<原 著>

老年者における失調性ニューロパチーの臨床病理学的検討

 原田 勝利¹⁾ 大越 教夫²⁾ 永田 博司³⁾ 庄司 進一²⁾

<要 約> 失調性ニューロパチーは深部覚低下による運動失調を主徴とし、その背景となる病態は様々である。老年期における失調性ニューロパチーの特徴を明らかにするために、当施設で経験した65歳以上の8例のうち、60歳以降に発症し、腓腹神経生検を施行し得た6例について比較検討した。内訳は、癌性ニューロパチー2例、シェーグレン症候群に伴うニューロパチー1例、chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP) 1例、chronic idiopathic ataxic neuropathy 2例であった。老年期では65歳未満の群と比べ、末梢神経障害全体に占める失調性ニューロパチーの頻度は有意に高かった。肺小細胞癌による癌性ニューロパチーの2例はいずれも失調性ニューロパチーによる神経症候が先行した。臨床像の比較では、CIDPの1例で表在覚および運動神経(腓骨神経)伝導速度が中等度低下していた以外は、症例間に差異は認められなかった。感覚神経(腓腹神経)伝導速度は6例中5例で神経活動電位が導出不能であった。腓腹神経生検では、全例で有髄神経線維密度は減少し、CIDPの1例を除いた5例では共通して大径有髄神経軸索の高度の障害がみられた。老年者の失調性ニューロパチーでは臨床病理学上、背景となる疾患や病態による相違点を認め難いことから、癌性ニューロパチーや多彩な全身疾患を考慮することが重要である。

Key words: 老年者、失調性ニューロパチー、腓腹神経生検、癌性ニューロパチー、慢性特発性失調性ニューロパチー

(日老医誌 1997; 34: 651—656)

緒 言

深部覚低下によって出現する運動失調を主徴とする末梢神経障害は、失調性ニューロパチーと呼ばれている。比較的まれな神経症候ではあるが、特に老年期では悪性腫瘍や免疫異常など様々な疾患や病態により発症し得ることが知られている^{1)~4)}。しかし、老年期の失調性ニューロパチーについて、末梢神経生検像を含め臨床病理学的に検討した報告はない。そこで、我々は、当施設で経験した老年期における失調性ニューロパチーの生検例について、背景となる疾患や病態による臨床像および病理像の差異について検討したので報告する。

対象および方法

1976年10月1日から1995年8月31日の間に、筑波大学神経内科に末梢神経障害を主症状とし、その診断・治療を目的に入院した患者は216例であった。その中の65歳以上の症例で、以下の条件を満たした場合を老年者の失調性ニューロパチーとし、検討の対象とした。①臨床的に明らかな運動失調がある、②表在覚に比べて深部覚が特に高度に障害されている、③末梢神経伝導速度が異常である、④画像所見で中枢神経系に失調の責任病巣がない、の4点である。その結果、8例が抽出されたが、腓腹神経生検を施行していない1例、および、42歳発症の長期経過した遺伝性ニューロパチーの1例を除外し、60歳以降に発症した6例について、臨床像および病理像を比較検討した。

腓腹神経生検は一般的な方法を用い、エポン包埋後、横断切片のトルイジンブルー染色を行った。さらに、光学顕微鏡像を画像解析用コンピューター (Video-plan, Zeiss 社) にとり込み、有髄神経線維の直径を測定した。

1) K. Harada: 茨城県立中央病院神経内科

2) N. Ohkoshi, S. Shoji: 筑波大学臨床医学系神経内科

3) H. Nagata: 茨城県立医療大学医科学センター神経内科

受付日: 1996. 9. 27, 採用日: 1997. 7. 3

結 果

(1) 失調性ニューロパチーの頻度

深部覚低下による運動失調を主徴とする症例は末梢神経障害216例中11例 (5.1%) で、65歳以上の老年期では63例中8例 (12.7%)、65歳未満では153例中3例 (2.0%) であった (表1)。老年期では65歳未満の群と比べ、末梢神経障害全体に占める失調性ニューロパチーの頻度は有意に高かった ($p < 0.05$, Fisher の直接確率計算法)。

(2) 臨床像の比較

腓腹神経生検を施行した6例の末梢神経障害の背景となる疾患や病態の内訳は、癌性ニューロパチー2例、シェーグレン症候群に伴うニューロパチー1例、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎 (chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, 以下 CIDP

