described. Total clinical courses were 36 and 11 years respectively, Neuropathologically, both were

Reprint requests to: Hitoshi TAKAHASHI,

別刷請求先：〒951 新潟市旭町通1番町
新潟大学脳研究所 実験神経病理学部門

高橋 均

characterized by marked degeneration and loss of Purkinje cells in the cerebellar cortex and of neurons in the inferior olive, being diagnosed as cerebello-olivary atrophy of Holmes type. In the former, however, the peripheral sensory nervous systems and their ascending tracts in the spinal cord were also involved. The neuropathological findings of these cases were discussed with a review of literature.

Key words: hereditary ataxia, Holmes type, peripheral nervous system, neuropathology.
遺伝性失調症, Holmes 型, 末梢神経系, 神経病理

近年, 本県佐渡における遺伝性失調症の2家系について, それぞれ1剖検例を検索する機会を得た¹⁾. 両例とも病理形態学的には, Purkinje 細胞の脱落を主とする小脳皮質変性と2次性と考えられる下オリーブ核の変性からなる Cerebello-olivary atrophy, Holmes type (Holmes 型小脳萎縮症)であった. 本症の剖検例は, 本邦に限らずいまだ少なく, また脊髄・末梢神経系を含め詳細な検索がなされた例の報告は極めてまれである¹⁾. 今回, 脊髄・末梢神経系を含め検索のなされた2剖検例より得られた神経病理学的所見を呈示し, 考察を加えたい.

症 例

症例1: 死亡時66歳, 男. 全経過36年. 両親はいとこ結婚. 母および同胞3人中妹に同様疾患がある (Fig. 1).

30歳, 歩行障害と構音障害が出現. 緩徐に進行. 52歳, 知能低下. 55歳, 独歩不能, 運動失調, 変換運動障害, 企図振戦, 言語緩慢, 痴呆. 深部反射は消失. 62歳, 眼振, 球麻痺, 尿失禁, 両側 Babinski 陽性. その後運動失調と痴呆が進行. 66歳, 胃癌にて死亡.

剖検所見 (N 28 (83)): 脳重は固定前 1340g. 肉眼的に小脳の萎縮が明瞭に認められるが, 橋・延髄は正常にみえる (Fig. 2a). 小脳矢状断では, 虫部, 半球ともにその上半部で小脳溝の開大が目立つ (Figs. 2b, c). 大脳では, 側頭葉と前頭葉が軽度萎縮性である. 脳硬膜, 軟膜および willis 動脈輪を含む脳底部動脈に特記すべき所見はない.

組織学的に, 小脳では Purkinje 細胞の脱落と Bergmann グリアの増生が著明である (Fig. 3). 残存する Purkinje 細胞の多くは萎縮性で, eosin に濃染し, 核も pyknotic である. それらの中には, 樹状突起が萎縮・硬化しているものもみられ, その樹状突起周辺にまで Bergmann グリアが増生している (Fig. 4). また, Purkinje 細胞の脱落の部に一致して多数の

empty basket が認められる. 分子層は巾を減じており, 基質の粗鬆化がみられる. 顆粒細胞層では, 顆粒細胞の脱落がみられるが, その程度は軽い. これらの変化は, びまん性であるが, 虫部より半球で, 下半部より上半部でやや強い. 小脳白質 (葉内白質, 髓体) は全体によく保たれており淡明化は認められない. 小脳歯状核 (Fig. 5) では, 周囲白質に淡明化と軽いグリオースがみられるが, 神経細胞はよく保たれている. 室頂核も同様である.

