

Fig. 1 Coronal brain MRI (A : T2WI on admission, TR 4,530.0ms/TE 101.0ms ; B : T2WI at 80 days after hospitalization, TR 4,077.0ms/TE 100.0ms).

T2-weighted MR imaging on admission shows increased intensity in the cerebellar cortex (arrow-head) and suspected swelling of the cerebellar cortex with narrowing of the cerebellar fissures. No remarkable abnormalities were seen in the supratentorial areas (A).

Eighty days later, these findings had normalized. T2-weighted MR imaging at 80 days after hospitalization clearly shows the cerebellar fissures (arrow) (B).

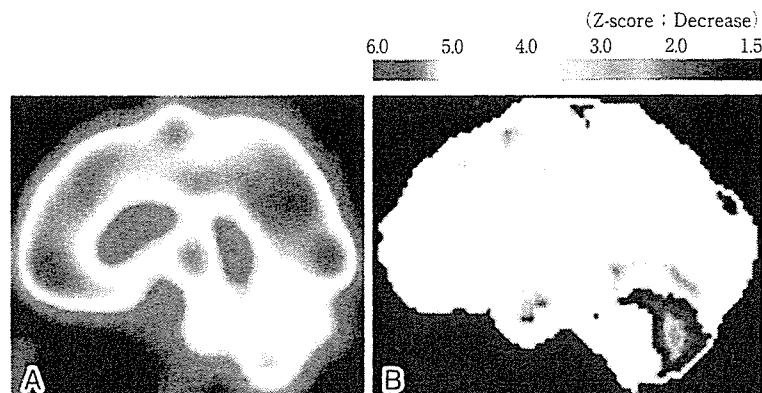


Fig. 2. SPECT (A: Sagittal imaging on admission; B: Z-score imaging using 3D-SSP).

Decreased regional cerebral blood flow was detected in the cerebellum (A).

The regional cerebral blood flow in the cerebellum of this patient was significantly lower than that in control subjects (B).

ザとすでに診断されていたため測定しなかった。3月25日の頭部MRIでは、T2強調画像において小脳皮質の高信号化をみとめ、小脳溝は同定できず小脳腫大の存在が推察された (Fig. 1)。ガドリニウム造影後 T1 強調画像と拡散強調画像で

は小脳実質に異常な信号変化をみとめず、大脳にも信号変化や腫脹などの異常はみられなかった。4月1日 (入院第8日目) に施行した脳血流¹²³I-IMP-SPECT では、小脳の血流低下をみとめた (Fig. 2)。大脳には前頭葉と後頭葉のごく一部にわ

ずかな血流低下が散見されたのみであった。

入院後経過：A型インフルエンザ感染にともなう急性小脳炎と診断し、ステロイドパルス療法を施行した。その後、症状は改善傾向を示し、頭痛は数日で消失し、構音障害と四肢運動失調は入院日より1カ月後には消失した。体幹運動失調は他の症状に比して遷延したが、約3カ月後に改善した。髄液細

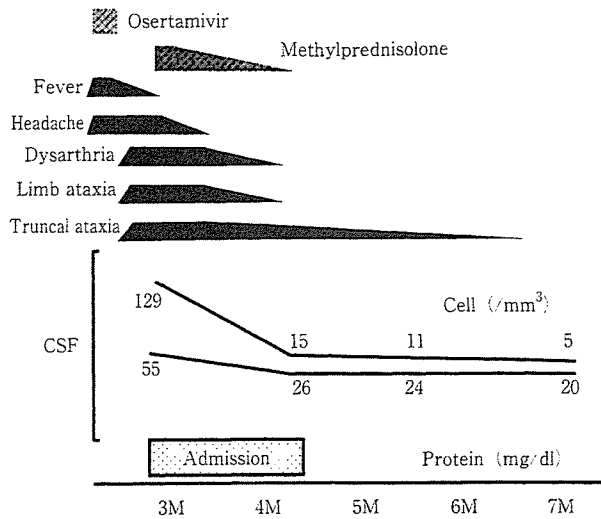


Fig. 3. Clinical course of the present case.

Although the patient's symptoms including headache and dysarthria improved after steroid pulse therapy, truncal ataxia and cerebrospinal fluid pleocytosis lasted for about three months.

胞増多についても約3カ月かけて緩徐に正常化した(Fig. 3)。頭部MRI所見については4月4日(入院第11日目)ではわずかな軽減を示したものの、T₂強調画像およびFLAIR画像にて小脳皮質の高信号化は残存しており、6月13日(入院日より80日後)には小脳皮質の高信号化は消失し、小脳溝の狭小化は軽減した(Fig. 1)。脳血流SPECTでは6月13日(入院日より80日後)にも小脳の血流低下がみられ、入院時よりも血流低下部位が拡大し、両側小脳半球・脳幹にまでおよんでいるのが確認された(Fig. 4)。大脳にはめだつた血流低下をみとめなかった。

考 察

本症例では、A型インフルエンザウイルス感染による頭痛・発熱にひき続き、小脳性運動失調がみとめられた。神経学的に病巣が小脳に存在すると考えられたこと、頭部MRI上小脳皮質に信号変化がみられたこと、髄液細胞増多がみられたことから、本症例を急性小脳炎と診断した。鼻腔スワブの迅速診断結果に加え、HI法による髄液中A型インフルエンザ(H3N2)抗体価に4倍以上の変動が確認されたことから、本症例の急性小脳炎の発症にA型インフルエンザ急性感染が関与したものと考えられた。

インフルエンザウイルス感染はしばしば中枢神経系の障害を合併することがあり、本邦ではとくに小児にインフルエンザ脳炎・脳症の報告が多く、疫学報告も主として小児例における検討が報告されている¹¹⁻¹⁴⁾。インフルエンザウイルス感染に関連する中枢神経系病変は多様で、病型としては急性脳

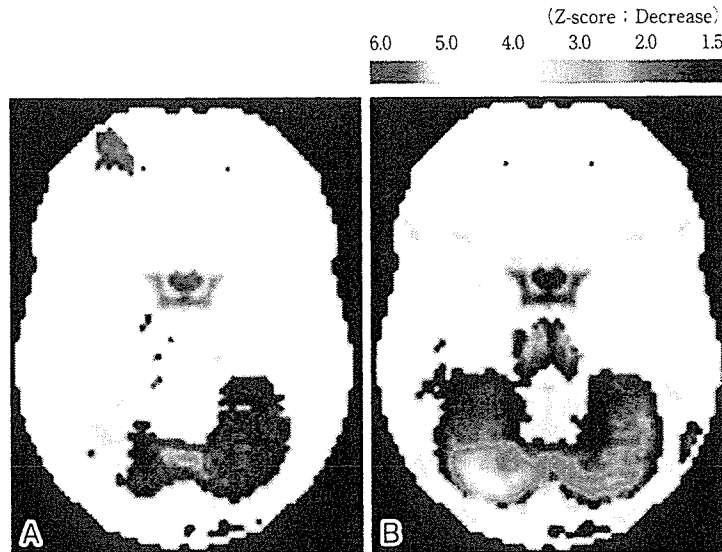


Fig. 4. SPECT using 3D-SSP (A: Axial imaging on admission; B: Axial imaging at 80 days after hospitalization).

Decreased regional cerebral blood flow was detected in the region of the cerebellum on admission (A).

Eighty days later, the regional cerebral blood flow in the cerebellum was extended and decreased to some extent (B).

症, 急性脳炎, 感染後脳炎, 急性小脳炎の4病型に大別される³⁾. そのうち急性小脳炎は, ウイルス分離や抗体価が測定されていないために診断確定にいたらない症例があることや, 小児例では小脳性運動失調自体が見逃されている可能性があることも指摘され^{5,6)}, インフルエンザウイルス感染に関連した急性小脳炎に関する疫学調査の報告数が実数より少ない可能性もあるものの, 4病型のうちでもっとも頻度が少ない³⁾. とくに成人例では, 小児に比較するとインフルエンザ脳炎・脳症自体の報告が少なく, 急性小脳炎の報告はきわめてまれであり^{7,8)}, 髄液細胞増多をともなわない急性小脳失調症をふくめても成人例での報告は少数に止まる⁹⁻¹¹⁾. 本症例は, A型インフルエンザウイルスに関連した急性小脳炎が成人に発症したことを, 鼻腔スワブ陽性と髄液抗体価の変動, 頭部MRI所見から示した点で貴重な症例と思われる.

一般的に向神経性ウイルスは灰白質を侵し, アレルギ一性の脳炎は白質障害が主であることが知られており, 本症例のばあいも頭部MRIにおいて小脳皮質の腫脹と信号変化がめだつたことから, 直接感染性の機序によって小脳炎を発症した可能性をまず考えたが, インフルエンザ感染から小脳性運動失調の出現までに約12日間の潜伏期間があったこと, 更にステロイド治療後に症状が軽減したことも考慮すると, 直接感染性の機序よりもむしろ感染後自己免疫性の機序によって小脳炎を生じた可能性がより示唆される.

一般にインフルエンザ脳炎・脳症の頭部画像所見は多彩であるが, インフルエンザウイルス感染に関連して急性小脳炎ないし(髄液細胞増多を必ずしもともなわない)急性小脳失調症を生じた症例の頭部画像所見も多様であり, CTやMRIで異常をみとめない症例^{5-7,11)}, 小脳が腫大後萎縮する症例^{9,12)}, 脳幹と小脳が浮腫を呈する症例^{9,10)}など様々な報告例がある. 本症例でみとめられた小脳皮質病変もインフルエンザウイルス感染に関連した急性小脳炎の多彩な表現型の一つとみることができる. ただし, インフルエンザウイルス感染に関連しない急性小脳炎症例においても, 本症例と類似した小脳の腫大と小脳皮質の高信号化をみとめることがある¹³⁾. したがって, 本症例と同様の所見はA型インフルエンザウイルス感染に特異的なものとはいえず, 起因ウイルスにかかわらず小脳炎で非特異的にみられうるものと考えられる.

インフルエンザウイルス感染に関連した急性小脳炎の脳血流SPECTの報告はみあたらないが, 他の感染症に関連した小脳炎での脳血流SPECTに関しては, 上気道炎後に小脳炎をきたした症例で小脳での血流が増加していたとの報告があり, 血流増加は炎症性の変化によるものと推測されている^{14,15)}. 一方, 腸チフス罹患後に6カ月以上小脳性運動失調が遷延した症例¹⁶⁾やウイルス感染後に失調症状を呈した小児急性小脳炎5症例では血流が低下していたとの報告もある¹⁷⁾. 小脳の局所的血流低下が指摘された腸チフス症例ではMRIにて小脳虫部に軽度萎縮も指摘され, 血流低下の原因として従来の報告例よりも小脳の障害が高度であった可能性を推定している¹⁶⁾. このように, 小脳炎急性期には血流増加をもたらす炎症と低下を生ずる代謝障害とが併存しており, SPECT

における血流は前者が優勢なばあいには増加として, 後者が優勢なばあいには低下として描出されることが予想される. これまで報告された感染後小脳炎症例での血流の増減に関して一致した所見がみとめられていないのは, 症例ごとにSPECT検査時における小脳の炎症と代謝障害のバランスの違いを反映している可能性がある. 本症例でも急性期に血流が低下していたのは炎症よりも代謝障害が優勢であったためと考えられ, 慢性期に血流低下の範囲が拡大したのは炎症と代謝障害が血流の増減を相殺していた部位で炎症が沈静化してきたことによる可能性がある.

