

SMON対照例に於ける脊髓末梢神経病変について

太田邦夫, 長嶋和郎 (東大病理学教室)

I はじめに

東大病理学教室に於て1969年10月より1970年9月まで, 採取不能であつたものを除き, 全解剖例273例より脊髓187例を検索した。これらの症例から脳脊髓にprimaryの病変のあるものや, 又secondaryに脊髓に種々の侵襲を来たしたものを除外し, 残り145例を対象として, 主としてSMONで認められる諸病変と対比した。症例のほとんど全て東大附属病院の剖検例であるので, 対照例と言つても各々基礎疾患を持ち, 種々の薬剤, 手術, 放射線等の治療を受けている。従つて, このような現在の環境の中で, 現在の医療を受けた患者の現時点に於ける脊髓対照例として把握する必要がある。

各々の症例の脊髓に或る変化が認められた場合, それは常に個々の症例の全身の詳細な解剖所見に照らして考察し, さらにその脊髓病変に関連し得ると考えられる影響を探索して, 十分に病像形成を吟味してはじめてそれが対照となり得るのである。現在まだその探索は全症例に於て十分に極めておらず, 今回は種々の病変を統計的に総括する事を控え, 病変のみられた症例の基礎疾患とその背景を記載し, 個々の症例の中で認められたSMON類似の病変という形で報告する。

II 材料と検索方法

材料は病理学教室で全身解剖を行つた例より採取した。脊髓は上頸部より後根神経節を付けたまま馬尾まで取り, さらに末梢神経(主に坐骨神経と大腿神経, 場合によつては下肢末端の腓腹神経)まで取つた。取り出した後, 板に固定し, 後面より硬膜を開き, 6倍~10倍ホルマリンに固定した。固定後, 原則として頸部膨大部(C₆~₇, 胸部(Th₄ 又はTh₁₀), 腰部膨大部(L₂~₃), 馬尾, 坐骨神経, 腰部後根神経節の6個を取り, 症例によつてはさらに追加した。標本は主として通常パラフィン包埋でH.E., K.B.染色を行い, 必要に応じてHolzer, Bodian, azanを, 又凍結切片にてSudan III, Wölkeの各染色を行つた。187例の年齢別, 又基礎疾患別の分布は表1, 2の通りである。

表 1

Age	Cases
0~9	7
10~19	10
20~29	14
30~39	23
40~49	31
50~59	29
60~69	52
70~	21
Total	187

表 2

Malignant disease	91
Disease of nervous system	32
Cardiovascular disease	21
Hepatic disease	15
Renal disease	15
Pulmonary disease	3
Others	11
Total	187

年齢では60才台が最も多いが、比較的若年者から高齢者まで広く集める事が出来た。基礎疾患としては主要病変を主体にした診断名により区別したものであり、悪性腫瘍には癌(白血病,肉腫を含む)の他メラノーマ,悪性リンパ腫,Kaposi's sarcoma 等が含まれている。又癌の術後ないし、術後合併症等で死亡した例も悪性腫瘍の中に入れてある。Cardiovascular diseaseの多くは心筋硬塞,心弁膜症,大動脈瘤等である。Hepatic diseaseの多くはliver cirrhosis(肝臓癌と合併したものも含めると15例)であるが、肝癌を伴うものは悪性腫瘍に含めてある。Renal diseaseの多くは慢性糸球体腎炎で尿毒症で死に到ったものが多い。その他の中にはSLE(3例),Behçet病(2例)の他再生不良性貧血,蛋白喪失性腸症,糖尿病(他の主要疾患に伴う糖尿病は皆除外)等である。

III 結果及び考按

1. 脊髄後索の病変

SMONの病理学的基本像の最も特徴ある所見は脊髄後索(ことにGoll束)の髄鞘及び軸索の崩壊像である。対照例から脊髄後索に病変の認められる例をHE,KB標本で選び出し、さらにこの変化が他の要因(悪性腫瘍の転移,循環障害,手術,麻痺,放射線,spondylosisによる圧迫等)でない事を厳密に調べ、いわゆる原因不明の病変として把握されるものを表3に示した。

臨床的にとらえ得た神経症状の有無及びキノホルム剤の服用(東大病院入院中),後索病変の程度(脱髄),病変部でのグリア線維化(Holzer)と脂肪陽性顆粒(Sudan III)の有無さらに病変が腰髄で側索にも認められるもの(Combined)を表に記した。

a) 悪性腫瘍にみられたものが6例あり、うち3例が肺癌(全体で肺癌は15例)であり、他はKaposi's sarcoma,腎癌,S状結腸癌の各1例ずつでありた。胃癌(14例)には認められな

表 3

No. TP.	Age Sex	Primary Disease	Clinical Symptoms	Chinoform	Degree of Golts lesion	Holzer	Sudan III	Combined
26006	65♂	Pulmonary Cancer	-	-	+	+	-	-
26031	62♂	//	-	-	+	+	-	+
26166	58♂	//	-	-	+	+	-	-
26073	63♂	Renal Cancer	-	-	+	+	-	-
26131	60♂	Kaposi's sarcoma	-	-	+	+	-	-
26172	62♂	Sigmoid Colon Cancer	+	-	+	-	+	-
26156	41♀	Chronic glomerulonephritis	-	-	+	+	-	-
26155	77♀	Arteriosclerotic Contracted kidney	-	-	+	-	+	-
26056	80♂	Cholelithiasis & Hepatitis	-	-	+	+	-	-
26139	40♂	Cholangiolitic liver cirrhosis	+	+	+	+	-	-
26200	69♀	Liver cirrhosis & ALS	-	-	+	+	-	-
26029	13♂	Protein-losing enteropathy	+	+	+	+	-	-
26122	49♀	SLE	+	-	+	+	-	-
25453	39♀	//	+	-	+	+	+	+

かつた。3例の肺癌の組織像は2例がsmall cell anaplastic carcinoma, いわゆる oat-cell cancer で, 1例はepidermoid carcinoma であつた。この3例とも頸髄でGoll束にmyelinのpallorがあり(写真1a, 2a), それに一致してHolzerでfibrous gliosis(写真2b)が認められた。しかしその部の軸索をみると, 粗に配列しているが比較的良く保たれており(写真1b), 又Sudan III陽性顆粒の出現はみられなかつた。このような肺癌に認められたと同じ病像を呈したものは, 腎癌, Kaposi's sarcoma, 慢性糸球体腎炎, 老人のcholelithiasis & hepatitis, 及びSLEの1例で認められ, いずれも後索の病変は軽度であつた。

b) Goll束の脱髄にSudan III陽性顆粒の出現を伴つたものが2例認められた(写真3)。1例はS状結腸癌で, 他は細動脈硬化性萎縮腎で, いずれも脊髄及び末梢には腫瘍, 及び循環障害等の影響が認められなかつたものである。

c) キノホルムを服用している2例については, 後根神経節にも変化が認められ, あわせ後述する。

d) 26200 69♀の例は肝硬変症に筋萎縮性側索硬化症(ALS)を伴つた例で, 剖検では典型的なALSの病変以外に全く偶然に後索(Goll束)に著しい病変が認められたものである。臨床的にはこの病変に対応する知覚障害は全く確認されず, 又病理学的検索でも, 第四腰椎に軽度のspondylosisがあつたが, これが馬尾を強く圧迫していたという確証もなく原因不明の病変である。

e) 25453 39♀の例はSLEの経過中末期の約半年間に知覚, 運動の障害を伴い死亡した例である。頸髄ではGoll束に限局性の著明な脱髄があり(写真4), 同部にはfibrous gliosisと多数の脂肪顆粒細胞の出現を伴っている。又腰髄では対称性に脱髄が認められるという, 典型的なcombined lesionを来ししかもそのlong fiber tractの末梢ほど変化が著しいという所見を呈していた。この変化に加うるに, 写真4で見ると如く, 脊髄はほぼ全長にわたり辺縁部の脱髄が認められ, ここにも脂肪顆粒細胞の出現も認められた。病変に関連するものとしては脳幹部には比較的新しいmicrothrombiが小血管内に認められ, 又脊髄内血管の一部にも同様のthrombiが認められたが, この脊髄の全病像を血管性病変とはとらえ難く, むしろSLEという特殊な疾患に付随した原因不明のmyelopathyと考えている。

