

く引き出せないという記憶障害を呈します。ゆっくり時間をかけてやれば、ある程度思い出します。ハンチントン舞蹈病なんかの痴呆と同じように、DRPLAの場合、痴呆は皮質下型痴呆です。DRPLAでは、その病変分布は皮質下構造ですし、臨床的な痴呆の型と一致していると私は思います。

司会 どうも有難うございました。はい。

川瀬 内藤先生にお聞きしたいのですけど、白川先生が、やはり外来でミオクローヌスてんかんと診断されていた方が、非常にうちの科で多くて、家系的に優性遺伝の形をとっているのですが、症状が非常に軽くて、高齢になってもただ手のミオクローヌスだけで、ごく軽度の失調がある人もあれば、無い人もある。軽度の精神症状が、ある人もあれば無い人もある。一応脳波は皆異常ですし、だいたい意識消失発作やけいれん発作は伴っているのですけど、EMGとか誘発電位では、progressive myoclonus epilepsy というような所見はあるのですけどCTのそういう所見もあまりないですし、今言ったようなア

テトーゼとか失調が無い例が非常に多いのですが、こういうものをどういう風に考えたらいいか、一つお聞かせ下さい。

内藤 そういう家系があることは確かです。ただ僕らも、進行して死亡し、剖検になる例があると思ひ追いかけた家系があるのですが、ミオクローヌスてんかんの典型例は出てこない。どちらかといえば非進行性で、そういうことからすると、昔、本態性振戦あるいは本態性ミオクローヌスと、てんかん発作とを合併する一家系とか、そういった報告があったわけですが、どうもDRPLAとは違う疾患ではないかと思ひます。どこへ位置付けてよいかわからないという家系が確かにあります。寺泊病院の長谷川先生が、去年てんかん学会でそのような2家系を報告されておりますし、そういうのがあることは間違いないと思ひます。

司会 どうも難うございました。時間が無いので次に移らせていただきます。ミオクローヌスてんかんの特殊な型ということで、武田先生お願いします。

6) ミオクローヌスてんかん安楽型

新潟大学脳研究所 実験神経病理学部門 武田 茂樹・高橋 均
大浜 栄作・生田 房弘
新潟大学医学部 精神医学教室 内藤 明彦・有田 忠司

Myoclonus epilepsy, Anraku type

Shigeki TAKEDA, Hitoshi TAKAHASHI, Eisaku OHAMA
and Fusahiro IKUTA

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

Haruhiko NAITO and Tadashi ARITA
*Department of Psychiatry, Niigata University
School of Medicine*

Myoclonus epilepsy is neuropathologically classified into 3 major groups; Lafora body type, lipid storage type, and degenerative type. Anraku et al. (1966) made a brief description

Reprint requests to: Shigeki Takeda,
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 実験神経病理学部門
武田 茂樹

of 3 cases with brown pigments in some CNS regions as "a special type of myoclonus epilepsy?". However, no such cases have been reported thereafter. We reported another case with such histological findings and described new findings.

A 20-year-old woman without hereditary factors, suffered from progressive ataxic gait. Myoclonus, trunkal ataxia and dementia appeared and progressed gradually. Polyspike and wave complex were recorded in EEG. She died at the age of 28.

Postmortem examination revealed severe loss of Purkinje cells and granule cells with gliosis. Globus pallidus, subthalamus, dentate and red nuclei, and pontine tegmentum showed neuronal loss and gliosis. Pontine nuclei were well preserved. Cerebral cortex also revealed mild but diffuse neuronal loss. In addition to these lesions, many autofluorescent pigments, positively stained with Fontana-Masson silver method, were present in the I to IIIrd layer of the cerebral cortex, Purkinje cell layer, globus pallidus and substantia nigra. The number of the pigments was not correlated with neuronal loss or gliosis. In the white matter, peripheral nerves, and general visceral organs, the pigment was not observed. Ultrastructurally, the pigments were localized in astrocytes, and similar to the lipofuscin or stored substance observed in the ceroidlipofuscinosis.

