

---

---

原 著

---

---

## Machado-Joseph 病の神経生理学的特徴に関する研究

国立療養所新潟病院神経内科（指導：新潟大学脳研究所神経内科 辻 省次教授）

近 藤 浩

Neurophysiological Findings in Machado-Joseph Disease  
in Japanese Families

Hiroshi KONDO

*Department of Neurology, Niigata National Hospital*  
(Director: Prof. Shoji TSUJI)

To clarify neurophysiological aspects of Machado-Joseph disease (MJD), we studied auditory brain stem response (ABR), somatosensory evoked potential (SEP), visual evoked potential (VEP), electromyography (EMG), nerve conduction velocity (NCV) and electroencephalography (EEG) in the 29 patients with MJD in Japanese families.

ABR was abnormal in 21 of the 26 patients studied. Wave I was relatively normal, but the peaks after wave II could not be evoked clearly. Median nerve SEP was abnormal in 17 of the 27 patients and posterior tibial nerve SEP was abnormal in all of the 27 patients studied. Peripheral nerve conduction was almost normal but the central conduction was impaired. In VEP, the latency of P<sub>100</sub> was prolonged in 2 of the 6 patients studied. In EMG, neuropathic changes were found in 16 of the 20 patients studied. In NCV, motor nerve conduction was delayed in 3 of the 22 patients and sensory nerve action potential could not be evoked in 2 of the 22 patients studied. In EEG, slow activity was found in 8 of the 19 patients studied, but no epileptic discharge was found in all patients.

As has been revealed by neuropathological studies, MJD is a multisystem disorder. This study clarified the multisystem abnormality electrophysiologically, and a high incidence of abnormalities was found in EMG, ABR and SEP, especially in posterior tibial nerve SEP, compared with other electrophysiological markers. Electrophysiological examinations, especially EMG, ABR and SEP, are considered to be useful for diagnosing MJD.

---

Key words: Machado-Joseph disease (MJD), auditory brain stem response (ABR), somatosensory evoked potential (SEP), visual evoked potential (VEP)

Machado-Joseph 病, 聴性脳幹反応, 体性感覚誘発電位, 視覚誘発電位

---

Reprint requests to: Hiroshi KONDO,  
Department of Neurology, Niigata  
National Hospital, 3-52 Akasaka-cho,  
Kashiwazaki City, 945, JAPAN.

別刷請求先: 〒945 新潟県柏崎市赤坂町3-52  
国立療養所新潟病院神経内科 近藤 浩

## はじめに

Machado-Joseph 病 (MJD) は、アゾレス諸島出身のポルトガル系白人とその子孫にみられる遺伝性運動失調症であるが、最近本邦でも同様の症例が相次いで報告され<sup>1)~6)</sup>、臨床的・病理学的検討が進み、病因遺伝子の解明もすすんでいる。

本症の臨床神経生理学的な検討としては、筋電図、眼球運動、前庭機能などに関する報告<sup>6)~10)</sup>があり、眼振図 (Electronystagmography : ENG) については詳しく検討されている。しかし、筋電図 (Electromyography : EMG)、神経伝導速度 (Nerve conduction velocity : NCV)、脳波 (Electroencephalography : EEG) などの他の神経生理学的検査所見に関しては、症例報告の中での記載はあるが、系統的な検討はなされていない。特に大脳誘発電位に関しては Hotson ら<sup>8)</sup>による報告があるのみである。

本研究では、本症の臨床病態を解明するために、臨床的に MJD と診断された症例で、聴性脳幹反応 (Auditory brainstem response : ABR)、体性感覚誘発電位 (Somatosensory evoked potential : SEP)、視覚誘発電位 (Visual evoked potential : VEP)、筋電図 (EMG)、神経伝導速度 (NCV)、脳波 (EEG) などの神経生理学的検査を系統的に施行し、その特徴について検討した。

## 対 象

臨床的に MJD と診断された29症例 (男14例, 女15例, 年齢27~64歳, 平均45.2歳) を対象とした。発症年齢は、15~58歳, 平均34.1歳, 罹病期間は3~45年, 平均11.4年である。その臨床的特徴 (表1) は、常染色体優性遺伝と考えられ、初期より歩行障害や構音障害を示し、緩徐進行性の運動失調を呈した。てんかんやミオクロヌスはなく、慢性硬膜下血腫を伴った1例 (症例10) を除いては痴呆は認めなかった。水平性眼振や上方視制限を主体とする眼球運動障害は全例でみられ、その他に、いわゆるびっくりまなこ、舌や顔面筋の線維束攣縮や萎縮、四肢の筋萎縮、顔面や四肢のジストニアなどを種々の組合せで伴っていた。深部反射の低下は4例、感覚障害は3例で認めた。自覚的に聴力障害、視力障害を訴えた例はなかった。症例1・2、3・4、5・6、18・19、21・22・23、15・26は同胞であるが、他はそれぞれ別の家系である。また症例7、8、29は家系内の他の患者が剖検され、病理学的に MJD と診断されている。

## 方 法

ABR : DANA JAPAN 製 DANAC 7E, あるいは日本光電製 Neuropack 8 を使用し、ヘッドホンにより、左右各々で検側に 4,000 Hz, 100 dB のクリック音を 10 Hz の頻度で与え、対側は 40 dB のホワイトノイズでマスクした。記録電極は頭頂部 (Cz), 基準電極は刺激側の乳様突起とし、1,000 回加算で 2 回以上記録し、その再現性と I-V 波の各波の潜時及び頂点間潜時を検討した。

