

## Machado-Joseph 病の 1 剖検例

松田正之<sup>1)</sup> 大原慎司<sup>1)</sup> 柳沢信夫<sup>1)</sup>  
近藤清彦<sup>2)</sup>

1) 信州大学医学部第 3 内科学教室

2) 佐久総合病院神経内科

### An Autopsy Case of Machado-Joseph Disease

Masayuki MATSUDA<sup>1)</sup>, Shinji OHARA<sup>1)</sup>, Nobuo YANAGISAWA<sup>1)</sup>  
and Kiyohiko KONDO<sup>2)</sup>

1) *Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine*

2) *Department of Neurology, Saku General Hospital*

This report describes the first case of Machado-Joseph disease (MJD) found in Nagano Prefecture.

The patient noticed slowly progressive unsteady gait, dysarthria, dysphagia and muscle atrophy of the extremities at age of 37 years.

The neurological examination at age 42 revealed that she had external ophthalmoplegia, horizontal nystagmus, brisk deep tendon reflexes, ataxia and spasticity in the lower extremities. Her gait disturbance progressed steadily, and she could not walk without support at age 47. Computed tomography of the head revealed atrophy of the pons and cerebellum. At age 54, she died of hypotension attack; autopsy was performed.

Neuropathological examination revealed degeneration of the dentatorubral and pallidolusian systems, substantia nigra, pontocerebellar systems, Clarke's column and spinocerebellar tracts and anterior horn cells, as well as the cranial nerve nuclei in the brainstem. Neurons in the inferior olivary nuclei, Purkinjés and granule cells, cerebral cortex, thalamus and striatum were spared. Degeneration of sympathetic and parasympathetic ganglia, and peripheral nerves were also observed.

Based on the characteristic distribution of these lesions, the diagnosis of MJD was made. Degeneration of both autonomic nervous system and peripheral nerves are previously unrecorded findings which may explain some of the autonomic nervous symptoms of this disease. *Shinshu Med. J.*, 38 : 643—649, 1990

(Received for publication July 19, 1990)

---

**Key words:** Machado-Joseph disease, autonomic nerve disturbance, peripheral nerve lesions

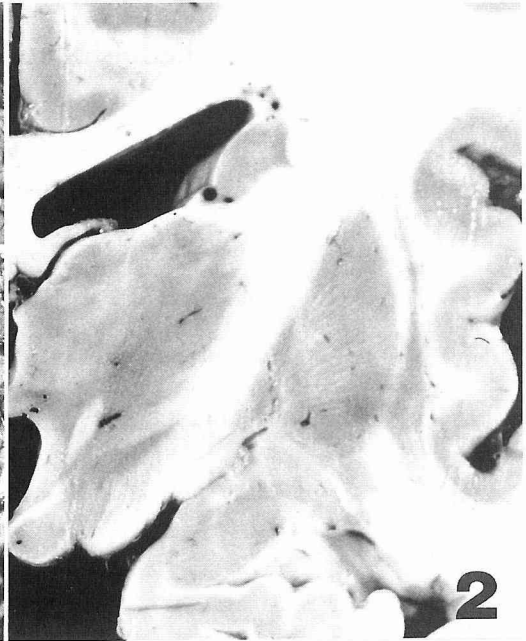
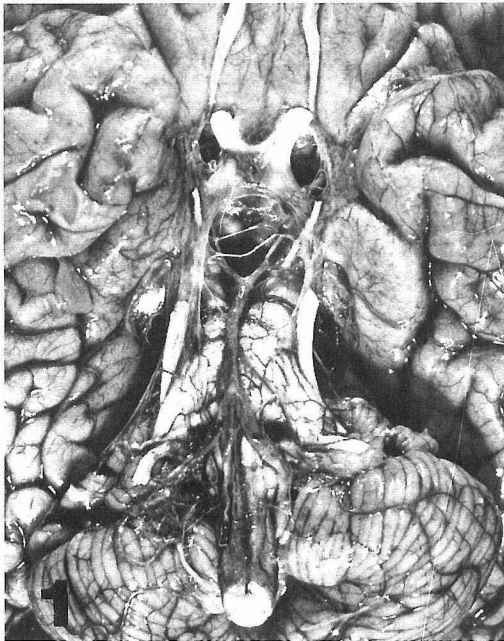
Machado-Joseph 病, 自律神経障害, 末梢神経障害

