

## 第6回 信州 NeuroCPC

平成24(2012)年2月28日

信州大学医学部附属病院 東病棟 9階会議室

主催: 信州大学医学部神経難病学講座・脳神経内科, リウマチ・膠原病内科

### 症例1 臨床診断: オリーブ橋小脳萎縮症

- ・司 会: 吉田邦広 (信大・神経難病学)
- ・臨床所見: 栢沼勝彦 (伊那中央病院・神経内科)
- ・剖検・病理学的診断: 藤原正之 (伊那中央病院・病理検査)
- ・神経病理所見: 日根野晃代 (信大・脳神経内科, リウマチ・膠原病内科)  
小柳清光 (信大・神経難病学)
- ・質問/コメント: 森田 洋 (信大・卒後臨床センター)  
山田光則 ((独) 国立病院機構さいがた病院・臨床研究部)

### 臨床所見

死亡時58歳, 女性。家族歴に, 血族婚, 類症なし。既往歴: 25歳, 帝切。ビール1.0~1.4ℓ/日。X年末(50歳)頃から歩行時にふらつく。X+1年9月, 軽いうつ状態。歩行がおかしいと指摘される。寝言が増え, 夜間大声を出すことがあった。X+1年12月(51歳), 歩行障害を主訴に当科初診した。初診時現症: 身長155.3cm, 体重55.5kg。血圧128/68mmHg, 神経学的所見: 脳神経領域では, nystagmoid jerkの他異常なし。筋萎縮, 筋力低下なし。四肢腱反射は正常。病的反射なし。失調性歩行障害, 両側 dysdiadochokinesis, FNT, HKTで dysmetria, decompositionあり。振戦, 固縮なし。感覚障害, 自律神経症状なし。X+2年1月の頭部MRIでは, 小脳全体に脳溝は軽度開大し小脳萎縮が見られた(図2A)。中小脳脚, 橋の萎縮はなし。初診時診断は, 脊髄小脳変性症(皮質性小脳萎縮症)。

セレジストの内服を開始。X+2年, 上肢巧緻運動障害出現。X+4年, 構語障害(scanning & explosive)出現。伝い歩き。X+5年7月, 尿閉が出現(残尿1,900ml)。泌尿器科で神経因性膀胱と診断され, 以後, 間欠自己導尿となる。X+5年7月(55歳時), 頭部MRI再検し, 小脳萎縮の進行, 中小脳脚, 橋の特に底部に高度の萎縮を認めた。萎縮した中小脳脚はT<sub>2</sub>強調像で高信号。また, T<sub>2</sub>強調水平断像で橋部に

明瞭な十字状の高信号(十字サイン)が見られた。被殻外側のT<sub>2</sub>強調像での高信号はなかった(図2B, 図2C)。以上の経過, 所見から診断をオリーブ橋小脳萎縮症(多系統萎縮症, MSA-C)に変更した。

**第6回**  
**信州NeuroCPC**

**症例1 臨床診断: オリーブ橋小脳萎縮症**  
(症例: 58歳、女性)

主治医: 栢沼 勝彦 (伊那中央病院・神経内科)  
一般病理: 藤原 正之 (伊那中央病院・病理検査) (献上検査)  
神経病理: 日根野晃代 (信大・脳神経内科, リウマチ・膠原病内科)  
小柳 清光 (信大・神経難病学)  
司 会: 吉田 邦広 (信大・神経難病学)

**症例2 臨床診断: 認知症、脊髄小脳変性症疑い**  
(症例: 85歳、男性)

主治医: 山本 寛二 (長野市民病院・神経内科)  
一般病理: 保坂 典子 (長野市民病院・病理診断科)  
神経病理: 小柳 清光 (信大・神経難病学)  
司 会: 清水 雄策 (伊那中央病院・神経内科)

**特別講演: 分子病理からみた脊髄小脳変性症  
-早期臨床診断へ向けての取り組み-**

演 者: 山田 光則 ((独) 国立病院機構 さいがた病院 臨床研究部)  
司 会: 池田 修一 (信大・脳神経内科, リウマチ・膠原病内科)

日時: 2012年2月28日(火) 午後5時から  
場所: 信州大学医学部附属病院 東病棟 9階会議室  
医師、学生のどなたでも参加できます。症例の光顕標本を展示しております。観察ご希望の方は下記まで予めお問い合わせ下さい。  
問い合わせ: 信州大学医学部 神経難病学講座 小柳 (k123) 清光  
電話: 0263-37-3185 (内線 5731)  
電子メール: k123ysm@shinshu-u.ac.jp  
主催: 信州大学医学部 神経難病学講座・脳神経内科, リウマチ・膠原病内科

図1 第6回信州NeuroCPCポスター

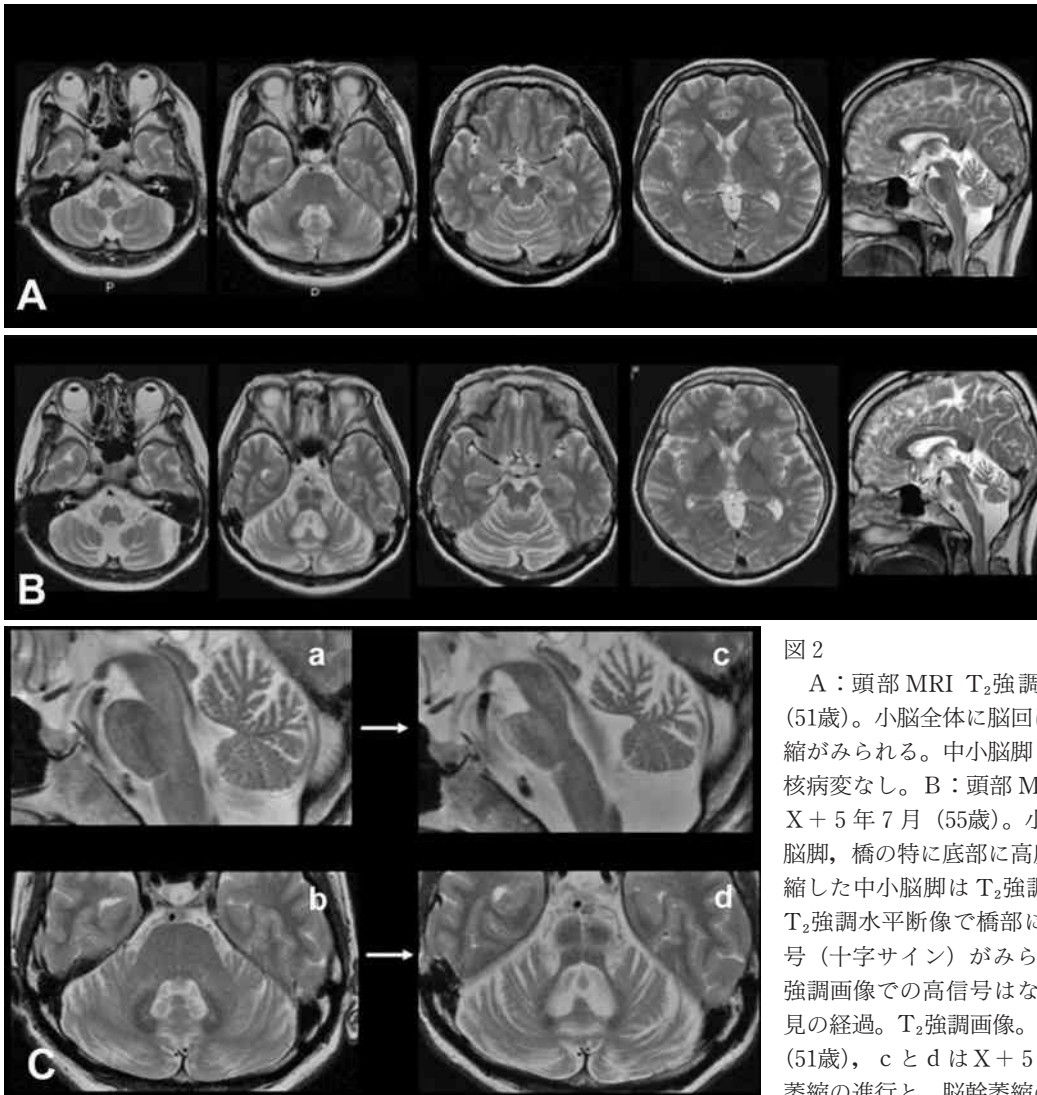


図2

A：頭部MRI T<sub>2</sub>強調画像。X+2年1月(51歳)。小脳全体に脳回は軽度開大。小脳の萎縮がみられる。中小脳脚・橋の萎縮なし。基底核病変なし。B：頭部MRI再検。T<sub>2</sub>強調画像。X+5年7月(55歳)。小脳萎縮の進行，中小脳脚，橋の特に底部に高度の萎縮を認める。萎縮した中小脳脚はT<sub>2</sub>強調画像で高信号。またT<sub>2</sub>強調水平断像で橋部に明瞭な十字状の高信号(十字サイン)がみられる。被殻外側のT<sub>2</sub>強調画像での高信号はなし。C：頭部MRI所見の経過。T<sub>2</sub>強調画像。aとbはX+1年1月(51歳)，cとdはX+5年7月(55歳)。小脳萎縮の進行と，脳幹萎縮の出現経過を示す。

