教育講座

中枢性眼振の神経機序

武田 憲昭

Neural Mechanisms of Central Nystagmus

Noriaki Takeda

Department of Otolaryngology, Osaka University Medical School

Neural mechanisms of gaze, vertical and rotatory nystagmus are reviewed. For all eye movements, eye velocity is an oculomotor parameter. Eye velocity signals are transformed by a neural integrator in the brain stem to obtain the eye position signal. A lesion of neural integrator leads to gaze-evoked nystagmus. Vertical nystagmus arises from a lesional or functional tone imbalance, which is due to disruption of the central vestibulo-ocular reflex pathway in the pitch plane. Downbeat nystagmus is caused by lesions between the vestibular nuclei or flocculus. Upbeat nystagmus is caused by lesions in the brachium conjunctivum, the ventral tegmental pathway and the prepositus hypoglossal nucleus. Rotatory nystagmus involves an epicodic ocular tilt reaction, which is a clinical sign of an imbalance of the central vestibulo-ocular reflex in the roll plane. Unilateral infarction of the brain stem leads to rotatory nystagmus.

Key words: gaze nystagmus, downbeat nystagmus, upbeat nystagmus, rotatory nystagmus

はじめに

眼振 (nystagmus) とは、律動的に反復する眼球の不随意運動である。急速相と緩徐相がはっきりした眼振を jerky nystagmus、はっきりしない眼振を pendular nystagmus と呼ぶ。jerky nystagmus では、急速相の方向を眼振の方向と定義する。正常者においても、特殊な条件下では視運動性眼振や回転中眼振などの生理的眼振が認められるが、病的眼振とは区別される。表 1 に病的眼振の分類を示す。

注視眼振

1. 水平注視眼振

注視 (gaze) は、急速な共同性眼球運動である saccade (衝動性眼球運動) により新しい眼位を

表 1 眼振の分類

1. 注視眼振
2. 前庭性眼振
3. 固視眼振
4. 失調性眼振
5. その他の異常眼球運動

取ることで達成される。共同注視の神経機構で最も重要な部位は、脳幹の橋にある PPRF (paramedian pontine reticular formation) である¹⁾ (図 1)。PPRF は、その障害により障害側への水平性共同注視が障害されることから、水平注視中枢

図1 水平および垂直注視中枢

水平（側方）注視中枢である PPRF: paramedian pontine reticular formation と垂直注視中枢である MRF（中脳網様体, mesencephalic reticular formation）に入力する pause neuron (PN) が saccade のトリガーとなり、注視が達成される。Ⅲ：動眼神経核, Ⅳ：外転神経核, riMLF: rostral interstitial nucleus of medial longitudinal fasciculus, INC: カハール間質核 (interstitial nucleus of Cajal) (Büttner & Büttner-Ennever, 1988²⁾ より改変)

（側方注視中枢）と呼ばれている。その機能は注視のための saccade の generator である。PPRF 近傍の pause neuron (PN) が saccade の trigger になり、PPRF 内の burst neuron が興奮して同側眼の外直筋と対側眼の内直筋を収縮させると、水平性の saccade が発生し、両眼が興奮した PPRF の方向に向く²⁾。

視標が移動すると、眼球は若干の潜時の後、saccade により移動して視標をとらえ、注視が達成される。この場合、最終出力である外転神経核の運動ニューロン (AbMN) の発火を記録すると、発射パターンには位置情報と速度情報が含まれている (図2)。これは、AbMN が、眼球の位置の情報を伝える tonic neuron (TN) と眼球の速度の情報を伝える burst neuron (BN) からの情報を受けているためである。BN の速度情報を、数学的に積分 (integrate) して位置情報に変換して TN に伝達する回路が仮定されており、これを neural integrator (神経積分器) と呼んでいる³⁾。

上位中枢から、注視点を右に動かす信号が右の PPRF に到達すると、眼球の速度信号と、それ

図2 saccade における外転神経核の運動ニューロン (AbMN), 興奮性 burst neuron (EBN), 抑制性 burst neuron (IBN), tonic neuron (TN) の発火パターン

視標 (target) が右 (図では上) に移動すると、眼球は saccade により移動して視標をとらえる。この場合、AbMN は EBN と TN の発火パターンを重ねた発火パターンを示す。(Fuchs & Kaneko, 1981³⁾ より改変)