f) 脊髄後索の変化を示す例で, 腰髄で側索にも病変の認められる, いわゆるCombined typeの形を取つたものは, 前記SLEの1例を除くと26031の肺癌の1例のみで認められた。しかしこの例でも後索の変化は末梢ほど強いという傾向は少く, 側索の病変も軽微であつた(写真2c)。

g) 年齢が老人であるという理由だけで, 後索に, ことにGoll束に限って髄鞘のpallorを見出す例は1例もなかつた。

2. 脊髄前角に於ける病変

SMON病で脊髄前角細胞が, ことに腰髄でcentral chromatolysisを示す事, 又前

根の出る所の灰白質に Spheroid body が認められる事等が知られている。

a) 前角細胞の Central Chromatolysis は対照例でもしばしば認められる所見である。しかしこれらは一個ないし数個の神経細胞にみられる程度のもので、著しい変化が全細胞群に認められる例は 187 例中 3 例にしか認められなかつた (写真 5)。これらの例は 26976 (43 ♂, arterio-venous malformation of the cerebral meninges), 26026 (11 ♀ Ependyblastoma with extracranial metastasis), 及び 26212 (68 ♀ Laryngeal cancer) である。いずれも末梢運動根に axonal reflex を生ずる病変は見出し得なかつた。又前記の後索に変性を認める例では一例もこのような明瞭な Central Chromatolysis を示すものはなかつた。

b) Spheroid body は比較的良く認められ、ことに腰髄の前角細胞で、Ventromedial と Ventrolateral の細胞群の間に集族して (1) 多数認められる (写真 6)。これは後索の変化前角細胞の変化に関係なく、むしろ高令者に多く認められた。

3. 後根神経節の病変

SMON の病理所見の特徴はいわゆる long fiber tract の末梢ほど激しく犯されるという事で、しかもそれが知覚系に強調されている事から、その long fiber を持つ後根神経節に原因病変が期待される事は言うまでもなく、種々の病変が報告されている。

我々は主に HE, Bodian 染色で神経細胞の消失, vacuolar degeneration, capsular cell proliferation (satellitosis), residual nodule 及び neuronal tangle 等の所見を明らかな病的変化としてとらえ、検索したところ、約 1/4 に当たる 42 例にこのような変化が認められた。従つて SMON に記載されている所見は比較的他の疾患でも認められ得る事がわかつた。これら 42 例からさらに変化が量的に多いもの、又これらの変化が混合して生ずるもの等、いわゆる病変の程度の著しいものを選び表 4 に示した。写真 7 は肺癌で認められた神経細胞の vacuolar degeneration, 写真 8 は男性の悪性毛上皮腫で認められた強い satellitosis, 写真 9 は咽喉癌でみられた neuronal vacuolation と satellitosis である。又他の肺癌例では消失した神経細胞の跡を axon が巻き状にうずめる所見 (写真 10) が認められた。基礎疾患としては悪性腫瘍が 7 例あり、うち 3 例が肺癌、又 1 例の胃噴門癌があるが、これは myasthenia gravis を伴っていた例である。

これら後根神経節の変化と脊髄後索の変化とを伴つた例は 5 例で示した。これらの症例が、実際に後索 (Goll 束) の病変と対応しているかを見る為、頸部後根神経節 (Burdach 束に対応) と腰部後根神経節 (Goll 束に対応) とを比較してみたが、我々の特染標本で見る限り全く差は見出し得ず、従つてこの腰部後根神経節の変化は必ずしも後索 (Goll 束) の病変とは対応していないと考えられた。この 2 例は前記の後索に病変があり、かつキノホルム剤を多量に服用している例である。

a) 26139 40 ♂ 臨床的には、死亡 5 年前に十二指腸潰瘍の手術で胃部分切除を受け、術

表 4

			Neuronal Vac.	Satellitosis	Neuronal tangle
26028	54♂	Pulmonary Cancer	++		
※26166	58♂	//		++	++
26126	61♂	//		+	++
26023	56♂	Pharyngeal Cancer	++	+	
25973	60♂	Cardiac Ca c Myasthenia Syndrome	++	+	+
26100	32♂	Chorioepithelioma of male		++	+
26120	60♂	Hepatoma c Liver Cirrhosis			edema
※26156	41♀	Nephrotic Syndrome		+	edema
26046	73♂	Pulmonary Inf. with Acidophil Bac.		++	+
26057	66♂	Mitralstenoinsufficiency	+	+	
※26029	13♂	Proteinlosing Enteropathy		++	
※26139	40♂	Cholangiolitic Liver Cirrhosis		++	++

※印は脊髄後索にも病変のみられた例。

※印は脊髄後索にも病変があり、かつ多量のキノホルム剤を服用していた例。

後、吸収不良症浸群と肝炎を併発し、肝性昏睡で死亡した例で、経過中キノホルム剤総計約300g服用しかつ緑舌、緑便、知覚障害を呈しSMON病と診断された例である。剖検上肝にはcholangiolitic liver cirrhosis、脳には全く偶然に典型的なcentral pontine myelinolysisが認められた。脊髓、頸髄では後索に軽度の髓鞘のpallor(写真11a)及び軽度のfiber gliosisもみられた。併しながら、腰髄では側索に著変なく、又後索の髓鞘のpallorについても末梢ほど強いという形ではなく、かつ個々の髓鞘、軸索が正常に保たれている事からSMONは否定された症例である。この例の後根神経節には著明なsatellitosisとneuronal tangle形成(写真11b)が、頸部、胸部、腰部、後根神経節に一樣に認められた。原因としては、この例にcentral pontine myelinolysisを認められた事等により一連の肝脳疾患に附随したものと考えているが、確証はなく対照として記載しておく例である。

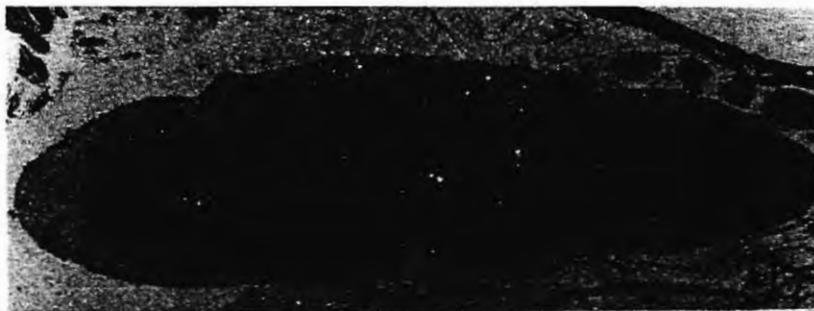
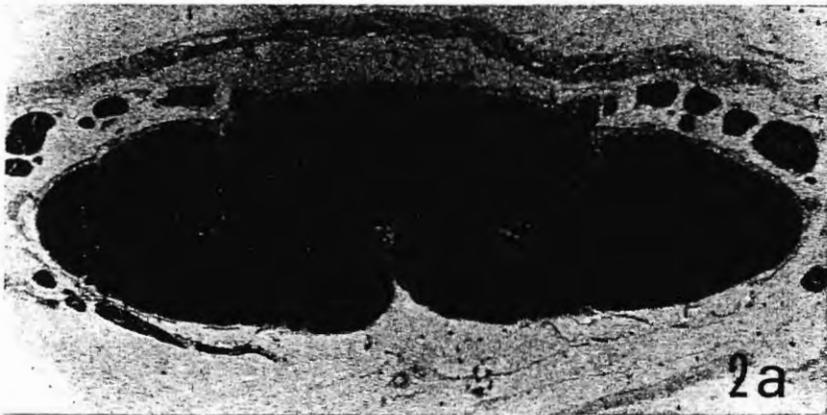
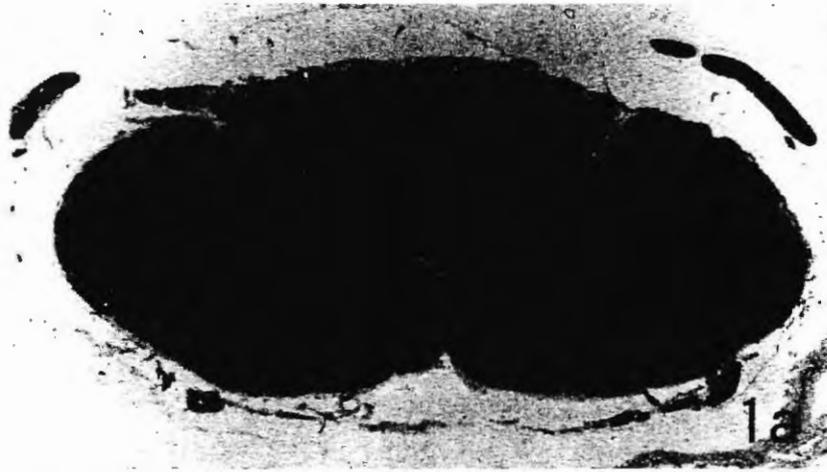
b) 26029 13♂、臨床的には生後2才頃からはじまる下痢腹痛で、蛋白喪失性腸症と診断され、4才頃に慢性腎炎を併発し、かつ末期にはアルキル水銀中毒症を合併して死に致つた例である。剖検上脊髄後索(Go11束に限定)に強い脱髓(写真12a)と同部に一致したfiber gliosis(写真12b)がみられ、かつこの変化は頸髄に行く程著明で、腰髄側索には著変はなかつたが全くSMON様所見を呈していた。この例は再度の臨床的な追跡で6才~7才にかけてキノホルム剤総計約250gを服用し、その当時軽い知覚症状を呈していた事が判明した例である。従つてこの所見はSMONそのものであると考える。併し病態像の発現にはキノホルム剤以外に、基礎疾患としての蛋白喪失性腸症と慢性腎炎とがどのように関与していたかが問題である。この例にも後根神経等に著しいsatellitosis(写真8参照)がみられたが、この変化は比較的新しい変化であり、かつ頸部、胸部、腰部の後根神経節に一樣に認められた。従つてこの変化は後索の病変に対応するものであるよりは、むしろ末期のアルキル水銀中毒症によるものであらうと考えている。

