

2) Machado-Joseph 病の神経病理

新潟大学脳研究所	実験神経病理学部門	山田 光則・大浜 栄作
		生田 房弘
同	神経内科	湯浅 龍彦
	三之町病院神経内科	川瀬 康裕
	国立犀潟療養所神経内科	若林 充甫

Neuropathology of Machado-Joseph disease

Mitsunori YAMADA, Eisaku OHAMA and Fusahiro IKUTA

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

Tatsuhiko YUASA

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

Yasuhiro KAWASE

Department of Neurology, Sanno-cho Hospital

Masatoshi WAKABAYASHI

Department of Neurology, National Saigata Sanatorium

Although clinical reports of Machado-Joseph disease have been increasing, its neuropathology is not fully understood. We studied neuropathologically a patient with Machado-Joseph disease in a Japanese family and reviewed the pathological findings of the past literatures.

Case report: There were four patients in the two generations of this K-family, and the hereditary pattern seemed to be autosomally dominant. The patient noticed unsteadiness of gait at age 18. Cerebellar ataxia and brisked deep tendon reflexes were observed. At age 28, she had facial grimacing, dystonic posture and athetotic movement in the neck, trunk and extremities. Thereafter muscle atrophy and progressive external ophthalmoplegia appeared, and she died at age 34.

Main neuropathological findings were as follows. Affected sites: globus pallidus, subthalamic nucleus, substantia nigra, pontine nuclei, dentate nucleus, cranial nerve nuclei, an-

Reprint requests to: Mitsunori YAMADA,
Department of Pathology, Brain
Research Institute, Niigata, University,
Asahimachi-dori, Niigata, 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学部門

山田光則

terior horn cells, Clarke's column, dorsal and ventral spinocerebellar tracts. Unaffected sites: cerebral cortex, thalamus, inferior olivary nucleus, cerebellar cortex and corticospinal tract.

We considered that the degeneration of subthalamo-pallidal system seemed to be one of the essential changes of Machado-Joseph disease, especially in the Japanese cases. At present, it seems to be proper to consider that Machado-Joseph disease is a unique heredo-degenerative disease.

Key words: Machado-Joseph disease, multisystem degeneration

Machado-Joseph 病, 多系統変性症

1972年 Nakano¹⁾により Machado disease として報告されて以来, Machado-Joseph 病はポルトガル Azores 諸島, ポルトガル本土出身の子孫に認められる常染色体優性遺伝形式をとる脊髄小脳変性症として, 種々の名称で報告されてきた. 近年, 非ポルトガル人家系でも同様の疾患が報告され初め²⁾³⁾, 本邦でも数家系が報告されている^{4)~7)}.

Machado-Joseph 病の臨床症状に関しては, かなり検討が行われているが, 病理組織学的検討は, 剖検例が少なく, 未だ, 十分とは言えない.

現在, 本症の診断には, 臨床及び病理組織学的検討の両方が必要と思われる. そこで今回, 我々が経験した一例の剖検所見⁸⁾を紹介すると共に, これまで報告された剖検例を合わせて呈示し, Machado-Joseph 病の病理所見について検討を加えてみたい.

症 例⁷⁾⁸⁾

死亡時35才, 女性.

家族歴: この家系には, 2世代で男1名, 女3名の患者が認められており, 遺伝形式として常染色体優性遺伝が推定される.

現病歴: 18才頃から歩行時のふらつきを自覚. 20才頃には嚙下困難に気付いた. 21才, 失調性歩行, 眼球運動が saccadic であること, 上肢トーヌスの低下, 下肢の痙性, adiadochokinesis・指鼻試験・踵膝試験いずれも陽性, 腱反射亢進, 下肢遠位部の振動覚低下などを指摘され, Marie 病と診断された. 緩徐に失調性歩行が進行し, 25才にはつかまり歩行となった. 構音障害も加わり, 28才, facial grimacing, 下顎・体幹・上肢の dystonic posture, athetotic movement, 両下腿の筋萎縮を指摘された. 28~30才, 臥床状態となり, 眼球運動(上方視)制限が出現した. 30~33才, 眼球の側方視制限, 目をカッと見開く表情, 舌に捻転性の不随意運動

が出現. 膀胱直腸障害や発汗異常は認められなかった. 意識・知能は正常であり, ミオクローヌス, てんかん, けいれん発作, 振戦は経過中認められなかった. 肺炎を繰り返し, 34才で死亡した. 全経過16年.