SEP : 日本光電製 Neuropack 8 を使用し、上肢は右正中神経を手首部で、母指が軽度収縮する強度で電気刺激し、肘窩、Erb 点、第7頸椎棘突起上 (Cv7)、対側頭皮上 (C3' : Cz より対側 7 cm, 後方 2 cm の点) より、前額部 (Fpz) を基準電極として記録し、Cv7 の N<sub>13</sub>, C3' の N<sub>20</sub> および N<sub>13</sub>-N<sub>20</sub> 間の潜時を中枢伝導時間 (Central conduction time : CCT) として検討した。下肢は、右後脛骨神経を足首部で、母趾が軽度収縮する強度で電気刺激し、膝窩部、第12胸椎棘突起上 (Th12)、頭皮上 (C3'' : Cz より対側 2 cm, 後方 2 cm の点) より、膝窩部と Th12 は対側腸骨稜を、C3'' は前額部 (Fpz) を基準電極として記録し、Th12 の N<sub>20</sub>, C3'' の P<sub>39</sub> および N<sub>20</sub>-P<sub>39</sub> 間の潜時を CCT として検討した。記録は 500 回加算で 2 回以上行い再現性を確認した。

VEP : 日本光電製 Neuropack 8 を使用し、pattern reversal 法により、暗順応下で、単眼ずつ左右各々全視野刺激とし、白黒反転頻度は 1 Hz, ひとつの格子視野角度は45分とした。記録は、後頭結節上方 5 cm (MO)、および同部位より左右それぞれ 5 cm 外方の点 (LO および RO) より前頭部 (Fz) を基準電極として導出し、最初の陽性成分 (P<sub>100</sub>) の潜時を検討した。記録は 150 回加算で 2 回以上施行し、再現性を確認した。

NCV : Medelec 製 MS20 を使用し、運動神経伝導速度 (Motor nerve conduction velocity : MCV) の検査は、上肢では、尺骨神経、下肢では脛骨神経で施行した。それぞれ手首・肘、内果部・膝窩部で電気刺激し、小指外転筋・母趾外転筋より表面電極を用い、belly-tendon 法により複合筋活動電位 (M波) を記録した。各刺激での M波の立ち上がり潜時の差と刺激2点間の距離から伝導速度を求め、振幅、終末潜時、波形変化等についても検討した。また、感覚神経伝導速度 (Sensory nerve conduction velocity : SCV) は、上肢では尺骨神経、下肢では腓腹神経で、それぞれ小指・外果部を電気刺激

し、肘関節部・膝窩部で、表面電極を用いて、神経活動電位を順行性に50回加算で記録し、その潜時と刺激・記録電極間距離から伝導速度を算出した。

EMG: Medelec 製 MS20 を使用し、同心針電極を用い、上肢では上腕二頭筋と第一背側骨間筋、下肢では大腿直筋と前脛骨筋で記録し、必要により他筋を加えた。それぞれの被検筋において、刺入電位、安静時での自発放電の有無、弱収縮時での運動単位の波形、振幅、持続

時間、そして強収縮時での運動単位数、発射頻度、干涉波形等の所見について検討した。

EEG: 日本光電製 EEG-4421 を使用し、電極配置は国際10~20法に準じ、皿電極により、単極導出及び双極導出で16chで記録した。また、過呼吸、閃光刺激による賦活も行った。

以上のいずれの検査も、室温25~26℃の恒温環境下で行い、記録電極のインピーダンスは、10kΩ以下とした。

表1 各症例の臨床像

	年齢	性	発症年齢	経過年数	遺伝	痴呆	運動失調	眼振	眼球運動障害	bulging eyes	顔面筋 fasciculation	深部反射	dystonia	筋萎縮	感覚障害	膀胱障害
症例1	37	男	29	8	AD	-	+	+	+	-	-	亢進	-	±	-	±
2	36	男	25	11	AD	-	+	+	+	-	-	亢進	-	-	-	-
3	54	男	39	15	AD	-	+	+	+	-	-	亢進	+	-	-	+
4	61	女	41	20	AD	-	+	+	+	-	-	亢進	-	-	-	+
5	34	男	27	7	AD	-	+	+	+	+	+	亢進	+	±	-	±
6	37	女	26	11	AD	-	+	+	+	+	+	亢進	+	±	-	±
7*	47	男	33	14	AD	-	+	+	+	-	-	亢進	-	±	-	+
8*	32	女	20	12	AD	-	+	+	+	±	±	亢進	+	±	-	±
9	42	男	39	3	AD	-	+	+	+	+	+	亢進	+	±	-	±
10	44	男	20	24	AD	±	+	+	+	+	+	亢進	+	-	-	-
11	47	女	35	8	AD	-	+	+	+	-	-	亢進	+	-	-	-
12	56	女	51	5	AD	-	+	+	+	±	±	亢進	+	-	-	-
13	60	女	15	45	AD	-	+	+	+	-	-	低下	+	+	+	±
14	64	女	56	8	AD	-	+	+	±	-	-	低下	-	±	-	-
15	36	女	28	8	AD	-	+	+	±	+	+	亢進	+	-	-	-
16	45	男	25	20	AD	-	+	+	+	-	-	亢進	-	+	-	-
17	58	女	45	13	AD	-	+	+	+	-	-	低下	-	-	-	-
18	27	男	21	6	AD	-	+	+	+	+	-	亢進	-	+	-	-
19	38	男	35	3	AD	-	+	+	+	-	-	亢進	+	-	-	-
20	61	男	58	3	AD	-	+	+	+	-	-	低下	+	+	±	-
21	41	男	35	6	AD	-	+	+	+	+	-	亢進	-	+	-	-
22	59	女	35	24	AD	-	+	+	+	+	-	亢進	-	+	-	-
23	39	女	35	4	AD	-	+	+	+	+	-	亢進	-	+	-	-
24	41	女	31	10	AD	-	+	+	+	-	-	亢進	+	+	-	-
25	41	女	38	3	AD	-	+	+	+	+	+	亢進	-	-	-	-
26	39	男	25	14	AD	-	+	+	+	-	+	亢進	+	+	±	+
27	44	女	39	5	AD	-	+	+	+	±	+	亢進	+	+	-	-
28	44	男	40	4	AD	-	+	+	+	-	-	亢進	-	-	-	-
29*	47	女	44	3	AD	-	+	+	+	-	-	亢進	-	-	-	-

