S M O N の病理組織学的研究

小宅 洋(新潟大学脳研究所病理)

I はじめに

SMONの臨床診断基準はその大綱においては既に確立されてはいるが,微細な点になると諸家の 間に意見の差異がみとめられるようである。病理診断の場合においてもこれに似た状態にあり,とく に欧米に多い索性 脊髄症 funikuläre Myelose, すなわち脊髄の亜急性連合変性 Subacute combined degenaration of the spinal cord(以下SDC)とSMONとの関 係については,まだ問題が残つているように思われる。こうした事情を考慮しつつ,われわれは手許 にある症例について,SMONの臨床病理学的選別を試み,その成果の大要を11回神経病理学会総 会(S.40年,岡山市)の席上にて発表した。

その後,椿らはSMONがキノホルムの中毒によつて起こるという説を提唱し,一部に異論はある としても,大綱においては一般の承認を得つつあり,従つてキノホルム使用という観点から新しく病 理所見を再検討することが必要となつてきた。

Ⅱ 症例の検討

われわれがある症例をSMONと診断するときの姿勢についていえば,是非はともかく一応,当該 症例が臨床的にSMONと診断されていることを第1の要件としている。第2の要件は,negative な意味であるが,当該症例が既知のいかなる疾患の病理所見にも一致しないことである。なお,シエ ーマに示されているように,末梢神経変性と後索(とくにゴル束)変性は不可欠の中軸所見であり,

これに外側錐体路変性が加われば,SMONの確度が まし,更に視束変性を伴つておれば,診断は一層確実 なものに近づくわけである。

症例10

59才の女子で,S40年1月26日胃癌のために 胃切除術をうけ,その後経過は良好であつたが,4月 上旬に腹部緊張感と下腹部痛とが出現し,次いで足関 -49-



節から膝関節までのシビレ感が現われ,まもなく下肢全体の知覚鈍麻と異常感をきたし,7月24日, すなわち神経症状発現後約4ヵ月で死亡し,臨床的には癌性腹膜炎+SMONと診断された症例であ る。剖検によつて大腸の脾屈曲部を中心とした,線維症を伴つた腺癌組織がみられ,末梢神経の処々 に癌細胞の浸潤が認められた。脊髄および延髄下部ではゴル束に軽い膠症を伴つた,境界鋭利な変性 が存在していたが,外側錐体路および視束には殆んど変化らしいものが見当らなかつた。すなわち本 症例は癌性神経症の所見に一致する(第2の要件を満足しない)ので,SMONと積極的に診断する ことにためらいが感ぜられる症例である。

症例9

66才の男子で,S41年9月頃より胃症状あり,11月10日早期胃癌の診断の下に,胃切除お よび胃空腸吩合術をうけ,経過はしばらく良好であつたが,翌年6月初旬より食道閉塞感あり,次第 に固型物の摂取が不能となり,6月26日再手術をうけ食道空腸吩合術が施された例である。7月中 旬頃には歩行不能となつたが,知覚障害については記載がない。10月12日誤嚥性肺炎のために死 亡しているが,臨床的にはSMONという診断はつけられていない。なお本例では52日間に亘つて 70.2gのキノホルムが投与されている。

病理所見としては,後索と外側錐体路に境界不鮮明な変性巣(海綿状態に近い)が認められ,軽度 の末梢神経変性も起こつているが,視束に異常はない。この症例では臨床家がSMONと診断してい ないこと,すなわち前記の第1の要件を満足していないという意味で,とりあえずSCDに分類した が,このことはもちろんSMONを完全に否定することを意味するものではない。

症例8

58才の女子で,S41年8月頃より腹痛と下痢があり,治療により軽快したが,42年1月中旬 より再び上記症状が出現し,1月20日直腸診で直腸癌と診断され,2月20日直腸切除および人工 肛門設置術が施されたものである。3月22日両下肢の脱力感と知覚異常とを訴え,アキレスおよび 膝反射ともに高進し,4月末に至り腹部がふくれ,頻回の嘔吐を来し,発熱も加わり,開腹術により ガスが抜かれたが,意識が次第に混濁して,5月3日に死亡した。キノホルムが約半年に亘つて投与 されているが,その量は不明である。

病理所見としては,直腸癌切除後の状態で,況腹膜炎(混濁した腹水200cc)を起こしていた。 脊髄では後索および外側錐体路に対称性に境界のやゝ鮮明な変性があり,脂肪顆粒細胞の出現と膠増 生とを伴つていた。また脊髄後根には著明な,同前根では中等度の変性が認められたが,視束に異常 はなかつた。本例は視束の変化はないものの,SMONとして差支えのない症例と考えられるが,臨 床でSMONという診断がつけられていなかつたので,先の報告では,一応SCDとして取扱つてお いた。

-50-

症例1

42才の女性で,臨床診断は肺結核症+右側膿胸+(?)SMON。S20年9月肋膜炎に罹患し, 21年10月肺結核症となり41年7月31日死亡するまで長期入院生活を続けていたが,喀痰中の 結核菌は常に陽性であつた。その間32年に右側の胸廓形成術をうけているが,40年4月には右鎖 骨下窩に屢孔ができ多量の膿汁を排出するようになつた。同年9月上旬より下痢が数日続き,同月20 日頃より両側大腿部に疼痛があり,歩行がふらつくようになり,30日頃より下肢痛が現われ,趾, 肛門などにシビレ感を来し,7キレスおよび膝反射がともに消失していた。10月には知覚異常は臍 部にまで達し,41年に入つて知覚異常は軽快してきたが,歩行困難が続き,3月には更に眼がかす むようになつた。7月中旬より全身衰弱が加わり,呼吸困難を伴つて7月31日に死亡した。肺結核 症の全経過は20年,神経症状のそれは11ヵ月で,その間種々の抗生剤,皮質ホルモンの投与をう けているが,キノホルム類は使用されていないということである。

病理所見としては,右肺の上葉は完全に空洞化し,中葉と下葉は虚脱硬化を起こしており,防膜は 線維性に肥厚し,空洞は鎖骨下窩に開いている。左肺では結核性病変は軽く,上葉に蚕豆大の空洞が あり,肋膜に部分的癒着がみられる程度である。全身のやせが強く,内臓に強い萎縮がみられた。脊 髄ではゴル束および胸腰部の外側錐体路にかるい膠症と脂肪顆粒細胞出現を伴つた変性が,視束には やゝ強い膠症を伴つた変性が認められ,末梢神経にも変性がみられた。なお外膝状体に神経細胞脱落 がおこつていた。本症は臨床経過は余り定型的ではないが,病理学的にはSMONの定型とみなしう るであろう。

症例2

15

53才の女性で,臨床診断はSMON。S36年3月子宮頸部癌で医治をうけていたというが,そ の詳細は不明である。現病歴としては,S36年9月下腹部痛があり,10月中旬より歩行障害をき たし,11月には下肢が全く麻痺し,L1以下に温痛触覚鈍麻が認められ,アキレスおよび膝反射と もに欠除していた。同月中旬より視力障害が出現し,12月には盲目に近い状態となつている。こう した状態はほご不変で,上肢には最後まで異常は認められず,全経過約2年で,38年8月15日死 亡した。

病理所見としては,脊髄の全長に亘つて後索と外側錐体路が対称性に変性し,軽い膠症と脂肪顆粒 細胞出現とを伴い,脊髄の後根および前根にも強い変性萎縮がみられ,視束の変性もかなり著明であ った。特異な変化として,小脳の一部に小葉性萎縮があり,ここではプルキンニエ細胞と顆粒細胞が 完全に脱落していた。更にオリ-ブ核は肉眼的に左右とも肥大しており,組織像では神経細胞の減数, 巨大ないし異形化,空泡化とならんで,膠細胞の増殖が認められた(いわゆる仮性肥大の像)。なお

-51-

中枢神経系以外の臓器の検索はできなかつた。

症例3

62才男。S37年6月中旬より腹痛があり,同下旬より両足先の冷感を覚え,歩行がふらつくようになつた。これらの症状は次第に増悪して,38年7月には歩行困難をきたした。8月中旬の検査では下肢の筋萎縮とL2以下の触温覚の鈍麻が指摘されている。39年1月下痢があり約1カ月続いた。3月末には視力障害が出現し,4月上旬には精神症状が加わり,5月中旬には昏睡状態となり, 5月21日全経過1年11ヵ月で死亡している。

病理所見としては,脊髄ではゴル束,一部ブルダツハ束にかゝる脂肪顆粒細胞出現を伴う変性があ り,下部胸髄から腰髄にかけて外側錐体路にも同様の病変が認められた。末梢神経にも変性があり, 腰部神経叢の一部に小さな神経鞘腫が1コ見い出された。なお視束には脂肪顆粒細胞出現と膠症を伴 う変性が認められた。副所見としては,大脳皮質にかなり多数の老人斑があり,数は劣るが神経原線 維変化も散見された。更に大脳白質に疎性化巣が散在しており,小動脈の硬化症を伴つていた。