を neural integrator で積分した眼球の位置情報が、外転神経核に伝達される。これらの情報は、さらに外転神経核の internucleus neuron (核間介在ニューロン) により対側の動眼神経核にも伝達され (図3下), 両眼の共同した右方注視が達成される (図3a)。PPRF の障害では、障害側への注視そのものが不可能になって右方注視麻痺となる。一方、neural integrator のみが障害されると (図3A), 眼球は一度右に移動するものの、眼位が保てずにもとの位置にもどってしまう (図3b)。この場合、注視の指令が持続すると再び眼球は右に移動し、注視眼振となる (図3c)。このように、注視眼振は、注視を維持する機構の障害により発現し、integrator nystagmus と考えられている⁴⁾。それゆえ、障害側への注視の際に注視方向に向かう眼振が誘発されるが、正面視では眼振が認められない。

なお、橋部脳幹障害で認められる ocular bobbing は、両側の PPRF の障害により発症すると考えられている。

2. MLF 症候群

水平注視の場合、PPRF より外転神経核にシナプス結合があり、眼球を外転させると同時に、外転神経核内の核間介在ニューロンが対側の内側縦束 (MLF, medial longitudinal fasciculus) を通

図3 saccadeの神経回路

眼球の速度信号と、速度情報を neural integrator で積分した位置情報が PPRF から外転神経核 (n VI) に伝達される。さらに外転神経核のinternucleus neuron (核間介在ニューロン) により、対側の MLF (medial longitudinal fasciculus) を通って動眼神経核 (n III) にも伝達され、両眼の共同した注視が達成される。本文では向かって左を右としている。

って動眼神経にシナプス結合をし、対側の眼球を内転させる。MLF はこのように眼球運動に関わる核群の間を連絡する重要な神経束であり、その障害によりさまざまな障害が引き起こされる。その代表が MLF 症候群である。MLF 症候群では MLF の障害が外転神経核と動眼神経核の間にあり (図 3 B), 1) 障害側の眼球の内転麻痺, 2) 対側の眼球の外転時の外転方向に向かう水平性眼振 (単眼性注視眼振, 一種の極位眼振と考えられている), 3) 輻輳は正常 (輻輳はペルリア核から MLF を通らずに内直筋を収縮させるため) の特

徴を持つ。

3. 垂直注視眼振

垂直注視中枢は、中脳網様体 (MRF, mesencephalic reticular formation) にある riMLF (rostral interstitial nucleus of MLF) と考えられている⁵⁾ (図 1)。垂直注視麻痺は、parinaud 症候と呼ばれ、松果体腫瘍や中脳の障害により生じることから、中脳水道周辺症候群 (periaqueductal syndrome) とも呼ばれている。しかし、実際の障害部位は主に中脳被蓋部であり、垂直性眼球運動に関係する BN や TN が存在する riMLF の障害により垂直注視麻痺が起こる。riMLF にも PPRF からの投射があり、PPRF は垂直注視にも関係している。

一般に上方注視障害が起こりやすく、進行すると下方注視も障害されるが、下方注視障害のみの障害はきわめて稀である。垂直性眼球運動に関係する neural integrator (神経積分器) は、カハール間質核に存在すると考えられており、この核の障害により、垂直性の integrator nystagmus が発現し得ると考えられる。しかし、臨床的には大部分の垂直性眼振は、後述する中枢性前庭障害により発現する。

なお、中脳被蓋の障害で認められ陥没性眼振 (retractory nystagmus) は、両側の MRF 障害により発症すると考えられている。

前庭性眼振

前庭性眼振とは、前庭-動眼反射 (VOR) のアンバランスによる眼球偏位 (緩徐相) とそれをリセット (補正) する急速相により生じる眼振である。図 4 に水平性の前庭性眼振に関与する脳幹の神経回路を示す⁶⁾。末梢の水平半規管からの発火が増加すると、その情報は同側前庭神経核、対側外転神経核から外直筋に伝わり、また、同時に MLF を通って同側の動眼神経核から内直筋に伝わり、両方の眼球がゆっくりと左に偏移して緩徐相が形成される。すなわち、緩徐相が前庭機能を反映していることになる。

一方、水平半規管からの発火が増加した情報は、前庭神経核から興奮性バーストニューロン (EBN) に伝わる。これがある閾値に達すると、突然 EBN が発火し、同側の外転神経核を興奮させると同時に、対側の外転神経核を抑制性バーストニューロン (IBN) によって抑制し、右向き