4. 末梢神経病変について

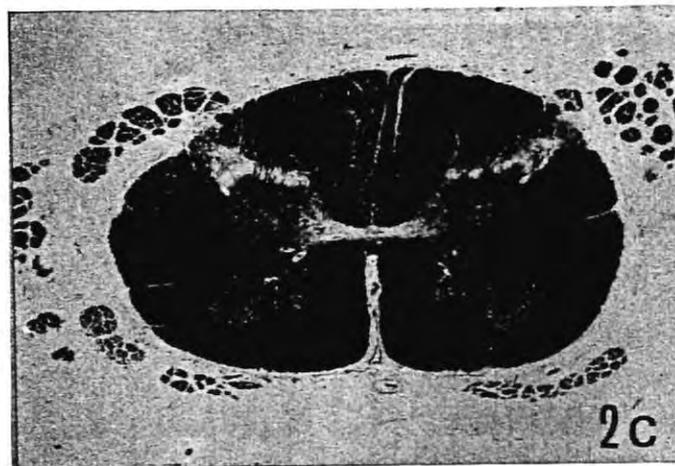
我々は主に坐骨神経(proximal)、大脳神経、及び少数ではあるが腓腹神経を調べた。多くの例で、軽度ではあるが、明らかな病変が認められ、基礎疾患及び、病床末期の影響が末梢神経には少なからず病変を残すものと考えている。又臨床的には全く神経症状のない例(26281, 64♂, uremia due to polycystic kidney)でも写真13の如く変性したmyelin(|)が認められた。同じ尿毒症(26282, 26♂ uremia due to chronic glomerulonephritis)で臨床的にuremic neuropathyと診断された例について脊髄-馬尾-後索神経節-坐骨神経-腓腹神経を系統的に検索したところ、末梢では著明な脱髓とシュワン細胞核の増加(写真14a)、大腿部では脂肪顆粒細胞の出現(写真14b(|))がみられたにも拘らず、後根神経節附近では全く変化が見出されなかつた。即ちこの症例は末梢神経も全長にわたつて検索する必要があるという教訓を与えた例であつて、今後の参考にしたいと考えている。

IV まとめ

1. 1969年10月より東大病理学教室に於ける剖検例273例より脊髄187例を検索し、SMONに認められる病変と対比した。
2. 脊髄後索に病変を示すものが14例あり、そのうち3例は肺癌症例であつた。1例のSLEに認められた病変は典型的なcombined myelopathyを呈していた。
3. 腰髄前角細胞に高度のcentral chromatolysisを示す例は3例であつたが、spheroid bodyは比較的多くの症例で観察された。
4. 後根神経節に病変を示すものは42例あり、程度の著しいものは12例あつた。しかしいずれも後索の病変とは対応していなかつた。
5. 末梢神経には臨床症状の有無にかかわらず軽度の病変は多くの例で認められた。

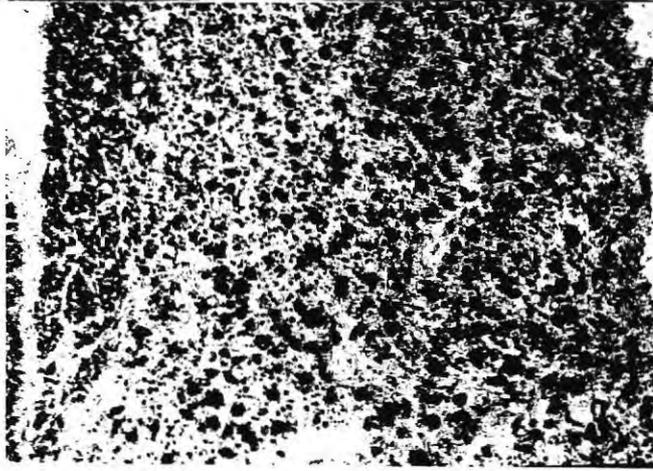


- 〔写真1-a〕 26006, 65♂ 肺癌, 第7頸髄, KB染色 ×6。
後索ことに Goll 束の pallor が認められる。
- 〔写真2-a〕 26031, 62♂ 肺癌, 第7頸髄, KB染色 ×6。
後索ことに Goll 束と 側索及び前索に pallor が認められる。
- 〔写真2-b〕 26031, 62♂ 肺癌, 第7頸髄, Holzer染色 ×6。
後索の脱髄部に一致して fibrous gliosis が認められる。

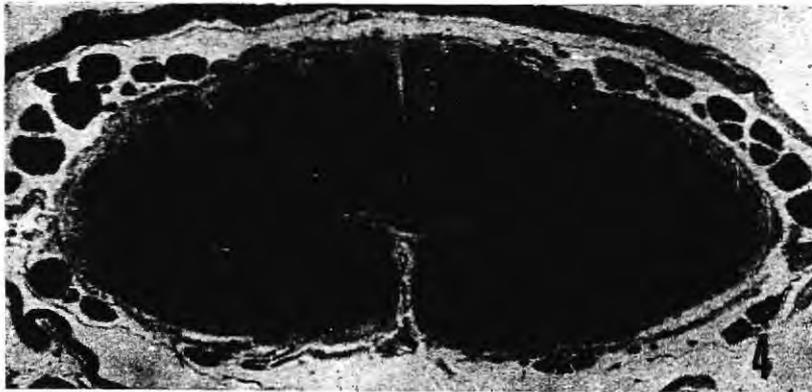


〔写真2-c〕 26031, 62♂ 肺癌, 第3腰髄, KB染色 ×5。
後索の pallor の他に左右の側索にも軽度ながら変性が認められる。

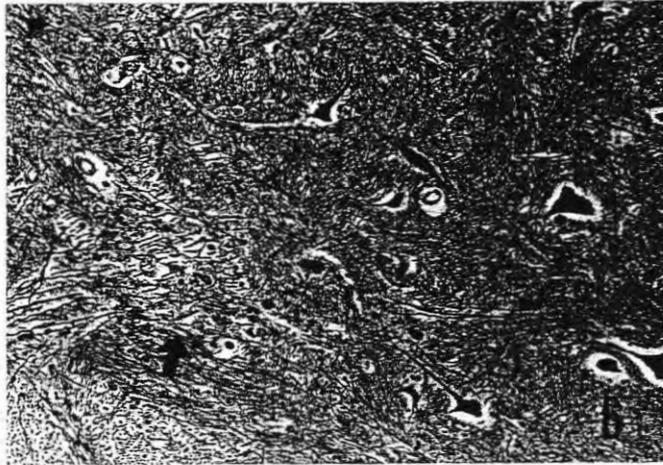
〔写真1-b〕 26006, 65♂ 肺癌, 第7頸髄のGoll束, Bodian染色 ×100。
軸索は粗に配列しているが崩壊像はみられない。



