

## 小脳変性症の神経病理学的研究

—Holmes 型および Menzel 型の各 1 例と文献的考察—

川崎医科大学 人体病理学教室 (神経病理部門)

岡本定昭, 吉村正博, 調輝男

内科学教室 (神経内科部門)

野村信丞, 荒木淑郎

### Clinico-pathological study of cerebellar ataxia

—Two cases of Holmes and Menzel form, and  
review of the literature—

Sadaaki Okamoto, M. D., Masahiro Yoshimura, M. D.  
and Teruo Shirabe, M. D.

Department of Pathology (Division of Neuropathology)

Nobuzugu Nomura, M. D. and Shukuro Araki, M. D.

Department of Internal Medicine (Division of Neurology)  
Kawasaki Medical College, Kurashiki

小脳失調症の 2 剖検例が述べられた。これらの 2 症例の臨床病理学的所見が今迄報告された症例と比較検討された。

症例 1 は遺伝歴を有しない 35 歳男性。33 歳時に歩行障害と軽度の嚥下障害に気づいた。これらの症状は最初の 10 カ月間亜急性に悪化し、視力障害も出現してきた。約 1 年 6 カ月の経過で、肺炎で死亡した。

病理学的には小脳、特に虫部上面に著明な Purkinje 細胞の脱落と Bergmann glia の増殖がみられた。小脳の白質では変性と gliosis が著明であった。下オリーブ核では神経細胞の脱落と glia の増殖がみられた。視床下核の神経細胞は萎縮し、一部脱落していた。視神経には軽度の変性がみられた。黒質と橋には変化は認めなかった。

症例 2 は 46 歳男性。歩行障害、嚥下困難、言語障害で発症。症状は次第に増悪し、約 16 年の経過で死亡。家族歴では母親が小脳失調症であった。

病理学的には小脳、橋、下オリーブ核、脊髄に著明な変性がみられた。小脳では両半球に Purkinje 細胞の脱落と Bergmann glia の増殖がみられた。白質では著明な脱髄がみられ、同部には glia の増殖がみられた。橋核と下オリーブ核の神経細胞は著明に萎縮脱落していた。黒質の神経細胞の脱落も著明であった。脊髄では後索の変性と glia の増殖、Clarke 柱細胞の萎縮脱落もみられた。

症例 1 は Holmes 型、症例 2 は Menzel 型に属すると思われるが、いくつかの典型例と異なる点が指摘された。症例 1 では発症が亜急性で最初の 10 カ月間進行が急速であった

点, 下オリーブ核の変性がびまん性で小脳よりやや強かった点, さらに視床下核, 視神経の変化がみられた点, 症例2では黒質の変化がみられた点であった。

次に **Menzel** 型および **OPCA** の剖検例53例につき検討した。 **Menzel** 型では **OPCA** に比して経過年数が長く, 知能障害や精神障害を高頻度に伴う傾向にあった。病理学的には脊髄が **OPCA** より **Menzel** 型で多く侵された。

最後に **Holmes** 型および **OPCA** と **Menzel** 型とで病理学的比較がなされ, 後者では橋および黒質の変性がみられたが, 前者ではなかった。

Two autopsy cases of spino-cerebellar degeneration were described. Clinical and pathological observations of these two cases were compared with those of hitherto reported cases.

The first patient was a 35-year-old man without a background of the heredity. He noticed difficulty in walking and moderate dysphagia at the age of 33. These symptoms worsened subacutely during the first 10 months until he developed impairment of the visual acuity. He died of bronchopneumonia one and a half year later.

Pathologically there was marked loss of Purkinje cells with increased Bergmann glia in the cerebellar cortex, especially in the superior vermis. In the white matter of the cerebellum, degeneration and gliosis were prominent. There were also nerve cell loss and gliosis in the inferior olives. The nerve cells of the subthalamus were atrophied and partially disappeared. The optic nerves also showed moderate degeneration. No definite pathologic changes could be found in the substantia nigra and in the pons.

The second patient was a 46-year-old man. He developed difficulty in walking, dysphagia and dysarthria, which had slowly been progressive for about 16 years. His mother had cerebellar ataxia as well.

Pathologically the cerebellum, pontine basis, inferior olives and spinal cord showed extensive degeneration. In the cerebellum, there were loss of Purkinje cells and increase of Bergmann glia in both hemispheres. White matter of the cerebellum showed marked demyelination with astrocytic gliosis.

There were atrophy and marked loss of cells in the pontine nuclei and inferior olives. Marked loss of cells was noted in the substantia nigra.

Demyelination in the posterior funiculi with astrocytic gliosis was present in the spinal cord. There was also loss of nerve cells in the Clarke's column.

Although the first case were thought to belong to cerebello-olivary degeneration of Holmes form and the other to olivo-ponto-cerebellar atrophy of Menzel form, some characteristics were indicated. Onset of the illness of the first case was subacute and subsequent course was rapidly progressive during the first 10 months. The inferior olives were diffusely and more severely affected than the cerebellum. Moreover, the former showed changes of the hypothalamic nuclei and optic nerves, and the latter showed changes of substantia nigra.

Clinical and pathological findings of 53 cases with olivo-ponto-cerebellar atrophy

(OPCA) of Menzel form and sporadic OPCA in the literature were reviewed. Cases with Menzel form, which had a background of the heredity, had a tendency to have longer duration and higher incidence of mental deterioration or dysfunction than cases with sporadic OPCA. Pathologically, the spinal cord was affected more often in Menzel form than in sporadic OPCA.

Cases with Holmes form were compared pathologically with those of Menzel form and sporadic OPCA. The pons and substantia nigra were spared in Holmes form, while those were degenerated in Menzel form and sporadic OPCA.