橋 (Fig. 5) では, 橋核に異常はなく, 横橋線維および橋縦束も明瞭に認められる. 中小脳脚, 上小脳脚に変性はない. 橋被蓋の諸核に著変は認められない. 延髄では, 下オリーブ核に神経細胞の脱落とグリオースを認める. また, 残存する神経細胞の多くは萎縮性である. 神経細胞の脱落は吻側の主オリーブの背外側部, さらに尾側の内側および背側副オリーブで最も高度である. 一方, 神経細胞のよく保たれている領域は, 下オリーブ核全体を通して, やや吻側の主オリーブ外側部に限られる. hilus では, 淡明化とグリオースが明瞭である (Fig. 6). 下小脳脚に変性は指摘し得ない. その他延髄諸核を含め著変なし. 中脳では, 赤核, 黒質, 上小脳脚等異常はみられない.

大脳では, 側頭葉と前頭葉に強調される神経細胞の脱落をみるが, 嗜銀球や老人斑は認められない. 無名質 (Meynert 核) の神経細胞はよく保たれている. 視床, 基底核等に著変なし. 視神経および三叉神経節に変性はみられない.

脊髄では, 上位レベルほど強い薄束の変性と, いわゆる middle root zone に一致した変性とがみられる (Fig. 7). さらに頸髄では, 後脊髄小脳路にも変性が認められ, それは延髄錐体交叉さらに舌下神経核のレベルまで追うことができる. 脊髄全レベルをとおして錐体路に変性は見られない. 下部胸髄では, 胸髄核神経細胞の軽度脱落がみられ, グリオースを伴っている. なお, 延髄で胸髄核と同意義の核とされる副楔状束核には

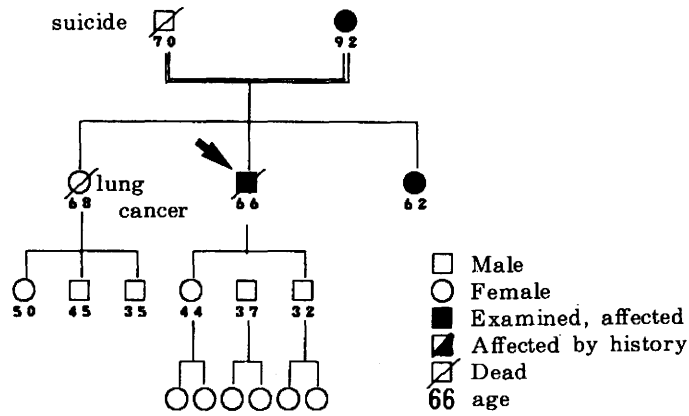


Fig. 1 Case 1 (Arrow). Pedigree of the family.

