

症 例 報 告

残存橋核細胞内嗜銀性封入体様構造物・被殻内鉄染色
陽性顆粒を認めた多系統萎縮症の1剖検例

An Autopsy Case of Multiple System Atrophy with Argentophilic
Inclusion Bodies in the Residual Pontine Nucli and
Iron-positive Granules in the Putamen

東京医科大学老年病学教室

馬原孝彦 今村敏治 岩本俊彦 木内章裕
宇野雅宣 大野大二 久保秀樹 金谷潔史
勝沼英宇

同 病理学教室第二講座

土手 剛

武蔵野療園病院内科 (リハビリテーション科)

山崎典子 西村恒夫

はじめに

脊髄小脳変性症は分類について議論が多い¹⁾。

多系統萎縮症 (multiple system atrophy: 以下 MSA) という疾患概念は, 小脳症状を主徴とするオリブ・橋・小脳萎縮症 (Olivopontocerebellar atrophy: 以下 OPCA), 錐体外路症状 (パーキンソニズム) を主徴とする黒質線条体変性症 (striatonigral degeneration: 以下 SND), 自律神経症状 (起立性低血圧など) を主徴とする Shy-Drager 症候群 (Shy-Drager syndrome: 以下 SDS) の, 病理・臨床像の重なりが多い3疾患を包括するものとして, Oppenheimer の提唱²⁾ などにより現在一般に受け入れられている。しかし治療法の選択の問題などにより, 改めて3疾患を区別しようとする考え

もある。

臨床像および病理像が典型的な, MSA の1例を経験し, 残存橋核細胞内の嗜銀性封入体様構造物³⁾⁻⁵⁾ の出現, 被殻の鉄染色陽性顆粒の出現など, 若干の特異な所見を認めたので報告する。

症 例

患 者: 68歳, 男性。

既往歴: 高血圧症。左大腿骨骨折。

家族歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 1985年12月頃より左手の振戦, 歩行障害, 構音障害が出現。尿失禁も認めた。L-dopa 剤に反応なく, 症状は徐々に進行。1987年2月頃より起立性低血圧出現。同6月頃より立位不安定, 失神発作も出現した。1987年7月より某病院神経内

(1989年12月21日受付, 1990年1月8日受理)

Key words: 多系統萎縮症 (multiple system atrophy), 橋核内嗜銀性封入体 (argentophilic inclusion bodies in the pontine nucli), 被殻内鉄染色陽性顆粒 (iron-positive granules in the putamen), 黒質線条体変性症 (striatonigral degeneration), Shy-Drager 症候群 (Shy-Drager syndrome)

科に入院し MSA (SDS) の診断を受ける。1988年3月に当科関連病院に、リハビリテーション目的にて入院となる。

入院時現症：意識清明。血圧 142/80 mmHg (仰臥位)。軽度羸瘦を認めるも他の内科的一般所見に異常は認めず。神経学的所見は以下にまとめる。

(a) 錐体外路症状：頸部 rigidity (+), Myerson's sign (+), Westphal phenomenon (+), bradykinesia (+), resting tremor (-)。

(b) 小脳症状：両側上下肢 dysmetria (+), 失調性言語障害 (+), dysdiadochokinesis (+)。

(c) 自律神経症状：起立性低血圧 (仰臥位 136/72 → 坐位 98/68 mmHg・脈拍：72/min → 76/min), 膀胱直腸障害 (+), (3) 発汗障害 (+)。

(d) 錐体路症状：四肢腱反射亢進, 両側 Babinsky 反射 (+), 仮性球麻痺 (+)。

入院時検査所見：末梢血液・生化学検査異常なし。尿沈査で白血球を認める。心電図正常。頭部 CT では脳幹部の萎縮は強いが、小脳・大脳は軽度萎縮のみ。

入院後経過：入院時よりリハビリテーション施行したが、嚥下障害による誤嚥性肺炎及び膀胱直腸障害による尿路感染症を繰り返し、全身状態徐々に悪化。1989年1月突然の呼吸停止により死亡す。

