原 著

脊髄小脳失調症 3 型 (Machado-Joseph 病) における神経耳科学的所見

内藤 理恵¹⁾・今井知恵子¹⁾・菅澤 恵子¹⁾²⁾

Abnormal eye movement in patients with spinocerebellar ataxia type 3 (Machado-Joseph disease)

Rie Naito¹⁾, Chieko Imai¹⁾, Keiko Sugawara¹⁾²⁾

¹⁾*Department of Oto-neurology, Tokyo Metropolitan Neurological Hospital*

²⁾*Medical Corporation Saikeikai*

In recent years, a definitive diagnosis of spinocerebellar ataxia type 3, also known as Machado-Joseph disease (SCA 3/MJD), has become possible at an early stage with the development of a gene analysis method. We retrospectively investigated the otoneurological findings of 56 patients (male, 23 patients; female, 33 patients) who had been definitively diagnosed as having SCA 3/MJD by gene information retrieval at Tokyo Metropolitan Neurological Hospital. In SCA 3/MJD patients, the incidence of abnormal oto-neurological findings, e.g., upgaze palsy, gaze nystagmus, impaired optokinetic nystagmus (OKN), smooth pursuit, and saccade, reduced bilateral vestibulo-ocular reflex (VOR), and impaired visual suppression of VOR, was high. 12 of 56 patients had horizontal gaze palsy, so that those 12 cases were excluded from the later investigation. The reduced bilateral VOR performed by caloric response with cold and/or iced water was observed in 31 of 56 ears within six years of the disease; however, it was observed in all 32 ears of patients who had developed SCA 3/MJD more than six years previously. Therefore, reduced bilateral VOR is considered to be a very useful biomarker of SCA 3/MJD in clinical diagnosis, especially at six years or more since the onset of the disease. Moreover, the otoneurological findings in the markedly reduced VOR group (six patients) and normal VOR group (six patients) within six years after onset of the disease was investigated. In the markedly reduced VOR group, the incidence of upgaze palsy was higher, the impaired visual suppression of VOR was more advanced, and the mean maximum slow phase velocity of OKN was lower in comparison with the normal VOR group. It could indicate that the brainstem dysfunctions were more severe in the markedly reduced VOR group than in the normal VOR group. This may account for the fact that the bilateral VOR dysfunction in patients with SCA 3/MJD may be due to a disorder in the central vestibular system originating from the VOR pathways.

Key words: SCA 3, Machado-Joseph disease, VOR dysfunction, brainstem disorder

---

緒 言

脊髄小脳失調症3型 (Spinocerebellar ataxia type 3 (SCA3)) は、国内外において、最も多く分布する常染色体優性遺伝性脊髄小脳変性症であり、古くから、Machado-Joseph 病 (MJD) として知られ、小脳性運動失調、錐体路徴候を中核症状とし、ジストニア、外眼筋麻痺、びっくり眼、固縮などの症状を呈する^{1)~6)}。1990年代に、常染色体14番長腕に遺伝子座があり⁷⁾、MJD 遺伝子の3塩基 CAG リピート異常伸長を認めることが同定された⁸⁾。病因遺伝子座に基づき、常染色体優性遺伝性脊髄小脳変性症の分類が新たに確立され、MJD は、SCA3 (以下、SCA3/MJD) とも称されるようになった⁹⁾。近年では、遺伝子解析により、発症初期から SCA3/MJD の確定診断が可能となった一方で、臨床上、倫理的な問題から、遺伝子検査施行を差し控えざるを得ない場合も散見される。

今回われわれは、現代の SCA3/MJD 臨床診断における、神経耳科学的所見について検討したので、報告する。

方 法

対象は、東京都立神経病院脳神経内科にて、遺伝子検査により確定診断され、当科にて神経耳科学的所見を記録しえた、SCA3/MJD 症例56例(男性23例、女性33例)であり、初診時年齢は、23~80歳 (平均 50.0 ± 14.0 歳)、発症時年齢は、18~79歳 (平均 42.5 ± 14.1 歳)、平均罹病期間は、90.4 $\pm$ 68.3ヶ月である。

