原 著

下眼瞼向き眼振など多彩な ENG 所見を認めた炭酸リチウム服用例

横田 淳一¹⁾²⁾・井下 綾子³⁾・佐藤 将盛³⁾・山口 洋子³⁾

Downbeat nystagmus and other characteristic ENG findings in
a patient with bipolar disorder receiving lithium carbonate

Jun-Ichi Yokota¹⁾²⁾, Ayako Inoshita³⁾, Masamori Sato³⁾, Yoko Yamaguchi³⁾

¹⁾*Department of Neurology, Amakusa Rehabilitation Hospital*

²⁾*Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine*

³⁾*Department of Oto-Rhino-Laryngology, Juntendo University School of Medicine*

A 43-year-old woman with bipolar disorder who was receiving combined therapy with lithium carbonate (400 mg/day) and lamotrigine (100 mg/day) visited us with a history of having recently experienced, on two occasions, sudden wobbling with a fainting sensation, nausea, and vomiting on her way to work. She had no other symptoms, including auditory symptoms. A few hours after she vomited, the symptoms gradually disappeared on both occasions. Subsequently, she has occasionally felt a faint sensation, for instance, when she abruptly stopped to walk. She was also worried about falling while climbing down stairs. MRI revealed no remarkable findings. The serum level of lithium was 0.29 mEq/L, which was within the therapeutic range (0.3–1.2 mEq/L). The characteristic findings on the ENG were as follows: (1) both in light and in the dark, square wave jerks (SWJs) were clearly recognized at the primary eye position; (2) downbeat nystagmus (DBN) was observed mainly at the primary eye position or downward gaze in the dark; (3) the vertical pursuit, especially upward, consisted of saccadic pursuits, while the horizontal pursuit was well preserved; (4) the horizontal and vertical saccades were relatively well preserved. However, post-saccadic drift (glissade) was observed after the upward saccade, and the latency of the downward saccade was slightly delayed; (5) the peak slow phase velocities and frequencies of the horizontal/vertical OKN were reduced; (6) the OKAN was preserved bilaterally, although the SWJs were remarkably intermingled with the OKAN; (7) caloric nystagmus was induced bilaterally; (8) the visual suppression (VS) ratio was reduced bilaterally. These ENG findings mainly suggested dysfunction of the cerebellar systems and deterioration of the neural integrator in the brainstem. The symptoms subsided after discontinuation of the lithium carbonate, and the DBN and postsaccadic drift in the ENG disappeared gradually.

The present report suggests that lithium intoxication should be considered in the differential diagnosis in a patient taking lithium carbonate presenting with dizziness, whose ENG shows DBN, SWJs and abnormalities of smooth pursuit, OKN, and OKAN.

Key words: lithium intoxication, bipolar disorder, downbeat nystagmus, square wave jerks, cerebellar dysfunction

はじめに

炭酸リチウム (Li) は、双極性障害、単極性障害、難治性うつ等の治療薬として1949年以降国内外で広く使用されている非常に有用な薬剤である¹⁾²⁾。しかしながら、その一方、血中有効濃度域と中毒域の境界が互いに近接しているため³⁾⁴⁾、Li中毒症状がしばしばみられ慎重投与が求められる。Li中毒症状としては、小脳症状が最も顕著に認められるが、それ以外にも痙攣、昏睡、譫妄、Parkinson病様症状(仮面様顔貌、筋固縮、無動、安静時振戦、小刻み歩行)、錐体外路症状(choreo-athetosis, dystonia)、錐体路徴候(深部腱反射亢進、痙縮)、筋症状、末梢神経neuropathy、など様々な症状が報告されている。しかしながら、今迄に、眼球運動に関する詳細な記述やENG記録などは殆ど見当たらず、ただ単に「眼振」の単語記述のみの報告例も多い。そこで、今回、下眼瞼向き眼振(DBN)など多彩なENG所見を認めた炭酸Li服用症例を経験したので、その病態機序を中心に文献的考察を加え報告する。

症 例

症例：43歳、女性

既往歴：#1) 双極性障害(7年前～) #2) 右耳突発性難聴(10年前) #3) 子宮筋腫(2年前：全摘術)

現病歴：201X年4月7日、午前6時頃、朝食後に既往の双極性障害の定期薬(炭酸Li(100)4錠、ラモトリギン(25)4錠；朝夕分2)を服薬し出勤したが、出勤途中(服薬30分後位)からふらふら感が出現し足取りが覚束なくなった。その際、強い嘔気がみられたが、それ以外の耳鳴り・耳閉塞感などの随伴症状はなかった。その後、電車に乗って職場最寄駅で下車したが、当初はコンタクトレンズが合わないためにふらつくと思い、駅ホームで新しいコンタクトレンズに替えてみたが改善はみられなかった。それでも、何とかふらつく足取りで職場に辿り着いたが、立位保持も困難な状態で嘔気も次第に強くなり程なく嘔吐した。その場に居合わせた会

社の同僚が、異変に気付き救急要請し、直ちに当院救急外来に搬送された。救急搬送した救急隊員によると、患者接触時に意識清明、四肢に麻痺はみられず、vital signも問題なかったが、両側瞳孔軽度散大、対光反射は両側緩慢であった。当院救急外来到着時には、意識清明、対光反射正常、瞳孔不同は認められず、その他、神経学的に特に有意な所見認められなかった。また、鼓膜所見も良好であった。直ちに、頭部CT検査を行ったが、特に有意な所見は認められなかった。検査後、電解質補液500mlを点滴し経過観察を行ったが、患者の話では嘔吐した後から徐々に改善傾向みられ点滴終了時にはふわ感などは消退したという。点滴終了後、再度、歩行検査を行ったが、ふらつきもなくtandem gaitも可能となるなど回復がみられたため帰宅させた。尚、帰り際に、本人に、定期薬の服薬量は通常通り2種類の薬を各2錠、合計4錠の服薬のみでそれ以上は服用しておらず、「希死念慮」は一切なく、また、炭酸Liは1年半前から、ラモトリギンは7年前から各々服用しているが以前に同様の経験はなかった旨などを再度確認した。