図4 前庭—動眼反射の神経回路
VN: 前庭神経核, III: 動眼神経核, VI: 外転神経核, EBN: excitatory burst neuron, IBN: inhibitory burst neuron, MLF: medial longitudinal fasciculus, 緩徐相 (⇐), 急速相 (→)。本文では向かって右を右としている。(Shimazu, 1983⁶⁾より改変)

急速相が生じる。急速相は、saccade と同じ神経回路により形成される。

VOR の生理的意義は、頭の動きに対して代償的な眼球運動を引き起こし、固視を保つことである。VOR は、5 種類の眼球運動 (表 2) の中でも系統発生的に最も古い。進化の過程において、上丘が VOR の急速相の神経回路を利用することにより、能動的な眼球運動である saccade が生まれた。saccade は大脳皮質や大脳基底核のコントロールを受けているが、最終的な神経回路は VOR の急速相と同じである。VOR の急速相の神経回路は、視運動性眼振 (OKN) の急速相にも使用される共通経路である。

表 2 眼球運動

- 1. 共同性眼球運動
 - 1) 衝動性眼球運動 : saccade
 - 2) 滑動性眼球運動 : smooth pursuit
 - 3) 前庭-動眼反射 : vestibulo-ocular reflex
 - 4) 視運動性眼球運動 : optokinetic eye movement
- 2. 非共同性眼球運動
 - 5) 輻輳 : vergence

なお、VOR の緩徐相は、OKN の緩徐相や smooth pursuit (滑動性眼球運動) とその神経回路の一部を共有している。

1. 末梢前庭性眼振

一般に末梢前庭障害では、内耳の一部の器官のみが障害されることは稀である。内耳が障害されると、垂直、水平半規管および耳石器それぞれからの入力 (神経発火) のアンバランスが生じ、垂直、水平半規管、耳石器由来の眼振が合わさり、水平回旋混合性眼振が認められることが多い。例外もあり、たとえば良性発作性頭位めまい症では、後半規管由来の眼振が出現する。末梢前庭性眼振の詳細については成書に譲ることとする。

2. 中枢前庭性眼振

垂直、水平半規管および耳石器からの入力は前庭神経核で統合され、前庭神経核より上位の中枢では、矢状面 (pitch plane)、前額面 (roll plane) および水平面 (yaw plane) の VOR 経路は分離している。そのため、中枢前庭障害によって純粋な垂直性、回旋性または水平性眼振が現れることが多い。また、末梢前庭性眼振と異なり、中枢前庭性眼振は固視により抑制されないのが特徴である。これは、visual-vestibular interaction

図5 下眼瞼向き眼振に関する神経回路

垂直半規管から上直筋 (SR), 下直筋 (IR) への興奮性神経回路と前半規管 (AC)-動眼反射への小脳片葉 (F) からの抑制回路。PC: 後半規管, VN: 前庭神経核, III: 動眼神経核, BC: 結合腕。(Baloh & Spooner, 1981⁷⁾ より改変)

も同時に障害されるためである。

A. 矢状面の VOR のアンバランスで生じる眼振

ほとんどの垂直性眼振は integrator の異常ではなく、中枢前庭障害による矢状面の VOR のアンバランスにより発現する。

a. 下眼瞼向き眼振

下眼瞼向き眼振は正面視でも認められ、下方視よりも側方視で眼振が増強される。平衡障害を伴うこと、頭位の影響を受けることから、矢状面の VOR のアンバランスに基づく中枢前庭性眼振の1つと考えられている。

上下の眼球運動に関する垂直性 VOR の経路は中枢で分離している。後半規管の興奮は、内側前庭神経核を経由して第4脳室底で交差し、MLFを上行して下直筋を収縮させて眼球を下転させる。左右の前庭神経核間の第4脳室底の障害(図5A)で、この経路が障害されると眼球を下転させる力が弱まり、眼球のゆっくりした上転とそれ

を補正する saccade により下眼瞼向き眼振が発現する。一方、前半規管の興奮は、上前庭神経核から結合腕 (brachium conjunctivum, BC) を経由して上直筋を収縮させ、眼球を上転させる。この経路は、前庭情報のみならず、視覚、体性感覚情報も受容する小脳片葉のプルキンエ細胞により、前庭神経核レベルで抑制を受けている。小脳片葉が障害される(図5B)と脱抑制が生じ、眼球を上転させる力が強まる。その結果、眼球の上転とそれを補正する saccade により下眼瞼向き眼振が発現する⁷⁾。

