

# 岡山医学会雑誌

第86巻5, 6合併号(第954, 955号)

昭和49年6月30日発行

## 脳のス綿状態について(その光学顕微鏡的意義) — 猪瀨型肝脳疾患の剖検例を機会に —

岡山大学医学部神経精神医学教室(主任:大月教授)

石野 博志・福井 秀明・花岡 正憲

[昭和49年3月14日受稿]

### 序

私たちの知るところでは、脳のス灰白質にみられるス綿状態を最初に記載したのは Fischer (1911)<sup>1)</sup>で、神経細胞の消失の結果と考えた。Bielschowsky (1919)<sup>2)</sup>や Straüssler (1926)<sup>3)</sup>は進行麻痺の脳についてこの問題をとりあげた。彼らの結論は滲液浸出の結果ということであったが、これらについては後段に述べる。

この論文の目的は2つあり、最近経験した典型的な猪瀨型肝脳疾患の1例の臨床・病理像を報告し、この症例にみられたス灰白質のス綿状態について述べ、次いで種々の疾患の際に現われる神経系ス灰白質の基質のス綿状態について、その成因ないし力動学的観点から古典的組織病理学が私たちに教えることを、電子顕微鏡の成果をもとり入れて、展望をすることにある。

### 症 例

○口○な○, 女子, 死亡時63才。

(家族歴) 長男が癲病にて愛生園に入園中の他は特記すべきことはない。

(既往歴) 30才頃, 妊娠時に顔や手が腫脹し, 下肢にしびれ感があった。昭和15年(32才時), 大島青松

園に入園し, 19年まで大風子油の注射を受けていた。その後自宅にあったが, 症状が悪化したので25年(42才時) 愛生園に入園した。眉は40才頃より抜け, 手は41才頃より曲がりかけた。

(現病歴) 天候の悪い日など頭痛を訴え, 昭和37年精神科を受診し, 断続的に精神安定剤の投与を受けていた。

昭和44年(59才時)頃から時々顔面の浮腫をきたしていたが, 翌45年(60才時)2月, 顔面浮腫と共にめまい, 舌もつれを来たした。4月には食事時のぞいて10日間程, 晝夜眠る状態が続いたが, おこすとはっきり覚醒していたという。9月にも元気なく嗜眠状態で, 顔面にややむくみがあった。同月, 血清肝機能検査で慢性肝炎と診断される(表参照)。

翌年7月, 大腿骨頸部を骨折し, 観血的整復固定術を受ける。

45年2月と3月に, 顔面, 手しよう, 下肢に軽度の浮腫が認められ, めまいや舌もつれがし, 時々倒れた。4月には10日間程, 終日嗜眠状態で, しかし攝食はし, おこすとはつきり覚醒していた。9月にも顔面の浮腫と共にウツラウツラする時期があった。

翌46年の11月には時々とぼけ, 話していてもフツと分からなくなる, との記載がある

47年から上記の意識混濁の発作は少しずつ長く,

表 血清肝機能検査

| 検査項目 (正常値)     | 45. 9. 14 | 46. 5. 13 | 47. 1. 20 | 47. 5. 23 | 47. 9. 18 | 48. 2. 13 |
|----------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 総蛋白量 (6.9-7.7) | 6.3       | 6.4       | 5.1       | 6.3       | 6.6       | 6.2       |
| Al-P-ase (3-9) |           | 13.5      | 21        | 12.1      | 21.8      | 11.8      |
| 黄疸指数 (<6)      | 15        | 17        | 14        | 12        | 9         | 9         |
| GOT (5-40)     | 113       | 188       | 167       | 104       | 138       | 86        |
| GPT (0-35)     | 46        | 80        | 75        | 51        | 66        | 34        |
| ZnTT (<12)     | 11.5      | 11        | 12.0      | 13.8      | 17.5      | 16.4      |
| TTT (<4)       | 3.5       | 4.5       | 4.0       | 3.9       | 6.2       | 6.2       |
| CCLF (-)       | (++)      | (++)      | (++)      | (+++)     | (+++)     | (+++)     |

また頻回となった。9月29日夜半より意識水準が低下し、含嗽の水も飲み込み、呼びかけに返事はするが眼球が定まらず「わたしわたし」と繰り返す。食事口まで持って行けば食べるが、自からは全く食べようとしない。何を聞いても「はい」と返事をするのみであったが、翌朝10時頃には看護者の問いにも正常に答えるようになった。

同年12月8日夜間、手を挙上し何か握る動作をし、応答は正常でも目つきが定まらなかったが、翌朝には回復した。

48年に入ると、1月には下肢全体に浮腫が強く、特に後面に板状に認められた。1月7日晝頃より御飯を口中に一杯残したまま眠る。機能訓練をおこなうも午前中にくらべ動作が鈍くできない。夕方より昏眠状となり、強い刺激で覚醒するが目の焦点が定まらず、問いに対しては全く理解できてない返答をする。この状態は深夜には改善した。

このような意識障害を繰り返すにつれ間歇期には、感情は多幸的浅ぱくとなり、記憶力も段々とおとろえて来た。

以後意識障害の発作は、3月22日～23日、4月9日～10日、4月12日～14日、6月10日～17日、6月28日午後～深夜にあった。

最後の発作は7月4日、午前9時頃より oral dyskinesia と共に始まり、呼びかけに返事をせず、目の焦点が定まらない。介助により流動食の嚥下はできるが誤飲しがちである。時々大あくびをする。左手背や両下肢に浮腫がある。この状態は同月18日まで持続した。

