

THE OCCURRENCE OF HYALINE CYTOPLASMIC INCLUSIONS
IN THE NERVE CELLS OF THE HYPOGLOSSAL NUCLEUS
IN HUMAN AUTOPSY MATERIAL

人 体 剖 検 材 料 の 舌 下 神 經 核 細 胞 に お け る
硝 子 様 細 胞 質 内 封 入 体 の 発 現

YOSHIO MITSUYAMA, M.D.

三山吉夫



ATOMIC BOMB CASUALTY COMMISSION

国立予防衛生研究所 - 原爆傷害調査委員会

JAPANESE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH OF THE MINISTRY OF HEALTH AND WELFARE

TECHNICAL REPORT SERIES

業 績 報 告 書 集

The ABCC Technical Reports provide the official bilingual statements required to meet the needs of Japanese and American staff members, consultants, advisory groups, and affiliated government and private organizations. The Technical Report Series is in no way intended to supplant regular journal publication.

ABCC業績報告書は、ABCCの日米専門職員、顧問、諮問機関ならびに政府および民間の関係諸団体の要求に応ずるための日英両語による公式報告記録であって、業績報告書集は決して通例の誌上発表論文に代わるものではない。

THE OCCURRENCE OF HYALINE CYTOPLASMIC INCLUSIONS
IN THE NERVE CELLS OF THE HYPOGLOSSAL NUCLEUS
IN HUMAN AUTOPSY MATERIAL

人体剖検材料の舌下神経核細胞における
硝子様細胞質内封入体の発現

YOSHIO MITSUYAMA, M.D.

三山吉夫



ATOMIC BOMB CASUALTY COMMISSION
HIROSHIMA AND NAGASAKI, JAPAN

A Cooperative Research Agency of
U.S.A. NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES - NATIONAL RESEARCH COUNCIL
and
JAPANESE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH OF THE MINISTRY OF HEALTH AND WELFARE
with funds provided by
U.S.A. ATOMIC ENERGY COMMISSION
JAPANESE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH
U.S.A. PUBLIC HEALTH SERVICE

原爆傷害調査委員会

広島および長崎

米国学士院—学術会議と厚生省国立予防衛生研究所
との日米共同調査研究機関

米国原子力委員会，厚生省国立予防衛生研究所および米国公衆衛生局の研究費による

CONTENTS

目次

Summary	要約	1
Introduction	緒言	1
Methods	方法	2
Results	結果	2
Discussion	考察	2
References	参考文献	7
Table 1. Incidence of hyaline cytoplasmic inclusion by age		
表	硝子様細胞質内封入体の年齢別発生率	2
	2. Comparison of the frequency of hyaline cytoplasmic inclusions reported by different investigators	
	諸家の報告した硝子様細胞質内封入体出現頻度の比較	5
	3. Incidence of hyaline cytoplasmic inclusion bodies by cause of death	
	硝子様細胞質内封入体の死因別発生率	6
Figure 1. Cytoplasmic inclusion bodies in 3 neurons from hypoglossal nuclei		
図	3個の舌下神経核細胞にみられた細胞質内封入体	3

Approved 承認 1 November 1974

THE OCCURRENCE OF HYALINE CYTOPLASMIC INCLUSIONS IN THE NERVE CELLS
OF THE HYPOGLOSSAL NUCLEUS IN HUMAN AUTOPSY MATERIAL

人体剖検材料の舌下神経核細胞における硝子様細胞質内封入体の発現

YOSHIO MITSUYAMA, M.D. (三山吉夫)

Department of Pathology

病理部

SUMMARY

Among 190 adult males (ranging in age from 41 to 80 years) who were examined for hyaline cytoplasmic inclusions (HCI) within cells of the hypoglossal nuclei of the medulla oblongata, HCI were found in 37 (19%). No definite correlation was noted between HCI and specific diseases. The morphological and histochemical descriptions and pathological interpretation as well as frequency of HCI as reported in the literature were reviewed. There was no evidence that the presence of HCI was related to radiation exposure, specific disease or aging.

