

## トリプレットリピート病の神経生理学的特徴に関する研究 ～病態生理と CAG リピートとの相関～

新潟大学脳研究所神経内科  
(指導: 新潟大学脳研究所神経内科 辻 省次教授)

本 間 篤

Neurophysiological Findings in Triplet Repeat Disease; Pathophysiology  
and Correlation to the CAG Repeat

Atsushi HOMMA

*Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University  
(Director: Prof. Shoji TSUJI)*

To clarify the neurophysiological abnormality of triplet repeat diseases, and to elucidate how the expanded CAG repeats affect physiological properties of the nervous system, I investigated the correlation between CAG repeat and various parameters of evoked potentials. Nerve conduction studies (NCS), somatosensory evoked potentials (SEP) and auditory brainstem responses (ABR) were performed in patients with bulbospinal muscular atrophy (SBMA), Machado-Joseph disease (MJD) and SCA 6.

In SBMA patients, main characteristic findings were reduction of the amplitudes in NCS and SEP. Only the N24 amplitudes in tibial nerve SEP inversely correlated the CAG repeat number. The central conduction time (CCT) of tibial nerve SEP in MJD patients was significantly prolonged and correlated with the expanded CAG repeat size. The wave III latency of ABR in MJD patients and the wave I and V latencies of ABR in SCA 6 patients were significantly prolonged without correlation to the expanded CAG repeat sizes.

The amplitude of N24 in SBMA patients and tibial nerve CCT in MJD patients correlated the expanded CAG repeat size, which may provide an evidence that expanded CAG repeats affect the sensory system. Electrophysiological analyses are useful for

---

Reprint requests to: Atsushi HOMMA,  
Department of neurology, Brain research  
institute, Niigata University,  
Niigata City, 951-8585 Japan.

別刷請求先: 〒951-8585 新潟市旭町通1番町  
新潟大学脳研究所神経内科 本間 篤

elucidation how the expanded CAG repeat affect the function of nervous system in patients with triplet repeat diseases.

Key words: triplet repeat disease, CAG repeat, Bulbospinal muscular atrophy, Machado-Joseph disease, SCA 6, evoked potentials  
 トリプレットリピート病, CAG リピート, 球脊髄性筋萎縮症, 脊髄小脳失調症 6 型, マシャドージョセフ病, 誘発電位

はじめに

近年遺伝性神経疾患において、特定の遺伝子における 3塩基のくり返し配列 triplet repeat の増大が発症の原因と考えられる疾患が見出され ‘triplet repeat 病’ と呼ばれ、注目されている。triplet repeat 病の中でも、ハンチントン舞蹈病 (HD)、球脊髄性筋萎縮症 (Spinal bulbospinal muscular atrophy; SBMA)、さらに遺伝性脊髄小脳変性症として、SCA 1, SCA 2, Machado-Joseph disease (MJD)、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症, SCA 6, SCA 7, の 8 疾患は、翻訳領域に存在しグルタミンをコードしている CAG repeat の伸長が証明されている<sup>1-8)</sup>。さらに増大 CAG repeat の長さで発症年齢との間に明瞭な相関関係が共通してみられ<sup>5,9-11)</sup>、疾患によって種々の臨床症状との相関も示されている<sup>10-14)</sup>。電気生理学的な異常については、まだその特徴が十分に明らかにされていない疾患もあり、CAG repeat の増大との関連についてはこれまでに検討されていない。

本研究では triplet repeat 病のうち SBMA, MJD, SCA 6 の 3 疾患につき各種誘発電位などの電気生理学的手法を用いて、各疾患の病態生理の特徴を明らかにし、その異常と CAG repeat との関連について検討した。

対 象

triplet repeat 病のうち、SBMA, MJD, SCA 6 の 3 疾患につき、CAG repeat 数の延長を確認した症例を対象とした。SBMA は 9 例 (男性 9 例, 年齢 43-67 才, 平均 49.8 才) で罹病期間は 2-20 年, 平均 7.1 年。MJD は 27 例 (男性 11 例, 女性 16 例, 年齢 19-65 才, 平均 43.7 才) で罹病期間は 2-45 年, 平均 8.5 年。SCA 6 は 11 例 (男性 8 例, 女性 2 例, 年齢 37-71 才, 平均 55.4 才) で罹病期間は 2-20 年, 平均 7.5 年。各疾患の臨床的特徴を表 1-表 3 にしめす。

正常対照として、神経伝導検査では、年齢を合わせた 17 例、体性感覚誘発電位は 16 例、聴性脳幹反応は 18 例を対象とした。

方 法

遺伝子診断

患者末梢血より DNA を抽出し、SBMA ではアンドロゲンレセプター遺伝子エクソン 1, MJD では MJD 1 gene, SCA 6 では、 $\alpha_{1A}$  voltage dependent  $Ca^{2+}$  channel gene の CAG repeat を含む領域を、Polymerase chain reaction (PCR) 法で増幅、変性ポリアクリルアミドゲルに電気泳動しオートラジオグラフィーを行い解析し、CAG repeat 数を決定し

表 1 SBMA の臨床所見

	Rep	検査年齢	性別	発症年齢	経過年数	痴呆	筋力低下	筋萎縮	深部反射	振戦	有痛性痙攣	感覚障害	膀胱障害
case 1	41	59	M	49	10	(-)	(+)	(+)	低下	(+)	(-)	(-)	(-)
case 2	42	67	M	56	11	(-)	(+)	(+)	低下	(+)	(-)	(-)	(-)
case 3	43	46	M	45	2	(-)	(+)	(+)	低下	(+)	(+)	(+)	(-)
case 4	43	65	M	62	3	(-)	(+)	(+)	低下	(+)	(-)	(-)	(-)
case 5	44	47	M	45	3	(-)	(+)	(+)	低下	(+)	(+)	(+)	(-)
case 6	44	64	M	62	3	(-)	(+)	(+)	低下	(+)	(-)	(-)	(-)
case 7	45	51	M	42	10	(-)	(+)	(-)	低下	(+)	(-)	(-)	(-)
case 8	45	43	M	41	2	(-)	(+)	(+)	低下	(+)	(+)	(-)	(-)
case 9	49	45	M	25	20	(-)	(+)	(+)	低下	(+)	(+)	(-)	(-)