---

#### I はじめに

脊髄小脳変性症の分類は従来いろいろ試みられているが、いまだに確定的なものはない。このことは臨床症状と神経病理学的所見とが必ずしも一致しないこと

に起因するものと思われる。その中で剖検例の蓄積と生前の臨床的観察とから、近年 Machado-Joseph 病と呼ばれる疾患が脊髄小脳変性症の 1 型として、clinical entity として確立されつつある。本症は従来、ポルトガル系白人に見られる遺伝性疾患として報告され



たが<sup>1)2)</sup>、本邦でも新潟県を中心に臨床報告が相次いでいる<sup>3)~5)</sup>。最近我々は、30歳台で歩行障害にて発症し、約17年の経過で小脳失調、顔面・舌・四肢の筋萎縮、眼瞼下垂、外眼筋麻痺、ジストニア等の症状が緩徐に進行し、剖検で本症であることが確認された症例を経験した。本例は調べた限り既報告例との家系的なつながりはなく、剖検で診断が確定した症例としては本邦で9家系目<sup>6)</sup>、長野県では第1例目と考えられ文献的考察を加え報告する。

## II 症 例

E. N. 死亡時48歳女性 (佐久神内1532)

家族歴：血族結婚はない。父方の叔母が50歳台で死亡しており、生前歩き方がおかしかったという。28歳の娘に同様の歩行障害と構音障害がある。

既往歴：18歳時、虫垂炎で手術。常用薬はない。

現病歴：生来健康であった。昭和46年5月頃(37歳)歩行時に右下肢がつまづきやすくなった。翌年には両下肢が突っ張ったままで屈曲が困難となり、また下肢のやせに気が付いた。昭和50年3月、しゃがみ立ちが困難となり8月頃から動作が鈍くなった。9月頃からは両上肢のやせと手指のふるえを自覚。11月、ろれつがまわらなくなり、口笛を吹けなくなった。昭和51年3月には食物が飲み込みにくくなり、口角から食物をこぼすようになった。6月から約1カ月間、信州大学第3内科に入院。この時の所見では、眼球運動制限(特に右外転、左上転)、輻輳不能、水平性注視方向性眼振、側頭筋萎縮、口輪筋・眼輪筋の筋力低下、咽頭反射消失、舌萎縮、構音障害、嚥下障害、四肢遠位部筋力低下および筋萎縮、線維束性攣縮、四肢・体幹の小脳失調、両側錐体路徴候が認められた。筋電図で上下肢に多相性電位が頻発していたが、筋および神