## はじめに

脊髄小脳変性症は小脳を中心とした退行性疾患であるが、神経学の中でその分類が最も混乱した分野の一つであると思われる。しかしながら、Greenfield<sup>1)</sup> は表 1 の如く、これらの疾患を病理学的所見を基礎にして、脊髄型、脊髄小脳型、小脳型の 3 型に分類し、さらにこれらを細かく分類し、Menzel 型と Holmes 型とを明確に区別している。勿論、この分類も完全なものではないが、現在最も広く用いられている。

現在まで、脊髄小脳変性症の臨床面についての報告は多くみられるが、剖検例は少なく、特に Holmes 型は極めて少ない<sup>2)-8)</sup>。

**Table 1. The classification of spinocerebellar ataxias (1958, Greenfield)**

A) Spinal forms
1) Friedreich's ataxia
a) Pure forms
b) Associated with peroneal atrophy (Roussy-Levy)
c) Posterior column ataxia of Biemond
2) Hereditary spastic ataxia
3) Hereditary spastic paraplegia
B) Spino-cerebellar forms
1) Menzel type of hereditary ataxia (Olivo-pons-cerebellar degeneration)
2) Subacute spino-cerebellar degeneration (Carcinomatous and sporadic)
C) Cerebellar forms
1) Holmes type of hereditary ataxia
2) Diffuse atrophy of Purkinje cells (Toxic and carcinogenic)

今回我々は、小脳性失調症の臨床診断を得、剖検で小脳、下オリーブ核変性を主座にもつ Holmes 型を呈した孤発例と臨床的に Marie 型遺伝性失調症と診断され、下オリーブ核、橋、小脳に剖検上主座をもつ Menzel 型と確認された症例を経験した。ここにこれらの症例を呈示すると共に、文献的考察、特に我々が集め得た Menzel 型およびオリーブ、橋、小脳萎縮症 (OPCA) の剖検例 53 例を臨床的、神経病理学的総括を加え報告し、我々の症例との対比を試みた。

## 症 例

症例 1：田○実 35 歳 (死亡時) 男

家族歴：特記すべきことはない。

既往歴：昭和 23 年 rheumatic arthritis に罹患した。昭和 40 年頃追突事故で一過性に意識不明になったことがあるが詳細は不明。昭和 42 年 bacterial endocarditis の疑いで 1 カ月間入院加療した。

現病歴：昭和 47 年 9 月初旬のある日 (33 歳時) 洗面時に急にふらふらして目の前が暗くなった。この時嘔気、嘔吐はなく、以後後頭部から後頸部にかけて重い感じが続いた。昭和 47 年 9 月中旬、ふらふらして真直に歩けなくなり、また水が飲みづらくなった。これらの症状が次第に進行するため、昭和 47 年 12 月 8 日某病院に入院した。その際、眼振を指摘された。入院中脳血管写、気脳写、脳室撮影、脊髓造影等を行ったがすべて正常であった。昭和 48 年 2 月言語障害が出現してきた。3 月には視力低下に気づいた。複視はなかった。4 月になると歩行障害

が著明になった。7月嚥下困難はいくらか軽快したように思えた。昭和48年9月26日精査のため川崎医科大学内科に転入院した。

**入院時現症：**一般内科的には、血圧は145/50 mmHg, 脈搏は80/分整で、心尖部を中心とした拡張期雑音を聴取する以外に異常所見は認められなかった。

神経学的には意識は清明で、知能の低下もなかった。脳神経系では、嗅覚に異常はなく、瞳孔は左右同大で対光反射も迅速であったが、視力は眼前の大きな字が読める程度であった。また眼底は乳頭がやや蒼白であったが、視野には異常を認めなかった。眼球運動は正常であったが側方注視で水平眼振がみられた。聴力には異常はなかった。顔面神経も正常であった。軟口蓋の動き、舌の動きは正常で、舌に萎縮はみられず、舌の挺出時偏位もみられなかったが、言葉は scanning speech を呈した。胸鎖乳突筋、僧帽筋の脱力、萎縮を認めなかった。頸部では運動制限および運動時痛はなかった。軀幹は坐位でバランスはとれたが、軽度の動揺がみられた。

四肢運動系では、筋の硬直および筋緊張低下はみられず、筋の萎縮および脱力はなかった。しかし、上肢では指鼻試験、鼻指鼻試験、拮抗運動反復試験、下肢では踵膝試験等の協同運動に著明な障害がみられた。これらの協同運動障害には左右差はなかったが、上肢より下肢でその程度は幾分強かった。また企図振戦がみられたが、静止時の手指振戦はなかった。

深部反射はやや亢進していたが病的反射はなかった。起立歩行は何かにつかまって辛うじて可能であったが全身の動揺が激しかった。継足歩行は不可能であった。感覚障害はみられず、また膀胱直腸障害はなかった。

**入院時の主な検査成績：**脳脊髄液は初圧が110 mmH<sub>2</sub>O, 水様透明で Queckenstedt 現象は正常であった。細胞数は7/3(単核球100%), Nonne-Apelt 反応(-), Pandy 反応(+)で、蛋白量 39 mg/dl, 糖量 62 mg/dl, クロール量 129 mEq/l であった。脳波は基礎律動が8~9 Hz と slow  $\alpha$  を呈していたが左右差および発

作性波は認めなかった。筋電図検査では左側腓腹筋で放電数の軽度減少がみられたが全般的には正常範囲であった。胸部レ線では心胸廓比54%と軽度拡大がみられたが異常陰影はみられなかった。心電図は II, III, aVF および V<sub>4</sub>~V<sub>6</sub> で ST 下降がみられた。心機図では aortic regurgitation がみられ大動脈弁あるいは僧帽弁の異常が示唆された。血清梅毒反応は陰性で、その他の一般検査成績に異常をみなかった。

**入院後経過：**入院後は症状に大きな変化はなく、経過観察中であったが、昭和49年2月26日から肺炎を合併し、発熱、悪寒、喀痰の出現をみ、抗生剤、解熱剤の使用がなされたが3月4日急に呼吸困難に陥り死亡した。最終臨床診断は小脳性失調症で全経過は1年6カ月であった。

#### 神経病理学的所見

脳重量は1220gで、肉眼的に両側大脳半球前頭葉、頭頂葉の特に脳溝に沿って軟膜混濁がみられた。大脳半球実質には萎縮はなく、右前頭葉皮質に脳室撮影術による瘢痕形成がみられた。脳底部では視神経がやや細く、小脳半球もやや小さかった。また、脳底動脈には軽度のアテローム斑がみられた。

