

家族性アミロイドーシスにおける 臨床像と定量的腓腹神経病変

中 台 昭

信州大学医学部第3内科学教室
(主任: 柳澤信夫教授)

Morphometric Changes in Sural Nerve Fibers and Clinical Manifestations in Familial Amyloidosis

Akira NAKADAI

Department of Medicine (Neurology), Shinshu University School of Medicine
(Director: Prof. Nobuo YANAGISAWA)

In 23 cases from 19 patients with familial amyloidosis in Nagano Prefecture, clinical manifestations, particularly some peripheral neuropathic symptoms, and morphometric changes in sural nerve were examined and compared. Some correspondences between the two were noted:

1) The densities of total, small and large myelinated nerve fibers each had a significant correlation with the duration from initial onset. There was amyloid deposition in the sural nerve in the one case with no neuropathic symptoms.

2) According to the degrees of neuropathic symptoms, the 23 cases could be divided into four groups. In the group with severe symptoms, myelinated and unmyelinated nerve fibers were fewer in number than in the groups with milder symptoms.

3) There was close correlation between the densities of small myelinated and unmyelinated nerve fibers. These fibers were few in number, while large myelinated nerve fibers had completely disappeared in the terminal patients.

4) In the cases with mild muscle wasting, with preserved ATR or with dissociated sensory disturbance, large myelinated nerve fibers were relatively preserved as compared with small myelinated nerve fibers.

These results suggest that neuropathic symptoms begin after changes in peripheral nerves. The result that nerve fibers of certain diameters were particularly impaired in patients with certain neurological symptoms corresponds to previous reports that nerve fibers of particular diameters have their own functions. *Shinshu Med. J.*, 35: 57-73, 1987

(Received for publication July 31, 1986)

Key words: familial amyloidosis, peripheral neuropathy, morphometry, sural nerve changes, amyloid deposition

家族性アミロイドーシス, 末梢神経障害, 形態計測, 腓腹神経病変, アミロイド沈着

I はじめに

家族性アミロイドーシス（以下、FA と略す）は末梢神経症状と自律神経症状を主徴とし、また心臓、消化管等の全身諸臓器にもアミロイドが沈着する遺伝性疾患である。近年、FA におけるアミロイド線維蛋白の生化学的性状および遺伝子異常の解析を中心として、本疾患の病態解明が進んでいる。しかし、FA における末梢神経病変の詳細は不明な点が多く、特に軽症例を含んだ全病期にわたった末梢神経症状と末梢神経の病理形態学的変化との対応は、従来検討されていない。

本研究では、FA の軽症例から重症例に至る各段階の症例について、末梢神経症状を中心とする臨床症状を分析し、同時に光学顕微鏡および電子顕微鏡による

腓腹神経病変の定量的検索を行い、両者を対比検討することにより、本症における末梢神経障害の病態を明らかにすることを目的とした。

II 対象および方法

長野県内の FA 19 症例、延べ 23 例（生検・剖検で重複する 4 症例を含む 19 症例の生検 16 例 剖検 7 例、男 14 例、女 9 例、年齢 26 歳～70 歳）の腓腹神経とその採取時の臨床事項を対象とした（表 1）。これらの患者はいずれも本症の家族歴を有し、生検にて胃あるいは腓腹神経のアミロイド沈着が証明されている。臨床症状では、症例 1 を除く 22 例で四肢の遠位部で目立つ表在感覚障害が見られ、また病期の進んだ例では四肢遠位部の筋力低下、深部反射の低下等の末梢神経症状に

表 1 対象 FA 19 症例（23 例）の臨床事項のまとめ

群	症例	性別	検体	年齢	経過年数	表在感	解離性感	深部感	深部	筋力	胃腸	水疱	陰萎	排尿
				歳	初発 から	感覚障 害から	覚障害	覚障害	反射		症状	形成		障害
I	1	男	生検	40	1Y	—	—	—	—	↑～↑↑	N	—	—	—
II	2	男	生検	40	10d	10d	+	+	—	↑	N	—	—	—
	3	男	生検	26	1Y	1Y	+	+	—	N	N	—	—	—
III	4	男	生検	30	2Y	2Y	+	+	—	N～↑	S↓	+	—	+
	5	女	剖検	57	9Y	2Y	+	—	—	↓～—	↓	+	—	—
	6	男	生検	28	1.5Y	1.5Y	+	—	+	N～↑	S↓	+	—	+
	7a	男	生検	63	10Y	4Y	+	—	+	↑～—	S↓	+	—	+
	8	女	生検	38	4Y	4Y	+	+	—	↓～—	S↓	+	—	+
	9	女	生検	52	8Y	1Y	++	—	—	N～↓	↓	+	—	+
	10	男	生検	52	4Y	4Y	+	+	+	N～↓	S↓	+	+	+
	11	男	生検	50	12Y	12Y	++	—	+	N～—	↓	+	+	+
	12	女	生検	36	8Y	11m	++	+	—	↓	S↓	+	—	+
	13a	男	生検	41	3Y	3Y	++	—	—	N～—	↓	+	—	+
	14	女	生検	31	7Y	3Y	++	+	—	↓～—	S↓	+	+	+
	15	女	生検	67	5Y	5Y	++	+	++	↓～—	S↓	—	+	—
	16a	男	生検	61	4Y	4Y	++	—	++	↓～—	↓～↓↓	—	+	—
IV	7b	男	剖検	70	17Y	11Y	++	—	++	↓～—	↓↓	+	—	+
	17a	女	生検	43	25Y	25Y	++	—	++	↓～—	↓↓	+	—	+
	13b	男	剖検	44	6Y	6Y	++	—	++	↓～—	↓↓	+	—	+
	18	男	剖検	45	11Y	11Y	++	—	++	—	↓～↓↓	+	—	+
	19	女	剖検	47	17Y	9Y	++	—	++	—	↓↓	+	—	+
	16b	男	剖検	66	9Y	9Y	++	—	++	—	↓↓	+	—	+
	17b	女	剖検	52	34Y	34Y	++	—	++	—	↓↓	+	—	+

Y；年，d；日，m；月，—；なし，+；あり（軽度），++；中等度あり，+++；高度あり，N；正常，S↓；軽微な障害，↓；軽度～中等度障害（低下），↓↓；高度障害，↑；亢進，↑↑；高度亢進，（ ）；女性，同一番号 a，b；同一症例生検例，剖検例

表2 FA 23例と対照例の腓腹神経の神経線維密度

群	症例	年齢	有髄線維密度 (/mm ²)			大径の	無髄神経 線維密度 (/mm ²)
	No	(歳)	Total	小径(<6)	大径(≥6)	比 率	
I	1	40	7,300	4,240	3,060	0.42	22,500
II	2	40	6,810	3,430	3,380	0.50	20,900
	3	26	4,920	2,650	2,270	0.46	22,600
III	4	30	3,070	1,210	1,860	0.61	—
	5	57	2,780	2,010	770	0.28	33,400
	6	28	2,570	630	1,940	0.74	5,500
	7a	63	2,320	910	1,410	0.61	—
	8	38	1,470	850	620	0.42	2,700
	9	52	1,470	920	550	0.37	5,780
	10	32	1,310	290	1,020	0.78	1,800
	11	50	1,200	800	400	0.33	1,750
	12	36	970	480	490	0.51	—
	13a	41	440	210	230	0.52	2,880
	14	31	340	130	210	0.62	1,100
	15	67	290	120	170	0.59	2,600
	16a	61	170	150	10	0.06	2,800
IV	7b	70	15	15	0	0	—
	17a	43	12	12	0	0	910
	13b	44	10	10	0	0	870
	18	45	0	0	0	—	410
	19	47	0	0	0	—	800
	16b	66	0	0	0	—	—
	17b	52	0	0	0	—	430
対照-1	65	7,520	4,030	3,490	0.46	—	
対照-2	57	6,950	3,470	3,480	0.50	27,400	
対照-3	38	7,730	4,590	3,140	0.41	41,000	

大径の比率：全有髄神経線維にしめる大径有髄神経線維の比率

加えて、交代性の便秘と下痢、起立性低血圧、陰萎、発汗障害等の自律神経症状が多くの症例で観察された(表1)。腓腹神経採取時の臨床症状および経過を調べるとともに、生検あるいは剖検で採取した腓腹神経を以下の方法で光学顕微鏡および電子顕微鏡を用いて検索し、有髄および無髄神経線維密度の定量を行い、両者を比較検討した。対照例として脳血管障害で急死し、生前、臨床的に末梢神経障害の認められなかった3例(女1例 男2例、年齢38歳、57歳、65歳)の、剖検時に得られた腓腹神経の検索を行った。

臨床症状：年齢、発病からの経過年数、感覚障害出現時からの経過年数とともに、末梢神経症状としては感覚障害、深部反射の異常、運動障害等を検討し、ま

た自律神経症状として消化器症状、皮膚の水疱形成、陰萎、排尿障害等を調べた。

有髄神経線維密度の計測：19症例の生検および剖検で採取した腓腹神経23検体(表1)を、3%グルタルアルデヒド(0.1M pH7.4 カコジル酸緩衝液にて希釈)で固定後1%四酸化オスミウム(前記カコジル酸緩衝液にて希釈)で二重固定し、エタノールおよび酸化プロピレンにより脱水後、エボン812 エポキシレジンにて包埋した。その後ガラスナイフを装着したSORVALL 社製 Ultra-microtome MT-1 を使い厚さ約1μm のプラスチック切片を作り、1%トルイジンブルーにて染色し、光学顕微鏡(Olympus BH2)で観察後、Olympus 全自動顕微鏡写真撮影装置(PM-

