

症例報告

球症状, 錐体路徴候, タイプ1線維優位, rimmed vacuoleを伴う

特異な上肢遠位優位性神経原性筋萎縮症の1小児例

—若年性筋萎縮性側索硬化症の1型?—

東京女子医科大学 小児科学教室 (主任: 福山幸夫教授)

マツザキ ミホコ オオサワ マキコ シシクラ ケイコ アライ ユミ
松崎美保子・大澤真木子・宍倉 啓子・新井 ゆみ
スズキ ハルコ イズミ タツロウ サイトウ カヨコ ヨシダ マコト
鈴木 暘子・泉 達郎・斎藤加代子・吉田 眞
ナカノ カズトシ ヒラヤマ ヨシト フクヤマ ユキオ
中野 和俊・平山 義人・福山 幸夫

(受付 平成4年8月11日)

**An Unusual Case of Distal Dominant Spinal Progressive Muscular Atrophy with
Type 1 Fiber Predominance, Rimmed Vacuole, Bulbar Palsy,
and Pyramidal Signs: A Variant of Juvenile
Amyotrophic Lateral Sclerosis?**

**Mihoko MATSUZAKI, Makiko OSAWA, Keiko SHISHIKURA, Yumi ARAI,
Haruko SUZUKI, Tatsuro IZUMI, Kayoko SAITO, Makoto YOSHIDA,
Kazutoshi NAKANO, Yoshito HIRAYAMA and Yukio FUKUYAMA**

Department of Pediatrics (Director: Prof. Yukio FUKUYAMA)
Tokyo Women's Medical College

An 11-year-old boy presented with distal dominant neurogenic muscle atrophy which had first been noticed at age 6. This case was unusual not only in the distribution of muscle atrophy (being dominant distally in the upper extremities) but also in its muscle histology, which was characterized by type 1 fiber predominance and rimmed vacuoles. In addition, there were signs and symptoms suggestive of upper motor neuron involvement.

Electromyography showed marked reduction of interference activity and high amplitude polyphasic waves. Serum CK activity was slightly elevated. Muscle CT demonstrated atrophy and low density areas, compatible with the histologic changes found in biopsied muscle.

緒 言

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) は, 一般に20歳以上で発病し, 上位および下位運動ニューロンの変性により, 錐体路徴候, 筋力低下, 筋萎縮を来し, 多くは2~3年で死亡する原因不明の疾患である。今回, 我々は全身性ながら上肢遠位筋, とくに手の小指筋優位に筋力低下・筋萎縮をみ, 臨床的にはALSと類似しつつも, 筋生検にてrimmed

vacuoleを伴う, 6歳発症・神経原性筋萎縮症と考えられる1例を経験したので, 若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者: 11歳男児, 群馬県在住, 利根川水系 重金属への暴露はない。

主訴: 握力低下。

家族歴: 神経筋疾患は認めない。両親に近親婚

表1 徒手筋力テスト

	左 屈曲/伸展	正中位 屈曲/伸展	右 屈曲/伸展
頸部		4+/3	
体幹		3+/4+	
肩	挙上 4+/4+		挙上 4+/5
肘関節	4+/4		4+/4
手関節	3+/3		3+/3+
中手指節関節 第1指	3/		3/
第2-5指	3/3		3/3
近位指節関節 第2-5指	3/		3/
股関節	5/5		5/4+
膝関節	4+/5		5-/5
足関節	4+/4+		4-/4+

はない。一人っ子、両親は離婚しており、健康な異母妹1人、父方祖母、父方叔父2人に養育されている。

既往歴：特記すべきことなし。常用薬物はない。

現病歴：妊娠中・特記すべきことなし。在胎39週3,200gにて出生。歩行開始1歳0カ月。生育歴に特記すべきことなし。

6歳頃、幼稚園で鉄棒にぶらさがれないことに気付いた。手をつなぐ、砂の入ったバケツを持つ、木登りをする、本の頁をめくことは可能であった。就学後、徐々に握力が低下し、握る動作が不可能となり、今まで可能であった自転車のブレーキをかけることができなくなった。右利き、膀胱直腸障害はない。下肢の運動機能低下に気付かれたことはない。食物の飲みこみは、むせずに可能。11歳時、某院整形外科受診し、脊髄MRIは正常であった。当科に紹介にて初診。

現症：身長138.4cm (-0.64SD)、体重32.5kg (-0.47SD)、やせ型。一般身体・理学的所見に特記すべきことはなし。

神経学的所見：上肢遠位筋優位の中等度の筋萎縮・重度の筋力低下(長橈側手根伸筋、尺側手根伸筋、橈側手根屈筋、指伸筋に著明)、下肢には遠位筋(腓腹筋、前脛骨筋)に軽度筋萎縮・筋力低下を認める(表1)。両側・胸鎖乳突筋に萎縮、翼状肩甲、三角筋の軽度萎縮を認める(図1b)。筋力低下のため、遠位指節間関節、近位指節間関節における指の屈曲運動が不十分であり(図2)、上肢