以後意識清明時も言語は不明瞭となる。

7月22日、呼吸困難のため酸素吸入を開始する。

7月24日、心不全のため死亡した。

#### 剖検所見

全身解剖をおこなったが、肝をのぞく諸臓器には

著変はない。

肝の肉眼的所見：重量510g、表面は米粒大の顆粒像を多数認め、断面は比較的滑らかであるが、暗赤色の斑状を呈する部がある。肝葉は明らかでない。寄生虫卵など圧出を証明しない。

肝の組織学的所見：一部にいわゆる肝線維症にあたる像が混在するが、各所に明らかな再生結節が認められ、肝硬変の像を呈する(図1)。再生結節は小型のものが主で、間質の量は一般に僅かで、円形細胞の浸潤も少量であるが、著しい円形細胞の浸潤を伴う広い間質の部が一部にあり、同所には肝細胞の小集団が散在する。以上の所見は三宅の乙型肝硬変に一致する所見と考えられる。なお肝細胞にはところどころに著明な脂肪化がみられた。

脳の肉眼所見：重量は固定後1000g、脳は全体に小さいが、限局性の萎縮巣はなく、軟膜は正常で、基底動脈にアテローム変性はなく、その他剖面にても著変は認めない。

脳の組織病理学的所見：種々の部位から切り出しをおこなった。先ず大脳皮質の変化について述べると、中心前回の第5層の下部に層性に基質の粗大な海綿状態が存在するが、これが所によっては、第3層の下部から5層にかけて拡がっている場合もある(図2)。この病巣内では神経細胞の脱落があるが、残るものはよく保たれ、むしろ小型の神経細胞などの核は明るく大きくなる傾向があり、胞体も少ない。細血管はやや多いが、内皮細胞の活性化は認めず、グリア細胞は多いが、線維形成などの修復機転はなく、脂肪顆粒細胞も認めない。細血管壁やグリアの周囲にニッスル染色で青緑色に染まる色素顆粒をつける。また裸核グリアは病巣内には以外に少ない。ベッツ細胞はよく保たれる。脳回谷部にも神経細胞の脱落巣をみる。

島葉にも著変をみるが、皮質第3層から4層にかけて拡がる層性の病巣で、神経細胞は大部分が脱落

し、残るものは核が大きくなる。グリアの反応としては桿状細胞の増殖をみる。ここでもまた脳回谷部の1カ所に比較的大きな病巣をみ、神経細胞は1、2層をのぞいて深層まで脱落すると共に裸核グリアや桿状細胞の出現をみる。また他の場所では島葉の皮質の中が狭くなり、中層は微細スポンジ状になり圧縮され、細血管がやや多いが内皮細胞の肥大はみられない。

海馬回や前頭葉、側頭葉の皮質には裸核グリア(図4)がびまん性にみられる他には著変を認めない。

基底核では視床に著変はない。被殻の神経細胞は全般によく保たれるが、裸核グリアをみる。著しい変化は、粗大なスポンジ病巣を、背外側部(図3)や淡蒼球に接する部、髄鞘線維中に見ることである。この部ではグリアや血管からの修復機転は認められず、神経細胞は孔壁や孔間に残るものはよく保たれる。時には正常に保たれた大型神経細胞が孔の一侧に偏して存在することもある(図3)。

淡蒼球では、スポンジ状の小孔はびまん性に散在し、また星形グリアの腫脹は被殻における程ではない。ニッスル染色で黒緑色に染まる顆粒がグリアの周囲に多い。

中脳、橋には著変はないが、延髄ではオリブ核の神経細胞にリポフスチンの沈着が強く、核はびまん性全過色の像を呈する。

小脳では、ベルグマン細胞が増殖し、また軽度で腫脹する。プルキンエ細胞層と分子層が開離する部が多い。歯状核の変化は強く(図7)、基質は著しくスポンジ状となるが、孔は皮質や基底核のものより更に小さい。神経細胞の脱落が強く、残るものも核は陰影状、顆粒状となり、また濃縮し、胞体にはリポフスチンの沈着が著しい。

なお皮質の裸核グリアにカルミン陽性の顆粒を認めた(図5、6)。

## 考 察

臨床像を要約すると、死亡時63才の女子に、60才頃より意識障害の発作を繰り返し、その持続期間は段々と長くなり、間歇期にも多幸症、記憶力障害、構音障害などの精神神経症状が続いた。内科的には59才時、慢性肝炎の診断を受けており、時々顔面や四肢に浮腫をきたしていた。

剖検所見を要約すると、一般臓器では肝硬変があり、神経系では大脳皮質深層、被殻、小脳歯状核などにスポンジ病巣を認め、裸核グリアがびまん性に存

在した。

以上の臨床・病理所見から本例が猪瀬型肝脳疾患の1例であることは疑いがない。

この症例では問題のスポンジ状態の種々のかたちがみられた。大脳皮質ではそれはグリアの増殖と少数の細血管の増殖を伴っていたが、グリア線維や脂肪顆粒細胞はなく、ニッスル染色にて青緑色の前脂肪物質を認めた。被殻では実質および綿状体—淡蒼球線維に粗大な空孔をみ、グリアや中胚葉性の反応は殆んどなかった。また時には正常の神経細胞を孔の一侧にみた。