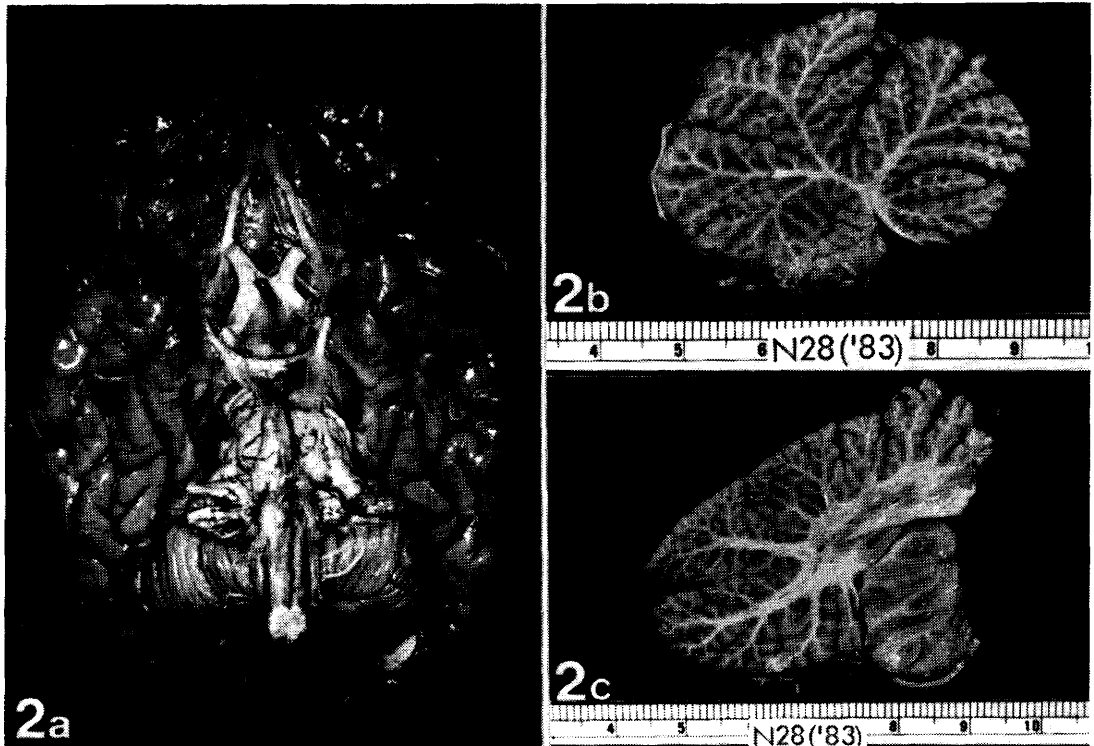


Fig. 2 Base view of the brain shows diffuse atrophy of the cerebellum with normal protrusion of the pons and medulla oblongata (a). Sagittal sections of the vermis (b) and hemisphere (c) show atrophy of the folia, greater in the superior portions.

