Joseph 病の異常眼球運動に関する臨床・病理学的検討 —自験例を中心に—

長谷川一子・三富 哲郎・古和 久幸

Clinico-pathologic Study of Abnormal External Eye Movement in Joseph Type Spinocerebellar Degeneration; A Case Report

Kazuko Hasegawa, Tetsuo Mitomi, Hisayuki Kowa

Department of Neurology, Kitasato University School of Medicine

There are many reports of abnormal eye movements as well as neuropathology in Joseph type spinocerebellar degeneration (SCD). However, the relationship of the neuropathologic findings to the abnormal eye movements in this disease is still not clear. The aim of this study was to correlate the clinical signs and neurophysiologic and neuropathologic findings. Our patient, who died at 46 years of age, showed typical neurological symptoms and signs of Joseph type SCD: cerebellar ataxia, dystonic posture, bulging eyes, total ophthalmoplegia, fasciculations of face and upper extremities, and autosomal dominant inheritance. Abnormal eye movements were noted the onset of the disease, and then his eye position became fixed. In the neurophysiological examination, his abnormal eye movements showed that the saccadic eye movement system, especially the generator system (burst neuron system), was destroyed. So the main lesion was considered to be in the lower part of the tegmentum.

The postmortem neuropathological examination showed that the neurons in the nuclei for external eye movements, such as the oculomotor, trochlear and abducence nuclei, were relatively spared. However, neurons in the vestibular nucleus, perihypoglossal nuclei, pontine reticular formation and raphe were strongly decimated and marked fibrous gliosis was seen in these areas. In conclusion, the lesion leading to abnormal eye movements in Joseph type SCD is thought to be in the lower part of the tegmentum rather than in the external ocular nuclei on the basis of both neurophysiological and neuropathological considerations.

Key words: Joseph type spinocerebellar degeneration, neuropathologic findings, abnormal eye movements, vestibular nuclei, oculomotor nuclei

はじめに

脊髄小脳変性症 (spinocerebellar degeneration:

以下 SCD) では様々な異常眼球運動が発現することが知られている。特に SCD の一型である Joseph 病では臨床経過に従って、様々な異常眼球運動が出現し、末期には眼球運動制限を来すこ

とが知られている¹⁾。しかし、これらの異常眼球運動と神経病理学的所見との比較検討は現在のところ報告がない。今回、Joseph 病と臨床診断し、10年にわたり眼球運動障害について臨床的に観察し、かつ、電気生理学的にも記録を追う事のできた1症例について、神経病理学的検討を行う機会を得た。自験例より Joseph 病の眼球運動異常の責任病巣部位は従来の報告と異なり、むしろ下部脳幹にあることが示唆された。このため、他院で本症と神経病理学的に診断された3剖検例についても神経病理学的に検討したところ同様の所見を得た。ここでは4症例の神経病理学的検討から得られた Joseph 病における異常眼球運動の責任病巣部位について、水平方向の衝動性眼球運動系の障害を中心に述べる。

症 例

1) 症例：46歳男性。光学機器会社の技師。

現病歴：10歳代後半より複視と歩行時の不安定感を自覚していたが、日常生活には特に支障なく、就業していた。30歳頃、複視が増強し某大学を受診したところ SCD と診断された。1978年、34歳時に独歩通院が困難となり当科を紹介された。来院時、小脳性言語、上方視障害、水平方向眼振、“びっくりまなこ”等の眼球運動障害、四肢、体幹に小脳症状、上肢に強いジストニア様不随意運動、顔面および四肢筋の線維束攣縮等の臨床像と、図1に示すような家族歴により Joseph 病と診断した。

既往歴：特記すること無し。

家族歴（図1）：母方の祖父、母、母の姉が同様の臨床症状を示したという（いずれも自殺しており、剖検はない）。妹は米国シアトル在住で、脊髄小脳変性症と診断されている（病型分類は不明）。

2) 神経症状の臨床経過

本症例は全経過を通じて知的機能には異常を認めなかった。しかし、精神医学的には粘着、固執の傾向を認め、かつ、心理学的には神経症の範疇にあり、衝動的に合計3回の自殺企図があった。

神経学的には小脳性の構音・構語障害の増悪を認め、意志伝達のために死亡前5年頃からワード・プロセッサー型の意志伝達装置を使用していた。構音障害は進行性で、死亡前1年頃からは発声がほとんど不能となった。同様に嚥下障害も増