を側方挙上すると中手指節関節で手先が下垂するが、手関節は水平伸展性に保ち得る(図1a)。握力は左0.2kg、右0.6kgと極度に低下し、指先で物をつまむことが極めて困難。手関節の掌屈制限、足関節の背屈制限を認める。上腕三頭筋反射、膝蓋腱反射、アキレス腱反射は両側共に亢進。他の上肢腱反射は正常。病的反射は認めない。脳神経では、第VII神経において、額のしわ寄せは可能であるが、閉眼にても睫毛は隠れず(図1b)、頬のふくらませや口唇をすぼめる力は弱く、表情に乏しく鼻唇溝浅い。咽頭反射は消失しており、舌には萎縮を認めるが、線維束攣縮はない。舌挺出、舌運動に制限はない。鼻声であり、発声はやや弱い。触覚、温・痛覚、位置覚、振動覚の障害はない。

検査所見：一般血液検査所見は特記すべきことなく、血清CK(creatine kinase)130mU/mlと軽度上昇、HBD(alpha hydroxybutyrate dehydrogenase)99RU。運動神経伝導速度は、右・尺骨神経56.6m/s(-1.08SD)、右・正中神経56.4m/s(-0.09SD)、左・後脛骨神経46.8m/s(-0.75SD)であった。また、右・尺骨神経の感覚神経伝導速度は、60.0m/s(+1.08SD)であった。

針筋電図：刺入時ミオトニー、静止時の線維性攣縮fibrillation、陽性鋭波positive sharp waveは認めず。左上腕三頭筋において振幅1.2~1.5mV、持続時間は8~12msecに及ぶ多相性活動電位(最高11~13相)を、また右大腿四頭筋では振幅1.5~2.8mVの多相性活動電位(6~7相)およ

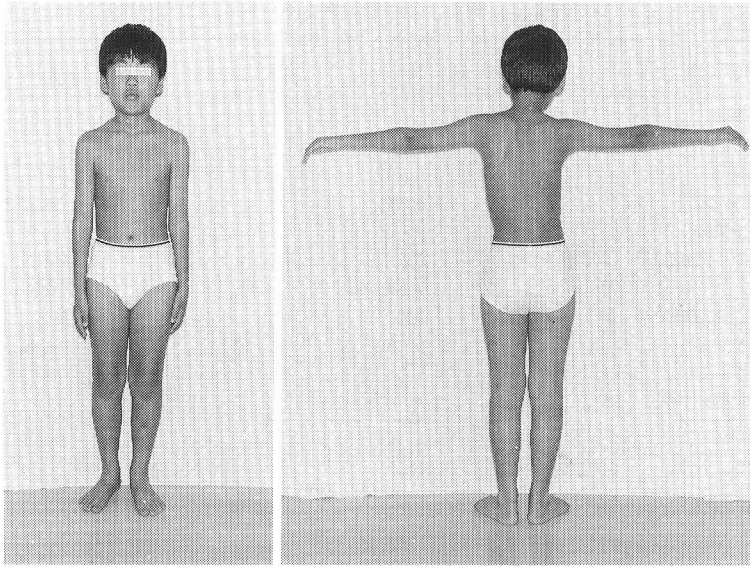
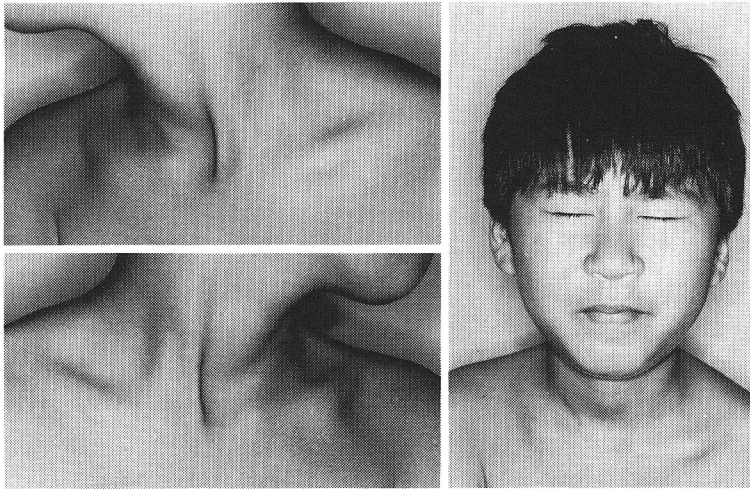


図1 a: 全身像(左図), 上肢挙上で, 中手指節関節で遠位部が下垂している(右図).



b: 胸鎖乳突筋の萎縮(左図), 閉眼時, 睫毛が隠れていない(右図).

び干渉波の著減を認め(図3), 神経原性と考えられた(表2).

筋CT所見: 三角筋に軽度萎縮を, 上腕は, 特に上腕二頭筋, 上腕三頭筋に萎縮と筋内低吸収域(LD)を認めた. 前腕は, 正常画像でも個々の筋の識別が困難で変化の把握が難しい部位であるが, 伸側, 屈側とも上腕に比べ明らかに著明な筋萎縮とLDの出現を認めた. LDに関しては, 画像の限界から, 筋間か筋肉かは判別できなかった. 軀幹

筋には変化が認められなかった. 大腿及び下腿においては, わずかではあるが全体に筋間隙の拡大が認められ, 軽い筋萎縮を認めたが, 更に, 外側広筋, 腓腹筋に虫喰い状または縞状LDが出現していた(図4).