表 2 MJDの臨床所見

	Rep	検査年齢	性別	発症年齢	経過年数	痴呆	運動失調	眼振	眼球運動障害	Bulging Eye	顔面 Fasci	深部反射	Dystonia	筋萎縮	感覚障害	膀胱障害
case 1	68	65	F	60	5	(-)	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)	亢進	(-)	(-)	(+)	(-)
case 2	70	60	F	15	45	(-)	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)	低下	(+)	(+)	(+)	(+)
case 3	70	64	F	56	8	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	低下	(-)	(+)	(+)	(-)
case 4	71	56	F	51	5	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	亢進	(+)	(-)	(-)	(-)
case 5	73	50	M	44	6	(-)	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	亢進	(-)	(+)	(-)	(-)
case 6	73	36	M	29	7	(-)	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)	亢進	(-)	(-)	(-)	(-)
case 7	73	43	M	41	2	(-)	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)	亢進	(-)	(-)	(-)	(-)
case 8	74	51	F	47	4	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	低下	(+)	(+)	(+)	(-)
case 9	74	49	F	30	19	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	亢進	(-)	(-)	(-)	(-)
case10	74	44	M	40	4	(-)	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)	亢進	(-)	(-)	(-)	(-)
case11	74	46	F	33	13	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	亢進	(-)	(-)	(-)	(-)
case12	74	39	M	25	14	(-)	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)	亢進	(+)	(+)	(+)	(+)
case13	74	50	F	47	4	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	低下	(+)	(+)	(+)	(-)
case14	75	41	F	31	10	(-)	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)	亢進	(+)	(+)	(-)	(-)
case15	76	42	M	39	3	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	亢進	(+)	(+)	(-)	(+)
case16	76	39	F	35	4	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	亢進	(-)	(+)	(-)	(-)
case17	77	38	F	25	13	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	亢進	(+)	(+)	(-)	(-)
case18	77	35	M	27	7	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	亢進	(+)	(+)	(-)	(+)
case19	77	41	F	38	3	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	亢進	(-)	(-)	(-)	(-)
case20	77	38	M	30	8	(-)	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	亢進	(-)	(-)	(-)	(-)
case21	78	29	M	21	6	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	亢進	(-)	(+)	(-)	(-)
case22	78	41	M	29	8	(-)	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)	亢進	(-)	(+)	(-)	(+)
case23	78	58	F	45	13	(-)	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)	低下	(-)	(-)	(-)	(-)
case24	79	39	M	31	8	(-)	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)	亢進	(-)	(-)	(-)	(-)
case25	79	41	M	35	6	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	亢進	(-)	(+)	(-)	(-)
case26	79	27	F	25	2	(-)	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)	亢進	(-)	(-)	(-)	(+)
case27	83	19	F	16	3	(-)	(+)	(+)	(-)	(+)	(-)	亢進	(+)	(+)	(-)	(-)

表 3 SCA 6 の臨床所見

	Rep	検査年齢	性別	発症年齢	経過年数	痴呆	運動失調	眼振	眼球運動障害	構音障害	深部反射	振戦	Dystonia	筋萎縮	感覚障害	膀胱障害
case 1	22	59	M	54	5	(-)	(+)	(-)	(+)	(+)	低下	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
case 2	22	58	M	52	6	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)	低下	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)
case 3	22	53	M	40	13	(-)	(+)	(-)	(+)	(+)	低下	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
case 4	22	50	M	48	2	(-)	(+)	(-)	(+)	(+)	低下	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
case 5	22	52	M	49	3	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)	正常	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)
case 6	22	70	F	64	6	(-)	(+)	(-)	(+)	(+)	低下	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)
case 7	22	71	F	52	19	(-)	(+)	(+)	(-)	(+)	亢進	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)
case 8	24	55	M	35	20	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)	亢進	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)
case 9	24	45	M	39	6	(-)	(+)	(-)	(+)	(+)	低下	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)
case10	26	37	M	35	2	(-)	(+)	(-)	(+)	(+)	亢進	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)

た 5, 9-11)。

電気生理学的検査

電気生理学的検査として、神経伝導検査、体性感覚誘発電位、聴性脳幹反応を行った。SBMA では神経伝導速度検査と体性感覚誘発電位を、MJD では体性感覚誘

発電位と聴性脳幹反応を施行した。SCA 6 は神経伝導速度検査と体性感覚誘発電位と聴性脳幹反応を施行した。

神経伝導検査 (Nerve conduction studies: NCS) : 刺激、記録とも Medelec 製 MS20 を使用した。運動神経については尺骨神経と脛骨神経をそれぞれ、手首一

表4 SBMA. 神経伝導検査の結果

	MCV (m/s)		CMAP Amp (mV)	
	SBMA patients	Normal	SBMA patients	Normal
Ulnar nerve	62.0±5.04	60.7±4.19	10.3±3.31***	15.5±3.07
Tibial Nerve	47.9±3.98	46.6±2.90	17.0±6.20***	22.9±7.59

\*P<0.05, \*\*P<0.02,\*\*\*P<0.01

	SCV (m/s)		SNAP Amp (uV)	
	SBMA patients	Normal	SBMA patients	Normal
Ulnar nerve	58.7±3.47	59.5±2.78	1.21±0.83***	3.92±1.55
Sural Nerve	51.6±11.1	53.7±3.30	0.29±0.48***	1.41±0.47

\*P<0.05, \*\*P<0.02,\*\*\*P<0.01

肘, 内果部-膝窩部で 300μs の矩形波を用いて電気刺激し, 記録はそれぞれ小指外転筋, 母趾外転筋より表面電極を用い, bellytendon 法により複合筋活動電位 (Compound muscle action potential: CMAP) を記録した. 刺激2点間の距離を各刺激での CMAP の立ち上がり潜時の差で除し, 運動神経伝導速度 (Motor nerve conduction velocity: MCV) を算出した. また遠位部刺激による CMAP の陰性頂点-陽性頂点振幅を計測した. 感覚神経については, 尺骨神経, 腓腹神経でそれぞれ, 小指, 外果部を 300μs の矩形波を用いて電気刺激し, それぞれ肘窩部と膝窩部で表面電極を用いて, 感覚神経活動電位 (SNAP) を順行性に50回加算で記録し, 2回以上施行して再現性を確認した. SNAP の潜時で刺激記録間距離を除き感覚神経伝導速度 (SCV) を算出した. また SNAP の振幅を頂点間で計測した.

体性感覚誘発電位 (Somatosensory evoked potentials: SEP): 記録, 刺激ともに日本光電製 MEE-4108 を使用した. 上肢は正中神経を手首部で母指が軽度屈曲する程度の強度, 300μs の矩形波を用いて電気刺激した. 肘部, Erb点, 第7頸椎棘突起上 Cv7, 対側頭皮上 C3 (国際10-20法) の後方2cmの点 (C3') の4カ所を Fpz を基準電極として記録した. 分析時間は40ms, 加算回数は500回. 下肢では, 脛骨神経を足首部で母趾が軽度屈曲する強度, 300ms の矩形波を用いて電気刺激した. 記録は, 膝窩部, 第12胸椎棘突起上, 頭皮上 Cz の外側2cm, 後方2cmの点 (C3'') の3カ所で, C3'' は Fpz, 他は対側腸骨稜をそれぞれ基準電極とした. 分析は70ms, 加算回数は500回. 上下肢と

も再現性を確認するため2回施行した. 潜時については上肢では, 肘部の神経活動電位を positive peak で, Erb 点電位は negative peak, 第7頸椎の記録ではN13, 頭皮上記録では N20 の peak を計測した. 下肢では膝窩部の神経活動電位を positive peak で, 第12胸椎ではN24, 頭皮上記録では P40 の peak をそれぞれ計測した. 中枢伝導時間 CCT として, 上肢は N13-N20, 下肢は N20-P40 の頂点間潜時をそれぞれ計測した. さらに各波の基線からの振幅を計測した.

聴性脳幹反応 (Auditory brainstem responses: ABR): 記録・刺激とも日本光電製 MEE-4108 を使用した. 刺激はヘッドホンより, 検側耳には4000Hz 100dB の Click 音を刺激頻度10Hzで与え, 反対側耳には40Hzの white noise でマスクした. 記録は頭頂部 (Cz) より刺激側乳様突起上を基準電極として, 分析時間10ms, 1000回加算で記録した. 施行は2回以上とし再現性を確認し, I, III, V波の潜時および頂点間潜時を計測した.

統計解析 (CAG repeatとの相関): 各誘発電位で得られたパラメーターについて正常者と比較し, 異常を示すパラメーターと CAG repeat 数, 年齢, 経過年数との相関を検討した. 伝導速度, 潜時, 頂点間潜時については Pearson の相関係数を, 振幅については Spearman の相関係数を求めその相関を検定した.

