

# Olivo-Ponto-Cerebellar Atrophy (OPCA) の中脳黒質ニューロンの腫脹性病変について

慈圭精神医学研究所

難波益之

西宇部病院

田中隆穂

島根医科大学神経精神医学教室

石野博志, 妹尾晴夫

岡山大学医学部神経精神医学教室 (指導: 大月三郎教授)

石津秀樹, 黒田重利, 久山圭介

(平成3年4月1日受稿)

**Key words** : OPCA, Substantia nigra, neuronal swelling degeneration, glutamate

## 緒言

Olivo-ponto-cerebellar atrophy (OPCA) は他の一部の変性疾患とともに, その pathogenesis は glutamic acid (GA) の代謝異常による可能性が報告され<sup>1,2,3,4,5)</sup>, また動物実験において GA, monosodium glutamate<sup>6)</sup> および kainic acid<sup>7)</sup> は neuronal swelling degeneration (NSD) をおこすことが知られている。他方, ヒト脳の黒質ニューロンには前頭前野から多量の線維が投射され, excitatoric amino acid の影響下にあると推定される<sup>8,9)</sup>。さらに, 黒質病変は OPCA の症例の約半数において出現していることから, OPCA の一つの特徴的神経病理学的変化と考えられる<sup>10,11)</sup>。以上のことから OPCA における黒質ニューロンの変性の特徴を検討することは, OPCA の pathogenesis を解明することに寄与するものと考えられる。

## 対象と方法

7例のOPCA患者の剖検脳から, 10%ホルマリン固定, パラフィン包埋, 20 $\mu$ mの標本作

った。Nissl染色, Klüver-Barrera (K. B.) 染色, H. E. 染色, Holzer 染色, Bodian 染色, Azan 染色, PAS 染色, Masson-Fontana 染色, 過酸化水素漂白, Lillie 染色, prussian blue 染色, turnbull blue 染色, garocianine 染色および無染色標本を用い黒質の NSD の形態を検討した。対照として性別および年齢の整合した精神分裂病患者の黒質と, nucleus gracilis に多数の spheroid が認められた老年痴呆患者の延髄を用いた。

次に, 黒質緻密帯腹側部および黒質網様帯ニューロメラニン含有ニューロンの数, ニューロメラニン非含有ニューロンの数および NSD の数を測定した。7例中, 症例2と3で20 $\mu$ mパラフィン前額断標本を用い, 動眼神経の出現部位で測定した。対照として年齢および性の整合した精神分裂病患者, アルコール中毒および胃癌患者の同部位を用いた。動眼神経線維束より内側部と, NSD がほぼ出現しない, 内外方向における外側約1/3を除いた部分について検討した。大脳脚に深く入りこんだニューロンと NSD も計測に含めた。

## 症 例 (表1)

症例1. 女性, 27歳, 常染色体優性遺伝を認める. 母と同胞4人のうちの3人がOPCAで死亡. そのうち第2子(症例1)と第4子(症例2)が剖検された. 発病は14歳頃. 初発症状は記憶力低下. 歩行障害は17歳より始まって進行し, 21歳時には四肢の運動失調著明. 23歳時に構音障害出現. 同時に上肢筋緊張低下, 小脳症状, 安静時の上下肢ミオクローヌス, 上肢腱反射減弱, 膝蓋腱反射とアキレス腱反射の消失. 肺炎で死亡.

神経病理学的所見:

肉眼所見: ホルマリン固定後脳重量999グラム. 大脳凸面は軽度萎縮. 側脳室は両側対称性に中

等度拡大. 橋, 小脳, および延髄の著明な萎縮が認められた.

組織病理学的所見: 大脳中心前回の Betz 細胞は減少し, 残存するものも大部分は萎縮濃染する. 一部は central chromatolysis の像を示す. 皮質III層の少数のニューロンの胞体に封入体が認められる. 大脳白質には瀰漫性で中等度のグリオーシス. 尾状核と被殻の大型ニューロンおよび淡蒼球内節のニューロンの減少. 淡蒼球には多数の黒緑色微細顆粒. 中程度もしくは軽度のニューロンの脱落とグリオーシスが, 視床背内側核 (MD) のMD. m<sup>12)</sup>を除いたすべてのMD核の領域, pulvinar (Pu. im)<sup>13)</sup>, 視床DL核, 視床下核, 赤核腹内側部に認められる. 視索, 前障, 視放線, 内胞および大脳脚にもグ

表1 7症例の臨床像概要

症例番号	性別	死亡時年齢	遺伝歴	症 状 と 経 過
1	女	27	母と同胞4人中3人がOPCAで死亡	記憶力低下(14歳)→歩行障害(17歳)→四肢の運動失調(21歳)→構音障害, 上肢筋緊張低下, 小脳症状, 安静時の上下肢ミオクローヌス, 上肢腱反射減弱, ミオパチー顔貌, 下肢腱反射消失(23歳)→死亡(肺炎)
2	男	32	症例1の弟	学業成績低下(14歳)→失調性歩行, 構音障害, 上肢腱反射減弱, 四肢の運動失調(18歳)→振戦, 四肢筋萎縮, 下肢腱反射消失, 病的反射, 上肢の筋固縮(27歳)→尿失禁, ミオパチー顔貌→死亡(肺炎)
3	男	47	あり	歩行障害, 構音障害(32歳)→書字不自由, 小脳症状(38歳)→臥褥状態(41歳以降)→嚥下障害, 舌萎縮, ミオパチー顔貌→死亡(肺炎)
4	男	50	なし	歩行困難, 構音障害, 動作の拙劣(43歳)→左方注視時の眼振, 小脳症状, 膝蓋腱反射亢進, 全身のるいそう(44歳)→夜間の無呼吸→死亡
5	男	58	なし	歩行困難, 睡眠中のいびき, 不規則な呼吸リズム(50歳)→歩行障害(52歳)→陰萎(54歳)→水平性眼振, あぶら顔, 断綴性言語, 舌萎縮と線維性れん縮, 上肢の筋固縮, 歯車現象(56歳)→進行性の小脳症状, 四肢遠位筋の萎縮, 四肢腱反射の亢進, 病的反射, 球麻痺→死亡
6	男	72	なし	動作緩慢, 四肢筋固縮, 起立性低血圧(69歳)→構音障害, 口周囲ジスキネジア, 両手指の振戦, 小股歩行(70歳)→臥床→死亡(肺炎)
7	女	64	なし	歩行障害(61歳)→動作緩慢, 構音障害, 中等度の筋固縮, 振戦, 無動(62歳)→歩行不能, 尿閉, 嚥下障害, 上肢の動作性振戦, 足クローヌス, 病的反射, 強迫笑(63歳)→死亡(呼吸不全)

リオーシスが見い出される。

小脳虫部小節、虫部垂および小脳扁桃を除いたほぼ全領域における Purkinje 細胞の脱落。Bergmann グリアの強い増加と一部分における顆粒細胞の軽い脱落およびグリオーシス。小脳白質のグリオーシスと髄鞘の淡明化。小脳歯状核腹側部のニューロンは萎縮し、軽度脱落。この部に接する Vlies の一部は脱髄。中および下小脳脚の強い脱髄とグリオーシスが認められる。

橋底部は萎縮。橋核のニューロンはほとんど凡て脱落して強いグリオーシスを伴う。弓状核のニューロンは脱落。橋の横走線維はほぼ完全に脱髄し、強いグリオーシスを伴う。

延髄下オリブ核と背側および内側副オリブ核ニューロンもほぼ完全に脱落し、強いグリオーシスで置換されている。

頸髄後索ことに薄層の脱髄と萎縮が目立つが、後索核に neuroaxonal dystrophy は認められない。脊髄小脳路と錐体側索路の脱髄は目立たない。脊髄前角ニューロンの脱落、腫大もしくは萎縮がある。胸髄背核ニューロンと中間外側核ニューロンの一部脱落と萎縮を示す。腰髄の変化は軽い。

症例 2. 男性, 32歳, 症例 1 の弟。常染色体優性遺伝を認める。14歳時より学業成績低下。18歳時より失調性歩行と構音障害, 上下肢深部反射減弱。四肢の小脳症状。27歳時, 安静時には軽度, 運動時には著明となる振戦。四肢筋の萎縮。下肢腱反射消失と病的反射陽性。上肢の筋固縮。末期尿失禁。顔面筋の萎縮によるミオパチー顔貌を示す。肺炎で死亡。