筋生検所見: 筋生検は上腕二頭筋より開放生検で, また大腿直筋より針生検で施行し, 凍結切片を作成, 組織化学的染色を行った. 上腕二頭筋では, 結合織, 脂肪組織の増加が著しく, 筋の基本

表2 針筋電図における運動単位電位

	持続時間 (msec)	振幅(mV)	相	干涉
右 前脛骨筋	4-6	0.3-0.75	3	-
大腿四頭筋	3-4	1.5-3.0	3-5	+
上腕二頭筋	6-8	-0.5	10-12	+
上腕三頭筋	4-6	2.5-3.0	3-4	+
腕橈骨筋	4-5	1.0-1.5	6-7	+
左 上腕二頭筋	3-4	0.4-0.8	2-3	++
上腕三頭筋	8-12	1.2-1.5	11-13	+
腕橈骨筋	4-6	1.5-2.0	3-4	++
短母指屈筋	4-6	0.5-1.2	5-8	+
小指対立筋	8-10	0.5-1.0	7-10	-

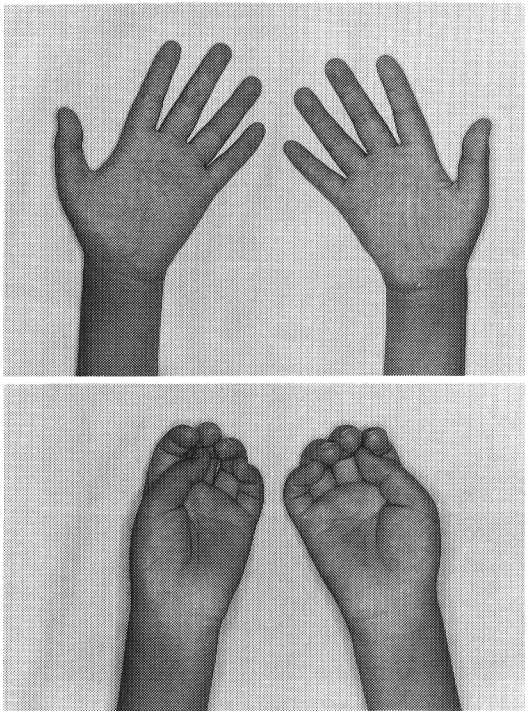


図2 母指・小指球筋の萎縮(上段), 握った時の筋力低下による屈曲制限(下段)

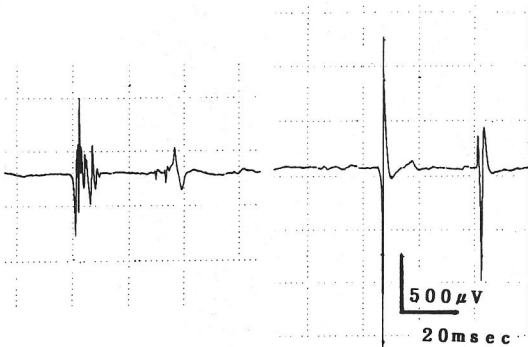


図3 筋電図

左図: 左・上腕三頭筋において, 軽度筋収縮させた状態. 多相性, 軽度持続時間延長.
右図: 右・大腿四頭筋, 軽度筋収縮させた状態. 高振幅を示している.

構築は破壊されていた(図5a). 筋線維は, 大小不同を示し, 小径線維と肥大線維が混在していた. 小径線維の一部は angulated fiber で NADH 染色で濃染した. 中心核はわずかに認められた. 筋

線維の壊死, 貪食像, 再生線維は認められなかったが, Gomori-trichrome 染色にて筋線維内に多数の rimmed vacuoles を認めた(図5a). これらの rimmed vacuoles は大小様々で, 一つの筋線維内に複数認めることもあり, 小径線維に多く見られた. rimmed vacuoles が筋線維断面の大部分を占める所見も認められた. rimmed vacuole は辺縁が Gomori-trichrome 染色で赤く, H&E 染色では好塩基性に染まり, NADH 染色では染色されず, acid-phosphatase 染色で陽性に染まった(図5b). modified ATP ase では, ほとんどがタイプ1線維で, タイプ2線維はわずかに認められるのみであった(図6). また未熟なタイプ2C線維が散見された.