大脳半球の断面では皮質、白質共やや充血性で、側脳室前角部はやや拡大していた。小脳の断面では虫部および両半球の上面に軽度の萎縮がみられた。

組織学的には大脳では軟膜の軽度の線維性肥厚がみられ、皮質の神経細胞は核が濃縮し、萎縮したものが散見され、神経細胞、血管周囲に空隙形成がみられた。白質では oligodendrocyte の核が濃縮し、microglia がびまん性に軽度増加している他著変をみなかった。海馬では Sommer 扇形部の錐体細胞に変化をみなかった。基底核では淡蒼球の一部に血管壁の類石灰沈着がみられた。視床は視床下部の内側を中心に神経細胞が萎縮脱落し、同部には線維性 astrocyte, microglia および毛細血管の増殖がみられ、まれに脂肪顆粒細胞の出現も認められた (Fig. 8)。しかしその他の部位には変化を

みなかった。

視神経は全体に萎縮し、軽度の脱髄 (Fig. 4) と軸索の崩壊があり、びまん性に gliosis がみられた。

小脳では虫部の上面を中心に Purkinje 細胞は著明に萎縮脱落し、同部には Bergmann glia が増殖していた。分子層は菲薄になり microglia の増殖がみられた。また、顆粒細胞も中等度に脱落がみられた (Fig. 5)。白質には脱髄と軸索の崩壊がみられ、線維性 astrocyte の増殖がみられた (Fig. 6)。しかしながら歯状核と歯状核周囲の白質はよく保たれていた。これらの変化は虫部の Lingula, Central lobule, Culmen, Declive, Folium, Tuber, Pyramis にみられ、Uvula および Nodule にはほとんど変化はなかった (Fig. 2)。小脳半球では上面の前葉のみが侵されていて、後葉および片葉は侵されていない (Fig. 1)。

中脳では黒質神経細胞および赤核神経細胞の変化はなく、橋でも青斑核神経細胞、橋核神経細胞、横走線維共侵されていない。延髄では下オリブ核の神経細胞は主オリブ核、副オリブ核共に全体に著明に萎縮脱落し、線維性 astrocyte および microglia の増殖がみられた (Fig. 7)。またオリブ核門周囲に脱髄と軸索の崩壊があった (Fig. 3)。錐体路は髄鞘染色で軽度の淡明化がみられた。なお下オリブ核の一部の血管周囲には軽度のリンパ球浸潤が認められた。

脊髄は検索されなかった。

症例 2：丸○弘○ 46 歳 (死亡時) 男

家族歴：母親が運動失調を呈していた。

既往歴：特記すべきことはない。

現病歴：昭和30年 (30歳) 頃よりいつとはなしに言語障害、嚥下困難、歩行障害が出現した。次第にこれらの症状は著明になり、また企図振戦を出現してきた。昭和35年に某大学病院で小脳性失調症との診断を受けた。昭和44年頃より手の速い運動が困難になった。またふらふらしてほとんど歩けなくなったので昭和46年3月29日川崎医科大学内科へ入院した。

入院時現症：一般内科的には血圧は 160/110 mmHg、脈搏は 108/分整で、心、肺、腹部等には異常を認めなかった。

神経学的には意識は明瞭で知能も正常であった。脳神経系では嗅覚に異常なく、視力、視野、眼底にも異常はなかった。瞳孔は左右同大で対光反射は迅速であった。眼球運動は正常で眼振もなかった。聴力も正常で顔面神経には異常を認めなかった。軟口蓋および舌の動きもよく、舌の萎縮および偏位を認めなかった。しかし言葉はやや失調性であった。胸鎖乳突筋および僧帽筋の萎縮および脱力をみなかった。

頸部では運動制限および運動時痛はなかった。軀幹の運動失調は明らかでなかったが、四肢では指鼻試験、鼻指鼻試験、拮抗運動反復試験および下肢の踵膝試験で著明な協調運動の障害がみられ、企図振戦もみられた。

四肢には筋萎縮、筋脱力ならびに筋硬直を認めなかった。深部反射はすべて減弱ないし消失し、病的反射も認めなかった。歩行は wide base で辛うじて可能であり、継足歩行は不可能であった。感覚障害および膀胱直腸障害はなかった。

入院時の主な検査成績：脳脊髄液は初圧が 170 mmH<sub>2</sub>O、水様透明で、Queckenstedt 現象は正常、細胞数 2/3、Nonne-Apelt 反応(-)、Pandy 反応(+)、蛋白量 22 mg/dl、糖量 101 mg/dl、クロール 128 mEq/l. であった。脳波はほぼ正常であった。胸部 X 線写および心電図に異常を認めず、また血清梅毒反応も陰性であった。その他の一般検査でも異常を認めなかった。

入院後経過：入院後ほぼ寝たきりの状態で経過していたが、昭和46年9月23日突然高熱、咳、痰、呼吸困難が出現した。肺炎を疑われ各種処置がなされたが、次第に脱水状態になり、血圧は低下し、10月5日大量の吐血があり死亡した。最終臨床診断は Marie 型遺伝性失調症で、全経過は約 16 年であった。

#### 神経病理学的所見

脳重量は 1340 g で、肉眼的には脳軟膜に混濁はなかった。大脳半球は左右対称性で、全体

的にやや腫大し、前頭極部を除き脳回はやや偏平で脳溝は狭小であった。脳底部では小脳、橋、延髄が中等度に萎縮していた。脳底部の動脈は左中大脳動脈起始部を中心に軽度アテローム斑がみられた。脊髄は全体がやや細くなっていた。

大脳半球の断面では脳実質は貧血性で側脳室、第3脳室はやや拡大していた。脳幹部および小脳の断面では中脳黒質の黒色調は褪色し、橋底部および下オリブ核部は高度に萎縮していた。小脳も全体に中等度に萎縮し、小脳顆粒層は褪色していた。脊髄の断面では後索が淡褐色調、半透明になっていた。

組織学的には大脳半球では皮質の神経細胞はよく保たれていた。白質は側頭葉、後頭葉の一部に軽度の淡明化がみられ、oligodendrocyteの核が濃縮していた以外に著変はなかった。海馬の Sommer 扇形部の錐体細胞も正常であった。基底核では1カ所のみであるが血管周囲に軽度の好中球、リンパ球、単球の浸潤がみられた。視床では視床下核に変化はみられなかった。視神経にも著変はなかった。