INTRODUCTION

Pick's argyrophilic inclusions, Lewy bodies, and Lafora bodies are well known types of intracytoplasmic inclusion bodies noted in nerve cells. Each of these is of some diagnostic significance.

During studies of cerebrovascular disturbances in the human adult brain, the presence of hyaline cytoplasmic inclusions (HCI) in the hypoglossal nuclei of the medulla oblongata and in the anterior horn cells of the spinal cord were frequently noted. Reports concerning this type of inclusion body have appeared recently,¹⁻⁴ but so far no definite conclusion seems to have been reached as to its significance. They are said to indicate cell aging by some investigators and to be related to various diseases by others. The following is a report of a special search made for the presence of HCI bodies.

要 約

41歳から80歳までの成人男性190例について、延髄の舌下神経核細胞内における硝子様細胞質内封入体(HCI)の有無を調べ、37例(19%)にその存在を認めた。HCIと特定疾患との間には明確な相関は認められなかった。HCIの形態学的、組織化学的特徴、その病理学的解釈、ならびに文献に報告されている頻度について検討を行った。HCIの存在と放射線被曝、特定疾患または加齢との相関は認められなかった。

緒 言

神経細胞の胞体内封入体としてよく知られているものにPick嗜銀球、Lewy小体およびLafora小体がある。これらはそれぞれある程度診断的意義をもっているものである。

成人脳の脳血管障害についての検索中に延髄の舌下神経核や脊髄前角細胞に硝子様細胞質内封入体(以下HCIと略す)を度々みることがあった。この種の封入体については最近にも報告されているが、¹⁻⁴ その意義についてはまだ一定した結論には達していないようである。ある研究者は、HCIは細胞の加齢現象を示していると推測しており、また、各種の疾病に関係があるという研究者もいる。HCIの有無に関する検索を行ったので、その結果をここに報告する。

METHODS

The brain stem was examined from 190 men aged 41 to 80 years of age who were autopsied at ABCC Hiroshima, between 1965-71. There was no particular selection of cases other than that all were members of the JNIIH-ABCC Life Span Study sample. The medulla oblongata was dissected at the level of the trigonum hypoglossi, embedded in paraffin, and 4μ sections were prepared. At this level, about 25 to 30 cells of each hypoglossal nucleus were available for study. Hematoxylin and eosin (H&E) stain was used in all cases and the Bodian's and PAS stains were also used in some cases.

RESULTS

HCI bodies were found in 37 (19%) of the 190 brain stems examined (Table 1, Figure 1). In 32 cases only a single HCI body was found but in 5 cases more than one HCI body was seen in each hypoglossal nucleus. However no cell was found to have more than one HCI body. The special stains did not contribute additional information.

TABLE 1 INCIDENCE OF HYALINE CYTOPLASMIC INCLUSION BY AGE

表1 硝子様細胞質内封入体の年齢別発生率

Age	Cases	Positive for HCI	
		Number	Percent*
41-50	12	3	25
51-60	55	9	16
61-70	117	24	21
71-80	6	1	17
Total	190	37	19

* The differences are not statistically significant.
差は統計的に有意でない

There was no evidence of any relation between radiation exposure and the occurrence of HCI bodies. Of the cases with HCI bodies, none was exposed to 50 rad or more at the time of the bomb while of the 153 without HCI bodies, 10 had estimated T65 radiation doses of 50 rad or more.