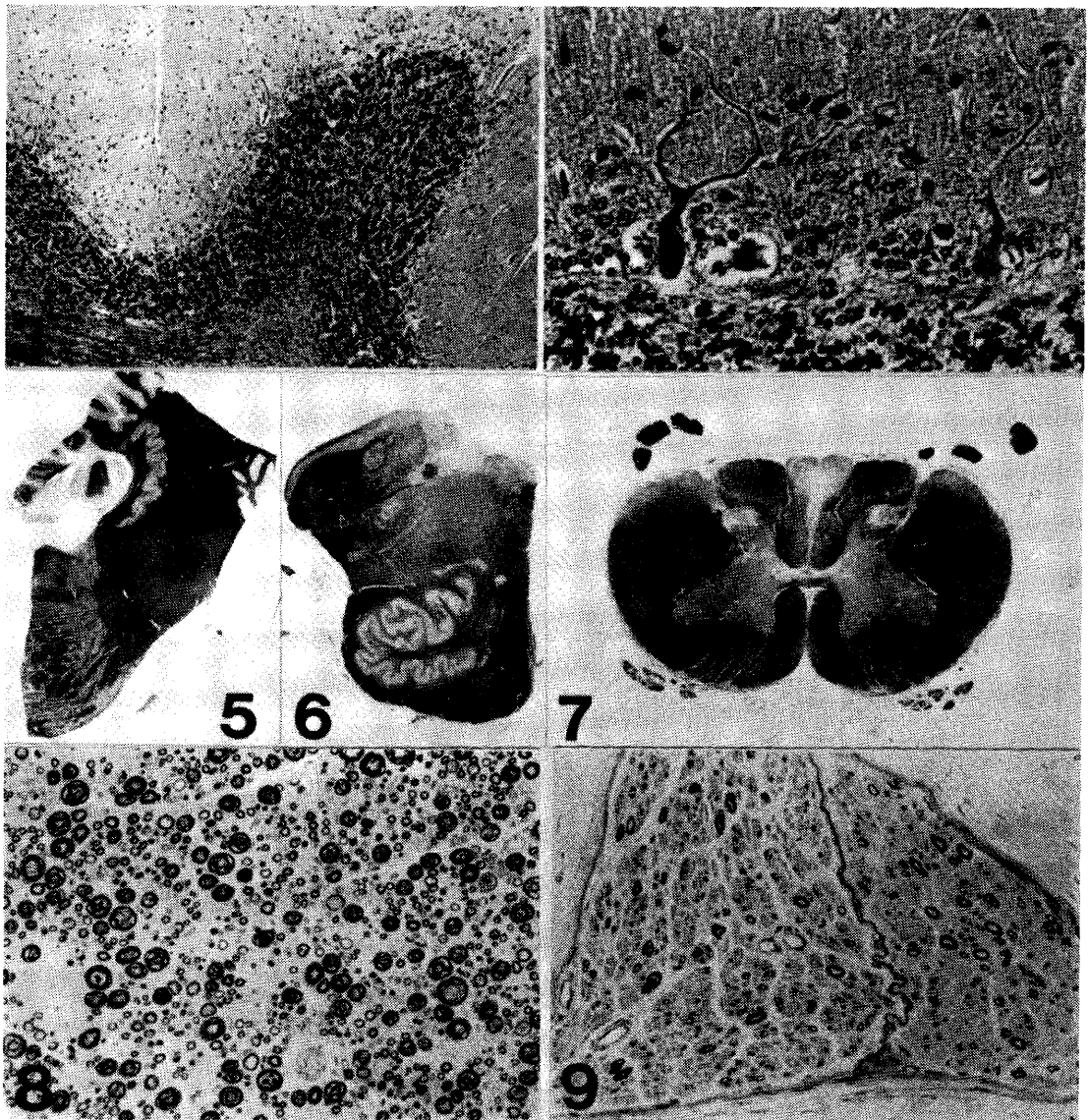


Fig. 3 Severe loss of Purkinje cells is seen. Granule cells are slightly reduced in number. Superior vermis, Hematoxylin-eosin (H.E.), $\times 60$

Fig. 4 Remaining Purkinje cells show shrunken cell somata and sclerotic dendrites. H.E., $\times 200$

Fig. 5 Amiculum of the dentate nucleus shows myelin pallor. Pons is normal in every respect. Klüver-Barrera (K.B.)

Fig. 6 The olivo-cerebellar fibers and inferior cerebellar peduncle are of normal appearance. K.B.

Fig. 7 Degeneration of the gracile fasciculus, middle root zoot and posterior spino-cerebellar tract is clearly indicated. C_7 segment. K.B.

Fig. 8 Obvious loss of myelinated fibers in the posterior nerve roots. L_4 posterior nerve root, Epon-section, toluidine blue, $\times 200$

Fig. 9 Sural nerve shows marked loss of myelinated fibers. Epon-section, toluidine blue, $\times 200$

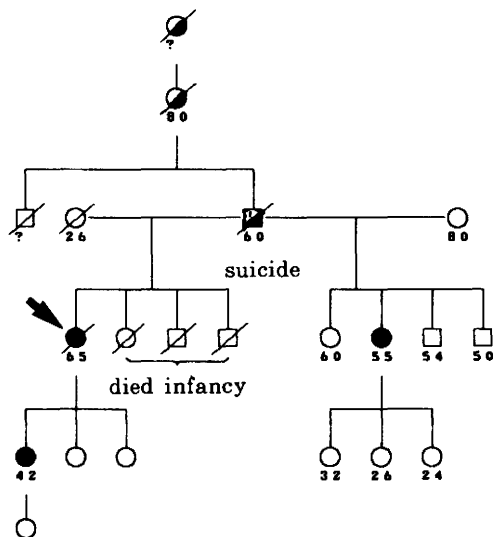


Fig. 10 Case 2 (Arrow). Pedigree of the family.