さて染色された標本を古典的な光学顕微鏡で観察すると、神経細胞やグリア(オリゴデンドログリア、ミクログリア、特に星形グリア)の核や血管が見えるが、その間に均一無構造でエオジン好性を示す自由な空間が存在する。問題のスポンジ状態はこの部に存在し、この自由な空間にかかわりがある。ここには電顕的に神経細胞とグリアの突起がうまり、脳の生理学は「細胞間物質」または「基質」(Taft, 1938)<sup>53)</sup>と呼んでその重要性を一貫して主張してきたが、後者はNissl(1898)の「細胞間物質」の概念を受けついでのものである。またvon Economo(1926)<sup>54)</sup>は、この空間は細胞間の連絡物質がうまっていると考えた。その後もこの空間は「脳の基質」、backgroundなどとあいまいな言葉で呼ばれ、その状態は劇が進行しているのに、舞台には何らの装飾もほどこされていらないかのようなようであった。

次に種々の脳疾患の際にみられる灰白質のスポンジ状態の形成因とその形態学的特質を、細胞生理学的意義を強調しつつ以下に総説するが、これは最終的には先に述べたように「自由な空間」neuropileに関係することになる。

### A: Wilson 病

1920—40年の間に、スポンジ状態についての基礎的な研究は、Wilson病にみいだされるスポンジ状態の考察に集中している。すなわちSpielmeyer(1920)<sup>49)</sup>はその成因として、神経実質が急速に崩壊して小孔を生じるが、グリアの反応が不十分で孔を充填することができないため、と考えた。そして彼は被殻や大脳皮質中層には線維性グリアが殆んど増殖しないことを強調した。

Konowalow(1941)<sup>27)</sup>の考えは最近の考え方に近いが、彼はWilson病の壊死巣に毛細血管やその内皮細胞の増殖をみることを強調し、これらは単なる修復機転とは考えられない、と言う。すなわち結合

組織の増殖が一次性に生ずるのであって、このことはいまだ壊死におち入っていない皮質に細血管の増殖がみられることから分かる。グリアや細血管の増殖は壊死に先行し、いわばその到来を予告する。一方、星形グリアが線維を生産できず、いわゆる裸核グリアに変化するものは、Wilson 病の代謝障害の結果の毒素の作用によるものであろう。この他に、うっ血、血管周囲腔の拡大、漿液浸出、小出血巣などの血力学的意味での循環障害の徴候が同時に存在することも、彼はすでに述べている。

Eicke (1941)<sup>9)</sup> は細血管壁の線維化を強調し、血管壁が肥厚して漿液が浸出し、これが全脳に及ぶという。彼の Wilson 病の症例には大脳白質の広汎な線維性グリオーズが存在したが、このような症例は特殊なものである。しかし大脳白質に広汎な空洞を形成した症例は、Schulmann ら (1949)<sup>10)</sup> Schedifka ら (1964)<sup>11)</sup> 石野ら (1972)<sup>23)</sup> により報告された。

Scholz (1949)<sup>10)</sup> によると、神経実質の海綿状態や、グリア、細血管の増殖は、血液脳関門が障害されて、蛋白の多い漿液が浸出することによると言う。彼はまた裸核グリアは以前に肥大した星形グリアが退行したものであると言うが、これは裸核グリアを生ずるすべての場合には当てはまらないようである。

漿液浸出説に反対して、漿液が染め出し難いことを述べる著者<sup>20) 21)</sup> はあり、Wilson 病に規則的に認められるものではなく、また血液脳関門の単なる障害が Wilson 病にみられる選択的な病巣をきたすとも考えられない。猪瀬<sup>20)</sup> や白木はまた小脳プルキンエ細胞層や大脳皮質の低酸素症の徴候を強調している。

以上を要約すると、Wilson 病の微細海綿状病巣にはグリア細胞の増加が先ずおこる。この時期は特殊な代謝障害に対する血管グリアの反応の時期で、グリアは毒素により裸核グリアやアルツハイマー 1 型、オパルスキー細胞に変化する。そののちグリアは空胞化し消失してあとに小孔を残す。小孔は神経細胞の消失により生ずるという Fischer (1911)<sup>10)</sup> の説はいれがたい。Wilson 病では周知のように神経細胞はグリアよりもはるかに抵抗性を示すからである。

B: Idiote spongieuse familiale (van Bogaert-Bertrand 病) または Canavan 病

この疾患の基礎にある生物学的な障害は不明であるにせよ、代謝障害であることはほぼ確実である。海綿状態が病理像の前景を占め、白質や灰白質に無

差別に生ずるので、この点で Leigh<sup>30)</sup> の脳症とも異なる。しかし好発部があり、van Bogaert ら<sup>54) 56)</sup> によると皮質-白質の境界部であり、小脳皮質である。そして裸核グリアが出現し、海綿状態は空洞には発展せず、また Wilson 病や Leigh の脳症とはことなり壊死巣は生じない。Gaburro ら (1965)<sup>12)</sup> によるとこの疾患は先天的なものである。海綿状態は血液脳関門の障害に由来するとは考え難く、血管壁にはそれを裏附ける何らの変化もみいだされない。またこれを白質変性症に分類できるような髄鞘の異常な崩壊産物もみいだされない。むしろ電解質 (Na, K) の交換をつかさどるグリアの膜に問題がありそうである。