神経病理学的所見⁸⁾

N11(84): 脳重は 1,220g. 肉眼的に淡蒼球, 視床下核の萎縮と中脳黒質の退色が明らかで, 橋底部は通常のふくらみを減じている. 延髄は全体に軽度萎縮性ながら, オリーブのふくらみは保たれている. 小脳の萎縮は指摘し得ない. 脳神経は, 視神経以外程度の差はあるがいずれも萎縮性である. 脊髄は全長にわたり細く, 特に腹側部の萎縮が目立つ. 脊髄前根も全レベルで細く萎縮性であるが, 後根は比較的保たれている.

組織学的に, 大脳皮質の神経細胞はよく保たれており, Ammon 角, Meynert 核にも異常を認めない. 被殻, 尾状核はよく保たれている. 淡蒼球には高度の神経細胞脱落と線維性グリオースがみられ, とくに内節と外節外側部に強く, 後方でより著しい. レンズ核束, レンズ核ワナに高度の変性と線維性グリオースをみる. 視床下核の神経細胞も高度に脱落し, 線維性グリオースを伴っている (Fig. 1). 視床の外側及び腹側核群を中心に, 軽度突起の目立つアストロサイトが散見されるが, 神経細胞の脱落は認められない.

中脳では, 黒質, 特に緻密層の神経細胞が中等度に脱落している (Fig. 2). 赤核にも中等度の神経細胞脱落とグリオースを認める. 上丘の神経細胞は軽度萎縮性である. 動眼神経核の神経細胞は中等度に変性脱落している.

橋では, 橋核の神経細胞脱落とグリオースが中等度に認められ, 横走線維と共に中小脳脚の中等度の変性を伴っている (Fig. 3). 青斑核の神経細胞も軽度脱落している. また, 被蓋は全体的に淡明化を呈し, 神経細胞

の軽度の脱落を認める。内側縦束，中心被蓋路の変性も明らかである。縫線核の神経細胞脱落も中等度にみられ，縫線の淡明化が目立つ。

延髄では，下オリーブ核に軽度のグリオシスを認めるが神経細胞は概ね保たれている。副楔状束核の神経細胞は高度に脱落し，グリオシスを伴っている。下小脳脚には，淡明化と軽度のグリオシスを認める。薄束核，楔状束核にも軽度の神経細胞脱落を認め，内側毛帯に軽度の変性をみる。延髄網様体に軽度のグリオシスがみられる。三叉神経脊髄路核に軽度の神経細胞脱落とグリオシスを認める他，前庭神経核に高度の，孤束核，迷走神経背側核に中等度，疑核，舌下神経核に軽度の神経細胞脱落とグリオシスを認める。また，介在核，前位核にも軽度の変性をみる。第Ⅲ，Ⅵ，Ⅸ，Ⅹ脳神経根に中等度の，第Ⅴ，Ⅶ，Ⅻ脳神経根に軽度の変性を認める。

小脳では，Purkinje細胞，顆粒細胞が比較的保たれているのに対し，小脳歯状核の神経細胞は高度に脱落しグリオシスが認められる。これに伴い歯状核門の淡明化と上小脳脚の高度の変性をみる（Fig. 4）。また，室頂核にも高度の神経細胞の脱落をみる。小脳皮質に対し，小脳白質の変性がやや強く認められる。

脊髄では，前角細胞が中等度から高度に脱落しグリオシスを伴っている。クラーク柱の神経細胞脱落も著明で，前および後脊髄小脳路の変性が高度にみられる。皮質脊髄路は比較的良く保たれ，後索も胸髄下部の腹側部に軽度の淡明化をみる以外，薄束，楔状束に一致した変性はみられない（Fig. 5）。中間質外側核はよく保たれている。

脊髄前根は軽度から中等度の変性を示し，腰髄レベルでやや強い。一方，脊髄後根は比較的良く保たれているが，腰髄レベルで極く軽度の変性を認める。

後根神経節には，軽度の神経細胞の脱落を認め，sattellitosis や residual nodules が散見される。

交感神経節，腹腔神経節には著変を認めない。正中神経には極く軽度の変性を認めるのみで，線維化や，schwannosis，貪食細胞の出現はわずかである。大腿神経の変性は，それよりやや程度が強い。腓腹神経も軽度の変性を示し，大径有髄線維の減少がみられる。末梢神経病変を総合すると，上肢より下肢，中枢側より末梢側に優位の変性がみられる。