インフルエンザウイルス感染は主として冬季に流行し, 日常頻繁に遭遇する疾患であるが, インフルエンザ脳炎・脳症の成人例の報告は少数で, 更に急性小脳炎を呈した報告例にいたっては更にまれである. しかしながら, 本症例は鼻腔スワブ陽性と髄液中インフルエンザ抗体価の変動, 頭部MRI所見から, 成人例であってもインフルエンザウイルス感染に関連した急性小脳炎を生じたことを示した点で貴重な症例と考えられた.

文 献

- 1) 森島恒雄: インフルエンザ脳症. 臨床神経 2004;44: 965-969
- 2) Morishima T, Togashi T, Yokota S, et al: Encephalitis and encephalopathy associated with an influenza epidemic in Japan. Clinical Infectious Diseases 2002; 35: 512-517
- 3) 木村清次, 根津敦夫, 武下草生子ら: インフルエンザ関連性脳炎・脳症26例の臨床的検討. 小児科臨床 2001;54: 193-199
- 4) 小林昌和, 小池通夫, 柳川敏彦ら: 小児の脳炎・脳症など重症急性神経系疾患の疫学調査. 一和歌山県全県下病院小児科16施設の4年間の共同調査一. 小児感染免疫 1999;11: 341-345
- 5) 伊藤淳一, 楠 祐一, 沖 潤一ら: インフルエンザAウイルス感染に伴って発症した急性小脳失調症の1例. 臨床小児医学 1990;38: 85-88
- 6) 松岡太郎, 申 耕嗣, 本田敦子ら: 急に立とうとしなくなり急性小脳失調症が疑われた乳幼児の3例. 脳と発達 2000;32: 430-433
- 7) Hayase Y, Tobita K: Probable post-influenza cerebellitis. Internal Medicine 1997; 36: 747-749
- 8) 板橋 亮, 桧野正俊: 脳梁病変を伴った成人急性小脳炎の1例. 神経内科 2003;59: 292-296
- 9) 星野 晃, 中森太郎, 高橋正彦ら: インフルエンザA罹患に伴う良性脳幹小脳炎の1青年女性例(会). 臨床神経 2001;41: 547
- 10) 中尾直樹, 佐橋 功: インフルエンザ罹患後の良性脳症. 神経内科 2004;60: 134-138
- 11) 中島研一, 庄司紘史, 佐藤靖美ら: インフルエンザB感染に伴う急性小脳失調症の2例. 臨床神経 1983;23: 778-

- 782
- 12) Saito H, Yanagisawa T : Acute cerebellar ataxia after influenza vaccination with recurrence and marked cerebellar atrophy. *Tohoku J Exp Med* 1989 ; 158 : 95—103
- 13) Shoji H, Hirai S, Ishikawa K, et al : CT and MR imaging of acute cerebellar ataxia. *Neuroradiology* 1991 ; 33 : 360—361
- 14) Gruis KL, Moretti P, Gebarski SS, et al : Cerebellitis in an adult with abnormal magnetic resonance imaging findings prior to the onset of ataxia. *Arch Neurol* 2003 ; 60 : 877—880
- 15) 矢澤省吾, 大井長和, 杉本精一郎ら : SPECTにより小脳に高集積像を認めた急性小脳失調症の1症例. *臨床神経* 1995 ; 35 : 424—427
- 16) 井上治久, 西中和人, 漆谷 真ら : 腸チフス罹患後に小脳失調症が遷延した1例. *臨床神経* 1995 ; 35 : 1151—1154
- 17) Nagamitsu S, Matsuishi T, Ishibashi M, et al : Decreased cerebellar blood flow in postinfectious acute cerebellar ataxia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999 ; 67 : 109—112

Abstract

An adult case of acute cerebellitis after influenza A infection with a cerebellar cortical lesion on MRI

Takehisa Ishikawa, M.D.¹⁾, Yumi Fujio, M.D.²⁾, Mitsuya Morita, M.D.¹⁾,
Yoshihisa Takiyama, M.D.¹⁾ and Imaharu Nakano, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Jichi Medical School

²⁾Department of Internal Medicine, Jichi Medical School

We report an adult case of acute cerebellitis associated with influenza A. A 25-year-old woman with fever and headache was diagnosed as having influenza A infection, because nasal swab extract was found positive in the influenza assay. She was treated with oseltamivir. After the treatment, she gradually developed gait and speech disturbance. Neurological examination revealed dysarthria with scanning slurred speech, and limb and truncal ataxia. Cerebrospinal fluid showed pleocytosis and a four-fold or greater change in the antibody titer to influenza virus A (H3N2) detected by HI. T2-weighted brain MRI demonstrated a high signal lesion in the cerebellar cortex. ¹²³I-IMP-SPECT showed hypoperfusion in the cerebellum. Thus, acute cerebellitis associated with influenza A infection was diagnosed. Her symptoms partially improved after steroid pulse therapy, whereas the cerebellar cortical lesion observed on MRI, truncal ataxia and cerebrospinal fluid pleocytosis remained. The cerebellar cortical lesion observed on MRI disappeared 80 days after hospitalization, and the truncal ataxia and cerebrospinal fluid pleocytosis had normalized about three months later.

(*Clin Neurol*, 46 : 491—495, 2006)

Key words : MRI, acute cerebellitis, cerebellar cortical lesion, influenza A, adult

■特集 クロストーク：「神経心理学」と「神経病理学」

痴呆を伴う筋萎縮性側索硬化症の病理

中野今治

要旨：痴呆を伴う筋萎縮性側索硬化症患者は、性格変化・異常言動などの精神症状を呈する。精神症状が運動ニューロン症候に先行する場合が多い。生命予後は下位運動ニューロン症候の出現に懸かっている。神経病理学的には、大脳皮質病変と運動ニューロン病変に大別できる。前者は通常側頭葉に優位であり、側頭葉極内側皮質、海馬足 CA1-支脚、迂回回、扁桃核に変性が高頻度に見られる。これのみでは痴呆を説明するのは困難であるが、この病変が大脳病変の初発部位である可能性がある。海馬歯状回顆粒細胞や海馬傍回等の小ニューロンに ubiquitin 陽性封入体が出現する。黒質にも高頻度に変性が見られる。運動ニューロン病変は古典型 ALS と酷似しているが、Bunina 小体が目立ち、上位運動ニューロン障害が軽い傾向を示す。最近では上位運動ニューロン障害が優位の ALSD も報告され、さらには下位運動ニューロン障害も Bunina 小体も認められないものの ALSD と酷似した大脳病変を示す上位運動ニューロン障害優位の症例群も報告されている。

神経心理学 22; 171-177, 2006

Key words：痴呆を伴う筋萎縮性側索硬化症、神経病理、側頭葉病変、CA1-支脚移行部病変、ユビキチン化封入体
amyotrophic lateral sclerosis, neuropathology, temporal lobe change, CA1-subiculum transitional zone lesion, ubiquitinated inclusion

はじめに

古典型筋萎縮性側索硬化症（古典型 ALS：Charcot 病）は上位下位運動ニューロン症候を呈するものの知的異常は呈さない。これに対し、ALS 症候と独特の痴呆を呈するグループが存在し、痴呆を伴う ALS（ALS with dementia：ALSD と略す）と呼ばれる。ただし、ALSD が古典型 ALS（Charcot 病）の範疇に入るのか、あるいはこれとは独立した疾患単位なのかについての結論は得られていない。

ALSD の最初の剖検報告は 1929 年の Meyer のものと思われる⁷⁾。1961 年に van Reeth らが報告した 1 例¹⁸⁾は、Bunina 小体を初めて記載したことで特筆される（原著¹⁸⁾ Fig. 20）。その後、ALSD は主として本邦において注目を集め、報

告されてきた。その端緒となったのは 1964 年、湯浅の臨床報告例である²¹⁾。本邦での最初の剖検報告は 1966 年、日本神経病理学会でなされた。

1994 年、主要病変が前頭葉と側頭葉に存在して、アルツハイマー病とは異なる臨床病理像を呈する疾患群を包括する概念として、前頭側頭型痴呆（FTD）が提唱された¹⁶⁾。ALSD もこの中に包含され、運動ニューロン型前頭側頭型痴呆（MND-FTD）と呼ばれている⁹⁾。

臨床像

ALSD の発症年齢は 38～77 歳、平均 56 歳、男女比は約 2：1 である。その症状は精神症状と運動ニューロン症状に大別できるが、多くは精神症状が先行する¹²⁾。生命予後を決定するのは下位運動ニューロン症候であり、精神症状が先行して

Neuropathology of amyotrophic lateral sclerosis with dementia

自治医科大学神経内科, Imaharu Nakano: Division of Neurology, Department of Medicine, Jichi Medical University

別刷請求先: 〒 329-0498 河内郡南河内町薬師寺 3311-1 自治医大神経内科 中野今治

inakano@ms2.jichi.ac.jp

下位運動ニューロン症候が加わるのが遅れる場合には、10数年の罹病期間を示すこともある。

1) 精神症状

初発症状は性格変化・異常言動と記銘力障害の2群に分けられるが、前者が後者の約2倍の頻度であり、Alzheimer病(的)よりもPick病(的)と臨床診断される方が多い。易怒性や脱抑制的な症状が目立つ場合と、意欲低下、自発語減少など発動性の減退を呈する場合とに分かれる^{12) 20)}が、両者の特徴を合わせ持つ患者も少なくない。一般に病識を欠き、深刻感に乏しく、多幸的でさえある。下位運動ニューロン障害のため、肩呼吸をして動脈血ガス分析で低酸素血症、高炭酸ガス血症を呈していても呼吸困難は訴えず、徘徊している例も希でない。経過中には保続や滞続言語が見られるが末期には緘黙状態になる。