Our case and 3 cases previously reported strongly suggest that there is a particular subgroup in the myoclonus epilepsy, which is characterized by presence of brown pigment and degeneration of cerebellar cortex.

Key words: myoclonus epilepsy Anraku type, brown pigment, degeneration of cerebellar cortex, ミオクロヌスてんかん安楽型、褐色顆粒、小脳皮質変性

ミオクロヌスてんかん症候群は、神経病理学的に、Lafora 小体の出現により特徴づけられる Lafora 小体型、familial amaurotic idiocy や他の lipidosis などを主体とする lipid inclusion type、神経細胞内に Lafora 小体や脂質蓄積などの変化を認めない変性型、の3つの型に大別されている⁸⁾。変性型に包括される症例群の示す病変分布は多彩であり、殆ど病変を認め得ない例⁴⁾や、優性遺伝型式をとり、dentatorubro-pallidoluysian (DRPL) 病変を伴うもの¹²⁾⁻¹⁹⁾など種々である。

一方、1966年、安楽らは、これら3つの type と異なり、大脳皮質や小脳 Purkinje 細胞層など、一定の部位に局限して、多数の褐色顆粒を認めたミオクロヌスてんかんの3剖検例を報告し、特殊型の存在を示唆した¹⁾。しかしながら、その後20年間同様の症例の報告はなく、病変分布や、褐色顆粒の性状についての詳細は不明のまま今日に至っている。

我々は、これらと同質の病変を示すと思われる1例を経験した¹⁰⁾ので、臨床所見と病理形態学的所見について記載し、ついで、安楽らの例も含めてこれら症例群の位置づけについて考察する。

I. 自 験 例

病歴：死亡時28才女性。家系に精神神経疾患を認めない。20才（昭和51年1月）ごろから両上下肢の脱力発作が出現するようになった。やがて、小脳性と考えられる失調性歩行も発現し、徐々に悪化したため、同年11月、某大学神経内科を受診。脳波異常を指摘され、てんかんとして治療を受けた。その後痙攣と意識消失を伴うてんかん発作が出現。また、失調性歩行は進行性で、言語障害も出現するようになった。24才（昭和55年6月）、新潟大学精神科を受診。ミオクロヌスてんかンを疑われ、25才（昭和56年7月）、同科入院。舌 tremor, trunkal ataxia, dysphagia, 上・下肢の action-myoclonus が認められ、歩行はほぼ不能であった。また、知能低下があり、IQ は50。肝生検にて Lafora 小体は認めず、また、末梢リンパ球の空胞化も認められなかった。

その後、全身状態は徐々に悪化。尿路感染、肺炎をくりかえし、痙攣も頻発。脳波上、polyspike and wave complex が多発するようになった。昭和59年6月ミオクロヌス発作が持続し、同年7月1日気管支肺炎のため永眠された。全経過8年6カ月。

病理形態学的所見 [N 22 (84)] :

一般内臓器所見：両肺に高度の気管支肺炎を認める。腎臓には軽い慢性腎盂腎炎を認める。脾臓など網内系組織を含め異常物質の蓄積はない。

神経系所見：新鮮時脳重 1,370g. 病変分布と強さを Fig. 1 に示した。淡蒼球特にその外節 (Fig. 2), 視床下核, 齒状核, 赤核, 脳幹被蓋部などに, 種々の程度の神経細胞の脱落と gliosis を認める。更に, 小脳は, 肉眼的に著明に萎縮しており (Fig. 3), 組織学的に Purkinje 細胞と顆粒細胞の強い脱落と gliosis を認める (Fig. 4). Purkinje 細胞の脱落は虫部では, declive, folium, tuber で高度で, 特に declive, folium では程度が強い。半球では quadangular

lobule, biventer lobule で極めて高度で, 残存する Purkinje 細胞は少数認められるにすぎない。Fig. 1 の小脳皮質病変は, Purkinje 細胞の脱落について図示した。顆粒細胞の脱落と gliosis も半球で強く, 特に quadangular lobule で, 更に深部小葉で著明である。

