小脳，脳幹，第8神経障害と視運動性眼振†

佐藤 悠*，川崎 匡**
水越鉄理**，加藤 功***

1. はじめに

小脳障害が，視運動性眼振 (optokinetic nystagmus, 以下 OKN と略) に与える影響は，動物によって異なることが知られている。小脳切除により，OKN の緩徐相速度は，サル²⁴⁾²⁹⁾では減少するが，ネコ²⁰⁾とウサギ⁹⁾では減少しない。この違いは，中心窩のある動物とない動物とで小脳機能が異なるために生じるのであらうと考えられている³⁰⁾。しかし最近，ネコの小脳を切除すると，OKN の緩徐相速度は，低速度刺激では正常反応だが，高速度刺激において減少することが報告されている¹⁶⁾。人間においては，小脳障害を有する患者において，高速度刺激時の OKN の緩徐相速度の異常を調べた報告はない。今回我々は，小脳，脳幹，第8神経腫瘍の患者において，OKN の緩徐相速度と smooth pursuit eye movement の異常を調べ，小脳の OKN 解発における役割について考察した。

2. 方法

検査対象は新潟大学脳神経外科に入院した患者15名を対象とした。全例，手術またはコンピュータトモグラフィによって障害部位が確認されており，その内訳は表1に示した。正常の OKN と smooth pursuit eye movement のコントロールとしては，30才から48才の正常被験者14名を対象とし，正常範囲を決定した。OKN と smooth pursuit eye movement の検査法は，Mizukoshi et al¹⁸⁾，の方法にしたがった。1) OKN 検査，OKN 解発の刺激としては，Jung 型の視運動性眼振解発装置を使用し，角加速度 $1.2^\circ/\text{sec}^2$ で100秒間，光線スリットを回転した。OKN のパラメーターとしては， $20^\circ/\text{sec}$ ， $40^\circ/\text{sec}$ ， $60^\circ/\text{sec}$ ， $80^\circ/\text{sec}$ ， $100^\circ/\text{sec}$ ， $120^\circ/\text{sec}$ の刺激速度における，OKN の緩徐相速度を採用した。2) smooth pursuit eye movement の検査，被験者の眼前1mにて0.3Hzで振子運動する視標を，被験者に固視させた。しかし2名の glioma 患者は，全身状態が悪

く，ベッドに寝たまま検査したために，被験者の眼前，約1mにて検査者の指尖を振子運動し，これを被験者に追跡させた。

水平眼球運動は electronystagmography (ENG と略) に記録した。原波形，微分波形の時定数は，それぞれ，3秒，0.03秒とした。2例の glioma 患者と，3例の小脳橋角部腫瘍患者においては，片眼の外転神経麻痺が認められたので，健眼の眼球運動を記録した。

低速度刺激における OKN の緩徐相速度は，刺激速度に等しいと仮定し， $20^\circ/\text{sec}$ 以下の刺激速度における OKN の緩徐相速度から眼球速度を校正した¹⁶⁾²³⁾²⁵⁾。しかし2例の glioma 患者においては，OKN の緩徐相がほぼ0mm(図2C)であったので，これら2例の患者においては，OKN の緩徐相速度は $0^\circ/\text{sec}$ とした。

3. 結果

1) 小脳障害

2例の患者において，腫瘍 (hemangioblastoma) が小脳内に限局していることが確認された(表1)。臨床症状としては，adiadochokinesis, finger-nose test の異常 ataxic gait などの小脳症状が認められたが脳神経症状は認められなかった。この2例においては，障害側へ向う OKN 緩徐相速度(図1A, ○, ●印)は，健側へ向う緩徐相速度(図1B, ○, ●印)に比して著しく減少していた。この事実は，我々の前の報告²²⁾と一致する。さらに，小脳障害側へ向う OKN 緩徐相速度は， $20^\circ/\text{sec}$ ， $40^\circ/\text{sec}$ の低速度刺激において，ほぼ正常範囲にあったが， $60^\circ/\text{sec}$ 以上の高速度刺激においては，正常範囲以下に減少していた(図1A, ○, ●, 印)。

小脳腫瘍患者の OKN の例として，図2B 左に ENG

表1 臨床診断

障害部位	診 断	例数
小 脳	hemangioblastoma	2
小脳・脳幹	posterior fossa meningioma	1
	tentorial meningioma	1
脳 幹	glioma	2
第8神経	acoustic neurinoma	8
小脳橋角部	trigeminal neurinoma	1

†Optokinetic nystagmus in the cerebellar, the brainstem and the VIIIth nerve tumors.