2) 運動ニューロン症状

球麻痺で初発する例が多い²⁰⁾が、手指筋の脱力・萎縮で始まる例も少なくない。球症状が強く、上肢・上肢帯に目立つ筋萎縮と筋力低下が見られるが、下肢筋力は一般に保たれる。その結果、気管切開術を受け、経管栄養状態で、上肢・上肢帯機能が完全に廃絶していても、死亡直前まで歩行可能な例が少なくない。上位運動ニューロン症候は一般に少ない⁹⁾が、それでも半数以上に腱反射亢進が見られ、Babinski徴候も1/3に認められる。まれにパーキンソン症候がみられる。

検 査

脳のCTやMRIでは前頭葉や側頭葉に萎縮が見られる²⁰⁾。SPECT、PETでは、前頭葉・側頭葉で血流や脳代謝の低下が見られる。特にSPECTの3D-SSPが有力である。運動ニューロン障害の検査結果はALSのそれと変わらない。

神経病理

大脳病変と上位・下位運動ニューロン病変、その他に大別できる。

1. 大脳病変：特徴は独特の側頭葉病変分布と、神経細胞内のユビキチン陽性封入体が特徴である。前頭・側頭葉の皮質2～3層の海綿状態、ニ

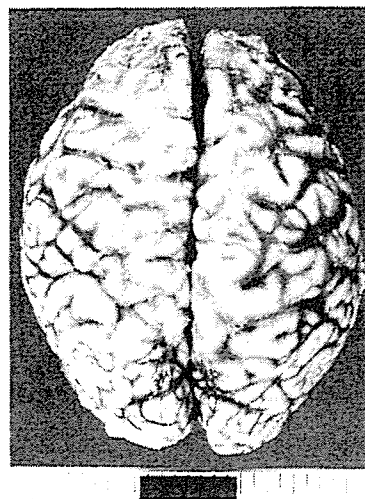


図1 A ALSD例の脳。ピック病葉の精神症候を呈したが前頭葉萎縮は軽度である。

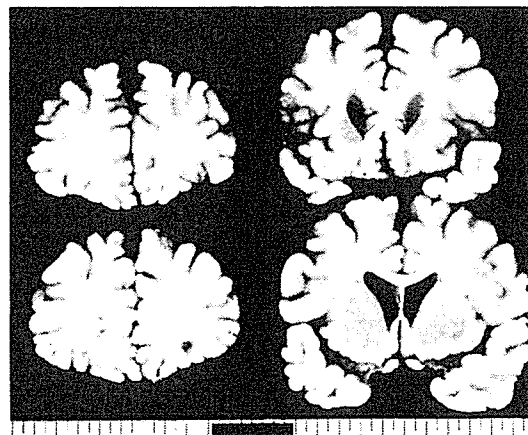


図1 B 図1 A例の前額断。側頭葉の萎縮もあまり目立たない

ューロン萎縮、皮質下白質のグリオーシスなどが記載されてきたが、不明確な病理組織像を呈する症例も少なくなく、痴呆の記載がなければ見落とされる程度の病変が多い。脳萎縮がなく(図1)、前頭葉や側頭葉の通常検索部位には病理組織学的変化がみられない症例もまれでないが、このような症例においても以下に述べるような側頭葉の特定部位に明瞭な病変が見られる^{9) 10)}。Pick 嗜銀球は見られず、アルツハイマー神経原線維変化や老年

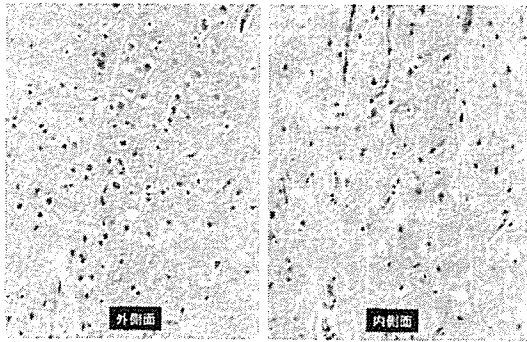


図2 図1例の側頭葉内側面皮質浅層の変性。外側面と比較して内側面では神経細胞脱落，ニューロピルの粗鬆化，グリオーススが認められる。HE，×20

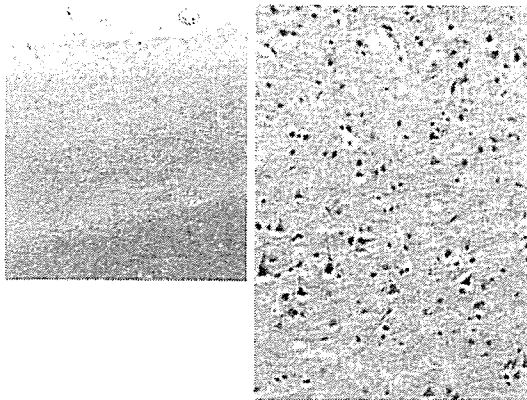


図3 図1例の前頭葉皮質。浅層に軽度の空胞化が見られるが，変性は側頭葉内側皮質に比して軽度である。右は左浅層の強拡大図。左：HE，×4，右：HE，×20

斑もほとんど出現しない。

1) 側頭葉吻側に分布する変性像

a) 側頭葉極内側部皮質の浅層主体の神経細胞脱落 (図2)。

症例毎に差があるが，側頭葉極内側部皮質（前頭葉に面する部位）では皮質2～3層の明瞭な神経細胞脱落と反応性アストロサイトの増生，およびニューロピルの海綿状変化や粗鬆化が見られる。これに対し，同部第5層と側頭葉極外側部皮質は比較的保たれる。病変が高度になり側頭葉極全周に及んでも，病変は内側皮質優位かつ2～3層優位である。側頭葉極の変化に左右差のある

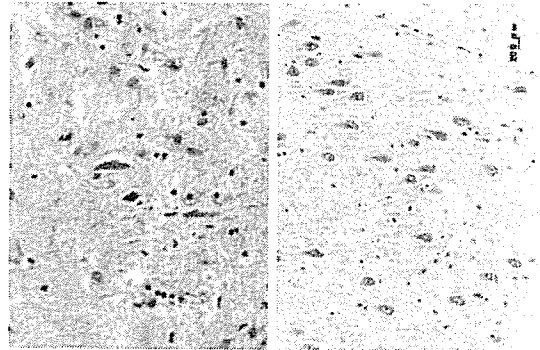


図4 図1例の海馬。CA1自体（右）は良く保たれているのに対して，CA1-支脚移行部（左）には高度のニューロン脱落とグリオーススが見られる。HE，20×。

症例も見られる。もちろん，前頭葉皮質にも浅層主体に変性が見られるが，側頭葉極内側面のそれに比して軽度である (図3)。

b) 海馬CA1-支脚移行部の変性 (図4)

海馬のCA1と支脚の境界部分に限局して，錐体細胞の変性・脱落と反応性アストログリアの増生が認められる。錐体細胞は浅層に位置するものほど脱落が強い。残存ニューロンは突起を失って丸くなり，リボフスチンが目立つ。この病変は，海馬の吻側ほど目立ち，海馬足レベルの標本でもっとも明瞭に認められる。この変化は，海馬の尾側に当たる外側膝状体レベルでは軽くなる傾向を示し，ニューロピルのごく軽度の粗鬆化や少数の反応性アストロサイトが見られる程度のことから病変が全く見られない場合も少なくない。海馬の標本は通常，この外側膝状体レベルで作成され，海馬足の標本はあまり作成されない。このことが，この病巣が見逃されてきた要因となっていると思われる。この限局性病巣の機序として，内嗅野から海馬に投射する perforant pathway の変性によるとの考えが提唱されている¹⁵⁾。

c) 扁桃核

扁桃核の変性も高率に認められる。扁桃核の萎縮が不明瞭な症例でも，部分的なニューロンの脱落，反応性アストロサイトの増生が見られる。

d) 迂回回，吻側海馬傍回

ここでもしばしばニューロン脱落と反応性アス

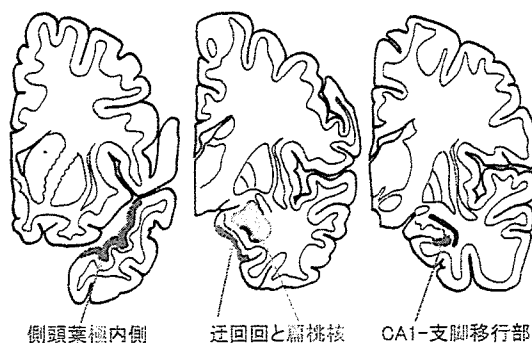


図5 痴呆を伴うALSの側頭葉病変

トログリアの増生、ニューロピルの粗鬆化が認められるが、側副溝を越えて外側皮質に入ると変化は軽くなるかほとんど見られなくなる。

図5に側頭葉で見られる病変部位を図示してある。

2) ubiquitin 化封入体

これは ALSD の海馬歯状回顆粒細胞、内嗅野、側頭葉皮質、前頭葉皮質の小ニューロンにおいて認められる細胞質内封入体で、抗ユビキチン抗体で陽性に染色されるが、抗ニューロフィラメント抗体や抗タウ蛋白抗体では染まらない¹⁴⁾。また、パラフィン包埋した光学顕微鏡用標本では、いずれの染色に於いてもこの封入体は同定できない。ただ、海馬歯状回顆粒細胞のエポキシ包埋した準超薄切片でよく目をこらせば楕円形の封入体が同定できる。ただ、抗ユビキチン抗体免疫染色でも、この封入体の数はさほど多くなく、ばらばらと散在するとの印象を受ける程度である。海馬歯状回顆粒細胞で見られる場合には、円形から楕円形の明瞭な ubiquitin 陽性封入体として観察される(図6)。電顕的には限界膜を有さず、不明瞭な線維状構造と電子密度の高い不規則な顆粒との混交物である(図7)。抗ユビキチン抗体での免疫電顕では、この線維状の構造と顆粒とが陽性に染まっている。

ところで、ALSD では歯状回顆粒細胞の脱落はなく、ubiquitin 化した封入体を含む顆粒細胞にも封入体以外の変性所見は見られない。大脳皮質の変性に関してこの封入体の有する意義は今後