9月30日早朝、会社出勤時に、再び、同様のふらつき発作が出現し当院救急外来へ救急搬送された。救急外来では、意識清明、vital signに問題みられず、神経学的に有意な所見は認められなかった。再度、頭部CT検査を行ったが、特に有意な所見は認められなかった。その際も、同様の経過で点滴終了時にはめまい・ふらつきは徐々に消退し回復がみられた。

その後、立位時に何となく地震のようなグラグラ感を感じることが多く、また階段を下りるのが怖くなった。また、歩いていて交差点の赤信号で急に立ち止まった際などに、身体がグラッと右側へ倒れ掛かるような感覚に襲われることがしばしばあった。また、書類に目を通していている際に、時折、文章の右端まで読み終える前に途中で目が自動的に左端へ戻ってしまうため文章の内容が一向に理解出来ずに困ることがあった。12月6日、前記のような2度のふらつき発作が今後も引き続き起こることを懸念し、当科外来を受診した。

初診時所見：初診時、意識は清明。失語、失行、失認、など特に認められなかった。また、脳神経症

¹⁾ リハビリテーション天草病院・神経内科

²⁾ 順天堂大学医学部・脳神経内科

³⁾ 順天堂大学医学部・耳鼻咽喉科

図1 A. 頭部MRI (T2強調画像: 1.5 T, TR: 5000, TE: 100): 矢状断・横断面で、小脳・脳幹は特に異常信号域は認められず、顕著な萎縮などもみられなかった。
 B. 純音聴力検査: 平均聴力 (4分法) は、右耳 7.5 dB, 左耳 11.3 dB と左右耳とも特に閾値上昇みられず正常域であった。
 C. 重心動揺計検査: 外周面積・総軌跡長・Romberg 率など正常域であった。

状は特に異常所見は認められなかった。運動系では、四肢に麻痺など筋力低下は認められなかった。四肢の深部腱反射 (DTR) は正常、また、Chaddock・Babinski 反射など病的反射は認められなかった。小脳性の四肢協調運動障害や体幹失調なども認められなかった。直立検査 (Mann 検査, Romberg 検査など) は、特に異常を認めなかった。また、感覚系では、顔面・四肢・体幹に表在覚及び深部覚に異常は認められなかった。両鼓膜とも、特に異常所見は認められなかった。

眼球運動に関しては、明所／裸眼で、水平・垂直方向で麻痺による眼球運動制限は見られなかったが、正中視で左右に揺れる異常眼球運動 square wave jerks (SWJs) が認められた。また、Frenzel 眼鏡を用いた検査では、正中視で SWJs の他に、上方視以外の全ての眼位で DBN が認められた。頭位／頭位変換検査では、特に明らかな所見は認められ

なかった。尚、上記検査中に患者本人のめまいの訴えはみられなかった。

血液生化学検査 (12/6 外来受診時): 腎機能 (BUN 7, Cr 0.58), 炭酸 Li 血中濃度 0.29 mEq/L (当院有効血中濃度: 0.30~1.20 mEq/L) なども含め特に異常は認められなかった。

MRI (1.5 T) 所見 (図1 A): 小脳・脳幹含め特に有意な所見は認められなかった。

純音聴力検査 (図1 B): 平均聴力 (4分法) は、右耳 7.5 dB, 左耳 11.3 dB, と左右耳ともに閾値上昇はみられなかった。

重心動揺検査 (図1 C): 外周面積・総軌跡長・Romberg 率など正常域であった。

脳波検査: 特に棘波など異常な発作波は認められず正常な脳波 pattern であった。

ENG 所見: 明所 (図2 A), 主に正中視で SWJs (振幅 2° 周波数 3 c/s) が認められた。同様に、暗

図2 ENG 所見 (square wave jerks)

A. 明所, 主に正中視で, square wave jerks (SWJs) が認められたが, B. 暗所, 特に正中視で, SWJs が頻度は頻回, 振幅も拡大し, より顕著に認められた。

所 (図2 B), 主に正中視で振幅は増大し連続的に整った波形の SWJs (振幅 $4\sim 6^\circ$ 周波数 $3\sim 4$ c/s) が顕著に認められた。また, 暗所/垂直記録, 上方視以外全ての眼位 (特に正中視時) で DBN が著明に認められた (図3)。視標追跡 (ETT) 検査 (図4) では, 垂直記録は上向き pursuit で back-up saccade が混じる saccadic pursuit, 下向き pursuit は DBN の混入目立ち障害の有無の判定は難しいが円滑さに欠ける pursuit を認められた。一方, 水平記録では若干 saccade が混じる程度の概ね良好な smooth pursuit が認められた。視運動性眼振 (OKN) 検査 (図5) は, 水平・垂直とも OKN 緩徐相は fusion/adaptation とともに障害され, 特に右向き・上向き OKN で解発がやや不良であった。水平性視運動性後眼振 (OKAN) 検査 (図6) では, 左右 OKAN とともに誘発されたが, 数秒後から SWJs の混入が顕著に認められ OKAN の判別は非常に困難であった。但し, SWJs の合間に断続的に眼振がみられ, この眼振を OKAN と見做すと持続時間は