剖検所見：剖検は頭部及び脊髄の一部 (下部胸髄及び腰髄) のみ許された。

肉眼所見：脳重 1180 g。大脳皮質の萎縮は軽度。脳幹部 (特に橋底部)・小脳の萎縮を認める。割面では被殻外側を中心とした茶褐色の変色域 (図 1) が認められた。黒質・青斑核の脱色素が著しい。

組織学的所見：大脳皮質・海馬神経細胞はよく保たれ、老人性変化もほとんど認めない。髄膜・血管も著変なし。

両側対称性に被殻の外側を中心にグリオシス (Holzer 染色にて) を認める。同部の神経細胞の脱落も高度である。被殻の残存神経細胞にはリポフスチンの沈着を認める。その他に黒褐色の顆粒状物質 (時に塊状) の沈着も認め、それはベルリン青による鉄反応強陽性だった (図 2)。顆粒を認めない被殻のアストロサイトや線維にも鉄反応で弱陽性的ものが多かった。

中脳では、黒質のメラニン含有細胞の変性崩壊が著しく、またグリオシスと萎縮も認められる (図 3)。Lewy 小体なし。動眼神経核には著変なし。

橋においては、底部の萎縮が著しいが、これは横走線維の変性が高度であるため、横走線維の髄鞘は淡明化し (図 4)、Holzer 染色では同部位でグリオシスを認める。縦走線維は均一に良く保たれており、被蓋部は著変を認めない。ただし青斑核の細胞消失は著しい。橋核細胞も変性脱落しているが、残存橋核細胞内に嗜銀性封入体様構造物が散見された (図 5)。その形態は類円形から胞体内を瀰漫性に満たしたような形態まであった。同所見は他部位では見られなかった。

延髄では、下オリブ核神経細胞の中等度減少と延髄錐体の軽度変性を認めた。

小脳においては、白質の髄鞘の淡明化と萎縮が認められる。プルキンエ細胞は脱落消失し残存細胞も萎縮傾向にあり、ベルグマンガリアの増生が目立つ。顆粒層は保たれていたが、spheroids が散見された (図 6)。歯状核の変性は軽度だった。

脊髄の変化としては、胸髄下部では中間質外側核 (側角) の神経細胞の変性脱落とグリオシスを認め、前角細胞の減少と両側側索 (一部前索) 及び脊髄小脳路の軽度変性も認めたが、クラーク柱は保たれていた (図 7)。onuf 核は確認出来なかった。