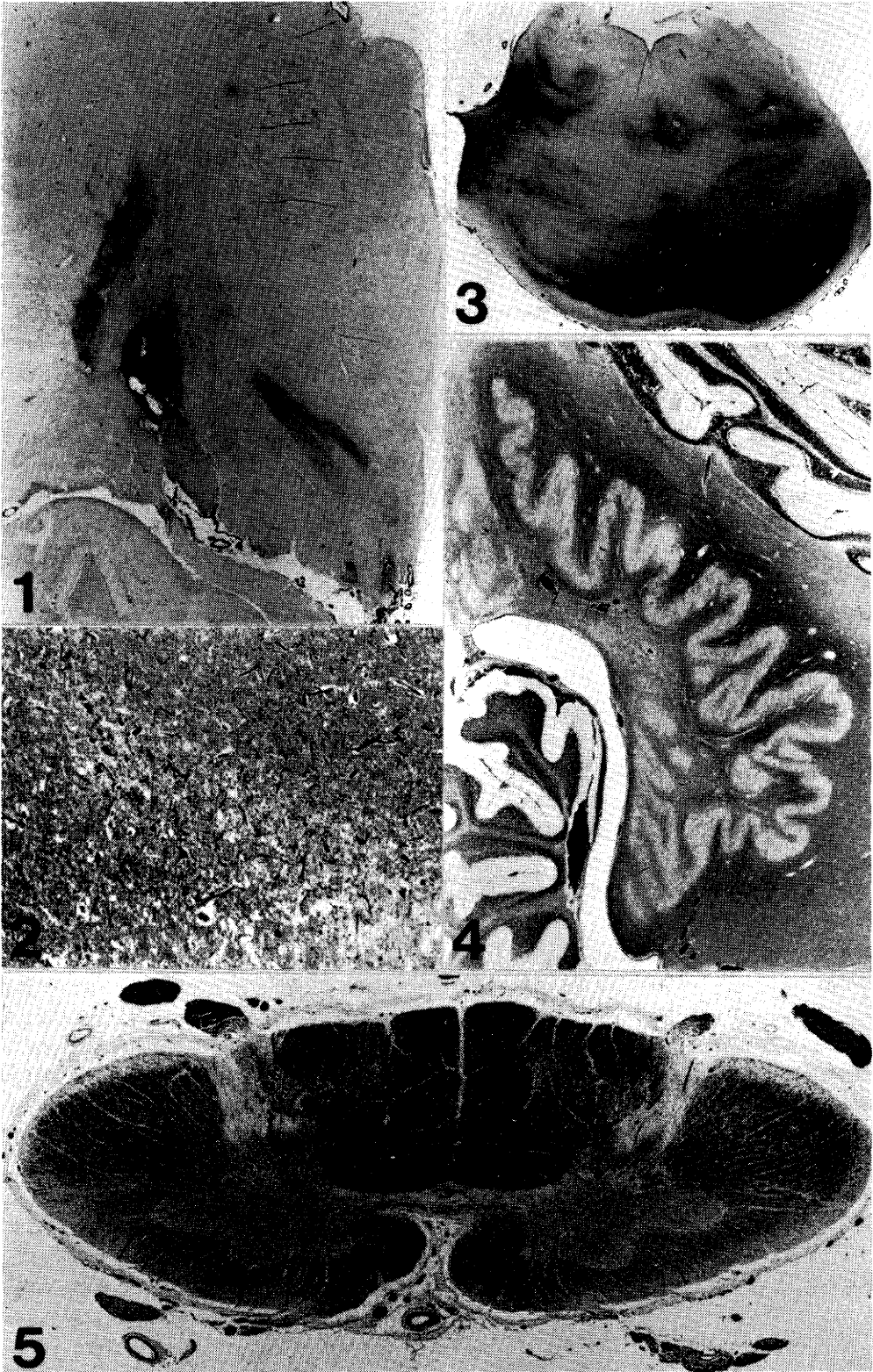
骨格筋は，上肢に軽度，下肢に軽度ないし中等度の神経原性萎縮を認め，上下肢共遠位でやや強い変化を呈している。