AD: Autosomal Dominant

症例1-2, 3-4, 5-6, 18-19, 21-22-23, 15-26はそれぞれ同胞例である。

症例10は慢性硬膜下血腫を合併している。

症例7, 8, 29(\*)は家系内の他の症例が剖検され、MJDと診断されている。

結 果

各検査の結果の総括は、表 2, 3 に示す。

ABR は施行した26例中21例 (81%) で異常がみられた。(表 4) このうち13例では、I 波は認められるが、II 波以降の各波は、低振幅で再現性が悪く、9 例では I-III 頂点間潜時の延長を、3 例では III-V 頂点間潜時の延長を認め、脳幹部での伝導障害が考えられた。また 4 例

では、I 波の誘発不良や伝導遅延を認め、末梢での伝導障害の合併が考えられた。

図 1 に症例 3 における実際の実測例 (右耳刺激) を示す。症例 3 は54歳、男性で発症後15年である。I 波の潜時は 1.52 ms (正常：平均±2SD 1.48±0.16 ms) と正常である。III 波は 3.54 ms (正常：3.73±0.32 ms)、V 波は 5.80 ms (正常：5.64±0.36 ms) とそれぞれ潜時の遅れはないが、II 波以降の各波は低振幅であり、同定が難しい。

SEP は、施行した27例全例で異常がみられた。(表 5) 上肢では27例中17例で異常であり、異常例は全例頭皮上の N<sub>20</sub> が誘発不良あるいは潜時の遅延を呈し、CCT の延長を示した。また肘窩部、Erb 点の電位は全例潜時

表 2 検査結果一覧 (1)

ABR (n=26例)	
正常	: 5例 (19%)
異常	: 21例 (81%)
1) I 波正常, II-V 波誘発不良	: 13例
2) I-III 頂点間潜時延長	: 9例
3) III-V 頂点間潜時延長	: 3例
4) I 波遅延, 導出不良	: 4例
SEP (n=27例)	
上肢 (右正中神経刺激)	
正常	: 10例 (37%)
異常	: 17例 (63%)
1) 肘窩部, Erb 点の電位は全例正常	
2) N <sub>13</sub> (Cv7) 誘発不良, 遅延	: 6例
3) N <sub>20</sub> (C3') 誘発不良, 遅延	: 3例
4) CCT 延長, 測定不能	: 16例
下肢 (右後脛骨神経刺激)	
正常	: 0例 (0%)
異常	: 27例 (100%)
1) 膝窩部の電位は全例正常	
2) N <sub>20</sub> (Th12) 誘発不良, 遅延	: 7例
3) P <sub>39</sub> (C3'') 誘発不良, 遅延	: 23例
4) CCT 延長, 測定不能	: 22例
VEP (n=8例)	
正常	: 6例 (75%)
異常	: 2例 (25%)

表 3 検査結果一覧 (2)

EMG (n=20例)	
正常	: 4例 (20%)
異常	: 16例 (80%)
1) 上下肢とも神経原性変化	: 15例
2) 下肢のみ神経原性変化	: 1例
NCV (n=22例)	
正常	: 18例 (82%)
異常	: 4例 (18%)
1) 脛骨神経 MCV 遅延	: 2例
2) 尺骨神経 MCV 遅延	: 1例
3) 腓腹神経 SCV 導出不能	: 2例
EEG (n=19例)	
正常	: 11例 (58%)
異常	: 8例 (42%)
1) 基礎律動への徐波混入が主体	
2) 棘波などの突発性活動はない	

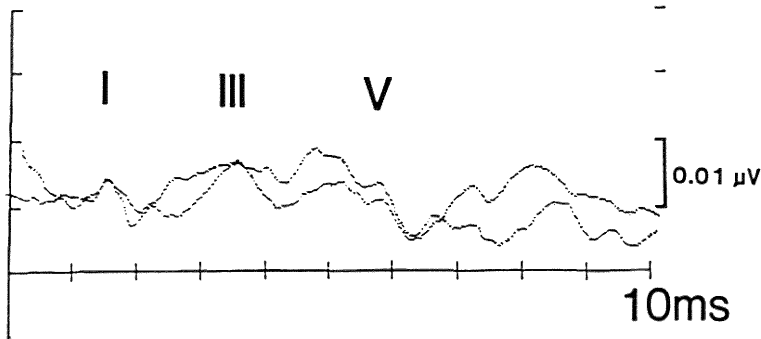


図 1 症例 3 の ABR (右耳刺激)

I 波の潜時は 1.52 ms (正常：1.48±0.16 ms) と正常である。III 波は 3.54 ms (正常：3.73±0.32 ms)、V 波は 5.80 ms (正常：5.64±0.36 ms) と潜時は正常範囲には入るが、II 波以降の各波は低振幅であり、再現性も悪く同定が難しい。

表4 ABR 検査結果

(単位 ms)