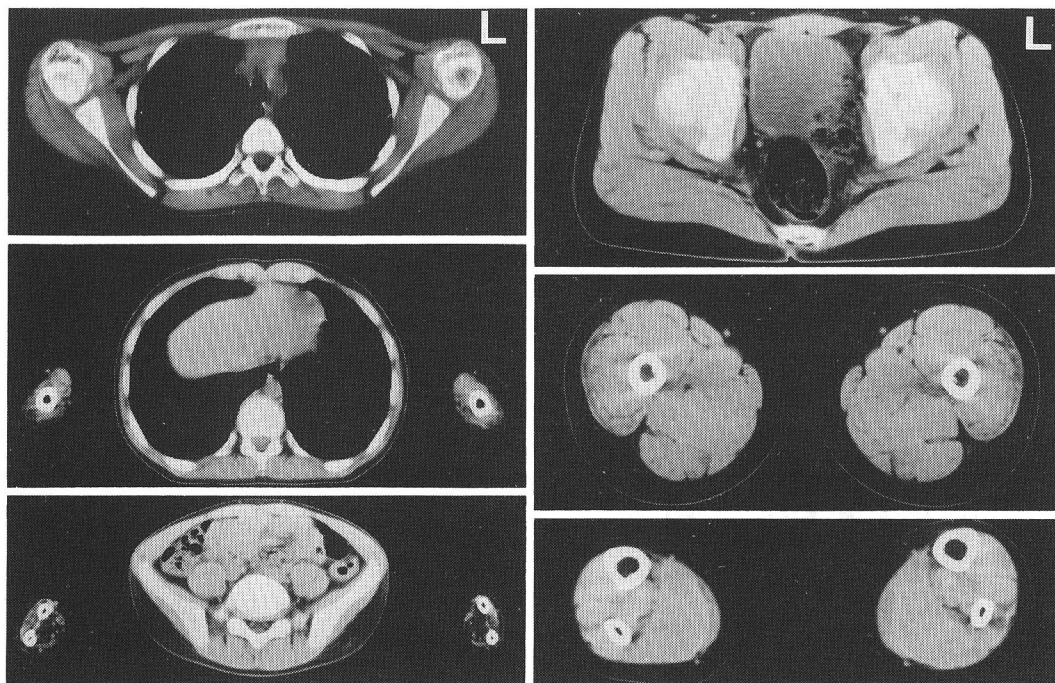
一方, 大腿直筋では, 結合織, 脂肪組織の増加は見られず, angulated fiber を含む小径線維が散在していた(図7). また小さな rimmed vacuole を全視野で2個認めた.

modified ATP ase 染色では, 上腕二頭筋と同様, ほとんどがタイプ1線維で構成されていた.

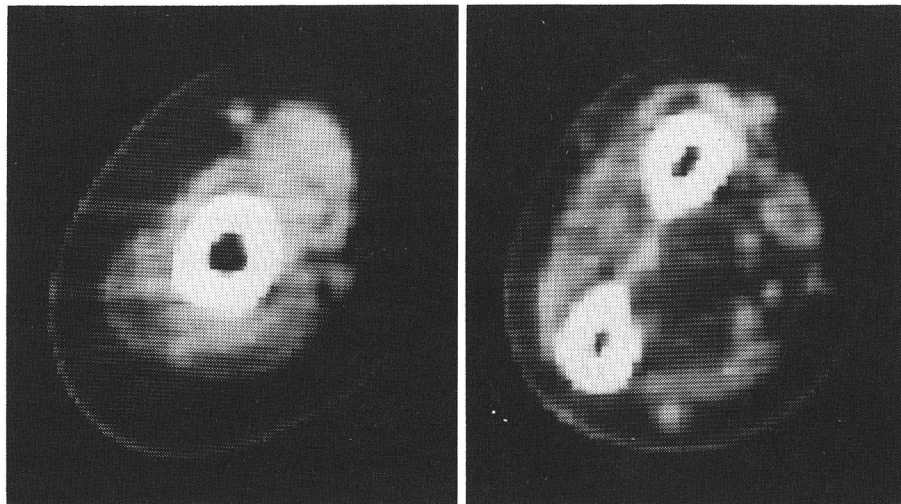
飲料水分析: 本症例の自宅の飲料水は岩清水を用いており, 原子吸光度法を用いて測定したカルシウム濃度は1.3ppm(コントロールとして測定した, 当院・化学実験室の水道水の値は11.0ppm), マグネシウム濃度2.2ppm(同2.6ppm), アルミニウム濃度7.8ppb(同20.6ppb)であり, 水道水より蒸留水に近い軟水であった.

考 察

上肢の遠位筋優位の筋萎縮を主徴とする疾患と



a: 筋 CT. 左列上から下へ順に, 肩甲部, 胸部 (上腕を含む), 腹部 (前腕を含む). 右列上から下へ順に, 股関節部, 大腿, 下腿部.



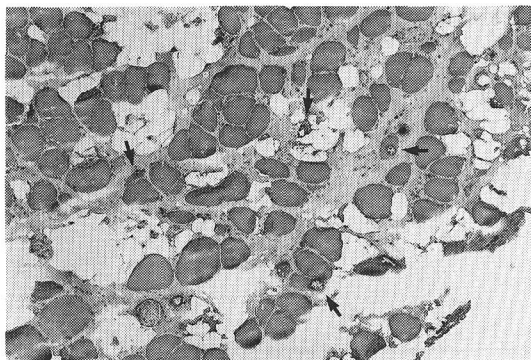
b: 右上肢 CT. 左図: 上腕部, 右図: 前腕部.