右 OKAN 33秒, 左 OKAN 28秒とほぼ正常域であった。二点交互視検査 (図7) では, 水平・垂直とも saccade 自体は保たれたが, 垂直記録で, 上向き saccade 後の眼位保持が障害され postsaccadic drift (又は glissade: 矢印) を認めた。また, 下向き saccade 潜時 (400 msec) は上向き saccade 潜時 (300 msec) に比べ約 100 msec の遅れが認められた。温度眼振検査 (20° 20 ml) は, 左右耳とも解発されたが, 最大緩徐相速度は右耳 $74^\circ/\text{sec}$, 左耳 $14^\circ/\text{sec}$ と左右差がみられた。また, visual suppression (VS) は, 右耳46%, 左耳50%と, 健常者例 ($66\pm 11\%$) に比べ両耳とも低下していた。

その後の経過: 12月6日当科外来初診時に, 本人に Li 中毒の可能性につき説明し, かかりつけメンタル科主治医に処方内容につき再検討を依頼した。12月中旬から, メンタル科主治医の指示で炭酸 Li 服用中止し代替薬 (アリピプラゾール) へ変更となった。翌年3月13日 ENG 再検では, DBN は右方視で若干認めるものの正面視では全く認められな

図3 ENG 所見（下眼瞼向き眼振）

暗所／垂直記録，上方視以外の全ての眼位（特に正中視）で，Li中毒の特徴的な所見の一つである下眼瞼向き眼振（DBN：*印）が著明に認められた。図は，右方視及び正中視でのDBNを示している。●印は，右方視から正中視への変換時を示す。

った（図8A）。また，垂直二点交互視検査でも，上向き saccade 後の眼位保持障害は著明に改善し postsaccadic drift (glissade) は完全に消失していた（図8B）。但し，SWJs などそれ以外の所見は前回と著変は認められなかった。尚，本人は，以前のようなグラグラ感を自覚することは殆ど無くなったと述べている。

考 察

本例は，2度に亘り突発的な眩暈・ふらつき発作に激しい嘔気・嘔吐など自律神経症状が随伴し，その後，立位時にふわふわする眩暈が常在性にみられるようになった症例である。神経学的所見としては，発作時には起立・歩行は全く不可となったが，それ以外，特に有意な所見は認められず，また，2度の発作時毎にCT検査を行ったが特に有意な所見は認められなかった。只，双極性障害のため炭酸Li，ラモトリギンを服用していた。2剤とも，容量は常用量で特に問題はなかったが，2度の発作とも服薬30分後以内にふらつき発作・激しい嘔気・嘔吐などが出現し，更に，搬送時の救急隊員の報告では患者接触時に両側瞳孔軽度散大，対光反射は両側緩

慢であった点など急性薬剤性中毒による眩暈・ふらつき発作の可能性が最も考えられた。2剤，いずれの薬剤による可能性も考えられたが，ラモトリギンは7年以上も長期間服用し今回のような発作は一度もみられず，一方，炭酸Liは1年半前と比較的最近の服用である点や下記に述べるDBNなど特有の異常眼球運動などから急性Li中毒症が考えられた。早速，炭酸Li服用中止し数カ月後のENG再検では，前述の通り，所見に改善が認められ，最終的に急性Li中毒症と診断された。

炭酸Liは，前述の通り，長年に亘り双極性障害，単極性障害などの治療薬として国内外で広く投薬され，近年，新たな向精神薬・抗痙攣剤が続々と登場する中でも“mainstay”⁵⁾と呼ばれるほど信頼度は高い。しかしながら，一方，血中有効濃度域（1.5 mEq/l以下；維持量0.3～0.8 mEq/l）⁴⁾と中毒域（1.6 mEq/l以上）¹⁴⁾の境界が近接しているためLi中毒を起こす危険性が高く，日頃から随時血中濃度を測定しながら慎重投与が必要である。Li中毒症状としては，前述の通り，小脳症状が顕著に認められるが，それ以外でも様々な症状が報告されてい

図4 ENG 所見（視標追跡検査／ETT）

- A. 垂直記録では、上向き pursuit で back-up saccade が混じる saccadic pursuit が認められた。下向き pursuit は DBN が混入するため判定は難しいが円滑さを欠く pursuit である。
- B. 水平記録では比較的円滑な smooth pursuit が認められた。

る。これらの症状は、殆どの例で Li 剤服用中止後に可逆的に回復がみられるが、時折、服用中止後も後遺症として残存する例も散見される^{5)~11)}。Li 中毒による中枢神経症状の中でも、四肢体幹失調、眼振などの小脳失調症状の報告^{6)12)~14)} が最も多く、神経放射線学的にも、MRI¹²⁾¹³⁾ や CT¹⁴⁾ から小脳萎縮（特に前葉）が指摘されている。また、神経病理学的には^{5)15)~17)}、肉眼所見では小脳前葉白質に多数の空胞化（vacuolization）による海綿状変性が認められ、組織所見では、主に Purkinje 細胞（PCs）自体の顕著な脱落及び Bergmann グリア増殖が認められる。更に、その他の所見として、PCs 周囲の Basket 細胞は温存される一方で、顆粒細胞の中等度脱落や歯状核にて神経細胞脱落、astrocyte（星細胞）増生なども認めることがある。Li 中毒で、特に選択的に PCs 変性を引き起こす機序は不明であるが、Li 濃度上昇によって神経伝達物質グルタミン酸が過度に放出され、このグルタミン酸が NMDA 受容体を介して Ca^{2+} の PCs 節前シナプス終末における細胞内流入（influx）を亢進させ¹⁸⁾、結果的に PCs 内 Ca^{2+} 上昇によって apoptosis が進み PCs 変性に陥ると推察される。