神経病理学的所見:

肉眼所見; 脳重量1200グラム。小脳, 橋および延髄の著明な萎縮および脊髄の萎縮が認められる。大脳前頭部は軽度萎縮。両側側脳室は拡大。

組織病理学的所見; 大脳皮質の軽度グリオーシス。大脳白質ことに半卵円中心に強調された萎縮とグリオーシス。Betz 細胞の減少と目立った萎縮および中心前回 V 層ニューロン胞体内封入体。尾状核と被殻の大型ニューロンの数は減少し, ニューロンは一般に萎縮。淡蒼球外節において強く, 内節においては軽度のニューロン

脱落とグリオーシス。淡蒼球外節には黒緑色微細色素顆粒が沈着。視床 MD 核の MD. im<sup>12)</sup>に軽度のニューロン脱落とグリオーシス。これらの変化は視床 DL 核, DP 核<sup>13)</sup>でより著明。外側膝状体 III および IV 層のニューロン, 視床下核の背外側部ニューロンおよび赤核腹側部ニューロンの軽度脱落。後 2 者にはグリオーシスも認められる。グリオーシスは内胞, 側頭葉白質, 視放線, 視索, 大脳脚, 脳弓および海馬采に目立つ。小脳虫部小節, 虫部垂および小脳扁桃を除いた小脳各部位における Purkinje 細胞は著明に脱落し, Bergmann グリアは増加。小葉白質は淡明化して強いグリオーシスを伴う。歯状核ニューロンは萎縮。橋底部は強く萎縮し, 橋核と弓状核のニューロンは著しく脱落。下オリブ核, 背および内側副オリブ核でもニューロンはほぼ完全に脱落し, またグリオーシスも著明。脊髄の前後根ともにその一部は脱髄を示す。前角ニューロンの萎縮もしくは腫大および軽度の脱落。胸髄前角ニューロン, 胸髄背核ニューロンおよび中間外側核ニューロンの萎縮脱落。一側錐体路のグリオーシス。以上の神経病理学的変化には左右差が認められる。

症例 3. 男性, 47歳, 常染色体優性遺伝を認める。32歳時に歩行障害と構音障害で発病。38歳時には書字不自由, 小脳症状著明。上記症状の進行性増悪のため41歳以来臥褥状態となった。両側輻輳障害, 嚥下障害および舌萎縮。側頭筋, 眼輪筋, および咬筋の萎縮が目立ち, ミオパチー顔貌となった。43歳時の頭部 CT 所見では小脳と橋の萎縮が認められ, その所見は2年後にはさらに増強。前頭葉と側頭葉は軽度萎縮。肺炎で死亡。

神経病理学的所見:

肉眼所見; 全脳重1340グラム。小脳, 橋および延髄の萎縮著明。前頭葉軽度萎縮。

組織病理学的所見; 主病変は, 小脳, 橋および延髄にある。主病変以外には, 尾状核と被殻の大型ニューロンの胞体の腫脹, 淡蒼球背側部の変性, 内節ニューロンの腫脹, 視床背内側核の軽度のニューロンの萎縮とアストログリアの増加および線維性グリオーシスが見い出される。

外側膝状体の著明なニューロンの脱落と残存

するものの萎縮。視床下核と視索上核ニューロンの萎縮、脱落およびグリオシス。また視索のグリオシスが見られる。赤核にもグリオシスとニューロンの萎縮。小脳病変は小脳虫部と半球背面において最も著明。小脳小葉は萎縮し、Purkinje 細胞の著明な脱落と、torpedo 形成および Bergmann グリアの増殖が認められる。顆粒細胞層ニューロンの軽度脱落。小脳白質のグリオシスも著明。歯状核ニューロンの脱落とグリオシスも強い。歯状核門と Vlies の脱髄が著明。室頂核においてもほぼ同様の所見が認められる。橋核ニューロンの著明な脱落とグリオシスおよび、橋の横走線維と上、中小脳脚の強い脱髄とグリオシス。下オリブ核ニューロンはほとんど凡て脱落してアストログリアで置換されている。三叉神経運動核と顔面神経核のニューロンには軽度の萎縮と脱落および瀰慢性グリオシス。舌下神経核ニューロンの脱落著明。脊髄後索ことに薄束、脊髄小脳路および脊髄視床路の強い脱髄とグリオシス。頸髄前角および後角ニューロンが著明に脱落しているが胸および腰髄では軽度。胸髄背核ニューロンは脱落。中間外側核ニューロンはほぼ残存。

症例4。男性、50歳、孤発例。40歳時に肺結核でINHを投与。43歳時、歩行困難、構音障害および動作の拙劣さが出現。44歳時、左方注視時の眼振、小脳症状進行性増悪。膝蓋腱反射亢進。起立歩行時の動揺、歩行困難。全身の瀰慢性のいそう。50歳時、夜間に強い不規則な呼吸と無呼吸を繰り返した後に死亡。

神経病理学的所見：

肉眼所見：全脳重1500グラム。中脳黒質の色調は正常。橋底部、小脳は強く萎縮し、また延髄下オリブ核の膨隆も乏しい。

組織病理学的所見：被殻後半部の軽度のニューロンの減少とグリオシス。橋核のニューロンは著明に減少。横走線維も強く変性してグリオシスを認める。延髄下オリブ核ニューロンはほとんど凡て脱落し、強いグリオシス。小脳 Purkinje 細胞の減少と Bergmann グリアの増加。小脳白質の強い萎縮変性と線維性グリオシス。歯状核 Vlies と核内の髓鞘は異常なし。脊髄前角に著変なく、側索は淡明化。

症例5。男性、58歳、孤発例。50歳頃より歩行困難、睡眠中に激しいびきと不規則な呼吸リズムが出現。52歳より歩行障害は急速に進行。54歳時に陰萎。56歳時、水平性眼振、あぶら顔、断綴性言語、舌萎縮と線維束攣縮。上肢の筋固縮、歯車現象もあった。小脳症状は進行性に増悪。四肢腱反射の亢進およびバビンスキー反射出現。球麻痺、肺炎で死亡。

神経病理学的所見：

肉眼所見：脳重1130グラム。大脳剖面では、被殻は褐色色調を呈している。橋底部、小脳および延髄は明らかに萎縮。

組織病理学的所見：被殻の腹側1/2では小型ニューロンが軽度に減少し、アストログリアが増加。橋核ニューロンの著しい減少と、強いグリオシスおよび横走線維の減少。中小脳脚は完全に変性。青斑核ニューロンは減少。延髄下オリブ核ニューロンの著しい脱落と強度のグリオシス。小脳白質は萎縮と変性が強く、グリオシスも存在。Purkinje 細胞は脱落。両側脊髄側索路の淡明化と頸髄前角ニューロンの脱落。

症例6。男性、72歳、孤発例。69歳頃に動作緩慢、四肢筋固縮および起立性低血圧出現。70歳時に構音障害、口周囲のジスキネジア、両手指の軽い振戦および小股歩行が出現。L-DOPA無効。71歳より、失神発作を避けるため臥床し、嚥下性肺炎で死亡。

神経病理学的所見：

肉眼所見：脳重1200グラム。大脳表面には著変なし。剖面では両側被殻が黒褐色を帯びて萎縮。中脳黒質は退色。小脳は軽度萎縮。橋底部の膨隆は保たれている。

組織病理学的所見：尾状核の軽度グリオシス。被殻の小型ニューロンの脱落と強いグリオシスおよび基質とグリアの胞体内に褐色色素。中脳黒質緻密部ニューロンは脱落し、メラニン色素の細胞外遊離。Lewy 小体は少数。橋核ニューロンは変性脱落し、橋横走線維と中小脳脚の脱髄とグリオシス。小脳皮質の Purkinje 細胞減少と torpedo 形成。小脳白質の髓鞘淡明化とグリオシス。延髄下オリブ核と迷走神経背側核のニューロン脱落とグリオシス。胸髄