DISCUSSION

Peters (1935)⁵ seems to have been the first to describe HCI bodies. Subsequently, beginning about 1962, reports began to appear mainly in connection with cases of motor neuron disease, especially amyotrophic lateral sclerosis with descriptions of Lewy body-like structures or intraneuronal conglomerates.^{6,7} Takei and Mirra³

方法

1965-71年の間に広島ABCCにおいて剖検された41-80歳の男子190例の脳幹について検索した。全例が予研-ABCC寿命調査対象者である以外には、特に症例の選別は行わなかった。延髄は舌下神経三角の位置で切り出し、パラフィン包埋後4 μ の標本を作製した。この部位では、1側に大体25-30個の舌下神経核細胞をみる事ができた。全例においてヘマトキシリン・エオジン(H-E)染色を行い、数例についてはBodian法およびPAS染色をも試みた。

結果

検索した脳幹190例のうち37例(19%)にHCIが認められた(表1, 図1)。32例においては1個しかみられなかったが、5例では両側の舌下神経核に2個以上のHCIが認められた。しかし、一つの細胞体内に複数で認められたものはなかった。特殊染色では別に新しい知見は得られなかった。

放射線被曝とHCIの存在との間に関連はなかった。HCIのある例のうちには原爆時50 rad以上に被曝した者は1例もなく、HCIのなかった153例中10例はT65線量推定値が50 rad以上であった。

考察

HCIについては、Peters (1935)⁵が最初に記載しているようである。その後の報告は1962年ごろからみられ、主として運動神経単位疾患、特に筋萎縮性側索硬化症の症例に関連しての報告が多く、Lewy小体に似た構造物とか、神経細胞内集合物^{6,7}などとして記載されている。