Yu Sato, Tadashi Kawasaki*, Kanemasa Mizukoshi** and Isao kato***

*富山医科薬科大学生理学教室

**富山医科薬科大学耳鼻咽喉科学教室

***山形大学耳鼻咽喉科学教室

図1 刺激速度と OKN 緩徐相速度 (A, C, Eは障害側へB, D, Fは健側へ向う緩徐相速度を示す) との関係。A, B: 小脳に局限した hemangioblastoma の2例を○, ●印で, posterior fossa meningioma 例を□印で, tentorial meningioma 例を■印で示す。C, D: 内耳道孔に局限した acoustic neurinoma 例を○印で, 第5, 8神経症状を示した acoustic neurinoma 例を●印で示す。E, F: 第5, 7, 8神経症状を示した小脳橋角部腫瘍の4例を○, ●, △, ▲印で, これよりも多い脳神経症状を示した3例を□, ■, ×印で示す。hatched area は正常範囲 (平均値の2σ) を示す。

図2 正常例 (A), 小脳に局限した hemangioblastoma 例 (B), 脳幹 glioma 例 (C), 内耳道孔に局限した acoustic neurinoma 例 (D) における OKN (左) と smooth pursuit eye movement (右) の electronystagmogram. 上段は原波形, 下段は微分波形を示す。

記録を示した。正常例の OKN のコントロール (図 2A 左) と比して、小脳腫瘍患者の OKN (図 2B 左) の緩徐相速度は、低速度刺激では、ほぼ正常反応を示すが、高速度刺激では、著しく減少することがわかる。smooth pursuit eye movement は障害側へ示標を追跡するときには障害されて、そのかわりに saccadic eye movement が生じ、健側へ示標を追跡するときには、ほぼ正常反応であった。(図 2B 右)。

2) 小脳・脳幹障害

2 例の患者において、小脳および脳幹に腫瘍の存在が認められた (表 1)。

posterior fossa meningioma と診断された 1 例においては (表 1), 腫瘍は小脳と小脳橋角部に認められ、臨床症状としては、小脳症状の他に、第 8 神経障害 (聴覚, 前庭機能障害) が認められた。この患者の OKN 緩徐相速度は、 $20^{\circ}/\text{sec}$ の刺激速度では、正常範囲であったが、 $40^{\circ}/\text{sec}$ 以上の刺激速度では、著明な減少が認められた (図 1A, □印)。

tentorial meningioma と診断された 1 例においては (表 1), 腫瘍は小脳, 橋, 延髄に認められ、臨床症状としては、小脳症状の他に、顔面神経麻痺, 顔面知覚低下, 聴覚障害, 舌の偏位, 嚥下障害が認められた。この

患者においては、障害側へ向う OKN 緩徐相速度は、ほぼ $0^{\circ}/\text{sec}$ であった (図 1A, ■印)。

3) 脳幹障害

2 例の患者において、脳幹の glioma と診断された。glioma は手術で摘出することができない悪性腫瘍なので、腫瘍の広がり、コンピュータートモグラフィーによって確認された。この 2 例の患者においては、OKN の解発はほとんど認められなかった (図 2C 左)。

smooth pursuit eye movement は消失しており、saccadic eye movement によってのみ振り運動する視標を追うことができた (図 2C 右)。

4) 第 8 神経, 小脳橋角部腫瘍

9 例の患者において、第 8 神経, 小脳橋角部に腫瘍が認められた (表 1)。

このうち、1 例の患者において、腫瘍は内耳道孔に局限していることが手術によって確認された。臨床症状としては、第 8 神経障害 (聴覚, 前庭機能障害) が認められ、他の脳神経症状は認められなかった。この患者の OKN の緩徐相速度は、 $80^{\circ}/\text{sec}$ 以上の刺激速度において正常範囲以下に減少していた (図 1C, D, ○印, 図 2D 左)。Optokinetic after nystagmus は認められなかった。smooth pursuit eye movement には異常は認められなかった (図 2D 右)。

1 例の患者において、腫瘍は第 8 神経從小脳橋角部へ進展していることが確認された。臨床症状として、第 8 神経障害 (聴覚, 前庭機能障害) と第 5 神経障害 (顔面の知覚低下) が認められた。この患者においては、小脳腫瘍の患者と同じように、障害側へ向う OKN 緩徐相速度は $40^{\circ}/\text{sec}$ 以下の低速度刺激ではほぼ正常反応を示し、 $60^{\circ}/\text{sec}$ 以上の高速度刺激において著明な減少が認められた (図 1C, ●印)。