X+6年6月，嚥下障害。X+8年1月，自立歩行不能。X+8年6月，膀胱留置カテーテルとなる。X+8年8月，Balloon閉塞による急性腎盂腎炎で敗血症性ショックとなり泌尿器科へ入院。炎症は改善するも(CRP, WBCは正常)，連日39度台の発熱が持続。X+8年9月，内視鏡的胃瘻造設術を施行し経管栄養となる。同月，当科へ転科した。入院時現症：るいそう(体重34.6 kg, 半年で10 kg減少)。発声困難，構語障害，嚥下障害。四肢協調運動障害，歩行不能。Babinski反射-/-。頸部・四肢・体幹の固縮。全身の激しいミオクローヌス様振戦。パーキンソニズム(ヤール5度)。検査所見：胸部Xp, 胸部CTは異常なし。頭部CTは小脳脳幹萎縮。髄液検査は正常。入院後，不随意運動は，tiapride, clonazepam, arotinorol, diazepam投与で改善。高熱は持続。失調性・閉塞性呼吸困難が増悪。延命治療は望まず，

X+8年11月，永眠。全経過8年。遺志により病理解剖を行った。

本例は多系統萎縮症(MSA)の診断基準では，孤発性で進行性の成人発症(30歳以降)の変性疾患，自律神経障害，およびレボドパ不応性のパーキンソニズムか小脳症状，を満たし，Probable MSAと診断した。MSAの診断を示唆する所見として，発声困難，構音障害，ミオクローヌス様振戦を認めた。

臨床診断：1) オリーブ橋小脳萎縮症(多系統萎縮症MSA-C)，2) 胃瘻造設後，3) 神経因性膀胱，腎盂腎炎(膀胱留置カテーテル)，4) 不明熱。

**検索希望事項**

1. 脳，脊髄，筋の病変分布
2. 不随意運動，不明熱の背景病変

**剖検・病理学的診断**

1. 気管支肺炎(左350；右400 g)；右肺中下葉(高

- 度), 右肺上葉・左肺 (軽度)
2. 胃癭形成; 挿管状態 (腹壁); 広汎びらん性胃炎を伴う
  3. 全身性うっ血; 中等度; 腎臓 (160; 140 g), 脾臓 (80 g), 他
  4. 副腎皮質軽度萎縮
  5. るい瘦著明: 心 (GP (心筋糖蛋白質) 変性+高度リポフスチン沈着; 290 g), 肝 (褐色変性; 1,130 g)
  6. 散在性筋萎縮: (検索筋) 舌筋・肋間筋; 中等度萎縮, 横隔膜・腸腰筋・心筋; 軽度萎縮, 平滑筋 (食道・膀胱・腸壁等); 軽度変性
  7. 慢性膀胱炎
  8. 腎嚢胞; 左腎 1 cm 大

### 神経病理所見

剖検は伊那中央病院病理検査藤原正之先生によって行われ、ブレインカッティングは神経難病学小柳らが施行し、神経系の所見を検討した。橋、脳幹、小脳の萎縮が高度で、橋の膨らみはほとんど失われている (図3A, 矢頭)。脳重は固定後1,260 g, 脳溝の開大は見られない。前頭葉が若干前後に短縮して見られる。脳回の走行異常は認めない。ヘルニアは見られない。脳底の動脈に硬化性変化は極めて軽度。小脳、橋、延髄の重さは計80 gと著明に減少。黒質の色調は高度に脱落し (図3B, 矢頭), 小脳は萎縮して小脳溝は拡大している。橋底部は (図3C), 正常例 (図3D) と比較して強く萎縮し, 青斑核は脱色。KB 染色では横橋線維が脱落し, 染色性が低下している (図3E, アステリスク)。一方, 上小脳脚は保たれて見える (図3E, 矢頭)。小脳は白質が高度に萎縮し変性している (図3F, アステリスク) が, 歯状核門は保たれて見える (図3F, 矢頭)。被殻は軽度萎縮 (図3G, アステリスク)。

小脳プルキンエ細胞は高度に脱落し (図3H), 下オリーブ核の神経細胞も脱落しグリオシスが見られる。黒質は神経細胞が高度脱落し, フリーメラニン多数 (図3I)。青斑核も細胞脱落が高度である。被殻外側, 淡蒼球では神経細胞が軽度脱落。脊髄では, 側角の神経細胞が高度脱落 (図3J, アステリスク)。クラーク柱は保たれて見える (図3J, 矢頭)。大脳白質のオリゴデンドログリアと思われる細胞は, 好酸性の細胞質を持ち, 核が腫大して見える (図3K)。これらの細胞質には, ガリアス染色 (図3L),  $\alpha$ -シヌクレイン免疫染色 (図3M) で陽性のグリア細胞質封入体 (glial cytoplasmic inclusion: GCI) が見られる。ガリアス

染色とオリゴデンドログリアマーカー Olig2免疫染色 (図3N) またはアストロサイトマーカー GFAP 免疫染色 (図3O) との二重染色では, Olig2陽性細胞にガリアス染色陽性の封入体を認めた (図3N) が, GFAP とは僅かに共在が見られただけであった (図3O)。グリアの核内封入体は見られない。GCI は, 大脳白質, 脳幹, 小脳, 脊髄に広汎に認められ, 特に内包, 外包, 最外包, 脊髄側索, 前索で多い。変性が強い橋底部, 小脳白質, 小脳皮質, 下オリーブ核では, GCI は少数しか見られない。しかし上小脳脚, 後索は変性が軽く, GCI はごく少数である。視索にも変性は見られず, GCI も見られない。下オリーブ核には神経細胞質封入体が少数認められる (図3P)。

脊髄前角細胞は (図3Q), 数は保たれているものの正常例 (図3R) と比較し萎縮している。前根の大径有髄線維の軽度脱落 (図3S), 筋の軽度神経原性萎縮を認めた (図3T)。

### 神経病理所見のまとめ

1. 多系統萎縮症 (multiple system atrophy : MSA) (サブタイプ: オリーブ橋小脳萎縮症 (OPCA))
  - (1) 橋底部萎縮, 橋核神経細胞と横橋線維の脱落 (高度)
  - (2) 小脳萎縮, 小脳白質変性, プルキンエ細胞脱落 (高度)
  - (3) 下オリーブ核神経細胞脱落
  - (4) 黒質, 青斑核の脱色と神経細胞脱落, 被殻 (外側>内側) と淡蒼球の神経細胞脱落
  - (5) 脊髄側角の神経細胞脱落 (高度)
  - (6) 脊髄前角細胞萎縮 (高度), 脊髄前根変性, 筋神経原性萎縮 (軽度)
  - (7) ガリアス染色陽性,  $\alpha$ -シヌクレイン免疫染色陽性封入体
    - (i) グリア細胞質封入体: 広範に多数, ほとんどはオリゴデンドログリア
    - (ii) 神経細胞質封入体: 下オリーブ核に少数

### 神経病理学的考察

本症例は, 橋底部と小脳の著明な萎縮に加え, 横橋線維, 小脳白質の変性, 小脳プルキンエ細胞, 橋核, 下オリーブ核の神経細胞脱落を認め, GCI と併せて典型的なOPCAの病理所見である。GCIのほとんどはオリゴデンドログリアに存在すると考えられた。GCI は, 大脳白質, 脳幹, 小脳, 脊髄に広汎に認められ, 内包, 外包, 最外包, 脊髄側索, 前索でより多く見られた (図4)。一方変性が高度な小脳白質, 橋底部で