小脳は両半球を中心に Purkinje 細胞は高度に萎縮脱落し、Bergmann glia の増殖がみられた。分子層は全般的に菲薄になり、びまん性に、microglia が増殖していたが、顆粒細胞の脱落は比較的軽度であった (Fig. 12)。顆粒細胞層には Purkinje 細胞の torpedo 形成がしばしば認められた。白質には広範に脱髄と軸索の崩壊があり、線維性 astrocyte の増殖がみられたが歯状核周囲白質は残されていた。歯状核神経細胞はやや萎縮性であったが脱落は認められなかった。これらの小脳の変化は両半球の前葉と後葉の Tonsil を除いた部位にもっとも強く、Tonsil では変化はやや軽度で、片葉および虫部はほとんど侵されていなかった。

中脳は黒質の神経細胞は高度に脱落し、同部には線維性 astrocyte の増殖がみられた。メラニン顆粒は細胞外に遊離して基質内に散在し、あるいは microglia に貪食されていた (Fig. 16)。残存神経細胞には Lewy 小体あるいは神経原線維変化は認められなかった。

橋では橋核神経細胞は高度に萎縮脱落し、横走線維および中小脳脚には脱髄 (Fig. 9) と軸索の崩壊があり、線維性 astrocyte および microglia のびまん性増殖がみられた (Fig. 13)。青斑核の神経細胞のメラニン顆粒も軽度脱落していた。

延髄では下オリブ核神経細胞は主オリブ核、副オリブ核とも高度に萎縮脱落し、同部には線維性 astrocyte の増殖がみられた (Fig. 14)。またオリブ核門とオリブ核周囲、ならびに下小脳路には脱髄 (Fig. 10) と軸索の崩壊がみられ、オリブ核門とオリブ核周囲には多数のエオジン好性小滴が存在していた。下部延髄では薄束核、楔状束核の神経細胞の軽度の萎縮脱落および astrocyte, microglia の増殖がみられた。同部にもエオジン好性小滴が多数みられた。

脊髄は頸髄、胸髄、腰髄ともに後索の薄束および楔状束に脱髄 (Fig. 11) と軸索の崩壊があり、線維性 astrocyte, microglia の増殖がみられた。さらに胸髄では Clarke 柱神経細胞の萎縮脱落がみられた (Fig. 15)。その他髄鞘染色では後脊髄小脳路、皮質脊髄側索路の軽度の淡明化がみられた。胸髄側角の中間外側神経核には変化は認められなかった。

## 考 按

以上我々が経験した2症例を表2の如く臨床病理学的に小括してみると、症例1は遺伝歴を有せず、33歳で歩行障害、軽度の嚥下困難で発症した。その後約半年間亜急性に進行し、言語障害、視力障害が出現し、歩行障害が著明となったが、10カ月後には症状はほぼ固定し、約1年6カ月の経過で肺炎を合併し死亡した。

神経病理学的には肉眼的に小脳および視神経は軽度に萎縮し、組織学的には小脳の虫部、特に上面に著明に Purkinje 細胞の高度の脱落、Bergmann glia の増殖、白質の脱髄と軸索の崩壊、glia の増殖等がみられ、小脳半球では上面のみに軽度の変化がみられた。下オリブ核の神経細胞も著明に脱落し、同部には glia の

表 2

症 例	症 例 1	症 例 2	
遺 伝 歴	—	+	
発病年齢	33 才	30 才	
死亡時年齢	35 才	46 才	
初発症状	歩行障害, 嚥下困難	言語障害, 嚥下困難, 歩行障害	
主 要 症 状	視力障害	+	—
	眼 振	+	—
	失 調	軀幹および四肢の運動失調が著明で下肢の方がやや強い	四肢の運動失調が著明であるが上下肢に差がない。軀幹の失調は殆んど認めない
	深部反射	軽 度 亢 進	減弱ないし消失
病 変 部 位	言 語	断続性言語著明	軽 度 障 害
	小 脳	虫部上面に著明な変性半球の変性は軽い	両半球の変性強い虫部は軽い
	橋	変性を認めない	橋核神経細胞, 横走線維の変性著明
	延 髄	下オリーブ核の変性著明	下オリーブ核の変性著明
	脊 髄	検 索 せ ず	後索, クラーク柱, 皮質脊髄側索路, 後脊髄小脳路の変性
	視神経	変性が認められる	変性認めない
黒 質	変性認めない	神経細胞の萎縮脱落	

増殖がみられ、障害の程度は主オリーブ核と副オリーブ核とに差はなかった。その他視床下部の神経細胞の萎縮脱落、視神経の変性がみられた

一方、症例 2 は遺伝歴を有し、30歳頃言語障害、嚥下困難、歩行障害で発症し、その後の経過は緩徐で、約16年の経過で消化管出血で死亡した。

神経病理学的には肉眼的に小脳、橋、延髄、脊髄の萎縮がみられ、組織学的には、小脳の主に両半球に Purkinje 細胞の脱落、Bergmann glia の増殖、白質の変性と glia の増殖がみられ、その他橋核神経細胞の高度の脱落、横走線維および中小脳脚の変性および glia の増殖、下オリーブ核の萎縮脱落、中脳黒質神経細胞の高度脱落、脊髄後索の変性と glia の増殖および Clarke 柱細胞の萎縮脱落がみられた。

即ち、Greenfield<sup>1)</sup> の分類に従えば、症例 1 は孤発例ながら小脳、下オリーブ核に主座をも

つ Holmes 型、症例 2 は Menzel 型に属すると思われる。しかしながら症例 1 では従来の Holmes 型と思われる報告例<sup>2)-8)</sup> に比しいくつかの問題点があげられる。即ち、臨床的な面では、発症が亜急性で10カ月後には症状が停止しないしやや軽快した点、神経病理学的には、小脳と下オリーブ核との変性の程度がほぼ同じかあるいはむしろ下オリーブ核の変性の方が強かった点、また視床下核、視神経の変性を伴っていた点があげられる。