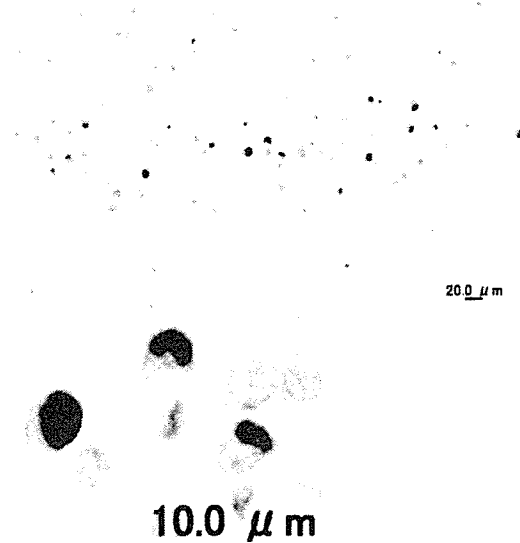


図6 図1例の海馬顆粒細胞に見られるユビキチン陽性封入体。抗ユビキチン抗体免疫染色

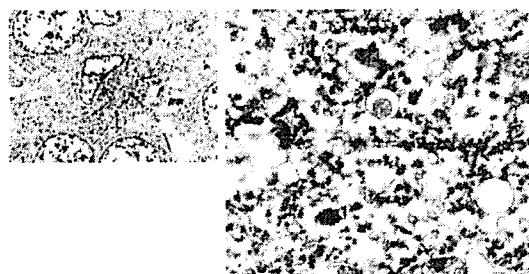


図7 ALSD 海馬歯状回顆粒細胞のユビキチン陽性封入体の電顕像(左:矢印で囲まれている)。右:左図の封入体の強拡大。顆粒と少数の線維構造から形成されている。左:約3,000×, 右:約10,000×

の研究に待たねばならない。

3) 痴呆のないALSに見られる側頭葉病変

痴呆のないALSでもALSDと同じ側頭葉病変を呈する場合があります(図8, 9)^{9), 10)}。その際大脳皮質ニューロン、とくに歯状回顆粒細胞に ubiquitin 化した封入体がみられる。これらの症例が、真に痴呆を呈さなかったのか、あるいは球症状の合併により、痴呆が見逃されたのか、その決定は今後の課題である。

2. 運動ニューロン病変: 運動ニューロンは古典型ALSと同質の病変を呈する。Bunina小体は

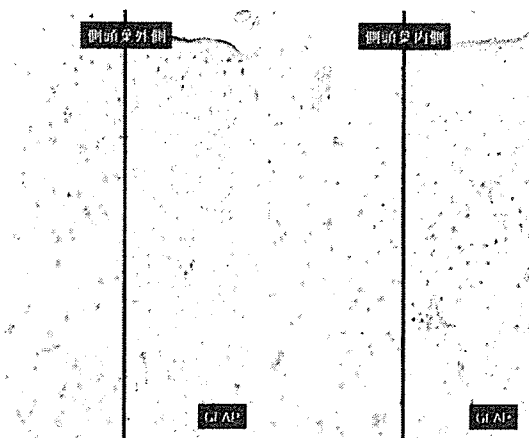


図8 “痴呆が認められなかった” ALS の側頭葉極皮質浅層。内側面の変性とグリオシスが明らかである。

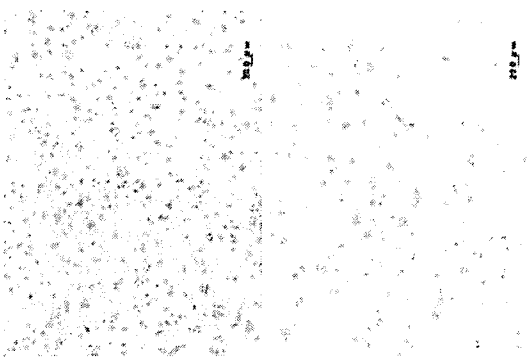


図9 “痴呆が認められなかった” ALS の海馬。CA1 自体 (右) は良く保たれているのに対して、CA1-支脚移行部 (左) には明らかなニューロン脱落とグリオシスが見られる。HE, 20×。

古典型 ALS で見られるものよりも大型で、数珠状に連なり多数かつより広範囲に出現する傾向がある¹¹⁾。Bunina 小体が最初に ALSD で記載された¹⁸⁾のも偶然ではないかもしれない。錐体路変性は一般に軽度だが、鍍銀染色で大径線維の数の減少が確認できる。また、中心前回の Betz 巨細胞も脱落している。

3. その他の病変

通常は Lewy 小体を伴わない黒質の変性が高頻度に認められる²⁰⁾。

側頭葉病変の意義と ALSD の位置づけ

側頭葉の皮質病変は、前頭・頭頂葉に病変が明らかでない例でも認められ、この部位が ALSD の大脳皮質病変の初発部位である可能性がある。しかし、この病変のみで ALSD の精神症状が説明可能か否かは未確定であり、今後の検討が必要である。

側頭葉の萎縮が高度で葉性萎縮と呼ぶにふさわしい ALSD 例があることも確かであり、ALSD を Pick 病との関連で捉えようとの立場にも一理ある。しかし、Pick 病と ALS の合併として報告された例はいずれも Pick 嗜銀球を欠いている。Pick 嗜銀球と Bunina 小体を含むような ALSD 例が報告されるまでは、ALSD は Pick 病と異なる疾患として捉えた方が混乱が少ないと思われる。

ALSD に絡む最近の動き

1. Motor Neuron Disease-Inclusion Dementia (MNDID)：1996年、Jackson Mらは、臨床的には前頭側頭方痴呆を呈し、運動ニューロン症候を欠き、神経病理学的にはユビキチン陽性封入体を初めとして ALSD と区別できない病変を呈するものの運動ニューロン病変を示さない症例群を報告した⁵⁾。ここで見られるユビキチン陽性封入体を彼らは ALSD で見られるものと同一視して、motor neuron disease-inclusion (MNDI) と呼び、これらの疾患群を MNDID と命名した⁵⁾。しかしながら、彼らの症例では脊髄が採取されておらず、彼ら自身1996年の論文で「我々の症例がもっと長く生きていれば、運動ニューロン症候を呈した可能性がある」と推測している。実際、そのようなことを示す症例が次々に報告されており²⁾、MNDID は ALSD の不全型であるとの考え方が一般的である。

2. 上位運動ニューロン優位の障害を示す前頭側頭型痴呆

ALSD では、下位運動ニューロン症候が優位であり、上位運動ニューロン症候は目立たない。ところが、近年、初期には原発性側索硬化症と診

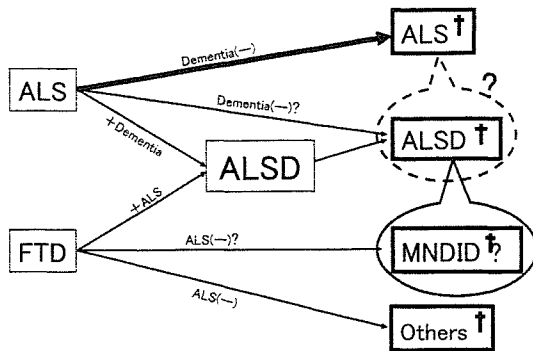


図10 ALS, ALSD, FTD, MNDIDの相関

断されるほどの上位運動ニューロン症候と痴呆を呈し、剖検してみると大脳皮質ニューロンにユビキチン陽性封入体と海馬CA1-支脚移行部の限局変性があり、軽度ではあるが下位運動ニューロンの変性と Bunina 小体も認められる症例の報告が本邦から相次いでなされている^{6) 13) 19)}。

現時点では、これらの疾患群も ALSD の範疇に含めて議論した方が良さそうである。

3. Pick 嗜銀球の無い葉性萎縮と ALSD

葉性萎縮を呈する疾患には、Pick 嗜銀球を伴う群と伴わない群があり、前者のみがピック病あるいはピック小体病と呼ばれる傾向にある。そうすると後者の位置づけが問題となる。

Pick 嗜銀球の無い葉性萎縮では、1. 大脳では、前頭・側頭葉皮質の萎縮と変性、motor neuron-disease inclusion および CA1-支脚移行部の限局変性が見られ、2. 運動ニューロンでは、錐体路変性は見られるものの下位運動ニューロンの変性はないか在っても軽度であり、さらには Bunina 小体が見られない、という特徴を有する^{3) 4)}。

Pick 嗜銀球の無い葉性萎縮では、大脳病変のみを見れば上位運動ニューロン障害優位の ALSD と変わるところが無いように見える。下位運動ニューロン病変、特に Bunina 小体が見られないとされる点が異なる点であるが、病理組織学的に或る構造が在ることを示すのは比較的容易であるが、無いことを証明するのは至難である。Pick 嗜銀球の無い葉性萎縮において Bunina 小体が無いと断言することはできないであろうし、さ

らには Bunina 小体や下位運動ニューロン変性が出現する前に死亡した可能性（上位運動ニューロン障害優位の ALSD の不全型）を否定できないであろう。この問題の解決には症例の蓄積と時間を懸けての検討が必用のように思われる。

図10に ALS, ALSD, FTD, MNDID の推測される相関を示しておく。Pick 嗜銀球の無い葉性萎縮群が何処に位置するかは今後の課題である。

文 献

- 1) Brun A, Englund B, Gustafson L et al : Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 67 ; 416-418, 1994
- 2) Holton JL, Revesz T, Crooks R et al : Evidence for pathological involvement of the spinal cord in motor neuron disease-inclusion dementia. *Acta Neuropathol*, 103 ; 221-227, 2002
- 3) 池田研二, 土谷邦秋, 秋山治彦ら : ピック病の再検討—“ピック小体を伴わない葉性萎縮”の位置づけ—. *神経進歩* 45 ; 329-341, 2001
- 4) Ikeda K, Tsuchiya K : Motor neuron disease group accompanied by inclusions of unidentified protein signaled by ubiquitin. *Neuropathology*, 24 ; 117-124, 2004
- 5) Jackson M, Lennox G, Lowe J : Motor neuron disease-inclusion dementia. *Neurodegeneration*, 5 ; 339-350, 1996
- 6) 小長谷正明, 酒井素子, 飯田光男ら : 著明な錐体路障害と前・側頭葉萎縮を呈した運動ニューロン疾患の1剖検例—特に原発性側索硬化症との関連について—. *臨床神経* 35 ; 384-390, 1995
- 7) Meyer A : Uber eine der amyotrophischen Lateralsklerose nahestehende Erkrankung mit psychischen Storungen. Zugleich ein Beitrag zur Frage der spastischen Pseudosklerose (A. Jakob). *Z Gesamte Neurol Psychiatr*, 121 ; 107-128, 1929
- 8) Mitsuyama Y, Kogoh H, Ata K : Progressive dementia with motor neuron disease. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci*, 235 ; 1-8, 1985
- 9) Nakano I : Frontotemporal dementia with motor neuron disease (ALS with dementia). *Neuropathology*, 20 ; 68-75, 2000

