

## 筋萎縮性側索硬化症における 脊髓神経細胞脱落の特徴

新潟大学脳研究所脳疾患標本センター（センター長：熊西敏郎教授）

小柳清光

Topographic and Quantitative Investigation of the Spinal  
Neurons in Amyotrophic Lateral Sclerosis

Kiyomitsu OYANAGI

*The Center for Materials of Brain Diseases,  
Brain Research Institute, Niigata University  
(Director: Prof. Toshiro KUMANISHI)*

In order to visualize the distribution of neurons in the normal human spinal cord and the topographical distribution of degenerative cells in patients with classical amyotrophic lateral sclerosis (ALS), an atlas of the localization of spinal neurons was prepared with special reference to nuclear sizes. Serial sections of spinal cord tissues from three ALS and three control cases were stained with thionine and the nuclear dimensions of the neurons in the entire gray matter at the cervical, thoracic, and sacral levels were measured.

1. In the spinal gray matter of the advanced ALS patients, there was a decrease in number of middle-sized neurons (nuclear area:  $71\sim 120\mu\text{m}^2$ ) in Rexed's laminae VI, VII and VIII, possibly including the propriospinal tract neurons and interneurons, in addition to the complete loss of large neurons (nuclear area: greater than  $151\mu\text{m}^2$ ) in the anterior horn. The intermediolateral nucleus of the thoracic segment was also affected. There were no significant changes, however, in the neurons of the posterior horn or in the distribution of small neurons (nuclear area:  $70\mu\text{m}^2$  and less) throughout the spinal gray matter.

2. In the spinal cord of a patient with ALS, whose muscular strength was fairly well preserved up to death, the loss of anterior horn cells was severe but the degree

---

Reprint requests to: Kiyomitsu OYANAGI,  
The Center for Materials of Brain Diseases,  
Brain Research Institute, Niigata University,  
Niigata, 951, JAPAN.

別刷請求先：〒951 新潟市旭町1番町  
新潟大学脳研究所脳疾患標本センター  
小柳清光

was not equal to that of advanced ALS patients, and the neurons in the intermediate zone were quite well preserved.

The finding indicates that the primary degeneration may occur in the anterior horn cells and the neurons in the intermediate zone degenerate sequentially in the spinal gray matter in ALS.

Key words: ALS, spinal cord, anterior horn cell, intermediate zone, morphometric study

筋萎縮性側索硬化症, 脊髄, 前角細胞, 中間帯, 定量形態

## はじめに

筋萎縮性側索硬化症 amyotrophic lateral sclerosis (ALS) は, 主として40~50代の成人に発症する進行性の神経変性疾患で, 多くは一側上肢末梢の筋力低下・筋萎縮から始まり, 次いで対側上肢さらに下肢が侵され, 最後に球麻痺症状を呈して2~6年の経過で死亡する。一方眼球運動は保たれ, 膀胱・直腸障害や褥瘡は通常認められない。自律神経機能も保たれており, 感覚障害はみられず, 視覚, 聴覚に異常はない。運動失調や錐体外路症状はみられず, 意識知能も保たれる<sup>1)2)</sup>。舌筋や咬筋が主として障害され, 構音障害や嚥下困難のみが認められる時は進行性球麻痺 progressive bulbar palsy とよばれ, 深部反射亢進など上位運動ニューロン症候のないものは脊髄性進行性筋萎縮症 (SPMA) とよばれる。

中枢神経系では, 上位運動ニューロンすなわち大脳運動野ベッツ細胞の脱落と皮質脊髄路の変性, 下位運動ニューロンである顔面神経, 舌下神経などの脳神経核および脊髄前角細胞の変性脱落が最も著明な所見である。ALSに特異的と考えられているブニナ小体, および硝子様小体, 萎縮, クロマトリーシス, 軸索腫大などの変性所見も, そのほとんどが運動ニューロンで観察, 記録されてきた<sup>3)-11)</sup>。一方, 外眼筋支配脳神経核, 後角ニューロン, 胸髄クラーク柱および側角, 仙髄 Onuf 核は, 一般には変性を免れる<sup>12)13)</sup>。