表1 失調性ニューロパチーの頻度

	末梢神経障害 ¹⁾	運動失調 ²⁾
65歳以上	63例	8例 (12.7%) *
65歳未満	153例	3例 (2.0%) *
計	216例	11例 (5.1%)

* $p < 0.05$ Fisher の直接確率計算法

1) 末梢神経障害で筑波大学神経内科に1976年10月1日～1995年8月31日の期間中に入院した症例数

2) 1)のうち、深部覚低下による運動失調を主徴とする症例数 (%)

と略す) 1例、慢性特発性失調性ニューロパチー (chronic idiopathic ataxic neuropathy, 以下 CIAN と略す) 2例であった (表2)。

臨床像の比較では、筋力はすべての症例で軽度低下ないし正常であった。表在覚および運動神経 (腓骨神

図1 光顕像 (エポン包埋トルイジンブルー染色×100)

A : 大径・小径有髄線維数はいずれも高度に減少している (症例2)。B : 小径有髄線維数は比較的保たれているが、大径有髄線維数は高度に減少している (症例3)。C : 大径有髄線維数は減少しているが軽度である (症例4)。D : 大径・小径有髄線維数はいずれも減少し、大径有髄線維数がより高度に減少している (症例6)。

経)伝導速度は、CIDP の 1 例で中等度低下していた以外は、5 例でいずれも軽度低下ないし正常であった。感覚神経(腓腹神経)伝導検査は、6 例中 5 例で神経活動電位が導出不能であった。癌性ニューロパチーの 2 例はいずれも運動失調が先行して現れ、悪性腫瘍が疑われながらも確定できず、約 1 年後に原発巣(肺小細胞癌)の診断に至った。

(3) 腓腹神経生検像の比較

腓腹神経生検を行った 6 例のうち、4 例について、光顕像を提示した(図 1 : A~D)。癌性ニューロパチー(症例 2)では大径有髄線維数・小径有髄線維数はいずれも高度に減少していた。シェーグレン症候群

に伴うニューロパチー(症例 3)では小径有髄線維数は比較的保たれていたが、大径有髄線維数は高度に減少していた。CIDP(症例 4)では大径有髄線維数は減少していたが、他の症例と比べ軽度であった。この症例では、ときほぐし法で節性脱髄を認めた。CIAN(症例 6)では大径有髄線維数・小径有髄線維数はいずれも減少していたが、大径有髄線維数がより高度に減少していた。各症例の有髄神経線維径ヒストグラムでは、年齢に有意差を認めない対照群と比べて、大径有髄線維数は共通して減少しており、CIDP の 1 例を除いた 5 例ではその減少がいずれも高度であった(図 2)。

表 2 症例のプロフィール

症例	年齢/性	発症年齢	ニューロパチーの診断	筋力低下	表在覚障害	深部覚障害	MCV ¹⁾ (m/s)	SCV ²⁾ (m/s)
1	70/M	69	癌性	軽度	軽度	++	38	36
2	70/M	69	癌性	なし	軽度	++	39	導出不能
3	68/F	67	シェーグレン症候群	軽度	軽度	+	35	導出不能
4	73/M	72	CIDP	軽度	中等度	++	27	動出不能
5	74/M	69	CIAN	なし	軽度	++	38	導出不能
6	66/F	63	CIAN	なし	軽度	++	38	導出不能

1) 運動神経(腓骨神経)伝導速度 2) 感覚神経(腓腹神経)伝導速度

図 2 各症例の有髄神経線維径ヒストグラム。大径有髄線維数は対照群と比べて減少し、CIDP を除く 5 例では高度に減少している。

考 察

感覚性ニューロパチーには、表在覚と深部覚のどちらかが選択的に障害される場合がある。主に深部覚障害をきたすニューロパチーのうち、振動覚の低下は糖尿病性ニューロパチーで高頻度に認められるが、運動失調が前景に現れることは少ない¹⁾。このような運動失調を主徴とするニューロパチーは臨床的特徴から失調性ニューロパチーとも呼ばれ、種々の疾病や病態により発症し得ることが知られている。その背景となる疾患や病態に基づき、A) 悪性腫瘍に伴うもの^{6)~9)}、B) 薬物中毒によるもの、C) 基礎疾患を有し、自己免疫異常によるもの(シェーグレン症候群⁵⁾¹⁰⁾、原発性胆汁性肝硬変など)、D) 基礎疾患を有さず、多クローン性あるいは単クローン性のグロブリン異常を伴うもの(CIAN¹¹⁾)に分類した報告がある²⁾。