CBAD)で拡大率100倍(対物20倍,接眼5倍)にて写真撮影し,最終倍率1,000倍の写真を作った。そして実質計測面積 0.2mm^2 以上を基準とし,単位面積あたりの有髄神経線維の数とその直径(楕円形あるいは不規則な形の線維では短径)を計測し,有髄神経線維の直径頻度ヒストグラム(以下,有髄神経線維ヒストグラムと略す)の作成および有髄神経線維密度の算出を行った¹⁾⁻³⁾。

無髄神経線維密度の計測:無髄神経線維の定量は,FA 16症例18検体で行った(表2)。有髄神経線維密度計測に用いたエポキシレジン包埋の同一標本から,ガラスナイフで超薄切片(厚さ約100nm)を作成し,1%酢酸ウランおよびクエン酸鉛にて重染色し,透過型電子顕微鏡(日立 HS-9)で観察後,拡大率3,000倍にて写真撮影をし,最終倍率10,000倍の写真を作った。無髄神経線維の同定は,全体の形状,電子透過性, microtubule, neurofilament, 小胞体等の細胞小器官および mesoaxon の有無などによった。実質面積, $0.012\text{--}0.014\text{mm}^2$ 内の無髄神経線維の数とその直径(楕円形あるいは不規則な形の線維では短径)を計測し,単位面積あたりの無髄神経線維の直径頻度ヒストグラム(以下,無髄神経線維ヒストグラムと略す)の作成および無髄神経線維密度の算出を行った¹⁾²⁾⁴⁾⁻⁶⁾。

III 結 果

A 対照例の腓腹神経所見

対照例の腓腹神経所見は,光学顕微鏡および電子顕微鏡による観察で軸索,髄鞘および間質に明らかな異常を認めなかったが,一部で collagen pocket を認めた(図1a, 2a)。対照3例の有髄神経線維密度(以下,有髄神経線維密度 density of myelinated nerve fibers を DMF と略す)は, $7,400 \pm 400 / \text{mm}^2$ (mean

$\pm \text{SD}$) (以下単位省略)であり(表2, 3),有髄神経線維ヒストグラム上, $3\text{--}4\mu\text{m}$ と $9\text{--}10\mu\text{m}$ にピークを有する2峰性の分布を示し,両者の峰の谷は $6\text{--}7\mu\text{m}$ で見られ,前者のピークが優位であった(図3a)。上記谷部分の直径により直径 $6\mu\text{m}$ 未満を小径, $6\mu\text{m}$ 以上を大径有髄神経線維として分けて検討した。その結果小径 DMF は $4,030 \pm 560$, 大径 DMF $3,370 \pm 200$, および全 DMF に占める大径 DMF の比率(以下,大径の比率と略す)は 0.47 ± 0.02 であった(表2, 3)。また2例の無髄神経線維密度(以下,無髄神経線維密度 density of unmyelinated nerve fibers を DUF と略す)は $27,400, 41,000 / \text{mm}^2$ であり(表2),無髄神経線維ヒストグラムでは $0.8\text{--}0.9\mu\text{m}$ にピークを有する一峰性の分布が見られた(図4a)。

B FA 症例の全体像

FA 症例の個々の臨床像を年齢,経過年数,感覚障害,深部反射,筋力,胃腸症状,水疱形成,陰萎,および排尿障害についてまとめた(表1)。症状の程度は,末梢神経症状および自律神経症状が見られない症例から著しい障害を呈する症例まで,多岐にわたった。腓腹神経病変は有髄神経線維および無髄神経線維の軽微から高度の脱落および軸索,髄鞘の変性像を示すとともに,間質の増加およびアミロイド沈着を種々の程度で認めた(図1b, c, d, e, 図2b, c, d)。腓腹神経病変の定量的指標とした神経線維密度も正常域から著減あるいは消失に至るまでの広範囲の値が得られた。FA 19症例における神経線維密度のおおのの計測値の平均値とその標準偏差を算出した結果,全 DMF, 小径 DMF, 大径 DMF, DUF いずれも対照例と比べ平均値で明らかな低値を示した($p < 0.01$, p : 有意水準 以下略す)(表3)。各値ともばらつきが大きく,小径および大径 DMF および DUF のうち,い

図1 腓腹神経の光顕所見(エポキシ包埋, トルイジンブルー染色, $\times 350$)

- 対照例3. 小径, 大径有髄神経線維ともよく保たれており, 軸索および髄鞘の明らかな変化は見られない。間質の変化も見られない。
- 症例1(I群)。小径, 大径有髄神経線維ともよく保たれているが, 図下の血管周囲にアミロイド沈着(Am)が見られる。
- 症例3(II群)。小径, 大径有髄神経線維の軽度の減少が見られるとともに, 髄鞘の非薄化が認められる。
- 症例12(III群)。小径, 大径有髄神経線維とも著明な減少が見られる。
- 症例13b(IV群)。撮影視野中に小径, 大径有髄神経線維とも認められない。写真上, 黒点状の Schwann 細胞核が多数見られる。図下方に神経周膜と近接してアミロイド沈着(Am)が認められ, 間質の浮腫状変化も見られる。