この様に, 臨床的にも病理学的にも ALS は運動ニューロン疾患である, と言われてきた。しかし, 個々の剖検例では, 運動ニューロン以外にも軽い変化がみられることがむしろ常である。「ALS 脊髄で障害されるのは運動ニューロンだけなのだろうか?」1977年, 私たちの研究はスタートした。

## 検索症例および方法

ホルマリン固定された古典型 ALS 3例および対照3

例の第4および第5頸髄, 第7胸髄, 第2仙髄をパラフィン包埋し, 8 $\mu$ m厚の連続切片5枚を作成してチオニン染色を施行した。まず, 金光ら<sup>14)15)</sup>に倣い, 正常対照例でニューロンの細胞体と核の大きさに一定の相関があること, また ALS 脊髄ニューロンでは核が細胞体に先立って萎縮していくことを確認したのち, これに基づいて細胞核断面積をもってニューロンサイズに代えた。

脊髄灰白質全域を1,000倍で顕微鏡観察し, ニッスル物質と明瞭な核小体により同定したすべてのニューロンの核の断面の長径と短径を接眼マイクロメーターを用いて測定した。ニューロンの核を楕円とみなし, 断面積を算出して10平方ミクロンごとの細胞核断面積の度数分布を表に表わし, 次に細胞核断面積が40平方ミクロンまでのものを第1群, 41から150平方ミクロンの間は10平方ミクロンごとに11区分して第2より第12群, 151から200平方ミクロンを第13群, 201平方ミクロン以上を第14群としてそれぞれを大きさの異なる黒点で表わした。これらすべての脊髄ニューロンの核の大きさ別の局在を, 100倍に拡大した脊髄灰白質の写真をトレースした図上のできるだけ正確な位置に図示した。

## 結果および考察

### 1. 対照例脊髄における神経細胞構築

対照例における脊髄ニューロンの核の大きさ別の局在は, 頸髄, 胸髄, 仙髄ともほぼ同一のパターンを示した。すなわち, 151平方ミクロン以上の核を有する大型ニューロンは, 前角すなわち Rexed<sup>16)17)</sup> 第IX層に局限して見られ, 71から120平方ミクロンまでの核を有する中等大ニューロンは第IV層から第VIII層の中間帯に広く分布し, 50平方ミクロン以下の核を有する小型ニューロンは後角第II, III層に多数認められ, 第VII層にもみられた (図1)。