- 10) Nakano I : Temporal lobe lesions in amyotrophic lateral sclerosis with or without dementia — a neuropathological study —. *Neuropathology*, 13 ; 215-227, 1993
- 11) Nakano I, Iwatsubo T, Hashizume Y et al : Bunina bodies in neurons of the medullary reticular formation in amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathol*, 85 ; 471-474, 1993
- 12) 中野今治 : ALS と痴呆. *神経進歩* 40 ; 63-74, 1996
- 13) 中山 宏, 新井信隆, 安藤 蒸 : 全経過 18 年で末期に ALS 病変をきたしたと思われる Pick 病の 1 剖検例. *Neuropathol*, 16 (Suppl.) ; 125, 1996
- 14) Okamoto K, Murakami N, Kusaka H et al : Ubiquitin-positive intraneuronal inclusions in the extramotor cortices of presenile dementia patients with motor neuron disease. *J Neurol*, 239 ; 426-430, 1992
- 15) 岡本幸市 : 痴呆を伴う筋萎縮性側索硬化症の海馬病変. *脳神経* 50 ; 915-922, 1998
- 16) The Lund and Manchester Groups : Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 57 ; 416-418, 1994
- 17) Toyoshima Y, Tan C-H, Kozakai T et al : Is motor neuron disease-inclusion dementia a forme fruste of amyotrophic lateral sclerosis with dementia? An autopsy case further supporting the disease concept. *Neuropathology*, 25 ; 214-219, 2005
- 18) Van Reeth PCh, Perier O, Coers C et al : Dementia de Pick associee a une sclerose laterale amyotrophique atypique (Etude anatomoclinique). *Acta Neurol Psychiatr Bel*, 61 ; 309-325, 1961
- 19) 山崎峰雄, 山崎昌子, 森 修ら : 精神症状, 緩徐進行性失語で発症した上位運動ニューロン障害優位の ALS の 1 剖検例—痴呆を伴う ALS の 1 型か?—. *Neuropathology*, 20 (suppl.) ; 85, 2000
- 20) 吉田眞理, 村上信之, 橋詰良夫ら : 痴呆を伴う運動ニューロン疾患 13 例の臨床病理学的検討. *臨床神経* 32 ; 1193-1202, 1993
- 21) 湯浅亮一 : 痴呆を伴う筋萎縮性側索硬化症について. *臨床神経* 4 ; 529-533, 1964

Neuropathology of amyotrophic lateral sclerosis with dementia

Imaharu Nakano

Division of Neurology, Department of Medicine, Jichi Medical University

Patients with amyotrophic lateral sclerosis with dementia (ALSD) show characteristic mental and behavioral changes, represented by lack of insight into their tragic condition. Psychiatric symptoms usually precede motor neuron symptoms, which determine the life prognosis of the patients. In this condition, the neuropathology is classified as cerebral pathology and motoneuron one. The former is usually emphasized and probably earliest observed in the medial side cortex of the temporal pole, border zone between the CA1 and subiculum, ambient gyrus and entorhinal area, and amygdala. Another finding unique to the cerebral pathology of ALS is cytoplasmic

ubiquitinated inclusion bodies in the dentate gyrus granular neurons and other cortical small neurons. Motoneuron pathology is almost the same as that in classic ALS except for a tendency for Bunina bodies to be more prominent and for the pyramidal tract to be less affected in this condition. The substantia nigra is more or less degenerated without Lewy bodies. A condition recently proposed as motor neuron disease-inclusion dementia seems to be a forme fruste of ALS. Several cases of ALS with upper motor neuron-dominant involvement have been also reported, showing the possibility that extension of ALS will be widened than considered so far.

(Japanese Journal of Neuropsychology 22 ; 171-177, 2006)

脳室系の異常と臨床症状

川上 忠孝 中野 今治

脳室とは、胎生期神経管の側壁が分化・変形してゆくのに伴い、中心にある神経管腔が脳の発育と共に拡大・変形したものである¹⁾。終脳半球内にあるものが側脳室、間脳内は第三脳室、後脳および髄脳内にあるものが第四脳室と呼ばれる中空の構造となり、その中に髄液を貯留している²⁾。脳室の壁の一部は脈絡叢で構成され、髄液産生の中心となっている。脳室系とは即ち、この中空の構造である脳室と、その壁の構成要素である脈絡叢、および髄液そのものからなるシステムであるが、目に見えるこれらの構造だけでなく、脳室系の正常な機能の維持には脳圧を適切に保つという、目に見えない役割も担っている。

髄液腔は全部で約 140 ml あり、そのうち脳室内が 25～35 ml を占めるとされる^{3,4)}。髄液産生は約 20 ml/時間といわれており、1 日でほぼ 500 ml (産生量は小児でも成人でも同じとされる) が産生³⁾され、結果として髄液は 1 日あたり約 3～4 回の turnover があることになる。正常の髄液圧は 7～18 cmH₂O の範囲内に保たれている⁵⁾。脳はこの内外 140 ml の髄液中に浮かんだ状態で存在し、かつ外の髄液と交通している内腔を持つことにより、外からの物理的衝撃を緩衝し、脳実質を保護しているものと考えられる。また、硬膜下あるいは硬膜外血腫などによる急性～亜急性の頭蓋内占拠性病変が出現した時、脳室系の存在により、その圧を少しでも分散するように働いているとも考えられる。脳室系がなければ、占拠性病変による圧迫や脳浮腫などにより同側の大脳半球内や基底核に直接的な物理的侵襲が加わり、対側に対してもその圧力は直接的に影響を及ぼしてしまうことであろう。

それでは、脳室系の異常とはどのようなものを包括するのであろうか。脳室とは、字義通り脳内に空いた空間(髄液で満たされているが)として存在するため、当然のことながら空間である脳室そのものに何らかの疾患が発生する訳ではなく、それを取り囲む組織あるいは中に包含される髄液

の量またはその圧の変化により出現する異常をここでは脳室系の異常と考えたい。

髄液産生とその循環という点から考えれば、髄液が過剰となる、あるいは内圧が上昇するものとして、髄液の過剰産生、髄液循環での通過障害・吸収障害などに起因する水頭症がある。逆に、髄液産生の低下や髄液漏出があると低髄液圧症候群が引き起こされる。これらの疾患は、髄液/髄液圧の多寡に対する脳組織の生体反応として、種々の臨床症状が出現してくるものであるが、他方では脳室近傍の脳組織自体に一次的な原因がある疾患も存在するし、正常脳室系に過剰な腔(透明中隔腔, Verga 腔, 脳室間腔など)が存在することもある。閉塞性水頭症や特異性正常圧水頭症は他の項で紹介されるため省略するが、本稿ではそれ以外の疾患について、先天性～周産期にかけて発生する異常も含め、特徴的・代表的と思われるものを以下に述べてみることにする。

脳室系の異常を伴う先天性～周産期までの疾患

■ Dandy-Walker 奇形^{6,7)}

小脳虫部の形成不全と、第四脳室の嚢胞様拡大を呈する疾患である。Dandy-Walker 奇形と Dandy-Walker 症候群は同義とされ、Dandy-Walker variant という言葉は、Dandy-Walker 奇形の軽症型を指していることが多い。水頭症の原因の 1～4% を占め、Dandy-Walker 奇形の 9 割は水頭症を伴うとされるが、水頭症は出生直後よりも 2 ヶ月程度してから発生する場合は多いとされる。その他、頭蓋内圧亢進による嘔吐・頭痛や精神発達遅滞がみられるが、小脳形成不全による失調や眼振の頻度は低いとされる。20～40% には脳梁欠損を伴うといわれる。鑑別診断としては、mega cisterna magna でも後頭蓋窩に嚢胞を認めるが、mega cisterna magna では小脳虫部の欠損がなく、第四脳室に連続した大槽が異常に拡大したものであるとされる。Dandy-Walker 奇形の治療としては shunt 手術が主流であり、早期の手術で 10～50% は正常生活が可能といわれ

1227

ている。

■ 孔脳症 porencephaly⁹⁾

胎生期あるいは脳の未熟期の破壊性病変が原因で生じた二次性の形態異常であり、遺伝子異常などによる一次性病変ではないとする Friede の考え方が一般的に受け入れられている。大脳半球の組織欠損の結果閉鎖腔(くも膜下腔や脳室との交通があっても良い)である孔脳が生じるが、その程度は多彩で大脳半球の僅かな陥没から側脳室に達するものまである。組織欠損の原因の大部分は脳循環障害と考えられている。

孔脳症はしばしば両側性におこり、典型的には Sylvius 溝と中心溝の近傍、前頭回や島回などにみられることが多い。内腔には髄液あるいは組織液が貯留している。脳欠損が大きければ大きいほど年少時に症状が出現してくるとされ、軽微なものは画像検査で偶然発見されるものもある。孔脳症に先天性水頭症が合併すると、障害の程度はより強くなる。種々の運動麻痺や知覚障害、てんかんなどが認められる。

■ 脳梁欠損症⁹⁾

脳梁は最前下部の脳梁吻、前部の脳梁膝、背側の脳梁幹、後方の脳梁膨大部に分けられる。脳梁は前方から後方へと形成されるため、部分欠損では後方の構成物が欠損している。脳梁欠損症重症度は、合併する中枢神経奇形により異なり、1) 脳梁やその周辺の透明中隔や帯状回などの異常のみを呈する単独型と、2) 染色体異常や中枢神経奇形を合併する型、の2種類に大別される。

合併奇形がない場合は、全く通常の生活を営めるものも多いが、軽度の精神発達遅滞や歩行障害、視覚認知障害などを呈することもある。単独型は、周産期医療での超音波断層診断の普及により発見されることが多くなってきている。合併してみられる中枢神経奇形としては、潜脳症や多脳回症、脂肪腫、Chiari 奇形などがある。てんかんなどは合併する皮質形成障害によると考えられる。

単独型の MRI 検査所見としては、次のような所見が認められる。1) 透明中隔欠損、2) 帯状回が下方を向き外側に偏倚、3) 脳弓の完全分離、4) longitudinal callosal bundle(Probst's bundle)の存在、5) 前交連は存在、6) 側脳室前角の狭小化と解離、7) 側脳室後角の拡大(colpocephaly)。

超音波断層所見で認められる所見としては、1) 側脳室前角に比して、後角が対称性・著明に拡大(水平断面)する、

2) 第三脳室の挙上と側脳室前角の解離(bat wing appearance)がある。

脳梁欠損を伴う疾患として、女兒にのみ認められるものでは Aicardi 症候群がある。脳梁欠損に網脈絡膜欠損、精神遅滞、点頭発作を特徴とし、椎体形成不全などの骨形成異常をしばしば合併する。

■ 伴性劣性遺伝性水頭症(X-linked hydrocephalus, Bickers-Adams-Edwards 症候群)¹⁰⁾

L1(neural cell adhesion molecule L1)と呼ばれる細胞表面に発現する糖蛋白は、神経細胞の移動、神経突起の伸長、神経筋接合部の構成などに関与するとされており、X染色体長腕(Xq28)上のL1CAM遺伝子によりコードされている。この異常により、X-linked hydrocephalus やその亜型の MASA syndrome(mental retardation, aphasia, shuffling gait, adducted thumb), spastic paraplegia type I, X-linked agenesis of corpus callosum が生じることが知られており、これらをまとめて CRASH syndrome (corpus callosum hypoplasia, retardation, adducted thumb, spastic paraplegia, hydrocephalus) とよぶ。