中間外側核と Onuf 核のニューロン変性と脱落が認められる。

症例 7. 女性, 64歳, 孤発例, 61歳時, 右大腿部帯状疱疹後に歩行障害初発, パーキンソン病と診断された。次第に歩行障害は悪化, 62歳の入院時, 動作は緩慢でやや側方へのフラツキを認める。構音障害もみられ, 発音は不明瞭。左側優位の中等度の筋固縮, 右上肢の中等度の振戦, 高度の無動を呈した。L-dopa 単剤および dopa 脱炭酸酵素阻害剤を併用したが無効。63歳時より食事摂取困難, 高度構音障害, 歩行不能, 尿閉, 嗜眠状態で嚥下障害著明, 四肢は弛緩性, 後に中等度の固縮, 上肢に動作性振戦。腱反射は四肢で軽度亢進。足クロヌース, バビンスキー反射陽性, 強迫笑。頭部 CT では, 脳室, 脳溝拡大は認めず, 小脳, 脳幹部の萎縮を認めた。64歳時, 呼吸不全で死亡。

神経病理学的所見:

肉眼所見:

組織病理学的所見; 大脳皮質には萎縮を認めず, ただ前頭前野白質に瀰漫性の軽度線維性グリオシスが認められる。被殻は強く萎縮し, ニューロンの脱落とグリオシスが著明。小脳 Purkinje 細胞の脱落が虫部で中等度。多数の torpedo が認められる。小脳歯状核の一部に強い変性が認められる。中脳の前頭橋路から黒質網様部にかけて中等度のグリオシスおよび内外方向で主として中央部に強いニューロンの萎縮と脱落が見られる。残存するものは萎縮している。橋の横走線維の多くはグリオシスで置換され, また橋核ニューロンの脱落も著明。下オリーブ核のニューロンの著明な脱落と線維性グリオシスが見い出される。

## 結 果

黒質病変は, 家族性発病の症例においても著明であるが, 基本的変化は全症例に共通している。メラニン含有ニューロンの数は多少なりとも減少し, ニューロンの崩壊を示唆する微細な Nissl 染色陽性顆粒がニューロピルに散在している。残存するニューロンは正常構造を示すものは少なく萎縮して丸みを帯びているものが多い (Fig. 1)。ニューロピルにはアストロ

グリアが瀰漫性に増加している。黒質網様部に認められる neuronal swelling degeneration (NSD) および黒質ニューロンの変化は 7 例中 6 例に認められ, NSD は次の A, B, C および D の 4 型に区別される。症例 7 では NSD を認めなかった。

### A 型

A 型はもっとも特徴的な変化である。黒質の主として網様部に spheroid-like structure として認められる。数は常染色体優性遺伝の例においてももっとも多く, また変化の程度も著しい。多くのは直径 200 $\mu$ m 前後のほぼ円形, 少数のものは楕円形または不整四角形を呈する。Nissl 染色で黒紫色に染まる粗大および微細顆粒がこの構造物全体もしくは辺縁部に存在する。構造物と周囲の組織の境界には明瞭な限界膜は認められない (Fig. 2 a, b, c, d, e)。ときにこの構造物の一侧に太い樹状突起の起始部が認められたり辺縁部に萎縮した核, 核小体あるいは Marinesco 小体が認められることがある (Fig. 3 a, b, c)。これらの所見によって NSD がニューロンに由来することが証明される。胞体内に大きい空胞が認められるものもある (Fig. 5 a)。A 型の中に見出される顆粒の一部は組織化学的にメラニン顆粒として同定され, この所見によっても NSD がニューロメラニン含有ニューロンに由来することが明らかである (Fig. 4 a, b)。腫脹したニューロンは崩壊の経過をたど

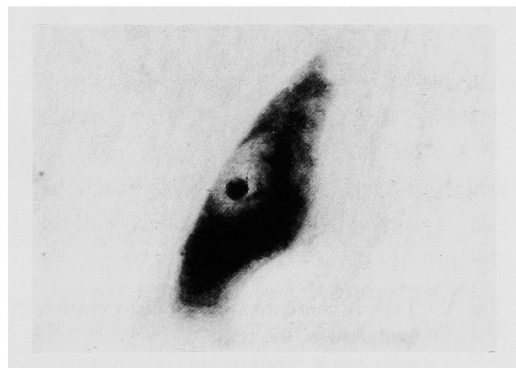


Fig. 1 Normal melanin containing nerve cell of the substantia nigra with indistinct cell process and somewhat round cell body. (Case 1, Nissl,  $\times 640$ )

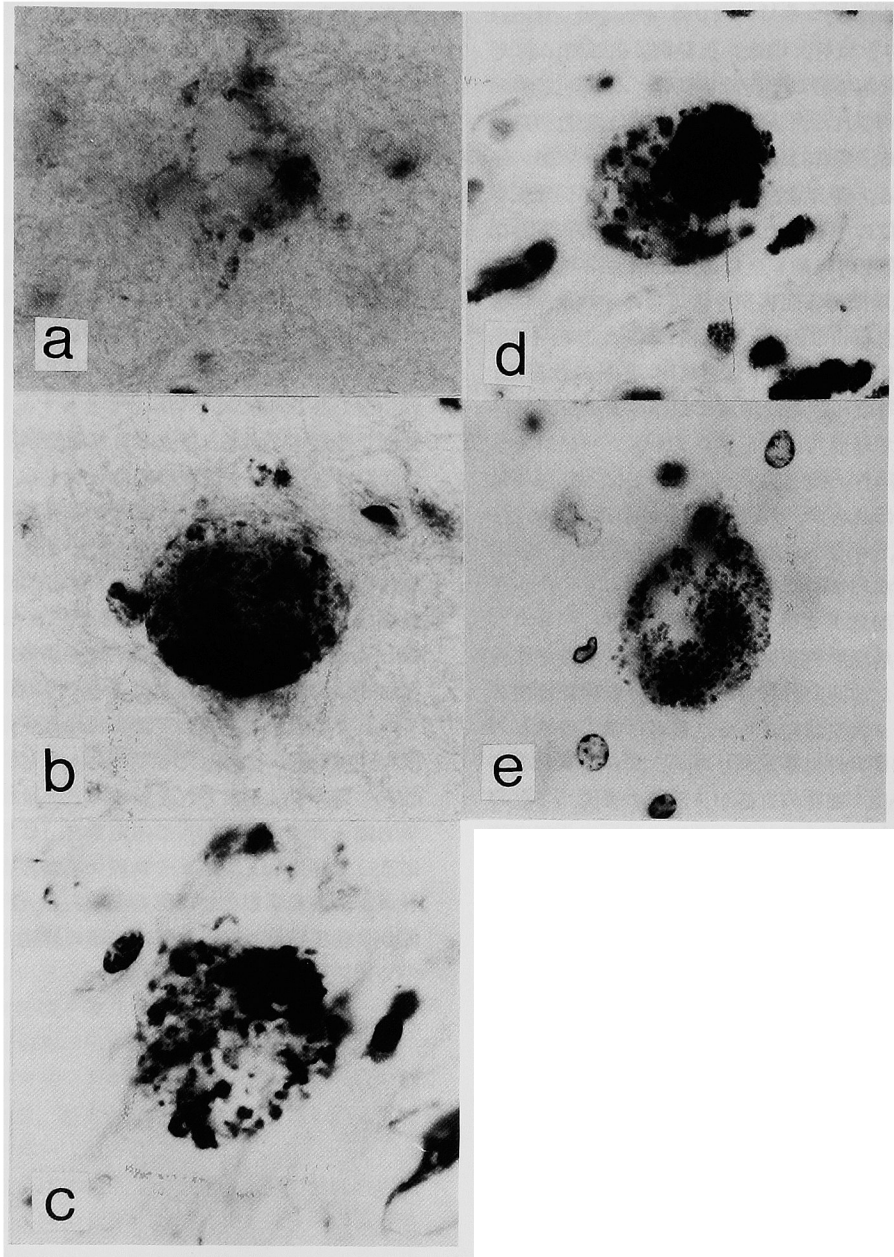


Fig. 2 Type A neuronal swelling degeneration (NSD) in the reticular zone of the substantia nigra. For explanation, see text.