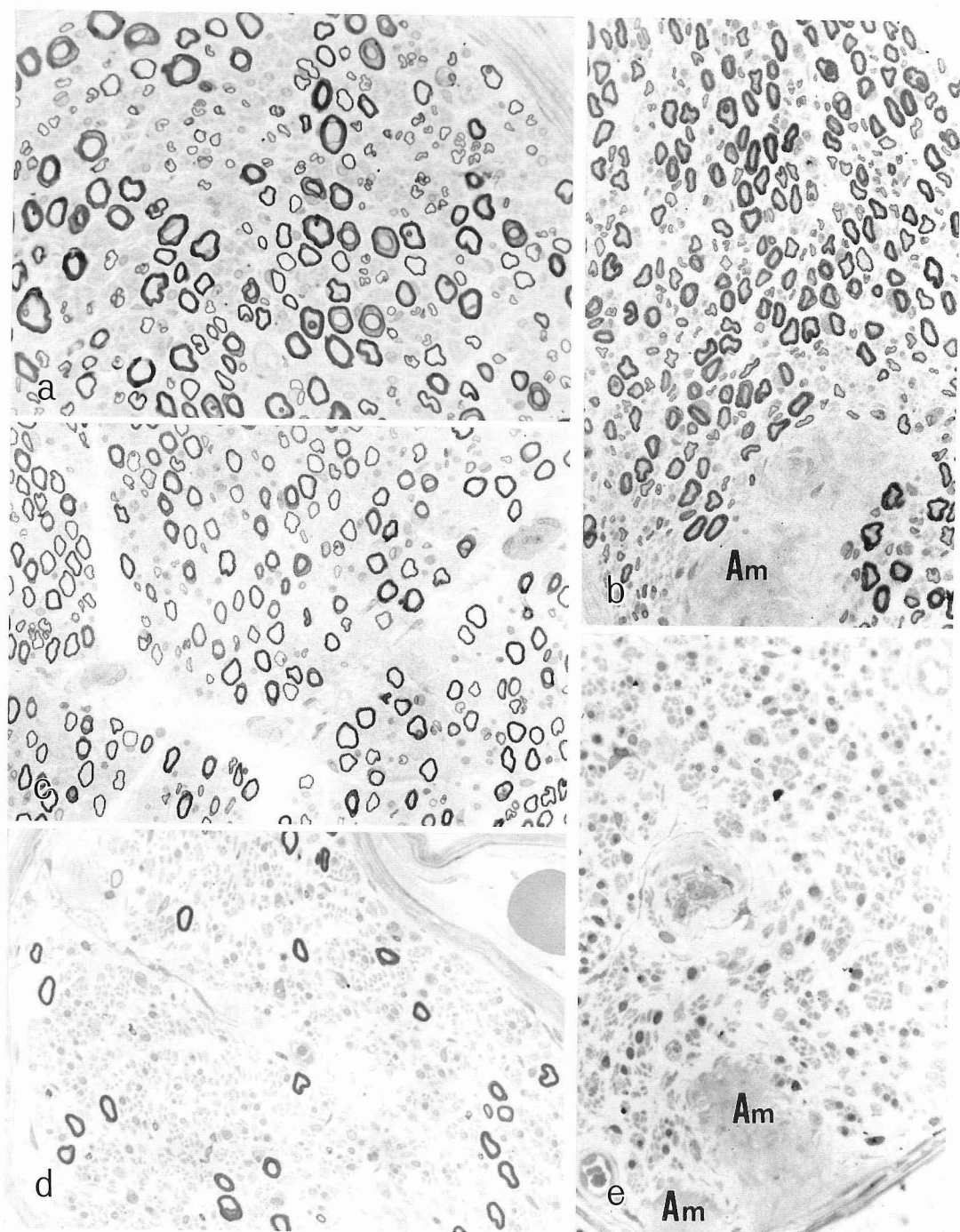


図 1

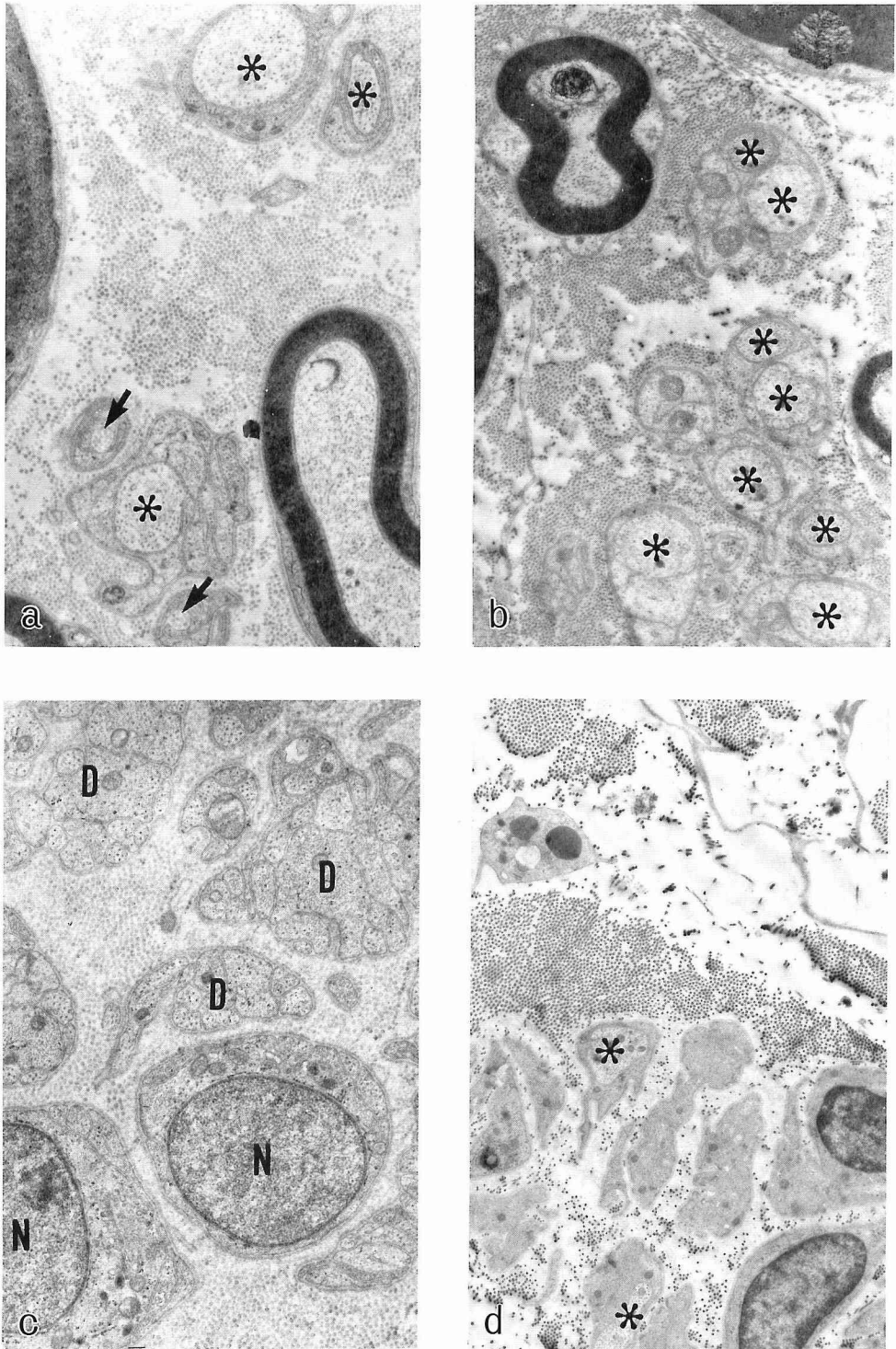
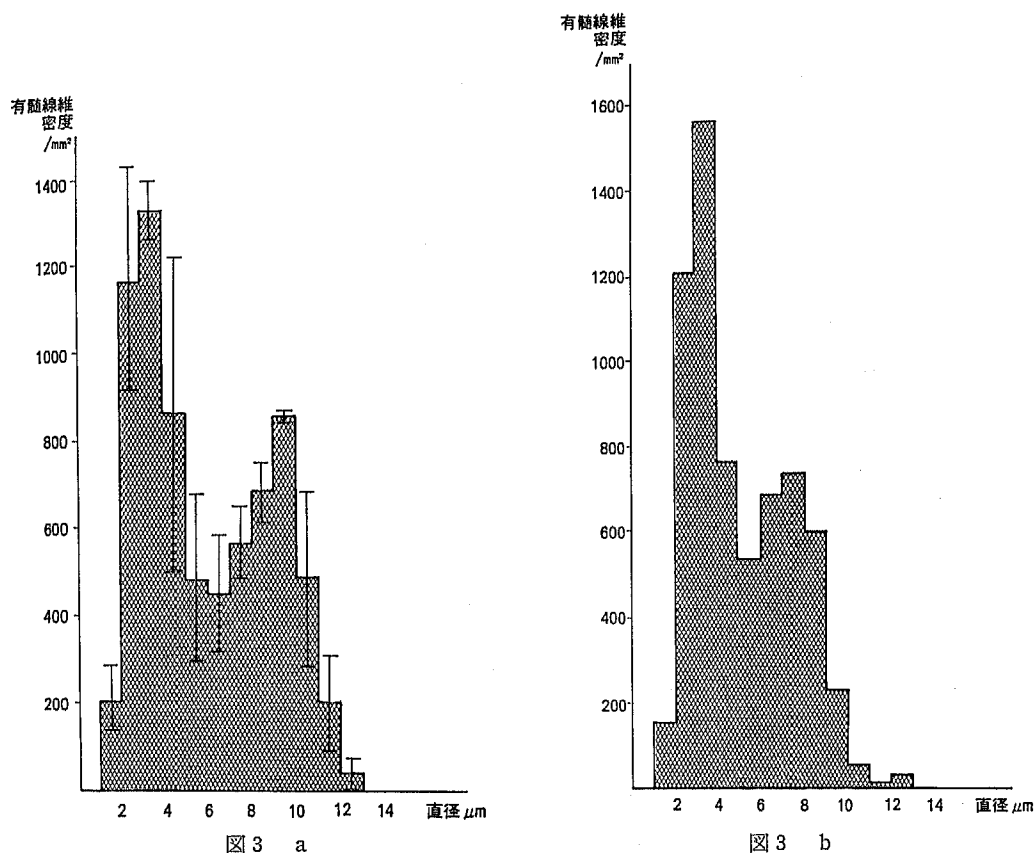


図 2



ずれの減少が優位か、あるいは保たれているか明らかではなかった ($p > 0.1$)。

一方 FA 23例全例を通して各神経線維密度と経過年数の相関について検索した。

神経線維密度：全 DMF は小径、大径有髄神経線維密度と無髄神経線維密度との間に明らかな正の相関を示した ($r = 0.80 \sim 0.98$, $p < 0.001$, r : 相関係数以下

略す)。また、DUF と各有髄神経線維密度との間に明らかな正の相関 ($r = 0.69 \sim 0.85$, $p < 0.001$) があり、とくに小径 DMF との相関が高かった。 ($r = 0.85$)。

発症からの経過年数：初発症状発症からの経過年数と神経線維密度の相関を見ると、全 DMF、小径 DMF、大径 DMF および大径の比率との間に明らかな負の相関 ($r = -0.46 \sim -0.56$, $p < 0.05$) を認めた (図5a,

図2 腓腹神経の電顕所見。

- 対照例3。有髄神経線維および無髄神経線維 (*印) が見られる。写真下方2箇所に collagen pocket (矢印) を認め、無髄神経軸索と鑑別を要する。 ($\times 10,000$)
- 症例1 (I群)。無髄神経線維 (*印) がよく保たれ、写真上8本見られている。 ($\times 5,000$)
- 症例6 (III群)。写真上無髄神経線維は見られず、Schwann 細胞核 (N) と脱神経化した Schwann 細胞突起 (D) が見られている。 ($\times 10,000$)
- 症例16a (III群)。写真上2本の無髄神経線維 (*印) が見られるが小径化している。また Schwann 細胞突起の変性像を認める。間質の浮腫状変化も明らかに認められる。 ($\times 5,000$)