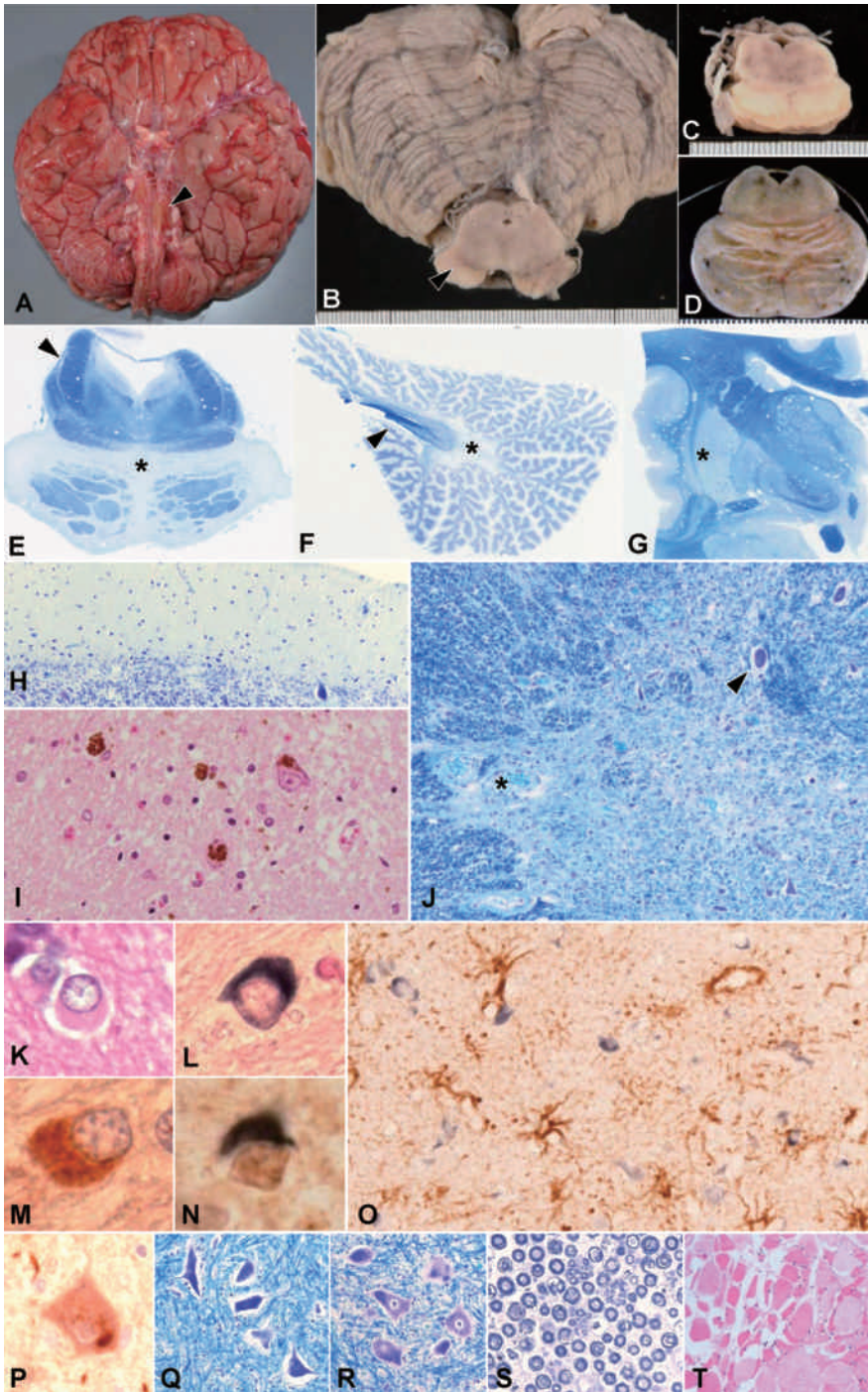


図3

A：固定前の大脳の底面。橋（矢頭）、延髄の著明な萎縮。B：固定後の小脳と脳幹。黒質の色が脱落し（矢頭）、小脳は萎縮し小脳溝が開大している。C：橋。正常例（D：同倍率）と比較し、橋底部の著明な萎縮を認める。E：橋上部。横橋線維が高度に脱落している（アステリスク）が、上小脳脚は保たれて見える（矢頭）。F：小脳半球。小脳は白質が高度に変性、萎縮している（アステリスク）が、歯状核門は比較的保たれる（矢頭）。G：左基底核・視床レベル。被殻は軽度萎縮し（アステリスク）、内包は軽度淡明化。H：小脳皮質。プルキンエ細胞の高度の脱落。（E-H：KB染色）。I：黒質。神経細胞は高度に脱落し、フリーメラニンがみられる（HE染色）。J：第6胸髄。側角神経細胞の高度の脱落（アステリスク）。クラーク柱は保たれる（矢頭）（KB染色）。K-O：グリア細胞質封入体（GCI）。K：HE染色。L：ガリアス染色。M： $\alpha$ -シヌクレイン免疫染色。N：ガリアス染色（胞体でGCIが黒色に陽性）とOlig2免疫染色（核が茶色に陽性）の二重染色。オリゴデンドログリアにGCIを見る。O：ガリアス染色（黒色：GCI）とGFAP免疫染色（アストロサイトマーカー：茶色）の二重染色。アストロサイトとGCIはほとんど共在しない。P：下オリーブ核。神経細胞質封入体（ $\alpha$ -シヌクレイン免疫染色）。Q：腰髄。前角細胞の萎縮。R：正常例腰髄。（Q，R：KB染色：同倍率）。S：第4腰髄前根。大径有髄線維の軽度脱落（エポントルイジンブルー染色）。T：腸腰筋。軽い神経原性萎縮を認める（HE染色）。

はGCIは少数であり、変性を認めない上小脳脚、脊髄後索でもGCIは少なく、視索ではGCIは見られず、GCIは非常に広範囲に存在するものの、分布は部位により差があった。神経細胞脱落は小脳プルキンエ細胞、橋核、下オリーブ核、被殻外側、黒質、青斑核、脊髄側角などに比較的限局している一方、小脳歯状核は保たれているなど、GCIが多数見られても神経細胞脱落が伴わない部位もあり、部位による神経細胞の障害性が異なっていた。橋核、プルキンエ細胞層など

の神経細胞脱落部位でも、残存神経細胞の細胞質内封入体は少ない（図4）。GCIがMSAの病態/発症と密接に関連していることは疑う余地はないが、GCIを生じ易い/にくいオリゴデンドログリアがあるのか、またGCIがどのようにして神経細胞を障害しているのか、は明確でない。

## 討 論

### 臨床所見について

吉田：典型的なOPCAの経過と思いますが、ミオク

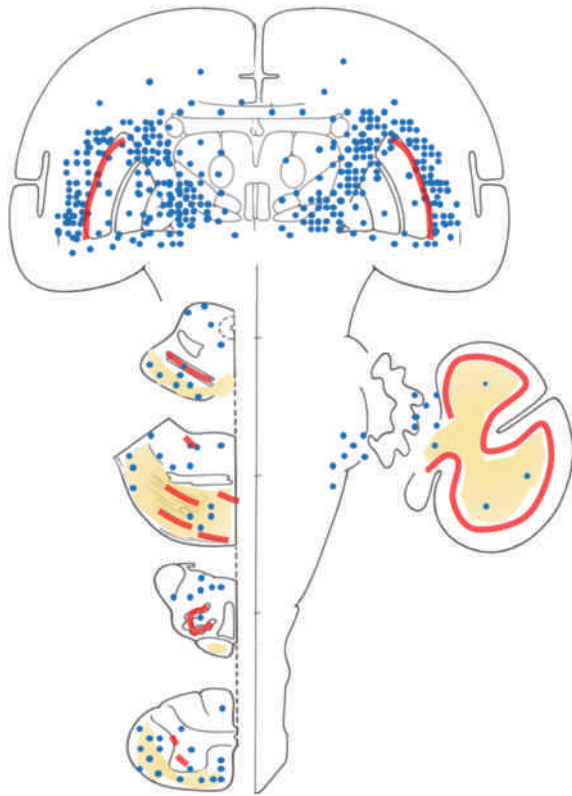


図4 症例1におけるグリア細胞質封入体と変性の局在。  
青点：グリア細胞質封入体 (GCI)。赤線：神経細胞脱落。黄色：変性 (有髄線維の脱落)。GCIは広範囲に分布しているが特に内包、外包、最外包、脊髄側索、前索で多い。神経細胞脱落は小脳プルキンエ細胞、橋核、下オリブ核、被殻外側、黒質、青斑核、脊髄側角に強い。また変性が高度な小脳白質、橋底部ではGCIはむしろ少数である。

ローヌ様振戦という不随意運動が気になります。

森田：パーキンソニズムはいつからどのように出てきたのですか。またミオクローヌスは疾病や原因病巣に限られますが、この方の動きは失調に伴う高度な企図振戦で、いわゆる hyperkinesie volitionnelle (目的に近づくと前後に大きな振戦を示し剣闘士と例えられる) のような動きだったのでしょうか。若しくは安静時にも見られるのであればパーキンソニズムと関連していたのでしょうか。L-ドーパやセレジスト以外の内服をしていましたか。

栢沼：パーキンソニズムの経過ですが、X+7年夏、軽度の固縮がみられ、X+8年9月下旬当科転科時、中等度の固縮と、前月までは目立たなかった両上肢の不随意運動がみられました。不随意運動は安静時にもみられるかなり粗大な激しい振戦で、性状からミオクローヌ様振戦と表現しました。治療前の内服は、セレジスト、メトリジンで、L-ドーパは使用していません。

吉田：寝言だとか夜間の大声はどのように評価されたのでしょうか。

栢沼：歩行障害が発症した初期に、病歴にて、寝言、夜間の大声の情報があり、RBD (レム睡眠行動障害) の可能性があると考えました。その後、同症状の出現はないようです。抑うつ状態も発症初期のみみられたもので、発病の不安に伴う反応性のうつ状態の可能性あります。

吉田：経過中に上気道閉塞はあったのですか。

栢沼：ありません。末期には失調性・閉塞性の呼吸障害が目立ちましたが、延命を希望されなかったので積極的な治療は行いませんでした。

#### 神経病理学的所見について

吉田：非常に強い不随意運動、ミオクローヌス様の振戦に相応する障害部位についてはどう考えますか。

日根野：本症例は病理学的には典型的なOPCAです。不随意運動の原因病巣はどこか、ということについて、本症例の被殻には軽度ながら神経細胞脱落があり、尾状核や淡蒼球でもグリア封入体が多数見られました。小脳や黒質の細胞脱落が関与している可能性もあるかもしれませんが。一方ミオクローヌスの起因となるような大脳皮質の病巣は認めませんでした。

吉田：臨床所見が改善した後に生じた高度の発熱に関して病理学的にはいかがですか。

日根野：体温調整中枢と言われている視床下部にもGCIは見られますので、体温中枢に機能不全があった可能性を否定できません。また剖検・病理診断に記載されておりますように感染症は継続していたと思われる、これらの相乗によって高体温が起こったかと思われます。

山田：MSAとして典型的な病理所見と思う一方で、この方は線条体と黒質病変が軽度です。このような症例はそんなに多くないのではないかと思います。

小柳：本症例では小脳と橋の神経細胞脱落が極めて強い一方、黒質の神経細胞脱落はそれより弱く、線条体の神経細胞脱落は軽度でした。このような症例は、多くはないと思います。

小柳：本症例では、神経束が比較的保たれているにもかかわらずGCIが少ない場所として、視索、上小脳脚などが見られました。そのような場所でも仮に人工呼吸器で延命した場合にはGCIが出てきますか。

山田：MSAの患者さんがレスピレータで長期生存された場合、後索と上小脳脚ではGCIは少しは出てくるようです。視神経、視索にはGCIはほとんど出てきません。



## 症例2 臨床診断：認知症，脊髓小脳変性症疑い

- ・司 会：清水雄策（伊那中央病院・神経内科）
- ・臨床所見：山本寛二（長野市民病院・神経内科）
- ・剖検・病理学的診断：大月聡明・保坂典子（長野市民病院・病理診断科）
- ・神経病理所見：小柳清光（信大・神経難病学）
- ・質問/コメント：関島良樹（信大・遺伝子診療部）  
池田修一（信大・脳神経内科，リウマチ・膠原病内科）  
中山 淳（信大・大学院分子病理学）  
山田光則（(独) 国立病院機構さいがた病院・臨床研究部）