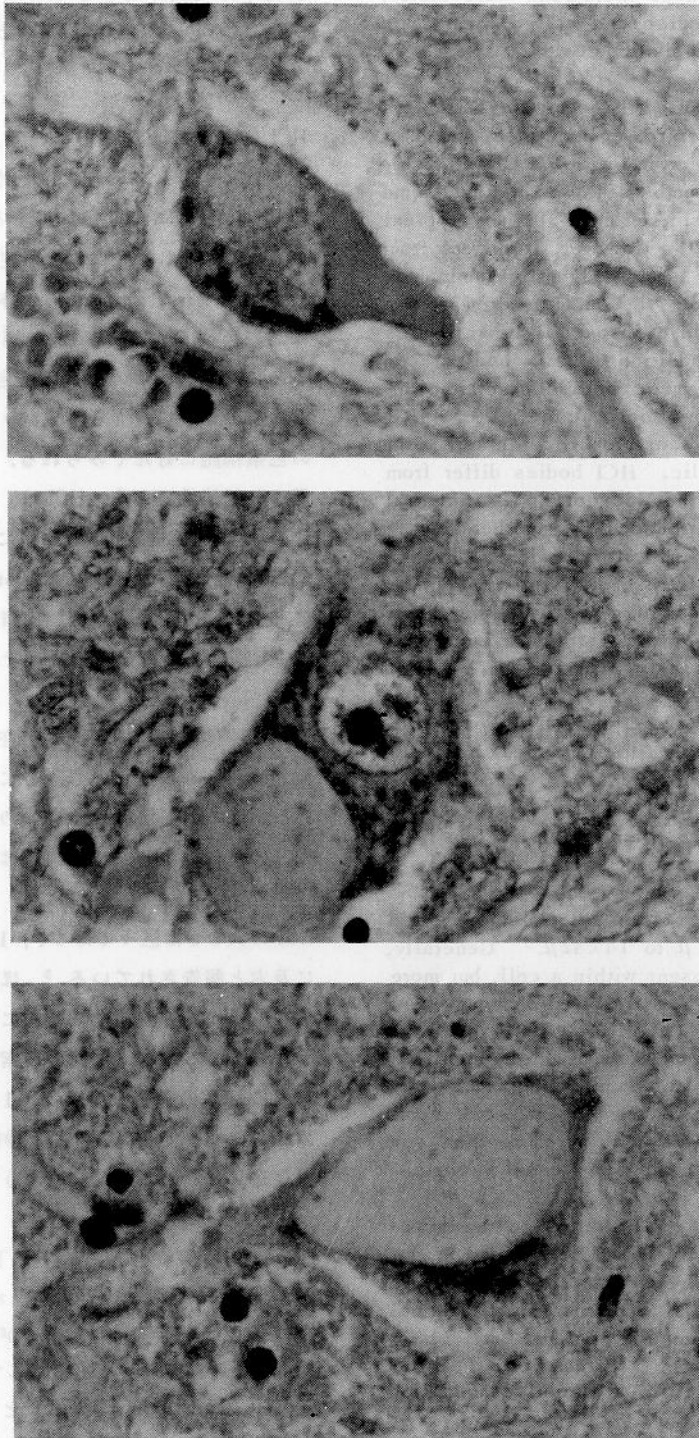


FIGURE 1 CYTOPLASMIC INCLUSION BODIES IN 3 NEURONS FROM HYPOGLOSSAL NUCLEI

図1 3個の舌下神経核細胞にみられた細胞質内封入体

reported in 1971 that these inclusions were clearly different from Lewy bodies and called them intracytoplasmic hyaline inclusion bodies.

The HCI body, as reported by some investigators, is of homogeneous structure, well defined, round or elliptical, and stains pale pink with the H & E stain. Since it somewhat resembles Lewy bodies, some investigators have considered it to be an atypical form of that structure.^{8,9} However, it differs from Lewy bodies in that it lacks concentric lamination and varies considerably in shape often being elliptical or fusiform while almost all Lewy bodies are spherical. In addition, Lewy bodies can frequently be seen in pigment containing cells in the substantia nigra, nucleus loci caerulei, etc. HCI bodies differ from Pick's argyrophilic inclusions in that they are eosinophilic. HCI bodies differ from Lafora bodies in that they do not have a central basophilic structure surrounded by another deeply staining ring as seen in Lafora bodies. Lafora bodies also have a different distribution and are frequently seen in cortical nerve cells of the telencephalon, Golgi's cells of the stratum granulosum cerebelli, and in the substantia nigra.

HCI bodies are found in the perinuclear region within the cell, and are clearly distinguished from the nucleus and from lipofuscin granules. Occasionally, the nucleus is displaced by the HCI. No central cores or laminar structures are seen in HCI bodies, although small vacuoles may sometimes be noted.

Apparently HCI bodies vary in size being reported to measure from $17 \times 22 \mu$ to $14 \times 42 \mu$.³ Generally, a single HCI body is present within a cell, but more than one HCI body has been reported to be present within anterior horn cells of the spinal cord.^{4,6} In the present study, the neurons of the hypoglossal nucleus in the medulla oblongata contained only a single HCI body if any were present. No report has been found of the presence of more than one HCI within a single cell in the hypoglossal nucleus.

It has been reported that in addition to the hypoglossal nucleus, HCI bodies have been found in the anterior horn cells of the spinal cord, supraoptic nucleus, olivary nucleus, nucleus of trigeminal nerve, nucleus ambiguus, nucleus reticularis gigantocellularis, etc.^{1,2,5} Hirano et al⁶ were unable to find HCI bodies in a careful examination of Betz's giant cells.

Some of the histochemical studies have been contradictory. HCI is said by some to be PAS-positive^{1,3,4} and by others PAS-negative^{2,7}; argentaffine-positive,^{3,4,7} and argentaffine-negative,² so that no definite conclusion seems to

1971年に Takei および Mirra³によって、これは Lewy 小体とは明らかに異なるものとされ、硝子様細胞質内封入体とよばれた。

HCI は、諸家が報告しているように、均質な構造で境界がはっきりしており、円形ないし楕円形の構造物で、H-E 染色では淡紅色に染まる。Lewy 小体に多少似ているために、Lewy 小体の非定型的なものとする者もいる。^{8,9} しかし、Lewy 小体とは異なって HCI には同心性の層構造がなく、Lewy 小体のほとんどが球状であるのに対して HCI の形状は一定でなく楕円形ないし紡錘形のものが多い。さらに Lewy 小体は黒質や青斑核などの色素細胞に好んでみられる。HCI は Pick 嗜銀球とは異なり好酸性である。HCI は、Lafora 小体にみられる中心の好塩基性構造とその周囲におけるもう一つの濃く染まる輪の存在を欠く点で Lafora 小体とは異なる。その分布も Lafora 小体が終脳皮質神経細胞、小脳顆粒層の Golgi 細胞、黒質などに好んでみられる点で異なる。