図1 脳底部。橋の膨らみが著しく減少しており、3番以下の脳神経は全体に細い。

図2 大脳断面。淡蒼球および視床下核は著明に萎縮性。

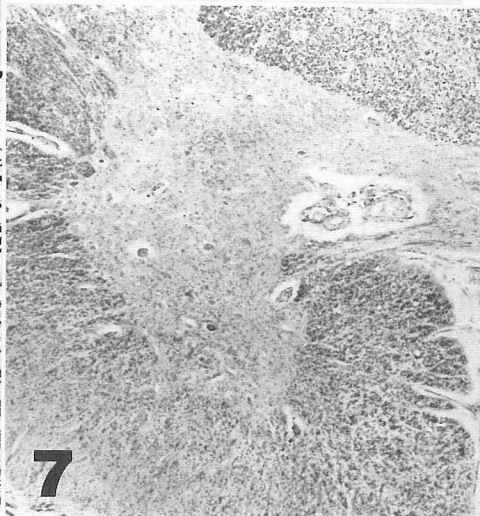
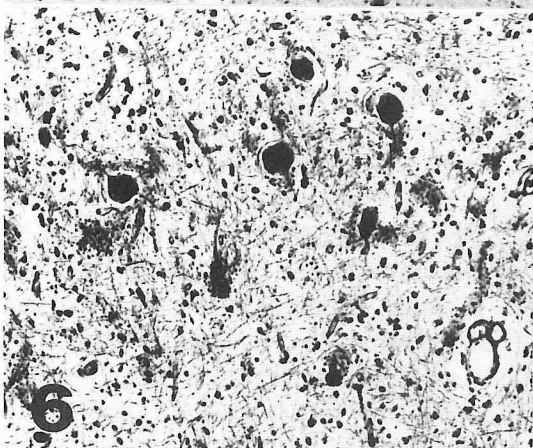
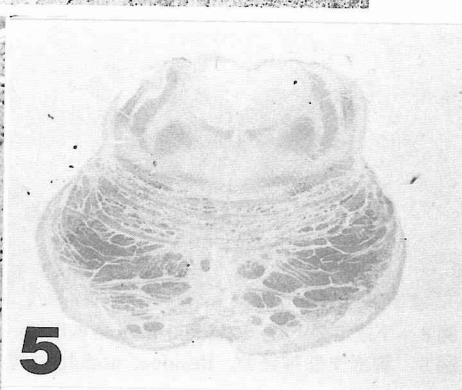
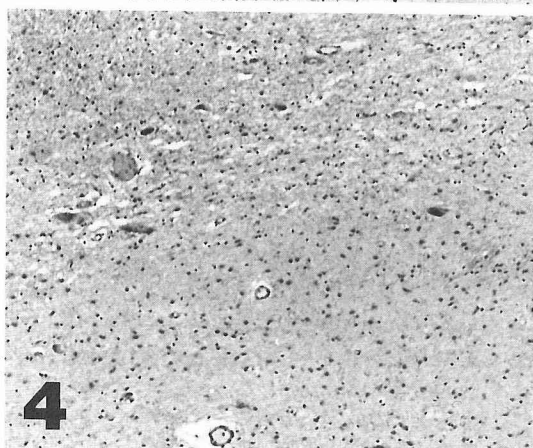
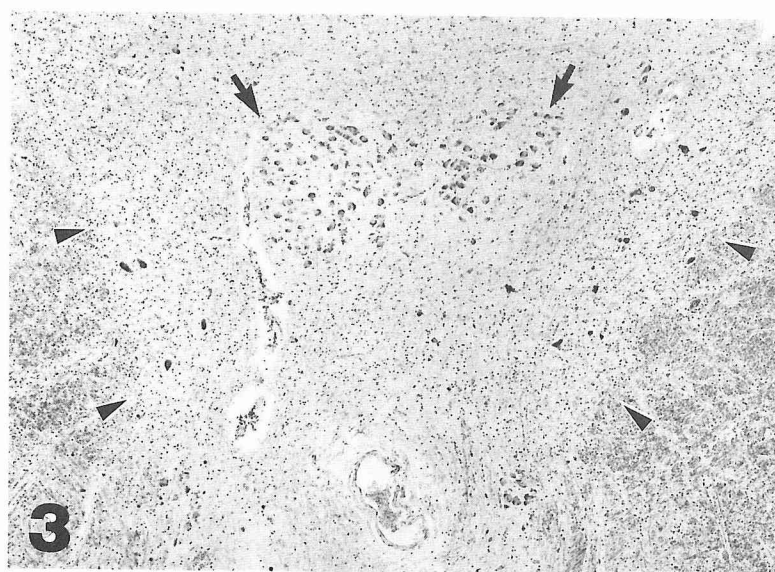
図3 中脳被蓋腹側。動眼神経核(矢頭)は数個の残存神経細胞を認めるのみで全体が線維性グリオーシスと化しているが、Edinger-Westphal核(矢印)は良く保たれている。Klüver-Barrera染色 ×35