亜急性の経過をとる小脳変性症としては悪性腫瘍に伴う亜急性小脳皮質変性症があり<sup>9)10)</sup>、それとの鑑別がまず問題となる。悪性腫瘍と小脳変性との関係については、Brain<sup>9)</sup>の詳細な報告がなされている。これによれば、症例はすべて発症より1年以内に死亡、病理学的特徴として、新皮質、古皮質を問わない小脳の Purkinje 細胞の広汎な脱落があり、下オリーブ核は侵されず、軟膜および血管周囲にはリンパ球浸潤がみられるということあげている。我々の症例は亜急性の発症を示した点を除けば、悪性腫瘍を伴っていなかったのみでなく、神経病理学的にも Brain のものとは明らかに異なっていた。

次にアルコール中毒による小脳変性症の可能性も考えられる。Victor<sup>11)</sup>らの広汎な研究によれば、彼らは臨床症状の進展の仕方に3つの場合をあげ、その1つとして患者の約半数は初め数週ないし数カ月間症状が進展するが、その後長期間症状不変のまま経過する群をあげている。また病変部位として、小脳虫部および半球の前および上面に病変がみられ、下オリーブ核も常にほとんど侵される。しかし歯状核、小脳白質、小脳脚、脊髄小脳路および脳幹部の核は原則として侵されないとしている。以上の点から考えると我々の症例は臨床的にも病理学的にもかなり類似しているが本例ではアルコールの既往はない。

その他の可能性としていわゆる急性小脳失調症があげられる。これは主に小児に発症し、上気道炎等の前駆症状があり、急速に歩行障害、言語障害等の小脳症状が出現し、virus による

発現機序が考えられている疾患であるが、これらは予後良好で数カ月以内にすべて軽快する。本症は稀に成人にも発症するが、剖検例の報告はいまだみられない。我々の症例はその臨床経過と対比し、この急性小脳失調症である可能性は殆どないと言える。

一般に脊髄小脳変性症においては、発症は *insidious* でその後の経過も *slowly progressive* とされているが、*Akelaitis*<sup>1)</sup> は *familial case* で急速な経過をたどり、*mental confusion* を伴い2年以内に死亡した例を報告した。しかしながら今迄に報告された Holmes 型と思われる症例には我々の症例と類似した臨床経過をとったものはない。この点本症例は他とはいささか異なった地位を占めるものではないかとも思われる。

次に本例は神経病理学的に小脳と下オリーブ核の変性の程度がほぼ同じで、下オリーブ核では主オリーブ核と副オリーブ核とに差がなかった点であるが、*Stewart & Holmes*<sup>2)</sup> の研究によれば、小脳半球部は主オリーブ核、虫部は副オリーブ核と関係があることが判明している。その後の報告例もこれらの所見とほぼ一致する結果がでていいる。また一般には本症においては下オリーブ核の変性は小脳皮質の変性萎縮による二次的なものと解されその変性の程度も強い。しかし、本症例における下オリーブ核の変化はその程度の強さと拡がりから、小脳変性による単なる二次的变化とはいいいがたい。

しかしながら、大塚<sup>3)</sup> および倉知<sup>4)</sup> の下オリーブ核の組織病理学的研究によれば、下オリーブ核神経細胞は諸種の外因により鋭敏に反応することが推測され、下オリーブ核病変の意義づけの困難性を述べている。また下オリーブ核の機能等が十分に解明されていない現在、我々の症例にみられた病変部位の態度について結論を下すことは困難であると言わざるをえない。

最後に視床下核および視神経の変性を伴っていた点であるが、*Greenfield*<sup>1)</sup> によれば、本症でも間脳諸核が侵される場合もあると述べ、またオリーブ橋小脳萎縮症の一部には視床下核の変性を記載しているものもある。しかし我々が

調べ得た範囲内では Holmes 型と思われる症例での報告は見いださなかった。

また視神経変性は一般に *Friedreich* 型運動失調あるいは *Menzel* 型ではかなりみられるが、Holmes 型では殆どみられていないようである。

このようにみてくると、症例1は臨床病理学的に他の型の失調症との移行も十分に考えに入れねばならないかもしれない。しかし、いずれにしろ、症例1は小脳、下オリーブ核に病変の主座をもち、視床下核、視神経に副病変を呈した小脳変性疾患であると言える。

次に症例2について述べる。歴史的にみると *Menzel* 型は1891年 *Menzel* が最初に下オリーブ核、橋、小脳、脊髄に病変を有する遺伝性失調症を報告したのにはじまる<sup>1)15)</sup>。彼の症例では黒質の病変はみられていない。後になって1900年 *Dejerine* と *Thomas* は同様の病変を有する孤発例を報告し、*olivopontocerebellar atrophy (OPCA)* と命名している<sup>16)17)</sup>。また *Greenfield* は彼の分類の中で *olivopontocerebellar degeneration* としているが、一般には *OPCA* と使用されている場合が多い。また *Menzel* 型と *OPCA* の差は遺伝歴の有無の他に、組織学的には脊髄の病変を前者では合併し、後者ではないということがあげられているが、この二者の区別はあまり厳密にはされていない場合が多く、上述した *Greenfield* もはっきりとは区別していない。

また本例は臨床的には *Marie* 型遺伝性失調症と診断されているが、*Marie* 型は1893年に *Pierre Marie* が遺伝性失調症を文献的に検討し、*Friedreich* 病よりも遅発する症例に注目したのにはじまっている<sup>1)15)</sup>。しかし *Marie* が報告したものは病理学的裏付けに乏しく、事実後になって Holmes および *Greenfield* が指摘したように、病理学的には *Friedreich* 型に近いものから *Menzel* 型、Holmes 型と病理学的に異なったいくつかの疾患を含めていたことが明らかになった<sup>1)15)18)19)</sup>。

そこで我々は集め得た本邦および外国での *Menzel* 型および *OPCA* の剖検例で記載が十



分であった53例(本邦28例, 外国例25例)<sup>18-23)</sup>について, 臨床的, 神経病理学的総括を試み, 我々の第2例と対比させ, また Holmes 型との神経病理学的対比を行った。

性別では男性26例, 女性27例でその間に差をみなかった。また我々の症例では遺伝関係がみられ, 明らかではないが優性遺伝が示唆されたが, 報告例では本邦例28例中3例, 外国例25例中7例に遺伝関係がみられ, 本邦では遺伝歴を有する症例は外国に比してやや少ないと言える。