## 結 果

### I. 各疾患の電気生理学的所見

#### 球脊髄性筋萎縮症 (SBMA)

神経伝導検査: 運動神経, 感覚神経ともに伝導速度は

表 5 SBMA. SEP の潜時と振幅

		Latency (ms)		Amplitude (uV)	
		SBMA patients	Normal	SBMA patients	Normal
Median N	Cubital fossa	3.63±0.34	3.80±0.23	5.97±2.39***	23.5±8.24
	Erb's potential	10.2±1.01	10.0±0.67	2.30±1.35***	5.50±1.84
	N13	13.9±0.66	13.6±0.73	1.53±0.76	1.61±0.60
	N20	19.7±1.37	19.5±0.77	1.72±0.57*	2.30±0.67
	N13-N20	5.65±0.76	5.90±0.41		
Tibial N	Popliteal fossa	6.97±0.66	6.97±0.61	1.42±1.12***	5.30±2.39
	N24	23.8±1.69*	21.8±1.33	0.16±0.21***	1.03±0.40
	P40	41.3±1.73*	38.7±2.02	0.14±0.21***	0.63±0.25
	N24-P40	17.5±1.52	16.9±1.63		

\*P&lt;0.05, \*\*P&lt;0.02,\*\*\*P&lt;0.01

表 6 MJD. SEPの潜時と振幅

		Latency (ms)		Amplitude (uV)	
		MJD patients	Normal	MJD patients	Normal
Median N	Cubital fossa	3.40±0.38	3.60±0.34	15.3±9.60***	26.9±10.2
	Erb's potential	9.82±0.87	9.71±0.72	4.63±2.63	6.06±2.08
	N13	13.5±1.10	13.0±0.96	1.46±1.06	1.73±0.52
	N20	19.7±1.25*	18.9±1.06	1.90±0.91	2.23±0.64
	N13-N20	6.27±0.47**	5.83±0.39		
Tibial N	Popliteal fossa	6.64±0.89	6.63±0.68	3.91±2.97	5.59±2.4
	N24	21.8±1.92	21.0±1.67	0.65±0.41**	1.21±0.72
	P40	42.3±2.43***	37.6±2.58	0.32±0.25**	0.76±0.37
	N24-P40	20.6±2.06***	16.6±1.54		

\*P&lt;0.05, \*\*P&lt;0.02,\*\*\*P&lt;0.01

表 7 MJD. ABRの頂点潜時と頂点間潜時

ABR	Latency (ms)	
	MJD patients	Normal
I	1.39±0.10	1.38±0.09
III	3.87±0.24*	3.72±0.15
V	5.58±0.32	5.57±0.26
	Interpeak latency (ms)	
	MJD patients	Normal
I-III	2.43±0.25***	2.34±0.12
III-V	1.70±0.20***	1.88±0.11
I-V	4.18±0.31	4.22±0.16

\*P&lt;0.05, \*\*P&lt;0.02,\*\*\*P&lt;0.01

正常で、全被検神経において CMAP, SNAP 振幅の有意な低下 (P<0.01) がみられた。なお腓腹神経では 11 例中 7 例で感覚神経活動電位が導出されず、誘発された 4 例では伝導速度は正常対照と有意な差はみとめられなかった (表 4)。

体性感覚誘発電位：正中神経刺激では各波の潜時、CCT は全て正常との有意差はみられず、振幅では肘部電位 (P<0.01)、Erb 点電位 (P<0.01)、N20 (P<0.02) で低下がみられた。脛骨神経刺激では N24、P40 の潜時が遅延 (P<0.05) を示したが、CCT は正常対照と有意な差はみられなかった。膝窩部電位、N24、P40 の振幅は有意な (P<0.01) 低下を認めた (表 5)。

Machado-Joseph 病 (MJD)

体性感覚誘発電位：正中神経刺激では肘部電位、Erb

表8 SCA 6. 神経伝導検査の結果

	MCV (m/s)		CMAP Amp (mV)	
	SCA 6 patients	Normal	SCA 6 patients	Normal
Ulnar nerve	58.0±7.79	60.7±4.19	13.9±2.84	15.5±3.07
Tibial Nerve	48.6±8.08	46.6±2.90	17.5±2.33	22.9±7.59

\*P<0.05, \*\*P<0.02,\*\*\*P<0.01

	SCV (m/s)		SNAP Amp (uV)	
	SCA 6 patients	Normal	SCA 6 patients	Normal
Ulnar nerve	57.9±5.77	59.5±2.78	2.76±1.51	3.92±1.55
Sural Nerve	52.2±1.55	53.7±3.30	1.81±1.29	1.41±0.47

\*P<0.05, \*\*P<0.02,\*\*\*P<0.01

表9 SCA 6. SEP の潜時と振幅

		Latency (ms)		Amplitude (uV)	
		SCA 6 patients	Normal	SCA 6 patients	Normal
Median N	Cubital fossa	3.61±0.33	3.60±0.34	23.17±7.25	26.9±10.2
	Erb's potential	10.1±0.74	9.71±0.72	5.50±2.76	6.06±2.08
	N13	13.7±0.88	13.0±0.96	1.21±0.76	1.73±0.52
	N20	19.7±1.09	18.9±1.06	2.69±1.69	2.23±0.64
	N13-N20	5.97±0.29	5.83±0.39		
Tibial N	Popliteal fossa	6.52±0.55	6.63±0.68	4.06±2.18	5.59±2.4
	N24	22.1±1.18	21.0±1.67	0.77±0.47	1.21±0.72
	P40	39.3±1.13	37.6±2.58	1.00±0.67	0.76±0.37
	N24-P40	17.5±1.19	16.6±1.54		

\*P<0.05, \*\*P<0.02,\*\*\*P<0.01

表10 SCA 6. ABR の頂点潜時と頂点間潜時

ABR	Latency (ms)	
	SCA 6 patients	Normal
I	1.46±0.05*	1.38±0.09
III	3.82±0.17	3.72±0.15
V	5.88±0.17***	5.57±0.26

	Interpeak latency (ms)	
	SCA 6 patients	Normal
I-III	2.36±0.17	2.34±0.12
III-V	2.06±0.18***	1.88±0.11
I-V	4.43±0.18***	4.22±0.16

\*P<0.05, \*\*P<0.02,\*\*\*P<0.01

点電位, N13の潜時は正常と有意差はなく, N20潜時 (P<0.05) とCCT (P<0.02) の延長がみられた。振幅では肘部電位が低下 (P<0.01) していたが, Erb 点電位, N13, N20 では有意な低下はみられなかった。脛骨神経刺激では, 膝窩部電位, N24の潜時は正常と有意差はなく, P40, CCT は有意な延長 (P<0.01) が認められた。膝窩部電位の振幅は正常と有意差はなく, N24 (P<0.02), P40 (P<0.02) で振幅の低下がみられた (表6)。

聴性脳幹反応: 20例で施行し, 6例ではIII波以降が導出されなかった。頂点潜時では, I, V波は正常と有意差なく, III波潜時が延長 (P<0.05) した。頂点間潜時では, I-V間潜時は正常と有意差なく, I-III間潜時が延長し (P<0.01), III-V間潜時は短縮 (P<0.01)

表11 SBMA. 統計解析 各波の振幅とCAG repeat, 年齢, 経過年数との相関

		Spearman's coefficient		
		CAG repeat	Age	Clinical period
Median N SEP Amplitude (uV)	Cubital fossa	0.38	-0.01	0.12
	Erb's potential	0.09	-0.00	0.08
	N13	0.15	-0.03	0.18
	N20	0.01	0.01	0.18
Tibial N SEP Amplitude (uV)	Popliteal fossa	-0.52	0.39	-0.41
	N24	-0.71**	0.78***	0.33
	P40	-0.61	0.54	0.00
CMAP Amplitude (mV)	Ulnar nerve	-0.50	0.21	0.21
	Tibial Nerve	0.35	-0.62	-0.25
SNAP Amplitude (uV)	Ulnar nerve	0.34	-0.49	-0.28
	Sural Nerve	-0.17	0.23	-0.17

\*P&lt;0.05, \*\*P&lt;0.02,\*\*\*P&lt;0.01

表12 MJD. SEP潜時とCAG repeat, 年齢, 経過年数との相関

		Pearson's coefficient		
		CAG repeat	Age	Clinical period
Median N SEP Latency (ms)	Cubital fossa	-0.07	0.07	0.28
	Erb's potential	-0.14	0.30	0.30
	N13	-0.08	0.17	0.23
	N20	-0.05	0.19	0.19
	N13-N20	0.03	0.10	-0.05
Tibial N SEP Latency (ms)	Popliteal fossa	-0.01	0.20	0.33
	N24	-0.14	0.34	0.26
	P40	0.20	-0.04	0.25
	N24-P40	0.42*	-0.44*	0.03

\*P&lt;0.05, \*\*P&lt;0.02,\*\*\*P&lt;0.01

した(表 7).