〔写真3〕 26172, 62♂ S状結腸癌, 第7頸髄のGolgi束, SudanⅢ染色×100。
Golgi束の脱髄巢に著明な脂肪顆粒細胞の出現が認められる。
左端には正常なBurdach束がみられる。

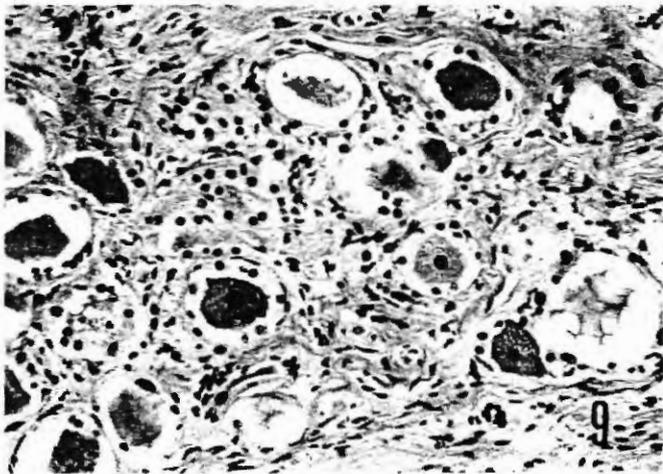
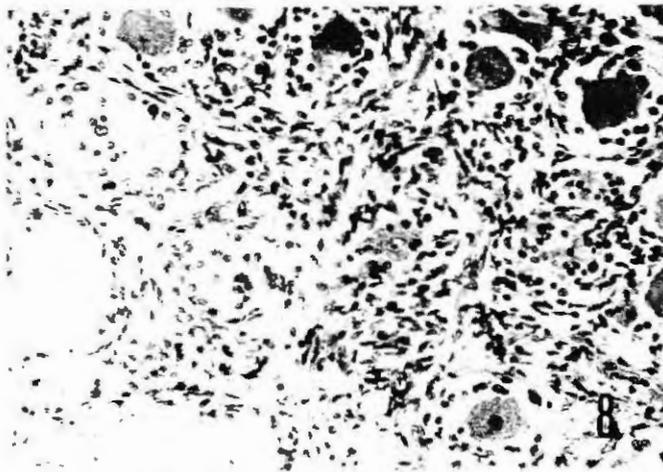
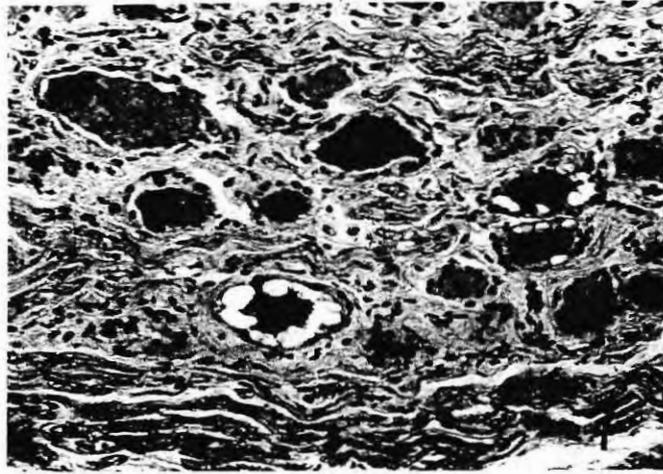


〔写真4〕 25453, 39♀ SLE, 第6頸髄, KB染色×6。
後索Golgi束に左右対称性の脱髄がみられ又周辺部にも一様に脱髄が認められる。

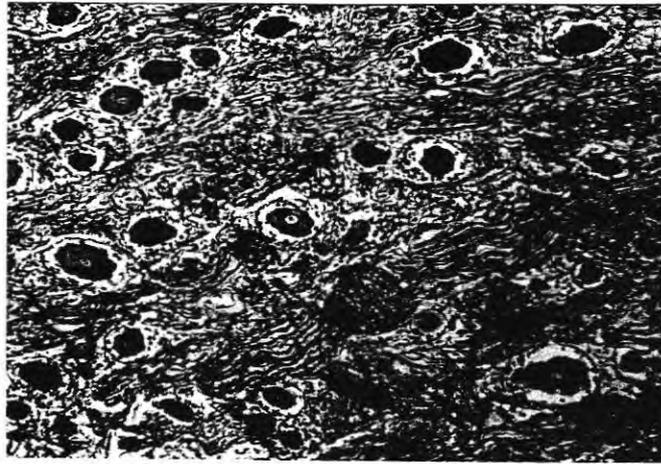


〔写真5〕 26212, 68♀ 喉頭癌, 第3腰髄, Dorsolateral Nucleus, KB染色 ×100。
神経細胞の著明な central chromatolysis が認められる。

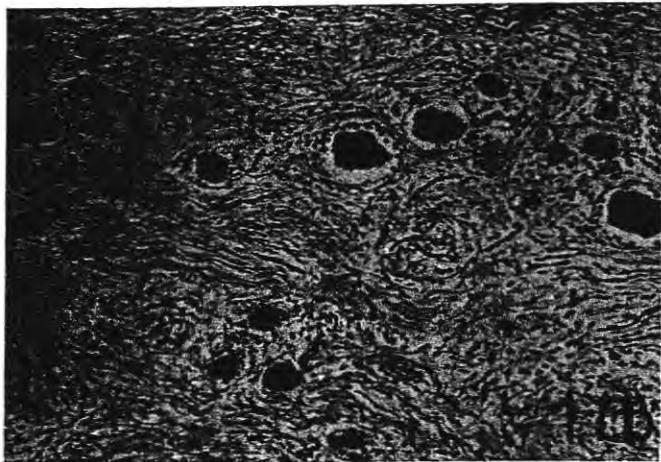
〔写真6〕 26156, 41♀ ネフローゼ症候群, 第2腰髄, 前根神経分出部, Bodian染色
×100。
spheroid body の集簇が認められる (→)。