図4 黒質。高度の神経細胞の脱落とグリオーシスを認める。HE染色 ×88

図5 橋。横走線維が萎縮性である。Klüver-Barrera染色

図6 歯状核のグルモース変性。Bodian染色 ×127

図7 第8胸髄。前角およびクларク柱の神経細胞は著明に脱落している。Klüver-Barrera染色



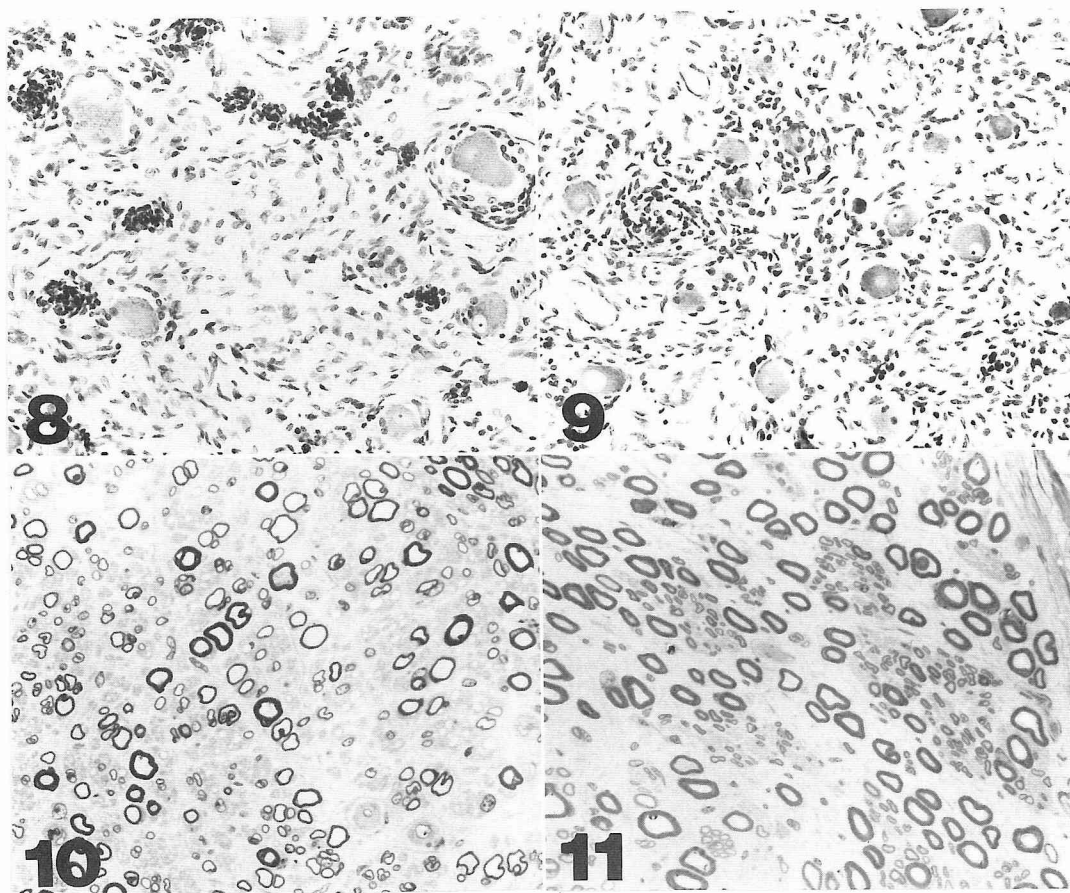


図8 下迷走神経節。Residual nodule の増加, satellitosis を認める。Klüber-Barrera 染色 ×100

図9 胸部交感神経幹。Residual nodule の増加, satellitosis を認める。Klüber-Barrera 染色 ×100

図10 腓腹神経。髄鞘の薄い有髄神経線維がやや目立つ。Epon 切片, Toluidine blue 染色 ×280

図11 横隔神経。小径の有髄神経線維の増加と cluster 形成を認める ×280

経の生検では異常は見られなかった。髄液は正常であった。

確定診断のつかないまま某病院に転院したが筋力低下は緩徐に進行し、昭和56年頃から歩行不能となった。昭和57年7月、佐久総合病院神経内科を初診。同年末には食事動作が不能となり、坐位で上体と頭部を支えられなくなった。この頃から両側眼瞼下垂出現。昭和59年6月から2ヵ月間、精査目的で同科に入院した。