Spinocerebellar ataxia type 6 (SCA 6)

神経伝導検査: 運動, 感覚神経ともに, 伝導速度, 振幅は正常と有意差は認められなかった(表 8).

体性感覚誘発電位: 潜時, CCT, 振幅ともに正常対照と有意な差は認められなかった(表 9).

聴性脳幹反応: III波潜時は正常, I波潜時(P&lt;0.05), V波潜時(P&lt;0.01)が延長した. 頂点間潜時では, I-III間潜時は正常と有意差なく, I-V, III-V間潜時が延長(P&lt;0.01)した(表 10).

## II. CAG repeatとの相関

SBMA: 神経伝導速度, CMAP 振幅, SNAP 振幅,

およびSEPの各波潜時, CCTとCAG repeatとの間には有意な相関はみられなかった. SEPの各波振幅とCAG repeat間では, N24振幅のみに負の相関がみられた(Spearman's coefficient;  $r = -0.71$   $P < 0.02$ ). またN24振幅と検査時年齢との間に正の相関がみられた(Spearman's coefficient;  $r = 0.78$   $P < 0.01$ )がN24振幅と経過年数の間には有意な相関は認められなかった(表 11).

MJD: SEPの潜時, CCTとCAG repeatとの相関分析では, 脛骨神経刺激CCTのみにCAG repeatとの間の有意な正の相関(Pearson's coefficient;  $r = 0.42$   $P < 0.05$ )が認められ, 同時に脛骨神経刺激

表13 MJD. SEP潜時とCAG repeat, 年齢, 経過年数との相関

		Spearman's coefficient		
		CAG repeat	Age	Clinical period
Median N SEP Amplitude (uV)	Cubital fossa	0.20	-0.60***	-0.17
	Erb's potential	0.16	-0.48***	-0.25
	N13	-0.17	-0.02	-0.15
	N20	-0.12	0.27	-0.13
Tibial N SEP Amplitude (uV)	Popliteal fossa	0.23	-0.41*	-0.30
	N24	0.16	-0.32	-0.08
	P40	-0.05	-0.13	-0.29

\*P<0.05, \*\*P<0.02,\*\*\*P<0.01

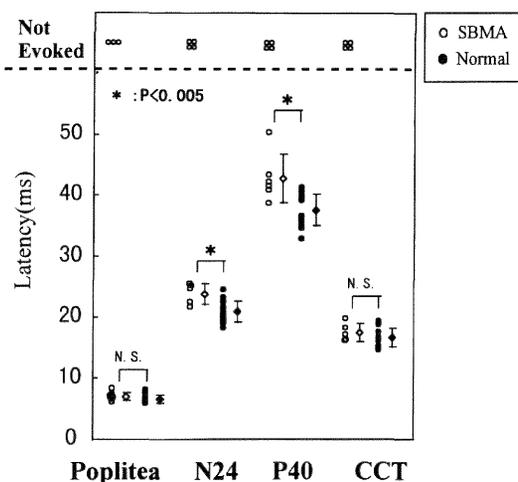


図1 SBMA脛骨神経刺激SEPの潜時。  
N24, P40の潜時の延長がみられるが,  
CCTは正常である。

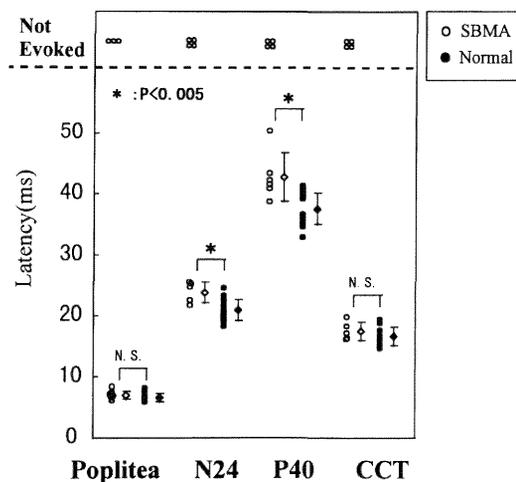


図2 SBMA脛骨神経刺激SEPの振幅。  
Popliteaは膝窩部電位の振幅を示す。膝窩  
部電位, N24, P40ともに振幅の低下が著明  
である。

CCTと検査時年齢との間に有意な負の相関がみられた (Pearson's coefficient;  $r = -0.44$   $P < 0.05$ ) が, 脛骨神経刺激 CCTと経過年数との間には有意な相関は認められなかった (表12). SEPの各波の振幅とCAG repeatとの間には相関はみられなかったが, 肘部電位 ( $P < 0.01$ ), Erb点電位 ( $P < 0.01$ ), 膝窩部電位 ( $P < 0.05$ ) と検査時年齢の間に有意な相関がみられた (表13). ABRのⅢ波潜時, I-Ⅲ間潜時とCAG repeat, 検査時年齢, 経過年数との間には有意な相関は認められなかった。

SCA6: ABRのI, V波潜時, I-V, Ⅲ-V間潜時とCAG repeat, 検査時年齢, 経過年数との間には

有意な相関は認められなかった。

## 考 察

### I. 各疾患の電気生理学的所見の特徴について 球脊髄性筋萎縮症 (SBMA)

末梢神経の神経伝導検査についてのこれまでの報告では, 伝導速度の遅延はなく, 感覚神経活動電位 (SNAP) の低下が特徴的であり, 複合筋活動電位 (CMAP) の低下を認める例も報告されている<sup>15-19)</sup>. 自験例でも運動, 感覚神経とも伝導遅延はなく, 振幅の低下が明らかであり, これまでの報告と一致した. SEPについてはこれまで振幅の検討はされていないが, 脛骨

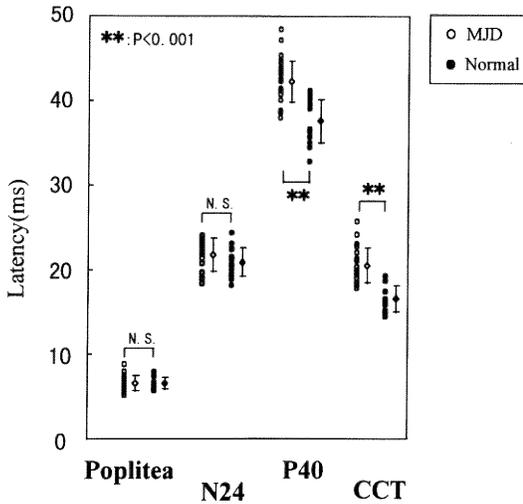


図 3 MJD 脛骨神経刺激SEPの振幅。

Popliteaは膝窩部電位の潜時を示す。膝窩部電位、N24の潜時は正常であるが、P40潜時とCCTの延長が著明である。

神経刺激SEPにおいてCCTの延長が報告されている<sup>20)</sup>。この結果に反し自験例では、CCTは正常で振幅の低下が特徴的であった(図1, 2)。振幅の低下は、中枢における軸索の障害、すなわち病理学的に示された後根神経の'distal axonopathy'<sup>21)</sup>と'neuronal atrophy'<sup>22)</sup>の両者を反映したと考えられた。末梢、中枢の病理学的変化で、ときに脱髄性の変化を認めるがこれは軸索変性の強い部位の二次的で軽微なものとされており<sup>21)</sup>CCTの延長を伴わない振幅の低下を裏付けるものと考えられた。