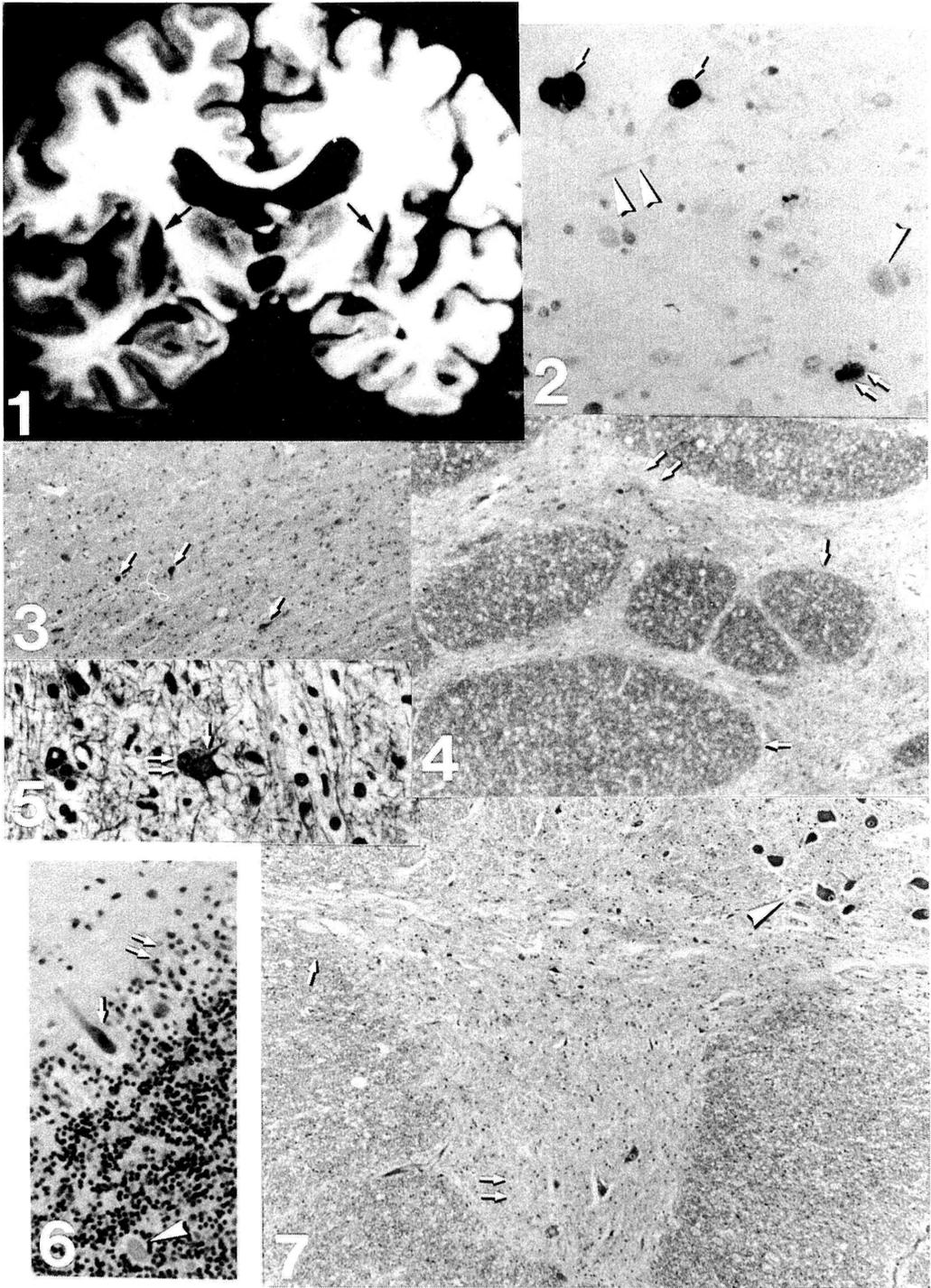
本例の病理像は典型的な MSA であるが、古典的概念に従って変性部位を整理すると、① OPCA: 下オリブ核 (軽度)・橋底部・小脳白質・歯状核 (軽度)・プルキンエ細胞, ② SND: 黒質 (重度)・被殻外側, ③ SDS: 中間質外側核 (側角)・(前角細胞), となる。変性の強さの程度は、SND > SDS > OPCA の順であった。

考 察

臨床像について

本例の診断名を MSA とするのは容易だが、包括される 3 疾患において、治療法に差異があることより (OPCA に対しては TRH 投与, SND に対しては L-dopa 療法, SDS に対しては L-threo-DOPS 投与), MSA という概念を考慮した上で、臨床的には 3 疾患のいずれかの診断名をつける為の努力が必要であろう。平山らはその診断基準を示している⁶⁾。

本例を臨床所見よりあえて診断しようとするれば、初発症状であるパーキンソニズムを重視すると SND となり、その後の中核症状である起立性低血圧を重視すれば SDS ということになる。よって本



例は平山らも指摘している⁷⁾ような中間的(SNDとSDS)な症例と考えた。

本例では錐体路症状を認めるが、これはMSA(SDS)でしばしば認められるものである⁶⁾⁷⁾。

病理所見について

SND・SDS病変が強い点は臨床像とよく対応している。また前角・側索の変性所見は錐体路徴候の出現を説明する。

被殻に認められた黒褐色顆粒は、SNDで時に認められる特徴的所見であるが、その性状としては酸ヘマチン・neuromelanin・リポフスチン⁸⁾・鉄⁹⁾などが指摘されている。この所見(特に鉄)は、MSAのMRIで被殻が低信号域となる¹⁰⁾原因との関連で、再び注目されている。本例でもその顆粒は鉄染色で強染したが、少数が散在するに止どまっておらず、むしろ被殻全体に瀰漫性に認められる鉄染色弱染構造物が、そのMRI所見と対応するかもしれない。

