閉眼下でみられた振子様眼球運動†

—— 脊髄小脳変性症と Thyrotropine Releasing Hormone の影響 ——

大 上 研 二・関 谷 透・下 郡 博 明

はじめに

振子様眼振は先天性眼振のことが多いとされる¹⁾。しかし1974年 Aschoff ら²⁾により後天性振子様眼振 (Acquired pendular nystagmus, 以下 APN と略) として多発性硬化症の患者の約4%にみられると報告したのをはじめ、国内外での報告が散見されるが、比較的めずらしいものとされている。そして APN の発現機構、責任病巣については種々考察されているが明確な結論には至っていない³⁾。又その名称、分類上の混乱もあり、報告者により APN、または後天性振子様眼球運動 (Acquired pendular oscillations, 以下 APO と略) などと呼ばれているのが現状であろう。

又、最近脊髄小脳変性症の治療薬として Thyrotropine Releasing Hormone (以下 TRH と略) が注目されている⁴⁾が、TRH の投与による振子様眼球運動の変化を経時的に ENG に記録した報告はない。

今回我々は、閉眼時に後天性振子様眼球運動を呈した脊髄小脳変性症 (Spinocerebellar degeneration, 以下 SCD と略) の1例を経験したので、その眼球運動と TRH 投与による変化を検討し、後天性振子様眼球運動の発現機構と TRH の作用について若干の考察を加えて報告する。

症例及び検査成績

症例; 48才, 男性, 大工

主訴; 左上肢の運動障害と歩行障害

現病歴; 昭和60年頃より左上肢の動きが不自由になり、ついで歩行が不安定となってきた。徐々に症状は増悪し昭和61年には構音障害と書字障害が出現した。

昭和63年はじめより著名な動揺のため独立歩行が困難となり、さらに起立不能となったため、昭和63年3月11日本院神経内科入院となった。

難聴、耳鳴、頭痛などは自覚しなかった。

家族歴; 神経、筋疾患などは認めず。

既往歴; 昭和59年、頭部外傷 (工作中、材木が頭に落下。意識障害なく、神経学的症候はなかった。荒木分類 I 型。)

現症; 意識清明、全身状態良好。

発音不明瞭 (slurred speech)。起立検査 (Romberg 検査, Mann 検査) は接足起立時、開眼で動揺著明で起立継続不可能。開脚では動揺著明であるが起立可能で閉眼による影響は少ない。

歩行は wide-based にても不可能。

表在知覚、深部知覚ともに正常で筋力、筋トーンス正常。

下肢深部反射は亢進していたが、病的反射はなかった。

四肢運動失調を認め (dysdiadochokinesis) Nose-Finger-Nose test にて Dysmetria を認めた。

直腸、膀胱障害はなかった。

軀幹、軟口蓋、その他の部位に律動的ミオクローヌスは認めなかった。

一般検査所見; 末梢血、血液生化学、血清電解質、脳脊髄液、免疫グロブリンなどの検査成績は正常範囲内であった。

神経学的診断; 脊髄小脳変性症 (OPCA type)

神経耳科学的検査所見 (図1);

書字検査 (福田氏法, SDT) にて乱れ, tremor を認めた。

閉眼時、遮眼時に水平性の振子様眼球運動を認めた。水平性振子様眼球運動は周波数は 6 Hz、振幅は約 4° であった。間歇期を持たない持続性の眼球運動であったが、左右方向への眼球の偏位は大きく不規則に変化した (図2)。眼球運動は明所閉眼下に抑制され、閉眼することにより再び出現した (図3, 上)。ENG の紙送り速度を 7 mm/sec にして引き延ばすことによって (図3, 下)、本眼球運動が左右方向へ急速相、緩徐相を持たない振子様の眼球運動であることがわかった。

指標追跡運動検査 (ETT) にて saccadic pursuit を認め、視運動眼振検査 (OKP) にて眼振の解発抑制を認

†Acquired Pendular Oscillations—Spinocerebellar Degeneration and Thyrotropine Releasing Hormone—
Kenji Okami, Toru Sekitani and Hiroaki Shimogori
山口大学医学部耳鼻咽喉科学教室

図1 神経耳科学的所見（昭和63年3月18日）

閉眼時、遮眼時に振子様眼球運動を認めた。

その他、頭位眼振検査、頭位変換眼振検査にて方向交代性上行性眼振を認めた。

図2 本症例の閉眼時に認められた後天性振子様眼球運動（Acquired Pendular Oscillations）の ENG 所見
眼球運動は持続性で周波数は 6 Hz, 振幅は約 4°であった。