本例は2度に亘って急性 Li 中毒症状がみられたが、2度とも救急外来で Li 血中濃度の計測は未実施のため、その時点の血中濃度が中毒域に達していたかは不明である。只、9月の2度目の急性中毒後から約3カ月経過した12月の当科外来初診時の時点では、Li 血中濃度は 0.29 mEq/l と治療域下限濃度であった。しかしながら、文献的には、中毒症状を示しながら Li 血中濃度は必ずしも中毒域に達していない例はしばしば報告されている⁶⁾⁸⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁶⁾¹⁹⁾。Grignon & Bruguerolle¹⁶⁾ によると、6編の文献検索の結果、38例の Li 中毒症例中11例が治療域の 1.2 mEq/l 以下であった。また、双極性障害の治療では、Li 製剤の他に向精神薬なども併せて投与する例も多いことから、血中濃度は低値でも薬剤の相互作用によって Li の血中赤血球への取り込みが促進される可能性も示唆されている¹⁹⁾。実際、Li の生体組織への取り込み速度は臓器毎に差がみられ、肝臓、腎臓、甲状腺、骨などは速やかに吸収される一方、脳への取り込みは比較的緩徐に行われ、最終的に神経細胞内への取り込みが飽和に達するのには時間を要する。また、Li が神経細胞内へ一旦取り込まれると長い時間蓄積され、またイオンポンプによ

図5 ENG 所見（視運動性眼振検査／OKN）

A. 水平／B. 垂直とも，OKN 緩徐相は fusion/adaptation とも障害され，特に右向き OKN・上向き OKN で，各々対側に比べ解発はやや不良であった。

り神経細胞外へ排出される速度は極めて遅いことから，神経細胞内 Li 濃度は他の臓器や血中濃度に比べてはるかに高い濃度で推移する⁵⁾⁷⁾²⁰⁾²¹⁾。従って，赤血球中 Li 濃度の方が，寧ろ血中 Li 濃度よりも Li 蓄積量をより鋭敏に反映する事から，治療 monitor としては赤血球中 Li 濃度がよく推奨される⁸⁾²²⁾。

以下，本題の，本例の ENG 異常眼球運動所見に関して若干の文献的考察を述べる。

本例に特徴的な ENG 所見としては，①SWJs ②DBN ③垂直 smooth pursuit の障害 ④水平・垂直 OKN 緩徐相 fusion/adaptation 低下 ⑤OKAN は誘発されたが，SWJs 混入目立つ ⑥垂直二点交互視で saccade は保たれたが，上向き saccade 後の眼位保持の障害と下向き saccade の潜時の遅れ ⑦温度眼振検査では VS の低下，などが挙げられる。

①SWJs は，本例では明所・暗所（図2 A, B）とも顕著に認められ特徴的な所見の一つと考えられる。SWJs は，時折，大脳皮質病変でもみられるが，主に小脳性疾患（例えば Friedreich 失調症など）や進行性核上性麻痺（PSP）などで多く認め小脳機能障害の一つの特徴と考えられている⁵²⁾。病態機序は不明ながら，fixation の障害と考えられてい

る²³⁾。fixation 及び saccade の機序も未だ不明な点が多いが，Otero-Millan ら²⁴⁾によると，上丘吻側部 neuron→omnipause neuron→PPRF（premotor burst neuron）に至る抑制系回路上丘尾側部 neuron→long-lead-burst neuron（LLB）→PPRF（premotor burst neuron）に至る興奮性回路が相反的に働き，どちらかの回路が優位な際に fixation か saccade に「切り替わる」と考えられる。従って，これらの回路を統御する上丘 neuron や小脳（室頂核）が障害されると，この「切り替え」が不安定になり SWJs を含めた saccadic intrusion が生起すると考えられる。Helmchen ら²⁵⁾は，saccadic intrusion の一つ opsoclonus を認めた2症例の fMRI 解析で室頂核が深く関与していることを明らかにしたが，この事から類推すると，本例でも Li 中毒により上記神経回路を統御する室頂核に障害が生じた可能性が考えられる。

尚，本例では「書類に目を通していている際に，時折，文章の右端まで読み終える前に途中で目が自動的に左端へ戻ってしまうため文章の内容が一向に理解出来ない」という訴えがみられたが，SWJs の顕著に認められた遺伝性小脳失調症の姉妹例²⁶⁾で同様

図6 ENG 所見（視運動性後眼振検査／OKAN）

左右 OKAN とも誘発されたが、OKAN 出現と同時に SWJs の混入が顕著に認められた。只、SWJs の合間に OKAN と思われる眼振が認められ、この眼振を OKAN と見做すと、持続時間は右 OKAN 31 秒、左 OKAN 33 秒と両側ともほぼ正常域の結果であった。

の主訴がみられ興味深い。また、本症例では、階段を降りるのが苦手（実際、下り階段で転落した事もある）という訴えもみられたが、DBN 症例でよく経験される事から、あらためて詳細な問診の重要性に気付かされた。