1988年加藤・中村により初めて報告されたOPCA(MSA)の残存橋核細胞内の嗜銀性封入体様構造物についての、1989年の3施設からの報告^{3)~5)}では、OPCA(MSA)に疾患特異性があり、免疫組織化学的また超微構造的にこれまでに他疾患で認められた物質とは異なるとしている。

この所見は、アプローチの方法が比較的少なかったMSAの変性過の病態解明にとって、まったく新しい着眼点であり、アルツハイマー病の病態解明に

アルツハイマー神経原線維変化の構成成分の検索が貢献しているのと同様の、大きな成果をあげる可能性を含んでいる。本例では光顕的な形態の不均一性を認めた。

稿を終えるにあたり、貴重な御助言を賜った浴風会病院病理・河崎 博先生に深謝いたします。

文 献

- 1) 飯塚礼二, 他: 脊髄小脳変性症の病理. 神経進歩, 21: 22~36, 1977
- 2) Graham JG, Oppenheimer DR: Orthostatic hypotension and nicotine sensitivity in a case of multiple system atrophy. J Neuro Neurosurg Psychiatry, 32: 28~34, 1969
- 3) 加藤信介, 中村晴江: オリブ・橋・小脳変性症の残存橋核細胞内にみられる嗜銀性封入体に関する病理学的検討. 第30回日本神経病理学会総会学術研究会抄録集: 92, 1989
- 4) 有馬邦正, 他: 多系統萎縮症(Oppenheimer)において見いだされた嗜銀性細胞質内構造物の検討. 第30回日本神経病理学会総会学術研究会抄録集: 93, 1989
- 5) 中里洋一, 他: オリブ・橋・小脳萎縮症にて認められた細胞質内嗜銀性封入体について. 第30回日本神経病理学会総会学術研究会抄録集: 194, 1989
- 6) 平山恵造, 北 耕平: 多系統萎縮症(オリブ橋小

-
- 1) 前額断断面肉眼所見。
両側被殻外側に変色域(→)を認める。
 - 2) 被殻の組織所見. Berlin blue 染色 ×66
残存神経細胞内鉄反応陽性塊状(⇒)及び顆粒状(⇨)構造物。
鉄反応弱陽性のアストロサイト(▷)と線維(⇩)。
 - 3) 黒色の組織所見. hematoxylin-eosin (HE) 染色 ×33
横走線維の髄鞘淡明化(⇨)が認められる。縦走線維(⇒)は保たれている。
 - 4) 橋底部組織像 Klüver-Barrera (K-B) 染色 ×33
横走線維の髄鞘淡明化(⇨)が認められる。
縦走線維(⇒)は保たれている。
 - 5) 残存橋核細胞内嗜銀性封入体様構造物. Bodian 染色 ×66
胞体内を瀰漫性に満たすような形態を示す封入体様構造物(⇒), 及び核(⇨)。
 - 6) 小脳の組織像. HE 染色 ×33
プルキンエ細胞は脱落し, 残存するものも萎縮している(⇒)。ベルグマングリアの増生(⇨)と, 顆粒層内に spheroids (▷) が認められる
 - 7) 下部胸髄組織像. K-B 染色 ×33
側角(中間質外側核)の神経細胞の脱落が著しい(⇒)。前核細胞も減少しているが(⇨), クラーク柱は保たれている(▷)。

- 脳萎縮症, 線条体黒質変性症, Shy-Drager 症候群) の臨床. 臨床神経, **25**: 1196~1203, 1985
- 7) 平山恵造, 北 耕平: 多系統萎縮症の臨床—Shy-Drager 症候群を中心に. 脳神経, **37**: 637~645, 1985
- 8) Borit, A. et al.: The striatonigral degenerations: putaminal pigments and nosology. *brain*, **98**: 101~112, 1975
- 9) 中野隆雄, 他: 典型的な OPCA 病変を伴った線条体—黒質変性症の 1 剖検例—とくに, 被殻に出現している顆粒の性状について—. 神経進歩 **25**: 715~724, 1981
- 10) Pastakia, B. et al.: Multiple system atrophy (Shy-Drager Syndrome): MR Imaging. *Radiology*, **159**: 499~502, 1986
-