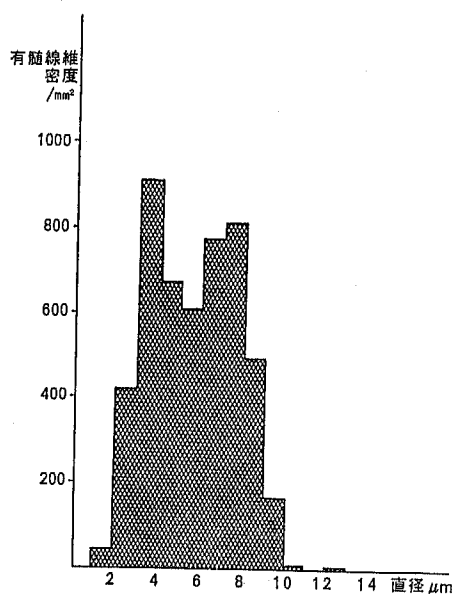


図 3 c

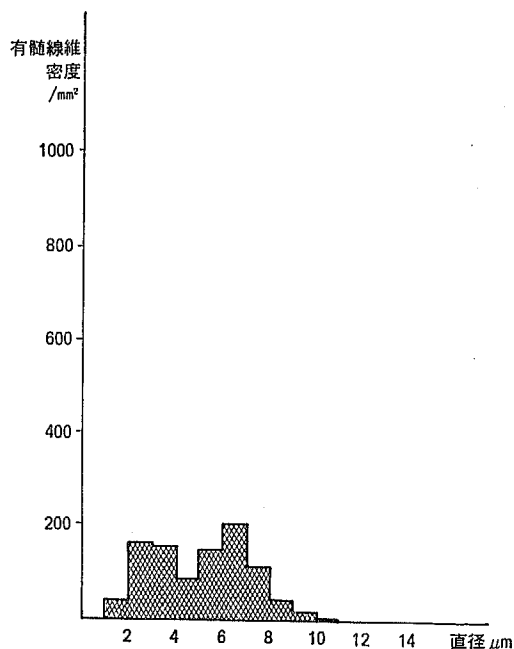


図 3 d

図 3 有髄神経線維ヒストグラム

- a 対照例 3 例。2 峰性の分布が見られ小径有髄神経線維のピークが優位である。
 b 症例 1 (I 群)。小径有髄神経線維のピークがよく保たれている。
 c 症例 3 (II 群)。小径有髄神経線維のピークの減高が明らかである。
 d 症例 12 (III 群)。小径、大径有髄神経線維とも明らかな減少が認められる。

b, c)。これらの相関は感覚障害発症からの経過年数と各 DMF との間のそれ ($r = -0.44 \sim -0.47$) よりいずれも高かった。一方、大径 DMF を除くおのの神経線維密度の対数値と初発からの経過年数との間に、より強い負の相関 ($r = -0.61 \sim -0.65$, $p < 0.01$) を認めた。また、大径 DMF に比べ有意差はないものの ($p > 0.1$) 小径 DMF, DUF は比較的早期より強い減少の傾向を認めた (図 5 b, c, d)。一方、発症からの経過年数と DUF との間に明らかな相関は認めなかった ($r = -0.36$, $p < 0.1$) が、比較的経過年数の短い、症例 1, 2, 3 を含む 4 例で DUF が 20,000 以上を示し、対照例と比べ明らかな低下が見られなかったものの、その他の 14 例では、6,000 未満の明らかな低値 ($p < 0.01$) が見られた (表 2, 図 5 d)。

C FA 症例の臨床症状と腓腹神経病変との対比

1 重症度と腓腹神経病変

FA の末梢神経症状について、臨床像をさらに細かく検討するため、Andrade⁷⁾, Coutinho ら⁸⁾, Ikeda ら⁹⁾ によって記載される FA の経過中における臨床

像の変化、臨床病期を参考にして、一般に末梢神経症状とされる症状のうち、感覚障害、筋力低下、深部反射の低下、日常生活動作の障害をとり上げ、これらの症状の程度により以下に示す基準を設けた。その基準に従い、末梢神経症状の明かでない症例から、常時臥床を要する重篤な症例までの 19 症例、延べ 23 例を 4 群に分けた (表 1)。

I 群；自覚的、他覚的に末梢神経症状を欠く。

II 群；四肢末端あるいは前胸部の感覚障害のみを示し、筋力低下および深部反射の低下等の運動障害を認めない。

III 群；II 群より強い感覚障害を示し、四肢の筋力低下、あるいは深部反射の低下が見られるが、日常生活動作は自立している。

IV 群；III 群より末梢神経症状が強く、筋力も中等度から高度に低下し、日常生活動作で介助が必要である。

これらおのの群について臨床症状と神経線維密度を中心とする腓腹神経病変とを対比させて検討した

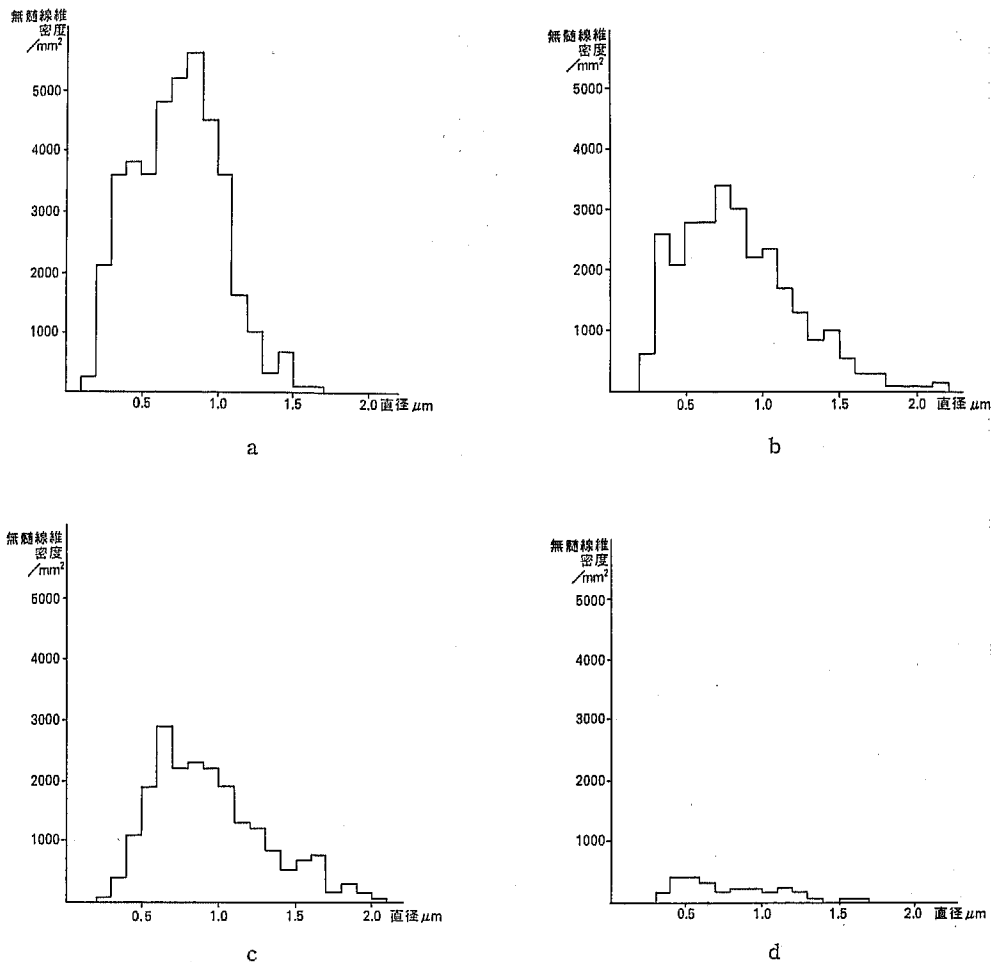


図4 無髄神経線維ヒストグラム

- a 対照例3。一峰性の分布を示し、0.8~0.9 μ m にピークが見られる。
- b 症例1 (I群)。ピークは0.7~0.8 μ m に保たれているが、比較的大径の無髄神経線維が目立つ。
- c 症例2 (II群)。ピークが0.6~0.7 μ m とやや小径側に移動している。また1.5 μ m 以上の大径の無髄神経線維が目立つ。
- d 症例16a (III群)。一峰性のピークが平坦化している。0.5 μ m 前後の小径の無髄神経線維が比較的多い。

(表1, 2, 3)。

I群：本群に属するのは症例1のみであり臨床的には Adams-Stokes 発作で発症し、人工ペースメーカーを装着しているが、他の臨床症状はない(表1)。腓腹神経所見では、有髄および、無髄神経線維の密度は対照例と有意な差異はなく(表2, 3)、小径、大径有髄線維および無髄神経線維とも保たれていた(図1b、

2b, 3b, 4b)が、一部の血管周囲を中心にアミロイド沈着が認められた(図1b)。

II群：末梢神経症状として自覚的異常感覚を認め、他覚的所見では、下肢遠位部を中心とする軽い表在感覚障害が存在するが、運動障害を伴わなかった2例である(表1)。光顕所見で小径、大径有髄神経線維の軽度の脱落と、髄鞘の非薄化が見られ(図1c)、全