動作は緩慢で起立歩行は不能。坐位で著しい前屈位を示した。左足は凹足傾向で胸椎に右へ凸の側彎が見られた。抑鬱傾向だが知能はほぼ正常。瞳孔は正円で右が大きい瞳孔不同を示し、対光反射は両側遅延していた。両側眼瞼下垂が見られたが努力で開眼は可能であった。眼球運動障害が高度で眼球はほとんど動かず

輻輳は不能。水平性注視方向性の微細な眼振が見られた。右顔面で触痛覚の低下が見られ、側頭筋は両側で萎縮していた。眼輪筋と口輪筋の筋力は両側で低下。聴力は正常。軟口蓋挙上障害が見られ咽頭反射は消失していた。線維束性攣縮を伴う舌萎縮が見られ挺舌は不能。構音障害が高度で失声の状態に近く、また嚥下障害が見られた。四肢はびまん性に細く、肩甲周囲筋群・骨間筋・下腿筋群・傍脊柱筋群に線維束性攣縮を伴う筋萎縮が見られ、筋力は特に四肢遠位筋群で低下していた。深部反射は下顎・上下肢で左右差なく著明に亢進しており、Babinski 徴候・Chaddock 徴候は両側で陽性であった。筋緊張は頸部・上肢で低下していたが、下肢では亢進し痙性を示した。指鼻試験・踵膝試験で両側に測定障害と decomposition が見られた。

四肢・体幹の感覚障害と膀胱直腸障害は見られなかった。血液化学検査で血清銅とセロプラスミンは正常。脳CTで脳幹と小脳の萎縮が見られた。

退院後、養護施設に入所。昭和60年頃から高血圧を指摘された。昭和61年11月頃からは逆に血圧の低下傾向が出現し胸内苦悶感を訴えて短期入院を繰り返していたが、神経症状の進行は目立たなかった。平成元年4月1日午前7時頃、心停止の状態で見えられ回復せず死亡。全経過は17年であった。

### III 神経病理学的所見

#### A 中枢神経系肉眼所見

固定後の脳重量は1,280 g。脳回の萎縮や脳溝の開大は見られず大脳半球と小脳半球の釣り合いはほぼ保たれていた。脳幹部は全体に細く橋の膨らみは著しく減少していた(図1)。脳神経系は嗅神経と視神経を除いて全体に細く、脳底部の血管には著変がなかった。大脳を切り離した脳幹+小脳は125 g。剖面では大脳皮質と半卵円中心がよく保たれているのに対し、両側淡蒼球内・外節と視床下核は高度に萎縮していた(図2)。黒質の色素は著明に脱落しており赤核は萎縮性で褐色調が強かった。青斑核の色素は比較的よく保たれていた。橋では底部が萎縮性。延髄オリブの膨らみは保たれていた。小脳では皮質と白質に著変なく、歯状核が萎縮していた。脊髄では前根が正常に比べやや細かった。

#### B 組織学的所見

大脳皮質と白質、視床、線条体に著変は見られなかった。淡蒼球には内・外節とも高度の神経細胞脱落と線維性グリオーシスを認めたが、内節により強調されており、視床下核の変性も同様に高度であった。黒質は緻密帯、網状帯とも高度に変性していた(図3)。Lewy小体は認められなかった。赤核には中等度の神経細胞脱落とグリオーシスを認めた。動眼神経核と滑車神経核では神経細胞がほぼ消失し核全体がグリオーシスと化していたのに対し、Edinger-Westphal核はよく保たれていた(図4)。橋では橋核に中等度の神経細胞脱落が見られ残存細胞も萎縮性で、横走線維と中小脳脚の変性を伴っていた(図5)。青斑核は比較的保たれていた。小脳ではプルキンエ細胞は保たれていたが、歯状核に高度のグルモース変性を認めた(図6)。延髄では下オリブ核の神経細胞は保たれていたが、前庭神経核、迷走神経背側核、舌下神経核には中等度の神経細胞の脱落を認めた。脊髄では前角とク