図1 症例の家系図

悪し、死亡前4カ月にはとろみをつけた流動食がやっと嚥下可能な状態であった。

四肢および体幹の失調症状に関しても緩徐に増悪し、死亡前7年頃からは常時、自立型車椅子を使用、死亡前4年頃からは介助型車椅子を使用するようになった。次第に座位保持も困難となり、死亡前4年頃から支持がなければ座位保持も不能の状態となった。また、死亡前5年頃から体動時や、精神緊張時に四肢にジストニア様不随意運動を認めるようになった。ジストニア様不随意運動が強度の時には、患者はジストニアの出現部位に強度の疼痛を自覚し、耐え難くなると自殺を企図することがあった。

顔面、四肢の神経・筋肉系では当科来院時より、顔面筋全体に線維束攣縮を認めた。線維束攣縮は次第に上肢筋から体幹筋へと拡がった。しかし、リポジストロフィーを認めるものの明らかな筋萎縮や筋力低下は認めなかった。

死亡前1月前頃から特に誘因は無かったが、次第に精神・身体の活動性が低下した為、経過観察を目的として入院した。その後、死亡前1週間頃から感染等の誘因なく、呼吸回数が減少しかつ呼吸が浅薄化し、急速に呼吸不全の状態となり46歳で死亡した。

なお、MRI 上は小脳萎縮は顕著であるが、脳幹・大脳の容積は保たれるといういわゆる Joseph 病の画像所見を示した。

3) 眼球運動所見の推移（図2）

1978年、来院時所見では上方視の軽度制限と水平方向注視眼振、軽度の“びっくりまなこ”を認

図2 症例の臨床経過

めるのみであった。眼球運動障害は増悪し1981年頃には強度の“びっくりまなこ”とともに、高度の垂直眼球運動障害、水平方向眼球運動制限、注視時眼振、輻輳障害を認めるようになった。1983年頃にはほぼ全方位に眼球運動は不能となり、いわゆる total ophthalmoplegia の状態となった。

4) 平衡機能検査所見の推移

経時的に行なった平衡機能検査記録によると1978年には上方向眼球運動制限、注視方向性眼振、rebound 眼振と、micro square wave jerks を認めた。視標追跡検査では滑動性の低下、視運動性眼振検査では眼振の解発低下（櫛状）を認めた。

1981年には全方向で衝動性眼球運動速度の低下を認めた。また、視運動性眼振検査では殆ど眼振の解発が無くなった。眼球運動制限の程度は外転障害の方が内転障害よりも障害が強い傾向にあった。同時期に施行した回転眼振検査では前庭眼振の解発を認めなかった。

1982年に行なった温度眼振検査では、眼振の解発はなくなり、かつ、眼球の偏倚現象も認めなかった。

神経病理所見

剖検時脳重は 1165 g であった。肉眼的には小

脳・脳幹系に軽度の萎縮を認めるのみで、明らかな形態学的異常は認めなかった。

組織学的には黒質、淡蒼球（内節≧外節）、ルイ体および赤核で神経細胞の著明な減少とグリアの増生を認めた。障害部位は黒質、ルイ体で最も高度であった。さらに、小脳系では（図3 a, b）歯状核に神経細胞の脱落とグルモース変性、グリアの増生を認めたが、プルキンエ細胞、顆粒細胞等には有意な変化を認めなかった。また、下オリブ核はほぼ正常に保存されていた。

脊髄では脊髄前角細胞の軽度の変性脱落を認めた。また、脊髄小脳路、錐体路にも軽度ながら変性所見を認めた。これらの病理所見から本症例は神経病理学的に Joseph 病²⁾と診断できた。

眼球運動関連核の神経病理学的変化は下記のごとくであった。すなわち動眼神経核、滑車神経核、外転神経核の神経細胞脱落は比較的軽度であり、グリアの増生も軽度であった。一方、前庭神経核の神経細胞は高度に変性・脱落し、一部はグリア瘢痕となり、亜核の同定は極めて困難であった（図4 a, b, c, d）。また、延髄網様体、橋の中から下部にかけての網様体神経細胞、縫線核神経細胞の変性・脱落、グリア瘢痕化が著明で、これらの

図 3-a 小脳歯状核に神経細胞の脱落とグルモース変性，グリアの増生を認める。(HEX 50)
 3-b プルキンエ細胞，顆粒細胞等には有意な変化を認めない。(HEX 10)