次に発症年齢をみると, 本邦では14~68歳, 外国例では8~61歳と広範囲におよぶが, 両者を総合してみると全体の約7割にあたる36例が40歳および50歳台に発症し, また特徴的なことは遺伝歴を有するものではすべて30歳台以下で発症することであった。我々の症例も30歳で発症している。従って遺伝例では若年発症し, 孤発例では中年以降発症と明らかに区別される。

初発症状をみると, 全例が歩行障害ないし言語障害で発症しており, 全体的な割合では, 約7割が歩行障害, 約3割が言語障害であった。我々の症例も言語障害, 歩行障害および嚥下障害で発症している。

経過年数をみると, 本邦例では1~13年, 不明が2例, そのうち遺伝例はすべて9年以上, 孤発例はすべて9年以下で, 特に5~6年に集中する傾向がみられた。我々の症例は16年で遺伝例の傾向と一致していた。外国例でもこれらの傾向はほぼ同じであったが, 遺伝例のうち1例が7年, 孤発例で3例が10年以上であった点, 最高30年の症例があった点が異なっていた。

次に我々の症例では筋硬直, 仮面様顔貌等の Parkinsonian syndrome は呈していなかったが, 一般にはかなりの頻度で見られるといわれている。そこでこれらの症状を呈した症例につき検討した。その結果, これらについて記載のあった43例中22例に, 特に本邦例では19例中14例と外国例の24例中8例に比し, やや差が認められた。また本邦の遺伝例3例はすべてこれ

らの症状が認められたが, 外国の遺伝例では7例中2例に認めるのみであった。

次に Babinski 徴候出現等の錐体路症状について述べると, 我々の症例ではこれらの症状の出現をみなかったが, 文献的には記載のあった41例中25例に出現をみている。このうち遺伝例では9例中3例にその出現をみるのみで, その出現頻度がやや低いことが注目された。

また最近 OPCA と自律神経症状との関係につき多くのことが論じられている。Shy & Drager は脊髄側角中間外側部の節前自律神経細胞の変性でこれらを説明している<sup>27)</sup>。我々の症例ではみられなかったが, 排尿障害をとりあげ検討を加えた。排尿障害については記載が少なかったが, 記載のあった27例中19例に排尿障害の出現をみ, その発現には遺伝例と孤発例との間は差はなかった。

最後に知能障害, 精神症状についてみると, 記載のあった46例中23例, 特に遺伝例では10例中8例と高率に何らかの知能障害, 精神症状をみた点注目された。Greenfield<sup>1)</sup>によれば, subacute course をとる症例でおこりやすいと述べているが, 我々の集計からは経過の長い遺伝例に高率に出現し, まったく相反する結果が得られた。この discrepancy を十分に説明することは困難であるが, 遺伝例に高率に知能障害, 精神症状がみられることは他の変性疾患, 例えば筋萎縮性側索硬化症, 痙性脊髄麻痺の familial case で知能低下をきたす例が多いことと共通のものではないかと思われた。しかし我々の症例では何ら異常を認めなかった。

以上臨床的にみると Menzel 型と OPCA との間には遺伝の有無の他に Menzel 型は OPCA に比し, 経過年数が明らかに長く, 錐体路症状の出現頻度がやや低く, また知能障害, 精神症状の出現が高頻度である傾向がみられた。

次に神経病理学的にまとめてみると, 小脳では白質の萎縮, 脱髄, gliosis が最も著明であった。Scheinker は小脳半球の進行性病変に比し小脳虫部の障害が比較的軽度であることが本症の特徴であると述べており<sup>23)</sup>, 我々の例でも小脳の両半球に主に病変がみられたが, 多数

例の分析では必ずしもそうではなく、半球、虫部共に差がない例が多く、稀には虫部の病変が逆に強い場合もみられた。Purkinje 細胞も殆どの症例で高度に脱落がみられ、Bergmann glia の増殖がみられた。しかしその程度は白質の変化に比し、全く軽いものや、殆ど脱落がみられないものも数例でみられた。我々の例では Purkinje 細胞は高度に脱落し、白質に比し大差なかった。

分子層、顆粒細胞層の変化は極めて軽く、また少なかった。歯状核の変化は一部の症例で変性がみられたが大部分では侵されていない、我々の症例もほぼそれに一致していた。

次に橋ではほぼ全例に橋核神経細胞の萎縮脱落、横走線維の脱髄、gliosis がみられた。我々の例でもほぼ同様の変化を示していた。

延髄では下オリーブ核神経細胞は全例で萎縮脱落がみられ、gliosis を伴っていた。オリーブ小脳路、弓状核も大部分で変性、gliosis がみられた。その他、舌下神経、前庭神経、索状体の変化がみられたものもあった。我々の症例では下オリーブ核の変化が強かったが、弓状核等には変化はみなかった。

中脳の変化をみると黒質神経細胞は高率に脱落、メラニン顆粒の細胞外への遊出がみられている。我々の症例でもほぼ同様の変化をみているが、Menzel の最初の報告例ではこれらの変化をみていない。また線状体の変化をみたものもあった。これらの所見は Parkinsonian syndrome の出現とほぼ一致したが、我々の症例の如く黒質の高度の変化がありながら、臨床的には Parkinsonian syndrome のみられない例もあった。

視床下核の変化も3例でみられ、このうち1例では明らかな視床下部症候群を呈した。

被殻、赤核の変化をみた例もそれぞれ1例あった。我々の症例ではこれらの変化はみられなかった。

大脳半球をみると特異的な変化は少なく、老人斑が非常に多くみられたとの症例もあったが、知能低下や精神症状の出現を説明するにたる所見に乏しかった。我々の症例では知能障害

も精神障害も伴わなかったが大脳半球にも大きな変化はみられなかった。

脊髄では記載のないものがかかなりあったが、遺伝例では後索の変性が多くの症例でみられ、その他 Clarke 柱の変性、錐体路、脊髄小脳路の変性の記載もみられた。また中間質外側部変性例も1例でみられ、この例では明らかな自律神経症状が認められた。前角細胞の変化のみられたものもあった。しかし脊髄にまったく変化をみないものも数例でみられた。我々の症例では後索の変化が主体で、その他 Clarke 柱細胞の変化、脊髄小脳路、皮質脊髄側索路の変化も伴っていた。