### 2. ALS 脊髄神経細胞

(1) 臨床症状が進行し四肢麻痺となった症例 (Advanced ALS) では, 脊髄ニューロンはその総数では,

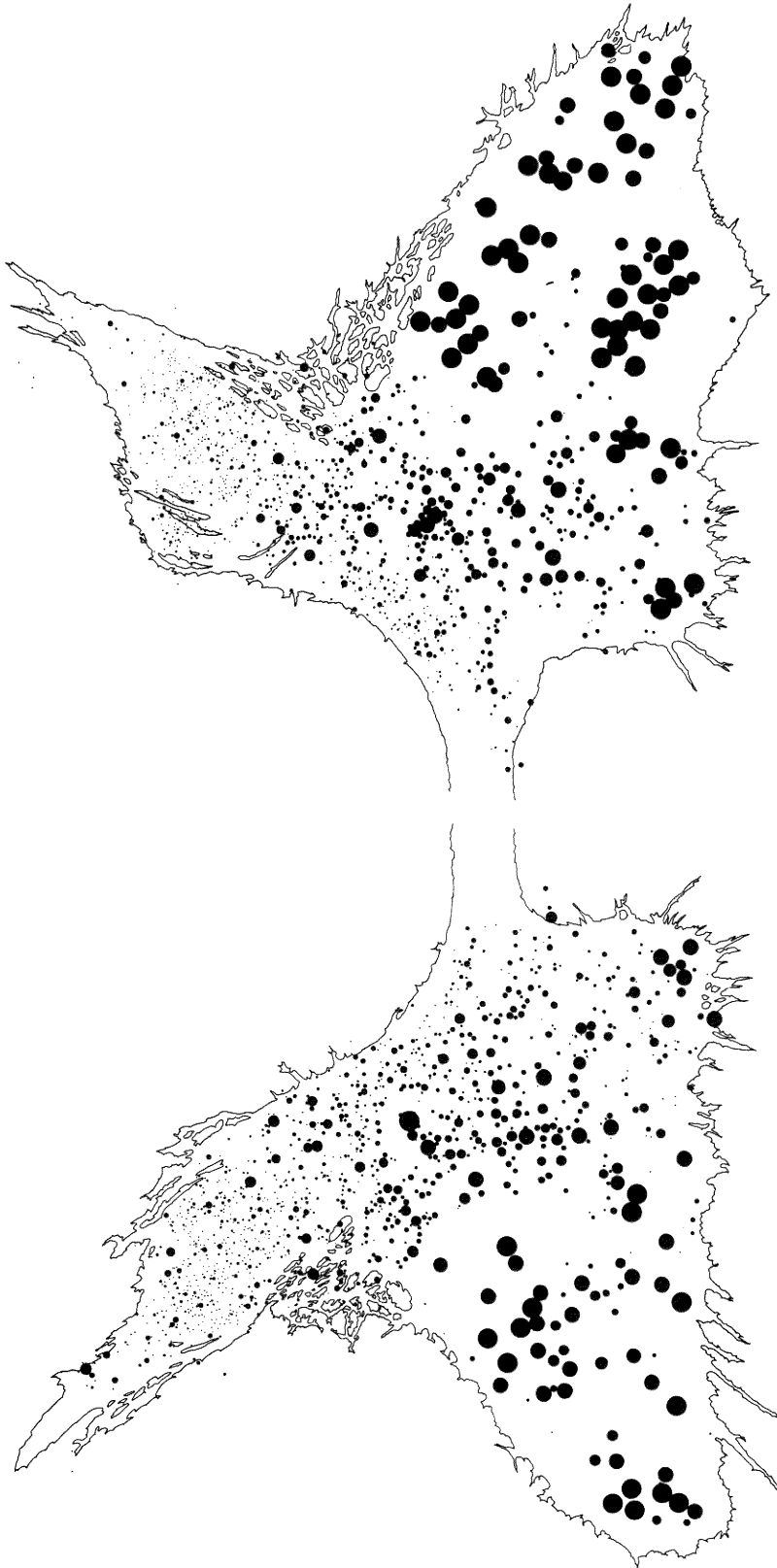


図1 ヒト対照例頸髄におけるニューロンのサイズ別の局在. ×30.