神経核についても核の同定が困難であった。

他院での本症剖検例についての眼球運動諸核の神経病理学的所見

自験例の神経病理学的所見が上記のようであったため，他院で本症と病理診断された3症例について眼球運動関連核の病理所見について検討した。3症例の臨床像は発症年齢は20～30歳，罹病期間は10～15年で，いずれもSCDと診断された当初には著明な注視方向性眼振を指摘されていたが，末期には眼球運動障害と記載されていた。電気眼振図等の傍証はなく，カルテ記載のみの所見であり，眼球運動障害についての詳細は不明であったが，自験例と臨床的には臨床的にはほぼ同様の眼球障害を認めたものと推定し得た。

3症例と自験例の神経病理学的所見をまとめると表1のようになった。すなわち，症例により眼球運動関連脳神経核そのものの変性，グリオースの程度には症例によって若干の差異は認めたが，

橋被蓋から延髄被蓋に高度の神経変性・脱落像に関しては共通していた。なお，症例によっては上部中脳の再切出しが困難であったため，また，部位の確認が容易でなかったためCajal核近傍への検討は今回できなかった。

考 察

Joseph病の異常眼球運動として1)上方注視障害，2)注視方向性眼振，3)輻輳制限，4)saccadic dysmetria，5)square wave jerks，6)滑動性眼球運動系における非円滑化，7)びっくりまなこ，8)温度眼振の障害，視覚抑制の障害等が報告されており¹⁾，障害が重度化すると全方向に眼球運動は制限され，最終的にはtotal ophthalmoplegiaの状態となる事が知られている。眼球運動系のうち衝動性眼球運動系の障害が前述した障害のうち1)，3)，5)，8)，および眼振急速相の発現の障害に関与していると考えられ，本症に於ける異常眼球運動の発現機序の多くに衝動性眼球運動系，すなわち急速相の発現システムの障害³⁾と固視機能の障害³⁾の関与が推定できる。2)，4)については主として小脳系の障害⁴⁾，5)については小脳系の障害⁵⁾と共に衝動性眼球運動系の固視機能系の障害の関与³⁾が想定されている。

一方，6)の滑動性眼球運動系の障害については，橋腹側部の障害で生じると最近報告されたものの⁶⁾，滑動性眼球運動系の神経経路は充分解明されてはいない。また，7)の“びっくりまなこ”に関しては眼球の上転時に誘発されることが多く，上方視障害との関連で論じられることが多い。しかし，この現象は一方では眼輪筋および顔面筋のジストニアの一種とも考えられ，さらに神経症候学および神経生理学的アプローチが必要な現象の一つともいえよう。

前述した異常眼球運動で責任病巣部位が想定されているのは，上方注視麻痺の中脳視蓋前野から動眼神経核，“びっくりまなこ”は動眼神経核，および後交連¹⁾，温度眼振での異常については小脳片葉と脳幹との連絡路⁷⁾とされている。すなわち，Joseph病における異常眼球運動の責任病巣部位としては従来，中脳から視蓋前野を中心とした病巣に関心が集まる傾向にあり，下部脳幹については多く言及されていない。しかし，眼球運動系の機構が生理学的にも解剖学的にも比較的明ら

図4-a 動眼神経核の神経細胞脱落は比較的軽度でグリアの増生も軽度であった。(HE×50)

4-b 舌下神経核の神経細胞脱落は著明でグリアの増生が認められる。(HE×50)

4-c 前庭神経核の神経細胞は高度に変性・脱落し、一部はグリア瘢痕となり、垂核の同定は極めて困難であった。4-cには外側および前庭神経核を示す。(HE×50)

4-d 延髄網様体と推定される部位を示す。神経細胞、縫線核神経細胞の変性・脱落、グリア瘢痕化が著明である。(HE×50)