②DBN は、Li 中毒^{7)27)~31)}の特筆すべき特徴の一つである。DBN は、その他、Arnold-Chiari 奇形、多系統萎縮症（脊髄小脳変性症）、脳血管障害、多発性硬化症、アルコール中毒、薬物（phenytoin, carbamazepine, など）など多岐に亘る疾患・中毒例で認められる³²⁾³³⁾。また、動物実験でも、Zee ら³⁴⁾³⁵⁾の片葉／傍片葉切除例の他、小節切除例³⁶⁾、吻側延髄正中切開例³⁷⁾、などで DBN が確認されている。従って、こうした臨床報告や動物実験などから、主に小脳及び小脳入出力回路の障害が DBN の責任病巣として考えられている。但し、Corbett ら³⁰⁾の 1 例は、脳幹延髄部の内側前庭核（MVN）及び舌下神経前位核（NPH）に著明な神経消失が認められた一方、その他の前庭核、外転神経核、動眼神経核、Cajal 間質核、MLF、小脳などでは有意な所見は認められなかったと報告している。以前、著者

ら³⁸⁾³⁹⁾は、サル MVN 及び NPH で微小電気刺激実験を行い MVN は水平性 velocity-storage integrator 機構、NPH は水平性 velocity-to-position integrator 機構に深く関与することを明らかにした。更に、サル NPH に muscimol（GABA-A agonist）を注入すると、一過性に水平性眼運動は障害され垂直眼運動のみ可能な状態に陥ることを確認した⁴⁰⁾。Corbett ら³⁰⁾の例では、ENG 記録などは示されていないため詳細は不明であるが、温度眼振検査では殆ど温度眼振が認められなかった旨の記述から、恐らくは、水平性眼球運動は障害され垂直性眼球運動のみ働いていたことが推測され、通常の DBN とは些か機序も異なると考えられる。DBN の病態機序は依然として不明ながら、現在、4 つの仮説が有力である。すなわち、# 1) 垂直半規管系の不均衡（前半規管系前庭眼反射路の障害）⁴¹⁾ # 2) 垂直 pursuit 系の不均衡⁴²⁾ # 3) 垂直眼運動 neural integrator の不均衡³⁴⁾⁴³⁾、# 4) 耳石器—眼反射系の障害³³⁾⁴⁴⁾⁴⁵⁾、など挙げられる。Zee⁴⁶⁾によると、いずれの要素も DBN 生成に深く関わると述べているが、本例の場合、垂直性 ETT で著明な saccadic pursuit が認められ、特

図7 ENG 所見 (二点交互視検査)

A. 水平/B. 垂直とも saccade 自体は保たれていたが, B. 垂直記録, 上向き saccade で overshoot 後に眼位保持が障害され postsaccadic drift (いわゆる glissade: 矢印) が認められた。尚, ★印は, マバタキを示し, この波形の違いから上向き時にはマバタキが相乗したものでなく overshoot であることが分かる。また, 下向き saccade 潜時 (400 msec) は, 上向き saccade 潜時 (300 msec) に比べ約 100 msec の遅れが認められた。

に#2)の垂直 pursuit の障害が, 深く関わっていると考えられる。Glasauer ら⁴⁷⁾は, DBN 症例は, 下向き pursuit gain が上向き pursuit gain に比べ有意に低下している事から下向き pursuit 障害を指摘した。更に, Marti ら⁴⁸⁾は, 片葉の vertical gaze-velocity PCs は, 元来, 下向き on 方向が90%と圧倒的に多いため (残り10%が上向き), 一旦, 片葉が障害されると下向き pursuit が著明に障害され, 結果的に上向き drift を生じ, それを補正するため下向き corrective saccade (DBN) が生じると推察した。同様に, 本例も, Li 中毒による片葉障害で, 下向き pursuit が著明に障害され DBN が生じた可能性が考えられる。

上記の通り, ③垂直性 smooth pursuit の障害が認められたが, 文献的^{49)~51)}にも pursuit の障害は Li 中毒の特徴の一つと考えられる。いずれの文献^{49)~51)}も, 双極性障害患者で Li 剤投与前・後及び Li 剤中止後で ETT 検査を行ったが, Li 剤投与前には正常の pursuit であったが, Li 剤投与中には著明な saccadic pursuit が認められ, その後 Li 剤中止後に再

び正常の pursuit に戻った例が多い (Levy ら⁵⁰⁾では 89%)。しかし, 本例の場合, 垂直性 pursuit は saccadic で障害されていたが, 水平性 pursuit は概ね正常で水平・垂直 pursuit で「乖離」がみられたが, Levy ら⁵⁰⁾は水平性 pursuit のみの検討であり, その他の論文⁴⁹⁾⁵¹⁾でも水平・垂直と明確に分けた記載はみられず, 本例のように水平・垂直で「乖離」がみられたか否かは不明である。実験的には, 片葉・傍片葉切除例³⁴⁾で smooth pursuit gain は65%程度まで減少, 更に虫部後葉 (Ⅳ~Ⅷ) 切除術も併せ施行すると gain は30~40%まで減少⁵²⁾, 更に小脳半球 VI/Ⅶ小葉切除⁵³⁾で30~40%減少することから, 片葉・傍片葉, 虫部後葉及び小脳半球 VI/Ⅶ小葉が smooth pursuit に深く関与している事はよく知られている。しかしながら, これらの部位で垂直/水平 smooth pursuit に関わる neuron の分布・性状などに関しては未だ不明である。これ迄に, 垂直 on 方向の gaze-velocity Pc の割合が, 片葉19%⁵⁴⁾, 後葉66%⁵⁵⁾と差がみられる事は僅かながら明らかにされているが, これらの Pc が機能的に均一のものか否