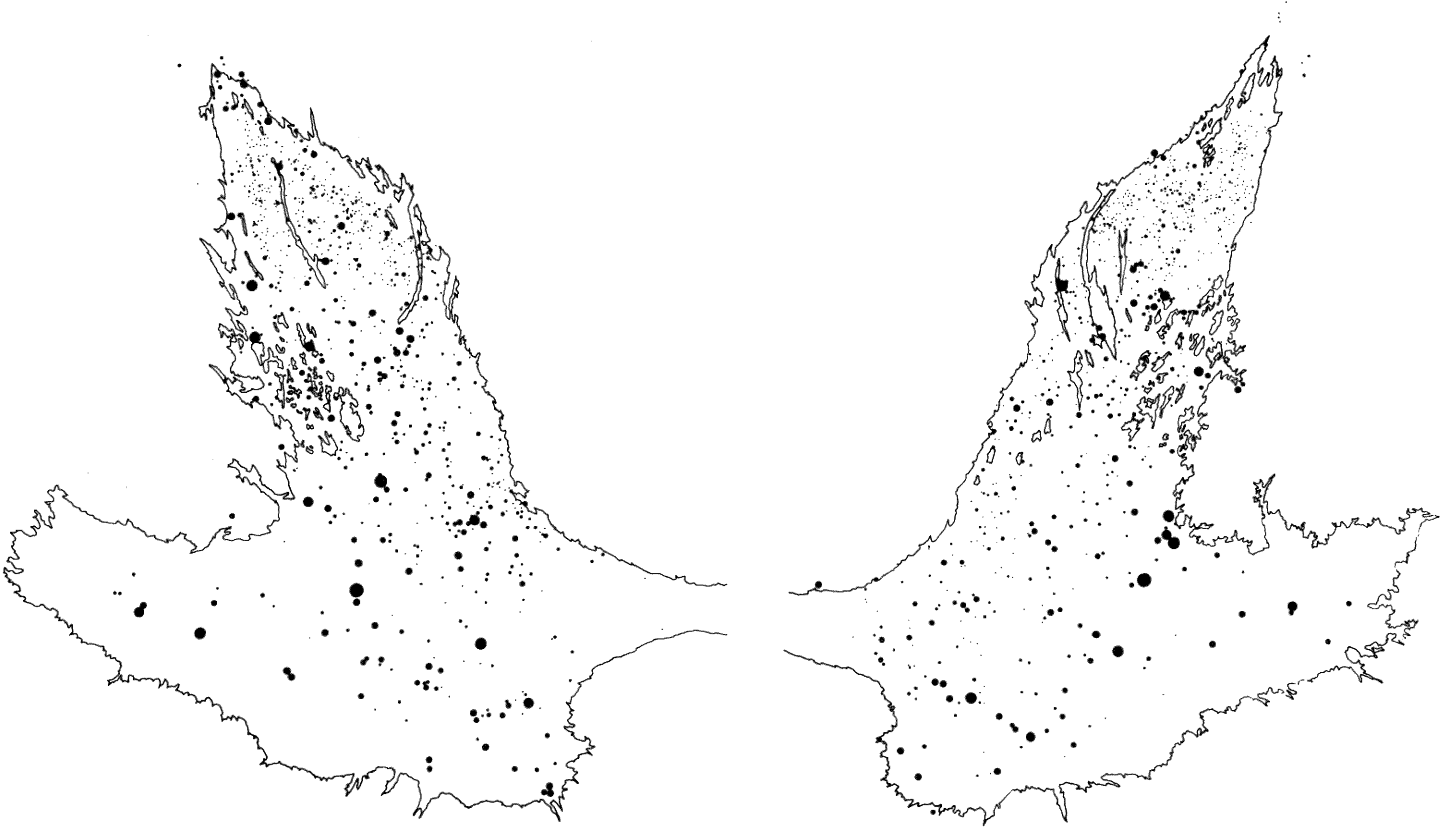


図2 進行した ALS (Advanced ALS) 患者頸髄におけるニューロンのサイズ別の局在. 前角の大型ニューロンのみならず, 中間帯の中等大ニューロンも減少している.  $\times 30$ .