	Rt						Lt					
	I	III	V	I-III	I-V	III-V	I	III	V	I-III	I-V	III-V
症例 1	1.58	4.04	5.66	2.46	4.08	1.62	1.56	3.08	5.50	2.24	3.94	1.70
2	1.52	<u>4.24</u>	5.70	<u>2.72</u>	4.18	1.46	1.42	3.82	5.60	2.40	4.18	1.78
3	1.52	3.54	5.80	2.02	4.28	2.26	1.38	3.54	5.64	2.16	4.26	2.10
4	1.34	NE	NE	—	—	—	1.50	NE	NE	—	—	—
5	1.38	4.00	5.68	<u>2.62</u>	4.30	1.68	1.34	3.88	5.66	<u>2.54</u>	4.32	1.78
6	1.42	3.80	5.46	2.38	4.04	1.66	1.48	3.75	5.46	2.27	3.97	1.71
7	1.36	3.44	5.10	2.08	3.74	1.66	1.34	3.98	5.54	<u>2.64</u>	4.20	1.56
8	1.48	3.78	5.32	2.30	3.84	1.44	1.58	3.88	5.56	2.30	3.98	1.68
9	<u>1.72</u>	<u>(4.22)</u>	<u>6.02</u>	2.50	4.30	1.80	1.64	(3.58)	(5.84)	1.94	4.20	2.26
10	1.40	(3.54)	(5.82)	2.14	4.42	<u>2.28</u>	<u>1.76</u>	NE	NE	—	—	—
11	1.38	3.76	(5.64)	2.36	4.26	1.88	1.44	(3.38)	(5.78)	1.94	4.34	<u>2.40</u>
12	1.54	(3.78)	NE	2.24	—	—	1.62	3.48	NE	1.86	—	—
14	<u>1.76</u>	3.78	5.34	2.02	3.58	1.56	1.56	3.56	5.34	2.00	3.78	1.78
15	1.46	3.74	5.44	2.30	3.95	1.65	1.56	3.74	5.46	2.18	3.89	1.72
16	1.50	<u>4.12</u>	5.60	<u>2.62</u>	4.10	1.48	1.52	3.24	5.40	1.72	3.88	2.16
19	1.42	3.94	5.90	<u>2.52</u>	4.48	1.96	1.39	3.60	5.90	2.21	4.51	<u>2.30</u>
20	1.40	<u>4.10</u>	5.98	<u>2.70</u>	<u>4.58</u>	1.88	1.44	<u>4.24</u>	5.60	<u>2.80</u>	4.16	1.36
21	1.39	<u>(4.20)</u>	(5.98)	<u>2.82</u>	<u>4.59</u>	1.78	1.44	<u>(4.14)</u>	(5.96)	<u>2.70</u>	4.52	1.82
22	1.46	(3.68)	(5.40)	2.22	3.66	1.72	1.48	(3.66)	(5.46)	2.18	3.98	1.80
23	1.44	(3.86)	(5.52)	2.42	4.08	1.66	1.56	(3.62)	(5.46)	2.12	3.96	1.84
24	1.40	(3.60)	(5.52)	2.20	4.12	1.92	1.50	(3.54)	(5.54)	2.04	4.04	2.00
25	1.34	<u>(4.02)</u>	(5.94)	<u>2.68</u>	<u>4.60</u>	1.92	1.42	<u>(4.12)</u>	(5.96)	<u>2.70</u>	<u>4.54</u>	1.84
26	1.34	(3.76)	(5.84)	2.42	4.50	2.08	1.30	(3.94)	(5.68)	<u>2.64</u>	4.38	1.74
27	1.34	(3.48)	(5.62)	2.14	4.28	2.14	1.26	(3.62)	(5.78)	2.36	4.52	2.16
28	NE	NE	NE	—	—	—	1.34	(3.78)	(5.38)	2.44	4.04	1.60
29	<u>1.88</u>	<u>4.32</u>	<u>6.16</u>	2.44	4.28	1.84	<u>1.78</u>	3.82	5.82	2.04	4.04	2.00
control	1.48	3.73	5.64	2.26	4.16	1.90	1.48	3.73	5.64	2.26	4.16	1.90
(mean±2SD)	±0.16	±0.32	±0.36	±0.24	±0.36	±0.36	±0.16	±0.32	±0.36	±0.24	±0.36	±0.36

NE: not evoked

( ) は、再現性が不良であったことを示す。

— は、潜時の延長を示す。

に異常なかったが、Cv7でのN<sub>13</sub>の潜時の遅延を示し、末梢伝導異常の合併も疑われた例が6例あった。下肢では27例全例で異常がみられた。いずれも頭皮上のP<sub>39</sub>は振幅が低く誘発不良であり、潜時の検討が困難であった例が7例、P<sub>39</sub>の潜時の遅延が13例、CCTを検討できた症例の中で、CCTの延長を示した例が13例あった。膝窩部の電位は全例正常であったが、Th12のN<sub>20</sub>の

電位が遅延あるいは誘発不良で、末梢での伝導障害も疑われた例が7例あった。

図2,3に実際の測定例を示す。図2(症例5)は34歳、男性で発症後7年である。上肢では肘窩、Erb点の電位に異常はないが、Cv7のN<sub>13</sub>、C3'のN<sub>20</sub>は誘発されなかった。下肢では、膝窩部の電位に異常はなく、Th12のN<sub>20</sub>は23.84ms(正常:20.89±2.96ms)と

表 5 SEP 検査結果

(単位 ms)