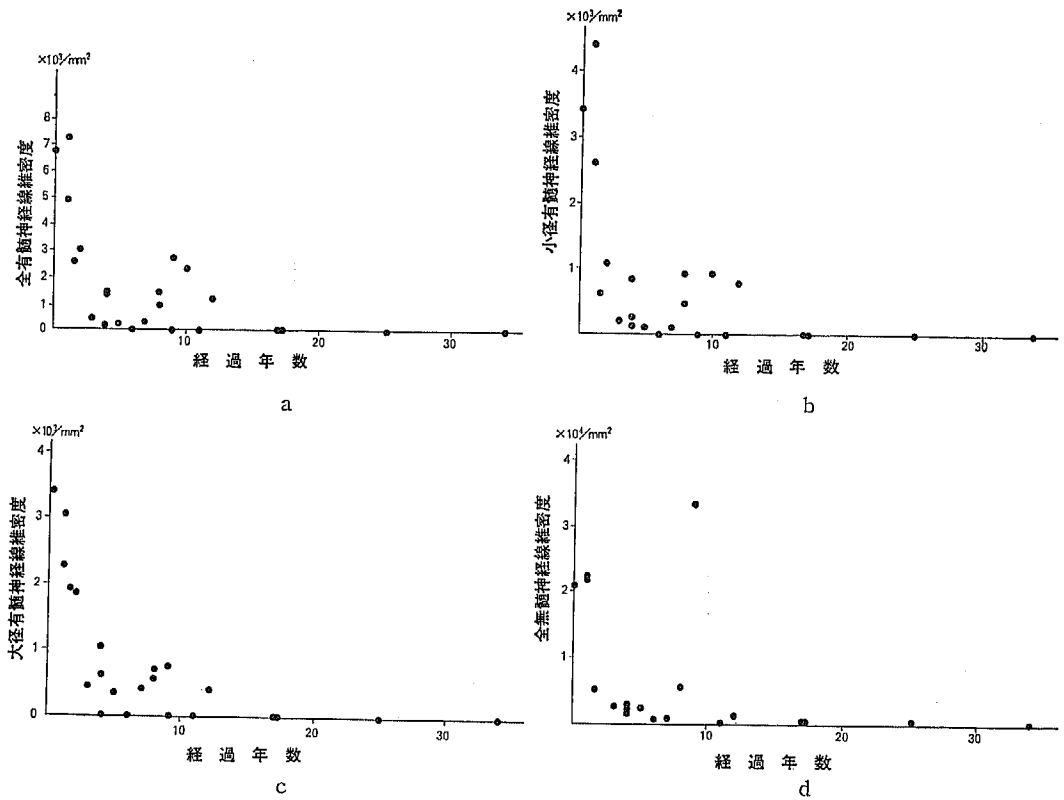


図5 各有髄および無髄神経線維密度の経過年数との対応

a 全有髄神経線維密度 b 小径有髄神経線維密度 c 大径有髄神経線維密度 d 無髄神経線維密度。a, b, cで経過年数との間に相関が見られる。dの無髄神経線維密度のグラフでは初期の3例を含む4例が無髄神経線維密度20,000以上を示し、その他の症例の6,000未満の値と大きな開きがある。

表3 I～IV群の臨床事項と末梢神経定量結果のまとめ

	対 照 例 1～3	F A全例 症 例 1～19	I 群 症 例 1	II 群 症 例 2,3	III 群 症 例 4～16	IV 群 症 例 7,13,16～19
年 齢 (歳)	53±14	46±13	40	33±9.9	45±14	52±11
初発からの期間 (年)	—	8.6±8.2	1	0.5±0.7	6.0±3.3	17±9.8
表在感覚障害	—	—～卅	—	+	+～++	卅
深部感覚障害	—	—～卅	—	—	—～++	++～卅
四肢筋力低下	—	—～卅	—	—	++～卅	卅
四肢深部反射	N	↑～—	↑	N～↑	N～—	—
全有髄神経線維密度	7,400±400	1,630±2,140	7,300	5,870±1,340	1,420±1,000	5.3±6.8
小径有髄神経線維密度	4,030±560	830±1,170	4,240	3,040±550	670±540	5.3±6.8
大径有髄神経線維密度	3,370±200	800±1,030	3,060	2,830±790	740±635	0
大径の比率	0.47±0.02	0.34±0.27	0.42	0.48±0.03	0.50±0.20	0
無髄神経線維密度	34,200±9,600	7,200±10,100	22,500	21,750±1,200	6,020±9,740	680±240

密度；／mm² 数値；平均±標準偏差

DMF は6,810, 4,920と、対照例と比較して正常から軽度の低下があり、平均値で小径 DMF 3,040(対照の75%)、大径 DMF 2,830(同84%)と、大径に比べ小径有髄神経の減少がやや強かったが、有意な差ではなかった($p>0.1$) (図3c)。一方 DUF は20,900, 22,600と明らかな低下は見られなかった(表2, 3)が、ヒストグラムでピークが軽度小径側に移動していた(図4c)。

Ⅲ群：感覚障害の範囲、程度が強く、下腿を中心とする四肢遠位部優位の軽度から中等度の筋力低下および、アキレス腱反射の低下ないし消失が見られるが、日常生活動作は自立している群である。本群には13例が属したが、表1に示すごとく臨床症状の程度にかなり差異が存在した。光顕および電顕による観察で、腓腹神経に小径、大径有髄神経線維の中等度から高度の脱落、髄鞘の菲薄化、軸索の脱落、および間質の増加、アミロイド沈着等の病的所見が種々の程度で見られた(図1d, 2c, 2d)。定量観察では全 DMF はばらつきは大きい、3,070から170と、対照例と比較して全例明らかな低下($p<0.01$)が見られた。一方、小径 DMF および大径 DMF の平均値を対照例のそれと比較すると、小径 DMF (対照の17%)、大径 DMF (同22%)ともに明らかな減少がみられ($p<0.01$)、小径 DMF の低下が優位であったが有意差はなかった($p>0.1$) (表3, 図3d)。また心病変が前景に立ち、脳血管障害で急死する直前まで比較的末梢神経障害が軽かった症例5以外は DUF の著明な低下($p<0.01$)が見られ(表2)、ヒストグラムでの一峰性のピークが不明瞭となっていた(図4d)。

Ⅳ群：四肢深部反射は上肢近位部を残してほぼ完全に消失し、末梢神経症状が著しく臥床状態であった7例が相当した(表1)。有髄神経線維は全計測面積中数本〜0本と著明に脱落消失し、無髄神経線維も著明に減少($p<0.01$)していた(表2, 図1e)。

以上の4群について、各群間における神経線維密度、経過年数の対比を行った(表3)。

全 DMF、小径 DMF、大径 DMF はⅠ-Ⅱ群間を除く各群間で明らかな有意差が認められ($p<0.01\sim p<0.05$)、Ⅰ-Ⅱ群、Ⅲ群、Ⅳ群と重症度が高くなるに従い、明らかな低下が見られた。DUF はⅡ群に比べⅢ、Ⅳ群で明らかな減少($p<0.01$, $p<0.05$)が見られた。初発症状からの経過年数ではⅡ-Ⅲ群($p<0.01$)、Ⅱ-Ⅳ群($p<0.01$)、Ⅲ-Ⅳ群($p<0.05$)間で有意差があり、症状が重篤な群ほど経過年数がより長かった。

また無髄神経線維ヒストグラムでは病初期のⅡ群の2例では一峰性のピークが対照例に比べてやや小径側に移動し、さらに症例5を除くⅢ、Ⅳ群の例で0.8-0.9 μm における一峰性のピークが、いっそう小径側に移動するとともに平坦化の傾向が見られた。

2 個々の末梢神経症状と経過年数および神経線維密度との対比

末梢神経障害の各徴候の有無および程度、臨床経過と神経線維密度との関係をみるため、代表的な徴候について以下の基準によって全例をおのの2群に分け、2群間における神経線維密度、経過年数等の相違を検討した。各例の臨床事項、神経線維密度計測値は表1, 2にまとめてあり、以下の各群に分けた計測値は表4に記載した。

解離性感覚障害：本検索例中、8例で四肢における温痛覚障害が触覚障害に比べ、おかされた範囲が明らかに広いつともに程度も強く、感覚障害に解離が見られた。この感覚障害の解離が見られた8例と、感覚解離が明らかでなかった15例について、各神経線維密度、および経過年数を比較検討し、大径の比率が感覚解離群で明らかに高く経過年数が短かった($p<0.02$)が、その他については両群間で明らかな差は見られなかった($p>0.1$)。

深部感覚障害：深部感覚が明らかに障害されているのは13例であった。深部感覚障害例において障害の明らかでない残りの10例と比べ、初発症状および感覚障害発症からの経過が有意に長く($p<0.02$)、全、小径および大径 DMF、DUF が明らかに低かった($p<0.02\sim 0.05$)。しかし、大径の比率は両群間で有意な差はなかった($p>0.1$)。

アキレス腱反射(以下 ATR と略す)の消失：ATR の消失しているのは15例であり、残りの ATR が保たれている8例と比較して、全 DMF、小径 DMF、大径 DMF、大径の比率の明らかな低下($p<0.01\sim p<0.05$)が見られ、DUF の低下傾向($p<0.1$)を認めた。一方、ATR が保たれていた群に比べ、ATR 消失群では明らかに初発症状および感覚障害発症からの経過が長かった($p<0.01$)。

筋力低下：全例中、徒手筋力テスト¹⁰⁾による四肢筋力の評価で、粗大筋力が4レベル以上の11例では、粗大筋力が4レベルに満たない部位(主に四肢遠位部)を有する12例と比較して、全 DMF、小径 DMF、大径 DMF および大径の比率は明らかに高値($p<0.02\sim 0.05$)を示した。一方、DUF については明らかな差

表 4 各神経徴候と神経線維密度の対比

神経徴候	例数	全DMF/mm ²	小径DMF/mm ²	大径DMF/mm ²	DUF/mm ²	大径の比率	経過年数
解離性感 覚障害	有 8(6)	2,400±2,360	1,150±1,240	1,250±1,150	8,620±10,200	0.56±0.11**	3.9±2.9**
	無 15(12)	1,220±1,970	660±1,140	560±910	6,490±10,400	0.29±0.26	11.2±9.0
深部感覚 障害	有 13(10)	610±930*	230±330**	380±650*	1,790±1,560*	0.34±0.34	12.0±9.3**
	無 10(8)	2,690±2,560	1,610±1,420	1,340±1,200	14,000±12,300	0.47±0.10	4.3±3.4
ATR消 失	有 15(12)	600±910**	350±570*	250±400***	4,220±9,240	0.31±0.27*	11.5±8.6***
	無 8(6)	3,550±2,500	1,730±1,500	1,800±1,080	13,200±9,800	0.55±0.15	3.2±3.2
四肢粗大 筋力	4未満12(10)	510±800**	340±620*	160±270***	4,990±10,100	0.18±0.21***	12.9±9.1***
	4以上11(8)	2,850±2,470	1,360±1,400	1,490±1,110	9,960±10,100	0.57±0.12	4.0±3.3
皮膚の水 疱形成	有 3(3)	650±580	180±100**	470±480	1,830±750*	0.66±0.10	5.3±1.5
	無 20(15)	1,780±2,260	930±1,230	850±1,090	8,280±10,800	0.36±0.24	9.1±8.7