図 4

して, スウェーデンに多発するとされる遠位型ミオパチー, Aran-Duchenne 型を代表とする脊髄性進行性筋萎縮症 (SPMA), 若年性側索性硬化性筋萎縮症などが考えられる。

本症例の特徴は, 以下のごとく要約される。

- 1) 家族内発症はなく散発例である。
- 2) 就学前の早期発症であり, 緩慢に進行している。



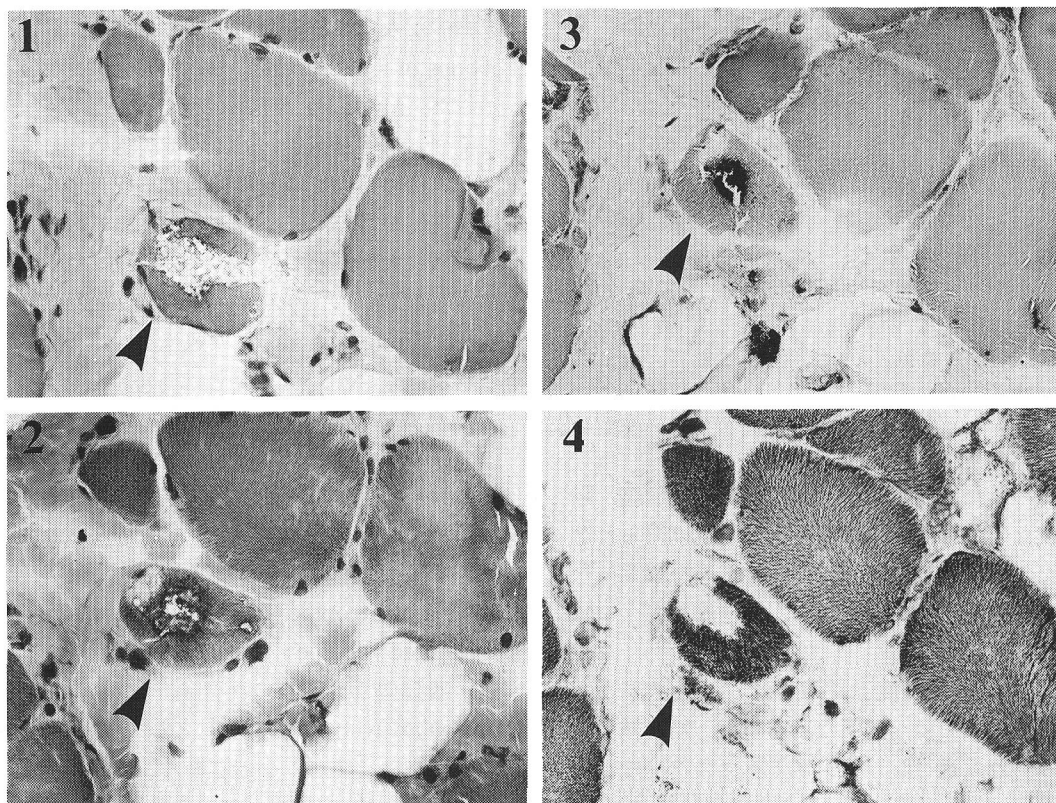
a : 筋生検
 ×10, 上腕二頭筋にて施行. Gomori-trichrome 変法,
 結合織, 脂肪組織の増加が著しい. 矢印は rimmed
 vacuole を示した.

3) 顔面筋罹患, 舌萎縮, 咽頭反射の消失, 胸鎖乳突筋の萎縮していることから, VII, IX, X, XI, XII 脳神経の症状が存在する.

4) 病的反射はみられなかったが, 深部腱反射が亢進しており, 上位ニューロン徴候(錐体路徴候)がある. 精神遅滞がなく, 脊髓側索が責任病巣と考えられた.

5) 筋萎縮・筋力低下は, 上肢遠位部に始まり同部優位であり, 脊髓前角細胞の障害が考えられた. 下肢の筋力低下は, 症状の上では気付かれていなかったが, 筋 CT・筋電図・筋生検の結果からは, 下肢にも病変が波及しており, 病変は上肢に局限していない.

6) 神経伝導速度は正常で, 末梢神経髄鞘は正常



b : 筋生検
 ×20, 上腕二頭筋にて施行, 筋線維内に rimmed vacuole を認める.
 1. H&E 染色では好塩基性に染まり, 2. Gomori-trichrome 染色では辺縁が赤く染まり, 3. acid-phosphatase 染色では陽性, 4. NADH 染色では染色されない.