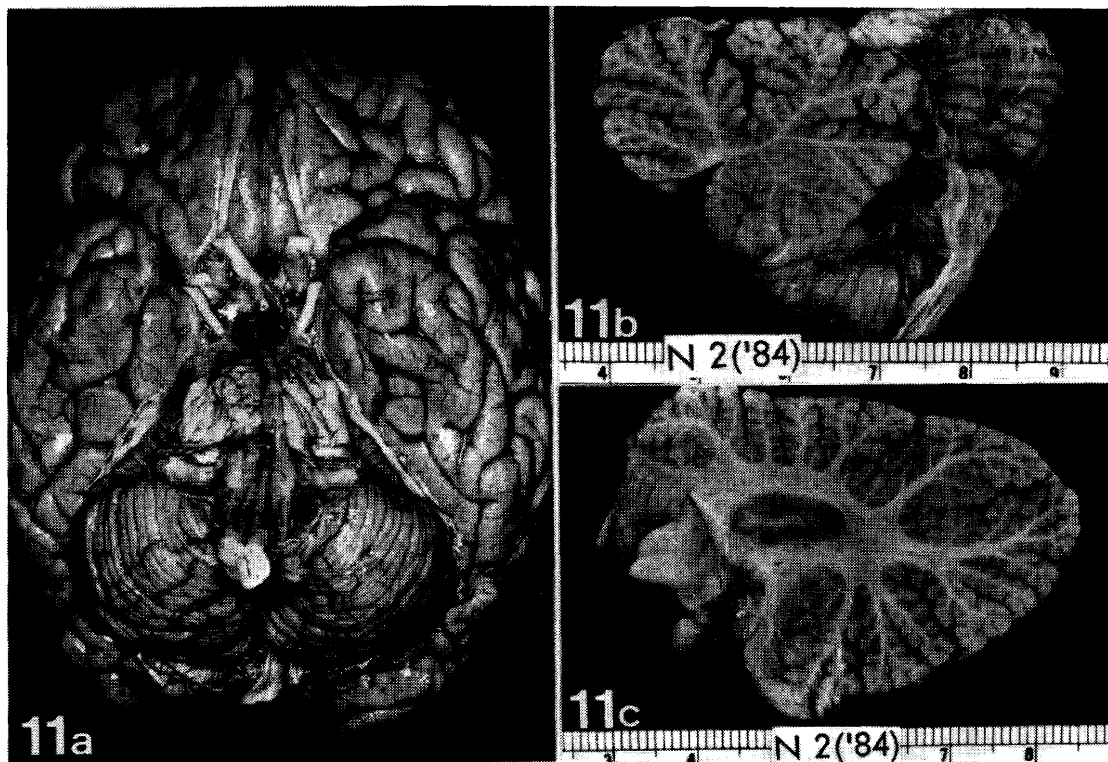


Fig. 11 Base view of the brain (a). Sagittal sections of the vermis (b) and hemisphere (c). Cerebellar atrophy, although diffuse, is much greater in the superior vermis.

変化を認めない。脊髓灰白質では、前角細胞が軽度減少しており、spheroid が散見される。仙髄 Onuf 核に変化は認められない。

末梢神経系では、脊髓後根で明瞭な有髄線維の減少と中等度の endoneurial fibrosis がみられる (Fig. 8)。後根神経節では、高度の神経細胞の脱落と residual nodule が認められる。これらの変化は、頸髄、胸髄、腰髄と下位にいくほどつよくなるが左右差は認め難い。前根の変化は軽微である。腓腹神経の変化は著しく、残存する有髄線維は極めて少数である (Fig. 9)。交感神経節に著変は認められない。骨格筋では、軽度の神経原性変化がみられる。

中枢および末梢神経系に炎症性細胞反応は認められない。

一般臓器では、胃癌 (幽門部、腺癌、局所リンパ節転移)、腎癌 (右腎門部、淡明細胞型、被膜に侵され実質浸潤および転移なし)、両側気管支肺炎が認められた。

症例 2 : 死亡時 65 歳、女、全経過 11 年。娘を含む 5 世代にわたる家族歴がある (Fig. 10)。54 歳、構音障害が出現。56 歳、運動失調が加わり緩徐に進行。58 歳球麻痺。65 歳、眼振、企図振戦、知能正常。結腸癌 (組織診 : 腺癌) にて死亡。