足立ら (1966)<sup>11)</sup> はこの疾患を最初に電顕的に検索し、皮質下白質や皮質深層の孔は、細胞内の水分増加や髄鞘層板の分離により生ずると言う。空胞は電子の高密度の髄鞘層板の間に存在し、周期間線が空胞のもとであると推則する。皮質下白質の細胞外空胞は髄鞘と星形グリアの膜のき裂により生ずると言う。皮質深層でも小孔を光顕的にみるが、電顕ではこの孔は星形グリアとその突起の著明な膨化からなる。しかし細胞外には孔はなく、細胞膜のき裂も認められない。これに反して神経細胞、オリゴデンドログリアや血管には何らの変化をも電顕的に認めない。

#### C: Pick 病

Henke-Lubarsch の病理学叢書の中で Lüers ら (1957)<sup>11)</sup> は、Pick 病の皮質の海綿状態について考察している。神経細胞の重篤な脱落にくらべて、線維性グリアの増殖が不相応に乏しい<sup>22) 25)</sup> ことから、彼らは形成された小孔中の液体の貯留は充填ないし置換の役割りを果すものであろう、と推則する。グリアは器質化の役を果さず、小孔は液体によりうめられる。

Braunmühl (1932)<sup>4)</sup> の古い考えはより興味がある。それは脱水による海綿状態である。すなわち老化に伴うコロイドの変化 (Synaerese) である。急速な脱水過程 (Hysterese) の結果、元々結合していた水分が遊離して小孔内に貯留する。

以前 Wilson 病でレンズ核-線状体動脈の役割が討論されたように、Stochdorph (1966)<sup>30)</sup> は Pick 病に対して血管障害の仮説を立てた。彼は種々の脳炎や分娩期脳症、変性疾患の局在をしらべたのち、急性壊死性脳炎 (van Bogaert) と Pick 病は、帯状回、島葉、第 2, 3 側頭回、海馬回、眼窩回が好

発部位であり、また最も強くおかされる部である点で一致しており、さらにこれらの領域は脳底静脈の領域でもあることをみだした。彼によれば Pick 病の病理所見で循環障害を示唆するものは、皮質のスポンジ状態、白質の脱髄と線維性グリオース、血管外膜の線維化、ホルマリン固定前にみられる脳萎縮部の黄褐色の着色、鉄反応を呈する色素顆粒の存在などである。

Stochdorph の見解にはいまだ多くの替成者を見いださない。しかしながら壊死性脳炎の局在と脳底静脈の分布領域との間には密な関係がある。

#### D: 脳炎

慢性脳炎のあるものにも同様のスポンジ状態が認められる。

Bielschowsky (1919)<sup>2)</sup>や Straüssler ら (1926)<sup>3)</sup>は漿液浸出と結合組織の増殖を進行麻痺の血管外膜腔にみた。

分娩期脳症では皮質のスポンジ状態の他に、無酸素症による皮質の層性の重篤な壊死を生ずる。Hallervorden (1939)<sup>1)</sup>はこの分娩期脳症のスポンジ状態を漿液浸出の結果としたが、Scholz (1949)<sup>4)</sup>はこれに反対した。彼によれば漿液浸出の第1の特徴は神経細胞がよく保たれ、これに反し白質の髄鞘が障害されやすいからである。その他にオリゴデンドログリアは退行し、星形グリアは増殖する。

スポンジ状態の形成因として漿液浸出の重要性が注目される疾患は亜急性硬化性白質脳炎 (van Bogaert) である。Krücke (1952)<sup>2)</sup>、Chavany ら (1951)<sup>3)</sup>、Paarman ら (1953)<sup>27)</sup>、Gutewa ら (1961)<sup>3)</sup>、Gruner (1961)<sup>1)</sup>、<sup>5)</sup> Osetowska (1961)<sup>28)</sup>、Seitelberger (1961)<sup>29)</sup>、Bernard ら (1961)<sup>2)</sup>はこの疾患における脳浮腫の役割りについて述べた。例えば Glowacki ら (1965)<sup>13)</sup>は次のような結論に達する。すなわち仮性脳腫瘍の症状を呈した亜急性硬化性白質脳炎の症例の或るものでは、脳浮腫は単に白質の髄鞘の淡明化として、または髄鞘の好酸性の減弱としてあらわれる。崩壊産物としての脂肪の出現は種々で、時には急速な著しい浮腫により壊死を生ずることもある。脳実質の急速な腫脹はうっ血をひきおこし、微細スポンジ状態や時には大きな空洞を招来する。もし剖検がこの脳浮腫の時期よりも遅れると、Krücke<sup>28)</sup>の意味の炎症性漿液浸出によるものか、局所性の断血変化によるものかの区別が困難となる。