図 5

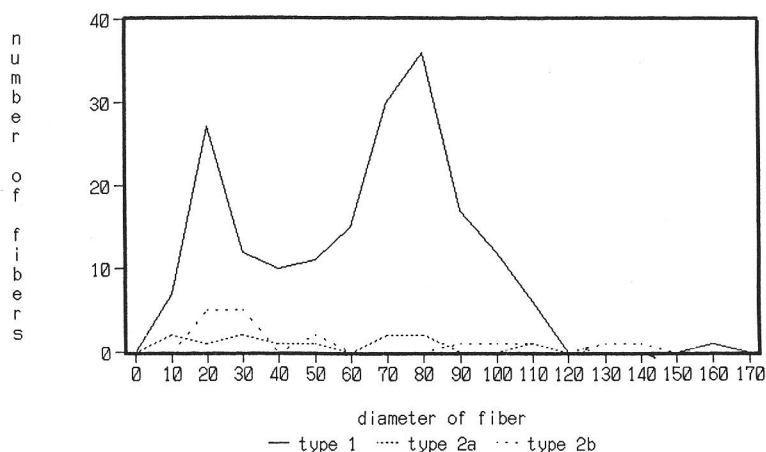


図6 上腕二頭筋生検で modified ATP ase における，筋線維のヒストグラム

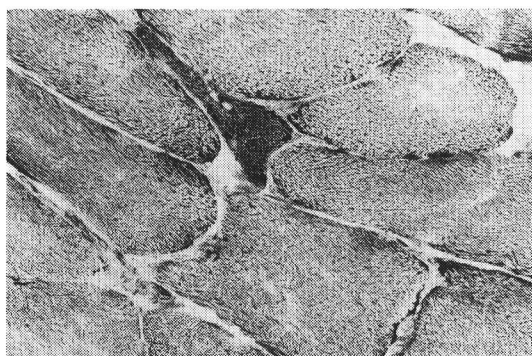


図7 筋生検

×200, NADH 染色，大腿直筋にて施行，small angulated fiber を認めた。

と考えられた。筋電図は安静時の線維性攣縮，陽性鋭波などの脊髄前角細胞障害の所見は得られなかったが，干渉波の著減，多相性・高振幅電位などの神経原性パターンを示し，前角細胞以下の障害と考えられる。

7) 血清 CK は軽度上昇，障害の強い上腕二頭筋からの筋生検では，著明な脂肪組織，結合織の増加がみられ，進行した筋ジストロフィー症など，筋原性疾患及び Kugelberg-Welander 病との鑑別が困難であった。

しかしながら，筋力低下の軽度であった大腿四頭筋からの針生検所見では，筋の基本構築はよく保たれ，散在性に angulated fiber を認める神経原

性変化がみられた。この神経原性変化の所見は，成人 ALS と同様であり，小児の脊髄性進行性筋萎縮症にみられる萎縮筋線維の大きな集団 (large groups of small fibers) という所見は認められなかった。Modified ATP ase で著明なタイプ I 線維優位と未熟なタイプ IIC 線維が認められたことは，本例において慢性に経過する脱神経に続いて神経支配が行われていることが示唆された。上腕二頭筋と大腿直筋では，基本的病変は同様であり，進行度の違いにより，結合織，脂肪組織の増加の程度，rimmed vacuoles の数に差があると，考えられた。

タイプ I 線維優位の筋萎縮からは，神経原性要因の存在が示唆され，一部に rimmed vacuoles がみられた。上腕二頭筋の筋生検では脂肪変性の増加が著しく，進行した ALS で通常みられる萎縮筋線維が大きい群集を作るという所見 (large groups of atrophic fibers)¹⁾は得られなかった。

rimmed vacuole は，Dubowitz, Brooke により眼・咽頭型筋ジストロフィー-oculopharyngeal muscular dystrophy の所見として報告された²⁾。この空胞は，壊れた小器官断片，または分解されずに蓄積したグリコーゲンを取り込んだライソゾーム活性の亢進を伴った autophagic vacuole といわれる³⁾⁴⁾。しかし，rimmed vacuole は疾患特異性はなく，Kugelberg-Welander 病，SPMA などの神経原性筋萎縮や，多発性筋炎，筋緊張性ジ

ストロフィーでも出現することが報告されており⁹⁾、本症例における rimmed vacuole も非特異的所見である可能性があり、その意味付けは不明であった。

本症例で、胸鎖乳突筋の萎縮がみられたことは、myotonic dystrophy に類似している。しかし、家族歴、白内障はなく、球症状があること、筋電図で myotonic discharge が認められず否定される。rimmed vacuole を伴う筋原性疾患に、空胞を伴う遠位型ミオパシー distal myopathy with rimmed vacuole がある。しかし本例とは異なり、初発部位が下肢遠位部であり、筋力低下は下肢優位であることより、分布が異なる。

神経原性ミオパシーにおける CT 所見は、一般に筋萎縮が主体であり、これに LD を伴ってくる場合もあることが知られている⁹⁾。前角細胞障害のうち、急激な進行を示す SPMA 1 型では筋の萎縮を示し⁹⁾、より緩徐な経過を示す SPMA 2 型では、筋の萎縮と LD が認められることが報告されている⁷⁸⁾。また、成人の ALS では障害部位はまちまちであるが、まず筋萎縮が起こり、やがて筋内 LD が出現するが、筋萎縮の程度は比較的軽いと報告されている⁹⁾。即ち、緩徐進行性の脊髄前角細胞障害では、CT 画像上、筋萎縮と筋内 LD 変化を示してくることが考えられ、本例の筋 CT 画像でも筋生検所見同様、上肢と下肢は基本的には同じパターンで、罹患程度が極めて異なるだけであると考えられた。

発症年齢から考えて、本症例で鑑別すべき神経原性筋萎縮症に Kugelberg-Welander 病があるが、近位筋優位の筋萎縮をきたし、本例では家族歴がなく、球麻痺症状、錐体路症状が存在することより、合致しない。