症例4

67才女。臨床診断はSMON。既往歴では,数年前に高血圧症と網膜出血を指摘されている。現 病歴はS40年8月5日両下肢のシビレ感と軽い腹痛に始まり,かるい下痢が1カ月程続き,同下旬 より下肢の脱力感と視力障害が加わつた。9月上旬には歩行不能となり,12月中旬には視力を殆ん ど喪失した。下肢の筋萎縮は高度だが,運動障害はいくらか軽快しており,知覚障害の方は終始比較 的軽度であつた。胃腸障害も大したものでなかつたが,症状は一進一退で2年10カ月を経過したが, 43年6月11日頃より肺炎様症状を起こし,15日容態が急変して死亡した。なお本例では1,015 日間に計1,269gのキノホルムが投与されていた。

病理所見としては,脊髄の全長に亘つて後索と外側錐体路が対称性に変性し,中等度の膠症と脂肪 顆粒細胞出現とを伴つており,脊髄後根にも中等度の変性が認められた。視束は高度の萎縮変性に陥 り,膠増殖のみならず,間葉性の反応も加わつていた。われわれの経験した症例の中で最も多量のキ ノホルムが使用された本症例で,最も著明なSMON病変が認められた事実は示唆的である。神経系 以外の病変では,臓器の高度の萎縮,大動脈の粥状硬化,腎・膵・副腎内外の小動脈硬化,慢性胃炎, 両肺のうつ血と水腫があげられる。

症例 5

68才の女子。S41年4月27日激しい腹痛があり、次いで下痢を来した。6月10日には両下 肢の軽いシビレ感と冷感とを訴えており、17日には歩行障害が出現し、緑毛舌が気付かれている。 同下旬には知覚障害は臍の直下方まで上行したが、その後シビレ感を残して消失している。8月下旬

-52-

の診察時には膝以下に知覚障害が認められ,片脚起立は不能であつたが,上肢に異常はみられなかつ た。その後の経過はあまり明らかでないが,対麻痺が残り,知覚障害は殆んど消失していたらしい。 44年3月下旬より急に元気がなくなり,28日入院後ショック状態となり,当日死亡している。全 経過2年11カ月。

病理所見としては,膵壊死があり,これが直接の死因となつたものらしい。脊髄では全長に亘つて 後索と外側錐体路とが対称性に侵かされ,脂肪顆粒細胞出現と膠症とを伴い,脊髄根神経や座骨神経 にも変性が起こつている。視束では脂肪顆粒細胞出現を伴つた軽度の変性が認められた。なお脊髄前 角および脊髄神経節の神経細胞に軽い脱落があり,迷走神経の変性もみられた。大脳の皮質にはやゝ 多数の老人斑が散布され,神経原線維変化もわずかながら存在していた。

症例6

.....

52才男子。臨床診断: SMON。S43年8月13日胃全摘除術をうけ,術後左側肋膜炎を併発 し,抗結核剤の投与をうけた。44年9月上旬より下腹部痛,嘔気,下痢,倦怠感があり,12日に 入院したが,その頃より下肢の浮腫,弛緩性麻痺,およびシビレ感,歩行障害,膀胱直腸障害が出現 し,シビレ感は次第に上腹部まで上行した。次いで視力障害や言語障害も加わり,44年11月1日 球麻痺の状態で死亡した。神経症状発現より死亡までの経過は2ヵ月であり,キノホルムは35日間 に42g投薬されている。

病理所見としては,脊髄では後索は全長に亘つて,外側錐体路は下部胸髄以下に対称性の,少しく 海綿様外観を呈する変性があり,軽度の脂肪顆粒細胞出現と膠症とを伴い,脊髄神経根や坐骨神経に も変性が起こつている。視束や脳神経には認めうべき変化はない。神経系以外の病変としては,胃腸 吩合術後の状態であるが,癌組織はどこにも残つていなかつたという。本症例は視束の変性は欠けて いるが,比較的早期のSMON症例とみなしうるであろう。

次の症例はかなり多彩な病変を示しているが,恐らくSMONに分類して異論のでないものと考えられるものである。

症例7

69才女。臨床診断: SMON。幼時より時々喀血することがあり,そのためS42年1月に入院 しているが,その原因はつかめなかつたらしい。同年11月初旬より腹痛と下痢があり,次いで嘔気 と右側の腰痛が加わり,同月21日に某病院に入院した。当時食欲不振,上腹部圧痛のほかには大し た所見は認められなかつたが,4日間程発熱があつた。常日頃より訴えが多く,いゝたいことはいゝ 放題という性格であつたが,記憶,記銘力などの障害は認められていない。同月22日不整脈が現わ れ,ECGで上室性・心室性期外収縮が頻発したが,翌日からは頻脈のみで,不整脈は改善された。 12月以降は下痢と便秘とが交互に現われるようになり,腹痛も増加してきた。同月6日下肢の脱力

-53-

感を訴え,これが次第に増強し,膝反射は右側高進,左側やゝ高進し,次いでバビンスキーも出現した。この頃血清Kは2.5mEq/L に低下したので,周期性下肢麻痺が疑われ,K補給が試みられた。 13日髄液に異常なく,D₁₁~L₁以下に知覚障害が認められたので,SMONが疑われるようになった。18日バビンスキー,オツベンハイム両側とも強陽性で,血清Kは4.5mEq/Lであつた。 22日アキレスおよび膝反射は全く消失,この日よりステロイド,VB₁₂,VB₁ などが与えられた。その後症状は停止性であつたが,43年4月19日より視力低下を訴えるようになり,便秘が続いた。26日から37~8度代の発熱あり,5月3日突然呼吸困難と意識喪失とをきたして死亡した。 全経過は約6カ月であるが,35日間に42gのキノホルムが投与されている。

病理所見 ①脊髄ではゴル束に境界やゝ鮮明な対称性変性があり,中等度の脂肪顆粒細胞出現と軽度の膠症とを伴つている。外側錐体路の変性は腰髄にのみみられ,病巣は境界やゝ不鮮明で海綿状に みえ,少数の脂肪顆粒細胞の出現がみられた。②脊髄根神経やその他の末梢神経に変性がある。③視 束には斑状変性巣が多発している。以上のSMONのTrias以外の主要な変化を以下に記す。

④大脳皮質とくに中・下前頭回,中・下側頭回,海馬角などに老人斑の著明な出現がみられ,その 大多数が小ないし細動脈に密接していた。また小動脈にはアミロイド血管変性があり,この変化は老 人斑の出現と消長を共にしている(drusige Entartung-Scholz)ほか,軟膜の小血管に も強く出現していた。神経原線維変化は老人斑の出現に比較すればかなり弱いが,海馬を中心とした 側頭葉や帯回に認められた。なお大脳皮質の一部では小動脈にフイブリノイド壊死が存在していた。 ⑤大脳皮質では,血管周囲腔の外膜細胞,実質内ではミクログリフの胞体内にヘマトキシリン好性の 顆粒ないし空泡が認められ,この顆粒はコンゴ赤に不染性で重屈折性を呈せず,PAS陽性で好銀性 を示した。これと同性状の顆粒ないし空泡は肝,脾およびリンパ装置の網内系細胞の胞体内にも認め られ,Chlorozol Fast Pink 染色に陽性であり(福島医大病理・高橋潔先生の御好意によ る),これらはPolyvinyl-pyrrolidone(pVP) 顆粒であろうと考えられた。⑥下肢筋に は神経原性萎縮像がみられ,腰筋などの小動脈にフイブリノイド壊死とその周囲に軽い細胞浸潤が認 められた。⑦肺にはうつ血性水腫と両側肋膜の線維性癒着があるが,結核病巣は認められない。その 他⑧肝のうつ血と中心性脂肪変性,⑨大動脈の粥状硬化, ⑩甲状腺の萎縮とリンパ濾胞形成などの変 化が存在していた。

本症例は複雑な諸病変を備えているのでこれに対して少しく考察を加えてみたい。

まず興味のある所見はミクログリア内にPVP顆粒がとり込まれていることである。小島らはPV P顆粒が脳内の血管外膜細胞内に時として認められることを記載しているが,実質内の顆粒の出現に ついては触れていない。吉井はNeuro-Beh,çet の1症例で,ミクログリアの胞体内にPVP顆 粒の存在を認めたという。本症例では脳血液関門障害の存在が推定され,これが老人斑生成の一因と なつている可能性も考えられる。最近松岡らはアミロイド血管変性と老人斑様小体出現を伴い,錐体 路変性を示した症例を報告し,Dementia-Parkinsonism-Complex や側索硬化症との