過去の記録から retrospective に、初発症状、罹病期間、発症年齢、神経耳科学的所見(眼球運動制限の有無、注視眼振検査、視標追跡検査(ETT)、二点交互注視検査(Saccade)、視運動眼振検査(OKN)、温度刺激検査、visual suppression test (VS) 等)に関して検討した。

OKNについては、オーム型またはユング型刺激装置を用い、等速度法で $30^\circ/\text{s}$ から $60^\circ/\text{s}$ までの $10^\circ/\text{s}$ 毎に刺激速度を増加した際得られた記録のうち、最も緩徐相速度が大きい眼球運動原波形記録、あるいは、等加速減速法(optokinetic pat-

tern: OKP) で得られた眼球運動緩徐相速度記録を用い、緩徐相速度の最大値を算定して、最大緩徐相速度とした。

温度刺激検査は、電気眼振図記録下にて、 20°C 冷水、あるいは、氷水刺激を用い、2 mlを20秒間、外耳道内へ注水して施行され、その際に誘発された温度眼振の最大緩徐相速度を算定し、結果を下記のごとく分類した。すなわち、最大緩徐相速度 $20^\circ/\text{s}$ 以上: 正常、 $10 \sim 20^\circ/\text{s}$ 未満: CP傾向、 $5 \sim 10^\circ/\text{s}$ 未満: 軽度CP、 $5^\circ/\text{s}$ 未満: 高度CP、氷水刺激にて誘発眼振なし: 機能廃絶、と分類した。

VSの判定に関しては、VS40%以上: 正常、0%~40%未満: 反応低下、-%: 明所増強、と分類した。

なお、ETT, Saccade, OKN, 温度刺激検査、VSなどの水平眼球運動異常所見の検討に際しては、水平眼球運動制限を認めた症例を除外して検討した。

さらに、6年以内の罹病期間群から、水平眼球運動制限がみられず、かつ、温度刺激検査にて、温度眼振反応が正常であった症例6例(男性3例、女性3例)(以下、温度眼振反応正常群)と、両側高度機能低下をきたした症例6例(男性2例、女性4例)(以下、両側温度眼振高度低下群)の2群について、神経耳科学的所見の比較検討を行った。

統計は、Abacus Concepts, Stat View®を用い、2群間の連続変数の検討では、Mann-Whitney's U-test、名義変数の検討では、 χ^2 二乗検定にて、統計的解析を行った。

結 果

眼球運動制限に関しては、垂直注視麻痺を認めた例が56例中40例(71.4%)認め、その内訳は、上方のみの注視麻痺は56例中26例(46.4%)、上・下注視麻痺は13例(23.3%)、下方のみの注視麻痺は1例(0.2%)であった。一方、水平注視麻痺は、56例中12例で見られ、左右水平注視麻痺を認めた症例では、全例垂直注視麻痺(上方注視麻痺3例、上・下注視麻痺9例)を認めた。56例中16例では、水平・垂直と共に注視麻痺は見られなかった。Square-wave jerksを9例(16.0%)に認めた。

注視眼振は、56例中51例(91.1%)にみられ、

¹⁾ 東京都立神経病院神経耳科

²⁾ 医療法人社団彩恵会

図1 水平 Saccade

Saccade 異常は高率に認められ、かつ、測定障害が主体であり、急速眼球運動速度低下を認めた症例は、ごく少数であり、経過6年以上の群が大部分であった。

図3 visual suppression test

VS 正常18耳中16耳は、罹病期間が6年以下であった。経過6年以上群では、正常は2耳のみで、10年以上経過群では、全例 VS 異常を認めた。

図2 温度刺激検査

経過6年までの群では、正常は12耳(21.4%)、CP傾向は13耳(23.2%)、CPは30耳(53.6%)であった一方、6年以上経過群では、32耳すべてにおいて、温度刺激検査の異常を認めた。特に長期経過群では、機能廃絶や、高度CPを多く認めた。

その内訳は、一側側方注視眼振3例、左右側方注視眼振19例、左右および上方視時の注視眼振21例、全注視方向性眼振8例であった。

頭位眼振検査では、方向交代性上行性頭位眼振を56例中4例(7.1%)、方向交代性下行性頭位眼振を9例(16.0%)、定方向性頭位眼振を6例(10.7%)に認めた。