	上 肢			下 肢		
	N13	N20	CCT	N20	P39	CCT
症例 1	(12.64)	20.24	<u>7.60</u>	(22.44)	NE	—
2	14.24	20.72	<u>6.48</u>	21.60	(36.30)	14.70
3	13.12	20.08	<u>6.96</u>	(20.62)	<u>41.90</u>	<u>21.28</u>
4	12.72	19.36	<u>6.64</u>	(19.36)	NE	—
5	NE	NE	—	23.84	NE	—
6	14.16	19.44	5.28	21.18	NE	—
9	NE	( <u>21.90</u> )	—	NE	NE	—
10	(13.44)	(19.84)	<u>6.40</u>	19.82	NE	—
11	12.40	19.56	<u>6.96</u>	21.88	( <u>42.60</u> )	<u>20.72</u>
12	12.64	18.80	6.16	NE	<u>40.92</u>	—
13	<u>15.00</u>	20.72	<u>6.48</u>	21.60	(36.30)	14.70
14	13.92	19.12	5.68	NE	38.96	—
15	13.20	18.70	5.50	18.24	<u>53.80</u>	<u>35.56</u>
16	NE	20.64	—	( <u>23.98</u> )	( <u>46.66</u> )	<u>22.68</u>
17	13.60	20.24	<u>6.64</u>	23.00	( <u>42.46</u> )	<u>19.46</u>
18	13.76	20.40	<u>6.64</u>	20.76	<u>41.62</u>	<u>20.86</u>
19	14.72	20.64	5.92	22.16	<u>44.56</u>	<u>22.40</u>
20	13.28	20.56	<u>7.28</u>	23.70	NE	—
21	14.80	20.96	6.16	22.86	<u>42.60</u>	<u>19.74</u>
22	12.72	18.40	5.68	19.78	39.10	<u>19.32</u>
23	11.44	17.84	<u>6.40</u>	18.52	38.54	<u>20.02</u>
24	13.44	20.24	<u>6.80</u>	23.70	( <u>42.32</u> )	18.62
25	13.68	19.92	6.24	23.28	( <u>41.48</u> )	18.20
26	13.92	20.48	<u>6.56</u>	20.76	<u>43.58</u>	<u>22.82</u>
27	12.96	<u>22.08</u>	<u>9.12</u>	18.94	38.26	<u>19.32</u>
28	14.16	20.40	6.24	22.72	<u>43.86</u>	<u>21.14</u>
29	12.80	18.80	6.00	21.32	(38.40)	17.08
control	13.28	19.12	5.77	20.89	37.44	16.56
(mean±2SD)	±1.54	±1.78	±0.50	±2.96	±3.60	±2.08

NE: not evoked

( ) は、低振幅もしくは再現性不良で、ピークの判定が困難なものを示す。

— は、潜時の延長を示す。

正常上限であったが、C3'' の P<sub>39</sub> は誘発されなかった。図 3 (症例11) は47歳、女性で発症後11年である。上肢では肘窩、Erb 点の電位に異常なく、Cv7 の N<sub>13</sub> は 12.40 ms (正常: 13.28±1.54 ms)、C3' の N<sub>20</sub> は 19.56 ms (正常: 19.12±1.78 ms) と正常であるが、CCT は 6.96 ms (正常: 5.77±0.50 ms) と延長している。下肢では、

膝窩部の電位に異常なく、Th12 の N<sub>20</sub> は 21.88 ms と正常であるが、C3'' の P<sub>39</sub> は低振幅で、潜時は 42.60 ms (正常: 37.44±3.60 ms) と遅延と、CCT も 20.72 ms (正常: 16.56±2.08 ms) と延長している。

VEP は 8 例中 2 例 (25%) で P<sub>100</sub> 潜時の遅延を認めしたが、他の 6 例は導出良好であり、潜時の遅延も認め

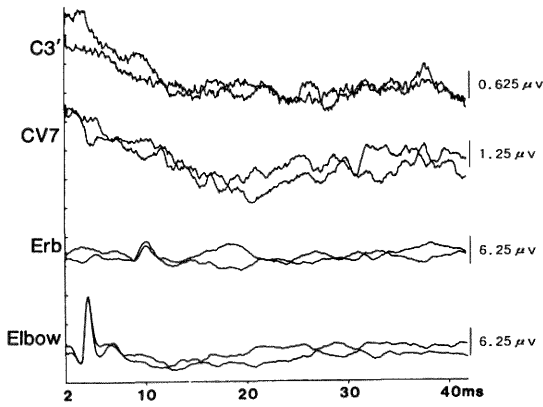


図2 症例5のSEP

上肢（右正中神経刺激：上段）では、肘窩、Erb点の電位に異常はない。Cv7のN<sub>13</sub>、C3'のN<sub>20</sub>は誘発されない。

下肢では（右後脛骨神経刺激：下段）では、Th12のN<sub>20</sub>は23.84ms（正常：20.89±2.96ms）と正常上限である。C3'のP<sub>39</sub>は誘発されない。

なかった。（表6）図4に異常例での実際の検査結果を示す。患者（症例3）は、53歳、男性で発症後15年である。

P<sub>100</sub>の導出は良好であるが、その潜時は112.2ms（正常：97.0±12.4ms）と遅延していた。

EMGは施行した20例中16例（80%）で異常がみられた。高振幅電位、持続時間の長い電位、多相性電位や干渉不良などの神経原性変化がみられた。15例では上下肢ともに異常を示し、1例では、上肢は正常で、下肢のみで異常を示した。

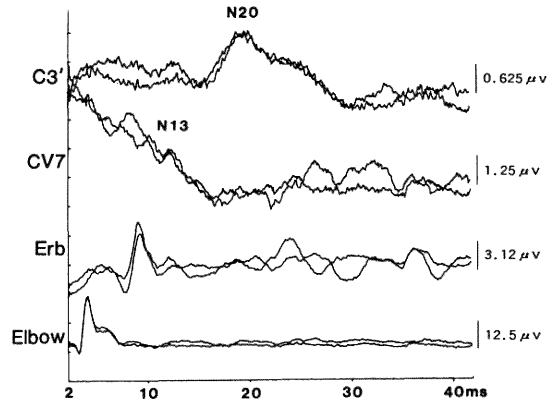


図3 症例11のSEP

上肢（右正中神経刺激：上段）では肘窩、Erb点の電位に異常はない。Cv7のN<sub>13</sub>は12.40ms（正常：13.28±1.54ms）、C3'のN<sub>20</sub>は19.56ms（正常：19.12±1.78ms）と正常であるが、CCTは6.96ms（正常：5.77±0.50ms）と延長している。