- a) Case 1, Nissl,  $\times 750$
- b) Case 2, K. B.,  $\times 750$
- c) Case 3, K. B.,  $\times 750$
- d) Case 6, K. B.,  $\times 750$
- e) Case 5, Nissl,  $\times 750$

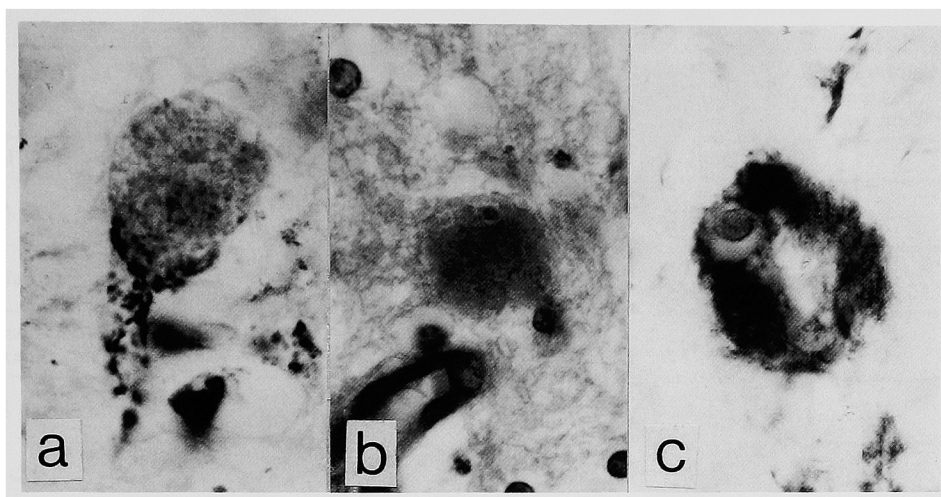


Fig. 3 a) Type A NSD with swollen dendritic process.  
(Case 3, Nissl,  $\times 750$ )  
b) Galocianine-positive nucleolus in the upper of NSD.  
(Case 3, galocianine,  $\times 750$ )  
c) Atrophic and oppressed nucleus and Marinesco body in the left upper part of NSD.  
(Case 3, Bodian,  $\times 750$ )

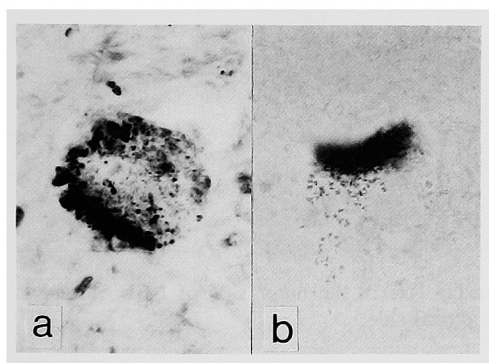


Fig. 4 a) Melanin granules mainly at the periphery type A of NSD.  
(Case 3, Masson-Fontana,  $\times 500$ )  
b) Abundant melanin granules in the left side of the cell and a few melanin pigment scattered inside type A NSD.

ると推定され(Fig. 5 a, b, c, d, e, f), 終には neuronophagia に陥るが, その際, ニューロピル中に遊離した微細顆粒は元のニューロンの樹状突起の走行を示唆するようにみえる. ニュー

表2 OPCA の黒質網様部におけるニューロメラニン非含有ニューロンとニューロメラニン含有ニューロンおよび NSD※の数量的関係

症例 No	年齢	性	ニューロメラニン非含有ニューロン (N)	ニューロメラニン含有ニューロン (M)	NSD※	N/M	N/M+NSD
3 (429)	47	男	56	6	41	9.3	1.2
2 (293)	32	男	95	15	37	6.3	1.8

※NSD: neuronal swelling degeneration

ロンの崩壊脱落が著明な症例 1 では neuronophagia によって A 型の痕跡を見ることができ (Fig. 5 c). A 型は孤発例では稀である.

表 2 に OPCA の 2 症例における動眼神経出現部位の黒質網様部の内外方向における中 2/3 内のニューロメラニン含有ニューロンとニューロメラニン非含有ニューロンの数の計測結果を示す. 表 3 は, 対照例の計測値を示す. OPCA 例では表 3 に示した対照例に比較して明らかにニューロメラニン含有ニューロンの数 (M) の減少していることが示される. また, M と NSD との合計とニューロメラニン非含有ニューロン

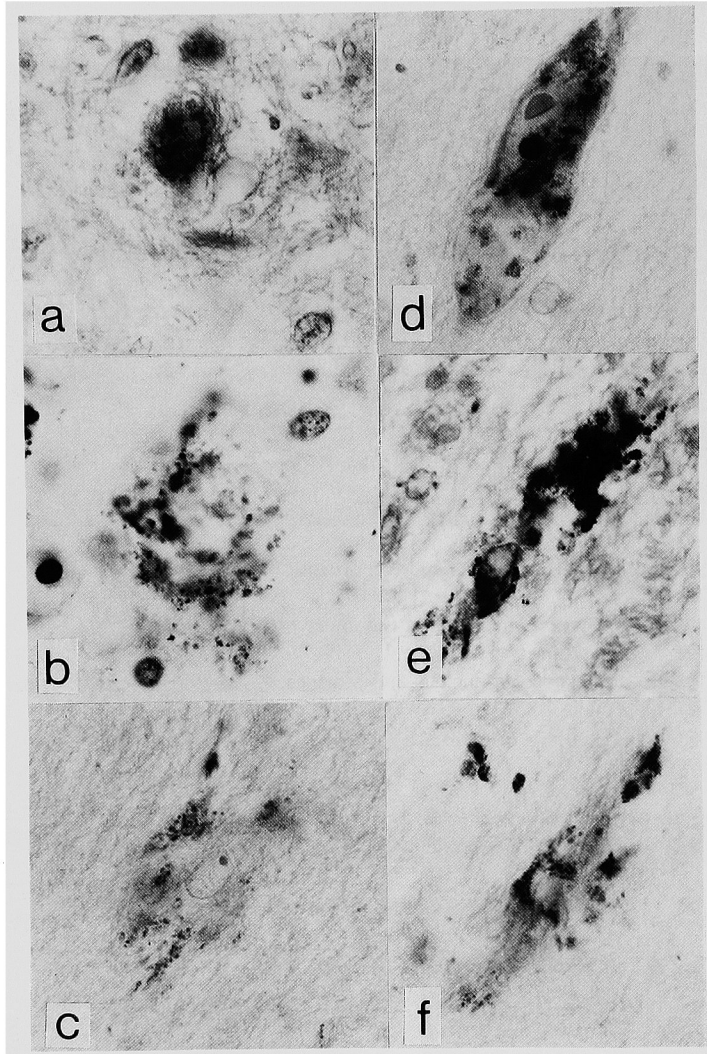


Fig. 5 Type A NSD. a) Vacuole formation of a varying size in the outer side of NSD. Shrunken nucleus and nucleolus in the dorsal side. (Case 2, H. E.,  $\times 600$ )  
 b) Disintegration of NSD into small granules. No distinct nucleus or nucleolus. (Case 3, Nissl,  $\times 600$ )  
 c) Disintegrated NSD with neuronophagia in the center of the cell. (Case 1, Nissl,  $\times 600$ )  
 d) A part of swollen cytoplasm of melanin containing nerve cell shows NSD. Marinesco body in the upper part and the nucleolus in the right lower part of the nucleus. (Case 1, Nissl,  $\times 600$ )  
 e) Disintegrated cytoplasm (left down) is replaced by neuronophagia. Atrophic nucleus (right down). Melanin pigment aggregation shows outline of remaining cytoplasm. (Case 1, Masson-Fontane,  $\times 600$ )  
 f) Further disintegration of the nerve cell in Fig. 5e. Radially scattered fine debris of disintegrated nerve cell. (Case 1, Nissl,  $\times 600$ )

表4 NSD と spheroid の染色態度

染 色	NSD		OPCA 黒質 spheroid	高年者 薄束核 spheroid	Hallervorden- Spatz 病 Spheroid <sup>14)</sup>
	顆 粒	基 質			
Nissl 染色	黒紫	(-)	(-) 又は淡青	淡青又は濃青	
K. B. 染色	黒染 D type 青	(-) D type 淡青	青	青	
Bodian 染色	黒	淡褐	淡赤	淡黒又は不染 微細顆粒状	淡赤
Masson- Fontana	黒	(-)	(-)	(-)	
PAS 染色	濃紅	(-) 又は淡紅	淡紅	淡紅, やや粗大 顆粒状, 境界鋭利	淡紅
HE 染色	紫※	(-) D type 紅	淡	紅	淡紅
Azan 染色	鮮紅 メラニンは褐色	(-)	鮮紅	鮮紅, 顆粒状	
漂白	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
無染色	黒, 黒褐色顆粒	(-)	(-)	(-)	(-)