#### F: 猪瀬型肝脳疾患<sup>18,19,44,57)</sup>

症例報告の項で述べたように、灰白質のスポンジ状態

は Wilson 病におけるよりも粗大である。病巣中には新生した細血管をみるが脂肪顆粒細胞は殆んどみない。一般に修復機転は不十分である。白木ら (1962)<sup>45)</sup>が類癩痕脳型<sup>24)</sup>、<sup>44)</sup>を分離したこともよく知られている。

猪瀬は組織像を形成する因子として、星形グリアが突起を失い膨化することや、神経細胞の消失をあげる。Mossakowski (1965)<sup>35)</sup>は36例の肝性昏睡の脳をしらべた結果、一次性の病変はグリアにあるという。しかしながら Wilson 病の場合と同じく、血行不全の因子を除外できない、という。

#### F: 尿素症脳

中毒状態の脳にみられるスポンジ状態には、さらに尿毒症がある。

最も印象的な症例は McMenemey ら (1962)<sup>31)</sup>の症例である。尿毒症は36才より始まり47才で死亡した。血中尿素窒素は240-297 mg % を動揺した。スポンジ状態は海馬回、外側膝状体、脳幹、脊髄前角などに存在した。星形グリアの反応は種々であるが、あたかも星形グリアが最もおかされ易いかにようにクラスマトデンドローゼを認めたが、脳浮腫は存在しなかった。

この McMenemey らの症例が重要だと思われる点は、Creutzfeldt-Jakob 病の或る症例には血中尿素窒素の上昇の記載があり (Nevin ら<sup>34)</sup>の第8例、McMenemey ら<sup>32)</sup>の第2例、新福ら<sup>42)</sup>の1例)、Creutzfeldt-Jakob 病の場合にも何らかの代謝障害が存在する可能性が示唆されるからである。

#### G: Creutzfeldt-Jakob-Heidenhain-Nevin 病<sup>26)</sup>

この疾患については最近数多くの報告があり、1965年のヴェネツィアのシンポジウム<sup>52)</sup>ムや Castan (1966)<sup>6)</sup>のすぐれた博士論文がある。

Gonatas ら (1965)<sup>1)</sup>、Brion ら (1965)<sup>5)</sup>はこの疾患の小孔を電顕的に検索した結果、小孔の大部分は星形グリアの、一部は神経細胞の突起に空胞を生じたものであり、いわばグリアのデストロフィーで、脳浮腫ではなく、また脳内電解質の不均衡を示唆する所見が星形グリアにみられた、という。

Creutzfeldt-Jakob 病またはスポンジ状態の形態学で重要なことは、スポンジ状態とグリオースが拮抗していることで、一方が著明な場合は他方に乏しい傾向がある。この2つは現在では同一疾患の亜型と考えられている<sup>29)</sup>が、典型的な Creutzfeldt-Jakob 病ではグリオースが著しく、スポンジ状態に乏しい。他方典型的な亜急性スポンジ状態ではスポンジ状態が強く、グリ

オーゼが少ない。すなわち病理所見では、一方に星形グリアの肥大、増殖、線維化があり、他方に空胞形成があって、両者は拮抗している。この一見矛盾した所見は、星形グリアに空胞を生ずることにより線維を生産できなくなる、すなわち一方が他方の不在により生ずることを考えると理解できる。

かつて著者の一人石野や新福ら(1965)<sup>42)</sup>は臨床的に典型的な垂急性海綿状脳症の像を呈し、剖検で星形グリアの増殖のみで海綿状態のない症例を報告したが、今から考えると組織学的には Creutzfeldt-Jakob 病型であったと考えられる。

この疾患の場合、神経細胞の脱落は前景には立たない。星形グリアの胞体内に線維が生産される場合、すなわち硬化したグリアでは機能がブロックされ、神経細胞の代謝に障害をきたし、理論的には光学顕微鏡で線維性グリオゼが強い程、神経細胞の変性も強くなる。海綿状脳症のように星形グリアの胞体または突起内に空胞を形成しただけの場合は、神経細胞は保たれるか、またはその変化は軽いではなかろうか。Foley ら(1957)<sup>10)</sup>や Silberman ら(1961)<sup>48)</sup>は海綿状態の孔の壁にひっかかる神経細胞は殆んど完全に保たれることを述べ、白木ら(1963)<sup>43)</sup>もこのことを記載している。

さてこの他に水俣病や有機水銀中毒があるが、これらについては我が国に多くの報告があるので省略する。

以上のまとめとして、Seitelberger(1965)<sup>47)</sup>の海綿状態の成因についての総括的な分類をあげておきたい。彼は3つの要因をあげる。第1はグリア性のもの(van Bogaert-Bertrand 病が例)、第2はグリアー神経細胞性のもの(Creutzfeldt-Jakob 病)、第3にグリアー血管系のもの(Wilson 病)に大別する。

以上私たちは、灰白質の海綿状態を呈する種々の疾患について、その発生要因を歴史的に展望した。すると脳内で水分、電解質、代謝物質を運搬する星形グリアがその成因に関して重要な役割りを果しているこ

とが分かった。ここで思われるのは、Rio Hortega<sup>38)</sup>が1926年にすでに、星形グリアについて当時としては革命的な考えを持っていたことである。すなわち個々の星形グリアは組織-生理学的な要素であり、それは一方では細血管と関係し、他方では神経細胞やその線維と連絡する。l'angio-glione は機械的、栄養的、分泌的、抗毒の機能を果す、と述べたが、最も近代的な光顕的、電顕的研究が明らかにした事実も、この海綿状態についての歴史的展望をおこなうと Rio Hortega<sup>38)</sup>の l'angio-glione の障害という概念の発展、具体化にすぎないよに思われる。