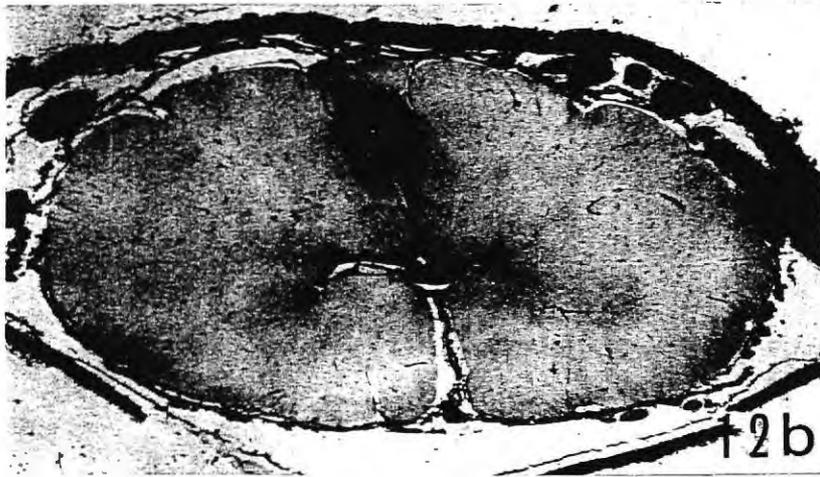
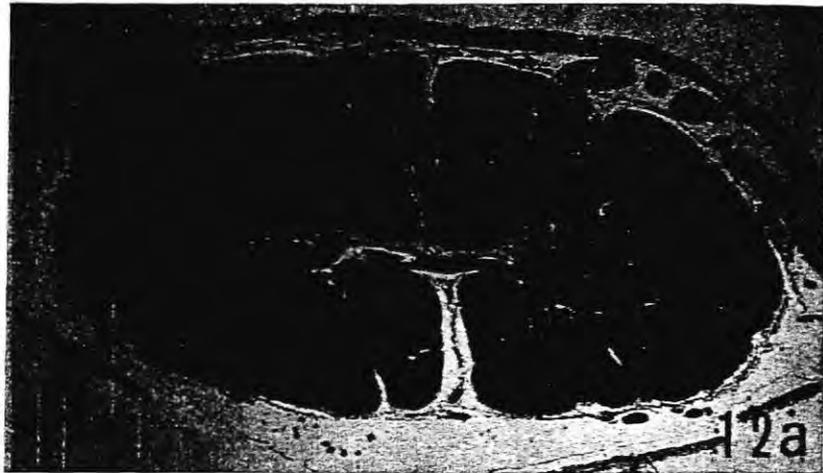
- 〔写真7〕 26028, 54♂ 肺癌, 腰部後根神経節, KB 染色 ×200。
 左上に腫大した神経細胞があり, 又3個の神経細胞に空胞変性がみられる。
- 〔写真8〕 26100, 32♂ 悪性絨毛上皮腫, 腰部後根神経節, HE 染色 ×200。
 Capsular cell の増殖 (satellitosis) がみられる。
- 〔写真9〕 26023, 56♂ 咽頭癌, 腰部後根神経節, HE 染色 ×200。
 神経細胞の空胞変性と satellitosis とがみられる。



〔写真10〕 26166, 58♂ 肺癌, 腰部後根神経節, Bodian 染色 ×100。
 消失した神経細胞の跡を腫大した axon が渦巻き状にとりまいている縁 (neuronal tangle) がみられる。

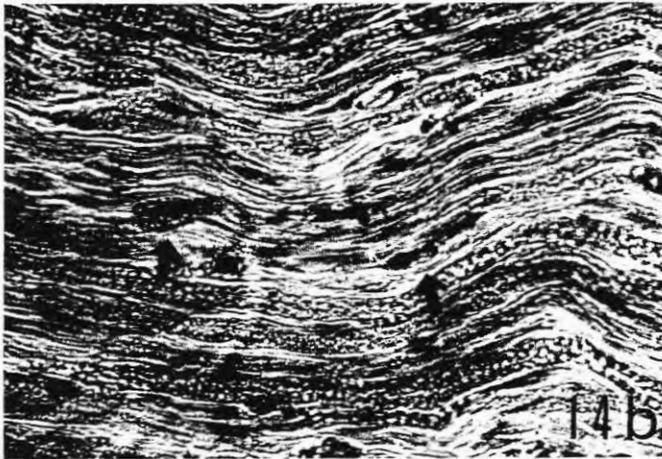
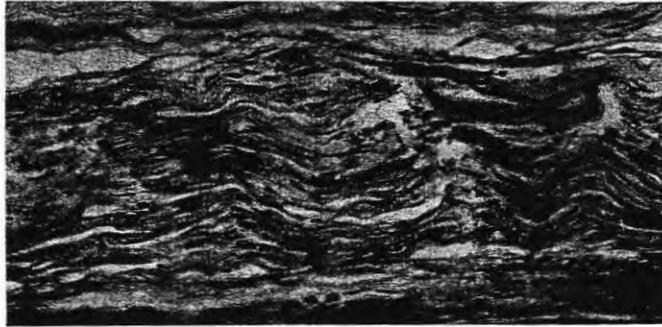
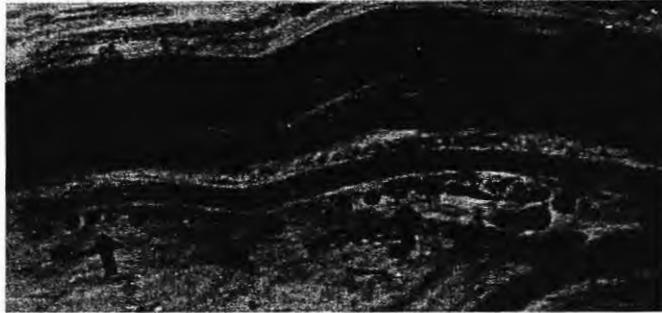


〔写真11-a〕 26139, 40♂ 細胆管炎性肝硬変症, 第7頸髄, KB 染色 ×5。
 後索ことに Goll 束にわずかな pallor がみられるのみである。
 〔写真11-b〕 26139, 40♂ 細胆管炎性肝硬変症, 腰部後根神経節, Bodian 染色 ×100。
 神経細胞の消失と多数の neuronal tangle の形成がみられる。



〔写真12-a〕 26029, 13♂ 蛋白喪失性腸症, 第6頸髓, KB染色 ×6。
Goll束に著明な脱髓がみられる。

〔写真12-b〕 26029, 13♂ 蛋白喪失性腸症, 第6頸髓, Holzer染色 ×6。
Goll束の脱髓部に一致して fibrous gliosis がみられる。



〔写真13〕 26281, 64♂ 尿毒症, 腓腹神経, Wölke 染色 ×200。
変性した神経線維 (→) がみられる。

〔写真14-a〕 26282, 26♂ 尿毒症, 腓腹神経, KB 染色 ×100。
髄鞘の変性とシュワン細胞の増加がみられる。

〔写真14-b〕 26282, 26♂ 尿毒症, 坐骨神経, Sudan III 染色 ×200。
髄鞘の変性と脂肪顆粒細胞 (↑) の出現がみられる。

S MON の腓腹神経の電子顕微鏡的研究

松山春郎 脳性麻痺研究所

平井脩司 慶大医学部内科教室

臨床的に S MON と診断された 4 症例の腓腹神経生検材料につき、電子顕微鏡的研究を行ったので、報告する。

I 臨床症状

症例 1, 62 才, 主婦, 既往症には 25 才の時, リウマチ熱, 49 才の時, 子宮筋腫の手術以外, 特記すべきものはない。家族歴にも特記すべきものはない。

現病歴: 昭和 45 年 8 月 17 日より下痢・腹痛・嘔吐を生じ, 某病院に直ちに入院, 急性腸炎の診断にて, クロラムフェニコールならびにエマホルム[®]の投与を受け, 下痢その他の諸症状はまもなく消褪したが, 8 月 25 日より両下肢のしびれ感を生じ, 上行性に 2~3 日のうちに下腹部まで達し, 9 月 1 日より下肢の脱力を生じ, 歩行困難となった。某病院の紹介にて昭和 45 年 9 月 5 日, 済生会宇都宮病院に入院した。これまでに視力障害, 発熱, 尿失禁などはなかった。

入院時現症: 体格やや小, 栄養中等, 脈搏 80, 整, 血圧 140/100, 貧血, 黄疸なく, 緑色の舌苔(-), 胸部異常所見なし, 腹部は下腹部に手術痕あるほか, 特に異常なく, 下肢浮腫なし, 神経学的所見: 精神機能正常, 言語障害なし, 眼底所見で, 両側に硬性白斑を認めただけ以外には異常なく, そのほか脳神経に異常なし, 筋力は両下肢全般に中等度の低下あり, 反射では両側腹壁反射消失, 両膝蓋腱反射亢進, 両アキレス腱反射減弱, 両側の Babinski 反射陽性, 右側 Chaddock 陽性, (数日後にはアキレス腱反射も亢進), 知覚検査では, 両側 L₁ 以下の dysaesthesia (しびれ感, 特に足底部に高度) ならびに触覚低下, 痛覚過敏を認めた。また, 両下肢の振動覚・位置覚の高度の低下が認められた。諸検査施行後, ブレドニン, ビタノイリン投与により, 間もなく下肢の筋力に改善が見られたが, その他の症状には著変が見られず, 神経症状発現 1 カ月後, 腓腹神経生検を行った。髄液その他の諸検査で, 特に異常は認められなかった。