末梢神経障害に占める失調性ニューロパチーの頻度は、65歳以上の老年期では、65歳未満の群と比べ、有意に高かった。その背景となる疾患や病態は様々であったが、老年期では癌性ニューロパチーおよびCIANが比較的多くみられた。これまでも、CIANは比較的高齢者に多いと報告されている¹¹⁾²⁾。

老年期失調性ニューロパチー6例の臨床像の比較では、CIDPの1例で表在覚および運動神経(腓骨神経)伝導速度が他の5例と比べ低下していた以外は、症例間に差異は認められなかった。腓腹神経伝導速度は6例中5例で神経活動電位が導出不能であり、運動神経に比べて、感覚神経の高度の軸索障害を示唆する結果であった。腓腹神経生検では、全例で有髄神経線維密度は減少していた。また、CIDP以外の5例では共通して大径有髄神経軸索の高度の障害が確認され、病理学的所見にも、背景となる疾患や病態による差異は認められなかった。失調性ニューロパチーの腓腹神経生検所見として、癌性ニューロパチーでは全般的な有髄神経線維の脱落¹³⁾⁷⁾⁸⁾、シェーグレン症候群では大径有髄神経線維数の減少および神経上膜血管周囲の炎症細胞浸潤¹⁾⁵⁾¹⁰⁾、CIANでは大径有髄神経線維数の減少^{13)10)~14)}が報告されている。以上より、大径有髄神経線維数の減少と末梢神経障害による運動失調との関連が示唆される。一方で、癌性ニューロパチーでは後根神経節の感覚神経細胞の核に対する抗体が免疫組織学的に検出され⁷⁾¹⁵⁾、シェーグレン症候群に伴うニューロパチーでは後根神経節の感覚神経細胞の周囲にリンパ球(T-cell)の細胞浸潤⁵⁾を、CIANでは後根神経節細胞の脱

落や細胞浸潤¹⁰⁾¹³⁾¹⁴⁾¹⁶⁾が報告されている。また、CIDPの剖検例では後索変性の報告¹⁷⁾がある。したがって、腓腹神経生検で確認できる病変以外の後索や後根神経節などの障害が運動失調発現に強く関与している可能性もある。

老年期の失調性ニューロパチーには癌性ニューロパチーの2例が含まれ、ともに原発巣の症候が出現する以前に運動失調が現れていた。癌性ニューロパチーでは悪性腫瘍の診断に先行して感覚性末梢神経障害を発症する場合があります。そのような癌性ニューロパチー24例を検討した報告では、先行期間は男性で平均14カ月、女性で平均11カ月であった⁹⁾。

老年期にみられる失調性ニューロパチーの背景となる疾患や病態による臨床像および末梢神経生検像の差異の有無については、これまで十分検討されていなかった。今回の検討では、CIDPでは大径有髄神経線維数の減少が軽度であったが、その他の失調性ニューロパチーではほぼ共通した腓腹神経生検像および臨床像を示した。したがって、老年期の失調性ニューロパチーでは、表現形としての症状は均一に見えても、悪性腫瘍や全身疾患を含む多彩な病態が背景に存在する可能性を常に考慮しておくことが重要である。

本論文の要旨の一部は第36回日本老年医学会総会において発表した。

文 献

- 1) 永田博司：深部感覚神経障害を主体とするニューロパチー。日内会誌 1992 ; 81 : 188—192.
- 2) 得丸幸夫，平山恵造，北 耕平，河村 満，片山 薫：珪肺症に合併した感覚性運動失調型ニューロパチーの2症例。臨床神経 1990 ; 30 : 933—938.
- 3) 牟田好博，大西晃生，山本辰紀，橋本朋子，村井由之：感覚性失調症の4例—その原因と病態—。産業医大誌 1992 ; 14 : 59—65.
- 4) Dalakas MC, Quarles RH : Autoimmune ataxic neuropathies (sensory ganglionopathies) : Are glycolipids the responsible autoantigens? Ann Neurol 1996 ; 39 : 419—422.
- 5) Griffin JW, Cornblath DR, Alexander E, Campbell J, Low PA, Bird S, et al : Ataxic sensory neuropathy and dorsal root ganglionitis associated with Sjögren's syndrome. Ann Neurol 1990 ; 27 : 304—315.
- 6) Denny-Brown D : Primary sensory neuropathy