考 察

これまで報告された Machado-Joseph 病の剖検例^{4)~16)}。および，自験例⁸⁾の組織学的所見をみると，Machado-Joseph 病はかなり広範な病変分布を呈しながらも，侵される部と保たれる部に比較的特徴的な傾向があることに気付く。すなわち，中脳黒質，橋核，脳神経諸核，脊髄前角，クラーク柱，脊髄小脳路が中等度から高度に侵される一方，大脳皮質，視床，下オリーブ核，小脳皮質，皮質脊髄路がほぼ保たれる点が大部分の症例に共通しており，重要な所見と考えられる。さらに，歯状核，赤核系中等度から高度の変性も比較的高頻度に認められ，本質的病変の一つと思われる。淡蒼球・視床下核の変性は，sachdev ら¹⁶⁾のポルトガル系白人の2例と，Mizutani ら⁵⁾，小柳ら⁶⁾，そして自験例⁸⁾の3例に認められ，さらに後で述べる Coutinho ら¹⁷⁾の例にも視床下核の変性が認められている。全例ではないにしろ，この系統にもかなり高度の病変がみられる例があることから，この系統の変性も Machado-Joseph 病の1次病変の1つと考えたい。さらに，小柳らの例や我々の例では淡蒼球内節により高度の変性がみられる点，および，淡蒼球より視床下核に比較的高度の変性がみられる点などから，この系統では，subthalamopallidal system に優位の病変が生ずるように思われる。

線条体の変性は，Rosenberg ら¹¹⁾及び Romanul ら¹³⁾の2例で報告されている。しかし，Nielsen¹²⁾は Rosenberg らの例の線条体病変に関して批判的な見解を示し，その例は Woods and Schaumburg の例¹⁰⁾に類似していると述べている。また，Romanul らも3例中1例にしか被殻の変性を認めていない。こうしたことから，Machado-Joseph 病における線条体病変は例外的と考えた方が妥当のように思われる。

脊髄後索に関しては，記載のある10例中8例に軽度ないし中等度の変性が指摘されており，多くは，薄束に限局している。しかしながら後索の軽度の変性は，種々の変性疾患で往々にして認められる所見であり，これが Machado-Joseph 病において一次病変か否かに関しては慎重な検討が必要である。Coutinho ら¹⁷⁾は，8才で発症し7年間という急激な経過で死亡した homozygote が疑われる Machado-Joseph 病例を報告した。この例では，前述した Machado-Joseph 病例に共通した組織学的所見が認められ，さらに注目すべきは，後根，後根神経節，後索および後索核に中等度から高度の変性が指摘されている。この事は後索病変が Machado-Joseph



病の一次病変である可能性を示唆するようにも思われる。

疾病分類学上の位置付け

Machado-Joseph 病では、前述したようにかなり広範な系統に変性が生じるため、種々の変性疾患との異同が問題となる。

1) Friedrich ataxia の例の中には、脳幹、小脳、大脳にまで病変が認められる例があり¹⁸⁾、こうした例は、Machado-Joseph 病とかなり類似した病変分布を呈することになる。しかしながら、Machado-Joseph 病では、脊髄前角が高度に侵されること、皮質脊髄路が保たれる傾向にあること、後根・後索は多くの例で病変はあっても軽いことながら、両疾患は本質的に異なるものと思われる。

2) Olivopontocerebellar atrophy (OPCA) もかなり広範な病変分布を呈する¹⁹⁾が、Machado-Joseph 病では、下オリブ核、小脳皮質が保たれる傾向にあることから鑑別は容易である。

3) Machado-Joseph 病では、歯状核・赤核系に加え淡蒼球・視床下核系も侵される例があることから、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症 (DRPLA)²⁰⁾⁻²²⁾との異同が問題となる。しかし DRPLA では黒質、橋核、脊髄が概ね保たれている点に、Machado-Joseph 病と大きな相違がある。さらに DRPLA では、淡蒼球外節に病変が強い傾向があるのに対し、Machado-Joseph 病では、前述したように、淡蒼球内節に変性が優位な印象があり、淡蒼球・視床下核系の病変にも、微妙な相違があると考えられる。ただ、視床下核や淡蒼球の病変は、日本の Machado-Joseph 病に比較的多く認められる印象があり、この点で、DRPLA と何等かの共通点がある可能性は考えられよう。

4) Boller and Segarra²³⁾ や Taniguchi and Konigsmark²⁴⁾ の報告した spino-pontine degeneration (SPD) の組織学的所見は、Machado-Joseph 病の病変分布にかなり類似している。強いて相違点をあげれば、Coutinho ら¹⁷⁾も指摘しているように SPD