図8 ENG 所見（炭酸 Li 服用中止後）

A. 暗所／垂直記録で、上方視以外全ての眼位（特に正中視）で DBN（図3）が著明に認められたが、炭酸 Li 服用中止後 DBN は殆ど認められなくなった。図は、右方視及び正中視時の垂直記録であるが、右方視時に散発的に DBN（*）が数発認められる程度で、正中視では DBN は全く認められない。●印は、右方視から正中視への変換時を示す。B. 二点交互視検査（垂直）で、上向き saccade 後の眼位保持が障害され postsaccadic drift（図7 B：矢印）が認められたが、炭酸 Li 服用中止後は、眼位保持は改善し、postsaccadic drift は全く認められない。

かなどは依然不明のままで今後の検討が必要と思われる。

④水平・垂直 OKN 緩徐相の fusion/adaptation 低下が認められたが、OKN 緩徐相は、周知の通り、Cohen-Raphan model¹⁵⁶⁾ によると、二つの成分 direct pathway と indirect pathway から成り立つとされる。direct pathway は小脳片葉を中心とする smooth pursuit により、また indirect pathway は脳幹前庭核（特に MVN¹³⁸⁾³⁹⁾）中心の velocity-storage 機構により駆動すると考えられている。本例の場合、direct pathway に関しては、垂直 pursuit は saccadic で障害されていたことから、垂直 direct pathway の障害（adaptation 低下）に関しては説明し得るが、一方、水平 pursuit は若干 saccadic ながら概ね正常であった事などから、水平 direct pathway の障害については説明が難しい。

一方、indirect pathway に関しては、velocity storage の機能を直接反映する⑤OKAN（今回は水平の

み）は、前述の通り、SWJs 混入目立ち判別は難しいが OKAN らしき眼振が SWJs の合間に確認され OKAN の時定数は概ね正常域であった事から、脳幹における「速度蓄積器」機能自体は残存している可能性が考えられた。しかしながら、上記の OKN の結果からは、「速度蓄積器」の入出力路を統御している前庭小脳（特に片葉・傍片葉或いは小節）の障害、すなわち「速度蓄積機構」の障害が考えられた。

⑥垂直二点交互視で、図7 B（矢印）のように上向き saccade 後に眼位保持障害による postsaccadic drift (glissade) が著明に認められたが、炭酸 Li 服用中止後には消失（図8 B）したことから、Li 中毒による特徴の一つと考えられる。postsaccadic drift (glissade) は、周知の通り、burst neuron からの pulse 信号（眼球速度信号）と velocity-to-position integrator からの step 信号（眼球位置信号）の mismatch⁵⁷⁾ により眼位保持が困難となり元

の眼位方向へ drift する現象である。step 信号が欠如ないし微弱の場合に注視眼振を生じる。simulation model⁵⁷⁾によると、pulse gain = step gain の場合、postsaccadic drift (glissade) は生じないが、pulse gain と step gain に差があると postsaccadic drift (glissade) が生じる。pulse gain > step gain (mismatch positive) の場合は最終眼位まで減衰し、pulse gain < step gain (mismatch negative) の場合は最終眼位まで上昇がみられる⁵⁷⁾。本例では、前者 mismatch positive に相当し、上向き saccade は overshoot 後に眼位は保持出来ず減衰し postsaccadic drift (glissade) が認められる。神経生理学的には、中脳内側縦束側間質核 (riMLF) 内の burst neuron からの pulse 信号と中脳 Cajal 間質核 (INC) 内の velocity-to-position integrator からの step 信号が動眼神経核 motoneuron 内で mismatch を生じ drift が生じたと考えられる。また、下向きの注視眼振である DBN との関連性も考えられる。機序としては、サル片葉・傍片葉切除術³⁴⁾によって、postsaccadic drift (glissade) が生じることから同部位が責任病巣として考えられている。一方、下向き saccade で潜時の遅れが認められたが、サル一側小脳半球 VI/VII 小葉損傷によって、saccade や pursuit 開始の遅れ (saccade は 20~60 msec, pursuit は 50 msec 程度の遅れ) が報告されている⁵³⁾。従って、本例でも同部位 (ヒトでは上半月小葉・下半月小葉・二腹小葉などが相当) の障害が考えられた。

⑦温度眼振検査での VS の低下は、周知の通り、小脳片葉の障害³⁴⁾⁵⁸⁾によって VS 低下が認められることから、本例も同部位の障害と考えた。

以上、ENG 所見からは、主に前庭小脳 (片葉/傍片葉、虫部/室頂核、小脳半球など) 障害を示唆する所見が認められたが、その他、velocity storage integrator, velocity-to-position integrator などの機能障害も示唆され、脳幹 MVN, NPH, INC, riMLF などへの上記前庭小脳からの入出力路の障害も考えられた。Li 中毒症例の剖検報告でも、前述の通り、小脳 (特に前葉) 中心に病変が認められたが⁵⁾¹⁷⁾¹⁸⁾、その他 MVN, NPH の障害³⁰⁾も挙げられており概ね合致した結果と思われる。臨床面では、今回、神経学的所見、画像、血中濃度とも概ね正常な例でも、ENG 所見では鋭敏に様々な異常が認められた点

は、Li 治療に際して一つの視標となり得ると考えられる。また、精神疾患を有するめまい症例を診察する際には、性急に「心因性めまい」の診断を下す前に、神経耳科学的検査など精査を重ね慎重に鑑別診断していく必要があると思われた。