HCI は胞体内の核周囲部に存在し、核ヤリポフスチン顆粒とは明らかに区別され、時には核を側方へ押しやっている。時に小空胞が HCI 自体の中にみられることがあるが、HCI には中心殻や層構造はみられない。

HCI の大きさは区々であって、 $17 \times 22 \mu$ から $14 \times 42 \mu$ までに及ぶと報告されている。³ ほとんどが 1 個の細胞内に単在するが、脊髄前角細胞内には複数で認められたという報告もある。^{4,6} 今回の検索では、延髄舌下神経核細胞内に HCI の存在する場合、1 個の細胞内に単数しか認められなかった。1 個の舌下神経核細胞内に HCI が複数で存在したとの報告はないようである。

HCI の出現部位としては、舌下神経核細胞のほかに脊髄前角神経細胞、視索上核、オリブ核、三叉神経核、疑核、巨大細胞網様核などが記載されている。^{1,2,5} Hirano ら⁶ は、Betz 巨細胞について注意深く検索したが、HCI はみつからなかったという。

組織化学的研究もいくつかあるが、成績は区々で、PAS 陽性、^{1,3,4} PAS 陰性、^{2,7} 嗜銀性陽性、^{3,4,7} および嗜銀性陰性² と記述され、まだ明確な結論には達していないようである。しかし、いずれの報告も HCI が蛋白を

TABLE 2 COMPARISON OF THE FREQUENCY OF HYALINE CYTOPLASMIC INCLUSIONS REPORTED BY DIFFERENT INVESTIGATORS

表2 諸家の報告した硝子様細胞質内封入体出現頻度の比較

Reference	Year	Author	Age	Sex	Cases	Positive for HCI	
						Number	Percent
5	1935	Peters	9m-66	?	7	6	86
1	1971	Mendell, et al	30-82	M+F	100	31	31
2	1971	Roessmann, et al	?	M+F	204	27	13
3	1971	Takei, et al	20-104	M+F	518	150	29
4	1972	Wisotzkey, et al	20-80	M+F	463	82	18
	1974	Mitsuyama	41-80	M	190	37	19

have been established yet. However, all reports agree that HCI bodies contain protein.

A number of electron microscopic studies of HCI bodies have been reported. Wisotzkey and Moossy,⁴ and Roessmann and McFarland² stated that HCI bodies consist of a finely granular amorphous material which does not resemble microtubules, neurofibrils, amyloid, or lipofuscin. Schochet et al⁷ reported that intracytoplasmic neurofilaments, which run parallel and measure about 100 Å in diameter become enmeshed and occasionally contain lipofuscin granules or mitochondria. They postulated that the formation of intracytoplasmic conglomerates may result from an increase in neurofilaments within the neuron due to injury of the axon. Mendell and Markesbery¹ have stated that HCI bodies consist of a filamentous structure. All of these investigators used postmortem material, mentioned that fixation had been a problem, and stated that difficulties were encountered in the electron microscopic examinations. Evidently the fine structure of HCI bodies has not yet been resolved.