また, 後索核, 前庭神経核, 脊髄などにも, 種々の程度の神経細胞脱落と, gliosis を認める (Fig. 1)。

褐色顆粒：本例に特徴的であったこの顆粒は HE 染色では, 種々の大きさの褐色の顆粒として, 主に neuropil に, 一部は astrocyte の突起や胞体に一致して認められる。Table 1 にその分布を多い順に示す。この顆粒は小脳 Purkinje 細胞層, 大脳皮質に最も多く, かつ粗大である。大脳皮質では, 前頭葉から後頭葉にいたるまで

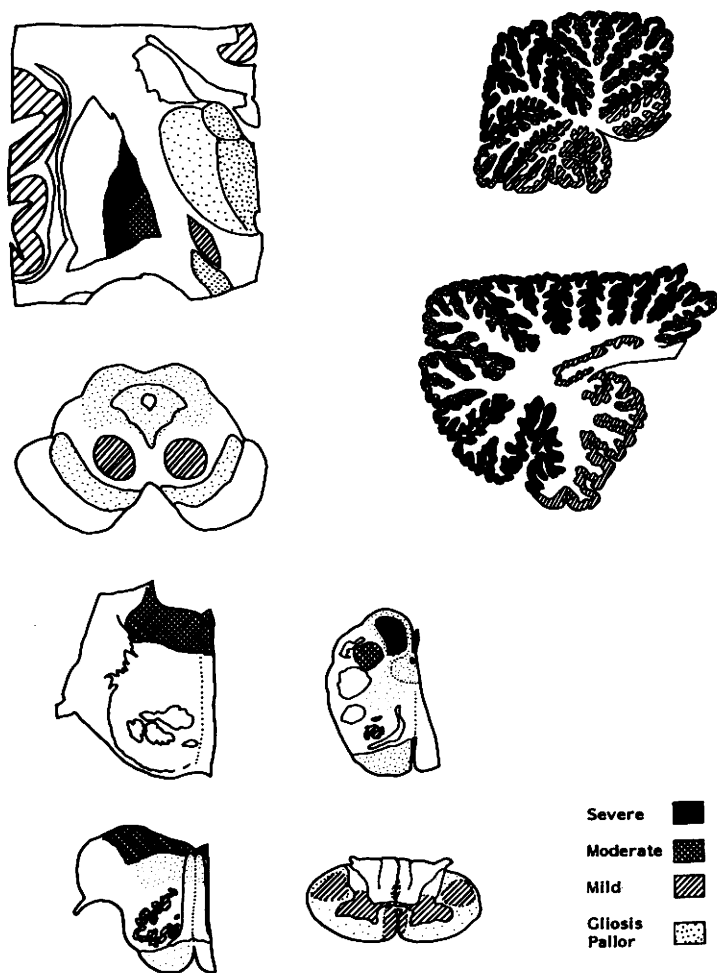


Fig. 1 Diagrammatic representation of the distribution of lesions

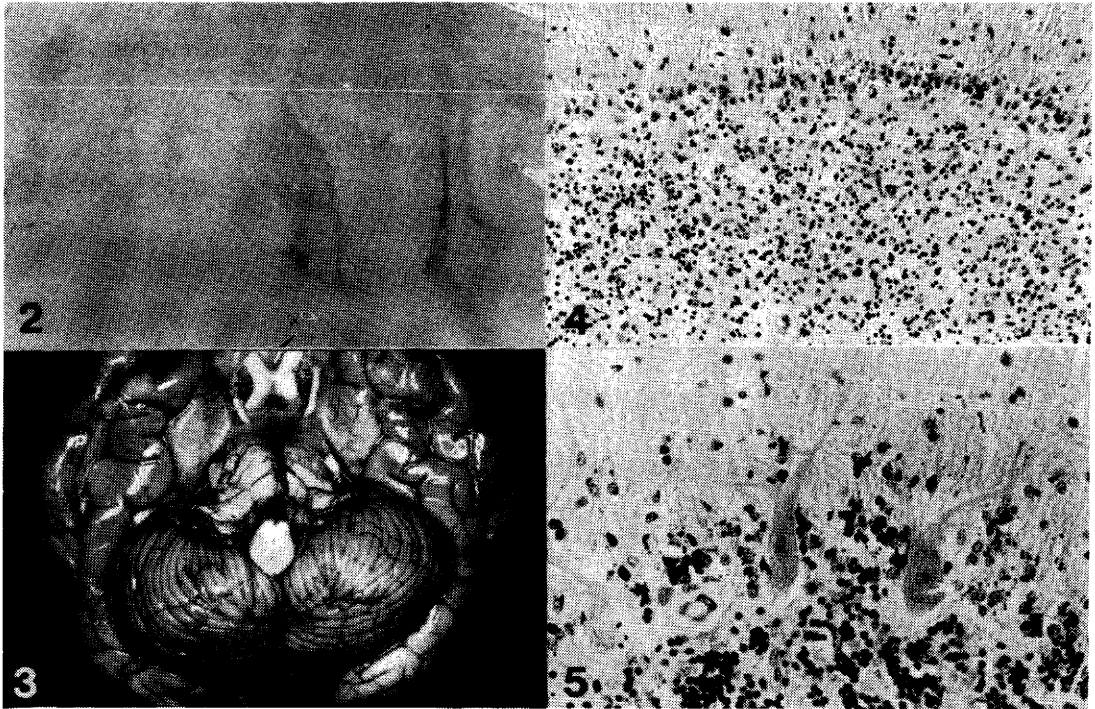


Fig. 2 Globus pallidus shows neuronal loss and gliosis, more marked in the outer segment. Holzer stain

Fig. 3 Marked atrophy of the cerebellum.

Fig. 4 Marked loss of Purkinje cells and proliferation of Bergmann's glia are seen in the cerebellar cortex. Loss of granule cells and gliosis are also seen. H.E. stain $\times 100$

Fig. 5 The granules are positive by Fontana-Masson silver stain. Purkinje cell layer $\times 200$

Table. 1 Distribution of the brown pigment

Cerebellar cortex (Purkinje cell layer)
Cerebral cortex (I, II, III layer)
Globus pallidus, Substantia nigra
Putamen, Caudate nucleus, Choroid plexus, Ependymal cell
Amygdaloid nucleus, Anterior hypothalamus, Septal nucleus, Dentate nucleus, Olfactory bulb

Table. 2 Histochemistry of the Pigments

Method	Result
HE	brown
KB	dark green
Metachromasia	—
Fontana-Masson silver	+
Sudan black B	— ¹⁾
Sudan III	—
PAS	— ²⁾
Ninhydrin-Shiff	—
Fe	—
Autofluorescence	+ (yellow)
Birefringence	—