-54-

関連について考察しているが,症例7は松岡例によく似た側面をもちながら,ゴル束や視束にも変性 があり,SMONのTriasを含んでいる点で差異がみられる。本例ではある種の基礎疾患があつて それにたまたまSMONが合併したのか,あるいはSMONが発症してから老人性病変などが合併し たのか決定することは困難である。SMONとしては孤立した症例ではあるが,やゝ詳細に記載した。

次の症例はSMON様症状を呈したSheehan 症候群の1剖検例で,前田・長谷川と共に発表したものであるが,キノホルム投与とSMON様症状発現に関係して示唆的なので,やゝ詳細に記載する。

症例11

59才女子。臨床診断:分裂病+SMON。5人同胞の末子で,兄1人が神経症にかゝつたことが あるほかに家族歴に特別なことはない。既往歴としては,生来健康で,2児を生んでいるが,2回と も難産で大出血があつたという。

. 現病歴としては,S41年春精神変調をきたしたが,1週間位で回復している。43年10月18 日夜半突然被害妄想を生じ,不穏状態となり某精神病院に入院したが,経過良好で間もなく退院して いる。

4 4年5月末より腹痛と下痢があり,何か投薬をうけている。同年6月末再び不穏状態が出現し, 7月3日某精神病院に再入院した。入院中便秘があり,7月17日から死亡時までの98日間にメキ サホルム(キノホルムに換算して総量116g)が投与されている。服薬開始後数週間たつて,心窩 部にチクチクする痛みを訴え,9月22日頃より下肢のシビレ感,歩行障害,軽い筋肉痛などが現わ れている。膝反射は両側ともに高進し,病的反射もやゝ遅れて出現している。髄液には大した異常は ない。この間に幻聴(「男と女の声がします」「お父さんが死んだという声がします」)や妄想(阿 でも考えていることが電波になる機械がある」)などがあり,この症状は向精神薬の投与にも拘らず 悪化の傾向を辿つていた。

10月8日よりプレドニソロンが投与されたところ,いままであつた頑固な幻覚や妄想が劇的に消 失した。しかしATPやニコチン酸などの投与によつて,シビレ感は消失したものの,歩行障害は改 善されず,間もなく視力障害が出現し,次いで膀胱直腸・嚥下・言語などの障害も加わり,10月2 9日昏睡に陥り当日死亡している。検査所見ではEEGに徐波の混入が多く,血糖曲線ではOxy-

hyperglycemiaの傾向を示し,赤血球数は346~390万で軽度の貧血があつた。死亡時み られた緑毛舌の出現時期は明らかでない。なおメキサホルム投薬開始より下肢のシビレ感の出現まで の期間は68日,これより死亡までの期間は38日である。

病理診断は亜急性連合変性(SCD)を合併したSheehan 症候群であるが,次に病理所見の大要を記載する。

①下垂体では前葉の約2/3が瘢痕化し,残存している腺細胞は萎縮性である。柄部や間脳下部に

-55-

異常はない。②内分泌腺の高度の萎縮。甲状腺は9gで,間質の一部にリンパ球の小集族がある。副 腎の重量は計4g,皮質の幅は約1mmで,とくに網状層が薄い。脂質は少し減少しているが,髄質 に大した変化はない。卵巣はそれぞれ大豆大で硬い。④心は170gで褐色萎縮の像であり,筋層に 米粒大の小斑痕が少数認められる。⑤膵は70g,実質内に脂肪腫症が起こつているが,島組織に著 変はない。⑥子宮も萎縮性で,高さ45mm,幅50~25mm,厚さ10~16mmである。⑦肝 は880gで,萎縮性で中心性脂肪変性がある。⑧全身のやせ(身長145cm,体重30Kg)。⑨ 緑毛舌の存在。表皮層が厚くなり,毛様に口腔内に延びており,剝離した細胞に胞体が鉄陽性のもの がある。また表面には細菌および真菌が付着している。⑩両肺の斑状出血。⑪皮膚では表皮が著明に 萎縮し,表面に痂皮を附着している。汗腺および脂腺は萎縮性で,真皮に線維症がつよく,乳頭下層 では軽い小円形細胞浸潤が血管周囲に認められる。⑫骨格菌の萎縮。股腸筋の一部には筋線維の萎縮 のほかに顆粒状ないし空胞様変性がみられ,塩基性線維も出現しており,間質には線維症と顆粒球と リンパ球の軽い浸潤がみられる。

③脊髄根神経その他の末梢神経に軽度の変性がみられる処がある。視束には著変がない。④脳は全 般的に萎縮しているが(1,180g),白質にわずかに海綿状の処がみられるほか,とりたてていう ほどの変化はない。⑤脊髄の変化:後索および外側錐体路に変性があり,後索では頸髄上部でやゝ著 明であるが,変性は決して pseudosystemic でなく,前索や外側錐体路以外の側索にも起こ つている。病巣は境界が鋭明でなく,海綿状外観を呈し,髄鞘と軸索とがともに念球状に膨化してお り,脂肪顆粒細胞の出現は殆んどなく,膠症も軽度である(初期の間隙巣Lückenfeld)。脊髄の 変化はSMONの定型とはかなり趣きを異にしており,むしろSCDの初期像と考えたい。

症例11に対する考察。Sheehan症候群(一般にpanhypopituitarism)においてSCD の合併が起こりうることは成書に記載がある。本症例の場合SCDの変化がキノホルム服用によつて ひき起こされたのか,あるいは服用と無関係に出現したのかということは確定することができない。 しかし後者の場合としてもキノホルム服用後にSMON様症状が顕性化してきたことは事実である。 また本症例がSMONでないとしても,SMONにしばしばみられる緑毛舌が存在していたことは興 味深い。

Ⅲ SMONに対する全般的考察

SMON調査研究会江頭病理班長などの御努力によつて収集された五十数例のSMONおよびその 近縁疾患の脊髄を検索する機会を与えられ,なお本間,星(新大脳研),立石ら(岡大精神科)のキ ノホルム服用犬の実験成績を参考にして,私は現在次のような見解をいだいているが,これについて 大方の御批判を賜らば幸いである。

SMONの神経病変がlong tract nerveの末梢から始まる可能性は大きいとしても,それ を直接証明することはかなり困難であろう。

-56-

症	年令	神経症			キノホルム	th atk BB	視 束		脊髄			脳の老性変化		脳動脈	
例	性	状の経過	臨床診断	病理診断	服 用 日数 ・ 量	主要所見	変性	膠症	後索 変性	側索 変性	木相种 経変性	老人斑	原線維 変化	硬化症	硝子性
1	42 女	1 1m	SMON?	SMON	-(?)	肺結核症	++	++	+++	++-	+		-	-	-
2	53 女	2 y	SMON	SMON	不 明	子宮頸部癌?	++	++	+++	++-	+	±	-	±	-
3	6 2 男	1 y 1 1m	SMON	SMON	不 明	結核症	+	±	++	++-	+	++-	+	+	-
4	67 女	2 y 1 0m	SMON	SMON	1015日 1269g	(虫垂切除)	+#	+++	+++	+++	+	#		++	-++-
5	68 女	2 y 1 1m	SMON	SMON	不 明	膵壊死	+	±	#1	##	+	+++	+	±	±
6	52 女	2m	SMON	SMO N	66日 79.2 g	胃癌治癒	-	-	++	+	+	+ 2)	-	-	-
7	69 女	⁶ m	SMON	SMON+X	35日 42g	壞死性血管 炎(筋•脳)	#	+	++	+	+	##	++	+	++
8	58 女	1.5m	直腸癌+ 両下肢麻痺	SCD ¹)	約半年間 量不明	直腸切除	-	_	++	++	+	(-)**	(-)		_
9	66 男	?	胃 癌	SCD ¹)	52日 70.2g	胃癌切除	_	-	+++	+	+	()	(-)	-	±
10	59 女	4m	胃癌+ SMON	癌性神経疾患 ? SMON?	,不明	胃癌切除	-	-	++	±	+	(-)	()	+	-
11	59 女	1 y 1m	分裂病+ SMON	Sheehan + SCD	98日 116g	下垂体前葉 萎縮	-	-	++~ 散在	 + 性	±	-	-	-	-

1) SCDは必ずしも SMONを排除せず。2)脳にアミロイド血管変性あり。 💥)は検索不十分なことを示す。

-57

. .