図3 Acquired Pendular Oscillations (APO) の開眼による変化

上図 Acquired Pendular Oscillations (APO) は開眼によって抑制され、閉眼によって再び出現した。

下図 APO を紙送り速度 7 mm/sec に引き伸ばしたものを示す。

め、いわゆる“櫛の歯状”⁷⁵⁾を呈したが、錯倒型 OKP は呈さなかった(図4)。

カロリック検査にて CP は認めなかったが、visual suppression は両側ともに減少または消失していた⁶⁾。

MRI 所見；本症例に対して頭部 CT 施行後 MRI を施行した。CT 上では小脳の萎縮のみの所見であったが、MRI では T1 強調画像において小脳・脳幹部の著明な萎縮とそれによる小脳 fissure が明瞭に描出された(図5)。

TRH 静注による眼球運動の変化；本症例に対して TRH 0.5 mg 静注を施行し、眼球運動の変化を ENG にて記録した。閉眼時の振子様眼球運動と ETT について、それぞれ TRH 静注前、静注5分後、20分後、40分後、60分後のものを記録した(図6)。

閉眼時の振子様眼球運動は静注5分後にはほぼ完全に抑制された。静注20分後に右向きの眼振が出現し始め、40

分後には振幅は小さいが振子様眼球運動を認めるようになり、静注60分後においては静注前とほぼ同様の振子様眼球運動の所見となった。

ETT については TRH 静注による所見の変化は明瞭でなかった。

考 察

1. APO と APN についての文献的考察

Aschoff ら²⁾が多発性硬化症にみられた異常眼球運動を APN と呼んだのをはじめとして、APN あるいは APO と表現される眼球運動は多発性硬化症³⁾¹⁸⁾のほか、脊髄小脳変性症^{8)7)~9)}、有機溶剤中毒⁹⁾¹⁰⁾、脳血管障害³⁾¹¹⁾¹²⁾によるものなど、多種の疾患で報告がなされている。

Sakata ら¹¹⁾をはじめとする報告者^{8)8)~10)}はその眼球運動の性状より nystagmus (眼振) という表現よりはむしろ oscillation あるいは eye-movement と呼ぶべ

図4 本症例の ETT, および OKP 所見

ETT にて sacadic pursuit, OKPにて解発抑制を認め、いわゆる“櫛の歯状”を呈した。

きだとしている。また伊藤ら³⁾は APO を Acquired pendular continuous oscillations とよび、purely sinusoidal type, wandering type, macrovertical type の3つのタイプに分類している。wandering type は Sakata ら⁸⁻¹¹⁾の呼ぶ Acquired pendular wandering eye-movement, Acquired pendular oscillation of wandering type と同義である。自験例では振子様の動きを持続しながら左右方向への眼球自体の変位も大きく不規則な動きを認めていたため、この wandering type に属するものと考えられる。したがって本論文では Acquired pendular oscillations という表現を用いた。

また文献的に APN という名称を用いていても、報告者によって軀幹の myoclonus を伴うもの、palatal myoclonus を伴うもの、いずれも伴わないものなどが混在し、分類は明確になされていないように思われる。

喜多村¹⁵⁾は palatal myoclonus に同期した眼球運動のことを原因、眼振のパターンなどから opsoclonus と鑑別して、palatal myoclonus にともなった振子様眼球運動、APN と表現すべきだとしている。

伊藤ら¹⁴⁾は palato-ocular myoclonus に認められる rhythmic ocular myoclonus (ROM) と APN との鑑

別点として、palatal myoclonus を伴う場合 ROM, 伴わない場合 APN とすることを提唱している。

坂田¹⁶⁾は opsoclonus と ocular myoclonus の鑑別点を述べ、そのなかで ocular myoclonus と APN は原因疾患、眼振の頻度、パターンなどで鑑別すると述べている。

Aschoff ら²⁾の報告した多発性硬化症にみられた APO は、閉眼によって消失している。また福島ら⁷⁾は注視時に認められず、閉眼時に出現する APO (視性抑制型振子様眼振と呼んでいるが) は SCD に特徴的であるとしている。SAKATA ら⁸⁾伊藤ら³⁾は SCD 以外にも閉眼時に増強する APO として有機溶剤中毒、Parkinsonism などの症例を報告している。伊藤ら³⁾は wandering type の APO は閉眼で増強する傾向があるとしている。自験例では閉眼時、または暗所開眼下には APO を認めるが、明所開眼、固視によって抑制された。この点はいわゆる先天性眼振とは異なった病態であることを示すものである。この点について自験例については、病期と病変の程度の関連の可能性を考えている。つまり視覚入力による抑制をうける病期であるために開眼で抑制されたが、病変の程度が進むことによって開眼

図5 本症例の MRI 所見（水平断，T1 強調画像）
小脳，脳幹部の著明な萎縮と小脳 Fissure の拡大が明瞭に描出された。

図6 Thyrotropine Releasing Hormone (TRH) 0.5 mg 静注による APO と ETT の変化
TRH 静注により APO はほぼ完全に抑制され，静注40分後に再び出現した。
ETT の saccadic pattern には明かな変化は認められなかった。