ラク柱の神経細胞が高度に脱落し(図7)、前根と脊髄小脳路に明瞭な変性を認めた。中間質外側核には明らかな変性はなく後索と側索は保たれていた。後根神経節でresidual noduleの軽度の増加を認めた。下迷走神経節(図8)と星状神経節・交感神経幹(図9)には明瞭な変性が認められた。末梢神経では腓腹神経で中等度の有髄線維の脱落が(図10)、横隔神経では有髄線維の脱落とともに著明な小径有髄線維のcluster形成が認められた(図11)。

### IV 考察

本例は30歳台後半に歩行障害で発症し、筋力低下・筋萎縮・構音障害・嚥下障害・眼瞼下垂・ジストニア等の症状が加わり緩徐に進行した。家族歴では娘に同様症状のあることが確認されており常染色体優性遺伝が疑われた。神経症状は多系統にわたっており、脳幹・小脳・2次運動ニューロン・錐体外路系の障害が早期から出現しているのに対して、痴呆等の高次機能障害は最後まで見られなかった。このことは、脳CTで脳幹と小脳の萎縮が高度に見られたのに対し大脳が保たれていた所見とよく一致していた。

以上の臨床的観察から本例は生前、Machado-Joseph病(MJD)が強く疑われた。本症は従来、ポルトガル人ないし米国在住のポルトガル系白人に発症することが報告されてきたが、本邦にも同様な疾患の存在することが明らかになってきており、湯浅<sup>7)</sup>は本症の診断基準の試案を提唱している。臨床神経学的所見として、①常染色体優性遺伝、②ジストニア姿勢、反射亢進と痙縮、眼振・進行性外眼筋麻痺・“びっくりまなこ”、線維束性攣縮と筋萎縮、構音障害・失声、といった諸症状を伴った遺伝性失調、③自律神経障害が軽度、④精神機能はほぼ正常、⑤脳CTで橋と小脳の萎縮が目立つが、大脳半球は正常に保たれる、⑥caloric testが障害される、の6項目が挙げられているが、本例ではcaloric testが未施行で不明である点を除けば他の項目をすべて満たしており、臨床的に類似点が多いと考えられた。

しかし本症の生化学的なマーカーが見つかっていない現時点において、臨床的表現型の類似点のみから確定診断することは不可能で、特徴的な神経病理所見の裏付けに頼らざるをえない。本例の剖検による病理学的検討では、非特異的な神経細胞の脱落と反応性のグリオーシスまたは線維化を中心とした病変が、臨床症状から推測された通り多系統にわたって確認された。

おもな病変部位は以下のようにまとめられる。

- 1 視床下核—淡蒼球系の変性
- 2 歯状核のグルモース変性
- 3 黒質の変性
- 4 橋核の変性
- 5 運動性脳神経核の変性
- 6 前角の変性
- 7 クラーク柱と脊髄視床路の変性
- 8 後根神経節の変性
- 9 迷走神経節、交感神経節の変性
- 10 骨格筋、傍脊柱筋、横隔膜の神経原性萎縮

これに対し大脳皮質、尾状核、被殻、視床はきわめて良く保たれており、神経原線維変化や老人斑などの老人性変化も認められなかった。

MJDの剖検例は近年本邦で多く報告されるようになり、その病変分布は多系統にわたるが比較的一定していることが明らかとなってきた<sup>8)</sup>。本邦例の中樞神経系病変は上掲の1から7までがほぼ共通して認められており、このような特異な病変分布を示す変性疾患は本症以外には知られていないことから、病理学的にも本例はMJDと考えられた。