- with muscular changes associated with carcinoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1948; 11: 73—87.
- 7) 今村一博, 安田武司, 杉村公也, 高橋 昭, 山田祥之: Carcinomatous neuropathy における antineuronal antibody に関する検討. *臨床神経* 1989; 29: 1331—1337.
 - 8) 山田淳夫, 竹内博明, 三木 均, 峠 哲男, 出口一志: 癌に伴う subacute sensory neuropathy—1 剖検例の報告と本邦報告例の検討—, *臨床神経* 1990; 30: 860—863.
 - 9) Horwich MS, Cho L, Porro RS, Posner JB: Subacute sensory neuropathy: A remote effect of carcinoma. *Ann Neurol* 1977; 2: 7—19.
 - 10) Sobue G, Yasuda T, Kachi T, Sakakibara T, Mitsuma T: Chronic progressive sensory ataxic neuropathy: Clinicopathological features of idiopathic and Sjögren's syndrome-associated cases. *J Neurol* 1993; 240: 1—7.
 - 11) Dalakas MC: Chronic idiopathic ataxic neuropathy. *Ann Neurol* 1986; 19: 545—554.
 - 12) 祖父江元, 安田武司, 加知輝彦, 水野恵介, 柳務: 特発性慢性進行性感覚失調型多発神経炎の臨床病理学的特徴—剖検 1 例を含む 5 症例の検討から—, *臨床神経* 1987; 27: 745—755.
 - 13) Sobue G, Yanagi T, Hashizume Y: Chronic progressive sensory ataxic neuropathy with polyclonal gammopathy and disseminated focal perivascular cellular infiltrations. *Neurology* 1988; 38: 463—467.
 - 14) Simon LT, Ricaurte GA, Forno LS: Chronic idiopathic ataxic neuropathy: Neuropathology of a case. *Acta Neuropathol* 1989; 79: 104—107.
 - 15) Graus F, Cordon-Cardo C, Posner JB: Neuronal antinuclear antibody in sensory neuropathy from lung cancer. *Neurology* 1985; 35: 538—543.
 - 16) Kachi T, Sobue G, Yamamoto M, Igata A: Sensory conduction study in chronic sensory ataxic neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 941—944.
 - 17) 酒井素子, 山本纈子, 橋詰良夫, 陸 重雄, 杉村公也: 後索に著明な変性を示した慢性炎症性髄膜性多発根神経炎の 1 剖検例, *臨床神経* 1992; 32: 494—500.

Abstract

**Ataxic Neuropathy in the Elderly
—Clinicopathological Study of Six Cases—**

Katsutoshi Harada*, Norio Ohkoshi**, Hiroshi Nagata*** and Shin'ichi Shoji**

The combination of ataxia with peripheral neuropathy (ataxic neuropathy) is rare. Six elderly patients with peripheral neuropathy who developed ataxia were studied. Of the peripheral neuropathies, ataxic neuropathy was significantly more frequent in patients aged more than 65 years compared with younger patients. Ataxic neuropathy was associated with carcinoma (2 cases), Sjögren's syndrome (1 case), chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP, 1 case) and chronic idiopathic ataxic neuropathy (2 cases). The two cases of carcinomatous neuropathy initially showed ataxia, which preceded detection of the car-

cinomatous lesions in the lung by approximately 1 year. The study cases had many clinical features in common. In the nerve conduction study, sural nerve action potential could not be measured in five of the cases; sural nerve biopsy revealed a decreased density of myelinated fibers in all cases. In particular, the large myelinated fibers were markedly decreased. These findings were common, regardless of the underlying disease, except in the case of CIDP in which there was only a slight decrease in the number of large myelinated fibers. Differential diagnosis based on the clinicopathological features was difficult. Therefore, in cases of ataxic neuropathy, systemic evaluation is necessary to rule out the possibility of carcinoma or various systemic diseases, especially in elderly patients.

Key words: *Elderly patients, Ataxic neuropathy, Sural nerve biopsy, Carcinomatous neuropathy, Chronic idiopathic ataxic neuropathy*

(Jpn J Geriatr 1997; 34: 651—656.)

* Department of Neurology, Ibaraki Prefectural Central Hospital

** Department of Neurology, Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba

*** Department of Neurology, Center for Medical Sciences, Ibaraki Prefectural University of Health Sciences