頭位変換眼振検査では、下眼瞼向き頭位変換眼振を55例中5例(9.1%)に認めた。

水平眼球運動系に関しては、水平注視麻痺を認

めた12例を除外し、44例において検討した。

ETT異常は44例中35例(79.5%)でみられ、saccadic 29例、dysmetria 4例、saccadicかつdysmetria 2例であった。また、Saccadeの異常は、44例中36例(81.8%)でみられ、ocular dysmetriaが主体であった(hypometriaあるいはhypermetria 29例、slowかつhypometriaあるいはhypermetria 3例、slow 4例)。急速眼球運動速度低下を認めた症例は、経過6年以上の群が大部分であった(図1)。眼球運動制限のない44例において水平OKNの平均最大緩徐相速度を検討したところ、44例中15例(34.1%)は、平均最大緩徐相速度は $40^{\circ}/s$ 以上であった一方で、29例(65.9%)は $40^{\circ}/s$ 未満であり、44例すべての平均最大緩徐相速度は $29.0 \pm 18.2^{\circ}/s$ であった。

温度眼振反応に関しては、水平眼球運動制限を認めた12例を除いた44例で検討した。患側については、44例中30例(68.2%)で、CPあるいは機能廃絶を両側性に認めた一方、44例中11例(25.0%)では温度眼振反応は良好で、両側ともに正常あるいはCP傾向であった。一側性障害を認めた症例は、44例中3例(6.8%)(一側正常対側CP 2例、一側CP傾向対側CP 1例)のみであった。さらに、44例88耳で検討すると、88耳中12耳は正常、13耳はCP傾向であった一方、88耳中55耳にCPを認め(軽度CP: 32耳、高度CP: 23耳)、残りの8耳は、機能廃絶であった。温度眼

図4 症例1 58歳男性 5年前に呂律不良にて発症

水平および垂直 ETT は、saccadic であり、Saccade は、水平垂直共に、軽度 hypometria を認めた。温度刺激検査では、両側温度眼振の最大緩徐相速度は良好で、VS は正常範囲内であった。

振反応障害について、罹病期間から検討した。経過6年までの群56耳のうち、1耳(1.8%)で機能廃絶、30耳(53.6%)でCP所見(軽度CP:18耳、高度CP:12耳)を認め、CP傾向群は13耳(23.2%)、正常は12耳(21.4%)であった。一方、6年以上経過群では、32耳すべてにおいて、温度刺激検査の異常をきたしており、32耳中25耳(78.1%)にCP所見(軽度CP:14耳、高度CP:11耳)を、7耳(21.9%)に機能廃絶を認めた(図2)。

VS異常は、判定しえた70耳中52耳(74.3%)でみられ、反応低下34耳、明所増強18耳であった。経過6年以下の群において、VSを判定しえた47耳中VS異常を反応低下25耳、明所増強6耳の計31耳(66.0%)で認めた一方で、16耳(34.0%)にてVS正常であった。経過6年以上群では、VSを判定しえた23耳中、9耳(39.1%)で反応低下を、12耳(52.2%)にVS明所増強をきたし、正常は2耳のみで、10年以上経過群では、全例VS異常を認めた(図3)。

水平眼球運動制限がみられず、かつ、温度刺激

検査にて、温度眼振反応が正常であった症例と、両側高度機能低下をきたした症例の神経耳科学的所見を提示する(図4、5)。

症例1(図4):58歳男性。5年前に呂律不良にて発症した。ENG上、水平および垂直 ETT は、saccadic であり、Saccade は、水平垂直共に、軽度 hypometria をきたしていた。温度刺激検査では、両側温度眼振の緩徐相速度は良好であり、VS は正常範囲内であった。

症例2(図5):54歳女性。5年前に歩行時のふらつきにて発症した。ENG所見では、水平および垂直 ETT は、dysmetric であり、水平 Saccade は、急速眼球運動速度低下と dysmetria を認めた。水平 OKN の解発は高度障害されている。また、温度刺激検査では、両側高度 CP をきたしており、VS は、明所増強を認めた。