以上の神経病理学的所見のうち、小脳、橋、下オリーブ核の病変は遺伝例と孤発例との間に差異をみなかったが、当然のことながら、遺伝例では脊髄の病変をもつものが多くみられた。

以上臨床的にも病理学的にも Menzel 型と OPCA との間に若干の差があることがうかがわれた。

ところで Menzel 型および OPCA と Holmes 型とを神経病理学的に対比してみると、いくつかの明らかに異なる点を見出しうる。即ち、小脳では Holmes 型はあくまでも半球に比し虫部優位で発生学的には Paleocerebellum に変性が強い。それに比し、Menzel 型および OPCA では半球優位といわれているが上記したように半球、虫部の差がみられないものも多くみられた。

橋では Holmes 型は侵されることが殆ど皆無であり、もしあっても非常に軽いもので、この点は両者の鑑別上最も明らかな部位といえる。

下オリーブ核の障害は Holmes 型では一般に程度が軽い、我々の症例の如く非常に障害の強いものではその鑑別は不可能である。

また黒質の変化も両者で異なる点で、Holmes 型ではその変化をみたものはなかったが、Menzel 型および OPCA では高率に変化が認められた。

脊髄は Menzel 型で後索の変性の記載が多くみられたが、Holmes 型でもわずかではあるが

変性の存在を指摘したものがあつた。

以上の神経病理学的観点からみれば、これら 2 つの type は明らかに異なるものであり、それぞれ病理学的には 1 つの entity であるといえる。

しかしながら、脊髄小脳変性症には移行型や中間型を呈する症例も多く、事実我々の 2 症例もそれぞれ Holmes 型、Menzel 型の pure form ではなかつた。

従つて、より正確な分類をするには、原因の究明がなされ、それによる分類が確立することが望まれる。

## ま と め

脊髄小脳変性症の 2 剖検例を呈示し、脊髄小脳変性症について文献的に比較検討した。

1) 症例 1 は 35 歳 男性。33 歳時、歩行障害、軽度の嚥下障害で発症し、約半年間亜急性に進行し、言語障害、視力低下が出現し、10 カ月後には症状はほぼ固定し、約 1 年 6 カ月の経過で肺炎を合併し死亡した。病理学的には小脳虫部、特に上面を中心に Purkinje 細胞の高度の萎縮脱落、Bergmann glia の増殖がみられ、白質の変性と glia の増殖がみられ、これらの変化は小脳半球では殆どみられなかつた。下オリーブ核も神経細胞が著明に萎縮脱落、glia の増殖がみられ、その他、視床下部の神経細胞の萎縮脱落、視神経の変性がみられた。中脳黒質神経細胞、橋には著変は認めなかつた。

2) 症例 2 は遺伝歴を有する 46 歳 男性で、30 歳頃に歩行障害、嚥下困難、言語障害で発症した。症状は次第に増悪し、約 16 年の経過で消化

管出血で死亡した。病理学的には小脳、橋、延髄、脊髄の萎縮がみられ、小脳では主に両半球の Purkinje 細胞の脱落、Bergmann glia の増殖、白質の変性と glia の増殖がみられ、橋では橋核神経細胞の高度の脱落、横走線維および中小脳脚の脱落および glia の増殖、また下オリーブ核の萎縮脱落、中脳黒質神経細胞の高度脱落、脊髄後索の変性と glia の増殖および Clarke 柱細胞の萎縮脱落がみられた。

3) 以上の 2 例は Greenfield の分類に従えば、症例 1 は孤発例ながら Holmes 型、症例 2 は Menzel 型に属すると思われた。しかしながら、症例 1 では発症が亜急性で 10 カ月後には症状が固定した点、小脳と下オリーブ核の障害部位との間に一定の関係をみず、またその程度がほぼ両者共同じてあつた点、視床下核および視神経の変性を伴っていた点、また症例 2 では黒質の神経細胞の脱落がみられた点が典型例と異なつていた。

4) 我々の集め得た Menzel 型および OPCA の剖検例 53 例につき検討したところ、臨床的には Menzel 型では遺伝を有し、OPCA に比し経過年数が長く、知能障害や精神症状を高頻度に伴う傾向にあり、病理学的には脊髄の病変が Menzel 型で多くみられた。

5) Menzel 型および OPCA と Holmes 型を対比してみると、最も異なる病変部位は橋および中脳黒質神経細胞で、Holmes 型ではこれらの病変は殆んどないかあつても軽度であつた。また小脳の病変は Holmes 型では虫部優位の傾向にあつた。

## 文 献

- 1) Greenfield, J. G.: Greenfield's Neuropathology. ed. by Blackwood, W., McMenemey, W. H., Meyer, A., Norman, R. M. and D. S. Russell., ed. 2. Edward Arnold, London, 1963, p. 585.
- 2) 萬年 徹, 椿 忠雄, 中村晴臣, 亀山正邦: 皮質性小脳萎縮症の 3 例. 臨床神経, 6: 111—119, 1966.
- 3) Parker, H. L. and Kernohan, J. W.: Parenchymatous cortical cerebellar atrophy. Brain, 56: 191—212, 1933.
- 4) Carter, H. R. and Sukavajana, C.: Familial cerebello-olivary degeneration with late development of rigidity and dementia. Neurology, 6: 876—885, 1956.