エマホルムは, 昭和 45 年 8 月 17 日より, 8 月 30 日まで服用している。

昭和 45 年 9 月 25 日, 腓腹神経生検施行

症例 2, 66 才 主婦。既往症には, 40 才の時, 胃下垂。63 才の時, 変形性脊椎症・腎結石

といわれた以外、特記すべきものはない。家族歴にも特記すべきものはない。

現病歴：昭和44年11月頃より左下腹部痛、下痢（粘液を混じり、1日3~4回）を生じ、翌12月、某医受診、胃腸レントゲン検査を受けたが異常なしといわれた。但し、貧血（赤血球227万、ヘモグロビン80%（ザリー値）、白血球7400）を指摘された。昭和45年1月7日、済生会宇都宮病院外科受診、直腸鏡検査、注腸透視などの検査を受けたが異常所見はなかった。昭和45年1月16日より手足のしびれ感、歩行障害出現したため、1月21日外科に入院、当時頑固な便秘あり、浣腸をくり返した。1月22日より視力障害出現、1月28日内科へ転科した。手足のしびれ感は上行性に範囲が拡大し、漸次悪化の傾向がみられた。

昭和45年3月6日（神経生検施行時）の主な所見：体格中等、ヤセ型、眼瞼結膜炎や貧血性、黄疸(-)、胸部異常なし、腹部や膨隆し鼓腸(+)、下肢浮腫なし、神経学的所見：精神機能に異常なし。言語正常、脳神経では眼底所見で乳頭耳側半分が正常よりやや蒼白である以外、異常を認めず、両下肢高度の筋力低下あるも筋萎縮・線維束性攣縮なし、反射は両上肢の腱反射亢進あるも、両下肢では膝蓋腱反射・アキレス腱反射共に消失、両側のHoffmann, Tromner, Babinski, Chaddockすべて(+)であった。四肢のしびれ感（上肢では前腕下 $\frac{1}{3}$ 以下、下肢は全般に高度）の訴えあり、T₅以下に触・痛覚の低下あり、両下肢の位置覚・振動覚は高度の低下を認めた。尚、胸部に第5肋骨を中心に上下約10糎巾に帯状の圧迫感の訴えあり。

検査成績：尿の一般検査では異常なく、入院後経過を追って2回髄液検査を施行しているが、細胞数、蛋白量いづれも正常値にて、その他にも異常は認められなかった。末梢血検査にて貧血を認めただけは、血清電解質・肝機能検査、血清蛋白分画などすべて正常値であった。ブドウ糖負荷試験でも糖代謝異常は認められなかった。

キノホルム製剤服用の有無については不明である。

昭和45年3月6日（神経症状発現後約2カ月、症状は未だ悪化・進展の時期）に腓腹神経生検を行った。

症例3, 45才 男, 会社員。既往症・家族歴には特記すべきものはない。

現病歴：昭和41年8月より下痢を生じ、会社の医務室で止痢剤の投与により一時軽快したが約2カ月間、反復して下痢を認めていた。同年10月中旬より両足趾のしびれ感を生じ、次第に上行するとともに、歩行障害を来たした。また、同じ頃より両眼の視力障害に気付き、諸症状は漸次悪化したため、昭和41年12月27日慶応病院内科に入院した。入院時現症：体格・栄養中等、脈博70、整、血圧124/90、貧血・黄疸(-)、肝臓右乳線上1横指半触知、辺縁鋭、硬度正常、脾臓は触知せず、その他一般所見には異常なし、神経学的所見：精神機能正常、脳神経では視神経を除き正常、視力低下高度（Vd=0.02(n.o), VS=0.02(n.o)）眼底所見にて両側乳頭やや充血性・境界やや不鮮明、動脈硬化性変化1度、視野検査にて両側中心性暗点(+)、球後視神経炎を認めた。両下肢全般に中等度の筋力低下を認めるも、筋萎縮・線維束性攣縮はない。反射では両膝蓋腱反射の亢進あるも、病的反

射は認めず、知覚検査ではL5, S1領域に痛覚過敏あるも、触覚・温度覚はほぼ正常、振動覚・位置覚は両膝関節以下にて低下を認めた。

検査成績：尿に異常所見なく、末梢血・血清電解質・蛋白分画・肝機能検査いづれも正常、髄液検査にも異常を認めず、血液ワツセルマン反応陰性、ウイルス血清反応（インフルエンザA・B、アデノウイルス、ムンプス、日本脳炎、ポリオI・II・III）を行ったが、すべて8x以下であった。

入院後、プレドニン投与により、歩行の著明な改善をみると同時にしびれ感も足底部のみに限局した。ただし、視力障害は殆んど改善がみられず、昭和42年4月14日退院した。

退院後、済生会宇都宮病院外来で治療を続け、ピタノイリン、A.T.P プレドニンの服用により、僅かに視力は改善をみた（昭和43年7月視力右0.1、左0.1）が、その後、症状はほぼ不変で昭和45年1月よりプレドニンは中止し、経過観察中である。

昭和45年4月神経生検を施行した当時の自覚症状は、視力障害（眼前約1米以内で指数が判る程度）と足底部のしびれ感、他覚的には両側腹壁反射消失、両膝蓋腱反射軽度亢進、両下肢位置覚、振動覚軽度低下のみで、筋力もほぼ正常、病的反射(-)、かかと膝試験もほぼ正常であった。

神経症状発現前、キノホルム製剤の服用の有無に関して、再三調査せるも、本症例では投与されていないとのことであった。

昭和45年4月17日（神経症状発現、3年6ヵ月後）腓腹生検生検施行。

症例4, 62才、主婦。既往症では、40才頃より慢性胃腸炎といわれている他に特記すべきものはない。家族歴にも神経疾患・糖尿病なし。

現病歴：40才頃より時々腹痛あり、四季を通じて気候の変わり目によく下痢をした。昭和38年、水様性下痢（1日5~6回）を生じ某医受診、腸レントゲン検査の結果、潰瘍性大腸炎といわれ、加療後間もなく軽快した。しかし、その後も時々腹痛・下痢があった。昭和42年2月、両下肢のdysesthesia（足底部のじりじりした感じ）を生じ、間もなく起立不能となった。約40日後に歩行可能となったが、以来両下肢のdysesthesiaは続いている。昭和45年9月1日、済生会宇都宮病院に来院。当時、両膝関節以下、特に足関節以下に著しいdysesthesia（足底部にボール紙がはりついた感じ）及び、軽度の歩行障害（10米位歩行すると疲れて少し休むと歩ける）を訴えた。視力障害の訴えはないが、昭和42年2月両下肢の異常感覚を生じ、間もなく歩行不能となった頃に軽度の視力障害を自覚し、歩行可能となった頃より自覚的にはよくなったとのことである。

初診時現症：体格中等、ヤセ型、脈博70、整、血圧190/110、眼瞼結膜や貧血性、黄疸(-)、胸腹部異常なく、下肢浮腫なし。神経学的所見：精神機能異常なし、眼底所見で動脈硬化性変化2度、高血圧性変性2度、KWIIaの他、脳神経に異常なし、膝蓋腱反射両側亢進、アキレス腱反射両側減弱、Babinski反射両側(+), 両下肢大腿下部以下に触覚低下を認め、また振動覚・位置覚の低下を認めた。筋力は両下肢に軽度の筋力低下があり、歩行は遅く、やゝ足底をひきずる、Romberg徴候(+)（少しふらつく程度）、上肢は反射・筋力・知覚など、すべて異常は認められなかった。

検査成績：尿は蛋白・糖(-)，沈渣にも異常所見なし。末梢血では，赤血球380万，ヘモグロビン12.0g/dl，Ht37%，白血球4,300，血小板86,000，網状赤血球6%，髄液検査は施行していない。

キノホルム製剤服用の有無につき，かかりつけの医師に再三問合せた結果では，昭和44年9月と同年12月に20日間，昭和45年2月～3月，同年7月～8月にキノホルムを投与されているが，神経症状発現以前にはワカ末(キノホルム含まず)，タンナルビン，ピオフィエルミンの投与を行っており，神経症状発現後にメキサホルムを投与している。但し，メキサホルム投与後に神経症状の悪化は認めていない。