さらに、温度眼振反応低下の相違と他の神経耳科学的所見との関連性を検討する目的に、経過6年以内の症例群からさらに、温度眼振反応正常群6例と、両側温度眼振高度低下群6例の2群について、比較検討を行なった(表1)。両群の罹病

図5 症例2 54歳女性 5年前に歩行時のふらつきにて発症

水平および垂直 ETT は、dysmetric であり、水平 Saccade は、急速眼球運動速度低下と dysmetria を認めた。水平 OKN は解発が高度障害され、温度刺激検査では、両側高度 CP をきたしており、VS は、明所増強を呈していた。

期間は、温度眼振正常群は平均 51.0 ± 14.1 ヶ月、両側高度低下群は 49.0 ± 22.6 ヶ月であり、また、初診時の平均年齢は、温度眼振反応正常群 47.7 ± 22.9 歳、両側高度低下群 54.2 ± 18.0 歳であり、罹病期間および平均年齢にあきらかな有意差は認めなかった。

上方注視麻痺を認めたのは、温度眼振正常群において、6 例中 1 例である一方、両側高度低下群では、7 例全例と高率に認めた (χ^2 乗検定, $p < 0.05$)。水平 OKN の平均緩徐相速度は、温度眼振正常群で、 $41.2 \pm 14.5^\circ/\text{s}$ 、両側高度低下群で、 $25.7 \pm 12.2^\circ/\text{s}$ であり、OKN 最大緩徐相速度は、両側温度眼振反応高度低下群において低下していた (Mann-Whitney's U-test, $p < 0.1$)。VS 異常については、温度眼振反応正常群では、VS が判定しえた 11 耳中 5 耳において、反応低下を認めた一方で、両側高度低下群では、VS 判定可能であった 9 耳中 3 耳で反応低下、9 耳中 5 耳で明所増強をきたし、両側温度眼振反応高度低下群において、有意に高度の VS 異常を認めた (χ^2 乗検定,

$p < 0.05$)。

考 察

SCA3/MJD は、常染色体優性遺伝を呈する脊髄小脳変性症の一つであり、臨床上、4 つの病型に分類される。すなわち、I 型は、早期発症型であり、小脳性運動失調 + 錐体路症状、錐体外路症状、びっくり眼を呈する。II 型は、I 型と III 型の間中型とされる。III 型は、中高年発症で、小脳性運動失調に加えて、末梢神経障害を認める。IV 型は、小脳性運動失調に加えて、パーキンソニズム、ジストニア、末梢神経障害を呈する¹⁰⁾。

神経病理所見としては、小脳・橋・延髄の萎縮、すなわち、小脳歯状核、赤核、淡蒼球内節、橋被蓋、中脳黒質、前庭神経核、動眼神経核、滑車神経核、外転神経核、などの脳神経核が強く障害される一方で、大脳皮質、視床、小脳皮質や下オリブは比較的温存されるという¹¹⁾。

頭部 MRI 所見では、小脳や脳幹全体の萎縮、尾状核、被殻の萎縮がみられ¹²⁾、萎縮は、小脳に始まり、橋底部、橋被蓋部、中脳と進行するとい

表 1 温度眼振検査上正常群と両側高度機能低下群における神経耳科学的所見の比較

上方注視麻痺の有無, OKN 平均最大緩徐相速度, VS 異常に関しては, 温度眼振正常群と比べ, 両側高度機能低下群において, 高度高率に異常所見を認めた。

	温度眼振正常例 6 例 (男性 3 例, 女性 3 例)	両側高度機能低下例 6 例 (男性 2 例, 女性 4 例)
初診時平均年齢	47.7 ± 22.9 歳	54.2 ± 18.0 歳
平均罹病期間	51.0 ± 14.1 ヶ月	49.0 ± 22.6 ヶ月
上方注視麻痺あり*	1 例	6 例*
Saccade 異常あり	dysmetric 5 例	dysmetric 5 例
平均 OKN 緩徐相速度**	41.2 ± 14.5°/s	25.7 ± 13.3°/s**
VS 異常あり***	反応低下 5 耳	反応低下 3 耳, 明所増強 5 耳***