注: (-) 不染

表3 対照例におけるニューロメラニン非含有ニューロンとニューロメラニン含有ニューロンの数量的関係

対照 No	年齢 性	病 名	ニューロメラニン 非含有ニュー ロン (N)	ニューロメラニン 含有ニューロ ン (M)	N/M
702左 右	41 男	精神分裂症	32 31	34 60	0.94 0.5
709左 右	42 男	精神分裂症	49 54	27 37	1.8 1.5
715左 右	41 男	アルコール 中毒	47 71	22 55	2.2 1.3
720左 右	42 女	胃 癌	46 29	25 21	1.8 1.4
732左 右	46 男	精神分裂症	40 41	22 42	1.8 0.98
282左 右	32 男	精神分裂症	47	30	1.6

(N) の比  $N/M+NSD$  は対照例の  $N/M$  に近似している。これらのことは NSD の大部分がニューロメラニン含有ニューロンに由来する可能性を示唆する。症例 2 は 1 例の同性同年の対照と比較したに過ぎなかったが、ほぼ症例 3 における結果と一致しているように見える。しか

し、表 2 における NSD の数には、一方では崩壊し終わったニューロンは入れられていないし、他方、樹状突起由来の可能性のある NSD が計算に入っている可能性は考慮されなければならない。

表 4 において NSD の各種染色に対する所見をまとめて、同一標本に現れた spheroid, 高年者延髄薄束核の spheroid および Hallervorden-Spatz 病における spheroid の所見<sup>14)</sup>と比較する。NSD はその内部構造を、顆粒と基質に分けて検討すると (表 4), NSD 内の顆粒は黒質内の spheroid, 薄束核 spheroid および Hallervorden-Spatz 病の spheroid から、染色態度とニューロメラニン色素の存在によって区別される。

#### B 型

B 型を B1 型と B2 型の二種に分ける。B1 型では黒質ニューロンの胞体は腫脹し、胞体辺縁部のクロマトリーシスが認められる。クロマトリーシスの部分は Nissl 染色で無構造スリガラス状に見える。核に近い胞体では Nissl 顆粒が

比較的良く保存されている。核は胞体の一侧に偏位して多少とも萎縮しているが、その構造は保たれ、また核小体は明瞭に認められる (Fig. 6 a, b, c, d). B1型の腫脹した部分 (Fig. 6 a) と A型の腫脹した部分 (Fig. 2 b) とは類似しているが、B1型では核および核小体がほぼ正常で明瞭に認められることによって A型とは区別される。また B1型ではニューロメラニンを認め難い。したがって B1型は黒質網様部ニ

ューロメラニン非含有ニューロンに由来する可能性がある。B2型では Nissl 顆粒は核の周辺では消失し、細胞体辺縁のみに認められる。従ってこの型のニューロンの変化は central chromatolysis に類似する (Fig. 7 a, b, c, d). B2型は孤発例に認められる。

#### C 型

C型は主として常染色体優性遺伝例に認められる。大型円型もしくは不整円形の NSD. 周辺

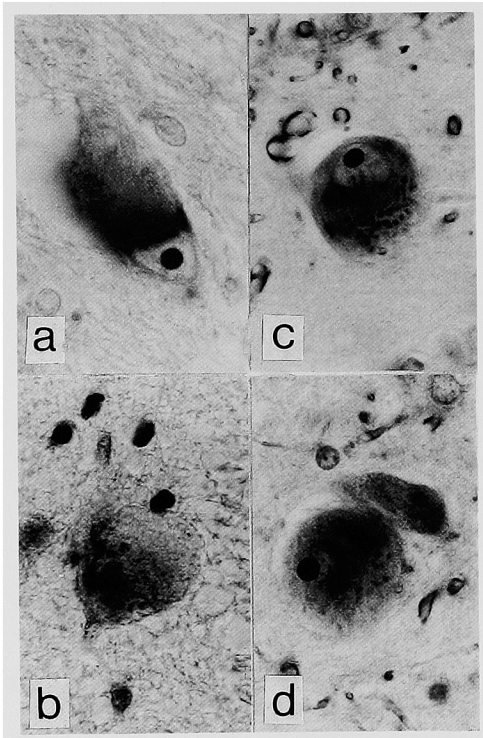


Fig. 6 a) Type B1 NSD.  
Frosted glass-like change of the periphery of a nerve cell with relative preservation of chromatin near the nucleus. Well-preserved nucleus and nucleolus. No melanin pigment. (Case 1, Nissl,  $\times 560$ )  
b) Type B1 NSD.  
(Case 2, Nissl,  $\times 560$ )  
c) NSD with normal nucleolus.  
(Case 2, Nissl,  $\times 560$ )  
d) NSD with well-preserved nucleolus. No melanin granules. (Case 6, Nissl,  $\times 560$ )

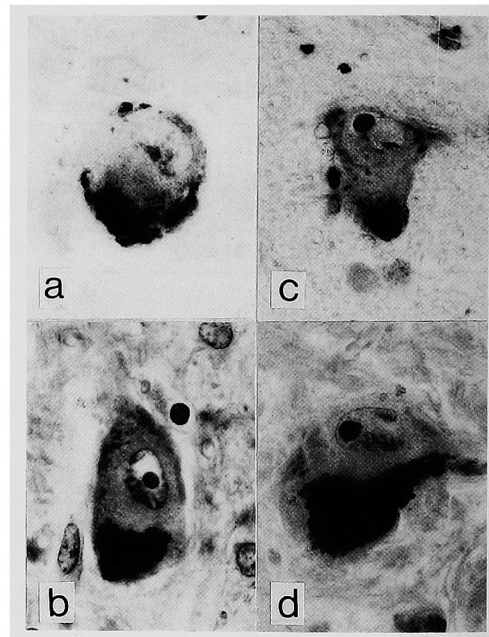


Fig. 7 a) Type B2 NSD.  
Chromatolysis around the nucleus. Relatively well-preserved nucleus and nucleolus. (Case 6, Nissl,  $\times 500$ )  
b) Type B2 NSD  
Chromatolysis around the nucleus. (Case 5, Nissl,  $\times 500$ )  
c) Type B2 NSD.  
The nucleus oppressed to the upper side of the cell with normal nucleus and nucleolus. (Case 4, Nissl,  $\times 500$ )  
d) Type B2 NSD.  
The nucleus and nucleolus are distinct and normal in size. (Case 6, H. E.,  $\times 500$ )



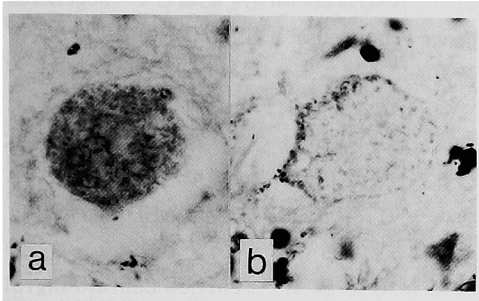


Fig. 8 a) Type C NSD.

Formation of reticular structure with procession of small grains. No limiting membrane around NSD.  
(Case 3, Nissl,  $\times 450$ )

b) Type C NSD.

A few melanin granules around NSD with indistinct proximal part of the dendritic process. No limiting membrane.  
(Case 3, Nissl,  $\times 450$ )

組織との境界はやや不明瞭。内部構造は、KB および Nissl 染色で淡紫青色，HE 染色で紅または淡紫色に染まる小顆粒が大小不同不規則な網目状をなして配列し、ときに大きい裂隙を作る。網目の中の基質は HE で淡紫色に染まる。また少数のチオニン陽性粗大顆粒が散在する。チオニン陽性の粗大顆粒はしばしば NSD の辺縁で狭い環を形成している。ニューロメラニンを示唆する少数の黒褐色顆粒も認められている。この構造物の外縁の一部は樹状突起との連結を示し、C 型もまたニューロンに由来することを示す (Fig. 8 a, b)。円形もしくは楕円形で、内容に粗大チオニン陽性顆粒やニューロメラニンを有しない NSD と D 型との区別が困難なものもある (Fig. 9 a)。

#### D 型

A および B 型よりも数が少なく、また小型のものが多いが、大きいものもある。黒質緻密部、網様部およびときには中脳大脳脚線維の間にも存在する。D 型の 1 部は小型のもので (Fig.