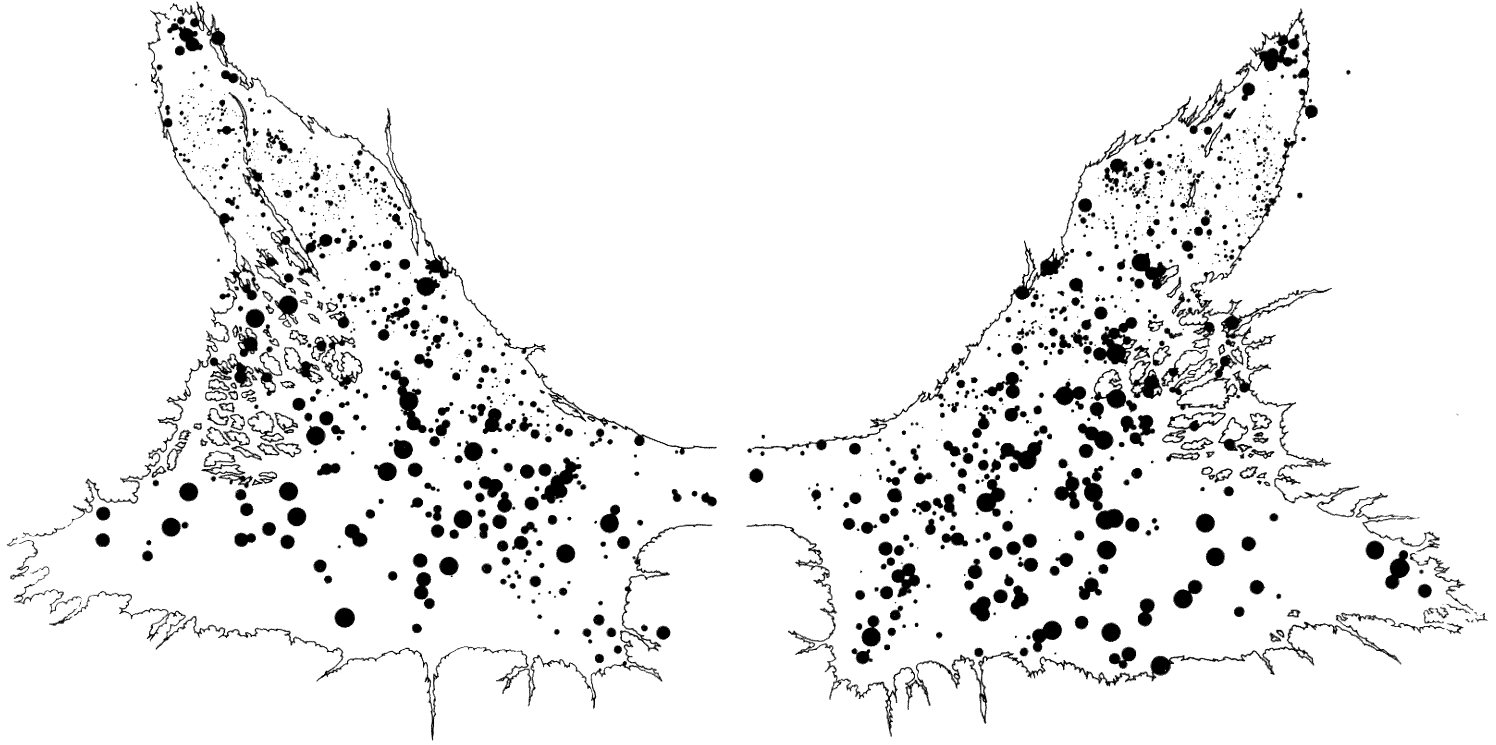


図 3 未だ四肢筋力がかなりよく保たれたまま死亡された ALS (Early ALS) 患者頸髄におけるニューロンのサイズ別の局在。前角細胞は少数ながら残存し、中間帯のニューロンは極めてよく保たれている。×30.

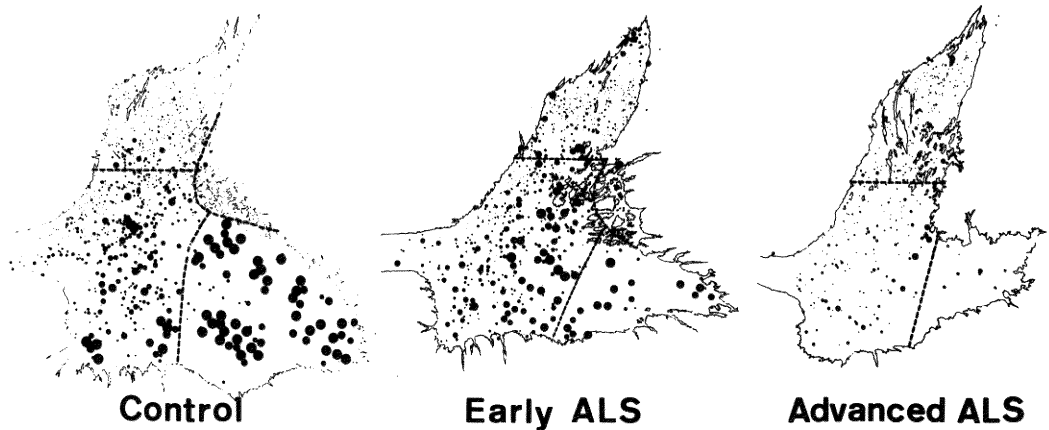


図4 ALSにおける脊髄ニューロンの変性・脱落の進展. ALS 脊髄においては, 前角の大型ニューロンがまず障害され, これに引き続いて中間帯のニューロンが変性していくもの, と考えられる.

対照例の72~87%に減少していた. 頸髄では, 第IX層の前角大型ニューロンはほぼ完全に消失し, 第VI, VII, VIII層の中間帯中等大ニューロンも著明に減少していた. しかし, 小型ニューロンの分布については, 脊髄灰白質のすべての部分で, 対照例に比較し変化はないと考えられた(図2). 胸髄において, ALSでは第VI, VII層の中等大ニューロンが減少し, 仙髄では, 第IX層の大型ニューロンの消失とともに, 第VI, VII, VIII層の中等大ニューロンが軽度の減少を示していた.