*, *** : $p < 0.05$, ** : $p < 0.1$

う¹³⁾。脳幹橋被蓋部の萎縮は, 臨床症状出現以前から見られるという報告¹⁴⁾もある。

SCA 3/MJD における神経耳科学的所見は, 諸家により, 上方注視麻痺, 注視眼振, OKN 障害, VS 異常, ETT 障害, Saccade 障害, Square-wave jerks, 両側温度眼振反応の障害, などが報告されており^{15)~24)}, 自験例においても, 同様の結果を得た。

注視麻痺は, 病初期に, 垂直注視麻痺から出現し, 病期進行に伴い, 水平注視麻痺も生じるとされる²⁵⁾。自験例においても, 上方注視麻痺が, 56 例中 38 例 (67.9%) に見られた。また, 下方注視麻痺, 水平注視麻痺も少数ながら認められ, こうした注視麻痺は, 眼球運動神経核の障害や外眼筋麻痺を反映した結果と思われる。

注視眼振は, 56 例中 51 例 (91.1%) に認められた。これは, 眼位保持機構である神経積分器 (前庭神経内側核, 前庭小脳, 舌下神経前位核や Cajal 間質核など) の障害や, 外眼筋麻痺によると考えられる。Square-wave jerks の報告も少数ながら報告され, 眼位保持機構の障害の表れと推察される。

水平 ETT 障害は, 44 例中 35 例 (79.5%) でみられ, 傍片葉, 片葉, 背側虫部などの小脳障害, あるいは, 橋核障害による所見と思われた。

水平 Saccade 異常は, 44 例中 36 例 (81.8%) でみられ, ocular dysmetria が主体であり, 小脳虫

部障害や脳幹 Nucleus reticularis tegmenti pontis (NRTP) などの障害が疑われる。急速眼球運動速度低下を認めた症例は 7 例のみであり, うち 6 例が, 経過 6 年以上群であった。paramedian pontine reticular formation (PPRF) や黒質, あるいは, 眼球運動神経核 (動眼神経核, 滑車神経核, 外転神経核) などの障害が疑われる。

OKN 障害に関しては, 平均最大緩徐相速度の低下を認めた。これは, 橋障害 (特に, 橋被蓋部の視覚路) などが考えられる。

両側温度眼振反応の高度障害に関しては, 自験例においても, 対象群の大部分に認められた。罹病期間別の検討では, 経過 6 年以下群の 55.4% に CP や機能廃絶を認めた一方, 経過 6 年以上の群では, 全例 100% に高度機能障害や機能廃絶を認めた (図 2)。従って, 両側温度眼振反応の高度障害所見は, 特に, 経過 6 年以上の常染色体優性遺伝形式をとる小脳運動失調症例において, SCA 3/MJD を疑う非常に重要な所見の 1 つとなりうると考えられる。ただし, 経過 6 年以下症例の中には, 温度眼振反応が良好な症例が, 正常 21.4%, CP 傾向 23.2% と, 4 割強存在していたことを考慮すると, 経過 6 年以下の症例においては, 両側温度眼振反応障害が認められないことが, SCA 3/MJD の除外項目とはなり得ないと考えられ, 臨床診断上留意が必要である。

VS 異常は, 74.3% で認めた。VS 正常例の大部

分は、経過6年以下群であった。経過を経るごとに正常例の割合が減少し、VS異常をきたす例が増加する傾向であり、病初期では反応低下をきたす例が多い一方、経過が長期化するに従い、VSの明所増強を多く認めた。これらのことから、病初期のVSの反応低下は、小脳小節片葉障害が疑われ、経過を経るにつれて脳幹へ障害が進展していく可能性が考えられた。

以上の神経耳科学的所見結果を総合すると、SCA3/MJDの罹病期間が長期化するに従い、眼球運動異常所見の高度高率化がみられ、小脳脳幹機能障害の増悪を反映していると考えられる。