では黒質の変性が軽度ないし認められないこと、小脳歯状核、脊髄前角の変性が Machado-Joseph 病より軽度の傾向があることなどが言えよう。しかし、Taniguchi and Konigsmark の例は組織学的に Machado-Joseph 病と明確には区別できず、逆に Romanul らの Joseph 病例は、まさに SPD と言ってもよい所見を呈しており、両疾患の間に組織学的に明確な差を見出し難い。

しかし、SPD の剖検報告例が未だ少なく、さらに Pogacar ら²⁵⁾は SPD と OPCA を関連づけるような症例報告をもしていることから、Machado-Joseph 病と SPD は組織学上かなり近縁な疾患と思われるながらも、現時点で結論づけるのは早急と考えられ、今後症例の集積を待つて十分な検討が必要と思われる。

以上から、現時点では一応、病理組織学的に Machado-Joseph 病は既存の変性疾患とは異なった。遺伝性多系統変性症として理解しておくのが妥当と思われる。

結 語

日本人の Machado-Joseph 病の 1 剖検例を検索すると共に、これまで報告された Machado-Joseph 病の組織学的所見についても検討した。

1) Machado-Joseph 病の病理組織学的所見をまとめると、主な変性部位は、淡蒼球・視床下核系、黒質、橋核、歯状核・赤核系、脳神経及びその起始核、脊髄前角、クラーク柱、前後脊髄小脳路があげられた。

一方、大脳皮質、視床、下オリブ核、小脳皮質、皮質脊髄路は保たれる傾向にあった。

2) 視床下核・淡蒼球系の変性は Machado-Joseph 病の本質的病変の 1 つと考えられた。欧米の症例に比べ、日本の例でこの系統の変性がやや目立つ印象があり、日本の Machado-Joseph 病の特徴の 1 つである可能性も考えられた。

3) Machado-Joseph 病は、ataxo-choreoathetoid form の DRPLA と、組織学的に脊髄や黒質、橋核の変性の有無で大きく異なり、また、共通する淡蒼

Fig. 1 淡蒼球内節と外節外側部、視床下核に高度の変性とグリオーシスを認め、レンズ核束の変性を伴う。(Holzer 染色, ×3.3)

Fig. 2 黒質の神経細胞が中等度に脱落している。(HE 染色, ×40)

Fig. 3 橋核の変性とグリオーシスが認められ、中小脳脚の変性を伴う。上小脳脚、中心被蓋路、内側縦束の変性も明瞭。(Holzer 染色, ×2.8)

Fig. 4 歯状核門と小脳白質の淡明化が認められる。(Kluver-Barrera 染色, ×5.8)

Fig. 5 前及び後脊髄小脳路の変性が明瞭、皮質脊髄路、後索は保たれている。(KB 染色, ×13)

球・視床下核系病変でも違いが指摘された。従って、両疾患は疾病分類学上異なるものと思われた。

4) 組織学的に Machado-Joseph 病は SPD と類似する点が多く、両者は近縁な疾患のように思われた。しかしながら、SPD の疾病分類学上の位置づけが今だ不明確であることから Machado-Joseph 病と SPD との関連については今後の問題と思われた。