例数；有髓神経線維検索数，（ ）内は無髓神経線維検索数，DMF；有髓神経線維密度，DUF；無髓神経線維密度，経過年数；初発症状から，大径の比率；全有髓神経線維にしめる大径有髓神経線維の比率，数値；平均±標準偏差，*； $p<0.05$ ，**； $p<0.02$ ，***； $p<0.01$

は見られなかった($p>0.1$)。また，前者では明らかに初発症状および感覚障害発症からの経過が短かった($p<0.01$)。

3 自律神経症状と経過年数および神経線維密度との対比

本研究の対象例の自律神経症状としては，交代性の便秘と下痢，食欲不振，嘔気・嘔吐などの消化器症状，排尿障害，発汗障害，陰萎，足底・足背・手掌の皮膚水疱形成，起立性低血圧等が見られた。この中の下記の症状について検討した。

皮膚の水疱形成：比較的頻度が少ないがFAの特異的な自律神経症状である足底・足背・手掌の水疱形成あるいは潰瘍形成は症例10，14，15で見られた(表1)。これらの症例では残りの例と比較して，小径DMF，DUFが明らかに低下($p<0.02$ ， $p<0.05$)していたが，全DMF，大径DMF，大径の比率，発症からの経過年数では明らかな差が見られなかった($p>0.05$)(表1，2，4)。

その他の自律神経症状：胃腸症状は症例1，2，3，15，16aで見られなかったが，各神経線維密度，および年齢，経過年数において残りの症例群と明らかな差は認められなかった($p>0.1$)。

D 同一症例の経過による変化

検索症例中7a・7b，13a・13b，16a・16b，17a・17bが同一症例におけるそれぞれ生検・剖検例であり，剖検の際に生検施行時と反対側の腓腹神経が採取された。

生検時の症例7，13および16はおのの発症後10年，

3年，4年を経過しており，肘あるいは手首，膝より遠位部の四肢の温痛覚，触覚障害が見られ，深部感覚は，症例7で軽度障害，症例13では保たれ，症例16で中等度障害されていた。筋力は症例7で下肢の遠位部でごく軽度低下，症例13，16では軽度から中等度の低下が見られたが，いずれも，日常生活動作は自立していた。症例17は，生検時すでに25年経過しており，遠位部優位の四肢全体の温痛覚，触覚，深部感覚障害を認め，遠位部では全感覚脱失が見られた。筋力は四肢遠位部で中等度から高度の低下が見られ，歩行困難で日常生活動作で介助を要した。4症例とも生検時すでにATRが消失していた。

生検施行より7年，3年，5年，9年経過した症例7，13，16，17の剖検直前の神経学的所見では，いずれも，四肢体幹を含む，より広範囲の感覚障害を認め，全感覚脱失の範囲も拡大していた。筋力は遠位部で，中等度から高度の低下が見られ，歩行困難で，終日臥床状態にあった。深部反射は，上肢遠位部および下肢で消失，上肢近位部でも消失ないし低下が見られ，末梢神経症状は4例とも著しく進行していた。

腓腹神経定量所見では，生検時，症例7，13，16で，中等度から高度の有髓神経線維の脱落が見られていたが，剖検時ではさらに脱落が高度となり，症例7，13で大径有髓神経線維は完全に脱落，小径有髓神経線維と無髓神経線維のわずかな残存が見られ，症例16では小径および大径有髓神経線維とも完全な消失が見られた。症例17では生検時すでに大径有髓神経線維は完全

に消失，小径有髄神経線維と無髄神経線維がごく少数残存していたが，剖検時には完全な有髄神経線維の脱落が見られた。

IV 考 察

A 本検索症例の位置付け

FA は常染色体優性の遺伝形式を示し，末梢神経と自律神経に病変の主座を持ち，また全身の諸臓器へもアミロイド沈着を来す代謝性疾患である。末梢神経障害を伴った FA は，しばしば家族性アミロイドポリニューロパチー（以下 FAP と略す）とも呼ばれ，現在臨床症状の違いにより大きく 4 型に分類されている^{11)~13)} 第 1 型は Andrade⁷⁾ が最初に報告した下肢のニューロパチーを初発症状とする病型である。これは日本でも Araki ら¹⁴⁾，鬼頭ら¹⁵⁾によって報告されており，本邦の FA は消化器症状をはじめとする多彩な自律神経症状と，四肢遠位部優位のポリニューロパチーが見られ，基本病型はこの第 1 型である。

本検索症例中，同一家系内の症例 1，症例 2，症例 11 と，別家系内の症例 7 a，b（同一症例，生検と剖検）は中枢神経症状としての小脳失調と，錐体路徴候を伴う家系の症例¹⁶⁾である。症状 5 は心不全症状により発症し，末梢神経症状は遅れて発症している¹⁷⁾。また，症例 15 と症例 16 a，b（同一症例，生検と剖検）は高齢発症で末梢神経症状に比べ胃腸症状等の自律神経症状が比較的軽い症例である¹⁸⁾。一方，症例 17 a，b（同一症例，生検と剖検）は家系内で免疫グロブリン異常が認められ，患者にも IgA 高値が認められた症例である¹⁹⁾。これらの症例における上記の合併症あるいは症状の多様性は Andrade らの報告した type I FAP では通常見られないものであり，本研究の検索症例全例を従来の FAP の範疇に入れることは必ずしも適切ではないと考え⁹⁾，本研究では単に FA として取り扱った。ただし，末梢神経症状および自律神経症状に関しては，type I FAP の特徴的な臨床症状とよく合致しており，その病変については同様の病態機序が推測された⁹⁾。上記 8 症例を除くその他の症例については末梢神経症状，胃腸症状が前面に立つ，Andrade らが記載した type I FAP の比較的典型的な症例と考えられた。

B FA の臨床症状と末梢神経病変

FA の末梢神経病変については Andrade⁷⁾ の記載にはじまり，近年の形態計測学的検討や電子顕微鏡による観察を含め多くの報告がある。しかし，FA の末

梢神経病変と臨床症状とを対比した知見は乏しく，荒木が 6 例²⁰⁾，Coimbra と Andrade が 5 例²¹⁾²²⁾，そして Thomas と King が 4 例²³⁾について検討している。これらの報告は重症度および感覚障害の様式と有髄，無髄神経線維の脱落の仕方，超微形態的病変の性状等との関係に言及しているものの，定性的所見に重点が置かれており，末梢神経症状と末梢神経病変との対比は十分ではなく，系統的定量的検索はなされていない。

本研究では，臨床病期の異なる 23 例について末梢神経病変の定量的検索を行い，その定量結果と症状および病期との対比を行った。

1 重症度および臨床経過と腓腹神経病変の対比

検索した 23 例を重症度により 4 群に分け，対照例およびおのおのの群と対比した。その結果，症状が重篤な群になる程有髄および無髄神経線維の減少が著しかった。本研究の同一症例において，生検時の臨床症状，腓腹神経所見と，年数を経た剖検時のそれとを比較した場合についても，同様の結果が得られた。また，小径，大径有髄神経線維および無髄神経線維のおおのの減少の仕方については，感覚障害，運動障害等を基準として重症度を総合的に判断し，日常生活動作が自立していた I，II，III 群の症例について検討した結果，とくに小径，大径有髄神経線維の減少の度合に明らかな差を認めなかった。一方，IV 群の末期重症例では大径は完全に消失し，残存する神経線維は小径有髄神経線維あるいは無髄神経線維であった。また無髄神経線維は，I 群，II 群および III 群の症例 5 を除く他の症例で正常と比べ明らかな低下が見られ，有髄神経線維に比べ無髄神経線維が比較的早期に強い障害を受け，著しい脱落を呈することが推測された。

また，23 例全例について，有髄および無髄神経線維密度と経過年数との間のおおのの相関関係を調べた。その結果，無髄神経線維密度は全および小径，大径有髄神経線維密度との間に高い相関を示したが，特に小径有髄神経線維密度との相関が最も高く，無髄神経線維と小径有髄神経線維の消長がよく対応し，本疾患において大径有髄神経線維が前二者とはやや異なった動向を示すことが予想され，上述した末期重症例 IV 群における所見とも合致し，注目される。一方，腓腹神経の全，小径および大径有髄神経線維密度の値は感覚障害発症からの経過年数との間の相関に比べ，初発症状発現からの経過年数との間の相関がより高かった。これは末梢神経障害が，感覚障害発現，すなわち末梢神