時にも APO を認めるようになるのではないかという可能性である。この点については文献的にも明らかな結論が得られず、今後の検討の課題であろう。

2. TRH 静注による眼球運動の変化と APO の発現機構について

Thyrotropine releasing hormone (TRH) は視床下部ホルモンの一つで、下垂体前葉に作用して TSH を特異的に放出させるもので1969年構造式が決定されグルタミン酸、ヒスチジン、プロリンの三つのアミノ酸から成り立っている⁴⁾。しかしこの TRH に neuroendocrine system での作用以外に中枢神経系に対する作用が注目されている。

TRH は視床下部以外の脳組織、すなわち大脳、小脳、脳幹などにも広く分布することが TRH radioimmunoassay 法により確認されている¹⁷⁾。このことより甲状腺ホルモン分泌以外の神経調節作用が存在するのではないかと推定されており、たとえばラットを用いた実験で TRH 投与により脳幹部の norepinephrine の turn over が促進されることがわかっている¹⁸⁾。また逆に各種薬剤による脳内各部位での TRH の含量の変動も明らかにされている¹⁷⁾。L-DOPA で増加、 α -methyl-paratyrosine, α -methyl-DOPA など減少することがわかっており、脳内 TRH 含量と各種アミンとの間に相互作用があることが明らかになった。また Adachi ら¹⁹⁾の小脳失調マウス (Rolling mouse Nagoya) を用いた実験で、小脳失調マウスでは小脳脳幹部の TRH 含量が有為に減少しており、また小脳を中心とした noradrenaline 神経終末に異常があり、noradrenaline の turn over が低下していることがわかった。そしてこの失調マウスに対して noradrenaline turn over を促進する TRH を投与することにより、失調歩行の著明な改善と行動量の増加がみられることが確認された²⁰⁾。また大勝ら²¹⁾は小脳性運動失調患者に対して TRH 1 mg 投与を行ない EOG (Electrooculograph) 上で、滑動性ならびに衝動性眼球運動の異常が改善したと述べている。山本ら²²⁾は SCD 患者に対して TRH 0.5 mg 投与により①衝動性眼球運動における立ち上がり時間の短縮 ②Dysmetria の改善 ③滑動性追従運動における saccade の混入の減少 ④一部の square wave jerks の振幅と出現頻度の減少がみられたとし、TRH の作用部位として傍正中中部橋網様体 (PPRF)、小脳虫部、中脳網様体、小脳半球などを推定している。

自験例については衝動性眼球運動 (ETT) は改善を認めなかったが、APO についてはほぼ完全に抑制された。また自覚的にも身体の動揺、四肢の tremor が軽度改善傾向を示した。

APO の発現機構について Aschoff ら²³⁾は小脳歯状核

あるいは結合腕 (Brachium conjunctivum) が関与しているとしている。福島ら⁷⁾は外眼筋の proprioceptive signal の小脳におけるフィードバック機構の障害が関与していると述べている。また伊藤ら⁸⁾は眼位保持機構の障害、脳幹の核上性注視中枢と小脳のバランス、歯状核からの遠心路および室頂核から PPRF へ至る経路、前庭小脳から室頂核への抑制系のコントロールなど、広範かつ複数の系統の障害が関与し、限局した部位の障害だけではないと述べている。

自験例から APO の責任病巣を考察すると上記の TRH の作用、ならびに TRH によってほぼ完全に抑制された点から小脳、脳幹部の noradrenaline の turn over の障害が考えられ、障害部位としては小脳歯状核から PPRF に至る経路が考えられた。しかし伊藤ら⁸⁾の述べている通り、限局した障害部位の同定は現在の段階では困難であり、今後 TRH の作用部位、作用機序が解明されるにしたがい明らかにされて行くと思われる。そして APO の様な異常眼球運動は SCD の障害の局在を考察するうえで参考になると思われる。

結 語

1. 後天性振子様眼球運動 (APO) を呈した脊髄小脳変性症の1例を経験した。振子様眼球運動の周波数は 6 Hz、振幅は約 4° であり、明所開眼下で抑制された。
2. APO は TRH 0.5 mg 静注で一時的に抑制された。
3. APO の発現機序として小脳歯状核と PPRF の noradrenaline の turn over の障害が考えられた。