### 臨床所見

死亡時85歳，男性。既往歴は，40歳台より高血圧症，脂質異常症，高尿酸血症。X-4年に前立腺癌にてホルモン療法。家族歴では，両親に近親婚なし。両親，兄弟4人，息子3人に類似疾患なし。X-7年頃から両下肢の重い感じを自覚していた。X-5年7月頃から歩行時ふらつきあり。右肩の外傷にて当院整形外科受診を契機に，8月2日当科紹介受診。初診時は意識清明。瞳孔正円同大，眼球運動正常で眼振なし。顔貌正常。軽度構音障害あり。四肢筋緊張正常，筋力正常，不随意運動なし。深部腱反射は上肢で正常，下肢で低下～消失。バビンスキー反射両側陰性，チャドック反射±/ー。協調運動は両上肢正常，両下肢で運動失調あり。歩行は広基性で失調性。ロンベルグ徴候陽性。膀胱直腸障害なし。頭部MRIでは，小脳・脳幹を含めて脳全体に軽度～中等度の萎縮を認めた（図5）。

脊髓小脳変性症を疑ってセレジスト投与を開始したが，症状は緩徐に進行。X-4年12月頃から杖歩行，X-1年6月頃から歩行器での歩行となった。X-2年8月の神経伝導検査では，CMAP，SNAPの振幅低下が認められ，末梢神経の軸索変性が疑われた。X-1年6月から急に夜になると「息苦しい」などの身体症状を訴え，しばしば当院救急外来受診するようになった。心電図，胸部レントゲン，血液などの諸検査に異常所見なく，7月10日当科第1回入院。昼間は多少の理解の悪さがあるのみで，ほぼ普通の会話が可能であったが，夜間は著しいせん妄が出現。セレネース注射やリスパダール内服で対応。7月19日退院したが，自宅でもせん妄が著しかった。頭部CTでは，X-5年の頭部MRIと比べて目立った変化は認められなかった。家族の疲労が強く，9月24日にS病院認知症病棟に入院。少量のリスパダール，セロクエルなどが処方

されたが，認知症が急速に進行し，ADLは著しく低下した。時々自宅に外泊を繰り返していたが，12月頃からしばしば発熱が出現。X年3月中旬から肺炎を合併。治療のために3月23日当院に転院した（第2回入院）。

体温36.9℃，血圧75/40 mmHg，心拍数120/分，心房細動，SpO<sub>2</sub> 97%（2LO<sub>2</sub>マスク）。胸部にstridor聴取，仙骨部に大きな褥瘡を認めた。意識レベルは呼び掛けに開眼するが発語なし，多少の追視はあるものの眼球運動の詳細な評価は不能。瞳孔正円同大，対光反射は両側で迅速。舌根沈下あり。ジストニックに開口し，下顎脱臼あり。頸部は後屈。四肢に著しい筋固縮，Gegenhaltenあり。深部腱反射は四肢で消失。血液検査で白血球6,450/ $\mu$ l，ヘモグロビン9.5 g/dl，総タンパク5.1 g/dl，アルブミン2.1 g/dl，CRP2.84 mg/dl。胸部レントゲンでは右中・下葉に浸潤影，右胸水を認めた。また頭部CTは著しい後屈位で撮影せざるを得なかったが，軽度の右慢性硬膜下血腫を認める他に目立った変化は認めなかった。リスパダール，セロクエルは中止。補液および抗菌剤投与にて肺炎は一旦軽快したが，経口摂取不能で，経鼻胃管も挿入できなかった。全身状態不良のため胃瘻造設術は行わず，中心静脈カテーテルから高カロリー輸液を開始した。舌根沈下は徐々に悪化し，喀痰は多かった。4月25日呼吸状態が悪化し心停止。26日午前0時37分死亡確認。家族の承諾を得て，同日病理解剖を行った。全経過約7年。

### 検索希望事項

1. 脊髓小脳変性症の病理学的所見はあるか。あるとすればどのようなタイプか。
2. 急速に進行したせん妄，認知症を説明できる病理学的所見はあるか。

### 剖検・病理学的診断

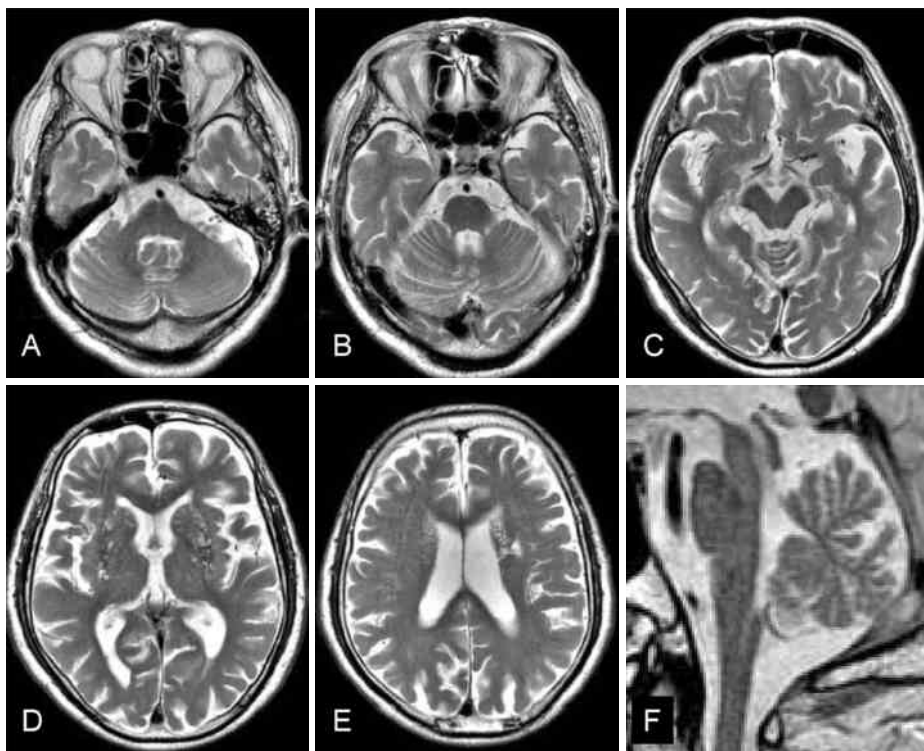


図5 X-5年9月頭部MRI T2強調画像。A～E：水平断。F：脳幹・小脳正中矢状断。小脳・脳幹を含めて脳全体に軽度～中等度の萎縮あり。橋横走線維の著しい変性所見は見られない。左放線冠にラクナ梗塞。両側基底核部に拡大した血管周囲腔が目立つ。

<解剖時所見>

身長：170 cm，体重：44.2 kg (BMI：15.3)，頭囲：56.0 cm，胸囲：9.5 cm，腹囲：68.0 cm，外表：仙骨部に褥創，右膝下に径10 mm の潰瘍。

胸腔内：胸水 (-)，心嚢水：150 mL (黄色透明)。左肺310 g，右肺375 g，両側肺底部にうっ血。心臓：重量不明 (未記録)，肉眼的に著変なし。腹腔内：腹水 (-)，肝臓1,055 g，脾臓105 g，左腎130 g，右腎180 g，膀胱結石 (+)。頭蓋内：脳1,055 g，硬膜下血腫。

<一般病理所見>

1. 前立腺癌 (内分泌療法後)：剖検標本の検索では残存腫瘍は認めず。
2. 誤嚥性肺炎：両肺下葉を中心に，広範囲に活動期から器質化したものまで多彩な炎症像がみられ，異物型巨細胞を含む肉芽腫が多数散在。両肺下葉に局所的な肺出血，肺水腫も認める。

直接的な死因は誤嚥性肺炎による呼吸不全と考える。頸部筋群や横隔膜には明らかな筋萎縮は認めなかった。

神経病理所見

陳旧性右硬膜下血腫が見られる。固定後脳重は1,055 g。大脳の脳溝は軽度ながらびまん性に開大。前頭葉は萎縮し，側頭葉内側部も軽度萎縮 (図6A，B)。基底核には血管周囲腔と思われる数 mm 大の空

洞が多数認められる (図6B，矢頭)。中脳と橋底は萎縮し，黒質と青斑核の色調は減弱して見える (図6C，D，矢頭)。脊髄とくに胸髄は萎縮している。

大脳クモ膜下腔には軽度のヘモジリン沈着が見られる。皮質の神経細胞脱落は目立たない。白質小動脈には軽度の動脈硬化を認める。淡蒼球の血管に石灰化が見られる。基底核では血管周囲腔の拡大 (état criblé) (図6E) とラクナ梗塞が見られるが，この部の動脈に内膜肥厚や中膜の明らかな変性は見られない。海馬傍回で神経原線維変化とびまん性老人斑が少数見られる。アミロイド血管症は見られない。

黒質では神経細胞が軽度脱落しレビー小体が1個見られる。青斑核では多数のレビー小体が認められ，神経細胞が中等度脱落している (図6F)。α-シヌクレイン免疫染色で，青斑核，迷走神経背側核，脊髄側角，中間帯などでレビー小体とレビー neurite を多数認める。しかし大脳皮質ではごく少数しか認められない。

小脳プルキンエ細胞は軽度脱落し，残存したものは極めて萎縮している (図6G，矢印)。トルペードは極少数。小脳白質には軽い線維性グリオシスが見られる。歯状核の神経細胞脱落は見られず，グルモース変性や神経原線維変化も認められない。橋核，オリブ核に神経細胞脱落は目立たない。