下眼瞼向き眼振の原因疾患としては、Arnold-Chiari's 奇形、小脳脊髄変性症など小脳正中部、特に小脳虫部の障害が最も多い。

なお、従来より下眼瞼向き眼振の機序として推定されていた垂直性 smooth pursuit の障害は、現在では下眼瞼向き眼振が smooth pursuit に重なった結果であり、原因とは考えられなくなっている。

b. 上眼瞼向き眼振

上眼瞼向き眼振も正面視で認められ、頭位のより変化することが多く、平衡障害を伴うことから、矢状面の VOR のアンバランスに基づく中枢前庭性眼振の1つと考えられている。

眼球を上転させる垂直性 VOR の経路は2つある。1つは上述したように、前半規管の興奮が、上前庭神経核から BC, 対側動眼神経核を経由して同側の眼球の上直筋を収縮させる経路である。BC が障害される(図6A)と眼球を上転させる力が弱まり、眼球はゆっくりと下転する。引き続いてそれを修正する saccade が生じ、上眼瞼向き眼振が発現する。

前半規管の興奮は、上前庭神経核からもう1つの経路として腹側被蓋路 (VT), 対側動眼神経核を経由して同側の眼球の上直筋と対側の眼球の下斜筋に至り、眼球を上転させる。VT が障害される(図6B)と、眼球を上転させる力が弱まり、眼球はゆっくりと下転する。引き続いてそれを修正する saccade が生じ、上眼瞼向き眼振が発現する⁸⁾。臨床的に、橋中脳接合部の被蓋の障害で見られる上眼瞼向き眼振は、BC または VT に障害が及び、矢状面の VOR のアンバランスにより発現したものと考えられる。

一方、上眼瞼向き眼振は、もっと尾側の舌下神

図6 上眼瞼向き眼振に関する神経回路

前半規管 (AC) から上直筋 (SR), 下斜筋 (IO) への興奮性神経回路。結合腕 (BC) と腹側被蓋路 (VT) を経る 2 つの経路がある。PHN: 舌下神経前位核。(Ranalli & Sharpe, 1988⁹⁾ より改変)

経前位核 (PHN) 周辺の橋延髄接合部の障害 (図 6 C) でも発現することが知られている。PHN は前庭入力を受け, MLF を通って動眼神経核, 特に眼球を上転させる上直筋と下斜筋に対して興奮性に結合している。おそらく, PHN は両側性に矢状面の VOR の緊張を調整しており, PHN の障害で, 垂直性の VOR のアンバランスが生じると, 上眼瞼向き眼振が発現するものと考えられる⁹⁾。

臨床的には上眼瞼向き眼振は稀であり, 原因としてビタミン B₁ 欠乏で発症するウェルニッケ症候群の眼症状としての報告が多い。

B. 前額面の VOR のアンバランスで生じる眼振

前額面 (roll plane) における VOR のアンバランスで生じる異常眼球運動には, OTR (ocular tilt reaction) がある。OTR は, 眼球の skew deviation (左右の眼球の一方が上転, 他方が下転した状態) に眼球の回旋を伴う skew torsion に, 頭の傾きを加わった神経サインである。OTR は, 脳が感知した重力方向 (頭の傾き) に対する, 反対方向への眼球と頭の代償運動である。たとえば, 図 7 に示す眼球の skew torsion は, 病変のために脳が誤って頭が左に傾いたと判断したために生じた代償性眼球運動で, 右への頭の傾きを伴う。

耳石器からの重力情報は, 前庭神経核で垂直半規管からの入力と統合され, 脳幹を上行して橋のレベルで交差し, 動眼神経核, 滑車神経核, カハール間質核に至り, 矢状面 (垂直) と前額面 (回旋) の VOR を形成する。一般に, 脳幹の虚血性病変では, 前額面の VOR が障害されることが多い。脳幹の前庭神経核からカハール間質核までの中枢前庭路において, 延髄-橋レベルでの障害 (図 7 A) は, 延髄外側の虚血であるワレンベルグ症候群で認められ, 障害側の眼球が下になる OTR を示す。交差より頭側の橋-中脳レベルの MLF の障害 (図 7 B) では, 健側の眼球が下になる OTR が認められる¹⁰⁾。