本論文の要旨は第47回日本平衡神経科学会 (1988年11月23～25日 宇部市) において発表した。

文 献

- 1) 坂田英治：自発、誘発眼球運動検査。時田 喬，鈴木淳一，曾田豊二編。神経耳科学Ⅱ。72-78頁，金原出版，東京，1985
- 2) Aschoff JC, Conrad B, et al: Acquired pendular nystagmus with oscillopsia in multiple sclerosis: a sign of cerebellar nuclei disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 37: 570-577, 1974
- 3) 伊藤靖郎，坂田英治，大都京子：後天性振子様持続性眼球運動，神眼 4: 314-321, 1987
- 4) 祖父江逸郎：視床下部ホルモンと中枢神経機能との新しい接点—TRH と運動失調との関連をめぐって—。臨床神経 17: 791-799, 1977
- 5) 坂田英治：検査と診断—前庭，平衡機能検査法とその診断的意義—。臨床神経耳科学入門。72頁，医歯薬出版，東京，1980
- 6) 竹森節子：Visual Suppression Test。耳鼻臨床

75 : 1973-1978, 1982

- 7) 福島正文, 榎本 弘, 筒井 純 : 脊髄小脳変性症にみられた視性抑制型後天性振子様眼振の4例. 神眼 1 : 54-59, 1984
- 8) Sakata E, Teramoto K, Baba K, et al : Recent development of the study on clinical significance of abnormal eye movement. *Auris Nasus Larynx* (Tokyo) 12 : 169-182, 1985
- 9) 坂田英治, 大都京子, 中沢 宏, 中井川弘毅, 中野義広, 他 : 眼球運動異常の臨床的意義に関する最近の知見—とくに中心性障害を中心として—. 耳鼻臨床 79 : 13-27, 1986
- 10) 坂田英治, 大都京子, 志村弘通, 酒井 繁 : トルエン中毒症と思われる35症例の神経耳科学的所見. 耳鼻臨床 79 : 1999-2013, 1986
- 11) Sakata E, Ohtsu K, Yamashita H, et al : classification of non-nystagmic spontaneous pathological eye movements. *Auris Nasus Larynx* (Tokyo) 13 Suppl II : 205-214, 1986
- 12) 山本穰子, 水野 康, 高柳哲也, 飯田光男, 祖父江逸郎 : 脳幹障害時の異常眼球運動に対する Thyrotropin releasing hormone の影響. 臨床神経 25 : 385-392, 1985
- 13) Gresty MA, Ell JJ, Findley LJ : Acquired pendular nystagmus : it's characteristics, localising value and pathophysiology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 45 : 431-439, 1982
- 14) 伊藤彰紀, 大都京子, 坂田英治 : いわゆる Guillain-Mollaret's triangle の障害—Rhythmic ocular myoclonus の再検討を中心として—. *Equilibrium Res* 46 : 319-330, 1987
- 15) 喜多村健 : opsoclonus ならびに opsoclonus 類似の異常眼球運動について. 耳鼻臨床 81 : 797-803, 1988
- 16) 坂田英治 : Ocular bobbing と Ocular myoclonus *Equilibrium Res* 46 : 18-19, 1987
- 17) 満開照典, 広岡良文, 仁瓶礼之 : ラット脳内 TRH 含量に及ぼす各種アミンの影響. 日内泌誌 52 : 806, 1976
- 18) Horst WD, Spirt N : A possible mechanism for the anti-depressant activity of thyrotropine releasing hormone. *Life Science* 15 : 1073, 1975
- 19) Adachi K, Sobue I, Tohyama M, et al : Changes in the cerebellar noradrenaline nerve terminals of the neurological murine mutant rolling mouse Nagoya : A histofluorescence analysis. *Neurobiology and Neurophysiology* 3 : 329, 1975
- 20) 足立皓岑, 小長谷正明, 室賀辰夫, 満開照典, 仁瓶礼之, 他 : Thyrotropine releasing hormone 投与による Rolling mouse Nagoya の失調性歩行への影響, 医学のあゆみ 101 : 74-75, 1977
- 21) 大勝洋祐, 徳永秀次, 井形昭弘, 上原文行 : 小脳失調患者の EOG に及ぼす Thyrotropine Releasing Hormone の効果. 眼臨 73 : 888-892, 1979
- 22) 山本穰子, 祖父江逸郎 : 脊髄小脳変性症における異常眼球運動の解析と Thyrotropine Releasing Hormone の影響. 臨床神経 20 : 637-645, 1980

Abstract

Acquired pendular oscillations (APO) appeared when the eyes were closed and when they were open but covered. The frequency of APO was 6 Hz and the amplitude about 4 degrees. Follow-up studies were performed with ENG (electronystagmography) otoneurological evaluations, and MRI. APO was suppressed when the eyes were opened, and also after the intravenous injection of thyrotropine releasing hormone (0.5 mg). These findings suggest that APO may be caused by a disturbance in the turnover of noradrenaline in the dentate nucleus and PPRF.

Key words : acquired pendular oscillations, acquired pendular nystagmus, spinocerebellar degeneration, thyrotropine releasing hormone, MRI

(原稿到着 : 平成1年5月16日
別刷請求先 : 大上研二
〒755 山口県宇部市西区小串1144
山口大学医学部耳鼻咽喉科学教室)