動眼神経核，滑車神経核，顔面神経核，舌下神経核に明らかな神経細胞脱落は見られない。プニナ小体や



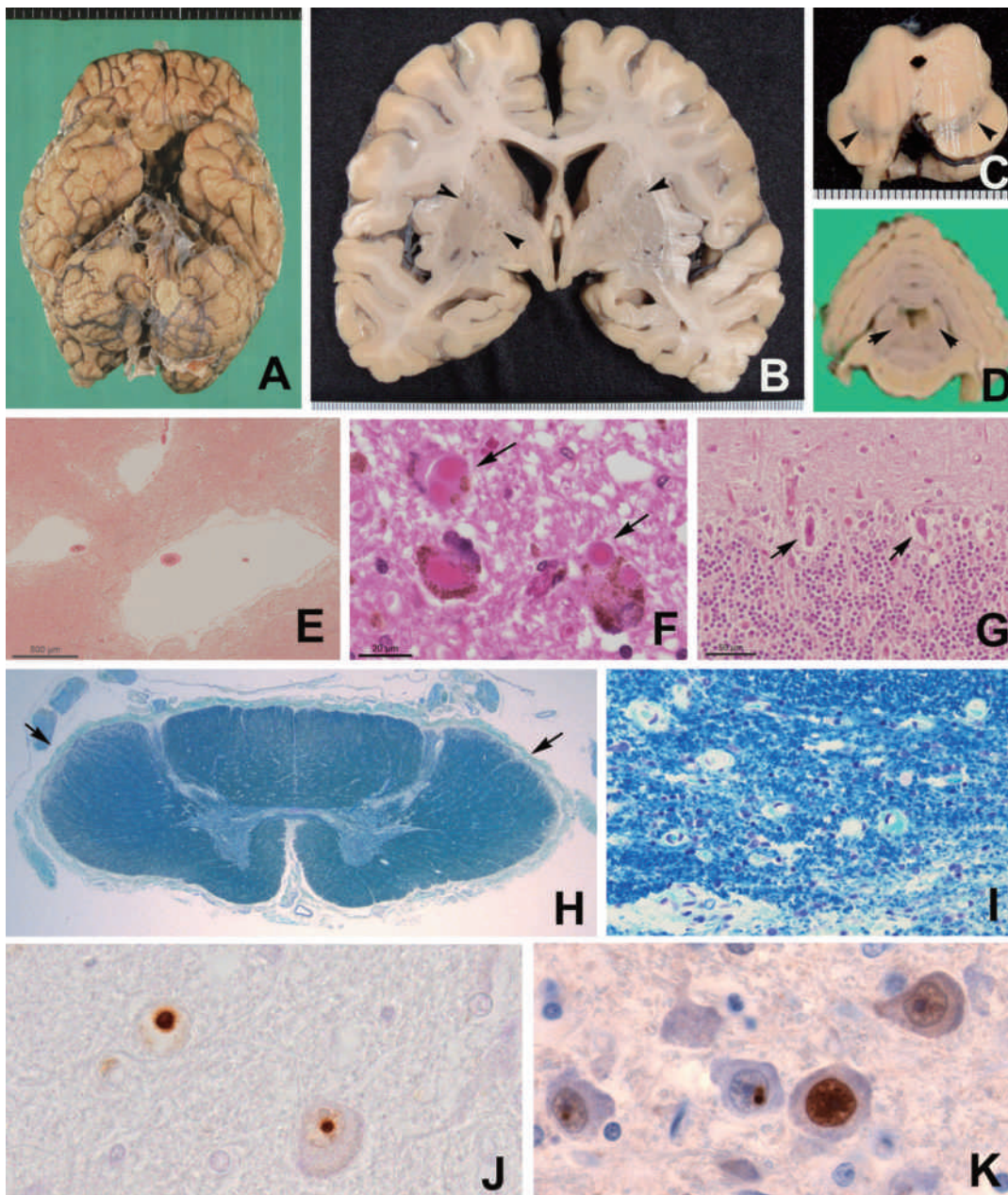


図6  
 A：大脳小脳とも小型で大きさは釣り合っている。B：乳頭体を通る冠状断。前頭葉と側頭葉内側部が軽度萎縮し、基底核には数mm大の類円形の空隙が多数見える(矢頭)。C：中脳黒質の脱色(矢頭)。D：橋青斑核の脱色(矢頭)。小脳皮質には萎縮は目立たない。E：被殻の état criblé (エラスチカーワンギーソン染色)。F：青斑核のレビー小体(矢印：HE染色)。G：小脳プルキンエ細胞の萎縮(矢印：HE染色)。H：胸髄の萎縮と後脊髄小脳路の変性(矢印：KB染色)。I：胸髄クラーク柱の完全な神経細胞脱落(KB染色)。J：橋核神経細胞の核内ポリグルタミン封入体(1C2免疫染色)。K：橋核神経細胞の核内封入体と核のび慢性陽性所見(Ataxin-3免疫染色：新潟大学脳研究所で施行)。

スケイン封入体，SOD1陽性封入体，TDP-43陽性封入体は認められない。延髄後索核に神経細胞脱落は見られない。

脊髄とくに胸髄は萎縮し後脊髄小脳路に変性が見られる(図6H，矢印)，クラーク柱神経細胞が強く脱落(図6I)。前角細胞はごく軽度脱落し，多数の globules と少数の spheroid が認められる。腰髄や頸髄の数個の前角細胞，後角神経細胞で顆粒空胞変性と細胞質内エオジン好性封入体を認める。プニナ小体や Lewy-like hyaline inclusion は認められない。SOD1免疫染色陽性封入体もリン酸化 TDP-43陽性スケイン様封入体も認められない。脊髄白質は強く萎縮し，背

側脊髄小脳路の変性がみられ，側索および後索の中間根帯にも軽いが変性が疑われる。

1C2 (抗ポリグルタミン抗体)免疫染色では，大脳では陰性，橋核では散在性に神経細胞核内で陽性(図6J)，脊髄では少数の神経細胞で陽性。Ataxin-3免疫染色(新潟大学脳研究所に依頼)では橋核の多数の神経細胞で核内封入体や核のび慢性染色などが見られた(図6K)。

神経病理所見のまとめ

1. ポリグルタミン病(マチャド-ジョセフ病(SCA3) 疑い)
2. パーキンソン病



3. 基底核ラクナ梗塞
4. 萎縮脳 (脳重1,055 g)

#### 神経病理学的考察

1. ポリグルタミン核内封入体と、Ataxin-3陽性の核内封入体と核のび慢性染色が橋核で見られた。それ以外の部では乏しかった。
2. 所見#1と、78/80歳の発症年齢を合わせ考えると、本症例はリピート数が少なく、かつ病変早期のマチャド-ジョセフ病 (SCA3) を疑わせる。
3. 早期のパーキンソン病が合併して見られる。これと SCA3との関連は不明である。
4. 前頭葉が萎縮している。ここにはポリグルタミン封入体は見られず、大脳の変化がSCA3病変であるかは明確でない。神経原線維変化、老人斑も少数。本症例のせん妄と認知症の責任病巣として前頭葉、側頭葉の可能性は否定は出来ないが、断定も出来ない。

#### 討 論

##### 臨床所見について

清水：認知症関連で心理学的な検査をされましたか。発症時期はいつ頃とお考えでしょうか。

山本：神経心理学的な詳細な検査は行っていません。急にせん妄が出たため、認知症の検査をすることが困難でした。外来で見ていた感じでは明らかな認知機能障害は感じませんでした。せん妄が出てからも昼間はひどい認知機能障害はありませんでした。

小柳：本症例の神経病理学的検索をさせて頂きました。本症例の脳神経系には、先生がご指摘されました主要病変の他にパーキンソン病があります。パーキンソン病のオーバーラップによって本症例のジストニアやせん妄は説明出来るでしょうか。

山本：経過を見ていて、パーキンソン病に罹患していると考えたことはありませんでした。今改めてどのようなせん妄だったか考えると、身体症状を訴えることが多く、息苦しさや腹痛を訴え、オリエンテーション不良がありました。レビー小体型認知症 (DLB) に見られる幻視を主とする幻覚とは違う印象でした。最後の入院時には強い筋固縮がありましたが、以前には強い筋固縮や安静時の振戦などパーキンソン病の症状は見られませんでした。

清水：不安症状を訴えていたようですが、不安神経症の診断もされたのですか。

山本：不安神経症というよりは、せん妄だろうと思いました。

関島：病初期にニューロパチーの疑いがあるというこ

とでしたが、その後の経過で変化はありましたか。

山本：病初期にはしびれを訴えておりましたので神経伝導検査をしたのですが、その後は訴えがなく、感覚障害もはっきりしませんでした。

清水：筋萎縮はありましたか。

山本：最後はるい瘦があり、筋肉も痩せていたと思いますが、最初の入院時には筋萎縮はありませんでした。

##### 神経病理学的所見について

池田：なぜポリグルタミンを染める時に大脳の切片から染めたのですか。

小柳：検索当初、DRPLA などのポリグルタミン病の非定型例を疑ってポリグルタミン免疫染色をしたのですが、私が新潟大学脳研究所や東京都神経科学総合研究所に勤務しておりました時の経験で、DRPLA では多くの症例で大脳に所見があったこと、また剖検と検索に携わったジョセフ病症例 (Takiyama Y, Oyanagi K, Tsuji S, et al. The gene for Machado-Joseph disease maps to human chromosome 14q, Nature Genetics 1993) でも大脳にも所見が疑われていたからです。ですが今回、もっと封入体が出やすい箇所で免疫染色すればよかった、と反省しています。

池田：この患者さんでは、これだけ小脳症状が出ていて、プルキンエ細胞に萎縮があるのにどうしてトルペードが出ていないのでしょうか。

小柳：トルペードはプルキンエ細胞の軸索の局所的な腫大で、神経細糸の貯留です。本症例ではプルキンエ細胞は強く萎縮していますが脱落はそれほど強くないので、トルペードが出てきても不思議はないのですがごく少数しか見られませんでした。私が過去に経験した6例のジョセフ病でも同様です。なぜトルペードが形成されるのか、というメカニズム自体が証明されてはいないと思いますが、ジョセフ病では神経細糸の貯留が起きにくい状況があるのかも知れません。