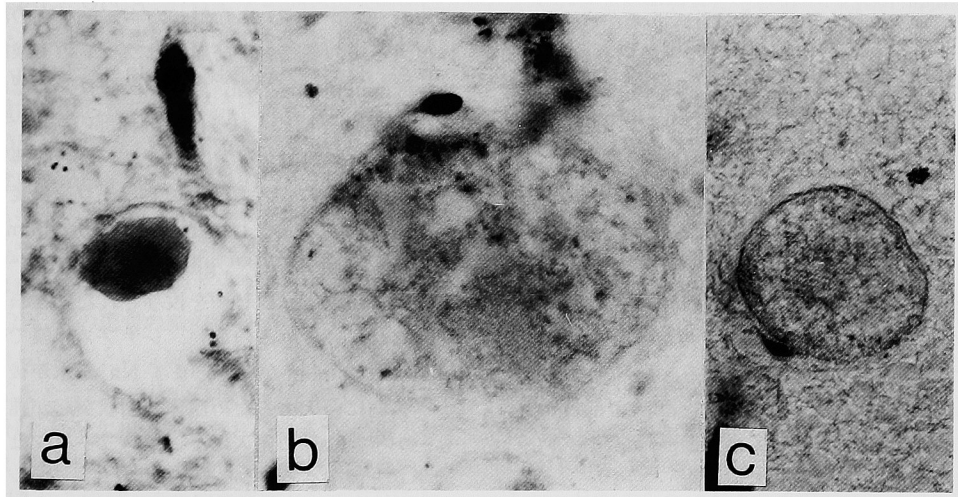


Fig. 9 a) Type D NSD.

Morphological and staining features of NSD correspond to those of spheroid. It is also seen in the compact zone of the substantia nigra.

(Case 3, Masson-Fontane,  $\times 750$ )

b), c) Type D NSD.

A large NSD contains vacuoles of varying size in the cytoplasm.

Cell boundary is distinct in contrast to Type C NSD.

(Case 3, Nissl,  $\times 750$ )

9 a) 各染色に対する態度は延髄薄束核に見出される spheroid にほぼ一致する。この型の辺縁は周辺組織から明瞭に境界される。内部構造は、比較的均質で HE 染色でエオジンに比較的濃紅色に染まる。その他の染色に対する態度も表 4 に示したごとく薄束核 spheroid および Yanagisawa らの記載にほぼ等しい<sup>14)</sup>。KB 染色で淡青染する。中型ないし大型のものは KB 染色で青色に淡染する小顆粒が充満し、しばしば内部構造が網状を呈したり破壊している (Fig. 9 b, c)。このうち Fig. 9 b は黒質ニューロンの変性と区別しがたい。D 型は C 型に似ているが周囲組織からは膜様構造物によって明瞭に境界されている (Fig. 9 c)。D 型の中には、A 型において認められる Nissl 顆粒やニューロメラニン色素は見い出されない。

## 考 察

本論文で問題にした黒質の NSD は、正常の黒質ニューロンをはるかに越える大きさと、ほぼ円型、楕円形もしくは不整四角型の外観および内容の形態によって特徴づけられる。NSD のうち A 型は最も特徴的な変化である。A 型においては、胞体は丸く腫脹してその内容は顆粒状に変化し、ついで崩壊して組織中に放散し、しばしばその中心部はミクログリアにとって代られる。A 型では核および核小体が萎縮変性し、おそらく消失することも特徴的所見である。したがって A 型では核が認められないことが多い。しかし Marinesco 小体、ニューロメラニンあるいは太い樹状突起の起始部の残存を認めることによって A 型がニューロメラニン含有ニューロンに由来することを確かめうる。類似するニューロンの腫脹は、glutamic dehydrogenase (GDH)-deficient OPCA の脊髓前角細胞および後根神経節に認められている<sup>1)</sup>。

A 型のニューロメラニン含有ニューロン起源を示唆する他の根拠は、A 型が発見される黒質網様部におけるニューロメラニン含有ニューロンの数の、ニューロメラニン非含有ニューロン数に対する明瞭な減少である。各種染色に対する A 型の態度は薄束核および黒質の spheroid から明瞭に区別される。

Trétiakoff<sup>15)</sup>は ALS、進行麻痺、多発性硬化症、パーキンソン病および老人性振戦の黒質において NSD 類似の所見を記載して *dégenérescence grumeleuse* と名づけ、この変化はかなり特異的に黒質ニューロンのみに出現すると述べている。この変化ではニューロンの核は消失し、胞体は強く顆粒状となる。顆粒状となった胞体は丸い塊となり薄い光る膜で取り囲まれているという。Trétiakoff の記載は NSD の D 型 (Fig. 9 b) に一致するものだろう。黒質ニューロンの腫脹は日本脳炎<sup>16)</sup>、cortico-dentato-nigral degeneration<sup>17)</sup> および Pick 病類似疾患<sup>18)</sup> において記載されている。また、黒質に限定されていないが、ニューロン胞体の腫脹、粗大空胞変化および核崩壊はヒトの脳の死後変化<sup>19)</sup>、Pick 病<sup>20,21)</sup> あるいは spinopontocerebellar atrophy の症例<sup>22)</sup> でも認められている。したがってこの A 型 NSD は OPCA にかなり特徴的だが疾患特殊性でない可能性がありうる。

A 型、B 型および C 型 NSD 形成の pathogenesis と、次に述べる実験的事実との間に密接な関係があることが示唆される。実験的に作られる A 型 NSD に類似したニューロンの胞体腫大と核の萎縮および崩壊はラットの実験的 status epilepticus の際、黒質ニューロンに認められ<sup>23)</sup>、この際認められる黒質網様部のニューロンの変性は、前頭葉皮質ニューロンからの興奮性刺激にもとづく<sup>24)</sup>。類似したニューロンの変化が黒質以外のニューロンでは、monosodiumglutamic acid<sup>25,26,27,28,29)</sup>、glutamic acid (GA)<sup>6,30)</sup> または kainic acid<sup>31,32,33)</sup> を投与された動物脳に認められている。このさい、シナプス後膜での  $\text{Na}^+\text{Ca}^{2+}$  channel が開き、まず  $\text{Na}^+$  と水が後シナプス側に侵入するため胞体と樹状突起が腫脹し、ついで  $\text{Ca}^{2+}$  の侵入によってニューロンは崩壊すると説明されている<sup>34,35)</sup>。黒質ニューロンにおける GA または aspartate を neurotransmitter とする大量の前頭葉黒質投射は人では同側前頭前野大脳皮質から投射している<sup>9)</sup>。ラットでも前頭前野皮質から黒質へ投射する GA 性投射路が証明されており<sup>8)</sup>、その GA 結合部位は、黒質網様部では緻密部のそれよりも 50% 多い<sup>36)</sup>。このことは、NSD が主として黒質網様部に認められ



ることとよく相関している。他方、OPCA の患者では GA の代謝を調節する GDH が減少し<sup>1,37)</sup>、その結果神経終末における GA もしくは aspartate が毒性レベルまで蓄積して、シナプス後部の神経変性を起こしうる<sup>5)</sup>。この生化学的事実は、上述した GA 投与実験の結果と本報告における NSD との類似性および黒質の GA 性 centripetal projection の存在とともに、OPCA の黒質 NSD に対する GA の原因的因果関係の存在を推定せしめる。NSD が認められなかった症例 7 における前頭橋路の変性は前頭葉黒質投射の GA 性前シナプス終末の廃絶を意味する。そこでシナプス後部側の黒質ニューロンは前頭前野からの興奮性伝達を失い、その結果 transneuronal atrophy に陥ったものである。このことは、ラットに一側前頭葉病変を作って status epilepticus を起こさせた実験で、黒質網様部の壊死領域は、同側では反対側に比べて明瞭に軽度なことからも理解される<sup>24)</sup>。すなわち、NSD に対し逆の変性メカニズムを示すものであり、このことから NSD 発生と GA との密接な関係が推定される。