7 例の患者において、腫瘍は小脳橋角部に存在し、3 つ以上の脳神経症状が認められた。このうち、小脳症状と、第 5 (顔面知覚低下), 第 7 (顔面筋麻痺), 第 8 (聴覚, 前庭機能障害) 神経症状が認められた 4 例 (図 1E, ○, ●, △, ▲印) における OKN 緩徐相速度の減少に比して、これよりも多い脳神経症状が認められた 3 例 (図 1E, □, ■, ×印) の方が、より低速度刺激で緩徐相速度が減少していることが認められた。また、Baloh et al²⁾ の報告と同様に、障害側へ向う OKN 緩徐相速度 (図 1E) は、健側へ向うもの (図 1F) と比して障害が著しいことが認められた。

4. 考 察

1) 小脳の OKN における役割

OKN の解発に関与する神経機構については、まだよく解明されていない。しかし、視索核¹⁰⁾¹¹⁾¹³⁾, 前庭神経核^{4)15)16)19)21)26)~28)}, 前位核²⁵⁾などの脳幹のいくつかの核

図3 OKN 緩徐相を解発する神経機構のシェーマ。人間においては、OKN 緩徐相は、中心窩による smooth pursuit system と、網膜全体による pure optokinetic system の2つの system によって解発される。小脳は、このうち smooth pursuit system を介して、OKN 緩徐相の解発に関与している。

が OKN に関係した視覚情報を眼球の運動核へ中継する候補としてあげられている。

本研究において、脳幹 glioma の患者で、OKN の解発が、ほとんど認められなかった (図 2C 左)。この事実は、OKN 解発に関係した神経回路が、脳幹内に存在し、glioma の浸潤によって破壊されたことを示唆する。一方、小脳腫瘍例においては、OKN 緩徐相速度は、 $40^{\circ}/\text{sec}$ 以下の刺激速度では、ほぼ正常範囲内にあり、 $60^{\circ}/\text{sec}$ 以上の高速度刺激で著明に減少した (図 A1, ○, ●印, 図 2B 左)。この事実は、小脳は、低速度刺激時における OKN の解発には必要でなく、高速度刺激時における OKN 解発に必要であることを示唆する。つまり、低速度刺激時では、脳幹内の神経回路だけで、OKN の解発をすることができ、小脳は高速度刺激時において、OKN 解発を助けているものと思われる。小脳を切除されたネコ¹⁶⁾とサル²⁴⁾において、高速度刺激時の OKN 緩徐相速度の減少が報告されており、また橋被蓋網様体核¹⁹⁾と中脳網様体¹⁷⁾の破壊により、OKN はほぼ消失することが報告されている。これらの報告は、我々の見解を支持するものである。

小脳・脳幹障害、小脳橋角部障害の患者における OKN の障害パターンは、小脳腫瘍患者と脳幹 glioma 患者で認められた OKN の障害パターンの中間のパターンをとることが認められた。そして小脳症状を主とする患者では、小脳腫瘍患者と同じように、OKN 緩徐相速度は、低速度刺激時においては、ほぼ正常範囲内にあり、高速度刺激時において著明に減少することが認められた。一方、脳神経症状を主とする患者では、OKN より低速度刺激において、OKN 緩徐相速度が減少する傾向にあっ

た。このように、OKN の障害パターンは、障害部位が小脳を主とするのか、それとも脳幹を主とするのかによって異なっていた。

2) 前庭神経の OKN における役割

末梢前庭器を破壊されたサル⁸⁾²⁴⁾と、前庭機能障害を有する人間¹¹⁾において、OKN 緩徐相速度は減少することが報告されている。さらに、末梢前庭器を破壊されたウサギでは OKN はほぼ消失することが報告されている¹²⁾。本研究においても、1 例の第 8 神経障害患者において、OKN 緩徐相速度は $80^{\circ}/\text{sec}$ 以上の刺激速度において減少することが認められた。なぜ末梢前庭器、または前庭神経が障害されると、OKN 緩徐相速度が減少するのか、まだよく解明されていない。Zee et al¹³⁾ は、前庭系と視運動系は、多くの神経回路を共有しており、前庭神経核が、両方の入力のみキサーとなっている。そして、末梢前庭器の障害は、みキサーの障害をひきおこし、その結果、OKN の障害をひきおこすのではないかと考察している。事実、前庭神経核ニューロンは、前庭系と視運動系の両方の刺激に応じることが、動物実験で知られている^{4)26)~28)}。前庭系と視運動系の神経回路の相互作用がどうであれ、内耳道孔に限局した聴神経腫瘍患者において、OKN 緩徐相速度が減少するという事実は、聴神経腫瘍の早期発見のための臨床的意義があるものと思われる。