本症はポルトガル系白人以外では黒人の2家系<sup>9)10)</sup>、インド人の1家系<sup>11)</sup>の報告があるのみであったが、近年本邦から、Sakaiら<sup>3)</sup>、湯浅ら<sup>4)</sup>、滝山ら<sup>5)</sup>により報告がなされている。滝山ら<sup>5)</sup>は1家系12例の臨床所見をまとめ、全ての症例が歩行障害で発症し、歩行障害・眼振・構音障害・反射亢進はほぼ必発で、痙縮・Babinski徴候陽性・筋萎縮・筋力低下・眼球運動障害・ジストニアが高頻度に見られたことを報告した。Rosenbergら<sup>12)</sup>は13例、WoodsとSchaumburg<sup>2)</sup>は12例、LimaとCoutinho<sup>13)</sup>は8例についてまとめて同様な結果を報告しており、これらの症候は本例でも観察された。

本例は痙性歩行で発症し早期からBabinski徴候が陽性であり、進行性の筋力低下と筋萎縮を示す点で臨床的に運動ニューロン疾患の性格が認められる。病理学的には筋萎縮性側索硬化症(ALS)に比肩しうる高度の前角細胞の脱落が認められ、さらに運動性の脳神経核も種々の程度に変性していた。これらは従来の報告に一致する所見で、病理組織学的にもALSとの類似を示すものである。しかし臨床経過はALSが平均3年であるのに対し本症では15～22年と長く、本例でも17年であった。またALSでは四肢の筋力低下が先行して次第に球麻痺を合併してくるが、眼球運動は通

常末期まで保たれる。これに対し本症では眼球運動障害が早期から出現し、末期になっても嚥下は保たれるなど運動ニューロン疾患としては両者の性格はかなり異なっている。この病理学的な対応は、本症においてはALSとは逆に動眼神経核と滑車神経核の変性が下位脳神経核に比べて高度であることに求められる。このような病変分布のtopologyの相違は経過の長短による病変の修飾を考慮しても、運動神経細胞の変性機序が両者で異なることを強く示唆すると考えられる。なお本例ではBabinski徴候が初期から出現していたにもかかわらず、側索に著変は認められなかった。これは本症の剖検例に共通した所見であり<sup>7)</sup>、ALSとの重要な解剖学的な相違のひとつであろう。本症における臨床的に明らかな錐体路障害の機序については今後さらに検討が必要であると思われる。

一方、本例では発症14年後から急速に高血圧が出現し1年後には逆に低血圧傾向となって死亡前まで頻回に低血圧発作が見られた。膀胱直腸障害・発汗障害は明らかでなかったが自律神経障害が疑われ、組織学的に交感神経幹・迷走神経節・星状神経節に明瞭な変性が認められた。節前神経核では副交感神経系のEdinger-Westphal核と交感神経系の脊髄中間質外側核の両者ともよく保たれていた。

本症における末梢自律神経系の病変については記載が少なく、小川ら<sup>14)</sup>の例で迷走神経節に、新井ら<sup>15)</sup>の例で交感神経幹に病変の記載を見るのみである。これは本症では失調症状・錐体路症状・錐体外路症状が前景に立つため、自律神経系が検索される機会が少なかったことが一因と考えられる。原ら<sup>16)</sup>は臨床的に立ちくらし・陰萎などが認められた本症の3例に自律神経機能検査を施行し、全例に交感および副交感神経系の機能異常を認めている。また湯浅ら<sup>17)</sup>は、これまで報告された約2/3の症例に何らかの自律神経障害の記載が認められ、発症から10年以上を経過してから出現することが多いと指摘した。

また本症における末梢神経系病変についても不明な点が多く、臨床的にneuropathyを呈した例はむしろ例外的とされている。本例では臨床的には末梢神経障害はとらえられていないが、剖検では前根と腓腹神経に有髄線維の中等度の減少が認められ、前角と後根神経節の変性に伴う軸索変性が強く疑われた。さらに横隔神経で有髄線維の著明な脱落と小径線維のcluster形成を認めた。この変化は一般に機械的な圧迫や切断後の再生過程でしばしば見られることが知られている



が、本例ではこれらの外的要因の関与は考え難かった。  
本症で同様な末梢神経の再生を示唆する所見の報告は  
調べた限り見当たらず、本例が最初の報告と思われ  
るが、この意義づけについては今後症例を積み重ねて  
さらに検討していく必要があると思われる。