しかし、OPCA と GA との間の因果関係について否定的報告も少くはない。ヒト白血球、血小板および血中の GDH 部分欠損は OPCA の孤発例に見られているのみで常染色体優性遺伝性 OPCA には認められていない<sup>38,39)</sup>。また、OPCA を含む多系統変性症に特異的でもない<sup>40,41)</sup>、かかる疾患の特別な type を特定しないように見える<sup>38,42,43)</sup>。さらに、シナプスでの GA の増加には種々な条件が関与しうる<sup>2,43,44)</sup>。また、遺伝性 OPCA の患者の脳内 GDH 活性は対照群と変わらない<sup>45)</sup>という報告もある。他方ではしかし、OPCA を含む、常染色体優性の多系統変性症で GDH の部分欠損が報告されている<sup>46)</sup>。結論としては NSD が GA に起因する可能性が大きいと推定される<sup>42)</sup>が、その他の原因として GDH 欠損以外の黒質ニューロンの OPCA に対する他の生物学的特性が一部の役割を果たしている可能性を除外できない。実際、OPCA 以外の疾患で認められる NSD 類似のニューロンの変化の出現や、GA の代謝が病因と推定されているハンチントン舞踊病において黒質ニューロンに NSD

が認められない理由は、疾患別によるニューロンの GA 以外の生物学的特性<sup>47)</sup>によるものと考えざるをえない。NSD の B 2 型は corticonigral degeneration 類似の症例<sup>17)</sup>、および乏酸素性変化にも認められ、これらもまた GA との関係が問題にされている<sup>2)</sup>。

NSD C 型および D 型は dégenérescence grumeleuse<sup>15)</sup>の一部および foamy spheroid body<sup>48)</sup>に一致するようにみえる。NSD C 型および D 型の内容は A 型に比較してより粗で内容に乏しくニューロンとの関係が希薄のようにみえる。しかし一部にはニューロメラニンを示唆する樹状突起の起始部が認められることから、NSD C 型および D 型 (Fig. 9 b) の原基は黒質網様部のニューロメラニン含有ニューロンもしくはニューロメラニン非含有ニューロンや樹状突起である可能性が指摘され<sup>23)</sup>、A 型に次いで特徴的神経病理学的変化と考えられる。樹状突起の腫脹については GA 投与動物実験で axonsparing のもとに細胞体と樹状突起の腫脹が起こることが知られている<sup>27,33)</sup>。また実験的に、GA 性神経終末の結合部位は樹状突起部分に最も富んでいることが知られている<sup>36)</sup>。kainic acid 脳内注入によっても成熟ラットの海馬ニューロンの樹状突起の枝と棘突起に急性の腫脹が認められる<sup>7)</sup>。また monosodium glutamate を幼若マウスに経口的または経皮下に投与しても弓状核の細胞体と樹状突起の腫脹が認められる<sup>27)</sup>。すなわちこれらの実験結果はいずれも GA によって樹状突起が腫脹することを示し、樹状突起由来と推定される NSD C 型および D 型の 1 部 (Fig. 9 b) の pathogenesis との密接な関係が示唆される。

小型の D 型 (Fig. 9 a) は形態も染色体も延髄薄束核の spheroid および Hallervorden-Spatz 病における spheroid<sup>14)</sup>の記述にほぼ等しい。D 型の発生はおそらく黒質ニューロンに関連した二次的非特異性変化による可能性が考えられる。

終わりに常染色体優性遺伝例と孤発例とにおける NSD の出現様式を比較する。前者と後者の間には NSD について確かに多少の相違がある。A および C 型は孤発型に稀であり、B 2 型

は孤発例に出現するという違いが認められる。この相違が遺伝例と孤発例との本質的違いを示すものか、あるいは疾患の重症度の差を示すだけのものかは現在のところ明らかでない。

### 結 論

われわれはこの論文において、OPCA 患者の黒質ことに網様部のニューロンの胞体と突起に認められた病理学的変化を述べた。病変の形態

と染色性によって4種類に区別した。このうちA型とC型はOPCAにおいてかなり特徴的病変である。A型は黒質ニューロンの細胞体に認められ、ニューロメラニン含有ニューロンの変性に由ることが示唆された。C型は黒質ニューロンの樹状突起に、D型は軸索に由来すると考えられた。A, BおよびC型変化のpathogenesisについて、GAを主とする excitatory agentとの関連について考察した。

### 文 献

- 1) Duvoisin RC and Chokroverty S : Clinical expression of glutamate dehydrogenase deficiency ; in The olivopontocerebellar atrophies, Duvoisin RC and Plaitakis eds, Raven Press, New York (1984) pp 267—279.
- 2) Engelsens B : Neurotransmitter glutamate : its clinical importance. *Acta Neurol Scand* (1986) **74**, 337—355.
- 3) Greenamyre JT : The role of glutamate in neurotransmission and in neurologic disease. *Arch Neurol* (1986) **43**, 1058—1063.
- 4) Kostic VS, Mojsilovic Lj and Stojanovic M : Degenerative neurological disorders associated with deficiency of glutamate dehydrogenase. *J Neurol* (1989) **236**, 111—114.
- 5) Plaitakis A, Berl B and Yakr MD : Abnormal glutamate metabolism in man adult-onset degenerative neurological disorder. *Science* (1982) **216**, 193—196.
- 6) Olney JW, Rhee V and DeGubareff T : Neurotoxic effects of glutamate on mouse area postrema. *Brain Res* (1977) **120**, 151—157.
- 7) Olney JW, Fuller T and DeGubareff T : Acute dendrotoxic change in the hippocampus of kainate treated rats. *Brain Res* (1979) **176**, 91—100.
- 8) Carter CJ : Topographical distribution of possible glutamatergic pathway from the frontal cortex to the striatum and substantia nigra in rats. *Neuropharmacology* (1982) **21**, 379—383.
- 9) Namba M : Evidence for the fronto-nigral pathway in the human brain ; in *Biochemistry of schizophrenia*, Namba M and Kaiya H eds, (1981) pp 9—18.
- 10) Berciano J : Olivopontocerebellar atrophy, A review of 117 cases. *J Neurol Sci* (1982) **53**, 253—272.
- 11) Robitaille Y, Ball M, Schut L and Kish S : The nigrostriatal dopamine in patients with dominantly inherited olivopontocerebellar atrophy : Neuropathological biochemical correlates. *J Neuropathol Exp Neurol* (1990) **49**, 280.
- 12) Namba M : Ober die feineren Strukturen des medio-dorsalen Supranucleus und der Lamella medialis des Thalamus beim Menschen. *J Hirnforsch* (1958) **4**, 75—116.
- 13) Niimi K : Zur vergleichenden Cytoarchitektonik der lateralen, hinteren und vertragen Kerngruppe des Sehhügels des Menschen. *Acat Schole Medicinalis Universitatis in Kioto* (1953) **33**, 245—259.
- 14) Yanagisawa N, Shiraki H, Minakawa M and Narabayashi H : Clinico-pathological and histochemical studies of Hallervorden-Spatz disease with torsion dystonia with special reference to diagnostic criteria of the disease from the clinico-pathological viewpoint ; in *Progress in brain research*, Vol. 21 B, Part B, by Tokizane T and Schade JP eds, (1966) p 373—425.