剖検所見 [N 2 (84)] : 脳重は固定前 1310g。肉眼的に、大脳に比べ小脳が全体に小さく、萎縮が明瞭である (Fig. 11a)。矢状断でみると、小脳萎縮は下半部より上半部で、半球より虫部でより強い (Figs. 11b, c)。橋・延髄の大きさは保たれており、正常にみえる。脳硬膜と軟膜に特記すべき所見はない。willis 動脈輪を含む脳底部の動脈には、中等度の粥状硬化がみられるが、腔内に閉塞はない。

小脳の組織像は、本質的に症例 1 のそれに同様であるが、Purkinje 細胞の脱落を含む皮質変性の程度は強く、虫部および半球上半部でより高度である。小脳白質、特に葉内白質では淡明化と強いグリオーシスを認める。小脳歯状核では、周囲白質に淡明化とグリオーシスが認められるが、神経細胞の脱落は指摘し得ない。室頂核も同様である。

橋では、被蓋、底部とも異常は認められない。延髄では、下オリブ核に神経細胞の脱落とグリオーシスをみとめる。神経細胞脱落は吻側の主オリブおよび尾側の内側副オリブで最も高度である。また、残存神経細胞は全体に萎縮性である。hilus では淡明化とグリオーシスが明瞭であるが、下小脳脚に変性は指摘し得ない。中脳に異常は見られない。

大脳では、小梗塞巣が左側の前頭葉、側頭葉および基底核に認められ、随所に動脈、小動脈の硬化像をみる。これらの病変以外には、大脳皮質等に著変は見られない。視神経および三叉神経節に変性はない。

脊髓では、頸髄、胸髄、腰髄をとおして白質および灰白質に異常は見られない。仙髄 Onuf 核に変化なし。

末梢神経系では、脊髓前根、後根の有髄線維はよく保たれており、脛骨神経でも変性は指摘し得ない。後根神経節 (C₂) では、少数の residual nodule を認める。

検索した神経系に癌転移は認められない。

考 察

第 1 例、第 2 例ともに常染色体優性の遺伝形式を有し、それぞれ 30 才、54 才頃より歩行障害・構音障害にて発病、緩徐進行性に経過し、末期には眼振・球麻痺症状も加わり寝たきりの状態になっている。第 1 例では、さらに 52 才時より痴呆の進行、62 才時より尿失禁が認められている。組織学的には、両例とも Purkinje 細胞の脱落を含む小脳皮質変性と下オリブ核に変性が認められ、いわゆる “cerebello-olivary degeneration” の像を示している。第 1 例では、さらに脊髓・末梢神経病変が認められたが、両例とも臨床病理学的に Holmes 型小脳萎縮症²⁾と診断して差し支えないものと考えられる。

第 1 例は全経過約 36 年である。Purkinje 細胞の脱落が小脳半球および虫部の上半部でより高度に認められたが、顆粒細胞のそれはごく軽度であった。また小脳白質はよく保たれていた。第 2 例は全経過約 11 年である。Purkinje 細胞の脱落は、第 1 例同様虫部および半球上部でより高度であったが、その程度は強く、顆粒細胞の脱落も著明であった。また、小脳白質では、淡明化とそれに伴うグリオーシスが明瞭に認められた。

Holmes による本症の最初の報告³⁾では、小脳皮質 3 層がともに障害されることが記載されている。Akelaits⁴⁾の 1 家系 2 剖検例は、ともに全経過が 2 年以内で極めて短い、それらの小脳では、肉眼的に萎縮は見られず、組織学的に Purkinje 細胞の脱落は高度であるにもかかわらず、分子層、顆粒細胞層は正常である。小脳白質もよく保たれている。また、Richer⁵⁾および真下ら⁶⁾の症例では、肉眼的に小脳の萎縮は目立たないかほぼ正常である。組織学的には、両者とも Purkinje 細胞の変性・脱落が著しいが、前者の顆粒細胞層には有意義な変化は認められず小脳白質もよく保たれている。後者では、顆粒細胞に軽度の脱落と皮質下白質に淡明化が見られている。