池田：大脳のレビー小体はほとんどないと仰いましたが、幻覚妄想の責任病巣はどうお考えですか。

小柳：レビー小体は大脳皮質にも散在性に見られましたが、DLB (レビー小体型認知症) と診断出来るような数はありませんでした。前頭葉や側頭葉内側部に萎縮がありますので、症状になんらかの影響を及ぼしていた可能性が考えられますが、「これがせん妄の責任病巣」と断定は出来ませんでした。

山本：ジョセフ病で認知症を示す症例が少数報告されていきました。若年発症例で20年ぐらいの経過で急にせん妄が出たという報告があります。本症例はせん妄が

急に出ており、報告例に近いと思います。病理学的に、本症例の脳にはほとんど何も病変がないのか、ある程度はポリグルタミンが陽性になったのか、いかがでしょうか。

小柳：前頭葉と側頭葉内側部を中心として軽～中等度の萎縮がありますので認知症状と関連していたかもしれません。しかしポリグルタミンは陰性で、神経原線維変化、老人斑も少数で、神経細胞脱落も際立ってはおりませんでした。

清水：長野県にはジョセフ病はあまり多くないのですが、不安症状で毎日のように救急車で来ているような患者さんがいます。名古屋大学でまとめた報告でMSA-CやMSA-P、ジョセフ病でも不安症状を出していることがあり、逆にSCA6などでは不安症状を出さないという報告がされていて、小脳梗塞などでも不安症状が出る方もいるようです。小脳疾患により不安症状を来すことについて病理学的に分かっていることはありますか。

小柳：存じません。小脳が不安の責任病巣だと断定するためには小脳以外の組織が正常だという証明が必要です。先生がいま仰られた症例でそのような検索と証明がなされているかを慎重に評価する必要があります。OPCAやジョセフ病では小脳以外に多くの箇所が障害されますので、「小脳障害が不安症状の責任病巣であるか」を検証することは大変困難です。

清水：ジョセフ病の臨床症状のバリエーションが沢山あり、筋固縮や舞踏があったり、ドーパミンが効く症例があるようですが、その病理所見について何かご存

知ですか。

小柳：脊髄と小脳、黒質や線条体、淡蒼球などの破壊のされ方の個人差により臨床症状のバリエーションが生じている可能性があります。しかしご説明出来るほどの定量的な検討と報告はなされていないと思います。中山：ジョセフ病で封入体の出来るメカニズムについて、Ataxin-3蛋白の中にポリグルタミンリピートが出来て沈着すると考えてよいのでしょうか。ジョセフ病の封入体をポリグルタミンとAtaxin-3の免疫染色をしたとき、Ataxin-3の発現は多いけれどポリグルタミンは少なかったのはどうしてでしょうか。

山田：ヒトだと経時的にみるのが難しいので、モデル動物で解析がされています。ジョセフ病はAtaxin-3免疫染色で染まる変異蛋白質はまず核内で増え、その後1C2（抗ポリグルタミン抗体）で認識される凝集体が段々増えてきます。モノマーがテトラマーになっていく過程で1C2で認識されるエピトープが出来てきますが、Ataxin-3免疫染色は元のものから染めるので、分子学的な違いが量的な違いにも反映されているかもしれません。ユビキチンで陽性になるのは、もともとずっと後になります。経時的な分子病理の違いがかなり影響しているのではないかと思います。

池田：レビー小体もポリグルタミン核内封入体も細胞内封入体です。A $\beta$ 、 $\alpha$ -シヌクレイン、タウなど脳に加齢性変化の際には、何かきっかけがあれば凝集すると考えているのですが、細胞内封入体であるレビー小体もポリグルタミン核内封入体でも同様のことが起こるのかと思いました。

## 特別講演：分子病理からみた脊髄小脳変性症

### —早期臨床診断へ向けての取り組み—

(独) 国立病院機構さいがた病院 臨床研究部 山田光則

司会：池田修一（信大・脳神経内科，リウマチ・膠原病内科）

#### I. はじめに

神経変性疾患の病態解析にはヒト剖検脳の病理検索が重要な位置を占めていることは今日も変わりがない。神経組織の病変分布と神経細胞死の程度が病理解析の出発点となるため、神経変性疾患の病態解析は必然的に神経細胞死の機序の解明に重点がおかれてきた。特に脊髄小脳変性症ではパーキンソン病のLewy小体のような特徴的異常構造物が見つかっていなかったため、こうした傾向が強い。多くの研究者が対象として

いる神経細胞死は神経変性疾患の病態の本質を本当に表しているのであろうか。ポリグルタミン病の各疾患ではそれぞれに特徴的な病変分布（神経細胞死の生じる領域）が確立され、これらは病理診断上の重要な基準として多くの教科書に記載されている。しかしながら、今日誰しもが認識しているこの病変分布には、臨床病理学的に大きな問題点が指摘されている。臨床症候と病理変化が大きく乖離している疾患の代表は歯状核赤核淡蒼球レイ体萎縮症（dentatorubral-



pallidolusian atrophy, DRPLA) である。本疾患は発症年齢に応じて若年型 (20歳以前発症), 早期成人型 (20~40歳発症), 遅発成人型 (40歳以降発症) に分類され, ミオクローヌス, てんかん, 痴呆, 小脳症状がそれぞれの病型に特徴的な組合せで生じる。これに対して DRPLA 剖検脳における神経細胞脱落は, いずれの病型でも歯状核赤核系と淡蒼球ルイ体系にほぼ限局することが知られてきた。すなわち DRPLA では, 多彩な臨床病型を比較的均一な病理変化で説明することが困難であったことに加え, てんかんや痴呆などの責任病巣そのものが明らかにされていなかったのである。神経細胞死を指標とした病理所見と臨床症状との乖離に関する問題点はハンチントン病や Machado-Joseph 病などでも指摘されている。

本稿では, これまでに明らかにされたポリグルタミン病と多系統萎縮症の分子病態を紹介し, 細胞の機能異常が臨床症状の発現と推移に密接に関連している可能性を述べたい。

## II. ポリグルタミン病

### 1. 核内封入体

CAG リピートの伸長という遺伝子異常の同定以降, ポリグルタミン病で最初に認識された病理組織学的所見は核内封入体の形成であり, その存在はポリグルタミン病の病理診断学的価値が高い<sup>23)</sup>。核内封入体は各疾患に比較的固有の分布をとるが, 同一疾患内でも, その大きさ, 細胞核内の数, 神経系内分布は症例ごとに異なっており, 各疾患原因蛋白質の生理学的性質, その発現と分解に関わる細胞内環境, ポリグルタミン鎖長, 症例の年齢などに左右されているものと推測される。その形成は神経細胞死の病変分布に必ずしも一致しない。核内封入体の形成が急性の細胞死を引き起こすか否かに関しては議論の多いところであるが, 慢性的な影響により神経細胞に機能異常を引き起こす可能性は否定できない。

ヒトポリグルタミン病剖検脳にみられる核内封入体は, 高齢者の中脳黒質神経細胞核にみられるマリネスコ小体に類似した好酸性球状の構造物であり, 1~複数個存在し, 通常 1~3 $\mu$ m 程度の大きさを呈する。抗ユビキチン抗体 (図7A) あるいは伸長ポリグルタミン鎖を認識するモノクローナル抗体 (1C2) を用いた免疫組織化学で共通して描出できるほか, 各疾患の原因蛋白質に対する抗体でも認識可能であり, 封入体の変異蛋白質に関連した病的構造物であることが示唆されている。かなり注意深く観察すればヘマトキシリ

ン・エオジン染色標本でも認識できるが, 免疫組織化学による観察が容易で確実である。脊髄小脳失調症 6 型 (SCA6) のプルキンエ細胞における核内封入体は極めて小さく, 免疫染色による観察が通常必要となる。超微形態学的に封入体は 12~15 nm 径の線維構造と電子密度のやや高い無構造な物質により形成されているが, 両者の構成比と存在様式は様々である。封入体周囲に限界膜を認めない。

### 2. 変異蛋白質のびまん性蓄積

伸長ポリグルタミン鎖に対する免疫組織化学的検索から, 神経細胞核には封入体形成の他に変異蛋白質がびまん性に蓄積していることが明らかとなった (図7B)。ポリグルタミン病ではこの病理所見が出現頻度と範囲において核内封入体形成を遙かに凌駕し, さらに症例の CAG リピート数に応じて極めてダイナミックに変動するものであった。

#### (1) DRPLA の解析

DRPLA 剖検脳の解析では, 核内封入体の頻度は多い所でも 1~2% 程度であったが, 変異蛋白質の核内びまん性蓄積像は 0~80% 以上と部位により大きな隔たりがみられた<sup>4)</sup>。この所見は歯状核赤核系, 淡蒼球ルイ体系に限局せず, 大脳皮質など従来 DRPLA の病変部位と認識されなかった領域にまで広がっていた。CAG リピート数の異なる多数例の解析から, DRPLA の病態に巻き込まれる中枢神経系の領域は 3 系統に分類されることが示唆された。第 1 はリピート数の伸長程度に左右されず, 常に高頻度に神経細胞が侵される領域である。従来の病変部位 (歯状核赤核系および淡蒼球ルイ体系) はこれに属し, 変異蛋白質が蓄積しやすい領域と推測された。しかしながら興味深いことに橋核や黒質 (いずれも従来の認識では非変性部位) もここに属することが判明し, 神経細胞死が変異蛋白質の蓄積のみで必ずしも規定されていないことが示唆された。第 2 は陽性神経細胞の頻度がリピート数の伸長程度に応じて大きく変動する領域である。これには大脳皮質, 視床, 線条体等が属し, 特に大脳皮質の変化が著しい。これらの領域では CAG リピート数の伸長程度が大きい若年型で病的神経細胞が高頻度となり, 伸長程度が小さい遅発成人型では低頻度あるいは観察されなくなる。第 3 は変異蛋白質がほとんど蓄積しない領域である。これには海馬, プルキンエ細胞, 後根神経節, 交感神経節などが含まれた。神経細胞の脱落ではなく, 変異蛋白質の核内蓄積という観点から判明した新たな病変分布は, ダイナミックに変