ところで、温度刺激検査は、半規管系の入力により生じた前庭動眼反射 vestibulo-ocular reflex (VOR) を評価する検査である。一側外耳道内の温水刺激の場合、主に同側の外側半規管内の内リンパ液に温度勾配が生じ、向膨大部性の内リンパ流動が形成される。これによって、クプラの偏位、感覚有毛細胞による脱分極が生じ、生じた興奮性信号は、1次求心線維から内側前庭神経核(MVN)へ伝わる。MVNからは、ダイテルス上行路を介して同側の動眼神経内直筋副核へ興奮刺激を送り、刺激側眼の内直筋を刺激するとともに、MVNから対側外転神経核(VI核)へ興奮性軸索を送る。対側VI核からのニューロンは、対側眼の外直筋を興奮させる。さらに、対側VI核内の介在ニューロンは、交差して内側縦束(MLF)を経由し、刺激側の動眼神経内直筋副核へ興奮性に投射し、刺激側眼の内直筋を刺激して内転に寄与する。またその一方で、抑制性経路もあり、温度刺激により半規管からMVNへ伝わった刺激は、同側VI核へ抑制性信号を送り、刺激側眼の外直筋を抑制する。また、半規管の興奮性刺激が前庭神経上核へ伝播した後、対側動眼神経内直筋副核へ抑制性の投射をする²⁵⁾。これらの一連の経路により、眼振緩徐相が形成され、その後温水注水側への急速相が生じ、結果的に刺激側向きの温度眼振が誘発される。逆に冷水刺激の場合は、外側半規管内に反膨大部性内リンパ流動が生じることにより、感覚有毛細胞の過分極をきたし、抑制刺激信号が形成され、MVNへ抑制信号が入力され、上述の神経回路により、冷水注水側とは反対向きの温度眼振が誘発される。

VORの神経回路には、前庭神経核の速度信号

活動を眼球の位置信号へ変換して運動ニューロンへ出力する、多シナプス性の神経積分回路が存在する。神経積分器(neural integrator)は、前庭二次ニューロンからの入力を積分し、眼球位置信号を生成する。この眼球位置信号は、二次ニューロンからの速度信号とともにVI核の外側直筋ニューロン(MN)と核間ニューロンに入力する。核間ニューロンの軸索は交差後に対側のMLFを上行し、Ⅲ核の内側直筋運動ニューロンに投射する。水平眼運動系のneural integratorは、舌下神経前位核とされる²⁶⁾。

また、左右の前庭神経核間には、交連性抑制の回路があり²⁷⁾、一側の半規管系二次ニューロンは、左右の前庭神経核間の相互作用により、同側の半規管から同側前庭神経核へ入力された興奮性刺激と、体側の前庭神経核からの、抑制性介在ニューロンを介した、抑制性入力(脱抑制)を受け、二次ニューロンの感度が増強される。

さらに、VORには、小脳を経由する側副路もあり、前庭一次求心線維と二次ニューロンの軸索の一部は片葉へ投射し、片葉プルキンエ細胞は、VOR中継ニューロンへ抑制的に投射する²⁸⁾。

SCA3/MJDの高度な両側温度眼振反応低下に関する責任病巣については、諸家により論じられているが、未解決な点が少なくない。前庭神経核や前庭神経の障害²⁰⁾²¹⁾、前庭神経核の変性²²⁾²⁹⁾とした報告の他、Gordonら²³⁾は、両側内側前庭神経核、舌下神経前位核、いわゆる、neural integratorやvelocity storage機構の限局した両側性障害によるとした。Yoshizawaら²⁴⁾は、病初期に両側機能廃絶をきたした2症例を報告し、SCA3/MJDの臨床症状出現以前から、脳幹橋被蓋の萎縮をきたす¹⁴⁾ことから、中枢性障害由来とした。Rubら³⁰⁾は、病理学的検索により、前庭神経核と前庭神経核に接続するすべての連絡路(ダイテルス上行路、傍索状体、内側・外側前庭脊髓路、内側縦束、前庭神経線維)の変性を認めることを報告し、これら中枢病変により高度な両側の温度眼振反応低下をきたしていると推察した。