本症例で鑑別すべき神経原性疾患として、末梢性 SPMA の内、手や上肢筋が優位に侵される特殊型について述べる。まず第一に考慮すべきは、Aran-Duchenne 型 SPMA であろう。本症例では小手筋の筋力低下・上肢遠位筋の萎縮・筋力低下が初発症状であり、球症状の存在、膀胱直腸障害および知覚障害がない点は、合致する。が、腱反射は亢進しており、この点で異なる。

また、稀ではあるが、Meadows ら¹⁰⁾¹¹⁾、O'Sullivan ら¹²⁾は、手や上肢筋が優位に侵され、喉頭が侵されない末梢性 SPMA を、Harding ら¹³⁾は、左右不对称の脊髄性筋萎縮症で錐体路徴候を欠き、末梢運動神経伝達速度が遅延している 18 例を、Peiris ら¹⁴⁾は筋萎縮が上肢のみに限局している若年性遠位脊髄性筋萎縮症 102 例を報告している。しかし、本例では球麻痺、錐体路徴候を伴い、末梢運動神経伝達速度が正常、左右対称の筋萎縮があり、筋病変が下肢にも及んでいる点でこれらのいずれとも異なる。Iwashita ら¹⁵⁾、Chalmers ら¹⁶⁾は、視神経萎縮と神経性聾を伴う遠位性脊髄性進行性筋萎縮症を、Young ら¹⁷⁾、Boltshauer ら¹⁸⁾は、声帯麻痺を伴う遺伝性遠位性 SPMA を報告しているが、本例では視神経萎縮、聾、声帯麻痺を伴っていない。

van Gent ら¹⁹⁾は、家族性で上肢筋・遠位筋優位の筋萎縮、下肢優位の錐体路徴候を特徴とし、常染色体優性の遺伝形式をとる家族性疾患を報告している。しかし、末梢神経速度が、本報告例と異なり遅延し、本症例では感覚神経異常はみられていないこと、散発例であることより合致しない。しかも、van Gent らの報告は、上肢筋・遠位筋優位の筋萎縮の障害部位が脊髄前角か末梢神経であるか、疑問がある。非進行性、若年発症、上肢・遠位筋優位の脊髄性筋萎縮症の一つに、平山病²⁰⁾がある。半数で片側、残りの半数で片側優位とされ、寒冷刺激で、指の筋力が弱まること、M. brachioradialis は侵されないこと、顔面、頸部、体幹、下肢筋は侵されないことで異なる。

ALS の病因は、現在のところ不明である。グアム島や、紀伊半島、西ニューギニア・南地区で成人 ALS の多発が報告されている²¹⁾。本例は、群馬県出身者であり、ALS の多発地域ではない。環境因子として、土壌、河川、飲料水の低カルシウム、マグネシウム、高アルミニウムの環境と ALS の多発との密接な関係が注目されている²²⁾。しかし、飲料水は低カルシウムであるが、マグネシウムはコントロールと差がなく、アルミニウムは低く、本例における筋症状との関連は明らかではなかった。

本例は、初発症状・臨床症状、その推定障害部位からは ALS と近縁疾患と考えられるものの、一般に ALS は成人の疾患であり、若年発症 ALS と診断するには、注意を要する。ALS 患者668例を検討した Rosen の報告²³⁾によれば、20歳未満発症例はわずかに1例のみであり、頻度の上で若年発症 ALS は極めて稀といえる。

一方、20歳未満の若年発症 ALS に関しては、少数の報告が散見される^{24)~27)}。若年発症 ALS 49例を検討した Ben ら²⁶⁾によれば若年発症 ALS は通常慢性の経過をたどり、長期予後は良好という。

Ben らは若年発症 ALS を、1) 錐体路徴候を伴う上肢筋萎縮、球麻痺は必発ではない、2) 腓骨筋萎縮を伴った、痙性対麻痺をみるもの、3) 痙性対麻痺と痙性仮性球麻痺を合併するもの、の3型に分類しているが、本症例はこの内、1型に属すると考えられる。

若年発症 ALS と細胞封入体との合併について、Berry ら²⁴⁾によれば運動神経細胞に好塩基性の細胞封入体を、Nelson ら²⁵⁾によれば、顔面神経核の運動神経に細胞封入体が、Oda ら²⁷⁾は、上肢・下肢の運動神経ニューロンおよび、歯状核・橋核・脳幹網状体・黒質・視床・淡蒼球などの神経細胞に細胞封入体を認めたとしている。

一方、成人 ALS と rimmed vacuole との合併は、検索しえた範囲では、池田らが39歳発症の男子1例において肥大線維に rimmed vacuole を認めたと報告²⁸⁾しているのみであった。若年発症 ALS は、緩徐な経過であること、細胞封入体を合併しうること、成人発症 ALS と異なっていると考えた。

結 語

就学前発症、神経原性・上位遠位部優位筋萎縮症、若年発症 ALS と考えられた1例を提示した。経過が緩徐であること、タイプ1優位の筋萎縮および rimmed vacuoles がみられ、成人 ALS と異なっていた。