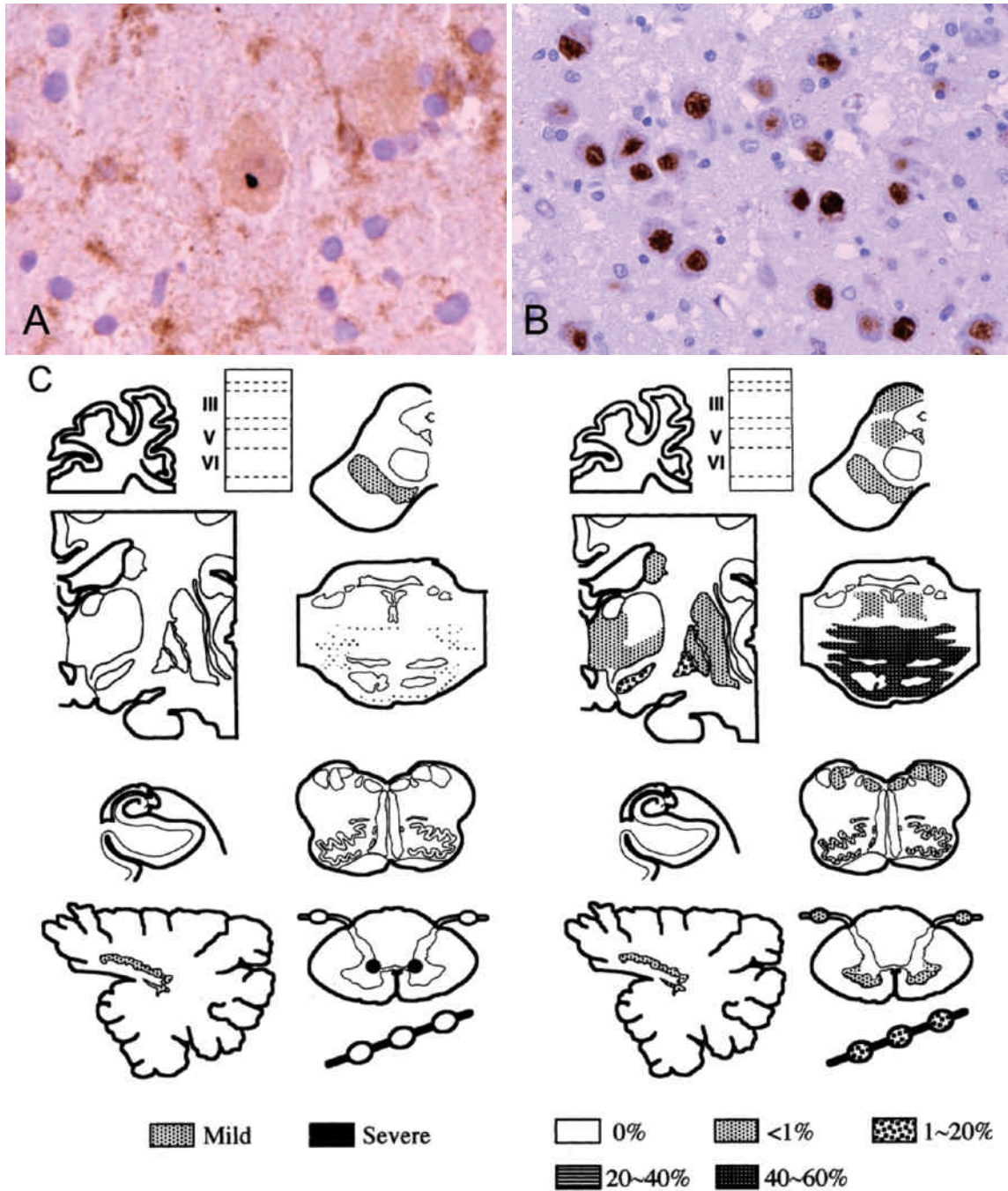


図7 A：Machado-Joseph 病の橋核神経細胞における核内封入体（ユビキチン免疫染色）。B：DRPLA の橋核神経細胞。変異蛋白質が核内にびまん性に蓄積している（伸長ポリグルタミン鎖に対する免疫染色）。C：Machado-Joseph 病剖検例（CAG リピート数68，Ⅳ型，病歴3年）の神経系における病変分布。左：神経細胞脱落を指標とした病変分布。神経細胞脱落が脊髄クラーク柱（高度），黒質（軽度），小脳歯状核（軽度）に認められるのみ。右：伸長ポリグルタミン鎖の免疫染色を指標とした病変分布。各領域において核陽性像を呈する神経細胞の割合を5段階で表示（神経進歩50：439-448，2006より引用）。

化する点で従来の画一的な病理所見とは全く性格を異にしており，しかも大脳皮質等を含んでいる点において，DRPLA のてんかん，痴呆等の臨床症候に対応している可能性が極めて高い。

DRPLA ではグリア細胞の核にも変異蛋白質の蓄積

が認められる<sup>5)</sup>。免疫組織化学的な陽性所見は神経細胞と同様であり，びまん性陽性像と核内封入体が観察される。ヒト剖検脳ではオリゴデンドログリア，アストロサイト両者に認められるが，大脳白質の観察では前者における陽性像を比較的容易に見つけることが出



来る。陽性頻度は遅発成人型よりも CAG リピート数の長い若年型で高い傾向にある。DRPLA 脳では白質変性が生じることが報告されているが、その程度は遅発成人型で強い傾向にあり、伸長ポリグルタミン鎖関連の陽性頻度と逆の関係にある。変位蛋白質の蓄積量よりも、蓄積状態に暴露されている病的期間に関連した病変かもしれない。

## (2) Machado-Joseph 病の解析

Machado-Joseph 病/SCA3は錐体路徴候、錐体外路徴候、小脳失調などの多彩な臨床症候を呈する脊髄小脳変性症であり、I～IV型に病型分類されている。他方、剖検脳における神経細胞脱落は比較的均一なパターンを呈し、淡蒼球、ルイ体、黒質、脳幹運動神経核、橋核、小脳歯状核、脊髄前角、クラーク柱などに神経細胞脱落が指摘される。伸長ポリグルタミン鎖に対する免疫組織化学的解析では神経細胞核のびまん性陽性像が観察されるが、DRPLA やハンチントン病と比較して核内封入体の形成頻度が高く、封入体のみが観察される細胞も多数認められる。原因蛋白質に凝集しやすい性質があるのかもしれない。CAG リピート数83の剖検脳における解析では、神経細胞脱落を示す病変部位に加えて、大脳皮質、視床、線条体、外側膝状体、後根神経節、交感神経節などに核内封入体形成あるいは変異蛋白質の核内びまん性蓄積を認めた。Machado-Joseph 病の主要臨床症候に認知症は含まれていないが、近年の研究では一過性のせん妄、異常行動、興奮、思考過程の遅延、妄想などを呈する症例が報告されている。CAG リピート数が比較的長い若年発症者で、長期経過ののちに痴呆を呈する傾向があるという<sup>97)</sup>。Machado-Joseph 病脳では変異蛋白質の蓄積を示す神経細胞が大脳皮質の第3、5、6層に認められ、ハンチントン病と類似の分布を呈するが、こうした病変と認知症とがどのように結びつくのか、今後の検討が期待される。

変異蛋白質の蓄積が先行することを示唆する Machado-Joseph 病剖検例 (CAG リピート数68) を提示する (図7C)。本例は55歳にパーキンソニズムで発症し Machado-Joseph 病IV型と診断されたが、58歳時にウイルス性肝炎による肝不全で死亡された。Machado-Joseph 病の病歴としてはおよそ3年と短期間であり、神経系における初期病変の存在が推測された。神経細胞の脱落はクラーク柱に高度に生じていたが、他の領域では黒質と小脳歯状核に軽度の変化が認められたのみであり、従来の病変分布の観点から

Machado-Joseph病と病理診断することは困難であった。一方、伸長ポリグルタミン鎖に対する免疫組織化学的解析では、基底核、ルイ体、視床、黒質、橋核、脳幹運動神経核、歯状核、脊髄前角などに陽性神経細胞が認められ、Machado-Joseph 病の病変分布と認識することが可能であった。変異蛋白質の蓄積頻度は橋核で最も高く、この領域が病初期から病態に巻き込まれ易いのかかもしれない。

## III. 多系統萎縮症

多系統萎縮症 (MSA) は、線条体・黒質系、オリブ核・橋核・小脳皮質系、ならびに自律神経系を主体に神経細胞死が生じる神経変性疾患である。神経細胞変性の病態機序は未解明であるが、グリア細胞 (主としてオリゴデンドログリア) の胞体内に嗜銀性の封入体 (glial cytoplasmic inclusion, GCI) が形成されることが明らかにされ、MSA に特異的な病理診断価値の高い病的構造物と考えられている。GCI はヘマトキシリン・エオジン染色で淡いピンク色に染まり、高倍率の検鏡で検出可能であるが、Gallyas 渡銀染色や  $\alpha$ -シヌクレイン免疫染色の方が容易に観察出来、烏帽子状と表現される独特の形態を呈している。 $\alpha$ -シヌクレイン陽性の構造物は変性部位における神経細胞の核・胞体にも観察されることから、神経細胞とグリア細胞に共通した分子病態の存在が示唆されるが、興味深いことに、MSA で高度に脱落する Purkinje 細胞には同構造物の存在は確認されていない。