## 結 語

典型的な猪瀬型肝脳疾患の1剖検例を機会に海綿状態の成因を歴史的に展望した。海綿状態は神経細胞の消失により生ずるという Fischer の説は現在では受け入れがたい。むしろ Hortega(1928)の l'angio-glione の、しばしば機能的な障害により生ずることを強調した。

基質の海綿状態の研究についてはドイツ学派の甚大な貢献があり、おのおのが新しい見解であった。Spielmeyer のグリアの機能不全、Konowalow のグリアー血管の中毒説、Scholz の漿液浸出説、Braunmühl の脱水説、Stochdorph の静脈系による説明などである。

以上の諸見解はそれぞれ価値があるが、海綿状態を解釈するためにはこれらを力動的に組み合わせる必要もあろう。そして歴史的な展望の結果、最も近代的な電顕的研究も Hortega の l'angio-glione の障害という概念の発展、具体化にすぎないと考えられた。

大月三郎教授の御校閲に感謝致します。

なお本症例の全身解剖および肝の肉眼所見は長島愛生園、内科医長 宮田博士と研究検査科長 真山博士によりなされた。厚く御礼を申し上げる。

文 献

- 1) Adachi, M., Wallace, B. J., Schneck, L. and Volk, B. W.: Fine structure of spongy degeneration of the central nervous system (van Bogaert and Bertrand type). *J. Neuropath. Exp. Neurol.*, **25** : 598-616, 1966.
- 2) Bernard, R., Vigouroux, R., Maestraggi, P., Toga, M., Bernard, P. et Gauthier, A.: Leuco-encéphalite subaiguë sclérosante à début pseudo-tumoral confirmé par biopsie cérébrale et étude électrophorétique du LCR. *Pédiatrie*, **16** : 453-461, 1961.
- 3) Bielschowsky, M.: Ueber Markfleckenbildung und spongiösen Schichtenschwund in der Hirnrinde der Paralytiker. *J. Psychol. Neur.*, **25** : 72-100, 1919.
- 4) Braumühl, v. A.: Kolloidchemische Betrachtungsweise seniler und präseniler Gewebsveränderungen. Das hysteretische Syndrom als cerebrale Reaktionsform. *Z. Neur.*, **142** : 1-54, 1932.
- 5) Brion, S., Mikol, J., Raverdy, P. et Isidor, P.: Etude anatomoclinique d'un cas de maladie de Creutzfeldt-Jakob., *Rev. neurol.*, **121** : 165-179, 1969.
- 6) Castan, Ph.: Les encéphalopathies subaiguës. Types Jakob-Creutzfeldt-Heidenhain-Nevin-McMenemey. Unité clinique et neuropathologique des divers groupes. Signification métabolique et toxique du couple structurel pathologique: l'astroglie-spongieuse. Huit observations anatomocliniques. Thèse de la Faculté de Médecine de l'Université de Montpellier. 1966.
- 7) Chavany, J. H., Guiot, G. et Hagenmuller, D.: Sur une variété d'encéphalite subaiguë mortelle. *Presse Méd.*, **59** : 1632-1634, 1951.
- 8) Economo, v. C.: Ein Koeffizient für die Organisationshöhe der Grosshirnrinde. *Klin. Wschr.*, **5** : 593-595, 1926.
- 9) Eicke, W. J.: Wilsonsche Krankheit — Pseudosklerose. *Henke-Lubarsch's Hdb. spez. path. Anat. u. Hist.*, **13**, I/A, 851-899, Springer, Berlin, 1957.
- 10) Fischer, O.: Der spongiöse Rindenschwund, ein besonderer Destruktionsprozess der Hirnrinde. *Z. Neur.*, **7** : 1-33, 1911.
- 11) Foley, J. M. and Denny-Brown, D.: Subacute progressive encephalopathy with bulbar myoclonus. *J. Neuropath. Exp. Neurol.*, **16** : 133-136, 1957.
- 12) Gaburro, D., Martin, J. J., Scarpa, P. et Volpato, S.: Forme congénitale de la dégénérescence spongieuse familiale. *Rev. neurol.*, **112** : 15-29, 1965.
- 13) Glowacki, J., Guazzi, G. C., Alvisi, C., Gambetti, P., Jonckheer, M. et Tassinari, C. A.: L'oedème cérébral pseudotumoral endocrinien et ou métabolique. *Acta Neurol. Psychiat. Belg.*, **65** : 873-910, 1965.
- 14) Gonatas, N. K., Terry, R. D. and Weiss, M.: Electron microscopic study in two cases of Jakob-Creutzfeldt disease. *J. Neuropath. Exp. Neurol.*, **24** : 575-598, 1965.
- 15) Gruner, J. E.: An electron microscopic study of a case of leuco-encephalitis. In: *Encephalitides* (ed. by van Bogaert, L. et al.), 522-536, Elsevier, Amsterdam, 1961.
- 16) Gutewa, J. et Osetowska, E.: Chronic subacute sclerosing leucoencephalitis. In: *Encephalitides* (ed. by van Bogaert, L. et al.), 386-404, Elsevier, Amsterdam, 1961.
- 17) Hallervorden, J.: Kreislaufstörungen in der Aetiologie des angeborenen Schwachsinn. *Z. Neur.*, **167** : 527-546, 1939.
- 18) 猪瀬 正: 錐体外路性疾患の病理知見補遺. 肝脳変性疾患の一特殊型. *精神誌*, **51** : 245-276, 1950.
- 19) Inose, T.: Hepatocerebral degeneration, a special type. *J. Neuropath. Exp. Neurol.*, **11** : 401-408, 1952.
- 20) 猪瀬 正: Die Pathologie des extrapyramidalen Systems. *神経進歩*, **5** : 57-71, 1960.