昭和45年9月25日(神経症状発現より3年7カ月後，症状がほぼ固定した時期)に腓腹神経生検を行った。

II 研究方法

腓腹神経の束性生検材料は，症例2では採取後直に細切し，1%オスミウム酸固定，1，3，4では2%グルタルアルデヒド固定後細切し，1%オスミウム酸固定(共に磷酸緩衝液PH7.4)脱水，エボン包埋，Porter-Blum MT-1ミクロトームで1μ切片をつくり，para-phenylenediamine染色し，鏡検，LKBミクロトーム超薄切片は，酢酸ウランと鉛の重染色を行ない，日立HS-7s電子顕微鏡にて観察撮影した。

III 研究結果

光学顕微鏡的に，症例1をのぞいて，有髄線維の減少が多少とも認められ，特に第3例のパラフィン切片では，著明な有髄線維の減少と，細線維様構造をもつシュワン細胞や，膠原線維の増生，軸索の変形を認めた。ミエリン球は極く少数で，食細胞は認められない。

電子顕微鏡的には，症例1では，有髄線維のあるもののうち，主として大径線維の軸索にneurofilamentの増加をみた。甚だしいものでは，neurotubuleはみられず，不規則に波打つフィラメントの集合のみよりなっている。然しこの場合髄鞘には変化はみられない。

症例2でも，軸索内のフィラメントの増量が目立ち，一部崩壊像もみられる。

Ranvierの紋輪部に，管状，小胞状構造や，より大きい空隙などを認める。そのわりに髄鞘は余りおかされていない。

症例3，軸索は変形，縮小し，多数の空隙を認め，髄鞘との間に大きい空隙をみるものもある。

症例4でも，多くの有髄線維の髄鞘に著変はないが，軸索にneurofilamentの著明な増加がみられ，あるものでは糸粒体や，dense bodies, vesiclesが中心部に集って認められる。Ranvierの紋輪部およびその近傍の断面で，Schwann細胞体内に大小の空隙をみ，その内にはvesiclesやフィラメントが散在してみられ，軸索や髄鞘の一部に崩壊のみられるところもある。

IV 考 按

SMONの神経系の病理は、ニューロンの変性であり、その際特に大きいニューロンがおかされ易く、病変はその末梢部より perikarya に向って進行する。(1, 2) このような型のニューロンの変性は dying-back neuropathy⁽³⁾として薬剤中毒やビタミン欠乏症の際に知られている。SMONに於けるこの特徴は、脊髄の上下2個所の断面を比較することにより、よく理解され得る。Perikaryaは通例末梢部の病変におくれて、単純萎縮の形をとり最後にはニューロン全体が消失することは、遺伝性失調症でよく知られているが⁽⁴⁾、SMONでは脊髄後根神経節の神経細胞や、網膜の神経節細胞層の神経細胞にこの型の病変をみることがある。一方SMONでは、ペラグラ同様腰髄前角などに中心染色質溶解の像を認めることも稀ではない。電子顕微鏡的には、dying back neuropathyは NiH^5 tri-orthocresyl phosphate⁶, acrylamide⁷ などにより、それぞれ異った特徴的な像が記載されている。

SMONの末梢神経の病変については、主として坐骨神経や腕頭神経のような神経主幹についての変性像について論じられているのみで、剖検時に標本採取が難しい為、四肢末梢に於ける知覚および運動ニューロンの末端の変化についてはしらべられていない。

腓腹神経の生検は近時行われるようになり塚越⁸らは、軸索の変化が著しく、腫脹、断裂細小化、珠数化などが認められるとし、髄鞘にも変化の認められることもあるが、軸索に比し目立たない傾向にあることを指摘している。

電子顕微鏡的研究も少数あり、Miyakawa⁹は、髄鞘の蜂巣化や、わかれた髄鞘層間における糖源様顆粒の出現、軸索の縮小や、無髄神経の病変について記載し、大田¹⁰は onion bulb 形成を、2ヶ月から9年の経過の3例に認めている。

我々の4例については、artefactによる髄鞘や軸索の変形、膨化がところにより強く、無髄神経を含めて、加量的変化との判別も難しく、細かい病変についての解析は不可能であったが、有髄線維の軸索内に neurofilament が増量することが、共通の変化であった。特に発症後一ヶ月の症例では、それが認められた唯一の変化であった。然し症状の固定した症例でもこの変化がみられ、その際中心部に糸粒体や、visicles が集ってみられることは、病変の回復過程を示してはいないだろうかとも考えられるが、一方この変化が、axoplasm の濃縮や、一部の崩壊像と共存したり、これとの移行を示したりすることから、一連の変性過程とみる方が妥当のように思われる。然しこの変化はSMON以外の neuropathy と診断された症例にもみられていて、これは当然特異な変化とは考えられないものである。

Prineas⁷は猫の acrylamide 中毒実験に於いて、最初期の変化として、ニューロンの最末端に neurofilament の増加をみている。光顕的に変化のみられない段階に於いて、末梢では筋内軸索末端に、中枢では仙髄Iの前角や、ゴル核内の bouton terminaux や小線維内に、neurofilament の増加をみ acrylamide 中毒に際してみられる dying back process のメカニズムに、末

梢への axonal flow の速度の低下が関係していることを想定している。

V 結 論

SMON の発症後 1 ヶ月から 3 年 6 月に至る 4 症例の腓腹神経生検材料を電子顕微鏡的に研索した。基本的病変は軸索内の neurofilament の増量で病変が進行すれば軸索は崩壊に傾き、髄鞘もおかされるが、これが Ranvier の紋輪部において強調されるような所見もみられた。

文 献

- 1) 松山春郎 日本臨床 23 1956 1965
- 2) 松山春郎ほか 最新医学 24 2469 1969
- 3) Cavanagh, J. B. Int. Rev. exp. Path, 3, 219, 1964
- 4) Greenfield, G. J. Greenfield's Neuropathology, Arnold, p. 20 1958
- 5) Schröder J. M. Acta neuropath 16 301 1970
- 6) Prineas, J. J. Neuropath Exper Neurol 28 571 1969
- 7) Prineas, J. J. Neuropath Exper Neurol 28 598 1969
- 8) 塚越 広ほか スモン調査研究協議会班会議研究報告 26 頁 1970
- 9) Miyakawa T Acta Neuropath 16 17 1970
- 10) 大田典也 臨床神経 10 487 1970