In the present study of 190 cases, HCI bodies were found in 37 (19%). The frequency of occurrence of HCI bodies as reported by various investigators is given in Table 2. The variation as given in these reports presumably is related at least in part to differences in distribution of cases by age and sex. Generally, consecutive autopsies were studied to avoid bias by specific diseases, but there was a large difference in the age composition in the different reports (Table 2). Wisotzkey and Moossy⁴ stated that when cases under 15 years of age were excluded, the frequency of HCI was 20%, and that when cases under 30 years of age were excluded, the frequency rose to 23%. Roessmann and McFarland² reported they did not find HCI in persons under 30 years of age, and Wisotzkey and Moossy⁴ did not observe HCI bodies in persons under 25 years of age. Several of the writers have assumed

含んだ物質であることについては一致しているようである。

HCIの電顕的観察もいくつか報告されている。Wisotzkey および Moossy⁴ ならびに Roessmann および McFarland² は、HCIは微細顆粒状で無定形の物質からなり、細小管、神経原線維、アミロイド、またはリポフスチンとは異なると記載している。Schochetら⁷は、細胞質内に平行に走行する直径約100Åの神経糸が互いにもつれ合って形成されており、その中に時にリポフスチン顆粒やミトコンドリアが入り込んでいっている。そして、この細胞質内の集合体の病態形成は、軸索の損傷によりノイロンの中に神経糸が増加するためであろうと推定している。Mendell および Markesbery¹ は、HCIが糸状構造からなっていると記載している。いずれの研究者も死後の材料を用いたため、固定などに問題があり、電顕的検索に困難があったと記載している。HCIの微細構造についての解明には、まだ時間を要するようと思われる。

今回の検索では、190例中37例(19%)にHCIが認められた。諸家の報告したHCIの出現頻度を示したものが表2である。これらの報告にみられる頻度の差の少なくとも一部分は検索対象の年齢別性別分布の違いに関係あるものと想像される。一般に連続剖検例を検索対象として特定疾患に偏らないように配慮しているが、各報告における対象の年齢構成に大きな差がある(表2)。Wisotzkey および Moossy⁴ は、彼らの対象から15歳以下の症例を除くとHCIの頻度は20%となり、さらに30歳以下の症例を除くと頻度は23%に上昇するといっている。Roessmann および McFarland² は30歳以下の症例、Wisotzkey および Moossy⁴ は25歳以下の症例にHCIはみられなかったと報告している。HCIが加齢に関係した変化であると推

that the HCl body is a change related to aging.²⁻⁴ However, some investigators have found no correlation between the presence of HCl bodies and the presence of the so-called senile changes (senile plaques, Alzheimer's fibrillary changes, etc.) in the hippocampus of aged persons.³ One report denies a correlation between aging and HCl.¹ A higher frequency of HCl in males than in females, and a higher frequency of HCl in Blacks than in Caucasians, have been reported³ but others have denied any such relations.⁴ The present study, limited to males 40 to 80 years of age, yields no evidence that the presence of HCl may be an age related phenomenon. Above age 60 HCl bodies were seen in approximately 20% of the autopsies studied.

定した報告もある。²⁻⁴ しかし、老年者の海馬でみられるいわゆる老人性変化(老人斑, Alzheimer の原線維変化など)とHClとの間には相関はみられなかったとの報告もあり,³ 加齢との相関を否定している報告もある。¹ HClの頻度について、男性の方が女性よりも高く、黒人の方が白人よりも高頻度であるとする報告もあるが,³ このような関係が全くないとする報告もある。⁴ 40-80歳の男性に限定された今回の検索では、60歳以上では、検索した剖検例の約20%にHClが認められたが、HClの存在が加齢に関係した現象であることを示唆する所見は認められなかった。

TABLE 3 INCIDENCE OF HYALINE CYTOPLASMIC INCLUSION BODIES BY CAUSE OF DEATH

表3 硝子様細胞質内封入体の死因別発生率

Pathologic Major Disease	Total Cases Examined	Positive for HCl	
		Number	Percent
Malignant neoplasms	62	13	21
Intracranial vascular diseases	46	5	11
Pulmonary diseases	27	10	37
Hypertensive and arteriosclerotic diseases	25	5	20
Gastrointestinal tract diseases	20	3	15
Renal diseases	2	1	50
Others	8	0	0
Total	190	37	19

Takei and Mirra³ considered HCl bodies to be the result of reversible changes because other cellular components such as the nucleus, Nissl's bodies, etc., are well preserved. He described the process as a "pathobiotic" change. Peters⁵ considered it to be a "transitional metabolic phenomenon."