#### Machado-Joseph病 (MJD)

SEPに関するこれまでの報告では、中枢の感覚伝導障害が顕著にみられ、誘発電位の中でも脛骨神経刺激SEPにおいて異常の検出頻度が高く、かつ早期からみられる異常であると報告されている<sup>23-25)</sup>。自験例では、脛骨神経刺激において導出不能例が見られ、導出された症例では、上肢にもみられたが下肢においてより顕著なCCTの延長が見られた(図3)。この所見は、病理学的に認められる後根神経節、後索、薄束核、楔状束核の変性<sup>26)</sup>を反映した所見と考えられた。

ABR所見はこれまでに、正常、I波異常、II波以降の導出が不良、I-III間潜時延長、III-V間潜時延長、V波波形が不良、V波潜時延長などの報告<sup>23-25)</sup>があるが一定の傾向は示されていない。聴覚路に関するMJD

の病理学的異常は、蝸牛神経核の変性が示されている<sup>26)</sup>が、中枢の中継核については詳細な記載がない。自験例ではI波潜時が正常でIII波潜時の延長、しかしV波潜時は正常であり、III-V波間潜時が短縮した。現在、III、V波を形成する経路が同一である前提でIII-V波間潜時の延長を脳幹の異常の指標として扱う立場<sup>27)</sup>が一般に受け入れられているが、自験例でみられたIII-V波間潜時の短縮所見はこれまでに報告がない。V波が正常で、III波の振幅低下、消失例は、ネコの台形体へのプロカイン注入<sup>28)</sup>、切断実験<sup>29)</sup>の報告がある。この実験で、右刺激、左刺激ともV波が正常であるにもかかわらず、ほぼ同様にIII波が導出されないことから、和田らはIII波とV波の発生源を形成するimpulseは異なる経路であるとしている<sup>30)</sup>。自験例のMJD患者におけるI-III波間潜時の延長は和田らの説を支持し、蝸牛神経核から上行して同側の上オリブ核に至った後、対側へ交叉し対側上オリブ核へ至りIII波を形成するまでの経路の異常によってもたらされた可能性が考えられた(図7)。

#### Spinocerebellar ataxia type 6 (SCA 6)

神経伝導検査のこれまでの報告では、脛骨神経のMCVは正常でCMAPの低下例が9%に、腓腹神経のSCVは正常、SNAPの低下を50%の症例に認めている。ABRでは、8例に施行し3例にI波の遅延を認めたと報告されている<sup>31)</sup>。SEPについてはこれまでに検討された報告はない。

自験例では経過年数の平均は7.5年と比較的長期の経過であり、かつSBMA(平均7.1年)、MJD(平均8.5年)と明らかな差がないにも拘わらず、末梢神経伝導速度、CMAP、SNAP、SEPの潜時、振幅を含め正常対照と有意な差は認められなかった。臨床的には振動覚の低下が比較的頻繁にみられるとする報告<sup>7, 32)</sup>もあるが、Ikeuchiらは48例の日本人を対象として臨床所見をまとめ、振動覚の低下は8%と頻度はそれほど高くないと指摘している。これまでの病理学的な検索<sup>31, 33)</sup>では後索、後索核、視床の病変は捉えられていない。自験例ではSEPの異常が見られず、体性感覚系の異常は検出し得なかった。今回施行した誘発電位のうち、ABRだけが有意な異常をしめした。III波潜時とI-III波潜時が正常であったことは、脳神経核を含め'normal pons'であるとする病理の報告<sup>34)</sup>と一致する。病理学的には記載されていないが、I、V波の異常は聴神経、中脳の病変を反映している可能性が示唆された。

以上のように、ABR所見において、MJDではIII波の延長しI、V波は正常、SCA6ではI、V波が延長し

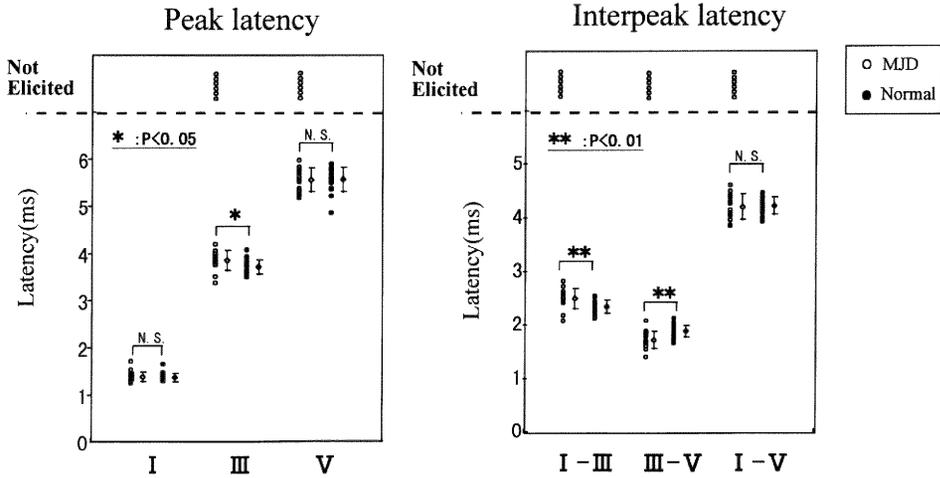


図4 MJD ABR の頂点潜時と頂点間潜時。

Ⅲ波潜時の延長がみられ、Ⅰ－Ⅲ波間潜時は延長、Ⅲ－Ⅴ波間潜時は短縮している。

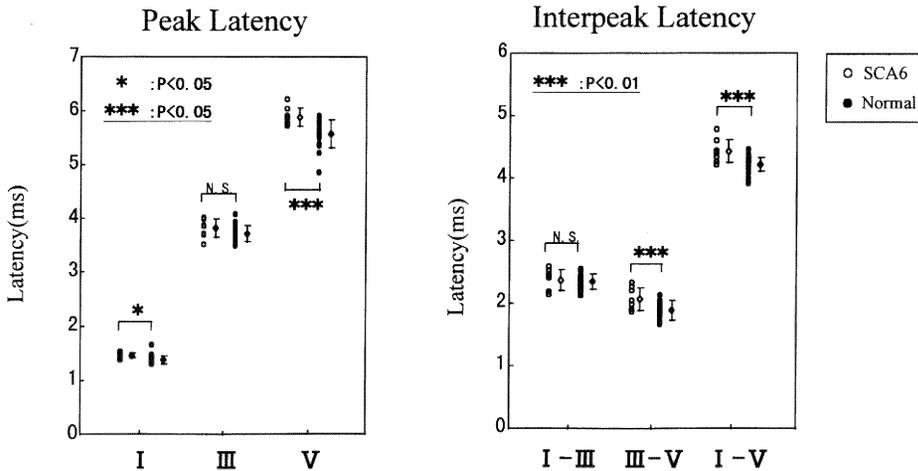


図5 SCA6 ABRの頂点潜時と頂点間潜時。

Ⅰ、Ⅴ波潜時が延長し、Ⅲ波潜時は正常である。Ⅰ－Ⅲ波間潜時は正常で、Ⅲ－Ⅴ波間潜時は延長している。

Ⅲ波は正常と、際立った対称性がみられた(図4, 5)。しかし2疾患の所見は、Ⅲ、Ⅴ波が解離している点で、ともにⅢ、Ⅴ波の起源を形成する経路が異なるとする説を支持した。これらはそれぞれの疾患の病変分布と機能的な異常の違い明らかにする特徴的な所見である可能性がある。