X-linked hydrocephalus の臨床的特徴として Edwards は重篤な精神発達障害、下肢の痙性麻痺、母指の内転障害を三徴としてあげ¹¹⁾、粗野な顔貌や頭蓋非対称も特徴的所見としている。重篤な症例では死産や乳幼児期死亡に至る。予後は不良で有効な治療法はない。

周産期の異常で出現するもの

先天的異常で出現する上記のような疾患群もあるが、周産期の外因的あるいは内因的異常により、脳室周囲などに影響を及ぼす疾患の存在が知られている。

■ 脳室内出血¹²⁾

脳室内出血の起源として、早期産児では脳室上衣下胚層を起源とするが、満期産児ではそれに加えて脈絡叢や視床からの出血もみられる。重篤な虚血や低酸素血症のため血管壁やその周囲組織が障害され、うっ血による静脈圧上昇のために血管が破綻して出血を来すものと考えられる。症状としては、精神発達遅滞、脳性麻痺やてんかんなどがみられる。

■ 脳室周囲白質軟化症

periventricular leukomalacia^{13,14)}

脳室周囲白質軟化症とは、主として在胎32週以下の早産児に高頻度に認められる虚血性障害と考えられている。好

発部位は側脳室三角部から後角および外側部の脳室周囲白質である。これは一種の microscopic watershed infarction ともいえるもので、未熟児では脳溝が浅いため、脳表から伸びる長い ventriculopedal artery と、脳室側から脳表へ向かう ventriculofugal artery との境目に虚血がおりやすくなるためと考えられている。新生児期にはほとんど症状を示さないが、予後として最も重要なものはその後の脳性麻痺である。脳性麻痺としては痙性麻痺(下肢痙性が強く上肢は軽度の麻痺)や、種々の程度の知能障害、一部にはてんかん(West 症候群の頻度が高いとされる)の合併が認められる。診断には超音波検査(新生児期)や CT・MRI 等が使用される。特に、超音波検査の初期の所見としては、脳室周囲高エコー域が知られており、脳室周囲白質(特に三角部周囲)に脈絡叢と同等以上のエコー輝度を示し、生後3日以内に認められることが多いとされる。

正中過剰腔： 透明中隔腔(囊胞)、Verga 腔、脳室間腔

透明中隔腔 cavum septi pellucidi は側脳室に挟まれた脳梁前方に存在し、全世代の1~3%に認められるとされる。透明中隔腔の後方にみられるのが Verga 腔 cavum Vergae であり、頻度は透明中隔腔とほぼ同等とされる。いずれもほとんど無症状であるが、時に巨大なものは水頭症を生じ、頭蓋内圧亢進症状を示すことがある。

脳室間腔は、新生児・乳児に遊残してみられることがあるが、2歳までには急速に縮小して消失する。これも症状を呈することはほとんどなく、閉塞性水頭症などの報告が散見される程度である。

以前から精神科疾患と正中過剰腔の関連を述べた報告¹⁵⁾は多くあるが、神経内科領域ではあまり重要視されていないように思われ、この件に関しては今後の精査が必要だろう。通常、我々神経内科医がこのような過剰腔を見たときは、せいぜい「プロボクサーにはなれないだろう」という程度の認識であるが、最近はこれに否定的な意見¹⁶⁾もあり、ボクシング界でも再検討課題となっているようである。

髄液貯留を来すもの

髄液の産生が亢進するものとしては、脈絡叢に発生する脈絡叢乳頭腫がある。髄液が過剰に貯留するものとしては、髄液の通過障害によるものと、吸収障害によるものに大別される。通過障害をおこすものとしては、脳腫瘍などの新

生物や結核性病変・サルコイドーシスによる肉芽腫性病変による中脳水道の圧迫などが考えられ、吸収障害によるものとしては髄膜炎やくも膜下出血によるくも膜下腔の癒着などがあげられる。

頭蓋内圧が亢進する病態は、「頭蓋内圧亢進症」として知られており、原因不明である特発性と、ビタミン A 過剰摂取や低カルシウム血症に伴うもの¹⁷⁾等でおこる二次性のものである。これらにおける頭蓋内圧亢進のメカニズムは、髄液の過剰産生、頭蓋内静脈圧の持続的亢進、くも膜における髄液吸収の減少、脳内血流の増加、およびこれらの組み合わせ等が考えられおり、必ずしも全ての症例で髄液が過剰に貯留しているわけではない。うっ血乳頭やいわゆる頭蓋内圧亢進症状はいずれの症例においても共通してみられる所見である。

髄液減少を来すもの

日常診療の中で、脱水状態で髄液産生が低下すると明確に記載されたものはないようだが、脱水患者で髄液圧が低値を示していることは臨床の場でしばしば経験することである。

この髄液が減少を示したものとして、とくにこの数年、インターネットの普及とともに一般にも知られるようになった疾患に、特発性低髄液圧症候群 spontaneous intracranial hypotension (SIH) がある。インターネットで一般向けに書かれたサイトをブラウジングしてみると、SIH と外傷後の髄液漏出などによる二次性ものを混同しているものもあれば、むち打ち症や慢性疲労症候群、不定愁訴などでみられる症状は全て低髄液圧症によるものとするような極端なものも見受けられ、その概念に混乱を来す一因ともなりかねないおそれがある。

SIH の発症機序⁵⁾としては、現在は髄液漏出説が最も有力だが、症候性の低髄液圧症候群においても、医原性(髄液穿刺後、ミエログラフィー後など)の髄液漏出が最も多いとされている。平均発症年齢は40歳前後、男女比は2~3:1で女性に多いとされる。

SIH の症状としては、起立性頭痛¹⁸⁾があげられる。これは、立位で15分以内に出現・増悪し、臥位で30分以内に軽快~消失する特徴を有する頭痛である。その他としては、悪心・嘔吐、脳神経障害(複視、聴力障害、視野欠損、回転性めまいなど)や意識障害を生じることもあるとされる。複視は眼症状の中では最も頻度が高い。項部硬直も20%の患

者にみられる¹⁹⁾。画像所見²⁰⁾としては、下垂体の腫大、橋前槽の狭小化・脳幹部下垂などがみられ、びまん性の硬膜のガドリニウム増強効果や肥厚を認める。また、硬膜下水腫や硬膜下水腫もしばしば認めるとされる。

治療²¹⁾としては、まずはステロイドやアデノシン受容体遮断薬を使用して保存的加療を試み、2週間以上治療抵抗性である場合はcisternographyなどにより髄液漏出部位を確認する。漏出がある場合は硬膜外自家血パッチを試み、無効あるいは再発例には生理食塩水硬膜外持続注入などの方法も考慮する。髄液憩室からの漏出の場合、結紮術の適応もある。注意しなければならない点は、不用意な髄液穿刺は髄液流出を助長して低髄液圧症状を悪化させてしまう恐れがあることであろう。頻回の髄液検査は避けるべきだし、一般の髄液検査においても、太い穿刺針は使わない方が望ましいと考える。

中脳水道症候群 Sylvian aqueduct syndrome (Koerber-Salus-Elschnig syndrome ; Kestenbaum syndrome)

中脳水道症候群とは、脳室周囲組織の機能的異常に起因すると思われる疾患であるが、脳室系の異常を語る上では避けて通れないだろう。この症候群は、中脳上部背側病巣の診断上非常に特異性の高いものと考えられており、松果体腫瘍、血管障害、感染症、多発性硬化症などに伴う報告

がある。Kestenbaumによる報告²²⁾では、その症状として上方注視麻痺、上方注視時の強直性輻輳痙攣、間代性輻輳運動発作、後退眼振(眼球が急速に陥凹し、ゆっくりと元に戻る形の眼振)、垂直眼振、一つ以上の外眼筋麻痺をあげており、この中では後退眼振が最も特徴的であるとされる。その後、lid retraction, lightning eye movementも加えられ、現在では後退眼振 retraction nystagmus と輻輳眼振 convergence nystagmus を中核とし、これに上方注視麻痺やその他の眼症状を伴うものが広く中脳水道症候群と呼ばれている²³⁾。後退眼振と輻輳眼振は本質的に同じ機序によると考えられている。筆者(川上)が研修医の頃、上方視等により誘発される後退眼振と輻輳眼振を呈する視床出血(脳室穿破(+))の症例を担当したことがあるが、残念ながらこの症例での水頭症の有無は記憶が定かではないが、穿破した出血による中脳水道周辺組織への何らかの刺激が原因ではないかと想像された(当時MRIは一般的ではなく、CTで見出せる脳幹実質の病変はなかったと記憶している)。同様の報告は他施設からもみられている²⁴⁾。

上方注視麻痺の責任病巣は、古くから四丘体が注目されており、Cajal 間質核、Darkschewitsch 核、後交連、rostral interstitial nucleus of the longitudinal fasciculus(rostral IMLF)等が考えられている²⁵⁾が、ヒトの場合には細かな責任病巣の同定は困難²⁶⁾である。