これらの所見は, 進行したALS患者の脊髄においては, 第IX層の前角細胞のみならず, 中間帯の介在ニューロンや脊髄小脳路ニューロン, 脊髄連合ニューロンあるいは自律神経系のニューロンも変性脱落していることを示している<sup>18)19)</sup>. この脊髄連合ニューロンの脱落は, ALS脊髄前側索の変性<sup>20)-23)</sup>とも関連するもの, と考えられた.

(2) 上記した通り, 進行したALS(Advanced ALS)では, 脊髄前角の大型運動ニューロンの脱落に加えて, 中間帯の介在ニューロンなども減少していることが明らかとなった. しかし, この結論は, 新たな謎を提起した. 「それでは, ALS脊髄で最初に障害されるのは, 前角, 中間帯どちらなのだろうか?あるいはこれらはいたずさえて同時に変性していくのか?」

これに関し, 未だ四肢筋力がかなりよく保たれたまま強い球麻痺と呼吸不全で死亡されたALS症例(Early ALS)の頸髄ニューロンを同一の方法で検索した. この症例では, 前角細胞は少数ながら残存し, 中間帯のニュー

ロンは極めてよく保たれていた(図3). このことは, ALS脊髄においては前角細胞がまず障害され, これに引き続いて中間帯のニューロンが変性脱落するらしい事を示しているもの<sup>24)-26)</sup>, と考えられた(図4).

しかしこの所見によってすら, ALS脊髄においては中間帯のニューロンが前角運動ニューロンの脱落により二次的に変性するのか, または, 前角, 中間帯双方のニューロンとも一次的に, しかし前角運動ニューロンがより早期に変性していくのか, という謎は未だ残されているのである.

稿を終えるにあたり, 本研究を御指導, 奨励下さいました新潟大学脳研究所実験神経病理学部門生田房弘教授, 脳疾患標本センター巻潤隆夫前助教授, 多くの御助言をいただきました東京大学医学部脳研脳解剖学部門金光晟教授, 及び関係各位に心から感謝申し上げます.

## 参考文献

- 1) Charcot, J.M.: Lecons sur les maladies du système nerveux faites à la Salpêtrier. Tome II, 3e ed., Delahaya, Paris, 1880. pp. 213~226. [シャルコー: 筋萎縮性側索硬化症一観察と記載の典型. 17~52. (萬年 甫訳編: 神経学の源流, 1. 東京大学出版会, 東京, 1974.)]
- 2) 豊倉康夫: 筋萎縮性側索硬化症一とくにその陰性特徴について. 日内会誌, 66: 751~762, 1977.