## Ⅱ. CAG repeat との相関

SBMA, MJD, SCA6 は CAG repeat の延長が

証明されて<sup>2, 5, 7)</sup>以来、いずれも発症年齢と CAG repeat との間に負の相関が示され<sup>5, 9-11)</sup>、それぞれ様々な臨床症状との相関が報告されている。SBMA では、機能障害の程度を年齢で補正したスコアや<sup>13, 14)</sup>、女性化乳房<sup>13)</sup>と CAG repeat との間に有意な相関が示されている。MJD では pseudoexophthalmos や錐体路徴候などの頻度が CAG repeat が延長するに従って増すことがしめされている<sup>10)</sup>。また、MJD では頭部

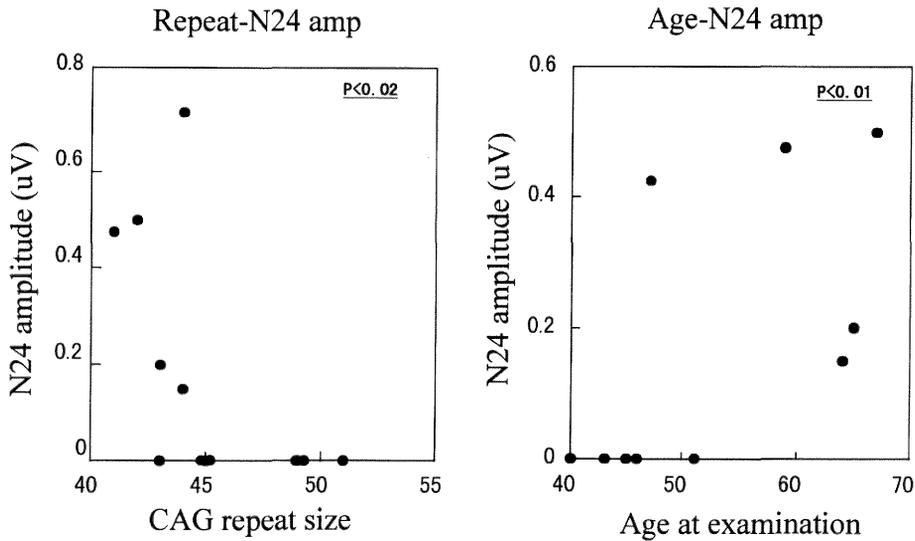


図 6 SBMA N24振幅とCAG repeat, 検査時年齢との相関。

N24振幅と CAG repeat 数に負の相関がみられ、N24振幅と検査時年齢の間に正の相関がみられる。誘発不能例は51才以下の若い患者群であり、この患者群は増大した CAG repeat を有している。

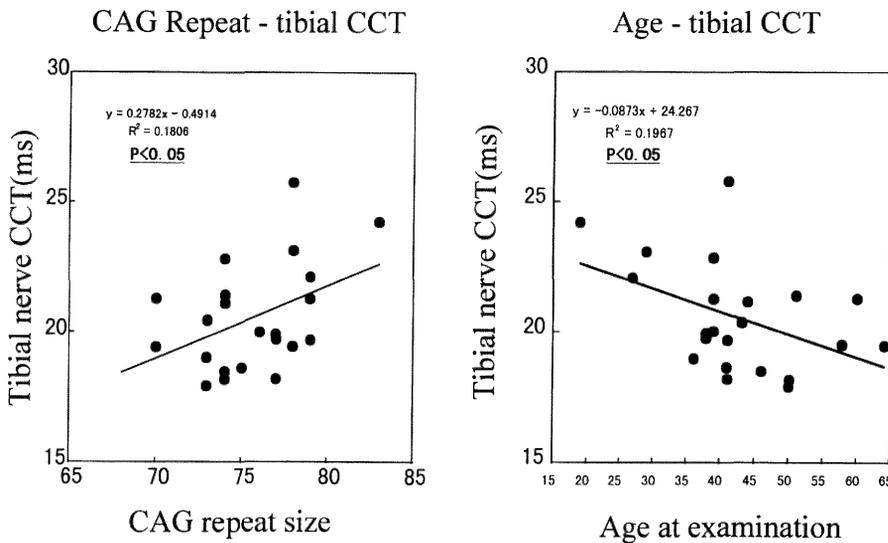


図 7 MJD 脛骨神経刺激CCT とCAG repeat, 検査時年齢との相関。

脛骨神経刺激の CCT と CAG repeat との間に正の相関がみられ、脛骨神経刺激の CCT と検査時年齢の間に、負の相関がみられる。CCT が延長している患者群は若年であつ、増大した CAG repeat を有している。

Magnetic resonance imaging (MRI) 画像で定量した橋被蓋部の萎縮の程度と CAG repeat の増大の程度との相関も示されている<sup>14)</sup>。SCA 6 では発症の早

いホモ接合を示す症例や<sup>11)</sup>、ホモ接合で臨床症状が顕著であった姉妹例<sup>35)</sup> から genodosage effect が報告されている。

CAG repeat と電気生理学的所見の相関についてはこれまでに検討されていない。自験例では、SBMAにおける N24 の振幅と CAG repeat との間に負の相関を、MJD における脛骨神経刺激 CCT と CAG repeat との間に正の相関を初めて見出した。

N24の起源は仙髄後角の介在ニューロンにおけるシナプス後電位を反映するとされ<sup>36)</sup>、SBMA 患者における仙髄の介在ニューロンに接合する後根神経軸索の末端部の 'distal axonopathy' が N24の振幅低下に関与している可能性が考えられる。一方、SBMA の後根神経節においては、異常なアンドロゲンレセプターの mRNA が発現していることが証明されている<sup>22)</sup>。N24振幅が CAG repeat と相関を示したことから、N24振幅という生理学的パラメーターが、他のパラメーターよりも直接的に CAG repeat の増大による何らかの神経細胞の変化を検出し得た可能性がある。この相関は、「CAG repeat の増大が後根神経の軸索末梢の変性、もしくは萎縮による軸索の機能の低下に影響を与えている」、という仮説を支持する傍証を提示したといえるであろう。

自験例の SBMA, MJD で CAG repeat との相関がみられた N24振幅と脛骨神経刺激 CCT は、同時に検査時年齢との間にも相関があり、いずれも CAG repeat と正負が逆の相関を示した (図 6, 7)。この結果から、N24振幅や CCT という生理学的なパラメーターは、CAG repeat は増大するほど異常が高度となる一方で、年齢については若年であるほど異常が高度であると解釈できる。N24の振幅に関しては正常人における加齢による変化の報告はないが、SBMA では導出されないという高度の異常を示した症例はすべて51才以下の若い患者群であった (図 6)。脛骨神経刺激の CCT については正常高齢者で延長する<sup>37)</sup>と報告されているにも拘わらず、MJD 群では、若年者ほど延長している (図 7)。したがって少なくとも加齢によって N24振幅低下や CCT の延長がもたらされた可能性は考えにくい。

triplet repeat 病における年齢と病理学的な変化については、Huntington 病で、遺伝子の発見に先立ち高齢者よりも若年発症者で進行が早いことが示され<sup>38)</sup>、その後 CAG repeat の増大が病理学的にも臨床の進行とも相関することも示されている<sup>39, 40)</sup>。MJD については、Onodera らは、MRI 画像上、橋蓋部の萎縮が年齢と CAG repeat の両者と相関することを示した<sup>14)</sup>。本研究における MJD の脛骨神経刺激 CCT の延長が、CAG repeat との相関をしめした点は、CAG repeat が脳幹の萎縮のみならず、機能的な異常の進行