なお, 回旋性眼振や sea-saw 眼振が, ワレンベルグ症候群の急性期に観察されるが, これは発作性 OTR の部分症状と考えられる。また, OTR は, 理論的には一側の耳石器のみの障害でも生じるが, 臨床的には稀である。

C. 水平面の VOR のアンバランスで生じる眼振

中枢病変による水平面の VOR の障害は, 前庭神経核の障害のみで生じる。AICA あるいは PICA 領域の小梗塞または多発性硬化症により発症し, 末梢障害と同様の水平性眼振が観察される。

固視眼振

固視眼振は正面固視機能の障害で生じる眼振で, 先天性眼振がその代表である。眼振は pendular nystagmus であり, 急速相と緩徐相がはっきりしない。

図7 OTR に関する神経回路

垂直半規管 (AC, PC) からの入力 は耳石器からの入力と前庭神経核 (VIII) で統合され、対側の MLF を経由し、動眼神経核 (III) と滑車神経核 (IV) から上直筋 (RS)、下直筋 (RI)、上斜筋 (OS)、下斜筋 (OI) に至り、前額面 (回旋) の前庭-動眼反射を形成する。本文では向かって左を右として述べている。(Brandt & Dieterich, 1994¹⁰⁾ より改変)

失調性眼振

失調性眼振は小脳障害で見られる眼振である。rebound nystagmus は、注視時の小脳障害による眼球の測定障害 (dysmetria) で発現する。眼位を急に变化させた場合に誘発され、急速相と緩徐相の差が少なく、眼振は減衰性である。注視を保持すると、眼振の方向が逆転する場合と、眼位をもどすと眼振の方向が逆転する場合がある。また、眼球に現れた企図振戦も失調性眼振の 1 つで

ある。

その他の異常眼球運動

ocular myoclonus, opsoclonus, flutter-like oscillation, lightning eye movement などがある。頻度は稀であり、その定義、障害部位、発症機序について未解決の問題がある。

謝 辞

御校閲を賜りました大阪大学医学部耳鼻咽喉科久保 武教授に深謝致します。

文 献

- 1) Cohen B, Komatsuzaki A: Eye movements induced by stimulation of the pontine reticular formation. Evidence for integration in oculomotor pathway. *Exp Neurol* 36: 101-117, 1972
- 2) Büttner U, Büttner-Ennever JA: Present concepts of oculomotor organization. In ed Büttner-Ennever JA. *Neuroanatomy of the oculomotor system*. pp 3-32, Elsevir, Amsterdam, 1988
- 3) Fuchs AF, Kaneko CR: A brain stem generator for saccadic eye movements. *Trends Neurosci* 4: 283-286, 1981
- 4) Cannon SC, Robinson DA: Loss of the neural integrator of the oculomotor system from brain stem lesions in monkey. *J Neurophysiol* 57: 1383-1409, 1987
- 5) Büttner-Ennever JA, Büttner U: A cell group associated with vertical eye movements in the rostral mesencephalic reticular formation of the monkey. *Brain Res* 151: 31-47, 1978
- 6) Shimazu H: Neuronal organization of the premotor system controlling horizontal conjugate eye movements and vestibular nystagmus. *Adv Neurol* 39: 565-588, 1983
- 7) Baloh RW, Spooner JW: Downbeat nystagmus: a type of central vestibular nystagmus. *Neurol* 31: 304-310, 1981
- 8) Ranalli PJ, Sharpe JA: Upbeat nystagmus and the vertical tegmental pathway of the upward vestibulo-ocular reflex. *Neurol* 38: 1329-1330, 1988
- 9) Harada K, Kato I, Nakamura T, et al: Role of

the prepositus hypoglossi nucleus on primary position upbeat nystagmus. Acta Otolaryngol Suppl 511: 120-125, 1994

- 10) Brandt T, Dieterich M: Vestibular syndrome in the roll plane: topographic diagnosis from brainstem to cortex. Ann Neurol 36: 337-

347, 1994

原稿到着：平成 8 年 2 月 26 日
別刷請求先：武田憲昭
〒565 大阪府吹田市山田丘2-2
大阪大学医学部耳鼻咽喉科学教室