文 献

- 1) 森本雅徳, 森 惟明. 脳室およびクモ膜下腔の解剖. 機能と臨床症状. Brain Nursing. 1996 ; 12 : 457-63.
- 2) 萬年 甫, 原 一之. 脳解剖学. 第5章 上位脳(1)-間脳. 南江堂 ; 1994.
- 3) 田代那雄. 脳脊髄液循環と頭痛. 神経内科. 2000 ; 53 : 421-5.
- 4) 森 悦朗. <頭蓋内疾患に伴う treatable dementia>特異性正常圧水頭症の発生機序. 内科. 2005 ; 95 : 803-8.
- 5) 野川 茂, 厚東篤生. 特異性低髄液圧症候群の病態. 神経内科. 2000 ; 53 : 426-33.
- 6) 浦崎 永一郎, 横田 晃. Dandy-Walker 症候群. Clin Neurosci. 2005 ; 23 : 523-6.
- 7) 久保田紀彦. Dandy-Walker 症候群. 診断と治療. 1998 ; 86(増刊) : 49.
- 8) 竹内義博, 河野 寿, 阪井久広. VII先天性奇形 先天性形態形成異常 孔脳症. 日本臨牀別冊神経症候群III. 2000 ; 622-4.
- 9) 高田 哲. VII先天性奇形 先天性形態形成異常 脳室欠損. 日本臨牀別冊神経症候群III. 2000 ; 601-4.
- 10) 岡田義文, 高橋 宏. VII先天性奇形 先天性形態形成異常 先天性中脳水道狭窄症. 日本臨牀別冊神経症候群III. 2000 ; 615-7.
- 11) Edwards JH. The syndrome of sex-linked hydrocephalus. Arch Dis Child. 1961 ; 36 : 486-93.
- 12) 三木康之, 鈴木保宏, 鳥邊幸久, 他. 満期産脳室内出血児の神経発達予後—早期産児例との比較. 小児科臨床. 2006 ; 59 : 17-22.
- 13) 橋本和廣. 脳室周囲白質軟化症. 小児内科. 2003 ; 35(増刊) : 88-92.
- 14) 藤本伸治, 戸町 創. 脳室周囲白質軟化症(PVL). 周産期医学. 2001 ; 31(増刊) : 503-4.
- 15) 高橋 宗, 田辺英一, 坂井浩一郎, 他. 精神分裂病における精神生理学的指標と脳形態学的指標の関係. 臨床神経. 1996 ; 38 : 85-91.
- 16) McCrory P. Cavum septi pellucidi—a reason to ban boxers? British J Sports Medicine. 2002 ; 36 : 157-61.
- 17) 田村有里恵, 植草利敏, 河又千鶴, 他. 特異性副甲状腺機能低下症に伴った良性頭蓋内圧亢進症の1例. 日本内科学会関東地方会(演題抄録). 2005. p. 25.
- 18) 大久保敏之. 特異性低髄液圧症候群(spontaneous intracranial hypotension). 画像診断. 2004 ; 24 : 334-5.
- 19) 阿部哲朗, 藤島正敏. 特異性低髄液圧症候群の症候と診断. 神経内科. 2000 ; 53 : 434-8.
- 20) 木下泰伸, 板倉 徹. 特異性低髄液圧症候群の画像診断. 神経内科. 2000 ; 53 : 439-45.
- 21) 安井敬三. 特異性低髄液圧症候群の治療. 神経内科. 2000 ; 53 : 446-9.
- 22) Kestenbaum A. Clinical methods of neuroophthalmologic examinations. New York : Grune & Stratton ; 1946.
- 23) 平井俊策. 中脳水道症候群. Clin Neurosci. 1989 ; 7 : 99.
- 24) 重森 稔, 白浜盛久, 原 邦志, 他. 高血圧性視床出血に続発した中脳水道症候群の一例. 臨床神経. 1981 ; 21 : 721-7.
- 25) 平井俊策, 外松明美. 中脳水道症候群. 神経内科. 1987 ; 27 : 441-5.
- 26) 小田隼平, 吉川治雄. MRIで病巣を確認し得た脳血管障害によるKoerber-Salus-Elschnig Sylvian aqueduct syndrome(中脳水道症候群). 神経内科. 1989 ; 30 : 557-9.

Hepatocyte Growth Factor in Mouse Soleus Muscle Increases with Reloading after Unloading

SHOJI TANAKA¹⁾, KATSUHIKO TACHINO¹⁾, EI KAWAHARA²⁾, JUNJI TANAKA²⁾, HIROSHI FUNAKOSHI³⁾, TOSHIKAZU NAKAMURA³⁾

¹⁾*Department of Impairment Study, Graduate Course of Rehabilitation Science, Division of Health Sciences, Graduate School of Medical Science, Kanazawa University: 5-11-80 Kodatsuno, Kanazawa City, Ishikawa 920-0942, Japan. TEL +81 76-265-2500 E-mail: tanakas@mhs.mp.kanazawa-u.ac.jp*

²⁾*Department of Clinical Laboratory Science, Graduate Course of Medical Science and Technology, Division of Health Sciences, Graduate School of Medical Science, Kanazawa University*

³⁾*Division of Molecular Regenerative Medicine, Course of Advanced Medicine, Osaka University Graduate School of Medicine*

Abstract. Hepatocyte growth factor (HGF) has been suggested as a mitogen for skeletal muscle satellite cells and participates in skeletal muscle hypertrophy. The present study assessed HGF levels in mouse soleus and plantaris muscles during 14 days of tail suspension and 3 days of reloading using the enzyme-linked immunosorbent assay. Immunohistochemical analyses were used to determine the locations of HGF, its receptor (c-Met) and proliferating cell nuclear antigen. In normal mice, HGF contents were 4.4 ± 0.5 ng/g tissue in the soleus muscle and 5.9 ± 1.2 ng/g tissue in the plantaris muscle, significantly higher than in the soleus muscle. HGF level in the soleus muscle was increased 314% from normal by reloading. HGF and c-Met were expressed in small cells contiguous to muscle fibers. Cells in similar positions displayed reactivity for PCNA, suggesting that these represent activated satellite cells. Thus, production of HGF protein appears to be stimulated in satellite cells during recovery from disuse atrophy.

Key words: Skeletal muscle atrophy, Satellite cell, Recovery

(This article was submitted Oct. 17, 2005, and was accepted Dec. 8, 2005)

INTRODUCTION

Decreases in muscle activity due to spaceflight¹⁾, unloading²⁾ and fixation of joints³⁾ often cause skeletal muscle atrophy. This is associated with a loss of contractile protein content due to decreases in overall protein synthesis⁴⁾ and increases in proteolysis⁵⁾. Skeletal muscles have the ability to recover, from atrophy and increases in the activity of atrophied muscles result in hypertrophy and improvement of contractile function. Work-

induced skeletal muscle hypertrophy is involved not only in the growth of muscle fiber size⁶⁾, but also in an increase in the number of myonuclei^{7, 8)}.

Allen et al.⁹⁾ reported that the changes following atrophy or hypertrophy are not due to changes in the ratio of the myonuclear domain size to the amount of cytoplasm per myonucleus. Instead, skeletal muscle satellite cells play important roles in dramatic changes to myonuclei during hypertrophy. Satellite cells are mononucleated myogenic cells¹⁰⁾ that are generally found between the sarcolemma and

basement membrane. These cells usually remain in a resting or quiescent state¹¹⁾ and are activated in response to mechanical stimulation^{7, 8, 12)} or muscle injury^{13, 14)}.

Previous studies have suggested that the proliferation of satellite cells is stimulated by growth factors such as hepatocyte growth factor (HGF)^{15, 16)}, insulin-like growth factors^{17–19)}, fibroblast growth factors^{20, 21)}, transforming growth factor $\beta^{10)}$, platelet-derived growth factor BB^{10, 14)}, and epidermal growth factor^{17, 18)}. However, only HGF has been shown to cause satellite cells to exit the G₀ phase and enter the G₁ phase in vitro^{22, 23)}. HGF was originally identified as a potent mitogen for hepatocytes²⁴⁾, and has previously been reported to be expressed in various organs, including the liver, lungs, kidneys, thymus and spleen²⁵⁾, and skeletal muscles^{15, 16)}. The complete amino-acid sequence of human HGF was reported in 1989²⁶⁾. HGF binds to the receptor c-Met²⁷⁾, and activates cells expressing c-Met²⁸⁾. This receptor is a transmembrane tyrosine kinase that mediates the mitogenic signal for HGF^{29, 30)}.

Although some studies have examined the role of HGF during maturation and regeneration of skeletal muscle, few attempts have been made to examine changes in HGF expression in hypertrophied and atrophied muscle in vivo. Only the content of HGF mRNA expression following denervation and compensatory overload³¹⁾, and of HGF protein following skeletal muscle injury³²⁾, have been reported. These reports did not examine changes in HGF protein content following changes in muscle activities. The present study investigated changes in the morphology of skeletal muscles, expression of HGF protein, and locations of HGF, c-Met and proliferating cell nuclear antigen (PCNA) during unloading and subsequent reloading in the tail suspension model of hindlimb atrophy in mice.

MATERIALS AND METHODS

Animals and experimental design

C57BL/6NCrj mice (8-weeks-old; initial body weight 17–19 g; Charles River Japan, Shizuoka, Japan) were used in this study. Mice were housed in a temperature-controlled room (20–24°C) with a 12-h light/12-h dark cycle and ad libitum access to laboratory chow and water. After 1 week, mice were randomly allocated to one of 3 groups: 2 experimental groups (Unloaded and Reloaded) and

a control group (Control). Animals in the experimental groups were placed in individual cages and bilateral hindlimbs were unloaded for 14 days using Morey's tail suspension model³³⁾. After unloading, one of the 2 experimental groups underwent restoration of weight-bearing (reloading) for 3 days in standard cages. At the end of experimental period, all mice were anesthetized using diethyl ether, and their body weights were measured. Then, bilateral soleus and plantaris muscles of the hindlimbs were removed and immediately weighed using a digital analytical balance (Mettler Toledo, Tokyo, Japan), after which the mice were sacrificed. Ratios of muscle wet weight to body weight were used as the index of muscle change.

For histochemical analysis and immunofluorescence, one sample of each muscle was placed in Tissue-Tek Optimal Cutting Temperature compound (Miles, Elkhart, IN, USA), quick-frozen in liquid nitrogen-cooled isopentane, and stored at –70°C until use. Some muscle samples were fixed overnight in 10% formalin and then embedded in paraffin. Sections were then stained using hematoxylin and eosin (HE) for observation of histological features. Other muscle samples for measurement of HGF protein levels were chilled in liquid nitrogen. All procedures for animal care and treatment were performed in accordance with the *Guidelines for the Care and Use of Laboratory Animals* issued by Kanazawa University, and all protocols were approved by the IACUC of Kanazawa University.

Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for HGF

Muscle samples removed from bilateral hindlimbs were homogenized in rat HGF organic extraction buffer containing 20 mM Tris-HCl, 2 M NaCl, 0.1% Tween 80 and 1 mM phenylmethylsulfonyl fluoride (3 animals/sample). HGF levels in solution were measured using the rat HGF ELISA system (Institute of Immunology, Tokyo, Japan).

Histological and immunohistochemical analysis

To determine the ratio of type II fibers to total muscle fibers and to perform immunofluorescence for HGF, 8- and 6- μ m frozen sections were cut using a cryostat (Sakura Finetek, Tokyo, Japan) cooled to –20°C, then dried for 2 h at room

temperature. Type I and II fibers in transverse sections (8 μm thick) were stained for myosin ATPase at pH 10.7. Lightly and darkly stained muscle fibers were classified as type I and II fibers, respectively. More than 150 randomly selected muscle fibers were measured per muscle section, and the percentage of type II fibers among the total number of fibers was calculated.

Immunofluorescence

Frozen transverse sections (6 μm thick) were fixed in methanol for 5 min at 4°C, then treated with 0.1% Triton X-100 in phosphate buffered saline (PBS) for 5 min. Non-specific binding sites were blocked using 10% normal swine serum and 1% bovine serum albumin (BSA) in PBS for 30 min. Sections were incubated with 1:10 polyclonal anti-rat HGF antibody (Institute of Immunology) in PBS or 1:40 normal rabbit serum (negative control) for 2 h at 37°C, followed by 1:600 goat anti-rabbit Alexa Fluor 488 (Molecular Probes, Eugene, OR, USA) in PBS for 20 min at room temperature. All nuclei were counterstained using 4',6-diamidino-2-phenylindole dihydrochloride (Molecular Probes). Sections were mounted in Gel/Mount (Cosmo Bio, Tokyo, Japan). Fluorescein signals in sections were observed and photographed under a fluorescence microscope (Olympus, Tokyo, Japan).