下肢（右後脛骨神経刺激：下段）では、Th12のN<sub>20</sub>は21.88ms（正常：20.89±2.96ms）と正常である。C3'のP<sub>39</sub>は低振幅で同定しにくく、潜時は42.60ms（正常：37.44±3.60ms）と遅延し、CCTも20.72ms（正常：16.56±2.08ms）と延長している。

NCVは施行した22例中4例（18%）で異常がみられた。脛骨神経MCV遅延が2例、尺骨神経MCV遅延が1例、腓腹神経のSCV導出不能が2例であった。伝導ブロック等の波形変化を呈した例はなく、その他の患者では異常は認めなかった。

EEGは施行した19例中8例（42%）で異常がみられた。異常例はすべて基礎律動への徐波（θ波）の混入で

表 6 VEP 検査結果  
(P<sub>100</sub> 潜時：単位 ms)

	Rt	Lt
症例 3	111.2	111.0
21	102.6	102.0
22	99.0	93.6
23	92.4	98.4
24	96.0	96.0
26	109.8	106.2
27	92.4	92.4
28	101.4	103.2
control (mean±2SD)	97.0±12.4	

— は、潜時の遅延を示す。

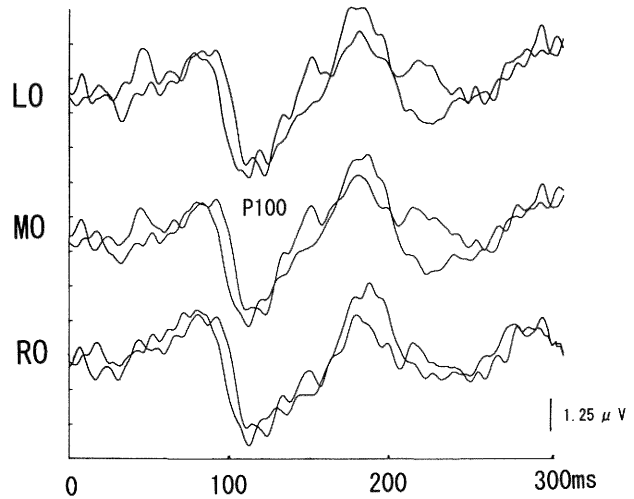


図 4 症例 3 の VEP (右眼刺激)

P<sub>100</sub> の導出は良好であるが、潜時は 112.2 ms (正常：97.0±12.4 ms) と延長している。

あり、鋭波、棘波などの突発性活動はみられなかった。

以上のような異常は、罹病期間が長いほど、また重症度が増すほど異常が大きい傾向はあるものの、早期より異常を示す症例もあり、明らかな相関は認めなかった。

### 考 察

MJD は、アゾレス諸島出身のポルトガル系白人にみられる遺伝性運動失調症であり、1972年 Nakano ら<sup>11)</sup>により 1 疾患単位として報告されたことに始まる。その後、非ポルトガル例の報告<sup>12)</sup>がなされ、本邦でも、1983年の Sakai ら<sup>1)</sup>による報告以来多数の臨床例<sup>2)-6)</sup>が報告されている。従来いわゆる Marie 病と考えられていた家系から MJD が分離されて診断される例も多い<sup>13)14)</sup>。病理学的にも詳細に検討され<sup>2)-4)6)15)16)</sup>、本邦例とポルトガル例で、病変の分布がきわめて類似していることが明らかにされている。両者がまったく同一の疾患であるかは疑義も唱えられているが、臨床的、病理学的所見を総合し、わが国の疾患も MJD と取り扱ってよいと考えられている<sup>14)</sup>。

MJD の臨床的特徴について Lima ら<sup>17)</sup>は次のような診断基準を提唱している。すなわち、(1) 優性遺伝である。(2) 小脳失調と錐体路症状を示す。(type 2) これにジストニアなどの錐体外路症状を伴う (type 1) かまたは、末梢の筋萎縮を伴う (type 3)。(3) 随伴する特徴的な症状として、進行性外眼筋麻痺、顔面や舌の線

維束攣縮、びっくりまなこなどがある。これをもとに湯浅<sup>13)14)</sup>は、その後の知見を加えて、MJD 診断のためのガイドラインを示し、臨床レベル、神経病理レベルそれぞれに診断基準を提唱した。また臨床症状から 3 つの臨床亜型に区別されるが、このような臨床症状は同一家系内でも一様でなく、同一個人でも経過とともに症状が変化していくことが知られている<sup>14)</sup>。CT、MRI などの画像的検討では脳幹、小脳の萎縮がみられるが、大脳皮質の萎縮はほとんど見られないとされる<sup>13)14)</sup>。

MJD の病理学的所見としては、中脳黒質、橋核、脳神経諸核、後索核、小脳歯状核、脊髓前核、胸髄核、前・後脊髓小脳路、後索、末梢神経、筋肉など広汎な障害が明らかにされている。大脳皮質、視床、小脳皮質、下オリブ核、錐体路などは保たれ、また本邦例は、視床下核—淡蒼球 (特に内節)、歯状核—赤核系の障害が特徴的であるとされている<sup>2)-4)6)15)16)</sup>。