GCI は MSA 剖検脳において広範囲に出現し、とくに変性部位からの投射経路に多数認められる。また、運動野直下の白質から錐体路にも比較的多く形成される。GCI は病変の進行に伴い増加するが、神経細胞脱落が高度になると逆に減少する。変性の高度な神経路ではオリゴデンドログリアが減少することから、グリア細胞の変性脱落に伴う GCI の減少と思われる。また、GCI 数のピークを迎える時期は脳内の各部位で一律ではない。

線条体黒質変性症と臨床診断される症例では、GCI の形成は線条体ならびにその投射路に早期に生じ、橋・小脳系では遅れる。運動野白質ではさらに遅れる傾向にあるが、形成後比較的長期にわたり GCI 密度が高く維持されることが示唆された。他方、オリブ核・橋小脳萎縮症と臨床診断される症例では、線条体黒質変性症と比較して、GCI 数のピーク時期は線条体ならびにその投射路で遅れ、橋・小脳系では早まることが示唆された。Shy-Drager 症候群と臨床診断される

症例では、一定のパターンを見出し難い結果であり、また上記の2病型とも異なる傾向がみられた。

こうした病理所見は、GCIを指標としたグリア細胞の病態がMSAの臨床型と密接に関連していることを示唆している。しかしながら、均一にみえるグリア細胞がいかにしてMSAの選択的病変形成に関与しているのか今後の大きな研究課題である。

#### 文 献

- 1) 内藤明彦：進行性ミオクロームスてんかんとDRPLA. 神経進歩 34：56-67, 1990
- 2) Yamada M, Tsuji S, Takahashi H: Pathology of CAG repeat diseases. Neuropathology 20: 319-325, 2000
- 3) 山田光則, 高橋 均：ポリグルタミン病の病理学. 神経進歩 46：627-636, 2002
- 4) Yamada M, Wood JD, Shimohata T, Hayashi S, Tsuji S, Ross CA, Takahashi H: Widespread occurrence of intranuclear atrophin-1 accumulation in the central nervous system neurons of patients with dentatorubral-pallidolusian atrophy. Ann Neurol 49: 14-23, 2001
- 5) Yamada M, Sato T, Tsuji S, Takahashi H: Oligodendrocytic polyglutamine pathology in dentatorubral-pallidolusian atrophy. Ann Neurol 52: 670-674, 2002
- 6) Ishikawa A, Yamada M, Makino K, Aida I, Idezuka J, Ikeuchi T, Soma Y, Takahashi H, Tsuji S. Dementia and delirium in four patients with Machado-Joseph disease. Archives of Neurology 59: 1804-1808, 2002
- 7) 石川 厚：Machado-Joseph病における痴呆. Cognition and Dementia 2: 7-11, 2003

#### 特別講演についての討論

質問/コメント：関島良樹（信大・遺伝子診療部），中山 淳（信大・大学院分子病理学），吉田邦広（信大・神経難病学），小柳清光（信大・神経難病学），大原慎司（まつもと医療センター中信松本病院・神経内科）

#### ポリグルタミン病について

関島：ポリグルタミン病では、核内のびまん性のポリグルタミン沈着が毒性であるというお話でしたが、Ataxin-3の本来の細胞内局在はどこですか。

山田：Ataxin-3は元々は細胞質に存在する蛋白質で

す。それがMJDで変異蛋白質になると核内に移動します。DRPLAのAtrophin-1蛋白質は元から核内にあります。それぞれの蛋白質で局在が違うのにポリグルタミン病ではなぜか核内への移動が起こります。

関島：神経系以外の全身臓器ではポリグルタミン沈着は全くないのでしょうか。

山田：ハンチントン病では全身に沈着が起こり、心筋にも沈着します。DRPLAでも脾臓、腎臓などの臓器で少数の核内封入体は出ます。MJDでは末梢神経系の交感神経節・後根神経などには少し出ますので、末梢神経障害に関与しているのかもしれませんが。内臓器には見たことはありません。

吉田：ポリグルタミン病の核内封入体とびまん性蓄積の関係性について、びまん性蓄積がなくて、核内封入体が出来てくる細胞があったり、核内封入体を作らずにびまん性蓄積だけだったり、両者が共存しているものもあるようですが、時間的経緯を含めてどう考えればよいのでしょうか。

山田：まずDRPLA, MJDなど疾患ごとに出方が違います。DRPLAは核内にびまん性に染まる所見がずっと続きます。その後で一部に封入体が出来てきます。MJDではびまん性のものがずっと続くのではなく、すぐに封入体へと変わっていくように見えます。ヒトだとこの所見はわかりにくいのですが、モデル動物だとよく見えて、DRPLAモデルマウスだとびまん性のものがずっと続き、かなりたってから封入体が少しずつ出来始めるので、これは最後まで共存します。

吉田：核内封入体は細胞保護的な効果が発現された結果だと考えてよいですか。

山田：私もそう考えています。ハンチントン病の剖検例では大脳皮質の核内封入体は核の9割くらいまで大きく育っている例を時々見ます。そこまで大きくなってもまだ神経細胞が死なないのを見ると、核内封入体があっても必ず細胞死するわけではありません。モデルマウスでは小脳の顆粒細胞で大きい核内封入体が出来て細胞が大きくなっているのが見えますが、それでも死なないで残っている細胞があります。すぐ死んでしまうものもあるかもしれませんが、場所によって差がありそうだと思います。また、核内封入体はPML bodyという核内のヌクレオボディーの一つに出来ます。PML bodyというのはウイルス感染時にウイルスを封じ込めて細胞を守ろうとするときに働くと言われているので、そこに封入体が出来るのは細胞を守ろうという機序が働いているのではないかと思います。



大原：異常蛋白が蓄積するのは、産生と分解機構とのバランスであり、異常蛋白を分解する能力には個体差があるというお話ですが、神経病理学的に調べる方法はあるのか、これから可能になるのでしょうか。

山田：モデルマウスの実験で、ある年齢まで変異蛋白質を作って、その後作らなくする（カットオフ）モデルマウスを作ると病状は良くなって行きます。変異蛋白質は溜まる一方で分解もされているので、そのバランスが大事で、ヒトでもあてはまるのではないかと思います。モデルマウスもリピート数が非常に短いものは普通のマウスと同じように長生きします。あるところまで変異蛋白は溜まりますが、ヒトで言う100歳ぐらいになると減ってきます。作るのが少なくなるのか、分解が亢進しているのか、死ぬまで溜まるというわけではないようです。ポリグルタミン病は近い将来に治療できる疾患だと思います。溜まる前になんとかしてあげれば治療出来る病気なのではないかと思います。

小柳：ポリグルタミン病のマウスの実験で、神経細胞脱落がないにも拘らず症状が出る時、ニューロンが萎縮している、というシェーマを出されました。シナプスの変化はありますか。

山田：これもヒトだと解析が難しいのでマウスについて申しますと、シナプスは萎縮します。神経細胞の胞体から軸索まで萎縮してきます。

小柳：ニューロン変化の最初の出来事はシナプスの萎縮と考えていいのでしょうか。

山田：このリピート数Q126のマウスは非常に急激に進行しますので、初期に見たときには既に両方が起こっているような感じです。本当の初期にはどちらが先に起こっているのかという解析は、もっと細かく観察する必要があります。

#### 多系統萎縮症について

中山：グリア細胞質封入体（GCI）の出現が多系統萎縮症（MSA）の発症に直接結びつくのでしょうか。

山田：新潟脳研で1例MSAと臨床診断されていないのに、橋核にGCIが多数出ている症例がありました。そこでは神経細胞の脱落は起きていないので、GCIが出ているからすぐ発症するのではなさそうだと思います。神経細胞にもシヌクレインなどが溜まった段階で発症するのかもしれませんが。

中山：GCI waveという考え方は非常に面白いと思いましたが、線条体黒質変性症（SND）とオリブ橋小脳萎縮症（OPCA）でGCIの発現パターンが異なる

理由に関して教えていただけないでしょうか。

山田：SNDとOPCAでは、どちらも同じ場所の同じグリアにGCIが出るのですが、時間的に全く違う経過で出てきます。単純にグリアだけの病変なのか、やはり神経も関係しているのではないかと思います。GCIが溜まって脱落しない部分もありますので、はっきりとはわかりません。

池田：神経変性疾患とは一定の領域の神経細胞が変性すると定義されていましたが、GCIはグリアの異常であってニューロンの異常ではない。グリアの異常で臨床症状が出るのか。OPCAなどでは最終的には神経細胞が脱落するから失調症状が出てくると考えると、グリアの異常がどう神経細胞死に結び付くのかはまだはっきりわかっていないということですか。

山田：愛知医大の吉田眞理先生は橋核ではGCIよりも神経系の封入体が早く出ていそうだとされています。GCIよりも神経系封入体が早く出現する場所があるのかもしれませんが。

小柳：本日の第一例でも視索や後索のオリゴデンドログリアにはGCIが少なかったのですが、GCIが出にくい理由は分かりますか。軸索を出しているニューロンが違うからか、オリゴそのものが違うからか、いかがでしょうか。

山田：グリアの種類が後索のオリゴと錐体路のオリゴではどう違うのか。グリアが主なのか、secondaryなのか、わかりません。

小柳：MSAの脳脊髄でオリゴデンドログリアにGCIが生じたときに髄鞘は変化していますか。

山田：電顕では見たことがありませんが、MSAの発症はしていないが、橋核から小脳に至るところにGCIが出ている症例で、橋のKB染色で髄鞘は染まらなくなっていました。しかし神経細胞は残っていました。MSAでは髄鞘もいち早く障害されると思います。

以上

信州 NeuroCPC 問い合わせ・連絡先：

信州大学医学部神経難病学講座  
(キッセイ薬品寄附講座)

小柳 (おやなぎ) 清光

390-8621 長野県松本市旭3-1-1

電話：0263-37-3185 ファクス：0263-37-3186

電子メール：k123ysm@shinshu-u.ac.jp