٠. '

多数のSMONの脊髄を検索した印象を次のようにまとめられないであろうか。まず病巣の左右対 称性についていえば,後索(とくにゴル束)の病変はほご対称性であり,時として境界鮮明な変性硬 化巣が新鮮な病巣によつて限取りされている。外側錐体路の病巣には非対称性のみられることがあり 更に時として見出される前索の病巣(必ずしも前錐体路に一致しない)には非対称性が強い。また非 対称性のあるような病巣には特定の神経束の走行に添うような連続性がみられない。従つてこの種の 病巣は間隙巣ないし海綿状態と表現することが妥当であろう。初期の間隙巣は恐らく髄鞘と軸索とが ともに念珠状に膨化した像であり,この白質病変は毒力と組織(ないし個体)の抵抗力との力関係に よつて,①可逆的→消失,②膠症を伴う脂肪性崩壊→硬化巣,あるいは③軽微な膠症と強い脂肪性崩 壊→空洞形成のいずれかの路を辿るものと思われる。しかしSMONがキノホルム中毒によつて起る にせよ,そうでないにせよ,またSCDの場合にせよ,pathogenesis に多様の形式があると は考えにくい。すなわち,一方では間隙巣とか海綿状態とかよばれるものと,他方では境界鮮明な硬 化病巣ないし空洞形成とを対立的に取扱い,前者はSCDに,後者はSMONに特徴的であるとする ことは必ずしも妥当なものではないであろう。いゝうることは,SMONでは後索と外側錐体路がか なり選択的に侵されるという事実だけである。

最後に症例11を再考慮してみよう。多量のキノホルムが,脊髄や末梢神経に毒性を及ぼすことは 現在では疑問の余地がないと考えられる。そうしてそれが恐らく大多数の場合にはSMONという形 をとるのであろうが,症例11では,panhypopituitarismの存在のために定石が修飾され たというように理解してはいかがであろうか。なお修飾因子はそのほかにも色々存在するものと考え られ,その線に沿う研究が今後不可欠であろう。

IV むすび.

われわれの経験したSMONおよび近縁疾患について,SMONの病理学的診断を確立すべく努力 したが,未解決のことも多く,十分にその目的が達せられたとは思われない。本稿ではSMONの pathogenesisの解明とともに,etiologyの解明,とくにキノホルムの原因説についても 少し論及した。文献や写真は一切省略したが,小宅ほか:われわれの経験したSMONおよび近縁疾 患について(神経進歩,S46印刷中),および小宅ほか:精神分裂病様ついでSMON様症状を呈 したSheehan 症候群の一例(精神医学,13巻7号)の2論文を参照して頂ければ幸甚である。

NEUROPATHOLOGY OF SUBACUTE MYELO-OPTICO-NEUROPATHY, "SMON"

HIROTSUGU SHIRAKI MASAYA ODA

(Department of Neuropathology, Institute of Brain Research, Tokyo University Medical School; Director, Prof. H. Shiraki)

The seven autopsy cases of subacute myelo-optico-neuropathy ("SMON") at a different stages the clinico-epidemiological features of which have been summarized in Table 1 have been examined. As a consequence, the kernels of the neuropathology of "SMON" have been summarized as follows:

1. The posteior tract from the lower lumbar to the upper-most cervical cord was almost symmetrical bilaterally palored or demyelinated without exception. In both acute and protracted cases, the foci consisting of the more severely involved axons as compared with the deteriorated myelin sheaths (Figs. 4B,C, 8F,G, 9C,I, 13B) were widespread in the almost entire areas of the tracts at the lumber level and predominant in the deeper and median portions (Figs. 1D, 5A, 9H, 15F), while became pronounced in the deeper areas of both Goll's and Burdach's tracts from the thoracic to the cervical cord (Figs. 1A,B,C, 4A,D, 9D, 14G). Whereas, in the more long-standing cases inwhich the morphology of a primary demyelination became pronounced (Figs. 14B,C,E) and a regenerative process with the thin-calibered axonal structures may be suggested (Figs. 14B,D), the superficial portions of the Goll's tract were predominantly involved (Figs. 9D, 13A, 14A,B). Through all cases particularly in the chronic cases, the foci of the posterior tract were continuous and, thus, comprized a systemic degenerative or dystrophic feature (Figs. 14B,C,E). Whereas, no particular alterations have been found in the Goll's and Burdach's nuclei as well as the sensory pathways above the level of the lower-most medulla oblongata.

2. In all cases, the neuropathological and systemic characteristics of the cortico-spinal degeneration of the cord were essentially similar but, more or less, of a recent origin as compared with those of the posterior tract mentioned above and predominant in the lateral tract from the middle thoracic to the lower lumbar cord (Figs. 1D,F, 4G,H, 5A, 9H, 14G, 15A,C,F). In the acute cases or certain protracted ones, on the other hand, both lateral and anterior cortico-spinal tracts of the cervical to the thoracic cord developed, more or less, the similar involvements of a non-secondary degenerative nature (Figs. 1B, 8A, 9D,E,J), because the neurons above the level of the medulla oblongata have never been deteriorated, except for the case 7 inwhere the pyramis of the medulla oblongata was palored bilaterally (Fig. 2A).

3. In the acute cases in particular, the myelin preparation was unable to demonstrate a clear-cut disintegration of the nerve fibres, while the Bodian or H.E. preparation indicated precisely the disrupted axonal structures at a different levels of the cord (Figs. 1E, 4G, 8A,E-G). As was the same as to the Burdach's tract (Figs. 1A, 9A,C) as well as occasionally the spino-cerebellar tracts and marginal areas of the cord (Figs. 1B-D, 4D, 9D).

4. In all cases, the nerve cells in the entire grey matters of the whole lengths of the cord were never disintegrated (Figs. 4E, 9K), although an astrocytosis or gliosis in the parenchyma occurred diffusely (Figs. 4E, 9K), a retrograde change or vacuolar degeneration of the cytoplasm particularly of the lumbar anterior horn cells (Fig. 9L) were occasionally observed, and the spheroid bodies of a swollened axon terminal or its adjacent area were abundant in the starting areas of the anterior nerve rootlets from the anterior horn (Figs. 5B, 8B, 14F, 15B), and less in the lateral horn and Clarke's column (Figs. 41, 15D, E).

5. Both intravertebral posterior and anterior nerve rootlets were similarly invo predominant in the lumbar level and mostly pronounced in the cauda equina, while t impairments were presumably of a discontinuous or patchy character as compared with systemic tract degeneration of the cord mentioned above (Figs. 1G-I, 4F, 5C,D, 8C,D,H, 9 14H,I, 15G). In the protracted cases, on the other hand, a collagen fibre proliferation bec more pronounced as compared with a disintegration of the nerve fibres.

6. As far as the extravertebral peripheral nerves including the pre- and postganglionic tr of the dorsal root ganglions, and others examined were concerned, their impairments v essentially similar to those of the intravertebral nerve rootlets mentioned above (Figs. 10A,E,F, 11E,F, 15H-J). The foci inwhere a demyelination was more predominant than axc alterations were sporadically found out (Figs. 7A,B).

It is important to notice that the ganglion cells of the dorsal root ganglions at a differ levels of the cord were, more or less, disintegrated or severely involved particularly in the ac cases (Figs. 10A-D), and this was clearly contrasted to the less or negative involvements of nerve cells of the spinal cord. Both Schwann's cell- and satelite cell nuclei as well as collagen fib. on the other hand, proliferated more intensely in the protracted cases (Figs. 10A-C).

7. In the cases examined, the latter findings were similarly or more severely observed in sympathetic ganglions and tracts at a different levels of the cord (Figs. 5C, 6A-D, 10G,H), a intraperitoneal- and abdominal nerve plexi (Figs. 10I,J, 11A) as well as the vagus nerve plexus the level of the neck (Figs. 11C,D). It also is important to notice that the vagus nerve rootlets the level of the medulla oblongata were, more or less, involved in all cases (Figs. 2A,B, 7E, 11) and those impairments may have a great significance for the developmental mechanism to t widespread cerebral involvements of an acute circulatory distrubance origin presumably relating an acute pulmo-cardiac arrest and comparized one of the causes of death (Figs. 12A,B, 18E). far as carefully examined, the alterations of the Auerbach's plexi of the gastro-intestines were le or absent, however (Figs. 11G,H).

8. Not only vagus nerve rootlets but also the optic nerves were disintegrated in all cas inwhich the pathomorphological features were classified in the two; circumscribed softening of circulatory disturbance origin in the adjacent areas of the optic chiasm (Figs. 7F,G, 12C,D widespread demyelination in the almost entire lengths of the optic nerves with the comparative preserved axons and marginal areas, and well-preserved nerve cells of the lateral geniculate bod (Figs. 13C-F, 16A-F). Trigeminal nerve rootlets at the level of the pons were rarely affected (Fig 8J).

9. The conspicuous vacuolar degeneration in the cytoplasm of the olivary nerve cell together with the torpedozs and focal swellings of the axons and dendrites from the Purkinje cell in the case 4 could not be neglected because of a rare incidence of the former in other neurological disorders and similar experience by other author in certain "SMON" example (Figs. 12E-H).

In spite of the careful examinations, the perivascular cell cuffs of an inflammatory natur were less or even absent in the nervous system, and their grades were belonged to the category of symptomatic nature, although a certain infectious etiology for the development of "SMON" ha clinico-epidemiologically been speculated in certain instances (Figs. 4F, 7C,D).