¹⁾ — ~ + in Purkinje cell layer

²⁾ + in Purkinje cell layer, but α -amylase dose not eliminate

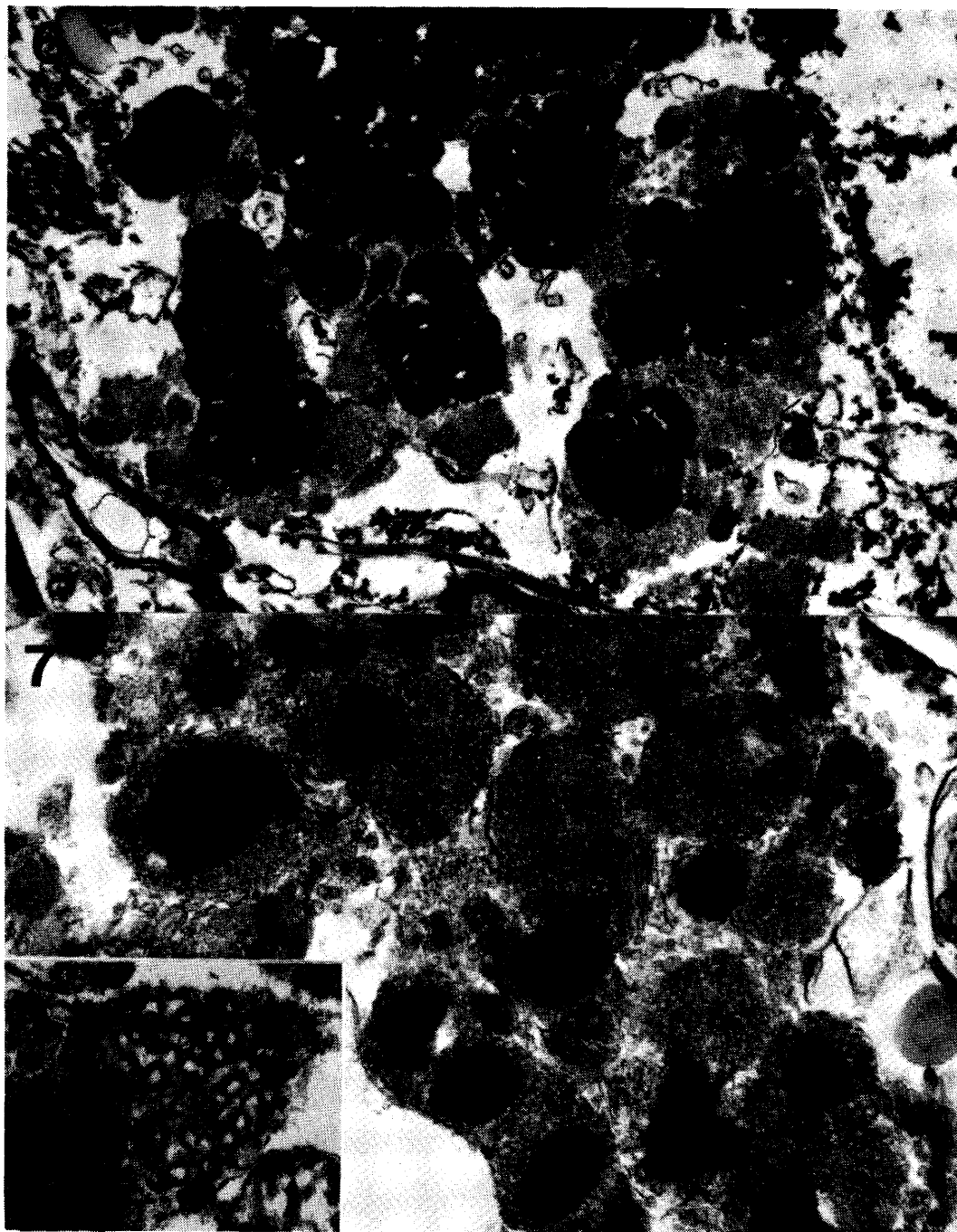


Fig. 6 Pigments, various electron dense materials, are located in the astrocyte. Cerebellar cortex. $\times 24,000$

Fig. 7 Medium dense material is fine granular and partly vesicular. Very dense lamellar or lattice patterns are observed in association with medium dense fine granular materials. Cerebral cortex. $\times 58,000$

Insert: A few curvilinear bodies are observed. Cerebellar cortex $\times 63,000$

I, II層に多く分布し、一部III層にまで認める。顆粒の数は、神経細胞脱落の程度や gliosis の強さと相関しない。また、choroid plexus や ependymal cell にも認められた。しかし、白質や末梢神経系、網内系を含めた一般内臓器には、認められなかった。

組織化学的検索 (Table 2) では、黄色の自家蛍光を有し、メラニンを染色する Fontana-Masson 染色陽性 (Fig. 5) であるが、sudan black B や PAS 染色で一部陽性を示すなど、メラニンにない性質も有している。

電顕的にはこの顆粒は脳実質内では astrocyte の胞体と突起内に局在し、神経細胞胞体内、神経突起内には認められなかった。その微細構造は、種々の電子密度を有する物質よりなり、それらが集塊をなしている (Fig. 6)。強拡大では、中等度の電子密度を有する部では、fine granular、一部 vesicular な構造を有し、その中に electron dense な laminar、又は lattice pattern あるいは fingerprint pattern を示す構造が認められ、それらが相互に移行している像も認める (Fig. 7)。少数ながら lipid droplet も認められる。また、中等度の電子密度を有する部に連続して、curvilinear pattern が認められた (Fig. 7 insert)。