Most investigators report that there is no definite correlation between specific disease and the presence of HCl bodies. In this study also there is no evidence of associating HCl bodies and a specific cause of death (Table 3). Hirano et al⁶ stated that HCl bodies were found among cases of familial amyotrophic lateral sclerosis (ALS) in Russia, but no definite correlation with ALS has been established as yet. Takei and Mirra³ reported that HCl bodies were found in 58% of chronic alcoholics. In the present study, there was not a single case with the clinical diagnosis of chronic alcoholism. Mendell and Markesbery¹ noted HCl bodies in the hypoglossal nucleus in Hallervorden-Spatz's disease, in progressive supranuclear palsy

Takei および Mirra³ は、核、ニッスル小体などの細胞成分がよく保たれていることから、HClは可逆性の変化の結果であるとみなし、"pathobiotic"変化と記載している。Peters⁵ もこれは「一過性の代謝性現象」であるとしている。

ほとんどの報告者は、HClの存在と特定疾患との相関を否定している。今回の検索においてもHClと特定疾患との関連を示す所見は認められなかった(表3)。Hiranoら⁶は、HClはソ連の家族性筋萎縮性側索硬化症(ALS)においてみられると報告しているが、ALSとの相関についてはまだ明らかにはされていない。Takei および Mirra³ は、慢性酒精中毒患者の58%にHClがみられたと報告している。今回の検索では、慢性酒精中毒の臨床診断例は1例もなかった。Mendell および Markesbery¹ は、Hallervorden-Spatz病や進行性核上麻痺の舌下神経核、および、ALSやCreutzfeld-Jakob病の脊髄前角

and in the anterior horn cells in ALS and Creutzfeld-Jakob's disease, but they considered these to be incidental findings.

細胞に HCI を認めているが、これは偶然の所見だとして
いる。

REFERENCES

参考文献

1. MENDELL JR, MARKESBERY WR: Neuronal intracytoplasmic hyaline inclusions. *J Neuropathol Exp Neurol* 30:233-9, 1971
2. ROESSMANN U, McFARLAND DE: Hyaline cytoplasmic inclusions in motor neurons. *J Neuropathol Exp Neurol* 30:551-6, 1971
3. TAKEI Y, MIRRA SS: Intracytoplasmic hyaline inclusion bodies in the nerve cells of the hypoglossal nucleus in human autopsy material. *Acta Neuropathol* 17:14-23, 1971
4. WISOTZKEY HM, MOOSSY J: Hyaline ("Colloid") cytoplasmic inclusions in neurons. *Arch Pathol* 93:61-70, 1972
5. PETERS G: Uber das Vorkommen von "Kolloid" Einschlüssen in den Zellen der Medulla oblongata beim Menschen. *Z Ges Neurol Psychiat* 153:779-83, 1935
6. HIRANO A, KURLAND TT, SAYRE GP: Familial amyotrophic lateral sclerosis: A subgroup characterized by posterior and spinocerebellar tract involvement and hyaline inclusions in the anterior horn cells. *Arch Neurol* 16:232-43, 1967
7. SCHOCHET SS, HARDMAN JM, LADEWIG PP, et al: Intraneuronal conglomerates in sporadic motor neuron disease. *Arch Neurol* 20:548-53, 1969
8. ADAMS RD: Striatonigral degeneration. In *Handbook of Clinical Neurology*, ed by VINKEN PJ and BRUYN GW, North Holland, 1968. Vol 6, p 694-702
9. ADAMS RD, v BOGAERT L, VANDER EH: Striatonigral degeneration. *J Neuropathol Exp Neurol* 23:584-608, 1964