10. The neuropathology of "SMON" mentioned above has been compared with those of the already known neurological disorders particularly of long tracts degeneration of spinal cord with polyneuropathy which has been summarized in Table 2. Consequently, it was concluded up to date that "SMON" could be belonged to the category of the subgroup of some endemic disease within the group of the combined degeneration of the spinal cord associated with complex nutritional deficiency or toxic interference of tissue metabolism and that the present illness may comprize, to some extent, an independent epidemio-clinico-pathological entity in the following reasons; only be seen in the Japanese as far as the Western literatures have carefully been

examined; subacute clinical course; suspicious infectious disease onset with a protracted incubation period in certain examples; negative incidence in childfood; not infrequent, longstanding antecedent illnesses or anamnesis of the surgical operations to the abdominal visceras prior to "SMON" onset; characteristic patterns of the distribution, localization and histopathological pecularities of the foci mentioned above.

11. It also was emphasized that the concurrent neuropathological lesions except for the above-mentioned essential ones could not be neglected as to the development of "SMON" in an accessory sense and summarized as follows; sclerotic or necrotic changes of the cerebral vessels (Figs. 1G, 2D, 3A,B,D, 4B, 10B, 14B,C, 17A,D) and resulted softening lesions (Figs. 3E,F, 16B,D, 17B,C); cerebellar change related to diabetes mellitus (Fig. 3C); complications presumably due to uremic process (Figs. 18A,F,G); spheroid bodies in the Goll's nucleus as a physiological aging process (Figs. 9B, 13G); Alzheimer's neurofibrillary change as a pathological aging process (Fig. 8I); neuronoma-like structures in the grey matter of the spinal cord (Fig. 3B); liver damage due to schistosoma Japonicum infection (Fig. 13H) and gastric ulcer (Fig. 13I) in the case without the antecedent surgical operation to the abdominal visceras.

12. It belongs to the future that "SMON" would possibly be more precisely understood when atypical, abortive and inapparent types of "SMON" could be materialized through a careful study on a long series of many controls from different aspects.

L

LEGENDS

- Fig. 1. (Case No. 1 in Table 1) A. Posterior tract at the uppermost cervical cord. Conspicuous spongy tissue disruption due to an axonal disruption, pronounced accumulation of the amyloid bodies, and fibro-hyalinously thickened vessel wall. X 84. B. Sixth cervical cord. Moderate palor symmetrical bilaterally in the Goll's and Burdach's tracts, predominantly in the deeper portion, while slight one in the lateral and anterior cortico-spinal tracts. X 6.0 C. Sixth thoracic cord. Similar to B, while palor becomes less conspicuous in the posterior tract 1. and more conspicuous in the lateral cortico-spinal tracts, predominantly on the left as well as in the anterior corticospinal tract on the right. Bilateral spino-cerebellar tracts are palored as well. X 7.5. D. Third lumbar cord. Slight to moderate palor symmetrical bilaterally in the posterior and lateral cortico-spinal tracts. X 7.0. E. Upper sacral cord. Not conspicuous palor in the white matter of the cord, while slight to moderate one in the cauda equina. X 11.0. F. Magnified lateral cortico-spinal tract at the twelveth thoracic cord. Swollened, severely degenerated axons still visible in the hole spaces. X 900. G. Posteior nerve rootlet in D. 4 Moderately disintegrated myelin sheaths and hyalinously-thickened vessel wall (arrow). X 460. H. Cauda equina. More or less, disintegrated myelion sheaths and remainders with a swelling, vacuolation, fragmentation and tortuosity. X 84. I. Highly magnified area indicated by arrows in H. Myelin sheaths still visible marginally around a vacuolar formation of a swollened axonal disruption. X 513. (A & F; H.E. B-E & G-I; Luxol fast blue with thionine.)
- Fig. 2. (Case No. 1 in Table 1) A. Mid-medulla oblongata. Slightly palored bilateral cortico-spinal tracts. X 3.5. B. Magnified vagus nerve rootlet indicated by arrows in A. Patchy demyelinated foci. X 86. C. Ischiadic nerve. More or less, disintegrated nerve fibres in each bundle. X 90. D. Conspicuously hyalinously-thickened vessel wall with the narrowed lumina indicated by arrow in C. X 513. (A & B; Luxol fast blue with thionine. C & D; H.E.)
- Fig. 3. (Case No. 1 in Table 1) A. Magnified area around the posterior median fissure in Fig. 1D. Conspicuously fibro-hyalinously thickened, tortured vessel wall and its branches. Amyloid body accumulation in the parenchyma. X 100. B. Magnified grey matter of the twelveth

thoracic cord. Neuronoma-like structure closely adjacent to the fibro-hyalinously thickened vessel walls (arrows). X 460. C. Vermis of the cerebellar cortex. Status bullosus of the granular layer. X 86. D. Typical atherosclerosis in the middle-calibred artery of the basal cisterna. Crosses indicate the narrowed lumina. X 31. E. Frontal-cut left hemisphere through the mamillary body (MB). Sharply-defined, cystic cavitation in the medio-ventral part of the putamen (Pt) and ventral part of the pallidum (arrows). X 1.0. F. Magnified deteriorated pallidum in E. Vascular sclerosis, scar formation and a number of the spheroid bodies (arrows). X 110. (A-D & F; H.E. E; Luxol fast blue with thionine.)

- Fig. 4. (Case No. 2 in Table 1) A. Second cervical cord. slight to moderate palor symmetrical bilaterally in the posterior tract, predominantly in the deeper portion. X 5.7. B. Magnified Burdach's tract indicated by arrows in A. More or less, disintegrated myelin sheaths, while still remaining ones marginally at the vacuolarly disrupted, swollened axons. Thickened vessel wall (arrow). X 455. C. Same area as in B. Dissemination of the conspicuously swollened, vacuolated or severely degenerated axons. X 500. D. Fourth cervical cord. Similar to A, while less conspicuous. Minimal palor in the bilateral dorsal spino-cerebellar tracts. X 5.7. E. Magnified anterior horn in D. Well-preserved nerve cells and moderate gliosis in the parenchyma. X 470. F. Magnified anterior nerve rootlet in D. Swollened, degenerated axons, and darkly-stained lymphocytic infiltration inbetween and marginally. X 900. G. Eleventh thoracic cord. Minimal to slight palor in the almost entire white matters. X 5.7. H. Highly magnified lateral cortico-spinal tract in G. Dissemination of the conspicuously swollened, vacuolated and severely degenerated axons. X 440. I. Clarke's nucleus in G. Aggregated spheroid bodies of a homogeneously argyrophilic nature (arrows). X 475. (A, B, D & G; Luxol fast blue with thionine. C, H & I; Bodian. E; Holzer. F; H.E.)
- Fig. 5. (Case No. 2 in Table 1) A. Fifth lumbar cord. Moderate palor in the entire areas of the posterior tracts and less in the bilateral lateral cortico-spinal tracts. X 5.7. B. Magnified starting area of the anterior nerve rootlets from the anterior horn. Swollened, tortured axons and faintly argyrophilic spheroid bodies (arrows). X 460. C. Slight palor in the entire areas of the cauda equina. Two sympathetic ganglions are visible. SC; caudalmost sacral and coccygeal cords. X 1.6. D. Magnified cauda equina in C. Conspicuous focal swelling, fragmentation, vacuolation and tortuosity of the axons. Arrows indicate the fragmented single axon. Schwann's cell nuclei and faintly argyrophilic collagen fibres proliferate inbetween. X 440. (A & C; Luxol fast blue with thionine. B & D; Bodian.)
- Fig. 6. (Case No. 2 in Table 1) A. Magnified sympathetic ganglion indicated by arrow in Fig. 5C. A fair number of the ganglion cells are swollen, vacuolated and phagocyted by the satelite cells, while others are, more or less, degenerated and their perineuronal spaces are dilated. Well-preserved axons inbetween, however. X 105. B. Magnified area in A. Fragmented, swollened axonal structures at the place of the disintegrated ganglion cell (arrows). X 440. C. Same sympathetic ganglion as in A. Intensely proliferated collagen fibres between the, more or less, degenerated ganglion cells. X 86. D. Magnified ganglionic tract indicated by arrow with cross in Fig. 5C. Moderate to severe demyelination with an erythrocytic migration (arrows). X 105. (A & B; Bodian. C; Holzer. D; Luxol fast blue with thionine.)
- Fig. 7. (Case No. 2 in Table 1) A. Brachial nerve plexus. Focal or discontinuous demyelination in each bundle. X 82. B. Magnified bundle indicated by arrows in A. Well-preserved axons, however. X 115. C. Coronally-cut brachial nerve plexus (Br). Inflammatory cell infiltrations in a slight degree perivascularly and periadventitially in the interstitial tissue. X 86. D. Tegmentum of the mid-medulla oblongata. Moderate perivenous cell cuffs of a lymphocytic nature. X 120. E. Vagus nerve rootlets at the mid-medulla oblongata. Focal or discontinuous demyelination in each rootlet. X 96. F. Optic chiasm (OC). Well-defined demyelinated focus

with a cystic cavitation (*arrow*) in the optic tract (OT). ON; optic nerve. X 3.5. G. Magnified central portion of the optic nerve (ON) in F. Infiltration of the homogeneously eosinophilic plasmic fluids. X 120. (A & D-F; Luxol fast blue with thionine. B; Bodian. C & G; H.E.)