II. 安楽らの3例¹⁾

臨床的事項：3例とも男性で、臨床診断はいずれもミオクロースてんかんであった。2例は兄弟例、1例は、姉が同様疾患で死亡しているなど、家族内発症を認め、遺伝負因を強く疑わせる。初発年齢は11才、13才、17才と、すべて10才代で、死亡までの全経過は5年から10年であった。いずれも痙攣発作、ミオクロース、言語障害、企図振戦、変換運動不能、歩行障害などを認める。また2例に明らかな痴呆を認める。脳波では3例とも polyspike & wave complex は認められなかった。

病理形態学的所見：神経細胞内に Lafora 小体や、異常な脂質蓄積等はみられない。小脳歯状核神経細胞に軽度の萎縮や脱落を認める他、3例とも明らかな神経細胞の脱落や gliosis を中枢神経系のいずれの部位にも認めないと記載されている。しかし彼らの論文の写真で見る限り、Purkinje 細胞は強い脱落を示している。

3例に共通して、大脳皮質表層部、小脳 Purkinje 細胞層、淡蒼球、黒質に、多数の大小種々の不定形の褐色顆粒が存在している。組織化学的に Fontana-Masson 染色で強陽性、酸化剤による漂白がほとんど不可能。PAS, Sudan Black B では Purkinje 細胞層の顆粒で一部陽性である。Ninhydrin-Schiff,

Alloxan-Schiff は弱陽性である。鉄反応は陰性であった。以上の所見から、彼らは、この顆粒は、メラニン、ヘモシデリン、リポフスチンなどとは異なり、蛋白を含む嗜銀性物質で、その一部はリポ蛋白を含む物質であろうと考えた。

III. 自験例と安楽らの3例のまとめ

臨床診断はいずれもミオクロースてんかんであった。初発年齢は11才から20才、平均 15.3 ± 4 才で、比較的若く、全経過は10年以内、平均 7.1 ± 2.5 年である。死亡年齢は18才から28才、平均 22.5 ± 4.1 才である。安楽らの3例は、いずれも遺伝負因を強く疑わせるが、我々の症例では、家族内発症は、調べ得たかぎり、確認されていない。臨床症状は、我々の症例では早期より小脳性と考えられる進行性の失調性歩行が出現しているが、これ以外には DRPL 病変を中核とする優性遺伝型ミオクロースてんかんに比し、特に目立った特徴を有さない。安楽らの第1例は痴呆が明らかではない。また、彼らは3例ともに脳波上 polyspike & wave complex が認められなかった点に注目している。

病理形態学的に我々の症例は Fig. 1 に示すように、広範な部位に神経細胞の脱落と gliosis を認める。これに対し、安楽らの報告では、病変分布についての記載が乏しく、わずかに小脳歯状核に軽い神経細胞の脱落と、gliosis を認める他著変なしと報告されている¹⁾。しかし彼らの3例中2例にも、本例と同様、明らかに Purkinje 細胞の強い脱落が認められる²⁾。

褐色顆粒の出現は、これら4例で共通して認められた特徴ある所見であり、その分布も一致している。しかし、我々の症例では、表1に示すように、より、広範に認められた。安楽らの報告に一般内臓器所見の記載はないが、我々の症例では、この顆粒は、網内系を含め、一般内臓器には認められなかった。顆粒の性状について、安楽らは、嗜銀性を有し一部で脂質の存在を認める蛋白であろうと結論づけた。我々の症例に於ける組織化学的検索の結果は、彼らとはほぼ同様であった。しかしながら黄色の自家蛍光を有すること、及び電顕所見は、通常の lipofuscin^{5) 6) 10)}、あるいは、ceroid-lipofuscinosis の際にみられる神経細胞内蓄積物質の示す微細構造¹⁰⁾に、より類似していると考えられることより、我々は、この顆粒の出現は astrocyte や、choroid plexus などにおける何らかの脂質代謝障害を示していると考えている。