- 21) Ishino, H., Guazzi, G. C. et van Bogaert, L.: Histoire naturelle de l'état spongieux (Sa signification en cytopathologie optique). Arch. Psychiat. Nervenkr., **211** : 289—307, 1968.
- 22) 石野博志, 池田久男: ピック病の4例——臨床, 病理, 基底核の変化—— 九神精医, **18** : 82—86, 1972.
- 23) Ishino, H., Mii, T., Hayashi, Y., Saito, A. and Otsuki, S.: A case of Wilson's disease with enormous cavity formation of cerebral white matter. Neurology (Minneapolis), **22** : 905—909, 1972.
- 24) 石野博志, 三井 尚, 平田潤一郎, 大月三郎, 今井昭正, 平松 直: 肝脳疾患“類癩痕脳型”の1剖検例 脳神経, **25** : 617—622, 1973.
- 25) 石野博志, 横山茂生, 中島良彦, 大月三郎, 森定諦: Pick病と基底核萎縮 九神精医, **17** : 67—73, 1971.
- 26) Kirschbaum, W. R.: Jakob-Creutzfeldt Disease (Spastic Pseudosclerosis, A. Jakob; Heidenhain Syndrome; Subacute Spongiform Encephalopathy). American Elsevier Publishing Company, New York, 1968.
- 27) Konowalow, N. W.: Histopathologie der hepatolentikulären Degeneration. II Mitteilung. Histopathologie der Rindenerweichung. Z. Neur., **171** : 200—228, 1941.
- 28) Krücke, W.: Seröse Entzündung und Nervensystem. Dtsch. Z. Nervenheilk., **168** : 322—344, 1952.
- 29) Lafon, R., Labauge, R., van Bogaert, L. et Castan, Ph.: Sur l'unité histopathologique des encéphalopathies subaiguës (type Creutzfeldt-Jakob-Heidenhain-Nevin). Rev. neurol., **112** : 201—227, 1965.
- 30) Leigh, O.: Subacute necrotizing encephalomyelopathy in an infant. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., **14** : 216—221, 1951.
- 31) Lüers, Th. und Spatz, H.: Picksche Krankheit. Henke-Lubarsch's Hdb. spez. path. Anat. u. Hist., **13**, I/A, 614—715, Springer, Berlin, 1957.
- 32) McMenemey, W. H., Grant, H. C. and Behrman, S.: Two examples of “presenile dementia” (Pick's disease and Stern-Garcin syndrome) with a history of trauma. Arch. Psychiat. Z. Neur., **207** : 128—140, 1965.
- 33) McMenemey, W. H. and Pallis, C.: Spongiform encephalomyelopathy in a case of treated chronic uremia. Livre Jubilaire du Dr. L. van Bogaert, 556—570, Acta Med. Belg., Brussel, 1962.
- 34) Nevin, S., McMenemey, W. H., Behrman, S. and Jones, D. P.: Subacute spongiform encephalopathy: a subacute form of encephalopathy attributable to vascular dysfunction (spongiform cerebral atrophy). Brain, **83** : 519—564, 1960.
- 35) Mossakowski, M. J.: Some aspects of the morphology and histochemistry of the cerebral changes in hepatic coma. Proc. of the 5th Int. Congress of Neuropath., 981—986, Excerpta Medica Foundation, Amsterdam, 1965.
- 36) Osetowska, E.: The distribution of telencephalic lesions in subacute sclerosing leucoencephalitis. In: Encephalitides (ed. by van Bogaert, L. et al.), 414—468, Elsevier, Amsterdam, 1961.
- 37) Paarmann, H. F. und Paarmann, R.: Beitrag zur Frage der Leucoencephalitis. Arch. Psychiat. Z. Neur., **190** : 83—98, 1953.
- 38) Rio Hortega P. del: cited in 6).
- 39) Schedifka, R. und Tennstedt, A.: Ein Beitrag zur Wilsonschen Krankheit aus klinischer und morphologischer Sicht. Dtsch. Z. Nervenheilk., **186** : 174—185, 1964.
- 40) Scholz, W.: Histologie und topische Veränderungen und Vulnerabilitäts-verhältnisse im menschlichen Gehirn bei Sauerstoffmangel, Oedem und plasmatischen Infiltrationen. Arch. Psychiat. Nervenkr., **181** : 621—665, 1949.
- 41) Schulman, S. and Barbeau, A.: Wilson's disease: a case with almost total loss of cerebral white matter. J. Neuropath. Exp. Neurol., **22** : 105—119, 1963.