- Fig. 8. (Case No. 3 in Table 1) A. Fifth cervical cord. Minimal to slight palor symmetrical bilaterally in the posterior, and lateral and anterior cortico-spinal tracts, X 7.2, B. Anterior horn in A. Different-sized and -shaded, multiple spheroid bodies. X 140. C. Anterior nerve rootlets in A. Moderately disintegrated nerve fibres, X 120, D. Magnified posterior nerve rootlet in A. Focal swelling and vacuolation of the axons (arrows). X 950. E. Fourth lumbar cord. Minimal palor symmeterical bilaterally in the posterior and lateral cortico-spinal tracts. slightly predominant in the Goll's tract. X 7.8. F. Magnified Goll's tract in E. Moderately disintegrated myelin sheaths and remainders with a conspicuous swelling or vacuolation of the axonal structures. X 476. G. Same area as in F. More severely disrupted axons as compared with that of the myelin sheaths in F. X 490. H. Posterior nerve rootlet in E. Moderately disintegrated myelin sheaths. X 100. I. Magnified occulomotor nucleus. ÷ Conspicuously swollened cytoplasm of one nerve cell with the eccentric nucleus, eosinophilic finely network and a less number of the tiny eosinophilic granules (arrows). Ē. Compare with the adjacent nerve cell (arrow with cross)! X 570. J. Trigeminal nerve rootlet 6.0 at the level of the pons. Edematously disrupted fibres with a focal swelling of a deeply 1 hematoxophilic nature. X 140. (A & F; Luxol fast blue with thionine. B,D & G; Bodian. C, I & J; H.E. E & H; Woelcke myelin.) . 1
- Fig. 9. (Case No. 4 in Table 1) A. Most caudal part of the medulla oblongata. Slight palor symmetrical bilaterally in the Goll's tract, while minimal one in the Burdach's tract, GN: Goll's nucleus. X 5.8. B. Magnified Goll's nucleus in A. Faintly homogeneously eosinophilic spheroid body (arrow) and adjacent nerve cell (arrow with cross). X 490. C. Magnified Burdach's tract in A. Fair number of the vacuolarly disrupted, conspicuously swollened axons. X 490. D. Third cervical cord. Moderate palor symmetrical bilaterally in the superficial part of the Goll's tract, while slight or moderate one in the Burdach's tract. Minimal palor in the bilateral lateral tracts and marginal areas. X 5.8. E. Magnified lateral cortico-spinal tract in D. Conspicuously swollened, vacuolarly disrupted axons. X 600. F. Posterior nerve rootlets in D. Moderately disintegrated axons and darkly-stained, swollened remainders. X 133. G. Magnified area in F. Deeply hematoxopholic, swollened axonal structures. X 1300. H. Second lumbar cord. Slight to moderate palor predominantly in the bilateral posterior and lateral cortico-spinal tracts. X 5.8. I. Magnified Goll's tract in H. More conspicuous axonal disintegration as compared with that in C. Fair number of the vacuolarly disrupted, conspicuously swollened axonal remainders. X 476. J. Magnified lateral cortico-spinal tract in **H**. Conspicuously swollened axons laden with the faintly argyrophilic, tiny granules. X 530. K. Anterior horn of the first lumbar cord. Well-preserved nerve cells and proliferated astrocytic nuclei in the parenchyma. X 86. L. Coalescent, multiple vacuoles in the cytoplasm of the nerve cell of the anterior horn in H. X 440. (A, D, H & L; Luxol fast blue with thionine. B, E-G & K; H.E. C, I & J; Bodian.)
- Fig. 10. (Case No. 4 in Table 1) A. Dorsal spinal ganglion (SG) and tracts (arrows) to the sixth thoracic cord. X 6.7. B. Magnified spinal ganglion in A. More or less, degenerated ganglion cells with a dilated perineuronal space, vacuolarly disrupted cytoplasm and neuronophagia, and comparatively preserved myelin sheaths inbetween. Fibrously thickened vessel wall (arrows). X 89. C. Magnified spinal ganglion in A. Severely damaged ganglion cells with a neuronophagia. X 440. D. Swollened, tortured and fragmented axonal structures at the place of the disintegrated ganglion cell. Arrow indicates the adjacent intact neuron. X 476. E. Magnified tract in A (arrow). Well-preserved axons with a slight tortuosity. X 137. F. Magnified tract in A. Disintegrated axons and remainders with a swelling, fragmentation and

tortuosity. X 460. G. Sympathetic ganglion. Conspicuously proliferated Schwann's and satelite cell nuclei. Comparatively preserved, but, more or less, degenerated ganglion cells. X 86. H. Magnified sympathetic tract to G. Conspicuously proliferated collagen fibres between the preserved axons. X 1130. I. Intraperitoneal ganglions (*arrows*) and tracts. L; lymphnodes. X 6.5. J. Magnified ganglion in I (*arrow*). Conspicuously proliferated collagen fibres with a neuronophagia. X 100. (A & B; Luxol fast blue with thionine. C, G & I; H.E. D-F; Bodian. H & J; Azan.)

- Fig. 11 (Case No. 4 in Table 1) A. Abdominal nerve plexus. Pronounced proliferation of the Schwann's cell nuclei in the tracts. Crosses indicate the wall of the abdominal aorta. X 82. B. Moderate demyelination of the vagus nerve rootlet at the mid-medulla oblongata. X 96. C. Vagus nerve ganglion (VC) and tracts (arrows) at the level of the neck. Crosses indicate the lumina of the adjacent artery. X 5.0. D. Magnified vagus nerve ganglion in C. Conspicuously proliferated Schwann's and satelite cell nuclei, and comparatively preserved, degenerated ganglion cells. X 110. E. Femoral nerve. Preserved axons with a tortuosity. X 128. F. Brachial nerve. Preserved nerve fibres and conspicuously proliferated collagen fibres inbetween. X 570. G. Ileum. Preserved nerve cells and proliferated Schwann's cell nuclei in the Auerbach's plexus. X 97. H. Magnified Auerbach's plexus in the duodenal portion of the stomach. Preserved nerve cells (arrows) and axons, while, more or less, proliferated Schwann's cell nuclei. X 920. (A, C, D & G; H.E. B; Luxol fast blue with thionine. E & H; Bodian. F; van Gieson-elastica.)
- Fig. 12. (Case No. 4 in Table 1) A. Cuneiform cortex. Ischemic shrunkened nerve cells, and dilated perineuronal and periadventitial spaces in all layers. X 120. B. Cuneiform white matter. Acute swelling of all oligodendrogliae and finely sieve-like tissue disruption. X 440. C. Optic chiasm (OC). Well-defined circumscribed softening focus in the unilateral optic nerve (ON) (arrows). X 3.8. D. Magnified optic chiasm in C. Deeply argyrophilic spheroid body connected with the mother axon (arrow). X 1270. E. Olivary nucleus of the mid-medulla oblongata. Multiple nerve cells with the single or coalescent multiple vacuoles in the cytoplasm, and proliferation of the enlarged astrocytic nuclei in the parenchyma. X 120. F. Magnified nerve cell with the coalescent multiple vacuoles in the cytoplasm in E. X 1000. G. Purkinje cell layer of the cerebellum. Typical torpedoz (arrow) to the degenerated Purkinje cell (arrow with cross). X 950. H. Cerebellar cortex. Two closely adjacent, different-structured spheroid bodies to the apical dendrites of the Purkinje cell (arrows). X 530. (A, B & E; H.E. C; Luxol fast blue with thionine. D & F-H; Bodian.)
- Fig. 13 (Case No. 5 in Table 1) A. Caudal-most medulla oblongata at the pyramidal cross. Symmetrical demyelination in the bilateral posterior tracts, predominantly in the Goll's tract and less conspicuously in the Burdach's tract. X 5.2. B. Magnified Goll's tract in the first lumbar cord. Severely deteriorated axons with the fragmented, tortured, intensely argyrophilic remainders. X 476. C. Optic nerve. Demyelination, more or less, occurs in the entire cross section, while is less conspicuous at the marginal areas. X 15.0 D. Magnified central portion in C. Completely disintegrated axons with a cystic cavitation. X 133. E. Magnified marginal area in C. Comparatively preserved axons. X 133. F. Frontal-cut diencephalon through the mamillary body (MB). Completely demyelinated entire lengths of the optic tract (arrows). Pt; putamen. X 1.8. G. Goll's nucleus. Dystrophic spheroid body with the homogeneously eosinophilic disc-like structure (D). X 1300. H. Liver. Aggregated ova of schistosoma Japonicum in the capsule. Fatty degeneration of the parenchymal cells. X 86. I. Scar formation in the different layers of the gastric wall indicating an ulcer formation. X 86. (A, C & F; Luxol fast blue with thionine. B, D & E; Bodian. G-I; H.E.)