今回検索した各症例は、病理学的に確認された 3 例を除いては臨床所見からの診断であるが、湯浅<sup>14)</sup>が示した診断のためのガイドラインの臨床的特徴に合致し、痴呆、てんかん、ミオクロヌスなどがみられない点、眼球運動障害、舌・顔面筋の萎縮や線維束攣縮など脳幹神経核の障害が強くみられる点、脊髓前角細胞障害がみられる点などで、本症との鑑別が問題となる歯状核・赤核・淡蒼球・ルイ体萎縮症や Menzel 型脊髓小脳変性症などの類似疾患とは区別され、MJD と診断した。



表7 NCV, EMG, EEG 検査結果一覧

	MCV (m/s)		SCV (m/s)		EMG		EEG
	尺骨神経	脛骨神経	尺骨神経	腓腹神経	上肢	下肢	
症例1	59.7	51.6	59.4	55.3	N	N	徐波混入
3	61.4	51.3	53.0	52.0	N	N	正常
5	59.7	45.1	65.8	49.8	正常	N	正常
6	—	—	—	—	N	N	徐波混入
7	54.7	44.6	56.9	51.1	N	N	正常
8	71.4	55.6	60.8	55.2	正常	正常	正常
9	59.4	48.2	51.7	NE	N	N	正常
10	56.6	47.1	56.8	50.5	正常	正常	徐波混入
11	63.8	43.6	59.0	53.0	N	N	正常
12	61.7	47.2	58.9	53.2	N	N	正常
13	56.4	42.6	50.4	47.7	N	N	—
14	57.4	<u>40.2</u>	53.1	NE	N	N	徐波混入
15	59.1	46.6	63.5	52.9	正常	正常	徐波混入
16	62.5	42.6	59.7	50.6	正常	正常	徐波混入
19	59.8	48.1	59.0	54.6	N	N	正常
20	<u>42.9</u>	42.5	58.7	49.1	N	N	正常
21	65.5	50.5	61.7	54.8	N	N	—
24	57.0	41.0	53.0	50.0	N	N	正常
25	58.6	41.4	61.4	51.9	—	—	—
26	59.8	50.1	57.9	54.9	—	—	正常
27	59.8	<u>40.0</u>	59.1	49.5	N	N	徐波混入
28	63.6	52.6	64.5	50.6	—	—	—
29	58.5	47.6	53.4	54.3	N	N	徐波混入

NE: not evoked

N: neuropathic

— は、伝導速度の遅延を示す。

MJD の神経生理学的所見に関しては、症例報告の中に記載があるものの、多数例で系統的に検討した報告はほとんどない。

眼球運動に関する生理学的な検討として、Dawson ら<sup>7)</sup> は、caloric test, sinusoidal tracking, optokinetic nystagmus (OKN), refixation saccade の障害, gaze paretic nystagmus の存在などを指摘し、MJD では、早期よりこのような異常がみられると報告している。Hotson ら<sup>8)</sup> も、MJD の早期診断には眼球運動に関する検査が最も有用であると述べている。碓井ら<sup>9)</sup> は、MJD 4 例で眼球運動に関する検討を行い、全例で注視眼振, rebound nystagmus, ETT, optokinetic pattern test (OKP), caloric test の異常がみられたとし、これらの所見は、小脳虫部、片葉をはじめとした広汎な小脳障害、前庭動

眼反射系の障害、脳幹部障害を推定させるとしている。

このように、ENG を用いた眼球運動、前庭機能の検討は、比較的詳しくなされ、MJD の診断に重要であることが明らかにされているが、他の神経生理学的検査については、これまでに詳しく検討されていない。

EMG 所見に関しては、症例報告の中で、神経原性変化を示すとの記載があり、また NCV の低下を示すとの報告がある<sup>2)4)5)</sup>。これは MJD における脊髓前角、末梢神経の障害を反映するものと思われる。今回の検討例では、EMG で神経原性変化を示した例は、80% と非常に高率であり、EMG で示される運動神経 2 次ニューロン（脊髓前角細胞）の障害は、本症で特徴的な所見のひとつと考えられる。しかし、NCV の異常は 18% と、他の検査の異常に比して低頻度であった。後述する SEP

の結果と合わせ、末梢神経障害は比較的きたしにくいものと推測された。

EEG 所見については、これまで本症に特徴的な異常の報告はない。今回の検討例でも、異常例は42%と頻度的にはやや多いものの、突発的異常波はなく、基礎律動に軽度  $\theta$  波が混じる程度の異常であり、本症に特徴的な異常所見とは考え難いと思われた。

次に、MJD における大脳誘発電位に関しては Hotson ら<sup>8)</sup>の少数例の報告があるのみである。彼らは MJD 患者において、VEP, ABR, SEP を検討し、SEP でのみ異常がみられたとしている。それによれば、SEP を施行した7例中4例で潜時の延長または誘発されないなどの異常がみられ、そのうち2例は下肢のみの異常で、2例は上下肢に異常があり、下肢での P<sub>40</sub> の遅延または消失が最も特徴的であったという。Erb 点の電位に異常なく、伝導障害は末梢よりも中枢にあるのであろうと述べている。さらに、異常が少なかったのは、彼らの症例は比較的軽症例であり、まだ障害が広く及んでいないためであろうと考察している。