IV. ミオクロースてんかん安楽型の位置付け

先に示したように、これら4例とも初発年齢が比較的若いことや、経過も比較的早いことなどの特徴を有するものの、臨床所見のみから、これら症例群を従来の変性型ミオクロースてんかんから区分することは、現在のところ困難と思われる。

しかしながら、これらにみられる病変分布は、我々の例でみるかぎり広範であり、特に小脳皮質病変は高度である。安楽らの3例中2例にも明らかな Purkinje 細胞の脱落を認める²⁾ことから、まずこの点を検討する。一般に、てんかんや痙攣を主徴とする疾患において小脳皮質の変性を認めたときに diphenylhydantoin (DPH) 投与との関連が、問題となる。我々の症例は、DPH が投与される以前に四肢の脱力発作に引続き、すでに小脳性と思われる進行性の失調性歩行が出現しており、他の抗てんかん剤との併用で DPH 投与量は 200~280mg/day におさえられ、血中濃度も 10~20 μ g/ml 以下であった。また、自験12例のミオクロースてんかん変性型では、同様の量をより長期にわたり投与されておりながら小脳皮質にこのような変性所見は認められていない¹³⁾⁻¹⁵⁾。これらのことから本例の小脳皮質病変が DPH によるものとは考えにくい。他の部位の病変と同様、本例の本質的病変と考えられた。したがって少なくとも我々の症例におけるこのような病変分布は、変性型ミオクロースてんかんの中で、優性遺伝を示し、DRPL 系病変を中核とする内藤ら、小柳らの症例群^{13) 14)}のそれに部分的には一致するが、より広範でありかつ、小脳皮質病変が高度な点で明らかに異なっているといえる。

次に、これらの症例を特徴づける所見は、褐色顆粒の存在であり、主たる出現部位は4例とも同様である。また、この顆粒は、神経細胞内には存在せず、白質や自律神経系を含めた末梢神経系、網内系をはじめとする一般内臓器にも、認められなかったことなど、いわゆる neuronal ceroidlipofuscinosis における蓄積物質の出現分布^{9) 10)}とは明らかに異なっている。

一方 astrocyte や choroid plexus 内に疾患特異性をもたずに neuromelanin 類似顆粒の出現をみる病態がいくつか知られている^{3) 7) 16)}。しかしながら、これらの病態における顆粒の出現分布や電顕所見は、これら4例のそれと異なり、また、自家蛍光は認めない。

以上の点から、安楽らが報告した3例と我々の症例は、「ミオクロースてんかん、安楽型」と呼称し、変

性型ミオクロースてんかんの subtype として位置づけておくことが適切と考えられる。

現在、これらの症例は、いわゆる変性型ミオクロースてんかんとして報告されてきた症例から、臨床症状だけで、区分することは困難と思われるが、より詳細な臨床症状の検討からその特徴を明らかにすることは、安楽型の本態解明の努力と共に重要であろうと思われる。

参 考 文 献

- 1) 安楽茂己, 中村憲一, 新垣安亮, 末安三義, 安路光正: ミオクロースてんかんの特殊型か? — 3 剖検例. 九州神経精神 12: 722~727, 1966.
- 2) 安楽茂己: 私信.
- 3) Best P.V., Møller M.B., Janota I. and Kristensen I.B.: "Melanosis of the dentate nucleus": A widespread disorder of protoplasmic astrocytes. Acta Neuropathol. (Berl), 55: 29~33, 1981.
- 4) Bradshaw J.P.P.: A study of myoclonus. Brain, 103: 138~157, 1954.
- 5) Duffy P.E. and Tennyson V.M.: Phase and electron microscopic observations of Lewy bodies and melanin granules in the substantia nigra and locus caeruleus in Parkinson's disease. J. Neuropathol. Exp. Neurol., 24: 398~414, 1965.
- 6) Duncan D., Nall D. and Morales R.: Observations on the fine structure of old age pigment. J. Gerontol., 15: 366~372, 1960.
- 7) Friede, R.L.: Striato-nigral astrocytic melanization. J. Neurol., 220: 149~156, 1979.
- 8) Harriman D.G.F. and Millar J.H.D.: Progressive familial myoclonic epilepsy in three families: its clinical features and pathological basis. Brain, 78: 325~349, 1955.
- 9) Kristensson K., Rayner, S. and Sourander P.: Visceral involvement in juvenile amaurotic idiocy. Acta Neuropathol., 4: 421~424, 1965.
- 10) Lake, B.D.: Lysosomal enzyme deficiencies. In: Greenfield's Neuropathology 4th ed. by Adams JH, Corsellis JAN and Duchon LW, pp. 491~572, Edward Arnold (London), 1984.
- 11) Moses H.L., Ganote C.E., Beaver D.L. and