- Fig. 14. (Case No. 7 in Table 1) A. Fourth cervical cord. Pronounced demyelination restricted to the superficial part of the bilateral Goll's tracts. X 4.0. B. Longitudinally-cut fifth to the sixth cervical cord through the posterior tract. Continuous demyelination predominantly in the Goll's tract and less or absent in the Burdach's tract (crosses). Conspicuously tortured myelin sheaths are fairly abundant in the demyelinated Goll's tract. Arrows indicate the thickened vessel wall in the posterior median fissure. X 100. C. Almost same area as in B. Well-preserved axons in the demyelinated Goll's tract in B, however. Arrows indicate the thickened, tortured vessel wall in the posterior median fissure. X 100. D. Magnified demyelinated Goll's tract in A. Extremely thin-calibered fibres presumably of a regenerated origin with the darkly-stained rod cells inbetween develop a conspicuous tortuosity. Arrow indicates an activated astrocytic nucleus. X 900. E. Almost same area as in C. Fat granule cells in the perivascular spaces and parenchyma of the demyelinated Goll's tract. Arrows indicate an abundant accumulation of the fat granule cells in the dilated perivenous space of the posterior median fissure. X 84. F. Magnified anterior horn in A. Different-sized and -argyrophilic, multiple spheroid bodies. X 930. G. Eleventh thoracic cord. Demyelination symmetrical bilaterally in the Goll's and lateral cortico-spinal tracts, and less conspicuous in the marginal area of the Burdach's tract. X 5.0. H. Magnified nerve rootlets indicated by arrow in G. Axons are still preserved, but a great majority of them are severely degenerated. X 120. I. Magnified area in H. Conspicuous and irregular swelling, fragmentation, and foamy or vacuolar degeneration of the axons. X 900. (A, B & G; Woelcke myelin. C, F, H & I; Bodian. D; Luxol fast blue with H.E. E; Sudan III with H.E.)
- Fig. 15. (Case No. 7 in Table 1) A. Longitudinally-cut middle thoracic cord. Continuous demyelination in the Goll's tract (arrows), and more pronounced one in the bilateral lateral cortico-spinal tracts (crosses), X 6.2. B. Magnified anterior horn of the fourth thoracic cord. Single large spheroid body with a central cavitation (arrows) closely attached to the pyramidal cell. X 1150. C. Magnified lateral cortico-spinal tract of the fourth thoracic cord. Single large, intensely argyrophilic spheroid body (arrow), disintegrated axons, mobilization of the foamy cells and activated astrocytes. X 530. D. Clarke's nucleus of the twelveth thoracic cord. Well-preserved nerve cells and a less number of the tiny spheroid bodies (arrows). X 130. E. Highly magnified spheroid bodies of the faintly argyrophilic central part and deeply argyrophilic capsular structure indicated by arrows in D. X 900. F. Second lumbar cord. Pronounced demyelination symmetrical bilaterally in the lateral cortico-spinal tract, and less conspicuous one in the posterior tracts. X 3.9. G. Upper sacral cord and cauda equina. Disintegration of the nerve fibres of the latter in a different degrees. X 6.0. H. Brachial nerve plexus. Certain of the nerve fibre bundles are, more or less, demyelinated, while myelin sheaths of others are well-preserved. Crosses indicate the lumina of the adjacent artery. X 3.7. I. Magnified bundle indicated by arrow in H. Slightly disintegrated myelin sheaths. X 130, J. Highly magnified area in I. A majority of the axons are swollen and deeply argyrophilic, while others develop a foamy appearance. X 530. (A & F; Woelcke myelin. B-E & J; Bodian, G-I; Luxol fast blue with H.E.)
- Fig. 16. (Case No. 7 in Table 1) A. Optic nerve. Central part is severely demyelinated, while no fat granule cells are visible, glial nuclei are abundant, and septal rigions become thickened. Marginal fibre bundles are well-preserved. X 86. B. Frontal-cut diencephalon through the colmuna fornicis (CF). Completely demyelinated central part of the optic tract (arrow with cross). Unsharply-defined deteriorated focus in the ventral part of the putamen (Pt) and external segment of the globus pallidus (GP) (arrows). X 2.2. C. Magnified central part of the optic tract in B. Hypertrophic astrocytes, foamy cells and, more less, still-preserved axons. X 460. D. Frontal-cut diencephalon through the red nucleus (RN). Demyelination in the caudal-most part of the optic tract (arrow). Deteriorated foci in the dorsal part of the lateral thalamic nucleus. Pt; putamen. X 1.5. E. Magnified area indicated by arrow in D. Preserved

nerve cells of the lateral geniculate body (LGB), while demyelination in the adjacent optic tract, still predominantly in the central part (*crosses*). X 86. F. Magnified area in E. Eosinophilic spheroid body in the optic tract (*arrow*) and a nerve cell of the lateral geniculate body (*arrow with cross*). X 490. (A; Sudan III with H.E. B, D & E; Luxol fast blue with H.E. C; Bodian. F; H.E.)

- Fig. 17. (Case No. 7 in Table 1) A. Conspicuously fibro-hyalinously thickened vessel wall adjacent to the deteriorated focus of the putamen in Fig. 16B. X 130. B. Deteriorated focus of the globus pallidus in Fig. 16B (arrow). Fair number of the spheroid bodies and astrocytes laden with the hemosiderin pigments as well as the sharply-defined cystic cavity containing a large number of the gitter cells laden with the hemosiderin pigments. X 110. C. Magnified area in B. Spheroid bodies laden with the argyrophilic tiny granules (arrows) and hemosiderin pigments phagocyted by the cytoplasmic processes of the astrocyte (arrow with cross). X 510. D. Magnified blood vessel indicated by arrow with cross in Fig. 16D. Conspicuous infiltration of the fibrinoid substances and erythrocytes in the subintimal layer the nuclei of which are increased in number and lead to a narrowing of the luminae (arrows). Periadventitial migration of the erythrocytes and accumulation of the gitter cells laden with the hemosiderin blue with the H.E. C; Bodian. D; H.E.)
- Fig. 18. (Case No. 7 in Table 1) A. Basis of the mid-pons. Cortico-spinal tract. Exceedingly multiple spheroid bodies accompanied by a demyelination and marginal coarse spongy tissue disruption around the central vessel (arrow). X 89. B. Magnified tiny focus in the cortico-spinal tract. Aggregated spheroid bodies closely related to the precapillary (arrow). X 900. C. Nerve fibre bundle of the lower leg. Sudanophilic fatty infiltration in one nerve fibre. X 440. D. Occulomotor nerve fibres. Sudanophilic, coarse fat droplets (arrows) between the nerve fibres which are infiltrated by a less number of the tiny fat granules. X 450. E. Parietal cortex. Darkly shrunkened nerve cells, and dilated periadventitial and perineuronal spaces in all layers. X 110. F. Magnified third layer of the temporal cortex. Degenerated nerve cells and slightly activated rod cells (arrows). X 525. G. Upper layers of the temporal cortex. Nerve cell disintegration, vascular prominence and sieve-like spongy tissue disruption. X 89. (A & B; Luxol fast blue with H.E. C & D; Sudan III with H.E. E & G; H.E. F; Thionine.)