文 献

- 1) Geddes JR, Burgees S, Hawton K, et al.: Long-term lithium therapy for bipolar disorder: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Psychiatry* 161: 217-222, 2004
- 2) Maj M, Pirozzi R, Magliano L, et al.: Long-term outcome of lithium prophylaxis in bipolar disorder: a 5-year prospective study of 402 patients at a lithium clinic. *Am J Psychiatry* 155: 30-35, 1998
- 3) Schou M, Amdisen, Trap-Jensen J: Lithium poisoning. *Am J Psychiatry* 125: 520-527, 1968
- 4) Zall H, Therman PG, Myers JM: Lithium carbonate: a clinical study. *Am J Psychiatry* 125: 549-555, 1968
- 5) Schneider JA, Mirra SS: Neuropathologic correlates of persistent neurologic deficit in lithium intoxication. *Ann Neurol* 36: 928-931, 1994
- 6) Donaldson IM, Cunningham J: Persisting neurologic sequelae of lithium carbonate therapy. *Arch Neurol* 40: 747-751, 1983
- 7) Cohen WJ, Cohen NH: Lithium carbonate, haloperidol and irreversible brain damage. *JAMA* 230(9): 1283-1287, 1974
- 8) Nagaraja D, Taly AB, Sahu RN, et al.: Permanent neurological sequelae due to lithium toxicity. *Clin Neurol Neurosurg* 89: 31-34, 1987
- 9) von Hartitzsch B, Hoenich NA, Leigh RJ, et al.: Permanent neurological sequelae despite haemodialysis for lithium intoxication. *Br Med J* 30: 757-759, 1972
- 10) Apte SN, Langston JW: Permanent neurological deficits due to lithium toxicity. *Ann Neurol* 13: 453-455, 1983
- 11) Kessel JB, Verghese C, Simpson GM: Neurotoxicity related lithium and neuroleptic combi-

- nations? A retrospective review. *J Psychiatr Neurosci* 17: 28–30, 1992
- 12) Niethammer M, Ford B: Permanent lithium-induced cerebellar toxicity: Three cases and review of literature. *Mov Disord* 22: 570–573, 2007
 - 13) Rossi FH, Rossi EM, Hoffmann M, et al.: Permanent cerebellar degeneration after acute hyperthermia with non-toxic lithium levels: a case report and review of literature. *Cerebellum* 16: 973–978, 2017
 - 14) Tesio L, Porta GL, Messa E: Cerebellar syndrome in lithium poisoning: a case of partial recovery [Letters]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 50: 235, 1987
 - 15) Naramoto A, Koizumi N, Itoh N, et al.: An autopsy case of cerebellar degeneration following lithium intoxication with neuroleptic malignant syndrome. *Acta Pathol Jpn* 43: 55–58, 1993
 - 16) Grignon S, Bruguerolle B: Cerebellar lithium toxicity: a review of recent literature and tentative pathophysiology. *Therapie* 51: 101–106, 1996
 - 17) Mangano WE, Montine TJ, Hulette CM: Pathologic assessment of cerebellar atrophy following acute lithium intoxication. *Clin Neuropathol* 16: 30–33, 1997
 - 18) Dixon JF, Los GV, Hokin LE: Lithium stimulates glutamate “release” and inositol 1, 4, 5- triphosphate accumulation via activation of the N- methyl- D- aspartate receptor in monkey and mouse cerebral cortex slices. *Proc Natl Acad Sci* 91: 8358–8362, 1994
 - 19) Emilien G, Maloteaux JM: Lithium neurotoxicity at low therapeutic doses hypotheses for causes and mechanism of action following a retrospective analysis of published case reports. *Acta Neurol Belg* 96: 281–293, 1996
 - 20) Giacobini E: The effect of lithium on the nerve cell. *Acta Psychiatr Scand* 207 (Suppl 45): 85–91, 1969
 - 21) Sellers J, Tyrer P, Whiteley A, et al.: Neurotoxic effects of lithium with delayed rise in serum lithium levels. *Br J Psychiatry* 140: 623–625, 1982
 - 22) Simard M, Gumbiner B, Lee A, et al.: Lithium carbonate intoxication. A case report and review of the literature. *Arch Intern Med* 149: 36–46, 1989
 - 23) Leigh RJ, Zee DS: Square-wave jerks. In *The Neurology of Eye Movements* (5th ed), pp 717–718, Oxford University Press, New York, 2015
 - 24) Otero-Millan J, Macknik SL, Serra A, et al.: Triggering mechanisms in microsaccade and saccade generation: a novel proposal. *Ann NY Acad Sci* 1233: 107–116, 2011
 - 25) Helmchen C, Rambold H, Erdmann C, et al.: The role of the fastigial nucleus in saccadic eye oscillations. *Ann NY Acad Sci* 1004: 229–240, 2003
 - 26) Rosini F, Federighi P, Pretelegiani E, et al.: Ocular- motor profile and effects of memantine in a familial form of adult cerebellar ataxia with slow saccades and square wave saccadic intrusions. *PLoS ONE* 8: e 69522, 2013
 - 27) Coppeto JR, Monteiro MLR, Lessell S, et al.: Downbeat nystagmus. Long- term therapy with moderate- dose lithium carbonate. *Arch Neurol* 40: 754–755, 1983
 - 28) Garcia F, Koch J, Aziz N: Downbeat nystagmus as a side effect of lithium carbonate: Case report. *J Clin Psychiatry* 46: 292–293, 1985
 - 29) Williams DP, Troost BT, Rogers J: Lithium- induced downbeat nystagmus. *Arch Neurol* 45: 1022–1023, 1988
 - 30) Corbett JJ, Jacobson DM, Thompson HS, et al.: Downbeating nystagmus and other ocular motor defects caused by lithium toxicity. *Neurology* 39: 481–487, 1989
 - 31) Halmagyi GM, Lessell I, Curthoys IS, et al.: Lithium- induced downbeat nystagmus. *Am J Ophthalmol* 107: 664–670, 1989
 - 32) Yee RD: Downbeat nystagmus: characteristics and localization of lesions. *Trans Am Ophthalmol*