## V ま と め

長野県では初めての MJD の 1 例を報告した。本症  
の剖検例の報告は本邦でもまだ少なく、貴重な症例と  
思われた。

## 文 献

- 1) Nakano, K. K., Dawson, D. M. and Spence, A.: Machado disease. A hereditary ataxia in Portuguese emigrants to Massachusetts. *Neurology (Minneapolis)*, 22: 49-55, 1972
- 2) Woods, B. T. and Schaumburg, H. H.: Nigro-spino-dentatal degeneration with nuclear ophthalmoplegia. A unique and partially treatable clinico-pathological entity. *J Neurol Sci*, 17: 149-156, 1972
- 3) Sakai, T., Ohta, M. and Ishino, H.: Joseph disease in a non-Portuguese family. *Neurology (NY)*, 33: 74-80, 1983
- 4) 湯浅龍彦, 大浜栄作, 原山尋実, 山田光則, 川瀬康裕, 若林允甫, 渥美哲至, 宮武 正: Joseph 病の 1 家系, 神経進歩, 29: 516-525, 1985
- 5) 滝山嘉久, 田中康文, 水野美邦, 吉田充男: Machado-Joseph 病と思われる 1 家系 12 例の臨床的検討. 臨床神経, 27: 569-578, 1987
- 6) 陸 重雄, 杉村公也, 武藤多津郎, 松岡 幸, 高橋 昭: いわゆる Machado-Joseph 病の臨床病理学的検討—本邦例と欧米例の比較—. 臨床神経, 27: 1203-1210, 1987
- 7) 湯浅龍彦: Machado-Joseph disease. Japanese type. 診断のためのガイドライン. 新潟医学会雑誌, 100: 709-714, 1986
- 8) 山田光則, 大浜栄作, 生田房弘, 湯浅龍彦, 川瀬康裕, 若林允甫: Machado-Joseph 病の神経病理. 新潟医学会雑誌, 100: 715-721, 1986
- 9) Heaton, E. B., Brust, J. C. M., Kerr, D. L., Resor, S. and Penn, A.: Presumably Azorean disease in a presumably non-Portuguese family. *Neurology (NY)*, 30: 1084-1089, 1980
- 10) Cooper, J. A., Nakada, T., Knight, R. T. and Friedland, R. P.: Autosomal dominant motor system degeneration in a black family. *Ann Neurol*, 14: 585-587, 1983
- 11) Bharucha, N. E., Bharucha, E. P. and Bhabha, S. K.: Machado-Joseph-Azorean disease in India. *Arch Neurol*, 43: 142-144, 1986
- 12) Rosenberg, R. N., Nyhan, W.L., Bay, C. and Shore, P.: Autosomal dominant striatonigral degeneration. A clinical, pathologic, and biochemical study of a new genetic disorder. *Neurology (Minneapolis)*, 26: 703-714, 1976
- 13) Lima, L. and Coutinho, P.: Clinical criteria for diagnosis of Machado-Joseph disease. Report of a non-Azorean Portuguese family. *Neurology (NY)*, 30: 319-322, 1980
- 14) 小川 宏, 渥美哲至, 田沢和内, 山崎一徳: Nodosal ganglion に病変を認めた Joseph 病の 1 剖検例. 第 29 回日本神経病理学会, 仙台, 1988
- 15) 新井公人, 平山恵造, 小宮山純, 中島雅士, 中野義澄: Joseph 病型を呈した遺伝性多系統変性症の 1 剖検例. 第 29 回日本神経病理学会, 仙台, 1988
- 16) 原 英夫, 酒井徹雄, 小池文彦: Joseph 病における自律神経機能. 自律神経, 23: 248-288, 1986
- 17) 湯浅龍彦, 小川 宏, 渥美哲至, 田沢和内, 山崎一徳, 宮武 正: Nodosal ganglion に病変を認めた Machado-Joseph 病の 1 剖検例. MJD の自律神経障害についての考察. 昭和 63 年度厚生省特定疾患運動失調症調査研究班研究報告書, pp.70-73, 1988

(2. 7. 19 受稿)