表1 自験例および他院症例1～3の臨床像および病理所見のまとめ

症例	死亡直前の眼球運動	外眼筋運動核		MLF	PPRF, 橋被蓋	前庭神経核群
		III, IV	VI			
自験例	total ophthalmoplegia	sl.i.	sl.i.	sev.i	sev.i	sev.i
他院-1	total ophthalmoplegia	sl.i.	sl.i.	sev.i	sev.i	sev.i
他院-2	total ophthalmoplegia	mod.i	mod.i.	sev.i	sev.i	sev.i
他院-3	total ophthalmoplegia	mod.i.	sl.i.	sev.i	sev.i	sev.i

sl.i.:軽度障害
 mod.i.:中等度障害
 sev.i.:高度障害

かとされている水平方向の衝動性眼球運動系の障害に焦点をしばって見ると、下部脳幹は無視することのできない部位である。そして、前述した自験例、および他院での3例の Joseph 病症例から得られた眼球運動障害に関する責任病巣部位は神経病理学的には下部脳幹にあると推定できる。

この事実在即して臨床像、平衡機能検査結果を retrospective にみると、前庭眼振の解発障害がすでに死亡前8年で認められ、これは換言すれば前庭-眼反射の消失を意味している。また、温度眼振もほぼ同時期に無反応、かつ、偏倚現象も消失し、この時点で自験例は前庭機能廃絶の状態にあったといえる。つまり、比較的早期から前庭系を中心とする下部脳幹障害が存在していたことが、平衡機能検査結果からも推定できる。

一方衝動性眼球運動系に関する神経生理学的知見から考えてみると、眼振急速相の欠如は衝動性眼球運動系の高度障害により生じると考えられる。すなわち、眼振急速相の発現に関与し脳幹に存在するとされるいわゆる burst neuron 系の障害の存在が推定できる。この burst neuron 系は解剖学的には滑車神経核から外転神経核の level の脳幹網様体中存在するとされ²⁾、自験例で障害の高度であった部位に一致している。動物実験を主体とした生理学的知見と病理所見との対応は未だ明らかではない点が多いものの、同部の神経細胞の高度の脱落は衝動性眼振運動系の発動系の破綻を生じ、水平方向眼球運動系の可動性、および眼球運動速度双方に著明な障害をもたらしていることが推定できる。すなわち、自験例の臨床像、ENG 等の平衡機能検査結果からも、前庭系、脳幹 burst neuron 系の障害が眼球運動障害を来した主要因と考えられ、Joseph 病の異常眼球運動の責任病巣部位は下部脳幹被蓋病変にあるといえる。

今回は比較的眼球運動機構が解明されている水平性衝動眼球運動系に焦点をおいて神経病理学的検討を加えたが、今後さらに垂直眼運動系および基底核障害との関連についても検討を進めていくことは今後の課題と考えている。

おわりに

Joseph 病の眼球運動異常の発現には、動眼神

経系自体の障害よりも、むしろ前庭神経核神経細胞の変性・脱落、橋被蓋部の burst, tonic neuron 系等の眼球運動関連神経細胞変性の関与が重要と考えられた。

貴重な剖検標本を供覧させていただきました都立精神研、岩淵潔先生、神経病理学的所見について御助言下さいました神奈川総合リハビリテーションセンター病理、柳下三郎先生、および当院病理部部長代理、中英男助教授、病理標本を作成下さいました病理部諸兄姉に深謝いたします。

文 献

- 1) 清水夏繪：齒状核変性症と眼球運動障害．神経進歩 34:78-83, 1990
- 2) 湯浅龍彦，大浜栄作：Machado-Joseph 病の臨床病理．Neuropathol 11: 207-213, 1991
- 3) Buttner-Ennever JA, Buttner U, et al: Raphe nucleus of the pons containing omnipause neurons of the oculomotor system in the monkey, and its homologue in man. J Comp Neurol 267: 307-321, 1988
- 4) Optican LM, Robinson DA: Cerebellar-dependent adaptive control of the primate saccadic system. J Neurophysiol 44: 1058, 1980
- 5) Zee DS: Ocular motor abnormalities related to lesions in the vestibulocerebellum in the primate. In Lennerstrand, G, Zee, DS, and Keller, EL ed: Functional Basis of Ocular Motility Disorders., pp 426-430, Pergamon, Oxford, 1982
- 6) Thier P, Bochor A, Faiss J, et al: Selective Impairment of Smooth-Pursuit Eye Movements Due to an Ischemic Lesion of the Basal Pons. Ann Neurol 29: 443-448, 1991
- 7) Takemori S, Cohen B: Loss of visual suppression of vestibular nystagmus after flocculus lesion. Brain Res 72: 213-224, 1974

(原稿到着：平成5年5月10日
別刷請求先：長谷川一子
〒228 神奈川県相模原市北里1-15-1
北里大学医学部神経内科)