- 5) Hoffmann, P. M., Stuart, W. H., Earle, K. M. and Brody, J. A.: Hereditary late-onset cerebellar degeneration. *Neurology*, 21: 771—777, 1971.
- 6) 福田一彦, 坂本玲子, 根本清治, 近藤重昭, 前田 進: プルキンエ細胞型小脳皮質萎縮症の1剖検例. *臨床神経*, 3: 214—218, 1963.
- 7) Richter, R. B.: Late cortical cerebellar atrophy. *Amer. J. Hum. Genet.*, 2: 1—29, 1950.
- 8) 加藤雄司, 高山光太郎, 辻山義光, 加賀多一, 里和 宏: 大脳萎縮を示した脊髄小脳変性症の2症例. *脳神経*, 22: 1201—1208, 1970.
- 9) Brain, W. R., Daniel, P. M. and Greenfield, J. G.: Subacute cortical cerebellar degeneration and its relation to carcinoma. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 14: 59—75, 1951.
- 10) 亀山正邦: 癌と小脳. *医学のあゆみ*, 85: 410—411, 1973.
- 11) Victor, M., Adams, R. D. and Mancall, E. L.: A restricted form of cerebellar cortical degeneration occurring in alcoholic patients. *Arch. Neurol.*, 1: 579—688, 1957.
- 12) Stewart, T. G. and Holmes, G.: On the connection of the inferior olives with the cerebellum in man. *Brain*, 31: 125—137, 1908.
- 13) 大塚良作: 人脳オリブ核の組織病理学的研究. *精神神経誌*, 56: 21—43, 1954.
- 14) 倉知正佳: 下オリブ核の傾病性について. *精神神経誌*, 76: 71—101, 1974.
- 15) 椿 忠雄, 沖本京子: 脊髄小脳変性症. *内科*, 5: 1064—1068, 1960.
- 16) 安芸基雄, 萬年 甫: オリブ・橋・小脳萎縮症(1). *内科*, 7: 376—391, 1961.
- 17) 安芸基雄, 萬年 甫: オリブ・橋・小脳萎縮症(2). *内科*, 7: 581—591, 1961.
- 18) 内ヶ崎順平, 吉田寿明, 前田 進, 萱場徳子, 近藤重昭, 坂本玲子, 若狭治毅: 遺伝性小脳性失調症の臨床と病理. *脳神経*, 13: 13—23, 1961.
- 19) 遠藤正臣, 大塚良作, 伊崎公徳, 青木剣一郎: 遺伝性失調症(Marie型)の1剖検例. *精神神経誌*, 66: 54—66, 1964.
- 20) Jellinger, K. und Tarnowska-Dziduszko, E.: Die ZNS-Veränderungen bei den olivo-ponto-cerebellaren Atrophien. *Z. Neurol.*, 199: 192—214, 1971.
- 21) Geary, J. R., Earle, K. M. and Rose, A. R.: Olivopontocerebellar atrophy. *Neurology*, 6: 218—224, 1956.
- 22) Chandler, J. H. and Bebin, J.: Hereditary cerebellar ataxia. *Neurology*, 6: 187—195, 1956.
- 23) 赤城 功, 中井 正, 黄 学成: オリブ・橋・小脳萎縮症の1剖検例. *日本体質学雑誌*, 26: 171—174, 1961.
- 24) 松岡竜典, 小池清廉, 日下昌平, 赤城 功, 前川善水: Olivoponto-cerebellare Atrophieの1剖検例. *神経進歩*, 6: 195—196, 1962.
- 25) 中村晴匡, 黒岩義五郎, 椿 忠雄, 豊倉康夫, 安芸基雄: オリブ・橋・小脳萎縮症の2剖検例. *神経進歩*, 1: 207—218, 1956.
- 26) 沼部敏夫, 菱山珠夫, 石田陽一, 深井孝治: Olivopontocerebellar atrophyの1例. *神経進歩*, 6: 196—198, 1962.
- 27) 高橋 昭: 自律神経症状を伴う失調症. *日本臨床*, 29: 30—37, 1971.
- 28) 片岡喜久雄, 石田宗夫, 染谷太乙, 浅野 真, 掛札 堅: オリブ・橋・小脳萎縮症の臨床並びに病理解剖所見. *治療*, 42: 116—122, 1960.
- 29) 亀山正邦: 小脳変性症. *日本臨床*, 28: 114—119, 1970.

- Fig. 1.** Sagittal section through the left cerebellar hemisphere showing the atrophy in the antero-superior lobules, sparing the posterior portion and the flocculus. Hematoxylin and eosin,  $\times 1.5$ .
- Fig. 2.** Sagittal section through the vermis showing the atrophy in the Lingula, Central lobule, Culmen, Declive, Folium, Tuber and Pyramis. The Uvula and Nodulus are spared. Hematoxylin and eosin,  $\times 1.8$ .
- Fig. 3.** Section through the medulla oblongata. There is a demyelination around the inferior olives and a pallor of the pyramidal tract. Luxol fast blue and cresyl violet,  $\times 5.3$ .
- Fig. 4.** Optic nerves are slightly atrophied. Luxol fast blue and cresyl violet,  $\times 4.1$ .
- Fig. 5.** Photomicrograph of the cerebellar vermis. The molecular layer is thin. Purkinje cells are disappeared. Granular cells are decreased in number. Hematoxylin and eosin,  $\times 208$ .
- Fig. 6.** White matter of the left cerebellum. There is a marked demyelination with astrocytic gliosis. Hematoxylin and eosin,  $\times 208$ .
- Fig. 7.** The inferior olives showing marked atrophy and loss of nerve cells with astrocytic gliosis. Hematoxylin and eosin,  $\times 208$ .
- Fig. 8.** The left subthalamic nucleus showing loss of nerve cells with astrocytic and microglial proliferation. Hematoxylin and eosin,  $\times 208$ .
- Fig. 9.** Section through the pons showing marked atrophy of the basis pontis. Transverse fibers are demyelinated. Luxol fast blue and cresyl violet,  $\times 3.5$ .
- Fig. 10.** Section through the medulla oblongata showing marked atrophy of the inferior olives. Luxol fast blue and cresyl violet,  $\times 3.5$ .
- Fig. 11.** Section through the cervical cord showing demyelination of the posterior funiculi. Luxol fast blue and cresyl violet,  $\times 5$ .
- Fig. 12.** Left cerebellar cortex showing marked loss of Purkinje cells with proliferation of Bergmann glias and diminution of granular cells. Hematoxylin and eosin,  $\times 208$ .
- Fig. 13.** Photomicrograph of the basis pontis. The pontine nuclei show severe loss of nerve cells with astrocytic and microglial proliferation. Hematoxylin and eosin,  $\times 208$ .
- Fig. 14.** Marked loss of nerve cells with astrocytic gliosis is present in the inferior olives. Hematoxylin and eosin,  $\times 208$ .
- Fig. 15.** Clarke's column in the thoracic cord. There are atrophy and loss of nerve cells with astrocytic gliosis. Hematoxylin and eosin,  $\times 208$ .
- Fig. 16.** Substantia nigra showing atrophy and loss of nerve cells. Hematoxylin and eosin,  $\times 208$ .