われわれは、温度眼振反応正常群と両側高度機能低下群の2群に対し、さらに検討を加えた。両群には、罹病期間や年齢に有意差はみられなかった。提示症例1(図4)、症例2(図5)は、各群の一例であり、両群ともに、注視眼振や、

ETT, Saccade, VS 障害, OKN 障害などの脳幹小脳機能障害を示唆する所見を認めたが, 両側高度機能低下群では, 温度眼振反応正常群と比べ, 上方注視麻痺, VS 異常が高度高率でみられ, OKN の平均最大緩徐相速度の低下傾向を認めた (表 1)。

これらの結果から, SCA3/MJD における温度眼振反応障害群は, より重度の脳幹障害をきたしていることが推察され, SCA3/MJD における高度な両側温度眼振反応低下には, 脳幹病変が関与しているものと考えられる。

一方で, SCA3/MJD には, 末梢神経障害を合併する病型が存在する³¹⁾。自験例においては, 罹病期間の長い群において, 機能廃絶例を多く認めた一方で, 経過3年以内の初期症例1例に, 一側耳の機能廃絶, 対側耳の高度機能低下を認めた。こうした, 病初期からの高度 VOR 障害に関しては, 末梢前庭神経線維の障害により生じている可能性も否定できない。SCA3/MJD における末梢前庭器に関する病理学的報告は, 渉猟し得た限りでは見られず, 末梢前庭器から前庭神経に至る病変の有無や, 病変の進展様式等, 今後, さらなる症例の蓄積と, 病型ごとの精査などにより, 詳細に解明されることが期待される。

まとめ

1. SCA3/MJD では, 上方注視麻痺, 注視眼振, ETT 異常, Saccade 異常, OKN 障害, VS 異常, などを高率に認め, 小脳脳幹機能障害を反映していると思われた。

2. SCA3/MJD における両側高度温度眼振反応障害は, 臨床診断上, SCA3/MJD を疑う重要な所見として有用であるが, 発症6年以内では温度眼振反応の良好例が存在するため, 鑑別には留意が必要である。

3. SCA3/MJD における両側 VOR 障害は, 小脳脳幹機能障害の高度化とともに高率に出現しており, 中枢脳幹障害に由来する可能性が疑われた。

文 献

- 1) Nakano KK, Dawson DM, Spence A: Machado disease; a hereditary ataxia in Portuguese emigrants to Massachusetts. *Neurology* 22: 49-55, 1972
- 2) Lima L, Coutinho P: Clinical criteria for diagnosis of Machado-Joseph disease: report of a non-Azorean Portuguese family. *Neurology* 30: 319-322, 1980
- 3) Spinella GM, Sheridan PH: Research initiatives on Machado-Joseph disease: national institute of neurological disorders and stroke workshop summary. *Neurology* 42: 2048-2051, 1992
- 4) Coutinho P, Andrade C: Autosomal dominant system degeneration in Portuguese families of the Azores Islands: a new genetic disorder involving cerebellar, pyramidal, extrapyramidal, and spinal cord motor functions. *Neurology* 28: 703-709, 1978
- 5) Heaton EB, Brust JCM, Kerr DL, et al.: Presumably Azorean disease in a presumably non-Portuguese family. *Neurology* 30: 1084-1089, 1980
- 6) Sakai T, Ohta M, Ishino H: Joseph disease in a non-Portuguese family. *Neurology* 3: 74-80, 1983
- 7) Takiyama T, Nishizawa M, Tanaka H, et al.: The gene for Machado-Joseph disease maps to human chromosome 14 q. *Nature Genet* 33: 300-304, 1993
- 8) Kawaguchi Y, Okamoto T, Taniwaki M, et al.: CAG expansions in a novel gene for Machado-Joseph disease at chromosome 14 q 32.1. *Nature Genet* 8: 221-228, 1994
- 9) Cancel G, Abbas N, Stevanin G, et al.: Marked phenotypic heterogeneity associated with expansion of a CAG repeat sequence at the spinocerebellar ataxia 3/Machado-Joseph disease locus. *Am J Hum Genet* 57: 809-816, 1995
- 10) Bettencourt C, Lima M: Machado-Joseph disease: from first descriptions to new perspectives. *Orphanet J Rare Dis* 6: 35, 2011
- 11) 湯浅龍彦, 大浜栄作: Machado-Joseph 病. 朝長正徳, 桶田理喜編. 神経病理学—基礎と臨床—, pp 242-248, 朝倉書店, 東京, 1992
- 12) Klockgether T, Skalej M, Wedekind D, et al.: Autosomal dominant cerebellar ataxia type I. MRI-based volumetry of posterior fossa struc-