に関与している可能性を示唆した。さらに、自験例で CCT の延長が年齢と負の相関がみられた点は、Huntington 病でしめされたように MJD でも、CAG repeat の増大が若年発症と病態の進行との両者に関与している可能性をしめしたものと考えられる。

本研究は、これまでに報告されている CAG repeat と発症年齢との関係と同時に、CAG repeat と生理学的異常との相関が、SBMA においても MJD においても共通して存在することを初めてしめし、かつ若年者でその傾向が強いことを明らかにした。

CAG repeat と疾患発症のメカニズムはいまだに不明である。しかし、CAG repeat が関係する神経細胞の変性のメカニズムを追求するためには、CAG repeat がどの神経系に作用しているかの分布を知ることが重要と思われる。また、CAG repeat と相関する電気生理学的パラメーターを検出することは、増大 CAG repeat がより直接的に変化を及ぼしている神経機能系の検出に結びつくものと考えられる。本研究において電気生理学的手法は triplet repeat 病における病変の分布を検出し得たが、さらに CAG repeat との相関を加えることで病態解明に寄与しうる有用なアプローチであると考えられた。

最後に、ご指導頂きました新潟大学脳研究所神経内科 辻 省次教授、ならびに貴重なご意見を頂きました、新潟県立がんセンター新潟病院神経内科 原山尋実先生、国立療養所新潟病院神経内科 近藤 浩先生、新潟大学脳研究所神経内科 佐藤正久先生に深謝いたします。またデータの記録に多大なご協力を頂きました茂野園子さんに深謝いたします。

## 参 考 文 献

- 1) The Huntington's Disease Collaborative Research Group.: A novel gene containing trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's Disease chromosomes. *Cell*, 72: 971~983, 1993.
- 2) La Spada, A. R., Roling, D. B., Harding, A. E., Warmer, C. L., Spiegel, R., Hausmanowa, P. I., Yee, W. C. and Fischbeck, K. H.: Meiotic stability and genotype-Phenotype correlation of the trinucleotide repeat in X-linked spinal and bulbar muscular atrophy. *Nature Genet.*, 2: 301~304, 1992.

- 3) Orr, H. T., Chung, Bnfi, S., Kwiatkowski, T. J., Servadio, A. and Zoghbi, H. Y.: Expansion of an unstable trinucleotide CAG repeat in spinocerebellar ataxia type 1. *Nature Genet.*, 4: 221~226, 1993.
- 4) Sanpei, K., Yakano, H., Igarashi, S., Sato, T., Oyake, M., Sasaki, H., Wakisaka, A., Tashiro, K., Ishida, Y., Ikeuchi, T., Koide, R., Saito, M., Sato, A., Tanaka, H., Hanyu, S., Takiyama, Y., Nishizawa, M., Shimizu, N., Nomura, Y., Segawa, M., Iwabuchi, K., Eguchi, I., Tanaka, H., Takahashi, H. and Tsuji, S.: Identification of the spinocerebellar ataxia type 2 gene using a direct identification of repeat expansion and cloning technique, DIRET. *Nature Genet.*, 14: 277~284, 1996.
- 5) Kawaguchi, Y., Okamoto, T., Taniwaki, M., Aizawa, M., Inoue, M., Katayama, S., Kawakami, H., Nakamura, S., Nishimura, M., Akiguchi, I., Kimura, J., Narumiya, S. and Kakizuka, A.: CAG expansions in a novel gene for Machado-Joseph disease at chromosome 14q32.1. *Nature Genet.*, 8: 221~228, 1994.
- 6) Koide, R., Ikeuchi, T., Onodera, O., Tanaka, H., Igarashi, S., Endo, K., Takahashi, H., Kondo, R., Ishikawa, A. and Tsuji, S.: Unstable expansion of CAG repeat in hereditary dentatorubral-pallidolusian atrophy (DRPLA). *Nature Genet.* 6: 9~13, 1994.
- 7) Zuchenko, O., Bailey, J., Bonen, P., Ashizawa, T., Stockton, D. W., Amos, C., Dobyns, W. B., Subramoney, S. H., Zoghbi, H. Y. and Lee, C. C.: Autosomal dominant cerebellar ataxia (SCA 6) associated with small polyglutamine expansions in the a 1A-voltage-dependent calcium channel. *Nature Genet.*, 15: 62~69, 1997.
- 8) David, G., Giunti, P., Abbas, N., Coullin, P., Stevanin, G., Horta, W., Gemmill, R., Weissenbach, J., Wood, N., Cunha, S., Drabkin, H., Harding, A. E., Agid, Y. and Brice A.: The gene for autosomal dominant cerebellar ataxia II is located in a 5-cM region in 3p12-p13: genetic and physical mapping of the SCA 7 locus. *Am. J. Hum. Genet.*, 59: 1328~1336, 1996.
- 9) Igarashi, S., Tanno, Y., Onodera, O., Yamazaki, M., Sato, S., Ishikawa, A., Miyatani, N., Nagashima, M., Ishikawa, Y., Sahashi, K., Ibi, T., Miyatake, T. and Tsuji, S.: Strong correlation between the number of CAG repeats of androgen receptor genes and clinical onset of features of spinal and bulbar muscular atrophy. *Neurology*, 42: 2300~2302, 1992.
- 10) Takiyama, Y., Igarashi, S., Rogaeva, E. A., Endo, K., Rogaev, E. I., Tanaka, H., Sherrington, R., Sanpei, K., Liang, Y., Saito, M., Tsuda, T., Takano, H., Ikeda, M., Lin, C., Chi, H., Kennedy, J. L., Lang, A. E., Wherrett, J. R., Segawa, M., Nomura, Y., Yuasa, T., Weissenbach, J., Yoshida, M., Nishizawa, M., Kidd, K. K., Tsuji, S. and St George-Hyslop, P. H.: Evidence for inter-generational instability in the CAG repeat in the MJD 1 gene and for conserved haplotypes at flanking markers amongst Japanese and Caucasian subjects with Machado-Joseph disease. *Hum. Mol. Genet.*, 4: 1137~1146, 1995.
- 11) Ikeuchi, T., Takano, H., Koide, R., Horikawa, Y., Homma, Y., Onishi, Y., Igarashi, S., Tanaka, H., Nakao, N., Sahashi, K., Tsukagoshi, H., Inoue, K., Takahashi, H. and Tsuji, S.: Spinocerebellar ataxia type 6: CAG repeat expansion in a 1A voltage-dependent calcium channel gene and clinical variations in Japanese population. *Ann. Neurol.*, 42: 879~884, 1997.
- 12) Doyu, M., Sobue, G., Mukai, E., Kachi, T., Yasuda, T., Mitsuma, T. and Takahashi, A.: Severity of X-linked recessive bulbospinal neuropathy correlates with size of the tandem CAG repeat in androgen receptor gene. *Ann. Neurol.*, 32: 707~710, 1992.
- 13) Shimada, N., Sobue, G., Doyu, M., Yamamoto, K., Yasuda, T., Mukai, E., Kachi, T. and Mitsuma, T.: X-linked recessive bulbospinal neuropathy: clinical phenotypes and CAG repeat size in androgen receptor gene. *Muscle & Nerve*, 18: 1378~1384, 1995.
- 14) Onodera, O., Igarashi, S., Takiyama, Y., Endo, K., Takano, H., Oyake, M., Tanaka, H., Inuzuka, T., Yuasa, T., Ito, J., Miyatake, T. and Tsuji, S.:

- Progressive atrophy of cerebellum and brainstem as a function of a age and the size of the expanded CAG repeats in the MJD1 gene in Machado-Joseph disease. *Ann. Neurol.*, **43**: in press, 1998.
- 15) **Wilde, J., Moss, T. and Thrush, D.:** X-linked recessive bulbo-spinal neuronopathy: a family study of three patients. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, **50**: 279~284, 1987.
  - 16) **Olney, R. K., Aminoff, M. J. and So, Y. T.:** Clinical and electrodiagnostic features of X-linked recessive bulbosplinal neuronopathy. *Neurology*, **41**: 823~828, 1991.
  - 17) **Harding, A. E., Thomas, P. K., Baratizer, M., Bradbury, P. G., Morganhughes, J. A. and Ponsford, J. R.:** X-linked recessive bulbosplinal neuronopathy: a report of 10 cases. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, **45**: 1012~1019, 1982.
  - 18) **Ertekin, C. and Sirin, H.:** X-linked bulbosplinal muscular atrophy (Kennedy's syndrome): a report of three cases. *Acta. Neurol. Scand.*, **87**: 56~61, 1993.
  - 19) **Trojaborg, W. and Wulff, C. H.:** X-linked recessive bulbosplinal neuronopathy (Kennedy's syndrome): A neurophysiological study. *Acta. Neurol. Scand.*, **89**: 214~219, 1994.
  - 20) **Kachi, T., Sobue, G. and Sobue, I.:** Central motor and sensory conduction in X-linked recessive bulbosplinal neuronopathy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, **55**: 394~397, 1992.
  - 21) **Sobue, G., Hashizume, Y., Mukai, E., Hirayama, M., Mitsuma, T. and Takahashi, A.:** X-linked recessive bulbosplinal neuronopathy: a clinicopathological study. *Brain*, **112**: 209~232, 1989.
  - 22) **Li, M., Sobue, G., Doyu, M., Mukai, E., Hashizume, Y. and Mitsuma, T.:** Primary-sensory neurons in X-linked recessive bulbosplinal neuronopathy: histopathology and androgen receptor gene expression. *Muscle & Nerve*, **18**: 301~308, 1995.
  - 23) **Hoston, J. R., Langston, E. B., Louis, A. A. and Rosenberg, R. N.:** The search for a physiologic marker of Machado-Joseph disease. *Neurology*, **37**: 112~116, 1987.
  - 24) **近藤 浩, 原山尋実, 篠沢一樹, 湯浅龍彦, 宮武 正:** Machado-Joseph病の聴性脳幹反応と体性感覚誘発電位所見. *臨床神経学*, **30**: 723~727, 1990.
  - 25) **Colding-Jorgensen, E., Sorensen, S. A., Hasholt, L. and Lauritzen, M.:** Electrophysiological findings in a Danish family with Machado-Joseph disease. *Muscle & Nerve*, **19**: 743~750, 1996.
  - 26) **Coutinho, P., Guimaraes, A. and Scarvilli, F.:** The pathology of Machado-Joseph disease. *Acta Neuropathol.*, **58**: 48~54, 1982.
  - 27) **Chiappa, K. H. and Hill, R. A.:** Brain stem auditory evoked potentials: Interpretation. In: *Evoked potentials in clinical medicine*, third edition, edited by Chiappa, K. H.: 199~249, Lippincott-Raven, Philadelphia, 1997.
  - 28) **Wada, S. and Starr, A.:** Generation of auditory brain stem responses (ABRs) . I. Effects of injection of a local anesthetic (procaine HCl) into the trapezoid body of guinea pigs and cat. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, **56**: 326~339, 1983.
  - 29) **Wada, S. and Starr, A.:** Generation of auditory brain stem responses (ABRs). III. Effects of surgical section of the trapezoid body on the ABR in guinea pigs and cat. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, **56**: 340~351, 1983.
  - 30) **和田伸一:** 脳幹聴覚誘発電位 (Brainstem Auditory Evoked Potential) の現況と問題点. *脳波と筋電図*, **22**: 245~255, 1994.
  - 31) **Schöls, L., Amoiridis, G., Büttner, T., Prznatek, H., Epplen, J. T. and Riss, O.:** Autosomal dominant ataxia: phenotypic differences in genetically defined subtypes? *Ann. Neurol.*, **42**: 924~932, 1997.
  - 32) **Geschwind, D. H., Perlman, S., Figueroa, K. P., Karrim, B. S., Baloh, R. W. and Pulst, S. M.:** Spinocerebellar ataxia type 6: frequency of the mutation and genotype-phenotype correlations. *Neurology*, **49**: 1247~1251, 1997.
  - 33) **Gomez, C. M., Thompson R. M., Gammack, J. T., Perlman, S. L., Dobyms, W. B., Truwit, C. L., Zee, D. S., Clark, H. B. and Anderson, J. H.:** Spinocerebellar ataxia type 6: gaze-evoked and vertical nystagmus, Purkinje cell degeneration,

- and variable age of onset. *Ann. Neurol.*, **42**: 933~950, 1997.
- 34) **Subramony, S. H., Fratkin, J. D., Manyam, B. V. and Currier, R. D.**: Dominantly inherited cerebello-olivary atrophy is not due to a mutation at the spinocerebellar ataxia-I, Machado-Joseph disease, or dentatorubro-pallidum Luysian atrophy locus. *Mov. Disord.*, **11**: 174~180, 1996.
- 35) **Matsumura, R., Futamura, N., Fujimoto, Y., Yanagimoto, S., Horikawa, H., Suzumura, A. and Takayanagi, T.**: Spinocerebellar ataxia type 6: Molecular and clinical features of 35 Japanese patients including one homozygous for the CAG repeat expansion. *Neurology*, **49**: 1238~1243, 1997.
- 36) **Desmedt, J. E.**: Generator sources of early somatosensory potentials evoked by upper or lower limb stimulation somatosensory evoked potentials in man. In: *Evoked potentials. Neurophysiological and clinical aspects*, edited by Morocutti, C. and PA Rizzo, P. A.: 157~168. Elsevier, Amsterdam, 1985.
- 37) **Kakigi, R.**: The effect of aging on somatosensory evoked potentials following stimulation of the posterior tibial nerve in man. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, **68**: 277~286, 1987.
- 38) **Myers, R. H., Vonsattel, J. P., Stevens, T. J., Cupples, L. A., Richardson, E. P., Martin, J. B. and Bird, E. D.**: Clinical and neuropathologic assessment of severity in Huntington's disease. *Neurology*, **38**: 341~347, 1988.
- 39) **Furtado, S., Suchowersky, O., Rewcastle, B., Graham, L., Klimek, M. L. and Garber, A.**: Relationship between trinucleotide repeats and neuropathological changes in Huntington's disease. *Ann. Neurol.* **39**: 132~136, 1996.
- 40) **Illarioshkin, S. N., Igarashi, S., Onodera, O., Markova, E. D., Nikolskaya, N. N., Tanaka, H., Chabrashwili, T. Z., Insarova, N. G., Endo, K., Ivanova-Smolenskaya, I. A. and Tsuji, S.**: Trinucleotide repeat length and rate of progression of Huntington's disease. *Ann. Neurol.*, **36**: 630~635, 1994.

(平成10年 2 月 6 日受付)