- 3) **Hirano, A.**: Progress in the pathology of motor neuron disease. In: Zimmerman, H.M. (ed) Progress in Neuropathology, vol. 2. Grune & Stratton, New York, 1973, pp. 181~215.
- 4) **Hirano, A. and Iwata, M.**: Pathology of motor neuron with special reference to amyotrophic lateral sclerosis and related diseases. In: Tsubaki, T. & Toyokura, Y. (eds) Amyotrophic lateral sclerosis, University of Tokyo Press, Tokyo, 1979, pp. 107~133.
- 5) 井上聖啓, 平野朝雄: 筋萎縮性側索硬化症の初期病変. 神経内科, **11**: 448~455, 1979.
- 6) **Iwata, M. and Hirano, A.**: Current problems in the pathology of amyotrophic lateral sclerosis. In: Zimmerman, H.M. (ed) Progress in Neuropathology, vol. 4. Raven Press, New York, 1979, pp. 277~298.
- 7) **Kawamura, Y., Dyck, P.J., Shimono, M., Okazaki, H., Tateishi, J. and Doi, H.**: Morphometric comparison of the vulnerability of peripheral motor and sensory neurons in amyotrophic lateral sclerosis. J. Neuropathol. Exp. Neurol., **40**: 667~675, 1981.
- 8) 日下博文, 平野朝雄: 筋萎縮性側索硬化症における central chromatolysis の検討. 神経内科, **22**: 246~251, 1985.
- 9) 岡本孝市, 平野朝雄: 米国の筋萎縮性側索硬化症における Bunina 小体の検討. 神経内科, **17**: 259~265, 1982.
- 10) 塚越 広, 柳沢信夫, 小口喜三夫, 藤森直春, 加賀谷肇: ALS 脊髄前角細胞の神経病理学. 日本臨床, **35**: 4044~4050, 1977.
- 11) **Tsukagoshi, H., Yanagisawa, N., Oguchi, K., Nagashima, K. and Murakami, T.**: Morphometric quantification of the cervical limb motor cells in controls and in amyotrophic lateral sclerosis. J. Neurol. Sci., **41**: 287~297, 1979.
- 12) **Mannen, T., Iwata, M., Toyokura, Y. and Nagashima, K.**: Preservation of a certain motoneurone group of the sacral cord in amyotrophic lateral sclerosis: its clinical significance. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, **40**: 464~469, 1977.
- 13) **Mannen, T., Iwata, M., Toyokura, Y. and Nagashima, K.**: The Onuf's nucleus and the external anal sphincter muscles in amyotrophic lateral sclerosis and Shy-Drager syndrome. Acta Neuropathol., **58**: 255~260, 1982.
- 14) **Kanemitsu, A.**: Etude quantitative de la cytoarchitecture de la moelle épinière chez le chat et le poulet. Proc. Japan Acad., **53B**: 183~188, 1977.
- 15) **Kanemitsu, A. et Ikuta, F.**: Etude quantitative des neurones dans la moelle cervical chez un cas de l'hémiphérectomie cérébrale. Proc. Japan Acad., **53B**: 189~193, 1977.
- 16) **Rexed, B.**: The cytoarchitectonic organization of the spinal cord in the cat. J. Comp. Neurol., **96**: 415~496, 1952.
- 17) **Rexed, B.**: A cytoarchitectonic atlas of the spinal cord in the cat. J. Comp. Neurol., **100**: 297~377, 1954.
- 18) 小柳清光: 筋萎縮性側索硬化症の脊髄灰白質における神経細胞核の大きさとその局在についての計測. 神経進歩, **24**: 1212~1225, 1980.
- 19) **Oyanagi, K., Makifuchi, T. and Ikuta, F.**: A topographic and quantitative study of neurons in human spinal gray matter, with special reference to their changes in amyotrophic lateral sclerosis. Biomed. Res., **4**: 211~224, 1983.
- 20) **Holmes, G.**: The pathology of amyotrophic lateral sclerosis. Rev. Neurol. Psychiatry, **7**: 693~725, 1909.
- 21) **Ikuta, F., Makifuchi, T. and Ichikawa, T.**: Comparative studies of tract degeneration in ALS and other disorders. In: Tsubaki, T. & Toyokura, Y. (eds) Amyotrophic lateral sclerosis. University of Tokyo Press, Tokyo, 1979, pp. 177~200.
- 22) 生田房弘, 巻淵隆夫, 大浜栄作, 武田茂樹, 小柳清光, 中島 茂, 茂木 崇: ヒト脊髄の索変性: ALS 索変性の観察と疑問から. 神経進歩, **26**: 710~736, 1982.
- 23) **Smith, M.C.**: Nerve fiber degeneration in the brain in amyotrophic lateral sclerosis. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, **23**: 269~282, 1960.
- 24) 小柳清光, 生田房弘: 種々の錐体外路系疾患および筋萎縮性側索硬化症における線条体ならびに脊髄神経細胞の定量形態的検討. 脳と神経, **40**: 47~54,

- 1988.
- 25) 小柳清光, 生田房弘: 筋萎縮性側索硬化症 (ALS).  
脊椎脊髓, 2: 335~338, 1989.
- 26) **Oyanagi, K., Ikuta, F. and Horikawa, Y.:**  
Evidence for sequential degeneration of the  
neurons in the intermediate zone of the spinal  
cord in amyotrophic lateral sclerosis: a topogra-  
phic and quantitative investigation. *Acta Neu-  
ropathol.*, 77: 343~349, 1989.
-