

- 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.: Dentatorubropallidolusian 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 (Dentatorubropallidolusian Atrophy) の臨床病理学的研究(2) — 神経病理学的考察 —. *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

In the second case, her unsteady gait began early in her life and became getting worse. Then, superficial and deep sensory impairment, secondary motor nerve impairment, and external ophthalmoplegia developed gradually. She died at age 69.

Neuropathological findings of these two cases were almost the same, which were summarized as below:

- 1) Subthalamo-pallidal and Pallido-nigral system,
- 2) Dentato-rubral system,
- 3) Ponto-cerebellar system,
- 4) Cranial nerve nuclei,
- 5) Spinal cord (spino-cerebellar tract, posterior funiculus, lateral pyramidal tract, posterior funiculus, lateral pyramidal tract, anterior horn, Clarch's column, and only in the first case, intermedio-lateral column).

With regard to the distribution of the degenerative lesion, the present cases have a great similarity to Friedreich's ataxia, but the lesions outside spinal cord are far severe. So, we can not classify the present cases into any of known disorders, and expect these types of spino-cerebellar degeneration to be established as a unique system degenerative disease of the central nervous system.

Key Words: Joseph disease, Autosomal dominant ataxia, Multisystemic degeneration.

ジョセフ病, 優性遺伝性失調症, 多系索性症.

多彩な神経症状を呈する遺伝性失調症が Machado, Joseph 病として報告されて以来, 黒人例や本邦でも類似の症例が報告されている。

著者らは, マリー病の形で発症し, 臨床的にジョセフ病と考えられた一例を剖検し, また神経病理学的にこれと酷似した変性病変分布を示した別家系の一例を経験した。まず夫々の臨床経過, 特徴を紹介し, 次に非常に良く似た病理所見を示す。

臨床所見

症例1: 母, 伯母, 祖父に錐体外路症状はないが, 歩行障害がある。17才時, 歩行不安定で発症, 20才時, 言語障害も加わり新大神経内科を受診しマリー病と診断された。25才頃, 歩行困難, 29才頃から発声発語困難が加わり, 座位保持も困難となり, 30才時, 当療養所に入院した。

入院時, 水平性注視眼振, 上方視制限あり異常に力んだ声で発語は「アー」音のみ, 深部反射亢進し Hoffman 反射陽性だが, バビンスキー反射は陰性, 四肢遠位部に筋萎縮を認め立位不能, H-K は hypermetric, 左上肢に dystonic posture を認めた。筋電図は神経原性変化, 伝導速度遅延あり, 脳波正常, CT は脳室拡大, 前頭葉・小脳・脳幹部萎縮を認めた。入院後, 症状は進行

性に悪化, 54年末頸部ミオクローヌ様不随意運動, 舌・頸部筋萎縮, 四肢筋に fasciculation も出現, 四肢・顔面の dystonia, 運動時 dyskinesia/choreoathetosis もみられるようになり, 58年には眼球運動全方向制限, 起立性低血圧, 排尿障害も出現, 嚥下障害も加わり, 呼吸困難のため18年の経過で死亡。

症例2: 祖母に類似の病態があったらしいとのことだが血縁者がなく詳細は不明でこの家系は本例で途絶えたという。現病歴では, 若い頃から体が弱く歩行異常があったらしいとのこと, 昭和26年頃から目付きがおかしくなり, 30年頃から転びやすくなり46年には失調性歩行, 眼振, 深部反射消失, 書字の乱れを指摘され48年四肢のシビレ, 50年には攔り立ち困難で著しい言語障害も加わり51年には座位保持も困難となり52年に入院した。

入院時神経学的には軽度の外斜視, 右方・上方視制限, 水平性注視眼振, 言語は ataxic, dysarthric. 深部反射全て消失, 両側バビンスキー反射陽性, 変換運動, 指鼻試験, 踵・膝試験等中等度失調性, 四肢筋トーマスは著しく低下, 筋力はほぼ正常, 表在知覚は異常ないが, 深部知覚は高度に障害されていた。IQ は正常下限, 脳波は基礎律動がやや不規則だが発作波はない。筋電図は diffuse に, neurogenic, 末梢神経伝導速度は正常下限であった。入院後間もなくから表在知覚は急激に鈍麻,