飲料水の微量元素を測定していただいた、東京女子医大・無機化学教室の岩佐靄子助教授に深謝致します。

文 献

- 1) 向山昌邦：筋萎縮性側索硬化症。「筋病理学」(檜澤一夫、埜中征哉、小沢鏡二郎編)、pp304-310、文光堂、東京(1989)
- 2) Dubowitz V: Ocular and oculopharyngeal dystrophies. In Muscle biopsy: A Practical Approach, p398, WB Saunders, London (1985)
- 3) Fukuhara N, Kumamoto T, Tsubaki T: Rimmed vacuoles. Acta Neuropathol (Berl) 51: 229-235, 1980
- 4) 福原信義：遠位型ミオパチー。「筋病理学」(檜澤一夫、埜中征哉、小沢鏡二郎編)、pp188-195、文光堂、東京、(1989)
- 5) 川井 充：筋疾患の画像診断。「ミオパチー」内科 Mook, 41, (阿部正和、尾前照雄、河合忠一編)、pp154-175、金原出版、東京(1989)
- 6) Hawley RJ, Schellinger D, O'Doherty DS: Computed tomographic patterns of muscles in neuromuscular diseases. Arch Neurol 41: 383-387, 1984
- 7) 堀川博誠、小長谷正明、高柳哲也ほか：緩徐な経過をとる Werdnig-Hoffmann 病の大腿筋 CT 像。臨床神経 26: 490-497, 1986
- 8) 長尾秀夫、高橋 貢、羽原心治ほか：神経筋疾患の骨格筋 Computed tomography (CT)。日小児会誌 90: 140-147, 1986
- 9) 高橋良輔、今井輝国、貞島博通ほか：筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の骨格筋 CT。CT 研究 11: 129-134, 1989
- 10) Meadows JC, Marsden CD: A distal form of chronic spinal muscular atrophy. Neurology 19: 53-58, 1969
- 11) Meadows JC, Marsden CD, Harriman DGF: Chronic spinal muscular atrophy in adults. Part 2. Other forms. J Neurol Sci 9: 551-566, 1969
- 12) O'Sullivan DJ, Mcleod JG: Distal chronic spinal muscular atrophy involving the hands. J Neurol Neurosurg Psychiatry 41: 653-658, 1978
- 13) Harding AE, Bradbury PG, Murray NMF: Chronic asymmetrical spinal muscular atrophy. J Neurol Sci 59: 69-83, 1983
- 14) Peiris JB, Seneviratne KN, Wickremasinghe HR et al: Non familial juvenile distal spinal muscular atrophy of upper extremity. J Neurol Neurosurg Psychiatry 52: 314-319, 1989
- 15) Iwashita H, Inoue N, Arai S et al: Optic atrophy, neural deafness, and distal neurogenic amyotrophy. Arch Neurol 22: 357-364, 1970
- 16) Chalmers N, Mitchell JD: Optico-acoustic atrophy in distal spinal musculr atrophy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 50: 238-239,

- 1987
- 17) **Young ID, Harper PS**: Hereditary distal spinal muscular atrophy with vocal cord paralysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 43 : 413-418, 1980
 - 18) **Boltshauser E, Lang W, Spillmann T et al**: Hereditary distal muscular atrophy with vocal cord paralysis and sensori-neural hearing loss: A dominant form of spinal muscular atrophy? *J Med Genet* 26 : 105-108, 1989
 - 19) **Van Gent EM, Hoogland RA, Jennekens FG**: Distal amyotrophy of predominantly the upper limbs with pyramidal features in a large kinship. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 48 : 266-269, 1985
 - 20) **Hirayama K**: Non-progressive juvenile spinal muscular atrophy of the distal upper limb (Hirayama's disease). In *Handbook of Clinical Neurology*, vol 15, No 59: Diseases of Motor System. (de Jong JMBV ed) pp107-120, Elsevier, Amsterdam (1991)
 - 21) **Garruto RM, Yanagihara R**: Amyotrophic lateral sclerosis in the Mariana island. In *Handbook of Clinical Neurology*, Vol 15, No 59: Diseases of Motor System. (de Jong JMBV ed) pp253-271, Elsevier, Amsterdam (1991)
 - 22) **Yase Y**: The pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet* II : 292-296, 1972
 - 23) **Rosen AD**: Amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol* 35 : 638-642, 1978
 - 24) **Berry RG, Chambers RA, Duckett S et al**: Clinico-pathological study of juvenile amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 19 : 312, 1969
 - 25) **Nelson JS, Prensky AL**: Sporadic juvenile amyotrophic lateral sclerosis. A clinicopathological study of a case with neuronal cytoplasmic inclusions containing RNA. *Arch Neurol* 27 : 300-306, 1972
 - 26) **Ben HM, Hentati F**: Juvenile amyotrophic lateral sclerosis and related syndromes. *Adv Neurol* 56 : 175-179, 1991
 - 27) **Oda M, Akagawa N, Tabuchi Y et al**: A sporadic juvenile case of the amyotrophic lateral sclerosis with neuronal intracytoplasmic inclusions. *Acta Neuropathol* 44 : 211-216, 1978
 - 28) 池田正行, 藤ヶ崎浩人, 埜中征哉ほか: 肥大筋線維に rimmed vacuole がみられた筋萎縮性側索硬化症. *神経内科* 34 : 218-219, 1991