今回の検討例では、ABR, SEP, VEP とともに異常が認められ、特に下肢の SEP ではすべての症例で異常がみられ、本症で特徴的な異常所見と考えられた。このような SEP の結果からは、後索・内側毛帯・視床系の広汎な障害が考えられるが、Erb 点、膝窩部の電位の潜時に異常なく、また上肢の N<sub>13</sub>、下肢の N<sub>20</sub> の異常よりも上肢の N<sub>20</sub>、下肢の P<sub>39</sub> の異常が大きく CCT の延長がみられたことから、伝導障害は末梢よりも中枢に優位であると考えられた。また、伝導距離の長い下肢でその異常がより顕著であったものと考えられた。これらの異常は、病理学的な後索、後索核などの体性感覚路の変性所見と対応するものと考えられた。また自覚的に知覚障害のない例でも検査上は高度な異常が認められ、本症の補助診断法として有用と考えられた。

前述したように、MJD の障害は多系統に渡り多彩な臨床像を形作るが、前庭神経系の障害は強調されているものの、聴覚伝導路の異常については注目されていない。今回の ABR の結果からは、I 波の伝導遅延を示し、末梢聴覚路の伝導の障害を示した例もあるが、異常の主体は、II 波以降の各波の誘発不良の所見であった。低振幅で再現性が悪いことが共通の異常であり、潜時の遅延、頂点間潜時の延長がみられた例もあることより、脳幹の聴覚伝導路の異常が電気生理学的には存在することが示唆された。異常の頻度も高率であり、これは、MJD として特徴的な異常所見と考えられた。

次に、VEP に関しては、これまでに Hotson ら<sup>8)</sup>の報告があるのみである。それによれば、少数例でいずれも軽症例であったが、異常はなかったとしている。今回の検討では、8例中2例で異常がみられた。いずれも自覚的な視力障害はなく、眼病変もないが、検査上は異常をきたし得ることが明らかにされた。しかし、他の誘発電位検査に比して異常の頻度は少なく、視覚伝導路の電気生理学的異常は比較的きたしにくいものと推測された。

以上のように、本研究により本症の広汎な病変の広がりに対応して、電気生理学的にも多彩な異常がみられることが明らかにされた。特に、これまでに指摘された ENG の異常のほか、EMG での神経原性変化や、ABR, SEP での中枢伝導障害を主とする異常も非常に高率であり、本症に特徴的な検査所見として注目すべきものと考えられた。

MJD は多系統にわたる変性疾患であるが、このような広汎な病変の広がりを検討する上で、また、subclinical な異常を知る上で、ABR, SEP をはじめとする神経生理学的検査は有用であり、本症の補助診断法として非常に重要であると考えられた。

最後に、ご指導いただきました新潟大学脳研究所神経内科辻 省次教授、ならびに新潟県立がんセンター新潟病院神経内科原山尋実先生に深謝いたします。

## 参 考 文 献

- 1) Sakai, T., Ohta, M. and Ishino, H.: Joseph disease in a non-Portuguese family. *Neurology*, 33: 74~80, 1983.
- 2) 湯浅龍彦, 大浜栄作, 原山尋実, 山田光則, 川瀬康裕, 若林允甫, 渥美哲至, 宮武 正: Joseph 病の1家系. *神経進歩*, 29: 516~526, 1985.
- 3) 山田光則, 大浜栄作, 湯浅龍彦, 生田房弘, 川瀬康裕, 若林允甫: Joseph 病の1剖検例. *神経進歩*, 30: 748~759, 1986.
- 4) 若林允甫, 小柳新策, 関谷伸一, 五十嵐善世, 林茂信: Joseph 病型を示した脊髄小脳変性症の1剖検例. *神経内科*, 25: 480~486, 1986.
- 5) 滝山嘉久, 田中康文, 水野美邦, 吉田充男: Machado-Joseph 病と思われる1家系12例の臨床的検討. *臨床神経*, 27: 569~578, 1987.
- 6) 陸 重雄, 杉村公也, 武藤多津郎, 松岡幸彦, 高橋昭: いわゆる Machado-Joseph 病の臨床病理学

- 的検討一本邦例と欧米例の比較一. 臨床神経, 27: 1203~1210, 1987.
- 7) **Dawson, D.M., Feudo, P., Zubick, H.H., Rosenberg, R. and Fowler, H.:** Electro-oculographic findings in Machado-Joseph disease. *Neurology*, 32: 1272~1276, 1982.
- 8) **Hotson, 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.
- 9) 碓井貞成, 野村芳子, 瀬川昌也: Machado-Joseph 病の眼球運動障害. 神経内科, 28: 214~217, 1988.
- 10) 喜多村健, 鈴木光也, 相澤仁志: Machado-Joseph 病と考えられる症例の眼球運動について. 神経内科, 29: 625~631, 1988.
- 11) **Nakano, K.K., Dawson, D.M. and Spence, A.:** Machado disease. A hereditary ataxia in Portuguese emigrants to Massachusetts. *Neurology*, 22: 49~55, 1972.
- 12) **Healton, E.B., Brust, J.C.M., Kerr, D.L., Resor, S. and Penn, A.:** Presumably Azorean disease in a presumably non-Portuguese family. *Neurology*, 30: 1084~1089, 1980.
- 13) 湯浅龍彦: Machado-Joseph disease: Japanese type; 診断のためのガイドライン. 新潟医誌, 100: 709~714, 1986.
- 14) 湯浅龍彦: Machado-Joseph 病. Annual Review 神経 1990, 中外医学社, 東京, 1990, p 254~263.
- 15) 陸 重雄: Joseph 病の病理. 神経内科, 30: 253~259, 1989.
- 16) 大浜栄作: Machado-Joseph 病の神経病理学的鑑別. 神経内科, 30: 260~265, 1989.
- 17) **Lima, L. and Coutinho, P.:** Clinical criteria for diagnosis of Machado-Joseph disease: Report of a non-Azorean Portuguese family. *Neurology*, 30: 319~322, 1980.

(平成8年2月14日受付)

---