これらのことより、本症では、小脳病変は最終的には皮質全層に及ぶものと考えられるが、1次病変は Purkinje 細胞の変性・脱落と推測される。

我々の両例では、下オリブ核に神経細胞の変性・脱落とグリオースが認められた。Holmes 型小脳萎縮症における下オリブ核神経細胞の変性・脱落は、1908 年 Holmes & Stewart によるヒト下オリブ核と小脳の線維連絡に関する研究⁷⁾以来、小脳 Purkinje 細胞の変性・脱落に起因する 2 次性の変化として理解されてきたように思われる。Purkinje 細胞の脱落は、第 1 例と第 2 例の間で程度の差は認められたものの、小脳虫部および半球の上部で強く、下部にいくにつれてより軽くなる点両例に共通していた。一方下オリブ核では、両例とも吻側の主オリブおよび尾側の副オリブに最も強い神経細胞脱落が認められ、また主オリブでは、背側帯における神経細胞脱落が腹側帯のそれに比し高度であった。このように、神経細胞の脱落の程度と広がりについて、小脳皮質と下オリブ核の間にはほぼ一定の位置的対応が認められた。この対応は、厳密とは言えないまでも、やはり olivo-cerebellar fibers 連絡のもつ解剖学的基盤を反映しているものと思われた。従って現段階では、下オリブ核神経細胞の変性・脱落は小脳皮質 Purkinje 細胞のそれに起因する 2 次性の retrograde transneuronal degeneration として促えておくことにとくに問題はないものと考えられた。

Holmes 型小脳萎縮症の小脳歯状核では、周囲白質に淡明化、グリオースを認める例がほとんどであり、神経細胞には変性・脱落を認めないか、認めても 2 次性と考えられている⁸⁾。我々の両例でも、歯状核の神経細胞脱落は認められなかったが、周囲白質の淡明化とグリオースは明瞭であった。歯状核周囲白質の淡明化とグリオースは、小脳 Purkinje 細胞の脱落に伴うその遠心路の変性を意味している。

本症では、橋に異常をみとめない。このことは、橋、とくに橋核および横橋線維にも変性の認められる Olivo-ponto-cerebellar atrophy, Menzel type (Menzel 型オリブ・橋・小脳萎縮症)⁹⁾と本質的に異なる点である。今回の両例では、橋は正常の大きさ示し、組織学的にも橋核・横橋線維に異常は認められなかった。

本症において、病状の進行とともに後期になって痴呆を伴う症例の多いことはよく知られている²⁾。その組織学的所見は、おもに前頭葉から頭頂葉にかけて強い神経細胞の脱落である。我々の第 1 例では、52 歳以降進行性の痴呆が認められたが、大脳では、側頭葉と前頭葉に強調

される神経細胞の脱落が認められた。脳幹網様体や Meynert 核¹⁰⁾には著変を認めなかった。

大脳基底核に病変を有する症例が散見されるが、今回の両例では全く認められなかった。中山ら¹¹⁾は、『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』を報告し多系統変性症との関連を論じているが、神経病理学的には、橋は小さく、軽微ながら橋核の変性が認められている。従って、彼らの例は橋の変化の軽い Menzel 型である可能性が疑われる。Menzel 型の多くの症例に被殻、黒質の変性が認められることはよく知られている。

今回、我々は脊髄・末梢神経系を含め検索した結果、第 1 例で末梢知覚神経系と脊髄上行路に明瞭な変性を認めた。これまで報告されている Holmes 型小脳萎縮症では、脊髄・末梢神経系にこのような系統の変性の存在することは知られていない。しかしながら、このことは本症における検索が極めて不十分であることによるものとも考えられ、今後の詳細な剖検例の蓄積が望まれる。