- Schuffman S.S.: Light and electron microscopic studies of pigment in human and rhesus monkey substantia nigra and locus coeruleus. *Anat. Res.*, 155: 167~184, 1966.
- 12) 内藤明彦, 井沢 清, 黒崎孝則, 梶 鎮夫, 沢 政一: 優性遺伝型進行性ミオクロースてんかんの2家系. *精神誌*, 74: 871~897, 1972.
- 13) Naito H. and Oyanagi S.: Familial myoclonus epilepsy and choreoathetosis: Hereditary dentatorubral - pallidolusian atrophy. *Neurology*, 32: 798~807, 1982.
- 14) 小柳新策, 田中政春, 内藤明彦, 白川健一, 齊藤清子, 中村仁志夫, 大浜栄作: 変性型ミオクロースてんかんの8剖検例——とくに淡蒼球—視床下核系の変性の合併について——. *神経進歩*, 20: 410~424, 1976.
- 15) 小柳新策, 内藤明彦: 優性遺伝型ミオクロースてんかんの親子例を含む4剖検例とその臨床病理学的考察. *精神誌*, 79: 113~129, 1977.
- 16) Shuangshoti S., Paisuntornsook P. and Netsky M.G.: Melanosis of the choroid plexus. *Neurology*, 26: 656~658, 1976.
- 17) 高橋 均, 渡部和彦, 武田茂樹, 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.
- 18) 武田茂樹, 高橋 均, 大浜栄作, 生田房弘, 内藤明彦, 有田忠司: 褐色顆粒の出現と小脳皮質変性を伴うミオクロースてんかんの1剖検例. *神経進歩*, 31: 142~152, 1987.
- 19) Zeman W.: The neuronal ceroidlipofuscinoses. In: *Progress in Neuropathology* vol. III. ed. by Zimmerman HM, pp. 203~223, Grune and Stratton (NY), 1976.

司会 どうも有難うございました。かなり特異な症例ですが、御質問はございませんでしょうか。

臨床像は今までのミオクロースてんかん、内藤先生の言われているのと、極めて似ていると理解してよろしいのでしょうか。ほとんど区別できないと理解してよろしいのでしょうか。

内藤 初発症状が小脳失調だったわけですけど、臨床像全体としては、典型的なミオクロースてんかん症候群とみて間違いないと思います。

司会 どうも有難うございました。次に最後になりますが、やはり臨床的には極めて似てる症候で、変性症と鑑別が重要であるシアリドーシスについて、西沢先生お願いいたします。

7) シアリドーシスの臨床と生化学

Clinical and biochemical aspects of sialidosis

新潟大学脳研究所神経内科 (主任: 宮武 正教授) 西澤 正豊

Masatoyo NISHIZAWA

Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University (Director: prof. Tadashi MIYATAKE)

A deficiency of lysosomal sialidase has recently been identified among a group of disorders which had been classified clinically as Ramsay Hunt syndrome, or myoclonic

Reprint requests to: Masatoyo Nishizawa,
Department of Neurology, Brain Research
Institute, Niigata University, Niigata
City, 951 JAPAN

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通1番町
新潟大学脳研究所神経内科 西澤 正豊