3) pure optokinetic system と smooth pursuit system

人間は、中心窩がよく発達しており、視運動刺激を追跡する場合、網膜全体による pure optokinetic system と中心窩による smooth pursuit system の両方の system

によって追跡することができる。つまり、OKN の緩徐相は pure optokinetic system と smooth pursuit system の両 system の作用の産物であると考えられる。OKN の障害に関する動物実験結果の違いは、この考え方でうまく説明することができる。

サルや人間では、末梢前庭器、前庭神経障害により、pure optokinetic system が障害される。しかし、smooth pursuit system の障害がないために OKN の緩徐相は、少しの減少にとどまるものと思われる。一方、ウサギでは、smooth pursuit system がもともと存在しないから、末梢前庭器破壊による pure optokinetic system の障害は、OKN の消失をひきおこすものと思われる。

我々の、脳幹 glioma の患者では、pure optokinetic system と、smooth pursuit system の両方が障害されたために、OKN は消失したものと考えられる。

ウサギの小脳を切除しても、OKN 緩徐相速度には変化が生じないことが報告されている⁹⁾。この事実は、小脳は pure optokinetic system と関係がないことを示唆する。サルの小脳を切除すると OKN 緩徐相速度は減少することが報告されている²⁴⁾²⁹⁾。本研究においても、小脳腫瘍患者における OKN 緩徐相速度は、高速度刺激において減少することが認められた。サルと人間においては、小脳障害により、smooth pursuit system が障害され、pure optokinetic system のみで OKN 刺激を追跡するために、高速度刺激において、OKN 緩徐相速度が減少するものと考えられる (図 3)。

謝 辞

本研究に対し、便宜を与えて下さった、新潟大学医学部耳鼻咽喉科猪初男教授 (現新潟大学長)、ならびに新潟大学脳研究所脳神経外科早野信也講師 (現水戸済生会病院) に深く感謝いたします。

参 考 文 献

- 1) Baloh, R.W., Honrubia, V. and Sills, A.: Eye-tracking and optokinetic nystagmus. Results of quantitative testing in patients with well-defined nervous system lesions. *Ann. Otol. (St. Louis)*, 86: 108-114, 1977.
- 2) Baloh, R.W., Konrad, H.R., Dirks, D. and Honrubia, V.: Cerebellar-pontine angle tumors. *Arch. Neurol. (Chic.)*, 33: 507-512, 1976.
- 3) Benitez, J.T.: Eye-tracking and optokinetic test: Diagnostic significans in peripheral and central vestibular disorders. *Laryngoscope*, 80: 834-848, 1970.
- 4) Buetner, U.W. and Büttner, U.: Vestibular nuclei activity in the alert monkey during sup-

pression of vestibular and optokinetic nystagmus, *Exp. Brain Res.*, 37: 581-593, 1979.

- 5) Coats, A.C.: Central and peripheral optokinetic asymmetry. *Ann. Otol. (St. Louis)*, 77: 938-948, 1968.
- 6) Coats, A.C.: Central electronystagmographic abnormalities. *Arch. Otolaryng. (Chic.)*, 92: 43-53, 1970.
- 7) Cogan, D.G. and Loeb, D.R.: Optokinetic response and intracranial lesions, *Arch. Neurol. Psychiat. (Chit.)*, 61: 183-187, 1949.
- 8) Cohen, B., Uemura, T. and Takemori, S.: Effects of labyrinthectomy on optokinetic nystagmus (OKN) and optokinetic after-nystagmus (OKAN). *Equil. Res.*, 3: 80-93, 1973.
- 9) Collewyn, H.: Dysmetria of fast phase of optokinetic nystagmus in cerebellectomized rabbits. *Exp. Neurol.*, 28: 144-154, 1970.
- 10) Collewyn, H.: Oculomotor areas in the rabbit's midbrain and pretectum. *J. Neurobiol.*, 6: 3-22, 1975.
- 11) Collewyn, H.: Direction-selective units in the rabbit's nucleus of the optic tract. *Brain Res.*, 100: 489-508, 1975.
- 12) Collewyn, H.: Impairment of optokinetic (after) nystagmus by labyrinthectomy in the rabbits. *Exp. Neurol.*, 52: 146-156, 1976.
- 13) Hoffman, K.P. and Schoppmann, A.: Retinal input to direction selective cells in the nucleus tractus opticus of the cat. *Brain Res.*, 99: 359-366, 1975.
- 14) Honrubia, V., Downey, W. L., Mitchell, D.P. and Ward P.H.: Experimental studies on optokinetic nystagmus. II. Normal Humans. *Acta Oto-laryng. (Stockh.)*, 65: 441-448, 1968.
- 15) Keller, E.L. and Precht, W.: Persistence of visual response in vestibular neurons in cerebellectomized cat. *Exp. Brain Res.*, 32: 591-594, 1978.
- 16) Keller, E.L. and Precht, W.: Visual-vestibular responses in vestibular nuclear neurons in the intact and cerebellectomized, alert cat. *Neuroscience*, 4: 1599-1613, 1979.
- 17) Komatsuzaki, A., Alpert, J., Harris, H.E. and Cohen, B.: Effects of mesencephalic reticular formation lesions on optokinetic nystagmus. *Exp. Neurol.*, 34: 522-534, 1972.