Immunoperoxidase

Tissues embedded in paraffin were cut 4 μm thick, placed on silane-coated slides, dewaxed with xylene, and dehydrated in ethanol. Endogenous peroxidases were blocked by incubation in 3% hydrogen peroxide for 10 min. Non-specific binding sites were blocked for 15 min with PBS containing 10% normal swine serum and 1% BSA. For HGF, sections were incubated overnight at 4°C with 1:500 anti-rat HGF antibody (Institute of Immunology) in PBS containing 10% normal swine serum and 1% BSA, then HGF was detected using the CSA System (Dako Cytomation Japan, Kyoto, Japan) in accordance with the instructions provided by the manufacturer. For c-Met, sections were incubated overnight at 4°C with 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ rabbit polyclonal anti-c-Met antibody (Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA, USA). Sections were incubated for 60 min at room temperature with horseradish peroxidase-labeled polymer conjugated with goat anti-rabbit immunoglobulin (Dako Cytomation Japan). Antigenic sites were visualized

with 3',3-diaminobenzidine tetrahydrochloride using a commercial kit (Dako Cytomation Japan) and then counterstained with hematoxylin.

For immunohistochemical staining of PCNA, sections were incubated with mouse monoclonal anti-PCNA antibody (ready-to-use, clone PC10; Dako Cytomation Japan) or normal mouse serum (negative control, ready-to-use; Dako Cytomation Japan), followed by 60 min incubation at room temperature with horseradish peroxidase-labeled polymer conjugated with goat anti-mouse immunoglobulin. Immunoreactive protein was visualized using 3',3-diaminobenzidine tetrahydrochloride (Dako Cytomation Japan). Nuclei were counterstained using hematoxylin. As a negative control, normal rabbit serum or normal mouse serum was used instead of primary antibodies (Dako Cytomation Japan).

Statistical analyses

Data are presented as means \pm standard deviation (SD). Differences between soleus and plantaris muscles were assessed using Student's or Welch's *t*-test. Differences between groups were detected by one-way analysis of variance (ANOVA) followed by Scheffe's post hoc test. For all tests, values of $P < 0.05$ were considered statistically significant.

RESULTS

Damage to muscles

Muscle wet weights and body weights were measured and the ratio calculated. Ratios were significantly lower in unloaded soleus and plantaris muscles than in control muscles, and reloading restored the ratios to normal levels (Table 1).

To determine the morphological effects of unloading and reloading, transverse sections of soleus and plantaris muscles were examined under an optical microscope. After loss of loading for 14 days, plantaris muscles showed atrophy and derangement of fiber alignment. No clear degeneration of muscle fibers was apparent (Fig. 1B, E). However, degeneration in the soleus muscle resulted in infiltration of macrophages and a marked presence of fibers displaying central nuclei after reloading (Fig. 1C). Furthermore, the number of nuclei in reloaded soleus muscles was increased, indicating regeneration (Fig. 1C). Degeneration and regeneration were not clearly observed in the

Table 1. Body weight and muscle mass in soleus and plantaris muscles

	Soleus muscle			Plantaris muscle		
	Control (n=20)	Unloaded (n=20)	Reloaded (n=20)	Control (n=20)	Unloaded (n=20)	Reloaded (n=20)
Muscle wet wt (mg)	15.0 ± 1.1	9.8 ± 1.2*	13.6 ± 1.6	27.7 ± 1.9	24.9 ± 1.8*	27.6 ± 1.7
Body wt (g)	20.8 ± 0.7	20.5 ± 1.1	20.1 ± 1.1	20.8 ± 0.7	20.5 ± 1.1	20.1 ± 1.1
Muscle wet wt/ body wt (mg/g)	0.72 ± 0.04	0.48 ± 0.07*	0.68 ± 0.08	1.33 ± 0.04	1.21 ± 0.07*	1.38 ± 0.08

Values expressed as mean ± SD. * = Significantly different ($P < 0.05$) from control and reloaded. Wt = weight.

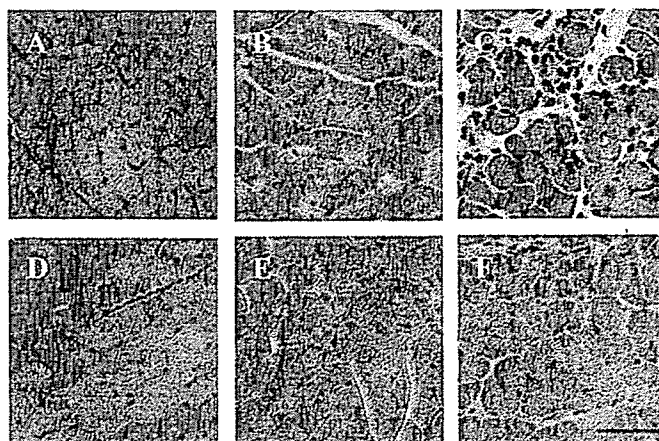


Fig. 1. HE staining of cross-sections from mouse soleus and plantaris muscles. Normal soleus muscle (A) and plantaris muscle (D); soleus muscle (B) and plantaris muscle (E) following 14 days of unloading; soleus muscle (C) and plantaris muscle (F) following 14 days of unloading followed by 3 days of reloading. Derangement of muscle fiber alignment is apparent following unloading (B, E) and reloading (C, F). Soleus muscle shows infiltration of macrophages, fibers with central nuclei and an increase in myogenetic nuclei (C) following 14 days of unloading followed by 3 days of reloading. Scale bar, 50 μ m.

plantaris muscle (Fig. 1F).

Staining for muscle myosin ATPase clearly distinguished lightly stained type I fibers from darker type II fibers (Fig. 2). Type II fibers were dominant in the soleus muscle, while type I fibers were dominant in the plantaris muscle (Table 2). The ratio of type II fibers to total fibers did not differ significantly between groups (Table 2).

Changes in HGF level

HGF levels in mouse skeletal muscles were quantified using ELISA. In normal mice, HGF contents were 4.4 ± 0.5 ng/g tissue in the soleus muscle and 5.9 ± 1.2 ng/g tissue in the plantaris

muscle. Soleus and plantaris muscles unloaded for 14 days tended to display slightly reduced HGF levels, but no significant difference was identified. Reloading for 3 days after 14-day unloading significantly increased HGF levels in the soleus muscle (Table 3). According to ELISA results, reloading after unloading resulted in a 314% increase in the level of HGF protein in soleus muscles as compared to control soleus muscles. The HGF level was significantly higher in reloaded soleus muscles than in control or unloaded soleus muscles. In contrast, the HGF level in plantaris muscles was not significantly changed after reloading. The HGF level was significantly lower

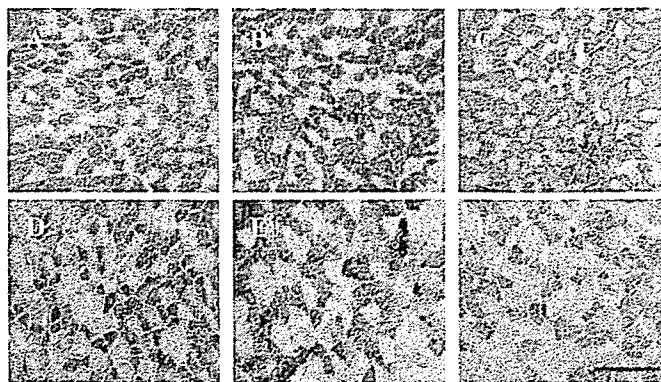


Fig. 2. Myosin ATPase staining of cross-sections from mouse soleus and plantaris muscles. Normal soleus muscle (A) and plantaris muscle (D); soleus muscle (B) and plantaris muscle (E) following 14 days of unloading; soleus muscle (C) and plantaris muscle (F) following 14 days of unloading followed by 3 days of reloading. Type I fibers stain lightly, while type II fibers stain dark. Scale bar, 100 μ m.

Table 2. Proportion of type II fibers total muscle fibers (%)

	Soleus muscle	Plantaris muscle
Control	69.5 \pm 1.9	43.2 \pm 4.5
Unloaded	71.9 \pm 4.6	52.8 \pm 9.8
Reloaded	70.6 \pm 3.4	45.2 \pm 3.7

Results represent means \pm SD (n=5).

Table 3. HGF protein concentrations in mice soleus and plantaris muscles

	HGF protein concentration (ng/g tissue)	
	Soleus muscle	Plantaris muscle
Control	4.4 \pm 0.5 ^c	5.9 \pm 1.2
Unloaded	3.2 \pm 1.6	4.3 \pm 1.2
Reloaded	13.8 \pm 5.0 ^{abc}	6.5 \pm 1.4

Results represent means \pm SD (n=5). ^a*P*<0.05 vs. controls; ^b*P*<0.05 vs. unloaded; ^c*P*<0.05 vs. plantaris muscle.

in control soleus muscles than in control plantaris muscles, but it was significantly higher in reloaded soleus muscles than in reloaded plantaris muscles.

Immunolocalization of HGF, c-Met and PCNA

Localization of HGF was determined by immunoperoxidase using formalin-fixed and paraffin-embedded tissues and immunofluorescence using unfixed frozen tissues. HGF was observed in the cytoplasm of satellite cells, which were seen as small cells contiguous with and distinct to muscle fibers in paraffin sections of reloaded soleus muscle (Fig. 3A, B). No HGF was identified in control or unloaded soleus muscle. Plantaris muscles in all conditions were negative for HGF immunostaining. Immunofluorescence in frozen sections of reloaded soleus muscles also showed positive results for HGF around nuclei in the small satellite cells adjacent to large muscle cells (Fig. 3D, E). Negative control sections stained with normal rabbit serum instead of anti-HGF antibodies did not display any specific

signals for HGF (Fig. 3C, F). In addition, c-Met was identified in the small satellite cells in the membrane facing adjacent muscle cells (Fig. 4A). To distinguish small satellite cells from quiescent muscle fiber cells and infrequently dividing macrophages, cell division ability was assessed using PCNA histochemistry, which generally stains/visualizes the G₁ or S phase of the cell cycle. PCNA-positive cells were present alongside muscle fibers and were considered to represent cells similar to HGF- and c-Met-positive cells (Fig. 4C).

DISCUSSION

In our experiments, quantitative and morphological atrophy of the soleus and plantaris muscles was caused by unloading for 14 days. Supporting the current findings, a previous study³⁴⁾