最後に、これまでの遺伝性失調症の報告は、1 剖検例とその家系に関する記載に終ることがほとんどで、2 例以上の剖検例の検索^{4) 12) 13)}はまれである。Schut and Haymaker¹⁴⁾の大家系 5 剖検例の報告をみると、遺伝性疾患といえども、臨床症状とその経過および神経病理学的所見は世代間、同胞間で必ずしも一様ではない。同一家系内で多くの剖検例を得ることは、今後 Holmes 型あるいは Menzel 型という形態学的分類の意義を考える上で極めて重要である。Holmes 型と Menzel 型が同一家系内に存在し得るのか、また両者の移行型はどうか、結論ははまだ出ていないように思われる。

参 考 文 献

- 1) 高橋 均, 武田茂樹, 渡部和彦, 大浜栄作, 生田房弘, 本間義章: Holmes 型小脳萎縮症の 2 剖検例. 神経進歩, 30: 549~561, 1986.
- 2) Eadie, M. J.: Cerebello-olivary atrophy (Holmes type). In Handbook of Clinical Neurology, ed. by Vinken, P. J. and Bruyn, G. W., Vol. 21, pp. 403~414, North-Holland, (Amsterdam), 1975.
- 3) Holmes, G.: A form of familial degeneration of the cerebellum. Brain, 30: 466~489, 1907.
- 4) Akelaitis, A. J.: Hereditary form of primary

- parenchymatous atrophy of the cerebellar cortex associated with mental deterioration. *Am. J. Pshchiat.*, **94**: 1115~1140, 1938.
- 5) Richter, R.: A clinico-pathologic study of parenchymatous cortical cerebellar atrophy: Report of a familial case. *J. Nerv. Ment. Dis.*, **91**: 37~46, 1940.
 - 6) 真下英夫, 森田 茂, 東日出登, 作野 忠, 井上哲夫, 松岡龍典, 井ノ本欣也, 井関満男: 遺伝性小脳皮質萎縮症の症例. *内科宝函*, **5**: 621~627, 1958.
 - 7) Holmes, G. and Stewart, T.G.: On the connection of the inferior olives with the cerebellum in man. *Brain*, **31**: 125~135, 1908.
 - 8) Richter, R. B.: Late cortical cerebellar atrophy. A form of hereditary cerebellar ataxia. *Am. J. Hum. Genet.*, **2**: 1~29, 1950.
 - 9) Eadie, M. J.: Olivo-ponto-cerebellar atrophy (Menzel type). In *Handbook of Clinical Neurology*, ed. by Vinken, P.J. and Bruyn, G. W., Vol. 21, pp. 433~449, North-Holland (Amsterdam), 1975.
 - 10) Tagliavini, F. and Pilleri, G: Neuronal loss in the basal nucleus of Meynert in a patient with olivopontocerebellar atrophy. *Acta Neuropathol. (Berl.)*, **66**: 127~133, 1985.
 - 11) 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.
 - 12) Hall, B., Noad, K. B. and Latham, O.: Familial cortical cerebellar atrophy. *Brain*, **64**: 178~194, 1941.
 - 13) Hall, B., Noad, K. B. and Latham, O.: Familial cortical cerebellar atrophy: A contribution to the study of heredo-familial cerebellar disease in Australia. *Med. J. Aust.*, **1**: 101~108, 1945.
 - 14) Schut, J.W. and Haymaker, W.: Hereditary ataxia. A pathologic study of five cases of common ancestry. *J. Neuropathol. Clin. Neurol.*, **1**: 183~213, 1951.
- 司会 どうも有難うございました. 今の Holmes のことにつきまして, 若干質問がございましたらお願いします.
- 大西 1例目の, 後索 gracilis に変化のある症例ですが, あれは, 腰痛なんかはいかなんでしょうか. それから, 臨床的には, 知覚障害はとらえられているのでしょうか.
- 高橋 腰椎そのものには, 全く異常は認められませんでした. また, 臨床的に知覚障害はとらえられておりません. 本例にみられた末梢神経・脊髄病変の意義を考える上で, 本家系内患者の臨床症状は重要と思われますが, 今のところ, 知覚障害は認められておりません.
- 司会 どうも有難うございました. それでは次に内藤先生から, 歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症について, お願いいたします.