- 18) Mizukoshi, K., Nagaba, M., Ohno, Y., Ishikawa, K., Aoyagi, M., Watanabe, Y., Kato, I and Ino, H. : Neurotological studies upon intoxication by organic mercury compounds. *ORL*, 37 : 74-87, 1975.
- 19) Precht, w. and Strata, P. : On the pathway mediating optokinetic responses in vestibular nuclear neurons. *Neuroscience*, 57 : 77-787, 1980.
- 20) Robinson, D. A. : The effect of cerebellectomy on the cat's vestibulo-ocular integrator. *Brain Res.*, 71 : 195-207, 1974.
- 21) Robinson, D. A. : Linear addition of optokinetic and vestibular signals in the vestibular nucleus. *Exp. Brain Res.*, 30 : 447-450, 1977.
- 22) Sato, Y., Kato I., Kawasaki, T., Mizukoshi, K. and Hayano, N. : Failure of fixation suppression of caloric nystagmus and ocular motor abnormalities. *Arch. Neurol. (Chic.)*, 37 : 35-38, 1980.
- 23) Takemori, S. and Cohen, B. : Visual suppression of vestibular nystagmus in rhesus monkeys. *Brain Res.*, 72 : 203-212, 1974.
- 24) Takemori, S. and Gohen, B. : Loss of visual suppression of vestibular nystagmus after flocculus lesins. *Brain Res.*, 72 : 213-224, 1974.
- 25) Uemura, T. and Cohen, B. : Effects of vestibular nuclei lesions on vestibulo-ocular reflexes and posture in monkeys. *Acta Otolaryng. (Stockh.)*, Suppl. 315 : 1-71, 1973.
- 26) Waespe, W. and Henn, V. : Neuronal activity in the vestibular nuclei of the alert monkey during vestibular and optokinetic stimulation. *Exp. Brain Res.*, 27 : 525-538, 1977.
- 27) Waespe, W. and Henn, V. : Vestibular nuclei activity during optokinetic after-nystagmus (OK AN) in the alert monkey : *Exp. Brain Res.*, 30 : 323-330, 1977.
- 28) Waespe, W. and Henn, V. : The velocity response of vestibular nucleus neurons during vestibular, visual, and combined angular acceleration. *Exp. Brain Res.*, 37 : 337-347, 1979.
- 29) Westheimer, G. and Blair, S.M. : Functional organization of primate oculomotor system revealed by cerebellectomy. *Exp. Brain Res.*, 21 : 463-472, 1974.
- 30) Zee, D.S., Yee, R.D., Cogan, D.G., Robinson, D. A. and Engel, W.K. : Ocular motor abnormalities in hereditary cerebellar ataxia. *Brain*, 99 : 207-234, 1976.
- 31) Zee, D.S., Yee, R.D. and Robinson, D. A. : Optokinetic responses in labyrinthine-defective human beings. *Brain Res.*, 113 : 423-428, 1976.

Abstract

Optokinetic nystagmus (OKN) and smooth pursuit eye movement were studied in fifteen patients with a brain tumor.

In the patients with a cerebellar tumor, OKN was normal at lower stimulus velocities and substantially diminished at higher stimulus velocities, while in the patients with a brainstem tumor, it was almost completely abolished at all the stimulus velocities. In these patients, saccadic eye movement occurred instead of smooth pursuit eye movement during the eye tracking test.

In one patient with a VIIIth nerve tumor localized within the porus acusticus internus, OKN was diminished at higher stimulus velocities and smooth pursuit eye movement was normal.

It was concluded that a neuronal circuit in the brainstem was responsible for eliciting OKN at lower stimulus velocities, that the cerebellum provided a neuronal circuit for eliciting OKN at higher stimulus velocities and that peripheral vestibular nerve inputs produced OKN of human beings.