TABLE 1

MAIN CLINICO-EPIDEMIOLOGIC FEATURES OF SUBACUTE MYELO-OPTICO-NEUROPATHY, "SMON" (Department of Neuropathology, Institute of Brain Research, Tokyo University Medical School; September 2, 1969; M. Male; F. Female)

Case Number (Rospital)	Age dt Sex	Previous Illness (Duration)	Operation (Incubation to "SMON" Onset)	Total Duration of Illness	Main Clinical Course (->: Progression)
1 (PN*)	70M	Diabetes mellitus, hypertension, arteriosclerosis (8 years)	Gastric carcinoma (18 months)	18 days	Epigastric pain \rightarrow 4 days later, constipation \rightarrow Impaired vision, flaccid paraplegia \rightarrow Ascended to upper limbs \rightarrow Total blindness, urinary retention \rightarrow Somnolent, dysarthria, <u>distal-dominant hype-</u> sthesia & dysesthesia below $L_1 \rightarrow$ Akinetic state \rightarrow Semicoma
2 (PT**)	76F	Hypertension (26 years)	Colon polypo- sis→ Perito- nitis, hepat- itis, pancyt- penia (10 months)	1 month	Abdominal pain, diarrhea, fatigability, palpita- tion, dyspnea > 13 days later, <u>blurred vision</u> > <u>Weakness of lower limbs</u> , hyporeflexia >> Weakness & areflexia of upper limbs, <u>distal-dominant hypes-</u> <u>thesias of lower limbs</u> >> Somnolent, r-Babinski >> Expired of intestinal bleeding & bronchial athelec- tasis
(P3*)	56M	Nausea, vomiting, high fever & acute pyelitis (2 or 3 weeks)	None	1 month	<u>Watery diarrhea for 3 days</u> "Shibire" feeling below <u>knee</u> , lumbago \rightarrow <u>Flaccid paraplegia</u> \rightarrow Distal-dominant hypesthesia & hyalgesia below L ₁ , hyperalgesia of D ₁₂ , hyperreflexia of knee \rightarrow <u>Empaired</u> sensations below D ₇ , dysesthesia of femoral nerve, abasia \rightarrow Complete paraplegia, impaired sensations below D ₆ , weakness of upper limbs, areflexia \rightarrow <u>Empaired vision</u> \rightarrow Expired of meteorism, urinary retention & shoch syndrome
4 (PO*)	26 F	None	None	3 months & 2 weeks	Pain of lower abdomen, pressure pain, lumbago→ Nausea→ Vomiting→ Full feeling of abdomen→ Pain of thigh & shoulder→ <u>Impaired gait</u> →Asta- sia, abasia, hypesthesias & paresthesia of lower limb, hypesthesia of finger tips → "Shibire" feeling of lower limbs, flaccid tetraplegia, hyper- reflexia, pathologic reflexes→ <u>Blurred vision</u> , <u>constipation</u> → Impaired vision→ <u>Dizziness</u> → <u>Dysp- hagia</u> , hyporeflexia of Achilles, impaired deep sen- sation→ Almost blind, urinary retention→ Dysphagia, dysarthria, atrophic lower limbs→ Expired of res- piratory paralysis
5 (IN**)	60M	Dermatomyositis (10 years), gast- ric ulcer-like syndrome, myalgia of upper limbs, weakness & atrophy of proximal upper limbs, byporeflexia, pressure pain	None	l year & 8 months	Blurred vision, "shibire" feeling & pain of lower limbs, slight hepatomegaly-Slight jaundice >1 year later, impaired vision >"Shibire" feeling of foot tips, ascended to knee, <u>weakness of lower</u> <u>limbs</u> >Progressed hepatomegaly, optic atrophy > <u>Diarrhea</u> , paresthesia below manilary line > Hypes- thesia & paresthesia below knee & finger tips > <u>Impaired auditory acuity</u> > Diarrhea, sopor > Hallu- cination, desorientation >Coma, rigidity of upper limbs
(PC+)	57 F	None	Cervical uterus carcinoma (5 years & 5 months)	2 years	Abdominal pain -> Impaired gait -> Complete para- plegia, <u>hypesthesia below L1</u> , transverse myelytic syndrome -> <u>Impaired vision</u> , areflexia -> Complete blindness -> Recovery from impaired micturition -> Optic atrophy -> Stational impairments above-men- tioned
7 (PK")	37F	Schizophrenia (17 years), protract- ed nephritis (7 years), long- standing lung tuberculosis with chemotherapy	Mesentrium cyst of inte- stine (2 weeks)	2 years & 9 months	Diarrhea for 1 month→"Shibire" feeling of lower limbs→ Impaired gait → Impaired vision → Abasia, weakness of upper limbs, "shibire" feeling of finge: tips→Hyper- & pathologic reflexes, negative Achi- lies jerk, distal-dominant hypesthesias & dysesthe- sis below C4, impaired deep sensation, urinary re- tention, optic atrophy→Fluctuations of above- mentioned impairments → Uremia & hypoplastic anemia → Expired of uremia

PN*; Department of Psychiatry, Nagoya University PT**; Department of Pathology, Toranomon Hospital PC°; Department of Pathology, Ohme City Hospital IN°; Department of Internal Medicine, Nagoya University PC'; Department of Pathology, Kennedai Hospital

	Disease Entities	Main Clinical Features
I,	"Subacute Combined Degeneration of Spinal Cord Associated with Vitamin B ₁₂ Deficiency (Perinicious Anemia)"	Perinicious anemia, spastic paraplegia, sensory loss particularly in lower limbs, ataxia, Rombergism, rarely optic atrophy, confusion, lethargy, subacute course
II.	"Combined Degeneration of Spinal Cord Associated with Com Deficiency or Toxic Interference of Tissue Metabolisms"	plex Nutritional
	 Neuromyelopathy due to chronic & severe gastrointe (probably due to disabsorption of vitamins includi 	stinal disorders ng vitamin B ₁₂ , & proteins)
	i. Sprue, Coeliac disease	Chronic & severe steatrrhoea, achylia, achlorhydria, dehydration, occasional macrocytic anemia, peripheral neuropathy, ataxia, spastic paresis
	ii. Pellagra	Pellagrous symptoms of skin & gastrointestine, anemia, achlorhydria, polyneuritis, spastic paresis, ataxia, tremor, visual disturbance, deafness, confusion, convulsion, dementia
	2. Neuromyelopathy associated with malignancy	
	 Neuromyelopathy associated with chronic meta- bolic diseases (diabetes mellitus, nephritis, Simmonds, Addison, etc.) 	Non-specific neural & spinal symptoms & signs
	4. Some endemic diseases	
	 Neuromyelopathy of prisoners of war, (probably due to complex vitamin deficiency) 	Polyneuritis, burning feet, allied to acrodynia, retrobulba neuritis, spinal ataxia, spastic paresis, negative anemia
	ii, Jamaican neuropathy (due to syphilis or vitamin deficiency)	Spastic paraplegia, sensory ataxia, optic atrophy, deafness
à	iii. Nigerian ataxic neuropathy (due to cyanide intoxication)	Weakness of lower limbs, ataxic gait, sensory loss, visual impairment, Rombergism, deafness, tinnitus, mucocutaneous symptoms of ariboflavinosis, poor class
f	iv. Lathyrism (Lathyrus sativus intoxication)	Pain & paresthesia of lower limbs, spastic paraplegia, incontinence, impotence, muscular atrophy, acute or subacute onset
	v. Ergotism (Ergot intoxication)	
	VI. SUBACUTE MYELO-OPTICO-NEUROPATHY, "SMON"	
III,	"Tabes Dorsalis"	Spinal ataxia, sensory disturbances, optic atrophy, positive reaction to treponema

MAIN CLINICO-NEUROPATHOLOGIC FEATURES OF DEGENERATIONS OF LONG TRACTS OF SPINAL CORD WITH POLYNEUROPATHY

(Department of Neuropathology, Institute of Brain Research, Tokyo University Medical School, September 30, 1969; ", Same as mentioned-above; -, No description)

		Main Neuropathologic Features	
Degeneration of Long Tracts of Spinal Cord	Degeneration of Posterior Root Ganglia	Degeneration of Nerve Roots & Peripheral Nerves	Optic Nerve Atrophy
Posterior & lateral tracts, slightly in ventral tract; focal & diffuse spongy state, & Wallerian degeneration; not always symmetrical & systemic	Not described precisely	Mild or moderate, compared with spinal cord lesions	Occasionally involved

Posterior > lateral tracts; diffuse & mild	-	Comparatively severe & common, compared with spinal cord lesions	-
	6		-
	Severely involved		-
	-		-

Neuropathologically not examined but presumably, more or less, involved in similar way

Posterior & lateral tracts	-	Involved to lesser	-
Neuropathological.	ty not examined but pre	sunably, more or less, involved in	Similar way
Lateral > posterior tracts		-	-
Posterior tract	-	-	~
Posterior tract degeneration initiating at Flechsig's middle root zone or entering portion of posterior roots into posterior column	Involved	Involved, peri- & endoneuritis or arachnoiditis	Demyelination due to leptomeningi- tis & arachnoidi- tis

		-	•	
Mi	SCe	11a	neo	11.9
	200			

Demyelinated foci in cerebral white matter, neuronal changes of Clark's column & cerebral cortex, fibrotic changes of capillaries & small arteries, hemorrhages

Comparatively widespread deterioration of nerve cells of brain (Purkinje- & granule cells of cerebellum, Beetz' cells, etc.) & spinal cord (anterior horn cells, etc.), patchy demyelination in cerebellar white matter

Central chromatolysis or "retrograde change" of nerve cells

Active meningovascular reaction of florid adhesive arachnoiditis





-72 -

