- mol Soc 87: 984–1032, 1989
- 33) Halmagyi GM, Rudge F, Gresty MA, et al.: Downbeating nystagmus. A review of 62 cases. Arch Neurol 40: 777–784, 1983
- 34) Zee DS, Yamazaki A, Butler PH, et al.: Effects of ablation of flocculus and paraflocculus on eye movements in primate. J Neurophysiol 46: 878–899, 1981
- 35) Takemori S, Suzuki M: Cerebellar contribution to oculomotor function. Otorhinolaryngology 39: 209–217, 1977
- 36) Fernández C, Alzate R, Lindsay JR: Experimental observations on postural nystagmus: II Lesions of the nodulus. Ann Otol Rhinol Laryngol 69: 94–114, 1960
- 37) deJong JMBV, Cohen B, Matsuo V, et al.: Mid-sagittal pontomedullary brain stem section: effects on ocular adduction and nystagmus. Exp Neurol 68: 420–442, 1980
- 38) Yokota J, Reisine H, Cohen B: Nystagmus induced by electrical stimulation of the vestibular and prepositus nuclei in the monkey: evidence for site of induction of velocity storage: Exp Brain Res 92: 123–138, 1992
- 39) Yokota J, Reisine H, Cohen B: Stimulation and single unit studies of velocity storage in the vestibular and prepositus hypoglossi nuclei of the monkey. Ann NY Acad Sci 656: 966–968, 1992
- 40) Yokota J, Reisine H, Cohen B: Velocity storage and effects of injection of GABAergic substances in the prepositus hypoglossi nuclei. In eds Fuchs AF, Brandt T, Büttner U, Zee DS. Contemporary ocular motor and vestibular research: A tribute to DA Robinson International Meeting Eibsee, pp 453–461, G.T. Verlag, Stuttgart, 1993
- 41) Baloh RW, Spooner JW: Downbeat nystagmus: A type of central vestibular nystagmus. Neurology 31: 304–310, 1981
- 42) Zee DS, Friendlich AR, Robinson DA: The mechanism of downbeat nystagmus. Arch Neurol 30: 227–237, 1974
- 43) Zee DS, Leigh RJ, Mathieu-Millaire F: Cerebellar control of ocular gaze stability. Ann Neurol 7: 37–40, 1980
- 44) Chambers BR, Ell JJ, Gresty MA: Case of downbeat nystagmus influenced by otolith stimulation. Ann Neurol 13: 204–207, 1983
- 45) Gresty M, Barratt H, Rudge P, et al.: Analysis of downbeat nystagmus. Otolithic vs semicircular canal influences. Arch Neurol 43: 52–55, 1986
- 46) Zee DS: Ocular motor control: the cerebellum. In eds Lessell S, van Dalen JTW. Neuro-Ophthalmology Vol. 2, pp 136–147, Excerpta Medica, Amsterdam, 1982
- 47) Glasauer S, Hoshi M, Büttner U: Smooth pursuit in patients with downbeat nystagmus. Ann NY Acad Sci 1039: 532–535, 2005
- 48) Marti S, Straumann D, Büttner U, et al.: A model-based theory on the origin of downbeat nystagmus. Exp Brain Res 188: 613–631, 2008
- 49) Iacono WG, Pelequin LJ, Lumry AE, et al.: Eye tracking in patients with unipolar and bipolar affective disorders in remission. J Abnorm Psychol 91: 35–44, 1982
- 50) Levy DL, Dorus E, Shaughnessy R, et al.: Pharmacologic evidence for specificity of pursuit dysfunction to schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 42: 335–341, 1985
- 51) Holzman PS, O'Brian CO, Waternaux C: Effects of lithium treatment on eye movements. Biol Psychiatry 29: 1001–1015, 1991
- 52) Keller EL: Cerebellar involvement in smooth pursuit eye movement generation: flocculus and vermis. In eds Kennard C, Clifford Rose F. Physiological aspects of clinical neuroophthalmology. pp 341–355, Chapman and Hall, London, 1988
- 53) Ohki M, Kitazawa H, Hiramatsu T, et al.: Role of primate cerebellar hemisphere in voluntary eye movement control revealed by lesion effects. J Neurophysiol 101: 934–947, 2009

- 54) Fukushima K, Fukushima J, Kaneko CRS, et al.: Vertical Purkinje cells of the monkey flocculus lobe: simple- spike activity during pursuit and passive whole body rotation. J Neurophysiol 82: 787-803, 1999
 - 55) Shinmei Y, Yamanobe T, Fukushima J, et al.: Purkinje cells of the cerebellar dorsal vermis: simple- spike activity during pursuit and passive whole body rotation. J Neurophysiol 87: 1836-1849, 2002
 - 56) Cohen B, Matsuo V, Raphan T: Quantitative analysis of the velocity characteristics of optokinetic nystagmus and optokinetic after nystagmus. J Physiol 270: 321-344, 1977
 - 57) Optican LM, Robinson DA: Cerebellar- dependent adaptive control of primate saccadic system. J Neurophysiol 44: 1058-1076, 1980
 - 58) Takemori S, Cohen B: Loss of visual suppression of vestibular nystagmus after flocculus lesions. Brain Res 72: 213-224, 1974
- 利益相反に該当する事項はない。
-
- 別刷請求先：横田淳一