- 15) Trétiakoff C : Contribution à l'étude de l'anatomie pathologique du locus niger de Soemmering avec quelques déductions relative à la pathogénie des troubles du tonus musculaire et de la maladie de Parkinson, Jouve & c<sup>ie</sup>, Paris (1919).
- 16) 里村幸男 : 黒核の病理組織学的研究 : 九州神経精神医学 (1979) **25**, 71—83.
- 17) Rebeiz JJ, Kolodny EH and Richardson EP : Corticodentatonigral degeneration with neuronal achromasia. *Arch Neurol* (1968) **18**, 20—33.
- 18) Clark AW, Manz HJ, White CL, Lehmann J, Millar D and Coyle JT : Cortical degeneration with swollen chromatolytic neurons : Its relationship to Pick's disease. *J Neuropathol Comp Neurol* (1986) **45**, 268—284.
- 19) Lindenberg R : Tissue reaction in the gray matter of the central nervous system ; in *Histology and histopathology of the nervous system*, Haymaker W and Adams RD eds, Springfield, Thomas (1982) **1**, pp 973—1275.
- 20) Williams HW : The peculiar cells of Pick's disease. Their pathogenesis and distribution in disease. *Arch Neurol Psychiatry* (1935) **34**, 508—509.
- 21) Wisniewski HM, Coblenz JM and Terry RD : Pick's disease. A clinical and ultrastructural study, *Arch Neurol* (1972) **26**, 97—108.
- 22) Ule G : Die Friedreichsche Ataxie ; in *Handbuch der pathologischen und speziellen Anatomie und Histologie*, XIII/1, pp 1058.
- 23) Towfighi J, Kolke WAO, Connell BK, Housman C and Graybeal JM : Substantia nigra lesions in mercapto propionic acid status epilepticus : A light and electron microscopic study. *Acta Neuropathol (Berl)* (1989) **77**, 612—620.
- 24) Ingvar M : Seizure-induced damage in the substantia nigra pars reticulata : lesion in the frontal cortex prior to the seizure period mitigate the damage. *Exp Brain Res* (1989) **75**, 369—374.
- 25) Lemskey-Johnston N and Reynolds WA : Nature and extent of brain lesion in mice related to ingestion of monosodium glutamate. A light and electron microscopic study. *J Neuropathol Exp Neurol* (1974) **33**, 74—79.
- 26) Lemskey-Johnston N, Butler V and Reynolds WA : Brain damage in neonatal mice following monosodium glutamate administration : Possible involvement of hypernatremia and hyperosmolarity. *Exp Neurol* (1975) **48**, 292—309.
- 27) Olney JM : Glutamate-induced neuronal necrosis in the infant mouse hypothalamus. An electron microscopic study. *J Neuropathol Exp Neurol* (1971) **30**, 75—90.
- 28) Takasaki Y : Studies on brain lesion by administration of monosodium L-glutamate to mice. I. Brain lesion in infant mice caused by administration of monosodium L-glutamate. *Toxicology* (1978) **9**, 293—305.
- 29) 田中和彦 : Monosodium glutamate による乳仔期の視床下部損傷とその後の身体発育について。1. 投与時期の脳障害 特に視床下部の範囲について。自律神経 (1978) **15**, 1—7.
- 30) Olney JW : Glutamate induced retinal degeneration in neonatal mice. Electron microscopy of the acutely evolving lesion. *J Neuropathol Exp Neurol* (1969) **28**, 455—474.
- 31) Berharse JC, Spratt G and Forestner DM : Light-evoked and kainic acid-induced disc shedding by rod photoreceptors : Differential sensitivity to extracellular calcium. *J Comp Neurol* (1986) **251**, 185—197.
- 32) Carpenter P, Sefton AJ, Dreher B and Lim W-L : Role of target tissue in regulating the development of ganglion cells in the albino rat : Effects of kainate lesion in the superior colliculus. *J Comp Neurol*

- (1986) **251**, 240—259.
- 33) Olney JW : Neurotoxicity of excitatory amino acids ; in Kainic acid as a tool in neurobiology, McGeer E, Olney JW and McGeer P eds, Raven Press, New York (1978) pp 95—121.
  - 34) Garathwaite G and Garathwaite O : Neurotoxicity of excitatory amino acid receptor agonist in rat cerebellar slices ; dependence on calcium concentration. *Neurosci Lett* (1986) **66**, 193—198.
  - 35) Rommelspacher H : Aminosäuren als aktivierende Neurotransmitter. *Nervenarzt* (1990) **61**, 61—63.
  - 36) Greenamyre JT, Young AB and Penny JB : Quantitative autoradiographic distribution of L- [<sup>3</sup>H] glutamate-binding sites in rat central nervous system. *J Neurosci* (1984) **4**, 2133—2144.
  - 37) Maruyama S and Yamaguchi T : Glutamate and pyruvate dehydrogenase deficiency in spinocerebellar degeneration ; in *The olivopontocerebellar atrophies*, Duvoisin RC and Plaitakis A eds, Raven Press, New York (1984) pp 255—265.
  - 38) Plaitakis A, Berl S and Yahr M : Neurological disorders associated with deficiency of glutamate dehydrogenase. *Ann Neurol* (1984) **15**, 144—153.
  - 39) Rosenberg RN and Banner C : Normal cerebellar dehydrogenase protein in spinocerebellar degeneration. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (1989) **52**, 666—668.
  - 40) Aubby D, Sagga HK, Jenner P, Quinn NP, Harding AE and Marsden CD : Leucocyte glutamate dehydrogenase activity in patients with degenerative neurological disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (1988) **51**, 893—902.
  - 41) Micholucci R, Plasmati R, Fort A, Ambrosetto G, Martinelle P, Didonato SD and Tassinari CA : Normal Glutamate dehydrogenase activity in olivopontocerebellar atrophy (OPCA). *J Neurol* (1988) **235**, 857.
  - 42) Finocchiaro G, Taroni F and DiDonato S : Glutamate dehydrogenase in olivopontocerebellar atrophies ; leucocytes, fibroblasts, and muscle mitochondria. *Neurology* (1986) **36**, 550—553.
  - 43) Duvoisin RC, Nicklas WJ, Ritchie V, Sage J and Chokroverty S : Low leucocyte glutamate dehydrogenase activity does not correlate with a particular type of multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (1988) **51**, 1508—1511.
  - 44) Kajiyama K, Ueno S, Tatumi T, Yorifuji S, Takahashi M and Tarui S : Decreased glutamate dehydrogenase protein in spinocerebellar degeneration. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (1988) **51**, 1073—1080.
  - 45) Grossman A, Rosenberg RN and Warmoth O : Glutamate and malate dehydrogenase activities in Joseph disease and olivopontocerebellar atrophy. *Neurology* (1987) **37**, 106—111.
  - 46) Chio A, Brignolio F, Meineri P, Mortara P, Orsi L, Rosso MG, and Schiffer D : Autosomal dominant multisystemic degeneration of nervous system with GDH-deficiency ; a multidisciplinary study of a family. *J Neurol* (1988) **235**, 55.
  - 47) Plaitakis A : Abnormal metabolism of neuroexcitatory amino acids in olivopontocerebellar atrophy ; in *The olivopontocerebellar atrophies*. Duvoisin RC and Plaitakis A eds, Raven Press, New York (1964) pp 1225—1243.
  - 48) Arai N : Foamy spheroid bodies in the substantia nigra. Report of an unusual case with recurrent attacks of peculiar twilight state. *J Neurol* (1988) **235**, 330—334.

**Neuropathological study on neuronal swelling degeneration  
in the substantia nigra of Olivo-Ponto-Cerebellar Atrophy (OPCA)**

**Masuyuki NAMBA<sup>1)</sup>, Hideki ISHIZU<sup>4)</sup>,**

**Takaho TANAKA<sup>2)</sup>, Hiroshi ISHINO<sup>3)</sup>,**

**Haruo SENO<sup>3)</sup>, Sigetosi KURODA<sup>4)</sup> and Keisuke KUYAMA<sup>4)</sup>**

**1) Jikei Institute of Psychiatry (Director : H. Fujita)**

**Okayama 700, Japan**

**2) Nishiube Hospital (Director : T. Tanaka)**

**Ube 755, Japan**

**3) Department of Psychiatry, Shimane Medical University**

**Izumo 693, Japan**

**(Director : H. Ishino)**

**4) Department of Neuropsychiatry,**

**Okayama University Medical School,**

**Okayama 700, Japan**

**(Director : S. Otsuki)**

In 6 out of 7 autopsy cases of olivopontocerebellar atrophy, we found characteristic features of neuronal swelling degeneration (abbr. NSD) in the nerve cell of the substantia nigra. NSD was classified into 4 types according to the microscopic features. The cell body of the type A NSD is much larger than the usual nerve cell, contains melanin granules, is round in shape and appears granular. This cell sometimes contains a shrunken nucleus, Marinesco body, Nissl granules and rest of melanin pigment, suggesting its origin in the degenerating melanin containing nerve cell. In type B NSD the periphery of the swollen cell body appears to be frosted glass with a Nissl substance. A part of the type B NSD was suggested to have its origin in the nerve cell which has no melanin pigment. Type C NSD is round or irregular in shape and appears to be vacuolar, suggesting its origin in the dendritic process. Type D NSD is sharply bounded from the surrounding tissue and amorphous structures. Judging from its staining characteristics, its origin was suggested to be in the axon. The significance and pathogenesis of the NSD are discussed with special reference to its relation to glutamic acid.