稿を終えるにあたり、市川富夫、小林一雄の両氏には標本作製で、関本里美、村山佳代子、棚橋靖子の諸氏には写真・タイプなどで御協力を戴きました。深く感謝致します。

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) Heaton, F.B., Brust, J.C.M., Kerr, D.L., Resor, S. and Penn, A.: Presumably Azorean disease in a presumably non-Portuguese family. *Neurology*, **30**: 1084~1089, 1980.
- 3) Lima, L. and Coutinho, P.: Clinical criteria for diagnosis of Machado-Joseph disease: Report of a non-Azorean Portuguese family. *Neurology*, **30**: 319~322, 1980.
- 4) Sakai, T., Ohta, M. and Ishino, H.: Joseph disease in a non-Portuguese family. *Neurology (Ny)*, **33**: 74~80, 1983.
- 5) 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 neuropathology*, **2**: 147~155, 1983.
- 6) 小柳新策, 若林允甫, 関谷伸一, 五十嵐善男, 林茂信: Joseph 病型を示した脊髄小脳変性の1剖検例. 第26回日本神経病理学会総会学術研究会(岡山), 1985.
- 7) 湯浅龍彦, 大浜栄作, 原山壽実, 山田光則, 川瀬康裕, 若林允甫, 瀧美哲至, 宮武正: Joseph 病の1家系. *神経進歩*, **29**: 516~526, 1985.
- 8) 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.
- 9) Woods, B.T. and Schaumburg, H.H.: Nigro-spino-dentatal degeneration with nuclear ophthalmoplegia. A unique and partially treatable clinico-pathological entity. *J. Neurol Sci.*, **17**: 149~166, 1972.
- 10) Woods, B.T. and Schaumburg, H.H.: Nigro-spinodentatal 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.
- 11) 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. *Neurolog (Minneapolis)*, **26**: 703~714, 1976.
- 12) Nielsen, S.L.: Striatonigral degeneration disputed in familial disorder. (letter to editor). *Neurology (Minneapolis)*, **27**: 306, 1977.
- 13) 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.
- 14) 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.
- 15) Rosenberg, R.N., Thomas, L., Baskin, F., Kirkpatrick, J., Bay, C. and Nyhan, W.L.: Joseph disease: Protein patterns in fibroblasts and brain *Neurology (Ny)*, **29**: 917~926, 1979.
- 16) Sachdev, H.S., Forno, L.S. and Kane, C.A.: Joseph disease: A multisystem degenerative disorder of the nervous system. *Neurology (Ny)*, **32**: 192~195, 1982.
- 17) Coutinho, P., Guimaraes, A. and Scaravilli, F.: The pathology of Machado-Joseph disease. *Acta Neuropathol*, **58**: 48~54, 1982.
- 18) Oppenheimer, D.R.: Brain lesions in Friedreich's ataxia. *Canadian Journal of Neuro-*

- logical Science, 6: 173~176, 1979.
- 19) Konigsmark, B.W. and Weiner, L.P.: The olivopontocerebellar atrophies: A review. *Medicine*, 49: 227~241, 1970.
- 20) Smith, J.K., Gonda, V.E. and Malamud, N.: Unusual form of cerebellar ataxia. Combined dentatorubral and pallido-Luysian degeneration. *Neurology*, 8: 205~209, 1958.
- 21) Smith J.K.: Dentatorubropallidoluysian atrophy. In *Handbook of Clinical Neurology*, Vol. 21, chap. 27, ed by Vinken, P.J., Bruyn, G.W. and De Jong, J.M.B.V., p. 519~534, North-Holland (Amsterdam), 1975.
- 22) 前原勝矢, 飯塚礼二, 平山恵造: 齒状核淡蒼球ルイ体萎縮症 (Dentatorubropallidoluysian Atrophy) の臨床病理学的研究(2) — 神経病理学的考察一. *神経進歩*, 26: 1173~1189, 1982.
- 23) Boller, F. and Segarra, J.M.: Spino-pontine degeneration. *Europ. Neurol.*, 2: 356~373, 1969.
- 24) Taniguchi, R. and Konigsmark, B.W.: Dominant spino-pontine atrophy. Report of a family through three generations. *Brain*, 94: 349~358, 1971.
- 25) Pogacar, S., Ambler, M., Conklin, W.J., O'Neil, W.A. and Lee, H.Y.: Dominant spinopontine atrophy. Report of two additional members of family W. *Arch. Neurol.*, 35: 156~162, 1978.
- 司会 どうも有難うございました。引き続き、若林先生をお願いします。

3) ジョセフ病型を示した脊髄小脳変性症の2剖検例

国立犀潟療養所 若林 允甫
東京都精神医学総合研究所 小柳 新策

The autopsy cases of spino-cerebellar degeneration of Joseph type

Masatoshi WAKABAYASHI
National Saigata Sanatorium

Shinsaku OYANAGI
Psychiatric Research Institute of Tokvo

Here, we present two autopsy cases, first of which was clinically similar to Machado-Joseph disease, and the second one, her neuropathological findings were almost the same to the first case.

In the first case, her disease began as Marie's ataxia at age 17. Then, extrapyramidal signs, external ophthalmoplegia, symptoms of secondary motor neuron impairment and autonomic nerve disturbance developed gradually. She died of pneumonia at age 35.

Reprint requests to: Masatoshi
Wakabayashi, National Saigata
Sanatorium Osgata-machi, 949-31
JAPAN

別刷請求先: 〒949-31 新潟県中頸城郡大潟町犀潟
国立犀潟療養所 若林 允甫