写真 1) 症例 1, 大径線維の neurofilament の増加 ×7500

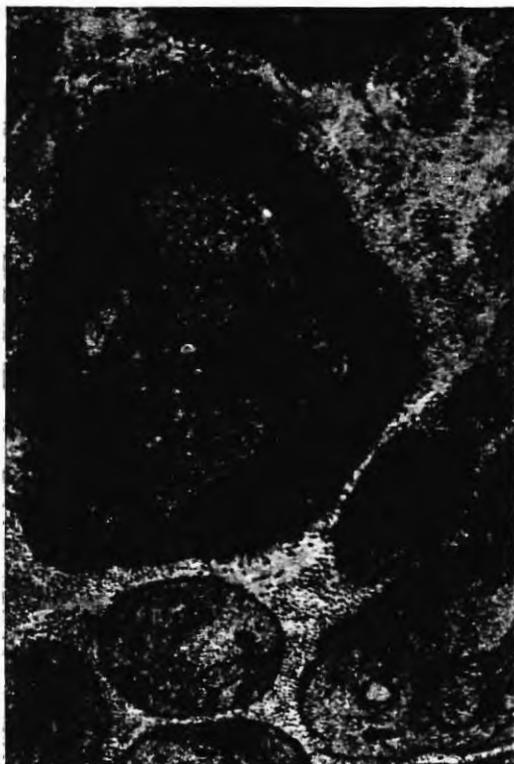


写真 2) 軸索の変形

a 一部崩壊, 症例 2, $\times 6000$

b 軸索の縮小と電子密度の低い無構造物質を少数含む空隙の形成, 症例 3, $\times 16800$

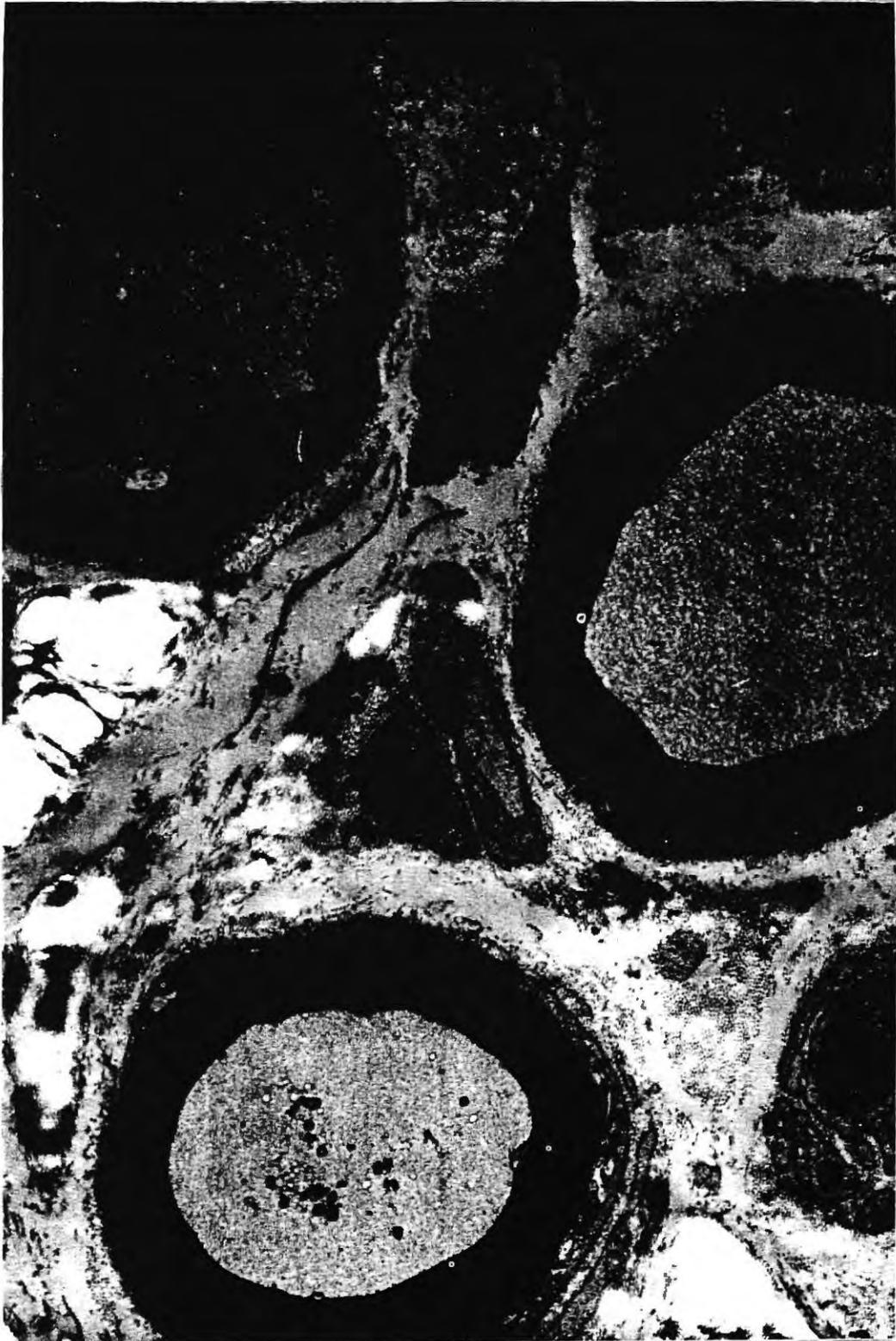


写真 3) Neurofilament の増加。糸粒体, vesiclesなどが中心部に集っている, 症例 4,
×6900

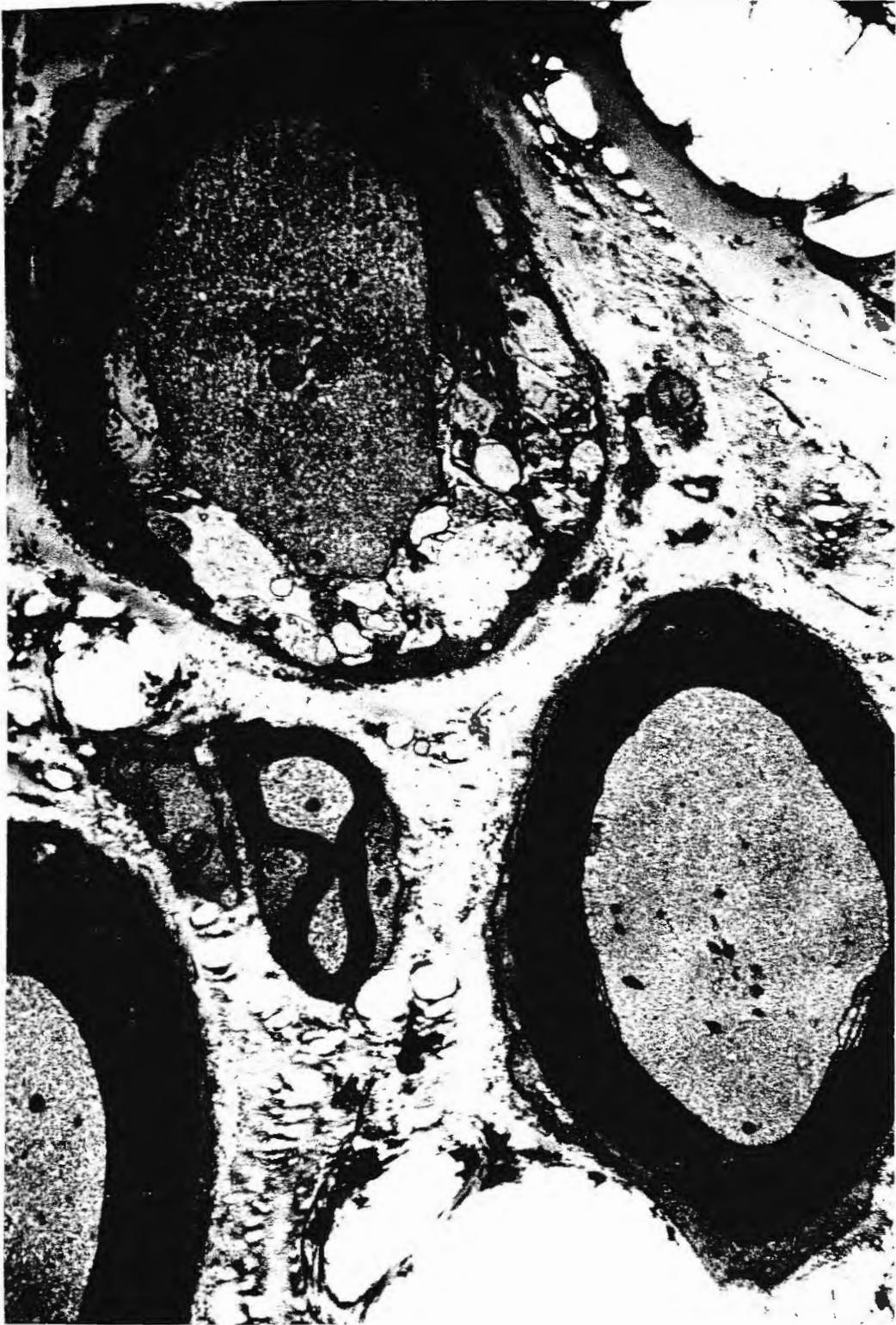


写真 4) Ranvier 紋輪部における変性。軸索のフィラメント構造の濃縮化。径約 $0,5\mu$ の inclusion が見られる。髄鞘と軸索, シュワン細胞間の解離, 下方の大径線維の軸索にも, neurofilament の増加濃縮がみられる。症例 4, $\times 7500$



写真 5) Paranodal 部の軸索, 髄鞘の一部の崩壊像。下の線維は軸索の neurofilament の増加, 症例 4, $\times 7500$