- 42) 新福尚武, 石野博志, 門脇正, 五明田学: 亜急性海綿状脳症の1剖検例. 精神経誌, **67**: 816—829, 1965.
- 43) 白木博次, 松岡龍典: 亜急性海綿状大脳萎縮の2剖検例——初老期または老年期精神病の理解への一寄与—— 精神経誌, **65**: 989—1011, 1963.
- 44) Shiraki, H. and Oda, M.: Neuropathology of hepatocerebral disease with emphasis on comparative studies. In Pathology of the Nervous System (ed. by Minckler, J.), Vol. I, 1089—1103, McGraw-Hill, New York, 1968.
- 45) 白木博次, 山本達也, 山田和夫, 志方俊夫: 肝脳疾患“類癩痕脳型”の1剖検例. 精神経誌, **64**: 305—318, 1962.
- 46) Seitelberger, F.: Contribution to the histopathology of van Bogaert's subacute sclerosing encephalitis. In Encephalitiden (ed. by van Bogaert, L. et al.), 340—352, Elsevier, Amsterdam, 1961.
- 47) Seitelberger, F.: Zur allgemeinen Histopathologie degenerativer Prozesse des Nervensystems. Acta Morph. Acad. Sci. Hung., **21**: 449—459, 1965.
- 48) Silberman, J., Cravioto, H. and Feigin, I.: Cortico-striatal degeneration of the Creutzfeldt-Jakob type. J. Neuropath. Exp. Neurol., **20**: 105—118, 1961.
- 49) Spielmeyer, W.: Histopathologie des Nervensystems. S. 335, Springer, Berlin, 1922.
- 50) Stochdorph, O.: Ueber Verteilungsmuster von venösen Kreislaufstörungen des Gehirns. Arch. Psychiat. Z. Neur., **208**: 285—298, 1966.
- 51) Straüssler, E. und Koskinas, G.: Ueber den spongiösen Rindenschwund, den Status spongiosus und die laminären Hirnrindenprozesse. Z. Neur., **105**: 55—71, 1926.
- 52) Symposium on presenile spongy encephalopathies. Acta Neuropath. Suppl. III, 1—152, 1967.
- 53) Taft, A. E.: Intercellular substance of the cerebral cortex (Nissl's gray matter). Arch. Neurol. (Chic.), **40**: 313—320, 1938.
- 54) van Bogaert, L.: Les dégénérescences spongieuses du système nerveux infantile. World Neurology, **1**: 396—408, 1960.
- 55) van Bogaert, L. et Bertrand, I.: Sur une idiotie familiale avec dégénérescence spongieuse du névraxe. Acta Neurol. Psychiat. Belg., **49**: 572—585, 1949.
- 56) van Bogaert, L. and Bertrand, I.: Spongy degeneration of the brain in infancy. North Holland Publishing Co, Amsterdam, 1967.
- 57) Victor, M., Adams, R. D. and Cole, M.: The acquired (non-Wilsonian) type of chronic hepatocerebral degeneration. Medicine, **44**: 345—396, 1965.

図 説 明

- 図1 肝における小型の偽小葉形成と、その周囲のリンパ球浸潤を伴う巾の狭い間質（ヘマトキシリン・エオジン, ×40）
- 図2 大脳皮質深層の海綿状態（ヘマトキシリン・エオジン, ×40）
- 図3 被殻の海綿状態、神経細胞は孔壁に保たれる（ニッスル, ×100）
- 図4 島葉皮質深層の裸核グリア（ヘマトキシリン・エオジン, ×250）
- 図5, 6 裸核グリア核内のカルミン陽性顆粒（カルミン, ×1000）
- 図7 小脳歯状核の微細海綿状態と神経細胞脱落（ヘマトキシリン・エオジン, ×40）

**Natural History of Spongy State**

By

**Hiroshi ISHINO, Hideaki FUKUI and Masanori HANAOKA**Department of Neuropsychiatry, Okayama University  
Medical School, Okayama

- 1) One case of Inose-type of hepatocerebral disease was reported clinicopathologically.
- 2) The literature on spongy state of the gray matter of the nervous system is reviewed. Fischer's opinion that the spongy state is the end result of neuron loss is no longer accepted.

The functional disturbances of Hortega's angio-gliose are especially put forward nowadays.

A historical review of neuropile spongy state stresses the enormous contribution of the German neuropathological school. Different authors have studied some particular features which a posteriori take a new signification: Spielmeyer has discovered the notion of glial insufficiency; Konowalow has put forward the glio-capillary intoxication; Scholz has considered the problems of dysoria and serous exsudation; von Braunmühl has discussed the hydratation and deshydratation phenomena. Finally, Stochdorph has emphasized the importance of the main vascular territories.

The ideas of Spielmeyer, Scholz, von Braunmühl and Stochdorph remain highly and fundamentally valuable but must be associated together in order to obtain a dynamical conception of the way spongy state is produced.

Every spongy state results from different factors: some of them are susceptible to predominate but very often they act together.

According to the historical features we mentioned, it becomes evident that the facts revealed by the more recent developments of molecular biology represent only further progress and materialization of Hortega's angio-gliose disturbances theory.

石野博志他 3 名論文 附図