経症状発現より以前にすでに始まっていることを示唆する所見と思われる。

これまで FA について臨床症状が明記され、末梢神経線維の定量的な観察がされている報告はきわめて限られている。本研究でのⅢ、Ⅳ群に相当する症例について、Dyck と Lambert⁴⁾ は 2 例の腓腹神経生検標本の定量的観察を、また Thomas と King²³⁾ は 4 例の生検末梢神経について検討し、両者ともに無髄神経線維の著しい脱落および小径優位の有髄神経線維の減少を認めた。これを本研究のⅢ、Ⅳ群の結果と対比してみると、一部の症例の所見とは合致しているが、前述の通り、全体としてⅢ、Ⅳ群の症例が小径線維優位の脱落を示すとは言えず、大径、小径有髄神経線維が同程度に障害されている例、大径有髄神経線維が優位に障害されている例があった。その意義については後に考察する。また、立石ら²⁴⁾、Said ら²⁵⁾、荒木ら²⁶⁾、高橋ら²⁷⁾ の報告では本研究におけるⅠ群からⅣ群に相当するおのおの 1 例ないし 2 例の症例について定量を行っており、結果の項目で前述した本研究の一部の症例と合致する所見が報告されている。

上記の通り、末梢神経の定量観察を行った従来の報告では症例数が限られ、FA の重症度と有髄および無髄神経線維の減少との相互の関係について、十分な知見が得られておらず、本研究は全病期を通じて多数例の臨床像と定量的腓腹神経病変を対比し、系統的検討を行った、初めてのものと考えらる。

2 個々の臨床症状と腓腹神経病変との対比

感覚障害：本症の特徴とされる感覚障害の解離、すなわち、温痛覚障害が最も早期に侵され、触覚および深部感覚が比較的保たれる傾向と関連して、小径有髄神経線維あるいは無髄神経線維が大径有髄神経線維に比べ早期から選択的に障害されるか否かが注目されてきた⁴⁾²²⁾²³⁾²⁶⁾²⁷⁾ が、従来の報告では症例数が限られ、十分な推論の根拠がなく一定の見解は得られていない。

解離性感覚障害の有無で分けた 2 群の対比により、各神経線維密度で明らかな差を認めなかったが、解離性感覚障害の見られた群で大径の比率（全有髄神経線維密度に占める大径有髄神経線維密度の比率）が明らかに高値であった。温痛覚に関与する神経は小径有髄神経線維 A δ (Ellanger-Gasser の分類) と無髄神経線維 C とされ、また触覚、深部感覚に主として関与する神経は大径有髄神経線維 A α 、A β とされている⁴⁾²⁸⁾³⁰⁾。したがって上記所見に関して、温痛覚が触覚より著明に障害されている解離性感覚障害群で、非解離群

と比べ小径有髄神経線維の有意の減少、すなわち大径の比率が高値になることが予測され、上記所見はこれを裏付けるものと考えられる。

深部感覚障害の見られた症例群では障害の明らかでない群に比べ、大径有髄神経線維のより強い減少を明らかに認め、深部感覚に主として関与する神経が、大径有髄神経線維 A α とされていることと対応する所見と考えられた。一方で、小径有髄および無髄神経も障害群で明らかな低値を示すとともに、大径の比率の減少は明らかでなかった。これは 1 つに有髄神経線維脱落後の再生の関与があると考えられる。Dyck と Lambert⁴⁾、Said ら²⁵⁾ により本症の腓腹神経のときほぐし法による検索で軸索変性およびその後の再生像を認め、また電顕による観察で無髄神経線維の再生集簇像が報告されている。また、Coimbra と Andrade²²⁾、高橋ら³¹⁾ により有髄神経線維の再生現象を示唆する髄鞘の非薄化、onion bulb の形成が報告されている。これら再生有髄神経線維は明らかに小径化を示し、また髄鞘形成が十分行われない場合が多いことも指摘されている。すなわち神経線維密度の定量の際、小径として計測している有髄神経線維中に、深部感覚、触覚に関与する再生神経線維が多数含まれている可能性が十分考えられる。したがって、深部感覚障害の明らかでない症例で、深部感覚に関与する大径有髄神経線維が再生後小径化していれば、深部感覚障害が強い症例群と比較して、形態上大径の比率の高値を検出することが困難な状況が予測される。

運動および深部反射障害：運動障害の軽重により、2 分した 2 群での神経線維計測値の対比により、運動障害の軽い群に比べ運動障害の重い群では大径有髄神経線維が明らかに減少し、大径の比率が明らかに低かった。また、ATR 温存群に比べ、ATR 消失群で明らかに大径有髄神経線維密度が低く、大径の比率も明らかな低値を示した。深部反射弓を構成する求心路は末梢神経中の最大径有髄神経線維であるⅠ群 A α であり、脊髓前角細胞から筋肉に至る末梢の運動系の遠心路は、大径有髄神経線維 A α である。これは、今回検索した FA の運動障害が重い症例および ATR が消失している症例で、大径有髄神経線維密度が障害の軽い症例に比べ、より減少の程度が強いことを推測させる。以上のことは、FA において、障害の軽い群に比べ ATR 消失群および運動障害の重い群では、感覚神経である腓腹神経においても運動神経においても、ともに大径有髄神経線維が強く障害されることが示唆さ

れ、興味深い。

自律神経障害：皮膚の水疱形成を伴う群は伴わない群に比較して、小径有髄神経線維および無髄神経線維の明らかな減少を認めた。水疱形成の発生機序の1つとして自律神経障害による血管透過性の亢進等が推測され、前記所見は末梢神経中の交感神経節後線維が、無髄神経線維の1つの構成成分であることに対応する所見と考えられた。一方、胃腸症状については一定の傾向を認めなかったが、これは本症状が迷走神経、交感神経および、消化管内の自律神経叢内の神経細胞の障害のみならず、消化管内のアミロイド沈着等に起因する多重にわたる障害が考えられており³²⁾、腓腹神経における無髄神経線維の病変には反映され難いと考えられた。

3 FAの末梢神経病変と病態

FAの末梢神経障害の病態については従来、無症状例、あるいは末梢神経症状の軽い症例における末梢神経病変の存在が注目されており、Carvalhoら³³⁾はFAP患者の子供で無症状の5例に腓腹神経生検を行い、4例に有髄神経線維の変化を認めた。いずれの症例もアミロイド沈着や無髄神経線維の変化を認めず、Schwann細胞と髄鞘の障害が一次的变化であると考えた。また高橋ら²⁷⁾は、同じく無症状同胞例で明らかなアミロイド沈着が見られない時期に、すでに有髄ならびに無髄神経線維の変性、onion bulbの形成を認め、発症前のSchwann細胞の変化を指摘している。一方本研究の症例においても、末梢神経症状の発現前あるいは発現後数日の症例を含む発症後2年以内の、症例1, 2, 3, 4, 6における末梢神経病理所見で、アミロイドの沈着あるいは神経線維の明らかな脱落が見られ、上記のCarvalhoら、高橋らの指摘も合わせ考えれば、FAにおいて、末梢神経症状発現以前に、すでに末梢神経の病理変化がはじまっていると考えられる。現在、FAの末梢神経障害の病態機序として、大径有髄神経線維に比べ無髄および小径有髄神経線維が早期から強い障害を受けていること、および血管壁へのアミロイド沈着が認められない症例にも病変が強いことより、アミロイドの血管壁への沈着による虚血性障害³⁴⁾は、病因としての関与は少ないとされている⁴⁾。むしろ病態の中心として考えられているのは、脊髄後根神経節から近位部末梢神経へのアミロイド沈着による機械的圧迫およびそれに伴う代謝障害を介しての軸索変性⁴⁾²³⁾²⁵⁾³¹⁾³⁵⁾および、アミロイド沈着と平行する直接的な軸索、Schwann細胞の代謝障害²¹⁾²²⁾²⁵⁾

27)35)である。本研究で検索した腓腹神経において、末梢神経症状を呈さず有髄および無髄神経線維密度が保たれていた症例1で、腓腹神経へのアミロイド沈着が見られた。また、発症早期で運動障害が軽く、深部反射および深部感覚の保たれている症例においては、同症状の重い症例と比し、小径有髄および無髄神経線維に比べ大径有髄神経線維が明らかによく保たれていた。以上のことは、FAの腓腹神経における末梢神経障害機序として、血管へのアミロイド沈着による虚血性障害は考え難く、一方局所のアミロイド沈着による同部位神経線維の直接的圧迫による障害よりは、むしろ近位レベル末梢神経のアミロイド沈着による軸索変性その他の神経病変が、より遠位の腓腹神経において“length-dependent”の軸索変性を中心とする二次的病変を引き起こしている²⁵⁾可能性、または、本疾患における代謝障害が直接、軸索、Schwann細胞を障害している可能性が考えられた。

V 結 語

長野県内FA 19症例、延べ23例について、生検、剖検によって腓腹神経を採取した際の末梢神経症状の重篤度、各徴候および、経過年数等の臨床事項と、腓腹神経における有髄および無髄神経線維の定量的病変とを対比検討し、以下の結果を得た。

1) 全、小径、および大径有髄神経線維密度の減少と初発症状からの経過年数との間に明らかな相関が認められ、また末梢神経症状のない症例にアミロイド沈着を認めた。

2) 末梢神経症状の重篤度によってFA 23例を4群に分け、腓腹神経病変と対比、検討した結果、症状が重篤な群になるほど、有髄および無髄神経線維の減少が見られた。

3) FAにおいて小径有髄神経線維密度減少と無髄神経線維密度減少との相関が高く、また末期における腓腹神経では大径有髄神経線維が完全に消失し、小径有髄神経線維のわずかな残存ないし完全な消失が見られたが、無髄神経線維はごく少数残存していた。