深部痛覚も低下52年秋から上肢に myoclonus 様不随意運動を認め尿失禁もみられるようになり54年には筋力低下のため立てなくなり55年には下半身表在知覚脱失の状態、眼球運動制限も徐々に強くなり同年末には眼球は全方向、殆ど動かなくなった。56年には発声可能だが発語がなくなり舌萎縮もみられ58年には oral dyskinesia, brephalospasm を認め、全体に hypotonic なままで臥床時に上肢に dystonic posture を認めた。伝導速度も下肢では導出不能となった。60年になり突然腹水出現、利尿剤使用後血清ナトリウムが著しく低下し全身けいれんを頻発しその後も myoclonus 様不随意運動が止まらず、全経過約35年で死亡した。

以上2例の臨床症状をまとめると、第1例はマリー病の形で発症し2次 motor neuron の障害、進行性外眼筋まひ、錐体外路症状が加わり自律神経障害を伴って18年の経過で死亡しているが、これらの症状の組合わせは、Coutinho らのジョセフ病第1型とってさしつかえない。自律神経症状についてはポルトガル系のジョセフ病ではあまり記載がないが、OPCA など比較的広い範囲に及ぶ系統変性疾患ではめづらしい症状ではなく、ジョセフ病を否定する根拠にはならない。第2例では深部知覚、表在知覚の障害が強く、深部反射消失があり atypical な点もあるがフリードライヒ病と分類するのが妥当ではないかと考えられ、ジョセフ病としては第3型に motor polyneuropathy の形もあるが本例のような強い知覚障害の記載はなく、末期になって見られた外眼筋まひと、ミオクローヌ様不随意運動からジョセフ病も可能性があるかもしれない、という程度のものである。

病理所見

臨床的にこれだけ大きな違いがあるにもかかわらず、神経病理学的所見は2例に於いて非常によく似ているので、ここでは臨床的にジョセフ病と考えられた第1例を中心に示す。

脳重は1,200g。左半球と脊髄を検索した。外表からは小脳と橋底部に著しい萎縮がみられ、第4脳室は拡大していた。また脊髄は全長に渡っていた。脳幹部の剖面では黒質に著しい脱色がみられ、また橋では中小脳脚を含めた橋底部に著しい萎縮が見られるとともに、被蓋部にも萎縮がみられた。橋では横走繊維、中小脳脚に脱落がみられ、また顕微鏡的には橋核にも著しい膠症を伴った変性がみられた。また被蓋部では、上小脳脚の萎縮がみられた。

小脳では半球白質に著しい萎縮がみられ、また歯状核

門にも強い萎縮が見られた。歯状核には著しい神経細胞の脱落がみられ、残った神経細胞にもいわゆるグルモース変性が見られた。一方、下オリーブ核では、グリオーシスは著しいものの、神経細胞はよく保存され、小脳ブルキニエ細胞も比較的良く保存されていた。

脊髄では、前・後脊髄小脳路、後索に強い変性が見られ、腰髄では側錐体路にも変性がみられた。顕微鏡的には、クラーク柱、中間質外側核で神経細胞は殆ど脱落し、また前角細胞の大部分も脱落していた。

脳幹部では黒質で著しいメラニン細胞の脱落がみられた。

動眼神経核では Edinger-Westphal 核は比較的残っていたが主核は殆ど脱落し、滑車神経核もほぼ完全に脱落していた。

また、内側および外側前庭神経核、MLF, lemniscus medialis にも変性がみられた。

大脳では、淡蒼球の特に内節に著しい変性と同時にルイ体にも著しい神経細胞の脱落とグリオーシスを伴った変性がみられた。

大脳皮質では前頭葉全体に膠細胞がやや増加しており、また海馬から側頭回にかけて軽度の虚血性変化を示す神経細胞が散在性に見られる以外に目立った変化はなく半卵円中心にも変化はなかった。以上の病理学的変化をまとめると subthalamo-pallidal system, pallido-nigral system, dentato-rubral system, cranial nerve nuclei & MLF, ponto-cerebellar system, spinal cord, の広い範囲にわたる変性病変がみられ、脊髄では脊髄小脳路、後索、側錐体路、前角、クラーク柱と第1例では intermediolateral column にも変性があつたが、第2例ではこの変化がなかった点が唯一の違いであった。

考 察

臨床的には顔面、四肢の不随意運動がかなり特徴的といえるが、平山らの DRPLA におけるそれと必ずしも異質のものではない。末期にはほぼ完全な外眼筋まひとなる点も診断の助けにはなるがジョセフ病の確実な臨床診断は詳細な家系調査が不可欠である。そのなかで湯浅らが示したような、典型例があれば別だがそれでも臨床的な確定診断は実際には、非常に困難であるといわざるを得ない。