- tures and basal ganglia in spinocerebellar ataxia types 1, 2, and 3. *Brain* 121 (Pt 9): 1687-1693, 1998
- 13) 柳下 章：常染色体優性遺伝性小脳失調症. 神経内科疾患の画像診断. 51-77頁, 学研メディカル秀潤社, 東京, 2011
  - 14) Yoshizawa T, Watanabe M, Frusho K, et al.: Magnetic Resonance Imaging demonstrates differential atrophy of pontine base and tegmentum in Machado-Joseph disease. *J Neurol Sci* 215: 45-50, 2003
  - 15) Dawson DM, Feudo P, Zubick HH, et al.: Electro-oculographic findings in Machado-Joseph disease. *Neurology (NY)* 1982; 32: 1272-1276
  - 16) Mallinson AI, Longridge NS, McLeod PM: Machado-Joseph disease: the vestibular presentation. *J Otolaryngol* 15: 184-188, 1986
  - 17) Hotson JR, Langston EB, Louis AA, et al.: The search for a physiologic marker of Machado-Joseph disease. *Neurology* 37:112-116, 1987
  - 18) 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
  - 19) 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
  - 20) Simizu N, Takiyama Y, Mizuno Y, et al.: Characteristics of oculomotor disorders of a family with Joseph's disease. *J Neurol* 237：393-398, 1990
  - 21) Burk K, Fetter M, Abele M, et al.: Autosomal dominant cerebellar ataxia type 1: oculomotor abnormalities in families with SCA 1, SCA 2, and SCA 3. *J Neurol* 246: 789-797, 1999
  - 22) Murofushi T, Mizuno M, Hayashida T, et al.: Neuro-otological and neuropathological findings in two cases with Machado-Joseph disease. *Acta Otolaryngol* 520 (suppl): 136-139, 1995
  - 23) Gordon CR, Joffe G, Vainstein G, et al.: Vestibulo-ocular areflexia in families with spinocerebellar ataxia type 3 (Machado-Joseph disease). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74: 1403-1406, 2003
  - 24) Yoshizawa T, Nakamagoe K, Ueno T, et al.: Early vestibular dysfunction in Machado-Joseph disease detected by caloric test. *J Neurol Sci* 221: 109-111, 2004
  - 25) 内野善生：半規管系前庭動眼反射. めまいと平衡調節. pp 62-75, 金原出版, 東京, 2002
  - 26) 福島菊郎：いわゆる眼球運動における“神経積分器”について. *Equilibrium Res* 56: 14-33, 1996
  - 27) Shimazu H, Precht W: Inhibition of central vestibular neurons from the contralateral labyrinth and its mediating pathway. *J Neurophysiol* 29: 467-492, 1966
  - 28) 篠田義一：眼球運動系の解剖と生理. 小松崎篤, 篠田義一, 丸尾敏夫編. 眼球運動の生理学. pp 18-61, 医学書院, 東京, 1985
  - 29) Yuasa T, Ohama E, Harayama H, et al.: Joseph's disease: clinical and pathological studies in a Japanese family. *Ann Neurol* 19: 152-157, 1986
  - 30) Rub U, Brunt ER, de Vos RA, et al.: Degeneration of the central vestibular system in spinocerebellar ataxia type 3 (SCA 3) patients and its possible clinical significance. *Neuropathol Appl Neurobiol* 30: 402-414, 2004
  - 31) Suite ND, Sequeiros J, McKhann GM: Machado-Joseph disease in a Sicilian-American family. *J Neurogenet* 3: 177-182, 1986
- 利益相反に該当する事項はない。