4) 解離性感覚障害の見られる群で大径の比率が非解離群に比べ高く、一方深部感覚障害、深部反射障害および筋力低下の強い群をおのおの障害の軽い群と比較した結果、比較的経過が長く、大径有髄神経線維の減少の程度が強かった。

以上の結果について若干の解釈を試み、またFAの末梢神経障害の病態機序について考察を加えた。

本論文の内容の一部は第25回日本神経学会総会（昭和59年5月、札幌）において発表した。

稿を終えるに際し、終始懇篤なる御指導、御校閲を賜りました恩師柳澤信夫教授に深く感謝の意を表します。

す。また、重要な御示唆、協力をいただきました池田修一博士、長野赤十字病院神経内科部長羽生憲直博士および国立長野病院副院長小口喜三夫博士に深謝致します。

文 献

- 1) Dyck, P. J., Karnes, J., Laris, A., Lofgren, E. P. and Stevens, J. C. : Pathologic alterations of the peripheral nervous system of humans. In : Dyck, P. J., Thomas, P. K., Lambert, E. H. and Bunge, R. (eds.), *Peripheral neuropathy*, Volume I, 2nd ed., pp. 760-870, W. B. Saunders, Philadelphia, London, and Toronto, 1984
- 2) Jacobs, J. M. and Love, S. : Qualitative and quantitative morphology of human sural nerve at different ages. *Brain*, 108 : 897-924, 1985
- 3) 大西晃生, 池田正人, 立石 潤 : 剖検例における腓腹神経, 第5 腰髄神経根, Goll 束の有髄線維ならびに第5 腰髄後根神経節内神経細胞の定量的研究. *神経内科*, 11 : 160-168, 1979
- 4) Dyck, P. J. and Lambert, E. H. : Dissociated sensation in amyloidosis. Compound action potential, quantitative histologic and teased-fiber, and electron microscopic studies of sural nerve biopsies. *Arch Neurol*, 20 : 490-507, 1969
- 5) Behse, F., Buchthal, F., Carlsen, F. and Knappeis, G. G. : Unmyelinated fibers and Schwann cells of sural nerve in neuropathy. *Brain*, 98 : 493-510, 1975
- 6) 大西晃生, 門野洋児, 有村勝彦, 大田典也, 古賀 誠 : 異常グロブリン血症, アミロイド沈着を伴いポリニューロパチーを主徴とした2 症例における腓腹神経病変. *臨床神経*, 17 : 431-437, 1977
- 7) Andrade, C. : A peculiar form of peripheral neuropathy : Familial atypical generalized amyloidosis with special involvement of the peripheral nerves. *Brain*, 75 : 408-427, 1952
- 8) Coutinho, P., Saliva, A. M. D., Lima, J. L. and Barbosa, A. R. : Forty years of experience with type I amyloid neuropathy. Review of 483 cases. In : Glenner, G. G., Costa, P. and Freitas, A. (eds.), *Amyloid and amyloidosis*, pp. 88-98, Excerpta Medica, Amsterdam, 1980
- 9) Ikeda, S., Hanyu, N., Hongo, M., Yoshioka, J., Oguchi, H., Yanagisawa, N., Kobayashi, T., Tsukagoshi, H., Ito, N. and Yokota, T. : Hereditary generalized amyloidosis with polyneuropathy. Clinicopathological study of sixty-five Japanese patients. *Brain*, in press.
- 10) Danieles, L. M. A. and Worthingham, C. : Muscle testing, pp. 1-13, W. B. Saunders, Philadelphia, London, and Toronto, 1972
- 11) Cohen, A. S. and Rubinow, A. : Amyloid neuropathy. In : Dyck, P. J., Thomas, P. K., Lambert, E. H., and Bunge, R. (eds.), *Peripheral neuropathy*, Volume II, 2nd ed., pp. 1866-1898, W. B. Saunders, Philadelphia, London, and Toronto, 1984
- 12) Thomas, P. K., Landon, D. N. and King, R. H. M. : Disease of the peripheral nerves. In : Adams, J. H., Corsellis, J. A. N. and Duchon, L. W. (eds.), *Greenfield's neuropathology*, 4th ed., pp. 807-920, Edward Arnold, London, 1984
- 13) 荒木淑郎 : 疫学, 臨床像. アミロイドーシスとアミロイドニューロパチー. pp. 64-108, 星和書店, 東京, 1985
- 14) Araki, S., Mawatari, S., Ohata, M., Nakajima, A. and Kuroiwa, Y. : Polyneuritic amyloidosis in a Japanese family. *Arch Neurol*, 18 : 593-602, 1968
- 15) 鬼頭昭三, 藤森直春, 山本みゆき, 糸賀淑子, 豊泉容子, 柿崎知子, 三井善之助, 市川英彦, 守山 格, 若月健一, 佐藤 忍, 岩崎 勇 : 家族性 amyloid polyneuropathy の1 focus. *日本臨床*, 31 : 2326-2338, 1973
- 16) 小林高義, 中川真一, 小口喜三夫, 柳沢信夫, 塚越 広 : 小脳性運動失調, 錐体路徴候を伴った家族性アミロイドーシスの1 家系. *臨床, 遺伝学的検討. 臨床神経*, 18 : 515-524, 1978
- 17) 吉岡二郎, 本間達二, 古田精市, 本郷 実, 大久保信一, 草間昌三, 池田修一, 柳沢信夫, 吉沢晋一 : Re-

- strictive cardiomyopathy を主徴とし末梢神経障害を伴った家族性アミロイドーシスの1家系. 日内会誌, 73: 34-43, 1984
- 18) 池田修一, 高 昌星, 宮坂元麿, 柳沢信夫, 塚越 広: 高齢発症で自律神経症状が目立たず良性的経過をとる家族性アミロイドニューロパチーの1家系. 臨床神経, 21: 135-142, 1981
 - 19) 馬目太三, 中川真一, 小口喜三夫, 柳沢信夫, 塚越 広: 免疫グロブリン異常を示す家系にみられた家族性アミロイドーシス. 臨床神経, 18: 7-15, 1978
 - 20) 荒木淑郎: FAPの病理. アミロイドーシスとアミロイドニューロパチー. pp.109-134, 星和書店, 東京, 1985
 - 21) Coimbra, A. and Andrade, C.: Familial amyloid polyneuropathy. An electron microscope study of the peripheral nerve in five cases. Interstitial changes. Brain, 94: 199-206, 1971
 - 22) Coimbra, A. and Andrade, C.: Familial amyloid polyneuropathy. An electron microscope study of the peripheral nerve in five cases. Nerve fibre changes. Brain, 94: 207-212, 1971
 - 23) Thomas, P.K. and King, R.H.M.: Peripheral nerve changes in amyloid neuropathy. Brain, 97: 395-406, 1974
 - 24) 立石 潤, 大西晃生, 原田政吉, 豊増照生, 志田堅四郎: 家族性アミロイドーシス1剖検例における末梢神経病変. 祖父江逸郎(編), 末梢神経障害. 成因と病態, pp.153-158, 永井書店, 大阪, 1982
 - 25) Said, G., Ropert, A. and Faux, N.: Length-dependent degeneration of fibers in Portuguese amyloid polyneuropathy. A clinicopathologic study. Neurology, 34: 1025-1032, 1984
 - 26) 荒木邦治, 岩下 宏, 大西晃生, 梶林英樹, 黒岩義五郎: 家族性アミロイドポリニューロパチーの1家系, 解離性感覚障害と腓腹神経線維密度との関連. 神経内科, 9: 264-270, 1978
 - 27) 高橋和郎, 中村晴臣, 石飛和幸, 原田義道: Amyloid Neuropathy の微細構造, 無症状同胞例の末梢神経変化. 臨床神経, 14: 266-273, 1974
 - 28) Ganong, W.F.: Review of medical physiology. 7th ed., pp.65-72, Maruzen, Tokyo, 1975
 - 29) 岩間吉也, 吉井直三郎, 清野茂博: 脊髄反射の基礎. 岩間吉也, 河村洋次郎, 清野茂博, 中島一郎, 堀 泰男, 吉井直三郎(編): 現代生理学, pp.437-446, 永井書店, 大阪, 1974
 - 30) Collins, W.F., Nulsen, F.E. and Randt, C.T.: Relation of peripheral nerve fiber size and sensation in man. Arch Neurol, 3: 381-385, 1960
 - 31) 高橋和郎, 田淵保則, 塚越 広, 羽生憲直: アミロイドニューロパチーの電顕的検討, 特に髄鞘の非薄化について. 厚生省特定疾患原発性アミロイドーシス調査研究班, 昭和54年度報告書, pp.263-267, 1980
 - 32) 池田修一: 家族性アミロイドポリニューロパチーにおける消化管自律神経病変の形態学的研究. 自律神経, 23: 35-45, 1986
 - 33) Carvalho, J., Coimbra, A. and Andrade, C.: Peripheral nerve fibre changes in asymptomatic children of patients with familial amyloid polyneuropathy. Brain, 99: 1-10, 1976
 - 34) Kernohan, J.W. and Waltman, M.W.: Amyloid neuritis. Arch Neurol Psychiat, 47: 132-140, 1942
 - 35) 塚越 広, 小口喜三夫, 庄司進一, 山崎 猛, 中村 博, 別府宏圀: 家族性アミロイドニューロパチーにおける自律神経障害. 自律神経, 12: 7-12, 1975

(61. 7. 31 受稿)