そもそもジョセフ病とは1976年に Rosenberg らが、Azores 諸島出身のアメリカ移民の家系に見出だした優性遺伝型小脳失調症の特殊な形につけた呼称だが、現在

まで8例の解剖例がある。しかし全例に共通してみられるのは黒質の変性のみでそのほかの部分については各例によって異なり、Sachdev は “Multisystem degeneration especially affecting spinocerebellar tracts and substantia nigra” とまとめているが、全例を通じての中核的変性部位は必ずしも明らかでない。従って病理学的に今回の2例がジョセフ病といえるかどうかを論ずることは困難と思われるので、ジョセフ病に拘らずに、既知の多系統変性疾患との比較で論じてみる。この様な疾患では、OPCA と線条体黒質変性症の合併例 (OPCA-SND), dentato-rubro-pallido-luysian atrophy (DRPLA), フリードライヒ病があげられる。OPCA+SND との比較では本例ではオリブ核が保たれている点、また線条体には変化がない点でこれは区別できる。DRPLA に関してはこの疾患では普通見られない黒質と脊髄の強い変性を伴っている点、単純にこれに属させることもできない。一方フリードライヒ病では、Oppenheimer によれば脳内には、dentato-rubral system, pallidoluysian system, chiasma 等にも高頻度に変性がみられるとしており、黒質に変性の記載された報告もあり、このような例は本例に非常に良く似ているといえる。しかしながら本例の場合、脊髄以外の病変はフリードライヒ病の場合と異なり随伴病変ではなく、脊髄病変と並んで主病変の一部を担うものであり、フリードライヒ病圏の疾患とすることにも抵抗がある。

従って本例は従来確立している変性疾患にみられないような広範囲の特異な組合わせの病変分布を示していると考えられる。先に発表された湯浅らの例もほぼ同一と言え、1983年、水谷らも同じような症例を報告しており、これらの積重ねにより特異な変性疾患として確立される可能性があると考えられる。

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 (Minneapolis)*, 22: 49~55, 1972.
- 2) Rosenberg, R.N., Nyhan, W.L., Bay, C. and Shore, P.: Autosomal dominant striatonigral degeneration. A clinical, pathological and biochemical study of a new genetic disorder. *Neurology (Minneapolis)*, 26: 703~714, 1976.
- 3) Heaton, E.B., Brust, J.C.M., Kerr, D.L., Resor, S. and Penn, A.: Presumably Azorean disease in a presumably non-Portuguese family. *Neurology (Minneapolis)*, 30: 1048~1089, 1980.
- 4) Sakai, I., Ohta, M. and Ishino, H.: Joseph disease in a non-Portuguese family. *Neurology (NY)*, 33: 74~80, 1983.
- 5) 湯浅龍彦, 大浜栄作, 原山専実, 山本光則, 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) Coutinho, P. and Andrade, C.: Autosomal dominant system degeneration in Portuguese families of the Azores Islands. A new genetic disorders involving cerebellar, pyramidal, extrapyramidal and spinal cord motor functions. *Neurology (Minneapolis)*, 28: 703~709, 1978.
- 7) 平山恵造, 飯塚礼二, 前原勝矢, 渡辺敏也: 齒状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症の臨床病理学的研究 (1) —臨床病理と症候分析—, *神経進歩*, 25: 725~736, 1981.
- 8) 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.
- 9) Oppenheimer, D.R.: Brain lesion in Friedreich's ataxia. *Can. J. Neurol. Sci.*, 6: 173~176, 1979.
- 10) Mizutani, I., Oda, M., Abe, H., Fukuda, S., Oikawa, H. and Kosaka, K.: Hereditary multisystemic degeneration with unusual combination of cerebellar, dentato-rubral and nigro-subthalamo-pallidal degenerations. *Clin. Neuropath.*, 2: 147~155, 1983.

司会 どうも有難うございました。ではまず Joseph 病について、一通り discussion しておきたいと思いますが、まず演者の中で討論を、湯浅先生からどうぞ。

湯浅 若林先生。ちょっと教えていただきたいのですが、第2例目のフリードライヒとおっしゃったものは、特有の足の変形がありましたでしょうか。(若林先生、首振り否定する。)

それから、先生のお考えを聞きたいのですけれど、第2例目は、DRPLA との区別をどうお考えでしょうか。

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えます。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す、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犀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